المحاضرة الثانية في الايض الخلوي

References:

Angin, Y., Beauloye, C., Horman, S. and Bertrand, L. (2016). Regulation of carbohydrate metabolism, lipid metabolism, and protein metabolism by AMPK. In AMP-activated Protein Kinase (pp. 23-43): Springer.
Burrows, D. (2019). *Chromium: metabolism and toxicity*: CRC press.
Dickens, F., Whelan, W. J. and Randle, P. (2014). *Carbohydrate Metabolism: And Its Disorders*: Elsevier.
Gunstone, F. D. and Norris, F. A. (2013). *Lipids in foods: chemistry, biochemistry and technology*: Elsevier.
Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*: Elsevier**.**
Michal, G. and Schomburg, D. (2012). *Biochemical pathways: an atlas of biochemistry and molecular biology*: John Wiley & Sons.
Nollet, L. M., Toldrá, F., Benjakul, S., Paliyath, G. and Hui, Y. (2012). *Food biochemistry and food processing*: John Wiley & Sons**.**
Wu, G. (2013). *Amino acids: biochemistry and nutrition*: CRC Press.

ايض الكاربوهيدرات : Metabolism of Carb. :

تمتص الكاربوهيدرات على شكل سكريات احادية تجد طريقها الى الدم وهي خليط من كلوكوز وفركتوز وكالتكوز وتحدث لهذه السكريات العمليات الحياتية التالية :

1- يبقى جزء منها في الدم ليكون سكر الدم .
2- يتحول جزء منها في الكبد الى كلايكوجين يخزن هناك بعملية تسمى Glycogenesis .
3- يتحول جزء منها في العضلات الى كلايكوجين يخزن هناك

4- يتحول جزء منها الى دهون يخزن في النسيج الدهني بعملية تسمى Lipogenesis.
5- يتاكسد قسم منها لتحرير الطاقة اللازمة لنشاط الخلية
6- تحويل الجلوكوز الى مكونات اخرى ذات اهميه بيولوجيه مثل:

-الريبوز والديوكسي رابيوز لتصنيع الاحماض النووية

-الفركتوز يدخل في تكوين السائل المنوي

- حمض الجلوكيورنيك في الكبد وهو هام للتفاعلات التى يتم فيها تحويل المواد السامه الى مواد غير سامه

- سكريات امينيه لصنع السكريات المخاطية

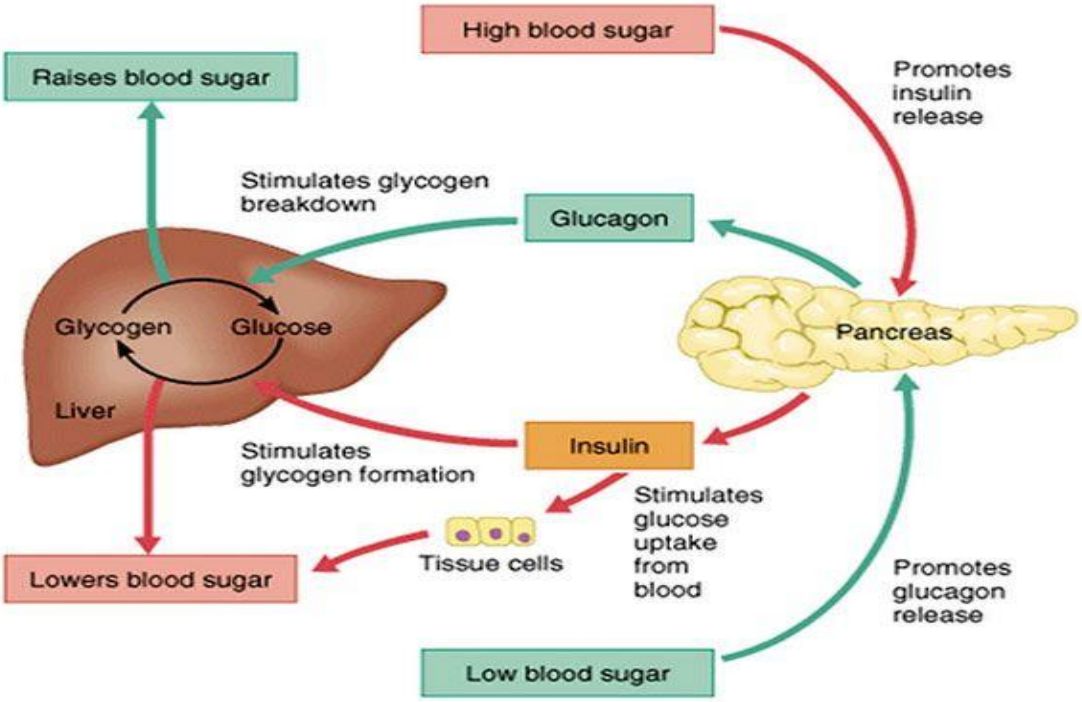
7- جزء منها يطرح الى الخارج.

اولا : سكر الدم Blood Sugar :

بعد تناول وجبة طعام غنية بالمواد النشوية نلاحظ ارتفاعا في نسبة السكر في الدم ويتوقف هذا الارتفاع على عدة عوامل .

تمثل نسبة السكر في الدم ناتج موازنة بين الكمية التي اخذت مع الغذاء وامتصت وكمية الكلايكوجين المخزون في الكبد والعضلات والسكر الذي تحول الى دهون والسكر المتاكسد والسكر الذي طرد للخارج .

بعد مضي فترة من تناول الطعام ينخفض سكر الدم الى ان يصل حده الطبيعي الذي يتراوح بين 80-120 ملغم / 100 سم^3 من الدم وهناك عدة هرمونات تؤدي دورا مهما في عملية تثبيت الكمية واهمها الانسولين .



الايض الطبيعي لسكر الكلوكوز Normal Glucose Metabolism

يعد الكبد العضو الرئيسي لتوفير الطاقة إلى بقية الأنسجة ومنها الدماغ كما انه ينظم تركيز كلوكوز الدم بعد الوجبة الغذائية , وان دخول الكلوكوز إلى الكبد والخلايا الدماغية لا يتأثر بالأنسولين لكونه يعتمد على تركيز الكلوكوز خارج الخلايا الذي يتحول بعد ذلك إلى-Glucose-6 Phosphate G-6-P وهذه تعد الخطوة الأولى في ايض الكلوكوز في كل الخلايا وتتم بمساعدة إنزيم الكلوكوكاينيز Glucokinase في الكبد , أما في الأنسجة الأخرى فإنها تتم بمساعدة إنزيم الهيكسوكاينيز Hexokinases و يمكن لخلايا الكبد أن تخزن الكلوكوز الفائض على شكل Glycogen نتيجة لتكون G-6-P الذي يزداد بزيادة هرمون الأنسولين المفرز من خلايا بيتا كاستجابة لزيادة تركيز الكلوكوز في الدم ويمكن للأنسجة الأخرى مثل العضلات أن تخزن الكلايكوجين لكنها لا تستطيع تحريره على شكل كلوكوز ،كما إن الكبد قادر على تحويل الكلوكوز الفائض إلى أحماض دهنية والتي تنتقل على شكل كليسيريدات ثلاثية في البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (VLDL-C) والتي تخزن في الأنسجة الدهنية وبعملية الايض الهوائي يمكن لخلايا الكبد تصنيع الكلوكوز Gluconeogenesis باستخدام النواتج الايضية للأنسجة الأخرى مثل الكليسرول

واللاكتيت والسلاسل الكربونية الناتجة عن إزالة مجموعة الأمين من الأحماض الامينية خصوصا الالنين أما عند انخفاض تركيز الكلوكوز في البلازما فيحدث تحليل الكلايكوجين بتأثير هرمون الكلوكاكون الذي يفرز من خلايا آلفا أو النورادرينالين أو أن تستخدم الكيتونات Ketones الناتجة من تحويل الأحماض الامينيه المفرزة من قبل النسيج ألدهني كنتيجة لقلة نشاط الأنسولين أو الناتجة من تحول السلاسل الكربونية لبعض الأحماض الامينيه والتي يمكن استخدامها من قبل الأنسجة من بينها الدماغ كمصدر للطاقة عندما يكون تركيز الكلوكوز في البلازما منخفضا.

ثانيا : كلايكوجين الكبد Glycogen in liver :

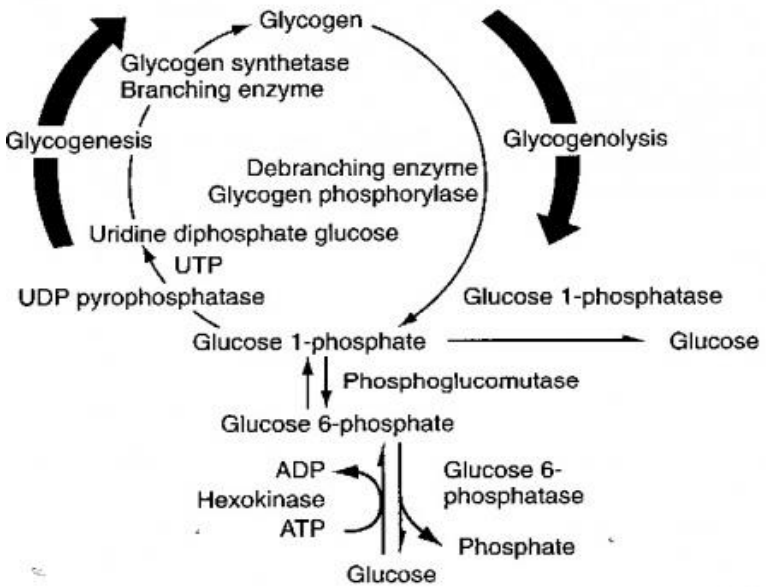
تتحول معظم السكريات الاحادية في الكبد بواسطة انزيمات خاصة الى كلوكوز ، تحدث في الكبد عمليتان مهمتان:

1- تحويل الكلوكوز الى كلايكوجين بعملية تسمى glycogenesis
2- تكسير الكلايكوجين وتحويله الى كلوكوز بعملية تسمى glycogenolysis

يعمل الكبد على تنظيم وتثبيت كمية السكر في الدم عن طريق تحديد كمية الكلوكوز التي ستخزن في الكبد على شكل كلايكوجين والكمية التي ستضاف الى الدم لتكون سكر الدم.

