

## بخش دوم

### متابولیسم ترکیبات آلی

## مقدمه:

به فعل و انفعالات صورت گرفته در سلول که به منظور سنتز و تجزیه مواد آلی صورت می‌گیرد و سبب تداوم حیات می‌گردد، متابولیسم گویند.

متابولیسم به سه دسته تقسیم می‌گردد.

(الف) فعل و انفعالاتی که در تولید انرژی (تجزیه ترکیبات آلی) دخالت دارند.

(ب) فعل و انفعالاتی که در تولید و سنتز مولکولهای کوچک (اسیدهای آمینه، قندها و اسیدهای چرب) دخالت دارند.

(ج) فعل و انفعالاتی که در تولید و سنتز مولکول‌های بزرگ (پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، پلی ساکاریدها) دخالت دارند.

در مباحث مرتبط با متابولیسم، چگونگی دریافت انرژی، ذخیره انرژی و مصرف انرژی توسط سلول بحث می‌گردد. توانایی انجام کار را انرژی گویند که با واحد کالری و کیلوکالری بیان می‌گردد.  
ترکیبات پر انرژی:

(۱) آدنوزین تری فسفات ATP

(۲) کراتین فسفات Cratin phopate

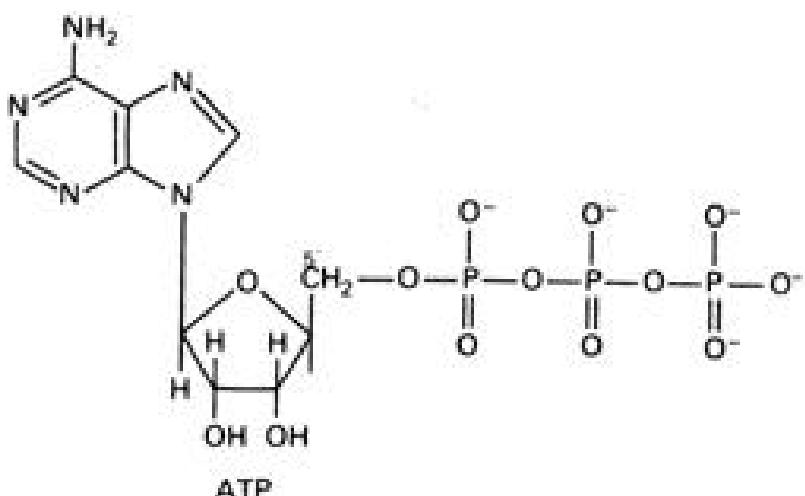
(۳) فسفورانول پیرووات:

(۴) استیل فسفات‌ها و تیو استرهای:

(۵)

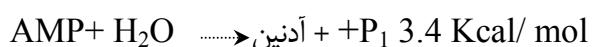
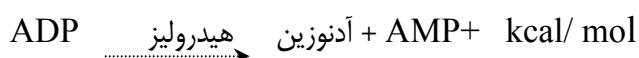
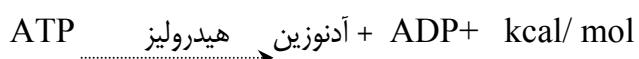
**آدنوزین تری فسفات «A.T.P»**

انرژی موجود در این مولکول را به صورت باند پر انرژی  $\approx$  نشان می‌دهند که به آن باند پیروفسفات گویند A.T.P دارای ساختمان زیر است: باندهای بین دو اسید را «باند پیروفسفات» یا باند «ایندرید» گویند.



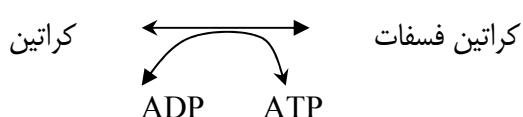
شکل: آدنوزین تری فسفات

تولید و مصرف ATP را سیکل گویند.



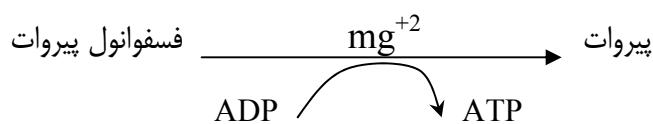
(۲) کراتین فسفات:

انرژی تولدی از این ترکیب پر انرژی فقط در عضلات قابل مصرف است.

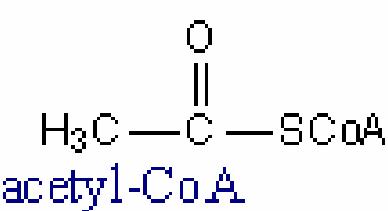


(۳) فسفوانول پیروات<sup>۱</sup>:

در پیوند پر انرژی آن ۱۴۰۰۰ کالری انرژی ذخیره شده است. اخرین مرحله گلکولیز می باشد.



(۴) استیل فسفات ها، تیوباسترها:



سلولها انرژی تولید شده را صرف:

(۱) فعالیتهای مکانیکی - عضلانی...

(۲) تبادل فعال سلول با محیط خارج، تبادل فعال یونهای  $\text{Na}^+, \text{k}^+$

(۳) سنتز مولکولهای درشت از مولکولهای ساده (گلیکوژن از گلوکز، ...)

<sup>۱</sup>- Phosphoenol Pyrovat

### متابولیسم کربوهیدراتها:

در مبحث متابولیسم کربوهیدراتها به توجه به اینکه قند گلوکز ساده ترین و فراوانترین قند موجود در بدن می باشد در ابتدا مباحث اصلی متابولیسم کربوهیدراتها را بر مبنای قند شش کربنی گلوکز مطرح و با توجه به یادگیری فرایندهای متابولیسمی این قند که شرح آنها در زیر امده است در تلاش خواهیم بود که سایر مباحث متابولیسمی در مورد سایر قندها را در صورت وجود تفاوت با مبحث متابولیسم قند گلوکز بیان داریم. در صورتیکه دانشجو کلیه مباحث مطرح در موضوع قند گلوکز را یاد بگیرد مطمئنا سایر مباحث مربوط به سایر قندها را به سهولت فرا خواهد گرفت.

در موضع متابولیسم قند گلوکز شما موضوعات تیتروار زیر را باید فرا بگیرد:

۱- اکسیداسیون گلوکز

۱-۱ اکسیداسیون بیهوازی (گلیکولیز<sup>۱</sup>) (Embden Meyerhof<sup>۲</sup>)

۱-۲ اکسیداسیون هوازی (تری کربوکسیلیک اسید<sup>۳</sup>) (چرخه کربس<sup>۴</sup>)

۲- مسیر پنتوز فسفات<sup>۵</sup>

۳- چرخه انتقال الکترون<sup>۶</sup>

۴- گلیکوژن (سنتر گلیکوژن)

۵- گلیکوژنولیز (تجزیه گلیکوژن)

۶- مسیر اسید اورونیک<sup>۷</sup>

۷- اکسیداسیون قند فروکتوز

۸- اکسیداسیون گالاكتوز

۹- اکسیداسیون مانوز

۱۰- اکسیداسیون ترHALOZ

۱۱- گلوكونئوژن = تبدیل ترکیبات غیرقندی به گلوکز که معمولاً در زمان گرسنگی های طولانی رخ می دهد.

<sup>۱</sup>- Glycolysis

<sup>۲</sup>- Embden – Meyerhof

<sup>۳</sup> - T.C.A

<sup>۴</sup>- Krebs Cycle

<sup>۵</sup>- Pentose Phosphate Pathway

<sup>۶</sup>- Electron Transport System

<sup>۷</sup>- Uronic Acid Pathway

اکسیداسیون سلولی:

اکسیداسیون سلولی به دو صورت انجام می‌گیرد:

- ۱) اکسیداسیون هوایی
- ۲) اکسیداسیون غیرهوایی (بی‌هوایی)

در اکسیداسیون بی‌هوایی، مواد حاوی انرژی با دهیدروژناتیون (خروج هیدروژن از سوبسترا)، اکسید شده تولید

انرژی می‌کنند. مانند:



جانوران غیرهوایی از این راه تولید انرژی می‌کنند

در جانداران هوایی علاوه بر اینکه از طریق:

- ۱) دهیدروژناتیون تولید انرژی می‌کنند

۲) مواد ساده‌تر را نیز با صرف اکسیژن  $O_2$  تبادلات الکترون تجزیه نموده و انرژی بیشتری بدست می‌آورند.

در اکسیداسیون هوایی، هیدروژن تولید شده از واکنش‌های دهیدروژناتیون طی مراحلی با اکسیژن ترکیب و تبدیل به آب شده و ATP تولید می‌کند که به آن تنفس سلولی گویند. تنفس سلولی در میتوکندری صورت می‌گیرد. در اکسیداسیون هوایی، گیرنده نهایی الکترون، مولکولهای  $O_2$  است. که عامل انتقال الکترون از جسم اکسید شوند و چند ترکیب حد واسط NAD, NADP, FA.D می‌باشند. در زنجیره انتقال الکترون، الکترون به اکسیژن منتقل شده که در جریان آن ATP تولید می‌شود. و چون در آن ATP از فسفریله شدن ADP بدست می‌آید آنرا فسفریلاسیون اکسیداتیو گویند. واکنش‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو منبع اصلی تولید انرژی در جانداران هوایی است.

۳ مرحله کلی اکسیداسیون ترکیبات آلی موجود در مواد غذایی:

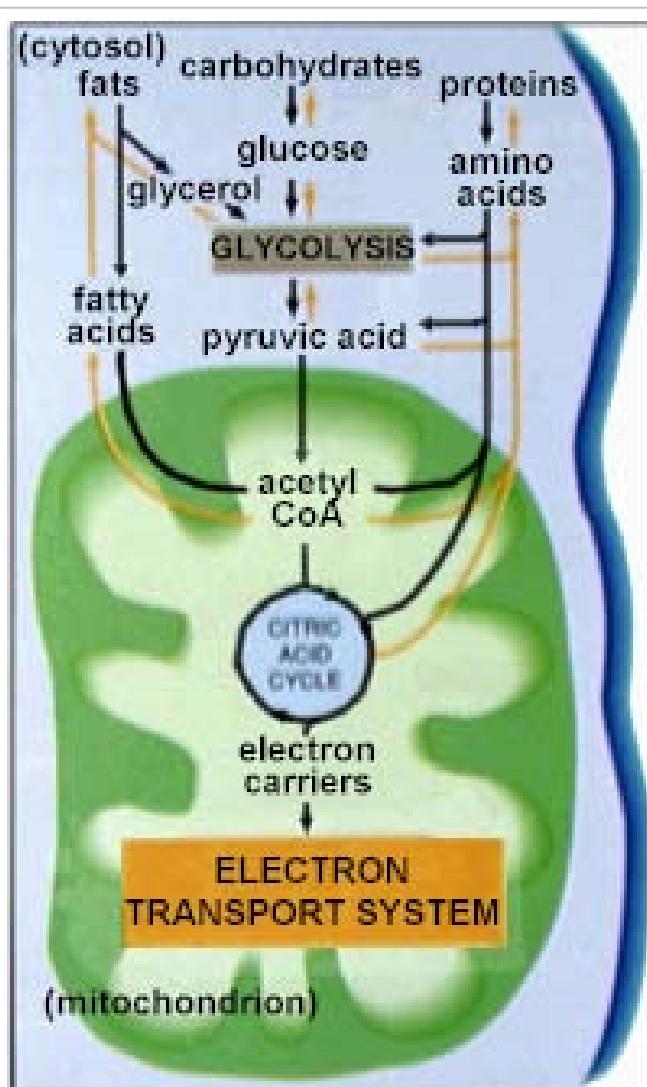
اکسیداسیون ترکیبات آلی مواد غذایی شامل سه مرحله کلی هستند:

(۱) مرحله اول اکسیداسیون: تبدیل مواد غذایی به واحدهای خود در بافت روده ها

(۲) مرحله دوم اکسیداسیون: گلوکز، A.A و اسیدهای چرب در سلول به استیل کوانزیم A تبدیل می شوند

(۳) مرحله سوم اکسیداسیون: Hs-COA وارد سیکل کربس شده و در نهایت به ATP, H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>

تبدیل می گردد.



شکل : شرح اکسیداسیون ترکیبات آلی مواد غذایی که شامل سه مرحله کلی است و در سیتوزول سلول و داخل میتوکندری رخ می دهد(طرح سر برگ جزو)

## الف- متابولیسم قندها:

بخش عمده مواد غذایی مصرفی را کربوهیدراتها تشکیل می دهد ترکیبات منوساکارید به راحتی از روده ها جذب می شوند پلی ساکاریدها و الیگوساکاریدها در اثر فعالیتهای دستگاه گوارش هیدرولیز شده و به صورت منوساکارید جذب می گردند. گلوکز، فروکتوز، گالاكتوز و سایر منوساکاریدها توسط مخاط روده جذب شده و از سیاهرگ به کبد می رسد. کلیه منوساکاریدهای موجود در کبد به گلوکز تبدیل می گردند و وارد جریان خون می گردند.

## اکسیداسیون گلوکز:

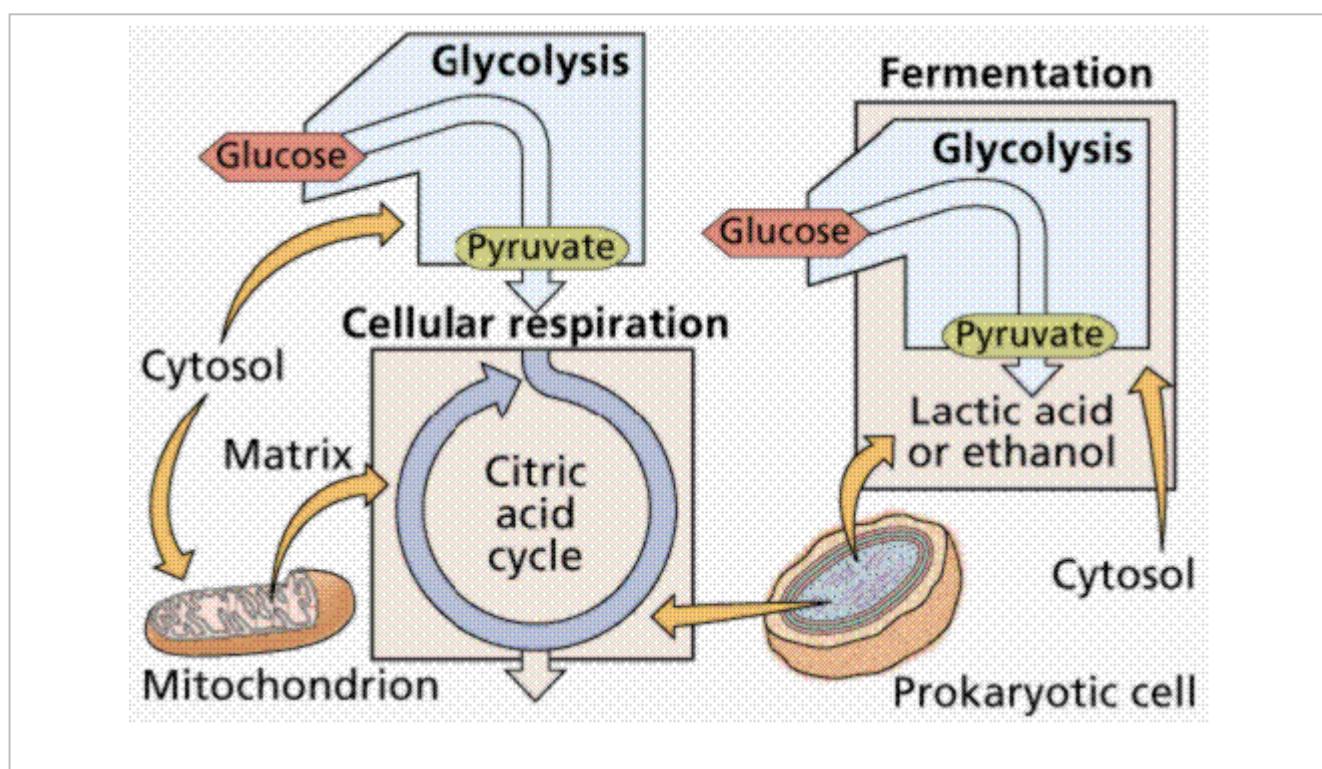
اکسیداسیون قند گلوکز در طی ۲ مرحله صورت می گیرد:

(الف) اکسیداسیون بی هوازی (گلیکولیز Embden – Myerhof Glycolysis یا امبدن – میرهوف

(ب) اکسیداسیون هوازی (چرخه کربس krebs و یا ( Citric Acid (T.C.A

-۱ گلیکولیز = اکسیداسیون بی هوازی قند ۲- گلیکوژن = سنتز گلیکوژن

-۲ ۴- گلکونوژن = تبدیل مواد غیرقندی به گلوکز ۵- گلیکوژنولیز = تجزیه گلیکوژن

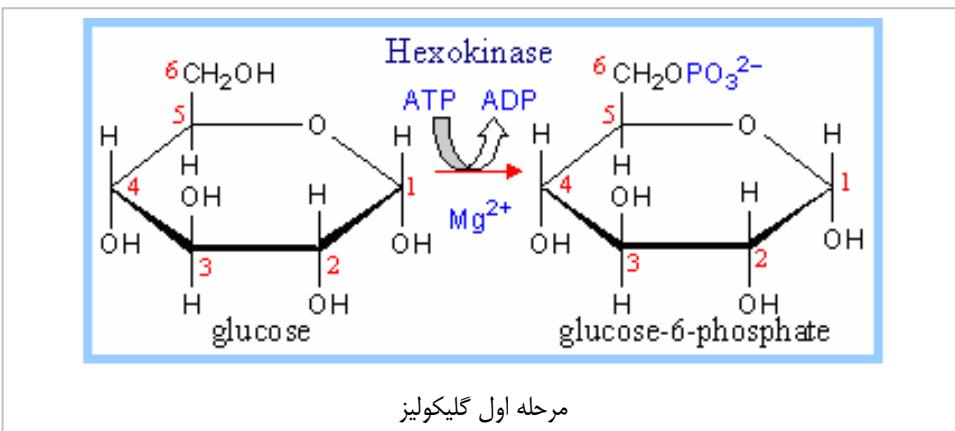


### الف) مرحله اکسیداسیون بی هوازی گلوكز (Glycolysis) (امبدن - میدهوف)

- ۱ در سیتوزول سلول صورت می گیرد.
- ۲ بدون دخالت اکسیژن می باشد.
- ۳ در ۹ مرحله‌ی آن هریک مولکول گلوكز به ۲ مولکول پیروویک اسید تبدیل می گردد.
- ۴ تنها مراحل ۱ و ۳ و آخر یکطرفه هستند.
- ۵ در مراحل ۱ و ۳ ATP مصرفی داریم (۲ مولکول)  $\Leftarrow 2 \text{ بازده}$
- ۶ در مراحل ۶ و ۹ ATP تولیدی داریم (۴ مولکول)
- ۷ محصول نهایی گلیکولیز را پیروویک اسید<sup>۱</sup> گویند.
- ۸ آنزیم کنترل کننده مرحله سوم که یک آنزیم آلوستریک است، یک آنزیم کنترل کننده است و با توجه به غلظت ATP کار می کند. در صورت بالا بودن غلظت ATP فسفو فروکتوکیناز عمل گلیکولیز را متوقف می کند. و آنرا Key Enzyme گویند.
- ۹ در گلیکولیز :  $\left. \begin{array}{l} 2 \text{ مولکول ATP تولید می شود.} \\ 2 \text{ مولکول NADPH (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات) تولید می شود.} \\ 2 \text{ مولکول پیروویک اسید تولید می شود. } \end{array} \right\}$
- ۱۰ گلیکولیز نه تنها راه اصلی متابولیسم گلوكز برای تولید استیل کوانزیم A و اکسیداسیون در چرخه اسید سیتریک است، بلکه راه اصلی برای متابولیسم سایر قندها(فروکتوز- گالاكتوز- لاکتوز، ترھالوز، مانوز، ساکاروز) نیز می باشد.
- ۱۱ تمامی آنزیمهای مرحله گلیکولیز در سیتوزول وجود دارند.
- ۱۲  $\left. \begin{array}{l} 4 \text{ مرحله آن انرژیخواه است.} \\ 5 \text{ مرحله آن انرژیبزا است. } \end{array} \right\}$

<sup>۱</sup> - Pyruvic Acid

مرحله اول:



در مرحله اول با آزاد شدن فسفر از ترکیب پرانرژی ATP ، فسفر بر روی کربن شماره ۶ گلوکز نشسته و گلوکز شش فسفات را می سازد. در سلولهای پاراسیم کبدی و نیز در سلولهای جزیره ای لوزالعمده بجای هگزوکیناز آنزیم **گلوكوکیناز** واکنش فسفوریلاسیون گلوکز را کاتالیزور می نمایند.

- مرحله ۱ گلیکولیز یکطرفه است.

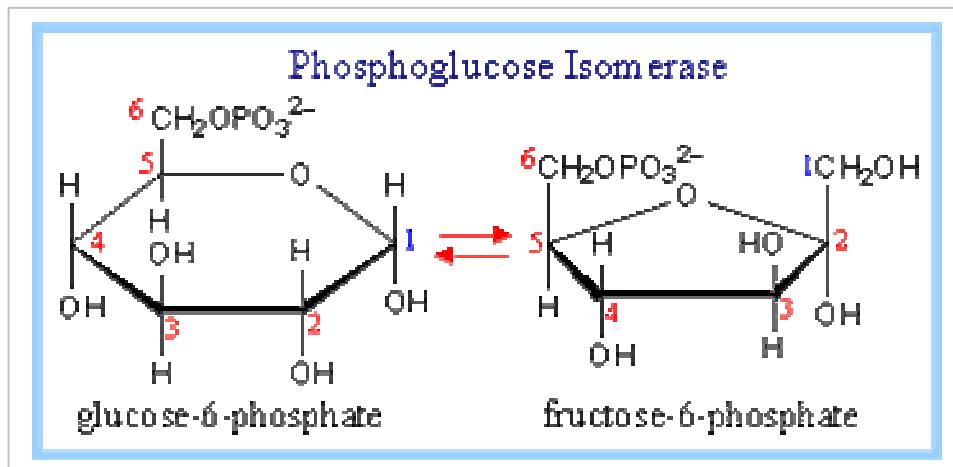
- گلوکز ۶- فسفات خود مهار کننده آلوسترنیک آنزیم هگزوکیناز می باشد.

- گلوکز ۶- فسفات ترکیب بسیار مهمی است که در محل تقاطع چندین راه متابولیسمی یعنی گلیکولیز، راه نوسازی گلوکز ، راه پنتوز فسفات، گلیکوئنولز و گلیکوئنولیز قرار گرفته است.

- حضور یون منیزیم برای انجام این واکنش ضروری است.

- این مرحله را با توجه به یکطرفه بودن آن خوب به خاطر بسپارید. چون در واکنشهای گلوکونئوئنولز که عکس مراحل گلیکولیز است تنها تفاوت مشاهده شده در مراحل یکطرفه گلیکولیز می باشد. به این مرحله در گلوکونئوئنولز By Pass I گویند.

مرحله دوم:

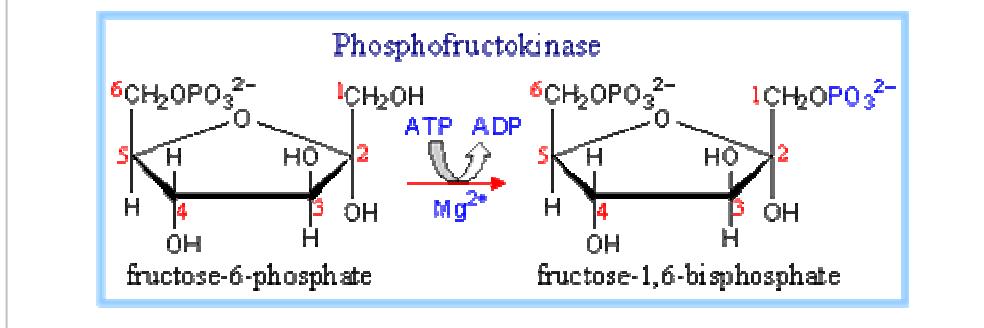


در این مرحله گلوكوز ۶-فسفات با حضور آنزیم آلدوزاز به ترکیب جدیدی به نام فروکتوز ۶-فسفات تبدیل می‌گردد.

- واکنش صورت گرفته این مرحله دو طرفه است. یعنی امکان تبدیل شدن فروکتوز ۶-فسفات به گلوكز ۶-فسفات نیز وجود دارد. در واکنشهای گلوكونئوژن، ترکیب فروکتوز ۶-فسفات به گلوكز ۶-فسفات به راحتی صورت می‌گیرد.

- آنزیم این مرحله از نوع ایزومراز

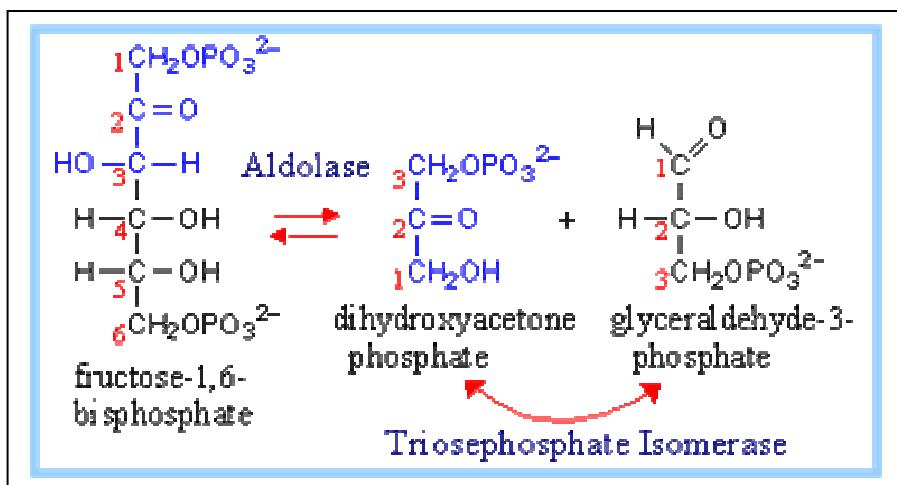
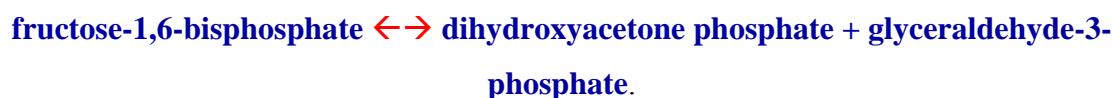
مرحله سوم:



در مرحله سوم ترکیب فروکتوز ۶-فسفات با حضور آنزیم فسفوفروکتوکیناز و یون منیزیم به فروکتوز ۱-فسفات تبدیل می‌گردد. فسفر دوم که به فروکتوز ۶-فسفات افزوده شده از ترکیب پر انرژی ATP بدست آمده است. نکته اینکه در صورتیکه هد دو فسفر بر روی یک کربن قرار بیگرند آنرا دی فسفات و در صورتیکه بر روی دو کربن جداگانه مثلاً ۱ و ۶ قرار بگیرد بیس فسفات گویند.

- آنزیم فسفوفروکتوکیناز آنزیمی است آلستریک و هم القاء پذیر.
- این آنزیم نقش اصلی را در تنظیم واکنش‌های گلیکولیز بر عهده دارد.
- در مرحله سوم یک ATP مصرف می‌گردد.

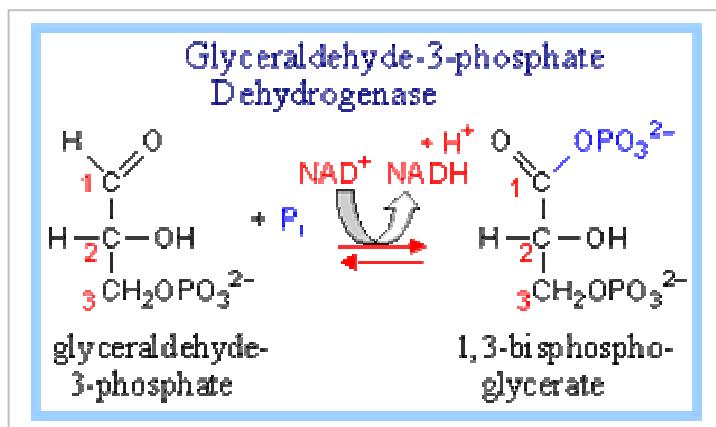
مرحله چهارم:



ترکیب فروکتوز ۱-فسفات در آغاز مرحله چهارم به دو ترکیب سه کربنه دی هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید فسفات تبدیل می‌گردد. واکنش مرحله چهارم نیز دو طرفه بوده و با حضور یک آنزیم آلدولاژ صورت می‌گیرد.

- محصول مرحله چهارم ۲ قند ۳ کربنه است. که گلیسرآلدئید ۳-فسفات ادامه دهنده مسیر خواهد بود.
- این ۲ قند قابل تبدیل شدن به یکدیگر می‌باشند و با حضور آنزیمی به نام تریو ایزوومراز این واکنش صورت می‌گیرد.

مرحله پنجم:



- گلسریل‌دئید ۳-فسفات در حضور واکنش احیایی کوآنزیم نیکوتین آدنین دی نوکلئوتید(NAD) خود به ۳-۱

بیس فسفو گلسریل‌دئید تبدیل شده و NAD به  $\text{NADH}^+$  تبدیل می گردد.

- آنزیمی که این مرحله را طرفه را کنترل می کند گلسریل‌دئید ۳-فسفات دهیدروژناز نام دارد.

**نکته :** آنزیم هیدروژناز یعنی سبب ورود هیدروژن به سوبسترا می گردد.

آنزیم دهیدروژناز یعنی سبب خروج هیدروژن از سوبسترا می گردد.

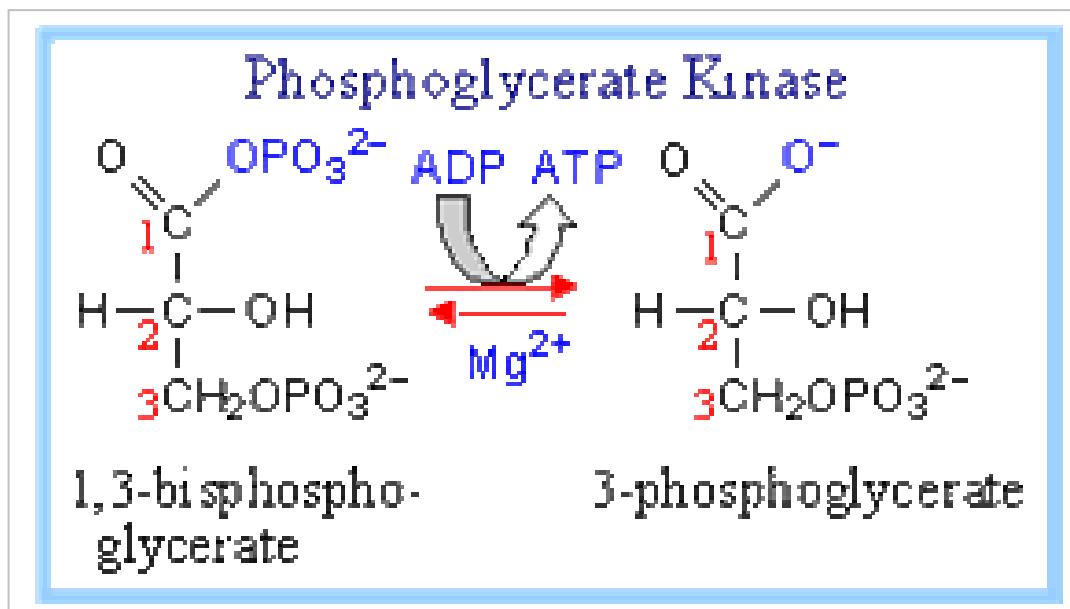
آنزیم هیدراتاسیون یعنی سبب ورود آب به سوبسترا می گردد.

