WWW.FUKA.IR

بیوشیمی (بخش اول)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیوشیمی (بخش اول)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فهرست مطالب

مقدمه 12
مولکولهای زیستی 12
ایزومرهای فضایی : 12
کربن متقارن و نامتقارن : 12
ایزومر هندسی : 14
پیوندهای شیمیایی : 14
ترکیبات معدنی (Minereal Elements) 16
فصل اول: آب و الکترولیت 17
تأثیر آب بر ساختار بیومولکول‌ها 18
روشهای تعیین حجم آب بدن 19
فشار اسمزی (Osmotic pressure) 20
تنظیم حجم آب داخل سلولی، بین سلولی و پلاسما 22
PH 24
یونیزاسیون آب و pH 26
بافرها 27
معادله‌ی هندرسن – هاسلباخ: 27
الکترولیت‌ها 29
تنظیم تعادل آب و الکترولیت‌ها 29
اسیدها و بازها 30
تعیین PKa بوسیله تیتراسیون : 31
تنظیم تعادل اسید و باز 34
اختلالات اسید – باز 36
فصل دوم: اسید آمینه 42
اسیدهای آمینه 42
پیوند پپتیدی 43
خواص الکتریکی اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها 50
سطوح ساختمانی پروتئین‌ها 51
ساختمان‌های فوق دوم 52
روش‌های جداسازی پروتئین‌ها 53
تعیین توالی پروتئین‌ها 55

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

طبقه‌بندی پروتئین‌ها 57
ساختمان و عملکرد برخی پروتئین‌ها 58
هموگلوبین و میوگلوبین، پروتئین‌های کروی خون 60
اکتین و میوزین، انقباض عضلانی 62
سیستم ایمنی و ایمونوگلوبولین‌ها 64
شکل‌گیری فضایی مناسب پروتئین‌ها 66
مروری بر ساختمان پروتئین‌ها 66
مجموعه نکات آمینو اسیدها 69
فصل سوم: پروتئین ها 72
ساختمان پروتئینها : 73
تعیین چرخش پیوندهای $\phi=NC\alpha$ $C\alpha - C = \psi$ 73
ساختمان سوم پروتئینها 77
ساختمان چهارم پروتئینها : 78
تلخیص و جداسازی پروتئینها : 83
طبقه‌بندی پروتئینها 84
پروتئینهای پلاسما 85
پروتئینهای هسته یوکاریوتها 86
ساختمان چند پروتئین مهم بدن 86
پروتومبین و فیبرینوژن 88
آنتی‌بادیها (ایمونوگلوبولینها) 89
هموگلوبین (Hb) و میوگلوبین (Mb) 90
هموگلوبینهای طبیعی خون 91
عوامل مؤثر بر میل ترکیبی O_2 با Hb 92
فصل چهارم: ساختمان کربوهیدرات 94
کربوهیدارتها 94
طبقه‌بندی کربوهیدراتها: 94
کربن نامتقارن و ایزومری فضایی و نوری قندها: 94
ایزومری اپیمری (اپیمریسم) 95
ایزومری آلدو- کتو 96
ایزومری آنومری (آنومریسم) β,α 96
موتاروتاسیون: 98
خواص شیمیایی منوساکاریدها 98
- واکنش اکسید: 99
قندهای دزوکسی: 99
قندهای آمین‌دار 100
پیوند گلیکوزیدی 100
دی‌ساکاریدها 101
دی‌ساکاریدهای احیاء و غیراحیاء 101

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

الیگوساکاریدها 102
پلی‌ساکاریدها 102
نکات مهم دیگر: 106
- فراوانترین قند در gPrها عبارتند از: Man. Gal 106
2- فرم فعال قندها (قند نوکلئوتیدها): 106
فصل پنجم: متابولیسم کربوهیدرات 108
هضم و جذب کربوهیدرات‌های غذایی 109
گلیکولیز 110
کمبود پیروات کیناز 113
- تفاوت هگزوکیناز و گلوکوکیناز: 115
اسیدوز لاکتیک 122
V. آنزیم‌های کلیدی با محدود کننده‌ی سرعت متابولیسم گلوکز 125
محاسبه انرژی حاصل از اکسیداسیون گلوکز و گلیکولیز 125
دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات و تشکیل استیل کوآ 128
مکانیسم دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات 129
گلیکوژنز 131
گلوکونئوژنز 131
متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز 134
گالاکتوزمی 134
واکنش‌های گلوکونئوژنز 136
پروپیونات 139
تبدیل پروپیونات به گلوکز 140
تنظیم گلوکونئوژنز و گلیکولیز 140
متابولیسم گلیکوژن 143
مسیر گلیکوژنز 143
شاخه‌دار شدن گلیکوژن: 145
گلیکوژنولیز: 146
تنظیم هورمونی گلیکوژنز و گلیکوژنولیز: 146
متابولیسم گلیکوژن 150
بیماری‌های ذخیره‌ی گلیکوژن 152
فصل ششم: آنزیمها 163
جایگاه فعال (Active site) 163
عوامل مؤثر بر سرعت واکنشهای آنزیمی 164
مهارکننده‌های آنزیمی (Enzymes Inhibitors) 168
مهارکننده‌های رقابتی (Competitve Inhibitors) 168
مهارکننده نارقابتی (Uncompetitive INHIBITOR) 169
مهارکننده مخلوط (Mix Inhibitor) 170
مهارکننده غیررقابتی (Noncompetitve Inhibitor) 170

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مهارکننده و برگشت‌ناپذیر 171
ارزش بالینی مهارکننده‌های رقابتی 172
آنزیمهای آلوستریک (ناظم) 172
تغییرات کووالانسی آنزیمها 174
پروآنزیم (زیموژن) 174
ایزوزیمها یا ایزوآنزیمها 175
طبقه‌بندی آنزیمها 176
آنزیمهای اصلی سرم برای تشخیص بالینی 179
فصل هفتم: متابولیسم اسید نوکلئیک 180
ساختار و اعمال نوکلئوتیدها 180
بیوسنتز پورین‌ها 181
پورفیریها 189
کاتابولیسم هِم 189
یرقان (jaundice) یا زردی (icterus) 190
انواع یرقان 190
مسائل بالینی 192
پاسخنامه 194
مجموعه نکات متابولیسم اسیدهای نوکلئیک 196
فصل هشتم: ساختمان اسید نوکلئیک 200
مقدمه: 200
نوکلئوبازهتروسیکیلیک: 200
بازی‌های پورین و پیریمیدن 200
پلی نوکلئوتیدها: 203
شرح کلی ساختمان اسید نوکلئیک ها 203
ساختمان DNA کروموزومی 204
ساختمان DNA 207
شیمی DNA 209
میزان جذب نوری 210
همانندسازی 210
نکته بالینی: 212
نکته بالینی: 213
نکته بالینی 216
VI. جهش و ترمیم DNA 216
نکته بالینی 217
نکته بالینی 218
تکنیک‌های تعیین توالی‌یابی نوکلئوتیدی DNA 219
ساختمان RNA 220
انواع RNA 220

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

رونویسی = کپی‌برداری = نسخه‌برداری 224
نکته بالینی 227
مسائل بالینی 229
پاسخنامه 231
فصل نهم: ساختمان لیپیدها 233
تقسیم‌بندی لیپیدها 233
اسیدهای چرب 234
خواص شیمیایی اسیدهای چرب 234
استروئیدها 235
کلسترول 235
ایکوزانوئیدها 236
اثر داروها بر ترشح ایکوزانوئیدها 238
لیپیدهای کمپلکس 238
ترپنها (Terpens) 243
فصل دهم: متابولیسم لیپیدها 244
هضم و جذب لیپیدها 244
انتقال و ذخیره لیپیدها 244
آپوپروتئینها 245
b - اکسیداسیون اسیدهای چرب 246
انرژی حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب 248
اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع 249
سرنوشت استیل کوآنزیم A 250
بیوسنتز اسیدهای چرب 250
بیوسنتز تری اسیل گلیسرولها و فسفوگلیسرولها 252
بیوسنتز اسفنگولیپیدها 254
نقش هورمونها در متابولیسم تری اسیل گلیسرولها 255
کاتابولیسم فسفولیپیدها 256
اجسام کتونی (Ketone bodies) 257
بیوسنتز اجسام کتونی 257
تجزیه اجسام کتونی 258
هضم و جذب کلسترول 259
بیوسنتز کلسترول 259
بیماری‌های اختلال در متابولیسم لیپیدها 261
بیماری‌های ذخیره لیپیدها 261
هیپرلیپوپروتئینمی 261
مجموعه نکات 262

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

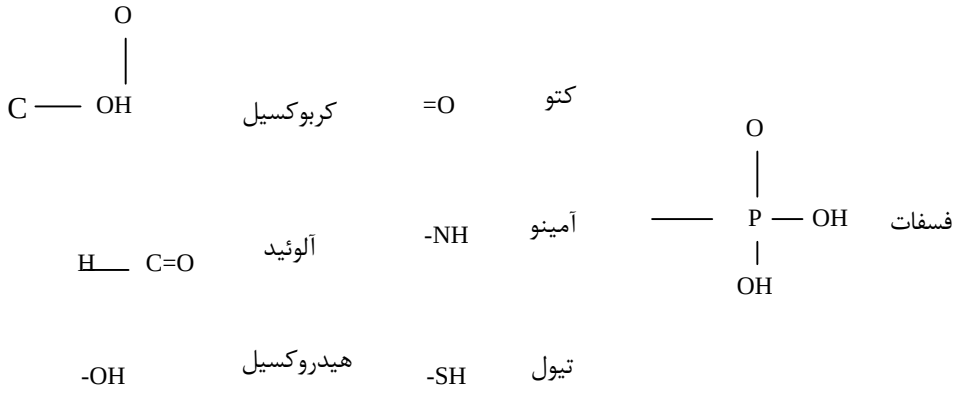
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مقدمه

مولکولهای زیستی

مولکولهای زیستی از ترکیبات هیدروکربنی هستند که از اتصال اتمهای کربن به یکدیگر حاصل می شوند بقیه ظرفیت های را هیدروژن و یا سایر گروههای فعال پر میکنند. این گروههای فعال در واکنشها و ساختمانهای درون سلولی اهمیت ویژه ای دارند از جمله گروه‌های فعال عبارتند از :



ایزومرهای فضایی :

شامل

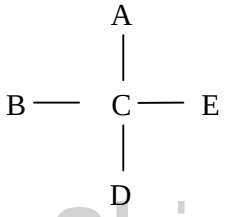
1- ایزومر نوری : در چرخش نور پلاریزه متفاوت هستند

2- ایزومر هندسی : از نظر بنای فضایی باهم متفاوت هستند

دو ترکیب که فرمول بسته یکسان و فرمول گسترده متفاوت داشته باشد را ایزومر میگویند.

کربن متقارن و نامتقارن :

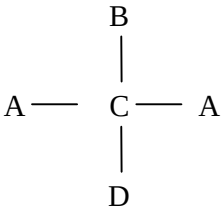
اگر 4 اتم متصل به کربن متفاوت باشند آن کربن نامتقارن است .



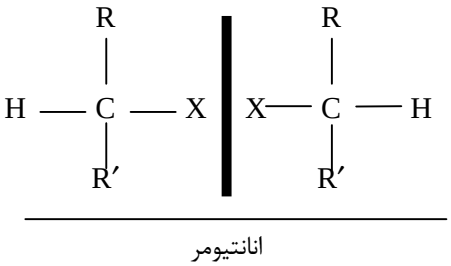
www.ShimiPedia.ir

اگر حتی 2 اتم متصل به کربن یکسان باشند آن کربن متقارن است .

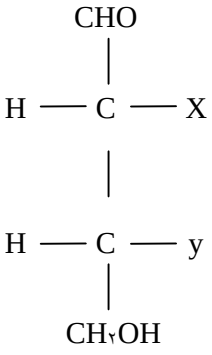
WWW.FUKA.IR



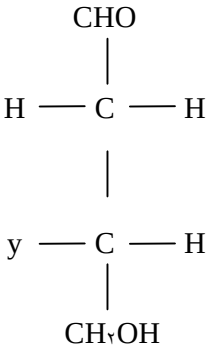
یک اتم کربن نامتقارن، دارای دو شکل ایزومر به نام انانتیومر است که تصویر آینه ای یکد یگرند ایـن دو ترکیـب خـواص فیزیکی و شیمیایی یکسانی دارند فقط در چرخش نور پلاریزه تفاوت دارند که یکی از آنها نور پلاریزه را بطـرف راسـت و دیگری بطرف چپ میگرداند. هرگاه دو کربن نامتقارن در ترکیبی وجود داشته باشد این ترکیب دارای دو شکل ایزومر بـه نام دیاسترومر است که تصویر آئینه ای یکدیگر نیستند.



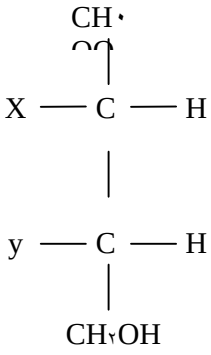
انانتیومر



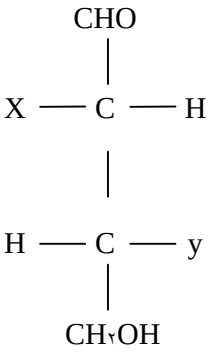
D



D-Allo



L



L-Allo

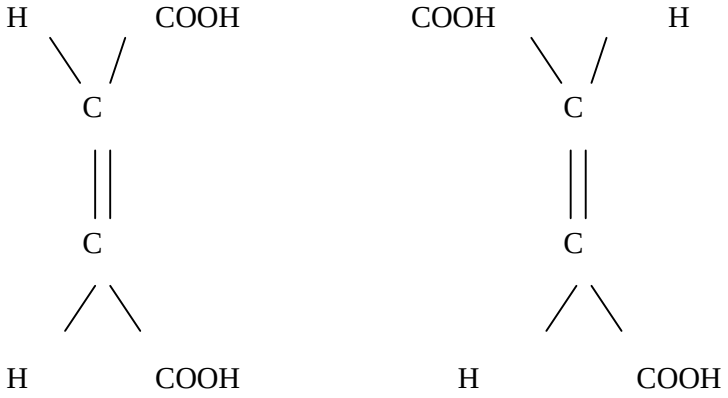
تعداد ایزومرهای فضایی از رابطه 2n بدست می آید n= تعداد کربن نامتقارن.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ایزومر هندسی :

در پیوندهای C=C چرخش حول محور دو کربن ممنوع است ولی دو اتم کربن با پیوند دوگانه ایزومرهای Cis وTrans رامیسازند که این ایزومرهای سیس و ترانس ،ترکیبات کاملا متفاوتی میتوانند تشکیل دهند.



اسیدمالیک

اسید فوماریک

پیوندهای شیمیایی :

هر عنصر یا اتمی که در ساختمان مولکول هست دارای یک فاصله پیوندی و مقدار از انرژی پیوندی در ارتباط با سایر عناصر است.

الف) پیوند کووالان : از اشتراک گذاشتن الکترونهای دو اتم ایجاد میشود که انرژی تقریباً زیادی دارد.

ب) پیوندهای غیر کوالان : انرژی ان پایین تراست و شکستن ان نیز راحت تر است و نقش پیوند کوالان خیلی بیشتر است (در ساختمان مولکولها)

انرژی پیوند یگانه < انرژی پیوند دوگانه

نوع پیوند کوالان	انرژی پیوند $\frac{kcal}{mol}$
C-N	65
C-O	82
C-C	82
C-H	92
C=C	145
C=O	175

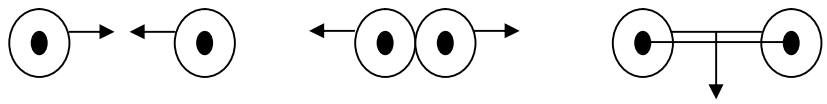
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1) **نیروی واندروالس** : جاذبه الکترونهای یک اتم با اتم دیگر. این جاذبه گاهی به شکل دافعه در می آید . (براساس نوع اتم).

شعاعی که دو اتم را در حالت تعادل نگه می دارد و دافعه و جاذبه نداریم را شعاع واندروالس می نامند.

2) **پیوند هیدروژنی** :



بنابر نوع اتم هیدروژن و فاصله اتمهای یوند هیدروژنی می تواند کوتاه و بلند باشد و دارای انرژیهای متفاوت. این پیوند میان اتم هیدروژن با بار مثبت در یک مولکول با اتمهای دارای بار منفی در مولکول دیگر ایجاد میشود و دارای انواع زیر است :

اگر ازت و هیدروژن در مقابل اکسیژن مولکولی با پیوند دوگانه قرار گیرد $2-3\frac{kcal}{mol}$ انرژی دارد.

3) **پیوند یونی** :

نوع پیوند هیدروژنی	انرژی $\frac{kcal}{mol}$
N-H…O=	2-3
N-H…N	2-4
N-H…O=	2-3
O-H…O	6
-O-H…O	6
-O-H…N	7

میان دو گروه بار دار ایجاد میشود و بنام نیروی الکتروستاتیک گفته میشود . اسیدها و بازهای لوری – برونشتداز گروههای فعال مولکولهای زیستی حاصل میشوند و در PH های مختلف یونیزه می گردند. گروههای مثبت و منفی در جاذبه الکتروستاتیک قرار می گیرند در نتیجه دو بار همنام یکدیگر را دفع و دوبار غیر همنان یکدیگر را جذب میکنند.

www.ShimiPedia.ir

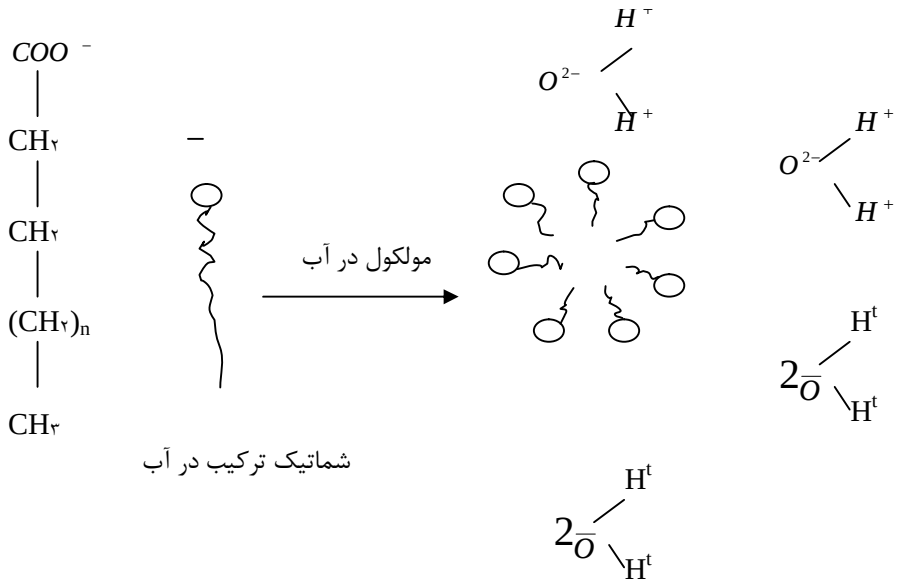
WWW.FUKA.IR

انرژی پیوندهای یونی در محلول آبی تقریباً $5\frac{kcal}{mol}$ است.

دافعه یونی CL^- ← COO^- ← R^- و جاذبه یونی Na^+ ← $RCOO^-$ ← مثال پیوند یونی هستند

4) نیروی آب گریز (هیدروفوب) در مقایسه با نیروی هیدروفیل (آبدوست).

این نیرو از ورود ترکیبات غیر قطبی یا بدون بار درآب پدید می آید و در نتیجه وارد شدن نیروهـای مولکولهـای آب کـه یونی می باشند به مولکولهای بدون بار رفتار و ساختمان خاصی به مولکول موردنظر می دهند :



شماتیک ترکیب در آب

قسمت منفی مولکول جذب پروتونها شده و قسمت غیر قطبی داخل می شود.

نیرویی که مولکولهای آب بر دم هیدروکربنی وارد کرده و آن را بداخل رانده و مولکول شکل خاصی بخود می گیرد (بنام میسل) . این نیرو را هیدروفوب گویند.

ترکیبات معدنی (Minereal Elements)

عناصر معدنی در اعمال فیزیولوژیک بدن نقش مهمی ایفا می‌کنند. مهمترین عناصر معدنی براساس نیاز روزانـه بـدن بـه «2» گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

1- ماکرومینرالها: نیاز روزانه بدن به این عناصر بیش از 100 میلی‌گرم است و شامل «6» عنصـر Ca، P، Na، K، Cl و Mg می‌باشند.

2- میکرومینرالها (عناصر کمیاب): نیاز روزانه بدن به این عناصر کمتر از 100 میلی‌گرم است و شامل «10» عنصر Mn، Cu، Fe، Cr، Co، Zn، Se، F، I و Mo می‌باشند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل اول: آب و الکترولیت

آب فراوان‌ترین ماده موجود در سیستم‌های بیولوژیک است. حدود 70٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد که این درصد با توجه به میزان چربی بدن قابل تغییر است، زیرا هرچه مقدار چربی بدن بیش‌تر باشد، میزان آب بدن کم‌تر می‌شود.

نکته 1: به تدریج که انسان پیر می‌شود، مقدار آب بدن کم می‌شود.

نکته 2: $\frac{2}{3}$ کل آب بدن به صورت مایع داخل سلولی (ICF=Intracellular Fluid) و در داخل سلول‌ها است و $\frac{1}{3}$ باقی‌مانده آب خارج سلولی (ECF=Extracellular Fluid) را تشکیل می‌دهد که از این مقدار 70٪ آب میان بافتی ،25% پلاسما و 5٪ مایع ورای سلولی (فضای سینوویال، مفصلی، پریکاردی، داخل چشمی، نخاعی و...) را تشکیل می‌دهد.

توانایی ایجاد پیوند هیدروژنی با دیگر مولکول‌های آب، به آب خصوصیات ویژه‌ای بخشیده است که از جمله‌ی آن‌ها کشش سطحی، چسبندگی داخلی بین مولکول‌ها، نقطه ذوب و جوش و حرارت تبخیر بالای آن نسبت به سایر حلال‌هاست. مولکول‌های آب علاوه بر ایجاد پیوند هیدروژنی با خود می‌توانند با بخش‌های قطبی سایر مولکول‌های بیولوژیک نیز پیوند هیدروژنی ایجاد کنند و همین خصوصیت، آب را به یک حلال بیولوژیک مناسب تبدیل کرده است.

نکته 1: اتم‌های O، N،F و S و هیدروژن متصل به آن‌ها در تشکیل پیوند هیدروژنی نقش دارند.

خواص شیمیایی آب، موجب شده است که این ماده به عنوان حلال فیزیولوژیک اصلی مواد قطبی در بدن شناخته شود.

1- در داخل مولکول آب، هسته‌ی اکسیژن، الکترون‌ها را از اتم‌های هیدروژن به سمت خود می‌کشد، در نتیجه آب دارای بار الکتریکی شده و به یک **مولکول قطبی** تبدیل می‌شود.

2- آن دسته از مواد که حلالیت خوبی در آب دارند، **مواد قطبی** یا **هیدروفیل (آب دوست)** نام دارند.

3- آن دسته از مواد که حلالیت خوبی در آب ندارند، **مواد غیرقطبی** یا **هیدروفوب (آب گریز)** نامیده می‌شوند.

مولکول‌های آب توسط پیوندهای هیدروژنی که از دسته **پیوندهای غیرکوالان** می‌باشد، به یکدیگر متصل می‌شوند.

1- **پیوندهای هیدروژنی** در نتیجه‌ی جاذبه‌ی بین بارهای مثبت جزیی اتم‌های هیدروژن یک مولکول با بارهای منفی جزیی اتم‌های اکسیژن یا نیتروژن یک مولکول دیگر، ایجاد می‌شوند.

2- پیوندهای هیدروژنی، **ضعیف** هستند به‌طوری که در دمای 25 درجه سانتی‌گراد، در هر ثانیه 10^{12} بار شکسته و

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مجدداً تشکیل می‌شوند.

پیوندهای هیدروژنی در مولکول‌های آب شبکه‌ای را تشکیل می‌دهند که باعث ایجاد خواص ویژه آب شده و ضامن بقای حیات است.

1- آب، در مجاورت هوا، **کشش سطحی** زیادی دارد.

1-1) کشش سطحی، نیرویی است که در سطح تماس مایع با هوا، باعث نگهداری مولکول‌های مایع در کنار یکدیگر می‌شود.

2-1) این خاصیت باعث شکل‌گیری قطره و همچنین مقاومت در مقابل عبور مواد به درون مایع می‌شود.

3-1) در هنگام تنفس آن‌چه پس از دم، باعث **بازگشت حجم آلوئول‌های ریه** به وضعیت اولیه و ایجاد خاصیت الاستیکی ریه‌ها می‌شود، کشش سطحی **مایع موجود در آلوئول‌ها**ست.

2- **دمای تبخیر آب** (میزان دمایی که لازم است تا آب از حالت مایع به حالت گاز درآید) بالاست. این موضوع به همراه **ظرفیت گرمایی بالا** آب، باعث می‌شود که آب در هنگام بخار شدن مقدار زیادی گرما را با خود دفع کند و در واقع علت خنک شدن بدن پس از **تعریق** همین امر است.

3- **ثابت دی‌الکتریک** آب بالاست. به عبارت دیگر آب، یک رسانای قوی (توانایی آب در عبور جریان الکتریکی) است. این خاصیت آب، در سلول‌های عصبی نقش مهمی ایفا می‌کند.

تأثیر آب بر ساختار بیومولکول‌ها

مواد براساس میزان حلالیت در آب به 3 دسته تقسیم می‌شوند:

1- گروه‌های قطبی بدون بار (مثل OH–) و باردار (مثل SH–، COOH-، NH_2– و انواع یون‌ها) که به راحتی در آب حل می‌شوند و هیدروفیل (آبدوست) نامیده می‌شوند.

2- مداد غیرقطبی که در آب حل نمی‌شوند و هیدروفوب (آبگریز) نامیده می‌شوند.

3- مواد آمفی‌پاتیک (دوگانه دوست) که دارای بخش‌های قطبی و غیرقطبی‌اند.

در مواد دسته اول، گروه‌های قطبی بدون بار با مولکول‌های آب ایجاد پیوند هیدروژنی می‌کند و در مقابل، گروه‌های قطبی باردار با مولکول‌های آب ایجاد جاذبه‌های الکتروستاتیک (یونی) می‌کنند. این جاذبه‌ها بین گروه‌های مثبت و منفی درون یا بین مولکول‌ها ایجاد شده و پل‌های نمکی نامیده می‌شوند. این پل‌های نمکی از لحاظ قدرت با پیوندهای

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

هیدروژنی قابل مقایسه‌اند، ولی در فاصله‌های بیش‌تر برقرار می‌شوند. ماکرومولکول‌هایی مثل پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک که دارای گروه‌های قطبی و غیرقطبی فراوانی می‌باشند، در تعادل با مولکول‌های دوقطبی آب ساختارهای بسیار پایداری ایجاد می‌کنند.

مواد دسته دوم با قرار گرفتن در آب باعث شکسته شدن تعدادی از پیوندهای هیدروژنی بین مولکول‌های آب می‌شوند. تمایل مولکول‌های آب جهت پیوستن مجدد به همدیگر (افزایش بی‌نظمی) باعث قرار گرفتن مولکول‌های غیرقطبی در کنار هم می‌شود. نیروهایی که به علت پیوستن مولکول‌های غیرقطبی به هم می‌شوند، نیروهای آبگریز نامیده می‌شوند. گازهای CO_2، O_2، N و ترکیباتی چون لیپیدها و... از این دسته‌اند.

مواد آمفی‌پاتیک در تماس با آب دارای رفتاری دوگانه می‌باشند. بخش‌های آبدوست با حلال واکنش داده و تمایل به آن حلال درآیند، اما بخش‌های آبگریز از تماس با آب اجتناب می‌نمایند. در نتیجه‌ی این تمایلات ساختارهای متفاوتی چون تک لایه در سطح آب و میسل و لیپوزوم در داخل آب ایجاد می‌شود. از جمله مواد آمفی‌پاتیک می‌توان به فسفولیپیدها، پروتئین‌ها، ویتامین‌ها، رنگدانه‌ها، استرول‌ها و... اشاره کرد.

از دیگر نیروهای ضعیف بین مولکولی، نیروی واندروالسی است که ناشی از جاذبه بین ترکیبات دو قطبی موقت اتمی یا مولکولی است. دو اتم خنثی وقتی در مجاورت هم قرار می‌گیرند، تغییرات تصادفی در موقعیت الکترون‌های متحرک حول هسته آن‌ها ایجاد دوقطبی موقتی می‌کند. این دوقطبی موقتی نیز در اتم مجاور ایجاد دوقطبی الکتریکی با بار مخالف القا می‌کند. این نیروها از پیوند هیدروژنی ضعیف نزولی پر تعدادترند.

نکته 1: با اینکه پیوندهای کووالان از دیگر واکنش‌های دخیل در پایداری بیومولکول‌ها قوی‌ترند، اما پیوندهای غیرکووالان کم‌انرژی به واسطه تعداد زیادشان تأثیر قابل توجهی در پایداری بیومولکول‌ها دارند.

روشهای تعیین حجم آب بدن

1- تعیین حجم آب تام

با تزریق ترکیباتی مانند آب سنگین (اکسید دوتریوم) یا آب رادیواکتیو (اکسید تریتیوم) و سپس نمونه‌برداری از خون و تعیین مقدار رقت اولیه صورت می‌گیرد. این ترکیبات از دیواره رگها عبور کرده و در تمام بدن انتشار می‌یابند، ولی در بدن متابولیزه نمی‌شوند و دفع کلیوی آنها نیز کند است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2- تعیین حجم آب پلاسما

با تزریق ترکیباتی مانند گلبول قرمز رادیواکتیو یا آلبومین رادیواکتیو و سپس نمونه‌برداری از خون و تعیین میزان رقت ماده اولیه صورت می‌گیرد. این ترکیبات قادر به عبور از دیواره رگها نیستند. در آزمایشگاه خون‌شناسی، تغییرات درصد حجم آب پلاسما به وسیله هماتوکریت تعیین می‌شود. (هماتوکریت: درصد حجم گلبول قرمز نسبت به حجم کل خون).

3- تعیین حجم آب فضای خارج سلولی

این عمل با تزریق «اینولین» و سپس نمونه‌برداری از خون و تعیین میزان رقت ماده اولیه صورت می‌گیرد. اینولین از دیواره رگها عبور می‌کند، ولی قادر به عبور از غشاء سلول نبوده، و در بدن متابولیزه نمی‌شود و دفع کلیوی آن نیز کند می‌باشد.

4- تعیین حجم آب داخل سلولی

میزان آب داخل سلولی تقریباً برابر با اختلاف آب تام بدن و آب خارج سلولی است.

فشار اسمزی (Osmotic pressure)

هرگاه دو محلول با غلظتهای متفاوت را توسط غشاء نیمه تراوا از هم جدا کنیم؛ به طوریکه مولکول‌های جسم محلول قادر به عبور از غشاء نباشند، مولکول‌های آب از یک طرف غشاء به طرفی که غلظت جسم محلول بیشتر است، حرکت کرده و فشاری ایجاد می‌کنند که آنرا فشار اسمزی می‌نامند. این فشار برابر با فشاری است که جسم حل شده به صورت گاز می‌تواند در حجم اشغال شده توسط محلول ایجاد کند.

فشار اسمزی $p = \frac{C}{M} RT$

p= فشار اسمزی (بر حسب اتمسفر یا میلی‌متر جیوه)

C= غلظت جسم حل شده (بر حسب گرم در لیتر)

M= وزن مولکولی جسم حل شده (بر حسب مولکول گرم)

R= ثابت عمومی گازها (0/082 atm/mol.K)

T= درجه حرارت مطلق (بر حسب کلوین)

www.ShimiPedia.ir

طبق قانون عمومی گازها یک مولکول گرم گاز در حجم یک لیتر و در دمای 273 درجه کلوین فشاری برابر 22/4

WWW.FUKA.IR

اتمسفر ایجاد می‌کند، بنابراین یک مولکول گرم گلوکز در یک لیتر محلول (180 گرم در لیتر) در دمای 273 درجه کلوین نیز می‌تواند فشاری معادل 22/4 اتمسفر ایجاد کند.

$$p = \frac{180}{180} \times 0/082 \times 273 = 22/4$$

در صورتیکه جسم حل شده یونیزه نشود، فشار اسمزی متناسب با غلظت جسم محلول است؛ مانند گلوکز و اگر جسم حل شده قابل یونیزه شدن باشد، هر یون به طور مستقل فشار اسمزی ایجاد می‌کند؛ مانند NaCl.

اسمول: واحد فشار در محلولها می‌باشد. یک اسمول برابر با فشار اسمزی ایجاد شده توسط محلول یک مولکول گرم گلوکز در لیتر است که معادل 22/4 اتمسفر می‌باشد (در دمای 273 درجه کلوین).

فشار اسمزی بر حسب اسمول و اسمولاریته:

اسمول= n × تعداد مولکول گرم ماده n: تعداد ذرات قابل تفکیک

اسمولاریته= n × مولاریته اسمولاریته: تعداد اسمول در یک لیتر محلول

ویژگی‌های فیزیکی آب یا هر حلال دیگر در اثر انحلال مواد حل‌شونده در آب تغییر می‌کند از جمله این خواص فشار بخار، نقطه تبخیر، نقطه ذوب و انجماد و فشار اسموتیک می‌باشند. فشار اسموتیک در سیستم‌های بیولوژیک از اهمیت خاص برخوردار است. اگر دو محلول با غلظت متفاوت توسط یک غشای بیولوژیک که مواد حل شونده قادر به عبور از آن نباشند از هم جدا شوند، مولکول‌های آب از محلول با غلظت کم‌تر به سمت محلول با غلظت بیش‌تر به حرکت درمی‌آیند. نیروی ایجاد شده در اثر حرکت این مولکول‌های آب را فشار اسمزی گویند.

این فشار اسمزی براساس میزان نیروی اندازه‌گیری می‌شود که جهت جلوگیری از حرکت آب لازم است و محاسبه آب طبق معادله وانتهوف (Vanthoff) صورت می‌گیرد:

$$\pi = i.C.R.T$$

که i: ضریب وانتهوف، C: غلظت مولی ماده حل شونده، R: ثابت گازها و T: دمای مطلق می‌باشد.

اسمول و رابطه آن با مول: فشار اسمزی در سیستم‌های بیولوژیک براساس واحد اسمول اندازه‌گیری می‌شود. یک اسمول برابر با یک مول از ذرات ماده محلول است.

نکته 1: محلول یک مول در لیتر گلوکز دارای غلظت یک اسمول در لیتر است. اگر مولکولی به دو یون تجزیه شود (مانند Nacl که به یون‌های سدیم و کلر یونیزه می‌شود). محلول یک مول در لیتر آن دارای غلظت اسمزی 2 اسمول در لیتر

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

خواهد بود. همچنین محلول یک مولار مولکولی مانند سولفات سدیم که به سه یون تجزیه می‌شود، دارای اسمولاریته برابر 3 خواهد بود.

نکته 2: منظور از واژه اسمول تعداد ذرات فعال اسمزی به جای غلظت مولی است، پس:

مول = اسمول n×مولاریته = اسمولاریته و n×

که n: تعداد ذرات قابل تفکیک و اسمولاریته: تعداد اسمول در یک لیتر است.

نکته 3: اسمولاریته محلول 0/9 گرم درصد Nacl به صورت زیر قابل محاسبه است:

به دلیل اینکه وزن مولکولی Nacl برابر 58/5 گرم است. لذا مولاریته محلول برابر $\frac{9}{58/5}$ یعنی 0/154 است. از طرفی چون هر مولکول Nacl به 2 یون تجزیه می‌شود پس اسمولاریته محلول برابر $2\times0/154$ یعنی 0/308 است.

نکته 4: 80٪ اسمولاریته کل مایع میان‌بافتی و پلاسما به وسیله یون‌های سدیم و کلر و نصف اسمولاریته داخل سلول به وسیله یون‌های پتاسیم ایجاد می‌شود.

نکته 5: اسمولاریته کل هر یک از سه بخش داخل سلول، آب میان‌بافتی و پلاسما حدود 300 میلی‌اسمول در لیتر است اما فشار اسمزی پلاسما کمی از فشار اسمزی مایع میان بافتی بیش‌تر است. زیرا غلظت پروتئین‌های خون بیش‌تر از غلظت پروتئین‌های مایع بین‌سلولی می‌باشد. به فشار اسمزی ایجاد شده توسط پروتئین‌های پلاسما فشار اسمزی مؤثر یا فشار کلوئیدی گفته می‌شود.

نکته 6: عامل اصلی تنظیم حجم آب داخل و خارج سلولی فشار اسمزی می‌باشد. فشار اسمزی مایعات بدن ناشی از الکترولیت‌ها و ترکیبات آلی با وزن مولکولی مختلف می‌باشد. در خارج سلول نقش یون‌های Na^+، Cl^-، HCO_3^- و Ca^{2+} در ایجاد فشار اسمزی مهم‌تر است. این نقش در داخل سلول بیش‌تر برعهده K^+ و آنیون‌هایی همچون پروتئین‌ها و فسفاتهاست.

تنظیم حجم آب داخل سلولی، بین سلولی و پلاسما

عامل اصلی تنظیم حجم آب در سه فضای داخل سلولی، بین سلولی و پلاسما فشار اسمزی می‌باشد که به ترتیب به عوامل زیر بستگی دارد:

1- الکترولیتها (کاتیونها و آنیونها)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2- ترکیبات آلی با وزن مولکولی زیاد (پروتئینها)

3- ترکیبات آلی با وزن مولکولی کم (گلوکز، اوره، و ...)

– فشار اسمزی کل پلاسما به فشار اسمزی تک تک ترکیبات بستگی دارد.

– الکترولیتها چون به مقدار زیاد در مایعات بدن وجود دارند، از دو گروه دیگر مهمتر می‌باشند.

ترکیب شیمیایی مایع داخل سلولی با مایع خارج سلولی متفاوت است.

یون	مایع داخل سلولی	مایع خارج سلولی	پلاسما
Na^+	14 mmol/L	140 mmol/L	142 mmol/L
K^+	140 mmol/L	4 mmol/L	4/2 mmol/L
Ca^{2+}	0/1 mmol/L	1/2 mmol/L	1/3 mmol/L
Mg^{2+}	20 mmol/L	0/7 mmol/L	0/8 mmol/L
Cl^-	4 mmol/L	108mmol/L	108 mmol/L
HCO_3^-	10 mmol/L	28 mmol/L	24 mmol/L
$HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$	11 mmol/L	2 mmol/L	2 mmol/L
SO_4^{2-}	1mmol/L	0/5 mmol/L	0/5 mmol/L
پروتئین (Pr^-)	16 g/dL	2 g/dL	6-8 g/dL
مجموع فشار اسمزی	5423 mmHg	5423 mmHg	5443 mmHg

به طور کلی در پلاسما، مجموع غلظت آنیونها با مجموع غلظت کاتیونها برابر می‌باشد که مقدار آن حدود 150 میلی‌مول در لیتر (150 mmol/L) است.

– Na^+ و Cl^- از مهمترین کاتیونها و آنیونهای خارج سلولی (آب میان‌بافتی و پلاسما) می‌باشند.

– K^+، پروتئینها (Pr^-) و فسفاتها ($HPO_4^{2-} / H_2PO_4^-$) از مهمترین کاتیونها و آنیونهای داخل سلولی می‌باشند.

شکاف آنیونی (anion gap): به تفاوت بین غلظت کاتیونها و آنیونهای قابل اندازه‌گیری پلاسما شکاف آنیونی گفته می‌شود که میانگین آن در افراد سالم و بالغ 16-8 میلی‌مول در لیتر است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

$$Aniongap = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

افزایش شکاف آنیونی معمولاً نشان دهنده اسیدوز متابولیک است که به دلیل افزایش غلظت آنیونهایی مانند لاکتات، بتاهیدروکسی بوتیرات، استواستات، فسفات و سولفات ایجاد می‌شود. در این شرایط سیستم بافری بدن وارد عمل شده و در پاسخ به افزایش کتواسیدها، غلظت بیکربنات را کاهش می‌دهد. افزایش شکاف آنیونی در کتواسیدوز ناشی از دیابت شیرین کنترل نشده، اسیدوز لاکتیک، نارسایی کلیوی، الکلسیم و مسمومیت با ترکیباتی مانند اتیلن گلیکول، متانول، ایزونیازید، آسپیرین و سالیسیلاتها دیده می‌شود. کاهش شکاف آنیونی عمدتاً با هیپوآلبومینمی ارتباط دارد. آلبومین پروتئینی با بار منفی است و کاهش آن موجب احتباس سایر آنیونها از قبیل HCO_3^- و Cl^- می‌شود. سوء تغذیه، خونریزی، سندروم نفروتیک، انسداد روده‌ای و سیروز کبدی آلبومین خون را کاهش می‌دهند.

فشار انکوتیک (فشار اسمزی کلوییدی): به فشار اسمزی ایجاد شده توسط پروتئینهای پلاسما گفته می‌شود. فشار اسمزی پلاسما حدود 20 میلیمتر جیوه از فشار اسمزی مایع بین سلولی بیشتر است؛ زیرا غلظت پروتئینهای پلاسما از غلظت پروتئینهای مایع بین سلولی بیشتر می‌باشد. در شرایطی که غلظت پروتئینهای پلاسما کاهش می‌یابد (مانند پروتئینوری یا سوء تغذیه)، به علت کاهش فشار انکوتیک، آب جذب رگها نمی‌شود و با تجمع در فضاهای میان بافتی اِدم (خیز) ایجاد می‌کند.

فشار هیدرواستاتیک: به فشار ایجاد شده در اثر ضربان قلب گفته می‌شود که افزایش آن موجب اِدم می‌شود.

– تبادل ترکیبات مختلف بین پلاسما و فضای بین سلولی به فشار انکوتیک، فشار هیدرواستاتیک و پدیده انتشار در این فضاها بستگی دارد.

PH

1- آب اسید ضعیفی است که به یک پروتون (H^+)، و یک یون هیدروکسیل (OH^-)، تفکیک می‌شود.

$$H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$$

1- این معادله، برگشت‌پذیر بوده و با استفاده از ثابت تعادل Keq، به صورت زیر نمایش داده می‌شود.

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

2- در آب خالص، تعداد کمی از مولکول‌های آب به این صورت تفکیک می‌شوند و غلظت آب، ثابت و برابر با 55/5 **مولار** در نظر گرفته می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3- جابه‌جایی این معادله، یک ثابت جدید به نام Kw و **محصولات یونی آب** حاصل می‌شود.

$$K_w = K_{eq} \times 55/5M = [H^+][OH^-]$$

4- در آب خالص، غلظت هر یک از یون‌های H^+ و OH^- مساوی $[H^+]=[OH^-]=10^{-7}$ است. در صورتی که اسید یا باز، به آب افزوده شود، غلظت این یون‌ها به‌طور معکوس تغییر خواهد کرد.

2- درجه اسیدی یک محلول، با pH آن و pH، برحسب میزان غلظت $[H^+]$ در آن محلول مشخص می‌شود:

$$pH = -\log[H^+]$$

1- در آب خالص، با توجه به آن که غلظت پروتون 10^{-7} مول است، pH آن برابر با 7 خواهد بود. محلول‌هایی که $pH = 7$ دارند، **محلول‌های خنثی** نامیده می‌شوند.

2- محلول‌هایی با pH کم‌تر از 7، خاصیت **اسیدی** و محلول‌هایی با pH بالاتر از 7، خاصیت بازی یا **قلیایی** دارند.

3- در شرایط طبیعی، pH پلاسمای خون انسان 7/4 است.

1-3) فعالیت و عملکرد مناسب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها در محدوده‌ی باریک pH پلاسما (حدود 7/35 تا 7/45) صورت می‌گیرد.

2-3) هرگونه افزایش یا کاهش pH پلاسما از محدوده فیزیولوژیک فوق، باعث اختلال در عملکرد آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و در نتیجه سلول‌ها خواهد شد.

4- برخلاف پلاسما، pH ترشحات معده، اسیدی (1/2-2/8) و pH ترشحات پانکراس، بازی (7/8-8/5) است.

نکته بالینی

جذب داروها در لوله گوارش، وابسته به pH است:

* از آن‌جا که غشای دو لایه‌ی لیپیدی سلول‌ها، ماهیت غیرقطبی دارد. اشکال **یونیزه** داروها که بیش‌تر شامل اسیدها یا بازهای ضعیف هستند، از غشای سلول نمی‌توانند عبور کنند.

* در محیط اسیدی معده، داروهایی مانند آسپرین که در واقع **اسید ضعیف** هستند، فقط به شکل **غیریونیزه** قابل جذب توسط **سلول‌های موکوسی معده** هستند.

* داروهای آمین‌دار، مانند **آنتی‌هیستامین‌های خوراکی**، **بازهای ضعیفی** هستند که به خوبی توسط سلول‌های

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

موکوسی دیواره روده باریک جذب می‌شوند. محیط بازی **روده باریک** باعث می‌شود که این داروها پروتون‌های خود را از دست داده و به شکل غیریونیزه که قابل جذب از غشای سلول‌های معده است، تبدیل شوند.

یونیزاسیون آب و pH

تفکیک آب در حد ناچیزی صورت می‌گیرد:

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$$

نکته 1: H^+ به شکل آزاد در محلول وجود ندارد. بلکه در ترکیب با آب ایجاد یون هیدرونیوم می‌کند به علت راحتی در بیان به جای H_3O^+ معمولاً H^+ به کار می‌رود:

$$H^+ + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+$$

برای بیان موقعیت تعادلی واکنش تفکیک آب از ثابت تعادل آب (keq) استفاده می‌شود:

$$keq = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

در دمای $25^\circ C$ حاصل‌ضرب یونی آب (K_w):

$$Keq \times [H_2O] = K_w = [H^+][OH^-] = 1/0 \times 10^{-14}$$

بنابراین حاصل‌ضرب غلظت دو یون H^+ و OH^- همواره برابر با 10^{-14} خواهد بود و چون غلظت‌های این دو یون با هم برابر است، غلظت H^+ برابر 10^{-7} خواهد بود:

$$[H^+][OH^-] = 10^{-14} \Rightarrow [H^+]^2 = 10^{-14} \Rightarrow [H^+] = 10^{-7}$$

طبق تعریف، برای سنجش pH از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

و به همین ترتیب می‌توان میزان POH را از رابطه‌ی $POH = -\log[OH^-]$ محاسبه کرد.

از مجموع رابطه‌های بالا می‌توان به رابطه زیر رسید:

$$POH + PH = 14$$

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بافرها

از آنجایی که همه فرایندهای بیولوژیک در pH خاصی صورت می‌گیرند، لذا هرگونه تغییر در pH منجر به تغییرات شدید در فرایندهای بیولوژیک می‌شود. در بدن موجودات زنده سیستم‌های تنظیمی مختلفی جهت نگه داشتن pH در محدوده‌ی بیولوژیک (7/35-7/45) وجود دارد. از جمله این سیستم‌ها بافر هستند که در برابر تغییرات pH مقاومت می‌کند. بافرها از یک اسید ضعیف و باز مزدوج آن (نمک آن اسید) تشکیل شده‌اند.

نکته 1: بافرها معمولاً در pH نزدیک به pK_a خود بیش‌ترین خاصیت بافری را نشان می‌دهند و حداکثر ظرفیت بافری در محدوده‌ی $pK_a \pm 1$ می‌باشد.

نکته 2: pH, pK_aی است که در آن میزان فرم یونیزه و غیریونیزه اسید با هم برابر است (pHی که در آن 50 درصد اسید یونیزه می‌شود.)

نکته 3: هنگامی $pH = pK_a$ است یعنی سیستم در حال تعادل است.

محلول اسیدها و بازهای ضعیف، خاصیت بافری دارند. این بدان معناست که pH این محلول‌ها در مقابل افزودن اسید یا باز تغییر چندانی نمی‌کند.

معادله‌ی هندرسن – هاسلباخ:

با جابه‌جایی معادله‌ی تفکیک یک اسید ضعیف به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$pH = PK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]} = PK_a + \log[A^-][HA]$$

1- معادله‌ی هندرسن – هاسلباخ رابطه بین pH، pK_a و غلظت اسید و باز کنژوگه را نشان می‌دهد.

2- حداکثر اثر یک سیستم بافری زمانی است که در pH نزدیک به pK_a اسید خود عمل می‌کند.

2-1) وقتی $pH \approx pK_a$ است، محلول بافری به همان اندازه که در مقابل افزودن H^+ مقاومت می‌کند، در مقابل افزودن OH^- مقاومت دارد و در این شرایط، حداقل تغییر pH را نشان می‌دهد.

2-2) ظرفیت بافری، به غلظت اجزای سازنده بافر بستگی دارد به عبارت دیگر به عنوان مثال هر چه میزان غلظت باز کنژوگه موجود در محلول بافر بیش‌تر باشد، پروتون‌های بیش‌تری را می‌توان خنثی کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سیستم بافری اسید کربنیک – بی‌کربنات مهم‌ترین بافر خون است.

1- **اسید کربنیک** (H_2CO_3) اسید ضعیفی است که به H^+ و HCO_3^- تفکیک می‌شود.

2- pK_a سیستم بافری اسید کربنیک – بی‌کربنات، 6/1 است، که علی‌رغم آن که مقدار آن نسبتاً کم است، ولی چون این سیستم بافری در واقع **نوعی سیستم باز** است، یعنی یکی از اجزای آن (CO_2) در حالت تعادل بین خون و هوا است، حتی در $pH = 7/4$ نیز به‌طور مؤثری دارای خاصیت بافری است.

$$CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

2-1) سیستم بافری اسید کربنیک – بی‌کربنات، نسبت به تغییرات pH خون یا بافت‌های محیطی **انعطاف‌پذیری زیاد** دارد.

2-2) در داخل آلوئول‌ها، CO_2 **محلول** با CO_2 **گازی** در حالت تعادل است. این تعادل سبب می‌شود ریه‌ها از طریق تنظیم میزان دفع CO_2، pH خون را در محدوده طبیعی حفظ کنند.

2-3) افزایش دفع CO_2 (افزایش بازدم)، معادله‌ی تفکیک اسید کربنیک – بی‌کربنات را به سمت چپ (کاهش $[H^+]$) و کاهش دفع CO_2، این معادله را به سمت راست (افزایش $[H^+]$) منحرف می‌کند.

3- چون CO_2 محلول می‌تواند با آب ترکیب شده و اسید کربنیک را به‌وجود آورد؛ بنابراین از دیدگاه فیزیولوژیک، CO_2 یک اسید محسوب می‌شود.

4- غلظت یون بی‌کربنات عمدتاً از طریق تولید و دفع آن در **کلیه‌ها** تنظیم می‌شود.

نکته بالینی

اسیدوز متابولیک

* تغییرات متابولیکی که مجر به افزایش تولید اسید شود، می‌تواند باعث کاهش pH خون به کم‌تر از 7/35 و ایجاد **اسیدوز** متابولیک گردد.

* نمونه‌هایی از شرایطی که باعث افزایش تولید اسید می‌شوند، شامل کتواسیدوز دیابتی، اسیدوز لاکتیک، سپسیس و نارسایی کلیوی می‌باشند.

* اسیدوز متابولیک تا حدی از طریق **تنفس جبران** می‌شود. در این حالت با افزایش عمق و سرعت بازدم

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

(هیپرونتیلاسیون) مقداری CO_2 (اسید) از بدن خارج می‌شود. همچنین در این شرایط مقداری یون H^+ نیز از طریق ادرار دفع می‌گردد.

* در موارد شدید و یا در صورت عدم درمان، اسیدوز متابولیک منجر به کاهش هوشیاری، کما یا حتی مرگ می‌شود.

آلکالوز متابولیک

- آلکالوز متابولیک در اثر کاهش H^+ یا احتباس مقدار زیادی HCO_3^- به وجود می‌آید. عوامل زیر می‌توانند باعث آلکالوز متابولیک شوند:

* از دست دادن اسید معده به علت استفراغ شدید.

* خوردن مقدار زیادی داروی قلیایی مانند بی‌کربنات سدیم.

* برهم خوردن تعادل بی‌کربنات در کلیه به دلیل مصرف الدوسترون یا درمان با داروهای دیورتیک.

- در هر صورت در این شرایط (آلکالوز متابولیک) ازدیاد HCO_3^- تا حدی از طریق کاهش تنفس **(هیپوونتیلاسیون)** تعدیل می‌شود، ولی جبران اصلی از طریق افزایش دفع کلیوی HCO_3^- صورت می‌گیرد.

- در شرایط آلکالوز شدید، اگر pH خون به بیش از 7/55 برسد، انقباض شریانچه‌ها، می‌تواند باعث کاهش جریان خون مغزی شده و به دنبال آن تتانی، صرع یا حتی مرگ حادث شود.

الکترولیت‌ها

1) الکترولیت‌ها ترکیباتی هستند که در آب به یون‌های مثبت (کاتیون‌ها) و یون‌های منفی (آنیون‌ها) تفکیک می‌شوند.

2) از آن‌جا که الکترولیت‌ها، مواد قطبی هستند، **حلالیت خوبی** در آب دارند.

1- در غلظت‌های کم، یون‌های محلول، توسط مولکول‌های آب، احاطه شده و بنابراین تمایل کم‌تری به اتصال مجدد خواهند داشت.

2- کاتیون‌های مهم بدن انسان شامل Na^+، K^+، Ca^{2+} و Mg^{2+} می‌باشند. Cl^- و HCO_3^-، آنیون‌های اصلی پلاسما را تشکیل می‌دهند.

تنظیم تعادل آب و الکترولیت‌ها

مهم‌ترین ارگان در حفظ تعادل آب و الکترولیت در بدن کلیه است. کلیه‌ها بیش از 99٪ آبی که وارد آن‌ها می‌شود را باز جذب می‌نمایند که این بازجذب همراه با بازجذب یون‌هایی چون Na^+ و Cl^- صورت می‌گیرد. بازجذب یون‌های Na^+

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

توسط پمپ Na^+ / K^+ ATPase و در لوله‌های خمیده دور صورت می‌گیرد. این بازجذب‌ها تحت کنترل سیستم رنین – آنژیوتانسین صورت می‌گیرد. در این سیستم کاهش فشار خون منجر به ترشح رنین از کلیه می‌شود. رنین تبدیل آنژیوتانسیوژن به آنژیوتانسین I را باعث می‌شود. دکاپپتید آنژیوتانسین I هم پس از اثر یک پپتیداز (Angiotensin converting Enzyme) و با از دست دادن یک دی‌پپتید (His-Lea) در ریه به آنژیوتانسین II که نرم فعال آنژیوتانسین است، تبدیل می‌شود.

آنژیوتانسین II از یک سو منجر به ترشح آلدوسترون از بخش قشری غده آدرنال می‌شود و از سویی دیگر، با تنگ کردن عروق خونی کلیه باعث افزایش فشار خون و کاهش ترشح رنین می‌شود. این هورمون همچنین موجب تحریک ترشح ADH (Antidiuretic Hormunic) از هیپوفیز می‌شود.

اسیدها و بازها

1) مولکول‌هایی که **پروتون آزاد می‌کنند، اسید** و مولکول‌هایی که **نقش‌پذیرنده‌ی پروتون** را دارند، **باز** نامیده می‌شوند.

1- اسیدهای قوی، مانند اسید هیدروکلریک (HCl) و بازهای قوی مانند هیدروکسید سدیم (NaOH) در آب به‌طور کامل تفکیک می‌شوند.

2- اکثر اسیدهای مهم بدن، **ضعیف** هستند یعنی به‌طور برگشت‌پذیر به یک پروتون و یک **باز کنژوگه** مربوط، تجزیه می‌شوند.

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

1-2) اسیدهای ضعیف مهم بدن شامل **اسیدهای کربوکسیلیک** (مانند اسیداستیک، کربنیک، سیتریک، و لاکتیک)، ترکیبات **فسفاته** و **سولفاته** هستند.

2-2) در محلول‌های اسیدهای ضعیف، بین اسید تفکیک نشده (HA) و باز کنژوگه آن (A^-) تعادل برقرار است. ثابت این تعادل، Ka نامیده می‌شود و به صورت زیر محاسبه می‌گردد:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

www.ShimiPedia.ir

3-2) قدرت نسبی اسیدهای ضعیف را با تبدیل Ka به pK_a، نشان می‌دهند. pK_a به‌طور مستقیم، با مقدار pH

WWW.FUKA.IR

هر اسید رابطه دارد. به عبارت دیگر هر قدر pK_a یک اسید پایین‌تر باشد، تمایل بیش‌تری به آزاد کـردن پروتـون دارد، یعنی اسید قوی‌تری است.

$$pKa = -\log Ka$$

3- بازهای ضعیف مهم در فیزیولوژی، شامل **آمونیاک** و تمامی ترکیبات **آمین‌دار** $(-NH_3^+)$، مانند اسیدهای آمینـه و قندهای آمینه می‌باشند.

1-3) تجزیه یک باز نیز به صورت معادله زیر نشان داده می‌شود:

$$BH \leftrightarrow B^- + H^+$$

2-3) pK_a بسیاری از بازهای ضعیف، بیش‌تر از 7 می‌باشد و این نشان‌دهنده‌ی آن است که این مولکول‌ها بیش‌تر تمایل به دریافت پروتون دارند تا از دست دادن آن.

تعیین PKa بوسیله تیتراسیون :

در این روش به محلول اسید ضعیف ، اندک اندک از یک بـاز قـوی نظیـر هیدروکسـید سـدیم اضـافه میکننـد و نمـودار تیتراسیونی را رسم میکنند.

نقطه عطف یا نقطه میانی (mid point) این نمودار، جایی است که در آن غلظت اسید با باز مزدوج آن برابر است. و در نتیجه PH محیط با PKa اسید یکسان شده است.

در PH دقیقاً برابر PKa برای یک ترکیب قابل یونیزه ، غلظت شکل پروتونه و دپروتونه آن ترکیـب برابـر اسـت. در PH زیر نقطه PKa غلظت شکل پروتونه بر دپروتونه فزونی می یابد و در PH بالای این نقطه غلظت شکل دپروتونه بر شـکل پروتونه غلبه میکند.

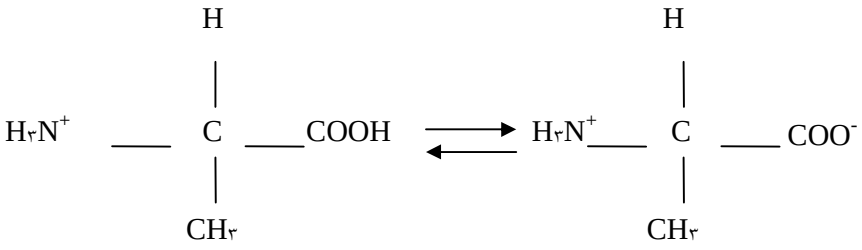
در نمودار تیتراسیونی آمینواسیدهایی با زنجیره جانبی غیر قابل یوینزه دو ناحیه بافری دیده می شود. ناحیه بافری اول و دوم به ترتیب مربوط به گروههای قابل یونیزه آلفا کربوکسیل و آلفا آمین است.

در نمودار تیتراسیونی امینواسیدهایی با زنجیره جانبی قابل یـونیزه نظیـر اسـید آسـپارتیک اسـید گلوتامیـک، تیـروزین، سیستئین، لیزین، آرژینین و هیستیدین ، سه منطقه بافری مشهود است.

ساختمان و بار خالص (netcharge) امینواسید آلانین در PH های متفاوت مطابق زیر است .

www.ShimiPedia.ir

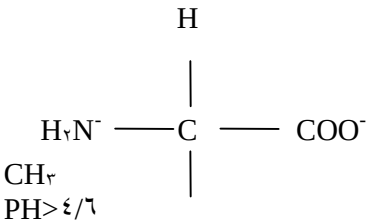
WWW.FUKA.IR



بار خالص

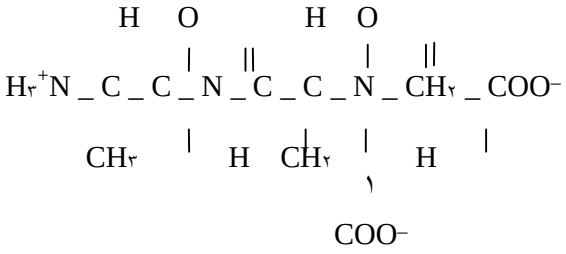
Pk<۲/٤
(+۱)

۲/٤<PH<۹/٦
(۰)



PH>٤/٦
(-۱)

1 - پرسش : بار خالص تری پپتید Ala-Asp-Gly در PH فیزیولوژیک کدام است. ساختمان این تـری پپتیـد در PH فیزیولوژیک مطابق زیر است.



این تری پپتید در PH فیزیولوژیک واجد دو بار منفی و یک بار مثبت است. بنابراین بار خالص روی مولکول در این PH برابر 1- است.

2- پرسش : بار خالص تری پپتید گلوتاتیون در PH فیزیولوژیک کدام است ؟

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

تری پپتید گلوتاتیون به صورت γ-glutamyl cysteinyl Glycine است ، یعنی در این تری پپتید گروه γ-کربوکسیل گلوتامیک اسید با آلفا – آمین سیستئین پیوند پپتیدی ایجاد کرده است . با توجه به ساختمان فوق بار خالص مولکول در PH فیزیولوژیک برابر 1- است .

نکته : در PH های بالاتر از PKa ⇐ پروتون از دست می رود .

برای نوشتن پلی پپتیدها همواره یک سر را NH_3^+ می نویسیم و سر دیگر را -COOH مینویسیم . و گروههای جانبی اسیدهای آمینه با گروه جانبی یونیزه شونده را نیز می نویسیم بعد بر حسب PH موردنظر که به ما داده اند حل میکنیم.

درمورد هرکدام که PH>PKa باشد پروتون از دست می رود.

PH- ایزوالکتریک

PH ای که ، در آن بار خالص مولکول صفر می شود و در نتیجه در میدان الکتریکی مولکول ساکن می ماند و به سمت هیچ قطبی حرکت نمی کند به PH ایزوالکتریک (Iso electric PH) یا نقطه ایزوالکتریک (Iso electricpoint) معروف است.

برای امینواسیدهایی که گروه جانبی غیر قابل یونیزه دارند ، PH ایزوالکتریک با متوسط PKa گروه آلفا آمین و PKa آلفا – کربوکسیل برابر است .

$$PHI = \frac{PKa - carboxyl + PK\alpha amirne}{۲}$$

برای آمینواسیدهای قطبی با گروه جانبی قابل یونیزه نظیر آسپارتیک اسید، گلوتامیک اسید، تیروزین و سیستئین PH ایزوالکتریک با متوسط PKa گروه آلفا کربوکسیل و PKa گروه جانبی برابر است.

$$\begin{cases} PK = PK_R \\ PK_1 = PKCooH \\ PK_2 = PK\ NH_3 \end{cases}$$

$$PHI = \frac{PKaCooH + PKR}{۲}$$

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

و بالاخره برای آمینو اسیدهایی که زنجیره جانبی شان در PH فیزیولوژیک واجد بار مثبت است نظیر لیزین، آرژنین و هیستیدین PH ایزوالکتریک مطابق زیر محاسبه می شود؟

$$PHI = \frac{PKa - N + H + PKR}{2}$$

تنظیم تعادل اسید و باز

سیستم‌هایی که جهت تنظیم pH خون و مایعات بدن تعبیه شده‌اند عبارتند از:

1- سیستم بافری 2- سیستم ریوی 3- سیستم کلیوی

1- سیستم بافری

این سیستم خط دفاعی اول در برابر تغییر pH است.

نکته 1: سیستم بافری قادر به خارج کردن یون‌های H^+ از بدن نیست، بلکه آن‌ها را خنثی می‌کند.

سه نوع سیستم بافری داریم:

الف) سیستم بافری بیکربنات

از زوج HCO_3^- و H_2CO_3 تشکیل شده است و مهم‌ترین بافر پلاسما محسوب می‌شود.

$$CO_2 + H_2O \overset{\text{کربونیک انیدراز}}{\rightleftharpoons} H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

نکته 1: در صورت اضافه شدن اسید (H^+)، H^+ با HCO_3^- ترکیب شده و H_2CO_3 ایجاد می‌کند که به CO_2 تبدیل و از طریق ریه دفع می‌شود. در صورت اضافه شدن باز (OH^-)، OH^- با H^+ ترکیب و آب تولید می‌کند و بی‌کربنات حاصل از طریق کلیه دفع می‌شود.

نکته 2: pKی این سیستم بافری 6/1 است، با اینکه pKی این سیستم با pH فیزیولوژیک بدن (7/4) فاصله دارد، اما به دلیل غظت زیاد و اینکه غلظت CO_2 و HCO_3^- به ترتیب توسط ریه و کلیه تنظیم می شود، از مهم‌ترین سیستم‌های بافری بدن محسوب می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

نکته 3: سیستم بافری بی‌کربنات در گلبول قرمز نیز وجود دارد، البته با غلظتی کم‌تر.

WWW.FUKA.IR

ب) سیستم بافری فسفات

اجزای این سیستم بافری شامل HPO_4^{2-} و $H_2PO_4^-$ می‌باشند.

واکنش‌های این سیستم بافری با اسید و باز به صورت زیر می‌باشد:

$$HOP_4^{2-} + H^+ \rightarrow H_2PO_4^-, H_2PO_4^- + OH^- \rightarrow HPO_4^{2-} + H_2O$$

نکته 1: pKی این سیستم بافری حدود 6/8 است و در نتیجه قوی‌تر از سیستم بی‌کربنات است، اما چون غلظت آن در مایع خارج سلولی کم‌تر از بی‌کربنات است، در مایع خارج سلولی نقش بافری مهمی ندارد. برعکس در مایع توبولی و مایعات داخل سلولی بافر مهمی است.

نکته 2: غلظت بافر فسفات در پلاسما و اریتروسیت‌ها کم بوده و به ترتیب مسوول 5 و 16 درصد ظرفیت بافری غیربی‌کربنات است.

نکته 3: این سیستم بافری در دفع اسید از طریق ادرار اهمیت دارد.

ج) سیستم بافری پروتئینی

پروتئین‌های داخل سلولی به علت pK و غلظت مناسب، بافرهای مؤثری هستند. از جمله این پروتئین‌ها هموگلوبین است که قادر به تبادل H^+ با محیط می‌باشد:

$$prt - His - H^+ \underset{}{\overset{pK=7/3}{\rightleftharpoons}} prt - His + H^+$$

2- سیستم ریوی

این سیستم بافری با دفع CO_2 در تنظیم pH دخالت دارد. CO_2 انتقالی از بافت‌ها به گلبول‌های قرمز توسط کربونیک انیدراز موجود در دیواره غشای گلبول قرمز یا آب ترکیب شده و تولید H_2CO_3 می‌کند. H_2CO_3 اسیدی ضعیف بوده و سریعاً به H^+ و HCO_3^- تجزیه می‌شود. بیکربنات حاصل از H_2CO_3 در تبادل با Cl^- از گلبول قرمز وارد پلاسما می‌شود. (شیفت کلر) H^+ تولید شده نیز باعث کم شدن تمایل هموگلوبین به O_2 می‌شود و پس از آزادی O_2 با هموگلوبین (Hb) ترکیب شده و تولید HbH^+ می‌کند. بی‌کربنات پلاسما توسط خون وریدی به ریه‌ها منتقل شده و در مجاورت آن‌ها مجدداً در تبادل با Cl^- وارد گلبول قرمز می‌شود. در گلبول قرمز با آزادی H^+، H_2CO_3 مجدداً تولید شده و Hb با O_2 ریوی ترکیب می‌شود. H_2CO_3 به H_2O و CO_2 تجزیه شده و CO_2 از طریق بازدم دفع می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3- سیستم کلیوی

این سیستم بافری از طریق دفع H^+ و بازجذب HCO_3^- عمل می‌کند.

نکته 1: کلیه‌ها هم اسید غیرفرار تولید شده در بدن را دفع می‌کنند و هم از دفع بی‌کربنات که به راحتی به داخل توبول‌های کلیوی فیلتر می‌شود، جلوگیری می‌کنند.

نکته 2: پاسخ کلیه‌ها نسبت به سیستم‌های قبلی کندتر بوده و از چند ساعت تا چند روز طول می‌کشد.

نکته 3: در حالت طبیعی تقریباً تمام بی‌کربنات بازجذب می‌گردد بازجذب بی‌کربنات نیازمند ترشح H^+ از سلول‌های توبولی است. قسمت اعظم H^+ ترشح شده به مایع توبولی برای بازجذب بی‌کربنات به‌کار می‌رود و تنها حدود 2٪ آن دفع می‌شود.

نکته 4: ترشح H^+ از سلول‌های توبولی به داخل لومن از طریق سه مکانیسم قابل انجام است:

1- مبادله‌گر سدیم – هیدروژن

2- پمپ الکتروژنیک هیدروژن

3- پمپ پتاسیم – هیدروژن

نکته 5: دفع H^+ در ترکیب با Na_2HOP_4 و به صورت $NaH_2PO_4(H_2PO_4^-)$ و یا در ترکیب با آمونیاک سمی که به شکل گلوتامین (Gln) به کلیه منتقل شده است و به‌صورت NH_4^+ (یون آمونیوم معدنی) انجام می‌گیرد.

اختلالات اسید – باز

اختلالات اسید – باز به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

1- اسیدوز تنفسی 2- آلکالوز تنفسی 3- اسیدوز متابولیک 4- آلکالوز متابولیک

نکته 1: اگر در اختلال اسید – باز pH خون کاهش یابد، اسیدوز و اگر افزایش یابد، آلکالوز رخ داده است.

نکته 2: اگر در هر یک از اختلالات اسید – باز pH خون تغییر پیدا نکرد به آن اختلال اسید – باز جبران شده گفته می‌شود.

نکته 3: نسبت غلظت بی‌کربنات به اسید کربنیک $\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$ در خون در حالت طبیعی برابر 20 می‌باشد. در اسیدوز این نسبت به کم‌تر از 20 و در آلکالوز به بیش‌تر از 20 می‌رسد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 4: غلظت اسیدکربونیک با فشار نسبی CO_2 (PCO_2) رابطه مستقیم دارد:

$$[H_2CO_3] = 0/03PCO_2$$

نکته 5: در صورتی که تغییر اولیه در میزان PCO_2 باشد، اختلال اسید – باز، تنفسی و در صورتی که تغییر اولیه در میزان بی‌کربنات باشد، اختلال اسید باز، متابولیک خواهد بود.

ویژگی‌های اختلالات اسیدی – بازی

	pH	H	PCO_2	HCO_3^-
طبیعی	7/4	$4.n\frac{Eq}{L}$	4.mmHg	$24\frac{mEq}{L}$
اسیدوز تنفسی	↓	↑	⇑	↑
آلکالوز تنفسی	↑	↓	⇓	↓
اسیدوز متابولیک	↓	↑	↓	⇓
آلکالوز متابولیک	↑	↓	↑	⇑

وقایع اولیه توسط پیکان‌های ⇓ یا ⇑ مشخص شده‌اند. توجه کنید که اختلالات تنفسی اسیدی – بازی توسط افزایش یا کاهش فشار CO_2 شروع می شوند در حالی که اختلالات متابولیک توسط افزایش یا کاهش بیکربنات آغاز می‌گردند.

اسیدوز تنفسی: به دنبال کاهش دفع CO_2 و افزایش غلظت آن در خون، اسیدوز تنفسی رخ می‌دهد. این حالت در کاهش تهویه به علت ذات‌الریه، احتقان و ادم ریوی، مسمومیت با مورفین، آسیب مراکز تنفسی در بصل‌النخاع، باربیتورات‌ها، انسداد و عفونت مجاری هوایی، تروما و... اتفاق می‌افتد. واکنش جبرانی افزایش بازجذب HCO_3^- در کلیه‌هاست.

آلکالوز تنفسی: در این حالت غلظت CO_2 در خون کاهش می‌یابد که به علت افزایش تهویه رخ می‌دهد. افزایش تهویه می‌تواند ناشی از ترس و ناراحتی‌ها، ورزش‌های سنگین، صعود به ارتفاعات، مسمومیت با سالیسیلات، عفونت‌های CNS، هیپوکسی، مصرف کاتکولامین‌ها، آسم و... باشد. واکنش جبرانی افزایش دفع HCO_3^- در کلیه‌هاست.

اسیدوز متابولیک: در این اختلال کاهش غلظت بی‌کربنات در خون وجود دارد و علل عمده آن عبارتند از: نارسایی‌های کلیوی، دیابت قندی، مصرف داروهای اسیدی مثل آسپیرین، مسمومیت با متانول، منوکسید کربن، سالیسیلات (در

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مراحل پیشرفته)، اسهال، تولید اسیدلاکتیک فراوان، تولید اجسام کتونی و... واکنش جبرانی در این اختلال، افزایش دفع CO_2 از طریق ریه و افزایش بازذب HCO_3^- و دفع H^+ در کلیه‌هاست.

نکته 1: در مسمومیت با آسپیرین، ابتدا به علت تحریک مرکز تنفسی و دفع CO_2 آلکالزو تنفسی به‌وجود می‌آید که در ادامه به علت تولید اسیدهای آلی، اسیدوز متابولیک حادث می‌شود.

آلکالوز متابولیک: در این اختلال افزایش غلظت بی‌کربنات در خون اتفاق می‌افتد. علل عمده آن عبارتند از: افزایش ترشح آلدوسترون، استفراغ، مصرف داروهای قلیایی مثل بی‌کربنات سدیم، خونریزی شدید، انسداد پیلور معده، انسداد روده، هیپوکالمی و... واکنش‌های جبرانی در این اختلال دقیقاً عکس اسیدوز متابولیکند.

گپ آنیونی: تعداد بارهای مثبت و منفی پلاسما با هم برابرند. منظور از گپ آنیونی تفاوت بین آنیون‌های اندازه‌گیری نشده و کاتیون‌های اندازه‌گیری نشده است:

$$\text{گپ آنیونی} = (Na^+ - [Cl^- + HCO_3^-]) = 142 - 103 - 27 = 12 mmol/L$$

روش دیگر محاسبه‌ی گپ آنیونی به‌صورت زیر است:

$$\text{کل کاتیون‌ها = کاتیون‌های اندازه‌گیری نشده} - Na^+ = 154 - 142 = 12 mmol/L$$

$$\text{کل آنیون‌ها = آنیون‌های اندازه‌گیری نشده} - Cl^- - HCO_3^- = 154 - 103 - 27 = 24 mmol/L$$

$$\text{گپ آنیونی} = 24 - 12 = 12 mmol/L$$

نکته 1: افزایش آنیون گپ در مورد زیر رخ می‌دهد:

افزایش اسیدهای آلی نظیر بتاهیدروکسی بوتیریک اسید و استراستیک اسید در دیابت کتواسیدوز، افزایش اسیدلاکتیک در اسیدوز لاکتیک، افزایش فسفات و سولفات در بیماری‌های کلیوی، افزایش سالیسیلات، اگزالات یا متابولیت‌های اسیدی مثل فرمات، اگزالات هیپولات و یا گلیکولات در مسمومیت‌های دارویی، هیپوکلسمی و هیپوکالمی.

نکته 2: کاهش آنیون در حالت‌های زیر رخ می‌دهد:

کاهش پروتئین‌ها در هیپوآلبومینمی، افزایش پروتئین‌هایی که بار منفی کمی دارند مثل هیپرگاماگلوبینمی، هیپرکلسمی، هیپرکالمی، مسمومیت با لیتیم، وجود پروتئین‌های با بار مثبت در خون مثل پروتئین‌های میلوما.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

عنصر	عمل	متابولیسم	بیماری یا علائم کمبود	بیماری
کلسیم Ca^{2+}	* از اجزاء ساختمانی استخوان و دندان به شکل هیدروکسی آپاتیت $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. * انقباض عضلات و کاهش میزان تحریک‌پذیری عصبی- عضلانی (برخلاف Na^+ و K^+). * کاهش نفوذپذیری دیواره مویرگها و سلول‌ها. * انعقاد خون. * فعال‌کننده آنزیم‌های فسفریلاز کیناز عضلانی و لیپاز.	* ویتامین D، پاراتورمون و کلسیتونین غلظت کلسیم را تنظیم می‌کنند و برای جذب آن پروتئین متصل‌شوند به کلسیم لازم است. * در پلاسما به سه فرم وجود دارد: 1- فعال و یونیزه (50%)، 2- متصل به آلبومین (40%)، و 3- سیترات کلسیم (10%).	* هیپوکلسمی شدید موجب ایجاد تتانی (تشنج عضلات) می‌شود. * عوارض: راشیتیسم در اطفال و استئومالاسی و پوکی استخوان در بزرگسالان. * مصرف موادغذایی حاوی اگزالات و فسفات و غلات حاوی اسید فیتیک باعث ایجاد کمپلکس نامحلول با کلسیم شده و در نتیجه جذب روده‌ای آنرا کاهش می‌دهد.	* علل هیپرکلسمی: هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه و هیپرویتامینوز D. * وجود باکتریهای اسیدوفیل در روده و مصرف پروتئین (حاوی آرژینین و لیزین) جذب روده‌ای کلسیم را افزایش می‌دهد.
فسفر P	* از اجزاء ساختمانی استخوان و دندان، اسیدهای نوکلئیک و فسفولیپیدها. * ایجاد پیوند پرانرژی در مولکول ATP.	* ویتامین D، پاراتورمون و کلسیتونین غلظت فسفر را تنظیم می‌کنند.	* علل هیپوفسفاتمی: هیپرپاراتیروئیدیسم، اسیدوز متابولیک، آلکالوز تنفسی، اسهال، استفراغ، کمبود ویتامین D و مصرف داروهای قلیایی. * عوارض: راشیتیسم در اطفال و استئومالاسی در بزرگسالان.	* علل هیپرفسفاتمی: هیپوپاراتیروئیدیسم، اسیدوز تنفسی، کتواسیدوز دیابتی و اختلالات کلیوی.
سدیم Na^+	* کاتیون اصلی خارج سلولی. * تنظیم حجم پلاسما، فشار اسمزی، تعادل اسید و باز و فعالیت عصبی- عضلانی. * فعال کردن آنزیم ATPase- Na^+/K^+	* غلظت آن توسط آلدوسترون کنترل می‌شود.	* علل هیپوناترمی: دهیدراتاسیون در سوختگی‌های پیشرفته، دیابت بی‌مزه، بیماری آدیسون، اسهال و استفراغ مکرر.	* علل هیپرناترمی: هیدراتاسیون، تزریق انسولین، ضایعات مغزی، کوشینگ و مصرف زیاد سدیم. * افزایش فشار خون در افراد مستعد.
پتاسیم K^+	* کاتیون اصلی داخلی سلولی. * تنظیم فشار اسمزی و فعالیت عصبی- عضلانی * فعال کردن آنزیم ATPase- Na^+/K^+	* غلظت آن توسط آلدوسترون کنترل می‌شود و انسولین موجب انتقال آن به داخل سلول می‌گردد.	* علل هیپوکالمی: دهیدراتاسیون، اسهال، استفراغ، کوشینگ و مصرف داروهای مدر. * علائم کمبود: ضعف و تاکیکاردی.	* علل هیپرکالمی: نارسایی کلیوی، انسداد مجاوری ادراری، آدیسون، برادی کاردی، همولیز و کمبود انسولین.
کلر Cl^-	* آنیون اصلی خارج سلولی.	* غلظت آن عمدتاً توسط آلدوسترون می‌شود.	* علل کمبود: مصرف داروهای مدر، نارسایی	* افزایش کلر در اسیدوز

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

	تنظیم فشار اسمزی و تعادل اسید و باز. * تشکیل شیره معده.		کلیوی، دهیدراتاسیون و استفراغ مکرر.	متابولیک، بعضی از بیماری‌های قلبی و مصرف زیاد آن دیده می‌شود.
منیزیم Mg^{2+}	* کاتیون مهم داخل سلولی. * از اجزاء ساختمانی و دندان. * کوفاکتور فسفاتازها و کینازها. * تحریک عصبی- عضلانی.	* غلظت منیزیم توسط پاراتورمون و هورمون‌های فوق کلیه تنظیم می‌شود.	* علل هیپومنیزیمی: اسیدوز متابولیک، اسهال، مصرف داروهای مدر و الکلسیم. * علائم کمبود: ضعف، رعشه و آریتمی قلبی.	* هیپرمنیزیمی در نارسایی کلیوی و افسردگی‌های روانی دیده می‌شود.
منگنز Mn^{2+}	* کوفاکتور آنزیم‌های آرژیناز، انولاز، پیرووات کیناز، ریبونوکلئوتید ردوکتاز و ترانسفراز. * سنتز گلیکوپروتئینها و پروتئوگلیکانها.			* مسمومیت با منگنز سبب علائم روان‌پریشی و پارکینسونیسم می‌شود.
مولیبدن Mo	* کوفاکتور آنزیم گزانتین اکسیداز.		* کمبود آن در انسان مشاهده نشده است.	* افزایش آن آزاد شدن مس را کاهش می‌دهد.
مس Cu^{2+}	* کوفاکتور سیتوکروم اکسیداز، آسکوربات اکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز، لیزیل اکسیداز و تیروزین هیدروکسیلاز.	* مانند روی توسط پروتئین متالوتیونین جذب می‌شود و با اتصال به آلبومین و سرولوپلاسمین انتقال می‌یابد.	* در بیماری منکه جذب روده‌ای مس کاهش می‌یابد. * علائم: کم‌خونی هیپوکرومیک- میکروسیتیک، هیپرکلسترولمی، کاهش گلبول‌های سفید (لکوپنی)، دمیلینه شدن بافت‌های عصبی و عقب‌ماندگی ذهنی.	* در بیماری ویلسون در کبد، مغز و گلبول‌های قرمز تجمع می‌یابد و آپوسرولوپلاسمین کبدی به سرولوپلاسمین تبدیل نمی‌شود. * علائم: حلقه کایزر- فِلشر در اطراف قرنیه. * در بیماری‌های کبدی و سه ماهه سوم بارداری افزایش می‌یابد.
آهن Fe^{2+} (فرو) Fe^{3+} (فریک)	* شرکت در ساختمان ترکیبات هِم‌دار مانند هموگلوبین (2500 mg)، میوگلوبین (150 mg) و سیتوکروم‌ها. * کوفاکتور کاتالاز، تریپتوفان دی‌اکسیژناز و پراکسیداز.	* انتقال آن توسط ترانسفرین (4 mg) و ذخیره آن توسط فریتین و هموسیدرین (1000 mg) صورت می‌گیرد. در شیر مادر به صورت لاکتورفرین وجود دارد.	* کمبود آهن موجب کم‌خونی هیپوکرومیک- میکروسیتیک و کاهش پاسخ ایمنی بدن در مقابل عفونت می‌شود.	* مصرف زیاد آن موجب هموکروماتوز می‌شود که در اثر رسوب لکه‌های قهوه‌ای هموسیدرین در بافتها عارضه هموسیدورز ایجاد می‌کند. * هنگام رشد، در زنان جوان، در دوران شیردهی و بارداری نیاز بدن به آهن افزایش می‌یابد.
کروم	* مؤثر در متابولیم لیپوپروتئینها و قندها.		* کمبود کروم موجب کاهش تحمل گلوکز و	* Cr^{6+} سمی می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

Cr	[illegible] گلوکز (GFT) است که اتصال انسولین به گیرنده‌های خود را تسهیل می‌کند.		[illegible]	
کبالت Co	* جزء ساختمان ویتامین B_{12} می‌باشد.	* توسط باکتری‌های روده به ویتامین B_{12} تبدیل می‌شود. * جذب آن شبیه آهن است.	* عوارض کمبود کبالت مشابه عوارض کمبود ویتامین B_{12} است (آنمی پرنیسیوز)	* در بیماری‌های کبدی و هموکروماتوز جذب آن افزایش می‌یابد.
روی Zn^{2+}	* کوفاکتور آنزیم‌های LDH، کربنیک انیدراز DNA پلیمراز، RNA پلیمراز، فسفاتاز قلیایی و الکل دهیدروژناز کبدی.	* مانند مس توسط پروتئین متالوتیونین جذب می‌شود.	* عوارض: التیام نیافتن زخم‌ها و التهاب پوست در بزرگسالان و کندی رشد، تکامل اندام‌ها و اختلال نمو جنسی در کودکان. * کمبود آن در آنمی داسی شکل دیده می‌شود.	
سلنیوم Se	* کوفاکتور گلوتاتیون پراکسیداز، یدوتیرونین دیدیناز و تیوردوکسین ردوکتاز. * به عنوان آنتی‌اکسیدان مکمل عمل ویتامین E می‌باشد.	* مانند ویتامین E.	* علائم کمبود: ضعف عضلانی و احتقان قلب (Keshan Disease)	* در مسمومیت با سلنیوم در صنایع شیشه‌سازی «سلنیوم دی متیل سلنید» از ریه‌ها دفع می‌گردد.
فلوئور F^-	* برای تقویت استخوان و دندان مؤثر است. در مینای دندان ترکیب فلوئور آپاتیت را تشکیل می‌دهد که در برابر اسیدهای مختلف دهان مقاوم است.		* کمبود آن موجب پوسیدگی دندان‌ها می‌شود.	
ید I^-	* شرکت در ساختمان هورمون‌های تیروئیدی.	* در تیروئید سنتز و ذخیره می‌گردد.	* کمبود ید در کودکان کرتینیسم و در بزرگسالان گواتر و هیپوتیروئیدیسم ایجاد می‌کند.	

