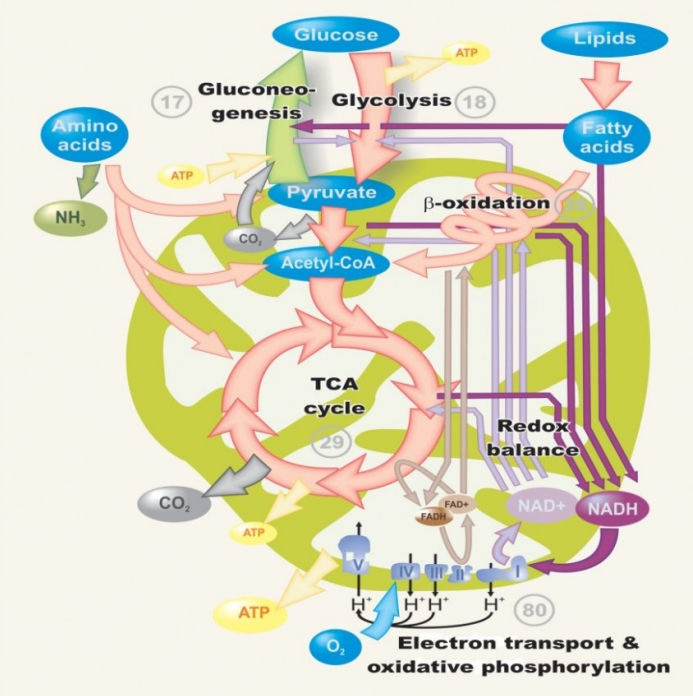
بیوشیمی عمومی

تهیه و تنظیم: محمد حلیمی

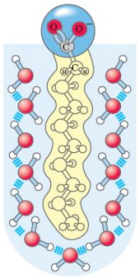


برای دانشجویان رشته‌های:

علوم آزمایشگاهی، پرستاری، مامایی و دامپزشکی

فهرست

عنوان	صفحه
فصل اول: آب، اسید و باز و سیستم‌های بافری	۳
فصل دوم: ساختمان شیمیایی کربوهیدرات‌ها	۱۷
فصل سوم: ساختمان شیمیایی لیپیدها	۳۴
فصل چهارم: ساختمان شیمیایی پروتئین‌ها	۴۴
فصل پنجم: ساختمان شیمیایی اسیدهای‌نوکلئیک	۵۶
فصل ششم: آنزیم‌ها	۶۵
فصل هفتم: ساختمان و عملکرد ویتامین‌ها	۸۱
فصل هشتم: اصول متابولیسم و بیوانرژتیک	۹۷
فصل نهم: متابولیسم کربوهیدرات‌ها	۱۰۶
فصل دهم: اکسیداسیون هوازی	۱۲۷
فصل یازدهم: متابولیسم لیپیدها	۱۳۹
فصل دوازدهم: متابولیسم آمینواسیدها	۱۵۳



فصل اول:

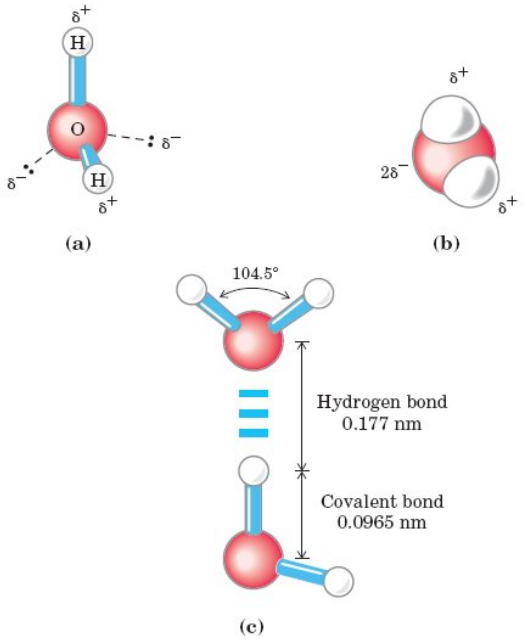
آب، اسید و باز و سیستم‌های بافری

مقدمه

آب فراوان‌ترین ماده موجود در سیستم‌های زیستی است و حدود ۷۰٪ یا بیشتر وزن موجودات را تشکیل می‌دهد. تمامی بیوملکول‌ها در آب قرار دارند و محیطی است که تمامی فرایندهای زیستی در آن انجام می‌شوند. بنابراین ویژگی‌های تمامی بیوملکول‌ها تحت تاثیر ویژگی‌های آب قرار می‌گیرد.

پیوند هیدروژنی عامل اصلی بسیاری از ویژگی‌های خاص آب

در مقایسه با سایر حلال‌ها، آب نقطه‌ذوب، نقطه‌جوش، ظرفیت‌حرارتی، گرمای‌تبخیر، کشش‌سطحی و چسبندگی بالایی دارد. تمامی این ویژگی‌ها نتیجه قطبیت زیاد آب و جاذبه بین ملکول‌های آب مجاور می‌باشد که تحت عنوان پیوند هیدروژنی از آن یاد می‌شود. پیوند هیدروژنی چیست؟ ملکول‌هایی که در آنها اتم هیدروژن با اتم الکترونگاتیوی مثل اکسیژن یا نیتروژن پیوند کوالانسی تشکیل می‌دهد (مثل H2O و NH3)، بین اتم هیدروژن از یک ملکول و اتم اکسیژن یا نیتروژن از ملکول دیگر جاذبه‌ای ایجاد می‌شود که تحت عنوان پیوند هیدروژنی از آن یاد می‌کنند. در آب چهار اربیتال SP3 دیده می‌شود. دو جفت الکترون غیر پیوندی در یک سمت و دو جفت الکترون پیوندی بین هیدروژن و اکسیژن در سمت دیگر قرار دارند؛ از طرفی اکسیژن الکترونگاتیوی بیشتری از هیدروژن دارد، لذا جفت الکترون پیوندی را به سمت خود می‌کشد، لذا اتم اکسیژن بار نسبی منفی و اتمهای هیدروژن بار نسبی مثبت دارند. در نتیجه جاذبه الکترواستاتیکی به نام پیوندهیدروژنی بین اتم اکسیژن از یک ملکول آب و اتم هیدروژن از مولکول آب دیگر ایجاد می‌شود.



در یخ هر ملکول آب با چهار مکول آب دیگر پیوندهیدروژنی تشکیل می‌دهد، اما در آب مایع پیوندهیدروژنی حالت پویایی دارد، یعنی دائم در حال شکسته شدن و تشکیل شدن است، لذا به طور میانگین در آب

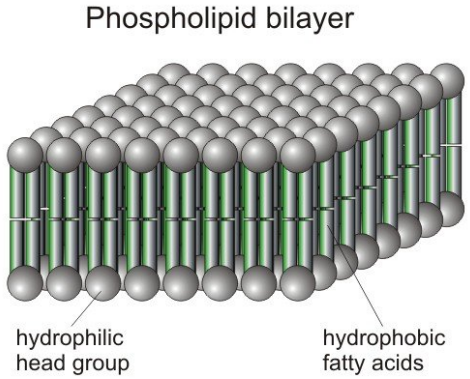
مایع هر ملکول آب با ۳/۴ ملکول دیگر پیوندهیدروژنی تشکیل می‌دهد. گفتیم پیوند هیدروژنی عامل اصلی بسیاری از خواص آب است. بعضی از این خواص برای موجود زنده اهمیت بیشتری دارند. یکی از این ویژگی‌ها ظرفیت حرارتی بالای آب است: دمای ویژه آب (انرژی مورد نیاز برای افزایش دمای یک گرم آب به اندازه یک درجه سانتی‌گراد) بالا است. این خاصیت آب برای سلول‌ها و موجودات زنده مفید می‌باشد زیرا این امکان را فراهم می‌کند که آب به عنوان بافر حرارتی عمل کند و درجه حرارت موجود علارغم تغیرات درجه حرارت محیط و نیز تولید حرارت طی مسیرهای متابولیسمی در میزان نسبتا ثابتی حفظ گردد.

یکی دیگر از ویژگی‌های آب انرژی گرمایی بالای تبخیر آب است (انرژی مورد نیاز برای تبدیل یک گرم آب مایع دردمای جوش به حالت بخار)، پستانداران از این خاصیت آب جهت تبخیر عرق با استفاده از گرمای اضافی بدن و خنک کردن خود استفاده می‌کنند.

اما مهمترین فایده قطبی بودن آب و پیوندهیدروژنی این است که این خواص موجب حلالیت بالای آب برای ملکول‌های قطبی می‌گردد. آب حلال قطبی است، بیشتر متابولیت‌هایی که در بدن وجود دارند نیز ترکیباتی قطبی هستند.گروه‌های عاملی مثل هیدروکسل (-OH)، آلدهید (-CHO)، کتون (-CO-)، استر (-COO)، آمین(-NH2)،آمید (-CONH2) و ... به وفور در بیوملکول‌ها یافت می‌شوند و موجب حلالیت این ملکول‌ها در آب می‌گردند. بنابراین آب بستر مناسبی را جهت حل شدن ترکیبات قطبی متنوع و انجام واکنش‌های بیوشیمیایی فراهم می‌کند. ترکیباتی که ه راحتی در آب حل می‌شوند را هیدروفیل یا آب‌دوست می‌نامند.

اما ترکیبات مهمی وجود دارند که در آب قادر به حل شدن نیستند، به این ترکیبات هیدروفوب می‌گویند. گازهای بیولوژیکی مهمی مثل اکسیژن و دی‌اکسیدکربن غیرقطبی هستند. این ملکول‌ها در فاز گازی آنتروپی و بی‌نظمی بالایی دارند. ورود این ملکول‌ها از فاز گازی به فاز مایع حرکت این ملکول‌ها و آزادی عملشان را کاهش می‌دهد. این کاهش بی‌نظمی یعنی کاهش آنتروپی در کنار کاهش غیرقطبی بودن این گازها باعث حلالیت بسیار ضعیف این گازها در آب می‌گردد. بنابراین جهت انتقال این ترکیبات بعضی از موجودات از پروتئین‌های نامحلول در آب مثل هموگلوبین و میوگلوبین استفاده می‌کنند. CO_2 علاوه بر اتصال به هموگلوبین، به صورت آزاد و نیز به صورت محلول (HCO_3^-، یون بی‌کربنات) نیز می‌تواند انتقال یابد. چربی‌هایی که غشای پلاسمایی و غشای اندامک‌ها را تشکیل می‌دهند، ترکیباتی دوگانه‌دوست(آمفی‌پاتیک) هستند، یعنی در ساختار خود هم دارای سر قطبی و هم دارای دم هیدروکربنی غیرقطبی هستند. سر قطبی این ملکول‌ها هیدروفیل بوده و در تماس با آب قرار می‌گیرد؛ از طرفی دم‌های هیدروکربنی غیرقطبی بوده و از تماس با آب اجتناب می‌کنند. نیروهایی که نواحی غیرقطبی را کنار هم قرار می‌دهند، واکنش‌های متقابل

آبگریز می‌نامند. علاوه بر فسفولیپیدهای غشا بسیاری از ترکیبات دیگر نیز دوگانه‌دوست هستند از جمله: بسیاری از پروتئین‌ها، ویتامین‌ها و استرول‌ها همگی دارای سطوح قطبی و غیرقطبی هستند.



آب به عنوان یک واکنشگر

آب نه تنها یک حلال بسیار مناسب است که واکنش‌های شیمیایی سلول‌ها در آن انجام می‌شوند، در بسیاری از موارد خودش به عنوان یک واکنشگر مستقیما در واکنش‌ها شرکت می‌کند و از طرفی فراورده جانبی بسیاری از واکنش‌های زیستی نیز می‌باشد. واکنش‌هایی که در آنها پلیمرهای زیستی تشکیل می‌شوند، معمولا با آزاد شدن آب همراه هستند. مثلا تشکیل پلی‌پپتیدها از آمینواسیدها، تشکیل پلی‌ساکاریدها از منوساکاریدها، پیوند استری جهت تشکیل لیپیدها و تشکیل DNA از نوکلئوتیدها. به این واکنش‌ها تراکمی یا کندانسیون می‌گویند. عکس این واکنش‌ها یعنی شکستن پلیمرها به منومرهای سازنده‌شان با مصرف آب همراه است. به این واکنش‌ها هیدرولیز می‌گویند که توسط گروهی از آنزیم‌ها به نام هیدرولازها انجام می‌شوند. واکنش‌های تراکمی نیاز به انرژی دارند اما واکنش‌های هیدرولیز معمولا انرژی‌زا هستند. سلول‌ها با جفت نمودن واکنش‌های تراکمی انرژی‌خواه با فرایندهای انژی‌زا نظیر واکنش هیدرولیزی شکستن پیوند انیدریدی در ATP این مانع ترمودینامیکی را بر می‌دارند.

در گیاهان طی فرایند فتوسنتز با استفاده از انرژی نوارانی خورشید آب و دی‌اکسیدکربن ترکیب و کربوهیدرات‌ها سنتز می‌شوند:

$$CO2 + H2O \rightarrow (CH2O) + O2$$

از طرفی سوخت‌هایی مثل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها در بدن می‌سوزند؛ یعنی با اکسیژن ترکیب می‌شوند و آب و دی‌اکسیدکربن و انرژی تولید می‌کنند که در واقع عکس واکنش‌های فتوسنتز است. آبی که در اثر سوختن مواد غذایی در بدن تولید می‌شود را آب متابولیک می‌گویند که گاهی می‌تواند آنقدر زیاد باشدکه در بعضی از

حیوانات مانند موش صحرایی و شتر بون نیاز به خوردن آب، امکان زنده ماندن جانور در مناطق بسیار خشک را فراهم آورد.

یونیزاسیون آب، اسیدها و بازهای ضعیف

ملکول‌های آب تمایل جزئی به یونیزاسیون دارند، یعنی یون هیدروژن (پروتون) و یون هیدروکسل تولید می‌کنند که این واکنش تعادلی است، یعنی تمایل به واکنش برگشت نیز وجود دارد:

$$H2O \rightleftharpoons H^{+} + OH^{-}$$

H^{+} معمولا به صورت آزاد وجود ندارد بلکه با آب هیدراته و یون هیدرونیوم $(H3O^{+})$ را تولید می‌کند. میزان یونیزاسیون آب ناچیز است یعنی از هر ۵.۵۶×۱۰^{۸} ملکول آب تنها یک ملکول یونیزه می‌شود و یون‌های H^{+} و OH^{-} تولید می‌کند. بنابراین احتمال یونیزاسیون یک ملکول آب برابر است با:

$$\frac{1}{5.56 \times 10^{8}} = 1.8 \times 10^{-9}$$

برای هر واکنش تعادلی $\mathbf{A + B \rightleftharpoons C + D}$ یک ثابت تعادل(K_{eq}) تعریف می‌شود که برابر است با:

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

بنابراین در مورد آب داریم:

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

وزن ملکولی آب برابر ۱۸ گرم بر لیتر است. لذا یک لیتر آب برابراست با:

$$1000/18 = 55.5 \text{ mol}$$

بنابراین ثابت تعادل آب برابر است با:

$$K_{eq} = \frac{[H^{+}][OH^{-}]}{55.5 \text{ M}}$$

با جابجایی اعداد خواهیم داشت:

$$(55.5 \text{ M})(K_{eq}) = [H^{+}][OH^{-}] = K_{w}$$

ثابت تعادل آب در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد برابر است با $۱/۸ \times ۱۰^{-۱۶}$. با جایگزینی این عدد در معدله بالا داریم:

$$K_w = [H^+][OH^-] = (55.5\ \text{M})(1.8 \times 10^{-16}\ \text{M}) = 1.0 \times 10^{-14}\ \text{M}^2$$

K_w نماد حاصل ظرب یونی آب می‌باشد که در دمای ۲۵ درجه همیشه برابر است با ۱×۱۰^{-۱۴}

از آنجایی که غلظت یون هیدروژن و هیدروکسیل در آب خالص برابر است و هر دو به یک میزان تولید می‌شوند لذا می‌توانیم بنویسیم:

$$K_w = [H^+][OH^-] = [H^+]^2$$

لذا داریم:

$$[H^+] = \sqrt{K_w} = \sqrt{1 \times 10^{-14}\ \text{M}^2}$$

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}\ \text{M}$$

یعنی غلظت H^+ آب خالص در دمای ۲۵ درجه ساتتی‌گراد برابر است با 1.0×10^{-7}

گفتیم K_w در یک دمای خاص همیشه عدد ثابتی است و تغیر نمی‌کند. چون با افزایش غلظت هر یک از یون‌ها غلظت یون دیگر کاهش می‌یابد. به نحوی که حصل‌ضرب غلضت‌شان در نهایت می‌شود ۱×۱۰^{-۱۴} . مثلا اگر غلظت H^+ ۱۰ برابر افزایش یابد غلظت OH^- ۱۰برابر کاهش می‌یابد. لذا خواهیم داشت:

$$[H^+] \times [OH^-] = 10^{-6} \times 10^{-8} = 10^{-14}$$

pH

در بیوشیمی برای نشان دادن غلظت $[H^+]$ از مقیاسی به نام pH استفاده می‌شود. $pH = -\log [H^+]$

بنابراین pH آب خالص برابر است با:

$[H+] = 10^{-7}$

$pH = -\log 10^{-7} = 7$

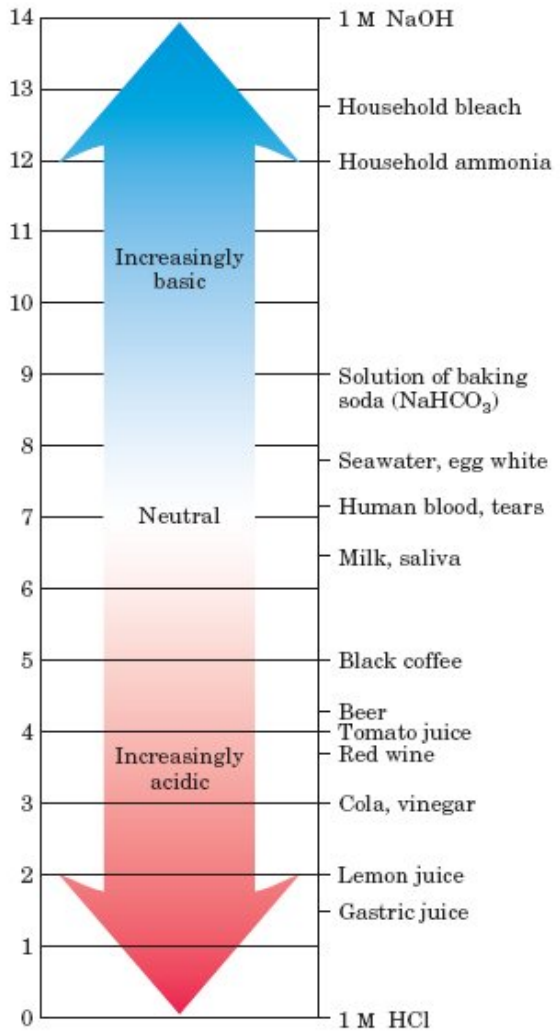


FIGURE 2-15 The pH of some aqueous fluids.

TABLE 2-6 The pH Scale

$[H^+]$ (M)	pH	$[OH^-]$ (M)	pOH*
10^0 (1)	0	10^{-14}	14
10^{-1}	1	10^{-13}	13
10^{-2}	2	10^{-12}	12
10^{-3}	3	10^{-11}	11
10^{-4}	4	10^{-10}	10
10^{-5}	5	10^{-9}	9
10^{-6}	6	10^{-8}	8
10^{-7}	7	10^{-7}	7
10^{-8}	8	10^{-6}	6
10^{-9}	9	10^{-5}	5
10^{-10}	10	10^{-4}	4
10^{-11}	11	10^{-3}	3
10^{-12}	12	10^{-2}	2
10^{-13}	13	10^{-1}	1
10^{-14}	14	10^0 (1)	0

*The expression pOH is sometimes used to describe the basicity, or OH^- concentration, of a solution; pOH is defined by the expression pOH = $-\log [OH^-]$, which is analogous to the expression for pH. Note that in all cases, pH + pOH = 14.

مثال: pH محلول ۰/۱ مولار HCl چند است؟

$HCl \rightarrow [H^+] + [Cl^-]$

$[H^+] = 10^{-1}$ M

$pH = -\log [H^+] = -\log 10^{-1} = 1$

مثال: pH محلول ۰/۱ مولار سود (KOH) چند است؟

$[H^+] \times [OH^-] = 10^{-14}$

$[H^+] \times 10^{-1} = 10^{-14}$

$[H^+] = 10^{-13}$ M $pH = -\log 10^{-13} = 13$

مثال: *یک لیتر محلول ۰/۲ مولار HCl به یک لیتر آب اضافه می‌کنیم. pH محلول حاصله را محاسبه کنید.*

$$\frac{0.2}{2} = 0.1 \quad /$$

$$[H^+] = 10^{-1}\ M \qquad pH = -\log 10^{-1} = 1$$

در مورد اسیدی مثل HCl تفکیک کامل است. یعنی یک مول HCl یک مول H^+ می‌دهد. اما در اکثر اسیدها و بازها تفکیکی کامل نیست. یعنی یک مول اسید یا باز دقیقا یک مول H^+ یا OH^- تولید نمی‌کند.این وضعیت در بسیاری از بیوملکول‌ها مانند ویتامین‌ها و کوآنیزیم‌ها وجود دارد. تمامی اینها گروه‌های عاملی مثل آمین یا کربوکسیل دارند که اسید یا باز ضعیف هستند و به صورت ناقص تفکیک می‌شوند. در مورد تمامی اسیدها و بازهای ضغیف ثابتی داریم به نام ثابت تفکیک یا k

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

$$= \frac{[\quad][\quad]}{[\quad]}$$

در اسیدهای ضعیف k_a همیشه کمتر از یک است. چون فرم تفکیک شده نسبت به فرم تفکیک نشده کمتر است یا به عبارتی اسید به میزان کمی تفکیک می‌شود. اصطلاحی داریم به نام pK:

$$pK = -\log^k$$

هر چه k بزرگتر باشد pK کوچکتر است یعنی اسید قوی‌تر است. در مور د اسید استیک (CH3COOH) داریم:

$$k_a = 1.76 \times 10^{-5}$$

$$Pk = -\log 1.76 \times 10^{-5} = 4.5$$

مثال: *pH محلول ۰/۱ مولار اسیداستیک چند است؟*

$$CH3COOH \rightleftharpoons CH3COO^- + H^+$$

۰/۱ مول اسیداستیک تفکیک می‌شود و x مول استات و x مول H^+ تولید می‌شود. یعنی از میزان اولیه اسیداستیک x مول کم می‌شود.

$$[H^+] = [Ac^-] = x$$

$[AcH] = 0.1 - x$ $= \frac{[\quad][\quad]}{[\quad]}$ 1.76×10 $= \frac{\quad}{.}$

از آنجایی که AcH اسید ضعیفی است و به میزان بسیار کمی تفکیک می‌شود و H^+ کمی تولید می‌کند لذا در مخرج کسر می‌توانیم از x صرف‌نظر کنیم. یعنی:

$0.1 - x \cong 0.1$ $x^2 = 1.76 \times 10^{-5} \times 0.1 = 1.76 \times 10^{-6}$

$X = \sqrt{1.76 \times 10} = 1.32 \times 10^{-3}$ $pH = -\log 1.32 \times 10^{-3} = 2.88$

معادله هندرسون-هاسلباخ

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

$= \frac{[\quad][\quad]}{[\quad]}$

$[HA] = [H^+][A^-]$

$[H^+] = \frac{[\quad]}{[\quad]}$

از دو طرف معادله فوق log– می‌گیریم:

$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[\quad]}{[\quad]}$

$$\mathbf{pH = pK + \log \frac{[\quad]}{[\quad]}}$$

طبق این معادله pH یک اسید ضعیف به نسبت فرم تفکیک شده و تفکیک نشده و نیز pK بستگی دارد. اگر $[A^-] = [HA]$ در نتیجه:

$pH = pK + \log 1 = pK$

این یک روش تجربی برای اندازه‌گیری pK پیشنهاد می‌کند. یعنی در نقطه‌ای که غلظت فرم تفکیک‌شده و تفکیک‌نشده برابر است در آن نقطه $pH = pK$ می‌باشد.

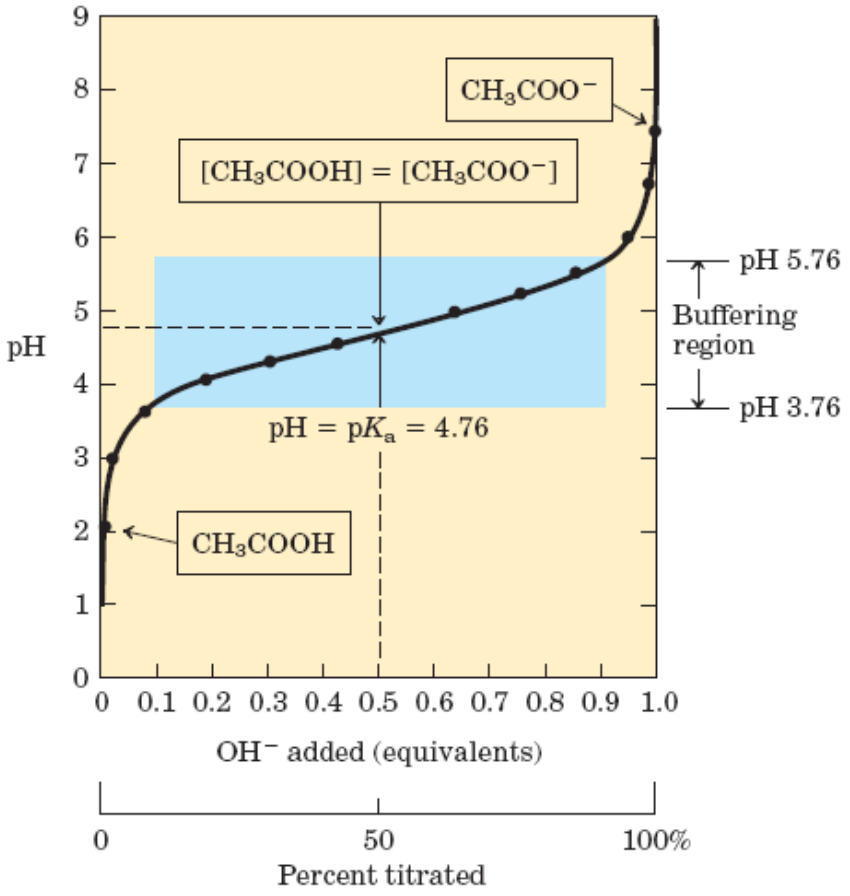


FIGURE 2–17 The titration curve of acetic acid. After addition of each increment of NaOH to the acetic acid solution, the pH of the mixture is measured. This value is plotted against the amount of NaOH expressed as a fraction of the total NaOH required to convert all the acetic acid to its deprotonated form, acetate. The points so obtained yield the titration curve. Shown in the boxes are the predominant ionic forms at the points designated. At the midpoint of the titration, the concentrations of the proton donor and proton acceptor are equal, and the pH is numerically equal to the pK_a. The shaded zone is the useful region of buffering power, generally between 10% and 90% titration of the weak acid.

در ابتدای تیتراسیون تمامی اسید به فرم تفکیک نشده CH3COOH وجود دارد؛ چون اسیداستیک یک اسید ضعیف است و به میزان کمی تفکیک می‌شود. در پایان تیتراسیون همراه با اضافه شدن هیدروکسیل و کاهش غلظت H^+ تعادل به سمت راست می‌رود و تمامی اسید به فرم آنیون، یعنی تفکیک‌شده وجود دارد. در نقطه میانی منحنی تیتراسیون

غلظت فرم تفکیک شده و تفکیک نشده برابر است که طبق معدله هندرسون–هاسلباخ در این نقطه pH نشان دهنده pK است.

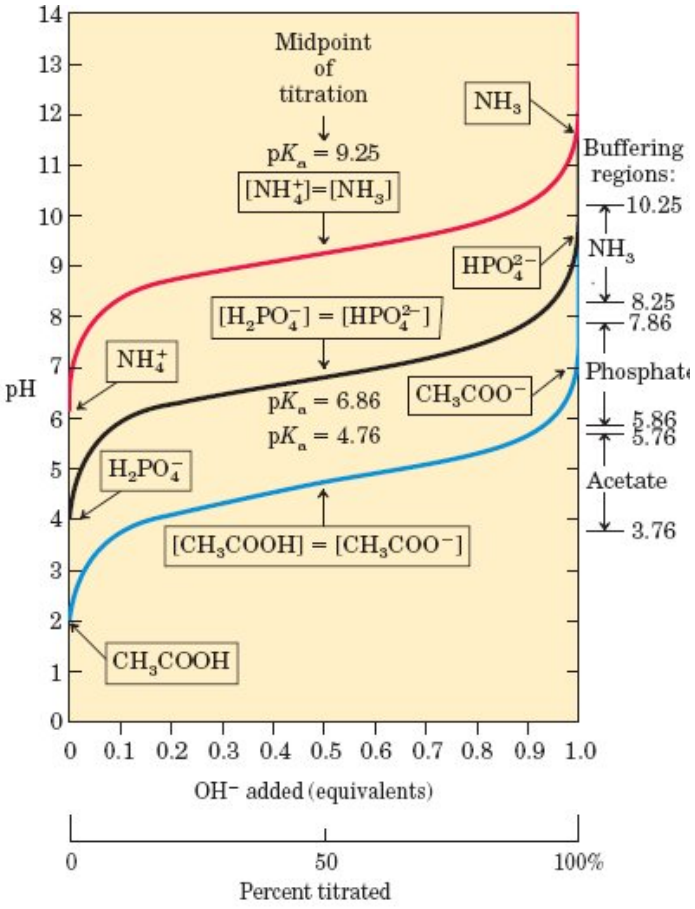


FIGURE 2-18 Comparison of the titration curves of three weak acids.

بافر (تامپون)

تمامی مایعات بدن از مایع داخل‌سلولی (سیتوپلاسم) گرفته و مایعات خارج سلولی مثل خون، لنف، اسید معده، ادرار، صفرا و ... همگی pH خاصی دارند و تغیرات کوچک در pH منجر به تغیرات بزرگ در واکنش‌های بیوشیمیایی می‌گردد. علت این است که اولا تقریبا تمامی واکنش‌های بیوشیمیایی توسط آنزیم‌ها انجام می‌شوند و آنزیم‌ها دارای گروه‌های قابل یونیزاسیون هستند. هر آنزیمی در pH خاصی به نام pH بهینه یا اپتیمم بهترین فعالیت کاتالیتیک را دارد. در pHهای کمتر یا بیشتر از pH اپتیمم فعالیت کاتالیتیکی به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد.

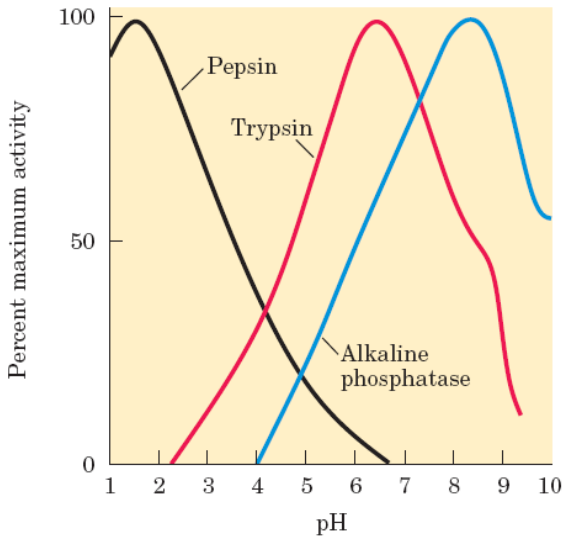


FIGURE 2–21 **The pH optima of some enzymes.** Pepsin is a digestive enzyme secreted into gastric juice; trypsin, a digestive enzyme that acts in the small intestine; alkaline phosphatase of bone tissue, a hydrolytic enzyme thought to aid in bone mineralization.

از طرفی بسیاری از ملکول‌هایی که آنزیم‌ها بر آنها اثر می‌کنند، یعنی اکثر بیوملکول‌های تشکیل دهنده بدن، دارای گروه‌های قابل یونیزاسیون هستند و ساختار و واکنش‌هایی که می‌توانند انجام دهند تحت تاثیر pH حلال یعنی آب قرار می‌گیرد. لذا pH مایعات بدن باید در محدوده نسبتا ثابتی حفظ شود.

اولین عامل تنظیم کننده pH سیستم‌های بافری هستند. یعنی سیستم‌های آبی که در برابر تغیرات pH مقاومت می‌کنند. بافر از یک اسید ضعیف و باز مزدوج آن با نسبت برابر و یا بر عکس باز ضعیف و اسید مزدوج آن با نسبت برابر تشکیل شده است. در منحنی تیتراسیو ن اسید ضعیفی مثل اسیداستیک (شکل صفحه ۹) مشاهده می‌کنیم که ناحیه نسبتا پهنی وجود دارد که در نقطه میانی آن pK قرار گرفته است. در این ناحیه پهن تغیرات غلظت H^+ و یا OH^- تغیرات قابل توجهی را در pH ایجاد نمی‌کند. هر اسید و یا باز ضعیف در یک واحد کمتر و یک واحد بیشتر از pK می‌تواند به عنوان بافر عمل کند. اگر اسید به محیط اضافه شود یعنی $[H^+]$ افزایش یابد این واکنش به سمت چپ متمایل می‌شود، یعنی H^+ با Ac^- ترکیب شده و AcH تولید می‌شود، پس تقریبا تمامی H^+ اضافه شده صرف تولید AcH می‌شود یعنی عملا در غلظت H^+ تغییر ایجاد نمی‌شود و pH تغیری نمی‌کند. اضافه شدن OH^- نیز واکنش را به سمت راست می‌برد؛ یعنی OH^- با H^+ ترکیب شده و H2O تولید می‌کند و $[Ac^-]$ افزایش می‌یابد و عملا در pH تغیری ایجاد نمی‌شود.

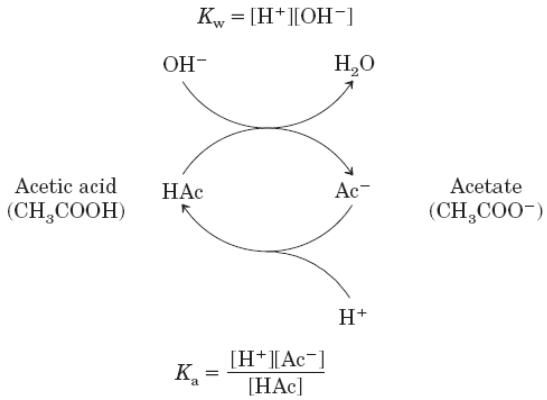


FIGURE 2-19 The acetic acid–acetate pair as a buffer system.

مهمترین سیستم بافری سیتوپلاسم بافر فسفات(H_2PO4^-/HPO_4^{2-}) است که دارای $pK=$ ۶/۸۶ است لذا از pH های ۷/۸۶-۵/۸۶ به عنوان بافر عمل می کند.

یکی دیگر از سیستم‌های بافری سیتوپلاسم آمینواسید هیستیدین(His) است. در سیتوپلاسم غلظت بالایی از پروتئین‌هاو جود دارند. در بسیاری از اینها آمینواسید His وجود دارد. pK این آمینواسید برابر با ۶ است. لذ از pHهای ۷-۵ می‌تواند به عنوان بافر عمل کند.

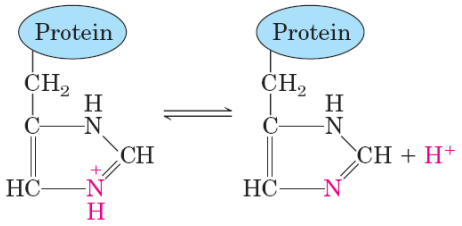


FIGURE 2-20 The amino acid histidine, a component of proteins, is a weak acid. The pK_a of the protonated nitrogen of the side chain is 6.0.

بافر بی کربنات خون

pH خون حدود ۷/۴ است. مهمترین عاملی که pH خون را در این محدوده نگه می‌دارد بافر بی کربنات است. سه واکنش تعادلی در این بافر انجام می‌شوند:

وقتی H^+ وارد خون می‌شود (مثلا هنگام عبور خون از عضلاتی که در اثر فعالیت شدید عضلانی اسید لاکتیک در آنها تجمع پیدا کرده است)، این H^+ با بی‌کربنات ($HCO3^-$) ترکیب شده و تعادل به پایین جابجا می‌شود. لذا غلظت $CO2$ در پلاسمای خون افزایش می‌یابد[$CO2(d)$] و وارد فاز گازی در هوای ریه می‌گردد و در واقع به صورت گاز دفع می‌گردد.

برعکس وقتی pH افزایش می‌یابد (مثلا تولید $NH3$ در اثر کاتابولیسم پروتئین‌ها)، واکنش‌ها به بالا جابه‌جا می‌شوند؛ یعنی $CO2$ گازی در ریه وارد خون می‌شود و حل می‌گردد. سپس با $H2O$ ترکیب و اسیدکربنیک ($H2CO3$) تولید می‌کند که به بی‌کربنات ($HCO3^-$) و H^+ تفکیک می‌گردد. لذا غلظت H^+ افزایش می‌یابد و در واقع pH تعدیل می‌گردد.

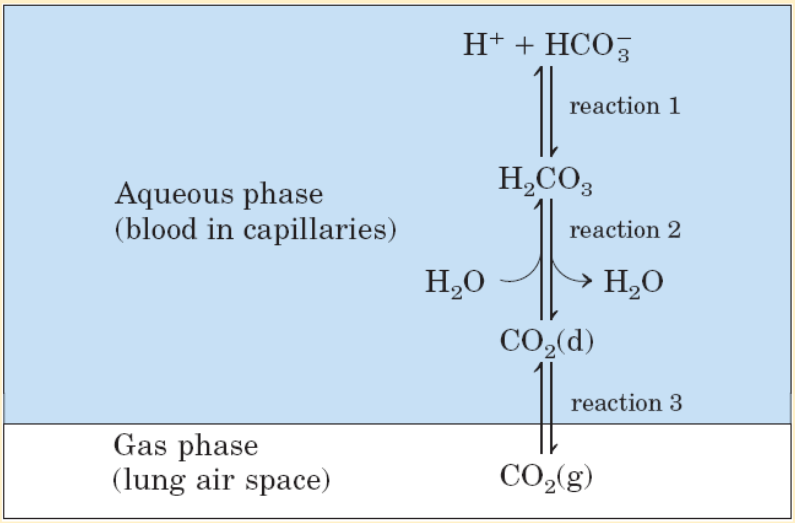
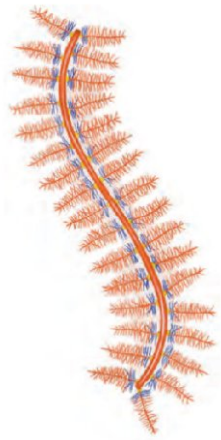


FIGURE 1 The CO_2 in the air space of the lungs is in equilibrium with the bicarbonate buffer in the blood plasma passing through the lung capillaries. Because the concentration of dissolved CO_2 can be adjusted rapidly through changes in the rate of breathing, the bicarbonate buffer system of the blood is in near-equilibrium with a large potential reservoir of CO_2.

با وجود سیستم‌های بافری تعدیل کننده pH، در بیماری‌های مختلف pH خون نسبت به محدوده نرمال خود یعنی ۷/۴ افزایش یا کاهش می‌یابد که اثرات ناگواری را به دنبال دارد. مصرف زیاد الکل، دیابت، ناشتایی طولانی مدت و ...

منجر به کاهش pH خون و اغماء یا مرگ می‌توانند گردند. تست pH یکی از مهمترین آزمایش‌های بالینی جهت تشخیص بیماری‌ها می‌باشد.



فصل دوم:

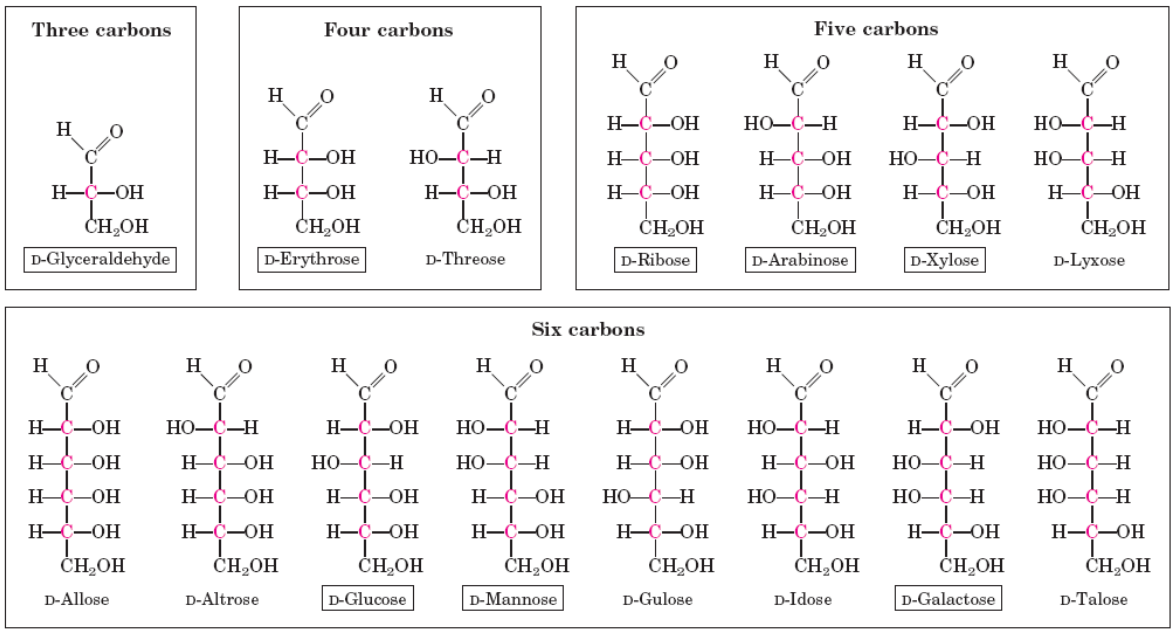
ساختمان شیمیایی کربوهیدرات‌ها

مقدمه

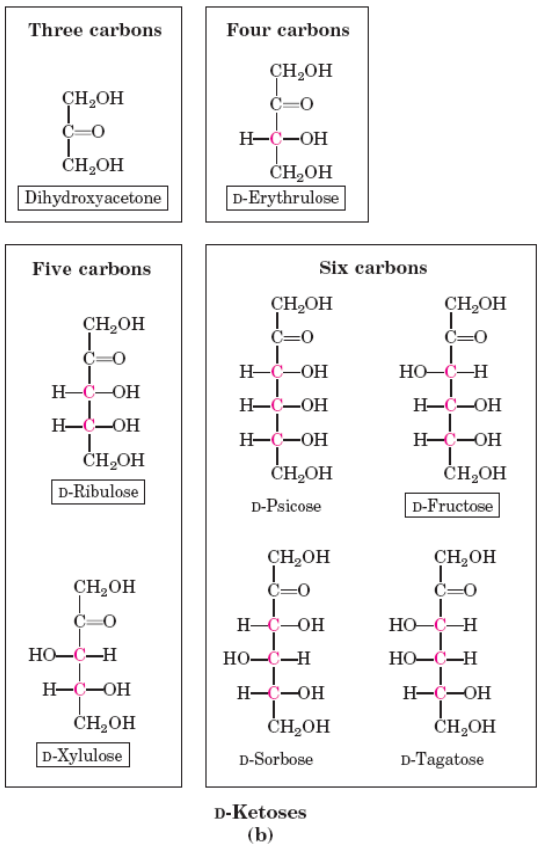
بیشتر ملکول‌های زیستی به یکی از چهار گروه ماکروملکول‌ها، شامل: قندها، چربی‌ها، پروتئین‌ها و اسیدهای-نوکلئیک تعلق دارند. با اینکه اساس ماکروملکول‌ها یعنی منومرهای تشکیل‌دهنده آنها در تمامی موجودات زنده یکسان است، اما این منومرها به صورت‌های مختلف می‌توانند کنار هم قرار گیرند و انواع بسیار متنوعی از هر کدام از ماکروملکول‌ها را تشکیل دهند. کربوهیدرات‌ها فراوان‌ترین بیوملکول‌ها هستند. در ساختار کربوهیدرات‌ها سه عنصر کربن، هیدروژن و اکسیژن وجود دارد و فرمول کلی کربوهیدرات‌ها $(CH_2O)_n$ است. ولی بعضی از کربوهیدرات‌ها عناصری مثل نیتروژن، فسفر و گوگرد نیز دارند. دو گروه عاملی مهم کربوهیدرات‌ها کربونیل (آلدهید و کتون) و هیدروکسیل می‌باشد. کربوهیدرات‌ها به سه دسته اصلی منوساکاریدها، الیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدها تقسیم می‌شوند. منوساکاریدها واحدهای ساختاری کربوهیدرات‌ها هستند. الیگوساکاریدها از دو الی ده واحد منوساکاریدی تشکیل شده‌اند و پلی‌ساکاریدها از به هم پیوستن تعداد زیادی منوساکارید (بیش از ده واحد) تشکیل شده‌اند.

منوساکاریدها

منوساکاریدها ترکیبات جامد کریستالی بی‌رنگی هستند که به راحتی در آب حل می‌شوند اما در حلال‌های آلی نامحلول هستند. اکثر منوساکاریدها مزه شیرینی دارند. در صورتی که منوساکارید گروه آلدهید داشته باشد آلدوز(Aldose) و در صورتی که کتون داشته باشد کتوز(Ketose) نام دارد. (پسوند ose نشان دهنده قند است). آلدوزها و کتوزها می‌توانند دارای ۳، ۴، ۵، ۶ و یا ۷ اتم کربن باشند که به ترتیب Triose، Tetrose، Pentose، Hexose و Heptose نام دارند. بنابراین آلدوزها شامل: آلدوتریوز- آلدوتتروز- آلدوپنتوز و ... و کتوزها شامل: کتوتریوز- کتوتتروز- کتوپنتوز و ... می‌باشند.



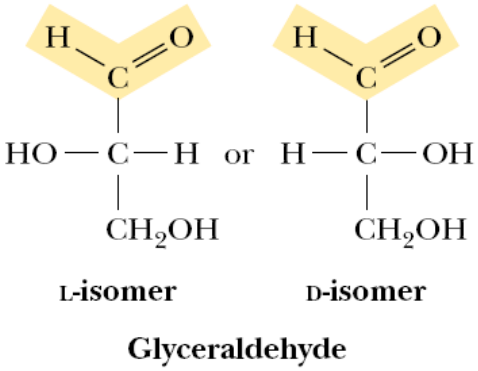
D-Aldoses
(a)



D-Ketoses
(b)

FIGURE 7–3 **Aldoses and ketoses.** The series of **(a)** D-aldoses and **(b)** D-ketoses having from three to six carbon atoms, shown as projection formulas. The carbon atoms in red are chiral centers. In all these D isomers, the chiral carbon *most distant from the carbonyl carbon* has the same configuration as the chiral carbon in D-glyceraldehyde. The sugars named in boxes are the most common in nature; you will encounter these again in this and later chapters.

شیمی فضایی



گلیسرآلدهید به عنوان ساده‌ترین منوساکارید در ساختار خودیک کربن نامتقارن (کربنی که چهار گروه متفاوت به آن متصل باشد را کربن نامتقارن می‌نامند)، دارد که کربن C-2 است. اگر گروه هیدروکسیل متصل به کربن نامتقارن در سمت راست باشد ایزومر فضایی **D** و اگر در سمت چپ باشد، ایزومر فضایی **L** ایجاد می‌گردد.

سایر منوساکاریدها که بیش از سه کربن دارند، اگر دورترین کربن نامتقارن نسبت به گروه کربونیل، گروه هیدروکسیل آن در سمت راست باشد ایزومر D و اگر در سمت چپ باشد ایزوومر L نامیده می‌شوند. ایزومرهای D و L تصاویر آینه‌ای (انانتیومر) هم هستند.

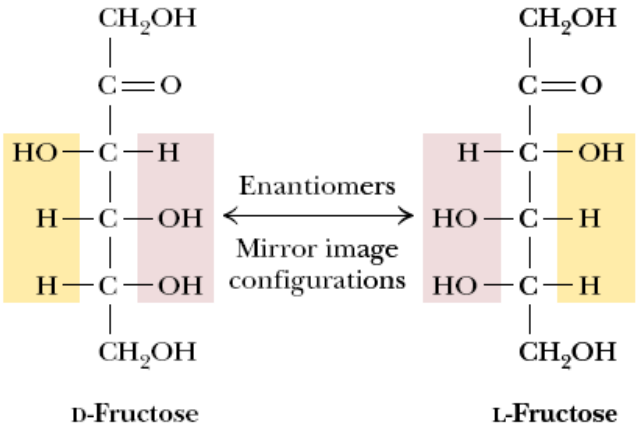


FIGURE 7.4 • D-Fructose and L-fructose, an enantiomeric pair. Note that changing the configuration only at C_5 would change D-fructose to L-sorbose.

شایان ذکر است که ایزومری فضایی ارتباطی با نحوه چرخش نور پلاریزه مسطح توسط این ملکول‌ها ندارد. مثلا فرم D-گلوکز نور پلاریزه را به سمت راست می‌چرخاند در حالی که در مورد فروکتوز فرم D-فروکتوز نور پلاریزه را به سمت چپ می‌چرخاند. راست گرد را با علامت + و چپ‌گرد را با علامت – نشان می‌دهند. مثلا D-گلوکز را می‌توان به صورت **D (+) –Glcose** و یا D- فروکتوز را به صورت **D (-) Fructose** نشان داد.

تمامی منوساکاریدها در طبیعت از نوع D هستندو مواردی مثل L-Arabinose در دیواره سلولی باکتری‌ها یا L-Galactose در بعضی پلی‌ساکاریدها تنها به صورت استثنایی وجود دارند.

اگر دو ملکول قند تنها در آرایش فضایی یک کربن با هم تفاوت داشته باشند دو قند را نسبت به یکدیگر **اپی‌مر** می‌گویند. مانند D-گلوکز و D-گالاکتوز که کاملا شبیه هم هستند به غیر جهت‌گیری هیدروکسیل در کربن شماره چهار که درD-گلوکز در سمت راست و در D-گالاکتوز در سمت چپ وجود دارد و یا D-گلوکز و D-مانوز.

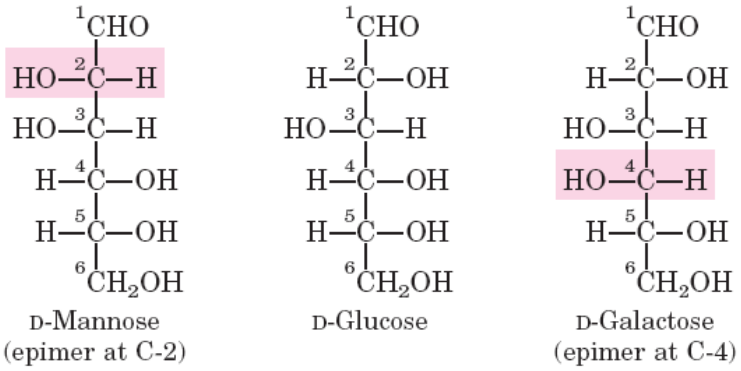
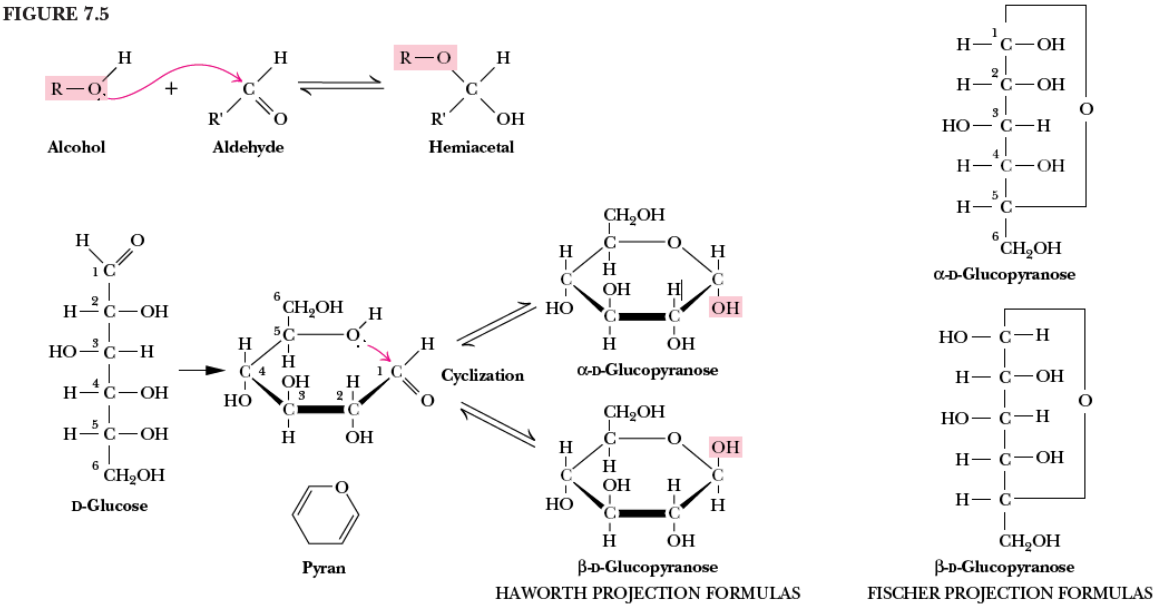


FIGURE 7-4 **Epimers.** D-Glucose and two of its epimers are shown as projection formulas. Each epimer differs from D-glucose in the configuration at one chiral center (shaded red).

ساختار حلقوی منوساکاریدها و فرم‌های آنومری

قندهای پنج کربنی به بالا بیشتر به صورت حلقوی وجود دارند و تنها کمتر از یک‌درصد در محلول به صورت خطی هستند. گروه آلدهیدی یا کتونی با گروه هیدروکسیل یکی از کربن‌های انتهایی واکنش و حلقه بسته‌ای را شکل می‌دهد. وقتی منوساکارید از فرم خطی به حلقوی تبدیل می‌شودکربن کربونیل که متقارن بود، نامتقارن می‌شود که در این حالت به آن کربن آنومری می‌گویند. نحوه واکنش بین آلدهید و هیدروکسیل و نیز تشکیل فرم حلقوی گلوکز را در شکل مشاهده می‌کنید.



در گلوکز آلدهید به هیدروکسیل شماره پنج حمله می‌کند و یک حلقه شش‌ضلعی به نام Pyranose ایجاد می‌شود (به دلیل شباهت با حلقه Pyran). اگر آلدهید به کربن شماره چهار حمله کند حلقه پنج وجهی به نام Furanose ایجاد می‌شود (به دلیل شباهت به حلقه Furan).

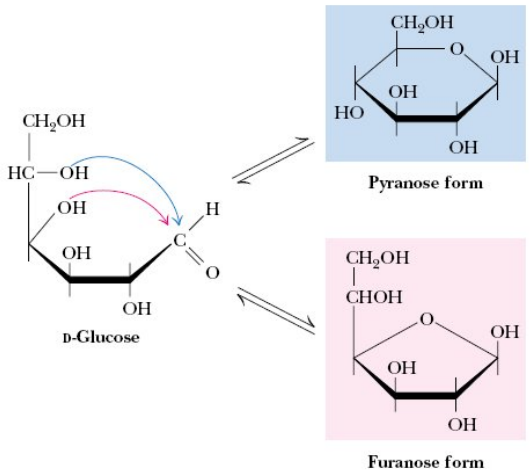
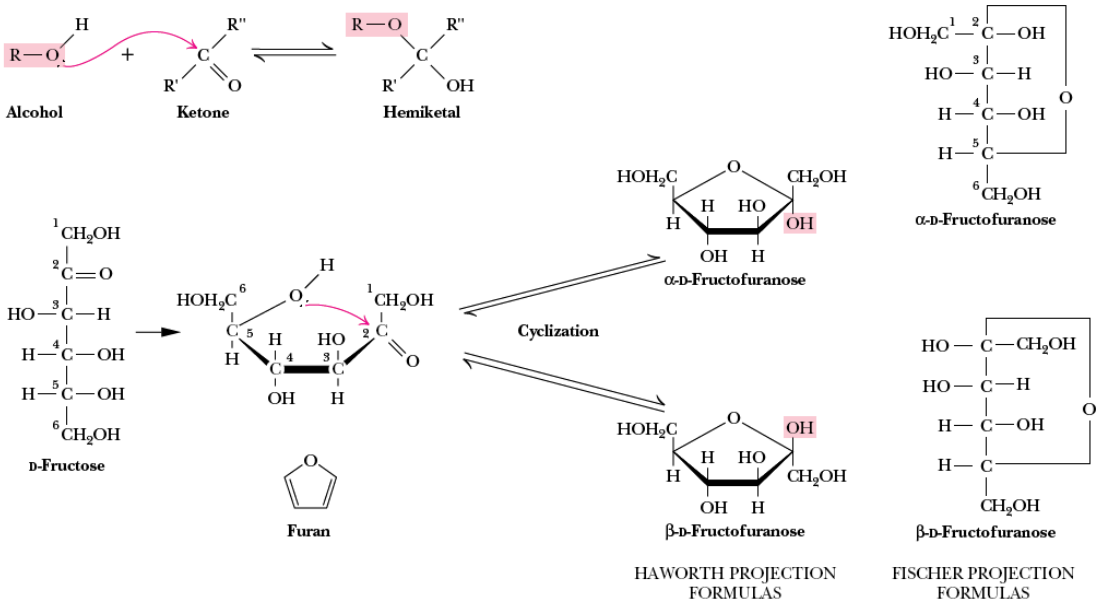


FIGURE 7.7 • D-Glucose can cyclize in two ways, forming either furanose or pyranose structures.

مشابه همین واکنش‌ها واکنش‌ها را برای کتوزها هم می‌توانیم بنویسیم.



تشخیص D و L در فرم حلقوی: اگر کربن خارج حلقه‌ای به سمت بالا باشد ایزمر D و اگر به سمت پایین باشد ایزومر L می‌نامند.

آنومری آلفا و بتا: اگر کربن خارج حلقه‌ای و هیدروکسیل متصل به کربن آنومری در یک سمت صفحه باشند آنومر بتا (β) و اگر در جهت‌های مختلف باشند آنومر آلفا (α) می‌نامند. آنومرهای آلفا و بتا قابل تبدیل به یکدیگرند. به این ترتیب که حلقه می‌تواند در ناحیه کربن آنومری بشکند و به فرم خطی تبدیل شود. به واکنش تبدیل متقابل آنومرهای α و β به یکدیگر **موتاروتاسیون** می‌گویند.

حلقه پیران در عمل در محلول به صورت صفحه نیست بلکه به دو صورت صندلی(Chair) و قایق (Boat) وجود دارد. از بین این دو الگو، الگوی صندلی پایدارتر است و اکثر قندها در شکل فعال خود به این صورت وجود دارند. پیوندها در دو جهت استوایی (equatorial bond) و محوری (axial bond) وجود دارند. استخلاف‌ها مثل هیدروکسیل معمولا در موقعیت استوایی قرار می‌گیرند چون ممانعت فضایی کمتری را ایجاد می‌کند. در گلوکز که فراوان‌ترین و پرکاربردترین منوساکاری در فرایندهای متابولیسمی است تمامی گروه‌های هیدروکسیل در موقعیت استوایی قرار می‌گیرند. فرم β گلوکز نسبت به α پایدارتر است چون در این فرم هیدروکسیل متصل به کربن آنومری مانند سایر هیدروکسیل‌ها در موقعیت استوایی قرار دارد.

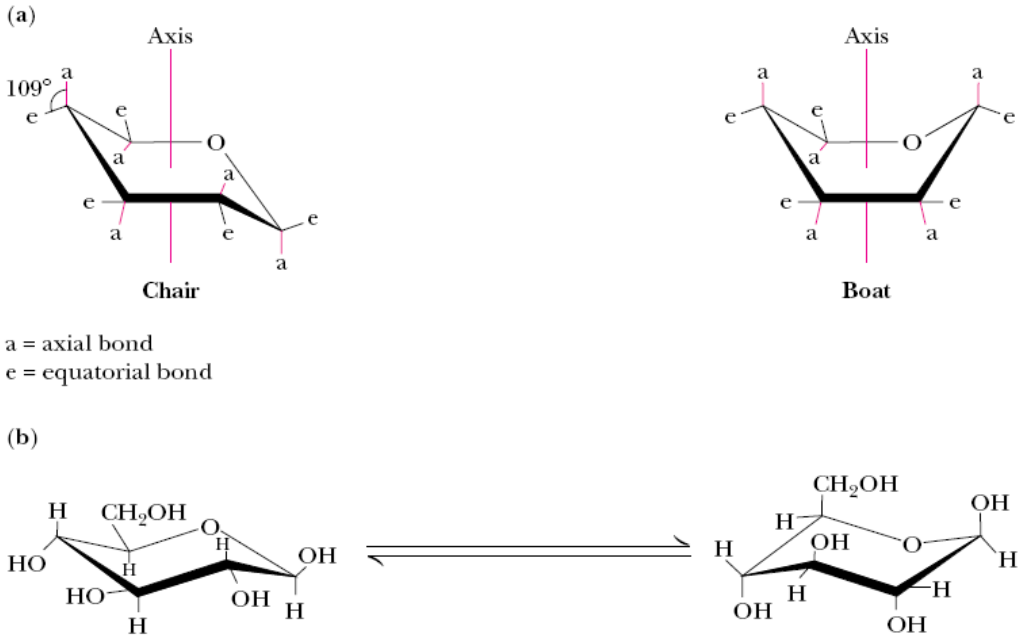


FIGURE 7.9 • (a) Chair and boat conformations of a pyranose sugar. (b) Two possible chair conformations of β-D-glucose.

خاصیت احیاءکنندگی قندها

منوساکاریدها را می‌توان به وسیله عوامل اکسیدکننده نسبتا خفیف نظیر یون فریک(Fe^{3+}) و یا یون کوپریک(Cu^{2+}) اکسید نمود. کربن کربونیل به گروه کربوکسیل اکسید می‌شود. گلوکز و سایر قندهایی که قادر به احیای یون فریک و یا کوپریک هستند را قندهای احیاکننده می‌نامند. قندها تنها در حالت خطی می‌توانند احیاکننده باشند. تنها کمتر از ۱٪ پنتوزها و هگزوزها به صورت خطی هستند و همین ۱٪ هستند که باعث احیای یون‌های فلزی می‌گردند. یون‌های فلزی با احیا شدن رنگ محیط واکنش را تغییر می‌دهند که این تغیر رنگ از طریق توسط اسپکتروسکوپی قابل اندازه‌گیری است و از این طریق می‌توان غلظت قند را اندازه‌گیری کرد. این اساس واکنش فهلینگ می‌باشد که یک آزمون کیفی جهت جستجوی قندهای احیاکننده است و می‌توان غلظت قند را با آن اندازه‌گیری کرد. امروزه روش‌های جدیدتری مثل تست گلوکزاکسیداز مورد استفاده قرار می‌گیرد. طی واکنش گلوکزاکسیداز H2O2 تولید می‌شود که توسط آنزیم پراکسیداز یک ترکیب بی‌رنگ را اکسید و ترکیب رنگی تولید می‌کند که با استفاده از اسپکتروفتومتر میزان رنگ تولید شده اندازه‌گیری می‌شود واز این طریق غلظت قند را اندازه‌گیری می‌کنند.

