

تحلل السكر Glycolysis

فهرس محتويات المحاضرة

تذكرة بالسكريات.....

مدخل إلى استقلاب السكريات.....

نقل السكر إلى داخل الخلايا.....

تحلل السكر – نظرة عامة.....

تفاعلات تحلل السكر:

مصير البيروفات.....

الطاقة الناتجة عن تحلل السكر.....

تنظيم تحلل السكر.....

إمراضيات سبيل تحلل السكر.....

دور NADH في تحلل السكر.....

أنزيم ميوتاز ثنائي فوسفات الغليسيرات Biphosphoglycerate mutase.....

أكسدة البيروفات إلى أستيل كو أنزيم A.....

تذكرة بالسكريات

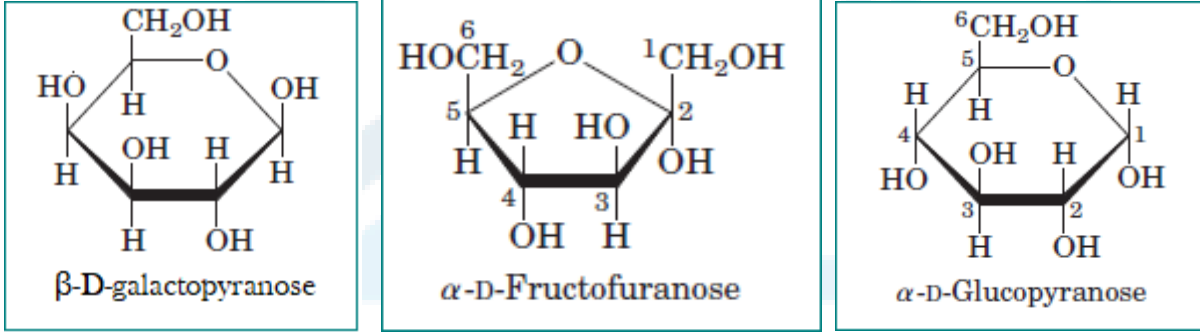
نبدأ بتذكرة بسيطة عن الكربوهيدرات الأكثر تواجداً في الطعام ، و هي :

من أحاديات السكاكر :

الغلوكوز: سكر ألدهيدي يوجد في الفواكه ، الخضروات ، يوجد في الدم أيضاً (سكر الدم Blood sugar) و يستخدم للحصول على الطاقة .

الفركتوز: سكر كيتوني يدعى أيضاً سكر الفواكه ، يوجد في العسل و الفواكه و يعد المغذي الأساسي للنفط .

الغالكتوز: سكر ألدهيدي يوجد كجزء من اللاكتوز (سكر الحليب) .



من ثنائيات السكاكر :

اللاكتوز: غلوكوز + غالكتوز . يوجد في الحليب و يدعى سكر الحليب .

المالتوز (سكر الشعير) : غلوكوز + غلوكوز ،

أما السكروز (سكر الطعام) : غلوكوز + فركتوز .

من السكريات المتعددة :

النشاء Strach : سلاسل كبيرة و متعددة من الغلوكوز ، مؤلف من الأميلوز (ذو السلسلة المستقيمة) و الأميلوبكتين (ذو السلسلة المتفرعة) و يوجد هذا السكر في الحبوب ، النشويات ، و الخضار وهو الشكل التخزيني الأساسي لدى النبات .

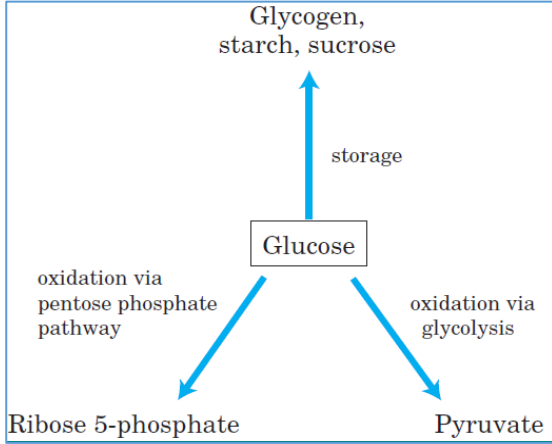
الجليكوجين : الشكل التخزيني الأساسي لدى الإنسان ، سكر متعدد ذو سلاسل غلوكوز كثيرة التفرع ، و يوجد في الكبد وفي العضلات بتركيز مرتفعة .

مدخل إلى استقلاب السكريات

● للمغذيات أربع فئات أساسية هي :

١. التزود بالطاقة ٢. البناء ٣. الغاية الوظيفية البنائية ٣. خزن الفائض منها للاستقلاب المستقبلي .
- ٩٠% من السكريات الممتصة هي غلوكوز و الباقي فركتوز و غالكتوز و هذان يتحولان في النهاية إلى غلوكوز عبر المسلك (السبيل Pathway) الاستقلابي استحداث السكر **Gluco-genesis** و الذي يعني استحداث الغلوكوز من السكريات الأخرى .
- مسالك استقلاب السكريات (اختصاراً G3CP) :
 - i. تحلل السكر Glycolysis .
 - ii. إنتاج الجليكوجين Glycogenesis .
 - iii. هدم الجليكوجين Glycogenolysis .
 - iv. حلقة حمض الليمون Citric acid cycle .
 - v. سبيل البنتوز أحادي الفوسفات Pentose Phosphate pathway .
- كل السكريات التي نحصل عليها سوف تسلك أحد المسالك الاستقلابية المذكورة كالتالي :
 ١. عند الحاجة للسكر فإنه يتحلل في سبيل تحلل السكر ثم يكمل في سبيل حلقة كريبس .
 ٢. عندما تكون العضوية في حالة شبع و لا تحتاج السكر : يتم خزن الغلوكوز على شكل جليكوجين ، و هذا المخزون من الجليكوجين يستخدم عند الحاجة إليه بمنح العضوية الغلوكوز اللازم للطاقة بألية تحلل الجليكوجين .

٣. في حال نقص السكر و الحاجة إليه كمصدر أساسي للطاقة (كما في حالة الصيام) : يحدث سبيل آخر هو سبيل استحداث السكر .



٤. عند الحاجة لبعض المكافئات المرجعة المستخدمة في اصطناع المركبات الضرورية في بعض الحالات كاصطناع الدسم في حالة الإرضاع و حالات الحمل ، أو عندما تكون بحاجة المركبات السكرية خماسية ذرة الكربون لاصطناع الأحماض النووية يسلك الغلوكوز سبيل البنتوز أحادي الفوسفات (الهيكسومونوفوسفات-HMP) .

