استحداث السكر glugoneogenesis

فهرس محتويات المحاضرة

نظرة عامة :.....

ركائز استحداث السكر :.....

التفاعلات الخاصة باستحداث السكر :.....

تنظيم استحداث السكر :.....

تكامل الاستقلاب .....

نظرة عامة

تتطلب بعض النسج مثل الدماغ ، الكريات الحمر والعضلات المجهدة تزويدا مهماً من الغلوكوز كوقود استقلابي، حيث يستطيع الكبد بمخزونه من الغليكوجين ان يؤمن هذه الاحتياجات لمدة (٨-١٨) ساعة دون تناول السكريات القوتية، بعدها تستنفذ مخزونات الغليكوجين الكبدي ويبدأ تشكل الغلوكوز من طلائع غير سكرية مثل ((اللاكتات والبيروفات والغليسيرول والحوض الفا كيتونية وبعض وسائط حلقة كريبس مثل الاوكزالو اسيتات)).

تستخدم الخلية هذه المصادر اللاسكرية لأنها لا تستطيع استخدامها بشكل مباشر ، و ذلك لكون بعض المسالك الاستقلابية تحتاج عضيات و جمل أنزيمية تحت خلوية مختلفة قد لا تتوفر عند بعض الخلايا ، مثل خلايا الكريات الحمراء التي لا تحتوي على متقدرات فتقوم باستحداث السكر من الوسائط غير السكرية لتقوم بحرقه و الحصول على الطاقة منهُ .

لايحدث تشكل الغلوكوز عن طريق الانعكاس البسيط لتفاعلات تحلل السكر طالما ان توازن تحلل السكر ينقص بشدة تشكل البيروفات، وعوضا عن ذلك يركب الغلوكوز بسبيل خاص هو سبيل استحداث السكر glugoneogenesis.

ان سبيل استحداث السكر يستخدم ٨ تفاعلات عكوسة من تحلل السكر، لكنه يستبدل التفاعلات اللاعكوسة في سبيل تحلل السكر بتفاعلات أخرى ، وتقرن هذه التفاعلات الخاصة باستحداث السكر حلمهة ال ATPاو استرات الفوسفات في اصطناع الغلوكوز.

يحدث استحداث السكر بشكل أساسي في **الكبد** كما وتلعب الكلية دورا ضئيلاً في استحداثه (تصنع الكلية الغلوكوز من مواد غير كربوهدراتيه كالحموض الامينية وغيرها وتفرزه للدم ، و عندما تشارك الكبد في هذه العملية يصبح مستوى سكر الدم فوق العتبة الكلوية للغلوكوز أي فوق ١٨٠ ملغ/دل ، مما يسبب ظهور الغلوكوز في البول و هذا ما يسمى بوالاً سكرياً) .

ركائز استحداث السكر

١)الغليسيرول :

يتحرر بحلمهة الشحوم الثلاثية TAGويصل للكبد عن طريق وريد الباب ، حيث يفسفر بواسطة انزيم غلسيرول كيناز الى غليسرول -٣- فوسفات ويتاكسد بواسطة انزيم غلسيرول -٣- فوسفات ديهدروجيناز الى ثنائي هدروكسي اسيتون فوسفات الذي يعتبر احد متوسطات تحلل السكر وينتج من التفاعل الأخير جزيئة NADHواحدة.

٢)اللاكتات:

تتحرر من الخلايا التي تفتقر للمتقدرات مثل الكريات الحمر والعضلات الهيكلية المجهدة ، حيث يتحول الدم المحمل بالغلوكوز من العضلات المجهدة الى لاكتات الي تعود وتنتشر في الدم (حلقة كوري)حيث تقبط الاكتات من قبل الكبد وتتحول لـ غلوكوز.

٣)الحموض الالفا كيتونية :

مثل البيروفات والاكزالو اسيتات والالفا كيتو غلوتارات من استقلاب الاحماض الامينية المولدة للسكر ،حيث تدخل حلقة كريبس وتشكل الاوكزالو اسيتات التي تعتبر طليعة للبيروفات .