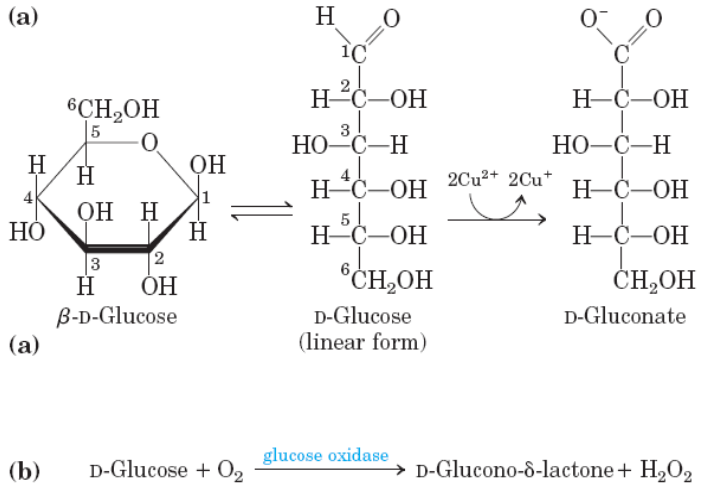
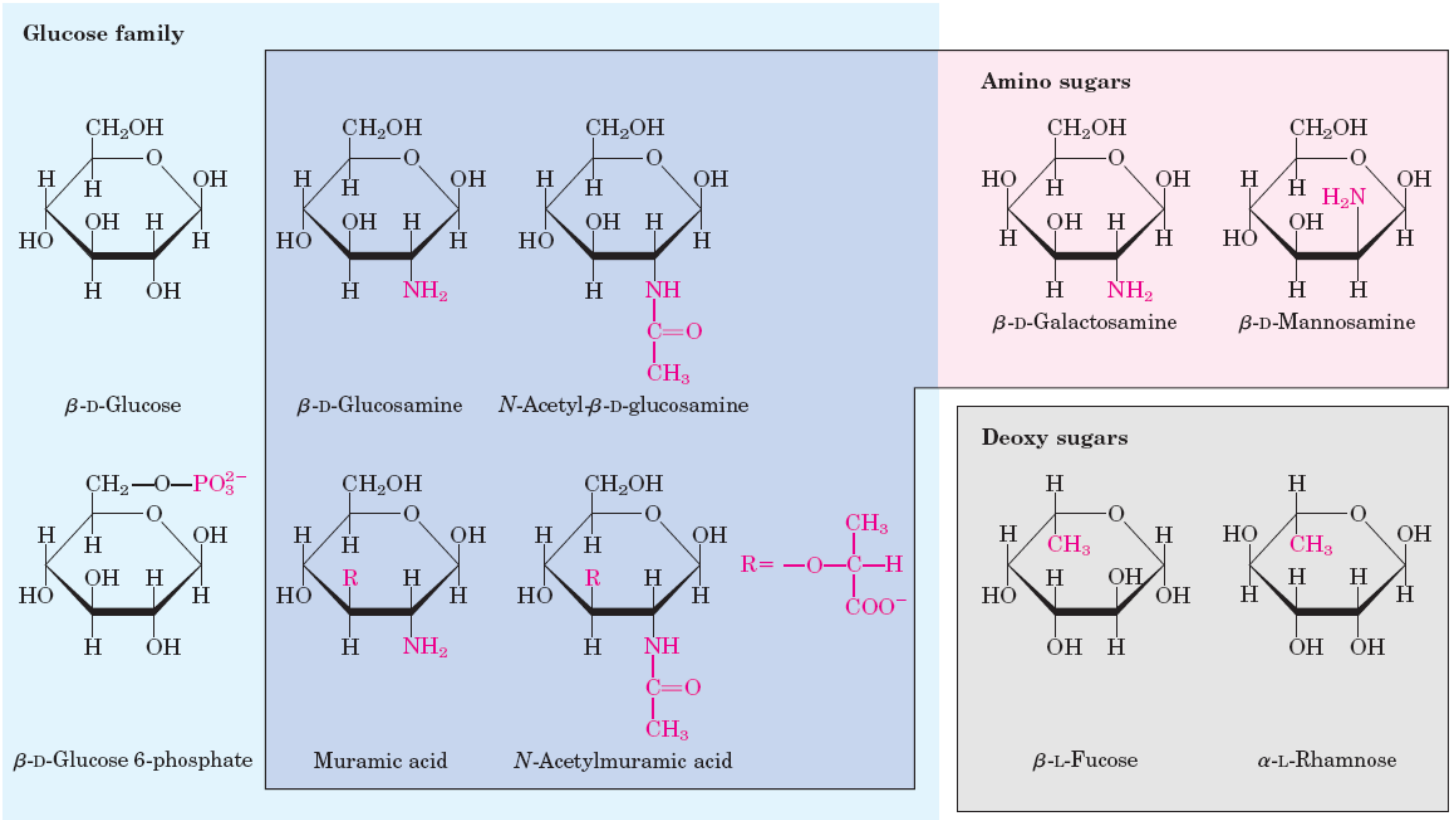


FIGURE 7-10 **Sugars as reducing agents. (a)** Oxidation of the anomeric carbon of glucose and other sugars is the basis for Fehling's reaction. The cuprous ion (Cu^{+}) produced under alkaline conditions forms a red cuprous oxide precipitate. In the hemiacetal (ring) form, C-1 of glucose cannot be oxidized by Cu^{2+}. However, the open-chain form is in equilibrium with the ring form, and eventually the oxidation reaction goes to completion. The reaction with Cu^{2+} is not as simple as the equation here implies; in addition to D-gluconate, a number of shorter-chain acids are produced by the fragmentation of glucose. **(b)** Blood glucose concentration is commonly determined by measuring the amount of H_2O_2 produced in the reaction catalyzed by glucose oxidase. In the reaction mixture, a second enzyme, peroxidase, catalyzes reaction of the H_2O_2 with a colorless compound to produce a colored compound, the amount of which is then measured spectrophotometrically.

مشتقات منوساکاریدها

عوامل و گروه‌های عاملی مختلف می‌توانند به منوساکاریدها متصل شوند و ترکیبات خاصی را تولید کنند که از نظر فیزیولوژیکی اهمیت دارند. چند مثال مهم از این ترکیبات را درشکل زیر مشاهده می‌کنید:



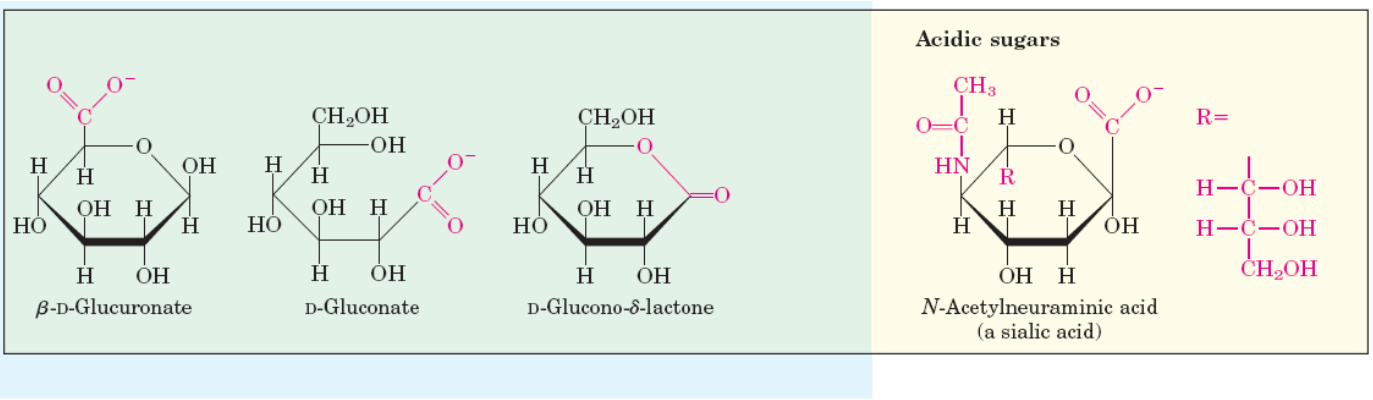


FIGURE 7-9 **Some hexose derivatives important in biology.** In amino sugars, an $—NH_2$ group replaces one of the —OH groups in the parent hexose. Substitution of —H for —OH produces a deoxy sugar; note that the deoxy sugars shown here occur in nature as the L isomers. The acidic sugars contain a carboxylate group, which confers a negative charge at neutral pH. D-Glucono-δ-lactone results from formation of an ester linkage between the C-1 carboxylate group and the C-5 (also known as the δ carbon) hydroxyl group of D-gluconate.

الیگوساکاریدها

الیگوساکاریدها از اتصال دو الی ده واحد منوساکاریدی تشکیل می‌شوند. مهمترین الیگوساکاریدها دی‌ساکاریدها هستند که از اتصال دو واحد منوساکاریدی شکل گرفته‌اند. مهمترین دی‌ساکاریدها مالتوز، سوکروز(ساکارز یا قند شکر) و لاکتوز (قند شیر) می‌باشند. پیوندی که دو منوساکارید را به هم وصل می‌کند O-glycosidic bond می‌نامند. پیوند گلیکوزیدی نسبت به آبکافت اسیدی حساس است و می‌شکند.

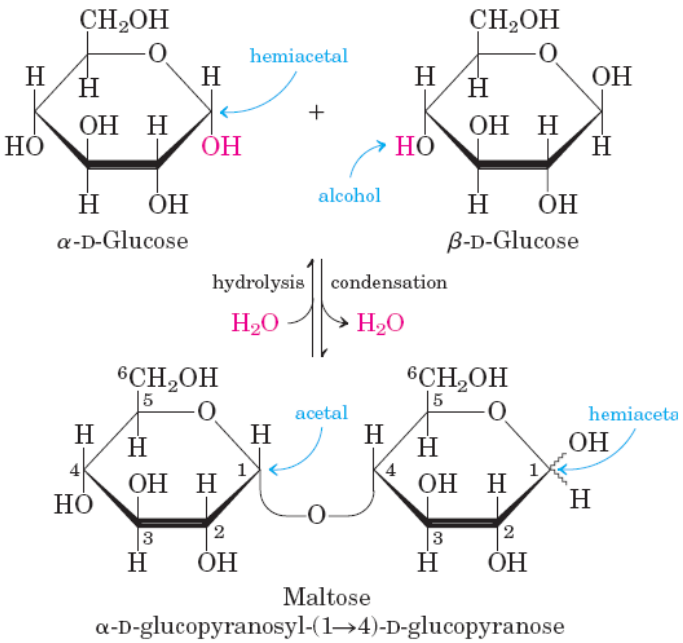
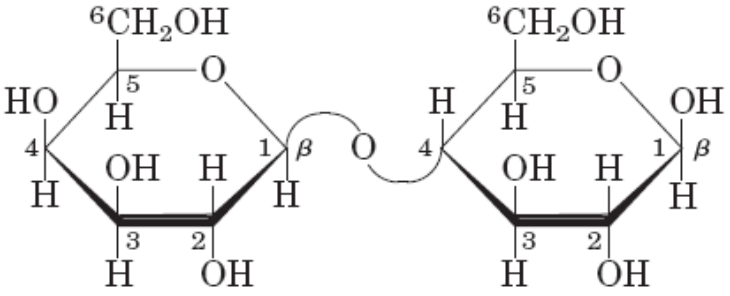
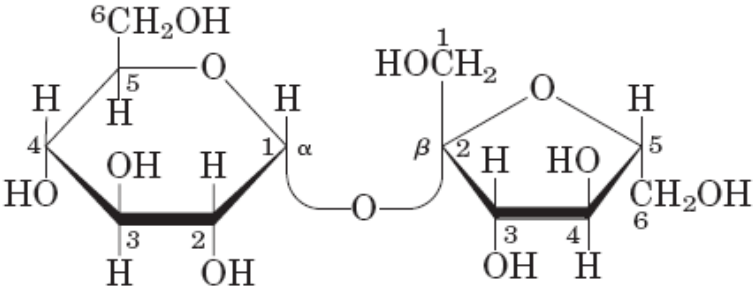


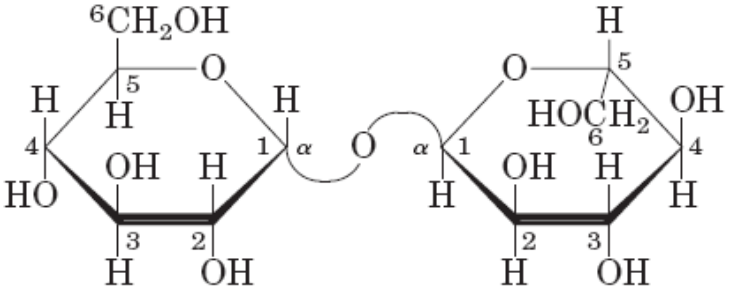
FIGURE 7-11 **Formation of maltose.**



Lactose (β form)
β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose
Gal(β1→4)Glc



Sucrose
α-D-glucopyranosyl β-D-fructofuranoside
Glc(α1↔2β)Fru



Trehalose
α-D-glucopyranosyl α-D-glucopyranoside
Glc(α1↔1α)Glc

FIGURE 7–12 Some common disaccharides.

TABLE 7-1 Abbreviations for Common Monosaccharides and Some of Their Derivatives

Abequose	Abe	Glucuronic acid	GlcA
Arabinose	Ara	Galactosamine	GalN
Fructose	Fru	Glucosamine	GlcN
Fucose	Fuc	*N*-Acetylgalactosamine	GalNAc
Galactose	Gal	*N*-Acetylglucosamine	GlcNAc
Glucose	Glc	Iduronic acid	IdoA
Mannose	Man	Muramic acid	Mur
Rhamnose	Rha	*N*-Acetylmuramic acid	Mur2Ac
Ribose	Rib	*N*-Acetylneuraminic acid (a sialic acid)	Neu5Ac
Xylose	Xyl		

در دی‌ساکاریدها هم جزء منوساکاریدی که کربن آنومری آن درگیر نیست می‌تواند شکسته شود و به فرم خطی تبدیل شود و لذا احیاکننده باشد. تنها مورد استثناء سوکروز است که هر دو کربن آنومری آن درگیر هستند و لذا قادر نیست به صورت خطی در بیاید و احیاکننده نیست.

پلی‌ساکاریدها

پلی‌ساکاریدها یا گلیکان‌ها از اتصال چندصد تا چندهزار منوساکارید شکل می‌گیرند. اگر منوساکاریدهای تشکیل دهنده پلی‌ساکاریدها از یک نوع باشند هموپلی‌ساکارید و اگر از دو یا چند نوع مختلف باشند آنها را هتروپلی‌ساکارید می‌نامند.

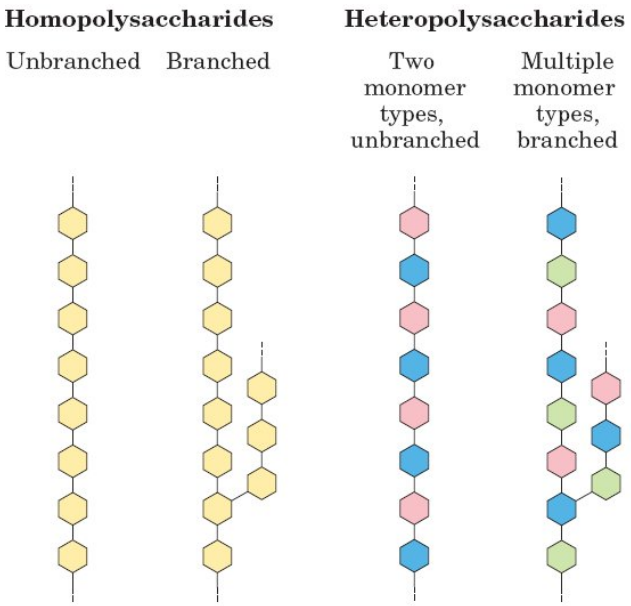


FIGURE 7-13 **Homo- and heteropolysaccharides.** Polysaccharides may be composed of one, two, or several different monosaccharides, in straight or branched chains of varying length.

مهمترین همو پلی‌ساکاریدها **نشاسته** است که تنها در گیاهان وجود دارد و از ۲۰ تا ۳۰ درصد **آمیلوز** و ۷۰ تا ۸۰ درصد **آمیلوپکتین** تشکیل شده است. آمیلوز زنجیره خطی از واحدهای D-گلوکز با اتصالات $\alpha(1\rightarrow4)$ است. آمیلوز با ید رنگ آبی

تولید می‌کند. آمیلوپکتین دارای شاخه است به این ترتیب که علاوه بر اتصالات $\alpha(1\rightarrow4)$ شاخه‌هایی به صورت اتصالات $\alpha(1\rightarrow6)$ نیز دارد. آنزیم آلفاآمیلاز در جانوران پیوندهای $\alpha(1\rightarrow4)$ را آبکافت می‌کند. آنزیم دیگری به نام گلوکوزیداز آبکافت پیوندهای $\alpha(1\rightarrow6)$ را بر عهده دارد.

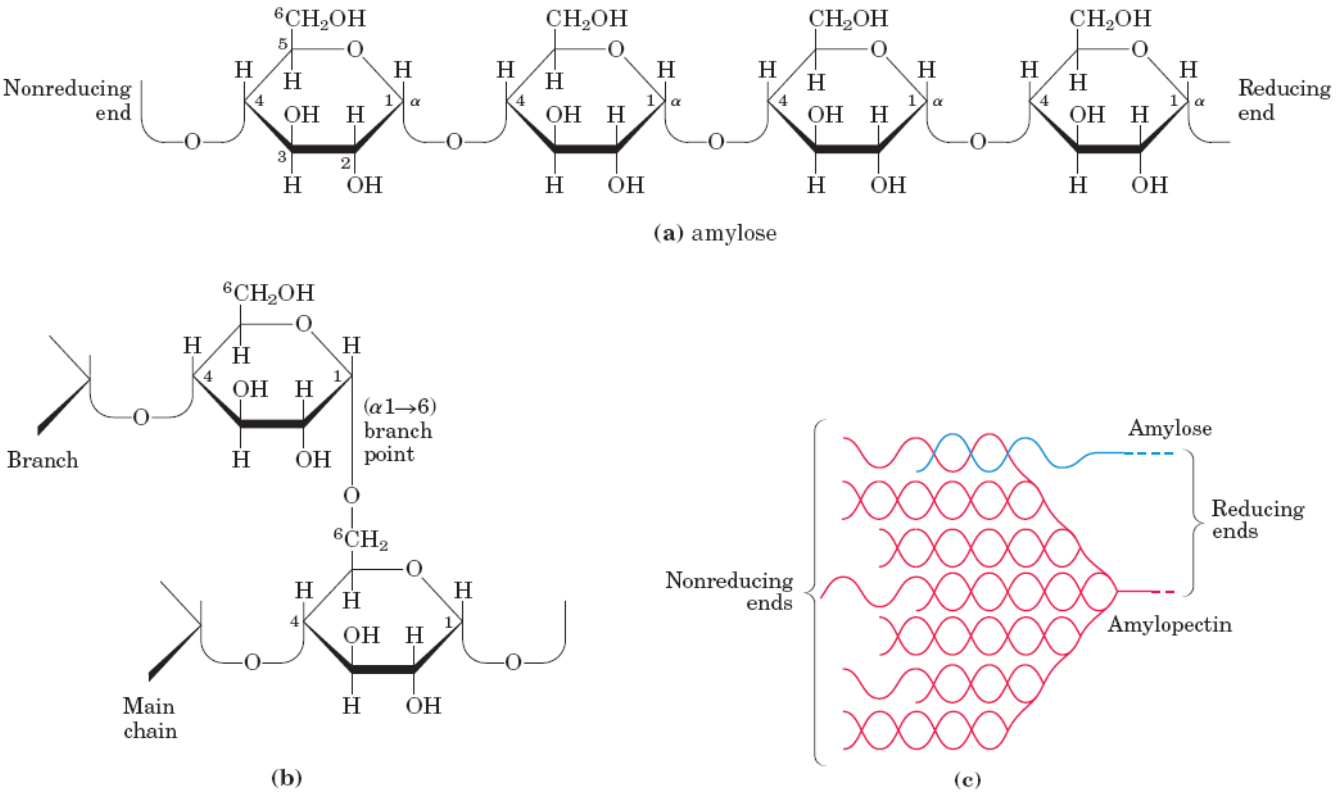
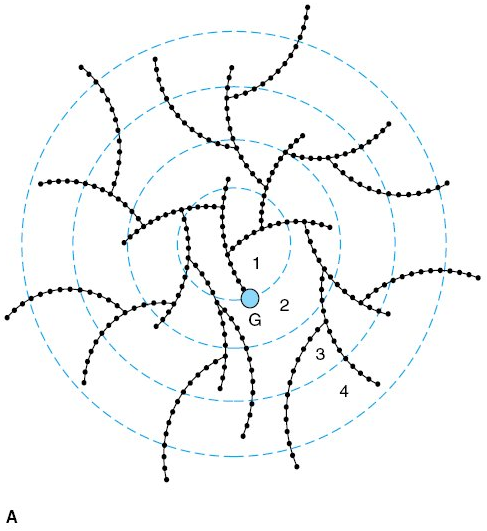


FIGURE 7-15 Amylose and amylopectin, the polysaccharides of starch. **(a)** A short segment of amylose, a linear polymer of D-glucose residues in ($\alpha1\rightarrow4$) linkage. A single chain can contain several thousand glucose residues. Amylopectin has stretches of similarly linked residues between branch points. **(b)** An ($\alpha1\rightarrow6$) branch point of amylopectin. **(c)** A cluster of amylose and amylopectin like that believed to occur in starch granules. Strands of amylopectin (red) form double-helical structures with each other or with amylose strands (blue). Glucose residues at the nonreducing ends of the outer branches are removed enzymatically during the mobilization of starch for energy production. Glycogen has a similar structure but is more highly branched and more compact.

گلیکوژن هموپلی‌ساکارید دیگری است که مشابه آمیلوپکتین است اما انشعابات بیشتری دارد و تنها در جانوران یافت می‌شود. گلیکوژن در ماهیچه و کبد ذخیره می‌گردد. در واقع گلیکوژن فرم ذخیره‌ای گلوکز در جانوران است.



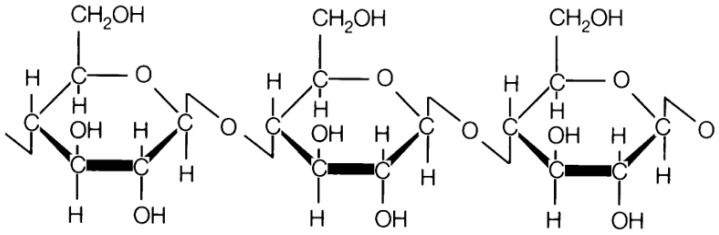
A

Figure 13–13. The glycogen molecule. **A:** General structure.

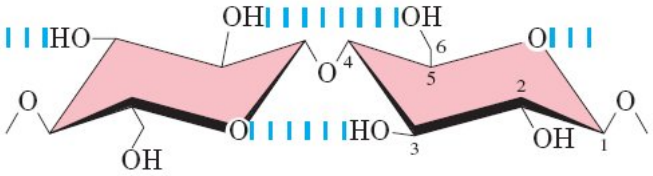
چرا گلوکز به صورت منومری ذخیره نمی‌شود؟ طبق محاسبات انجام شده میزان گلیکوژن ذخیره شده در سلول‌های کبدی معدل ۰/۴ مولار گلوکز است. در صورتی که این میزان گلوکز در سیتوزول وجود می‌داشت، اسمولاریتی به میزان خطرناکی افزایش می‌یافت و سبب ورود اسمتیک آب به درون سلول و پارگی سلول می‌شد. گلیکوژن غلظت کمی در حدود ۱/۰۱ میکرومولار دارد و بنابراین فشار اسمزی ایجاد نمی‌کند.

انتهای احیاکننده و انتهای غیر احیاکننده: در آمیلوز تمامی کربن‌های آنومری درگیر در پیوند گلیکوزیدی هستند به غیر از آخرین گلوکز از سمت راست که می‌تواند به صورت خطی در بیاید چون کربن آنومری آن درگیر نیست. به این انتها، انتهای احیاکننده می‌گویند. انتهای دیگر را انتهای غیر احیاکننده می‌نامند. در آمیلوپکتین و گلیکوژن به تعداد شاخه‌ها انتهای غیراحیاکننده داریم اما تنها یک انتهای احیاکننده وجود دارد. سنتز گلیکوژن از انتهای احیا کننده شروع می‌شود، از طرفی آنزیم‌های تجزیه‌کننده گلیکوژن تنها بر انتهای غیراحیاکننده شاخه‌ها اثر می‌کنند.

سلولز هموپلی‌ساکارید دیگری است که از اتصالات $Glc(\beta 1 \rightarrow 4)Glc$ تشکیل شده است.

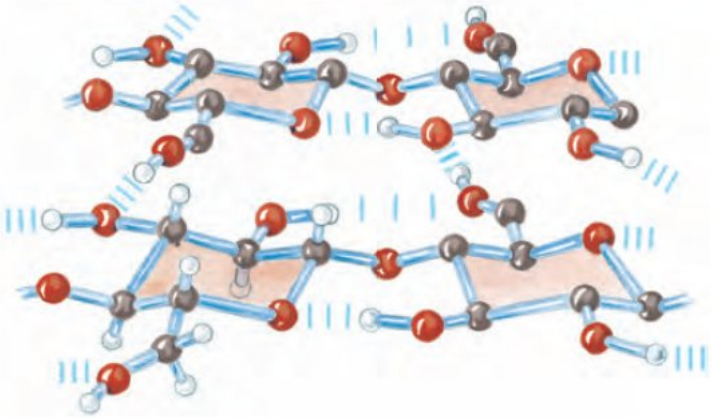


دیواره سلولی گیاهان و پنبه از سلولز ساخته شده است. بین رشته‌های طویل سلولز پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود و باعث استحکام فیبرهای سلولزی حاصله می‌گردد.

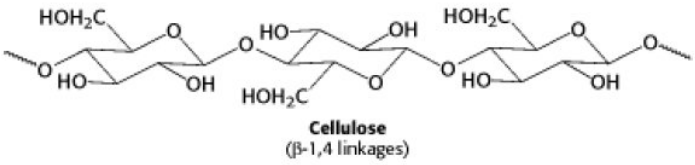


(β1→4)-linked D-glucose units

(a)



(b)



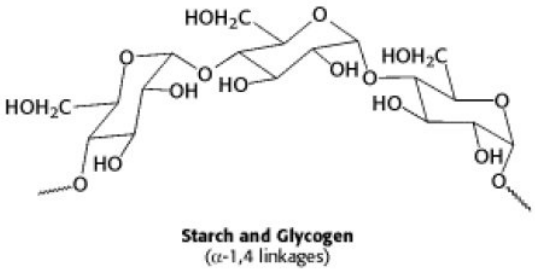
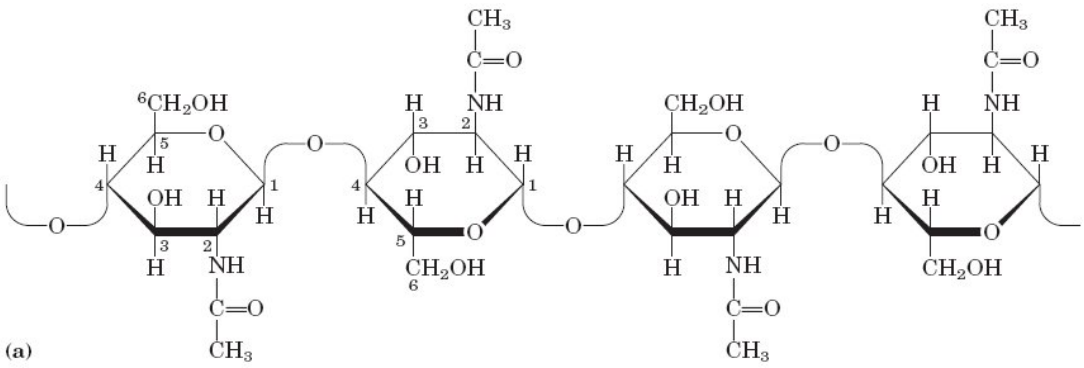


Figure 11.14. Glycosidic Bonds Determine Polysaccharide Structure. The β-1,4 linkages favor straight chains, which are optimal for structural purposes. The α-1,4 linkages favor bent structures, which are more suitable for storage.

سلولز نسبت به هیدرولیز اسیدی و قلیایی مقاوم است و در دستگاه گوارش انسان قابل هضم نیست. در معده نشخوارکنندگان باکتری‌هایی زندگی می‌کنند که قادر به تولید آنزیمی به نام سلولاز هستند که می‌تواند سلولز را به واحدهای گلوکز آبکافت و از انرژی سلولز استفاده کند.

کیتین هموپلی‌ساکارید دیگری است که ساختارش شبیه سلولز است اما از واحدهای N–استیل–گلوکزآمین تشکیل شده است: GlcNAc(β1→4)GlcNAc



(a)

(b)

FIGURE 7-18 Chitin. (a) A short segment of chitin, a homopolymer of *N*-acetyl-D-glucosamine units in (β1→4) linkage. (b) A spotted June beetle (*Pellidnota punetatia*), showing its surface armor (exoskeleton) of chitin.

کیتین ترکیبی سخت و نسبت به آب نفوذناپذیر است و اسکلت خارجی بندپایان مثل حشرات و خرچنگ‌ها را تشکیل می‌دهد و بعد از سلولز فراوان‌ترین کربوهیدرات در طبیعت است.

هتروپلی‌ساکاریدها کربوهیدرات‌هایی هستند که از دو یا چند منوساکارید مختلف تشکیل می‌شوند. مهمترین هتروپلی‌ساکاریدها انواعی هستند که ماتریکس خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. این هتروپلی‌ساکاریدها را **گلیکوزآمینوگلیکان‌ها یا موکوپلی‌ساکاریدها** می‌نامند. مهمترین موکوپلی‌ساکاریدها، هیالورونات است که از واحدهای D-Glucoronat و N-Acetyl-D-Glucosamine تشکیل می‌شود. هیالورونات محلول‌های شفاف شدیدا چسبنده‌ای ایجاد می‌کند که به عنوان ماده نرم‌کننده در مایع سینوویال مفاصل عمل می‌کند و نیز یک ثبات ژل-مانند به عدسی چشم مهره‌داران می‌دهد. بعضی از باکتری‌ها آنزیمی به نام هیالورونیداز تولید می‌کنند که پیوندهای گلیکوزیدی هیالورونات را می‌توانند از بین ببرند و باعث آسیب بافت‌های همبند گردند.

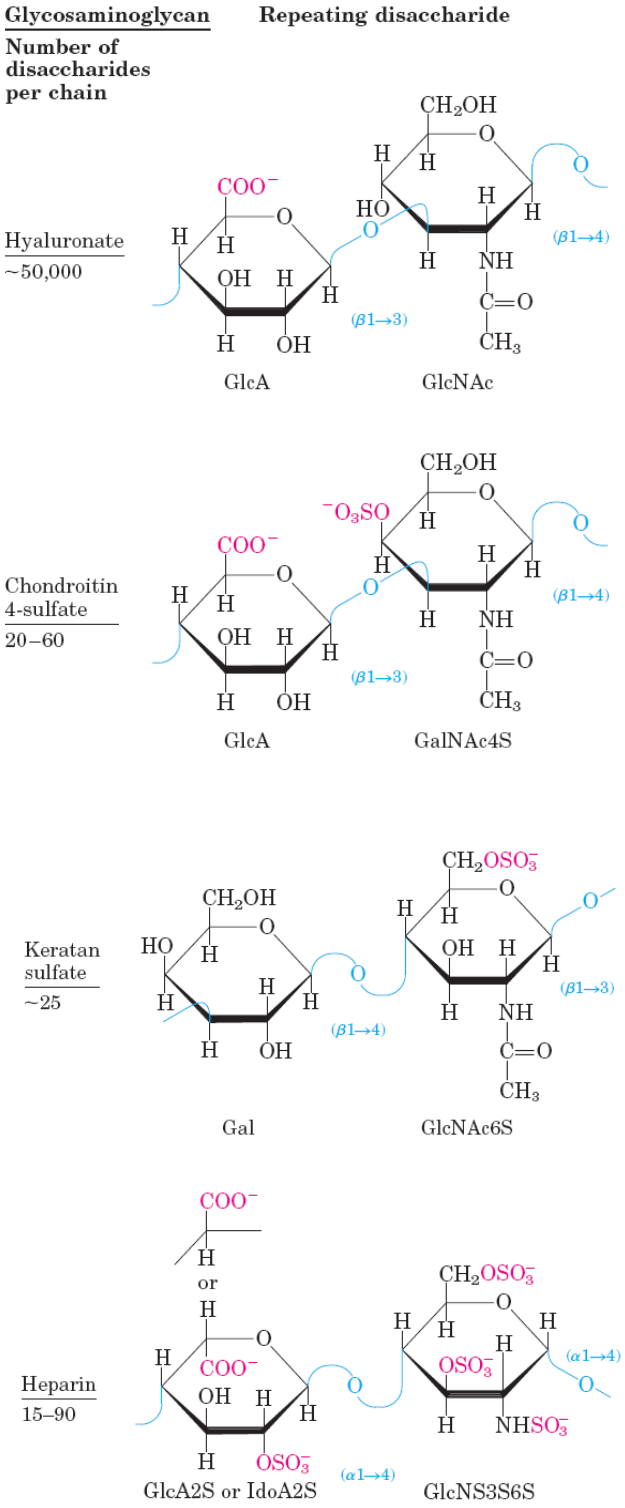


FIGURE 7-24 **Repeating units of some common glycosaminoglycans of extracellular matrix.** The molecules are copolymers of alternating uronic acid and amino sugar residues, with sulfate esters in any of several positions. The ionized carboxylate and sulfate groups (red) give these polymers their characteristic high negative charge. Heparin contains primarily iduronic acid (IdoA) and a smaller proportion of glucuronic acid (GlcA), and is generally highly sulfated and heterogeneous in length. Heparan sulfate (not shown) is similar to heparin but has a higher proportion of GlcA and fewer sulfate groups, arranged in a less regular pattern.

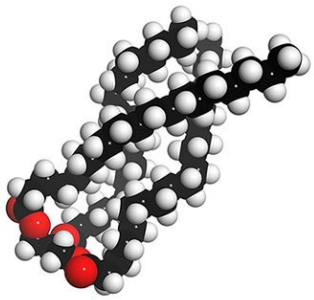
گلیکوزآمینوگلیکان‌های دیگر دو تفاوت مهم با هیالورونات دارند: ۱) بسیار کوتاه‌تر از هیالورونات هستند و حداکثر ۱۰۰ ریشه دارند در حال که هیالورونات تا ۵۰۰۰۰ ریشه می‌تواند داشته باشد. ۲) به غیر از هیالورونات بقیه در اتصال با پروتئین‌ها هستند.

پروتئوگیلکان‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها

پروتئوگلیکان‌ها در سطح سلول و یا ماتریکس بین‌سلولی وجود دارند که در آنها یک یا چند زنجیره گلیکوزآمینوگلیکان به طور کوالان به یک پروتئین غشایی و یا پروتئین ترشحی اتصال می‌یابد. معمولا بخش گلیکوزآمینوگلیکان بیشترین میزان پروتئوگلیکان‌ها را تشکیل می‌دهد و از نظر شیمیایی غالب است. پروتئوگلیکان‌ها اجزای اصلی بافت همبند مثل غضروف هستند که در آنها واکنش‌های متقابل غیرکوالان متعدد موجود با سایر پروتئوگلیکان‌ها، پروتئین‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها سبب ایجاد قدرت و حالت ارتجاعی می‌گردد.

در گلیکوپروتئین‌ها یک یا چند الیگوساکارید با پیوند کوالان به یک پروتئین اتصال یافته‌اند. در اندامک‌های مختلف درون سلول، در سطح خارجی عشای پلاسمایی، ماتریکس بین‌سلولی و در خون وجود دارند. قسمت الیگوساکاریدی گلیکوپروتئین‌ها از نظر اطلاعات غنی بوده و ایجاد جایگاه‌های بسیار اختصاصی جهت اتصال با سایر پروتئین‌ها می‌نماید. در گلیکوپروتئین‌ها معمولا N-استیل‌گلوکزآمین یا مانوز به آمینواسیدهای آسپاراژین(Asn)، سرین(Ser) و یا ترئونین(Thr) متصل می‌گردد.

گلیکولیپیدها، لیپیدهای غشایی هستند که سر قطبی آنها را الیگوساکاریدها تشکیل داده‌اند که جایگاه‌های اختصاصی جهت شناسایی و اتصال پروتئین‌ها هستند.



فصل سوم:

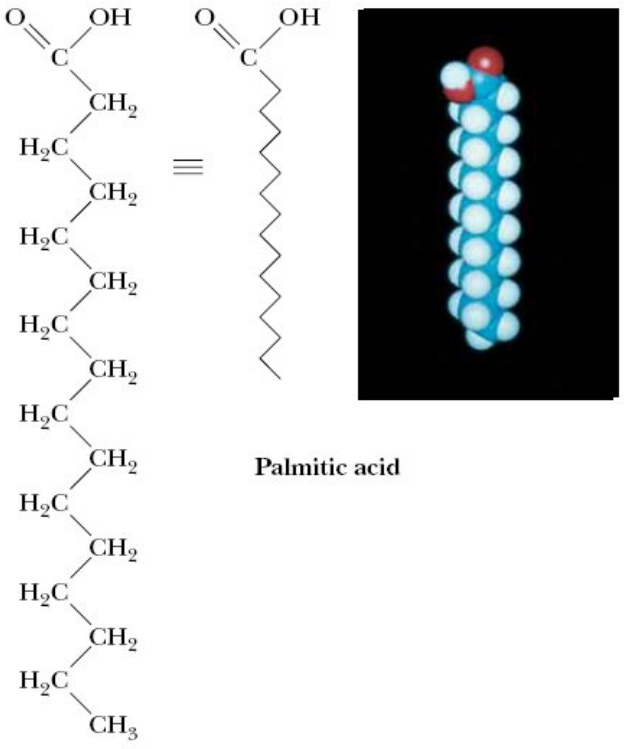
ساختار شیمیایی لیپیدها و خواص آنها

مقدمه

چربی‌ها بیوملکول‌هایی هستند که مهمترین خصوصیت‌شان عدم حلالیت در آب است. از نظر ساختاری لیپیدها در مقایسه با سایر ماکروملکول‌های زیستی کوچک‌اند. در یک تقسیم‌بندی چربی‌ها و ترکبات مرتبط را می‌توان به هشت گروه تقسیم کرد، شامل: اسیدهای چرب، تری‌گلیسریدها، استرول‌ها، فسفولیپیدها، اسفینگولیپیدها، اجسام‌کتونی، واکس‌ها و ترپن‌ها.

واحدهای ساختاری اکثر چربی‌ها را اسید چرب تشکیل می‌دهد. در ادامه ابتدا ساختار اسید چرب و سپس انواع لیپیدها توضیح داده می‌شود.

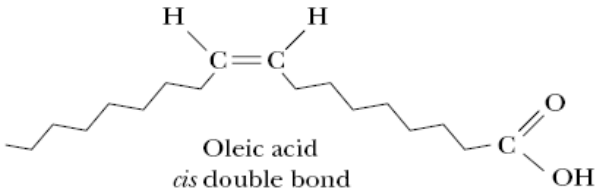
اسیدهای چرب



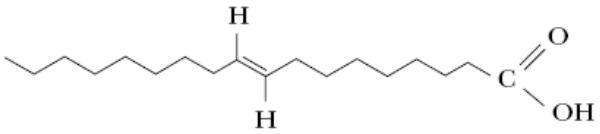
Palmitic acid

اسیدهای چرب کربوکسیلیک‌اسیدهایی هستند که تعدا زیاد کربن(۴ تا ۳۰ کربن) دارند که یک زنجیره بلند را تشکیل می‌دهد. اسیدهای چرب جانوری معمولا ۱۴ تا ۲۰ کربن دارند. اسیدهای چرب به صورت آزاد کم دیده می‌شوند و معولا در ساختار سایر لیپیدها دیده می‌شوند. گروه کربوکسیل قطبی و دم هیدروکربنی غیرقطبی است. بعضی از اسیدهای چرب ا در ساختار خود تنها پیوند یگانه دارند و اسیدهای چرب اشباع نامیده می‌شوند. برخی دیگر از اسیدهای چرب در ساختار خود پیوند دوگانه نیز دارند که به اینها اسیدهای چرب غیراشباع می‌گویند. اسیدهای چرب غیراشباع نسبت به اشباع

نقطه ذوب پایین‌تری دارند، به همین دلیل در شرایط طبیعی مایع‌اند. وجود پیوند دوگانه موجب ایزومری هندسی می-گردد. اکثر اسیدهای چرب غیراشباع به حالت سیس هستد. در شکل دو تا از ایزومرهای یک اسید چرب با ۱۸ کربن و یک پیوند دوگانه را مشاهده می‌کنید. ایزومر سیس را اسید اولئیک و ایزومر ترانس را اسید الائیدیک می‌نامند.



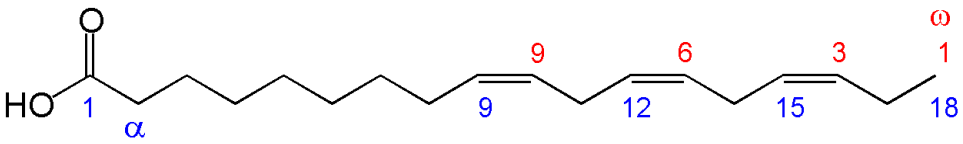
Oleic acid
cis double bond



Elaidic acid
trans double bond

Structure of *cis* and *trans* monounsaturated C_{18} fatty acids.

اولین پیوند دوگانه معمولا بین کربن شماره ۹ و ۱۰ ایجاد می‌شود مانند اسید اولئیک. اگر تعداد پیوند دوگانه بیش از یکی باشد در این صورت پیوندهای بعدی پس از نخستین پیوند به طرف متیل انتهایی و با فاصله حداقل یک متیل ایجاد می‌شوند مانند اسید لینولئیک. در بیوشیمی جهت کوتاه‌نویسی اسیدهای چرب روش معمول این است که ابتدا تعداد کربن را ذکر می‌کنند و اگر پیوند دوگانه وجود داشته باشد تعداد پیوند دوگانه و جایگاه پیوند دوگانه و اگر پیوند دوگانه موجود نباشد صفر می‌نویسند. مثلا اسید استئاریک دارای ۱۸ کربن و فاقد پیوند دوگانه یعنی اشباع است لذا به صورت 18:0 نمایش داده می‌شود. اسید اولئیک با یک پیوند دوگانه در کربن ۹ و ۱۰ به صورت 18:1(Δ9) و اسید لینولنیک با ۱۸ کربن و ۳ پیوند دوگانه به صورت 18:3(Δ9,12, 15) نشان داده می‌شود.



معمولا جهت شماره‌گذاری کربن‌ها از سمت کربوکسیل شمارش می‌کنند. اما می‌توان از سمت متیل انتهایی(ω) نیز شماره‌گذاری کرد. مثلا در سیستم نام‌گذاری امگا نام اسید لینولنیک به این صورت نشان داده می‌شود:

18:3(ω3, 6,9)

اسیدچرب‌هایی که در سیستم نام‌گذاری امگا اولین پیوند دوگانه‌شان در کربن شماره ۳ باشد را اسیدچرب امگا۳ می‌نامند. مثلا اسید لینولنیک یک اسید چرب امگا ۳ است. اگر اولین پیوند دو گانه در کربن ۶ باشد اسید چرب را امگا۶ و ... می‌نامند.

در ادامه تعدادی از مهمترین اسیدهای چرب آورده شده است:

اسید میریستیک	14:0	اسید پالمیتولئیک	16:1(Δ9)
اسید پالمتیک	16:0	اسید اولئیک	18:1(Δ9)
اسید استئاریک	18:0	اسید لینولئیک	18:2(Δ9,12)
		اسید آلفا لینولنیک	18:3(Δ9,12, 15)
		اسید گاما لینولنیک	18:3(Δ6, 9, 12)
		اسید آراشیدونیک	20:4(Δ5, 8, 11, 14)

Table 14–1. Saturated fatty acids.

Common Name	Number of C Atoms	
Acetic	2	Major end product of carbohydrate fermentation by rumen organisms[1]
Propionic	3	An end product of carbohydrate fermentation by rumen organisms[1]
Butyric	4	In certain fats in small amounts (especially butter). An end product of carbohydrate fermentation by rumen organisms[1]
Valeric	5	
Caproic	6	
Lauric	12	Spermaceti, cinnamon, palm kernel, coconut oils, laurels, butter
Myristic	14	Nutmeg, palm kernel, coconut oils, myrtles, butter
Palmitic	16	Common in all animal and plant fats
Stearic	18	

[1]Also formed in the cecum of herbivores and to a lesser extent in the colon of humans.

Table 14–2. Unsaturated fatty acids of physiologic and nutritional significance.

Number of C Atoms and Number and Position of Double Bonds	Family	Common Name	Systematic Name	Occurrence
Monoenoic acids (one double bond)				
16:1;9	ω7	Palmitoleic	*cis*-9-Hexadecenoic	In nearly all fats.
18:1;9	ω9	Oleic	*cis*-9-Octadecenoic	Possibly the most common fatty acid in natural fats.
18:1;9	ω9	Elaidic	*trans*-9-Octadecenoic	Hydrogenated and ruminant fats.
Dienoic acids (two double bonds)				
18:2;9,12	ω6	Linoleic	all-*cis*-9,12-Octadecadienoic	Corn, peanut, cottonseed, soybean, and many plant oils.
Trienoic acids (three double bonds)				
18:3;6,9,12	ω6	γ-Linolenic	all-*cis*-6,9,12-Octadecatrienoic	Some plants, eg, oil of evening primrose, borage oil; minor fatty acid in animals.
18:3;9,12,15	ω3	α-Linolenic	all-*cis*-9,12,15-Octadecatrienoic	Frequently found with linoleic acid but particularly in linseed oil.
Tetraenoic acids (four double bonds)				
20:4;5,8,11,14	ω6	Arachidonic	all-*cis*-5,8,11,14-Eicosatetraenoic	Found in animal fats and in peanut oil; important component of phospholipids in animals.

اسیدهای چرب اسید لینولئیک و اسید لینولنیک در بدن انسان سنتز نمی‌شوند و حتما باید در رژیم غذایی موجود باشند. به اینها اسیدهای چرب ضروری می‌گویند. این اسیدهای چرب پیش‌ساز ترومبوکسان‌ها، لوکوترین‌ها و پروستوگلاندین‌ها هستند که ملکول‌های تنظیمی‌اند و اعمال متنوعی دارند. کمبود این اسیدهای چرب منجر به آسیب پوستی، ریزش مو، نازایی، کاهش وزن و مرگ می‌گردد. اسید آراشیدونیک اسیدچرب غیرضروری است که از اسیدچرب ضروری اسید لینولئیک منشا می‌گیرد.

تری‌گلیسریدها

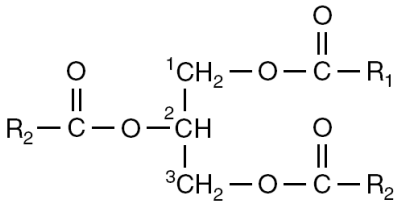
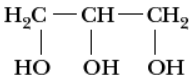


Figure 14–6. Triacylglycerol.

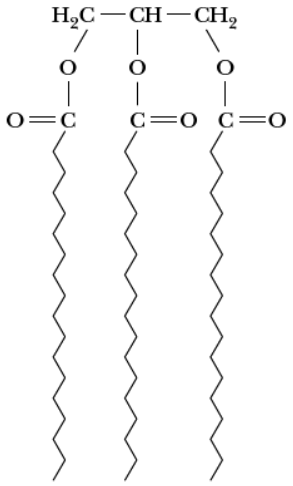
تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها(TAG) یا تری‌گلیسریدها (TG) به چربی‌های خنثی نیز معروف‌اند و کاملا آب‌گریز بوده و نقش ذخیره انرژی به صورت چربی یا روغن را بر عهده دارند. چربی‌های طبیعی مانند کره، روغن جامد و مایع و سایر چربی‌های

خوراکی و چربی زیر پوست همگی تری‌گلیسرید هستند. تری‌گلیسریدها از استری شدن سه اسیدچرب با یک الکل سه-عاملی گلیسرول تولید می‌شوند.

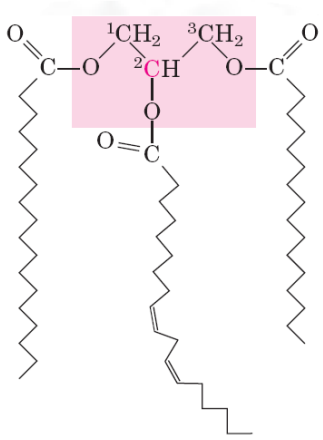
تری‌گلیسریدهایی که در ساختارشان تنها یک نوع اسیدچرب وجود دارد به تری‌گلیسریدهای ساده معروف‌اند و نام‌گذاری آنها بر اساس نوع اسیدچرب است. مثلا اگر هر سه اسیدچرب موجود در ساختار یک تری‌گلیسرید اسید استئاریک باشد تری‌گلیسرید حاصله را تری‌استئارین و در صورتی که هر سه اسیدپالمتیک باشند به آن تری‌پالمتین می-گویند. تری‌گلیسریدهایی که دو یا چند نوع اسیدچرب دارند تری‌گلیسریدها مرکب نامیده می‌شوند و جهت معرفی اینها شماره اسیدچرب نیز باید ذکر شود. مثلا ۱- استئاریل ۲،۳ - دی‌پالمتیل گلیسرول.



Glycerol



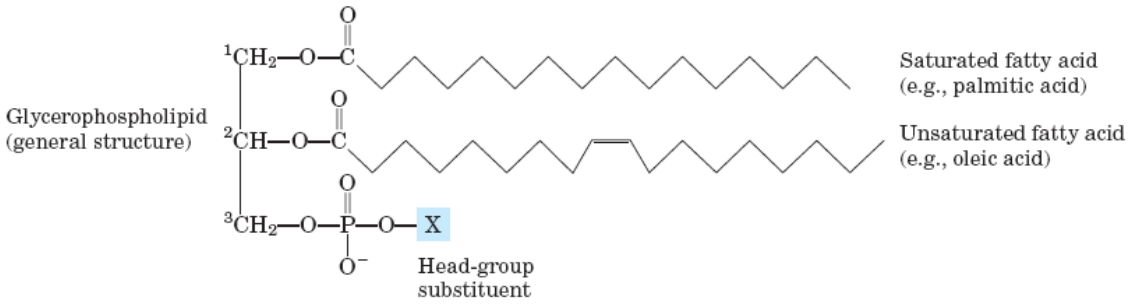
Tristearin
(a simple triacylglycerol)



1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol

فسفولیپیدها

برخلاف تری‌گلیسریدها که چربی‌های خنثی و ذخیره‌ای هستند، فسفولیپیدها ترکیبات باردار هستند که در ساختار غشای پلاسمایی و غشای اندامک‌ها یافت می‌شوند. فرقشان با تری‌گلیسریدها در این است که در کربن شماره سه اسیدچرب حذف شده و به جای آن فسفات قرار گرفته است به فسفات نیز معمولا یک الکل نوع دوم مثل اتانول‌آمین یا کولین متصل می‌گردد. اسیدچرب متصل به کربن شماره یک معمولا اشباع و اسیدچرب متصل به کربن شماره دو معمولا غیراشباع است.



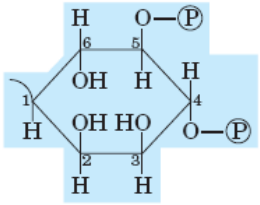
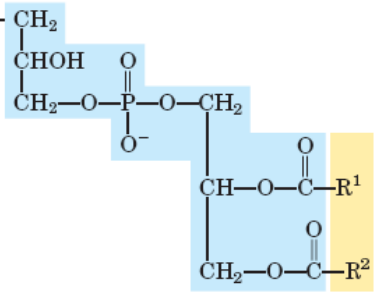
Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	—H	−1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	$-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}H_3$	0
Phosphatidylcholine	Choline	$-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$	0
Phosphatidylserine	Serine	$-CH_2-\underset{COO^-}{CH}-\overset{+}{N}H_3$	−1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	$-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-OH$	−1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	*myo*-Inositol 4,5-bisphosphate		−4
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol		−2

FIGURE 10–8 **Glycerophospholipids.** The common glycerophospholipids are diacylglycerols linked to head-group alcohols through a phosphodiester bond. Phosphatidic acid, a phosphomonoester, is the parent compound. Each derivative is named for the head-group alcohol (X), with the prefix "phosphatidyl-." In cardiolipin, two phosphatidic acids share a single glycerol.

تمامی فسفولیپیدها در pH خنثی یک بار منفی بر روی ملکول فسفات دارند. به علاوه الکل نیز ممکن است بر حسب نوع خود بار مثبت داشته باشد. بنابراین فسفولیپیدها چربی‌هایی باردارند. در عین حال فسفولیپیدها بخش هیدروکربنی آب‌گریز نیز دارند. لذا به علت داشتن بخش آبدوست و آبگریز ترکیباتی دوگانه‌دوست می‌باشند.

ممکن است که فسفولیپیدی تنها یک اسیدچرب داشته باشد که در این صورت به آن لیزو فسفولیپید می‌گویند. مانند لیزوفساتیدل‌کولین که در متابولیسم فسفولیپیدها اهمیت دارد.

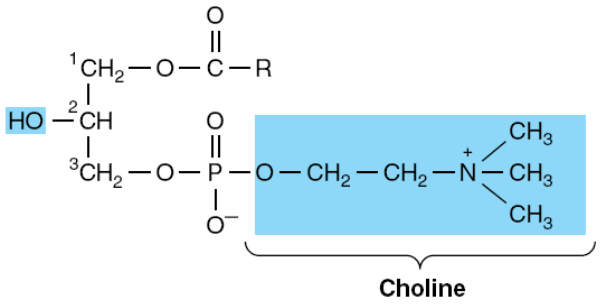


Figure 14–9. Lysophosphatidylcholine (lysolecithin).

ممکن است یکی از دو زنجیر آسیلی به جای پیوند استری، با پیوند اتری به گلیسرول اتصال یابد و پیوند دوگانه بین کربن‌های شماره یک و دو اسیدچرب وجود داشته باشد، در این صورت گروهی از فسفولیپیدها به نام پلاسمالوژن‌ها ایجاد می‌گردند. پلاسمالوژن‌ها ۱۰٪ از فسفولیپیدهای مغز و ماهیچه را تشکیل می‌دهند. شکل زیر "پلاسمالوژن فسفاتیدیل اتانول‌آمین" می‌باشد.

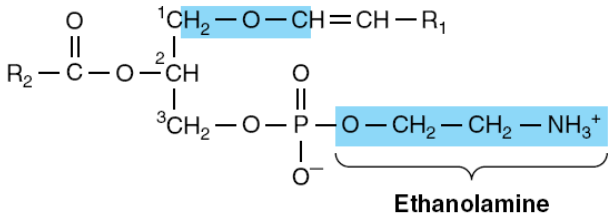
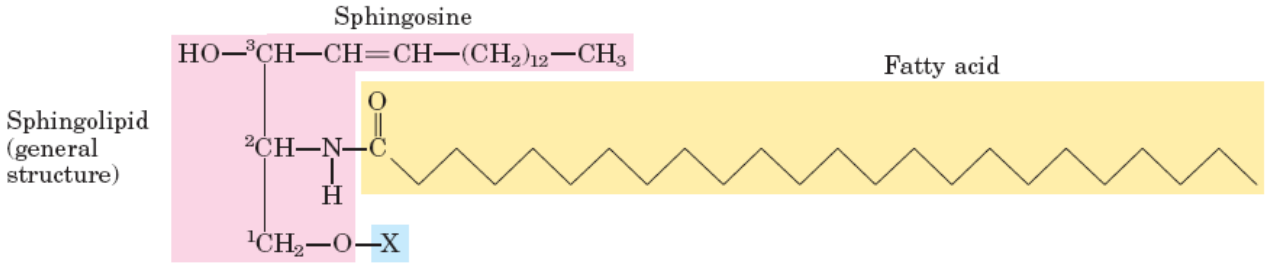


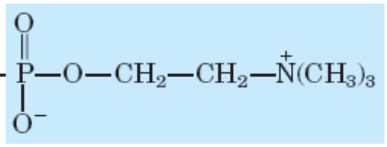
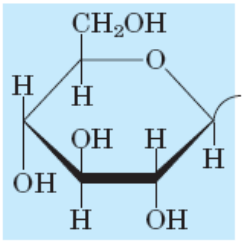
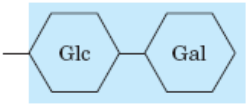
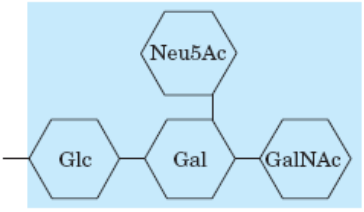
Figure 14–10. Plasmalogen.

اسفینگولیپیدها

لیپیدهای غشایی هستند و مانند فسفولیپیدها دارای سر قطبی و دو دم هیدروکربنی آب‌گریز هستند. اسفینگولیپیدها به جای الکل گلیسرول، الکل اسفینگوزین دارند. اگر به گروه آمین الکل اسفینگوزین یک اسیدچرب با پیوند آمیدی

اتصال یابد ترکیب حاصله ساده‌ترین اسفینگولیپید یعنی سرآمید است. بنابراین سرآمید = اسفینگوزین + اسیدچرب. حال اگر به سرآمید فسفوکولین و یا فسفواتانول‌آمین اضافه شود ترکیب حاصله اسفینگومیلین می‌باشد. اگر به سرآمید یک ملکول منوساکارید اضافه شود ترکیب حاصله سربروزید، اگر چند واحد قند اضافه شود گلوبوزید و اگر چند قند ونیز اسیدسیالیک اضافه شوند ترکیب حاصله گانگلیوزید خواهد بود:



Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	
Sphingomyelin	Phosphocholine	
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	

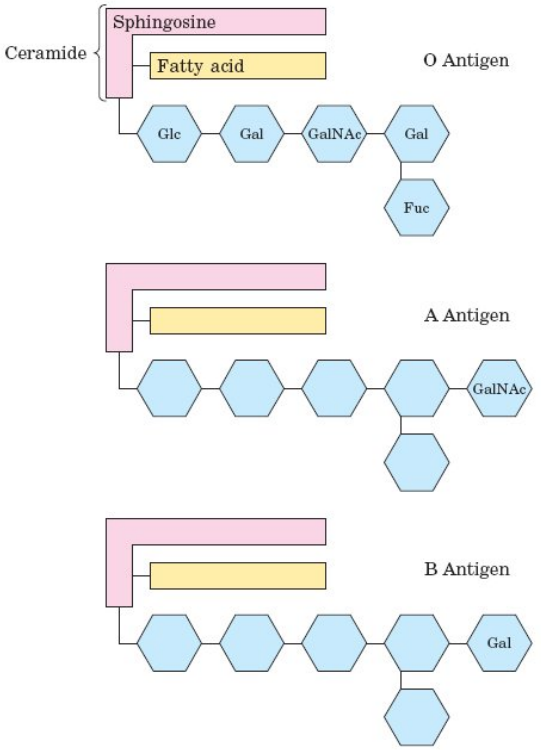


FIGURE 10-14 Glycosphingolipids as determinants of blood groups. The human blood groups (O, A, B) are determined in part by the oligosaccharide head groups (blue) of these glycosphingolipids. The same three oligosaccharides are also found attached to certain blood proteins of individuals of blood types O, A, and B, respectively. (Fuc represents the sugar fucose.)

گروه‌های خونی در انسان توسط یک سری از گلوبوزیدها تعیین می‌شوند که بسته به نوع قندهای متصل شده به سرآمید انواع گروه‌های خونی مشخص می‌شوند.

استرول‌ها

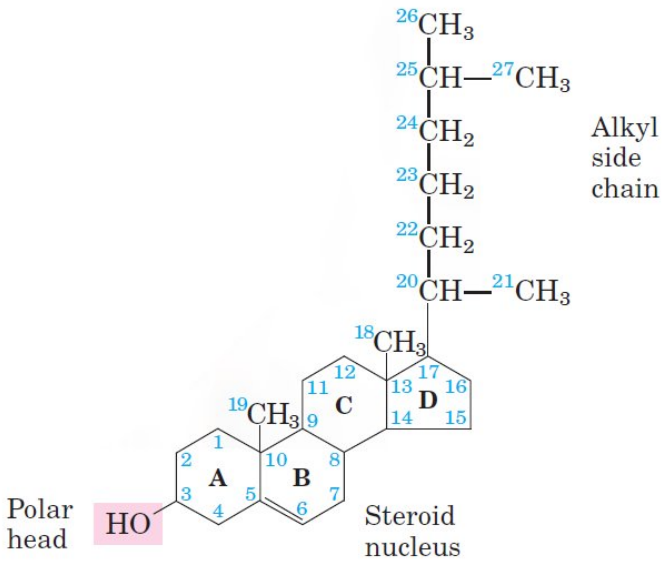
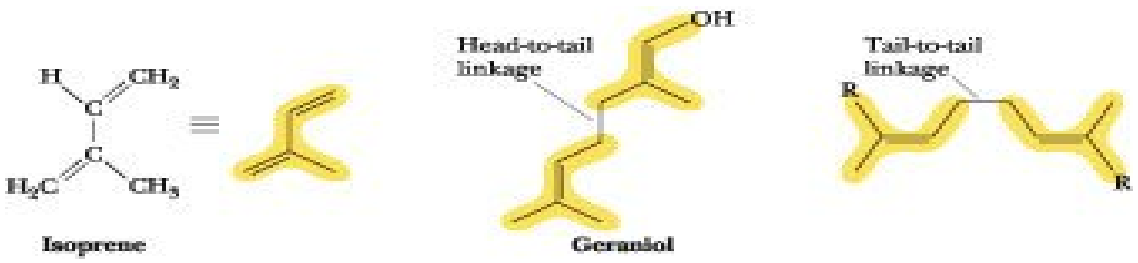


FIGURE 10-16 Cholesterol.

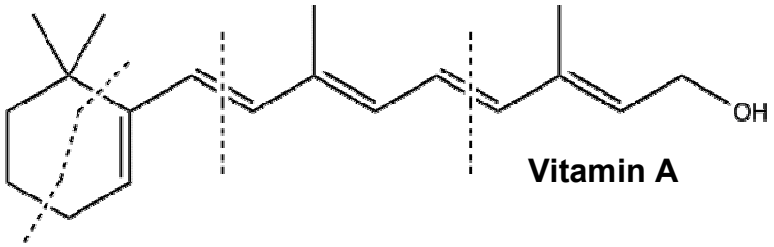
لیپیدهای ساختمانی هستند که در غشاهای سلولی یوکاریوت‌ها یافت می‌شوند، اسیدهای صفراوی و هورمون‌های استروئیدی نیز به این گروه تعلق دارند. ساختمان‌شان به این صورت است که از یک هسته استروئیدی حاوی چهار حلقه تشکیل شده‌اند که سه تا از حلقه‌ها شش-کربنی و یک حلقه پنج‌کربنی است. این هسته استروئیدی مسطح و سخت است. کلسترول مهمترین استرول است که در ساختمان آن سر قطبی(هیدروکسیل متصل به کربن شماره۳) و دم هیدروکربنی غیرقطبی (هسته استروئیدی و زنجیر هیدروکربنی متصل به کربن شماره ۱۷) وجود دارد.

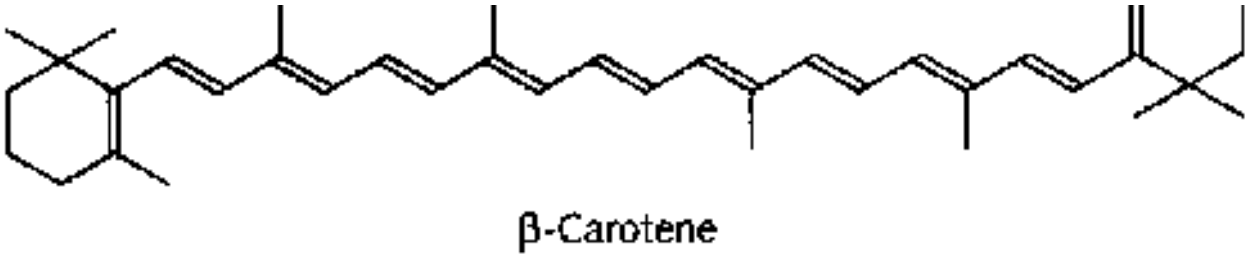
ترپن‌ها

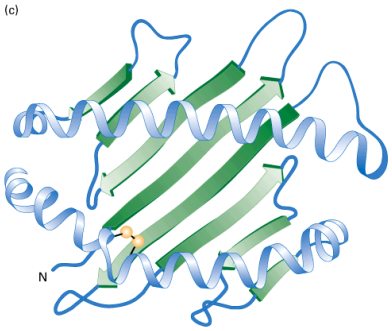
از واحدهای ایزوپرن تشکیل شده‌اند که به صورت سربه‌دم و یا دم‌به‌دم به هم متصل می‌شوند و ترکیبات مختلفی را تولید می‌کنند.



وبتامین‌های محلول در چربی A, D, E, K در ساختار خود بخش ترپنی دارند. کاروتنوئیدها مانند بتاکاروتن در گیاهان نیز به گروه ترپن‌ها تعلق دارند و پیش‌ساز ویتامین A در جانوران هستند.







فصل چهارم:

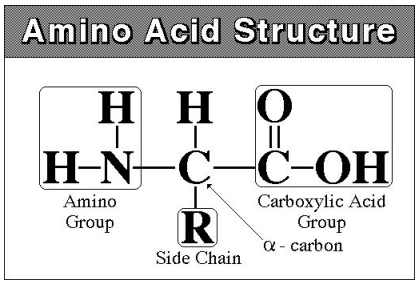
ساختار پروتئین‌ها

مقدمه

پروتئین‌ها درشت‌ملکول‌هایی هستند که از اتصال کوالانسی یک سری واحدهای ساختاری به نام آمینواسید ساخته شده‌اند. تعداد و ترتیب قرار گرفتن این واحدها در زنجیره پروتئینی نوع پروتئین را مشخص می‌کند. انواعی که کمتر از ۴۰ ریشه آمینواسیدی دارند را پپتید و آنهایی که از ۴۰ الی ۲۷۰۰۰ ریشه دارند را پلی‌پپتید یا پروتئین می‌نامند.

