الفصل الرابع
استقلاب الغليكوجين
Glycogen Metabolism

4-1- مقدمة Introduction

يُعد الغليكوجين الشكل الخزين للغلوكوز، وكما رأينا سابقاً في فصل المدخل إلى السكريات، الغليكوجين عبارة عن بوليمر Polymer كبير ومتفرع مكون من تكاثف ثمالات الغلوكوز (الشكل 1)، لذلك عند تحطمه نحصل على جزيئات الغلوكوز وذلك عند حاجة الجسم إلى الطاقة. معظم ثمالات الغلوكوز في الغليكوجين تكون مرتبطة مع بعضها عبر الرابطة الغليكوزيدية α-1,4-Glycosidic bonds. بالنسبة للفروع، تظهر الرابطة الغليكوزيدية α-1,6-Glycosidic bonds كل عشر ثمالات غلوكوز. تذكر أن الرابطة α-Glycosidic linkages تعطي الشكل الحلزوني المفتوح لسلسلة الغليكوجين.

يُعد الغليكوجين بشكله الفراغي هذا من المركبات الغير مُرجَعة كما هو حال الحموض الدسمة، لذلك هو ليس غنياً بالطاقة مثلها. فالسؤال الذي يطرح نفسه لماذا إذاً يخزن الكائن الحي الطاقة بشكل الغليكوجين؟ لماذا لا يحول كل الطاقة الفائضة إلى حموض دسمة؟

يُعد الغليكوجين احتياطي الوقود للجسم لعدة أسباب:

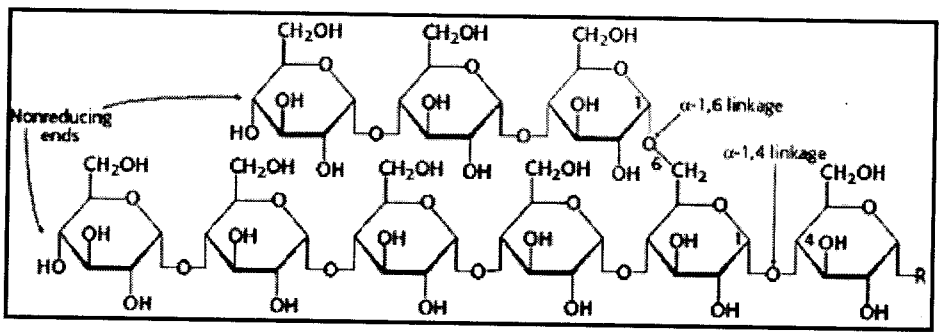
- إن السيطرة على تحطم الغليكوجين Glycogen Degradation وتحرير الغلوكوز، يزيد من كمية الغلوكوز المتوفرة بين وجبات الطعام. لذلك يلعب الغليكوجين دور المحافظة على مستويات ثابتة للغلوكوز في الدم. هذا الدور هو في غاية الأهمية كون الغلوكوز هو الوقود الوحيد للدماغ عدا في حالات الصيام الطويلة.
- الغلوكوز في الغليكوجين مؤهب لأي نشاط مفاجئ يقوم به الجسم.

- على خلاف الحموض الدسمة، تحرير الغلوكوز يزود الطاقة اللازمة في غياب الأكسجين ويغطي جميع الفعاليات اللاهوائية Anaerobic activity.

المواقع الأساسية لتخزين الغليكوجين هي الكبد Liver والعضلات الهيكلية Skeletal muscle. غير أن تركيزه أعلى في الكبد منه في العضلات (10% مقابل 2% بالوزن). أما كتلة الغليكوجين المخزن في العضلات فتكون اكبر منها في الكبد.

يوجد الغليكوجين في سيتوبلازما الخلية بشكل حبيبات يتراوح قطرها من 10 إلى 40 nm.

اصطناع الغليكوجين وتحطمه في الكبد، يكون بشكل منظم للحفاظ على مستويات ثابتة للغلوكوز في الدم بحسب حاجة الجسم. بينما في العضلات هذه العملية تُنظم وفق حاجة العضلة نفسها فقط.



الشكل 1: بنية الغليكوجين.

يُعد تحطم واصطناع الغليكوجين عملية حيوية بسيطة. تحطم الغليكوجين Glycogen degradation يشمل ثلاث خطوات:

1- تحرير glucose 1-phosphate من الغليكوجين.

2- إعادة توضع الركازة الغليكوجين في الفراغ ليسمح أو ليصبح أكثر عرضة لعمليات التحطيم اللاحقة.

