

محاضرة الكيمياء الحياتية ٣
المرحلة الرابعة / صباحي ومسائي

كلية العلوم
قسم الكيمياء

مظاهر اضافية في ايض الكربوهيدرات

**ADDITIONAL ASPECTS OF
CARBOHYDRATE METABOLISM**

أ.م.د. شيرين فاروق شاكر

المقدمة :

- سبق ان ناقشنا مسار الكلايكوليسيس بالتفصيل في الفصل السابق وفي هذا الفصل سنناقش وجود مسارات اخرى لأيض الكربوهيدرات وتشمل :-
- ١- عملية اعادة تصنيع الكلوكوز من اللاكتيت (دورة كوري)
 - ٢- (كلوكونيوجينيسس) (gluconeogenesis)
 - ٣- مسارات بديلة لأيض الكلوكوز (مسار البننوز فوسفيت) ،
 - ٤- ايض الكلايكوجين (بناء و تهديم الكلايكوجين) .

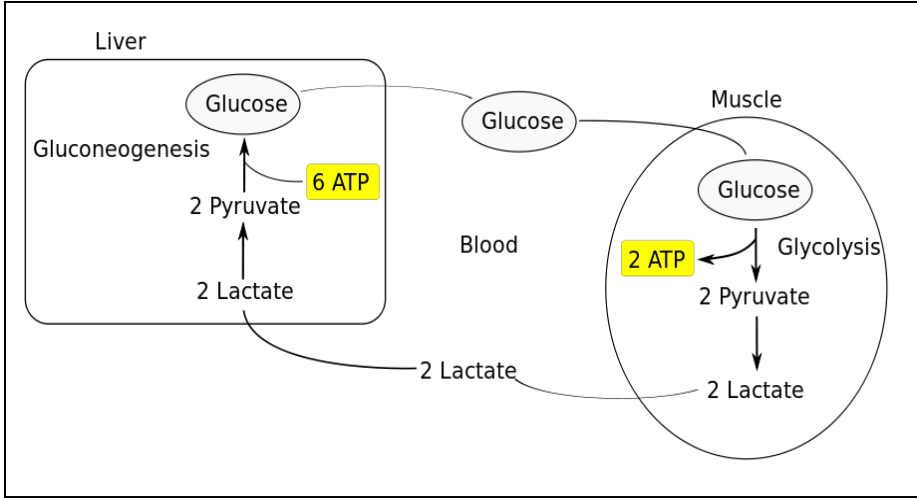
١ - دورة كوري و الكلوكونيوجنيزيس

Cori cycle & gluconeogenesis

في حالة الاجهاد واجراء التمارين الرياضية فان الجسم يكون بحاجة الى طاقة والتي يتم توفيرها بواسطة التحلل السكري ، ويتم هذا التحلل بغياب الاوكسجين وذلك لصعوبة وصول الاوكسجين الى الخلايا بالسرعة الكافية لأجراء التحلل الهوائي ونتيجة لذلك تتكون كميات كبيرة من حامض اللاكتيك في العضلات وينتشر حامض اللاكتيك من العضلات الهيكلية الى مجرى الدم خلال الراحة ومن ثم يذهب الى الكبد لتخليق الكلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية من خلال عملية gluconeogenesis ، واول من وضع العلاقة بين الـ glycolysis والـ gluconeogenesis هما كارل كوري C.Cori وجرتي كوري عام 1930 وتم التعبير عن هذه العلاقة من خلال دورة سميت بدورة كوري **Cori cycle** وهي عبارة عن مسار ايزي يتم فيه نقل حامض اللاكتيك المتكون عن طريق التحلل السكري اللاهوائي في العضلات إلى الكبد حيث يتم تحويله إلى كلوكوز، الذي يعود لاحقا إلى العضلات التي تؤيضه إلى حامض اللاكتيك. والشكل (1) هو دورة كوري التي توضح العلاقة بين الـ glycolysis والـ gluconeogenesis. ويجب التأكيد على ان دورة كوري ليست معكوس مسار الكلايكوليسيس. لأنه يتضمن خطوات غير عكسية وتتحدد بعدد من الانزيمات المنفصلة عند بناء الكلوكوز من حامض اللاكتيك وهي:

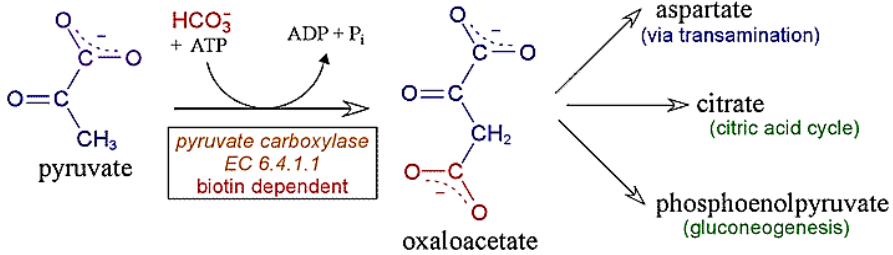
- ١- خطوة الهكسوكاينيز ،
- ٢- خطوة الفوسفوفركتوكاينيز

٣- خطوة البايروفيت كاينيز

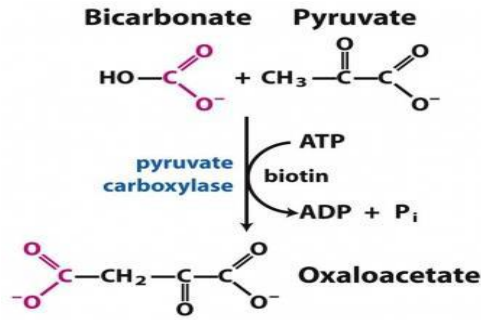


الشكل ١ : العلاقة بين الـ glycolysis والـ gluconeogenesis

عندما ينتشر حامض اللاكتيك من مجرى الدم الى سايتوبلازم خلايا الكبد فانه يتحول الى حامض البايروفيك بطريقة معاكسة لخطوة اللاكتيت ديهادروجينيز ثم ينتقل حامض البايروفيك الى المايكوندريا ليتحول الى الاوكزالواستيت من خلال الانزيم بايروفيت كاربوكسيليز وكما يلي:-

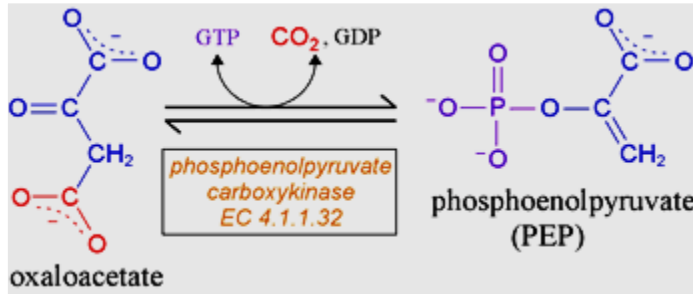


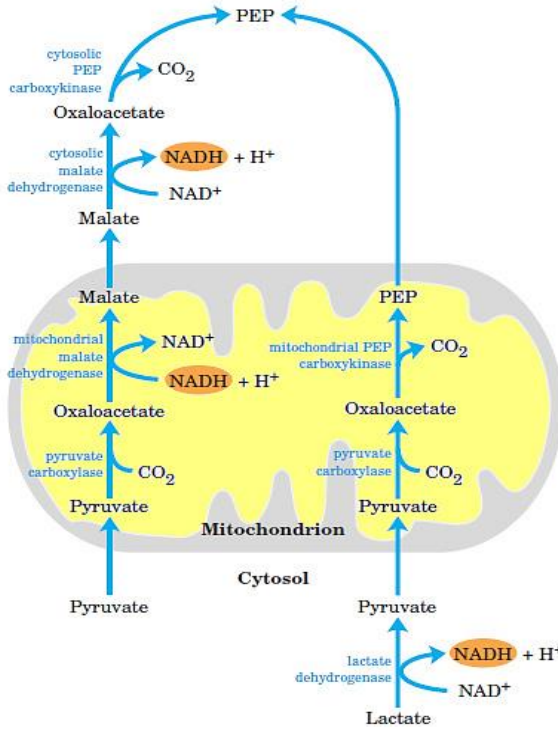
يحتاج البايروفيت كاربوكسيليز الى عامل مساعد هو البايوتين (فيتامين + coenzyme) لفعاليته (راجع الفصل ٢٠ الفيتامينات والتغذية) والذي يحفز عملية (اضافة ثاني اوكسيد الكربون CO_2 Carboxylation الذي مصدره HCO_3^-) الى مجموعة المثل CH_3 في البايروفيت بواسطة عملية اضافة ثاني اوكسيد الكربون Carboxylation وتكون عملية تحلل جزيئة ATP ضرورية لأجراء التفاعل.



وبعدها يخرج الاوكزالواستيت من المايٲوكونديريا بواسطة تحويلة الماليت Malate وهي مسار shuttle يتحول الاوكزالواستيت الى الماليت ومن ثم خروج الماليت من المايٲوكونديريا الى السايٲوبلازم (لان اغشية المايٲوكونديريا نفاذة للماليت وغير نفاذة للاوكزالواستيت)، ومن ثم تحول الماليت بالتأكسد الى الاوكزالواستيت (لاحظ دورة حامض ثلاثي الكربوكسيل) .

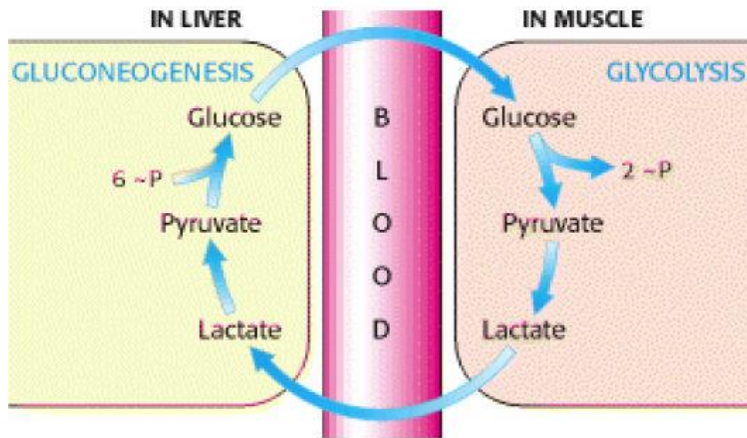
يتحول الاوكزالواستيت في المايٲوكونديريا الى فوسفواينول بايروفيت (PEP) بواسطة انزيم فوسفواينول بايروفيت كاربوكسي كاينيز phosphoenolpyruvate carboxykinase. ويستخدم الانزيم الكوانوسين تراي فوسفيت (GTP) كمجموعة فوسفيت مانحة ذات طاقة عالية الفسفرة الاوكزالواستيت وتشارك بتفاعل ازالة مجموعة الكربوكسيل Decarboxylation حيث تفقد واحدة من مجاميع الكربوكسيل للاوكزالواستيت بشكل CO₂.