٤)الحموض الامينية :

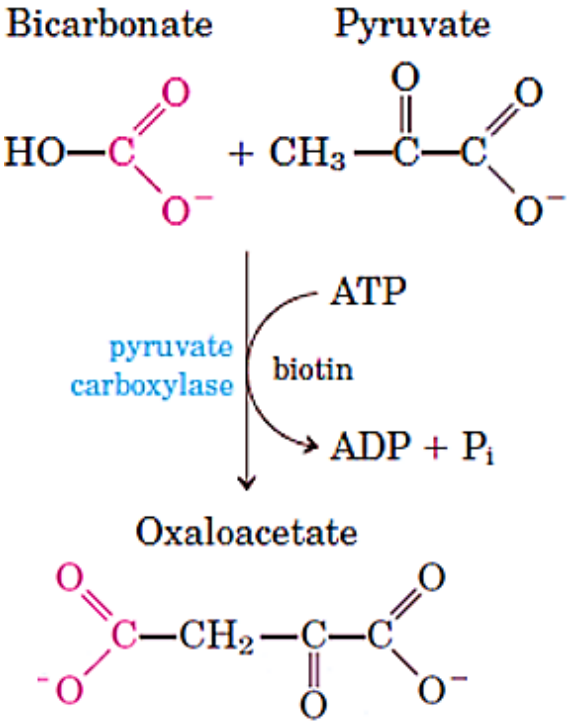
يمكن القول ان جميع الاحماض الامينية تدخل سبيل استحداث السكر عدا الليوسين والليزين ، أكثر الأحماض الأمينية استخداماً في استحداث السكر هو الألانين .

التفاعلات الخاصة باستحداث السكر

ترتب خطوات استحداث السكر بعكس خطوات تحللهِ ، فتكون الخطوة الأولى بالاستحداث هي الخطوة الأخيرة في التحلل و الخطوة الأولى بالتحلل هي الخطوة الأخيرة في الاستحداث ، فتكون جميع خطوات التحلل العكوسة مشتركة بين السبيلين ، أما الخطوات اللاعكوسة (و هي الخطوات ١ و ٣ و ١٠ في التحلل) يتم استبدالها .

كل جزيئة غلوكوز تعطي جزيئتين بيروفيك ، لذلك نحتاج جزيئتين بيروفيك لاستحداث جزيئة غلوكوز .

١)كربكسلة البيروفات(ادخال الكربوكسيل) :



يمكن للعضوية إما أن تستحدث السكر بشكل مباشر من البيروفات الناتج عن تحلل السكر قبل أن يدخل المتقدرات ، أو بعد دخول البيروفات إلى المتقدرات تواجه احتمالين :

١. يختزل البيروفات إلى الأستيل CO-A بواسطة PDH .

٢. في حال الفائض من الأستيل CO-A يتثبط تحلل السكرو يتحول البيروفات داخل المتقدرات إلى أوكزالو أسيتات بواسطة البيروفات كربوكسيلاز ، و هذا التفاعل يحتاج إلى CO_2 و طاقة ATP و عامل مساعد من البيوتين . ويتفعل بشكل تفارغي(ألوستيري) مع الاستيل كو انزيم A.

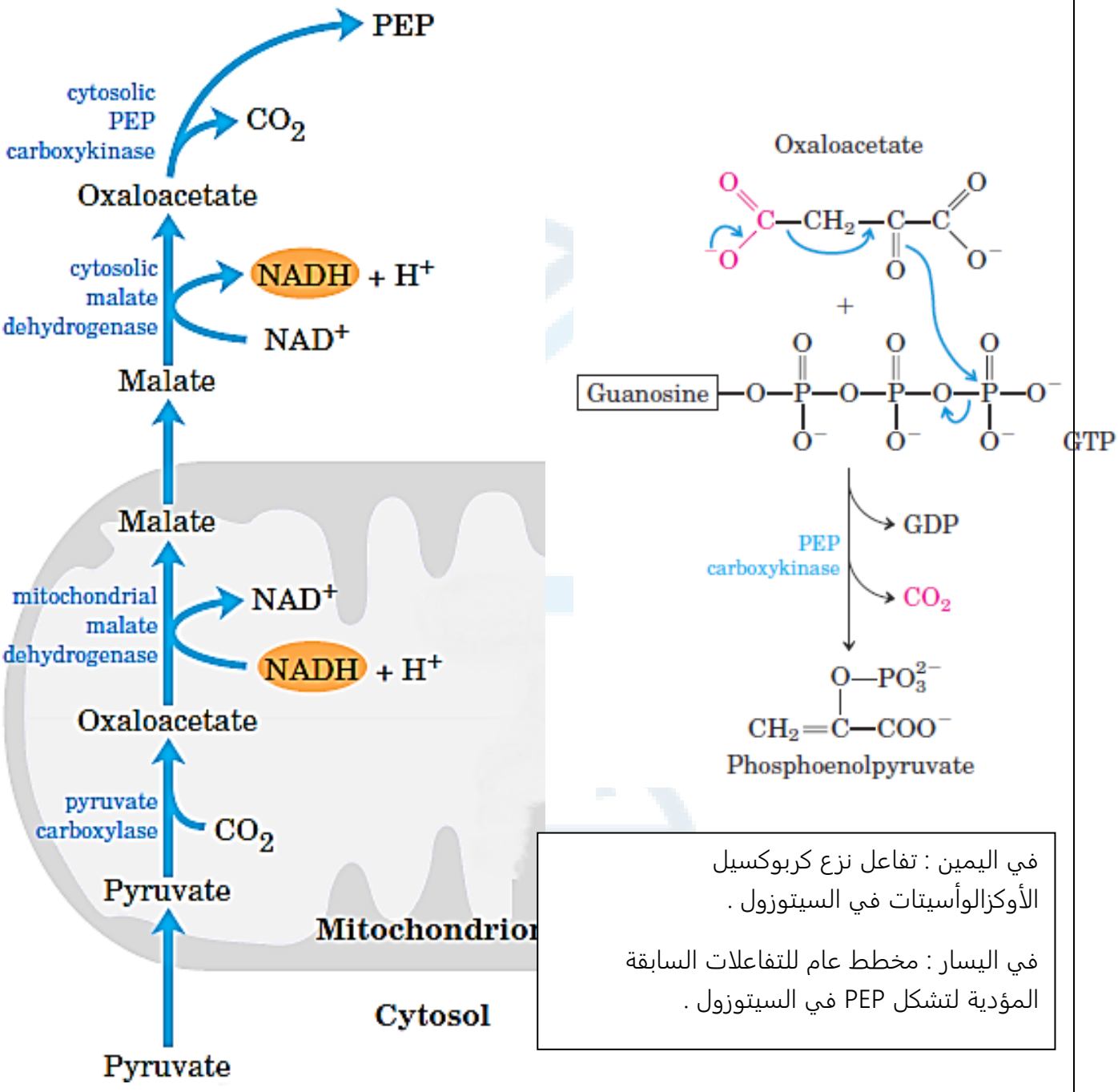
يوجد البيروفات كربوكسيلاز (pc) في متقدرات خلايا الكبد والكلية ولا يوجد في العضلات ويستخدم البيوتين كتميم مساعد .