تتوقف كمية الكلايكوجين في الكبد على الحالة الغذائية ففي الفترة بين الوجبات يكاد ينعدم الكلايكوجين في الكبد بينما يرتفع بنسبة 4-5% بعد تناول وجبة غذاء

يتكون الكلايكوجين في الكبد نتيجة عدة عمليات معقدة تتم بمساعدة انزيمات خاصة اذ يتحول الكلوكوز الى الكلوكوز 6- فوسفيت بواسطة انزيم Glucokinase او Hexokinase وبعدها ييحول الكلوكوز 6- فوسفيت الى كلوكوز 1- فوسفيت وهذا الاخير سوف يتحول الى Uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) بفعل انزيم uridyl transferase وبعدها يقوم الانزيم الصانع للكلايكوجين (glycogen synthase) بجمع الأخير وتحوله الى الكلايكوجين ، ويمكن نرمز لهذه العمليات بالشكل التالي :



يتحول الكلايكوجين الى كلوكوز بعملية تحلل الكلايكوجين Glycogenolysis بنفس الخطوات السابقة لكن باتجاه عكسي والتي تدخل في مسار التحلل السكري لانتاج طاقة ، اذ يتحول الكلايكوجين الى كلوكوز 1- فوسفيت اولا بمساعدة انزيم الفوسفورليز phosphorylase والاخير يتحول الى كلوكوز 6- فوسفيت والأخير يتحول الى كلوكوز بواسطة انزيم (Glucose -6- phosphatase) الذي له القدرة على الخروج من الخلية الى مجرى الدم .

جلوكوز + ATP ← **هكسوكاينيز** ← جلوكوز-6- فوسفات + ADP

جلوكوكينيز

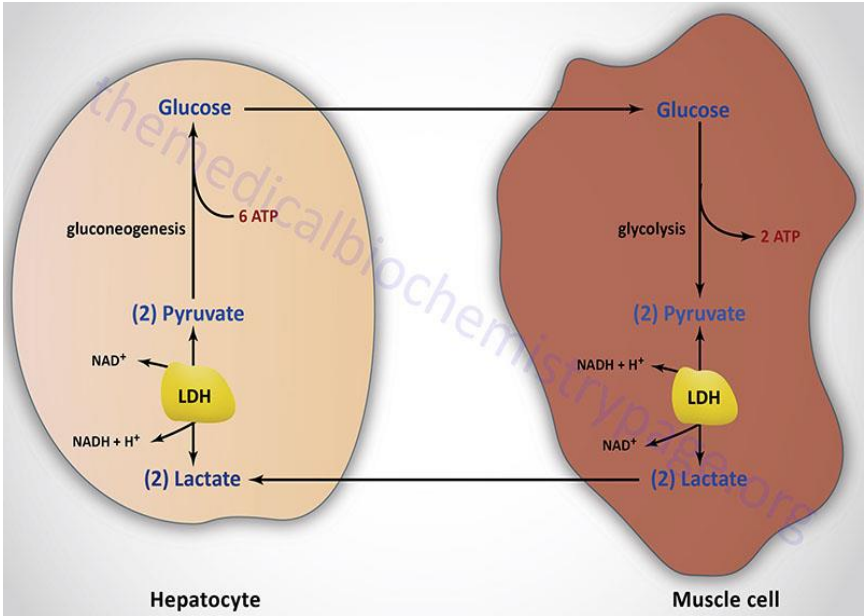
جلوكوز-6- فوسفات ← **فوسفو جلوكوز ميوتيز** ← جلوكوز- 1- فوسفات

جلوكوز-1- فوسفات + UTP ← **بايروفسفوريليز** ← يوريدين ثنائي فوسفات جلوكوز

UDPGle+ جلايكوجين (n) ← **جلايكوجين سينثيز** ← جلايكوجين + UDP

يكون انزيم الفوسفوريليز في الظروف المستقرة غير فعال ولهذا السبب يخزن الكلايكوجين في الكبد دون ان يتحول الى كلوكوز ولكن عندما تكون هنالك حاجة لاعادة الكلوكوز من الكلايكوجين فان انزيمات الفوسفوريليز سوف تتحفز بفعل هرمونات الابنفرين والكلوكاكون اذ تعمل هذه الهرمونات على زيادة تكوين انزيم الادينيل الحلقي Cylic- Adenyl monophosphate ويرمز له (CAMP) الذي يحفز بدوره انزيم الفوسفوريليز.

لا يكون الكبد الكلايكوجين من السكريات الاحادية فقط بل يكونه ايضا من حامض اللاكتيك lactic acid الذي يتكون نتيجة نشاط العضلات ويحمله الدم الى الكبد حيث يتحول معظمه الى كلايكوجين ،ولما كانت العضلات قادرة على تحويل الكلوكوز الى كلايكوجين اصبح هناك دورة ثانية تضم سكر الدم وكلايكوجين الكبد وكلايكوجين العضلات وحامض اللاكتيك تعرف هذه الدورة باسم دورة كوري Cori cycle .



نلاحظ في هذه الدورة ان سكر الدم وكلايكوجين الكبد يتحول كل منهما الى الاخر بعكس سكر الدم وكلايكوجين العضلات ففي حين يتحول سكر الدم الى كلايكوجين العضلات نجد ان الاخير (كلايكوجين العضلات) لا يتحول الى سكر الدم وبمعنى اخر ان العضلات عكس الكبد تأخذ الكلوكوز من الدم لكنها لا تعطيه مرة اخرى الى الدم .

يتكون الكلايكوجين في الكبد من مصادر اخرى غير الكاربوهيدرات اهمها البروتينات ويطلق على عملية تحويل البروتينات الى كلايكوجين في الكبد اسم glyconeogenesis ويتم هذا التحويل اولا عن طريق تحويل البروتينات الى احماض امينية ثم تتكسر هذه الاحماض بعملية نزع مجموعة الامين deamination التي تنزع جزئية امونيا من الحامض الاميني ويتحول ما تبقى من الحامض الى كلايكوجين .

ملاحظة : ان مصطلح استحداث الكلايكوجين Gluconeogenesis هي عملية تكوين الكلوكوز او الكلايكوجين من مصادر غير كاربوهيدراتية مثل الاحماض الامينية او حامض اللاكتيت او البايروفيت والكليسرول . وتحدث هذه العملية في السايتوبلازم وليس في المايتوكوندريا ويحدث 90% منها في الكبد و 10% في الكليتان .

ثالثا : كلايكوجين العضلات :

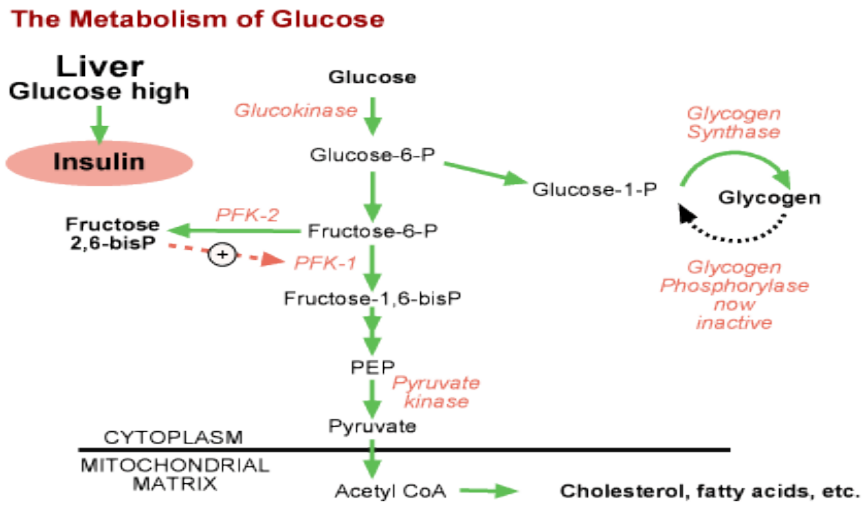
ان نسبة الكلايكوجين في العضلة الواحدة اقل بكثير من نسبته في الكبد . يختلف كلايكوجين العضلات عن مثيله في الكبد في انه لا يستخدم الا كمصدر للطاقة تستفيد منه العضلات فقط ولا يتحول مثلا كلايكوجين الكبد الى كلوكوز يضاف الى سكر الدم ، ولهذا نجد ان كلايكوجين الكبد يختفي بسرعة من الكبد في الفترة بين الوجبات الغذائية بينما لا يتأثر كلايكوجين العضلات الا قليلا وكما نجد ان عملية تحويل الكلوكوز الى كلايكوجين glycogenesis مشابهه في العضلات والكبد .

ان عملية تكسير الكلايكوجين وتحويله الى كلوكوز يحتاج الى انزيم خاص يسمى phosphatase (الفوسفاتيز) الذي يتواجد في الكبد فقط ولا يوجد في العضلات ولهذا نجد ان الكبد يستطيع تحويل الكلايكوجين الى كلوكوز ولكن العضلة لا تستطيع فعل ذلك وكما ان الناتج النهائي لتكسير كلايكوجين العضلة هو حامض اللاكتيك الذي يحمله الدم الى الكبد ليتحول هناك الى كلايكوجين .

