

استقلاب الفركتوز Fructose metabolism

إن المصدر الرئيسي للفركتوز هو السكروز، وحتى يدخل الفركتوز سبل الاستقلاب المتوسطي يجب أن يفسر أولاً كجميع السكاكر السداسية، ويتم ذلك بأحد أنزيمين:

أ- الهكسوكيناز (نفسه الذي يفسر الغلوكوز): والفته قليلة للفركتوز، لذلك إذا لم تصبح مستويات الفركتوز مرتفعة في الجسم بشكل غير طبيعي فإن قليلاً من الفركتوز يتحول إلى الفركتوز-6-فوسفات بواسطة هذا الأنظيم.

ب- يملك الكبد والكلية أنزيماً هو الفركتوكيناز، والذي يحول الفركتوز إلى الفركتوز-1-فوسفات مستخدماً الـ ATP كمانح للفوسفات.

تشطّر الفركتوز-1-فوسفات:

يتم بواسطة الألدولاز B، حيث يتحول إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات (DHAP) و D-جليسرألدهيد. يمكن للـ D-جليسرألدهيد الناتج أن يستقلب بأحد السبل الاستقلابية:

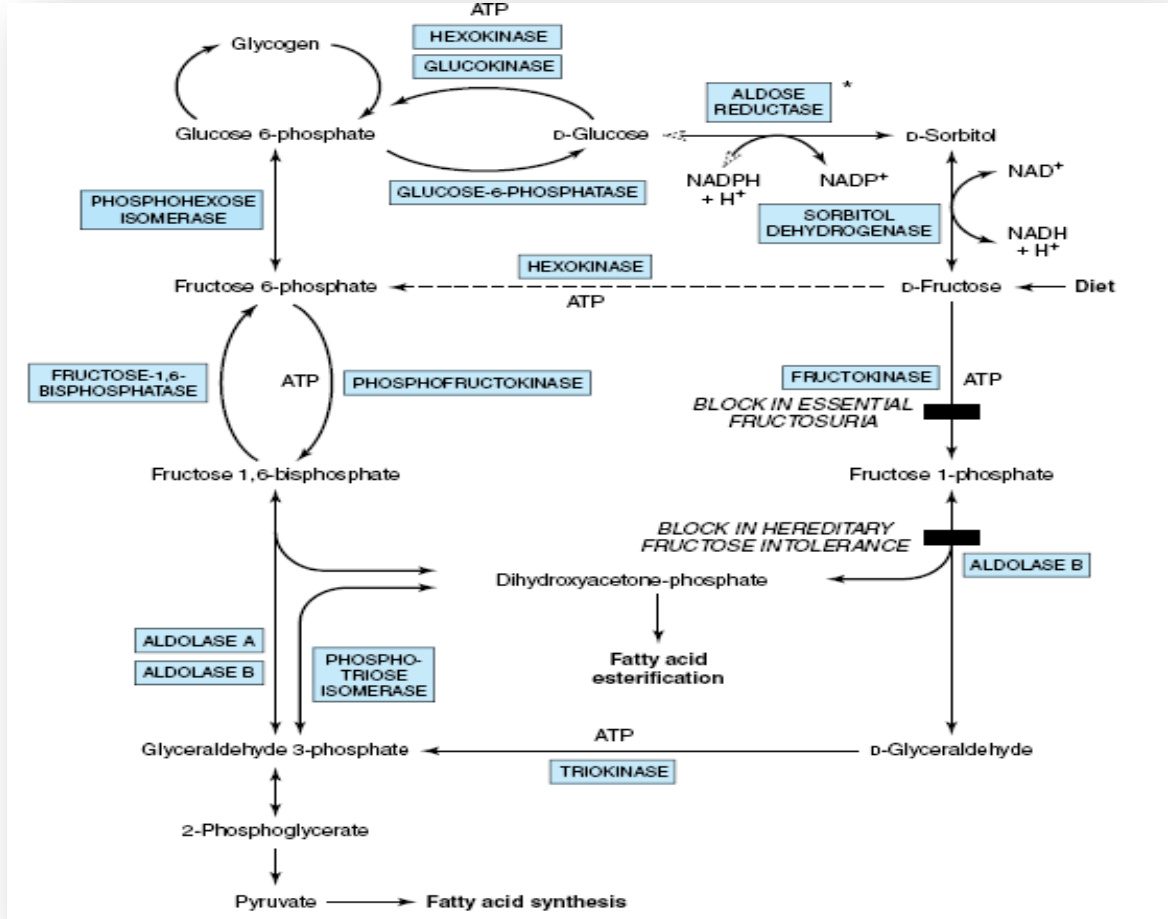
أ- الفسفرة إلى جليسرألدهيد-3-فوسفات ← تحلل السكر. (و الفسفرة هنا بواسطة انزيمات الكيناز)
ب- يرجع إلى غليسيرول ← ثم يفسر ← حجر بناء ثلاثي أسيل غليسيرول.