٢) نقل الاوكزالو اسيتات من المتقدرات:

يجب ان تدخل الاوكزالو اسيات للسيتوزول ، حيث تتوضع انزيمات تحلل السكر ،وبما ان الاوكزالو اسيتات لاتستطيع عبور الغشاء المتقدري مباشرة، لذلك يجب ان ترجع الى المالات ،حيث يمكن لها أن تنقل من المتقدرات للهيولى ، ثم تعاد اكسدة المالات الى الاوكزالو اسيتات في الستوزول بوجود انزيم نازع هيدروجين المالات السيتوزولية. (و ذلك لأنه لا توجد أنزيمات يمكنها العمل بشكل مباشر على المالات لتحويلهِ إلى PEP.

٣)نزع كربوكسيل الاوكزالو اسيتات في السيتوزول :

ينزع كربوكسيل الاوكزالو اسيتات ويفسفر في السيتوزول بواسطة الPEP كربوكسي كيناز حيث يسير التفاعل



في اليمين : تفاعل نزع كربوكسيل الأوكزالوأسيتات في السيتوزول .

في اليسار : مخطط عام للتفاعلات السابقة المؤدية لتشكل PEP في السيتوزول .

بواسطة حلمهة ال GTP،وحالما يتشكل الفوسفواينولبيورفات (PEP) يدخل التفاعلات العكوسة لتحلل السكر.

٤)نزع الفوسفات من الفركتوز١،٦ ثنائي الفوسفات :

التفاعل غير العكوس الثاني هو تحول الفركتوز ٦ فوسفات ل فركتوز ١،٦ ثنائي الفوسفات بواسطة الفوسفو فركتو كيناز، وتتم حلمهة الفركتوز ١،٦ ثنائي الفوسفات بواسطة انزيم ١،٦ ثنائي الفوسفاتاز (١،٦ fructose bisphosphatase) الذي يوجد في الكلية والكبد حيث يرتبط فعل هذا الانزيم بالمستويات المرتفعة من AMP و وبالفركتوز ٢،٦ ثنائي الفوسفات (كتأثير ألوستيري)ويتأثر بتراكيز الغلوكاغون الدموي

$$\text{Fructose 1,6-bisphosphate} + H_2O \longrightarrow \text{fructose 6-phosphate} + P_i$$
$$\Delta G'^\circ = -16.3 \text{ kJ/mol}$$

٥)نزع الفوسفات من الغلوكوز-٦ فوسفات :

التفاعل غير العكوس الثالث هو تحول الغلوكوز الى الغلوكوز -٦- فوسفات، حيث تتم حلمهة الغلوكوز-٦-فوسفات بالغلوكوز -٦- فوسفاتاز Glucose-6-phosohatase التي تعاكس عمل الهكسوكيناز ،وهو يوجد في

$$\text{Glucose 6-phosphate} + H_2O \longrightarrow \text{glucose} + P_i$$
$$\Delta G'^\circ = -13.8 \text{ kJ/mol}$$

الكبد والكلية لكن يغيب في العضلات.

