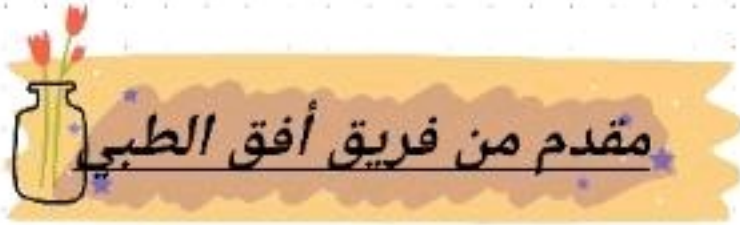
مقدم من فريق أفق الطبي

جامعة الأزهر - غزة
AL-AZHAR UNIVERSITY - GAZA
1412-1991 - ١٤١٢-١٩٩١

حركة الشبيبة الفتحاوية
الأزهر
جامعة
Fateh Youth Movement

الكيمياء الحيوية الطبية: الإنزيمات

الدليل الشامل المطور للمحاضرة — الجزء الأول (Medical Biochemistry: Enzymes)

أستاذ المادة: د. محمد حسن عليان (أستاذ مساعد)

الكلية: كلية الطب - جامعة الأزهر بـ غزة

1. اللمحة التاريخية وأصل التسمية (Historical Perspective)

اكتشاف إدوارد بوخنر (Eduard Buchner - 1897)

في عام 1897، أحدث الكيميائي الألماني**إدوارد بوخنر** ثورة علمية عندما أثبت أن مستخلصات خلايا الخميرة الخالية من الخلايا الحية تستطيع تخمير السكر إلى كحول. أثبت هذا الاكتشاف التاريخي أن التفاعلات الحيوية تتم عبر جزيئات بيولوجية قادرة على العمل بشكل مستقل خارج الكائن الحي.

أصل الكلمة (Etymology): يرجع أصل كلمة *"Enzyme"* إلى اللغة الإغريقية القديمة، حيث تتكون من مقطعين: **en** (وتعني "داخل") و **zyme** (وتعني "الخميرة")، في إشارة مباشرة لاكتشافها الأول في تخمير الخميرة.

2. الخصائص الجوهرية للمحفزات الحيوية (Key Properties)

التعريف محفزات حيوية (Biological Catalysts)

الإنزيمات هي محفزات بروتينية متخصصة تُسرّع التفاعلات الكيميائية داخل الكائنات الحية بدرجات فائقة دون أن تُستهلك أو تتغير كيميائياً بشكل دائم أثناء التفاعل.

التركيب بروتينات كروية و حمض حمضي RNA

على الرغم من أن غالبية الإنزيمات هي بروتينات كروية الشكل (Globular Proteins)، إلا أنه توجد جزيئات محفزة من الـ RNA تُعرف بـ**الريبوزايمات** (Ribozymes).

مقارنة القوة التحفيزية: الإنزيمات مقابل المحفزات غير الحيوية

1. القوة التحفيزية الخارقة (Extraordinary Catalytic Power)

تزيد الإنزيمات من سرعة التفاعلات الكيميائية بمعدلات مذهلة تتراوح بين 10^6 إلى 10^{12} مرة مقارنة بالتفاعل غير المحفز.

مثال طبي: إنزيم **كاربونيك أنهيدريز** (Carbonic Anhydrase) يحيد ثاني أكسيد الكربون ($CO_2 + H_2O \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$) بسرعة تزيد بـ 10^7 مرة!

2. التخصصية العالية جداً (High Degree of Specificity)

ترتبط الإنزيمات بشكل انتقائي بدقيق بركائزها الخاصة (Substrates) عبر تفاعلات جزيئية متكاملة.

مثال: إنزيم **اللاكتيز** (Lactase) يحلل سكر اللاكتوز فقط، ولا يعمل على السكريات الثنائية الأخرى كالمالتوز أو السكروز.

3. العمل في ظروف فسيولوجية معتدلة (Mild Physiological Conditions)

على عكس المحفزات الصناعية التي تتطلب درجات حرارة ضغط هائلين أو أحماضاً قوية، تعمل الإنزيمات بفاعلية قصوى في محاليل مائية عند درجة حرارة الجسم (37°C) وحموضة فسيولوجية (pH) معتدلة.