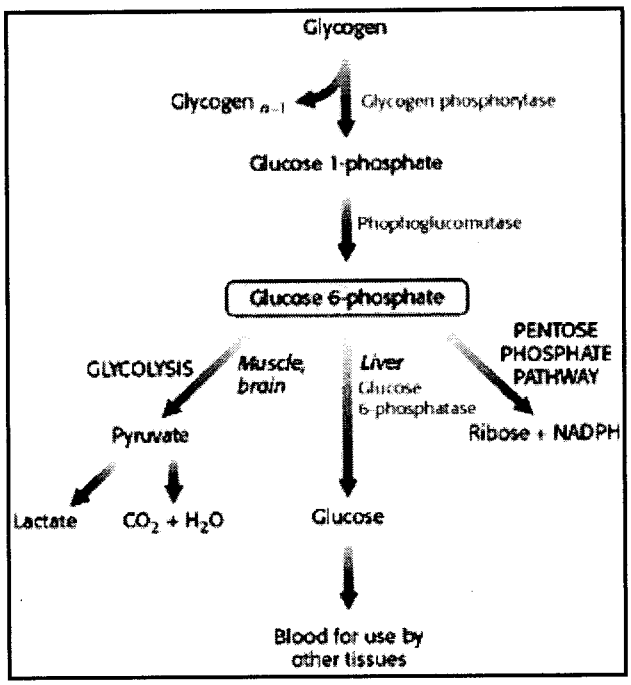
3- تحول Glucose 1-phosphate إلى Glucose 6-phosphate لإتمام مراحل الاستقلاب اللاحقة.

مصير الـــ Glucose 6-phosphate المتشكل من عملية التحطيم يتمثل بثلاث اتجاهات (الشكل 2):

1- المركب الأساسي للدخول في عملية تحلل السكر Glycolysis.

2- يتجه ضمن مسلك Pentose phosphate لينتج الـــ NADPH ومشتقات الريبوز.

3- يتحول إلى جزيئات غلوكوز حر تذهب إلى مجرى الدم. هذا التحول يحدث بشكل أساسي في الكبد وبشكل أقل في الأمعاء والكلية.



الشكل 2: مصير glucose 6-phosphate.

يتطلب اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis شكلاً فعالاً للغلوكوز، uridine diphosphate glucose (UDP-glucose). هذا المركب يتشكل من تفاعل الـــ UTP مع الـــ glucose 1-phosphate. ثم يضاف الـــ UDP-glucose إلى النهاية غير المرجعة لجزيئة الغليكوجين. وكما هو الحال في تحطم الغليكوجين، على جزيئة الغليكوجين أن يعاد ترتيبها في الفراغ لإتمام عملية الاصطناع.

إن تنظيم عمليات تحطم واصطناع الغليكوجين في غاية التعقيد، فالعديد من الجمل الإنزيمية تعمل فيها، وهذه تستجيب إلى عدة مؤثرات في الخلية كالمستقلبات Metabolites أو هرمونات.

4-2- تحطم الغليكوجين Glycogen Breakdown

إن عملية تحطيم الغليكوجين لإنتاج الـ Glucose 6-phosphate اللازم لعملية الاستقلاب، تتطلب أربع انزيمات: إنزيم لتحطيم الغليكوجين، إنزيمان لإعادة ترتيب جزيئة الغليكوجين في الفراغ لتبقى رُكازة لعملية التحطيم Degradation وإنزيم يحول ناتج تحطم الغليكوجين إلى مركبات مناسبة لإتمام عملية الاستقلاب اللاحقة. سندرس فيما يلي فعالية هذه الإنزيمات بشيء من التفصيل.

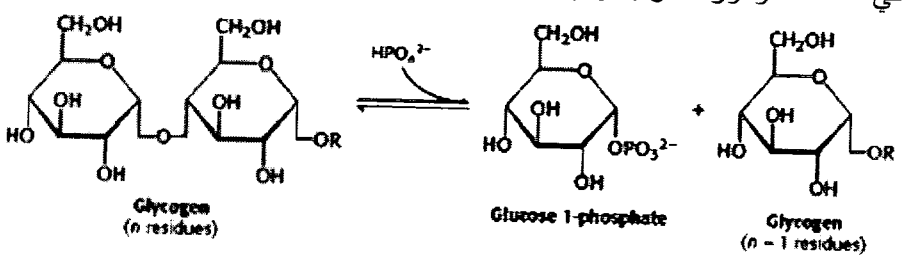
4-2-1- تفاعل تحطم الغليكوجين بوساطة Glycogen phosphorylase

يقطع الـ *Glycogen phosphorylase* ركازته جزيئة الغليكوجين عن طريق إضافة زمرة فوسفات (Pi) الموجودة ضمن بنيته (الشكل 3)، لإنتاج Glucose 1-phosphate وهذه العملية تعرف باسم Phosphorolysis.