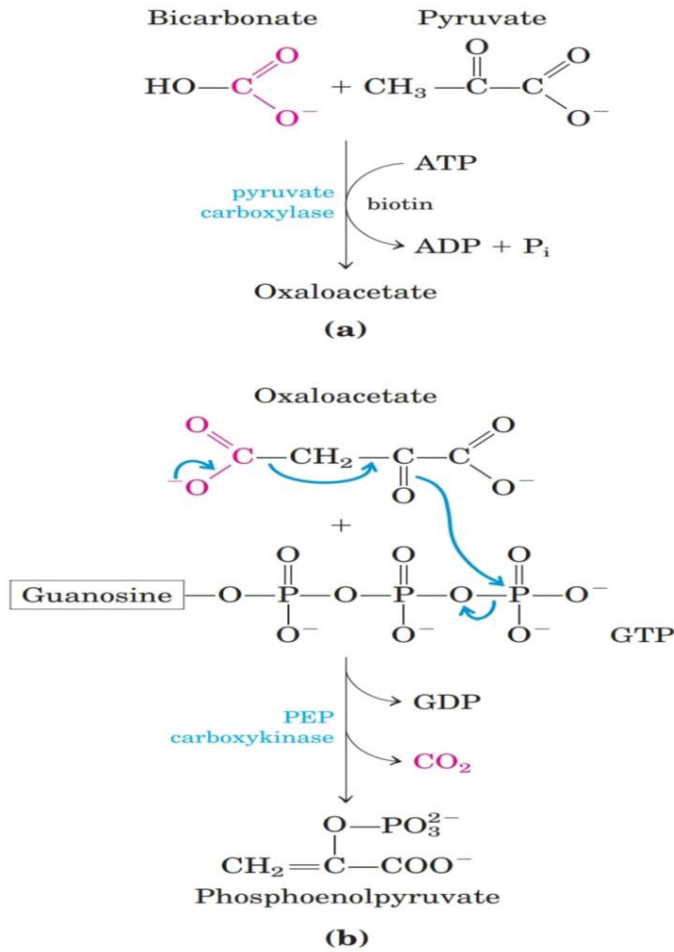


الشكل (٢) مسارات بديلة للبايروفيت

ان هذه السلسلة المعقدة للتفاعلات في الساييتوبلازم و الماييتوكونديريا ضرورية لتوليد مركب وسطي ذو طاقة عالية هو الفوسفواينول بايروفيت والذي يمكن استخدامه لتكوين مركبات وسطية أخرى ويمثل الشكل (٤) مسار بناء الفوسفواينول بايروفيت من البايروفيت . والشكل (٣) يمثل دورة كوري

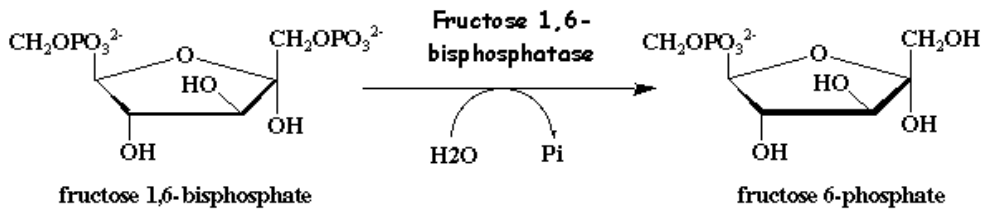


الشكل (٣) دورة كوري



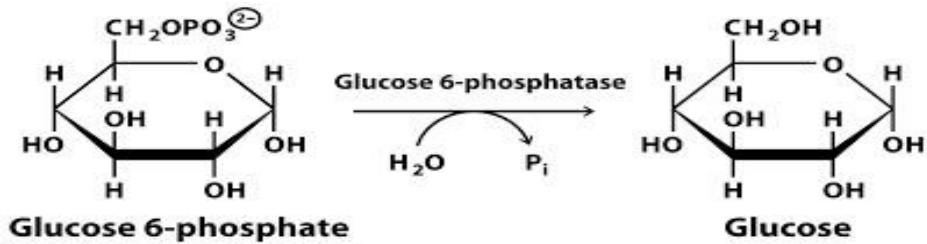
الشكل (٤) مسار بناء الفوسفواينول بايروفيت من البايروفيت

ان التفاعلات الانزيمية العكسية بين الفوسفواينول بايروفيت PEP - Fructose 1,6-
 D- diphosphate تولد D- Fructose 6-phosphate ، وان هذا الأخير لا يمكن ان
 يتكون من D- Fructose 1,6-diphosphate بواسطة عكس خطوة فوسفوكتوكاينيز ،
 فان D- Fructose 6-phosphate يتولد من D- Fructose 1,6-diphosphate
 بواسطة fructose diphosphatase .



E. Jarpard (2008)

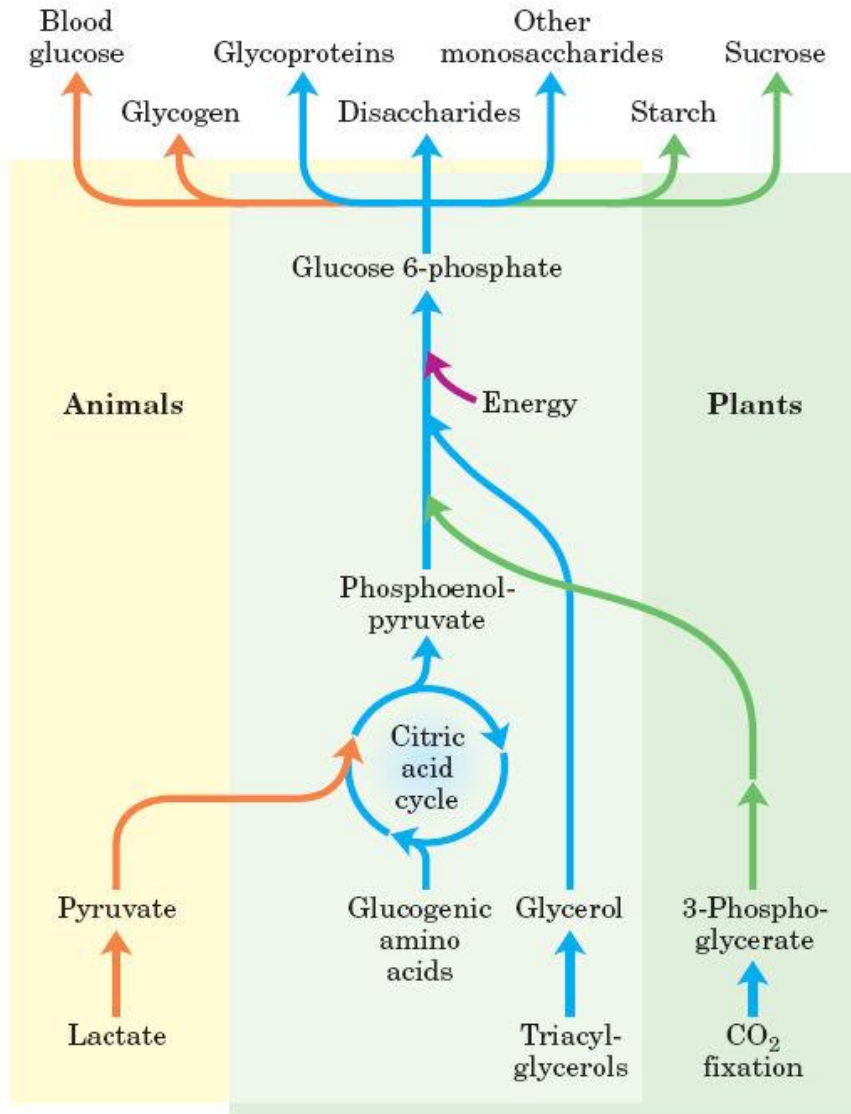
واخيراً فان D-Glucose 6-phosphate يتكون بعكس خطوة كلوكوز فوسفيت ايزوميريز Glucose phosphate isomerase ثم يتكون D-Glucose من D-Glucose 6-phosphate بتأثير انزيم Glucose 6-phosphatase وهكذا نعبّر الى الخطوة الغير عكسية الثالثة في التحلل السكري Glycolysis .



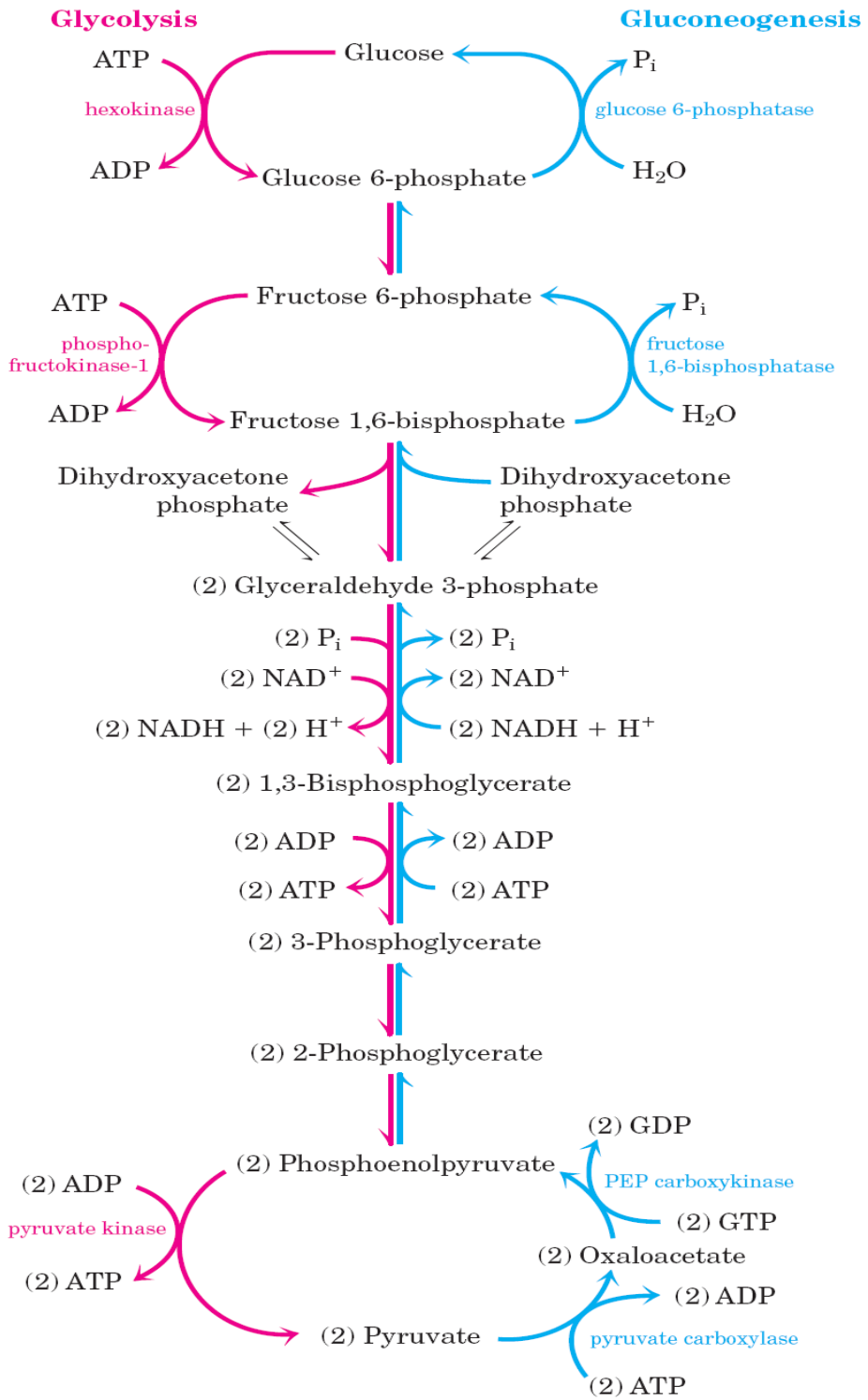
Unnumbered figure pg 361b Principles of Biochemistry, 4/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

ان هذا الكلوكوز المتكون حديثاً اما ان يفرز خارج خلايا الكبد لتعويض النقص في مستوى الكلوكوز في الدم او يحزن بشكل كلايكونجين. ومن الملاحظ ان مجموع طاقة روابط الفوسفيت الستة ضرورية لتكوين جزيئة كلوكوز واحدة من جزيئتين من حامض اللاكتيك . في مسار الكلوكونيوجنزيس يتم تكوين الكاربوهيدرات (الكلوكوز) من مواد أولية غير كاربوهيدراتية مثل الاحماض الامينية او اللاكتيت او البايروفيت او الاوكزالواسيتيت . موقع المسار في الجسم يحدث في الكبد والكلية بكميات كبيرة وفي الدماغ والعضلات بكميات ضئيلة ويمكن حدوثها في الخلايا الظهارية للامعاء .