خلاصة: أي خلية حاوية على الانزيمات الأربعة السابقة قادرة على البدء بعملية استحداث السكر.

تنظيم استحداث السكر

ينظم استحداث السكر بشكل رئيسي بواسطة :

١)الغلوكاغون:

حيث ينبه استحداث السكر بآليتين :- تبدلات في المستقبلات المتفارغة(الالوسيترية).

_التحوير التساهمي في الفعالية الانزيمية .

٢)الانسولين:

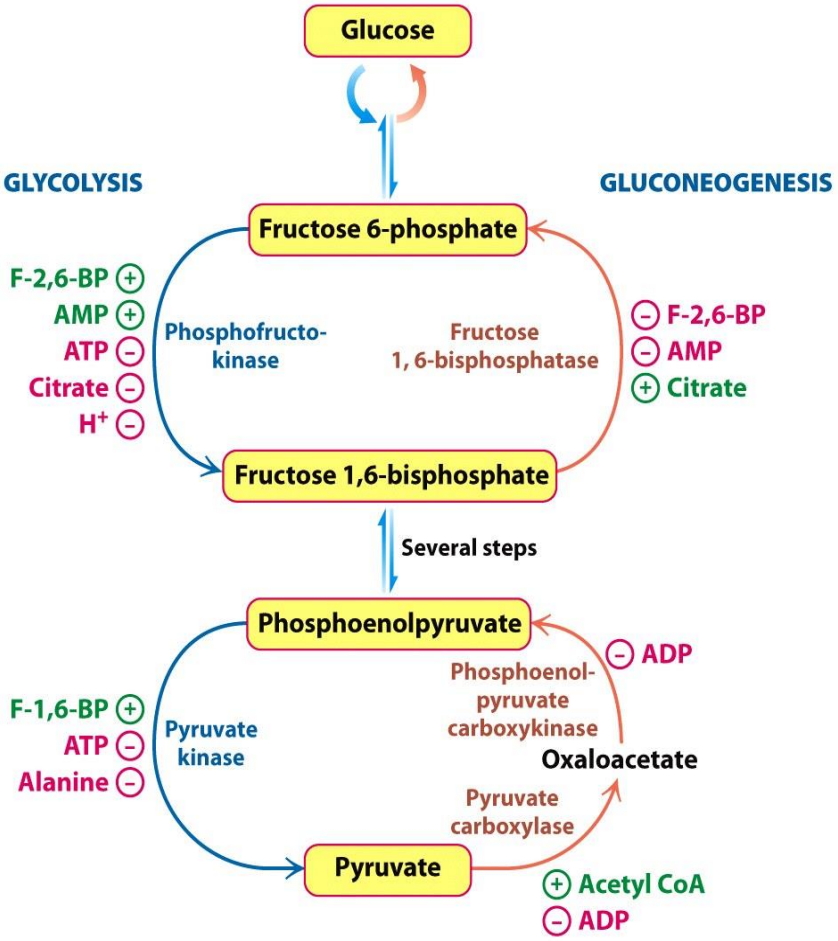
يثبط سبيل استحداث السكر (تعتمد بعض آليات معالجة داء السكري على تثبيط استحداث السكر) .

٣)تواجد الركيزة :

يؤثر تواجد طلائع استحداث السكر وبشكل رئيسي الحموض الامينية المولدة للسكر وبشكل رئيسي الحموض الامينية المولدة للسكر على معدل اصطناع الغلوكوز الكبدي ،حيث تفضل المستويات المنخفضة

للانسولين تحريك الحموض الامينية من البروتين العضلي وتزويد الهياكل الكربونية لاستحداث السكر .

٤)التفعيل المتفارغ بواسطة الاستيل كو انزيمA:



حيث ان تراكمه يؤدي لتفعيل البيروفات كربوكسيلاز كما رأينا سابقاً .

الجدول التالي يبين مقابلات انزيمات تحلل السكر في سبيل استحداث السكر :