آنزیم دهیدراتاسیون یعنی سبب خروج آب از سوبسترا می گردد.

آنزیم کربوکسیلاسیون یعنی سبب ورود  $\text{CO}_2$  به سوبسترا می گردد.

آنزیم دکربوکسیلاسیون یعنی سبب خروج  $\text{CO}_2$  از سوبسترا می گردد.

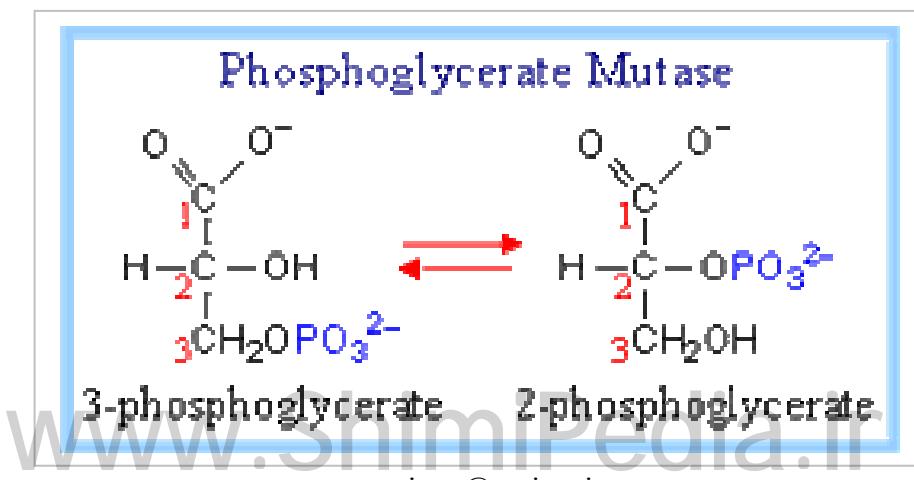
(۶) مرحله



محصول مرحله ششم ترکیبی است به نام ۳-فسفوگلیسرات که با مصرف یک فسفر از ۳-۱ بیس فسفوگلیسرات و تولید یک مولکول ATP بدست آمده است. حضور یون منیزیم نیز برای انجام مرحله ششم ضروری است. واکنش این مرحله نیز دو طرفه بوده و واکنشهای گلوکونوئژنر در این بخش به راحتی صورت می‌پذیرد.

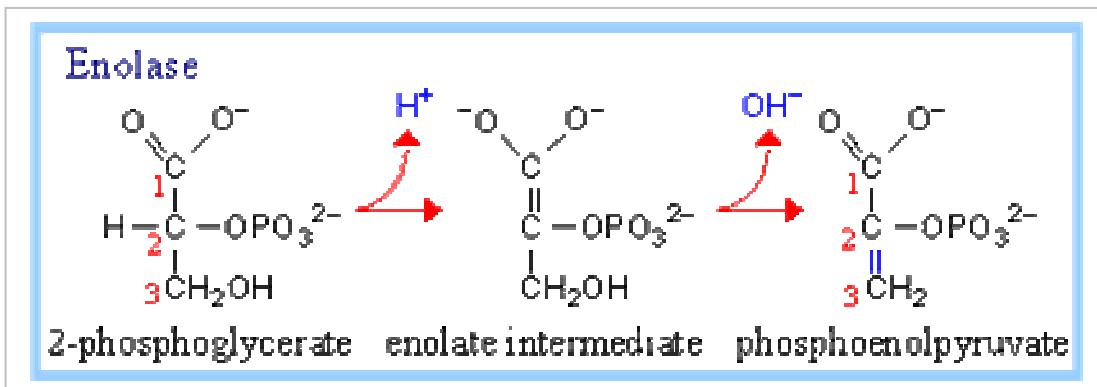
آنژیم این مرحله **فسفوگلیسرات کیناز** نام دارد.

(۷) مرحله



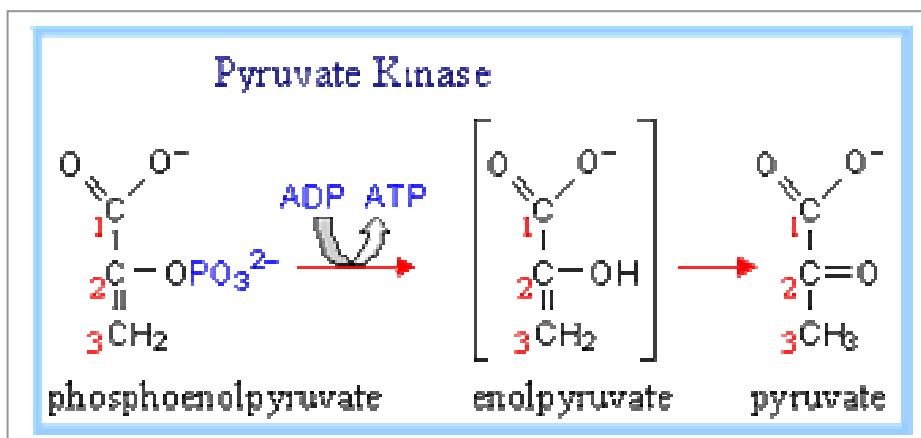
در مرحله دوطرفه هفتم ۲-فسفوگلیسرات به ۳-فسفوگلیسرات تبدیل شده که این واکنش با حضور آنزیم فسفوگلیسرات موتاز صورت گرفته است.

(۸) مرحله

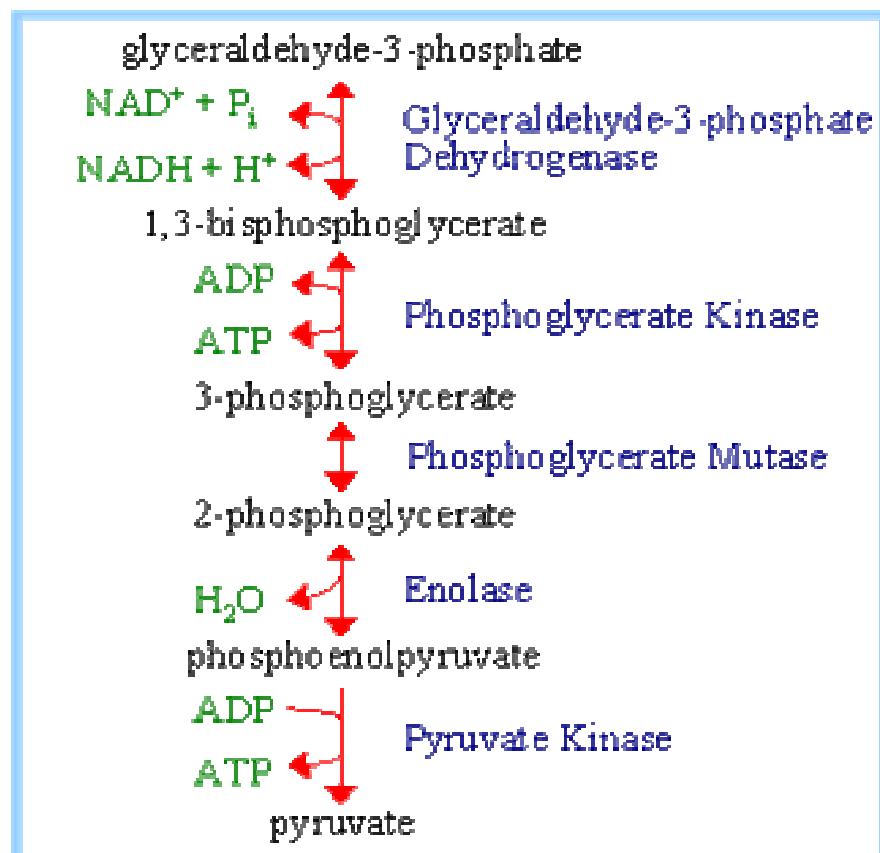
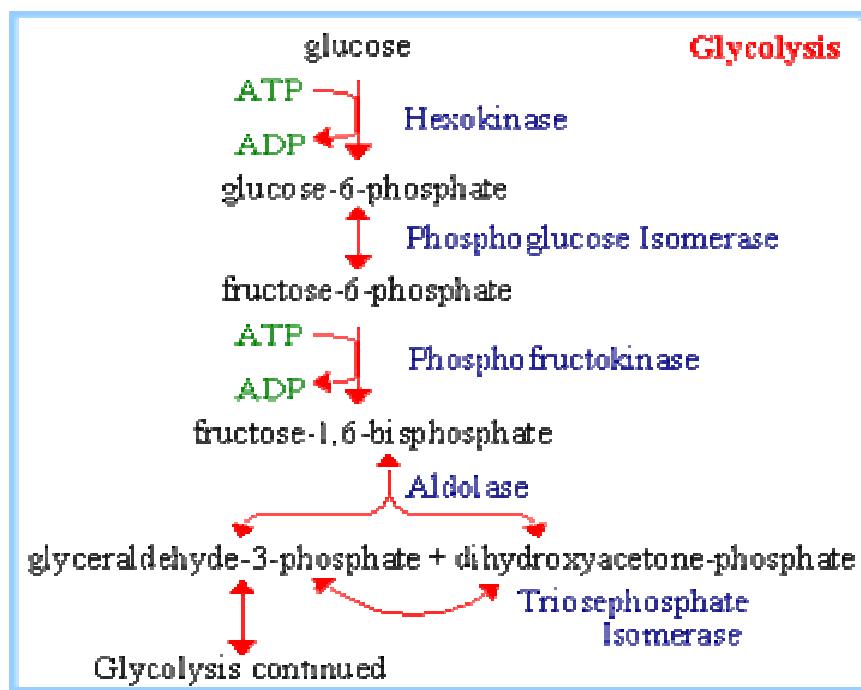


محصول مرحله هفتم که ۲-فسفوگلیسرات می باشد با حضور آنزیم انولاز به **انولات** که یک ترکیب میان واکنشی است تبدیل سپس به **فسفوانول پیرووات** تبدیل می گردد. واکنش های این مرحله نیز دو طرفه می باشد.

(۹) مرحله



در مرحله آخر یا نهم، **فسفوانول پیرووات** در یک واکنش یک طرفه ضمن تولید یک مولکول پرانرژی آدنوزین تری فسفات ابتدا تولید انول پیرووات و سپس پیرووات می کند. آنزیم پیرووات کیناز در این مرحله حضور دارد.

*Summary of Glycolysis:*

## *Glycolysis Enzyme \**

## *Hexokinase*

## *Phosphoglucose Isomerase*

## *Phosphofructokinase*

## *Aldolase*

## *Triosephosphate Isomerase*

## *Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase, & Phosphoglycerate Kinase*

## *Phosphoglycerate Mutase*

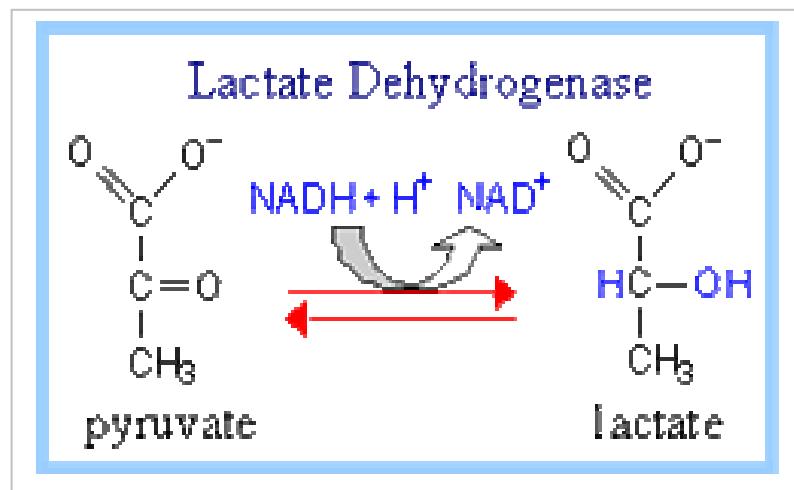
## *Enolase*

## *Pyruvate Kinase*

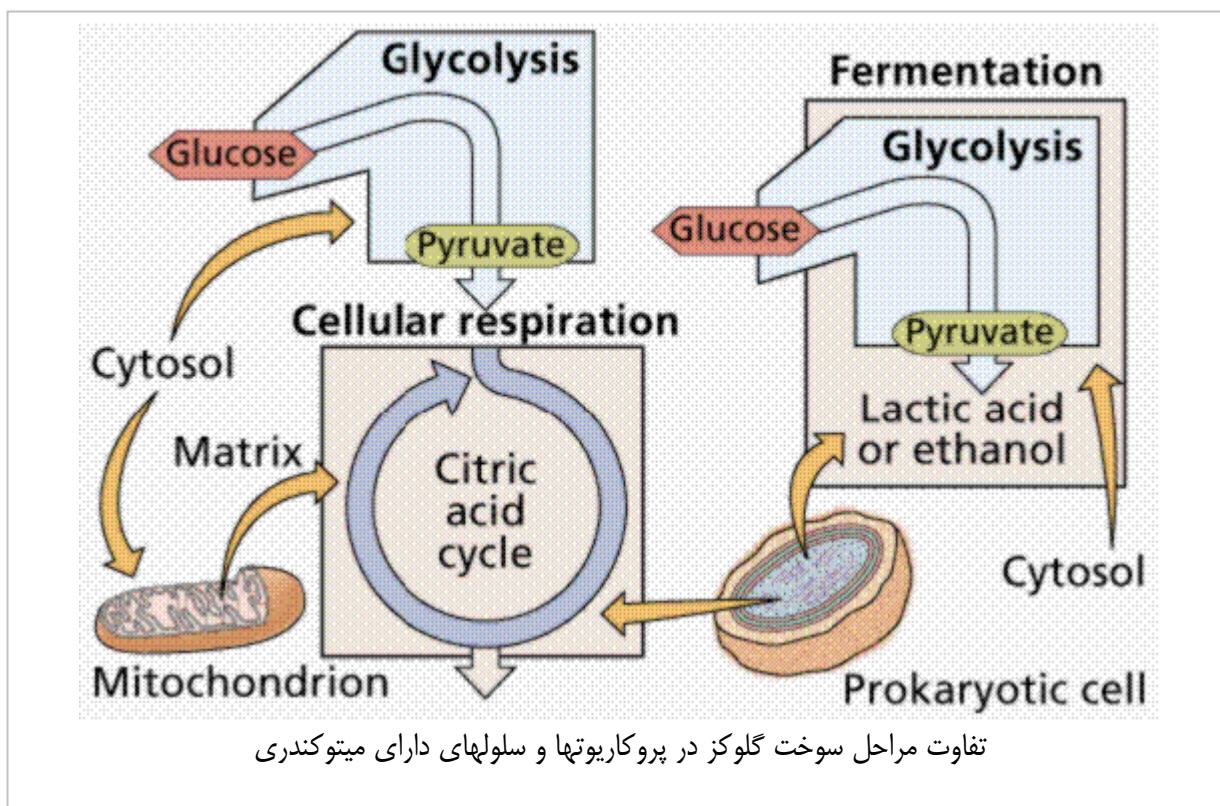
سرنوشت  $\text{NADH}+\text{H}^+$  تولیدی در چرخه (مسیر) گلیکولیز چیست؟

## نکته:

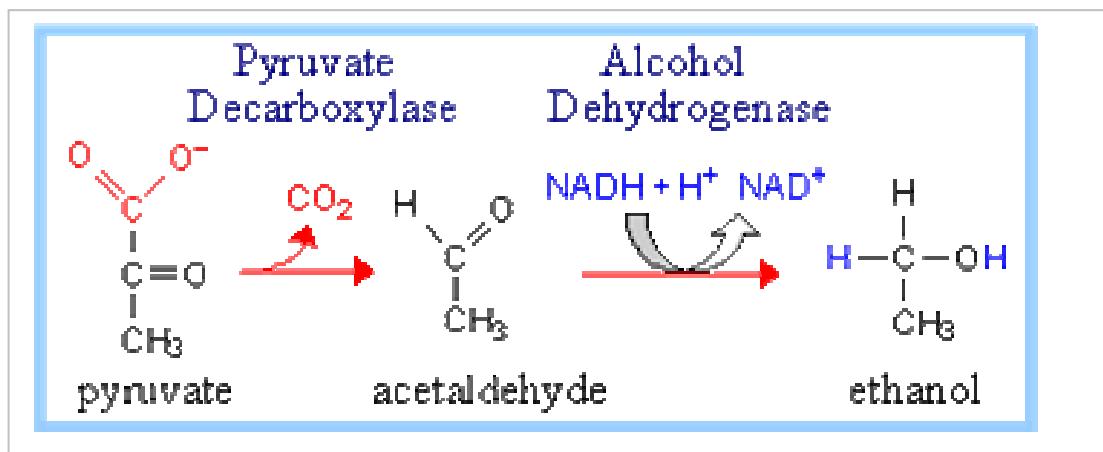
- در صورت کمبود  $O_2$  و انقباض عضلانی، پیرووات تشکیل شده بجای سوختن در چرخه کربس به اسیدلاکتیک تبدیل شده و یک مولکول NADH تولیدی در مرحله ۵ را مصرف می کند.
  - اگر شرایط غیرهوازی باشند (فقدان اکسیژن) انتقال NADH به زنجیره تنفسی و اکسیداسیون آن متوقف گردیده و پیرووات به کمک آنزیم لاکتات دهیدروژناز احیاء گردیده و لاکتات تولید می شود.
  - به این ترتیب با اکسیداسیون NADH و احیاء پیرووات، تولید مقادیر کافی  $NAD^+$  برای ادامه راه گلیکولیز در شرایط غیرهوازی و تکرار چرخه اکسیداسیون از مرحله گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز وجود دارد.



