INTERNATIONAL EDITION

مروری مصور لیپینکات

https://t.me/Khu_medical

ریچارد. آ. هاروی
دنیس فریر

بیوشیمی

مترجمین
(به ترتیب حروف الفبا)
طاهری علی
علمی مائده
علمی فاطمه
علیزاده سمیرا
محبی کجیدی مهدیه
مصطفایی پور ندا
معصومه نما امیر مسعود
معنوی سید محمد رضا
منتخب بگانه حسین
مهاجر بهرام
میرشاه ولد سید محمد
نجفی سمنانی فاطمه
نعیمی خالدی حسن
وحید پور نیوشا

@khu_medical

https://t.me/Khu_medical



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical

مقدمه

هر چیزی را ذکاتی است و ذکات علم، نشر آن است. بر آن شدیم به یاری خداوند متعال، ترجمهٔ کتاب بیوشیمی مروری مصوّر لیپینکات را (کتابی با نثر بسیار ساده و تصاویری خلاصه و گویا) به انجام رسانیم. یکی از محاسن این کتاب مورد استفاده بودن آن برای کلیهٔ سطوح بیوشیمی (پایه، پزشکی و بالینی) می‌باشد. در پایان هر فصلی یک نقشه تفهیمی و کاربردی از کلیه مطالب آن فصل آورده شده است و نیز این کتاب با حجم کم ولی مطالب کیفیتی بالا تدوین گردیده است.

امید است این کتاب مورد استفادهٔ اساتید ارجمند، دانشجویان عزیز رشته‌های پزشکی داروسازی، دندانپزشکی و پیراپزشکی قرار گیرد. پیشاپیش از کلیه عزیزانی که انتقاد، پیشنهاد و اصلاح دارند تشکر و قدردانی نموده و ما را مورد لطف خود قرار داده و به هر صورت ممکن نظرات سازنده خود را ارسال دارند. از کلیهٔ عزیزان که در ترجمه و چاپ کتاب ما را یاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

در پایان از انتشارات ابن‌سینا آقایان حسین افشار و عباس افشار که در تمام مراحل چاپ ما را یاری نمودند، بسیار متشکریم.

محمود دوستی

استاد بیوشیمی بالینی گروه بیوشیمی بالینی

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه مؤلف

بیوشیمی مروری مصوّر لیپینکات: هماهنگی و خلاصهٔ ضروریات بیوشیمی بالینی برای (الف) دانش‌آموختگان متخصص در زمینه‌های مرتبط با سلامتی که در حال آماده‌شدن برای آزمون صدور جواز هستند. [به‌طور مثال، مرحله اول آزمون گواهی پزشکی ایالت متحده[1]]، و (ب) متخصصانی که قصد مرور کردن یا به روز کردن اطلاعات خود را در زمینه رو به گسترش علوم پزشکی و بخصوص بیوشیمی دارند. کتاب بیوشیمی مروری مصوّر از اطلاعات فشرده، به صورت رئوس مطالب همراه با اشکال خلاصه‌وار و سؤالات تمرینی برای آموزش این مطالب پیچیده استفاده کرده است.

1- United States Medical Licensing Examination (USMLE)

فهرست مطالب

بخش ۱ ـ ساختمان و عملکرد پروتئین ۱۱

فصل ۱ ـ اسیدهای آمینه ۱۱

فصل ۲ ـ ساختمان پروتئین‌ها ۲۷

فصل ۳ ـ پروتئین‌های کروی ۶۳

فصل ۴ ـ پروتئین‌های رشته‌ای ۹۰

فصل ۵ ـ آنزیم‌ها ۱۰۵

بخش ۲ ـ متابولیسم بینابینی ۱۳۲

فصل ۶ ـ بیوانرژی و فسفریلاسیون اکسیداتیو ۱۳۲

فصل ۷ ـ مقدمه‌ای بر کربوهیدرات‌ها ۱۵۳

فصل ۸ ـ گلیکولیز ۱۶۵

فصل ۹ ـ چرخه اسید سیتریک و گلوکونئوژنز ۱۸۱

فصل ۱۰ ـ گلوکونئوژنز ۲۰۵

فصل ۱۱ ـ متابولیسم گلیکوژن ۲۱۷

فصل ۱۲ ـ متابولیسم مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدها ۲۳۴

فصل ۱۳ ـ مسیر پنتوز فسفات و NADPH ۲۴۵

فصل ۱۴ ـ گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها ۲۶۲

بخش ۳ ـ متابولسیم چربی ۲۸۴

فصل ۱۵ ـ متابولیسم لیپیدهای غذایی ۲۸۴

فصل ۱۶ ـ متابولیسم اسید چرب و تری‌آسیل گلیسرول ۲۹۷

فصل ۱۷ ـ متابولیسم لیپیدهای مرکب ۳۲۷

فصل ۱۸ ـ متابولیسم کلسترول و استروئیدها ۳۵۳

بخش ۴ ـ متابولیسم نیتروژن ۳۹۵

فصل ۱۹ ـ اسیدهای آمینه، منبع نیتروژن ۳۹۵

فصل ۲۰ ـ تجزیه و ساخت اسید آمینه ۴۲۰

فصل ۲۱ ـ تبدیل اسیدهای آمینه به محصولات تخصص یافته ۴۴۷

فصل ۲۲ ـ متابولیسم نوکلئوتید ۴۶۸

https://t.me/Khu_medical

بخش ۵ ـ هماهنگی متابولیسم ۴۹۳
فصل ۲۳ ـ تأثیرات متابولیک انسولین و گلوکاگون ۴۹۳
فصل ۲۴ ـ چرخهٔ سیری / ناشتایی ۵۱۳
فصل ۲۵ ـ دیابت شیرین ۵۳۵
فصل ۲۶ ـ چاقی ۵۵۱
فصل ۲۷ ـ تغذیه ۵۶۳
فصل ۲۸ ـ ویتامین‌ها ۵۸۵
بخش ۶ ـ [illegible] ۶۱۷
فصل ۲۹ ـ ساختار، همانندسازی و ترمیم DNA ۶۱۷
فصل ۳۰ ـ ساختار، سنتز و پردازش RNA ۶۴۷
فصل ۳۱ ـ سنتز پروتئین ۶۷۱
فصل ۳۲ ـ تنظیم بیان ژن ۷۰۱
فصل ۳۳ ـ زیست فناوری و بیماری انسان ۷۲۶

https://t.me/Khu_medical

بخش ۱:
ساختمان و عملکرد پروتئین‌ها
Proteins Structure and Function

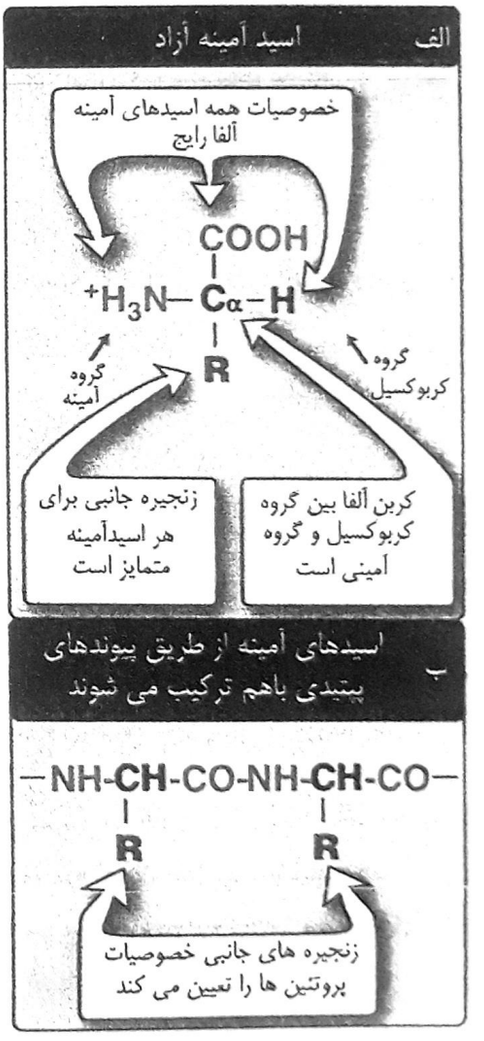
۱
اسیدهای آمینه
Amino Acids

https://t.me/Khu_medical

حسن نعیمی خالدی

I. نظر اجمالی
I. OVERVIEW

پروتئین‌ها فراوان‌ترین و از لحاظ عملکردی متنوع‌ترین مولکول‌ها در نظام حیات هستند. عملاً همه فرایندهای حیات وابسته به این دسته از مولکول‌ها می‌باشند. برای مثال آنزیم‌ها و هورمون‌های پلی‌پپتیدی متابولیسم را در بدن هدایت و تنظیم می‌کنند، در حالی که پروتئین‌های انقباضی در عضله امکان حرکت را فراهم می‌کنند. در استخوان، پروتئین کلاژن یک چارچوب برای رسوب بلورهای فسفات کلسیم[1] تشکیل می‌دهد، که همانند کابل‌های فولادی در بتن تقویت شده عمل می‌کند. در جریان خون، پروتئین‌هایی، مثل هموگلوبین و آلبومین پلاسما، مولکول‌های ناقل ضروری برای زندگی هستند، در حالی که ایمونوگلوبولین‌ها به باکتری‌ها و ویروس‌های عفونی حمله می‌کنند. به طور خلاصه پروتئین‌ها عملکردهای متفاوت باورنکردنی نشان دادند، با این وجود ویژگی ساختمانی مشترک همه آنها این است که پلیمرهای خطی اسیدهای آمینه هستند. این فصل خواص اسیدهای آمینه را توصیف می‌کند. فصل ۲ بررسی می‌کند که چگونه این واحدهای ساختمانی ساده به هم متصل شده و با ایجاد پروتئین‌هایی با ساختار سه بعدی منحصر به فرد آنها را قادر به انجام عملکردهای زیستی (بیولوژیک) خاص می‌نماید.



شکل ۱-۱
خصوصیات ساختمانی اسیدهای آمینه (شکل کاملاً پروتونه شده نشان داده شده است).

II. ساختمان اسیدهای آمینه
II. STRUCTURE OF THE AMINO ACIDS

اگر چه بیش از ۳۰۰ اسید آمینه مختلف در طبیعت یافت شده است، فقط ۲۰

1- Calcium phosphate

مورد آنها به طور رایج، به عنوان اجزاء تشکیل‌دهنده پروتئین پستانداران می‌باشند. [توجه: فقط اسید آمینه‌هایی هستند که توسط DNA، (یعنی ماده ژنتیکی) در سلول کد می‌شوند (ر.ک به صفحه ۶۱۷)]. هر اسید آمینه (به جز پرولین، که یک گروه آمین ثانویه دارد) یک گروه کربوکسیل (-COOH) و یک گروه آمین ($-NH_2$) اولیه و یک زنجیره جانبی متمایز (گروه R) متصل به اتم کربن آلفا (α) دارد (شکل الف ۱-۱). در pH فیزیولوژیک (تقریباً pH=۷/۴)، گروه کربوکسیل جدا می‌شود، که تشکیل یون کربوکسیلات با بار منفی ($-COO$) داده و گروه آمینو پروتونه ($-NH_3^+$) می‌شود. در پروتئین‌ها، تقریباً تمام این گروه‌های کربوکسیل و گروه‌های آمین از طریق پیوند پپتیدی به هم متصل می‌شوند و به طور کلی برای واکنش شیمیایی (به جز برای تشکیل پیوند هیدروژنی) در دسترس نیستند (شکل ب ۱-۱). بنابراین ماهیت زنجیره‌های جانبی است که در نهایت نقش یک اسید آمینه در پروتئین را تعیین می‌کند. لذا، طبقه‌بندی اسیدهای آمینه براساس خواص زنجیره‌های جانبی‌شان، سودمند است، به عبارت دیگر این که آیا آنها غیرقطبی (دارای توزیع یکسان الکترون‌ها می‌باشند) یا قطبی هستند (دارای توزیع نابرابر الکترون‌ها هستند) مثل اسیدها و بازها (شکل‌های ۲-۱ و ۳-۱).

الف. اسیدهای آمینه با زنجیره‌های جانبی غیرقطبی

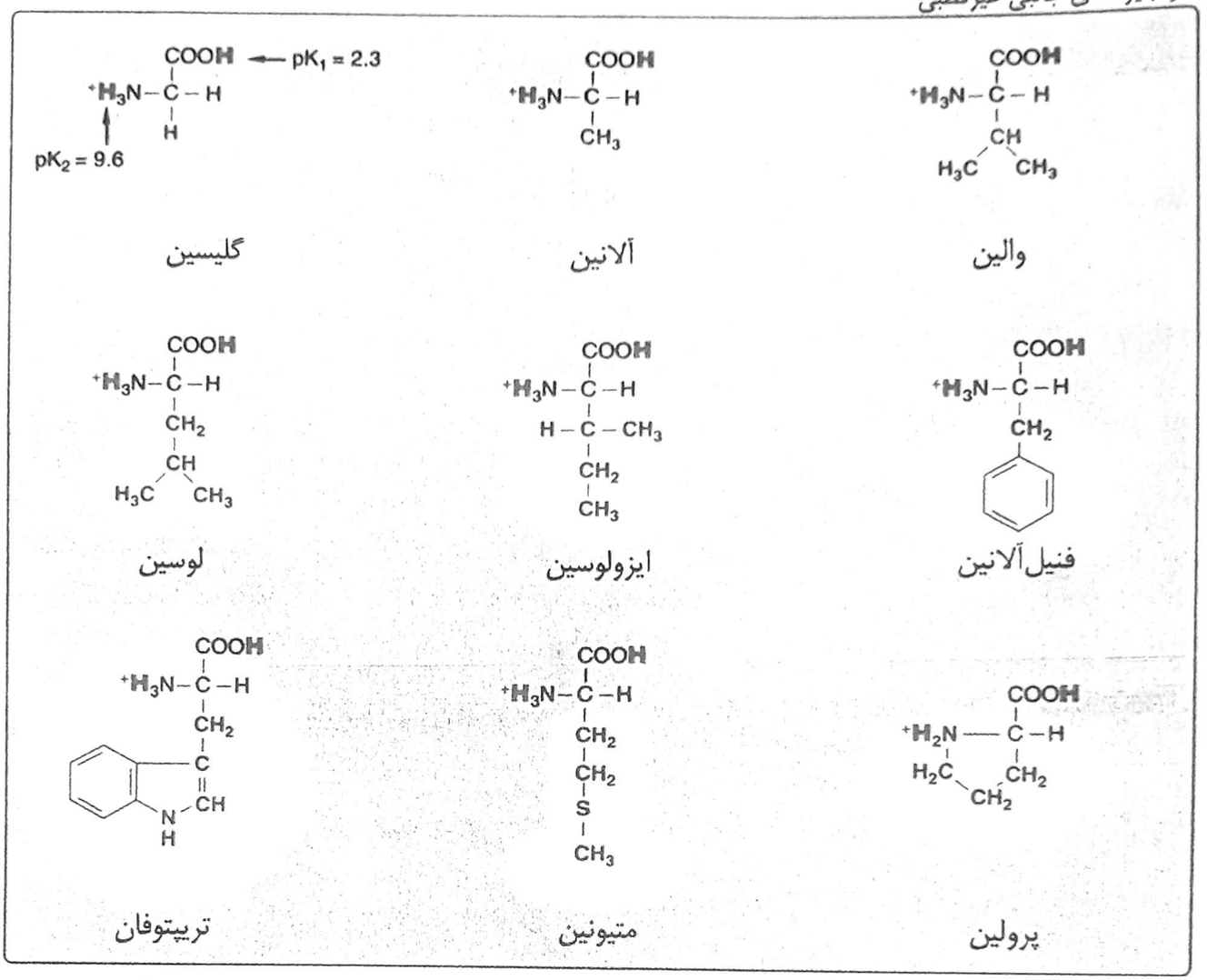
A. Amino acids with nonpolar side chains

هر کدام از این اسیدهای آمینه دارای یک زنجیره جانبی غیرقطبی هستند که می‌تواند پروتون گرفته یا از دست داده و یا در پیوندهای هیدروژنی یا یونی شرکت نمایند (شکل ۲-۱). زنجیره‌های جانبی این اسیدهای آمینه را می‌توان به عنوان روغنی یا شبه چربی، در نظر گرفت که انجام واکنش‌های هیدروفوبیک را تسریع می‌کند (ر.ک به شکل ۱۰-۲ صفحه ۴۳).

۱. جایگاه اسیدهای آمینه غیرقطبی در پروتئین‌ها (Location of nonpolar amino acids in proteins): در پروتئین‌های موجود در حلال‌های مائی (یعنی یک محیط قطبی)، زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه غیرقطبی تمایل دارند که با هم به سمت داخل پروتئین جمع شوند (شکل ۴-۱). این پدیده، که تحت عنوان اثر آب گریزی شناخته شده است، نتیجه آب‌گریزی گروه‌های R[1] غیرقطبی می‌باشد که بسیار شبیه قطرات چربی عمل می‌کنند که در محیط مائی جمع می‌شوند. لذا گروه‌های R غیرقطبی فضای داخلی پروتئین تاخورده را پر کرده و به آن شکل سه بعدی می‌دهد. با این حال، برای پروتئین‌هایی که در یک محیط آب‌گریز قرار می‌گیرند مثل غشاء، گروه‌های R غیرقطبی در سطح خارجی پروتئین یافت می‌شوند، که در

1- R-groups

زنجیره‌های جانبی غیرقطبی



شکل ۲-۱

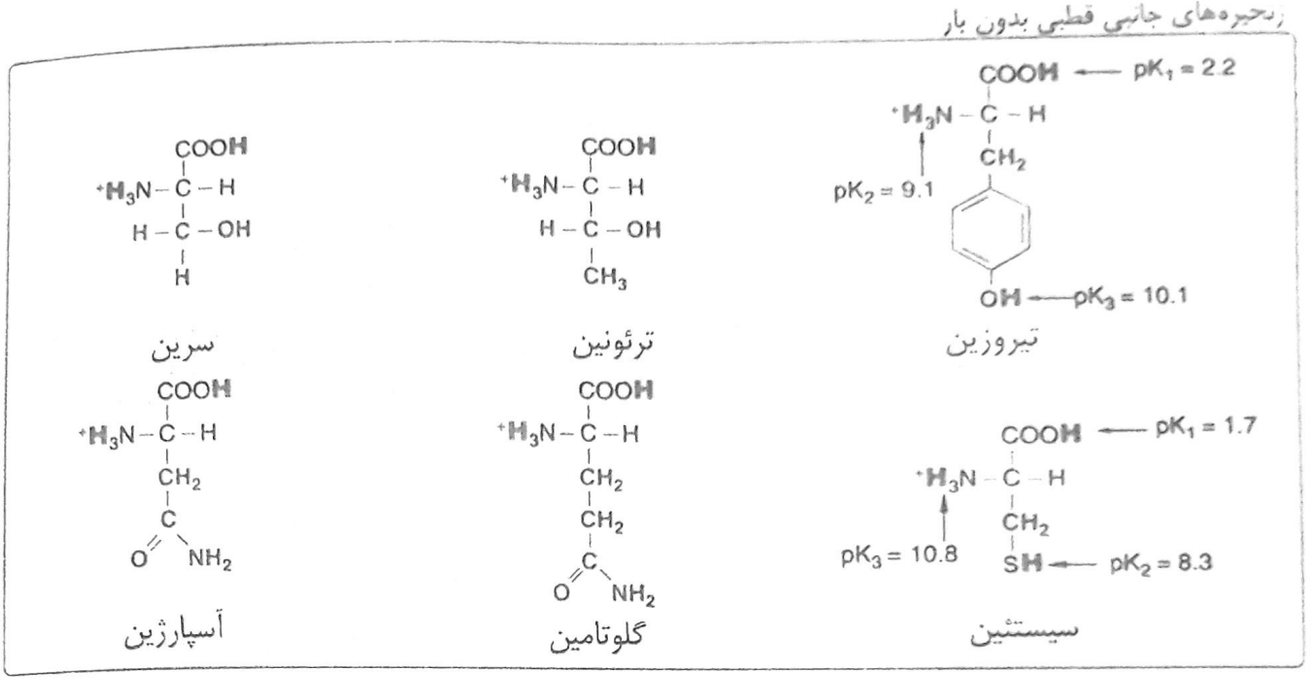
طبقه‌بندی ۲۰ اسید آمینه که به طور معمول در پروتئین‌ها یافت می‌شوند، با توجه به بار و قطبیت زنجیره‌های جانبی‌شان در pH اسیدی نشان داده می‌شود و تا شکل ۳-۱ ادامه می‌یابد. هر اسید آمینه به شکل کاملاً پروتونه شده آن نشان داده شده است، یون‌های هیدروژن قابل تفکیک به صورت قرمز نمایش داده شده‌اند. مقادیر pK برای گروه‌های آلفا کربوکسیل و آلفا آمین اسیدهای آمینه غیرقطبی، مشابه مقدار pK برای گلیسین است که نشان داده شده است (ادامه در شکل ۳-۱).

تعامل با محیط لیپیدی می‌باشند (ر.ک به شکل ۴-۱). اهمیت این فعل و انفعالات آب گریز در پایدارسازی ساختار پروتئین در صفحه ۴۵ مورد بحث قرار گرفته است.

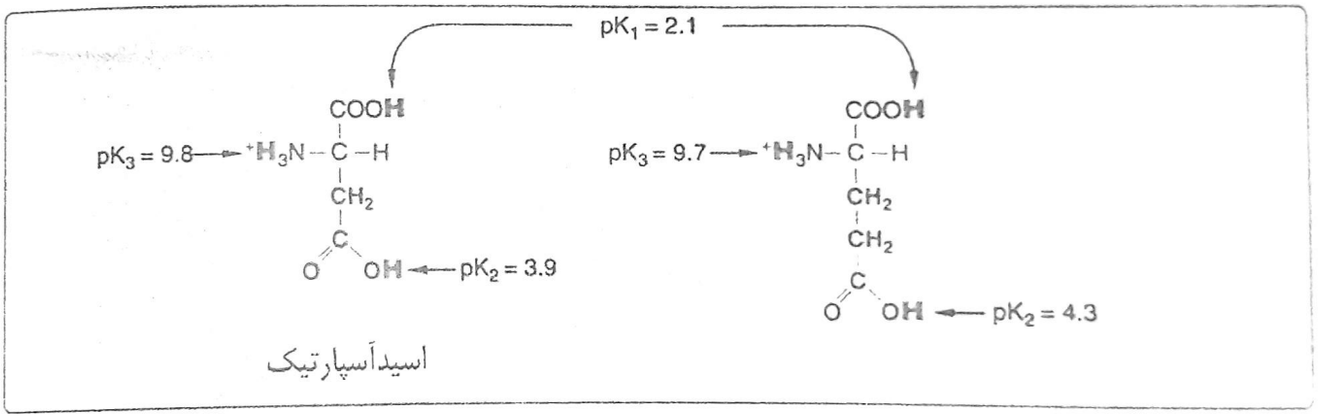
کم خونی سلولی داسی شکل[1]، یا بیماری داسی‌شدن سلول‌های قرمز خون، که از جایگزینی گلوتامات قطبی با والین غیرقطبی در جایگاه ششم در زیر واحد بتا β هموگلوبین ایجاد می‌شود (ر.ک به صفحه ۷۹).

1- Sickle cell anemia

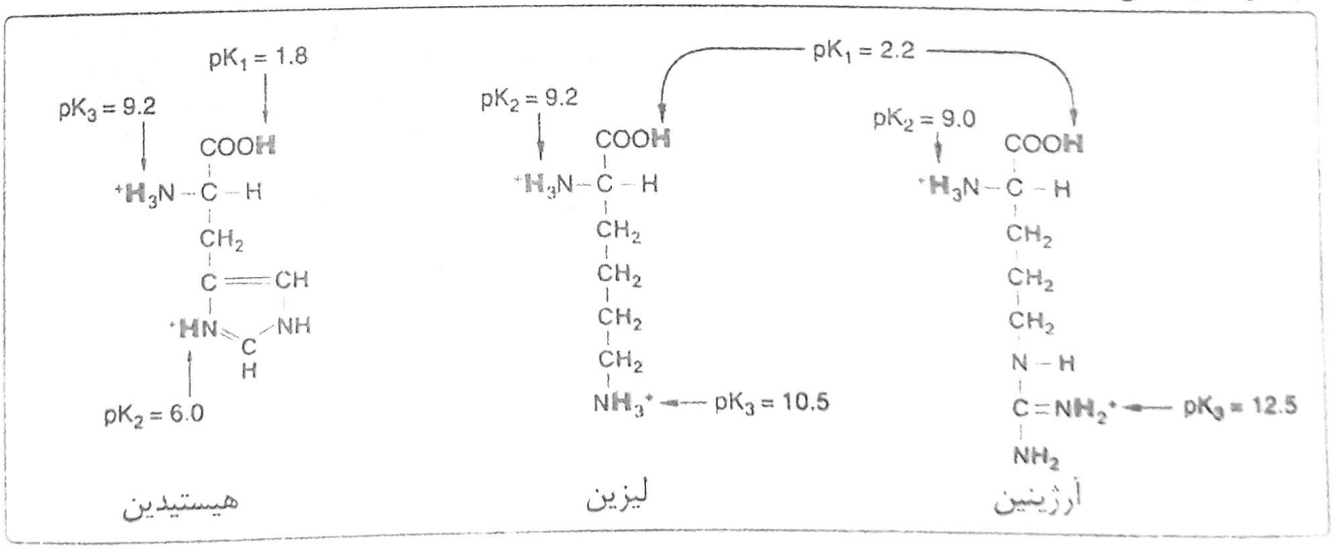
زنجیره‌های جانبی قطبی بدون بار



زنجیره‌های جانبی اسیدی



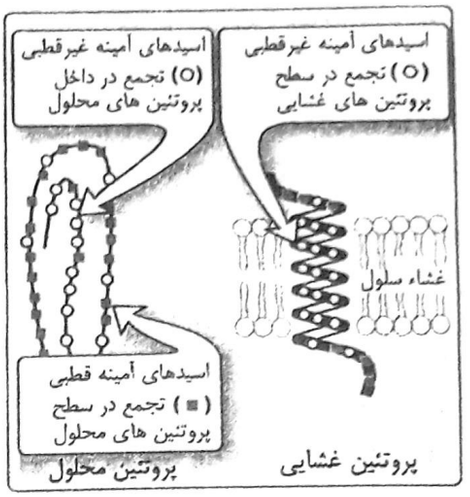
زنجیره‌های جانبی بازی



شکل ۳-۱

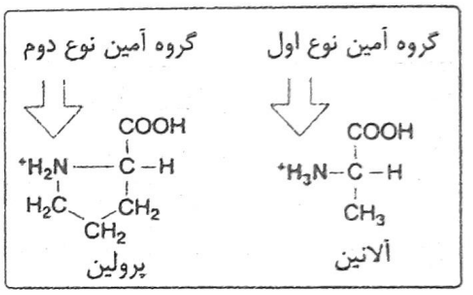
طبقه‌بندی ۲۰ اسید آمینه که به طور معمول در پروتئین‌ها یافت می‌شوند برطبق بار و قطبیت زنجیره‌های جانبی‌شان در pH اسیدی (ادامه از شکل ۲-۱).

۲. پرولین (Proline): پرولین از این لحاظ از اسیدهای آمینه دیگر متفاوت است که زنجیره جانبی پرولین و ازت آلفا آمین، تشکیل ساختار حلقوی پنج ضلعی مستحکم می‌دهد. (شکل ۵-۱) بنابراین، پرولین، یک گروه آمین ثانویه (به جای اولیه) دارد. در اغلب موارد، یک ایمینواسید[1] نامیده می‌شود. شکل هندسی منحصر به فرد پرولین در تشکیل ساختار رشته‌ای کلاژن (ر.ک به صفحه ۹۲) دخیل می‌باشد و اغلب مانع تشکیل‌شدن مارپیچ‌های آلفا[2] در پروتئین‌های کروی می‌شود (ر.ک به صفحه ۶۴).



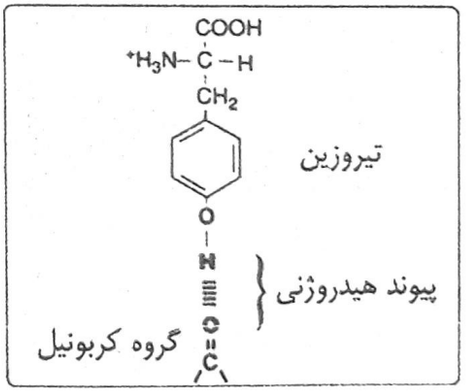
شکل ۴-۱

جایگاه اسیدهای آمینه غیرقطبی در پروتئین‌های غشایی و محلول.



شکل ۵-۱

مقایسه گروه آمین ثانویه موجود در پرولین با گروه آمین اولیه موجود در اسیدهای آمینه دیگر مانند آلانین.



شکل ۶-۱

پیوند هیدروژنی بین گروه هیدروکسیل فنلی تیروزین و مولکول دیگر دارای یک گروه کربوکسیل.

ب. اسیدهای آمینه با زنجیره‌های جانبی قطبی بدون بار
B. Amino acids with uncharged polar side chains

این اسیدهای آمینه در pH خنثی دارای بار خالصی صفر هستند، هر چند زنجیره‌های جانبی سیستئین و تیروزین، در pH قلیایی می‌توانند پروتون را از دست بدهند. (ر.ک به شکل ۳-۱). سرین، ترئونین و تیروزین دارای یک گروه هیدروکسیل قطبی هستند که می‌توانند در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت کنند (شکل ۶-۱). زنجیره‌های جانبی آسپاراژین و گلوتامین شامل یک گروه کربونیل[3] و یک گروه آمید[4] هستند که هر دو آنها می‌توانند در تشکیل پیوند هیدروژنی نیز شرکت کنند.

۱. پیوند دی‌سولفیدی (Disulfide bond): زنجیره جانبی سیستئین حاوی یک گروه سولفیدریل[5] (-SH) است که بخش مهمی از جایگاه فعال بسیاری از آنزیم‌ها می‌باشد. در پروتئین‌ها، گروه‌های SH- دو سیستئین، اکسید شده و تشکیل دایمر سیستین می‌دهد که دارای اتصال متقاطع کووالانسی به نام پیوند دی‌سولفیدی (-S-S) هستند (برای بررسی بیشتر در مورد تشکیل پیوند دی‌سولفید ر.ک به صفحه ۴۴).

> بسیاری از پروتئین‌های خارج سلولی توسط پیوندهای دی‌سولفیدی پایدار می‌شوند، به عنوان مثال آلبومین پروتئینی است که حامل انواع مختلفی از مولکول‌ها در خون است.

۲. زنجیره‌های جانبی به عنوان جایگاه‌های اتصالی برای سایر ترکیبات (Side chains as sites of attachment for other compounds): گروه هیدروکسیل قطبی سرین، ترئونین و به ندرت

1- Imino acid
2- α-Helices
3- Carbonyl
4- Amide
5- Sulfydryl

تیروزین، می‌تواند به عنوان جایگاه اتصال برای ساختارهایی مانند گروه فسفات عمل کند. علاوه بر این، گروه آسپاراژین و همچنین گروه هیدروکسیل سرین یا ترئونین نیز می‌توانند به عنوان یک جایگاه اتصال برای زنجیره‌های الیگوساکاریدی[1] در گلیکوپروتئین‌ها[2] عمل کنند (ر.ک به صفحه ۲۷۴).

ج. اسیدهای آمینه با زنجیره‌های جانبی اسیدی
C. Amino acids with acidic side chains

اسیدهای آمینه، اسید آسپارتیک و اسید گلوتامیک، دهنده پروتون هستند. در pH فیزیولوژیک، زنجیره‌های جانبی این اسیدهای آمینه به طور کامل یونیزه می‌شود، که شامل یک گروه کربوکسیل ($-COO^-$) با بار منفی می‌باشند از این رو آنها را آسپارتات یا گلوتامات نامیده‌اند. این مطلب تأکید می‌کند این اسیدهای آمینه در pH فیزیولوژیک با بار منفی هستند (ر.ک به شکل ۳-۱).

د. اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی بازی
D. Amino acids with basic side chains

زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه بازی، دریافت‌کننده پروتون می‌باشد (ر.ک به شکل ۳-۱). در pH فیزیولوژیک زنجیره‌های جانبی لیزین و آرژینین به طور کامل یونیزه شده و دارای بار مثبت می‌شوند. در مقابل، هیستیدین دارای خاصیت بازی ضعیفی است و در pH فیزیولوژیک این اسید آمینه کاملاً بدون باز می‌شود. امّا وقتی هیستیدین در پروتئین جای می‌گیرد، زنجیره جانبی آن می‌تواند دارای بار مثبت یا خنثی باشد، این رخداد به محیط یونی ایجاد شده توسط زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پروتئین بستگی دارد. این ویژگی مهم هیستیدین به ایفای نقش آن در عملکرد پروتئین‌هایی نظیر هموگلوبین کمک (ر.ک به صفحه ۷۱) می‌کند.

هـ حروف اختصاری اسیدهای آمینه رایج موجود
E. Abbreviations and symbols for commonly occurring amino acids

نام هر اسید آمینه، سه حرف اختصاری مرتبط و یک حرف تک حرفی است (شکل ۷-۱). کدهای تک حرفی با قوانین زیر تعیین شده است:

۱. تک حرفی و منحصر به فرد (Unique first letter): اگر فقط یک اسید آمینه با یک حرف خاص شروع شود، در این صورت می‌توان از آن حرف به عنوان حرف اختصاری برای آن اسید آمینه استفاده کرد. به عنوان مثال I=isoleucine.

1 تک حرفی واحد

Cysteine	=	Cys	= C
Histidine	=	His	= H
Isoleucine	=	Ile	= I
Methionine	=	Met	= M
Serine	=	Ser	= S
Valine	=	Val	= V

2 اسیدهای آمینه رایج موجودی که اولویت دارند

Alanine	=	Ala	= A
Glycine	=	Gly	= G
Leucine	=	Leu	= L
Proline	=	Pro	= P
Threonine	=	Thr	= T

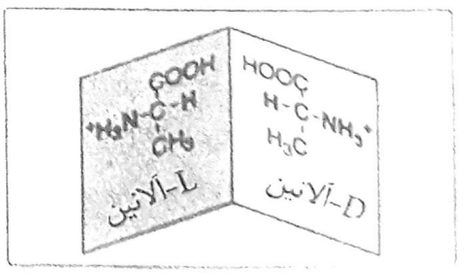
3 نام های صدایی مشابه

Arginine	=	Arg	= R ("aRginine")
Asparagine	=	Asn	= N (contains N)
Aspartate	=	Asp	= D ("asparDic")
Glutamate	=	Glu	= E ("glutEmate")
Glutamine	=	Gln	= Q ("Q-tamine")
Phenylalanine	=	Phe	= F ("Fenylalanine")
Tyrosine	=	Tyr	= Y ("tYrosine")
Tryptophan	=	Trp	= W (double ring in the molecule)

4 حرف نزدیک به حرف اولیه

Aspartate or asparagine	=	Asx	= B (near A)
Glutamate or glutamine	=	Glx	= Z
Lysine	=	Lys	= K (near L)
Undetermined amino acid	=		X

شکل ۷-۱
اختصارات و نمادهایی برای اسیدهای آمینه رایج موجود.



شکل ۸-۱
شکل‌های D و L آلانین تصاویر آینه‌ای هستند.

1- Oligosaccharide
2- Glycoproteins

۲. در نام‌گذاری، رایج‌ترین اسیدهای آمینه اولویت دارند (Most commonly occurring amino acids have priority): اگر بیش از یک اسید آمینه، با یک حرف خاص شروع می‌شود، رایج‌ترین این اسیدهای آمینه، این حرف را به عنوان حرف اختصاری دریافت می‌کند. به عنوان مثال، گلیسین رایج‌تر از گلوتامات می‌باشد بنابراین G=Glycine.

۳. نام‌هایی که تشابه صوتی دارند (Similar sounding names): برخی از حروف اختصاری تک حرفی، صدایی شبیه اسید آمینه‌ای که معرفی می‌کنند را دارند. برای مثال، F=phenylalaine یا W=tryptophan (چون که اِلمرفود[1] آن را twyptophan نامیده است).

۴. حرف نزدیک به حرف اولیه (Letter close to initial letter): برای اسیدهای آمینه باقی‌مانده، یک حرف اختصاری تک حرفی اختصاص داده می‌شود. که تا آن جا که ممکن است به اولین حرف اسید آمینه نزدیک باشد، به عنوان مثال K=lysine. علاوه بر این، B به Asx اختصاص داده شده، که اسید آسپارتیک و یا آسپاراژین را مشخص می‌کند، Z به Glx اختصاص داده شد، که اسید گلوتامیک و یا گلوتامین را مشخص می‌کند، و X مختص اسید آمینه تعیین نشده است.

و. خواص نوری اسیدهای آمینه

F. Optical properties of amino acids

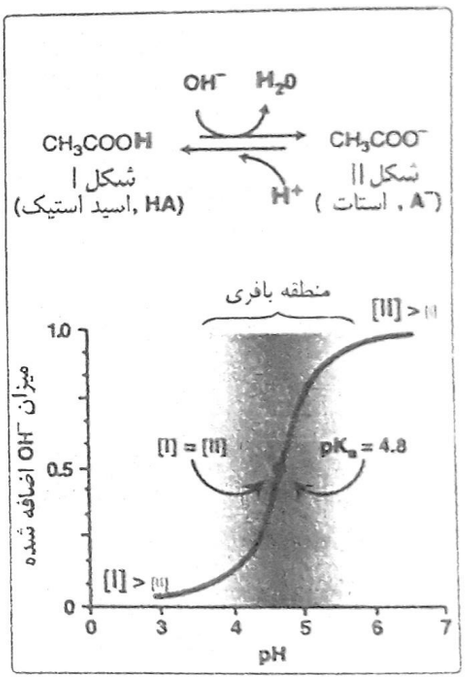
کربن آلفا یک اسید آمینه به چهار گروه شیمیایی مختلف متصل می‌شود و بنابراین یک اتم کربن کایرال[2] یا فعال نوری است. گلیسین استثنا است، چون کربن آلفا آن ۲ تا استخلاف هیدروژن دارد و بنابراین، از نظر نوری، غیرفعال است. اسیدهای آمینه دارای یک مرکز نامتقارن در کربن آلفا می‌توانند به دو شکل D و L وجود داشته باشند، که تصاویر آینه‌ای همدیگر هستند (شکل ۸-۱). دو شکل در هر جفت، استریوایزومرها[3]، ایزومرهای نوری[4] یا ایزومرهای آینه‌ای[5] نامیده می‌شوند. همه اسیدهای آمینه موجود در پروتئین‌ها دارای پیکربندی L هستند. با این حال یک سری اسیدهای آمینه D در برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها و در دیواره‌های سلولی باکتری‌ها و گیاهان یافت می‌شوند. (برای بحث بیشتر در مورد متابولیسم اسیدهای آمینه D ر.ک به صفحه ۴۰۸).

1- Elmer Fudd
2- Chiral
3- Stereoisomers
4- Optical isomers
5- Optical isorners

III. خصوصیات اسیدی و بازی اسیدهای آمینه

III. ACIDIC AND BASIC PROPERTIES OF AMINO ACIDS

اسیدهای آمینه در محلول‌های مائی حاوی گروه‌های آلفا کربوکسیل[1] اسیدی ضعیف و گروه‌های آلفا آمین[2] بازی ضعیف می‌باشند. علاوه بر این، هر یک از اسیدهای آمینه اسیدی و بازی شامل یک گروه یونیزه شونده در زنجیره جانبی خود هستند. بنابراین، هم اسیدهای آمینه آزاد و هم بعضی از اسیدهای آمینه موجود در پیوندهای پپتیدی می‌توانند به عنوان بافر عمل کنند. به یاد داشته باشید که اسیدها را می‌توان به عنوان دهنده پروتون و بازها به عنوان گیرنده پروتون تعریف کرد. اسیدها یا بازهای ضعیف به مقدار اندکی یونیزه می‌شوند. غلظت پروتون در محلول‌ها به صورت pH نشان داده می‌شود: $pH = \log\frac{1}{[H^+]}$ یا $pH = -\log[H^+]$. رابطه کمی بین pH محلول و غلظت یک اسید ضعیف (HA) و باز مزدوج آن (A^-) توسط معادله هندرسون ـ هاسلباخ[3] نشان داده می‌شود.



شکل ۹-۱
منحنی تیتراسیون اسید استیک.

A. Derivation of the equation الف. مشتق‌گیری از معادله

آزادشدن پروتون توسط یک اسید ضعیف که به صورت HA نمایش داده شده است را در نظر بگیرید:

$$\underset{\text{اسید ضعیف}}{HA} \rightleftarrows \underset{\text{پروتون}}{H^+} + \underset{\text{شکل نمک یا باز مزدوج}}{A^-}$$

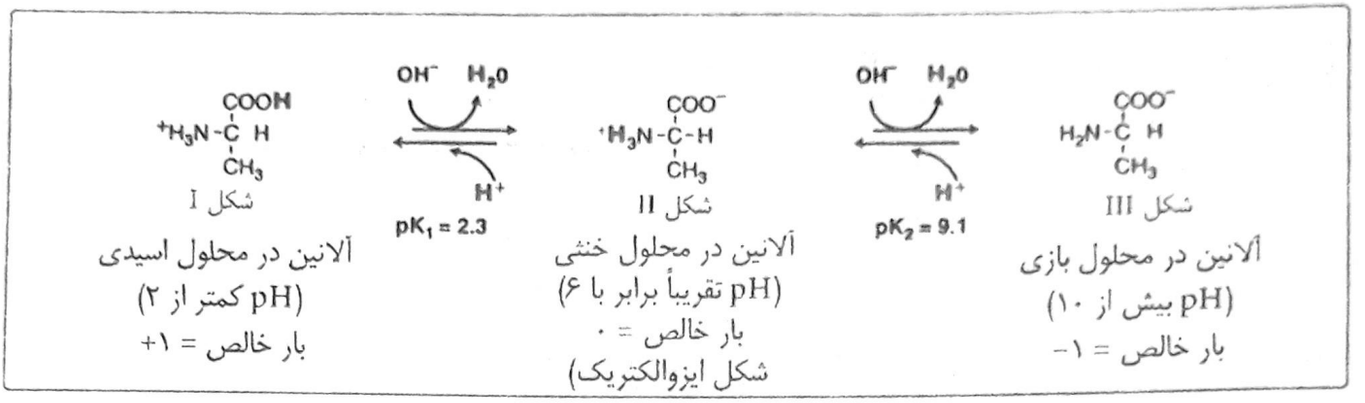
نمک یا باز مزدوج، (A^-)، شکل یونیزه شده اسید ضعیف است. با این تعریف، ثابت تفکیک[4] اسید، K_a بدین صورت است:

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

[توجه: هر چه K_a بزرگ‌تر باشد، اسید قوی‌تر است زیرا اکثر HA به H^+ و A^- تفکیک می‌شود برعکس هر چه K_a کوچک‌تر باشد، اسید کمتر تفکیک شده و لذا اسید ضعیف‌تری است]. با در نظر گرفتن $[H^+]$ در معادله بالا و گرفتن لگاریتم از هر دو طرف معادله و ضرب هر دو طرف معادله در ۱- و جایگزین‌کردن $pH = -\log[H^+]$ و $pK_a = -\log K_a$، می‌توان معادله هندرسون هاسلباخ را به دست آورد.

$$pH = pK_a + \text{Log}\frac{[A^-]}{[HA]}$$

1- α-Carboxyl
2- α-Amino
3- Henderson-Hasselbalch
4- Dissociation constant



شکل ۱۰-۱

شکل‌های یونی آلانین در محلولی اسیدی، خنثی و بازی.

B. Buffers ب. بافرها

بافر محلولی است که در برابر تغییر pH پس از اضافه کردن یک اسید یا باز مقاومت می‌کند. بافر را می‌توان با مخلوط کردن یک اسید ضعیف (HA) با باز مزدوج آن (A^-) تهیه کرد. بنابراین اگر یک اسید مانند HCl به یک محلول اضافه شود، A^- می‌تواند در فرایند تبدیل‌شدن به HA، آن را خنثی کند. اگر یک باز اضافه شود، HA می‌تواند در فرایند تبدیل‌شدن به A^-، آن را خنثی کند. حداکثر ظرفیت بافری، در pH برابر با pK_a می‌باشد، اما یک جفت اسید ـ باز مزدوج هنوز هم می‌تواند به عنوان یک بافر مؤثر عمل کند تا زمانی که pH محلول تقریباً در محدوده ۱ ± واحد pH از pK_a باشد. اگر مقدارهای HA و A^- برابر باشند، pH با pk_a برابر است همان طور که در شکل ۹-۱ نشان داده شده است، محلول حاوی اسید استیک ($HA=CH_3-COOH$) و استات ($A^-=CH_3-COO^-$) با pk_a معادل ۴/۸ با حداکثر ظرفیت بافری در pH = ۴/۸ در برابر تغییرات pH از ۳/۸ تا ۵/۸ مقاومت می‌کند. در مقادیر pH کمتر از pK_a، شکل پروتونه شده اسید (CH_3-COOH) نوع غالب است. در مقادیر pH بیش از pK_a، شکل بازی دپروتونه (CH_3-COO^-) نوع غالب در محلول است.

C. Titration of an amino acid ج. تیتراسیون یک اسید آمینه

۱. تفکیک گروه کربوکسیل (Dissociation of the carboxyl group)

منحنی تیتراسیون یک اسید آمینه را می‌توان به همان ترتیب که برای اسید استیک شرح داده شده مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. به عنوان مثال، آلانین را در نظر بگیرید که هم دارای یک گروه آلفاکربوکسیل و هم یک آلفاآمین است. در pH پایین (اسیدی)، هر دوی این گروه‌ها پروتونه می‌شوند (در شکل ۱۰-۱ نشان داده شده است).

موقعی که pH افزایش پیدا می‌کند، گروه COOH- فرم ۱ می‌تواند با دادن پروتون به محلول، تفکیک شود. آزادسازی پروتون منجر به تشکیل گروه کربوکسیلات، ($-COO^-$) می‌شود. این ساختار به فرم دوم نشان داده شده است که فرم دو قطبی مولکول است (ر.ک به شکل ۱۰-۱). این فرم که همچنین زوئیترون[1] نامیده می‌شود، فرم ایزوالکتریک[2] آلانین است به عبارت دیگر بار کلّی (خالص) صفر دارد.

۲. کاربرد معادله هندرسون ـ هاسلباخ (Application of the Henderson-Hasselbalch equation): ثابت تفکیک گروه کربوکسیل یک اسید آمینه K_1 نامیده می‌شود نه K_a، چون مولکول دارای یک گروه قابل تیتر دوم نیز می‌باشد. معادله هندرسون ـ هاسلباخ را می‌توان برای تحلیل تفکیک گروه کربوکسیل آلانین به همان روشی که برای اسید استیک شرح داده شده مورد استفاده قرار داد:

$$K_1 = \frac{[H^+][II]}{[I]}$$

در اینجا I شکل پروتونه کامل آلانین و II، شکل ایزوالکتریک آلانین است (ر.ک به شکل ۱۰-۱). این معادله را می‌توان دوباره مرتب کرده و برای استفاده به فرم لگاریتمی تبدیل نمود تا فرمول زیر به دست آید:

$$pH = pK_1 + \log \frac{[II]}{[I]}$$

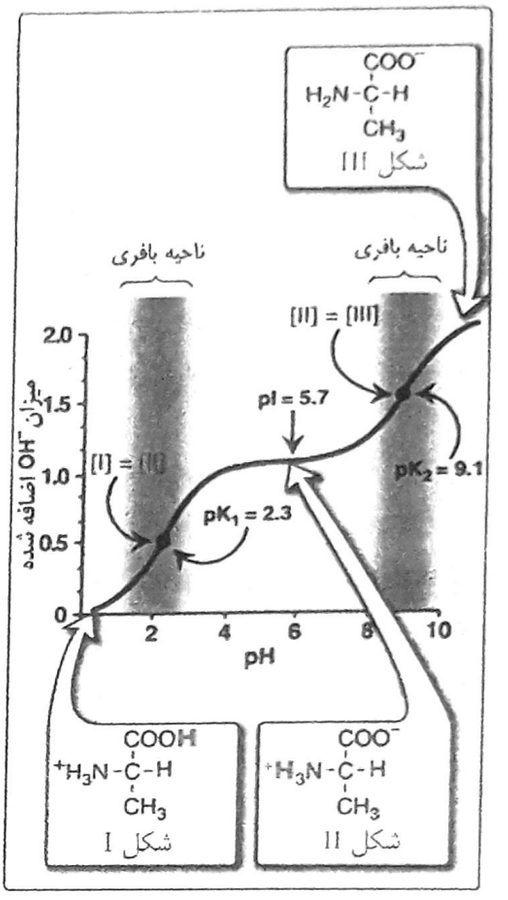
۳. تفکیک گروه آمین (Dissociation of the amino group): گروه قابل تیتر دوم آلانین، گروه آمین ($-NH_3^+$) است که در شکل ۱۰-۱ نشان داده شده است. این یک اسید بسیار ضعیف‌تر از گروه COOH- است و بنابراین ثابت تفکیک (K_2) کوچک‌تر دارد. [توجه: بنابراین pK_a آن بزرگ‌تر است]. آزادشدن یک پروتون از گروه آمین پروتونه شده فرم II منجر به ایجاد فرم III کاملاً پروتونه شده آلانین می‌گردد (ر.ک به شکل ۱۰-۱).

۴. pKهای آلانین (pKs of alanine): جداشدن ترتیبی پروتون‌ها از گروه کربوکسیل و آمین آلانین در شکل ۱۰-۱ خلاصه شده است. هر گروه قابل تیتر یک pK_a دارد که از نظر عددی، برابر با میزانی از pH است که (دقیقاً) در آن گروه، نیمی از پروتون‌ها را از دست داده باشد. pK_a برای گروه اسیدی (—COOH)، pK_1 می‌باشد، در حالی که برای گروه اسیدی بعدی ($-NH_3^+$)، pK_2 است.

1- Zwitterion

2- Isoelectric

۵.منحنی تیتراسیون آلانین (Titration curve of alanine): با استفاده از معادله هندرسون - هاسلباخ برای هر گروه اسیدی مجزا محاسبه منحنی کامل تیتراسیون یک اسید ضعیف امکان‌پذیر است. شکل ۱۱-۱، تغییر در pH را نشان می‌دهد که در حین افزودن باز به شکل کاملاً پروتونه شده آلانین (I) اتفاق می‌افتد تا شکل کاملاً (پروتونه شده (III) را ایجاد کند. به ذیل توجه کنید:



شکل ۱۱-۱
منحنی تیتراسیون آلانین

- **جفت‌های بافری (Buffer pairs):** جفت $-COOH/-COO^-$ می‌تواند به عنوان بافر در ناحیه اطراف pK_1 عمل کند و جفت $-NH_3^+/-NH_2$ می‌تواند به عنوان بافر در ناحیه اطراف pK_2 عمل کند.

- **زمانی که pH=pK باشد (When pairs):** زمانی که pH با pk_1 (۲/۳) برابر باشد، مقادیر برابری از فرم I و II آلانین در محلول وجود دارد. وقتی که pH با pK_2 (۹/۱)، برابر باشد، مقادیر مساوی از شکل II و III در محلول وجود دارد.

- **نقطه ایزوالکتریک (Isoelectric point):** در pH خنثی، آلانین عمدتاً به شکل دو قطبی II وجود دارد، که در آن گروه‌های کربوکسیل و آمین یونیزه می‌شوند، اما بار خالص صفر است. نقطه ایزوالکتریک (pI)، pHی است که در آن اسید آمینه از نظر الکتریکی، خنثی است، یعنی در آن مجموع بارهای مثبت برابر با مجموع بارهای منفی است. برای یک اسید آمینه، مانند آلانین که فقط دو اتم هیدروژن قابل تفکیک (یکی از گروه آلفاکربوکسیل و یکی از گروه آلفاآمین) دارد، pI، میانگین pK_1 و pK_2 است (۵/۷ = ۲ ÷ [۲/۳+۹/۱] =pI ر.ک به شکل ۱۱-۱). بدین ترتیب pI بین pK_1 (۲/۳) و pK_2 (۹/۱) خواهد بود. pI برابر با میزان pHی است که در آن شکل II (با بار خالص صفر) غالب است و همچنین میزان مساوی از شکل I (بار خالص ۱+) و شکل III (بار خالص ۱-) وجود دارد.

جداسازی پروتئین‌های پلاسما از نظر بار، معمولاً در یک pH بالاتر از pI پروتئین‌ها انجام می‌شود، در نتیجه بار پروتئین‌ها منفی است. در یک میدان الکتریکی، پروتئین‌ها به سمت الکترود مثبت با سرعتی متناسب با بار خالص منفی‌شان، حرکت خواهند کرد. اختلاف در الگوی حرکت، بیماری‌های خاصی را مشخص می‌کند.

۶. بار خالص اسیدهای آمینه در pH خنثی (Net charge of amino acids at neutral pH): در pH فیزیولوژیک، اسیدهای آمینه، یک گروه با بار منفی ($-COO^-$) و یک گروه با بار مثبت ($-NH_3^+$) دارند که هر دو متصل به کربن آلفا هستند. [توجه: گلوتامات، آسپارتات، هیستیدین، آرژینین، و لیزین گروه‌های باردار اضافی در زنجیره جانبی خودشان دارند]. موادی که مانند اسیدهای آمینه می‌توانند هم به عنوان یک اسید و هم یک باز عمل می‌کنند، آمفوتریک[1] نامیده شده و به عنوان آمفولیت (الکترولیت‌های آمفوتریک) شناخته می‌شوند.

د. کاربردهای دیگر معادله هندرسون - هاسلباخ
D. Other applications of the Henderson-Hasselbalch equation

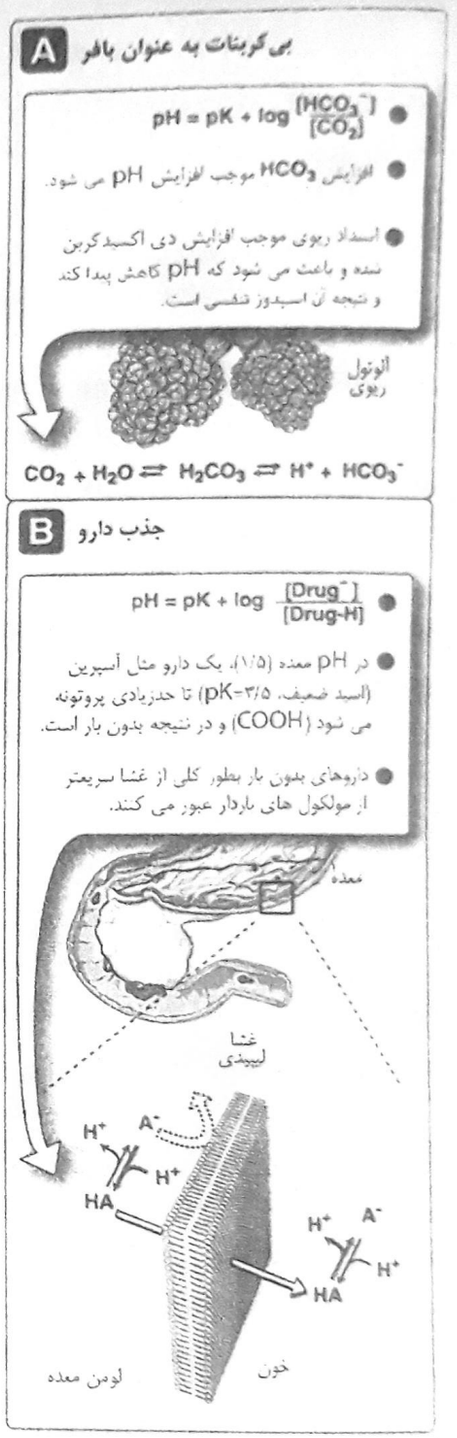
معادله هندرسون - هاسلباخ را می‌توان برای محاسبه چگونگی پاسخ pH یک محلول فیزیولوژیک به تغییرات غلظت اسید ضعیف و یا شکل نمک مربوط به آن به کار برد. برای مثال، در سیستم بافر بی‌کربنات، معادله هندرسون - هاسلباخ، چگونگی تغییرات در غلظت یون بی‌کربنات [HCO_3^-] و اثر CO_2 بر pH را پیش‌بینی می‌کند (شکل الف۱۲-۱). این معادله همچنین برای محاسبه فراوانی اشکال یونی داروهای اسیدی و بازی مفید است، مانند بسیاری از داروها یا اسیدهای ضعیف یا بازهای ضعیف هستند (شکل ب۱۲-۱). داروهای اسیدی (HA)، پروتون (H^+) آزاد می‌کنند، و آنیون باردار (A^-) ایجاد می‌کند.

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

بازهای ضعیف (BH^+) همچنین می‌توانند H^+ آزاد کنند. به هر حال، شکل پروتونه شده داروهای بازی، معمولاً باز دارند، هر یک پروتون از دست داده و باز بدون بار ایجاد می‌کند (B).

$$BH^+ \rightleftharpoons B + H^+$$

اگر یک دارو بدون بار باشد راحت‌تر از غشاها عبور می‌کند، بنابراین، یک اسید ضعیف همانند آسپیرین، HA بدون بار می‌تواند از طریق غشا نفوذ کند و A^- نمی‌تواند. یک باز ضعیف، همانند مورفین، شکل بدون بار (B) می‌تواند از طریق غشا نفوذ کند و BH^+ نمی‌تواند نفوذ کند. بنابراین، غلظت مؤثر شکل قابل نفوذ هر دارو در محل جذب آن با غلظت نسبی شکل‌های باردار و بدون بار مربوطه مشخص می‌شود. نسبت بین این دو شکل از طریق pH محل جذب و قدرت اسید و یا باز ضعیف که توسط pK_a گروه قابل یونیزه مشخص می‌شود، تعیین می‌گردد. معادله هندرسون - هاسلباخ برای تعیین



شکل ۱۲-۱
معادله هندرسون هاسلباخ برای پیش‌بینی استفاده می‌شود: الف. تغییرات در pH ناشی از تغییر در غلظت $HCO3^-$ یا CO_2. ب. اشکال یونی داروها

1- Amphoteric

این که چه مقدار دارو در دو طرف غشایی که دو قسمت با pH متفاوت را از هم مجزا می‌کند مفید است. برای مثال معده (pH=۱-۱/۵) و پلاسمای خون (pH=۷/۴).

IV. CONCEPT MAPS — IV. نقشه‌های مفهومی

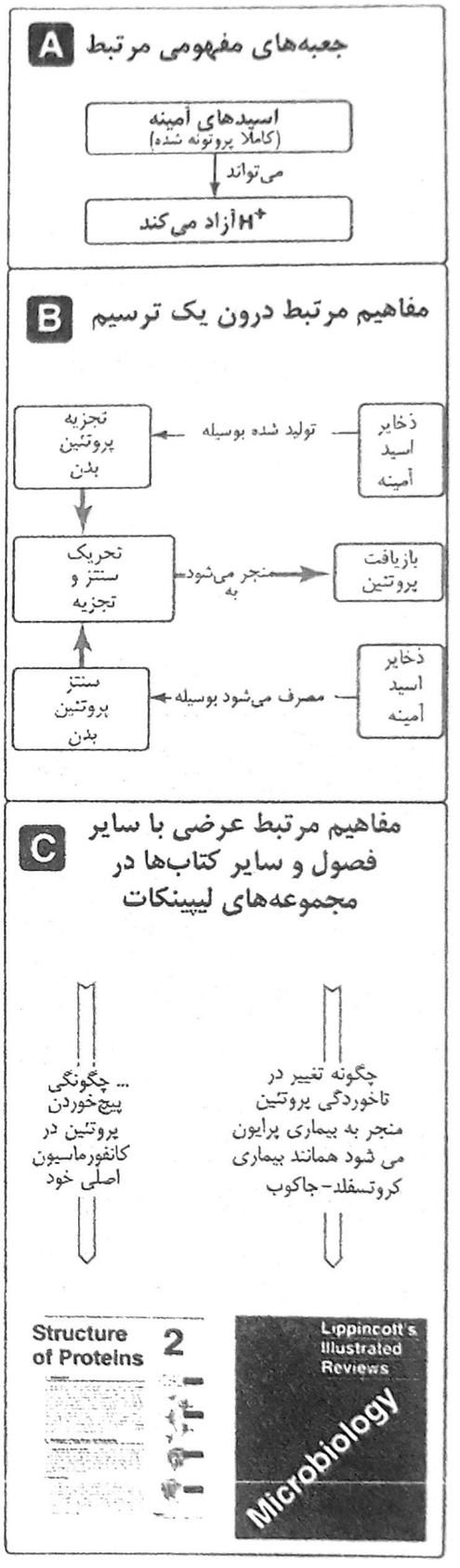
گاهی اوقات دانشجویان، به جای این که به بیوشیمی به عنوان مفاهیمی که باید درک شود نگاه کنند، آن را به صورت اطلاعات یا معادلات مبهمی که باید حفظ شود نگاه می‌کنند. جزئیات فراهم شده برای درک عمیق این مفاهیم سهواً موجب گیجی و حواس‌پرتی می‌شود. آنچه که فقدان آن احساس می‌شود یک نقشه راه است یعنی یک راهنمایی که برای دانشجو درک عمیق و مستقیم از این که چگونه موضوعات مختلف با یکدیگر جفت و جور می‌شوند تا مفهوم را برسانند را فراهم می‌کند. لذا نویسندگان، یک سری نقشه‌های مفهومی بیوشیمیایی را ایجاد کرده‌اند که به صورت تصویری، ارتباط بین ایده‌های ارائه شده در یک محل و چگونگی دسته‌بندی و سازمان‌دهی اطلاعات را نشان می‌دهد. بنابراین یک نقشه مفهومی ابزاری برای تجسم ارتباط بین مفاهیم است. موضوعات به صورت سلسله مراتبی با حداکثر کلیات ارائه می‌شود که عمومی‌ترین مفاهیم در بالای نقشه، و مفاهیم اختصاصی‌تر در زیر آن قرار می‌گیرند. نقشه‌های مفهومی به طور ایده‌آل، به عنوان الگوها یا راهنمایی‌هایی برای سازمان‌دهی اطلاعات عمل می‌کنند، به طوری که دانشجو می‌تواند به راحتی بهترین راه‌هایی را پیدا کند که اطلاعات جدید را با دانشی که قبلاً داشته یکپارچه نماید.

الف. چگونه نقشه مفهومی ساخته می‌شود؟

A. How is a concept map constructed?

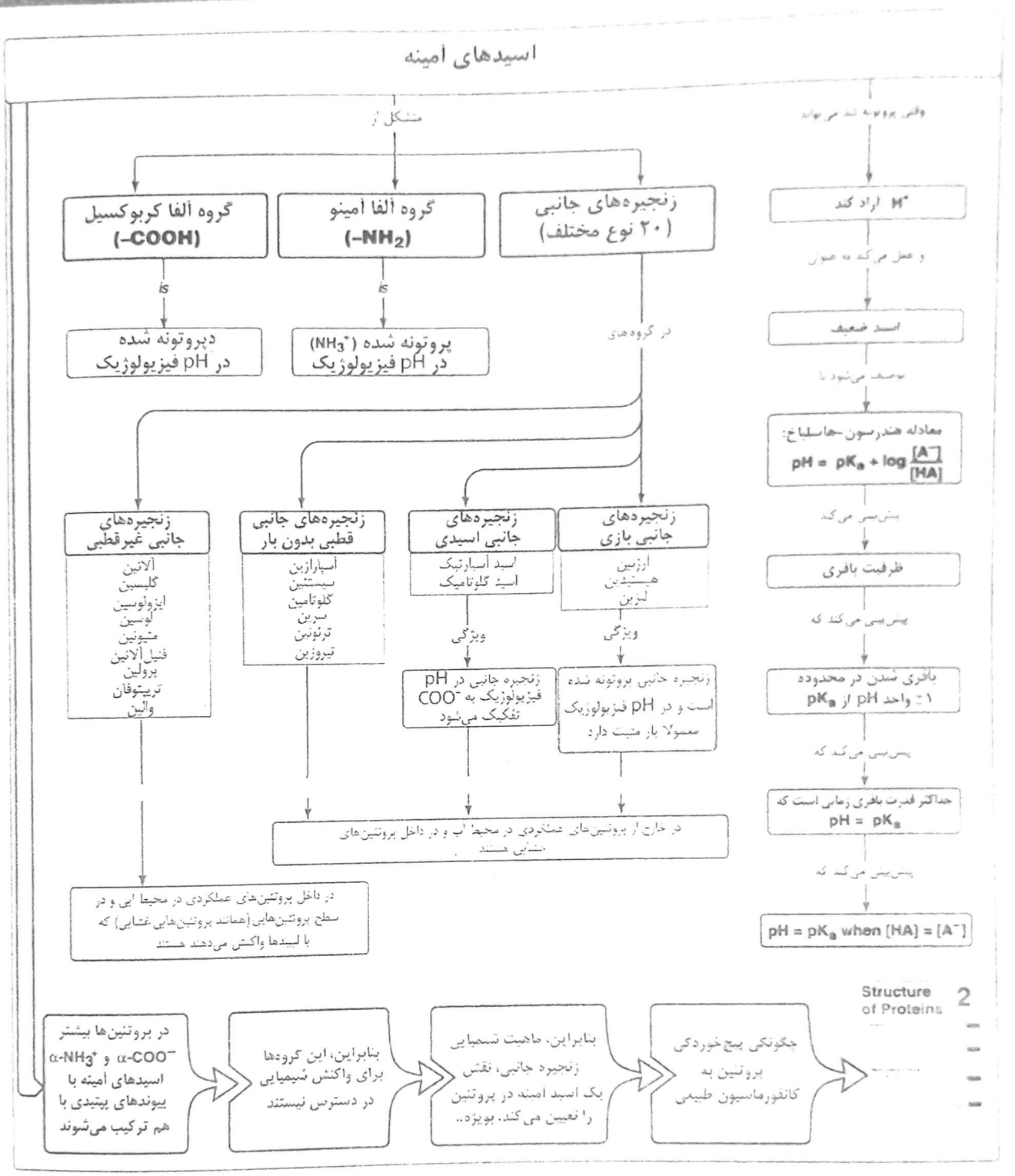
۱. جعبه‌ها و ارتباطات مفهومی (Concept boxes and links):

اساتید، مفاهیم را به عنوان قواعد درک شده در رویدادها یا موضوعات، تعریف می‌نمایند. در نقشه بیوشیمیایی مفاهیم شامل خلاصه‌ها (به عنوان مثال انرژی آزاد)، فرایندها (به عنوان مثال، فسفوریلاسیون اکسیداتیو[1]) و ترکیبات (به عنوان مثال، گلوکز ۶- فسفات[2]) است. این مفاهیم کاملاً تعریف شده، با یک موضوع مرکزی که در بالای صفحه می‌باشد اولویت‌بندی می‌شوند. مفاهیمی که پیرو موضوع مرکزی هستند در جعبه‌ها ترسیم می‌شوند (شکل الف ۱۳-۱). اندازه هر نوع، اهمیت نسبی هر موضوع را نشان می‌دهد. خطوط بین جعبه‌های مفهومی بدین منظور ترسیم می‌شوند که نشان دهند، کدام یک مربوط به همدیگر هستند. نشانه و فلش‌های خطی ارتباط بین دو مفهوم را معین می‌کند،



شکل ۱۳-۱
نشانه‌های به کار رفته در نقشه‌های مفهومی.

1- Oxidative phosphorylation
2- Glucose 6-phosphate



شکل ۱۴-۱

نقشه مفاهیم کلیدی اسیدهای آمینه.

که به صورت یک عبارت معتبر بیان می‌شود (یعنی ارتباطی که معنی را می‌رساند). خطوط پیکان‌دار، جهتی که ارتباط بایستی خوانده شود را نشان می‌دهند (شکل ۱۴-۱).

۲. ارتباطات عرضی (Cross-links): برخلاف نمودارهای خطی جاری یا رئوس مطالب، نقشه‌های مفهومی ممکن است شامل ارتباطات عرضی باشد که به خواننده اجازه می‌دهد که روابط پیچیده بین موضوعات نمایش داده شده در بخش‌های مختلف این نقشه (شکل ۱۳-۱ ب)، مابین این نقشه و فصل‌های دیگر، در این کتاب یا کتاب‌های مشابه در این مجموعه (شکل ۱۳-۱ ج)، را تصور کند. به این ترتیب، ارتباطات عرضی می‌توانند مفاهیمی را تعریف کنند که مورد توجه بیش از یک رشته علمی است و دانشجویان را توانمند می‌سازد که در موقعیت‌های بالینی و در آزمون کسب پروانه پزشکی ایالات متحده (USMLE)[1] با سایر آزمون‌ها که مرزهای علمی را به هم پیوند می‌دهند، مؤثر باشند. دانشجویان یاد می‌گیرند تا در مقایسه با ارجاع‌دهی عرضی در موضوع خطی، ارتباطات غیرفعلی با عرضی بین اطلاعات را به صورت تصویری دریافت کنند.

V. CHAPTER SUMMARY

V. خلاصه فصل

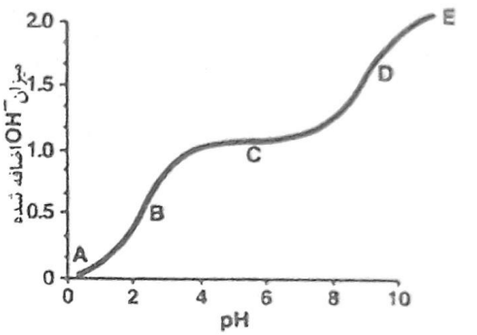
هر اسید آمینه یک **گروه آلفا کربوکسیل** و یک **گروه آلفاآمین** اولیه (به جز پرولین که دارای **گروه آمین ثانویه** است) دارد. در pH فیزیولوژیک، گروه آلفا کربوکسیل تفکیک می‌شود که یون کربوکسیلات با بار منفی ($-COO^-$) تشکیل می‌دهد و گروه آلفاآمین، پروتونه می‌شود ($-NH_3^+$). هر اسید آمینه حاوی یکی از ۲۰ **زنجیره جانبی** متمایز متصل به اتم کربن آلفا است. ماهیت شیمیایی این زنجیره جانبی عملکرد یک اسید آمینه در یک پروتئین را تعیین می‌کند، و پایه‌ای برای طبقه‌بندی اسیدهای آمینه به عنوان **غیرقطبی، قطبی بدون بار، اسیدی** یا **بازی** فراهم می‌کند. تمام اسیدهای آمینه آزاد، علاوه بر اسیدهای آمینه باردار در زنجیره‌های پپتیدی، می‌توانند به عنوان بافر عمل کنند. رابطه کمی بین pH محلول و غلظت اسید ضعیف (HA) و باز مزدوج آن (A^-) با **معادله هندرسون - هاسلباخ** تشریح می‌شود. بافری‌شدن بین ۱ ± واحد pH از pK_a، رخ می‌دهد و حداکثر بافری‌شدن هنگامی است که $pH=pK_a$ باشد، یا $[HA]=[A^-]$ است. کربن آلفای هر اسید آمینه (به استثنای گلایسین)، به ۴ گروه شیمیایی مختلف متصل می‌شود و بنابراین، یک اتم کربن **فعال نوری** یا **کایرال** می‌باشد. فقط شکل L اسیدهای آمینه در سنتز پروتئین‌های بدن انسان یافت می‌شود.