رابعا : اكسدة الكلوكوز :

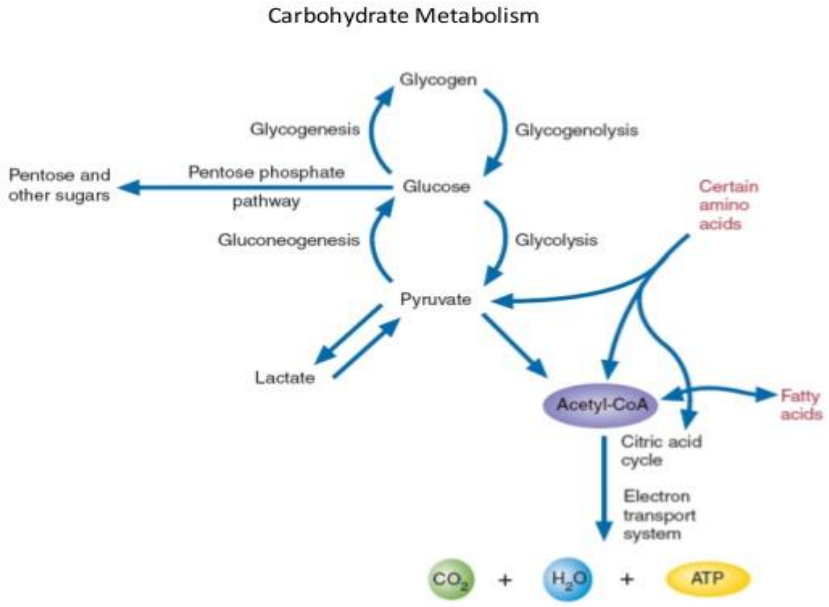
يتاكسد الكلوكوز داخل الخلايا لتحرير طاقة تخزن على هيئة ATP ويطلق على عملية تكسير الكلوكوز بالتحلل السكري glycolysis وتتم على مراحل والناتج النهائي هوH_2O و CO_2 .

يقصد بالتحلل السكري على انها العملية التي يقوم بها الكائن الحي بتحطيم جزئية الكلوكوز سداسية ذرات الكاربون وتحويلها بسلسلة من التفاعلات المحفزة انزيميا الى جزئيتين من حامض البايروفيك Pyruvic acid ثلاثية ذرات الكاربون مع تحرير طاقة على هيئة ATP.



اكسدة الكاربوهيدرات : تتم بأربعة عمليات اساسية هي:

1- التحلل السكري glycolysis
2- نزع مجموعة الكاربوكسيل التاكسدية
3- دورة كريبس
4- التنفس والفسفرة التاكسدية



اولا: التحلل السكري (او تسمى مسار امبدين- مايرهوف):

يقصد بالتحلل السكري على انها العملية التي يقوم بها الكائن الحي بتحطيم جزئية الكلوكوز سداسية ذرات الكاربون وتحويلها بسلسلة من التفاعلات المحفزة انزيميا الى جزئيتين من حامض البايروفيك Pyruvic acid ثلاثية ذرات الكاربون ومن ثم تحويل حامض البايروفيك

اما الى **حمض اللاكتيت** في عدم وجود الهواء في الكائنات الراقية اما في الخمائر والفطريات يتم تحويلها الى كحول الإيثانول وتسمى بالتخمر **او الى اسيتل – CoA** في وجود الهواء وتسمى الجلايكوليسس

تتم عملية تحويل الجلوكوز الى البيروفيت في السايتوبلازم وبشكل عام جميع المركبات الوسطية بين الجلوكوز والبايروفيت ترتبط برابط استرى مع مجموعة فوسفات واحده على الأقل. ان مجموعات الفوسفات تساعد على عدم خروج المركبات الوسطية الى الخارج بسبب وجود الشحنات السالبة اذ يمكن نقل مجموعة الفوسفات ذات الطاقة العالية من المركبات الوسطية الى ADPمباشرة لإعطاء ATP .

تتضمن هذه الطريقة خطوات يشترك فيها عشرة انزيمات تؤدي الى تحويل الكلوكوز سداسي الكربون الى جزئتين من حامض البايروفك ثلاثي الكربون ,.

وتتضمن الدورة الخطوات العشرة الاتية:

1- يفسفر الكلوكوز بموقع ذرة الكربون رقم 6 C6)) وتعتمد الطريقة على نوع الكائن المجهري ففي البكتريا الهوائية ومنها ال pseudomonas فانها تمتلك انزيم hexokinase والذي يحتاج الى ايونات المغنيسيوم لتنشيطه ويستهلك جزيئة واحدة من ال ATP وهذه الخطوة في الدورة غير عكسية.

2- يتم تحويل G-6-p الى fructose -6-p وهذا التفاعل عكسي ولا يحتاج الى عامل مساعد .

3- تدخل مجموعة فوسفات ثانية على موقع ذرة الكاربون رقم (1) للفركتوز بفعل انزيم phosphatofructokinase (PFK) هو الانزيم المميز للدورة وان وجوده في اي نوع من البكتريا دليل اكيد على قدرتها على تمثيل الكلوكوز .

4- جزيئة السكر السداسي تنشطر بفعل انزيم aldolase الى وحدتين كل منهما بها ثلاث ذرات كربون ومجموعة فوسفات واحدة والمركبان هما glyceraldehyde- 3-p و dihydroxy aceton-3-p .

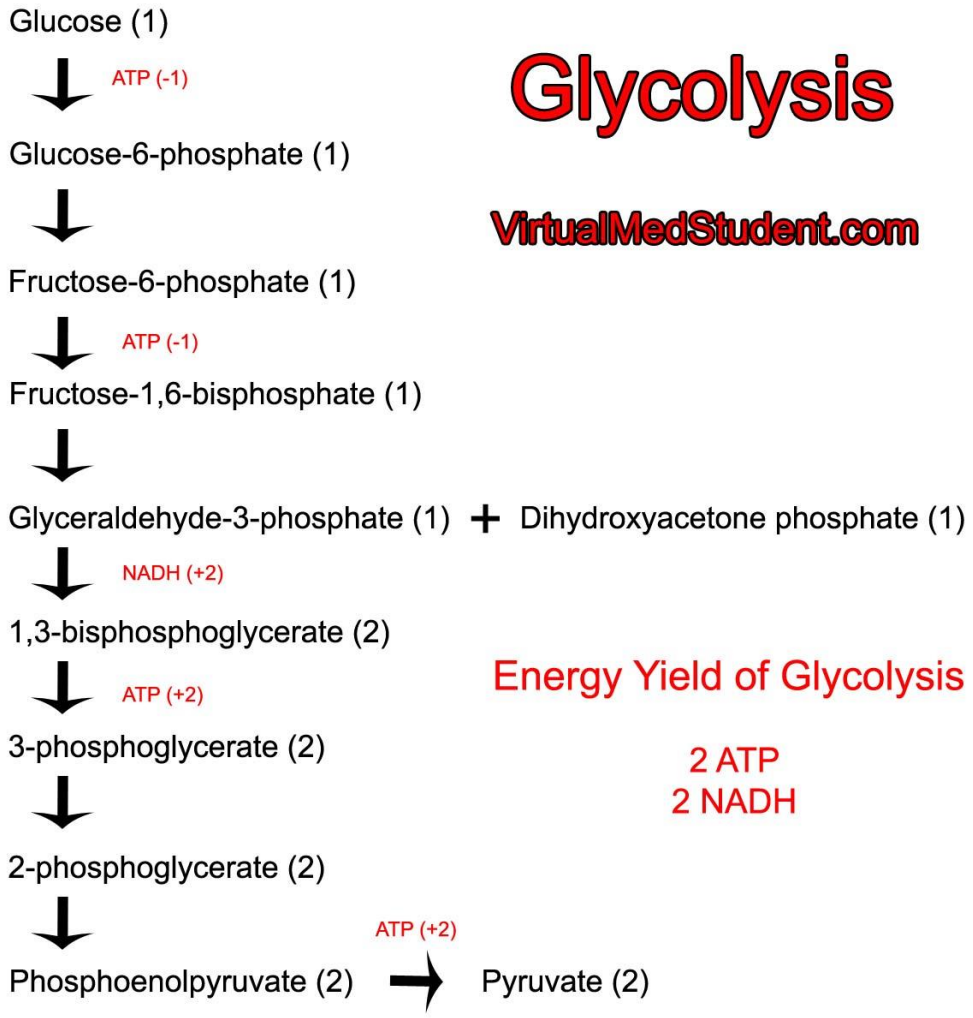
5-يعمل انزيم dehydrogenase وبمساعدة ال NAD ومجموعة الفسفور غير العضوي pi على اكسدة المركب glyceraldehyde-3-p الى diphosphoglyceric acid-3-1 وهذا التفاعل هو التفاعل الاول والوحيد كتفاعل اكسدة .ان الNAD المستخدم في عملية الاكسدة سيختزل ويتحول الى NADH والذي يجب ان تعاد اكسدته من اجل استمرار الدورة وتتم عملية الاكسدة في الظروف الهوائية من خلال نظام انتقال الطاقة اما تحت الظروف اللاهوائية فان عملية الاكسدة تكون متزامنة مع تفاعل اختزال اخر اثناء عملية تحول البايروفيت الى اللاكتيت ويجب ملاحظة ان المركب 1-3-diphosphoglyceric acid يحتوي على اصرة عالية الطاقة في ذرة الكربون في الموقع رقم (1).

6- في هذه الخطوة يتم تحول الاصرة عالية الطاقة الى ATP بفعل انزيم phosphoglycerate kinase وبمساعدة العامل المساعد Mg+2 تاركا مركب p-glycerate-3 كناتج نهائي.

7- يتحول المركب p-glycerate-3 الى p-glycerate-2 بفعل انزيم mutase .