آمینواسیدها

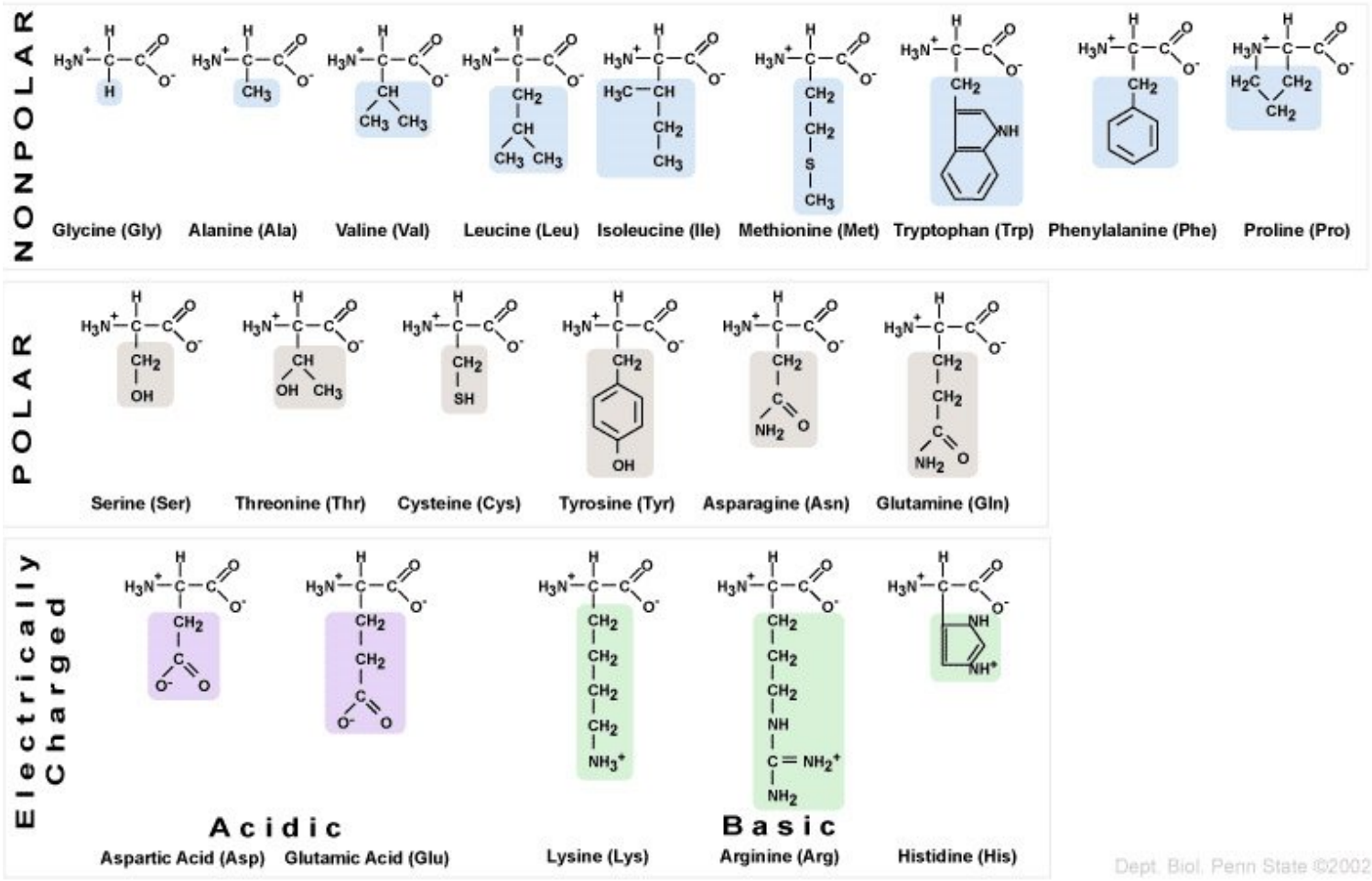
تمامی آمینواسیدها (به جز پرولین) دارای یک کربن مرکزی به نام کربن α (آلفا)، یک هیدروژن، یک گروه آمین، یک گروه کربوکسیل و یک گروه R هستند. ۲۰ آمینواسید مختلف وجود دارد که تنها تفاوت‌شان در گروه R می‌باشد.



بر اساس میزان قطبیت گروه R آمینواسیدها را در چهار گروه مختلف طبقه‌بندی می‌کنند.

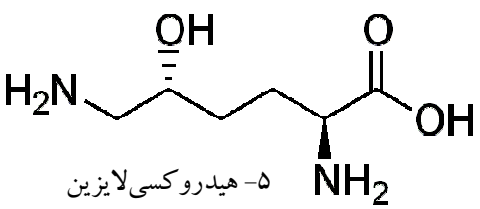
- آمینواسیدهای با گروه R غیرقطبی
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی بدون بار
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی با بار مثبت (بازی)
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی با با منفی (اسیدی)

ساختار و نام اختصاری سه حرفی هر کدام از آمینواسیدها را همراه با طبقه‌بندی‌شان در شکل زیر مشاهده می‌کنید.

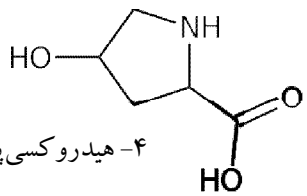


آمینواسیدهای کمیاب پروتئینی

به بیست آمینواسید فوق آمینواسیدهای استاندارد می‌گویند که توسط رمز ژنتیکی کد می‌شوند. علاوه بر اینها در برخی از پروتئین‌ها آمینواسیدهای تغییرشیمیایی یافته‌ای وجود دارند که برای ساختار و فعالیت پروتئین‌ها مهم‌اند. هیدروکسیل‌دار شدن، فسفریل‌دار شدن و استیل‌دار شدن از جمله مهمترین تغیراتی هستند که در ساختار آمینواسیدهای استاندارد اعمال شده و منجر به شکل‌گیری آمینواسیدهای کمیاب می‌گردند. در ساختار کلاژن دو آمینواسید کمیاب به فراوانی وجود دارند: هیدروکسی لایزین و هیدروکسی پرولین که از هیدروکسیل‌دار شدن به‌ترتیب آمینواسیدهای لایزین و پرولین تولید می‌شوند.



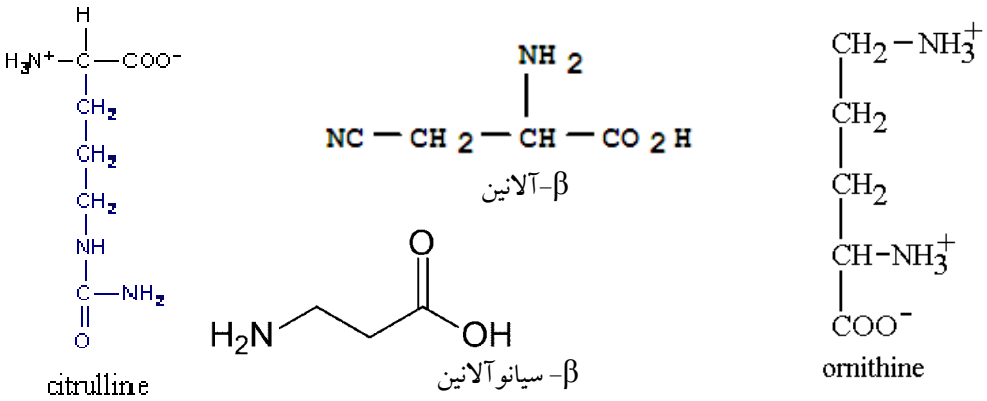
۵- هیدروکسی‌لایزین



۴- هیدروکسی‌پرولین

آمینواسیدهای غیر پروتئینی

آمینواسیدهای هستند که در ساختار پروتئین‌ها وجود ندارند بلکه به صورت آزاد در فرایندهای متابولیسمی شرکت می‌کنند. از مهمترین این ترکیبات β-آلانین پیش‌ساز ویتامین پانتوتئیک‌اسید، β-سیانوآلانین در گیاهان، اورنیتین و سیترولین در چرخه اوره هستند.



یونیزاسیون آمینواسیدها

آمینواسیدها دارای یک گروه کربوکسیل هستند که اسیدی بوده و نقش دهنده پروتون را بر عهده دارد و درعین-حال یک گروه آمین دارند که بازی بوده و پذیرنده الکترون است. چنین ترکیباتی که هم گروه دهنده و هم گروه گیرنده پروتون را با هم دارند، آمفوتر می‌نامند. در pH فیزیولوژیک آمینواسیدها به فرم یونیزه هستند. یعنی گروه آمین پروتونه و دارای بار مثبت و گروه کربوکسیل دپروتونه و دارای بار منفی می‌باشد. این حالت را zwitterionic form می‌نامند.

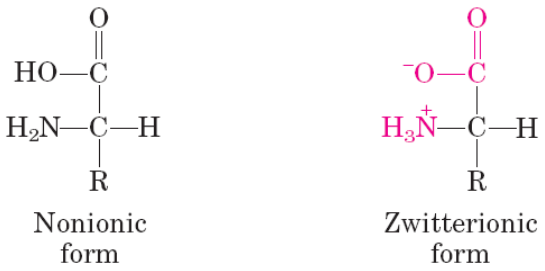


FIGURE 3-9 Nonionic and zwitterionic forms of amino acids. The nonionic form does not occur in significant amounts in aqueous solutions. The zwitterion predominates at neutral pH.

ایزومری فضایی در آمینواسیدها

تمامی آمینواسیدها (به جز گلایسین) واجد یک کربن نامتقارن یا کایرال (کربنی که چهار گروه متفاوت به آن متصل است) در کربن α هستند، بنابراین می‌توانند تصاویر آیینه‌ای غیرقابل انطباق بر یکدیگر به نام انانتیومرها را تشکیل دهند. در مورد آمینواسیدها عامل آمین به عنوان گروه فعال نوع ایزومری فضایی را تعین می‌کند. چنانچه عامل آمین در سمت راست باشد ایزومر D و اگر در سمت راست باشد ایزومر L را خواهیم داشت. آمینواسیدهای شرکت‌کننده در ساختار پروتئین‌ها همه از نوع L هستند.

Stereoisomerism in α-amino acids.

جذب نوری آمینواسیدها

تمامی آمینواسیدها پرتو فرابنفش را در طول‌موج ۲۰۰–۱۹۰ نانومتر جذب می‌کنند. علاوه براین سه آمینواسید آروماتیک فنیل‌آلانین، تیروزین و تریپتوفان در ۲۸۰ نانومتر نیز جذب دارند. جذب در ۲۸۰ نانومتر در مطالعات پروتئینی بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پپتیدها

دو آمینواسید می‌توانند با از دست دادن آب پیوند کوالانسی تشکیل دهند که به آن پیوند پپتیدی می‌گویند:

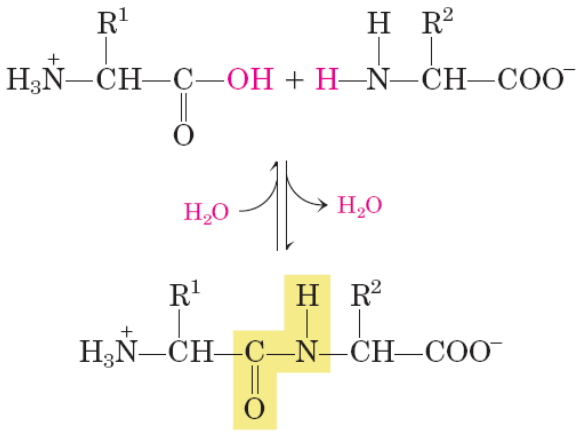
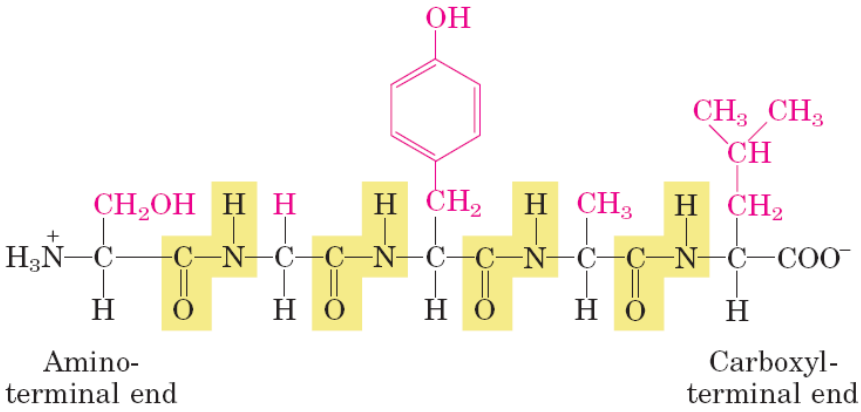


FIGURE 3–13 Formation of a peptide bond by condensation.

دو آمینواسید با هم یک دی‌پپتید ایجاد می‌کنند. سه آمینواسید یک تری‌پپتید، چهار آمینواسید یک تراپپتید و ....در نهایت پلی‌پپتید یا پروتئین ساخت می‌شود.

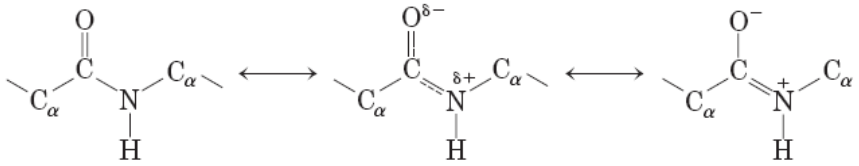
آمینواسیدها وقتی در ساختار پروتئین وارد می‌شوند در این حالت آنها را ریشه (Residue) می‌نامند. یک انتهای یک زنجیره پلی‌پپتیدی همیشه دارای گروه آمین آزاد است که به آن انتهای N (N-terminal) و انتهای دیگر دارای گروه کربوکسیل است که به آن انتهای C (C-terminal) می‌گویند. سنتز پروتئین از انتهای آمین به کربوکسیل انجام می‌گیرد.



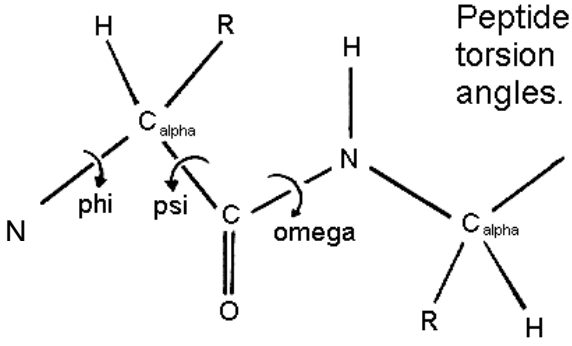
ساختار پروتئین‌ها

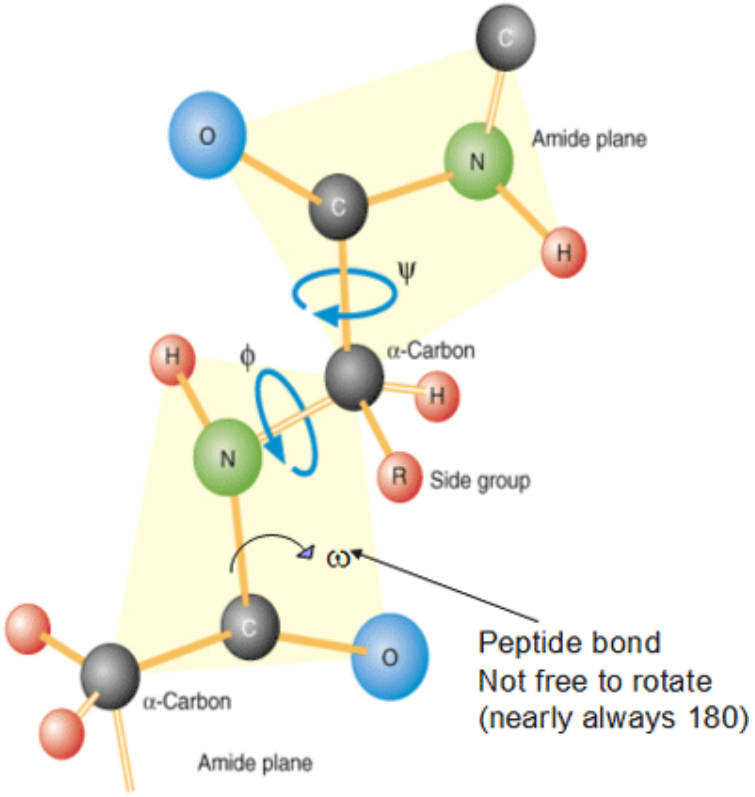
در یک زنجیره پپتیدی سه نوع پیوند به صورت متوالی تکرار می‌شوند:

- پیوند پپتیدی یعنی پیوند CO-NH یا امگا (ω) که به دلیل رزونانس پیوند بین C و N خاصیت پیوند دوگانه را پیدا می‌کند، لذا مسطح است و قابلیت چرخش ندارد.



- پیوند $N\text{-}C_\alpha$ که یگانه بوده و قابلیت چرخش دارد و زاویه چرخش آن را با فی (φ) نشان می‌دهند.
- پیوند $C_\alpha\text{-}C$ که یگانه بوده و قابلیت چرخش دارد و زاویه چرخش آن را با سای (ψ) نشان می‌دهند.

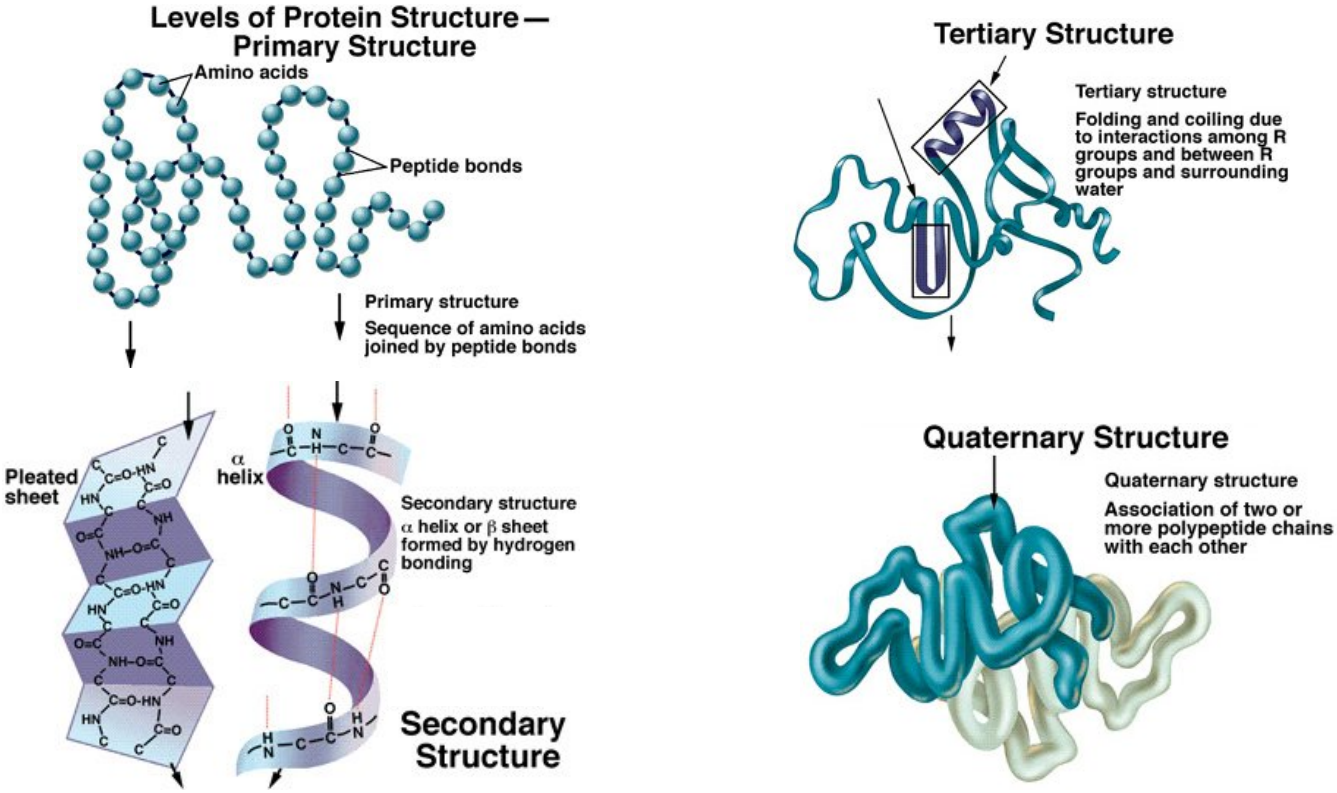




اساسا زوایای φ و ψ می‌توانند هر مقداری را بین -180^{o} تا $+180^{o}$ را داشته باشند. ولی بسیاری از اینها به علت تداخل فضایی بین اتم‌های موجود در اسکلت پلی‌پپتیدی و زنجیره‌های جانبی مشاهده نمی‌گردد. مقادیر مجاز زوایای φ و ψ را می‌توان در یک نقشه به نام نمودار راماخاندران (Ramachandran plot) نشان داد.

سطوح ساختاری پروتئین

برای پروتئین چهار سطح ساختاری در نظر گرفته می‌شود که شامل ساختار اول تا چهارم است. تمام پروتئین‌ها ساختار اول تا سوم را دارند، اما تنها پروتئین‌های خاصی دارای ساختار چهارم هستند.



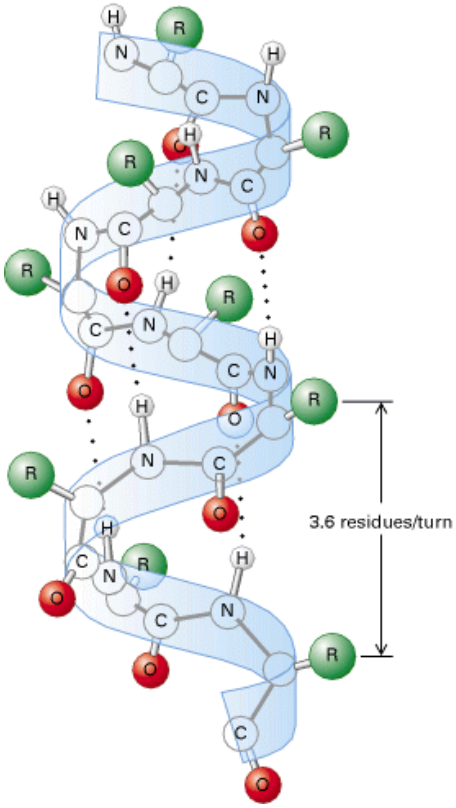
ساختار اول

تولی‌خطی ریشه‌ها را نشان می‌دهد. یعنی می‌گوید پروتئین چه تعداد ریشه دارد و این ریشه‌ها به چه ترتیبی پشت سر هم قرار گرفته‌اند. برای نوشتن ساختار اول از انتهای N شروع و ریشه‌ها را به ترتیب ذکر کرده و به انتهای C خاتمه می‌دهیم.

N-terminal NH2-Ala-Leu-Val-Thr-Cys …….Arg-His-Phe-Ser-COOH *C-terminal*

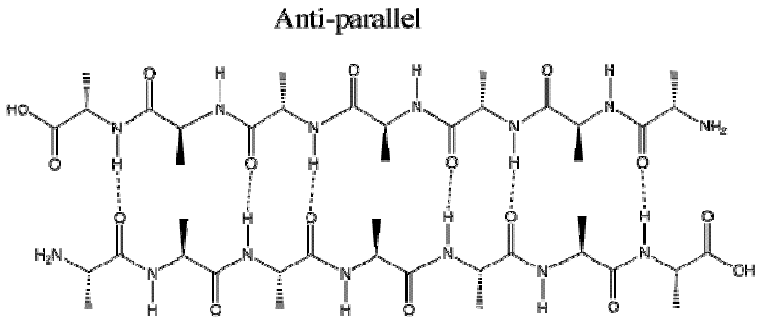
ساختار دوم

اشاره به کانفورماسیون موضعی قسمتی از پروتئین می‌نماید که منظم است و در پروتئین‌های مختلف تکرار می‌شود. دو نوع مهم ساختار دوم مارپیچ α (α-Helix) و صفحات β (β-Sheet) می‌باشند.

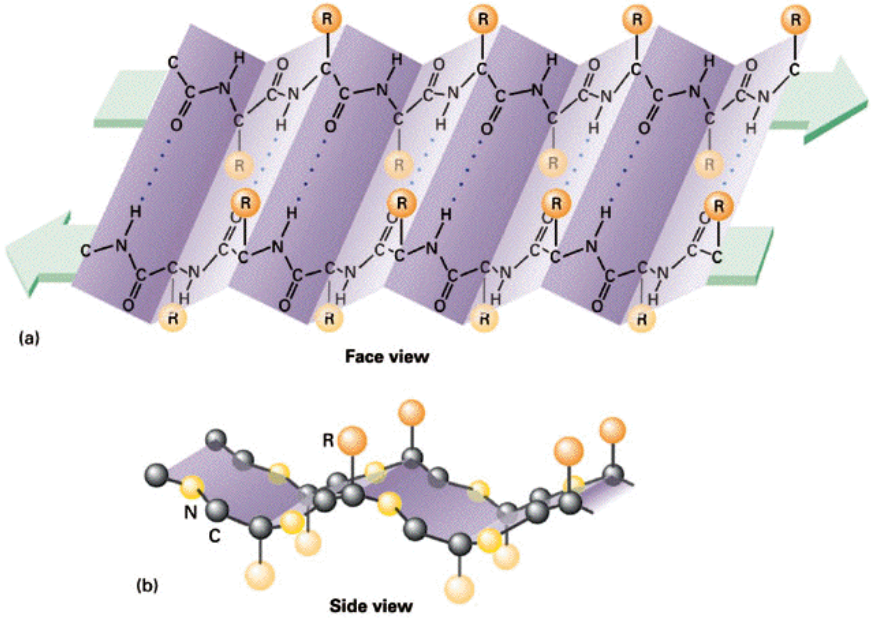


مارپیچ α : در ساختار مارپیچ α زنجیره پلی‌پپتیدی حول محور فرضی چرخیده و شکل مارپیچی به ملکول می‌دهد. جهت پایداری مارپیچ α بین گروه‌های CO و NH پیوندهیدروژنی تشکیل می‌شود. پیوندهیدروژنی بین NH یک ریشه و CO پنجمین ریشه (n , n+4) تشکیل می‌شود. در هر دور مارپیچ ۳.۶ ریشه قرار می‌گیرد که ۱۳ اتم را شامل می‌شود. لذا به مارپیچ α ، مارپیچ 3.6_{13} هم می‌گویند. در مارپیچ α زوایای φ و ψ به ترتیب ۶۰- و ۴۰- می‌باشند. مارپیچ α به حالت راستگرد می‌باشد. تقریبا تمامی پروتئین‌ها در ساختار خود مارپیچ α دارند. مو پروتئینی است که کاملا از مارپیچ α تشکیل شده است.

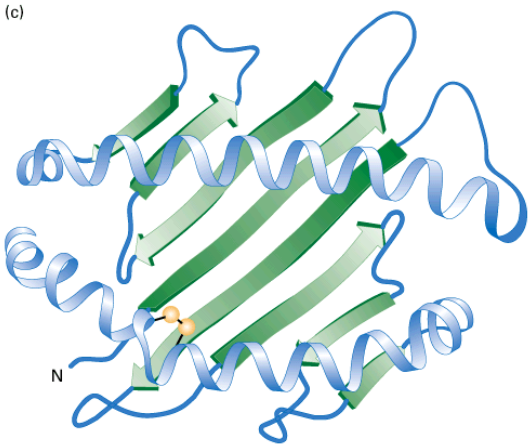
صفحات β : یکی دیگر از ساختارهای منظم است که در پروتئین‌ها وجود دارد. در این ساختار پیوند هیدروژنی در درون یک زنجیره ایجاد نمی‌شود، بلکه دو بخش از یک زنجیره که ممکن است از هم فاصله داشته باشند مجاور هم قرار گرفته و بین گروه‌های CO و NH آنها پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود. اگر دو رشته در یک جهت باشند آنها را موازی همسو(Parallel) و اگر در جهت‌های مختلف باشند، موازی ناهمسو (Anti-parallel) می‌نامند. صفحات β ناهمسو به دلیل پایداری بیشتر در پروتئین‌ها فراوان‌تراند. زوایای φ و ψ برای صفحات β ناهمسو به ترتیب برابر ۱۴۰- و ۱۳۵+ و برای صفحات β همسو ۱۲۰- و ۱۱۰+ می‌باشد. ابریشم و تارعنکبوت پروتئین‌هایی رشته‌ای هستند که تنها از صفحات β تشکیل شده‌اند.



صفحات β موازی همسو و ناهمسو

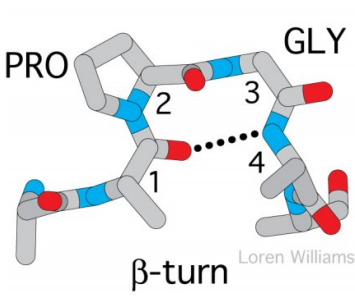


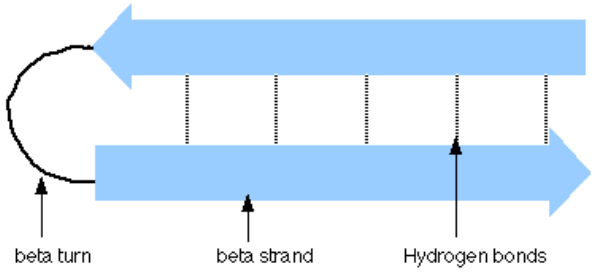
صفحات β موازی ناهمسو که حالت چین‌خوردگی را به خوبی نشان می‌دهد



ساختار یک پروتئین که در آن مارپیچ α ، صفحات β موازی ناهمسو و نیز یک پیوند دی‌سولفیدی قابل مشاهده می‌باشد.

β-turn : صفحات β موازی ناهمسو معمولا توسط قطعات کوتاهی که منجر به تغییرجهت زنجیره می‌شوند به هم وصل می‌شوند. این تغییرجهت معمولا توسط ۴ آمینواسید صورت می‌گیرد که دو تا از آنها همیشه گلایسن و پرولین می‌باشند و به آن β-turn می‌گویند.





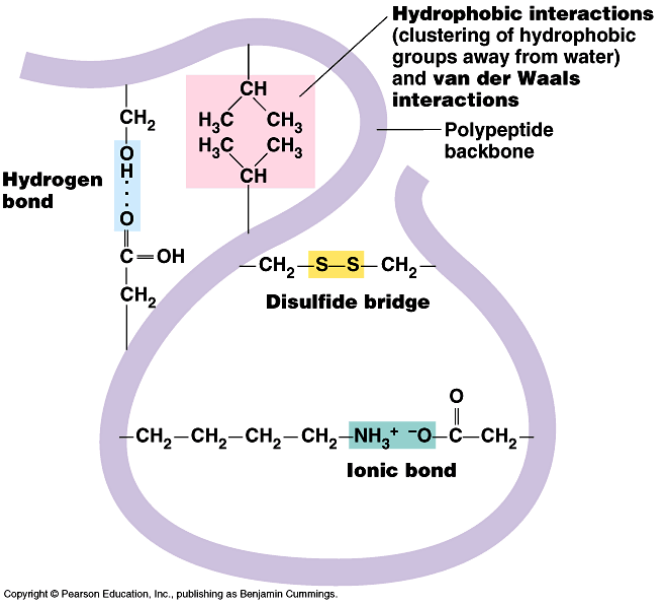
Random Coil : معمولا بخش‌هایی از هر پروتئین را در هیچ کدام از ساختارهای دوم نمی‌توانیم قرار دهیم. این بخش‌ها که در هر پروتئینی شکل خاص خود را دارند و مانند ساختارهای دوم منظم نیستند و در پروتئین‌های محتلف تکرار نمی‌شوند Random Coil می‌نامند. کمتر ۳۰٪ بیشتر پروتئین‌ها به صورت Random Coil می‌باشد.

ساختار سوم

در پروتئین‌های کروی بر خلاف پروتئین‌های رشته‌ای، زنجیره پلی‌پپتیدی روی خود پیچ و تاب خورده و ساختارهای فشرده‌ای را می‌سازد. به همین دلیل ساختار سوم منحصرا در مورد پروتئین‌های کروی مطرح می‌شود و درمورد تاب‌خوردگی ملکول پروتئین و وضعیت قرار گرفتن ساختارهای منظم دوم و نیز Random coil نسبت به یکدیگر صحبت می‌کند. نحوه ایجاد این ساختار به گونه‌ای است که ریشه‌های آب‌گریز در درون ملکول جمع و فشرده می‌شوند و ریشه‌های باردار در سطح بیرونی ملکول قرار می‌گیرند. لذا طرز پیچ‌وتاب خوردن ملکلول بر حسب نوع ریشه‌های تشکیل‌دهنده هر پروتئین متفاوت است و می‌توان برای هر پروتئینی یک ساختار سوم اختصاصی در نظر

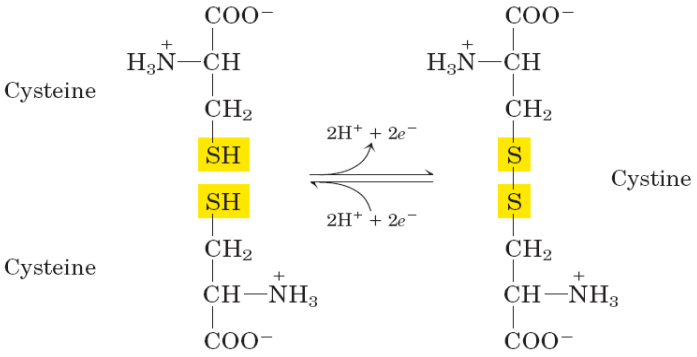
گرفت. علاوه بر پیوندهای هیدروژنی که در پایداری ساختارهای دوم شرکت می‌کنند، جهت پایداری بخشیدن به ملکول در ساختار سوم نیروهای دیگری نیز نقش دارند. در اثر تاب‌خوردگی، بخش‌های مناسب در مجاورت هم واقع‌شده و بین زنجیره‌های‌جانبی ریشه‌ها پیوندهایی از نوع هیدروژنی، یونی، آب‌گریز و دی‌سولفیدی برقرار می‌گردد.

نیروهای آبگریز از اصلی‌ترین نیروها در شکل‌گیری ساختار سوم به شمار می‌روند. از سوی دیگر اتصالات کوالانسی از نوع دی‌سولفیدی که از به‌هم پیوستن دو اسیدآمینه سیستئین ایجاد می‌شود نیز در پایداری نهایی ساختار پروتئین به خصوص در مورد پروتئین‌های کوچک نقش اساسی دارند.



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

پیوند دی‌سولفیدی: در صورتی که دو ملکول سیستئین (Cystein) در مجاورت هم قرار بگیرند بین آنها پیوند کوالانسی برقرار می‌شود. به این پیوند، پیوند دی‌سولفیدی می‌گویند و ترکیب حاصله سیستین (Cystin) نام دارد. پیوند دی‌سولفیدی در پایداری ساختار سوم پروتئین‌ها به خصوص پروتئین‌های کوچک اهمیت بسیاری دارد.



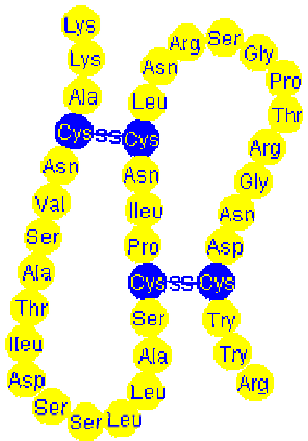
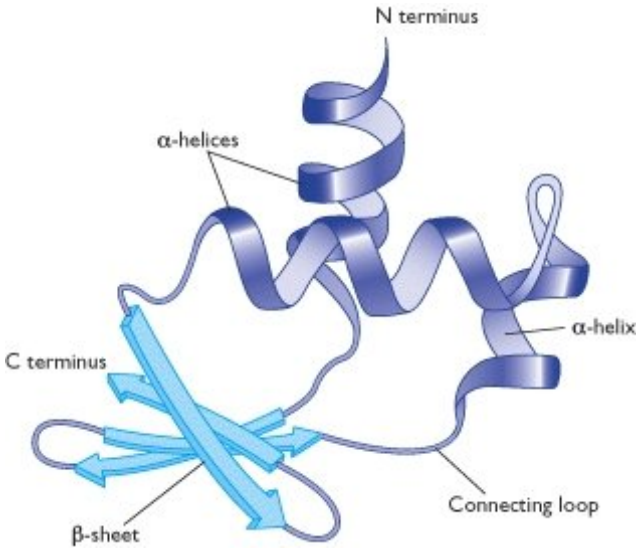


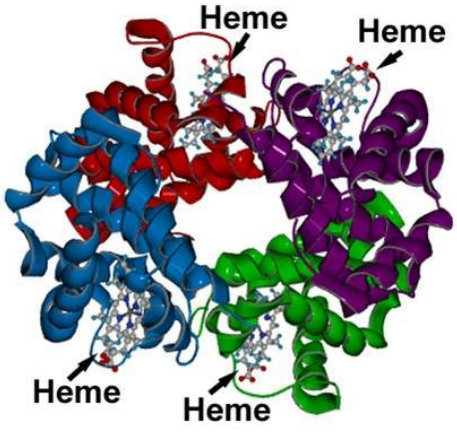
FIGURE 3–7 Reversible formation of a disulfide bond by the oxidation of two molecules of cysteine. Disulfide bonds between Cys residues stabilize the structures of many proteins.



ساختار سوم یک پروتئین که در آن مارپیچ α ، صفحات β و لوپ ارتباطی (نوعی random coil) دیده می‌شود.

ساختار چهارم

اکثر پروتئین‌ها در ساختار خود تنها یک زنجیره پلی‌پپتیدی دارند، اما بعضی دو یا چند زنجیره پلی‌پپتیدی دارند. این پروتئین‌ها، پروتئین‌های الیگومری نام دارند و هر یک از زیرواحدهای تشکیل‌دهنده آنها را یک Subunit می‌نامند. ساختار چهارم تنها در پروتئین‌های الگیومری وجود دارد و نحوه قرار گرفته زیرواحدهای آنها ساختار نهایی یعنی ساختار چهارم را تعین می‌کند. مثلا هموگلوبین پروتئینی است که دارای چهار زیرواحد است که در مرکز هر کدام از زیرواحدها یک گروه هم وجود دارد که در مرکز گروه هم یک اتم آهن قرار گرفته است. مهمترین نیروهای پایدارکننده ساختارچهارم نیروهای آب‌گریز و وان‌دروالس هستند.



ساختار چهارم هموگلوبین

فصل پنجم:

ساختار نوکلئوتیدها و اسیدهای‌نوکلئیک

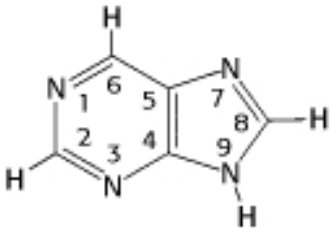
مقدمه

اسیدهای‌نوکلئیک بزرگترین ماکروملکول‌ها هستند که به علت عملکردشان به عنوان ماده ژنتیکی جایگاه خاصی در بیوشیمی دارند. اسیدهای‌نوکلئیک به دو گروه تقسیم می‌شوند(Deoxyribonucleic acid (DNA و Ribonucleic acid (RNA) که واحدهای ساختاری آنها نوکلئوتید می‌باشند. آبکافت تدریجی اسیدهای‌نوکلئیک تحت‌تاثیر اسید یا باز به ترتیب نوکلئوتید، نوکلئوزید، و سرانجام سه ترکیب قند و باز و فسفات می‌دهد:

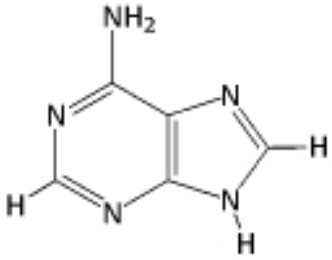
اسیدنوکلئیک ⟸ نوکلئوتید ⟸ فسفات + نوکلئوزید ⟸ بازآلی + قند

بازهای‌آلی: بازهای آلی نیتروژن‌دار که در ساختار اسیدهای‌نوکلئیک یافت می‌شوند دو دسته‌اند: بازهای پورین و بازهای پیریمیدین. پورین‌ها شامل گوانین (G) و آدنین (A) هستند. پیریمیدین‌ها شامل اوراسیل (U) ، سیتوزین (C) و تیمین (T) هستند.

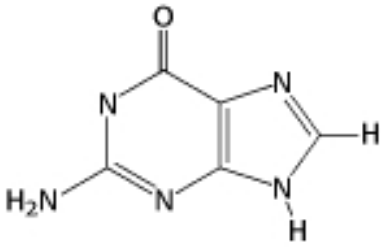
PURINES



Purine

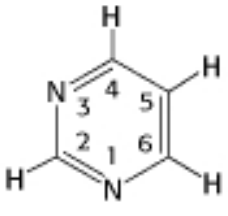


Adenine

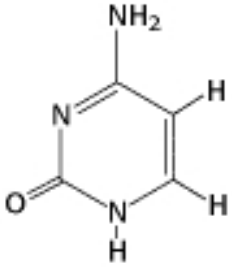


Guanine

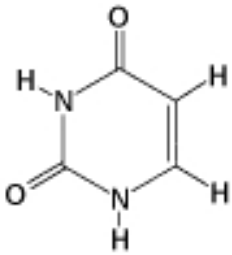
PYRIMIDINES



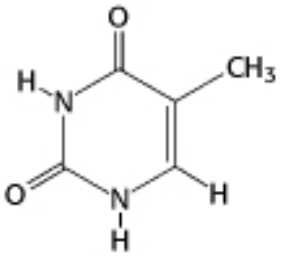
Pyrimidine



Cytosine



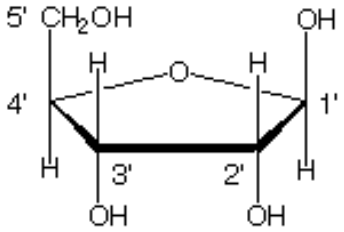
Uracil



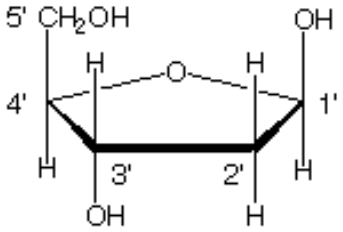
Thymine

اوراسیل تنها در RNA و تیمین تنها در DNA وجود دارد؛ درحالی که بقیه بازها هم در DNA و هم در RNA وجود دارند.

قند: ملکول قندی که در ساختار اسیدهای‌نوکلئیک شرکت می‌کند یک قند پنج‌کربنی است. در RNA این قند ریبوز و در DNA دئوکسی‌ریبوز است. به منظور جلوگیری از اشتباه با کربن بازهای نیترژن‌دار در شماره‌گذاری کربن قند را با علامت پریم نشان می‌دهیم.

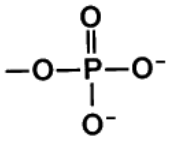


Ribose



Deoxyribose

فسفات: فسفات نیز در اختار اسیدهای‌نوکلئیک وجود دارد:

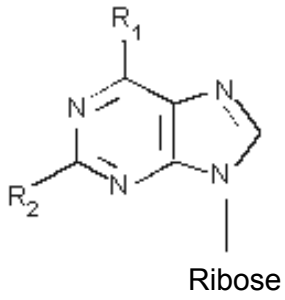


Phosphate group

نوکلئوزید

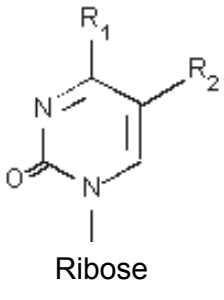
از اتصال قند و بازآلی، شکل می‌گیرد. نیتروژن شماره یک پیریمیدین‌ها و نیتروژن شماره نه پورین‌ها با کربن شماره یک قند متصل و در این واکنش یک ملکول آب آزاد می‌شود. پیوند حاصله β-N-glycosidic bond نام دارد.

Purine Nucleoside

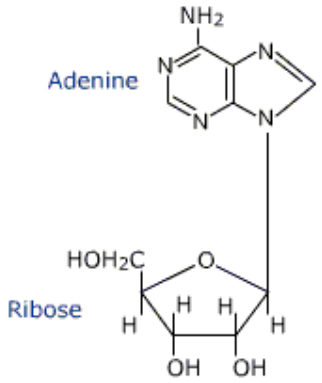


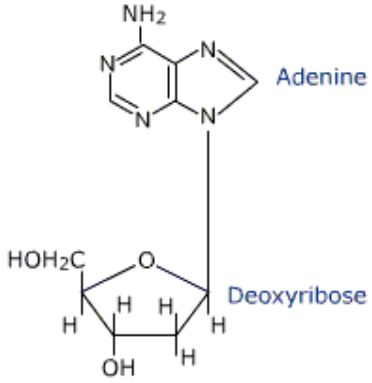
	R_1	R_2
Adenosine	NH_2	H
Guanosine	=O	NH_2

Pyrimidine Nucleoside



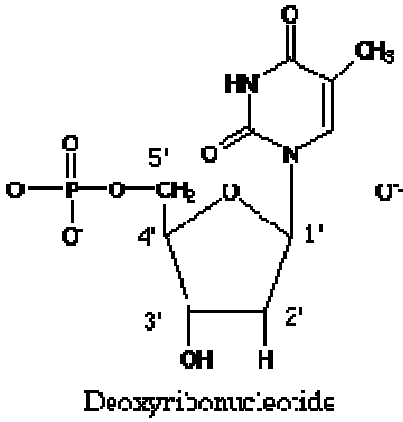
	R_1	R_2
Cytidine	NH_2	H
Thymidine	=O	CH_3
Uracil	=O	H

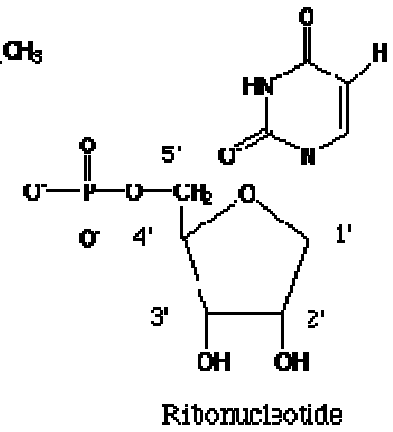


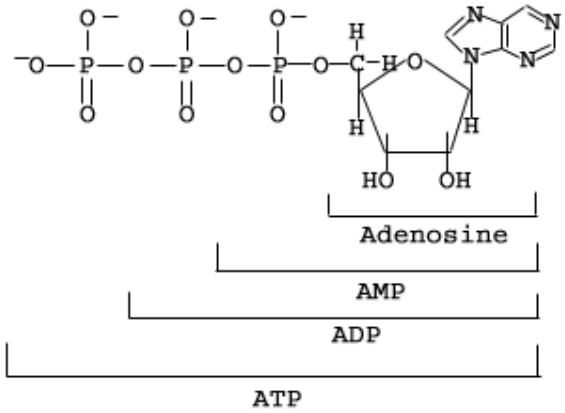


نوکلئوتید

واحدهای ساختاری اسیدهای‌نوکلئیک هستند. از اتصال فسفات به نوکلئوزید شکل می‌گیرند. فسفات می‌تواند به کربن‌های شماره ۳،۲ یا ۵ اتصال یابد. شایع‌ترین نوکلئوتیدها انواعی هستند که فسفات به هیدروکسیل شماره ۵ اتصال می‌یابد.







Base	Nucleoside (= base + pentose)		Nucleotide (= nucleoside + phosphate)		
	Ribo-nucleoside	Deoxyribo-nucleoside	NMP dNMP	NDP dNDP	NTP dNTP
Purines					
Adenine	Adenosine	Deoxyadenosine	AMP dAMP	ADP dADP	ATP dATP
Guanine	Guanosine	Deoxyguanosine	GMP dGMP	GDP dGDP	GTP dGTP
Pyrimidines					
Cytosine	Cytidine	Deoxycytidine	CMP dCMP	CDP dCDP	CTP dCTP
Thymine	Thymidine	Deoxythymidine	TMP dTMP	TDP dTDP	TTP dTTP
Uracil	Uridine	Deoxyuridine	UMP dUMP	UDP dUDP	UTP dUTP

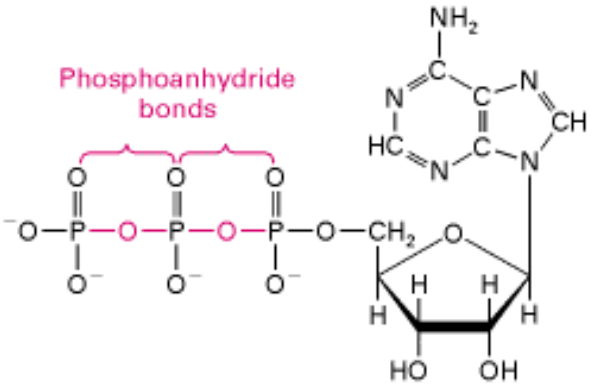
NMP=nucleoside monophosphate NDP = nucleoside diphosphate

NTP = nucleoside triphosphate dNMP = deoxynucleoside monophosphate

dNDP = deoxynucleoside diphosphate dNTP = deoxynucleoside triphosphate

(nucleoside = ribonucleoside; deoxynucleoside = deoxyribonucleoside)

بین گروه‌های فسفات پیوندهای پرانرژی به نام پیوند فسفوانیدریدی وجود دارد که می‌تواند شکسته شده و انرژی آن مورد استفاده قرار گیرد:



Adenosine triphosphate (ATP)

پیوندهای فسفودی‌استری سبب اتصال نوکلئوتیدهای متوالی در اسیدهای‌نوکلئیک می‌گردند

نوکلئوتیدهای متوالی موجود در ملکول DNA و RNA به طور کوالان توسط پل‌های فسفاتی به یکدیگر متصل می‌شوند. این پل‌ها به شکل پیوند فسفودی‌استری هستند که سبب می‌شوند گروه '5 هیدروکسیل نوکلئوتید جدید به گروه '3 هیدروکسیل آخرین نوکلئوتید زنجیره در حال دراز شدن متصل گردد. از این رو اسکلت اسیدهای‌نوکلئیک از ریشه‌های یک درمیان فسفات و ریبوز تشکیل شده و بازهای‌آلی به صورت گروه‌های جانبی درنظر گرفته می‌شوند که در فواصل منظمی به این اسکلت اتصال یافته‌اند. اسکلت DNA و RNA به علت وجود گروه‌های فسفات اسیدی در pH=7 دارای بار منفی و لذا آبدوست است. بار منفی فسفات‌ها توسط بارهای مثبت پروتئین‌ها و یون‌های فلزی خنثی می‌گردد.

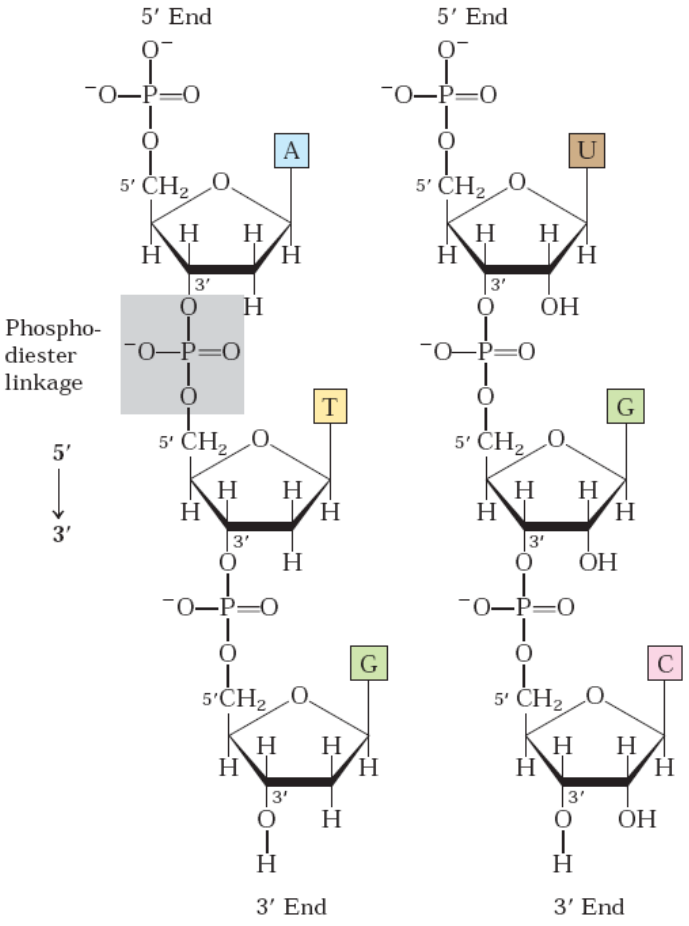


FIGURE 8–7 Phosphodiester linkages in the covalent backbone of DNA and RNA.

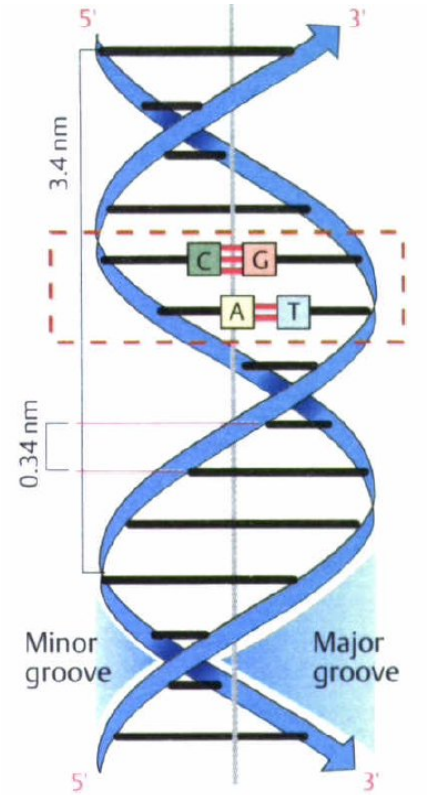
انتهای '5 دارای فسفات متصل به کربن '5 و انتهای '3 هیدروکسیل متصل به کربن '3 دارد. سنتز اسیدهای-نوکلئیک از انتهای '5 شروع و به انتهای '3 خاتمه می‌یابد. اسیدهای‌نوکلئیک دارای کمتر از ۵۰ نوکلئوتید را معمولا اولیگونوکلئوتید و انواع بلندتر را پلی‌نوکلئوتید می‌نامند.

سطوح ساختاری DNA

ساختار اول: تولی نوکلئوتیدها را نشان می‌دهد ک از انتهای '5 شروع و به انتهای '3 خاتمه می‌یابد. مثال:

5'-A-T-C-A-A-G-C-C-C- 3'

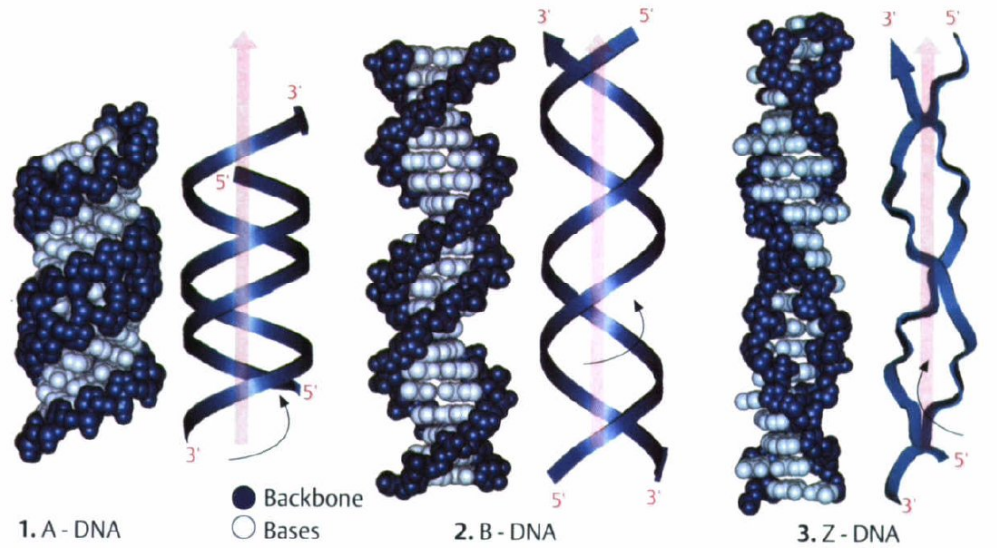
ساختار دوم: ملکلول DNA از دو رشته موازی هم ساخته شده است که در فضا یک رشته حول رشته دیگر پیچیده و مارپیچ دو رشته‌ای با شکل منظم را ایجاد می‌کند. رشته‌های موازی در خلاف جهت یکدیگر هستند، به این ترتیب که یکی از رشته‌ها در جهت '3 ⟵ '5 و رشته مقابل در جهت '5 ⟵ '3 خواهد بود. بخش قند-فسفات هر یک از رشته‌ها که بسیار آبدوست است به عنوان ستون اصلی در خارج واقع شده و بازهای هر رشته که آبگریز هستند در بخش درونی و در مقابل یکدیگر قرار می‌گیرند. در این ساختار با استقرار دو رشته در کنار یکدیگر، بین بازهای مجاور که اصطلاحا بازهای مکمل خوانده می‌شوند اتصالاتی از نوع پیوندهیدروژنی برقرار می‌شود. یک پورین در مقابل پیریمیدین قرار می‌گیرد. همیشه تیمین در مقابل آدنین و سیتوزین در مقابل گوانین می‌باشد. بین A و T دو پیوندهیدروژنی وبین C و T سه پیوندهیدروژنی شکل می‌گیرد.



2. Double strand

اگر به ساختار مارپیچ‌دورشته‌ای DNA از مقابل نگاه کنیم دو شیار مشاهده می‌کنیم: Major groove و Minor groove . در هر دور مارپیچ نیز ۱۰ جفت‌باز وجود دارد. این ساختار راست‌گرد است . ساختار واتسون-کریک یا B-DNA نام دارد.

DNA ساختارهای دیگری هم می‌تواند داشته باشد که کمتر مشاهده می‌شوند شامل A-DNA که راست‌گرد است و در هر دور ۱۱ جفت‌باز دارد و Z-DNA که چپ‌گرد است و تنها در آزمایشگاه تشکیل می‌شود.

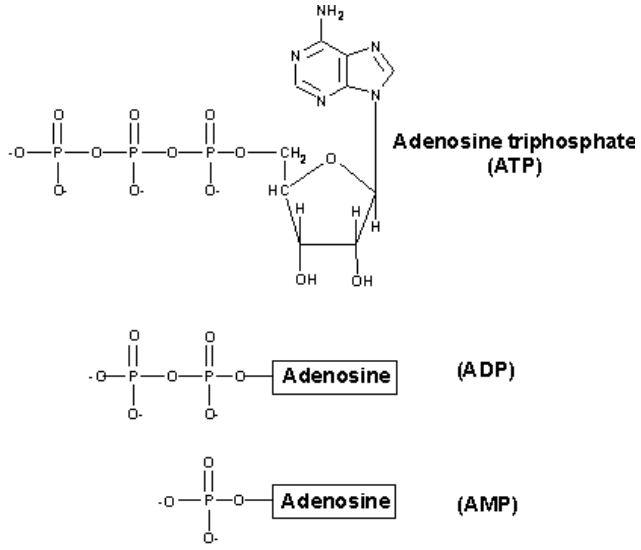


ساختار سوم DNA : DNA بسیار بلند است و ۱.۹ الی ۲ متر طول دارد. جهت جایگیری این رشته دراز در هسته یاخته، DNA باید فشردگی حاصل کند. DNA در ارتباط با یک سری پروتئین‌های هیستونی و غیرهیستونی

فشرده می‌شود و کروماتین (Deoxyribonucleoprotein) را می‌سازد. هیستون‌ها پروتئین‌هایی قلیایی هستند و بار مثبت دارند و بر ۵ نوع اصلی تقسیم می‌شوند: $H_1, H_{2A}, H_{2B}, H_3, H_4$. کروماتین در هنگام تقسیم یاخته‌ای به صورت کروموزوم فشرده می‌شود.

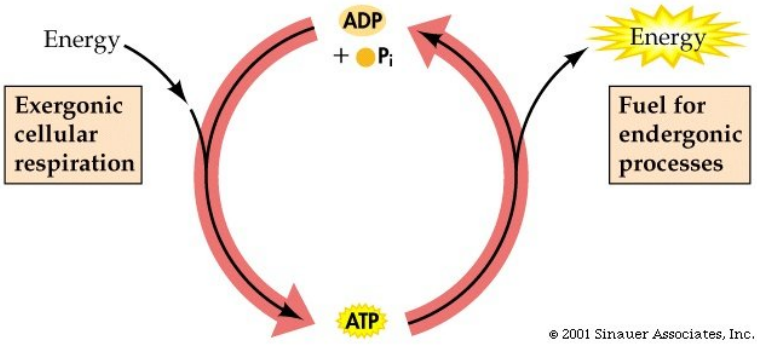
سایر اعمال نوکلئوتیدها

❖ نوکلئوتیدها ناقلین انرژی شیمیایی در داخل سلول‌ها هستند. مهمترین نوکلئوتید در این ارتباط آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP) می‌باشد. هیدرولیز ATP نقش مهمی در تامین واکنش‌های نیازمند انرژی مانند واکنش‌های بیوسنتزی دارد. هیدرولیز پیوند فسفوانیدریدی 7.3 Kcal/mol انرژی تولید می‌کند. وقتی واکنش هیدرولیز ATP با واکنش‌های انرژی‌خواه جفت می‌گردد تعادل فرایند کلی را به سمت تولید محصول موردنظر سوق می‌دهد.



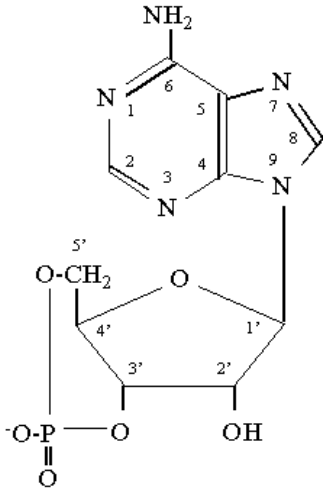
$$ATP + H_2O \xrightleftharpoons{Enzyme} ADP + Pi + H^+ \quad \Delta G^{\circ\prime} = -7.3\ kcal/mol$$

$$ATP + H_2O \xrightleftharpoons{Enzyme} AMP + PPi + H^+ \quad \Delta G^{\circ\prime} = -7.3\ kcal/mol$$

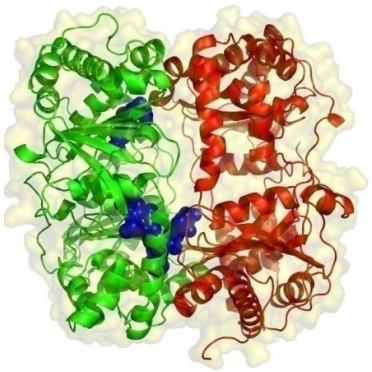


❖ نوکلئوتیدهای آدنینی در ساختمان بسیاری از کوفاکتورهای آنزیمی و ویتامین‌ها وجود دارند.

❖ بعضی از نوکلئوتیدها ملکول‌ها تنظیمی هستند، مانند: Cyclic AMP (cAMP) و Cyclic GMP (cGMP).



cyclic AMP



فصل ششم:

آنزیم‌ها

مقدمه

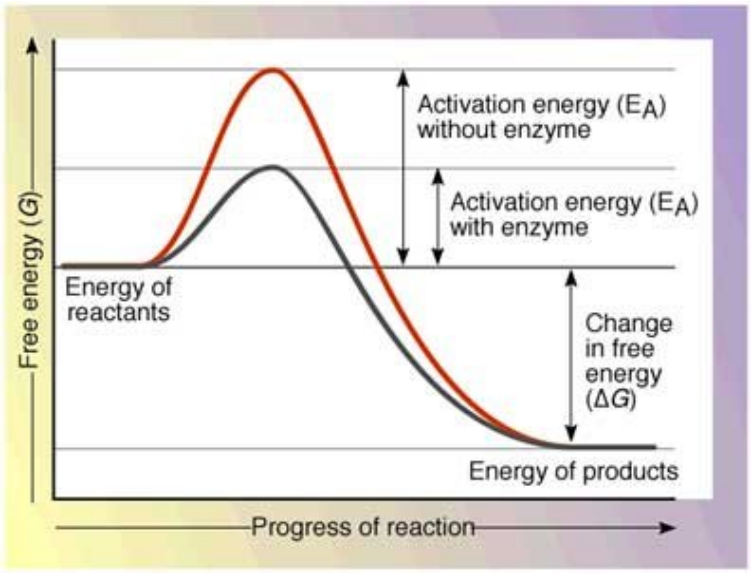
برای حیات دو شرط اساسی وجود دارد: ۱- توانایی همانند سازی ۲- توانایی افزایش سرعت واکنش‌های شیمیایی. با یک مثال اهمیت افزایش سرعت (کاتالیز) واکنش‌های شیمیایی را توضیح می‌دهیم: بسیاری از افراد مقادیر قابل توجهی ساکارز (شکر) را به عنوان غذا، روزانه به صورت‌های مختلف مصرف می‌کنند. تبدیل ساکارز به $CO2$ و $H2O$ در حظور اکسیژن یک فرایند انرژی‌زا بوده و انرژی ازاد شده مصرف کارهای مختلف مثل فکر کردن، حرکت کردن، چشیدن یا دیدن و ... می‌گردد. یک کیسه قند را می‌توان سال‌ها نگه داشت و تبدیل به $CO2$ و $H2O$ نمی-گردد؛ هر چند که این فرایند انرژی‌زا و از نظر ترمودینامیکی قابل انجام است ولی بسیار آهسته است. در حالی که وقتی همین قند توسط انسان مصرف گردد در عرض چند دقیقه انرژی خود را آزاد می‌کند. دلیل این امر این است که تبدیل قند به انرژی در بدن توسط کاتالیزورهای زیستی یعنی آنزیم‌ها انجام می‌گیرد. بدون کاتالیز، واکنش‌های شیمیایی مورد نیاز برای حفظ حیات در مقیاس زمانی مفید قابل انجام نمی‌باشد. آنزیم‌ها سرعت واکنش‌ها را 10^5 تا 10^{17} مرتبه افزایش می‌دهند.