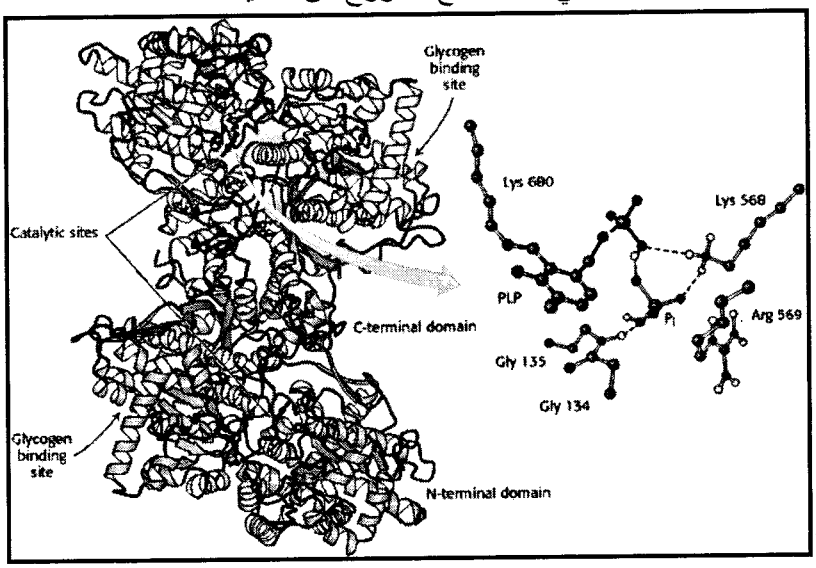
$$\underset{(n\ \text{residues})}{\text{Glycogen}} + P_i \rightleftharpoons \text{glucose 1-phosphate} + \underset{(n-1\ \text{residues})}{\text{glycogen}}$$

يتابع الـ Phosphorylase الإزالة المتسلسلة لثمالات الـ Glycosyl من النهاية غير المرجعة لجزيئة الغليكوجين التي تحمل مجموعة هيدروكسيل حرة على ذرة الكربون رقم 4 free 4-OH groups (الشكل 1).

تقوم زمرة الفوسفات بكسر الرابطة الغليكوزيدية المتشكلة بين ذرة الكربون C-1 في ثمالة الغلوكوز الطرفية وذرة الاكسجين C-4 في الثمالة المجاورة.



إن تفاعل التحطم هذا بإدخال زمرة فوسفات Phosphorolytic cleavage، هو تفاعل محبذ طاقياً لأنه يحرر جزيئة غلوكوز مفعلة مرتبطة بالفوسفات. على خلاف تفاعل الانقسام بإضافة جزيئة ماء Hydrolytic cleavage حيث يكون الغلوكوز الناتج بحاجة إلى استهلاك جزيئة ATP. ميزة أخرى لتفاعل Phosphorolytic cleavage في خلايا العضلات، هي أن المركب الناتج Glucose 1-phosphate مشحون سلباً في الشروط الفيزيولوجية وبالتالي لا يستطيع الخروج من الخلية.



الشكل 3: بنية الـ Glycogen phosphorylase

4-2-2- إنزيمات تزيل التفرع من أجل إتمام تحطم الغليكوجين

A Debranching Enzyme for the Breakdown of Glycogen

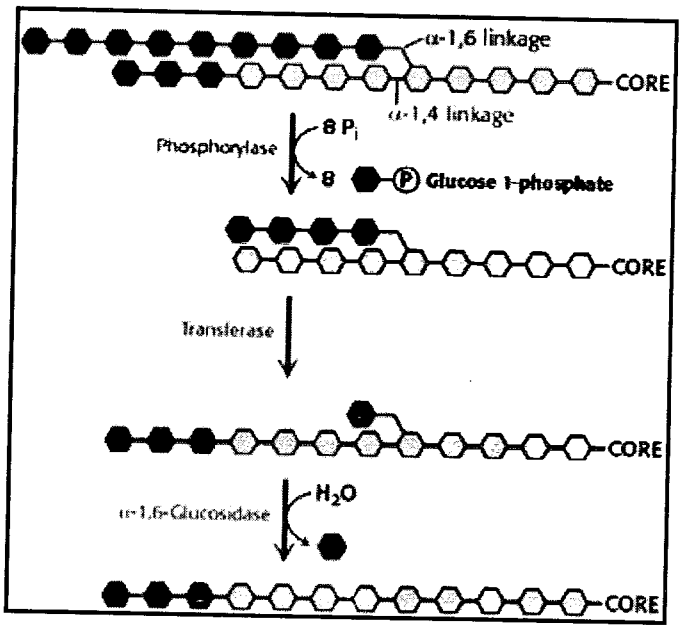
يُعد الـــ *Glycogen phosphorylase* الإنزيم الرئيسي في عملية تحطم الغليكوجين، فهو قادر أن يقوم بالعملية لوحده في حال لم تصادفه عقبات. فالرابطة الغليكوزيدية α-1,6-Glycosidic bonds الموجودة في فروع الغليكوجين غير معرضة للانقسام بهذا الإنزيم. في الحقيقة، يتوقف الإنزيم فوسفوريلاز عن قطع الروابط الغليكوزيدية من النوع α-1,4 linkages،عند قبل وصوله إلى نقطة التفرع Branch point بأربع ثمالات. ولما كان كل فرع يتكون من 1–10 ثمالات غلوكوز، فتحطم الغليكوجين بالفوسفوريلاز لوحده سوف يتوقف بعد تحريره 6 جزيئات غلوكوز لكل فرع.