1- United States Medical Licensure Examination

سؤالات درسی Study Questions

یک پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۱-۱. حروف الفبا A تا E، به منطقه خاصی در منحنی تیتراسیون گلایسین اختصاصی دارند (در زیر نشان داده شده است) کدام یک از عبارات زیر در مورد این منحنی درست است؟



الف) نقطه A منطقه‌ای است که گلیسین دپروتونه شده را نشان می‌دهد.

ب) نقطه B منطقه‌ای با حداقل میزان بافری را نشان می‌دهد.

ج) نقطه C منطقه‌ای که بار خالص گلایسین صفر است را نشان می‌دهد.

د) نقطه D، pK گروه کربوکسیل گلایسین را نشان می‌دهد.

ه) نقطه E، pI گلیسین را نشان می‌دهد.

پاسخ صحیح: ج. C. نقطه ایزوالکتریک یا pI را نشان می‌دهد، و به عنوان میانه بین pK_1 و pK_2 در این اسید مونوآمینو مونوکربوکسیلیک است. گلایسین در هر نقطه A به طور کامل پروتونه می‌شود، نقطهٔ B همانند نقطه D یک منطقه با حداکثر قدرت بافری را نشان می‌دهد. نقطه E منطقه‌ای که گلایسین به طور کامل دپروتونه می‌شود ر نشان می‌دهد.

۲-۱. کدام یک از عبارات زیر در مورد پپتید زیر صحیح است؟

Gly-Cys-Glu-Ser-Asp-Arg-Cys

الف) پپتید دارای گلوتامین است.

ب) پپتید دارای یک زنجیره جانبی با یک گروه آمین ثانویه است.

ج) پپتید به طور اکثریت دارای اسیدهای آمینه با زنجیره جانبی که در pH=۷ دارای بار مثبت می‌شود، می‌باشد.

د) پپتید قادر به تشکیل پیوند دی‌سولفید داخلی می‌باشد.

پاسخ صحیح: د. دو ریشه سیستئین می‌توانند تحت شرایط اکسیداتیو، یک پیوند دی‌سولفید تشکیل دهند. حرف اختصاری گلوتامین، Gln می‌باشد. پرولین (Pro) دارای یک گروه آمین ثانویه است. فقط یکی (Arg) از هفت اسید آمینه در pH=۷ دارای زنجیره جانبی با بار مثبت می‌باشد.

۳-۱. با توجه به این که pI گلیسین ۶/۱ است، در کدام الکترود (مثبت یا منفی)، گلیسین در یک میدان الکتریکی بار pH=۲، حرکت می‌کند؟ شرح دهید.

پاسخ صحیح = الکترود منفی. هنگامی که pH کمتر از pI می‌باشد، بار گلایسین مثبت است به خاطر این که گروه آلفا آمین به طور کامل پروتونه می‌شود (به خاطر داشته باشید که گروه R گلیسین H می‌باشد).

۲

ساختمان پروتئین‌ها

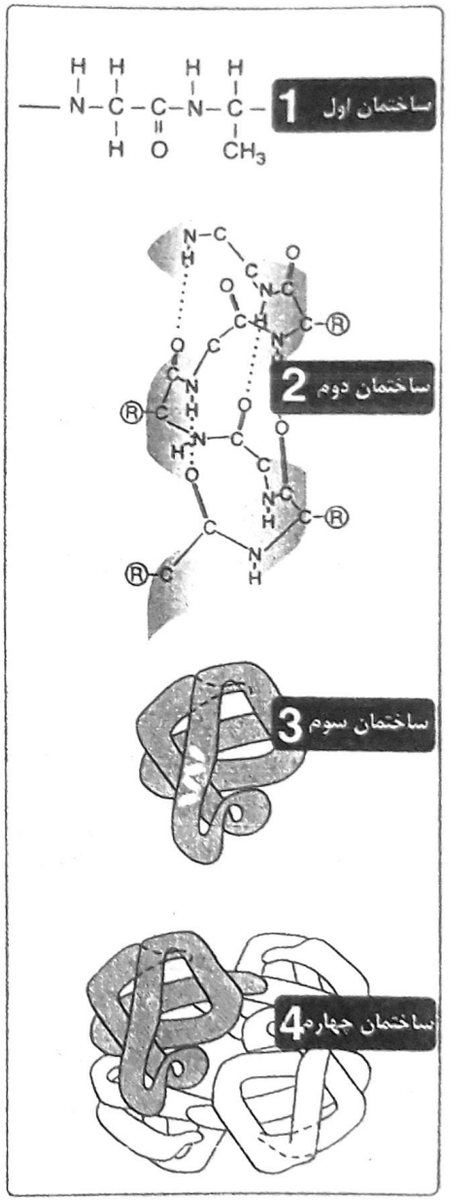
Structure of Proteins

محمود دوستی

I. OVERVIEW

I. نظر اجمالی

بیست اسید آمینه اصلی و شایع معمولاً در پروتئین‌ها یافت می‌شوند که در اثر پیوندهای پپتیدی به یکدیگر متصل می‌شوند. توالی خطی (ساختمان اول) حاصل از اتصالات اسیدهای آمینه دارای اطلاعات و قابلیت لازم برای ایجاد یک مولکول پروتئین با ساختمان منحصر به فرد سه بعدی می‌باشد. ساختمان پیچیده پروتئین به وسیلهٔ بررسی مولکول در چهار سطح و یا چیدمان و یا توالی شکل‌گیری تحت عنوان ساختمان اول، دوم، سوم و چهارم بهترین روش مطالعه می‌باشد (شکل ۱-۲). **(مترجم: بیست اسید آمینهٔ اصلی، وقتی به وسیلهٔ پیوند پپتیدی در کنار هم قرار می‌گیرند ساختمان کووالانی اول را به وجود می‌آورند، و همین توالی ساختمان دوم، سوم و گاهی چهارم را به وجود می‌آورد. تنوع پروتئین‌ها در تنوع توالی اسیدهای آمینه در ساختمان اول می‌باشد. مطالعات ساختاری نشان می‌دهد که پروتئین‌ها از ساختار اولیهٔ ذاتی یکسانی برخوردار بوده و به علل مختلف در آنها تغییر حاصل شده است).** مطالعه سلسله مراتب ساختمان، نشان از یک افزایش پیچیده‌ترشدن ساختمان را می‌دهد که بعضی از قسمت‌ها در گونه‌های بسیار زیادی از پروتئین‌های مختلف تکرار شده است، و لذا این اطلاعات نشان می‌دهد که یک قاعده و قانون طبیعی وجود داشته که پروتئین‌ها همگی از یک ساختمان اولیه و ذاتی و شکل عملکردی تبعیت می‌کنند. اجزاء این قطعات تکرار شونده از ترکیب و ادغام ساده حاصل از ترکیب مارپیچ آلفا[1] و صفحات بتا[2] که باعث شکل‌گیری ساختمان‌های فضایی دو بعدی[3] کوچک و نیز از در هم پیچیده‌شدن ساختمان سه بعدی پلی‌پپتید پیچ خورده[4] وجود داشته که باعث به وجودآمدن پروتئین‌هایی با چند نقش می‌شوند (ر.ک به صفحه ۴۳).



شکل ۱-۲

چهار ساختمان پشت سرهم و درجه‌بندی شدهٔ پروتئین‌ها (چهار مرحله متوالی ساختمان پروتئین‌ها).

1- α-Helix
2- β-Sheet
3- Motif
4- Domain

II. ساختمان اول پروتئین‌ها

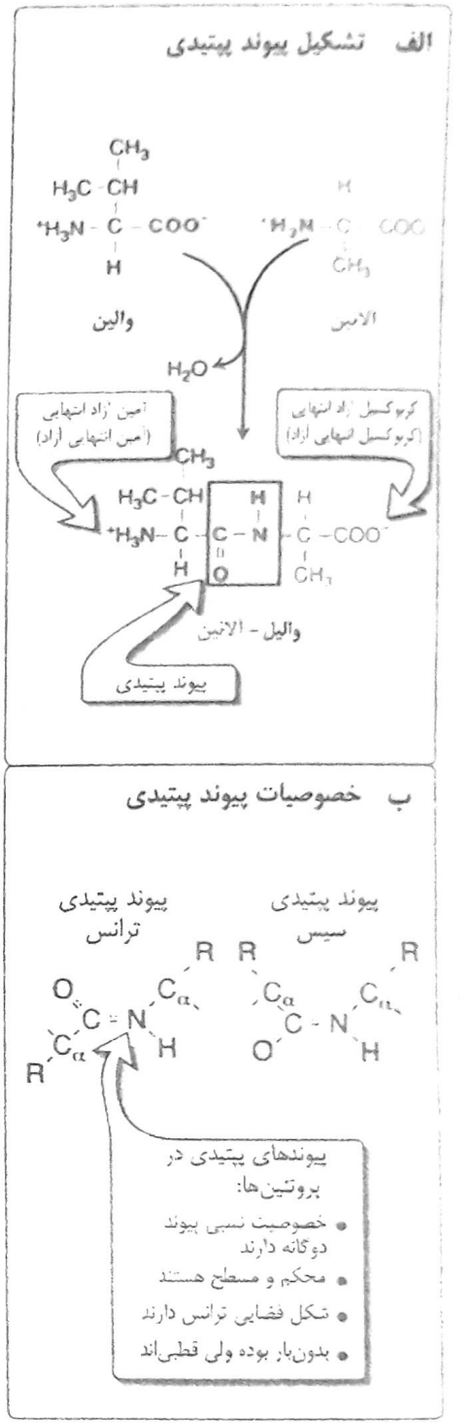
II. PRIMARY STRUCTURE OF PROTEINS

توالی اسیدهای آمینه در پروتئین‌ها را ساختمان اول پروتئین نامیده‌اند. شناخت ساختمان اول پروتئین‌ها بسیار حائز اهمیت می‌باشد، زیرا تعدادی از بیماری‌های ارثی از اختلالات ساختمان اول پروتئین‌ها حاصل می‌شوند که در آن اختلال در توالی اسیدهای آمینه بوده، و همین باعث مارپیچ نادرست در ساختمان شده، و لذا نقش طبیعی پروتئین یا کاملاً و یا به صورت ناقص از بین می‌رود. اگر ساختمان‌های اول طبیعی و جهش یافته پروتئین‌ها مشخص و شناخته شده باشد، این اطلاعات می‌تواند برای تشخیص یا مطالعه در بیماری به کار برده شود.

الف. پیوند پپتیدی A. Peptide bond

در پروتئین‌ها، اسیدهای آمینه به وسیلهٔ پیوندهای کووالان پپتیدی به همدیگر متصل شده‌اند، که یک نوع پیوند آمیدی بین عامل کربوکسیل آلفا (-COOH) از یک اسید آمینه و عامل آمین آلفا ($-NH_2$) از یک اسید آمینه دیگر می‌باشد، به عنوان مثال والین (Val) و آلانین (Ala) یک دی‌پپتید والیل آلانین از طریق تشکیل یک پیوند پپتیدی را به‌وجود می‌آورند (شکل ۲-۲). پیوند پپتیدی در شرایطی که باعث تغییر ماهیت و یا واسرشت[1] واسرشت[1] ساختمان پروتئین‌ها به وسیله حرارت، غلظت بالای اوره (ر.ک به صفحه ۴۸) می‌شوند، ولی شکسته نمی‌شود. محیط اسیدی یا قلیایی غلیظ و بالا و مدت زیاد لازم است که پیوند پپتیدی بدون آنزیم شکسته شود. **(مترجم: به علت پیوند کووالان قوی پپتیدی که در ساختمان اول پروتئین‌ها وجود دارد، عوامل تغییر ماهیت‌دهنده و یا واسرشت پروتئین‌ها نظیر حرارت و اوره نمی‌توانند آن را قطع نمایند، و لذا باید از ترکیبات قوی نظیر اسیدهای قوی، قلیاهای قوی و حرارت بالا برای شکستن پیوند پپتیدی یا ساختمان اول پروتئین‌ها استفاده شود).**

۱. نحوه نام‌گذاری پپتید (Naming the peptide): به صورت قراردادی، آمین انتهایی آزاد (N – انتهایی) در طرف چپ زنجیرهٔ پپتیدی و کربوکسیل انتهایی آزاد (C – انتهایی) در طرف راست زنجیرهٔ پپتیدی نوشته می‌شوند. بنابراین، توالی تمام اسیدهای آمینه از طرف N – انتهایی به طرف C – انتهایی زنجیره پپتیدی نوشته می‌شوند، به عنوان مثال در شکل الف۲-۲ ترتیب اسیدهای آمینه والین (Val) و آلانین (Ala) نشان داده شده‌اند. اتصال تعدادی اسید آمینه به وسیله پیوند پپتیدی باعث تشکیل یک ساختمان خطی و بدون شاخه پپتیدی

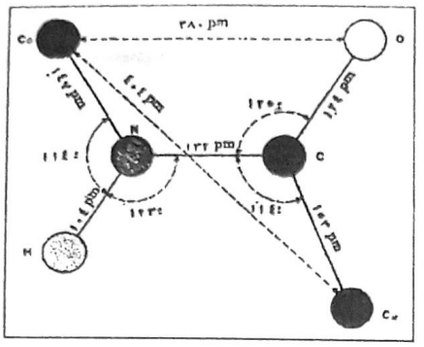


شکل ۲-۲

الف) تشکیل یک پیوند پپتیدی، ساختمان یک دی‌پپتید "والیل آلانین" را نشان می‌دهد.
ب) خصوصیات پیوند پپتیدی.

1- Denature

می‌گردند. اجزاء آزاد اسید آمینه در یک پپتید را باقی‌مانده (Residue یا R) یا شاخی جانبی اسید آمینه نامیده‌اند، زیرا جزئی از اسید آمینه است که در از دست دادن آب در زمان تشکیل پیوند پپتیدی دست نخورده باقی می‌ماند. **(مترجم: ساختمان همه اسیدهای آمینه به صورت**



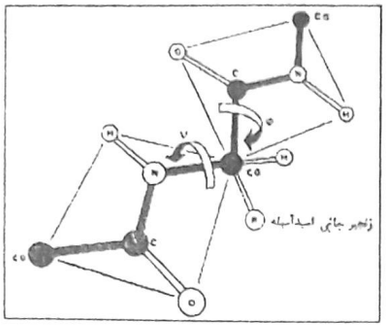
وضعیت اتصال پپتیدی

یا $NC_\alpha C$ (R) می‌باشد، همان طور که مشاهده می‌شود بر روی کربن آلفا یک عامل آمین آزاد (α-NH_2) و یک عامل کربوکسیل آزاد (α-COOH) وجود داشته که آن را اسکلت[1] اسید آمینه گویند که در ساختمان اول وارد می‌شوند، و نیز بر روی کربن آلفا (Cα) یک شاخه جانبی (R) وجود داشته که در ساختمان اول وارد نمی‌شود، و عمدتاً ساختمان سوم و نیز گاهی ساختمان چهارم را می‌سازند).

وقتی یک پلی‌پپتید به وجود می‌آید تمام اسیدهای آمینه آن که در انتهای نام خود دارای پسوندهای (**"ین"** نظیر گلیسین، یا نظیر **"ان"** تریپتوفان، **"یک"** نظیر اسید گلوتامیک و یا **"ات"** نظیر گلوتامات) می‌باشند به "یل (YL) " تبدیل می‌شوند، به جز اسید آمینه‌ای که در C – انتهایی به صورت آزاد وجود دارد. به عنوان مثال یک تری‌پپتید که از طرف N – انتهایی به طرف C – انتهایی از والین (Val)، گلیسین (Gly) و یک لوسین (Leu) تشکیل شده است به صورت والیل – گلیسیل – لوسین (Valylglycylleucine) نوشته می‌شود.

۲. خصوصیت پیوند پپتیدی (Characteristics of the peptide bond: پیوند پپتیدی **(مترجم: پیوند پپتیدی یک پیوند یگانه کووالان که بین عامل کربوکسیل (-COOH) آزاد یک اسید آمینه و عامل آمین (-NH_2) آزاد اسید آمینهٔ دیگر «با فاصلهٔ ۳/۶ اسید آمینه» تشکیل شده، ولی دارای خاصیت نسبی پیوند دوگانه بوده، و همین باعث شده است، پس از تشکیل پیوند پپتیدی بین عامل**

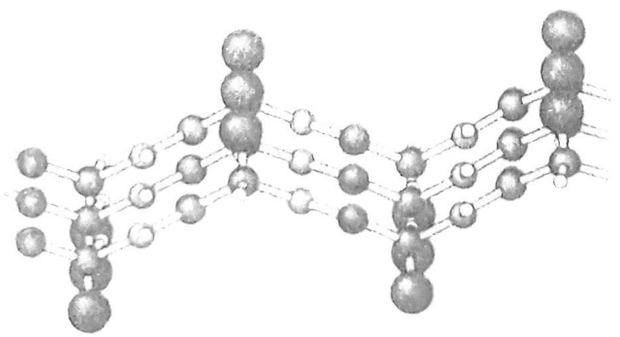
1- Backbone



چگونگی چرخش پیوند پپتیدی

کربونیل کربوکسیل (-C=O) و عامل آمین (-NH-) پیوند پپتیدی چرخش وجود نداشته باشد.

پیوند پپتیدی مثل پدال دوچرخه بوده که دو پدال دائم در حال چرخش و حرکت‌های فضایی است ولی صفحه‌ای که پدال بر آن قرار دارد حرکت‌های فضایی و چرخشی ندارد). به طور نسبی خاصیت پیوند دوگانه را دارا می‌باشد. این پیوند از یک پیوند ساده کوتاه‌تر ولی محکم و خطی است (شکل ب۲-۲). این ساختار مانع چرخش آزادانه بین کربن کربنیل $(-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-)$ و ازت $(-\overset{\overset{H}{|}}{N}-)$ پیوند پپتیدی می‌گردد، ولی با این وجود، پیوندهای موجود در بین کربن‌های آلفا (α) و آمین‌های آلفا (α) یا عوامل کربوکسیل (-COOH) آلفا (α) آزادانه دارای چرخش می‌باشند (مترجم: **ساختمان اول پلی‌پپتیدی به صورت زیگزاگ بوده، و در محل پیوند پپتیدی یعنی بین عامل کربونیل (-CO-) و عامل آمین (-NH-) که خصوصیات نسبی پیوند دوگانه را داشته، خطی و محکم است، ولی در دو طرف یک پیوند پپتیدی دو شاخه‌های جانبی (R) اسید آمینه‌ها وجود داشته، و به صورت ترانس و زیگزاگ در ساختمان اول قرار دارند. آنچه قابل توجه است در محل پیوند پپتیدی چرخشی وجود نداشته ولی در دو طرف آن که شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه قرار دارند یعنی بر روی کربن آلفا (α) چرخش وجود دارد.)**



(ولی این چرخش محدود می‌باشد و بستگی به اندازه و خصوصیت عوامل جانبی اسیدهای آمینه یا R دارد). این خصوصیت به پیوند پپتیدی این قابلیت را می‌دهد که دارای ساختمان فضایی مختلفی (سیس یا ترانس) باشد. پیوندهای پپتیدی به طور معمول از نوع ساختمان فضایی ترانس می‌باشند (به جای سیس که در شکل ب۲-۲، مشاهده می‌گردد)، چون در اغلب موارد، عوامل جانبی اسیدهای آمینه (R) در ساختمان فضایی سیس ممانعت فضایی دارند **(مترجم: ساختمان فضایی ترانس باعث چرخش آزاد عوامل جانبی "R" شده و برعکس در ساختمان فضایی سیس این چرخش آزادانهٔ R به سختی صورت گیرد).**

۳. قطبیت پیوند پپتیدی (Polarity of the peptide bond):

همانند تمام پیوندهای آمیدی، عوامل ایجادکنندهٔ پیوند پپتیدی بین $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ و $-\overset{O}{\underset{\|}{C}}-$ - دارای بار نمی‌باشند، و لذا نه پذیرنده و نه آزادکننده پروتون در محدودهٔ pH=۲-۱۲ می‌باشند. بنابراین عوامل باردار در زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی فقط در N - انتهایی (آمین آلفا) و C - انتهایی (کربوکسیل آلفا) وجود داشته و نیز عوامل قابل یونیزه در شاخه‌های جانبی اسید آمینه (R) وجود دارند. عوامل $-\overset{O}{\underset{\|}{C}}-$ و $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ - سازندهٔ پیوند پپتیدی قطبی بوده ولی بار نداشته و به صورت محکم و خطی قرار دارند **(مترجم: عوامل ایجادکنندهٔ پیوند پپتیدی ثابت بوده و عوامل جانبی (R) آن در دو طرف پیوند قابلیت چرخش آزادانه محدود می‌باشند، و لذا همین خاصیت پیوند پپتیدی باعث شده ساختمان اول خطی ثابت و ساختمان‌های دوم و سوم و چهارم انعطاف‌پذیر باشند)**، و نیز عوامل $-\overset{O}{\underset{\|}{C}}-$ و $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ - قابلیت ایجاد پیوند هیدروژنی را دارا می‌باشند، **(مترجم: در تمام پروتئین‌ها ساختمان دوم مارپیچ آلفا و صفحات بتا به وسیلهٔ پیوند هیدروژنی بین اکسیژن از $-\overset{O}{\underset{\|}{C}}-$ و هیدروژن از $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ به وجود می‌آیند)**، به عنوان مثال ساختمان‌های مارپیچ آلفا[1] و صفحات بتا[2] در صفحات ۱۷-۱۶ شرح داده شده است.

1- α-Helix

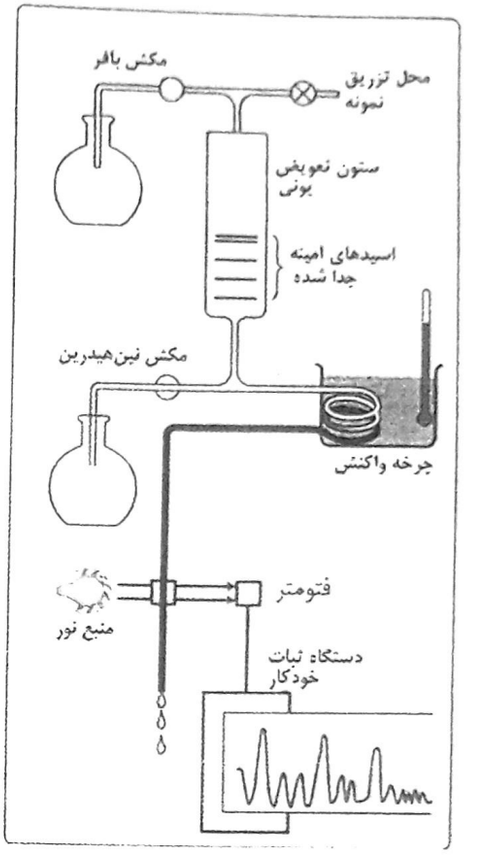
2- β-Sheet

ب. تعیین ترکیب اسیدهای آمینه یک پلی‌پپتید

B. Determination of the amino acid composition of a polypeptide

اولین مرحله برای تعیین ساختمان اول یک پلی‌پپتید، تعیین کمیت و کیفیت اسیدهای آمینه سازنده آن می‌باشد. در ابتدا باید یک نمونه پلی‌پپتید خالص شده را به وسیلهٔ یک اسید غلیظ و قوی در ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد در مدت ۲۴ ساعت هیدرولیز نمود. این عمل باعث شکسته‌شدن پیوندهای پپتیدی شده و در نتیجه اسیدهای آمینه تشکیل‌دهندهٔ آن آزاد می‌شوند، که به وسیلهٔ روش کروماتوگرافی تعویض کاتیونی عمل جداسازی صورت می‌پذیرد. در این روش یک مجموعه‌ای و مخلوطی از اسیدهای آمینه در یک ستون که حاوی رزین **(مترجم: رزین‌ها گروهی از مواد جامد یا نیمه جامد بوده که از عصارهٔ گیاهی در صنعت تولید می‌شوند)** که دارای عوامل باردار منفی هستند و به صورت فشرده در ستون قرار داده شده‌اند (قابل توجه: اگر رزین‌های درون ستون دارای بار مثبت باشند، ستون یک ستون تعویض یونی آنیونی خواهد بود). اسیدهای آمینه با تمایل و میل ترکیبی متفاوت به ستون (حاوی رزین) برحسب بارشان، خاصیت آب گریزی‌شان و دیگر خصوصیت‌شان متصل می‌شوند. هر اسید آمینه از ستون حاوی رزین کروماتوگرافی به وسیله محلول شوینده و جداکننده با قدرت یونی بالا و pH بالا به ترتیب از ستون کروماتوگرافی آزاد می‌شوند **(مترجم: هر اسید آمینه دارای خاصیت اسیدی و یا قلیایی و یا خنثی بوده، و لذا هر کدام به طور خاص با رزین موجود در ستون پیوند نموده‌اند، و لذا وقتی محلول جداکننده با قدرت یونی و pH افزاینده وارد ستون می‌شود، باعث جداشدن اسید آمینهٔ خاص در قدرت یونی و pH خاص از رزین شده و آن را از ستون خارج می‌نماید، بدین صورت اسیدهای آمینهٔ متفاوت با خواص متفاوت در زمان‌های متفاوت از ستون خارج می‌شوند، و لذا قابلیت جداسازی متفاوت باعث می‌شود، انواع مختلف اسیدهای آمینه یک زنجیره پلی‌پپتیدی به ترتیب خاصیت از همدیگر جدا شده و قابل مطالعه گردند)** (شکل ۳-۲). در این روش اسیدهای آمینه جدا شده در محلول جداکنندهٔ موجود در ستون به وسیله حرارت و نیز محلول نین‌هیدرین (یک محلولی است که با اغلب اسیدهای آمینه و نیز آمونیاک و آمین‌ها در اثر حرارت رنگ ارغوانی و یا بنفش می‌دهد) **(مترجم: این روش یک روش رنگ سنجی است و لذا برای تعیین کیفیت ترکیبات ازته‌ای نظیر اسیدهای آمینه، آمونیاک و آمین‌ها در یک مخلوط پروتئینی** استفاده می‌شود). مقدار هر اسید آمینه به وسیله دستگاه اسپکتروفتومتری **(مترجم: اسپکتروفتومتری دستگاهی است برای تعیین طیف نوری مواد، از این دستگاه برای تعیین و اندازه‌گیری مواد مختلف از طریق رنگ‌سنجی یا کلریمتری استفاده می‌شود، برای اندازه‌گیری مقدار اسیدهای آمینه از**

محلول نین‌هیدرین استفاده شده که با اسیدهای آمینه رنگ بنفش تولید می‌کند که در دستگاه اسپکتروفتومتری قابل اندازه‌گیری می‌باشد)، برحسب نوری که در اثر اتصال اسید آمینه با نین‌هیدرین حاصل شده است، تعیین و اندازه‌گیری می‌شود. روش تعیین اسید آمینه یک مخلوط که در بالا مطرح شده، امروزه به وسیلهٔ یک دستگاه خودکار[1] که در شکل ۳-۲ به سادگی نشان داده شده است، صورت می‌گیرد.



شکل ۳-۲
تعیین اسیدهای آمینه یک پلی‌پپتید به وسیله دستگاه (خودکار) جداکنندهٔ اسیدهای آمینه

ج. تعیین توالی پپتید از N - انتهای آن

C. Sequencing of the peptide from its N-terminal end

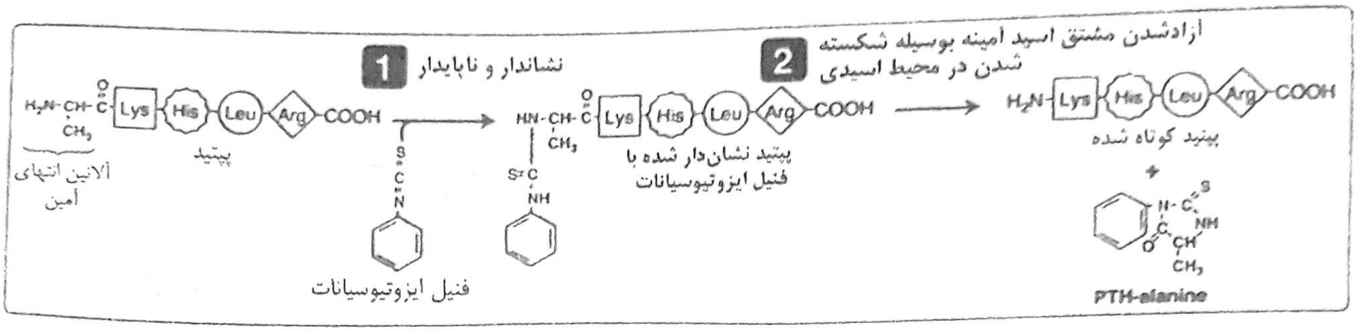
روش تعیین توالی[2] اسیدهای آمینه یک پپتید یک فرایند گام به گامی است که ویژگی هر اسید آمینه را در هر جایگاه آن از طرف N - انتهایی به طور C - انتهایی زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی مشخص می‌نماید. فنیل ایزوتیوسیانات که به معرف ادمن معروف است، تحت شرایط نسبتاً قلیایی با آمین انتهایی اسید آمینه متصل می‌شود (شکل ۴-۲)، در نتیجه انجام واکنش مشتق فنیل تیوهیدانتوئین یک پیوند با N - انتهایی یک پپتید به‌وجود آورده که ناپایدار بوده و به صورت انتخابی در یک محیط اسیدی، اسید آمینه N - انتهایی جدا می‌نماید، بدون این که به دیگر پیوندهای پپتیدی اثری داشته باشد. مشتق اسید آمینه **(مترجم: متصل شدن فنیل ایزوتیوسیانات به N - انتهایی اسید آمینه باعث تشکیل فنیل تیوهیدانتوئین - آمینواسید یا "PTH-aa" می‌شود که در اثر محیط اسیدی، PTH-aa آزاد شده که قابل مطالعه می‌باشد، و لذا معرف ادمن در هر مرحله از طرف N - انتهایی زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یک مشتق اسید آمینه خاص یعنی PTH-aa را آزاد کرده و زنجیره پلی‌پپتیدی را کوتاه می‌نماید و این عمل را با جداسازی متوالی تمام اسیدهای آمینه صورت می‌دهد)** با معرف ادمن به صورت تکراری زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی را هر مرحله نسبت به مرحله قبل یک اسید آمینهٔ (aa) کوتاه‌تر می‌نماید.

د. شکستن پلی‌پپتید به قطعات کوچک‌تر

D. Cleavage of the polypeptide into smaller fragments

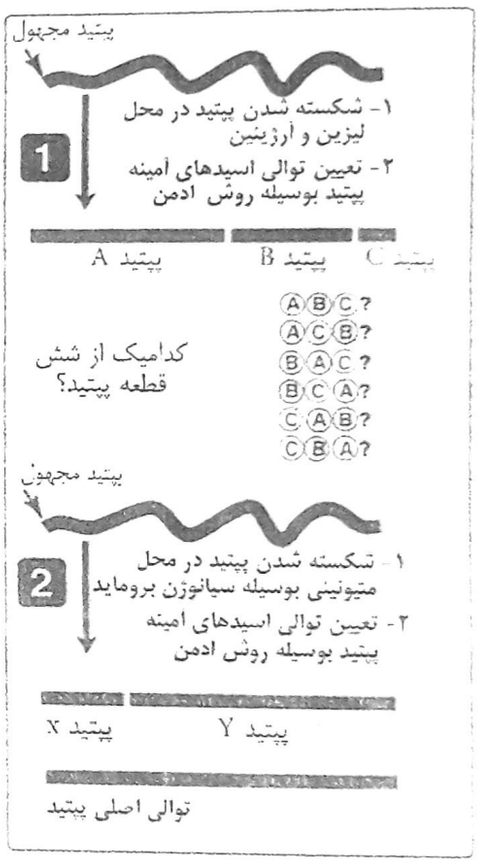
ساختمان اول تعداد زیادی از پلی‌پپتیدها دارای بیش از ۱۰۰ اسید آمینه می‌باشند. هر مولکول پلی‌پپتیدی نمی‌تواند مستقیماً از N - انتهایی به C - انتهایی تعیین توالی گردد. بنابراین، این مولکول‌های درشت و یا بلند می‌توانند در جایگاه‌های خاصی شکسته شده و به چند قطعه کوچک‌تر مبدل شده، و سپس این قطعات کوچک تعیین توالی اسید آمینه می‌گردند.

1- Auto-analyzer
2- Sequencing



شکل ۴-۲

تعیین اسید آمینهٔ N ـ انتهایی یک پپتید به وسیله تجزیه (روش) ادمن



شکل ۵-۲

هم‌پوشانی محصول پپتیدهای به دست آمده به وسیله عمل تریپسین و سیانوژن بروماید

برای قطعه‌قطعه کردن زنجیرهٔ پلی‌پپتید بیش از یک عامل قطعه کننده یا جداکننده (آنزیمی و یا شیمیایی) خاص استفاده می‌شود، هم پوشانی قطعات ایجاد شده می‌توانند باعث شود که ترتیب توالی درست و صحیح قطعات را به دست آورد. در اثر این عمل، ترتیب توالی اسیدهای آمینه یک پلی‌پپتید بلند و بزرگ مشخص می‌گردد (شکل ۵-۲). آنزیم‌هایی که باعث هیدرولیز (**مترجم: شکسته‌شدن پیوند پپتیدی در حضور مولکول آب**) و شکسته‌شدن پیوندهای پپتیدی می‌شوند را پپتیدازها (پروتئازها) نامیده‌اند. [قابل توجه: اگزوپپتیدازها انتهاهای پروتئین‌ها را می‌شکنند، که خود به دو دسته آمینوپپتیدازها و کربوکسی پپتیدازها تقسیم شده‌اند. کربوکسی پپتیدازها اسیدهای آمینه C – انتهایی، آمینوپپتیدازها اسیدهای آمینه N – انتهایی را جدا می‌نمایند. اندوپپتیدازها وسط زنجیره‌های پروتئینی را می‌شکنند و جدا می‌سازند).]

هـ تعیین ساختمان اول یک پروتئین به وسیلهٔ تعیین توالی DNA

E. Determination of a protein's primary structure by DNA sequencing

توالی نوکلئوتیدها در یک منطقه DNA، دارای رمز و کُد برای یک پروتئین خاص[1]، یعنی اختصاصی برای توالی اسیدهای آمینه یک پلی‌پپتید خاص می‌باشد (**مترجم: هر قطعه خاص از DNA که از نوکلئوتیدهای خاص تشکیل شده است ژن نامیده می‌شود، ژن‌ها دارای توالی نوکلئوتیدی خاص برای اسید آمینه خاصی و در نهایت را پروتئین خاصی می‌باشند این ژن در فرایند رونویسی به mRNA بیان می‌شود و همین mRNA اختصاصی دارای رمز و کد برای توالی اسیدهای آمینه خاص یک پلی‌پپتید می‌باشد که ترجمه یا بیوسنتز پروتئین نامیده می‌شود، کلیه**

1- Protein-Coding region

این اعمال را بیان ژن[1] و یا از ژن تا پروتئین[2] گویند). بنابراین اگر تعیین توالی نوکلئوتید امکان‌پذیر باشد، این امکان را می‌دهد که رمز توارث[3] را شناخته (ر.ک به صفحه ۶۷۱)، و این توالی نوکلئوتیدی را به توالی اسیدهای آمینه مربوطه به آن پلی‌پپتید ترجمه نمود. این روش که یک روش غیرمستقیم تعیین توالی اسیدهای آمینه یک پلی‌پپتید بوده وبه صورت معمول مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی با این وجود دارای محدودیت‌هایی می‌باشد، به طوری که نمی‌تواند جایگاه‌های پیوندهای دی‌سولفیدی که در ساختمان مارپیچ پلی‌پپتیدها وجود دارد را تعیین نماید، و یا این که نمی‌تواند اسیدهای آمینه‌ای که پس از ترجمه در ساختمان پلی‌پپتید تغییراتی نموده‌اند را تشخیص دهد (تغییرات پس از ترجمه را ر.ک به صفحه ۶۹۱) پس تعیین توالی مستقیم اسیدهای آمینه یک پروتئین بسیار روش کارآمدی برای تعیین خصوصیت و ویژگی توالی اسیدهای آمینه در ساختمان تعداد زیادی از پلی‌پپتیدها می‌باشد.

III. ساختمان دوم پروتئین‌ها

III. SECONDARY STRUCTURE OF PROTEINS

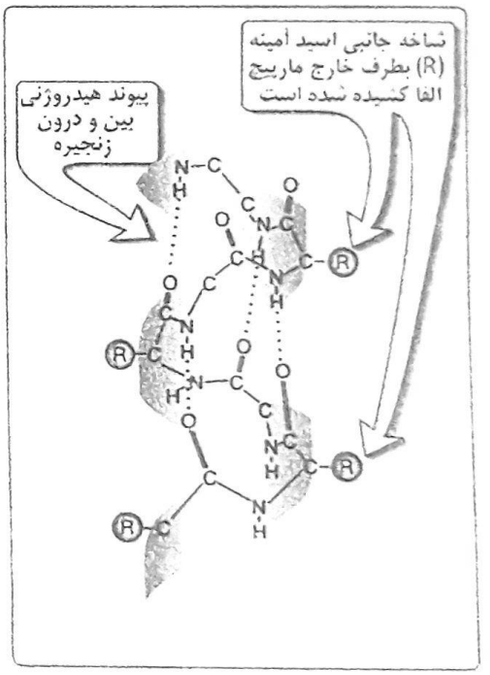
ساختمان اول یا ساختمان اسکلتی[4] پلی‌پپتید باعث تشکیل اتفاقی یک ساختمان سه بعدی بی‌ترتیب نمی‌شود، **(مترجم: ساختمان دوم و سوم پروتئین‌ها به صورت اتفاقی و تصادفی نمی‌باشد، برعکس از قوانین مدون و مستحکم برای یک ساختمان منظم استفاده می‌نماید)** ولی در عوض ساختمان اول باعث یک شکل منظم و مرتب از اسیدهای آمینه که در آن، اسیدهای آمینه در نزدیک و کنار هم در یک توالی خطی قرار گرفته‌اند، می‌شود. این شکل‌گیری را ساختمان دوم پلی‌پپتیدی می‌گویند. مارپیچ آلفا[5] صفحات بتا[6]، چرخش بتا[7] نمونه‌هایی از ساختمان دوم بوده که در اغلب پروتئین‌ها یافت می‌شوند [قابل توجه: مارپیچ آلفا در ساختمان کلاژن، نمونهٔ دیگری از ساختمان دوم است که در صفحه ۹۲ بحث شده است]. **(مترجم: توالی اسیدهای آمینه در ساختمان اول خطی طوری مرتب شده که باعث شده است، ساختمان دو بعدی و مارپیچ و پیچ‌دار به خود بگیرد که آن را ساختمان دوم پپتیدی می‌گویند، قرارگرفتن اسیدهای آمینه در ساختمان اول که به صورت خطی و یک بعدی است دارای انحنا بوده، به طوری که بین اسید آمینه سوم و چهارم یک پیچش یا مارپیچ یا انحناء به وجود می‌آید، و باعث به وجود آمدن ساختمان دو بعدی و دوم زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی منظم می‌شود که برحسب نوع اسیدهای آمینه این ساختمان مارپیچ و دوم می‌تواند به طور**

1- Gene Expression
2- From Gene to protein
3- Genetic code
4- Backbone
5- α-Helix
6- β-Sheet
7- β-turn

مختلفی مانند مارپیچ آلفا[1]، صفحات بتا و چرخش بتا باشد).

الف. مارپیچ آلفا A. α-Helix

چند نوع مختلف از پلی‌پپتید مارپیچ‌دار یا مارپیچ پلی‌پپتیدی در طبیعت یافته شده است، ولی نوع مارپیچ آلفا غالباً دیده می‌شود. ساختمان دوم مارپیچ آلفا به صورت ساختمان فنری وجود داشته که از ساختمان محکم منظم تشکیل شده است که در مرکز یک اسکلت کلافی پلی‌پپتیدی بوده، و زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) از مرکز به طرف خارج کشیده شده تا مانع اتصالات فضایی با دیگر اسیدهای آمینه گردد (**مترجم: در ساختمان دوم اسیدهای آمینه که به صورت مارپیچ منظم طوری قرار گرفته‌اند که اسکلت پیوند پپتیدی در اسکلت اصلی و مرکز قرار گرفته و عوامل جانبی اسیدهای آمینه (R) در خارج از مارپیچ قرار می‌گیرند، در این شکل دو بعدی عامل اکسیژن از $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ و هیدروژن از $-\overset{\overset{H}{|}}{N}-$ موجود در پیوند پپتیدی در درون و مرکز مارپیچ به هم نزدیک شده و باعث به وجود آمدن پیوند هیدروژنی (ضعیف) می‌شود و همین پیوند هیدروژنی که به تعداد بسیار زیاد تولید می‌شود باعث ساختمان منظم و محکم دوم زنجیره‌های پلی‌پپتیدی شده، و زنجیره‌ای جانبی اسیدهای آمینه (R) که در خارج از مارپیچ قرار گرفته‌اند باعث به وجود آمدن ساختمان سوم پلی‌پپتیدی می‌شوند) (شکل ۶-۲)**. تعداد قابل توجهی از پروتئین‌ها حاوی مارپیچ آلفا می‌باشند به عنوان مثال کراتین‌ها (**مترجم: کراتین از پروتئین‌های سفت و محکم بوده که از اجزاء اصلی لایهٔ خارجی پوست یا اپیدرم، مو، ناخن و بافت‌های سفت شاخی بدن می‌باشد**)، یک خانواده از این پروتئین‌ها بوده که دارای ساختمان پروتئینی رشته‌ای که عمدتاً از ساختمان مارپیچ آلفا تشکیل شده است، می‌باشد. این پروتئین ترکیب اصلی مو و پوست بوده و علت سختی و سفتی آن وجود پیوندهای دی‌سولفید بین زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آن می‌باشد. برعکس کراتین، میوگلوبین که دارای یک ساختمان کاملاً مارپیچ آلفا نیز بوده به صورت کروی و قابل انعطاف می‌باشد (شکل ۶-۲).



شکل ۶-۲
مارپیچ آلفا. اسکلت پپتید را نشان می‌دهد.

۱. پیوندهای هیدروژنی (Hydrogen bonds): یک ساختمان مارپیچ آلفا به علت تعداد بسیار زیاد پیوندهای هیدروژنی (**مترجم: پیوند هیدروژنی یک پیوند ضعیف غیرکووالانسی است که تعداد بسیار زیاد آن باعث قوام و استحکام ساختمان دوم پروتئین‌ها می‌شود**) که بین اکسیژن‌های کربونیل (**مترجم: رادیکال دو ظرفیتی آلی یعنی**

1- α -Helix

$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ **- علامت ویژه استرها، کتون‌ها، آلدئیدها و اسیدهای کربوکسیلیک** $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$ **- می‌باشد)** و هیدروژن‌های آمید آزاد در پیوند پپتیدی موجود در ساختمان اول که اسکلت پلی‌پپتیدها را تشکیل می‌دهد، می‌باشد (شکل ۶-۲). پیوندهای هیدروژنی همان طور که ساختمان مارپیچ حاصل می‌شود، همزمان از اکسیژن عامل کربونیل از یک پیوند پپتیدی با هیدروژن عامل آمین از چهار اسید آمینه جلوتر در زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی تشکیل می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمام اجزاء پیوندهای پپتیدی در سراسر زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی به وسیله پیوندهای هیدروژنی بین زنجیره‌ای حاصل شده، به استثناء اجزاء اولین و آخرین پیوند پپتیدی که به صورت آزاد وجود دارند. **(مترجم: N - انتهایی و C - ابتدایی که در دو سر زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی وجود دارند به صورت آزاد بوده و در تشکیل پیوند پپتیدی وارد نمی‌شوند)** پیوندهای هیدروژنی پیوند ضعیفی است ولی به صورت جمعی **(مترجم: به علت تعداد بسیار زیاد آن)** باعث استحکام ساختمان مارپیچ (مترجم: ساختمان دوم پلی‌پپتیدی) می‌شود.

۲. **تعداد اسید آمینه در هر دور ساختمان دوم پروتئین‌ها (Amino acids per turn):** هر دور مارپیچ آلفا حاوی ۳/۶ اسید آمینه می‌باشد. بدین صورت که فاصله هر ۳ یا ۴ اسید آمینه در ساختمان اول که مارپیچ آلفا تا می‌خورد و از لحاظ فضایی (اکسیژن و ازت پیوند پپتیدی) به هم نزدیک و متصل می‌شوند **(مترجم: در حین نزدیک‌شدن باعث به وجود آمدن پیوند هیدروژنی و تشکیل ساختمان‌های دوم می‌شود).**

۳. **اسیدهای آمینه‌ای که مارپیچ آلفا را به هم می‌زنند (Amino acids that disrupt an α-helix):** اسید آمینه پرولین (Pro) باعث به هم خوردن مارپیچ آلفای منظم می‌شود، علت این عمل در این است که آمین موجود در آن از نوع عامل آمین دوم بوده و از لحاظ قضایی با مارپیچ آلفای راست گرد سازگاری ندارد، و لذا این اسید آمینه باعث انحناء از زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی شده که باعث می‌شود مارپیچ آلفا پیچش منظم خود را نداشته باشد **(مترجم: اسید آمینه پرولین که یک ایمینواسید می‌باشد نمی‌تواند باعث تشکیل پیوند هیدروژنی گردد، و در نتیجه ساختمان مارپیچ آلفای منظم ساختمان در پروتئین انحنا پیدا کرده و ساختمان مارپیچ منظم به صورت زاویه‌دار در می‌آید، که یکی از دلائل ساختمان‌های نامنظم فضایی پروتئین‌ها می‌باشد)** و همین می‌تواند باعث تشکیل ساختمان سوم سه‌بندی گردد. تعداد

زیادی از اسیدهای آمینه باردار (به عنوان مثال گلوتامات، آسپارتات، هیستیدین، لیزین و آرژینین) نیز باعث به هم خوردن ساختمان مارپیچ آلفا می‌شوند، زیرا باعث به وجود آوردن پیوندهای یونی شده و یا از لحاظ برداری همدیگر را دفع می‌نمایند، و همین باعث می‌شود ساختمان مارپیچ آلفای منظم به هم بخورد. در پایان، تعدادی از اسیدهای آمینه به علت دارابودن ساختمان حلقوی و حجیم و بلند در شاخهٔ جانبی (R) نظیر تریپتوفان (Trp)، و نیز اسیدهای آمینه دارای شاخه جانبی بلند بر روی کربن بتا [اولین کربن در گروه R یا شاخه جانبی، پس از کربن آلفا نظیر والین (Val) یا ایزولوسین (Ile)] اگر به تعداد زیادی در ساختمان پروتئین وجود داشته باشند در تشکیل مارپیچ آلفا ممانعت ایجاد می‌نمایند **(مترجم: زنجیره جانبی بلند اسیدهای آمینه نظیر تریپتوفان، والین و ایزولوسین به علت ساختمان خاصی که دارند مانع تشکیل شدن مارپیچ آلفا منظم می‌شوند.)**

ب. صفحات بتا B. β-Sheet

شکل ساختمان صفحات بتا **(مترجم: چون نوع اوّل ساختمان دوم مارپیچ آلفا بوده و لذا نوع دوم ساختمان دوم را بتا گذاشته‌اند که خودش چند نوع می‌باشد نظیر صفحات تاخورده بتا[1]، قوس‌ها[2] و حلقه‌های بتا یا چرخش بتا[3] و خمیدگی بتا[4])** (شکل ۸-۲) یک نوع دیگر از ساختمان دوم بوده که در آن تمام پیوندهای تشکیل‌دهنده پپتید یا پیوند پپتیدی در شکل‌گیری پیوند هیدروژنی دخالت می‌نمایند (شکل الف۷-۲). سطوح صفحات بتا به صورت صفحات تا شده بوده و همین باعث شده ساختمان دوم صفحات بتا را صفحات تا خورده بتا نیز بنامند. وقتی ساختمان پروتئین به تصویر کشیده می‌شود، صفحات بتا غالباً به صورت صفحات پهن با نوک پیکان‌دار تیز مشاهده می‌گردد (شکل ب۷-۲).

۱. مقایسه ساختمان مارپیچ آلفا و صفحات بتا (Comparison of a β-sheet and an α-helix)

برخلاف ساختمان مارپیچ آلفا **(مترجم: ساختمان مارپیچ آلفا فقط در یک زنجیرهٔ پروتئینی به وجود می‌آید، بدین معنی که یک زنجیرهٔ پروتئینی در کربن آلفا یک انحنا، پیدا کرده و به صورت مارپیچ در می‌آید)**، ساختمان صفحات بتا از دو و یا تعداد بیشتری از زنجیره‌های پپتیدی (زنجیره‌های بتا) و یا قطعاتی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی بسیار بزرگ و گسترده تشکیل شده است. باید همچنین یادآور شد که در صفحات بتا پیوندهای هیدروژنی نسبت به اسکلت پلی‌پپتید به صورت عمودی قرار

1- β-Pleated-sheets
2- Loop
3- β-Turn
4- β-Bends

گرفته‌اند (مترجم: **ساختمان اول که از پیوندهای کووالان پپتیدی**

$$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$$

تشکیل شده و عوامل آزاد پیوند پپتیدی یعنی اکسیژن از $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ **و**

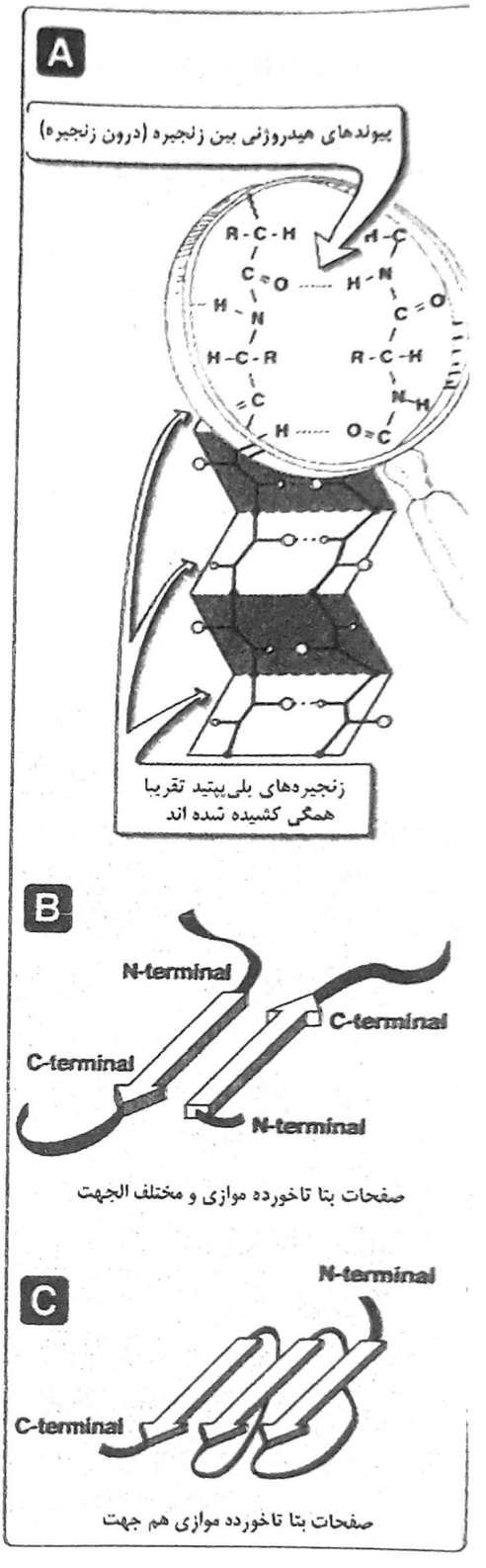
$$\overset{H}{\overset{|}{N}}$$

هیدروژن از $-\overset{H}{\overset{|}{N}}-$ **- در تشکیل پیوند هیدروژنی نقش دارند و همین پیوندهای هیدروژنی در تشکیل ساختمان دوم مارپیچ آلفا و صفحات بتا و نیز اشکال دیگر ساختمان دوم پروتئین‌ها نقش دارند)** (شکل الف۷-۲ مشاهده گردد).

۲. صفحات موازی و موازی مختلف‌الجهت (Parallel and antiparallel sheets):

یک ساختمان صفحهٔ بتا می‌تواند از دو یا چند زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی جدای از هم و یا قطعات زنجیره‌های پلی‌پپتیدی که نسبت به هم موازی و مختلف‌الجهت (انتهای N - انتهایی و انتهای C - انتهایی صفحات بتا دو زنجیره در کنار هم قرار گرفته‌اند که در شکل ب۷-۲ نشان داده شده است)، یا نسبت به هم به صورت موازی (انتهاهای N - انتهایی صفحات بتا در کنار هم قرار گرفته‌اند که در شکل ج۷-۲ نشان داده شده است) می‌باشند. وقتی پیوندهای هیدروژنی در دو زنجیره پلی‌پپتیدی جداگانه تشکیل شده‌اند آنها را پیوند بین زنجیره‌ها[1] می‌نامند. یک صفحه بتا همچنین می‌تواند فقط از یک زنجیره پلی‌پپتیدی که بر روی خودش پیچ خورده به وجود آید (شکل ج۷-۲ مشاهده گردد)، در این حالت پیوند هیدروژنی را پیوند درون زنجیره‌ای[2] می‌نامند. در ساختمان کروی پروتئین‌ها، یا پروتئین‌های کروی وقتی اسکلت پلی‌پپتیدی از طول مشاهده می‌شود. معمولاً صفحات بتا به صورت چرخش عقربهٔ ساعت یعنی راست گرد یا تا خورده می‌باشند، [قابل توجه: صفحات تاخورده بتا اغلب باعث تشکیل مرکز پروتئین‌های کروی می‌گردند].

ساختمان‌های مارپیچ آلفا و صفحات بتا باعث به وجود آمدن حداکثر پیوند هیدروژنی در اجزاء تشکیل‌دهنده پیوند پپتیدی (مترجم: $-\overset{H}{\overset{|}{N}}-$ **- یک پیوند پپتیدی با** $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ **- از یک پیوند پپتیدی دیگر "شکل ۷-۲" در مقابل هم قرارگرفته و پیوند هیدروژنی ایجاد می‌نمایند)** در درون پلی‌پپتید می‌شوند.



کل ۷-۲

ب. ساختمان یک صفحهٔ بتا. ب. یک ساختمان صفحهٔ بتا موازی و مختلف‌الجهت همچون لش نوک‌تیز. ج. یک ساختمان صفحه بتا وازی هم جهت حاصل از یک زنجیره ی‌پپتیدی که روی خودش پیچ خورده است.

1- Interchain bonds

2- Intrachain bonds

ج. خمیدگی بتا (چرخش معکوس، چرخش بتا)

C. β-Bends (Reverse turns, β-turns)

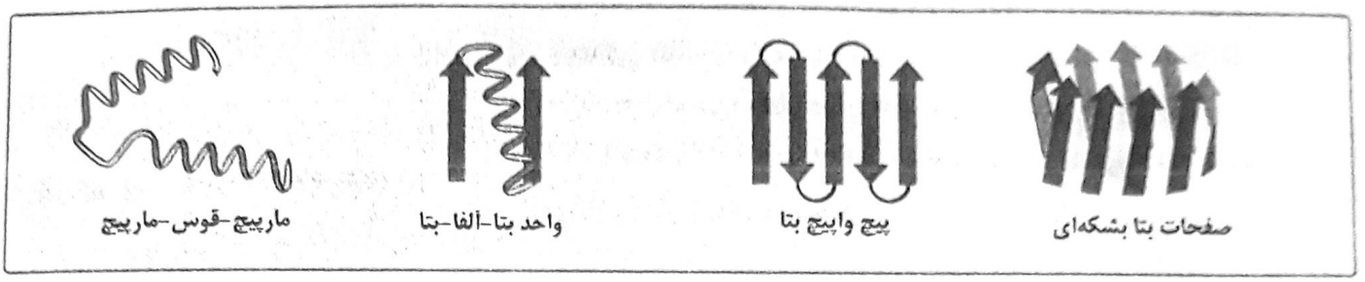
ساختمان خمیدگی بتا یا تاخوردگی بتا یا چرخش بتا، عکس جهت زنجیره پلی‌پپتیدی بر روی خودش بر می‌گردد **(مترجم؛ موازی یا موازی غیر هم جهت یا مختلف‌الجهت)**، این ساختمان کمک می‌کند که زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی (که بلند و بزرگ هستند) فشرده و متراکم شده، و شکل کروی به خود بگیرد **(مترجم: از خاصیت ترمودینامیک استفاده شده و حداکثر مولکول خود را در حداقل مکان جا می‌دهد، بدین معنی که زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی با زاویه ۱۸۰ درجه روی خودش تا خورده و در نتیجه پیوندهای هیدروژنی درون رشته‌ای به وجود می‌آیند، که همین باعث فشرده و متراکم‌شدن زنجیره پلی‌پپتیدی می‌گردد)**. این نوع ساختمان معمولاً در سطح مولکول‌های پروتئینی وجود داشته و غالباً شامل بارهای شاخه‌ای جانبی اسیدهای آمینه (R) پروتئین‌ها می‌باشد **(مترجم: وقتی پروتئین شکل می‌گیرد، اسیدهای آمینه‌ای که در سطح قرار می‌گیرند دارای شاخه جانبی اسیدی، قلیایی، و کمتر خنثی می‌باشند، باعث می‌شوند سطح پروتئین‌ها باردار باشد. مطالعات نشان داده است نیمی از ساختمان دوم پروتئین‌ها به صورت مارپیچ آلفا[1] و صفحات بتا[2] و نیمی دیگر به صورت قوس[3] (حلقه‌دار) و چرخش[4] و یا خمیدگی بتا[5] وجود داشته که ساختمان فضایی دو بعدی (موتیف)[6] خاصی به پروتئین‌ها می‌دهد)** [قابل توجه: ساختمان خمیدگی بتا به این دلیل این نام را دارد که صفحات بتا به طور متوالی و پشت سرهم به صورت موازی و مختلف‌الجهت به هم متصل می‌شوند]. ساختمان بتای خمیده یا خمیدگی بتا معمولاً از چهار اسید آمینه تشکیل شده است که ممکن است یکی از آنها پرولین (Pro) باشد، همان طور که قبلاً مطرح شد، این اسید آمینه به علت ساختمان خاصی "ایمینواسید" که دارد، هر کجا در ساختمان پروتئینی قرار گیرد، مارپیچ آلفا را به هم زده و باعث چرخیدن زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی روی خودش می‌شود. گلیسین (Gly) که دارای کوچک‌ترین شاخه جانبی (R) بوده، نیز غالباً در ساختمان خمیده بتا وجود دارد. ساختمان خمیده بتا به وسیلهٔ پیوندهای هیدروژنی و یونی دارای استحکام زیادی است.

د. ساختمان دوم غیر تکراری

D. Nonrepetitive Secondary Structure

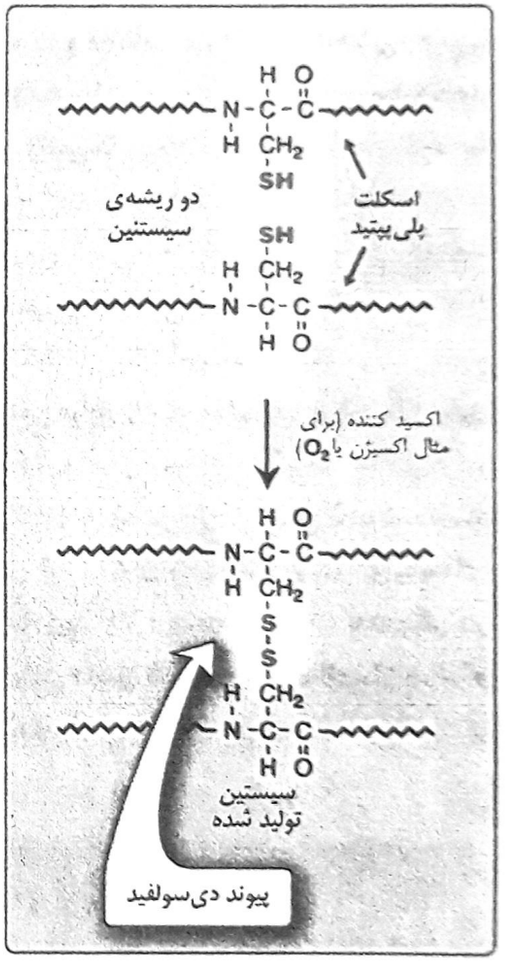
حدود نیمی از پروتئین‌های کروی از ساختمان‌های تکراری که از "مارپیچ آلفا و صفحات بتا" می‌باشد تشکیل شده و سازمان یافته‌اند. مابقی زنجیره و

1- α-Helix
2- β-Sheet
3- Loop
4- Turns
5- β-Bends (Reverse turns or β-turns)
6- Motif



شکل ۸-۲

تعدادی از ساختارهای دوم فضایی (Motif) شایع که از زنجیره‌های مارپیچ آلفا و صفحات بتا تشکیل شده‌اند، نام‌گذاری‌ها توصیف شکل‌های آن‌ها می‌باشد.



شکل ۹-۲

تشکیل پیوند دی‌سولفید حاصل از اکسیدشدن دو اسید آمینه سیستئین (Cys) و تولید یک سیستین.

رشته‌های پلی‌پپتیدی دارای قوس یا ساختمان کلاف[1] فضایی (دو بعدی) می‌باشند. این ساختمان‌های دوم غیرتکراری پروتئینی به صورت اتفاقی حاصل نمی‌شوند، فقط دارای ساختمان منظم کمتری نسبت به آن چه در بالا مطرح شده می‌باشد (مترجم: **ساختمان تکراری در رشته پروتئینی آلفا و بتا نشان از یک سیستم تنظیمی داشته که پروتئین را به صورت قطعات تکرار منظم سنتز می‌نماید، ولی در بین این قطعات به علل مختلف قطعات دارای ساختمان دوم غیرتکراری (قوس یا کلاف) قرار داده شده است تا بتواند ساختمان متراکم و فشردهٔ حقیقی برای پروتئین ایجاد کرده، تا بتواند نقش خود را به درستی به انجام رساند.**) [قابل توجه: اصطلاح کلاف اتفاقی[2] به ساختمانی اطلاق می‌شود که پروتئین ن تغییر ماهیت داده و یاواسرشت شده است "ر.ک به صفحه ۴۸"].

هـ ابَر ساختمان دوم یا موتیف‌ها

E. Supersecondary Structures (Motifs)

پروتئین‌های کروی به وسیله اجزاء مؤثر در ساختمان‌های دوم (مارپیچ آلفا، صفحات بتا، و توالی‌های غیرتکراری نظیر قوس یاکلاف) ساخته شده است (مترجم: **ساختمان دوم پروتئین‌ها که در اثر تعداد زیادی پیوند هیدروژنی شکل گرفته است. انواع مختلفی داشته و همین‌ها باعث شده است که پروتئین‌ها ساختمان فضایی دوبعدی خاص "موتیف" به خود بگیرد و لذا موتیف‌ها یا ساختمان‌های دو بعدی فضایی خاص از انواع ساختمان دوم بوده که در هم ادغام شده، تشکیل گردیده است و به همین دلیل موتیف‌ها را اَبَر ساختمان دوم یا ساختمان بین ساختمان دوم و سوم گویند**) این ساختمان دو بعدی فضای‌هایی خاص منطقه مرکزی و داخلی و حیاتی (مارپیچ آلفا و صفحات بتا) مولکول پروتئین‌های کروی را تشکیل می‌دهد. موتیف‌ها یا ساختمان دو بعدی فضایی خاص ساختمان

1- Coil

2- Random coil

دوم به وسیله مناطقی که دارای قوس (به عنوان مثال ساختمان دوم خمیدگی بتا[1]) بوده که در سطح پروتئین قرار دارند، به همدیگر متصل می‌شوند (مترجم: **محل اصلی و اساسی پروتئین‌ها اولاً در مرکز مولکول قرار داشته و ثانیاً عمدتاً دارای ساخمان دوم مارپیچ آلفا و صفحات بتا می‌باشند. این توالی‌های اساسی و حیاتی باید از دسترس دور بوده و لذا در مرکز متراکم می‌شوند، در اطراف این پروتئین‌ها قطعات ساختاری و محافظتی و تنظیمی (قوس مارپیچ، خمیدگی) قرار دارند که مارپیچ آلفا و صفحات بتا اساسی را به همدیگر متصل کرده و سطح آنها را پوشانیده و محافظت می‌نمایند. این توالی و قطعات اتصالی و بینابینی در سطح پروتئین قرار گرفته‌اند، در معرض و دسترس حلال‌های مختلف قرار داشته و یک شاخصه آنتی‌ژنی بوده که به وسیله آنتی‌بادی‌ها شناخته می‌شود، وجود ساختمان آلفا و بتا و قطعات غیر تکراری اتصالی (قوس، پیچ و خمیدگی) آنها که یک موتیف یا اَبَر ساختمان دوم را می‌سازد، حد وسط ساختمان دوم و سوم پروتئین‌ها می‌باشد**). اَبَر ساختمان دوم یا موتیف معمولاً از اتصال انتهای ساختمان دوم (مارپیچ آلفا و صفحات بتا) با زنجیرهٔ ساختمان دوم بعدی (مارپیچ آلفا و یا صفحات بتا) به وسیله قطعات غیر تکراری (قوس[2]، پیچ یا چرخش[3] و خمیدگی[4]) حاصل می‌شود، به عنوان مثال، مارپیچ‌های آلفا و صفحات بتا در توالی اسیدهای آمینه در کنار هم و دنبال قرار دارند و همچنین بعضی مواقع (نه همیشه) در ساختمان پیچ خوردن نهایی پروتئین‌ها نیز در کنار و دنبال هم قرار می‌گیرند. تعدادی از اَبَر ساختارهای دوم فضایی (موتیف) در شکل ۸-۲ نشان داده شده‌اند. (مترجم: **همان طور که در شکل ۸-۲ نشان داده شده است، موتیف‌های مختلف از اتصالات انتهاهای مارپیچ آلفا و صفحات بتا به همدیگر در یک رشته و یا چند رشته می‌تواند حاصل شود که یک ساختمان برتر و پیچیده‌تر دوم یا اَبَرساختمان دوم که بین ساختمان دوم و سوم است را تشکیل می‌دهد.**)

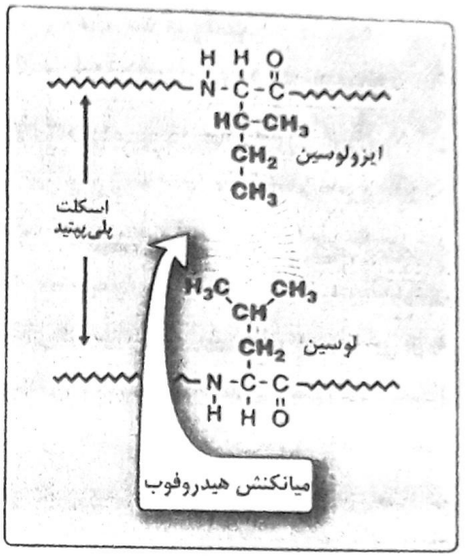
پروتئین‌هایی که به DNA متصل می‌شوند، دارای تعداد محدودی از اَبَر ساختمان دوم یا موتیف می‌باشند. اَبَر ساختمان دوم یا موتیف مارپیچ - قوس - مارپیچ[5] یک نمونه است که در تعدادی از پروتئین‌ها که نقشی همچون فاکتور رونویسی دارند، یافت می‌شود (ر.ک به صفحه ۷۱۰)

1- β-Bends
2- Loop
3- Turn
4- Bend
5- Helix-Loop-Helix

IV. ساختمان سوم پروتئین‌های کروی

IV. TERTIARY STRUCTURE OF GLOBULAR PROTEINS

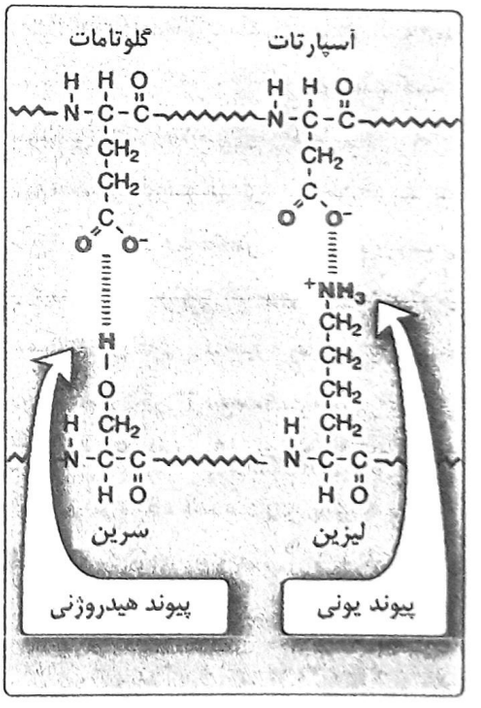
ساختمان اول زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی تعیین‌کنندهٔ ساختمان سوم آن می‌باشد. ساختمان سوم به پیچ خوردن دومن‌ها[1] (واحدهای فضایی و سه‌بعدی ساختاری و عملکردی اصلی و اساسی که در زیر شرح داده می‌شود) و نیز چیدمان نهایی دومن‌ها در پلی‌پپتیدها اطلاق می‌شود (**مترجم: همان که قبلاً مطرح شد آبَر ساختمان دوم یا موتیف اگر پیچ‌خوردگی[2] پیدا کرده و به صورت یک ساختمان فضایی سه‌بندی خاص در آید "دومن" گفته می‌شود، که دارای ساختمان خاص و عملکرد خاصی می‌باشند، و گاهی دومن‌ها در یک زنجیره پلی‌پپتیدی در اثر پیچ‌خوردگی در کنار هم قرار گرفته و شکل فضایی سه بعدی سوم را به وجود می‌آورند، که ساختمان نهایی ساختاری و عملکردی یک پلی‌پپتید می‌باشد**). ساختمان پروتئین‌های کروی در محیط‌های مائی فشرده و متراکم بوده و دارای وزن مخصوص بالا یا دانسیته بالا (بسته متراکم و فشرده) از اتم‌ها در مرکز مولکول می‌باشد. زنجیره‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه آب گریز (هیدروفوب) در درون مولکول پنهان شده، در صورتی که عوامل آب دوست (هیدروفیل) معمولاً در قسمت خارجی و سطح مولکول پروتئین قرار دارند.