مثال: إنزيم **التريبسين** (Trypsin) يعمل بكفاءة عالية في الأمعاء عند درجة حموضة مثالية (~8.0).

3. الريبوزايمات - إنزيمات الحمض النووي (Ribozymes)

المحفزات الحمضية النووية (RNA Catalysts)

الريبوزايمات (Ribozymes): هي جزيئات RNA تمتلك بنية ثلاثية الأبعاد تمكنها من تسريع تفاعلات كيميائية محددة، مما أثبت أن القدرة التحفيزية ليست محصورة في البروتينات فقط.

أبرز الأمثلة الطبية: إنزيم MTR1 (Methyltransferase Ribozyme)

يقوم هذا الريبوزايم بتحفيز نقل مجموعة الميثيل من m^6G لتكوين **1-ميثيل أدينوسين** (m^1A) على جزيئات الـ RNA الهدف.

4. المرافقات الإنزيمية والتركيب المساعد (Cofactors & Coenzymes)

تتطلب العديد من الإنزيمات وجود مكونات غير بروتينية للوصول إلى النشاط التحفيزي الكامل.

المصطلحات والتصنيف الوظيفي

- **أبوإنزايم (Apoenzyme):** الشق البروتيني الخالص من الإنزيم، ويكون غير نشط تحفيزياً بغياب المكون المساعد.
- **هولوإنزايم (Holoenzyme):** المركب الإنزيمي الكامل والنشط فسيولوجياً (يتكون من الأبوإنزايم + المساعد/المرافق).
- **المرافق الإنزيمي المعدني (Cofactor):** أيونات معدنية غير عضوية مثل (Mg^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{2+}/Fe^{3+}) لضمان التفاعل.
- **مساعد الإنزيم العضوي (Coenzyme):** جزيئات عضوية أو معدنية-عضوية تعمل كناقلات مؤقتة لمجموعات كيميائية أو إلكترونات.

جدول 4.1: الأيونات المعدنية غير العضوية التي تعمل كمرافقات إنزيمية (Cofactors)

الأيون المعدني (Metal Ion)	أمثلة الإنزيمات المرتبطة (Enzymes)
النحاس (Cu^{2+})	سيتوكروم أوكسيديز (Cytochrome oxidase)
الحديد (Fe^{2+} / Fe^{3+})	سيتوكروم أوكسيديز، الكاتاليز (Catalase)، البيروكسيديز (Peroxidase)
البوتاسيوم (K^{+})	بايروفات كاينيز (Pyruvate kinase)
الماغنيسيوم (Mg^{2+})	هكسوكاينيز (Hexokinase)، جلوكوز-6-فوسفاتيز، بايروفات كاينيز
المنجنيز (Mn^{2+})	أرجينيز (Arginase)، رايبونيوكليوتيد ريدكتيز
الموليبدنيوم (Mo)	دايناي‌تروجينيز (Dinitrogenase)
النيكل (Ni^{2+})	يوريز (Urease)
الزنك (Zn^{2+})	كاربونيك أنهيدريز، الكحول ديهيدروجينيز، كاربوكسي ببتيديز A & B