فالسؤال هنا كيف سيتم الاستفادة من جزيئة الغليكوجين المتبقية كوقود؟

بعد توقف الفوسفوريلاز عن العمل يتدخل إنزيمان إضافيان لاستكمال عملية التحطم وهما: الـ *Transferase* والـ *α-1,6-Glucosidase*. اللذان يعيدان تشكيل الغليكوجين remodel the glycogen لاستكمال عملية التحطم بالفوسفوريلاز.

آلية إعادة ترتيب شكل الغليكوجين هذه موضحة بالشكل 4:

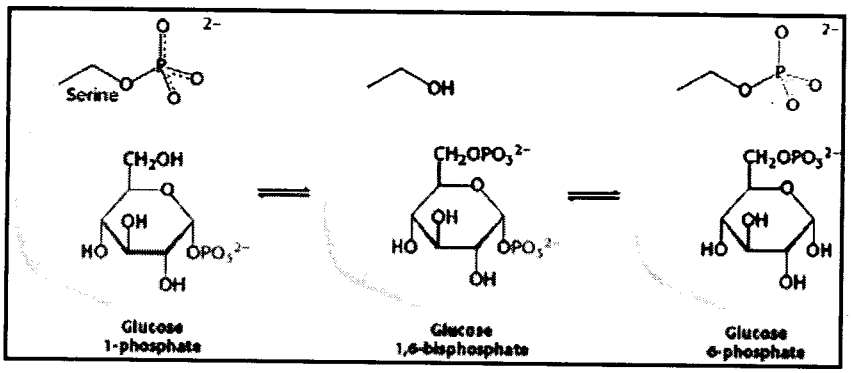
- في البداية تتحطم الروابط α-1,4-Glycosidic Bonds في كل فرع بوساطة الفوسفوريلاز تاركاً أربع ثمالات غلوكوز لكل فرع.
- يأتي الإنزيم *Transferase* ليزيح ثلاث ثمالات من الفرع العلوي ليضمها إلى الفرع المجاور.
- يتم إزالة الثمالة الرابعة المتبقية والمرتبطة بالفرع السفلي عبر الربطة α-1,6-Glycosidic bond بوساطة الإنزيم *α-1,6-Glucosidase*. بالنتيجة نحصل على سلسلة مستقيمة جميع روابطها من النوع α-1,4 linkages مما يسمح للفوسفوريلاز بمتابعة عمله. جزيئات الغلوكوز المتحررة يتم فسفرتها بوساطة الإنزيم *Hexokinase*.



الشكل 4: إعادة تشكل الغليكوجين Glycogen Remodeling

4-2-3- تحويل Glucose 1-phosphate إلى Glucose 6-phosphate بوساطة Phosphoglucomutase.

الـ Glucose 1-phosphate المتشكل من حلمهة الروابط الغليكوزيدية للغليكوجين بإدخال زمرة فوسفات Phosphorolytic cleavage، يجب أن يتحول إلى Glucose 6-phosphate حتى نتابع من خلاله مسلك الاستقلاب. هذا الانزياح لزمرة الفوسفات يتوسطه الإنزيم *Phosphoglucomutase* (الشكل 5). الموقع الفعال للإنزيم يحوي ثمالة الحمض الأميني السيرين Serine مرتبطة بزمرة فوسفات. هذه الزمرة يتم نقلها إلى الركازة Glucose 1-phosphate وتحديداً على ذرة الكربون C-6. ثم تنتقل زمرة فوسفات C-1 إلى ثمالة السيرين نفسها في الإنزيم. مما يؤدي إلى تشكل الـ Glucose 6-phosphate وإعادة تفعيل الإنزيم.