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل دوم: اسید آمینه

اسیدهای آمینه

1) اسیدهای آمینه، اجزای سازنده‌ی پروتئین‌ها هستند. در ساختمان پروتئین‌های بدن انسان، 20 نوع اسیدآمینه به کار رفته است.

1- ساختمان هسته‌ی اصلی تمامی اسیدهای آمینه‌ای که سلول‌ها در ساخت پروتئین‌ها استفاده می‌کنند، مشابه یکدیگر است.

1-1) اسیدهای آمینه دارای یک کربن مرکزی (کربن آلفا) هستند که به آن یک اتم هیدروژن، یک گروه آمینو $\left(NH_3^+\right)$ و یک گروه کربوکسیل $\left(COO^-\right)$ متصل است.

1-2) آن‌چه باعث تمایز شیمیایی اسیدهای آمینه از یکدیگر می‌شود، زنجیره‌های جانبی یا گروه‌های R متصل به کربن مرکزی است.

2- اتصال اسیدهای آمینه به یکدیگر و تشکیل پپتیدها و پروتئین‌ها از طریق ایجاد پیوند بین گروه کربوکسیل یک اسیدآمینه با گروه آمینوی اسیدآمینه دیگر صورت می‌گیرد. با تشکیل این پیوند که پیوند پپتیدی نامیده می‌شود، یک مولکول آب خارج می‌گردد.

3- تفاوت انواع پروتئین‌های مختلف، مربوط به نوع و توالی اسیدهای آمینه به‌کار رفته در ساختمان آن‌ها است.

4- کربن مرکزی و اتم‌های تشکیل دهنده‌ی پیوند پپتیدی، اسکلت اصلی پلی‌پپتید را تشکیل می‌دهند. زنجیره‌های جانبی متصل به کربن مرکزی اسکلت پلی‌پپتیدی که به سمت خارج قرار گرفته‌اند، مسؤول برقراری پیوند با سایر قسمت‌های همان پروتئین و یا با سایر مولکول‌ها هستند.

2) 20 نوع اسید آمینه‌ی اصلی موجود در پروتئین‌ها را براساس خاصیت شیمیایی زنجیره‌ی جانبی آن‌ها طبقه‌بندی می‌کنند.

1- زنجیره‌ی جانبی اسیدهای آمینه‌ی غیرقطبی یا هیدروفوبی – گلیسین، آلانین، والین، لوسین، وایزولوسین یک الکیل است. توجه داشته باشید که در مورد گلیسین، این زنجیره جانبی تنها یک اتم هیدروژن است.

2- اسیدهای آمینه‌ی الکلی سرین و ترئونین، اسیدهای آمینه‌ی کوچک و قطبی هستند که در زنجیره‌ی جانبی آن‌ها یک گروه هیدروکسیل وجود دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3- اسیدهای آمینه‌ی گوگردار: سیستئین و متیونین، گوگرددار (سولفوره) هستند.

4- اسیدهای آمینه‌ی آروماتیک: فنیل الانین، تیروزین و تریپتوفان، ساختار حلقوی داشته و غیرقطبی هستند. تیروزین با دارا بودن یک گروه هیدروکسیل، تا حدی خاصیت قطبی دارد.

5- اسیدهای آمینه با خاصیت اسیدی (کربوکسیلیک)، اسید آسپارتیک و اسیدگلوتامیک، علاوه بر گروه کربوکسیل متصل به کربن مرکزی، دارای یک گروه کربوکسیل در زنجیره جانبی خود هستند.

6- آمیدهای مربوط به اسیدهای آمینه کربوکسیلیک، آسپارژین و گلوتامین هستند که قطبی و بدون بار الکتریکی می‌باشند.

7- اسیدهای آمینه بازی: هیستیدین، لیزین وآرژنین، اسیدهای آمینه بازی بوده که زنجیره‌ی جانبی آن‌ها از یک باز ضعیف تشکیل شده است.

8- ایمینواسیدها: پرولین یک اسیدآمینه با ساختمان ویژه است. زنجیره جانبی پرولین با گروه آمینوی را تشکیل یک حلقه‌ی پنج ضلعی می‌دهد. به عبارت دیگر گروه آمینوی پرولین آزاد نیست، بلکه به‌صورت ایمین می‌باشد. به همین جهت به پرولین، ایمینواسید گفته می‌شود. زنجیره‌ی جانبی که به این ترتیب حلقوی شده است، باعث ایجاد خمیدگی در ساختمان اسکلت پلی‌پپتیدی می‌شود.

پیوند پپتیدی

واحد ساختاری پروتئین‌ها اسیدهای آمینه هستند. اسیدهای آمینه با ایجاد پیوندهای پپتیدی ایجاد پلیمرهایی با اندازه‌های متفاوت می‌کنند:

1- الیگوپپتیدها با2-10 اسیدآمینه (مونو، دی، تری، ... و دکاپپتید).

2- پلی‌پپتیدها با 10-50 اسیدآمینه و وزن مولکولی وزن کم‌تر از 10KDa

3- پروتئین‌ها با بیش از 50 اسیدآمینه و وزن مولکولی بیش‌تر از 10KDa

پیوند پپتیدی حاصل واکنش تراکم دو اسیدآمینه می‌باشد که با برداشت یک مولکول آب از گروه $\alpha-$ آمینوی اسید آمینه دیگر ایجاد می‌شود.

این پیوند به‌خاطر تثبیت رزونانسی ویژگی‌هایی نزدیک به پیوند دوگانه دارد و آزادی چرخش را از 4 اتم شرکت کننده در آن یعنی H,O,N,C گرفته است:

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

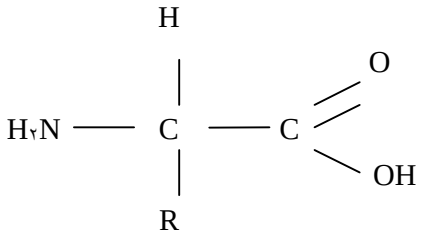
زوایای مهم موجود در ترکیبات اسیدهای آمینه که تغییرات آن‌ها امکان ایجاد ساختارهای متنوع را برای پروتئین‌ها فراهم می‌کنند عبارتند از: زاویهٔ چرخش ϕ (فی) که مربوط به پیوند بین نیتروژن و کربن α است و زاویهٔ چرخش χ (سای) که مربوط به پیوند بین کربن α و کربن کربونیل است.

نکته 1:

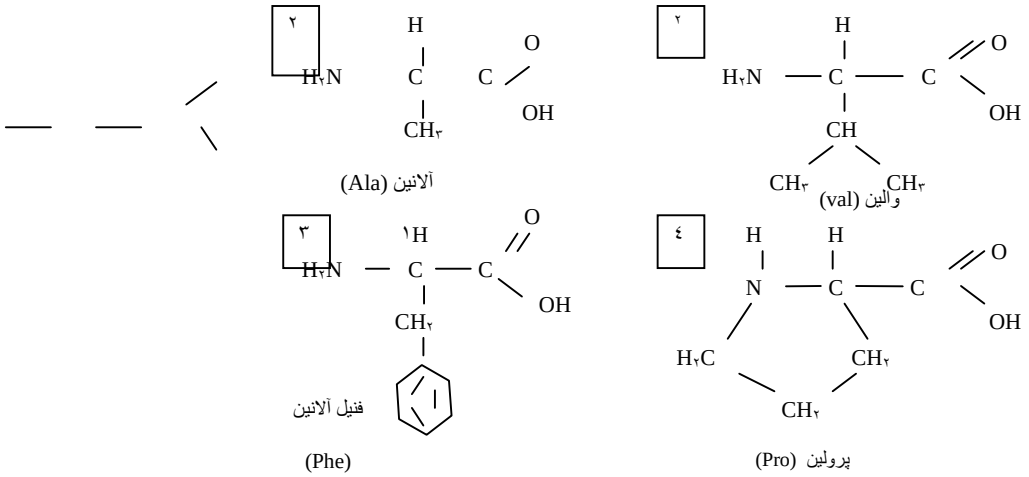
اندازهٔ دو زاویهٔ فی و سای در محدودهٔ 180- تا 180+ درجه قابل تغییر است. ولی این تغییرات همیشه مجاز نیستند. حدود مجاز برای ترکیب این زاویا با نمودار راما چاندران نمایش داده می‌شود .

فرمول بسته اسیدهای امینه بطور کلی بصورت زیر است :

که براساس نوع گروه جانبی R ، اسیدهای امینه را به چهار دسته تقسیم بندی مینمایند.

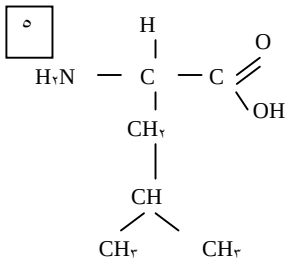


1- **گروه اول** – اسیدهای امینه با گروه R غیر قطبی : از این دسته آمینو اسیدها :

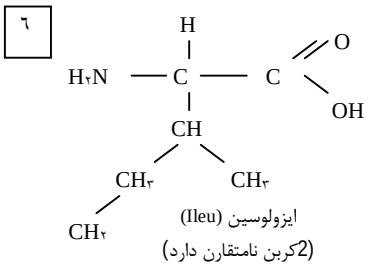


www.ShimiPedia.ir

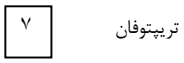
WWW.FUKA.IR



لوسین (leu)

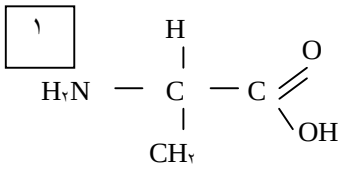


ایزولوسین (Ileu)
(2کربن نامتقارن دارد)

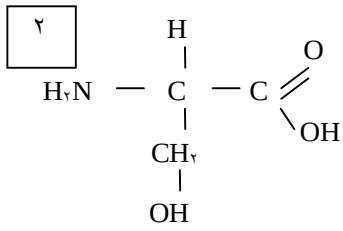


تریپتوفان

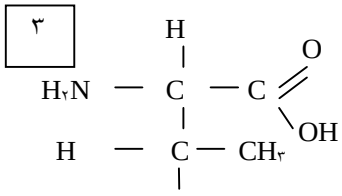
2- **گروه دوم** – اسیدهای امینه قطبی ولی بدون بار : تیروزین ، ترئونین ، آسپاراژین ، گلوتامین، گلاسین .



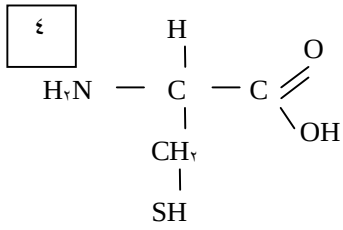
گلایسین (gly)



سرین (Ser)



ترئونین (thr)
(2 کربن نامتقارن دارد)

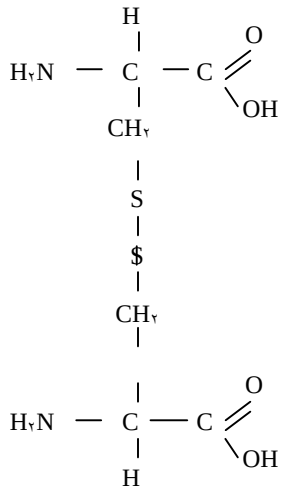


سیستئین (cys)

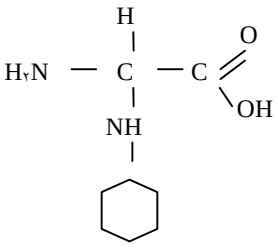
Cys به دلیل داشتن SH می تواند با یک سیستئین دیگر پیوند سولفوری دهد و پیوند سولفور ایجاد کرده تشکیل سیستین می دهد که در واقع این ماده یک دی پپتید است.

www.ShimiPedia.ir

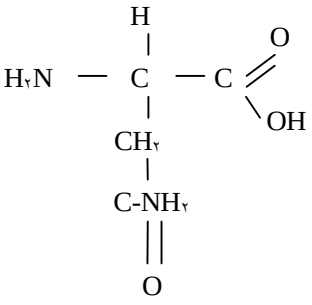
WWW.FUKA.IR



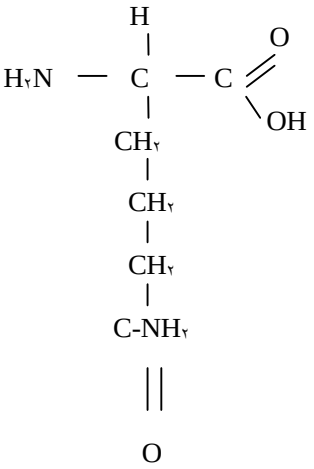
5- سیستین (cys-cys)
یک دی پپتید است



(Tyr) تیروزین



آسپارژین (Asn)



گلوتامین (Gln)

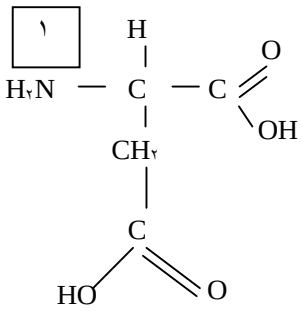
گلوتامین هم مثل آسپارژین می تواند از عامل آمین جانبی به قندها وصل شود (پیوند N- گلیکوزیدی)

glu ← اسید گلوتامیک

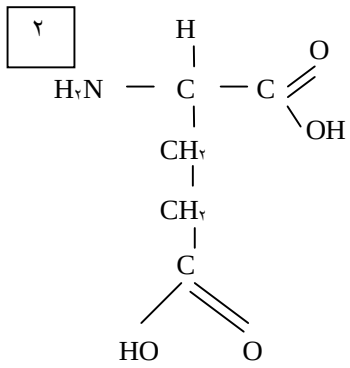
3- **گروه سوم** – اسیدهای امینه قطبی با بار منفی .

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



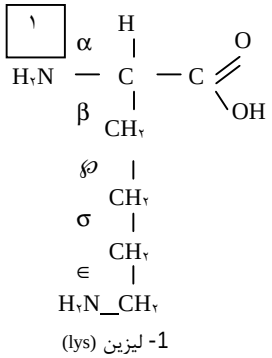
اسیدآسپارتیک
(Asp)



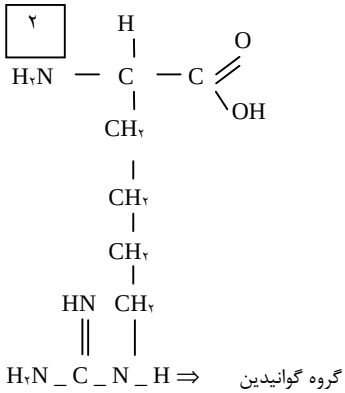
اسیدگلوتامیک
(gly)

CooH کناری در PH فیزیولوژیک پروتون از دست داده بصورت _Coo تبدیل شده و بنام گلوتامات و آسپارتات خوانده می شود.

4- **گروه چهارم** – اسیدهای آمینه قطبی با بار مثبت .

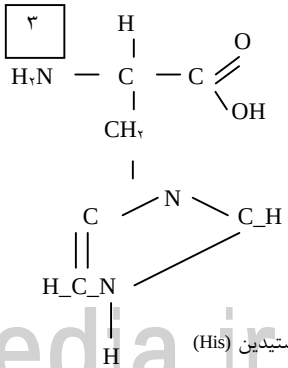


1- لیزین (lys)



گروه گوانیدین

2- آرژنین (Arg)

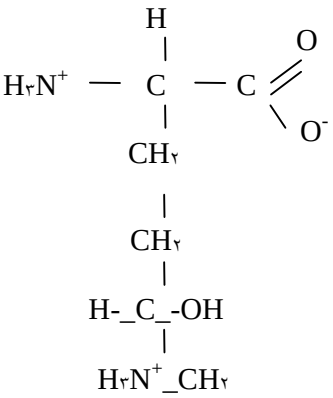


3- هیستیدین (His)

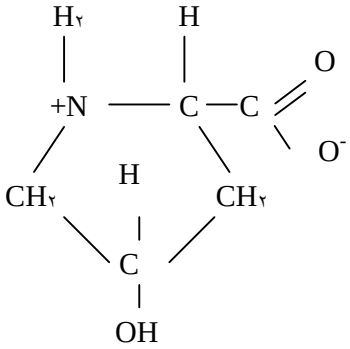
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

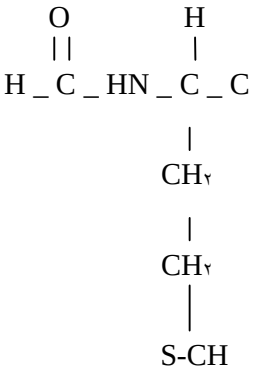
5- **گروه پنجم** – اسیدهای آمینه کمیاب



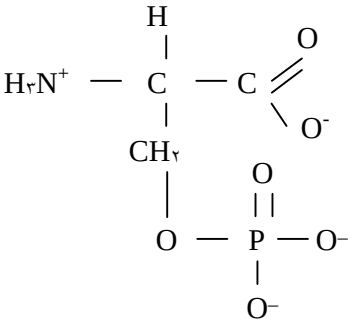
هیدروکسی لیزین
(درساختمان کلاژن)



هیدروکسی پرولین
(درساختمان کلاژن)



فرمیل میتونین
شروع کننده سنتز پروتئین در پروکاریوت)

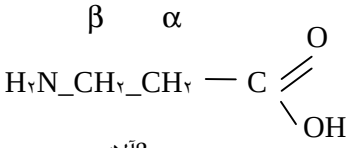


فسفوسرین

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

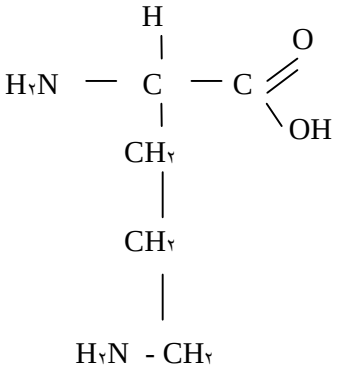
β α

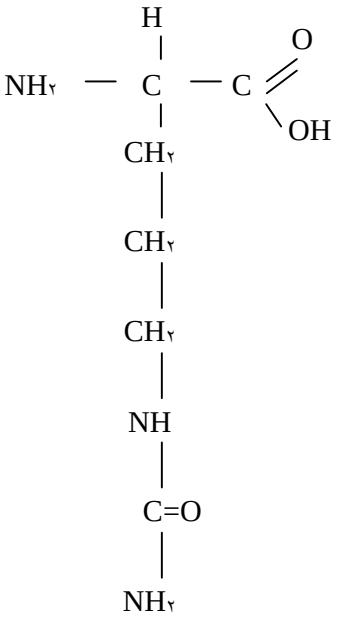


βآلانین

(فرآورده متابولیک در باکتری‌ها)

تریپتوفان (Trp)



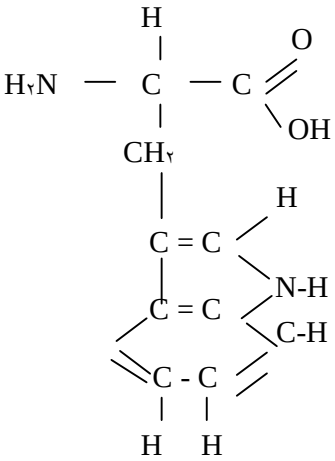


اورنیتین

(فرآورده متابولیکس)

فرآورده متابولیکی

گروه اول - تریپتوفان



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

همواره در اسیدهای آمینه R جانبی به α می چسبد به غیر بعضی مواردااستثنایی بخصوص در باکتریها R جـانبی بـه β می چسبد.

خواص الکتریکی اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها

1) خواص یونی پروتئین‌ها در $pH = 7/4$، برحسب مقدار و نسبت اسیدهای آمینه اسیدی و بازی موجود در آن‌ها تغییر می‌شود.

1- pK_a گروه کربوکسیل اسیدهای آمینه اسیدی (اسید آسپارتیک، اسید گلوتامیک) کم‌تر از 5 است.

1-1) این گروه‌ها در pH خنثی بدون پروتئن بوده و بار منفی دارند.

2-1) در این حالت به آن‌ها آسپارتات و گلوتامات گفته می‌شود.

2- pK_a کربوکسیل انتهایی (انتهای کربوکسیل) اکثر پروتئین‌ها، 2/5-4/5 است؛ بنابراین ایـن گـروه در pH خنثـی دارای بار منفی است.

3- زنجیره‌ی جانبی اسیدهای آمینه بازی، در pH خنثی تمایل به دریافت پروتئن داشته و دارای بار مثبت است.

1-3) pK_a حلقه‌ی ایمیدازول هیستیدین 6/5-7/5 است.

2-3) pK_a گروه آمینوی لیزین، 9-10/5 است.

3-3) pK_a گروه گوانیدینو آرژینین 11/5-12/5 است.

4- از آن‌جا که pK_a انتهای آمین اکثر پروتئین‌ها، حدود 8 است، بـار الکتریکـی ایـن گـروه در pH خنثـی، مثبـت می‌باشد.

2) با وجودی که منحنی تیتراسیون پروتئین‌ها به علـت وجـود گـروه‌هـای مختلـف اسـیدی و بـازی در آن‌هـا، منحنـی پیچیده‌ای است، ولی رفتار پروتئین‌ها را می‌توان تا حدی با بررسی منحنی تیتراسیون یک اسیدآمینه ساده مانند آلانینی نشان داد.

1- آلانین دو گروه قابل تفکیک دارد: گروه کربوکسیل با pK_a برابر 2/5 و گروه آمین با $pK_a = 9/5$ در اطراف pK هر ی از این دو گروه، یک منطقه‌ی بافری وجود دارد، به‌طوری که با افزودن یک باز قـوی، هـر یـک از ایـن گـروه‌هـا پروتون خود را آزاد می‌کنند.

2- pHای که در آن پروتون‌های گروه کربوکسیل کاملاً آزاد شده، ولی پروتون‌های گـروه آمـین هنـوز آزاد نشـده‌انـد،

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نقطه‌ای است که در آن بارهای الکترکی مساوی هستند. به عبارت دیگر در این pH جمع جبری بارهای الکتریکی معادل صفر است (حالت زوایتریون).

3- pHای که در آن بار الکتریکی یک اسیدآمینه، یک پپتید با یک پروتئین، برابر با صفر باشد، pH ایزوالکتریک $(pHi = PI)$ نامیده می‌شود.

1-3) هرگاه $pH < pI$ باشد، بار الکتریکی مولکول مثبت است.

2-3) هرگاه $pH > pI$ باشد، بار الکتریکی مولکول منفی است.

3-3) هرگاه $pH = pI$ باشد، بار الکتریکی مولکول خنثی است. در این شرایط، پپتیدها یا پروتئین‌ها در میدان الکتریکی (الکتروفورز) هیچ حرکتی ندارند.

سطوح ساختمانی پروتئین‌ها

ساختمان اول: ساختمان اول مربوط به ترتیب قرارگیری اسیدهای آمینه در یک زنجیر پروتئینی است و محل پیوندهای دی‌سولفید را نیز مشخص می‌کند. در واقع ساختمان اول شرح پیوندهای کووالانسی موجود در یک پروتئین است.

ساختمان دوم: ساختارهای فضایی منظم و موضعی در بخش‌هایی از رشته پروتئینی است که در اثر چین‌خوردگی بخش‌های کوتاه 30-20 اسیدآمینه‌ای ایجاد می‌شود. این بخش‌های کوتاه در رشته پروتئینی نزدیک به هم قرار دارند، معروف‌ترین انواع این ساختمان عبارتند از:

مارپیچ آلفا $(\alpha\ helix)$: α اشاره به اولین ساختار شناسایی شده در پروتئین‌ها دارد در این ساختار زنجیره پروتئینی حول یک محور فرضی عمودی پیچیده شده است. به‌طوری که صفحات پیوند پپتیدی موازی محور فرضی هستند. گروه‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) روی سطح خارجی مارپیچ و به‌صورت معلق در هوا قرار می‌گیرند. در هر چرخش مارپیچ که طول $5/4^{o}A$ دارد، 3/6 ریشه اسیدآمینه وجود دارد و فاصله هر دو اسیدآمینه $1/5^{o}A$ است. در این ساختار اندازه زاویه Ψ، 45- تا 50- درجه و اندازه زاویه ϕ، 60- درجه است. عامل پایداری مارپیچ آلفا پیوندهای هیدروژنی و واندروالس هستند. هر پیوند پپتیدی در تشکیل دو پیوند هیدروژنی مشارکت دارد که با پیوندهای پپتیدی 4 اسیدآمینه بالاتر و پایین‌تر ایجاد می‌شوند. واکنش‌های و اندروالس عمدتاً بین اتم‌های بخش مرکزی مارپیچ ایجاد می‌شوند. حدود $\frac{1}{4}$ کل اسیدهای آمینه موجود در پروتئین‌ها در ساختار مارپیچ آلفا مشارکت دارند که البته این میزان در پروتئین‌های مختلف، متفاوت است. این ساختار از نظر تئوریکی به دو صورت راست‌گردان و چپ‌گردان وجود دارد که فرم طبیعی و پایدار آن راست‌گردان است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

در این ساختار اسیدهای آمینه Met, Glu, Leu, Ala بیش‌تر از سایرین Tyr, Ser به میزان خیلی کم و pro, Gly به ندرت دیده می‌شوند.

صفحات بتا $(\beta\ sheet)$: β اشاره به دومین ساختار شناسایی شده در پروتئین‌ها دارد. در این ساختار بخشی از زنجیره پروتئینی با پیوندهای هیدروژنی به نواحی مشابهی که به صورت موازی با غیرموازی در کنار آن قرار گرفته است. وصل می‌شود. در واقع، در صفحه بتا اسکلت پپتیدی به‌صورت یک ساختار زیگزاگی درمی‌آید و با ساختارهای زیگزاگی مجاور ایجاد چین می‌کند که به این چین‌ها صفحه بتا گفته می‌شود. تعداد 15-2 رشته در هر صفحه بتا وجود دارد و فاصله هر دو صفحه از هم $3/5-5/7^{o}A$ می‌باشد.

گروه‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) در جهات مختلف از ساختار صفحه بتا خارج می‌شوند.

در این ساختار طول واحد تکراری $6/5-7^{o}A$ است و اندازه زوایای ϕ, ψ به ترتیب 135+ و 140- درجه می‌باشد. برخلاف ساختار آلفا این ساختار قابلیت ارتجاعی ندارد، اما مستحکم است رشته‌های بتا همواره به‌صورت راست‌گرد پیچ می‌خورند.

Ala, Gly مناسب‌ترین اسیدهای آمینه برای تشکیل این ساختار هستند. Tyr, pHe ،Ile, ral نیز در این ساختار به فراوانی یافت می‌شوند. ولی اسیدهای آمینه دارای گروه‌های R بزرگ باعث ناپایداری آن می‌شوند.

پنج بتا $(\beta turn)$: اگر در مارپیچ آلفا پیوند هیدروژنی بین گروه NH یک اسیدآمینه با گروه CO از 3 اسیدآمینه (و نه 4 اسیدآمینه) بالاتر و پایین‌تر ایجاد شود، ساختاری به نام پیچ، خش یا شکست بتا تشکیل می‌شود که با یک چرخش 180 درجه‌ای 4 اسیدآمینه را در برمی‌گیرد. این ساختار بیش‌تر در پروتئین‌های کروی وجد دارد و سرشار از Pro, Gly است. در پیچ بتا اسیدهای آمینهٔ Ser, Asp, Asn به‌وفور دیده می‌شوند.

ساختمان‌های فوق دوم

موتیف: آرایش ساده‌ای است از ترکیب مارپیچ آلفاع صفحهٔ بتا و پیچ بتا که در پروتئین‌های اتصالی به Dna, Ca^{2+} و... وجود دارد. این ساختار دارای انواع مختلفی چون مارپیچ – پیچ – مارپیچ $(helix-turn-helix)$ رشته – پیچ – رشته $(strand-turn-strand)$، رشته – پیچ – مارپیچ – پیچ – رشته $(strand-turn-helix-turn-strand)$ و... می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

چین $(fold)$: مجموعه‌ای از موتیف‌ها ایجاد می‌شود.

WWW.FUKA.IR

ساختمان سوم: اشاره به ساختمان سه بعدی پروتئین دارد و رابطه فضایی بین قطعات دور در ساختمان اول و بین زنجیره‌های جانبی با یکدیگر را توصیف می‌کند. در این نوع ساختمان بخش‌های مشخص به نام دومین‌ها (Domanis) وجود دارند که از تراکم انواع ساختارهای دوم به ویژه پیچ بتا ایجاد می‌شوند. دومین‌ها عمدتاً مراکز آبگریز و سطح قطبی دارند و حاوی 150-100 اسیدآمینه مجاور هستند. دومین‌ها معمولاً از نظر ساختاری دارای استقلال نسبی‌اند و دارای اعمال مشخص مثل اتصال به لیگاندهای خاص هستند. دومین‌ها بسته به نوع غالب ساختار دوم دارای انواعی چون تمام آلفا، تمام بتا، $\alpha\beta$ (مقدار حاوی β,α به‌طور متناوب) و $\alpha+\beta$ (مقدار مساوی β,α به‌طور غیرمتناوب) هستند.

ساختمان چهارم: این ساختمان در پروتئین‌هایی با چند زیر واحد وجود دارد و شرح چگونگی قرار گرفتن این زیر واحدها در فضا نسبت به هم می‌باشد اتصال بین این زیرواحدها از نوع غیرکووالانس است. معمولاً در این پروتئین‌ها، زیرواحدها به هم وابسته‌اند و همدیگر را حمایت می‌کنند.

نکته 1:

آنزیم کیموتریپسین اگرچه واحد سه زنجیر پلی‌پپتیدی است، اما به دلیل وجود پیوندهای کووالان (دی سولفیدی) بین زیرواحدها دارای ساختمان چهارم نمی‌باشد.

روش‌های جداسازی پروتئین‌ها

1- **رسوب نمکی**: در محلول‌های نمکی غلیظ به علت رقابت یون‌ها با پروتئین‌ها برای اتصال به مولکول‌های آب حلالیت پروتئین‌ها کاهش یافته و رسوب می‌کنند. به این پدیده salting out گویید که از روش‌های جداسازی پروتئین‌ها است. هر پروتئین در غلظت خاصی از نمک رسوب می‌کند.

2- **دیالیز**: در این روش مولکول‌های داخل کیسه دیالیز که از غشای نیمه تراو ساخته شده است. اگر اندازه‌ای کوچک‌تر از منافذ غشاء داشته باشند، از آن عبور می‌کنند و در غیر این‌صورت قادر به خروج نبوده و در داخل کیسه دیالیز باقی می‌مانند. این غشاء عمدتاً امکان عبور نمک و بافر را فراهم می‌کند اما از عبور پروتئین‌ها جلوگیری می‌کند.

3- **اولترا سانتریفیوژ**: در این روش که از سانتریفیوژ با سرعت بالا استفاده می‌شود، پروتئین‌ها در جهت نیروی سانتریفیوژ حرکت می‌کنند. سرعت رسوب وابسته به شکل و اندازهٔ پروتئین‌هاست و براساس واحد سود برگ (S) بیان می‌شود:

$$S=\frac{v}{w^2r}$$

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

که ν سرعت حرکت، w: سرعت رتورسانتریفیوژ و r: فاصله مرکز گردش تا مرکز لوله حاوی پروتئین است.

4- **الکتروفورژ**: پروتئین در یک بافر با pH مشخص حل می‌شود و وقتی در میدان الکتریکی قرار گرفت، براساس رابطه pH بافر با Pl خود به سمت کاتد (قطب منفی) یا اند (قطب مثبت) حرکت می‌کند و در صورتی که PH = Pl باشد، بی‌حرکت می‌ماند. از پایه‌هایی مثل ژل‌های پلیمر (مثلاً پلی‌اکریل آمید)، نشاسته یا کاغذ در این روش استفاده می‌شود.

5- **الکتروفورز بر روی ژل پلی امید در حضور SDS (SDS – PAGE)**: در این روش SDS (سدیم دو دسیل سولفات) پروتئین‌ها را دناتوره کرده و به همه بار منفی به نسبت جرمشان اعطا می‌کند. عامل جداسازی در این روش صرفاً اندازه مولکول است. سرعت حرکت مولکول‌های حرکت کننده به سمت آند برروی ژل پلی آکریل آمید که به عنوان غربال مولکولی عمل می‌کند، کاملاً وابسته به جرم است.

6- **تمرکز ایزوالکتریک (Isoelectric Focusing)**: در این روش، جداسازی پروتئین‌ها براساس نقطه ایزوالکتریک (Pl) صورت می‌گیرد. پروتئین‌ها را در یک شیب pH، در عرض ژل قرار می‌دهند که هر پروتئین تا رسیدن به pH مساوی با Pl خود حرکت می‌کند.

7- **الکتروفورز موئینه‌ای**: در این نوع الکتروفورز، لوله موئینه مملو از محیط الکتروفورز است این لوله دارای دیواره سلیبی با بار منفی است که با یک لایه کاتیونی پوشانده شده است. نمونه به انتهای آند لوله تزریق می‌شود. کاتیون‌ها در میدان الکتریکی موجود به سمت کاتد حرکت می‌کنند. جریان ایجادی مواد را سریع حمل می‌کند. هرچه نسبت بار به جرم بالاترباشد این حرکت سریع‌تر است. بعد از این مولکول‌ها مولکول‌های خنثی حرکت می‌کنند و آنیون‌ها هم به دلیل دافعهٔ کاتد به سمت مخالف جریان می‌روند. در این روش به حجم بسیار کمی نمونه نیاز است.

8- **الکتروفورز دوبعدی**: انجام متوالی تمرکز ایزوالکتریک و SDS – PAGE را الکتروفورز دو بعدی می‌گویند که نسبت به روشهای دیگر الکتروفورز قوی‌تر است چرا که قادر به جداسازی پروتئین‌ها براساس دو مشخصه Pl و وزن مولکولی می‌باشد.

9- **ژل فیلتراسیون (الک مولکولی یا کروماتوگرافی صافی)**: ستون کروماتوگرافی با ژل متخلخل به شکل دانه‌های نامحلول کوچک پر می‌شود که این ژل براساس اندازه منافذ خود پروتئین‌ها را برحسب اندازه‌شان جدا می‌کند. پروتئین‌های بزرگ‌تر زودتر خارج شده و به دنبال آن‌ها پروتئین‌های کوچک‌تر خارج می‌شوند. در ین روش به حجم بالای از حلال نیاز است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

10- **کروماتوگرافی تعویض یونی**: در این روش، پروتئین‌ها براساس چگالی بار الکتریکی‌شان جدا می‌شوند. رزین‌های این نوع کروماتوگرافی از آگارز، پلی آکریل آمید، سلولز و شیشه‌اند که حاوی گروه‌های باردار می‌باشند. رزین‌های دارای بار منفی یا رزین‌های تعویض کاتیون‌ها و زرین‌های دارای بار مثبت یا رزین‌های تعویض آنیون به آنیون‌ها متصل می‌شوند. ترتیب خروج مواد از سیستم بسته به چگالی بار آن‌هاست، پروتئین‌های دارای بار الکتریکی مشابه زرین زودتر از ستون کروماتوگرافی خارج می‌شوند و برعکس. ترتیب خروج وابسته به چگال بار الکتریکی پروتئین است. برای جدا کردن مولکول‌هایی که با شدت به رزین متصل شده‌اند از تغییر pH و افزایش شیب یونی استفاده می‌شود.

11- **کروماتوگرافی تمایلی (گرایشی یا جذبی)**: در این کروماتوگرافی لیگاند پروتئین (سوبسرتا، گروه پروستتیک، گیرنده غشایی، مهارکننده‌های غیرکووالان، آنتی بادی و...) به رزین موجود در ستون به‌طور کوالان وصل می‌شوند پروتئین هنگام عبور از رزین به لیگاند خود متصل شده و خروجش به تأخیر می‌افتد.

12- **کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)**: ستون کروماتوگرافی در اینجا از رزین‌هایی نامحلول با قطر کم پر شده است. در این روش رزین‌ها جهت بالا بردن دقت جداسازی به حدی فشرده شده‌اند که تنها مایع پمپ شده با فشار بالا قادر به عبور از آن خواهد بود. دانه‌های رزین یا بار دارند و یا حاوی گروه‌های آگریز که به ترتیب قادر به جداسازی ترکیبات یونی و آبگریزند. دانه‌های رزین غیرقطبی در HPLC، HPLCفاز معکوس را ایجاد می‌کنند. دقت و قابلیت تکرار در این روش بسیار بالا است.

13- **کروماتوگرافی آبگریز**: در این روش پروتئین‌ها براساس تمایل برای اتصال به ماتریکس فاز ثابت که با گروه‌های آبگریزی چون متیل سفاروز و اکتیل سفاروز پوشانده شده است، جدا می‌شوند. پروتئین‌های دارای سطوح آبگریز به ستون اتصال یافته و دیرتر از بقیه خارج می‌شوند. اگر اتصال این پروتئین‌ها به سطوح قوی باشد، جهت جدا کردن آن‌ها از گلیسرول و یا اتانول استفاده می‌شود.

تعیین توالی پروتئین‌ها

روش‌های مختلفی برای بررسی ساختار اول پروتئین‌ها وجود دارد که یکی از آن‌ها تعیین توالی پروتئین‌ها می‌باشد. از جمله معمول‌ترین روش‌های تعیین توالی پروتئین عبارتند از:

1- **روش سنگر (Sanger)**: معرف مورد استفاده در این روش 2، 4 دی‌نیترو و 1-فلوربترن (DNFB) است که با گروه‌های α– آمینوی آزاد انتهایی واکنش داده و ایجاد مشتق زردرنگ 2 و عددی نیترومتیل بنزن (2/4–DNP)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

می‌کند که به روش کروماتوگرافی با الکتروفورز در مقایسه با استاندارد قابل جدا کردن و شناسایی است.

2- **روش ادمن (Edman)**: معرف این روش فنیل ایزوتیوسیانات (PITC) می‌باشد که همانند DNFB با گروه‌های $\alpha-$ آمینوی آزاد انتهایی واکنش داده و در محیط اسیدی ایجاد مشتق فنیل تیوکربامیل آمینواسید (PTCA) می‌کند که با روش کروماتوگرافی یا الکتروفورز جدا و شناسایی می‌شود.

2- **استفاده از دانسیل و دابسیل کلراید**: این معرف‌ها نیز به آمینوهای آزاد انتهای N پروتئین وصل شده و در محیط اسیدی متفاوت دانسیله و دابسیله اسیدآمینه، را ایجاد می‌کنند که با الکتروفروز یا کروماتوگرافی جدا و شناسایی می‌شوند.

4- **هیدرازینولیز**: در این روش معرف هیدرازین (NH_2-NH_2) با گروه $\alpha-$ کربوکسیل ازاد انتهایی واکنش داده و ایجاد آمینواسیل هیدرازید آزاد می‌کند که با کروماتوگرافی با الکتروفورز شناسایی می‌شود.

5- **استفاده از لیتیم بوروهیدرات**: این معرف گروه $\alpha-$ کربوکسیل آزاد انتهایی را به گروه الکلی تبدیل می‌کند و اسیدآمینه به‌صورت یک الکل آمین‌دار ازاد می‌شود که با الکتروفورز با کروماتوگرافی تشخیص داده می‌شود.

6- **آنزیم کربوکسی پپتیداز**: این آنزیم پیوندهای پپتیدی مربوط به اسیدهای آمینه دارای گروه‌های $\alpha-$ کربوکسیل آزاد را از انتهای C پروتئین به ترتیب هیدرولیز می‌کند. اسیدهای آمینه حاصل با کروماتوگرافی یا الکتروفورز شناسایی می‌شوند.

7- **آنزیم آمینوپپتیداز**: این آنزیم پیوندهای پپتیدی را از انتهای N پروتئین هیدرولیز و اسیدهای آمینه را آزاد می‌کند که با الکتروفورز یا گروماتوگرافی شناسایی می‌شوند.

نکته 1:

در روش‌های تعیین توالی به قطعات پلی‌پپتید با تعداد اسیدهای آمینه محدود نیاز است، به همین دلیل قبل از تعیین توالی لازم است که پروتئین‌ها به قطعات کوچک‌تری تبدیل شوند. روش‌های مورد استفاده در این زمینه عبارتند از:

- هیدرولیز آنزیمی تریپسین: پیوند بعد از Arg, Lys را می‌شکند.
- کیموتریپسین: پیوند بعد از اسیدهای آمینه اروماتیک را می‌شکند.
- پپسین: پیوند قبل از اسیدهای آمینه اروماتیک را می‌شکند.
- پروتناز V_A: که از staphylococcus ureas به‌دست می‌آید. پیوند بعد از Asp و Glu به استثنای Glu – Lys

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

را هیدرولیز می‌کند.

- برومیدسیانوژن (CNBr): پیوند بعد از Met را از طریق Met به هموسرین لاکتون هیدرولیز می‌کند.

- هیدروکسیلامین: پیوند Asn – Gly را هیدرولیز می‌کند.

- O – یدوز و بنزونیک اسید: پیوند بعد از Trp را می‌شکند.

- ترمولیزین: پیوندهای بعد از Leu، Ihe و Val را می‌شکند.

- محیط اسیدی ملایم: پیوند Asp – Pro را هیدرولیز می‌کند.

طبقه‌بندی پروتئین‌ها

پروتئین‌ها را می‌توان براساس قابلیت انحلال، ساختار سه بعدی یا عمل سیولوژیک تقسیم‌بندی کرد که از این میان تقسیم‌بندی براساس ساختار و قابلیت انحلال مهم‌تر است.

الف) پروتئین‌ها براساس قابلیت انحلال به سه دسته تقسیم می‌شود:

1. **پروتئین‌های محلول**: مثل آلومین، گلولین‌ها، هیستونها و پروتئین‌ها.

2. **پروتئین‌های کم محلول**: در آب نمک فقط محلولند مثل فیبرینوزن، اکتین و میوزین.

3. **پروتئین‌های نامحلول**: مثل کلاژن، کراتین، الاستین و فیبروئین.

ب) پروتئین‌ها براساس ساختار به دو دسته تقسیم می‌شوند:

1. **پروتئین‌های ساده**: در ساختار خود فقط اسیدآمینه دارند و دارای دو نوع کروی و رشته‌ای می‌باشند. انواع کروی دارای شکل کروی یا بیضوی بوده و در آب محلول‌های رقیق نمکی محلولند. در سطح این پروتئین‌ها معمولاً اسیدهای آمینه قطبی قرار دارند. انواع رشته‌ای از مولکول‌های بسیار طویل رشته مانند ساخته شده‌اند و به دلیل داشتن اسیدهای آمینه آبگریز در سطح خود در آب نامحلولند. ساختارهای انعطاف‌پذیر کمپلکسهای این پروتئین‌ها در کلاژن، کراتین، الاستین و فیبروئین به دلیل اتصالات آبگریز بین این اسیدهای آمینه است.

2. **پروتئین‌های مرکب**: برای فالیت خود به بخشهای غیر پروتئینی نیز نیازمندند که به طور کووالان به آنها اتصال یافته‌اند، این پروتئین‌ها به گروه‌های زیر تقسیم می‌شوند:

- **گلیکوپرتئین‌ها** با 85-1 درصد قند که این میزان در **پروتنوگلیکانها** به 95 درصد می‌رسد. پیوند بین قند و پروتئین از نوع کوولاسی است، مانند آلبومین تخم‌مرغ، گاما گلبولین‌ها، هورمونهای FSH، LH و TSH، هاپنوگلوبین و

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

IF (فاکتور داخلی معده).

- **همویاکروموپروتئن‌ها** که حاوی هم می‌باشند، مثل هموگلوبین؛ میوگلوبین، سیتوکروم‌ها و پراکسیدازها (کاتالاز).

- **فسفوپروتئین‌ها** مانند کارنین شیر، ویتلین، و یتلنین و فسفوویین موجود در زندهٔ تخم‌مرغ، هیستونها و پروتئین‌های اسیدی.

- **فلاووپروتئین‌ها** که حاوی نوکلئوتیدهای فلاوینی هستند، مانند آمینواسید اکسیداز و سوکسینات دهیدروژناز.

- **نوکلئوپروتئین‌ها** که همراه با انواع اسیدهای نوکلئیک دیده می‌شود، مثل نوکلئوپروتئین‌های موجود در گروماتین هسته؛ میتوکندری و میکروزومها.

- **متالوپروتئین‌ها** که دارای فلز در ساختمان خود هستند، مثل ترانسفرین، فریتین، کالمودولین، کربونیک، انیدراز، سینوکروم اکسیداز، الکل دهیدروژناز و ... .

نکته: لیپوپروتئین‌ها چون اتصال بین لیپید و پروتئین آنها سست واز نوع غیرکووالان می‌باشد، در گروه پروتئین‌های مرکب قرار نمی‌گیرند.

ساختمان و عملکرد برخی پروتئین‌ها

کلاژن: از فراوانترین پروتئین‌های موجود در جانوران است و بخش عمده پوست، زردپی، غضروف، استخوان و قرنیه چشم را تشکیل می‌دهد. این مولکول از سه زنجیر آلفای چپ‌گردان که به صورت مارپیچی راست‌گردان به نام تروپوکلاژن به هم پیچیده‌اند، تشکیل شده است. پیوندهای بین این سه رشته هیدروژنی و کوولانسی‌اند.

$\frac{1}{3}$کلاژن را Gly، $\frac{1}{3}$دیگر را پرولین و هیدروکسی پرولین و $\frac{1}{3}$باقیمانده را نیز اسیدهای آمینه دیگر تشکیل می‌دهند و فرمول ساختاری آن را به صورت "$H.pero/pro-x-Gly$" می‌توان نوشت. در ساختمان کلاژن Trp اصلاً وجود ندارد.

در شبکه آندوپلاسمی (ER) ابتدا پره‌کلاژن تولید می‌شود که دارای یک پپتیدراهنمای 100اسیدآمینه‌ای در انتهای آمین خود است. بعداز ورود به کانال و جدا شدن پپتید راهنما پروکلاژن تولید می‌شود. پروکلاژن سپس تحت اثر پرولیل 4- هیدروکسیلاز و لیزیل هیدروکسیلاز قرار گرفته و واحد H.pro و H.Lys می‌شود. این آنزیم‌ها برای فعالیت خود

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نیازمند ویتامین C هستند و در کمبود VirtC دچار اختلال در فعالیت خود می‌شوند و بیماری اسکوروی را ایجاد می‌نمایند.

در ادامه Cys های انتهای کربوکسیل مولکول با ایجاد پلهای دی‌سولفید بین رشته‌ای مقدمات ایجاد تروپوکلاژن را فراهم می‌کنند. مرحلهٔ بعد اضافه شدن متدها توسط گلیکوزیل ترانسفراز به $H-Lys$ هاست. در این مرحله مولکول به گلژی رفته و از سلول ترشح می‌شود. در خارج سلول کربوکسی و آمینوپرتئازها با ایجاد تغییراتی در مولکول ترشح شده تروپوکلاژن را ایجاد می‌کنند. تروپوکلاژنها به هم وصل شده و فیبریل و بعد هم فیبرها را ایجاد می‌کنند. بنابراین تروپوکلاژن‌ها هم اتصالات داخلی دارند و هم اتصالات خارجی، در اتصالات داخلی آنزیم لیزیل اکسیداز که برای فعالت خود نیازمند است، آمین Lys را تبدیل به **آلدهید** می‌کند.

نکته: در بیماری Menkes که ناشی از کمبود مس است، فعالیت آنزیم لیزیل اکسیداز مختل می‌شود. سپس دو عامل آلدهیدی با تراکم آلدولی به هم وصل شده و در نتیجه اتصال آلدولر ایجاد می‌شود. برای ایجاد اتصال لیزنونورلوسین عامل آلدهیدی با گروه آمین آزاد Lys ترکیب و باز شیفت ایجاد می‌کند. که این باز نیز در مراحل بعد احیا می‌شود، در اتصالات خارجی سه ریشه دخات دارند؛ دو HLys و یک Lys که بین آنها اتصال هیدروکسی پیریدینیوم ایجاد می‌شود.

در جانوران 19 نوع کلاژن وجود دارد که انواع I و II و III که کلاژن‌های اصلی به ترتیب استخوان، غضروف و پوست را تشکیل می‌دهند مهم‌ترند.اختلال در سنتز کلاژن طیف وسیعی از بیماریها از جمله سندرم اهلرز- دانلس،سندرم آلپوت، اپیدرمولیز نولورا، اسکوروی، سندرم فک، کندرودیس‌پلازی، استئوژنز ایمیرفکتا، خودکشی پروکلاژنی و ... را ایجاد می‌کند.

آلاستین: در بافت‌های کشسان (جدارهٔ عروق و رباطها) وجود دارد، $\frac{1}{3}$ آن را Gly تشکیل می‌دهد. Pro و Ala فراوان دارد ولی $H-Lys$ اصلاً ندارد. واحد آن پتروپرالاستین است.

دارای سه نوع اتصال درونی است که عبارتند از آلدولی، لیزینونورلوسین و دسموزین، اتصال دسموزین از ترکیب 3 عامل آلدهیدی از 3 ریشهٔ Lys و یک عامل آمین از یک ریشهٔ Lys دیگر تشکیل می‌شود.

سندرم و یلیامز احتمالاً مربوط به حذف در ژن کد کننده آلاستین می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

کراتین آلفا: پروتئین رشته‌ای نامحلول و دارای دو زنجیر آلفای راست‌گردان $\alpha-hertix$ است. که به‌صورت موازی همسو و توسط پیوندهای دی‌سولفید به هم متصلند. ابرمارپیچ حاصل از دو مارپیچ آلفا چپ‌گردان است. سطح تماس دو رشتهٔ مارپیچ آلفا مملو از اسیدهای آمینهٔ آبگریز Ala، Val، Leu، ILe، Met و Phe می‌باشد. این مارپیچ‌های دوتایی به هم متصل شده و ایجاد پروتوفیبریل می‌کنند. کراتین آلفا دارای دو نوع سخت و شکننده (در شاخ و ناخن) با 22درصد Cys و نوع نرم (در پوست و مو و چشم) با 10درصد cys می‌باشد. کراتین بتا که مشابه کلاژن است، فاقد Cys و مملو از اسیدهای آمینه Gly، Ala و Ser می‌باشد. این کراتین در تارهای عنکبوت و پیلهٔ کرم ابریشم و چنگال و منقار خزندگان و پرندگان یافت می‌شود. در کراتین آلفا اتصالات عرضی مهم، پیوندهای دی‌سولفیدند.

فیبروئین: پروتئین موجود در ابریشم است. کنفورماسیون $\beta-sheet$ به فراوانی به آن دیده می‌شود. فیبروئین غنی از Ala, Gly است. در ساختمان کلر آن پیوندهای هیدروژنی و واندروالس به فراوانی وجود دارند. فیبروئین پروتئینی منعطف است اما قابلیت ارتجاع ندارد.

هموگلوبین و میوگلوبین، پروتئین‌های کروی خون

- **میلوگلوبین**: پروتئینی ساده است با 153 ریشه اسیدآمینه و یک مولکول هم که به اکسیژن وصل می‌شود. بیش‌تر در بافت عضلانی در جهت ذخیره اکسیژن است و در ساختار خوددارای 8 مارپیچ α است. هم در شکاف وسط مولکول قرار می‌گیرد. ظرفیت ششم کئوردینانس آهن هم محل اتصال اکسیژن است. دارای اشکال فیزیولوژیک مختلفی است.

- **اکسی میوگلوبین**: در ظرفیت ششم آهن دارای اکسیژن است.

- **دزاکسی میوگلوبین**: ظرفیت ششم آهن خالی است.

- **فری میوگلوبین**: در ظرفیت ششم آهن دارای H_2O است.

میوگلوبین به O_2 میل ترکیبی بسیار زیادی دارد و در فشار نسبی کم اکسیژن نیز اشباع می‌شود و در فعالیت شدید عضلانی که فشار نسبی O_2 حدود 5 میلی‌متر جیوه ($\frac{1}{4}$ حالت عادی) است، O_2 را آزاد می‌کند.

منحنی اتصال میوگلوبین به O_2 به‌صورت هذلولی (هیپربولیک) است و این نشان می‌دهد که میوگلوبین نسبت به تغییرات کم در میزان اکسیژن محیط غیرحساس است، زیرا یک پروتئین ذخیره‌ای است.

- **هموگلوبین**: ناقل CO_2, H^+, O_2 در خون است و دارای چهار رشته که دو به دو یکسانند و توسط پیوندهای

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

غیرکوالان به هم وصلند. هر رشته به یک هم وصل می‌شود که در شکاف حاصل از ساختار سوم هر زنجیره قرار می‌گیرد. انسان داری انواع مختلفی از این پروتئین می‌باشد:

$Glower_1(\sigma_2\varepsilon_2)$، $Glowr_2(\alpha_2\varepsilon_2)$، $port\tan d(\sigma_2\nu_2)$ در دوران اول جنینی، $F(\alpha_2\nu_2)$ در دوران آخر جنینی و $A(\alpha_2\beta_2)$, $A_2(\alpha_2\delta_2)$ در دوران بلوغ.

نوع A، 96٪ هموگلوبین افراد بالغ را تشکیل می‌دهد که دارای دو نوع زنجیره α, β است.

نکته 1: زنجیره‌های α از نظر ساختاری مشابه میوگلوبین هستند. رشتهٔ α دارای 7 مارپیچ α و رشتهٔ β دارای 8 مارپیچ α است. زنجیره‌های α هریک دارای 141 اسیدآمینه و زنجیره‌های β نیز هر یک دارای 146 اسیدآمینه می‌باشند.

هموگلوبین در خون شریانی 96 درصد و در خون وریدی 64 درصد از O_2 اشباع می‌شود. اکسیژن پایین است، نمی‌باشد، از طرفی دیگر اگر پروتئین میل ترکیبی پایین به اکسیژن داشته باشد، مشکل به این‌صورت که پروتئین قادر به اشباع کردن خود از اکسیژن در ریه‌ها نمی‌باشد، باقی خواهد ماند. اما در هموگلوبین این مشکل با برخورداری از دو کنفورماسیون T, R همواره شده است.

در هنگام انتقال هموگلوبین از شکل T به شکل R، یک جفت از زیرواحدهای (α_2/β_2) به اندازه پانزده درجه نسبت به جفت دیگر (α_1/β_1) می‌چرخد. محور این چرخش خارج از مرکز مولکول است و جفت α_2/β_2 تا حدودی به طرف این محور جابه‌جا می‌شود. در این طرح، جفت α_1/β_1 که هاشور نخورده است ثابت نشان داده شده است، ولی جفت α_2/β_2 که با رنگ تیره مشخص شده است هم جابه‌جا می‌شود و هم می‌چرخد.

تمایل فرم R برای اتصال به اکسیژن بیش‌تر است. اتصال O_2 به هموگلوبین در حالت T سبب تغییر آن به حالت R می‌شود. این تغییر همراه با تغییراتی در موقعیت گروه‌های R اسیدهای آمینه مهم اطراف هم صورت می گیرد.

منحنی اتصال هموگلوبین به S, O_2 شکل یا سیگموئید است. این منحنی مختص پروتئین‌های چند زیرواحدی است که اتصال لیگاند به یک زیرواحد بر اتصال زیرواحدهای دیر تأثیر دارد. در این پروتئین‌ها که به آن‌ها پروتئین‌های آلوستریک نیز گویند، ویژگی‌های اتصالی جایگاه‌های مولکول وابسته به اتصال لیگاند به یک جایگاه آن است. در هموگلوبین این تأثیر از نوع تعاونی مثبت است، یعنی اتصال یک مولکول O_2 اتصال O_2های دیگر را تسهیل می‌کند. اتصال تعاونی هموگلوبین را به تفاوت‌های کم غلظت O_2 بین بافت‌ها و ریه‌ها حساس‌تر می‌کند و این لازمهٔ انتقال O_2 توسط

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

هموگلوبین است.

گاهی میل ترکیبی هموگلوبین به O_2 منحنی اتصال را به سمت راست و افزایش میل ترکیبی منحنی اتصال را به سمت چپ جابه‌جا می‌کند. CO_2، 2 و 3 بیس فسفوگلیسرات (βPG)، Cl^- , H^+ عواملی‌اند که منحنی را به سمت راست جابه‌جا می‌کنند.

نکته 2: در مت‌هموگلوبین آهن دو ظرفیتی به آهن سه ظرفیتی تبدیل شده است.

نکته 3: هموگلوبین علاوه بر O_2، حامل CO_2, H^+ نیز است و با انتقال 20 درصد از کل تولید آن‌ها به ریه و کلیه به دفعشان کمک می‌کند.

نکته 4: در بافت‌های میزان H^+, CO_2 بالاست و همین باعث کم شدن تمایل هموگلوبین به اکسیژن و رهاسازی اکسیژن توسط هموگلوبین می‌شود. در صورتی‌که در ریه عکس این حالت اتفاق می‌افتد.

نکته 5: اثر CO_2, H^+ برروی تمایل هموگلوبین به اکسیژن اثر **بوهر** نامیده می شود.

نکته 6: O_2 به اتم‌های موجود در گروه هم وصل می‌شود، در حالی که H^+ به ریشه‌های مختلف اسیدآمینه به ویژه His های زنجیره‌های β وصل می‌شود. CO_2 به گروه $\alpha-$ آمینو و $N-$ ترمینال بر زنجیره پروتئینی وصل شده و ایجاد کربامینوهموگلوبین می‌کند.

نکته 7: اتصال CO_2 به هموگلوبین با آزادی H^+ از هموگلوبین همراه است که در نتیجه هموگلوبین به کنفورماسیون T تغییر حالت می‌دهد (زیرا H^+ ها در ساختار پل‌های نمکی (پیوندهای هیدروژنی) تثبیت کننده ساختار R نقش دارند) و O_2 را آزاد می‌سازد.

نکته 8: βPG در حالت R به حفرهٔ بین زیرواحدهای β و در حالت T به هموگلوبین وصل می‌شود، یعنی بر هموگلوبین تنها یک βPG وصل می‌شود. βPG حالت T را تثبیت و در نتیجه تمایل هموگلوبین به O_2 را کاهش می‌دهد.

اکتین و میوزین، انقباض عضلانی

انقباض عضلانی حاصل میانکنش در پروتئین اکتین و میوزین می‌باشد که بیش از 80٪ پروتئین‌های عضلانی را تشکیل می‌دهند.

www.ShimiPedia.ir

مونومرهای اکتین کروی $(G-Actin)$ در حضور منیزیم و ATP پلیمریزه شده و اکتین رشته‌ای $(F-Actin)$ را

WWW.FUKA.IR

ایجاد می‌کنند. فیلمان نازک از F– اکتین و پروتئین‌های تروپونین و تروپومیوزین تشکیل یافته است. تروپومیوزین پروتئینی است که در حالت استراحت جایگاه‌ای فعال اکتین را می‌پوشاند.

تروپونین پروتئینی است با زیرواحدی مختلف:

I: با کتین واکنش می‌دهد، T: با تروپومیوزین واکنش می‌دهد و C: شروع انقباض با Ca^{2+} واکنش می‌دهد. بعد از ترکیب Ca^{2+} با تروپونین C، تروپونین دچار تغییر شکل فضای شده و در نتیجه تروپومیوزین به سمت تروپونین T حرکت می‌کند. در ادامه جایگاه‌های فعال اکتین در اثر جدا شدن تروپونین I از اکتین آزاد شده و با میوزین واکنش داده و انقباض را باعث می‌شوند.

هر میوزین از 2 زنجیره سنگین و 4 زنجیره سبک تشکیل شده است. انتهاهای دو زنجیره سنگین که به‌صورت مارپیچ α هستند به‌صورت چپ گرد به دور هم پیچ خورده‌اند و دم را تشکیل داده‌اند. انتهای آمینو این دو زنجیره دو سر را ایجاد کرده‌اند که دارای خاصیت ATP آزی هستند و نیز محل اتصال زنجیره‌ای سبک.

نکته 1: تریپسین میوزین را به دو بخش می‌شکند:

مرومیوزین سنگین که شامل سرها، بخش کوچکی از دم و زنجیره‌ای سبک است و **مرومیوزین سبک** که بخش عمده دم است. پاپائین مرومیوزین سنگین را به دو قطعهٔ S_1 که دو سر متصل به زنجیره‌های سبکند و بخش کوچکی از دم است، تجزیه می‌کند.

فیلمان‌های ضخیم حاصل تجمع مولکول‌های میوزین است.

روند انقباض: عضله از تجمع فیبرهای عضلانی تشکیل شده است که فیبرهای عضلانی نیز شامل میوفیبریل‌های محتوی اکتین و میوزین‌اند. در میوفیبریل‌ها باندهای متناوب تیره و روشن دیده می‌شود که این باندها را به ترتیب A (آنیزوتروپیک که در مقابل نورپلاریزه خاصیت انکسار مضاعف دارد) و I (ایزوتروپیک) گویند.

نوار A حاوی میوزین و انتهای فیلامان‌های اکتین است، ولی I صرفاً از فیلامان‌های اکتین تشکیل شده است. فیلامان‌های اکتین به صفحات Z وصل شده‌اند. بخشی از میوفیبریل که بین دو صفحهٔ Z قرار دارد، سارکومر نامیده می‌شود. سارکومر واحد عملکردی انقباض عضلانی است. از دیگر بخش‌های سارکومر باید H در وسط باند A است که تراکم کم‌تری نسبت به آن دارد و تنها از میوزین تشکیل یافته است. در وسط باند H نیز خط M وجود دارد که متراکم‌تر از H است و علاوه بر میوزین پروتئین M,C نیز دارد که برای همایش مولکول‌های میوزین لازمند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

در حالت استراحت طول هر سارکومر $2/3\mu m$ است که در حالت انقباض $1/5\mu m$ کاهش می‌یابد. در طی انقباض دو صفحهٔ Z به هم نزدیک شده، باندهای H,I کوتاه شدن ولی باند A تغییر نمی‌کند.

روند کلی انقباض بدین صورت است که پس از پتانسیل عمل در طول عصب حرکتی، ترشح استیل کولین از عصب و ورود سدیم به درون فیبرعضلانی و پس از آن آزاد کلسیم و وزیکول‌های شبکهٔ سارکوپلاسمی اطراف میدفیبریل رخ می‌دهد همهٔ این وقایع زمینه را برای انقباض که لغزش اکتین و میوزین برروی هم است، فراهم می‌شود.

مکانیسم مولکولی انقباض دارای مراحل زیر است:

1- پیش از انقباض، سری S_1 میوزین که دارای فعالیت ATP آری است، ATP را هیدرولیز می‌کند. ADP و P_i حاصل به‌صورت متصل به میوزین تا شروع انقباض باقی می‌مانند.

2- با شروع پتانسیل عمل و آزادی Ca^{2+} و جدا شدن تروپونین I از اکتین، اکتین در دسترس میوزین قرار گرفته و سر S_1 میوزین به آن وصل می‌شود.

3- با تشکیل کمپلکس اکتین – میوزین - ADP - P_i، P_i و سپس ADP آزاد می‌شوند و این باعث تغییر کنفورماسیونی در میوزین و حرکت سرآن و اتصال آن به زیرواحد دیگری از اکتین رشته‌ای در جایگاه نزدیک‌تری نسبت به خط Z می‌شود.

4- با اتصال ATP دیگری به سرمیوزین و تشکیل کمپلکس اکتین – میوزین - ATP، زمینه برای جدا شدن اکتین فراهم می‌شود.

برای شروع و چرخهٔ بعدی ATP هیدرولیز می‌شود و به همین ترتیب بقیه مراحل تکراری می‌شود.

نکته 1: از دیگر پروتئین‌های دخیل در روند انقباض عضلانی **تیتین** (بزرگ‌ترین زنجیر واحد پروتئینی که طول میوزین، عضله را تنظیم می‌کند و از A تا M امتداد دارد). **بنولین** (طول فیلامان‌های نازک را تنظیم می‌کند). **دسمین** (سارکومرهای مجاور را به هم و نیز میوفیبریل‌ها را به سطح عضله متصل می‌کند) و **αاکتین** (نظیم دادن به اکتین‌ها و وصل کردن آن‌ها به خط Z را برعهده دارد) را می‌توان نام برد.

سیستم ایمنی و ایمونوگلوبولین‌ها

رکن اصلی ایمنی هومورال پروتیئن‌های محلول به نام ایمونوگلوبولین‌ها (Ig)ها با آنتی‌بادی‌ها هستند که توسط دسته‌ای از گلبول‌های سفید به نام لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند. این پروتئین‌ها با اتصال به آنتی‌ژن‌ها (عوامل بیماری‌زایی که

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند) آن‌ها را جهت تخریب نشان‌دار می‌کنند. محل اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، بخشی از آنتی‌ژن به نام شاخص آنتی‌ژن با اپی‌توپ است.

نکته 1: لنفوسیت‌های T جزء اصلی دیگر درسیستم ایمنی هستند که در قلب دفاع سلولی قرار دارد. این سلول‌ها از تیموس منشأ می‌گیرند، در مقابل لنفوسیت‌های β در مغز استخوان تکامل می‌یابند.

همهٔ ایمونوگلوبولین‌ها دارای دو زنجیره سبک (L) مشابه و دو زنجیره سنگین (H) مشابه می‌باشند این زنجیره‌ها از طریق پیوندهای دی‌سولفید به‌هم متصل شده‌اند. زنجیره سبک در بعضی از lgها κ (کاپا) و بعضی دیگر λ (لامبدا) است. زنجیرهٔ سنگین نیز 5 نوع است که عبارتند از γ (گاما)، α (آلفا)، μ (مو)، δ (دلتا) و ε (اپسیلون) و به ترتیب در lgهای G، A، M، D و E وجود دارند.

زنجیره‌های سبک و سنگین هر دو دارای نواحی متغیر در N، ترمینال (به ترتیب V_C و V_L) و نواحی ثابت در C– ترمینال (CH_3, CH_2, CH_1, C_1) خود هستند. زنجیره‌های سنگین در ناحیهٔ ثابت خود از طریق پیوندهای دی‌سولفید به همدیگر و نیز به زنجیره‌های سبک متصل شده‌اند.

هضم lgها در محل لولا توسط آنزیم پاپائین ایجاد دو قطعه F_c, F_{ab} می‌کند که در قطعهٔ F_{ab} (قطعهٔ اتصال به آنتی‌ژن) محل اتصال به آنتی‌ژن که همان نواحی متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین است، قرار دارد.

قطعهٔ F_c (قطعهٔ قابل تبلور) که شامل بخش‌های Ch_3, CH_2 زنجیره‌های سنگین است. مسؤول اعمال آنتی‌بادی از حمله عبور از جفت فعال کردن کمپلمان و اویسونیزاسیون می‌باشد.

IgG: فراوان‌ترین آنتی‌بادی خون است و آنتی‌بادی اصلی در پاسخ ثانویه است و در پاسخ به آنتی‌ژن محلول در سرم (سم باکتری)، یعنی در بیماری‌های عفونی تولید می شود. این آنتی‌بادی به‌صورت مونومر وجود دارد.

IgA: فراوان‌ترین آنتی‌بادی بدن است ودر خون بعد از IgG فراوان‌ترین آنتی‌بادی است، در ترشحات بدن وجود دارد. این آنتی‌بادی به‌صورت مونومر، دایمر یا تایمر وجود دارد و در مشکلات روده‌ای و تنفسی ایفای نقش می‌کند. اتصال مونومرها برای تشکیل دایمر، ترایمر و... در آنتی‌بادی‌ها از طریق زنجیر J است.

IgM: در صورت اتصال به غشا مونومر و در حالت ترشحی پنتامر است. اولین سد دفاعی بدن محسوب می‌شود و آنتی‌بادی اصلی در بسته‌ای پاسخ ایمنی اولیه است. در پاسخ به آنتی‌ژن اختصاصی (خود باکتری) و اغلب در بیماری‌های کبدی تولید می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

IgE: مونومر است و در واکنش‌های آلرژی‌زا و از طریق اتصال به بازوفیل و ماست‌سل نقش دارد. اغلب در عفونت‌ها یکرمی تولید می‌شود.

IgD: مفهوم است و در سطح لنفوسیت‌های B به عنوان گیرنده وجود دارد.

شکل‌گیری فضایی مناسب پروتئین‌ها

همه پروتئین‌ها، در حین تولید خودبه‌خود تا نمی‌شوند؛ بلکه این فرایند با دخالت آنزیم‌هایی اختصاصی صورت می‌گیرد که عبارتند از:

چاپرون‌ها: شامل hsp_{60}, hsp_{70} می‌باشند که از جمله اعضای hsp_{60} چاپرونین ست. چاپرون‌ها در حین سنتز پروتئین‌ها برروی ریبوزوم به آن‌ها وصل شده و از تا خوردن غلط آن‌ها جلوگیری می‌کنند و در نتیجه موقعیت مناسب سلولی آن‌ها را هم تعیین می‌کند.

نکته 1: hsp ها پروتئین‌های شوک حرارتی هستند که در پاسخ به استرس‌های حرارتی آزاد می‌شوند. چاپرونین که از اعضای این خانواده است از فعالیت ATP آزی خود برای کمک به تا شدن صحیح پروتئین‌ها استفاده می‌کند.

پپتیدپرولیل سیس – ترانس ایزومراز (PPI): پیوندهای پپتیدی معمولاً از نوع ترانس هستند. برای ایجاد ساختاری همچون پیچ بتا که مملو از پرولین است. پیچش‌های سریع لازمند که این پیچ‌ها به پیوندهای پپتیدی از نوع سیس نیاز دارند. آنزیم PPI تبدیل پیوندهای ترانس به سپس را کاتالیز می‌کند.

پروتئین دی سولفید ایزومراز (PDI): پیوندهای دی‌سولفید غلط توسط این آنزیم شکسته شده و تصحیح می‌شوند.

نکته 2: تا به حال بیماری‌های زیادی شناسایی شده‌اند که ناشی از عدم شکل‌گیری فضا بی‌مناسب پروتئین‌ها می‌باشند از جمله مهم‌ترین ان‌ها می‌توان به آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل یا بیماری‌های پراپونی (کروتر – ژاوب و کورد در انسان، اسکرایی در گوسفند و جنون گاویی در گاو)، آلزایمر و هانتینگتون اشاره کرد.

مروری بر ساختمان پروتئین‌ها

نکته 1: Met, Trp یک کدون ژنتیکی دارند.

نکته 2: هرچه a.a کوچک‌تر باشد و تعداد کدون ژنتیکی آن بیش‌تر باشد در ساختمان Pr ها حضور بیش‌تری دارد.

نکته 3: پیوند پپتیدی اساساً به‌صورت ترانس پایدارتر است.

www.ShimiPedia.ir

نکته 4: ساختمان اول Pr، نقش مهمی در تعیین (1) ساختمان فضایی (2) Pr Function دارد.

WWW.FUKA.IR

1- **ساختار اول**: توالی باقی‌مانده‌های اسیدآمینه Pr از انتهای N به C

2- **ساختار دوم**: شامل بخش‌های موضعی از Pr که در آن ساختار Pr منظم است.

1- **بخش‌های منظم و تکرارپذیر**:

αhelix:

* پیوند هیدروژنی بین n و $n+4$ عامل پایداری

* نوع راست‌گردان پایدارتر

* Met, Alex, Glu بیش‌تر تمایل شرکت در αhelix

* a.a خنثی در همه pHها می‌تواند αhelix تشکیل دهد.

* a.a بازی در pH بازی می‌تواند αhelix تشکیل دهد.

* a.a اسیدی در pH اسیدی می‌تواند αhelix تشکیل دهد.

βsheet:

* زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در محل‌های β حالت زیگزگ دارند.

* $\uparrow\uparrow$, $\uparrow\downarrow$ وجود دارد که $\uparrow\downarrow$ پایدارتر است.
  N C , N N

2- **بخش‌های فقط منظم در سطح زنجیره وجود دارد**.

1- βturn: چرخش معکوس

* چرخش 180 زنجیره پلی‌پپتیدی

* بین n و $n+3$ پیوند هیدروژنی

2- لوپ

* Prهایی که بیش از 60 باقی‌مانده اسیدی دارند.

* لوپ‌های 6 تا 16 باقی‌مانده آمینواسیدی است.

3- **ساختار سوم**:

نحوهٔ قرارگیری ساختمان دوم در کنار یکدیگر.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

* Folding در ساختار سوم صورت می‌گیرد حداقل a.a75 نیاز است.

*برهم‌کنش‌های آبگریز مهم‌ترین عامل در فرایند فولدینگ

* در ساختار سوم Domainها شرکت دارند بخش فشردهٔ لب مانند بیش از a.a200 که فولدینگ مستقل دارند.

* شکل سوم می‌تواند شکل فعال هم باشد.

4- ساختار چهارم:

در برخی از Prها شکل فعال اغلب از 2 یا چند زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده است. این Prها را مولتی‌مر گویند که شامل الیگومر (Prها غیرقطبی در کف و قطبی سطح Pr) اگر واحدهای مولتی یکسان بود بروتومر است.

فیبروزکیستیک (CF)

- بیماری فیبروزکیستیک (CF) در اثر اشکال در تاشدگی طبیعی پروتئین ناقل کلر ایجاد می‌شود. این بیماری شایع‌ترین بیماری کشنده‌ی ارثی در سفیدپوستان است.
- ژن مسؤول CF، **عامل تنظیم کننده هدایت غشایی فیبروزکیستیک** (CTFR) راکد می‌کند. این پروتئین در واقع یک **کانال کلر** است که در سطح سلول‌های اپی‌تلیال اعضای مبتلای بیمار CF قرار گرفته است.
- تقریباً 70 درصد جهش‌های CTFR بررسی شده در سطح جهان، ناشی از حذف یک اسیدآمینه فنیل آلانین (ΔF508) است که مانع تاخوردگی طبیعی پروتئین فوق می‌شود. محصول پروتئینی ژن CTFR جهش یافته، **غیرطبیعی** بوده و **تخریب می‌شود**.
- در بیماران مبتلا به CF، **ترشحات غلیظ موکرسی** در راه‌های هوایی، مجاری پانکراس و روده وجود دارد که به دلیل اختلال در جذب کلر است و این امر باعث **عدم تعادل آب و مایعات** در آن‌ها می شود.

* در این بیماران سلول‌های مژکی موجود در راه‌های هوایی قادر به پاک کردن این ترشحات غلیظ نیستند و این مسأله موجب انسداد مزمن راه‌های هوایی، **التهاب و عفونت‌های مکرر ریوی** می‌شود.

* همچنین اختلالات گوارشی که در این بیماران دیده می‌شود به دلیل کاهش ترشح آنزیم‌های پانکراسی است که باعث اختلال در فعالیت هضمی روده می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مجموعه نکات آمینو اسیدها

1- اسیدهای آمینه، ترکیبات آلی هستند که حداقل دارای یک عامل کربوکسیل (COOH) و یک عامل آمین (NH_2) می‌باشند.

2- فرمول کلی اسیدهای آمینه عبارت است از: $NH_2 - CH - COOH$.

3- اسیدهای آمینه شرکت‌کننده در ساختمان پروتئین‌ها از نوع آلفا می‌باشند که در آن‌ها عامل آمین و کربوکسیل به کربن آلفا اتصال یافته‌اند.

4- اسیدهای آمینه بتا، گاما، و دلتا واسطه‌های شیمیایی هستند.

5- اسیدهای آمینه با یکدیگر ترکیب شده و مولکول‌های پروتئینی را به‌وجود می‌آورند.

6- اگروزن مولکولی مجموعه چندین اسیدآمینه کم‌تر از 5000 دالتون باشد، این مولکول را پتپید یا پلی‌پتپید می‌نامند.

7- اگروزن مولکولی اسیدهای آمینه از حد تجاوز کند یعنی بیش‌تر 5000 دالتون باشد، پروتئین نامیده می‌شود.

8- اسیدهای‌آمینه ضروری: اسیدآمینه‌هایی هستند که سلول‌ها قادر به سنتز آن‌ها نمی‌باشند و باید از طریق موادغذائی تأمین شوند.

9- اسیدهای‌آمینه ضروری: ترئونین، متیونین، لیزین، ایزولوسین، لوسین، والین، فنیل آلانین، تریپتوفان.

10- اسیدهای‌آمینه آرژنین و هیستیدین برای رشد اطفال ضروری بوده لکن برای اشخاص بالغ غیرضروری هستند.

11- همگی اسیدهای‌آمینه به غیر از گلیسین گلیکوکول دارای کربن ناقرینه می‌باشند و نورپلاریزه را به چپ یا راست منحرف می‌کنند. اسیدهای‌آمینه طبیعی از نوع L هستند.

12- برای هر آسیدآمینه pH معینی وجود دارد که در آن pH میزان یونیزاسیون عوامل آمین دکربوکسیل برابر می‌گردند ← یعنی جمع جبری یون‌های ($-COO^-$) و یون‌های ($-NH_3^+$) برابر صفر می‌باشد به این pH، pHایزوالکتریک اسیدآمینه یا PI می‌گویند.

13- در محیطی که pH آن از pHI کم‌تر باشد، اسیدآمینه خاصیت اسیدی دارد و در محیطی که pH آن بالاتر از pHI باشد، اسیدآمینه خاصیت بازی پیدا می‌کند.

14- در pH برابر با PK هر یک از عوامل آمینی و کربوکسیلی، نیمی از عوامل فوق یونیزه و نیم دیگر غیریونیزه هستند.

15- برای محاسبه pHi می‌توان از فرمول زیر استفاده کرد:

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

$$pHi = \frac{pK_{NH2} + PK_{COOH}}{2}$$

16- برای محاسبه pHi اسیدهای‌آمینه اسیدی از فرمول زیر می‌توان استفاده کرد:

$$pHi = \frac{PK_{\alpha COOH} + PK_{R\,COOH}}{2}$$

17- برای محاسبه pHi اسیدهای‌آمینه بازی از فرمول زیر استفاده می‌شود:

$$pHi = \frac{PK_{\alpha}NH_2 + PH_{R}NH_2}{2}$$

18- برای اسیدهای‌آمینه‌ای که دارای یک عامل آمین و یک عامل کربوکسیل می‌باشد، pHi بین 5/5 تا 6/3 متغیر است.

19- دی‌اسیدها دارای pHi بسیاری اسیدی در حدود 2/5 تا 3 و دی‌بازیک‌ها دارای pHi قلیایی در حدود 9 تا 10 می‌باشند.

20- برای تشخیص و تعیین مقدار اسیدهای آمینه از واکنش با نینهدرین استفاده می‌شود.

21- در اثر ترکیب اسیدهای‌آمینه با نینهدرین مادهٔ آبی رنگی تولید می‌شود که حداکثر جذب نوری آن در 570 نانومتر است.

22- اسیدهای‌آمینه به هفت گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

1- منواسید منوآمین 2- الکل‌دار 3- گوگردار 4- دی‌اسید منوآمین 5-آمیدی 6- دی‌آمین 7- حلقوی

23- اسیدهای‌آمینه منواسید منوآمین شامل: گلسین (گلیکوکول) – آلانین – والین – لوسین – ایزولوسین

24- اسیدهای‌آمینه الکل‌دار شامل سرین و تراونین.

25- اسیدهای‌آمینه گوگردار: سستیئین – میتونین.

26- اسیدسیتئیک با از دست دادن عامل کربوکسیل خود تولید ماده‌ای بنام تورین می‌کند که در کبد با مواد سمی ترکیب شده و دفع سموم را آسان می‌کند.

27- متیونین نقش مهمی را در انتقال ریشه متیل در واکنش‌های بیوشیمیایی به‌عهده دارد.

28- اسیدهای‌آمینه دی‌اسید منوآمین دارای یک عامل آمین و دو عامل کربوکسیل هستند، شامل اسیدآسپارتیک و اسیدگلوتامیک می‌باشند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

29- اسیدهای‌آمینه آمیدی: شامل گلوتامین و آسپاراژین می‌باشند، این ترکیبات روی ریشهٔ R دارای یک عامـل آمیـدی هستند و نقش مهمی را در انتقال آمونیاک دارند.

30- اسیدهای‌آمینه دی‌آمین: شامل لیزین و آرژنین است.

31- آرژنین pHi = 10/7 دارد، گروه انتهایی این اسیدآمینه بود که شامل سه ازت می‌باشد، گوانیدین می‌نامند.

32- اسیدهای‌آمینه حلقوی شامل: فنیل آلانین، تیروزین، تریپتوفان، هیستیدین و پرولین است.

33- در بین اسیدهای‌آمینه ذکر شده تیروزین و ترتپتونان دارای خاصیت جذب نوری در محدود 280 نانومتر است.

34- گلوتاتیون یک پتپید با سه اسیدآمینه است: گلوتامیک، سیتئین و گلیکوکول.

35- گلوتاتون به دو صورت احیاء شده (G-SH) و اکسیدشده (G-S-S-G) وجود دارد.

36- گلوتاتیون نقش مهمی در واکنش‌های اکسیداسیون و احیاء داخل سلولی به‌ویژه در گویچه‌های قرمز به عهده دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل سوم: پروتئین ها

تقسیم بندی پروتئینها براساس ساختمان و یا عمل انجام می شود. الف) از نظر عمل آنها را به 9 نوع تقسیم بندی می کنند.

1- آنزیمها : مثل 1- تریپسین که باعث هیدرولیز پروتئینهاست، 2- پلیمراز که سنتز اسیدهای نوکلئیک را کاتالیز می کند.

2- پروتئینهای غذایی یا ذخیره ای مثل کازئین شیر ، آلبومین تخم مرغ.