اما الغاية من المسار فهي المحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم بالمستوى الطبيعي (تقدر النسبة الطبيعية بين 70-110 ملغم / 100 مل دم) وذلك من خلال استخدام مواد أولية قد تحتوي على ثلاث ذرات كاربون مثل اللاكتيت والبايروفيت والكليرول وغيرها لتحويلها الى الكلوكوز . والفائدة الثانية هي بناء سكريات ثنائية او متعددة الوحدات او بناء الكاربوهيدرات المرتبطة بالبروتين Glycoprotein كما مبين في الشكل (٥) ويوضح الشكل (٦) مخطط مسار الكلوكونيوجنزيس بشكل عام



الشكل (٥) بناء الكربوهيدرات الثنائية والمتعددة والمرتبطة من مصادر غير كاربوهيدراتية



شكل (٦) مسار الكلوكونيوجنزيس

ان عملية بناء او استهلاك الكلوکوز يجب ان تتم ضمن وسائل تنظيمية محكمة وذلك للسيطرة على العمليتين والتي تكون احدهما مناقضة للآخرى مثلا في الكبد تجري عملية بناء الكلوکوز (مسار الكلوکونيوجنزيس) وايضا عملية تفويض الكلوکوز (مسار الكلايکوليسيس) لذا يجب توفر نظام سيطرة لهذين المسارين وهناك وسيلتان تنظيميتان وهما :

١ - وسيلة تنظيمية انزيمية

٢ - وسيلة تنظيمية هرمونية

- **الوسيلة التنظيمية الانزيمية :** هناك اربع انزيمات تنظيمية في مسار الكلوکونيوجنزيس وهي :
بايروفيت ديهيدروجينيز ، بايروفيت كاربوكسيليز ، بايروفيت كاينيز ، الانزيم الأخير هو فركتوز 6,1-ثنائي الفوسفاتيز .
- **الوسيلة التنظيمية الهرمونية :** هناك هرمونين يعملان على تنظيم مسار الكلوکونيوجنزيس وهما هرمون الانسولين واللوکاکون ويكون عمل احدهما عكس الاخر حيث يعمل هرمون الانسولين على تنظيم مستوى السكر في الدم من خلال تنشيط مسار الكلايکوليسيس ويثبط مسار الكلوکونيوجنزيس اما هرمون الكلوکاکون فهو يعمل على تثبيط مسار الكلايکوليسيس .
ان المصادر التي تستخدم في بناء سكر الكلوکوز تعد مصادر غير كاربوهيدراتية وهي تتضمن :

١. جميع الاحماض الامينية الناتجة من البروتين (عدا اللوسين واللايسين) وان الاحماض الامينية تسمى اللايکوجينيك Glycogenic amino acid اذ يدخل قسم منها دورة كريس والقسم الاخر يتحول الى البايروفيت وفي النهاية يتحولون الى فوسفواينول بايروفيت الذي يعاني من عدة تحولات لتكوين سكر الكلوکوز .
٢. اللاكتيت والبايروفيت اللذان يتحولان الى فوسفواينول بايروفيت ومن ثم تحولهما الى الكلوکوز .
٣. الكلسيرول الناتج من تحلل الدهون ثلاثية الكلسيريدات . اذ يدخل الكلسيرول مسار الكلوکونيوجنزيس بعد تحوله الى ثنائي هيدروكسي اسيتون فوسفات .

٢ - مسار البنتوز فوسفيت Pentose Phosphate Pathway

هو مسار اخر لأكسدة الكلوكوز في انسجة معينة ويدعى ايضا بتحويله البنتوز Pentose shunt أو مسار الهكسوز احادي الفوسفيت hexose monophosphate pathway او مسار اكسدة الفوسفوكلوكونيت phosphogluconate oxidation pathway ، وهو طريق بديل لأكسدة الكلوكوز (وهو مسار اخر لتقويض السكريات مثل الكلوكوز). وتحدث هذه التفاعلات بشكل اساسي في الكبد والانسجة الدهنية وكريات الدم الحمراء والغدد اللببية والخصيتين والقشرة الادرينالية (حيث انها تحتوي على الانزيمات الضرورية لهذا المسار) أي موقع المسار في الجسم يكون في هذه الأعضاء . اذ يتأكسد ما بين ٣٠-٦٠% من مجموع الكلوكوز في هذه الاعضاء عن طريق مسار البنتوز فوسفيت . وتحدث عملية اكسدة الكلوكوز هنا بدون عملية التحلل السكري حيث تتأكسد اولا ذرة الكربون رقم واحد بينما التحلل السكري تحدث عند ذرة كاربون ٣ و ٤ . والمرافق الأنزيمي المستخدم في هذا التفاعل هو $NADP^+$ الذي يختزل الى $NADPH$ بينما في التحلل السكري ودورة حامض الستريك المرافق الأنزيمي المستخدم NAD^+ ، اما موقع المسار في الخلية فهو يكون في الساييتوبلازم

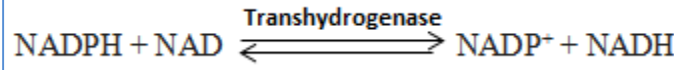
ويمكن ان نلخص اهمية هذا المسار بما يلي:-

[١] المسار مسؤول عن انتاج قوة مختزلة اضافية بشكل $NADPH$ لغرض انجاز عمليات بنائية مختلفة . بالإضافة الى ارتباط مجموعة فوسفيت اضافية الى جزيئة رايبوز في $NADH$ مكونة $NADPH$ ويعمل كمانح للإلكترون/هيدروجين في مختلف تفاعلات البناء المختزلة . مثال : ان $NADPH$ ضروري في بناء الاحماض الدهنية والستيرويدات حيث يكون الكبد والغدد اللببية والخصيتين والقشرة الادرينالية اعضاء منتجة نشطة لهذه المركبات وهي تحتوي اعتياديا على الانزيمات التي تكون $NADPH$

[٢] مسار البنتوز فوسفيت يغير السكريات السداسية الى سكريات خماسية الكاربون كما يهئ وسيلة لتحويل السكريات ثلاثية ورباعية وخماسية وسداسية وسباعية ذرات الكاربون للدخول في مسار الكلايكوليسيس.

[٣] المسار مسؤول عن بناء الرايبوز الفوسفاتي ($Ribose-s-p$) ، وهذا السكر يستخدم في انتاج الاحماض النووية من نوع RNA ثم يتحول الى شكل الديوكسي رايبوز لإنتاج الحامض النووي DNA

[٤] يعتبر هذا المسار بديل لمسار اكسدة الكلوكوز في انسجة معينة، حيث تتأكسد كل ذرة كربون مفسفرة الى CO_2 في عملية تكون جزيئين NADPH .
وكما بينا يمكن استخدام جزيئات NADPH لاختزال مركبات وسطية في تفاعلات كيميوية مختلفة. وبالمقابل فإن NADPH يمكن ان يستخدم لتوليد جزيئة NADH خلال تفاعل ترانس هيدروجينيز ، والعكس صحيح ايضا.

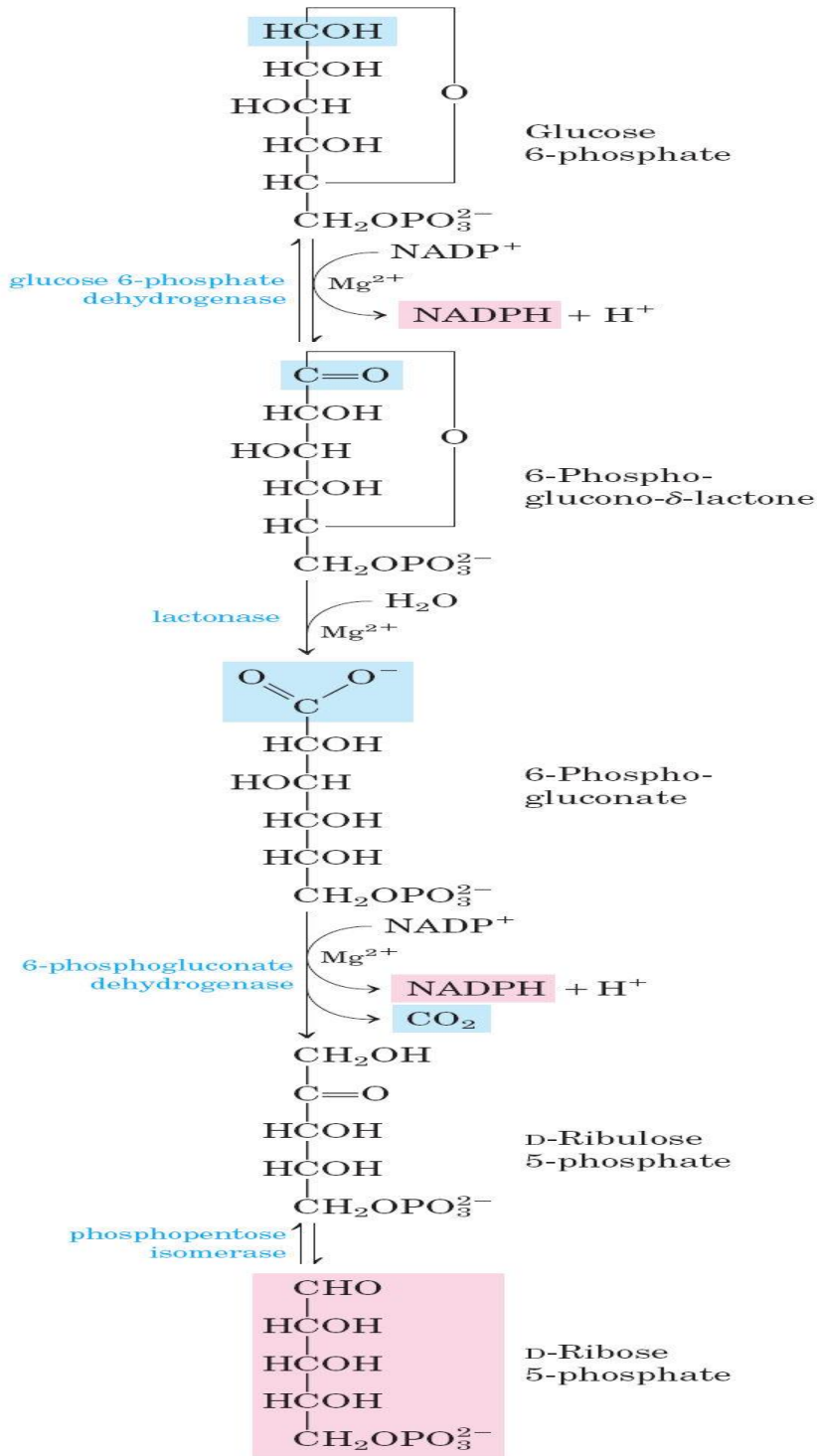


وجميع الانزيمات الخاصة بهذه الدورة توجد في الساييتوبلازم وتحدث ايضا في عدسة العين وفي حالة نقص عملية ايض الكلوكوز بواسطة هذا المسار يرافقه عتمة العين (الماء الابيض) Cataract فمثلا الكلاكتوسيميا تؤدي الى تثبيط انزيم الكلوكوز ٦- فوسفيت ديهادرجينيز في عدسة العين.

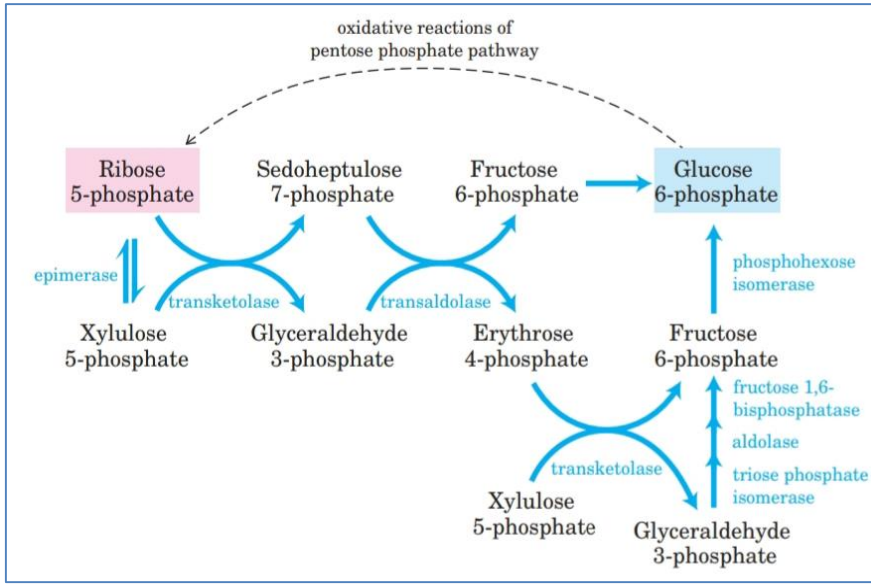
كما ان تثبيط هذا الانزيم في خلايا الدم الحمراء عند بعض الاشخاص يؤدي الى هشاشة الكريات وفرط الحساسية لبعض الادوية ولبعض الاغذية مثل البقوليات.