- \* اسید پیروویک تولیدی در شرایط هوایی در داخل میتوکندری به استیل کوانزیم A تبدیل شده و در چرخه اسید سیتریک(کربس) کاملاً اکسید می گردد و  $\text{CO}_2$ , NADH و FMN آزاد می نماید.
- \* عضلات اسکلتی در شرایط کمبود اکسیژن با مصرف پیرووات ، لاکتات تولید می کنند.
- \* گلیکولیز در **گلیوبول های قرمز** حتی در شرایط هوایی و با توجه به عدم وجود میتوکندری ها، همیشه به تولید **لاکنات** می انجامد.
- \* عضلات صاف، **گلیوبول های قرمز**، بافت‌های مغز، دستگاه گوارش، کلیه میانی، شبکیه چشم و پوست نیز بیشتر انرژی مورد نیاز خود در حالت طبیعی را از راه **گلیکولیز** تامین و **لاکنات** تولید می کنند.

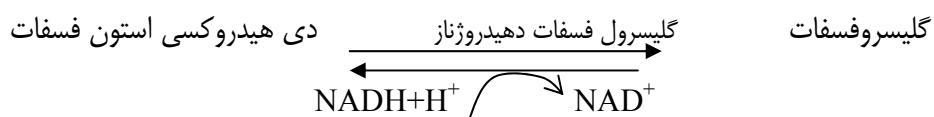


Some anaerobic organisms metabolize pyruvate to **ethanol**, which is excreted as a waste product. NADH is converted to NAD<sup>+</sup> in the reaction catalyzed by **Alcohol Dehydrogenase**. **Thiamine pyrophosphate**, the cofactor for Alcohol Dehydrogenase, is discussed elsewhere

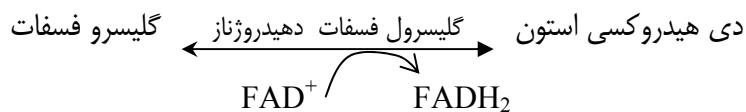


## نکته ۲

NADH.H<sup>+</sup> حاصل از گلیکولیز در سیتوزول سلول ترکیب بزرگی است و نمی تواند به زنجیره تنفسی میتوکندری برود. اما بجای آن هیدروژن و الکترون آن به عامل C=O در دی هیدروکسی استون فسفات متصل شده و توسط آنزیم گلیسرول فسفات دهیدروژناز به گلیسرول فسفات تبدیل می شود.



- گلیسرول فسفات به میتوکندری سلول رفته و توسط آنزیم گلیسرول فسفات دهیدروژناز که کوآنزیم آن FAD است مجدداً به دی هیدروکسی استون فسفات تبدیل می گردد.

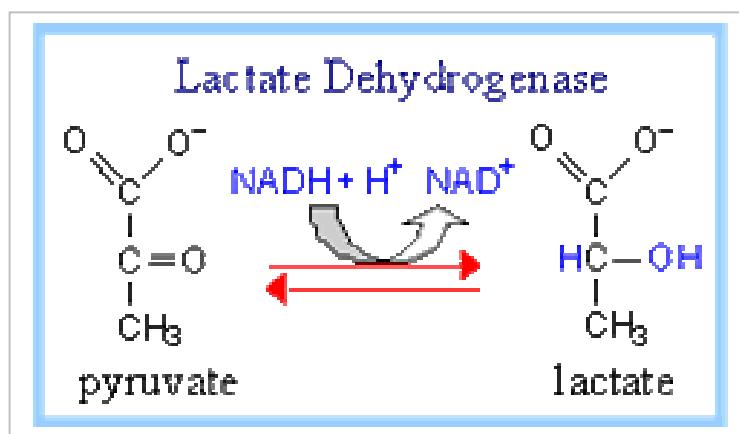
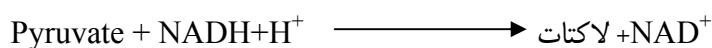


نکته:

در پایان راه گلیکولیز بر حسب شرایط بافت از نظر توان اکسیداسیون و احیاء دو راه در پیش خواهد بود.

#### -۱ اگر شرایط غیر هوایی باشد (فقدان اکسیژن):

در این صورت انتقال NADH به زنجیره تنفسی و اکسیداسیون آن متوقف می‌گردد و پیرووات تولیدی به کمک آنزیم لاكتات در هیدروژناز (L.D.H) احیاء شده و لاكتات تولید می‌گردد.



#### -۲ اگر شرایط هوایی باشد:

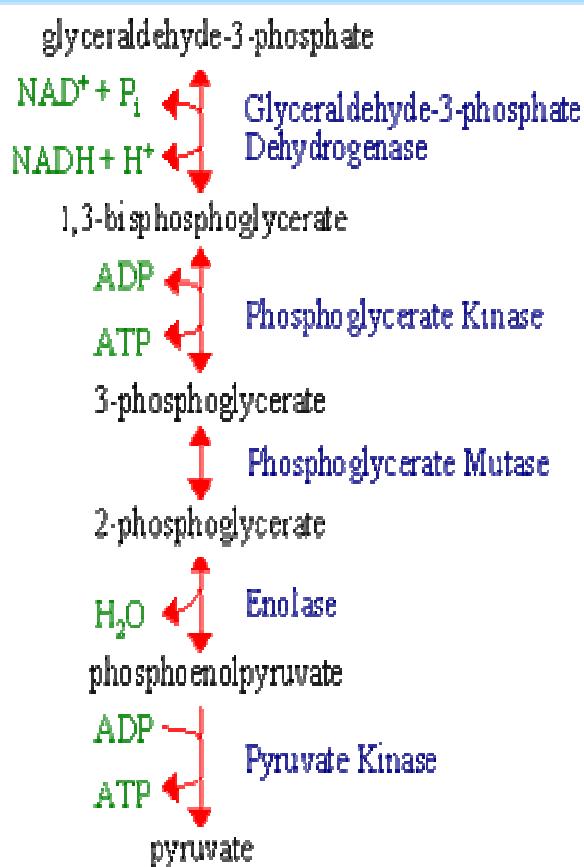
پیرووات تولیدی به داخل میتوکندری راه یافته و پس از تبدیل شدن به استیل کوانزیم A در چرخه اسید ستیریک کاملاً اکسید شده و  $\text{CO}_2$  آزاد می‌گردد.

بافت‌هایی که لاكتات تولید می‌کنند:

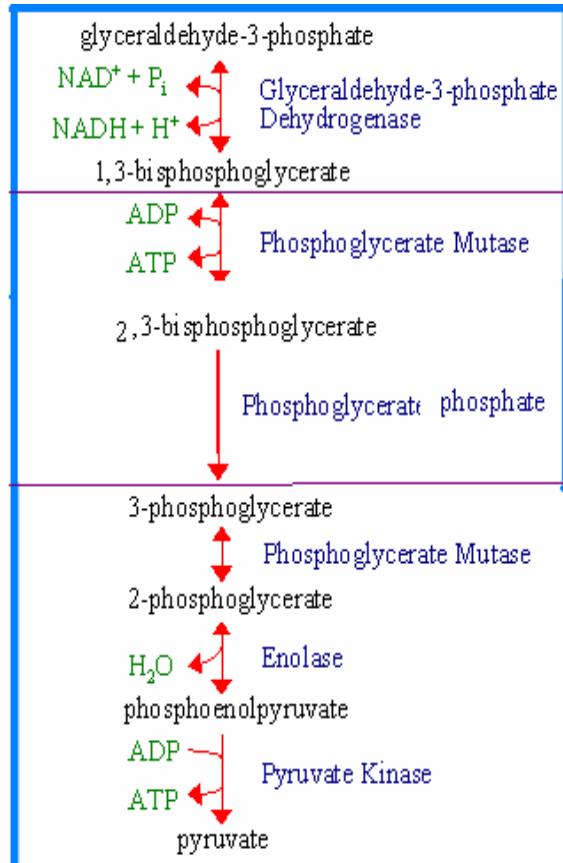
- بافت‌های عضلات اسکلتی (فیبرهای سفید) در شرایط کمبود اکسیژن، لاكتات تولید می‌کنند.
- گلیکولیز در گلبول قرمز حتی در شرایط هوایی و با توجه به عدم وجود میتوکندری همیشه به تولید لاكتات می‌انجامد. ۹۰٪ انرژی مورد نیاز گلبول های قرمز در پستانداران، از طریق گلیکولیز تامین می‌گردد.
- = فیبرهای سفید عضلات اسکلتی، عضلات صاف، گلبول های قرمز، بافت های مغز، دستگاه گوارش کلیه میانی، شبکیه چشم، پوست بیشتر انرژی مورد نیاز خود را از طریق گلیکولیز تامین و لاكتات تولید می‌کنند.

## راه گلیکولیز در گلبول قرمز:

در گلبولهای قرمز پستانداران، اولین مرحله‌ی تولید ATP (یعنی مرحله ۶ گلیکولیز) حذف شده و بجای آن راه فرعی دیگری به کمک آنزیم **بیس فسفوگلیسرات موتاز** انتخاب شده که به تولید ۳-۲-بیس فسفوگلیسرات می‌انجامد. ۳-۲-بیس فسفوگلیسرات نیز به کمک آنزیم ۲-۳-بیس فسفوگلیسرات فسفاتاز با از دست دادن یک ریشه فسفات معدنی (Pi) به ۳-فسفوگلیسرات مبدل می‌گردد.



شکل : راه گلیکولیز در سایر سلولها



شکل : راه گلیکولیز در گلبول قرمز

### تبدیل پیرووات به استیل کوانزیم A:

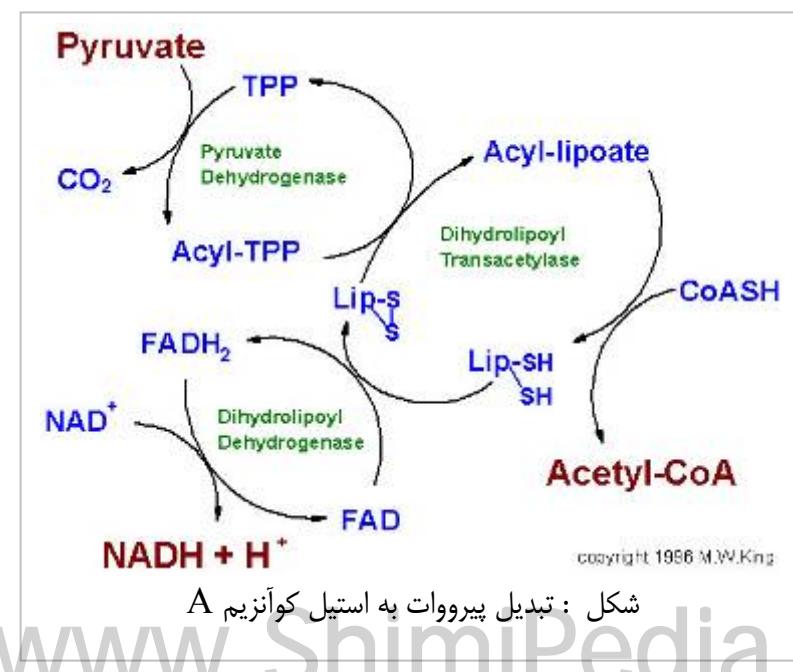
پیرووات که محصول نهایی مرحله بی هوازی گلیکولیز است به منظور ادامه مسیر از طریق متابولیسم هوازی باید در ابتدا به استیل کوانزیم A تبدیل شود. مراحل تبدیل پیرووات به استیل کوانزیم A به شرح زیر است.

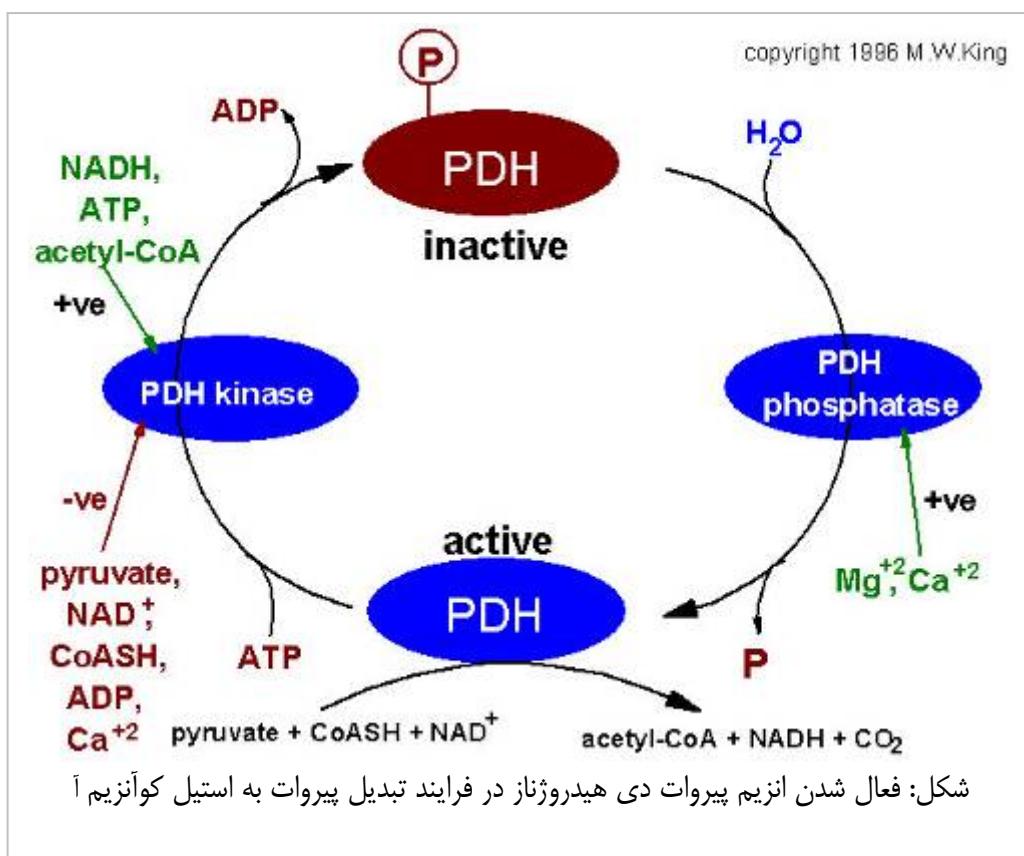
۱- برای راه یافتن به داخل چرخه کربس، پیرووات باید ابتدا توسط یک پروتئین ناقل به داخل غشاء میتوکندری منتقال داد شود و سپس در داخل میتوکندری (غشاء داخلی میتوکندری) طی واکنشهای دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو، به استیل کوانزیم A (HS-COA) تبدیل می گردد.