● يجب عند دراسة المسالك الكيميائية الحيوية Biochemical Pathways الإجابة عن ٦ أسئلة و هي :

١. ما الغاية من هذا السبيل ؟
٢. أين و متى يحدث هذا السبيل ؟
٣. ما هي الركيزة و ما هي النواتج ؟
٤. ما هو الأنزيم المحدد للتفاعل ؟
٥. ما هي الخطوات ذات الأهمية الكيميائية الحيوية أو الفيزيولوجية ؟
٦. ما هي الأمراض المتعلقة بهذا السبيل ؟

نقل السكر إلى داخل الخلايا

النقل بالانتشار الميسر المستقل عن الصوديوم (بواسطة GLUT) :

○ يتواسط هذا النقل عائلة من ناقلات الغلوكوز تتوضع ضمن الأغشية الخلوية و تسمى هذه الناقل بنواقل الغلوكوز الاسوية نظراً لتعدد أنواعها ، فقد وجد منها ١٤ نوع .

- تظهر نمطاً تعبيرياً خاصاً بكل نسيج فبعضها متخصص بإدخال الغلوكوز إلى خلايا الدماغ وبعضها الآخر متخصص بإدخاله إلى الكريات الحمراء و الآخر متخصص بإدخاله إلى العضلات و النسيج الشحمي .
- ناقلات الغلوكوز شبه نوعية ، و لكن قد توجد بعض النواقل ذاتها في أكثر من عضو .
- بعض هذه النواقل تزداد فعاليتها تحت تأثير الأنسولين (في الخلايا الشحمية و العضلية) ، بينما بعضها الآخر لا يتأثر بالأنسولين (في خلايا الدماغ و الكريات الحمر و الكبد و مصلية الأمعاء) .
- يتميز GLUT-5 بكونه الناقل الأساسي للفركتوز بدلاً من الغلوكوز في كل من الأمعاء الدقيقة و الخصيتين .
- أكثر ناقلات الغلوكوز أهمية هي ٥ أنواع ، موجودة في الجدول الآتي :

GLUT-1	الدماغ ، الكلية ، المشيمة ، الكريات الحمراء ، القولون	قبط Uptake الغلوكوز
GLUT-2	الكبد ، الخلايا β البنكرياسية ، الأمعاء الدقيقة ، الكلية	القبط و التحرير السريع للغلوكوز
GLUT-3	الدماغ ، الكلية ، المشيمة	قبط الغلوكوز
GLUT-4	القلب ، العضلات الهيكلية ، النسيج الشحمي	قبط الغلوكوز المحرّض بالأنسولين
GLUT-5	الأمعاء الدقيقة	امتصاص الغلوكوز

النقل التآزري (سكر أحادي - صوديوم) :

- و هي عملية مستهلكة للطاقة يتم فيها نقل الغلوكوز عكس مروج التركيز ، و يلاحظ هذا النمط من النقل في الخلايا البشرية للأمعاء ، الأنابيب الكلوية ، و في الضفائر المشيمية .

● تحلل السكر : مسلك استقلابي لا هوائي Anaerobic metabolism of sugar يحصل في سيتوزول الخلية .

يشكل المسلك الرئيسي لاستقلاب الغلوكوز (و يستخدم أيضاً لاستقلاب الغالاكتوز و الفركتوز) و يعطي الطاقة على شكل مكافئات مرجعة جاهزة للدخول في الفسفرة التأكسدية أو على شكل ATP في الغسفرة على مستوى الركيزة (يعد ذلك أساسياً في العديد من الخلايا التي لا تحوي متقدرات كما الكريات الحمراء أو تحوي عدداً قليلاً من المتقدرات كما شبكية العين و لب الكلية و بعض الكريات البيض و قرنية و عدسة العين)

هذا المسلك مكوّن من ١٠ خطوات تنتظم في ٣ مراحل (سيتم توضيحها في التالي) .

يمكنه العمل بوجود أو بدون وجود الأوكسجين (With or without Oxygen) ، و الركائز الأساسية لهذا السبيل : الغلوكوز ، و الناتج الرئيسي : البيروفات أو اللاكتات (حمض اللاكتيك) ، بالإضافة للنواتج الخازنة للطاقة المذكورة فيما سلف .

التفاعل العام لهذا المسلك :



● الغلوكوز لا يستطيع الانتشار إلى الخلايا بشكل مباشر بل يدخلها بإحدى الآليتين :

١. النقل بالانتشار الميسر المستقل عن الصوديوم (النقل بواسطة ناقلات الغلوكوز GLUT) .

٢. النقل التآزري (سكر أحادي – صوديوم) .

● بعد دخول الغلوكوز إلى الخلية تقوم بفسفرته إلى غلوكوز -٦- فوسفات باستهلاك ATP ل تمنع خروجه من جديد .

● يعتبر تحلل السكر محور استقلاب السكريات لأن السكريات (سواء أكانت من مصدر قوتي أم من تفاعلات التقويض) يمكن أن تتحول إلى غلوكوز .

● يقسم هذا التفاعل إلى عدة أطوار :

١. طور استهلاك الطاقة (Investment stage): الخلية تفسر الجلوكوز باستخدام الـ ATP. يتم استخدام 2ATP و ينتهي بالحصول على الفركتوز-١,٦-ثنائي الفوسفات ، و كل المركبات فيه سداسية الكربون و قليلة الطاقة .

٢. مرحلة الشطر (Splitting stage) : شطر الفركتوز-١,٦-ثنائي الفوسفات إلى سكرين ثلاثيين ، مرحلة انتقالية بين الطورين الأول و الثالث .

٣. طور إنتاج الطاقة (Yield stage): الفسفرة على مستوى الركيزة أو عن طريق إنتاج المكافئات المرجعة و هنا تعوض الخلية ما خسرتُه من طاقة أثناء الفسفرة . يبدأ بالسكاكر الثلاثية المنتجة من الطور السابق و ينتهي بالبيروفات و يعطي 4ATP و 2NADH .

● توجد ٣ تفاعلات في تحلل السكر غير عكوسة فيزيولوجياً ، و تنظم بحسب الحاجة القدرية و التركيبية للخلية .

● تشكل البيروفات الحاصل النهائي لتحلل السكر في النسج الحاوية على متقدرات و ذات التزود المناسب بالأوكسجين . و أكثر المعادن المستخدمة كمرافقات لهذه التفاعلات: المغنيزيوم Mg^{+2} .

● الطاقة الناتجة عن تحلل السكر هي مقادير يمكن جمعها ، و تعد هذه التفاعلات ناشرة للطاقة .

● تدعى سلسلة التفاعلات العشرة بتحلل السكر الهوائي Aerobic Glycolysis ، حيث تهيء المرحلة لعملية نزع الكربوكسيل التأكسدي من البيروفات لتشكيل الأستيل CO-A الذي يعتبر الوقود الأساسي لحلقة كريبس .