تعریف آنزیم: آنزیم‌ها ترکیباتی هستند که سرعت واکنش‌های زیستی را افزایش می‌دهند اما در پایان خودشان بدون تغییر باقی می‌مانند.

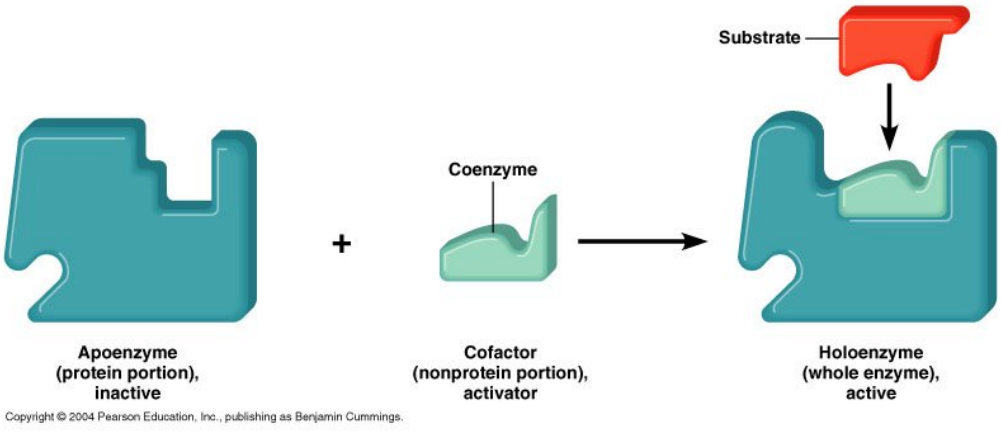
نحوه افزایش سرعت واکنش‌های شیمیایی توسط آنزیم‌ها: انجام سریع یک واکنش شیمیایی در آزمایشگاه به شرایط ویژه‌ای مانند دما و فشار بالا نیاز دارد. در سیستم‌های زنده‌ای مانند سلول شرایط محیطی مانند دما و فشار کاملا ثابت است. لذا در اینجا آنزیم‌ها که کاتالیزورهای زیستی هستند وارد عمل می‌شوند و سرعت را زیاد می‌کنند. آنزیم‌ها هم مانند کاتالیزورهای آزمایشگاهی و غیرآلی سرعت واکنش‌ها را با پایین آوردن انرژی فعال‌سازی افزایش می‌دهند.

چنانکه در شکل مشاهده می‌شود واکنش $S \rightarrow P$ تنها زمانی انجام می‌شود که ملکول‌های ماده اولیه A دارای انرژی لازم برای رسیدن به حالت فعال باشند. هر وکنشی اگر حتی مانند واکنش روبه‌رو انرژی‌زا هم باشد باید از حالت گذار(S^{++}) عبور کند. هر چه اختلاف انرژی بین مواد اولیه واکنش‌دهنده (سوبسترا یا S) و حالت گذار کمتر باشد (یعنی انرژی فعال سازی یا ΔG^{++}کمتر باشد) در نتیجه سرعت واکنش کمتر است. آنزیم‌ها انرژی حالت گذار و لذا ΔG^{++}را کاهش می‌دهند و به این ترتیب سرعت واکنش را افزایش می‌دهند.

نکته: آنزیم‌ها بر روی اختلاف انرژی آزاد (ΔG) تاثیری ندارند.

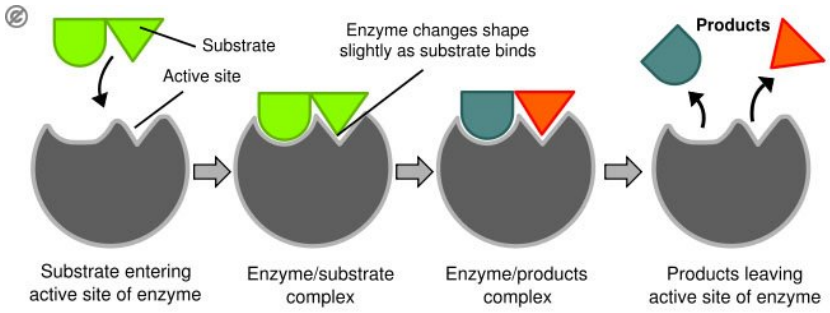


ساختار آنزیم: تقریبا تمامی آنزیم‌ها پروتئینی هستند (به غیر از چند استثناء که از جنس RNA هستند). آنزیم می‌تواند به تنهایی فعال باشد و یا برای فعالیت خود به جزء شیمیایی دیگری به نام کوفاکتور نیاز داشته باشد. کوفاکتور می‌تواند یون فلزی (مثل Mg^{++} و یا Cu^{++}) و یا یک ملکول آلی (کوآنزیم) باشد. چنانچه فلز و یا کوآنزیم محکم به آنزیم باند شوند و جدا نگردد به آنها گروه پروستتیک می‌گویند. آنزیم به همراه کوآنزیم و یون فلزی را هولوآنزیم می‌گویند. قسمت پروتئینی چنین آنزیمی را آپوآنزیم یا آپوپروتئین می‌گویند.

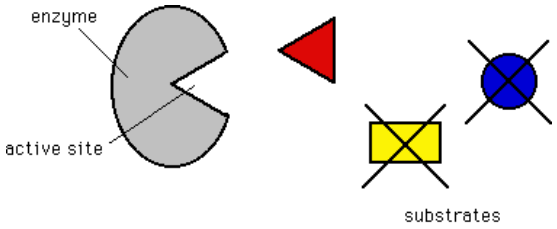


از ویژگی‌های مهم آنزیم‌ها این است که پس از انجام هر واکنش و در پایان آن سالم و دست نخورده باقی می‌مانند و می‌توانند واکنش بعدی را کاتالیز نمایند. در یک واکنش ساده ابتدا آنزیم (E) با ماده اولیه یا سوبسترا (S) ترکیب

می‌شود و کمپلکس آنزیم-سوبسترا (ES) شکل می‌گیرد. در مرحله بعد با انجام واکنش آنزیمی فرآورده (P) ایجاد می‌شود و آنزیم رها می‌گردد.



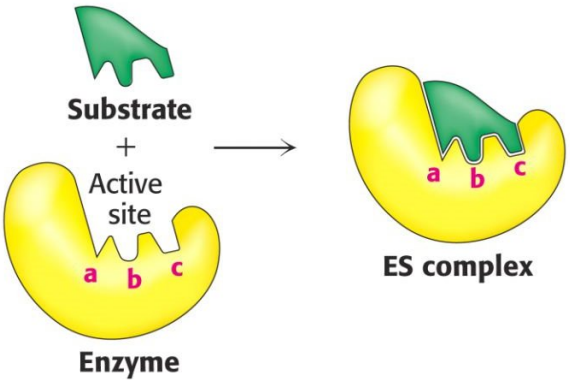
هر آنزیمی ساختار سه بعدی ویژه خود را داراست که آن را برای انجام فعالیت آنزیمی مناسب می‌سازد. بخشی از آنزیم که با سوبسترا در تماس قرار می‌گیرد جایگاه فعال (active site) نام دارد. کاتالیز توسط جایگاه فعال انجام می‌شود. می‌دانیم که هر واکنش شیمیایی توسط آنزیم خاصی انجام می‌شود. به عبارتی دیگر هر آنزیمی سوبسترای خاص خود را شناسایی و آن را به محصول تبدیل می‌کند. این اختصاصی بودن آنزیم به دلیل ساختار جایگاه فعال است که متناسب با سوبسترا می‌باشد.

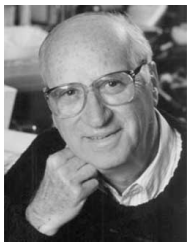


"Complementarity of Fit"

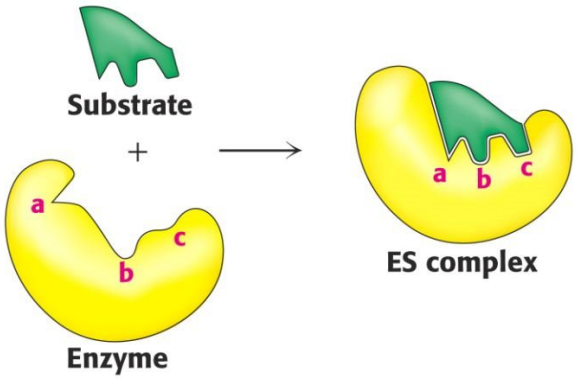
در ارتباط با ساختار جایگاه فعال چند فرضیه مطرح شده است:

مدل قفل و کلید فیشر (Fischer lock and key model): فیشر درسال ۱۸۹۰ مطرح کرد که جایگاه فعال ساختار سخت و غیر قابل انعطاف دارد که دقیقا مکمل سوبسترا است و سوبسترا در آن قرار می‌گیرد، مشابه قرار گرفتن قفل در کلید.





مدل غالب القایی کوشلند (Koshland induced fit model): سال‌ها بعد کوشلند مطرح کرد که جایگاه فعال آنزیم کاملا مکمل سوبسترا نمی‌باشد بلکه انعطاف‌پذیر است و در اثر اتصال سوبسترا متناسب با آن می‌شود مانند قرار گرفتن دست در دستکش.



هر کدام از این مدل‌ها تا حدودی خصوصیات آنزیمی را توجیه می‌کند. امروزه ثابت شده است که جایگاه فعال متناسب با حالت گذار سوبسترا (S^{++}) است. در شکل زیر یک واکنش فرضی یعنی نحوه شکسته شدن یک میله توسط آنزیمی که جایگاه فعال آن مشابه حالت گذار است نشان داده شده است.

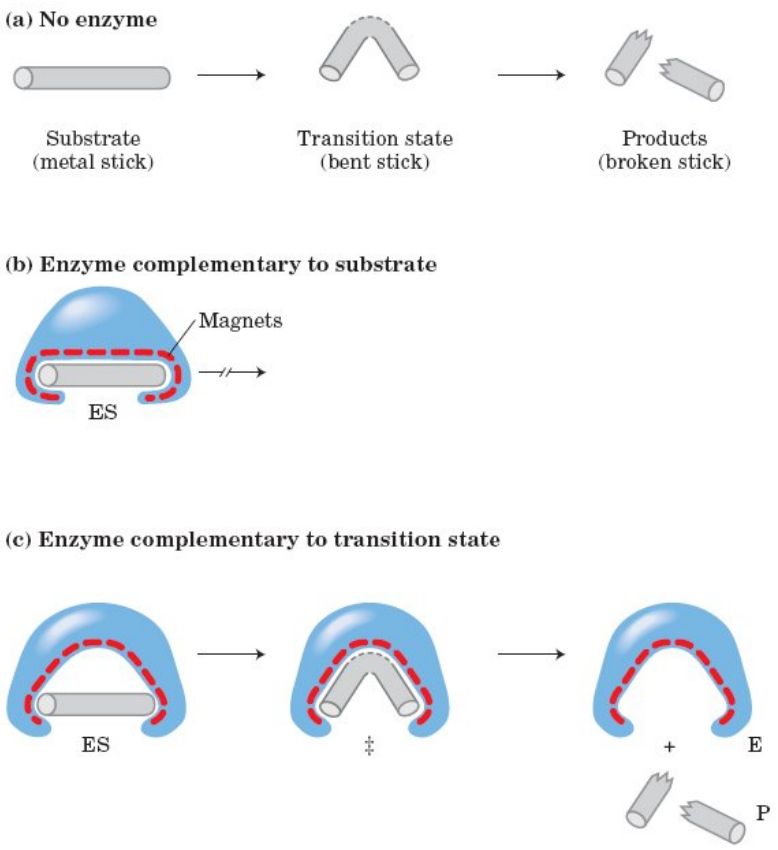


FIGURE 6-5 An imaginary enzyme (stickase) designed to catalyze breakage of a metal stick.

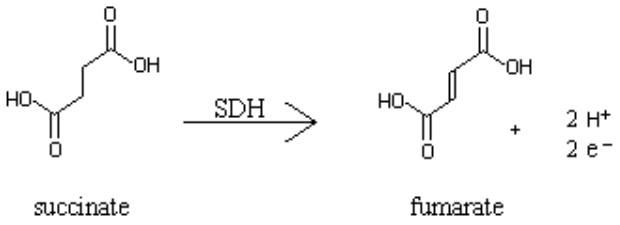
طبقه‌بندی آنزیم‌ها

آنزیم‌ها با تمامی تنوعی که دارند در شش گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

Group	Reaction catalyzed	Typical reaction	Enzyme example(s) with trivial name
EC 1 ***Oxidoreductases***	To catalyze oxidation/reduction reactions; transfer of H and O atoms or electrons from one substance to another	AH + B → A + BH **(reduced)** A + O → AO **(oxidized)**	Dehydrogenase, oxidase
EC 2 ***Transferases***	Transfer of a functional group from one substance to another. The group may be methyl-, acyl-, amino- or phosphate group	AB + C → A + BC	Transaminase, kinase
EC 3 ***Hydrolases***	Formation of two products from a substrate by hydrolysis	AB + H_2O → AOH + BH	Lipase, amylase, peptidase
EC 4 ***Lyases***	Non-hydrolytic addition or removal of groups from substrates. C-C, C-N, C-O or C-S bonds may be cleaved	RCOCOOH → RCOH + CO_2 or [x-A-B-Y] → [A=B + X-Y]	Decarboxylase
EC 5 ***Isomerases***	Intramolecule rearrangement, i.e. isomerization changes within a single molecule	AB → BA	Isomerase, mutase
EC 6 ***Ligases***	Join together two molecules by synthesis of new C-O, C-S, C-N or C-C bonds with simultaneous breakdown of ATP	X + Y+ ATP → XY + ADP + Pi	Synthetase

EC = enzyme commission number

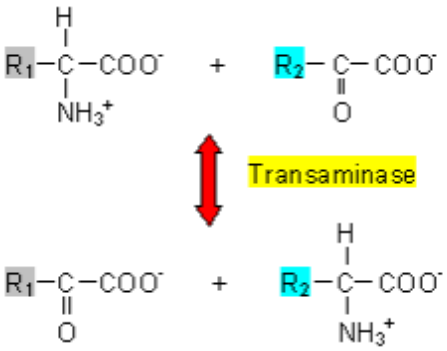
۱) **اکسیدوردوکتازها:** واکنش‌های اکسایش و کاهش را کاتالیز می‌کنند. مهمترین آنها دهیدروژنازها هستند، مانند آنزیم سوکسینات دهیدروژناز:



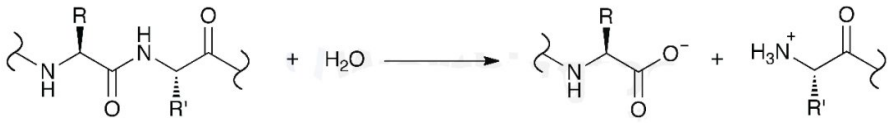
succinate fumarate

succinate dehydrogenase reaction

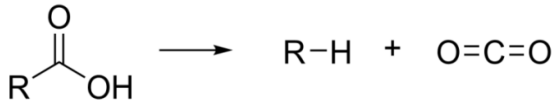
۲) **ترانسفرازها:** عامل ویژه‌ای مثل آمین، فسفات و ... را از ملکولی به ملکول دیگر انتقال می‌دهند. مثل آمینوترانسفرازها که گروه آمین را جابه‌جا می‌کنند:



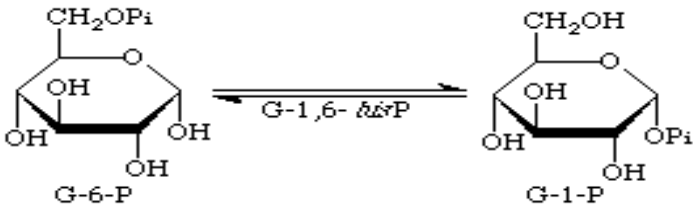
۳) هیدرولازها: واکنش آبکافت را انجام می‌دهند، یعنی با اضافه کردن آب پیوند را می‌شکنند. مثل پپتیدازها که پیوند پپتیدی را می‌شکنند:



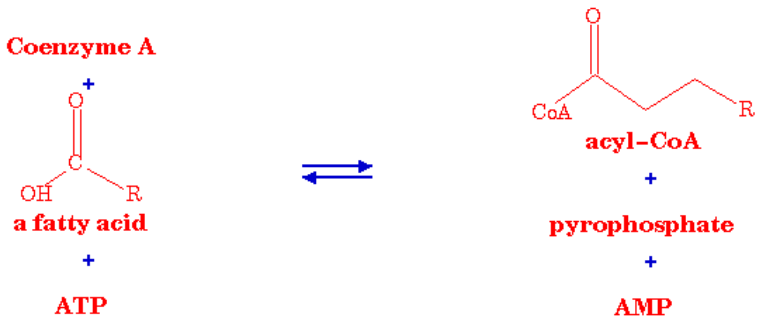
۴) لیازها: گروه ویژه‌ای را بدون واکنش هیدرولیزی از ملکول برمی‌دارند و یا به ملکول اضافه می‌کنند. مانند دکربوکسیلازها که گروه کربوکسیل را از ملکلول جدا می‌کنند:



۵) ایزومرازها: واکنش‌های ایزومریزاسیون را انجام می‌دهند. مثلا تبدیل D-آلانین به L-آلانین توسط آنزیم آلانین راسه‌ماز یا تبدیل گلوکز-۶-فسفات و گلوکز-۱-فسفات به یکدیگر توسط آنزیم فسفوگلوکوموتاز:

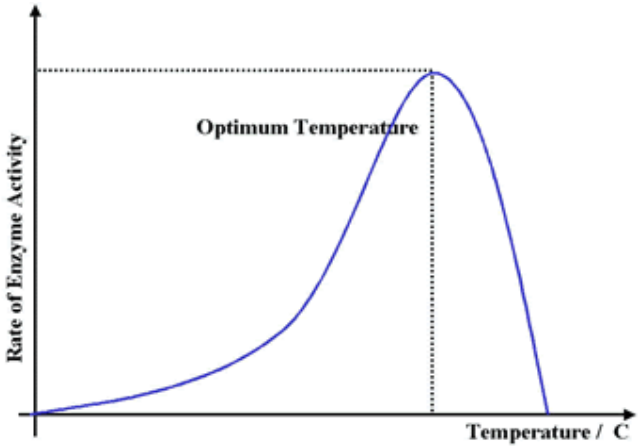


۶) لیگازها: بین دو ملکول با مصرف انرژی پیوند کوالانسی ایجاد می‌کنند. مانند اسیل کوآنزیم A سنتتاز:

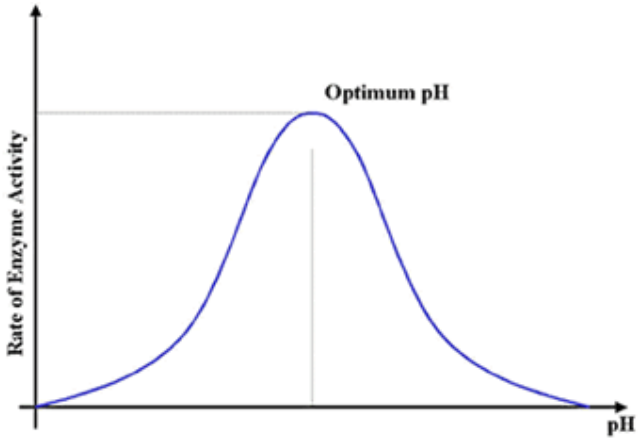


سینتیک آنزیمی

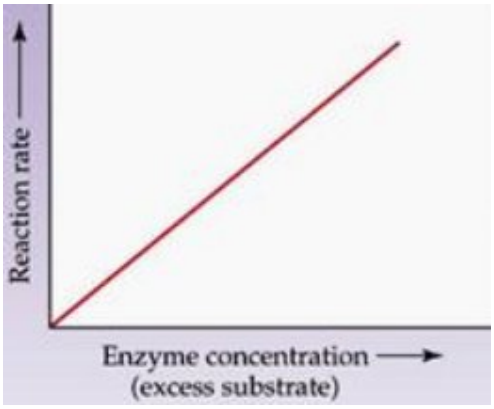
آنزیم‌ها به علت ماهیت پروتئینی خود نسبت به دما بسیار حساس‌اند. هر آنزیم در یک دمای خاص دارای بهترین فعالیت است که به آن دمای اپتیمم یا بهینه می‌گویند. نمودار زیر نشان دهنده تغییر فعالیت آنزیم در برابر تغیرات دما است.



از طرفی هر آنزیم در یک pH خاص دارای بهترین فعالیت است که به آن pH اپتیمم می‌گویند. نمودار زیر نشان دهنده تغییر فعالیت آنزیم در برابر تغیرات pH است.



طبیعی است که سرعت واکنش آنزیمی با غلظت آنزیم نیز ارتباط مستقیم دارد به نحوی که با افزایش غلظت آنزیم سرعت واکنش آنزیمی افزایش می‌یابد.

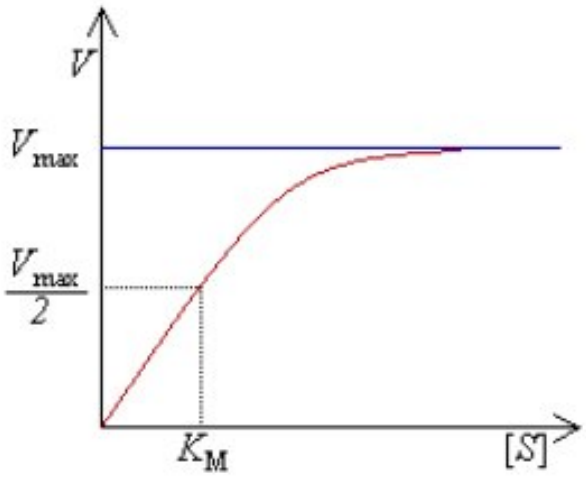


معادله میکائلیس-منتن

در شرایطی که غلظت آنزیم ثابت باشد با افزایش غلظت سوبسترا فعالیت آنزیم افزایش می‌یابد؛ ولی این افزایش حدی دارد و وقتی غلظت سوبسترا به جایی برسد که تمام ملکول‌های آنزیم از سوبسترا اشباع شوند فعالیت آنزیم دیگر افزایش نمی‌یابد. شکل زیر یک واکنش ساده آنزیمی با کمترین مراحل ممکن را نشان می‌دهد:

$$E + S \underset{k-1}{\overset{k+1}{\rightleftharpoons}} ES \underset{k-2}{\overset{k+2}{\rightleftharpoons}} E + P$$

در غلظت ثابت آنزیم(E) با افزایش غلظت سوبسترا (S) میزان کمپلکس آنزیم-سوبسترا (ES) افزایش می‌یابد تا زمانی که کل آنزیم به صورت ES در بیاید و هیچ آنزیم آزادی (E) وجود نداشته باشد. در این حالت واکنش آنزیمی با حداکثر سرعت در حال انجام است و با افزایش غلظت سوبسترا سرعت واکنش افزایش نمی‌یابد. به این میزان فعالیت حداکثر سرعت و یا V_{max} می‌گویند. در مورد بسیاری از آنزیم‌ها با رسم منحنی سرعت در مقابل غلظت سوبسترا نموداری به شکل سهمی (هیپربولیک) به وجود می‌آید که معادله آن به صورت زیر می‌باشد:



این معادله به نام **میکائلیس- منتن** (محققان ابداع کننده آن) نامیده می‌شود. در این معادله [S] غلظت سوبسترا، V_{max} سرعت حداکثر و K_m ثابت میکائلیس نامیده می‌شود که این کمیت‌ها را با سرعت واکنش (V) ارتباط می‌دهد.

تعریف K_m : به غلظتی از سوبسترا که بتواند نصف سرعت ماکزیمم را ایجاد کند K_m می‌گویند. بنابراین واضح است که واحد K_m غلظت (mol/Lit) است.

K_m می‌تواند تا حدی (نه دقیقا) نشان دهنده گرایش آنزیم به سوبسترای خود باشد، یعنی هر چه K_m کوچکتر باشدمی‌توانیم بگوییم میزان گرایش آنزیم به سوبسترا بیشتر است. مثلا آنزیم با $K_m= 10^{-5}M$ در مقایسه با یک آنزیم با $K_m= 10^{-3}M$ ، ۱۰۰ برابر سوبسترای کمتری نیاز دارد تا به نصف V_{max} برسد.

معادله میکائلیس-منتن را می‌توان از نظر جبری به معادلاتی تبدیل نمود که برای تهیه اطلاعات تجربی آنزیم‌ها مثل K_m و یا V_{max} مفیدتر باشند. مثلا با معکوس کردن معادله میکائلیس-منتن خواهیم داشت:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

این شکل معادله میکائلیس–منتن را **معادله لینویور– برک** می‌نامند. برای آنزیم‌هایی که از رابطه میکائلیس– منتن پیروی می‌کنند این نحوه نمایش یک خط راست ایجاد می‌کند که شیب آن برابر با ——— می‌باشد. مزیت این نحوه نمایش این است که امکان تعیین مقدار صحیح‌تر V_{max} را فراهم می‌آورد که با استفاده از یک نمودار ساده V در برابر [S] می‌توان آن را تخمین زد. در ضمن این نمودار در تمایز بین انواع مختلف مکانیسم‌های واکنش‌های آنزیمی و بررسی مهارکننده‌های آنزیمی مفید می‌باشد.

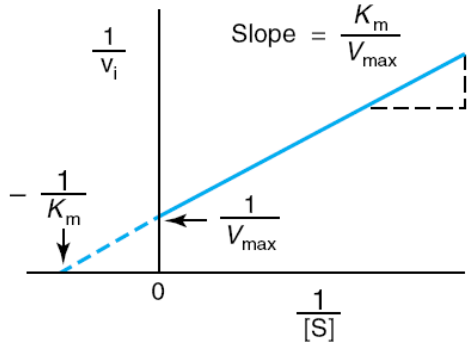


Figure 8–5. Double reciprocal or Lineweaver-Burk plot of $1/v_i$ versus $1/[S]$ used to evaluate K_m and V_{max}.

مهارکننده‌های آنزیمی

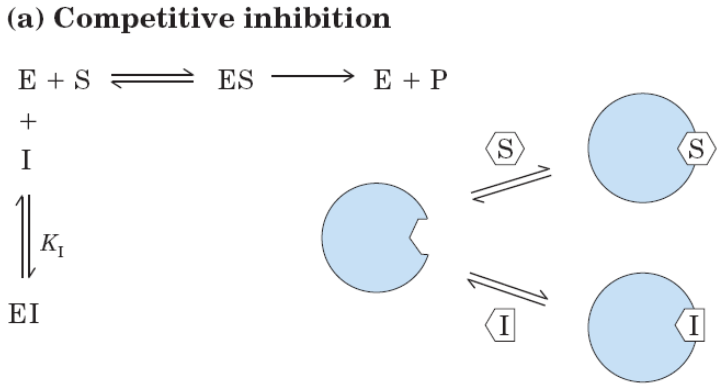
بعضی از ترکیبات می‌توانند با آنزیم یا کمپلکس آنزیم–سوبسترا ترکیب شده و فعالیت آنزیم را تحت تاثیر قرار دهند. چنانچه این ترکیبات از تشکیل شدن محصول توسط آنزیم جلوگیری کنند به نام مهارکننده-های آنزیمی نامیده می‌شوند. مهارکننده‌ها دو نوع‌اند: دائمی یا برگشت‌ناپذیر و برگشت‌پذیر.

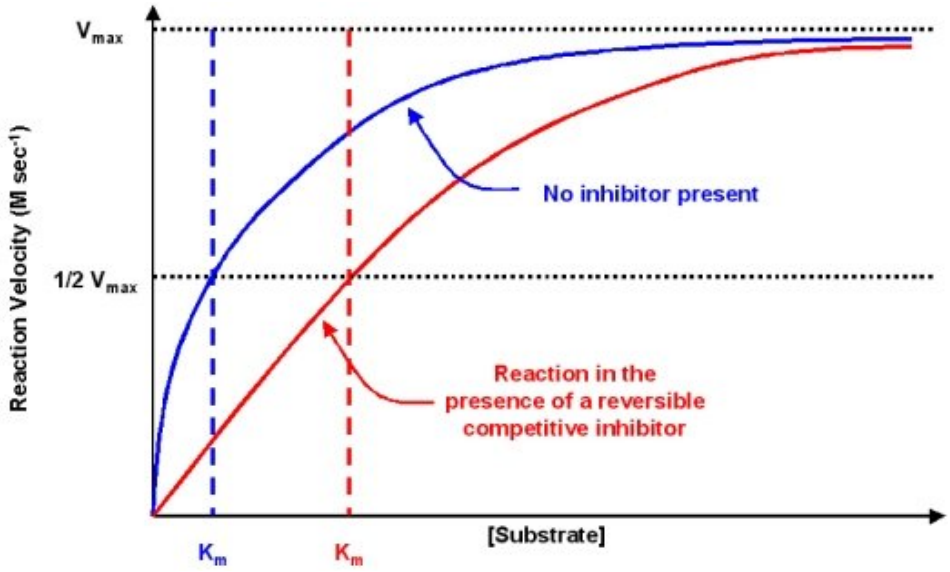
مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر (irreversible inhibitors): به آنزیم متصل شده و به صورت دائمی آن را غیر فعال می‌کنند. مثل دی ایزوپروپیل فسفوفلوریدات (diisopropylphosphofluoridate or DIFP) که باعث مهار آنزیم کولین استراز می‌شود، در نتیجه استیل‌کولین ترشح شده به فضای سیناپسی تجزیه نمی‌شود و انتقال پیام عصبی مختل می‌گردد. DIFP یک سم اعصاب بسیار قوی محسوب می‌شود.

مهارکننده‌های برگشت‌پذیر (reversible inhibitors): اتصال بازدارنده به آنزیم سست بوده و برگشت‌پذیر است که انواع مختلفی دارد. مهمترین اینها مهارکننده‌های رقابتی و مهار غیررقابتی هستند.

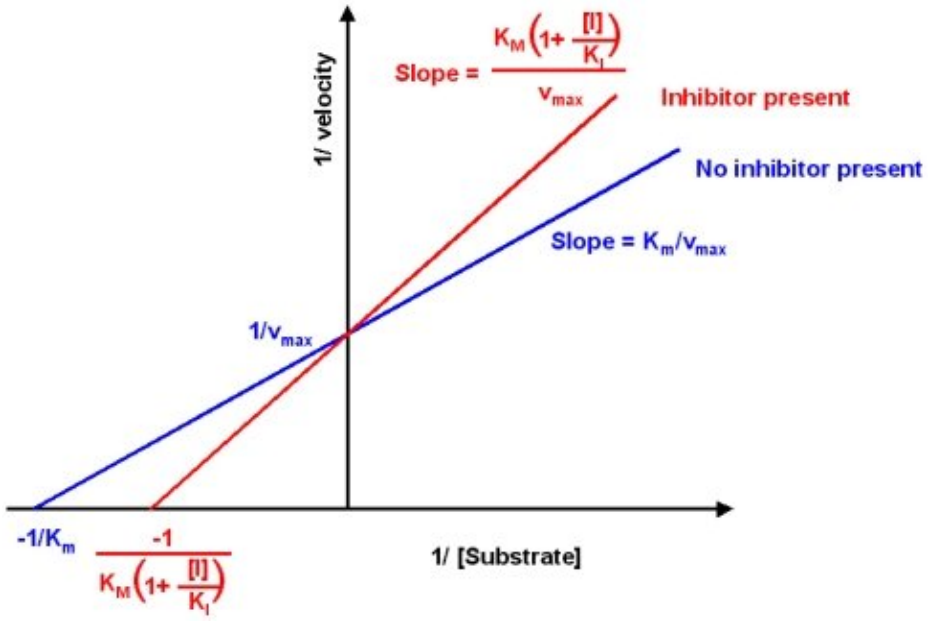
الف) مهارکننده‌های رقابتی (competitive inhibitiors) : مهارکننده‌هایی هستند که به علت شباهت ساختاری با سوبسترا، در اتصال به جایگاه فعال با سوبسترا رقابت می‌کنند. در نتیجه اتصال مهارکننده(I)

به آنزیم (E) کمپلکس آنزیم- مهارکننده (EI) ایجاد شده و فراورده واقعی تشکیل نمی‌شود. در واقع رقابتی بین سوبسترا و مهارکننده در اتصال به جایگاه فعال وجود دارد بنابراین در این حالت اگر غلظت سوبسترا در محیط افزایش یابد، به سادگی می‌توان اثر مهارکننده را برگرداند. مهارکننده رقابتی تاثیری روی V_{max} ندارد چون در غلظت بالای سوبسترا تمامی مهارکننده‌ها در رقابت بین سوبسترا و مهارکننده از جایگاه فعال خارج می‌شوند، اما مهارکننده‌های رقابتی K_m ظاهری را افزایش می‌دهند یعنی میزان سوبسترا مورد نیاز جهت رسیدن به نصف V_{max} افزایش می‌یابد.



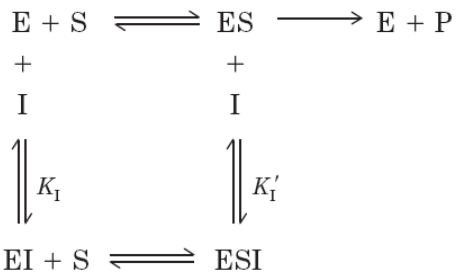


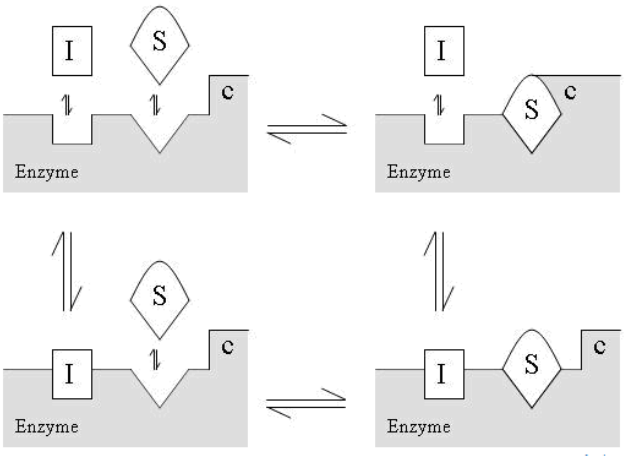
منحنی میکائلیس-منتن در حظور مهارکننده رقابتی

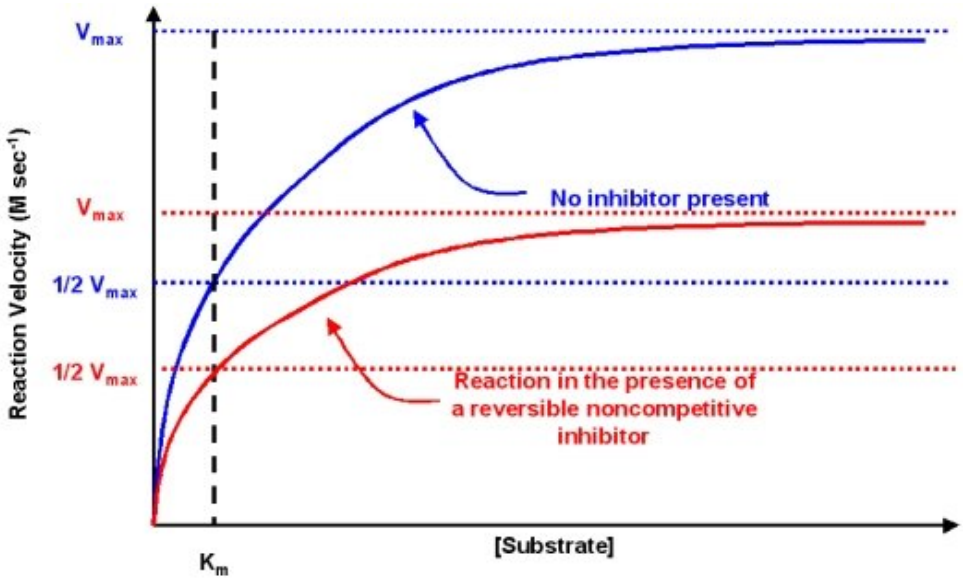


منحنی لینویور-برک در حضور مهارکننده رقابتی

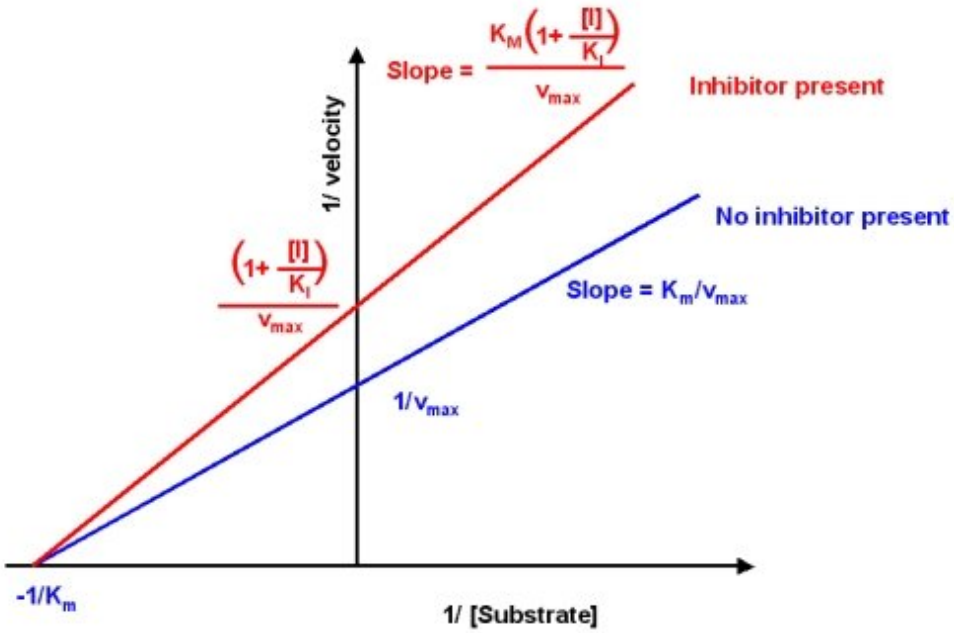
ب) مهارکننده‌های غیررقابتی (noncompetitive inhibitiors) : در این حالت مهارکننده هم با آنزیم آزاد و هم با کمپلکس آنزیم-سوبسترا ترکیب می‌شود. در این حالت V_{max} کاهش می‌یابد چون مهارکننده با کمپلکس ES ترکیب شده و آن را غیرفعال می‌کند یعنی غلظت آنزیم فعال کاهش می‌یابد. در این حالت K_m تغییری نمی‌کند.







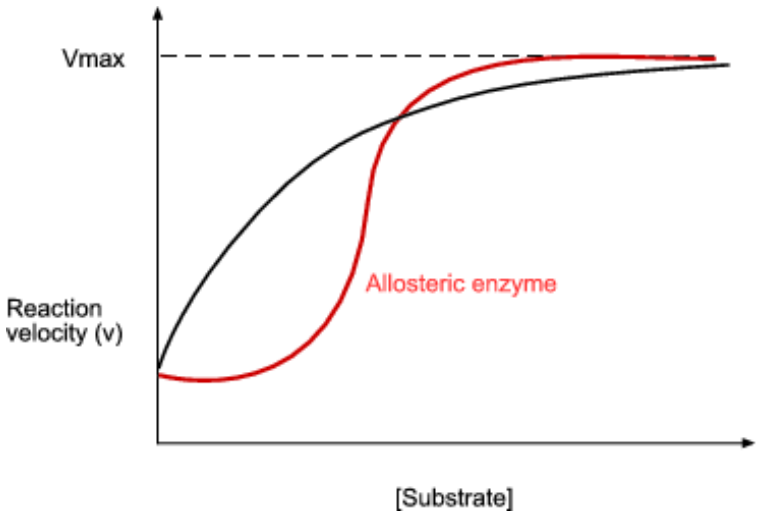
منحنی میکائلیس-منتن در حظور مهارکننده غیر رقابتی



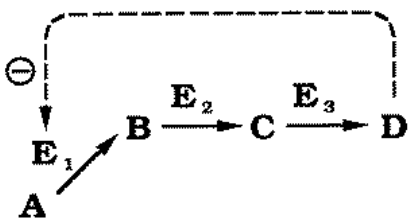
منحنی لینویور-برک در حظور مهارکننده غیر رقابتی

آنزیم‌های آلوستریک

آنزیم‌هایی هستند که علاوه بر جایگاه اتصال به سوبسترا (جایگاه فعال) جایگاهی برای اتصال ملکول-هایی دارند که میزان فعالیت آنزیم را افزایش یا کاهش می‌دهند. اگر فعالیت آنزیم را افزایش دهند به آنها فعال‌کننده و اگر کاهش دهند مهارکننده می‌گویند. آنزیم‌های آلوستریک علاوه بر قابلیت تنظیم توسط ملکول‌های دیگر، از طریق پاسخ‌شان به غلظت سوبسترا نیز قابل تمیز هستند. منحنی فعالیت آنزیم در مقابل سوبسترا در این حالت متفاوت از حالت پیشبینی شده برای آنزیمی است که از سینتیک میکالیس-منتن پیروی می‌کند. منحنی حاصله بر خلاف منحنی میکائلیس-منتن که هیپربولیکی است در این حالت سیگموئیدی یا S شکل است. اغلب آنزیم‌های آلوستریک چندزیرواحدی هستند در غیاب سوبسترا تمامی زیرواحدهای آنزیم تقریبا به طور کامل به حالت T (اشاره به لغت Tense به معنی سفت، یعین حالتی که میل ترکیبی کمتری به سوبسترا داشته و از این رو فعالیت کاتالیزی کمی دارد) وجود دارند. ولی اتصال ملکول‌های سوبسترا به آنزیم، ملکول آنزیم را به طرف حالت R (اشاره به لغت Relaxed به معنی شل، یعنی حالتی که میل ترکیبی بالایی به سوبسترا داشته و از این رو فعالیت کاتالیزی بالایی دارد) جابه‌جا می‌کند. اتصال یک ملکول سوبسترا به یک زیرواحد تمایل سایر زیرواحدها را به سوبسترا افرایش می‌دهد و در واقع آنها را به R تبدیل می‌کند. این خصوصیت مهم تعاونی (Cooperative) نامیده می‌شود زیرا زیرواحدها با یکدیگر به صورت متعاون عمل می‌کنند. اگر یک زیرواحد تغییر ساختار فضایی دهد، بقیه زیرواحدها همگی دستخوش تغییر خواهند شد.



نمودار سیگموئیدی یک آنزیم آلوستریک در مقایسه با آنزیمی که از سینتیک میکائلیس-منتن پیروی می-کند.



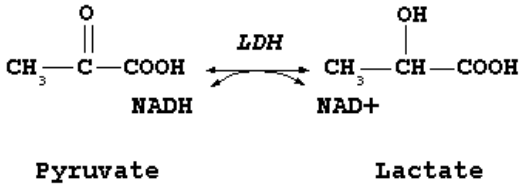
در یک مسیر متابولیسمی معمولا اولین آنزیم مسیر (E1) آلوستریکی است. با پیشرفت مسیر محصول نهایی به این آنزیم متصل شده و به طریق آلوستریکی آن را مهار می‌کند. به این حالت مهار فیدبکی می‌گویند.

زیموژن

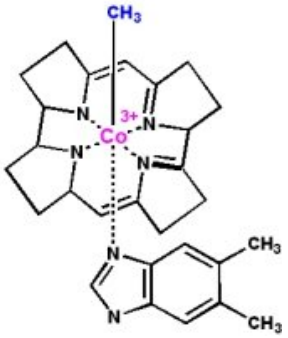
بعضی آنزیم‌ها به صورت پیش‌ساز آنزیمی غیرفعال به نام زیموژن یا پروآنزیم ساخته و ذخیره می‌شوند و در زمان نیاز با شکست پروتئولیتیکی به صورت فعال در می‌آیند. مانند پسینوژن و تریپسینوژن در لوزالمعده و یا لخته شدن خون که از طریق یک آبشار پروتئولیزی صورت می‌گیرد.

ایزوزیم

آنزیم‌هایی که یک واکنش را انجام می‌دهند اما دارای ثابت‌های سینتیکی مختلفی هستند و در اندام‌های مختلف جهت اهداف مختلفی به کار گرفته می‌شوند. مانند لاکتات دهیدروژناز عضلانی و کبدی.



لاکتات دهیدروژناز عضلانی در عضله بیان می‌شود و پیرورات که محصول نهایی گلیکولیز است را به لاکتات تبدیل می‌کند اما لاکتات دهیدروژناز کبدی در کبد بین می‌شود و جهت تبدیل لاکتات جمع‌آوری شده از جریان خون و تبدیل آن به پیرووات استفاده می‌شود که پیرووات حاصله در فرآیند گلیکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌شود.



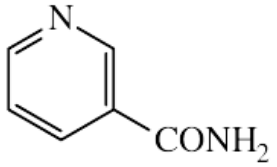
فصل هفتم:
ساختمان و عملکرد ویتامین‌ها

مقدمه

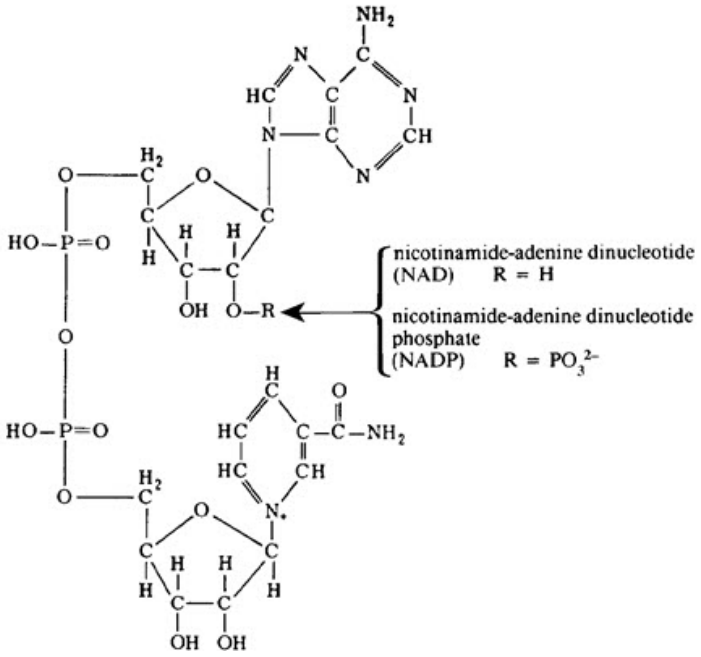
ویتامین‌ها از ترکیباتی هستند که بدن قادر به سنتز آنها نیست و به مقدار بسیار کم در جیره‌ی غذایی لازم اند. ویتامین‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: ویتامین‌های محلول در آب (ویتامین‌های گروه B) که در واکنش-های آنزیمی شرکت و پیش‌ساز کوآنزیم‌ها هستند و ویتامین‌های محلول در چربی که هورمون،آنتی اکسیدان یا کوآنزیم می‌باشند. معمولا یک ویتامین یک ترکیب شیمیایی خاص نیست بلکه به چندین ترکیب شیمیایی اشاره می‌کند که شباهت ساختاری زیادی دارند و معمولا عملکردهای نزدیک به هم نیز دارند؛ اما عملکردهای مختلفی هم می‌توانند داشته باشند. به هر کدام این ساختارها یک Vitamer می‌گویند. مثلا ویتامین D به شش ویتامر مختلف به نام‌های D1 تا D6 تقسیم می‌شود.

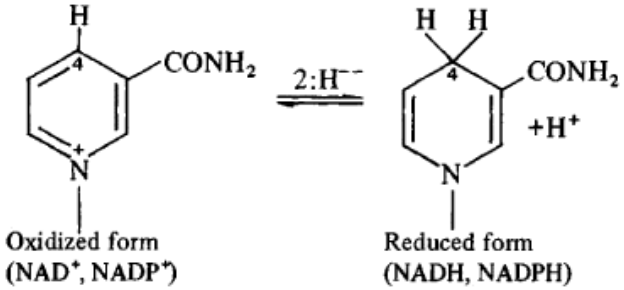
الف) ویتامین‌های محلول در آب(ویتامین گروه B)

Niacin یا ویتامین B3: پیش‌ساز Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) و Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ($NADP^+$) می‌باشد که کوآنزیم بوده و در واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء شرکت می‌کنند. NAD^+ در جریان اکسیداسیون مواد غذایی احیا می‌شود (به NADH) و سپس الکترون‌ها را به زنجیره‌ی تنفسی می‌دهد. NADPH به عنوان عامل احیاکننده در فرایندهای سنتزی عمل می‌کند.

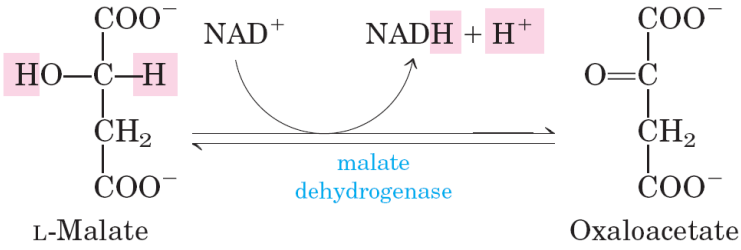


NIACIN



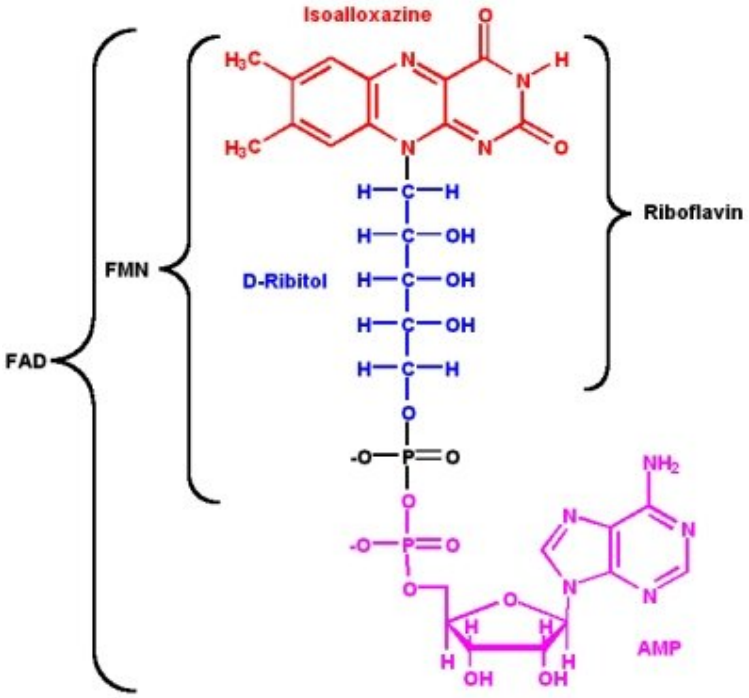


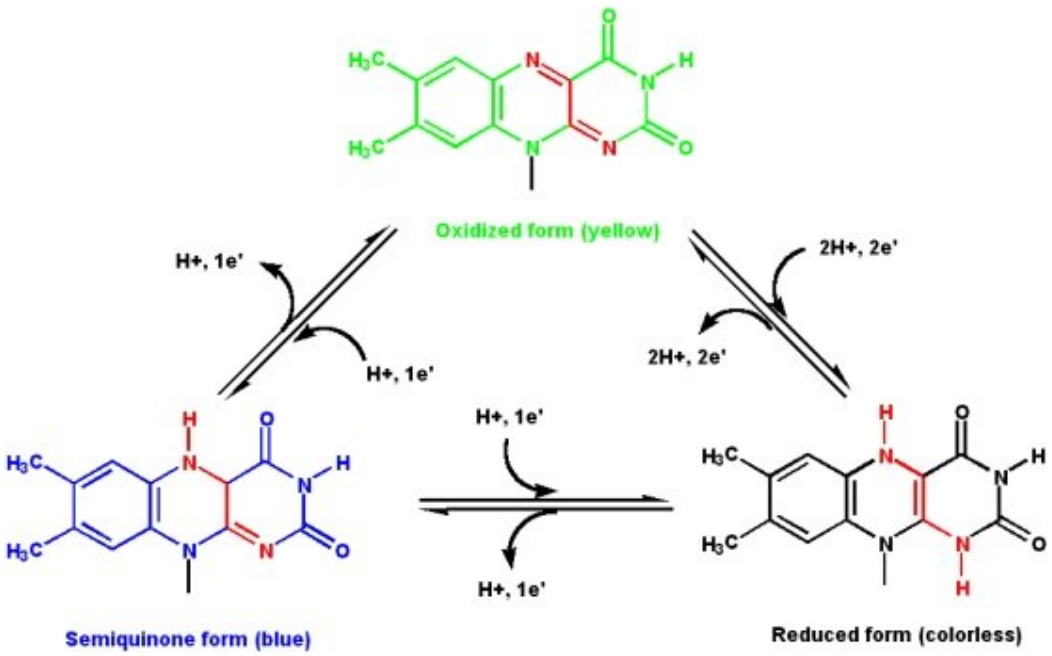
مثالی از یک واکنش آنزیمی که NAD^+ شرکت دارد:



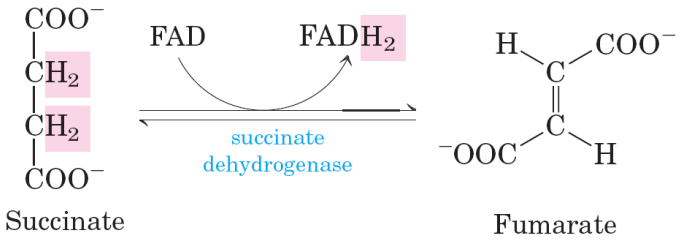
کمبود این ویتامین موجب خشن شدن پوست و ایجاد بیماری پلاگر می‌شود. در گوشت به فراوانی یافت می‌شود.

Riboflavin یا ویتامین B2: پیش‌ساز Flavin adenine dinucleotide (FAD) و Flavin mononucleoride (FMN) می‌باشد که کوآنزیم‌هایی هستند که در واکنش‌های اکسیداسیون- احیاء شرکت می‌کنند.



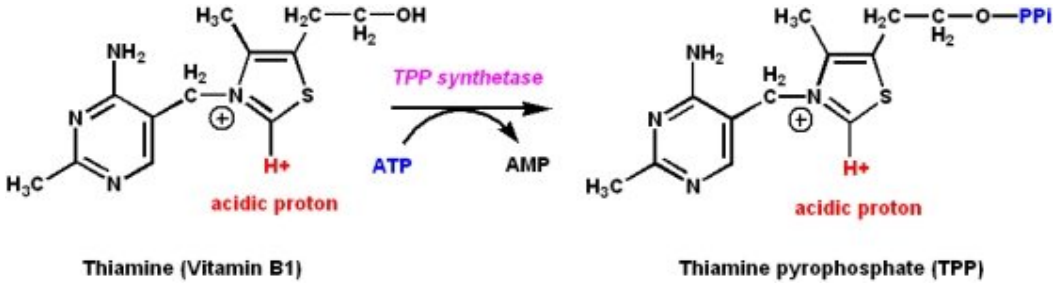


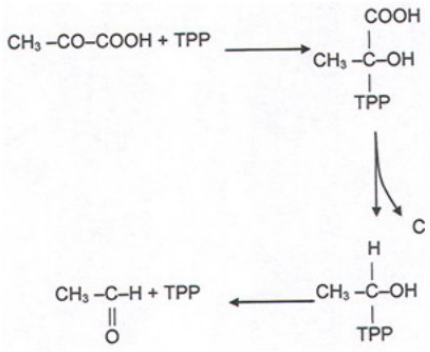
مثالی از یک واکنش آنزیمی که در آن FAD شرکت دارد:



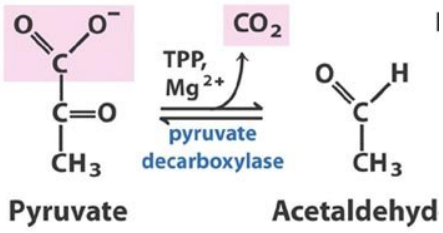
کمبود ویتامین B2 معمولا اتفاق نمی‌افتد. در جگر، لبنیات، سبزیجات و حبوبات یافت می‌شود.

Thiamin یا ویتامین B1: در بدن به صورت کوآنزیم Thiamin pyrophosphate (TPP) موجود است. کوآنزیمی است که در برداشت و انتقال گروه کربوکسیل یا آلدهید شرکت می‌کند.



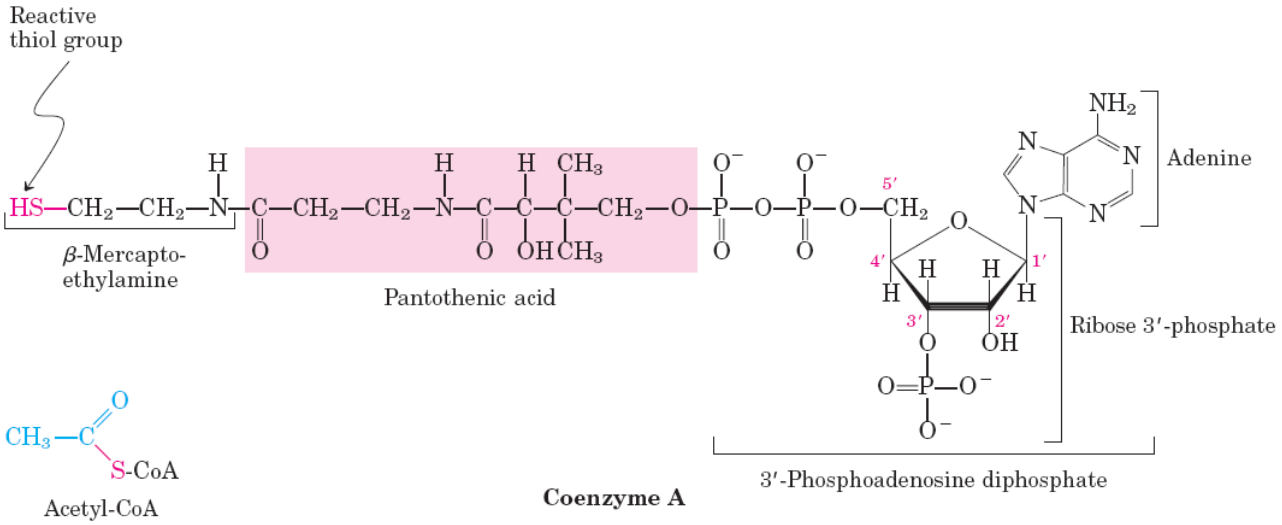


مثالی از یک واکنش آنزیمی که TPP در آن شرکت دارد: کربوکسیل‌زدایی پیرووات توسط آنزیم‌های دکربوکسیلاز که TPP در آن شرکت دارد و به عنوان کوفاکتور آنزیم دکربوکسیلاز عمل می‌کند.

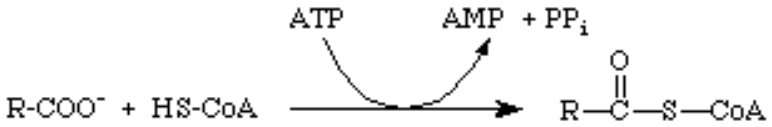


کمبود آن سبب بیماری بری‌بری می‌شود که علائم وسیعی از کاهش وزن تا اختلال هواس و نارسایی قلبی را شامل می‌شود. در گوشت و سبوس غلات یافت می‌شود.

Panthothenic Acid یا ویتامین B5: در بدن به کوآنزیمA (COA) تبدیل می‌شود. به عنوان حامل و فعال‌کننده گروه آسیل (R-CO) در واکنش‌های آنزیمی عمل می‌کند.



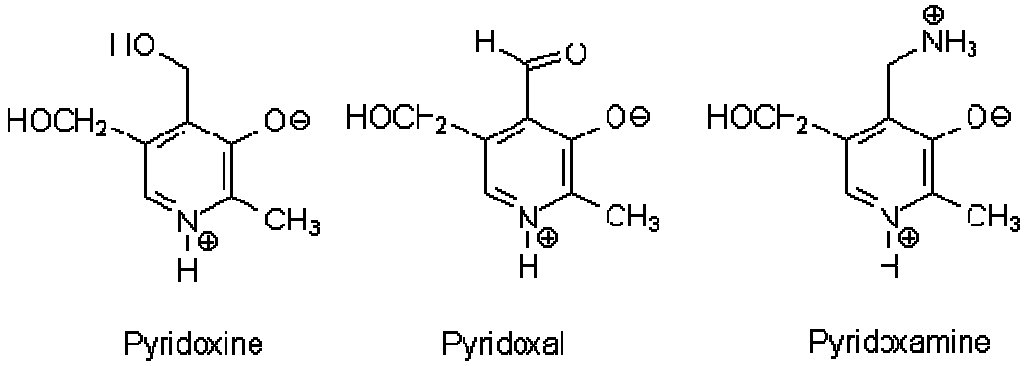
مثالی از یک واکنش آنزیمی که COA در آن شرکت دارد:



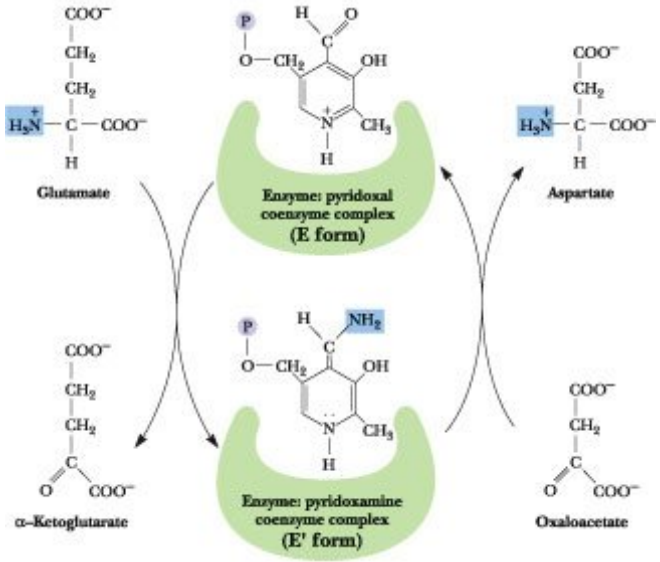
این واکنش برای فعال‌سازی اسیدهای‌چرب جهت ورود به مسیر بتا–اکسیداسیون استفاده می‌شود. آنزیم اسیل‌کوآ سنتاز این واکنش را کاتالیز می‌کند.

کمبود این ویتامین معمولا دیده نمی‌شود. در بیشتر غذاهای گیاهی و یا حیوانی به مقادیر متغیر وجود دارد.

ویتامین B6: شامل ۳ ترکیب پیریدوکسال، پیریدوکسامین و پیریدوکسین می‌باشد. وقتی فسفریله می‌شوند به عنوان کوآنزیم می‌توانند عمل کنند. پیریدوکسال‌فسفات از بقیه مهمتر است. این کوآنزیم‌ها در متابولیسم آمینواسیدها وارد می‌شود و در واکنش‌های ترانس‌آمیناسیون و دکربوکسیلاسیون وارد می‌شوند.