شکل ۱۰-۲
میانکنش آب‌گریز (هیدروفوب) بین و درون زنجیره از اسیدهای آمینه با شاخه جانبی (R) غیرقطبی

الف. دومِن‌ها — A. Domains

دومِن‌ها واحدهای اساسی ساختاری سه بعدی و عملکردی پلی‌پپتیدها می‌باشند. زنجیره‌های پلی‌پپتیدی که بیشتر از ۲۰۰ اسید آمینه طول دارند، معمولاً از دو و یا بیش از دو دومن دارند. اساس ساختمانی یک دومن از عوامل تشکیل‌دهندهٔ آبَر ساختمان دوم یا موتیف ساخته شده است (**مترجم: موتیف‌ها اگر طوری قرار گیرند که ساختمان سه بعدی خاصی را به وجود آورند که از لحاظ ساختاری و عملکردی اختصاصی باشد آن را "دومن" گویند که ساختمان سوم پروتئین‌ها می‌باشد. پس دومن ساختمان سه بعدی خاص یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یا پروتئینی می‌باشد**) پیچ‌خوردگی زنجیرهٔ پپتیدی در یک "دومن" معمولاً غیروابسته به پیچ‌خوردگی "دومن‌های" دیگر در همان زنجیرهٔ پپتیدی می‌باشد. بنابراین، "دومن" یا ساختمان فضایی سه بعدی خاص دارای خصوصیات پروتئین کروی کوچک فشرده شده بوده، که از لحاظ ساختاری به دیگر "دومن‌ها" در زنجیرهٔ پروتئینی غیروابسته می‌باشد.



شکل ۱۱-۲
اتصال درون زنجیره‌ای شاخه‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) از طریق پیوندهای هیدروژنی و پیوندهای یونی (پل‌های نمکی).

1- Domains
2- Folding

ب. میانکنش‌ها، ساختمان سوم را تثبیت می‌کنند

B. Interactions Stabilizing Tertiary Structure

ساختمان سه بُعدی منحصر به فرد هر پلی‌پپتید به وسیله توالی‌های اسیدهای آمینهٔ خودش مشخص می‌گردد (مترجم: **ساختمان سوم زائیده توالی اسیدهای اسیدهای آمینه ساختمان اول است، و لذا هر تغییر در ساختمان اول، ساختمان سوم که ساختمان ساختار نهایی و عملکردی است را تغییر می‌دهد، که در پاره‌ای از مواقع بیماری‌های خطرناکی را به وجود می‌آورد که به نام بیماری‌های ژنتیکی ساختاری معروف است**). میانکنش بین زنجیره‌ها و شاخه‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) باعث می‌شود که پلی‌پپتید پیچ‌دار پیچ‌خوردگی پیدا کرده و شکل ساختمان متراکم و فشرده یعنی ساختمان سوم را به‌وجود آورد (مترجم: **چون تعداد زیادی از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی و پروتئین‌ها بزرگ بلند می‌باشند، لذا این اتصال‌ها و میانکنش‌ها باعث می‌شو دکه زنجیره رشته خطی پروتئین به صورت پیچ خورده در آمده و حداکثر مولکول خود را در حداقل مکان جای دهد**). در زیر چهار نوع پیوند و میانکنش که با اثر تعاونی که بر هم می‌گذارند و باعث تثبیت ساختمان‌های سوم پروتئین‌های کروی می‌شوند، معرفی می‌شوند:

۱. **پیوندهای دی‌سولفید (Disulfide bonds)**: یک پیوند دی‌سولفید کووالان قوی از اتصال عوامل سولفیدریل یا تیول (SH-) دو اسید آمینه سیستئین حاصل شده، یک سیستین به‌وجود می‌آید (شکل ۹-۲). دو سیستئین (Cys) ایجادکننده پیوندهای دی‌سولفیدی ممکن است با فاصله تعدادی اسیدهای آمینه دیگر در ساختمان اول پلی‌پپتید از همدیگر دور افتاده باشند (مترجم: **دو سیستئین که روبروی هم قرار می‌گیرند اغلب مواقع در ساختمان اول زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی از همدیگر فاصله دارند مثلاً ممکن است یکی از سیستئین‌ها در جایگاه ۵۵ و دیگری در جایگاه ۳۲۱ ساختمان اول پلی‌پپتیدی قرار داشته باشد، و در اثر پیچ‌خوردگی به هم نزدیک شده و روبروی هم قرار گرفته و بین آنها پیوند کووالان دی‌سولفید به وجود آید**) و یا ممکن است این دو سیستئین (Cys) بر روی دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی متفاوت قرار داشته باشند، در زمانی که ساختمان اول زنجیرهٔ پلی‌پپتید پیچ‌خوردگی پیدا می‌کند باعث می‌شود سیستئین‌ها (Cys) به هم نزدیک شده و همین باعث به‌وجود آمدن پیوند دی‌سولفیدی کووالان در شاخه جانبی (R) دو سیستئین (Cys) که به هم نزدیک شده‌اند، می‌شود. پیوند دی‌سولفیدی در پایداری و استحکام شکل و ساختمان سه بُعدی مولکول پروتئین دخیل می‌باشد، و همین پیوند قوی باعث می‌شود که پروتئین وقتی در محیط خارج از سلول قرار می‌گیرند تغییر ماهیت نداده

و واسرشت[1] نشوند. به عنوان مثال، تعداد زیادی پیوندهای دی‌سولفید در پروتئین‌هایی همچون ایمونوگلوبولین‌ها (Ig) که به وسیله سلول‌ها سیستم ایمنی ترشح می‌شوند، وجود دارند **(مترجم: پیوند کووالان دی‌سولفید در یک زنجیرهٔ پلی‌پپتید بین دو سیستئین (Cys) به وجود آمده که در اثر این عمل یک مولکول سیستئین حاصل شده و باعث تشکیل ساختمان سوم پایدار شده و نیز بین زنجیره‌های مختلف باعث استحکام ساختمان چهارم پروتئین‌ها می‌گردد).**

۲. میانکنش‌های آب گریز (Hydrophobic interactions): اسیدهای آمینه با شاخه‌های جانبی (R) غیرقطبی تمایل دارند در درون و مرکز مولکول پلی‌پپتیدی قرار گیرند، جایی که این عوامل آب‌گریز اسیدهای آمینه می‌توانند با عوامل آب‌گریز دیگر اسیدهای آمینه میانکنش آب‌گریزی ایجاد نمایند **(مترجم: به علت بزرگی و بلندی زنجیره‌های پروتئینی و محیط مائی داخل و خارج سلول، غالباً مرکز این پروتئین‌های کروی حاوی اسیدهای آمینه غیرقطبی و آب‌گریز بوده و باعث ایجاد پیوندهای ضعیف آب گریز و اندروالس شده و در نتیجه درون و مرکز اغلب پروتئین‌های کروی آب گریز "هیدروفوب" بوده و همین باعث شده اسیدهای آمینه آب دوست (هیدروفیل) در قسمت خارجی و سطحی پروتئین‌های کروی قرار گرفته، که اولاً آنها را کروی و در ثانی آب دوست و محلول نموده است)** (شکل ۱۰-۲). برعکس آن چه مطرح شد، اسیدهای آمینه قطبی یا دارای شاخه جانبی (R) باردار موجود در یک مولکول پلی‌پپتیدی تمایل دارند در سطح مولکول پلی‌پپتیدی قرار گرفته و با حلال‌های مائی و قطبی **(مترجم: محیط خارج سلول محیط مائی است و آب دوست می‌باشد)** در تماس باشند. [قابل توجه: یادآوری می‌شود که پروتئین‌های قرار گرفته در محیط‌های غیرقطبی و آب گریز همچون لیپیدها، نظیر آن چه در غشاء سلولی دیده می‌شود، باعث یک چیدمان معکوس پروتئین‌ها می‌گردد]. **(مترجم: اگر یک پروتئین در محیط قطبی و آب دوست قرار گیرد، اسیدهای آمینه سطحی آن قطبی و آب دوست بوده، و برعکس اگر همین پروتئین در محیط غیرقطبی و آب‌گریز قرار گیرد، ساختمان آن تغییر کرده و در نتیجه اسیدهای آمینه غیرقطبی و آب گریز در سطح مولکول قرار می‌گیرند، تا بتوانند در محیط غیرقطبی به وسیله پیوندهای غیرقطبی آب‌گریز با حلال غیرقطبی و آلی وارد میانکنش آب گریز گردند).** (ر.ک به شکل ۴-۱ صفحه ۱۵). در هر صورت، جداسازی پیوندهای بین شاخه‌های جانبی اسیدهای آمینه (R) زنجیره پلی‌پپتید در یک شرایط انرژی

1- Denature

مناسب صورت می‌پذیرد (مترجم: **وقتی پروتئین کروی در سطح خود دارای Rهای قطبی است و پیوند قطبی و آب دوست ایجاد شده است، باید برای جداکردن پروتئین از محیط انرژی لازم برای شکستن و جداکردن Rها وجود داشته باشد، و یا در زمانی که یک پروتئین در سطح خود دارای Rهای غیرقطبی و آب گریز است، برای جداسازی پروتئین از محیط غیرقطبی و آب گریز انرژی لازم برای شکستن و جداکردن Rها از محیط را داشته باشد. این اطلاعات کمک بسیار زیادی برای جداسازی پروتئین‌ها در محیط‌های مختلف برای مطالعات ساختمانی و نقشی در حالت سلامت و بیماری به دست می‌دهد**).

۳. **پیوندهای هیدروژنی (Hydrogen bonds)**: شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه که از "هیدروژن" متصل به اکسیژن نظیر عامل الکلی (-O-H) در شاخه جانبی (R) اسیدهای آمینه سرین (Ser) و ترئونین (Thr) و یا "هیدروژن" متصل به ازت (مترجم: **هیدروژن ازت شاخه جانبی، "R" اسید آمینه لیزین و یا آرژینین**) می‌توانند با اتم‌های غنی از الکترون همچون اکسیژن عامل کربوکسیل (-COOH) موجود در اسید گلوتامیک یا اسید آسپارتیک یا اکسیژن عامل کربونیل ($-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$) موجود در پیوند پپتیدی، پیوند هیدروژنی برقرار نمایند (ر.ک به شکل ۱۱-۲ و همچنین شکل ۶-۱ در صفحه ۱۵). (مترجم: **همان طور که در شکل ۱۱-۲ مشاهده می‌شود هیدروژن موجود در عامل الکلی سرین با اکسیژن فعال یا اکسیژن غنی از الکترون در عامل کربوکسیل ($-CO_{\bar{O}}$) اسید گلوتامیک پیوند هیدروژنی به وجود می‌آورند. این پیوندهای هیدروژنی که در شاخه جانبی "R" بین اسیدهای آمینه زنجیره پلی‌پپتیدی حاصل شده است و ساختمان سوم را به وجود آورده است، با پیوند هیدروژنی حاصل از عوامل اکسیژن از یک پیوند پپتیدی با هیدروژن از یک پیوند پپتیدی دیگر به وجود می‌آید و ساختمان دوم را به وجود می‌آورد، متفاوت است**). تشکیل پیوند هیدروژنی بین عوامل قطبی شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه که در سطح پروتئین‌ها قرار داشته و نیز حلال‌های مائی یا قطبی، حلالیت پروتئین را افزایش می‌دهند.

۴. **میانکنش‌های یونی (Ionic interactions)**: بارهای منفی شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه همچون عامل کربوکسیلات ($-COO^{-}$) موجود در شاخه جانبی (R) اسید آسپارتیک "Asp" و اسید گلوتامیک "Glu" می‌توانند با بارهای مثبت شاخه‌های جانبی (R)

اسیدهای آمینه همچون عامل آمین ($-NH_3^+$) موجود در شاخه جانبی (R) لیزین "Lys" میانکنش یونی (پل‌های نمکی[1]) ایجاد می‌نمایند (ر.ک به شکل ۱۱-۲).

ج. پیچ‌خوردن پروتئین C. Protein Folding

میانکنش‌های موجود در شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه موجود در پلی‌پپتیدها تعیین‌کنندهٔ این هستند که یک زنجیره بلند پلی‌پپتیدی چگونه پیچ‌خوردگی در شکل سه بعدی و عملکردی پروتئین به خود بگیرد (**مترجم: ساختمان و شکل حقیقی سوم پروتئین نقش اساسی در عملکرد پروتئین دارا می‌باشد، و لذا عمل پیچ خوردن زنجیره پلی‌پپتیدی به وسیله فرایندهای پیچیده و به وسیله عوامل اختصاصی نظیر چاپرون‌ها یا ملازم‌های مولکولی به درستی صورت می‌گیرد.**). پس ساختمان اول پروتئینی تعیین‌کننده ساختمان سوم و ساختمان سوم تعیین نقش و عملکرد پروتئین‌ها می‌باشد. حال به هر علتی ارثی و یا اکتسابی ساختمان اول تغییر نماید، ساختمان سوم نیز تغییر می‌نماید، و پروتئینی با ساختمانی سوم یا مارپیچ ناقص به وجود آورده که دارای نقش و عملکرد غیرطبیعی می‌باشد. پیچ خوردن پروتئین در مدت چند ثانیه در داخل سلول اتفاق می‌افتد، این روش با استفاده و به کارگیری یک راه میان‌بر از میان همهٔ احتمالاتی که پیچ خوردن وجود دارد، صورت گرفته و در نهایت ساختمان سوم دارای مارپیچ خاص به وجود می‌آورد (**مترجم: چون زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی بلند می‌باشد و لذا احتمال پیچ‌خوردگی‌های زیادی وجود دارد، ولی سلول در مدت چند ثانیه با فرایندهای خاصی، مارپیچ خاصی را به وجود آورده که آن ساختمان مارپیچ سوم دارای خاصیت عملکردی می‌باشد**). پیچ‌خوردگی یک پروتئین، به وسیله زنجیره‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه‌ای که به هم جذب و یا دفع شدهٔ حاصل از خواص شیمیایی آنها می‌باشد، به وجود می‌آید. (**مترجم: زنجیره‌های جانبی "R" اسیدهای آمینه اگر بتوانند به هم نزدیک شوند، به هم جذب شده و اگر نتوانند به هم نزدیک شوند از همدیگر دور شده و همدیگر را دفع می‌نمایند، و همین جذب و دفع شاخه‌ای جانبی باعث یک پیچ‌خوردگی خاص در پروتئین خاص می‌شوند**). به عنوان مثال، بار مثبت و منفی شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه همدیگر را جذب و برعکس و بارهای مشابه شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه همدیگر را دفع می‌نمایند. علاوه بر این میانکنش‌های دخیل در پیوندهای هیدروژنی، آب گریز (هیدروفوب) و دی‌سولفید، همچنین در فرایند پیچ خوردن پروتئین اثرگذارند. این فرآیند آزمون و خطا، نه همیشه، اشکال و ساختارهای فضایی و سه بعدی زیادی را در مورد ارزیابی قرار می‌دهد، و از آن میان

1- Salt-Bridges

ساختاری را برمی‌گزیند که در آن، میانکنش‌های دفعی حداکثر باشد **(مترجم: پیچ خوردن پروتئین‌ها بستگی به بارهای شاخه‌ای جانبی (R) اسیدهای آمینه موجود در زنجیره پلی‌پپتیدی داشته، که این بارها با جذب و دفع، ساختار سومی را به وجود می‌آورند که کمترین دفع‌شدگی و بیشترین جذب‌شدگی یعنی "ساختمان سوم پیچ خوردهٔ فشرده و متراکم حقیقی و عملکردی" را داشته باشد)**. نتیجه این عمل، این است که یک ساختمان پروتئینی پیچ خورده درست و صحیح با شرائط یک انرژی کم حاصل می‌شود (شکل ۱۲-۲). **(مترجم: با مصرف کمترین انرژی یک ساختار پیچ‌خوردهٔ محکم و پایدار به وجود می‌آید، یعنی یک سیستم خاصی وجود داشته که با کمترین مصرف انرژی یک ساختار پیچ خورده سه بعدی سوم خاصی را به وجود می‌آورد)**.



شکل ۱۲-۲
مراحل پیچ خوردن یک زنجیره و رشته پروتئینی

د. تغییر ماهیت یا واسرشت پروتئین‌ها
D. Denaturation of Proteins

تغییر ماهیت یا واسرشت پروتئین‌ها یعنی بازشدن پیچ‌خوردگی و به هم خوردن سازمان و ساختمان‌های دوم و سوم پروتئین‌ها که در آن فقط پیوندهای کووالان پپتیدی هیدرولیز و شکسته نمی‌شوند و فقط ساختمان اول حفظ می‌شود **(مترجم: در فرآیند تغییر ماهیت مولکول پیچ خورده، دارای ساختار سه بُعدی باز شده و به صورت خطی و یک بعدی در می‌آید، یعنی پروتئین فقط ساختمان اول خود را دارا می‌باشد و عمدتاً پیوندهای هیدروژنی و نیز میانکنش‌های آب‌گریز و پیوندهای یونی که ساختمان دوم و سوم پروتئین را به وجود آورده‌اند، شکسته شده و در نتیجه مارپیچ باز می‌شود)**. عوامل تغییر ماهیت دهنده و یا واسرشت کننده، شامل حرارت، حلال‌های آلی، مخلوط کردن مکانیکی، اسیدها یا بازهای قوی، پاک‌کننده‌ها[1]، و یون‌های فلزات سنگین نظیر سرب و مس می‌باشند. در شرایط مناسب، یک تغییر ماهیت و یا واسرشت ممکن است برگشت‌پذیر باشد، که در این حالت، با خارج کردن عوامل تغییر ماهیت دهنده و یا واسرشت‌کننده، پروتئین دوباره پیچ‌خوردگی خاص خود را به دست آورده و پروتئین ساختمان حقیقی و اصلی خود را مجدداً به دست می‌آورد. با این وجود، اغلب پروتئین‌ها، پس از یک بار تغییر ماهیت و یا واسرشت، دائماً به صورت یک ساختار نامنظم به هم خورده باقی می‌مانند. پروتئین تغییر ماهیت داده شده یا واسرشت شده غالباً به صورت غیرمحلول در آمده، بنابراین در یک محلول در رسوب می‌کند **(مترجم: خاصیت تغییر ماهیت‌پذیری پروتئین‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، به طوری که برای مطالعه پروتئین‌ها در آزمایشگاه یکی از روش‌ها کارآمد روش‌های رسوبی پروتئین می‌باشد که به وسیله عوامل تغییر ماهیت**

1- Detergents

دهنده، تغییر ماهیت انجام می‌شود نظیر حرارت [برای تشخیص پروتئین بنس جونز در ادرار، اگر ادرار بیمار حرارت داده شود و ادرار کدر شود دلیل وجود پروتئین بنس جونز می‌باشد که عامل تشخیص برای مولتیپل میلوما[1]، می‌باشد] و یا به وسیله اوره یا گوانیدین می‌توان یک پروتئین را تغییر ماهیت برگشت‌پذیر داده و پس از مطالعه پروتئین، با خارج‌کردن اوره و یا گوانیدین به وسیله دیالیز، پروتئین ساختار اصلی خود را باز یا بازیافت[2] می‌یابد.)

هـ نقش چاپرون‌ها در پیچ خوردن پروتئین

E. Role of Chaperones in Protein Folding

به طور کل پذیرفته شده است که اطلاعات لازم و ضروری برای پیچ خوردن درست پروتئین‌ها، در ساختمان اول زنجیرهٔ پلی‌پپتید وجود دارد. باوجود این اطلاعات، خیلی مشکل است که شرح داده شود که چرا اغلب پروتئین‌ها پس تغییر ماهیت و یا واسرشت، مجدداً نمی‌توانند ساختمان فضایی اولیه خود را شرایط محیط طبیعی به دست آورند. یکی از پاسخ‌ها به این مشکل، این است که به جای انتظار بر سنتز کامل زنجیره و تکمیل شدن آن، ایجاد پیچ خوردن پروتئین در طی مراحل سنتز صورت می‌گیرد، (**مترجم: در زمان سنتز پروتئین پیچ‌خوردن نیز همزمان صورت می‌گیرد، در صورتی که پس از تغییر ماهیت برگشت‌پذیر ساختمان اول کامل وجود داشته و درنتیجه پیچ خوردن خاصی صورت می‌گیرد، که با پیچ‌خوردن در طی سنتز متفاوت می‌باشد**)، این محدودیت‌های ممانعتی اشکال فضایی پیچ خوردن به علت آن است که ساختمان پپتید اولیه و دست نخورده به صورت رشته بلند کشیدهٔ می‌باشد (مترجم: **به دو علت ساختمان سوم سه بعدی فضایی باید به وسیله شرایط خاص پیچ‌خوردگی به دست آورده شود: اولاً** ساختمان اول زنجیره پلی‌پپتید **که از اسیدهای آمینه مختلف "خنثی، اسیدی، قلیایی، خطی، شاخه‌دار، حلقوی و ... تشکیل شده است و لذا هر زنجیره پلی‌پپتید بر حسب اسید آمینه ساختمان اول شکل گرفته و ساختار عملکردی به دست می‌آورد، و دوم این که ساختمان اول زنجیره** پلی‌پپتید شرط لازم است و کافی نیست، کفایت آن در فرایندهای خاصی است که جلو ساختمان‌های سوم دیگری به غیر ساختمان سوم حقیقی را می‌گیرد و مانع به وجود آمدن ساختمان‌های سوم تصادفی و خود به خودی می‌شود، مطالعات نشان داده است، به طور متوسط هر رشته پلی‌پپتیدی می‌تواند حداقل ده ساختار فضایی سه بعدی به خود بگیرد، به عنوان مثال اگر یک زنجیره پلی‌پپتیدی صد (۱۰۰) اسید آمینه داشته باشد، می‌تواند $۱۰^{۱۰۰}$ شکل ساختار فضایی به خود بگیرد. و این یک عمل بی خود و پرانرژی است و لذا فرایندهای خاصی وجود

1- Multiple myeloma

2- Renaturation

دارند که مثل قالب زنجیره پروتئینی اولیه در آن وارد شده و آن قالب ساختمان سوم سه بعدی خاصی را به وجود می‌آورد، و این ساختمان سوم همان ساختمان حقیقی و عملکردی است.) به علاوه، یک دسته از پروتئین‌ها که آنها را "چاپرون‌ها[1]" یا ملازم‌های مولکولی یا قالب مولکول نامیده‌اند، برای این که یک زنجیره پروتئینی در تعداد قابل توجهی از گونه‌های مختلف پروتئینی پیچ‌خوردگی خاص خود را به دست آورند، لازم می‌باشند. این چاپرون‌ها یا ملازم‌های مولکولی، یا قالب مولکولی را پروتئین‌های شوک حرارتی[2] نام‌گذاری کرده‌اند **(مترجم: این پروتئین‌ها مثل یک دستگاه قالب‌گیری که با حرارت باعث ذوب‌شدن مولکول شده و پس از ذوب‌کردن مولکول، مولکول به صورت خاصی در می‌آورد، یعنی همان ساختمان سوم سه بعدی عملکردی را به او می‌دهد، و لذا چاپرون‌ها را پروتئین‌های شوک حرارتی یا ایجادکننده ساختمان سوم به وسیله حرارت بالا نامیده‌اند).** این پروتئین‌های چاپرونی با پلی‌پپتید در مراحل مختلف پیچ‌خوردگی میانکنش می‌دهند. تعدادی از این چاپرون‌ها ساختمان اولیه، دست نخورده و پیچ نخورده پروتئین را تا سنتز کامل زنجیره حفظ می‌کنند و مانع پیچ‌خوردگی (نادرست) زنجیره می‌شوند، و یا تعدادی دیگر همچون افزایش دهنده سرعت فرایند پیچ‌خوردگی، باعث افزایش سرعت پیچ‌خوردگی خاص می‌شوند، و نیز تعداد دیگری از چاپرون‌ها پروتئین‌های پیچ خورده را در مقابل عواملی که باعث می‌شود میانکنش‌های زیان‌آور ایجاد نمایند، محافظت می‌کنند. این عمل را با در معرض قرار دادن مناطقی از زنجیره پلی‌پپتیدی که نمی‌توانند میانکنش‌های نادرست برای محصول نادرست ایجاد نمایند، اعمال می‌نمایند. **(مترجم: پس همان طور که مطرح شد چاپرون‌ها یا ملازم‌های مولکولی پروتئین‌هایی هستند که پروتئین اولیه و نوزاد را تحت تربیت و مراقبت خود قرار داده، و از یک طرف آن را آن طور که شایسته و بایسته است تربیت می‌کند و از طرف دیگر با مراقبت از او مانع ورود عوامل مخرب شده و آن را حفظ می‌نمایند، مثل یک ندیمه ملازم شاهزاده است و دائم با او بوده، تا او تربیت شود و به سن بلوغ برسد).**

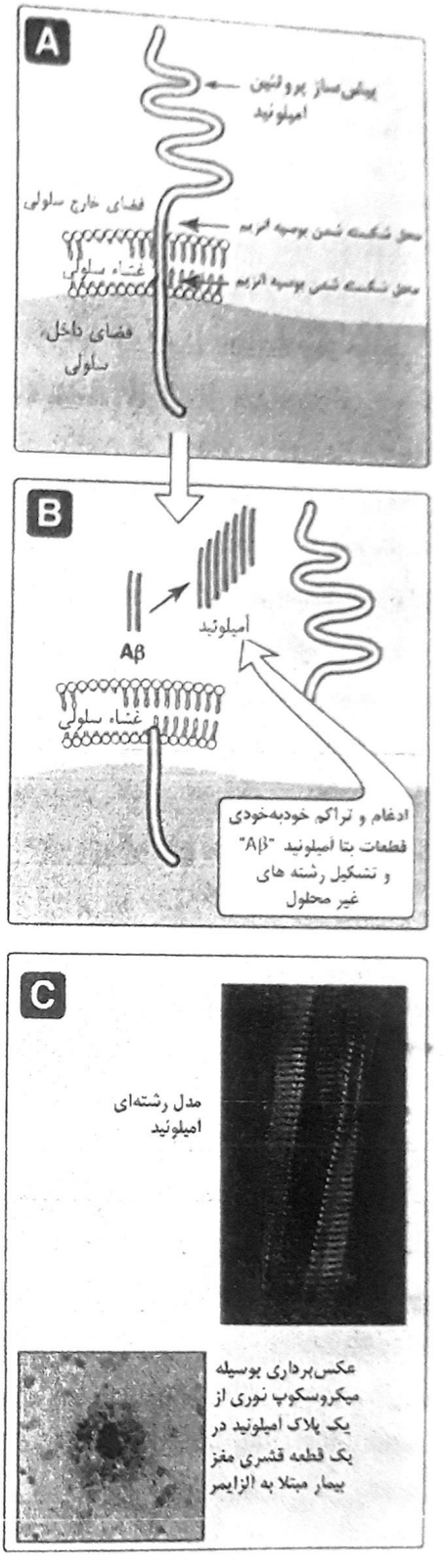
۷. ساختمان چهارم پروتئین‌ها

V. QUATERNARY SRTUCTURE OF PROTEINS

تعدادی از پروتئین‌ها فقط از یک رشته و زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی تشکیل شده که آنها را پروتئین‌های مونومری گویند **(مترجم: یعنی دارای ساختمان اول و دوم و سوم می‌باشند).** با این وجود، تعدادی از پروتئین‌ها دو یا بیش از دو رشته پلی‌پپتید داشته، که ممکن است این رشته‌ها کاملاً مشابه و یا متفاوت باشند

1- Chaperons

2- Heat shock proteins (HSP)



شکل ۱۳-۲
تشکیل پلاک‌های آمیلوئید در بیماری آلزایمر.

(مترجم: **ساختمان چهارم پروتئین‌ها عبارت است از پروتئین‌های مرکبی که بیش از یک رشته و یا زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده باشند، که ممکن است تمام رشته‌ها شبیه یا کاملاً متفاوت و یا مختلط باشند، رشته‌ها و زنجیره‌های پروتئینی را برحسب حرکتی که در میزان الکتریکی داشته به نام زنجیره آلفا (α)، بتا (β)، گاما (γ)، دلتا (δ) زتا (ζ) اپسیلون (ε) ... نام‌گذاری می‌نمایند**). چیدمان و سازمان‌دهی رشته‌ها و زنجیره‌های مختلف، ساختمان چهارم پروتئین نامیده می‌شود. زیر واحدها یا مونومرها یا تک رشته و تک‌زنجیره دارای ساختمان سوم به وسیله پیوندهای غیرکووالان، (نظیر پیوندهای هیدروژنی، یونی، میانکنش آب گریز یا هیدروفوب)، به هم متصل می‌شوند. زیرواحدها ممکن است از لحاظ نقش غیروابسته به هم دیگر و یا ممکن است اثر تعاونی با همدیگر داشته باشند. به عنوان مثال، هموگلوبین (Hb) (مترجم: **محتویات اصلی گلبول‌های قرمز خون یا RBC که نقش حامل اکسیژن در خون را دارا می‌باشد، دارای چهار زیر واحد[1] به صورت دو تا آلفا (α_2)، دو تا بتا (β_2) یعنی $\alpha_2\beta_2$ می‌باشد**) که در آن اتصال اکسیژن به یک زیر واحد از چهار زیر واحد، باعث افزایش تمایل دیگر زیرواحدها به اکسیژن می‌شود (مترجم: **یعنی دارای اثر تعاونی بوده و به یکدیگر کمک می‌نمایند**) (ر.ک به صفحه ۶۹).

ایزوفرم‌ها پروتئین‌هایی هستند که دارای یک نقش خاص و یکسان بوده، ولی دارای ساختمان اول متفاوتی هستند. این پروتئین‌ها یا ایزوفرم‌ها از ژن‌های مختلف و یا از بافت‌های خاصی که یک ژن خاصی را بیان می‌کند، تولید می‌شوند. اگر این پروتئین‌ها آنزیم بوده و نقش آنزیمی ایفا می‌نمایند آنها را ایزوزیم گویند (ر.ک به صفحه ۱۲۶) (مترجم: **ژنوم انسان تمام ژن‌های انسانی را دارند، ولی بستگی دارد به شرایطی که ژنوم قرار می‌گیرد، مثلاً ژن انسانی در بافت ماهیچه‌ای ژن‌های اختصاصی و مورد نیاز بافت ماهیچه‌ای، و در کبد ژن‌های مورد نیاز بافت کبدی، در مغز ژن‌های مورد نیاز مغز .. را بیان می‌دارد، و لذا مشاهده می‌شود بعضی از ایزوآنزیم‌ها برحسب بافتی که سنتز می‌شوند نام‌گذاری می‌شوند؛ با این که اعمالی که انجام می‌دهند مشابه است، ولی از لحاظ ساختمان اول متفاوتند، نظیر آنزیم لاکتات دهیدروژناز یا LDH که پنج نوع ایزوآنزیم یا ایزوزیم $I_1...I_5$ بوده، که هم در قلب (H)، هم در ماهیچه (M) و هم در کبد (MH) بیان می‌شوند**).

1- Tetramer

VI. بدپیچ‌خوردگی پروتئین
VI. PROTEIN MISFOLDING

بدپیچ‌خوردگی یا نادرست یا پیچ‌خوردگی غلط یک فرایند پیچیده و مرکب است، فرایند آزمون - خطا (قوانین احتمالات) گاهی باعث می‌شود مولکول‌ها، پیچ‌خوردگی نادرست، بد و غلط پیدا نمایند. این بدپیچ خوردگی در داخل سلول باعث می‌شود، پروتئین‌های دارای ساختمان ناصحیح و غلط پیچ خورده، تجزیه شوند (ر.ک به صفحه ۶۹۳) (مترجم: **در داخل سلول، پروتئین‌های صدمه دیده، بدپیچ خورده، غیرضروری و غیر نیاز برای سلول به وسیله مولکول‌های پروتئینی که نقش آنزیمی دارد و "پروتئازوم"[1] نامیده می‌شود، تجزیه می‌گردند. بعضی از مواقع پروتئین‌های بد پیچ خورده به هم متصل شده و یک توده پروتئینی غیرطبیعی و ناکارآمد ایجاد می‌نمایند که برای سلول بسیار خطرناک و برای سلول سمی[2] است، و بیشتر مواقع سلول را به طرف مرگ سلولی می‌کشاند، امروزه مشخص شده بیماری‌های سختی در اثر پروتئین‌های بدپیچ خورده به وجود می‌آیند).** با این‌وجود در این سیستم، کنترل کیفی شکل‌دهی پروتئین دچار نقص شده و عمل کنترل کیفی را به صورت کامل انجام نمی‌دهد، یعنی عمل پیچ‌خوردگی پروتئین‌ها به درستی کنترل نمی‌شود، و لذا در داخل و خارج سلول پروتئین‌های بد و غلط پیچ خورده تجمع پیدا می‌نمایند، این عمل عمدتاً در افراد مسن دیده می‌شود. تجمع و رسوب پروتئین‌های بد و غلط پیچ خورده در تعدادی از بیماری‌ها (بیماری آمیلوئید و بیماری پرایون) مشاهده می‌شود.

الف. بیماری آمیلوئید
A. Amyloid Disease

پروتئین‌های بد و غلط پیچ خورده به صورت خود به خودی و یا به علت جهش‌هایی که در یک ژن خاص به وجود می‌آید، حاصل می‌شوند، که در نتیجه باعث به‌وجود آمدن یک پروتئین ناقص و ناکارآمد می‌شود (**مترجم: بیماری‌ها عمدتاً به دو علت حاصل می‌شوند، اولاً به صورت مادرزادی که در اثر جهش بوده و ثانیاً به صورت اکتسابی است که نوع زندگی و شرایط زندگی در آن دخیل هستند، مثلاً آلاینده‌های خطرناک در محیط یکی از مهم‌ترین عوامل خطرساز و بیماری‌زای اکتسابی می‌باشند. مشاهده شده است که بیماری‌های خاصی در مناطق خاصی بسیار شایع است و یا نژاد خاص به بیمار خاصی بیشتر مبتلا می‌شوند، متأسفانه باید مطرح کرد که امروزه عوامل محیطی و نوع زندگی در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها نظیر دیابت، بیماری‌های قلب و عروق، سرطان‌ها نقش بسیار مهمی دارند).** به علاوه، تعدادی از پروتئین‌های به ظاهر طبیعی، اگر به

1- Proteasome
2- Cytotoxic

وسیله پروتئولیز (**مترجم: شکسته‌شدن ساختمان اول یا پیوندهای پپتیدی پروتئین‌ها در حضور آب**)، ناقص شکسته شوند، می توانند شکلی را به خود بگیرند که آن شکل ممکن است پروتئین طویل و بلند و رشته‌ای را به وجود آورده که این رشته‌ها در هم ادغام شده و تجمع نمایند. این رشته‌های پروتئینی در هم ادغام شده از صفحات تاخوردهٔ بتا یا صفحات بتای تا خورده می‌باشند. تجمع این پروتئین‌های نامحلول، ماحصل در هم ادغام شدهٔ خود به خودی این پروتئین‌های بد تاخورده را آمیلوئید (**مترجم: شبیه یا شبه رشته یا رشته‌ای**) نامیده‌اند، این ساختار شبه رشته‌ای پروتئین‌ها در تعدادی از بیماری‌های تحلیل برنده[1] دخیل می‌باشند (**مترجم: همان طور که قبلاً مطرح شد ساختمان سوم غالب پروتئین‌ها به صورت کروی و محلول می‌باشد، چون فضای داخل و خارج سلول محیط‌مائی است، حال به هر علتی این پروتئین‌های کروی محلول، تغییر ماهیت داده و به صورت پروتئین رشته‌ای غیرمحلول در آیند یعنی به صورت ساختمان غیرطبیعی و ناکارآمد بوده، یا تجزیه می‌شوند و یا رسوب می‌نمایند و یا بیماری‌های پروتئین‌های رشته‌ای که آن را "آمیلوئیدوز[2]" گویند را به وجود می‌آورند**). بیماری‌های پروتئین‌های رشته‌ای نادرست یا دارای پروتئین‌های آمیلوئید بوده، که عمدتاً در بیماری‌های تحلیل برنده و وابسته به سن نظیر بیماری آلزایمر[3] یا زوال مغزی که در اثر تحلیل قشر مغز حاصل می‌شود وجود دارد. ترکیب اصلی و غالب تجمع یافته در پلاک آمیلوئید در بیماری آلزایمر (AD)، بتا آمیلوئید یا آمیلوئید بتا[4] ($A\beta$) که یک پپتید با ۴۲-۴۰ واحد اسید آمینه بوده، می‌باشد. در روش کریستالوگرافی به وسیله اشعه ایکس نشان داده شده است که صفحات بتای تاخورده به صورت رشته‌های بدون شاخه می‌باشند. این پپتیدهای رشته‌ای نادرست وقتی به صورت صفحات بتا تاخورده ناقص و نادرست درهم ادغام می‌شوند، برای سلول‌های عصبی سمی[5] بوده، و عامل اصلی در بیماریزایی بوده و عامل شناخت نقص در بیماری می‌باشد (**مترجم: بیماری آلزایمر (AD) یا بیماری فراموشی که در سنین بالا حاصل می‌شود عمدتاً به وسیلهٔ رسوب رشته‌های پروتئینی نادرست بتا - آمیلوئید بوده که به وسیله مطالعات انجام شده بر روی نمونه تهیه شده از مغز افراد مبتلا، در زیر میکروسکوپ مشاهده شده است، و لذا عامل تشخیصی آن وجود رسوب بتا - آمیلوئید ($A\beta$) در نمونه مغز می‌باشد**). این رشته کوتاه بتا آمیلوئید (۴۲-۴۰ واحد اسید آمینه) که در مغز افراد مبتلا به آلزایمر (AD) وجود دارد، حاصل یک عمل پروتئولیز غیرطبیعی (شکسته‌شدن نادرست ساختمان اول پروتئین در حضور آب) بر

1- Degenerative diseases
2- Amyloidosis
3- Alzheimer
4- Amyloid β or β-Amyloid
5- Neurotoxic

روی یک پروتئین بلند پیش‌ساز آمیلوئید[1] (APP) با ۷۱۷ واحد اسید آمینه می‌باشد. مولکول APP یک پروتئینی است که یک بار غشا سلولی را در سلول‌های مغز و دیگر سلول‌ها عبور می‌نماید (شکل ۱۳-۲) (مترجم: APP یک پروتئین غشأ گذر بوده که از یک قسمت آن خارج سلولی، یک قسمت غشأ گذر و یک قسمت داخل سلول تشکیل شده است، زمانی که این پروتئین بلند زنجیره "عمدتاً به وسیله طول عمر" ناکارآمد می‌شود باید تجزیه شود، یعنی عمل پروتئولیز بر روی آن صورت پذیرد، این عمل پروتئولیز باعث تشکیل پروتئین‌های رشته‌ای کوتاه "۴۲-۴۰ واحد اسید آمینه شده که غیرمحلول بوده، و خاصیت ادغام و تجمع و رسوب شدن را دارا می‌باشد، این رسوب‌ها تشکیل پلاک آمیلوئید را داده که نوروتوکسیک یا برای سلول‌های عصبی سمی بوده و باعث مرگ سلول‌های عصبی و به دنبال آن فراموشی حاصل می‌شود، که متأسفانه در بسیاری از افراد مسن وجود دارد. مطالعات نشان داده است افرادی که کارهای فکری زیاد می‌کنند در سن بالاتر کمتر به آلزایمر مبتلا می‌شوند). پپتیدهای بتا - آمیلوئید تجمع یافته باعث تشکیل آمیلوئید با رشته‌های تجمع یافته شده که در سلول‌های پارانشیم و اطراف عروق خونی یافت می‌شوند. عمده‌ترین عامل ایجادکننده بیماری آلزایمر اساس مادرزادی و ژنتیکی ندارد، به طوری که یافته نشان می‌دهد دست کم ۱۰-۵ درصد عامل ژنتیکی و فامیلی نقش دارند (مترجم: لذا همان طور که در بالا مطرح شد اغلب بیماران آلزایمری علت اکتسابی که عمدتاً وابسته به سن است را دارا می‌باشند). عامل بیولوژیک ثانویه که در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر (AD) دخیل است "تجمع رشته‌های عصبی در هم پیچیده[2]" در داخل نرون‌ها می‌باشد. ترکیب اصلی این رشته‌های درهم پیچیده شده شکل‌های غیرطبیعی پروتئین تو[3] (τ) می‌باشد، این پروتئین در حالت طبیعی باعث چیدمان منظم ساختمان میکروتوبول‌ها در نرون‌ها می‌شود (مترجم: در ساختمان نرون‌ها پروتئین‌های رشته‌ای یا نوروفیبریل‌ها وجود داشته که باعث می‌شود اسکلت نورون به صورت کشیده و دراز باشد، یکی از این پروتئین‌ها میکروتوبول‌ها یا پروتئین‌های رشته‌ای لوله‌ای شکل می‌باشد. این پروتئین‌ها باید با یک نظم خاص در کنار هم قرار گیرند تا ساختمان کشیده و دراز نورون به وجود آید). بنابراین نقص در پروتئین تو (τ) مانع عمل طبیعی آن یعنی چیدمان منظم میکروتوبول‌ها شده و در نتیجه یک چینش نامنظم پروتئین تو (τ) به وجود می‌آید (مترجم: بیماری آلزایمر "AD" یک بیمار پیشرونده اکتسابی است که نورون‌ها را دچار اختلال عملکرد نموده و ضایعات مغزی به وجود می‌آورد، که دو عامل در آن دخیل هستند: اول

1- Amyloid Precursor Protein (APP)

2- Neurofibrillary tangles

3- Tau Protein

رسوب پروتئین‌های رشته‌ای غیرمعمول بتا آمیلوئید و دیگر نقص در پروتئین "تو(τ) ").

B. Prion Disease — ب. بیماری پرایون

پروتئین پرایون (**مترجم: پرایون یا Prion برگرفته شده از Proteinaceous Infectious Only که عبارت است از عفونت‌های با ماهیت فقط پروتئینی، بدین معنی که در این اختلالات اسیدهای نوکلئیک "DNA" و "RNA" دخالتی ندارند، یعنی این که در اثر تغییر ساختار پروتئینی بد و غلط پیچ خورده حاصل می‌شود، یعنی تغییرات پس از سنتز پروتئین و بر روی ساختمان دوم و سوم و فضایی پروتئین صورت می‌گیرد، که غالباً منشأ عارضی دارد**) یک عامل اصلی و قوی در ایجاد ضایعات مغزی اسفنجی شکل قابل انتقال[1] (TSEs) می‌باشد نظیر بیماری کروتز - فلد ژاکوب (CJD)[2] در انسان‌ها، بیماری اسکراپ در گوسفندان[3]، ضایعات مغزی اسفنجی‌شکل گاوی (به زبان عامیانه بیماری جنون گاوی[4] گفته می‌شود) می‌باشد. بعد از مطالعات بسیار زیاد در تخلیص پروتئین‌ها، محققین یک مطلب بسیار عجیبی را دریافتند و آن این بود عامل ایجادکننده ضایعات مغزی اسفنجی شکل در گوسفند فقط یک یک گونه پروتئینی بوده که اصلاً با اسیدهای نوکلئیک همراه نبوده و قابل تشخیص نمی‌باشد (**مترجم: بیماری پرایون یک بیماری فقط وابسته به تغییر ساختمان فضایی پروتئین خاص می‌باشد، و اسیدهای نوکلئیک RNA و DNA در آن نقشی نداشته است، و راه انتقال فقط از طریق انتقال پروتئین پرایون یا پروتئین عفونت‌زا صورت می‌گیرد**). این عفونت پروتئینی یا عفونت حاصل از یک پروتئین بد و غلط پیچ خورده را پروتئین پرایون اسکراپی[5] یا PrP^{sc} یا پروتئین پرایون ایجادکننده ضایعات مغزی اسفنجی شکل (TSE) گویند. این پروتئین شدیداً نسبت به پروتئولیز و تجزیه پروتئولیتیکی (**مترجم: شکسته‌شدن ساختمان اول پروتئین برای تجزیه اسیدهای آمینه**) مقاوم می‌باشد، این پروتئین به علت ساختمان رشته‌ای غیرمحلولی که دارد تمایل به تجمع و ایجاد رشته‌های غیرمحلول داشته و شبیه رشته‌های آمیلوئید در بیمار آلزایمر و دیگر بیماری‌های مغزی یافت می‌شود. یک شکل غیربیماری‌زای عفونی و طبیعی از پروتئین پرایون شناخته‌اند که در داخل سلول وجود داشته و آن را پروتئین پرایون سلولی (PrP^c)[6] گویند، که به وسیله همان ژنی که ایجادکننده عامل عفونت می‌باشد کد و رمزدار می‌شود. این PrP^c در سلول‌های عصبی طبیعی یعنی نورون‌ها و گلیال سل طبیعی یافت می‌شود،

1- Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs)
2- Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD)
3- Scrapie in sheep
4- Mad Cow disease
5- Prion Protein Scrapie (PrP^{sc})
6- Prion Protein cellular

بنابراین PrP^c یک پروتئین میزبان می‌باشد (مترجم: پروتئین پرایون انسانی یا PrP یک گلیکوپروتئینی به صورت تک زنجیره ساخته شده از مارپیچ آلفا و محلول با وزن مولکولی حدود ۲۸KD می‌باشد. این پروتئین یک پروتئین طبیعی در سلول‌های بافت مغزی نورون و گلیال سل پستانداران می‌باشد. حال به هر علتی پروتئین پرایون طبیعی،پاتولوژیک و بیماری‌زا شود قادر است همچون قالبی برای تبدیل پروتئین پرایون سلول طبیعی "PrP^c" به پروتئین پرایون اسکراپی "PrP^{sc}" بیماری‌زا نقش ایفاء نماید. اسکراپی یعنی ضایعات اسفنجی مغزی که در گوسفندان و بزها و گاوها اتفاق می‌افتد و از طریق گوشت آلوده به انسان منتقل می‌شوند، که با خارش شدید، ناتوانی و ناهماهنگی عضلانی همراه بوده که غالباً به مرگ منتهی می‌شود، و به همین دلیل است که انتقال این پروتئین سلولی طبیعی مغزی (PrP^c) به یک پروتئین غیرطبیعی ایجادکننده عفونت "PrP^{sc}" بدون درگیری DNA و RNA بوده و فقط خود همین پروتئین دخیل است. بیماری پرایون یک بیماری کشنده تحلیل برنده مغزی است که یک تغییر شکل فضایی و سه بعدی پروتئین خاص است که در داخل سلول‌های مغزی وجود داشته، و پروتئین پرایون طبیعی "PrP^c" پس از تغییر شکل فضایی و سه بعدی به یک پروتئین عفونت‌زا "PrP^{sc}" تبدیل شده که به صورت ادغام و تجمع پروتئین‌های غیرمحلول در سلول‌های عصبی نظیر "نورون‌ها و گلیاسل‌ها" رسوب نمود و لذا اختلال در این سلول‌ها و در نهایت باعث اختلال در عملکرد مغزی می‌شود، و سلول‌های طبیعی به صورت سلول‌های اسفنجی شکل در می‌آیند که قابل انتقال می‌باشند. همان طور در بالا مطرح شد پروتئین پرایون طبیعی یا سلولی (PrP^c) دارای مارپیچ آلفا بوده که آن را به صورت محلول در آورده است، ولی وقتی تغییر شکل فضایی و سه بعدی در آن ایجاد می‌شود به صورت پروتئین غیرطبیعی غیرمحلول بیماری‌زا "PrP^{sc}" در آمده که دارای ساختار بتا یا دارای صفحات بتا می‌شود و صفحات بتا درهم ادغام شده و رسوب می‌نمایند. پروتئین پرایون بیماری‌زا یا PrP^{sc} نسبت به تجزیه یا پروتئولیز توسط پروتئازها مقاوم می‌باشد). بین اشکال طبیعی (غیرعفونت‌زا) و عفونت‌زا (بیماری‌زا) پروتئین، تفاوت بین ساختمان اول و تغییرات پس از بیوسنتز پروتئین، پس از ترجمه دیده نمی‌شود (مترجم: PrP^c و PrP^{sc} در ساختمان اول و در تغییرات پس از ترجمه با هم تفاوت و اختلافی ندارند، بلکه تغییر در ساختار دوم و سوم و فضایی پروتئین حاصل شده، بدین معنی که تعدادی از مارپیچ‌های آلفا تبدیل به صفحات بتا شده است)، عامل کلیدی اصلی دخیل در تبدیل پروتئین طبیعی به پروتئین عفونت‌زا تغییر در ساختمان فضایی، سه بعدی پروتئین طبیعی یا PrP^c می‌باشد. مشاهدات نشان داده است که تعدادی از

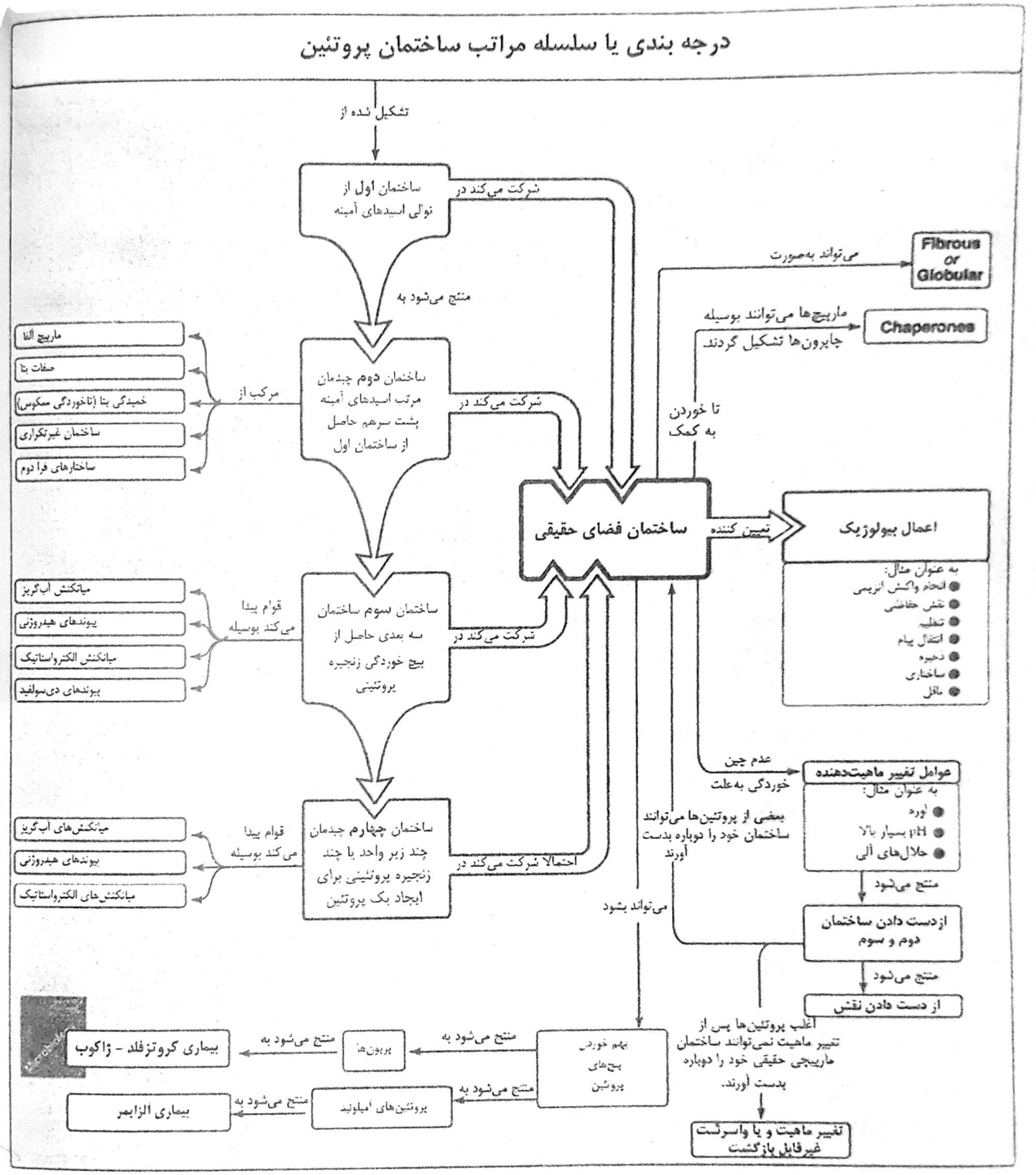
مارپیچ‌های آلفا در پروتئین طبیعی یا غیرعفونت‌زا یا PrP^c به وسیله صفحات بتا جایگزین شده و باعث پروتئین غیرطبیعی و عفونت‌زا یا PrP^{sc} شده است (شکل ۱۴-۲). به جرأت می‌توان گفت، این تفاوت ساختمان فضایی و سه بعدی سوم باعث به وجودآمدن مقاومت نسبی این پروتئین به تجزیه پروتئین یا تجزیه پروتئولیتیک پرایون‌های عفونت‌زا شده و همین اجازه می‌دهد که بتوان شکل طبیعی پرایون "PrP^c" با شکل غیرطبیعی یا "PrP^{sc}" در بافت‌های مبتلا آلوده شده به عفونت را تشخیص داد. پس عامل عفونت‌زا پیچ نادرست و غلط خوردگی در پروتئین طبیعی می‌باشد که باعث شده یک شکل فضایی و سه بعدی بیماریزا ایجاد شود. آختلالات مغزی اسفنجی شکل قابل انتقال یا TSEs یک بیماری شدیداً کشنده بوده و درمان معمول برای آن وجود ندارد، چون دارویی که بتواند پروتئین غیرمحلول رسوب کرده را به پروتئین محلول طبیعی مبدل‌ساز وجود ندارد.



شکل ۱۴-۲
یک مکانیسم پیشنهادی برای افزایش و تکثیر عوامل پرایون عفونت‌زا.

VII. CHAPTER SUMMARY — VII. خلاصهٔ فصل

عامل اصلی و اساسی شناخت پروتئین (ساختمان اول) در شناخت شکل ذاتی فضایی و سه بعدی ساختمان سوم (شکل ۱۵-۲). بوده که آن ساختمان یک ساختمان عملکردی و کاملاً پیچ خورده کلافی و معمولاً کروی پروتئین می‌باشد (به عنوان مثال، یک آنزیم فعال یا پروتئین ساختاری) (مترجم: **همان طور که قبلاً مطرح شد ساختمان حقیقی و ذاتی و عملکردی و فعال پروتئین ساختمان فضایی و سه بعدی ساختمان سوم پروتئین می‌باشد، در ساختمان فضایی سوم پروتئین طوری درهم پیچیده خورده‌اند که حداکثر مولکول بلند و طویل در حداقل مکان جاگرفته و ساختاری به وجود آورده که از دارای جایگاه‌های فعال و عملکردی می‌باشد، مثلاً جایگاه فعال آنزیم، جایگاه سوبسترا، جایگاه مهار آنزیم و یا ساختار ساختمانی در غشاءها و یا در داخل سیتوزول مثل پروتئین‌های اسکلت سلولی و یا پروتئین‌های حامل و ناقل مختلف، و نیز پروتئین‌های تنظیم‌کننده و نیز فاکتورهای همانندسازی، رونویسی و ترجمه ... را می‌توان نام برد**). ساختمان منحصر به فرد سه بعدی ساختمان حقیقی و عملکردی به وسیله ساختمان اول پروتئین تعیین می‌گردد، ساختمان اول همان ساختمان توالی اسیدهای آمینه می‌باشد. میانکنش بین شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه باعث پیچ خوردن رشته و زنجیرهٔ پلی‌پپتید شده که ساختمان دوم را تشکیل می‌دهد و نیز (بعضی مواقع) باعث تشکیل ساختمان‌های چهارم شده که، این ساختمان‌ها با اثر تعاونی که ایجاد می‌کنند باعث پایداری و استحکام ساختمان حقیقی ذاتی یا همان ساختمان سوم فضایی و سه بعدی پروتئین



شکل ۱۵-۲

نقشه مفاهیم کلیدی برای ساختمان پروتئین.

می‌گردند (**مترجم: ساختمان اول اسکلت پروتئین را به وجود می‌آورد و ساختمان دوم پیچ‌خوردگی "آلفا و بتا" را در ساختمان اسکلت به وجود آورده و باعث می‌شود ساختمان سه‌بعدی و فضای سوم تشکیل گردد**). به علاوه یک گروه پروتئین‌های اختصاصی به نام "چاپرون‌ها" یا ملازم‌های مولکولی یا قالب‌های مولکولی برای پیچ‌خوردگی اختصاصی پروتئین‌های اختصاصی لازم می‌باشند. تغییر ماهیت یا واسرشت پروتئین ناشی از بازشدن مارپیچ‌ها (**مترجم: یعنی شکسته شدن پیوندهای هیدروژنی**) و به هم خوردن سازمان ساختمان فضایی پروتئین می‌باشد (**مترجم: تغییر ماهیت یا واسرشت پروتئین فرایندی است که عمدتاً در اثر شکسته‌شدن پیوندهای غیرکووالان و ضعیف هیدروژنی و نیز یونی و آب‌گریز صورت می‌گیرد، و باعث می‌شود پیچ‌خوردگی حاصل از این پیوندها باز شده و پروتئین به صورت باز درآمده که فقط دارای ساختمان اول می‌باشد. تغییر ماهیت و واسرشت پروتئین‌ها به دو صورت می‌باشد برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر، در تغییر ماهیت برگشت‌پذیر. اگر عوامل تغییر ماهیت‌دهنده از محیط خارج شوند پروتئین ساختار سه بعدی و پیچ خورده اولیه خود را مجدداً به دست می‌آورد، در صورتی که در تغییر ماهیت غیرقابل برگشت یا برگشت‌ناپذیر عوامل تغییر ماهیت دهنده قابل خارج‌کردن نمی‌باشند، مثل حرارت بالا و لذا دیگر پروتئین ساختار سه بعدی ذاتی خود را به دست نمی‌آورد**). در فرایند تغییر ماهیت و واسرشت پروتئین‌ها هیدرولیز پیوند پپتیدی وجود ندارد. تغییر ماهیت یا واسرشت پروتئین ممکن است به صورت برگشت‌پذیر، و اغلب به صورت برگشت‌ناپذیر باشد. وقتی ظاهر، شکل و ساختمان پروتئین طبیعی یک شکل فضایی و سه بعدی سوم غیرطبیعی پیدا می‌کند، برای سلول سمی می‌باشد، در نتیجه یک بیماری به وجود می‌آورد و یا در ایجاد یک بیماری دخیل می‌گردد. همان طور که در مورد بیماری آلزایمر "AD" یا بیماری زوال عقلی و فراموشی، و یا بیماری‌های اختلالات و ضایعات مغزی اسفنجی شکل قابل انتقال (TSEs) همچون بیماری کروتز فلد ـ ژاکوب مشاهده گردید. در بیماری آلزایمر (AD) پروتئین طبیعی (**مترجم: ساختمان فضایی و سه بعدی سوم پروتئین خاص، طبیعی و محلول بوده ولی به وسیله عوامل مختلف و عمدتاً سن به ساختمانی غیرطبیعی و غیرمحلول تبدیل می‌شود و رسوب کرده و بیماری آلزایمر را به وجود می‌آورد**)، تحت شرایطی، یک تغییرات شیمیایی غیرطبیعی حاصل شده و باعث تشکیل یک ساختمان فضایی غیرطبیعی منحصر به فردی می‌شود که باعث به وجود آوردن یک پروتئین به نام پروتئین آمیلوئید سمی برای سیستم عصبی می‌شود، که تجمع اینها منتج شده از صفحات بتای تاخورده می‌باشد (**مترجم: پروتئین طبیعی دارای مارپیچ آلفا بوده که آن را به صورت کروی محلول در داخل سلول‌های سیستم عصبی در آورده است، حال عواملی باعث می‌شوند این پروتئین طبیعی ساختمان خود را از دست داده و به صورت رشته‌های دارای ساختمان صفحات بتای غیرمحلول در آمده و تجمع حاصل نموده و در داخل سلول‌های سیستم عصبی رسوب یافته و برای سلول‌ها سمیت داشته باشند، و باعث از کارافتادگی و ناکارآمدی سلول‌های سیستم عصبی شده که در نتیجه بیماری فراموشی یا آلزایمر حاصل شود**). در بیماری‌های ضایعات و اختلالات مغزی اسفنجی شکل (TSEs)، عامل عفونت‌زا یک تغییر پیچ‌خوردگی در پروتئین طبیعی پرایون بوده که همچون یک الگو و قالب برای تغییر پروتئین طبیعی به یک شکل بیماری زا عمل می‌نماید (**مترجم: در سلول‌های عصبی پروتئین طبیعی محلول به نام پروتئین پرایون سلولی "PrP^c" وجود دارد ولی اگر عوامل این PrP^c طبیعی را تغییر شکل فضایی و سه بعدی سوم بدهند آن را برای سلول سمی و غیرطبیعی و عفونت‌زا می‌نمایند که آن را PrP^{sc} یا پروتئین پرایونی اسکراپی یا ضایعات مغزی اسفنجی شکل "TSE_s" در گوسفندان نامیده‌اند.**)

سؤالات درسی Study Questions

یک سؤال صحیح را انتخاب کنید.

۱-۲. یک پپتید:

الف) دارای یک خاصیت نسبی پیوند دوگانه می‌باشد.

ب) در pH فیزیولوژیک یونیزه می‌شود.

ج) به وسیله عوامل ایجادکننده تغییر ماهیت و واسرشت پروتئین‌ها همچون حلال‌های آلی و غلظت بالای اوره شکسته می‌شود.

د) در مقابل اسیدهای قوی مقاوم می‌باشد.

هـ) اغلب به صورت شکل فضایی سیس وجود دارد.

پاسخ صحیح = الف. یک پیوند پپتیدی دارای خاصیت نسبی یک پیوند دوگانه می‌باشد. عامل آلفا آمین و عامل آلفاکربوکسیل در پیوند پپتیدی یعنی $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ و $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ نه گیرنده و نه دهنده پروتون می‌باشند، ولی به غیر از اینها عوامل قابل یونیزه در اجزاء تشکیل دهنده زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی وجود دارد. پیوند پپتیدی به وسیله حلال‌های آلی و اوره شکسته نمی‌شود، ولی در مقابل اسیدهای قوی پیوند پپتیدی تغییر می‌یابد "شکسته می‌شود" معمولاً شکل فضایی آن به صورت ترانس می‌باشد.

۲-۲. کدام یک از جملات زیر صحیح می‌باشد؟

الف) یک مارپیچ آلفا از بیش از یک زنجیره پلی‌پپتیدی تشکیل شده است.

ب) صفحات بتا فقط به صورت صفحات موازی و مختلف‌الجهت[1] می‌باشند.

ج) خمیدگی بتا[2] غالباً دارای اسید آمینه پرولین (Pro) می‌باشد.

د) دومن‌ها[3] از نوع ساختمان دوم می‌باشند.

هـ) مارپیچ آلفا عمدتاً به وسیله میانکنش‌های یونی بین شاخه جانبی (R) اسیدهای آمینه پایدار و محکم می‌گردد.

پاسخ صحیح = ج. خمیدگی بتا غالباً از اسید آمینه پرولین (Pro) تشکیل شده، که این اسید آمینه باعث زانو و خمیدگی زنجیره پلی‌پپتیدی می‌شود. مارپیچ آلفا برخلاف زنجیره بتا همیشه باعث پیچیدگی و کلاف شدن یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی می‌شود. صفحات بتا غالباً در رشته و زنجیره موازی هم جهت و هم موازی مختلف‌الجهت وجود دارد. دومن‌ها از اجزاء ساختمان سوم به وجود می‌آیند (مترجم: **دومن‌ها، از یک ساختمان فضایی و سه بعدی سوم خاصی برخوردار بوده که باعث می‌شود یک جایگاه عملکردی اختصاصی به وجود آید، مثلاً جایگاه فعال آنزیم، جایگاه سوبسترای آنزیم، جایگاه اتصال یک ماده برای انتقال و ...**). مارپیچ آلفا عمدتاً به وسیله پیوندهای هیدروژنی خاص از $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ و $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ موجود در پیوندهای پپتیدی استحکام و پایداری پیدا می‌کند.

1- Antiparallel
2- β-Bends
3- Domains

۳-۲. کدام جمله زیر در رابطه با ساختمان پروتئین صحیح می‌باشد؟

الف) پروتئین‌های تشکیل شده از یک رشته پلی‌پپتیدی می‌توانند ساختمان چهارم داشته باشند.

ب) برای تشکیل پیوند دی‌سولفید در یک پروتئین دو اسید آمینه سیستئین (Cys) کنار هم و یا توالی پشت سرهم در توالی ساختمان اول پروتئین لازم می‌باشند.

ج) پایداری و استحکام ساختمان چهارم در پروتئین‌ها اساساً از پیوندهای کووالان بین زیر واحدهای پروتئین حاصل می‌شوند.

د) تغییر ماهیت و یا واسرشت[1] پروتئین‌ها غالباً باعث ساختمان برگشت‌ناپذیر در ساختمان دوم و سوم پروتئین‌ها می‌شود.

هـ) اطلاعات لازم برای پیچ خوردن درست پروتئین در توالی خاص اسیدهای آمینه در طول زنجیره پلی‌پپتیدی وجود دارد.

پاسخ صحیح = هـ پیچ خوردگی صحیح و درست یک پروتئین به وسیله میانکنش‌های موجود در بین شاخه‌های جانبی (R) اسیدهای آمینه زنجیره پلی‌پپتیدی صورت می‌گیرد. دو اسید آمینه سیستئین (Cys) برای تشکیل پیوند دی‌سولفید فاصله زیادی نسبت به هم در ساختمان اول یا توالی اسیدهای آمینه یک زنجیره پلی‌پپتیدی دارا می‌باشند (و یا بین پلی‌پپتیدهای جدا از هم **"یعنی بین پروتئین‌های دو یا چند زنجیره و رشته"** به‌وجود می‌آید)، که این عمل به وسیله پیچ‌خوردگی ساختمان سه بعدی زنجیرهٔ پلی‌پپتید حاصل شده و دو سیستئین دور از هم روبروی هم قرار گرفته و پیوندهای دی‌سولفید در یک زنجیره و یا بیش از یک زنجیره حاصل می‌شود. تغییر ماهیت و یا واسرشت پروتئین‌ها به صورت برگشت‌پذیر و هم برگشت‌ناپذیر انجام می‌شود، برای تشکیل ساختمان چهارم همیشه بیش از یک زنجیره پلی‌پپتید لازم می‌باشد. رشته‌ها و زنجیره‌های متعدد پلی‌پپتیدی به وسیله میانکنش‌های غیرکووالان به هم متصل می‌شوند.

1- Denaturation

۴-۲. یک پیرمرد ۸۰ ساله با یک عملکرد نادرست عقلانی بالا (اختلال شدید در حافظه) و یک اختلال در رفتار و خلق و خوی نادرست معرفی گردید. خانواده‌اش ابزار داشتند که حداقل از شش ماه پیش یک اختلال و به هم خوردگی پیشرونده خاطرات و در جهت‌یابی و عدم هوشیاری نسبت به زمان و مکان در او مشاهده شده است. در تاریخچه فامیلی از دمانس[1] **(مترجم: اختلال در رفتار و کردار و خلق و خوی، شخصیت افسردگی و ناهنجاری‌های عملکرد عقلی با زوال عقل و ...)** دیده نشد. این بیمار با علائمی که داشت بیماری آلزایمر تشخیص داده شد، کدام عبارت زیر بهترین توصیف بیماری را دارا می‌باشد؟

الف) همراه بتا آمیلوئید که یک پروتئین غیرطبیعی حاصل از اختلال در توالی اسید آمینه بوده، می‌باشد.

ب) حاصل از تجمع پروتئین‌های تغییر ماهیت داده و یا واسرشت شده بوده و لذا دارای یک ساختمان فضایی اتفاقی می‌باشد.

ج) همراه با تجمع پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[2] می‌باشد.

د) همراه با رسوب پپتید آمیلوئید در هم ادغام شده، و سمی برای سلول‌های عصبی یا نوروتوکسیک می‌باشد.

هـ) یک بیماری حاصل از عوامل محیطی بوده و عوامل ژنتیکی فردی در آن دخیل نمی‌باشد.

و) علت آن عفونت حاصل از پروتئین سلول میزبان می‌باشد.

پاسخ صحیح = د. بیماری آلزایمر (AD) حاصل شده است از تجمع و رسوب پروتئین‌های رشته‌ای بلند غیرمحلول صفحات بتای تاخورده که در مغز و دیگر بافت‌ها یافت می‌شود، می‌باشد. این بیماری یک بیماری حاصل از پروتئولیز غیرطبیعی یک پروتئین طبیعی می‌باشد **(مترجم: پروتئین ایجادکننده بیماری آلزایمر دارای توالی اسیدهای آمینه طبیعی بوده و لذا ساختمان اول آن طبیعی است، ولی اختلال در یک پروتئولیز "شکسته‌شدن پیوند پپتیدی" غیرطبیعی که باعث می‌شود به جای ساختمان سوم طبیعی به صورت ساختمان سوم غیرطبیعی وجود داشته باشد).** تجمع پروتئین تغییر یافته ناشی از شکل فضایی صفحات بتا بوده که یک پروتئین نوروتوکسیک می‌باشد. آمیلوئید بتا ($A\beta$)[3] که در مغز بیماران آلزایمری رسوب کرده است از شکسته‌شدن غیرطبیعی زنجیره پروتئینی (عمل پروتئولیتیک) در یک پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) بلند و طویل که یک پروتئین یک بار غشاء گذر بوده و در سطح سلول‌های مغزی و دیگر بافت‌ها وجود دارد، حاصل شده است. اغلب موارد، بیماری آلزایمر فردی[4] و تکی بوده، ولی با این وجود، تقریباً ۱۰-۵ درصد از موارد خانوادگی می‌باشد **(مترجم: بیماری آلزایمر یک بیماری اکتسابی وابسته به سن می‌باشد، و در سنین پیری اتفاق می‌افتد و کمتر یک بیماری مادرزادی و ژنتیکی می‌باشد)**. بیماری‌های پرایون همچون بیماری کراتز فلد - ژاکوب، به علت شکل عفونت‌زای پروتئین پرایون یا پروتئین پرایون عفونت‌زا (PrP^{sc})[5] حاصل از پروتئین سلول میزبان یا پروتئین طبیعی سلولی (PrP^{c})[6] می‌باشد.