3- ساختمانی : مثل کلاژن تاندونها ، کراتین مو ، هیستون کروماتین و غیر هیستونها.

4- پروتئینهای انتقالی مثل هموگلوبین گلبول قرمز ، سرم آلبومین خون نقل و انتقال فلزات خون یا Trace المانها را بر عهده دارد دفاعی مثل ایمونوگلوبین ها ، فیبرینوژن خون .

5- تنظیمی : انسولین لوزالمعده ، هورمونهای تنظیم کننده – افکتورها در بیان ژن نقش دارند ، در قسمت مقدماتی یک ژن این پروتئینها قرار می گیرند .

6- انقباضی یا حرکتی : اکتین و میوزین در ماهیچه ها نقش کوتاه و بلند کردن رشته های فیبرین را دارند . توبولین در مژه .

7- مکانیکی : غشاء یاخته دارای این دسته پروتئین است که نقش حفاظتی برای سلول ایفا میکند ، گاهی حالت اهرمی دارند که ماده را به خارج سلول و یا داخل سلول منتقل میکنند.

8- انتقال پیام و اطلاعات : ردوپسین پروتئینی است در شبکیه که با دریافت نور این پیام را به سیستم اعصاب مرکزی می رساند.

ب) از نظر شکل ظاهری و ساختمان :

1- پروتئینهای رشته ای یا میله ای بنام Fibrus که مثل کلاژن رشته های باریک کنار هم هستند.

2- پروتئینهای کروی Globules که تعداد اسیدهای آمینه آنها در قسمت سطح از نظر بار بیشترین امینواسید را دارند. هر قدر اسیدهای امینه در یک پروتئین باردار باشد و نوع بار آن مشخص باشد، امینواسیدهای باردار در سطح، آروماتیکها و غیر باردارها در داخل قرار می گیرند و در نتیجه پروتئین به شکل کروی در می آید. امینو اسیدهای غیر باردار در پروتئینهای کروی بیشتر بوده و گرایش به سمت داخل دارند. عملکرد پروتئینهای رشته ای و کروی کاملاً متفاوت است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ساختمان پروتئینها :

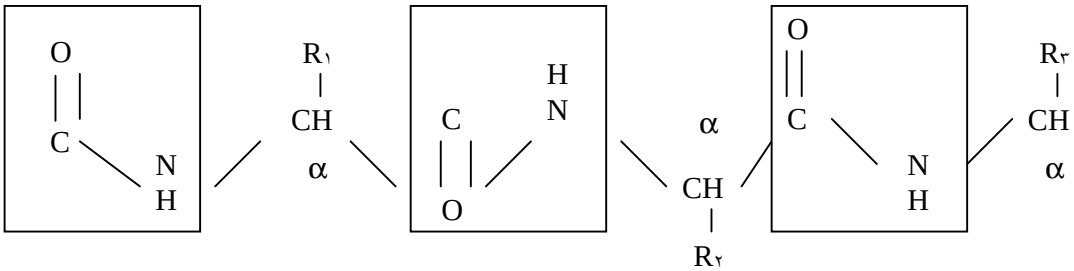
1) آرایش فضایی اتمها در پروتئین (Configuration) و 2) ساختمان فضایی پروتئین (Conformation) است . ساختمان اول تا سوم در همه پروتئینها مشترک است. ساختمان چهارم در برخی از آنها وجود دارد در برخی دیگر وجود ندارد ساختمان اول پروتئینها – این ساختمان درمورد نوع ترتیب قرار گرفتن واحدهای اسید امینه صحبت میکنند که با بررسی روشهای بیوشیمیایی توالی آنها مشخص میشود ، که به آن (Sequencing) گویند. شماره گذاری از N– انتهایی به C– انتهایی انجام میگیرد. معمولاً با حروف مخفف امینو اسید به فرم زیر.

H3N _ Pro _ G100 _ Gln _ tyr … …… ……

10 20 30 40

ساختمان اول

به شکل زیکزاک است و عوامل CO و NH در دوطرف پیوند پپتیدی بصورت ترانس قرار دارند. چرخش حول پیوند پپتیدی به دلیل حالت رزنانس مقدور نیست ولی چرخش حول کربن α ممکن است.



پیوند غیر قابل چرخش

پیوندهای قابل چرخش

149º ! 129º

تعیین چرخش پیوندهای Ca – C = y f=NCa

هلیکس راست گرد که خیلی معمول است ψ و ϕ آن عبارتنداز : -57^0 =ϕ و -47^0 =ψنحوه قرار گرفتن اسیدهای امینه و نوع آنها در ساختمان اول اطلاعات زیادی درمورد ساختمان دوم و یا رفتار پروتئین به ما می دهد بعنوان مثال : 1- وجود اسید امینه پرولین موجب شکستن مارپیچ α هلیکس در ساختمان دوم می شود 2- وجود اسید امینه های باردار در یک نقطه و گرایش این مولکولها به آب و در سطح قرار گرفتن آنها در پروتئین را نشان می دهد 3- وجود اسیدهای آمینه هیدروفوب با حلقه بنزنی در این زنجیره پپتیدی ، آب گریز بودن آن قسمت و تشکیل حلقه یا

www.ShimiPedia.ir

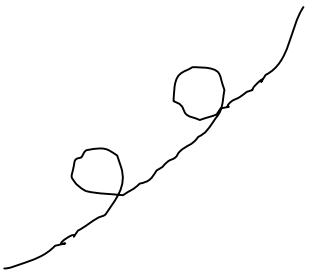
WWW.FUKA.IR

folding یا تاب خوردن پروتئین را در آن قسمت نشان می دهد. این ساختمان خود موجب یک نوع رفتـار و فعالیـت از طرف پروتئین میشود.

ساختمان دوم

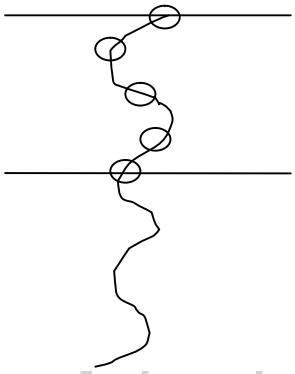
– با طرح پراش با اشعه x (xray-Differaction) ساختمان کراتین مو را نشان دادند که از واحدهای تکراری با 0/45 نانومتر طول و مارپیچ منظم α و صفحات β تشکیل می شود در α- کراتین و β- کراتین نیز صفحات β را نشان دادند.

1) **مارپیچ آلفا** : در این حالت زنجیره پلی پپتیدی حول محور فرضی به طور راست گرد می چرخد. بـرای پایـدار شـدن این ساختمان میان عامل آمین یک اسید امینه و کربوکسیل چهارمین اسید امینه بعدی در همان طرف پیوند هیـدروژنی برقرار می شود.



پیوندهای هیدروژنی باعث می شود که :

Helix پایدار شود . هر ترکیبی که پیوند هیدروژنی را بشکند و یا ترکیبی که بتواند با اینها پیوند هیدروژنی قـویتر دهـد مثل اوره که با آب پیوند هیدروژنی قوی میدهد ، باعث می شود پیوندهای هیدروژنی پروتئین بشکند . اوره اگر در خـون بالا برود ، روی پیوند هیدروژنی پروتئین تاثیر گذاشته و آن را از بین می برد پس اوره ماده سمی است.



طول هر پیچ ¬ Residue 3/6 A0 = 5/4 = طول هر پیچ

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

Residue واحدهای امینو اسید را گویند که بعنوان یک جزء محسوب می شود.

اندازه هر امینو اسید برابر 1/5 A0 است.

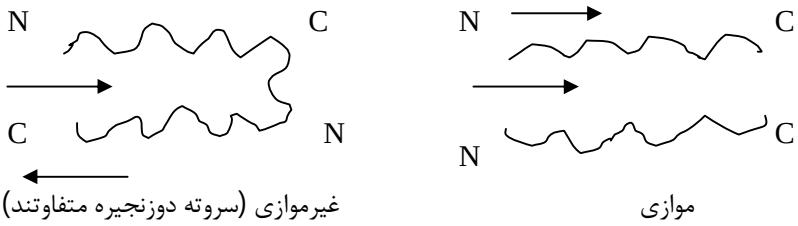
برخی از اسیدهای امینه بعنوان شکننده مارپیچ α شناخته می شوند.

مانند پرولین که مانع از تشکیل مارپیچ α است. زیرا پیوند هیدروژنی بین امینواسیدها را می شکند یعنی شکل بالا را به هم می زند.

تکرار برخی از اسیدهای امینه مثل آسپاراژین نیز به دلیل دفع الکترواستاتیکی مانع از چرخش α می شوند.

2) پلیسه های β : پلیسه ها (صفحات) β را β Pleated sheet نامند. که دارای دو ساختمان است.

1) موازی 2) غیر موازی

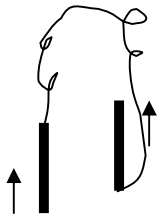


غیرموازی (سروته دوزنجیره متفاوتند) موازی

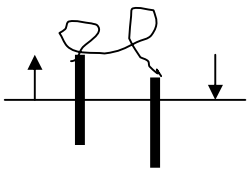
میان دو زنجیره موازی بین کربن کربوکسیلیک و NH پیوند هیدروژنی برقرار میشود اگر جهت واحدهای C _ NH در هر دو رشته یکی باشد آن دو رشته را همسو یا Parallel نامند. و اگر خلاف یکدیگر باشند غیر همسو یا anti parallel نامند. پیوندهای هیدروژنی در این دو نوع پلیسه بصورت ذیل می باشد.

www.ShimiPedia.ir

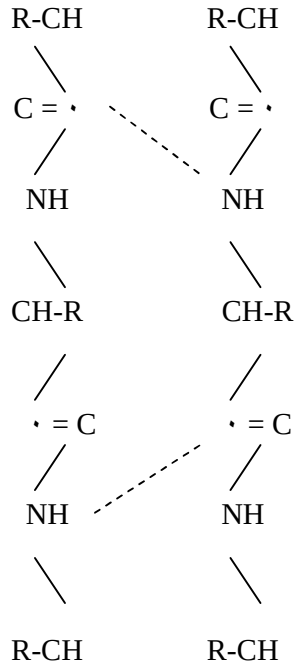
WWW.FUKA.IR



همسو

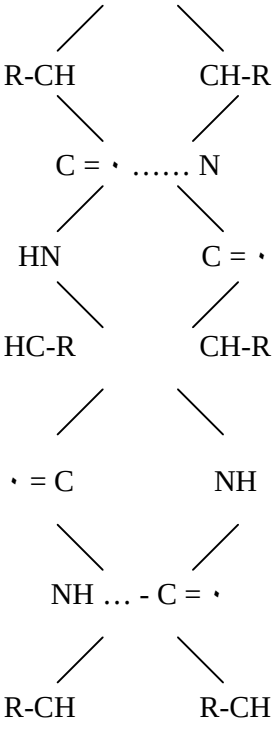


غیر همسو



Parallel (موازی)

فرم ناپایدار (چون پیوندهای هیدروژنی کج هستند)



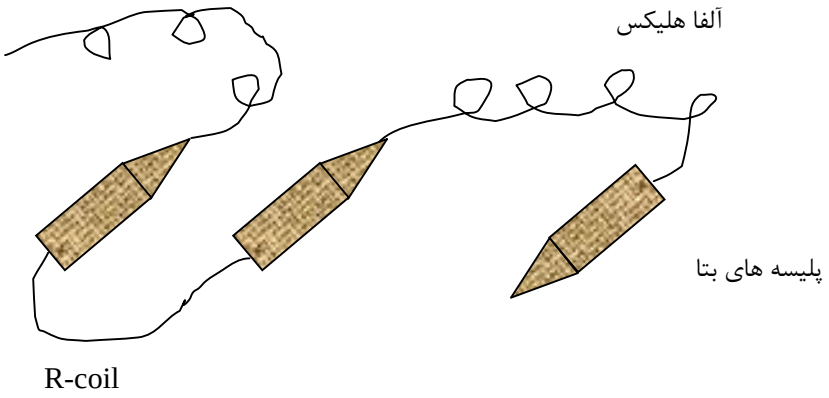
Antiparallel (ناموازی)

فرم پایدار

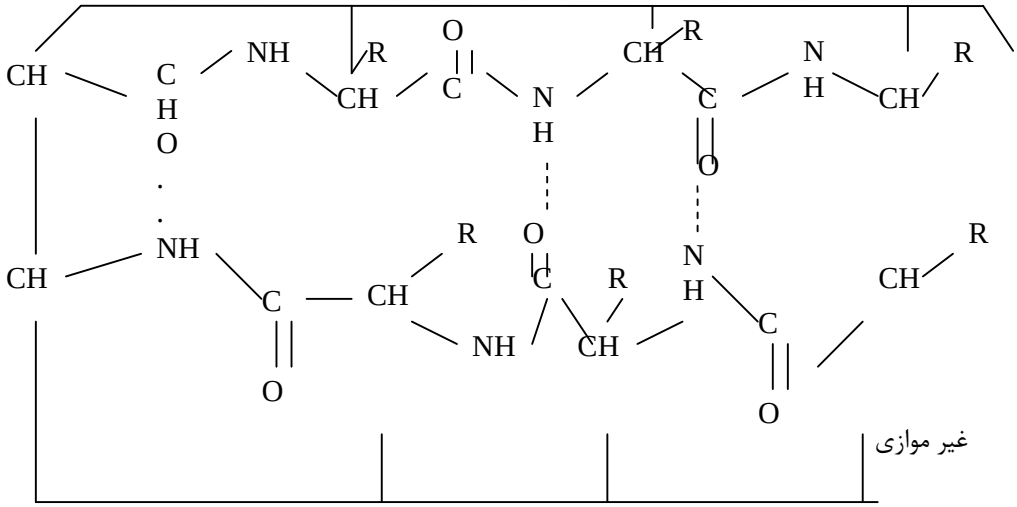
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3) حالت بی شکل **Random coil = R – coil**



این حالت بی شکل است . C و N انتهایی سروته پیکان را نشان می دهند.



اتصال C در داخل صفحه می باشد. گروههای R عمود بر صفحات هستند. (عمود بر کربنهای α) .

ساختمان سوم پروتئینها

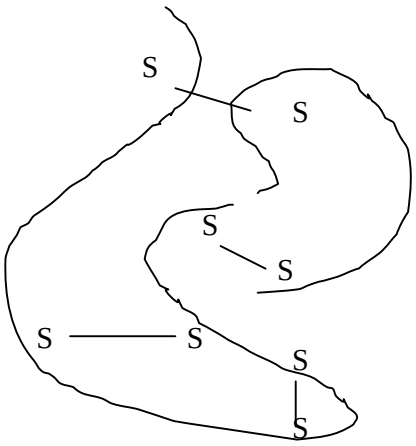
در پروتئینهای گلبولار یا کروی زنجیره پلی پپتیدی پس از تشکیل ساختمان اول و دوم بر روی خود تاب می خورد و فشرده می شود ساختمان سوم تشکیل می گردد این ساختمان درمورد وضعیت قرار گرفتن ساختمانهای منظم و یا نامنظم نسبت به یکدیگر در پروتئین صحبت می کنند برای پایداری ساختمان سوم نیروهای زیر شرکت میکنند :

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1- **پیوند هیدروژنی ، یونی ، هیدروفوب و دی سولفید .**

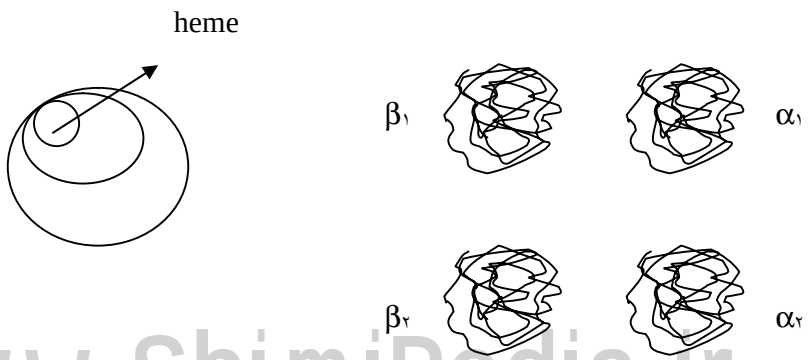
نیروهای هیدروفوب در شکل گیری ساختمان سوم مهم ترین نیرو بشمار میروند همچنین پیوند کووالان دی سولفید در شکل گیری و پایداری ساختمان اهمیت ویژه ای دارد. مثلاً در انسولین که دارای 4 پیوند دی سولفید است ساختمان انسولین را پایدار نگه می دارد. این پیوندها به ترکیبات احیاء کننده مانند مرکاپتوتانل و دی تیوترتیول (Dithiotheritol) و یا احیاء کننده های دیگر میتوان شکست. در بدن گلوتاتیون این عمل را انجام می دهد.



انسولین با 4 پیوند دی سولفید

ساختمان چهارم پروتئینها :

ساختمانهای فوق برای یک زنجیره پلی پپتیدی (مونومری) پیش بینی میشوند. در برخی از پروتئینها چند زنجیره در کنار یکدیگر قرار گرفته و بصورت دایمر، ترایمر، تترامر و یا گاهی به صورت الیگومر دیده می شود. هر یک از زنجیره های مونومری را یک زیر واحد یا Subunit می نامند. در مورد هموگلوبین چهار زنجیره پلی پپتیدی و چهار گروه هم وجود دارد و پایداری آنها تحت تاثیر نیروهای واندروالس و یا هیدروفوب می باشد. در هموگلوبین داریم :



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ساختمان و حلالیت پروتئینها به عوامل زیر بستگی دارد 1: نوع حلال 2: PH 3: قدرت یونی 4: خاصیت دی الکتریک حلال 5: درجه حرارت.

تغییر ساختمان پروتئین (دناتوراسیون Denaturation) می تواند قابل بازگشت و یا غیر قابل بازگشت باشد مواد دناتوره کننده از جمله مواد زیر است :

1- **حرارت بالا** 2- **PH بالا** 3- **ترکیبات با غلظت زیاد مثل اوره** $NH_2 _ C _ NH_2$

4- محلولهای پاک سازی کننده یا دتر جنت (دترژان) مثل سدیم دودسی سولفات (SDS) تشخیص یا آنالیز اسیدهای آمینه .

الف) روشهای جداسازی

ب) تشخیص (روشهای کیفی) اسیدهای آمینه

الف) **روشهای جداسازی** : اسیدهای آمینه را می توان به چند طریق شناسایی کرد 1- کروماتوگرافی از روی اندازه .

اسپکتروفوتومتر :

یک منبع تولید نورانی دارد که

این نور را با طول موجهای متفاوت می تابانند

- UV → 100nm → 350nm
- 350 → 750 → نور مرئی

و نور به محفظه ای می تابد که در محفظه مخزنی است از جنس کوارتز که تاثیری روی نور نمی گذارد و محلول در آن قرار دارد. حجم کوبیت یا cell (مخزن محلول) 3cm است گاهی به جای کوارتز از کائوچو هم استفاده می کنند. وقتی نور به کوبیت می خورد طولی را که طی می کند همواره 1 سانتیمتر است چون روش ثابت است از این روش در همه جا می توان استفاده کرد. قانون پیرولامبرات

$$A = \zeta \mathbf{I} C \frac{gr}{lit}.\frac{mol}{lit}$$

غلظت

طول مسیر نور = 1 سانتیمتر

www.ShimiPedia.ir

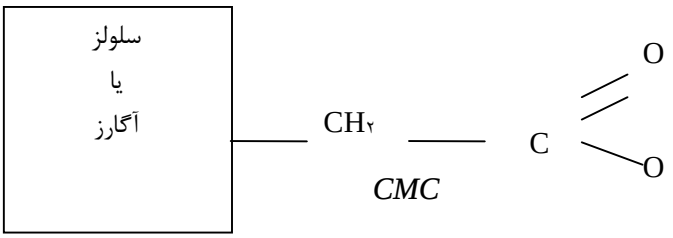
غلظت یا مجهول است یا توسط ما مشخص می شود.

WWW.FUKA.IR

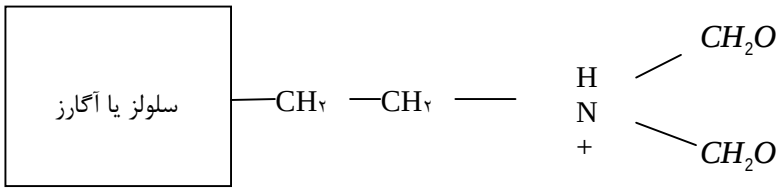
2- روش کروماتوگرافی تعویض یونی : (Ion exchange chromatography)

در روش کروماتوگرافی تعویض یونی از تامپون با PH بالا برای شستشو استفاده میشود برای جداسازی پروتئینهای با بار مثبت از ستون سلولز یا آگاروز یا گروه کربوکسی متیل که دارای بار منفی است استفاده می شود.

برای جداسازی پروتئینها با بار مثبت از کربوکسی متیل سلولز استفاده می شود.



برای جداسازی پروتئینهای با بار منفی از ستون سلولز یا آکارز با گروه دی متیل آمینو اتیل یا (DEAE) با فرم پروتونه استفاده می شود .



دی اتیل آمینواتیل DEAE

برای تعیین غلظت پروتئینها از معرفهایی مثل نین هیدرین استفاده می شود (آبی مایل به بنفش میشود وقتی روی پروتئین ریخته شود) که با اسیدهای آمینه رنگ ارغوانی می دهد (بجز پرولین که رنگ زرد می دهد) سپس در 570nm غلظت هر اسید امینه را تعیین می کنیم. با تعیین غلظت می توان تعداد اسیدهای امینه را در زنجیره پروتئین نیز تعیین کرد.

3- روش افینیتی کروماتوگرافی (کروماتوگرافی تمایلی) Affinity chomatoyraphy

بعنوانن مثال کانکاوالین A ، یک ترکیب متصل به قند است و تنها ترکیبی است که می تواند پیوند گلیکوزیدی با سلولز بدهد. در این روش از ماده اختصاصی برای ستون استفاده می شود مثلاً برای جداسازی پروتئین مانند کانکاوالین A از ستونی استفاده میشود که به دانه های داخل آن گلوکز به صورت کووالان متصل است. چون کانکاوالین به گلوکز متصل می شود به دانه های داخل ستون می چسبد درحالیکه سایر پروتئینها متصل نمی شوند سپس از مایع شستشو دهنده گلوکز برای جداکردن این پروتئین از ستون استفاده می شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ب) روشهای تشخیص و یا حفاظت کیفی اسیدهای آمینه :

از این روش دو نوع تشخیص داریم :

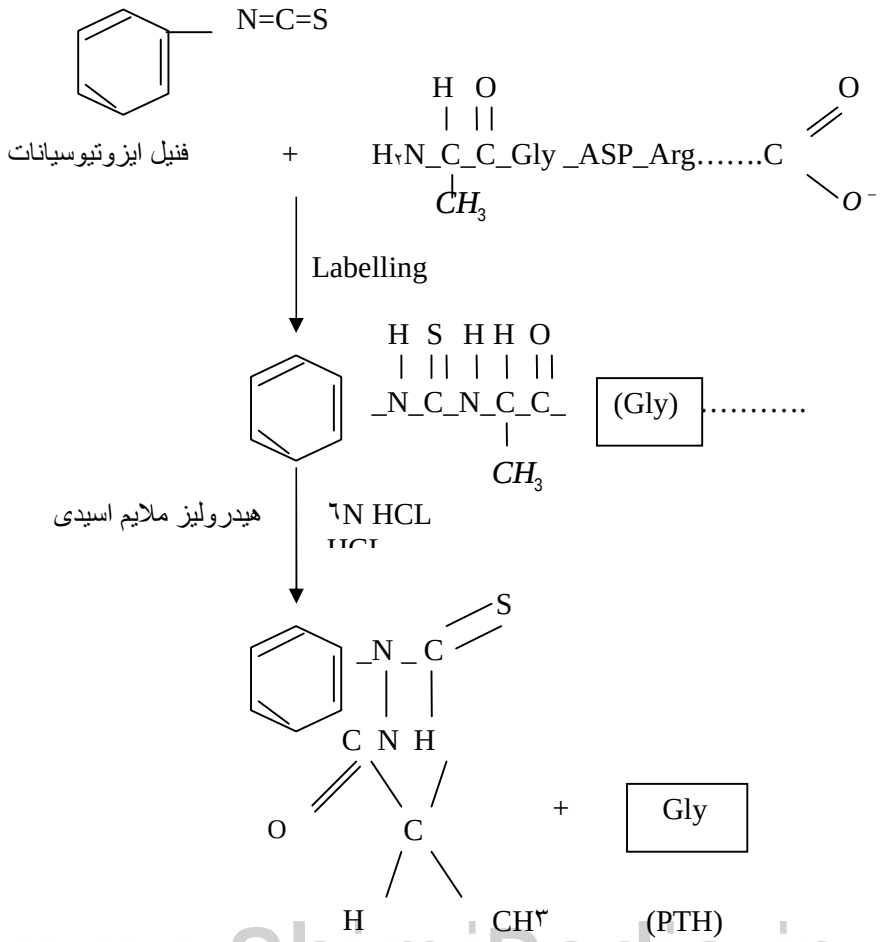
1) تشخیص انتهای آمینی

i. آزمایش ادمن Edman

ii. آزمایش سنگر Sanger

2) تشخیص انتهای کربوکسیلی

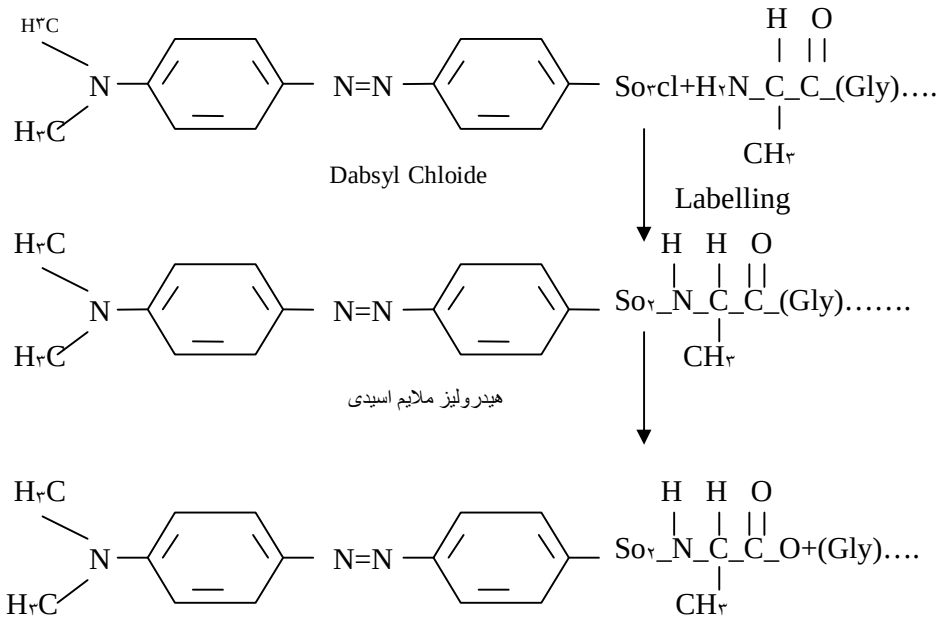
1) آزمایش ادمن : در این روش از فنیل ایزوتیوسیانات استفاده می شود این ماده با گروه آمینی α واکنش می کند . پس از هیدرولیز ملایم اسیدی بصورت ماده حلقوی همراه با اسید امینه N– انتهایی به نام فنیل تیوهیدانتوئین (PTH) از سایر قسمتها جدا می گردد. این روش برای حفاظت انتهای آمینی در سنتز پلی پپتیدها نیز بکار میرود.



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2) آزمایش سنگر (حتی ریشه R که دارای NH2 هم باشد را شناسایی می کند) : روی محلول پلی پپتید ، محلـول دی نیتر و فلوئوروبنزن (FDNB) را اضافه سپس با اسید کلریدریک 6N هیدرولیز می نماییم. ایـن متـد اولـین بـار توسـط فردریک سنگر استفاده شد و به همین مناسبت به متداو نیز مشهور است. ولی امـروزه بجـای ترکیـب FDNB مـاده ای بنام دابسیل کلراید که ترکیب رنگی است استفاده می شود ، با اسید امینه انتهایی ترکیب رنگی ایجاد میکند که بـا روش اسپکتروفوتومتری قابل اندازه گیری است.



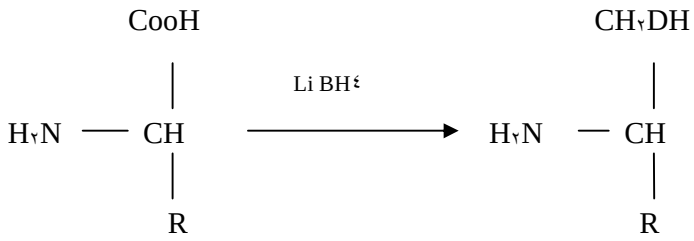
Dabsyl amino acid

(II) تشخیص و یا حفاظت انتهای کربوکسیلی

1) روش احیاء : در این روش بوسیله بوروهیدرید لیتیوم زنجیر پلی پپتیدی را که دارای گروه کربوکسیلی آزاد است احیاء می کنند تا به گروه هیدروکسی تبدیل شود سپس این ترکیـب را بـا روش کرومـاتوگرافی شناسـایی مـی کنند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



2) روش کربوکسی پپتیداز A : این ترکیب موجب جدا شدن اسید امینه انتهای کربوکسیلی می شود ، بـه شـرطی که اسید امینه انتهایی آرژینین ، لیزین و پرولین نباشد.

3) روش کربوکسی پپتیداز B : این ترکیب موجب شکستن گروه انتهـایی کربوکسـیلی در آرژینـین و لیـزین مـی شود. کربوکسی پپتیداز A و B بر روی پرولین اثر ندارند.

4) روشهای دیگر :

روش	پیوندهای پپتیدی شکسته شده
1- تریپسین	لیزین و آرژینین
2- کیموتریپسین	اسیدهای آمینه آروماتیک (تریپتوفان – فنیل آلانین)
3- پپسین	اسیدهای آمینه آروماتیک (تریپتوفان – فنیل آلانین)
4- ترمولیزین	ایزولوسین ، لوسین ، والین
5- شکستنهای آنزیمی	انتهای کربوکسیلی در آرژنین
6- کلستری پائین	انتهای کربوکسیلی آسپارتات و گلوتامات
7- پروتئاز استافیلوکوکی	
8- برمورسیانوژن (سیانوژن بروماید)	متیونین
9- ۱ – یدوبنزوات	تریپتوفان
10- هیدروکسیل آمین	آسپاراژین و گلایسین
11- 2 نیتر و 5- تیوسیانو بنزوات	انتهای آمینی سیستئین

تلخیص و جداسازی پروتئینها :

الف) حلالیت انتخابی :

1) رسوب پروتئین با استفاده از نمک مثل سولفات آمونیوم :

چون عامل آمینی در نمک سولفات آمونیوم است ، مزاحمت ایجاد نمیکند .

به همین دلیل بیشتر از نمک سولفات آمونیوم استفاده می شود .

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

در این روش نمک آب پروتئین را به خود میگیرد و در نتیجه حلالیت پروتئین پائین آمده و رسوب میکند .

2) رسوب پروتئین با حلال آلی مثل اتانول ، استن ، الکل ، ...

3) رسوب پروتئین به کمک اسید مثل تری کلرواستیک اسید در PH ایزوالکتریک پروتئین

ب) روش الکتروفورز : در این روش از کاغذ یا ژل آکریل آمید و یا آگارز علاوه بر این ترکیباتی مثل SDS برای جداسازی پروتئینها براساس وزن مولکولی در میدان الکتریکی و یا با استفاده از تامپونهایی با PH مناسب و جداسازی آنها براساس بار الکتریکی انجام میگیرد.

ج) کروماتوگرافی با انواع مختلف : (تعویض یونی – سفالکس – افینیتی)

طبقه‌بندی پروتئینها

الف- براساس حلالیت

1) پروتئینهای محلول مانند آلبومین، گلوبولینها و هیستونها

2) پروتئینهای غیرمحلول مانند کلاژن، کراتین و الاستین

ب- براساس ساختمان

I) پروتئینهای ساده: فقط ساختمان پروتئینی دارند و دو دسته‌اند:

1- پروتئینهای کروی: در آب و محلولهای رقیق نمکی محلولند، شکل کروی یا بیضوی داشته و در سطح آنها اسیدهای آمینه قطبی قرار می‌گیرد؛ مانند آلبومین، گلوبولینها، هیستونها و پروتامینها.

2- پروتئینهای رشته‌ای: از مولکول‌های بسیار طویل رشته مانند ساخته شده‌اند و حلالیت کمی در آب دارند؛ مانند کلاژن، کراتین، الاستین، اکتین و میوزین.

II) پروتئینهای مرکب: علاوه بر ساختمان پروتئینی، دارای یک قسمت غیرپروتئینی به نام ریشه پروستتیک می‌باشند و عبارتند از:

1- هموپروتئینها (کروموپروتئینها)؛ مانند هموگلوبین و میوگلوبین

2- متالوپروتئینها؛ مانند ترانسفرین

3- فسفوپروتیئنها؛ مانند کازئین موجود در شیر

4- گلیکوپروتئینها؛ مانند هورمونهای FSH و LH

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

5- لیپوپروتئینها؛ مانند HDL، LDL و VLDL

6- نوکلئوپروتئینها؛ مانند نوکلئوپروتئینهای هسته یوکاریوتها

پروتئینهای پلاسما

شامل آلبومین، فیبرینوژن و گلوبولینهای a، b و g می‌باشند که براساس میزان تحرک در میدان الکتریکی از طریق الکتروفورز از هم جدا می‌شوند.

آلبومین: فراوانترین پروتئین پلاسما است که عامل اصلی حفظ و تنظیم فشار اسمزی (انکوتیک) پلاسما بوده و در انتقال مولکول‌های کوچک از قبیل اسیدهای چرب آزاد، اسیدهای آمینه، هورمونهای استروئیدی، بیلی روبین، کلسیم و 10% مس نقش دارد.

سرولوپلاسمین: a_2 - گلوبولین است؛ به 6 اتم مس متصل می‌شود و 90% مس پلاسما را حمل می‌کند. فعالیت فروکسیدازی داشته و آهن فرو (Fe^{2+}) را به آهن فریک (Fe^{3+}) اکسید می‌کند. در بیماریهای منکه و ویلسون مقدار سرولوپلاسمین کاهش می‌یابد.

ترانسفرین (سیدروفیلین): b_1 - گلوبولین است؛ نقش اساسی در متابولیسم آهن در بدن دارد و دو مول آهن فریک (Fe^{3+}) را به بافتهای مورد نیاز منتقل می‌کند. میزان ترانسفرین موجود در پلاسما نشان‌دهنده ظرفیت تام اتصال آهن (TlBC) در پلاسماست. میزان TlBC در کم‌خونی فقر آهن و بارداری افزایش یافته و در کم خونی همولیتیک و پرنیسیوز، التهاب و نارسایی کبدی کاهش می‌یابد.

هاپتوگلوبین: a_2 - گلوبولین است؛ به هموگلوبین آزاد شده از گلبولهای قرمز اتصال می‌یابد و مانع دفع آن از طریق کلیه‌ها می‌شود.

هموپکسین: b_1 - گلوبولین است؛ فقط به هِم آزاد و همِین متصل می‌شود، ولی قادر به اتصال به هموگلوبین آزاد نمی‌باشد.

a_1 - آنتی تریپسین (a_1 - آنتی‌پروتئیناز): عامل مهار کننده سرین پروتئازهای پلاسما مانند تریپسین، ترومبین، الاستاز و کلاژناز می‌باشد. کمبود آن موجب بیماری آمفیزم (کاهش الاستیسیته ریه‌ها) می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

a_2 - ماکروگلولولین: عضو اصلی گروهی از پروتئینهای پلاسماست که شامل پروتئینهای C3 و C4 سیستم کمپلمان می‌باشند. حدود 10% روی پلاسما را حمل می‌کند، مهارکننده پروتئینازها مانند ترومبین و پلاسمین بوده و در هدایت نمودن برخی از سیتوکینها مانند فاکتور رشد مشتق از پلاکت به بافتها نقش دارد.

پروتئینهای هسته یوکاریوتها

هیستونها: به علت داشتن اسیدهای آمینه بازی (آرژینین و لیزین) خاصیت بازی دارند و شامل پنج نوع H_1، H_{2A}، H_{2B}، H_3 و H_4 می‌باشند. این پروتئینها با اتصال به DNA موجب تشکیل نوکلئوزوم می‌شوند و در تنظیم فرایند رونویسی نقش دارند.

پروتامینها: به علت دارا بودن اسیدآمینه آرژینین خاصیت بازی دارند و همانند هیستونها به DNA متصل می‌باشند و در هسته سلول‌های جنسی وجود دارند.

ساختمان چند پروتئین مهم بدن

کلاژن

فراوانترین پروتئین موجود در پستانداران است که 25% پروتئین بدن را تشکیل می‌دهد و در پوست، قرنیه، استخوان، غضروف، دندان، تاندون، ریه و رگها وجود دارد. فرمول این پروتئین را می‌توان به صورت $[Gly - X - \mathrm{Pro} / Hyp]_n$ نشان داد که X نشان‌دهنده اسیدهای آمینه متغیر است. کلاژن تقریباً دارای 33% گلیسین، 22% پرولین و هیدروکسی پرولین و 11% آلانین می‌باشد. پس از بیوسنتز زنجیره‌های پلی‌پپتیدی، اسیدهای آمینه لیزین و پرولین توسط آنزیمهای لیزیل هیدروکسیلاز و پرولیل هیدروکسیلاز و در حضور ویتامین C به هیدروکسی لیزین و هیدروکسی پرولین تبدیل می‌شوند. برخی از واحدهای هیدروکسی لیزین توسط گلوکوزیل و گالاکتوزیل ترانسفراز گلیکوزیله می‌شوند.

واحد تشکیل دهنده کلاژن، تروپوکلاژن است که شامل سه زنجیره پلی‌پپتیدی به صورت مارپیچ غیر a چپ گرد می‌باشد. این سه زنجیره به صورت ابرمارپیچ راست گرد به دور هم می‌پیچند و با ایجاد پیوندهای هیدروژنی بین زنجیره‌ای و پیوندهای کووالانسی عرضی به پایداری می‌رسند. ایجاد پیوند کووالانسی عرضی نیازمند آنزیم لیزیل اکسیداز وابسته به یون Cu^{2+} می‌باشد که گروه‌های e- آمین زیرواحدهای لیزین و هیدروکسی لیزین را به آلدئید فعال تبدیل کرده و اسیدآمینه تغییریافته‌ای به نام آلیزین ایجاد می‌کند. سپس این گروه‌های آلدئیدی با یکدیگر یا با گروه‌های e-

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آمین زیرواحدهای لیزین و هیدروکسی لیـزین پیونـدهای کووالانسـی پایـدار ایجـاد مـی‌کننـد. گلیکـوپروتئینی بـه نـام فیبرونکتین نیز لابلای رشته‌های کلاژن قرار گرفته و موجب استحکام آن می‌شـود. کـلاژن در سـاختمان اسـتخوان نیـز شرکت می‌کند. لابلای رشته‌های کلاژن در استخوان، بلورهای هیدروکسی آپاتیت وجود دارد که موجب استحکام بیشـتر می‌شود.

– کمبود ویتامین C باعث عدم هیدروکسیلاسیون پرولین و لیزین تشکیل کلاژن بدون پیونـدهای کووالانسـی عرضـی و ایجاد بیماری اسکوروی می‌شود که علائم آن عبارتند از: خونریزی لثه‌ها و غشاهای مخاطی، سستی دندانها، التیام نیافتن زخمها و افزایش شکنندگی مویرگها.

– کمبود لیزیل هیدروکسیلاز باعث ناپایداری پیوندهای عرضی در رشته‌های کلاژن و بـروز بیمـاری اهلـرزدانلس (ایجـاد کلاژن نرم) می‌شود که علائم آن عبارتند از: افزایش تحرک مفاصل، ارتجاع پذیری زیاد پوست و شکنندگی بافتها.

– کمبود مس که مورد نیاز آنزیم لیزیل اکسیداز است، موجب بیماری منکه می‌شود که مشخصه آن تابدار بـودن موهـا و کندی رشد است.

الاستین (پروتئین زرد)

الاستین به دلیل داشتن دسموزین و ایزودسموزین که از مشتقات اسیدآمینه لیزین هستند، دارای قدرت ارتجاعی زیـادی بوده و موجب انعطاف‌پذیری بافتها می‌شود. الاستین در بافتهای همبند مانند رباطها، دیواره رگهـا، زردپـی، ریـه، پوسـت، مثانه و غضروف گوش وجود دارد. فرمول این پروتئین به صورت $[Gly-\mathrm{Pro}-X]_n$ نمایش داده می‌شود کـه حـدود 27% آن از گلیسین و 15% آن از پرولین تشکیل شـده اسـت. منومرهـای تشـکیل دهنـده ایـن پـروتئین، تروپوالاسـتین می‌باشد که برخی از زیرواحدهای پرولین آن توسط آنزیم پرولیل هیدروکسیلاز به هیدروکسی پـرولین تبـدیل شـده‌انـد. اتصالات عرضی زنجیره‌های تروپوالاستین مستلزم تبدیل لیزین به آلیزین توسط آنزیم لیزیل اکسیداز می‌باشد. سه آلیزین و یک لیزین تغییر نیافته با هم واکنش داده و دسموزین یا ایزودسموزین تشکیل می‌دهند که مسـئول ایجـاد پیونـدهای عرضی بین زنجیره‌های تروپوالاستین می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

کراتین a

غنی از اسیدهای آمینه سیستئین، گلیسین و آلانین می‌باشد و به طور کلی به دو صورت نرم و سخت وجود دارد. فرم نرم در پوست دیده می‌شود و دارای سیستئین کم و در نتیجه تعداد کمی پیوند دی سولفید است. فرم سخت در مو، ناخن، شاخ، پنجه و سُم پستانداران یافت می‌شود و غنی از سیستئین و دارای تعداد زیادی پیوند دی سولفید است.

مارپیچ کراتین a یک مارپیچ a راست گرد است که دو زنجیره آن به صورت ابرمارپیچ چپ‌گرد به دور یکدیگر می‌پیچند تا قدرت ساختار حاصل را تقویت کنند. از ترکیب چهار مولکول دو زنجیره‌ای، ساختاری به نام پروتوفیبریل تشکیل می‌شود که با ایجاد پیوند کووالانسی عرضی از طریق پیوندهای دی سولفید به پایداری می‌رسد. از ترکیب چهار مولکول پروتوفیبریل (32 رشته کراتین a) یک فیلامنت حد واسط (lntermediate filament) ایجاد می‌شود؛ مانند ساختمان مو.

4 رشته a- کراتین ← پروتوفیلامنت

8 رشته a- کراتین ← پروتوفیبریل

32 رشته a- کراتین ← فیلامنت حد واسط (مانند ساختمان مو)

پروتومبین و فیبرینوژن

پروتومبین (فاکتور II) گلیکوپروتئینی تک زنجیره‌ای است که در کبد سنتز می‌شود و حاوی 10 جزء g- کربوکسی گلوتامات (Gla) و جایگاه پروتئاز فعال وابسته به سرین می‌باشد. پروترومبین (فاکتور II) در حضور فاکتورهای X_a و V_a (پرواکسلرین) و یون Ca^2 در دو جایگاه شکسته شده و به مولکول دو زنجیره‌ای ترومبین (فاکتور II_a) تبدیل می شود که فعالیت سرین پروتئازی دارد.

فیبرینوژن (فاکتور I) گلیکوپروتئینی متشکل از سه جفت زنجیره پلی‌پپتیدی متفاوت (a، b و g) است که از طریق پیوندهای دی سولفید به هم متصل می‌شوند و محل سنتز آن کبد می‌باشد. فیبرینوژن (فاکتور I) در پلاسما محلول بوده و توسط ترومبین (فاکتور II_a) به منومر فیبرین (فاکتور I_a) تبدیل می‌شود. مولکول‌های فیبرین پلیمریزه شده و با احاطه کردن گلبولهای قرمز و پلاکتها، لخته نامحلول خون را ایجاد می‌کنند. علاوه بر این ترومبین فاکتور IIIX را به فاکتور $IIIX_a$ تبدیل می‌کند که موجب ایجاد پیوندهای کووالانسی عرضی بین مولکول‌های فیبرین و پایداری بیشتر لخته خون می‌شود.

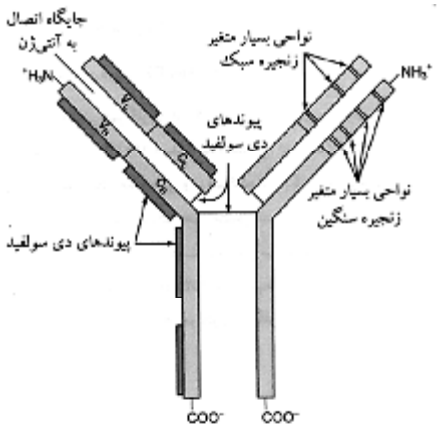
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آنتی‌بادیها (ایمونوگلوبولینها)

آنتی‌بادیها از نوع g- گلوبولینها بوده و ساختار گلیکوپروتئینی دارند که توسط لنفوسیتهای B تولید می‌شوند و در سیستم ایمنی برای شناسایی و خنثی کردن ذرات بیگانه نقش دارند. به مولکول‌های یا عوامل بیماری‌زایی که موجب تحریک پاسخ ایمنی و تولید آنتی‌بادی شوند، آنتی‌ژن می‌گویند. آنتی‌بادی به طور اختصاصی با آنتی‌ژن کمپلکسی نامحلول تشکیل داده و اثر آنرا خنثی می‌کند. آنتی‌بادیها از دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L) تشکیل شده‌اند. بین زنجیره‌های سبک و سنگین، بین دو زنجیره سنگین و بین اسیدهای آمینه یک زنجیره پیوندهای دی سولفید وجود دارد. هر زنجیره سبک شامل یک منطقه متغیر (V_L) و یک منطقه ثابت (V_C) است. هر زنجیره سنگین نیز دارای یک منطقه متغیر (V_H) و یک منطقه ثابت متشکل از 3 ناحیه (C_H3, C_H2, C_H1) می‌باشد. آنتی‌بادیها براساس تفاوت در منطقه ثابت زنجیره سنگین (C_H) به 5 کلاس lgG، lgA، lgM، lgD و lgE تقسیم می‌شوند که به ترتیب دارای زنجیره‌های سنگین نوع g، a، m، d و e هستند.

ناحیه کوچکی از انتهای N مناطق متغیر هر دو زنجیره سبک و سنگین به نام ناحیه بسیار متغیر جایگاه اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی می‌باشد؛ بنابراین هر آنتی‌بادی دارای دو جایگاه اتصال آنتی‌ژن می‌باشد. کربوهیدراتها به قسمت ثابت آنتی‌بادی متصل می‌باشند و در ناحیه C_H2 زنجیره سنگین، جایگاهی برای اتصال پروتئینهای سیستم کمپلمان وجود دارد.



نوع lg	درصد lg	وزن مولکولی	ساختمان
lgA	%75	150 کیلودالتون	منومر
lgA	%15	400 کیلودالتون	منومر یا دیمر

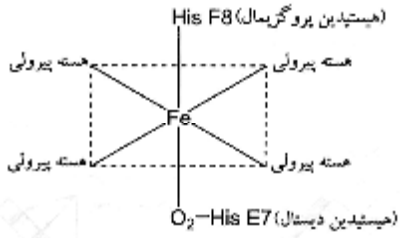
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

lgM	%9	900 کیلودالتون	منومر یا پنتامر
lgD	%0/2	180 کیلودالتون	منومر
lgE	%0/004	190 کیلودالتون	منومر

هموگلوبین (Hb) و میوگلوبین (Mb)

پروتئینهای کروی و فشرده هموگلوبین (Hb) و میوگلوبین (Mb) به ترتیب در ذخیره اکسیژن و انتقال اکسیژن نقش دارند و هر دو به دلیل داشتن حلقه تتراپیرول هِم، قرمز رنگ می‌باشند. ساختمان این پروتئینها از دو قسمت تشکیل شده است. قسمت پروتئینی یا گلوبین که در هموگلوبین تترامر و در میوگلوبین منومر می‌باشد و قسمت غیرپروتئینی یا هِم که شامل 4 هسته پیرولی (پروتوپورفیرین) متصل به یک یون Fe^{2+} در مرکز خود می‌باشد.



قسمت پروتئینی هموگلوبین از «4» زنجیره پلی‌پپتیدی، دو زنجیره a (141 اسید آمینه) و دو زنجیره b (146 اسید آمینه) تشکیل شده است (a_2b_2) که به وسیله پلهای نمکی، پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنشهای آبگریز به هم متصل می‌شوند. به هر زنجیره یک عامل پروستتیک «هِم» متصل است که در داخل شکاف یا پاکت آبگریز هموگلوبین قرار دارد. قسمت پروتئینی میوگلوبین منومر می‌باشد که مشابه زنجیره a در هموگلوبین و دارای 153 اسیدآمینه است. به هر مولکول هموگلوبین حداکثر چهار مولکول O_2 و به هر مولکول میوگلوبین فقط یک مولکول O_2 متصل می‌شود.

گروه هِم در هموگلوبین و میوگلوبین از چهار حلقه پیرولی (پروتوپورفیرینی) تشکیل شده است. در مرکز هِم آهن قرار دارد که فقط به صورت آهن فرو (Fe^{2+}) می‌تواند به طور برگشت‌پذیر به اکسیژن متصل شود. آهن هِم به طور کوئوردینانسی به چهار اتم نیتروژن حلقه‌های پیرولی و دو لیگاند در بالا و پایین صفحه هِم متصل می‌شود. یکی از لیگاندها هیستیدین پروگزیمال (His FB) است که مربوط به قسمت پروتئینی مولکول هِم می‌باشد. لیگاند دیگر (لیگاند ششم) مولکول O_2 است که به هیستیدین دیستال (His E7) مربوط به قسمت پروتئینی هِم متصل می‌باشد. در مسمومیت با CO (منواکسید کربن)، CO جانشین لیگاند ششم O_2 شده و پیوند بسیار قویتری (200 برابر) نسبت به

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

O_2 ایجاد می‌کند. کمپلکس حاصل (HbCO) تا زمانی که هموگلوبین کاتابولیزه شود، در فشار عادی O_2 پایدار باقی می‌ماند.

هموگلوبینهای طبیعی خون

نوع هموگلوبین	مقدار در خون	توضیحات
$a_2b_2 = A$	%96	در افراد سالم و بالغ وجود دارد.
$a_2d_2 = A_2$	%3	در تالاسمی زیاد می‌شود.
$a_2g_2 = F$	%1	در خون جنین زیاد می‌باشد.

– در انسان سالم سه نوع هموگلوبین A، A_2 و F دیده می‌شود که جداسازی آنها از یکدیگر توسط الکتروفورز صورت می‌گیرد. در جنین انسان ابتدا زنجیره‌های زتا (x) و اپسیلون (e) ساخته شده و در انتهای سه ماهه اول به ترتیب با زنجیره‌های آلفا (a) و گاما (g) جایگزین می‌شوند. در سه ماهه سوم سنتز زنجیره‌های بتا (b) آغاز شده و تا چند هفته پس از زایمان جایگزین زنجیره‌های گاما (g) می‌گردند.

– در بیماری ارثی تالاسمی سنتز زنجیره‌های آلفا (آلفا تالاسمی) یا بتا (بتا تالاسمی) مربوط به قسمت پروتئینی هموگلوبین کاهش می‌یابد.

– میزان هموگلوبین خون در آنمی کاهش و در پلی‌سیتمی افزایش می‌یابد.

– در آنمی داسی شکل والین جایگزین اسید گلوتامیک در زنجیره بتا شده و هموگلوبین S (a_2s_2) ایجاد می‌شود. در اثر این جانشینی یک زیرواحد غیرقطبی جایگزین یک زیرواحد قطبی شده و قطعه‌ای چسبنده بر سطح خارجی زنجیره بتا ایجاد می‌کند. در HbS دِاکسیژنه این قطعه چسبنده می‌تواند به قطعه مکمل HbS دیگر متصل شود. در این حالت HbS پلیمریزه شده و رسوبات رشته‌ای طویلی تشکیل می‌دهد که موجب تغییر شکل و لیز شدن گلبولهای قرمز می‌شود.

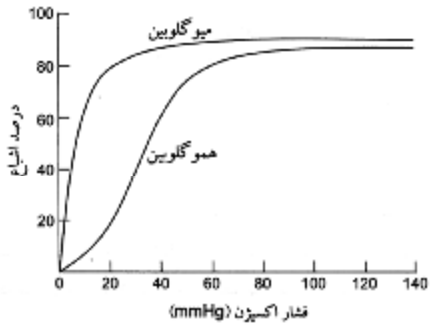
متهموگلوبین (HbM): در HbM تیروزین جایگزین هیستیدین F8 می‌شود. در Hb آهن فرو (Fe^{2+}) الکترون خود را به O_2 می‌دهد و به آهن فریک (Fe^{3+}) تبدیل می‌شود. O_2 در مجاورت بافتها، الکترون را به Fe^{3+} پس داده و به صورت مولکولی وارد سلولها می‌شود. در HbM آهن به صورت Fe^{3+} پایدار باقی می‌ماند و قدرت اتصال به O_2 را ندارد. Fe^{3+} در اثر کاهش فعالیت متهموگلوبین ردوکتاز یا مسمومیت با نیتراتها و سولفونامیدها نیز ایجاد می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

– ورود گلوکز خون به گلبولهای قرمز موجب گلیکوزیله شدن هموگلوبین A و تشکیل HbA_{1c} می‌شود. نسبت HbA_{1c} با غلظت گلوکز خون متناسب است و اندازه‌گیری آن برای تشخیص دیابت شیرین کاربرد دارد.

میزان ترکیب اکسیژن با هموگلوبین و میوگلوبین در فشارهای مختلف اکسیژن متفاوت است. ساختمان چهارم هموگلوبین خصوصیت بارزی به آن می‌دهد که در میوگلوبین وجود ندارد. هموگلوبین دارای ارتباط بین مولکولی بوده و اتصال اولین O_2 به یکی از زیرواحدهای آن موجب تغییر شکل سه بعدی و آرایش فضایی آن شده و میل ترکیبی سایر زیرواحدها به O_2 افزایش می‌یابد. اتصال و جدا شدن اولین O_2 به هموگلوبین به سختی صورت می‌گیرد ولی اتصال و جدا شدن سه مولکول دیگر با سهولت بیشتری انجام می‌شود؛ بنابراین هموگلوبین پروتئینی آلوستریک بوده و دارای کینتیک اتصال تعاونی می‌باشد. منحنی درصد اشباع هموگلوبین نسبت فشار نسبی O_2 سیگموئیدی است، چون هموگلوبین پروتئینی آلوستریک است و ارتباط یا برخورد شیمیایی بین مولکول‌های هِم موجود در ساختمان آن وجود دارد. منحنی درصد اشباع میوگلوبین از O_2 هیپربولیک (سهمی یا هذلولی) است، چون میوگلوبین فقط یک گروه هِم و یک زنجیره پلی‌پپتیدی دارد.



عوامل مؤثر بر میل ترکیبی O_2 با Hb

افزایش غلظت H^+، CO_2 و اسید 2، 3- بیس فسفوگلیسریک (2،3BPG) باعث کاهش میل ترکیبی O_2 به هموگلوبین و کشیده شدن منحنی اشباع هموگلوبین به سمت راست می‌شود.

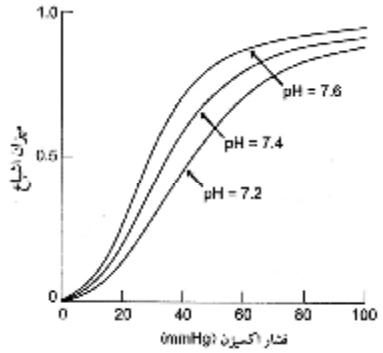
اثر بور: اتصال O_2 به هموگلوبین تحت تأثیر H^+ و CO_2 قرار دارد و تبدیل متقابل CO_2 و بیکربنات توسط آنزیم کربنیک انیدراز در تنظیم اتصال و رها شدن O_2 بسیار مهم است. CO_2 توسط آنزیم کربنیک انیدراز با آب ترکیب شده و اسید کربنیک تشکیل می‌دهد که به H^+ و بیکربنات تجزیه می‌شود. در بافتهای محیطی به علت کاهش فشار O_2، افزایش CO_2 و افزایش H^+ میل ترکیبی هموگلوبین O_2 کاهش می‌یابد. در این شرایط هموگلوبین O_2 را

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آزاد کرده و به H^+ تفکیک شده از اسید کربنیک متصل می‌شود. برعکس در ریه‌ها به علت افزایش فشار O_2، کاهش CO_2، و کاهش H^+ میل ترکیبی هموگلوبین به O_2 افزایش می‌یابد. با اتصال O_2 به هموگلوبین، H^+ آزاد شده و در اثر ترکیب با بیکربنات، اسید کربنیک ایجاد می‌کند. اسید کربنیک به وسیله آنزیم کربنیک انیدراز تجزیه شده و CO_2 ایجاد می‌کند که از طریق بازدم دفع می‌گردد. کاهش میل ترکیبی هموگلوبین به O_2 در اثر افزایش H^+ یا CO_2 را اثر بور می‌گویند. این پدیده به دلیل تترامر بودن هموگلوبین می‌باشد و در میوگلوبین دیده نمی‌شود.

– اسید2، 3- بیس فسفوگلیسریک با ایجاد اتصال عرضی بین زیرواحدهای b_1 و b_2 و تشکیل پلهای نمکی، موجب پایداری شکل دِاکسیژنه هموگلوبین می‌شود. در ارتفاعات بالا که فشار O_2 کم است، 2،3BPG میل ترکیبی هموگلوبین به O_2 را کاهش داده و موجب آزاد شدن بیشتر O_2 در بافتها می‌شود.



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل چهارم: ساختمان کربوهیدرات

کربوهیدارتها

کربوهیدارتها یا گلوسیدها و یا اوزها گروهی از مواد آلی هستند که در طبیعت و به وفور یافت می‌شوند. فرمول کلی این ترکیبات $C_n(H_2O)_n$ است. امروزه کربوهیدراتها را مشتقات آلدهیدی یا کتونی الکل‌های پلی‌هیدریک می‌دانند. مهمترین قند دارای اهمیت فیزیولوژیک گلوکز است که سوخت اصلی بافت‌های بدن پستانداران می‌باشد. تمام قندهای دیگجر مورد نیاز بدن می‌توانند از گلوکز ساخته شوند همچنین قندها خوراکی غیر از گلوکز نیز در کبد به گلوکز تبدیل می‌شوند.

نکته: همهٔ کربوهیدارتها جامد هستند.

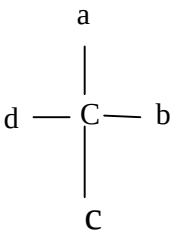
طبقه‌بندی کربوهیدراتها:

کربوهیدارتها به منوساکاریدها، دی‌ساکاریدها و پلی‌ساکاریدها تقسیم می‌شوند.

منوساکاریدها: منوساکاریدها قندهای ساده‌ای هستند که در اثر هیدرولیز نمی‌توان آنها را به قندهای ساده‌تر تبدیل کرد. این قندها بسته به تعداد اتم‌های کربن خود به زیر گروه‌های تریوز، تتروز، پنتوز، هگزوز و هپتوز که به ترتیب دارای 3،4،5،6 و 7 اتم کربن هستند تقسیم می‌شوند. منوساکاریدها می‌توانند آلدوز (دارای عامل آلدهیدی) یا کتوز (دارای عامل کتونی) باشند.

کربن نامتقارن و ایزومری فضایی و نوری قندها:

فرم فیشر توانست خواص کربن نامتقارن را به آسانی مجسم نماید. کربن نامتقارن کربنی است که به چهار گروه متفاوت متصل است.



وجود کربن نامتقارن موجب ایجاد ایزومری فضایی و فعالیت نوری می‌شود. ایزومرهای فضایی انانتیومر (تصویر آینه‌ای هم) یا دیاستریومر هستند. تعداد ایزومرهای فضایی یک مولکول برابر است با 2^n که n تعداد کربن نامتقارن است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سوال: تعداد کل ایزومرهای فضایی گلوکز را حساب کنید.

گلوکز دارای 4 کربن نامتقارن است. بنابراین تعداد ایزومرهای فضایی آن مساوی است با $2^4 = 16$:

ایزومرهای D و L و ایزومری نوری قندها: چنانچه گروه هیدروکسیل متصل به آخرین کربن نامتقارن (کربن مرجع یا کربن ماقبل آخر)، در سمت راست باشد، ایزومر D و چنانچه در سمت چپ باشد ایزومر L نام دارد. ایزومرهای D و L یک قند تصویر آیینه‌ای (آنانتیومر) یکدیگر هستند. فرم طبیعی قندها در بدن، فرم D است.

همچنانکه ذکر شد، وجود کربن نامتقارن موجب بروز فعالیت نوری و ایزومری نوری نیز می شود. قندها می‌توانند نور پلاریزه (نور قطبیده در سطح) را به سمت راست یا چپ بچرخانند. جهت و میزان چرخش نور پلاریزه در قندهای مختلف، متفاوت است.

اگر قندی نور پلاریزه را به سمت راست منحرف کند، ایزومر (+) و اگر به سمت چپ منحرف کند، ایزومر (−) است. باید توجه کنیم که برخلاف ایزومر L و D که ما آن را تعیین می‌کردیم. + یا − بودن را در دستگاه پلاریمتر تعیین می‌کند و هیچ قاعده‌ای جز دستگاه برای تعیین آن وجود ندارد. یک قند ممکن است D و + باشد مثل گلوکز که فرم D راست‌گردان (+)است و به همین دلیل به آن دکستروز نیز می‌گویند یا D و − باشد مقل فروکتوز که فرم D آن چپ گردان (−)است به همین دلیل به آن لولوز نیز می‌گویند. بنابراین + یا − بودن هیچ ارتباطی با D یا L ندارد.

نکته 2: اگر به مقدار مساوی از شکل D یک ماده را به شکل L همان ماده مخلوط نماییم، مخلوط راسمیک به دست می‌آید که فاقد فعالیت نوری است (البته باید توجه کنیم که مخلوط راسمیک فعالیت نوری دارد، اما به دلیل اینکه چرخش ایزومر L در جهت عکس ایزومر D و دقیقاً به همان میزان است، بنابراین مخلوط راسمیک فعالیت نوری از خود نشان نمی‌دهد).

نکته 3: چنانچه فرم D یک قند، + باشد، فرم L آن، - است و این ویژگی همیشگی است.

ایزومری اپیمری (اپیمریسم)

دیاستریومرهایی که فقط در جهت گروه OH یک کربن با هم اختلاف دارند، اپیمر نامیده می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته: مانوزاپیمر 2گلوکز اپمیر 4گلوکز است. ایدوز اپیمر 5گلوکز است. التروز اپیمر 2آلوز است. آرابینوز اپیمر 2ریبوز است. گزبلوز اپیمر 3ریبوز است.

ایزومری آلدو- کتو

همانگونه که قبلاً نیز عنوان شد، قندها می‌توانند آلدوز یا کتوز باشند. کتوزها نسبت به آلدوزهای هم کربن (دارای تعداد کربن برابر) دارای یک اتم کربن نامتقارن کمتری هستند و بنابراین تعداد ایزومرهای فضایی آنها نصف آلدوزهاست. به عنوان مثال گلوکز دارای 4کربن نامتقارن و 16ایزومر فضایی است، در حالی که فروکتوز که ایزومر کتوزی گلوکز است، دارای 3کربن نامتقارن و 8ایزومر فضایی است.

ایزومری آنومری (آنومریسم) β,α

فرمول خطی فیشر تمامی خواص گلوکز را به‌طور کامل توصیف نمی‌کند. در سال 1883 تولنس (Tollcns) فرمول حلقوی گلوکز را پیشنهاد کرد. طبق این پیشنهاد کربن کربونیل (کربن شمارهٔ یک) با کربن شمارهٔ 5 (کربن مرجع) ترکیب شده و یک نیم استال درونی را تشکیل می‌دهد. در حین این فرآیند، کربن کربونیل، نامتقارن شده و به کربن آنومر تبدیل می‌شود. چنانچه OH متصل به کربن آنومر و کربن مرجع (که اکنون به صورت پل اکسیژنی در آمده است) باهم در موقعیت سیس باشند، آنومر α و اگر در موقعیت ترانس باشند، آنومر β حاصل می‌شود. بنابراین طبق فرمول تولنس دو نوع آنومر α و β برای گلوکز وجود دارد.

نکته 1: کربن کربونیل در حالت نامتقارن را کربن آنومر می‌نامد.

نکته 2: کربن آنومر در حالت نیم استال را (و به استال) کربن آتومری آزاد می‌نامند.

نکته 3: نیم استال (همی‌استال) حاص ترکیب یک آلدهید یا یک الکل است. نیم استال با یک مولکول دیگر الکل ترکیب شده و توید استال می‌نماید.

نکته 4: نیم کتال حاصل ترکیب یک کتون با یک الکل می‌باشد. نیم کتال با یک مولکول دیگر الکل ترکیب شده و تولید کتال می‌کند

نکته 5: در آلدوزهای حلقوی کربن شمارهٔ یک و در کتوزهای حلقوی کربن شمارهٔ 2 کربن آنومر می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

* بنابراین در قندها گروه‌های آلدهیدی و کتونی می‌توانند با گروه الکلی ترکیب شده، نیم استال و نیم کتال درونی

WWW.FUKA.IR

تشکیل دهند و به شکل حلقوی درآیند.

نکته 6: در آلدهیدها تشکیل نیم استال ممکن است بین کربن آنومری (کربن شمارهٔ یک) و کربن شمارهٔ 4 با کربن شمارهٔ 5 باشد که در این صورت به ترتیب حلقه‌ای 5 ضلعی یا 6 ضلعی به دست می‌آید. در کتوزها تسشکیل نیم کتال ممکن است بین کربن آتومری (کربن شمارهٔ دو) و کربن شمارهٔ 5 یا کربن شمارهٔ 6 باشد که در این صورت به ترتیب حلقه‌ای 5 ضلعی و یا 6 ضلعی به دست می‌آید. به پیشنهاد هاورث (Haworth) قندهایی که دارای حلقه 6ضلعی هستند، به علت شباهت با حلقهٔ پیران، پیرانوز و قندهایی که دارای حلقهٔ 5 ضلعی هستند به علت شباهت با حلقهٔ فوران، فورانوز نامیده می‌شوند.

نکته 1: در قندهای سری D چنانچه OH متصل به کربن آنومری در جهت پایین باشد، آنومر α و اگر در جهت بالا باشد آنومر β خواهد بود. در قندهای سری L اگر OHمتصل به کربن آنومری در جهت پایین باشد، آنومر β و اگر در جهت بالا باشد، آنومر α خواهد بود (طبق قانون سیس، ترانس هادسون).

نکته 2: جهت CH_2OH در قندهای سری D و L: در قندهای سری D چون OH کربن شمارهٔ 5 (در گلوکوپیرانوز) قبل از شرکت در حلقه در جهت راست بوده است، بنابراین گروه CH_2OH در طرف چپ آن فرض می شود و به همین دلیل این گروه در فرم حلقوی در سمت بالا قرار می‌گیرد. در قندهای سری L، OH کربن 5 قبل از تشکیل حلقه در سمت چپ بوده است. بنابراین گروه CH_2OHدر طرف راست آن فرض شده و در فرم حلقوی در سمت پایین قرار می‌گیرد.

نکته 3: در گلوکوپیراتوز کربن شمارهٔ یک با کربن شمارهٔ 5 در تشکیل حلقه شرکت می‌کند، در حالی که در گلوکز فلورانوز کربن شمارهٔ یک با کربن شمارهٔ 4 در تشکیل حلقه شرکت می‌کند.

همه منوساکاریدها احیا کننده‌اند

نکته 1: تنها فرم فیشر (خطی) قندها (فرم دارای کربن کربونیل) خاصیت احیاءکنندگی دارد.

نکته 2: فرم کریستالی (بلوری) گلوکز غیر احیاءکننده است، زیرا گلوکز بلوری، فرم حلقوی گلوکز است و این فرم حلقوی در حالت بلور قابل تبدیل شدن به فرم خطی نیست، بنابراین فرم بلوری احیاءکننده نخواهد بود (فرم حلقوی احیاءکننده نیست).

سؤال- با توجه به نکتهٔ 2 این سؤال مطرح می‌شود که چرا گلوکز محلول با اینکه حلقوی است اما احیاءکننده است؟

چواب این سؤال را به بحث موتاروتاسیون آغاز می کنیم.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

موتاروتاسیون:

اگر گلوکز را در آب حل کنیم، مشاهده می‌کنیم که تا مدتی میزان چرخش نور محلول نوسان می‌کند، ولی پس از مدتی این میزان ثابت می‌شود. علت نوسان ابتدایی، تبدیل آنومرهای α و β به هم است و بعداً تعادلی ایجاد می‌شود که البته به نفع آنومر β است. البته می‌دانیم که حالت تعادل حالتی دینامیک است، یعنی در حالت تعادل نیز آنومرهای α و β به هم تبدیل می‌شوند، اما علت عدم نوسان چرخش نوری در حالت تعادل، سرعت یکسان این تبدیلات در حالت تعادل است. تبدیل آنومرهای α و β به همدیگر با باز شدن حلقه‌های همی‌استال، ایجاد فرم فیشر و شکل‌گیری مجدد حلقهٔ همی‌استال همراه است. بنابراین علت احیاءکننده بودن محلول گلوکز همین خاصیت موتاروتاسیون و تبدیل آنومرهای β و α به همدیگر است. زیرا همواره در محلول فرم فیشر (واحد گروه کربونیل آزاد که خاصیت احیاءکننده دارد) وجود دارد. به عبارت دیگر اگر در محلول گلوکز نیز مثل بلور گلوکز موتاروتاسیون رخ می‌داد، گلوکز هرگز احیاءکننده نمی‌بود، زیرا هرگز فرم فیشری تولید نمی‌شد. تنها قندهایی می‌توانند موتاروتاسیون داشته و احیاءکننده باشند که کربن آنومریک آزاد داشته باشند. چون همه مونوساکاریدها کربن آنومریک آزاد (فرم نیمه استال یا نیمه کتال) دارند، بنابراین همگی احیاءکننده‌اند. حتی دی‌ساکاریدهایی که کربن آنومریک آزاد داشته باشند نیز احیاءکننده‌اند.

- در یک محلول گلوکز درصد فرم‌های مختلف گلوکز عبارتست از آنومر β- گلکوپیرانوز (62%)، آنومر α- گلوکز-پیراتوز (38%)، آنومرهای α و β گلوکوفورانوز (کمتر از0/3%) و گلوکز غیر حلقوی (0/0025%).

سؤال- چرا درصد آنومر β-D- گلوکز بیشتر از α-D- گلوکز است؟ زیرا درآنومر α، گروه هیدروکسی کربن آنومریک و کربن بعدی نسبت به هم حالت سیس دارند. پایداری ایزومر سیس از ایزومر ترانس کمتر است.

خواص شیمیایی منوساکاریدها

سؤال- از ترکیب منوساکارید با این ماده یک کربن نامتقارن جدید به مولکول مونوساکارید اضافه شده و قندی با یک کربن بیشتر ایجاد می‌شود که مخلوطی از دو اپیمر مربوطه است؟

اسید سیانیدریک (HCN)

- **واکنش اکسیم (ترکیب منوساکارید با هیدروکسیل آمین)**: موجب ایجاد قندی با یک کربن کمتر از قند اولیه می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- **واکنش احیاء**: قندها در مجاور کاتالیزور کاهیده شده و به قندهای احیا (قند- الکل) تبدیل می‌شوند.

مانیتول ←(احیا)— مانوز

گلوسیتول ←(احیا)— گلوکز

سوربیتول ←(احیا)— فروکتوز

دولسیتول ←(احیا)— گالاکتوز

- **واکنش اکسید**:

1- گروه آلدهیدی منوساکاریدها در مجاورت آب برم (اکسیدکنندهٔ ضعیف) در pH حدود 6-4 اکسید شده و آلدونیک اسید به دست می‌آید.

2- عامل آلدهیدی و عامل الکلی (کربن شمارهٔ 6) آلدوزها با اسید نیتریک گرم (اکسیدکنندهٔ قوی) اکسید شده و کربوکسیلیک اسیدها یا اسیدهای آلداریک را تولید می‌نند.

3- اگر فقط عامل الکلی نوع اول قندها اکسید شود (به صورت آنزیماتیک)، اورونیک اسید حاصل می‌شود.

سؤال – اکسید موسیک چیست؟ آلداریک اسید حاصل از گالاکتوز

- **اثر سود رقیق**: آلدوزها و کتوزها در مجاورت قلیای رقیق انولیزه شده و تشکیل اندیول می‌دهند. گلوکز، مانوز و یا فروکتوز یک نوع آندیول تولید می‌کنند. اندیول تولید شده در اثر توتومری (نوآرایی) می‌تواند به هر سه نوع قند گلوکز، مانوز و یا فروکتوز تبدیل شود.

قندهای دزوکسی:

قندهای دزوکسی (داکسی) قندهایی هستند که در آن‌ها به جای یک یا چند گروه هیدروکسیل، هیدروژن جانشین شده باشد. مهم‌ترین قند دزوکسی طبیعی دزوکسی ریبوز (2-دزوکسی ریبوز) است.

سؤال: چند قنددزوکسی را نام ببرید.

1- L- فوکوز (6-دزوکسی - β - گالاکتوز)

2- L- رامنوز (6-دزوکسی - L-α - مانوز)

3- نورامینیک اسید (مانوز آمین + فسفوانول پیروات)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4- اسید سیالیک (N – استیل مانوز آمین + فسفوانول پیروات)

- سیر کامل بیوسنتز اسیدسیالیک و تشکیل فرم فعال آن یعنی CMP– سیالیک اسید به صورت زیر است:

$$UDp-GICNC \rightarrow ManNAC \rightarrow ManNAC-6p$$

$$-\text{سیالیک اسید} \xrightarrow{PEP} NANA-9p \xrightarrow{CTP} CMP-$$

- کربن 5 حلقهٔ اسید سیالیک همان کربن 3 مانوز است که OH آن قبلاً بالا بوده است، بنابراین گروه متصل به آن بایستی پایین بوده باشد (علت پایین بودن R).

قندهای آمین‌دار

قندهای آمین‌دار به قندهایی گفته می‌شود که به جای یک گروه هیدورکسیل دارای گروه آمین (غالباً در موقعیت 2) می‌باشند. در طبیعت قندهای آمین‌دار به وفور دیده می‌شوند.

مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از:

1- گلوکز آمین، D- گالاکتوز آمین و اسید سیالیک.

سؤال: کدام قند به کندروز آمین معروف است؟

گالاکتوز آمین

پیوند گلیکوزیدی

آلدوزها و کتوزها دارای یک گروه نیم‌استال یا نیم کتال می‌باشند که می‌توانند با الکل ترکیب شده تولید استال وک تال نمایند. استال حاصل از آلدوز را آلدوزید کتال حاصل از کتوز راکتوزید می‌نامند. نام عمومی آلدوزید و کتوزید، گلیکوزید است و چون در جریان اتصال منوساکاریدها به همدیگر و تشکیل دی‌ساکارید نیز این گلیکوزید تشکیل می‌شود، لذا پیوند حاصل را پیوند گلیکوزیدی می‌نامند.

- بنابراین پیوند گلیکوزیدی بین OH کربن آنومر آزاد یک منوساکارید با ماده دیگر تشکیل می‌شود ماده دیگر می‌تواند قند یا غیرقند باشد که در صورت غیرقند بودن آن را آگلیکون می‌نامند که می‌تواند متانول، گلیسرول، استرول، فنل و یا باز نیتروژن‌دار مثل آدنین باشد. بنابراین پیوند گلیکوزیدی دو نوع است: 1- پیوند O– گلیکوزیدی 2- پیوند N– گلیکوزیدی

*تشکیل پیوند گلیکوزید با آزاد شدن آب همراه است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

دی‌ساکاریدها

دی ساکاریدها در اثر هیدرولیز، دو مولکول منوساکارید ایجاد می‌کنند. به عبارت دیگر، دی‌ساکاریدها گلیکوزیدهایی هستند که از اتصال O– گلیکوزیدی دو واحد منوساکاریدی حاصل شده‌اند.

نکته 1: برخی از دی‌ساکاریدها عبارتند از: مالتوز، ایزوماتلوز، سلوبیوز، جنتی بیوز، لاکتوز، ملی بیوز، سوکروز و ترهالوز.

مالتوز (1 $Glc\alpha l \rightarrow 4Glc$:

لاکتوز (5 $Gal\beta l \rightarrow 4Glc$:

ایزومالتوز (2 $Glc\alpha l \rightarrow 6Glc$:

ملی‌یبوز (6 $Gla\alpha l \rightarrow 6Glc$:

سلوبیوز (3 $Glc\beta l \rightarrow 4Glc$:

(ساکاروز) سوکروز (7 $Gle\alpha l \rightarrow \beta_2 Fru$:

جنتی یبوز (4 $Glc\beta l \rightarrow 6Glc$:

ترهالوز (8 $Glc\alpha l \rightarrow 1Glc$:

- دی‌ساکاریدها می‌توانند α یا β باشند. به عنوان مثال α– ماتوز یا β مالتوز.

مالتوز) $\alpha - :\rightarrow Glec\alpha l\alpha - 4Glc$ (

نکته 2: در تشکیل پیوند گلیکوزیدی، یک مولکول آب آزاد می‌شود.

نکته 3: برخی از دی‌ساکاریدها مثل مالتوز، ایزومالتوز، سلوبیوز و ... دارای کربن آنومر آزاد می‌باشند (فرم نیم‌استال)، در حالی که برخی دیگر مثل سوکروز فاقد کربن آنومر آزاد هستند.

دی‌ساکاریدهای احیاء و غیراحیاء

همچنان که قبلاً نیز ذکر شد، لازمه احیاکننده بودن یک قند داشتن موتاروتاسیون است و لازمه موتاروتاسیون داشتن کربن آنومری آزاد (گروه نیم استال یا نیم کتال) می‌باد. چرا که فقط با فرض موتاروتاسیون (تبدیل آنومرهای β, α به همدیگر)، تشکیل و وجود فرم خطی واجد گروه کربونیل آزاد که تنها فرم احیاکنندهٔ قندهاست، قابل تصور است. بنابراین دی‌ساکاریدهای واجد کربن آنومری آزاد مثل مالتوز و لاکتوز که تشکیل پیوند گلیکوزیدی در آن‌ها به گونه‌ای بوده است که یکی از منوساکاریدهای اولیه فرم نیم استال (کربن آنومری آزاد) خود را حفظ کرده است، احیاکننده‌اند. در حالی که دی‌ساکاریدهایی مثل سوکروز و ترهالوز که تشکیل پیوند گلیکوزیدی در آن‌ها به گونه‌ای بوده است که منوساکاریدهای اولیه هر دو فرم استال یا کتال درآمده‌اند و بنابراین فاقد کربن آنومری آزاد می‌باشند، غیراحیاکننده می‌باشند.

سؤال: کدام دی‌ساکارید به قند معکوس (invert sugar) معروف است؟

www.ShimiPedia.ir

ساکاروز (زیرا ساکاروز راست‌گردان است اما وقتی هیدرولیز می‌شود، فروکتوز را حاصل می‌کند که چپ‌گردان است.)

WWW.FUKA.IR

- تره‌هالوز دی‌ساکاریدی است که در قارچ‌ها و مخمرها وجود دارد و قند اصلی همولنف حشرات است.

سؤال: کدام دی‌ساکارید در حاملگی در ادرار دیده می‌شود؟

لاکتوز (Lac)

الیگوساکاریدها

الگوساکاریدها درا ثر هیدرولیز تا 10 ملکول منوساکارید تولید می‌کنند. مهم‌ترین الیگوساکاریدها تری‌ساکاریدها هستند. رافینوز از مهم‌ترین تری‌ساکاریدهاست، که در ملاس چغندرقند وجود دارد. این تری‌ساکارید در اثر هیدرولیز با اسید رقیق به گلوکز، فروکتوز و گالاکتوز تجزیه می‌شود.

$$Gal \xrightarrow{\alpha_1 \to 6} Glc \xrightarrow{\alpha_1 \to \beta_2} Fru$$

سؤال: کدام دی‌ساکارید در ساختمان رافینوز وجود دارد؟

الف) مالتوز ب) لاکتوز ج) ملی‌بیوز د) سلوبیوز

پلی‌ساکاریدها

پلی‌ساکاریدها پس از هیدرولز بیش از 10 ملکول منوساکارید ایجاد می‌کنند. پلی‌ساکاریدها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

1- هموپلی‌ساکاریدها 2- هتروپلی ساکاریدها

هموپلی‌ساکاریدها: این پلی‌ساکاریدها از تکرار واحدهای مشابهی از یک نوع منوساکارید تشکیل شده‌اند برخی از هموپلی‌ساکاریدها عبارتند از:

1- **نشاسته**: نشاسته مادهٔ ذخیرهٔ گیاهان است. این پلی‌ساکارید بر اثر هیدرولیز کامل با اسید به گلوکز تبدیل می‌شود. از هیدرولیز ناقص نشاسته مخلوطی از دسکترین، مالتوز و گلوکز به دست می‌آید. تقریباً 20٪ نشاسته از آمیلوز تشکیل شده که در آب محلول است و بقیه آن از آمیلوپکتین غیرمحلول تشکیل شده است. آمیلوز از اتصال‌های زنجیرهٔ آلفا $(\alpha_1 \to 4) 4 \leftarrow 1$ گلوکز تشکیل شده، در حالی که درآمیلوپکتین علاوه بر اتصالات $\alpha_1 \to 4$، اتصال‌های $\alpha_1 \to 6$ نیز دیده می‌شود. اتصالات $\alpha_1 \to 6$ موجب ایجاد شاخه در آمیلوپکتین می‌شوند.

نکته 1: آنزیم آمیلاز موجود در بزاق و شیرهٔ لوزالمعده برروی نشاسته اثر کرده و موجب شکستن پیوندهای $\alpha_1 \to 4$ می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- آمیلاز بزاق و پانکراس هر دو α- آمیلاز است. β- آمیلاز در مالت وجود دارد. آمیلاز قادر به شکستن پیوندهای $\alpha_1 \rightarrow 6$ نیست.

آنزیم شاخه‌شکن (آلفا 1←6 گلوکوزیداز) پیوندهای $\alpha_1 \rightarrow 6$ را هیدرولیز می‌کنند.

- آمیلاز نمی‌تواند آمیلوپکتین را به‌طور کامل هیدرولیز کند، زیرا قادر به هیدرولیز پیوندهای $\alpha \rightarrow 6$ نیست. بخش باقی مانده از آمیلوپکتین بعد از اثر α_1- آمیلاز، دکسترین نام دارد که پلی‌ساکاریدی شاخه‌ای است.

2- **گلیکوژن**: گلیکوژن از نظرساختاری بسیار شبیه آمیلوپکتین است و به همین جهت آن را نشاستهٔ حیوانی نیز می‌نامند. این پلی‌ساکارید خیلی بیش‌تر از آمیلوپکتین انشعاب دارد، گلیکوژن پلی‌ساکارید ذخیره‌ای حیوانات است.