● بشكلٍ بديل : خلال الظروف اللا هوائية Anaerobic يمكن أن ترجع البيروفات إلى لاكتات بواسطة NADH ، و يحدث ذلك عندما يتجاوز معدل تشكل NADH السعة التأكسدية للخلية .

● يسمح التحول من غلوكوز إلى لاكتات عن طريق تحلل السكر لا هوائياً بالانتاج المتواصل للـ ATP في النسج التي تفتقر للمتقدرات (الكريات الحمر ، النطاف ، لب الكلية ، قرنية و عدسة العين) أو في الخلايا المعوزة للأوكسجين

تفاعلات تحلل السكر:

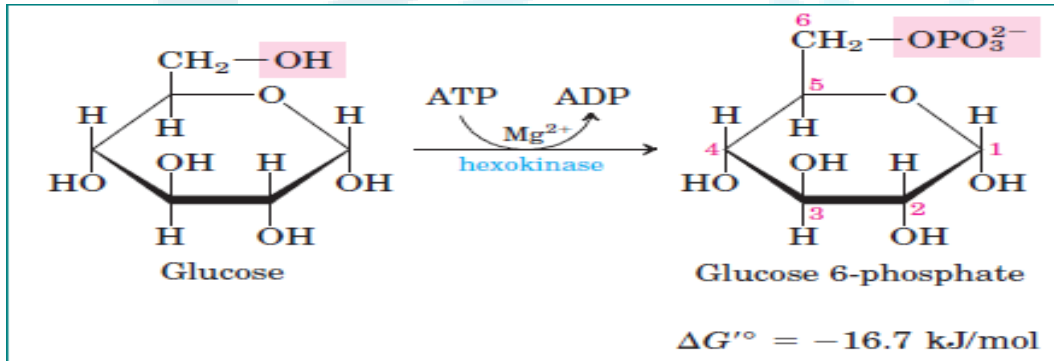
١. تفاعل فسفرة الغلوكوز:

إن تفاعل فسفرة الغلوكوز هو تفاعل ماص للطاقة يترافق بحلمهة جزيئة ATP (تفاعل الحلمهة ناشر للطاقة) موجود في السيتوزول (نتيجة عن الفسفرة التأكسدية و منقولة من المطرق المتقدي بنظام نقل ATP-ADP).

الطاقة المنتشرة من حلمهة الـ ATP أكبر من الطاقة الممتصة بالتفاعل و بالتالي إجمالي التفاعل يكون ناشراً للطاقة.

هذا التفاعل غير عكوس ؛ لعدم وجود حوامل عبر غشائية نوعية لهذه المركبات .

يتفاعل في النسيج بتأثير أنزيم الهكسو كيناز الذي يشكل أحد الأنزيمات الثلاثة المنظمة لتحلل السكر .



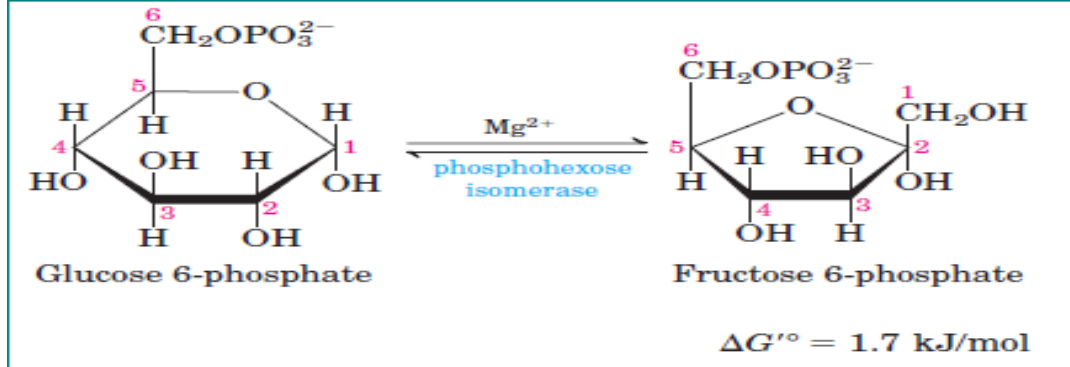
هل كل السكر الذي يدخل الخلية تتم فسفرته ؟

نعم ، يتفسر كله و لا يعود للخروج (التفاعل غير عكوس) ففائدة السكر داخل الخلية ليست من أجل تحلل السكر فحسب ، فإذا احتاجت الخلية يكمل في سبيل تحلل السكر ، و إذا لم تكن بحاجة يتحول إلى غلوكوز-١-فوسفات بتأثير أنزيمات الموتاز ، و يستخدم في عمليات التخزين على شكل غليكوجين .

٢. مزامرة (تماكب) الغلوكوز-٦-فوسفات :

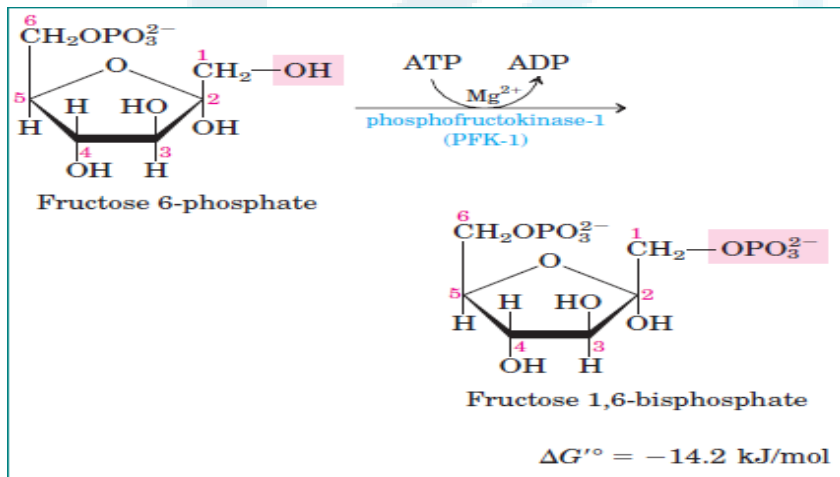
تتحفز مزامرة الغلوكوز-٦-فوسفات (الألدهيدي) إلى الفركتوز-٦-فوسفات (الكيتوني) بواسطة الأنزيم فوسفو هيكسو - إيزوميراز (Phosphohexo-Isomerase).

هذا التفاعل عكوس .



٣. فسفرة الفركتوز-٦-فوسفات:

هو تفاعل فسفرة غير عكوس بواسطة الفوسفو فركتو كيناز-١ (PhosphoFructoKinase-1) أو PFK-1.



يشكل نقطة الضبط الأكثر

أهمية و يُضبط معدل

ال PFK بواسطة الـ ATP و

الفركتوز-٦-فوسفات.

يتشكل الفركتوز-١,٦-ثنائي

الفوسفات.