جدول 4.2: مساعدات الإنزيم، المجموعات المنقولة، والفيتامينات المولدة لها

مساعد الإنزيم (Coenzyme)	المجموعة الكيميائية المنقولة	المصدر الفيتاميني في الغذاء
بايوسيتين (Biocytin)	ثاني أكسيد الكربون (CO_2)	البايوتين (فيتامين B_7)
مساعد الإنزيم أ (Coenzyme A - CoA)	مجموعات الأسيل (Acyl groups)	حمض البانتوثينيك (فيتامين B_5)
5'-ديوكسي أدينوسيل كوبالامين	ذرات الهيدروجين ومجموعات الألكيل	فيتامين B_{12}
فلافين أدينين دايبوكليوتيد (FAD)	الإلكترونات (Electrons)	الرايبوفلافين (فيتامين B_2)
لايبويت (Lipoate)	الإلكترونات ومجموعات الأسيل	يصنع داخل الجسم (لا يتطلب مصدراً غذائياً)
نيكوتيناميد أدينين دايبوكليوتيد (NAD^+)	أيون الهيدريد (H^-):	النياسين / حمض النيكوتينيك (فيتامين B_3)
بيريدوكسال فوسفات (PLP)	المجموعات الأمينية (Amino groups)	البيريدوكسين (فيتامين B_6)
تيتراهيدروفوليت (THF)	المجموعات أحادية الكربون	الفوليت / حمض الفوليك (فيتامين B_9)
ثايامين بايروفوسفات (TPP)	الألدهيدات (Aldehydes)	الثايامين (فيتامين B_1)

5. تصنيف مساعدات الإنزيم: المجموعات الملتصقة مقابل الركائز المساعدة

تُصنف مساعدات الإنزيم العضوية بناءً على قوة ارتباطها ونمط عملها مع البروتين إلى نوعين رئيسيين:

- **المجموعة الملتصقة (Prosthetic Group):** مساعد إنزيمي مرتبط بقوة شديدة أو برابطة تساهمية دائمة بالبروتين، ولا ينفصل عنه إطلاقاً أثناء التفاعل.
  أمثلة: الهيم (Heme)، FAD، البايوتين.
- **الركيزة المساعدة (Cosubstrate):** مساعد إنزيمي مرتبط بشكل مؤقت وضعيف (غير تساهمي). يرتبط بالإنزيم أثناء التفاعل، يتغير كيميائياً، ثم يتحرر ليتم إعادة تدويره بواسطة إنزيم آخر.
  أمثلة: NAD^+، Coenzyme A، مركب الطاقة ATP.

مقارنة حاسمة: Prosthetic Groups مقابل Cosubstrates

وجه المقارنة	المجموعة الملتصقة (Prosthetic Group)	الركيزة المساعدة (Cosubstrate)
قوة الارتباط	ارتباط وثيق وقوي جداً (تساهمي غالباً)	ارتباط مؤقت وضعيف (غير تساهمي)
حالة الانفصال	تظل مرتبطة بالإنزيم باستمرار	تتحرر بعد التفاعل لتُعاد أكسدتها/اختزالها خارجياً
الدور البيولوجي	جزء بنيوي دائم من هيكل الإنزيم	تسمى "ناقل جزيئي" للمجموعات أو الإلكترونات
أبرز الأمثلة	Heme, FAD, Biotin	NAD^+, CoA, ATP

6. الموقع النشط وآلية ديناميكية التفاعل (Active Site Dynamics)

1. بنية الموقع النشط (Active Site Structure)

تجويف ثلاثي الأبعاد خاص على سطح الإنزيم يرتبط بالركيزة وتحدث فيه العملية التحفيزية. يوفر بيئة دقيقة (درجة حموضة، وشحنات) تُقلل طاقة التنشيط (Activation Energy).

يحتوي على **أحماض أمينية تحفيزية** تشارك مباشرة في كسر أو تكوين الروابط.

مثال شهير: الثلاثي التحفيزي لإنزيم الشيموتريبسين (Ser195, His57, Asp102).

2. ارتباط الركيزة (Substrate Binding)

الركيزة هي الجزيء المُتفاعل الذي يلتصق بالموقع النشط بدقة عالية جداً نتيجة التكامل الهندسي والشحنات وتفاعلات الروابط الهيدروجينية.

أمثلة:

- الجلوكوز هو الركيزة الخاصة بإنزيم الهكسوكاينيز.
- إنزيم **اللايزوزايم** (Lysozyme) يحتوي على أحماض سالبة الشحنة ترتبط بـ السكريات البكتيرية موجبة الشحنة.

