الكيمياء الحيوية 2

استقلاب الغليكوجين

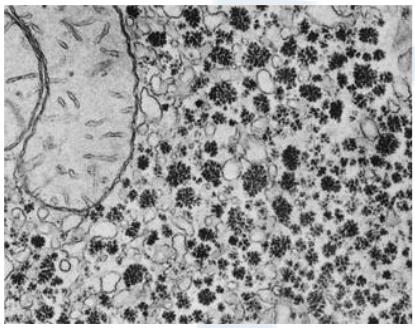
Glycogen metabolism

الدكتورة

راما حسين ابراهيم

العام الدراسي 2023-2024

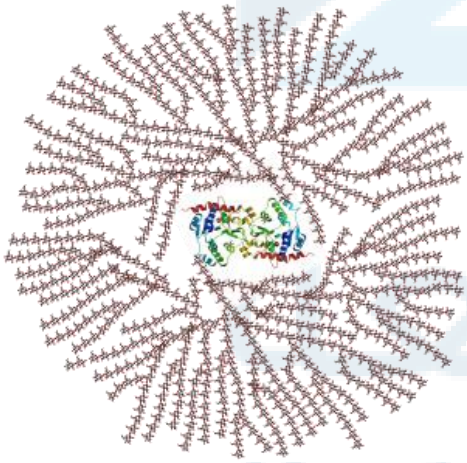
يعتبر الغليكوجين عديد السكر التخزيني Storage polysaccharide للغلوكوز 6-فوسفات لدى البكتريا، الأوالي، الفطور والحيوانات. يتواجد معظم الغليكوجين لدى الثديات في الكبد والعضلات.



Lage glycogen particles in a section of liver cells

I. اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis:

يتطلب اصطناع الغليكوجين انطلاقاً من الغلوكوز 6-فوسفات وجود بادئة Primer مكونة من **أربع إلى ثمان جزيئات غلوكوز** مرتبطة ببعضها بروابط غليكوزيدية من نوع α-(1—4). تتصل هذه البادئة من جهة نهايتها المُرجِعة Reducing end مع بروتين صغير يدعى **الغليكوجينين Glycogenin**، وبالتالي فإن جزيئة الغليكوجين الواحدة (المكونة من آلاف جزيئات الغلوكوز) تحتوي في مركزها على جزيئة واحدة من بروتين الغليكوجينين.

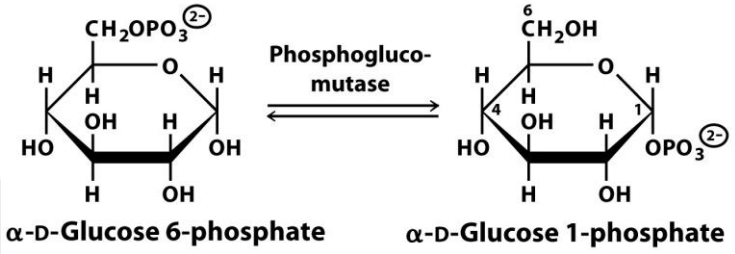


يؤدي بروتين الغليكوجينين وظيفتين أساسيتين:

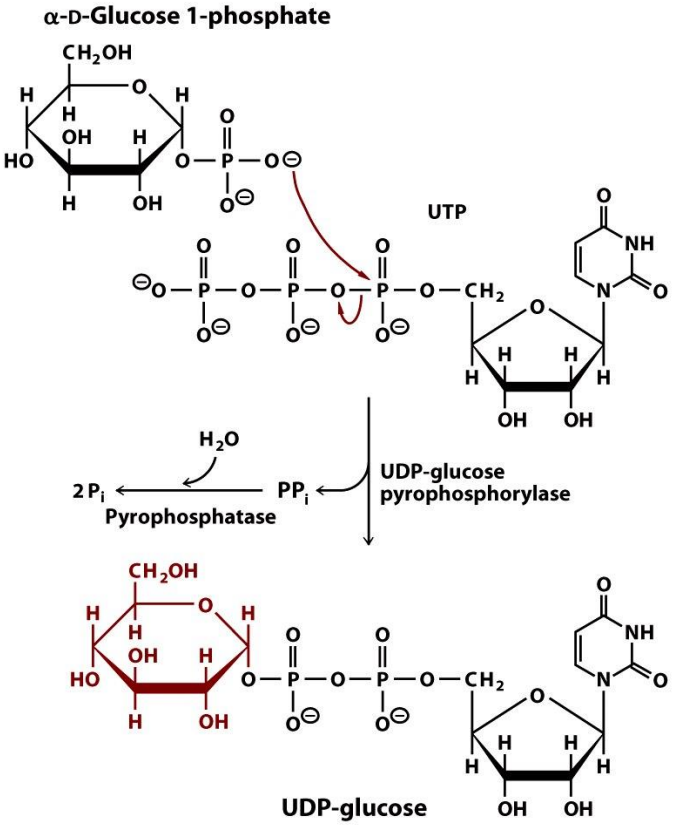
a) يعتبر **مرتكز بروتيني Scaffold** لسلاسل الغليكوجين.
b) يلعب دور أنزيم ناقل للغلوكوز من نوع **غليكوزيل ترانسفيراز Glycosyltransferase**، يعمل على تخليق بادئة الغلوكوز المرتبطة به، والمكونة تقريباً من 8 جزيئات غلوكوز، من خلال نقل جزيئات الغلوكوز من التميم الأنزيمي UDP-Glucose.