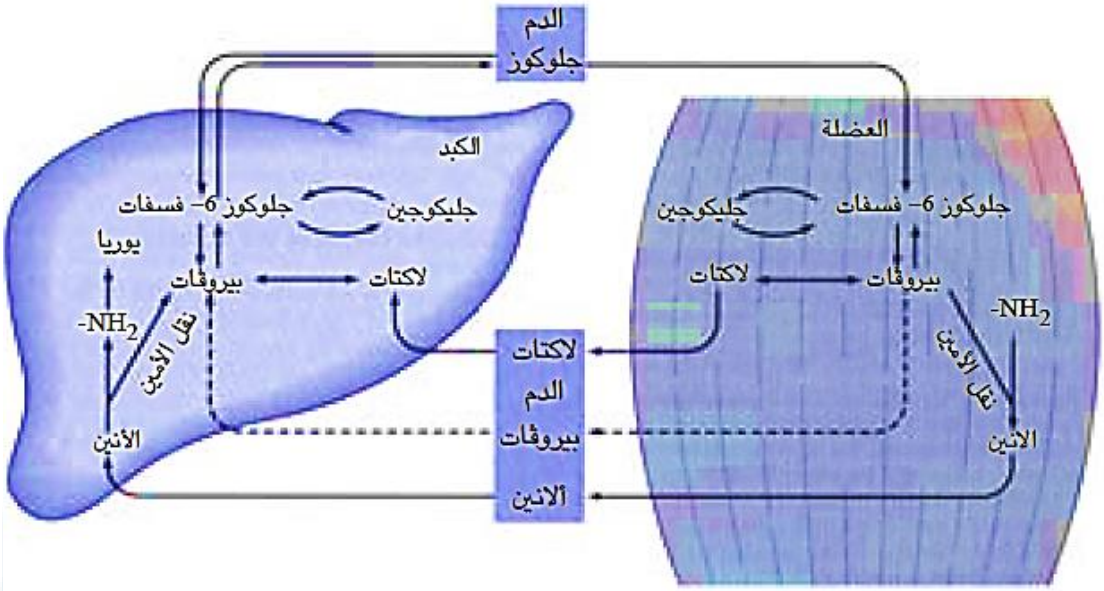
انزيمات استحداث السكر	انزيمات تحلل السكر
Glucose-6-phosphatase	glucokinase
Fructose 1,6 biphosohatase	phosphofructokinase
Pyruvate carboxylase Phohpoenolpyruvate carboxylase	Pyruvate kinase

حلقة كوري :

خلال التمارين الرياضية المجهدة تتحول البيروفات الناتجة عن تحلل السكر الى لاكتات تذهب مع الدوران الى الكبد حيث تتحول لبيروفات ومن ثم تدخل سبيل استحداث السكر وتتحول لغلوكوز،لهذه الحلقة أهمية كبيرة في كل من العضلات وكريات الدم الحمراء .

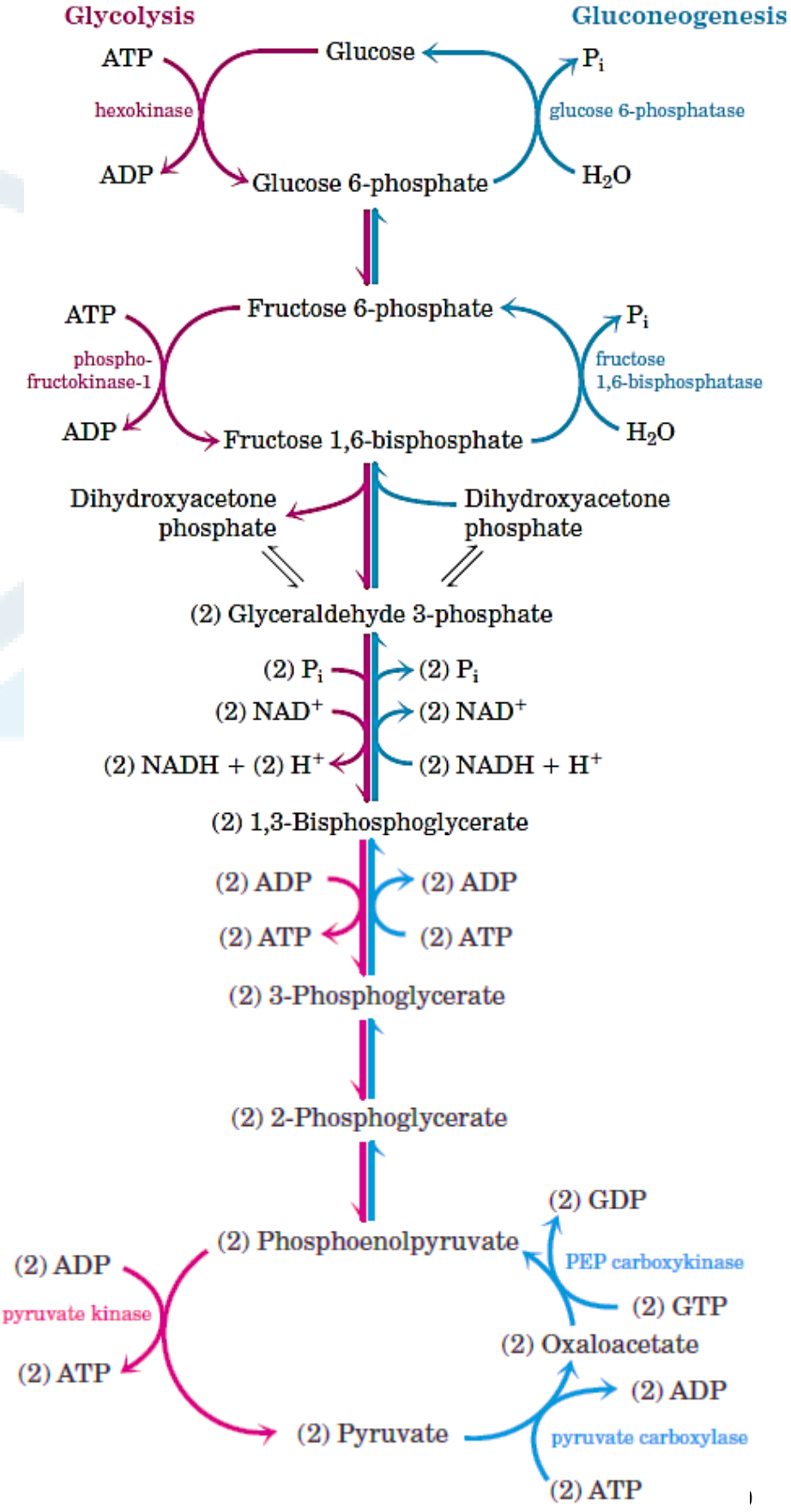
حلقة الالانين :