وتتكون تفاعلات مسار البنتوز فوسفيت من مرحلتين :-

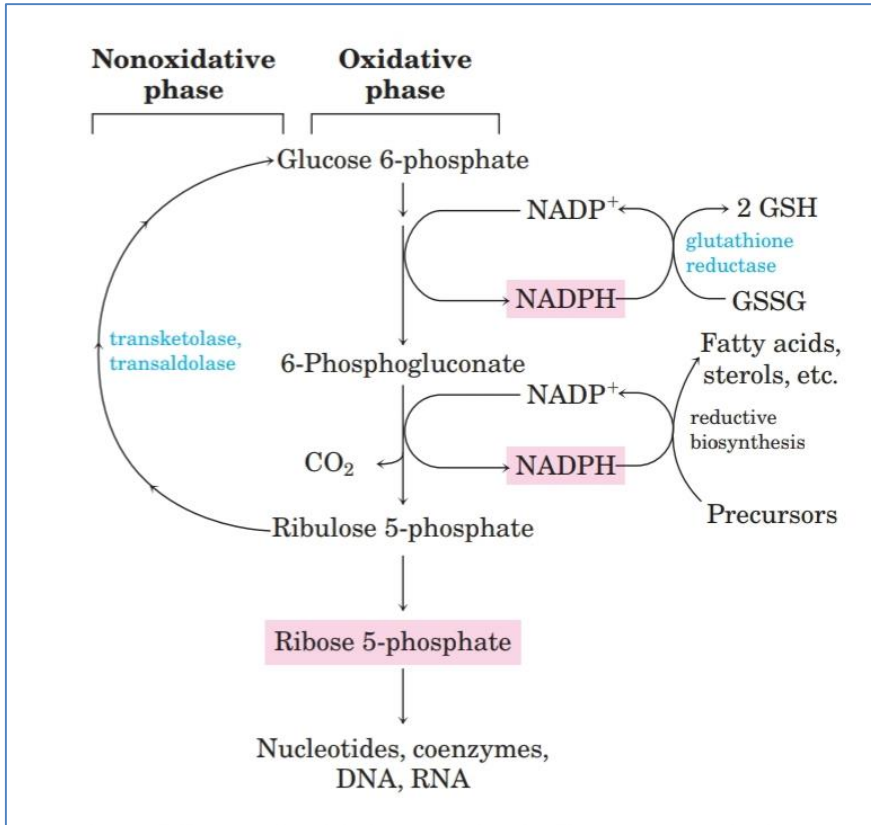
المرحلة الأولى : هي مرحلة تأكسدية Oxidation stage والتي تتضمن اكسدة الكلوكوز لينتج السكر الخماسي الرايبوز ٥- فوسفيت ،
المرحلة الثانية : مرحلة غير تأكسدية لتتضمن بناء سكريات اخرى . يمثل الشكل (٧) التفاعلات التأكسدية لمسار البنتوز فوسفات ، شكل (٨) يمثل التفاعلات غير المؤكسدة لمسار البنتوز فوسفات اما الشكل (٩) فهو يمثل المخطط العام لمسار البنتوز فوسفات ، يستفاد من هذا المسار في تكون مواد أولية لبناء مركبات مختلفة ذات أهمية متعددة داخل الجسم



شكل (٧) التفاعلات التأكسدية لمسار البنتوز فوسفات



شكل (٨) التفاعلات غير المؤكسدة لمسار البنتوز فوسفات



شكل (٩) المخطط العام لمسار البنتوز فوسفات

مخطط عام يوضح تكون مواد أولية لبناء مركبات ذات أهمية متعددة داخل الجسم

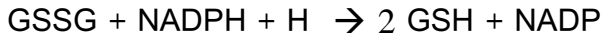
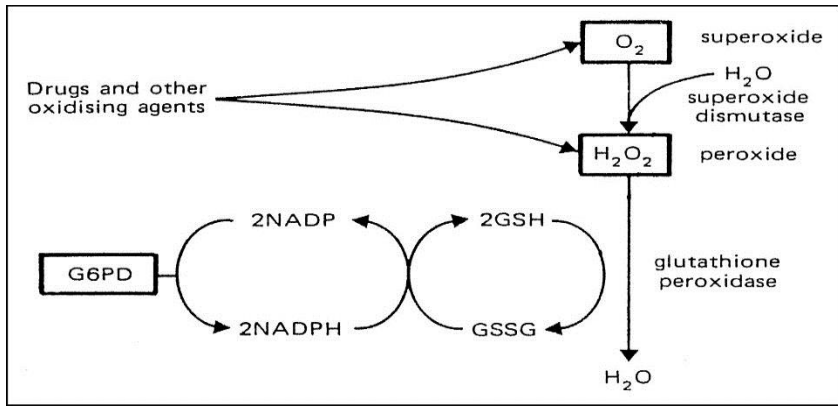
- مرض نقص (أنزيم) الكلوكون 6- فوسفات ديهيدروجينيز

ان جين أنزيم الكلوكون 6- فوسفات ديهيدروجينيز موجود على الكروموسوم الجنسي X لذا يعد هذا المرض من الامراض الوراثية المرتبطة بالجنس، وتكون نسبة اصابة الذكور اكثر من الاناث . الذكور يرثون كروموسوم واحد نوع Y من الاباء وكروموسوم واحد من الاناث نوع X ، ولذلك فانه الطفرة في كروموسوم Xيشل النسخة الوحيدة القادرة على انتاج هذا الانزيم وبالتالي ظهور اعراض حادة. اما في الاناث فانه يوجد كروموسومين نوع X وبالتالي في حالة حدوث طفرة في احد الكروموسومين فان الكروموسوم الاخر يستطيع انتاج الانزيم وبالتالي لا يحدث هذا المرض او نسبة حدوثه اقل. وهذا المرض في العادة يصيب الذكور و ينتقل من امهاتهم . وفي بعض الأحيان قد يظهر المرض على الإناث . كما أن الذكور المصابين بالمرض ينقلون المرض الى بناتهم ولا ينقلونه إلى أبنائهم الذكور. وهناك تفاوت كبير في السن الذي تظهر فيه أعراض المرض. فقد يظهر عند الأطفال الذكور مباشرة بعد الولادة فيكون البيليروبين عندهم عالي. و يعتبر هذا المرض من أكثر أمراض الأنزيمات انتشاراً في العالم . يصيب حوالي ٤٠٠ مليون شخص . ولو نظرنا إلى التوزيع الجغرافي للمرض لوجدنا أنه ينتشر في مناطق كانت موبوءة بمرض الملاريا و مرض الملاريا من الأمراض الفتاكة . يعيش طفيلي الملاريا متطفلاً على كريات الدم الحمراء فهو يستخدمها في أحد أطوار حياته. وأن الادوية المضادة للملاريا تجعل جسم الإنسان يقاوم هذا المرض عن طريق جعل الكريات الحمراء تقاوم استيطان طفيلي الملاريا فيها و ذلك بإحداث طفرة في جين أنزيم G6PD فيجعل كرية الدم الحمراء تقاوم عند تعرضها للالتهاب بطفيلي الملاريا، و بذلك لا يستطيع الطفيلي إكمال دورة حياته التي تستلزم العيش داخل كرية الدم الحمراء لبعض الوقت . وتعتبر الادوية اذا مؤكسدات تهاجم الخلايا ويغياب الانزيم الذي يحافظ على الكرية من الاكسدة فانه بالتالي يسبب تحلل الكرية أي يحدث حدوث حالة فقر الدم التحلي .Hemolytic anemia

فعالية انزيم كلوكوز 6 - فوسفات ديهيدروجينيز (G6PD)

يحدث في داخل الخلية الحمراء عدة تفاعلات على شكل شبكة مترابطة من المواد الكيميائية تتفاعل مع بعضها البعض و مدعومة بالعديد من الأنزيمات ، لو ركزنا على إحدى هذه الشبكات و المسماة بمسار الهكسوز أحادي الفوسفات . حيث يسلك حوالي ١٠ % من الكلوكوز الذي تأخذه الكريات الحمراء هذا السبيل و دور أنزيم G6PD هو إنتاج مادة البنتنوز من كلوكوز الفوسفات السداسي و تحويل مادة النيكوتين اميد ادنين ثنائي الفوسفات ($NADP^+$) الى مادة النيكوتين اميد ادنين ثنائي الفوسفات المختزل ($NADPH$).

يوجد عدة طرق أخرى لإنتاج مادة ($NADPH$) في جميع خلايا الجسم ماعدا كريات الدم الحمراء ، حيث ان تفاعل البنتنوز الفوسفاتي هو الطريقة الوحيدة لإنتاج ($NADPH$) . لذلك تكمن اهمية مادة ($NADPH$) في أنها تحافظ على جعل مادة الكلوتاثيون في داخل كرية الدم الحمراء في حالة مختزلة قابلة لسحب الهيدروجين من أي مادة مؤكسدة كالباقلاء و البقوليات و بعض العقاقير و الالتهابات و حماية كرية الدم الحمراء من التكرس . اما في حالة نقص أنزيم G6PD فأن ذلك يؤدي الى نقص تكون مادة ($NADPH$) و يجعل مادة الكلوتاثيون في حالة مؤكسدة. ففي الحالة الطبيعية لا تتأثر كريات الدم الحمراء بهذا النقص، ولكن عندما يأكل الشخص مادة الباقلاء (التي تحوي الـ *vicine, divicine, convicine* و *isouramil* و هذه كلها مواد مؤكسدة أو أحد الأدوية المؤكسدة فإن الهيموغلوبين في داخل الكرية الحمراء يتبلور نتيجة لعدم حمايته من قبل مادة الكلوتاثيون) و قد يترسب داخل الكريات الحمراء على شكل مواد محتواه تدعى بأجسام هنز و عندها تحدث عملية انحلالية حادة نتيجة لتأذي غشاء الكريات الحمر و ترسب الهيموغلوبين و العوامل المؤكسدة ثم لا تلبث الكريات الحمر المتأذية أن تتكسر . اما الاعراض فتشمل زيادة البيلروبين و بالتالي اليرقان و تحول الادرار الى اللون الاسود و انخفاض هيموغلوبين الدم بشكل حاد و في بعض الحالات يحدث تدمير لكريات الدم الحمراء بشكل كبير مما يؤدي الى الموت.