✓ إن كل بروتين غليكوجينين يحتوي على **بادئتين** لاصطناع سلاسل الغليكوجين (كما هو موضح في الشكل).
✓ بعد تشكل البادئة، يتم إطالة سلاسل الغليكوجين من خلال إضافة جزيئات غلوكوز 6-فوسفات تباعاً إلى النهاية **غير المرجِعة Non-reducing end** للبادئة عبر ثلاث مراحل:

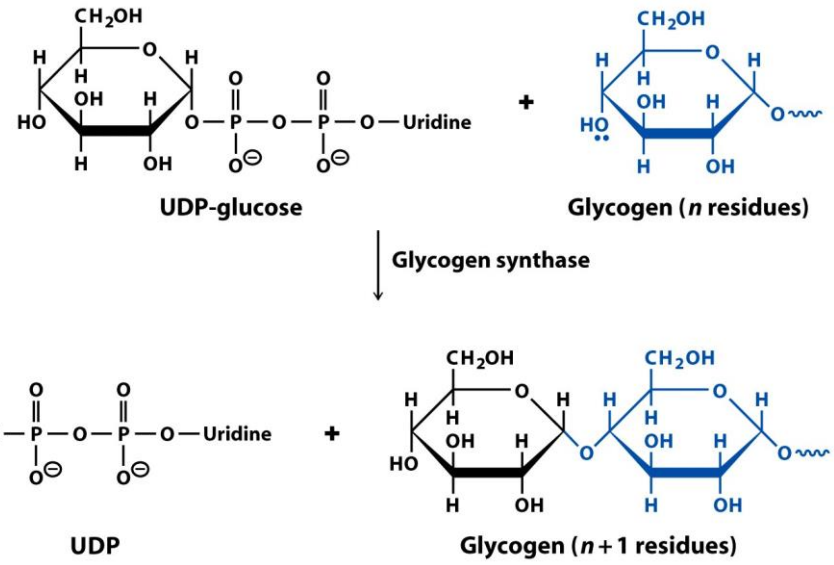
1. تحول الغلوكوز 6-فوسفات إلى غلوكوز 1-فوسفات بواسطة أنزيم **فوسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase**:



2. **تفعيل الغلوكوز 1-فوسفات** من خلال نقله على جزيئة Uridine Triphosphate (UTP)، لتشكيل Uridine diphosphate-Glucose (UDP-Glucose). يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم **UDP-glucose pyrophosphorylase** الذي يقوم بنقل UMP من UTP إلى الغلوكوز 1-فوسفات مع تحرر جزيئة بيروفوسفات.



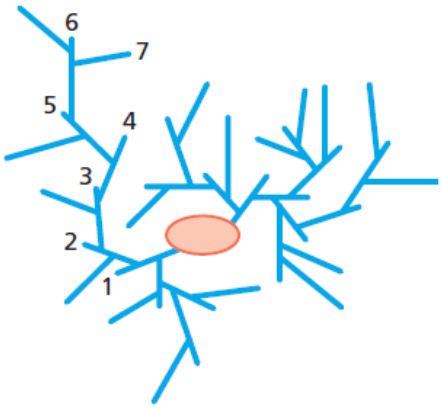
3. **تفاعلات بلمرة Polymerization** بهدف إطالة سلاسل الغليكوجين. يتم هذا التفاعل بواسطة أنزيم **الغليكوجين سنتاز Gycogen synthase**، الذي يقوم بإضافة جزيئات الغلوكوز المأخوذة من UDP-glucose إلى النهاية غير المُرجِعة للسلسلة السكرية المتنامية.



.4

- ✓ **تشكيل الفروع في سلاسل الغليكوجين:** ترتبط فروع الغليكوجين بالسلسلة الاساسية ضمن جزيئة الغليكوجين بروابط غليكوزيدية من نوع $\alpha(1\rightarrow6)$. لايستطيع أنزيم الغليكوجين سنتاز تشكيل روابط من نوع $\alpha(1\rightarrow6)$ بين جزيئات الغلوكوز، وبالتالي تستخدم الخلية أنزيم آخر لتشكيل الفروع يدعى **الأنزيم المشكل للفروع Branching enzyme** أو **Amylo (1,4→1,6) transglycosylase** . يقوم هذا الانزيم بنزع جزء مكون على الأقل من 6 جزيئات غلوكوز من سلسلة الغليكوجين الأساسية، ومن ثم إضافتها على السلسلة ذاتها بروابط غليكوزيدية من نوع $\alpha(1\rightarrow6)$، بمكان يبعد على الأقل بمقدار 4 جزيئات غلوكوز عن الفرع السابق.
- ✓ **بنيوياً**، تتألف جزيئة الغليكوجين من طبقات من سلاسل الغلوكوز متوضعة حول بروتين الغليكوجينين، حيث يضم جزيء الغليكوجين الواحد حوالي 12 طبقة. تحتوي كل سلسلة سكرية على فرعين، ويتألف كل فرع من حوالي 8-14 جزيئة غلوكوز.