حتى هذه المرحلة ، يدعى هذا

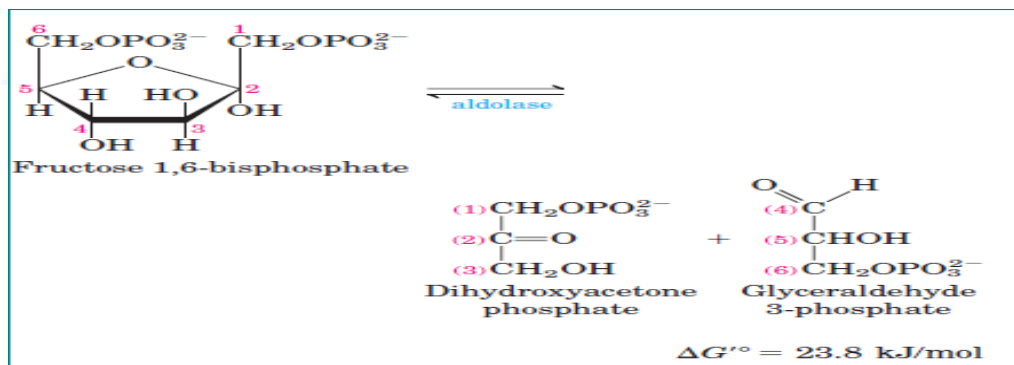
الطور بطور استخدام

الطاقة Energy investment phase.

٤. شطر الفركتوز-١,٦-ثنائي الفوسفات:

يتم بواسطة الألدولاز Aldolase ، يتحول بذلك ٩٠% إلى غليسر ألدهيد-٣-فوسفات و ١٠% إلى ثنائي

هيدروكسي أسيتون فوسفات DHAP (في حال وجود فائض منه يستخدم قسم منه في مكوك



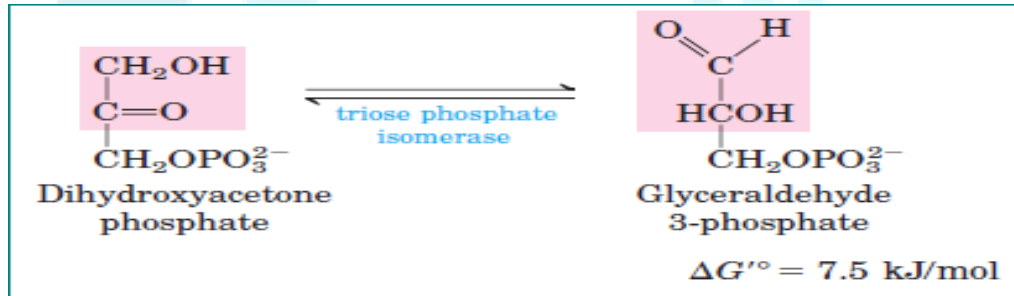
الجليسروفوسفات و القسم الآخر يتحول إلى الجليسر ألدهيد -٣- فوسفات) والتفاعل هنا عكوس .

٥. مزامرة (تماكب) ثنائي هيدروكسي أسيتون فوسفات DHAP :

تتم بواسطة التريوز فوسفات إيزوميراز (Triose phosphate Isomerase) ليتحول إلى جليسر ألدهيد -٣- فوسفات .

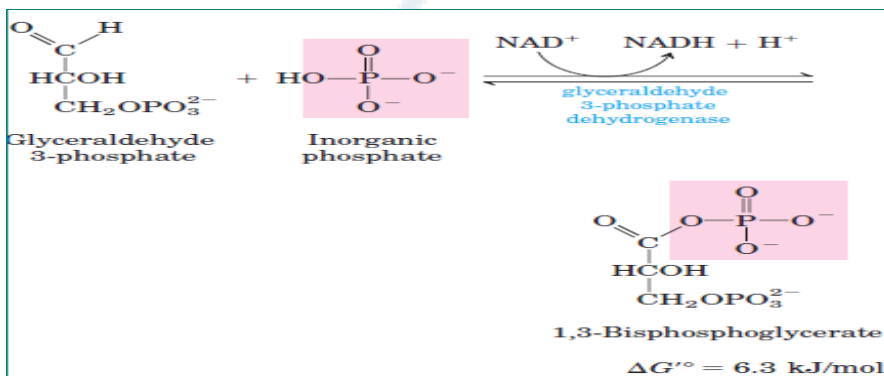
تؤدي هذه المزامرة إلى إنتاج جزيئي جليسرألدهيد-٣-فوسفات ، و كل هذه المركبات و المركبات الأخرى المتبقية في تحلل السكر هي تريوزات . لا يوجد أنزيمات تعمل على DHAP ولكن توجد أنزيمات تعمل على الجليسر ألدهيد -٣- فوسفات و من هنا تأتي أهمية هذه الخطوة .

١١% من الفركتوز -١,٦- ثنائي الفوسفات يتحول إلى DHAP و ٨٩% المتبقية تتحول إلى جليسر ألدهيد -٣- فوسفات ، و بالخطوة السابقة تتحول كل الكمية إلى جليسر ألدهيد -٣- فوسفات في حال عدم الحاجة إلى DHAP .



٦. أكسدة الجليسر ألدهيد -٣- فوسفات :

يتحول بذلك إلى ١,٣- ثنائي فوسفو جليسيرات ، و ذلك بواسطة أنزيم (جليسر ألدهيد-٣- فوسفات دي هيدروجيناز) و هو تفاعل الأكسدة و الإرجاع الأول في سبيل تحلل السكر (تفاعل أكسدة بنزع الهيدروجين) ، و أيضاً هو التفاعل الوحيد الذي يتم فيه إرجاع NAD^+ إلى NADH و بذلك تنتج أول جزيئة من NADH في سبيل تحلل السكر . (لاحظ التفاعل في الشكل المجاور ، التفاعل عكوس).



و بما أنه توجد كمية محدودة من NAD^+ في الخلية ، فإن NADH المتشكل في هذا التفاعل يجب أن

تعاد أكسدته إلى NAD^+ حتى تستمر عملية تحليل السكر .