1- Dementia
2- Amyloid Precursor Protein
3- β-Amyloid
4- Sporadic
5- Prion Protein Scrapie
6- Prion Protein Cellular

۳

پروتئین‌های کروی
Globular Proteins

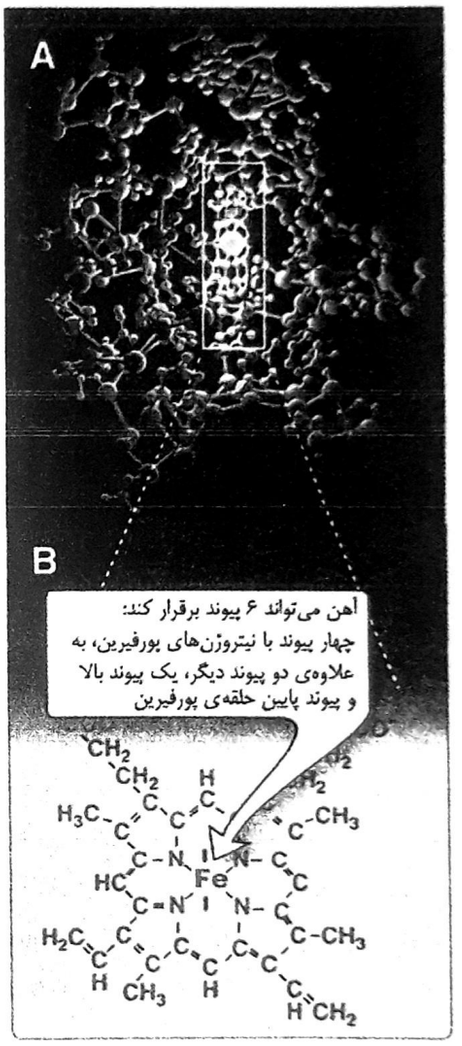
سید محمد میرشاه‌ولد

I. نظر اجمالی
I. OVERVIEW

فصل قبل ساختمان‌های دوم و سوم پروتئین را که مانند نمای خارجی ساختمان پروتئین هستند، توصیف کردیم. با کنار هم قرارگرفتن این عناصرِ ساختاریِ بنیادین به شکل‌های متفاوت، پروتئین‌های بسیار گوناگونی می‌توانند به وجود آیند که هر کدام برای عملکرد خاصی مناسب می‌باشند. این فصل ارتباط بین ساختار و عملکرد آن دسته از پروتئین‌های هِم‌دار کروی[1] که از نظر بالینی اهمیت دارند، را بررسی می‌کند. پروتئین‌های ساختاری رشته‌ای در فصل ۴ بحث می‌شوند.

II. پروتئین‌های هِم‌دار کروی
II. GLOBULAR HEMEPROTEINS

پروتئین‌های هم‌دار گروه خاصی از پروتئین‌ها هستند که هِم به عنوان گروه غیرپروتئینی[2] به صورت محکم به آن‌ها متصل شده است. (ر.ک به صفحهٔ ۱۰۸ برای بحث گروه‌های غیرپروتئینی) نقش عامل هِم به وسیلهٔ محیطی که توسط ساختار سه بعدی پروتئین ایجاد می‌شود، تعیین می‌گردد. به عنوان مثال، عامل هِم[3] در سیتوکروم[4] به عنوان یک حامل الکترون عمل می‌کند که به طور متناوب اکسید و احیا می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۱۴۱). در حالی که عامل هِم در آنزیم *کاتالاز*[5] بخشی از جایگاه فعال آنزیم است که هیدروژن پراکسید (H_2O_2) را می‌شکند و کاتالیز می‌کند (ر.ک به صفحهٔ ۲۴۹). همچنین هِم در هموگلوبین و میوگلوبین که فراوان‌ترین پروتئین‌های هِم‌دار در انسان هستند، برای اتصال برگشت‌پذیر به اکسیژن به کار می‌رود.

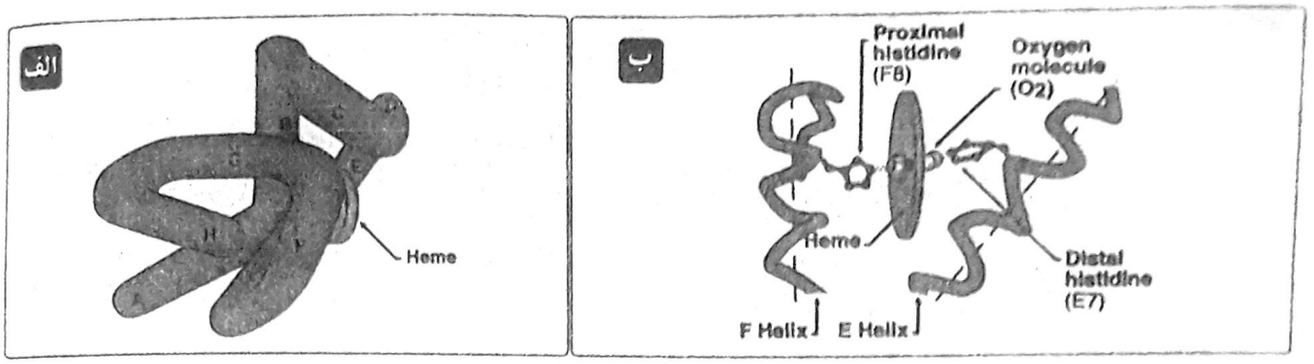


شکل ۱-۳
الف. پروتئین هِم‌دار (سیتوکروم c).
ب. ساختار هِم.

A. Structure of heme
الف. ساختار هِم

هِم ترکیبی از پروتوپورفیرین IX[6] و آهن فرو (Fe^{2+}) است (شکل ۱-۳).

1- Globular hemeproteins
2- Prostetic
3- Heme group
4- Cytochrome
5- Catalase
6- Protoporphyrin IX



شکل ۲-۳

الف. مدلی از میوگلوبین که مارپیچ‌های A تا H را نشان می‌دهد. ب. شکل شماتیک از جایگاه اتصال اکسیژن در میوگلوبین.

آهن به وسیله اتصالات ۴ نیتروژن حلقهٔ پورفیرین در مرکز هِم نگهداشته می‌شود. Fe^{2+} در هِم می‌تواند دو پیوند اضافه، هر کدام در یک طرف از صفحهٔ حلقهٔ پورفیرین، ایجاد کند. در میوگلوبین و هموگلوبین، یکی از این جایگاه‌ها برای اتصال زنجیرهٔ جانبی اسید آمینهٔ هیستیدینِ مولکول گلوبین است در حالی که جایگاه دیگر برای اتصال به اکسیژن مهیا است (شکل ۲-۳). (ر.ک به صفحهٔ ۴۴۹ برای بحث ساخت و از بین رفتن هِم).

ب. ساختار و عملکرد میوگلوبین

B. Structure and function of myoglobin

میوگلوبین یک پروتئین هِم‌دار است که در ماهیچهٔ قلب و ماهیچهٔ اسکلتی قرار دارد که هم به عنوان گیرندهٔ اکسیژن و هم به عنوان حمل‌کنندهٔ آن عمل می‌کند و باعث افزایش میزان جابه‌جایی اکسیژن در سلول‌های ماهیچه‌ای می‌شود. میوگلوبین از یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی تشکیل شده است که از نظر ساختاری، مشابه زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی یکی از چهار زیر واحد مولکول هموگلوبین می‌باشد. این تشابه میوگلوبین را به یک مدل سودمند برای تفسیر برخی از خواص پیچیده‌تر هموگلوبین تبدیل کرده است.

۱. **محتوای مارپیچ آلفا** (α-Helical content): میوگلوبین یک مولکول فشرده است که حدود ۸۰٪ زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی آن به صورت ۸ قطعهٔ مارپیچ آلفا تاخورده است. این مناطق مارپیچ آلفا، که در شکل الف ۲-۳ از A تا H نام‌گذاری شده‌اند، به پرولین که حلقهٔ ۵ تایی آن می‌تواند در مارپیچ آلفا قرار بگیرد (ر.ک به صفحهٔ ۲۷) یا به خمیدگی‌های بتا[1] و حلقه‌هایی که با پیوندهای هیدروژنی و یونی تشکیل شده‌اند، ختم می‌شوند (ر.ک به صفحهٔ ۴۰).

1- β - bend

۲. قرارگیری اسیدهای آمینه قطبی و غیرقطبی (Location of polar and nonpolar amino acid residues): قسمت داخلی میوگلوبین تقریباً به طور کامل از اسیدهای آمینهٔ غیرقطبی تشکیل شده است آن‌ها به صورت متراکم در کنار هم قرار گرفته‌اند و ساختاری می‌سازند که توسط برهمکنش‌های آبگریز بین این خوشه‌ها تثبیت می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۵). در مقابل، اسیدهای آمینهٔ باردار تقریباً فقط روی سطح سلول قرار گرفته‌اند که آنجا می‌توانند هم با یکدیگر و هم با آب پیوندهای هیدروژنی تشکیل دهند.

۳. اتصال عامل هِم (Binding of the heme group): عامل هِم میوگلوبین در شیاری از سلول که با اسیدهای آمینهٔ تک قطبی در ارتباط است، قرار می‌گیرد. استثناهای قابل ذکر دو اسید آمینهٔ هیستیدین هستند (عکس ب ۲-۳). یکی هیستیدین نزدیک (F8) که مستقیماً به آهن هم متصل می‌شود، دیگری هیستیدین دور (E7) که مستقیماً ارتباطی با گروه هِم ندارد امّا به تثبیت اتصال اکسیژن به آهن فررو کمک می‌کند. بخش پروتئینی میوگلوبین یا همان گلوبین، یک فضای خاص برای هِم ایجاد می‌کند که اتصال برگشت‌پذیر یک مولکول اکسیژن (اکسیژناسیون[1]) را ممکن می‌کند. از دست دادن همزمان الکترون‌ها توسط آهن فررو (اکسیداسیون) به ندرت اتفاق می‌افتد.

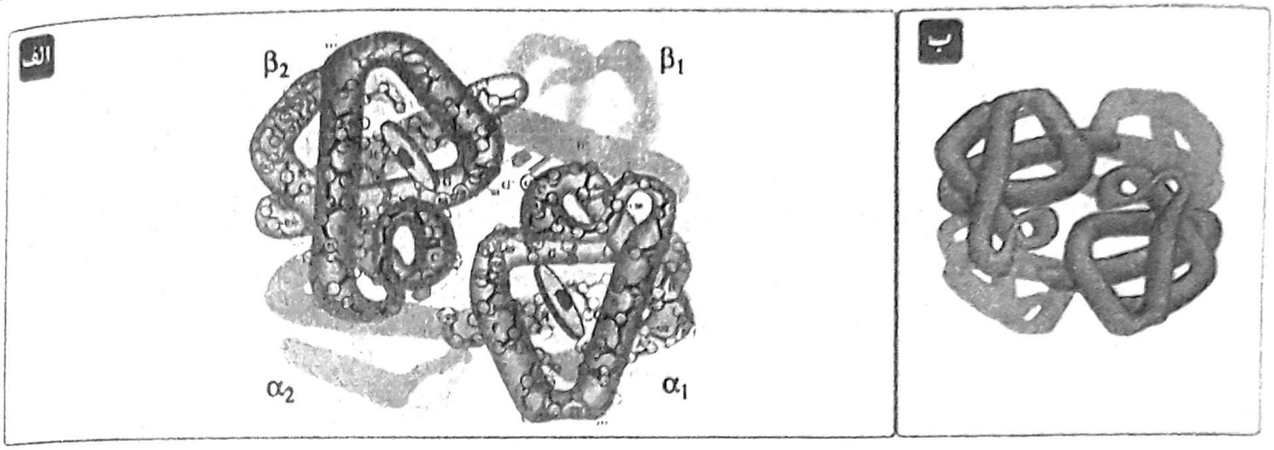
ج. ساختار و عملکرد هموگلوبین

C. Structure and function of hemoglobin

هموگلوبین (Hb) به طور اختصاصی در گلبول‌های قرمز خون (RBC) یافت می‌شود که در آن جا عملکرد اصلی‌اش حمل اکسیژن (O_2) از شش‌ها به مویرگ‌های بافت‌هاست. هموگلوبین A (HbA)، هموگلوبین اصلی در بزرگسالان، از چهار زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی ساخته شده است (دو زنجیرهٔ آلفا و دو زنجیرهٔ بتا) که با اتصالات غیرکووالانی در کنار هم قرار گرفته‌اند (شکل ۳-۳). هر زیر واحد رشته‌های محکمی از ساختار مارپیچ آلفا و یک محل اتصال هِم، مشابه با آن چه برای میوگلوبین شرح داده شد دارد؛ هر چند که مولکول چهار زنجیره‌ای هموگلوبین از نظر ساختار و عملکرد از میوگلوبین پیچیده‌تر است. برای مثال، هموگلوبین می‌تواند H^+ و CO_2 را از بافت‌ها به شش‌ها منتقل کند و چهار مولکول اکسیژن را از شش‌ها به سلول‌های بدن حمل کند. علاوه بر این، ویژگی‌های هموگلوبین برای اتصال اکسیژن توسط برهمکنش با اثرگذارهای ناظم[2] تنظیم می‌شود (ر.ک به صفحه ۶۹).

1- Oxygenation

2- Allosteric effectors



شکل ۳-۳

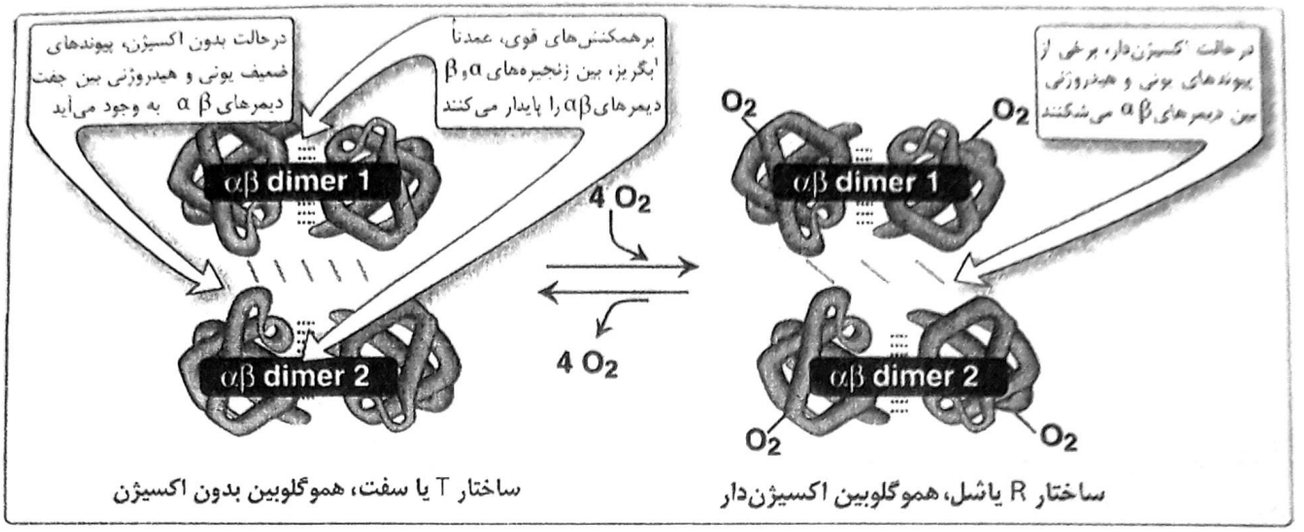
الف. ساختار هموگلوبین که اسکلت‌های پلی‌پپتیدی را نشان می‌دهد. ب. طرح ساده شده از مارپیچ‌ها.

اگر قرار بود اکسیژن تنها از طریق انتشار از اتمسفر دریافت شود، اندازهٔ ارگانیسم به شدت محدود می‌شد. سیستم گردش خون با این مشکل مقابله می‌کند اما همچنان به سلول‌های انتقالی نظیر هموگلوبین نیاز است؛ زیرا O_2 تنها به میزان اندکی در محلول‌های مثل خون حل می‌شود.

۱. ساختار چهارم هموگلوبین (Quaternary structure of hemoglobin)

تصور می‌شود تترامر هموگلوبین از دو دیمر یکسان $(\alpha\beta)_1$ و $(\alpha\beta)_2$ ساخته شده باشد که اعداد ۱ و ۲ به دیمرهای یک و دو اشاره دارد. دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی در هر دیمر محکم در کنار هم قرار دارند که علّت این امر عمدتاً برهمکنش‌های آبگریز[1] است (شکل ۴-۳). [توجه: به عنوان مثال زنجیره‌های آمینواسیدی آبگریز نه تنها در داخل مولکول، بلکه همچنین در ناحیه‌ای روی سطح هر زیر واحد قرار گرفته‌اند. برهمکنش‌های بین زنجیره‌ای آبگریز پیوستگی قوی‌ای بین زیر واحد آلفا و زیر واحد بتا در دیمرها به‌وجود می‌آورند.] پیوندهای یونی و هیدروژنی نیز بین اجزای دیمر ایجاد می‌شود. در مقابل، دو دیمر می‌توانند نسبت به هم حرکت کنند زیرا عمدتاً با پیوندهای قطبی در کنار هم نگهداشته شده‌اند. در نتیجهٔ برهمکنش‌های ضعیف‌تر بین این دیمرهای متحرک، دو دیمر موقعیت‌های نسبی متفاوتی در هموگلوبین بدون اکسیژن[2] در مقایسه با هموگلوبین اکسیژن‌دار[3] به خود می‌گیرند (ر.ک به شکل ۴-۳). [توجه: اتصال O_2 به آهن هِم، آهن را به سطح هِم

1- Hydrophobic interactions
2- Deoxyhemoglobin
3- Oxyhemoglobin



شکل ۴-۳

شکل شماتیک که تغییرات ساختاری هموگلوبین را در نتیجهٔ اکسیژن‌دار شدن و از دست دادن اکسیژن نشان می‌دهد.

می‌کشاند. چون آهن همچنین به هیستیدین نزدیک (F8) متصل است، این حرکت زنجیره‌های گلوبین است که مرز بین دیمرهای آلفا - بتا ($\alpha\beta$) را تغییر می‌دهد].

- **حالت T (T-Form)**: حالت بدون اکسیژن هموگلوبین حالت T یا سفت[1] نام دارد. در حالت T، دو دیمر $\alpha\beta$ از طریق شبکه‌ای از پیوندهای یونی و پیوندهای هیدروژنی برهمکنش دارند که از حرکت زنجیره پلی‌پپتید جلوگیری می‌کند. در حالت T، میل ترکیبی[2] هموگلوبین به اکسیژن کم است.

- **حالت R (R-Form)**: اتصال اکسیژن به هموگلوبین باعث شکسته‌شدن تعدادی از پیوندهای یونی و هیدروژنی بین دیمرهای $\alpha\beta$ می‌شود. این امر منجر به ساختاری به نام حالت R یا شل[3] می‌شود که در آن زنجیره‌های پلی‌پپتید آزادی حرکت بیشتری دارند (ر.ک به شکل ۴-۳) در حالت R هموگلوبین میل ترکیبی زیادی به اکسیژن دارد.

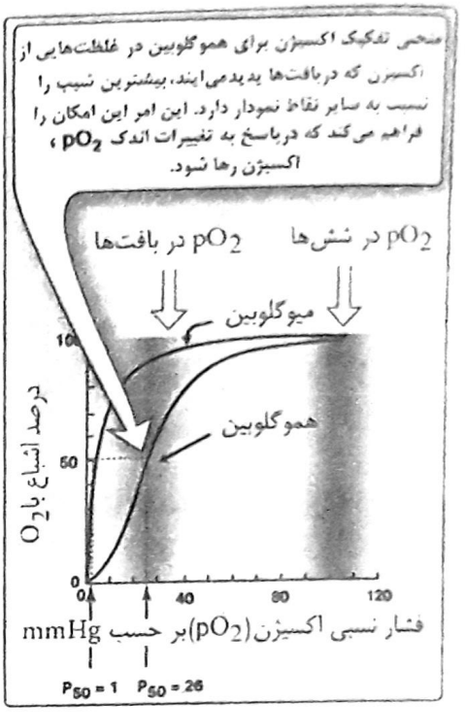
1- Taut (tense)
2- Affinity
3- Relaxed

د. اتصال اکسیژن به میوگلوبین و هموگلوبین
D. Binding of oxygen to myoglobin and hemoglobin

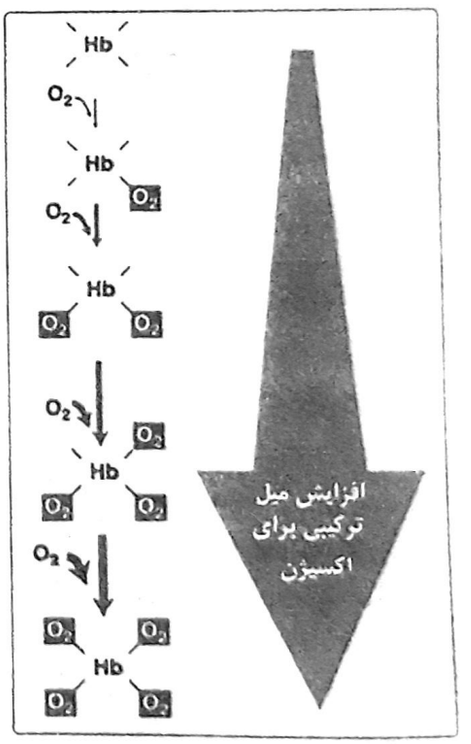
میوگلوبین تنها می‌تواند به یک مولکول اکسیژن متصل شود، چون تنها یک عامل هِم دارد، در مقابل، هموگلوبین می‌تواند به چهار مولکول اکسیژن متصل شود؛ یک O_2 به هر یک از چهار عامل هِم آن. درجهٔ اشباع (Y) هموگلوبین برای این جایگاه‌های اتصال اکسیژن می‌تواند بین صفر (همهٔ جایگاه‌ها خالی باشند) تا ۱۰۰٪ (همهٔ جایگاه پر باشند) تغییر کند (شکل ۵-۳).

۱. منحنی تفکیک اکسیژن (Oxygen dissociation curve):

منحنی مقادیر مختلف Y در فشارهای نسبی متفاوت اکسیژن (pO_2)، منحنی تفکیک اکسیژن نام دارد. منحنی‌های مربوط به میوگلوبین و هموگلوبین تفاوت‌های مهمی را نشان می‌دهند (ر.ک به شکل ۵-۳). این شکل نشان می‌دهد که میوگلوبین نسبت به هموگلوبین در تمام مقدارهای pO_2 میل ترکیبی بیشتری برای اکسیژن دارد. فشار نسبی لازم اکسیژن برای نیمه اشباع‌شدن جایگاه‌های اتصال (P_{50}) برای میوگلوبین حدود ۱ میلی‌متر جیوه و برای هموگلوبین حدود ۲۶ میلی‌متر جیوه است. هر چه میل ترکیبی برای اکسیژن بیشتر باشد (که بدین معناست که اکسیژن محکم‌تر متصل می‌شود)، P_{50} کمتر است. [توجه: pO_2 ممکن است به صورت PO_2 نیز نشان داده شود.]



شکل ۵-۳
منحنی تفکیک اکسیژن برای میوگلوبین و هموگلوبین (Hb).



شکل ۶-۳
هموگلوبین (Hb) با تمایل افزاینده به اکسیژن متصل می‌شود.

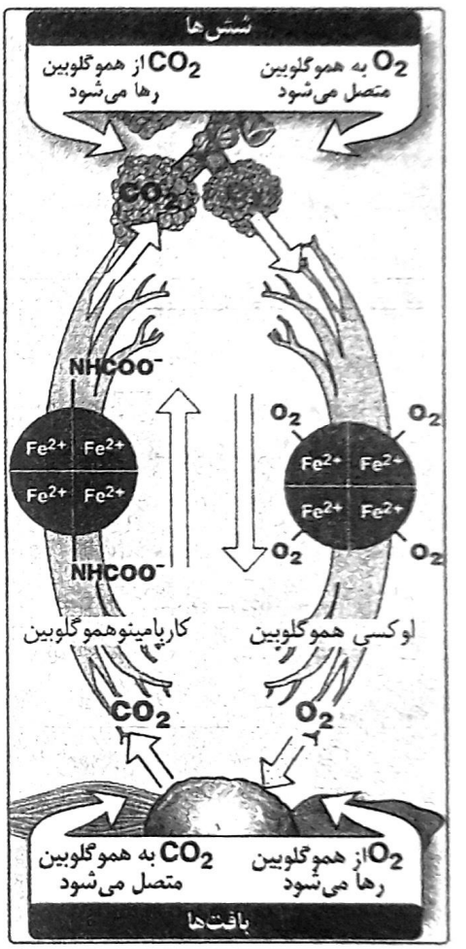
- **میوگلوبین (Myoglobin) (Mb):** منحنی تفکیک اکسیژن برای میوگلوبین شکل هذلولی دارد (ر.ک به شکل ۵-۳). این امر نشان می‌دهد که میوگلوبین به یک مولکول اکسیژن به صورت برگشت‌پذیر متصل می‌شود. بنابراین، میوگلوبین اکسیژن‌دار (MbO_2) و بدون اکسیژن (Mb) در یک تعادل ساده هستند.

$$Mb + O_2 \rightleftharpoons MbO_2$$

هنگامی که اکسیژن به محیط اضافه می‌شود یا از آن حذف می‌شود، تعادل به راست یا چپ منتقل می‌شود. [توجه: میوگلوبین برای اتصال به اکسیژن آزاد شده از هموگلوبین، در pO_2 پایین موجود در عضله طراحی شده است. میوگلوبین نیز در پاسخ به نیاز اکسیژن، اکسیژن را در سلول ماهیچه‌ای آزاد می‌کند.]

- **هموگلوبین (Hemoglobin) (Hb):** منحنی تفکیک اکسیژن برای هموگلوبین به شکل سیگموئید (S مانند) است (ر.ک به شکل ۵-۳) که نشان می‌دهد زیرواحدها در اتصال اکسیژن به صورت تعاونی کار

می‌کنند. اتصال تعاونی اکسیژن[1] به چهار زیرواحد هموگلوبین بدین معناست که اتصال یک مولکول اکسیژن به یک عامل هِم باعث افزایش میل ترکیبی سایر عوامل هِم در همان مولکول هموگلوبین، به اکسیژن می‌شود (شکل ۶-۳). به این تأثیر برهمکنش هِم ـ هِم[2] گفته می‌شود (در زیر مشاهده می‌گردد). اگر چه اتصال اوّلین مولکول اکسیژن به هموگلوبین دشوار تر است، اتصالات بعدی اکسیژن با میل ترکیبی بالایی انجام می‌شود؛ همان طور که در منحنی، در نزدیکی ۲۰ تا ۳۰ میلی‌متر جیوه به صورت شیبی به سمت بالا نشان داده شده است (ر.ک به شکل ۶-۳).



شکل ۷-۳
انتقال اکسیژن و دی‌اکسیدکربن توسط هموگلوبین.

ه. اثرگذارهای ناظم E. Allosteric effectors

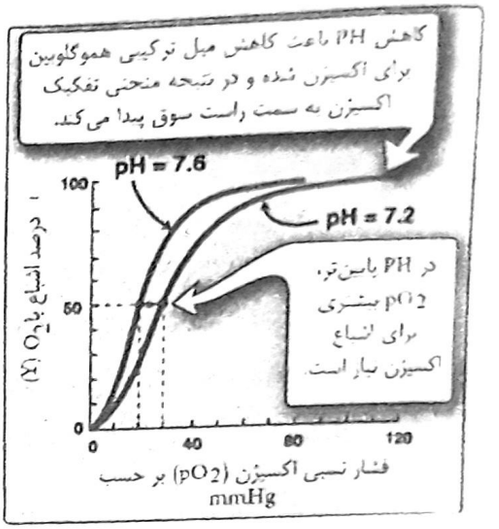
توانایی هموگلوبین برای اتصال برگشت‌پذیر به اکسیژن تحت تأثیر pO_2 (از طریق برهمکنش هِم ـ هِم، همان طور که در بالا توصیف شد)، pH محیط، فشار نسبی دی‌اکسیدکربن، pCO_2، و در دسترس‌بودن **۲، ۳-بیس‌فسفوگلیسرات (2,3 BPG)** قرار دارد. این‌ها جمعاً اثرگذارهای ناظم (جایگاه‌های دیگر) نامیده می‌شوند، زیرا برهمکنش آن‌ها بر یک جایگاه مولکول هموگلوبین، اتصال اکسیژن به عوامل هِم در سایر نقاط مولکول را تحت تأثیر قرار می‌دهد. [توجه: اتصال اکسیژن به میوگلوبین تحت تأثیر اثرگذارهای ناظم قرار نمی‌گیرد].

۱. برهمکنش هِم ـ هِم (Heme-heme interactions): منحنی سیگموئیدی تفکیک اکسیژن تغییرات ساختاری خاصی را نشان می‌دهد که از یک عامل هِم شروع می‌شود و به سایر عوامل هِم در تترامر هموگلوبین منتقل می‌شود. تأثیر خالص آن این گونه است که تمایل هموگلوبین برای پیوند اکسیژن آخر حدوداً ۳۰۰ بار بیشتر از تمایل آن برای پیوند اکسیژن اوّل است.

■ **برداشت و رهاسازی اکسیژن (Loading and unloading oxygen):** پیوند تعاونی اکسیژن به هموگلوبین اجازه می‌دهد تا اکسیژن بیشتری را در پاسخ به فشار نسبی نسبتاً کم اکسیژن به بافت‌ها تحویل دهد. این امر در شکل ۵-۳ که نشان‌دهندهٔ pO_2 در کیسه‌های هوایی شش و مویرگ‌های بافت‌ها است، دیده می‌شود. به عنوان مثال، در شش، تجمع اکسیژن زیاد است و هموگلوبین با اکسیژن اشباع می‌شود. در مقابل، در بافت‌های محیطی، هموگلوبین اکسیژن‌دار مقدار زیادی از اکسیژنش را برای استفاده در متابولیسم اکسیداتیو رها می‌کند (شکل ۷-۳).

1- Cooperative binding of oxygen 2- Heme-heme interaction

■ **خصوصیت سیگموئیدی منحنی تفکیک اکسیژن (Significance of the sigmoidal oxygen dissociation curve):** شیب تند منحنی تفکیک اکسیژن در بازه‌ای از تجمع اکسیژن که بین شش‌ها و بافت‌ها به وجود می‌آید به هموگلوبین اجازه می‌دهد به طور مؤثر اکسیژن را از محل‌های با pO_2 بالا به محل‌های با pO_2 پایین حمل کند و تحویل دهد. مولکولی با منحنی تفکیک اکسیژن هذلولی، مانند میوگلوبین، نمی‌تواند به این درجه از رهاکردن اکسیژن در این بازهٔ فشارهای نسبی اکسیژن برسد. در عوض، حداکثر تمایل به اکسیژن را در این بازهٔ فشار اکسیژن دارد. بنابراین، هیچ اکسیژنی را به بافت‌ها تحویل نمی‌دهد.



شکل ۸-۳
تأثیر pH بر روی میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن. پروتون‌ها اثرگذارهای ناظم (آلوستریک) هموگلوبین هستند.

۲. اثر بوهر (Bohr effect): هنگامی که pH کاهش می‌یابد یا وقتی که هموگلوبین در معرض افزایش pCO_2 قرار می‌گیرد، آزادشدن اکسیژن از هموگلوبین زیاد می‌شود. این دو عامل باعث کاهش میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن و در نتیجه انتقال منحنی تفکیک اکسیژن به سمت راست می‌شوند (شکل ۸-۳) و هر دو، حالت T را تثبیت می‌کنند. این تغییر در اتصال اکسیژن اثر بوهر نام دارد. از طرف دیگر، افزایش pH یا کم‌کردن تجمع CO_2 باعث بیشترشدن میل ترکیبی برای اکسیژن، رفتن منحنی تفکیک اکسیژن به چپ و تثبیت حالت R می‌شود.

■ **منبع پروتون‌هایی که pH را کاهش می‌دهند (Source of the protons that lower the pH):** تجمع CO_2 و H^+ در مویرگ‌های بافت‌هایی که متابولیسم فعال دارند از چیزی که در مویرگ‌های کیسه‌های هوایی شش‌ها دیده می‌شود، یعنی جایی که CO_2 در هوای بازدمی آزاد می‌شود، بیشتر است. [توجه: اسیدهای آلی مانند اسید لاکتیک طی متابولیسم بی‌هوازی در ماهیچه‌هایی که سریع منقبض می‌شوند ساخته می‌شوند (ر.ک به صفحه ۱۸۴)] در بافت‌ها، CO_2 توسط انیدراز کربونیک[1] به اسید کربونیک تبدیل می‌شود.

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

که بلافاصله یک پروتون از دست می‌دهد و تبدیل به بی‌کربنات می‌شود (بافر اصلی خون):

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2CO_3^- + H^+$$

H^+ که بر اثر این جفت واکنش تولید می‌شود، به پایین آمدن pH کمک می‌کند. این تفاوت pH (شش‌ها pH بالاتر و بافت‌ها pH پایین‌تری دارند) موجب رهاسازی اکسیژن در بافت‌های محیطی و

1- Carbonic anhydrase

برداشت اکسیژن در شش می‌شود؛ بنابراین پاسخ میل ترکیبی مولکول هموگلوبین برای اکسیژن، به تغییرات کوچک pH بین شش‌ها و بافت‌های مصرف‌کنندهٔ اکسیژن، هموگلوبین را به یک حامل اکسیژن کارآمدتر تبدیل می‌کند.

- **مکانیسم اثر بوهر (Mechanism of Bohr effect):** اثر بوهر این حقیقت را نشان می‌دهد که حالت بدون اکسیژن هموگلوبین میل ترکیبی بیشتری برای پروتون‌ها نسبت به هموگلوبین اکسیژن‌دار دارد. این اثر توسط گروه‌های قابل یونیزه شدن مانند زنجیره‌های جانبی هیستیدین به خصوصی که pK_aهای بیشتری در هموگلوبین بدون اکسیژن نسبت به هموگلوبین اکسیژن‌دار دارند، ایجاد می‌شود. بنابراین، افزایش تجمع پروتون‌ها (که باعث پایین آمدن pH می‌شود) منجر به پروتونه (باردار) شدن این گروه‌ها می‌شود و می‌تواند پیوندهای یونی (که پل‌های نمکی[1] هم به آن می‌گویند) ایجاد کند. این پیوندها حالت بدون اکسیژن هموگلوبین را تثبیت می‌کنند و باعث کاهش میل ترکیبی اکسیژن می‌شوند.
اثر بوهر می‌تواند به صورت شماتیک به این صورت بیان می‌شود:

$$\underset{\text{هموگلوبین بدون اکسیژن}}{HbH + O_2} \rightleftharpoons \underset{\text{هموگلوبین اکسیژن‌دار}}{HbO_2 + H^+}$$

افزایش پروتون‌ها (یا کاهش pO_2) تعادل را به راست می‌برد (ایجاد هموگلوبین بدون اکسیژن)، در حالی که افزایش pO_2 (یا کاهش پروتون‌ها) تعادل را به چپ می‌برد.

۳. اثر ۲ و ۳ بیس‌فسفوگلیسرات بر میل ترکیبی اکسیژن (Effect of 2,3-bisphosphoglycerate onf oxygen affinity): ۲ و ۳

بیس‌فسفوگلیسرات (2,3-BPG) تنظیم‌کنندهٔ مهمی برای اتصال اکسیژن به هموگلوبین است. این ماده فراوان‌ترین فسفات غیرآلی در گلبول قرمز است، تا جایی که غلظت آن تقریباً هم اندازه با هموگلوبین است. 2,3-BPG از یک مادهٔ حدواسط در مسیر گلیکولیز ساخته می‌شود (شکل ۹-۳، برای بحث در مورد ساخته‌شدن 2,3-BPG در گلیکولیز ر.ک به صفحه ۱۸۱).

- **اتصال 2,3-BPG به هموگلوبین بدون اکسیژن (Binding of 2,3-BPG to deoxyhemoglobin):** 2,3-BPG با اتصال به هموگلوبین بدون اکسیژن و متصل نشدن به هموگلوبین اکسیژن‌دار میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن را کاهش می‌دهد. این اتصال

1- Salt bridges

ترجیحی، حالت سفت (T) هموگلوبین بدون اکسیژن را تثبیت می‌کند. تأثیر اتصال 2,3-BPG را می‌توان به صورت شماتیک این گونه نشان داد:

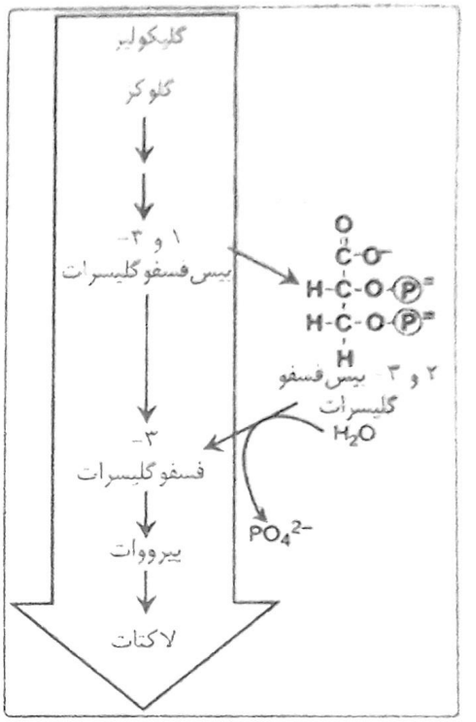
$$HbO_2 + \text{2,3-BPG} \rightleftharpoons \text{Hb-2,3-BPG} + O_2$$

هموگلوبین اکسیژن‌دار — هموگلوبین بدون اکسیژن

■ **جایگاه اتصال (Binding site of 2,3-BPG):** یک مولکول 2,3-BPG به یک محفظه، که توسط دو زنجیرهٔ بتا -گلوبین در مرکز تترامر هموگلوبین بدون اکسیژن تشکیل شده است، متصل می‌شود (شکل ۱۰-۳). این محفظه حاوی تعداد زیادی اسید آمینه با بار مثبت (**مترجم: نظیر لیزین**) است که با گروه‌های فسفات 2,3-BPG که بار منفی دارند پیوند یونی برقرار می‌کنند [توجه: یک جهش در یکی از اسیدهای آمینه می‌تواند باعث ایجاد گونه‌هایی از هموگلوبین که به طور غیرطبیعی میل ترکیبی بالایی برای اکسیژن دارند شود.] 2,3-BPG پس از اکسیژن‌دارشدن هموگلوبین جدا می‌شود.

■ **جابه‌جایی منحنی تفکیک اکسیژن (Shift of the oxygen dissociation curve):** هموگلوبینی که 2,3-BPG از آن جدا شده است، میل ترکیبی بالایی برای اکسیژن دارد. همان طور که در گلبول قرمز دیده می‌شود، حضور 2,3-BPG به طور قابل ملاحظه‌ای میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را کاهش داده و منحنی تفکیک اکسیژن را به سمت راست جابه‌جا می‌کند (شکل ۱۱-۳). این میل ترکیبی کاهش یافته هموگلوبین را قادر می‌سازد تا در فشار نسبی موجود در بافت‌ها به طور مؤثری اکسیژن آزاد کند.

■ **پاسخ سطح 2,3-BPG به هیپوکسی یا آنمی مزمن (Response of 2,3-BPG levels to chronic hypoxia or anemia):** غلظت 2,3-BPG در گلبول قرمز در پاسخ به هیپوکسی مزمن نظیر آن چه در بیماری‌های انسدادی مزمن ریه (COPD)[1] مثل آمفیزم، یا در ارتفاعات بالا، جایی که هموگلوبین در گردش ممکن است در دریافت اکسیژن کافی با مشکل مواجه باشد، افزایش می‌یابد. سطح داخل سلولی 2,3-BPG در آنمی یا کم خونی مزمن، که در آن تعداد کمتری گلبول قرمز نسبت به حالت طبیعی برای تأمین نیاز بدن به اکسیژن در دسترس است نیز، افزایش می‌یابد. سطوح افزایش یافتهٔ 2,3-BPG میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را کاهش می‌دهد و اجازه می‌دهد اکسیژن بیشتری در مویرگ‌های بافت‌ها جدا شود



شکل ۹-۳

سنتز ۲ و ۳ بیس‌فسفوگلیسرات [توجه: (P) یک گروه فسفوریل است.] در متون قدیمی‌تر ممکن است به جای ۲، ۳ - بیس‌فسفوگلیسرات (2,3-BPG)، ۲ و ۳ دی فسفوگلیسرات (2,3-DPG) به کار برده شده باشد.

1. Chronic Obstructive Pulmonary Disease

(ر.ک به شکل ۱۱-۳).



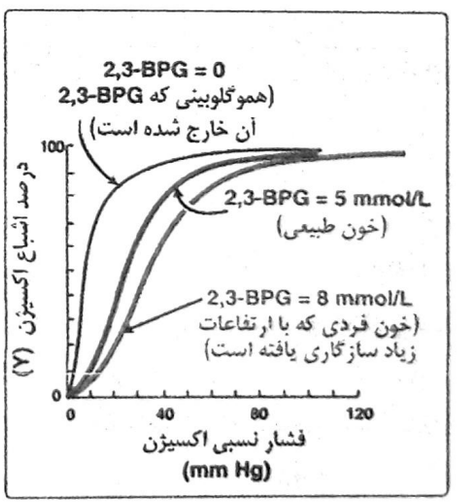
شکل ۱۰-۳
اتصال 2,3-BPG به هموگلوبین بدون اکسیژن.

■ **نقش 2,3-BPG در خون تزریقی (Role of 2,3-BPG in transfused blood):** 2,3-BPG برای عملکرد طبیعی هموگلوبین در انتقال اکسیژن لازم است. این در حالی است که نگهداری خون در محیط‌های انتقال خون موجب کاهش 2,3-BPG می‌شود. خون نگهداری شده به طور غیرطبیعی‌ای میل ترکیبی بالایی برای اکسیژن نشان می‌دهد و موفق به رهاسازی مناسب اکسیژن در بافت‌ها نمی‌شود. هموگلوبینی که کمبود 2,3-BPG دارد به جای سیستم انتقال اکسیژن، به عنوان "تلهٔ" اکسیژن عمل می‌کند. گلبول‌های قرمز تزریقی مقدار 2,3-BPG کاهش یافتهٔ خود را در ۶ تا ۲۴ ساعت جبران کنند. با این حال اگر مقادیر زیادی از خونی که 2,3-BPG آن خارج شده است[1]، به بیماران خیلی بدحال تزریق شود، آسیب می‌بینند. [توجه: حداکثر زمان نگهداری گلبول‌های قرمز، با تغییرات H^+، فسفات و غلظت قندهای ۶ کربنه و با اضافه‌شدن آدنین دو برابر شده است (۲۱ تا ۴۲ روز با میانگین ۱۵ روز) (ر.ک به صفحه ۴۶۹). اگر چه محتوای 2,3-BPG خیلی تحت تأثیر این تغییرات قرار نگرفت، تولید ATP افزایش یافت و بقاء گلبول قرمز خون را افزایش داد.]

۴. اتصال CO_2 (Binding of CO_2): بیشتر CO_2 تولید شده در متابولیسم هیدراته می‌شود و به صورت یون بی‌کربنات جابه‌جا می‌شود (ر.ک به صفحه ۲۲) همچنین مقداری از CO_2 به صورت کربامیت[2] متصل به گروه‌های آمین انتهای N هموگلوبین (که کربامینوهموگلوبین[3] را می‌سازد، ر.ک به شکل ۷-۳) است، که می‌توان آن را به صورت شماتیک این گونه نشان داد:

$$Hb — NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons Hb — NH — COO^- + H^+$$

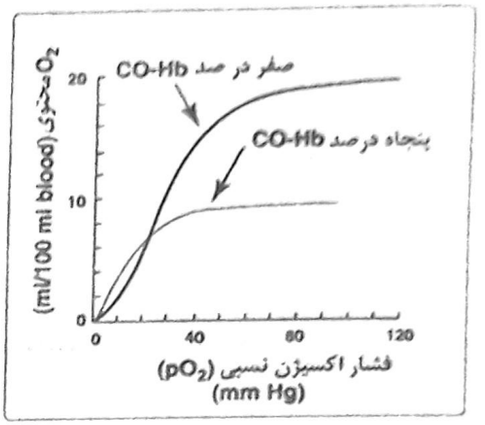
اتصال CO_2 شکل سفت (T) یا بدون اکسیژن هموگلوبین را تثبیت می‌کند که موجب کاهش میل ترکیبی آن برای اکسیژن (ر.ک به صفحه ۶۷) و جابه‌جایی منحنی تفکیک اکسیژن به سمت راست می‌شود. در شش‌ها CO_2 از هموگلوبین جدا می‌شود و در هوای تنفسی آزاد می‌شود.



شکل ۱۱-۳
اثر تنظیمی 2,3-BPG بر میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن.

۵. اتصال CO (Binding of CO): مونوکسید کربن، محکم (امّا به صورت برگشت‌پذیر) به آهن هموگلوبین متصل می‌شود و مونوکسی

1- 2,3-BPG-Stripped blood
2- Carbamate
3- Carbomniohemoglobin



شکل ۱۲-۳
تأثیر مونوکسید کربن بر میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن CO-Hb =کربن مونوکسی هموگلوبین.

هموگلوبین کربن[1] (یا کربوکسی هموگلوبین[2]) را تشکیل می‌دهد. وقتی CO به یک یا چند جایگاه از جایگاه‌های هِم متصل می‌شود، هموگلوبین به سمت حالت شل (R) می‌رود و موجب می‌شود جایگاه‌های هِم باقی‌مانده با میل ترکیبی بیشتری به اکسیژن متصل شوند. این امر منحنی تفکیک اکسیژن را به سمت چپ جابه جا می‌کند و شکل طبیعی سیگموئیدی منحنی را به هذلولی تبدیل می‌کند. در نتیجه هموگلوبین قادر نیست اکسیژن را به بافت‌ها بدهد (شکل ۱۲-۳). [توجه: میل ترکیبی هموگلوبین برای CO، ۲۲۰ برابر اکسیژن است. بنابراین حتی غلظت‌های کم CO در محیط می‌تواند غلظت‌های سمی مونوکسی هموگلوبین کربن را در خون ایجاد کند. مثل افزایش سطح CO در افرادی که استعمال دخانیات می‌کنند. سمیت مونوکسیدکربن بر اثر هیپوکسی بافتی و اثر تخریبی مستقیم CO در سطح سلولی به وجود می‌آید]. مسمومیت با مونواکسیدکربن[3]، به وسیلهٔ اکسیژن خالص در فشار بالا (درمان با اکسیژن فشار بالا[4]) درمان می‌شود که جداشدن CO از هموگلوبین را تسهیل می‌کند. [توجه: CO کمپلکس IV زنجیرهٔ انتقال الکترون را مهار می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۴۱)]. علاوه بر O_2، CO_2 و CO، گاز نیتریک اکسید (NO) نیز توسط هموگلوبین حمل می‌شود. NO یک گشادکنندهٔ قوی عروق است (ر.ک به صفحه ۲۵۳). NO می‌تواند توسط RBC جمع‌آوری (بازیافت) یا آزاد شود؛ در نتیجه RBC میزان NO در دسترس را تنظیم کرده و بر قطر عروق تأثیر می‌گذارد.

و. هموگلوبین‌های مینور F. Minor homoglobins

نباید فراموش کنیم که هموگلوبین A (HbA) انسان (**مترجم: HbA که بیشترین هموگلوبین ما را تشکیل می‌دهد، خود به دو صورت A_1 و A_2 می‌باشد که HbA_1 هموگلوبین اصلی و HbA_2 هموگلوبین جزئی، فرعی یا مینور است.**) تنها یکی از اعضای خانوادهٔ به هم مرتبطی از پروتئین‌ها (هم از نظر ساختاری و هم از نظر عملکردی) به نام هموگلوبین است (شکل ۱۳-۳). هر کدام از این پروتئین‌های حمل‌کنندهٔ اکسیژن یک "ترامر متشکل از دو پلی‌پپتید آلفا-گلوبین و دو پلی‌پپتید بتا-گلوبین (یا شبه بتا-گلوبین) هستند. هموگلوبین‌های مشخصی مانند HbF، به طور طبیعی تنها در دوران تکامل جنینی (**مترجم: از آغاز حاملگی تا هفتهٔ هشتم، دوران رویانی (Embryonic) و از بعد از هفتهٔ هشتم تا زمان تولد، دوران جنینی (Fetal) نام دارد**) ساخته می‌شوند، در حالی که بقیه، مانند HbA_2 در افراد بالغ ساخته می‌شوند (هر چند در مقایسه با مقدار کلی HbA دارای مقادیر اندکی است). HbA همچنین می‌تواند با اضافه‌شدن یک هگزوز

1- Carbon monoxyhemoglobin
2- Carboxyhemoglobin
3- Carbon monoxide poisoning
4- Hyperbaric oxgen therapy

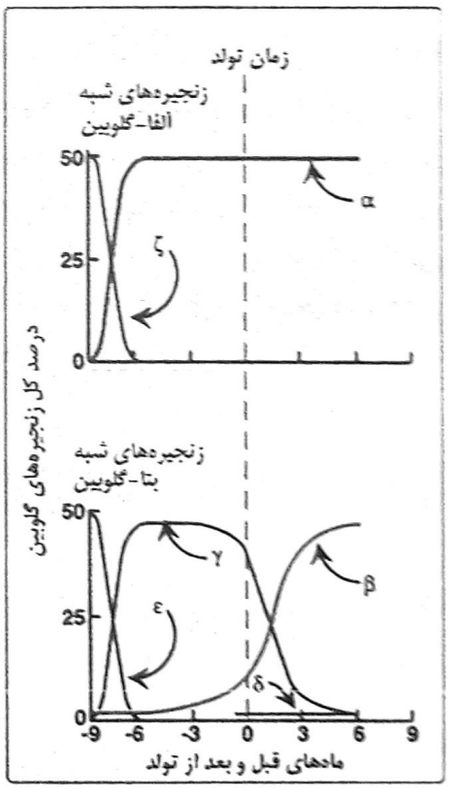
ساختار	ترکیب زنجیره‌ها	ترکیبی از کل هموگلوبین را تشکیل می‌دهند
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	2-5%
HbA1c	$\alpha_2\beta_2$-glucose	3-9%

شکل ۱۳-۳
هموگلوبین طبیعی انسان بالغ. [توجه: زنجیره‌های آلفا در این هموگلوبین‌ها مشابه‌اند].

به صورت کووالان، دچار تغییر شود. به عنوان مثال، اضافه‌شدن گلوکز، مشتق گلیکوزیلهٔ هموگلوبین یعنی HbA_{1c} را تشکیل می‌دهد. (مترجم: **HbA_{1c} از بهترین شاخص‌های بیماری دیابت است و اهمیت تشخیصی بسیار زیادی دارد به طوری که غلظت آن با غلظت قند خون مرتبط است، یکی از راه‌های کنترل بیماری دیابت به وسیله دارو اندازه‌گیری HbA_{1c} می‌باشد**).

۱. هموگلوبین جنینی [Fetal hemoglobin (HbF)]: HbF یک تترامر است که از دو زنجیرهٔ آلفا، مشابه آن چه در HbA یافت می‌شود، به علاوهٔ دو زنجیرهٔ گاما تشکیل شده است ($\alpha_2\gamma_2$، ر.ک به شکل ۱۳-۳). زنجیره‌های گاما از اعضای خانوادهٔ ژن بتاگلوبین هستند (ر.ک به صفحه ۷۷).

■ **ساخته‌شدن HbF در روند تکامل (Hb F synthesis during development):** در اولین ماه پس از حاملگی، هموگلوبین‌های رویانی[1] مانند هموگلوبین گاور ۱[2] که از دو زنجیرهٔ شبه آلفای زتا (ζ) و دو زنجیرهٔ شبه بتای اپسیلون (ε) ($\zeta_2\varepsilon_2$) توسط کیسهٔ زرده ساخته می‌شود. در هفتهٔ پنجم حاملگی، جایگاه ساخت گلوبین ابتدا به کبد و بعد به مغز استخوان منتقل می‌شود و محصول ابتدایی آن HbF است. HbF هموگلوبین اصلی یافت شده در جنین و نوزاد است که حدود ۶۰٪ کل هموگلوبین گلبول‌های قرمز (RBC) در ماه‌های آخر زندگی جنینی را شامل می‌شود (ر.ک به شکل ۱۴-۳) ساخت HbA در مغز استخوان در حدود ماه هشتم حاملگی آغاز می‌شود و به تدریج جای HbF را می‌گیرد (شکل ۱۴-۳ تولید نسبی انواع مختلف زنجیره‌های هموگلوبین در دوران جنینی و زندگی پس از تولد را نشان می‌دهد). [توجه: HbF کمتر از ۱۰٪ Hb را در اکثر افراد بالغ تشکیل می‌دهد و در RBCهایی که به عنوان سلول F[3] شناخته می‌شوند، متمرکز شده است].



شکل ۱۴-۳
تغییرات تکاملی در هموگلوبین.

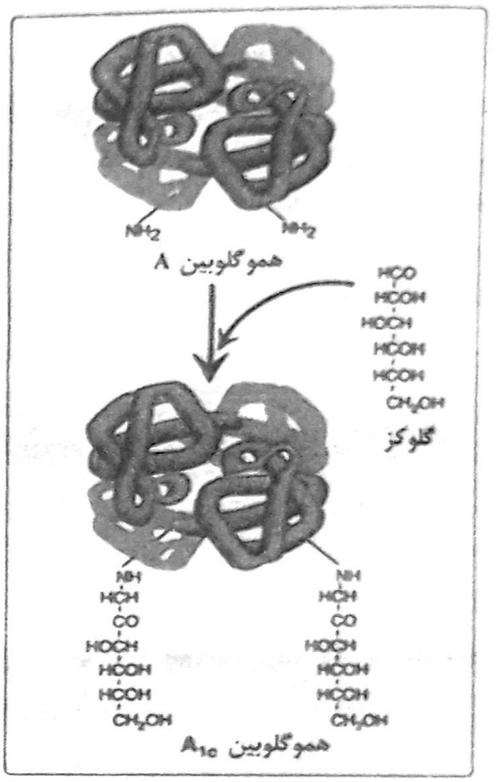
■ **اتصال 2,3-BPG به HbF (Binding of 2,3-BPG to Hb F):** تحت شرایط فیزیولوژیک HbF نسبت به HbA میل ترکیبی بیشتری برای اکسیژن دارد؛ زیرا HbF تنها پیوند ضعیفی با 2,3-BPG تشکیل می‌دهد. [توجه: زنجیره‌های گاماگلوبین در HbF برخی از اسیدهای آمینه با بار مثبت که مسئول اتصال 2,3-BPG به زنجیره‌های بتا -گلوبین هستند را ندارند.] از آنجایی

1- Embryonic hemoglobin
2- Hb Gower 1
3- F cell

که 2,3-BPG میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را کاهش می‌دهد برهمکنش ضعیف‌تر بین 2,3-BPG و HbF باعث می‌شود HbF نسبت به HbA میل ترکیبی بیشتری برای اکسیژن داشته باشد. در مقابل اگر 2,3-BPG از HbA و HbF خارج شود، میل ترکیبی یکسانی برای اکسیژن دارند. هر چه میل ترکیبی HbF برای اکسیژن بیشتر باشد، انتقال اکسیژن از جریان خون مادر به RBCهای جنین، از طریق جفت تسهیل می‌شود.

۲. هموگلوبین A_2 (Hemoglobin A_2) (HbA_2). HbA_2 مقدار کمی از هموگلوبین افراد بالغ را تشکیل می‌دهد که ابتدا اندکی قبل از تولد پدیدار می‌شود و در نهایت ۲٪ از کل هموگلوبین را تشکیل می‌دهد. HbA_2 از دو زنجیرهٔ آلفا –گلوبین و دو زنجیرهٔ دلتاگلوبین تشکیل شده است ($\alpha_2 \delta_2$ ر.ک به شکل ۱۳–۳).

۳. هموگلوبین A_{1c} (Hemoglobin A_{1c}) (HbA_{1c}). تحت شرایط فیزیولوژیک، HbA به آهستگی و بدون آنزیم گلیکوزیله می‌شود. مقدار این گلیکوزیله‌شدن به غلظت هگزوزهای مشخصی در پلاسما وابسته است. فراوان‌ترین فرم هموگلوبین گلیکوزیله HbA_{1c} است. در HbA_{1c} عمدتاً گلوکزها به گروه‌های NH_2 در والین‌های موجود در انتهای N زنجیره‌های بتا –گلوبین وصل می‌شوند (شکل ۱۵–۳). مقادیر افزایش یافتهٔ HbA_{1c} در بیماران مبتلا به دیابت شیرین دیده می‌شود، زیرا HbA آن‌ها در طول عمر ۱۲۰ روزهٔ این سلول‌ها، با غلظت‌های بیشتری از گلوکز در ارتباط است. (برای بحث استفاده از این پدیده در ارزیابی میانگین سلول قند خون در افراد دیابتی ر.ک به صفحه ۵۳۹).



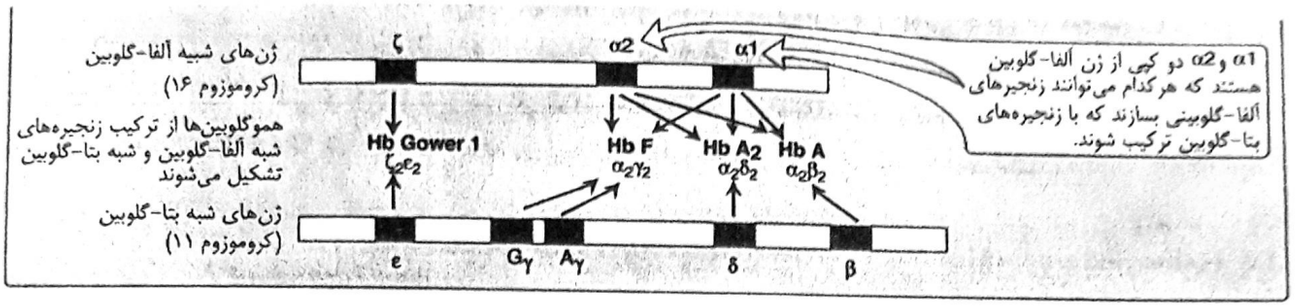
شکل ۱۵–۳
اضافه‌شدن بدون آنزیم گلوکز به هموگلوبین.

III. سازمان‌دهی ژن‌های گلوبین
III. ORGANIZATION OF THE GLOBIN GENS

برای فهمیدن بیماری‌هایی که در پی تغییرات ژنتیکی در ساختار و یا ساخت هموگلوبین ایجاد می‌شود، باید بدانیم که ژن‌های هموگلوبین که ساخت زنجیره‌های مختلف هموگلوبین را هدایت می‌کنند، از لحاظ ساختاری چگونه سازمان‌دهی شده‌اند و اطلاعات موجود در آن‌ها چگونه بیان می‌شود.

الف. خانوادهٔ ژن آلفا A. α-Gene family

ژن‌های کدکننده برای زیر واحدهای شبه – آلفا –گلوبین و شبه – بتا – گلوبین در زنجیره‌های هموگلوبین در دو دستهٔ ژنی جدا از هم هستند و روی



شکل ۱۶-۳

سازمان‌دهی خانواده‌های ژن گلوبین.

دو کروموزم مختلف قرار گرفته‌اند (شکل ۱۶-۳). دستهٔ ژنی آلفا روی کروموزوم ۱۶ در بردارندهٔ دو ژن برای زنجیره‌های آلفا -گلوبین است. همچنین حاوی ژن ز تا (ζ) است که در مراحل اوّلیهٔ تکامل رویانی به عنوان ژن شبه گلوبین که جزئی از هموگلوبین رویانی بیان می‌شود. [توجه: خانواده‌های ژن گلوبین[1] همچنین در برادرندهٔ ژن‌های شبه گلوبین[2] هستند که بیان نمی‌شود (یعنی اطلاعات ژنتیکی آن‌ها برای تولید زنجیره‌های گلوبین استفاده نمی‌شود). این‌ها ژن‌های کاذب[3] نام دارند.]

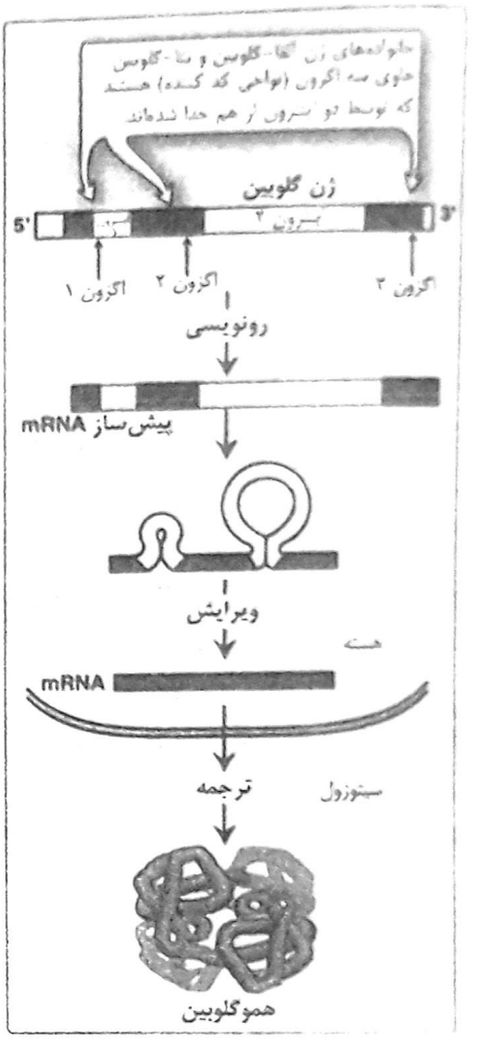
ب. خانوادهٔ ژن بتا B. β-Gene family

تک ژن مربوط به زنجیرهٔ بتا -گلوبین روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد (ر.ک به شکل ۱۶-۳). همچنین چهار ژن شبه بتاگلوبین وجود دارد؛ ژن اپسیلون (که مانند ژن ز تا در مراحل اوّلین تکامل رویانی بیان می‌شود)، دو ژن گاما ($G\gamma$ و $A\gamma$ که در HbF بیان می‌شوند) و ژن دلتا که زنجیرهٔ گلوبین موجود در هموگلوبین فرعی بالغین (HbA_2) را کدگذاری می‌کنند.

ج. مراحل ساخت زنجیرهٔ گلوبین C. Steps in globin chain synthesis

بیان ژن‌های گلوبین در هستهٔ پیش‌سازهای گلبول‌های قرمز یا گلبول‌های قرمز اولیه، یعنی جایی که از روی DNA حاوی اطلاعات این ژن رونویسی می‌شود، آغاز می‌شود. RNAای که توسط رونویسی به وجود می‌آید، در واقع یک پیش‌ساز mRNA است که به عنوان الگو برای ساخت زنجیرهٔ گلوبین استفاده می‌شود. پیش از این که حاصل رونویسی بتواند وظیفهٔ خود را انجام دهد، دو قطعهٔ غیرکدکنندهٔ DNA (اینترون) باید از توالی پیش‌ساز حذف شوند و سه قطعهٔ باقی‌مانده (اگزون) به حالت خطی به هم وصل شوند.

1- Globin gene
2- Globin-Like gene
3- Pseudogenes



شکل ۱۷-۳

سنتز زنجیره‌های گلوبین.

mRNA بالغ حاصل، وارد سیتوزول (یعنی جایی که اطلاعات ژنتیکی آن ترجمه می‌شود) شده و باعث تولید گلوبین می‌شود. (خلاصه‌ای از این فرایند در شکل ۱۷-۳ نشان داده شده است. توصیف با جزئیات بیشتر در مورد ساخت پروتئین در فصل ۳۱، صفحه ۶۷۱ آمده است.)

IV. هموگلوبینوپاتی IV. Hemoglobinopathies

هموگلوبینوپاتی اصولاً به عنوان خانواده‌ای از اختلالات ژنتیکی تعریف می‌شود که به خاطر تولید هموگلوبین با ساختار غیرطبیعی یا ساخت مقادیر ناکافی هموگلوبین طبیعی و یا به ندرت در اثر هر دوی اینها ایجاد می‌شود. کم خونی داسی شکل (HbS)، بیماری هموگلوبین C (HbC)، بیماری هموگلوبین SC (HbS, HbC) و سندرم‌های تالاسمی بیانگر هموگلوبینوپاتی هستند که می‌توانند پیامدهای بالینی شدیدی داشته باشند. سه حالت اوّل در نتیجهٔ تولید هموگلوبین با توالی اسیدهای آمینهٔ تغییر یافته ایجاد می‌شوند (هموگلوبینوپاتی کیفی)، در حالی که تالاسمی‌ها به علّت کاهش یافتن تولید هموگلوبین طبیعی به وجود می‌آیند (هموگلوبینوپاتی کمی).

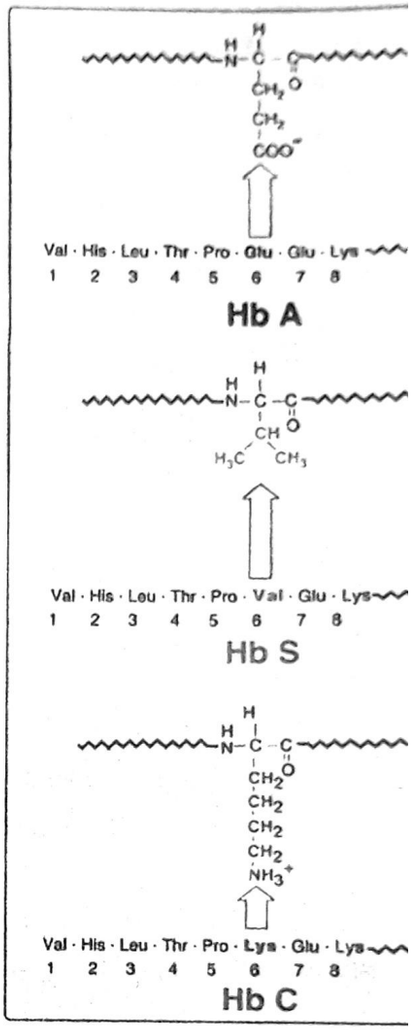
الف. کم خونی داسی شکل (بیماری هموگلوبین S)
A. Sickle cell anemia (hemoglobin S disease)

کم خونی داسی شکل، شایع‌ترین بیماری در بین بیماری‌هایی است که در آن‌ها گلبول قرمز داسی شکل می‌شود و یک اختلال ژنتیکی خون است که بر اثر تغییر یک نوکلئوتید (جهش نقطه‌ای) در ژن بتا-گلوبین ایجاد می‌شود. این اختلال، شایع‌ترین اختلال خونی مادرزادی در آمریکا است که ۸۰,۰۰۰ آمریکایی را تحت تأثیر قرار داده است. این بیماری عمدتاً در جمعیت آفریقایی - آمریکایی‌ها رخ می‌دهد و در آمریکا یک نوزاد از هر ۵۰۰ نوزاد آفریقایی - آمریکایی به این بیماری مبتلا می‌شود. کم خونی داسی شکل یک اختلال اتوزومال مغلوب است و در افرادی که دو ژن جهش یافته مربوط به کدکردن ساخت زنجیره‌های بتا در مولکول‌های گلوبین دارند (که هر کدام را از یکی از والدین به ارث برده‌اند)، بروز می‌کند. [توجه: زنجیرهٔ جهش یافتهٔ بتا گلوبین β^S نامیده می‌شود و به هموگلوبین حاصل از آن ($\alpha_2\beta_2^S$)، HbS می‌گویند.] تا وقتی که مقدار کافی از HbF با HbS جایگزین نشده است، نوزاد نشانه‌های بیماری را نشان نمی‌دهد و پس از آن است که بیماری می‌تواند بروز کند (در زیر مشاهده می‌گردد)، کم خونی داسی شکل با حملات درد در طول زندگی (Crises)، کم خونی همولیتیک (**مترجم: پاره‌شدن گلبول‌های قرمز**) مزمن و افزایش بیلی‌روبین مرتبط با آن (ر.ک به صفحه ۴۵۷) و افزایش احتمال وقوع عفونت‌ها شناخته می‌شود که معمولاً در اوایل دوران کودکی آغاز می‌شود. [توجه: عمر گلبول‌های قرمز در

کم خونی داسی شکل به جای ۱۲۰ روز، کمتر از ۲۰ روز است]. نشانه‌های دیگر شامل سندرم سینه‌ای حاد[1]، سکته، اختلال در عملکرد طحال و کلیه و تغییرات استخوان به خاطر هایپرپلازی مغز استخوان **(مترجم: افزایش غیرطبیعی تعداد سلول‌ها و تراکم آنها)** است. افراد هتروزیگوت، یکی از هر ۱۲ آفریقایی آمریکایی، یک ژن طبیعی و یک ژن سلول داسی شکل دارند. سلول‌های خونی این افراد هتروزیگوت هم شامل HbS و هم HbA می‌باشد. این افراد دارای خصیصهٔ سلول داسی شکل[2] هستند. آن‌ها معمولاً نشانه‌های بالینی ندارند و می‌توانند طول عمر طبیعی داشته باشند.