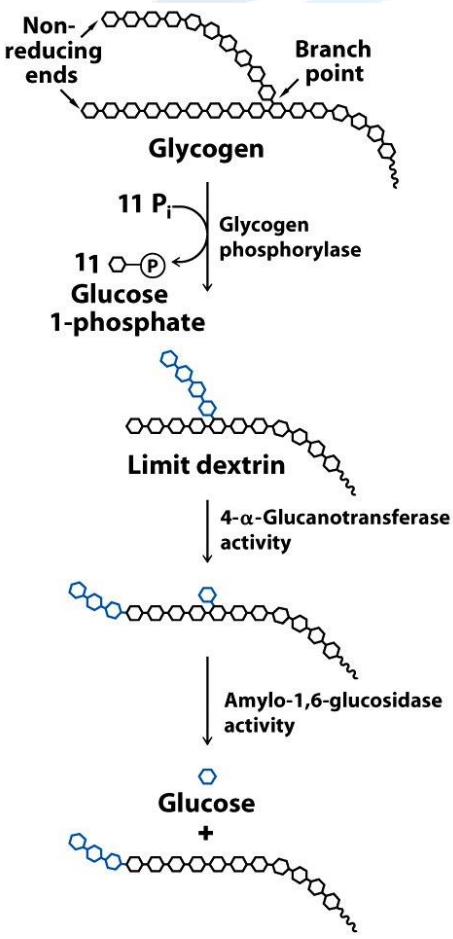
إن بنية الغليكوجين المتفرعة تسمح بوجود آلاف النهايات الحرة غير المرجِعة التي تتم عليها عمليات إضافة أو إزالة جزيئات الغلوكوز، مما يسمح بإنجاز عمليات اصطناع الغليكوجين أو تقويضه بسرعة كبيرة.



رسم توضيحي للغليكوجين يبين وجود 7 طبقات من الفروع حول بروتين الغليكوجينين, مع ملاحظة وجود فرعين على كل سلسلة عديدة السكر

II. تقويض الغليكوجين Glycogen degradation:

تتم عملية تحلل الغليكوجين إلى جزيئات الغلوكوز المشكلة له بواسطة أنزيم **الغليكوجين فوسفوريلاز Gycogen phosphorylase**. كما يوحي اسم الأنزيم فإنه يقوم بنزع جزيئات الغلوكوز المرتبطة بروابط $\alpha(1\rightarrow4)$ في النهايات غير المرجعة للفروع من خلال عملية فسفرة (أي نقل جزيئة الغلوكوز المفصولة على مجموعة فوسفات) وليس عملية حلمهة (تحلل بوجود الماء)، وبالتالي فإن جزيئات الغلوكوز المتحررة لاتكون بشكل غلوكوز حر وإنما بشكل **غلوكوز 1-فوسفات.**



يتوقف أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز عن العمل قبل نقطة التفرع $\alpha(1\rightarrow6)$ بأربع جزيئات غلوكوز. تدعى بقية الغليكوجين الناتجة عن فعل الغليكوجين فوسفوريلاز بالديكسترين Limit dextrin. من أجل استكمال تحلل الديكسترين لابد من فعل أنزيم يدعى بالانزيم النازع للفروع من الغليكوجين Glycogen debranching enzyme.

يمتلك الانزيم النازع للفروع فعاليتين أنزيميتين:

1. **فعالية غلوكانوتر انسفيراز Glucanotransferase**: يقوم من خلالها هذا الانزيم بنقل 3 جزيئات غلوكوز من الفرع إلى السلسلة الأساسية، جميعها مرتبطة بروابط $\alpha(1\rightarrow4)$.
2. **فعالية أميلو 1،6-غلوكوزيداز Amylo-1,6-glucosidase:** يقوم من خلالها الأنزيم بحلمهة الرابطة $\alpha(1\rightarrow6)$ التي تربط جزيئة الغلوكوز عند نقطة التفرع.

بنتيجة فعل الأنزيم النازع للفروع، سنحصل **على جزيئات غلوكوز حرة Free glucose** بالإضافة إلى سلسلة من جزيئات الغلوكوز المرتبطة بروابط $\alpha(1\rightarrow4)$ والتي ستكون قابلة للتحلل مجدداً من قبل أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز.

تشكل جزيئات الغلوكوز 1-فوسفات المتحررة تحت تأثير أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز مانسبته حوالي 90% من مجمل الغلوكوز المتحرر من الغليكوجين، في حين تشكل جزيئات الغلوكوز الحرة المتحرر تحت تأثير الانزيم النازع للفروع ال 10% الباقية.

كما درسنا في عملية تحلل الغلوكوز، إن دخول جزيئة غلوكوز حرة في عملية تحلل الغلوكوز تترافق مع استهلاك جزيئتي ATP (إحداها في الخطوة الاولى من أجل تحويل الغلوكوز الحر إلى غلوكوز 6-فوسفات) كما تترافق مع إنتاج 4 جزيئات ATP، وبالتالي سينتج بالمحصلة جزيئتي ATP عن تحلل جزيئة الغلوكوز الحر.