الشكل 5: تفاعل التحويل الذي يتوسطه الإنزيم Phosphoglucomutase.

الـ Glucose 6-phosphate لا يستطيع مغادرة الخلية، لذلك يحتوي الكبد على إنزيمات محلمهة Hydrolytic enzyme تفصل زمرة الفوسفات لنحصل على الغلوكوز الحر القادر على النفوذ من الخلية إلى الدم. الإنزيم المسؤول عن هذه العملية هو الـ Glucose 6-phosphatase وهو موجود على الوجه الداخلي لغشاء الشبكة الستوبلازمية الداخلية الملساء Smooth Endoplasmic Reticulum.وهو الإنزيم نفسه الذي درسناه في عملية استحداث السكر [راجع آلية عمل الإنزيم من الفصل الثاني الفقرة 3] .

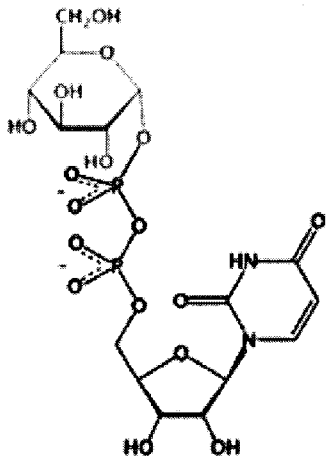
$$\text{Glucose 6-phosphate} + H_2O \rightarrow \text{glucose} + P_i$$

3-4- اصطناع الغليكوجين Glycogen synthesis

في مسلك اصطناع الغليكوجين يتم استخدام المركب Uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) بدلاً من الـ glucose 1-phosphate كمصدر للغلوكوز الحر الفعال.

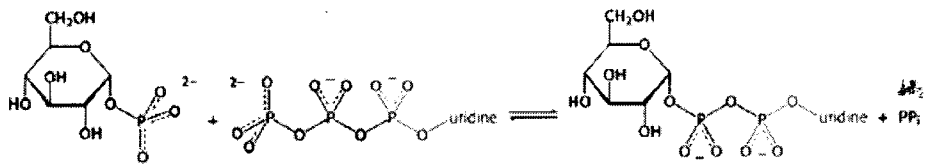
$$\text{Synthesis}: \text{Glycogen}_n + \text{UDP} - \text{glucose} \rightarrow \text{glycogen}_{n+1} + \text{UDP}$$

$$\text{Degradation}: \text{Glycogen}_{n+1} + P_i \rightarrow \text{glycogen}_n + \text{glucose 1} - \text{phosphate}$$



Uridine diphosphate glucose
(UDP-glucose)

يتشكل المركب UDP-glucose من تفاعل Glucose 1-phosphate مع Uridine triphosphate (UTP) بوساطة الإنزيم *UDP-glucose Pyrophosphorylase*.

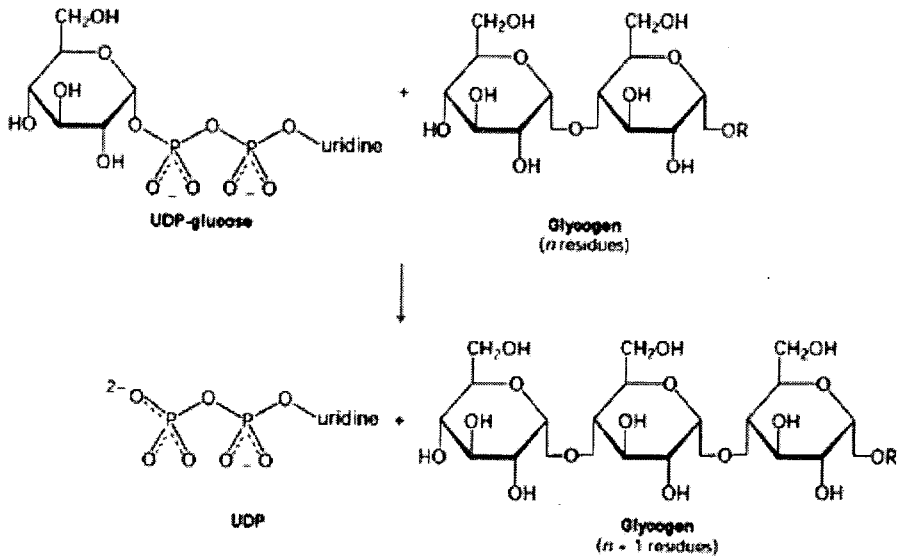


Glucose 1-phosphate UTP UDP-glucose

هذا التفاعل هو تفاعل عكوس، وفي الجسم يتم حلمهة البيروفوسفات المتشكلة pyrophosphate (PPi) إلى Orthophosphate بوساطة الإنزيم بيروفوسفاتاز الغير عضوي *Inorganic pyrophosphatase*.