خلال عمل العضلات يتحول الغلوكوز لبيروفات تدخل تفاعلات نقل الأمين وتحول الحمض الاميني الالانين والذي يذهب عبر الدوران الى الكبد ويخضع لتفاعل نزع الأمين متحولا للبيروفات الي تدخل سبيل استحداث السكر منتجة الغلوكوز من جديد.



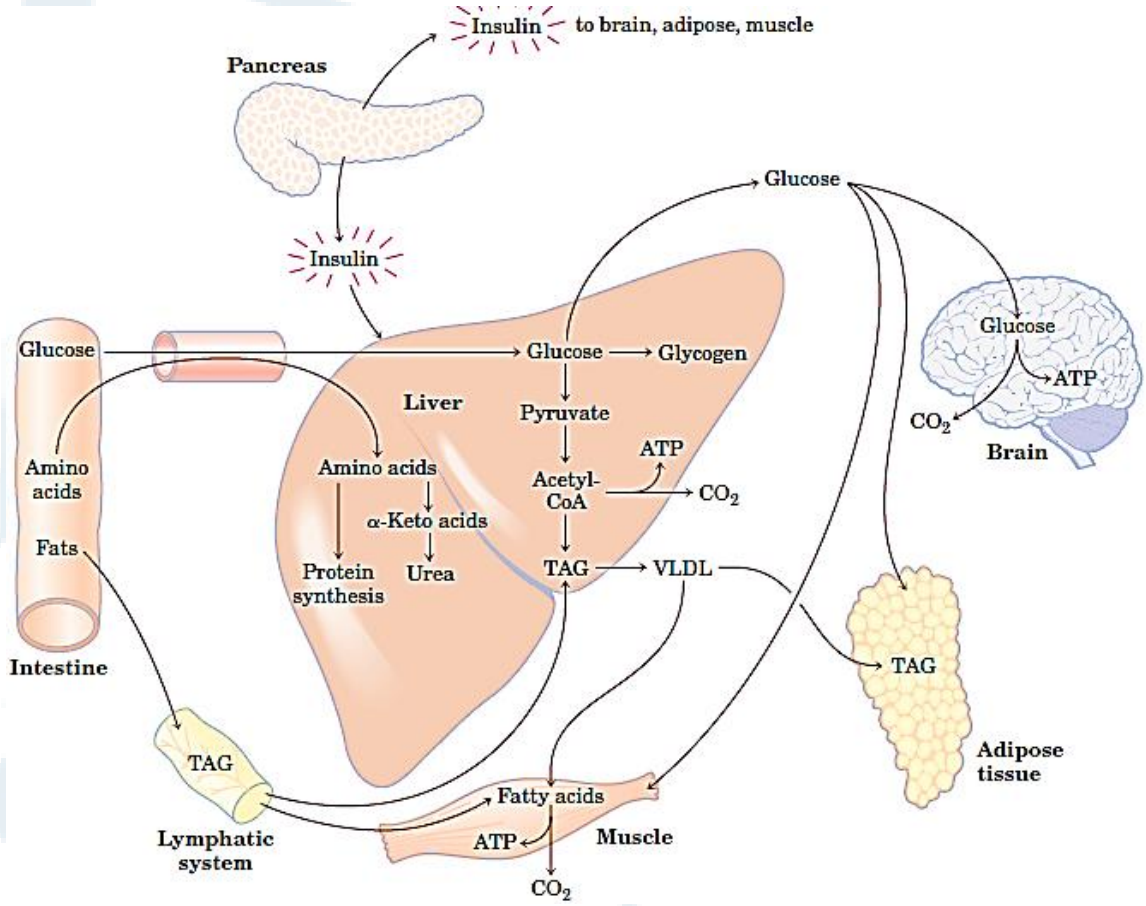
فيما يلي شكل يمثل حلقة كوري وحلقة الالانين