۱. جایگزینی اسید آمینه در زنجیره‌های بتای (β) HbS (Amino acid substitution in Hb S β chains):

یک مولکول HbS حاوی دو زنجیرهٔ آلفا - گلوبین طبیعی و دو زنجیرهٔ بتا - گلوبین جهش یافته (β^S) است که در آن‌ها گلوتامین در موقعیت شش، با والین جایگزین می‌شود (شکل ۱۸-۳). بنابراین در حین الکتروفورز در pH قلیایی، HbS نسبت به HbA با سرعت کمتری به طرف آند (الکترود مثبت) حرکت می‌کند (شکل ۱۹-۳). علّت این تفاوت حرکتی HbS، غیاب اسید آمینهٔ با بار منفی گلوتامات در دو زنجیرهٔ β آن است، بنابراین HbS کمتر از HbA بار منفی دارد. [توجه: الکتروفورز هموگلوبین حاصل از تجزیهٔ RBCها به طور معمول برای تشخیص خصیصه سلول داسی شکل و بیماری سلول داسی شکل به کار می‌رود.]

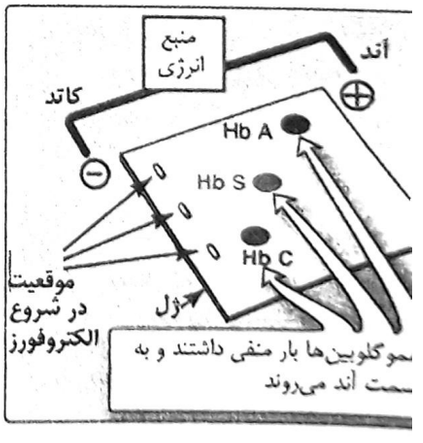


ل ۱۸-۳

کزینی اسید آمینه در HbS و HbC.

۲. داسی شکل شدن و آنوکسی بافتی (Sickling and tissue anoxia):

قرارگیری اسید آمینه غیرقطبی والین به جای اسید آمینهٔ باردار گلوتامات باعث به وجود آمدن یک برآمدگی روی بتا- گلوبین می‌شود که جایگاه مکملش در سلول و روی زنجیرهٔ بتای یک مولکول هموگلوبین دیگر قرار دارد (شکل ۲۰-۳). در فشار پایین اکسیژن، (آنوکسی) دئوکسی هموگلوبین S در داخل RBC پلیمریزه می‌شود و شبکه‌ای از پلیمرهای فیبروزه می‌سازد که باعث غیرانعطاف‌پذیر و کج و کوله‌شدن سلول و ایجاد گلبول‌های قرمز سخت و بدشکل می‌شوند. سلول‌های داسی‌شکل این چنینی، جریان خون در مویرگ‌های باریک را موقتاً متوقف می‌کنند. این وقفهٔ تأمین اکسیژن باعث آنوکسی (محرومیت از اکسیژن) در بافت‌ها می‌شود که این خود موجب درد و مرگ ناگهانی یا سکته (انفارکتوس[3]) سلول‌های مجاور این گرفتگی می‌شود. آنوکسی همچنین منجر به افزایش HbS بدون اکسیژن می‌شود. [توجه: میانگین قطر RBCها، ۷/۵ میکرون است در حالی که این مقدار برای

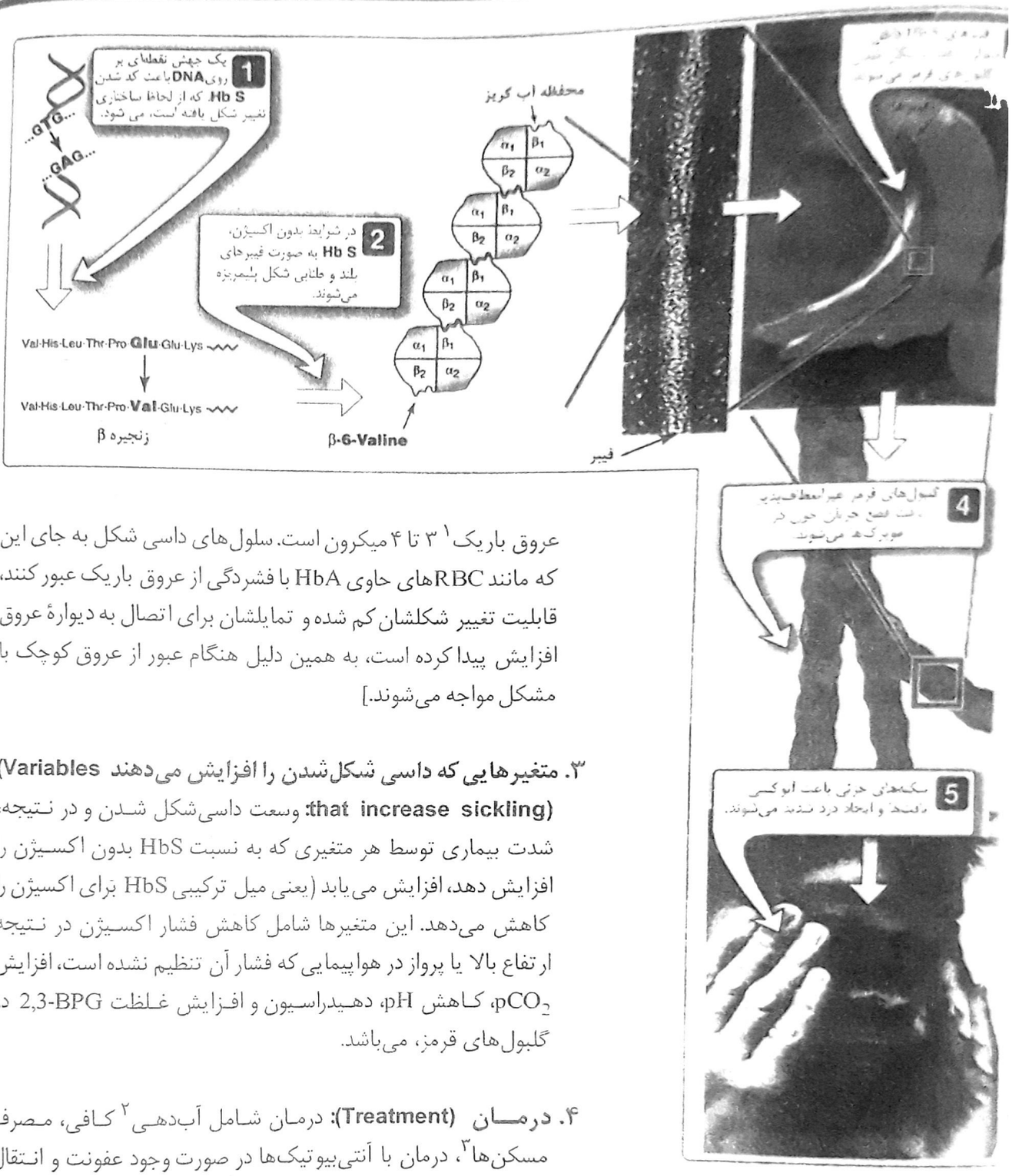


ل ۱۹-۳

قعیت هموگلوبین‌های A، S و C بعد از

وفورز.

1- Acute Chest Syndrome
2- Sickle cell trait
3- Infarction



شکل ۲۰-۳
اتفاقات مولکولی و سلولی که منجر به نمودکردن سلول‌های داسی شکل می‌شود.

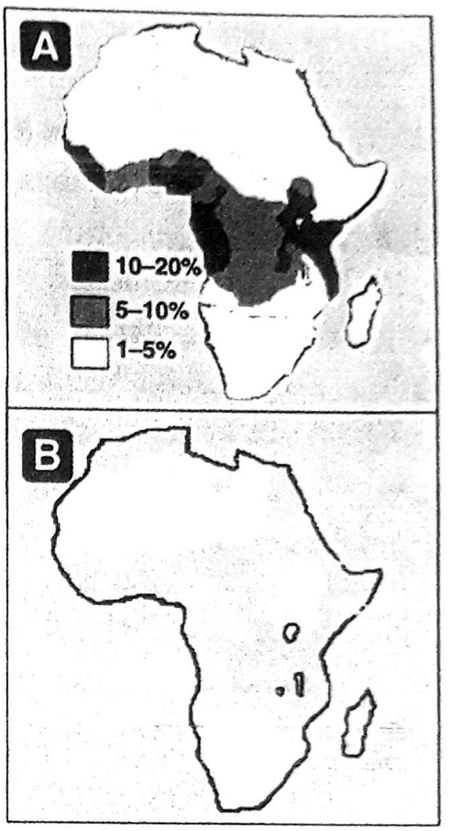
عروق باریک[1] ۳ تا ۴ میکرون است. سلول‌های داسی شکل به جای این که مانند RBCهای حاوی HbA با فشردگی از عروق باریک عبور کنند، قابلیت تغییر شکلشان کم شده و تمایلشان برای اتصال به دیوارهٔ عروق افزایش پیدا کرده است، به همین دلیل هنگام عبور از عروق کوچک با مشکل مواجه می‌شوند.]

۳. متغیرهایی که داسی شکل‌شدن را افزایش می‌دهند (Variables that increase sickling): وسعت داسی‌شکل شدن و در نتیجه، شدت بیماری توسط هر متغیری که به نسبت HbS بدون اکسیژن را افزایش دهد، افزایش می‌یابد (یعنی میل ترکیبی HbS برای اکسیژن را کاهش می‌دهد. این متغیرها شامل کاهش فشار اکسیژن در نتیجهٔ ارتفاع بالا یا پرواز در هواپیمایی که فشار آن تنظیم نشده است، افزایش pCO_2، کاهش pH، دهیدراسیون و افزایش غلظت 2,3-BPG در گلبول‌های قرمز، می‌باشد.

۴. درمان (Treatment): درمان شامل آب‌دهی[2] کافی، مصرف مسکن‌ها[3]، درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها در صورت وجود عفونت و انتقال خون در افراد پرخطر برای انسداد کشندهٔ[4] عروق خونی، می‌باشد. انتقال خون‌های متناوب با سلول‌های قرمز فشرده[5] **(مترجم: گلبول قرمز بدون پلاسما؛ یعنی اگر خون کامل را گرفته و پلاسمای آن را جدا نماییم، آن چه می‌ماند عمدتاً گلبول قرمز است)** خطر حملات را

1- Microvasculature
2- Hydration
3- Analgesics
4- Fatal occlusion
5- Packed red cells

کاهش می‌دهد امّا باید منفعت آن در برابر عوارض انتقال خون، که شامل افزایش بیش از حد آهن (هموسیدروزیس[1])، بیماری‌هایی که از طریق خون منتقل می‌شوند و عوارض ایمونولوژیک است، سنجیده شود. هیدروکسی اوره[2] یک داروی ضد تومور است که برای درمان مفید است زیرا سطح HbF را افزایش داده و در نتیجه باعث کاهش داسی شکل شدن RBC می‌شود. این امر منجر به کاهش تکرار عود درد شده و مرگ و میر را کاهش می‌دهد.



شکل ۲۱-۳

الف. پراکندگی بیماری سلول‌های داسی شکل در آفریقا که به صورت درصد در جمعیت بیمار بیان شده است. ب. پراکندگی مالاریا در آفریقا.

۵. مزیت انتخابی احتمالی در شرایط هتروزیگوت (Possible selective advantage of the heterozygous state:)

فراوانی بالای جهش β^S در بین سیاهپوستان آفریقایی، علی‌رغم اثرات مخرب آن در شرایط هوموزیگوت، به نظر می‌رسد در افراد هتروزیگوت مزیت انتخابی به وجود می‌آورد. به عنوان مثال افرادی که برای ژن سلول داسی شکل هتروزیگوت هستند، کم‌تر مستعد ابتلا به مالاریا که توسط انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم[3] ایجاد می‌شود، هستند. این انگل بخشی از چرخهٔ زندگی خود را در RBC سپری می‌کند، یک تئوری این است که این سلول‌ها در افراد هتروزیگوت، مانند آن چه در افراد هموزیگوت می‌بینیم، طول عمر کمتری از حالت عادی دارند؛ در نتیجه انگل نمی‌تواند مرحلهٔ داخل سلولی تکاملش را کامل کند. این موضوع می‌تواند برای افراد هتروزیگوتی که در مناطقی زندگی می‌کنند که مالاریا دلیل عمده‌ای مرگ و میر است، یک مزیت انتخابی به وجود آورد. شکل ۲۱-۳ نشان می‌دهد که در آفریقا، پراکندگی جغرافیایی کم خونی داسی شکل مشابه مالاریا است. مرگ و میر و ناتوانی مرتبط با کم خونی داسی شکل منجر به ورودش به فهرست غربالگری‌های نوزادان شده است تا بتوان درمان‌های آنتی‌بیوتیکی پیشگیرانه را بلافاصله پس از تولد کودک مبتلا آغاز کرد.

ب. بیماری هموگلوبین C (Hb-C)

B. Hemoglobin C disease

مانند HbS، HbC یک گونهٔ هموگلوبین است که یک جایگزینی اسید آمینه در جایگاه ششم زنجیرهٔ بتا -گلوبین آن رخ داده است (ر.ک به شکل ۱۸-۳). در این مورد، یک لیزین جایگزین گلوتامات شده است (در مقایسه با والین که در HbS جایگزین شده است) [توجه: این جایگزینی باعث می‌شود HbC آهسته‌تر از HbA یا HbS به سمت آند برود (ر.ک به شکل ۱۹-۱۳).] بیمارانی که برای HbG هموزیگوت هستند معمولاً دچار کم خونی

1- Hemosiderosis
2- Hydroxyurea
3- Plasmodium falciparum

همولیتیک خفیف و مزمن هستند. این بیماران از حملات (سکته انفارکتوس) رنج نمی‌برند و درمان خاصی نیاز نیست.

ج. بیماری هموگلوبین SC (Hb-SC)

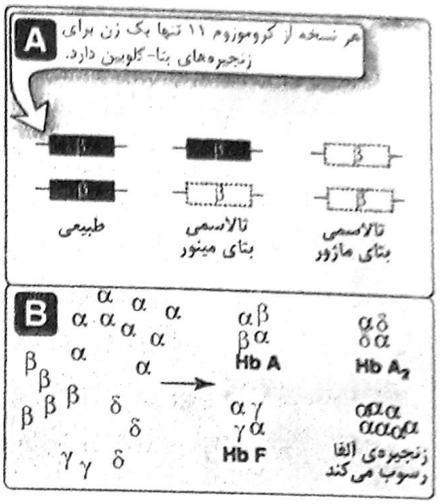
C. Hemoglobin SC disease

بیماری هموگلوبین SC نوع دیگری از بیماری‌های داسی شکل‌شدن گلبول قرمز است. در این بیماری برخی از زنجیره‌های بتا -گلوبین جهش داسی شکل‌شدن را دارند، در حالی که سایر زنجیره‌های بتا -گلوبین جهشی را که در بیماری HbC یافت می‌شوند، دارند. [توجه: بیماران دارای بیماری HbSC، هتروزیگوت مضاعف (هتروزیگوت مرکب[1]) هستند؛ زیرا ژن‌های بتا -گلوبین آن‌ها با این که با هم متفاوتند، هر دو غیرطبیعی هستند. سطوح هموگلوبین در بیماران هموگلوبین SC بیشتر از کم خونی داسی شکل است و حتی ممکن است در حد پایینی محدودهٔ طبیعی باشد. سیر بالینی افراد بالغی که کم خونی HbSC دارند با افرادی که کم خونی داسی شکل دارند متفاوت است؛ در کم خونی HbSC نشانه‌هایی مانند عود درد، به دفعات کمتر و با شدت کمتری رخ می‌دهند؛ با این حال، تفاوت‌های بالینی قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد.]

د. مت‌هموگلوبینمی D. Methemoglobinemias

اکسیداسیون جزء هِم هموگلوبین و تبدیل آن به حالت فرریک (Fe^{3+})، مت هموگلوبین را تشکیل می‌دهد که نمی‌تواند به اکسیژن متصل شود. این اکسیداسیون ممکن است به علت عمل داروهای خاصی مانند نیترات‌ها یا تولیدات درون‌زاد[2] مانند مواد حد واسط فعال اکسیژن[3] (ر.ک به صفحه ۲۴۸) رخ دهد. اکسیداسیون همچنین ممکن است بر اثر نقص‌های ارثی، مثل جهش‌های مشخصی در زنجیره‌های آلفا یا بتا -گلوبین اتفاق بیفتد که باعث تشکیل مت‌هموگلوبین (HbM) می‌شود. همچنین، اختلال در NADH - سیتوکروم b5 ردوکتاز[4]، (یا NADH - مت‌هموگلوبین ردوکتاز[5])، آنزیمی که مسئول تبدیل مت‌هموگلوبین (Fe^{3+}) به هموگلوبین (Fe^{2+}) است، منجر به تجمع مت‌هموگلوبین می‌شود. [توجه: ظرفیت گلبول‌های قرمز نوزادان برای کاهش مت‌هموگلوبین تقریباً نصف گلبول‌های قرمز افراد بالغ است بنابراین مشخصاً آن‌ها بیشتر مستعد تأثیرات ترکیبات ایجادکنندهٔ مت‌هموگلوبین هستند. مت هموگلوبینمی با "سیانوز شکلاتی[6]" (تغییر رنگ پوست و غشاهای مخاطی به یک رنگ قهوه‌ای - آبی) و شکلاتی رنگ‌شدن خون در نتیجهٔ مت‌هموگلوبین‌های

1- Compound heterozygote
2- Endogenous
3- Reactive oxygen intermediates
4- NADH-Cytochrome b5 reductase
5- NADH-methemoglobin reductase
6- Chocolate cyanosis



شکل ۲۲-۳

الف. جهش‌های ژنی بتا گلوبین در تالاسمی بتا

ب. تترامرهای هموگلوبین تشکیل شده در تالاسمی بتا.

تیره رنگ شناخته می‌شود. نشانه‌های بیماری مربوط به درجاتی از هیپوکسی بافت است و شامل اضطراب، سردرد و تنگی نفس می‌باشد. در موارد نادر، ممکن است کما و مرگ رخ دهد. درمان آب با متیلن بلو[1] است که مواد اکسید شده مانند Fe^{3+} را کاهش می‌دهد.]

E. Thalassemias هـ تالاسمی

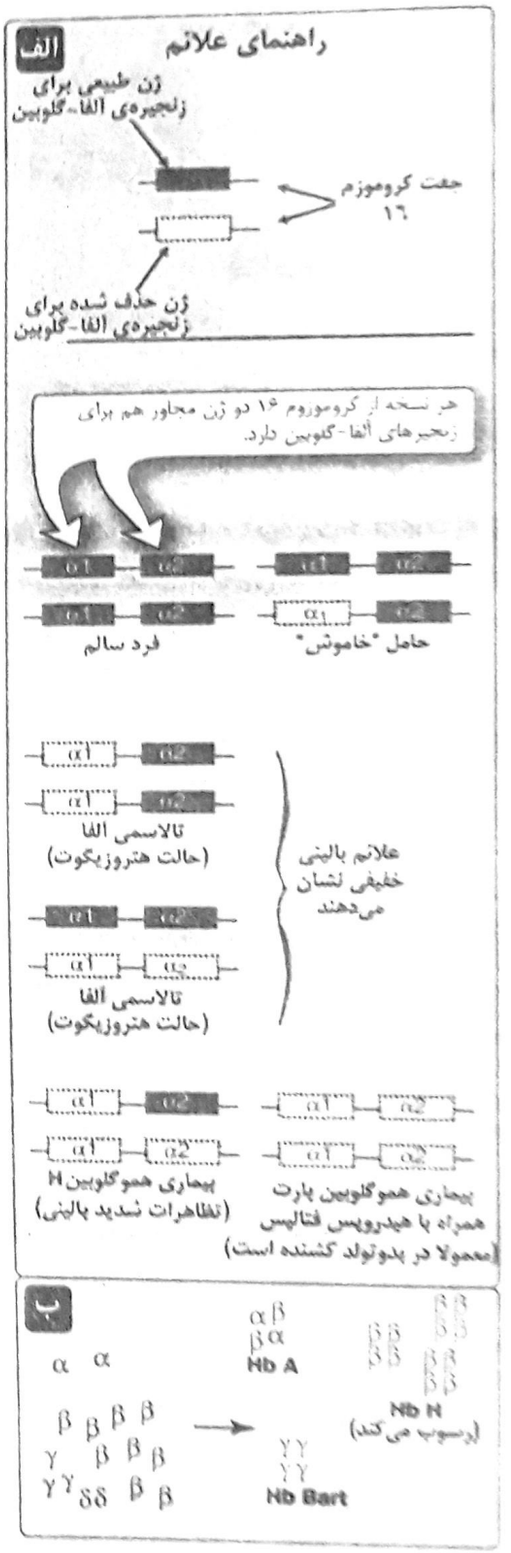
تالاسمی یک بیماری همولیتیک ارثی است که در آن عدم تعادل در ساخت زنجیره‌های گلوبین رخ می‌دهد. گروه بیماری‌های تالاسمی، شایع‌ترین اختلالات تک ژنی در انسان هستند. در حالت عادی، ساخت زنجیره‌های آلفا و بتا -گلوبین هماهنگ است، در نتیجه هر زنجیرهٔ آلفا-گلوبین یک زنجیرهٔ بتا -گلوبین مکمل دارد. این امر منجر به شکل‌گیری $\alpha_2\beta_2$ (HbA) می‌شود. تالاسمی می‌تواند بر اثر جهش‌های مختلفی از جمله حذف کامل ژن، یا جایگزینی یا حذف یک یا تعداد زیادی از نوکلئوتیدهای DNA می‌شود. [توجه: هر تالاسمی را می‌توان به دو صورت طبقه‌بندی کرد، یکی اختلالی که در آن هیچ زنجیرهٔ گلوبینی ساخته نمی‌شود (تالاسمی α^o یا β^o)، یا اختلالی که در آن برخی از زنجیره‌ها ساخته می‌شوند امّا در سطوح کاهش یافته (تالاسمی α^+ یا β^+)].

۱. تالاسمی بتا (β-Thalassemias): در این اختلال، ساخت زنجیره‌های بتا -گلوبین کاهش یافته یا اصلاً انجام نمی‌شود، که در نتیجهٔ جهش‌های نقطه‌ای است که تولید mRNA بالغ را تحت تأثیر قرار می‌دهد، در عین حال، ساخت زنجیره‌های آلفا -گلوبین طبیعی است. زنجیره‌های آلفا -گلوبین نمی‌توانند تترامرهای پایدار ایجاد کنند، در نتیجه رسوب آن‌ها باعث مرگ زودرس سلول‌هایی می‌شود که قرار بود RBCهای بالغ را تشکیل دهند. همچنین $\alpha_2\gamma_2$ (HbF) و $\alpha_2\delta_2$ (HbA2) افزایش می‌یابند تنها دو نسخه از ژن بتا -گلوبین در هر سلول وجود دارد (یک عدد روی هر کروموزوم ۱۱). در نتیجه، افراد با نقص ژن بتا -گلوبین یا خصیصهٔ تالاسمی بتا[2] (تالاسمی بتای مینور) دارند اگر تنها یک ژن بتاگلوبین آن‌ها مشکل داشته باشد) و یا تالاسمی بتای ماژور (کم خونی کولی[3]) دارند (اگر هر ژن مشکل داشته باشند) (شکل ۲۲-۳). از آنجایی که ژن بتاگلوبین تا اواخر دوران جنینی بیان می‌شود، تظاهرات جسمانی در تالاسمی بتا چندین ماه پس از تولد ظاهر می‌شود. افرادی که تالاسمی بتای مینور دارند، مقداری زنجیره‌های بتا می‌سازند و معمولاً به درمان خاصی نیاز ندارند. همچنین نوزادانی که با تالاسمی بتای ماژور به دنیا می‌آیند، در هنگام تولد سالم به نظر

1- Methylene blue
2- β - thalessemia trait
3- Cooley anemia

می‌رسند، اما معمولاً در طی سال اوّل یا دوم زندگی بر اثر ناکارآمدی گلبول قرمزسازی[1] دچار کم خونی شدید می‌شوند. تغییرات استخوانی نیز در نتیجه گلبول قرمزسازی خارج مرکزی[2] دیده می‌شود. این بیماران به انتقال خون منظم احتیاج دارند. |توجه: اگر چه این درمان زندگی بیمار را نجات می‌دهد، اما انتقال خون باعث تجمع آهن می‌شود (سندرمی که با نام هموسیدروزیس[3] شناخته می‌شود). درمان با شلاته کننده‌های[4] آهن، بیماری و مرگ و میر را بهبود بخشیده است. **(مترجم: شلاته کردن روشی است که در آن فلز مشخصی را از جریان خون پاک‌سازی می‌کنند و مانع از رسوب آن می‌شوند؛ در این جا با استفاده از این روش، آهن اضافی خون را خارج می‌کنند).** |رواج بیشتر پیوند مغز استخوان برای این بیماران بسیار سودمند بوده است.

۲. تالاسمی آلفا (α-Thalassemias): اختلالی است که در آن ساخت زنجیره‌های آلفا - گلوبین کاهش یافته یا اصلاً وجود ندارد و به طور معمول در نتیجهٔ جهش‌ها حذفی رخ می‌دهد. از آنجایی که ژنوم هر فرد در بردارندهٔ چهار نسخه از ژن آلفا - گلوبین است (دو عدد روی هر کروموزوم ۱۶)، سطوح متعددی از کمبود زنجیرهٔ آلفا - گلوبین وجود دارد (شکل ۲۳-۳). اگر یکی از چهار ژن اختلال داشته باشد، به فرد حامل خاموش تالاسمی آلفا اطلاق می‌شود، چون هیچ تظاهر جسمانی از بیماری بروز نمی‌کند. اگر دو ژن آلفا - گلوبین اختلال داشته باشند، گفته می‌شود فرد ویژگی تالاسمی آلفا را دارد اگر سه ژن آلفا و گلوبین اختلال داشته باشند، فرد بیماری (HbH (β_4) دارد که یک بیماری کم خونی همولیتیک خفیف تا نسبتاً شدید است. اگر هر چهار ژن آلفا - گلوبین اختلال داشته باشند بیماری هموگلوبین بارت[5] (γ_4) همراه با ادم جنینی[6] **(مترجم: ادم وسیع تمام بدن در نوزادان، همراه با کم‌خونی شدید)** و مرگ جنینی رخ می‌دهد؛ چون زنجیره‌های آلفا - گلوبین برای ساخت HbF لازم هستند. |توجه: بیماری‌های مربوط به هموگلوبین که منجر به افزایش میل ترکیبی O_2 می‌شوند، به طور معمول با افزایش تولید RBC شناخته می‌شوند و در مقابل آن‌هایی که منجر به کاهش میل ترکیبی O_2 می‌شوند با کم‌خونی شناخته می‌شوند.|



شکل ۲۳-۳
الف. انواع حذف ژن آلفا - گلوبین در آلفا - تالاسمی. ب. تترامرهای هموگلوبین در آلفا - تالاسمی

1- Erythropoiesis
2- Extramedullary
3- Hemosiderosis
4- Chelation
5- Hb Bart
6- Hydrops fetalis

V. CHAPTER SUMMARY

۷. خلاصهٔ فصل

هموگلوبین A، هموگلوبین اصلی در افراد بالغ، از چهار زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی (دو زنجیرهٔ آلفا و دو زنجیرهٔ بتا $\alpha_2\beta_2$) تشکیل شده است که توسط برهمکنش‌های غیرکووالانی در کنار هم نگه داشته شده‌اند (شکل ۲۴-۳). زیر واحدهای **بدون اکسیژن هموگلوبین** در مقایسه با زیرواحدهای اکسیژن‌دار آن، موقعیت‌های نسبی متفاوتی را اشغال می‌کنند. حالت بدون اکسیژن هموگلوبین حالت **T** یا **سفت** نام دارد. حالت T هموگلوبین ساختمان فشرده‌ای دارد که حرکت زنجیره‌های پلی‌پپتیدی را محدود می‌کند، حالت T **میل ترکیبی پایینی** برای اکسیژن دارد. اتصال اکسیژن به هموگلوبین باعث از بین رفتن برخی از پیوندهای یونی و هیدروژنی می‌شود. این امر موجب ایجاد حالت **R** یا **شل** هموگلوبین می‌شود که در آن زنجیره‌های پلی‌پپتیدی آزادی بیشتری برای حرکت دارند. حالت R، **میل ترکیبی بالایی** برای اکسیژن دارد. **منحنی تفکیک اکسیژن** برای هموگلوبین به صورت **سیگموئیدی** (S شکل) است (برعکس **میوگلوبین** که منحنی آن به صورت **هذلولی** می‌باشد) که نشان می‌دهد زیر واحدهای آن برای اتصال با اکسیژن اثر تعاونی دارند. **اتصال تعاونی** اکسیژن با چهار زیر واحد هموگلوبین بدین معناست که اتصال یک مولکول اکسیژن به یک گروه هم باعث افزایش میل ترکیبی سایر گروه‌های هم در آن مولکول هموگلوبین، برای اکسیژن می‌شود. **توانایی هموگلوبین برای اتصال برگشت‌پذیر به اکسیژن**، تحت تأثیر pO_2 (از طریق برهمکنش‌های هِم - هِم)، **pH** محیطی، pCO_2 و در دسترس بودن **۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG)** می‌باشد. به عنوان مثال، در شرایطی که pH کاهش یا pCO_2 افزایش یابد مانند آنچه در ماهیچه در هنگام ورزش اتفاق می‌افتد، آزادشدن اکسیژن از هموگلوبین افزایش می‌یابد **(اثر بوهر)** و منحنی تفکیک اکسیژن هموگلوبین به سمت راست میل پیدا می‌کند. برای تحمل طولانی مدت **هیپوکسی مزمن** یا **کم خونی**، غلظت **2,3-BPG** در **RBC**ها افزایش می‌یابد. **2,3-BPG** به هموگلوبین متصل می‌شود و میل ترکیبی آن برای اکسیژن را کاهش می‌دهد و منحنی تفکیک اکسیژن را به سمت راست متمایل می‌کند. **مونوکسیدکربن (CO)** به طور محکم (امّا برگشت‌پذیر) به آهن هموگلوبین می‌چسبد و **کربن مونوکسی هموگلوبین** (HbCO) را می‌سازد. **هموگلوبینوپاتی‌ها** اختلالاتی هستند که بر اثر تولید مولکول‌های هموگلوبینی که **از نظر ساختار غیرطبیعی** هستند یا تولید **مقادیر ناکافی** زیر واحدهای طبیعی هموگلوبین و یا در موارد نادر، هر دوی این‌ها ایجاد می‌شوند (شکل ۲۵-۳). بیماری‌های داسی شکل‌شدن، یعنی **کم خونی داسی شکل** (بیماری HbS) و **بیماری هموگلوبین SC**، همچنین **بیماری هموگلوبین C** و **سندرم‌های تالاسمی**، بیانگر هموگلوبینوپاتی‌ها هستند که می‌توانند عواقب بالینی شدیدی در پی داشته باشند.

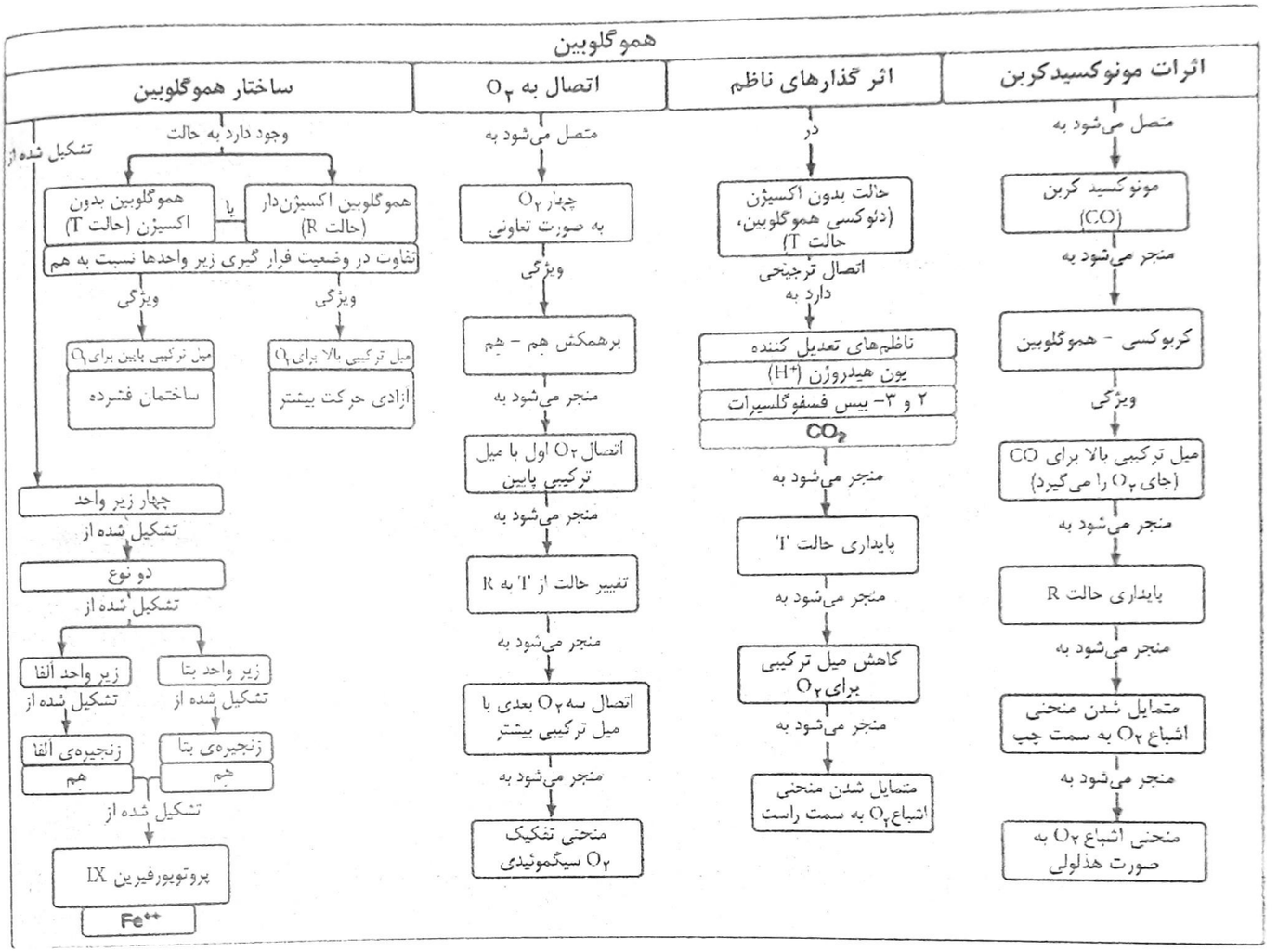
Study Questions سؤالات درسی

یک گزینه را به عنوان گزینهٔ درست انتخاب کنید.

۱-۳. با در نظر گرفتن انواع هموگلوبین‌ها، کدام یک از جملات زیر صحیح است؟

الف) خون جنینی نسبت به خون افراد بالغ میل ترکیبی بالاتری برای اکسیژن دارد چون HbF میل ترکیبی کم‌تری برای 2,3-BPG دارد.

پاسخ صحیح = الف. از آنجایی که 2,3-BPG میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را کاهش می‌دهد، برهمکنش ضعیف‌تر بین 2,3-BPG و HbF باعث می‌شود HbF نسبت به HbA میل ترکیبی بیشتری برای اکسیژن داشته باشد. در مقابل، اگر 2,3-BPG را از HbA و HbF خارج کنیم میل ترکیبی آن‌ها برای اکسیژن با هم برابر می‌شود. HbF از $\delta_2\gamma_2$ تشکیل شده است. HbA_{1c} حالت گلیکوزیدی HbA است که به



شکل ۲۴-۳

نقشهٔ مفاهیم کلیدی ساختار و عملکرد هموگلوبین.

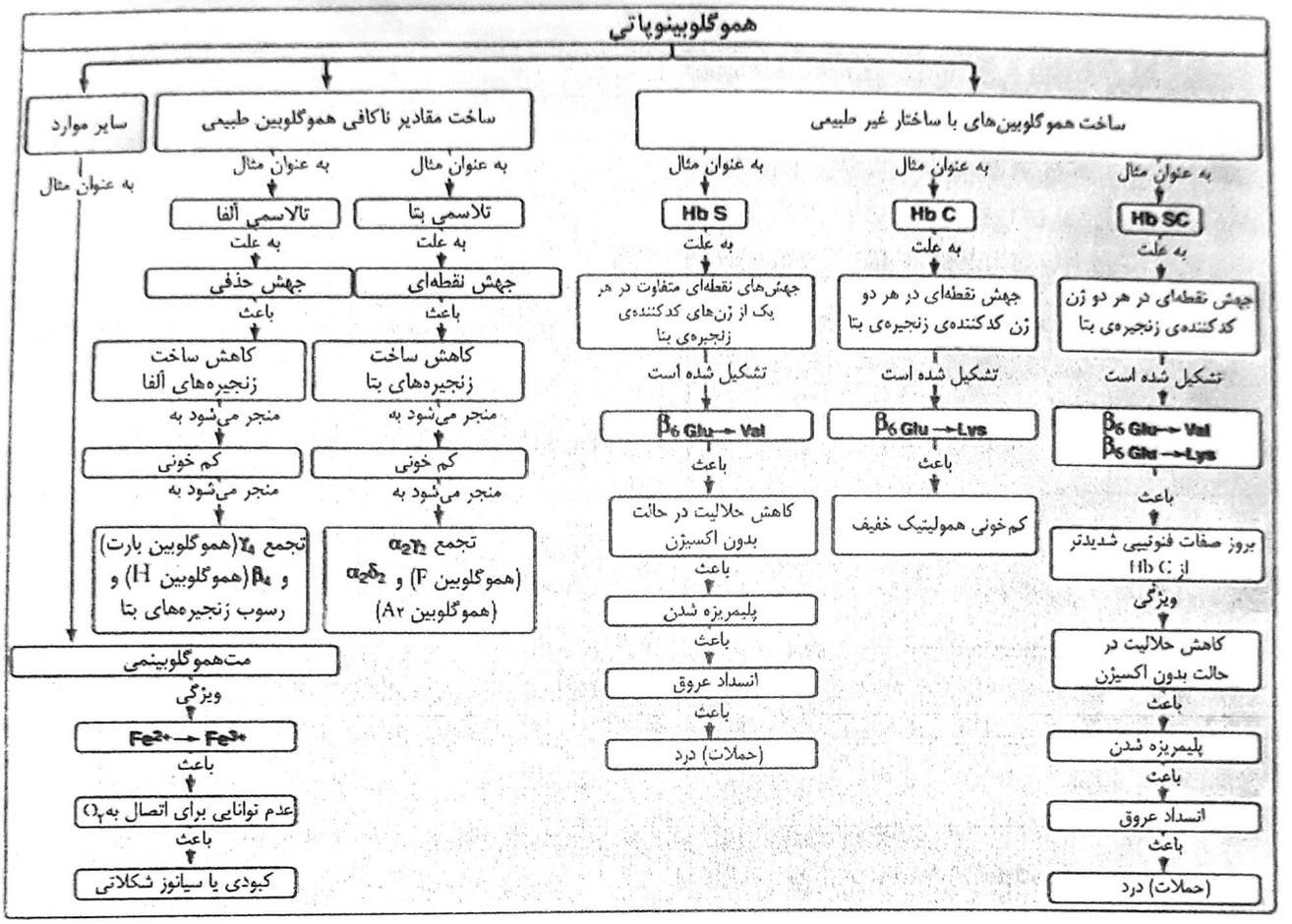
ب) HbF خالص شده (که 2,3-BPG آن خارج شده است)، نسبت به HbA خالص شده میل ترکیبی بالاتری برای اکسیژن دارد.

ج) ترکیب زنجیرهٔ گلوبین HbF، $\alpha_2\delta_2$ است.

د) HbA_{1c} با یک جایگزینی ژنتیکی اسید آمینه، از HbA متمایز می‌شود.

ه) HbA_2 در اوایل زندگی جنینی ظاهر می‌شود.

صورت غیرآنزیمی در گلبول‌های قرمز به وجود می‌آید. HbA_2 از اجزاء فرعی HbA است که برای اولین بار، زمان کوتاهی قبل از تولد پدیدار می‌شود و در سن ۶ ماهگی به اندازهٔ نهایی خود (حدود ۲٪ از کل هموگلوبین خون) می‌رسد.



شکل ۲۵-۳

مفاهیم کلیدی هموگلوبینوپاتی.

۲-۳. کدام یک از جملات زیر با توجه به توانایی اسیدوز برای زمینه‌سازی بیماری کم خونی داسی شکل صحیح است؟

الف) اسیدوز باعث کاهش حلالیت HbS می‌شود.

ب) اسیدوز میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را افزایش می‌دهد.

ج) اسیدوز تبدیل حالت سفت هموگلوبین به حالت شل آن را تسهیل می‌کند.

د) اسیدوز منحنی تفکیک اکسیژن را به سمت چپ متمایل می‌کند.

ه) اسیدوز توانایی 2,3-BPG را برای اتصال به هموگلوبین کاهش می‌دهد.

پاسخ صحیح = الف. HbS در حالت بدون اکسیژن نسبت به حالتی که اکسیژن دارد، به طور قابل ملاحظه‌ای حلالیت کمتری دارد. کاهش pH (اسیدوز) باعث می‌شود منحنی تفکیک اکسیژن به سمت راست متمایل شود و میل ترکیبی برای اکسیژن کاهش یابد. این تغییرات به نفع حالت بدون اکسیژن یا سفت هموگلوبین است و می‌تواند زمینه‌ساز بیماری سلول‌های داسی شکل شود. اتصال 2,3-BPG افزایش می‌یابد، چون این ماده تنها به حالت بدون اکسیژن هموگلوبین می‌چسبد.

۳-۳. با توجه به اتصال اکسیژن به هموگلوبین، کدام یک از موارد زیر درست است؟

الف) اثر بوهر باعث کاهش میل ترکیبی برای اکسیژن در pH بالا می‌شود.

ب) دی‌اکسیدکربن با اتصال به گروه‌های انتهای C زنجیره‌های پلی‌پپتیدی، میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را افزایش می‌دهد.

ج) میل ترکیبی برای اکسیژن، با افزایش درصد اشباع افزایش می‌یابد.

د) تترامر هموگلوبین با چهار مولکول 2,3-BPG پیوند برقرار می‌کند.

ه) هموگلوبین اکسیژن‌دار و هموگلوبین بدون اکسیژن میل ترکیبی یکسانی برای پروتون‌ها (H^+) دارند.

پاسخ صحیح = ج. اتصال اکسیژن به یکی از گروه‌های هِم، باعث افزایش میل ترکیبی سایر گروه‌های هِم آن هموگلوبین برای اکسیژن می‌شود. دی‌اکسیدکربن میل ترکیبی برای اکسیژن را کاهش می‌دهد، چون pH را کم می‌کند. علاوه بر این اتصال دی‌اکسیدکربن به انتهای N باعث پایداری حالت سفت و بدون اکسیژن هموگلوبین می‌شود. هموگلوبین با یک مولکول 2,3-BPG پیوند برقرار می‌کند. هموگلوبین بدون اکسیژن میل ترکیبی بیشتری برای پروتون‌ها دارد، در نتیجه اسید ضعیف‌تری است.

۳-۴. بتا - لیزین ۸۲[1] در هموگلوبین A برای اتصال 2,3-BPG اهمیت دارد. در هموگلوبین هلسینکی[2] این آمینواسید با متیونین جابه جا شده است. با در نظر گرفتن هموگلوبین هلسینکی، کدام گزینهٔ زیر درست است؟

الف) به جای حالت R، در حالت T پایدار می‌شود.

ب) میل ترکیبی آن برای اکسیژن افزایش یافته است و در نتیجه اکسیژن‌رسانی آن به بافت کاهش می‌یابد.

ج) منحنی تفکیک اکسیژن آن نسبت به HbA، به سمت راست متمایل می‌شود.

د) باعث کم خونی می‌شود.

پاسخ صحیح = ب. قرارگرفتن متیونین به جای لیزین توانایی گروه‌های دارای بار منفی فسفات در 2,3-BPG را برای اتصال به زیرواحدهای هموگلوبین، کاهش می‌دهد. از آنجایی که 2,3-BPG میل ترکیبی هموگلوبین برای اکسیژن را کاهش می‌دهد، کاهش 2,3-BPG، موجب افزایش میل ترکیبی برای اکسیژن و کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها می‌شود. حالت R میل ترکیبی بالایی برای هموگلوبین دارد. افزایش میل ترکیبی برای اکسیژن (کاهش اکسیژن‌رسانی)، باعث متمایل‌شدن منحنی تفکیک اکسیژن به سمت چپ می‌شود. کاهش خون‌رسانی با افزایش تولید RBC جبران می‌شود.

۳-۵. یک مرد ۶۷ ساله با سابقه یک هفته آنژین و نارسایی تنفسی به بخش اورژانس مراجعه می‌کند. او می‌گوید صورت و بخش‌های انتهایی بدنش رنگ آبی پیدا کرده‌اند. در سابقهٔ پزشکیش یک آنژین مزمن پایدار[3] دیده می‌شود که با ایزوسوربید دینیترات[4] و نیتروگلیسیرین درمان شده است. خون گرفته شده برای آزمایش رنگ شکلاتی دارد. کدام یک از موارد زیر تشخیص صحیح‌تری است؟

1- β - Lysine 82
2- Hb Helsinky
3- Chronic stable angina
4- Isosorbide dinitrate

الف) کم خونی داسی شکل
ب) کربوکسی هموگلوبینمی
ج) مت هموگلوبینمی
د) تالاسمی بتا
ه) بیماری هموگلوبین SC

پاسخ صحیح = ج. اکسیدشدن اجزاء هِم هموگلوبین و تبدیل آن‌ها به حالت فرریک (Fe^{3+}) باعث ایجاد مت‌هموگلوبینمی می‌شود. این مشکل ممکن است در نتیجهٔ عملکرد داروهای خاصی مانند نیترات‌ها باشد. مت‌هموگلوبینمی باکبودی شکلاتی (تغییر رنگ پوست و غشاهای موکوری به رنگ قهوه‌ای - آبی) و خون شکلاتی رنگ شناخته می‌شود که در نتیجهٔ مت‌هموگلوبین‌های تیره رنگ هستند. علائم آن مربوط به هیپوکسی بافتی است و شامل اضطراب، سردرد و تنگی نفس[1] می‌شود. در موارد نادر، کما و مرگ رخ می‌دهد.

1- Dyspnea

۴

پروتئین‌های رشته‌ای
Fibrous Proteins

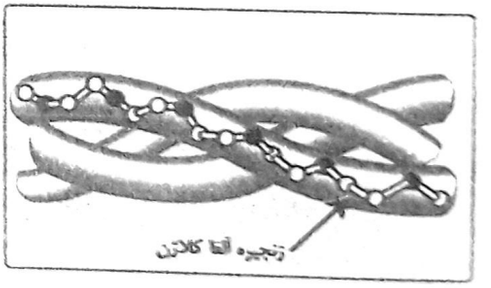
سمیرا علیزاده

I. نظر اجمالی I. OVERVIEW

کلاژن و الاستین مثال‌هایی از پروتئین‌های رشته‌ای[1] رایج و به خوبی شناخته شده در ماتریکس خارج سلولی هستند، که در عملکردهای ساختمانی بدن به کار می‌روند. به عنوان مثال، کلاژن و الاستین در اجزاء پوست، بافت همبند، دیواره‌های رگ‌های خونی و صلبیه و قرینه چشم یافت می‌شوند. هر پروتئین رشته‌ای، به علت ساختمان منحصر به فرد خود خواص مکانیکی ویژه‌ای را دارد، که از ترکیب اسید آمینه‌های خاص به صورت عناصر ساختمانی ثانویه (دوم) و منظم به دست می‌آید. پروتئین‌های رشته‌ای متفاوت از پروتئین‌های کروی هستند، پروتئین‌های کروی اشکالی هستند که در نتیجه فعل و انفعالات پیچیده بین عناصر ساختمانی دوم، سوم و گاهی اوقات، چهارم ایجاد می‌شوند.

II. کلاژن II. COLLAGEN

کلاژن فراوان‌ترین پروتئین بدن انسان است. یک مولکول کلاژن معمولی، ساختمان سفت و سخت و بلندی دارد که در آن سه پلی‌پپتید (که به آنها "زنجیره‌های آلفا" می‌گویند) به صورت یک مارپیچ سه تایی طنابی شکل[2] به دور یکدیگر پیچیده شده‌اند (شکل ۱-۴). اگر چه این مولکول‌ها در سراسر بدن یافت می‌شوند، اما انواع و چیدمان آنها به نقش ساختمانی کلاژن در یک عضو خاص بستگی دارد. در برخی از بافت‌ها، کلاژن ممکن است به صورت زمینه کولوئیدی (ژل) سفت بوده و بتواند ساختمان بافت را حفظ کند، همانند ماتریکس خارج سلولی یا مایع زجاجیه چشم. در سایر بافت‌ها، کلاژن ممکن است به صورت رشته‌های موازی و سفت و سخت بسته‌بندی شده باشند که قدرت زیادی را فراهم می‌کنند، مانند تاندون‌ها. در قرنیه چشم، کلاژن روی هم انباشته می‌شود به طوری که نور با حداقل پراکندگی انتقال می‌یابد. در کلاژن استخوان رشته‌ها با یک زاویه مشخص روی یکدیگر چیده شده‌اند، به طوری که در برابر ضربات و پاره‌شدن مکانیکی از هر جهت مقاومت کنند.



شکل ۱-۴
مارپیچ سه رشته‌ای کلاژن.

1- Fibrous proteins
2- A rope-like triple helix

الف. انواع کلاژن A. Types of collagen

ابر خانواده[1] پروتئین‌های کلاژن شامل بیش از ۲۵ نوع کلاژن و همچنین پروتئین‌های دیگری است که دومین‌های شبه کلاژنی دارند. سه زنجیره پلی‌پپتیدی آلفا با پیوند هیدروژنی بین زنجیره‌ها کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. تنوع در توالی اسید آمینه زنجیره‌های آلفا باعث ایجاد اجزاء ساختمانی می‌شوند که حدوداً اندازه مشابه (تقریباً با طول ۱۰۰۰ اسید آمینه)، اما خواص کمی متفاوت دارند. این زنجیره‌های آلفا با هم ترکیب می‌شوند، تا انواع مختلف کلاژن موجود در بافت‌ها را تشکیل دهند. به عنوان مثال، رایج‌ترین کلاژن، یعنی نوع I، حاوی دو زنجیره به نام آلفا ۱ و یک زنجیره به نام آلفا ۲ ($\alpha 1_1$-$\alpha 2$) می‌باشد، در حالی که کلاژن نوع II دارای سه زنجیره آلفا ۱ ($\alpha 1_3$) است. کلاژن‌ها را می‌توان براساس مکان و عملکرد آنها در بدن به سه گروه طبقه‌بندی کرد (شکل ۲-۴).

نوع	توزیع بافتی
	تشکیل‌دهنده فیبریل یا رشته
I	پوست، استخوان، تاندون، رگ‌های خونی، قرنیه
II	غضروف، دیسک بین مهره‌ای، جسم زجاجیه
III	رگ‌های خونی، پوست جنینی
	تشکیل‌دهنده شبکه
IV	غشاء پایه
VII	اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی مطبق زیرین
	متصل به فیبریل
IX	غضروف
XII	تاندون، رباط‌ها، برخی بافت‌های دیگر

شکل ۲-۴
فراوان‌ترین انواع کلاژن.

۱. کلاژن‌های تشکیل‌دهنده فیبریل (ساختار رشته‌ای) (Fibril-forming collagens)

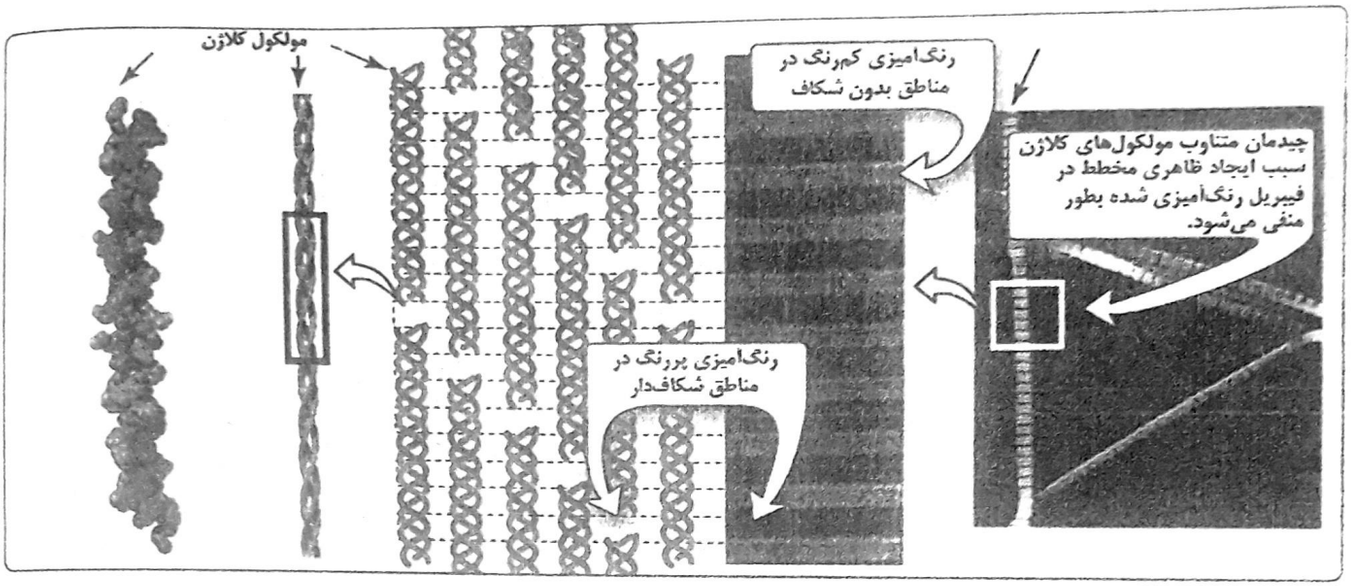
انواع I، II و III کلاژن‌های فیبریلی (رشته‌ای) هستند و ساختمان طنابی شکل (توصیف شده در بالا) یک مولکول کلاژن عادی را دارند. در میکروسکوپ الکترونی، این پلی‌مرهای خطی فیبریل‌ها الگوهای باندی مشخصی دارند، که منعکس‌کننده بسته‌بندی متناوب و منظم مولکول‌های کلاژن منفرد در فیبریل می‌باشند (شکل ۳-۴). رشته‌های کلاژن نوع I در اعضای حفاظتی با قدرت کششی بالا (به عنوان مثال، تاندون و قرنیه) یافت می‌شوند، در حالی که رشته‌های تشکیل شده از مولکول‌های کلاژن نوع II محدود به ساختارهای غضروفی هستند. رشته‌های مشتق شده از کلاژن نوع III در بافت‌های بسیار ارتجاعی، نظیر رگ‌های خونی متداول هستند.

۲. کلاژن‌های تشکیل‌دهنده شبکه (Network-forming collagens)

انواع IV و VII به جای رشته‌های مجزا، شبکه سه بعدی تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۴). به عنوان مثال، مولکول‌های نوع IV به صورت یک صفحه یا شبکه‌ای تجمع می‌یابند، که بخش عمده غشاهای پایه را تشکیل می‌دهند.

غشاهای پایه ساختمان‌های صفحه‌ای شکل و نازکی هستند که حفاظت مکانیکی سلول‌های مجاور را فراهم می‌کنند، و در اندام‌هایی نظیر کلیه و ریه نقش یک سد صافی[2] نیمه تراوا در برابر مولکول‌های بزرگ را دارند.

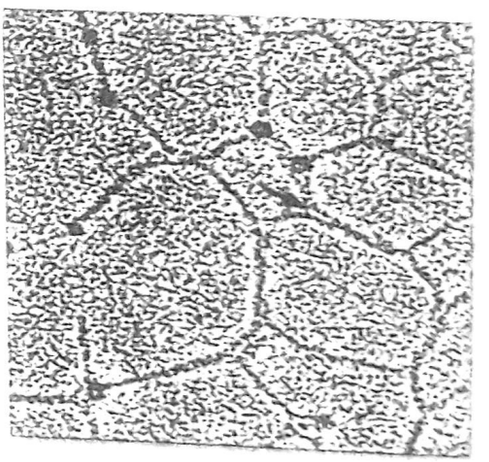
1- Superfamily
2- Filtration barrier



شکل ۳-۴

فیبریل‌های کلاژن در سمت راست، الگوی باندی مشخص دارند، که منعکس‌کننده بسته‌بندی متناوب و منظم مولکول‌های کلاژن منفرد در فیبریل و رشته می‌باشد.

۳. کلاژن‌های متصل به فیبریل (Fibril-associated collagens): انواع IX و XII به سطح فیبریل‌های کلاژن متصل می‌شوند، و این فیبریل‌ها را به یکدیگر و به دیگر اجزاء موجود در ماتریکس خارج سلولی ارتباط می‌دهند (ر.ک به شکل ۲-۴).



شکل ۴-۴

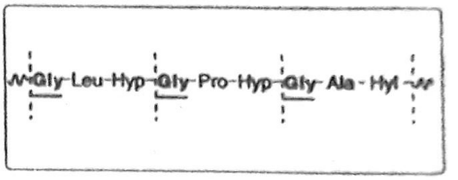
میکروگراف الکترونی شبکه چند ضلعی تشکیل شده ازطریق تجمع مونومرهای کلاژن نوع IV.

B. Structure of collagen ب. ساختمان کلاژن

۱. توالی اسید آمینه (Amino acid sequence): کلاژن غنی از پرولین و گلیسین است، که هر دو آنها در شکل‌گیری مارپیچ سه رشته‌ای حائز اهمیت‌اند. پرولین تشکیل شکل فضایی[1] مارپیچی هر زنجیره آلفا را تسهیل می‌کند، زیرا ساختمان حلقه‌ای آن سبب "پیچ‌خوردگی[2]" در زنجیره پپتیدی می‌شود. [توجه کنید: وجود پرولین در زنجیره آلفا، مانع تشکیل شکل فضایی مارپیچی در مارپیچ آلفا[3] می‌گردد.] گلیسین، کوچکترین اسید آمینه است که در جایگاه سوم هر زنجیره پلی‌پپتیدی یافت می‌شود. گلیسین متناسب با فضاهای محدودی است که در آنجا سه زنجیره مارپیچ گرد هم می‌آیند. ریشه‌های گلیسین بخشی از یک توالی تکراری، -Gly-X-Y- هستند، که در آن X غالباً پرولین و Y غالباً هیدروکسی پرولین می‌باشد (اما می‌تواند هیدروکسی لیزین هم باشد، شکل ۵-۴). بنابراین، می‌توان اکثر زنجیره آلفا را به صورت یک

1- Conformation
2- Kinks
3- Helix α

پلی‌تری پپتید (چندین مارپیچ سه رشته‌ای) در نظر گرفت و توالی آن را به صورت $(\text{-Gly-Pro-Hyp-})_{333}$ نشان داد.

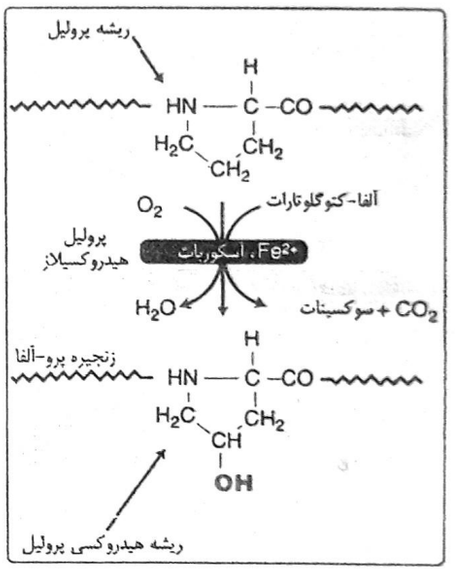


شکل ۵-۴

توالی اسید آمینه بخشی از زنجیره آلفا ۱ کلاژن. [توجه کنید: Hyp، هیدروکسی پرولین و Hyl، هیدروکسی لیزین می‌باشد.]

۲. ساختمان مارپیچ سه‌تایی (Triple-helical structure): کلاژن، برخلاف اکثر پروتئین‌های کروی که به صورت ساختمان‌های فشرده به هم تابیده شده‌اند، یک پروتئین رشته‌ای با ساختمان مارپیچ سه‌تایی طویل است که بسیاری از زنجیره‌های اسید آمینه آن روی سطح بیرونی مولکول مارپیچ سه تایی قرار دارند. [توجه کنید: این ساختمان به تشکیل پیوند بین گروه‌های R- در معرض از مونومرهای کلاژن مجاور، و در نتیجه تجمع آنها به صورت رشته‌های طویل کمک می‌کند.]

۳. هیدروکسی‌پرولین و هیدروکسی‌لیزین (Hydroxyproline and hydroxylysine): کلاژن حاوی هیدروکسی‌پرولین (hyp) و هیدروکسی‌لیزین (hyl) است، که در بسیاری از پروتئین‌های دیگر وجود ندارند. این ریشه‌ها از هیدروکسیلاسیون برخی از ریشه‌های پرولین و لیزین پس از الحاق آنها به زنجیره‌های پلی‌پپتیدی ایجاد می‌شوند (شکل ۶-۴). بنابراین، این هیدروکسیلاسیون، مثالی از تغییرات پس از ترجمه می‌باشد (ر.ک به صفحه ۶۹۱) هیدروکسی‌پرولین در ثبات ساختمان مارپیچ سه تایی کلاژن حائز اهمیت است، زیرا تشکیل پیوند هیدروژنی بین زنجیره‌ای را به حداکثر می‌رساند.



شکل ۶-۴

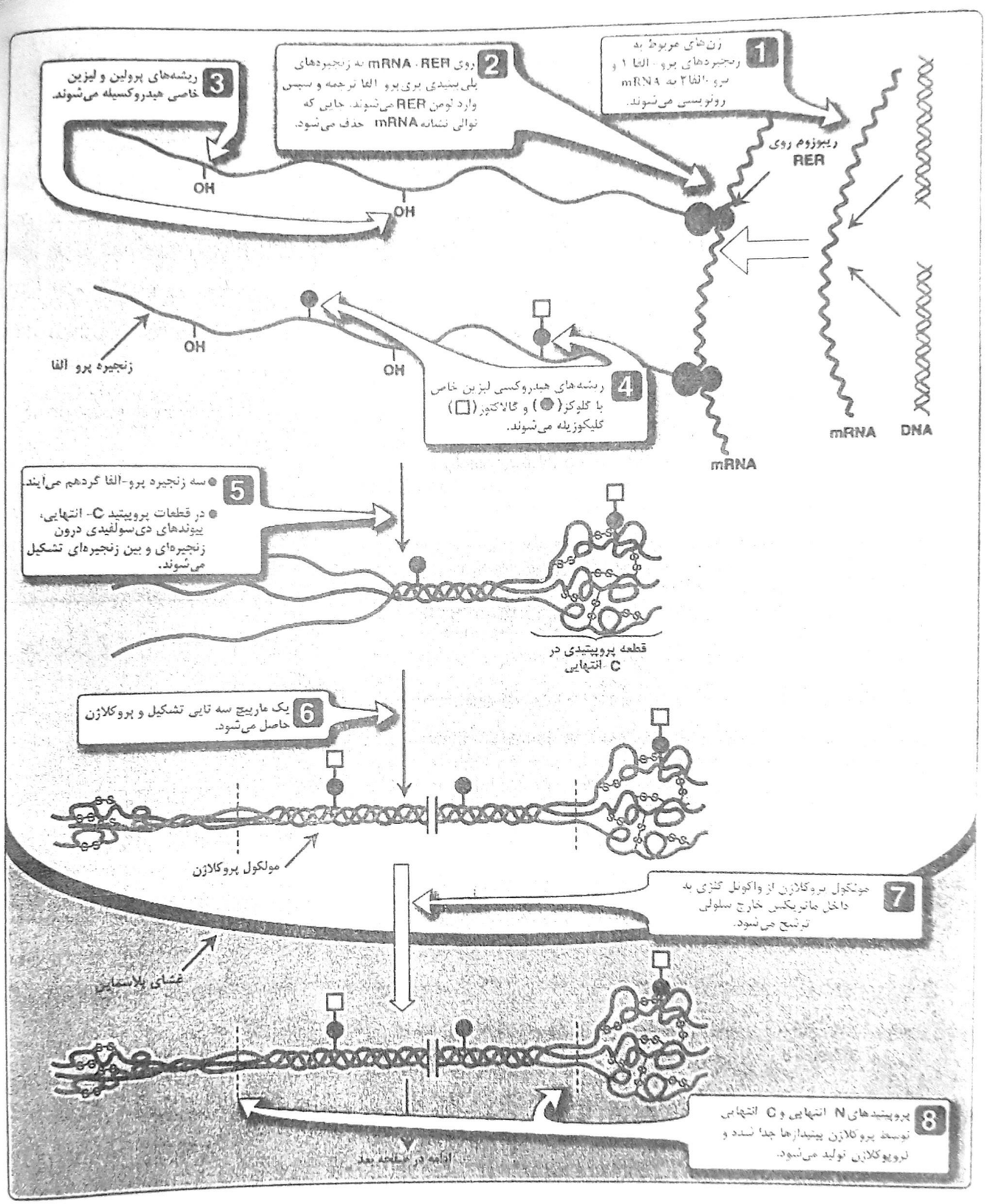
هیدروکسیلاسیون ریشه پرولیل زنجیره‌های آلفا کلاژن توسط پرولیل هیدروکسیلاز.

۴. گلیکوزیلاسیون (Glycosylation): گروه هیدروکسیل ریشه‌های هیدروکسی‌لیزین کلاژن ممکن است به طور آنزیمی گلیکوزیله شود. به طور معمول، گلوکز و گالاکتوز قبل از شکل‌گیری مارپیچ سه تایی به طور متناوب به زنجیره پلی‌پپتیدی متصل می‌شوند (شکل ۷-۴).

ج. بیوسنتز کلاژن C. Biosynthesis of collagen

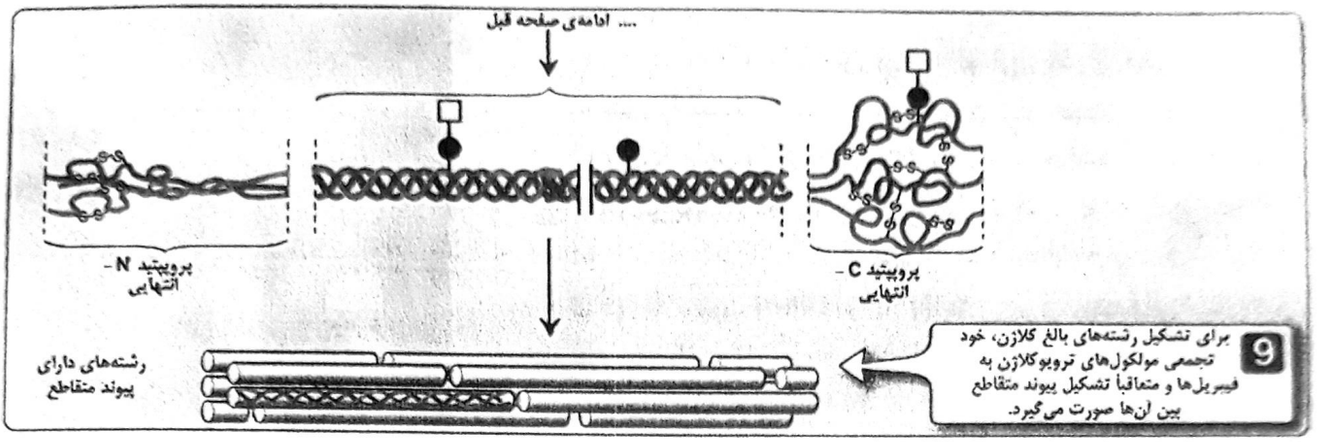
پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی مولکول کلاژن در فیبروبلاست‌ها (یا در استئوبلاست‌های استخوان و کندروبلاست‌های غضروف) تشکیل می‌شوند و به ماتریکس خارج سلولی ترشح می‌شوند. پس از تغییرات آنزیمی، مونومرهای بالغ کلاژن تجمع یافته و پیوندهای متقاطع می‌دهند تا رشته‌های کلاژن را تشکیل دهند.

۱. تشکیل زنجیره‌های پرو ـ آلفا α (Formation of pro-α chains): کلاژن یکی از چندین پروتئینی است که به طور طبیعی در خارج از سلول‌ها نیز دارای عملکرد هستند. همانند اکثر پروتئین‌های تولید شده برای ترشح از سلول، پیش‌سازهای پلی‌پپتیدی تازه سنتز



شکل ۷-۴

سنتز کلاژن. RER = شبکه آندوپلاسمی خشن. (ادامه در صفحه بعد)



شکل ۷-۴

سنتز کلاژن. (ادامه از صفحه قبل)

شده زنجیره‌های آلفا (زنجیره‌های پری پرو ـ آلفا) حاوی توالی اسید آمینه خاص در انتهاهای N – انتهایی خود هستند. این توالی به عنوان یک نشانه عمل می‌کند و در غیاب نشانه‌های دیگر، پلی‌پپتید سنتز شده برای ترشح از سلول را هدایت می‌کند. توالی نشانه[1] اتصال ریبوزوم‌ها به شبکه آندوپلاسمی خشن (RER[2]) را تسهیل می‌کند، و عبور زنجیره پری‌پرو–آلفا به لومن RER را هدایت می‌کند. توالی نشانه به سرعت در RER جدا می‌شود تا پیش‌ساز کلاژن به نام زنجیره پرو–آلفا حاصل شود (ر.ک به شکل ۷ـ۴).

۲. هیدروکسیلاسیون (Hydroxylation): در حالی که هنوز پلی‌پپتیدها در حال سنتزشدن هستند، زنجیره‌های پرو – آلفا در طی چند مرحله آنزیمی در فضای داخلی RER پردازش می‌شوند. (ر.ک به شکل ۷–۴). ریشه‌های پرولین و لیزین موجود در موقعیت Y توالی -Gly-X-Y- می‌توانند هیدروکسیله شوند تا ریشه‌های هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین را تشکیل دهند. این واکنش‌های هیدروکسیلاسیون نیاز به اکسیژن مولکولی، Fe^{2+} و احیاء عامل ویتامین C (اسید آسکوربیک، ر.ک به صفحه ۵۹۱) دارند. بدون آنها آنزیم‌های هیدروکسیله کننده (*پرولیل هیدروکسیلاز* و *لیزیل هیدروکسیلاز*) قادر به عملکرد نیستند (ر.ک به شکل ۶–۴). در مورد کمبود اسید آسکوربیک (و بنابراین، فقدان پرولیل و لیزیل هیدروکسیلاسیون) تشکیل پیوند H (هیدروژنی) بین زنجیره‌ای که لازمهٔ شکل‌گیری مارپیچ سه تایی پایدار است، دچار اختلال می‌شود. علاوه بر اینکه رشته‌های کلاژن نمی‌توانند

1- Signal sequence
2- Rough endoplasmic reticulum

پیوند متقاطع تشکیل دهند (ر.ک به ذیل)، تا حد زیادی قدرت کششی رشته مجتمع شده نیز کاهش می‌یابد. بیماری ناشی از کمبود ویتامین C به عنوان اسکوروی[1] شناخته می‌شود. بیماران مبتلا به کمبود اسید آسکوربیک اغلب دچار کبودی در اندام‌ها نیز می‌شوند که نتیجه‌ای از نشت زیر پوستی خون به خاطر پارگی مویرگ می‌باشد (شکل ۸-۴).