بالنسبة لجزيئات الغلوكوز المتحررة من الغليكوجين فإن معظمها يتحرر بشكل غلوكوز فوسفات، أي سيتم توفير جزيئة ال ATP اللازمة لتحويل الغلوكوز الحر إلى غلوكوز فوسفات في الخطوة الاولى من عملية تحلل الغلوكوز، وبالتالي سينتج 3 جزيئات ATP بدل من اثنتين أثناء تحلل الغلوكوز المتحرر من الغليكوجين.

تجدر الإشارة إلى ان الغلوكوز المتحرر من الغليكوجين يكون بشكل غلوكوز 1-فوسفات، إلا أنه يستطيع التحول بسهولة إلى غلوكوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم الفوسفوغلوكوموتاز، ليدخل بعدها مباشرة في عملية تحلل الغلوكوز أو في عمليات استقلاب الطاقة الاخرى في الخلية.

III. تنظيم عملية استقلاب الغليكوجين لدى الثديات Regulation of glycogen metabolism in mammals:

يتم اصطناع الغليكوجين لدى الثديات لدى وجود فائض من الغلوكوز في الجسم (أي في حالة الإطعام Feeding state)، ويتم تحلله لدى انخفاض مستويات الغلوكوز في الجسم (أي في حالة الصيام Fasting state).

يتم تنظيم كل من عملية اصطناع الغليكوجين وتحلله من قبل الهرمونات:

1. تنظيم أنزيم الغليكوجين سنتاز Regulation of Glycogen synthase:

يعتبر أنزيم الغليكوجين سنتاز الانزيم الأساسي المسؤول اصطناع جزيئات الغليكوجين انطلاقاً من الغلوكوز، وبالتالي فإن تنظيم فعاليته سيسمح بتنظيم هذه العملية. يتم تنظيم فعالية الغليكوجين سنتاز بشكل أساسي من خلال **عمليات إضافة فوسفات أو إزالتها** تحت تأثير هرمونات الأنسولين، الغلوكاغون أوالأدرينالين. تؤدي فسفرة الغليكوجين سنتاز إلى تثبيطه، بينما تسمح إزالة الفوسفات بتنشيطه.

2. تنظيم أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز Regulation of Glycogen Phosphorylase:

يقوم الغليكوجين فوسفوريلاز بتحطيم الغليكوجين محرراً الغلوكوز بشكل غلوكوز 1-فوسفات. كما ذكرنا سابقاً يتم تخزين الغليكوجين بشكل أساسي ضمن خلايا الكبد والعضلات.

يتم ضمن العضلات تحويل الغلوكوز 1-فوسفات المتحرر من الغليكوجين إلى الغلوكوز 6-فوسفات الذي يدخل مباشرةً في عملية تحلل الغلوكوز للحصول على طاقة تستخدمها العضلات من أجل تأمين احتياجاتها الطاقية الذاتية.

في الكبد، يتم أيضاً تحويل الغلوكوز 1-فوسفات المتحرر من الغليكوجين إلى الغلوكوز 6-فوسفات، إلا أنه يتم حلمهة مجموعة الفوسفات المرتبطة به ليتشكل الغلوكوز الحر الذي يستطيع مغادرة الخلية إلى الدوران الدموي، ومنه إلى الأنسجة التي تحتاجه لعملياتها الحيوية المختلفة.

يتم تعديل فعالية الغليكوجين فوسفوريلاز **بشكل تفارغي** بواسطة مجموعة من المعدلات التفارغية، وأيضاً من خلال **عملية فسفرة** استجابة لتحريض هرموني:

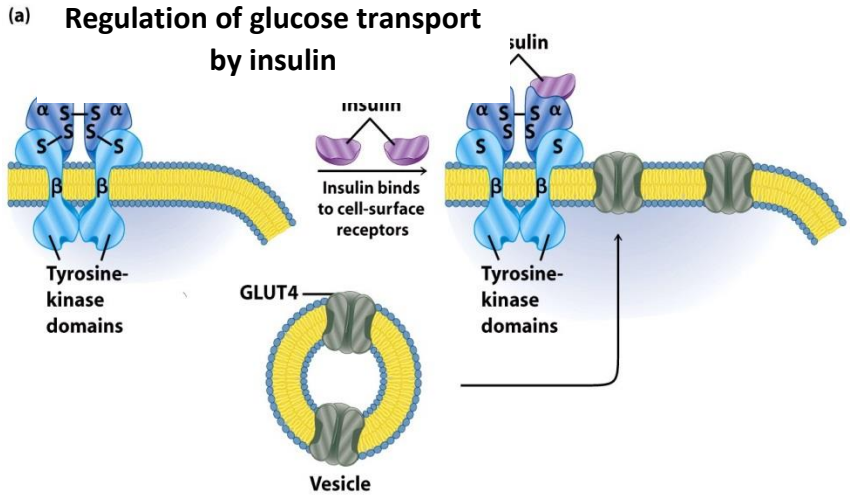
I. يلعب AMP دور منشط تفارغي للغليكوجين فوسفوريلاز، في حين يعتبر كل من الغلوكوز 6-فوسفات و ATP مثبطات تفارغية له.