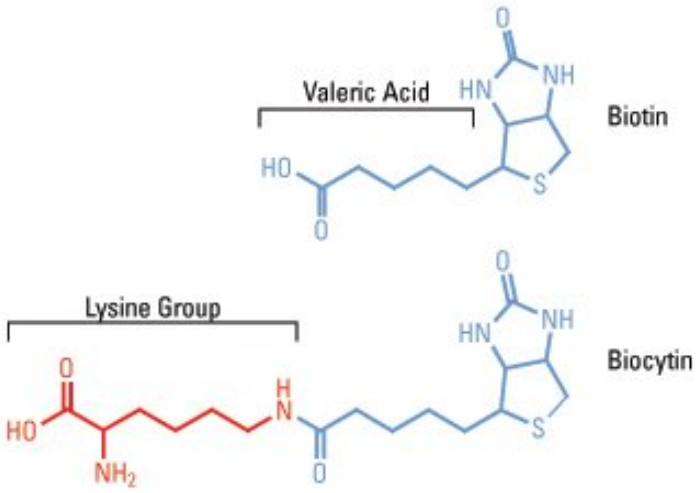


مثالی از یک واکنش آنزیمی که پیریدوکسال‌فسفات در آن شرکت دارد:

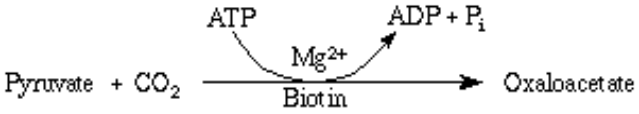


کمبود آن موجب کم‌خونی و اختلالات عصبی و عوارض پوست می‌شود. جگر، سیب‌زمینی و نخود سرشار از ویتامین B6 هستند.

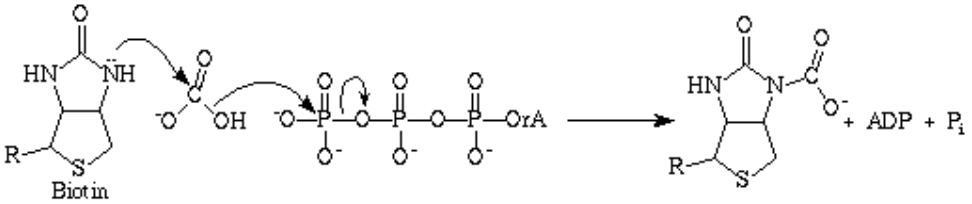
Biotin یا ویتامین B7 یا ویتامین H: به لایزین متصل شده و کوآنزیم بیوسیتین را تولید می‌کند. بیوسیتین در واکنش‌های کربوکسیلاسیون وارد می‌شود.



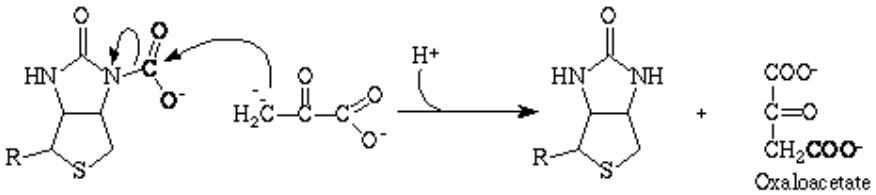
مثالی از یک واکنش آنزیمی که بیوسیتین در آن شرکت دارد:



Pyruvate carboxylase - part 1, Biotin carboxylation



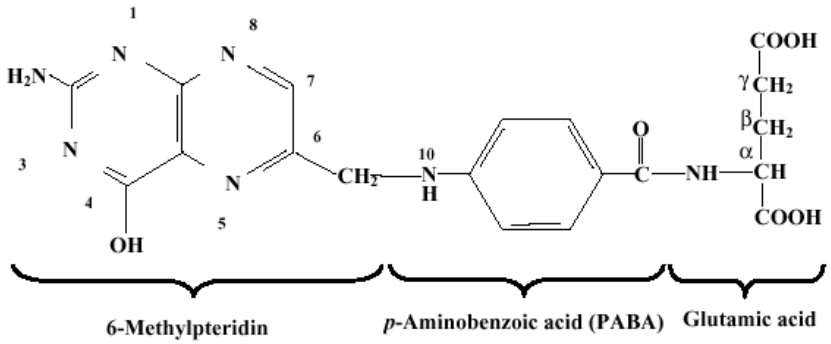
Pyruvate carboxylase - part 2, activated carbxyl transfer



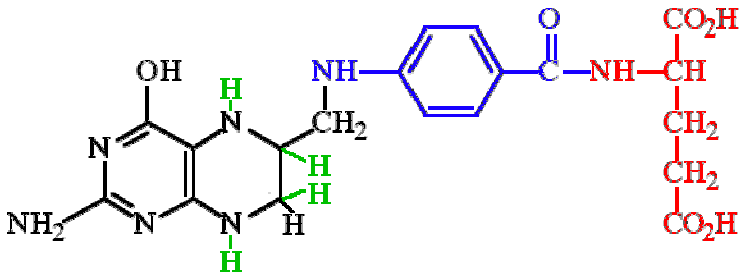
بیوتین توسط باکتری‌های روده‌ایی سنتز می‌شود و نیازی به مصرف آن نیست. اما در اثر مصرف طولانی مدت و زیاد آنتی بیوتیک و یا مصرف تخم‌مرغ خام (سفیده‌ی تخم‌مرغ پروتئنی به نام آویدین دارد که می-

تواند به بیوتین متصل شده و مانع جذب آن شود) ممکن است کاهش یابد و منجر به ریزش مو و افسردگی گردد.

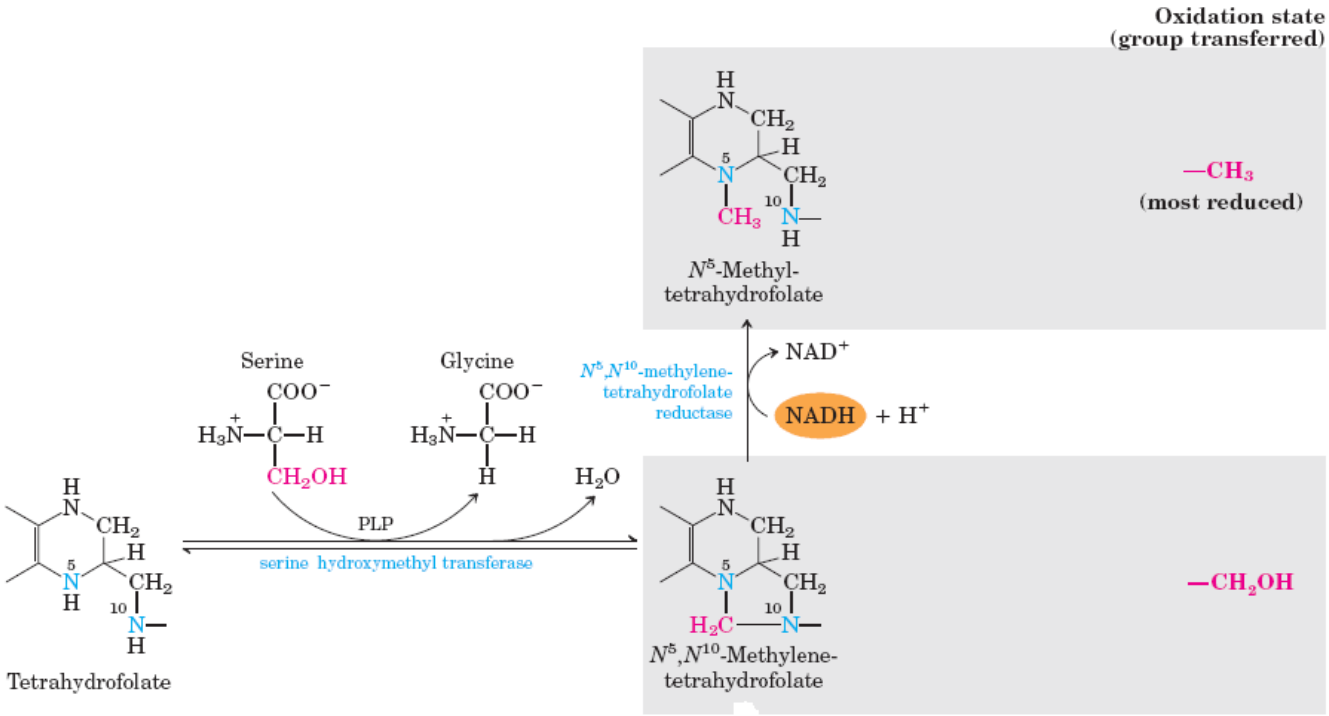
Folic Acid یا ویتامین B9 یا ویتامین M: شکل کوآنزیمی آن Tetrahydrofolat (THF یا FH4) است که در متابولیسم آمینواسیدها و نوکلئوتیدها شرکت دارد و به عنوان حامل حد واسط ترکیبات یک کربنی مانند -CH2، -CHO، -CH=NH- عمل می‌کند.



شکل کوآنزیمی اسیدفولیک حالتی است که به اتم‌های N5, C6, C7, N8 هیدروژن متصل گردد (حالت احیاء). در این حالت تتراهیدروفولات (THF یا FH4) نام دارد. گروه‌های یک کربنی به N5 و یا N10 متصل می‌شوند.



شکل کوآنزیمی اسیدفولیک



یکی از مسیرهای ساخته شده متیل تتتراهیدروفولات

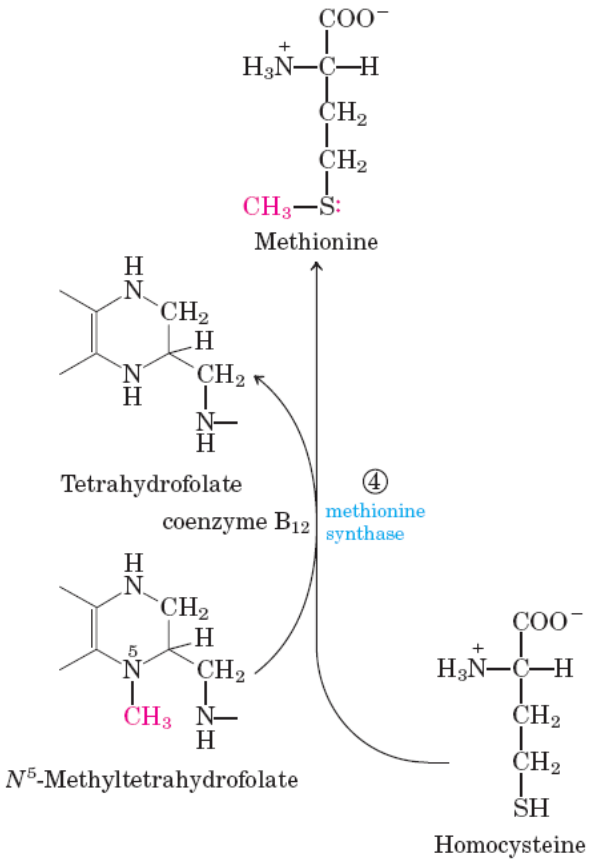
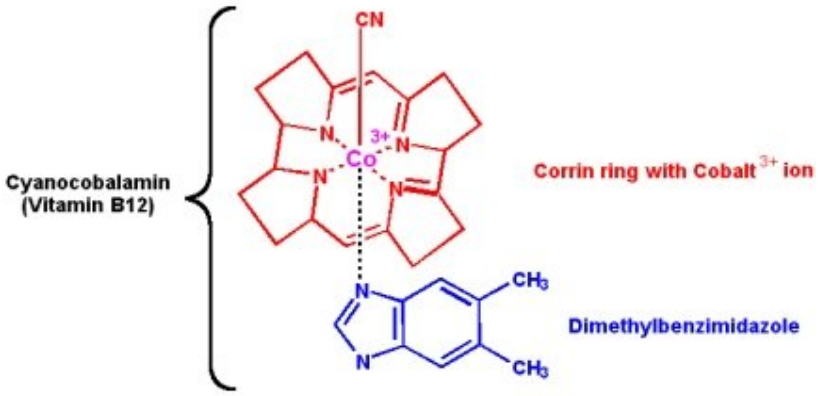


FIGURE 18-18 Synthesis of methionine

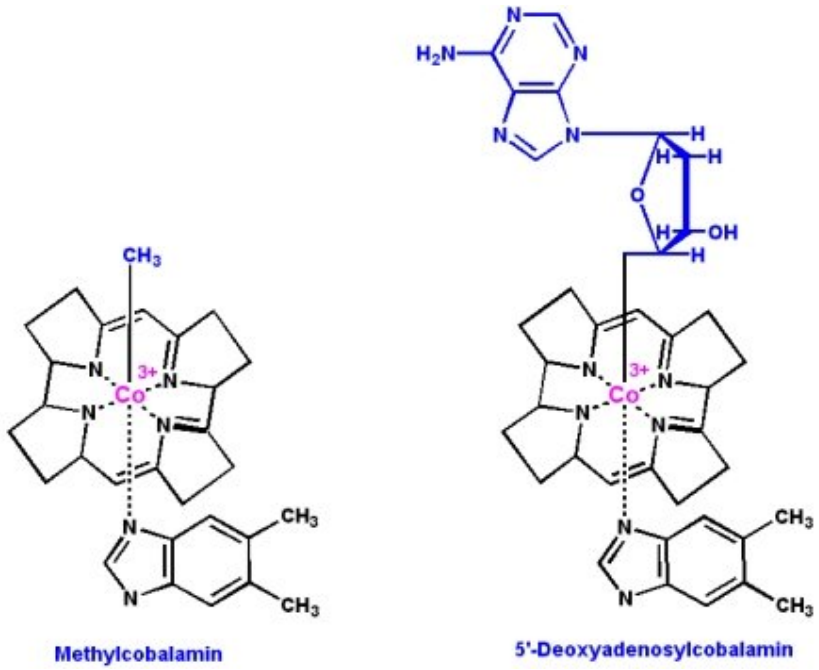
انتقال گروه متیل از متیل تتتراهیدروفولات به هموسیستئین و ساخته شدن متیونین

اسیدفولیک در بیشتر غذاها وجود دارد اما ۵۰ الی ۹۰٪ حین پخت و پز از بین می‌رود. اسیدفولیک در متابولیسم آمینواسیدها و نوکلئوتیدها شرکت دارد بنابراین در بخش‌هایی از بدن که تکثیر سلولی سریع دارند مانند گلبول‌های قرمز، اسید فولیک بیشتر مورد نیاز است، لذا کمبود آن موجب کم‌خونی می‌گردد.

Cyanocobalamin یا ویتامین B12: ساختار حلقوی مشابه هم دارد اما به جای اتم آهن در مرکز آن کبالت قرار گرفته است. نقش آن شکستن ملکول و ایجاد جایگزینی درون آن می‌باشد.



ویتامین B12 (سیانوکوبالامین) دربدن به دو کوآنزیم تبدیل می‌شود: ۱) 5'-deoxyadenosylcobalamin که فرم غالب است و ۲) Methylcobalamin



دو واکنش آنزیمی در انسان وجود دارد که هر دو در متابولیسم آمینواسیدها اتفاق می‌افتد و نیاز به ویتامین B12 دارند. یک مورد آن را در شکل 18-18 مشاهده می‌کنید. مورد بعدی تبدیل L-متیل‌مالونیل-کوآ به سوکسینیل کوآ در فرایند بتااکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد می‌باشد.

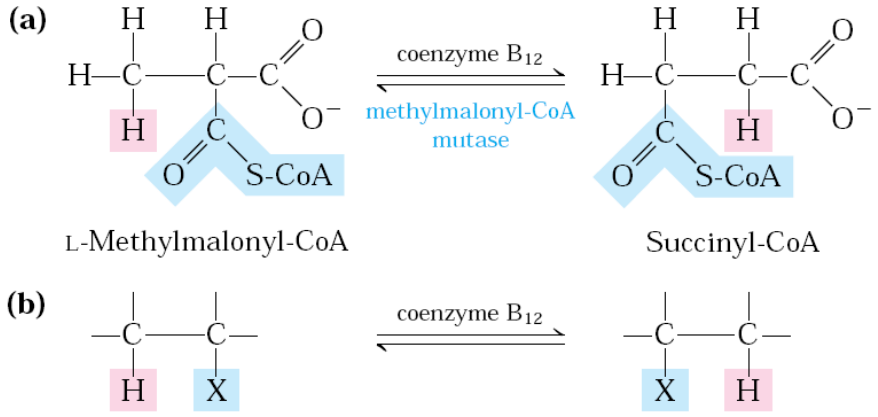
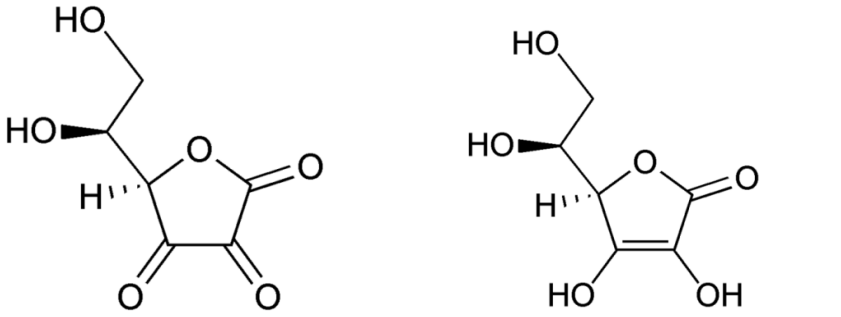


FIGURE 1

ویتامین B12 تنها در میکروارگانیسم‌ها و جانوران یافت می‌شود و در گیاهان یافت نمی‌شود. بنابراین کسانی که رژیم گیاهخواری دارند ممکن است دچار کمبود این ویتامین شوند که مهمترین علامت آن کم-خونی است. این ویتامین، تنها ویتامین محلول در آب است که می‌تواند در بدن ذخیره شود.

Ascorbic Acid یا ویتامین C: می‌تواند در گروه ویتامین‌های B قرار گیرد و یا جداگانه بررسی شود. در مجموع ویتامین محلول در آب است که در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون وارد می‌شود. مثلا در سنتز هیدروکسی‌پرولین و هیدروکسی‌لایزین که در ساختار کلاژن وجود دارند شرکت می‌کند.



Dehydro L-Ascorbic acid **L-Ascorbic acid (reduced form)**

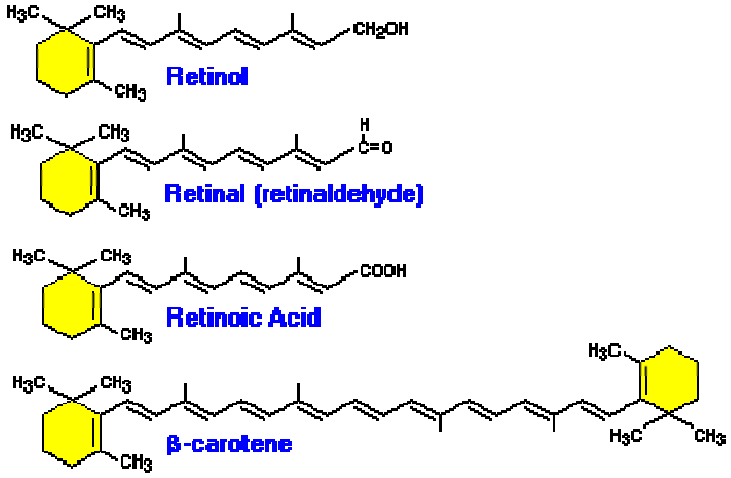
دو فرم کوآنزیمی ویتامین C: L-آسکوربیک اسید و L-دهیدروآسکوربیک اسید

ویتامین C نقش آنتی اکسیدان دارد و در جذب آهن نیز موثر است. تمامی جانوران به غیر از انسان و پریمات‌ها قادر به تولید اسیدآسکوربیک هستند.کمبود ویتامین C در انسان سبب بیماری Scurvy می‌شود که در آن تورم و خون‌ریزی لثه‌ها اتفاق می‌افتد. مرکبات و سبزیجات سرشار از این ویتامین هستند.

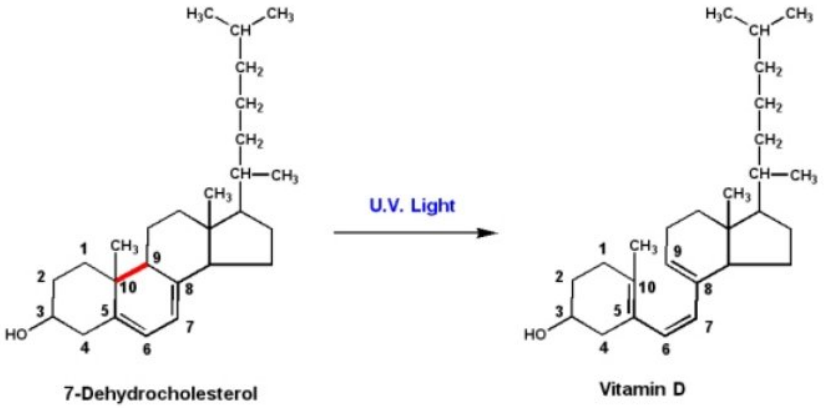
ب) ویتامین محلول در چربی

شامل چهار ویتامین A, D, E ,K می‌باشد. مانند چربی‌ها در روده جذب می‌شوند و می‌توانند در کبد و بافت چربی ذخیره شوند. مصرف بیش از حد ویتامین‌های A و D می‌تواند سمیت ایجاد کند. تمامی این ویتامین‌ها از واحدهای ایزوپرنوئیدی ساخته شده‌اند و اعمال متنوعی دارند:

ویتامین A: در سه فرم یافت می‌شود که هر سه از ماده‌ی گیاهی بتا-کاروتن منشاء می‌گیرند. به سه فرم Retinal, Retinol, Retinoic acid در واکنش‌ها شرکت می‌کند. رتینال در بینایی نقش دارد. رتینول و رتینوئیک‌اسید هورمون‌هایی هستند که در تقسیم سلولی و رشد نقش دارند. این دو ترکیب در تقسیم و تمایز سلول‌های پوست اهمیت ویژه‌ایی دارند و کمبود اینها منجر به کراتینه شدن پوست می‌گردد. از دیگر عوارض کمبود ویتامین شب‌کوری است.



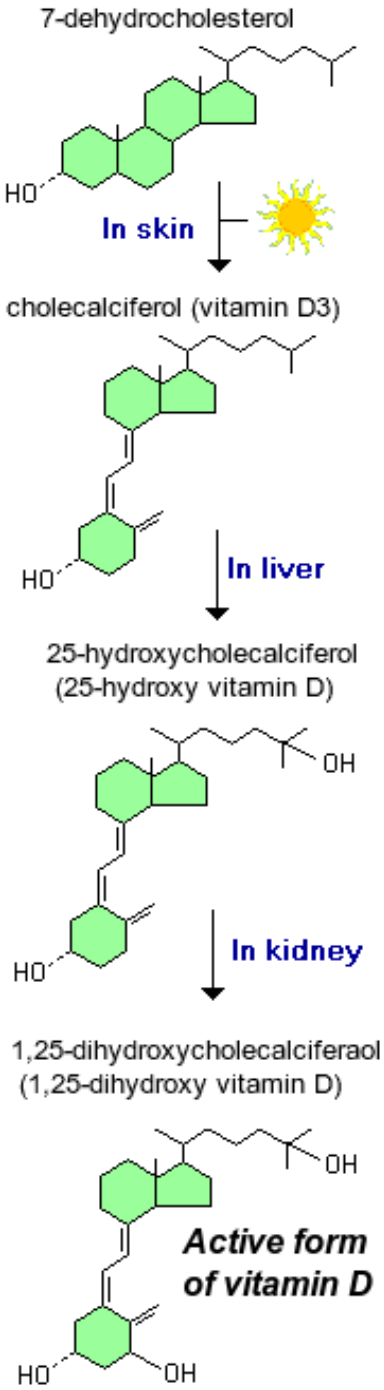
ویتامین D: در فرم‌های D1 تا D5 وجود دارد که مهمترین آنها D3 یا Cholecalciferol و D2 یا Ergocalciferol می‌باشد. در پوست در اثر تابش نور فرابنفش 7-dehydrocholestrol (که در پوست وجود دارد) به Cholecalciferol یا ویتامین D3 تبدیل می‌شود که غیر فعال است.



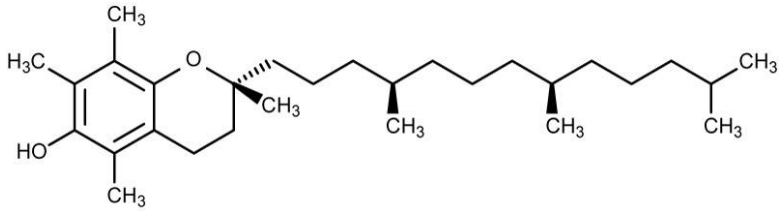
کوله‌کلسیفرول وارد جریان خون شده و در کبد با آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز به(Calcidiol or 25-D3) 25-hydroxycholecalciferol هیدروکسیله می‌شود که فعالیت کمی دارد. این ترکیب در کلیه توسط آنزیم 1-alpha-hydroxylase به(Calcitrol) 1,25-dihydroxycholecalciferol یعنی فرم کاملا فعال تبدیل می‌شود، که این ترکیب از طریق خون وارد بافت‌ها شده و به عنوان یک هورمون متابولیسم کلسیم و فسفات را کنترل می‌کند.

D2 یا Ergocalciferol از نظر متابولیسمی اهمیت کمتری دارد. ترکیبی به نام Ergosterol که منشاء گیاهی دارد در پوست در اثر تابش فرابنفش به Ergocalciferol یا ویتامین D2 تبدیل می‌شود. ویتامین D2 نیز مانند D3 به ترتیب در کبد و کلیه هیدروکسیله شده و به فرم فعال خود تبدیل می‌شود.

کمبود ویتامین D در کودکان منجر به نرمی استخوان(راشیتیسم) می‌گردد. ویتامین D در شیر و روغن ماهی فراوان است.



ویتامین E: در هشت فرم مختلف به نام‌های alpha, beta, gamma, and delta tocopherol; و alpha, beta, gamma, and delta tocotrienol وجود دارد. تمامی اینها نقش آنتی اکسیدانی دارند و به ویژه از اکسایش خودبه‌خودی اسیدهای‌چرب اشباع‌نشده در در مجاورت اکسیژن جلوگیری می‌کنند. چون محلول در چربی هستند در غشای سلولی قرار می‌گیرند و در آنجا نقش آنتی‌اکسیدانی خود را ایفا می‌کند. مهمترین اینها که از نظر بیولوژیکی بسیار فعال است α-tocopherol می‌باشد.

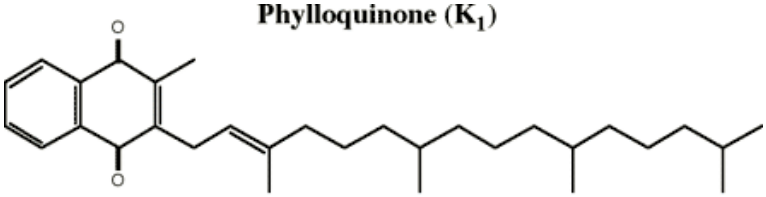


ساختار آلفا-توکوفرول

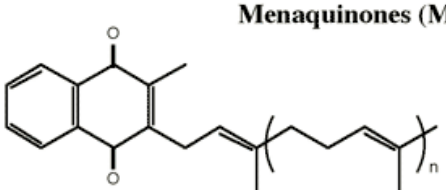
ویتامین E در روغن گیاهی یافت می‌شود. کمبود آن نادر است و منجر به کم خونی می‌گردد.

ویتامین K: دو منبع برای ویتامین K وجود دارد. گیاهان ترکیبی به نام phylloquinone را سنتز می‌کنند که به نام ویتامین K1 نیز نامیده می‌شود. باکتری‌ها روده نیز مجموعه‌ای از ترکیبت شیمیایی به نام Menaquinone-n (MK-n) را سنتز می‌کنند. (n نشان دهنده تعداد تکرار واحد ایزوپرن است) ، که در مجموع ویتامین K2 نیز نامیده می‌شوند. هر دو ویتامین K1 و K2 در ساختار خود بخش ایزوپرنی و نیز بخش کوئینون دارند.

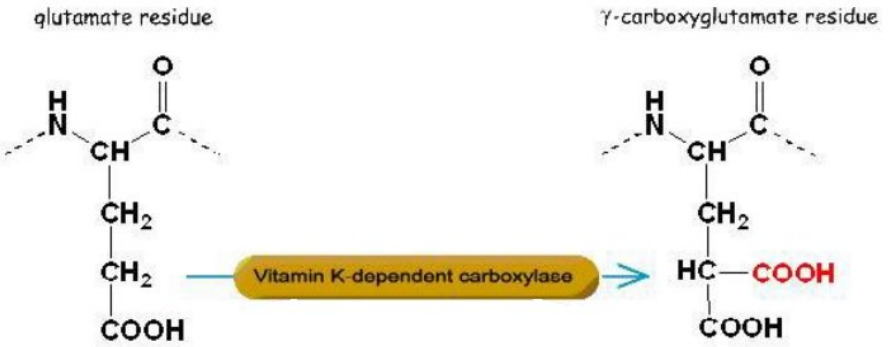
Phylloquinone (K_1)

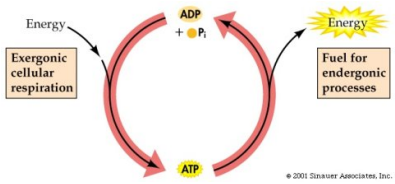


Menaquinones (MK-n)



مهمترین نقش ویتامین K در لخته شدن خون است. در این فرایند پروترومبین باید به ترومبین تبدیل شود. اتصال آنزیم مربوطه به پروترومبین جهت تبدیل آن به ترومبین مستلزم کربوکسیل‌دار شدن کربن گامای یکی از ریشه‌های اسیدگلوتامیک پروترومبین است که این فرایند نیاز به ویتامین K دارد. آنزیم گاماگلوتامات-کربوکسیلاز این واکنش را انجام می‌دهد. مشابه این واکنش نیازمند به ویتامین K در شش پروتئین دیگر آبشار انعقادی نیز انجام می‌شود.





فصل هشتم:

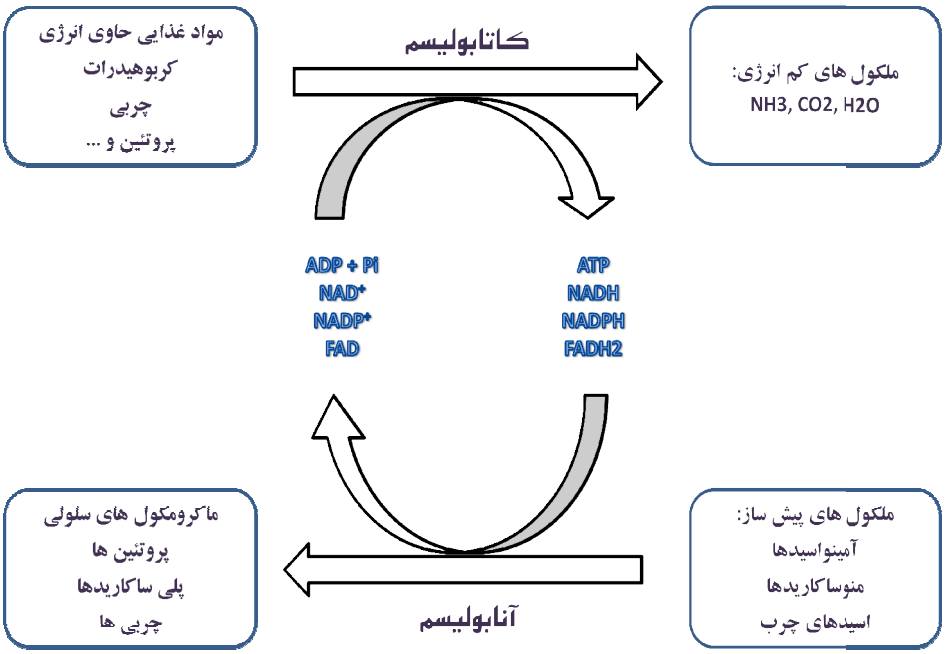
اصول متابولیسم و بیوانرژتیک

مقدمه

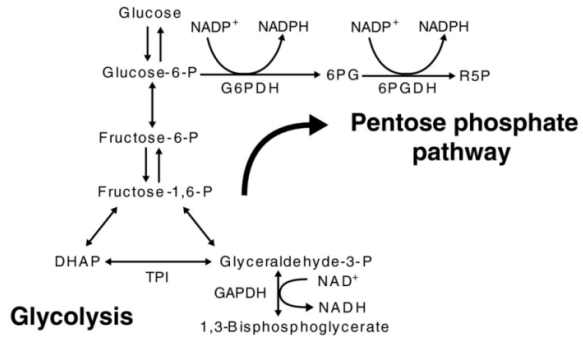
متابولیسم مجموع تغیرات شیمیایی است که در یک سلول یا موجود زنده اتفاق افتاده و از یک سری واکنش‌های آنزیمی ایجادکننده مسیرهای متابولیک تشکیل شده است. هر کدام از مراحل متوالی مسیرهای متابولیکی، همراه با یک تغییر شیمیایی اختصاصی کوچک، معمولا به شکل برداشت، انتقال یا افزودن یک اتم یا گروه خاص می‌باشد.

کاتابولیسم فاز تخریبی متابولیسم می‌باشدکه طی آن ملکول‌های آالی مواد غذایی (کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها وپروتئین‌ها) به محصولات انتهایی کوچکتر وساده‌تر (نظیرلاکیتک‌اسید، CO2، NH3) تبدیل می-شوند. در طی مسیرهای کاتابولیک انرژی آزاد می‌گردد که مقداری از این انرژی به صورت ATP و حاملین الکترونی احیا شده مثل (NADH، NADPH، FADH2) حفظ می‌گردد، بقیه انرژی به صورت حرارت از دست می‌رود.

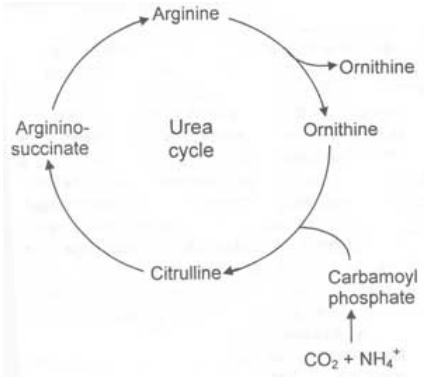
در آنابولیسم که بیوسنتز نیز نامیده می‌شود پیش‌سازهای ساده و کوچک برای ساختن ملکول‌های بزرگتر و پیچیده‌تر نظیر لیپیدها، پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها و اسیدهای‌نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. تمامی واکنش‌های آنابولیک نیاز به مصرف انرژی عموما به شکل انتقال گروه فسفریل از (ATP) و قدرت احیاکنندگی از NADH، NADPH و FADH2 دارند.



بسیاری از فرایندهای متابولیسمی خطی هستند که تحت عنوان مسیر یا راه متابولیسمی از آنها یاد می‌شود:



برخی فرایندهای متابولیسمی چرخه‌ای یا حلقوی هستند که فراورده نهایی اغلب به عنوان سوبسترا برای آنزیم اول قرار می گیرد:



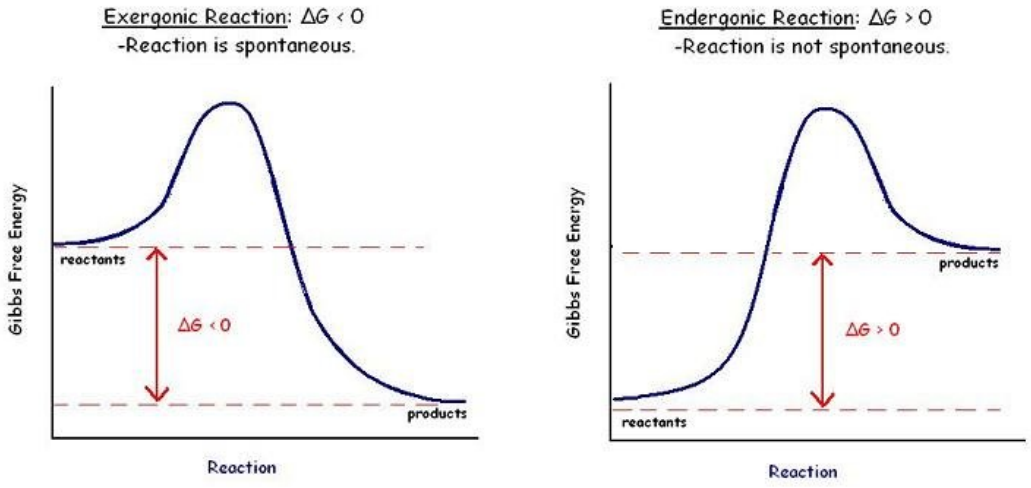
از مفاهیم اساسی متابولیسم یکی تغیر انرژی آزاد (ΔG) و دوم واکنش‌های جفت شده (Coupled reaction) می‌باشد که درادامه به آنها می‌پردازیم.

تغیر انرژی آزاد (ΔG)

تعریف انرژی آزاد: انرژی درونی که در ساختار ملکولی ترکیبات وجود دارد و می‌تواند آزاد شده و جهت انجام کار در دما و فشار ثابت مورد استفاده قرار گیرد را انرژی آزاد می‌نامند که چون نخستین بار گیبس آن را مشخص کرد آن را با علامت G نمایش می‌دهند. در واکنشی مثل $A \rightleftharpoons B$ هر یک از دو ملکول A و B انرژی آزاد ویژه‌ای دارند. تفاوت بین میزان انرژی آزاد ملکول A (G_A) و ملکول B (G_B)، را به صورت ΔG نمایش می‌دهند.

ΔG = (انرژی آزاد محصولات – انرژی آزاد واکنش‌دهنده‌ها) = $(G_B - G_A)$

ΔG می‌تواند مقادیر مثبت یا منفی داشته باشد. واکنش با ΔG منفی حالتی است که در آن $G_B < G_A$ باشد. در این حالت واکنش با آزادسازی انرژی همراه است؛ این نوع واکنش‌ها را انرژی زا (Exergonic) می‌نامند. در صورتی که ΔG واکنشی مثبت باشد ($G_A < G_B$) واکنش به انرژی نیاز دارد. این واکنش‌ها انرژی خواه (Endergonic) نامیده می‌شوند.



در شرایط استاندارد یعنی دمای 298 K ، فشار 1atm ، غلظت 1M و $pH = 0$ انجام شوندتغیر انرژی آزاد را به صورت ΔG^{0} (تغییر انرژی آزاد استاندارد) نشان می‌دهند. از آنجا که در موجودات زنده واکنش‌ها در $pH = 7$ انجام می‌شوند در بیوشیمی به جای ΔG^{0} از نماد $\Delta G'^{0}$ استفاده می‌شود که واحد آن کیلوکالری برمول یا کیلوژول برمول می‌باشد $(1cal = 4.18J)$.

$\Delta G'^{0}$ با ثابت تعادل رابطه دارد. در واکنش عمومی مثل:

$$aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$$

که در آن a, b, c, d به ترتیب تعداد ملکول‌های A, B, C, D شرکت کننده می‌باشند ثابت تعادل به صورت زیر تعیین می‌گردد:

درست همانطور که K'_{eq} یک ثابت فیزیکی مشخص برای هر واکنش می‌باشد $\Delta G'^{0}$ نیز یک ثابت است. ارتباط ساده‌ای بین K'_{eq} و $\Delta G'^{0}$ وجود دارد:

$$\Delta G'^{0} = -RT \ln K'_{eq}$$

که در آن R ثابت گازها و T دمای مطلق است.

در صورتی که ثابت تعادل یک واکنش شیمیایی خاص برابر ۱ باشد تغییر انرژی آزاد آن واکنش برابر صفر خواهد بود. در صورتی که ثابت تعادل یک واکنش بیشتر از یک باشد $\Delta G'^{0}$ منفی می‌شود؛ یعنی محصولات انرژی آزاد کمتری نسبت به واکنش دهندها دارند و تحت شرایط استاندارد واکنش به صورت خودبه‌خودی پیشرفت می‌کند. در صورتی که K'_{eq} یک واکنش کمتر از ۱ باشد $\Delta G'^{0}$ آن مثبت خواهد بود، یعنی انرژی آزاد محصولات نسبت به واکنش‌دهنده‌ها بیشتر می‌باشد و واکنش در شرایط استاندارد تمایل به پیشرفت در جهت عکس خوا هد داشت. به عنوان مثال بیائید محاسبه ساده تغییر انرژی آزاد استاندارد واکنشی را در نظر بگیریم که توسط آنزیم فسفوگلوکوموتاز کاتالیز می‌گردد:

$$\text{glucose 1-phosphate} \rightleftharpoons \text{glucode 6-phosphate}$$

بررسی شیمیایی نشان می‌دهد در صورتی که با 20mM گلوکز ۱-فسفات (ولی بدون گلوکز ۶-فسفات) و یا با 20mM گلوکز ۶-فسفات (ولی بدون گلوکز ۱-فسفات) آغاز کنیم، مخلوط تعادلی نهایی حاوی 1 mM گلوکز ۱-

فسفات و 19mM گلوکز ۶-فسفات در 25^0C و pH 7 خواهد بود. (بیاد دارید که آنزیم‌ها بر روی نقطه تعادل یک واکنش اثری ندارند: آنزیم‌ها فقط سرعت رسیدن به آن را سریع می‌کنند.) با استفاده از این اطلاعات می‌توان ثابت تعادل را محاسبه نمود.

$$K'_{eq} = \frac{[\quad\quad\quad\quad]}{[\quad\quad\quad\quad]} = \frac{\quad}{\quad} = 19$$

با استفاده از این K'_{eq} می‌توان تغییر انرژی آزاد استاندارد را بدست آورد:

$$\Delta G'^0 = -RT \ln K'_{eq} = -(8.315\ J/mol.K)(298K)(\ln 19) = -7298\ J/mol = -7.3\ kJ/mol$$

از آنجایی که تغییر انرژی آزاد استاندارد منفی می‌باشد وقتی واکنش با 1M گلوکز ۱-فسفات و 1M گلوکز ۶-فسفات آغاز می‌گردد، تبیدل گلوکز ۱-فسفات به گلوکز ۶-فسفات با رهاسازی انرژی آزاد پیشرفت می‌نماید. برای واکنش عکس (تبدیل گلوکز ۶-فسفات به گلوکز ۱-فسفات)، $\Delta G'^0$ دارای همان بزرگی، ولی با علامت مخالف، می-باشد.

$\Delta G'^0$ در شرایطی اندازه گیری می شود که غلظت هر یک از اجزا برابر 1M ، pH = 7 ، درجه‌حرارت 25C وفشار 1atm باشد.بنابر این $\Delta G'^0$ یک ثابت است. این ثابت برای یک واکنش خاص میزان مشخص وغیرقابل تغیر است. ولی تغیر انرژی آ زاد واقعی (ΔG) در شرایطی اندازه‌گیری می‌شود که غلظت هر یک از اجزا لزوما برابر 1M

$$aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$$

نمی‌باشد. لذا ΔG تابعی از غلظت واکنشگرها ومحصولات وهمچنین درجه حرارت در طی انجام واکنش می باشد که لزوما با شرایط استاندارد سازگار نخواهد بود. ΔG و $\Delta G'^0$ هر واکنشی مثل طبق معادله زیر با هم رابطه دارند:

$$\Delta G = \Delta G'^0 + RT\ln \frac{[\ ][\ ]}{[\ ][\ ]}$$

در این معادله غلظت‌های واقعی A, B, C, D را قرار می‌دهیم. مقادیر R و T و $\Delta G'^0$ مقادیر ثابت و استاندارد می‌باشند. ΔG برای یک واکنش مساعد منفی بوده و با پیشرفت واکنش به صفر نزدیک می گردد زیرا غلظت‌های واقعی A و B کاهش یافته و غلظت‌های C و D افزایش می‌یابد تا زمانی که تعادل برقرار شود. در نقطه تعادل داریم:

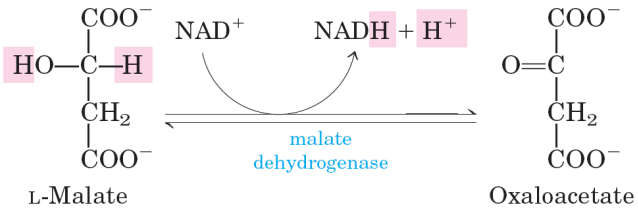
$$\Delta G = \Delta G'^0 + RT\ln \frac{[\ ][\ ]}{[\ ][\ ]}$$

$$\Delta G = \Delta G'^0 + RT\ln K'_{eq}$$

$$\Delta G = -RT\ln K'_{eq} + RT\ln K'_{eq} = 0$$

بنابراین در نقطه تعادل، ΔG برابر با صفر می گردد.

ملاک انجام خود به خودی یک واکنش میزان ΔG و نه $\Delta G'^0$ می‌باشد. واکنشی با $\Delta G'^0$ مثبت در صورتی که ΔG آن منفی باشد می‌تواند روبه جلو پیشرفت نماید: این در صورتی است که نسبت $\frac{[\ ][\ ]}{[\ ][\ ]}$ عدد بسیار کوچکی باشد(کوچتر از ۱). برای مثال برداشت سریع محصولات یک واکنش می‌تواند نسبت $\frac{[\ ][\ ]}{[\ ][\ ]}$ را زیر ۱ نگه داشته و میزان $RT\ln\frac{[\ ][\ ]}{[\ ][\ ]}$ یک عدد منفی بزرگ شود. این حالت در واکنش‌های بیوشیمیایی بسیار دیده می‌شود. به عبارت دیگر میزان ΔG با تغیر غلظت واکنش‌دهنده‌ها و محصولات تغیر می کند. افزایش غلظت واکنش‌دهنده‌ها و یا کاهش غلظت محصولات موجب کاهش ΔG و مساعدتر شدن واکنش می گردد. مثلا واکنش مالات‌هیدروژناز در چرخه کربس که جهت پیشرفت چرخه مالات باید توسط این آنزیم کمک NAD^+ به اگزالواستات تبدیل گردد.



$\Delta G'^{\circ} = 29.7$ kJ/mol

واکنش تبدیل مالات به اگزالواستات دارای $\Delta G'^0$ =+29.7 kJ/mol است. لذا در شرایط استاندارد واکنش در جهت عکس یعنی تبدیل اگزالواستات به مالات انجام می‌شود و این واکنش تعادلی قویا به نفع تشکیل مالات است، اما در شرایط واقعی درون سلول غلظت اگزالواستات بسیار پایین‌تر از مالات است، چون اگزالواستات به همراه محصول دیگر واکنش (NADH) پیوسته توسط واکنش‌های دیگری برداشته می‌شود لذا ΔG این واکنش منفی می گردد و واکنش در جهت تبدیل مالات به اگزالواستات انجام می‌شود.

یک نکته مهم این است که بعضی از واکنش‌هایی که از نظر ترمودینامیک مساعد هستند (به عبارتی دیگر، واکنش‌هایی که $\Delta G'^0$ آنها بزرگ و منفی است)، با سرعت‌های قابل اندازه‌گیری رخ نمی‌دهند. برای مثال سوختن هیزم، به CO_2 و H_2O، از نظر ترمودینامیکی بسیار مساعد است ولی از آنجایی که انرژی فعال‌سازی مورد نیاز برای این واکنش سوختن بیش از انرژی است که در درجه حرارت اتاق در دسترس می‌باشد؛ هیزم سال‌ها پایدار باقی می‌ماند. در صورت فراهم کردن انرژی فعال‌سازی موردنیاز (برای مثال با روشن نمودن یک کبریت)، سوختن آغاز شده و چوب به محصولات پایدارتر CO_2 و H_2O تبدیل و انرژی به صورت حرارت و نور آزا د می گردد. گرمای حاصل از این

واکنش گرمازا، انرژی فعال‌سازی موردنیاز برای سوختن نواحی مجاور هیزم را فراهم می‌آورد: این فرایند تا سوختن کل هیزم ادامه می‌یابد.

در سلول‌های زنده واکنش‌هایی که در صورت عدم کاتالیز، فوق‌العاده آهسته به انجام می‌رسند، با کاهش انرژی فعال‌سازی آنها توسط یک آنزیم، و نه به واسطه تامین گرمای مورد نیاز، رخ می‌دهند. یک آنزیم، مسیر واکنش را به گونه‌ای تغییر می‌دهد که انرژی فعال‌سازی کمتری از واکنش بدون کاتالیز داشته باشد، به طوری که در درجه حرارت اتاق کسر بزرگی از ملکول‌های سوبسترا انرژی حرارتی کافی برای غلبه بر این سد فعال‌سازی را داشته و سرعت واکنش به طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. تغییر انرژی آزاد یک واکنش مستقل از مسیری است که واکنش طی آن به انجام می‌رسد؛ این تغییر تنها وابسته به ماهیت و غلظت واکنشگرهای ابتدایی و محصولات انتهایی می‌باشد. بنابراین، آنزیم‌ها قادر به تغییر ثابت‌های تعادل نمی‌باشند؛ ولی می‌توانند سرعت پیشرفت واکنش آنزیمی را با کاهش انرژی فعال‌سازی افزایش دهند.

واکنش‌های جفت شده "Coupled reactions"

دو واکنش به صورت جفت هستند در صورتی که محصول یک واکنش، واکنش دهنده واکنش دیگر باشد. سلول‌ها معمولا یک واکنش انرژی زا را با یک واکنش انرژی خواه جفت می‌کنند تا اطمینان حاصل کنند که واکنش انرژی خواه در جهت دلخواه انجام می‌شود. معمولا واکنش هیدرولیز ATP که انرژی‌زا است با واکنش‌های انرژی خواه جفت می‌شود. مثال:

تمامی سلول‌ها واکنش زیر را می‌توانند انجام دهند:

$$\text{Glucose} + \text{Pi} \longrightarrow \text{Glucose 6-phosphate} \qquad \Delta G'^{0} = +3.3 \text{ Kcal/mol}$$

این واکنش انرژی خواه است (چون $\Delta G'^{0}$ مثبت دارد) و تا زمانی که انرژی آن تامین نشود پیشرفت نمی‌کند.

واکنش هیدرولیز ATP به ADP و Pi ، بسیار انرژی‌زا است:

$$\text{ATP} + \text{H2O} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Pi} \qquad \Delta G'^{0} = -7.3 \text{ Kcal/mol}$$

آنزیم هگزوکیناز واکنش هیدرولیز ATP را با این واکنش جفت می‌کند. مجموع این دو واکنش دارای $\Delta G'^{0}$ منفی می‌باشد و در جهت تشکیل پیشرفت می‌کند:

(1) Glucose + P_i ⟶ glucose 6-phosphate + H_2O
(2) ATP + H_2O ⟶ ADP + P_i
Sum: ATP + glucose ⟶ ADP + glucose 6-phosphate

$$\Delta G'^0 = -7.3\text{Kcal/mol} + 3.3\text{Kcal/mol} = -4\text{Kcal/mol}$$

بنابراین واکنش انرژی‌زای هیدرولیز ATP که $\Delta G'^0$ منفی دارد، در مجموع $\Delta G'^0$ کل واکنش را منفی می‌کند تا واکنش در جهت مورد نظر انجام شود. این اختلاف انرژی زیاد ایجاد شده بین واکنش‌دهنده‌ها و محصولات، موجب می‌شود که واکنش در جهت عکس بسیار کند و تقریبا غیرممکن شود. بسیاری از این واکنش‌ها که محل تنظیم نیز هستند را به صورت یک طرفه نشان می‌دهیم. لذا پیکان یک‌طرفه در یک واکنش آنزیمی به این معنی نیست که آنزیم واکنش را تنها در یک جهت کاتالیز می‌کند. آنزیم‌ها تنها با کاهش انرژی‌فعال‌سازی سرعت واکنش یعنی سرعت رسیدن به تعادل را افزایش می‌دهند و بر جهت تعادل تاثیر ندارند. بنابراین پیکان یک‌طرفه به این معنی است که تعادل واکنش به شدت به نفع تشکیل محصول موردنظر می‌باشد. برداشت سریع محصولات تولید شده در یک واکنش‌آنزیمی، توسط واکنش‌های دیگر و کاهش غلظت آنها نیز به کاهش بیش‌ازپیش ΔG و یک طرفه شدن واکنش‌ها کمک می‌کند.

با آنکه ATP به عنوان منبع اصلی انرژی در واکنش‌های بیوشیمیایی مطرح است، سایر نوکلئوتیدهاتی سه فسفاتی مانند UTP, CTP, GTP ترکیبات پر انرژی بوده و به عنوان منبع انرژی در برخی از فرایندهای متابولیسمی مصرف می‌شوند. میزان انرژی آزاد شده از این ترکیبات مشابه ATP است. افزون بر نوکلئوتیدها ، ملکلول‌های فسفات دار دیگری هم وجود دارند که در اثر شکستن گروه فسفات انرژی آزاد می‌کنند. مثلا فسفوکراتین در اثر آبکافت مقدار انرژی برابر 10.3Kcal/mol- آزاد می‌سازد که در فعالیت‌های انقباضی ماهیچه‌ها مصرف می‌گردد.

اکسیداسیون بیولوژیکی

اکسیداسیون = از دست دادن الکترون گیرنده الکترون = ترکیب اکسنده
احیاء = گرفتن الکترون دهنده الکترون = ترکیب کاهنده

Redox Reaction : یک واکنش ردوکس از دو نیم‌واکنش تشکیل شده است، که جفت شده‌اند. الکترونی که در نیم‌واکنش اکسایش آزاد می‌شود در نیم‌واکنش کاهش مورد استفاده قرار می‌گیرد. مثال:

$$FADH2 \longrightarrow FAD + 2H^+ + 2e^- \quad \text{Oxidation Reaction}$$
$$-O2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H2O \quad \text{Reduction Rection}$$
$$FADH2 + -O2 \longrightarrow FAD + H2O$$

Standard Reduction Potential (E^0) : قدرت الکترون‌دهی را نشان می‌دهد. مقیاس E^0ولت است و هر چه منفی‌تر باشد تمایل ترکیب برای از دست دادن الکترون بیشتر است. در یک واکنش ردوکس نیم‌واکنشی که E^0 منفی‌تری دارد دهنده الکترون می‌باشد. در ادامه E^0 تعدادی از مهمترین واکنش‌های بیولوژیکی آورده شده است.

Redox pair	E^0 volt
NAD^+/NADH	-0.32
Pyr/Lac	-0.19
Oxal/Malat	-0.17
FAD/FADH2	-0.06
Fumarat/Succinat	+0.13
Oxygen/Water	+0.82

$$\Delta E^0 = E^0 \text{ (e acceptor)} - E^0 \text{ (e donor)}$$
$$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$$

n = number of electron transferred
F = Farady Constant = 23 Kcal/volt

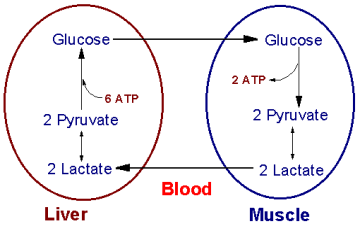
طبق معادله بالا واکنش با ΔE^0مثبت دارای ΔG^0 منفی می‌باشد و در شرایط استاندارد در جهت نوشته شده خودبه‌خودی می‌باشد. مثال:

$$FADH2 + -O2 \longrightarrow FAD + H2O$$

در این واکنش FADH2 توسط اکسیژن اکسید شده است. پذیرنده الکترون اکسیژن است و دهنده الکترون FADH2 ؛ بنابراین داریم:

$$\Delta E^0 = E^0 \text{ (e acceptor)} - E^0 \text{ (e donor)}$$
$$\Delta E^0 = E^0 \text{ (Oxygen)} - E^0 \text{ (FADH2)} = 0.82\ volt - (-0.06\ \text{volt}) = +0.88\ volt$$
$$\Delta G^0 = -nF\Delta G^0 = -(2)(23\ Kcal/volt)(0.88\ volt) = -40.5\ Kcal$$

ΔG^0این واکنش منفی است، بنابراین واکنش تمایل دارد در جهت نوشته شده انجام شود. در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری الکترون از ملکول‌های دارای E^0 پایین به ملکول‌های با E^0 بالا انتقال می‌یابد. آخرین ملکول گیرنده الکترون در این زنجیره اکسیژن است که بالاترین E^0 را دارد.



فصل نهم:
متابولیسم کربوهیدرات‌ها

تخریب کربوهیدرات‌ها

کربوهیدرات‌ها برای موجودات زنده منبع اصلی انرژی به شمار می‌روند. ترکیبات بزرگ ملکول مانند نشاسته و گلیکوژن در اثر هضم به واحدهای ساختاری خود یعنی منوساکارید گلوکز تبدیل می‌شوند. D-گلوکز فراوان‌ترین قند و سوخت اصلی موجود در اکثر موجودات می‌باشد و در متابولیسم نقش مرکزی ایفا می‌کند. گلوکز در سلول‌های مختلف بسته به نیازهای فیزیولوژیکی بدن در مسیرهای مختلفی وارد و به ترکیباب متنوعی تبدیل می‌شود اما مهمترین مسیرهایی که بیشتر گلوکز را به مصرف می‌رسانند عبارتند از گلیکولیز، پنتوزفسفات و گلیکونئوژنز(سنتز گلیکوژن).

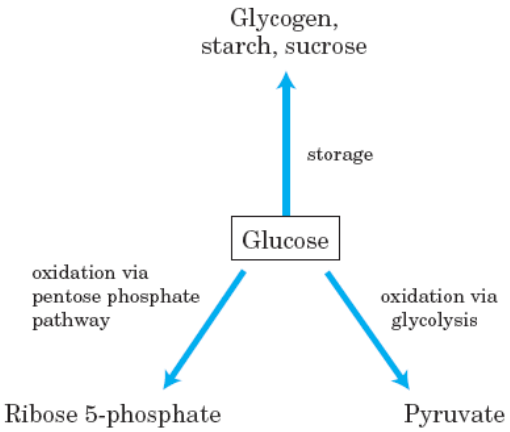
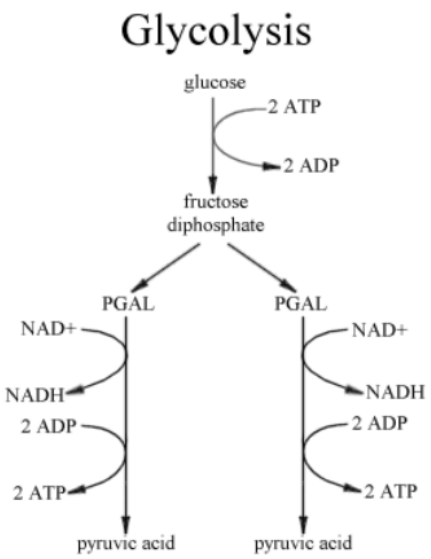


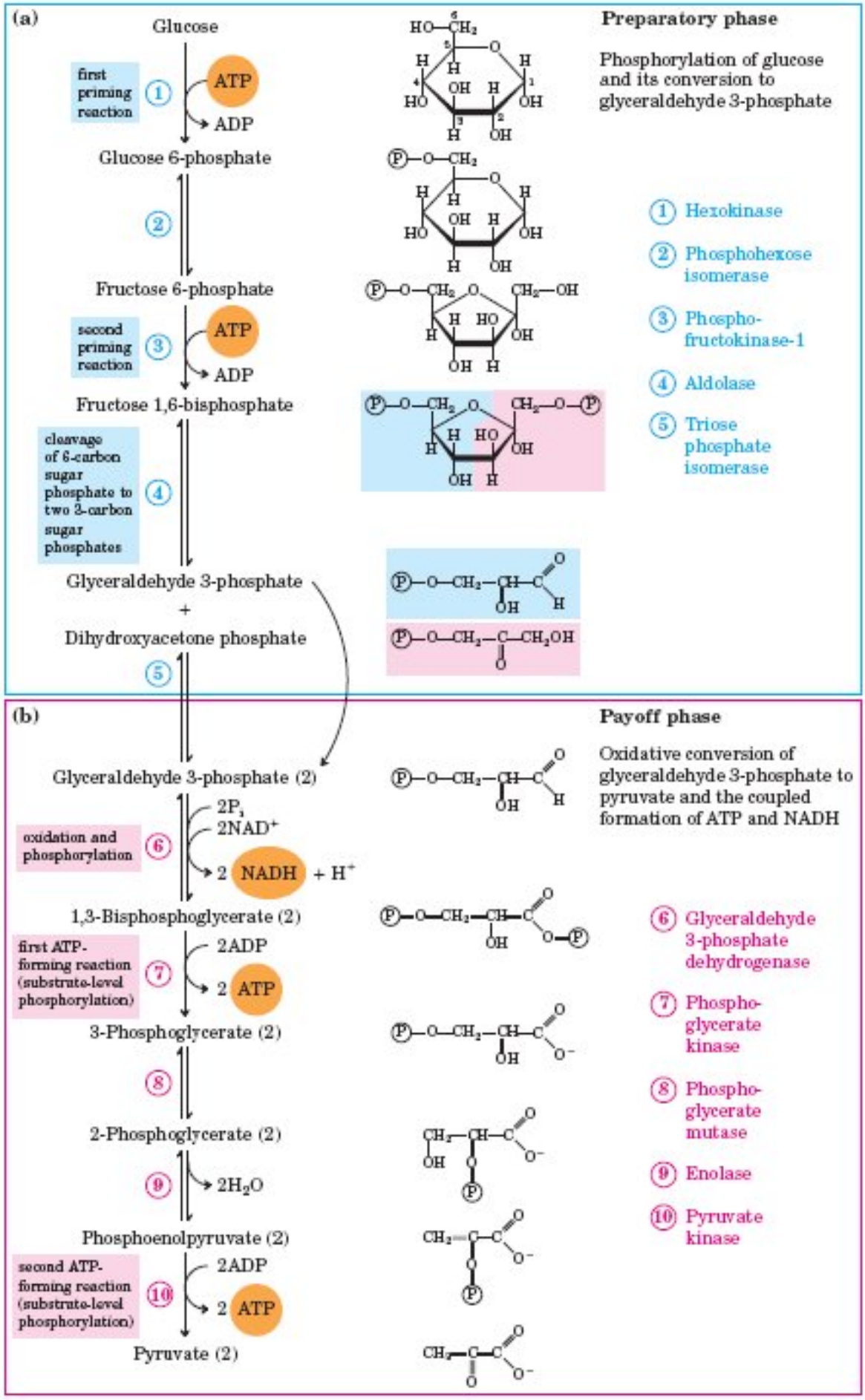
FIGURE 14-1 Major pathways of glucose utilization. Although not the only possible fates for glucose, these three pathways are the most significant in terms of the amount of glucose that flows through them in most cells.

مسیر گلیکولیز

در مسیر گلیکولیز یک ملکول گلوکز طی یک سری واکنش‌های آنزیمی تجزیه شده و تولید دو ملکول سه کربنه پیرووات می‌نماید. این فرایند در سیتوپلاسم رخ می‌دهد.



تجزیه گلوکز به دو ملکول شش کربنه پیرووات در دو مرحله روی می‌دهد که پنج مرحله ابتدایی آن *فاز آماده‌سازی* را تشکیل می‌دهددر این واکنش‌ها دو ملکول ATP مصرف شده و گلوکز ۶کربنی به دو ملکول ۳کربنی گلیسرآلدهید ۳-فسفات تبدیل می‌گردد. در *فاز بهره‌وری* طی پنج مرحله هر ملکلول گلیسرآلدهید ۳-فسفات به یک ملکول پیرووات تبدیل می‌گردد. در فاز بهره‌وری در کل به ازای هر ملکول گلوکز چهار ATP تولید می‌شود. نتیجه خالص، تولید دو ملکول ATP به ازای هر ملکول مصرفی گلوکز می‌باشد، زیرا دو ملکول

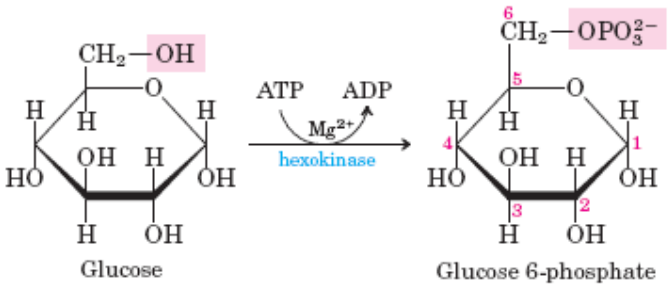

(a)
Glucose
first priming reaction
1
ATP
ADP
Glucose 6-phosphate
2
Fructose 6-phosphate
second priming reaction
3
ATP
ADP
Fructose 1,6-bisphosphate
cleavage of 6-carbon sugar phosphate to two 3-carbon sugar phosphates
4
Glyceraldehyde 3-phosphate
+
Dihydroxyacetone phosphate
5
Preparatory phase
Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate
1 Hexokinase
2 Phosphohexose isomerase
3 Phospho-fructokinase-1
4 Aldolase
5 Triose phosphate isomerase
(b)
Glyceraldehyde 3-phosphate (2)
oxidation and phosphorylation
6
2 Pi
2NAD+
2 NADH + H+
1,3-Bisphosphoglycerate (2)
first ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)
7
2ADP
2 ATP
3-Phosphoglycerate (2)
8
2-Phosphoglycerate (2)
9
2H2O
Phosphoenolpyruvate (2)
second ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)
10
2ADP
2 ATP
Pyruvate (2)
Payoff phase
Oxidative conversion of glyceraldehyde 3-phosphate to pyruvate and the coupled formation of ATP and NADH
6 Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
7 Phospho-glycerate kinase
8 Phospho-glycerate mutase
9 Enolase
10 Pyruvate kinase

ATP در فاز آماده‌سازی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در فاز بهره‌وری، مقداری از انرژی نیز به صورت تولید دو ملکول NADH به ازای هر ملکول گلوکز، حفظ می‌گردد.