8- يزال الماء من المركب p-glycerate-2 متحولا الى المركب phosphoenolpyruvate بفعل انزيم enolase والذي يحتاج الى عامل مساعد Mg+2 .ان عملية ازالة الماء تهدف الى تكوين اصرة عالية الطاقة تخزن في المركب phosphoenolpyruvate .

9- يعمل الانزيم pyruvate kinase على تحويل المركب phosphoenolpyruvate الى pyruvate مع تحرر جزيئة ATP وهذه هي الخطوة الثانية في العملية التي تحصل فيها على الطاقة بنهاية هذه الخطوة تكون عملية التحلل السكري انتهت . ولما كانت كل جزئية من مركب fructose-1,6-Bisphosphate اعطت اثنين من السكريات الثلاثية Trios phosphate وبالتالي سنحصل على اربع مولات من ATP ولما كانت الدورة تستهلك اثنين مول لذلك فالناتج النهائي هو كسب 2 مول من ال ATP.



بعد تكوين حامض البايروفيك فهناك ثلاث طرق يتبعها هذا الحامض :

الطريق الاول : في الظروف الهوائية يتاكسد حامض البايروفيك المتكون مع فقدان مجموعة كاربوكسيلية بشكل CO_2 ليكون مجموعة من الاستايل مساعد الانزيم A Acetyl- Co enzyme A الذي يتاكسد بعد ذلك كليا الى CO_2 و H_2O في دورة حامض الستريك Citric acid cycle (او دورة كريبس).

الطريق الثاني : يختزل حامض البايروفيك الى حامض اللاكتيك في الانسجة لكن تحت ظروف لاهوائية اثناء تقلص العضلات الهيكلية الشديد تسمى هذه العملية بعملية التحلل السكري اللاهوائي وهذه العملية ضرورية لإنتاج ATP تحت الظروف اللاهوائية اثناء الفعالية العضلية الشديدة ويتكون

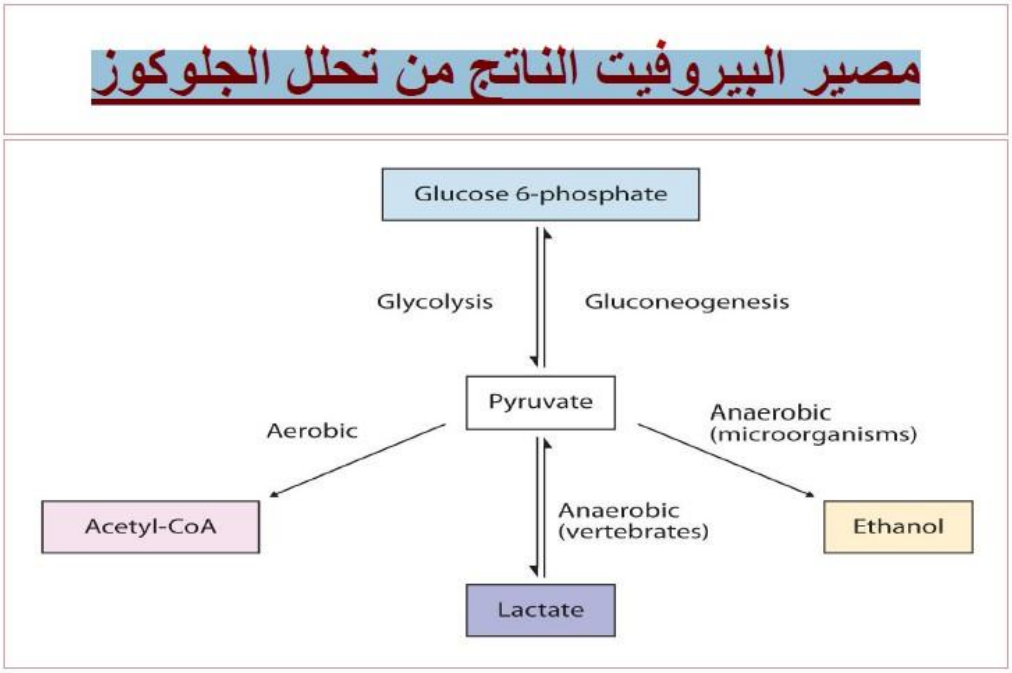
ابضا حامض اللاكتيك في الكائنات المجهرية تحت الظروف اللاهوائية من التحلل السكري بعملية تدعى بتخمر اللاكتيك Lactic Fermentation .

الطريق الثالث : يتحول حامض البايروفيك الى الايثانول تحت الظروف اللاهوائية بعملية تسمى بالتخمر الكحولي .

تحلل السكر في عدم وجود الهواء

في الكائنات الدقيقة (مثل الخميره) يتحول البايروفيت الى اسيتالدهيد وثاني اكسيد الكربون

الاسيتالدهيد يختزل الى الكحول الاثيلي (الايثانول) يرافقه اكسدة NADHالى NAD



النشا والكلايكوجين :

بإمكان النشا والكلايكوجين دخول تفاعلات التحلل السكري بمساعدة اثنين من الانزيمات الاول كلايكوجين فوسفوليز والثاني فوسفوكلوكوميوتيز اذ يقول الانزيم الاول بفسفرة الكلايكوجين وتحويله الى كلوكوز 1- فوسفيت الذي يتحول بمساعدة الانزيم الثاني الى كلوكوز 6- فوسفيت وبعد الاخير يدخل تفاعلات التحلل السكري.

دورة الحامض ثلاثي الكاربوكسيل Tricarboxylic acid cycle (دورة كريبس):

تحصل الخلايا الهوائية على معظم الطاقة التي تحتاجها من عملية التنفس والتي بواسطتها تنتقل الالكترونات من الجزئيات الحاوية على طاقة الى الاوكسجين .

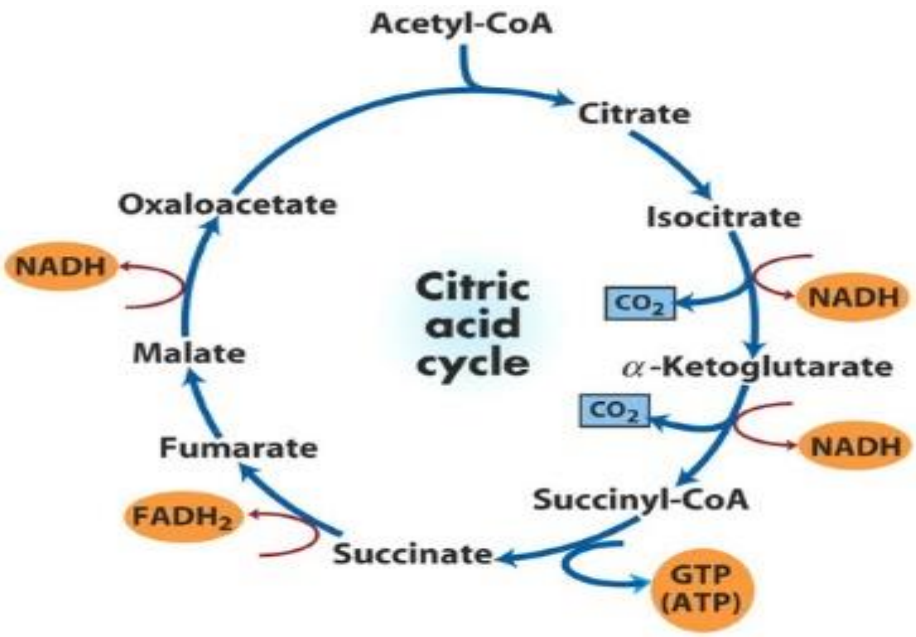
تعد دورة كريبس المصب الرئيسي المشترك لجزئيات الطاقة الرئيسية في الخلية مثل السكريات والاحماض الامينية والاحماض الدهنية ، تحدث هذه الدورة في الخلايا الحيوانية في حشوة المايتوكوندريا .

اكسدة حامض البايروفيت الى الاستايل كو أي Acetyl Co A :

لا يعتبر حامض البايروفيك من المركبات الوسطية لدورة كريبس بل يعد المركب النهائي لعملية التحلل السكري ولغرض دخول هذا الحامض الى دورة كريبس يجب ان يتاكسد الى الاستايل كو اي عن طريق فقدانه جزيئة Co_2.

التفاعلات الانزيمية لدورة كريبس :

1- هو ارتباط الاستايل كو اي مع حامض الاوكسالواستيك oxaloacetic acid ليكون حامض الستريك citric acid بمساعدة انزيم citrate synthetase ويسمى ايضا انزيم التكثف condensing enzyme .
2- يعمل انزيم اكونتيز Aconitase على الاضافة العكسية لجزئية ماء الى حامض الكونيتات باتجاهين وتكوين حامض ايسوستريك .
3- يعمل انزيم ايسو سريت ديهادروجنيز على اكسدة حامض الايسو ستريك وتحويله الى الفا-كيتوكلوتاريك
4- يتاكسد الفا – كيتو كلوتايك وتزال منه جزئية Co2 ليتحول الى سكسنيت
5- يتحول السكسنيت بفعل انزيم سكسنيت ديهايدروجنيز الى فيوماريت
6- يتحول الفيوماريت بمساعدة انزيم فيوماريز fumarase الى الماليت
7- يتحول الماليت بعد اكسدته الى الاوكسالواستيك .



تكوين الكلوكوز من المركبات الوسطية لدورة كريبس والاحماض الامينية والاحماض الدهنية :

تتاكسد المركبات الوسطية لدورة كريبس مثل السترات والايسوسترات والفا- كيتوكلوتايك والسكسنيت والفيوماريت الى الماليت وهذا الاخير سوف ينفذ من المايتوكوندريا الى السايتوبلازم ويتحول الى الفوسفواينول الذي يتحول الى كلوكوز.