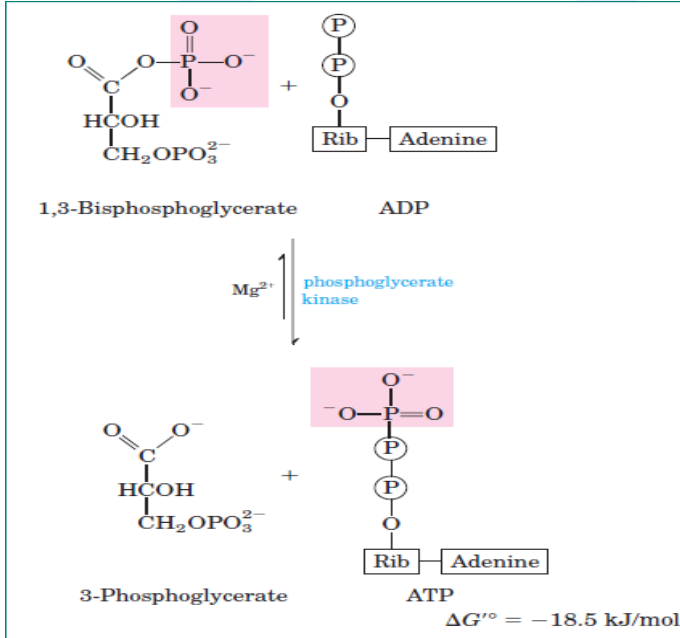
وهناك آليتان لأكسدته وهما :

a. إرجاع البيروفات إلى لاكتات

b. الأكسدة بواسطة السلسلة التنفسية في المتقدرات .

إذاً: تشكل ١,٣-ثنائي فوسفو غليسيرات هو مثال على الفسفرة على مستوى الركيزة .

٧. اصطناع ٣-فوسفو غليسيرات وإنتاج الـ ATP:



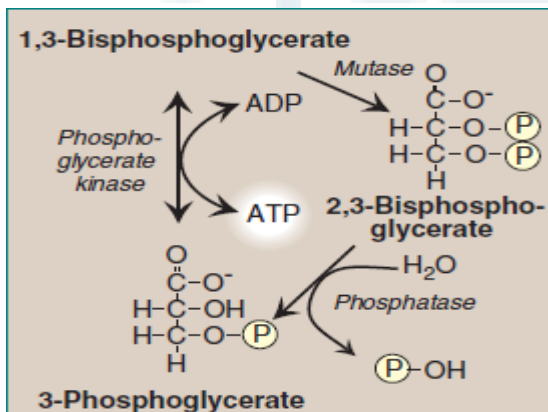
وهذا يتم بواسطة أنزيم (فوسفو غليسيرات كيناز) وهو تفاعل عكوس بشكل مخالف لأغلب أنزيمات الكيناز .

وبذلك تتشكل جزيئتان من الـ ٣- فوسفو غليسيرات من كل جزيء غلوكوز ، و تفاعل الكيناز هذا ينتج 2ATP اللتين سيتم استهلاكهما في الخطوات السابقة لتحلل السكر (عند تشكل الغلوكوز-٦-فوسفات و تشكل الفركتوز-٦-فوسفات).

يمكن لـ ١,٣-ثنائي فوسفو غليسيرات (

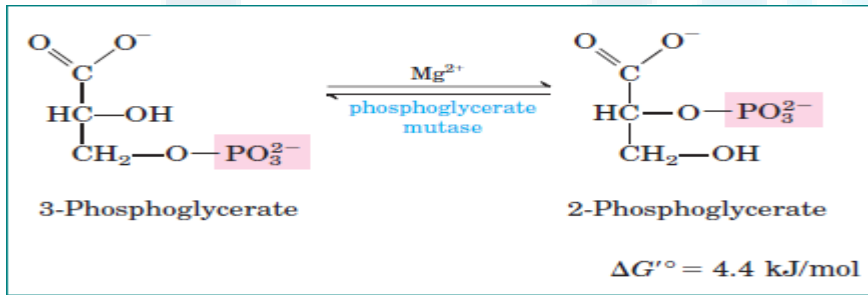
المتشكل من التفاعل السابق - التفاعل رقم ٦ -) أن يتحول إلى ٢,٣-ثنائي فوسفو غليسيرات بواسطة أنزيم الميوتاز (Mutase) .

يوجد ٢,٣-ثنائي فوسفو غليسيرات بتراكيز منخفضة في أغلب الخلايا ، بينما يوجد بتراكيز مرتفعة في الكريات الحمر ، حيث يتحلله إلى ٣-فوسفو غليسيرات بواسطة الفوسفاتاز .

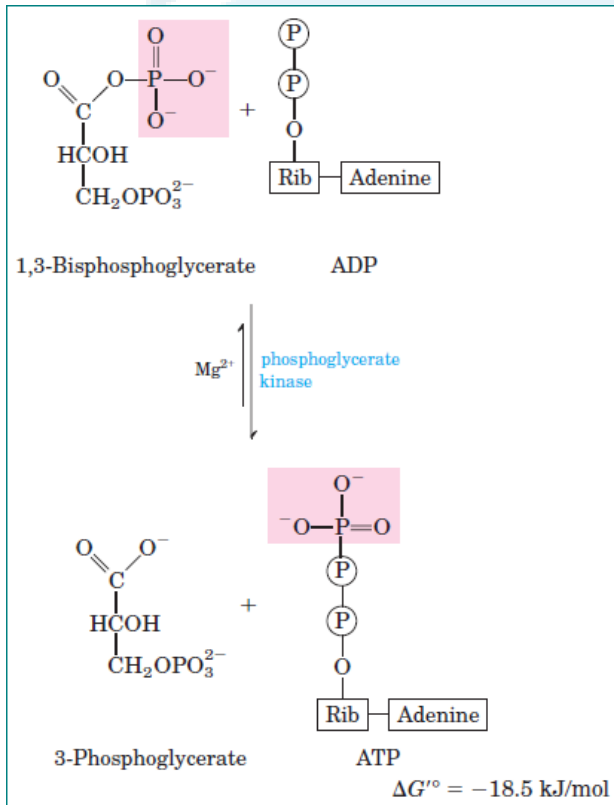


الشكل المجاور يوضح آلية تشكل الـ 3-فوسفو غليسيرات من الـ 1,3-ثنائي فوسفو غليسيرات بشكل مباشر أو بشكل غير مباشر (عبر مركب الـ 2,3-ثنائي فوسفو غليسيرات سنتناول أهمية هذا المركب في نهاية المحاضرة) ، لاحظ الشحنة السالبة على الـ 3-فوسفو غليسيرات ، فهو ذو طبيعة حمضية.

٨. نقل مجموعة الفوسفات من الكربون C3 إلى الكربون C2 :



يتم عبر أنزيم الفوسفو
غليسيرو ميوتاز
PhosphoGlycerate
Mutase ، و هذا
التفاعل عكوس أيضاً .



٩. نزع الماء من الـ 2- فوسفو غليسيرات

تفاعل عكوس عن طريق أنزيم الإينولاز Enolase ، وهو يؤدي لتشكل الفوسفو إينول بيروفات (PEP) الذي يحتوي على مجموعة إينول- فوسفات عالية الطاقة .

يمكن أن تخزن العضوية مركب ال PEP على شكل مركب عالي الطاقة .