B و من أهم الاضطرابات الاستقلابية هي عدم تحمل الفركتوز الوراثي الناتج عن غياب الألدولاز

2- نقص سكر شديد. و يتجلى ذلك بـ 1- أذية كبدية.

• وتجدر الإشارة الى ان استقلاب الفركتوز يتم في الكبد.

**فيما يلي مخطط يظهر استقلاب الفركتوز:



Galactose metabolism استقلاب الغالاكتوز

إن المصدر الرئيسي للغالاكتوز هو اللاكتوز المتوفر في الحليب، ومثل الفركتوز يجب أن يفسفر حتى يستقلب ؛ مؤدياً إلى إنتاج الغالاكتوز-١- فوسفات، (GalK) و يتحول لغلوكوز ، ويتم ذلك بأنزيم الغالاكتوكيناز هو المانح للفوسفات.ATP وال

❖ تشكيل ال UDP- غالاكتوز:

بشكل مختلف عن الفركتوز، لا يستطيع الغالاكتوز-١- فوسفات الدخول في سبيل تحلل السكر بتفاعل إنشطار ، لذا يجب أن يتحول أولاً إلى ال UDP-غالاكتوز، وهو تفاعل تبادل، حيث يزال (UMP) من ال UDP-غالاكتوز (تاركاً وراءه غلوكوز-١- فوسفات) لينتقل إلى الغالاكتوز-١- فوسفات منتجاً UDP-غالاكتوز. ويحفز هذا التفاعل أنزيم الغالاكتوز-١- فوسفات أوريديل ترانس فيراز (GALT)، وهو مفقود لدى الاشخاص المصابين بالغالاكتوزيميا.

❖ استخدام ال-UDP-غالاكتوز كمصدر كربوني لاستحداث السكر:

لكي يدخل ال-UDP-غالاكتوز سبيل تحلل الغلوكوز يجب أن يحول إلى إبيمير على الكربون رقم ٤ مشكلاً ال-UDP-غلوكوز بواسطة ال-UDP-هكسوز-٤- إبيميراز. و من ثم يستطيع ال-UDP-غلوكوز الجديد أن يساهم في تفاعل أوريديل ترانس فيراز محولاً الغالاكتوز-١- فوسفات إلى ال-UDP-غالاكتوز ومحرراً الغلوكوز-١- فوسفات .