II. يتم فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز بواسطة أنزيم من نوع كيناز Phosphorylase kinase، بينما يتم إزالة الفوسفات منه بواسطة أنزيم من نوع فوسفاتاز Phosphatase. **يحرض كل من هرموني الغلوكاغون والأدرينالين (عبر مستقبلاته β-الأدرينيرجية) على فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز**، مما يؤدي إلى تنشيطه وبالتالي تحريض تحلل الغليكوجين إلى غلوكوز.

IV. التنظيم الهرموني لعمليات استقلاب السكريات لدى الثديات Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in mammals:

يعد الأنسولين، الغلوكاغون، والادرينالين الهرمونات الأساسية التي تنظم استقلاب السكريات لدى الثديات:

1) الأنسولين هو عبارة عن بروتين صغير مكون من 51 حمض أميني، يُفرَز من قبل خلايا β في جزر اللانغرهانس في البنكرياس لدى ارتفاع مستويات غلوكوز الدم بعد تناول الوجبات، أي أن وجود مستويات عالية من هرمون الانسولين يرتبط مع حالة الإطعام Fed state لدى الثديات. يمتلك الأنسولين مستقبلات غشائية على سطح الخلايا العضلية والنسج الشحمية، حيث يؤدي ارتباطه بهذه المستقبلات إلى زيادة معدل القبط الخلوي للغلوكوز من الدم عبر نواقل الغلوكوز الحساسة للأنسولين Glucose transporter-4 (GLUT4). يحرض الأنسولين على اصطناع الغليكوجين وتحلل الغلوكوز بينما يثبط عملية اصطناع الغلوكوز.



2) الغلوكاغون هو عبارة عن هرمون ببتيدي يحتوي على 29 حمض أميني، يُفرَز من قبل خلايا α في جزر اللانغرهانس في البنكرياس لدى انخفاض مستويات غلوكوز الدم، أي أن إفراز هرمون الغلوكاغون يرتبط مع حالة الصيام Fasted state لدى الثديات. يعاكس الغلوكاغون فعل الأنسولين، حيث أنه يعمل على رفع مستويات الغلوكوز المنخفضة من خلال تحريض تحلل الغليكوجين واصطناع الغلوكوز، بينما يقوم بتثبيط عملية تحلل الغلوكوز. يمتاز الغلوكاغون بانتقائيته على خلايا الكبد، حيث تتواجد مستقبلاته بشكل وافر على سطح الخلايا الكبدية فقط.

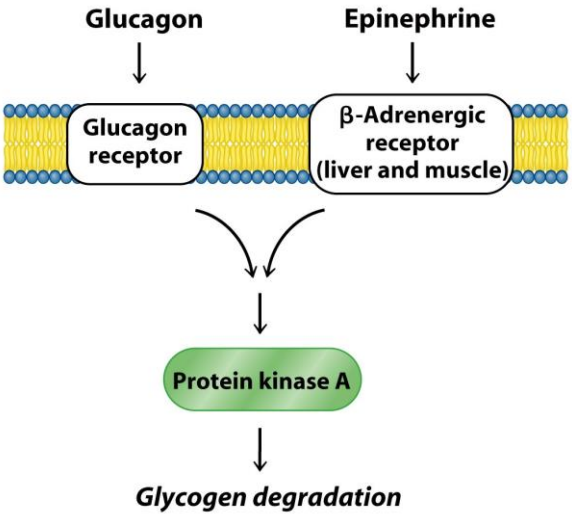
3) الأدرينالين (أو الإيبينفرين) هو عبارة عن هرمون مفرز من قبل لب الكظر استجابة لتحفيز الجهاز العصبي في حالات التوتر (حالة الكر أو الفر Fight or flight). يملك الأدرينالين تأثير مشابه للغلوكاغون، حيث أنه يرتبط

بمستقبلات β-الأدرينيرجية الموجودة في الكبد والعضلات أو بمستقبلات α1-الأدرينيرجية الموجودة في الكبد، محرضاً سبل الإشارة التي تنشط تحلل الغليكوجين واصطناع الغلوكوز وتثبط تحلل الغلوكوز.

تجدر الإشارة إلى أن هرمون الأدرينالين يفرز في حالات الحاجة المفاجأة والسريعة للطاقة في حين أن كل من هرموني الانسولين والغلوكاغون يؤديان فعلهما بشكل متعاكس على فترات أطول من الزمن بهدف ضبط مستويات غلوكوز الدم ضمن حدودها الطبيعية.