شکل ۸-۴
ساق پاهای مرد ۴۶ ساله مبتلا به اسکوروی.

۳. گلیکوزیلاسیون (Glycosylation): برخی از ریشه‌های هیدروکسی لیزین از طریق گلیکوزیلاسیون با گلوکز یا گلوکوزیل-گالاکتوز تغییر یافته‌اند (ر.ک به شکل ۷-۴).

۴. تجمع و ترشح (Assembly and secretion): پس از هیدروکسیلاسیون و گلیکوزیلاسیون، زنجیره‌های پرو - آلفا، تشکیل پروکلاژن می‌دهند. پروکلاژن پیش‌ساز کلاژن است که دارای یک منطقه مرکزی از مارپیچ سه تایی می‌باشد، که در دو سوی آن قطعات آمین انتهایی و کربوکسیل انتهایی غیرمارپیچی به نام پروپپتیدها قرار دارند (ر.ک به شکل ۷-۴). شکل‌گیری پروکلاژن با تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی بین زنجیره‌ای در قطعات C - انتهایی زنجیره‌های پرو - آلفا آغاز می‌شود. این عمل به هم‌ترازی مناسب سه زنجیره آلفا برای شکل‌گیری مارپیچ کمک می‌کند. مولکول‌های پروکلاژن از میان دستگاه گلژی (جایی که آنها به صورت حفرات ترشحی[2] بسته‌بندی می‌شوند) عبور می‌کنند. این حفرات ترشحی با غشای سلولی جوش می‌خورند و سبب رهاسازی مولکول‌های پروکلاژن به فضای خارج سلولی می‌شوند.

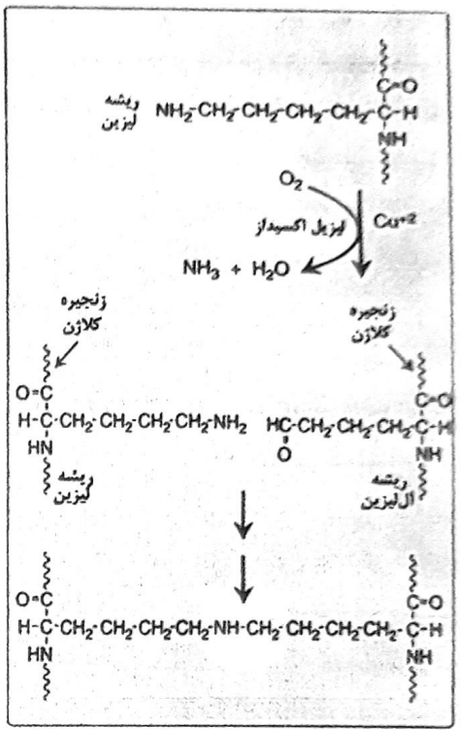
۵. برش خارج سلولی مولکول‌های پروکلاژن (Extracellular cleavage of procollagen molecules): مولکول‌های پروکلاژن پس از رهاسازی، جهت حذف پروپپتیدهای انتهایی خود، توسط *N*- و *C*-پروکلاژن پپتیدازها برش داده می‌شوند و مولکول‌های مارپیچ سه تایی تروپوکلاژن آزاد می‌گردند.

۶. تشکیل فیبریل‌ها یا رشته‌های کلاژن (Formation of collagen fibrils): مولکول‌های تروپوکلاژن منفرد برای تشکیل فیبریل‌های کلاژن، به طور خود به خودی به هم متصل می‌شوند. آنها یک آرایش[3] موازی، همپوشان و منظمی را با مولکول‌های کلاژن مجاور تشکیل می‌دهند و به صورت یک الگوی تناوبی مرتب می‌شوند، هر یک حدوداً با مولکول مجاور خود به اندازه سه چهارم طول یک مولکول

1- Scurvy
2- Secretory vesicles
3- Array

همپوشانی دارد (ر.ک به شکل ۷-۴).

۷. تشکیل پیوند متقاطع (Cross-link formation): آرایش فیبریلی شکل مولکول‌های کلاژن به عنوان سوبسترایی برای *لیزیل اکسیداز* به کار می‌رود. این آنزیم خارج سلولی (دارای CU^{2+}) به طور اکسیداتیو برخی از ریشه‌های لیزیل و هیدروکسی لیزیل موجود در کلاژن را دآمینه می‌کند. آلدئیدهای واکنشی حاصل (آل لیزین[1] و هیدروکسی آل لیزین) می‌توانند به ریشه‌های لیزیل یا هیدروکسی لیزیل در مولکول‌های کلاژن مجاور متصل شوند و پیوندهای متقاطع کوالان و در نتیجه، رشته‌های کلاژن بالغ تشکیل دهند (شکل ۹-۴).



شکل ۹-۴
تشکیل پیوندهای متقاطع در کلاژن.

لیزیل اکسیداز یکی از چندین آنزیم دارای مس است. انواع دیگر این آنزیم‌ها عبارتند از *سیتوکروم اکسیداز* (ر.ک به صفحه ۱۴۲)، *دوپامین هیدروکسیلاز* (ر.ک به صفحه ۴۶۰) *سوپراکسید دیسموتاز* (ر.ک به صفحه ۲۴۹) و *تیروزیناز* (ر.ک به صفحه ۴۴۱). اختلال در هموستاز مس باعث کمبود مس (بیماری منکز وابسته به X[2]) یا مقدار بیش از حد مس (بیماری ویلسون[3]) می‌شود.

د. تجزیه کلاژن D. Degradation of collagen

کلاژن‌های طبیعی مولکول‌های بسیار پایدار هستند و نیمه عمر آنها چندین سال است. با این حال، بافت همبند پویا است و اغلب دائماً در پاسخ به رشد یا آسیب بافتی بازسازی می‌شود. تجزیه رشته‌های کلاژن به عمل پروتئولیتیک *کلاژناز* (که بخشی از خانواده بزرگ *متالوپروتئینازهای* ماتریکس هستند) بستگی دارد. برای کلاژن نوع I، جایگاه برش اختصاصی وجود دارد، و قطعات به طول سه چهارم و یک چهارم ایجاد می‌کند. این قطعات سپس توسط دیگر *پروتئینازهای* ماتریکس به اسید آمینه‌های تشکیل‌دهنده آنها تجزیه می‌شوند.

ی. بیمارهای کلاژن: کلاژنوپاتی‌ها E. Collagen diseases: Collagenopathies

نقایص در هر یک از مراحل سنتز رشته کلاژن به یک بیماری ژنتیکی مربوط می‌شود که در آن قابلیت شکل‌گیری رشته‌های کلاژن از دست می‌رود، در نتیجه بافت‌هایی به وجود می‌آیند که احتیاج به یک قدرت

1- Allysine
2- X-linked Menkes disease
3- Wilson disease

کششی طبیعی حاصل از کلاژن دارند. **(مترجم: اختلالات و نقص‌های مادرزادی و ژنتیکی حاصل از جهش‌ها سبب می‌شوند که مراحل مختلف بیوسنتز پروتئین‌های کلاژن دچار اختلال و نقص عملکردی گردند و لذا کلاژنی که حاصل می‌شود یک کلاژن ناقص از لحاظ ساختمانی و عملکردی است که هر کدام می‌توانند بیماری مادرزادی خاصی را به وجود آورند.)** بیش از ۱۰۰۰ جهش در ۲۲ ژن رمزکننده مربوط به ۱۲ نوع کلاژن شناسایی شده است. در زیر مثال‌هایی از بیماری‌هایی اشاره شده است که در نتیجه نقص در سنتز کلاژن ایجاد می‌شوند.

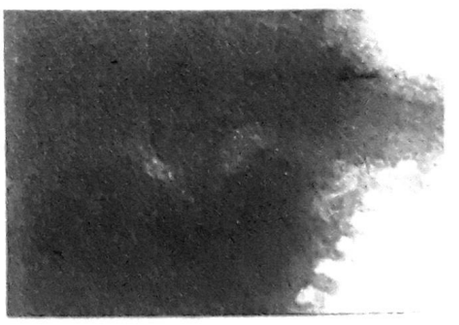
۱. سندرم اهلرز - دانلوس (Ehlers-Danlos syndrome) (EDS): این اختلال یک گروه ناهمگن از اختلالات همه بافت‌های همبند است که در نتیجه نقایص ارثی در سوخت و ساز مولکول‌های کلاژن رشته‌ای ایجاد می‌شود. EDS ممکن است در اثر نقص آنزیم‌های پردازش‌کننده کلاژن (به عنوان مثال، *لیزیل هیدروکسیلاز* یا *پروکلاژن پپتیداز*)، یا جهش‌های توالی اسید آمینه کلاژن انواع I، III، یا V ایجاد شود. مهم‌ترین جهش‌های بالینی در ژن کلاژن نوع III یافت می‌شوند. کلاژن دارای زنجیره‌های جهش‌یافته ترشح نمی‌شوند، و به میزان بالایی در محفظه‌های داخل سلولی تجزیه می‌شوند و یا تجمع می‌یابند. از آنجا که کلاژن نوع III مهم‌ترین جزء شریان‌های خونی است، نقص در آن سبب ایجاد مشکلات عروقی مهلک می‌گردد. [توجه کنید: اگر چه کلاژن نوع III تنها جزء کوچکی از فیبریل‌های کلاژن موجود در پوست است. اما بیماران مبتلا به EDS، به دلایل ناشناخته، نقایص در فیبریل‌های کلاژن نوع I را نیز نشان می‌دهند که این منجر به پوست شکننده، ارتجاعی و مفاصل شل می‌شود (شکل ۱۰-۴).]



شکل ۱۰-۴

پوست ارتجاعی در سندرم اهلرز - دانلوس.

۲. نقص استخوان‌سازی (Osteogenesis imperfecta) (OI): این بیماری، که به عنوان سندرم شکنندگی استخوان[1] شناخته می‌شود، نیز یک گروه ناهمگن از اختلالات ارثی است که از طریق استخوان‌هایی که به راحتی خم شده و می‌شکنند، تشخیص داده می‌شود (شکل ۱۱-۴). تأخیر در بهبود زخم، و ستون فقرات چرخیده و تابیده شده که منجر به ظاهر "پشت خمیده (گوژ پشتی[2]) می‌شود، از تظاهرات مشترک این بیماری هستند. OI نوع ۱، نقص استخوان‌سازی تاردا[3] نامیده می‌شود. این بیماری از کاهش تولید زنجیره‌های آلفا ۱ و آلفا ۲ حاصل می‌شود. در ابتدای دوران کودکی این بیماری با شکستگی‌های ثانویه پس از یک صدمه کوچک تظاهر می‌کند، و اگر سونوگرافی قبل از تولد تشخیص



شکل ۱۱-۴

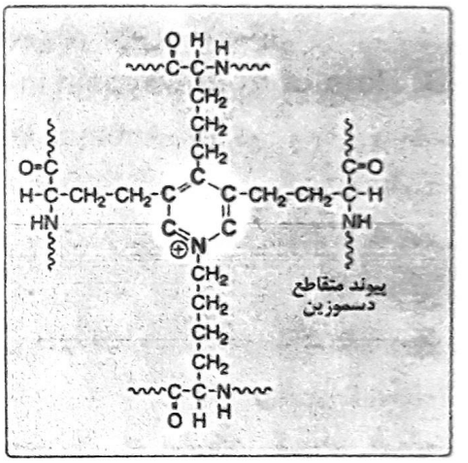
همان طور که در این رادیوگرافی از یک جنین مرده نشان داده شده است. در شکل کشنده (نوع II) نقص استخوان‌سازی، شکستگی‌های اسکلتی در رحم ظاهر می‌شوند.

1- Brittle bone syndrome
2- Kyphotic
3- Osteogenesis imperfecta tarda

خمیدگی یا شکستگی‌های استخوان‌های بلند را بدهد ممکن است به این بیماری مشکوک شویم. OI نوع II، نقص استخوان‌سازی مادرزادی[1] نامیده می‌شود و بسیار شدید است. بیماران از تکامل ناقص ریه[2] در رحم مادر یا در طول دوران نوزادی می‌میرند. اکثر بیماران مبتلا به OI شدید، جهش‌هایی در ژن مربوط به زنجیره‌های پرو - آلفا ۱ یا پرو - آلفا ۲ کلاژن نوع ۱ را دارند. شایع‌ترین جهش‌ها باعث جایگزینی ریشه‌های گلیسین (در -Gly-X-Y-) توسط اسید آمینه‌های با زنجیره‌های جانبی بزرگ می‌شوند. زنجیره‌های پرو - آلفای حاصل با ساختار غیرطبیعی مانع تشکیل شکل فضایی مارپیچ سه تایی مورد نیاز می‌گردند.

III. ELASTIN — III. الاستین

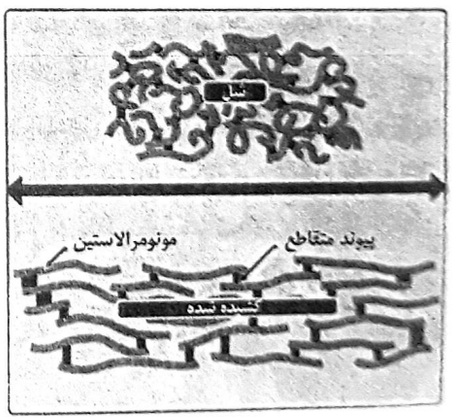
برخلاف کلاژن، که از رشته‌های سخت و با قدرت کششی بالا تشکیل شده است، الاستین، پروتئین بافت همبند با خواص لاستیکی و کششی شکل است. رشته‌های ارتجاعی تشکیل شده از الاستین و میکروفیبریل‌های گلیکوپروتئین در ریه‌ها، دیواره‌های شریان‌های بزرگ و رباط‌های کششی یافت می‌شوند. آنها می‌توانند به اندازه چندین برابر طول طبیعی خود کشیده شوند، اما زمانی که نیروی کششی حذف می‌شود مجدداً به شکل اصلی خود بر می‌گردند.



شکل ۱۲-۴
پیوند متقاطع دسموزین در الاستین.

A. Structure of elastin — الف. ساختمان الاستین

الاستین یک پلی‌مر پروتئینی نامحلول است که از پیش‌ساز تروپوالاستین سنتز می‌شود، تروپوالاستین پلی‌پپتیدی خطی متشکل از ۷۰۰ اسید آمینه [عمدتاً کوچک و غیرقطبی (به عنوان مثال، گلیسین، آلانین و والین)] است. الاستین نیز غنی از پرولین و لیزین است، ولیکن فقط حاوی کمی هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین است. تروپوالاستین توسط سلول به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود. در آنجا ترومبوالاستین با میکروفیبریل‌های گلیکوپروتئینی خاص (مانند فیبریلین) واکنش می‌دهد، و در کل این میکروفیبریل‌ها به عنوان یک داربستی عمل می‌کنند که بر روی آنها تروپوالاستین رسوب می‌کند. برخی از زنجیره‌های جانبی لیزیل پلی‌پپتیدهای تروپوالاستین به طور اکسیداتیو توسط *لیزیل اکسیداز* دآمینه می‌شوند، و تشکیل ریشه‌های آل‌لیزین می‌دهند. سه تا از زنجیره‌های جانبی آل‌لیزیل به همراه یک زنجیره جانبی لیزیل بدون تغییر از پلی‌پپتیدهای مشابه یا مجاور تشکیل پیوند متقاطع دسموزین[3] را می‌دهند (شکل ۱۲-۴). طی این فرآیند، الاستین (شبکه‌ای گسترده، به هم پیوسته و



شکل ۱۳-۴
رشته‌های الاستین در شکل فضایی شل و کشیده شده.

1- Osteogenesis imperfecta congenita
2- Pulmonary hypoplasia
3- Desmosine

لاستیکی شکل که می‌تواند به هنگام فشار در هر جهت کشیده و خمیده شود و به بافت همبند قابلیت ارتجاعی دهد) تولید می‌گردد (شکل ۱۳-۴). جهش‌های موجود در پروتئین فیبریلین ۱ مسئول سندرم مارفان[1] (اختلال بافت همبند که با نقص در تمامیت ساختاری اسکلت، چشم و سیستم قلبی عروقی مشخص می‌شود) هستند. در این بیماری، پروتئین فیبریلین غیرطبیعی درون میکروفیبریل‌های متصل به فیبریلین‌های طبیعی قرار داده می‌شود و سبب مهار شکل‌گیری میکروفیبریل‌های عملکردی می‌گردد [توجه کنید: بیماران مبتلا به OI، EDS، یا سندرم مارفان ممکن است صلبیه آبی داشته باشند به علت این که بافت نازک شده است و از این رو امکان پدیدارشدن رنگدانه زیرین فراهم می‌گردد.]



شکل ۱۳-۴
تخریب بافت آلوئولی توسط *الاستاز* آزاد شده از نوتروفیل‌های فعال به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی به عوامل بیماری‌زای موجود در هوا

ب. نقش آلفا یک ـ آنتی‌تریپسین در تجزیه الاستین

B. Role of α_1-antitrypsin in elastin degradation

۱. **آلفا یک ـ آنتی‌تریپسین (α_1-Antitrypsin)**: خون و سایر مایعات بدن حاوی یک پروتئین به نام آلفا یک ـ آنتی تریپسین است (α_1-AT، A_1AT، معمولاً آلفا یک ـ آنتی‌پروتئیناز نیز نامیده می‌شود)، که تعدادی از آنزیم‌های پروتئولیتیکی (که *پروتئازها* یا *پروتئینازها* نیز نامیده می‌شوند که می‌توانند پروتئین‌ها را هیدرولیز و تخریب کنند) را مهار می‌کند. [توجه کنید: مهارکننده در ابتدا آلفا یک ـ آنتی تریپسین نامیده می‌شد، زیرا فعالیت تریپسین (آنزیم پروتئولیتیکی که همانند تریپسینوژن، توسط پانکراس سنتز می‌شود؛ ر.ک به صفحه ۴۰۰) را مهار می‌کرد.] بیش از ۹۰٪ بخش آلفا یک ـ گلوبولین پلاسمای طبیعی مربوط به α_1-AT است. α_1-AT نقش فیزیولوژیکی مهم در مهار *الاستاز* نوتروفیلی (*پروتئاز* قوی که به فضای خارج سلولی رها می‌شود، و الاستین دیواره‌های آلوئولی، و همچنین سایر پروتئین‌های ساختمانی بافت‌های مختلف را تجزیه می‌کند) دارد (شکل ۱۴-۴). اکثر α_1-AT که در پلاسما یافت می‌شوند، توسط کبد تولید و ترشح می‌شوند. باقی‌مانده آن توسط بافت‌های مختلف، از جمله مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی سنتز می‌شوند، که ممکن است در پیشگیری از آسیب بافتی موضعی ایجاد شده توسط *الاستاز* حائز اهمیت باشند.

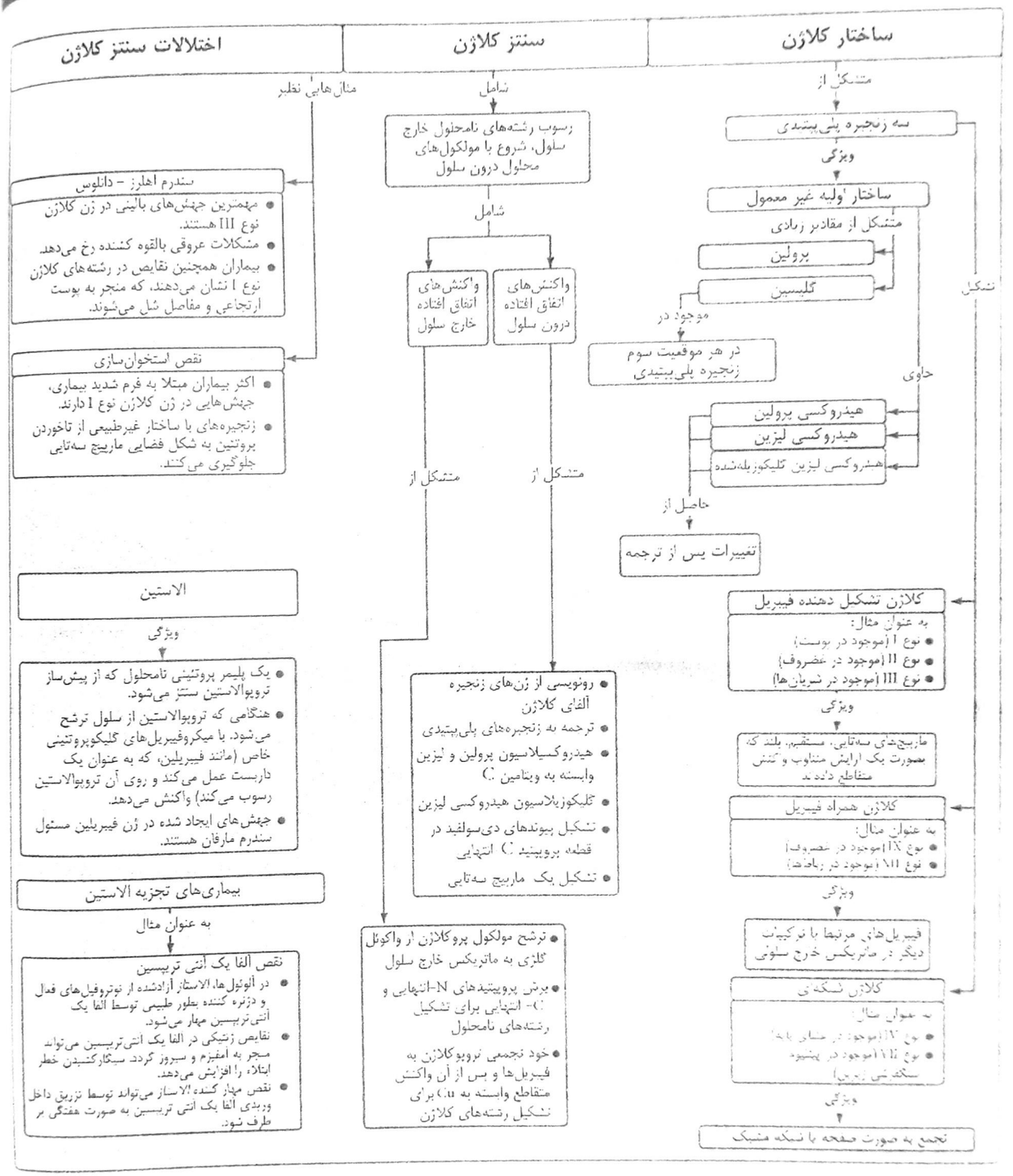
۲. **نقش α_1-AT در ریه‌ها (Role of α_1-AT in the lungs)**: در ریه طبیعی، الوئول‌ها به طور مزمن در معرض میزان پایین *الاستاز* نوتروفیلی آزاد شده از نوتروفیل‌های فعال و تجزیه شده می‌باشند. این فعالیت پروتئولیتیکی، اگر توسط عمل α_1-AT (مهم‌ترین مهارکننده *الاستاز* نوتروفیلی) مهار نشود، می‌تواند الاستین دیواره‌های آلوئولی را تخریب

1- Marfan syndrome

کند (ر.ک به شکل ۱۴-۴). از آنجایی که بافت ریه توانایی بازسازی ندارد، آمفیزم[1] (**مترجم: تجمع غیرطبیعی هوا در ریه**) از تخریب بافت همبند دیواره‌های آلوئولی ایجاد می‌شود.

۳. آمفیزم ناشی از نقص α_1-AT (Emphysema resulting from α_1-AT deficiency): در ایالات متحده، حدود ۵-۲٪ از بیماران مبتلا به آمفیزم به دلیل نقایص ارثی در α_1-AT مستعد به این بیماری هستند. جهش‌های مختلفی در ژن α_1-AT شناخته شده‌اند که منجر به نقص این پروتئین می‌شوند، اما شایع‌ترین آنها از نظر بالینی یک جهش منفرد در باز پورین (GAG → AAG) باعث جایگزینی لیزین به جای اسید گلوتامیک در موقعیت ۳۴۲ پروتئین می‌شود؛ **مترجم: زیرا رمز سه تایی GAG مربوط به اسید گلوتامیک و AAG مربوط به لیزین است**) می‌باشد. پلی‌مریزاسیون پروتئین جهش یافته در شبکه آندوپلاسمی هپاتوسیت‌ها سبب کاهش ترشح α_1-AT در کبد می‌شود. پلی‌مر تجمع یافته ممکن است منجر به سیروز (زخم‌شدن کبد) شود. در ایالات متحده، جهش α_1-AT در تبار قفقازی اروپای شمالی شایع‌تر است. فرد باید دو آلل غیرطبیعی α_1-AT را به ارث ببرد تا در معرض خطر ابتلا به آمفیزم باشد. در حالت هتروزیگوت، با یک ژن طبیعی و یک ژن معیوب، میزان α_1-AT برای حفاظت آلوئول از آسیب کافی می‌باشد. [توجه کنید: وجود یک متیونین خاص در α_1-AT برای اتصال مهارکننده به *پروتئازهای* هدف خود ضروری است. سیگارکشیدن باعث اکسیداسیون و در پی آن غیرفعال شدن ریشه میتونین می‌شود، در نتیجه قدرت مهارکننده را برای خنثی‌کردن *الاستاز* تضعیف می‌نماید. بنابراین، سیگاری‌های دارای نقص α_1-AT افزایش قابل ملاحظه‌ای در تخریب ریه دارند و طول حیات کمتری نسبت به غیرسیگاری‌های دارای نقص می‌باشند.] نقص مهارکننده *الاستاز*، می‌تواند توسط تقویت درمانی (تزریق داخل وریدی α_1-AT به صورت هفتگی) برطرف شود. α_1-AT از خون به ریه انتشار می‌یابد، و در آنجا به سطوح درمانی در مایع اطراف سلول‌های اپی‌تلیال ریه می‌رسد.

1- Emphysema



شکل ۱۵ ۴

نقشه مفاهیم کلیدی برای پروتئین‌های رشته‌ای، کلاژن و الاستین.

IV. CHAPTER SUMMARY

IV. خلاصهٔ فصل

کلاژن و الاستین پروتئین‌های رشته‌ای هستند (شکل ۱۵-۴). مولکول‌های کلاژن حاوی مقادیر فراوانی **پرولین، لیزین و گلیسین** می‌باشند که آخری در هر موقعیت سوم در ساختار اولیه قرار می‌گیرد. کلاژن همچنین حاوی **هیدروکسی پرولین، هیدروکسی لیزین، و هیدروکسی لیزین گلیکوزیله شده** می‌باشد. هر کدام توسط تغییرات پس از ترجمه تشکیل می‌شوند. مولکول‌های کلاژن به طور معمول از **فیبریل‌ها** یا **رشته‌های** دارای ساختار مارپیچی سه رشته‌ای، مستقیم و بلند تشکیل شده‌اند، که سه زنجیره پلی‌پپتیدی کلاژن به صورت یک ابر مارپیچ طنابی شکل **(مارپیچ سه‌تایی)** اطراف یکدیگر پیچ می‌خورند. انواع دیگر کلاژن از شبکه‌های مشبکی شکل تشکیل شده‌اند. **الاستین** یک پروتئین بافت همبند با ویژگی‌های لاستیکی شکل در بافت‌هایی نظیر ریه می‌باشد. **آلفا یک - آنتی‌تریپسین** (α_1-AT) که اصولاً توسط کبد و همچنین بافت‌هایی نظیر مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی تولید می‌شود، از تجزیه الاستین در دیواره‌های آلوئولی جلوگیری می‌کند. نقص α_1-AT می‌تواند **آمفیزم**، و در برخی موارد، سیروز کبد ایجاد کند.

Study Questions

سؤالات درسی

یکی از بهترین پاسخ‌ها را انتخاب کنید.

۱-۴. زن ۳۰ ساله با تنگی نفس پیشرونده مراجعه کرده است. او سیگاری نبوده است و سابقه خانوادگی او نشان داد که خواهر او از بیماری ریوی با علت ناشناخته رنج می‌برد. کدام یک از علل زیر محتمل‌ترین توضیح برای این علائم ریوی بیمار است؟

الف) نقص پرولین هیدروکسیلاز

ب) نقص آلفا یک - آنتی‌تریپسین

ج) کمبود ویتامین C در رژیم غذایی

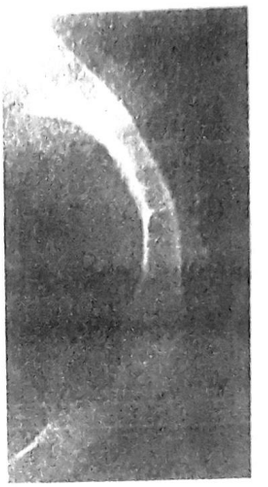
د) کاهش فعالیت الاستاز

ی) افزایش فعالیت کلاژناز

پاسخ صحیح = ب. نقص آلفا یک - آنتی‌تریپسین یک بیماری ژنتیکی است که می‌تواند سبب آمفیزم ریوی حتی در غیرسیگاری‌ها شود. نقص آلفا یک - آنتی‌تریپسین امکان افزایش فعالیت الاستاز را برای تخریب الاستین در دیواره‌های آلوئولی، حتی در غیرسیگاری‌ها را می‌دهد. هنگامی که بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD[1]) در بیمار جوان‌تر از ۴۵ سال که هیچ سابقه‌ای از برونشیت مزمن یا مصرف تنباکو ندارد، بروز کرد یا هنگامی که چند تن از اعضای خانواده بیماری ریوی انسدادی مزمن را در سال‌های اولیه عمرشان نشان دادند، باید به نقص آلفا یک - آنتی‌تریپسین مشکوک شد. گزینه‌های الف، ج، و ی به کلاژن، نه الاستین بر می‌گردد.

1- Chronic obstructive pulmonary disease

۴-۲. یک کودک هفت ماهه در حالی که چهار دست و پا راه می‌رفته، سقوط کرده و در حال حاضر با یک پای متورم مراجعه کرده است. در سن ۱ ماهگی، نوزاد شکستگی‌های متعدد با وضعیت‌های مختلف از بهبودی را داشته است (ترقوه[1] سمت راست، استخوان بازو[2] سمت راست، زند زبرین[3] سمت راست). در سن ۷ ماهگی، نوزاد یک شکستگی در استخوان ران خمیده[4] به علت یک صدمه کوچک داشت (ر.ک به اشعه ایکس در سمت راست). استخوان‌ها نازک، دارای تیغه‌های کم، و قشر نازک هستند. سابقه خانوادگی دقیق ضربه غیر تصادفی (سوءاستفاده از کودک) را به عنوان علت شکستگی‌های استخوانی کودک رد کرد. به احتمال زیاد نقص دارد در:



الف) کلاژن نوع I

ب) کلاژن نوع II

ج) کلاژن نوع IV

د) الاستین

ی) فیبریلین

پاسخ صحیح = الف. به احتمال زیاد کودک نقص استخوان‌سازی دارد. در اکثر موارد نقص در ژن‌های کدکننده کلاژن نوع I به وجود می‌آید. استخوان‌ها در بیماران مبتلا نازک، دارای پوکی استخوان[5] و معمولاً با قشر نازک و نقص تیغه‌ای، و بسیار مستعد به شکستگی هستند. این بیمار مبتلا به نوع ۱ یعنی نقص استخوان‌سازی تاردا است. بیمار در اوایل نوزادی شکستگی‌های ثانویه به ضربه کوچک نشان می‌دهد. ممکن است در سونوگرافی قبل از تولد از طریق تشخیص خمیدگی یا شکستگی استخوان‌های بلند به بیماری مشکوک شد. نوع II یعنی نقص استخوان‌سازی مادرزادی، بسیار شدید است و بیماران از هایپوپلازی ریه در رحم یا در طی دوره نوزادی می‌میرند. نقایص در کلاژن نوع III شایع‌ترین علت سندرم اهلرز – دانلوس هستند که به واسطه مشکلات عروقی کشنده و پوست ارتجاعی مشخص می‌شود. کلاژن نوع IV شبکه‌ای بدون فیبریل تشکیل می‌دهد.

۴-۳. اساس افتراقی آسیب‌شناسی کبد و ریه دیده شده در نقص α_1-AT چیست؟

با نقص α_1-AT، سیروز کبدی می‌تواند به خاطر پلی‌مریزاسیون و احتباس α_1-AT در جایگاه سنتز آن یعنی کبد ایجاد شود. آسیب‌شناسی ریه به خاطر احتباس ریوی در α_1-AT (یک مهارکننده سرین پروتئازی با سرپین) است به طوری که الاستاز (یک سرین پروتئاز) کنترل و مهار نمی‌شود.

1- Clavicle
2- Humerus
3- Radius
4- A bowed femur
5- Osteoporotic

۵

آنزیم‌ها
Enzymes

ندا مصطفایی‌پور

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

واکنش‌های بدن ما به واسطه آنزیم‌ها صورت می‌گیرند. آنزیم‌ها کاتالیزگرهای پروتئینی هستند که بدون ایجاد تغییر در واکنش کل سبب افزایش سرعت آن می‌شوند. آنزیم‌ها در واکنش‌هایی قادر به انجام وظیفه خود هستند که از لحاظ سطح انرژی صورت‌پذیر باشند؛ آنها واکنش‌دهنده را (که به آن سوبسترا یا مادهٔ اولیه هم می‌گویند) در مسیری مناسب برای انجام واکنش قرار می‌دهند. آنزیم‌ها وقایع متابولیک بدن را اداره می‌کنند. در این فصل به بررسی ماهیت شیمیایی این مولکول‌های کاتالیتیکی و نحوهٔ عملکرد آنها در واکنش‌ها خواهیم پرداخت.

II. NOMENCLATURE — II. نام‌گذاری

به هر آنزیم دو نام اختصاص داده شده است. اولین نام هر آنزیم، نامی است کوتاه و متعارف که برای استفاده روزمره مناسب است. دومین نام، نام کامل‌تر و نظام‌مندتری است که برای بیان دقیق آنزیم‌ها بدون ابهام به کار برده می‌شود.

الف. نام قراردادی و متعارف

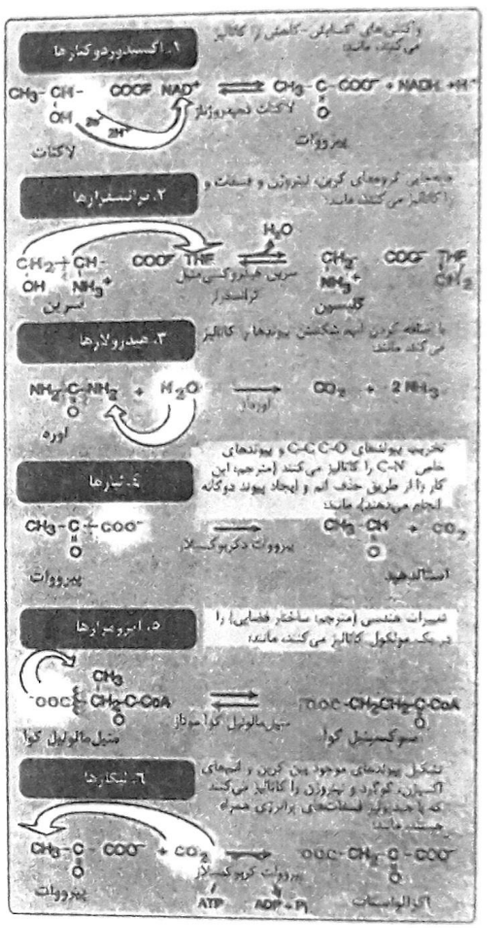
A. Recommended name

نام آنزیم‌ها شامل نام سوبسترا (واکنش‌دهنده) به همراه پسوند "*آز*[1]" می‌باشد (به عنوان مثال، آنزیم‌های *گلوکوزیداز*[2] و *اوره‌آز*[3]) و یا گاهی شاید پسوند – "*آز*" به دنبال اسم نوع واکنش آنزیمی بیاید (مانند، *لاکتات دهیدروژناز*[4]، *آدنیلیل سیکلاز*[5]). [توجه کنید: نام برخی آنزیم‌ها از روش‌های ذکر شده پیروی نمی‌کند و با دیدن نام آنزیم، نمی‌توان سرنخی از نوع واکنش انجام شده توسط آن آنزیم به دست آورد مگر این که قبلاً با آنزیم مربوطه آشنایی داشته باشیم مانند: تریپسین و پپسین]

1- Ase
2- Glucosidase
3- Urease
4- Lactate dehydrogenase
5- Adenylyl cyclase

B. Systematic name ب. نام اصولی

در نام‌گذاری اصولی، آنزیم‌ها را به ۶ گروه اصلی تقسیم می‌کنیم که هر گروه نیز دارای زیر گروه‌های متعددی است (شکل ۱-۵). در نام اصولی یک آنزیم، پسوند*از* به دنبال شرح نسبتاً کاملی از نوع واکنش انجام شده می‌آید؛ که در بردارنده اسامی تمامی سوبستراهای واکنش (واکنش‌دهنده‌ها) می‌باشد؛ *لاکتات* NAD^+ *اکسیدو ردوکتاز*[1]. [توجه: هر آنزیم دارای یک سری طبقه‌بندی‌های عددی نیز می‌باشد.] نام اصولی آنزیم‌ها علی‌رغم این که سبب حذف ابهامات شده و اطلاعات کافی را نیز ارائه می‌کند ولی برای استفاده مکرر و عمومی دشوار است.



شکل ۱-۵
۶ گروه اصلی آنزیم‌ها به همراه مثال‌های آن.
(THF = تتراهیدروفولات)

مواردی از نام‌گذاری آنزیم‌ها که می‌تواند ابهام‌آمیز باشد: *سنتتاز* (برای انجام واکنش به ATP نیاز دارد)، *سنتاز* (برای انجام واکنش به ATP نیازی نیست). *فسفاتاز* (برای جداکردن گروه فسفریل به آب نیاز دارد)، *فسفریلاز* (برای شکستن پیوند فسفردار و تولید محصولات به فسفات معدنی (Pi) نیاز است)؛ *دهیدروژناز* (NAD^+/FAD) پذیرندهٔ الکترون در واکنش‌های اکسیداسیون و احیا است) *اکسیداز* (گیرنده الکترون، مولکول‌های اکسیژن است اما این مولکول‌ها مستقیماً در واکنش دخالت ندارند) (مترجم: O_2 **یک پذیرنده است اما اتم‌های اکسیژن به سوبسترا متصل نمی‌شوند**) *اکسیژناز* (گیرنده الکترون یک یا هر دو اتم اکسیژن است که این بار به صورت فعال در واکنش حضور دارند.) (**مترجم: یک یا هر دو اتم اکسیژن به سوبسترا متصل می‌شوند**).

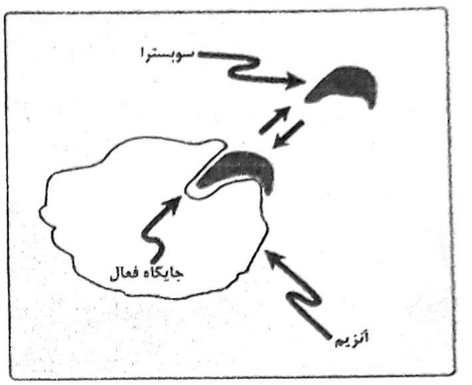
III. خصوصیات آنزیم‌ها

III. PROPERTIES of ENZYMES

آنزیم‌ها **کاتالیزگرهای پروتئینی**[2] هستند که سرعت انجام واکنش‌های شیمیایی را زیاد می‌کنند بدون این که در واکنش مصرف شوند. [توجه: برخی از انواع RNA هم دارای نقش آنزیمی بوده و

1- Lactate: NAD oxidoreductase
2- Protein catalysts

تشکیل پیوندهای فسفودی استر را کاتالیز می‌کنند. به RNAهایی که فعالیت کاتالیتیکی دارند، **ریبوزیم**[1] می‌گویند (ر.ک به شکل صفحه ۶۸۶). تعداد کاتالیزورهای پروتئینی بیشتر از تعداد کاتالیزورهای از جنس RNA، می‌باشد].



شکل ۲-۵
شکل شماتیک یک آنزیم که برای اتصال سوبسترا دارای یک جایگاه فعال است.

الف. جایگاه فعال A. Active sites

در سطح آنزیم‌ها مکانی به شکل یک شکاف یا پاکت، به نام جایگاه فعال آنزیم وجود دارد. جایگاه فعال دارای زنجیره‌های جانبی از اسیدهای آمینه است که در اتصال با سوبسترا و **کاتالیزکردن** واکنش نقش دارند (شکل ۲-۵). با اتصال سوبسترا (S) به آنزیم (E)، **مجموعهٔ آنزیم - سوبسترا** (ES)[2] ایجاد می‌شود. تصور می‌شود که تشکیل مجموعه‌های آنزیم - سوبسترا (ES) باعث ایجاد تغییرات ساختاری در آنزیم و تسریع واکنش می‌شود. سرانجام پس از انجام واکنش، مجموعهٔ آنزیم ـ سوبسترا (ES) به مجموعهٔ آنزیم ـ محصول[3] تبدیل می‌شود که این کمپلکس جدید هم متعاقباً به محصول نهایی و آنزیم تجزیه می‌شود. (مترجم: $S+E \rightarrow ES \rightarrow P+E$).

ب. قدرت کاتالیتیکی یا سرعت واکنش B. Catalytic efficiency

واکنش‌هایی که توسط آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند، بازده فراوانی دارند به گونه‌ای که واکنش‌ها 10^3-10^8 برابر سریع‌تر از زمانی که کاتالیزگر نیست انجام می‌شوند. تعداد مولکول‌های سوبسترا که به ازای هر مولکول آنزیم در هر ثانیه به محصول تبدیل می‌شوند عدد نوسازی[4] یا K_{cat} نام دارد که این عدد به طور معمول برابر است با 10^2-$10^4 S^{-1}$.

ج. ویژگی آنزیم‌ها C. Specificity

آنزیم‌ها به گونهٔ بسیار اختصاصی فعالیت می‌کنند، به طوری که تنها با یک سوبسترا یا تعداد کمی سوبسترا واکنش می‌دهند و فقط یک نوع واکنش شیمیایی را کاتالیز می‌کنند. [توجه: مجموعه آنزیم‌های موجود در یک سلول تعیین می‌کنند که کدام مسیرهای متابولیکی در آن سلول صورت بگیرد.]

د. هولوآنزیم‌ها D. Holoenzymes

برخی آنزیم‌ها برای فعالیت، علاوه بر قسمت پروتئینی به گروه‌های شیمیایی دیگری نیز نیاز دارند. به یک آنزیم (**مترجم: دارای ساختار پروتئینی**) دارای فعالیت کاتالیتیکی به همراه بخش غیر پروتئینی آن هولوآنزیم (بخش پروتئینی + بخش غیر پروتئینی) گویند. اگر بخش

1- Ribozymes
2- Enzyme-subsrate complex
3- Enzyme-product complex
4- Turnover number

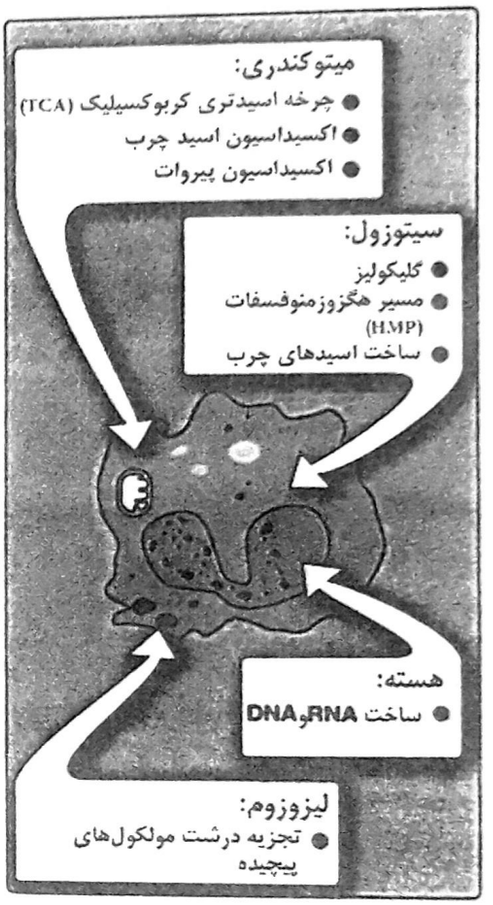
غیرپروتئینی، فلزاتی مانند یون روی (Zn^{2+}) یا یون آهن (Fe^{+}) باشد به آن بخشی **کوفاکتور**[1] می‌گویند؛ حال اگر جزء غیر پروتئینی یک **مولکول کوچک آلی**[2] باشد، به آن **کوآنزیم** می‌گویند. **کوآنزیم‌هایی** را که به صورت موقتی به آنزیم وصل می‌شوند، کوسوبسترا[3] می‌نامند. هنگامی که آنزیم دچار تغییرات شد **کوسوبسترا** از آن جدا می‌شود (مانند NAD^{+} ر.ک به شکل صفحه ۱۸۱). حال اگر کوآنزیم به صورت دائمی به آنزیم متصل باشد و حتی هنگام بازگشت آنزیم به شکل اولیهٔ خود، از آنزیم جدا نشود به آن، گروه پروستتیک[4] می‌گویند (همانند FAD، ر.ک به شکل صفحه ۱۹۵). اغلب کوآنزیم‌ها از ویتامین‌ها مشتق شده‌اند، به عنوان مثال: NAD^{+}، در بردارندهٔ **نیاسین** و FAD دارای **ریبوفلاوین** می‌باشد.

ه. تنظیم E. Regulation

فعالیت آنزیمی، قابل تنظیم است که می‌توان فعالیت آنها را کم یا زیاد کرد. بنابراین با توجه به نیاز سلولی می‌توان میزان تولید محصول را تنظیم نمود.

و. جایگاه آنزیم‌ها در سلول F. Location within the cell

بسیاری از آنزیم‌ها درون اندامک‌های سلولی قرار گرفته‌اند (شکل ۳-۵). این گونه **ناحیه یا اندامک‌بندی**[5] آنزیم‌ها در اندامک‌ها برای حفظ سوبسترا و محصول حاصل از یک واکنش، در برابر سایر واکنش‌هایی است که در سلول به صورت هم زمان انجام می‌شوند؛ در ضمن در هر اندامک فضای مناسبی برای انجام واکنش‌ها فراهم می‌شود. پس انجام هزاران واکنش در یک سلول به صورت هم زمان از این طریق صورت می‌گیرد.



شکل ۳-۵
فضاهای داخل سلولی؛ مناسب برای برخی مسیرهای بیوشیمیایی مهم.

IV. نحوه فعالیت آنزیم‌ها
IV. HOW ENZYMES WORK

از دو دیدگاه به بحث دربارهٔ فعالیت آنزیم‌ها یا چگونگی عملکرد آن‌ها خواهیم پرداخت. ابتدا به اثر آنزیم بر تغییرات انرژی در واکنش می‌پردازیم، حضور آنزیم در واکنش باعث می‌شود که واکنش از مسیری دیگر که از لحاظ انرژی مطلوب است، صورت پذیرد. سپس از لحاظ شیمیایی به بررسی جایگاه فعال و نقش آن در تسهیل واکنش‌های کاتالیز شده، خواهیم پرداخت.

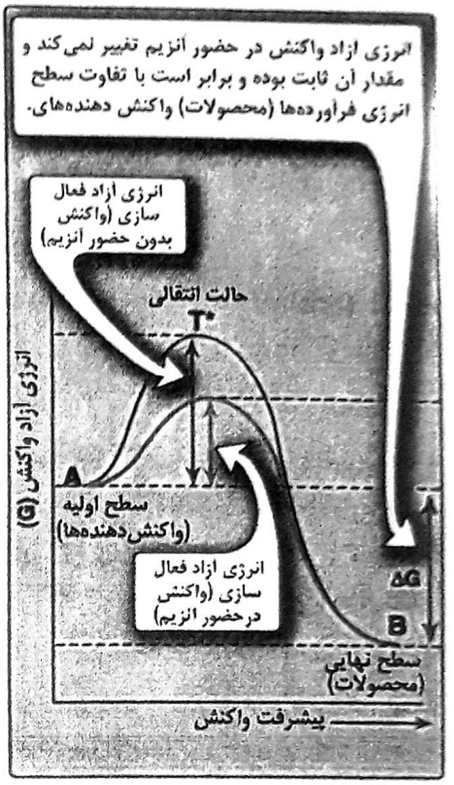
1- Cofactor
2- Organic molecule
3- Cosubstrates
4- Prosthetic
5- Compartmentalization

الف. تغییرات انرژی که در طی واکنش رخ می‌دهند

A. energy changes occurring during the reaction

در واقع، در تمامی واکنش‌های شیمیایی برای جداسازی واکنش‌دهنده‌ها از فراورده‌ها سدی از انرژی وجود دارد. به این سد، **انرژی آزاد فعال‌سازی** گویند. این سد، اختلاف سطح انرژی واکنش‌دهنده‌ها و یک مادهٔ حد واسط پر انرژی است که این ماده، در طی تبدیل واکنش دهنده‌ها به فراورده‌ها به صورت ناپایدار تشکیل شده و سپس از بین می‌رود. به عنوان مثال در شکل ۴-۵ **تغییرات انرژی** واکنش در طی تبدیل‌شدن مادهٔ A به B را به خوبی می‌توان مشاهده کرد؛ ابتدا ماده A به مادهٔ حد واسط پرانرژی T* (Transition) تبدیل می‌شود و سپس این مادهٔ حد واسط به محصول نهایی واکنش تبدیل می‌گردد.

$$A \rightleftharpoons T^* \rightleftharpoons B$$



شکل ۴-۵
اثر آنزیم‌ها بر انرژی فعال‌سازی واکنش.

۱. انرژی فعال‌سازی واکنش (Free energy of activation): با توجه به شکل ۴-۵ تفاوت بین سطح انرژی واکنش‌دهنده با ماده حد واسط برابر با انرژی فعال‌سازی است. حال به علت وجود این انرژی فعال‌سازی در واکنش‌ها، آن دسته از واکنش‌هایی که فاقد کاتالیزور هستند آهسته به پیش می‌روند. زیرا حضور کاتالیزور بر انرژی فعال‌سازی اثرگذار است و سبب کاهش این انرژی می‌شود.

۲. سرعت واکنش (Rate of reaction): مولکول‌های واکنش‌دهنده برای غلبه بر سد انرژی (انرژی فعال‌سازی واکنش) و رسیدن به حالت انتقالی[1] در خودشان باید دارای مقداری انرژی باشند. بدون حضور آنزیم در واکنش‌ها فقط تعداد کمی از واکنش‌دهنده‌ها انرژی کافی برای رسیدن به حالت انتقالی و انجام واکنش را خواهند داشت (**مترجم: زیرا آنزیم‌ها انرژی فعال‌سازی را کم می‌کنند تا مواد واکنش‌دهنده با همان مقدار انرژی اولیه خود بتوانند در واکنش به پیش بروند**) سرعت واکنش از طریق مقدار انرژی محرک اولیه‌ای که مولکول‌های واکنش‌دهنده دارند، تعیین می‌شود. به طور کلی هر چه انرژی آزاد فعال‌سازی واکنش کمتر باشد تعداد مولکول‌های بیشتری انرژی اولیه کافی برای رسیدن به حالت انتقالی را دارند، بنابراین واکنش سریع‌تر انجام می‌شود.

۳. مسیرهای فرعی و جایگزینی واکنش (Alternate reaction pathway): برای این که واکنش‌های درون سلولی سریع تر انجام شوند، آنزیم‌ها واکنش را به یک مسیر فرعی دیگر و جایگزینی هدایت

1- Transition state

می‌کنند، تا انرژی فعال‌سازی واکنش کاهش یابد (شکل ۴-۵). اما آنزیم‌ها در انرژی آزاد واکنش تغییری ایجاد نخواهند کرد، بنابراین بر تعادل واکنش هم بی‌اثر خواهند بود (ر.ک به صفحه ۱۳۴) در نتیجه، آنزیم‌ها با همان تعادل قبلی واکنش، سرعت واکنش را زیاد می‌کنند.

ب. ویژگی شیمیایی جایگاه فعال

B. Chemistry of the active site

جایگاه فعال فقط یک حفرهٔ خالی نیست که سوبسترا با قرارگیری در آن با آنزیم پیوند برقرار کند، بلکه مجموعه‌ای از مولکول‌ها است که با کمک آنها، جایگاه فعال توانایی به راه انداختن واکنش‌های شیمیایی متنوعی را دارد و در نهایت واکنش‌دهنده را به فرآورده تبدیل می‌کند. در ادامه به بیان شماری از عوامل مؤثر در فعالیت کاتالیتیکی آنزیم‌ها خواهیم پرداخت:

۱. پایداری حالت انتقالی (Transition-state stabilization): جایگاه فعال همانند یک قالب تغییرپذیر است که با برقراری پیوند با سوبسترا، سبب راه‌اندازی واکنش و هدایت سوبسترا به جایگاه انتقالی[1] می‌شود. در جایگاه انتقالی پیوندها نه به صورت واکنش‌دهنده هستند نه به صورت محصول، بلکه در حالتی مابین این دو قرار دارند (به نقطه T* در شکل ۵-۵ توجه کنید). آنزیم با ایجاد ثبات در حالت انتقالی باعث افزایش غلظت مواد واسط واکنش[2] می‌شود که به دنبال آن سبب افزایش تولید فراورده نهایی واکنش می‌گردد و در نهایت سرعت واکنش را افزایش می‌دهد.

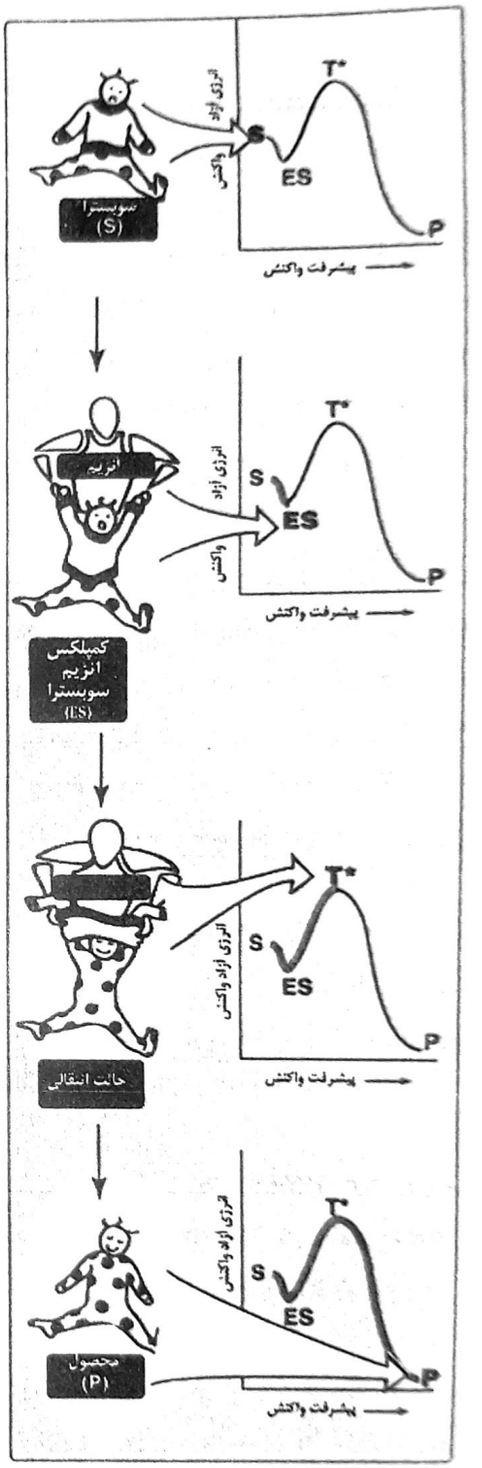
۲. سایر سازوکارها (Other mechanisms): در جایگاه فعال آنزیم یک سری گروه‌های کاتالیتیکی (افزایش‌دهنده سرعت واکنش) حضور دارند که احتمال تشکیل حالت انتقالی از مواد واکنش‌دهنده را افزایش می‌دهند. در برخی از آنزیم‌ها، این گروه‌های کاتالیتیکی، می‌توانند در واکنش‌های عمومی اسید[3] - باز[4] شرکت کنند که در آن ریشه‌های اسید آمینه، می‌توانند فراهم‌کننده پروتون یا پذیرنده آن باشند. در سایر آنزیم‌ها، این گروه‌ها یک موقعیت ناپایدار و موقت را در مجموعهٔ آنزیم - سوبسترا (ES) ایجاد می‌کنند. (مترجم: **که در آن بین آنزیم و یک یا چند سوبسترا پیوند کووالان برقرار می‌شود**). [توجه: **مکانیسم عمل کیموترپسین**[5] که یک آنزیم گوارشی برای تجزیه پروتئین‌ها در روده است، شامل کاتالیز عمومی اسید، کاتالیز عمومی باز و نیز کاتالیز

1- Transition state
2- Reactive intermediate
3- General acid
4- General base
5- chymotrypsin

کووالانی می‌باشد. هیستیدین[1] موجود در جایگاه فعال این آنزیم، توانایی دریافت پروتون‌ها (کاتالیز عمومی باز) و از دست دادن پروتون‌ها (کاتالیز عمومی اسید) را دارد؛ که در مورد این آنزیم pK هیستیدین موجود در ساختمان پروتئینی آنزیم، تعیین‌کنندهٔ pH فیزیولوژیک آنزیم می‌باشد. اسید آمینه سرین[2] موجود در جایگاه فعال در کاتالیزکووالان، از طریق برقراری پیوند کووالانسی با سوبسترا ایفای نقش می‌کند.]

۳. تجسمی از حالت انتقالی (Visualization of the transition state)

(state: عملکرد کاتالیتیکی (افزایش‌دهنده سرعت واکنش) آنزیم برای ایجاد محصول نهایی از واکنش‌دهنده‌ها را می‌توان به درآوردن لباس از تن یک کودک تشبیه کرد (شکل ۵-۵). برای درآوردن لباس در ابتدا به مقداری انرژی اولیه (معادل انرژی فعال‌سازی واکنش) برای بالابردن دست‌های کودک نیاز است (قرارگیری در حالت انتقالی که زودگذر است) که کودک از قرارگیری در این حالت راحت نیست. حال فردی که لباس را از تن کودک بیرون می‌آورد نقش آنزیم را برعهده دارد و اولین تماس او با کودک را معادل مجموعهٔ آنزیم - سوبسترا (ES) می‌دانیم و سپس بالا نگهداشتن دست‌های کودک را همانند حالت انتقالی در نظر می‌گیریم. هنگامی که بدن کودک در این موقعیت قرار می‌گیرد، بیرون آوردن لباس از تن او راحت‌تر است؛ به همین ترتیب در واکنش‌ها با قرارگیری سوبسترا در حالت انتقالی واکنش به آسانی به سمت تولید محصول حرکت می‌کند. در نهایت هم کودک بدون لباس همانند محصول نهایی واکنش خواهد بود. [توجه: روی منحنی در قسمت مربوط به مجموعه آنزیم - سوبسترا یک فرورفتگی دیده می‌شود که به خاطر کمتربودن انرژی پیوندهای مجموعهٔ آنزیم - سوبسترا (ES) نسبت به سوبسترا (S) می‌باشد.]



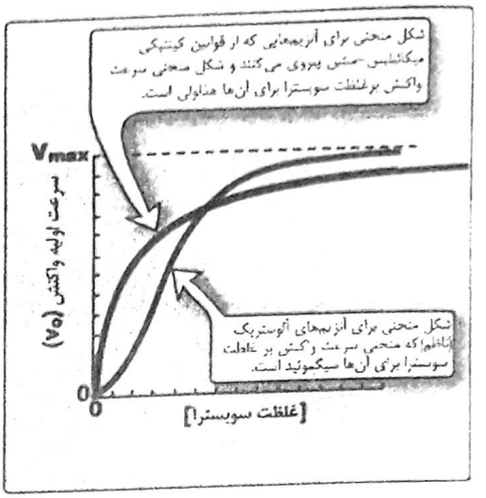
شکل ۵-۵
شکل شماتیک از تغییرات انرژی واکنش و نیز نحوه ایجاد کمپلکس آنزیم - سوبسترا و سپس ایجاد حالت انتقالی در طی انجام واکنش شیمیایی.

V. عوامل مؤثر بر سرعت واکنش
V. FACTORS AFFECTING REACTION VELOCITY

با استخراج آنزیم‌ها از سلول‌ها می‌توان در آزمایشگاه[3] یا لوله آزمایش خصوصیات آن‌ها را بررسی کرد. آنزیم‌های مختلف پاسخ‌های متفاوتی به غلظت‌های مختلف سوبسترا، دما و pH می‌دهند. در این قسمت به مطالعه عوامل اثرگذار بر سرعت واکنش‌ها پرداخته می‌شود. بررسی پاسخ‌های آنزیمی به این عوامل، سرنخ‌های ارزشمندی را در ارتباط با چگونگی عملکرد آنزیم‌ها

1- Histidine
2- Serine
3- In.Vitro

در سلول‌های زنده[1] در اختیار قرار می‌دهد.

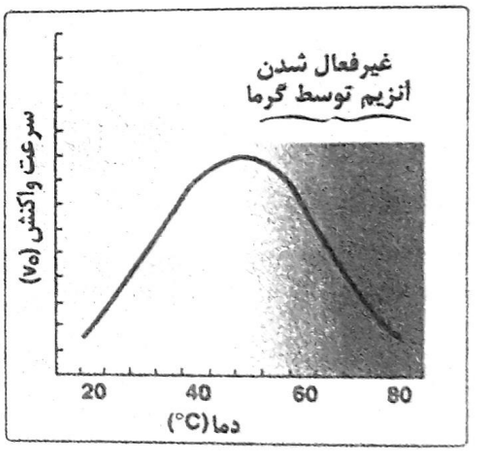


شکل ۶-۵
اثر غلظت سوبسترا بر سرعت واکنش.

الف. غلظت سوبسترا A. Substrate concentration

۱. حداکثر سرعت (Maximal velocity): سرعت واکنش برابر است با تعداد مولکول‌های سوبسترا (S) که در واحد زمان به محصول نهایی (P) تبدیل می‌شوند؛ واحد آن معمولاً به صورت میکرومول (μmol) محصول تولید شده بر دقیقه است. با افزایش غلظت سوبسترا، سرعت واکنش تا رسیدن به سرعت حداکثر (V_{max}) افزایش می‌یابد (شکل ۶-۵). با افزایش غلظت سوبسترا تمامی جایگاه‌های فعال آنزیم از سوبسترا اشباع می‌شود و چون دیگر محلی برای اتصال با سوبستراهای اضافه نیست پس سرعت واکنش در V_{max} ثابت می‌ماند.

۲. منحنی هذلولی شکل برای کینتیک (افزایش دهنده سرعت واکنش) آنزیمی (Hyperbolic shape of the enzyme kinetics curve): اکثراً آنزیم‌ها توسط معادله کینتیکی میکائیلیس-منتن[2] قابل توصیف‌اند (ر.ک به صفحه ۱۱۴)، که منحنی **سرعت اولیه واکنش** (V^0) برحسب غلظت سوبسترا برای این آنزیم‌ها به شکل **هیپربولیک**[3] (هذلولی) است (شکل منحنی، همانند شکل منحنی جداشدن اکسیژن از میوگلوبین است ر.ک به صفحه ۶۸). این در حالی است که **آنزیم‌های آلوستریک**[4] یا آنزیم‌های ناظم از معادله میکائیلیس - مِنتن پیروی نمی‌کنند و شکل منحنی آنها سیگموئیدی است (ر.ک به صفحه ۱۲۱) همانند منحنی تفکیک اکسیژن از هموگلوبین که به شکل سیگموئیدی[5] می‌باشد (ر.ک به صفحه ۶۸).



شکل ۷-۵
اثر دما بر فعالیت کاتالیتیکی آنزیم‌ها.

ب. دما B. Temperature

۱. رابطه افزایش سرعت واکنش با دما (Increase of velocity with temperature): با افزایش دما، سرعت واکنش تا رسیدن به حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) افزایش می‌یابد (شکل ۷-۵). این افزایش سرعت به دنبال افزایش دما به خاطر این است که تعداد مولکول‌های سوبسترایی که انرژی لازم برای رسیدن به حالت انتقالی و تولید محصول نهایی واکنش را کسب می‌کنند، زیادتر می‌شود.

۲. کاهش سرعت واکنش به دنبال افزایش بیش از حد دما (Decrease of velocity with higher temperature): اگر دمای واکنش از حد معینی زیادتر شود به علت به هم خوردن[6] ساختمان

1- In-vivo
2- Michaelis-Menten
3- Hyperbolic
4- Allosteric enzymes
5- Sigmoidal curve
6- Denaturation

شیمیایی آنزیم‌ها و یا تغییر ماهیت ساختمان پروتئین آنزیم سرعت واکنش کاهش می‌یابد (به شکل ۷ـ۵ توجه کنید).

برای اکثر آنزیم‌های بدن انسان، دمای بهینه[1] بین ۳۵°C تا ۴۰°C است. آنزیم‌های بدن انسان در دمای بالاتر از ۴۰°C به تدریج ماهیت خود را از دست می‌دهند[2]، این در حالی است که دمای بهینه برای آنزیم‌های موجود در باکتری‌های ترموفیل که در چشمه‌های آبگرم زندگی می‌کنند، ۷۰°C است.

ج. pH C. pH

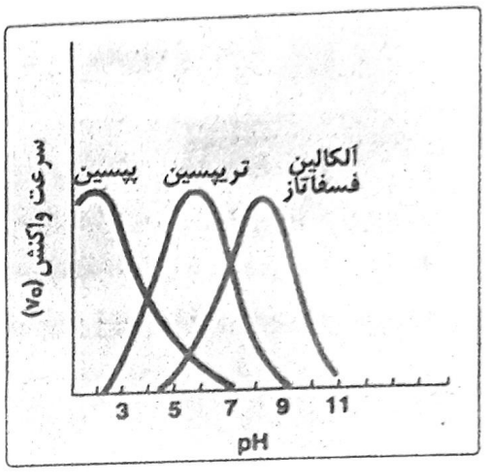
۱. اثر pH بر یونیزاسیون جایگاه فعال (Effect of pH on the ionization of the active site:) غلظت H^+ موجود در محیط از راه‌های گوناگونی بر سرعت واکنش اثر می‌گذارد. در ابتدا می‌دانیم فرایند کاتالیتیکی، عموماً نیازمند آن است که آنزیم و سوبسترایی که دارای گروه‌های شیمیایی ویژه‌ای هستند، هم در وضعیت یونیزه و هم غیر یونیزه باشند. به عنوان مثال برای انجام فعالیت کاتالیتیکی، گروه آمین آنزیم می‌بایست به شکل پروتون‌دار ($-NH_3^+$) باشد. در pHهای قلیایی که این گروه پروتون خود را از دست می‌دهد، سرعت واکنش هم کاهش می‌یابد.

۲. اثر pH بر تغییر ماهیت آنزیم (Effect of pH enzyme denaturation:) تغییرات شدید pH می‌تواند سبب تغییر ماهیت پروتئینی[3] آنزیم شود، به این دلیل که ساختار مولکول پروتئینی که از نظر کاتالیتیکی فعال است، به ماهیت یونی زنجیره‌های جانبی اسیدهای آمینه موجود در آن بستگی دارد.

۳. pH بهینه متفاوت برای آنزیم‌های مختلف (The pH optimum varies for different enzymes:) آنزیم‌ها دارای یک pH مطلوب می‌باشند که در آن حداکثر فعالیت را دارند، این pH بهینه برای آنزیم‌های مختلف فرق می‌کند، اکثر اوقات فعالیت‌های آنزیمی بدن به غلظت H^+ بستگی دارد به عنوان مثال، پپسین[4]، آنزیم گوارشی موجود در معده، در pH ۲ دارای حداکثر فعالیت می‌باشد. در حالی که سایر آنزیم‌های گوارشی برای فعالیت در pH نرمال طراحی شده‌اند و در چنین محیط اسیدی، ساختمان پروتئینی تغییر ماهیت پیدا می‌کند

1- Optimum
2- Denature
3- Denaturation
4- Pepsin

(شکل ۸-۵).



شکل ۸-۵
اثر pH بر واکنش‌های کاتالیزه شده توسط آنزیم‌ها.