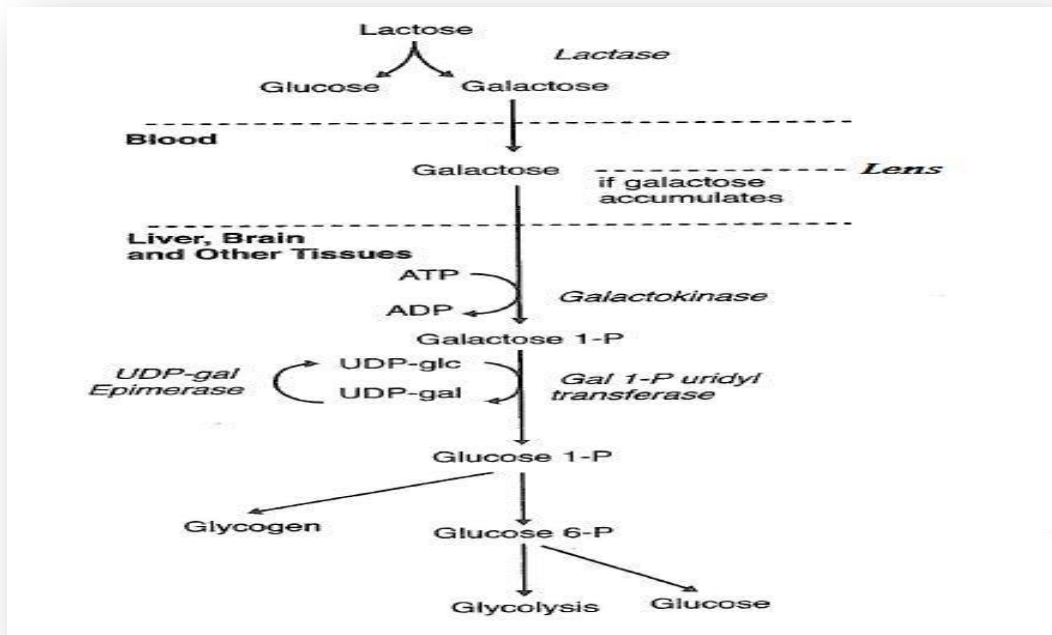
❖ دور ال-UDP-غالاكتوز في الاصطناع الحيوي

يستطيع أن يخدم بشكل بديل كمعطي لوحدات الغالاكتوز في عدد من السبل التركيبية متضمنة اصطناع اللاكتوز والبروتينات السكرية والشحوم السكرية والبروتيوغليكان.

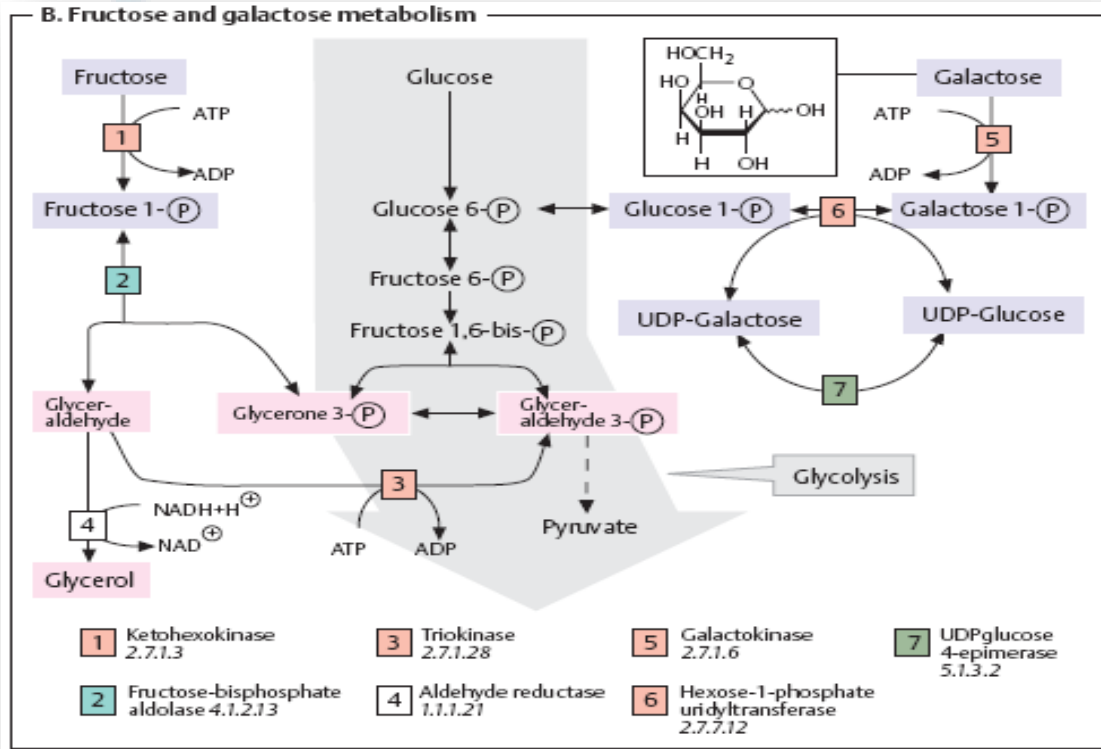
❖ حالات مرضية متعلقة باستقلاب الغالاكتوز :