- طول شاخه‌ها در گلیکوژن (14-12 واحد) کوچک‌تر از آمیلوپکتین (30-20 واحد) است.

3- **سلولز**: سلولز ساده‌ترین و فراوان‌ترین پلی‌ساکاریدی است که در گیاهان دیده می‌شود. واحد تشکیل دهندهٔ سلولز β- گلوکز است که با اتصالات $\beta_1 \rightarrow 4$ به هم متصل‌اند. سلولز در اثر هیدرولیز ناقص تولید سلوبیوز می‌کند. ملکول‌های سلولز از کلاف‌های موازی یا رشته‌هایی که توسط پیوند هیدروژنی به هم متصل شده‌اند، تشکیل شده است. این نوع رشته‌ها در آب نامحلول‌اند.

- سلولز شامل زنجیره‌های بلند و مستقیمی است که به وسیلهٔ پیوندهای هیدروژنی ضربدری پایدار می‌باشد.

4- **کیتین**: این پلی‌ساکارید قسمت محافظ پوشش بیرونی حشرات را تشکیل می‌دهد و از واحدهای N- استیل -D- گلوکز آمین (D-GlcNAc) ایجاد می‌شود. ساختار کیتین شبیه ساختار سلولز است.

- کیتین اسکلت خارجی سخت‌پوستان و حشرات را تشکیل می‌دهد.

$$[GlcNAc]_n \xrightarrow{\beta_1 \rightarrow 4}$$

5- **اینولین**: اینولین از اتصال واحدهای β-فروکتور تشکیل می‌شود. این پلی‌ساکارید در آب گرم حل می‌شود و در تحقیقات فیزیولوژیک برای تعیین میزان فیلتراسیون گلومزولی (GFR) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

$$[Fru]_n \xrightarrow{\beta_1 \rightarrow 2}$$

6- **دکسترین‌ها**: پلی‌ساکاریدهایی هستند در جریان هیدرولیز نشاسته توسط امیلاز حاصل می‌شوند، زیرا آمیلاز قادر به شکستن پیوندهای $\alpha_1 \rightarrow 6$ در انشعابات نیست.

- هگزوزان (Hexosan): هموپلی ساکاریدی است که منوساکاریدهای حاصل از هیدرولیز آن هگزوز (6گزینه) باشند،

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مثل نشاسته که گلوکوزان یا گلوکان نامیده می‌شود.

- اینولین یک فروکتوزان می‌باشد.

هتروپلی‌ساکاریدها: این پلی‌ساکاریدها از تکرار بیش از یک نوع منوساکارید تشکیل شده و در ساختارشان علاوه بر منوساکاریدها ترکیبات غیرقندی مانند سولفاتها و یا استانها سبز یافت می‌شوند. هیالورونیک اسید، هپارین، کندروبتین سولفاتها، درماتان سولفاتها و کراتان سولفاتها جزو هتروپلی ساکاریدها هستند. این مواد که به طور کلی گلیکوز آمینو گلیکان (GAG) یا موکوپلی ساکارید نامیده می‌شوند، مواد بنیادین بافت همبند هستند که در ساختار بافت غضروفی و استخوانی نیز به مقدار کم وجود دارند. گلیکوز آمینو گلیکانها موادی پلی‌یون (واجد بار منفی) و با وزن ملکولی زیاد هستند ک به عنوان روان کننده (لوبریکانت) در مفصل‌ها، لایه خارجی سلول‌ها و مایع زلالیه چشم و ... دیده می‌شوند. این هتروپلی ساکاریدها ممکن است تا 95٪ وزن کل کمپلکس پروتئوگلیکانها را تشکیل دهند.

- GAGها از قندهای آمینه و اسیدهای اورونیک تشکیل شده‌اند.

- تفاوت پروتئوگلیکان با گلیکوپروتئین: پروتئوگلیکان قسمت اعظم ساختمانش قند (GAG) است و فقط مقدار کمی پروتئین دارد، در حالی که گلیکو پروتئین قسمت اعظم ساختمانش پروتئین است و قندها به صورت زنجیره‌های الیگوساکاریدی به پروتئین متصل می‌شوند. گلیکوز آمینو گلیکانها عبارتند از:

1- هیالورونیک اسید (HA): هیالورونیک اسید دارای وزن ملکولی بسیار زیاد بوده و از واحدهای تکراری گلوکورونیک اسید و $N-$ استیل گلوکز آمین که به وسیله پیوند $\beta_1 \rightarrow 3$ به هم متصل هستند، تشکیل می‌شود. این واحد دی‌ساکارید نیز به وسیلهٔ پیوند $\beta_1 \rightarrow 4$ به واحد بعدی متصل شده است.

- ساختار هیالورونیک اسید:

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

گلوکورونیک اسید $\beta_1 \rightarrow 4$ $[GlcNAc]_n$

2- **کندروئیتین سولفات**: از واحدهای تکراری گلوکورونیک اسید و N–استیل گالاکتوز آمین تشکیل شده است. این هتروپلی ساکارید به فرم‌های کندرویتین – 4- سولفات و کندرویتین- 6- سولفات از فراوانترین GAGهاست.

- ساختار کندروتیتین سولفات

گلوکورونیک اسید $\beta_1 \rightarrow 4$ $[\beta_1 \rightarrow 3\ GlcNAc]_n$

- سولفات به کربن‌های 4 یا 6 از GalNAc متصل می‌شود.

3- **درماتان سولفات**: این گلیکوز آمینو گلیکان به علت دارا بودن ایدورونیک اسید از گئدرونیتین سولفات متفاوت می‌باشد.

- ساختار درماتان سولفات

$]$ایدورونیک اسید $\beta_1 \rightarrow 4$ $\beta_1 \rightarrow 3GlcNAc]_n$

- سولفات به کربن 4 از GalNAc متصل است.

4- **کراتان سولفات**: کراتان سولفات از تکرار واحدهای دی‌ساکاریدی متشکل از گالاتوز و N– استیل گلوکزآمین تشکیل شده است.

- ساختار کراتان سولفات:

$[Gal\ \beta_1 \rightarrow 4\ GlcNAc]_n\ \beta_1 \rightarrow 3$

- سولفات به کربن 6 از GalNAc متصل است.

5- **هپارین**: در اولین مراحل زیست سنتز این ترکیب متشکل از تکرار واحدهای دی‌ساکاریدی شامل N– استیل گلوکزامین و گلوکورونیک اسید می‌باشد که در مراحل بعدی قسمت اعظم N–استیل گلوکزآمین‌ها استیل‌زدایی شده و به صورت گلوکزآمین درمی‌آیند و سپس آنزیم 5- اپیمراز باعث تبدیل قسمت اعظم ملکول‌های گلوکورونیک اسید به L– ایدورونیک اسید می‌شود.

- ساختار هپارین:

$]$ ایدورونیک اسید $\alpha_1 \rightarrow 4$ گلوکزآمین $\alpha_1 \rightarrow 4]_n$

- هپارین در آزمایشگاه تشخیص طبی به عنوان ضد انعقاد کاربرد دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکات مهم دیگر:

1- قندهای موجود در گلیکوپروتئین‌ها (gPr): هگزوز (گالاکتوز و مانوز)، هگزوزآمین (N– استیل- گالاکتوزآمین و N– استیل گلوکزآمین)، پسوز (آرابینور و کرینوز)، منیل پنتوز (فوکوز) و اسید سیالیک.

- فراوانترین قند در gPrها عبارتند از: Man. Gal

2- فرم فعال قندها (قند نوکلئوتیدها):

الف- قندهایی که در حالت متصل با UDP فعالند عبارتند از: گلوکز گالاکتوزوگزیلوز (رایلوز) (Xyl).

ب- قندهایی که در حالت متصل با GDP فعالند عبارتند از: مانوز و فوکوز

ج- قندهایی که در حالت متصل با CMP فعالند عبارتند از: اسیدسیالیک

- کدام قند فاقد فعالیت نوری است؟ دی‌هیدروکسی استون (زیرا فاقد کربن نامتقارن است).

- اسید فیتیک عبارتست از: استرفسفردار اینوزیتول

- مورامیک اسید و N– استیل مورامیک اسید: یکی از مواد اولیه سازندهٔ دیواره سلولی باکتریها و پوشش خارجی سلول‌های حیوانی است. NAMAاز اتصال اتری GlcNAc بالاکتیک اسید درست شده است.

گلوکزآمین $\rightarrow$ NAMA $+ PEP \rightarrow MA.GlcNAc + PEP$

- کدامیک از مشتقات اسیدکربوکسیلیک گلوکز در GAGها یافت می‌شود؟ D–1– گلوکورونات L–2– آیدورونات.

- کدامیک از مشتقات اسید کربوکسیلیک گلوکز در مسیر اسید اورونیک نقش دارد؟ L– گولوکونات.

1- دی‌هیدروکسی استون (در گلیکولیز و شاتل گلیسروفسفات) D–2– گریلولوز (مسیر پنتوزفسفات) D–3– ریبولوز (مسیر پنتوزفسفات) D–4– فروکتوز.

5) D– سدوهیتولوز (در مسیر پنتوزفسفات).

- کدام هگزوز در غدهٔ پستانی سنتز می‌شود؟ D–Gal

- عدم توانایی در متابولیزه کردن کدام قند موجب کاتاراکت (آب مروارید) می‌شود؟ D–Gal

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- دو معرف که احیاءکننده بودن قندها را نشان می‌دهند عبارتند از:

1- فنیل هیدرازین 2- فهلینگ

سؤال - یک دی‌ساکارید را به‌طور کامل متیله می‌کنیم و سپس آن را هیدرولیز می‌کنیم. اگر محصولات حاصل از هیدرولیز یک مول 2،3،4،6- تترا- O- متیل گلوکوزید و یک مول 1،3،4،6- تترا- O- متیل فروکتوزید باشد.

الف) دی‌ساکارید اولیه چه بوده است؟

ب) این دی‌ساکارید احیاءکننده است یا غیر احیاءکنند؟ $Glc\alpha_1 \rightarrow \beta_2 Fru$

جواب: دی‌ساکارید اولیه سوکروز بوده است که غیر احیاءکننده می‌باشد.

- نورآمینیک اسید، NANA(اسید سیالیک)، MA و NAMA(N – استیل مورامیک اسید) همگی 11 کربنه‌اند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل پنجم: متابولیسم کربوهیدرات

متابولیسم عبارتست از از فرایندهایی که در طی آنها از مواد اولیه موادی جدید ساخته می‌شود(آنابولیسم) و مولکول‌های بزرگ به مولکول‌های کوچکتر و با مواد اولیه تشکیل دهندهٔ آنها تجزیه می‌شوند (کاتابولیسم). متابولیسم در واقع یک نوع تغییر شکل انرژی است که در نتیجهٔ تغییر مواد شیمیایی از شکلی به شکل دیگر به وجود می‌آید.

بیش از 50درصد مواد غذایی از کربوهیدراتها تشکیل می‌شود که مهمترین آنها گلوکز است. کربوهیدراتهای دیگر مثل فروکتوز، مانوز و گالاکتوز نیز در کبد به گلوکز تبدیل می‌شوند، بنابراین متابولیسم قندها بیشتر به متابولیسم گلوکز مربوط می‌شود.

کربوهیدراتها ابتدا در دهان و رودهٔ کوچک هضم و سپس جذب می‌شوند.

نکته 1: آنزیم آلفا- آمیلاز بزاق (پتیالین) که یک $\alpha 1 \rightarrow 4$ گلوکوزیداز است، بر روی نشاسته و گلیکوژن اثر کرده و ایجاد الیگوساکاریدها (قطعات پلی‌ساکاریدی کوتاه) می‌کند. عمل این آنزیم در pH اسیدی معده متوقف می‌شود.

نکته 2: هضم اصلی کربوهیدراتها در روده و توسط آنزیم آلفا آمیلاز پانکراس انجام می‌گیرد که محصول آن عبارت است از عمدتاً مالتوز و دکسترین‌ها.

نکته 3: در انسان آنزیمی که بتواند پیوندهای $\beta 1 \rightarrow 4$ را بشکند، وجود ندارد و بنابراین الیاف هضم نشدهٔ سلولز از راه مدفوع دفع می‌شوند. سلولز با افزایش حجم مدفوع موجب کوتاه شدن زمان تخلیه روده شده و بدین ترتیب از یبوست جلوگیری می‌کند.

نکته 4: دی‌ساکاریدهای مختلفی در مخاط روده و ترشحات مخاطی وجود دارند که مهمترین آنها عبارتند از: مالتاز،ایزومالتاز، سوکراز و لاکتاز، این آنزیم‌ها به همراه آلفا الیگوساکاریدازهای دیگر هضم کربوهیدراتها را در روده کامل می‌کنند. فقدان و یا اختلال هر کدام از این آنزیم‌ها موجب عوارض بالینی و گوارشی شدیدی می‌شود. به عنوان مثال فقدان آنزیم لاکتاز با عدم تحمل لاکتوز همراه است.

نکته 5: منوساکاریدهای حاصل از هضم کربوهیدراتها با سرعت‌های متفاوتی جذب می‌شوند. سرعت جذب هگزوزها بیشتر از پنتوزها بوده و به ترتیب زیر است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آرابیتوز > گزیلوز > مانوز > فروکتوز > گلوکز > گالاکتوز

نکته 6: مکانیسم جذب گلوکز و گالاکتوز از روند عمدتاً انتقال فعال ثانویه است که به صورت هم انتقالی با سدیم انجام می‌شود. سدیم در جهت شیب غلظتی خود از غشای لومینال وارد سلول مخاطی می‌شود و گلوکز را به همراه خود و در خلاف جهت شیب غلظتی آن وارد سلول می‌کند. انرژی لازم برای این عمل از هیدرولیز ATP که برای خارج ساختن سدیم از سلول (توسط پمپ سدیم ATP آز) نیاز است، تأمین می‌شود. گلوکز با مکانیسم انتقال تسهیل شده از غشای قاعده‌ای جانبی وارد مایع میان بافتی می‌شود.

نکته 7: میزان گلوکز خون ناشتا در افراد طبیعی 110-70 میلی‌گرم در دسی‌لیتر است. افزایش بیش از حد طبیعی گلوکز در خون را هیپرگلیسمی می‌گویند.

نکته 8: پس از صرف غذا قند خون افزایش می‌یابد که تحریک ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکرانس را به دنبال دارد. انسولین موجب ورود گلوکز به سلول می‌شود ورود گلوکز به مغز، گلبول قرمز، سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس و کبد به انسولین وابسته نیست. گلوکز به محض ورود به سلول فسفریله شده و دیگر نمی‌تواند از سلول خارج شود. گلوکز فسفریله وارد مسیر اصلی اکسیداسیون گلوکز یعنی گلیکولیز می‌شود. مقادیر اضافی گلوکز در کبد و عضله در طی روندی به نام گلیکوژنز نیز به صورت گلیکوژن ذخیره می‌شود. این گلیکوژن بعداً در طی فرایند گلیکوژنولیز شکسته شده و گلوکز حاصل از آن صرف تولید انرژی (عضله) و ثبات میزان قند خون پلاسما (کبد) می‌شود. علاوه بر این گلوکونئوژنز (ساخت گلوکز از ترکیبات غیرقندی مثل اسیدهای آمینه) نیز نقش مهمی در تثبیت میزان قند خون در حالت گرسنگی دارد.

نکته 9: میزان قند خون از 170میلی‌گرم در دسی‌لیتر (آستانهٔ دفع کلیوی گلوکز) فراتر رود، گلوکز در ادرار مشاهده می‌شود که این حالت را گلوکوزوری می‌نامند.

هضم و جذب کربوهیدرات‌های غذایی

1) محل‌های اصلی تجزیه‌ی کربوهیدرات‌های غذایی، دهان و دوازدهه (دئودونوم) هستند.

1. فرآیند **هضم و جذب** در دهان و هنگام جویدن و مخلوط شدن کربوهیدرات‌های غذایی با **آلفا آمیلاز** بزاقی آغاز می‌شود. این آنزیم بخشی از پیوندهای $\alpha 1 \rightarrow 4$ گلیکوزیدی **نشاسته** را قطع می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2. این فرآیند در دوازدهه تکمیل می شود، بدین صورت که آلفا آمیلاز پانکراس از بقایای نشاسته مخلوطی از مونوساکاریدها، دی‌ساکاریدها و الیگوساکاریدها را تولید می‌کند.

2,3. دی‌ساکاریدها توسط انواع مختلف دی‌ساکاریدازها تجزیه شده، تبدیل به مونوساکاریدها می‌شود.

3-1) 3-1. برای مثال، سوکروز توسط سوکراز به گلوکز و فروکتوز هیدرولیز می‌شود.

3-2) 3-2. لاکتاز مسئول هیدرولیز لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز است. در بسیاری از بالغین به ویژه کسانی که دچار عدم تحمل به لاکتوز هستند، میزان تولید این آنزیم کم است.

2) برداشت مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدها توسط سلول‌های موکوسی روده به وسیله‌ای ناقلین مختلفی صورت می‌گیرد.

گلیکولیز

1) گلیکولیز فرآیندی است که در آن گلوکز به پیروات شکسته می شوند. طی این عمل مقداری از انرژی ذخیره شده در مولکول گلوکز جهت استفاده بدن آزاد می‌گردد.

1. انرژی آزاد شده در این فرآیند، مستقیماً منجر به تشکیل ATP می‌شود.

2. در اثر متابولیسم بیشتر پیروات طی چرخه کربس به دنبال آن فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو، ATP بیشتری ساخته می‌شوند.

3. اختلال در گلیکولیز منجر به بیماری و مرگ می‌شود. علت این است که انرژی برخی از بافت‌ها مانند RBCها و سلولهای عصبی، منحصراً از طریق گلیکولیز تأمین می‌شود.

4. گلیکولیز باعث تبدیل گلوکز شش کربنه به دو محصول حد واسط سه کربنه می‌شود.

5. طی مراحل ابتدایی گلیکولیز، ATP جهت فسفریلاسیون و فعال شدن بعضی از مواد حدواسط مصرف می‌شود.

6. بسیاری از آنزیم‌ها و مواد حد واسط گلیکولیز در مسیر گلوکونئوژنز نیز عمل می‌کنند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2) اولین واکنش گلیکولیز توسط دو آنزیم کلیدی هگزوکیناز و یا گلوکوکیناز صورت می‌گیرد که طی آن گلوکز با ATP واکنش داده، گلوکز 6- فسفات تولید می‌شود. گلوکز 6- فسفات حاصل در سلول محبوس شده و مراحل بعدی متابولیسم را طی می‌کند.

1. هگزوکیناز که انزیم اصلی کاتالیز کننده‌ی این واکنش است، در تمامی سلول‌ها یافت شده و تمایل زیادی (Km پایین) برای گلوکز دارد.

1-1) تمایل بالای هگزوکیناز به گلوکز بدان معناست که حتی وقتی مقدار گلوکز در بدن پایین است، سلول‌ها به خوبی قادر به برداشت و تأمین انرژی از آن هستند.

2-1) افزایش گلوکز 6- فسفات باعث مهار هگزوکیناز می‌شود و بدین طریق از متابولیسم بیش از حد گلوکز در سلول‌ها جلوگیری می‌کند. هم‌چنین از این طریق از کاهش گلوکز خون در دسترس برای متابولیسم سایر سلول‌ها ممانعت می‌شود.

2. گلوکوکیناز که در کبد وجود دارد، مسئول تنظیم مقدار گلوکز خون پس از صرف غذاست.

1-2) گلوکوکیناز تمایل کمی (Km بالایی) برای گلوکز داشته ولی V_{max} آن بالاست.

2-2) افزایش مقدار کلوکز خون پس از صرف غذا، باعث تحریک پانکراس به ترشح انسولین می‌شود. یکی از اعمال متعدد انسولین القای سنتز گلوکوکیناز توسط کبد است.

3. بار منفی گلوکز 6- فسفات مانع عبور آن از غشای پلاسمایی شده و از این طریق به‌طور مؤثری گلوکز جهت متابولیسم بیشتر در سلول باقی می‌ماند.

3) فسفرفروکتوکیناز –1 (PFK–1) که یک آنزیم تنظیم کننده‌ی کلیدی است، سنتز فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات را کاتالیز می‌کند.

1. ATP دهنده‌ی گلوه فسفات در این واکنش است. به این ترتیب ملاحظه می‌شود که در اولین مراحل گلیکولیز دو مولکول ATP مصرف می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2. PFK-1 توسط ATP، سیترات و فسفوانول پیروات به‌طور آلوستریک مهار می‌شود. تمامی ترکیبات فوق موادی هستند که هرگاه سطح انرژی ذخیره شده در سلول بالا باشد، مقدارشان بالاست.

3-1) به دلیل آن که مقدار کل نوکلئوتیدهای آدنین‌دار (با تعداد فسفات متفاوت) در سلول ثابت است و آن‌ها می‌توانند به یکدیگر تبدیل شوند، AMP یکی از شاخصهای حساس کمبود انرژی سلولی است. به عبارت دیگر افزایش AMP، نشانه‌ی کمبود ATP است. به همین جهت AMP یکی از فعال کننده‌های مهم PFK-1 محسوب می‌شود.

3-2) یکی دیگر از فعال کننده‌های PFK-1 فروکتوز 2 و6- بیس فسفات است. این ماده توسط فسفوفروکتوکیناز 2 (PFK-2) با استفاده از فروکتوز 6 فسفات و ATP ساخته می‌شود.

4) در مرحله‌ی بعد ترکیب شش کربنه فروتوز 1 و6- بیس فسفات توسط آلدولاز شکسته می‌شود و دو مولکول 3کربنه، دی‌هیدروکسی استون‌فسفات و گلیسرالدئید 3- فسفات ساخته می‌شود.

1. تبدیل متقابل این دو ماده‌ی 3کربنه، واکنش برگشت‌پذیری است که توسط آنزیم تریوزفسفات ایزومراز کاتالیز می‌شود.

2. تنها گلیسرالدئید 3- فسفات می‌تواند بیشتر متابولیزه شده و پیروات تولید کند.

5) در دومین فاز گلیکولیز، 2 مولکول گلیسرآلدئید 3- فسفات حاصل از گلوکز به پیروات تبدیل می‌شوند و همزمان چندین واکنش انرژی‌زا صورت می‌گیرد.

1. ایجاد 1و3- بیس فسفوگلیسرات همراه با تشکیل یک پیوند فسفات پرانرژی می باشد. انرژی فوق در اثر اکسیده شدن گروه آلدئیدی گلیسرآلدئید 3- فسات و تشکیل یک گروه اسید کربوکسیلیک ایجاد می‌شود. اسید کربوکسیلیک حاصل در مرحله‌ی بعد با استفاده از یک گروه فسفات معدنی، فسفریله می‌شود.

2. تشکیل 1و3- بیس فسفوگلیسرات با احیای NAD^+ همراه است که با انتقال دو الکترون و یک پروتون و تشکیل NADH و H^+ صورت می‌گیرد.

6) واکنش بعد تبدیل 1و3- بیس فسفوگلیسرات به 3- فسفوگلیسرات است که طی آن یک مولکول ADP با دریافت گروه فسفات مربوط به کربن شماره یک مولکول 1و3 بیس فسفوگلیسرات، تبدیل به ATP می‌گردد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1. این واکنش توسط فسفوگلیسرات کیناز کاتالیز شده و برگشت پذیر است.

2. این واکنش یک نمونه از «فسفریلاسیون در سطح سوبسترا» است، در این نوع واکنش‌ها، ساخت ATP نه از طریق «فسفریلاسیون اکسیداتیو»، بلکه از طریق یک واکنش شیمیایی انتقال گروه صورت می‌گیرد.

7) یکی دیگر از آنزیم‌های کلیدی مسیر گلیکولیز، پیروات کیناز است که با تبدیل فسفوانول پیروات به پیروات، باعث تشکیل ATP دوم در گلیکولیز می‌شود.

1. آنزیم پیروات کیناز توسط ترکیباتی که افزایش آن‌ها در سلول نشان دهنده‌ی وجود ذخایر بالای انرژی در سلول است و یا ترکیباتی که پتانسیل تولید انرژی دارند، مهار می‌شود. این ترکیبات شامل موارد زیر است:

2. مقادیر بالای ATP

3. مقادیر بالای استیل CoA که از طریق چرخه‌ی کربس اکسیده می‌شود و ATP تولید می‌کند.

4. مقادیر زیاد آلاتین؛ علت ای امر آن است که آلاتین به سادگی قابل تبدیل به پیروات است.

نکته:

کمبود پیروات کیناز

- کمبود ارثی پیروات کیناز باعث اختلال گلیکولیز در تمامی سلول‌ها می‌شود، ولی شدیدترین تأثیر این کمبود در RBCها مشاهده می‌شود.

- گلیکولیز بی‌هوازی تنها منبع انرژی در دسترس جهت حفظ حیات RBC است، بنابراین در اثر کمبود فعالیت پیروات کیناز سرعت تخریب RBCها افزایش می یابد واین امر منجر به کم‌خونی همولیتیک می‌شود.

- شیوع کمبود پیروات کیناز، یک در 10000 است و این بیماری شایع‌ترین اختلال ارثی گلیکولیز است.

- در اکثر موارد، بیمای به علت کاهش ساخت آنزیم پیروات کیناز به میزا 20-5 درصد مقدار طبیعی آن است. فقدان کامل پیروات کیناز می‌تواند باعث مرگ در دوران جنینی شود.

نکته 1: گلیکولیز اکسیداسیون بی‌هوازی گلوکز است ک در طی مجموعه‌ای از واکنش‌ها درسیتوزول انجام می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 2: گلکولیز مسیر اصلی متابولیسم گلوکز است که به افتخار کاشفین آن راه آمبدن- میرهوف نیز نامیده می‌شود.

نکته 3: گلیکولیز در دو مرحله انجام می‌گیرد: 1- مرحله اوّل فسفریله شدن گلوکز و تجزیهٔ آن به دو قند سه کربنی 2- مرحله دوّم تبدیل قندهای سه کربنی به پیروات یا لاکتات (مرحله اول مرحله آماده‌سازی یا فعال‌سازی گلوکز است و مرحله دوم مرحله payoff (بازده) است).

نکته 4: محصول نهایی گلیکولیز بسته به نوع سلول و شرایط فیزیولوژیک می‌تواند پیروات یا لاکتات باشد. در صورتی که اکسیژن کافی در دسترس نباشد، مثل زمانی که ماهیچه در حال انقباض شدید است، پیروات به لاکتات تبدیل می‌شود، یعنی محصول نهایی گلیکولیز در این حالت لاکتات است. تبدی پیروات به لاکتات با اکسیدآسیون مجدد NADH تولید شده در گلیکولیز وتولید NAD^+ همراه است که امکان ادامه گلیکولیز و تداوم آن را در غیاب اکسیژن فراهم می‌کند. در غیاب اکسیژن اکی‌والان‌های احیای NADH و FADH نمی‌توانند در زنجیرهٔ تنفسی اکسید شوند. در غیاب اکسیژن تنها مسیر بی‌هوازی گلیکولیز است که می‌تواند انرژی (ATP) تولید نماید. همچنین در هنگام فعالیت عضلانی شدید فرصت کافی برای تولید ATPاز گلوکز در مسیر هوازی (کربس و زنجیرهٔ تنفسی) وجود ندارد، بنابراین تبدیل پیروات به لاکتات و تداوم گلیکولیز سریعترن راه تولید انرژی است. در شرایط هوازی پیروات وارد میتوکندری شده و به استیل کوآ تبدیل می‌شود. استیل کوآ در چرخهٔ کربس اکسید شده و به H_2O, Co_2 و فسفات پرانرژی تبدیل شده و اکی‌والان احیا تولید می‌کند. اکی‌وآلان‌های احیا در زنجیرهٔ تنفس اکسید شده و تبدیل به ATP می‌شوند. بنابراین محصول نهایی گلیکولیز در شرایط هوازی پیروات است. همچنین بعضی از سلول‌ها مثل گلبول قرمز فاقد میتوکندری هستند که در این سلول‌ها نیز محصول نهایی گلیکولیز لاکتات خواهد بود.

نکته 5: گلبول‌های قرمز انرژی مورد نیاز خود را فقط از راه گلیکولیز تأمین می‌کنند.

- هنگامی که عضله‌ای در یک محیط فاقد اکسیژن (بی‌هوازی) انقباض پیدا می‌کند، گلیکوژن آن ناپدید میگردد و لاکتات به عنوان محصول نهایی اصلی ظاهر می‌گردد. اگر مجدداً اکسیژن به محیط وارد شود، فرآیند جبران هوازی رخ دهد و گلیکوژن دوباره ظاهر می‌گردد و لاکتات ناپدید می‌گردد (اثر پاستور).

- شرایط بی‌هوازی نسبت به شرایط هوازی برای تولید یک (میزان) مساوی از ATP، تعداد گلوکزهای بسیار بیشتری مصرف می‌کند. به عبارت دیگر در شرایط هوازی مصرف یک مولکول گلوکز انرژی زیادی ایجاد می‌کند (نسبت به مصرف

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

یک مولکول گلوکز در شرایط بی‌هوازی) و بنابراین گلوکزهای اضافی به صورت گلیکوژن ذخیره می‌شوند، در حالی کـه در شرایط بی‌هوازی به دلیل انرژی کم تولید شده در گلیکولیز سلول تمامی گلیکوزها را مصرف می‌کنـد و بـه همـین دلیـل گلیکوژن ناپدید می‌شود.

- توانایی گلیکولیز در تولید ATP در شرایط فقدان اکسیژن اهمیت زیست پزشکی بسزایی دارد: 1- بـه عضـله اسـکلتی امکان می‌دهد که در هنگام نارسایی اکسیداسیون هوازی در سطح بالایی فعالیت داشته باشد. 2- به بافت‌هایی که توانایی گلیکولیتیک قابل ملاحظه‌ای دارند، امکان می‌دهد که در دوره‌های آئوکسی زنده بمانند.

شرح کامل مراحل گلیکولیز

1- **تشکیل گلوکز 6- فسفات**: همچنانکه قبلاً نیز عنوان شد، گلوکز به محض ورود به سلول فسفریله شده و تبیدل بـه گلوکز 6- فسفات می‌شود. این عمل توسط آنزیم هگروکیناز انجام می‌شود. البته در کبد و سلول‌های βجزایر لانگرهانس پانکرانس آنزیم دیگری به نام گلوکوکیناز D) مسئول فسفریلاسیون گلوکز است.

- هگزوکیناز یک ترانسفراز است.

- منبع فسفر برای فسفریلاسیون گلوکز ATP است. ATP به‌صورت کمپلکس با منیزیم در واکنش شرکت می‌کند.

- واکنش هگزوکیناز در شرایط فیزیولوژیک برگشت‌ناپذیر است، چرا که در این واکنش با هیـدرولیز ATP مقـادیر قابـل ملاحظه‌ای از انرژی به صورت گرما هدر می‌رود (واکنش اگزرگونیک $(\Delta G < 0)$ می‌باشد).

- هگزوکیناز هر دو آنومر βوα گلوکز را فسفریله می‌کند.

- هگزوکیناز علاوه بر گلوکز سایر هگزوزها را نیز البته با سرعتی کمتر، می‌تواند فسفریله نماید.

- تفاوت هگزوکیناز و گلوکوکیناز:

1- گلوکوکیناز دارای $(10mmol)LKm$ بالاتری برای گلوکز است و در غلظت‌های قند خون بالای نرمال عمل می‌کنـد، در صـورتی ک هگزوکینـاز Km $(0/05mmol/L)$ پـایینی بـرای گلـوکز داشـته و در شـرایط قنـد خـون طبیعـی مسـئول فسفریلاسیون گلوکز است. 2- هگزوکیناز با افزایش غلظت گلوکز 6- فسفات داخل سلول با یک مکانیسم فیـدیکی مهـار می‌شود، در حالی که فعالیت گلوکوکیناز مستقل از غلظت گلوکز 6- فسفات داخل سلول است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 1: گلوکز 6- فسفات ترکیب مهمی است که در محل تقاطع چندین مسیر متابولیک قرار دارد ک عبارتند از:

گلیکولیز، گلیکوژنز، گلیکوژنولیز، پنتوز فسفات (PPP یا HMP) و گلوکونئوژنز.

سؤال - کدام آنزیم مسئول ورود گلوکز به سلول بعد از صرف غذا است؟

1) هگزو کیناز 2) گلوکوکیناز 3) انسولین 4) هیچکدام

پاسخ صحیح: گزینه 2.

(هگزوکیناز گلوکز را به منظور مصرف وارد سلول می‌کند، در حالی که گلوکوکیناز گلوکز را به منظور ایجاد گلیکوژن (پس از صرف غذا) وارد سلول می‌کند).

- صرف غذا ⟵ ورود گلوکز به سلولهای بتای جزایر لانگرهانس از طریق گلوکوکیناز ⟵ ترشح انسولین

2- **تشکیل فروکتوز 6- فسفات**: گلوکز 6- فسفات در مجاورت آنزیم فسفوهگزوز ایزومراز (PHI) به فروکتوز 6- فسفات تبدیل می‌شود.

- هرچند هگزوکیناز هر دو آنومر α و β گلوکز را فسفریله می‌کند امّا فسفوهگزوز ایزومراز تنها فرم آلفای گلوکز را به فروکتوز تبدیل می‌کند. بنابراین تنها فرم آلقای گلوکز در فرایند گلیکولیز شرکت می‌کند.

3- **تشکیل فروکتوز 1 و 6- فسفات**: فروکتوز 6- فسفات در مجاورت ATP و آنزیم فسفوفروکتوز کیناز (PFK) به فروکتوز 1، 6- بیس فسفات تبدیل می‌شود.

- آنزیم PFK یک آنزیم تنظیم کننده و آلوستری است که فعالیت آن نقش مهمی در تنظیم سرعت گلیکولیز دارد.

- واکنش PFKنیز برگشت‌ناپذیر است $(\Delta G < 0)$.

نکته 1: نقص ارثی آنزیم فسفوفروکتوکیناز در عضله موجب کاهش ظرفیت انجام تمرینات ورزشی به ویژه در هنگام مصرف غذاهای غنی از کربوهیدرات می‌شود.

نکته 2: فروکتوز 6 فسفات و فروکتوز 2 و 6 بیس فسفات و AMPفعال‌کننده‌های PFK_1 و سیترات و ATP و AMP مهار کننده‌های آن هستند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4- تشکیل قندهای سه کربنه فسفاتهٔ (تریوزفسفاتها) گلیسرآلدهید- 3- فسفات و دی‌هیدروکسی استون فسفات: آنزیم آلدولازفروکتوز 1، 6- بیس فسفات را به دو تریوز به نام‌های گلیسرآلدهید 3- فسفات (GA3P) و دی‌هیدروکسی استون فسفات (DHAP) تبدیل می‌کند.

نکته 1: کربن‌های 1، 2 و 3 فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات، دی‌هیدروکسی استون فسفات را تشکیل می‌دهند. در حالی که کربن‌های 4، 5 و 6 آن گلیسرآلدهید 3- فسفات را ایجاد می‌کنند.

- دی‌هیدروکسی استون فسفات قادر به ادامهٔ مسیر گلیکولیز نیست و بایستی در ابتدا به گلیسرآلدهید 3- فسفات تبدیل شود. این تبدیل توسط آنزیم تریوز فسفات ایزومراز (TPI) انجام می‌شود.

- آلدولاز A در بیشتر بافت‌ها وجود دارد، در حالی که آلدولاز Bدر کبد و کلیه یافت می‌شود.

آلدولاز دارای 4 زیرواحد است.

نکته 2: بدین ترتیب مرحلهٔ اوّل گلیکولیز با تشکیل دو مولکول گلیسرآلدهید – 3- فسفات و مصرف دو مولکول ATP خاتمه می‌یابد (در مرحلهٔ اوّل مسیر گلیکولیز، با صرف انرژی (مصرف ATP) گلوکز فعال می‌شود و آماده اکسیداسیون می‌گردد).

5- تشکیل 1 و 3 بیس فسفوگلیسرات: گلیسرآلدهید 3- فسفات در مجاورت فسفر معدنی (Pi) و آنزیم گلیسرآلدهید 3- فسفات دهیدروژناز (GA_3PDH) متصل به NAD^+ به 1 و 3- بیس فسفوگلیسرات (BPG) تبدیل می‌شود. در طی این واکنش، NAD^+ احیا شده و به H^+ و NADH تبدیل می‌شود. H^+ و NADH به دلیل اتصال صعیف از آنزیم جدا می‌شود.

نکته 1: در این واکنش یک پیوند پرانرژی در موقعیت یک BPG ایجاد می‌شود (انرژی آزاد شده در جریان اکسیداسیون صرف تشکیل این پیوند پرانرژی شده است). همین فسفات پرانرژی است که در جریان واکنش بعدی گلیکولیز به ADP منتقل شده و ATP ایجاد می‌کند.

- GA_3PDH نیز مثل آلدولاز نترامر می‌باشد.

نکته 2: بدو استات عمل آنزیم گلیسرآلدهید 3- فسفات دهیدروژناز و در نتیجه گلیکولیز را مهار می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

6- **تشکیل 3- فسفوگلیسرات**: در این مرحله آنزیم فسفوگلیسرات کیناز (PGK) گروه فسفات پرانرژی را از موقعیت یک BPG به ADP منتقل کرده و 3- فسفوگلیسرات را به وجود می آورد. بنابراین پیوند پرانرژی در BPG-3 و 1 صرف تولید یک مولکول ATP می‌شود.

- PGK تنها کینازی در گلیکولیز است که واکنشی دو طرفه را کاتالیز می‌کند.

نکته 1: تولید ATP در این واکنش با مکانیسم فسفریلاسیون در سطح سوبسترا انجام می‌شود.

- آرسنات موجب عدم تولید ATP در واکنش PGKمی‌شود. آرسنات در واکنش GA_3PDH با Pi رقابت می‌کند و موجب تولید 1- آرسنو- 3- فسفوگلیسرات به جای BPG 30 و 1 می‌شود. این ماده به‌طور خودبخودی هیدرولیز شده و ایجاد 3- فسفوگلیسرات و گرما می‌کند، بدون اینکه ATP تولید شود. بنابراین آرسنات گلیکولیز را مهار نمی‌کند، بلکه با جدا کردن فسفریلاسیون از اکسیداسیون موجب عدم تشکیل ATP می‌شود.

7- **تشکیل 2- فسفوگلیسرات**: PG- 3 در مجاورت آنزیم فسفوگلیسرات موتاز به 2- فسفوگلیسرات (2-PG) تبدیل می‌شود.

8- **تشکیل فسفوانول پیروات**: 2- فسفوگلیسرات در مجاورت آنزیم آنولاز یک مولکول آب از دست می‌دهد و به فسفوانول پیروات (PEP) تبدیل می‌شود. عمل آنزیم آنولاز دهیدراسیون و توزیع مجدد انرژی در مولکول 2-PG است که بدین ترتیب فسفات واقع در موقعیت دو فسفوانول پیروات به حالت پرانرژی ارتقا می‌یابد.

- آنزیم آنولاز یک لیاز (کلاس IV آنزیمی) است.

- فلوراید (Fluoride) ترکیبی است که آنزیم آنولاز و در نتیجه گلیکولیز را مهار می‌کند. از این ماده برای جلوگیری از گلیکولیز و مصرف گلوکز خون پیش از اندازه‌گیری قند آن استفاده می‌شود.

9- **تشکیل پیروات**: فسفوانول پیروات یک ترکیب پرانرژی است ک می‌تواند یک مولکول ADP را به ATP تبدیل کند. این واکنش که توسط آنزیم پیروات کیناز کاتالیز می‌شود، PEP را به آنول پیروت تبدیل می‌کند. آنول پیروات حاصله به‌طور خودبخودی (spontaneously) به تشکیل کتوی پیروات تبدیل می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- واکنش پیروات کیناز نیز به دلیل هدر رفتن مقدار قابل ملاحظه‌ای انرژی آزاد به صورت گرما، از نظر فیزیولوژیک برگشت‌ناپذیر است (به دلیل برگشت‌ناپذیری همین واکنش پیروات کیناز است که مسیر گلوکونئوژنز از مسیر کربس می‌گذرد).

- نقص ارثی آنزیم PK در گلبول قرمز موجب کم‌خونی همولیتیک می‌گردد.

10- **تشکیل لاکتات**: در هنگام کمبود اکسیژن مثل فعالیت عضلانی شدید و نیز در گلبول قرمز که فاقد میتوکندری است، متابولیسم پیروات حاصله در مسیر غیر هوازی ادامه پیدا می‌کند، به‌طوری که پیروات در مجاورت آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) و H^+ و NADH به لاکتات تبدیل می‌شود. این واکنش NAD^+ لازم برای تداوم گلیکولیز را تولید می‌نماید، زیرا در شرایط بی‌هوازی، اکسیداسیون اکسی‌والان‌ها احیای $(FADH_2, NADH, H^+)$ توسط زنجیرهٔ تنفسی مهار می‌شود.

- لاکتات از طریق گردش خون به کبد منتقل شده و در آن جا مجدداً به گلوکز تبدیل می‌شود. گلوکز می‌تواند وارد خون شده به عضله انتقال یابد و در آنجا مجدداً به لاکتات تبدیل شود (چرخه‌کوری (CORI)).

- لاکتات حاصله ایزومر L می‌باشد.

سؤال - اهمیت واکنش LDH و تولید لاکتات از پیروات در شرایط بی‌هوازی چیست؟

اکسیداسیون مجدداً H^+ و NADH که موجب می‌شود گلیکولیز علیرغم فقدان اکسیژن پیشرفت نماید.

- در شرایط هوازی محصول نهایی گلیکولیز پیروات است که از طریق ناقل پیروات (به‌صورت هم انتقالی با پروتون) وارد میتوکندری می‌شود.

تولید مجدد NAD

1) با توجه به محدود بودن مقدار NAD^+ در سلول، برای تداوم گلیکولیز بخشی از آن که در اثر انتقال الکترون، تبدیل به NADH شده است، باید مجدداً به NAD^+ تبدیل شود.

2) مکانیسم‌هایی که باعث حفظ تعادل بین مصرف و تولید مجدد NAD^+ می‌شوند، در شرایط هوازی یا بی‌هوازی در بافت‌ها متفاوت هستند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3) در سلول‌هایی مانند RBCها که به علت نداشتن میتوکدری قادر به انتقال الکترون به اکسیژن نسیتند و یا سلول‌های عضلانی که در شرایط بی‌هوازی (فعالیت شدید) فعالیت می‌کنند، تولید مجدد NAD^+ از طریق تبدیل پیروات به لاکتات صورت می‌گیرد.

1. آنزیم لاکتات دهیدروژناز با انتقال الکترون از NADH به پیروات، موجب تشکیل NAD^+ و لاکتات می‌شود.

2. این واکنش برگشت پذیر بوده و لاکتات بعداً به عنوان یکی از منابع اصلی کربن برای گلوکونئوژنز در کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد.

3. از آن جا که RBCها میتوکندری ندارند، برای تولید انرژی وابسته به گلیکولیز بی‌هوازی هستند.

4. در بافت عضلانی تحت شرایط کمبود اکسیژن، انرژی مورد نیاز تقریباً توسط گلیکولیز بی‌هوازی تأمین می‌گردد.

4-1) تولید بیش از حد لاکتات رد شرایط گلیکولیز بی‌هوازی باعث محدود شدن میزان تأمین انرژی عضله از این طریق می‌شود.

4-2) تجمع اسید لاکتیک باعث کاهش PH در سلول عضلانی می‌شود.

4-3) کاهش PH باعث اختلال در عمل انقباض عضله می‌گردد.

4-4) افزایش لاکتات عضلانی مسئول خستگی و درد ناشی از فعالیت شدید عضلانی است.

4) در اکثر سلول‌ها، اکسیژن آخرین پذیرنده‌ی الکترون‌های حاصل از سنتز پیروات است (شرایط هوازی)

1. الکترون‌ها پس از جدا شدن از NADH به زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری منتقل شده و در نهایت به اکسیژن تحویل داده می‌شوند.

2. در این واکنش پیروات مصرف نشده و در مراحل بعدی متابولیسم مورد استفاده قرار می‌گیرد.

5) به کمک دو شاتل یعنی شاتل مالات- آسپارتات و شاتل گلیسرول 3 فسفات، الکترون‌ها به ماتریکس میتوکندری یعنی جایی که می‌توانند در زنجیره‌ای انتقال الکترون مصرف شوند، منتقل می‌شوند.

1. در شاتل مالات- آسپارتات، انتقال دو الکترون جهت تشکیل NADH در ماتریکس داخلی میتوکندری، انجام می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1-1) در این شاتل ابتدا اگزالواستات توسط NADH موجود در سیتوزول احیا و تبدیل بـه مـالات مـی‌شـود و بـه ایـن ترتیب مجدداً NAD^+ لازم برای انجام گلیکولیز تولید می‌شود.

2-1) سپس مالات توسط یک پروتئین ناقل، از غشای داخلی میتوکندری عبور کرده و بـه درون مـاتریکس میتوکنـدری وارد می‌شود.

3-1) در اثر اکسیداسیون مالات، مجدداً اگزالواستات و NADH در ماترکیس میتوکندری تشکیل می‌شود.

4-1) بالاخره الکترون‌های NADH به زنجیره‌ی انتقال الکترون منتقل و بدین وسیله ATP در مجموعه‌ی واکنش‌هـای فسفریلاسیون اکسیداتیو ساخته می‌شود.

5-1) اگزالواستات حاصل از واکنش تبدیل مالات به اگزالواستات، در ماتریکس میتوکندری، به آسـپارتات تبـدیل شـده و این ماده از غشای داخلی میتوکندری به سیتوزول باز گردانده می‌شود.

6-1) بالاخره با تبدیل آسپارتات به اگزالواستات در سیتوزول، چرخه کامل می‌شود و با انجام مجدد چرخه تعداد بیشتری الکترون به میتوکندری منتقل می‌شود.

2. **شاتل گلیسرول 3- فسفات**. دومین مکانیسمی است که الکترون‌های سیتوزولی را به میتوکندری منتقل می‌کند .

1-2) ابتدا دی‌هیدروکسی استون فسفات توسط NADH احیا می‌شود. حاصل ایـن واکـنش NAD^+ و **گلیسـرول 3- فسفات** است.

2-2) با اکسیداسیون گلیسـرول 3- فسـفات، دو الکتـرون آن بـه **کمـپلکس** حـاوی **FAD** موجـود در غشـای داخلـی میتوکندری منتقل می‌شود.

3-2) حاصل واکنش فوق تولید $GADH_2$ در سطح داخلی غشای میتوکندری و تشـکیل مجـدد دی‌هیدروکسـی اسـتون فسفات، است.

4-2) الکترون‌های حاصل از $FADH_2$ به زنجیره‌ی انتقال الکترون منتقل می‌شوند.

3. با وجودی که به نظر می‌رسد شاتل گلیسرول 3- فسفات به علت تولید کمتر ATP کارایی کمتری نسـبت بـه شـاتل مالات- آسپارتات داشته باشد، مزیت آن انتقال الکترون در حضور مقدار زیاد NADH است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

6) در اثر اکسیداسیون **اتانول** توسط **الکل دزهیدروژناز** نیز NADH تولید می‌شود که الکترون‌های آن نیز توسط دو شاتل نام‌برده به میتوکندری منتقل می‌شود.

نکته:

اسیدوز لاکتیک

- شرایطی که باعث کاهش اکسیژن‌گیری بافت‌ها می‌شوند، موجب وابستگی شدید بافت‌ها به **گلیکولیز بی‌هوازی** جهت تولید انرژی می‌شود. در این شرایط **اسید لاکتیک** در بافت‌ها تولید و به جریان خون ریخته می‌شود.

- تشنج، شوک، خونریزی قابل کنترل یا شرایطی که باعث اختلال در جریان خون می‌شوند، می‌توانند باعث اسیدوز لاکتیک شوند.

- اسیدوز متابولیک که یک حالت بالقوه کشنده است، با تهوع، استفراغ، درد شکمی، لتارژی، افزایش ضربان و ریتم نامنظم قلب تشخیص داده می‌شود.

- برای درمان اسیدوز متابولیک، **محلول وریدی لاکتات سدیم** جهت طبیعی نمودن pH تجویز می‌شود.

7) میزان انرژی حاصل از گلیکولیز بستگی به سیستم مورد استفاده برای تولید مجدد NAD دارد.

1. با وجودی که ATP در مراحل اولیه گلیکولیز مصرف می‌شود، ولی طی واکنش‌های بعدی تولید می‌گردد. در نتیجه در گلیکولیز **تولید خالص ATP** صورت می‌گیرد.

2. در شرایط بی‌هوازی، در گلیکولیز به ازای متابولیسم هر مولکول گلوکز، تنها 2 مولکول ATP ساخته می‌شود .

میزان انرژی حاصل از گیکولیز بی‌هوازی

مرحله‌ی آنزیمی	بازده ATP
هگزوکیناز	-1
فسفوفروکتوکیناز-1	-1
فسفوگلیسرات کیناز	+2
پیروات کیناز	+2
جمع خالص	+2

3. میزان انرژی حاصل از متابولیسم گلوکز در شرایط هوازی شامل:

www.ShimiPedia.ir

1-3) دو مولکول ATP که طی گلیکولیز بی‌هوازی تولید می‌شود.

WWW.FUKA.IR

2-3) 36 مولکول ATP که در اثر متابولیسم بعدی پیروات در میتوکندری حاصل می‌شود .

مسیر پنتوزفسفات

1) مسیر پنتوز فسفات (PPP) که شانت هگزوز مونوفسفات نیز نامیده می‌شود، یکی از مسیرهای فرعی متابولیسم گلوکز است که NADPH مورد نیاز بسیاری از مسیرهای بیوسنتزی (بیوسنتتیک) را تأمین می‌کند.

1. هدف اصلی PPP تولید NADPH مورد نیاز در مسیرهای بیوسنتز مولکول‌های مهمی مانند اسیدهای آمینه، لیپیدها و نوکلئوتیدهاست.

2. اهمیت دیگر NADPHهای حاصل از PPP، در سم‌زدایی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است.

3. علاوه بر این، PPP مسئول سنتز ریبوز 5- فسفات مورد نیاز برای بیوسنتز نوکلئوتیدهاست.

2) PPP طی دو مرحله انجام می‌شود: مرحله‌ی اکسیداتیو و مرحله‌ی غیر اکسیداتیو.

1. در مرحله‌ی اکسیداتیو،گلوکز 6- فسفات توسط آنزیم گلوکز 6- فسفات درهیدروژناز (G6PD) متابولیزه شده و 6- فسفوگلوکونولاکتون را تشکیل می‌دهد .

1-1) در این مرحله NADP که کوآنزیم مورد نیاز این واکنش است، به NADPH احیا می‌شود.

2-1) واکنش محدودکننده‌ی سرعت PPP همین واکنش است که به‌وسیله‌ی G6PD کاتالیز و توسط NADPH مهار می‌شود.

3-1) به محض انجام این واکنش و تشکیل 6- فسفوگلوکونولاکتن، بقیه مراحل حتماً انجام می‌شوند.

4-1) محصولات نهایی مرحله اکسیداتیو PPP دو مولکول NADPH، یک CO_2 و یک مولکول ریبولوز 5- فسفات است.

2. مرحله‌ی غیر اکسیداتیو شامل چندین واکنش تبدیل قندهای فسفاته به یکدیگر است که منجر به تبدیل ریبولوز 5- فسفات به ریبوز 5- فسفات می‌شود.

1-2) ریبوز 5- فسفات، ریبوز و دزوکسی ریبوز موجود در نوکلئوتیدها را فراهم می‌کند.

2-2) در صورتی ک مقادیر کافی ریبوز از طریق رژیم غذایی و یا در اثر تجزیه نوکلئوتیدهای سلولی در دسترس باشد، مرحله‌ی دوم PPPانجام می‌شد که شامل مراحل زیر است.

(2-2-1) دو مولکول ریبولوز 5- فسفات به گریلوز 5- فسفات و ریبوز 5- فسفات تبدیل می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

(2-2-2) با واکنش گزیلوز 5- فسفات با ریبوز 5- فسفات، انواع مواد حد واسط مسیر گلیکولیز که می‌توانند برای تولید

WWW.FUKA.IR

انرژی مصرف شوند، ایجاد می‌گردند.

3-2) بنابراین، حتی وقتی به تولید خالص ریبوز هم احتیاج نباشد، NADPH می‌تواند تولید شود و اسکلت کربنی قندهای تولید شده نیز می‌توانند جهت تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرد.

کمبود G6PD باعث حساسیت به اکسیدان‌ها می‌شود.

- کمبود G6PD شایع‌ترین بیماری ژنتیکی در سراسر دنیاست، بیش از 400میلیون نفر از مردم جهان که اکثر ان‌ها مرد هستند به این بیماری مبتلا می‌باشند. علت ابتلا بیشتر مردان، قرار داشتن ژن G6PD بر روی کروموزوم X است (صفت وابسته به X).

- بیماران مبتلا به کمبود G6PD معمولاً بدون علامت می‌باشند، ولی RBCهای این بیماران به علت اختلال در تولید NADPH، مستعد آسیب اکسیداتیو، هستند.

- در بیماران مبتلا، توانایی RBCها در سم‌زدایی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) مانند هیدروژن پراکسید (آب اکسیژن)، محدود است.

- گونه‌های فعال اکسیژن با انواع اجزای سلولی و مولکول‌ها خصوصاً هموگلوبین واکنش داده و باعث مرگ زودرس RBCها و همولیز می‌شوند. وجود گلوتاتیون احیا از طریق غیرفعال نمودن ROS مانع بروز اتفاقات فوق می‌شود. ولی با توجه به آن که برای احیای گلوتاتیون به NADPH احتیاج است، اختلال در PPP باعث همولیز می‌گردد.

- وجود رسوب هموگلوبین اکسیده و دناتوره شده (Heinz bodies) به تشخیص افتراقی آنمی همولیتیک ناشی از کمبود G6PD از آنمی همولیتیک اشی از کمبود پیروات کیناز کمک می‌کند.

- از آن‌جا که PPP تنها منبع تولید NADPHدر RBCهاست این سلول‌ها به شدت نسبت به کمبود G6PD حساسند.

- آنمی همولیتیک ممکن است در اثر خوردن بعضی از غذاها (مانند باقلا) یا مصرف برخی داروها (مانند مواد ضد مالاریا یا استامینوفن) که خواص اکسیدانی دارند، ایجاد شود.

- نکته‌ی جالب این است که در مناطقی از آفریقا که بیماری مالاریا به صورت آندمیک وجود دارد، فراوانی بیماری فاویسم (کمبود G6PD) بیشتر است به طوری که تا حدود 25درصد مردان در آن مناطق، مبتلا به کمبود G6PD هستند. علت این امر آن است که پروتوزوآی مالاریا در RBCهای که میزان ROS در آن‌ها زیاد است، به خوبی

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نمی‌تواند زندگی کند. بنابراین مبتلا به فاویسم که به دلیل کمبود NADPH، نسبت به استرس اکسیداتیو حساس‌تر هستند، میزبان خوبی برای مالاریا نیستند و در شرایط وجود بیماری مالاریا از وضعیت بهتری برخوردارند.

V. آنزیم‌های کلیدی با محدود کننده‌ی سرعت متابولیسم گلوکز

1) کنترل تجزیه‌ی گلوکز با استفاده از آنزیم‌های کلیدی اختصاصی صورت می‌گیرد.

2) این تنظیم به میزان انرژی ذخیره شده در سلول و میزان در دسترس بودن سوبسترا برای تولید ATP بستگی دارد.

تنظیم کننده‌های فعالیت آنزیمی در متابولیس

آنزیم	فعال‌کننده	مهارکننده
هگزوکیناز		**گلوکز 6- فسفات**
فسفوفروکتوزکیناز-1	**فروکتوز 6- فسفات** **AMP** **فروکتوز 2و6- بیس فسفات** **فسفوانول پیروات**	**ATP** **سیترات**
پیروت کیناز		**ATP** **آلاتین** **استیل کوا**
گلوکز 6- فسفات درهیدروژناز		**NADPH**

محاسبه انرژی حاصل از اکسیداسیون گلوکز و گلیکولیز

در مرحله اول گلیکولیز که گلوکز به دو قند سه کربنه تبدیل می‌شود، دو مولکول ATP مصرف می‌شود. در مرحله دوم از تبدیل دو مولکول قند سه کربنه به دو مولکول پیروات تا چهار مولکول ATP و دو مولکول H^+ , $NADH_2$ تولیدمی‌شود. هر مولکول H^+ , $NADH_2$ بعد از ورود ب میتوندری و اکسید شدن در زنجیرهٔ انتقال الکترون (ETC) معادل سه مولکول (و یا 2/5 مولکول) ATP تولید می‌کند. بنابراین کل مسیر گلیکولیز به ازای اکسیداسیون یک مولکول گلوکز با تولید خالص 8 مولکول ATPهمراه است که دو مولکول آن مستقیماً و در سطح سوبسترا و 6 مولکول از فسفریلاسیون اکسیداتیو در زنجیرهٔ انتقال الکترون حاصل می‌شود.

نکته: انرژی حاصل از اکسیداسیون گلوکز در شرایط بی‌هوازی تنها معادل دو مولکول ATP است.

www.ShimiPedia.ir

کل انرژی حاصل از سوختن کامل یک مول گلوکز 2870kJ=

WWW.FUKA.IR

داخل بدن در ADP فسفریلاسیون $\Delta G = 51/6kJ$

انرژی حاصل از گلیکولیز در شرایط بی‌هوازی $2ATP = 2\times 51/6kJ = 103/2KJ =$

- بنابراین در جریان گلیمولیز تنها 3/5٪ از کل انرژی گلوکز به فرم فسفات پرانرژی ذخیره می‌شود (فسفریلاسیون در سطح سوبسترا).

انرژی حاصل از گلیکولیز در شرایط هوازی $AATP =$ معادل $8\times 51/6 = 412/8kJ$

- بنابراین در جریان گلیکولیز تنها 14٪ از کل انرژی گلوکز حاصل می‌شود.

نکته 2: هرچند گلیکولیز در شرایط بی‌هوازی تنها درصد اندکی از انرژی گلوکز را آزاد می‌کند (3/5٪) اما باید توجه کنیم که این تولید اندک ATP با سرعت بسیار بالایی انجام می‌شود که لازمه انقباض سریع عضلات نوع II (عضلات گلیکولیتیک) می‌باشد. اکسیداسیون هوازی گلوکز هر چند ATP بیشتری ایجاد می‌کند، امّا سرعت آن پایین است و تنها فیبرهای عضلانی نوع I که انقباض آهسته دارند، واجد متابولیسم هوازی هستند.

- عضله اسکلتی واجد دو نوع فیبر عضلانی است:

الف) فیبر نوع I: عضله قرمز (حاوی میوگلوبین)،متابولیسم هوازی، انقباض آهسته، عملکرد در دوی ماراتون.

ب) فیبر نوع II: عضلهٔ سفید (فاقد Mb)، متابولیسم بی‌هوازی، انقباض سریع، عملکرد در دوی سرعت.

سؤال - گلیکولیز در کدام سلول حتی در شرایط هوازی نیز همواره به لاکتات ختم می‌شود؟

RBC (گلبول قرمز فاقد میتوکندری است، بنابراین این سلول هر چند ناقل اکسیژن است، اما اکسیژن را مصرف نمی‌کند. اریتروسیت‌های پستانداران حداقل 90٪ از کل انرژی مورد نیاز خود را از گلیکولیز تأمین می‌کنند).

سؤال - وجود کدام ویتامین برای انجام گلیکولیز ضروری است؟

$(NAD^+)B_3$

سؤال - اگر نقطهٔ شروع گلیکولیز به جای گلوکز گلیکوژن باشد (گلیکولیز به دنبال گلوکز حاصل از گلیکونولیز) چه تفاوتی از نظر انرژیتیک ایجاد می‌شود؟

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

گلوکز حاصل از گلیکوژنولیز گلوکز فسفاته (گلوکز 1- فسفات ← گلوکز 6- فسفات) است، بنابراین دیگر نیازی به مصرف ATP در واکنش هگزوکیناز نخواهد بود. تولید خالص ATP (در سطح سوبسترا) در این حالت 3=1−4 خواهد بود.

- در RBC اولین مکان تولید ATP (فسفریلاسیون در سطح سوبسترا) می‌تواند میان بُر زده شود (تولید 2و3- بیس فسفوگلیسرات در طی مسیر راباپورت لوبرینگ) که در این حالت ATP تولید نخواهد شد. این حالت از نظر انرژیتیک مشابه حالتی است که آرسنات عمل می‌کند.

سؤال - مهار کننده‌های LD_1 و LD_5 به ترتیب کدام است؟ پیروات و لاکتات (آنزیم LDH با LD دارای دو نوع زیر واحد و چهار زیرواحد است که ایزوآنزیم‌های $LD_1(H4)$، $LD_2(H_3M)$، $LD_3(H_2M_2)$، $LD_4(HM_3)$، $LD_5(M_4)$ را تشکیل می‌دهند. LD_1 در قلب وجود دارد و LD_5 در عضله یافت می‌شود. در قلب که اکسیداسیون هوازی گلوکز (متابولیسم هوازی) انجام می‌شود، کار LD_1 تبدیل لاکتات به پیروات است، در حالی که کار LD_5 در عضله عمدتاً تبدیل پیروات به لاکتات جهت ایجاد NAD^+ به منظور تداوم گلیکولیز و تولید سریع و مداوم ATP است. بنابراین LD_1 توسط محصول خود یعنی پیروات و LD_5 توسط محصول خود یعنی لاکتات مهار می‌شوند).

- واکنش‌های غیر تعادلی و برگشت‌ناپذیر گلیکولیز که نقاط تنظیمی این مسیر نیز می‌باشند عبارتند از:

1- هگزوکیناز 2- فسفوفروکتوکیناز 3- پیروات کیناز

- غشای میتوکندری به NADH نفوذناپذیر است. بنابراین NADH حاصل از گلیکولیز از طریق یکی از شاتل‌های گلیسروفسفات و یا مالات وارد میتوکندری می‌شود. شاتل عبارتست از زوج‌های سوبسترایی که به وسیلهٔ دهیدروژنازهای مناسب به هم پیوسته‌اند.

شاتل گلیسروفسفات: این شاتل به دلیل وجود آنزیم گلیسرول 3- فسفات دهیدروژناز سیتوزولی و میتوکندریایی امکانپذیر است. آنزیم سیتوزولی وابسته به NAD است، در حالی که آنزیم میتوکندریایی یک فلاوو پروتئین بوده و به FAD وابسته است. بنابراین به ازای ورود هر NADH سیتوزولی از طریق این شاتل به میتوکندری تنها معادل یک $FADH_2$ (2 و یا 1/5 مولکول ATP) حاصل می‌شود.

شاتل مالات: شاتل مالات پیچیده‌تر از شاتل گلیسروفسفات است که علت آن نفوذناپذیری میتوکندری به اگزالواستات. آنزیم پیوند دهندهٔ این زوج‌های سوبسترایی در میتوکندری و سیتوزول، مالات دهیدروژناز (MDH) است. هر دو آنزیم

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

MDH سیتوزولی و میتوکندریایی با NAD وابسته‌اند، بنابراین ورود NADH سیتوزولی از طریق این شاتل به میتوکندری با تولید ATP معادل یک NADH (سه و یا 2/5مولول ATP) همراه است.

- ورود NADH به میتوکندری از طریق شاتل مالات با ورود پروتون (H^+) به داخل میتوکندری همراه است.

-در شاتل مالات اگزالواستات به فرم آسپارتات از میتوکندری خارج می‌شود.

مسیر راباپورت فوبرینگ (شانت بیس فسفوگلیسرات)

در گلبولهای قرمز عمل گلیکولیز و انتقال اکسیژن به وسیلهٔ 2 و 3- بیس فسفوگلیسرات $(2,3-BPG)$ به یکدیگر مربوطند. $2,3-BPG$ یک کنترل کننده در انتقال اکسیژن به بافت‌ها توسط گویچه های سرخ است. این ترکیب میل ترکیبی هموگلوبین (Hb) به اکسیژن را کاهش داده ($P_{50} \uparrow$ و میل منحنی اشباع Hb از اکسیژن به سمت راست) و موجب تسهیل آزادسازی اکسیژن در بافت‌ها می‌شود. $2,3-BPG$ توسط آنزیم 2و3- بیس فسفوگلیسرات موتاز از 1و3- بیس فسفوگلیسرات فسفاتاز انجام می‌پذیرد. وجود این مسیر در RBC موجب عدم تولید ATP در واکنش بیس فسفوگلیسرات کیناز می‌شود، چرا که این واکنش میان بُر زده شده و همچنین انرژی آزاد حاصل از فسفات پرانرژی $1,3-BPG$ به صورت گرما هدر می‌رود. البته این تولید کم ATP برای RBC یک مزیت محسوب می‌شود، زیرا $2,3-BPG$ برای عملکرد اکسیژن رسانی RBC بسیار حیاتی است و حتی در شرایطی که نیازی به ATPوجود ندارد نیز بایستی ایجاد شود، به عبارت دیگر این امر موجب می‌شود که گلیکولیز حتی در شرایطی که نیاز به ATP بسیار کم است نیز انجام شود و ترکیب بسیار مهم $2,3-BPG$ ر تولید نماید.

- به دلیل مرتبط بود مسیر راپاپورت (تولید $2,3-BPG$) با گلیکولیز، هر اختلالی در مسیر گلیکولیز میتواند سبب بروز اختلال در اکسیژن‌رسانی شود؛ به‌طوری که بیماران مبتلا به کمبود ارثی هگزوکیناز و یا پیروات کیناز، دچار اختلال در انتقال اکسیژن به بافت‌ها نیز می‌شوند.

دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات و تشکیل استیل کوآ

در شرایط هوازی پیروات حاصل از گلیکولیز با واسطهٔ ناقل پیروات و به صورت هم انتقالی با یون هیدروژن (H^+) وارد میتوکندری شده و طی یک واکنش کربوکسیل‌زایی همراه با اکسایش (دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو) به استیل کوآنزیم A تبدیل می‌شود. این واکنش که توسط کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدوژناز کاتالیز می‌شودهٔ برگشت‌ناپذیر است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- وکنش PDH رابط بین گلیکولیز و چرخه کربس است.

- واکنش PDH با احیای یک مولکول NAD^+ و تشکیل $NADH, H^+$ همراه است.

سؤال - چرا به جای $NADH_2$، H^+ و NADH نوشته می‌شود؟ زیرا آنزیم دهیدروژناز وابسته به NAD^+، دو اتم هیدروژن را از سوبسترای خود برمی‌دارد، یکی را به فرم H^- (یون هیبرید) به NAD^+ منتقل می‌کند (ایجاد NADH) و دیگری به فرم H^+ در محیط آزاد می‌شود. بنابراین $NADH, H^+$ صحیح‌تر است.

- کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدروژناز شامل آنزیم‌های زیر است:

1. پیروات دهیدروژناز E_1 (پیروت دکربوکسیلاز)

2. دی‌هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز E_2

3. دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز E_3

- کوآنزیم‌هایی که توسط کمپلکس به آنزیمی PDH هت دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات استفاده می‌شود.

1- تیامین دی‌فسفات (TDP) مشتق از ویتامین B_1 یا تیامین

2- لیپوات که اسید لیپوئیک نیز نامیده می‌شود. این ویتامین به دلیل اتصال از طریق گروه آمین اسید آمینهٔ لیزین به پروتئین، لیپوآمید نیز نامیده می‌شود.

3- کوآنزیم A که از ویتامین B_5 (پانتوتنیک اسید) مشتق می‌شود.

4- فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) که مشتقی از ویتامین B_2 با ریبوفلاوین است.

5- نیکوتین آمید آدنین‌دی‌نوکلئوتید (NAD^+) که مشتقی است از ویتامین B_3 (نیاسین).

مکانیسم دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیروات

- کوآنزیم آنزیم پیروات دهیدروژناز یا پیروات دکربوکسیلاز (جزء اول آنزیمی کمپلکس PDH) TDH است.

- کوآنزیم آنزیم دی‌هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز (جزء دوم کمپلکس آنزیمی PDH) لیپوآمید اکسید است که نقش گلوه پروستتیک را دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- کوآنزیم، آنزیم دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز (جزء سوم) FAD است.

سؤال - کدام جزء آنزیمی کمپلکس سه آنزیم PDH یک فلاوو پروتئین است؟ دی هیدرولیپوئیل دهیدروژناز

نکته 1: گروه پروستتیک کوآنزیمی است ک اتصال محکم به آنزیم دارد. اتصال گروه پروستتیک به آنزیم می‌تواند کووآلان یا غیرکووآلان باشد. به عنوان مثال FAD که به صورت کووآلان به SDH (سوکسینات دهیدروژناز) متصل است و گروه م در Hb یا Mb که اتصالی غیرکووآلان دارد.

تنظیم پیروات دهیدروژناز:

1- مکانیسم فیدبک منفی (مهار به وسیلهٔ محصول نهایی)

2- تنظیم به وسیله تغییر کووالانسی؛ جزء اول کمپلکس آنزیمی PDH می‌تواند فسفریله شده و غیرفعال شود (فرم b) و یا دفسفریله شده و به شکل فعال خود تبدیل شود (فرم a).

نکته 1: مهار کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدروژناز موجب تجمع پیروات و در نتیجه اسیدوز لاکتیک می‌شود. این موارد عبارتنداز:

الف) نقص ارثی یکی از اجزاء (یا بیشتر) کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدروژناز.

ب) کمبود تغذیه‌ای ویتامین B_1 (تیامین)

ج) وجود آرسنیت و جیوه که با اثر بر روی گروه SH اسیدلیپوئیک، آنزیم دی‌هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز را مهار می‌کند.

- به علت وابستگی شدید سیستم عصبی مرکزی به گلوکز به عنوان سوخت، کمبود B_1 و نقص PDH به صورت اختلالات عصبی تظاهر می‌یابد.

سؤال - در حالت گرسنگی شدید فعالیت کمپلکس آنزیمی PDH چه تغییری می‌کند؟

کاهش می‌یابد زیرا در این حالت اکسیداسیون اسیدهای چرب انجام شده و سطح استیل کوا، $NADH, H^+$ و ATP به شدت بالاست که هر سه کمپلکس PDH را مهار می‌کنند. این مهار PDH و در نتیجه گلیکولیز موجب صرفه‌جویی در

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مصرف گلوکز می‌شود و از کاهش شدید آن در خون جلوگیری می‌کند. مغز و RBC فقط از گلوکز به عنوان سوخت استفاده می‌کنند.

نکته: در صورت مصرف زیاد کربوهیدرات نیاز به مصرف تیامین نیز افزایش می‌یابد.

2- **اسیدآسکوربیک (ویتامین C)**: در مسیر اسید اورونیک، L– گولونات پیش‌ساز مستقیم آسکوربات در حیواناتی است که قادر به سنتز ویتامین C می‌باشند.

3- **پنتوزها**: مثل گزیلولوز (مسیر اسیداورونیک از این طریق با مسیر پنتوز فسفات مرتبط می‌شود).

نکته: این مسیر با تولید اسید گلوکورونیک به دفع بسیاری از مواد رونزا و برونزا از طریق ادرار و صفرا کمک می‌کند.

واکنش‌های مسیر اسیداورونیک:

نکته 1: در مسیر اسید اورونیک مثل پنتوزفسفات ATP تولید نمی‌شود.

سؤال - مراحل آغازین مسیر اسیدی اورونیک مشابه کدامیک از مسیرهای متابولیکی است؟

گلیکوژنز

- گولونات فرم آلدونیک اسید گوولوز می‌باشد که همان گولونیک اسید است، در حالی که گلوکورونات یک اورونیک اسید می‌باشد.

نکته 2: انسان، پریمات و خوکچهٔ هندی فاقد آنزیم L–گولونولاکتون اکسیداز می‌باشند. به همین دلیل قادر به سنتز ویتامین C نبوده و بایستی این ویتامین را از رژیم غذایی دریافت کند.

نکته 3: تبدیل دهیدروآسکوربات به CO_2 نیز در انسان رخ می‌دهد.

سؤال - مسیر اسیداورونیک از طریق کدام ترکیب با مسیر پنتوز فسفات مرتبط می‌شود؟ D– گزیلولوز-5- فسفات.

گلوکونئوژنز

گلوکونئوژنز مسیری است که طی آن از مواد غیرقندی مثل لاکتات، گلیسرول و آمینواسیدها گلوکز ساخته می‌شود. با توجه به اینکه در مسیر گلیکولیز آنزیم‌های هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز و پیروات کیناز واکنش‌های یک طرفه را

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

کاتالیزور می‌کنند، بنابراین گلوکونئوژنز نمی‌تواند عیناً در جهت عکس واکنش‌های گلیکولیز انجام پذیرد. در جریان واکنش‌های گلوکونئوژنز برگشت‌ناپذیری واکنش‌های یک طرفهٔ مذکور به طریقی جبران می‌شود.

1) برای تأمین نیازمندی‌های اعضا و بافت‌های خاص (مانند مغز، RBCها، قرنیه، لنز، مدولای کلیه و بیضه‌ها) مقدار گلوکز خون باید در محدوده‌ی نسبتاً ثابتی حفظ شود. این مسأله حتی در زمان پایین بودن میزان کربوهیدرات رژیم غذایی، صادق است.

2) طی ناشتایی طولانی مدت، امکان ساخت گلوکز از پیش‌سازهای متعدد در کبد وجود دارد. به مجموعه‌ی این واکنش‌ها، مسیر گلوکونئوژنز گفته می‌شود.

3) از آن‌جا که در مسیر گلیکولیز 3 واکنش برگشت‌ناپذیر به طریقی توسط آنزیم‌های دیگری در جهت عکس انجام شوند، شامل موارد زیر است.

1-1) تبدیل فسفوانول پیروات (PEP) به پیروات که توسط پیروات کیناز کاتالیز می‌شود.

2-1) تبدیل فروکتوز 6 فسفات به فروکتوز 1و6- بیس فسفات که توسط PEK-l اتالیز می‌شود.

3-1) تبدیل گلوکز به گلوکز 6- فسفات، که توسط هگزوکیناز کاتالیز می‌شود.

2. شایان ذکر است که در روند گلیکولیز، 7 واکنش برگشت پذیر وجود دارد که می‌توانند در گلوکونئوژنز نیز مورد استفاده قرار گیرند.

4) تبدیل پیروات به PEP نیازمند دو مرحله‌ی آنزیمی است.

1. کربوکسیلاسیون پیروات به اگزالواستات در میتوکندری رخ می‌دهد.

1-1) این واکنش مهم توسط پیروات کربوکسیلاز کاتالیز می‌شود.

2-1) در این واکنش پیروات به کمک CO_2 کربوکسیله می‌شود و یک مولکول ATP نیز به مصرف می‌رسد.

3-1) برای عمل پیروات کربوکسیلاز، بیوتین لازم است. بیوتین با پیوند کووالانس به آنزیم فوق متصل است و نقش کوآنزیمی خود را با اتصال موقت به CO_2 انجام می‌دهد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4-1) اگزالواستات حاصل، می‌تواند وارد چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA) شده و انرژی تولید کند و یا در گلوکونئوژنز برای تولید گلوکز مورد استفاده قرار گیرد.

2. برای شروع گلوکونئوژنز، ابتدا اگزالواستات به مالات احیا می‌شود و سپس مالات در جهت عکس شاتل مالات به سیتوزول منتقل می‌گردد.

3. مجدداً در اثر اکسیداسیون مالات در سیتوزول، اگزالواستات تشکیل می‌شود.

4. در مرحله‌ی بعد اگزالواستات دکوربوکسیله و همزمان فسفریله می‌شود و PEP را تشکیل می‌دهد.

4-1) این واکنش توسط آنزیم PEP کربوکسی کیناز کاتالیز می‌شود.

4-2) هیدرولیز GTP انرژی و فسفات مورد نیاز برای این واکنش را فراهم می‌نماید.

5) واکنش‌های گلیکولیزی که موجب تبدیل فروکتوز 1و 6- بیس فسفات به PEP می‌شوند، برگشت‌پذیر هستند؛ به عبارت دیگر وقتی که مقدار گلوکز سلول پایین می‌افتد، تعادل به نفع تبدیل PEPبه فروکتوز 1و6 بیس فسفات، جا به جا می‌شود.

6) تبدیل فروکتوز 1و6- بیس فسفات به فروکتوز 6- فسفات، واکنشی است که عکسی یکی دیگر از مراحل برگشت‌ناپذیر گلیکولیز است. ای واکنش توسط آنزیم **فروکتوز 1و6- بیس فسفاتاز** کاتالیز می‌شود (شکل 6-8)

1. این واکنش یکی از **نقاط تنظیمی مهم** در روند گلوکونئوژنز محسوب می‌شود.

2. غلظت بالای **AMP** باعث **مهار** این واکنش به‌طور الوستریک می‌شود. با توجه به آن که میزان AMP سلولی، نشان‌دهنده‌ی کمبود انرژی در سلول است. بنابراین، این واکنش در شرایط فقر انرژی صورت نمی‌گیرد.

3. یکی دیگر از مهار کنندگان این آنزیم، **فروکتوز 2و6 بیس فسفات** است که به عنوان فعال کننده‌ی آلوستریک گلیکولیز نیز فعالیت می‌کند.

4. برعکس، این آنزیم توسط **ATP** به صورت آلوستریک **فعال** می‌شود.

7) واکنش دوطرفه‌ی بعدی که در جهت عکس مسیر گلیکولیز انجام می‌شود، ایزومریزه شدن فروکتوز 6- فسفات به گلوکز 6- فسفات است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

8) مرحله‌ی برگشت ناپذیر اول گلیکولیز، توسط **گلوکز 6- فسفاتاز** در جهت عکس انجام می‌شود. به عبارت دیگر، گلوکز 6- فسفاتاز باعث **دفسفریلاسیون گلوکز 6- فسفات** و تولید گلوکز می‌شود.

4-1) این آنزیم به ویژه در **کبد و کلیه** یافت می‌شود. این دو عضو، تنها اعضایی هستند که قادر به رها کردن گلوکز آزاد به جریان خون می‌باشند.

4-2) یک ناقل اختصاصی (GLUT2) در غشای سلولی این اعضا موجب آزاد شدن گلوکز می‌گردد.

متابولیسم گالاکتوز و فروکتوز

1) منبع اصلی غذایی **گالاکتوز**، لاکتوز است.

1. دی‌ساکارید لاکتوز توسط لاکتاز روده‌ای هیدرولیز می‌شود.

2. گلوکز و گالاکتوز که قندهای 6کربنه تشکیل دهنده‌ی لاکتوز هستند، هر دو می‌توانند برای تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرند.

2) گالاکتوز و گلوکز به نوکلئوتیدهای اوریدین‌دار (UDP) متصل شده و در نهایت به وسیله‌ی آنزیم 4- اپی‌مراز که باعث تغییر موقعیت OH متصل به کربن چهارم می‌شود، به یکدیگر تبدیل می‌شوند.

1. در داخل سلول، گالاکتوکیناز با استفاده از ATP به عنوان دهنده‌ی فسفات، گالاکتوز را به گالاکتوز 1- فسفات تبدیل می‌کند.

2. با واکنش گالاکتوز 1- فسفات و UDP- گلوکز، UDP- گالاکتوز و گلوکز 1- فسفات تشکیل می‌شوند. این واکنش توسط گالاکتوز 1- فسفات اوریدیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود.

3. سپس UDP- گالاکتوز به وسیله‌ی آنزیم یوریدین‌دی فسفوگالاکتوز 4- اپی‌مراز به UDP- گلوکز تبدیل می‌شود.

4. همان گونه که در مبحث گلیکوژنز گفته شد، UDP- گلوکز می‌تواند در بیوسنتز گلیکوژن مورد استفاده قرار گیرد.

نکته:

www.ShimiPedia.ir

گالاکتوزمی

WWW.FUKA.IR

- گالاکتوزمی بیماری است که در آن اختلالی در متابولیسم (تبدیل) گالاکتوز به گلوکز، ایجاد شده است که نتیجه آن افزایش مقدار گالاکتوز خون و **تجمع گالاکتوز** در بافت‌ها و ایجاد اثرات سمی در بسیاری از اعضا است.

- بیماران ممکن است دچار **آسیب کبدی**، نارسایی کلیوی، آب مروارید و عقب‌افتادگی ذهنی شوند/ در صورت عدم درمان، تا حدود 75 درصد از بیماران می‌میرند.

- گلاکتوزمی کلاسیک اختلال نادر اتوزومال مغلوب است که به علت کمبود گالاکتوز 1- فسفات پوریدیل ترانسفراز ایجاد می‌شود.

- بعداز تشخیص، گالاکتوزمی را می‌توان با محدود کردن گالاکتوز مواد غذایی، به خصوص حذف گالاکتوز (لاکتوز) از شیر خشک نوزادان، کنترل کرد.

3) **فروکتوز** قند موجود در عسل و شکر (سوکروز دی‌ساکارید متشکل از گلوکز و فروکتوز) است و تا 60 درصد قند مصرفی این رژیم معمولی غربی را تشکیل می‌دهد.

1. در عضله، آنزیم **هگزوکیناز**، واکنش فروکتوز با ATPرا کاتالیز و فروکتوز 6- فسفات ایجاد می‌کند که می‌تواند وارد مسیر گلیکولیز شود.

2. در حالی که در کبد، **آنزیم فروکتوکیناز**، در اثر واکنش فروکتوز با ATP ایجاد فروکتوز 1- فسفات می‌کند.

1-2) در مرحله‌ی بعد فروکتوز 1- فسفات توسط آنزیم **آلدولازB** به دی‌هیدروکسی‌استون فسفات و D- گلیسرآلدئید تجزیه می‌شود.

2-2) سپس D- گلیسرآلدئید فسفریله شده و گلیسرآلدئید 3- فسفات ایجاد می‌شود که در مسیر گلیکولیز متابولیزه می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته:

اختلالات متابولیسم فروکتوز

- عدم تحمل ارثی فروکتوز به علت کمبود آلدولازB به وجود آمده و معمولاً زمانی تشخیص داده می‌شود که رژیم غذایی کودک از شیر خشک یا شیر مادر یه رژیمی تبدیل می‌شود که در آن از شیرین‌کننده‌های دارای فروکتوز مانند **عسل** و **سوکروز** استفاده می‌شود.

- در این صورت به علت اختلال در هیدرولیز و ادامه‌ی متابولیسم فروکتوز 1- فسفات، **میزان فسفات معدنی** در دسترس کم می‌شود که در نهایت منجر به کاهش ATP، می‌گردد.

- **فسفات معدنی ناکافی** (به خصوص در سلول‌های کبدی افراد مبتلا که مقدار زیادی فروکتوز مصرف می‌کنند) باعث اختلال در گلوکونئوزنز، سنتز پروتئین، و تولید انرژی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شود.

- عدم تحمل فروکتوز، باعث استفراغ، هیپوگلیسمی شدید و آسیب به کبد و کلیه می‌شود که می‌تواند منجر به نارسایی ارگان‌ها و مرگ شود.

- **فروکتوزوریای اساسی** یک وضعیت خوش خیم بدون علامت است که ناشی از **کمبود آنزیم فروکتوبناز** می‌باشد. کمبود این آنزیم موجب می‌شود که مقداری از فروکتوز از طریق ادرار دفع گردد.