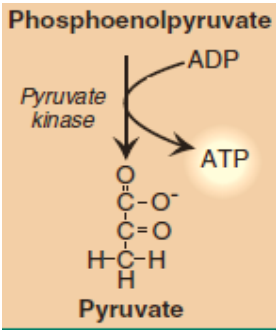
١٠. تشكل البيروفات

يتحول الفوسفو إينول بيروفات بشكل عفوي إلى الشكل الكيتوني من البيروفات بواسطة البيروفات كيناز .

التفاعل (٩)

كنا قد أخذنا في المحاضرة الأولى أن أنزيمات الكيناز مختصة في إضافة الزمر الفوسفاتية بحلقة جزيئات ATP عدا بعض الحالات الخاصة وهذه إحداها ، ففي الحالة الخاصة هذه حالة التوازن في تفاعل البيروفات كيناز هذا تعزز تشكل ATP (يعتبر هذا مثالا آخر على الفسفرة على مستوى الركيزة) .

يؤدي عوز البيروفات كيناز في الكريات الحمر إلى فقر دم انحلاي (تخرب الكريات الحمر) و تقريباً كل الأشخاص الذين لديهم عوز أنزيم البيروفات كيناز يملكون أنزيماً طافراً يظهر خواصاً شاذة و غالباً حراثكاً متغيرة .



التفاعلات من ٥ حتى ١٠ في سبيل تحلل السكر تشكل طور إنتاج الطاقة (على شكل مكافئات مرجعة جاهزة للأكسدة أو ATP بالفسفرة على مستوى الركيزة) .

إذاً التفاعلات غير العكوسة في سبيل تحلل السكر هي :

تفاعل تشكل البيروفات (١٠)

٢. فسفرة الفركتوز-٦-فوسفات (الخطوة المحددة لسرعة التفاعل)

١. فسفرة الغلوكوز .

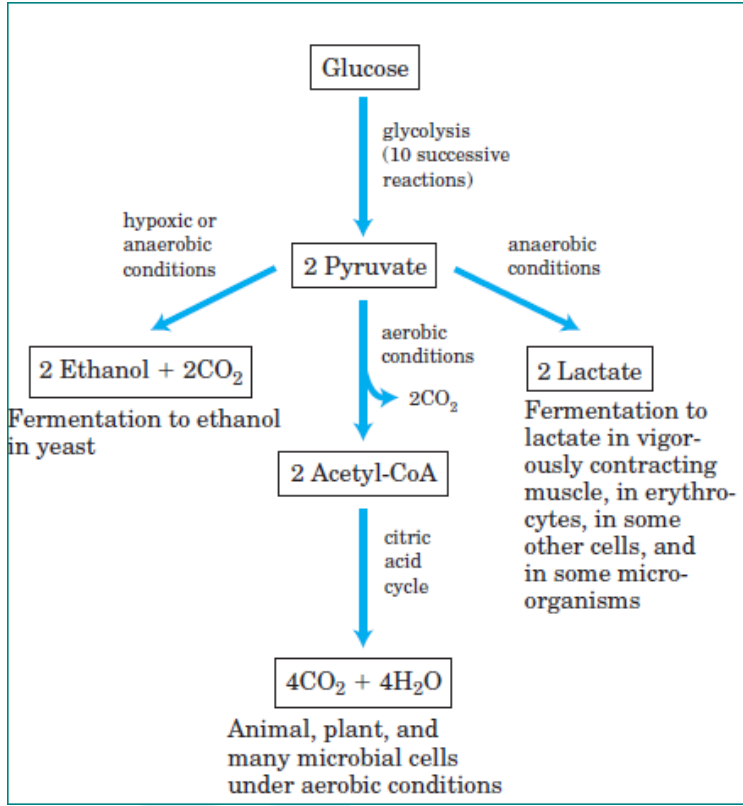
٣. تشكيل البيروفات .

مصير البيروفات

١. في حال توفر الأوكسجين (طريق هوائي) تتأكسد إلى أستيل كو أنزيم A بواسطة أنزيم pyruvate dehydrogenase PDH .

٢. في حال نقص الأوكسجين (طريق لاهوائي) : ترجع البيروفات إلى لاكتات بواسطة أنزيم Lactate Dehydrogenase LDH ، وهذا يعتبر الطريق النهائي لتحلل السكر اللاهوائي في الخلايا الحقيقية النوى ، و بالتالي تشكل اللاكتات هو الطريق النهائي للبيروفات في الكريات الحمر .

أثناء التعب العضلي يتجاوز إنتاج NADH السعة التأكسدية للسلسلة التنفسية مؤدياً لارتفاع نسبة $\frac{NADH}{NAD^+}$ (أي زيادة عدد جزيئات NADH على حساب NAD^+) ، و هذا التراكم في العضلات يسبب المعص العضلي ، و قد ينتشر اللاكتات إلى الدوران الدموي مسبباً حماضاً لبنياً . يمكن أن تتم إعادة امتصاص للاكتات من قبل النسج الأخرى أو حتى من قبل العضلات نفسها ليتم تحويله بواسطة



LDH إلى بيروفات مرة
أخرى لتتم أكسدته عبر
خلقة كريبس ، أو تتم
إعادة تحويله إلى غلوكوز
في الكبد .

يعتمد اتجاه تفاعل LDH
على التراكيز داخل
الخلوية من البيروفات و
NADH
NAD+ واللاكتات و نسبة
في الخلية ، فمثلاً هذه
النسبة في الكبد و القلب
أقل منها في العضلات
المجهدة .

العضلة القلبية تؤكسد خلاياها اللاكتات إلى $CO_2 + H_2O$ بواسطة TCA (تستفيد من ذلك لإنتاج الطاقة في حالة الاحتشاء).

٣. تتحول البيروفات إلى إيتانول و CO_2 (تفاعلات التخمر في بعض الفطور) .

يؤدي الإيتانول إلى تشكيل الأسيتات بواسطة تفاعل مؤلف من تفاعلي أكسدة :

a. تشكل الأسيت أدهيد : يتم في الكبد بواسطة أنزيم الكحول دي هيدروجيناز ، يحتاج ذلك إلى O_2 و السيتوكروم P450 و NADPH .

b. تشكل الأسيتات : يتأكد الأسيت أدهيد إلى أسيتات بواسطة الأدهيد دي هيدروجيناز المشاهد أيضاً في الكبد .

٤. كربكسلة (إضافة كربوكسيل) البيروفات إلى أوكزالوأسيتات بواسطة البيروفات كربوكسيلاز ، يعتمد ذلك على مجموعة من التمايم الخمائرية أهمها البيوتين (الفيتامين B7) و هو تفاعل هام جداً لأنه يزود حلقة حمض الليمون بالوسائط و يوفر الركائز اللازمة لاسحادات السكر .