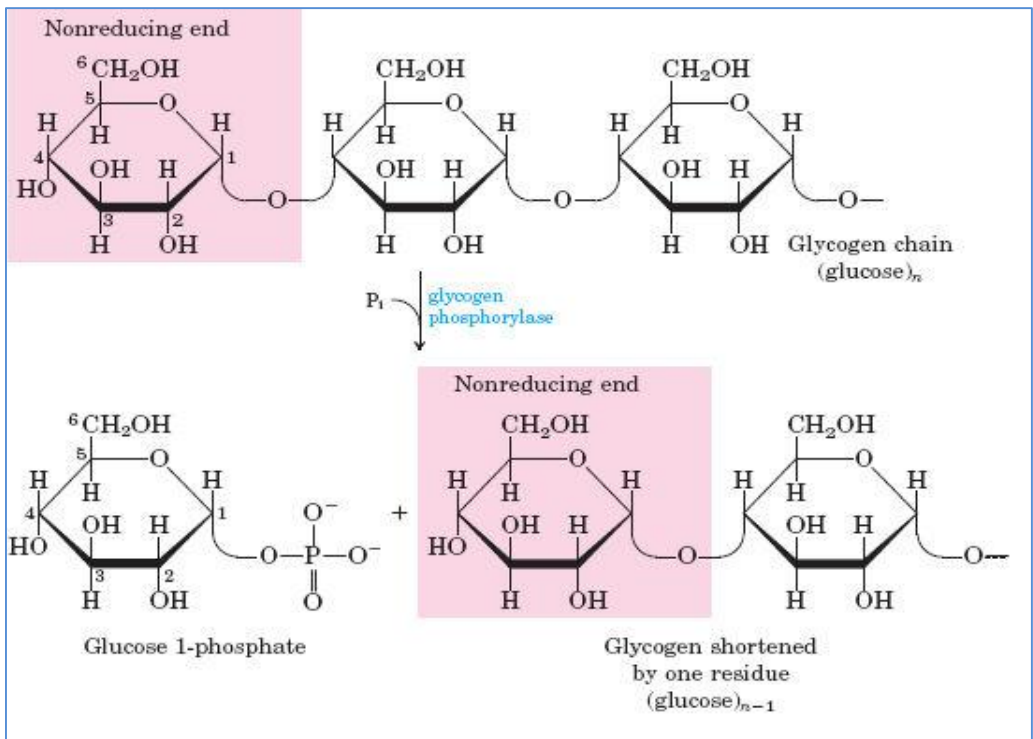


٤ - ايض الكلايوجين Glycogen metabolism

٤-١ مسار الكلايوجينوليسيس (تقويض الكلايوجين) Glycogenolysis

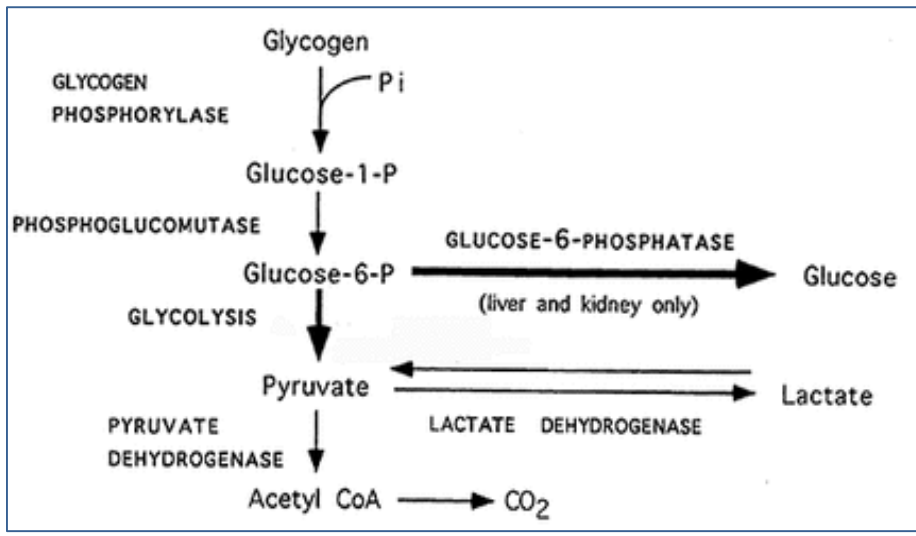
Pathway

الكلايوجينوليسيس هي عملية يتم من خلالها تقويض (انحلال) الكلايوجين المتكون في الجسم وتحويله الى كلوكوز 1- فوسفات الذي يدخل الى مسار التحلل السكري . تتركز العملية في الكبد والعضلات لان هذه المناطق تعد مناطق رئيسية لخزن الكلايوجين ، اذ يخزن في خلايا الكبد وخلايا العضلات الهيكلية ما يقارب ٢٣,٠ كغم منه كمعدل للشخص الواحد. وفي الحقيقة يخزن الكلايوجين على شكل حبيبات في سايتوبلازم الخلايا . تتواجد الانزيمات المسؤولة عن عمليتي الهدم catabolism والبناء anabolism الكلايوجين ، وهناك خطوات انزيمية معقدة لتهديم الكلايوجين الى (Glucose-1-P) الذي اما ان يتحول الى (Glucose-6-P) لغرض استخدامه في التحلل السكري Glycolysis كما تم ذكرها أعلاه ، او يتحول الى كلوكوز حر لغرض نقله الى مجرى الدم لمعادلة مستوى الكلوكوز المنخفض . يمثل الشكل التالي المعادلة الكلية لتحلل الكلايوجين :



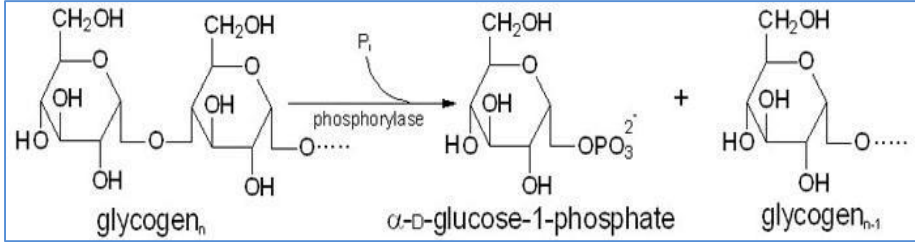
الشكل (١٠) معادلة تحلل الكلايوجين

وخطوات تحلل الكلايوجين لانتاج الطاقة توضح بالشكل التالي :

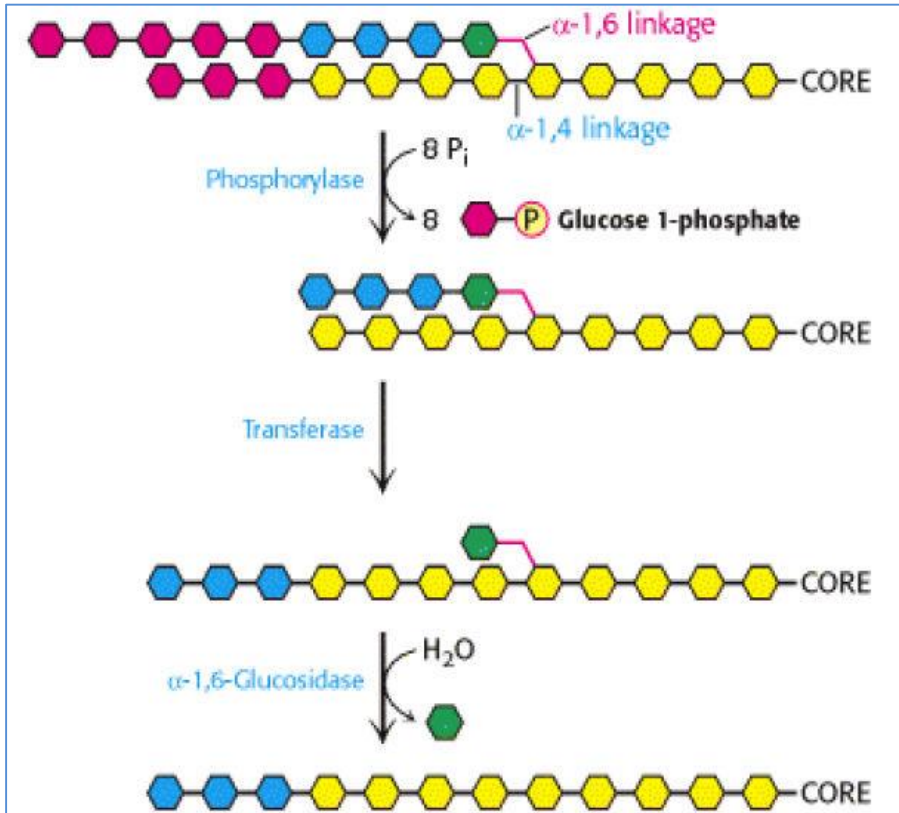


الشكل (١١) خطوات تحلل الكلايوجين

ان الغاية من مسار الكلايوجينوليسيس هو تقويض الكلايوجين لانتاج الطاقة عن طريق تحولها الى جزيئات من كلوكوز-1 فوسفات ومن ثم دخولها الى مسار التحلل السكري بعد تحولها الى كلوكوز -6 فوسفات ، كما في المعادلة التالية :



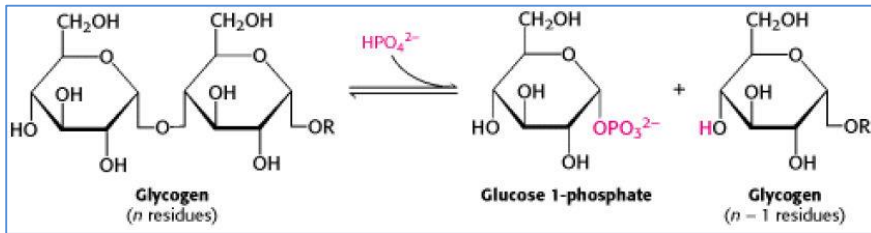
ومسار تهديم الكلايوجين الكامل موضح في الشكل (١٢)



الشكل (١٢) مخطط مسار الكلايوجينوليسيس

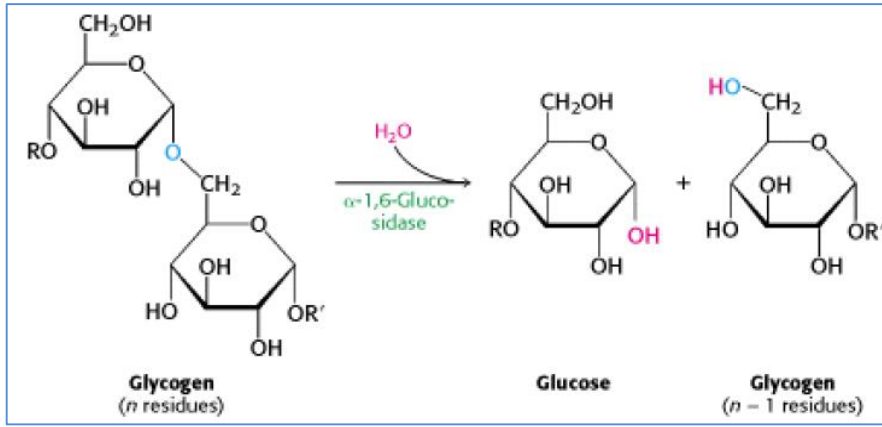
أ - الخطوات التفصيلية لمسار الكلايكوجينوليسيس :

١- يهاجم انزيم الكلايكوجين فوسفوريليز Glycogen phosphorylase نهايات سلسلة الكلايكوجين غير المختزلة محللا إياه الى وحدات من الكلوكوز 1- فوسفات بعملية فسفرة أوأصر الفا (1-4) الكلايكوسيدية (وهي أوأصر تربط بين وحدات الكلوكوز) ويتوقف الانزيم عندما يصل عدد وحدات الكلوكوز الى أربعة عند نقطة التفرع في السلاسل الجانبية للكلايكوجين وان مسار تهديم الكلايكوجين يطلق عليه المسار التهديمي او التدريجي Cascade لان انزيم واحد في المسار يحفز انزيم اخر والذي يحفز انزيم ثالث وهكذا الى ان يتهدم الكلايكوجين بصورة تامة الى (Glucose-1-P) . وهناك مسار انزيمي اخر في اجسامنا يعمل ايضا من خلال الية تنشيط ال Cascade ، مثل عملية تخثر الدم تحتاج الى عملية منفصلة قبل تكوين خثرة الفايبرين بصورة حقيقية . يعد انزيم الفوسفوريليز من الانزيمات المنظمة الذي يقع تحت تأثير (تنظيم) وعلى عملية تهديم الكلايكوجين افراز هرمون الادرينالين Adrenaline او الابنفرين Epinephrine من القشرة الادرينالية Cortex في حالة الخوف والتوتر ويتحول الكلايكوجين الى G-1-P لغرض توليد الطاقة وتتم ضمن تفاعلات التيار Cascade reactions . يوضح التفاعل التالي عملية تهدم الكلايكوجين



٢- يأتي بعد ذلك دور انزيم ترانسفيريز Transferase اذ يقوم بنقل ثلاث وحدات من الكلوكوز من نقطة التفرع وتحويلها الى نهاية السلسلة الأخرى لتكون معرضة للمهاجمة من قبل انزيم كلايكوجين فوسفوريليز وتقويضها كما في الشكل (١٢) .