7. التوزيع الخلوي للإنزيمات (Cellular Distribution)

التمركز الفسيولوجي داخل وخارج الخلايا

- **إنزيمات داخل خلوية (Intracellular Enzymes):** تُصنع وتعمل حصرياً داخل الخلايا (مثل إنزيمات مسار تحلل الجلوكوز في السايتوبلازم، وإنزيمات دورة كريبس في المايتوكوندريا).
- **إنزيمات خارج خلوية (Extracellular Enzymes):** تُصنع داخل الخلايا ولكن يتم إفرازها لتؤدي وظيفتها خارج الخلية (مثل الإنزيمات الهاضمة: التريبسين، البيبسين، واللايبيز البنكرياسي في القناة الهضمية).

8. أنواع تخصصية الإنزيمات (Types of Enzyme Specificity)

تعبر التخصصية عن درجة الانتقائية التي يبديها الإنزيم تجاه ركيزته أو مسار التفاعل الكيميائي:

1. التخصصية الفراغية / الضوئية (Optical / Stereo Specificity)

يميز الإنزيم بين المتشكلات الضوئية، حيث يعمل على شكل فراغي واحد فقط (إما D أو L).

أمثلة:

- **إنزيم L-amino acid oxidase:** يؤكسد الأحماض الأمينية من النمط L فقط دون أي تأثير على نمط D.
- **إنزيم D-lactate dehydrogenase:** يعمل حصرياً على D-lactate.

2. التخصصية المجموعية (Group Specificity)

يعمل الإنزيم على مجموعة كيميائية محددة أو رابطة معينة ضمن عائلة من المركبات المتشابهة تركيبياً.

أمثلة:

- **الهكسوكاينيز (Hexokinase):** ينقل الفوسفات من ATP إلى السكريات السداسية (الجلوكوز، الفركتوز، المانوز).
- **التريبسين (Trypsin):** يكسر الروابط الببتيدية المجاورة للأحماض الأمينية القاعدية (اللايسين والأرجنين).

3. التخصصية المطلقة (Absolute Specificity)

يعمل الإنزيم على **ركيزة واحدة فريدة فقط** ولا يتفاعل مع أي مركب آخر نهائياً.

مثال: إنزيم **اليوريز (Urease)** يحفز المائية لليوريا فقط:

$$H_2N{-}CO{-}NH_2 + 3H_2O \rightarrow CO_2 + 2NH_4OH$$

4. التخصصية النسبية (Relative Specificity)

يظهر الإنزيم نشاطاً تحفيزياً على نطاق أوسع من الركائز ذات التركيب الكيميائي المتشابه.

أمثلة: إنزيم **الكحول ديهيدروجينيز (ADH)** يؤكسد أنواعاً مختلفة من الكحولات الأولية والثانوية (مثل الإيثانول إلى أسيستالدهيد).

5. تخصصية التفاعل (Reaction Specificity)

يمكن لنفس الركيزة الواحدة أن تخضع لتفاعلات كيميائية مختلفة، كل تفاعل منها يُحفز بإنزيم مختلف تماماً.

مثال: الحمض الأميني الواحد يمكن أن يخضع لـ:

- **نقل الأمين (Transamination)** بواسطة إنزيمات الترانساميناز.
- **نزع الأمين الأكسدي (Oxidative Deamination)** بواسطة إنزيمات الأوكسيديز.
- **نزع الكربوكسيل (Decarboxylation)** بواسطة إنزيمات الديكاربوكسيليز لتكوين أمينات و CO_2.

6. التخصصية المزدوجة (Dual Specificity)

يعمل إنزيم واحد على ركيزتين مختلفين أو يحفز خطوتين تفاعليتين متتاليتين.

مثال: إنزيم **إيزوسيتريت ديهيدروجينيز (Isocitrate Dehydrogenase)** يحفز الأكسدة ونزع الكربوكسيل معاً بالعمل على الأيزوسيتريت ثم المركب الوسيط أُوكزالوسكسينيت.

9. مولدات الإنزيمات وآلية التفعيل (Zymogens / Proenzymes)

المفهوم والأهمية الفسيولوجية الوقائية

مولدات الإنزيمات (Zymogens): هي أسلاف غير نشطة للإنزيمات تُصنع داخل الخلايا الحية. تُصنع بهذه الحالة الخاملة لمنع التدمير الذاتي للخلية أو الأنسجة المُصنعة لها قبل وصولها لمكان عملها (مثل منع الهضم الذاتي لأنسجة البنكرياس).