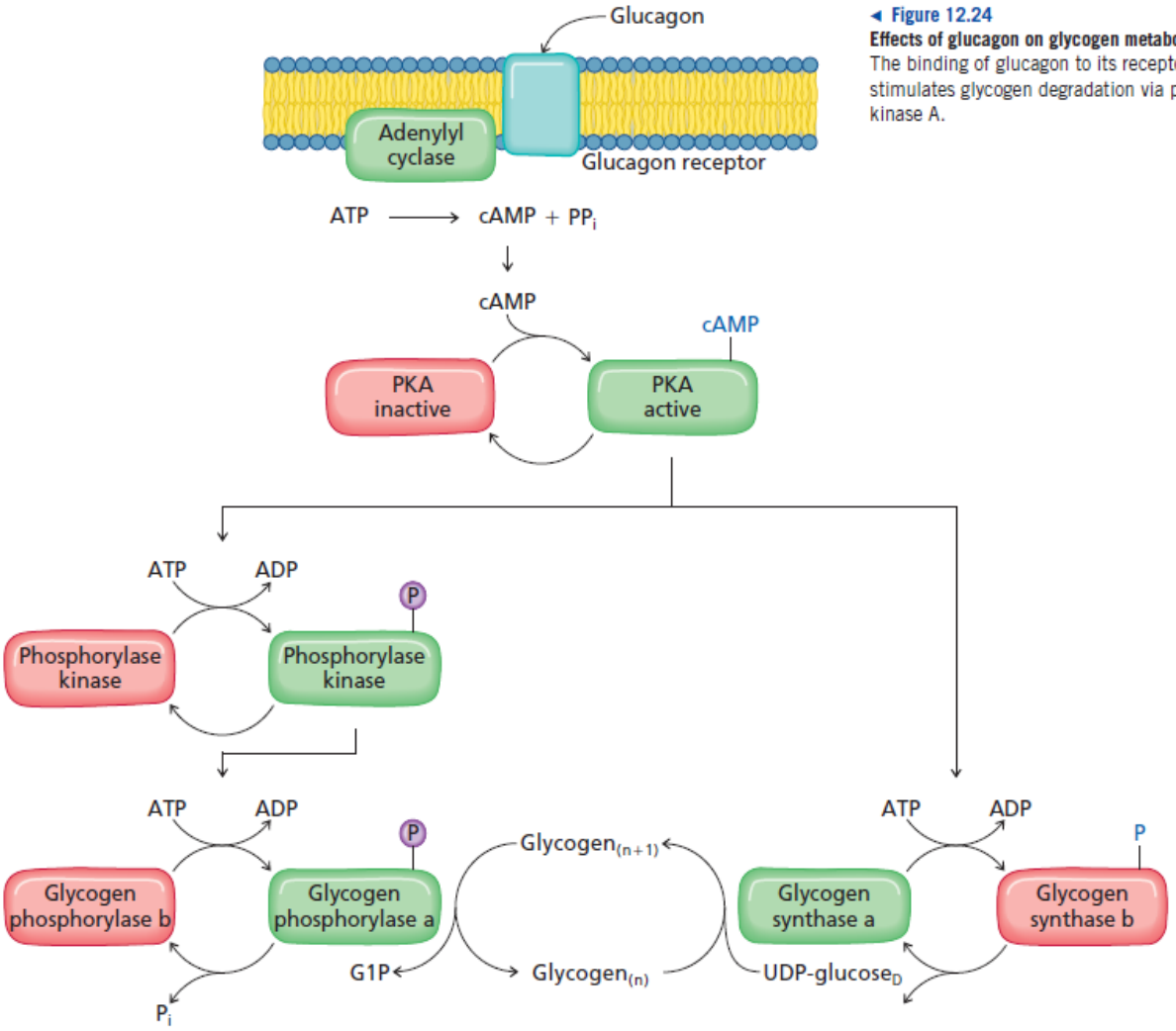
A. تنظيم استقلاب الغليكوجين هرمونياً:

في حالة الحاجة إلى الغلوكوز (حالة الصيام أو التوتر)، يتم إفراز كل من الغلوكاغون والأدرينالين الذي يؤدي ارتباطهما بمستقبلاتهما إلى تفعيل سبيل الإشارة الأدينيليل سيكلاز Adenylyl cyclase signaling pathway.



يسمح تفعيل سبيل الأدينيليل سيكلاز بتنشيط أنزيم البروتين كيناز A (Protein kinase A)، الذي يقوم بدوره بفسفرة الغليكوجين سنتاز وتثبيطه مؤدياً إلى توقف اصطناع الغليكوجين. بالمقابل، يقوم البروتين كيناز A بفسفرة أنزيم الفوسفوريلاز كيناز Phosphorylase kinase وتنشيطه. يعمل الفوسفوريلاز كيناز بدوره على فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز وتحويله إلى الشكل فعال، مما سينشط عملية تحلل الغليكوجين.

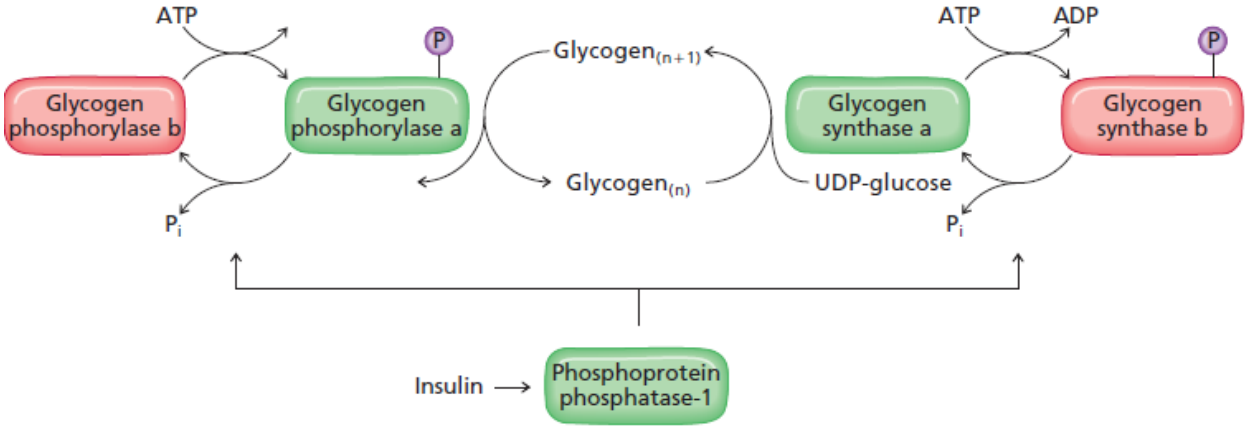
وبالتالي فإن التأثير النهائي لكل من الغلوكاغون والأدرينالين يتمثل بتثبيط اصطناع الغليكوجين وتحفيز تحلله.