٣- يأتي الان دور انزيم مزيل التفرع او التشعب Debranching enzyme (ويسمى أيضا انزيم ألفا (6-1) كلوكوسايديز α -1,6-Glucosidase الذي يقوم بمهاجمة أصرة (6-1) كلوكوزيل الموجودة في نقطة التفرع محررا بذلك وحدة كلوكوز كما في المعادلة التالية :



عند تكوين الفوسفوريليز النشط فإنه يحفز تحطيم جزيئة الكلايكوجين لإعطاء الكلوكونز ١-فوسفيت. ومن الضروري ملاحظة كون الفوسفوريليز يمكن ان يحفز تحلل اواصر الالفا (١-٤) الكلايكوسيدية عدا اواصر (١-٦) . وبالمشاركة مع انزيم الفوسفوريليز يوجد انزيم ثاني يزيل التفرع De-branching enzyme ، وهذا الانزيم يحفز تحلل اواصر الالفا (١-٦) الكلايكوسيدية واعادة بناء اواصر جديدة من الالفا (١-٤). وهذا يزيل نقطة تفرع الالفا (١-٦). وبهذا يمكن للفوسفوريليز ان يستمر في تهديم باقي السلسلة. وبهذا يتم تهديم الكلايكوجين من مشاركة اثنين من الانزيمات المتخصصة الفوسفوريليز والانزيم المفكك للتفرع والتي تعمل سويا لتكوين الكلوكونز ١- فوسفيت.

واخيراً يمكن للكلوكونز ١- فوسفيت ان يتحول الى الكلوكونز ٦- فوسفيت والذي يمكن ان يدخل مباشرة الى الكلايكوليسس او يتحول الى كلوكونز حر بواسطة انزيم الفوسفاتيز .

٤- ان كلوكونز ١- فوسفات المتكون في الكبد أو العضلات يتحول الى كلوكونز 6- فوسفات بواسطة انزيم فوسفوكلوكوميوتيز Phosphogluco mutase والذي يدخل الى مسار الكلايكوليسس في العضلات مباشرة لانتاج الطاقة اما في الكبد فيتحول كلوكونز 6- فوسفات الى الكلوكونز الحر بفعل انزيم كلوكونز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase ويذهب الكلوكونز الى الدم وعن طريقه الى الانسجة الأخرى ، ان انزيم كلوكونز 6- فوسفاتيز يكون فعالا في الكبد (وكذلك في الكلية) ولكنه غير موجود في العضلات .

ان خلايا العضلات الهيكلية لا تحتوي على الانزيم كلوكونز 6- فوسفاتيز G-6-Phosphatase ولهذا لا تتمكن من تحويل G-6-P الى كلوكونز حر. والى هنا نكون قد ناقشنا عملية تهديم

الكلايوجين بواسطة مسار الفوسفوريلاز المعقد . وعند حاجة الجسم الى كلوكوز حر لتغطية الحاجة السريعة للطاقة فسوف يلجا الى تهديم الكلايوجين ، وعندما يكون الجسم في حالة راحة واحتياجه الى الطاقة قليل يتوقف تهديم الكلايوجين ويبدأ بناءه. ويمكن تمثيل هذه العملية بقفل او مفتاح يمكن ان يفتح ويغلق حسب الحاجة .

ب- الوسائل التنظيمية لمسار الكلايوجينوليسيس :

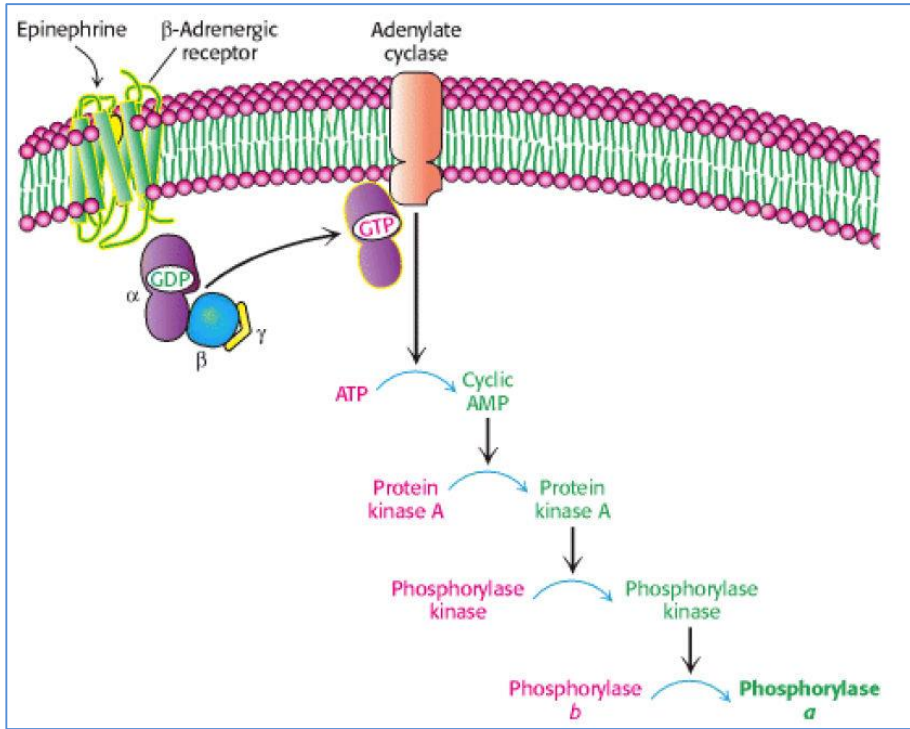
تم العمليات التنظيمية باستخدام الانزيمات المنظمة .

١- تزداد العملية عند قلة الطاقة (ATP)

٢- يقوم انزيم كلايوجين فوسفوريلاز احد الانزيمات المنظمة لمسار تقويض الكلايوجين والذي ينتشط بتأثير من هرمونات الادريالين (الابنفرين Epinephrin) او هرمون الكلوكاكون على زيادة استمرارية الكلايوجينوليسيس (تقويض الكلايوجين) ويقل عند انخفاض نسبة هذه الهرمونات في الدم .

٣- يعد AMP الحلقي (cAMP) الناتج من تفاعلات التيار احد اهم المركبات التي تسيطر على عملية تقويض او بناء الكلايوجين اذ يعمل مرسلاتانيا Second messenger ليظهر تأثيرات هرمونات الكاتيكل أمين وهرمون الكلوكاكون داخل الخلية والذي ينتشط عمله عند تحلله من قبل انزيم فوسفودايستريز Phosphodiesterase التي تزداد فعالية هذه الانزيم عند افراز هرمون الانسولين وان الكافيين المتواجد في القهوة والثايوفيلين الذي يتواجد في الشاي يعملان على تثبيط عمل انزيم فوسفودايستريز وبالتالي يبقى AMP الحلقي مستمرا بفعاليته ونشاطه داخل الجسم بتفاعلاته المختلفة .

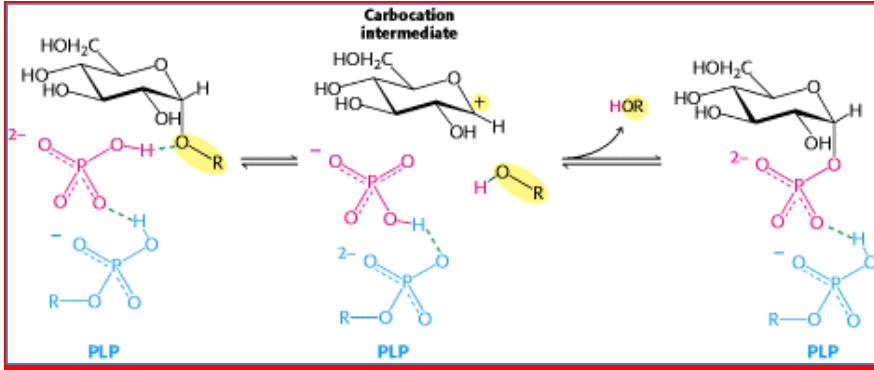
ان تفاعلات التيار Cascade reactions هي عبارة عن سلسلة من التفاعلات التي تحدث من اجل تحويل انزيم الفوسفوريلاز غير الفعال الى انزيم الفوسفوريلاز الفعال لاستخدامه في تقويض الكلايوجين وتحويله الى وحدات من كلوكوز 1- فوسفات لاستخدامها في انتاج الطاقة . يلاحظ في الشكل (١٣) يمثل تفاعلات التيار



شكل (١٣) مخطط تفاعلات التيار

ان جزيئات الابنفيرين تنتقل من القشرة الادريالية الى خلايا الكبد والعضلات الهيكلية من خلال مجرى الدم. ثم ترتبط ببروتينات الاستقبال Receptor proteins الخاص على سطوح الخلايا الخارجية محفزاً نوع من الانزيمات المرتبطة بالجدران والمسمى ادينيل سايكليز (Adenyl cyclase) وبذلك يحفز هرمون الادريالين (الابنفيرين) انزيم الادينيل ساكليز فيحوه الى الشكل الفعال . وهذا الانزيم يصنع مادة تدعى AMP الحلقي (cAMP) من ATP ويسمى الابنفيرين المرسل الاول First Messenger لأنه ينقل رسالته الكيماوية من خارج الخلية. اما ال cAMP فيسمى المرسل الثاني لأنه ينقل رسالته الكيماوية من داخل الخلية. وعندما يتكون cAMP عن طريق انزيم الادينيل سايكليز فانه يحفز انزيم بروتين كاينيز. ان هذا الانزيم متكون من وحدتين (Dimers) وبشكله هذا يكون غير فعال ، حيث ان احدى الوحدتين تدعى بالمحفز (Catalytic C) لأنها الوحدة النشطة انزيمياً ، اما الوحدة الثانية فتسمى وحدة المنظم (Regulatory subunit R) لأنها تربط جزيئة من cAMP . وعندما تربط جزيئة cAMP الى وحدة المنظم فان الدايمر ينقل الى وحدتي C,R . وبهذا فان وحدة C تنتشط محفزة تنتشط الانزيم التالي في السلسلة وعلى التوالي. يقوم انزيم بروتين كاينيز

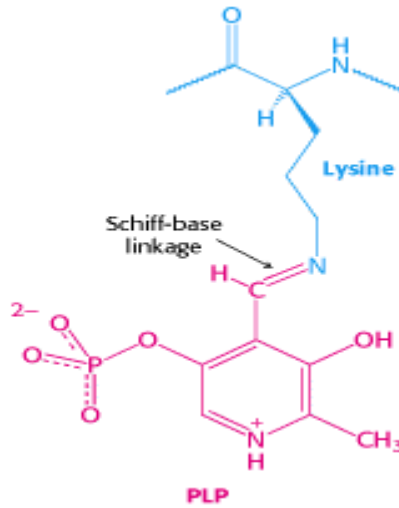
النشط على فسفرة انزيم الفوسفوريليز كائيز غير النشط الى الشكل النشط بواسطة ATP ويقوم انزيم فوسفوريليز كائيز النشط بتحويل فوسفوريليز b غير النشط الى فوسفوريليز a النشط بوجود ATP والعامل المرافق Mg^{++} . بعد ذلك يقوم فوسفوريليز a النشط على تقويض الكلايكوجين منتجا كلوكوز 1- فوسفات. شكل (١٤) يوضح ميكانيكة الفوسفوريليز



شكل (١٤) ميكانيكة الفوسفوريليز في تقويض الكلايكوجين

ويتم التحفيز عن طريق فسفرة جزيئة السيرين في انزيم الفوسفوريليز كائيز وهذا يتم بمساعدة ATP كمجموعة مانحة لطاقة الفوسفيت العالية. وعندما تتم الفسفرة فان التغير في تركيب الجزيئة يحفز الانزيم.