> **آلية التنشيط:** يتم تنشيط المولد عبر **قص بروتيني محدد (Proteolytic Cleavage)** أدى لإزالة الجزء المانع أو تغيير الفراغ، مما يكشف الموقع النشط بشكل غير رجعي.

جدول 9.1: المولدات الإنزيمية المعدية والبنكرياسية وإنزيماتها النشطة

مكان التصنيع	المولد الخامل (Zymogen)	الإنزيم النشط (Active Enzyme)	عامل التنشيط الرئيسي / الدور
المعدة (الغشاء المخاطي)	بيسينوجين (Pepsinogen)	**بيبسين (Pepsin)**	حموضة المعدة (HCl) / تنشيط ذاتي
البنكرياس	شيموتريبسينوجين (Chymotrypsinogen)	**شيموتريبسين (Chymotrypsin)**	القص بواسطة التريبسين
البنكرياس	تريبسينوجين (Trypsinogen)	**تريبسين (Trypsin)**	إنزيم إنتروبيتيديز (Enteropeptidase) / تنشيط ذاتي
البنكرياس	بروكاربوكسي ببتيديز (Procarboxypeptidase)	**كاربوكسي ببتيديز (Carboxypeptidase)**	القص بواسطة التريبسين
البنكرياس	بروالاستيز (Proelastase)	**إيلاستيز (Elastase)**	القص بواسطة التريبسين

خلاصة المحاضرة — الكيمياء الحيوية الطبية (الجزء الأول)

يغطي هذا الملف المطور الأساسيات الكاملة للإنزيمات: الاكتشاف التاريخي، التركيب البروتيني والـ RNA، الخصائص التحفيزية، المرافقات المعدنية والعضوية، الفرق بين Prosthetic groups و Cosubstrates، آليات التخصصية الستة، والتنشيط الفسيولوجي للمولدات (Zymogens).

ملخص مادة الميتابوليك | Carbohydrate Metabolism

أنزيمات وركائز التحلل السكري (Glycolysis: Enzymes & Substrates)

إعداد وتنسيق: تلخيص دراسي معتمد على محاضرة د. محمد حسن عليان (Faculty of Medicine - Al-Azhar University Gaza)

الموضوع الأساسي: التنظيم الأنزيمي للتحلل السكري، مقارنة Hexokinase vs Glucokinase، وتنظيم PFK-1 & PFK-2

1. احتجاز الجلوكوز داخل الخلية (Intracellular Trapping of Glucose)

بمجرد دخول الجلوكوز (Glucose) من السائل الخارجي (Extracellular fluid) إلى السيتوبلازم (Cytoplasm)، يخضع لعملية **فسفرة** (Phosphorylation) فورية تحوله إلى **جلوكوز-6-فوسفات** (Glucose-6-phosphate / G-6-P).

> 💡 **الهدف البيولوجي من الفسفرة (Biological Significance):**
> إضافة مجموعة الفوسفات تمنح الجلوكوز شحنة قطبية تمنعه من العبور الخارجي عبر الغشاء البلازمي (Plasma membrane)، مما يحتبسه داخل الخلية لاستخدامه في إنتاج الطاقة أو التخزين.

التفاعل: Glucose + ATP → Glucose-6-Phosphate + ADP

2. مقارنة شاملة بين أنزيمي Hexokinase (HK) و Glucokinase (GK)

يتم تحفيز تفاعل الفسفرة الأول بواسطة أنزيمين مختلفين حسب نوع النسيج والحالة الفسيولوجية:

وجه المقارنة (Feature)	أنزيم هكسوكينيز (Hexokinase - HK)	أنزيم جلوكوكينيز (Glucokinase - GK)
مكان التواجد (Site)	جميع أنسجة الجسم (All tissue cells)	الكبد بشكل أساسي (Liver) وخلايا بيتا بالبنكرياس
التقارب للجلوكوز (Affinity to Glucose)	عالي جداً (High affinity) - يعمل حتى في تركيزات الجلوكوز المنخفضة	منخفض (Low affinity) - يعمل فقط عند ارتفاع تركيز الجلوكوز بالدم
ثابت ميكائيليس (K_m)	منخفض (Low K_m)	مرتفع (High K_m)
السرعة القصوى (V_{max})	منخفضة (Low V_{max}) - يتشبع سريعاً	مرتفعة جداً (High V_{max}) - يستوعب كميات كبيرة من الجلوكوز