في الصفحة التالية : مخطط يوضح الفرق بين سبيلي تحلل السكر و استحداثهِ :


Glycolysis
Gluconeogenesis
ATP
Glucose
P_i
hexokinase
glucose 6-phosphatase
ADP
Glucose 6-phosphate
H_2O
Fructose 6-phosphate
phospho-fructokinase-1
fructose 1,6-bisphosphatase
Fructose 1,6-bisphosphate
Dihydroxyacetone phosphate
Dihydroxyacetone phosphate
(2) Glyceraldehyde 3-phosphate
(2) P_i
(2) NAD^+
(2) NADH + (2) H^+
(2) 1,3-Bisphosphoglycerate
(2) ADP
(2) ATP
(2) 3-Phosphoglycerate
(2) 2-Phosphoglycerate
(2) Phosphoenolpyruvate
(2) GDP
PEP carboxykinase
(2) GTP
(2) Oxaloacetate
pyruvate kinase
(2) Pyruvate
pyruvate carboxylase

تكامل الاستقلاب

سندرس تكامل المسالك الاستقلابية و تأثير الهرمونات في حالتين : حالة الشبع Well-Fed state التي يتم تحرير الأنسولين من البنكرياس خلالها ، و حالة الجوع Fasting state التي يتم خلالها تحرير هرون الغلوكاغون .



في حالة الشبع Well-Fed state :

في حالة الشبع (كما بعد تناول وجبة غنية بالسعرات الحرارية) ، يدخل كل من الغلوكوز و الأحماض الدسمة و الأحماض الأمينية إلى الكبد . يتم إفراز الأنسولين استجابةً لارتفاع مستوى الغلوكوز في الدم لتحفيز قبط الغلوكوز من قبل الأنسجة المختلفة .

يتم تصدير بعض الغلوكوز إلى الدماغ لاحتياجاتهِ الطاقيّة ، كما يتم تصدير البعض منهُ إلى النسج الشحمية و العضلات .

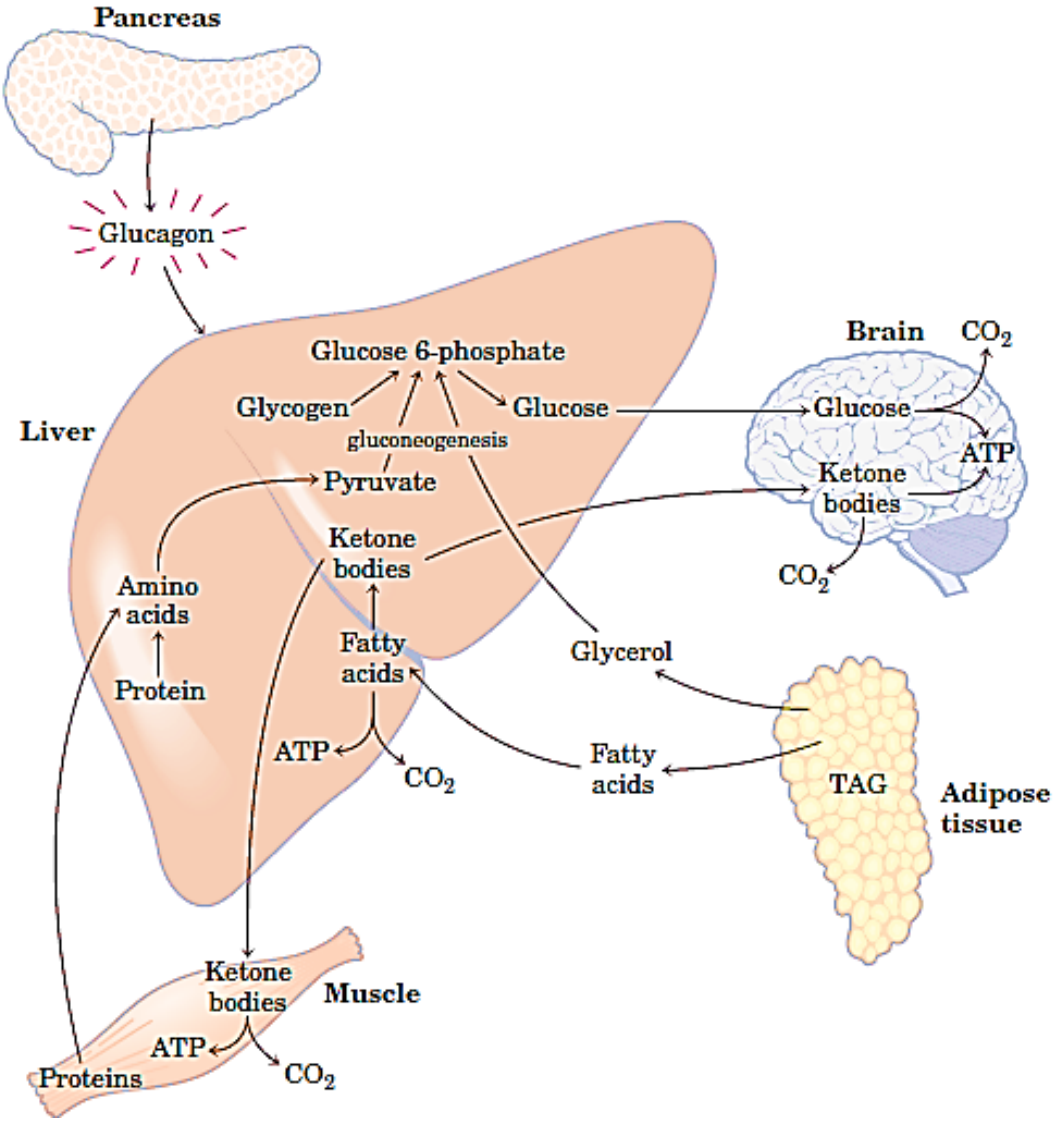
في الكبد ، الزيادة من الغلوكوز تتحول إلى غليكوجين عبر تفعيل أنزيم glycogen synthase ، أو أن الكمية الفائضة من الغلوكوز يتم أكسدتها إلى الأستيل CO-A الذي يتم استعمالهُ لإنتاج الطلقة عبر حلقة كريبس (TCA cycle) ، أو يتم استعمالهُ لاصطناع الأحماض الدسمة لنقلها على شكل ثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG على شكل بروتينات شحمية وضيعة الكثافة VLDL . يتم الحصول على الNADPH الضروري لعملية الاصطناع هذه عبر أكسدة الغلوكوز عبر سبيل البنتوز(الهكسوز) أحادي الفوسفات HMP .