وكما تتحول الاحماض الامينية اما الى استايل كو اي او الى حامض البايروفيت وهذه بدورها تتحول الى الماليت ثم يتحول الى حامض الاوكسالوااستيت وبعدها الى الفوسفواينول واخيرا الى كلوكوز.

وكما يتحول الكليسرول الناتج من تحلل الشحوم الثلاثية الى حامض البايروفيت ، وكذلك تتحول الاحماض الدهنية الى الاستايل كو اي الذي يدخل دورة كريبس.

تكوين الطاقة ATP بواسطة تفاعلات الفسفرة التاكسدية :

في كل الخطوات السابقة من التحلل السكري ودورة كريبس ونزع كميات من الـ H_2 و CO_2 نلاحظ ان كميات قليلة من الـ ATP تكونت اذ تكونت 2ATP من التحلل السكري و نفس الكمية من دورة كريبس ولكن نلاحظ هناك 90% من جزئيات الـ ATP سوف تتكون من ذرات الهيدروجين H المتحررة من العمليات السابقة ،لذا فان الوظيفة الاساسية لكل المراحل السابقة هي تحرير ذرات الهيدروجين من الكلوكوز وجعلها متوفرة لعملية الاكسدة .

تتم اكسدة ذرات الهيدروجين بواسطة عدة خطوات انزيمية والتي تعمل على :

1- تحويل ذرات الهيدروجين H الى ايون الهيدروجين H^+ والكترون

2- استخدام هذه الالكترونات في النهاية لتحويل الاوكسجين المذاب الى ايون الهيدروكسيل OH هذا الاخير سوف يرتبط مع ايون الهيدروجين لتكوين الماء.

خلال تفاعلات الاكسدة فان كميات كبيرة من الطاقة سوف تتحرر على شكل ATP في عملية تكوين الـ ATP والتي تدعى الفسفرة التاكسدية Oxidative phosphorelation .

المسارات البديلة في التنفس الخلوي

مسار البنتوز فوسفيت Pentose phosphate pathway :

يعرف هذا المسار أحيانا بتحويلة البنتوز Pentose shunt أو أسماء أخرى، وهو طريق بديل لأكسدة الكلوكوز ، وتحدث هذه التفاعلات بشكل اساسي في الكبد والأنسجة الدهنية والكريات الدم وبعض الغدد " الهرمونية التي لها علاقة بتخليق الهرمونات الستيرويدية . وتحدث عملية اكسدة الكلوكوز هنا بدون عملية التحلل السكري حيث تتاكسد اولا ذرة الكاربون رقم واحد بينما التحلل السكري تحدث عند ذرة كاربون 3 و4 , والمرافق الانزيمي المستخدم في هذا التفاعل هو +NADP الذي يختزل إلى NADPH بينما في التحلل السكري ودورة حامض الستريك المرافق الانزيمي المستخدم +NAD .

أهمية المسار:

1- تعليق الأحماض الدهنية والكوليسترول

2- تخليق اللبيدات الفوسفاتية في الكبد

3- تخليق الأحماض الدهنية في انسجة الدهن

4- تخليق هرمونات ستيرويدية

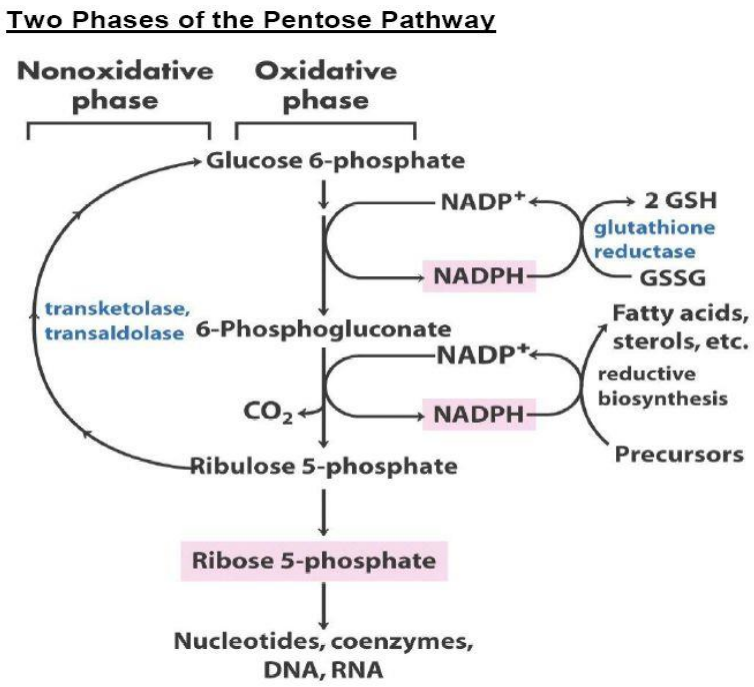
5- بناء دهون الغدد اللبنية

6- انتاج سكريات خماسية تستخدم في عملية تخليق الأحماض النووية DNA و RNA

جميع الأنزيمات الخاصة بهذه الدورة توجد في السايتوبلازم وتحدث أيضا في عدسة العين في حالة نقص عملية أيض الكلوكوز بواسطة هذا المسار، يرافقه عتمة العين (الماء الأبيض) Cataract فمثلا الكلاكتوسيما تؤدي الى تثبيط انزيم الكلوكوز 6 فوسفيت ديهادروجينيز في عدسة العين.

كما أن تثبيط هذا الأنزيم في خلايا الدم الحمراء عند بعض الأشخاص يؤدي الى هشاشة الكريات وفرط الحساسية لبعض الأدوية والبعض الاغذية مثل الفول.

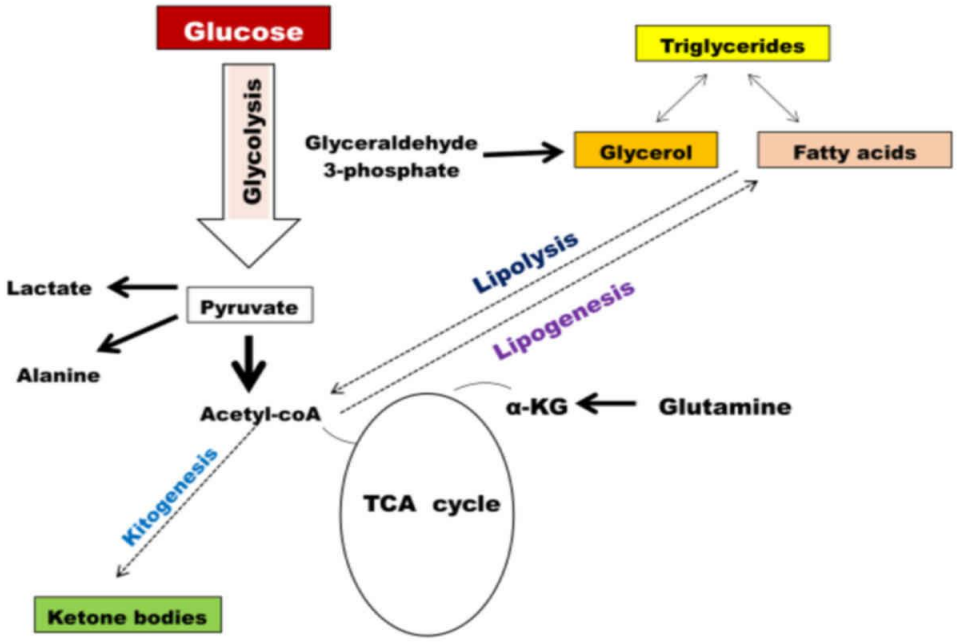
وتتكون تفاعلات مسار البنتووز فوسفيت من مرحلتين: - المرحلة الأولى في تأكسدية Oxidation stage والتي تتضمن أكسدة الكلوكوز لينتج السكر الخماسي الرايبوز 5 فوسفيت . والمرحلة الثانية غير تأكسدية لتتضمن بناء سكريات اخرى.



خامسا : تحويل الكلوكوز الى دهون :

اول خطوة في تحويل الكاربوهيدرات الى دهون هي الاثم بعدها يتحول الى احماض دهنية ، ولا تخزن الكاربوهيدرات على شكل دهون الا اذا احتوى الغذاء على كمية كبيرة من الكاربوهيدرات .

في الاحوال الطبيعية تبقى كمية السكر في الدم ثابتة نتيجة تحويل الزائد من الكلوكوز الى كلايكوجين ولكن عندما يصل المخزون من الكلايكوجين في الكبد الى الحد الاقصى بحيث لا يستطيع الكبد خزن اي كمية اضافية اخرى عندها سوف يتحول الزائد من الكلوكوز الى دهون تخزن في النسيج الدهني .



سادسا: اخراج الكربوهيدرات :

من الملاحظ ان الكلوكوز مادة لا تطرح الى الخارج بالأحوال الطبيعية وذلك لحاجة الجسم الماسة اليها، ولكن في الحالات التي يزيد فيها سكر الدم عن نسبة معينة (160 ملغم / 100 سم3 دم) كما في حالة مرض البول السكري diabetes mellitus نجد ان الكلوكوز يبدا بالظهور في البول ويفسر العلماء عملية طرد الكلوكوز في هذه الحالة على انها طريقة اخرى يلجا اليها الجسم للمحافظة على تركيز ثابت للسكر في الدم. وبصورة عامة فان ظهور الكلوكوز في البول glucosuria وطرده الى الخارج يعتبر حالة مرضية غير طبيعية ويعتبر الكلوكوز في هذه الحالة مادة اخراجية.