وجه المقارنة (Feature)	أنزيم هكسوكينيز (Hexokinase - HK)	أنزيم جلوكوكينيز (Glucokinase - GK)
الركائز المُستهلكة (Substrates)	الجلوكوز، الفركتوز، والجالاكتوز (Glucose, Fructose, Galactose)	الجلوكوز فقط (Glucose only)
التثبيط بالمنتج (Feedback Inhibition)	**يثبط** بواسطة منتجه (Inhibited by G-6-P)	**لا يثبط** بواسطة منتجه (Not inhibited by G-6-P)
التأثير الهرموني (Hormonal Control)	لا يتأثر مباشرة بالإنسولين (No direct effect by Insulin)	يحفز الإنسولين تصنيعه (Insulin induces its synthesis)
الدور الفسيولوجي (Role)	تأمين الجلوكوز للأنشطة الأساسية للأنسجة حتى أثناء الصيام	امتصاص الجلوكوز الزائد بعد الوجبات وتوجيهه لتصنيع الجليكوجين (Glycogen synthesis)

3. أنزيم Phosphofructokinase-1 (PFK-1) وتنظيمه

يعتبر **PFK-1** هو الأنزيم المفتاحي والخطوة المحدِدة للسرعة (Rate-limiting / Committed step) في مسار التحلل السكري، حيث يحول Fructose-6-phosphate إلى Fructose-1,6-bisphosphate.

التنظيم الألوستيري للأنديم (Allosteric Regulation of PFK-1):

- **التنشيط (Activation):** يتم تنشيطه عند انخفاض طاقة الخلية بواسطة المستويات المرتفعة من AMP و ADP، بالإضافة إلى المنشط الأقوى وهو **Fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP)**.
- **التثبيط (Inhibition):** يتم تثبيطه عند وفرة الطاقة بواسطة المستويات المرتفعة من **ATP** و**السترات (Citrate)** لمنع الهدر اللات التنافسي للركائز.

4. الأنزيم المزدوج الوظيفة (PFK-2 / FBPase-2 Bifunctional Enzyme)

عبارة عن بروتين فريد يتكون من نشاطين أنزيميين متعاكسين على نفس جزيء البروتين:

1. **نشاط الكينيز (PFK-2 Kinase):** يحول Fructose-6-P → Fructose 2,6-bisP.
2. **نشاط الفوسفاتيز (FBPase-2 Phosphatase):** يحول Fructose 2,6-bisP → Fructose-6-P.

🎯 المنظم الأقوى (Potent Activator):
مركب **Fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP)** ليس ناتجاً مباشراً في التحلل السكري، ولكنه محفز ألوستيري قوي جداً لأنزيم PFK-1 (يحفز التحلل السكري ويثبط تصنيع الجلوكوز Gluconeogenesis).

5. التنظيم الهرموني لمسار التحلل السكري (Insulin vs Glucagon)

يتحكم الإنسولين والجلوكاجون في نشاط الأنزيم المزدوج من خلال الفسفرة وإزالة الفسفرة:

أ) في حالة الصيام أو انخفاض السكر (Low Blood Glucose / Fasting):

- يرتفع هرمون **الجلوكاجون (Glucagon)** وينخفض الإنسولين.
- ينشط أنزيم Adenylyl Cyclase فيرتفع مستوى cAMP .
- ينشط ** Protein Kinase A (PKA) ** الذي يقوم بـ **فسفرة الأنزيم المزدوج**.
- نتيجة الفسفرة: يصبح ** PFK-2 ** غير نشط (Inactive)** بينما يصبح ** FBPase-2 ** نشطاً (Active).**
- ينخفض مستوى F2,6BP ← ينخفض نشاط PFK-1 ← **يتثبط التحلل السكري (Glycolysis Down)** وينشط تصنيع الجلوكوز (Gluconeogenesis).