واکنش‌های گلوکونئوژنز

1- **تبدیل پیروات به فسفرانول پیروات**: پیروات در مجاورت آنزیم پیروات کربوکسیلاز (یک آنزیم میتوکندریایی)، ATP و بیوتین (به عنوان کوآنزیم) کروبکسیله شده و به اگزالواستات تبدیل می‌شود. اگزالواستات حاصل در مجاورت آنزیم فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK) و GTP دکربوکسیله شده و به فسفوانول پیروات (PEP) تبدیل می‌شود.

نکته 1: مکانیسم تبدیل پیروات به فسفوانول پیروات نشان می‌دهد که مسیر گلوکونئوژنز با چرخهٔ کربس مرتبط است. به عبارت دیگر مسیر گلوکونئوژنز از چرخهٔ کربس می‌گذرد.

www.ShimiPedia.ir

نکته 2: تبدیل پیروات به اگزالواستات در میتوکندری انجام می‌شود.

WWW.FUKA.IR

نکته 3: آنزیم PEPCK در برخی حیوانات میتوکندریایی است، مثل خرگوش، کبوتر و جوجه. در این حیوانات تبدیل اگوالواستات به فسفوانول پیروات در میتوکندری رخ می‌دهد و سپس PEP از میتوکندری خارج شده و ادامه روند گلوکونئوژنز در سیتوزول طی می‌شود.

نکته 4: آنزیم PEPCK در برخی حیوانات مثل موش سیتوزولی است. بنابراین در این حیوانات اگزوالواستات حاصله بایستی از میتوکندری خارج شود. با توجه به اینکه اگزالواستات قادر به خروج از میتوکندری نیست، این ماده به مالات تبدیل می‌شود (توسط آنزیم مالات دهیدروژناز میتوکندریایی). مالات از میتوکندری خارج شده و در سیتوززول توسط آنزیم مالات دهیدروژناز سیتوزولی مجدداً به اگزوالواستات تبدیل می‌شود.

نکته 5: آنزیم PEPCK در انسان، خوکچهٔ هندی و گاو به نسبت مساوی در سیتوزول و میتوکندری وجود دارد، بنابراین در این مورد هر دو مکانیسم مطرح شده در نکات 3و4 قابل انجام است.

- لاکتات پس از تبدیل شدن به پیروات در مسیر گلوکونئوژنز وارد می‌شود.

- تمامی ترکیباتی که بتواند یکی از واسطه‌های کربس را تولید نمایند (در مسیر متابولیسمی به واسطه‌های کربس تبدیل شوند مثل اسیدهای آمینه و پروپیونات حاصل ازاکسیداسیون اسیدهای چرب‌فرد کربن)، می‌توانند به گلوکز تبدیل شوند.

سؤال - کدام واسطهٔ کربس به منظور شرکت در گلوکونئوژنز از میتوکندری خارج می‌شود؟ مالات

سؤال - کدامیک از آمینواسیدهای الانین و آسپارتات زودتر در مسیر گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌شود؟ آسپارتات. زیرا Asp به اگزالواستات ترانس آمینه می‌شود، در حالی که Ala به پیروات. اگزالواستات در مسیر گلوکونئوژنز نسبت به پیروات در فرودست است.

2- **تبدیل PEP به فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات**: فسفوانول پیروات حاصله طی واکنش‌های عکس گلیکولیز پیشرفت کرده و به فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات $(Fru-1,6-BP)$ تبدیل می‌شود. این واکنش‌های گلیکولیز برگشت پذیرند.

- سه واکنش در گلیکولیز برگشت‌ناپذیر می‌باشند که عبارتند از: 1- پیروات کیناز (PK)، 2- فسفوفروکتوکیناز (PFK) و 3- هگزوکیناز (HK). تنها همین سه واکنش گلیکولیز در مسیر گلوکونئوژنز توسط آنزیم‌های دیگری کاتالیز می‌شوند،

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

به‌طوری که به جای پیروات کیناز آنزیم‌های پیروات کربوکسیلاز و PEPCK، به جای PFK آنزیم فروکتوز 1و6- بیس فسفاناز و به جای هگزوکیناز آنزیم گلوکز 6- فسفاناز در این مسیر فعالیت دارند. عدم تبدیل پیروات به PEPتوسط پیروات کیناز در سیتوزول موجب مرتبط شدن مسیر گلوکونئوژنز با میتوکندری و چرخهٔ سیترات می‌شود. بنابراین وجود میتوکندری لازمهٔ گلوکونئوژنز است.

3- **تشکیل فروکتوز 6- فسفات از فروکتوز** 1، 6- **بیس فسفات**: فروکتوز 1، 6- بیس فسفات توسط آنزیم فروکتوز 1، 6- بیس فسفاتاز به فروکتوز 6- فسفات تبدی می شود. فروکتوز 6- فسفات در جهت عکس گلیکولیز پیروی کرده و به گلوکز 6- فسفات تبدیل می‌شود.

4- **تشکیل گلوکز از گلوکز – 6- فسفات**: گلوکز 6- فسفات تحت تأثیر آنزیم گلوکز و فسفاتاز به گلوکز تبدیل می‌شود.

- بخشی از مسیر گلوکونئوژنز در میتوکندری و بخشی دیگر در سیتوزول انجام می‌شود.

نکته 1: آنزیم گلوکوز 6- فسفاتاز در کبد وجود دارد، بنابراین گلوکز حاصله از گلوکونئوژنز در کبد میتواند دفسفریله شده و از سلول کبدی به خون خارج شود.

سؤال- برای تبدیل دو مولکول پیروات به گلوکز در طی مسیر گلوکونئوژنز چند مولکول ATP مصرف می‌شود؟ 6 مولکول

آنزیم‌های پیروات کربوکسیلاز، PEPCK و فسفوگلیسرات کیناز در مسیر گلوکونئوژنز نیازمند مصرف فسفات پرانرژی هستند (دو مولکول ATP و یک مولکول GTP)، البته در واکنش GA_3PDH نیز $NADH, H^+$ مورد نیاز است که اگر آن را نیز لحاظ کنیم، معادل 12 مولکول ATP انرژی نیاز خواهد بود.

نکته 2: ATP مورد نیاز برای گلوکونئوژنز از اکسیداسیون اسیدهای چرب (β– اکسیداسیون) تأمین می‌شود.

سؤال- علل نقص گلوکونئوژنز؟ 1- نقص آنزیمی مسیر گلوکونئوژنز 2- اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب.

- سوبستراهای گلوکونئوژنز: 1- لاکتات 2- پیروات 3- آمینواسیدهای گلیکوژنیک 4- اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- اختلال در مسیر گلوکونئوژنز موجب هیپوگلیسمی و اسیدوز لاکتیک می‌شود.

سؤال - وجود کدام آنزیم تعیین کنندهٔ قابلیت بافت برای سنتز گلیکوژن از تریوز فسفاتهاست؟ فروکتوز 1 و 6- بیس فسفاتاز.

سؤال - وجود کدام آنزیم تعیین کنندهٔ قابلیت بافت برای وارد کردن گلوکز به خون است؟ گلوکز -6- فسفاتاز

سؤال - وجود کدام آنزیم تعیین کنندهٔ قابلیت بافت برای استفاده کردن از گلیسرول به منظور تولید گلوکز در مسیر گلوکونئوژنز است؟ گلیسرول کیناز، این آنزیم گلیسرول را به گلیسرول 3- فسفات تبدیل می‌کند (فعال می‌کند) گلیسرول 3- فسفات حاصله توسط آنزیم گلیسرول 3- فسفات دهیدروژناز به دی‌هیدروکسی استون فسفات تبدیل می‌شود.

پروپیونات

پروپیونات منبع مهم گلوکز در نشخوارکنندگان است. راه اصلی متابولیسم پروپیونات، تبدیل آن به سوکسینیل کوآ (یک واسطهٔ کربس) و شرکت سوکسینیل کوا در مسیر گلوکونئوژنز و ایجاد گلوکز است. این ماده در نشخوارکنندگان به عنوان مولکول آغازگر بیوسنتز اسیدهای چرب فرد کربن (C_{15} و C_{17}) عمل می‌کند.

نکته 1: انسان‌ها با اکسیداسیون اسیدهای چرفرد کربن موجود در رژیم غذایی، پروپیونات تولید می‌کنند که آن را در نهایت به یکی از واسطه‌های کربنی متابولیزه می‌کنند.

نکته 2: تنها چربی که انسان‌ها قادر به تبدیل آن به قند می»اشند. عبارتند از: 1- پروپیونات حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب‌فرد کربن 2- گلیسرول حاصل از هیدرولیز تری گلیسریدها در بافت چربی

- گلیسرول حاصل از هیدرولیز چربی‌ها در بافت چربی در خود بافت چربی به گلیسرول فسفات تبدیل نمی‌شود (در خود بافت چربی قابل استفاده نیست)، زیرا بافت چربی فاقد آنزیم گلیسرول کیناز است. گلیسرول حاصل از بافت چربی به کبد منتقل شده و در آن جا در مسیر گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌شود. بنابراین در این جا این سوال مطرح می‌شود که منبع گلیسرول فسفات بافت چربی چیست؟ منبع گلیسرول فسفات بافت چربی گلوکز خون است. گلوکز پس از ورود به بافت چربی به دی‌هیدروکسی استون فسفات تبدیل شده و در نهایت گلیسرول – 3- فسفات را ایجاد می‌نماید.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

تبدیل پروپیونات به گلوکز

- سوکسینیل کوآپس از تبدیل شدن به مالات و یا اگزالواستات (اگر آنزیم PEPCK داخل میتوکندریایی فرض شود) در نهایت به PEP تبدیل شده و در مسیر گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌شود.

- برای ورود پروپیونات به چرخهٔ کربس مصرف سه فسفات پرانرژی لازم است.

- پروپیونیل کواکربوکسیلاز مثل پیروات کربوکسیلاز نیازمند مصرف ATP است.

سؤال- برای تبدیل دو مولکول پروپیونات به گلوکز چقدر انرژی لازم است؟ معادل 10 مولکول ATP و دو مولکول $NADH, H^+$ (کلاً معادل 16فسفات پرانرژی).

- ویتامین B_{12} به فرم داکسی آدنوزیل کوبالامین در واکنش متیل مالونیل کوآموتاز شرکت می‌کند. نقش ویتامین B_{12} در این گونه واکنش‌ها به صورت زیر است:

- کمبود و یا فقدا ویتامین B_{12} موجب متیل مالوتیک اسیدوری می‌شود.

تنظیم گلوکونئوژنز و گلیکولیز

مهمترین محل تنظیم گلیکولیز و گلوکونئوژنز واکنش سفوفروکتوکیناز-1 (PFK–1) و فروکتوز 1 و 6- بیس فسفاتاز است. فروکتوز 2 و 6- بیس فسفات که توسط آنزیم PFK – 2 از فروکتوز 6- فسفات حاصل می‌شود، مهمترین فعال کنندهٔ آلوستریک فسفوفروکتوکیناز-1 است. هنگامی ک سطح گلوکز بالا باشد، تبدیل فروکتوز 6- فسفات به 6-BP و Fru-2 نیز افزایش می‌یابد. بنابراین بالا بودن سطح 6-BP، Fru-2 نشانه بالا بودن سطح گلوکز است و در نتیجه بایستی گلوکونئوژنز مهار و گلیکولیز فعال شود. 6-BP، Fru-2 با فعال کردن PFK-1 گلیکولیز را فعال می‌کند و با مهار فروکتوز 2 و 6- بیس فسفاتاز، گلوکونئوژنز را مهار می‌کند.

فعال کننده مهار کننده‌های آنزیم PFK-1 و فروکتوز 1 و 6- بیس فسفاتاز:

سؤال- قویترین فعال کنندهٔ الوستریک PFK-1 و گلیکولیز؟ 6-BP و Fru-2

- سیترات علاوه بر PFK-1 ، PFK-2 را نیز مهار می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 1: بالا بودن سطح AMP نشان دهندهٔ پایین بودن سطح انرژیتیک سلول است، بنابراین گلیکولیز بایستی فعال شده و ATPتولید نماید. واکنش تعادلی آدنیلیل کیناز سطح انرژیتیک سلول را نشان می‌دهد:

$$ATP+AMP \xleftrightarrow{\text{آدنیلیل کیناز}} 2APP$$

نکته 2: بالا بودن سیترات نشانهٔ افزایش سطح استیل کوای حاصل از اکسیداسیون گلوکز در گلیکولیز است. به همین دلیل سیترات موجب مهار گلیکولیز و حفظ گلوکز می‌شود (سیترات واسطهٔ بیوسنتز چربی از قند است).

نکته 3: آنزیم $PFK-2$ یک آنزیم دو کاره است که فعالیت فروکتوز 2 و 6 بیس فسفاتازی را نیز انجام می‌دهد.

سؤال - کدام آنزیم مسیر گلوکونئوژنز توسط سوبسترای خود مهار می‌شود؟ فروکتوز 1 و 6- بیس فسفاتاز (که توسط فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات مهار می‌شود).

پیروات کیناز محل دیگری برای تنظیم گلیکولیز است.

- غلظت بالای آلانین از طریق مهار گلیکولیز در مرحلهٔ پیروات کیناز به عوان پیام گلوکوژنیک عمل می‌کند (آلانین از طریق ترانس آمیناسیون در جریان کتابولیسم خود پیروات را می‌سازد و غلظت بالای پیروات موجب مهار پیروات کیناز می‌شود).

- Ala مهمترین آمینواسید گلوکوژنیک می‌باشد.

اثر کلوکاگون:

گلوکاگون با اتصال به گیرندهٔ خودموجب فعال شدن آدنیلات سیکلاز (آدنیلیل سیکلاز) شده و سطح cAMP، را پروتئین کیناز A (پروتئین کیناز وابسته به cdpkA;cAMP) فعال می‌شود. پروتئین کیناز A به فرم R_2-C_2 می‌باشد که در آن دو زیرواحد تنظیمی R و دوزیرواحد کاتالینیک C وجود دارد. پروتئین کیناز A به این فرم غیرفعال می‌باشد. با اتصال دو مولکول cAMP به هر زیر واحد تنظیمی زیرواحدهای کاتالینیک جدا شده و فعالیت کیناز خود را آغاز می‌کنند. پروتئین کیناز A فعال موجب فسفریلاسیون و غیرفعال شدن آنزیم‌ای $PFK-2$ و پیروات کیناز می‌شود. بنابراین گلوکاگون در جهت مهار گلیکولیز و تحریک گلوکونئوژنز فعالیت می‌کند، چرا که مهار $PFK-2$ موجب عدم تولید $6-BP$ و $Fru-2$ می‌شود: بنابراین اثر تحرکی آن بر روی $PFK-1$ و اثر مهاری ان بر روی فروکتوز 1 و 6- بیس فسفاتاز از بین می‌رود. اثر اخیر تحریک گلوکونئوژنز را به دنبال دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- پروتئین فسفاتاز-2 می‌تواند PFK – 2 را دفسفریله و فعال نماید.

- پروتئین کیناز A فعال همچنین موجب فسفریلاسیون و فعال شدن آنزیم فروکتوز 2 و 6- بیس فسفاتاز نیز می‌شود و از این طریق نیز سطح فروکتوز 2 و 6- بیس فسفاتاز را کاهش می‌دهد. این آنزیم با دفسفریلاسیون توسط آنزیم پروتئین فسفاتاز -2 غیرفعال می‌شود.

- بنابراین اثر کلی گلوکاگون بر روی PFK – 2 و فروکتوز 2 و 6- بیس فسفاتاز کاهش سطح فروکتوز 2 و 6- بیس فسفات است که در نتیجهٔ آن PFK – 1 مهار و فروکتوز 1، 6- بیس فسفاتاز فعال می‌شود (تحریک گلوکونئوژنز و مهار گلیکولیز). گلوکان همچنین موجب مهار پیروات کیناز و گلیکولیز می‌شود.

اثر انسولین:

اثر کلی انسولین مهار گلوکونئوژنز و تحریک گلیکولیز است. انسولین اعمال زیر را انجام می‌دهد:

1- فعال کردن آنزیم فسفودی استراز، آنزیم فسفودی استراز (cAMP فسفودی استراز) موجب تبدیل cAMP به AMP و در نتیجه کاهش cAMP می‌شود. بنابراین تأثیر انسولین از این طریق عکس گلوکاگون است.

2- انسولین موجب ورود گلوکز به سلول و افزایش سطح گلوکز 6- فسفات می‌شود، بنابراین انسولین در واقع به‌طور غیرمستقیم نیز سطح BP – 6و Fru – 2 را افزایش می‌دهد و موجب تحریک گلیکولیز و مهار گلوکونئوژنز می‌شود.

- هورمون‌های القا کننده گلوکونئوژنز: 1- گلوکاگون 2- اپی‌نفرین(آدرنالین) 3- گلوکور تیکوئیدها (کورتیزول). اثر اپی‌نفرین و کورتیزول نیز مثل گلوکاگون فعال کردن آدنیلات سیکلاز، افزایش cAMP و فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به cAMP است.

- ورود گلوکز از طیق ناقل $GluT_4$ به انسولین نیاز دارد. انسولین موجب انتقال این ناقل از داخل سلول به غشای پلاسمایی می‌شود. این ناقل در عضله و بافت چربی موجب انتقال گلوکز به سلول می‌شود.

- ورود گلوکز از طریق ناقل $GluT_4$ به انسولین نیاز ندارد.

- واکنش‌های anapierotic (جبرانی): واکنش‌هایی هستند که موجب تولید دوباره واسطه‌هایی از چرخهٔ کربس می‌شوند که در مسیرهای بیوسنتزی مصرف می‌شوند، مثل اگزالوستات و مالات و ... . یکی از مهمترین این واکنش‌ها واکنش پیروات کربوکسیلاز است که موجب تبدیل پیروات به اگزوالواستات می‌شود. آنزم مالیک نیز موجب تولید مالات از پیروات می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1) پیروات $+HCO_3^- + ATP \xrightarrow{\text{پیروات کربوکسیلاز}}$ اگزالواستات $+ADP + P_i$

2) پیروات $+HCO_3^- + \xrightarrow[PEP]{\text{کربوکسیلاز}}$ اگزالواستات $+ P_i$

3) پیروات $+ HCO_3^- + NAD(P)H \xrightarrow{\text{آنزیم مالیک}}$ مالات $+ NAD(P)^+$

- استیل کوآ آنزیم پیروات کربوکسیلاز را فعال می‌کند. بالا بودن سطح استیل کوا نشان دهنده اکسیداسیون اسیدهای چرب و کمبود گلوکز است؛ بنابراین استیل کوا با فعال کردن پیروات کربوکسیلاز موجب تحریک گلوکونئوژنز می شود. همچنین در هنگام اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش تولید استیل کوا و NADH و $FADH_2$ ظرفیت چرخهٔ کربس اشباع می‌شود و واسطه‌های کربس نیز در مسیر گلوکونئوژنز مصرف می‌شوند؛ بنابراین پیروات به اگزالواستات تبدیل شده و واسطه‌های کربس را جبران می‌کند. همچنین بالا بودن سطح استیل کوا، می‌تواند به دلیل بالا بودن تولید استیل کوا از پیروات باشد (بالا بودن سطح انرژیتیک سلول یا بالا بودن سطح گلوکز). بنابراین استیل کوا با فعال کردن آنزیم پیروات کربوکسیلاز، پیروات را در مسیر دیگری هدایت می‌کند.

متابولیسم گلیکوژن

با افزایش سطح گلوکز 6- فسفات سلولی، مقادیر مازاد آن (مازاد بر نیاز انرژیتیک) در طی مسیر گلیکوژنز به گلیکوژن تبدیل شده و ذخیره می‌شود. گلیکوژن ذخیره شده در کبد در هنگام نیاز در طی مسیر گلیکوژنولیز تجزیه شده و سطح گلوکز خون را در حالت طبیعی حفظ می‌کند. گلیکوژن عضلانی در هنگام کمبود انرژی عضلانی تجزیه شده و گلوکز مورد نیاز خود عضله را تأمین می‌نماید.

مسیر گلیکوژنز

فعال شدن گلوکز و انتقال آن به زنجیره پلی‌ساکاریدی: گلوکز 6- فسفات توسط آنزیم فسفوگلوکوموتاز به گلوکز-1- فسفات تبدیل می‌شود که سوبسترای آنزیم یوریدین دی‌فسفات $(UDP)-$ گلوکز پیروفسفریلاز است. آنزیم اخیر با استفاده از UTP (یوریدین تری‌فسفات) موجب تبدیل گلوکز-1- فسفات به گلوکز فعال یا یوریدین دی‌فسفات گلوکز $(UDPGlc)$ می‌شود. UDPGlc سوبسترا آنزیم گلیکوژن سنتاز است. این آنزیم بیوسنتز گلیکوژن را با انتقال گلوکز

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

از UDPGlc به انتهای غیرکاهندهٔ یک زنجیر پلی‌ساکاریدی شروع می‌کند. با ادامه این عمل، زنجیره پلی‌ساکاریدی باهر واکنش به اندازه‌ی یک واحد گلوکز طویلتر می‌شود.

- بنابراین سنتز گلیکوژن (گلیکوژنز) نیازمند یک زنجیر پلی‌ساکاریدی اولیه است ک آن را گلیکوژن پرایمر (Primer) می‌نامند. به عبارت دیگر آنزیم گلیکوژن سنتاز نمی‌تواند ابتدائاً مولکول‌های UDPGlc را به هم متصل نماید و تولید زنجیر پلی‌ساکاریدی گلیکوژن را نماید.

نکته 1: گلیکوژن سنتاز گلوکز را به فرم UDPGlc و فقط بر روی گلیکوژن آغازگر متصل می‌کند.

نکته 2: اتصال گلوکز بعدی از طرف غیراحیاء گلیکوژن انجام می‌شود. به عبارت دیگر گلوکز UDPGlc از طرف کربن شمارهٔ یک خود که به UDP متصل و فعال شده است، به کربن شمارهٔ 4 گلوکز انتهای غیراحیاء زنجیرهٔ پلی‌ساکاریدی متصل می‌شود. طرف احیاء زنجیرهٔ پلی‌ساکاریدی به گلیکوژنین متصل است.

نکته 3: در واکنش UDPGlc پیروفسفریلاز دو مولکول فسفات پرانرژی مصرف می‌شود. می‌دانیم پیوندهای بین فسفات‌های α و β و نیز β و γ در مولکول ATP و یا UTPو ... پرانرژی هستند. این پیوندها از نوع فسفوانیدریدی بوده و هنگام هیدرولیز معادل 51/6 کیلوژول انرژی آزاد می‌کنند.

در واکنش UDPGlc پیروفسفریلاز گلوکز 1- فسفات به پیوند فسفات αوβ در مولکول UTP حمله کرده و با شکستن این پیوند پرانرژی موجب تشکیل UDPGlc و PP_i (فسفاتهای β و گامای UTP) می‌شود. PP_i (پیروفسفات) که دارای یک پیوند فسفوانیدریدی پرانرژی است، توسط آنزیم پیروفسفاتاز معدنی شکسته شده و انرژی آزاد می‌کند. بنابراین در این فرایند دو مولکول فسفات پرانرژی مصرف می‌شود(دو پیوند فسفات پرانرژی شکسته می‌شود).

- منبع فسفات‌های UDPGlc : 1- گلوکز 1- فسفات 2- فسفات القای UTP

تشکیل گلیکوژن پرایمر: گلیکوژن پرایمر با اتصال واحدهای گلوکز از UDPGlc به لیروزین 194 پروتئین گلیکوژنین تشکیل می‌شود. این فرآیند با واسطهٔ عمل گلوکوزیل ترانسفرازی گلیکوژنین انجام می‌گیرد. گلیکوژنین همچنان در حالت اتصال کووالان به انتهای احیاء کنندهٔ زنجیرگلیکوژن بالغ باقی می‌ماند.

www.ShimiPedia.ir

- بعداز اینکه اولین مولکول گلوکز به صورت کووالان به تیروزین 194 پروتئین گلیکوژنین منتقل شد، گلیکوژنی

WWW.FUKA.IR

کمپلکس محکمی با آنزیم گلیکوژن سنتاز برقرار می‌کند و مراحل بعدی سنتز پرایمر در داخل این کمپلکس انجام می‌گیرد. سپس از 7 مولکول گلوکز دیگر به این زنجیرهٔ در حال تشکیل متصل می‌شود. با گسترش زنجیره، گلیکوژن سنتاز کشیده شده و از گلیکوژنین دور شده و در نهایت از گلیکوژنین جدا می‌شود. باعمل آنزیم‌های گلیکوژن سنتاز (GS) و آنزیم شاخه ساز ذرهٔ گلیکوژن کامل می‌شود.

- اتصال گلوکزها اتوکاتالیتیک است که با واسطهٔ عمل گلوکوزیل ترانسفرازی گلیکوژنین انجام می‌شود.

- سوبسترای بیوستز نشاسته در گیاهان و گلیکوژن در باکتریها $ADP-Gk$ می‌باشند.

شاخه‌دار شدن گلیکوژن:

گلیکوژن پلی ساکاریدی شاخه‌دار است که علاوه بر پیوندهای $\alpha 1\rightarrow 4$ دارای پیوندهای $\alpha 1\rightarrow 6$ در محل انشعاب نیز می‌باشد.آنزیم گلیکوژن سنتاز فقط قادر به سنتز پیوندهای $\alpha 1\rightarrow 4$ می باشد بنابراین وجود آنزیم دیگری که قادر به تشکیل پیوندهای $\alpha 1\rightarrow 6$ باشد. لازم است تا بتواند گلیکوژن غیرانشعابی را به گلیکوژن شاخه‌دار تبدیل کند. هنگامی که طول زنجیر گلیکوژنی به 11واحد گلوکز برسد، آنزیم شاخه‌ساز یا گلیکوزیل $[4\rightarrow 6]$ ترانسفراز قسمتی از آن زنجیر با طول حدود 6واحد گلوکز را به زنجیر مجاور انتقال داده و با تشکیل یک اتصال $\alpha 1\rightarrow 6$؛ یک نقطهٔ انشعاب را در مولکول به‌وجود می‌آورد.

نکته 1: اسم آنزیم شاخه‌ساز در بیوشیمی لنینجر گلیکوزیل $[4\rightarrow 6]$ ترانسفراز یا آمیلو $\alpha[1\rightarrow 4]\rightarrow\alpha[1\rightarrow 6]$ ترانس گلیکوزیلاز عنوان شده است.

سؤال - برای اتصال یک مولکول Glc به زنجیرهٔ گلیکوژنی چند فسفات پرانرژی لازم است؟ 3 (هگزوکیناز و پیروفسفریلاز)

سؤال - کدام گزینه برای بیوسنتز گلیکوژن ضروری است؟

الف) UDP ب) UTP ج) ADP د) ATP

پاسخ صحیح: گزینه ب

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

گلیکوژنولیز:

آنزیم گلیکوژن فسفریلاز فعال در مجاورت فسفر معدنی و با عمل فسفرولیتیک واحدهای گلوکز انتهایی از خارجی‌ترین زنجیره‌های مولکول گلیکوژن را یکی پس از دیگری و به فرم گلوکوز 1- فسفات برداشت می‌کند. این آنزیم بر روی پیوندهای $\alpha 1 \rightarrow 6$ اثری ندارد و تنها پیوندهای $\alpha 1 \rightarrow 4$ را می‌شکند و گلیکوژن را به یک دکسترین محدود هیدرولیز می‌کند. عمل گلیکوژن فسفریلاز تا آن جا ادامه می‌یابد که حدوداً چهار واحد گلوکز در هر طرف شاخهٔ $\alpha 1 \rightarrow 6$ باقی بماند. دراین هنگام آنزیم دیگری به نام گلوکاگون ترانسفراز یک واحد تری‌ساکارید را از شاخه‌ای به شاخهٔ دیگر منتقل کرده و نقطهٔ انشعاب $\alpha 1 \rightarrow 6$ را نمایان می‌سازد. آنزیم شاخه‌شکن یا آمیلو $[6 \rightarrow 1]$ گلوکوزیداز یک آنزیم اختصاصی است که عمل تجزیهٔ هیدرولیتیک اتصالات $\alpha 1 \rightarrow 6$ را برعهده دارد، بدین ترتیب با جدا شدن شاخه آنزیم گلیکوژن فسفریلاز، می‌تواند به عمل خومد ادامه دهند. (pLp به عنوان کوفاکتور ساختمانی برای فعالیت کاتالیتیک گلیکوژن فسفریلاز ضروری است).

- حاصل گلیکوژنولیز گلوکز 1- فسات است که توسط آنزیم فسفوگلوکوموتاز به گلوکز 6- فسفات تبدی می‌شود.

نکته 1: در کبد آنزیم گلوکز 6- فسفاتاز وجود دارد که گلوکز 6- فسفات حاصله را به گلوکز تبدیل کروه و موجب ورود آن به خون می‌شود. بنابراین حاصل گلیکوژنولیز کبدی، ورود گلوکز به خون و حفظ گلوکز خون است: در حالی که گلوکز حاصل از گلیکوژنولیز عضلانی در خود عضله مصرف می‌شود و نمی‌تواند وارد خون شود (عضله فاقد آنزیم گلوکز-6- فسفاتاز است).

نکته 2: در اثر گلیکوژنولیز در عضله در نهایت لاکتات هم می‌تواند تولید شود.

تنظیم هورمونی گلیکوژنز و گلیکوژنولیز:

هورمون‌های اپی‌نفرین (آدرنالین) و گلوکاگون که به ترتیب از قسمت مرکزی غدهٔ فوق کلیوی و سلول‌های القای جزایر لاکنگرهانس پانکراس ترشح می‌شوند، سبب تسریع گلیکوژنولیز می‌شوند. اپی‌نفرین هم در عضلهٔ اسکلتی و هم در کبد فعال است؛ در حالی که گلوکاگون فقط در کبد و عضلهٔ قلبی عمل می‌کند. این هورمونها با اتصال به گیرنده‌های خود در سطح سلول موجب فعال شدن آنزیم آدنیلیل سیکلاز می‌شوند. این آنزیم در سطح درونی غشاء قرار دارد و ATP را به ادنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) تبدیل می‌کند. افزایش سطح cAMP با فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

cAMP (پروتئین کیناز A) همراه است. پروتئین کیناز A واحد دو زیرواحد تنظیمی و دو زیرواحد کاتالیتیک است که با اتصال دو مولکول AMP حلقوی به هر کدام از زیرواحدهای تنظیمی (جمعاً 4 مولکول cAMP) فعال می‌شود.

پروتئین کیناز A فعال در مجاورت ATP می‌تواند فسفریلاز کیناز غیرفعال را فسفریله و فعال نماید (این آنزیم همچنین گلیکوژن سنتاز را فسفریله و مهار می‌کند و بدین ترتیب موجب مهار گلیکوژنز می‌شود). فسفریلاز کیناز عضلانی با افزایش یون کلسیم نیز فعال می‌شود. این روش فعال شدن فسفریلاز کیناز عضلانی از نیاز بیولوژیکی مهم است، زیرا آزاد شدن کلسیم انقباض ماهیچه‌ای را آغاز می‌کند و آن را با گلیکوژنولیز توأم کرده و بدین ترتیب انرژی لازم برای این فرآیند انرژی خواه را تأمین می‌کند. فسفریلازکیناز فعال در مجاورت ATP، فسفریلاز b غیرفعال را فسفریله و به فسفریلاز a فعال تبدیل می‌کند (واحد سرین فسفریله می‌شود).

نکته 1: پروتئین کیناز وابسته به cAMP هم فعال شدن و هم غیرفعال شدن فسفریلاز کیناز را کنترل می‌کند.

- بنابراین پروتئین کیناز A علاوه بر اینکه آنزیم‌های دخیل در گلیکوژنولیز را فعال می‌کند، از غیرفعال شدن آنها نیز جلوگیری می‌کند. پروتئین کیناز A همچنین در عین حال با فسفریلاسیون و غیرفعال کردن گلیکوژن سنتاز موجب مهار گلیکوژنز می‌شود.

- فعال شدن فسفریلاز کیناز عضلانی می‌تواند به‌طور مؤثرتری با کلسیم $\left(Ca^{2+}\right)$ انجام شود (ویژگی خاص عضله).

سؤال - چرا بلافاصله پس از شروع انقباض، گلیکوژنولیز در عضله تا چند صد برابر افزایش پیدا می‌کند؟ زیرا انقباض با افزایش کلسیم همراه است و کلسیم با فعال کردن کامل و بسیار مؤثر فسفریلازکیناز عضله موجب تحریک گلیکوژنولیز می‌شود.

- آنزیم فسفریلازکیناز دارای ساختاری به فرم $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$ و چهار نوع زیر واحد α، β، γ و δ می‌باشد.

زیر واحدهای α و β جایگاههای سرینی دارند که محل فسفریلاسیون آنزیم است. واحد β به کلسیم $(4Ca^2)$آن هم به زیرواحد آن هم به زیر واحد دلتا را موجب فعال شدن فسفریلازکنیاز در اثر کلسیم می‌داند).

- یکی دیگر از ویژگی‌های خاص عضله، فعال شدن فسفریلاز b عضله توسط AMP است. در واقع تنظیم فسفریلاز عضله با دو مکانیسم انجام می‌شود: 1- تغییر کووالانسی (فسفریلاسیون توسط فسفریلاز کیناز) 2- تغییر آلوستریک

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

(فعال شدن فسفریلاز در اثر فعال کننده آلوستریک آن یعنی AMP)، در هنگام کمبود ATP (افزایش سطح AMP) در عضله، فسفریلاز b به وسیله AMP فعال شده و گلیکوژنولیز را به منظور تولید ATP به راه می‌اندازد.

- فسفریلاز a (فسفریله) هم در حضور و هم در غیاب AMP فعال است، در حالی که فسفریلاز b (غیرفسفریله) فقط در حضور AMP فعال است.

انسولین: انسولین برخلاف هورمون‌های مذکور گلیکوژنز را تحریک و گلیکوژنولیز را مهار می‌کند. مکانیسم‌های فعال انسولین عبارتند از:

1- فعال کردن آنزیم فصفودی استراز: آنزیم فسفودی استراز cAMP را به AMP تبدیل می‌کند. بنابراین انسولین cAMP را کاهش داده و از فعال شدن پروتئین کیناز A جلوگیری می‌کند (مهار فسفریلازکیناز و فعال شدن GS).

2- انسولین موجب ورود گلوکز به سلول و افزایش سطوح گلوکز 6- فسفات می شود. گلوکز 6- فسفات مهار کنندهٔ قوی آنزیم فسفریلاز کیناز است. این ترکیب همچنین پروتئین فسفاتاز را فعال می‌کند (مهار فسفیلاز کیناز و فسفریلاز و فعال شدن GS).

3- کاهش Km آنزیم گلیکوژن سنتاز برای UDPGlc (بنابراین انسولین علاوه بر مهار گلیکوژنز را نیز فعال می‌نماید).

- انسولین در عین حال که گلیکولیز را فعال می‌کند، موجب فعال شدن گلیکوژنز نیز می‌شود.

- گلوکاگون فقط در کبد و عضله قلبی مؤثر است و اثری بر روی فسفریلاز عضلهٔ اسکلتی ندارد؛ در حالی که اپی‌نفرین گلیکوژنولیز را در عضلهٔ اسکلتی نیز موجب می‌شود.

سؤال - کدام هورمون در ارتباط با گلیکوژنولیز مثل انسولین عمل می‌کند؟

الف) اپی‌نفرین ب) گلوکاگون ج) کورتیزول د) هیچکدام

پاسخ صحیح: گزینه ج

سؤال - مکانیسم افزایش قند خون توسط ACTH و کورتیزول چیست؟ گلوکونئوژنز

- کورتیزول با تحریک گلوکونئوژنز موجب افزایش قند خون شده و در نتیجه با افزایش قند خون مهار گلیکوژنولیز را موجب می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سؤال - کدام این هورمون گلیکولیز را در کبد مهار و در عضله تحریک می‌کند؟ اپی‌نفرین (اپی‌نفرین با افزایش cAMP موجب فعال شدن پروتئین کیناز A می‌شود. پروتئین کیناز A فعال علاوه بر اینکه مسیر گلیکوژنولیز را فعال کرده و موجب تشکیل گلوکز P-1 و در نهایت کلوکز P-6 می‌شود. بلکه موجب فسفریلاسیون آنزیم PFK-2 و مهار آن و فسفریلاسیون فروکتوز و 2و 6- بیس فسفاتاز و فعال شدن آن می‌شود که در نتیجه سطح 6-BP و Fru-2 کاهش یافته و گلیکولیز مهار می‌شود. پروتئین کیناز A همچنین با فسفریلاسیون و مهار پیروات کیناز نیز گلیکولیز را مهار می‌کند. البته این موضوع در مورد کبد صحیح است، زیرا اولاً کبد دارا انزیم گلوکز -6- فسفاتاز است و گلوکزهای حاصل از گلیکوژنولیز را وارد خون می‌کند و ثانیاً وظیفهٔ گلیکوژنولیز کبدی جلوگیری از افت گلوکز خون است و بنابراین نبایستی گلوکزها در گلیکولیز مصرف شوند؛ در حالی که در عضله گلوکز فسفات‌های حاصل از گلیکونولیز به دلیل فقدان آنزیم گلوکز 6- فسفاتاز در عضله قادر به خروج از عضله نیستند و بنابراین افزایش میزان آنها به معنی افزایش سطح سوبستراهای گلیکولیز می‌باشد).

- آنزیم‌هایی که قادرند گلیکوژن سنتاز را فسفریله و غیرفعال کنند:

1- پروتئین کیناز وابسته به cAMP فعال (PKA) 2- گلیکوژن سنتاز کینازها (GSK-1، GSK-2 و GSK-3) 3- پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین / Ca^{2+} به عنوان مثال فسفریلازکیناز (فسفریلازکیناز با فعال شدن توسط کلسیم فسفریلاز و در نتیجه گلیکوژنولیز را فعال می‌کند و با فسفریله کردن گلیکوژن سنتاز آن را غیرفعال می‌کند).

- گلیکوژن سنتاز فسفریله (غیرفعال) با عمل آنزیم پروتئین فسفاتاز-1 دفسفریله و فعال می‌شود پروتئین فسفاتاز-1 قادر است، علاوه بر گلیکوژن سنتاز، آنزیم‌های فسفریلاز کیناز و فسفریلاز را نیز دفسفریله نماید.

سؤال - فعال کنندهٔ الوستریک گلیکوژن سنتاز فسفریله (b) چیست؟ گلوکز 6- فسفات (کاهش Km آنزیم برای UDPGlc).

انسولین نیز از طریق افزایش سطح گلوکز 6- فسفات موجب فعال شدن GS می‌شود.

- انسولین مترشحره از سلول β- ترشح گلوکاگون از سلول α را مهار می‌کند. بنابراین موقعی که سطح گلوکز خون بالاست و ترشح انسولین وجود دارد، ترشح گلوکاگون انجام نمی‌شود. زمانی که سطح گلوکز خون پایین بیاید، دیگر گلوکوکیناز قادر به ورود گلوکز به سلول β نخواهد بود؛ بنابراین ترشح انسولین مهار شده و اثر مهار آن بر روی سلول α نیز برداشته می‌شود و گلوکاگون ترشح می شود تا با عمل گلیکوژنولیز سطح گلوکز خون را در حالت طبیعی حفظ کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

متابولیسم گلیکوژن

1) **گلیکوژ فرم ذخیره‌ای گلوکز** به خصوص در کبد و عضله است.

1. میزان ذخایر گلیکوژن، از طریق تعادل بین سنتز گلیکوژن (**گلیکوژنز**) و تخریب آن (**گلیکوژنولیز**) تنظیم می‌شود.

2. ذخایر گلیکوژن به عنوان منبع گلوکزی که به راحتی جهت تأمین کوتاه مدت بدن به کار می‌رود، محسوب می‌شود.

3. شایان ذکر است ک ذخایر گلیکوژن بدن برای تأمین گلوکز در طی کمبود طولانی مدت گلوکز (برای مثال طی روزه‌داری که بیش ز 24ساعت طول بکشد) کافی نیست.

2) پس از صرف غذا که باعث افزایش سطح گلوکز خون می‌شود، انسولین ترشح می‌گردد. انسولین باعث تحریک **گلیکوژنز** می‌شود.

1. مرحله‌ی اول گلیکوژنز شامل تبدیل گلوکز 6- فسفات به **گلوکز** 1- فسفات به وسیله‌ی آنزیم **فسفوگلوکوموتاز** است.

2. با ترکیب شدن گلوکز 1- فسفات با یوریدین دی فسفات (UDP)، UDP-G تولید می‌شود که دهنده‌ی اصلی واحدهای گلوکز طی ساخت گلیکوژن است.

3. گلیکوژن سنتاز. اضافه شدن واحدهای گلوکز متصل به UDP گلوکز را به انتها (نوک)های مولکول گلیکوژن از طریق تشکیل پیوند $\alpha 1 \rightarrow 4$ کاتالیز می‌کند.

3-1) این آنزیم تنها قادر است مولکول‌های گلیکوژنی را که از قبل وجود داشته‌اند، طویل کند.

3-2) گلیکوژن سنتاز برای امتداد دادن زنجیره‌ی گلیکوژن فقط قادر به تشکیل پیوندهای گلیکوزیدی $\alpha 1 \rightarrow 4$ است.

4. گلیکوژنین به عنوان یک پرایمر پروتئینی، دریافت کننده یا پذیرنده‌ی اولیله‌ای است که در ابتدا، ساخت گلیکوژن بر روی آن صورت گرفته است.

5. وقتی طول زنجیره‌ی در حال رشد گلکوژن با پیوند $\alpha 1 \rightarrow 4$، به حدود 11 واحد گلوکز رسید، آنزیم شاخه‌ساز، حداقل 6 واحد گلوکز را از این زنجیره برداشته و قطعه اولیگوساکاریدی فوق را به یک زنجیره‌ی دیگر اضافه می‌کند و بدی ترتیب تشکیل یک شاخه می‌دهد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1-5) آنزیم شاخه‌ساز این شاخه را توسط یک پیوند گلیکوژیدی $\alpha 1 \rightarrow 6$ به زنجیره‌ی اصلی که دارای پیوندهای $\alpha 1 \rightarrow 4$ است، متصل می‌کند.

2-5) سپس زنجیره‌ی اصلی و شاخه‌ی جدید توسط گلیکوژن سنتاز امتداد می‌یابند.

3) در فاصله‌ی دو غذا و همزمان با مصرف گلوکز توسط متابولیسم سلولی، گلیکوژن تجزیه شده (گلیکوژنولیز) و گلوکز آزاد تشکیل می‌گردد. بدین ترتیب غلظت گلوکز خون نسبتاً ثابت نگه داشته می‌شود.

1. تجزیه‌ی گلیکوژن توسط **گلیکوژن‌فسفریلاز**، صورت می‌گیرد. این آنزیم، با قطع پیوندهای $\alpha 1 \rightarrow 4$، واحدهای گلوکز را از انتهای زنجیره قطع می‌کند و با ترکیب با یک گروه فسفات معدنی، مولکول گلوکز 1- فسفات ایجاد می‌کند.

2. سپس گلوکز 1- فسفات توسط فسفوگلوکوموتاز به گلوکز 6- فسفات تبدیل می‌شود.

3. وقتی که تجزیه زنجیره‌های گلیکوژن تا حدی پیش رفت که 4 واحد گلوکز در هر گلیکوژن $\alpha 1 \rightarrow 4$ باقی مانده باشد، گلیکوژن فسفریلاز دیگر قادر به برداشتن واحدهای گلوکز نخواهد بود.

1-3) برای مقابله با این وضعیت، آنزیم دیگری وارد عمل می‌شود. این آنزیم سبب انتقال یک گروه تری‌ساکاریدی و اتصال ان به انتهای یک شاخه‌ی دیگر می‌شود.

2-3) در نهایت آنزیم شاخه‌شکن با قطع یک واحد گلوکزی که با پیوند $\alpha 1 \rightarrow 6$ متصل بود، آن‌را به صورت گلوکز آزاد (و نه به صورت گلوکز 1- فسفات) در می‌آورد.

4. گلوکز 6- فسفات یا از طریق گلیکولیز در کبد یا عضله متابولیزه می‌شود و یا به کمک آنزیم **گلوکز 6- فسفاتاز** موجود در کبد دفسفریله شده (به صورت گلوکز آزاد در می‌آید) و جهت استفاده سایر بافت‌های بدن، وارد جریان خون می‌گردد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته

بیماری‌های ذخیره‌ی گلیکوژن

- کمبود آنزیم‌های مربوط به متابولیسم گلیکوژن، با تأثیر بر توانایی ذخیره یا استفاده از گلیکوژن، باعث اختلال شدید در تنظیم غلظت گلوکز خون طی دوره‌ی ناشتایی کوتاه مدت می‌شود.

- بیماری‌های ذخیره‌ی گلیکوژن (حتی طی ناشتا بودن در طول شب)، موجب **هیپوگلیسمی شدید** می‌شوند، تشخیص این بیماریهای معمولاً از طریق **شوک هیپوگلیسمی** بیمار در هنگام خواب صورت می‌گیرد.

- عدم درمان بیماری‌های ذخیره‌ی گلیکوژن میتواند به علت کمبود انرژی در مغز، منجر به عقب افتادگی ذهنی یا حتی مرگ شود. کمبود انرژی در مغز ناشی از مقدار پایین گلوکز در خون است.

- شایع‌ترین بیماری ذخیره‌ی گلیکوژن، بیماری نوع I یا **بیماری فون‌ژیرکه** است. که به علت کمبود آنزیم گلوکز 6 فسفاتاز روی می‌دهد. در این بیماری ساختمان گلیکوژن طبیعی است، ولی چون کبد قادر به فسفریله کردن گلوکز 6-فسفات نیست، این عضو بزرگ (هپاتومگالی) می‌شود.

- مقدار گلوکز خون در بیماران مبتلا به فون ژیرکه، در حالت ناشتا شدیداً افت می‌کند (مانند افت گلوکز در هنگام خواب و در طول شب). درمان این وضعیت مصرف مکرر مقادیر کم غذا است.

4) تنظیم هورمونی متابولیسم گلیکوژن

1. همان‌طور که در فصل پنجم شرح داده شد، **غلظت گلوکز** خون از طریق عمل مخالف **انسولین در مقابل گلوکاگون و اپی‌نفرن** تنظیم می‌شود.

1-1) در هنگام سیری که قندها، اسیدهای آمینه و چربی‌ها از منابع غذایی در دسترس قرار می‌گیرند، **انسولین** موجب ذخیره آنها می‌شوند.

(1-1-1) انسولین همزمان با تحریک سنتز گلیکوژن، تجزیه‌ی آن را مهار می‌کند.

(1-1-2) این نوع عملکرد همزمان **انسولین** که عمدتاً در کبد و عضلات صورت می‌گیرد، باعث **ذخیره‌ی گلوکز** می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2-1) تقریباً چهار ساعت پس از صرف غذا، غلظت گلوکز خون شروع به افت می‌کند و همزمان میزان **گلوکاگون** خون افزایش می‌یابد. در واقع گلوکاگون به جای ذخیره‌ی سوخت، باعث مصرف آن می‌شود.

(1-2-1) گلوکاگون باعث تحریک تجزیه‌ی گلیکوژن و مهار سنتز آن در کبد می‌شود.

(2-2-1) **تجزیه‌ی گلیکوژن** و خروج گلوکز از کبد، باعث تأمین انرژی مورد نیاز برای اکثر سلول‌های بدن **به خصوص سلول‌های مغزی** می‌شود.

3-1) **در شرایط نیاز فوری به انرژی** (برای مثال در شرایط استرس)، **اپی‌نفرین** موجب آزاد شدن انواع مختلف ذخایر سوختی بدن می‌شود.

(1-3-1) با وجودی که عمل اپی‌نفرین و گلوکاگون در سطح سلولی بسیار مشابه یکدیگر است، ولی این دو هورمون در بافت‌های متفاوتی عمل می‌کنند.

(2-3-1) در واقع، اپی‌نفرین باعث افزایش سریع **تجزیه‌ی گلیکوژن** لازم برای تأمین انرژی مورد نیاز **عضله** می‌شود.

2. مکانیسم‌های هورمونی تنظیم کننده‌ی گلیکوژنز و گلیکوژنولیز، به ترتیب در ارتباط با **فسفریلاسیون برگشت‌پذیر آنزیم‌های گلیکوژن‌سنتاز و فسفریلاز** است.

1-2) **گلوکاگون و اپی‌نفرین** از طریق **فسفریلاسیون** بعضی از سرین‌های موجود در آنزیم گلیکوژن‌سنتاز باعث **غیرفعال شدن** آنزیم فوق می‌شوند.

2-2) **انسولین** با واسطه پروتئین فسفاتاز **I**، باعث **دفسفریلاسیون** گلیکوژن‌سنتاز و **فعال کردن** آن می‌شود.

3-2) **برخلاف** گلیکوژن‌سنتاز، **گلیکوژن‌فسفریلاز** (آنزیم تجزیه کننده گلیکوژن) زمانی **فعال** است که بعضی از سرین‌های آن، توسط یک آنزیم کیناز اختصاصی **فسفریله** شده باشد.

4-2) گلوکاگون و اپی‌نفرین از طریق فسفریلاسیون کیناز فوق، باعث فعال شدن آن می‌شوند. بدین ترتیب این کیناز به نوبه خود باعث فسفریلاسیون و فعال شدن گلیکوژن‌فسفریلاز می‌شود.

5-2) انسولین با فعال نمودن پروتئین فسفاتاز **I**، فعالیت کیناز و فسفیلاز را متوقف می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیماری GSD(بیماری ذخیره گلیکوژن) یک اصطلاح عمومی برای توصیف گروهی از اختلالات ارثی است که با رسوب نوع یا مقدار غیرطبیعی گلیکوژن در بافت‌ها مشخص می‌شوند. علت این بیماریها وجود نقص‌های ارثی در آنزیم‌های اختصاصی متابولیسم گلیکوژن در کبد و عضله است. پاره‌ای از انواع این بیماریها عبارتند از:

1- GSD نوع I (بیماری Von Gierke): این بیماری ناشی از نقص آنزیم گلوکز – 6- فسفاتاز در کبد و کلیه است . این بیماری با هیپوگلیسمی، لاکتییک اسیدمی،کتوزیس وهایپرلیپدمی مشخص می‌شود (کبد و کلیه از گلیکوژن انباشته‌اند).

- این بیماری با هایپراوریسمی و نقرس نیز همراه است.

2- **GSD نوع II یا بیماری Pompe**: این بیماری ناشی از نقص آنزیم‌های امیلو $[4\rightarrow1]$ گلوکوزیدار و آنزیم شاخه‌شکن (آمیلو $[6\rightarrow1]$ گلوکوزیداز) (اسید مالتاز) در لیزوزوم‌هاست. در این بیماری کشنده گلیکوژن در لیزوزوم‌ها ذخیره می‌شود. این بیماری عمدتاً با نارسایی قلبی همراه است.

3- **GSD نوع III (دکسترینوز محدود) (بیماری Forbes) (بیماری Cori)**: این بیماری ناشی از فقدان آنزیم شاخه‌شکن یا آمیلو $[\alpha1\rightarrow6]$ گلوکوزیداز است که در آن پلی‌ساکارید شاخه‌دار مشخصی تجمع می‌یابد.

4- **GSD نوع IV (آمیلوپکتینوز) (بیمار اندرسن)**: این بیماری ناشی از اختلال آنزیم شاخه‌ساز با آمیلو $[\alpha1\rightarrow6]\rightarrow[\alpha1\rightarrow4]$ ترانس گلوکوزیداز می‌باشد که در آن پلی‌ساکارید دارای نقاط انشعاب محدود تجمع می‌یابد. این بیماری با نارسایی قلبی یا کبدی همراه بوده و در سال اوّل زندگی موجب مرگ می‌شود.

5- **GSD نوع V (سندرم مک اردل یا Me ardle)**: این بیماری ناشی از نقص فسفریلاز عضلانی (میوفسفریلاز) است. این بیماری با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود:

1- کاهش تحمل فعالیت بدنی 2- بالا بودن غیرطبیعی محتوای گلیکوژن عضلات 3- صفر و یا ناچیز بودن میزان لاکتات خون پس از ورزش.

6- **GSD نوع VI (بیماری هرس یا Hers)**: این بیماری ناشی از نقص فسفریلاز کبدی است و با محتوای بالای گلیکوژن کبد مشخص می‌شود. این بیماران تمایل به هیپوگلیسمی دارند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

7- **GSD نوع VII (بیماری تارویی یا Tarui)**: این بیماری ناشی از نقص فسفوفروکتوکیناز در عضله و گلبول قرمز بوده و با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود:

1- کاهش تحمل فعالیت بدنی 2- محتوای بالای گلیکوژن عضلات 3- صفر یا ناچیز بودن میزان لاکتات خون پس از ورزش 4- وجود احتمال کم‌خونی همولیتیک (به دلیل کمبود آنزیم و مهار گلیکولیز در RBC)

8- **GSD نوع VIII**: این بیماری ناشی از نقص فسفریلاز کیناز در کبد بوده و با محتوای بالای گلیکوژن در کبد و تمایل به هیپوگلیسمی مشخص می‌شود.

متابولیسم سایر هگزوزها

متابولیسم فروکتوز:

فروکتوز در کبد سریعتر از گلوکز گلیکولیز می‌شود؛ زیرا مرحله‌ای در متابولیسم گلوکز که کاتالیزور آن فسفوفروکتوکیناز است، طی نمی‌شود. با توجه به اینکه کنترل متابولیک بر سرعت کاتابولیسم گلوکز در همین مرحله اعمال می‌شود، لذا رژیم‌های غذایی غنی از سوکروز و فروکتوز موجب اشباع مسیرهای متابولیک کبدی به وسیلهٔ فروکتوز می‌شود که نتیجهٔ آن تشدید سنتز اسیدهای چرب، افزایش استریفیکاسیون اسیدهای چرب، افزایش ترشح VLDL (لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین)، افزایش سطح تری‌گلیسرید سرم و نهایتاً افزایش غلظت کلسترول LDL است. در این فرآیند گلوکز مازاد خون موجب ترشح بیشتر انسولین می‌شود که خود انسولین تمامی آثار فوق را تقویت می‌کند، آنزیم فروکتوکیناز در کبد گروه فسفات را از ATP به فروکتوز منتقل کرده و موجب تشکیل فروکتوز 1-فسفات می‌شود. Km این آنزیم در کبد برای فروکتوز بسیار پایین است و این نشان دهندهٔ میل ترکیبی بسیار بالای آن با سوبسترای خود است فروکتوز 1-فسفات به وسیلهٔ آنزیمی به نام آلدولاز B که در کبد وجود دارد، به دو بخش D– گلیسرالدهید و دی‌هیدروکسی استون فسفات شکسته می‌شود. D– گلیسرالدهید از طریق آنزیم دیگری به نام تریوکیناز در کبد فسفریله شده و به گلیسرالدهید- 3- فسفات تبدیل می‌شود. تریوز فسفتهای حاصله یعنی DHAP و GA_3P می‌توانند از طریق مسیر گلیکولیز تجزیه شوند و یا تحت تأثیر آنزیم الدولاز با هم ترکیب و به گلوکز تبدیل شوند. قسمت اعظم فروکتوز متابولیزه شده در کبد به گلوکز تبدیل می‌شود. مقدار بسیار کمی از فروکتوز نیز در بافت‌های خارج کبدی از طریق هگزوکیناز متابولیزه می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 1: فقدان آنزیم فروکتوکیناز کبدی موجب فروکتوز اوری اولیه و فقدان آنزیم آلدولاز B کبدی موجب عدم تحمّل ارثی فروکتوز می‌شود. تجمع فروکتوز -1- فسفات در عدم تحمل ارثی فروکتوز موجب احتباس فسفات معدنی و تخلیهٔ ATP می‌شود که نتیجه آن هیپرآوریسمی و نقرس است؛ زیرا اثر مهاری ATP بر آنزیم‌های بیوسنتز پورین برداشته می‌شود.

سؤال- مهمترین راه متابولیسم فروکتوز چیست؟ فروکتوکیناز

- آنزیم الدولاز B که در کبد یافت می‌شود، علاوه بر اینکه فروکتوز -1- فسفات را به GA (گلیسرالدهید) و DHAP تجزیه می‌کند. قادر است همانند الدولاز A فروکتوز -1 و 6- بیس فسفات را نیز به GA_3P و DHAP تجزیه می‌کند.

- هگزوکیناز کاتالیزور فسفریلاسیون اکثر قندهای هگزوز از جمله فروکتوز در بافت‌های خارج کبدی است. هر چند هنگامی که فروکتوز در کنار گلوکز قرار داشته باشد، فسفریلاسیون آن توسط هگزوکیناز به میزان زیادی به وسیلهٔ گلوکز مهار می‌شود، امّا با وجود این متابولیسم مقداری فروکتوز در بافت چربی و عضله احتمالاً از همین راه صورت می‌گیرد.

- الدوز ردوکتاز در جفت وجود دارد و مسول ترشح سوربیتول به داخل خون جنینی است وجود آنزیم ریبینول دهیدروژناز در کبد (از جمله کبد جنین) موجب تبدیل سوربیتول به فروکتوز می‌گردد. همچنین این مسیر موجب حضور فروکتوز در مایع منی می‌شود.

- فروکتوز موجود در خون جنین و مایع منی فروکتوزی است که از گلوکز و در طی مسیر آلدوز ردوکتاز و سوربیتول دهیدروژناز ساخته شده است.

- نتایج انباشته شدن کبد از فروکتوز.

1- هایپرتری آسیل گلیسرولمی 2- هایپرگلسترولمی 3- هایپراوریسمی.

- هیپوگلیسمی ناشی از فروکتوز: تجمع فروکتوز -1- فسفات (به دلیل نقص آنزیم آلدولاز B) و فروکتوز 1 و 6- بیس فسفات (به دلیل نقص آنزیم فروکتوز -1 و 6- بیس فسفاتاز) موجب مهار الوستریک آنزیم فسفریلاز کبد و در نتیجه بروز هیپوگلیسمی علیرغم وجود ذخایر غنی گلیکوژن می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

- مسیر سوربیتول (پلی‌آل) مسول ایجاد فروکتوز از گلوکز است در هنگام تجویز داخل وریدی سوربیتول این ماده بیشتر از آن که به گلوکز تبدیل شودهٔ به فروکتوز تبدیل می‌شود.

- در دیابت غلظت گلوکز در بافت‌هایی که به انسولین حساس نیستند (عدسی چشم)، افزایش یافته و در نتیجه فعالیت مسیر سوربیتول نیز افزایش می‌یابد. بنابراین در این بافت‌ها شاهد افزایش گلوکز، سوربیتول و فروکتوز خواهیم بود. افزایش غلظت فروکتوز و سوربیتول در عدسی چشم در دیابت، ممکن است در پاتوژنز کاتاراکت دیابتی دخالت داشته باشد. سوربیتول به راحتی از خلال غشاهای سلولی منتشر نمی‌شود و بنابراین تراکم پیدا کرده و موجب آسیب آسموتیک می‌گردد.

متابولیسم گالاکتوز:

گالاکتوز در کبد به گلوکز تبیل می‌شود. بدین ترتیب که گلاکتوز ابتدا در مجاورت آنزیم گالاکتوکیناز و ATP به گالاکتوز -1- فسفات تبدیل می‌شودم. گالاکتوز-1- فسفات با یوریدین دی‌فسفات گلوکز (UDPGlc) وارد واکنش شده و بوریدین دی‌فسفات گالاکتوز (UDPGal) و گلوکز-1- فسفات را ایجاد می‌کند. در این مرحله که کاتالیزور آن گالاکتوز 1- فسفات پوریدیل ترانسفراز است. گالاکتوز جایگزین گلوکز در UDPGlc می‌شود. سپس آنزیم 4- اپیمراز UDPGlc را به UDPGlc تبدیل می‌کند. بنابراین UDPGlc مصرفی مجدداً تولید می‌شود و بنابراین در این واکنش‌ها در واقع گالاکتوز-1- فسفات به گلوکز -1- فسفات تبدیل می‌شود.

نکته 1: واکنش اپیمراز برگشت‌پذیر است. لذا گلوکز می‌تواند به گالاکتوز تبدیل شود و وجود گالاکتوز در غذا ضروری نیست.

نکته 2: گالاکتوز در بدن برای تولید لاکتوز در غده پستان و نیز به عنوان یکی از اجزای گلیکولیپیدها (سربروزیدها)، پروتئوگلیکانها و گلیکوپروتئین‌ها مورد نیاز است.

نکته 3: نقص آنزیم گالاکتوز-1- فسفات یوریدیل ترانسفراز موجب بیماری گالاکتوزومی می‌شود. در این بیماران تجمع گالاکتوز-1- فسفات و گالاکتوز موجب آسیب کبد و مغز و نیز کاتاراکت می‌شود.

واکنش‌های مسیر متابولیسم گالاکتوز:

- NAD^+ کوفاکتور آنزیم UDPGal 4– اپیمراز است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سؤال - چرا در گالاکتوزومی (نقص آنزیم گالاکتوز-1- فسفات یوریدیل ترانسفراز) با وجود عدم سنتز UDPGal امکان رشد و تکامل طبیعی کودکان مبتلا وجود دارد؟ زیرا در این بیماران فرم فعال گالاکتوز (UDPGal) توسط آنزیم 4-اپیمراز از UDPGlc ساخته می‌شود.

بیوسنتز لاکتوز در غده پستانی: لاکتوز در غده پستانی از گلوکز ساخته می‌شود. به عبارت دیگر برای سنتز لاکتوز وجود گالاکتوز اگزوژن ضروری نیست.

- برای ایاد گالاکتوز فعال (UDPGal) از گلوکز سه فسفات پرانرژی یاز است.

متابولیسم قندهای آمینه:

قندهای آمین از اجزای مهم گلیکوپروتئین‌ها، بعضی از گلیکواسفنگولیپیدها (مثل گانگلیوزیدها) و گلیکوز آمینوگلیکانها می‌باشند. قندهای آمینه اصلی عبارتند از: گلوکز آمین، گالاتوز آمین، مانورآمین و اسیدسیایک قندهای آمینه عمدتاً به صورت N− استیله هستند (مادهٔ دهندهٔ استیل، استیل کوآنزیم A می‌باشد).

- گلوکز آمین مهمترین قند آمینه است. این ماده به صورت گلوکز آمین -6- فسفات از فروکتوز- 6- فسفات به وجود می‌آید. در این واکنش از گلوتامین به عنوان دهندهٔ گروه آمینو استفاده می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مسائل بالینی

1. یک مرد 24ساله لیبریایی مبتلا به مالاریا تحت درمان روزانه 30میلی گرم پریماکین ست. بیمار پس از گذشت 4 روز از درمان، مراجعه و می‌گوید که نای کار کردن ندارد (اصلاً انرژی ندارد). بررسی خون بیمار نشان‌دهنده‌ی کم‌خونی شدید وی است. در لام خون محیطی با وجود RBCهای با ظاهر طبیعی، رسوب متراکمی دیده می‌شود. میزان هموگلوبین بیمار طبیعی است. یک هفته پس از قطع درمان با پریماکین، حال عمومی بیمار بهتر و شمارش RBC وی طبیعی می‌شود. کدام یک از گزینه‌های زیر بهترین توجیه برای واکنش بیمار نسبت به درمان با پریماکین است؟

1) کم خونی داسی شکل

2) کمبود پیروات دهیدروژناز

3) کمبود G6PD

4) تالاسمی بتا

2. دختر بچه 9 ماهه‌ایی دچار استفراغ، خستگی وکم اشتهایی شده است. به گفته‌ی مادر وی، این علائم کمی بعد از آن که کودک مقداری بستنی و پوره موز خورده، شروع شده‌اند. بی‌قراری کودک پس از شروع تغذیه با شیر مادر بهبود یافت. کدام‌یک از گزینه‌های زیر محتمل‌ترین تشخیص است؟

1) کمبود پیروات کیناز

2) کمبود G6PD

3) گالاکتوزمی

4) عدم تحمل ارثی فروکتوز

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

3. **کدام‌یک از سلول‌ها یا بافت‌های زیر طی یک ناشتایی طولانی مدت، برای تأمین انرژی خود به گلوکز احتیاج ندارند؟**

1) عدسی 2) مغز 3) RBC 4) کبد

4. **خانمی به همراه نوزاد یک هفته‌ایی خود که از شیر مادر تغذیه می‌کند، پس از یک سال از سفر باز می‌گردد. نوزاد سریعاً دچار خستگی، اسهال، استفراغ، زردی و زرگی کبد می‌شود. متخصص اطفال به مادر توصیه می‌کند، سریعاً شیر خود را قطع و به نوزاد شیر خشک حاوی سوکروز (به عنوان تنها منبع قندی) بدهد/ ظرف چند روز علائم نوزاد مرتفع می‌شوند. کدام‌یک از گزینه‌های زیر محتمل‌ترین تشخیص است؟**

1) کمبود پیروات کیناز 2) کمبود G6PD

3) گالاکتوزمی 4) عدم تحمل ارثی فروکتوز

5. **متفورمین دارویی مناسب برای درمان دیابت نوع 2 در بیماران چاق و بیمارانی است که به داروهای دیگر پاسخ مناسبی نداده‌اند. گزارشاتی مبنی بر بروز عوارض سمی این دارو در برخی از بیماران وجود دارد. یکی از این عوارض اسیدوزلاکتیک کشنده است. کدام‌یک از عوامل زیر احتمال خطر بروز این عوارض را در بیمار افزایش می‌دهد؟**

1) نارسایی قلبی- ریوی 2) عدم فعالیت

3) وزن بیش از حد 4) مصرف الکل به مقدار کم

6. **کمبود کدام‌یک از آنزیم‌های زیر باعث اختلال در تنظیم غلظت گلوکز خون طی 24 ساعت ناشتایی می‌شود؟**

1) گلیکوژن سنتاز 2) فسفریلاز

3) آنزیم شاخه‌شکن 4) PEP کربوکسی کیناز

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پاسخنامه

1. (3) پاسخ این بیمار نسبت به پریماکین که یک ماده‌ی اکسیدان است، نشان دهنـده‌ی کمبـود آنـزیم G6PD اسـت. وجود RBCهای با شکل طبیعی در لام خون محیطی بیمار، تشخیص کم خونی سلول‌داسی‌شکل را رد مـی‌کنـد. وجـود انکلوزیون (اجسام Heinz) در RBCهای بیمار، علامت مشخصه‌ی G6PD بوده و باعث افتراق این بیمـاری از بیمـاری کمبود پیروات دزهیدروژناز، می‌شود. مقدار طبیعی هموگلوبین در RBCهای بیمار، احتمـال تالاسـمی را کـم مـی‌کنـد. شروع کم خونی همزمان با تجویز یک داروی اکسیدان نیز تأیید کننده وجود G6PD است.

2. (4) قند اصلی شیر مادر لاکتوز است کودک پس از مصرف میوه و بستنی برای اولین بار در معرض فروکتوز قرار گرفته و به‌طور واضح علائم عدم تحمل نسبت به فروکتوز را نشان داده است. این تشخیص باید توسـط آزمـایش ژنتیکـی تأییـد گردد. فروکتوزوریای اساسی یک بیماری خوش خیم است که باعث بروز چنین علائم شدیدی نمی‌شود. اگرچه این علائـم مشابه علائم گالاکتوزمی نیز است، اما علائم گالاکتوزمی در پاسخ به مصرف لاکتوز بروز می‌کند.

3. (3) علائم کبد و کلیه‌ها قادر به سنتز گلوکز از طریق گلوکونئوژنز هستند. سایر اعضای نامبرده در پرسش، باید گلـوکز مورد نیاز خود را از خون دریافت کنند. گلوکز موجود در خون یا از طریق رژیم غذایی و یا از طریق گلوکونئوژنز در کبد و کلیه‌ها تأمین می‌شود.

4. (3) علائم و پاسخ بیمار به شیر خشک حاوی لاکتوز منطبق بر تشخیص گالاکتوزمی است. علائم کمبود پیروات کیناز و کمبود گلوکز 6- فسفات دهیدروژناز مشابه کم خونی است، ولی این علائم به ندرت در نوزادان مبتلا به کمبود G6PD دیده می‌شود. کمبود G6PD معمولاً با کومای هیپوگلیسمیک طی ناشتایی در طول شب تشخیص داده مـی شـود. ولـی در این بیماری به‌طور معمول علائمی مانند استفراغ و اسهال وجود ندارد. در اکثر ایالات آمریکا غربـالگری ژنتیکـی بـرای تشخیص گالاکتوزومی در نوزادان انجام می‌شود. از آن‌جا که این کودک در خـارج از آمریکـا متولـد شـده، احتمـالاً ایـن آزمون‌ها برای وی انجام نشده است.

5. (1) بیماران تحت درمان با متفورمین در شرایط هیپوکسی (کمبود اکسیژن) مانند نارسایی قلبـی- ریـوی، در معـرض ابتلا به اسپدوز لاکتیک هستند. مصرف متفورمین در بیماران با سابقه بیماری‌های قلبی یا کلیوی، زنان حاملـه، یـا افـراد تحت رژیم لاغری سخت، مطلقاً ممنوع است. مصرف این دارو در شرایطی مانند جراحی که بیمار مدت طولانی باید ناشتا

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

باشد و در معرض دهیدراتاسیون است، باید قطع گردد. به‌طور خلاصه، هر گونه شرایطی که در آن متابولیسم بی‌هوازی گلوکز انجام می‌شود و تولید بیش از حد یا کاهش مصرف یا برداشت اسید لاکتیک در بدن صورت می‌گیرد، با مصرف منفورمین تشدید می‌شود.

6. (2) گلیکوژن منبع اصلی گلوکز طی 24 ساعت اول ناشتایی است. کمبود گلیکوژن فسفریلاز که آنزیم اصلی مسئول هیدرولیز گلیکوژن (گلیکوژنولیز) است، باعث اختلال شدید توانایی کبد در تولدی گلوکز از گلیکوژن می‌شود. در این شرایط تنها آنزیم شاخه‌شکن می‌تواند از طریق قطع گلوکز موجود در شاخه‌های $1\alpha \rightarrow 6$ باعث تأمین مقداری گلوکز در خو شود. سایر آنزیم‌هایی که در گزینه‌ها آورده شده‌اند با وجودی که در سنتز گلیکوژن و یا گلوکونئوژنز نقش دارند، ولی تأثیری در تولید گلوکز از گلیکوژن (گلیکوژنولیز) ندارند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل ششم: آنزیمها

آنزیمها پروتئینهایی هستند که واکنشهای بیوشیمیایی را کاتالیز می‌کنند و بدون اینکه ثابت تعادل واکنش را تغییر دهند، باعث کاهش انرژی فعالسازی و تسریع واکنش می‌شوند. عمل بعضی از آنزیمها اختصاصی و بعضی دیگر غیراختصاصی است. آنزیمها در طی واکنش به مصرف نرسیده و در انتهای واکنش بدون تغییر باقی می‌مانند؛ به همین جهت مقدار کمی از آنزیم بر مقادیر زیادی از سوبسترا تأثیر می‌گذارد.

$$\text{محصول} \xleftarrow{\text{آنزیم}} \text{سوبسترا}$$

$$E+S \quad \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{E-S}} \quad \underset{\leftarrow}{\overset{\rightarrow}{E+P}}$$

E: آنزیم

S: سوبسترا

$E-S$: کمپلکس آنزیم- سوبسترا

P: محصول

جایگاه فعال (Active site)

محل اتصال سوبسترا به آنزیم، جایگاه فعال نامیده می‌شود. این جایگاه قسمت فعال آنزیم است که در یک واکنش بیوشیمیایی شرکت کرده و با سوبسترا ترکیب می‌شود. عوامل تغییر دهنده ساختمان سه بعدی آنزیم و جایگاه فعال آن (مانند تغییرات زیاد دما و pH) می‌توانند فعالیت آنزیم را متوقف کنند.

امیل فیشر (E. Fisher) معتقد بود که هر آنزیم جایگاهی ثابت و قالب مانند برای جایگزین شدن مولکول سوبسترا دارد و با قرار گرفتن مولکول سوبسترا در این جایگاه واکنش انجام می‌شود. ولی کوشلاند (Koshland) نظریه نوینی را برخلاف نظریه فیشر ارائه نمود؛ طبق این نظریه در مولکول آنزیم جایگاه فعالی به صورت پیش ساخته وجود ندارد و فقط هنگامی که مولکول سوبسترا در مجاورت جایگاه اتصال آنزیم قرار گیرد، پیوند سوبسترا با آنزیم موجب بروز تغییراتی در آرایش فضایی مولکول آنزیم و ایجاد جایگاه فعال می‌گردد. چون آرایش فضایی جدید و انجام عمل کاتالیز توسط مولکول‌های سوبسترا به آنزیم القاء شده است، لذا فرضیه کوشلاند به قالب القاء شده توسط سوبسترا معروف است.

آنزیمها از لحاظ ساختمانی به دو دسته می‌شوند:

www.ShimiPedia.ir

1- آنزیمهای ساده: فقط ساختمان پروتئینی دارند.

WWW.FUKA.IR

2- آنزیمهای مرکب: علاوه بر بخش پروتئینی دارای یک جزء غیرپروتئینی به نام کوفاکتور نیز می‌باشند.

کوفاکتور
- کوآنزیم (ترکیب آلی): مشتقات ویتامینهای گروه B.
- یون فلزی: مانند Zn^{2+}، Cu^{2+}، Mg^{2+}، Mn^{2+} و Fe^{2+}.

به کوفاکتوری که به طور کووالان به پروتئین آنزیم متصل شده باشد گروه پروستتیک می‌گویند؛ مانند ریشه هِم در سیتوکرومها.

آپوآنزیم: به قسمت پروتئینی آنزیم مرکب گویند که به تنهایی غیرفعال بوده و قدرت ترکیب با سوبسترا را ندارد.

هولوآنزیم: به آنزیم مرکب گفته می‌شود.

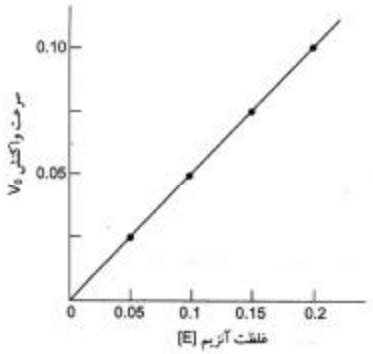
هولوآنزیم= کوفاکتور + آپوآنزیم

سوبسترا $\xrightarrow{\text{هولوآنزیم}}$ محصول

عوامل مؤثر بر سرعت واکنشهای آنزیمی

1- غلظت آنزیم

با افزایش غلظت آنزیم سرعت واکنش آنزیمی (V_0) بیشتر می‌شود (تا زمانیکه مقدار سوبسترا کافی باشد).



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2- غلظت سوبسترا

در غلظت ثابتی از آنزیم، با افزایش غلظت سوبسترا سرعت واکنش آنزیمی (V_0) تقریباً به طور خطی بیشتر می‌شود تا به سرعت ماکزیمم (V_{max}) برسد. در این نقطه مولکول‌های آنزیم از سوبسترا اشباع شده‌اند و با افزایش غلظت سوبسترا سرعت واکنش تغییر نمی‌کند.

معادله میکائیلیس و منتون (Michaelis & Menton): ارتباط بین غلظت سوبسترا و سرعت واکنش آنزیمی را نشان می‌دهد. ضریب میکلائیلیس (K_m) غلظتی از سوبسترا است که موجب پیدایش سرعتی برابر نصف سرعت ماکزیمم می‌گردد؛ یعنی $V_0 = \frac{V_{max}}{2}$. هر چه مقدار K_m کمتر باشد، میل ترکیبی آنزیم و سوبسترا و در نتیجه سرعت واکنش بیشتر است.

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

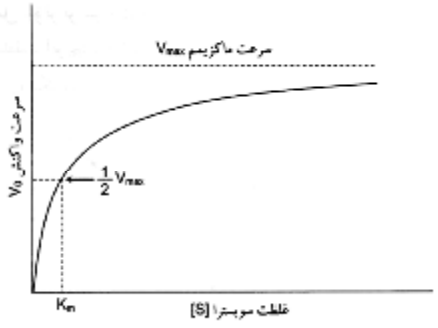
V_0: سرعت واکنش بر حسب میکرومولار بر دقیقه ($mM / \min$)

V_{max}: حداکثر سرعت واکنش بر حسب میکرومولار بر دقیقه ($mM / \min$)

K_m: ضریب میکائیلیس منتون بر حسب میلی مولار (mM)

$[S]$: غلظت سوبسترا بر حسب میلی مولار (mM)

در این معادله، منحنی تغییرات سرعت واکنش برای مقادیر مختلف سوبسترا به صورت سهمی (هیپربولیک) می‌باشد.

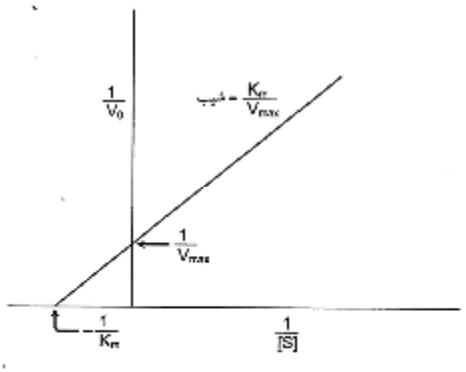


لینویور و برک (Lineweaver & Byrk) برای محاسبه ساده و دقیق K_m رابطه میکائیلیس- منتون را به صورت معکوس نوشتند. طبق این رابطه نمودار تغییرات عکس سرعت واکنش ($\frac{1}{V_0}$) نسبت به عکس غلظت سوبسترا ($\frac{1}{[S]}$) به صورت یک خط مستقیم خواهد بود.

www.ShimiPedia.ir

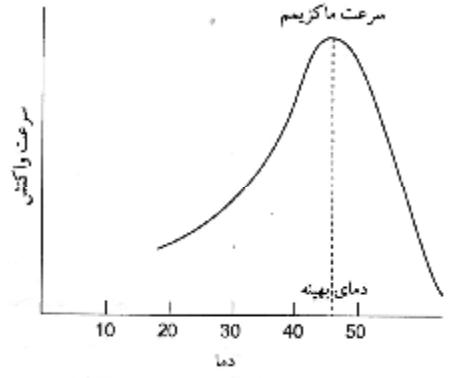
WWW.FUKA.IR

$$\frac{1}{V_0} = \frac{k_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$



3- دما

با افزایش دما تا دمای بهینه (Optimum) سرعت واکنش آنزیمی بیشتر می‌شود. در درجه حرارت زیاد ساختمان پروتئینی آنزیم دناتوره و غیرفعال می‌گردد. هر آنزیم در درجه حرارت بهینه خود قادر است مقدار بیشتری سوبسترا را به محصول تبدیل کند و دارای حداکثر سرعت واکنش است.



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

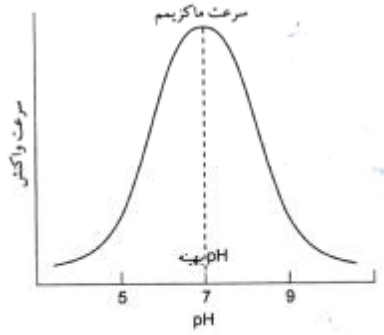
pH -4

هر آنزیم در pH معینی به نام pH بهینه (Optimum) دارای حداکثر فعالیت می‌باشد و در pHهای بیشتر یا کمتر از آن، فعالیت آنزیم کاهش می‌یابد. تغییرات pH با تأثیر بر میزان یونیزاسیون سوبسترا و اسیدهای آمینه موجود در جایگاه فعال آنزیم، بر میل ترکیبی آنزیم و سوبسترا مؤثر می‌باشد.

به عنوان مثال pH بهینه تریپسین 7/7، پپسین 1/5، آلکالن فسفاتاز (ALP) 10/3 و اسید فسفاتاز (ACP) 4/8 می‌باشد.

– آنزیم آلکالن فسفاتاز در بیماریهای کبدی و صفراوی، بیماری‌های استخوانی، بارداری و هیپرتیروئیدیسم افزایش می‌یابد.

– آنزیم اسید فسفاتاز در سرطان پروستات، سرطان پستان وهیپرپاراتیروئیدیسم افزایش می‌یابد.



سنجش فعالیت آنزیم: چون اندازه‌گیری غلظت آنزیم‌ها مشکل است، لذا به جای غلظت آنزیم فعالیت آنرا محاسبه می‌کنند، زیرا غلظت یک آنزیم با فعالیت آن نسبت مستقیم دارد. یکی از واحدهای سنجش فعالیت آنزیم واحد بین‌المللی IU (International Unit) می‌باشد.

IU: مقدار آنزیمی است که می‌تواند یک میکرومول سوبسترا را در مدت یک دقیقه در شرایط معین دما و pH در حجم 1 سی‌سی به محصول تبدیل کند.

فعالیت مخصوص آنزیم: عبارت است از فعالیت آنزیم تقسیم بر میزان پروتئین (بر حسب میلی‌گرم) موجود در محلول آنزیمی.

عدد نوسازی (Turnover number) یا K_{cat}: تعداد حداکثر مولکول‌های سوبسترایی است که در زمانی معین توسط یک مولکول آنزیم (هنگام اشباع بودن از سوبسترا) به محصول تبدیل می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مهارکننده‌های آنزیمی (Enzymes Inhibitors)

ترکیباتی هستند که با عوامل شیمیایی جایگاه فعال آنزیم و یا با کوآنزیم یا یونهای فلزی فعال کننده آنزیم ترکیب شده و باعث کند یا متوقف شدن فعالیت آنزیم می‌گردند. این ترکیبات به دو گروه تقسیم می‌شوند:

1) **مهارکننده‌های برگشت پذیر**

الف- مهارکننده‌های رقابتی (Competitive Inhibitors)

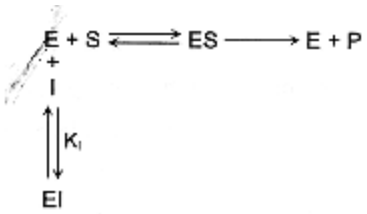
ب- مهار کننده‌های نارقابتی (Uncoetitive Inhibitors)

ج- مهارکننده‌های غیررقابتی (Noncoetitive Inhibitors)

2) **مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر**

مهارکننده‌های رقابتی (Competitve Inhibitors)

این نوع مهارکننده برای اتصال به جایگاه فعال آنزیم با سوبسترا رقابت می‌کند و هر کدام در غلظت بیشتر دیگری را از جایگاه فعال خارج نموده و خود جایگزین می‌شود. مهارکننده رقابتی معمولاً به سوبسترا شباهت ساختمانی دارد و این شباهت سبب می‌گردد که آنزیم به جای مولکول سوبسترا آنها در جایگاه فعال خود قرار دهد. با افزایش غلظت سوبسترا می‌توان آنزیم را از مهارشدگی رها کرد.



مثال 1) اسید مالونیک به دلیل شباهت ساختمانی با اسید سوکسینیک (سوبسترا) به عنوان مهارکننده آنزیم سوکسینات دهیدروژناز عمل می‌کند.

مثال 2) آنزیم الکل دهیدروژناز که متانول را به فرمالدئید تبدیل می‌کند، برای بافتها مضر بوده و موجب کوری چشم می شود. برای درمان مسمومیت ناشی از مصرف متانول، از اتانول استفاده می‌کنند که برای اتصال به آنزیم الکل دهیدروژناز با متانول رقابت می‌کند.