- عوز الغالاكتوكيناز يؤدي إلى تراكم الغالاكتوز-١- فوسفات عند الرضع كما يؤدي إلى اللابورية و ظهور الغالاكتوز في البول.
- عدم تحمل الغالاكتوز الوراثي: ينتج عن عوز الغالاكتوز-١- فوسفات يوريديل ترانسفيراز و يؤدي إلى تضخم في الكبد و الطحال بالإضافة إلى تراكم الغالاكتوتبول (الغلوكوز يتم إرجاعه إلى غالاكتوتبول بواسطة الألدوز ريدوكتاز).

****فيما يلي مخطط استقلاب الغالاكتوز:**



**فيما يلي مخطط يبين استقلاب الفركتوزو والجالاكتوز مع بعضهما :



Glycogen metabolisim استقلاب الغليكوجين

نظرة عامة:

يمكن أن يُزود الغلوكوز من مصادر قوتية مختلفة ومتعددة، مثل النشاء والسكريات الثنائية كالسكروز واللاكتوز والمالتوز، كما ويشكل كل من الهياكل الكربونية للسكريات الأحادية (الفركتوز والجالاكتوز والمالتوز) والهياكل الكربونية للحموض الأمينية (المصنفة كمولدة للسكر) والسكريات البسيطة (الجليسيرول والجليسيرألدهيد) مصدراً أساسياً للغلوكوز (طلائع غلوكوزية).

تدخل هذه المركبات الاستقلاب المتوسطي ويمكن أن تتحول نهائياً إلى غلوكوز بواسطة سبيل استحداث السكر. إن المدخل القوتي من الغلوكوز وطلائع الغلوكوز متقطع، وهو مصدر لا يعتمد عليه دائماً من أجل غلوكوز الدم.

لذلك طور الجسم آليات لتخزين فائض الجلوكوز بشكل جليكوجين، فعندما يستنفذ الجليكوجين المخزون يصطنع الجسم جلوكوزاً حيويًا (جديداً) مستخدماً الحموض الأمينية لبروتينات الجسم كمصدر رئيسي لذرات الكربون.

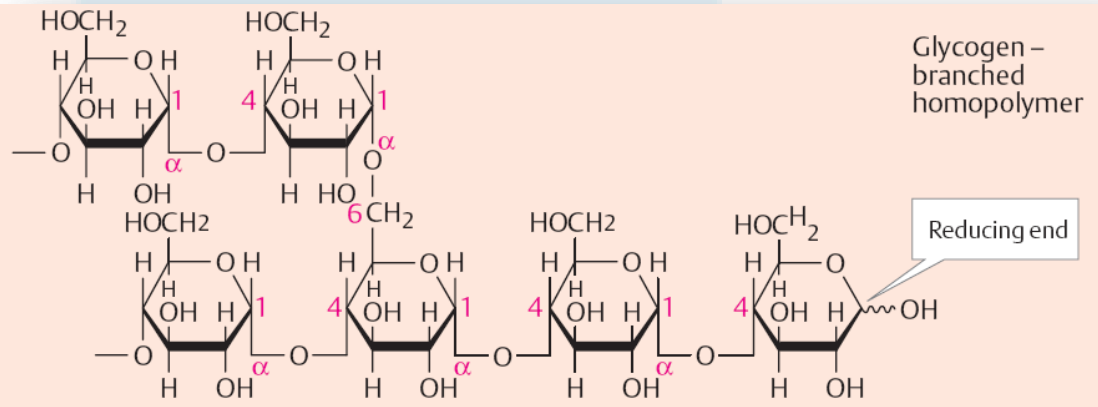
i. بنية ووظيفة الجليكوجين:

توجد المخازن الأساسية للجليكوجين في الجسم في الكبد والعضلات الهيكلية. ويلعب الجليكوجين العضلي دور وقود احتياطي لإصطناع الـ ATP خلال التقلص العضلي، بينما تكون وظيفة جليكوجين الكبد المحافظة على تركيز جلوكوز الدم وبشكل خاص خلال المراحل الباكرة من الصيام (أول ١٢ ساعة). نظراً لاحتواء الكبد على الـ glucose 6-phosphatase وعدم وجوده في العضلات .