۲- در آغاز پیرووات توسط آنزیم پیرووات دهیدروژناز، دکربوکسیله (یک  $\text{Co}_2$  از دست می دهد) شده و یک مشتق هیدروکسی متیل حلقه بتازول از تیامین دی فسفات به نام **اسیل تیامین پیرو فسفات** (TPP) مبدل می گردد.

۳- در ادامه مسیر، اسیل تیامین پیروفسفات نیز در حضور **دی هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز**؛ مشتق اسیل لیپوآمید را سنتز می کند.

۴- سپس **استیل لیپوآمید با کوانزیم A** ترکیب شده و استیل کوانزیم A و لیپوآمید را سنتز می کند  
۵- لیپوآمید تولیدی نیز در حضور کوانزیم خود (FAD) و آنزیم دی هیدرولیپوئیل دهیدروژناز سبب احیاء FAD به  $\text{FADH}_2$  نیز اکسید می گردد و  $\text{NAD}^+$  احیاء را به زنجیره تنفسی منتقل می کند.



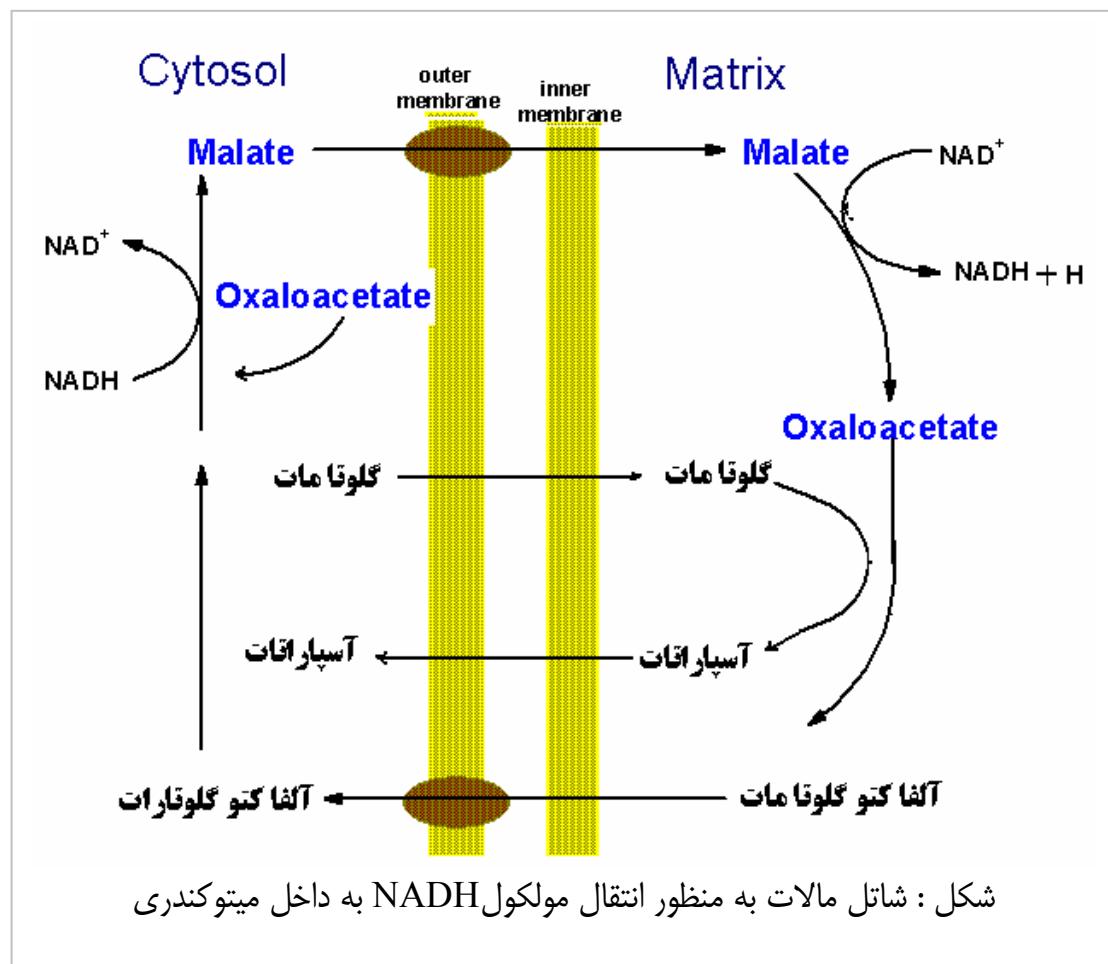


### چگونگی آزادسازی انرژی موجود در NADH تولیدی در گلیکولیز:

در مرحله گلیکولیز (بی هوایی) در مرحله تبدیل گلیسر آلدئید ۳-فسفات  $\xleftarrow{-1-3}$  بیس فسفو گلیسریک اسید، ۲ مولکول NADH تولید می شود. گلیکولیز در سیتوپلاسم سلول صورت می گیرد. چون مولکولهای NADH حاصل نمی توانند از غشای میتوکندری نفوذ کنند لذا توانایی اکسایش از طریق سیستم آنزیمی موجود در غشاء درونی را ندارند. به منظور آزاد سازی انرژی نهفته در این دو مولکول NADH سیتوزولی، در سلولهای یوکاریوت، سیستمهای Shuttle تعییه گردیده است. از مهمترین شاتل ها می توان

- ۱ شاتل مالات
- ۲ شاتل گلیسرول فسفات را نام برد.

در این فرآیند در سیتوسول، مالات از اگزالواستات ساخته می شود. در این واکنش، NADH سیتوسولی مصرف شده و به  $\text{NAD}^+$  تبدیل می شود چون غشای میتوکندری نسبت به مالات نفوذپذیر است لذا از غشاء می گذرد و در ماتریس میتوکندری مجدداً به اگزالواستات تبدیل می شود. در این فرآیند یک مولکول  $\text{NAD}^+$  مصرف و یک مولکول NADH ساخته می شود که معادل سه مولکول ATP انرژی در بر دارد. در شاتل گلیسرول-فسفات به ازای هر مولکول NADH سیتوسولی که مصرف می شود، یک مولکول FAD در ماتریس ساخته می شود که معادل دو مولکول ATP است بدین ترتیب، در صورتی که اکسایش این دو NADH نیز در نظر گرفته شود، تعداد کل ۳۸ مولکول خواهد بود که معادل  $\frac{277}{4}$  کیلوکالری بر مول انرژی است.



شکل : شاتل مالات به منظور انتقال مولکول NADH به داخل میتوکندری

### چهاره کربس<sup>۱</sup>

- نام‌های دیگر این چرخه عبارتند از ۱- چرخه تری کربکسیلیک اسید<sup>۲</sup> و ۲- چرخه اسید ستیریک
- در صورتیکه در محیط  $O_2$  باشد، این مرحله تداوم پیدا می‌کند لذا در صورت عدم وجود  $O_2$  این مرحله متوقف می‌گردد.
  - پیروویک اسید تولیدی که محصول پایانی گلیکولیز است پس از ورود به میتوکندری آغاز چرخه کربس را رقم می‌زند.
  - پیروویک اسید ابتدا می‌باشد به استیل کوانزیم A (HS.COA) تبدیل شود و بعد وارد سلول گردد(شکل).
  - از ۱۰ مرحله (۱۲ مرحله در صورت بیان دو واکنش میانی) تشکیل گردیده است.
  - چرخه T.C.A راهی برگشت ناپذیر از گلیکولیز برای اکسیداسیون قند (پیرووات) می‌باشد. چرخه اسید ستیریک راه متابولیسمی مشترک و پایانی برای اکسیداسیون کربوهیدراتها - لیپیدها و پروتئین‌ها می‌باشد و به لحاظ اینکه گلوکز اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه در جریان واکنش‌های متابولیسمی خود به استیل کوانزیم A و برخی ترکیبات حد واسط چرخه T.C.A تبدیل می‌گردد.
  - اینگونه واکنش‌ها در اغلب بافت‌ها صورت می‌پذیرد، با این وجود کبد تنها عضوی است که تمام واکنش‌های مسیر متابولیسم در حد قابل ملاحظه‌ای در آن فعال می‌باشند. تمامی آنزیمهای چرخه T.C.A بصورت آزاد، و یامتصصل به جدار داخلی غشاء در میتوکندری‌ها جاری گرفته‌اند.
  - ۱- در ابتدا پیروویک اسید بوسیله آنزیم پیروویک اسید دهیدروژناز به استیل کوانزیم A تبدیل می‌گردد. که در این مرحله  $NADH+H^+$  به  $NAD^+$  تبدیل می‌گردد. پیروویک اسید دهیدروژناز ارزیمی است فوق العاده کمپلکس که ۴۸-۶۰ واحد یا ساب یونیت تشکیل شده است.

<sup>1</sup>- Krebs Cycle

<sup>2</sup>- T.C.A

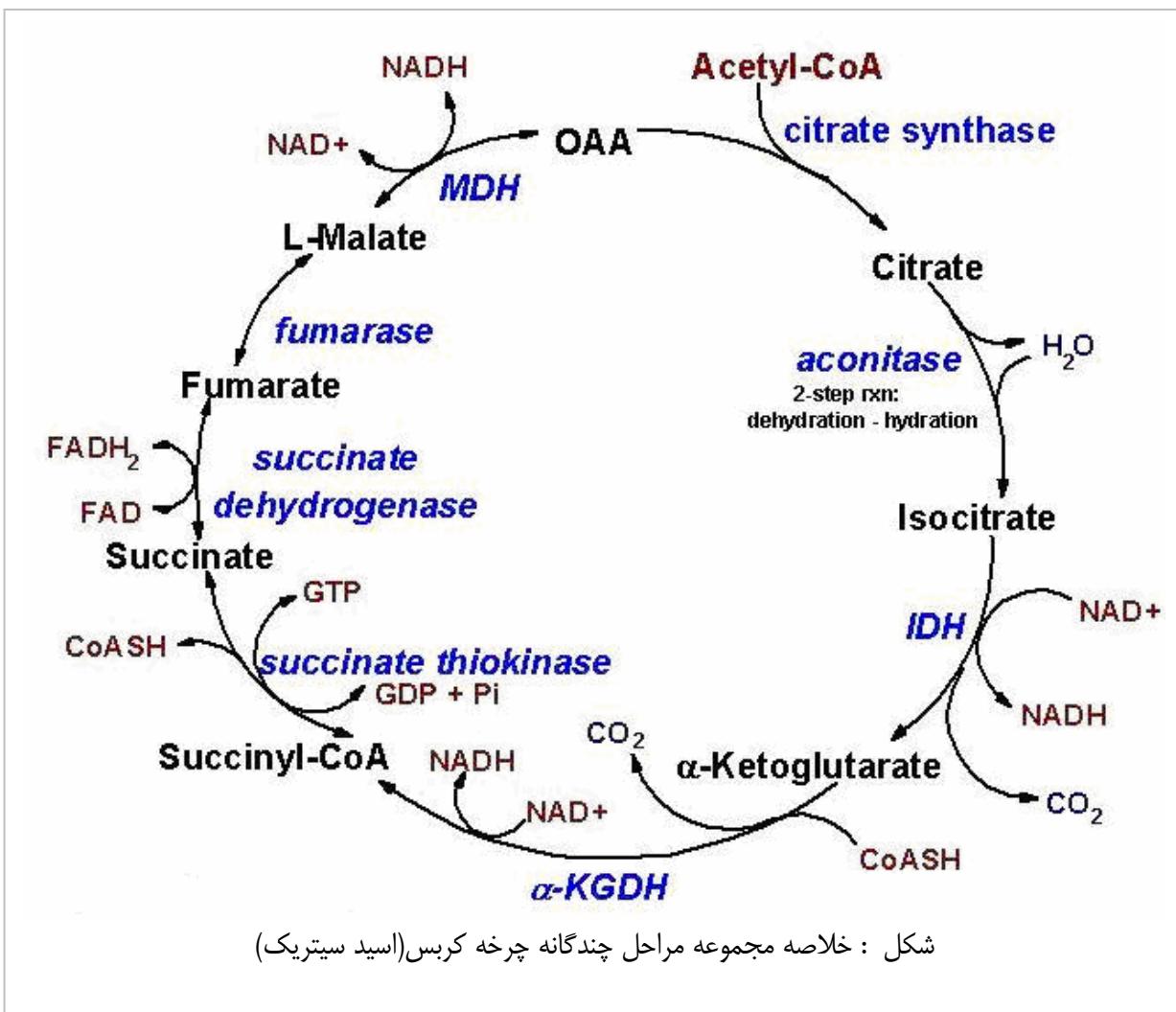
این آنزیم (پیرویک اسید دهیدروژناز) دارای کوانزیم های:

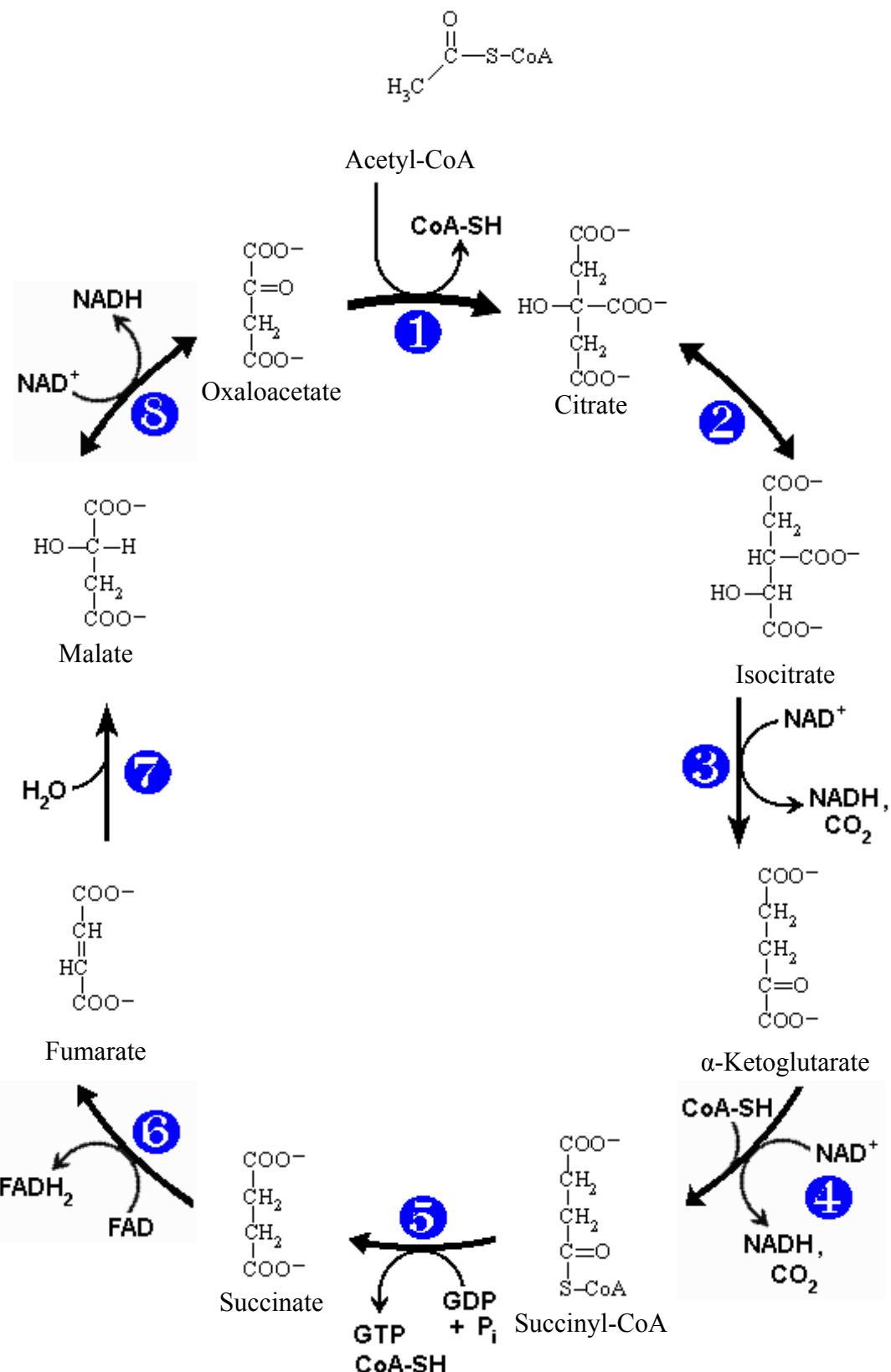
T.P.P - تیامین پیروفسفات

A - لیپوئیک اسید و کوآنزیم

F.A.D - (فلاوین آدنین دی نوکلئوتید)

N.A.D - نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید می باشد.