عندما يتنشط الفوسفوريليز كائيز فانه يحفز تنشيط الكلايكوجين فوسفوريلز (وهو الانزيم المهتم للكلايكوجين). ومرة ثانية تتفسر مجموعة السيرين بوجود ATP لتنشيط الانزيم. في هذه الحالة فان الدايمر غير النشط يتجمع الى مركب رباعي نشيط. ان مسار الكلايكوجينوليسيز يزداد في العضلات بمعدل مائة مرة خلال عملية تقلصها وذلك لتنشيط انزيم الفوسفوريليز المستخدم في تحلل الكلايكوجين بعد زيادة فعالية انزيم فوسفوريليز كائيز من قبل ايونات الكالسيوم Ca^{++} ، وهذه الحالة تكون مشابهة في عملية نقل الإشارات العصبية اذ ان تقويض الكلايكوجين باستخدام انزيم الفوسفوريليز يحتاج الى مرافق انزيمي وهو فوسفات البيريديوكسال Pyridoxal phosphate (الذي يعد احد الاشكال الفعالة لفيتامين B₆) . ان مجموعة الالديهيد للمرافق الانزيمي تكون قواعد شيفف بارتباطها مع الحامض الاميني اللايسين في الانزيم لاحظ الشكل ادناه :



شكل (١٥) ارتباط فوسفات البيريدوكسال PLP مع الحامض الاميني اللايسين في الانزيم لتكوين قواعد شيف

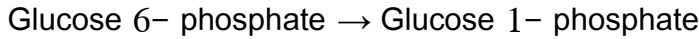
ان عملية تحلل الكلايوجين تحفز من قبل هرمونات الابنفيرين والكلوكاكون وتعمل الهرمونات على تكوين AMP الحلقي وتلعب دورا مهما في العمليات التنظيمية ، مثال ذلك قد تتحفز انزيمات الكلايوجين في الكبد للمحافظة على نسبة الكلوكوز في الدم ضمن المستويات الطبيعية . تنتشط فعالية انزيم الفوسفوريليز كاينيز بالفسفرة وكذلك مستويات ايونات الكالسيوم والتي تزداد غالبا في الانسجة العضلية عند تقلصها محررة ايونات الكالسيوم .

٤-٢ مسار بناء الكلايوجين (الكلايوجنزيس) Glycogenesis

وهي العملية التي يتم فيها إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايوجين المخزون وتتم هذه العملية في الكبد والعضلات

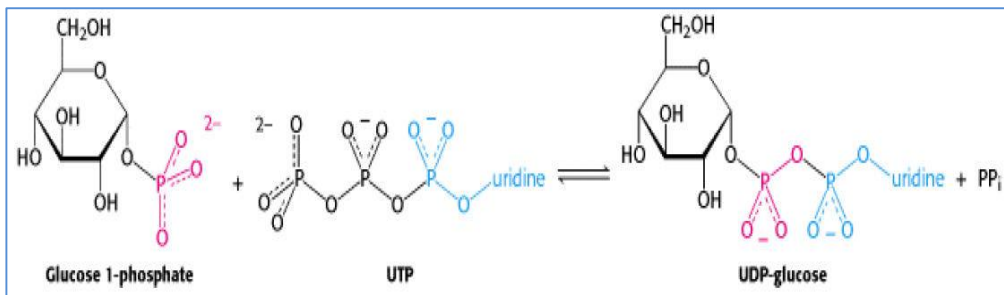
ان الغاية من العملية هي إضافة وحدات من الكلوكوز الى الكلايوجين كونه وسيله لخزنه واستخدامه في وقت الحاجة والتي تحدث عند الشبع وتوفر الكلوكوز بكميات كبيرة . ويمكن ان تحدث العملية عند زيادة كلوكوز 6- فوسفات في بعض الحالات المرضية مثل مرض فون كيرك (مرض خزن الكلايوجين) نتيجة نقص انزيم كلوكوز 6- فوسفاتيز Glucose 6-phosphatase

معادلات المسار :

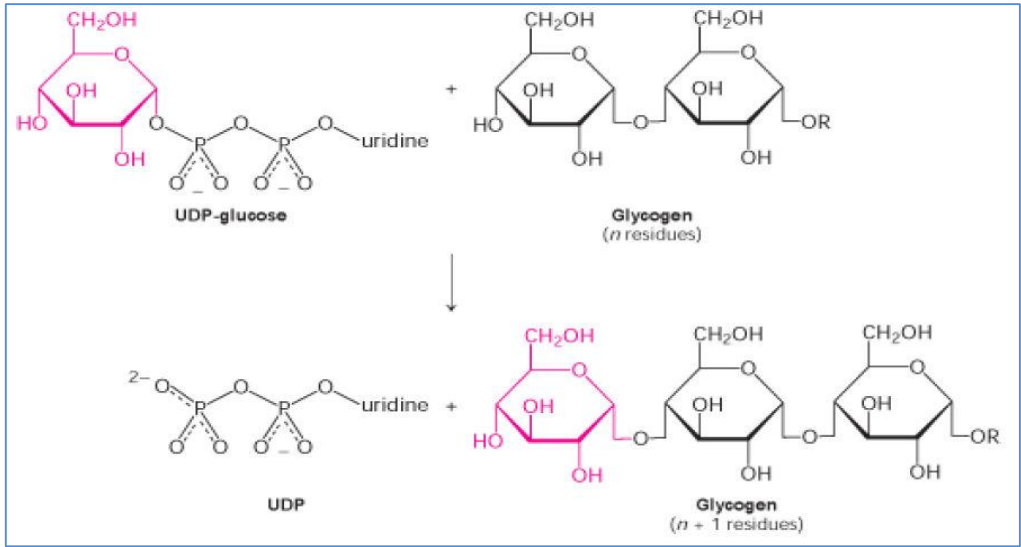


يتضمن مسار الكلايكونجيزيس تحول الكلوکوز الى الكلوکوز 6- فوسفات بواسطة انزيم کلوکو کاینيز (او انزيم هکسوکاینيز بالاعتماد على تركيز الكلوکوز في الدم) بعد ذلك يتحول کلوکوز 6- فوسفات الى کلوکوز 1- فوسفات بواسطة انزيم فوسفوکلوکوميوتيز Phosphoglucomutase (الذي من مميزاته تحويل مجموعة من ذرة كاربون الى ذرة كاربون أخرى في نفس الجزيئة) .

يتحول کلوکوز 1- فوسفات الى کلوکوز يوردين ثنائي الفوسفات (UDPG) بواسطة انزيم کلوکوز يوردين ثنائي الفوسفات بايروفوسفوريليز ، اذ يعد UDPG المادة الأولية لبناء الكلايکوجين ، يبدأ بناء الكلايکوجين عندما تحفز جزيئة الانزيم النشاط کلايکوجين سينثيز Glycogen synthetase تكوين الكلايکوجين من المادة المسماة يوردين ثنائي فوسفيت-کلوکوز Uridine diphosphate-Glucose طبقا للتفاعل التالي :

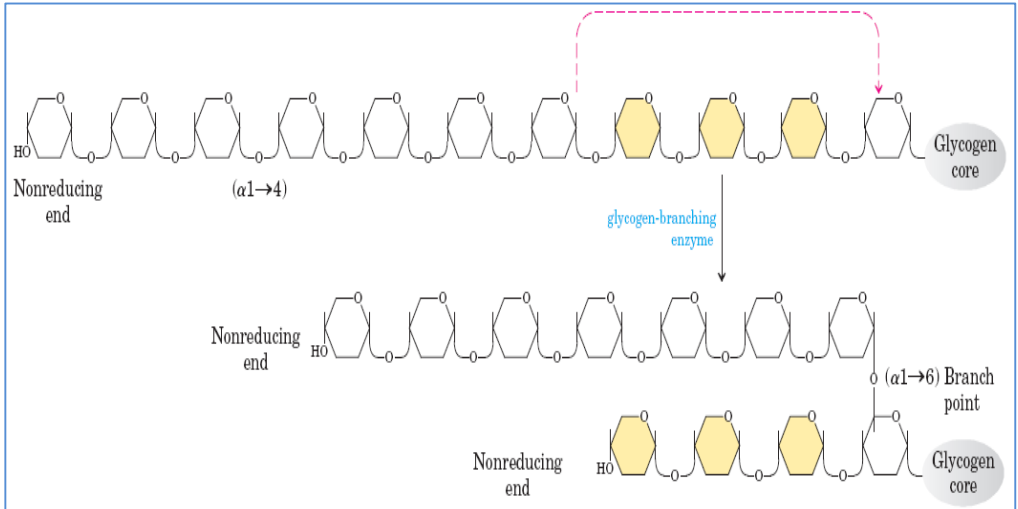


تنتقل وحدة الكلوکوز الموجودة في المادة UDPG الى النهاية غير المختزلة لسلسلة الكلايکوجين مكونا اصرة ألفا (4-1) الكلايکوسيدية بفعل انزيم کلايکوجين سنثيز Glycogen synthase



عند بناء الكلايوجين فان جزيئة الكلايوجين سينتثيز تفقد الفوسفيت بتأثير الفوسفاتيز وبهذا تنشط الجزيئة .

يتم نقل ست او سبع من وحدات الكلووز في سلسلة الكلايوجين الى السلسلة الأخرى في حالة تكوين اصرة الفا (1-6) عند بناء سلسلة فرعية في الكلايوجين وبفعل انزيم التفرع Glycoge-branching enzyme . لاحظ الشكل (١٦)



شكل (١٦) تكون سلسلة متفرعة في الكلايوجين بانتقال وحدات من الكلووز من النهاية الكلايوجينية غير المختزلة Nonreducing

ان جزيئة UDP الناتجة من المسار يمكن تحويلها الى UDP لإعادة استخدامها وذلك بنقل مجموعة الفوسفات من ATP الى UDP .

- تنظيم مسار الكلايكوجنيزيس

عند وجود كميات كبيرة من الكلوكوز سوف يتجه المسار بالاتجاه الموجب أي بإضافة وحدات جديدة من الكلوكوز الى الكلايكوجين (بناء الكلايكوجين) ولكن عندما يقل الكلوكوز يتجه المسار بالاتجاه السالب نحو تقويض الكلايكوجين (كلايكوجينوليسيس) . اما الكلايكوجين سنثيز يتم تنظيمه بالفسفرة وإزالة الفسفرة وهي وسيلة تنظيمية في عمليتي بناء وتقويض الكلايكوجين . فالفسفرة تنشط انزيم الكلايكوجين فوسفوريليز وتثبط انزيم الكلايكوجين سنثيز فيكون تقويض الكلايكوجين هو السائد ويتوقف مسار بناءه ، اما في حالة إزالة الفسفرة من الانزيمات المنظمة فيكون العكس ويصبح بناء الكلايكوجين هو السائد ويتوقف تقويضه . يعمل هرمون الانسولين على تحفيز بناء الكلايكوجين من خلال تسهيل دخول الكلوكوز الى الخلايا وتحوله الى كلوكوز-6- فوسفات ثم اضافته الى الكلايكوجين على هيئة كلوكوز-1- فوسفات .

ان عملية إضافة وحدة الكلوكوز الى سلسلة الكلايكوجين تحتاج الى جزيئتين من ATP ، الأولى تستخدم في الفسفرة (بواسطة انزيم الهيكسوكاينيز او انزيم كلوكاينيز) لتحوله الى كلوكوز-6- فوسفات والثانية لتحويل جزيئة UDP الى UTP .

يكون خزن الكلايكوجين في العضلات بتركيز 0.5-1% وفي الكبد بتركيز 2-8% ويستخدم في العضلات بوصفه مصدرا مهما للطاقة اللازمة للتقلص وذلك لفترة محدودة ، اما في الكبد فان دور الكلايكوجين الرئيس هو المحافظة على تركيز الكلوكوز في الدم بمستواه الطبيعي (110 - 70 - ملغم / 100 مل دم) .