أما بنيويًا فالجليكوجين هو عديد سكريد متجانس مؤلف من ثمالات (D- α جلوكوز)، والرابط الجليكوزيدي الرئيسي هو ($1\alpha \leftarrow 4$).

و يوجد تفرع بعد كل (٨-١٠) ثمالات جلوكوز، حيث ترتبط السلسلة المتفرعة مع كل نقطة تفرع بواسطة الرابط ($6 \leftarrow 1\alpha$).

**** فيما يلي شكلين لبنية الجليكوجين :**



***عملية استقلاب الجليكوجين تشمل : ١- تحطم (الهضم) الجليكوجين / ٢- بناء (اصطناع)**

الجليكوجين

وكلا العمليتان مهمتان للعضوية من اجل الحفاظ على سوية سكر الدم وذلك بان تقوم العضوية بخزن جميع الفائض من الجلوكوز وخاصة بعد تناول الوجبات الغنية بالسكريات على شكل جليكوجين .

أما في الهدم فإن العضوية تستخدم هذا الغليكوجين المخزن عند نفاذ المصدر القوتي له (الغذاء) وذلك بعد فترة صيام تتجاوز ال ٨- ١٠ ساعات .

كما أن جميع الخلايا تقريبا تستطيع أن تحطم الغليكوجين وتستفيد منه وبالتالي الانزيمات المسؤولة عن عمليات الهدم موجودة في سيتوزول جميع الخلايا تقريبا .

وتجدر الإشارة إلى أن عملية هدم الغليكوجين هي ليست عكس عملية اصطناعه بشكل مباشر بل هما مختلفتان في الانزيمات الفاعلة والركائز و النواتج و آلية التنظيم ... و أي خلل في عمليتي بناء أو هدم (Glycogen Storage Diseases) G . S . D الغليكوجين سوف يؤدي لمجموعة من الأمراض تدعى بأمراض خزن الغليكوجين) Diseases..

ii. اصطناع الغليكوجين: Glycogen synthesis

يمر اصطناع الغليكوجين بالمراحل التالية:

- (١) اصطناع الغلوكوز UDP. (uridin diphosphate)
- (٢) الفثيل التمهيدي لإصطناع الغليكوجين.
- (٣) إطالة سلاسل الغليكوجين.
- (٤) تشكيل التفرعات.

١. اصطناع ال UDP غلوكوز:

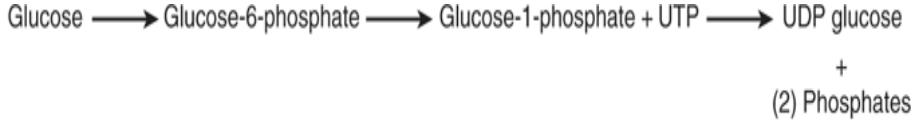
لاصطناع الغليكوجين فإننا بحاجة للمادة الخام التي هي إما غليكوجين او غليكوجينين . ومن ثم لبنني هذا الغليكوجين فنحن بحاجة لجزيئات غلوكوز لكي تتم اضافتها للسلاسل ، هذه الجزيئات لا تأتي بشكل حر وإنما تأتي بشكل مفسفر من قبل ال UDP الذي يعد طبيعة أساسية في عملية الاصطناع هذه . وهذا ال UDP يأتي بشكل أساسي من الحموض النووية وعلى رأسها ال RNA ومن ثم يتشكل لدينا ال UDP-GLUCOSE ولكي يرتبط ال UDP مع الغلوكوز فإنه يحتاج لطاقة ATP تأتي من ال UTP الذي يقدم الطاقة ويتحول الى UDP يرتبط مع الغلوكوز الحر .. ومنه هذا التفاعل ماص للطاقة ...

و إن الغلوكوز المرتبط باليوريدين ثنائي الفوسفات هو مصدر ثمالات الغلوكوز التي تساهم في تنمية جزيء الغليكوجين، حيث يصطنع ال UDP غلوكوز بواسطة التفاعلات التالية:

- (١) يحول الغلوكوز -٦- فوسفات إلى الغلوكوز -١- فوسفات بواسطة (فوسفو غلوكوموتاز).
- (٢) تفاعل الغلوكوز -١- فوسفات مع ال (UTP) ليشكل UDP-غلوكوز والبيروفوسفات (PPi).