الطاقة الناتجة عن تحلل السكر

A. تحلل السكر اللاهوائي :

التفاعل الإجمالي له :

غلوكوز + 2ADP + 2Pi ← 2 لاكتات + 2ATP + 2 ماء . و نلخص الطاقة الناتجة عنه بالجدول التالي :

تبدل ATP لكل جزيء غلوكوز مستهلك	التفاعل
-1 ATP	غلوكوز ← غلوكوز-6-فوسفات
-1 ATP	فركتوز-6-فوسفات ← فركتوز-1,6-ثنائي الفوسفات
+2 ATP	(2) 1,2-ثنائي فوسفو غليسيرات ← (2) 3-فوسفو غليسيرات
+2 ATP	(2) فوسفو إينول بيروفات ← (2) بيروفات
+2 ATP	المحصلة

B. تحلل السكر الهوائي :

التفاعل الإجمالي :

غلوكوز + 2ADP + 2Pi + 2NAD⁺ ← 2 بيروفات + 2ATP + 2NADH + 2H⁺ + 2 ماء .

و نلخص الطاقة الصادرة عنه بالجدول التالي :

تبدل ATP لكل جزيء غلوكوز مستهلك	التفاعل
+2ATP (فسفرة على مستوى الركيزة)	غلوكوز ← 2 بيروفات
+6ATP	2NAD ⁺ ← 2NADH (الأكسدة أثناء السلسلة التنفسية مع 3 جزيئات ATP لكل NADH مؤكسد)

المحصلة	+8ATP
---------	-------

يتم تحويل NADH إلى ATP كما رأينا فيما سبق بعد دخوله في السلسلة التنفسية ، لكن دخولها يتم بواسطة التالي :

١. مكوك المالتات أسبارتات : في الكبد و الكلية و القلب ، يعطي 3ATP .
٢. مكوك الغليسيرول فوسفات : يستخدم في العضلات الهيكلية و الدماغ و يعطي 2ATP .

تنظيم تحلل السكر

يتم عن طريق ٣ أنزيمات في التفاعلات الثلاثة غير العكوسة :

١. الغلوكو كيناز أو الهيسكو كيناز .
٢. الفوسفو فركتو كيناز -١ (المحدد لسرعة التفاعل) .
٣. البيروفات كيناز .

الغلوكو كيناز و الهيسكو كيناز :

أولاً : الهيسكو كيناز :

مختص بفسفرة السكريات السداسية ، يتم تنظيم فعالية هذا الأنزيم بطريقتين :

١. التنظيم قصير الأمد : يتثبط بناتج التفاعل (الغلوكوز-٦-فوسفات) .
 ٢. التنظيم طويل الأمد : وهو التنظيم المتعلق بالتعبير المورثي (زيادة أو نقصاناً) و انتاج الأنزيمات ، و يخضع لحالتي الجوع و الشبع .
- و يملك الهيسكو كيناز K_m منخفضة للغلوكوز (أي له إلفة عالية للغلوكوز) ، و هذا يسمح بالفسفرة الفعالة ، و الاستقلاب الجاري للغلوكوز حتى عندما تكون تراكيز السكر في النسج منخفضة .
- أيضاً يملك الهيسكو كيناز V_{max} منخفضة للغلوكوز و بالتالي لا يستطيع فسفرة كميات كبيرة من الغلوكوز

ثانياً : الغلوكو كيناز :

موجود بشكل أساسي في الكبد و بشكل ثانوي في خلايا بيتا في البنكرياس .

يملك الغلوكوكيناز K_m الفة عالية لذلك يعمل فقط عندما تكون التراكيز داخل الخلية من الغلوكوز مرتفعة ، و يحدث ذلك خلال وقت قصير من استهلاك وجبة غنية بالسكريات .

يملك الغلوكوكيناز V_{max} عالياً و بذلك يسمح للكبد أن يزيل بشكل فعال تدفق الغلوكوز من وريد الباب ، و هذا يمنع دخول كميات كبيرة من الغلوكوز إلى الدورة الدموية بعد تناول كمية كبيرة من السكريات ، و بذلك هو ينقص فرط غلوكوز الدم خلال الفترة الامتصاصية ، لذلك يعد من الأنزيمات المنظمة لمستوى سكر الدم.

ومن هنا نجد الفروق الأساسية بين الهيسكو كيناز و الغلوكوكيناز ، و نلخصها في الجدول التالي :

التثبيط بواسطة الناتج؟	الركيزة النوعية	V_{max}	K_m	التوزيع النسيجي	
نعم- يتثبط ألوستيرياً بالغلوكوز-٦- فوسفات	D-غلوكوز و هيسكوزات أخرى	منخفض و له إلفة كبيرة للغلوكوز	منخفض (٢ ملغ/مل)	أغلب النسيج	الهيسكو كيناز
لا ، بل يتثبط بالفركتوز-٦- فوسفات	D-غلوكوز فقط	عالٍ	عالٍ (٢٠٠ ملغ/مل)	الكبد و خلايا β في البنكرياس (لتحريض إفراز الأنسولين) و الخلايا البرانشيمية (لتحفيز اصطناع الأحماض الدسمة)	الغلوكوكيناز

الفوسفو فركتو كيناز-١ (PFK-1) :

يتوسط الخطوة املحددة للتفاعل ، و يتأثر بمخزون الطاقة في الخلية ، ينظم بطريقة آنية على الشكل التالي :

١. يتثبط هذا الأنزيم بواسطة التراكيز المرتفعة من ATP و السيترات (مخزون طاقى مرتفع) .
٢. يتفعل هذا الأنزيم ألوستيرياً بواسطة التراكيز المرتفعة من AMP و الفركتوز-٦,٦-ثنائي الفوسفات (مخزون طاقى منخفض) .

أما التنظيم طويل الأمد يتم بالشكل التالي :

١. المستويات المرتفعة من الغلوكاغون (كما في حالة الجوع) تنقص من تركيز الفركتوز-٢,٦-ثنائي الفوسفات الكبدي ، ما يؤدي إلى نقص في تحلل السكر ، و زيادة في استحداث السكر . يحدث التثبيط عند الجوع نتيجة عدم وجود مصادر بروتينية لاصطناع الأنزيمات .

٢. أما المستويات المنخفضة من الغلوكاغون (كما في حالة الشبع) تزيد من تركيز الفركتوز-٢,٦-ثنائي الفوسفات ، و هذا بدوره يؤدي إلى زيادة في عملية تحلل السكر .

إذاً: الفركتوز -٢,٦- ثنائي الفوسفات يعمل كإشارة (Signal) دالة على توافر الغلوكوز .