س / ماهي العلاقة بين ايض السكريات والبروتينات والدهون؟

تمر العديد من المركبات الوسطية لمكونات الغذاء من السكريات والبروتينات والدهون خلال طريق واحد مشترك وهو دورة كريبس ، ومن اهم نقاط التقاطع في ايض السكريات والدهون هو تكوين المركب الحاوي على ذرتي كاربون والمسمى الاستايل كو اي الذي يتكون بعدة طرق منها 1- اكسدة وازالة ذرة كاربون من حامض البايروفيت (الذي يتكون من ايض السكريات والاحماض الامينية المسماة glucogenic) 2- من اكسدة الاحماض الدهنية 3- من الاحماض الامينية المسماة glucogenic مثل اللوسين ، بالمقابل تتحول السكريات الى 1- احماض دهنية من خلال تكوين الاستايل كو اي ثم تتكون دهون ثلاثية 2- احماض امينية غير اساسية عن طريق نقل مجموعة

امين الى الاحماض الكيتونية مثل تحول حامض البايروفيت الى الالانين وتحول حامض الاوكسالواستيك الى حامض الاسبارتيك .

في الكبد تسلك جزيئة الاستايل كو اي واحد من المسالك الاربعة التالية 1- تتحد مع حامض الاوكسالواستيك لتكوين حامض الستريك الذي يعد احد المركبات الوسطية لدورة كريبس 2- تخليق الاحماض الدهنية 3- تخليق الكوليسترول 4- تتحد جزيئتين من الاستايل كو اي لتكوين الاسيتواسيت الذي يعد احد مركبات اجسام الكيتون .

لبعض الهرمونات اهمية في الحفاظ على مستوى الطاقة في الجسم ومنها هرمون الانسولين والاوكسي ستروويد ، وفي حالة حدوث اي خلل في افراز هذه الهرمونات يؤدي الى 1- الاقلال من اكسدة السكريات كمصدر للطاقة 2- استعمال الدهون كمصدر للطاقة 3- تكوين كميات كبيرة من الاستايل كو اي نتيجة اكسدة الاحماض الدهنية كمصدر للطاقة مما يؤدي الى تكوين اجسام الكيتون في الكبد ثم تنتقل الى مجرى الدم . 4- زيادة نسبة تخليق الكوليسترول 5- زيادة العمليات الهدمية وتحلل البروتينات الى احماض امينية وزيادة عملية الـ gluconeogenesis اي تكوين مواد سكرية من مصادر غير سكرية مما يؤدي الى حدوث توازن النيتروجين السالب اي زيادة النيتروجين التي يفرزها الجسم بالكمية التي يأخذها.

دور الهرمونات في ايض الكاربوهيدرات :

اولا: هرمون الأنسولين Insulin Hormone

الأنســولين عبارة عن هرمون بروتيني متعدد الببتيد Polypeptides وزنه الجزئي حوالي 8580 دالتون , ويتكون من 51 حامض أميني تظهر في تركيبهِ الكيميائي على شــكل ســلســلتين بروتينيتين السلسلة الأولى A وتتألف من21 حامضا امينيا والسلسلة الثانية سلسلة B وتتألف من 30 حامضا امينيا يربطهما جسران من ثنائي الكبريت حيث تكون روابط ثنائية الكبريت.

تخليق وإفراز وعمل هرمون الأنسولين

في خلايا بيتا البنكرياسية يحصل تخليق بروتين الانسولين الاولي Proinsulin بوساطة الرايبوسومات المرتبطة مع الشبكة الاندوبلازمية الخشنة بعدها يتم نقل ألـ Proinsulin من الشبكة الاندوبلازمية المحببة إلى جهاز كولجي ثم يحصل تحويله إلى الأنسولين بوساطة الأنزيمات المحللة للبروتين خلال تنشيط ألـ Proinsulin . أشارت الدراسات والبحوث إن نصف عمر هرمون الأنسولين قصير جدا حوالي 6 دقائق وتتم تصفية نسبة كبيرة منه من الدورة الدموية خلال 10-15 دقيقة في خلايا الكبد والكلية وان لهذا العمر القصير لجزيئة الأنسولين أهمية فسلجيه كبيرة ويعود السبب إلى سرعة تأثيره في خلايا

الجسم ، وعند وصول الأنسولين إلى الخلايا الهدف يرتبط مع المستقبلات الخاصة به Insulin receptors والموجودة على الغشاء الخلوي ، وحالما يصل الأنسولين إلى الخلايا الهدف يتم ارتباطه أولا بالـ α-subunits وهذا يسبب قيام الـSubunits α- بفسفرة نفسها ذاتيا Autophosphorylation مما يسبب الوظيفة التحفيزية للمستقبل ، وبالتالي يقوم المستقبل النشط بتنشيط عدد من البروتينات داخل الخلية والتي تعرف بأنها مواد قابله للفسفره عن طريق مستقبل هرمون الأنسولين النشط واهم هذه البروتينات هو الـInsulin receptor substrate 1 والذي يرمز له IRS-1 وعندما ينشطIRS-1 بوساطة عملية الفسفره فانه يعمل كمركز رئيسي لتنشيط العديد من الإنزيمات الأخرى والتي بدورها تسبب الاستجابة البيولوجيه للخلية.

يتم افرازه استجابة لارتفاع تركيز سكر الكلوكوز والحموض الأمينية في الدم. بعد ارتباطه بمستقبلاته في أغشية الخلايا يؤدي الى زيادة معدل دخول الكلوكوز الى الخلايا كالعضلات وتنشيط تخزين الكلوكوز على صورة كلايكوجين في الكبد والعضلات بالتالي يقل تركيز الكلوكوز في الدم. ان شحة افراز هذا الهرمون يؤدي الى زيادة مستوى الكلوكوز في الدم ثم الاصابة بداء السكري .

ثانيا: هرمون الجلوكاكون Glucagon :

ويعرف أحيانا هذا الهرمون باسم هرمون الصوم Fasting hormone . خلايا ألفا في جزر لانكرهانس في البنكرياس هي التي تفرز هذا الهرمون, ووظيفته هي تحليل الكلايكوجين المخزون في الكبد, كما يزيد أيضا من تحويل البروتينات إلى سكر الكلوكوز في حالة هبوط مستوى السكر دون المستوى المطلوب خاصة بين الوجبات الغذائية, وبالتالي يرفع مستوى السكر في الدم. وعند امتناع الإنسان عن الطعام كما في حالة الصوم فان هذا الهرمون هو الذي يؤدي في الظروف العادية إلى انخفاض نسبة السكر في الدم بدرجة تكفي لتنبيه خلايا ألفا لإفراز هرمون الكلوكاكون أي ان تأثير هذا الهرمون هو مضاد لتأثير هرمون الأنسولين الذي يسبب هبوطا في سكر الدم.

ثالثا: هرمون الابنفرين Epinephrine او الادرينالين adrenaline :

يفرز من لب الغدة الكظرية Adrenal medulla ويقوم برفع نسبة السكر في الدم وذلك بتشجيعه الكبد على تحويل ما يحتويه من الكلايكوجين الى كلوكوز يضاف الى الدم ، وبعبارة اخرى يزيد هذا الهرمون من سرعة تحويل كلايكوجين الكبد الى كلوكوز glycogenolysis ، وكما يساعد الابنفرين على تحويل كلايكوجين العضلات الى فوسفات الكلوكوز الذي تستخدمه العضلة للحصول

على الطاقة . ويكون تأثير الابنفرين على هذه العملية من خلال تنشيط انزيم الفوسفوريليز phosphorylase وتؤدي هذه العملية الى تكوين حامض اللاكتيت الذي يحمله الدم من العضلات الى الكبد، وهناك يتحول الى كلايكوجين ثم الى كلوكوز .

كما يعمل هذا الهرمون على تنشيط عمليات الهدم للكاربوهيدرات والدهون وزيادة سرعتها مما ينتج عنها زيادة استهلاك الاوكسجين وانتاج CO_2 وبالتالي ارتفاع معامل التنفس . وبعبارة اخرى فان هرمون الابنفرين (كذلك النورابنفرين) يهيئ الجسم لمواجهة اي طارئ يتعرض له Stress فيزيد من نبض القلب ويرفع ضغط الدم ونسبة السكر ويساعد العضلة في الحصول على الطاقة اللازمة لانقباضها .

أمراض التمثيل الغذائي للكربوهيدرات Metabolism Disorders of Carbohydrates

الأطعمة الكربوهيدراتية تشمل جزءاً كبيراً من وجبات الإنسان، وتبعاً لذلك فإن أي خلل في عملية الأيض لأي نوع من أنواع الكربوهيدرات يمكن أن يكون خطيراً. فنقص أحد الأنزيمات التي تعمل على هضم وتكسير الكربوهيدرات إلى سكريات أحادية بسيطة في الدم، ينتج عنه انعدام المادة النهائية التي تكون ضرورية لأنسجة الجسم وخلاياه فتظهر ما سمى بأمراض أو اضطرابات التمثيل الغذائيMetabolism Disorders ، وهذه بعض من هذه الحالات:

اولا: داء السكري Diabetes mellitus :

جاءت هذه التسمية اعتمادا على الكلمة اليونانية diabetes التي تعني ابراز كمية من البول و mellitus والتي تعني حلاوة العسل وتعني طرح البول المحتوي على السكر.

تعريفه : اضطراب مصحوب بزيادة مطرودة في مستوى سكر الدم تفوق بكثير القيمة لحالة الايض الموجودة في الشخص السليم . ان سبب الزيادة في مستوى سكر الدم يعود الى اضطراب في ايض الكلوكوز فلا يتحول الى كلايكوجين او أكسدته الى CO_2 و H_2O بالسرعة الطبيعية .

يحصـــل داء الســـكر نتيجة وقوع اضـــطراب هرموني وعدم توازن في ايض الســـكريات والبروتينات والدهون مع ارتفاع غير طبيعي في مستوى الكلوكوز في الدم اما بسبب نقص في إفراز الأنسولين أو بسبب وجود خلل يمنع الأنسولين من أداء عمله أو كليهما .