و تتضمن الحلمة الفورية لل *PPi* إلى زميرتين فوسفاتيتين لا عضويتين (محفزة

بالبيروفوسفاتاز) تقدم التفاعل باتجاه انتاج ال *UDP*-غلوکوز.



٢. الفتيل التمهيدي لاصطناع الغليكوچين:

لا يمكن أن يقبل الغلوکوز الحر جزيء الغلوکوز من *UDP* غلوکوز ليبدأ اصطناع السلسلة لأنه لا يحوي نهاية تفرعية تحوي زمرة كربوكسيلية لبدء عملية الاصطناع. لذلك يمكن أن تلعب شُدفة (قطعة) من الغليكوچين كفتيل تمهيدي في خلايا لم يستنفذ غليكوچينها بشكل كامل.

و في حال غياب الشدفة يمكن أن يلعب بروتين نوعي هو الغليكوچينين *Glycogenin* دور المستقبل لثمالات الغلوکوز، حيث تخدم زمر الهيدروكسيل (للسيرين والتريونين) في السلاسل الجانبية كمواضع ربط لوحداث الغليكوچين. ويستطيع أنزيم غليكوچين سينتيتاز *Glycogen Synthase* نقل الجزيئات الأولى من الغلوکوز من *UDP*-غلوکوز إلى البروتين.

وبالتالي نستنتج انه من النادر جدا في ظروف طبيعية أن يتم تحطم كامل غليكوچين البدن ، بل تبقى كمية معينة محددة هي نفسها البادئة (الفتيل التمهيدي) التي تعمل مثل مبدأ القالب لاصطناع غليكوچينات جديدة وفقها ...

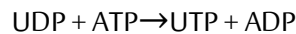
٣. إطالة سلاسل الغليكوچين:

يتطلب تطويل سلاسل الغليكوچين نقل الغلوکوز من ال *UDP*-غلوکوز إلى النهاية غير المرجعة للسلسلة النامية، مشكلاً رابطاً غليكوزيدياً جديداً بين زميرتي الهيدروكسيل للكربون #١ للسكر والكربون #٤ لثمالة الغليكوزيل. وإن أنزيم الغليكوچين سنتيتاز *Glycogen Synthase* (يدعى أيضا الغلوکوزيل ترانسفيراز) هو المسؤول عن تشكيل الروابط (ألفا ١←٤)

وإذا لم يطبق أنزيم تركيبى آخر على بنية السلسلة الناتجة سوف يتشكل جزيء خطي من ثمالات الغلوکوزيل

المرتبطة بواسطة روابط (ألفا ٤) وذلك مثل الأميلوز الموجود في الفاكهة

ويحول ال *UDP* - غلوکوز المتحرر عند صنع رابط غليكوزيدى جديد (ألفا ١←٤) راجعا إلى *UTP* بواسطة أنزيم نوكليوزيد ثنائي فوسفوكيناز



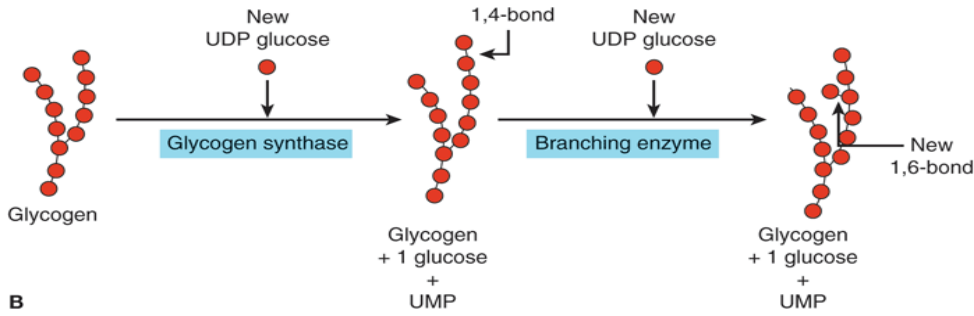
٤. تشكيل التفرعات:

(غلوكوزيل ٦:٤ ترانسفيراز) "branching" enzyme تصنع التفرعات من خلال فاعلية الأنزيم المفرع حيث يقوم بنقل (٥ - ٨) ثمالات غلوكوز من النهاية غير المرجعة لسلسلة الغليكوجين محطما رابط (ألفا ٦). والناتج هو نهاية غير مرجعة (٤ ←) إلى ثمالة أخرى على السلسلة ويرتبط الجزءان برابط (ألفا ١ ← ١) جديدة إضافة للنهاية غير المرجعة الموجودة في طرف السلسلة حيث يمكن تطويلها بواسطة أنزيم الغليكوجين سنتيتاز. وبشكل عام نلاحظ انه كل ٨ جزيئات غلوكوز على السلسلة الخطية يوضع لها تفرع حتى يكتمل بناء هذا الغليكوجين

ولهذه التفرعات وظيفتين هامتين هما:

- زيادة انحلالية الجزيء.
- إمكانية زيادة التفرع عند النهايات غير المرجعة (سرعة معدل

اصطناع وتدرك الغليكوجين)



iii. تدرك (تحطم) الغليكوجين: Glycogenolysis

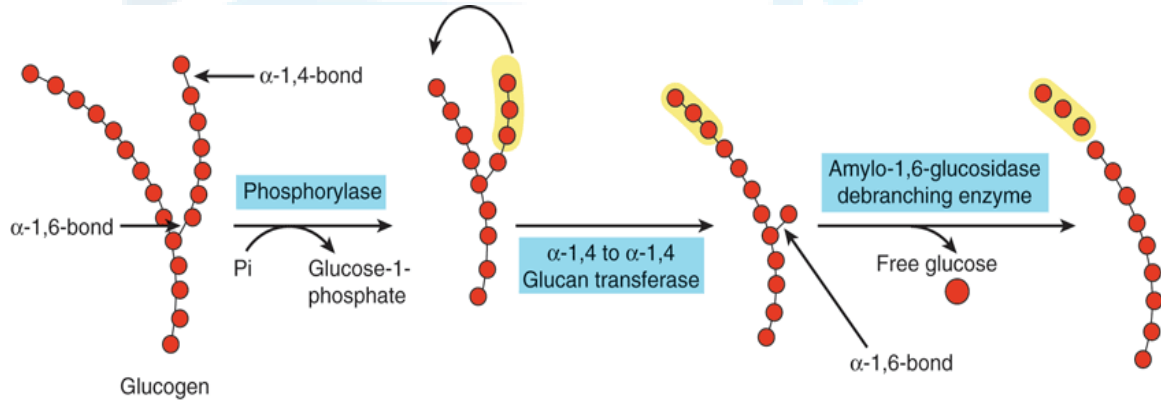
عند تدرك (تحطم) الغليكوجين يكون الناتج الأول (الأساسي) هو الغلوكوز-١- فوسفات إضافة لتحرر الغلوكوز الحر (ناتج ثانوي) من كل رابط (ألفا ١ ← ٦).

ويقسم تحطم الغليكوجين الى ٣ أطوار:

الطور الأول: وهو ما يسمى بتقصير السلاسل وفيه يحدث تحطيم للروابط ألفا ١-٤ بواسطة خميرة خاصة هي ال glycogen phosphorylase منتجة جزيئة واحدة فقط من الغلوكوز ١-٤-فوسفات glucose-1 phosphate و يتوقف عمل هذا الانزيم على بعد ٤ جزيئات فقط من نقطة التفرع .

الطور الثاني: وهنا يتم استكمال المرحلة السابقة وذلك بأنزيم ال Glucan transferase والذي يقوم بنقل ٣ جزيئات غلوكوز من ال ٤ جزيئات المتبقية في السلسلة التفرعية وتضعهم على السلسلة الخطية ، ومن ثم تقوم أنزيمات الفوسفوريلاز بتحطيمهم تباعاً وهكذا ...