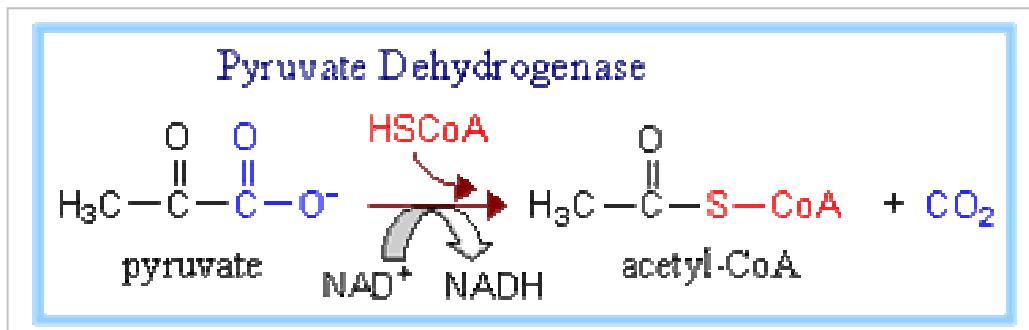
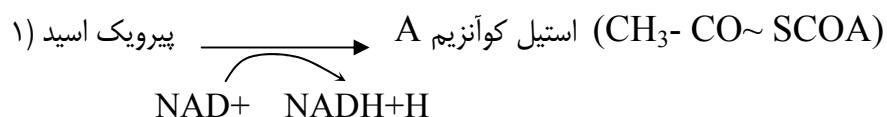




شکل : خلاصه مجموعه مراحل چندگانه چرخه کربس(اسید سیتریک) با ذکر فرمول هر ترکیب

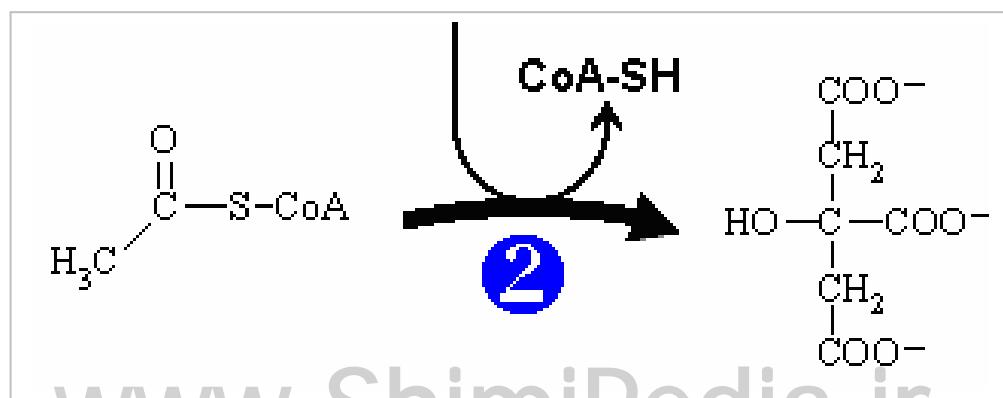
## مرحله اول:

مرحله اول چرخه کربس با تبدیل شدن پیروویک اسید که محصول نهایی گلیکولیز است، اغاز می شود. پیروات در حضور یک مولکول کوآنزیم A و احیاء شدن ترکیب  $\text{NAD}^+$  به استیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.



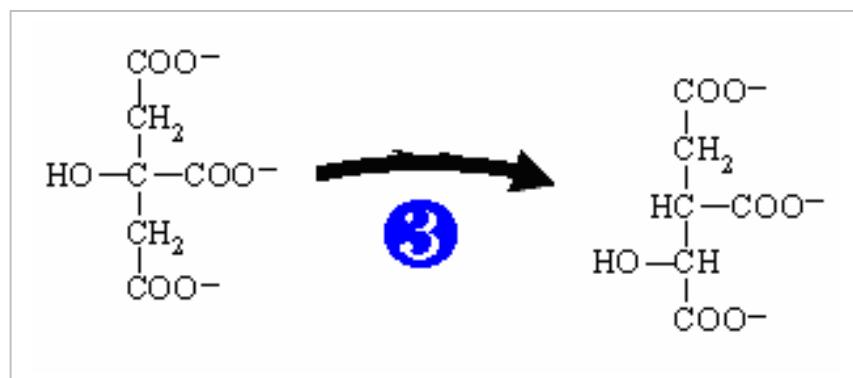
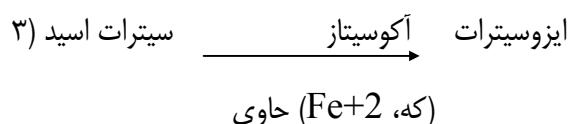
## مرحله دوم:

استیل کوآنزیم A تولیدی با یک مولکول اگزالواستیک اسید(O.A.A) ترکیب و با حضور آزیم سیترات اسید سنتتاز تولید ترکیب جدیدی به نام سیترات اسید می کند.



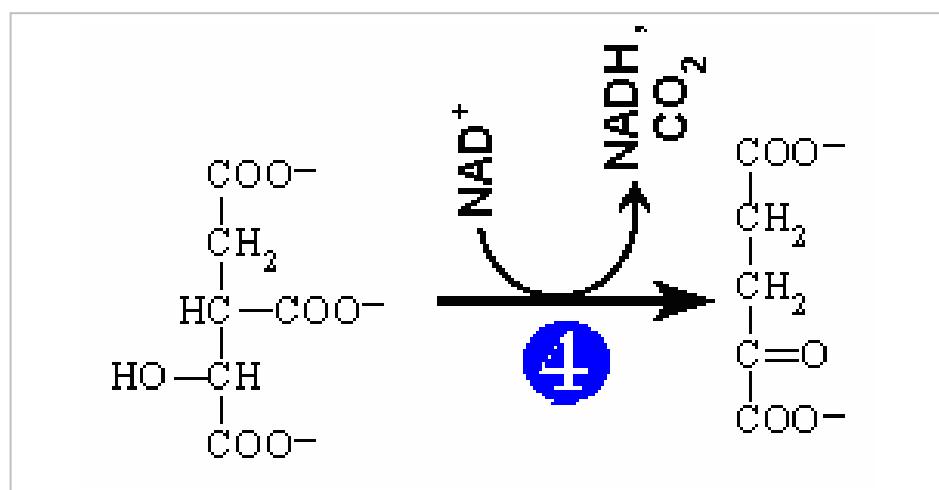
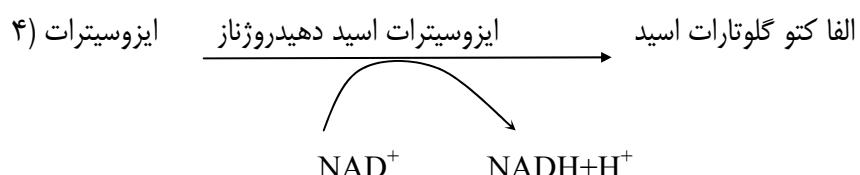
## مرحله سوم:

اسید سیتریک تولیدی از مرحله دوم تحت تاثیر آنزیم آکونیتاز به ترکیب جدید ایزوسیترات تبدیل می‌گردد.



## مرحله چهارم:

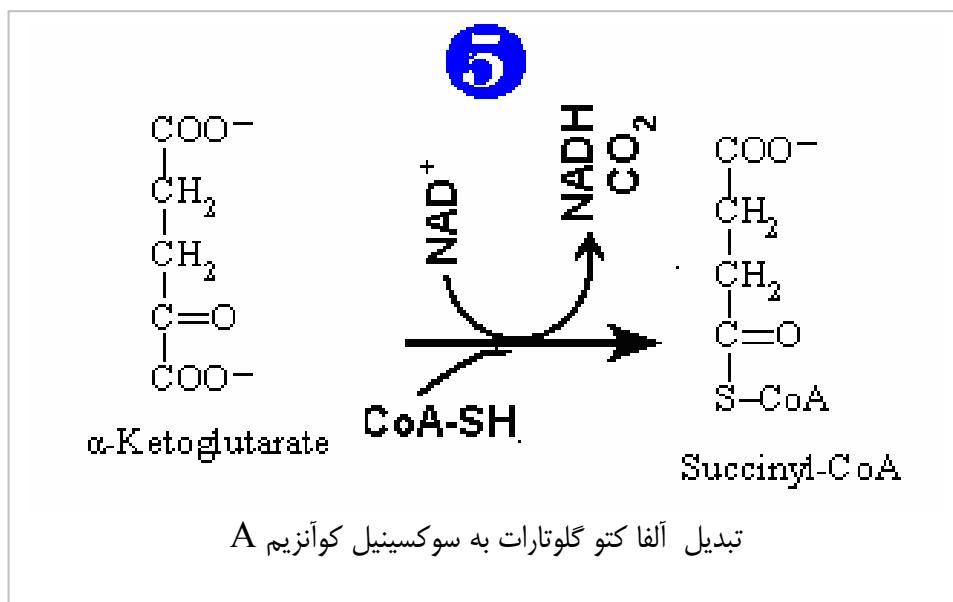
ایزوسترات در حضور آنزیم ایزوسیترات دهیدروژناز و احیا شدن کوآنزیم NAD به ترکیب آلفا کتو گلوتارات اسید تبدیل می‌گردد.



مرحله پنجم:

آلfa کتوگلوتارات در مرحله پنجم با ورود یک مولکول استیل کوآنزیم A به واکنش و احیا شدن کوآنزیم NAD و تولید NADH به سوکسینیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.

۵)  $\alpha KG \xrightarrow{\text{سوکسینیل کوآنزیم A}} \text{سوکسینیل کوآنزیم A}$

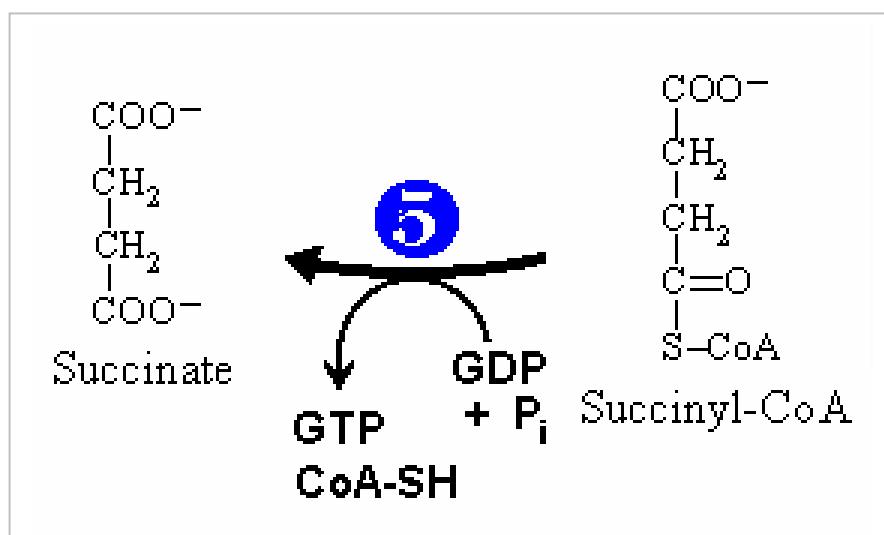


تبدیل آلفا کتو گلوتارات به سوکسینیل کوآنزیم A

مرحله ششم:

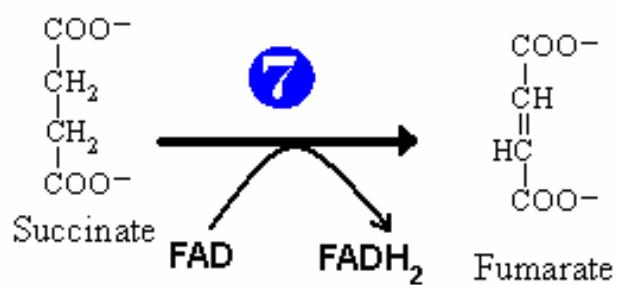
در این مرحله با تولید یک ترکیب حاوی انرژی به نام GTP (گوانوزین تری فسفات)، سوکسینات به سوکسینیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.

۶)  $\text{سوکسینیل کوآنزیم A} \xrightarrow{\text{سوکسینات}}$



مرحله هفتم:

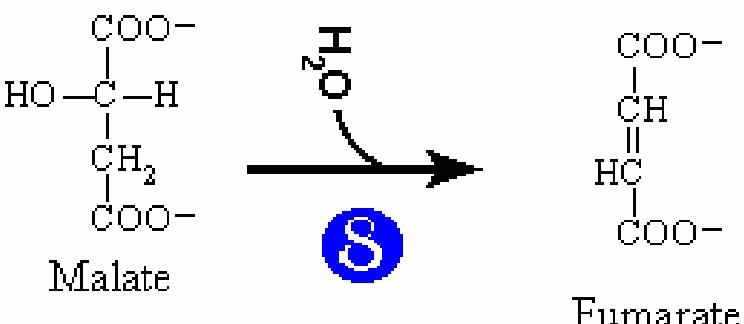
سوکسینات در مرحله هفتم به فومارات تبدیل شده و در این مرحله یک مولکول فلاوین آدنین دی نوکلئوتید احیا نیز تولید می گردد. این کوآنزیم احیا تولید به زنجیره تنفسی منتقل و سبب تولید مولکول ATP می گردد. به ازای هر یک مولکول FADH<sub>2</sub> تولید می گردد.