ب) في حالة التغذية أو ارتفاع السكر (High Blood Glucose / Well-fed):

- يرتفع هرمون **الإنسولين (Insulin)** وينخفض الجلوكاجون.
- ينشط أنزيم ** Phospho-protein phosphatase ** لعمل إزالة للفسفرة (Dephosphorylation).
- نتيجة إزالة الفسفرة: يصبح ** PFK-2 ** نشطاً (Active)** بينما يصبح ** FBPase-2 ** غير نشط (Inactive).**
- يرتفع مستوى F2,6BP ← ينشط أنزيم PFK-1 بفضاوة ← **ينشط التحلل السكري (Glycolysis Up).**

6. التحول الجانبي لـ Dihydroxyacetone Phosphate (DHAP) وبناء الدهون

عند تناول كميات فائضة وكبيرة من الجلوكوز (Excessive Glucose Intake):

- يتحول جزء من ناتج التحلل السكري ** DHAP ** في الكبد والنسيج الدهني بواسطة أنزيم Glycerol-3-phosphate dehydrogenase إلى ** Glycerol-3-phosphate **.
- يُستخدم Glycerol-3-P كركيزة أساسية لبناء الدهون الثلاثية (** TAGs / Triacylglycerols **) وعملية تصنيع الأحماض الدهنية (Fatty Acid Synthesis - FAS).

STUDY NOTES • METABOLIC COURSE

Glycolysis: Enzymes & Substrates

ملخص احترافي متكامل لإنزيمات وركائز مسار التحلل السكري والتنظيم الهرموني

إعداد وتنظيم: إعداد زميلتكم دُفعة الطب البشري | **المادة:** الكيمياء الحيوية الطبية ($Medical\ Biochemistry$)

1 احتجاز الجلوكوز داخل الخلية (Intracellular Trapping of Glucose)

بمجرد دخول الجلوكوز (Glucose) من السائل الخارجي (Extracellular fluid) إلى السيتوبلازم (Cytoplasm)، يخضع فوراً لعملية **فسفرة** (Phosphorylation) لتحويله إلى **جلوكوز-6-فوسفات** (Glucose-6-phosphate / G-6-P).

💡 الأهمية الفسيولوجية (Biological Significance):

إضافة مجموعة الفوسفات تُكسب جزيء الجلوكوز شحنة قطبية تمنعه من العبور العكسي عبر الغشاء البلازمي (Plasma membrane)، مما يحتبسه تماماً داخل الخلية لاستخدامه في إنتاج الطاقة أو التخزين.

Glucose-6-Phosphate + ADP → Glucose + ATP

2 مقارنة شاملة ودقيقة بين Hexokinase (HK) و Glucokinase (GK)

يتم تحفيز تفاعل الفسفرة الأول بواسطة أنزيمين مختلفين بناءً على النسيج والحالة الفسيولوجية للجسم:

وجه المقارنة	Hexokinase (HK)	Glucokinase (GK)
مكان التواجد (Site)	معظم أنسجة الجسم (All tissue cells)	الكبد (Liver) وخلايا بيتا في البنكرياس
التقارب (Affinity)	عالي جداً (High affinity) — يعمل في تركيزات الجلوكوز المنخفضة	منخفض (Low affinity) — يعمل فقط عند ارتفاع سكر الدم
ثابت ميكائيليس (K_m)	منخفض (Low K_m)	مرتفع (High K_m)
السرعة القصوى (V_{max})	منخفضة (Low V_{max}) — يتشبع سريعاً	مرتفعة جداً (High V_{max}) — يستوعب كميات كبيرة جداً
الركائز (Substrates)	Glucose، Fructose، & Galactose	جلوكوز فقط (Glucose only)
التثبيط بالمنتج	(يثبط بمنتجه) Inhibited by G-6-P	(لا يثبط) Not inhibited by G-6-P
التأثير الهرموني	لا يتأثر مباشرة بالإنسولين (No direct effect)	يحفز الإنسولين تصنيعه (Insulin induces synthesis)
الدور الفسيولوجي	تأمين الجلوكوز للأنشطة الحيوية حتى أثناء الصيام	امتصاص الجلوكوز الزائد بعد الوجبات وتوجيهه لتصنيع الجليكوجين

3 أنزيم Phosphofructokinase-1 (PFK-1) وتنظيمه الألوستيري

يعتبر **PFK-1** هو الأنزيم المفتاحي والخطوة المحدِدة لسرعة التفاعل (Rate-limiting / Committed step) في التحلل السكري، حيث تحول Fructose-6-P إلى Fructose-1,6-bisP .