الطور الثالث: وهو طور عمل الأنزيم مزيل التفرع amylo ١-٦- glucosidase (debranching enzyme) . الذي يقوم بتحطيم الرابطة ألفا ١-٦ عند وبالتالي نحصل على جزيئة غلوكوز حرة غير مرتبطة .. كما ونشير هنا إلى أن قسما من الغليكوجين الخلوي (١ - ٣ %) يتدرك بشكل مستمر بواسطة ألفا - غلوكوزيداز لذلك عوز هذا الأنزيم ← تراكم الغليكوجين داخل الخلية (مرض بومب) ****فيما يلي مخطط تحطم الغليكوجين :**



مصير ال غلوكوز ١-٤-فوسفات الناتج عن تحطم الغليكوجين :

- ١- إما أن يتم نزع فوسفاته ويتحول إلى غلوكوز حر ، وهذا يحدث فقط في الكبد نظرا لوجود الغلوكوز - ٦-فوسفاتاز glucose-6-phosphotase .
- ٢- أو أن يتحول إلى غلوكوز ٦-فوسفات بواسطة انزيمات ال موتاز (mutase) التي تنقل زمرة الفوسفات من الموقع ١ إلى الموقع والذي بعد نقطة البدء لجميع المسالك الاستقلابية الأخرى ...

- تنظيم اصطناع وتدرك الغليكوجين :V-

١. تنظيم اصطناع وتدرک الغليکوجين بواسطة الإشارات الهرمونية حيث يؤدي ارتفاع الأنسولين إلى زيادة اصطناع الغليکوجين بينما ارتفاع الغلوكاكون يؤدي إلى زيادة تدرک الغليکوجين (وذلك بألية تحويل الغليکوجين سنتيتاز من الشكل الفعال إلى الشكل غير الفعال أو بالعكس بواسطة أنزيمات البروتينات – كيناز المعتمدة على AMP الحلقي).
٢. تزداد مستويات AMP الحلقي في الخلايا استجابة للتنبیه الهرموني لكل من الغلوكاكون والإبينفرين في الكبد والإبينفرين في العضلات، بينما تنقص مستويات AMPc الحلقي في تواجد الأنسولين.
٣. تفسر الأنزيمات الرئيسية (الغليکوجين سنتيتاز) بواسطة عائلة من أنزيمات الكيناز بعضها معتمد على AMPc.
٤. تؤدي فسفرة الأنزيم إلى تحول معلوماتي يؤثر على المقر الفعال وهذا يمكن أن يزيد بشكل كبير من الفاعلية التحفيزية لبعض الأنزيمات أو ينقصها في البعض الآخر.
٥. يمكن أن تزال مجموعة الفوسفات المضافة بشكل حلمي بواسطة أنزيمات الفوسفاتاز ولذلك يعكس فعل الفوسفاتاز دائما فعل الكيناز.
٦. عندما تكون أنزيمات الكيناز ذات فاعلية أكبر من الفوسفاتاز يكون هناك أنزيمات منظمة أكثر من الطرز المفسر (غير الفعال) والعكس بالعكس.

- أمراض الغليکوجين التخزينية: VI

تنتج هذه الأمراض عن عيب في خطوة من خطوات الاصطناع أو التدرک حيث تؤدي كلها إلى تشكيل غليکوجين ذو بنية شاذة أو إلى تراكم غليکوجين في نسج خاصة.

وهذه الأمراض هي:

١. مرض فون جيرك:
(عوز الغلوكوز – ٦ – فوسفاتاز)
تراكم الغليکوجين في الأعضاء (الكبد – الكلية – الأمعاء) مؤديا إلى نقص سكر دم صيامي وخيم.
٢. مرض بومب: (عوز ألفا – غلوكوزيداز الليزوزومي):
تراكم الغليکوجين في كل النسج (الكبد – القلب – العضلات) حيث يكون مستوى سكر الدم ضمن الطبيعي.
٣. متلازمة ماك أورديل:
(عوز الغليکوجين فوسفوريلاز العضلي).
مما يؤدي لمعص عضلي بعد الجهد.

٤. النمط ١٧ مرض هيرس:

(عوز الفوسفوريلاز الكبدي)

حيث ضخامة كبدية ناجمة عن اندخال الغليكوجين في الكبد.

٥. مرض كوري:

(عوز الانزيم مزيل التفرع amylo ١-٦ glucosidase (debranching enzyme))

يتظاهر بتراكم الغليكوجين في الكبد والعضلات .