أمراض خزن الكلايكوجين Glycogen Storage Diseases

هي مجموعة من الأمراض الوراثية تنتمي إلي أمراض التمثيل الغذائي Metabolic disorders تعيق قدرة الشخص المصاب علي بناء وتخزين الكلايكوجين او هدم واستخدام الكلايكوجين المخزون.

يعتبر الكلوكوز المصدر الرئيسي للطاقة في الجسم Major source of energy وعندما نأكل الطعام فانه يتحول إلي كلوكوز بواسطة عمليات الهضم ويمتص إلي الدم ويذهب إلي الخلايا حيث تقوم بإنتاج الطاقة منه وهذه الطاقة تعرف بالطاقة الفورية Cash energy

وعندما يفيض الكلوكوز عن الحاجة فان الجسم يقوم بتخزين هذا الرصيد على صورة كلايوجين يخزن في الكبد والعضلات لاستخدامه عند الحاجة. وعند حدوث اضطراب في تركيب جزئ الكلايوجين أو زيادة تركيزه يحدث ما يسمى بأمراض تخزين الكلايوجين Glycogen Storage Diseases وهي بعدة أنواع معظمها نادر الحدوث في الإنسان، وتكتشف جميعها خلال مرحلة الرضاعة فيما عدا النوع الخامس منها ويعرف بمرض ماكاردل Mcardle Disease، والذي يحدث في الأشخاص البالغين.

تحدث أمراض تخزين الكلايوجين نتيجة حالات نقص في إنزيم معين يساعد في عملية تحلل أو تكوين الكلايوجين في جسم الإنسان، وجميعها حالات متوارثة وتتصف بزيادة تجمع هذا المركب في الكبد والعضلات أو الاثنين معاً، وانخفاض في مستوى سكر الدم نتيجة قصور تحرك سكر الكلوكوز عند الاحتياج له. وقد عرف العلماء نحو ١٢ نوعاً من أمراض تخزين الكلايوجين في الإنسان، ونسبة حدوثها جميعها هي حالة واحدة لكل ٤٠,٠٠٠ نسمة.

العلاج الغذائي: يحتاج مرضى النوع الأول من أمراض تخزين الكلايوجين باستمرار إلى محاليل سكر الكلوكوز تقادياً لظهور حالة انخفاض سكر الدم الشائع حدوثها لهم، وترتفع نسبة الوفيات بينهم في عمر مبكر ويعيش القليل منهم بعد مرحلة الطفولة. كما يجب أن تكون الوجبات الغذائية للمريض صغيرة الحجم وكثيرة العدد، مع إتباع المريض لحمية غذائية ذات محتوى بروتيني مرتفع خلال حياته.

مرض فون كيرك Von gierke's disease

ناتج عن نقص أنزيم الكلوكوز-٦- فوسفاتيز glucose-6-phosphatase يعرف بمرض Von gierke's disease، ويعرف أيضاً بمرض الكلوكوز-٦- فوسفاتيز، وإيضاً هيباتورينال كلايوجينوسيز hepatorenal glycogenosis. وسمي بذلك نسبة إلي الطبيب فون كيرك von gierke وهو أول من اكتشف المرض ووصفه سنة ١٩٢٩م عندما شرح جنتين لطفلين ووجد عندهم تضخم في الكبد مع وجود كميات كبيرة جداً من الكلايوجين فيها ونفس الشيء بالنسبة للكلية. ويوجد نوعين لهذا المرض هي :

❖ النوع الأول أ (glycogen storage disease type Ia) وهو ناتج عن غياب أنزيم glucose -6- phosphatase

❖ النوع الأول ب (glycogen storage disease type Ib) وهو ناتج عن غياب أنزيم glucose -6- phosphate translocase

ان الأشخاص المصابون بهذا المرض يتميزون بتخزين كميات كبيرة من الكلايوجين في الكبد والكلى نتيجة لنقص أنزيم كلوكوز ٦- فوسفاتيز مما يؤدي إلي تضخمهما بسبب عدم قدرة هؤلاء الأشخاص علي إعادة تحويل الكلايوجين إلي كلوكوز مرة أخرى من أماكن تخزينه مما يعرضهم إلي انخفاض شديد في معدل سكر الدم hypoglycemia يصل إلي ما دون ٦٠ ملغم/ديسليتر بعد ٤ - ٦ ساعات من التوقف عن الأكل أو الصوم ويشعرون بالجوع الشديد المزمن وعدم القدرة علي النمو الطبيعي نتيجة لهذا الخلل إضافة إلي التهديد المحقق بهم من مضاعفات انخفاض سكر الدم. ويظهر أيضا لدى المرضى اختلال عقلي.

والنتائج المستحصلة من الاختبارات الكيميائية للدم هي انخفاض في سكر الكلوكوز وارتفاع في كليسيريدات الثلاثية وارتفاع مستويات الاحماض الدهنية والكوليسترول وزيادة مستوى اللاكتيت وارتفاع مستوى حامض اليوريك. بالإضافة الي تغيرات كبيرة واختلال كيموحيوي يحتاج الي عرض وتفسير.

ان تضخم الكبد ينتج من زيادة كبيرة في كلايوجين الكبد ومن هنا جاءت تسمية المرض glycogen storage disease. ونتيجة لنقص أنزيم الكلوكوز ٦- فوسفاتيز المسؤول عن تحويل كلوكوز ٦- فوسفيت الي كلوكوز حر فان مستويات الكلوكوز ٦- فوسفيت سوف تزداد وهذا التركيز العالي يغرق مسار انحلال سكر الكبد بكميات كبيرة من الكلوكوز ٦- فوسفيت والذي يتهدم الي لاكتيت مؤديا الي ارتفاع مستواه في الدم . ان انخفاض مستوى كلوكوز الدم يؤدي الي حالة Hypoglycemia حادة وكما ان مستواه المنخفض هذا يحفز القشرة الادريالية لإفراز الادريالين والتي بدورها تحفز النسيج الدهني لتجميع الكليسيريدات الثلاثية . وبهذا يلاحظ ارتفاع نسب الكليسيريدات الثلاثية والاحماض الدهنية في الدم . وبسبب ارتفاع نسبة كلوكوز ٦- فوسفيت فانه مسار البننوز فوسفيت يغرق أيضا بهذه المادة مسببا انتاج كميات اضافية من الرايبوز ٥- فوسفيت .

ان الريبوز ٥- فوسفيت يحفز تصنيع البيورينات (راجع الفصل ١٦) . ان زيادة تهديم البيورينات يؤدي الى زيادة انتاج حامض اليوريك . وفي حالة وجود كميات كبيرة من حامض اليوريك في الدم او في المفاصل فإنها تتبلور مسببة الالام لمرض معروف باسم داء النقرس (Goat). ان مرض خزن الكلايوجين من الامراض التي تبين كيفية تأثير المسارات الأيضية بغياب انزيم واحد وفي مسار واحد ايضا من هذه المسارات.

مرض اعتلال تخزين الكلايوجين من النوع الثالث

مرض اعتلال تخزين الكلايوجين من النوع الثالث من الأمراض الوراثية التي تنتقل بالوراثة المتنحية، وهذا يعني أن الوالدين حاملين للمرض و أن احتمال إصابة طفل جديد هي ٢٥% في كل حمل، علماً بأن المرض يصيب الذكور و الإناث على حد سواء. وهو ناتج عن نقص احد الأنزيمات المسؤولة عن تكسير الجليكوجين و الاستفادة منه في الأوقات التي ينقص فيها السكر في الدم كوقت النوم أو الصيام. تظهر الأعراض بناءً على نقص السكر في الدم، وهذه الأعراض تكون في العادة إحساس بالجوع، قلق، بكاء، تعرق... وأحيانا تكون مصحوبة بخمول قد يصل إلى غيبوبة، وأحيانا أخرى تصحب بتشنجات. الأطفال المصابون عادة ما يكونوا قصيروا القامة نوعا ما (خاصة إذا لم يعالج المرض)، مع ظهور تضخم في الكبد. ينقسم المرض إلى نوعين:

- ❖ النوع الشائع يطلق عليه (أ) ويمثل ٨٥% من الحالات، ويصيب الكبد والعضلات.
- ❖ النوع الثاني (ب) بنسبة ١٥% و يصيب الكبد فقط. وفي العادة تتحسن أعراض إصابة الكبد عند البلوغ، بينما مشاكل العضلات تسوء بشكل بطيء مع تقدم العمر.

لا يوجد علاج شافي للمرض كغيره من أنواع أمراض التمثيل الغذائي، والعلاج يعتمد بشكل رئيسي على التغذية الصحيحة، وفي أوقات متقاربة، وبشكل منتظم مع إعطاء الذرة غير المطبوخة خاصة في خلال النوم للمحافظة على مستوى السكر في الدم، وفي بعض الحالات والتي لا يكون هناك اهتمام بالغذاء يحدث ارتفاع في أنزيمات الكبد وأحيانا يؤدي ذلك إلى تليف كبدي.

الخلاصة

ينتشر حامض اللاكتيك كناتج نهائي في العضلات الهيكلية النشطة والمتعبة الى مجرى الدم ثم الى الكبد وفي حالة اعادة تصنيع الكلوكوز من بقايا اللاكتيت من خلال الكلوكونيوجينيسس. فأن هناك ثلاث خطوات غير عكسية في الكلايكوليسس يجب ان تحدث وهي مرحلة البايروفيت كايبيز تمرر من خلال البايروفيت كاربوكسيليز في المايوتوكونديريا وكذلك بواسطة تفاعل الاوكزالواستيت/ ماليت المعكوس. ان خطوة الفوسفوفركتوكايبيز تعبر بواسطة الفركتوز ١،٦-ثنائي الفوسفاتيز وخطوة الهكسوكايبيز تعبر بواسطة كلوكوز ٦-فوسفاتيز. يمكن اكسدة الكلوكوز الى ثاني اوكسيد الكاربون وماء من خلال مسار الفوسفيت بنتوز. وهذا المسار ينتج جزيئات NADPH والمستخدمه لاختزال مركبات ايفية وسطية في تفاعلات بنائية مختلفة بالإضافة الى كون المسار يحول السداسيات (ذات ست ذرات كاربون) الى خماسيات (ذات خمس ذرات كاربون) وتكون مسؤولة عن تخليق الريبوز ٥-فوسفيت والمستخدم في تكوين الاحماض النووية DNA, RNA. ان مسار الفوسفيت بنتوز يكافئ تقريبا الكلايكوليسس الهوائي لأنه يمكن ان ينتج ٣٦ جزيئة ATP لكل اكسدة تامة لجزيئة كلوكوز واحدة. ان الشكل الاولي للكلوكوز المخزون في الكبد والعضلات الهيكلية هو الكلايكوجين. يتهدم الكلايكوجين عن طريق مسار معقد ملخص كما يلي:-

تفرز القشرة الادريالية هرمون الابنفيرين (الادريالين) والذي ينتقل خلال مجرى الدم الى خلايا الكبد او العضلات الهيكلية حيث يتصل بمواقع استقبال الابنفيرين وبهذا يتحفز الادينليت سايكليز الذي يحفز تكون AMP الحلقي والذي بدوره ينشط الفوسفوريليز. انزيم الفوسفوريليز بالاشتراك مع الانزيم الخاص بتكسير او ازالة التفرعات يحفز التهديم الكلي للكلايكوجين الى كلوكوز ١-فوسفيت او يتحول الى كلوكوز حر في الكبد لكي ينتقل عبر مجرى الدم. ان عملية بناء الكلايكوجين لا تتم عندما تكون عملية التهديم مستمرة ، يبني الكلايكوجين عندما يتحفز الكلايكوجين سينثيز بإزالة الفسفرة .

ان مرض فون كيرك هو من الامراض المتعلقة بخزن الكلايكوجين وينتج من نقص في انزيم كلوكوز ٦-فوسفاتيز حيث تتكون كميات كبيرة من الكلوكوز ٦-فوسفيت وهذا يسبب زيادة في كمية الكلايكوجين المصنع والمتجمع في الكبد. وزيادة في الدهون وتبلور حامض اليوريك في المفاصل تصاحب هذه الحالة المرضية.