PFK-2	PFK-1
يحول الفركتوز -٦- فوسفات إلى الفركتوز -٢,٦- ثنائي الفوسفات	يحول الفركتوز-٦-فوسفات إلى الفركتوز -١,٦-ثنائي الفوسفات
يتأثر بحالتي الجوع و الشبع	له علاقة بمخزون الطاقة في الخلية
يتثبط في حالة الجوع (أنسولين منخفض و غلوكاغون مرتفع)	يتثبط بواسطة التراكيز المترفعة من ATP و السيترات
يتفعل في الشبع (أنسولين مرتفع و غلوكاغون منخفض)	يتفعل بواسطة التراكيز المترفعة من AMP و الفركتوز-٢,٦-ثنائي الفوسفات

البيروفات كيناز PK :

يتنشط بالفركتوز-١,٦-ثنائي الفوسفات (لإكمال تحلل السكر) .

يتثبط بالATP (وجود فائض من الطاقة) .

المنظم الأساسي بشكل عام لسبيل تحلل السكر هو مشعرات الطاقة في الخلية ATP,ADP,ATP و النسبة ATP/ADP .

إمراضيات سبيل تحلل السكر

إمراضيات هذا السبيل مرتبطة مع إمراضيات الأنزيمات :

I- عوز الغلوكوكيناز :

يؤدي إلى ارتفاع سكر الدم .

II- عوز ال PFK-1 :

يؤدي إلى تراكم الفركتوز-6-فوسفات مما يقود إلى قلة السعة الحركية للعضلات ، و ذلك عند الاعتماد بشكل مطلق على السكريات في الطعام .

III- عوز البيروفات كيناز :

هو العيب الأكثر شيوعاً في سبيل تحلل السكر ، يؤدي إلى فقر دم انحلالي لأن الكريات الحمر تعتمد بشكل مطلق على تحلل السكر لإنتاج الطاقة .

IV- عوز الألدولاز :

يؤدي أيضاً إلى فقر دم انحلالي ، و يؤدي إلى تراكم الفركتوز-1,6-ثنائي الفوسفات (يأتي أيضاً من سبيل استقلاب الفركتوز) و هو ما يعرف بعدم تحمل الفركوز الوراثي .

دور NADH في تحلل السكر

أكسدة الغليسر ألدهيد-3-فوسفات إلى 1,3-ثنائي فوسفو غليسيرات ، ثم يسلك أحد طريقين :

١ . الطريق الهوائي : الدخول في السلسلة التنفسية عن طريق أحد مكوكي النقل (مكوك المالتات- اسبارتات أو مكوك الغيسرول-3- فوسفات) .

٢ . الطريق اللاهوائي : إرجاع البيروفات إلى لاكتات ، و هذا ما يحصل في الخلايا التي لا تحوي متقدرات .

أنزيم ميوتاز ثنائي فوسفات الغليسيرات Biphosphoglycerate mutase

يحول 1,3-ثنائي فوسفو غليسيرات إلى 2,3-ثنائي فوسفو غليسيرات .

ولهذه الخطوة أهمية خاصة في الكريات الحمر لأن ٢,٣-ثنائي فوسفوغليسيرات يرتبط مع السلسلة β في الخضاب HbA فيقلل إلفة الخضاب للأوكسيجين ويسهل انتشاره إلى النسيج .

يرتبط هذا المركب بإلفة كبيرة للهيموغلوبين قليل الأكسجة ، أكبر من إلفته للهيموغلوبين المؤكسج ، و بذلك تنظم إطلاق جزيئات الأوكسيجين المتبقية المرتبطة بالهيموغلوبين قليل الأكسجة كي تستفيد منها النسيج الأكثر حاجة لها

استقلاب أكبر للغلوكوز (حاجة أكبر للأوكسيجين) ← إنتاج 2,3-BPG عبر سبيل تحلل السكر ← إطلاق كميات أكبر من جزيئات الأوكسيجين من الكريات الحمر .

نظهر أهميته بشكل خاص في المرتفعات .

يؤدي نقص محتوى الكريات الحمر من ٢,٣-ثنائي فوسفوغليسيرات إلى نقص أكسجة و انحلال الدم بسبب تخرب الغشاء الخلوي للكريات الحمر . نسبته الطبيعية في الكريات الحمر هو حوالي ٥مليمول/لتر .

الخضاب الجنيني HbF لا يحوي سلسلة β و بالتالي لا يرتبط مع ٢,٣-ثنائي فوسفوغليسيرات مما يزيد من إلفته للأوكسيجين لتلبية حاجات الجنين .

أكسدة البيروفات إلى أستيل كو أنزيم A

يتم في المتقدرات بوجود البيروفات ديهيدروجيناز PDH ، و يؤدي إلى إنتاج NADH و CO_2 .

الأستيل CO-A لا يعد من مركبات سبيل تحلل السكر و لا من مركبات حلقة كريبس ، و إنما هو نقطة ربط بين هذين السبيلين .

للا PDH ٣ وحدات أنزيمية (وحدات) و هي E1 , E2 , E3 ، و له عدة مرافقات أنزيمية و هي : NAD^+ , FAD ، تيامين بيروفوسفات ، كو أنزيم A (يحوي حمض البانثونيك) ، و الحمض الشحماني (حمض الليبوثيك) .

يتم تنظيم فعالية PDH بواسطة :

١ . التثبيط بالنواتج : يتثبط بالـ NADH و الأستيل CO-A .

٢ . التحويل بين الشكل المفسفر و الشكل غير المفسفر :

a. الشكل المفسفر للأنزيم غير فعال ، ينجم عن تأثير أنزيم PDH كيناز مما يؤدي إلى نقص إنتاج الأستيل CO-A و يتحرض ذلك بـ: NADH و ATP ، و الأستيل CO-A .

b. الشكل غير المفسفر هو الشكل الفعال من الأنزيم ، و ينجم عن تأثير أنزيم PDH فوسفاتاز ، و يتحرض ذلك بـ: NAD⁺ ، و AMP ، و شوارد المغنيزيوم و الأنسولين .

ملاحظة: عوز الفيتامين B يؤدي إلى نقص في جميع التماثل الأنزيمية السابقة و بالتالي نقص إنتاج الطاقة عبر حلقة كريبس.

إمراضيات تشكل الأستيل CO-A :

١. عوز أنزيم PDH :

مرض خلقي وراثي مرتبط بالصبغي الجنسي X (يغلب عند الذكور) .

يعد السبب الأكثر شيوعاً للحمض اللبني عند الولدان . و فيه حرمان الدماغ من الطاقة فيحدث تأخر تطور روعي حركي و موت .

في حال التشخيص المبكر يكون العلاج بحذف السكريات من الغذاء و الاعتماد على الدسم .

٢. الانسمام بالزرنينخ :

غالباً ما يحدث في عيادات الأسنان ، و فيه يتعطل PDH لارتباطه بالحمض الشحماني .

٣. الكحولية المزمنة :

تؤدي إلى عوز تيامين بيروفوسفات .