VI. معادله میکائیلیس - مِنتن
VI. MICHAELIS-MENTEN EQUATION

الف. مدل واکنشی
A. Reaction model

دو دانشمند به نام‌های لئونور میکائیلیس[1] و ماد مِنتن[2]، مدل ساده‌ای برای اکثر واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم بیان کردند. در این مدل، ابتدا آنزیم (E) طی یک واکنش برگشت‌پذیر با سوبسترا[3] (S) ترکیب می‌شود و کمپلکس آنزیم - سوبسترا (ES) را ایجاد می‌کند؛ سپس طی یک واکنش دیگر، این مجموعه تبدیل به محصول نهایی (P) می‌شود و آنزیم نیز به همان فرم اولیه خود باز می‌گردد. در این مدل یک سوبسترا شرکت می‌کند همان طور که در زیر آورده شده است:

فرمول اسکن شود

S = سوبسترا E = آنزیم
ES = مجموعهٔ آنزیم = سوبسترا
P = محصول نهایی
K_1 و K_{-1} و K_2 = ثابت سرعت

ب. معادله میکائیلیس - مِنتن
B. Michaelis-Menten equation

این معادله به بیان اثر غلظت سوبسترا [S] بر سرعت واکنش (V) می‌پردازد:

$$V_o = \frac{V_{max} \times [S]}{K_m + [S]}$$

V_o = سرعت اولیه واکنش
V_{max} = حداکثر سرعت واکنش
[S] = غلظت سوبسترا
K_m = ثابت میکائیلیس = $\frac{K_{-1} + K_2}{K_1}$ = Km

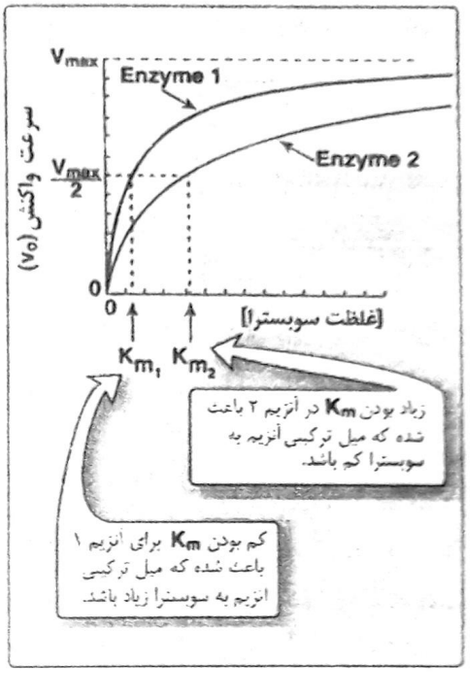
از معادله میکائیلیس - مِنتن، فرضیات زیر به دست آمده است:

1- Leonor Michaelis
2- Maude Menten
3- Substrate

۱. غلظت نسبی آنزیم و سوبسترا (Relative concentrations of E and S): غلظت سوبسترا [S] از غلظت آنزیم [E] بسیار زیادتر است بنابراین درصدی از سوبسترای کل که در هر زمان خاص به آنزیم متصل است مقدار کمی می‌باشد.

۲. فرضیه حالت پایداری (Steady-state assumption): حالت پایداری بیانگر عدم تغییر در کمپلکس آنزیم – سوبسترا (ES) با گذشت زمان است، به عبارت دیگر بیانگر یکسان بودن سرعت تشکیل ES با سرعت تجزیه آن می‌باشد ($E+S \rightarrow ES$, $ES \rightarrow E+P$). در حالت کلی، در یک مجموعه از واکنش‌ها، ماده حد واسط دارای حالت پایداری است که سرعت ساخت و تجزیه آن با هم برابر است.

۳. سرعت اولیه (Initial velocity): برای تجزیه و تحلیل واکنش‌های آنزیمی از **سرعت اولیه**[1] واکنش (V_0) استفاده می‌شود. سرعت اندازه‌گیری شده، بلافاصله پس از ترکیب‌شدن آنزیم و سوبسترا سرعت اولیه (V_0) نام دارد؛ به دلیل آن که در آن لحظه غلظت محصول نهایی [P] بسیار کم است می‌توان از سرعت واکنش برگشت یعنی واکنش تبدیل محصول نهایی به سوبسترا صرف نظر کرد.



شکل ۹-۵

در شکل، دو نمودار برای دو آنزیم رسم شده است که به بررسی اثر غلظت سوبسترا بر سرعت واکنش پرداخته است: آنزیم ۱ با K_m پایین و آنزیم ۲ با K_m بالا.

ج. نتایج مهم به دست آمده از کینتیک میکائیلیس – منتن
C. Important conclusions about Michaelis-Menten kinetics

۱. ماهیت K_m (Characteristics of K_m): K_m – ثابت میکائیلیس از جمله مشخصات یک آنزیم و سوبسترای ویژهٔ آن آنزیم می‌باشد که بیانگر تمایل آنزیم به سوبسترا است. K_m از لحاظ عددی برابر است با غلظتی از سوبسترا که در آن، سرعت واکنش (V_0) برابر است با نصف حداکثر سرعت واکنش (V_{max})، با تغییر در غلظت آنزیم، K_m تغییری نخواهد کرد.

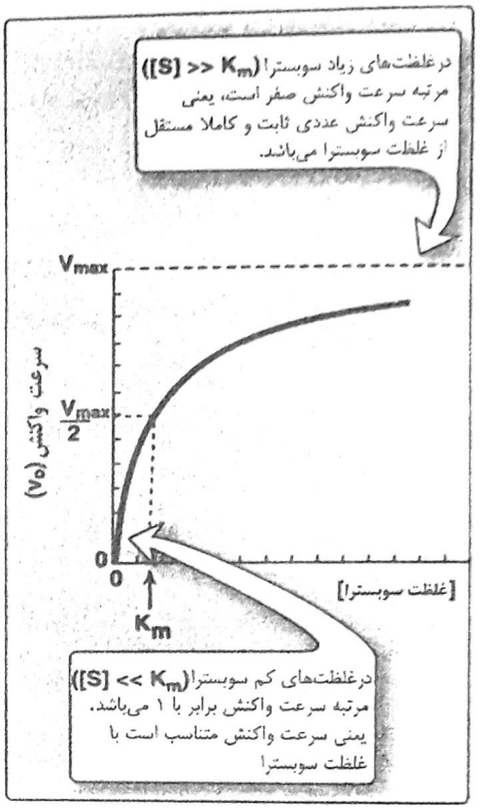
- **Km پایین برای آنزیم (Small K_m):** هر چه قدر که K_m عددی کوچک‌تر باشد نشان‌دهندهٔ تمایل بیشتر آنزیم به سوبسترا است؛ به همین دلیل برای نیمه اشباع‌شدن آنزیم، غلظت کم سوبسترا هم کفایت می‌کند. همان طور که در بالا مطرح شد، غلظت کم سوبسترا، برای رسیدن به نصف حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) لازم است (شکل ۹-۵).

1- initial

■ **K_m بالا برای آنزیم (Large K_m)**: هرگاه K_m عددی بزرگ باشد بیانگر تمایل کم آنزیم به سوبسترا است؛ به همین دلیل به غلظت بالایی از سوبسترا برای نیمه اشباع شدن آنزیم نیاز است.

۲. رابطه سرعت واکنش با غلظت آنزیم (Relationship of velocity to enzyme concentration): در هر غلظتی از سوبسترا، سرعت واکنش به طور مستقیم با **غلظت آنزیم** [E] متناسب است به عنوان مثال، با نصف‌شدن غلظت آنزیم به سرعت اولیه واکنش (V_0) و نیز حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) به نصف میزان اصلی خود کاهش می‌یابند.

۳. مرتبه واکنش (Order of reaction). هرگاه غلظت سوبسترا [S] بسیار کمتر از K_m باشد ($[S] << K_m$) سرعت واکنش تقریباً با غلظت سوبسترا متناسب است (شکل ۱۰-۵). مرتبه واکنش در این شرایط نسبت به غلظت سوبسترا در **مرحله اول**[1] است. هنگامی که غلظت سوبسترا خیلی زیادتر از Km باشد، ($[S] >> K_m$) سرعت واکنش ثابت و برابر با سرعت حداکثر (V_{max}) است. سرعت واکنش مستقل از غلظت سوبسترا است، گفته می‌شود که مرتبه واکنش نسبت به غلظت سوبسترا در **مرحله صفر** است[2] (ر.ک به شکل ۱۰-۵).



شکل ۱۰-۵
اثر غلظت سوبسترا بر سرعت واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم‌ها.

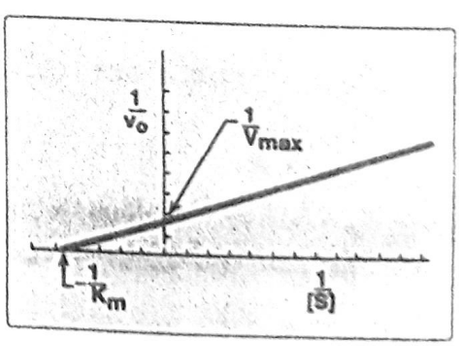
د. نمودار لینویور - برک D. Lineweaver-Burk plot

اگر نمودار سرعت اولیه واکنش (V_o) برحسب غلظت سوبسترا [S] رسم شود (رسم نمودار میکائیلیس - منتن) به طور دقیق نمی‌توان حداکثر سرعت واکنش را تعیین کرد. زیرا در غلظت زیاد سوبسترا منحنی به شکل هذلولی در می‌آید که دارای یک شیب تدریجی رو به بالا می‌باشد. حال اگر معکوس سرعت اولیه واکنش ($\frac{1}{V_o}$)، نسبت به عکس غلظت سوبسترا ($\frac{1}{[S]}$) رسم شود به نمودار حاصل، نمودار لینویور - برک یا معکوس دوطرفه[3] گویند. با کمک این نمودار می‌توان K_m و حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) و نیز نحوه عملکرد مهارکنندگان آنزیمی را تعیین کرد.

۱) معادله نمودار لینویور - برک را به خوبی توصیف می‌کند:

$$\frac{1}{V_o} = \frac{K_m}{V_{max} \times [S]} + \frac{1}{V_{max}}$$

نمودار لینویور - برک به صورت یک خط راست شیب‌دار می‌باشد. محلی که این خط محور X را قطع می‌کند برابر است با $\frac{1}{K_m}$ و محل تقاطع این خط با محور y برابر با $\frac{1}{V_{max}}$ می‌باشد.



شکل ۱۱-۵
نمودار لینویور - برک.

1- First order
2- zero order
3- Double-reciprocal

VII. مهار فعالیت آنزیم
VII. INHIBITION OF ENZYME ACTIVITY

هر ماده‌ای که سرعت واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم را کاهش دهد، مهارکننده (I) نام دارد. به طور کلی مهارکننده‌ها به دو دسته **برگشت‌ناپذیر**[1] و **برگشت‌پذیر**[2] تقسیم می‌شوند. مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر با آنزیم پیوند کووالانسی برقرار می‌کنند. این در حالی است که مهارکننده‌های برگشت‌پذیر پیوند غیرکووالانسی با آنزیم دارند در نتیجه با کاهش رقت مهارکننده، مجموعهٔ آنزیم مهارکننده تفکیک می‌شود و آنزیم فعال دوباره شکل می‌گیرد. مهارکننده‌های برگشت‌پذیر را می‌توان به دو گروه **رقابتی**[3] **و غیررقابتی**[4] تقسیم کرد:

الف. مهار رقابتی A. Competitive inhibition

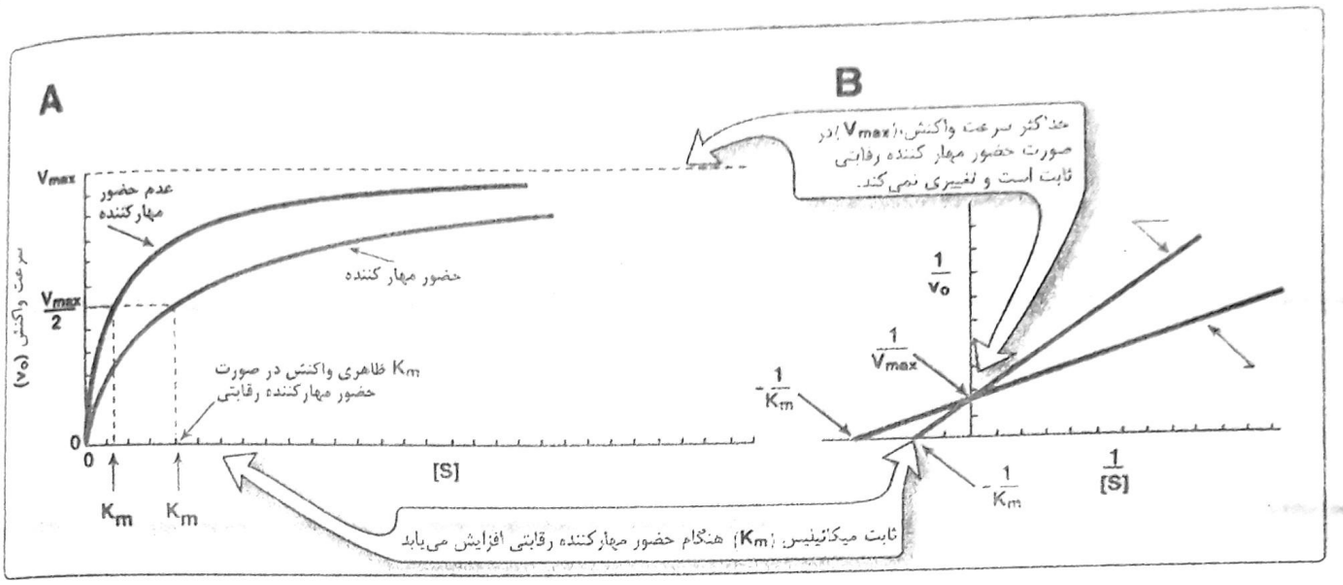
این گونه مهار هنگامی رخ می‌دهد که مهارکننده‌ها با همان قسمت از جایگاه فعال که پیش مادهٔ واکنش (سوبسترا) به طور معمول به آن (آنزیم) متصل می‌شود، پیوند غیرکووالانسی برقرار کنند. بنابراین مهارکننده و سوبسترا برای اتصال به آن ناحیه با هم رقابت می‌کنند.

۱. **اثر مهارکننده بر حداکثر سرعت واکنش (Effect on V_{max}):** با افزایش غلظت سوبسترا، اثر مهارکنندهٔ رقابتی بر واکنش (**مترجم: به همان اندازه که سوبسترا اضافه می‌شود و به همان اندازه اثر مهارکنندگی کاهش می‌یابد**) اعمال نمی‌شود. با افزایش غلظت سوبسترا تا حد کافی، واکنش به همان حداکثر سرعت (V_{max}) خود خواهد رسید که قبلاً در غیاب مهارکننده داشت (شکل ۱۲-۵). (**مترجم: در کل در صورت حضور یا عدم حضور مهارکننده رقابتی، V_{max} واکنش از لحاظ عددی تغییری نمی‌کند.**)

۲. **اثر مهارکننده رقابتی بر K_m (Effect on K_m).** برای یک سوبسترای (S) معین، مهارکنندهٔ رقابتی، K_m ظاهری واکنش را افزایش می‌دهد. بدین معنا که، در صورت وجود مهارکننده، برای رسیدن به نصف حداکثر سرعت واکنش به میزان سوبسترای بستری نیاز است.

۳. **اثر مهارکننده رقابتی بر نمودار لینوبور-برک (Effect on the Lineweaver-Burk plot):** در این نمودار، در محل برخورد خط منحنی با محور عمودی، تغییری مشاهده نمی‌شود؛ زیرا اعداد روی محور

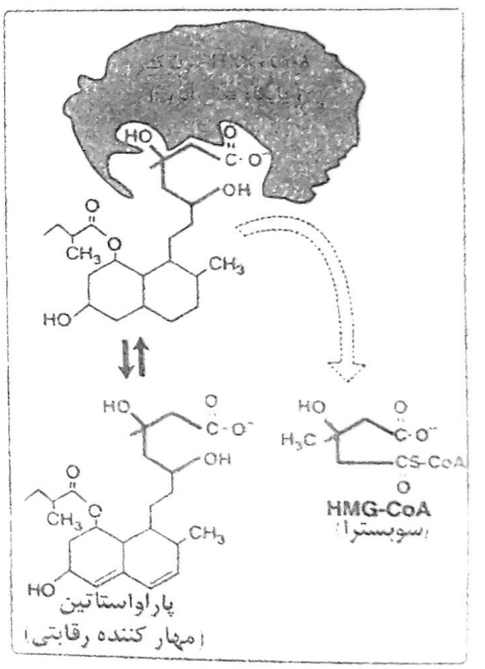
1- Irreversible
2- Reversible
3- Competitive
4- Noncompetitive



شکل ۱۲-۵

الف. اثر مهارکننده رقابتی بر نمودار سرعت اولیه واکنشی (V_0) بر غلظت سوبسترا [S] ب. منحنی لینویور - برک مربوط به مهار رقابتی یک آنزیم.

عمودی بیانگر $\frac{1}{V_{max}}$ اند، و با ثابت بودن V_{max} تغییری در آن‌ها رخ نمی‌دهد. در صورت حضور مهارکننده محل تقاطع با محور افق متفاوت خواهد بود، که نشان می‌دهد K_m واکنش در حضور مهارکننده افزایش می‌یابد، زیرا $\frac{-1}{K_m}$ از سمت منفی محور افق به طرف صفر نزدیک‌تر می‌شود (ر.ک به شکل ۱۲-۵).

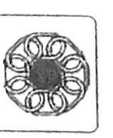


شکل ۱۳-۵

رقابت پاراواستاتین با HMG-CoA برای اتصال به جایگاه فعال آنزیم HMG-CoA ردوکتاز.

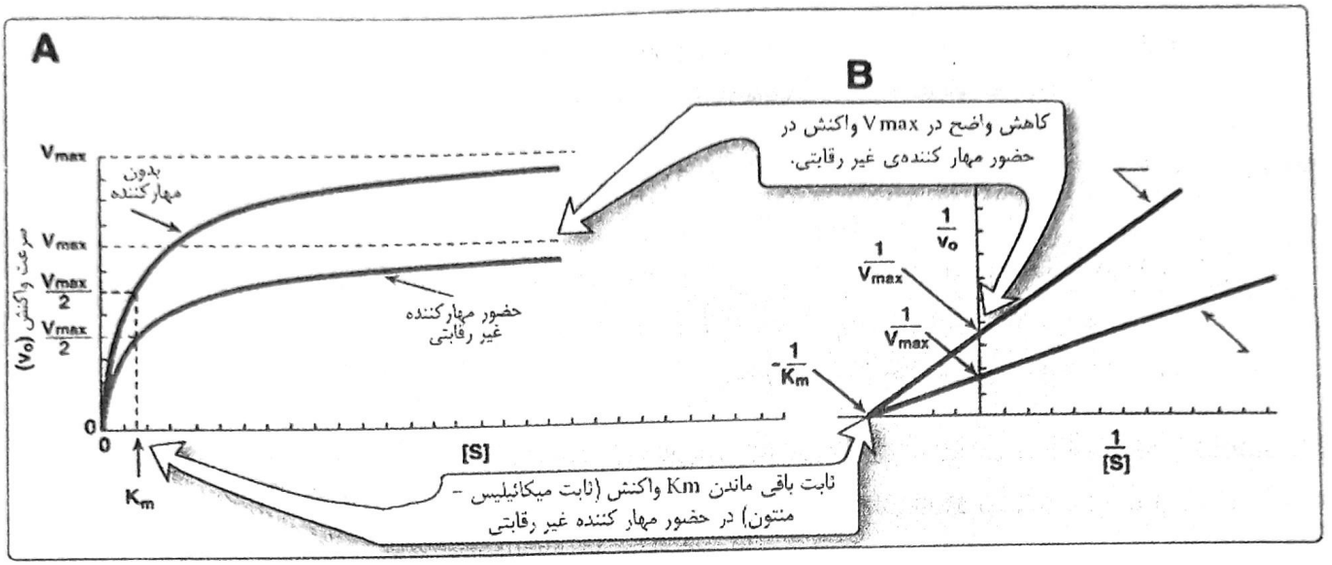
۴. داروهای استاتینی مثالی از مهارکننده‌های رقابتی (Statin drugs as examples of competitive inhibitors)

اولین مرحله از واکنش‌های ساخت کلسترول توسط این داروهای پایین آورندهٔ چربی[1] (آنتی‌هایپرلیپیدمیک) به صورت رقابتی مهار می‌شود. واکنش ساخت کلسترول توسط آنزیم *هیدروکسی متیل گلوتاریل - کوآ ردوکتاز*[2] *(HMG-CoA reductase)* کاتالیز می‌گردد (ر.ک به صفحه ۳۵۵) داروهای استاتین مانند آتورواستاتین[3] (لیپیتور[4]) و پراواستاتین[5] (پراواکول[6])* هستند، که از لحاظ ساختمانی، آنالوگ[7]



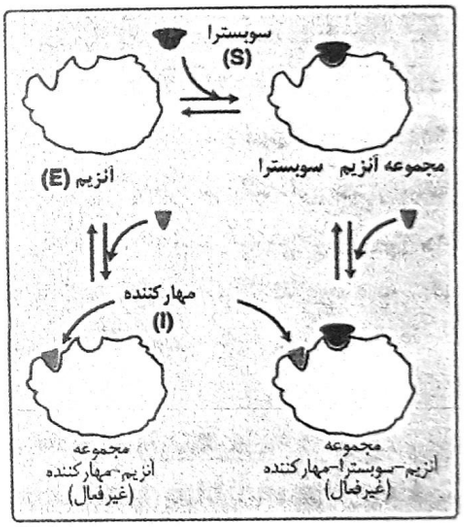
* برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد درمان بیماری افزایش لیپیدهای خون (هیپرلیپیدمی) به فصل ۲۱ از کتاب Lippincott's Illustrated review :pharmacology مراجعه شود.

1- Antihyperlipidemic
2- Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase
3- Atorvastatin
4- Lipitor
5- Pravastatin
6- Pravachol
7- Analog



شکل ۱۴-۵

الف. اثر مهارکننده غیررقابتی بر نمودار سرعت (V_o) در برابر غلظت سوبسترا [S] ب. نمودار لینویور - برک مربوط به مهارکنندهٔ غیررقابتی یک آنزیم.



شکل ۱۵-۵

مهارکننده غیررقابتی توانایی اتصال به آنزیم تنها و یا مجموعه آنزیم - سوبسترا را دارد.

(مشابه) سوبسترای طبیعی آنزیم *HMG-CoA* ردوکتاز می‌باشند و برای مهار فعالیت آنزیم با سوبسترا رقابت می‌کنند. بنابراین از این طریق، ساخت از نو[1] کلسترول در بدن مهار می‌شود و در نهایت غلظت کلسترول پلاسما **کاهش می‌یابد** (شکل ۱۳-۵).

B. Noncompetitive inhibition ب. مهار غیررقابتی

این نوع مهار، با اثر ویژه‌ای که بر روی حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) می‌گذارد، شناخته می‌شود (شکل ۱۴-۵). مهار غیررقابتی زمانی رخ می‌دهد که مهارکننده و سوبسترا از طریق جایگاه‌های متفاوتی به آنزیم متصل شوند. مهارکنندهٔ غیررقابتی می‌تواند به آنزیم تنها و یا به مجموعه آنزیم - سوبسترا (ES) متصل گردد و بنابراین از صورت گرفتن واکنش جلوگیری کند (شکل ۱۵-۵).

۱. اثر مهارکننده غیررقابتی بر روی V_{max} (Effect on V_{max}): افزایش غلظت سوبسترا نمی‌تواند بر مهارکنندهٔ غیررقابتی غلبه کند. **(مترجم: مهارکننده در جای دیگر به غیر از جایگاه سوبسترا قرار می‌گیرد).** بنابراین، این نوع مهارکننده‌ها حداکثر سرعت ظاهری واکنش را کاهش می‌دهند.

۲. اثر مهارکنندهٔ غیر رقابتی بر روی K_m (Effect on K_m): مهار

1- De novo

غیررقابتی، تداخلی در اتصال سوبسترا به آنزیم ایجاد نمی‌کند، بنابراین در حضور یا عدم حضور مهارکنندهٔ غیررقابتی دارای K_m یکسانی خواهد بود.

۳. اثر مهارکننده غیررقابتی بر نمودار لینویور- بـرک (Effect on Lineweaver-Burk plot): بـا تـوجه بـه شکـل ۱۴-۵، مشاهده می‌شود که نمودار نسبت به نمودار مربوط به مهارکنندهٔ رقابتی تغییرات واضحی دارد، از جمله کاهش V_{max} در حضور مهارکننده غـیررقابتی و ثابت ماندن K_m واکنش مشاهده می‌گردد (شکل ۱۴-۵).

۴. مـــــثال‌هایی از مـــــهارکننده غـــیررقابتی (Examples of noncompetitive inhibitors): برخی مـهارکننده‌ها بـا بـرقراری پیوندکووالان با گروه‌های خاصی از آنزیم‌ها فعالیت می‌کنند. به عنوان مثال، سرب باعث تشکیل پیوندکووالان با زنجیرهٔ جانبی سولفیدریل[1] سیستئین موجود در پروتئین‌ها می‌شود. پیوند با فلزات سنگین، نـوعی مهار غیررقابتی می‌باشد. *فروشلاتاز*[2]، آنـزیمی است کـه مـلحق‌شدن Fe^{2+} به پروتوپورفیرین[3] (پیش‌ساز هم ر.ک به صفحهٔ ۴۵۱) را کاتالیز می‌کند و این مثالی بود از آنزیم‌هایی که توسط سرب مـهار مـی‌شوند. مثال دیگر، انواع خاصی از حشره‌کش‌ها است که به عنوان مهارکنندهٔ غـیررقابتی عـمل مـی‌کنند و بـا بـرقراری پـیوندکـووالان بـا جـایگاه کاتالیتیکی آنزیم *استیل کولین استراز*[4] نقش مهارکنندگی خود را اعمال می‌کنند (آنزیمی که سبب تجزیه نوروترانسمیتر استیل کولین می‌شود). [توجه: باوجود تشکیل پیوندکووالان، اگر آنزیم بتواند دوباره به شکل فعال خود باز گردد، مهار به صورت برگشت‌پذیر خواهد بود.]

ج. استفاده از مهارکنندهٔ آنزیم‌ها به عنوان دارو

C. Enzyme inhibitors as drugs

با توجه به مطالعات انجام شده در آمریکا، تـقریباً نـیمی از ۱۰ داروی پـر مـصرف، به عنوان مـهارکننده آنـزیم‌ها عـمل مـی‌کنند. بـه عـنوان مـثال، **آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام**[5] که زیاد تجویز می‌شوند، از جمله **پنی‌سیلین**[6] و **آمـــوکسی‌سیلین**[7]*، مـهارکنندهٔ آنـزیمی هسـتند کـه در تشکـیل



* در ارتباط با مـهارکننده‌های سـنتز دیـوارهٔ سلولی باکتری‌ها به کتاب Pharmacology Lippincott's Illustrated Reviews فصل ۳۲ مراجعه کنید.

1- Sulfhydryl
2- Ferrochelatase
3- Protoporphyrin
4- Acetylcholinesterase
5- β-lactam antibiotics
6- Penicillin
7- Amoxicillin

دیواره سلولی باکتری‌ها نقش دارد. داروها می‌توانند با مهار واکنش‌های خارج سلولی نقش خود را ایفا کنند. این موضوع در مهارکننده‌های *آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)*[1] دیده می‌شود. این مهارکننده‌ها از طریق بلوک مهارکردن آنزیم فوق (ACE) که باعث شکستن آنژیوتانسین I (ATI) به آنژیوتانسین II (ATII) می‌شود، فشارخون را کاهش می‌دهند*. (مترجم: **داروها با اثر مهاری بر آنزیم ACE، مانع تشکیل ATII شده و لذا اثر انقباضی عروق برداشته می‌شود و به دنبال آن کاهش فشارخون به وجود می‌آید**) زیرا آنژیوتانسین II، به خودی خود یک منقبض‌کننده عروق است. این داروها که شامل کاپتوپریل[2]، انالپریل[3] و لیزینوپریل[4] می‌باشند، باعث اتساع عروق و در نتیجهٔ آن کاهش فشارخون می‌شوند.

VIII. تنظیم فعالیت آنزیم

VIII. REGULATION OF ENZYME ACTIVITY

برای هماهنگ‌شدن واکنش‌های فراوان انجام شده در موجودات زنده، تنظیم سرعت فعالیت آنزیم‌ها، امری ضروری است. سرعت فعالیت اغلب آنزیم‌ها در پاسخ به تغییرات غلظت سوبسترا، تغییر می‌کند زیرا غلظت داخل سلولی بیشتر سوبستراها در محدودهٔ K_m قرار دارد. با افزایش غلظت داخل سلولی سوبسترا، سرعت واکنش هم افزایش پیدا می‌کند، تا بتواند غلظت سوبسترا را به میزان اولیه خود بازگرداند. آنزیم‌ها دارای عملکردهای تنظیمی اختصاصی هستند از جمله تنظیم با کمک *عوامل مؤثر تنظیم‌کننده*[5] یا ناظم، *تغییرات کووالانسی*[6] و یا کاهش یا افزایش در ساخت آنزیم‌ها در پاسخ به شرایط فیزیولوژیک که هر کدام را در ادامه بررسی خواهیم کرد.

الف. تنظیم آنزیم‌های ناظم

A. Regulation of allosteric enzymes

آنزیم‌های ناظم[7] توسط مولکول‌هایی به نام **عوامل مؤثر**[8] (به آنها تغییر**دهندهٔ ساختاری**[9] هم می‌گویند)، از طریق برقراری پیوند غیرکووالان در مکانی به غیر از جایگاه فعال آنزیم، تنظیم می‌شوند. این آنزیم‌ها از چندین زیر واحد تشکیل شده‌اند، جایگاه تنظیمی یا ناظم (یا آلوستریک)

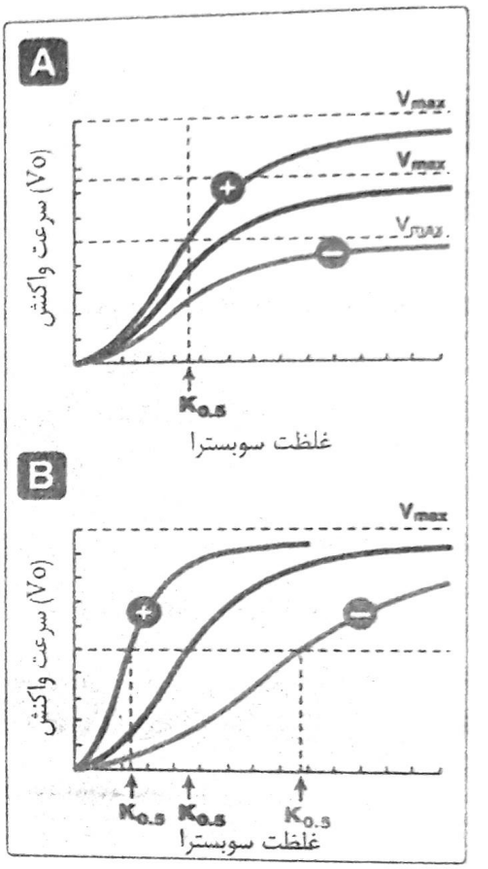


* در ارتباط با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین به فصل ۱۹ از کتاب Pharmacology Lippincott's Illustrated Reviews مراجعه کنید.

1- Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)
2- Captopril
3- Enalapril
4- Lisinopril
5- Allosteric effector
6- Covalent modification
7- Allosteric effector
8- Effector
9- Modifiers

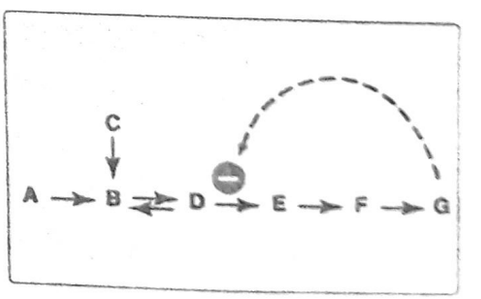
آنزیم می‌تواند در مکانی قرار گیرد که زیر واحد مربوط به آن هیچ گونه فعالیت کاتالیتیکی نداشته باشد. حضور عوامل مؤثر تنظیم‌کننده یا ناظم می‌توانند تمایل آنزیم به سوبسترای خود را تغییر دهند یا این که حداکثر فعالیت کاتالیتیکی آنزیم را تعدیل کنند و یا این که هر دو کار را انجام دهند. عوامل مؤثری که فعالیت آنزیم را کم می‌کنند، **عوامل مؤثر منفی**[1] نامیده می‌شوند در حالی که **عوامل مؤثر مثبت**[2]، سبب افزایش فعالیت آنزیم می‌گردند. آنزیم‌های تنظیم‌کننده یا ناظم اغلب اولین مرحله واکنش را تحت تأثیر کاتالیزی خود قرار می‌دهند.

۱. عوامل هموتروپیک (Homotropic effectors): هنگامی که خود سوبسترا عامل مؤثر باشد، به اثر آن هموتروپیک می‌گویند. اغلب اوقات سوبسترای تنظیم‌کننده به عنوان عامل مؤثر مثبت عمل می‌کند. در این جا، حضور این سوبسترا در یک جایگاه فعال سبب تسهیل سایر اتصالات آنزیم ـ سوبسترا در سایر جایگاه‌ها می‌شود. بنابراین طی این عمل جایگاه‌های تعاونی خود را آشکار می‌کنند. منحنی این آنزیم‌ها در نمودار سرعت اولیهٔ واکنش (V_0) نسبت به غلظت سوبسترا [S] به صورت سیگموئیدی است. (شکل ۱۶-۵) قبلاً ذکر شده بود که مشخصه آنزیم‌ها پیروی از کینتیک میکائیلیس ـ مِنتن[3] و داشتن شکل هذلولی[4] می‌باشد اما آن چه در این آنزیم‌ها گفته شده در تضاد با مطالب قبلی می‌باشد. [توجه: این اثر تعاونی که در پیوند سوبسترا در جایگاه فعال دیده می‌شود، همانند اتصال اکسیژن به هموگلوبین می‌باشد.] عوامل مؤثر مثبت و عوامل مؤثر منفی با اثر بر روی آنزیم‌های ناظم[5] می‌توانند بر حداکثر سرعت واکنش (V_{max}) یا $K_{0.5}$ و یا هر دو اثر بگذارند.



شکل ۱۶-۵
اثر عوامل مؤثر منفی (−) و مثبت (+) بر آنزیم آلوستریک. الف. V_{max} تغییر کرده. ب. آن غلظتی از سوبسترا که برای رسیدن به نصف حداکثر سرعت واکنش لازم است ($K_{0.5}$) تغییر کرده است.

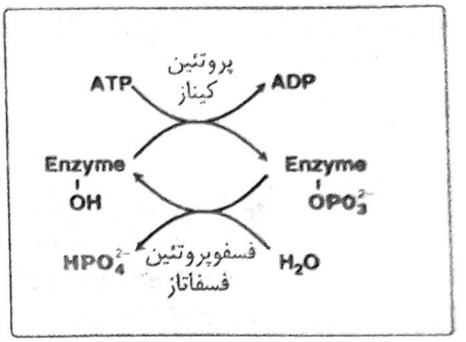
۲. عوامل مؤثر هتروتروپیک (Heterotropic effectors): اثر هتروتروپیک، اثری است که عامل مؤثر درآن، سوبسترای واکنش نیست. برای مثال، به بازخورد مهاری و منفی نمایش داده شده در شکل ۱۷-۵ توجه کنید. با توجه به شکل، آنزیمی که باعث تبدیل شدن مادهٔ D به E می‌شود دارای یک مکان ناظم[6] برای محصول نهایی، یعنی مادهٔ G می‌باشد. با افزایش غلظت مادهٔ G (برای مثال، به علت متناسب نبودن سرعت ساخت و مصرف مادهٔ G)، معمولاً اولین مرحله غیرقابل برگشت در واکنش مورد نظر، مهار می‌شود. همان طور که می‌دانید سلول به یک میزان معینی از مواد نیاز دارد حال این بازخوردهای مهاری[7] یا



شکل ۱۷-۵
بازخورد (فیدبک) مهاری (منفی) مسیر متابولیکی.

1- Negative effectors
2- Positive effector
3- Michaels-Menten Kinetics
4- Hyperbolic
5- Allostric enzyme
6- Allosteric Site
7- Feedback inhibition

پس‌نورد منفی با عملکرد خود، میزان ورود سوبسترا به واکنش برای تولید محصول را کنترل می‌کنند و از این طریق مقدار مناسبی از محصول نهایی را در اختیار سلول می‌گذارند. با عوامل اثرگذار[1] هتروتروپیک زیاد برخورد خواهیم کرد، مثالی از این عوامل مؤثر، آنزیم تجزیه‌کنندهٔ کربوهیدرات‌ها (گلیکولیتیکی) به نام *فسفوفروکتوکیناز I*[2] است که توسط سیترات[3] (که سوبسترای این آنزیم نیست) به شیوهٔ ناظم[4] مهار می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۷۸).



شکل ۱۸-۵
تعدیل‌کننده‌های کووالانسی که با افزودن یا برداشتن گروه فسفات کار خود را انجام می‌دهند.

ب. تنظیم آنزیم‌ها به وسیلهٔ تغییرات کووالان
B. Regulation of enzymes by covalent modification

بسیاری از آنزیم‌ها با تغییر کووالانسی تنظیم می‌شوند که اغلب با افزودن و یا حذف گروه‌های فسفات از ریشه‌های اختصاصی اسیدهای آمینهٔ سرین، ترئونین و تیروزین موجود در آنزیم همراه است. فسفریلاسیون پروتئین‌ها به عنوان یکی از مراحل تنظیم سلولی مطرح است.

۱. فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون (Phosphorylation and dephosphorylation):

واکنش‌های **فسفریلاسیون** به کمک گروهی از آنزیم‌ها به نام *پروتئین کینازها*[5]، کاتالیز می‌گردد. (**مترجم: آنزیم به کمک پروتئین کینازها فسفریله می‌شود**) و ATP نقش **دهندهٔ فسفات** را در این‌ها ایفا می‌کند. در قدم بعدی گروه‌های فسفات با فعالیت *فسفوپروتئین فسفاتازها* از آنزیم‌های فسفریله جدا می‌شوند (همان طور که در شکل ۱۸-۵ مشاهده می‌شود).

۲. پاسخ آنزیم به فسفریلاسیون (Response of enzyme to phosphorylation):

با توجه به نوع آنزیم، فسفریله یا دفسفریله‌شدن آنزیم می‌تواند فعالیت آن را کاهش یا افزایش دهد. به عنوان مثال، فعالیت *گلیکوژن فسفریلاز* (آنزیمی که گلیکوژن را تجزیه می‌کند) با فسفریله‌شدن، افزایش می‌یابد، این در حالی است که فعالیت *گلیکوژن سنتاز* (آنزیمی که در ساخت گلیکوژن نقش دارد) با فسفریله‌شدن، کاهش می‌یابد (ر.ک به صفحه ۲۲۸).

1- effector
2- Phosphofructokinase I
3- Citrate
4- Allostrically
5- Protein Kinases

مدت زمان ایجاد تغییر	نتیجه	عوامل تاثیرگذار رایج (فاکتورهای رایج)	وقایع تنظیمی
خیلی سریع	تغییر در سرعت (v_0)	سوبسترا	مهار توسط سوبسترا
خیلی سریع	تغییر در V_{max} و/یا K_m	محصول واکنش	مهار توسط محصول نهایی
خیلی سریع	تغییر در V_{max} و/یا $K_{0.5}$	محصول نهایی مسیر	کنترل الوستریک
خیلی سریع (در حد چند دقیقه)	تغییر در V_{max} و/یا K_m	سایر آنزیم‌ها	تعدیل کننده های کووالانسی
ساعت‌ها یا حتی روزها	تغییر در مقدار آنزیم	هورمون ها یا متابولیت‌ها	ساخت و یا تجزیه آنزیم

شکل ۱۹-۵

شیوه‌های تنظیم فعالیت آنزیم‌ها. [توجه: مهارشدن توسط محصول نهایی نیز به عنوان بازخورد منفی تلقی می‌شود.]

ج. القاءکننده یا سرکوب‌کننده ساخت آنزیم

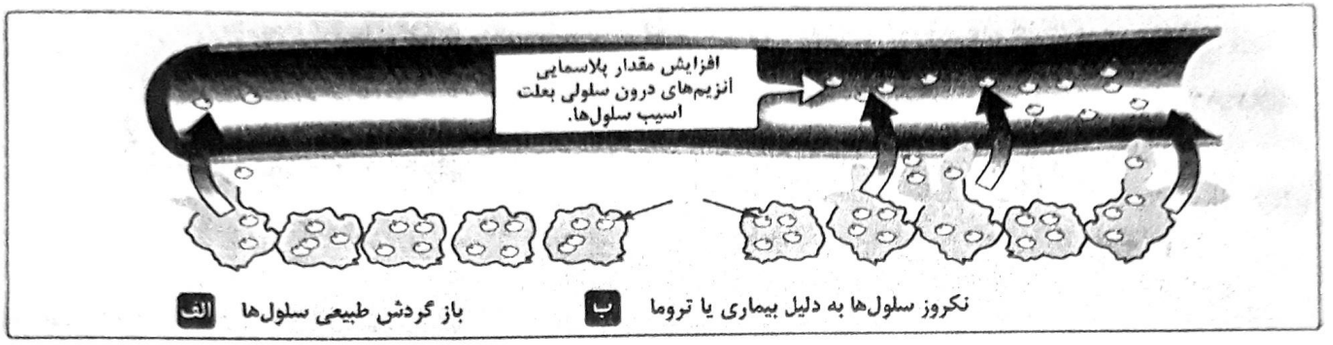
C. Induction and repression of enzyme synthesis

روش‌های تنظیمی که تا به حال گفته شد، فعالیت مولکول‌های آنزیمی موجود را تغییر می‌دهند. با این حال، سلول‌ها همچنین می‌توانند میزان آنزیم موجود را نیز از طریق تغییر سرعت تجزیه آنزیم یا از طریق تغییر سرعت سنتز آنزیم (بیشتر از این طریق) تنظیم کنند. با افزایش القاء یا کاهش (سرکوب) ساخت آنزیم، در میزان کل جایگاه‌های فعال در سلول تغییر ایجاد می‌شود. آنزیم‌هایی که از این طریق تنظیم می‌شوند آنهایی هستند که در یک دوره از تکامل حضور دارند و یا آنهایی که در شرایط فیزیولوژیک خاص در بدن دارای نقش هستند. به عنوان مثال با افزایش قند خون میزان انسولین خون هم زیاد می‌شود تا سبب افزایش ساخت یک سری آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم گلوکز شود (ر.ک به صفحه ۱۸۶). اما باید به این نکته توجه کرد که آنزیم‌هایی که بدن آنها را به طور معمول و دائم استفاده می‌کند از این طریق تنظیم نمی‌شوند. تنظیم سطح آنزیمی بدن با القاء و سرکوب ساخت پروتئین، به آهستگی صورت می‌گیرد (ممکن است چند ساعت تا چند روز وقت نیاز باشد). در حالی که با تنظیم آلوستریکی یا ناظم و یا تنظیم کووالانسی که در فعالیت آنزیم تغییر ایجاد می‌کنند می‌توان در مدت چند ثانیه تا چند دقیقه سطح آنزیمی بدن را تنظیم کرد. شکل ۱۹-۵ خلاصه‌ای از راه‌های رایج کنترل فعالیت آنزیمی را نشان می‌دهد.

IX. نقش آنزیم‌ها در تشخیص بالینی

IX. ENZYMES IN CLINICAL ACTIVITY

آنزیم‌های پلاسما را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد. گروه اول که نسبتاً تعداد کمی را شامل می‌شود، شامل آنزیم‌هایی است که به صورت فعال از



شکل ۲۰-۵

رهاسازی آنزیم‌های درون سلولی از سلول‌های طبیعی و سلول‌های بیمار و آسیب دیدهٔ بدن.

سلول‌های خاص به داخل پلاسما ترشح می‌شوند (**مترجم: برای انجام وظیفه خود باید به داخل خون ترشح شوند**). همانند آنزیم‌های زایموژنی[1] که برای تشکیل لختهٔ خون از کبد ترشح می‌شوند (زایموژن = پیش‌سازهای غیرفعال آنزیم)، گروه دوم که انواع بیشتری از آنزیم‌ها را شامل می‌شود؛ عبارت است از آنزیم‌هایی که در طی مرگ سلول‌ها، به داخل پلاسما ترشح می‌شوند. این گروه از آنزیم‌ها مربوط به واکنش‌های درون سلولی هستند و در پلاسما فعالیت فیزیولوژیکی ندارند. در افراد سالم، سطح این آنزیم‌ها در خون تقریباً ثابت است. این ثبات در سطح این گروه از آنزیم‌ها در پلاسما به علت یکسان بودن سرعت خروج آنزیم‌ها از سلول‌های آسیب دیده با سرعت تجزیه آنها در پلاسمای خون است (ر.ک به شکل ۲۰-۵) افزایش سطح پلاسمایی این آنزیم‌ها نشان از یک ضایعه سلولی را می دهد.

پلاسما بخش سیال و بدون سلول خون است. در تست‌های آزمایشگاهی برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی، اغلب از **سرم** خون استفاده می‌شود. با سانتریفوژکردن خون لخته شده می‌توان سرم را از سایر اجزاء خون استخراج کرد. پلاسما مایع فیزیولوژیک بدن است در حالی که سرم در آزمایشگاه تهیه می‌شود.

الف. تغییر در سطح پلاسمایی آنزیم‌ها در وضعیت بیماری
A. Alteration of plasma enzyme levels in disease states

در بیماری‌هایی که به بافت‌های بدن آسیب وارد می‌شود، ترشح آنزیم‌های

1- Zymogen

داخل سلولی به پلاسما زیاد می‌شود. اندازه‌گیری میزان این آنزیم‌ها نقش تعیین‌کننده‌ای را در مراحل تشخیصی بیماری‌های قلبی، کبدی بیماری‌های مرتبط با عضله اسکلتی و سایر بیماری‌های مربوط به بافت‌های بدن، بر عهده دارد. اغلب، سطح فعالیت آنزیمی در پلاسما با میزان آسیب وارده به بافت متناسب است. بنابراین تعیین میزان افزایش فعالیت آنزیمی در پلاسما در بررسی پیش‌آگهی بیماری‌ها مؤثر است.

ب. استفاده از آنزیم‌های پلاسما به عنوان ابزار تشخیصی

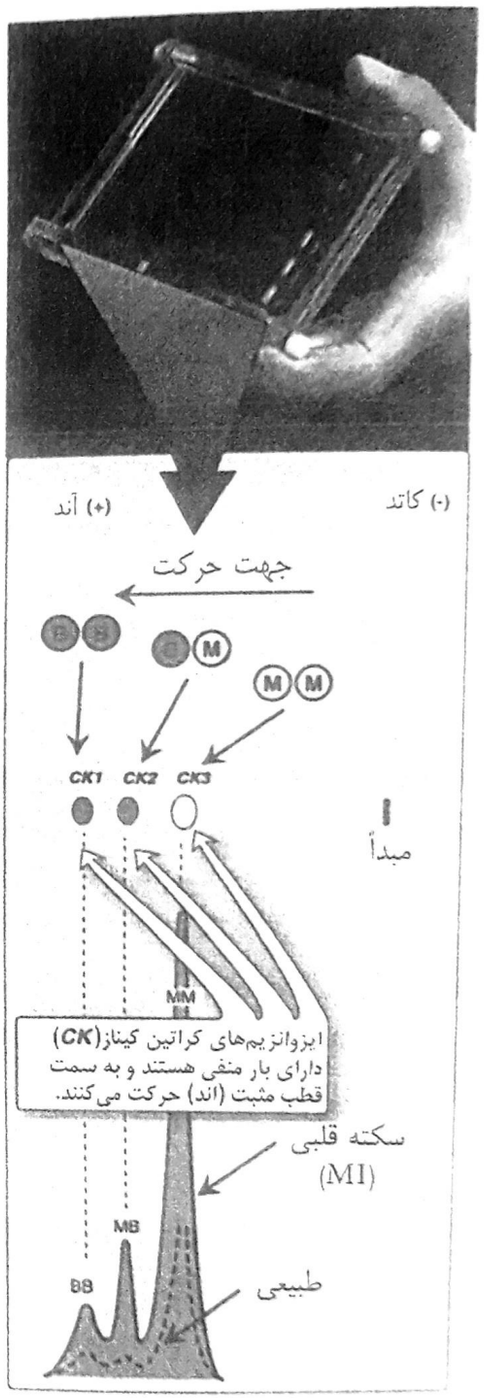
B. Plasma enzymes as diagnostic tools

برخی آنزیم‌ها در یک یا تعدادی از بافت‌ها نسبتاً فعالیت بیشتری دارند پس با مواجه‌شدن با افزایش آن‌ها می‌توان دریافت که به بافت‌های مربوطه آسیب وارد شده است. به عنوان مثال، آنزیم *آلانین ترانسفراز*[1] (ALT) به طور معمول در کبد فراوان یافت می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۰۴). پس افزایش سطح *ALT* (*آلانین ترانسفراز*) در پلاسما می‌تواند بیانگر آسیب به بافت کبدی باشد. [توجه: از جمله تست‌های انجام شده برای تعیین عملکرد کبد، تعیین سطح *ALT* در پلاسما می‌باشد.] افزایش غلظت آنزیم‌های پلاسمایی که در بسیاری از بافت‌های بدن توزیع شده‌اند ارزش تشخیصی زیادی ندارد، زیرا به طور قطعی محل آسیب سلولی را نشان نمی‌دهد.

ج. ایزوآنزیم‌ها و بیماری‌های قلبی

C. Isoenzymes and diseases of the heart

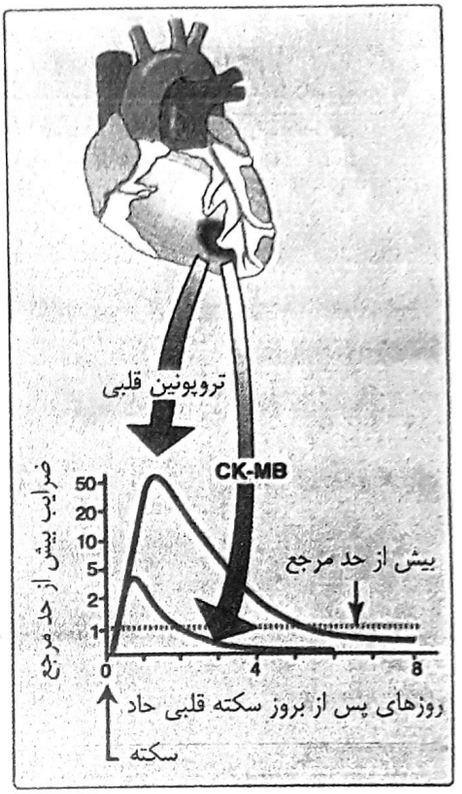
اغلب ایزوآنزیم‌ها (یا همان ایزوزیم‌ها[2]) آنزیم‌هایی هستند که واکنش‌های شیمیایی یکسان را کاتالیز می‌کنند. اما این بدین معنی نیست که خصوصیات فیزیکی آنها الزاماً یکسان باشد زیرا تفاوت‌های ژنتیکی در توالی اسیدهای آمینهٔ آنها یافت می‌شود. با روش الکتروفورز[3] می‌توان ایزوآنزیم‌ها را از یکدیگر جدا کرد زیرا تعداد اسیدهای آمینه باردار متفاوتی دارند. (ر.ک به شکل ۲۱-۵) اعضاء و اندام‌های متفاوت، نسبت‌های خاصی از ایزوآنزیم‌ها را دارند. الگوی ایزوآنزیم‌های پلاسما در تشخیص آسیب‌های بافتی به کار می‌رود. به عنوان مثال، میزان آنزیم *کراتین کیناز*[4] (*CK*) در پلاسما اغلب برای تشخیص سکته قلبی[5] به کار می‌رود، خصوصاً هنگامی که تفسیر نوار قلب[6] دشوار باشد به عنوان مثال به علت سابقهٔ بیمار در داشتن بیماری‌های قلبی، اندازه‌گیری *CK* کارآمد است.



شکل ۲۱-۵
ساختار زیر واحدها، حرکت الکتروفوریتیکی، فعالیت آنزیمی در ایزوآنزیم‌های *کراتین‌کیناز* (CK).

1- Alanine aminotransferas
2- Isozyme
3- Electrophoresis
4- Creatine Kinase
5- Myocardial infarction (MI)
6- Electrocardiogram

۱. ساختار چهارم ایزوآنزیم‌ها (Quaternary structure of isoenzymes): اغلب ایزوآنزیم‌ها از زیرواحدهای متفاوتی ساخته شده‌اند که این تفاوت زیرواحدها باعث ایجاد ترکیبات گوناگون می‌شود. به عنوان مثال آنزیم *کراتین‌کیناز (CK)* دارای سه ایزوآنزیم است، که عبارتند از: $CK1 = BB$، $CK2 = MB$، $CK_3 = MM$ (مترجم = B (Brain یا مغذی) و M =Muscle یا ماهیچه‌ای) زیرواحدهای پلی‌پپتیدی مطرح شده برای آنزیم *کراتین کیناز* می‌باشند که به ۳ طریق می‌توانند در ایزوآنزیم حضور یابند). هر کدام از این ایزوآنزیم‌ها حرکت الکتروفوریتیکی[1] خاص خود را دارند (ر.ک به شکل ۲۱-۵). [توجه: طبق شواهد، تمامی *کراتین کیناز*های مغز از نوع اول (CK1=BB) می‌باشند، در حالی که *کراتین کیناز* عضلات از نوع سوم (CK3=MM) است. در عضلات قلبی یک‌سوم ($\frac{1}{3}$) از *کراتین کینازهای* موجود، از نوع دوم (CK2=BM) و دوسوم ($\frac{2}{3}$) باقی‌مانده از نوع سوم (CK2 = MM) می‌باشند.]



شکل ۲۲-۵

پیدایش تروپونین و کراتین‌کیناز (CK) در پلاسما پس از سکته قلبی.

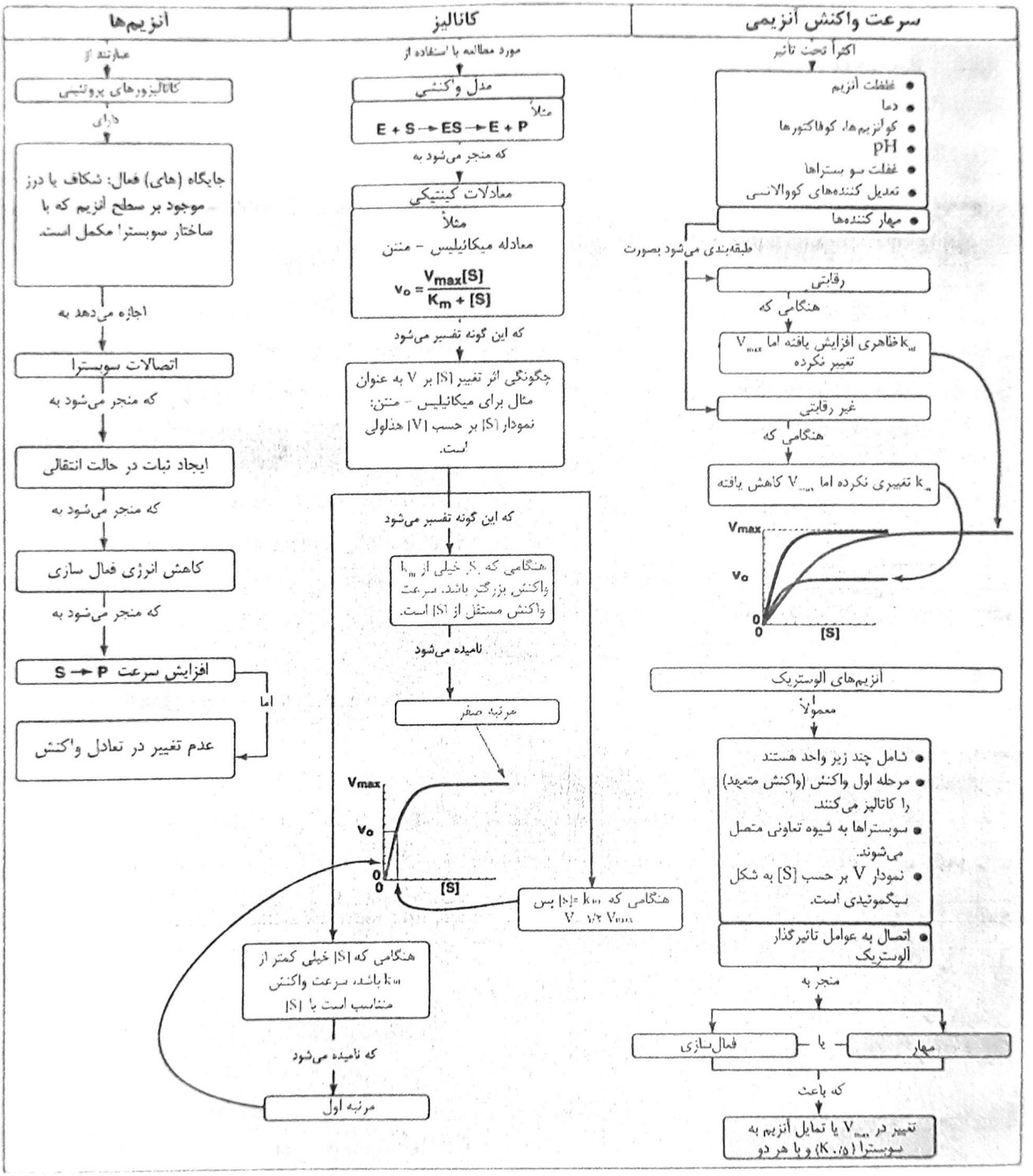
۲. تشخیص سکته قلبی (Diagnosis of myocardial infarction): برای تشخیص سکته قلبی (MI) از اندازه‌گیری سطح پروتئین‌های اختصاصی قلب در خون استفاده می‌شود؛ زیرا بافت قلبی تنها بافتی است که بیش از ۵٪ فعالیت تام آنزیم *کراتین کیناز*[2] را در آن، ایزوآنزیم نوع دو (CK_2=MB) برعهده دارد. وجود این نوع ایزوآنزیم دورگه (هیبرید) از *کراتین کیناز* به طور اختصاصی طی سکته قلبی حاد در پلاسما مشاهده می‌شود. به دنبال سکته قلبی حاد، تقریباً پس از ۸-۴ ساعت پس از شروع درد قفسه سینه می‌توان این ایزوآنزیم‌ها را در پلاسما یافت و طی ۲۴ ساعت به حداکثر میزان فعالیت خود می‌رسند و در نهایت پس از گذشت ۷۲-۴۸ ساعت به میزان اولیه خود باز می‌گردند (ر.ک به شکل ۲۲-۵). تروپونین I[3] (TP-I) و تروپونین T[4] (TP-T) پروتئین‌های تنظیمی هستند که در انقباض عضلات قلبی شرکت می‌کنند. این پروتئین‌ها به دنبال آسیب قلبی در پلاسما ترشح می‌شوند. تروپونین قلبی I (cTnI) نسبت به آسیب بافت‌های قلب، حساسیت[5] و ویژگی[6] بالایی دارد. cTnI ظرف مدت ۶-۴ ساعت پس از آسیب به بافت، در پلاسما یافت می‌شود و پس از ۲۸-۸ ساعت به حداکثر میزان خود می‌رسد و طی ۱۰-۳ روز میزان آن در پلاسما همچنان بالا می‌ماند. افزایش سطح تروپونین در پلاسما بهتر از اندازه‌گیری مرسوم CK_2 می‌تواند نتایج سوء را در آنژین ناپایدار[7] و سکته قلبی نشان دهد.

1- Electrophoretic
2- Creatine kinase
3- Troponin I
4- Tropnin T
5- Sensitivity
6- Specficity
7- Unstable angina

X. خلاصه فصل

X. CHAPTER SUMMARY

آنزیم‌ها **کاتالیزورهای پروتئینی** هستند که سرعت واکنش‌های شیمیایی را به وسیله کاهش انرژی حالت انتقالی[۱]، افزایش می‌دهند. خودآنزیم‌ها در طی واکنش مصرف نمی‌شوند. در ساختار آنزیم‌ها، مکان‌های چاله مانندی به نام **جایگاه فعال**[۲] وجود دارد. در جایگاه فعال آنزیم زنجیره‌های جانبی از اسیدهای آمینه هستند که در ایجاد پیوند سوبسترا (S) با آنزیم (E) نقش دارند. به نظر می‌رسد که اتصال سوبسترا به آنزیم (ES) با ایجاد تغییر در آنزیم (به علت جفت و جورشدن در آن) باعث انجام واکنش می‌شود. مجموعه آنزیم - سوبسترا (ES) به مجموعهٔ آنزیم - محصول (EP) تبدیل می‌شود و در نهایت با تجزیه این مجموعه، محصول نهایی واکنش (P) و آنزیم (E) (به همان فرم اولیه خود) حاصل می‌شود. آنزیم‌ها با فراهم کردن یک **مسیر واکنشی جایگزین**[۳] که **انرژی آزاد فعال‌سازی کمتری**[۴] نیز دارد، باعث پیشرفت سریع واکنش در شرایط عادی سلولی می‌شوند. آنزیم به دلیل عدم ایجاد تغییر در انرژی آزاد واکنش‌دهنده‌ها و محصولات، تغییری در تعادل واکنش ایجاد نمی‌کند. اغلب آنزیم‌ها از **کینتیک میکائیلیس - منتن**[۵] پیروی می‌کنند در ضمن نمودار سرعت اولیه واکنش (V_o) به غلظت سوبسترا [S] در آن‌ها به شکل **هذلولی**[۶] می‌باشد که همانند منحنی جداشدن اکسیژن از میوگلوبین است. به هر ماده‌ای که سرعت واکنش‌های کاتالیزشدهٔ آنزیمی را کم کند، مهارکننده می‌گویند. مهارکننده‌های برگشت‌پذیر به دو دسته کلی، رقابتی (که باعث **افزایش** در K_m **ظاهری** واکنش می‌گردند) و غیر رقابتی (که باعث کاهش در V_{max} ظاهری واکنش می‌گردند) تقسیم می‌شوند. از طرف دیگر، منحنی **آنزیم‌های تنظیمی که دارای چند زیر واحداند**[۷]، به شکل **سیگموئیدی** است؛ همانند منحنی حاصل از جداشدن اکسیژن از هموگلوبین، این دسته از آنزیم‌ها به طور معمول **اولین مرحلهٔ**[۸] **(مترجم: یا مرحله مشترک و عمومی این مرحله می‌تواند به مسیرهای مختلفی منتهی شود و لذا مرحله وجه مشترک تمام مسیرها می‌باشد)** واکنش (که معمولاً محدودکننده سرعت[۹] یا تنظیم‌کننده یا به عبارت دیگر آهسته‌ترین مرحله[۱۰] است) را کاتالیز می‌کنند. آنزیم‌های تنظیمی[۱۱] به واسطه یک سری مولکول‌ها به نام عوامل مؤثر[۱۲] (و یا تغییردهنده[۱۳]) تنظیم می‌شوند که این مولکول‌ها به محلی از آنزیم، جدا از جایگاه فعال آنزیم، به صورت غیرکووالانسی پیوند برقرار می‌کنند. عوامل مؤثر می‌توانند **مثبت**[۱۴] (که سرعت واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم‌ها را افزایش می‌دهند) یا **منفی**[۱۵] (که سرعت واکنش‌های کاتالیزه شده توسط آنزیم‌ها را کاهش می‌دهند) باشند. آنزیم‌های ناظم[۱۶] در یک واکنش می‌توانند باعث تغییر میل ترکیبی آنزیم به سوبسترا شوند، یا حداکثر فعالیت کاتالیتیکی آنزیم‌ها را تغییر دهند و یا هر دو کار را انجام دهند. آنزیم‌ها با کمک روش‌های دیگری از جمله، تغییردهنده‌های کووالانسی و ایجاد تغییر در سرعت ساخت و تجزیه آنزیم‌ها می‌توانند تنظیم شوند. در پزشکی آنزیم‌ها دارای ارزش تشخیصی و درمانی می‌باشند.



شکل ۲۳-۵

نقشه مفاهیم کلیدی آنزیم‌ها. S = سوبسترا، [S] = غلظت سوبسترا، P = محصول، E = آنزیم، V_0 = سرعت اولیه، V_{max} = حداکثر سرعت واکنش، K_m = ثابت میکائیلیس، $K_{0.5}$ = غلظتی از سوبسترا که برای رسیدن به نیمی از حداکثر سرعت واکنش نیاز است.

سؤالات درسی Study Questions

یک گزینه صحیح را انتخاب نمایید:

۵-۱. در موارد مسمومیت با اتیلن گلیکول و اسیدوز متابولیکی که ویژگی مشخص این مسمومیت است؛ درمان شامل، اصلاح کردن اسیدوز و برداشت اتیلن گلیکول‌های باقی‌مانده و نیز تجویز مهارکننده‌های الکل دهیدروژناز می‌باشد (ADH، الکل: NAD^+ اکسیدوردوکتاز) این آنزیم، باعث اکسیدشدن کربن اتیلن گلیکول به اسیدهای آلی می‌شود که اسیدوز را ایجاد می‌کند. اتانول (الکل غلات نظیر جو) به عنوان یک مهارکننده برای درمان مسمومیت با اتانول گلیکول استفاده می‌شود که به عنوان یک مهارکننده رقابتی عمل می‌کند. اتانول به عنوان یک مهارکنندهٔ رقابتی:

الف) موجب افزایش K_m شده و بر V_{max} اثری ندارد.
ب) موجب کاهش K_m شده و بر V_{max} اثری ندارد.
ج) موجب افزایش V_{max} شده و بر K_m اثری ندارد.
د) موجب کاهش V_{max} شده و بر K_m اثری ندارد.
ه) موجب کاهش V_{max} و K_m می‌شود.

پاسخ صحیح = الف. در حضور مهارکننده رقابتی، میل ترکیبی آنزیم به سوبسترا کم می‌شود، اما با افزایش سطح سوبسترا، واکنش می‌تواند به V_{max} خود برسد (شکل‌های ۱۲-۵ و ۱۴-۵ را مشاهده کنید و تفاوت اثر مهارکننده‌های رقابتی و غیررقابتی را مطالعه نمایید).

۵-۲. آنزیم الکل دهیدروژناز (ADH) برای انجام فعالیت کاتالیتیکی خود به NAD^+ نیاز دارد. در واکنشی که توسط ADH کاتالیز می‌گردد یک الکل به یک آلدهید اکسید می‌شود و در کنار آن NAD^+ به NADH احیا می‌شود و سرانجام از آنزیم جدا می‌گردد. NAD^+ به عنوان (.....) عمل می‌کند.

الف) آپوآنزیم
ب) کوآنزیم -کوسوبسترا
ج) کوآنزیم -گروه پروستتیک
د) کوفاکتور
ه) عوامل هتروتروپیک

پاسخ صحیح = ب. کوآنزیم -کوسوبستراها مولکول‌های کوچک آلی هستند که به صورت موقت به آنزیم وصل شده و هنگام تغییر شکل آنزیم از آن جدا می‌شوند. کوآنزیم -گروه پروستتیک، مولکول‌های کوچک آلی هستند که به صورت دائمی به آنزیم متصل می‌شوند و به هنگام تغییر شکل آنزیم همچنان بر روی آنزیم قرار دارند. کوفاکتورها یون‌های فلزی هستند. عوامل هتروتروپیک هم که اصلاً سوبسترا نیستند.

۵-۳. یک مرد ۷۰ ساله درد قفسه سینه به مدت ۱۲ ساعت، در اورژانس پذیرش شده است. بررسی سطح سرمی کراتین کیناز (CK) در زمان پذیرش (روز اول) و نیز به صورت روزانه انجام می‌شود (ر.ک به شکل ۲۴-۵). در روز دوم پس از پذیرش، بیمار دچار اختلال در ضربان قلب (آریتمی[1]) شد، که این اختلال با استفاده از ۳ مرحله شوک الکتریکی[2] که دو تای آخر آن با حداکثر انرژی انجام شد، پایان یافت. با قراردادن دو بالشتک[3] با قطر ۱۲cm، انجام می‌شود. این پدها (بالشتک) با دیواره قفسه سینه کاملاً تماس دارند. در شوک الکتریکی از ولتاژ الکتریکی کوتاه استفاده می‌شود. ریتم طبیعی قلب دوباره برقرار شد و در طی روزهای بعد، دیگر اختلال در ضربان قلب (آریتمی) اتفاق نیفتاد. درد قفسه سینه نیز کاهش یافت و در روز دهم قطع شد کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح است؟

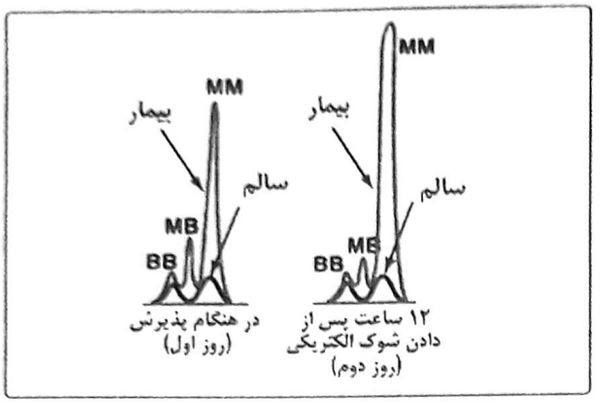
الف) در ۴۸ تا ۶۴ ساعت اول پذیرش، بیمار سکته قلبی داشته است.

ب) بیمار در روز دوم سکته قلبی داشته است.

ج) بیمار در هنگام پذیرش آنژین یا درد قفسه سینه داشته است.

د) بیمار در روز دوم دچار آسیب به عضله اسکلتی شده است.

ه) اطلاعات داده شده، نشانه‌ای از سکته قلبی بیمار قبل و بعد از پذیرش نشان نمی‌دهد.



شکل ۲۴-۵

سطح سرمی کراتین کیناز (CK).

پاسخ صحیح = د. نمودار کراتین‌کیناز (CK) در هنگام پذیرش نشان‌دهندهٔ افزایش ایزوزیم MB می‌باشد که بیان می‌کند بیمار طی ۱۲ تا ۲۴ ساعت قبل از پذیرش، سکتهٔ قلبی را تجربه کرده است [توجه: ایزوآنزیم MB با گذشت ۴۸ تا ۶۴ ساعت از سکته قلبی به حد نرمال و طبیعی خود باز می‌گردد] در روز دوم، ۱۲ ساعت پس از دادن شوک الکتریکی، ایزوآنزیم MB کم شده، بنابراین به قلب بیمار آسیب زیادی وارد نشده است، اما ایزوآنزیم MM پس از دادن شوک الکتریکی در بیمار افزایش یافته، این موضوع بیانگر آسیب احتمالی به عضلات می‌باشد که در طی دادن شوک الکتریکی مکرر حاصل شده است. باید در نظر داشت که شوک الکتریکی، انقباض تشنجی در عضلات به وجود می‌آورد. به طور معمول، آنژین یا درد قفسه سینه به علت اسپاسم (گرفتگی)های زودگذر در عروق قلبی ایجاد می‌شود بنابراین باعث مرگ بافت نمی‌شود و به علت عدم مرگ بافت‌ها، سطح کراتین کیناز در سرم زیاد نمی‌شود.