در فاز آماده‌سازی گلیکولیز ATP مصرف می‌شود

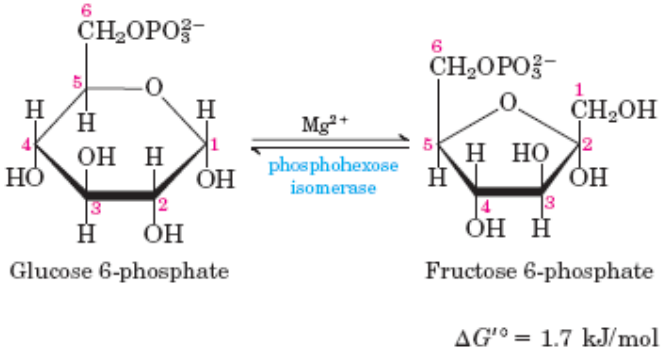
در فاز آماده‌سازی، دو ملکول ATP مصرف شده و زنجیر هگزوز به دو تریوزفسفات تجزیه می‌گردد.

۱) فسفریلاسیون گلوکز: اولین واکنش گلیکولیز است که توسط آنزیم هگزوکیناز انجام می‌شود(در کبد توسط گلوکوکیناز). $\Delta G'^{0}$ واکنش منفی و بزرگ است ($\Delta G'0 = -4$ kcal/mol) و لذا واکنش به سمت راست تمایل دارد و تقریبا می‌توان آن را برگشت‌ناپذیر در نظر گرفت.

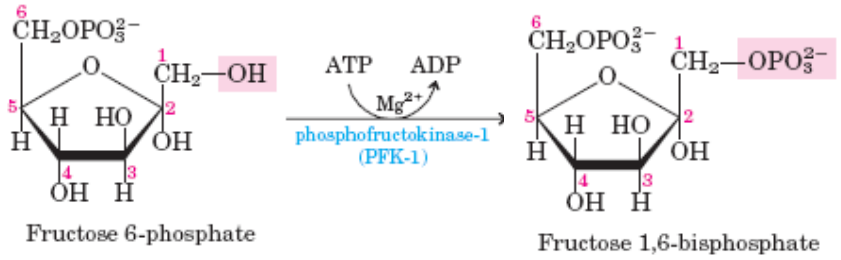


۲) طی این واکنش گلوکز ۶-فسفات به فروکتوز ۶-فسفات ایزومریزه می‌شود. همان‌طور که از تغییر کوچک انرژی آزاد استاندارد قابل پیش‌بینی است، این واکنش به سادگی در هر دو جهت انجام می‌شود.

نام آنزیم: فسفوهگزوز ایزومراز (فسفوگلوکز ایزومراز)

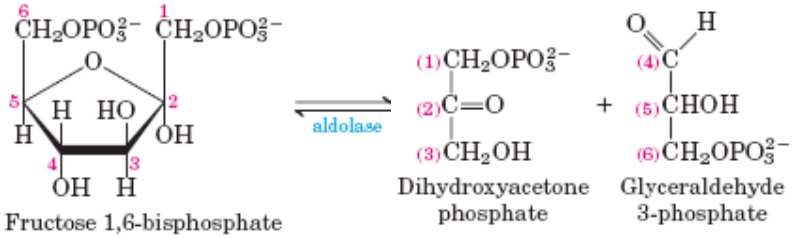


۳) فسفریلاسیون فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۱،۶-بیس فسفات: این واکنش در شرایط سلولی کاملا غیرقابل‌برگشت می‌باشد.

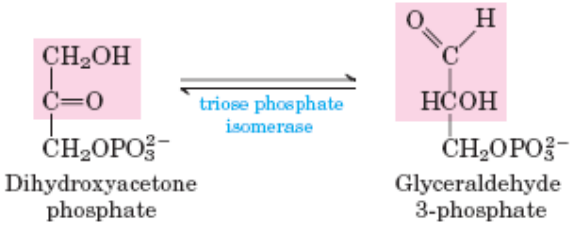


نام آنزیم: فسفوفروکتوکیناز-۱ (PFK-1). این آنزیم محل اصلی تنظیم گلیکولیز است. هر زمان که منبع ATP سلولی تخلیه می‌شود و یا محصولات تجزیه ATP مثل ADP و AMP افزایش می‌یابد، فعالیت PFK-1 تحریک می‌گردد. وقتی سلول دارای مقادیر فراوان ATP باشد و به خوبی توسط سایر سوخت‌ها، نظیر اسیدهای‌چرب تامین می‌شود فعالیت این آنزیم مهار می‌گردد.

۴) شکستن ۱،۶-بیس‌فسفوگلیسرات به دو ترکیب سه کربنی گلیرآلدهید ۳-فسفات و دی‌هیدروکسی-استون‌فسفات. نام آنزیم: آلدولاز



۵) تبدیل متقابل دو تریوزفسفات: تنها یکی از دو تریوزفسفات تولیدی در واکنش آلدولاز، یعنی گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌تواند مستقیما در مراحل بعدی گلیکولیز تحزیه گردد. از این رو محصول دیگر واکنش آلدولاز یعنی دی‌هیدروکسی‌استون‌فسفات، سریعا و به طور برگشت‌پذیر توسط آنزیم پنجم توالی گلیکولیتیک یعنی تریوزفسفات ایزومراز، به گلیسرآلدهید ۳-فسفات تبدیل می‌گردد.

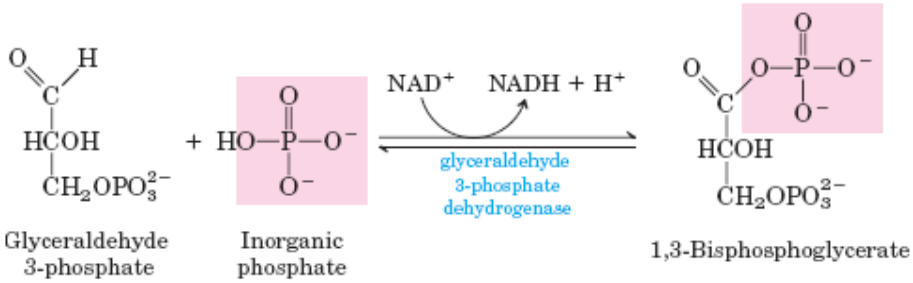


این واکنش فاز آماده‌سازی گلیکولیز را کامل می‌کند. ملکول هگزوز در کربن‌های ۱ و ۶ فسفریله شده و سپس به دو ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات تجزیه می‌گردد. سایر هگزوزها نظیر فروکتوز، مانوز و گالاکتوز نیز می‌توانند به گلیسرآلدهید ۳-فسفات تبدیل گردند.

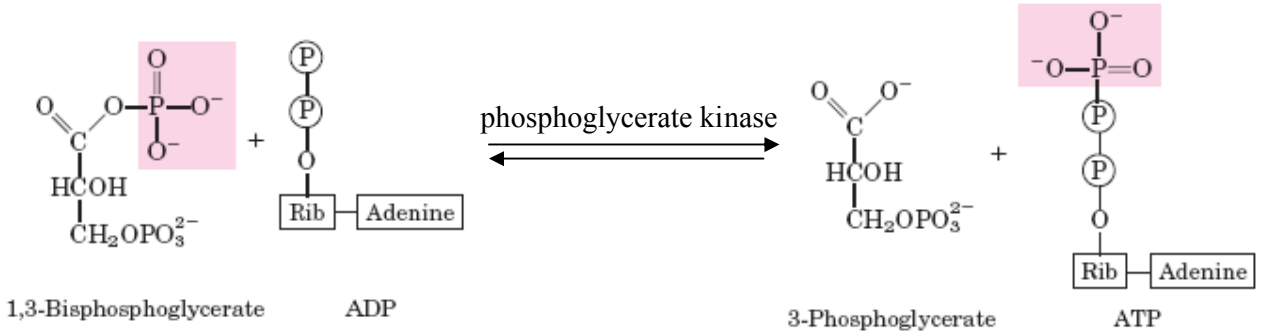
فاز بهره‌وری گلیکولیز تولید ATP و NADH می‌نماید

ملکول گلوکز در فاز آماده‌سازی تولید دو ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌کند؛ هر کدام از این ملکول‌ها در فاز دوم گلیکولیز تبدیل به پیرووات می‌گردد. تبدیل دو ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات به دو ملکول پیرووات همراه با تشکیل چهار ملکول ATP است. از آنجایی که دو ملکول ATP در فاز آماده‌سازی مصرف می‌شود لذا در مجموع میزان خالص تولید ATP از تجزیه گلوکز در مسیر گلیکولیز دو ملکول می‌باشد.

۶) اکسایش گلیسرآلدهید ۳-فسفات به ۱،۳-بیس‌فسفوگلیسرات توسط آنزیم گلیسرآلدهید ۳-فسفات دهیدروژناز.

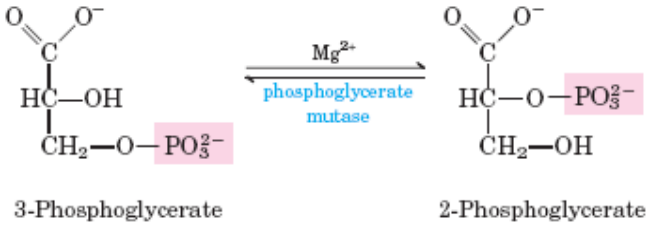


۷) آنزیم فسفوگلیسرات‌کیناز انتقال گروه فسفریل پرانرژی را از گروه کربوکسیل ۱،۳-بیس‌فسفوگلیسرات به ADP کاتالیز نموده و ۳-فسفوگلیسرات به همراه ATP تولید می‌نماید.



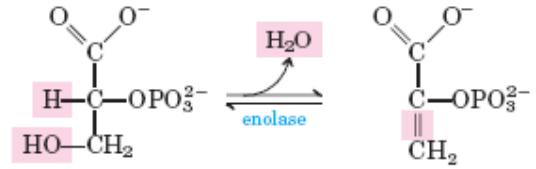
نام فسفوگلیسرات‌کیناز بخاطر واکنش برگشت می‌باشد. همانند تمامی آنزیم‌ها این آنزیم نیز واکنش را در هر دو جهت کاتالیز می‌کند.

۸) تبدیل ۳-فسفوگلیسرات به ۲-فسفوگلیسرات توسط آنزیم فسفوگیسرات‌موتاز



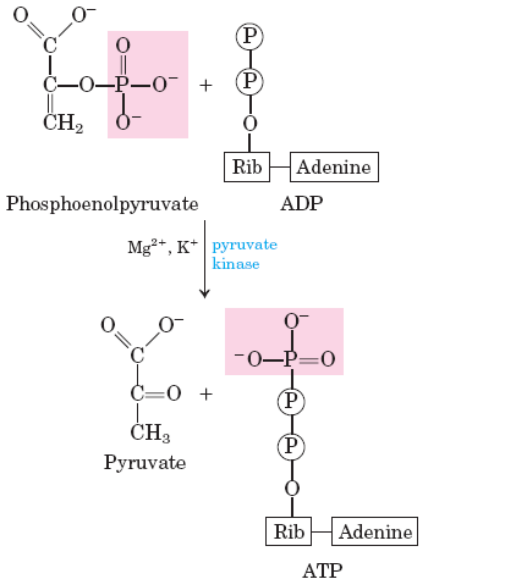
3-Phosphoglycerate　　2-Phosphoglycerate

۹) برداشت یک ملکول آب توسط انولاز و ایجاد پیوند دوگانه.



2-Phosphoglycerate　　Phosphoenolpyruvate

۱۰) آخرین مرحله گلیکولیز انتقال گروه فسفریل از فسفوانول‌پیرووات به ADP می‌باشد که توسط پیرووات‌کیناز کاتالیز می‌شود. دومین ATP تولید می‌شود. $\Delta G'^{0}$واکنش منفی و بزرگ است ($\Delta G'0 = -7.5$ kcal/mol) و واکنش تقریبا یک‌طرفه است.



$\Delta G'^{\circ} = -31.4$ kJ/mol

معادله واکنش کلی گلیکولیز به شرح زیر است:

$$\text{Gluose} + 2\text{NAD}^+ + 2\text{ADP} + 2\text{p}_i \longrightarrow 2\text{pyruvate} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 2\text{ATP} + 2\text{H2O}$$

در طی گلیکولیز تنها ۲ ملکول ATP سنتز می‌شود و ۷٪ از انرژی موجود در گلوکز آزاد می‌گردد. به منظور آزادسازی بقیه انرژی موجود در گلوکز، در حظور اکسیژن پیرووات طی فرایندهای چرخه کربس و فسفریلاسیون اکسداتیو (تنفس سلولی) به CO2 و آب تبدیل می‌شود. تمامی اینها بر خلاف گلیکولیز که در سیتوپلاسم انجام می‌شود در میتوکندری انجام می‌شوند.

سرنوشت پیرووات تحت شرایط هوازی و بی‌هوازی

از آنجایی که سلول‌ها دارای مقادیر محدودی NAD^+ هستند در صورت عدم اکسایش مجدد NADH تولیدی در مسیر گلیکولیز، بخاطر کمبود NAD^+، بزودی گلیکولیز متوقف می‌گردد. بنابراین به نحوی باید NADH دوباره به NAD^+ تبدیل شود تا گلیکولیز بتواند ادامه یابد. در شرایط هوازی (aerobic) و بی‌هوازی (anaerobic) نحوه بازیافت NAD^+ با سرنوشت پیرووات ارتباط نزدیکی با هم دارند.

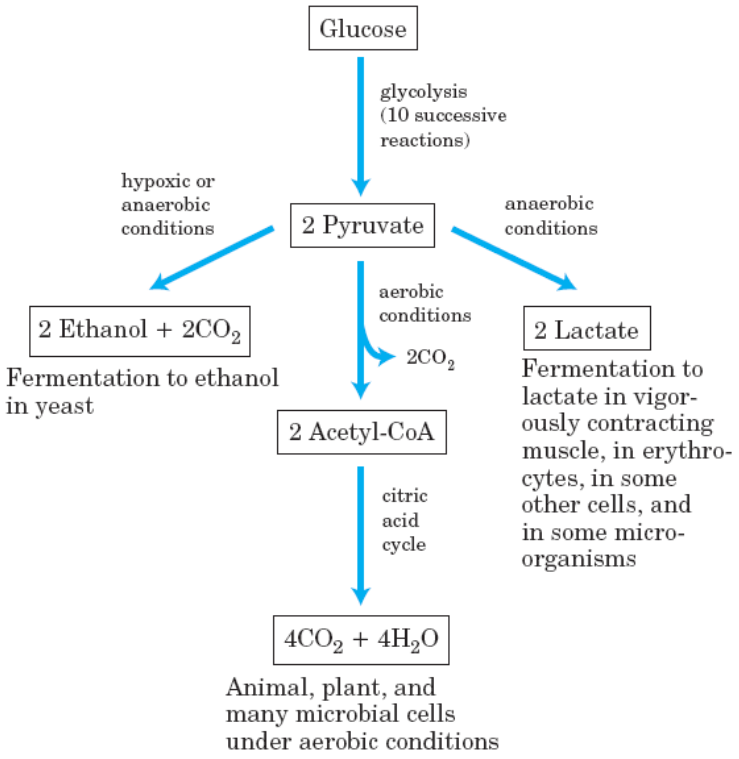


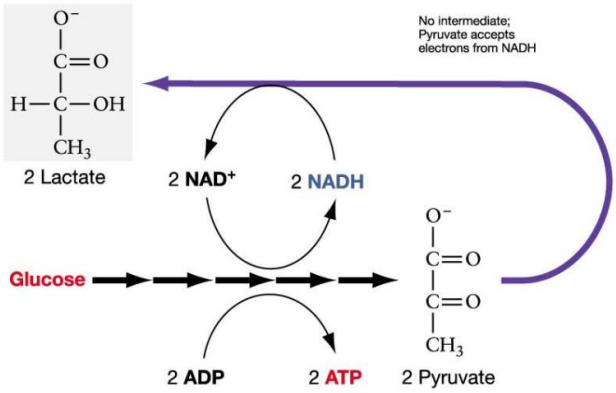
FIGURE 14-3 Three possible catabolic fates of the pyruvate formed in glycolysis. Pyruvate also serves as a precursor in many anabolic reactions, not shown here.

شرایط هوازی

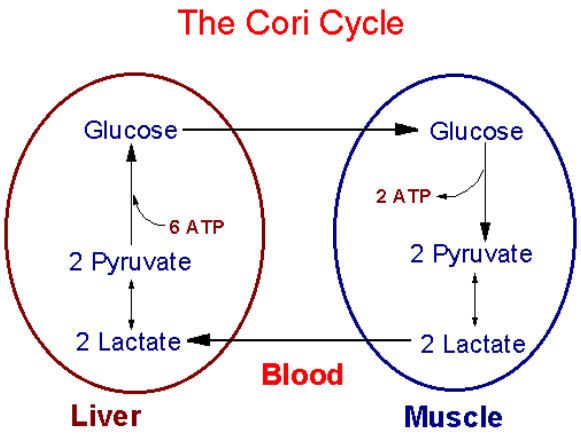
تحت شرایط هوازی پیرووات به استات اکسید می‌گردد که خود با ورود به چرخه اسیدسیتریک، به CO2 و H2O اکسید می‌گردد. در این شرایط که در اکثر سلول‌ها و بافت‌ها حاکم است NADH حاصل از گلیکولیز نیز با انتقال الکترون‌ها در زنجیره تنفسی میتوکندریایی، به NAD^+ اکسید می‌شود و NAD^+ حاصله جهت ادامه گلیکولیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

شرایط بی‌هوازی

تخمیر اسید لاکتیکی: وقتی بافت‌های حیوانی اکسیژن کافی برای انجام اکسیداسیون هوازی پیرووات و NADH را ندارند (مثلا عضلات اسکلتی در زمان فعالیت شدید عضلانی)، NAD^+ با اکسیداسیون NADH طی واکنش تبدیل پیروات به لاکتات تولید می‌گردد. بعضی از بافت‌ها و سلول‌ها (نظیر گلبول‌های قرمز) حتی در شرایط هوازی نیز به دلیل فقدان میتوکندری تنها مسیر تولید انرژی در آنها گلیکولیز می‌باشد و برای تولید مجدد NAD^+ برای ادامه گلیکولیز الکترون‌های NADH را به پیرووات انتقال می‌دهند و لاکتات تولید می‌کنند. احیای پیرووات توسط آنزیم لاکتات دهیدروژناز کاتالیز می‌گردد.



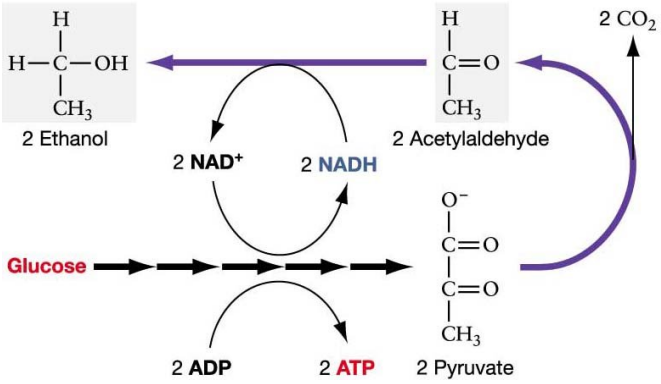
لاکتات تولیدی توسط عظلات اسکلتی می‌تواند مجددا چرخش نماید؛ لاکتات از طریق گردش خون به کبد رفته و در آنجا در هنگام فراغت از فعالیت عضلانی شدید، به گلوکز تبدیل می‌گردد. این فرایندها که شامل تبدیل گلوکز به لاکتات در عضله و لاکتات به گلوکز در کبد می‌باشد را چرخه کوری (Cori Cycle).



وقتی مقادیر زیاد لاکتات در طی انقباض شدید عضلانی تولید می‌شود (برای مثال طی یک دو کوتا ه وتند)، کاهش pH ناشی از یونیزاسیون اسید لاکتیک در عضله و خون سبب درد شده و دوره فعالیت شدید را محدود می‌نماید. ورزشکارانی که دارای بهترین شرایط هستند، نمی‌توانند بیش از یک دقیقه سریع بدوند.

بعضی از باسیلوس‌ها و استرپتوکوک‌ها، لاکتوز را در شیر به اسیدلاکتیک تخمیر می‌نمایند که اسیدلاکتیک pH محیط را کاهش داده و سبب رسوب پروتئین کازئین شیر می‌گردد. تحت شرایط صحیح کنترل شده، و بر حسب نوع میکروارگانیسم‌ها محصول واکنش پنیر یا ماست می‌باشد.

تخمیر الکلی: در مخمر و بسیاری از میکروارگانیسم‌ها گلوکز در مسیر گلیکولیز پیرووات تولید می‌کند. در اینجا نیز NADH تولید می‌شود که باید جهت ادامه گلیکولیز به NAD^+ تبدیل گردد. در مخمر برای تولید مجدد NAD^+ تخمیر الکلی اتفاق می‌افتد که طی آن پیرووات به اتانول و CO2 تبدیل می‌گردد. پیرووات در حظور آنزیم پیرووات دکربوکسیلاز به استات دکربوکسیله می‌شود. در مرحله دوم استالدهید در حظور الکل دهیدروژناز به اتانول احیا می‌شود که همرا با مصرف NADH و تولید NAD^+ می‌باشد.



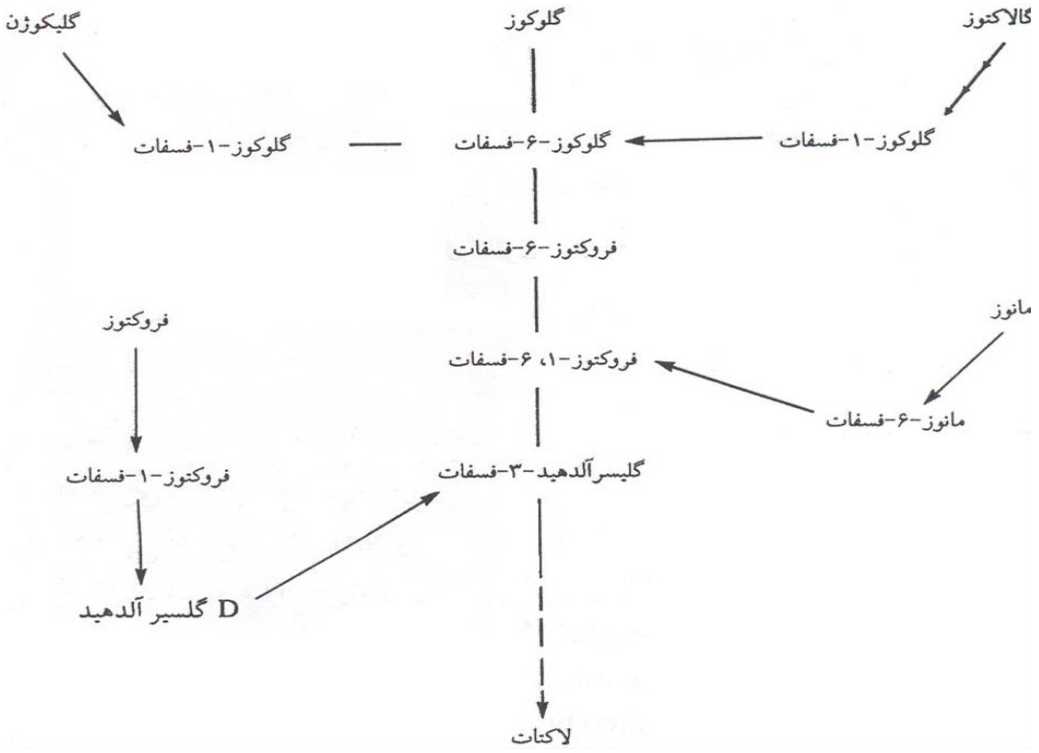
بنابراین اتانول و CO_2 محصول انتهایی تخمیر الکلی بوده و واکنش کلی به صورت زیر است.

$$Glucose + 2ADP + 2Pi \longrightarrow 2ethanol + 2CO_2 + 2ATP + 2H_2O$$

مخمر آبجو ومخمر نانوایی مهمترین موجوداتی هستند که تخمیر الکلی انجام می‌دهند. در نانوایی CO_2 حاصل از واکنش پیرووات دکربوکسیلاز موجب ور آمدن خمیر می‌گردد. این آنزیم در بافت‌های مهره‌داران و سایر موجوداتی که تخمیر اسیدلاکتیکی انجام می‌دهند وجود ندارد.

نحوه وارد شدن سایر قندها در مسیر گلیکولیز

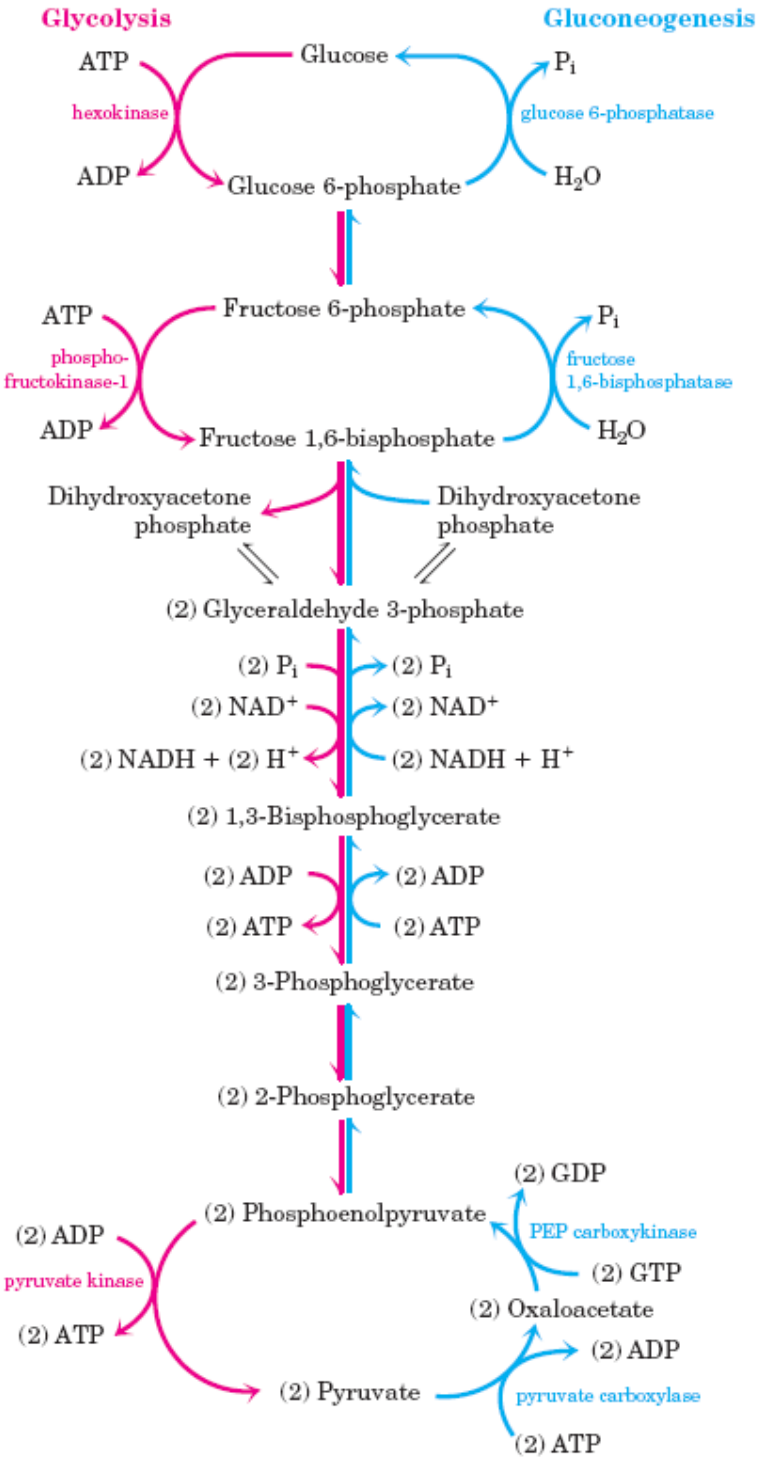
سایر قندها نیز می‌توانند طی واکنش‌های اختصاصی وارد مسیر گلیکولیز شوند. در شکل زیر نحوه وارد شدن تعدادی از مهمترین قندها در مسیر گلیکولیز نشان داده شده است. شایان ذکر است دی‌ساکاریدها و پلی‌ساکاریدها ابتدا به منوساکاریدها تبدیل و سپس وارد راه گلیکولیز می‌گردند.



بیوسنتز کربوهیدرات‌ها: گلوکونئوژنز

اکثر موجودات قادرند گلوکز را از پیش‌سازهای ساده‌تر نظیر پیرووات، لاکتات یا اسیدهای آمینه بسازند. این فرایند که گلوکونئوژنز نامیده می‌شود اساسا در کبد رخ داده و نقش آن فراهم نمودن گلوکز برای انتقال به سایر بافت‌ها

در زمان تخلیه سایر منابع گلوکز می‌باشد. اکثر آنزیم‌های مسیر گلوکونئوژنز مشابه مسیر گلیکولیز است اما این مسیر کاملا عکس گلیکولیز نمی‌باشد. می‌دانیم که تمامی واکنش‌های گلیکولیز به غیر از سه واکنش برگشت‌پذیرند. این سه واکنش شامل واکنش‌های کاتالیز شونده توسط آنزیم‌های هگزوکیناز، PFK-1 و پیروات‌کیناز می‌باشد. تنها فرق گلوکونئوژنز و گلیکولیز در این سه واکنش است که توسط آنزیم‌های مختلفی انجام می‌گیرند.



مسیرهای مختلف گلیکولیز وگلوکونئوژنز در کبد. مسیر گلیکولیز در سمت چپ به رنگ قرمز و مسیر گلوکونئوژنز در سمت راست به رنگ آبی نشان داده شده است.

تبدیل پیرووات به فسفوانول‌پیرووات

می‌دانیم که گلیکولیز در سیتوپلاسم انجام می‌شود. اما گلوکونئوژنز بخشی از آن در میتوکندری و قسمت عمده آن در سیتوپلاسم صورت می‌گیرد. محصول نهایی گلیکولیز پیروات است. بیوسنتز گلوکز با پیرووات آغاز می‌گردد. پیرووات باید به فسفوانول‌پیرووات تبدیل گردد. پیرووات وارد میتوکندری شده توسط آنزیم پیرووات کربوکسیلاز که در میتوکندری وجود دارد به اگزالواستات تبدیل می‌شود.:

$$\text{Pyruvate} + HCO_3^- + \text{ATP} \longrightarrow \text{Oxaloacetate} + \text{ADP} + P_i$$

سپس اگزالواستات در میتوکندری توسط آنزیم مالات‌دهیدروژناز میتوکندریای به مالات احیا می‌شود:

$$\text{Oxaloacetate} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{Malate} + NAD^+$$

مالات از طریق یک انتقال دهنده خاص از غشا عبور کرده و وارد سیتوپلاسم می‌شود. در سیتوپلاسم مجددا مالات به اگزالواستات تبدیل می‌شود (توسط آنزیم مالات دهیدروژناز سیتوزولی):

$$\text{Malate} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Oxaloacetate} + \text{NADH} + H^+$$

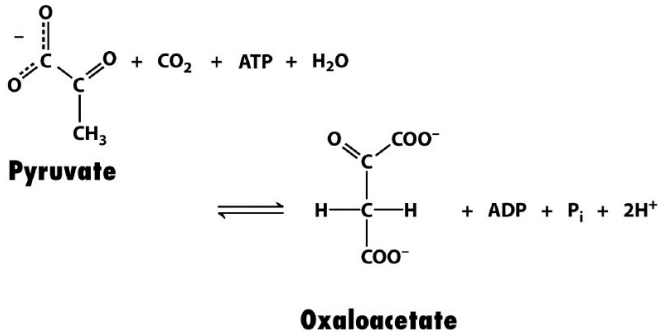
آنگاه اگزالواستات توسط آنزیم فسفوانول‌پیرووات‌کربوکسی‌کیناز به فسفوانول‌پیرووات (PEP) تبدیل می‌گردد. این واکنش نیاز به GTP به عنوان دهنده فسفات دارد:

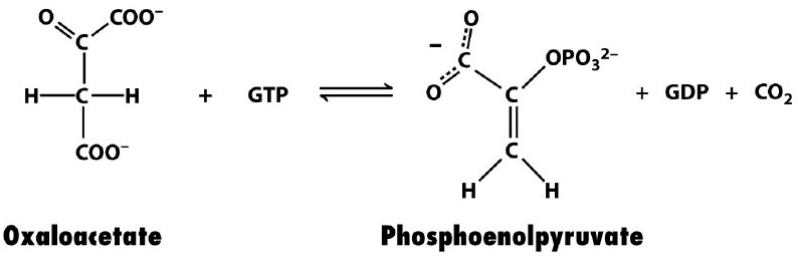
$$\text{Oxaloacetate} + \text{GTP} \rightleftharpoons \text{PEP} + CO2 + \text{GDP}$$

معادله کلی برای تمامی این واکنش‌ها صورت زیر است:

$$\text{Pyruvate} + \text{ATP} + \text{GTP} \rightleftharpoons \text{PEP} + \text{ADP} + \text{GDP} + P_i$$

چنانکه ملاحظه می‌شود تبدیل Pyr به PEP نیاز به دو ملکول پرانرژی ATP و GTP دارد در حالی که واکنش برعکس آن در گلیکولیز تنها یک ملکول پرانرژی ATP تولید می‌کند.





می‌بینیم که تبدیل Pyr به PEP چند مرحله‌ای است. چرا این واکنش‌های معکوس به این صورت خاص در میتوکندی و سیتوزول انجام می‌شوند؟ واکنش‌های تولیدکننده NADH بیشتر در میتوکندری انجام می‌شوند. لذا غلظت NADH در میتوکندری حدود 10^5 برابر سیتوزول است و در واقع سیتوزول NADH کمی دارد. از آنجایی که گلوکونئوژنز نیاز به مصرف NADH سیتوزولی دارد (هنگام تبدیل ۱،۳-بیس‌فسفوگلیسرات به گلیسرآلدهید ۳-فسفات) لذا بیوسنتز گلوکز نمی‌تواند پیشرفت نماید مگر اینکه NADH در دسترس قرار گیرد. انتقال مالات از میتوکندری به سیتوزول و تبدیل آن به اگزالواستات (در مسیر تبدیل Pyr به PEP) ، سبب انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده به سیتوزولی می‌گردد که در آن این اکی‌والان‌ها نادر می‌باشند.

راه دوم و کوتاه‌تر تبدیل Pyr به PEP زمانی غالب است که لاکتات پیش‌ساز گلوکوژنیک باشد. این مسیر با استفاده از لاکتات تولیدی، مثلا در مسیر گلیکولیز در گلبول‌های قرمز خون و در عضله بی‌هوازی به انجام رسیده و بخصوص بعد از فعالیت شدید در مهره‌داران اهمیت دارد. تبدیل لاکتات به Pyr در سیتوزول سلول کبدی منجر به تولید NADH می‌گردد، بنابراین انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده (به صورت مالات) از میتوکندری لازم نمی‌باشد.

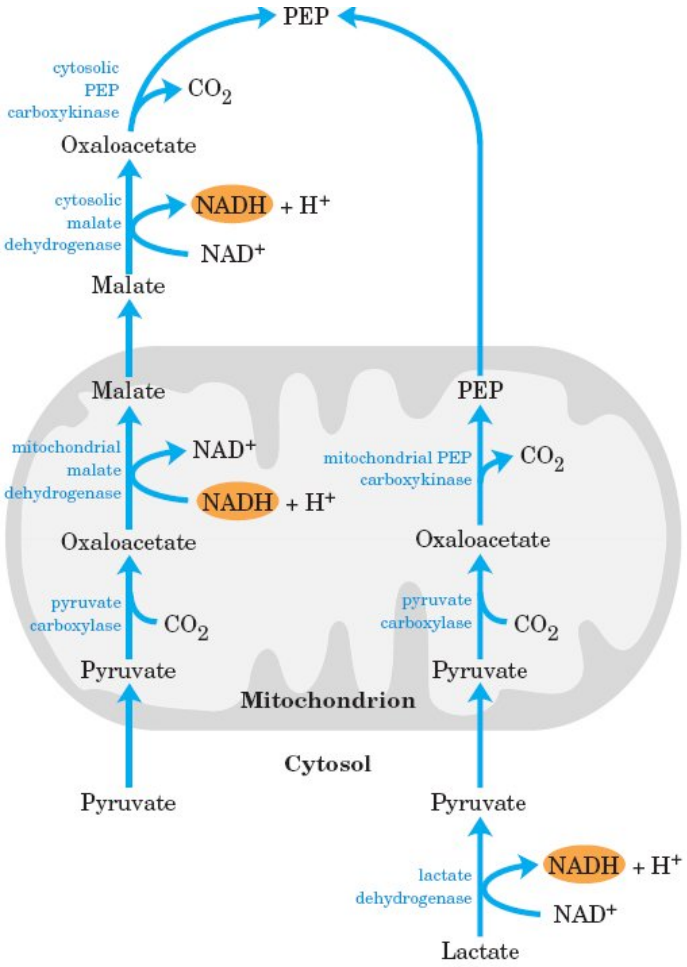


FIGURE 14-19 Alternative paths from pyruvate to phosphoenolpyruvate.

دومین واکنش برگشت‌ناپذیر: تبدیل فروکتوز ۱،۶-بیس‌فسفات به فروکتوز ۶-فسفات

پس از سنتز PEP بقیه واکنش‌ها به علت برگشت‌پذیر بودن در سیتوزول انجام می‌شود تا زمانی که به دومین واکنش برگشت‌ناپذیر برسیم. در این واکنش فروکتوز ۱،۶-بیس‌فسفات باید به فروکتوز ۶-فسفات تبدیل گردد. این واکنش توسط آنزیم فروکتوز بیس‌فسفاتاز کاتالیز می‌شود:

Fructose 1,6-bisphosphate + H2O ⟶ fructose 6-phosphate + Pi

سومین واکنش برگشت‌ناپذیر: تبدیل گلوکز ۶-فسفات به گلوکز

آخرین واکنش برگشت‌ناپذیر تبدیل گلوکز ۶-فسفات به گلوکز است که توسط آنزیم گلوکز ۶-فسفاتاز کاتالیز می‌شود. این آنزیم در شبکه‌آندوپلاسمی سلول‌های کبدی و کلیوی وجود دارد، لذا این دو اندام تنها اندام‌های

تولیدکننده گلوکز در بدن هستند. به دلیل عدم وجود این آنزیم در عضله و مغز، این بافت‌ها قادر به انجام گلوکونئوژنز نمی‌باشند؛ بلکه گلوکز تولیدی در کبد یا کلیه و یا گلوکز موجود در موا غذایی خورده شده از طریق گردش خون به مغز و عضله تحویل داده می‌شوند.

خلاصه گلوکونئوژنز

$$2Pyr + 4ATP + 2GTP + 2NADH + 4H2O \longrightarrow Glucose + 4ADP + 2GDP + 6Pi + 2NAD^{+}$$

به ازی هر ملکول گلوکز تولیدی از پیرووات، شش گروه فسفات پرانرژی، چهار گروه از ATP و دو گروه از GTP مورد نیاز می‌باشد. اما در گلیکولیز تنها دو ملکول ATP تولید می‌شود. بنابراین گلوکونئوژنز یک فرایند نسبتا گران است.

سایر ترکیبات گلوکوژنیک

علاوه بر پیرووات و لاکتات ترکیبت دیگری هم می‌توانند وارد مسیر گلوکونئوژنز شده و به گلوکز تبدیل گردند. تمامی ترکیبات واسط چرخه کربس، شامل سیترات، ایزوسیترات، α-کتوگلوتارات، سوکسینیل‌کوآ، سوکسینات، فومارات و به خصوص مالات، همگی قادرند به اگزالواستات تبدیل گردند (اگزالواستات به واسطه تبدیل به PEP وارد مسیر گلوکونئوژنز شده و گلوکز تولید می‌کند) و امکان سنتز خالص گلوکز را فراهم آورند.

بسیاری از آمینواسیدهای حاصل از تجزیه پروتئین‌ها نهایتا به پیرووات و یا یکی از ترکیبات واسط چرخه اسیدسیتریک تبدیل می‌گردند. از اینرو، این اسیدهای‌آمینه می‌توانند به گلوکز تبدیل شوند و گلوکوژنیک نامیده می‌شوند. آلانین و گلوتامین که ملکول‌های مورد استفاده برای انتقال گروه‌های آمینو از بافت‌های غیرکبدی به کبد می‌باشند، اسیدهای‌آمینه گلوکوژنیک با اهمیت خاص هستند.

تبدیل خالص اسیدهای‌چرب به گلوکز در پستانداران صورت نمی‌پذیرد. اسیدهای‌چرب با تعداد کربن زوج به دنبال اکسیداسیون تنها تولید استیل‌کوآ می‌کنند. به ازء هر دو کربن استات (استیل‌کوآ) ورودی به چرخه اسیدسیتریک، دو کربن به صورت CO_2 از دست می‌رود. لذا تبدیل خالص استات به اگزالواستات یا پیرووات ممکن نمی‌باشد. تبدیل استات به اگزالواستات در چرخه گلی‌اکسیلات انجام می‌شود که این چرخه تنها در بعضی از گیاهان وجود دارد و در جانوران انجام نمی‌شود. با این وجود اسیدهای چرب در حیوانات با سوختن، انرژی مورد نیاز برای سنتز گلوکز را فراهم می‌کنند.

مسیر پنتوزفسفات

مسیر پنتوزفسفات (مسیر فسفوگلوکونات یا شنت هگزوزمنوفسفات) راه دیگری برای متابولیسم گلوکز است. مهمترین هدف مسیر پنتوزفسفات تولید NADPH جهت مصرف در واکنش‌های احیایی مانند ساخت اسیدهای چرب و استروئیدها می‌باشد. عمل دوم مسیر پنتوزفسفات در تولید پنتوزها به خصوص D-ریبوز می‌باشد که برای سنتز اسیدهای-نوکلئیک لازم است. سرعت بالای بیوسنتز اسیدهای‌نوکلئیک در بافت‌های در حال رشد و تکثیر و همچنین در تومورها دیده می‌شود.

مسیر پنتوزفسفات از مسیر گلیکولیز پیچیده‌تر است. در این روند چندچرخه‌ای سه ملکول گلوکز ۶-فسفات به سه ملکول CO_2 و سه جزء پنج کربنی تبدیل می‌شوند. این سه ملکول طوری بازآرایی می‌شوند که در نهایت دو ملکول گلوکز ۶-فسفات و یک ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌سازند.

$$3(\text{گلوکز ۶-فسفات}) + 6NADP^+ \longrightarrow$$

$$3CO_2 + 2(\text{گلوکز ۶-فسفات}) + \text{گلیسرآلدهید ۳-فسفات} + 6NADPH + 6H^+$$

اگر سلسله واکنش‌های مسیر پنتوز فسفات دو بار تکرار شوند خواهیم داشت:

$$6(\text{گلوکز ۶-فسفات}) + 12NADP^+ \longrightarrow$$

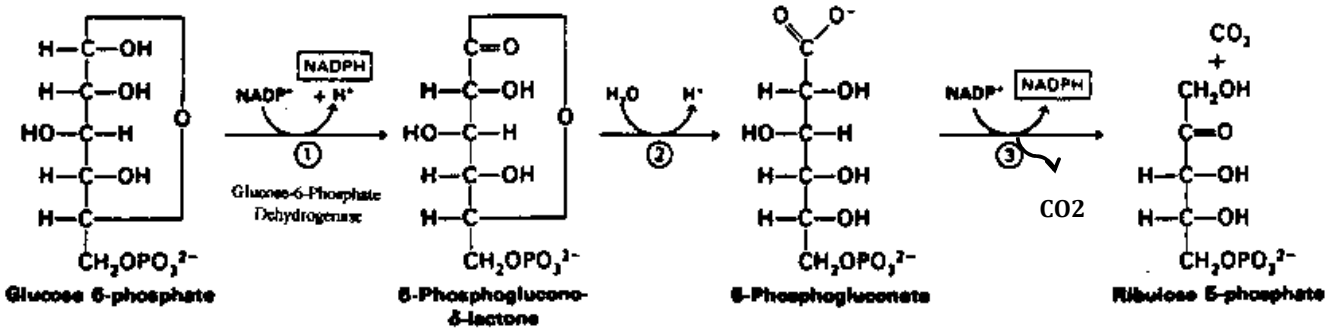
$$6CO_2 + 4(\text{گلوکز ۶-فسفات}) + ۲(\text{گلیسرآلدهید ۳-فسفات}) + 12NADPH + 12H^+$$

یعنی عملا ۶ ملکول گلوکز ۶-فسفات وارد مسیر شده و چهار ملکول گلوکز ۶-فسفات و دو گلیسرآلدهید ۳-فسفات تولید می‌شود، که این دو ملکلول توسط آنزیم‌های گلیکولیزی تریوزفسفات‌ایزومراز و آلدولاز به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شوند. پس در کل شش ملکول گلوکز ۶-فسفات وارد مسیر پنتوزفسفات می‌شود اما ۵ ملکول گلوکز ۶-فسفات از آن خارج می‌شود؛ یعنی یک ملکول گلوکز به طور کامل در این مسیر به شش ملکول CO_2 اکسید می-گردد و ۱۲ ملکول NADPH تولید می‌کند. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید در این مسیر هیچ ATP تولید نمی‌گردد.

واکنش‌های مسیر پنتوزفسفات همانند گلیکولیز در سیتوزول انجام می‌شوند. این سلسله واکنش‌ها را می‌توان به دو مرحله بازگشت‌ناپذیر اکسیداتیو و بازگشت‌پذیر غیراکسیداتیو تقسیم می‌شوند. در اولی گلوکز ۶-فسفات دستخوش دهیدروژناسیون و دکربوکسیلاسیون می‌شود تا نوعی پنتوز به نام ریبولوز ۵-فسفات بسازد. در دومی، ریبولوز ۵-فسفات طی یک رشته واکنش‌ها که در آنها عمدتا دو آنزیم ترانس‌کتولاز و ترانس‌آلدولاز دخیلند مجددا به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شود.

مرحله اکسیداتیو

شکل زیر واکنش‌های مرحله بازگشت‌ناپذیر اکسیداتیو را نشان می‌دهد. این واکنش‌ها سه بار تکرار شده و سه ملکول گلوکز ۶-فسفات در پایان این مرحله به سه ملکول ریبولوز ۵-فسفات تبدیل می‌گردند و سه ملکول CO_2 آزاد می‌گردد. ۶ ملکول NADPH نیز تولید می‌شود. NADPH تنها در این مرحله ساخته می‌شود.



آنزیم۲: لاکتوناز *آنزیم۳: ۶-فسفوگلوکونات دهیدروژناز*

مرحله غیراکسیداتیو

ریبولوز ۵-فسفات تولیدی در مرحله اکسیداتیو در این مرحله مورد استفاده قرار می‌گیرد. سه ملکول ریبولوز ۵-فسفات طی چندین واکنش طوری بازآرایی می‌شوند که در نهایت دو ملکول گلوکز ۶-فسفات و یک ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌سازند. در این مرحله قندهای ۳ و ۴ و ۵ و ۶ و ۷ کربنی تولید می‌شوند که مهمترین آنها ریبوز است که جهت سنتز نوکلئوتیدها استفاده می‌گردد. در ابتدای این مرحله سه ملکول ریبولوز ۵-فسفات به دو ملکول گزیلوز ۵-فسفات و یک ملکول ریبوز ۵-فسفات تبدیل می شوند. شکل زیر واکنش‌های مرحله غیراکسیداتیو مسیر پنتوزفسفات را نشان می‌دهد:

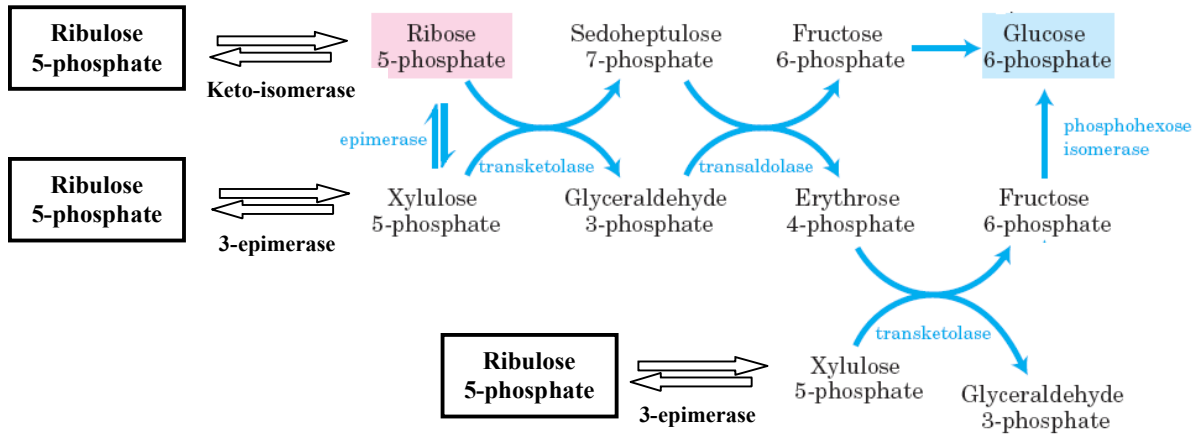
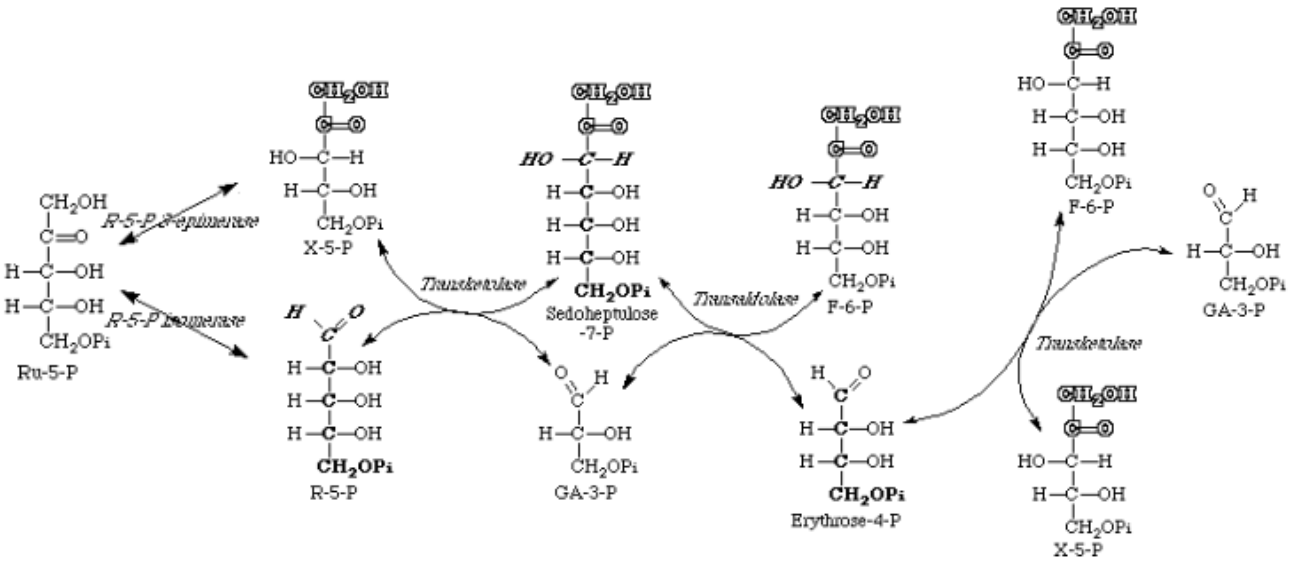
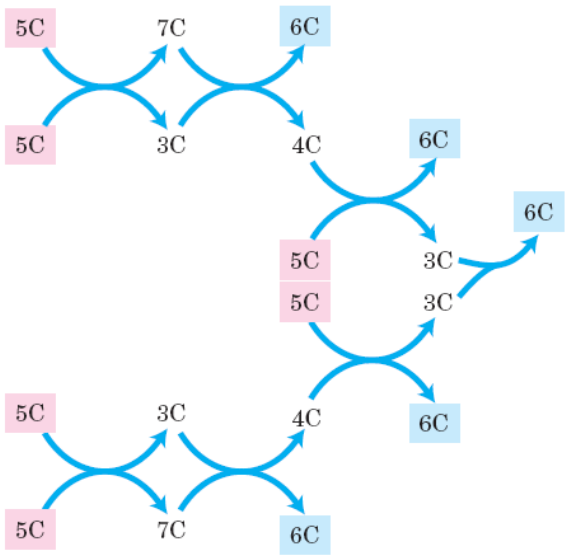


FIGURE 14–22 Nonoxidative reactions of the pentose phosphate pathway.



جزئیات واکنش‌های غیراکسیداتیو مسیر پنتوزفسفات



روند کلی تبدیل شش پنتوز (5C) به پنج هگزوز (6C)

بافت‌های نیازمند به NADPH

فعالیت مسیر پنتوزفسفات در بافت‌هایی که به طور فعال اسیدهای چرب و استروئیدها را سنتز می‌نمایند، نظیر غدد پستان، قسمت قشری غده فوق‌کلیه، کبد و بافت چربی برجسته می‌باشد. این بافت‌ها از NADPH برای احیاء پیوندهای دوگانه و گروه‌های کربونیل ترکیبات واسط موجود در فرایندهای سنتتیک استفاده می‌نمایند. بافت‌هایی که دارای فعالیت کمتری در سنتز اسیدهای چرب هستند، نظیر عضله اسکلتی، فاقد مسیر پنتوزفسفات می‌باشند. تقریبا تمامی بافت‌ها حتی بافت‌هایی که مانند عضله، فاقد مسیر پنتوزفسفات فعال هستند، قادرند ریبوز مورد نیاز برای ساخت نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک را خودشان بسازند. این کار با برگرداندن مرحله غیراکسیداتیو مسیر پنتوزفسفات با استفاده از فروکتوز ۶-فسفات صورت می‌گیرد. لذا برای ساخت پنتوزفسفات‌ها لازم نیست تمام مسیر پنتوزففات در آن بافت فعال باشد.

مسیر پنتوز فسفات در گلبول‌های قرمز

ترکیبات اکسنده‌ای مانند پراکسیدهیدروژن (H_2O_2) و رادیکال‌های آزاد سوپراکسید به عنوان محصولات فرعی متابولیک تولید می‌شوند. این ترکیبات می‌توانند باعث اکسیداسیون پروتئین‌ها، اسیدهای‌نوکلئیک و لیپیدهای غشای-سلولی شوند. در گلبول‌های‌قرمز به دلیل غنی بودن از اکسیژن این ترکیبات بیشتر تولید می‌شوند و ازجمله باعث اکسیداسیون هموگلوبین به متهموگلوبین و کاهش طول عمر گلبول‌قرمز می‌گردند. برای جلوگیری از این حالت،

گلوتاتیون احیاء شده (GSH) با تخریب پراکسیدهیدروژن از سلول محافظت می‌کند. در این فرایندگلوتاتیون احیاء (GSH)به حالت اکسیده (GS-SG) در می‌آید. تولید مجدد GSH از شکل اکسیده GS-SG نیاز به NADPH دارد. بنابراین مسیر پنتوز فسفات در گلبول‌های قرمز، NADPH مورد نیاز برای احیاء گلوتاتیون را فراهم می‌کند:

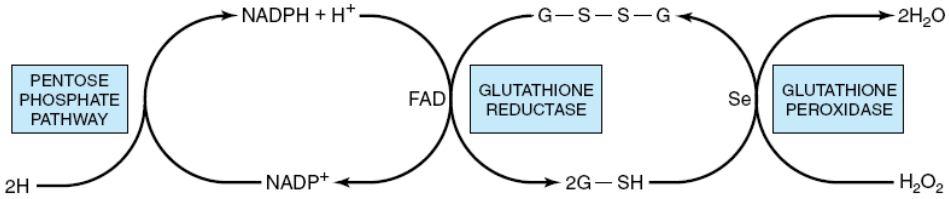
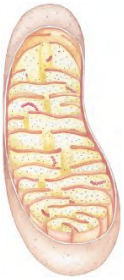


Figure 20–3. Role of the pentose phosphate pathway in the glutathione peroxidase reaction of erythrocytes. (G-S-S-G, oxidized glutathione; G-SH, reduced glutathione; Se, selenium cofactor.)

مهمترین آنزیم تولید کننده NADPH در مسیر پنتوزفسفات که تنظیم کننده این مسیر نیز می‌باشد گلوکز ۶-فسفات‌دهیدروژناز (G6PD) است. در مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD (فاویسم) تولید NADPH کاهش یافته و سم-زدایی H2O2 متوقف می‌گردد. داروهایی مثل پریماکوئین(داروی ضدمالاریا) یا مواد طبیعی مثل Divicine (که در باقالا وجود دارد) تولید رادیکال‌های آزاد سوپراکسید را افزایش می‌دهند. افراد مبتلا به فاویسم در صورت مصرف این مواد به دلیل کمبود آنزیم G6PD و عدم تولید NADPH کافی دچار کم‌خونی (به دلیل افزایش غلظت H2O2 و لیز گلبول‌های‌قرمز در اثر پراکسیداسیون لیپیدی) می‌گردند.

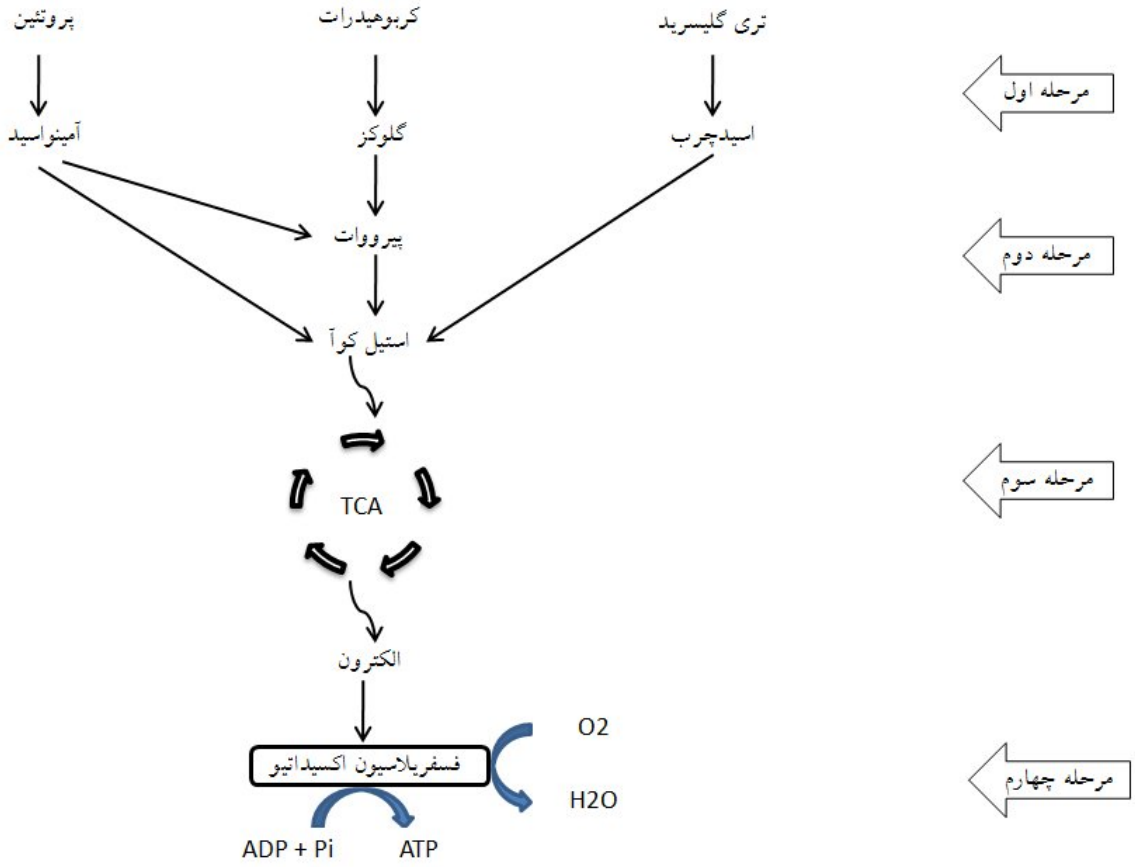


فصل دهم:

اکسیداسیون هوازی

مقدمه

مهمترین مسیرهای انتقال انرژی غذا به پیوندهای پرانرژی فسفات موجود در ATP در شرایط هوازی ، چرخه اسید سیتریک و فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌باشند که هر دو در میتوکندری اتفاق می‌افتند. در شکل زیر نحوه وارد شدن ماکروملکول‌های غذایی به چرخه اسیدسیتریک و در نهایت تولید ATP از آنها در فسفریلاسیون اکسیداتیو نشان داده شده است.



در اولین مرحله ماکروملکول‌ها به اجزای اصلی تشکیل دهنده خود تجزیه می‌شوند. سه مرحله بعدی (مرحله دوم تا چهارم) تنفس سلولی نامیده می‌شوند. در مرحله دوم ملکول‌های سوختی (گلوکز، اسیدهای چرب و بعضی از آمینواسیدها) اکسید شده و قطعات دو کربنی را به شکل گروه استیل در استیل‌کوآ (استیل کوآنزیم‌آ) تولید می‌کنند. در مرحله سوم استیل‌کوآ وارد چرخه اسیدسیتریک شده و به طریق آنزیمی به CO_2 و اکسیده می‌گردد. الکترون آزاد شده در داخل حاملین الکترونی احیاءشده NADH و $FADH_2$ حفظ می‌گردد. بالاخره در آخرین مرحله تنفس، NADH و $FADH_2$ اکسید شده و الکترون‌ها برداشت می‌گردند. این الکترون‌ها از طریق زنجیره ملکول‌های حامل الکترون به نام زنجیره تنفسی، به O_2 (گیرنده نهایی الکترون) انتقال داده می‌شوند. در طی این انتقال الکترونی، مقدار زیادی از انرژی رها شده طی فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو به شکل ATP حفظ می‌گردد. در ادامه ابتدا به نحوه تبدیل پیرووات به استیل‌کوآ و سپس به جزئیات چرخه اسیدسیتریک می‌پردازیم.

تبدیل پیرووات به استیل‌کوآ

در موجودات هوازی گلوکز و قندهای دیگر، اسیدهای‌چرب و بیشتر اسیدهای‌آمینه، نهایتا از طریق چرخه اسیدسیتریک و زنجیر تنفس، به CO_2 و H_2O اکسیده می‌گردند. قبل از ورود به چرخه اسیدسیتریک، اسکلت‌های کربنی قندها و اسیدهای‌چرب و بیشتر آمینواسیدها به گروه استیل موجود در استیل‌کوآ تجزیه می‌شوند که شکل اصلی ورود مواد سوختنی به داخل این چرخه می‌باشد. در اینجا بر روی نحوه اکسیداسیون پیرووات مشتق از گلوکز و سایر قندها، به استیل‌کوآ و CO_2 توسط کمپلکس پیرووات‌دهیدروژناز متمرکز می‌شویم. این کمپلکس از سه آنزیم تشکیل شده است که در داخل میتوکندری سلول‌های اوکاریوتی و سیتوزول سلول‌های پروکاریوتی قرار دارند. واکنش کاتالیز شونده توسط کمپلکس پیرووات‌دهیدروژناز، یک دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو است؛ این واکنش یک فرایند اکسیداسیون غیرقابل‌برگشت می‌باشد که در آن گروه کربوکسیل به صورت CO_2 از پیرووات جدا شده و دو کربن باقیمانده به گروه استیل موجود در استیل‌کوآ تبدیل می‌شود. شکل زیر واکنش کلی کاتالیز شونده توسط کمپلکس پیرووات‌دهیدروژناز را نشان می‌دهد:

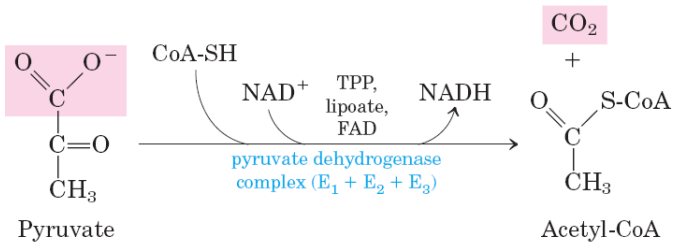
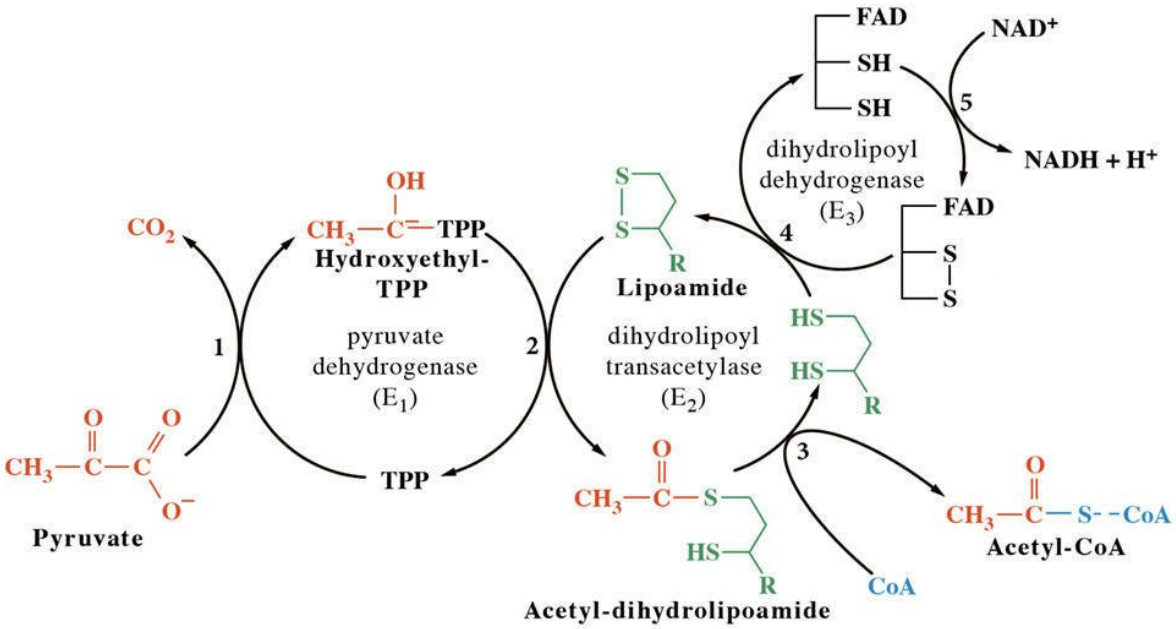


FIGURE 16-2 Overall reaction catalyzed by the pyruvate dehydrogenase complex.