◄ **Figure 12.24**
Effects of glucagon on glycogen metabolism. The binding of glucagon to its receptors stimulates glycogen degradation via protein kinase A.

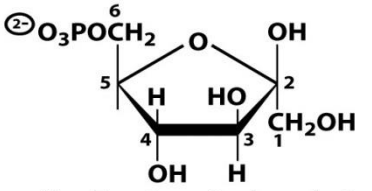
يتم نزع مجموعة الفوسفات من كل من الغليكوجين سنتاز والغليكوجين فوسفوريلاز بواسطة أنزيم الفوسفوبروتين فوسفاتاز-1 (phosphoprotein phosphatase-1) الذي يتم تنشيطه تحت تأثير هرمون الأنسولين.

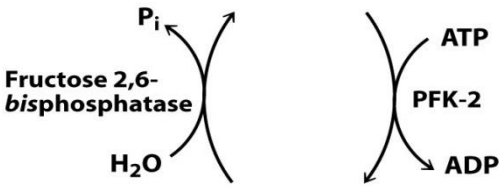
يؤدي نزع الفوسفات من الغليكوجين سنتاز إلى تنشيطه، بينما يؤدي نزع الفوسفات من الغليكوجين فوسفوريلاز إلى تثبيطه، **وبالتالي فإن التأثير النهائي للأنسولين يتمثل بتشيط اصطناع الغليكوجين، وتثبيط تحلله.**

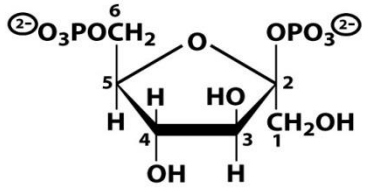


B. تنظيم تحلل الغلوكوز واصطناعه هرمونياً:

يعتبر أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-1) الذي يقوم بإنجاز المرحلة الثالثة من عملية تحلل الغلوكوز، وأنزيم الفركتوز 6،1-ثنائي الفوسفاتاز (FBPase) الذي يقوم بالتفاعل بالاتجاه العكسي، أي اتجاه اصطناع الغلوكوز، الانزيمات المفتاحية التي تسمح بالتنظيم الهرموني لكل من عمليتي تحلل الغلوكوز واصطناعه.





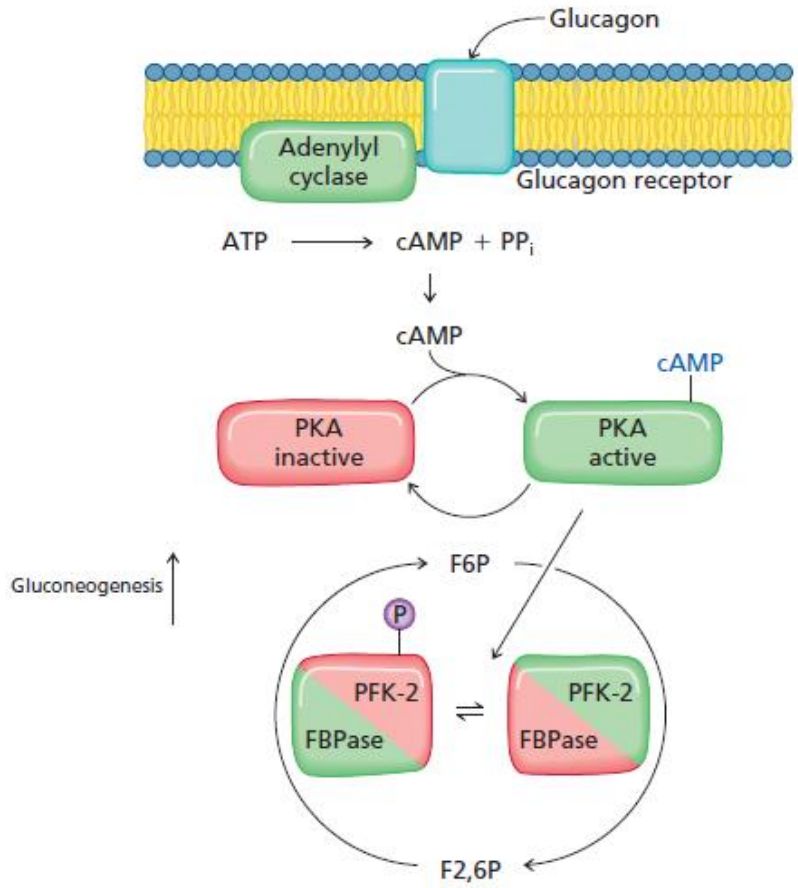


كما ذكرنا سابقاً، **يتم تنظيم هذين الأنزيمين تفارغياً من قبل كل من AMP و الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات fructose 2،6-bisphosphate، اللذين ينشطان PFK-1، ويثبطان FBPase.**