الأحماض الدسمة يتم استخدامها لصنع بروتينات الجسم ، أما الفائض من الأحماض الأمينية يتم تحويلها إلى بيروفات و أستيلCO-A ، و يتم استخدامها لصنع السكر عبر سبيل استحداث السكر أو يتم استخدامها لصنع الدسم كما سلف .

الأحماض الدسمة الغذائية يتم تحريكها عبر الدوران اللمفي على شكل شيلوميكرونات CM من الأمعاء الدقيقة إلى العضلات و النسيج الشحمي .

خلاصةً : يمكن القول أن الأنسولين يقوم بتحويل الفائض من الغلوكوز الدموي إلى الشكلين التخزينيين الرئيسيين في الجسم : الغليكوجين في العضلات و الكبد ، و ثلاثيات أسيل الغليسيرول في النسيج الشحمي ، فالأنسولين يحرض استحداث الغليكوجين و تحلل السكر و يثبط تحلل الغليكوجين و استحداث السكر .

في حالة الجوع Fasting state :



بعد عدة ساعات من تناول الطعام ،يحرر البنكرياس هرمون الغلوكاغون و يصبح الكبد المصدر الأساسي للغلوكوز للدماغ . يتم تحطيم غليكوجين الكبد و الغلوكوز-١-فوسفات الناتج يتم تحويلهُ إلى غلوكوز -٦- فوسفات و من ثمَ إلى غلوكوز حر و تحريرهُ إلى الدم لرفع مستوى سكر الدم .

يثبط الغليكوجين عملية تحلل السكر في الكبد و استحداث الغليكوجين ، و يحفز عملية استحداث السكر و تحلل الغليكوجين .

الأحماض الأمينية الناتجة عن تحطم البروتينات و الغليسيرل الناتج عن تحطم ثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG في النسيج الشحمي يتم استخدامها لاصطناع السكر Gluconeogenesis .

يستخدم الكبد الأحماض الدسمة كمصدرهِ الأساسي للطاقة ، يستحصل عليها من ثلاثيات أسيل الغليسيرول TAG المتدركة في النسيج الشحمي و يتم أكسدتها للحصول على الطاقة منها ، و يتم تحويل الفائض من الأستيل CO-A الناتج إلى أجسام كيتونية يتم تصديرها إلى الأنسجة الأخرى لاستخدامها كمصدر بديل للطاقة ، كالدماغ الذي يعتمد بشكل أساسي على هذه المركبات عند نقص المخزون الغلوكوزي .