على العموم هو عبارة عن مرض أيضي وراثي ينتج عن نقص أو عدم إفراز هرمون الأنسولين insuline مما يؤدي إلى اضطراب في تنظيم مستوى الجلوكوز في الدم، وترتفع نسبة الجلوكوز

في الدم في حالة غياب الإنسولين وذلك لأن الهرمون ضروري لعملية امتصاص الجلوكوز بواسطة الخلايا وتحويله إلى جليكوجين، وانخفاض الإنسولين في الدم يكون عادة إما نتيجة عدم إفراز البنكرياس pancreas له أو نتيجة لوجود مثبط الإنسولين في الدمinsuline inhibitor

وفضلا عن ارتفاع مستوى سكر الدم فان لداء السكر أعراضا أخرى تتمثل بالعطش ، زيادة التبول ،الهزال الشديد ،الكيتونية ،ارتفاع مستوى كولسترول الدم والكليسيريدات الثلاثية في الدم ،الضعف العام ،الجوع وفقدان الوزن. ويؤدي هذا المرض بعد مدة طويلة من الإصابة إلى مضاعفات كثيرة تؤثر على أعضاء الجسم المختلفة منها إصابة شبكية العين ,أمراض الكلية , القلب والأعصاب مؤدية إلى حدوث تغيرات كيموحيويه ونسيجية في هذه الأعضاء.

ترتبط مضاعفات داء السكر بارتفاع مستويات السوربيتول وهو عبارة عن كحول سكري ، وتكمن خطورته في خلايا عدد من الأعضاء منها خلايا عدسة العين والأعصاب والكلى ، حيث لا تستطيع معالجة ارتفاع مستوى الكلوكوز عند غياب هرمون الأنسولين وبهذا فهي تحول سكر الدم(الكلوكوز) إلى السوربيتول ، وإن تراكم السوربيتول في هذه الخلايا يؤدي إلى حدوث تغيرات في الضغط التناضحي Osmoregulatin مؤدياً إلى انتفاخ الخلايا ثم تحطمها أو هبوط في محتوى الماينوسيتول العضلي Myoinositol وضعف فعالية أنزيم Na^+/K^+ ATPase أو كليهما وهذه العمليات قد تكون مسؤولة عن تحطيم خلايا شوان في الأعصاب المحيطية والخلايا المحيطية للأوعية الشعرية لشبكية العين .

ينخفض مستوى سكر الدم بعد 8-12 ساعة من الصيام في الشخص الناضج الطبيعي الى ما يقارب 60-110 ملغم / 100 سم3 ويسمى هذا المستوى بمستوى الصوم الطبيعي ، وعند انخفاض تركيز الكلوكوز في الدم الى ما تحت مستوى الصوم الطبيعي وتنشا حالة حاله تسمى hypoglycemia بينما تسبب زيادة تركيز الكلوكوز في الدم بأعلى من مستوى الصوم الطبيعي بنشوء حالة hyperglycemia فاذا كان مستوى سكر الدم عاليا جدا تقوم الكليتان بنقل بعض الكلوكوز الفائض الى البول وعندئذ تنشا حالة تسمى كلوكوز يوريا glucosuria .

أنواع داء السكر Types of Diabetes Mellitus

1- داء السكر النوع الأول أو داء السكر المعتمد على الأنسولين Type I Diabetes Mellitus or Insulin dependant diabetes mellitus (IDDM)

2- داء السكر النوع الثاني أو داء السكر غير المعتمد على الأنسولين Type II Diabetes Mellitus or Non-Insulin dependant diabetes mellitus (NIDDM

3- داء سكري الحمل Gestational diabetes mellitus(GDM)

1- داء السكر النوع الأول Type I Diabetes Mellitus

ويســـمى أيضـــا بداء الســـكر المعتمد على الأنســـولين Insulin dependant Diabetes Mellitus IDDM كما يسمى أيضا بداء السكر الذي تتوسطه المناعة وهو أكثر الأمراض شيوعا في مرحلة الطفولة أو الأعمار دون سن الأربعين وهو أكثر حدوثا في اليافعين عنه في البالغين لذلك يسمى أيضا بسكر الأحداثJuvenile diabetes إذ يمثل حوالي 5-10% من إصابات داء السكر، أما الأعمار الكبيرة فيبدأ فيها المرض بصـــوره بطيئة جدا حيث تبدأ عندهم الأعراض بالبول المتكرر والعطش الشديد وفقدان الوزن.

يحدث هذا النوع من داء السكر نتيجة النقص المطلق في إفراز هرمون الأنسولين بسبب تحطيم خلايا بيتا جزر لانكرهانز البنكرياســـية ويبدأ المرض بشـــكل فعلي مع زيادة ظاهرة المناعة الذاتية حيث يعمل الجهاز المناعي على تحطيم خلايا بيتا البنكرياسية وتكون الخلايا المسؤولة عن المناعة الذاتية هي أجسام مضادة لخلايا جزر لانكرهانز Islet cell autoantibodies.

إن فشل الجهاز المناعي في تمييز خلايا بيتا البنكرياسية يؤدي الى تحطيمها تدريجيا خلال مدة تعرف بالمدة قبل السريرية والتي تتميز بكونها صعبة التشخيص والتي يحدث خلالها اختزال في عدد خلايا جزر لانكرهانز مما يؤدي في النهاية إلى نقص في مستوى هرمون الأنسولين المفرز.

ويتميز هذا النوع من داء الســكر بارتفاع شــديد في مســتوى ســكر الكلوكوز والذي يؤدي إلى تحويل الشحوم المخزونة في الجسم إلى أحماض دهنيه مؤدية إلى ارتفاع مستواها في الدم مما يشكل عاملا أساسياً في حدوث الغيبوبة وفقدان الوعي فضلا عن فقدان الوزن وكثرة العطش والجوع.

ومن مضـــاعفات داء الســـكري النوع الأول هو الإنتان البولي وهو احد أســـباب الفشـــل الكلوي Renal failura ، اعتلال الشـــبكيةRetinopathy ، الاعتلال الكلويNephropathy ، تراكم الأجسام الكيتونية Ketoses ، حدوث الحماض Acidosis ، تصلب شرايين Atherosclerosis وجفاف الجســم وتذبذب نســبة الكلوكوز في الدم بين المســتوى العالي والمســتوى الواطئ مما يجعل العلاج أكثر صــعوبة. يعتمد هذا النوع في علاجه بشــكل تام على عقار الأنســولين لتعديل مســتوى السكر لدى المصابين ولتفادي حصول حالة الاحمضاض الكيتوني Diabetic ketoacidosis التي قد تودي إلى الموت.

2- داء السكر النوع الثاني Type II Diabetes Mellitus

ويسـمى أيضـا بداء السـكر غير المعتمد على الأنسـولين Insulin dependant diabetes mellitus IDDM كما يسـمى أيضـا Maturity Onset type ويُعد هذا النوع أكثر انتشـارا من النوع الأول إذ يمثل ما يقارب 90- 95% من مرض داء الســـكر, ويحدث هذا النوع عادة في الأشخاص بعد سن الأربعين , كذلك لمن لديهم استعداد وراثي للمرض وتظهر أعراضه بشكل بطيء أو خلال وقت طويل مقارنة مع النوع الأول. ومن العوامل التي تؤدي للإصـــابة بهذا النوع من داء السكر السمنة Obesity التي تقلل عدد مستقبلات الأنسولين على سطح الخلايا الهدف ، كما أن زيادة حدوث هذا المرض له علاقة بعدة عوامل أخرى منها العامل الوراثي ومقدار الجهد البدني للفرد ، ونتيجة لهذه العوامل حدثت زيادة في هذا النوع في معظم أنحاء العالم بعد أن كان يحدث بعد سن الأربعين وأصبح الآن يحدث في أعمار مبكرة دون سن الثلاثين .

وسبب هذا النوع من داء السكر لا يعزى إلى قلة هرمون الأنسولين وإنما يعود إلى قلة مقاومة الأنســجة العضــلية والدهنية وخلاياهما لفعل هرمون الأنســولين ومنها ضــعف ارتباط الأنســولين بالمستقبلات الخاصة به مما يفقد عمل الأنسولين في إدخال سكر الكلوكوز إلى الخلايا وان الالتزام بنظام الحمية الغذائية وممارسة التمارين الرياضية يمكن أن يغني المصابين بهذا النوع من داء السكر عن اخذ العقاقير المخفضة لداء السكر وبخلاف ذلك يتم إعطاء المريض أقراص من حبوب خافضة لسكر الكلوكوز في الدم .

ومن الأعراض الأســاســية التي تميز هذا النوع من داء الســكر هي التعب ، الإرهاق والدوار والتي يعاني منها المريض لعدة ســنوات قبل أن يحتاج إلى التشــخيص وفي بعض الأحيان يهملها إلى أن تظهر تعقيدات المرض ، كما يسبب هذا النوع ارتفاع ضـغط الدم ،احتشـاء العضـلة القلبية ، ارتفاع نسبة الدهون وزيادة حموضة الدم.

3- داء سكري الحمل Gestational Diabetes Mellitus

يعرف هذا النوع من داء السكر بأنه ارتفاع في مستوى سكر الدم في أثناء فترة الحمل ويحصل هذا النوع في 2-4% تقريبا من حالات الحمل, وان حوالي 30-40% من ســكري الحمل يتحول إلى داء السكر من النوع الثاني خلال 3-5 سنوات , ولكن نادرا ما يتحول إلى النوع الأول.

إن زيادة تركيز سكر الكلوكوز في أثناء مدة الحمل يعود إلى تغيرات مفاجئة في مستوى بعض الهرمونات مثل زيادة إفراز هرمون البروجيسترون , هرمون الكورتيزول ,البرولاكتين وهرمون النمو .