4-3-1- نمو سلسلة الغليكوجين بوساطة Glycogen Synthase

نمو سلسلة الغليكوجين يتم بإضافة وحدة Glucosyl إلى النهاية الغير مرجعة لثمالات الغليكوجين. تنتقل وحدة الـ Glucosyl المفعلة (UDP-glucose)، إلى زمرة الهيدروكسيل المرتبطة بـ C-4 لثمالة الغلوكوز الطرفي في الغليكوجين، لتشكل معها رابطة من النوع α-1,4-Glycosidic linkage وتزيح بذلك مجموعة الـ UDP. هذا التفاعل يتم بوساطة الإنزيم *Glycogen synthase* الذي يُعد الإنزيم الرئيسي في عملية اصطناع الغليكوجين.



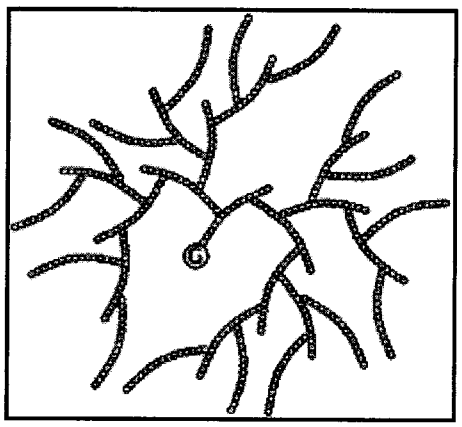
يضيف الإنزيم *Glycogen synthase* وحدة الـ Glucosyl إلى سلسلة السكر المتعدد Polysaccharide chain في حال احتوائه على الأقل أربع ثمالات. إذاً اصطناع الغليكوجين يتطلب قطعة ابتدائية Primer . هذه القطعة تُحمل على بروتين خاص يدعى Glycogenin. هذا البروتين عبارة عن وحدتين Subunits، كل وحدة ترتبط عبر ثمالة الحمض الأميني التيروزين Tyrosine مع سلسلة قليلة التعدد من وحدات غلوكوز مرتبطة ببعضها α-1,4-glucose.

يتم تشكل هذه السلسلة عبر وساطة كل وحدة Subunit للبروتين Glycogenin لإضافة 8 وحدات غلوكوز إلى تحت الوحدة الأخرى. وهكذا بتأمين القطعة الابتدائية للغليكوجين، تتم متابعة اصطناع الغليكوجين.

4-2-3- إنزيمات التفرع لتشكيل الرابطة الفرعية

A Branching Enzyme Forms α-1,6 Linkages

إن تشكيل الرابطة من النوع α-1,4 linkages يتم بتوسط الإنزيم *glycogen Synthase* فقط. لذلك لإتمام عملية الاصطناع نحن بحاجة إلى إنزيم أخر ليشكل الرابطة من النوع α-1,6 linkages المسؤولة عن إعطاء بوليمر الغليكوجين الشكل المتفرع. يحصل التفرع بعد عدة ثمالات غلوكوز مرتبطة مع بعضها α-1,4 linkages بوساطة *Glycogen synthase*. عملية التفرع تحصل بكسر الرابطة α-1,4 link وتشكيل الرابطة α-1,6 link (الشكل 6): هذا التفاعل مختلف عنه في عملية إزالة التفرع Debranching التي شاهدناها في عملية تحطم الغليكوجين. تنتقل مجموعة من الثمالات [عادة 7 ثمالات] إلى موقع داخلي في الغليكوجين وتشكل هناك رابطة من النوع α-1,6 linkage بوساطة إنزيم واحد *Transferase* الذي ينتمي إلى نفس عائلة إنزيمات إزالة التفرع والتي تُعرف بعائلة الاميلاز α-Amylase family. ترتبط أولاً سلسلة ثمالات الغلوكـــوز α-1,4 linkage مع ثمالة الاسبارتات Aspartate في الإنزيم وهذا ينقلها بدوره إلى عمق جزيئة الغليكوجين ليربطها به برابطة α-1,6 linkage.



الشكل 6: التفرع في جزيئة الغليكوجين
والحرف G هنا يرمز إلى البروتين glycogenin

إن التفرع مهم للغليكوجين لأنه يزيد من انحلاليته. كما إن التفرع يزيد من عدد الثمالات الطرفية التي هي مواقع عمل الإنزيمات Glycogen phosphorylase و synthase. ومنه يزيد التفرع من سرعة اصطناع وتحطم الغليكوجين.