مرحله هفتم چرخه کربس، تبدیل سوکسینات به فومارات

مرحله هشتم:

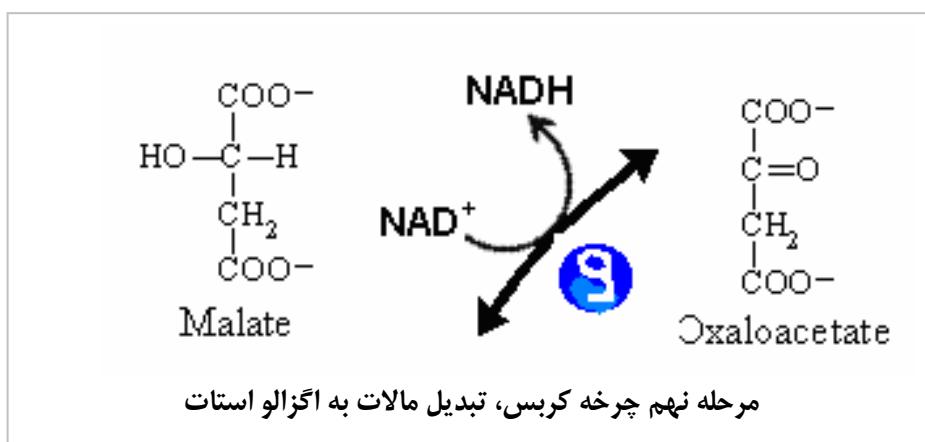
در این مرحله مالات به فومارات تبدیل می گردد.



مرحله هشتم چرخه کربس، تبدیل مالات به فومارات

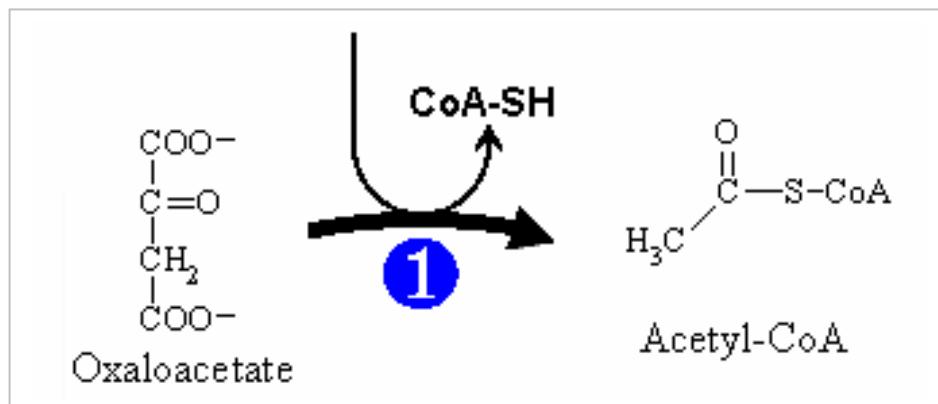
## مرحله نهم:

مرحله نهم با تبدیل شدن مالات به اگزالو استات پایان می یابد. در این مرحله نیز یک کوآنزیم احیای NADH تولید می گردد که به زنجیره تنفسی برای تولید انرژی منتقل می گردد.



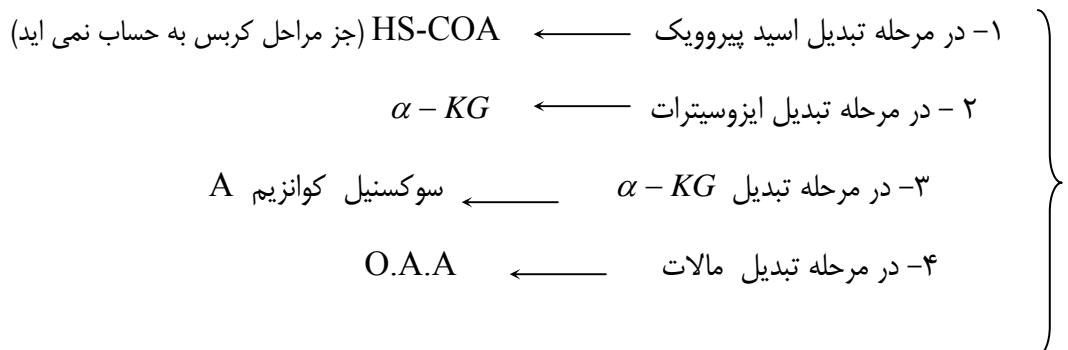
## مرحله دهم:

در مرحله پایانی اگزالو استات تولیدی به استیل کوآنزیم A ترکیب و استیل کوآنزیم A تبدیل می گردد.

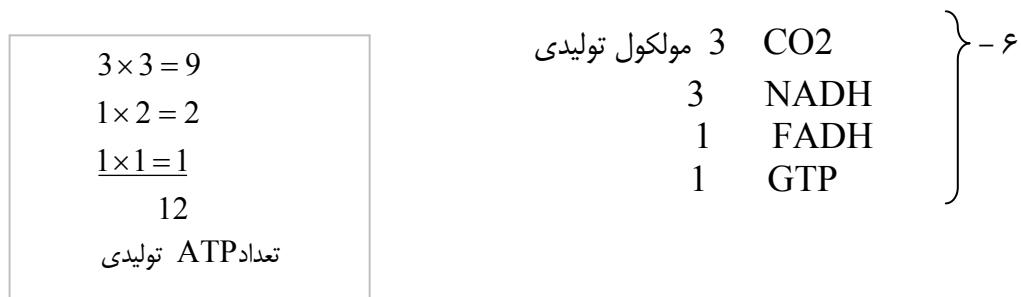


خلاصه نکاتی قابل توجه از چرخه کربس:

- ۱- نامهای دیگر آن T.C.A (تری کربکسیلیک اسید)، و چرخه اسید سیتریک است.
- ۲- ۴ مولکول NADH تولیدی داریم که سه مرحله جزئی کربس است:

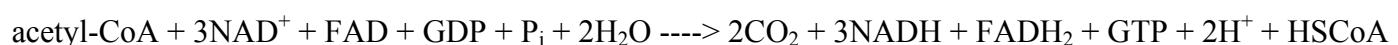


- ۳- ۱ مولکول FADH تولیدی داریم: در مرحله تبدیل سوکسینات به فومارات
- ۴- در ابتدا یک مولکول O.A.A مصرف و در انتهای یک مولکول A تولید می‌گردد.
- ۵- در مرحله تبدیل سوکسینیل COA  $\xleftarrow{\quad}$  ساکسینک اسید = یک مولکول GTP تولید می‌گردد.



۷) تنها آنزیم سوکسینات دهیدروژناز در غشاء بوده و مابقی در سیتوپلاسمیت میتوکندری هستند.

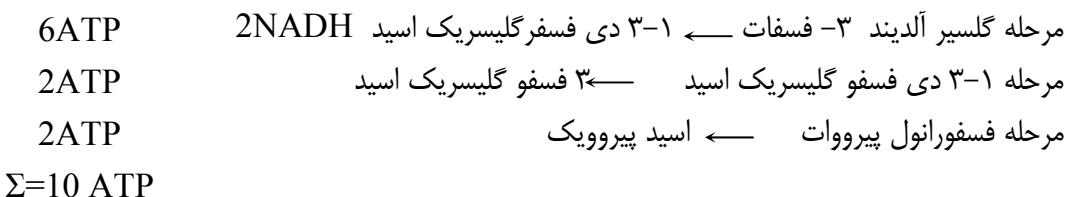
کلیه مراحل کربس را می‌توان به صورت زیر بیان داشت:



### بیلان انرژی حاصل از یک مولکول گلوکز:

از اکسیداسیون یک مولکول گلوکز در شرایط هوازی ۳۸ مولکول ATP و در شرایط غیرهوازی تنها ۲ مولکول ATP تولید می‌شود. شرح تولید ATP در هر دو مرحله گلیکولیز و چرخه اسید سیتریک براساس مراحل زیر می‌باشد:

#### (الف) راه گلیکولیز:



که به تعداد دو ATP در مراحل اولیه مصرف ATP داریم، پس بازده ATP تولیدی، ۸ مولکول خواهد بود.

#### (ب) چرخه اسید سیتریک:

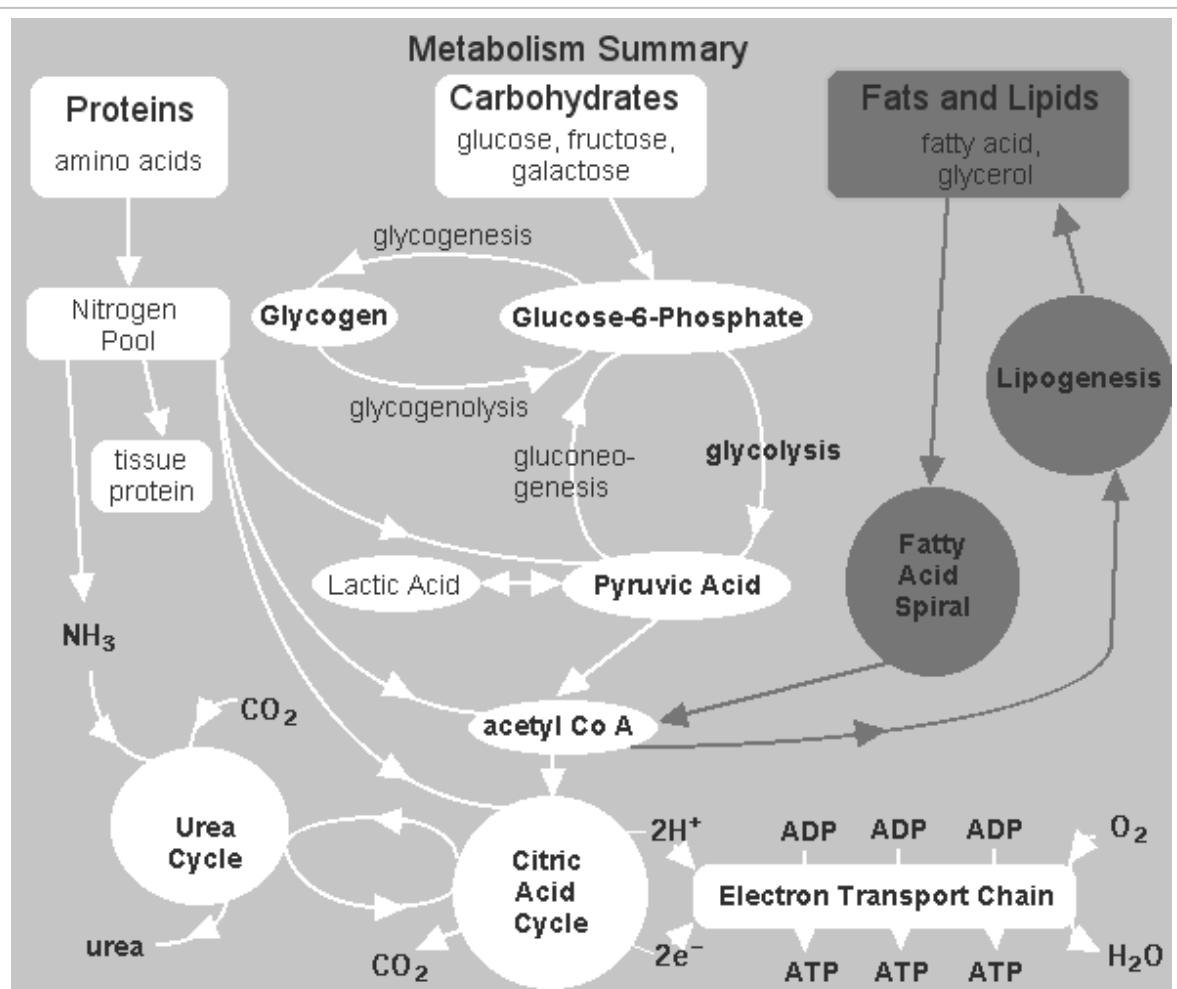
6ATP	2NADH	استیل کوانزیم A	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل پیرووات
6ATP	2NADH	$\alpha$ کتوگلوتارات	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل ایزوسترات
6ATP	2NADH	سوکسینل کوانزیم A	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل $\alpha K$ گلوتارات
2ATP	1GTP	سوکسینات	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل سوکسینل کوانزیم A
4ATP	2FADH <sub>2</sub>	فومارات	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل سوکسینات
6ATP	2NADH	اگزالوستات	$\longleftarrow$	= مرحله تبدیل مالات
30ATP				

به ازای هر مولکول گلوکز، تعداد کل ATP تولیدی = ۴۸ مولکول

#### رابطه چرخه اسید سیتریک (چرخه کربس - تری کربوکسیلیک اسید) با زنجیره تنفسی:

کلید ترکیبات تولیدی مانند FADH<sub>2</sub>, GTP, NADH در چرخه T.C.A وارد زنجیره ای به نام زنجیره تنفسی Respiratory Chain شده از طریق انتقال الکترون و واکنشهای اکسیداسیون

فسفریلاسیون تولید ATP می کنند. با توجه به اینکه NADH از سرآغاز زنجیره تنفسی حضور دارد، به ازاء هر مولکول NADH، ۳ مولکول ATP و چون  $\text{FADH}_2$  از مسیر سیتوکروم یوبی کوئینون آغاز می گردد، ۲ مولکول ATP تولید می کنند.



**شکل:** رایطه چرخه اسید سیتریک (چرخه کربس - تری کربوکسیلیک اسید) با زنجیره تنفسی، با گلکلوكولینز، با متاپولیسیم پروتئین و چربی

$$\text{اسید پیرویک} \quad \Rightarrow \quad \begin{cases} 4 & NADH + H^+ \times 3 = 12 \\ 1 & FADH \times 2 = 2 \\ 1 & GTP \times 1 = 1 \\ 1 & Co_2 \end{cases}$$

$15 \times 2 = 30$

سرنوشت **FADH<sub>2</sub>** و **NADH, H<sup>+</sup>** تولیدی از اکسیداسیون پیرویک اسید در میتوکندری:

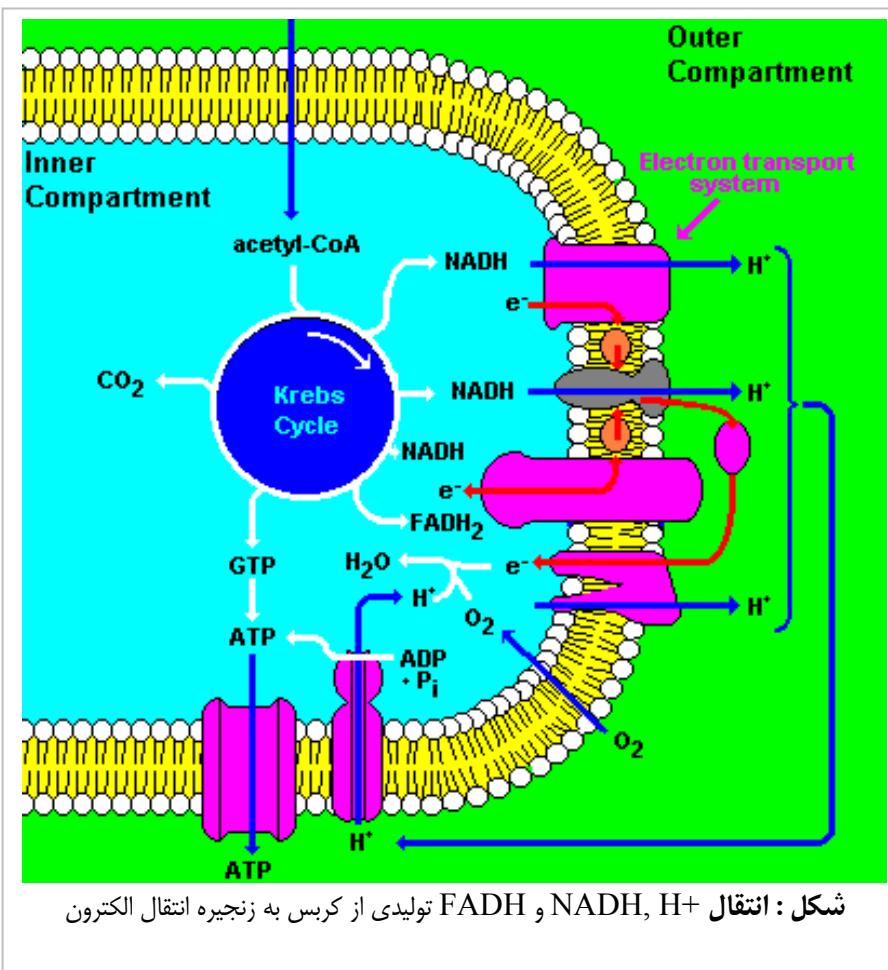
**NADH, H<sup>+</sup>** و **FADH<sub>2</sub>** تولید شده در چرخه کربس بوسیله زنجیره تنفسی<sup>۱</sup> اسید می شود که این عمل با مصرف  $O_2$  توأم است و تولید آب و تولید ATP همراه است.