کمپلکس پیرووات‌دهیدروژناز نیاز به پنج کوآنزیم دارد شامل: تیامین‌پیروفسفات (TPP) ، فلاوین‌آدنین دی-نوکلئوتید (FAD) ، کوآنزیم‌آ (CoA) ، نیکوتین‌آمیدآدنین‌دی‌نوکلئوتید (NAD) ، و لیپوآت. چهار ویتامین مختلف مورد نیاز در مواد غذایی انسان، شامل تیامین (در TPP) ، ریبوفلاوین (در FAD) ، پانتوتنات (در CoA) و نیاسین (در NAD) ، به عنوان اجزای حیاتی این سیستم هستند. شکل زیر جزئیات بیشتر دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز را نشان می‌دهد.



جزء پیرووات دهیدروژناز کمپلکس آنزیمی، پیرووات را دکربوکسیله می‌کند و به صورت مشتق هیدروکسی‌اتیل حلقه تیازول TPP متصل به آنزیم در می‌آورد. سپس مشتق هیدروکسی‌اتیل حلقه تیازول با لیپوآمید اکسیده که گروه فرعی دی‌هیدرولیپوئیل ترانس‌استیلاز است واکنش می‌دهد و استیل‌لیپوآمید می‌سازد. استیل‌لیپوآمید با کوآنزیم A واکنش می‌دهد و استیل‌کوآ به همراه لیپوآمید احیا را می‌سازد. این چرخه زمانی کامل می‌شود که لیپوآمید در حظور دی‌هیدرولیپوئیل‌دهیدروژناز به وسیله یک فلاووپروتئین حاوی FAD مجددا اکسید شود. در نهایت، فلاووپروتئین احیا توسط NAD^+ اکسید می‌شود و NADH می‌سازد تا NADH الکترون‌ها به زنجیره تنفسی انتقال دهد.

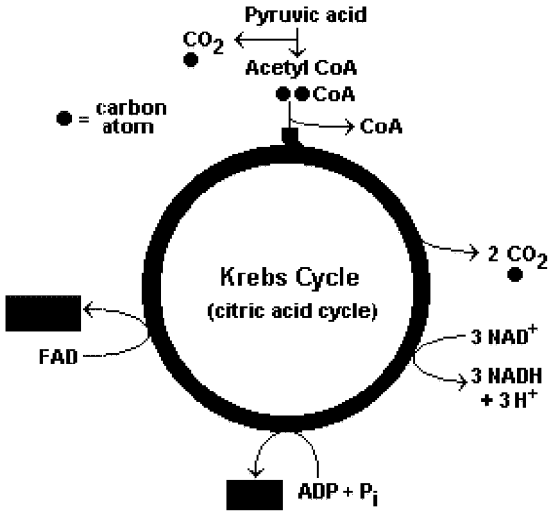
$$Pyr + NAD^+ + CoA \longrightarrow acetylCoA + NADH + CO2$$

کمپلکس پیرووات‌دهیدروژناز از هر کدام از آنزیم‌هایش چند زنجیره پلی‌پپتیدی دارد که همه آنها آرایش فضایی منظم دارند. ظاهرا هر کدام از آنزیم‌ها امکان محدودی برای حرکت دارند و واسطه‌های متابولیک کاملا از آنزیم‌ها جدا

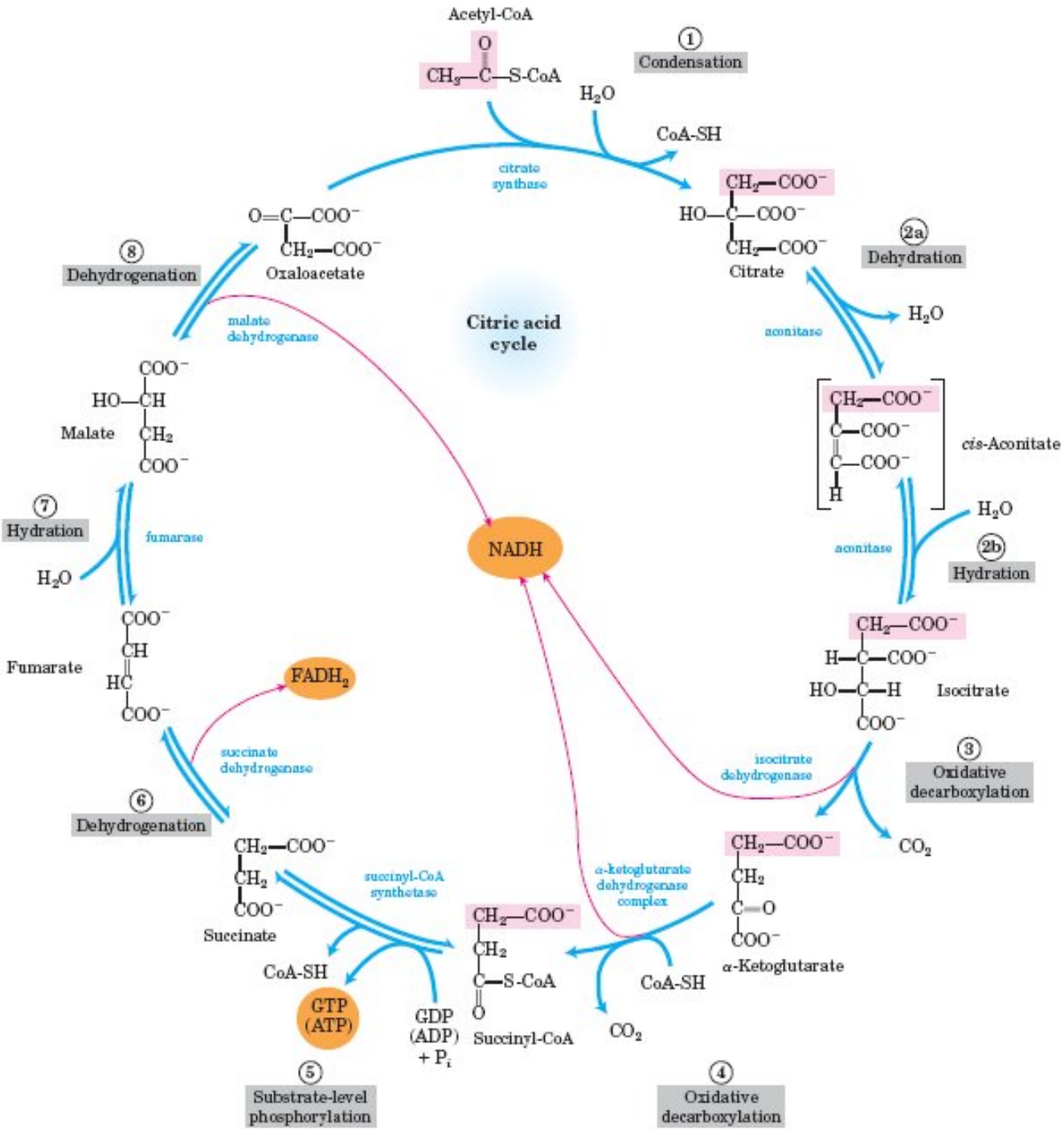
نمی‌شوند، بلکه متصل می‌مانند. این گونه کمپلکس‌های آنزیمی که سوبستراها را از آنزیمی به آنزیم بعد می‌دهند، سرعت واکنش بیشتری دارند و با حذف واکنش‌های جانبی، بازده کلی را افزایش می‌دهند.

چرخه اسیدسیتریک

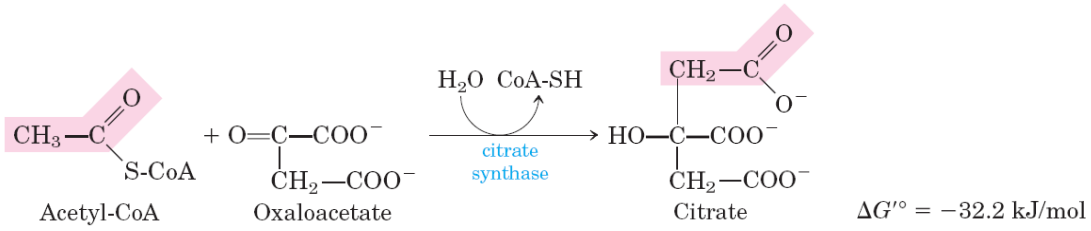
چرخه اسیدسیتریک یا چرخه تری‌کربوکسیلیک‌اسید (TCA) یا چرخه کربس (به افتخار کاشف آن یعنی هانس کربس) یک رشته واکنش میتوکندریایی است که با کاتابولیسم اجزای استیل، اکی‌والان‌های هیدروژن آزاد می‌کند؛ اکسیداسیون این اکی‌والان‌ها در طی زنجیره تنفسی منجر به آزاد سازی و مهار بخش اعظم انرژی موجود در سوخت‌های بافتی به شکل ATP می‌شود.



این چرخه مشتمل بر ترکیب یک ملکول استیل‌کوآ با اگزالواستات است که باعث تشکیل یک اسید تری‌کربوکسیلیک ۶کربنی به نام سیترات می‌شود. سپس یک رشته واکنش صورت می‌گیرد که طی آنها دو ملکول CO2 آزاد می‌شود و مجددا اگزالواستات ایجاد می‌گردد. آنزیم‌های چرخه اسیدسیتریک در ماتریکس میتوکندری به صورت آزاد یا متصل به سطح درونی غشای داخلی قرار گرفته‌اند. این چرخه هشت مرحله دارد که به طور خلاصه در شکل زیر نشان داده شده است:

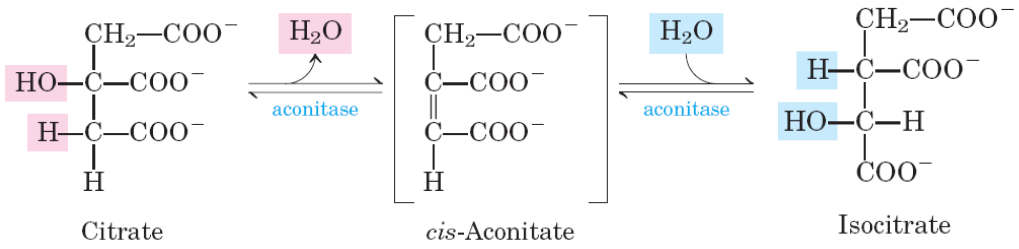

Acetyl-CoA
CH3—C—S-CoA
O
1
Condensation
H2O
CoA-SH
citrate synthase
CH2—COO⁻
HO—C—COO⁻
CH2—COO⁻
Citrate
2a
Dehydration
H2O
aconitase
CH2—COO⁻
C—COO⁻
C—COO⁻
H
cis-Aconitate
H2O
aconitase
2b
Hydration
CH2—COO⁻
H—C—COO⁻
HO—C—H
COO⁻
Isocitrate
3
Oxidative decarboxylation
CO2
isocitrate dehydrogenase
NADH
CH2—COO⁻
CH2
C—O
COO⁻
α-Ketoglutarate
α-ketoglutarate dehydrogenase complex
CoA-SH
CH2—COO⁻
CH2
C—S-CoA
O
Succinyl-CoA
CO2
4
Oxidative decarboxylation
succinyl-CoA synthetase
CH2—COO⁻
CH2
COO⁻
Succinate
CoA-SH
GTP (ATP)
GDP (ADP) + Pi
5
Substrate-level phosphorylation
6
Dehydrogenation
succinate dehydrogenase
FADH2
COO⁻
CH
HC
COO⁻
Fumarate
7
Hydration
H2O
fumarase
COO⁻
HO—CH
CH2
COO⁻
Malate
8
Dehydrogenation
malate dehydrogenase
O=C—COO⁻
CH2—COO⁻
Oxaloacetate
Citric acid cycle

۱) تولید سیترات: اولین واکنش چرخه اسیدسیتریک کندانسیون استیل کوآ یا اگزالواستات و ایجاد سیترات می‌باشد که توسط سیترات سینتاز کاتالیز می گردد:

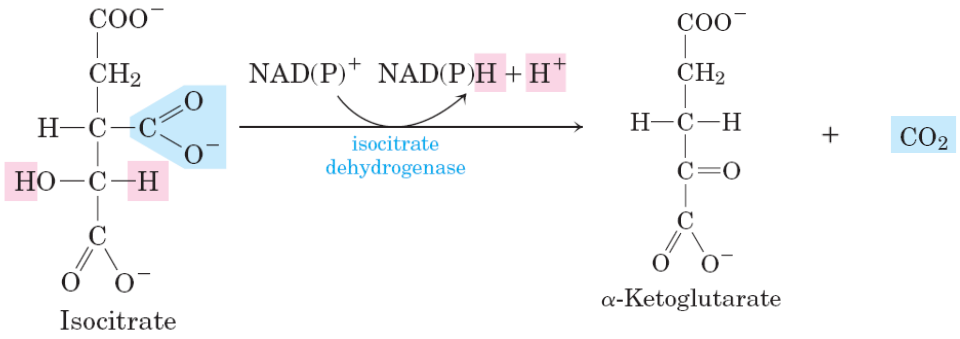


این واکنش بسیار انرژی‌زا و یک طرفه است. سیترات دارای سه گروه کربوکسیل است به همین دلیل چرخه کربس را چرخه تری کربوکسیلیک‌اسید (TCA) نیز می‌نامند.

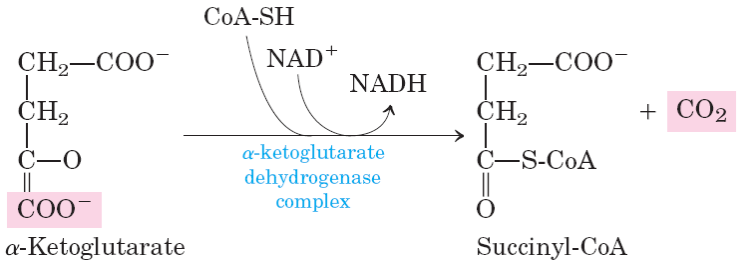
۲) آنزیم آکونیتاز (آکونیتات هیدراز) سیترات را به ایزوسیترات تبدیل می کند. این تبدیل طی دو مرحله صورت می گیرد. آبگیری (دهیدراسیون) برای تشکیل سیس-آکونیتات و آبدهی مجدد برای تشکیل ایزوسیترات.



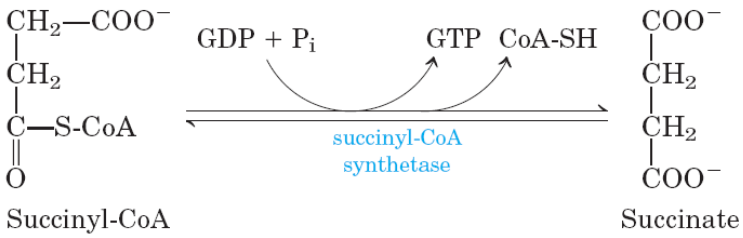
۳) ایزوسیترات در حظور ایزوسیترات دهیدروژناز ابتدا دهیدروژنه وسپس دکربوکسیله می‌شود. اولین CO2 و اولین NADH در این مرحله تولید می‌شود:



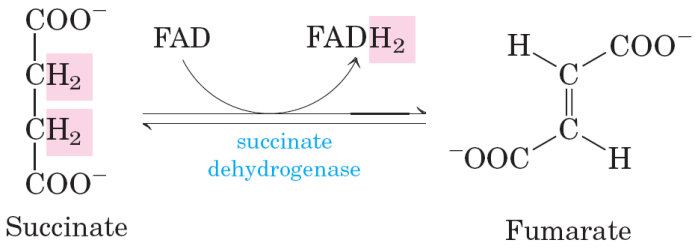
۴) کمپلکس آنزیمی آلفاکتوگلوتارات دهیدروژناز دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو آلفاکتوگلوتارات به سوکسینیل-کوآ را کاتالیز می‌کند. این کمپلکس آنزیمی مشابه کمپلکس آنزیمی پیرووات دهیدروژناز است و به همان ویتامین‌ها و کوآنزیم‌ها نیاز دارد.



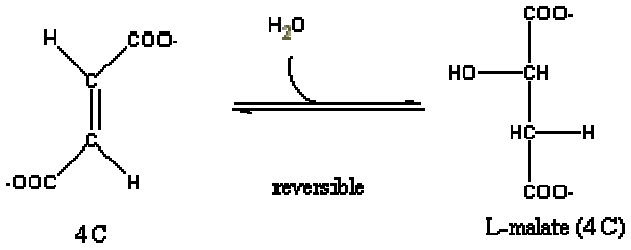
۵) سوکسینیل‌کوآ در ادامه چرخه توسط توسط آنزیم سوکسینات‌تیوکیناز (سوکسینیل‌کوآ سنتتاز) به سوکسینات تبدیل می‌شود. پیوند پرانرژی تیواستر موجود در سوکسینیل‌کوآ در اثر آبکافت انرژی آزاد می‌کند که جهت سنتز GTP مورد استفاده قرار می‌گیرد.



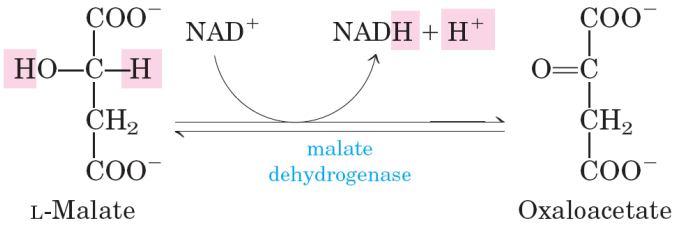
۶) سوکسینات با کاتالیز آنزیمی سوکسینات‌دهیدروژناز دو پروتون از دست می‌دهد و به فومارات تبدیل می‌شود. آنزیم سوکسینات‌دهیدروژناز حاوی FAD است و بر خلاف سایر آنزیم‌های چرخه کربس که درون ماتریس هستند، به سطح درونی غشای داخلی میتوکندری چسبیده است.



۷) فوماراز (فومارات هیدراتاز) آب را به پیوند دوگانه فومارات می‌افزاید و مالا ت می‌سازد.



۸) مالات‌دهیدروژناز، مالا ت را به کمک NAD^+ به اگزالواستات تبدیل می‌کند. اگر چه این واکنش تعادلی قویا به نفع تشکیل مالات است، ولی جریان نهایی در جهت اگزالواستات است، زیرا این ترکیب به همراه محصول دیگر واکنش (NADH) پیوسته توسط واکنش‌های دیگری برداشته می‌شود.



$\Delta G'^{\circ} = 29.7$ kJ/mol

۱۲ ATP در هر دور چرخه اسیدسیتریک ساخته می‌شود

به ازای هر ملکول استیل‌کوآ که در یک دور چرخه کاتابولیزه می‌شود، ۳ ملکلول NADH و یک ملکول FADH2 تولید می‌شود که وارد زنجیره تنفسی شده و ATP تولید می‌کنند. به ازای هر NADH ، ۳ ملکول ATP و به ازای هر FADH2 ۲ ملکول ATP تولید می‌شود. یک GTP نیز در خود چرخه تولید می‌شود. لذا ۱۲ ATP در هر دور چرخه تولید می‌گردد. از طرفی در واکنش پیرووات‌دهیدروژناز نیز یک NADH تولید می‌شود. لذا از اکسداسیون کامل هر ملکول پیرووات در مجموع ۱۵ ملکول ATP ساخته می‌شود. از آنجایی که هر ملکول گلوکز در طی گلیکولیز دو ملکول پیرووات و دو ATP و دو NADH تولید می‌کند لذا از اکسیداسیون کامل هر گلوکز در مجموع ۳۸ ATP ساخته می‌شود.

چرخه اسیدسیتریک یک **مسیر آمفی‌بولیک** می‌باشد که در هر دو فرایند کاتابولیک و آنابولیک شرکت می‌نماید. به غیر از نقش آن در کاتابولیسم اکسیداتیو کربوهیدرات‌ها، اسیدهای‌چرب و آمینواسیدها، این چرخه پیش‌سازهای موردنیاز بسیاری از مسیرهای بیوسنتتیک را نیز فراهم می‌کند (شکل زیر).

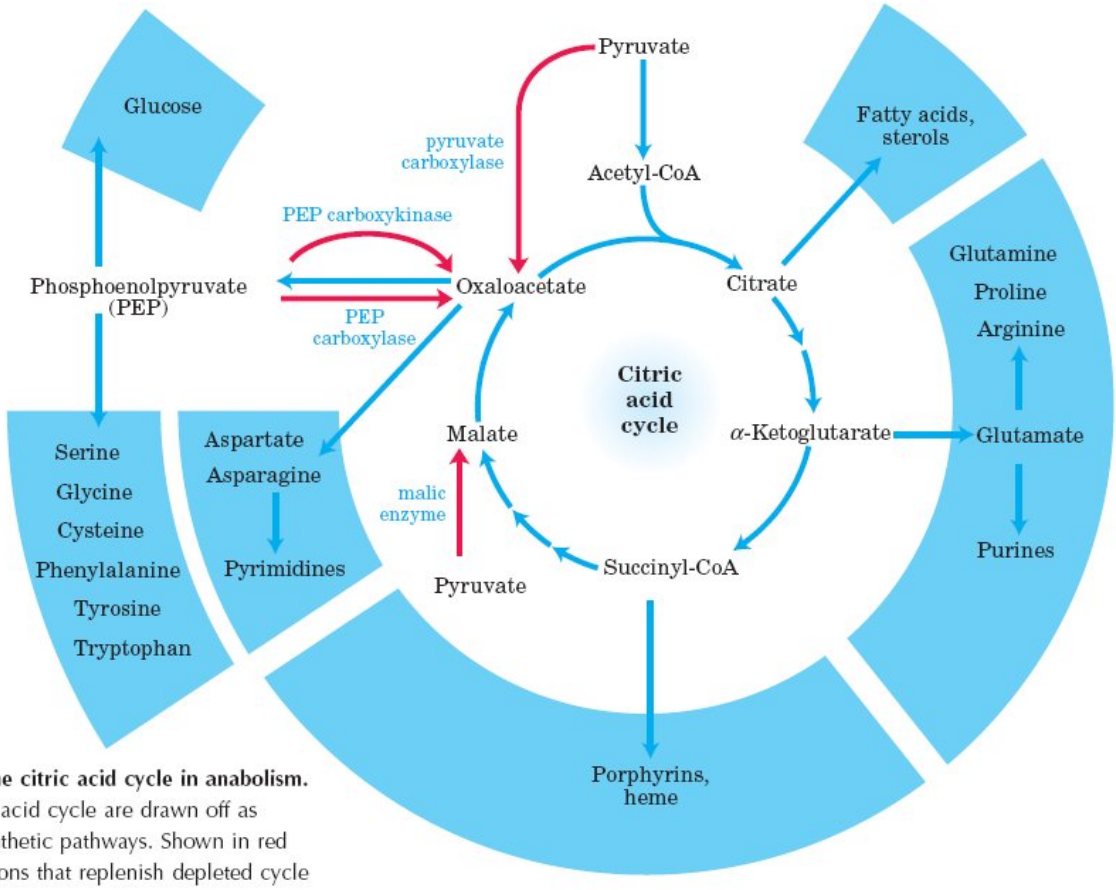


FIGURE 16-15 **Role of the citric acid cycle in anabolism.** Intermediates of the citric acid cycle are drawn off as precursors in many biosynthetic pathways. Shown in red are four anaplerotic reactions that replenish depleted cycle intermediates

زنجیره تنفسی و فسفریلاسیون اکسیداتیو

آخرین مرحله اکسیداسیون ترکیبات غذایی اکسیداسیون NADH و FADH2 در زنجیره انتقال الکترون (Electron Transport Chain or ETC) در میتوکندری می‌باشد. یعنی الکترون‌ها از NADH و FADH2 به ETC منتقل و به وسیله‌ی یک سری ناقلین الکترون به اکسیژن ملکولی منتقل می‌شوند تا آب ایجاد گردد. ETC را زنجیره تنفسی (Respiratory Chain) نیز می‌نامند، چراکه مهمترین مصرف‌کننده اکسیژن در سلول است. انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و FADH2 در ETC جهت سنتز ATP مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ناقلین الکترون: چهار کمپلکس چربی-پروتئین به نام‌های Complex I, II, III, IV و دو جزء متحرک به نام-های کوآنزیمQ (CoQ) و سیتوکروم-C در ETC وجود دارند. CoQ الکترون‌ها را از کمپلکس‌های I و II به کمپلکس III انتقال می‌دهد. سیتوکروم-C الکترون‌ها را از کمپلکس III به کمپکس IV انتقال می‌دهد.

FMN کوفاکتور کمپلکس I است و NADH را اکسید و به FMNH2 احیاء می‌شود. FAD کوفاکتور کمپلکس II بوده که سوکسینات را اکسید و به FADH2 احیاء می‌شود. CoQ چربی‌دوست بوده و آزادانه در غشای دولایه‌ای حرکت می‌کند و الکترون‌ها را از FMNH2 (در کمپلکس I) و FADH2 (در کمپلکسII) به کمپلکس III منتقل می‌کند.

Pathway of Electron Transport : E^0 ترکیبات واسطه ناقل الکترون از کوچکتر به سمت بزرگتر می-باشد. در زنجیره انتقال الکترون، الکترون از ملکول‌های دارای E^0 کوچک به ملکول‌های با E^0 بزرگ انتقال می‌یابد. بنابراین هر مرحله انتقال دارای $\Delta E^0 > 0$ و $\Delta G^0 < 0$ می‌باشند. NADH و FADH2 با E^0 به ترتیب 0.32- و -0.06 ولت کمترین و اکسیژن با $E^0 = +0.82\ volt$ بیشترین E^0را دارند. بنابراین آخرین ملکول گیرنده الکترون در این زنجیره اکسیژن است که بالاترین E^0 را دارد. از آنجایی که ΔE^0منفی است، لذا جریان الکترون‌ها از NADH و FADH2 به سمت اکسیژن به صورت خودبه‌خودی است.

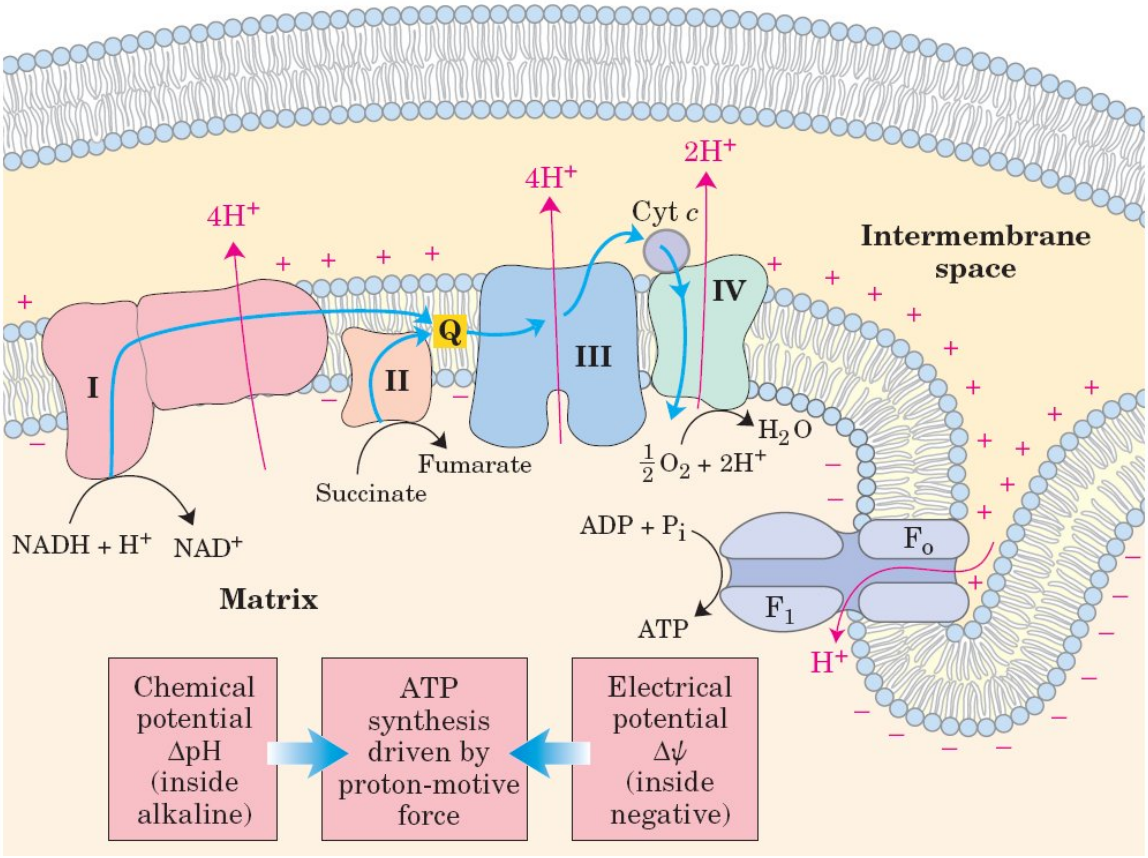
Coupling of Oxidation and Phosphorylation : چگونه انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و FADH2 جهت سنتز ATP مورد استفاده قرا می‌گیرد؟ Chemiosmothic theory به این سوال پاسخ می‌دهد. این تئوری داری دو بخش است:

۱) انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و FADH2 جهت ایجاد گرادیان پروتون (H^+)در عرض غشای داخلی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲) برگشت پروتون‌ها انرژی آزاد می‌کند که می‌تواند جهت سنتز ATP مورد استفاده قرار گیرد.

Forming H^+ Gradiant: کمپلکس‌های I و III و IV پمپ‌های H^+ هستند که H^+را از ماتریکس به فضای بین‌غشایی انتقال می‌دهند. انرژی مورد نیاز پمپ کردن از انتقال الکترون از هر یک از این کمپلکس‌ها فراهم می‌شود. pH در فضای بین‌غشایی از ماتریس پایین‌تر است.

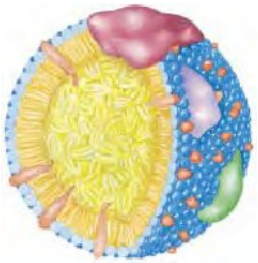
ATP Synthesis: برگشت پروتون‌ها از فضای بین‌غشایی به ماتریکس نیرومحرکه لازم برای سنتز ATP را فراهم می‌کند. سنتز ATP توسط کمپلکس V (ATP Synthase) صورت می‌گیرد. این کمپلکس دارای دو قسمت F_0 و F_1 می‌باشد. F_0 کانالی فراهم می‌کند که H^+ می‌تواند دوباره به ماتریکس برگردد. F_1 به صورت یک برآمدگی در ماتریکس است و دارای اکتیوسایتی است که ADP و Pi را متراکم می‌کند تا ATP ساخت شود.



P/O Ratio : عبارت است از تعداد فسفات غیرآلی که به ازای مصرف یک ملکول اکسیژن (O2 –) به ATP تبدیل می‌شود. P/O Ratio برای NADH برابر ۳ و برای FADH2 برابر ۲ می‌باشد (مسیر انتقال الکترون از FADH2 به اکسیژن ملکولی از کمپلکس I که پمپ پروتون است نمی‌گذرد). البته تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که P/O Ratio برای NADH نزدیک به ۲.۵ و برای FADH2 برابر ۱.۵ می‌باشد.

Efficiency : اکسیداسیون NADH در ETC دارای $\Delta G^0 = -52.5\ Kcal/mol$ می‌باشد (بر اساس فرمول $\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$) ؛ در حالی‌که سنتز ATP تنها دارای $\Delta G^0 = +7.3\ Kcal/mol$ می‌باشد. بنابراین از نظر تئوری

اکسیداسیون یک مول NADH قادر به ایجاد ۷ مول ATP می‌باشد. از آنجایی که تنها ۳ مول ATP در عمل سنتز می-شود لذا بازده این فرایند بین ۳۵٪ الی ۴۰٪ می‌باشد. بیشتر انرژی اضافی به صورت گرما آزاد می‌شود.



فصل یازدهم:

متابولیسم لیپیدها

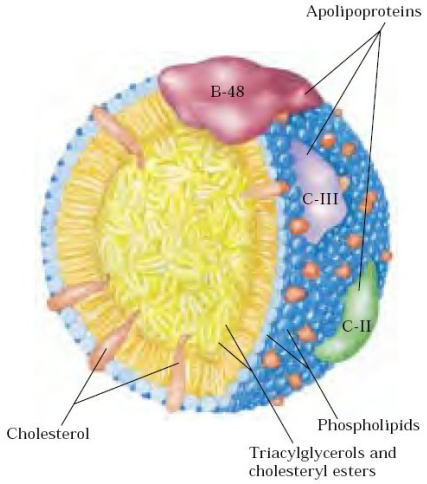
مقدمه

لیپیدها یا چربی‌ها مهمترین ترکیبات ذخیره‌کننده انرژی در بدن هستند. در انسان تنها چندصدگرم کربوهیدرات به صورت گلیکوژن در بافت‌های کبد و ماهیچه ذخیره و حداکثر به مدت ۱۰ ساعت می‌تواند نیازهای بدن را تامین کند. در مقابل میزان کل چربی ذخیره شده در فردی به وزن ۷۰ کیلوگرم حدود ۱۲ کیلوگرم است که انرژی موردنیاز برای مصرف ۸ هفته را فراهم می‌کند. علاوه بر ذخیره انرژی لیپیدها اعمال متنوع دیگری نیز دارند از جمله تشکیل غشاهای زیستی، هورمون‌ها، ویتامین‌های‌محلول در چربی، املاح صفراوی و غیره. در ادامه ابتدا در مورد کاتابولیسم تری-گلیسریدها که چربی‌های ذخیره‌ای هستند و سپس در مورد آنابولیسم تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها صحبت خواهیم کرد.

کاتابولیسم تری‌گلیسریدها

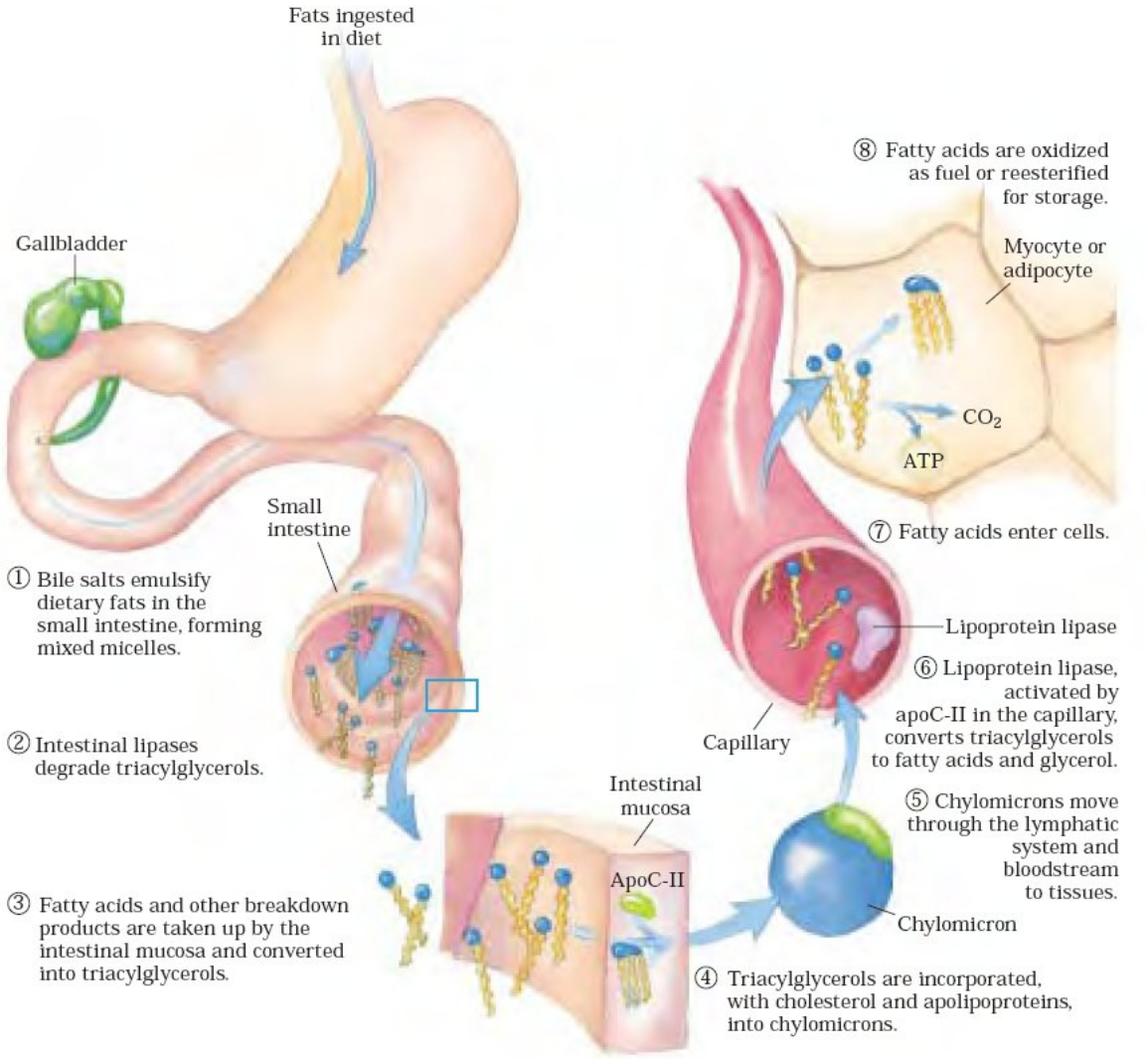
پردازش تری‌گلیسریدغذایی

شیلومیکرون



چربی غذایی به طور عمده از تری‌گلیسرید و مقدار کمتری کلسترول، استرکلسترول و فسفولیپید تشکیل شده است. تری‌گلیسریدها چربی‌های ذخیره‌ای هستند که از استری شدن سه اسیدچرب با یک ملکول گلیسرول تولید می‌شوند. ۹۵٪ انرژی موجود در تری‌گلیسریدها در سه اسیدچرب آنها نهفته است؛ ۵٪ بقیه به بخش گلیسرول تعلق دارد. تجزیه تری‌گلیسرید در دهان و معده آغاز می‌گردد ولی عمده آن در روده کوچک می‌باشد. املاح صفراوی که در کبد ساخته و در کیسه‌صفرا ذخیره می‌شوند بعد از خوردن یک غذای چرب به داخل روده رها می‌گردند و سبب تبدیل چربی غذا به میسل‌های ریز می‌شوند که در این حالت آنزیم‌های لیپاز روده می‌توانند بر روی تری‌گلیسریدها اثر گذاشته و آنها را به اسیدچرب و گلیسرول تجزیه کنند. محصولات تجزیه چربی‌ها در سلول‌های موکوس روده منتشر می‌شوند و در آنجا دوباره استری شده و به صورت تجمعاتی به نام شیلومیکرون‌ها بسته‌بندی می‌شوند. شیلومیکرون‌ها از مخاط روده وارد

سیستم لنفاوی شده و بعد از ورود به گردش خون به سمت بافت عضلانی و چربی می‌روند. در مویرگ‌های خارجی این بافت‌ها، آنزیم خارج‌سلولی لیپوپروتئین‌لیپاز توسط شیلومیکرون‌ها فعال شده و تری‌گلیسریدها را به اسیدهای‌چرب و گلیسرول هیدرولیز می‌نماید که توسط سلول‌های موجود در بافت هدف برداشت می‌گردند. در عضله اسیدهای‌چرب برای تولید انرژی اکسیده می‌شوند، ولی در بافت چربی، اسیدهای‌چرب مجددا استری شده و به صورت تری‌گلیسرید ذخیره می‌گردند.



پردازش لیپیدهای غذایی در مهره‌داران

پردازش تری‌گلیسرید ذخیره‌ای

وقتی هورمون‌ها نیاز متابولیک به انرژی را اعلان می‌کنند، تری‌گلیسریدهای ذخیره‌شده در بافت چربی به حرکت در آمده (از حالت ذخیره خارج شده) و به بافت‌هایی مثل قلب، عضله‌اسکلتی، کلیه که قادر به اکسیداسیون و تولید انرژی از اسیدهای‌چرب هستند منتقل می‌شوند. هورمون‌های اپی‌نفرین و گلوکاگون که در پاسخ به مقادیر پایین گلوکز خون ترشح می‌شوند، آنزیم آدنیلات‌سیکلاز را در غشای‌پلاسمایی سلول‌های چربی فعال نموده و منجر به تولید یک پیامبر دوم داخل‌سلولی، AMP حلقوی (cAMP) می‌گردند. در ادامه، پروتئین‌کیناز وابسته به cAMP سبب فسفریلاسیون و فعال شدن تری‌گلیسریدلیپاز حساس به هورمون شده که خود هیدرولیز اتصالات استری تری‌گلیسریدها را کاتالیز می‌نماید. بدین‌ترتیب اسیدهای‌چرب آزاد شده و از سلول‌های چربی داخل خون وارد و در آنجا با اتصال به پروتئین خونی آلبومین انتقال می‌یابند. این پروتئین که حدود نیمی از پروتئین‌های سرمی را شامل می‌گردد، به طور کوالان به حدود ۱۰ اسیدچرب اتصال می‌یابد و از طریق جریان‌خون آنها را به بافت‌هایی نظیر قلب، عضله‌اسکلتی، کلیه منتقل می‌کند. در این بافت‌ها اسیدهای‌چرب از آلبومین جدا و بعد از انتقال به داخل سلول‌ها، به عنوان سوخت مورد استفاده قرار می‌گیرند.

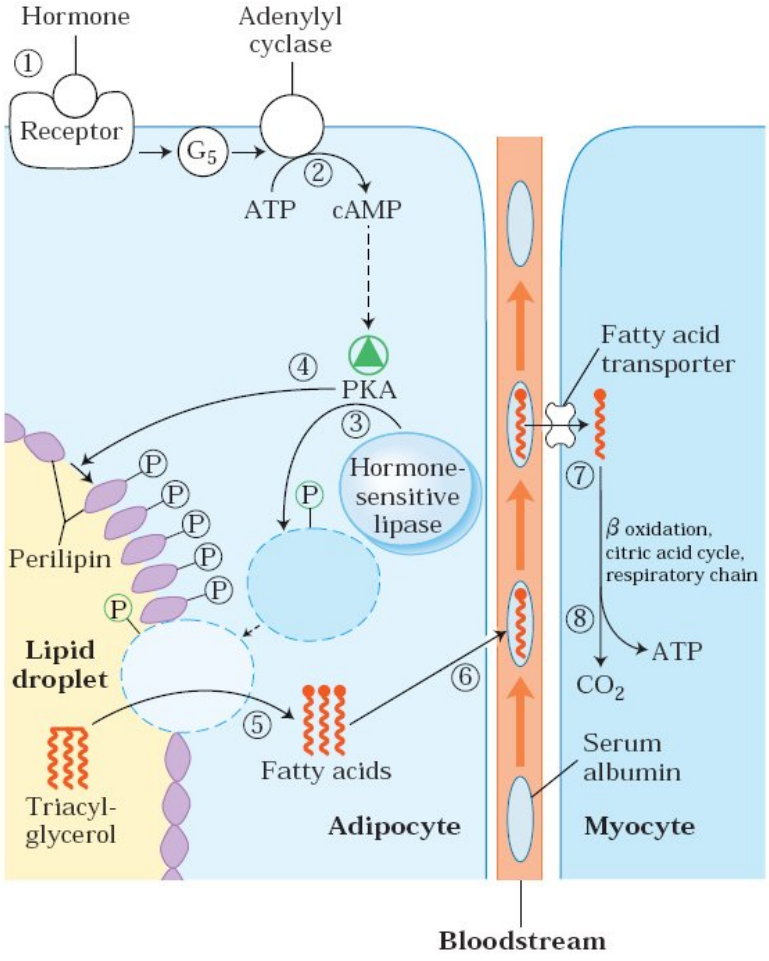
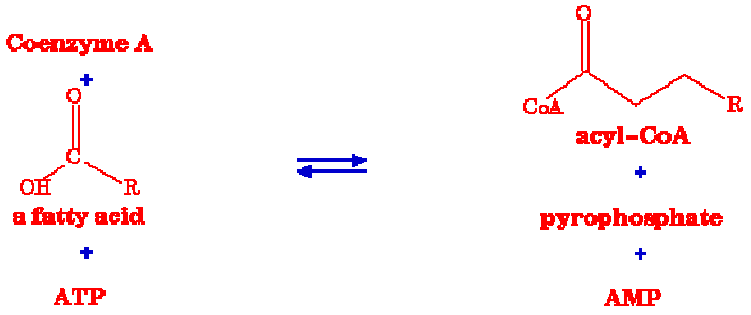


FIGURE 17–3 Mobilization of triacylglycerols stored in adipose tissue. When low levels of glucose in the blood trigger the release of glucagon, ① the hormone binds its receptor in the adipocyte membrane and thus ② stimulates adenylyl cyclase, via a G protein, to produce cAMP. This activates PKA, which phosphorylates ③ the hormone-sensitive lipase and ④ perilipin molecules on the surface of the lipid droplet. Phosphorylation of perilipin permits hormone-sensitive lipase access to the surface of the lipid droplet, where ⑤ it hydrolyzes triacylglycerols to free fatty acids. ⑥ Fatty acids leave the adipocyte, bind serum albumin in the blood, and are carried in the blood; they are released from the albumin and ⑦ enter a myocyte via a specific fatty acid transporter. ⑧ In the myocyte, fatty acids are oxidized to CO_2, and the energy of oxidation is conserved in ATP, which fuels muscle contraction and other energy requiring metabolism in the myocyte.

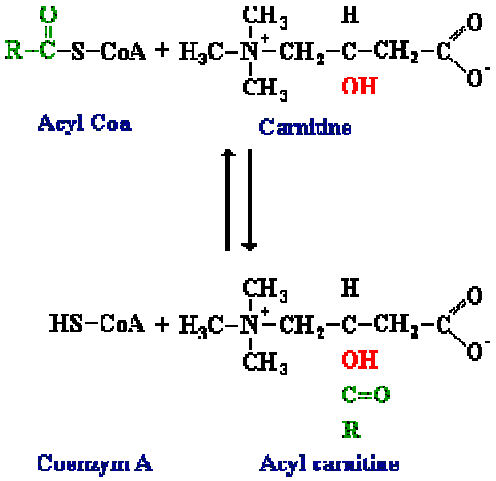
اکسیداسیون اسیدهای‌چرب

بلافاصله بعد از ورود به درون سلول، اسیدهای‌چرب وارد مسیر تخریب یا اکسیداسیون می‌شوند. اکسیداسیون اسیدهای‌چرب در میتوکندری صورت می‌گیرد که طی آن اسیدهای‌چرب به واحدهای استیل‌کوآ تجزیه می‌شوند. استیل‌کوآ سپس می‌تواند وارد چرخه کربس گردد. به این فرایند یعنی تبدیل اسیدچرب به استیل‌کوآ بتااکسیداسیون می‌گویند.

اسیدهای‌چرب در سیتوزول وجود دارند، در حالی که بتااکسیداسیون در ماتریکس میتوکندری صورت می‌گیرد. اسیدهای‌چرب به آسانی از غشای خارجی میتوکندری عبور می‌کنند اما قادر به عبور از غشای داخلی نیستند. جهت عبور از غشای داخلی و وارد شدن به میتوکندری و طی کردن بتااکسیداسیون، اسیدچرب با کوآنزیم‌آ (CoA) ترکیب و آسیل‌کوآ می‌سازد. آنزیم آسیل‌کوآ سنتتاز این واکنش را انجام می‌دهد. این فرایند نیاز به انرژی دارد:



آسیل‌کوآی حاصله هنوز قادر به عبور از غشای میتوکندری نیست؛ بنابراین گروه آسیل توسط آنزیم کارنیتین-آسیل‌ترانسفراز I (CAT-1) از کوآ به کارنیتین انتقال می‌یابد و آسیل‌کارنیتین تولید می‌شود. این ترکیب توسط ناقل کارنیتین-آسیل‌کارنیتین ترانسلوکاز (CT) از طریق فرایند انتشار تسهیل‌شده به ماتریکس میتوکندری انتقال داده می‌شود. در میتوکندری گروه آسیل توسط آنزیم کارنیتین‌آسیل‌ترانسفراز II (CAT-2) از کارنی‌تین به کوآ انتقال می‌یابد. لذا آسیل‌کوآ و کارنیتین آزاد تولید می‌شود که این کارنیتین توسط انتقال دهنده CT مجددا وارد فضای بین غشایی می‌گردد.



بنابراین طی این سه مرحله آسیل‌کوآ وارد ماتریکس میتوکندری شده و می‌تواند در آنجا مسیر بتااکسیداسیون را طی کند.

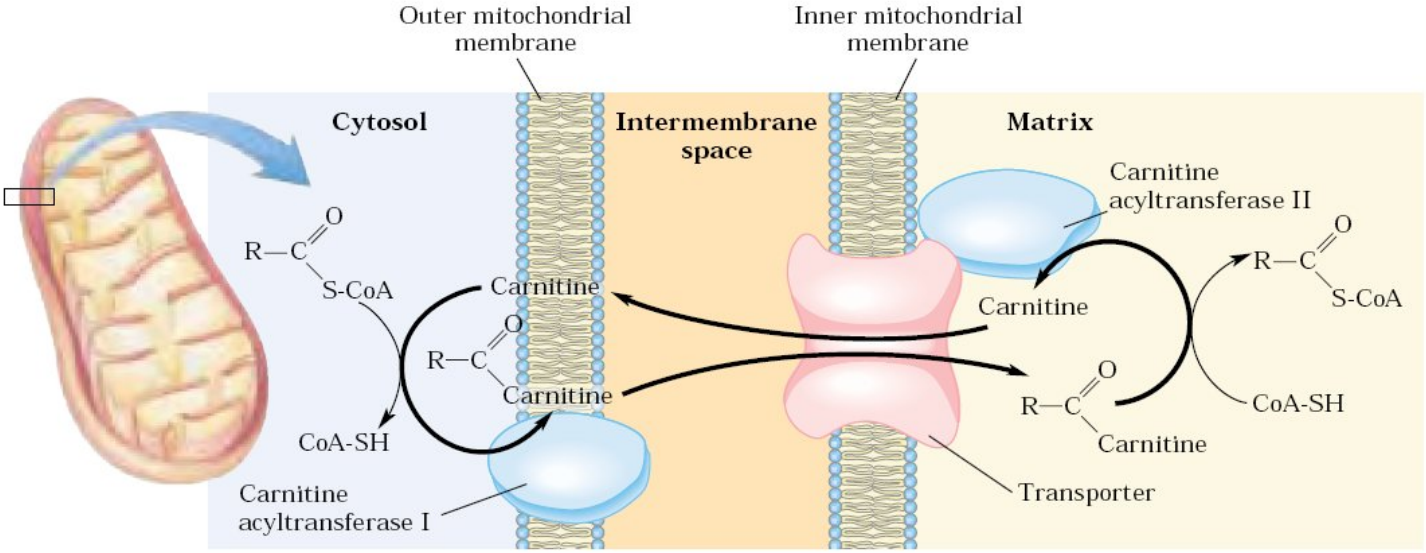


FIGURE 17–6 Fatty acid entry into mitochondria via the acyl-carnitine/ carnitine transporter.

بعد از ورود به میتوکندری بلافاصله اکسیداسیون اسیدچرب شدوع می‌گردد. β-اکسیداسیون چهار مرحله دارد. در مرحله اول اسیل‌کوآ به حالت انولی در می‌آید. در مرحله دوم آب به پیوند دوگانه اضافه می‌شود و گروه هیدروکسیل در کربن شماره سه شکل می‌گیرد. در مرحله سوم دو هیدروژن از هیدروکسیل بردشت و ترکیب کتو سنتز می‌شود. در آخرین مرحله یک استیل‌کوآ آزاد می‌شود و بقیه ملکول با دریافت یک کوآنزیم‌آ (CoA) جدید به صورت آسیل‌کوآ در می‌آید که در این مرحله چون یک استیل‌کوآ از اسیل‌کوآی اولیه جدا شده است، بنابراین اسیل‌کوآی جدید دو کربن کمتر دارد. معادله اولین دور این چرخه که با استرکوآنزیم-پالمیتات آغار می‌شود، به صورت زیر می‌باشد:

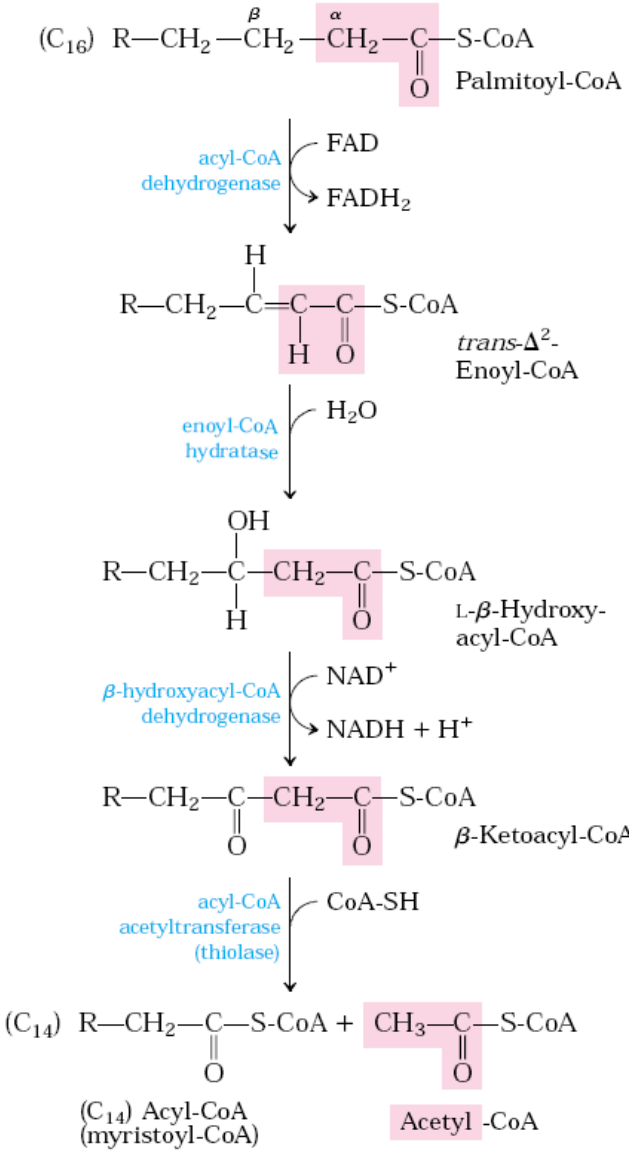
$$\text{Palmitoyl-CoA} + \text{CoA} + \text{FAD} + \text{NAD}^+ + \text{H2O} \longrightarrow$$

$$\text{myristoyl-CoA} + \text{acetyl-C0A} + \text{FADH2} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

آسیل‌کوآی کوتاه شده (در این مورد میریستیل-کوآ) دومرتبه وارد مسیر بتااکسیداسیون می‌شود. برای اسیدچربی با ۱۶کربن مثل اسیدپالمتیک این مسیر ۷ بار تکرار می‌شود و طی آن ۸ ملکول ۲ کربنی استیل‌کوآ سنتز می‌گردد. در هر بار که این مسیر انجام می‌شود یک ملکول NADH2 و یک ملکول FADH2 نیز تولید می‌شود. معدله کلی β-اکسیداسیون اسید پالمتیک با در نظر گرفتن کل هفت دور به صورت زیر است:

$$\text{Palmitoyl-CoA} + 7\text{CoA} + 7\text{FAD} + 7\text{NAD}^+ + 7\text{H2O} \longrightarrow$$

$$8\text{acetyl-C0A} + 7\text{FADH2} + 7\text{NADH} + 7\text{H}^+$$



از آنجایی که به ازای هر NADH ، ۳ملکول ATP و به ازای هر FADH2 ، دو ملکول ATP ساخته می‌شود و هر استیل‌کوآ نیز در طی چرخه کربس و بتااکسیداسیون ، ۱۲ ملکول ATP می‌سازد، بنابراین کل ATP ساخته شده از اکسیداسیون کامل یک ملکول اسیدپالمتیک برابر است با:

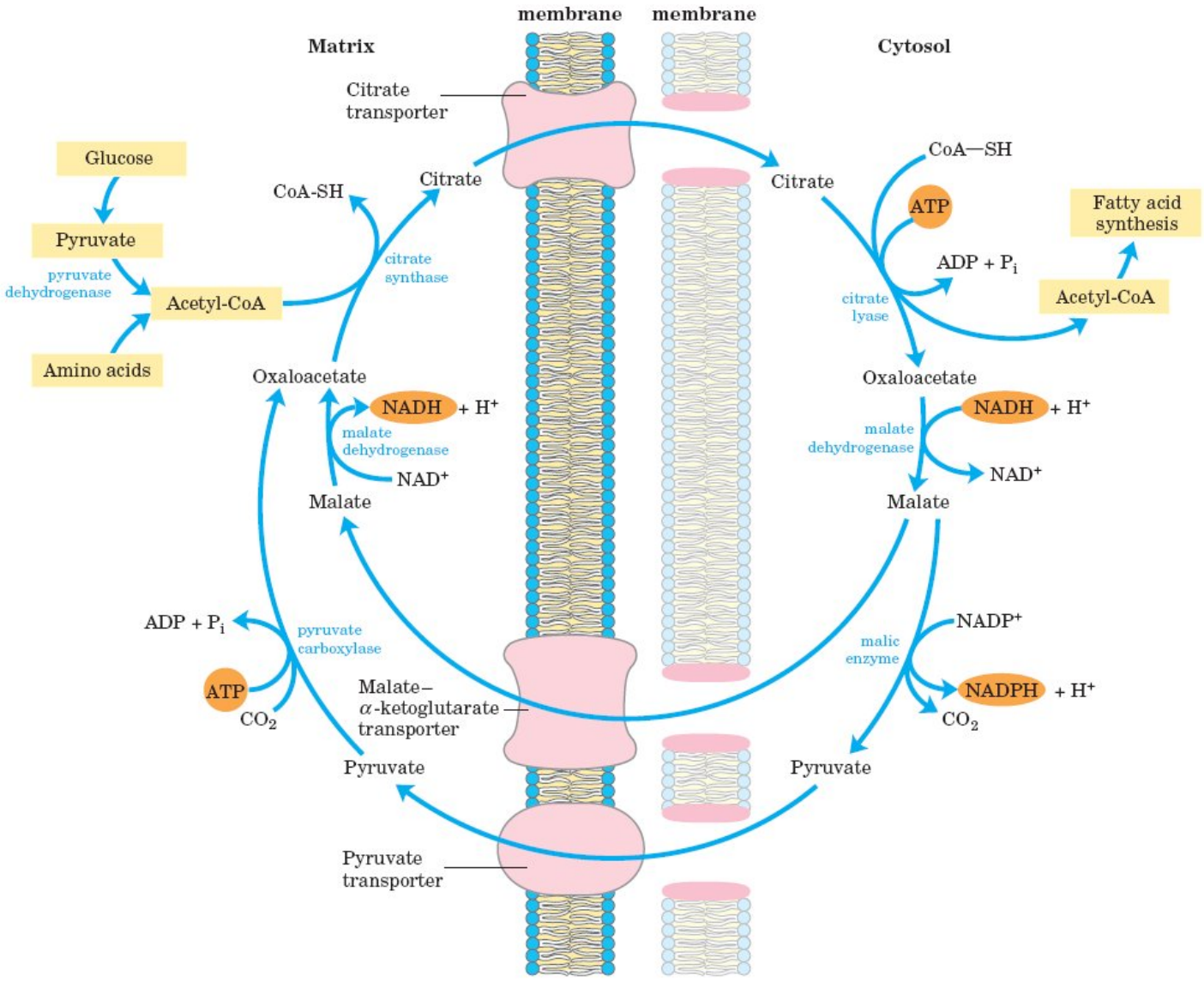
$$(8\times12) + (7\times3) + (7\times2) = 131$$

طی فعال شدن اسیدچرب (تبدیل اسیدچرب به آسیل‌کوآ) دو پیوند پرانرژی شکسته شده که معادل دو ملکول ATP می‌باشد. بنابراین از ۱۳۱ ملکول ATP دو ملکول کم می‌کنیم؛ لذا مقدار کل ATP تولیدی ۱۲۹ می‌گردد.

بیوسنتز لیپیدها

ابتدا در مورد بیوسنتز اسیدهای‌چرب که تشکیل دهنده اکثر انواع چربی‌ها هستند و سپس در مورد بیوسنتز تری-گلیسریدها صحبت خواهیم کرد. کربوهیدرات‌ها و بعضی از آمینواسیدهای حاصل از پروتئین‌ها می‌توانند به چربی تبدیل شوند. کربوهیدرات اضافی غذا در کبد به چربی تبدیل می‌شود. به این ترتیب که کربوهیدرات بعد از طی کردن مسیر گلیکولیز پیرووات تولید می‌کند. این پیروات به استیل‌کوا تبدیل می‌شود که استیل‌کوآ پیش‌ساز اسیدهای‌چرب می‌باشد. اسید چرب تولیدی به صورت تری‌گلیسرید از کبد وارد خون شده و به بافت چربی می‌رسد و در آنجا ذخیره می‌گردد.

Citrate Shuttle: بعد از اینکه مسیر β-اکسیداسیون اسیدهای‌چرب مشخص گردید این تصور پیش آمد که احتمالا اسیدهای‌چرب طی فرایند عکس β-اکسیداسیون سنتز می‌شوند. اما ثابت شد که سنتز اسیدهای‌چرب با فرآیند



کاملا متفاوتی صورت می‌گیرد و برخلاف β-اکسیداسیون که در میتوکندری است، بیوسنتز اسیدهای‌چرب در سیتوپلاسم صورت می‌پذیرد. استیل‌کوآ شروع‌کننده سنتز اسیدهای‌چرب است. از آنجایی که β-اکسیداسیون و تولید استیل‌کوآ در میتوکندری انجام می‌شود و سنتز اسیدهای‌چرب در سیتوزول، لذا استیل‌کوآ باید به نحوی وارد سیتوزول شود. استیل‌کوآ قادر به عبور از غشای میتوکندری نیست، لذا ابتدا استیل‌کوآ در داخل میتوکندری اولین واکنش چرخه کربس یعنی واکنش سیتراتسنتاز را طی کرده و با اگزالواستات ترکیب و سیترات می‌سازد. سپس سیترات به کمک انتقال‌دهنده سیترات وارد سیتوزول می‌شود. در سیتوزول سیترات توسط آنزیم سیرات‌لیاز و با مصرف ATP می‌شکند و مجددا اگزالواستات و استیل‌کوآ تولید می‌کند که این استیل‌کوآ جهت سنتز اسیدچرب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

Sources of NADPH : برای سنتز اسیدچرب NADPH مورد نیاز است. NADPH مورد استفاده برای سنتز اسیدهای‌چرب از دو منبع تهیه می‌شود: Citrate Shuttle و مسیر پنتوز فسفات. شاتل سیترات علاوه بر آزاد کردن استیل‌کوآ و عمل به عنوان منبع استیل‌کوآ در سیتوزول، اگزالواستات را نیز در سیتوزول آزاد می‌کند. از آنجایی که غشای داخلی میتوکندری نسبت به اگزالواستات نفذناپذیر است، بنابراین اگزالواستات در فرم مالات یا پیرووات به میتوکندری برمی‌گردد. آنزیم مالات‌دهیدروژناز، اگزالواستات را به مالات تبدیل و NADH مصرف می‌کند. Malic Enzyme در مرحله بعد مالات را به پیرووات و CO2 می‌شکند و NADPH تولید می‌کند. مجموع این دو واکنش به نحو موثری اکی‌والان‌های احیاءکننده را از NADH سیتوزولی به NADPH سیتوزولی تبدیل می‌کند و به این وسیله قسمتی از نیروی احیایی مورد نیاز جهت سنتز اسیدچرب را فراهم می‌کند.