محصلة تفاعلات عملية اصطناع الغليكوجين تتمثل بالمعادلات:

$$\text{Glucose 6 – phosphate} \rightarrow \text{glucose 1 – phosphate} \qquad (1)$$

$$\text{Glucose 1-phosphate} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP-glucose} + PP_i \quad (2)$$

$$PP_i + H_2O \rightarrow 2P_i \quad (3)$$

$$\text{UDP-glucose} + \text{glycogen}_n \rightarrow \text{glycogen}_{n+1} + \text{UDP} \quad (4)$$

$$\text{UDP} + \text{ATP} \rightarrow \text{UTP} + \text{ADP} \quad (5)$$

$$\text{Sum: Glucose 6-phosphate} + \text{ATP} + \text{glycogen}_n + H_2O \rightarrow \text{glycogen}_{n+1} + \text{ADP} + 2P_i$$

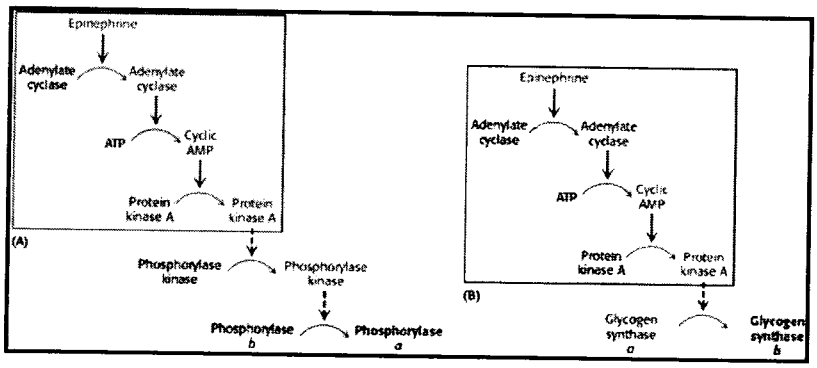
التفاعل الخامس يتوسطه الإنزيم *Nucleoside diphosphokinase*.

4-4- تنظيم استقلاب الغليكوجين Regulation of Glycogen metabolism

إن عملية تحطم واصطناع الغليكوجين هي عملية منظمة بشكل تبادلي. وكلتا العمليتين يسيطر عليهما مؤثر هرموني يولد سلسلة من تفاعلات الـ cAMP عبر البروتين كيناز (الشكل7). فالبروتين Protein Kinase A (PKA) المُفعّل بهذا المسلك، يضيف زمرة فوسفات إلى الإنزيم Phosphorylase kinase فيفعله. بالإضافة إلى ذلك يضيف الـ Protein Kinase A زمرة فوسفات إلى الإنزيم Glycogen synthase، وهذا يقود إلى تخفيض فعاليته الإنزيمية. آلية التنظيم الهامة هذه تمنع الغليكوجين من أن يتم اصطناعه في نفس الوقت الذي يتم فيه تحطمه. السؤال الآن هو كيف تنعكس الفعالية الإنزيمية حتى تتوقف عملية التحطيم لتبدأ عملية الاصطناع؟

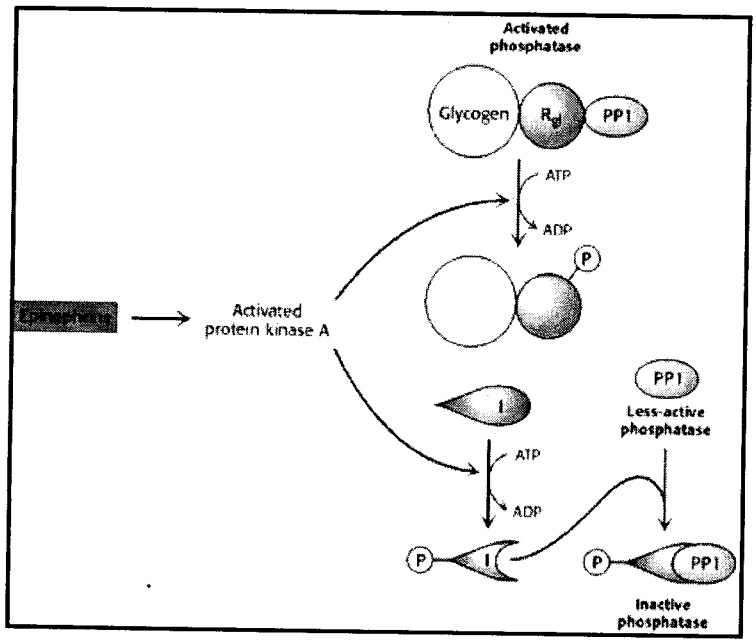
إن الفعالية الإنزيمية ينعكس دورها بتأثير من الإنزيم الفوسفاتاز (1) *Protein phosphatase 1* ويرمز له عادة بـ PP1 الذي يزيل زمرة الفوسفات من الإنزيم Phosphorylase kinase وبالتالي يثبط فعاليته ويوقف عملية التحطم. بالمقابل يقوم الـ PP1 بإزالة زمرة الفوسفات من الـ Glycogen synthase ليحوله إلى الشكل الفعال ومنه تنشط عملية اصطناع الغليكوجين.