در مهار رقابتی معادله میکائیلیس- منتون به شکل زیر تبدیل می‌شود:

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

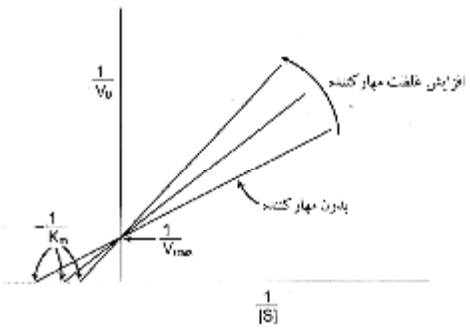
$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{aK_m + [S]}$$

$$a = 1 + \frac{[I]}{K_I} \ , \ K_1 = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

aK_m (K_m ظاهری): K_m سوبسترا در حضور مهارکننده

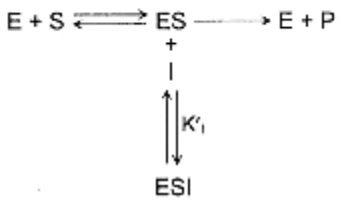
K_I (ثابت تفکیک کمپلکس آنزیم- مهارکننده): غلظتی از جسم مهارکننده که سرعت واکنش را به اندازه نصف سرعت ماکزیمم کاهش می‌دهد.

– در حضور مهارکننده رقابتی V_{max} ثابت مانده ولی K_m افزایش می‌یابد. برای ایجاد V_{max} باید سوبستـرای بیشـتری به کار برد.



مهارکننده نارقابتی (Uncompetitive INHIBITOR)

این مهارکننده به محلی غیر از جایگاه فعال سوبسترا متصل می‌شود، ولی برعکس مهارکننده رقابتی فقط قادر بـه اتصـال به کمپلکس آنزیم- سوبسترا (ES) می‌باشد. در این نوع مهار، افزایش غلظت سوبسترا اثـری بـر مهارکننـده نـدارد، زیـرا مهارکننده نارقابتی به کمپلکس ES متصل می‌شود نه به آنزیم آزاد.



در مهار نارقابتی معادله میکائیلیس- منتون به صورت زیر تغییر می‌کند:

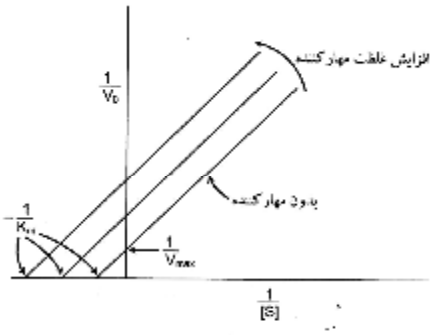
$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + a'[S]}$$

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

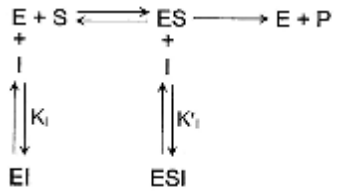
$$a' = 1 + \frac{[I]}{K_I'} \ , \ K_1' = \frac{[ES][I]}{[ESI]}$$

– در حضور مهارکننده نارقابتی $V_{\max}$ و K_m هر دو کاهش می‌یابند.



مهارکننده مخلوط (Mix Inhibitor)

این نوع مهارکننده علاوه بر آنزیم، با کمپلکس آنزیم- سوبسترا نیز ترکیب می‌شود، ولی میل ترکیبی متفاوتی به آنزیم (E) و کمپلکس آنزیم- سوبسترا (ES) دارد ($K_I \neq K_I'$). مهارکننده مخلوطی به محلی غیر از جایگاه فعال آنزیم متصل شده و با تغییر آرایش فضایی آنزیم، میل ترکیبی سوبسترا به آنزیم را کاهش می‌دهد.



در مهار مخلوط معادله میکائیلیس- منتون به صورت زیر می‌باشد:

$$V_0 = \frac{V_{\max}[S]}{aK_m + a'[S]}$$

– مهارکننده مخلوط موجب افزایش K_m و کاهش $V_{\max}$ می‌گردد.

مهارکننده غیررقابتی (Noncompetitve Inhibitor)

نوعی مهارکننده مخلوط است که میل ترکیبی یکسانی به آنزیم (E) و کمپلکس آنزیم- سوبسترا (ES) دارد ($K_I = K_I'$). این مهارکننده فعالیت آنزیم را کاهش می‌دهد، ولی بر اتصال سوبسترا به آنزیم اثری ندارد. با افزایش غلظت مهارکننده مقدار ES کمتر می‌گردد، ولی برخلاف مهارکننده رقابتی افزایش غلظت سوبسترا باعث برگشت عمل مهارکننده و آزاد شدن آنزیم نمی‌شود.

www.ShimiPedia.ir

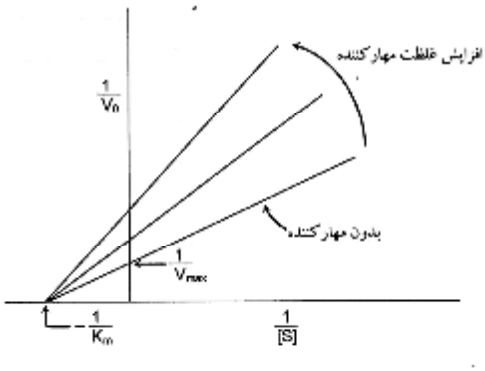
WWW.FUKA.IR

مثال 1) فلزات سنگین (Hg^{2+}، Cu^{2+} و Ag^{+}) می‌توانند به طور برگشت‌پذیر به عامل SH- اسید آمینه سیستئین (در محلی غیر از جایگاه فعال آنزیم) متصل شوند. Hg^{2+} به دلیل مهار آنزیمهای باکتری در درمان سیفلیس مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مثال 2) فلوراید و اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) با کوفاکتورهایی مانند Mg^{2+} و Ca^{2+} ترکیب شده و آنزیم را غیرفعال می‌کنند. به عنوان مثال در مسیر گلیکولیز آنزیم انولاز که توسط یون Mg^{2+} فعال می‌گردد، در حضور فلوراید (F^{-}) غیرفعال می‌شود. همچنین سیانور (CN^{-}) و منواکسیدکربن (CO) با یون Fe^{2+} ترکیب شده و فعالیت آنزیمهای آهن‌دار مانند سیتوکروم اکسیداز را مهار می کنند.

– در معادله میکائیلیس- منتون مربوط به مهارکننده غیررقابتی $a = a'$ می‌باشد.

– در حضور مهارکننده غیررقابتی V_{max} کاهش می‌یابد، ولی K_m ثابت می‌ماند.



مهارکننده و برگشت‌ناپذیر

این نوع مهارکننده‌ها با گروه‌های عاملی اسیدهای آمینه ضروری برای فعالیت آنزیم مانند تیول (SH-) سیستئین و هیدروکسیل (OH-) سرین، ترئونین و تیروزین پیوندهای قوی کووالان ایجاد می‌کنند و به همین دلیل کمپلکس آنزیم و مهارکننده (EI) قابل تجزیه نمی‌باشد.

$$E + I \rightarrow EI$$

– برای این مهارکننده‌ها نمی‌توان از رابطه میکائیلیس- منتون استفاده کرد.

مثال: گاز جنگی لوسایت، داروهای آرسنیکی و یدواستامید با عامل تیول (SH-) اسیدآمینه سیستئین آنزیمها ترکیب می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

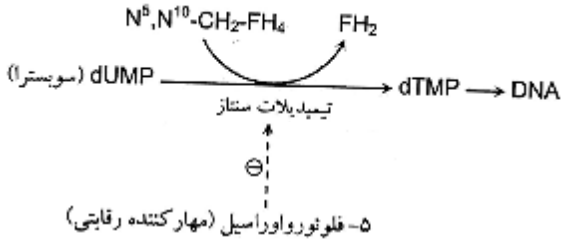
دی ایزوپروپیل فلوئوروفسفات (DIPEP) که به سم اعصاب معروف است، آنزیم استیل کولین استراز را مهار کرده و مانع تجزیه استیل کولین در فضای سیناپسی می‌شود.

ارزش بالینی مهارکننده‌های رقابتی

اغلب داروهایی که دارای خاصیت ضد آنزیمی هستند جزء این مهارکننده‌ها بوده و موجب مهار شدن آنزیم و توقف واکنشهای متعاقب آن می‌گردند.

مثال 1) اکثر باکتریها دارای سیستم آنزیمی لازم برای بیوسنتز اسید فولیک (که برای سنتز DNA لازم است) از اسید پاراآمینوبنزوییک (PABA) به عنوان سوبسترا، می‌باشند. سولفونامیدها به علت شباهت ساختمانی با اسید پاراآمینوبنزوییک باعث بی‌اثر شدن این سیستم آنزیمی و جلوگیری از بیوسنتز اسیدفولیک می‌شوند، بنابراین سولفونامیدها خاصیت ضدمیکروبی دارند.

مثال 2) آنزیم تیمیدیلات سنتاز در حضور N^5، N^{10} – متیلن تتراهیدروفولات dUMA را به dTMP موردنیاز برای همانندسازی DNA تبدیل می‌کند. دارویی به نام 5- فلوئورواوراسیل مهارکننده رقابتی این آنزیم می‌باشد و به عنوان ضد سرطان کاربرد دارد.



مثال 3) داروی متوترکسات مهارکننده رقابتی آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز بوده و به عنوان داروی ضد سرطان و بویژه لوسمی کاربرد دارد.

مثال 4) تری متوپریم که مهارکننده رقابتی آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز در پروکاریوتها می‌باشد، به عنوان آنتی‌بیوتیک کاربرد دارد.

آنزیمهای آلوستریک (ناظم)

آنزیمهایی که در مسیرهای متابولیسم سلولی شرکت دارند، معمولاً به صورت متوالی عمل می‌کنند؛ بدین معنا که محصول واکنش یک آنزیم، سوبسترای آنزیم بعدی است. این آنزیمها قادرند چند واکنش آنزیمی را یکی پس از دیگری

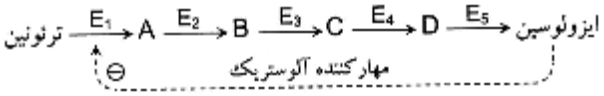
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

کاتالیز نموده و محصول نهایی لازم برای سلول را به وجود آورند. مجموع این آنزیمها را یک سیستم چند آنزیمی نامیده‌اند؛ مانند کمپلکس آنزیمی اسید چرب سنتاز و آنزیمهای زنجیره انتقال الکترون.

در اغلب سیستمهای چند آنزیمی به اولین آنزیم توالی (E_1) که موجب تنظیم سرعت تمام آنزیمهای سیستم می‌شود؛ آنزیم آلوستریک یا ناظم می‌گویند. هنگامیکه غلظت محصول نهایی از نیازهای سلول بیشتر باشد این آنزیم توسط محصول نهایی سیستم چند آنزیمی مهار می‌گردد. به این نوع ترکیبات، مهارکننده آلوستریک یا پس‌نورد (Feedback Inhibitor) می‌گویند. نحوه عمل این نوع از مهارکننده‌ها با مهارکننده‌های رقابتی و غیررقابتی متفاوت است، زیرا بدون شباهت ساختمانی به سوبسترا، به طور کاملاً اختصاصی آنزیم را مهار می‌کنند. این آنزیمها در واکنش‌های یک طرفه و برگشت‌ناپذیر شرکت می‌کنند.

مثال 1) در سیستم آنزیمی تبدیل ترئونین به ایزولوسین، اولین آنزیم یعنی ترئوتین دهیدراتاز توسط محصول آخرین واکنش یعنی ایزولوسین مهار می‌شود.



مثال 2) گلیکولیز یا اکسیداسیون غیر هوازی گلوکز، سیستمی چند آنزیمی است که از سه آنزیم آلوستریک (هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز و پیرووات کیناز) تشکیل شده است. در این سیستم ATP محرک منفی و ADP و AMP محرکهای مثبت می‌باشند.

آنزیمهای آلوستریک دو خصوصیت عمومی دارند:

الف- اولیگومر بوده و از چند زیرواحد (Subunit) تشکیل شده‌اند.

ب- هر زیرواحد به تنهایی عمل می‌کند و دارای سه جایگاه است:

1) جایگاه فعال برای اتصال سوبسترا

2) جایگاه تنظیمی برای اتصال محرکهای فعال کننده

3) جایگاه تنظیمی برای اتصال محرکهای مهارکننده

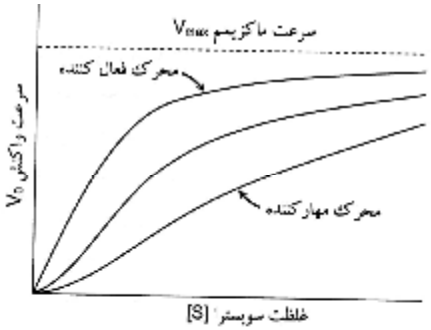
آنزیم آلوستریک به صورت دو نوع آرایش فضایی فعال (Relax) یا غیرفعال (Tense) وجود دارد. در حالت R، آنزیم می‌تواند به سوبسترا و یا محرک فعال کننده و یا هر دو متصل شود. ولی در حالت T، آنزیم فقط به محرک مهارکننده

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

متصل می‌شود. اتصال سوبسترا یا محرک فعال کننده به یک زیرواحد موجب تغییر آرایش فضایی آنزیم و تسریع اتصال سوبسترا به سایر زیرواحدها می‌گردد. به این ویژگی اثر تعاونی می‌گویند.

آنزیمهای آلوستریک از رابطه میکائیلیس و منتون پیروی نمی‌کنند و منحنی مربوط به تغییرات سرعت در برابر غلظت سوبسترا، سیگموئیدی است. سوبسترا و محرکهای فعال‌کننده منحنی را به سمت چپ و محرکهای مهار کننده منحنی را به سمت راست جابجا می‌کند.



تغییرات کووالانسی آنزیمها

فعالیت بعضی از آنزیمها از طریق ایجاد تغییرات کووالانسی برگشت‌پذیر تنظیم می‌شود؛ مانند فسفریلاسیون، آدنیلاسیون، اوریدیلاسیون، ADP- ریبوزیلاسیون و متیلاسیون. فسفریلاسیون آنزیمها بیشترین اثر تنظیمی را دارد که شامل انتقال گروه فسفات گاما (g) از ADP به گروه‌های هیدروکسیل اسیدهای آمینه سرین، تیروزین و ترئونین به وسیله پروتئین کینازها می‌باشد. پروتئین فسفاتازها با جدا کردن گروه‌های فسفات، آنزیم را به شکل اولیه تبدیل می‌کنند. برای مثال آنزیم گلیکوژن فسفریلاز در اثر فسفریله شدن زیرواحدهای سرین توسط آنزیم فسفریلاز کیناز فعال می‌شود و با حذف گروه‌های فسفات توسط آنزیم پروتئین فسفاتاز 1 (فسفریلاز فسفاتاز) مجدداً به شکل غیرفعال تبدیل می‌شود.

پروآنزیم (زیموژن)

اغلب آنزیمهای شیره گوارشی و آنزیمهای سیستم انعقاد خون ابتدا به صورت غیرفعال سنتز می‌شوند و به هنگام عمل در اثر تجزیه فعال می‌گردند. پیش‌ساز غیرفعال آنزیم را پروآنزیم می‌گویند که در اثر پروتئولیز نسبی یا تغییر آرایش فضایی به آنزیم فعال تبدیل می‌شود. سنتز آنزیمهای به صورت زیموژن برای محافظت آنها در برابر خود هضمی و تسهیل ایجاد آنزیم فعال هنگام نیاز بدن می‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

تریپسینوژن $\xrightarrow{\text{آنتروپپتیداز}}$ تریپسین فعال

کیموتریپسیونوژن $\xrightarrow{\text{تریپسین}}$ کیموتریپسین فعال

- فیبرینوژن $\xrightarrow{\text{ترومبین}}$ فیبرین فعال

ایزوزیمها یا ایزوآنزیمها

شکلهای مولکولی مختلف یک آنزیم در سلولها یا بافتهای مختلف بدن هستند که واکنش یکسانی را کاتالیز می‌کنند، ولی K_m متفاوتی دارند. ایزوزیمها دارای دو یا چند زیرواحد می‌باشند که از ژنهای مجزایی که در بافتهای مختلف بیان متفاوتی دارند، سنتز می‌شوند. ایزوزیمها دارای وزن مولکولی، pH_i و بار الکتریکی متفاوتی هستند، بنابراین توسط الکتروفورز از یکدیگر قابل جداسازی و بررسی می‌باشند. مقادیر نسبی ایزوزیمها در برخی از بیماریها تغییر می‌کند، به همین دلیل در تشخیص بیماری اهمیت دارند.

مثال 1) آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) «5» ایزوزیم دارد و از چهار زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود که از دو نوع زیرواحد H و M می‌باشند.

نوع ایزوزیم	زیرواحدها	توزیع بافتی
$LDH_1(I_1)$	HHHH	عضله قلب، گلبول قرمز و کلیه
$LDH_2(I_2)$	HHHM	عضله قلب، گلبول قرمز و کلیه
$LDH_3(I_3)$	HHMM	مغز، ریه، طحال و پانکراس
$LDH_4(I_4)$	HMMM	عضله اسکلتی و کبد
$LDH_5(I_5)$	MMMM	عضله اسکلتی و کبد

– افزایش LDH_1 در پلاسما نشانه سکته قلبی و افزایش LDH_5 نشانه دیستروفی عضلانی یا بیماری کبدی می‌باشد.

مثال 2) آنزیم کراتین فسفوکیناز (CPK) دارای 3 ایزوزیم می‌باشد که دیمر بوده و از دو زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود. ایزوزیمهای آن عبارتند از: MM در عضله، BB در مغز و MB در قلب.

– میزان CPK سرم در دیستروفی عضلانی، انفارکتوس میوکارد و نارسایی حاد کلیوی افزایش می‌یابد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

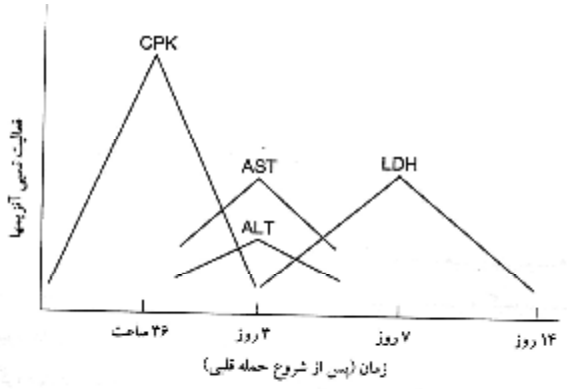
تغییرات میزان آنزیمها در انفارکتوس میوکارد به صورت زیر می‌باشد:

از 6 ساعت پس از حمله قلبی آنزیم CPK افزایش می‌یابد و 36 ساعت پس از حمله به حد ماکزیمم می‌رسد.

از روز دوم ALT (GPT) و AST (GPT) افزایش می‌یابند و در روز سوم به حداکثر می‌رسند. در حمله‌های AST بیشتر از ALT افزایش می‌یابد (افزایش شدید ALT نشانه بیماری کبدی است). این دو آنزیم قبل از افزایش LDH به حد طبیعی می‌رسند.

از روز سوم فعالیت LDH به تدریج افزایش می‌یابد و در هفتمین روز به حد ماکزیمم می‌رسد. اگر حمله قلبی تکرار نشود، میزان LDH در روز چهاردهم به حد طبیعی برمی‌گردد.

– اخیراً پروتئین تروپونین به عنوان مارکر قلبی اندازه‌گیری می‌شود.



اختصاصی بودن عمل آنزیمها: بعضی از آنزیمها عمل بسیار اختصاصی دارند و فقط بر سوبسترای معینی عمل می‌کنند؛ مانند آرژیناز و اوره آز. ولی بعضی دیگر به صورت غیراختصاصی عمل می‌کنند؛ مانند لیپاز که باعث شکسته شدن پیوندهای استری موجود در تمام تری اسیل گلیسرولها و ایجاد اسید چرب و گلیسرول می‌شود.

طبقه‌بندی آنزیمها

بسیاری از آنزیمها با اضافه کردن پسوند «از» (ase) به نام سوبسترا یا واکنشی که کاتالیز می‌کنند، نامگذاری می‌شوند؛ مانند اوره آز و DNA پلیمراز.

در سیستم نامگذاری توسط اتحادیه بین‌المللی بیوشیمی (IUB) آنزیمها به 6 طبقه (Class) تقسیم می‌شوند که هر کدام بر اساس نوع واکنش که کاتالیز می‌کند شامل زیر گروه‌هایی می‌باشد:

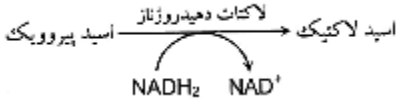
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1- اکسیدوردوکتازها

در واکنشهای اکسیداسیون و احیاء شرکت می‌کنند و باعث انتقال الکترون می‌گردند؛ مانند لاکتات دهیدروژناز (LDH).

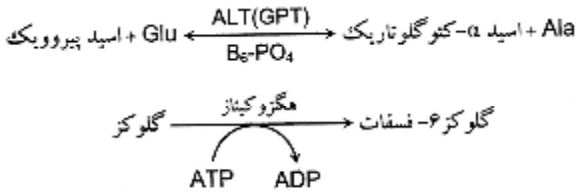
زیرگروه‌ها: اکسیدازها، دهیدروژنازها، پراکسیدازها، کاتالازها و اکسیژنازها.



2- ترانسفرازها

موجب انتقال یک عامل شیمیایی از ترکیبی به ترکیب دیگر می‌شوند؛ مانند ترانس آمینازها که انتقال گروه آمین را به عهده دارند و هگزوکیناز که موجب انتقال یک گروه فسفات از مولکول ATP به یک هگزوز می‌گردد.

زیر گروهها: ترانس آمینازها و کینازها.



3- هیدرولازها

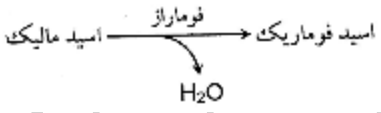
با اضافه کردن یک مولکول آب موجب هیدرولیز پیوندهای مختلف (پیوند استری، پپتیدی و ...) می‌شوند؛ مانند پپسین، تریپسین و کیموتریپسین که پیوندهای پپتیدی را هیدرولیز می‌کنند.

زیرگروه‌ها: فسفاتازها، پپتیدازها، نوکلئازها، فسفولیپازها و دآمینازها.

4- لیازها

باعث شکستن پیوند بین عواملی نظیر C-C، C-S، C-O و C-N و ایجاد پیوند دوگانه می‌شوند؛ مانند فوماراز.

زیر گروهها: هیدراتازها، دهیدراتازها و سنتازها.



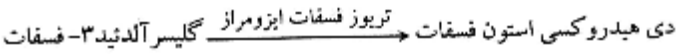
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

5- ایزومرازها

با انتقال یک گروه یا پیوند دوگانه در همان مولکول موجب تبدیل مولکول به ایزومرش می‌شوند؛ مانند تریوز فسفات ایزومراز.

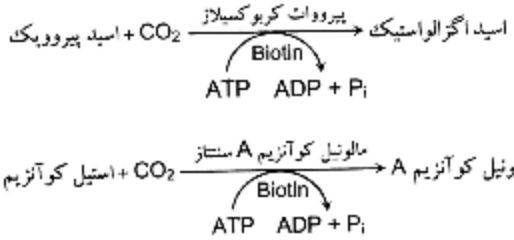
زیرگروهها: ایزومرازها، اپیمرازها و موتازها.



6- لیگازها (سنتتازها)

با جدا نمودن یک پیوند پر انرژی از ATP یا ترکیبات مشابه آن باعث تشکیل پیوند بین دو ترکیب می‌شوند.

زیرگروهها: کربوکسیلاز و سنتتازها.



– اگر انرژی مورد نیاز برای تشکیل پیوند جدید از هیدرولیز ATP تأمین شود، آنزیم سنتتاز نامیده می‌شود؛ مانند مالونیل کوآنزیم A سنتتاز و گلوتامین سنتتاز، ولی هنگامیکه در تشکیل پیوند جدید ATP مورد نیاز نباشد آنزیم سنتاز نام دارد؛ مانند گلیکوژن سنتاز و سیترات سنتاز.

نامگذاری آنزیمها: در سیستم IUB هر آنزیم با چهار عدد مشخص می‌گردد که عدد کمیسیون آنزیمی (EC Number) نام دارد، سپس نام سوبسترا و نوع واکنش شیمیایی (نام طبقه آنزیم) را اضافه می‌کنند.

مثلاً آنزیم هگزوکیناز به صورت زیر نوشته می‌شود:

2,7,1,1.ATP.glucose phosphotransferase

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آنزیمهای اصلی سرم برای تشخیص بالینی

آنزیم سرمی	کاربرد تشخیصی
آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)	انفارکتوس میوکارد و بیماریهای کبدی
آلانین آمینوترانسفراز (ALT)	هپاتیتهای ویروسی و بیماریهای کبدی
لاکتات دهیدروژناز (LDH)	انفارکتوس میوکارد و همولیز
کراتین فسفوکیناز (CPK)	انفارکتوس میوکارد و اختلالات عضلانی
اسید فسفاتاز (ACP)	سرطان پروستات و سرطان پستان
آلکالن فسفاتاز (ALP)	بیماریهای استخوانی، کبدی و صفراوی
g- گلوتامیل ترانسفراز	بیماریهای کبدی و صفراوی
آمیلاز	پانکراتیت حاد
لیپاز	پانکراتیت حاد
آلدولاز	دیستروفی عضلانی
$5'$- نوکلئوتیداز	بیماریهای کبدی و صفراوی
کولین استراز	بیماریهای کبدی و مسمومیت با ارگانوفسفاتها
سرولوپلاسمین	بیماری ویلسون

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل هفتم: متابولیسم اسید نوکلئیک

ساختار و اعمال نوکلئوتیدها

1) یک **نوکلئوزید** از اتصال یک **قند** و یک **باز نیتروژن‌دار** تشکیل می‌شود.

1. تمامی بازهای موجود در نولکئوزیدهای فیزیولوژیک، دارای ساختار حلقوی هستند.

1-1) در ساختمان **بازهای پورینی** آدنین، گوانین و هیپوگزانتین، دو حلقه وجود دارد.

1-2) در ساختمان **بازهای پیریمیدینی** سیتوزین، تیمین و یوراسیل تنها یک حلقه‌ی شش ضلعی وجود دارد.

2. **ریبوز و 2-داکسی ریبوز، قندهای** اصلی نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها هستند.

2) **نوکلئوتیدها**، نوکلئوزیدهایی هستند که یک، دو و یا سه **گروه فسفات** به قسمت قند آن‌ها متصل شده است.

1. در اثر شکسته شدن یا هیدرولیز پیوند بین گروه های فسفات، **انرژی زیادی** تولید می‌شود.

1-1) انرژی لازم جهت تشکیل این **پیوندهای پرانرژی**، عمدتاً توسط ATP تأمین می‌شود.

1-2) انرژی لازم جهت انجام بسیاری از **واکنش‌های بیوسنتزی**، از شکسته شدن پیوندهای پرانژری ATP به‌دست می‌آید.

2.در ساختمان بسیاری از **کوآنزیم‌ها** از جمله NAD^+، $NADP^+$، FAD و کوآنزیم A، AMP یا ADP وجود دارد.

3. ATP و به ندرت GTP، به دلیل داشتن پتانسیل بالای انتقال گروه فسفریل، در بسیاری از واکنش‌های فیزیولوژیک، می‌توانند به‌عنوان **دهنده‌ی گروه فسفات** عمل کنند.

3) نوکلئوتیدها اعمال بسیار مهمی در بدن انجام می‌دهند.

1. **واحد ساختمانی** اسیدهای نوکلئیک (RNA , DNA) هستند.

2. اجزای ساختمانی چندین نوع **کوآنزیم** و ATP را تشکیل می‌دهند.

3. سرعت بسیاری از واکنش‌های آنزیم از طریق مکانیسم فیدبک و **تنظیم آلوستریک** توسط نوکلئوتیدها، کنترل می‌شود.

4. نوکلئوتیدهای حلقوی مانند cAMP و cGMP، نقش مهمی در **مکانیسم پیام‌رسانی** سلولی ایفا می‌کنند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیوسنتز پورین‌ها

1) سلول دارای مخزنی از نوکلئوتیدهای پورینی برای ساخت بعضی از کوآنزیم‌ها و پیش‌سازهای DNA و RNA و نیز انجام واکنش‌هایی که همراه با هیدرولیز ATP هستند، می‌باشد.

2) نوکلئوتیدهای پورینی می‌توانند از طریق مسیر **سنتز دونوو**، از **واسطه‌های آمفی‌بولیک** یا **دومنظوره** که از مسیرها آنابولیک یا کاتابولیک مشتق می‌شوند، ساخته شوند.

1. **ریبوز 5-فسفات** که از مسیر پنتوز فسفات تأمین می‌شود، **ماده‌ی شروع کننده** سنتز پورین‌ها است و در نهایت اولین نوکلئوتید پورین‌دار یعنی **اینوزین مونوفسفات (IMP)** را تولید می‌کند.

2. به‌طور کلی طی یک **فرایند** 12 **مرحله‌ای** که مستقیماً با قند فسفاته آغاز می‌شود، اسکلت کربن – نیتروژنی حلقه‌ی پورین ساخته می‌شود.

1-2) در اولین واکنش ماده‌ی حد واسط و چند منظوره‌ی 5-**فسفو ریبوزیل** 1-**پیرو فسفات** (PRPP) ساخته می‌شود.

2-2) سپس آنزیم PRPP **گلوتامین آمیدوترانسفراز** که یک آنزیم تنظیمی کلیدی است، برروی PRPP عمل کرده و ساخت حلقه پورین شروع می‌شود. این مرحله، **مرحله‌ی متعهد** سنتز پورین‌ها است.

3-2) اتم‌های **کربن** از چند طریق به حلقه در حال رشد پورین‌ها اضافه می‌شوند:

(1-3-2) انتقال گروه یک‌کربنه توسط آنزیم‌هایی که از **تتراهیدروفولات** (THF) به عنوان آنزیم استفاده می‌کنند.

(2-3-2) قرار گرفتن **گلسین** در ساختار حلقه

3-3-2) اضافه شدن CO_2 به شکل بی‌کربنات

4-2) اتم‌های **نیتروژن** به شکل‌های زیر به حلقه اضافه می‌شوند:

(1-4-2) واکنش‌های انتقال گروه آمین که در آن‌ها **گلوتامین** به عنوان دهنده‌ی گروه آمین عمل می‌کند.

(2-4-2) انجام یک فرآیند دومرحله‌ای که طی آن **اسید آسپارتیک** به عنوان دهنده‌ی گروه آمین عمل می‌کند.

5-2) محصول اصلی سنتز دونووی پورین‌ها، یعنی IMP، طی دو واکنش به GMP یا AMP تبدیل می‌شود. هر دوی این واکنش‌ها از طریق تنظیم فیدبک توسط محصول نهایی مهار می‌شوند.

6-2) مسیرهای سنتز پورین‌ها عمدتاً توسط IMP، GMP و AMP از طریق **مهار فیدبکی** آنزیم PRPP گلوتامیل آمیدوترانسفراز، تنظیم می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته بالینی:

کمبود اسیدفولیک

- کوآنزیم‌های فولات برای انجام واکنش‌های مختلف سنتز دونووی پورین ها و تیمین مورد نیاز هستند، کمبود این کوآنزیم‌ها، باعث **کمبود داکسی ریبونوکلئوتیدها** و در نتیجه **اختلال در سنتز DNA** در بسیاری از بافت‌ها می‌گردد.
- کمبود اسیدفولیک خون ممکن است به دلیل کمبود اسیدفولیک غذایی یا کاهش جذب اسیدفولیک، به دلیل اختلالات روده‌ای یا الکلیسم باشد.
- استفاده از داروهای مهارکننده‌ی دی‌هیدروفولات ردوکتاز، مانند متوترکسات، نیز می‌تواند باعث کاهش غلظت کوآنزیم‌های فولات شود.
- بیماران مبتلا اسیدفولیک، ممکن است دارای اسهال و تهوع بوده ولی علایم اصلی آن‌ها ضعف و خستگی ناشی از **آنمی مگالوپلاستیک** است که به دلیل اختلال تقسیم سلولی در مغز استخوان ایجاد می‌شود.
- به دلیل نقش حیاتی فولات در تکامل نورون‌ها، کمبود فولات در زمان بارداری، یکی از عوامل اصلی بروز **اختلالات لوله‌ی عصبی** در جنین است.
- انتظار می‌رود با افزودن فولات به مواد غذایی و جبران کمبود آن، اختلالات ناشی از کمبود فولات در نوزدان **آمریکا، تا** حدود 70 درصد کاهش یابد.

3) **آنزیم ریبونوکلئوتید ردوکتاز**، با احیای گروه هیدروکسیل متصل به کربن $2'$، قند ریبوز ریبونوکلئوزیدهای دی‌فسفاته ADP و GDP، داکسی ریبونوکلئوتیدهای مربوط را تولید می‌کند.

1. در این واکنش احیایی، **تیوردوکسین**، به عنوان دهنده‌ی الکترون عمل می‌کند.
2. این آنزیم همچنین با تبدیل سیتیدین دی‌فسفات (CDP) به $2'-dCDP$ و پوریدین دی فسفات (UDP) به $2'-dUDP$، نولکئوتیدهای لازم جهت سنتز DNA را تولید می‌کند.
3. **تنظیم آنزیم ریبونوکلئوتید ردوکتاز**، از دو طریق مکانیسم فیدبک مثبت توسط ATP و فیدبک منفی توسط $2'$ داکسی نوکلئوزیدتری فسفات‌ها (مانند dATP) انجام می‌شود. این تنظیم به شدت بستگی به میزان نیاز سلول به ساخت DNA دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیوسنتز پیریمیدن‌ها

1) **ابتدا حلقه‌ی پیریمیدین** ساخته و سپس حلقوی ساخته شده به **ریبوز 5-فسفات** متصل می‌شود. محصول نهایی، نولکئوتید UMP (یوریدین ′5-مونوفسفات) است.

1. اولین مرحله‌ی این مسیر، سنتز **کوباموئیل فسفات** است.

1-1) **یون آمونیوم که از گلوتامین** مشتق می‌شود، از طریق یک واکنش دومرحله‌ای کـه بـه دو مولکـول ATP نیاز دارد، با **بیکربنات** (حاصل از CO_2 محلول) ترکیب می‌شود.

1-2) این واکنش پیچیده، توسط آنزیم **کربامویل فسفات سنتناز II (CPS-II)** انجام می‌شود.

1-3) **CPS-II، آنزیم کلیدی** در تنظیم مسیر سنتز پیریمیدین‌ها است که توسط ATP و PRPP فعال شـده و به‌وسیله‌ی UTP که محصول نهایی این مسیر است، از طریق فیدبک منفی کنترل (مهار) می‌شود.

1-4) **CPS-II**، یک **آنزیم سیتوزولی** است و بـا **CPS-I** چرخـه‌ی اوره کـه یـک آنـزیم میتوکنـدریایی اسـت، متفاوت می‌باشد.

2. **با متراکم شدن کربامویل فسفات و آسپارتات**، اتم‌های لازم جهت ساخت حلقـه‌ی اصـلی پیریمیـدینی تـأمین می‌شود.

3. سپس طی یک مرحله واکنش احیایی، این حلقه بسته شده و باز پیریمیدینی **اوروتات**، تولید می‌شود.

4. در مرحله‌ی بعد اوروتات به ریبوز5-فسفات متصل شده و پس از دکربوکسیله شدن، UMP را تولید می‌کند.

نکته بالینی:

اوروتیک اسیدوری

- جهش در یکی از دو آنزیمی کـه در سـاخت UMP از اوروتـات (UMP سـنتناز) نقـش دارنـد، منجـر بـه اوروتیـک اسیدوری می‌شود. در این بیماری مقدار اولین سوبسترای آنزیم فوق یعنـی اسـیداوروتیک افـزایش و مقـدار محصـول آن یعنی UMP کاهش می‌یابد. کمبود UMP به نوبه خود باعث کاهش مقدار یوریدین تری فسفات (UTP) و سـیتیدین تری فسفات (CTP) لازم برای سنتز DNA می‌شود.
- بیماران مبتلا به اوروتیک اسیدوری، مقدار زیادی اسید اوروتیک از طریق ادراری دفع می‌کنند و دارای علائمـی ماننـد

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

خواب‌آلودگی، ضعف، آنمی شدید و تأخیر در رشد هستند.

• این بیماری که یک اختلال اتوزومال مغلوب است را می‌توان با تجویز یک **رژیم غذایی غنی از یوریدین** درمان کرد. این درمان باعث می شود یوریدین از طریق مسیر بازیافت به UMP و در نهایت UTP تبدیل شود.

2) ساخت UTP از طریق **فسفریلاسیون** UMP و ساخت CTP از طریق **تغییر در بازیوراسیل** صورت می‌گیرد.

1. UTP طی دو واکنش از UMP ساخته می شود. این واکنش تسط آنزیم های نوکلئوتید کیناز صورت می گیرد وبه ATP به‌عنوان دهنده‌ی گروه فسفات نیاز دارد.

$$UMP + ATP \rightarrow UDP + ADP$$

$$UDP + ATP \rightarrow UTP + ADP$$

2. CTP طی دو مرحله با قرار گرفتن گروه آمین مشتق از گلوتامین به جای گروه کربونیل UTP، ساخته می‌شود.

3) **داکسی تیمیدیلات (dTMP)**، با انتقال یک گروه یک کربنه به $2'$– داکسی یوریدیلات (dUMP)، ساخته می‌شود. این واکنش توسط آنزیم **تیمیدیلات سنتتاز** انجام می‌شود (در اکثر کتاب‌های مرجع نام این آنزیم تیمیدیلات سنتتاز ذکر شده است. مترجم)

1. دهنده‌ی گروه یک کربنه، کوآنزیم N^5, N^{10} -**متیلن تتراهیدروفولات** $\left(N^5, N^{10} - \text{methylen THF}\right)$ است. طی این واکنش، گروه متیلن، همزمان احیا شده و دی هیدروفولات، به عنوان یک محصول جانبی تولید می‌شود.

2. N^5, N^{10} -متیلن THF، مجدداً توسط یک‌سری واکنش، از جمله واکنشی که توسط **دی‌هیدروفولات ردوکتاز** کاتالیز می‌شود، از DHF ساخته می‌شود.

نکته بالینی:

استفاده از مهارکننده‌های سنتز dTMP به‌عنوان عوامل ضد سرطان

• چندین نوع دارو از طریق مهار آنزیم تیمیدیلات سنتاز و تداخل در تولید dTMP، باعث مهار سنتز DNA و در نتیجه مهار تکثیر سلول‌ها می‌شوند.

• داروی **متوترکسات**، یک آنالوگ فولات است که به عنوان یک مهارکننده‌ی رقابتی قوی، باعث مهار آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز و در نتیجه باعث کاهش کوآنزیم های THF لازم جهت فعالیت آنزیم تیمیدیلات سنتاز می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

• **5-فلورویوراسیل (5-FU)**، یک آنالوگ تیمین است و پس از تبدیل شدن به 5 فلورو-dUMP، باعث مهار آنزیم تیمیدیلات سنتاز می‌گردد. این نوع مهارکننده اصطلاحاً به‌صورت یک مهارکننده خودکشی عمل می‌کند.

تجزیه‌ی نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی

1) در اثر تخریب نوکلئوتیدهای پورینی، **اسید اوریک** تولید می‌شود.

1. **آنزیم ′5 -نوکلئوتیداز**، چندین نوع ریبونوکلئوتید را **دفسفریله** می‌کند و نوکلئوزیدهای مربوط را تولید می‌کند.
2. آنزیم AMP دآمیناز، AMP را دآمینه نموده و IMP را تولید می‌کند.
3. در مرحله‌ی بعد، **آدنوزین دآمیناز**، از طریق دآمیناسیون، آدنین را به اینوزین تبدیل می‌کند.

نکته بالینی:

نقص مرکب ایمنی شدید (SCID):

• علامت مشخصه‌ی نقص مرکب ایمنی شدید (SCID)، **اختلال در عملکرد لنفوسیت‌های T , B** است که باعث حساس شدن بیماران نسبت به عفونت‌های خطرناک می‌شود.

• در یکی از انواع SCID، که اختلال ارثی **آدنوزین دآمیناز** وجود دارد، سوبسترای این آنزیم یعنی داکسی آدنوزین حاصل از تخریب DNA در بدن متراکم می‌شود. سپس داکسی آدنوزین‌های متراکم شده به dATP تبدیل می‌شوند که مهارکننده‌ی آلوستریک ریبونوکلئوتید ردوکتاز است.

• **مهار ریبونوکلئوتید ردوکتاز**، باعث مهار سنتز داکسی ریبونوکلئوتیدها و بنابراین **توقف سنتز DNA** می‌شود و توقف در سنتز DNA، در بافت‌های بدن و به ویژه در بافت لنفوئید، باعث بروز عواض این بیماری می‌شود.

• شیوه‌های درمانی موجود جهت درمان این اختلال اتوزومال مغروب، شامل تزریق خون تام، پیوند مغز استخوان، جایگزینی آنزیم و ژن درمانی می‌باشند.

4. آنزیم‌های فسفریلاز، با برداشت قند ریبوز (از گوانوزین یا اینوزین) به ترتیب بازهای گوانین و هیپوگزانتین را تولید می‌کنند.

5. **آنزیم گزانتین اکسیداز** باعث تولید اسید اوریک، از بازهای فوق می‌شود.

5-1) واکنش این آنزیم، همراه با اکسیداسیون کربن‌های حلقه است.

www.ShimiPedia.ir

5-2) اسیداوریک تولید شده، در نهایت از طریق ادرار دفع می‌شود.

WWW.FUKA.IR

نکته بالینی:

نقرس

- **هیپریورسمی** (افزایش اسیداوریک خون) و درد مفصلی مزمن که به دلیل تجمع و رسوب بلورهای اورات سدیم در مفصل و متعاقب آن **التهاب (التهاب مفصلی نقرسی)** ایجاد می‌شود، از علایم مشخصه‌ی نقرس هستند.
- به دلیل حلالیت کم اسیداوریک در آب، اغلب موارد نقرس در اثر دفع ناکافی اسیداوریک از کلیه صورت می‌گیرد. در بیماران مبتلا که اصطلاحاً افراد کم ترشح کننده نامیده می‌شوند، اسیداوریک در اندام‌های انتهایی رسوب می‌کند، رسوب اسیداوریک در کلیه‌ها باعث ایجاد سنگ‌های اوراتی می‌شود.
- مفاصل دست‌ها و پاها به دلیل دمای نسبتاً کم‌تر، بیش‌تر مستعد رسوب بلورهای اورات سدیم هستند.
- **نقرس اولیه**، به دلیل تولید بیش از حد کاتابولیت‌های پورینی ایجاد می‌شود که این امر خود به دلیل جهش‌های مختلف در ژن PRPP سنتتاز روی می‌دهد. این جهش‌ها، باعث عدم حساسیت این آنزیم به مهارکنندگی آلوستریک متابولیت‌های فوق می‌گردد. ژن آنزیم PRPP سنتتاز، برروی کروموزوم X قرار دارد، به عبارت دیگر بیماری فوق وابسته به جنس است.
- مصرف بیش از حد غذاهایی که حاوی مقدار زیادی نوکلئوتیدهای پورینی هستند، مانند گوشت و حبوبات، باعث افزایش بیش‌تر اسیداوریک و تشدید نقرس می‌گردد.
- درمان نقرس به شدت بیماری و شرایط بیمار بستگی دارد.

* جهت کاهش التهاب و درمان حمله‌های حاد نقرسی که همراه با تجمع اسیداوریک به‌صورت توده‌های ندولار و نرم در مفاصل **(نقرس توفوسی)** است. از کلشی‌سین استفاده می‌شود.

* **داروهای اوریکوزویک، مانند پروبنسید**، باعث افزایش دفع اسیداوریک از کلیه‌ها می‌شوند.

* داروی **آلوپورینول**، مهارکننده‌ی آنزیم گزانتین اکسیداز است و باعث کاهش تولید اسیداوریک می‌شود.

* درمان با آلوپورینول، باعث افزایش مقدار گزانتین و هیپوگزانتین در خون می‌شوند، ولی چون این دو ترکیب حلالیت نسبتاً خوبی در آب دارند، به خوبی از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند.

2) تجزیه‌ی تدریجی نوکلئوتیدهای پیریمیدینی، منجر به تولید **اسیدهای آمینه بتا** می‌شود که در آن‌ا عامل آمین به جای کربن آلفا، برروی کربن بتا قرار دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1. ابتدا گروه‌های فسفات این نوکلئوتیدها، توسط **فسفاتازهای غیراختصاصی** حذف می‌شود و نوکلئوزیدهای مربوط تولید می‌شوند.

2. سیتیدین و داکسی سیتیدین دآمینه **شده** و به ترتیب به یوریدین و داکسی یوریدین تبدیل می‌شوند.

3. پس از برداشت قندهای نوکلئوزیدهای فوق و تیمیدین، به ترتیب بازهای یوراسیل و تیمین تشکیل می‌شوند.

4. سپس این **بازها تجزیه شده** و دو نوع اسیدآمینه بتا تولید می‌کنند. یوراسیل به **بتا آلانین** و تیمین به **بتاآمینوایزوبوتیرات**، تبدیل می‌شوند.

4-1) واکنش‌های فوق به‌صورت موازی توسط آنزیم‌های مشابه، برروی هر سوبسترا انجام می‌شوند.

4-2) به دلیل این‌که بتاآمینوایزوبوتیرات حاصل از تیمین است، بنابراین به‌طور اختصاصی از DNA مشتق می‌شود. در این صورت مقدار آن در ادرار، نشان‌دهنده‌ی میزان تخریب DNA است.

4-3) بتا آلانین و بتاآمینوایزوبوتیرات، برای تجزیه‌ی بیش‌تر به ترتیب به **مالونیل CoA و متیل مالونیل CoA** تبدیل می‌شوند.

مسیرهای بازیافت

1) در مسیرهای بازیافت، نوکلئوتیدها از پورین‌ها یا پیریمیدین‌های آزاد حاصل از تخریب اسیدهای نوکلئیک ساخته می‌شوند. این مسیرها نسبت به مسیرهای سنتز دونوو، برای سلول **مقرون به صرفه‌تر** هستند.

2) پورین‌های آزاد، می‌توانند توسط یکی از دو آنزیم زیر با PRPP، ترکیب شده و مونونوکلئوتیدها را تولید کنند.

1. واکنش زیر توسط آنزیم آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز (APRT) انجام می‌شود.

$$\text{PRPP} + \text{آدنین} \rightarrow \text{AMP} + \text{PPi}$$

2. واکنش‌های زیر توسط آنزیم هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT) انجام می‌شوند.

$$\text{PRPP} + \text{هیپوگزانتین} \rightarrow \text{IMP} + \text{PPi}$$

$$\text{PRPP} + \text{گوانین} \rightarrow \text{GMP} + \text{PPi}$$

3) بازیافت نوکلئوزیدهای پورینی (فسفریله شدن آن‌ها. مترجم) با استفاده از ATP به عنوان دهنده‌ی گروه فسفات صورت می‌گیرد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته بالینی:

سندرم لش نیهان

- سندرم لش نیهان، یک اختلال **وابسته به جنس** مربوط به **کمبود فعالیت HGPRT** است. در نتیجه‌ی این کمبود، مسیر بازیافت و تبدیل بازهای هیپوگزانتین و گوانین به نوکلئوتیدهای مربوط، یعنی IMP و GMP، مختل می‌شود.
- به دلیل عدم مصرف PRPP در مسیر بازیافت، **PRPP تجمع** می‌یابد. این تجمع همراه با کاهش مقدار IMP و GMP، باعث فعال شدن مزمن و آلوستریک آنزیم PRPP گلوتامیل آمیدوترانسفراز و در نتیجه **تولید بیش از حد پورین‌ها** می‌شود.
- پورین‌های اضافی تجزیه شده و به اسیداوریک تبدیل می‌شوند. در نتیجه غلظت اسیداوریک در خون افزایش یافته (هیپراوریسمی) و بلورهای اورات سدیم در مفاصل و کلیه‌ها رسوب می‌کند.
- بیماران مبتلا به سندروم لش نیهان دارای حملات شبه نقرسی مانند درد **مفاصل و سنگ‌های کلیوی** و نیز مشکلات نورولوژیک شدید، از جمله **خودخوری**، حرکات انقباضی و عقب ماندگی ذهنی هستند.
- درمان با آلوپورینول، باعث بهبود علائم ناشی از افزایش اسیداوریک می‌شود، ولی مشکلات نورولوژیک بیماران را درمان نمی‌کند.

پورفیرین‌ها

پورفیرین‌ها ترکیبات حلقوی هستند که از چهار هسته پیرولی که با پل‌های متیلن (CH_2) به هم متصل‌اند، تشکیل شده‌اند. پورفیرین‌ها می‌توانند با یون‌های Fe^{2+} و Mg^{2+} ترکیب شوند و پورفیرین‌های آهن‌دار (هم) و منیزیم‌دار (کلروفیل) را ایجاد کنند. هم می‌تواند در ساختمان برخی از آنزیم‌ها شرکت کند و یا با پروتئین‌های مختلف کمپلکس شود. هموگلوبین و میوگلوبین به ترتیب دارای چهار و یک هسته هم هستند که به زنجیره پلی پپتیدی گلوبین کمپلکس شده‌اند. دیگر ترکیبات پورفیرین آهن‌دار، سیتوکروم‌ها، کاتالاز، تریپتوفان اکسیژناز و پراکسیداز هستند که به این ترکیبات، ترکیبات هم‌دار گویند.

حلقه تتراپیرولی از ترکیب 8 مولکول سوکسینیل کوآنزیم A و هشت مولکول گلیکوکول (گلیسین) سنتز می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیوسنتزهم

هم به‌طور عمده در مغز استخوان و نیز در کبد سنتز می‌شود. بیوسنتز هم در سه مرحله مجزا انجام می‌شود.

- مرحله اول: از مواد اولیه تا تشکیل دلتا – آمینولوولنیک اسید که در میتوکندری انجام می‌شود.

- مرحله دوم: از دلتا – آمینولوونیک اسید تا تشکیل کوپروپورفیرینوژن که در سیتوپلاسم انجام می‌شود.

- مرحله سوم: مجدداً در میتوکندری صورت می‌گیرد.

پورفیریها

به بیماریهای مربوط به اختلال در سنتز هم، پروفیری می‌گویند که به دو نوع ارثی و اکتسابی تقسیم می‌شوند. نوع ارثی مربوط به اختلال و یا فقدان یکی از آنزیم‌های راه سنتز هم است؛ در نتیجه هم ساخته نشده غلظت ترکیبات واسط قبلی هم زیاد می‌گردد که از بدن دفع می‌شود، ولی در نوع اکتسابی بعداز تولد عوامل دیگری موجب مختل شدن بیوسنتز هم می‌گردند. مثلاً در مسمومیت با فلزات سنگین نظیر سرب و هگزاکلراید بنزوات، فعالیت آنزیم دلتا – آمینولوولنیک اسید دهیدراتاز مختل می‌شود.

کاتابولیسم هِم

- هم در کبد و مراکز خونساز، ساخته می‌شود و بعداز تشکیل به صورت هموگلوبین و یا سایر ترکیبات هم‌دار در می‌آید عمر RBC حدود 120 روز است و بعد غشاء آن، لیز شده، محتویات آن خارج می‌گردند. هموگلوبین رها شده محتویات آن خارج می گردند هموگلوبین رها شده نیز تجزیه می‌گردد و مولکولهای هم و 4زنجیره پروتئینی آن آزاد می‌شوند. مولکول‌های هم برای ساخته شدن پیگمانهای صفراوی بکار می‌روند.

- هموگلوبین در سیستم رتیکولواندوتلیال توسط کمپلکس آنزیمی بنام هم- اکسیژناز در حضور اکسیژن، اکسیده می‌شود و آهن بصورت سه ظرفیتی Fe^{3+} در می‌آید. به این ترتیب ور دو همین تشکیل می‌شود. اما این آهن دوباره احیاء شده به Fe^{2+} تبدیل می‌گردد. همزمان با این اکسیداسیون و احیاء زنجیره‌های پلی پپتیدی خود را از دست می‌دهد. آهن سه ظرفیتی هم، همراه با زنجیره‌های پروتئینی طی واکنش‌های اکسیداسیون، از هم جدا می‌شود. این آهن دوباره برای تشکیل هم بکار می‌رود. در اثر این اکسیداسیون و جدا شدن Fe^{3+} حلقه تتراپیرولی شکسته شده، به بیلی‌وردین سبز تبدیل می‌گردد. بیلی وردین تحت تأثیر آنزیم بیلی‌وردین ردوکتاز، احیاء شده، ترکیب زرد رنگ بیلی‌روبین را ایجاد می‌کند. بیلی‌روبین از سیستم رتیکولواندوتلیال وارد خون شده، با آلبومین کمپلکس بیلی‌روبین- آلبومین را می‌سازد. چرا

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

که بیلی‌روبین ترکیبی نامحلول است و برای حمل به کبد باید توسط ترکیبی محلول مثل آلبومین انتقال داده شود. به این بیلی‌روبین، آزاد، غیرمستقیم و یا غیرکونژوگه می‌گویند. بیلی‌روبین از آلبومین جدا شده، وارد سلولهای پارانشیمی کبد می‌گردد. در سیتوپلاسم سلول کبدی با دو پروتئین ناقل به نام‌های لیگاندین (پروتئین Y و پروتئین Z) به شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. در این مرحله، با دو مولکول اسیدگلوکورونیک ترکیب می‌شود (اسیدگلوکورونیک توسط UDP حمل می‌گردد).

بیلی روبین غیرکونژوگه می‌تواند از سدخونی – مغزی عبور کند و این امر موجب رسوب آن در مغز و ایجاد انسفالوپاتی(کرن ایکتروس) می‌شود که نتیجه آن عقب ماندگی ذهنی است.

بیلی روبین دی گلوکورونات محلول است و به آن بیلی‌روبین مستقیم یا کونژوگه می‌گویند. بیلی روبین مستقیم به کیسه صفرا وارد شد، از آن‌جا به روده می‌ریزد. در روده آنزیم به‌نام β–گلوکورونیداز وجود دارد که باعث تجزیه بیلی‌روبین از دی‌گلوکورونات می‌شود و یک مولکول بیلی‌روبین و دو مولکول اسیدگلوکورونیک تولید می‌گردد. بیلی‌روبین آزاد شده، توسط باکتری‌های روده احیائ می‌شود و اوروبیلینوژن بی‌رنگ را می‌سازد. اوروبیلینوژن دفع شده، اکسید شده، به اوروبیلین (استرکوبیلین) تبدیل می‌گردد. فرم دفع شده توسط مدفوع استرکوبیلین و فرم دفع شده از طریق ادرار اوروبیلین نام دارد. مقداری از اوروبیلینوژن جذب خون شده، از آن‌جا از طریق سیکل روده‌ای – کبدی (enterohepatic circulation) به کبد می‌رود و دوباره سیکل فوق را طی می‌کند. فرم‌های اکسیده شده اوروبیلینوژن و استرکوبیلینوژن، رنگی می‌باشند.

یرقان (jaundice) یا زردی (icterus)

میزان روبیلی‌روبین تام خون برابر است با مجموع بیلی‌روبین مستقیم و غیرمستقیم که مقدارشان به ترتیب 0–0/3mg/100cc و 0/3–0/8mg100cc در سرم می‌باشد. افزایش غلظت بیلی‌روبین در خون به بیش از حد نرمال (1mg/100cc) باعث ایجاد یرقان یا زردی می‌گردد.

انواع یرقان

براساس متابولیسم بیلی‌روبین به سه دسته تقسیم می‌شود:

1- یرقان قبل از کبد

2- یرقان کبدی

3- یرقان انسدادی

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1- **یرقان قبل از کبد**:

این نوع یرقان در مواردی که تجزیه گلبول قرمز بیش از اندازه باشد، ایجاد می‌شود. در این بیماری، کبد سالم است ولی قدرت برداشت مقدار زیادی بیلی‌وربین را ندارد. انواع هموگلوبینوپاتی‌ها (ارثی یا اکتسابی)، اختلالات سیستم Rh، بیماری فاویسم و مالاریا، از بیماری‌هایی هستند که منجر به یرقان همولیتیک می‌شود.

2- **یرقان کبدی**:

در ایجاد این عارضه دو عامل وراثت و عوامل اکتسابی را دخیل می‌دانند. از عوامل اکتسابی ویروس‌ها و عفونت کبدی (هپاتیت) را می‌توان نام برد. در این بیماری عمدتاً بیلی‌روبین کونژوگه افزایش می‌یابد.

* **سندرم کریگلر-نجار** (crigler – najjar): این بیماری ناشی از کمبود ارثی آنزیم بیلی‌روبین UDP – گلوکورونیل ترانسفراز کبدی است. در این بیماری، میزان بیلی‌روبین غیر کونژوگه افزایش می‌یابد که توسط کلیه‌ها دفع می شود.

* **بیماری ژیلبرت**: در این بیماری، برداشت بیلی‌روبین توسط کبد کم می‌شود و کاهش فعالیت آنزیم UDP – گلوکورونیل ترانسفراز نیز گزارش شده است.

* **سندرم دوبین جانسون**: ناشی از اختلال در دفع بیلی‌روبین کبدی به صفرا می‌باشد. در این بیماری بیلی‌روبین کونژوگه تولید شده، از کبد به جریان خون باز می‌گردد؛ لذا مقدار آن در خون بالاست. فعالیت آنزیم بیلی‌روبین UDP- گلوکورونیل ترانسفراز نرمال است و انسداد مجاری صفراوی داخل کبدی وجود دارد.

* **هیپربیلی‌روبینمی سمی** (toxic hyperbilirubinemia): یک اختلال غیرارثی است که در اثر مصرف زیاد استامینوفن، داروهای سمی، تتراکلریدکربن و قارچ‌های سمی دیده می‌شود. مصرف زیاد این‌گونه ترکیبات موجب آسیب به سلول‌های کبدی و در نتیجه عمدتاً افزایش بیلی‌روبین غیرکونژوگه در سرم می‌گردد.

3- **یرقان انسدادی**:

در اثر سنگ‌های صفراوی، سرطان پانکراس، داروهای سمی مانند متیل تستوسترون ایجاد می‌شود. در اثر انسداد حاصل، بیلی‌روبین وارد روده نشده، به جریان خون بازمی‌گردد و میزان بیلی‌روبین کونژوگه خون افزایش می‌یابد. دفع بیلی‌روبین روده‌ای کم بوده، مدفوع خاکستری رنگ می‌شود. دفع بیلی‌روبین از طریق ادرار صورت می‌گیرد؛ لذا ادرار به رنگ قهوه‌ای در می‌آید.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مسائل بالینی

1- نقص ایمنی ترکیبی شدید، در اثر مهار تکثیر لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود. علت این امر آن است که لنفوسیت‌های B , T به مهار آلوستریک آنزیم‌های متابولیسم پورین‌ها حساس هستند. کدام‌یک از آنزیم‌های زیر از این نظر از اهمیت بالاتری برخوردار است؟

1) گزانتینن اکسیداز
2) دی هیدروفولات رودکتاز
3) آدنوزین دآمیناز
4) ریبونوکلئوتید ردوکتاز

2- یک زن 68 ساله از خستگی مزمن که طی ماه گذشته شدیدتر شده است شکایت دارد. اخیراً دچار حالت تهوع و اسهال شده است. شرح حال او نشان می‌دهد که طی سه ماه گذشته قبل از داشتن این علائم به منظور کاهش وزن، رژیم غذایی خود را تغییر داده است. آزمایش خون او آنمی ماکروستییک را نشان می‌دهد. آزمایشات نورولوژیک وی طبیعی است. این یافته‌ها کمبود کدام‌یک از ویتامین‌های زیر را نشان می‌دهد؟

1) نیاسین (B_3)
2) ریبوفلاوین (B_2)
3) ویتامین (B_{12})
4) اسیدفولیک

3- یک مرد 47 ساله از درد مفاصل انگشت شست پای چپ که به وضوح متورم و دردناک است، شکایت دارد. درد او مزمن بوده اما یک روز بعد از خوردن یک غذای سنگین و چندین لیوان مشروب در یک میهمانی شام، این درد به شدت غیرقابل تحمل شده است. بیمار چقا است و آخرین شرح حال‌های پزشکی، وجود سنگ در کلیه را نشان می‌دهد که لازم است خارج شود. کدام‌یک از موارد زیر در پاتوفیزیولوژی وضعیت این بیمار دخیل است؟

1) اسید اوروتیک بالا
2) اسیداوریک بالا
3) کمبود اسیدفولیک
4) هیپوگلیسمی

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4- متوترکسات که یک داروی قوی ضدسرطان است، مانع از رسیدن داکسی ریبونوکلئوتیدها به سلول‌هـای در حال تقسیم می‌شود. این عمل از طریق مهار مستقیم کدام‌یک از آنزیم‌های زیرصورت می‌گیرد؟

1) ریبونوکلئوتید ردوکتاز

2) گزانتین اکسیداز

3) کرباموبل فسفات سنتتاز II

4) تیمیدیلات سنتتاز

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پاسخنامه

1- **گزینه «4» صحیح است.**

کمبود چند ویتامین به ویژه اسیدفولیک و ویتامین B_{12} (کوبالامین) که عمدتاً به دلیل رژیم غذایی نامناسب و کاهش جذب در بیماران مسن شایع است، از طریق کاهش سنتز DNA در سلول‌های اریتروپوئیتیک مغز استخوان، می‌تواند منجر به بروز آنمی گردد. با این حال عدم وجود علائم عصبی در بیمار که از ویژگی‌های کمبود ویتامین B_{12} است، کمبود اسیدفولیک را به‌طور جدی مطرح می‌سازد.

2- **گزینه «2» صحیح است.**

بسیاری از علائم این بیمار با اپی زود نقرسی مطابقت دارد. درد مفصل بیمار به دلیل التهاب مفصلی نقرسی در اثر رسوب کریستال‌های اورات سدیم در مفصل است. التهاب مفاصل شست پای این بیمار (نقس توفوسی) نیز به همین دلیل می‌تواند باشد. به‌نظر می‌رسد غذا خوردن بیش از حد به همراه مصرف الکل، باعث تخریب مقادیر زیادی نوکلئوتیدهای پورینی و نهایتاً ورود آن‌ها به مسیر تولید اسیداوریک و شروع علایم فوق شده است. با اطلاعات موجود نمی‌توان مشخص کرد که علت نقرس این بیمار به دلیل اختلال در دفع اسیداوریک است یا به دلیل جهش آنزیم PRPP سنتتاز. اگر غلظت اسیداوریک خون این بیمار بالا باشد (هیپریورسمی)، تشخیص نقرس قطعی است.

3- **گزینه «4» صحیح است.**

متوترکسات یک داروی آنالوگ اسیدفولیک است که میل ترکیبی زیادی به جایگاه فعال آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز دارد. این آنزیم واکنش تبدیل DHF (دی‌هیدروفولات) به THF (تتراهیدروفولات) را کاتالیز می‌کند. تتراهیدروفولات توسط آنزیم‌های مسیرهای بیوسنتز denovo (سنتز از نو) پورین‌ها و پیریمیدن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین به دلیل نیاز به کوآنزیم‌های THF، متوترکسات به‌طور غیرمستقیم باعث مهار سنتز dTMP از dUMP توسط آنزیم تیمیدیلات سنتاز و نیز مهار چند مرحله از مسیر سنتز پورین‌ها توسط آنزیم فورمیل ترانسفراز می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4- گزینه «3» صحیح است.

رفتار خودآزاری بیمار، علایم عصبی و تأخیر تکاملی او همگی به نفع تشخیص سندرم لش نیهان است. این اختلال به دلیل کمبود آنزیم HGPRT بروز می‌کند. HGPRT واکنش بازیافت نوکلئوتیدهای GMP و IMP از هیپوگزانتین و گوانین را کاتالیز می‌کند. کمبود این آنزیم باعث فعال شدن بیش از حد مسیر سنتز پورین‌ها، تخریب بیش از حد پورین‌ها و تولید مقادیر زیاد اسید اوریک می‌شود. رنگ نارنجی ادرار و وجود ذرات شن مانند در ادرار به دلیل دفع اسید اوریک محلول و رسوب اورات‌سدیم در ادرار است. در نقرس که به دلیل تولید مقادیر زیاد اسید اوریک بروز می‌کند علائم عصبی وجود ندارد. خودآزاری از علائم بیماری تای – ساک یا فلج مغزی نیست.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مجموعه نکات متابولیسم اسیدهای نوکلئیک

1- پورین‌ها و پریمیدین‌ها از لحاظ غذایی، ضروری نیستند، زیرا بدنمان توانایی سنتز پورین‌ها و پریمیدین‌ها را از ترکیبات آمفی‌بولیک دارد.

2- بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورینی به ترتیب کاهش اهمیت از 2 راه صورت می‌گیرد.

الف) سنتز از واسطه‌های آمفی بولیک

ب) واکنش‌های بازیافت که شامل: فسفریلاسیون پورین‌ها و نوکلئوزیدهای پورینی است.

3- همه آنزیم‌های دخیل در سنتز نوکلئوتیدهای پورینی، در سیتوزول قرار دارند.

4- کبد جایگاه اصلی بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورینی است و پورین‌ها و نوکلئوتیدهای پورینی را برای برخی از بافت‌ها از جمله بافت مغز انسان، RBC و لوکوسیت‌های چندهسته‌ای تأمین می‌کنند.

5- برای تولید یک مول IMP (اینوزن مونوفسفات)، 6 مول ATP نیاز است.

6- آمینواسیدهای همچون ser، Gly، Trp، His می‌توانند، G_1 را برای تتراهیدروفولات تأمین کنند.

7- IMP پیش‌ساز، AMP و GMP است.

8- مرحله تشکیل 5-فسفوریبوزیل آمین مرحله محدودکنندهٔ سرعت تشکیل IMP است.

9- در یک ارتباط دوسویه تبدیل IMP به AMP نیاز به GTP و تبدیل IMP به AMP نیاز به ATP دارد.

10- وقتی که ATP به اندازه کافی وجود داشته باشد $IMP \rightarrow GMP$ تبدیل می‌شود.

11- وقتی که GTP به اندازه کافی وجود داشته باشد $IMP \rightarrow AMP$ تبدیل می‌شود.

12- در مسیر فسفوریلاسیون پورین‌ها و نوکلئوزیدهای پورینی 2 گروه آنزیم وجود دارد:

آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز – هیپوگزانتین – گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز

13- اهمیت مسیر بازیافت این است که به سلول‌ها اجازه می‌دهد تا از انرژی خود محافظت کنند.

14- RBCها، گلوتامین PRPP آمید و ترانسفراز ندارند و از این رو نمی‌توانند فسفوریبوزول آمین را تولید کنند.

15- RBCها برای تولید نوکلئوتیدهای مورد نیاز خود از مسیرهای بازیافت استفاده می‌کند.

16- نقص در آنزیم PRPP سنتتاز (افزایش فعالیت) و تولید بیش از حد پورین‌ها موجب افزایش متابولیت‌های حاصل از پورین‌ها، از جمله اسیداوریک می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

17- اسیداوریک به میزان کمی درآب محلول است.

18- اسیداوریک می‌تواند به صورت کریستال‌های اورات سدیم در بافت‌های بدن به‌ویژه مفاصل و بافت‌های نرم رسوب کرده و منجر به بیماری نقرس می‌گردد.

19- نقص در آنزیم HPR Tase موجب بیماری خودآزاری «لش نیهان» می‌شود.

20- در انسان‌ها، آدنوزین و گوانوزین به اسیداوریک تبدیل می‌شود.

21- برخی پستانداران آنزیم اوریکاز، اسیداوریک را به B آلانتوئین تبدیل می‌کند.

22- انسان‌ها، فاقد آنزیم اویکاز بوده و محصول نهایی تجزیه پورین‌ها، اسیداوریک است.

23- مراحل کاتابولیسم (تجزیه) پورین‌ها عبارتند از:

1- نوکلئوتیداز (فسفات را می‌شکند)، 2- نوکلئوزیداز (پورین نوکلئوزید فسفریلاز) (قند را جدا می‌کند)، 3- در آمیتاز، 4- گزانین اکسید و ردوکتاز (فعالیت دهیدروژنازی و اکسیدازی دارد.)

24- گزانتین اکسید و ردوکتاز شامل FAD، Fe، Mo است.

25- آلوپورینول، انولوگ بازی برای هیپوگزانتین بوده و مهارکننده رقابتی آنزیم گزانتین اکسیداز است و در درمان بیماری نقرس به کار می‌رود.

26- هایپراورسمیا، بیماری است که در آن تولید نوکلئوتیدهای پورینی بالاست یا دفع اسیداوریک دچار اختلال شده است به هرحال غلظت اسیداوریک در خون یا ادرار افزایش یافته و منجر به بیماری هایپراورسمیا می‌شود.

27- نقرس نوعی از هایپر اورسمیا است.

28- کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز و پورین نوکلئوزید فسفریلاز باعث نقص در سیستم ایمنی می‌شود.

29- در بیوسنتز پیریمیدن‌ها همه آنزیم‌ها در سیتوپلاسم قرار دارند به جز آنزیم دی هیدرواروتات دهیدروژناز که آنزیمی میتوکندریایی است.

30- منابع اتم‌های کربن و نیتروژن در پیریمیدین‌ها N_1, C_6, C_5, C_4 از آسپارتات، N_3 از گلوتامین، C_2 از CO_2 تأمین می‌شود.

31- در بیوسنتز پیریمیدن‌ها PRPP در مرحله 5 وارد مسیر واکنش می‌شود.

32- آنزیم ترانس کربامویلاز یا توسط CTP (افکتور منفی) مهار و توسط ATP (افکتور مثبت) فعال می‌شود.

33- آنزیم کربامویل سنتتاز II یک آنزیم سیتوزولی بوده و آلوستریک است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

34- آنزیم کرباموئل سنتتاز توسط UTP (محصول نهایی) مهار و توسط PRPP فعال می‌شود.

35- CPSII تنها منبع برای تشکیل کرباموئیل فسفات خارج کبدی است.

36- بیوسنتز پورین‌ها و پیریمیدین‌ها به‌طور هماهنگ تنظیم می‌شود، در واقع PRPP سنتتاز می‌تواند تواسط پورین‌ها و پیرمیدین‌ها مهار شود.

37- پیریمیدن‌ها می‌توانند توسط آنزیم پیریمیدین فسفوریبوزیل ترانسفراز بازیافت شوند.

38- ریبونوکلئوزیدهای دی فسفاته توسط آنزیم ریبونوکلئوزید و دوکتاز احیاء گشته و به دزوکسی ریبونوکلئوزیدهای دی فسفاته تبدیل می‌شوند.

39- کمپلکس آنزیمی تشکیل دزوکسی ریبونوکلئوتید فقط هنگامی که سلول به‌طور فعالانه اقدام به سنتز DNA می‌کند فعال می‌شود.

40- تیرودوکسین ردوکتاز یک فلاو و پروتئین است که کوآنزیم آن تیوردوکسین می‌باشد.

41- تیوردوکسین، پروتئینی است که 2 آمینواسید ستیئن احیاء شده دارد.

42- ریبونوکلئوزید ردوکتاز توسط هیدروکسی دوره به‌طور غیر رقابتی مهار می‌شود.

43- 5-فلوئورویوراسیل مهارکننده رقابتی تیمیدیلات سنتتاز است بنابراین در حضور آن Dump به TMP تبدیل نمی‌شود.

44- متوترکسات (آمینوپترین) آنالوگ دی‌هیدروفولات است و آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند در نتیجه سنتز DNA مختل می‌شود.

45- نوکلئوتیدهای پیریمیدنی در مسیر کاتابولیسم خود به β آمینواسیدها با تجزیه می‌شوند.

46- آنزیم‌های واکنش کاتابولیسم پیریمیدین‌ها عبارتند از: فسفاتاز غیراختصاصی – پیریمیدین نوکلئوزید دآمیناز – فسفریلاز – دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز.

47- بتا – آمینو ایزوبومتریک اسید منحصراً از تجزیه تیمین حاصل می‌شود که از طریق ادرار دفع می‌شود.

48- در بیماران سرطانی تحت درمان شیمی درمانی و یا رادیوتراپی به خاطر اینکه تعداد زیادی سلول از بین رفته و DNA تجزیه شده است، قدار بتا – آمینوایزوبوتیریک اسید افزایش می‌یابد.

49- پسودیوریدین در بدن انسان بدون هیچ تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

50- بیماری‌های ناشی از اختلال در متابولیسم اسیدهای نوکلئیک شامل دو دسته اختلال در متابولیسم پورین‌ها و اختلال در متابولیسم پیریمیدین‌ها می‌شود.

51- اختلال در متابولیسم پورین‌ها شامل: هایپریورسمیا – نقرس – سندرم لش نیهان – نقص سیستم ایمنی – هیپواورسمی.

52- چهار دلیل ایجاد اختلال هایپرپورسمیا: a) افزایش فعالیت آنزیم PRPP سنتتاز b) کاهش جزئی در فعالیت c HGPR Tase) کمبود گلوکز – 6 – فسفاتاز d) نقص در رفع اسیداوریک از کلیه‌ها.

53- نقص سیستم ایمنی که به دنبال کمبود آنزیم پورین نوکلئوزید فسفریلاز و آدنوزین دآمیناز به‌وجود می‌آید.

54- کمبود گزانتین اکسید و ردوکتاز موجب هیپواورسمی شده که به دنبال آن دفع گزانتین و هیپوگزانتین افزایش یابد (ممکن است موجب تشکیل سنگ‌های ادراری گزانتینی شود.)

55- به دلیل آن‌که، محصولات کاتابولیکی، پیریمیدین‌ها بسیار محلول در آب است، به ندرت در این زمینه بیماری‌هایی مشاهده می‌شود.

56- اوروتیک اسیدوری از جمله اختلال است در متابولیسم پیریمیدین‌ها است.

57- در اختلال اوروتیک اسیدوری به دلیل آسیب‌های میتوکندریایی، میتوکندری‌ها در استفاده کربامویل فسفات ناتوان بوده در نتیجه سطوح کربامویل فسفات سیتوزولی افزایش یافته و منجر به تولید بیش از حد اوروتیک اسید می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل هشتم: ساختمان اسید نوکلئیک

مقدمه:

اسیدهای نوکلئیک پلیمری از نوکلئوزید مونوفسفات می‌باشند که در آن نوکلئوزید موتوفسفات‌ها با پیوند فسفودی استر با یکدیگر اتصال دارند.

نوکلئوتیدها خود از 3 جزء تشکیل شده‌اند:قند –فسفات-نوکلئوبازهتروسیکیلیک

قند: نوعی پنتوز است:

در RNAقندD- ریبوز وجود دارد.

در DNAقند2-دئوکسی-Dریبوز وجود دارد.

نوکلئوبازهتروسیکیلیک:

پورین ها (دو حلقه ای) :A(آدنین)-G(گوانین)

پیریمیدنها (تک حلقه ای): T(تیمین)-C(سیتوزین)-U(یوراسیل)

بازی‌های پورین و پیریمیدن

پورین‌ها و پیریمیدن‌ها دسته‌ای از ترکیبات آلی حلقوی نیتروژن‌دار هستند که اهمیت زیستی فراوان دارند. البته پورین‌ها را می‌توان از مشتقات پیریمیدن‌ها دانست. در واقع پورین‌ها، از یک حلقه پیریمدنی و یک حلقه ایمیدازول تشکیل شده‌اند. شکل مولکول‌های پورینی و پیریمدینی مسطح بوده و این امر باعث سهولت نزدیکی و فشردگی (stacking) آنها در مجاورت یکدیگر می‌شود که این امر باعث تثبیت بیشتر ساختمان 2 رشته‌ای DNA می‌شود.

نکته 1:

پورین‌ها از طریق موقعیت N_9 به کربن شماره یک قند (C_1) متصل می‌شوند.

پیریمیدن‌ها از طریق موقعیت N_1 به کربن شماره یک قند (C_1) متصل می‌شوند.

نکته 2: اتصال پورین‌ها و پیریمدین‌ها به قند از طریق پیوند $\beta - N$ - گلیکوزیدی می‌باشد. گروه فسفات نیز از طریق پیوند استری، به گروه هیدروکسیل کربن شماره 5 اتصال می‌یابد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 4: در صورتی‌که بازپورینی، هیپوگزانتین و گزانتین باشد، نوکلئوزید حاصل به‌ترتیب اینوزین و گزانتوزین نامیده می‌شود.

نکته 5: در صورتی‌که بازپیریمیدنی، اورات باشد، نوکلئوزید حاصل از آن، اوریتیدین نامیده می شود.

نکته 6: انتقال و جابه‌جایی هیدروژن در ساختمان بازآلی نیتروژن‌دار را توتومریزاسیون گویند. در واقع در بازهای پورین و پیریمیدین گروه عاملی آمینو دارای اشکال توتومری آمین $(-NH_2)$ و ایمین $(=NH)$ بوده و گروه عاملی اکسو دارای اشکال توتومری انول $(-OH)$ و کتو $(=O)$ می‌باشد.

در واقع گروه آمینو در آدنین و سیتوزین بیشتر به فرم آمین و گروه اکسو در گوانین و تیمین بیشتر به فرم انول دیده می‌شود.

نکته 1: همانطور که گفته شد بازهای پروین و پیریمدین مسطح هستند و می‌توانند حول پیوند $\beta-N-$ گلیکوزید چرخش آزاد داشته باشند و بدین‌ترتیب 2 نوع جهت‌گیری در ارتباط باز با قند متصور می‌شود.

نکته 2: برای ایجاد تمایز بین کربن‌های قند و باز هتروسیکلیک در نوکلئوتیدها، اتمهای کربن قند را با علامت پرایم ( ) مشخص می‌شود.

اشکال فضایی گلیکوزیدی پورین‌ها و پریمیدین‌ها. در پریمیدین‌ها برخورد فضایی میان قند و $o-2$ ساختار همسو (syn) را به شدت نامناسب می‌سازد. در پورین‌ها ساختارهای ناهسمو (anti) و همسو به سرعت به یکدیگر تبدیل می شوند با وجودی که در اکثر مواقع ساختار ناهمسو پایدارتر است. در گرانوزین $5'-$ فسفات ساختار همسو به دلیل میانکش‌های مطلوب میان گروه $2-NH_2$ و اکسیژن‌های فسفات پایدارتر است.

نکته 3: کافئین در قهوه و چای، تئوفیلین در چای و تئوبرومین در کاکائو از مشتقات متیله گزانتین می‌باشند که در گیاهان یافت می‌شوند.

نکته 4: پسودویوریدین از جمله نوکلئوزیدها غیرعادی است که در آن اتصال (C_1-C_5) وجود داشته و در بازوی $T\psi C$، RNA دیده می‌شود. همچنین ریبوتیمین که در آن تیمین به قند ریبوز اتصال دارد. این نوکلئوزید غیرعادی نیز در بازوی $T\psi C$ دیده می‌شود.

نکته 5: باز غیرعادی دهیدرویوارسیل که در نتیجه احیای پوراسیل به وجود می‌آید در بازوی RNA DHU وجود دارد. جالب این‌جاست که tRNA مجموعه‌ای از بازهای غیرعادی است.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته 6: نام شیمیایی بازهای ازت‌دار:

آدنین (6 – آمینوپورین)

گوانین (2 – آمینو 6 - اکسی یورین)

یوراسیل (2 و 4 دی اکسی پیریمیدین)

سیتوزین (2 – اکسی 4 – آمینوپیریمیدین)

تیمین (5 – متیل 2 و 4 دی‌اکسی پیریمدین)

نکته 7: نوکلئوتیدها به دلیل داشتن پیوند 2 گانه کنژوگه در یورین‌ها و پیریمدین‌ها می‌توانند نور فرابنفش را جذب کنند که ماکزیمم جذب آن در 260nm صورت می گیرد. البته جذب نوری در پورین‌ها و نوکلئوزیدهای حاوی پورین نسبت به پیریمیدین‌ها بیشتر است طول موج UV که جذب max در آن صورت می‌گیرد متغیر بوده اما معمولاً حدود 260nm است. بنابراین در طول موج 260nm شدت جذب (ضریب خاموشی) نوکلئوتیدها به‌صورت زیر می‌باشد:

$$A > G > U > T > C$$

اما به طور کل جذب نوری نوکلئوتیدها به‌صورت زیر است:

$$(250nm)G < (250nm)U < (261nm)A < (268nm)T < (273nm)C$$

مثلاً در کوتاه‌ترین طول موج، جذب G از بقیه بیشتر است.

نکته 8: نوکلئوزیدها و بازهای پورین، پیرمیدین در pH فیزیولوژی بدن، بدون بار هستند.

نکته 9: نوکلئوتیدها ساختمان اسیدی دارند و حلالیت آنها در آب زیاد است، چرا که در انتهای $5'$ دارای عامل فسفات و در انتهای $3'$ دارای عامل OH می‌باشند.

نکته 10: آنالوگهای صناعی نوکلئوتیدها در شیمی‌درمانی‌ها مورد استفاده قرار می گیرند برای مثال: آلوپورینول: آنالوگ پورینی که در درمان هیپراورسمی و نقرس، استفاده شده و بیوسنتز پورین‌ها و فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز را مهار می‌کند.

سیتارابین 6 مرکاپیتوپورین، 6- آزایوریدین، 5- فلورویوراسیل همگی به‌عنوان دارو در شیمی درمانی سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

آزاتیوپرین که به 6 مرکاپتوپورین نیز متابولیزه می‌شود، در مواقع پیوند عضو، به‌عنوان سرکوب ردایمونولوژیکی پیوند استفاده می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پلی نوکلئوتیدها:

گروه تک استری $5'-$ فسفریل، در هر نوکلئوتید می‌تواند با یک گروه فعال الکل $(-OH)$ دیگر، استری شود و یک فسفودی‌آستر تشکیل دهد، این گروه الکلی دوم عمدتاً بر روی پنتوز یک نوکلئوتید دیگر قرار دارد (عمدتاً موقعیت $3'OH$ قند) این امر منجر به تشکیل یک دی نوکلئوتید می‌شود که در آن اجزای قندی با پیوند فسفودی استر در جهت $5' \rightarrow 3'$ به یکدیگر اتصال یافته و این پیوند فسفودی استر «داربست» مولکولهای DNA و RNA را تشکیل می‌دهد.

نکته: نیمه عمر پیوند فسفودی استر در DNA جاندار خیلی طولانی (حدود 200 میلیون سال) می‌باشد. پایداری بالای این پیوند باعث شده که DNA به‌عنوان مخزنی برای نگه‌داری اطلاعات ژنتیکی در روند انتخاب طبیعی و تکامل، انتخاب شود، چرا که پیوند فسفودی استر در RNA به شدت مستعد هیدرولیز است.

زیرا در مولکولهای RNA، در موقعیت $2'$ گروه OH وجود دارد که این گروه $(-OH)$ می‌تواند به‌عنوان یک نوکلئوفیل قوی داخلی عمل کرده و این عمل منجر به هیدرولیز پیوند فسفودی استر و اسکلت پلی نوکلئوتیدی می‌شود.