الاضطرابات الايضية في داء السكر

الكاربوهيدرات Carbohydrates

يكون تأثير الأنســـولين في ايض الكاربوهيدرات من خلال تأثيره في نقل الكلوكوز ، هدم الكلوكوز وتكوين الكلايكوجين، إذ وجد إن الأنسولين يزيد من عدد نواقل الكلوكوز في الغشاء البلازمي حيث يزيد من معدل تحريك النواقل البروتينية خلال غشاء الخلية , فضلا عن انه يزيد من اخذ الكلوكوز من قبل الخلايا. **إن نقص هرمون الأنسولين أو عدم فعاليته كما في داء السكر** يؤدي إلى خفض استهلاك الكلوكوز من قبل الأنسجة الدهنية والعضلات كما انه يؤثر في إنزيم كلوكوكاينيز الكبدي .

الدهون Lipids

يحفز هرمون الأنسولين عملية تكوين الكليسيريدات الثلاثية في الخلايا الكبدية وخزنها في الأنسجة كما انه يثبط عملية هدم الدهون من خلال تثبيطه لإنزيم اللايبيز ثلاثي الكليسيرايد Triglyceride Lipase **وفي داء السكر فان نقص هرمون الأنسولين يشجع الايض الهدمي مسببا تحليل الدهون أو مؤديا إلى زيادة مستوى الأحماض الدهنية الحرة والتي تؤخذ من قبل الكليسيريدات الثلاثية أو أنها تتأكسد في الكبد خلال مسار Acetyl-CoA لينتج الأجسام الكيتونية Keton bodies مثل الأسيتون و B-hyelroxy butyrate او يتم هدمها بشكل كامل خلال دورة حامض الستريك (دورة كريبس) لتتحول الى ماء وثنائي اوكسيد الكاربون . ان معدل تكوين الأجسام الكيتونية قد يتجاوز معدل استهلاكها بوساطة العضلات وبقية الأنسجة مما يؤدي إلى ارتفاع مستواها في الدم وطرحها مع البول.**

البروتينات Proteins

يزيد هرمون الأنسولين من معدل تصنيع البروتينات ويثبط من عمليات هدمها كما وجد ان هرمون الأنسولين يقوم بتنشيط تحليل البروتينات الداخلة عن طريق الغذاء مانعا تحرر الأحماض الامينية من الخلايا إلى الدورة الدموية خاصة في الخلايا العضلية، كما يعتقد انه يسهم في تثبيط عمل إنزيمات الأجسام الحالة . **ان نقص هرمون الأنسولين يؤدي إلى زيادة عمليات هدم البروتين مما ينتج عنه زيادة تراكيز الأحماض الأمينية في البلازما وهذه تعد مصادر أولية لتكوين الكلوكوز في**

الكبد والكلية وان زيادة تكوين الكلوكوز في الكبد من مصــادر غير كربوهيدراتية يســاهم في ارتفاع مستوى سكر الدم في المصابين بداء السكر.

ثانيا : امراض خزن الكلايكوجين : وهي من الامراض الوراثية التي تتضمن فشل بعض التفاعلات المتخصصة للتحولات العكسية من الكلوكوز الى كلايكوجين وتتميز هذه الامراض بتجمع الكلايكوجين في الكبد والعضلات والقلب ومنها :

1- **مرض فون كيرك Von Gierke's :** هنا يغيب الانزيم المسؤول عن تحول كلوكوز 6- فوسفيت الى كلوكوز وهو كلوكوز 6- فوسفاتيز وبذلك تصبح هناك زيادة في محتوى كلايكوجين الكبد وتضخم في الكبد .
2- **مرض كوري Cori disease :** يعاني الكبد من نقصان الانزيم المسؤول عن فك التفرعات الجانبية لسلسلة الكلايكوجين مما يؤدي الى تراكم الكلايكوجين .
3- **مرض ماكاردل McARDEL'S :** يعاني الشخص من نقص في الانزيم المسؤول المتخصص في العضلات المسؤول عن تحلل الكلايكوجين (انزيم الفوسفوريليز)
4- **مرض اندرسن Andersen's dis. :** يكون الانزيم المسؤول عن انتاج التفرعات الجانبية لسلسلة الكلايكوجين مفقودا في الكبد والطحال مما يؤدي الى عجز الكبد نتيجة تشمعه وحدوث الموت .

ثالثا: مرض عدم تحمل سكر الحليب :Lactose Intolerance : تعرف حالة عدم تحمل سكر اللبن بعدم قدرة الجسم على تحليل سكر اللبن (اللاكتوزLactose الموجود في الحليب وبعض منتجاته، إلى وحداته البنائية (الجلوكوز والجلاكتوز Glucose & Galactose .
وترجع أسباب المرض إلى عدم توفر إنزيم اللاكتيز Lactase الذي يحلل سكر اللبن (اللاكتوز Lactose)مائياً إلى جلوكوز وجلاكتوز. وعادة يبقى هذا الإنزيم نشطاً طوال حياة الإنسان، ويقل نشاطه أحياناً في بعض الأطفال عندما يصل عمرهم بين 8 - 9 سنوات مما يجعل أجسامهم غير قادرة على هضم سكر اللبن بفاعلية، فيصل إلى القولون مع فضلات الطعام لتستخدمه البكتريا المحللة له والموجودة طبيعياً في الأمعاء في نشاطها، وينتج عن ذلك حجم كبير من الغازات وحمض اللبن (حمض اللاكتيكLactic Acid ، ويسبب هذا الحامض تهيجاً في جدران القولون ويحدث الإسهال، ويعاني عدد لا يُستهان به من الناس من هذه الحالة المرضية خلال فترة حياتهم.

رابعا: الدم الجلاكتوزي أو (الجلاكتوسيميا:Galactosemia)

هذا المرض من الأمراض الوراثية النادرة، وينتج من عدم القدرة على تحويل سكر الجلاكتوز إلى جلوكوز لنقص الإنزيم الخاص بذلك، مما يؤدي إلى ارتفاع نسبته في الدم والكبد والكليتين وقشرة المخ. وتبدأ الأعراض بصعوبة في الإطعام مع قيء ويرقان للوليد ثم تضخم الكبد والطحال، وانخفاض حاد لجلوكوز الدم، وعتامة عدسة العينCataract ، وتخلف عقلي.

الأمراض الوراثية

الطفرات الجينية هي بشكل عام نادرة بسبب أهمية المسار الأيضيّ، هذا يعني أنّ أغلب الطفرات الجينية التي تحدث تؤدي إلى عدم قدرة الخلية على التنفس، و بالتالي تسبب موت الخلية خلال مرحلة مبكرة. و مع ذلك، هناك بعض الطفرات الجيننية التي تم ملاحظتها، من ضمنها نقص البيروفات كيناز pyruvate kinase الذي يعد مثالاً ملحوظاً و بارزاً، الذي يؤدي إلى أنيميا انحلالية مزمنة.

السرطان

الخلايا السرطانية الخبيثة تقوم بعملية التحلل الجلايكولي بمعدل أسرع بعشر مرات من النسيج الغير سرطاني المكون من نفس نوع الخلايا، خلال عملية التكوين، هنالك دعم محدد من الشعيرات الدموية يزود الخلايا السرطانية بالدم، مما يؤدي إلى نقص الأكسجين الواصل إليها. و لذلك، هذه الخلايا تعتمد على العمليات الأيضية اللاهوائية مثل التحلل الكلايكولي لجزيء أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) . بعض الخلايا السرطانية تنتج إنزيمات محددة خاصة بهذه العملية بكميات كبيرة(بإفراط) فينتج عن ذلك معدلات أعلى لحدوث عملية تحلل السكر عادة هذه الإنزيمات هي الآيسو إنزيمات، لعملية التحلل الجلايكولي التقليدية، التي تختلف التي تختلف في قابليتها للاستجابة للتغذية الراجعة المثبطة لهذه التفاعلات. إن زيادة نشاط تحلل السكر في النهاية يواجه نتائج نقص الأكسجين بوساطة إنتاج كمية كافية من الأدينوسين ثلاثي الفوسفات في هذا المسار اللاهوائي .هذه الظاهرة تم شرحها لأول مرة عام 1930 م عن طريق أوتو فاربورغ و أطلق عليها تأثير واربيرغ.فرضية فاربورغ تدعي بأن السرطان يحدث نتيجة اختلال وظيفي للتفاعلات الأيضية داخل المايتوكندريا بشكل أساسي، بدلاً من أن تكون بسبب نمو غير طبيعي للخلايا عدد من النظريات تم تطوريها لتفسير تأثير واربيرغ.إحدى هذه النظريات تقترح أن زيادة معدل التحلل الجلايكولي هو عملية حماية طبيعية للجسم و التغير الخبيث يمكن أن يكون سببه الأساسي هو استقلاب الطاقة.

إن معدل تحلل السكر العالي حصل على تطبيقات طبية مهمة، لأن معدل تحلل السكر الهوائي السريع بواسطة الخلايا السرطانية الخبيثة تم استخدامه سريرياً بشكل علاجي لتشخيص و التحكم في استجابة علاجات السرطان و ذلك عن طريق تصوير كيميائي لدخول فلوروديوكسي غلوكوز (FDG) Fludeoxyglucoseإلى الخلايا(فهو يعد ركيز تحلل إشعاعي معدل للهكسوكيناز) باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني **P**ositron **E**mission **T**omography **(PET)**

هناك بحث مستمر للتأثير على الايض داخل الميتوكندريا و علاج السرطان عن طريق تقليل معدل ايض السكر و بالتالي حرمان الخلايا السرطانية بطرق متنوعة، من ضمنها النظام الغذائي الكيتوني