برای هر مولکول  $\frac{1}{2}O_2$  NADH+H<sup>+</sup> مصرف میشود و 3ATP تولید می گردد.

برای هر مولکول  $\frac{1}{2}O_2$  FADH+H<sup>+</sup> مصرف میشود و 2ATP تولید می گردد.

نکته: زنجیره تنفسی از دو بخش تشکیل گردیده است.

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <p>(۱) سیستم انتقال الکترون</p> | <p>(۲) سیستم تولید ATP (اکسیداسیون فسفر یالاسیون<sup>۲</sup>)</p> |
|---------------------------------|---|



شکل: انتقال  $NADH, H^+$  و  $FADH_2$  به زنجیره انتقال الکترون

<sup>۱</sup>- Respiratory Chain

<sup>۲</sup>- Oxidative Phosphorylation

### نقش ویتامین ها در چرخه اسید سیتریک (T.C.A)

چهار ویتامین از ویتامین های محلول در آب (گروه B کمپلکس) در فعالیت های چرخه نقش اساسی دارند.

#### ۱- ریبوفلاوین: $B_2$

به شکل فلاوین - آدنین دی نوکلئوتید FAD کوفاکتور کمپلکس  $\alpha$  کتوگلوتارات دهیدروژنازو انزیم سوکسینات دهیدروژناز می باشد.

#### ۲- نیاسین:

به شکل نیاسین آمید - آدنین دی نوکلئوتید (NAD) کوانزیم سه نوع دهیدروژناز داخل چرخه

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| ۱) ایزوسیتریک دهیدروژناز             | } |
| ۲) $\alpha$ کتوگلوتارات دهیدروژناز G |   |
| ۳) مالات دهیدروژناز می باشد.         |   |

#### ۳- تیامین ( $B_1$ ):

به صورت یتامین دی فسفات (TDP) کوانزیم واکنش دکربوکسیلاسیون در کمپلکس  $\alpha$  کتوگلوتارات دهیدروژناز است.

#### ۴- اسید پانتوتنیک:

که از اجزاء سازنده کوانزیم A است.

### نقش محوری چرخه اسید سیتریک در متابولیسم ها:

برخی از راههای متابولیسمی به یکی از ترکیبات چرخه اسید سیتریک (T.C.A) منتهی می شوند و برخی دیگر از راههای متابولیسمی با یکی از ترکیبات چرخه آغاز می گردند (شکل ) .

این راهها عبارتنداز:

- نوسازی گلوکز (گلوکزنتوزن)
- انتقال عامل آمین (ترانس آمیناسیون)
- جدا کردن عامل آمین (د آمیناسیون)
- راه سنتز اسیدهای چرب

لذا چرخه اسید سیتریک یک راه آمفی بولیک است. یعنی هم در روند اکسیداسیون (تولید انرژی) و هم سنتز شرکت دارد. چرخه اسید سیتریک در روندهای اکسیداسیون و تولید انرژی و هم در روندهای سنتز شرکت دارد.

### الف) چرخه اسید سیتریک و نوسازی گلوکز:

تمامی ترکیبات اصلی چرخه اسید سیتریک از اسید سیتریک از اگزال استیک تا اگزال استیک بالقوه گلوکز ساز می باشند. به لحاظ اینکه اندامهای مانند کبد و کلیه که حاوی آنزیم های راه نوسازی گلوکز می باشند. و می توانند مقادیر قابل توجهی گلوکز تولید نمایند. فسفوانول پیروات کربوکسیلاز<sup>۱</sup> آنزیم کلیدی است که انتقال ترکیبات از چرخه را (اگزال استات) به راه اصلی نوسازی گلوکز امکان پذیر می نماید. این آنزیم واکنش جدا شدن گروه کربوکسیل دکربوکسیلاسیون) از اگزال استات و ایجاد فسفوانول پیروات را کاتالیز می نماید. و گوانوزین تری فسفات (GTP) نیز به عنوان منشأ انرژی عمل می نماید.

<sup>۱</sup>-Phospho Enol Pyruvate Corboxylase

### ب) چرخه T.C.A و سنتز اسیدهای چرب

استیل کوانزیم A، حلقه اصلی سازنده زنجیره طویل اسیدهای چرب می باشد. استیل کوانزیم A از پیروات و به کمک آنزیم پیرووات PDH دهیدروژناز تولید می شود. و از انجائیکه آنزیم پیروات دهیدروژناز از آنزیم های داخل میتوکندری است و آنزیم های سازنده اسیدهای چرب در خارج از میتوکندری ها قرار دارند بنابراین مولکول استیل کوانزیم A باید از غشاء میتوکندری ها عبور نمود و وارد سیتوزول گردند در حالیکه غشاء میتوکندری ها در برابر استیل کوانزیم A غیر قابل نفوذ است. از همین رو است که استیل کوانزیم A ابتدا در جریان چرخه T.C.A به سیترات تبدیل شده و سپس سیترات از میتوکندری خارج می گردد.

در سیتوزول سلول، سیترات به کمک آنزیم ATP - سیترات لیاز دوباره به استیل کوانزیم A و A.O.A تبدیل می شود. استیل کوانزیم A هم به اسیدهای چرب تبدیل می گردد.

### ج) چرخه اسید سیتریک و متابولیسم اسیدهای امینه:

### مسیر پنتوز فسفات<sup>۱</sup>

مسیر پنتوز فسفات راه دیگری است جهت متابولیسم گلوکز، در این مسیر ATP تولید نمی‌گردد. اما این مسیر دارای ۲ نقش اساسی است:

(۱) تولید  $\text{NADPH}_2$ : که مورد نیاز واکنش‌های سنتزهای احیایی مانند سنتز اسیدهای چرب و استروئیدها است.

(۲) تامین ریشه‌های ریبوز برای سنتز نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌باشند.  
گلیکولیز و پنتوز فسفات راههای اصلی مصرف گلوکز می‌باشند، نقصان برخی از آنزیم‌های راه پنتوز فسفات مانع تولید NADPH شده و در نهایت از علل مهم همولیز گلوبولهای قرمز است که بصورت یکنوع کم خونی همولیک بروز می‌نماید.

- آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) مهمترین این آنزیمه‌است که در حدود ۱۰۰ میلیون نفر مبتلا به نقصان ژنتیکی این آنزیم هستند.

- کلیه مراحل پنتوز فسفات در سیتوزول سلول صورت می‌گیرند.

### مسیر واکنشهای راه پنتوز فسفات :

۱- بخش اول: واکنشهای اکسیداسیون = برگشت ناپذیر:

۲- بخش دوم: واکنشهای غیر اکسیداسیون = برگشت پذیر:

در فاز اول = گلوکز ۶ فسفات  $\leftarrow$  ریبولوز - ۵ فسفات

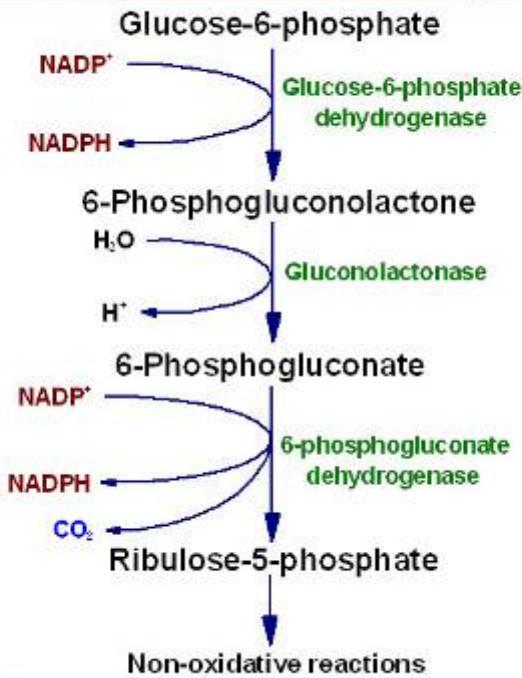
در فاز دوم = ریبولوز - ۵ فسفات  $\leftarrow$  گلوکز ۶ - فسفات

راه پنتوز فسفات از ۳ چرخه مرتبط به یکدیگر تشکیل شده که در آن گلوکز ۶-فسفات هم سوبستر است و

هم محصول

<sup>۱</sup> - Pentose Phosphate Pathway

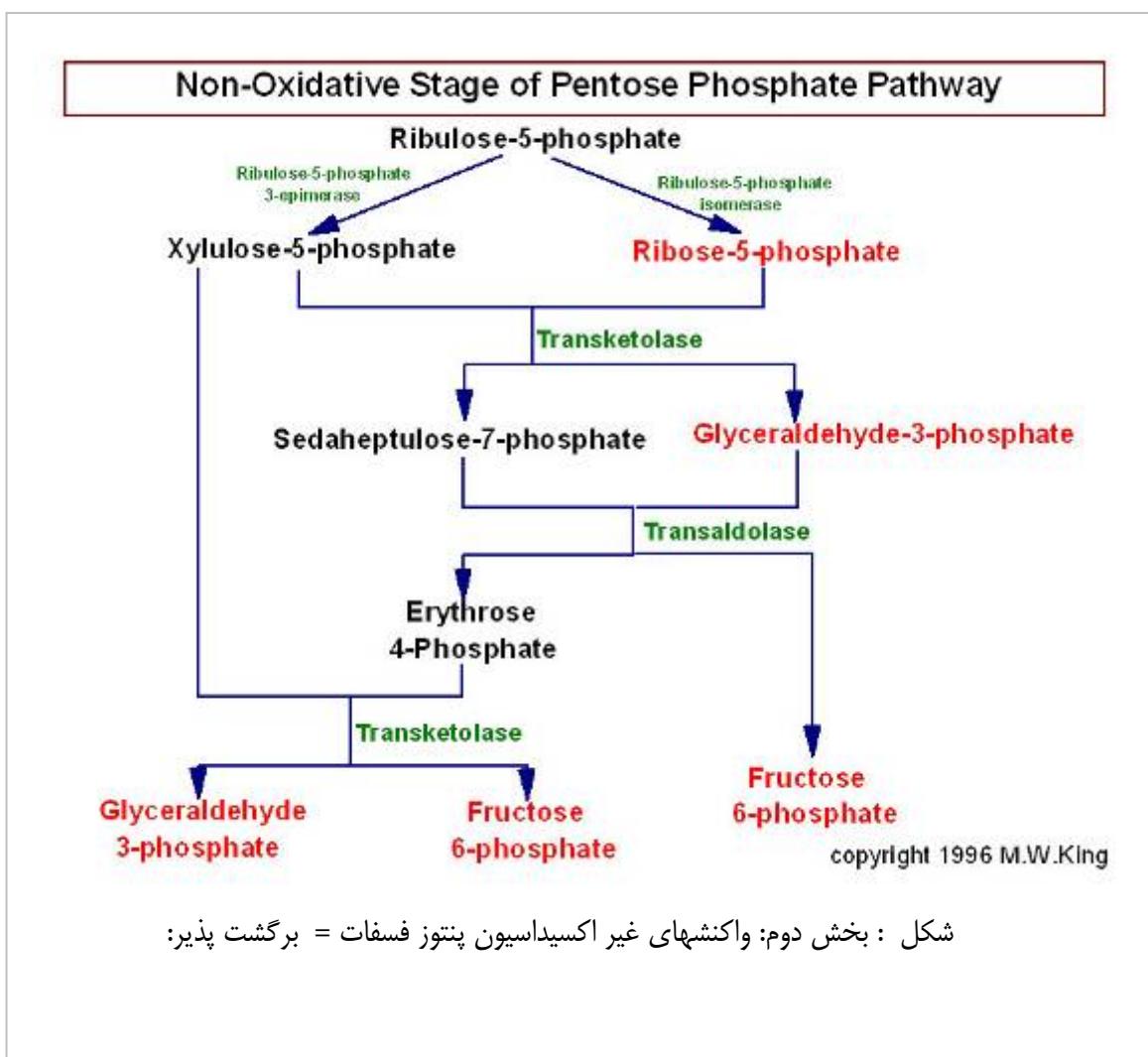
### Oxidative Stage of Pentose Phosphate Pathway



copyright 1996 M.W.King

شکل: بخش اول: واکنشهای اکسیداسیون = برگشت ناپذیر چرخه پنتوز فسفات

- ۱- پنتوز فسفات مسیر مصرف گلوکز بوده که پیچیده‌تر از مسیر گلیکولیز است در طی مسیر پنتوز فسفات سه مولکول گلوکز-۶-فسفات با از دست دادن سه مولکول CO<sub>2</sub> سه ریشه پنج کربن دار تولید می‌کنند.
- ۲- در مراحل بعدی نیز ریشه‌های پنج کربن دار دوباره در طی واکشن‌های به دو مولکول گلوکز-۶-فسفات و یک مولکول گلیسرآلدئید-۳-فسفات تبدیل می‌گردند.
- ۳- گلیسرآلدئید-۳-فسفات نیز در نهایت به گلوکز-۶-فسفات تبدیل می‌شوند.
- ۴- سیتوزول مکان اصلی انجام مسیر پنتوز فسفات می‌باشد. کلیه آنزیمهای راه پنتوز فسفات در سیتوزول وجود دارد.
- ۵- همانند مسیر گلیکولیز واکنش‌های اکسیداسیون نیز بصورت دهیدروژن شدن انجام می‌پذیرند با این تفاوت که در این را بجای NAD<sup>+</sup> (در گلیکولیز) نیازین آمیدآدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (+NADP<sup>+</sup>) نقش پذیرنده هیدروژن را بر عهده دارد.



شکل : بخش دوم: واکنشهای غیر اکسیداسیون پنتوز فسفات = برگشت پذیر:

۶- شباخت گلیکولیز با P.P.P = حضور مشتق گلوکز -۶- فسفات در هر دو راه است.

۷- تفاوت گلیکولیز با P.P.P

(۱) در راه پنتوز فسفات اکسیداسیون فقط در فاز اول و توسط  $\text{NADP}^+$  بجای  $\text{NAD}^+$  انجام می

پذیرد

(۲) در راه پنتوز فسفات  $\text{CO}_2$  تولید می شود در گلیکولیز  $\text{CO}_2$  تولید نمی شود.

(۳) در راه پنتوز فسفات ATP تولید نمی شود. از محصولات اصلی راه گلیکولیز است.

(۴) در پنتوز فسفات ریشه های ریبوز ۵- فسفات تولید می شوند. = ترکیب پیش ساز و مهم برای سنتز نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک می باشد.

۵) در پنتوز فسفات،  $\text{NADPH}_2$  تولید می شود که جهت سنتزهای احیایی (سنتز اسیدهای چرب،

استروئیدها) به کار می رود.

۶- در کلیه بافت‌هایی که در آنها پنتوز فسفات فعال است،  $\text{NADPH}$  تولید شده در واکنش‌های سنتز

احیایی مانند سنتز اسیدهای چرب، استروئیدها، اسیدهای آمینه و همچنین در احیاء گلوتاتیون در گلبولهای

قرمز بمصرف می رسد.

۱۰- در مسیر پنتوز فسفات:

قندهای متابولیسم شده - یکی از محصولات نهایی نیز قند ۵ کربنه است.

- در کبد، بافت آدپیوز (چربی) گلبولهای قرمز، لایه قشری غدد فوق کلیوی، غده تیروئید، بیضه‌ها

غدد پستان در دوران شیردهی فعال است.

- در عضلات اسکلت فعالیت آن بسیار ضعیف است.