شرح کلی ساختمان اسید نوکلئیک ها

1) **DNA اساسی شیمیایی وراثت است.**

1. DNA حاوی ماده‌ی ژنتیکی است که اطلاعات لازم جهت سنتز پروتئین‌ها و RNA را در خود ذخیره نموده و آن را به فرزندان منتقل می‌کند.

2. DNA یک پلیمر خطی از داکسی ریبونوکلئوتیدها است و **توالی** بازهای پورینی و پیریمدینی آن، RNAهای سلولی و مولکول‌های پروتئینی را کد می‌کند.

3. DNA به صورت بسیار سازمان‌یافته درون ساختارهایی به نام **کروموزوم** قرار دارد و به این ترتیب می‌تواند به صورت بسیار متراکم درون **هسته** سلول جای گیرد.

3-1) یک سلول دیپلوئید انسان حاوی 46 کروموزوم است که درون **هسته‌ای به قطر** 1 **میکرومتر** قرار گرفته‌اند.

3-2) برای این که مولکول‌هایی به این طویلی بتانند در یک فضای محدود قرار بگیرند، **DNA باید متراکم** شود.

2) **ژن‌ها** با توالی مشخص خود، پروتئین‌ها و RNAهای لازم جهت اعمال سلولی را **کد** می‌کنند.

1. به منظور اطمینان از عملکرد مناسب **محصولات ژن** و سلامت نسل بعد، فرآیند **همانندسازی** DNA، که طی آن از DNA قبلی کپی‌برداری می‌شود، باید از **دقت و صحت بسیار زیادی** برخوردار باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2. **اغلب خطاهایی** که در هنگام همانندسازی یا در اثر آسیب‌های اکسیداتیو یا شیمیایی ایجاد می‌شوند، قبل از تقسیم سلولی **ترمیم** می‌شوند.

3. در صورتی‌که این خطاها ترمیم نشوند، تغییرات پایدار و قابل وراثد در DNA ایجاد می‌شود که **جهش** نام دارد.

3-1) این جهش‌ها که از طریق میتوز به سلول‌های دختر می‌رسند، ممکن است باعث تغییر عملکرد یا تنظیم حصول یک ژن شوند.

3-2) اگر جهش در سلول‌های رده‌ی زایا اتفاق بیفتد، ممکن است از طریق گامت‌ها به فرزندان منتقل شود.

4. جهش‌ها باعث **تغییر توالی** بازهای DNA می‌شوند و بنابراین ممکن است باعث ایجاد اختلال یا بیماری شوند.

4-1) پروتئین‌هایی که در اثر جهش، بعضی از اسیدهای آمینه‌ی آن‌ها توسط انواع دیگر جایگزین شده‌اند، ممکن است آرایش فضایی صحیح خود را از دست داده یا اعمال فیزیولوژیک آن‌ها مختل شود.

4-2) ایجاد جهش در نواحی تنظیمی ژن‌ها می‌تواند باعث ممانعت از کنترل مناسب بیان ژن شود.

3- **مولکول‌های RNA**، نقش حساسی در بسیاری از فرآیندهای دخیل در بیان اطلاعات ژنتیکی DNA ایفا می‌کنند.

1. **رونویسی یا نسخه‌برداری**، اولین مرحله **بیان ژن** است که طی آن از روی ژن‌ها کپی‌برداری می‌شود.

2. RNAهای پیامبر (mRNAs)کپی هایی از ژن ها هستند که می توانند به عنوان الگو قرار گیرند و به پروتئین ترجمه شوند.

3. انواع دیگرRNA های اختصاصی مانند RNA ریبوزومی (rRNA)،RNA های ناقل(tRNA)و مولکول های کوچک ، قابل ترجمه به پروتئین نیستند، ولی در بیان ژن و سنتز پروتئین ها ، نقش محوری ایفا می کنند.

4. در سلولهای یوکاریوتی، مولکول های(mRNA) ابتدا به صورت RNA هسته ای ناهمگون (hnRNA)رونویسی می شوند.hnRNA ها هنوز حاوی توالی های اینترون هستند و برای تبدیل شدن به (mRNA) نهایی باید پردازش شوند .

ساختمان DNA کروموزومی

1) اطلاعات موجود در DNA به صورت **توالی** بازهای پورینی **آدنین (A) و گوانین (G)** و بازهای پیریمیدینی **سیتوزین (C) و تیمین (T)** وجود دارند.

1. داکسی ریبونوکلئوتیدهای موجود در پلیمر DNA، به وسیله‌ی **پیوندهای فسفودی استر** بین گروه فسفات 5′ داکسی ریبوز یک نوکلئوتید و گروه 3′- هیدروکسی قند نوکلئوتید بعدی به هم متصل هستند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2. این **اسکلت قند – فسفات** در قسمت بیرونی ساختمان DNA قرار گرفته است.

2) ساختمان DNA دو زنجیره‌ای است.

1. دو زنجیره‌ی DNA با قطبیت مخالف **(موازی ناهمسو)** به دور یکدیگر پیچیده شده‌اند.

2. دو زنجیره به وسیله‌ی **پیوندهای هیدروژنی** که همیشه بین یک باز پورین و یک پیریمدین به صورت **جفت بازهای** اختصاصی تشکیل می‌گردد، به هم جفت می‌شوند.

2-1) این جفت بازها از نظر ساختمانی **مکمل** یکدیگر هستند.

2-2) A توسط دو پیوند هیدروژنی با T جفت می‌شود.

2-3) G توسط سه پیوند هیدروژنی با C جفت می‌شود.

3. کل ساختمان DNA به شکل یک **مارپیچ دوتایی** راستگرد است که حول یک **محور فرضی** پیچیده شده است.

3-1) در فرم **B-DNA**، که فرم شایع DNA در شرایط فیزیولوژیک است، مارپیچ DNA دارای **شیارهای بزرگ و کوچکی** است که امکان دسترسی و **اتصال پروتئین‌ها** به DNA را فراهم می‌کنند.

3-2) بازهای موجود در DNA به کمک **واکنش‌های هیدروفوبی** بر روی هم قرار می‌گیرند. این واکنش‌ها که در قسمت مرکز مارپیچ انجام می‌گردند، باعث پایداری زیاد DNA شده و اصطلاحاً **واکنش‌های متراکم‌سازی بازها** نامیده می‌شوند.

4. پیوندهای هیدروژنی متعاون و واکنش‌های متراکم‌سازی بازها باعث می‌شوند تا DNA در برابر مواد شیمیایی بسیار پایدار باشد.

4-1) افزایش دما، کاهش غلظت نمک یا pH بسیار بالا یا پایین، باعث **باز شدن یا ذوب شدن** دو رشته DNA از طریق شکست پیوندهای هیدروژنی می‌شود که به آن **دناتوراسیون** گفته می‌شود.

4-2) **نقطه‌ی ذوب** (Tm) دمایی است که در آن نیمی از دو زنجیره DNA از هم باز می‌شوند. Tm به طول DNA و درصد بازهای G و C بستگی دارد. اتصال جفت بازهای G و C نسبت به جفت بازهای T و A محکم‌تر است و بنابراین برای جدا شدن نیاز به دمای بالاتری دارند.

4-3) با این حال در شرایط فیزیولوژیک جهت انجام فرآیندهای مهمی مانند **همانندسازی و رونویسی** دو

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

رشته‌ی DNA باید از هم باز شوند.

5. آنزیم‌های **داکسی ریبونوکلئاز** (DNAses)، پیوندهای فسفودی استر اسکلت DNA را قطع و یک انتهای ′5– فسفات و یک انتهای ′3– هیدروکسیل، ایجاد می کنند.

5-1) **آندونوکلئازها**، پیوندهای فسفودی استر اسکلت درونی رشته DNA را می‌شکنند. **آندوکلئازهای محدودالاثر**، گرویه از آندونوکلئازها هستند که باعث شکسته شدن DNA در محل‌هایی با **توالی‌های اختصاصی**، می‌گردند.

5-2) **اگزونوکلئازها** بسته به نوع، ممکن است آخرین نوکلئوتید **انتهای ′5 یا ′3** رشته DNA را قطع کنند.

3) جت نگهداری DNA در فضای محدود هسته‌ی سلول، DNA از طریق **اتصال به پروتیئن‌ها، بسته‌بندی و متراکم** می‌گردد.

1. در **یوکاریوت‌ها** این پروتئین‌ها عمدتاً **هیستون** هستند. هیستون‌ها، خانواده‌ای از پروتئین‌های کوچک هستند که با DNA واکنش داده و ساختاری به نام **نوکلئوزوم** را تشکیل می‌دهند.

1-1) هیستون‌ها پنج نوع هستند: H1، H2A، H2B، H3 و H4، بعضی از مهره‌داران دارای هیستون H5 نیز می‌باشند.

1-2) هیستون‌ها دارای بار الکتریکی مثبت بوده و با اتصال به DNA **باعث خنثی شدن بار منفی** گروه‌های فسفات واقع در اسکلت آن می‌شوند و این امر باعث می‌شود که **DNA راحت‌تر بر روی خود خم شود**.

2. دو مولکول از هر یک از هیستون‌های H2A، H2B، H3 و H4 که دارای اندازه‌ی مشابه هستند، با هم ترکیب شده و تشکیل یک اکتامر را می‌دهند که هسته **نوکلئوزوم** را تشکیل می دهد.

2-1) DNA، 1/75 بار به دور هسته نوکلئوزوم می‌پیچد. نوکلئوزوم‌ها در فواصل منظم در طول DNA دیده می‌شوند.

2-2) هر نوکلئوزوم تقریباً از 146 جفت باز تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها توسط یک توالی به طول 30 جفت باز به نام DNA **رابط** به هم متصل می‌شوند.

2-3) **هیستون H1 (یا H5)** به صورت سست به قسمت رابط متصل و باعث سازمان‌یابی نوکلئوزوم‌ها به صورت

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ساختمان‌های متراکم‌تر می‌شود.

4) ساختمان‌های سوم و چهارم DNA باعث متراکم شدن بیشتر DNA نوکلئوزومی به‌صورت ساختارهای بسیار متراکم کروموزومی می‌شوند.

1. نوکلئوفیلامان‌ها فیبرهایی به قطر 30 نانومتر هستند که از متراکم شدن DNA نوکلئوزومی تشکیل شده‌اند و دارای پروتئین‌های غیرهیستونی و مقداری RNA نیز می‌باشند.

2. متراکم شدن نوکلئوفیلامان‌ها به دور پروتئین‌های داربست، آخرین مرحله‌ی متراکم‌سازی کروموزومی است.

3. قبل از تقسیم سلولی دو نسخه از هر کروموزوم در هسته سلول وجود دارد. در هنگام تقسیم سلولی، کروموزوم‌های فوق همانندسازی می‌کنند و در مرحله‌ی متافازمیتوز آرایش خاصی به خود می‌گیرند.

1-3) در مرحله‌ی متافاز هر کروموزوم همانندسازی شده متراکم‌تر و به‌صورت دو کروماتید متصل نمایان می‌شود که پس از رنگ‌آمیزی در زیر میکروسکوپ نوری قابل تشخیص است.

2-3) پس از همانندسازی، دو کروماتید خواهری توسط سانترومر، به هم متصل هستند. سانترومر توالی خاصی از DNA است که به آن پروتئین‌های اختصاصی متصل می‌شوند.

3-3) سانترومرها محل اتصال کروموزوم‌ها به دوک میتوزی هستند.

ساختمان DNA

در یوکاریوتها (هسته) و پروکاریوتها (سیتوپلاسم)، DNA به‌عنوان ماده وراثتی می‌باشد. ژنها واحدهای فیزیکی و عملکردی وراثتی می باشند در حقیقت ژن قسمتی از مولکول DNA است که می‌تواند به‌طور مستقیم بیان شود و به یک مولکول RNA را بسازد.

DNA دارای ساختمان اول و دوم است!

ساختمان اول: این ساختمان مربوط به توالی پشت سرهم دزوکسی ریبونوکلئوتیدهاست که توسط پیوند فسفودی استر به هم متصل شده‌اند. طویل شدن مولکول DNA همیشه از انتهای 3′OH زنجیره صورت می‌گیرد.

ساختمان دوم: ساختمان دوم همان ساختمان مارپیچ 2تایی است که توسط واتسون و کریک ارائه شده است. طبق این مدل که به مدل نردبانی نیز مشهور است، ریشه‌های قند و فسفات به منزله نردبان و بازهای آلی به منزله پله‌های نردبان هستند. 2 مارپیچ به موازات یکدیگر ولی در جهت خلاف، حول محور فرضی پیچ می‌خورند. در این مارپیچ بازهای مکمل

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مقابل هم قرار گرفته‌اند. $(G \equiv C), (A = T)$

نکته 1: مجموع بازهای پروینی و پیریمدینی برابر هستند. $A + G = T + C$ (قانون چارگوف)

نکته 2: ساختمان مارپیچ DNA به وسیله پیوند هیدروژنی بین بازهای مکمل و هم‌چنین توسط برهمکنشهای آبگریز و واندروالس بین جفت بازهای مجاور پایدار شده است.

نکته 3: Stacking مارپیچ DNA بیشتر مدیون شبکه‌های گسترده پیوندهای هیدروژنی تعاونی است.

DNA می‌تواند به اشکال 3 بعدی مختلفی وجود داشته باشد.

2DNA رشته‌ای به صورت حداقل شش شکل (A تا E و Z) وجود دارد.

B-DNA: همان ساختمان واتسون-کریک است. در واقع در شرایط فیزیولوژیکی (یعنی نمک کم و درجه هیدراسیون بالا) فرم معمول DNA به این صورت است. B-DNA راست‌گرد بوده و در هر دور مارپیچ B-DNA، 10/5 جفت باز وجود دارد. در این فرم DNA یک شیار بزرگ (Magor grove) و یک شیار کوچک (Minorgrove) وجود دارد.

2- A-DNA: این نوع DNA فرم غیرعادی DNA می‌باشد که معمولاً در محیط‌های تهی از آب تشکیل می‌شود. این فرم از DNA راست‌گرد بوده و در هر دور مارپیچ، 11 pb وجود دارد. این مدل از DNA را هنگام رونویسی و هیبرید RNA-DNA و RNAی 2 رشته‌ای مشاهده می‌کنیم. در این فرم نیز 2 شیار مشابه وجود دارد.

3- Z:DNA: این فرم DNA چپ‌گرد بوده و در نواحی از DNA که توالی‌های متناوب G-C وجود دارد، دیده می‌شود و به همین دلیل در این ناحیه DNA، اسکلتی زیگزاگی پیدا می‌کند به همین دلیل به آن z فرم گفته می‌شود در این فرم در هر دور مارپیچ 12 pb وجود دارد و فقط یک شیار باریک و عمیق دیده می‌شود.

نام	جهت چرخش	تعداد باز در هر دور پیچش	قطر	وضعیت شیارها	آرایش پیوند گلیکوزیلی
B	راست‌گرد	10/5	20º A	2شیاربزرگ و کوچک	آنتی
A	راست‌گرد	11	26º A	2 شیار مشابه	آنتی
Z	چپ‌گرد	12	18º A	یک شیار عمیق و باریک	در C آنتی و در G سیس

DNA به‌صورت ابرمارپیچ (سوپرکویل) است.

باکتری‌ها، میتوکندری و کلروپلاست دارای DNA حلقوی می‌باشند. این DNA حلقوی به‌صورت پیچ خورده، فشرده و

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

در واقع به‌صورت سوپرکویل است در عوض حالت پیچ نخورده DNA را DNA-Relax گویند. DNA یوکاریوتی نیز می‌توانند با تشکیل حلقه به‌طور مقطعی به‌صورت حلقوی درآید هنگامی که در همانندسازی یا رونویسی 2 رشتهٔ حلقوی DNA از هم باز می شوند، به قسمت‌های دیگر DNA فشار وارد شده و بخش‌های پیرامونی فشرده‌تر می‌شوند. DNA-سوپرکویل به صورت سوپرکویل منفی و سوپرکویل مثبت است.

در حالت سوپرکویل منفی DNA، پیچ‌ها کم شده در نتیجه تعداد جفت بازها در هر پیچ بیش‌تر می‌شود. به چنین حالتی از مولکول DNA که اصطلاحاً کم پیچ خورده (under wound) گفته می‌شود.

برعکس در حالت سوپرکویل مثبت DNA، پیچ‌ها بیش‌تر شده در نتیجه تعداد جفت بازها در هر پیچ کم‌تر شده و DNA فشرده‌تر می‌شود، به این نوع ابرمارپیچ DNA که پیچیدگی آن زیاد است اصطلاحاً (over wound) خوانده می‌شود.

نکته 1: در داخل سلول، DNAاغلب به‌صورت سوپرکویل منفی دیده می‌شود و نوع مثبت آن به ندرت دیده می‌شود. زیرا فرم سوپرکویل منفی DNA، فرمی مناسب برای همانندسازی، رونویسی و نو ترکیبی است.

نکته 2: در هنگام همانندسازی و رونویسی وقتی قسمتی از DNA باز می‌شود، قسمت جلویی حباب، ابرمارپیچ مثبت ایجاد شده و قسمت عقبی حباب، ابرمارپیچ منفی تشکیل می‌شود.

نکته 3: تبدیلات سوپرکویل منفی به DNA-Relax و سوپرکویل مثبت توسط آنزیم‌های توپرایزومراز صورت می‌گیرد.

شیمی DNA

زنجیره DNA نیز مانند پروتئین می‌تواند تحت تأثیر عواملی مانند pH، دما قرار گیرد و تغییر ماهیت بدهد. به عبارت دیگر DNA دناتوره می‌شود. با حرارت دادن مولکول DNA پیوند هیدروژنی بین 2 رشته DNA شکسته شده و در واقع DNA واسرشته (Denature)، می‌شود.

دمایی که در آن نیمی از پیوندهای هیدروژنی باز شده‌اند، دمای ذوب یا T_M (Melting Temperature) می‌گویند.

T_M به ترکیب بازهای DNA، غلظت نمک محلول، pH، طول زنجیر بستگی دارد. هرچقدر مقدار بازهای G, C در ساختمان DNA بیش‌تر باشد و غلظت کاتیون‌های محلولی بیش‌تر باشد، T_M افزایش پیدا می‌کند. فرمامید با ناپایدار کردن پیوندهای هیدروژنی بین بازها، T_M را کاهش می‌دهد.

www.ShimiPedia.ir

نکته: میزان جذب نور در طول موج راکروموسیته می‌گویند با حرارت دادن 2DNA رشته‌ای، میزان جذب UV تا

WWW.FUKA.IR

حدود 20 تا 30٪ افزایش می‌یابد و بعد از آن میزان جذب UV جذب باقی می‌ماند به این پدیده هایپرکروماسیتی گفته می‌شود.

میزان جذب نوری

نوکلئوتیدهای آزاد > DNA تک رشته‌ای > 2DNA رشته‌ای

همانندسازی

1) مواد ژنتیکی (DNA) برای این که بتوانند طی تقسیم سلولی به‌طور کامل به سلول‌های دختری منتقل شوند یا به ارث برسند، باید با **دقت بالایی** کپی‌بردار شوند. به این فرایند، **همانندسازی** DNA گفته می‌شود.

1. همانندسازی DNA به‌صورت **نیمه حفاظتی** انجام می‌شود.

1-1) هنگام همانندسازی باید دو زنجیره‌ی DNA از **یکدیگر باز شده** و به‌صورت تک رشته‌ای (ssDNA) درآیند. این دو رشته مکمل یکدیگر هستند.

2-1) سپس هر یک از این رشته‌ها به‌عنوان **الگو** جهت سنتز یک رشته مکمل دختری جدید عمل می‌کنند.

2. دو رشته‌ی دختری جدید با استفاده از داکسی نوکلئوزیدهای سه فسفاته (dNTPs) به عنوان **واحدهای ساختمانی**، به تدریج در طول رشته‌های مکمل تشکیل می‌شوند.

2) DNA پروکاریوتی توسط DNA **پلیمرازهای اختصاصی** همانندسازی می‌شود. این **DNA پلیمرازها** کمپلکس‌های چندآنزیمی بزرگی هستند که از نقطه‌ایی به نام **مبدأ**، همانندسازی را در دو جهت انجام می‌دهند.

1. **مبدأ همانندسازی** یک توالی منحصر به فرد است و همانندسازی DNA در کروموزم باکتریایی با اتصال پروتئین‌های اختصاصی به آن آغاز می‌شود. در واقع اتصال پروتئین‌های خاص به مبدأ، باعث باز شدن قسمتی از DNA دورشته‌ای (dsDNA) می‌گردد.

2. **پروتئین‌های متصل شونده به DNA تک رشته‌ای (SSBP)** به ناحیه‌ی کوتاه تک‌رشته‌ای شده متصل می‌شوند و باعث با شدن بیش‌تر از ناحیه مجاور که غنی از A+T است، می‌گردند.

3. سپس آنزیم **DNA هلیکاز** به این ناحیه متصل شده و با همکاری با پروتئین‌های SSBP، باعث **باز شدن بیش‌تر** DNA می‌گردد. به این ترتیب در دو طرف مبدأ، دو چنگال همانندسازی تشکیل می‌گردد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1-3) هلیکاز با شکستن پیوندهای هیدروژنی موجود بین جفت بازهای واقع در جلوی چنگال‌های همانندسازی در حال پیشرفت، باعث باز شدن DNA دو رشته‌ای می‌شود.

2-3) پروتئین‌های SSBP با اتصال به DNA تک رشته‌ای (ssDNA)، مانع از اتصال مجدد تک رشته‌ها به همدیگر و ایجاد DNA دو رشته‌ای می‌گردند.

4. به محض تشکیل **چنگال همانندسازی**، پروتئین‌های دیگر در کنار هم قرار می‌گیرند و کمپلکس همانندسازی کننده DNA را مونتاژ می‌کنند.

1-4) DNA پلیمرازها فقط می‌توانند ساخت DNA جدید را از وی DNA **الگوی** تک رشته‌ای در **جهت** 5′ به 3′ انجام دهند.

2-4) این محدودیت باعث به‌وجود آمدن مشکل در همانندسازی دو رشته بازشده DNA که موازی و ناهمسو هستند، می‌شود. به عبارت دیگر یک رشته در جهت باز شدن چنگال همانندسازی و دیگری در جهت مخالف قرار گرفته است.

3-4) جهت رفع این مشکل و ساخت DNA دو رشته‌ای (dsDNA)، به‌صورت عمل می‌شود.

5. **آنزیم DNA پلیمراز III (DNA Pol III)** که DNA پلیمراز اصلی اشریشیا کولی است، همانندسازی DNA را برروی یک رشته (رشته‌ی پیشرو و یا رهبر) به‌صورت پیوسته و در رشته‌ی دیگر **(رشته‌ی پیرو)**، به صورت ناپیوسته انجام می‌دهد.

1-5) DNA پلیمرازها برای شروع فعالیت خود به یک **پرایمر** با انتهای هیدروکسیل آزاد 3′ احتیاج دارند. پرایمر باید به DNA الگو متصل باشد.

2-5) رشته‌ی پلی‌نوکلئوتیدی **در حال رشدی** که به‌صورت ممتد همانندسازی می‌کند **(رشته‌ی رهبر)** به تدریج توسط DNAپلیمراز III طویل می‌گردد.

6. با توجه به آن DNA پلیمرازها تنها می‌توانند DNA تک رشته‌ای را در جهت 5′ به 3′ همانندسازی کنند، همانندسازی **رشته پیرو** به صورت **ناپیوسته** انجام می‌شود.

1-6) ابتدا آنزیم **پریماز** که در حقیقت یک RNA پلیمراز وابسته به DNA است،یک **پرایمر** RNA را در مجاورت انتهای 3′ چنگال همانندسازی سنتز می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2-6) طی مرحله‌ی **طویل سازی**، DNA پلیمراز III به این پرایمر متصل شده و با اضافه کردن داکسی ریبونوکلئوتیدها آن را طویل می‌کند، با باز شدن بیش‌تر چنگال همانندسازی، به همین ترتیب قطعه‌ی دیگری ساخته می‌شود.

3-6) به این توالی‌های نسبتاً کوتاه، **قطعات اوکازاکی** گفته می‌شود که در انتهای 5′ خود دارای پرایمری از جنس RNA هستند که به دنبال آن رشته‌ای از جنس DNA قرار گرفته است.

4-6) در مرحله‌ی بعد آنزیم DNA Pol I که دارای فعالیت 5′ به 3′ **اگزونوکلئازی** نیز می‌باشد، پرایمرهای RNA را برداشته و به‌طور همزمان DNA را جایگزین آن می‌کند.

5-6) سپس آنزیم **DNA لیگاز** با تشکیل پیوند فسفودی‌استر و مصرف ATP درز باقی‌مانده را پر می‌کند.

نکته بالینی:

استفاده از مهارکننده‌های همانندسازی DNA به عنوان عوامل ضدسرطان و ضدویروس

- **آنالوگ‌های نوکلئوزیدی** مانند سیترابین یا سیتوزین آرابینوزید (AraC) آزیدوتیمیدین (زیدوودین یا AZT) و دی داکسی اینوزین (ddI) از طریق مسیر بازیافت به نوکلئوتیدهای مربوط تبدیل می‌شوند و می‌توانند توسط DNA پلیمرازها وارد DNA در حال ساخت شوند.
- این ترکیبات به دلیل داشتن **قندهای تغییریافته‌ای** که قادر به تشکیل پیوند فسفودی‌استر با نوکلئوتیدهای بعدی نیستند، باعث **توقف طویل سازی** زنجیره‌های DNA در حال ساخت می‌گردند.
- اگرچه این داروها باعث توقف همانندسازی DNA در تمام سلول‌ها می‌شوند، ولی اثر آن‌ها برروی سلول‌هایی که به سرعت در حال تکثیر می‌باشند. (مانند سلول‌های سرطانی و سلول‌های الوده به ویروس) بیش‌تر است و برای این سلول‌ها سمیت بیش‌تری دارند.

3) **توپرایزومرازها** آنزیم‌هایی هستند که **ابرمارپیچ‌های** ایجاد شده در dsDNA را باز می‌کنند. این ابرمارپیچ‌ها به دلیل، پیچ‌خوردگی DNA در جلوی چنگال همانندسازی به‌وجود می‌آیند.

1. اگر این **ابرمارپیچ‌ها** از بین نروند، باعث ممانعت از باز شدن DNA و در نتیجه **توقف** حرکت چنگال همانندسازی می‌گردند.

www.ShimiPedia.ir

2. توپرایزومرازها کمپلکس‌های آنزیمی وابسته به ATp هستند که به نواحی سوپرکویل DNA وصل و باعث تبدیل

WWW.FUKA.IR

آن‌ها به شکل **استراحت** می‌شوند.

2-1) **توپرایزومرازهای نوع I** به قسمتی از dsDNA متصل شده و با **بریدن یک رشته** و **چرخش کنترل شده‌ی** آن به دور رشته دست نخورده (بریده نشده)، باعث باز شدن پیچ‌های سوپرکویل DNA می‌گردند.

2-2) **توپرایزومرازهای نوع II**، به دو نقطه از یک حلقه سوپرکویل DNA متصل شده و با **بریدن دوزنجیره‌ی DNA** از یک سمت، باعث عبور قطعه سالم DNA از میان قطعه بریده شده و باز شدن پیچ DNA می‌گردند.

3. آنزیم‌های توپرایزومراز پس از ایجاد قطع در یک یا هر دو رشته‌ی DNA، مجدداً پیوندهای فسفودی‌استر قطع شده از توسط فعالیت لیگازی خود به هم وصل می‌کنند.

نکته بالینی:

استفاده از داروهای مهارکننده‌ی توپرایزومرازها به عنوان عوامل ضدسرطان و آنتی‌بیوتیک

- داروهای ضدسرطان **اتوپوسید** و **آماساکرین مهارکننده‌های توپرایزومراز II** هستند.
- داروی **کامپتوتسین** که **مهارکننده‌ی توپرایزومراز I** است، یکی از داروهای مؤثر ضدسرطان است که باعث تبدیل این آنزیم به یک عامل مخرب DNA می‌شود.
- توپوایزومرازهای باکتریایی (DNA ژیرازها)، توسط چندین آنتی‌بیوتیک مهم از جمله کومارین‌ها، مانند نووبیوسین، کوینولون‌ها، مانند **نالیدیکسیک اسید**، و فلوروکوینولون‌ها مانند **سیپروفلوکساسین** مهار می‌شوند.

4) همانندسازی DNA علاوه بر سرعت و قدرت پیشروی بالا، باید دقت بالایی نیز داشته باشد.

1. آنزیم DNA Pol III به دلیل این‌که قادر است هر بار هزاران نوکلئوتید را قبل از جدا شدن از رشته‌ی الگو به رشته در حال ساخت اضافه نماید، یک آنزیم با **قدرت پیشروی بالا** محسوب می‌شود.

2. **صحت عمل** قرار دادن نوکلئوتیدی صحیح در رشته‌ی تازه سنتز شده و تشکیل جفت صحیح بین آن‌ها با دقت زیاد توسط آنزیم‌های که عمل **بازبینی** را انجام می‌دهند، کنترل می‌شود.

2-1) علی‌رغم دفت زیاد، گاه آنزیم DNA Pol III، دچار خطا شده و با قراردادن یک نوکلئوتید غلط باعث به وجود آمدن یک جفت باز **ناجور** می‌شود. فراوانی این خطا یک در هر 10000 نوکلئوتید است.

2-2) آنزیم‌های DNA Pol III و DNA Pol I با داشتن فعالیت 3′ به 5′ **اگزونوکلئازی** با تشخیص و حذف نوکلئوتیدهای ناجور، باعث تصحیح خطا می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2-3) سپس نوکلئوتیدهای حذف شده به‌طور صحیح توسط DNA پلیمراز جایگزین می‌شوند.

2-4) به کمک این مکانیسم‌های تصحیح، میزان خطای کلی همانندسازی DNA تا حد یک در هر 10^{10} نوکلئوتید کاهش می‌یابد.

5) با وجود شباهت کلی، همانندسازی در یوکاریوت‌ها پیچیده‌تر از پروکاریوت‌هاست و هماهنگ با **چرخه‌ی سلولی** انجام می‌شود.

1. همانندسازی DNA در یک سلول انسانی در مقایسه با باکتری، از نقاط شروع **(مبدأهای) متعددی آغاز**، می‌شود. هر یک از نقاط شروع، همانندسازی نواحی از DNA به طول 30 تا 300 کیلو جفت باز را به عهده دارد. منطقه فوق به نام **ریلیکون** نامیده می‌شوند.

2. همانندسازی DNA در فاز سنتز یا **فاز S** چرخه‌ی سلولی صورت می‌گیرد و به این ترتیب سلول جهت انجام میتوز آماده می‌شود.

3. تشکیل جفت بازهای ناجور در اثر **لیزخوردگی**، در ناحیه چنگال همانندسازی، می‌تواند منجر به کپی کردن تکراری بعضی از توالی‌ها در ناحیه فوق و در نتیجه **گسترش** ناحیه‌ای که اصطلاحاً «**تکرارهای سه نوکلئوتیدی**» (TNR) خوانده می‌شوند، بگردد، TNRها در انتهای $5'$ بعضی از ژن‌های به خصوص وجود دارند.

3-1) منطقه TNR در عمل رونویسی و ساخت mRNA تداخل ایجاد می‌کند و اگر این ناحیه در قسمت کد کننده باشد، باعث ایجاد جهش و تولید یک پروتئین ناقص می‌شود.

3-2) این مکانیسم مسئول گروهی از بیماری‌هایی است که به‌طور کلی «اختلالات TNR» نامیده می‌شوند.

نکته بالینی:

اختلالات TNR

- اختلالات TNR مجموعه‌ای بیش از 10 بیماری ارثی نورولوژیک هستند که در آن‌ها **ناپایداری ژنتیکی** به دلیل حالت خاصی از جهش، پیشرونده است. در این حالت بیماری در زاده‌های متوالی، هم زودتر بروز می‌کند و هم شدت آن بیش‌تر از والدین می‌شود.
- **بیماری هانتینگتون**، یک بیماری اتوزومی باز (غالب) است که در آن تخریب (دژنره شدن) جسم مخطط و کورتکس باعث اختلال در عملکرد سیستم حرکتی در اواسط عمرو در نهایت از دست دادن تدریجی عملکرد شناختی و مرگ می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

* ژن مسئول بیماری هانتینگتون، دارای یک توالی تکراری از نوکلئوتیدهای سه تایی CAG می‌باشد که گلوتامین را کد می‌کند. بنابراین در فرد مبتلا، در انتهای آمین پروتئین **هانتینگتین** یک توالی پلی گلوتامین قرار می‌گیرد. هرگاه تعداد تکرار گلوتامین‌ها از حد 35 بار تجاوز کند، عملکرد پروتئین مختل و علایم بیماری ظهور می‌کند.

* در بیماری هانتینگتون گسترش تعداد تکرارها از نسلی به نسل بعد، منجر به تداخل بیش‌تر در عملکرد بیمار می‌شود.

• **سندرم X شکننده**، یک اختلال وابسته به X است که ناشی از غیرفعال شدن ژن FMR1 است. این ژن مسئول ساخت پروتئینی است که در عملکرد سیناپس‌ها، نقش اساسی دارد.

• FMR1 دارای یک توالی سه نوکلئوتیدی CGG در «ناحیه‌ی ترجمه نشدنی» ′5 خود است. هرگاه تعداد تکرارها به بیش از 200 بار برسد، پروموتر ژن FMR1به شدت متیله و از این طریق غیرفعال می‌شود (اثر آستانه‌ای).

* سندرم X شکننده معمول‌ترین نوع عقب ماندگی ذهنی است و فراوانی آن یک در هر 4000 فرد مذکر و یک در هر 8000 فرد مؤنث می‌باشد.

* علایم سندرم X شکننده شامل، اختلال شناختی، اوتیسم، صرع و بیش فعالی می‌باشد.

6) انسان و دیگر موجودات یوکاریوت، دارای **کروموزوم‌های خطی** هستند که این مسئله همانندسازی DNA در انتهاهای کروموزوم را با مشکل مواجه می‌سازد.

1. در هر بار همانندسازی، پس از حذف پرایمر RNA از انتهای ′5 مربوط به DNA تازه ساخته شده، **کروموزوم‌ها کوتاه‌تر می‌شوند**.

2. برای به حداقل رساندن امکان حذف این نواحی، در **انتهاهای کروموزوم‌های خطی، تلومرها** قرار گرفته‌اند.

1-2) تلومرها نواحی با توالی تکراری از DNA هستند که فاقد ژن می‌باشند. در انسان این توالی به‌صورت $5'-TTAGGG-3'$ است که طول آن ممکن است به 10 کیلو جفت باز برسد.

2-2) در این قسمت انتهای DNA به شکل عصا مانندی روی خود خم می‌شود و **حلقه‌ای دو رشته‌ای** را تشکیل می‌دهد که به کمک پروتئین‌های متصل شونده به تلومر ساختمان آن تثبیت می‌شود.

3-2) در رده‌های سلولی معمولی (سلول‌های سوماتیک یا غیرزایا) به تدریج در هر دور همانندسازی DNA، طول تلومرها کوتاه‌تر می‌شود و در نهایت به‌طور کامل از بین می‌روند. در این‌صورت اگر چرخه‌های بعدی همانندسازی DNA

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

انجام شوند، قسمت‌هایی از ژن‌های ضروری انتهای کروموزوم‌ها از بین می‌روند که این امر باعث توقف چرخه‌ی سلولی و مرگ طبیعی سلول می‌شود.

3. در **رده‌ی سلول‌های بنیادی یا زایا** و دیگر انواع سلول‌هایی که دچار پیری نمی‌شوند، طول تلومر توسط **آنزیم‌های تلومراز** حفظ می‌شود.

1-3) تلومرازها پس از همانندسازی DNA می‌توانند به **انتهای 3′ رشته‌ی DNA الگو که به دلیل** حذف قطعه پرایمر انتهایی، تک رشته‌ای شده است، متصل شوند و با افزودن توالی‌های تکراری جدید به آن، باعث **افزایش طول** DNA در انتهای 3′ شوند.

2-3) پس از **افزایش طول** رشته DNA الگو توسط تلومراز، آنزیم‌های DNA پلیمراز می‌توانند شروع به فعالیت کرده و رشته‌ی مکمل آن را بسازند.

نکته بالینی

فعالیت تلومراز در سرطان بالاست

- **پیری** که از طریق تنظیم طول تلومر کنترل می‌شود، نقش مهمی در جلوگیری از تقسیم سلولی کنترل نشده در سلول‌های سوماتیک دارد.
- فعالیت **تلومراز** در اغلب سلول‌های طبیعی انسان پایین است، ولی در سلول‌های **سرطانی** فعالیت آن بالاست. این امر مانع از پیری سلول‌های سرطان و **«نامیرا»** شدن آن‌ها می‌گردد.
- امروزه مهارکننده‌های تلومراز به عنوان داروهای بالقوه ضدسرطان تحت بررسی هستند.

VI. جهش و ترمیم DNA

1) **جهش** به تغییر پایدار قابل توارث در توالی DNA گفته می‌شود که باعث تغییر در ساختمان پروتئین با بیان ژن می‌شود. انواع جهش به طرق مختلف ایجاد و طی تقسیم سلولی به سلول‌های دختری منتقل می‌شوند.

1. خطاهای همانندسازی DNA در صورت عدم کارکرد مکانیسم‌های تصحیح (بازخوانی = غلط‌گیری) می‌تواند منجر به ایجاد انواع جهش گردد.

2. **جهش‌های نقطه‌ای** یا **جایگزینی یک باز**، خود به دو نوع ترانزیشن و ترانسورژن طبقه‌بندی می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2-1) **ترانزیشن** به جایگزینی یک باز پورین با یک باز پورین دیگر برروی همان رشته (به‌طور مثال A با G یا G با A) و یا جایگزینی یک پیریمیدین به‌جای پیریمیدین دیگر گفته می شود.

2-2) **ترانسورژن** به جایگزینی یک باز پورین با یک باز پیریمیدین یا برعکس (به‌طور مثال A با C یا T با G گفته می‌شود.

2) **تغییرات شیمیایی DNA** که به‌وسیله‌ی عوامل **جهش‌زای (موتاژن)** محیطی ایجاد می‌شوند، ممکن است باعث ایجاد تغییراتی در عملکرد یا بیان ژن‌ها شوند.

1. **واکنش‌های مختلف شیمیایی**: این واکنش‌ها می‌توانند باعث ایجاد تغییراتی در بازهای DNA شوند که این امر باعث تغییر جفت بازها در دورهای بعدی همانندسازی می‌شود.

1-1) **عوامل آلکیله کننده**، ترکیباتی هستند که پس از متابولیزه شدن در سلول، به شکل‌های ناپایداری تبدیل می‌شوند که می‌توانند با آلکیله کردن بازهای DNA، باعث تغییر خواص جفت شدن بازها و در نهایت جهش شوند.

2-1) برخی از **ترکیبات با بازها ترکیب اضافی** می‌دهند. چنین بازهایی که به‌طور کووالانسی تغییر یافته‌اند، خودبه‌خود از مارپیچ DNA بیرون رانده می‌شوند. جایگاه‌های **فاقدبازی** که به این ترتیب ایجاد می‌شوند، در هنگام همانندسازی، نمی‌توانند باز مکمل مناسبی دریافت کنند.

2. **عوامل انترکاله شونده**، ترکیبات آروماتیکی هستند که بین جفت بازها در قسمت مرکزی DNA دو رشته‌ای قرار می‌گیرند و از این طریق باعث **حذف یا اضافه شدن** یک یا چند جفت باز طی همانندسازی می‌شوند.

3. **پرتو فرابنفش**، باعث اتصال دو تیمین مجاور هم در یک رشته‌ی DNA و ایجاد دیمرهای تیمین می‌شود. به وجود آمدن تیمین دیمر، باعث توقف همانندسازی و بیان ژن می‌شود.

نکته بالینی

سرطان‌زایی شیمیایی، جهش DNA می‌تواند منجر به سرطان شود.

- **دود سیگار** حاوی **آریل هیدروکربن‌های** مانند **بنزو {آ}پیرن** است که پس از متابولیزه شدن، به ترکیبات فعالی تبدیل می‌شوند که می‌توانند با بازهای الی ترکیب شوند و **ترکیبات اضافی** الکیله در DNA ایجاد کنند. ترکیبات فوق باعث بروز جهش و سرطان در ریه و بسیاری از اندام‌های دیگر می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

• در سطح **غذهای دودی و بریان شده**، نیتروآمین‌ها تشکیل می‌شوند. **نیتروزامین‌ها** می‌توانند بازهـای آلـی DNA، به خصوص گوانین را آلکیله کرده و باعث ایجاد سرطان در لوله گوارش و دیگر اندام‌ها شوند.

• **بخش B پرتوفرابنفش (UV-B) نور خورشید** از طریق ایجاد دیمرهای تیمین می‌تواند باعث تخریب DNA شده و یکی از عوامل مهم ایجادکننده **سرطان پوست** است.

• پرتوهای یونیزان، مانند **پرتو X و گاما**، باعث ایجاد آسیب‌های مختلفی در DNA می‌شوند. این آسیب‌ها شامل، ایجاد **شکست در یک یا دو رشته DNA** و ایجاد **اتصال (پل) عرضی**، بین دو رشته‌ی DNA می‌باشند، این آسیب‌هـا بـه سختی ترمیم می‌شوند و می‌توانند منجر به لوکمی و سرطان در بسیاری از اندام‌ها شوند.

3) بسیاری از انواع آسیب‌های DNA به وسیله سیستم‌های ترمیمی آنزیمی اختصاصی شامل موارد زیر برطرف می‌شوند:

1. **ترمیم از طریق برش نوکلئوتیدها**: در این نوع ترمیم، ابتدا دو طرف ناحیه‌ای که باز تغییر یافته و یا قطع DNA در یک رشته در آن وجود دارد، به‌وسیله‌ی یک آنزیم آندونوکلئاز بریده و برداشته می‌شود. سپس شکاف تشکیل شـده در ناحیه‌ی فوق، توسط DNA پلی‌مراز پر می‌شود و در نهایت آنزیم لیگاز عمل اتصال را انجام می‌دهد.

2. **ترمیم از طریق برش بازی**: در این نـوع تـرمیم، ابتـدا بـاز تغییـر یافتـه و غیرطبیعـی بـه‌وسـیله‌ی نـوعی آنـزیم **گلیکوزیلاز** قطع می‌شود و سپس بقیه‌ی مراحل ترمیم مانند ترمیم از طریق برش نولکئوتیدی، صورت می‌گیرد.

3. **ترمیم بازهای ناجور**، شامل بخش‌هایی از هر دو نوع ترمیم از طریق برش نوکلئوتیدی و برش بازی است.

4. **ترمیم شکست‌های ایجادشده در هر دو رشته DNA**: این نوع تـرمیم از طریـق نـوترکیبی صـورت مـی‌گیـرد و ممکن است کارایی کافی را نداشته باشد و برخی از توالی‌های جهش یافته، بدون ترمیم باقی بمانند.

نکته بالینی

گزرودرما پیگمانتوزم

• گزرودرما پیگمانتوزوم نوعی بیماری وراثتی است که معمولاً به دلیل **نقص در ترمیم دیمرهای تیمین** روی می‌دهـد. این بیماری اغلب به دلیل فقدان نوعی **اگزونوکلئاز خاص UV**، که باعث برداشت دیمرهای تیمین مـی‌شـود، بـه‌وجـود می‌آید.

• این بیماری یک اختلال **اتوزومال نادر مغلوب** است که از ویژگی‌های مشـخص آن **حساسیت بالای فرد مبتلا، بـه**

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نور خورشید است.

- این بیماران در دو دهه اول عمر خود دارای **تغییرات پوستی** وسیع از جمله خشکی بیش از حد، پیگمانتاسیون پوست و نیز، آتروفی و **هیپرکراتوز** یا شاخی شدن پوست (افزیش ضخامت لایه‌ی درم و رشد آن به سمت خارج) می‌شوند. هم‌چنین این بیماری با تظاهرات **چشمی** مانند کدروت یا زخم شدن قرنیه همراه است.
- بیماران مبتلا به گزرودرما پیگمانتوزوم در سنین بالاتر، مستعد ابتلا به **سرطان پوست** هستند.

نکته بالینی

کم‌خونی فانکونی

- در کم‌خونی فانکونی قدرت ترمیم سلول در موارد آسیب از نوع **اتصال عرضی بین دو زنجیره‌ی DNA**، کاهش یافته است.
- **نقص ترمیم DNA**، باعث ایجاد تظاهرات بالینی در این اختلال **اتوزومی مغلوب** مادرزادی می‌شود.
- بیماران مبتلا دچار میکروسفالی همراه با **عقب‌افتادگی ذهنی**، کلیه‌های هیپوپلاستیک و نارسایی مغز استخوان هستند که باعث **کم‌خونی** و **لکوپنی** (کاهش شمارش WBC) می‌شود.
- **اطفال** مبتلا به این بیماری نسبت به عواملی که باعث آسیب به DNA می‌شوند، بسیار حساس بوده و مستعد ابتلا زودرس به انواع **سرطان‌ها** هستند.

تکنیک‌های تعیین توالی‌یابی نوکلئوتیدی DNA

1- **روش ساترن بلاتینگ**:

در این روش از قطعات DNA شناساگر یا پروب برای هیپریداسیون آن با DNA مورد نظر استفاده می‌شود.

نکته: برای شناسایی DNA از روش نورترن بلاتینگ استفاده می‌شود.

2- **روش سانجر**:

در این روش از $3',2'$ دی داکسی ریبونوکلئوتیدتری‌فسفات و قطعه کلنوآنزیم DNA پیلمراز I استفاده می‌شود.

3- **روش اتومات**

4- **روش ماکسام – D گیلبرت**

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته: برخی از کاربردهای نوکلئوتیدها

1- **به عنوان واسطه‌های فیزیولوژیکی**:

آدنوزین (تسهیل جریان خون عروق کرونری)، ADP (تجمع پلاکت‌ها)

2- **به عنوان پیش‌ساز**

GTP در کلاهک‌گذاری mRNA و به عنوان پیش‌سازی برای بیوسنتز تتراهیدروبیوپترین می‌باشد. تتراهیدروبیوپترین کوفاکتوری در هیدروکسیلاسیون اسیدهای آمینه آروماتیک است.

3- **اجزای کوانزیمی**

NAD، FAD، FMN، کوآنزیم A

4- **به عنوان واسطه‌های فعال شده**:

UDP گلوکز – CDP کولین – SAM (متیلاسیون) – PAPS (سوسفاسیون)

ساختمان RNA

مولکول RNA به‌صورت یک رشته پلی نوکلئوتیدی است. ویژگی‌های آن:

1- قند آن ریبوز است.

2- اجزای پیریمیدین آن شامل U و C و به ندرت T دیده می‌شود.

3- در RNA، G با C برابر نیست و A هم الزاماً با U برابر نیست.

انواع RNA

1- **mRNA (RNA پیامبر)**

رونویسی mRNA در یوکاریوتها در هسته و توسط RNA پلیمراز II صورت می‌گیرد. به رونوشت اولیه mRNA، mRNA نابالغ یا hnRNA (RNA ناهمگون) گفته می‌شود که بعد از عمل پردازش (Splicing) و حذف اینترونها و حفظ اگزون تبدیل به mRNA بالغ و دارای عملکرد می‌شود. mRNA در انتهای ′5 خود دارای 7 متیل گوانوزین است که انتهای ′5 mRNA را کلاهک‌دار می‌کند. کلاهک در شناسایی mRNA توسط ریبوزوم کمک کرده و همچنین از حمله ′5– اگزونوکلئازها جلوگیری می‌کند. همچنین به انتهای ′3 mRNA نیز دم‌پلی A اضافه می‌شود که این دم‌پلی A هم از حمله ′3–1 اگزونوکلئازها جلوگیری می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته: mRNA برخی از پروتئینها، مثل هیستون و موتیف پروتئینی zinc finger فاقد دم‌پلی A است.

2- rRNA (RNA ریبوزومی)

این نوع RNA در ساختار ریبوزوم وجود دارد در واقع ریبوزوم ساختاری ریبونوکلئوپروتئینی دارد یعنی ریبوزوم از پروتئین و rRNA ساخته شده است.

3- tRNA (RNA ریبوزومی)

این RNA حاصل اسیدهای آمینه است. در مولکول tRNA وجود بیش از 20 پیوند هیدروژنی داخل مولکولی سبب ایجاد پیچ‌خوردگی‌هایی می‌شود که موجب شده tRNA ساختاری شبیه برگ شبدری و L فرم داشته باشد. tRNA دارای 3 ساختمان است.

ساختمان اول: ساختار رشته‌ای tRNA است.

ساختمان دوم: ساختاری شبیه برگ شبدر می‌باشد که در آن tRNA 5 بازو دارد.

ساختمان سوم: ساختار L فرم می‌باشد که فرم طبیعی tRNA در سلول می‌باشد.

اما همانطور که گفته شد tRNA برگ شبدری شکل دارای 5 باز می‌باشد.

الف) بازوی آمینواسید: که از پیوند هیدروژنی بین انتهای ′3 و ′5 شکل می‌گیرد. این بازو در انتهای ′3 خود دارای توالی (CCA) به‌صورت تک رشته‌ای است. گروه هیدروکسیل ′2 یا ′3 آدنیلات در انتهای ′3 tRNA با گروه کربوکسیل اسیدآمینه پیوند استری تشکیل می‌دهد.

ب) بازوی D (D-Arm): این باز شامل چند نوکلئوتید غیرمعمول از جمله دی‌هیدرویوریدین است. به‌نظر می‌رسد این بازو در شناسایی آنزیم آمینواسیل tRNA سنتاز (AARS) نقش دارد.

ج) بازوی TψC: این بازو دارای ریبوتیمین و سودویوریدین است. این باز در اتصال tRNAها به 5s rRNA نقش دارد.

د) بازوی آنتی‌کدون: در این بازو 3 ریبونوکلئوتید که حاوی یک رمز برای آمینواسید است قراردارد که به آن آنتی کدون می‌گویند و مکمل 3 نوکلئوتید موجود به روی mRNA است.

از این 3 نوکلئوتید فقط دو نوکلئوتید اول از طرف ″3 باید مکمل دو نوکلئوتید موجود بر روی mRNA باشد. نوکلئوتید سوم در انتهای ′5 معمولاً اینوزین می‌باشد که می‌تواند یکی از بازهای U، C، A را از کدون شناسایی کرده و با آن

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پیوند هیدروژنی برقرار کند.

ه) بازوی اضافی: که این بازو به همراه بازوهای D، TψC در شناسایی یک tRNA خاص نقش دارند.

نکته 1: مولکولهای tRNA در پروکاریوتها پایداتر و در حالی که مولکولهای mRNA در یوکاریوتها پایدارترند.

نکته 2: برخی از مولکولها RNA از جمله tRNA 23s نقش آنزیمی دارند.

4) **RNAهای کوچک**: سلولهای یوکاریوتی دارای RNAهای کوچک پایدارترند که به شدت حفظ شده‌اند. از میان آنها RNAهای کوچک هسته‌ای (SnRNA) را می‌توان نام برد که نقش مهمی در پردازش mRNA و تنظیم بیان ژن دارند.

نقش مهمی در پردازش mRNA و تنظیم بیان ژن دارند.

از میان چند مولکول SnRNA مولکولهای u_1، u_2، u_4، u_5، u_6 در برداشت اینترونها و پردازش hnRNA به mRNA دخالت دارد.

1) **تمامی مولکول‌های RNA در واقع رونوشتی از ژن‌ها** هستند. ساختمان RNA شباهت زیادی به DNA دارد ولی چند تفاوت ساختاری بین DNA و RNA وجود دارد:

1. ویژگی‌های RNA که آن را از DNA متمایز می‌سازد، عبارتند از:

1-1) **قند** موجود در اسکلت RNA از نوع **ریبوز** است، در حالی‌که در DNA از نوع $2'$ داکسی ریبوز است.

1-2) در RNA به جای (T) باز **یوراسیل (U)** وجود دارد.

1-3) RNA یک رونوشت **تک رشته‌ای** از یکی از رشته‌های یک ژن است.

1-4) بعداً ممکن است در اثر **جفت شدن بازهای مکمل** موجود در یک رشته‌ی RNA، **ساختارهای دوم** پیچیده مختلفی به وجود آید.

2. اغلب انواع DNAهای سلولی در مراحل مختلف **سنتز پروتئین** یا **بیان ژن** شرکت می‌کنند.

2) عملکرد ریبوزوم و از جمله قسمت عمده فعالیت کاتالیتیک آن به انواع مختلف **RNA ریبوزومی** $(rRNA)^4$ **موجود در آن وابسته است.**

1. **ریبوزوم‌ها ماشین‌های نوکلئوپروتئینی** بزرگی هستند که از دو زیر واحد بزرگ و کوچک تشکیل شده‌اند و

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سنتز پروتئین انجام می‌دهند.

2. ریبوزوم‌های پروکاریوتی دارای سه نوع RNA ریبوزومی هستند: 16S در زیر واحد کوچک ریبوزوم (30S) و 23S و 5S در زیر واحد بزرگ ریبوزوم (50S) قرار دارند.

3. ریبوزوم‌های یوکاریوتی دارای چهار نوع rRNA هستند که با انواع یوکاریوتی تشابه کلی دارند. 18S در زیر واحد کوچک (40S) و انواع 28S، 5,8S و 5S در زیر واحد بزرگ (60S) ریبوزوم وجود دارند.

4. سلول‌ها دارای تعداد زیادی ریبوزوم هستند، بنابراین rRNAها بیشترین مقدار (تقریباً 80 درصد) RNA سلولی را تشکیل می‌دهند.

3) **mRNA** یک کپی از یک ژن است که اطلاعات مربوط به سنتز یک پروتئین اختصاصی را دارا است.

1. ژن‌های پروکاریوتی فاقد نواحی غیر کدکننده هستند. بنابراین، پس از رونویسی، نسخه‌های mRNA به عنوان الگوهای مستقیم سنتز پروتئین محسوب می‌شوند.

2. با توجه به آن که ژن‌های یوکاریوتی علاوه بر نواحی کدکننده (اکسون‌ها)، دارای نواحی غیرکد کننده (اینترون) می‌باشند، در هنگام رونویسی از یک ژن یوکاریوتی ابتدا یک **RNA غیرهمگن هسته‌ای** $(\text{hnRNA})^5$ به‌وجود می‌آید که در اثر **پردازش، اینترون‌های** آن برداشته شده و **ساختارهای پایدارکننده** (کلاهک در انتهای $5'$ و دم پلی A در انتهای $3'$ مترجم) به آن افزوده می‌شوند.

4) **tRNAها** مولکول‌های کوچکی هستند که وظیفه آن‌ها کمک به **ترجمه** اطلاعات موجود در mRNA به توالی‌های **آمینواسیدی** پروتئین‌ها است.

1. انواع بسیار متنوعی از tRNA در سلول‌ها وجود دارند. به عبارت دیگر برای هر یک از 20 نوع اسیدآمینه، حداقل یک نوع tRNA وجود دارد.

2. طول مولکول‌های tRNA، 110-65 نوکلئوتید است. در قسمت‌هایی که بازهای مکمل وجود دارند، **اسکلت** نوکلئوتیدی تا خوردگی پیدا می‌کند و با تشکیل **پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی، ساختمان دوم که شبیه برگ شبدر** است ایجاد می‌شود.

3. بار تراکم بیشتر tRNA و تشکیل تعدادی پیوندهای هیدروژنی غیرمعمول بین بازها، مولکول‌های tRNA آرایش

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فضایی **(ساختمان سوم) به شکل L** پیدا می‌کنند.

1-3) تمام مولکول‌های tRNA در انتهای $OH3'$ خود دارای توالی یکسان $5'-CCA-3'$ هستند که **بازوی پذیرنده** نامیده می‌شود و به آن یک **اسید آمینه اختصاصی** متصل می‌گردد.

2-3) در سمت مخالف بازوی پذیرنده، **بازوی آنتی‌کدون** قرار دارد که شامل یک **توالی سه بازی یا آنتی‌کدون** است که با **کدون** موجود در mRNA که برای یک نوع اسیدآمینه اختصاصی است، جفت می‌شود.

3-3) مولکول tRNA دارای حلقه‌ها یا بازوهای دیگری از جمله **بازوی** $T\psi C$ **و بازوی DHU** است که در اتصال tRNA به آنزیم‌های مختلف و mRNA نقش دارند.

4. در اثر انجام تغییرات پس از رونویسی که بر روی tRNA صورت می‌گیرد، **بازهای اختصاصی** از جمله پسودویوریدین (ψ)[6]، دهیدرو یوریدین (DHU)[7] و متیل سیتوزین ایجاد می‌شوند.

5) **مولکول‌های RNA هسته‌ای کوچک (snRNA)** [8] از اجزای تشکیل‌دهنده **اسپلایسوزوم‌ها** [9] هستند. اسپلایسوزوم‌ها کمپلکس‌های نوکلئوپروتئینی هستند که عمل پردازش یا **اسپلایسینگ مولکول‌های hnRNA به mRNA** را به عهده دارند.

رونویسی = کپی‌برداری = نسخه‌برداری

1) رونویسی فرآیندی است که طی آن از رشته الگوی DNA به‌منظور بیان ژن، کپی‌برداری شده و یک مولکول RNA ایجاد می‌شود.

2) آنزیم **RNA پلیمراز وابسته به DNA**، از روی یک رشته DNA (رشته الگو) کپی‌برداری نموده و یک **کپی** یا مولکول RNA مکمل آن را سنتز می‌کند.

1. آنزیم RNA پلیمراز پروکاریوتی (RNA pol) مانند DNA پلیمرازها، یک کمپلکس چند پروتئینی است که فقط در جهت $5'$ به $3'$ عمل نموده و از رشته الگو کپی‌برداری می‌کند.

1-1) **هولو آنزیم** RNA Pol **کمپلکسی** است که دارای پنج زیرواحد $\alpha_2\beta\beta'\sigma$ است.

2-1) فاکتور سیگما (σ) می‌تواند از کمپلکس فوق جدا شود. در این‌صورت باقی‌مانده‌ی کمپلکس، **آنزیم مرکزی** نامیده می‌شود که فعالیت اصلی کاتالیتیکی آنزیم را به‌عهده دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2. مکانسیم نسخه‌برداری تمام انواع RNAها یکسان است و طی **چندمرحله** انجام می‌شود.

3. جهت **شروع** رونویسی، هولوآنزیم RNA Pol با اتصال و حرکت در طول رشته DNA، یک **پروموتر** مناسب را شناسایی می‌کند. **پروموتر** یک توالی اختصاصی است که انتهای $5'$ یک ژن را مشخص می‌کند (و رونوسی از آن شروع می‌شود. مترجم).

1-3) **فاکتور سیگمای** هولوآنزیم به توالی $5'-TATAAT-3'$ (**جعبه‌ی TATA**) موجود در رشته‌ی DNA، متصل می‌گردد. جعبه‌ی TATA در ناحیه‌ی پروموتر قرار دارد و باعث هدایت هولوآنزیم به سمت پروموتر می‌شود.

2-3) هولوآنزیم RNA Pol، ابتدا یک ناحیه به طول 17 جفت از از طریق DNA را **باز** و **کمپلکس شروع اولیه** را ایجاد می‌کند.

3-3) در مرحله‌ی بعد این آنزیم **بدون نیاز به پرایمر**، اولین پیوند فسفودی‌استر را بین دونوکلئوتید ابتدایی تشکیل داده و سنتز رشته‌ی جدید RNA را **آغاز** می‌کند.

4-3) پس از تشکیل اولین پیوند فسفودی‌استر، **فاکتور** σ از آنزیم جدا شده و با کاهش میل آنزیم به پروموتر، امکان حرکت و ادامه سنتز RNA توسط آنزیم مرکزی در طول رشته DNA فراهم می‌شود.

4. مرحله‌ی **طویل‌سازی** RNA، توسط‌آنزیم مرکزی با قرار دادن تدریجی ریبونوکلئوتیدها **در مقابل رشته‌ی** DNA الگو، صورت می‌گیرد.

1-4) آنزیم RNA پلیمراز، باعث باز شدن دو رشته‌ی DNA و به وجود آمدن ساختمانی به نام، حباب **رونویسی** می‌شود که طی رونویسی در طول DNA حرکت می‌کند.

2-4) ریبونوکلئوتیدها براساس قوانین جفت شدن بازها، به رشته‌ی در حال ساخت اضافه می‌شوند. بدین صورت که C در مقابل G و U **در مقابل A** قرار می‌گیرد. در واقع بازهای RNA در حال ساخت، با بازهای DNA، پیوند هیدروژنی تشکیل شده و جفت می‌شود.

3-4) **توپرایزومرازها** از تشکیل شدن ابرمارپیچ‌ها در جلو و پشت حباب در حال حرکت رونویسی جلوگیری می‌کنند.

www.ShimiPedia.ir

4-4) **آنزیم RNA پلیمراز** فاقد فعالیت نوکلئازی است، بنابراین **قادر به غلط‌گیری (بازخوانی=تصحیح)**

WWW.FUKA.IR

نبوده و نسبت به آنزیم DNA پلیمراز، احتمال خطای آن بیش‌تر است.

5. هنگامی که آنزیم RNA پلیمراز با یک پیام ختم رونویسی مواجه می‌شود، رونویسی خاتمه می‌یابد. ختم رونویسی در پروکاریوت‌ها ممکن است نیاز به همکاری فاکتور ρ (رو) داشته باشد.

3) **رونویسی یوکاریوتی** پیچیده‌تر از رونویسی پروکاریوتی است و این پیچیدگی عمدتاً به دلیل تفاوت RNA **پلیمرازهای یوکاریوتی** با پروکاریوتی، تشکیل **کمپلکس شروع اولیه** و هم چنین نیاز به انجام **پردازش** مفصل‌تر RNAهای یوکاریوتی، است.

1. **سه نوع RNA پلیمراز وابسته به DNA** در رونویسی ژن‌های یوکاریوتی نقش دارند.

1-1) **آنزیم RNA پلیمراز I** (RNA Pol I)، رونویسی **ژن‌های RNA ریبوزومی** 28S، 18S و 5,8S را به عهده دارد. این آنزیم در هستک قرار دارد. هستک بخشی از هسته سلول است که دارای مقدار زیادی نوکلئوپروتئین می‌باشد.

2-1) **آنزیم RNA پلیمراز II** (RNA Pol II) رونویسی ژن‌های مولد mRNA یعنی ژن‌های مربوط به ساخت مولکولهای پروتئینی را برعهده دارد.

3-1) **آنزیم RNAپلیمراز III** (RNA Pol III)، رونویسی ژن‌های tRNA و 5S rRNA را به عهده دارد.

2. **فاکتورهای عمومی رونویسی** (GTFs)، که به پروموترهای یوکاریوتی متصل می‌شوند، از نظر عملکرد، مشابه فاکتور σ در پروکاریوت‌ها هستند.

2-1) ابتدا **پروتئین‌های اتصالی به جعبه‌ی TATA** (TBP) به‌طور اختصاصی به **جعبه‌ی TATA** که در ناحیه‌ی پروموتر ژن‌های نوع II (ژن‌هایی که توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند) قرار دارد، متصل شده و با فراخواندن دیگر فاکتروهای عمومی رونویسی، یک کمپلکس تشکیل می‌شود.

2-2) سپس آنزیم RNA پلیمراز II به این کمپلکس متصل شده و کمپلکس شروع اولیه را تشکیل می‌دهد.

3-2) علاوه بر TBP و فاکتورهای عمومی رونویسی، گروهی از فاکتورهای رونویسی ویژه که نسبت به ژن‌های مختلف اختصاصی هستند، در رونویسی از ژن‌های نوع II عمل می‌کنند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نکته بالینی

سم نوعی قارچ، RNA پلیمراز II را مهار می‌کند.

- سالانه بیش از 100 نفر به دلیل مصرف قارچ‌های سمی در سراسر دنیا می‌میرند.
- برای بعضی از مردم مصرف حدود 3 گرم از قارچ **آمانیتا فالوئیدز** می‌تواند کشنده باشد.
- این قارچ، سمی به نام **آلفا آمانیتین** تولید می‌کند که یک اکتاپپتید حلقوی با چند اسیدآمینه تغییریافته و یک باز پورین در مرکز است. آلفا آمانیتین به شدت باعث **مهار RNA پلیمراز II** و نهایتاً **توقف طویل‌سازی RNA** می‌شود.
- RNA پلیمراز II برای عملکرد سلول‌های تمام بافت‌ها و اندام‌های بدن ضروری است، اما در صورت مسمومیت با آلفا – آمانیتین، **کبد و کلیه‌ها** بیش از سایر بافت‌ها در معرض خطر بوده و آسیب می‌بینند.

3. به‌منظور تولید mRNA که به‌طور مستقیم در سنتز پروتئین دخالت دارد، **اینترون‌های** موجود در hnRNA برداشته شده و فقط **اکسون‌ها** که نواحی کدکننده ژن هستند، باقی می‌مانند. این عمل در هسته سلول و از طریق مکانیسم **پردازش به کمک اسپلایسوزوم‌ها** انجام می‌شود.

3-1) با وجودی که **اینترون‌ها** ژن‌های ساختمانی از نظر اندازه و توالی با یکدیگر تفاوت دارند، ولی در محل اتصال اینترون و اکسون‌های مختلف **(جایگاه اسپلایس)، توالی‌های مشترکی** وجود دارد.

3-2) **اسپلایسوزوم‌ها، کمپلکس‌های نوکلئوپروتئینی** هستند که حاوی بیش از 60 نوع پروتئین و پنج نوع snRNAs هستند و وظیفه‌ی آن‌ها **تعیین جایگاه اسپلایسینگ و هماهنگ کردن واکنش‌های اسپلایسینگ** است این کمپلکس‌ها در نهایت باعث حذف اینترون‌ها از مولکول‌های hnRNA می‌شوند.

3-3) عمل اسپلایسینگ با **واکنش** $2'OH$ یک باز A که نزدیک انتهای $3'$ اینترون قرار دارد و **محل انشعاب** نامیده می‌شود با انتهای $5'$ همان اینترون آغاز می‌شود.

3-4) این امر باعث تشکیل یک پیوند **فسفودی استر** منحصربه فرد $5'$ با عامل $2'OH$ ریبوز مربوط به باز A مذکور (پیوند $5'$ به $2'$) و ایجاد یک ساختار **حلقوی یا شلاق** (کمند) مانند می‌شود.

3-5) سپس انتهای $3'OH$ اکسون اول (که حالا در اثر پیوند فوق، آزاد شده است، مترجم) با انتهای $5'$ اکسون دوم واکنش داده و همزمان باعث جدا شدن ساختار شلاق مانند و اتصال اکسون‌ها به یکدیگر می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4. اغلب مولکول‌های mRNA یوکاریوتی در **انتهای** ′5 خـود داری **کلاهک** 7-**متیـل گـوانین** هسـتند کـه باعـث افزایش **کارآیی ترجمه** و هم‌چنین محافظت از mRNA در برابر عمل تخریبی آنزیم‌های اگزونوکلئاز از جهت ′5 به ′3 می‌شود.

5. تقریباً در فاصله‌ی 20 نوکلئوتید انتهایی hnRNAها، توالی AAUAA وجود دارد. توالی AAUAA اضافه شدن **دم پلی** A به انتهای مولکول mRNA را امکان‌پذیر می‌کند. دم پلی A، mRNA را در برابـر حملـه آنـزیم‌هـایی کـه دارای فعالی اگزونوکلئازی ′3 به ′5 هستند، **محافظت** می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مسائل بالینی

1- پسر بچه‌ی 5 ساله‌ای روی گردن خود یک زخم برجسته زبر دارد. در معاینه‌ی فیزیکی تعداد زیادی لکه‌های قهوه‌ای کوچک و نواحی قرمز رنگ روی صورت، لب‌ها، گردن و اندام‌های فوقانی و هم‌چنین مقداری کدورت قرینه دیده می‌شود. مادر او می‌گوید به سرعت دچار آفتاب سوختگی می‌شود و از نور مستقم آفتاب گریزان است. بررسی پاتولوژیک بیوپسی زخم بیمار، ملانومای بدخیم را نشان می‌دهد. این بیمار به احتمال قوی از اختلال در ترمیم کدام‌یک از آسیب‌های DNA رنج می‌برد؟

1) ترکیب اضافی بازها

2) نقاط فاقد باز

3) جفت بازناجور

4) شکست‌های دو زنجیره‌ای

2- در این حالت به احتمال زیاد، کدام مکانیسم ترمیمی نقص دارد؟

1) ترمیم از طریق برداشت باز

2) ترمیم جفت بازهای ناجور

3) ترمیم از طریق برداشت نوکلئوتید

4) اگزونوکلئاز دارای فعالیت $5'$ به $3'$

3- هموگلوبین داسی (HbS) با هموگلوبین طبیعی افراد بزرگسال (HbA) در اسیدآمینه‌ی شماره‌ی 6 زنجیره‌ی گلوبین β متفاوت است. به عبارت دیگر HbS در این موقعیت دارای اسیدآمینه‌ی Val است در حالی که HbA دارای اسیدآمینه Glu می‌باشد. این جایگزینی اسیدآمینه، حاصل کدام نوع جهش است؟

1) بدمعنا

2) بی‌معنا

3) اضافه

4) حذف

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

4- مرد 37 ساله‌ای که به بیمارستان مراجعه کرده، توضیح می‌دهد که برای پیاده‌روی بـه جنگـل رفتـه و در طی مسیر مقدار قارچ وحشی خورده است و پس از برگشت مدت 7 ساعت است که دچار تهـوع، اسـتفراغ و درد شکمی خفیف است. علایم بیمار به احتمال زیاد به دلیل اثر مهاری سم، بر فعالیت کدام‌یک از آنزیم‌هـای زیر است؟

1) توپرایزومراز

2) DNA پلیمراز

3) هلیکاز

4) RNA پلمیراز II

5- افزایش فعالیت کدام‌یک از آنزیم‌های زیر باعث تثبیت انتهاهای کرومـوزومی در سـلول‌هـای سـرطانی و ممانعت از پیری طبیعی سلولی در آن‌ها می‌شود؟

1) توپرایزومرا

2) DNA پلیمراز

3) هلیکاز

4) تلومراز

6- پرستار مدرسه، پسر بچه‌ی 7 ساله‌ای را جهت بررسـی فعالیـت زیـاد کـه همـراه بـا تـأخیر در تکلـم و مهارت‌های حرکتی است، معرفی نموده است. تست‌های IQ او نشان دهنده‌ی عقب‌افتـادگی ذهنـی خفیـف است. سابقه‌ی خانوادگی او نشان می‌دهد که مادر و خاله‌اش دارای اختلالات یادگیری بوده و یکی از دایی‌های او در یک مرکز عقب‌افتاده ذهنی زندگی می‌کند. معاینـه‌ی فیزیکـی نشـان مـی‌دهـد کـه ایـن پسـر بچـه نرموسفالیک بوده و دارای رنگ پوست طبیعی است. کدام‌یک از ژن‌های زیر در آنالیز DNA جهت تشـخیص اختلالات ژنتیکی بیمار، باید مورد توجه قرار بگیرد؟

1) FMRI (X شکننده)

2) XP-A (ژن گزرودرما پیگمانتوزوم)

3) HD (بیماری هانتینگتون)

4) ژن‌های FANC (کم‌خونی فانکونی)

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

پاسخنامه

1- **گزینه «2» صحیح است.**

بسیاری از تظاهرات گزرودرما پیگمانتوزوم در این بیمار دیده می‌شود. زخم، هیپرپیگمانتاسیون (کک مک) و اریتم (سرخی) در مناطقی که در معرض نور خورشید هستند دیده می‌شوند. قرینه‌های بیمار در اثر تابش اشعه ماوراء بنفش خورشید آسیب دیده است. حساسیت به نور به‌صورت آفتاب سوختگی سریع و عدم تمایل به قرار گرفتن در معرض نور خورشید بروز می‌نماید.

2- **گزینه «3» صحیح است.**

دیمرهای تیمین توسط مکانیسم ترمیم از طریق برش نوکلئوتیدی ترمیم می‌شوند. این مکانیسم شامل تشخیص توالی جهش یافته، برش رشته DNA در دو طرف محل جهش، برداشتن (بریدن) قطعه جهش یافته و نهایتاً پر کردن جای خالی ایجاد شده است. یکی از علل گزرودرماپیگمانتزوم، جهش در ژن کدکننده یک آندونوکلئاز اختصاصی، است.

3- **گزینه «1» صحیح است.**

هر اسیدآمینه موجود در ساختمان یک پروتئین، در mRNA با 3 باز یا یک توالی سه نوکلئوتیدی مشخص می‌شود. یک جهش بدمعنا هنگامی رخ می‌دهد که یک یا بیش از یک باز موجود در توالی سه نوکلئوتیدی، دچار تغییر شده و بنابراین یک اسید آمینه متفاوت را جایگزین می‌کند. در این حالت پروتئین تولید می‌شود، ولی ممکن است از نظر عملکرد دچار اختلال باشد. مثلاً در مورد هموگلوبین داسی، جایگزینی اسیدآمینه‌ی قطبی گلوتامات (Glu) توسط اسید آمینه‌ی غیرقطبی والین (Val) باعث چسبندگی در قسمت خاصی از پروتئین شده که در شرایط فشار پایین اکسیژن، باعث پلیمریزه شدن داکسی هموگلوبین می‌شود. جهش‌های بی‌معنا، جهش‌هایی هستند که باعث به وجود آمدن یک کدون ختم شده و به جای ورود یک اسیدآمینه‌ی جدید، باعث ختم سنتز پروتئین می‌شوند. حذف، اضافه و تزاید به احتمال زیاد باعث به وجود آمدن پروتئین‌های ناقص یا ناکارآمد می‌شوند.

4- **گزینه «4» صحیح است.**

در بررسی شرح حال بیمار مشخص می‌شود که علایم خفیف گوارشی بعد از خوردن قارچ‌های وحشی، به‌طور ناگهانی شروع شده که علامت مسمویت با آلفا – آمانیتین، که یک مهارکننده‌ی قوی و انتخابی RNA پلیمراز II است، می‌باشد. RNA پلیمراز II، آنزیم کلیدی نسخه‌برداری از ژن‌های ساختمانی در سلول‌های انسانی است. مسمومیت با آلفا-

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

آمانیتین هیچ‌گونه درمانی به جز درمان تسکین درد ندارد و در صورت مصرف مقادیر زیاد سم، به دلیل ایجاد نارسایی کبدی ممکن است منجر به مرگ بیمار شود.

5- گزینه «4» صحیح است.

به دلیل عدم توانایی همانندسازی انتهای کروموزوم‌های خطی سلول‌های طبیعی، تقسیم مکرر سلول‌ها به تدریج باعث کوتاه شدن کروموزوم‌ها و نهایتاً از دست رفتن توالی‌های حاوی ژن‌های ساختمانی می‌شود. این مسئله باعث پیری و مرگ طبیعی سلولی می‌شود. سلول‌های سرطانی برای جلوگیری از پیری سلولی، بیان آنزیم تلومراز را افزایش می‌دهند. تلومراز در ساختمان خود یک RNA دارد و با استفاده از خاصیت پلیمراز خود می‌تواند از روی این RNA به عنوان الگو، تعداد زیادی توالی‌های تکراری تلومری (که از شش باز تشکیل شده‌اند) را سنتز کند.

6- گزینه «1» صحیح است.

بررسی سابقه خانوادگی بیمار قویاً احتمال سندرم X شکننده را مطرح می‌سازد و در صورتی‌که امکان تشخیص وجود جهش در ژن وابسته به جنس FMR1 وجود می‌داشت، تأیید بیماری قطعی بود. سندرم x می‌باشد، به‌نظر می‌رسد علایم بیماران نسبت به افراد مبتلا به بیماری در نسل قبل شدیدتر است و در صورتی که تأیید شود، نشانه‌ی سبقت ژنتیکی می‌باشد. نروماسفالیک بودن و رنگ طبیعی پوست از علایم کم‌خونی فانکونی نمی‌باشد. شروع زودرس بیماری و عدم وجود اختلال حرکتی با تظاهرات بیماری هانتینتون مغایرت دارد. به دلیل نداشتن علایم اختلال حرکتی، صرع، کری یا کوری، بیماری کراب مطرح نمی‌باشد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل نهم: ساختمان لیپیدها

منشاء لیپیدها: لیپیدهای بدن دارای دو منشاء داخلی و خارجی می‌باشند. منشاء خارجی لیپیدها مواد غذایی هستند که عمدتاً تری گلیسریدهای مختلف می‌باشند. لیپیدهای با منشاء داخلی در بافت چربی، روده، کلیه و کبد سنتز می‌شوند.

تقسیم‌بندی لیپیدها

1- لیپیدهای ساده: استر اسیدهای چرب با الکلهای مختلف می‌باشند:

الف- چربیها: استر اسیدهای چرب با گلیسرول بوده و هیدروفوب می‌باشند؛ مانند تری اسیل گلیسرولها (تری گلیسریدها).

ب- مومها: استر اسیدهای چرب با الکلهای منوهیدریک دارای زنجیره طویل.

2- لیپیدهای پیش‌ساز و مشتق شده: اسیدهای چرب، گلیسرول، استروئیدها ایکوزانوئیدها، سایر الکلها، آلدئیدهای چرب، اجسام کتونی، ویتامینهای محلول در چربی و هورمونها.

3- لیپیدهای کمپلکس: استر اسیدهای چرب هستند که علاوه بر الکل و اسید چرب گروه‌های دیگر نیز دارند و عبارتند از:

الف- فسفولیپیدها: این ترکیبات علاوه بر اسید چرب و الکل دارای ریشه اسید فسفریک می‌باشند؛

I) گلیسروفسفولیپیدها: الکل موجود در این ترکیبات گلیسرول است و شامل اسیدفسفاتیدیک، فسفاتیدیل کولین (لسیتین)، فسفاتیدیل اتانول آمین (سفالین)، فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول، پلاسمالوژنها و کاردیولیپین می‌باشند.

II) اسفنگوفسفولیپیدها: دارای کی الکل آمین‌دار غیراشباع به نام اسفنگوزین هستند؛ مانند اسفنگومیلین و سرامید.

ب- گلیکولیپیدها (گلیکواسفنگولیپیدها): حاوی اسید چرب، اسفنگوزین و کربوهیدرات می‌باشند؛ مانند گانگلیوزید، سربروزید و سولفاتید.

ج- سایر لیپیدهای کمپلکس: لیپوپروتئینها، آمینولیپیدها،سولفولیپیدها و ...

– اسیل گلیسرول‌ها (گلیسریدها)، کلسترول و استرهای کلسترول چون فاقد بار الکتریکی هستند «لیپیدهای خنثی» نامیده می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

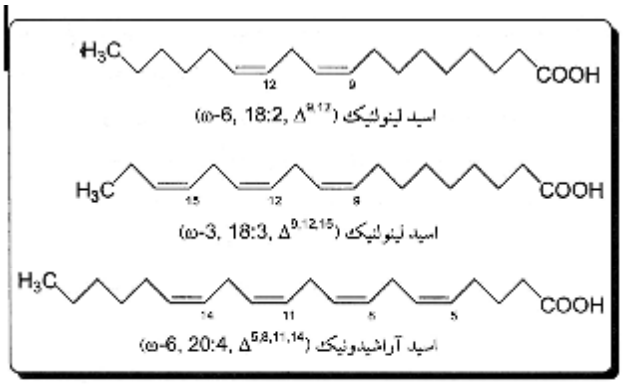
اسیدهای چرب

نامگذاری اسیدهای چرب

در اسیدهای چرب اتمهای کربن از طرف کربن کربوکسیل (کربن شماره 1) شماره‌گذاری می‌شوند. برای نامگذاری اسیدهای چرب اشباع تعداد کربن را ذکر نموده و پسوند «اوئیک» را اضافه می‌کنیم؛ مثلاً اسید استئاریک 18 کربنه است و اکتادکانوئیک نامیده می‌شود. در مورد اسیدهای چرب غیراشباع تعداد کربن، تعداد پیوند دوگانه و پسوند «انوئیک» ذکر می‌شود؛ مثلاً اسید اولئیک 18 کربنه و دارای یک پیوند دوگانه است و اسید اکتادکامنوانوئیک نامیده می‌شود.

در نامگذاری دلتا (Δ) به ترتیب از سمت چپ حرف یونانی Δ و بالای آن محل پیوند(های) دوگانه و سپس تعداد پیوند دوگانه نوشته می‌شود؛ مثلاً اسید اولئیک را به صورت $18{:}1\ \Delta^{9}$ نشان می‌دهند.

در نامگذاری اومگا (w) اتمهای کربن از طرف کربن CH_3 (کربن w_1) به طرف کربن کربوکسیل شماره‌گذاری می‌شوند و محل اولین پیوند دوگانه مشخص می‌شود؛ مثلاً اسید اولئیک w_9 نامیده می‌شود چون اولین پیوند دوگانه بر روی کربن شماره 9 از طرف CH_3 می‌باشد.



اسیدهای چرب که حاصل هیدرولیز چربیها می‌باشند، براساس نیاز بدن به دو گروه ضروری و غیرضروری تقسیم می‌شوند:

1- اسیدهای چرب غیرضروری در بدن سنتز می‌شوند؛ مانند اسید آراشیدونیک که از اسید لینولئیک مشتق می‌شود.

2- اسیدهای چرب ضروری باید از منشاء خارجی تأمین شوند که شامل اسید لینولئیک و اسید لینولنیک می‌باشند.

خواص شیمیایی اسیدهای چرب

1- صابونی شدن: اسیدهای چرب در محیط قلیایی به کمک حرارت دادن به نمک اسید چرب (صابون) تبدیل می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

2- اشباع شدن: اسیدهای چرب در محل پیوند دوگانه با هالوژنها (مانند ید و کلر) ترکیب می‌شوند.

عدد ید: عبارت است از مقدار ید لازم (برحسب گرم) برای اشباع کردن 100 گرم اسید چرب غیراشباع. با تعیین این اندیس می‌توان تعداد پیوندهای دوگانه در یک اسید چرب را مشخص کرد.

3- هیدروژناسیون: اسیدهای چرب غیراشباع که در حالت عادی مایع هستند در اثر ترکیب با هیدروژن اشباع شده و جامد می‌شوند.

4- پراکسیداسیون: اسیدهای چرب غیراشباع در حضور اکسیژن مولکولی (O_2) با رادیکالهای آزاد واکنش داده و طی واکنش‌های زنجیره‌ای، ترکیباتی مانند هیدروپراکسید، اندوپراکسید و مالون دی‌آلدئید ایجاد می‌کنند.

5- نقطه ذوب: در اسیدهای چرب اشباع با افزایش تعداد اتمهای کربن نقطه ذوب افزایش می‌یابد و در اسیدهای چرب غیراشباع با افزایش پیوندهای دوگانه نقطه ذوب کاهش می‌یابد.

6- ایزومری: اسیدهای چرب غیراشباع با توجه به وضعیت فضایی اتم‌ها یا گروه‌ها در اطراف پیود دوگانه می‌توانند دارای دو ایزومر سیس و ترانس باشند. اسیدهای چرب طبیعی به صورت ایزومر سیس و اسیدهای چرب مصنوعی به صورت ایزومر ترانس می‌باشند. اسیدهای چرب غیراشباع سیس با خمیدگی در محل پیوند دوگانه موجب سیالیت غشاء سلولی می‌شوند.

استروئیدها

دارای هسته سیکلوپنتانوپرهیدروفنانترن می‌باشند. مهمترین استروئیدها شامل اسیدهای صفراوی، هورمونهای جنسی، هورمونهای قشر فوق کلیه، ویتامین D و کلسترول می‌باشند.