منبع دیگر NADPH مسیر پنتوزفسفات است. بافت‌هایی که به شدت درگیر سنتز اسیدچرب هستند از قبیل کبد و

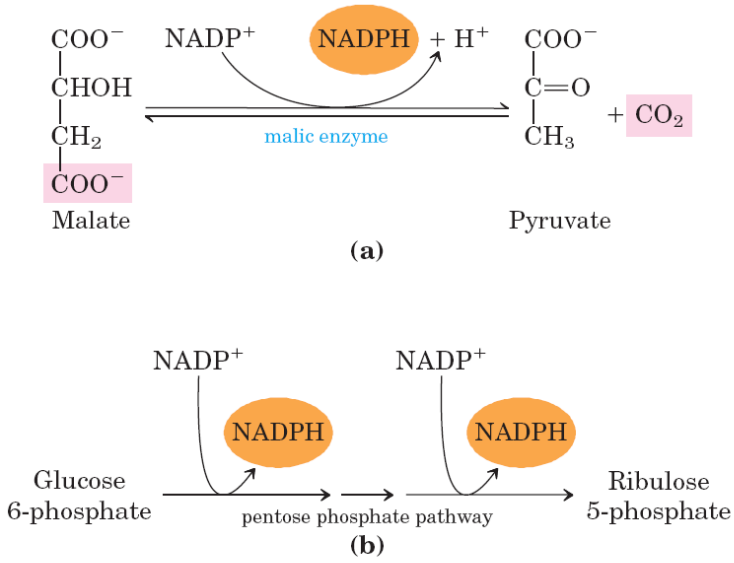


FIGURE 21-9 Production of NADPH. Two routes to NADPH, catalyzed by **(a)** malic enzyme and **(b)** the pentose phosphate pathway.

غددپستانی‌شیرساز غنی از آنزیم‌های مرحله اکسیداتیو مسیر پنتوزفسفات و نیز آنزیم مالیک هستند.

استیل کوآ شروع‌کننده سنتز اسیدچرب است، اما ادامه فرآیند سنتز اسیدچرب توسط ترکیبی به نام مالونیل کوآ انجام می‌شود که خود آن از استیل کوآ سنتز می‌گردد:

آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز واکنش فوق را کاتالیز می‌کند.

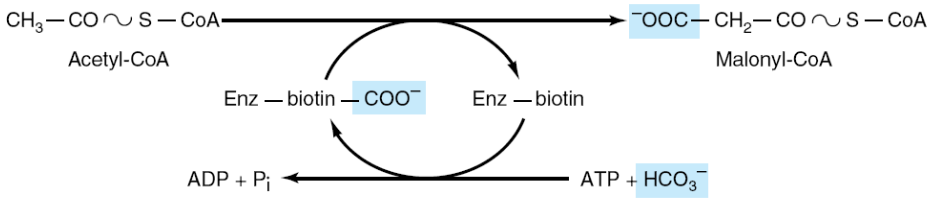


Figure 21–1. Biosynthesis of malonyl-CoA. (Enz, acetyl-CoA carboxylase.)

در سنتز اسیدچرب ۷ آنزیم شرکت می‌کنند. این آنزیم‌ها به صورت کمپلکس و مجموعه‌ای به نام کمپلکس سنتاز اسیدچرب (Fatty Acid synthase Complex) عمل می‌کنند. در بخش مرکزی این سیستم، پروتئینی به نام پروتئین حامل آسیل (Acyl Carrier Protein) یا ACP قرار گرفته است که واسطه‌ها به صورت کوالانسی به آن متصل می‌شوند. کمپلکس سنتاز اسیدچرب دارای دو گروه سولفیدریل(SH–) است که در مجاورت هم قرار گرفته‌اند. یکی مربوط به ACP و دیگری مربوط به ریشه سیستئین آنزیم ۳-کتوآسیل‌سنتتاز (یکی از آنزیم‌های کمپکس) می‌باشد. در ادمه مراحل سنتز اسیدچرب توسط این کمپلکس آورده شده است:

(۱) نام آنزیم: استیل‌ترانس‌آسیلاز (AT): گروه استیل از استیل‌کوآ به SH– مربوط به سیستئین آنزیم ۳-کتوآسیل‌سنتتاز انتقال می‌یابد.

(۲) نام آنزیم: مالونیل‌ترانس‌آسیلاز (MT): مالونیل به گروه SH– مربوط به ACP (4-phosphopantetheine یا Pan) انتقال می‌یابد.

(۳) نام آنزیم: ۳-کتوآسیل‌سینتاز (KS): استیل از Cys به ACP انتقال می‌یابد. در اینجا یک CO2 از مالونیل جدا می‌شود و استیل و مالونیل به صورت ترکیبی چهار کربنی به نام متراکم می‌شوند.

(۴) نام آنزیم: ۳-کتوآسیل‌ردوکتاز (KR): گروه کتو (-C=O) با مصرف یک ملکول NADPH (یعنی دریافت الکترون) به گروه هیدروکسی (-C-OH) تبدیل می‌شود.

(۵) نام آنزیم: هیدراتاز (۳-هیدروکسی‌آسیل‌دهیدراتاز)، (HD): یک ملکول آب برداشته می‌شود.

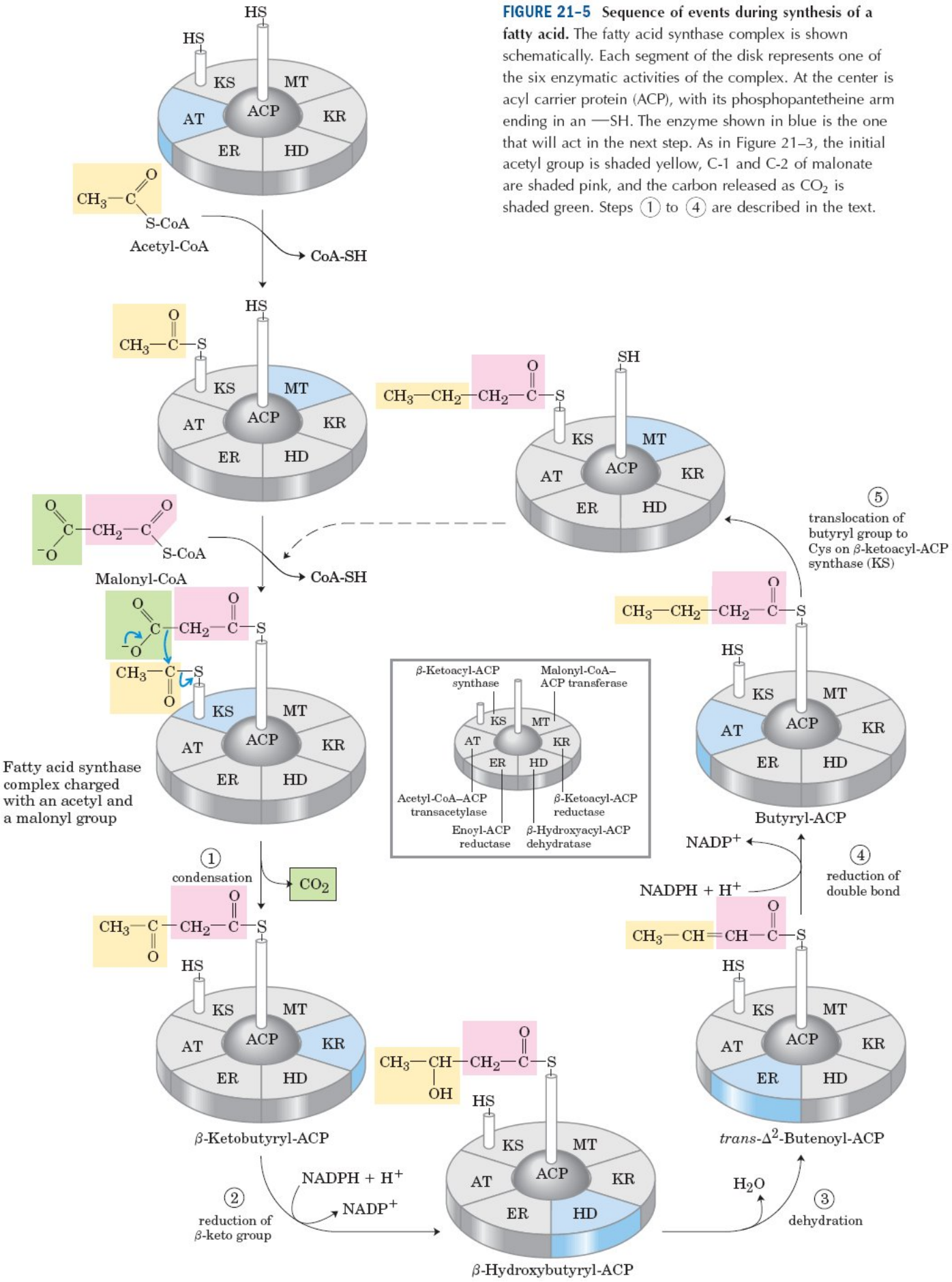


FIGURE 21–5 Sequence of events during synthesis of a fatty acid. The fatty acid synthase complex is shown schematically. Each segment of the disk represents one of the six enzymatic activities of the complex. At the center is acyl carrier protein (ACP), with its phosphopantetheine arm ending in an —SH. The enzyme shown in blue is the one that will act in the next step. As in Figure 21–3, the initial acetyl group is shaded yellow, C-1 and C-2 of malonate are shaded pink, and the carbon released as CO_2 is shaded green. Steps (1) to (4) are described in the text.

(۶) نام آنزیم: انول ردوکتاز (ER): NADPHدوم مصرف می‌شود و اسکلت اولیه ملکول اسیدچرب سنتز می‌گردد.

در ادامه طی یک مکانیسم انتقالی گروه بوتیریل از ناحیه ACP (Pan) به Cys انتقال می‌یابد و مالونیل‌کوآی دوم در جایگاه ACP (Pan) قرار می‌گیرد. و دقیقا عین این واکنش‌های گفته شده شش بار دیگر تکرار می‌گردد و در نهایت یک ریشه آسیل ۶ کربنی تشکیل می‌گردد. هفتمین آنزیم کمپلکس یعنی تیواستراز (داسیلاز) اسیدپالمتیک را با مصرف یک ملکول آب از کمپلکس جدا می‌کند.

اسیدپالمتیک پیش‌ساز سایر اسیدهای چرب اشباع‌شده و اشباع‌نشده است (به غیر از اسیدلینولئیک و اسیدلینولنیک که ضروری هستند و بدن قادر به سنتز آنها نیست).

واکنش کلی سنتز پالمیتات از استیل‌کوآ را می‌توان در دو قسمت در نظر گرفت. ابتدا تولید هفت ملکول مالونیل‌کوآ:

$$7\ \text{Acetyl-CoA} + 7\text{CO2} + 7\text{ATP} \longrightarrow 7\ \text{malonyl-CoA} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi}$$

سپس هفت چرخه کندانسیون و احیا:

$$\text{Acetyl-CoA} + 7\ \text{malonyl-CoA} + 14\text{NADPH} + 14\text{H}^{+} \longrightarrow$$
$$\text{palmitate} + 7\text{CO2} + 8\ \text{CoA} + 14\text{NADP}^{+} + 6\text{H2O}$$

فرآیند کلی به صورت زیر می‌باشد:

$$8\ \text{Acetyl-CoA} + 7\text{ATP} + 14\text{NADPH}^{+} + 14\text{H}^{+} \longrightarrow$$
$$\text{palmitate} + 8\ \text{CoA} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi} + 14\text{NADP}^{+} + 6\text{H2O}$$

بیوسنتز تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها

برای سنتز تری‌گلیسریدها باید، اسیدهای‌چرب با یک گلیسرول ترکیب شوند. برای شروع سنتز تری‌گلیسرید گلیسرول ابتدا توسط آنزیم گلیسروکیناز به گلیسرول۳-فسفات تبدیل می‌شود. ممکن است گلیسرول ۳-فسفات از دی‌هیدروکسی‌استون‌فسفات (یکی از واسطه‌های گلیکولیز) توسط آنزیم گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز تولید شود. در ادامه آنزیم‌هایی به نام آسیل‌ترانسفرازها گروه‌های آسیل را از آسیل‌کوآ به گلیسرول ۳-فسفات انتقال می‌دهند و فسفاتیدیک‌اسید را می‌سازند.

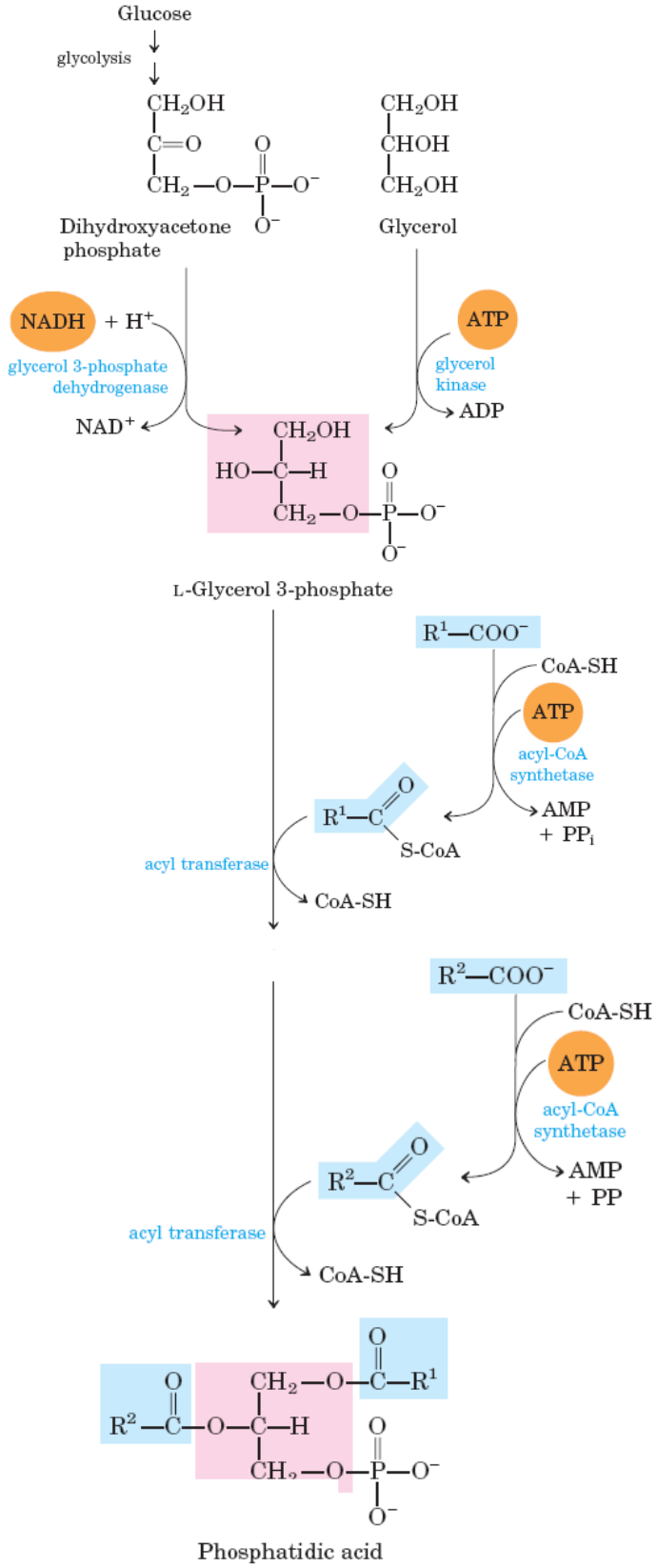


FIGURE 21–17 Biosynthesis of phosphatidic acid.

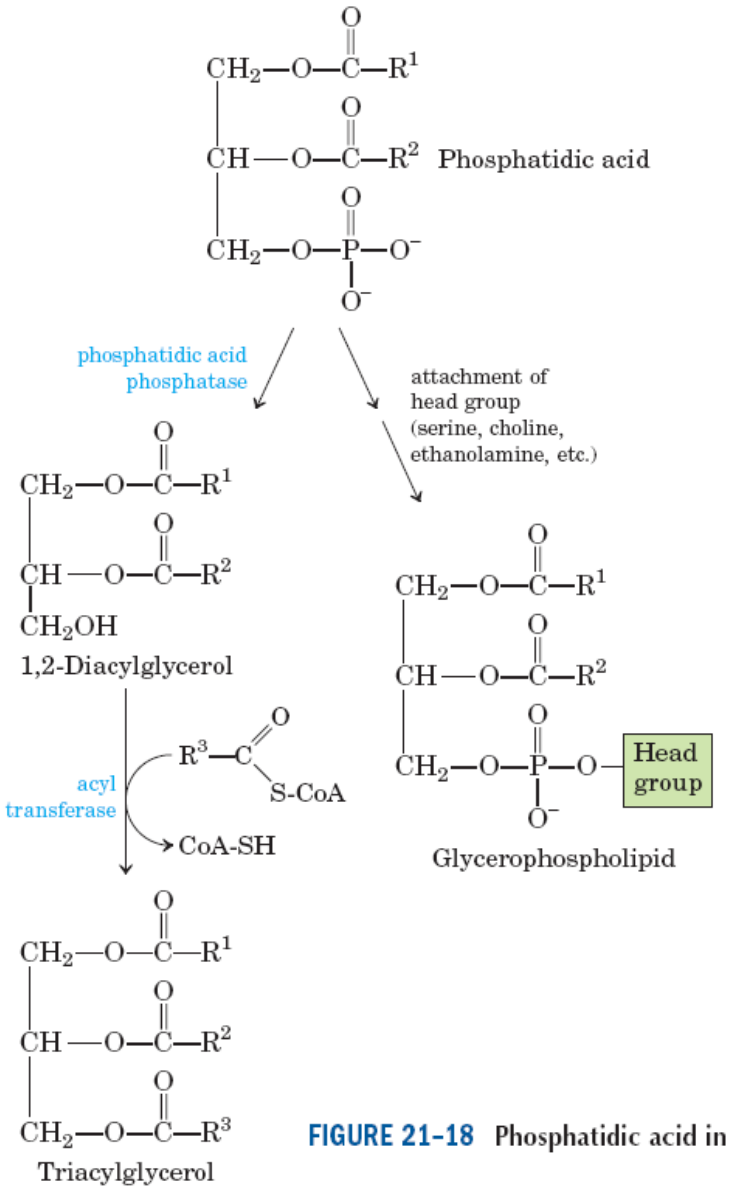
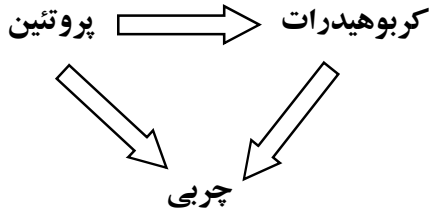


FIGURE 21-18 Phosphatidic acid in lipid biosynthesis.

فسفاتیدیک‌اسید تولید شده در سنتز تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها نقش مرکزی دارد. با اضافه شدن الکل‌های مختلف (مثل اتانول‌آمین یا کولین) به گروه فسفات انواع فسفولیپیدها سنتز می‌شوند. برای سنتز تری‌گلیسریدها فسفاتیدات توسط یک آنزیم فسفاتاز گروه فسفات را از دست داده و به دی‌آسیل‌گلیسرول تبدیل می‌شود. در ادامه یک آنزیم آسیل‌ترانسفراز گروه آسیل سوم را به دی‌آسیل‌گلیسرول اضافه می‌کند و تری‌گلیسرید می‌سازد.

مسیرهای مجاز تبدیل ماکروملکول‌ها

می‌دانیم که کربوهیدرات اضافی غذا که جهت تولید انرژی مصرف نمی‌شود، در کبد، طی گلیکولیز پیرووات می‌سازد و پیرووات توسط آنزیم پیرووات‌دهیدروژناز، استیل‌کوآ تولید می‌کند که این استیل‌کوآ جهت ستز اسیدچرب مورد استفاده قرار می‌گیرد. سپس اسیدچرب در ساختار تری‌گلیسرید وارد شده و از طریق جریان خون با بافت چربی می‌رسد و در آنجا ذخیره می‌گردد. پروتئین‌ها نیز به آمینواسیدها تجزیه می‌شوند که تعدادی از آمینواسیدها کتوژنیک بوده و می‌توانند اسیدچرب تولید کنند. بنابراین کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها می‌توانند به چربی تبدیل شوند. بعضی از آمینواسیدهای حاصل از پروتئین‌ها نیز می‌توانند به کربوهیدرات تبدیل گردند (طی گلوکونئوژنز). با این حال چربی‌ها قادر به تبدیل به پروتئین‌ها و یا لیپیدها نیستند. شکل زیر مسیرهای مجاز تبدیل ماکروملکول‌ها به یکدیگر را نشان می‌دهد:



فصل دوازدهم:

متابولیسم اسیدهای آمینه

مقدمه

متابولیسم اسیدهای‌آمینه که ترکیبات اصلی سازنده پروتئین‌ها هستند در دو بخش تخریب و بیوسنتز مورد بحث قرار می‌گیرد.

تخریب آمینواسیدها

اکسایش کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها بر روی هم ۸۵ الی ۹۰٪ انرژی موردنیاز بدن را تامین می‌کند. ۱۰ الی ۱۵٪ باقی‌مانده بنا به نیاز از آمینواسیدها تامین می‌گردد. دو حالت مهم متابولیسمی وجود دارد که در آن حالات آمینواسیدها وارد مسیر تخریب می‌گردند:

- آمینواسیدها قادر به ذخیره‌شدن نیستند، بنابراین وقتی پروتئین زیادی در غذا مصرف شود بعد از تامین نیازهای بدن، آمینواسیدهای اضافی تجزیه می‌شوند.
- در ناشتایی طولانی مدت و یا در بیماری دیابت، آمینواسیدها تخریب و جهت سنتز گلوکز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مهمترین اندام‌های درگیر در متابولیسم آمینواسیدها، کبد و ماهیچه هستند. پروتئین‌های غذایی در معده و روده به آمینواسیدهای تشکیل‌دهنده خود تجزیه می‌شوند که این آمینواسیدها وارد خون شده و بعد از رفع نیازهای آنابولیسمی، اضافی آنها که باید تجزیه شوند وارد کبد می‌گردند. پروتئین‌های ماهیچه‌ای نیز در زمان ناشتایی طولانی به آمینواسیدهای تشکیل دهنده خود تجزیه می‌شوند که این آمینواسیدها جهت تامین انرژی در ماهیچه می‌سوزند و مقداری نیز از طریق جریان خون به کبد رفته و در آنجا جهت سنتز گلوکز (طی فرآیند گلوکونئوژنز) مورد استفاده قرار می‌گیرند.

تمامی آمینواسیدها دارای گروه آمین هستند. تخریب آمینواسیدها در دو مرحله انجام می‌شود: ۱) برداشت گروه آمین که این آمین معمولا به صورت اوره دفع می‌گردد. ۲) تخریب اسکلت کربنی باقیمانده که بر حسب نیاز می‌تواند به CO_2 و H_2O تجزیه شده و انرژی تولید کند و یا جهت سنتز کربوهیدرات یا چربی مورد استفاده قرار بگیرد.

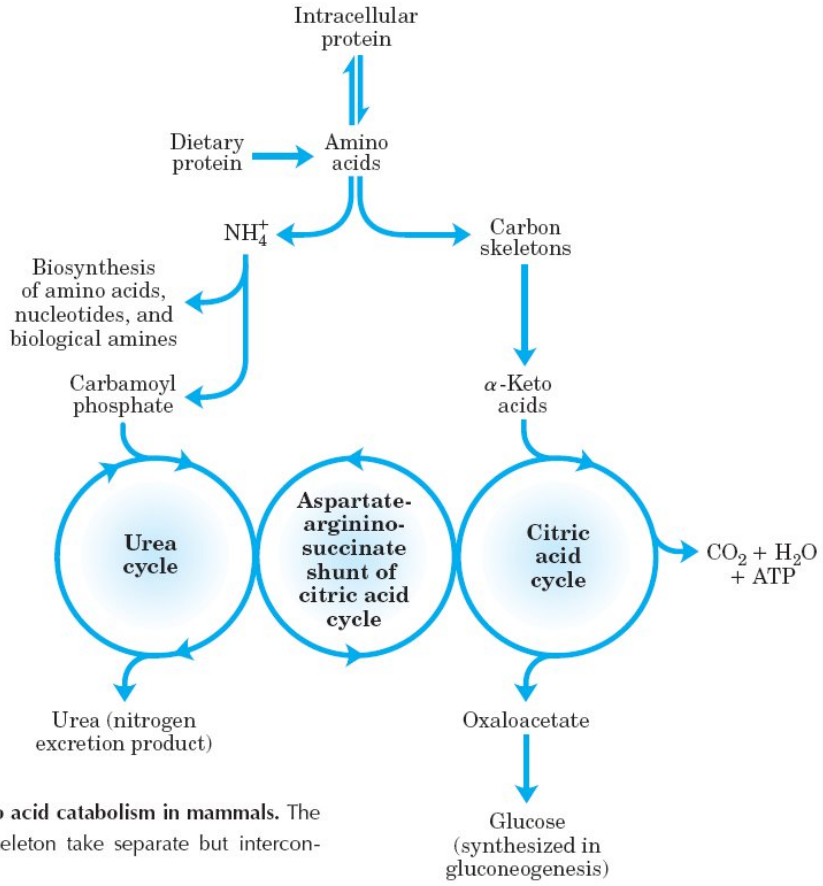


FIGURE 18–1 **Overview of amino acid catabolism in mammals.** The amino groups and the carbon skeleton take separate but interconnected pathways.

برداشت گروه آمین

آمینواسیدها بعد از رسیدن به کبد باید گروه آمین خود را از دست بدهند. این آمین می‌تواند طی واکنش آمین-زدایی (دآمیناسیون) مستقیما از آمینواسید جدا شود و یا اینکه طی واکنش انتقال گروه آمین (ترانس‌آمیناسیون) به ترکیب دگیری منتقل شود. از بین این دو حالت ممکنه ترانس‌آمیناسیون بیشتر رایج است.

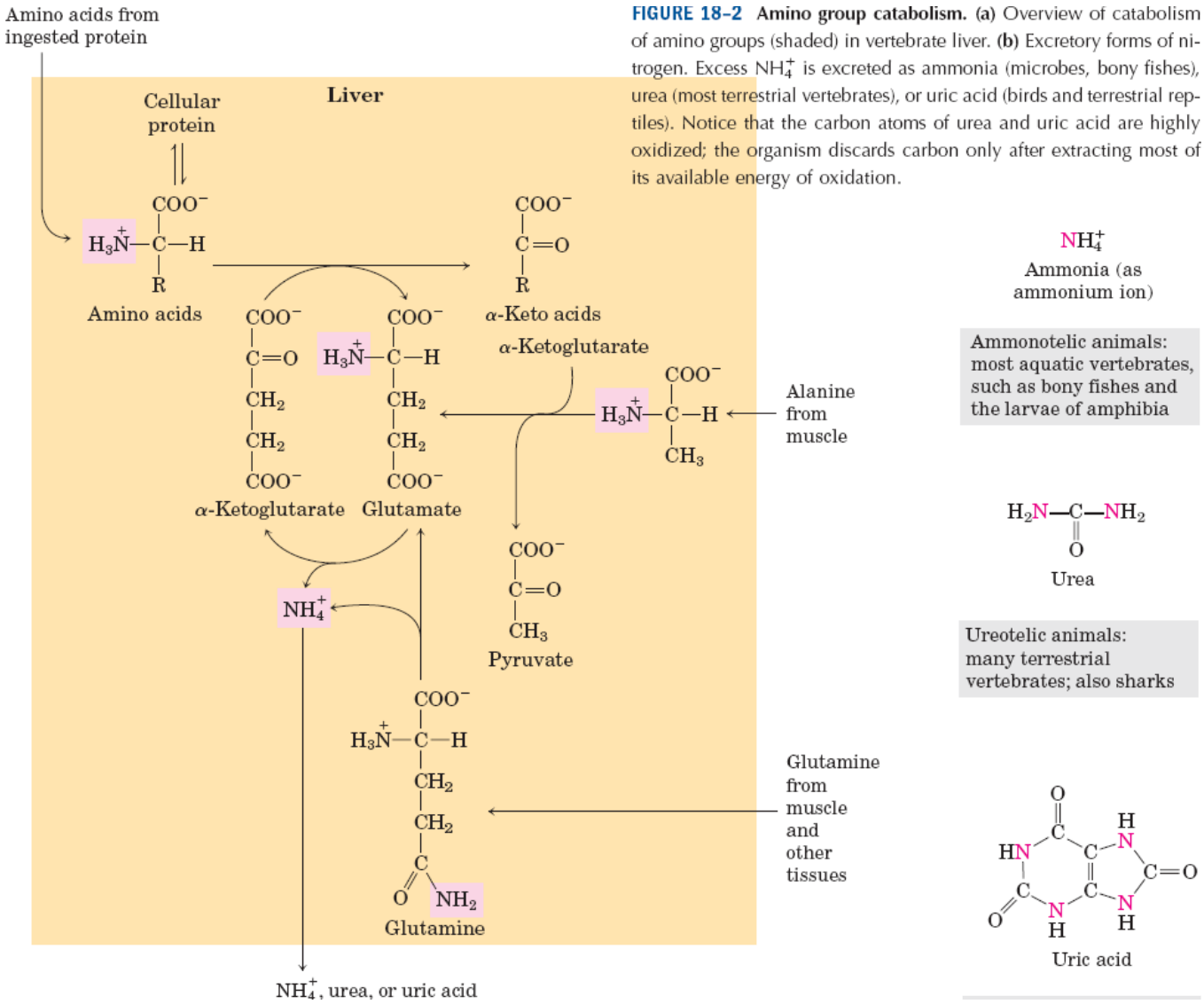


FIGURE 18-2 **Amino group catabolism.** **(a)** Overview of catabolism of amino groups (shaded) in vertebrate liver. **(b)** Excretory forms of nitrogen. Excess NH_4^+ is excreted as ammonia (microbes, bony fishes), urea (most terrestrial vertebrates), or uric acid (birds and terrestrial reptiles). Notice that the carbon atoms of urea and uric acid are highly oxidized; the organism discards carbon only after extracting most of its available energy of oxidation.

رایجترین نوع ترانس‌آمیناسیون انتقال گروه آمین به α-کتوگلوتارات است که منجر به تولید گلوتامات می‌گردد. واکنش‌های ترانس‌آمیناسیون توسط گروهی از آنزیم‌ها با نام ترآنس‌آمینازها (یا آمینوترنسفرازها) انجام می‌شود. بسیاری از این آنزیم‌ها برای α-کتوگلوتارات به عنوان گیرنده گروه آمینو اختصاصی بوده، ولی از نظر ویژگی برای L-آمینواسید با یکدیگر متفاوتند. این آنزیم‌ها بر اساس نام اسیدآمینه دهنده گروه آمینو نام‌گذاری می‌شوند (مثلا آلانین آمینوترانسفراز یا آسپارتات آمینوتراسفراز). واکنش‌های کاتالیز شونده توسط ترانس‌آمینازها بسادگی قابل برگشت بوده و دارای ثابت تعادل حدود ۱ ($\Delta G'^0 = 0$) می‌باشند. ترانس‌آمیناسیون در سیتوزول انجام می‌شود.

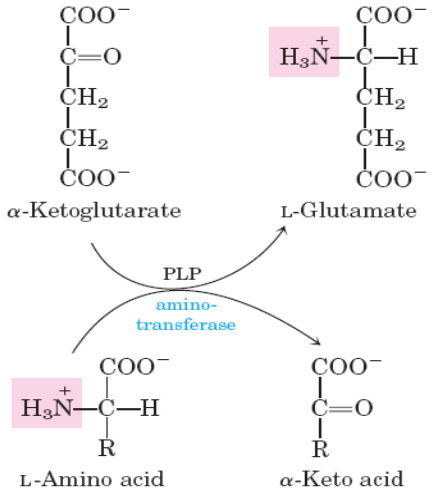


FIGURE 18–4 Enzyme-catalyzed transaminations.

در مرحله بعدی گلوتامات تولید شده وارد میتوکندری شده و با استفاده از آنزیم گلوتامات‌دهیدروژناز گروه آمین را آزاد می‌کند. بنابراین گروه آمین در میتوکندری آزاد می‌شود.

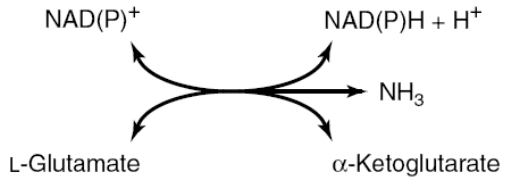


Figure 29–5. The L-glutamate dehydrogenase reaction.

آمونیاک ترکیب بسیار سمی است، لذا در پستانداران آمونیاک به اوره تبدیل می‌شود که سمیت کمتری دارد و از راه ادرار دفع می‌شود. مجموع واکنش‌های فوق (ترانس‌آمیناسیون، دآمیناسیون و تولید اوره) را در شکل زیر مشاهده می‌کنید:

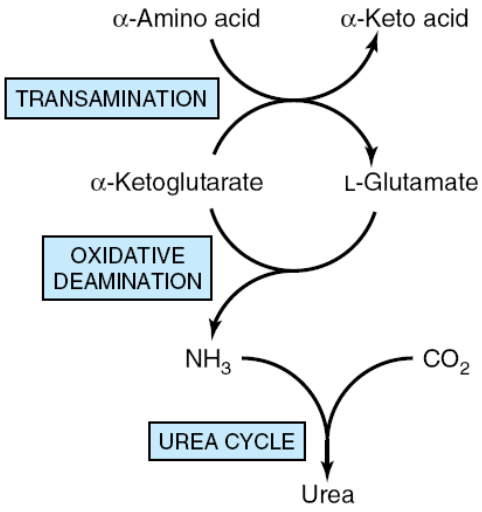


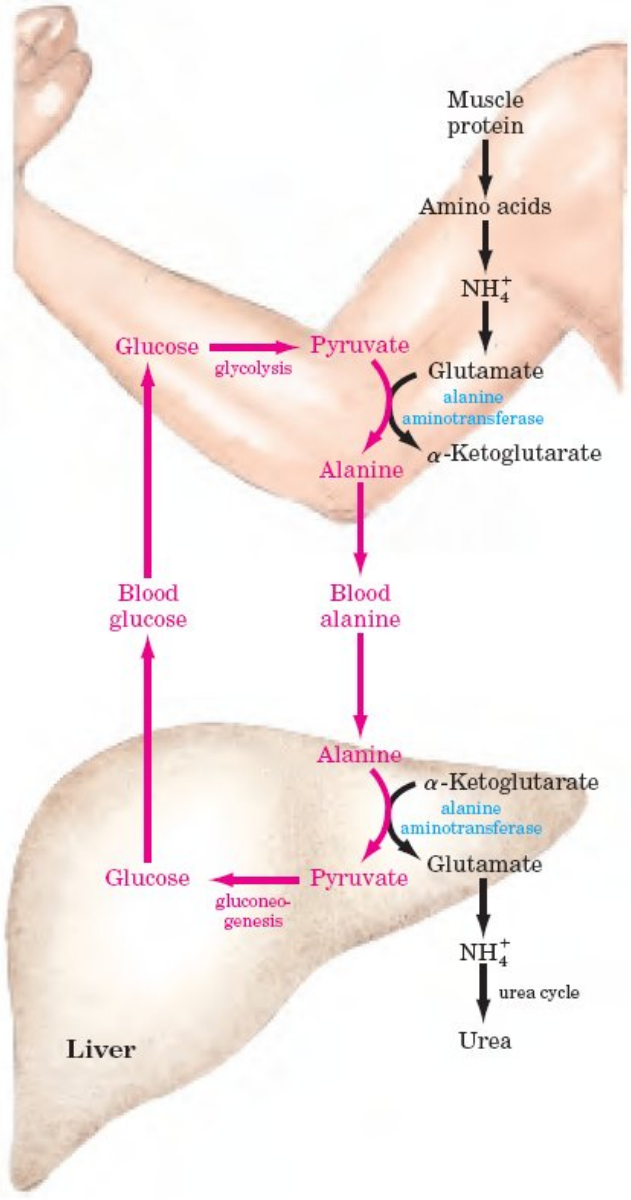
Figure 29–2. Overall flow of nitrogen in amino acid catabolism.

دفع آمونیاک از ماهیچه و مغز

از دست رفتن گروه آمین آمینواسیدها و تولید اوره در کبد انجام می‌شود؛ اما در بعضی موارد دآمیناسیون در اندام دیگری به غیر از کبد انجام می‌شود و این آمونیاک تولیدی که سمی نیز می‌باشد باید به کبد منتقل گردد تا به اوره تبدیل شود. موارد مهم این حالت در ماهیچه و مغز است.

دفع آمونیاک از ماهیچه: چرخه گلوکز-آلانین

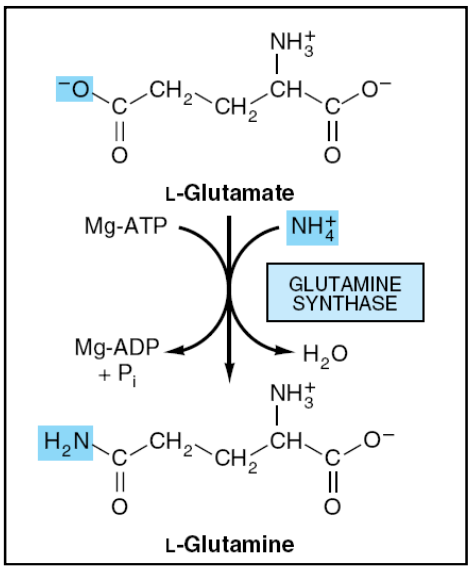
در ماهیچه آمینواسیدها می‌توانند جهت تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرنر که این نیاز به دآمیناسیون دارد. آمین تولید شده به پیرووات حاصل از گلیکولیز منتقل شده و آلانین تولید می‌کند. آلانین آمین را از طریق جریان خون به کبد انتقال می‌دهد. در کبد، آمین به α-کتوگلوتارات منتقل شده و گلوتامات تولید می‌شود. گلوتامات می‌تواند طی دآمیناسیون گروه آمین را به صورت آمونیوم ($NH4^+$) آزاد کند و یا اینکه با انجام ترانس‌آمیناسیون گروه آمین را به اگزالواستات انتقال دهد و آسپارتات تولید کند. هم آمونیوم و هم آسپارتات در چرخ اوره مورد استفاده قرار می‌گیرند.

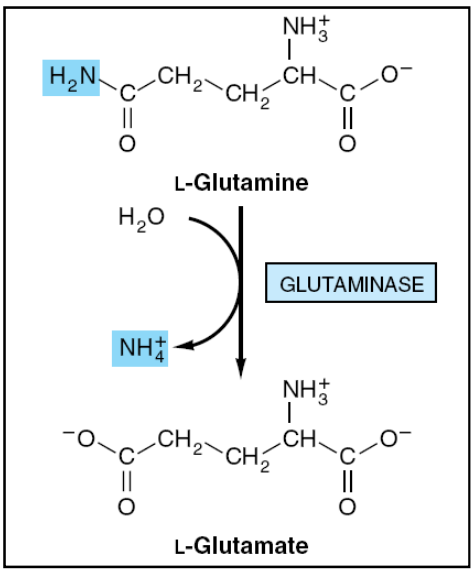


بنابراین در طی چرخه گلوکز-آلانین، آلانین به عنوان یک حامل آمونیاک و اسکلت کربنی پیرووات از عضله به کبد عمل می‌کند. آمونیاک دفع شده و پیرووات در تولید گلوکز شرکت می‌کند که مجددا به عضله باز می‌گردد و جهت تولید انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

دفع آمونیاک از مغز

در مغز نیز طی متابولیسم آمینواسیدها و اسیدهای نوکلئیک مقدار زیادی آمونیاک تولید می‌شود که برای مغز سمی است و در صوزت تجمع می‌تواند منجر به کما و سایر عوارض مغزی گردد. در اینجا آمونیاک تولید شده، توسط آنزیم گلوتامات دهیدروژناز به α-کتوگلوتارات منتقل شده و گلوتامات تولید می‌کند. سپس گلوتامات توسط گلوتامین‌سنتتاز و مصرف یک ملکول آمونیاک دیگر به گلوتامین تبدیل می‌شود که ترکیبی غیرسمی و قابل عبور از غشاء است. گلوتامین وارد جریان‌خون شده و در کبد آنزیم گلوتامیناز آمونیوم را آزاد می‌کند که آمونیوم تولید شده وارد چرخه اوره می‌گردد.





چرخه اوره

تولید اوره طی چرخه اوره در کبد انجام می‌شود. تولید اوره منحصرا در کبد به انجام می‌رسد. بعد از تولید، اوره به داخل گردش خون ترشح شده و نهایتا از طریق ادرار دفع می‌گردد.

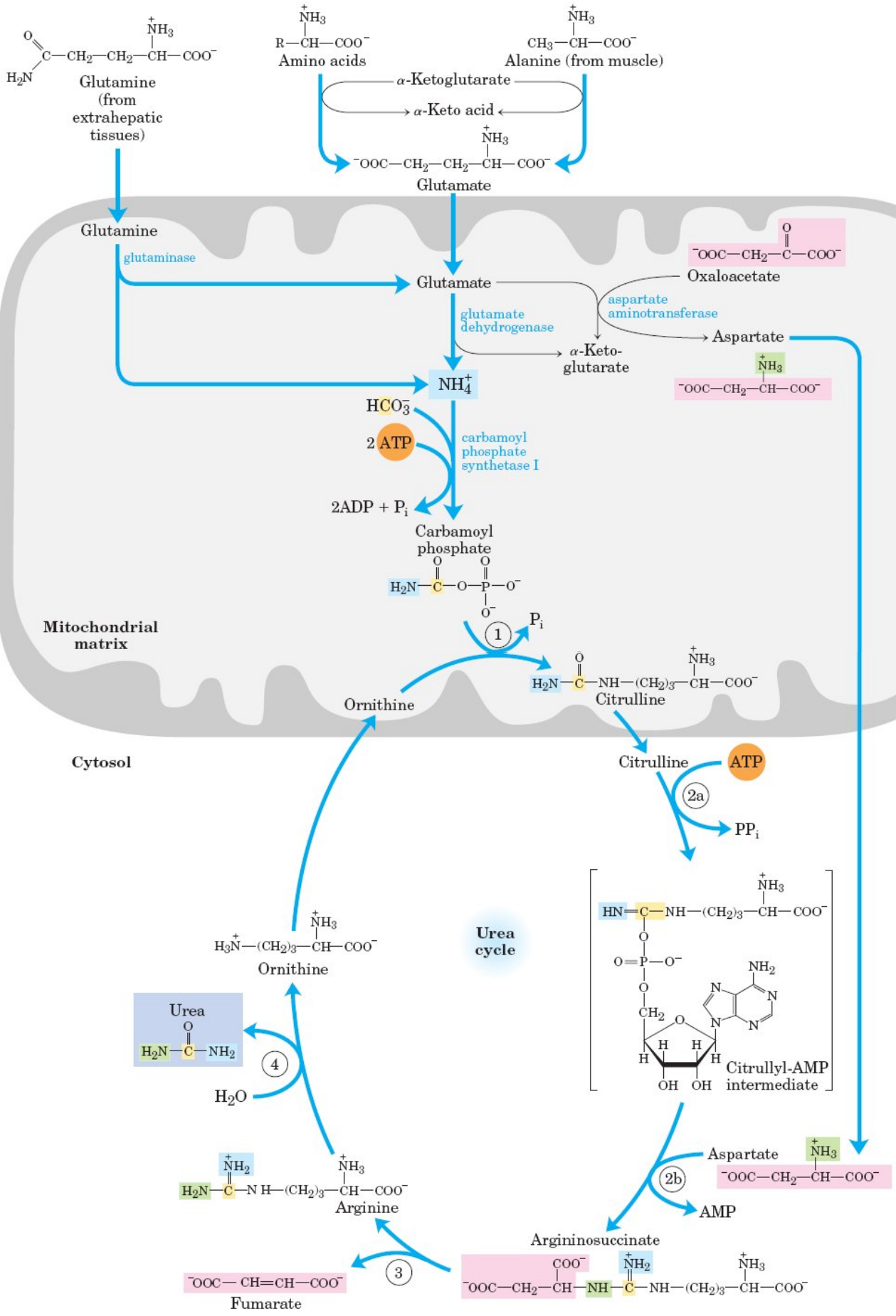
چرخه اوره در میتوکندری آغاز می‌شود ولی سه مرحله بعدی آن در سیتوزول صورت می‌پذیرد. برای اینکه آمونیاک وارد چرخه اوره شود با CO_2 ترکیب شده و به ترکیبی به نام کربامیل‌فسفات تبدیل می‌گردد. این واکنش توسط آنزیم میتوکندریایی کربامیل‌فسفات‌سینتاز I انجام می‌شود. حال این کربامیل‌فسفات تولیدی وارد چرخه اوره می‌شود. این چرخه متشکل از چهار مرحله آنزیمی است:

۱) در مرحله اول اورنیتین توسط آنزیم اورنیتین‌ترانس‌کربامیلاز و با مصرف کربامیل‌فسفات، سیترولین تولید می-کند.

۲) سیترولین با مصرف انرژی با آسپارتات ترکیب شده و آرژینینوسوکسینات تولید می‌کند. آنزیم آرژینینوسوکسینات سنتتاز این واکنش را کاتالیز می‌کند.

۳) آنزیم آرژینینوسوکسینات لیاز، آرژینینوسوکسینات را به فومارات و آرژنین می‌شکند. بنابراین طی واکنش‌های سوم و چهارم گروه آمین آسپارتات وارد ساختار آرژنین می‌شود که این آمین به همراه آمین مربوط به کربامیل‌فسفات در واکنش چهارم به صورت اوره آزاد می‌شوند.

۴) در آخرین مرحله آنزیم آرژیناز، آرژنین را تجزیه و اورنیتین و اوره تولید می‌کند.


Glutamine
(from
extrahepatic
tissues)
Amino acids
Alanine (from muscle)
α-Ketoglutarate
α-Keto acid
Glutamate
Glutamine
glutaminase
Glutamate
Oxaloacetate
aspartate
aminotransferase
Aspartate
glutamate
dehydrogenase
α-Keto-
glutarate
NH4+
HCO3−
2 ATP
carbamoyl
phosphate
synthetase I
2ADP + Pi
Carbamoyl
phosphate
Mitochondrial
matrix
Pi
1
Ornithine
Citrulline
Cytosol
Citrulline
ATP
2a
PPi
Urea
cycle
Citrullyl-AMP
intermediate
Ornithine
Urea
4
H2O
Aspartate
2b
AMP
Arginine
Argininosuccinate
3
Fumarate

ارتباط بین چرخه‌اوره و کربس

به خاطر اینکه فومارات تولیدی در واکنش آرژینینوسوکسینات لیاز، یک ترکیب واسط در چرخه کربس نیز می‌باشد، اساسا این دو چرخه در فرایندی که "Krebs Bicycle" نامیده می‌شود با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند. آنزیم‌های متعددی از چرخه کربس شامل فوماراز و مالات‌دهیدروژناز دارای ایزوزیم‌هایی در سیتوزول نیز می‌باشند. بنابراین فومارات حاصل از آرژنین می‌تواند به مالات و سپس اگزالواستات تبدیل شده و ترکیبات واسطه حاصل می‌توانند در داخل سیتوزول بیشتر متابولیزه شوند و یا به داخل میتوکندری برای استفاده در چرخه کربس انتقال داده شوند. آسپارتات تولیدی در میتوکندری (به واسطه ترانس‌آمیناسیون بین اگزالواستات و گلوتامات)، می‌تواند به داخل سیتوزول انتقال یافته و در آنجا به عنوان دهنده نیتروژن در واکنش آرژنینوسوکسینات سنتتاز چرخه اوره عمل نماید. این واکنش‌ها با ایجاد شنت آسپارتات- آرژینینوسوکسینات ارتباطات متابولیکی را بین مسیرهای آسپارتات فراهم می‌آورد.

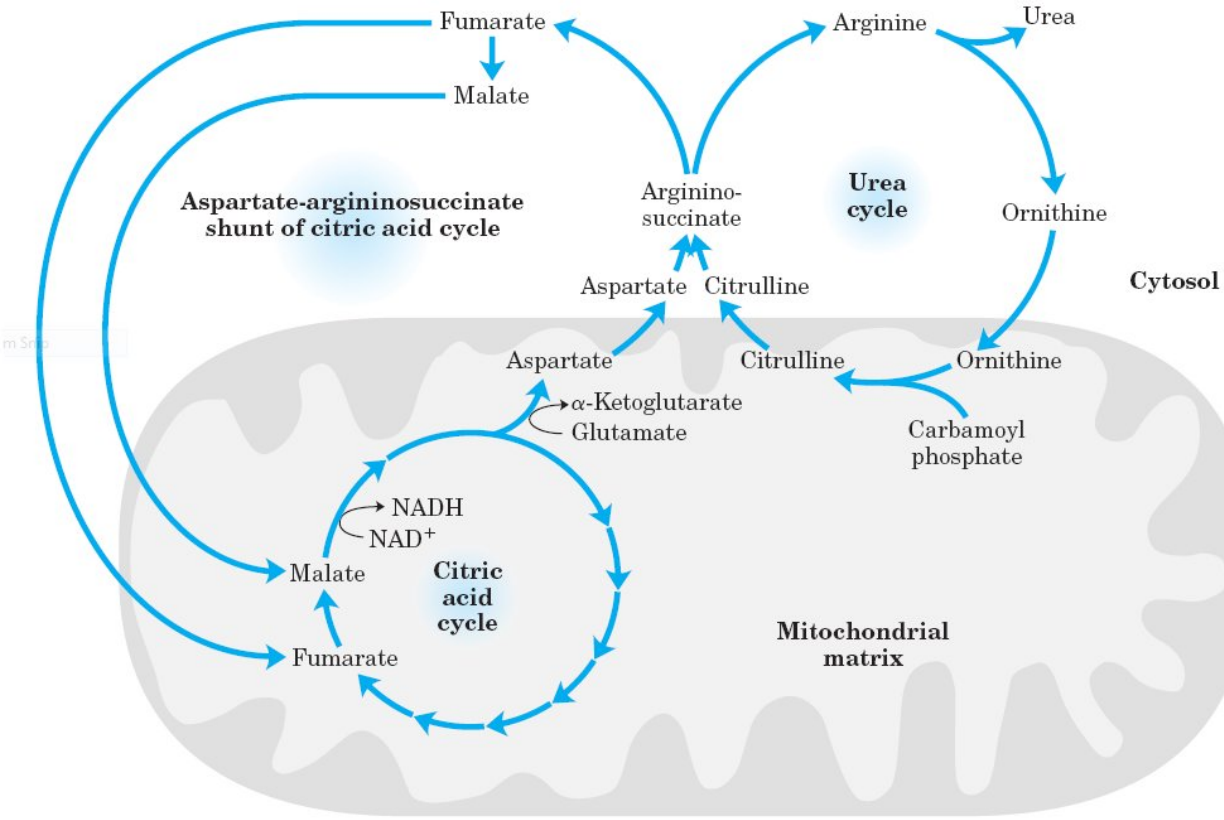


FIGURE 18-12 Links between the urea cycle and citric acid cycle.

واکنش کلی چرخه اوره به صورت زیر می‌باشد:

$$2NH4^{+} + HCO3^{-} + 3ATP + H2O \longrightarrow \text{urea} + 2ADP + 4Pi + AMP$$

بنابراین برای ساخته شده یک ملکول اوره چهار پیوند فسفات پرانرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال ارتباط بین چرخه اوره با کربس بخش زیادی از انرژی مورد نیاز چرخه اوره را تامین می‌کند: این ارتباط منجر به تبدیل خالص اگزالواستات به فومارات شده و تولید مجدد اگزالواستات همراه با تولید NADH (در واکنش مالات دهیدروژناز) می‌باشد. هر ملکول NADH در طی فسفریلاسیون‌اکسیداتیو تولید ۳ ملکول ATP می‌کند که این ATP می‌تواند در چرخه اوره مورد استفاده قرار گیرد.

تخریب اسکلت کربنی آمینواسیدها

اسکلت کربنی بیست آمینواسید به هفت ترکیب واسطه در فرایندهای متابولیسمی تبدیل می‌گردند. بعضی از آمینواسیدها بیش از یکی از این ترکیبات را تولید می‌کنند. آمینواسیدها بر اساس محصول نهایی حاصل از تخریب اسکلت کربنی به سه گروه کتوژنیک، گلوکوژنیک و کتوژنیک+گلوکوژنیک تقسیم می‌شوند: کتوژنیک‌ها در نهایت به اجسام‌کتونی و اسیدچرب تبدیل می‌شوند؛ گلوکوژنیک‌ها گلوکز تولید می‌کنند. آمینواسیدهای کتوژنیک+گلوکوژنیک هم می‌توانند به گلوکز و هم به اسیدچرب تبدیل شوند.

لازم به ذکر است که اسکلت کربنی آمینواسیدها علاوه بر تبدیل به گلوکز و یا چربی می‌تواند به صورت کامل طی مراحلی به CO_2 و H_2O تجزیه و جهت تامین انرژی مورد استفاده قرار گیرد.

محصول آمینواسیدهای گلوکوژنیک یا پیرووات است که می‌تواند به گلوکز تبدیل شود؛ و یا یکی واسطه‌های چرخه کربس (α-کتوگلوتارات، سوکسینیل‌کوآ، فومارات و اگزالواستات) که می‌توانند به اگزالواستات تبدیل شوند. می‌دانیم که اگزالواستات از واسطه‌های مسیر گلوکونئوژنز است.

محصول آمینواسیدهای کتوژنیک استیل‌کوآ و استواستیل‌کوآ (که خود می‌تواند به استیل‌کوآ بشکند) می‌باشد. استیل‌کوآ پیش‌ساز سنتز اسیدهای‌چرب است و می‌تواند به اسیدچرب و اجسام کتونی تبدیل گردد.

آمینواسیدهای کتوژنیک+گلوکوژنیک در اثر تجزیه هم واسطه‌های چرخ کربس و هم استیل‌کوآ یا استواستیل-کوآ را می‌توانند تولید کنند.

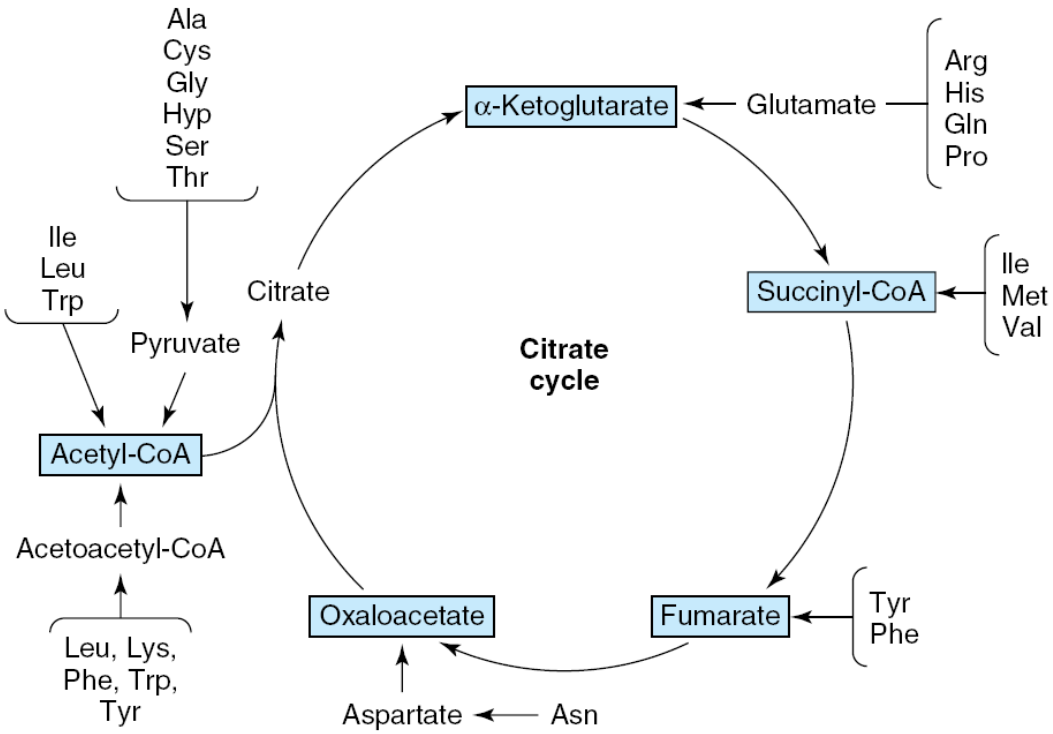


Figure 30–1. Amphibolic intermediates formed from the carbon skeletons of amino acids.

آمینواسیدهای کتوژنیک: Lys , Leu

آمینواسیدهای کتوژنیک+گلوکوژنیک : Ile , Phe , Tyr , Trp

آمینواسیدهای گلوکوژنیک: بقیه ۱۴ آمینواسید باقی‌مانده گلوکوژنیک‌اند.

بیوسنتز آمینواسیدها

ده آمینواسید در انسان ضروری هستند، یعنی بدن انسان قادر به سنتز آنها نیست و لذا باید حتما در جیره غذایی موجود باشند. اینها شامل آمینواسیدهای: والین، لوسین، ایزولوسین، متیونین، ترئونین، لایزین، آرژنین، هیستیدین، فنیل-آلانین و تریپتوفان می‌باشند. ده آمینواسید دیگر که در بدن ساخته می‌شوند به آمینواسیدهای غیرضروری معروف‌اند. بیوسنتز برخی از آمینواسیدهای غیرضروری به شرح زیر است:

آلانین

آلانین از پیرووات ساخت می‌شود. گروه آمین آن از گلوتامات یا آسپارتات می‌آید. نام آنزیم: آمینوترانسفراز

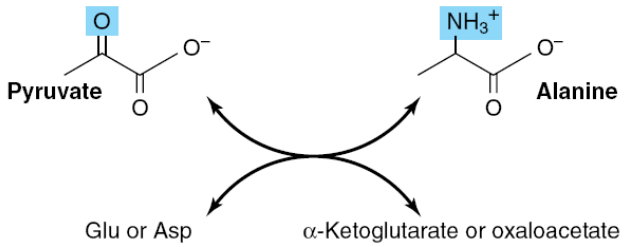


Figure 28–3. Formation of alanine by transamination of pyruvate. The amino donor may be glutamate or aspartate. The other product thus is α-ketoglutarate or oxaloacetate.

گلوتامات و گلوتامین

گلوتامات در اثر کاتالیز آنزیمی گلوتامات دهیدروژناز از α–کتوگلوتارات ساخته می‌شود و خودش در اثر آنزیم گلوتامین سینتاز می‌تواند به گلوتامین تبدیل گردد.

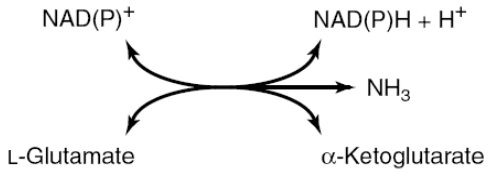


Figure 29–5. The L-glutamate dehydrogenase reaction.

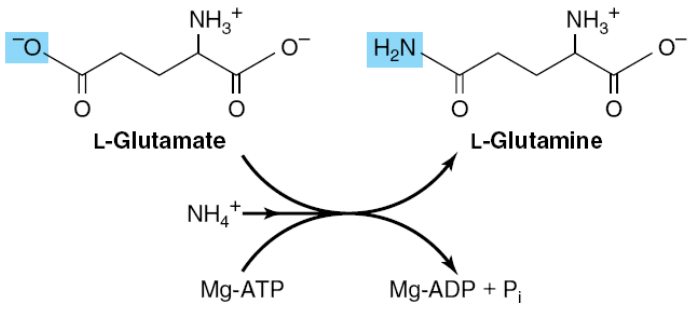
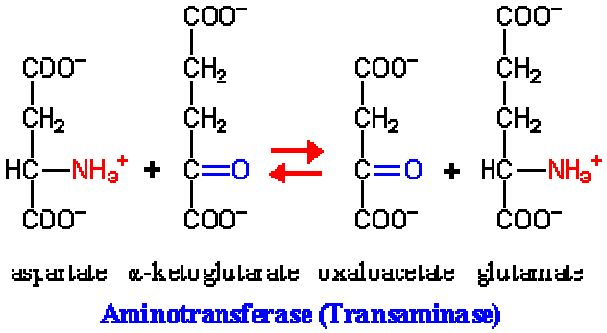


Figure 28–2. The glutamine synthetase reaction.

آسپارتات و آسپاراژین

آسپارتات با واکنش ترانس‌آمیناسیون از اگزالواستات ساخته می‌شود و با واکنش آنزیم آسپاراژین سینتتاز و مصرف انرژی با آسپاراژین تبدیل می‌شود.



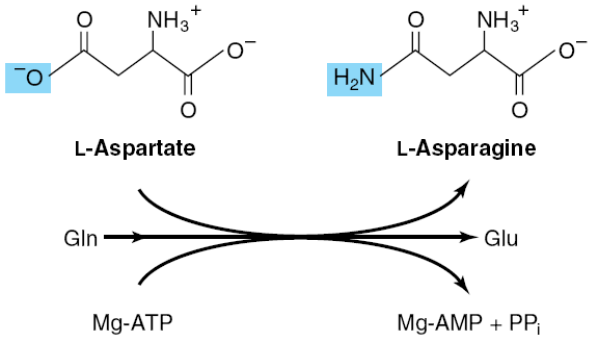
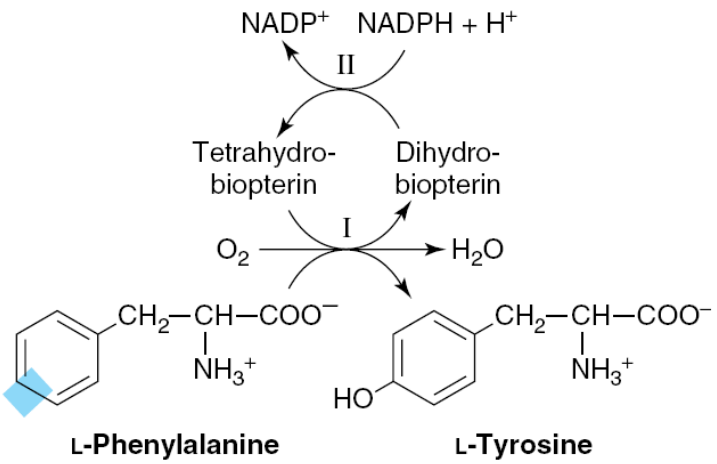


Figure 28–4. The asparagine synthetase reaction. Note similarities to and differences from the glutamine synthetase reaction (Figure 28–2).

تیروزین

تیروزین اسیدآمینه غیرضروری است که از اسیدآمینه ضروری فنیل‌آلانین ساخته می‌شود. آنزیم فنیل‌آلانین اکسیژناز این واکنش را کاتالیز می‌کند.



سرین

۳-فسفوگلیسرات که از واسطه‌های گلیکولیز است، طی سه مرحله به سرین تبدیل می‌شود. نام آنزیم‌هایی که این واکنش‌ها را کاتالیز می‌کنند به ترتیب: فسفوگلیسرات‌دهیدروژناز، فسفوسرین‌ترانس‌آمیناز، فسفاتاز

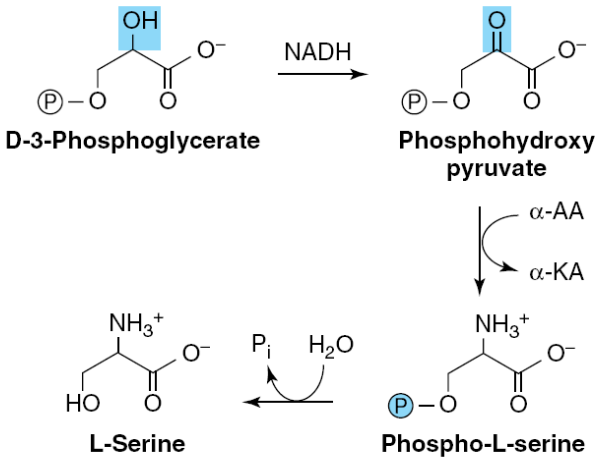


Figure 28–5. Serine biosynthesis. (α-AA, α-amino acids; α-KA, α-keto acids.)

سایر اسیدهای‌آمینه مراحل سنتز پیچیده‌تری دارند که هر یک مستلزم چندین نوع آنزیم و کوآنزیم‌های مختلف است.