الآن السؤال ما الذي ينظم عمل الفوسفاتاز 1؟ الفوسفاتاز عبارة عن بروتين مؤلف من ثلاث وحدات: الوحدة PP1 التي تقوم بفعل الوساطة Catalytic subunit، الوحدة R_{GI} التي لها ألفة عالية للغليكوجين والوحدة (I) المثبطة Inhibitor subunit (الشكل 8).



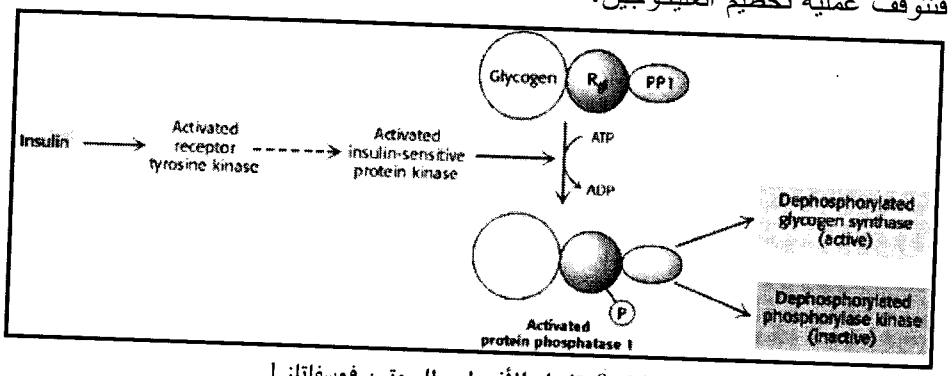
الشكل 7: التنظيم المنسق لاستقلاب الغليكوجين. الاستقلاب منظم تحت تفاثير هرموني [الايبينفرين أو الادرينلين] الذي يولد شلال الـ cyclic AMP. الطرف A يمثل التحطم والطرف B يمثل الاصطناع. المركبات باللون الأحمر هي الشكل غير الفعال والتي باللون الأخضر هي الشكل الفعال

لنفترض أننا أمام حالة تحطم الغليكوجين، في هذه الحالة يكون الـ PKA مفعلاً تحت تأثير الهرمون. اثنتان من وحدات الـ PP1 هما ركازة للإنزيم PKA. فسفرة الوحدة R_{GI} بوساطة الـ PKA تؤدي إلى فصلها عن الوحدة العاملة PP1 وبالتالي إلى انخفاض في فعالية الفوسفاتاز (الشكل 8). فسفرة الوحدة (I) يفعل ارتباط هذه الوحدة بالوحدة PP1 ومن ثم تثبيط كامل لفعالية الإنزيم.



الشكل8: تنظيم عمل الفوسفاتاز 1 (PP1).

كيف تتحرض عملية اصطناع السكر؟ وجود الهرمون دليل أننا في حالة جوع وهذا بدوره يحرض الغليكوجين على التحطم ومن ثم الـ Glucagon يثبط في هذه المرحلة اصطناع الغليكوجين. في حال ارتفاع مستويات الغلوكوز بالدم، يتدخل هرمون الانسولين Insulin ليحرض عملية اصطناع السكر. وذلك بتحرض مسلك تفعيل الإنزيم Protein phosphatase 1 (الشكل9). في الخطوة الأولى يرتبط الأنسولين بمستقبلات التيروزين كيناز Receptor tyrosine kinase الموجودة في غشاء الخلية. هذا الارتباط يفعل سلسلة من تفاعلات الفسفرة باتجاه فسفرة الوحدة R_{GI} ومن ثم تفعيل الفوسفاتاز على خلاف تأثير الـ Protein kinase A. من ثم يتوسط الفوسفاتاز الفعال إزالة فسفرة للإنزيم Glycogen synthase فتتفعل عملية اصطناع الغليكوجين في الكبد. وبالترافق يتوسط إزالة فسفرة للفوسفوريلاز كيناز Phosphorylase kinase فتتوقف عملية تحطيم الغليكوجين.



الشكل 9: تفعيل الأنسولين للبروتين فوسفاتاز 1