استرولها از مشتقات استروئیدها می‌باشند که دارای عامل الکلی بر روی کربن شماره 3 (محل استری شدن اسید چرب در صورت اتصال)، زنجیره کربنی بر روی کربن شماره 17 (حاوی 10- 8 اتم کربن) و یک پیوند دوگانه بین اتمهای کربن شماره 5 و 6 در هسته استروئیدی هستند.

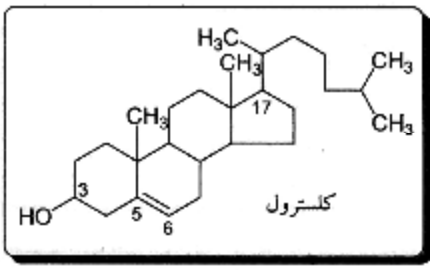
کلسترول

در مغز، بافتهای عصبی، ترکیبات صفرا و غشاء سلول‌ها وجود دارد و در خون به دو شکل آزاد و استریفیه موجود است ($\frac{2}{3}$ استریفیه و $\frac{1}{3}$ آزاد). کلسترول از یک هسته 17 کربنی سیکلوپنتانوپرهیدروفنانترن تشکیل شده و بین کربنهای 5 و 6 دارای یک پیوند دوگانه می‌باشند. کلسترول استریفیه در هیدروکسیل کربن شماره 3 با یک مولکول اسید چرب

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

(معمولاً غیراشباع) استریفیه شده و ترکیبی غیرقطبی ایجاد می‌کند که در داخل ساختمان لیپوپروتئینها قرار می‌گیرد. در کلسترول استریفیه با افزایش تعداد پیوندهای دوگانه اسید چرب، حلالیت آن بیشتر می‌شود.



افزایش غلظت کلسترول در خون به بیش از 260 میلی‌گرم در دسی‌لیتر احتمال ابتلا به آترواسکلروز را افزایش می‌دهد. افزایش کلسترول در غشاء گلبول‌های قرمز انعطاف‌پذیری آنرا کاهش می‌دهد.

کلسترول در آب نامحلول و در حلال‌های آلی محلول بوده و غیرقابل صابونی شدن می‌باشد. هورمونهای قشری غدد فوق کلیه، هورمونهای جنسی، اسید کولیک موجود در صفرا و ویتامین D_3 مشتقات کلسترول می‌باشند.

استرولهای موجود در گیاهان (فیتواسترولها) مانند استیگماسترول و سیتوسترول و استرولهای موجود در قارچها و مخمرها (میکواسترولها) مانند ارگوسترول نیز در گروه استرولها قرار دارند. ارگروسترول در حضور اشعه ماوراء بنفش به ویتامین D_2 (ارگوکلسیفرول) تبدیل می‌شود.

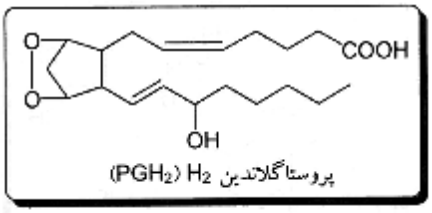
ایکوزانوئیدها

در بدن از اسید آراشیدونیک مشتق می‌شوند و شامل پروستانوئیدها، لکوترینها و لیپوکسینها می‌باشند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب غیراشباع 20 کربنه و دارای 4 پیوند دوگانه می‌باشد که توسط آنزیم فسفولیپاز A_2 از اسید لینولئیک فسفولیپیدهای غشاء سلول‌های کبدی مشتق می‌شود. پروستانوئیدها از اکسیداسیون اسید آراشیدونیک در مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند و شامل پروستاگلاندینها، پروستاسیکلینها و ترومبوکسانها می‌باشند.

پروستاگلاندینها: حاوی یک حلقه پنج کربنه (سیکلوپنتان) در زنجیره اسید آراشیدونیک هستند و از تمام بافتهای بدن به جز گلبول‌های قرمز ترشح می‌شوند. مانند هورمونهای غیراستروئیدی از طریق تنظیم سنتز cAMP (AMP حلقوی) عمل می‌کنند و به هورمونهای موضعی معروفند. پروستاگلاندینها موجب انقباض عضلات صاف رحم در هنگام قاعدگی و زایمان، ایجاد التهاب، گشاد شدن رگها، کاهش فشارخون، جلوگیری از زخم معده و تنظیم سرعت فیلتراسیون گلومرولی می‌شوند.

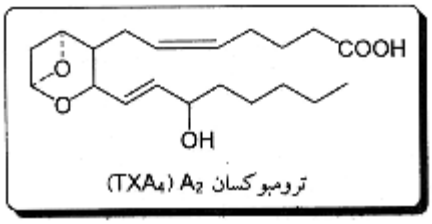
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



پروستاگلاندین H_2 (PGH_2)

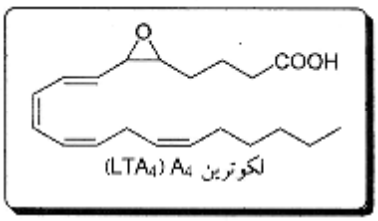
ترومبوکسانها: دارای حلقه‌ای 6 ضلعی با یک اکسیژن (حلقه اکسان) هستند که در پلاکتها از اسید آراشیدونیک ساخته می‌شوند. ترومبوکسانها موجب انقباض رگها و تجمع پلاکتها (تشکیل لخته خون) می‌شوند.



ترومبوکسان A_2 (TXA_4)

پروستاسیکلینها: دارای دو حلقه پنج ضلعی هستند که در اثر اکسیداسیون ایجاد شده است و در جدار رگها سنتز می‌شوند. PGl_2 ماده‌ای ضد انعقاد است که تجمع پلاکتها و تشکیل لخته خون را مهار می‌کند (آنتاگونیست ترومبوکسانها) و همچنین موجب شل شدن عضلات صاف و گشاد شدن رگها می‌شود.

لکوترینها: در اثر اکسیداسیون اسید آراشیدونیک توسط آنزیم 5- لیپواکسیژناز در گلبول‌های سفید، ماستوسیتها، پلاکتها و ماکروفاژها تولید می‌شوند. در ساختمان لکوترینها حلقه کربنی وجود ندارد و دارای چهار پیوند دوگانه می‌باشند. ترکیب LTA_4 با گلوتاتیون، LTC_4 ایجاد می‌کند که در اثر حذف متوالی اسید گلوتامیک و گلیسین به ترتیب به LTD_4 و LTE_4 تبدیل می‌شود. لکوترینها در ایجاد شوک آنافیلاکسی، حساسیت و التهاب (مانند آسم)، افزایش نفوذپذیری رگها، فعال شدن گلبول‌های سفید و انقباض عضلات صاف ریه‌ها و مجرای گوارشی نقش دارند.

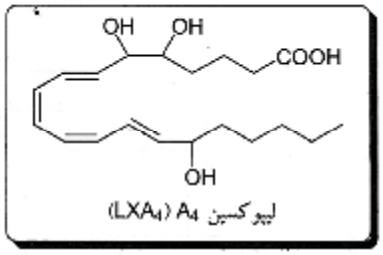


لکوترین A_4 (LTA_4)

لیپوکسینها: از طریق مسیر لیپواکسیژناز در گلبول‌های سفید ایجاد می‌شوند و در ساختار خود چهار پیوند دوگانه کونژوگه (یک در میان) دارند. لیپوکسینها تنظیم‌کننده سیستم ایمنی بدن هستند و بر رگها اثر گذاشته و فشار خون را تغییر می‌دهند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

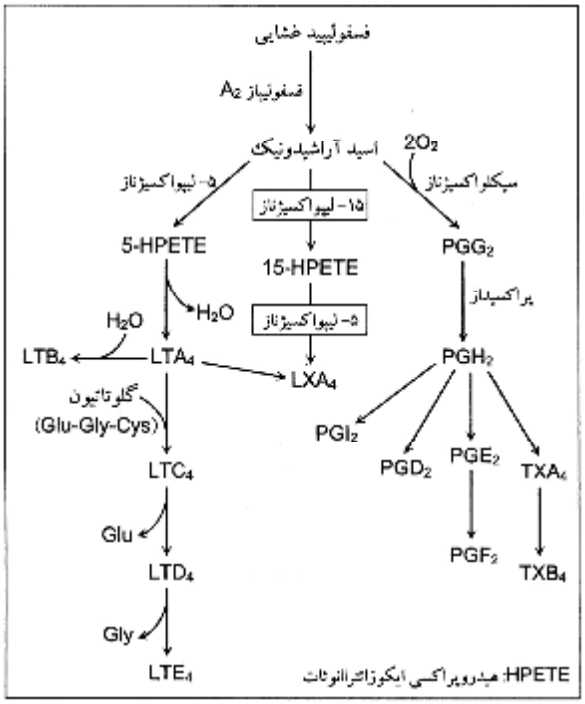


لیپوکسین A_4 (LXA_4)

اثر داروها بر ترشح ایکوزانوئیدها

1- داروهای ضد التهاب کورتیکواستروئیدی مانند هیدروکورتیزون، پردنیزولون و بتامتازون موجب مهار آنـزیم فسـفولیپاز A_2 می‌شوند.

2- داروی ضد التهاب غیراستروئیدی (NADIDs) مانند آسپیرین، ایندومتاسین و ایبـوپروفن آنـزیم سیکلواکسـیژناز را مهار می‌کنند.



▲ بیوسنتز ایکوزانوئیدها از اسید آراشیدونیک

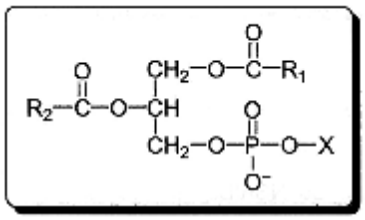
لیپیدهای کمپلکس

الف) فسفولیپیدها

اجزاء اصلی لیپیدی غشاء سلول‌ها هستند و تمامی آن‌ها به جز اسفنگولیپیدها در ساختار خود گلیسرول دارند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

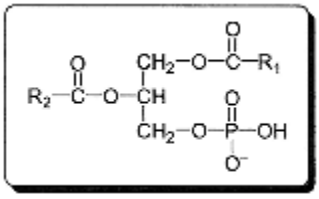


▲ فرمول عمومی فسفولیپیدها

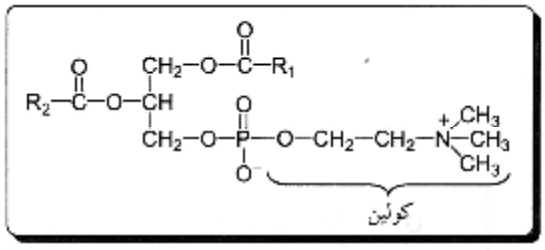
I) گلیسروفسفولیپیدها (فسفوگلیسریدها)

فراوانترین لیپیدهای موجود در غشاء هستند و شامل اسید فسفاتیدیک، لسیتین (فسفاتیدل کولین)، سفالین (فسفاتیدیل اتانول آمین)، فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول، پلاسمالوژنها و کاردیولیپیین می‌باشند. بیشتر گلیسروفسفولیپیدها در کربن شماره 1 دارای یک اسید چرب اشباع 16 یا 18 کربنه و در کربن شماره 2 دارای یک اسید چرب غیراشباع 18 یا 20 کربنه هستند. این ترکیبات یک سر قطبی و دو دم طویل و غیرقطبی دارند و به همین دلیل به آنها لیپیدهای آمفی‌پاتیک می‌گویند که بر اساس این ویژگی در محیط آبی میسل تشکیل می‌دهند.

اسید فسفاتیدیک: شامل دو مولکول اسید چرب، یک مولکول اسید فسفریک و یک مولکول گلیسرول است؛ در بدن سنتز شدن و پیش‌ساز تری اسیل گلیسرولها در بافت چربی می‌باشد.



لسیتین (فسفاتیدیل کولین): در فرمول این ترکیب به جای X در فرمول عمومی فسفولیپیدها، باز کولین قرار گرفته است. 50% از کل فسفوگلیسریدهای بدن را لسیتین تشکیل داده و فراوانترین فسفولیپیدهای غشاء سلولی می‌باشد.

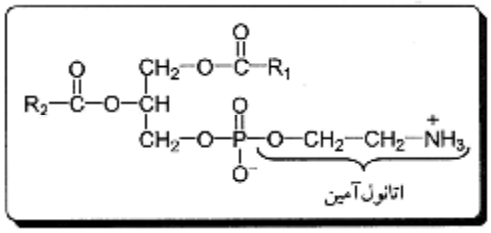


– دی پالمیتوئیل لسیتین از ترکیبات اصلی سورفاکتانت است که مانع به هم چسبیدن سطوح داخلی ریه‌ها (به دلیل کشش سطحی) می‌شود و فقدان آن در ریه نوزادان سندروم دیسترس تنفسی (RDS) ایجاد می‌کند.

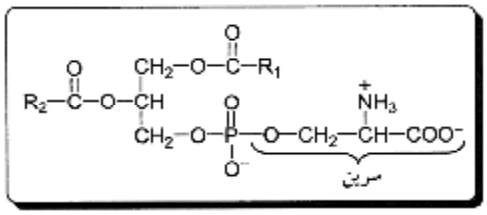
www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

سفالین (فسفاتیدیل اتانول آمین): در فرمول عمومی فسفولیپیدها به جای X، اتانول آمین قرار دارد.

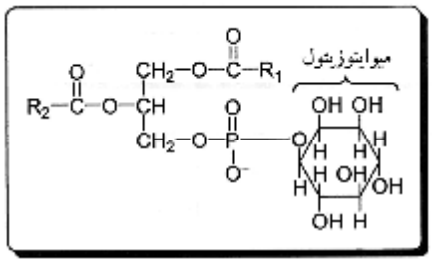


فسفاتیدیل سرین: در فرمول عمومی فسفولیپیدها به جای X، اسیدآمینه سرین قرار دارد. سرین جزء اسیدهای آمینه الکلی است.



فسفاتیدیل اینوزیتول: در فرمول عمومی فسفولیپیدها به جای X، اینوزیتول قرار دارد که یک سیکلوهگزان است. استر اسید فسفریک با ایزومری از اینوزیتول به نام «میواینوزیتول» اسید فیتیک تشکیل می‌دهد.

فسفاتیدیل اینوزیتول 4، 5- بیس فسفات در غشاء سلول وجود دارد و پیش‌ساز دی اسیل گلیسرول و اینوزیتول تری فسفات می‌باشد که به عنوان پیام‌رسان ثانویه برخی از هورمونها عمل می‌کنند.



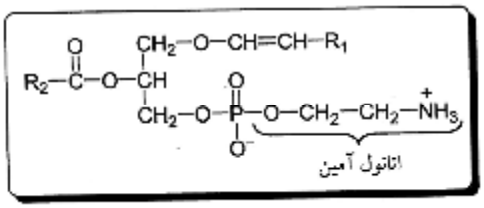
– لیزوفسفولیپیدها فقط دارای یک گروه اسیل بوده و در متابولیسم و تبدیل فسفولیپیدها به یکدیگر نقش دارند؛ مانند لیزوفسفاتیدیل کولین و لیزولسیتین.

پلاسمالوژنها (لیپیدهای اتری): مشابه فسفاتیدیل اتانول آمین هستند، ولی به جای اسید چرب در کربن شماره 1 گلیسرول، یک زنجیره آلکنیل (مشتق الکل غیراشباع) از طریق پیوند اتری قرار گرفته است. پلاسمالوژنها 10% از

www.ShimiPedia.ir

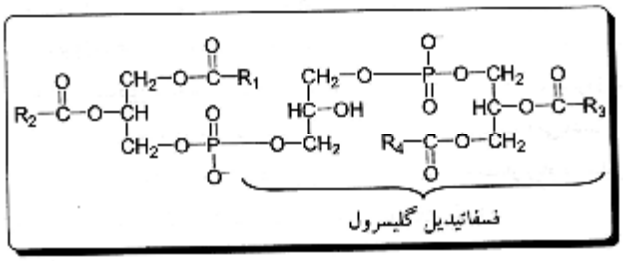
WWW.FUKA.IR

فسفولیپیدهای مغز و عضله و 50% از فسفولیپیدهای قلب را تشکیل می دهند. در پلاسمالوژنها ممکن است به جای اتانول آمین، ترکیبات کولین، سرین یا اینوزیتول قرار گیرد.



عامل فعال کننده پلاکتی (PAF) نوعی لیپید اتری است که در کربن شماره 1 دارای زنجیره آلکیل طویل با اتصال اتری و در کربن شماره 2 دارای استیل می‌باشد. این ترکب از بازوفیلها ترشح شده و موجب تجمع پلاکتها همراه با آزاد شدن سروتونین (محرک انقباض رگها) می‌گردد و در التهاب نقش دارد.

کاردیولیپین (دی فسفاتیدیل گلیسرول): در اثر اتصال اسید فسفاتیدیک به فسفاتیدیل گلیسرول تشکیل می‌شود؛ بنابراین در ساختار آن سه مولکول گلیسرول، چهار مولکول اسید چرب و دو مولکول اسید فسفریک وجود دارد. این ترکیب بیشتر در غشاء داخلی میتوکندری وجود دارد و برای عملکرد ناقل فسفات و فعالیت آنزیم سیتوکروم اکسیداز موردنیاز است.



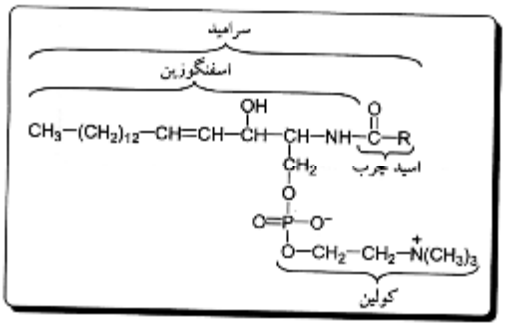
II) اسفنگولیپیدها

در ساختار اسفنگولیپیدها به جای گلیسرول، الکلی به نام اسفنگوزین وجود دارد. اسفنگوزین یک آمینوالکل غیراشباع می‌باشد که دارای 18 اتم کربن، یک پیوند دوگانه و یک عامل آمین است. اسفنگولیپیدها مانند گلیسروفسفولیپیدها یک سر قطبی و دو دم غیرقطبی دارند. از ترکیب اسید چرب با اسفنگوزین از طریق پیوند آمیدی، سرامید ایجاد می‌شود.

اسفنگومیلینها: در اثر ترکیب سرامید با فسفوکولین ایجاد می‌شوند و در غشاء سلول‌های عصبی بویژه در میلین فراوان می‌باشند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

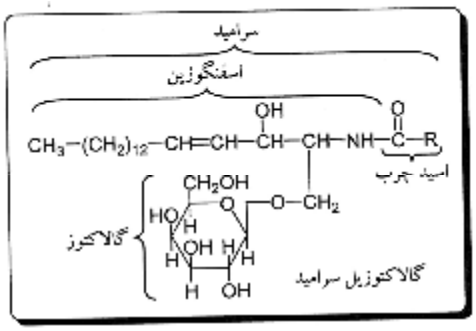


ب) گلیکولیپیدها

گلیکولیپیدهای اصلی بافتهای حیوانات به صورت گلیکواسفنگولیپید هستند که بیشتر در لایه خارجی غشاء سلولی وجود دارند. این ترکیبات از سرامید و یک یا چند مولکول قندی تشکیل شده‌اند و فاقد گروه فسفات می‌باشند. ساده‌ترین آنها گالاکتوزیل سرامید و گلوکوزیل سرامید هستند. گروه‌های خونی انسان از طریق بخش کربوهیدرات بعضی از گلیکواسفنگولیپیدها تعیین می‌شود.

سربروزیدها: از ساده‌ترین گلیکواسفنگولیپیدها می‌باشند که از سرامید و یک قند هگزوز تشکیل شده‌اند. سربروزید موجود در کبد و طحال گلو کوسربروزید (گلوکوزیل سرامید) و در مغز گالاکتوسربروزید (گالاکتوزیل سرامید) می‌باشد.

سولفاتیدها حاوی سرامید و یک قند سولفاته می‌باشند و به مقدار زیاد در میلین وجود دارند، مانند سولفوگالاکتوسربروزید (سولفاتید کلاسیک).



گلوبوزیدها: گلیکواسفنگولیپیدهای خنثی (بدون بار) دارای دو یا چند واحد قندی، معمولاً گلوکز، گالاکتوز و N- استیل گالاکتوز آمین هستند؛ مانند لاکتوزیل سرامید که در غشاء گلبول‌های قرمز وجود دارد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

گانگلیوزیدها (سربروزیدهای مرکب): حاوی سرامید، گلوکز، گالاکتوز، N- استیل گالاکتوز آمین و یک یا چند مولکول اسید سیالیک (معمولاً N- استیل نورامینیک اسید) می‌باشند. این ترکیبات در غشاء سلول‌های عصبی قرار دارند و به عنوان گیرنده نیز عمل می‌کنند؛ مانند GM_1 که گیرنده سم وبا بر روی سلول‌های مخاط روده انسان است.

ترپنها (Terpens)

در یک تقسیم‌بندی دیگر که براساس صابونی شدن لیپیدهاست، از ترپنها نیز نام برده شده است. ترپنها فاقد اسید چرب می‌باشند و غیرقابل صابونی شدن هستند و جزء لیپیدهای ساده محسوب می‌شوند. ترپنها به مقدار جزئی و به شکل آزاد در سلول‌ها وجود دارند و از نظر ساختمان شیمیایی پلیمرهایی از واحد ایزوپرن به فرمول C_5H_8 می‌باشند (ایزوپرن = 2- متیل 1، 3- بوتادی اِن). ساده‌ترین ترپنها از دو واحد ایزوپرن تشکیل شده‌اند و به منوترپنها معروفند. سزکویی‌ترپنها، دی‌ترپنها، تری‌ترپنها و تتراترپنها به ترتیب دارای سه، چهار، شش و هشت واحد ایزوپرن می‌باشند. بعضی از ترپنها مانند اسکوالن خطی و برخی مانند لیمونن حلقوی می‌باشند و برخی هر دو ساختمان را دارند. اسکوالن پیش‌ساز کلسترول می‌باشد. از مشتقات ترپنها می‌توان به ویتامینهای A، K، E و b - کاروتن اشاره کرد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

فصل دهم: متابولیسم لیپیدها

هضم و جذب لیپیدها

تری اسیل گلیسرول‌های موجود در رژیم غذایی در معده و روده کوچک به وسیله آنزیم لیپاز معده (مؤثر بر چربی‌های امولسیون شده) و لیپاز پانکراس به منواسیل گلیسرول، دی اسیل گلیسرول، اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول تجزیه می‌شوند. این ترکیبات پس از جذب در روده کوچک به تری اسیل گلیسرولها تبدیل شده و همراه با کلسترول غذایی و پروتئینهای اختصاصی شیلومیکرونها را تشکیل می‌دهند. شیلومیکرونها جذب لنف شده و پس از ورود به خون توسط آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول تجزیه می‌گردند.

اسیدهای چرب آزاد به وسیله آلبومین در خون انتقال می‌یابند و پس از ورود به سلول‌های کبدی، در ماتریکس میتوکندری توسط مراحل b - اکسیداسیون، اکسید می‌شوند. محصول نهایی b - اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد اتم کربن زوج استیل کوآنزیم A می‌باشد که به چرخه کربس وارد شده و در نهایت انرژی تولید می‌کند. استیل کوآنزیم A در بیوسنتز اسیدهای چرب، اجسام کتونی و کلسترول نیز نقش اساسی دارد.

گلیسرول در کبد توسط آنزیم گلیسرول کیناز و با مصرف ATP فسفریله شده و گلیسرول 3- فسفات ایجاد می‌کند که با تبدیل شدن به دی هیدروکسیل استون فسفات وارد مسیر گلیکولیز یا گلوکونئوژنز می‌گردد.

انتقال و ذخیره لیپیدها

لیپیدهای پلاسما شامل تری اسیل گلیسرولها، فسفولیپیدها، کلسترول، استرهای کلسترول و مقدار کمی اسید چرب آزاد هستند که به وسیله لیپوپروتئینها در خون منتقل می‌شوند. لیپوپروتئینها براساس ضریب شناوری در اولتراسانتریفوژ (چگالی) طبقه‌بندی می‌شوند. هر چه نسبت لیپید به پروتئین بیشتر باشد چگالی لیپوپروتئین کمتر و قطر آن بیشتر خواهد بود و بالعکس.

لیپوپروتئینها از چگالی کم به چگالی زیاد به ترتیب شامل چهار گروه اصلی شیلومیکرونها، لیپوپروتئینهای دارای چگالی بسیار پایین (VLDL)، لیپوپروتئینهای دارای چگالی پایین (LDL) و لیپوپروتئینهای دارای چگالی بالا (HDL) می‌باشند. لیپوپروتئینها به وسیله الکتروفورز نیز از هم جدا شده و براساس میزان حرکت از مبداء به ترتیب شیلومیکرون، بتالیپوپروتئین (LDL)، پره بتالیپوپروتئین (VLDL) و آلفالیپوپروتئین (HDL) طبقه‌بندی می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

شیلومیکرونها: در سلول‌های مخاط روده تولید می‌شوند و حاوی مقدار زیادی تری گلیسرید خارجی (اگزوژن) هستند، پس از صرف غذاهای چرب در سرم دیده شده و مسئول انتقال لیپیدهای مواد غذایی می‌باشند، ولی برخلاف سایر لیپوپروتئینها در حالت ناشتا در سرم افراد سالم وجود ندارند. آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) باعث تجزیه شیلومیکرونها و تبدیل آن به باقیمانده شیلومیکرونها می‌شود. این آنزیم بر روی جدار مویرگها قرار دارد و عامل شفاف کننده پلاسما (Clearing Factor) نامیده می‌شود. در بیماری پایداری شیلومیکرونها که در اثر فقدان یا کمبود آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به وجود می‌آید، پلاسما شیری رنگ می‌شود.

VLDL: به مقدار زیاد در کبد و به میزان کمتر در مخاط روده سنتز می‌شود. عامل انتقال‌دهنده تری گلیسریدها از کبد به بافتهای غیرکبدی است و به مقدار کم در سرم افراد ناشتا وجود دارد. VLDL روده‌ای حاوی تری گلیسریدهای خارجی (اگزوژن) و VLDL جریان خون حاوی تری گلیسریدهای داخلی (اندوژن) است.

LDL: از متابولیسم VLDL به دست می‌آید؛ در جریان خون VLDL به وسیله آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) تری گلیسریدهای خود را از دست داده و به lDL و سپس به LDL تبدیل می‌شود. LDL دارای گیرنده اختصاصی بر روی غشاء سلول‌های کبدی است و از طریق اندوسیتوز وارد این سلول‌ها می‌شود. بخش عمده کلسترول خون (کلسترول مضر) توسط LDL حمل می‌گردد و عامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی (Atherogenic factor) نام دارد.

HDL: به طور عمده در کبد و روده سنتز می‌شود و دارای بیشترین پروتئین و فسفولیپید می‌باشد. HDL مسئول انتقال معکوس کلسترول بویژه کلسترول استریفیه از بافتها و رگها به کبد است. در این مسیر در اثر جذب و استریفیکاسیون کلسترول چگالی HDL (HDL_3) به تدریج کاهش یافته و به HDL_2 تبدیل می‌شود. HDL_2 استر کلستریل خود را در کبد آزاد کرده و مجدداً به HDL_3 تبدیل می‌شود.

HDL (HDL_2) عاملی ضد آتروژن (Anti-Atherogenic factor) است و زیاد بودن غلظت آن در خون احتمال مبتلا شدن به بیمای قلبی- عروقی را کاهش می‌دهد. استریفیکاسیون کلسترول در HDL به وسیله آنزیم لسیتین کلسترول اسیل ترانسفراز (LCAT) انجام می‌شود. آنزیمی که باعث استریفیکاسیون کلسترول در داخل سلول می‌شود، اسیل کوآنزیم A کلسترول اسیل ترانسفراز (ACAT) نام دارد.

آپوپروتئینها

پروتئینهای اختصاصی موجود در لیپوپروتئینها را آپوپروتئین یا آپولیپوپروتئین می‌نامند که مهمترین آنها عبارتند از:

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1) apo A: در روده و کبد سنتز می‌شود و عمدتاً در HDL و به مقدار بسیار کم در شیلومیکرون دیده می‌شود. Apo A-I فعال کننده آنزیم LCAT می‌باشد.

2) apo B: apo B موجود در شیلومیکرون، apo B-48 و apo B موجود در VLDL و LDL، apo B -100 نام دارد. apo B-48 در روده و apo B- 100 در کبد سنتز می‌شود. LDL فقط دارای apo B-100 می‌باشد.

3) apo C: در کبد سنتز می‌شود و در شیلومیکرون، VLDL و HDL وجود دارد. apo C-II فعال‌کننده آنزیم لیپوپروتئین لیپاز می‌باشد.

4) apo E: در کبد سنتز می‌شود و بیشتر در VLDL و به مقدار کم در HDL وجود دارد.

HDL تأمین کننده Apo C و Apo E موردنیاز شیلومیکرون و VLDL می‌باشد.

– آپوپروتئینها به عنوان لیگاندهایی برای اتصال به گیرنده لیپوپروتئینها در بافتها عمل می‌کنند؛ مثلاً LDL به کمک Apo B-100 و باقیمانده شیلومیکرون به کمک Apo E به گیرنده‌های خود متصل شده و از طریق اندوسیتوز وارد سلول‌های کبدی می‌شوند. تجمع کلسترول در داخل سلول بیان ژن گیرنده‌های LDL را کاهش داده و از این طریق برداشت بیشتر کلسترول را مهار می‌کند.

b - اکسیداسیون اسیدهای چرب

شامل مراحل متوالی اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد همراه با آزاد شدن متوالی واحدهای دو کربنه به شکل استیل کوآنزیم A می‌باشد. این فرآیند همراه با تولید $NADH_2$ و $FADH_2$ می‌باشد که الکترونهای خود را به زنجیره تنفسی منتقل کرده و موجب سنتز ATP می‌شوند. b - اکسیداسیون اسیدهای چرب در دو مرحله سیتوپلاسمی و میتوکندریایی صورت می‌گیرد:

الف - مرحله سیتوپلاسمی

ابتدا اسید چرب توسط آنزیم تیوکیناز (اسیل کوآنزیم A سنتتاز) با یک مولکول کوآنزیم A ترکیب شده و اسیل کوآنزیم A (اسید چرب فعال) تولید می‌کند. این ترکیب برای عبور از غشاء داخلی میتوکندری به کمک آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I به کارنیتین متصل شده و اسیل کارنیتین ایجاد می‌کند. فعالیت این آنزیم میزان ورود اسیل دارای زنجیره بلند به درون میتوکندری را کنترل می‌کند و در حالت سیری به وسیله مالونیل کوآنزیم A مهار می‌شود. اسیل کارنیتین توسط ناقل اسیل کارنیتین/ کارنیتین به نام ترانس لوکاز وارد میتوکندری می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

ب- مرحله میتوکندریایی

در بخش ماتریکسی غشاء داخلی میتوکندری گروه اسیل توسط آنزیم کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز II از اسیل کارنیتین جدا شده و مجدداً اسیل کوآنزیم A تشکیل می‌شود.

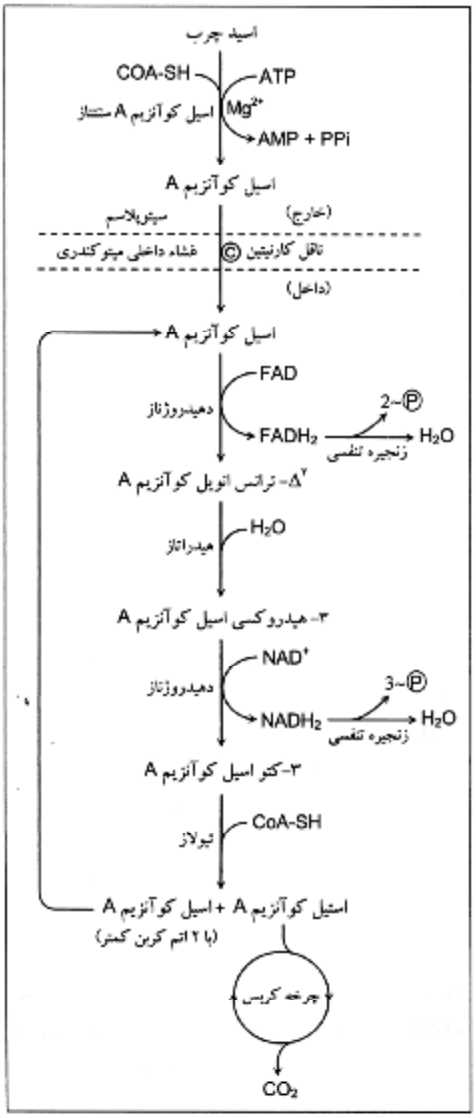
اسیل کوآنزیم A توسط آنزیم دهیدروژناز به Δ^2- ترانس انویل کوآنزیم A (دهیدرواسیل کوآنزیم A) تبدیل می‌گردد و با اضافه شدن آب به پیوند دوگانه به وسیله آنزیم هیدراتاز به 3- هیدروکسی اسیل کوآنزیم A مبدل می‌شود. ترکیب اخیر توسط آنزیم دهیدروژناز به 3- کتواسیل کوآنزیم a تبدیل می‌شود. در آخرین مرحله آنزیم تیولاز با استفاده از یک مولکول کوآنزیم A، 3- کتواسیل کوآنزیم A را به استیل کوآنزیم A و اسیل کوآنزیم A با دو اتم کربن کمتر تجزیه می‌کند.

اسیل کوآنزیم A ایجاد شده دوباره این چرخه را برای تولید مولکول‌های دیگر استیل کوآنزیم A طی می‌کند. اسیدهای چرب دارای تعداد اتم کربن فرد در آخرین چرخه b- اکسیداسیون به یک مولکول استیل کوآنزیم A و یک مولکول پروپیونیل کوآنزیم A تجزیه می‌شوند.

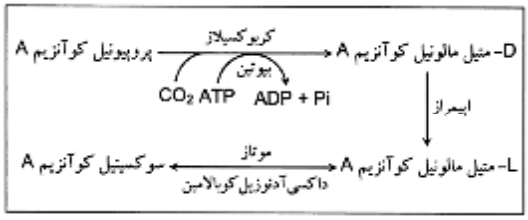
مولکول‌های استیل کوآنزیم A حاصل با شرکت در چرخه کربس به CO_2 و H_2O اکسید شده و انرژی تولید می‌کنند. پروپیونیل کوآنزیم A نیز توسط آنزیم کربوکسیلاز به D- متیل مالونیل کوآنزیم A کربوکسیله شده و سپس توسط آنزیم اپیمراز به L- متیل مالونیل کوآنزیم A تبدیل می‌شود. ترکیب اخیر توسط آنزیم موتاز و در حضور داکسی آدنوزیل کوبالامین (کوآنزیم ویتامین B_{12})، در اثر ایجاد نوآرایی درون مولکولی به سوکسینیل کوآنزیم A تبدیل می‌شود که در چرخه کربس ATP تولید می‌کند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



▲ β-اکسیداسیون اسیدهای چرب



انرژی حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب

هر مولکول استیل کوآنزیم A در چرخه کربس دوازده مولکول ATP تولید می‌کند. همچنین از هر مولکول سوکسینیل کوآنزیم A نیز شش مولکول ATP حاصل می‌شود و در تبدیل پروپیونیل کوآنزیم A به سوکسینیل کوآنزیم A یک

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

مولکول ATP مصرف می‌گردد؛ بنابراین از هر مولکول پروپیونیل کوآنزیم A پنج مولکول ATP ایجاد می‌شود. به دلیل اینکه طی فعال شدن اسید چرب به اسیل کوآنزیم A توسط آنزیم تیوکیناز هر دو پیوند فسفوانیدریدی ATP می‌شکند، برای فعال شدن یک مولکول اسید چرب معادل 2 مولکول ATP انرژی مصرف می‌شود. به عنوان نمونه انرژی حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب 16 کربنه و 17 کربنه در جدول‌های زیر نشان داده شده است:

انرژی حاصل از اکسیداسیون اسید چرب 16 کربنه:

تولید 8 مولکول اسید کوآنزیم A	8 ×12 =96 ATP
انجام اکسیداسیون در 7 مرحله و تولید 7 مولکول $NADH_2$ و 7 مولکول $FADH_2$	7 $NADH_2$ ≡ 21 ATP 7 $FADH_2$ ≡ 14 ATP
131 ATP -2 ATP =129 ATP	

انرژی حاصل از اکسیداسیون اسید چرب 17 کربنه:

تولید 7 مولکول اسید کوآنزیم A	7 ×12 =84 ATP
تولید 1 مولکول پروپیونیل کوآنزیم A	5 ATP
انجام اکسیداسیون در 7 مرحله و تولید 7 مولکول $NADH_2$ و 7 مولکول $FADH_2$	7 $NADH_2$ ≡ 21 ATP 7 $FADH_2$ ≡ 14 ATP
124 ATP -2 ATP =122 ATP	

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع به دو آنزیم کمکی نیاز دارد. اسیدهای چرب غیراشباع در محل پیوند دوگانه خود آرایش فضایی سیس دارند و به همین دلیل نمی‌توانند تحت اثر آنزیم هیدراتاز (اضافه کننده H_2O به پیوند دوگانه ترانس انویل کوآنزیم A) قرار بگیرند. آنزیم کمکی انویل کوآنزیم A ایزومراز با جابجایی پیوند دوگانه، Δ^3 - سیس انویل کوآنزیم A را به Δ^2 - ترانس انویل کوآنزیم A تبدیل می‌کند تا وارد مراحل بعدی مسیر b - اکسیداسیون شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

اسیدهای چرب دارای چند پیوند غیراشباع در دومین چرخه اکسیداسیون به صورت Δ^4- سیس اسیل کوآنزیم A بوده و توسط آنزیم دهیدروژناز به Δ^2- ترانس Δ^4- سیس انویل کوآنزیم A تبدیل می‌شوند. آنزیم کمکی دی انویل کوآنزیم A ردوکتاز در حضور $NADPH_2$ این ترکیب را به Δ^3- ترانس انویل کوآنزیم A احیاء می‌کند که توسط آنزیم انویل کوآنزیم A ایزومراز به ایزومر Δ^2- ترانس انویل کوآنزیم A تبدیل می‌شود و مراحل بعدی b- اکسیداسیون را طی می‌کند.

سرنوشت استیل کوآنزیم A

استیل کوآنزیم A هنگام گرسنگی و نیاز سلول به انرژی، در چرخه کربس و زنجیره تنفسی ATP تولید می کند. در مواقع سیری و نیاز نداشتن سلول به انرژی، استیل کوآنزیم A از میتوکندری خارج شده و در سیتوپلاسم در بیوسنتز اسیدهای چرب شرکت می‌کند.

استیل کوآنزیم A به دو صورت از میتوکندری خارج می‌شود:

1- استیل کوآنزیم A توسط آنزیم استیل کارنیتین ترانسفراز با کارنیتین کمپلکس شده و استیل کارنیتین تولید می‌کند. استیل کارنیتین پس از عبور از غشاء میتوکندری در سیتوپلاسم با یک مولکول کوآنزیم A ترکیب شده و به استیل کوآنزیم A و کارنیتین تجزیه می‌شود.

2- استیل کوآنزیم A توسط آنزیم سیترات سنتاز با اسید اگزالواستیک ترکیب شده و اسید سیتریک تولید می‌کند. اسید سیتریک از غشاء میتوکندری عبور می‌کند و در سیتوپلاسم به وسیله آنزیم سیترات لیاز در واکنشی یک طرفه و با پذیرفتن یک مولکول کوآنزیم A به استیل کوآنزیم A و اسید اگزالواستیک تجزیه می‌شود.

استیل کوآنزیم A پس از خروج از میتوکندری می‌تواند در بیوسنتز اسیدهای چرب، تری اسیل گلیسرولها، اجسام کتونی و کلسترول شرکت کند.

بیوسنتز اسیدهای چرب

بیوسنتز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم سلول‌های کبدی و بر روی کمپلکس آنزیمی اسید چرب سنتاز صورت می‌گیرد که از یک پروتئین مرکزی و آنزیم‌های مجتمع اطراف آن تشکیل شده است. بیوسنتز اسیدهای چرب به استیل کوآنزیم A، $NADPH_2$ و ATP نیاز دارد. پروتئین مرکزی این کمپلکس آنزیمی حاوی ریشه $4'$- فسفوپانتتئین می‌باشد که

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

دارای عامل تیول (SH-) مرکزی بوده و پروتئین ناقل ریشه اسید (ACP) نامیده می‌شود. یکی از آنزیمهای کمپلکس به نام 3- کتواسیل ACP سنتاز نیز دارای عامل تیول محیطی می‌باشد.

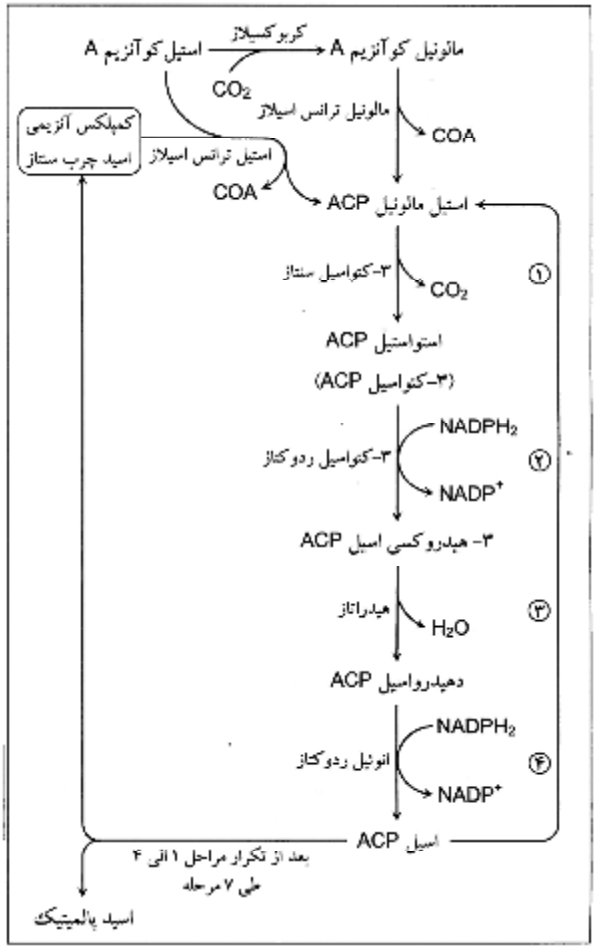
ابتدا استیل کوآنزیم A توسط آنزیم کربوکسیلاز و در حضور بیوتین، با CO_2 ترکیب شده و مالونیل کوآنزیم A ایجاد می‌کند. یک مولکول مالونیل کوآنزیم A توسط آنزیم مالونیل ترانس اسیلاز به تیول ACP و یک مولکول استیل کوآنزیم A توسط آنزیم استیل ترانس اسیلاز (استیل ترانسفراز) به تیول آنزیم 3- کتواسیل ACP سنتاز متصل می‌شوند. بدین ترتیب مالونیل استیل ACP تشکیل می‌شود که توسط آنزیم 3- کتواسیل ACP سنتاز به 3- کتواسیل ACP (استواستیل ACP) تبدیل می‌شود. 3- کتواسیل ACP توسط آنزیم 3- کتواسیل ACP ردوکتاز و در حضور $NADPH_2$ به 3- هیدروکسی اسیل ACP احیاء می‌شود. آنزیم دهیدراتاز با خارج کردن یک مولکول آب ترانس انوئیل ACP (دهیدرواسیل ACP) ایجاد می‌کند که توسط آنزیم انویل ردوکتاز و کوآنزیم $NADPH_2$ به اسیل ACP احیاء می‌شود. ریشه حاصل که در مرحله اول به صورت بوتیریل ACP می‌باشد از عامل تیول مرکزی به تیول محیطی انتقال می‌یابد.

عامل تیول مرکزی آماده ترکیب با یک گروه مالونیل دیگر است و این چرخه تا زمانی ادامه می‌یابد که یک مولکول پالمیتیل ACP (16 کربنه) ایجاد شود. ریشه پالمیتیل توسط آنزیم دِاسیلاز (تیواستراز) و با مصرف یک مولکول آب از کمپلکس آنزیمی جدا شده و اسید پالمیتیک تولید می‌نماید.

– استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز آنزیمی آلوستریک و کنترل‌کننده بیوسنتز اسیدهای چرب است که توسط سیترات فعال و به وسیله اسیل کوآنزیم A دارای زنجیره بلند مهار می‌شود. این آنزیم به دو شکل فسفریله (غیرفعال) و دفسفریله (فعال) وجود دارد. اپی‌نفرین و گلوکاگون با افزایش غلظت cAMP موجب فسفریلاسیون و غیرفعال شدن آنزیم استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز می‌شوند، در حالیکه انسولین از طریق آنزیم پروتئین فسفاتاز، موجب دفسفریلاسیون و فعال شدن آن می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



▲ بیوسنتز اسیدهای چرب با زنجیره بلند

– بیوسنتز اسیدهای چرب با تعداد کربن بیشتر با اضافه شدن گروه‌های استیل توسط آنزیم‌های طویل کننده اسید چرب در میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی انجام می‌گیرد. اسیدهای چرب غیراشباع توسط سیستم آنزیمی Δ^9 - دساتوراز و با مصرف O_2 و $NADPH_2$ در شبکه آندوپلاسمی و کلروپلاست ایجاد می‌شوند.

بیوسنتز تری اسیل گلیسرولها و فسفوگلیسرولها

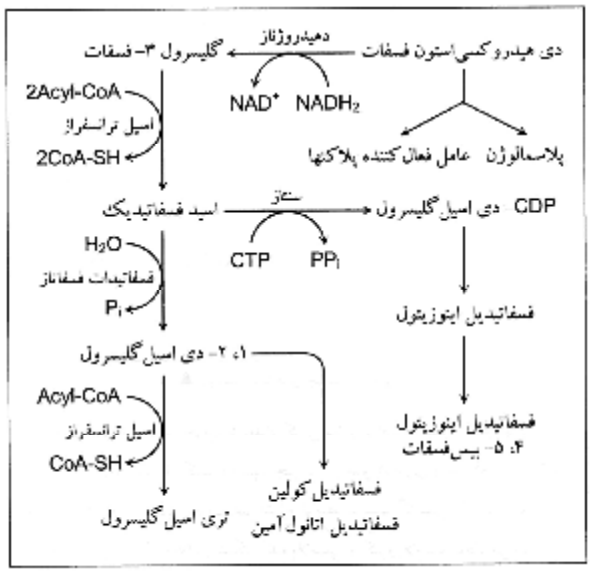
تری اسیل گلیسرولها و فسفوگلیسرولها از طرق اسیلاسیون تریوز فسفاتها ایجاد می‌شوند. در کبد و کلیه گلیسرول توسط آنزیم گلیسرول کیناز و با مصرف یک مولکول ATP به گلیسرول 3- فسفات تبدیل می‌شود. در بافت چربی گلیسرول 3- فسفات از مسیر گلیکولیتیک و با واسطه دی هیدروکسی استون فسفات به وسیله آنزیم گلیسرول 3- فسفات دهیدروژناز ایجاد می‌گردد.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

1) تری اسیل گلیسرولها

اسیدهای چرب توسط آنزیم اسیل کوآنزیم A سنتتاز به اسیل کوآنزیم A فعال تبدیل می‌شوند. یک مولکول اسیل کوآنزیم A و یک مولکول گلیسرول 3- فسفات به وسیله آنزیم گلیسرول 3- فسفات اسیل ترانسفراز به اسید لیزوفسفاتیدیک تبدیل می‌گردند. سپس اسید لیزوفسفاتیدیک به وسیله آنزیم 1- اسیل گلیسرول 3- فسفات اسیل ترانسفراز، با یک مولکول اسیل کوآنزیم A دیگر ترکیب شده و اسید فسفاتیدیک تشکیل می‌دهد. اسید فسفاتیدیک به وسیله آنزیم فسفاتیدات فسفاتاز (هیدرولاز) به 1، 2- دی اسیل گلیسرول تبدیل می‌شود که توسط آنزیم دی اسیل گلیسرول اسیل ترانسفراز (تری گلیسرید سنتاز) با یک مولکول اسیل کوآنزیم A استریفیه شده و تری اسیل گلیسرول تشکیل می‌دهد.



2) فسفوگلیسرولها

این فسفولیپیدها از فسفاتیدات (مانند فسفاتیدیل اینوزیتول) و یا از 1، 2- دی اسیل گلیسرول (مانند فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین) سنتز می‌شوند.

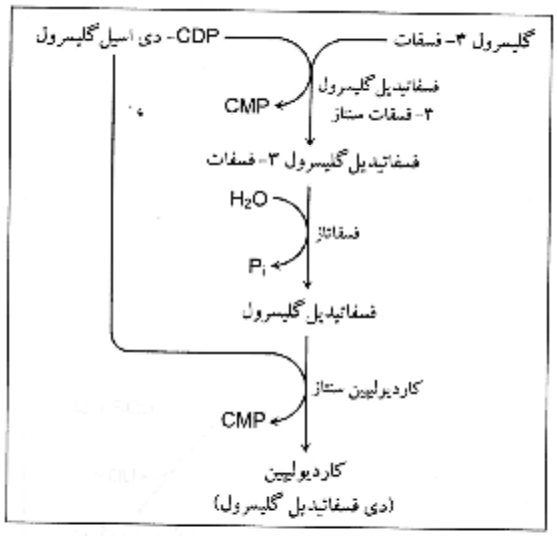
از ترکیب CTP با فسفاتیدات، CDP- دی اسیل گلیسرول ایجاد می‌شود که در ترکیب با اینوزیتول، فسفاتیدیل اینوزیتول تشکیل می‌دهد. فسفاتیدیل اینوزیتول طی دو مرحله فسفوریلایسون توسط آنزیم‌های کیناز و با مصرف دو مولکول ATP به فسفاتیدیل اینوزیتول 4، 5- بیس فسفات تبدیل می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

کولین و اتانول آمین در اثر واکنش با ATP و CTP (توسط آنزیم‌های کیناز و سیتیدیل ترانسفراز) به CDP- کولین و CDP- اتانول آمین (شکل‌های فعال) تبدیل می‌شوند که توسط آنزیم فسفوترانسفراز با 1، 2- دی اسیل گلیسرول واکنش داده و فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین ایجاد می‌کنند.

فسفاتیدیل سرین به طور مستقیم از واکنش فسفاتیدیل اتانول آمین با سرین و تبادیل باز ایجاد می‌شود و ممکن است از طریق دکربوکسیلاسیون، دوباره فسفاتیدیل اتانول آمین تولید کند. در مسیری دیگر در کبد، فسفاتیدیل اتانول آمین از طریق متیلاسیون گروه اتانول آمین با استفاده از S- آدنوزیل متیونین به طور مستقیم به فسفاتیدیل کولین تبدیل می‌شود.



▲ بیوسنتز کاردیولیپین

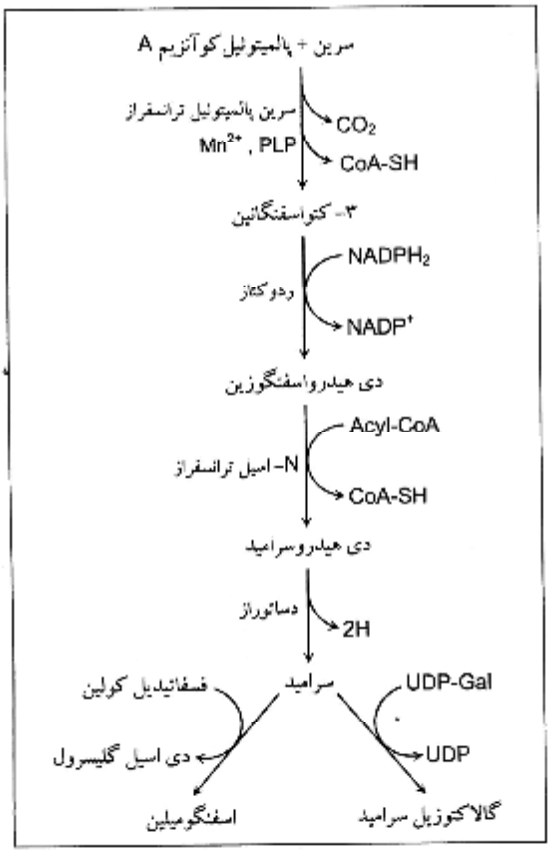
بیوسنتز اسفنگولیپیدها

ابتدا اسیدآمینه سرین با پالمیتوئیل کوآنزیم A ترکیب شده و با از دست دادن CO_2 به 3- کتواسفنگانین تبدیل می‌شود. 3- کتواسفنگانین با مصرف $NADPH_2$ به دی هیدرواسفنگوزین (اسفنگانین) احیاء می‌شود. دی هیدرواسفنگوزین از طریق پیوند آمیدی با اسیل کوآنزیم A ترکیب شده و دی هیدروسرامید تولید می‌کند که دو هیدروژن از دست داده و به سرامید تبدیل می‌گردد.

اسفنگومیلین در اثر واکنش سرامید با فسفاتیدیل کولین و جدا شدن دی اسیل گلیسرول تشکیل می‌شود. سربروزیدها از ترکیب شدن سرامید با UDP- گلوکز با UDP- گالاکتوز و گانگلیوزیدها با اضافه شدن UDP- گلوکز، UDP- گالاکتوز و CMP- N- استیل نورامینیک اسید به سرامید ایجاد می‌شوند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



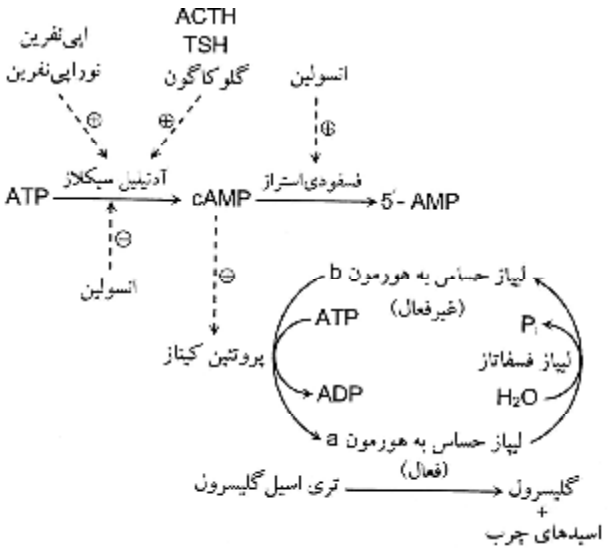
نقش هورمونها در متابولیسم تری اسیل گلیسرولها

1- اپی‌نفرین، نوراپی نفرین، گلوکاگون، تیروکسین، ACTH و TSH با تحریک آنزیم آدنیلیل سیکلاز تولید cAMP را افزایش می‌دهند. cAMP از طریق تحریک آنزیم پروتئین کیناز A موجب فعال شدن (فسفوریلاسیون) لیپاز حساس به هورمون و در نتیجه تجزیه تری گلیسریدها به اسیدهای چرب و گلیسرول می‌گردد.

2- انسولین بر خلاف هورمون‌های دسته اول عمل می‌کند و از طریق مهار کردن آنزیم آدنیلیل سیکلاز و فعال کردن آنزیم های فسفودی‌استراز و لیپاز فسفاتاز سبب غیرفعال شدن (دفسفریلاسیون) لیپاز حساس به هورمون می‌شود و به همین دلیل به آن هورمون «ضد تجزیه چربیها» می‌گویند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



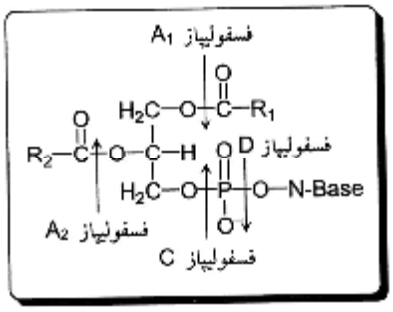
علاوه بر این انسولین موجب ورود گلوکز از خون به بافتها (غیر از کبد و مغز)، تحریک گلیکولیز و در نتیجه افزایش تولید دی هیدروکسی استون فسفات می‌شود. آنزم گلوکز 6- فسفات دهیدروژناز را فعال کرده و راه مستقیم اکسیداسیون گلوکز (پنتوز فسفات) را باز می‌کند؛ در نتیجه میزان $NADPH_2$ در سلول افزایش می‌یابد. انسولین با فعال کردن کمپلکس آنزیمی پیرووات دهیدروژناز تولید استیل کوآنزیم A از اسید پیرویک را افزایش می‌دهد. این هورمون فعالیت مجتمع آنزیمی اسید چرب سنتاز را زیاد کرده و موجب بیوسنتز اسیدهای چرب و افزایش غلظت آنها در سلول می‌گردد.

کاتابولیسم فسفولیپیدها

فسفولیپیدها توسط فسفولیپازها تجزیه می‌شوند. فسفولیپاز A_1 اسید چرب را در موقعیت 1 جدا می‌کند و فسفولیپاز A_2 پیوند اسید چرب را در موقعیت 2 می‌شکند؛ در نتیجه یک مولکول اسید چرب آزاد و لیزوفسفولیپید تولید می‌شود. لیزوفسفولیپید به وسیله فسفولیپاز B (لیزوفسفولیپاز) گروه 1- اسیل باقیمانده را از دست داده و باز گلیسریل فسفریل مربوط را ایجاد می‌کند. فسفولیپاز C پیوند استری را در موقعیت 3 هیدرولیز کرده و 1، 2- دی اسیل گلیسرول و باز فسفریل را آزاد می‌کند. این آنزیم جزء سموم اصلی باکتری‌هاست. فسفولیپاز D که بیشتر در گیاهان وجود دارد، باعث جدا شدن باز آلی نیتروژندار از فسفولیپیدها می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



اجسام کتونی (Ketone bodies)

اجسام کتونی شامل اسید استواستیک، استون و اسید 3- هیدروکسی بوتیریک می‌باشند که به مقدار کم در میتوکندری سلول‌های کبدی ساخته شده و وارد خون می‌شوند. در حالت عادی غلظت اجسام کتونی در خون 3-1 میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد. در بیماری دیابت شیرین درمان‌نشده، گرسنگی طولانی، کاهش مصرف کربوهیدرات، بی‌هوشی و استفراغ‌های مکرر مقدار آنها افزایش می‌یابد. تجمع استیل کوآنزیم A به دلیل کمبود اسید اگزالواستیک موجب افزایش تولید اجسام کتونی در کبد می‌شود. افزایش اسید استواستیک و اسید 3- هیدروکسی بوتیریک در خون موجب کاهش pH خون و ایجاد اسیدوز می‌شود. هرگاه غلظت اجسام کتونی از 90 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بیشتر شود، از طریق ادرار دفع شده و کتون‌اوری ایجاد می‌کنند. سلول‌های مغز، عضله قلب، عضله اسکلتی و قشر فوق کلیه کمی از انرژی خود را از این ترکیبات تأمین می‌کنند. اجسام کتونی برای تولید انرژی به استیل کوآنزیم A تبدیل می‌شوند که در چرخه کربس ATP تولید می‌کند.

بیوسنتز اجسام کتونی

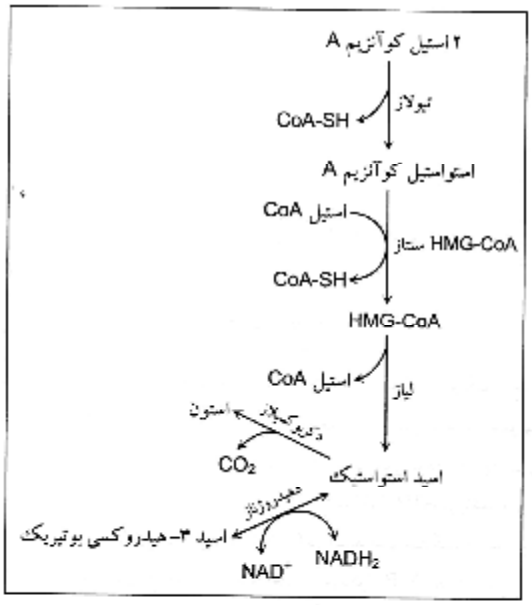
مراحل بیوسنتز اجسام کتونی در میتوکندری سلول‌های کبدی صورت می‌گیرد. ابتدا دو مولکول استیل کوآنزیم A توسط آنزیم تیولاز با هم ترکیب شده و با خروج یک مولکول CoA-SH، استواستیل کوآنزیم A تولید می‌شود. استواستیل کوآنزیم A توسط آنزیم HGM-CoA سنتاز با یک مولکول استیل کوآنزیم A دیگر ترکیب شده و با خروج یک مولکول CoA-SH، HGM-CoA ایجاد می‌کند. بنابراین برای تشکیل HGM-CoA سه مولکول استیل کوآنزیم A موردنیاز است. بیوسنتز اجسام کتونی و کلسترول تا مرحله تشکیل HGM-CoA یکسان می‌باشد.

HGM-CoA توسط آنزیم HGM-CoA لیاز یک مولکول استیل کوآنزیم A از دست داده و به اسید استواستیک تبدیل می‌شود. اسید استواستیک حاصل توسط آنزیم 3- هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز و کوآنزیم $NADH_2$ احیاء

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

شده و اسید 3- هیدروکسی بوتیریک تولید می‌کند. همچنین اسید استواستیک می‌تواند تحت تأثیر آنزیم استواستات دکربوکسیلاز، یک مولکول CO_2 از دست داده و استون تولید نماید.



▲ بیوسنتز اجسام کتونی

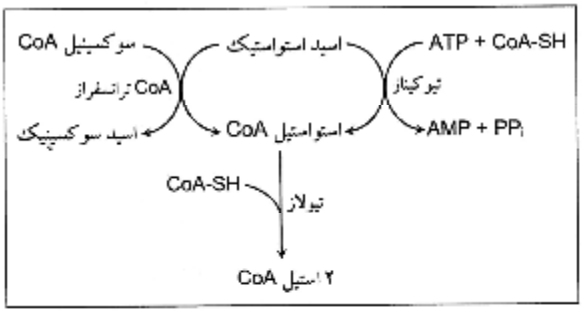
تجزیه اجسام کتونی

بدن برای تولید انرژی از اجسام کتونی، در موارد نیاز فقط از اسید استواستیک استفاده می‌کند؛ زیرا استون ترکیبی فرار است و براحتی از طریق ریه‌ها دفع می‌شود. در بافت‌های غیرکبدی مانند عضله و مغز اسید 3- هیدروکسی بوتیریک توسط آنزیم 3- هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز به اسید استواستیک تبدیل می‌گردد. سپس اسید استواستیک توسط آنزیم استواستات سوکسینیل کوآنزیم A ترانسفراز (تیوفوراز) با سوکسینیل کوآنزیم A ترکیب شده و استواستیل CoA ایجاد می‌کند. علت استفاده از سوکسینیل کوآنزیم A، زیاد بودن غلظت آن در عضله (به دلیل فعالیت عضلانی زیاد) است. استواستیل کوآنزیم A حاصل به وسیله آنزیم تیولاز به یک مولکول CoA-SH ترکیب شده و دو مولکول استیل کوآنزیم A ایجاد می‌کند که با ورود به چرخه کربس اکسید می‌شوند.

در سلول‌های مغزی و کبدی برای تثبیت CoA-SH بر روی اسید استواستیک از ATP استفاده می‌شود. CoA-SH توسط انزیم استواستیل کوآنزیم A تیوکیناز با اسید استواستیک ترکیب شده و استواستیل کوآنزیم A ایجاد می‌کند که به وسیله آنزیم تیولاز و با مصرف CoA-SH به دو مولکول استیل کوآنزیم A تبدیل می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR



میزان انرژی حاصل از تجزیه اسید استواستیک به ازاء ایجاد دو مولکول استیل کوآنزیم A، 24 مولکول ATP در واکنشهای چرخه کربس می‌باشد. در سلول‌های عضلانی برای تولید استواستیل کوآنزیم A، ATP مصرف نمی‌شود؛ بنابراین انرژی حاصل از تجزیه اسید استواستیک در این سلول‌ها 24 مولکول ATP می‌باشد. ولی در سلول‌های مغزی و کبدی برای تثبیت CoA-SH در اسید استواستیک، دو پیوند پرانرژی در یک مولکول ATP می‌شکند و معادل 2 مولکول ATP مصرف می‌شود، به همین دلیل از تجزیه اسید استواستیک 22 مولکول ATP به دست می‌آید.

هضم و جذب کلسترول

کلسترول دو منشاء داخلی و خارجی دارد. کلسترول با منشاء داخلی از تجمع استیل کوآنزیم A حاصل می‌شود. کلسترول موجود در موادغذایی به صورت آزاد و استریفیه می‌باشد. کلسترول استریفیه در روده توسط آنزیم کلسترول استراز به اسیدهای چرب و کلسترول آزاد تجزیه می‌شود. در داخل سلول‌های مخاط روده، کلسترول مجدداً با اسیدهای چرب ترکیب شده و به شیلومیکرونها ملحق می‌گردد. شیلومیکرونها در خون تجزیه می‌شوند و محتویات خود را رها می‌کنند. کلسترول در جریان خون به طور عمده توسط LDL منتقل می‌شود. LDL از طریق گیرنده‌های کبدی به روش آندوسیتوز وارد سلول‌های کبدی می‌گردد.

بیوسنتز کلسترول

1) تبدیل استیل کوآنزیم A به اسید موالونیک: دو مولکول استیل کوآنزیم A توسط آنزیم تیولاز با هم ترکیب شده و استواستیل کوآنزیم A (4 کربنه) تشکیل می‌دهند که توسط آنزیم HGM-CoA سنتاز، با سومین مولکول استیل کوآنزیم A ترکیب شده و 3- هیدروکسی 3- متیل گلوتاریل کوآنزیم A (HGM-CoA) ایجاد می‌کند. HGM-CoA (6 کربنه) به وسیله آنزیم HGM-CoA ردوکتاز و کوآنزیم $NADPH_2$، به اسید موالونیک تبدیل می‌شود.

– HGM-CoA ردوکتاز تنظیم‌کننده بیوسنتز کلسترول است که به دو شکل غیرفسفریله (فعال) و فسفریله (غیرفعال) وجود دارد. انسولین دفسفریلاسیون (فعال شدن) و گلوکاگون فسفریلاسیون (غیرفعال شدن) آنرا تحریک می‌کنند.

www.ShimiPedia.ir

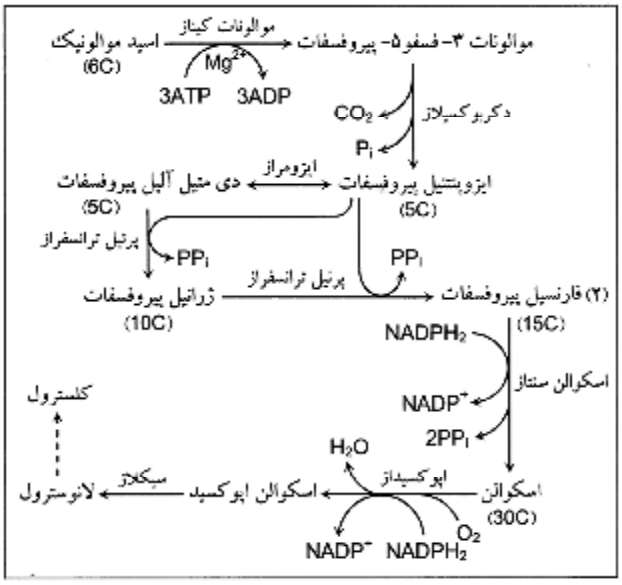
WWW.FUKA.IR

داروهای کاهش دهنده کلسترول (استاتینها) مانند Lovastatin و Mevastatin مهارکننده رقابتی این آنـزیم بـوده و در درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی نقش دارند.

2) تبدیل اسید موالونیک به ایزوپرنهای فعال: اسید موالونیک (6 کربنه) توسط سه مولکول ATP فسفریله شده و سـپس در اثر دکربوکسیلاسیون و جدا شدن یک گروه فسفات به ایزوپنتنیل پیروفسفات (5 کربنه) تبدیل مـی‌شـود کـه بـه دی متیل آلیل پیروفسفات (5 کربنه) ایزومره می‌گردد.

3) تولید اسکوالن: از ترکیب ایزوپنتنیل پیروفسفات و دی متیل آلیل پیروفسفات و حذف یک گروه پیروفسـفات، ژرانیـل پیروفسفات (10 کربنه) ایجاد می‌شود که با یک مولکول ایزوپنتنیل پیروفسفات دیگر ترکیب شده و فارنسیل پیروفسفات (15 کربنه) تشکیل می‌دهد. از ترکیب دو مولکول فارنسیل پیروفسفات و حذف هر دو گـروه پیروفسـفات، اسـکوالن (30 کربنه) ایجاد می‌شود.

4) تبدیل اسکوالن به کلسترول: اسکوالن به وسیله آنزیم اسکوالن اپوکسیداز (منواکسیژناز) به اسـکوالن اپوکسـید تبـدیل می‌شود که توسط آنزیم اسکوالن سـیکلاز حلقـوی شـده و لانوسـترول ایجـاد مـی‌کنـد. لانوسـترول دارای چهـار حلقـه استروئیدی بوده و طی چند مرحله به کلسترول تبدیل می‌شود.



www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

بیماری‌های اختلال در متابولیسم لیپیدها

بیماری	علت
کبد چرب	افزایش چربیها در کبد
کتوز	کاهش انسولین ← افزایش b - اکسیداسیون اسیدهای چرب ← افزایش استیل CoA ← افزایش اجسام کتونی
لاغری مفرط	بیماری ← نرسیدن انرژی به بافتها ← کاهش ذخایر چربی
گزانتوماتوز	تجمع کلسترول و اسیدهای چرب به شکل غده زیرپوست
لیپوم	تجمع چربیها به شکل غده زیرپوست و در احشاء بدن
استئاتوری	دفع بیش از حد مواد چرب از مدفوع
شیلوری	وجود چربی در ادرار

بیماری‌های ذخیره لیپیدها

بیماری	کمبود آنزیمی
نیمن پیک	اسفنگومیلیناز
تی- ساکس	هگزوزآمینیداز A
کراب	گالاکتوسربروزیداز
گوشه	گلوکوسربروزیداز
فابری	a - گالاکتوزیداز A
لوکودیستروفی متاکروماتیک	آریل سولفاتاز A

هیپرلیپوپروتئینمی

براساس طبقه‌بندی فردریکسون به پنج نوع مختلف تقسیم‌بندی شده است:

نوع I: کمبود آنزیم لیپوپروتئین لیپاز یا Apo C-II، افزایش شدید شیلومیکرون افزایش مختصر VLDL، کاهش LDL و HDL. در این نوع بیماری یک لایه شیری رنگ بر روی پلاسما دیده می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

نوع II (هیپرکلسترولمی خانوادگی): نقص در گیرنده LDL، افزایش کلسترول موجود در LDL، طبیعی بودن میزان کلسترول موجود در HDL.

نوع IIa: افزایش LDL و طبیعی بودن VLDL و تری اسیل گلیسرول تام همراه با شفاف بودن پلاسما.

نوع IIb: افزایش LDL، VLDL و تری اسیل گلیسرول همراه با کدورت مختصر پلاسما.

نوع III (بیمای بتای پهن، دیس بتالیپوپروتئینمی خانوادگی): افزایش باقیمانده شیلومیکرون و lDL به دلیل نقص در Apo E، پهن بودن باند بتا در الکتروفورز به دلیل افزایش باقیمانده لیپوپروتئینها، کدورت رنگ پلاسما.

نوع IV (هیپرتری اسیل گلیسرولمی خانوادگی): افزایش تری اسیل گلیسرول و VLDL، افزایش مختصر کلسترول، طبیعی بودن LDL و HDL. این نوع یکی از شایعترین لیپوپروتئینمی اولیه در کشور ایران می‌باشد.

نوع V (هیپرلیپوپروتئینمی خانوادگی): افزایش شیلومیکرون و VLDL به دلیل نقص احتمالی در آنزیم لیپوپروتئین لیپاز یا Apo C-II، هیپرتری اسیل گلیسرولمی، هیپرکلسترولمی، کاهش LDL و HDL.

مجموعه نکات

1- مهم‌ترین لیپیدها از نظر کمی آسیل گلیسرول‌ها و به‌ویژه تری‌گلیسریدها هستند.

2- جزء اصلی تشکیل دهندهٔ لیپوپروتئین‌ها تری‌گلیسریدها هستند.

3- جزء اصلی لایهٔ خارجی لیپوپروتئین‌ها فسفولیپیدها هستند.

4- شکل ذخیره‌ای لیپید در بافت چربی تری‌گلیسرید است.

5- لیپیدهایی آمفی‌پاتیک (دوگانه دوست) شامل اسیدهای چرب، فسفولیپیدها، کلسترول آزاد و... که مسیل‌ها (یک ساختمان کروی تک لایه از لیپیدهای آمفی پاتیک مثل فسفولیپیدها)، لیپوزوم‌ها (ساختمانی دولایه)، امولسیونها (ذرات درشت روغن در آب) و غشاها را تشکیل می‌دهند.

6- لیپوزوم‌ها از برخورد امواج صوتی به لیپید آمفی پاتیک در محیط آبی تشکیل می‌شوند و کاربرد بالینی دارند.

7- دسته‌های مختلف لیپیدی با استفاده از کروماتوگرافی به روش TLG و تک‌تک اسیدهای چرب با روش کروماتوگرافی GC یا GLC از هم جدا می‌شوند.

8- چربی‌ها یا لیپیدها ترکیبات آلی غیرمحلول در آب می‌باشند که بعضی از آن‌ها در ساختمان جدارها و غشاء سلولی شرکت داشته و برخی دیگر ذخیره انرژی را در داخل سلول تشکیل می‌دهند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

9- فرمول کلی اسیدهای چرب $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ می‌باشد که n از صفر تا 40 تغییر می‌کند.

10- مهم‌ترین اسیدهای چرب اشباع شده عبارتند از:

اسیدبوتیریک (4C) – اسیدسیرسیتیک (14C) – اسیدپالمیتیک (16C) – اسیداستئاریک (18C) – اسیدلیگنوسریک (24C)

11- اسیدهای چرب غیراشباعی دارای یک چند پیوند اتیلنی بوده و به نام‌های منو، دی و تری اتنوئیک مشهورند.

12- اسیدلینولئیک و اسیدلینولنیک برای انسان از اسیدهای چرب ضروری می‌باشند زیرا در بدن سنتز نمی‌شوند.

13- اسیدهای چرب غیراشباعی دارای نقطه ذوب پایین‌تری نسبت به اسیدهای چرب اشباعی می‌باشند.

14- پیوند دوگانه در اسیدهای چرب غیراشباعی در وضعیت ایزومرهندسی سیس می‌باشد.

15- اسیدهای چرب غیراشباعی به سهولت اکسید می‌شوند.

16- در راه دیگر نام‌گذاری اسیدهای چرب، شماره‌گذاری از کربن امگا (ω) یا آخرین کربن شروع می‌شود.

17- نام‌گذاری از طریق شماره‌گذاری کربن امگا از نظر پزشکی دارای اهمیت بالایی است.

18- اسیدهای چرب ω_3, ω_6 همگی از اسیدهای چرب ضروری هستند و احتمال بروز سکته قلبی را کاهش می‌دهند.

19- ترکیب اسیدچرب و گلسیرول را آسیل گلسیرول یا گلیسرید می‌نامند.

20- برحسب آن‌که یک، دو یا سه اسیدچرب با عوامل الکلی گلسیرول ترکیب شده باشد به ترتیب منو، دی و تری گلسیرید (تری اسیل گلسیرول) به‌دست می‌آید.

21- گلسیرول بیش از هر الکلی در ساختمان لیپیدها دیده می‌شود، این ترکیب دو عامل الکلی اول و یک عامل الکلی نوع دوم دارد.

22- تری‌گلسیریدها ترکیبات اصلی چربی ذخیره‌ای سلول‌های گیاهی و حیوانی هستند.

23- فسفوگلسیریدها بیش‌تر در غشاهای سلولی وجود دارند و فقط به مقدار جزئی در چربی‌های ذخیره‌ای یافت می‌شوند.

24- الکل فسفوگلسیریدها، گلسیرول است که یکی از عوامل الکلی نوع اول آن توسط اسیدفسفریک استریفیه شده است.

25- فسفوگلسیریدها دارای یک کربن ناقرینه بوده و به دو نوع D و یا L گلسیرول 1- فسفات و یا گلسیرول 2- فسفات دیده می‌شود.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

26- ترکیب دو اسیدچرب و اسیدفسفریک را با گلسیرول، اسید فسفاتیدیک می‌گویند.

27- تمامی فسفوگلسیریدها دارای یک انتهای قطبی و دو انتهای طویل غیرقطبی می‌باشند، که به آن‌ها لیپیدهای قطبی یا آمفی پاتیک گویند.

28- فراوان‌ترین فسفوگلسیریدها فسفاتیدل اتانل آمین و فسفا تیدیل کولین هستند.

29- کاردیولیپین عبارت است از فسفا تیدیل گلیسرول که عامل هیدروکسیل، با فسفات یک مولکول اسید فسفاتیک استریفیه شده است.

30- پلاسما لوژن با یک گروه فرعی از فسفوگلیسریدها می‌باشند که در آن‌ها به‌جای یک مولکول اسیدچرب یک آلدئید چرب قرار گرفته است.

31- پلاسما لوژن‌ها در غشاء سلول‌های عضلانی و عصبی فراوانند.

32- فسفالیپاز A_1 موجود در سم بعضی مارها اسیدچرب را در محل کربن شماره 2 گلسیرول جدا نموده و لیزو فسفاتید تولید می‌نماید که سبب تخریب جدار سلولی و همولیز می‌شود.

33- اسفنگو لیپیدها در غشاء سلول‌های گیاهی و حیوانی ودر بافت‌های عصبی و مغز فراوان هستند.

34- اسفنگو لیپیدها گلسیرول ندارند و در اثر هیدرولیز ایجاد یک مولکول اسیدچرب و یک مولکول الکل آمینه غیراشباعی به‌نام اسفنگوزین می‌کند.

35- ترکیب اسفنگوزین و اسیدچرب را سرآمید می‌گویند.

36- در سرآمید اسیدچرب با عامل آمین اسفنگوزین ترکیب شده است.

37- اسفنگومیلین ترکیب سرآمید با فسفوکولین می‌باشد که فراوان‌ترین اسفنگولیپید است.

38- در اثر ترکیب سرآمید با قندها، گلیکولیپیدها به‌وجود می‌آیند که شامل: 1- سر بروزیدها 2- گانگلیوزیدها 3- سولفاتیدها می‌باشند.

39- در اثر ترکیب سه آمید و یک قند ساده مثلاً گلوکز یا گالاکتوز، سربروزید به‌وجود می‌آید.

40- سربروزیدها بیش‌تر در غشاء سلول‌های عصبی به‌ویژه در غلاف میلین و هم‌چنین در گویچه‌های قرمز و سفید و اسپرم دیده می‌شوند.

41- در اثر ترکیب سرآمید و قندهای مرکب مانند اوزامین و اسیدسیلیک گانگلیوزیدها به‌وجود می‌آیند.

www.ShimiPedia.ir

WWW.FUKA.IR

42- گانگلیوزیدها در غشاء سلولی به‌ویژه در سلول‌های عصبی زیاد دیده می‌شود.

43- هیدرولیز گانگلیوزیدها سبب ایجاد اسیدچرب، اسفنگوزین، قندهای D-گلوکز و D گالاکتوز و مشتقات قندهای آمینه می‌شود.

44- سولفاتیدها، سربروزیدهایی هستند که در آن‌ها قند ساده موجود در مولکول سولفاتدار شده است.

45- سربروزید، یک ترکیب خنثی است.

46- سولفاتید یک ترکیب اسیدی است.

47- گانگلیوزید ممکن است یک ترکیب اسیدی باشد.

48- مومها استرهای اسیدچرب و الکل‌های با زنجیره کربنی طویل هستند که تنها شامل یک عامل الکل می‌باشند.

49- مومها در غشاء محافظ پوست وجود دارند و دارای نقطه ذوب بالایی هستند.

50- نقش لیپوپروتئین‌ها انتقال چربی‌ها در خون است.

51- لیپوپروتئین‌ها دارای دو جزء هستند، یک قسمت پروتئینی که آپوپروتئین نام دارد و یک قسمت لیپیدی.

52- هرچه نسبت چربی به پروتئین در لیپوپروتئین بیش‌تر شود وزن مخصوص آن کاهش می‌یابد، که از این خاصیت برای جدا کردن انواع مختلف آن‌ها به کمک اولتراسانتریفوژ استفاده می‌کنند.

53- چهار گروه لیپوپروتئین‌ها عبارتند از:

1- شیلومیکرون‌ها 2- VLDL (لیپوپروتئین‌های بسیار کم چگال) 3- LDL (لیپوپروتئین کم چگال) 4- HDL (لیپوپروتئین‌های پرچگال)

54- قسمت پروتئین در لیپوپروتئین‌ها تقریباً 60 درصد HDL و حدود یک درصد شیلومیکرون‌ها را تشکیل می‌دهد.

55- در لیپوپروتئین‌ها در هسته مرکزی لیپیدهای غیرقطبی مانند تری‌اسیل گلسیرول و کلسترین استر قرار دارند.

56- LDL نسبت به سایر لیپوپروتئین‌ها، کلسترول بیش‌تری دارد و عامل خطری برای ایجاد اترواسکلروز می‌باشد.

57- HDL شانس ابتلا به بیماری‌های قلبی – عروقی را کاهش می‌دهد.

58- VLDL عمل انتقال چربی‌های آندروژن از کبد به بافت چربی و نیز تا حدودی عمل انتقال چربی‌های اگزوژن از روده‌ها را انجام می‌دهد.

www.ShimiPedia.ir

59- شیلو میکرون‌ها هم تری‌گلسیریدها و سایر چربی‌های اگزوژن را از روده به کبد می‌برند.

60- پروستاگلاندین‌ها، اسیدهای چرب غیراشباعی هستند که در بدن توسط اسیدهای‌چرب ضروری ساخته می‌شوند.

WWW.FUKA.IR

61- مهم‌ترین این اسیدهای چرب، اسیدآراشیدونیک در سنتز پروستاگلاندین‌ها و لوکوتری‌ان‌ها نقش مهمی دارد.

62- در اثر حلقوی شدن پنج کربن از این اسیدچرب و ایجاد یک حلقه سیکلوپنتان، اسیدپروستانوئیک تولید می‌شود.

63- PGI_2 (پروستاسیکلین) در دیوارهٔ عروق و TXA_2 (ترومبوکسان A_2) در پلاکت‌ها ساخته می‌شود.

64- لوکوتری‌ان‌ها در کلویت‌ها و ماستوسیت‌ها ساخته می‌شوند.

65- پروستاگلاندین‌ها باعث انقباض عضلات صاف، کاهش فشارخون و خنثی نمودن اثر بعضی هورمون‌ها می‌شوند.

66- PGE_2 باعث انقباض عضله رحم می‌شود و در سقط‌های درمانی مورد استفاده قرار بگیرد.

67- اثرات ضدالتهابی آسپرین و ایندومتاسین از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز صورت می‌گیرد.

www.ShimiPedia.ir