يتم اصطناع الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات انطلاقاً من الفركتوز 6-فوسفات بواسطة انزيم الفوسفوفركتوكيناز-2 (PFK-2)، بينما يتم إزالة الفوسفات منه وإعادته إلى الفركتوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفاتاز Fructose 2,6-bisphosphatase (F2,6BPase).

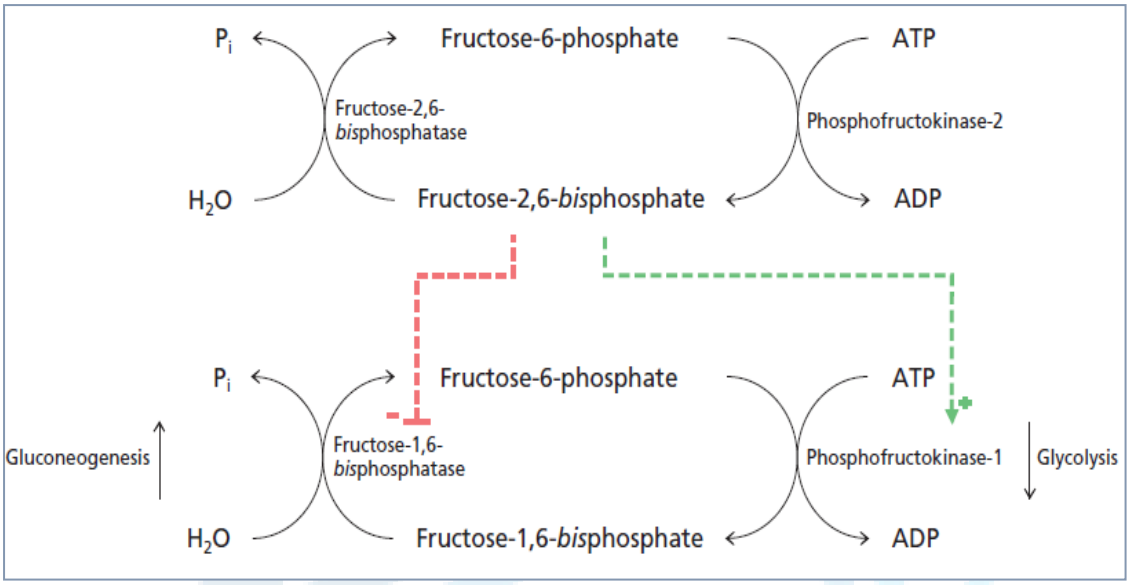
تتواجد كلا الفعاليتين الأنزيميتين PFK-2 و F2،6BPase على بروتين واحد ثنائي الوظيفة، حيث يتم تفعيل إحدى الوظيفتين وتثبيط الاخرى من خلال عملية فسفرة أو نزع فوسفات محرضة بهرمون الغلوكاغون.

إن فسفرة الأنزيم ثنائي الوظيفة يؤدي إلى تنشيط فعالية الفوسفاتاز F2,6BPase، بينما يؤدي نزع الفوسفات من الانزيم إلى تنشيط فعالية الكيناز PFK-2.



وبناءاً على ذلك يمكن التمييز بين الحالتين التاليتين:

a) في حالة الصيام، يتم إفراز الغلوكاغون الذي يحرض سبيل الأدينيليل سيكلاز، مؤدياً إلى تفعيل البروتين كيناز A. يقوم البروتين كيناز A بفسفرة الانزيم ثنائي الوظيفة محرضاً فعالية الفوسفاتاز التي ستسمح بإزالة الفوسفات من الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات. يؤدي انخفاض مستويات الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات إلى تفعيل FBPase الذي سيحرض سبيل اصطناع الغلوكوز، كما سيقود إلى تثبيط PFK-1 الذي سيوقف سبيل تحلل الغلوكوز.

b) في حال تناول الطعام، سيتم إفراز الانسولين وسيتثبط إفراز الغلوكاغون، مما سيؤدي إلى نزع الفوسفات من الانزيم ثنائي الوظيفة ليتحول إلى فعالية الكيناز PFK-2. يقوم PFK-2 بتشكيل الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات انطلاقاً من الفركتوز 6-فوسفات، حيث يقوم الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات المتشكل بتنشيط PFK-1 محرضاً اصطناع الغلوكوز، وتثبيط FBPase الذي سيوقف اصطناع الغلوكوز.

بالمحصلة سيؤدي الغلوكاغون إلى تنشيط استحداث الغلوكوز وتثبيط تحلله، بينما يؤدي الأنسولين إلى تثبيط استحداث الغلوكوز وتنشيط تحلله.