التنظيم الألوستيري (Allosteric Regulation):

- **التنشيط (Activation):** ينشط عند انخفاض طاقة الخلية بارتفاع مستويات AMP و ADP. المنشط الأقوى له على الإطلاق هو مركب **Fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP)**.
- **التثبيط (Inhibition):** يثبط عند وفرة الطاقة بارتفاع مستويات **ATP** و **السترات (Citrate)** لتجنب هدر الطاقة.

4 الأنزيم المزدوج الوظيفة (PFK-2 / FBPase-2 Bifunctional Enzyme)

بروتين فريد ومزدوج يمتلك نشاطين أنزيميين متعاكسين على نفس جزيء البروتين:

- **نشاط الكينيز (PFK-2 Kinase):** يحول Fructose-6-P → Fructose 2,6-bisP.
- **نشاط الفوسفاتيز (FBPase-2 Phosphatase):** يحول Fructose 2,6-bisP → Fructose-6-P.

🎯 مركب Fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP):

ليس ناتجاً أضياً مباشراً في مسار التحلل السكري، ولكنه **منظم ألوستيري قوي جداً** يحفز أنزيم PFK-1 (فيحفز التحلل السكري) ويثبط تصنيع الجلوكوز (Gluconeogenesis).

5 التنظيم الهرموني للتحلل السكري (Insulin vs Glucagon)

يتحكم الإنسولين والجلوكاجون في نشاط الأنزيم المزدوج عبر التعديل الكيميائي (الفسفرة وإزالة الفسفرة):

🔴 حالة الصيام / انخفاض السكر (Low Blood Glucose / Fasting):

1. يرتفع هرمون **الجلوكاجون (Glucagon)** وينخفض الإنسولين.
2. ينشط أنزيم Adenylyl Cyclase → يرتفع مستوى cAMP.
3. ينشط **Protein Kinase A (PKA)** الذي يقوم بـ **فسفرة الأنزيم المزدوج**.
4. نتيجة الفسفرة: يصبح **PFK-2 غير نشط** بينما ينشط **FBPase-2**.
5. ينخفض مستوى F2,6BP → يقل نشاط PFK-1 → **يتثبط التحلل السكري (Glycolysis Down)** وينشط تصنيع الجلوكوز (Gluconeogenesis).

🟢 حالة التغذية / ارتفاع السكر (High Blood Glucose / Well-fed):

1. يرتفع هرمون **الإنسولين (Insulin)** وينخفض الجلوكاجون.
2. ينشط أنزيم **Phosphoprotein phosphatase** لعمل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation).
3. نتيجة إزالة الفسفرة: ينشط **PFK-2** بينما يصبح **FBPase-2 غير نشط**.
4. يرتفع مستوى F2,6BP → ينشط أنزيم PFK-1 بقوة → **ينشط التحلل السكري (Glycolysis Up)**.

6 التحول الجانبي لـ DHAP وبناء الدهون (Lipogenesis)

عند تناول كميات فائضة من الجلوكوز (Excessive Glucose Intake):

- يتحول جزء من مركب **DHAP** (الناتج من التحلل السكري) في الكبد والنسيج الدهني بواسطة أنزيم **Glycerol-3-phosphate dehydrogenase** إلى **Glycerol-3-phosphate**.
- يُستخدم **Glycerol-3-P** كركيزة أساسية لتصنيع الدهون الثلاثية (**TAGs / Triacylglycerols**) وتنشيط مسار تصنيع الأحماض الدهنية (**Fatty Acid Synthesis - FAS**).

فريق أفق الطبى للتلخيصات