1- Arrhythmia
2- Electric cardioconversion
3- Paddles

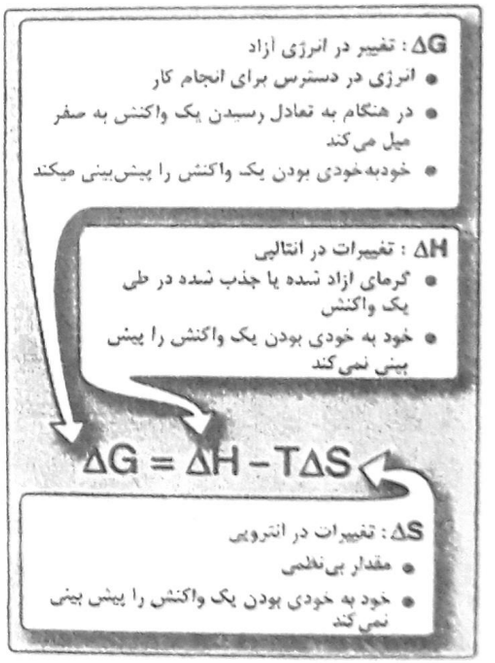
بخش ۲:
متابولیسم بینابینی
Intermediary Metabolism

۶ بیوانرژی و فسفریلاسیون اکسیداتیو
Bioenergetics and Oxidative Phosphorylation

سید محمدرضا معنوی

I. OVERVIEW I. نظر اجمالی

بیولوژی[1] انتقال و کاربرد انرژی در سیستم‌های بیولوژیک را توصیف می‌کند. بیوانرژی از چند قانون پایه‌ای در دانش ترومودینامیک، به خصوص مفهوم انرژی آزاد استفاده می‌کند. تغییرات در انرژی آزاد (AG) معیاری از انجام‌پذیری یک واکنش شیمیایی ارائه می‌کند و بنابراین می‌تواند امکان این که یک واکنش یا فرآیند به‌وقوع بپیوندد را پیش‌بینی کند. در بیوانرژی تنها مقدار انرژی ابتدایی و انتهایی موادموجود در واکنش مورد بررسی قرار می‌گیرد و نه مکانیسم یا زمان مورد نیاز برای انجام یک تغییر شیمیایی به طور خلاصه بیوانرژی امکان انجام یک واکنش را پیش‌بینی می‌کند در حالی که سینتیک مقدار سرعت یک واکنش را اندازه‌گیری می‌کند.



شکل ۱-۶
رابطه بین تغییرات انرژی آزاد (G)، آنتالپی (H)، و آنتروپی (S). در این رابطه T دمای مطلق برحسب درجه کلوین (°K) است که برابر است با: °K = °C+۲۷۳.

II. FREE ENERGY II. انرژی آزاد

جهت و مقدار پیشرفت یک واکنش شیمیایی به تغییرات دو فاکتور در طی واکنش بستگی دارد. این فاکتورها آنتالپی[2] (ΔH، مقدار تغییر گرما در واکنش‌دهنده و محصولات) و آنتروپی[3] (ΔS، مقدار تغییر بی‌نظمی در واکنش‌دهنده‌ها و محصولات، شکل ۱-۶) هستند که هیچ یک از این مقادیر ترمودینامیکی به تنهایی برای تشخیص این که یک واکنش شیمیایی در جهتی که نوشته شده رخ می‌دهد کافی نیستند. با این حال زمانی که به شیوه

1- Bioenergetics
2- Enthalpy
3- Entropy

محاسباتی با هم ترکیب شوند (رک به شکل ۱-۶) آنتالپی و آنتروپی[1] یک کمیت سومی را تعریف می‌کنند به نام انرژی آزاد[2] (G) که جهت انجام یک واکنش شیمیایی را به طور خود به خودی، پیش‌بینی می‌کند.

III. FREE ENERGY CHANGE تغییرات انرژی آزاد

تغییرات در انرژی آزاد به دو صورت نمایش داده می‌شود، ΔG و ΔG°. ΔG مقدار تغییرات انرژی آزاد بوده و بنابراین جهتی که یک واکنش به آن سمت پیشرفت می‌کند را در هر غلظتی از واکنش‌دهنده‌ها و محصولات نشان می‌دهد. بنابراین ΔG تغییرات انرژی را زمانی که غلظت واکنش‌دهنده‌ها و محصولات برابر ۱ مول بر لیتر است نشان می‌دهد (توجه: غلظت پروتون‌ها مقدار 10^{-7} مول بر لیتر در نظر گرفته می‌شود که همان $pH = 7$ است) اگر چه ΔG° تغییرات انرژی[3] آزاد را در غلظت‌های غیر فیزیولوژیک نشان می‌دهد با این وجود در مقایسه با تغییرات انرژی واکنش‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. علاوه بر این ΔG° به راحتی از مقدار ثابت تعادل محاسبه می‌شود. (ر.ک به صفحه ۱۳۶) این قسمت به کاربرد ΔG می‌پردازد؛ ΔG° در صفحه ۱۳۵ توضیح داده شده است.

الف. علامت ΔG جهت انجام یک واکنش را پیش‌بینی می‌کند
A. Sign of ΔG predicts the direction of a reaction

تغییر در انرژی آزاد، ΔG، می‌تواند برای پیش‌بینی جهت انجام یک واکنش در دما و فشار ثابت مورد استفاده قرار گیرد. واکنش زیر را در نظر بگیرید:

$$A \rightleftharpoons B$$

۱. ΔG منفی است (Negative ΔG): اگر ΔG یک عدد منفی باشد، مقدار انرژی کاهش یافته است و واکنش به همان جهتی که نوشته شده است پیش می‌رود که در اینجا A تبدیل به B می‌شود (شکل الف ۲-۶) به این نوع واکنش انرژی‌زا[4] گفته می‌شود.

۲. ΔG مثبت است (Positive ΔG): اگر ΔG عدد مثبتی باشد، مقدار انرژی افزایش یافته است و واکنش به طور خود به خودی از B به A نمی‌رود (شکل ب ۲-۶). برای انجام واکنش تبدیل B به A باید انرژی به سیستم داده شود. این نوع واکنش انرژی خواه[5] گفته می‌شود.

۳. ΔG برابر صفر است (ΔG is zero): اگر $\Delta G = 0$ باشد مواد

1- Relationship with enthalpy and entropy
2- Free energy
3- Free energy change in
4- Exergonic reactions
5- Endergonic reactions

شرکت‌کننده در واکنش در تعادل هستند (توجه: زمانی که یک واکنش به طور خود به خودی پیشرفت می‌کند یعنی انرژی آزاد کاهش می‌یابد - تا زمانی واکنش ادامه می‌یابد که ΔG برابر صفر شده و تعادل[1] برقرار می‌گردد).

ب. ΔG واکنش رفت و برگشت

B. ΔG of the forward and back reactions

انرژی آزاد واکنش رفت[2] ($A \rightarrow B$) در مقدار با انرژی آزاد واکنش برگشت[3] ($B \rightarrow A$) برابر است اما علامت آن برعکس است. برای مثال اگر ΔG واکنش رفت برابر $-5Kcal/md$ باشد مقدار انرژی آزاد واکنش برگشت $+5Kcal/mol$ (توجه: ΔG را در واحد کیلوژول بر مول یا KJ/mol نیز می‌نویسند ($1Kcal = 4/2KJ$).

ج. ΔG به غلظت واکنش‌دهنده‌ها و محصولات بستگی دارد

C. ΔG depends on the concentration of reactants and products

ΔG واکنش $A \rightarrow B$ به غلظت واکنش‌دهنده و محصولات بستگی دارد. در دما و غلظت فشار ثابت رابطهٔ زیر به دست می‌آید:

$$\Delta G = \Delta G^{o} + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

که در این رابطه:

ΔG^{o}: تغییر انرژی آزاد استاندارد است.

R: ثابت گازهاست ($1/987Cal/mol/degree$)

T: دما برحسب کلوین (K^{o})

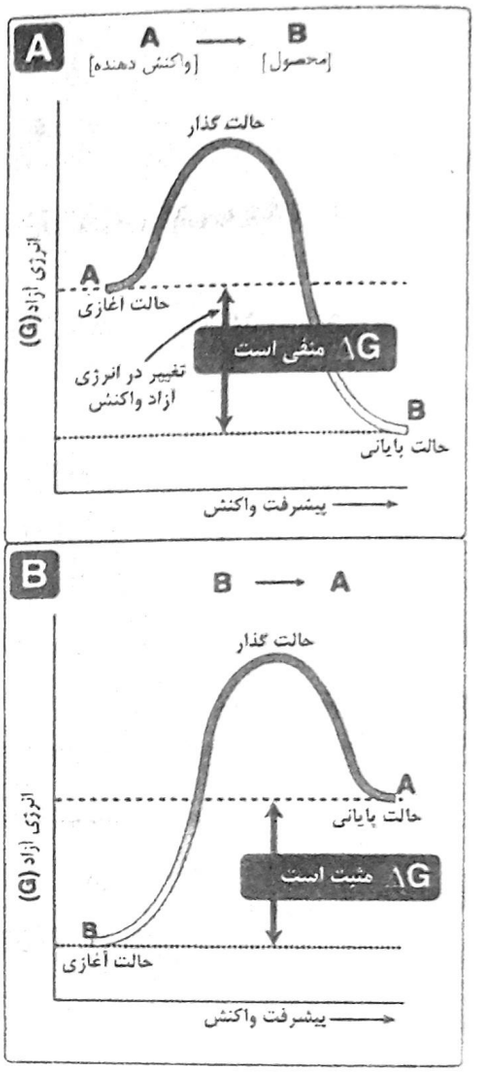
[A], [B]: غلظت واکنش‌دهنده و محصول هستند.

In: لگاریتم طبیعی است.

یک واکنش با ΔG^{o} مثبت می تواند در جهت رفت پیشرفت کند (با یک ΔG منفی) که اگر نسبت محصولات به واکنش‌دهنده‌ها $\frac{[B]}{[A]}$ به اندازه کافی کوچک باشد (که یعنی نسبت واکنش‌دهنده‌ها به محصولات بزرگ باشد) برای مثال واکنش زیر را در نظر بگیرید:

فروکتوز ۶ - فسفات ⇌ گلوکز ۶ - فسفات

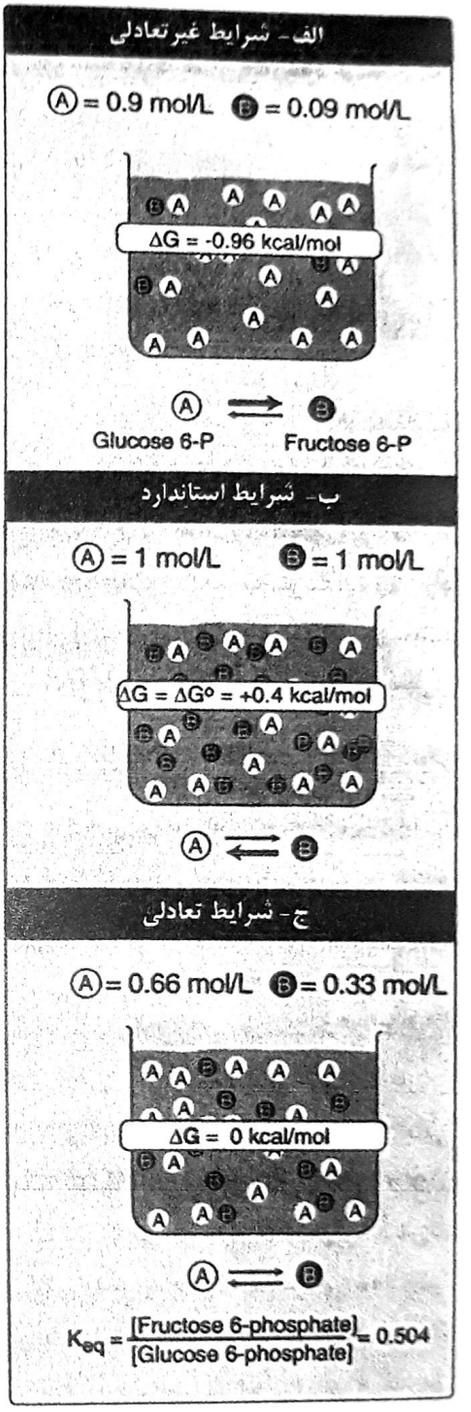
شکل الف ۳-۶ شرایط واکنش را نشان می‌دهد به طوری که غلظت واکنش‌دهنده، گلوکز ۶ - فسفات، نسبت به غلظت محصول، فروکتوز ۶ - فسفات، مقدار بالایی است. این به آن معناست که نسبت محصول به



شکل ۲-۶
تغییر در انرژی آزاد (ΔG) طی یک واکنش. الف. محصول انرژی آزاد کمتری دارد. ب. محصول انرژی آزاد بیشتری نسبت به واکنش‌دهنده دارد.

1- Equilibrium
2- Forward reaction
3- Backward reaction

واکنش‌دهنده کوچک است و مقدار $RT\ In \frac{[\text{فروکتوز ۶- فسفات}]}{[\text{گلوکز ۶- فسفات}]}$ عددی بزرگ و منفی است که باعث می‌شود ΔG با وجودی که ΔG° مثبت است، مقدار منفی داشته باشد و بنابراین واکنش در جهت رفت انجام شود.



شکل ۳-۶

ΔG یک واکنش بستگی به غلظت واکنش‌دهنده (A) و محصول (B) دارد. در تبدیل گلوکز ۶- فسفات به فروکتوز ۶- فسفات، ΔG منفی است. زمانی که نسبت واکنش‌دهنده (A) به محصول (B) بزرگ است (قسمت الف)؛ در شرایط استاندارد مثبت است (قسمت ب)؛ و در حالت تعادل برابر صفر است (قسمت ج).

د. تغییر انرژی آزاد استاندارد، ΔG°

D. Standard free energy change, ΔG°

تغییر انرژی آزاد استاندارد، ΔG° به این نام خوانده می‌شود چرا که برابر با تغییر انرژی آزاد است، ΔG، هنگامی که تحت شرایط استاندارد باشد که آن غلظت ۱ مول در لیتر واکنش‌دهنده و محصول است. (شکل ب۳-۶). تحت این شرایط لگاریتم طبیعی نسبت فرآورده به واکنش‌دهنده برابر با صفر است ($In1 = 0$) و بنابراین تساوی ذکر شده برابر خواهد بود با:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + O$$

۱. ΔG° تنها تحت شرایط استاندارد قابل محاسبه است (ΔG° is predictive only under standard conditions):

تحت شرایط استاندارد از ΔG° برای پیش‌بینی جهت پیشرفت یک واکنش استفاده می‌شود چرا که تحت این شرایط ΔG° برابر با ΔG است. با این حال، نمی‌توان از ΔG° از کمیت‌های ثابتی (R, T, Keq) تشکیل شده است و بنابراین با تغییرات غلظت واکنش‌دهنده‌ها و محصولات تغییر نمی‌یابد.

۲. رابطه بین ΔG° و K_{eq} (Relationship between ΔG° and K_{eq}):

در واکنش $A \rightarrow B$، نقطه تعادل زمانی ایجاد می‌شود که دیگر هیچ تغییر شیمیایی خالصی روی نمی‌دهد و آن زمانی است که به سرعت تبدیل A به B برابر با سرعت تبدیل B به A است. در این وضع نسبت [B] به [A] مقدار ثابتی است، بدون توجه به غلظت‌های حقیقی هر کدام از مواد شرکت کنند:

$$Keq = \frac{[B]eq}{[A]eq}$$

در این رابطه Keq ثابت تعادل[1] و [A]eq و [B]eq غلظت A و B در زمان تعادل هستند. اگر واکنش A-B در دما و فشار ثابت به تعادل برسد، در هنگام تعادل مقدار کل تغییر انرژی آزاد (ΔG) برابر با صفر است، بنابراین:

$$\Delta G = O = \Delta G^\circ + RT\ In \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

1- Equilibrium constant

به طوری که غلظت حقیقی A و B برابر با غلظت تعادلی واکنش‌دهنده و محصول [A]eq و [B]eq هستند و نسبت آنها همان طور که ذکر شد برابر است با Keq بنابراین:

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$$

این تساوی چند پیش‌بینی ساده را امکان‌پذیر می‌کند:

$A \rightleftharpoons B$	اگر $K_{eq} = 1$، پس $\Delta G^{\circ} = 0$
$A \rightharpoonup B$	اگر $K_{eq} > 1$، پس $\Delta G^{\circ} < 0$
$A \leftharpoondown B$	اگر $K_{eq} < 1$، پس $\Delta G^{\circ} > 0$

۳. ΔG° دو واکنش متوالی جمع‌پذیر هستند (ΔG° of two consecutive reactions are additive)

تغییرات انرژی آزاد استاندارد (ΔG°) در هر ترتیبی از واکنش‌های متوالی جمع‌پذیر هستند، همان طور که تغییرات انرژی آزاد (ΔG) این ویژگی را دارند برای مثال:

گلوکز + ATP ⟶ گلوکز ۶ فسفات + ADP $\Delta G^{\circ} = -۴۰۰۰$ cal/mol

فروکتوز ۶ - فسفات ⟶ گلوکز ۶ فسفات $\Delta G^{\circ} + ۴۰۰$ cal/mol

---

گلوکز + ATP ⟶ فروکتوز ۶ - فسفات + ADP $\Delta G^{\circ} - ۳۶۰۰$ cal/mol

۴. ΔGهای چند واکنش در یک مسیر جمع‌پذیر هستند (ΔGs of a pathway are additive)

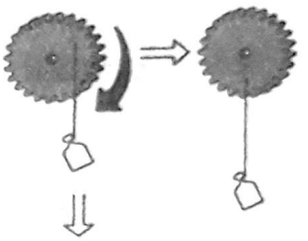
این ویژگی جمع‌پذیری تغییرات انرژی آزاد از اهمیت ویژه‌ای در مسیرهای بیوشیمیایی برخوردار است در جایی که واکنش‌دهنده‌ها باید از یک مسیر خاص (برای مثال، الف ب ج د ...) عبور کنند تا واکنش‌ها رخ دهد. تا زمانی که جمع ΔGهای واکنش‌ها مقداری منفی باشد مسیر واکنش به آن شکلی که نوشته می‌شود پیش می‌رود حتی اگر چند واکنش دارای ΔG مثبت باشند. البته آهنگ پیشرفت واکنش‌ها بستگی به کاهش انرژی فعال‌سازی از طریق آنزیم‌های کاتالیزگر واکنش‌ها دارد.

IV. ATP به عنوان حامل انرژی

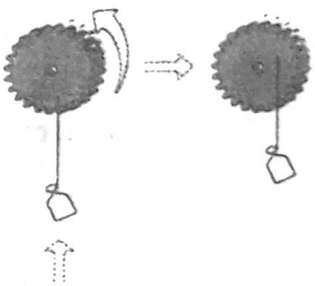
IV. ATP AS AN ENERGY CARRIER

واکنش‌ها یا فرآیندهایی که مقدار ΔG مثبت بزرگی دارند، مثل حرکت یون‌ها خلاف شیب غلظت مواد از یک غشای سلولی که حرکت انرژی خواه یون‌هاست، از طریق جفت‌شدن با یک فرآیند ثانویه خود به خودی با یک ΔG بزرگ و منفی مثل هیدرولیز انرژی‌زای آدنوزین تری‌فسفات (ATP) امکان‌پذیر است

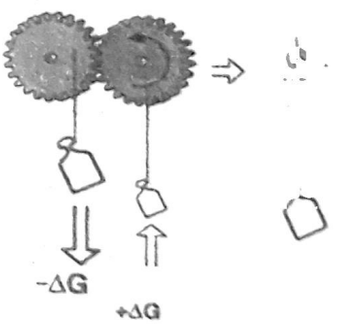
ΔG منفی) فرایند خودبخودی



ΔG مثبت) فرایند غیرخودبخودی



جفت شدن یک فرایند خودبخودی (-ΔG) با یک فرایند غیرخودبخودی (+ΔG) و بدست آمدن یک ΔG- در کل



مکانیکی جفت‌شدن فرآیندهای
ودی و غیر خودبخودی.

(توجه: در فقدان آنزیم‌ها، ATP یک مولکول باثبات است چرا که انرژی فعال‌سازی واکنش هیدرولیز آن بسیار بالاست). شکل ۴-۶ یک مدل مکانیکی از جفت‌شدن انرژی[1] را نشان می‌دهد. یک چرخ دنده که یک وزنه به آن متصل شده است به طور خود به خودی به سمتی حرکت می‌کند تا کمترین مقدار انرژی به دست آید، در این شرایط وزنه به پایین‌ترین مکان خود میل می‌کند (شکل الف ۶-۶). حالت برگشت آن (شکل ب ۴-۶) از نظر انرژی غیرمساعد است و به طور خود به خودی رخ نمی‌دهد. شکل ج ۴-۶ نشان می‌دهد که انرژی حرکت ساعد یک چرخ دنده می‌تواند یک چرخ دنده ثانویه را در جهتی که به طور خود به خودی به آن جهت نمی‌چرخد به حرکت درآورد. ساده‌ترین مثال از جفت‌شدن انرژی در واکنش‌های بیولوژیک هنگامی اتفاق می‌افتد که یک واکنش انرژی‌خواه و یک واکنش انرژی‌زا در یک میانجی با هم اشتراک داشته باشند.

الف. واکنش‌ها از طریق یک میانجی مشترک با یکدیگر جفت می‌شوند

A. Reactions are coupled through common intermediates

دو واکنش شیمیایی زمانی یک میانجی مشترک دارند که پشت سرهم به وقوع می‌پیوندد به طوری که محصول واکنش اول، واکنش‌دهنده برای واکنش دوم است. برای مثال با توجه به واکنش‌های زیر:

$$A + B \longrightarrow C + D$$

$$D + X \longrightarrow Y + Z$$

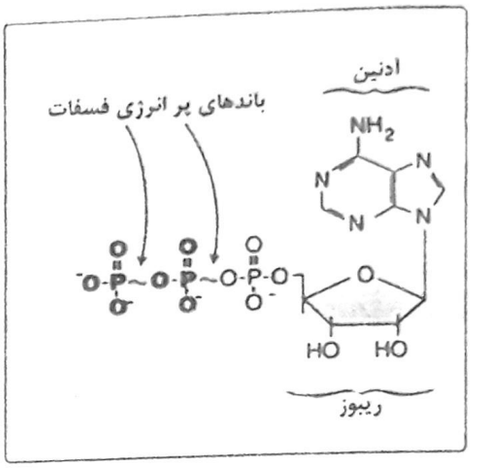
D همان میانجی مشترک است و می‌تواند به عنوان یک حامل انرژی شیمیایی بین دو واکنش عمل کند خیلی از واکنش‌های جفت شده[2] از ATP برای تولید یک میانجی مشترک استفاده می‌کنند. این واکنش‌ها ممکن است با انتقال یک گروه فسفات از ATP به یک مولکول دیگر همراه باشد. واکنش‌های دیگر همراه با انتقال فسفات از یک میانجی پر انرژی به آدنوزین دی فسفات[3] (ADP)، برای تشکیل ATP هستند.

ب. انرژی حمل شده توسط ATP

B. Energy carried by ATP

ATP از یک مولکول آدنوزین تشکیل شده است (آدنین + ریبوز) به طوری که سه گروه فسفات به آن متصل شده‌اند (شکل ۵-۶). اگر یک فسفات حذف شود، ADP تولید می‌شود؛ اگر دو فسفات حذف شوند آدنوزین مونوفسفات (AMP) حاصل می‌شود. مقدار انرژی آزاد استاندارد هیدرولیز

1- Energy coupling
2- Coupled reactions
3- Adenosine diphosphate

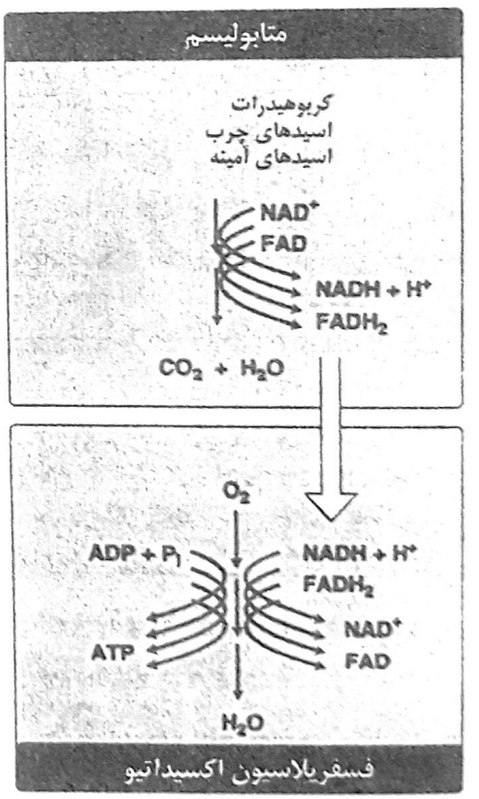


شکل ۵-۶
آدنوزین تری‌فسفات.

ΔG° ،ATP، به طور تقریبی برابر است با ۷/۳Kcal/mol – برای هر کدام از دو گروه فسفات انتهایی، به دلیل این ΔG° بزرگ و منفی، ATP به عنوان یک ترکیب فسفات‌دار پرانرژی شناخته می‌شود.

۷. زنجیره انتقال الکترون
V. ELECTRON TRANSPORT CHAIN

مولکول‌های غنی از انرژی، مثل گلوکز، طی یک سری از واکنش‌های اکسیداتیو متابولیزه می‌شوند و در نهایت CO_2 و آب آزاد می‌شوند (شکل ۶-۶). میانجی‌های متابولیک این واکنش‌ها به کوآنزیم‌های خاصی الکترون می‌دهند. نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید (NAD^+) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید[1] (FAD) تا کوآنزیم‌هایی پرانرژی را تشکیل دهند، NADH و $FADH_2$، این کوآنزیم‌ها می توانند به نوبت هر کدام یک جفت الکترون را به یک سری حامل الکترون اختصاصی که به طور مجموع زنجیره انتقال الکترون نامیده می‌شوند، بدهند. هنگامی که الکترون‌ها از زنجیره انتقال الکترون عبور می‌کنند مقدار زیادی از انرژی آزادشان را از دست می‌دهند. قسمتی از این انرژی می تواند گرفته شود و به شکل تولید ATP از ADP و فسفات معدنی (Pi) استفاده شود. این فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو[2] نامیده می‌شود و در صفحه ۱۴۴ توضیح داده شده است. باقی‌ماندهٔ انرژی آزاد که به صورت ATP به دام نمی‌افتد در انجام واکنش‌های فرعی مثل انتقال Ca^{2+} به داخل میتوکندری، و تولید گرما کاربرد دارد.



شکل ۶-۶
تجزیه متابولیک مولکول‌های آزادکننده انرژی.

الف. میتوکندری
A. Mitochondrion

زنجیره انتقال الکترون در غشا داخلی میتوکندری قرار دارد و مسیر نهایی مشترکی است که الکترون‌های به دست آمده از منابع مختلف بدن به اکسیژن جریان می‌یابند. انتقال الکترون و سنتز ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو به طور مداوم در تمام بافت‌های حاوی میتوکندری انجام می‌گیرد.

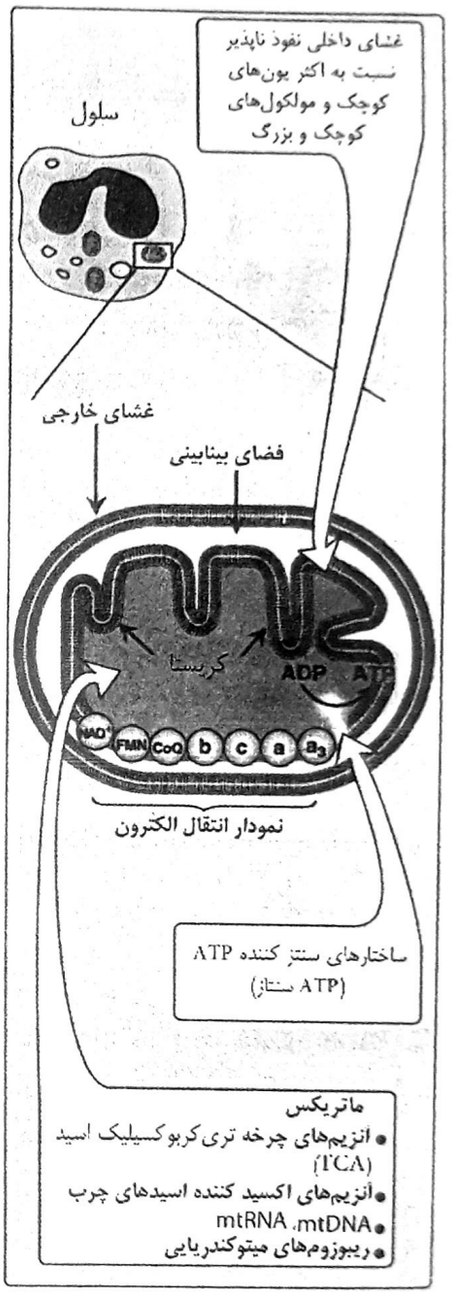
۱. غشاهای میتوکندری (Membranes of the mitochondrion):

اجزای تشکیل‌دهنده زنجیره انتقال الکترون در غشای داخلی قرار گرفته‌اند. اگر چه غشای خارجی دارای منافذ خاصی است که آن را نسبت به الکترون‌ها و مولکول‌های کوچک بسیار نفوذپذیر می‌کند، غشای داخلی میتوکندری یک ساختار تخصص یافته است که نسبت به اکثر یون‌های کوچک از جمله H^+، Na^+ و K^+ و مولکول‌های کوچک مثل ATP و ADP، پیرووات و سایر متابولیت‌های مهم برای فعالیت

1- Flavin adenine dinucleotide
2- Oxidative phosphorylation

میتوکندری، نفوذناپذیر است (شکل ۷-۶). حامل‌ها یا سیستم‌های انتقالی تخصص یافته‌ای برای حرکت دادن یون‌ها یا مولکول‌ها در عرض غشای داخلی مورد نیاز هستند. غشا داخلی میتوکندری به طور عجیبی غنی از پروتئین است، به طوری که نیمی از آن در انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو شرکت می‌کنند. غشای داخلی میتوکندری به شدت به هم پیچیده[1] است. پیچ‌خوردگی‌ها، که کریستا[2] نامیده می‌شوند، سطح تماس غشا را به شدت افزایش می‌دهند.

۲. ماتریکس میتوکندری (Matrix of the mitochondrion): این محلول ژل مانند در درون میتوکندری ۵۰٪ از پروتئین است. این مولکول‌ها شامل آنزیم‌های مسئول برای اکسیداسیون پیروووات، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب (از طریق بتا - اکسیداسیون) و آنهایی که در چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA) وجود دارند هستند. سنتز گلوکز، اوره و هِم به طور ناقص در ماتریکس میتوکندری انجام می‌گیرد. علاوه بر این ماتریکس حاوی NAD^+ و FAD (شکل اکسیدشدهٔ کوآنزیم‌های مورد نیاز به عنوان پذیرنده‌های هیدروژن) و ADP و Pi، که در تولید ATP به کار می‌روند نیز هست (توجه: ماتریکس همچنین حاوی RNA و DNA میتوکندریایی (mTRNA و mtDNA) و ریبوزوم میتوکندریایی نیز هست).

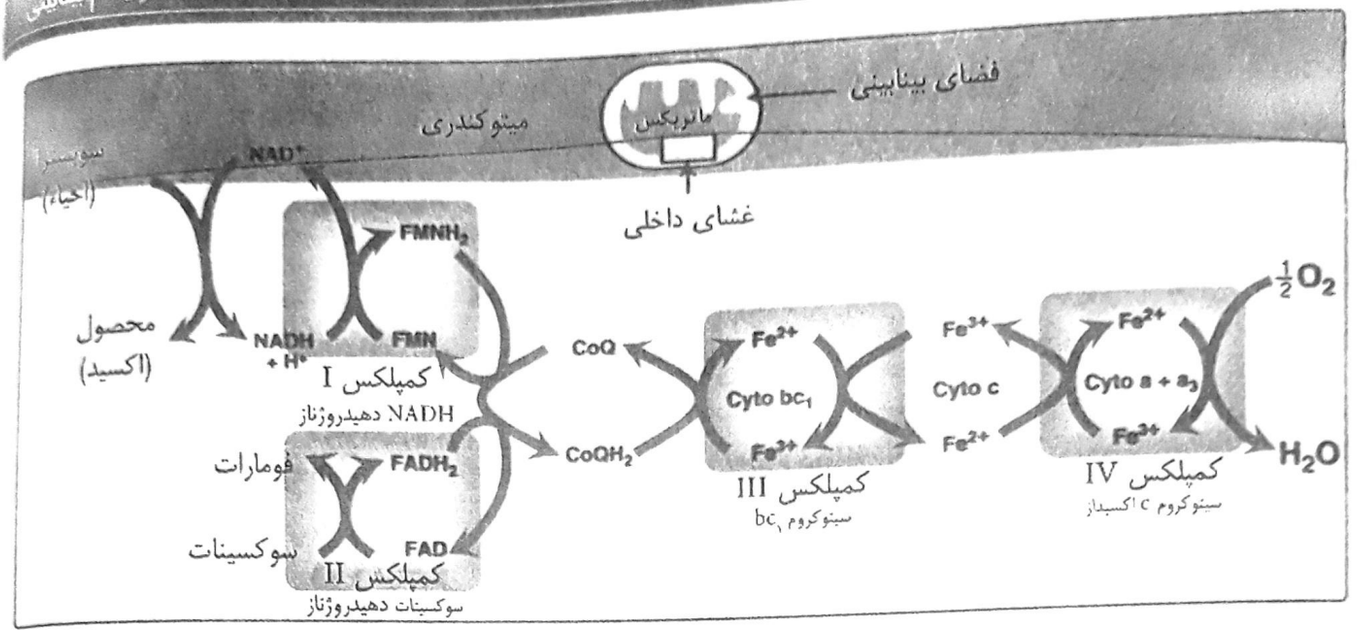


شکل ۷-۶. ساختار یک میتوکندری.
طرح شماتیک زنجیره انتقال الکترون و ساختار سنتزکننده ATP در غشای داخلی میتوکندری نشان داده شده است.
DNA = mtDNA میتوکندریایی
RNA = mtRNA میتوکندریایی
(توجه: غشای خارجی نسبت به غشای داخلی به شدت نفوذپذیر است و فضای بین دو غشا مشابه با سیتوزول است).

ب. ساختار زنجیره انتقال الکترون
B. Organization of the electron transport chain

غشای داخلی میتوکندری به پنج کمپلکس پروتئینی به نام‌های I، II، III، IV و V تقسیم می‌شود. کمپلکس‌های I تا IV هر کدام قسمتی از زنجیره انتقال الکترون را تشکیل می‌دهند (شکل ۸-۶). هر کمپلکس پذیرنده یا دهندهٔ الکترون[3] به یک حامل نسبتاً متحرک الکترون است، مثل کوآنزیم Q و سیتوکروم C - هر حامل در زنجیره انتقال الکترون می‌تواند از یک دهنده الکترون، الکترون دریافت کند و در پی آن به حامل بعدی الکترون در زنجیره الکترون بدهد. الکترون‌ها در نهایت با اکسیژن و پروتون‌ها ترکیب می‌شوند و آب می‌سازند. این نیاز برای اکسیژن فرآیند انتقال الکترون را به زنجیره تنفسی تبدیل می‌کند که بیشترین سهم از مصرف اکسیژن بدن را به خود اختصاص می‌دهد. کمپلکس V یک کمپلکس پروتئینی است که از یک ساختار اختصاصی (Fo) که غشاء داخلی میتوکندری را می‌پوشاند و یک ساختار اختصاصی (F1) که به شکل کره و کروی به داخل ماتریکس برآمده می‌شود تشکیل شده است (ر.ک به صفحه ۱۴۵) کمپلکس V سنتز ATP را

1- Convoluted
2- Cristae
3- Electron donors and acceptors



شکل ۸-۶

زنجیره انتقال الکترون. (توجه: NADH طی فرآیندهای اکسایشی یا اکسیداسیون (کاتابولیکی) مختلفی تولید می‌شود، و به عنوان پیش ماده‌ای برای کمپلکس I است. سوکسینات، که یک میانجی بین چرخه TCA و زنجیره انتقال الکترون می‌باشد، به عنوان، پیش ماده برای کمپلکس II است).

کاتالیز می‌کند و به همین جهت به عنوان مجموعهٔ ATP سنتتاز[1] نیز شناخته می‌شود.

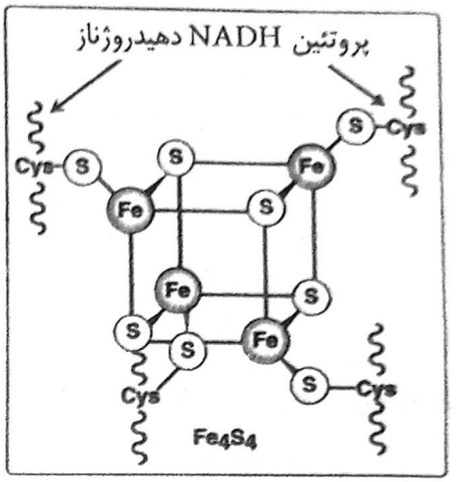
ج. واکنش‌های زنجیره انتقال الکترون

C. Reactions of the electron transport chain

به جز کو آنزیم Q، همهٔ اجزای زنجیره از جنس پروتئین هستند. این اجزا ممکن است آنزیم باشند مثل دهیدروژنازها، ممکن است حاوی آهن باشند به شکل مراکز آهن –سولفور، ممکن است در ارتباط با یک حلقه پورفیرینی باشند مثل سیتوکروم‌ها[2] و یا حاوی مس باشند همانند کمپلکس سیتوکرومی $a+a_3$.

۱. تشکیل NADH (Formation of NADH): NAD^+ توسط دهیدروژنازها که دو اتم هیدروژن را از پیش مادهٔ خود جدا می‌کنند به NADH احیاء می‌شود (برای دیدن مثال‌هایی از این واکنش‌ها به بحث مربوط به دهیدروژنازها در چرخه TCA در صفحه ۱۹۷ مراجعه کنید) دو الکترون و تنها یک پروتون (که همان یون هیدرید است، H^-) به NAD^+ انتقال می‌یابند و NADH و یک پروتون آزاد (H^+) را تشکیل می‌دهند.

1- ATP synthase complexes
2- Cytochromes



شکل ۹-۶
مرکز آهن - سولفور[1] در کمپلکس I. (توجه: کمپلکس‌های II و III نیز حاوی مراکز آهن-سولفور هستند).

۲. NADH دهیدروژناز (NADH dehydrogenase): پروتون آزاد به علاوه یون هیدرید همراه با NADH در مرحله بعد به NADH دهیدروژناز، کمپلکس پروتئینی (کمپلکس I) که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد انتقال می‌یابد. کمپلکس I دارای یک مولکول فلاوین مونونوکلئوتید[2] (FMN، کوآنزیمی که از نظر ساختاری مشابه FAD است، به شکل ۱۵-۲۸ در صفحه ۵۹۶ مراجعه کنید) با اتصال محکم است که پذیرنده دو اتم هیدروژن ($2e^- + 2H^+$) شده، تبدیل به FMNH2 می‌شود. NADH دهیدروژناز همچنین حاوی اتم‌های آهن است که با اتم‌های سولفور در تشکیل مراکز آهن - سولفور نقش دارد (شکل ۹-۶) این‌ها برای انتقال اتم‌های هیدروژن به جزء بعدی زنجیره، کوآنزیم Q (یوبی‌کینون) ضروری هستند.

۳. کوآنزیم Q (Coenzyme Q): (CoQ) از مشتقات کینون است به همراه یک دم بلند ایزوپرون و آب‌گریز. کوآنزیم Q، یوبی‌کینون نیز نامیده می‌شود چرا که در همهٔ سیستم‌های بیولوژیک حضور دارد. کوآنزیم Q یک حامل متحرک است که اتم‌های هیدروژن را از $FMNH_2$، که توسط NADH هیدروژناز[3] (در کمپلکس I) تولید می‌شود، از $FADH_2$ که توسط سوکسینات دهیدروژناز (در کمپلکس II) تولید می‌شود، از گلیسرفسفات دهیدروژناز (ر.ک به صفحه ۱۴۷) و آسیل کوآنزیم A دهیدروژناز[4] (ر.ک به صفحه ۳۱۳) دریافت می‌کند. کوآنزیم Q الکترون‌ها را به کمپلکس III منتقل می‌کند. سپس کوآنزیم Q به فلاوو پروتئین‌ها در سیتوکروم‌ها انتقال می‌یابد.

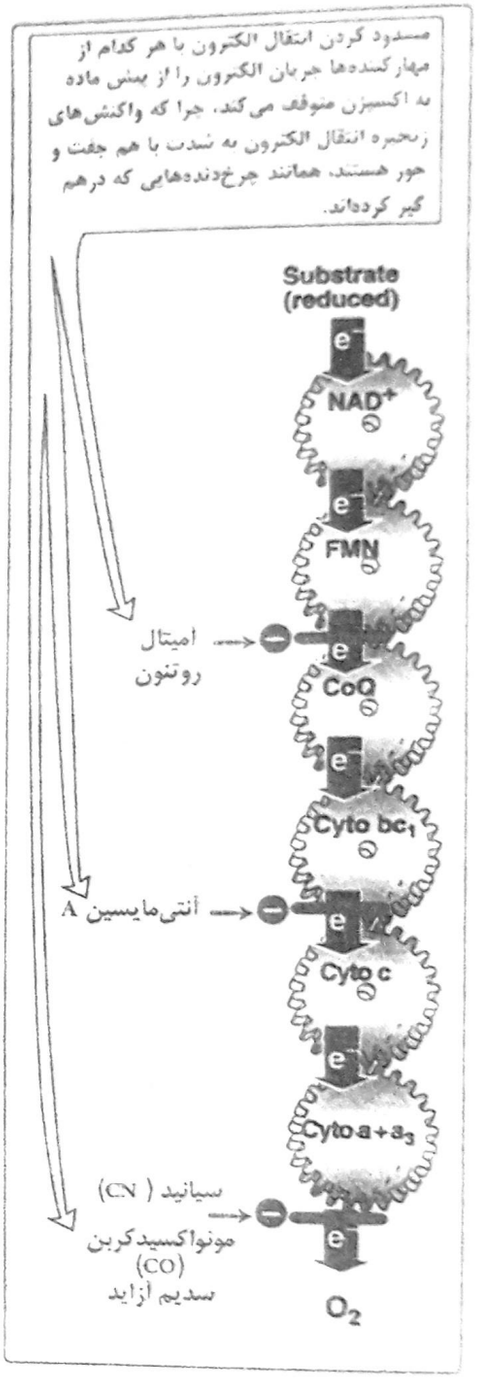
۴. سیتوکروم‌ها (Cytochromes): بقیه اجزاء زنجیره انتقال الکترون همگی سیتوکروم هستند. هر کدام از آنها حاوی یک گروه هِم است (یک حلقه پورفیرین به همراه آهن) برخلاف گروه‌های هِم در هموگلوبین، آهن سیتوکروم به طور برگشت‌پذیر از شکل فریک[5] (Fe^{3+}) خود به شکل فرو (Fe^{2+})[6] در نتیجهٔ یک قسمت معمول از کارکردش به عنوان یک حامل الکترون برگشت‌پذیر تبدیل می‌شود. الکترون‌ها در طول زنجیره از کوآنزیم Q به سیتوکروم‌های bc_1 (کمپلکس III)، C و $a+a_3$ (کمپلکس IV، شکل ۸-۶) حرکت می‌کنند (توجه: سیتوکروم C در ارتباط با سطح خارجی غشای داخلی است و همانند کوآنزیم Q یک ناقل متحرک الکترون است).

1- Iron-Sulfur Center
2- Flavin mononucleotide
3- NADH dehydrogenase
4- Acyl CoA dehydrogenase
5- Ferric
6- Ferrous

۵. سیتوکروم $a + a_3$ (Cytochrome a + a_3): این کمپلکس سیتوکرومی تنها ناقل الکترون است که آهن هم جایگاه اتصال آزاد برای واکنش مستقیم با O_2 دارد و بنابراین سیتوکروم اکسیداز نیز خوانده می‌شود. بنابراین جایگاه، الکترون‌های انتقال داده شده، O_2، پروتون‌های آزاد به یکدیگر می‌رسند و O_2 به آب احیاء می‌شود (شکل ۸-۶). سیتوکروم اکسیداز حاوی اتم‌های مس است که برای انجام واکنش این کمپلکس مورد نیاز هستند.

۶. مهارکننده‌های اختصاصی جایگاه‌ها (Site-specific inhibitors). مهارکننده‌های خاص جایگاه‌های انتقال الکترون شناسایی شده و در شکل ۱۰-۶ به نمایش در آمده‌اند. این ترکیبات با اتصال به یک جزء از یک زنجیره و مسدودکردن مسیر واکنش‌های اکسایش /احیاء مانع از حرکت الکترون‌ها می‌شوند بنابراین، تمام ناقلین الکترون قبل از محل مسدود شده کاملاً احیاء می‌شوند در حالی که تمامی آنها بعد از آن محل اکسیده می‌شوند. (توجه: مهار انتقال الکترون، سنتز ATP را مهار می‌کند چرا که این فرآیندها به شدت با هم همراه هستند.

احیاء ناقص اکسیژن به آب موجب تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن[1] (ROS) مثل سوپراکسید ($\dot{O}_2^-$)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و رادیکال‌های هیدروکسیل (OH^-) می‌شود. ROS به DNA و پروتئین‌ها آسیب می‌زند و موجب پراکسیده‌شدن چربی می‌شود. آنزیم‌هایی مثل سوپراکسید دیسموتاز[2]، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، دفاع‌های سلولی در برابر ROS هستند.



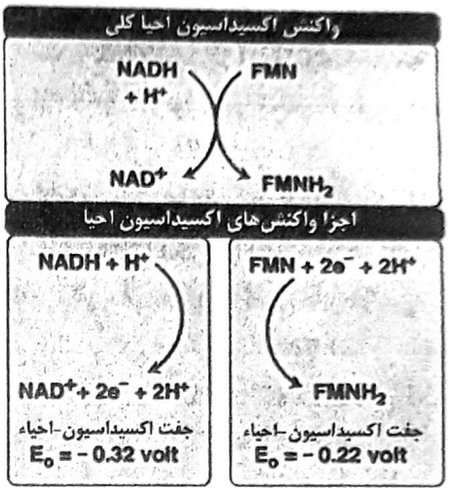
شکل ۱۰-۶
مهارکننده‌های اختصاصی برای جایگاه‌های انتقال الکترون توسط یک مدل مکانیکی برای جفت‌شدن واکنش‌های اکسایش - احیاء نشان داده شده‌اند. (توجه: شکل جریان عادی الکترون‌ها را نشان می‌دهد).

د. رهاشدن انرژی آزاد در حین انتقال الکترون
D. Release of free energy during electron transport

انرژی آزاد زمانی رها می‌شود که الکترون‌ها در طول زنجیره انتقال الکترون از یک دهنده الکترون[3] (عامل احیا) به یک پذیرنده الکترون[4] (عامل اکسیدکننده) انتقال می‌یابد. الکترون‌ها می‌توانند از شکل یون‌های هیدرید[5] (H^-) به NAD^+، از اتم‌های هیدروژن (H) به FMN، کوآنزیم Q و FAD و یا به شکل الکترون (e^-) به سیتوکروم‌ها انتقال یابند.

1- Reactive oxygen species (ROS)
2- Superoxide dismutase (SOD)
3- Electron donor
4- Electron acceptor
5- Hydride ions

۱. واکنش اکسیداسیون به احیاء (Red-OX) (Redox pairs): اکسایش (از دست دادن الکترون‌ها) به یک ترکیب همیشه همراه با کاهش (گرفتن الکترون) در یک ماده دیگر است. برای مثال، شکل ۱۱-۶ نشان می‌دهد که اکسایش NADH به NAD^+ همراه است با کاهش FMN به $FMNH_2$، این چنین واکنش‌های اکسیداسیون احیا می‌توانند به شکل جمع دو نیم واکنش جدا از هم نوشته شوند، یکی واکنش اکسیداسیون و دیگری واکنش احیاء (شکل ۱۱-۶). NAD^+ و NADH با هم یک جفت اکسیداسیون - احیاء تشکیل می‌دهند، همان طور که FMN و FMNH این چنین‌اند. جفت‌های اکسیداسیون - احیاء در تمایلشان به از دست دادن الکترون با هم فرق می‌کنند. این تمایل یک ویژگی خاصی از جفت‌های اکسیداسیون - احیاء است و می‌تواند به شکل کمیتی با یک ثابت مشخص شود، E (پتانسیل احیایی استاندارد) که واحد آن ولت است.



شکل ۱۱-۶
اکسیداسیون NADH توسط FMN، که به دو جز (بخش) جفت اکسیداسیون احیاء تقسیم شده است.

۲. پتانسیل احیایی استاندارد (Standard Reduction Potential) (E_o): در جفت‌های احیاءکننده می‌تواند از بیشترین مقدار منفی تا بیشترین مقدار مثبت مرتب شود. هر چه E در یک جفت منفی‌تر باشد تمایل جزء احیایی آن جفت برای از دست دادن الکترون بیشتر است. هر چند E مثبت‌تر باشد تمایل جزء اکسیدی آن جفت برای دریافت الکترون‌ها بیشتر است بنابراین الکترون از یک جفت با E منفی‌تر به یک جفت با E مثبت‌تر جریان می‌یابند مقدار E برای چند جزء در زنجیره انتقال الکترون در شکل ۱۲-۶ نشان داده شده‌اند (توجه: ترکیبات زنجیره انتقال الکترون به ترتیب افزایش مثبت E مرتب شده‌اند).



شکل ۱۲-۶
پتانسیل احیاء استاندارد برخی واکنش‌ها.

۳. ΔG° در ارتباط با ΔE_o است (ΔG° ir related to ΔE_o): تغییر در انرژی آزاد مستقیماً با بزرگی تغییر در E در ارتباط است:

$$\Delta G^\circ = -n\ F\ \Delta E_o$$

n = تعداد الکترون‌های انتقال یافته (۱ برای هر سیتوکروم و ۲ برای NADH، $FADH_2$ و کوآنزیم Q)

F = ثابت فارادی (۲۳Kcal/Vottomal)

ΔE_o = E جفت پذیرنده الکترون منهای E جفت‌دهنده الکترون

ΔG° = تغییر در انرژی آزاد استاندارد

۴. تغییر انرژی آزاد استاندارد ATP (ΔG° of ATP): انرژی آزاد

استاندارد برای واکنش فسفریلاسیون ADP به ATP برابر با ۷/۳KCal/mol است. انتقال یک جفت الکترون از NADH به اکسیژن توسط زنجیره انتقال الکترون ۵۲/۸۵Kcal تولید می‌کند. بنابراین مقدار انرژی بیش از حد نیاز برای تولید ATP از سه ADP و سه Pi در دسترس است (۳×۷/۳=۲۱/۹Kcal/mol) که بعضی‌ها به صورت نسبت فسفات به اکسیژن (P:O) بیان می‌شود (مقدار ATP به ازای احیاء هر اتم O) که برابر با ۳:۱ است. کالری‌های باقی‌مانده برای واکنش‌های فرعی و یا برای تولید گرما مورد استفاده قرار می‌گیرند (توجه: نسبت فسفات به اکسیژن (P:O) برای $FADH_2$ برابر ۲:۱ است چرا که کمپلکس I دور زده شده است).

VI. فسفریلاسیون اکسیداتیو[1]

VI. OXIDATIVE PHOSPHORYLATION

انتقال الکترون‌ها در طول زنجیره انتقال الکترون از نظر انرژی مساعد است چرا که NADH یک دهنده الکترون قوی و مولکول اکسیژن یک پذیرنده الکترون پر میل است. با این وجود جریان الکترون‌ها از NADH به اکسیژن مستقیماً منجر به سنتز ATP نمی‌شود.

الف. فرضیه شیمی ـ اسمزی A. Chemiosmotic hypothesis

فرضیه شیمی ـ اسمزی (همچنین معروف به فرضیه میشل[2]) توضیح می‌دهد که چگونه انرژی آزاد تولید شده در نتیجهٔ انتقال الکترون‌ها از NADH به اکسیژن بطور مستقیم منجر به سنتز ATP از ADP و Pi نمی‌شود.

۱. **پمپ پروتون (Proton pump):** انتقال الکترون با فسفوریلاسیون ADP توسط انتقال (پمپ شدن) پروتون‌ها (H^+) از عرض غشای داخلی میتوکندری از داخل ماتریکس به فضای بین غشایی در کمپلکس‌های I، III و IV، جفت می‌شود. این فرآیند یک شیب الکتریکی به طوری که بارهای مثبت در خارج از غشا بیش از داخل آن است ایجاد می‌کند و همچنین یک شیب pH[3] (به طوری که خارج غشا pH کمتری نسبت به داخل غشا دارد، شکل ۱۳-۶). انرژی ایجاد شده توسط این شیب پروتون برای راه انداختن سنتز ATP کافی است.

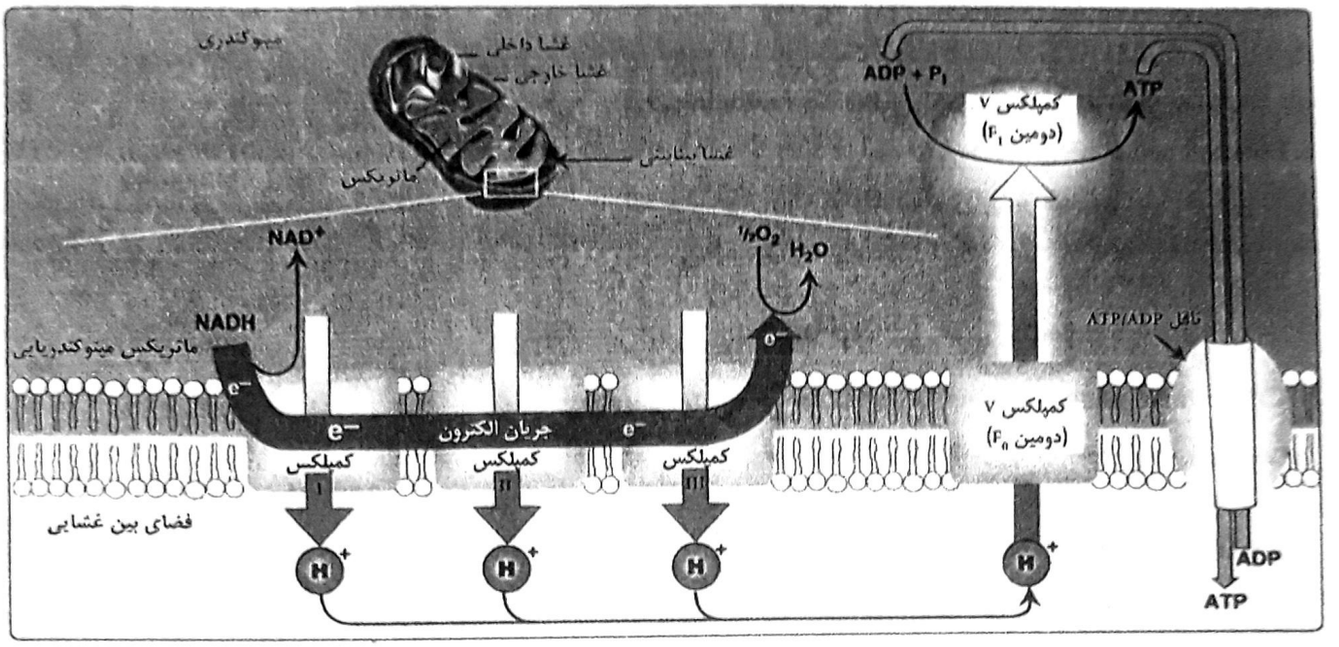
۲. **ATP سنتاز (ATP synthase):** کمپلکس آنزیمی ATP سنتتاز

---

۱ - فسفریلاسیون اکسیداتیو یک چرخه‌ای است که در اثر واکنش‌های اکسیداسیون و احیاء انرژی آزاد شده با فسفریلاسیون بین تبدیل ADP به ATP می‌شود که آن را واکنش‌های جفت‌شدگی گویند. مترجم

2- Mitchell hypothesis

3- pH gradient



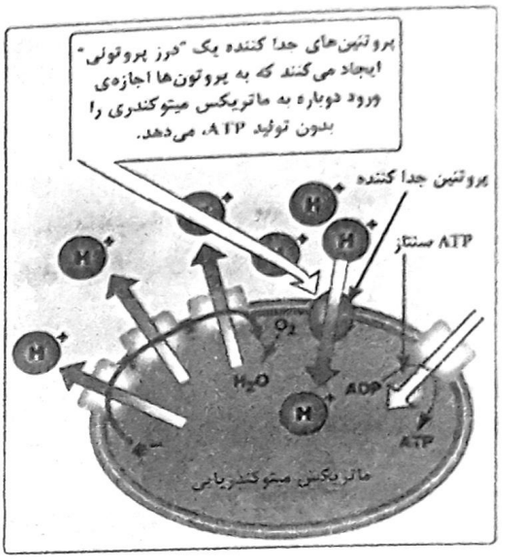
شکل ۱۳-۶

زنجیره انتقال الکترون به شکل جفت شده با انتقال پروتون‌ها نشان داده شده است. (توجه: پروتون‌ها در کمپلکس II پمپ نشده‌اند).

(کمپلکس V، شکل ۱۳-۶) با استفاده از انرژی شیب پروتون‌ها که در زنجیره انتقال الکترون تولید می‌شود، ATP سنتز می‌کند (توجه: این آنزیم، $F_1/F0$ ATP آز، نیز خوانده می‌شود چرا که آنزیم منفرد می‌تواند هیدرولیز ATP به ADP و Pi را کاتالیز کند) براساس فرضیه شیمی - اسمزی بعد از این که پروتون‌ها به سمت سیتوزولی غشای داخلی میتوکندری پمپ شدند، دوباره از طریق عبور از عرض یک کانال در ساختار اختصاصی سطح غشایی (F) از کمپلکس V عبور می‌کنند و موجب چرخش F و همزمان موجب پخش‌شدن pH و شیب الکتریکی می‌شوند. چرخش F باعث تغییرات ساختاری در ساختار اختصاصی F_1 غشا خارجی می‌شود که به آن امکان اتصال ADP به Pi، فسفریله کردن ADP به ATP و آزادسازی ATP را می‌دهد.

- **اولیگومایسین (Oligomycin):** این دارو به ساختار سه بعدی اختصاصی F. از ATP سنتاز متصل می‌شود، موجب بسته‌شدن کانال H^+ می‌شود، از ورود دوبارهٔ پروتون‌ها به ماتریکس میتوکندری جلوگیری کرده و بنابراین از فسفریلاسیون ADP به ATP جلوگیری به عمل می‌آورد. از آنجایی که pH و شیب الکتریکی در حضور این دارو پخش نمی‌شوند، انتقال الکترون به دلیل دشواری پمپ کردن مقدار بیشتر پروتون در خلاف جهت این شیب تند، متوقف می‌شود. این وابستگی تنفس سلولی به توانایی

فسفریله‌کردن ADP به ATP به عنوان کنترل تنفسی[1] شناخته می‌شود و از نتایج جفت‌شدگی (فسفریلاسیون اکسیداتیو) زیاد این فرآیندها با هم است. انتقال الکترون و فسفریلاسیون همان طور که دوباره دیده می‌شود فرآیندهایی هستند که به شدت با هم جفت شده‌اند. مهار یک فرآیند دیگری را نیز مهار می‌کند (توجه: کنترل تنفسی همچنین می‌تواند در نتیجه کمبود دسترسی به ADP یا Pi رخ دهد).



شکل ۱۴-۶
انتقال H^+ از عرض غشای میتوکندری توسط ۲، ۴ - دی‌نیتروفنول.

■ **پروتئین‌های جداکننده (Uncoupling proteins) (UCP):** **(مترجم: در فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو، یک مرحله اکسیداسیون است و یک مرحله فسفریلاسیون و لذا اکسیداسیون و فسفریلاسیون به صورت زوج واکنش‌ها هستند. حال هر ماده، نظیر داروها این زوج واکنش‌ها را از هم جدا کرده و فسفریلاسیون اکسیداتیو دچار اختلال گردد را UCP گویند).** از غشای داخلی میتوکندری پستانداران از جمله انسان‌ها وجود دارند. این حامل‌های پروتئینی یک "نشت پروتونی[2]" ایجاد می‌کنند که اجازهٔ ورود دوباره پروتون‌ها به ماتریکس میتوکندری را بدون ذخیره انرژی به شکل ATP می‌دهند (شکل ۱۴-۶)، انرژی به شکل گرما آزاد می‌شود و این فرآیند تولید گرمای ضد لرز[3] گفته می‌شود. UCP1 که ترموژنین[4] نیز گفته می‌شود مسئول تولید گرما بافت از چربی قهوه‌ای[5] پستانداران است. UCP1 توسط اسیدهای چرب فعال می‌شود. چربی قهوه‌ای برخلاف چربی سفید که بیشتر نیز هست، بیش از ۹۰ درصد انرژی تنفسی دارد خود را صرف تولید گرما در مقابله با سرما در نوزادان و در طی بیدارشدن از خواب زمستانی در پستانداران می‌کند. با این وجود، به نظر می‌رسد که انسان‌ها به جز نوزادان چربی قهوه‌ای کمی دارند و UCP1 یک نقش اساسی در تعادل انرژی را بازی نمی‌کند (توجه: پروتئین‌های ناجفت دیگر (UCP3, UCP2) در انسان‌ها یافت شده‌اند، اما اهمیت آنها نامشخص است).

■ **جداکننده‌های سنتز شده (صنعتی) (Synthetic uncouplers):** انتقال الکترون و فسفریلاسیون همچنین می‌توانند با ترکیباتی که نفوذپذیری غشای داخلی میتوکندری به پروتون‌ها را افزایش می‌دهند، ناجفت شوند. مثال معروف آن ۲، ۴ -دی‌نیتروفنول است،

1- Respiratory control
2- Proton leak
3- Nonshivering thermogenesis
4- Thermogenin
5- Brown fat

یک حامل پروتون چربی دوست که به سرعت از غشای میتوکندری انتشار می‌یابد. این ناجفت‌کننده باعث می‌شود که انتقال الکترون با یک سرعت افزاینده بدون ایجاد شیب پروتون جلو رود، همان طور که UCPها این طورند (شکل ۱۴-۶). انرژی باز هم به شکل گرما آزاد می‌شود به جای آن که در سنتز ATP مورد استفاده قرار گیرد. در مصرف‌های بالا، آسپیرین[1] و سالیسیلات‌های دیگر نیز فسفوریلاسیون اکسیداتیو را ناجفت می‌کنند که تب به‌وجود آمده به دنبال استفاده بیش از حد این داروها را توضیح می‌دهد.

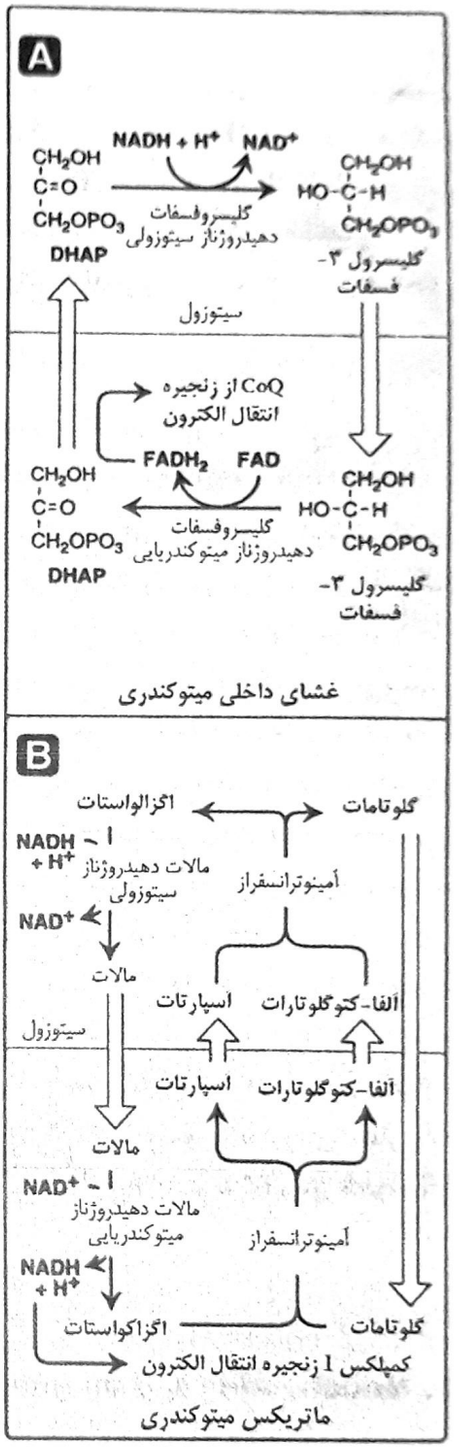
ب. سیستم انتقال غشایی

B. Membrane transport system

غشای داخلی میتوکندری نسبت به اکثر مواد باردار یا آب دوست نفوذناپذیر است. با این وجود دارای ناقل‌های پروتئینی زیادی است که امکان حرکت مولکول‌های خاصی را از سیتوزول (یا به طور دقیق‌تر فضای بین غشایی) به ماتریکس میتوکندریایی را می‌دهد.

۱. انتقال ATP-ADP (ATP-ADP transport): غشای داخلی میتوکندری به حامل‌های ویژه‌ای برای انتقال ADP و Pi از سیتوزول (جایی که ATP در واکنش‌های انرژی خواه زیادی مصرف و تبدیل به ADP می‌شود) به داخل میتوکندری، جایی که ATP دوباره سنتز می‌شود، نیازمند است یک حامل آدنین نوکلئوتید یک مولکول ADP را از سیتوزول به میتوکندری وارد می‌کند در حالی که یک ATP را از ماتریکس به داخل سیتوزول برمی‌گرداند (شکل ۱۳-۶). (توجه: یک حامل فسفات مسئول انتقال Pi از سیتوزول به داخل میتوکندری است).

۲. انتقال احیاکننده‌های هم ظرفیت (Transport of Reducing equivalents): غشای داخلی میتوکندری فاقد یک انتقال‌دهنده و NADH است و NADH تولید شده در سیتوزول نمی‌تواند به طور مستقیم وارد ماتریکس میتوکندری شود. با این وجود در الکترون NADH (که احیاکننده‌های هم ظرفیت نیز گفته می‌شود) از سیتوزول به ماتریکس از طریق مواد مورد انتقال **(مترجم: انتقال غشایی چرخه‌ای و دوطرفه را شاتل می‌گویند)** منتقل می‌شوند. در شاتل گلیسروفسفات (شکل الف ۱۵-۶)، دو الکترون از NADH به دی‌هیدروکسی استون فسفات[2] توسط گلیسروفسفات دهیدروژناز سیتوزولی انتقال می‌یابند. گلیسرول ۳ - فسفات تولید شده توسط ایزوآنزیم میتوکندریایی در زمانی که FAD به $FADH_2$ احیاء می‌شود، اکسیده می‌شود. کوآنزیم Q



شکل ۱۵-۶

شاتل سوبستراها برای انتقال الکترون در عرض غشای میتوکندری. الف. شاتل گلیسرول ۳ - فسفات، ب. شاتل مالات - آسپارتات. DHAP = دی‌هیدروکسی استون فسفات.

1- Aspirine

2- Dihydroxyacetone phosphate

در زنجیره انتقال الکترون $FADH_2$ را اکسید می‌کند، بنابراین شاتل گلیسروفسفات[1] موجب سنتز دو ATP به ازای هر NADH سیتوزولی اکسید شده، می‌شود. این با شاتل مالات - آسپارات[2] در ماتریکس میتوکندری در تقابل است (شکل ب ۱۵-۶)، که NADH تولید می‌کند (به جای $FADH_2$) و بنابراین سه ATP به ازای هر NADH سیتوزولی اکسید شده به وسیله مالات دهیدروژناز جایی که اکسالواستات به مالات احیاء می‌شود، آزاد می‌کند. یک حامل پروتئینی مالات را به داخل ماتریکس حمل می‌کند.

ج. نقایص ارثی در فسفریلاسیون اکسیداتیو

C. Inherited defects in oxidative phosphorylation

۱۳ تا از حدود ۱۲۰ پلی‌پپتید مورد نیاز برای فسفریلاسیون اکسیداتیو توسط DNA میتوکندریایی کد شده و در میتوکندری سنتز می‌شود، در حالی که سایر پروتئین‌های میتوکندریایی در سیتوزول سنتز شده و سپس به داخل میتوکندری منتقل می‌شوند. نقایص در فسفریلاسیون اکسیداتیو بیشتر نتیجه تغییرات در mtDNA هستند به طوری که نسبت جهش[3] در آن حدود ده برابر بزرگ‌تر از نسبت آن در DNA هسته است. بافت‌هایی که بیشترین نیاز به ATP را دارند (مثل سیستم اعصاب مرکزی، عضلات اسکلتی و قلبی، کلیه و کبد) بیشترین آسیب را از نقایص در فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌بینند. جهش‌ها در DNA میتوکندریایی مسئول ایجاد چندین بیماری از جمله موارد بیماری‌های میتوکندری عضلات (شکل ۱۶-۶)، اختلال اعصاب بینایی ارثی لبر[4]، این بیماری موجب از دست دادن بینایی دو طرف که در اثر تحلیل اعصاب شبکیه به وجود می‌آید، و شامل صدمه به عصب بینایی می‌باشد. DNA میتوکندریایی (mtDNA) به صورت مادرزادی انتقال داده شده است زیرا میتوکندری از سلول‌های اسپرم بیشتر به تخم باور شده انتقال داده می‌شود.



شکل ۱۶-۶

تارهای (فیبرهای) ماهیچهٔ یک بیمار مبتلا به میوپاتی میتوکندریایی، نشانگر تکثیر میتوکندریایی غیرطبیعی است که با رنگ‌آمیزی آنزیم سوکسینات دهیدروژناز (آنزیم کمپلکس II)، نشان داده شده‌اند.

د. میتوکندری و آپوپتوزیس

D. Mitochondria and apoptosis

فرآیند آپوپتوزیس یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ممکن است از مسیر ذاتی (با دخالت میتوکندری) با تشکیل منافذ در غشا خارجی میتوکندری آغاز شود. این منافذ به سیتوکروم C اجازه می‌دهند تا فضای بین غشایی را ترک کرده و وارد سیتوزول شوند. هنگامی که وارد سیتوزول می‌شود، سیتوکروم C با همکاری فاکتورهای پس آپوپتوزیس، خانواده‌ای از

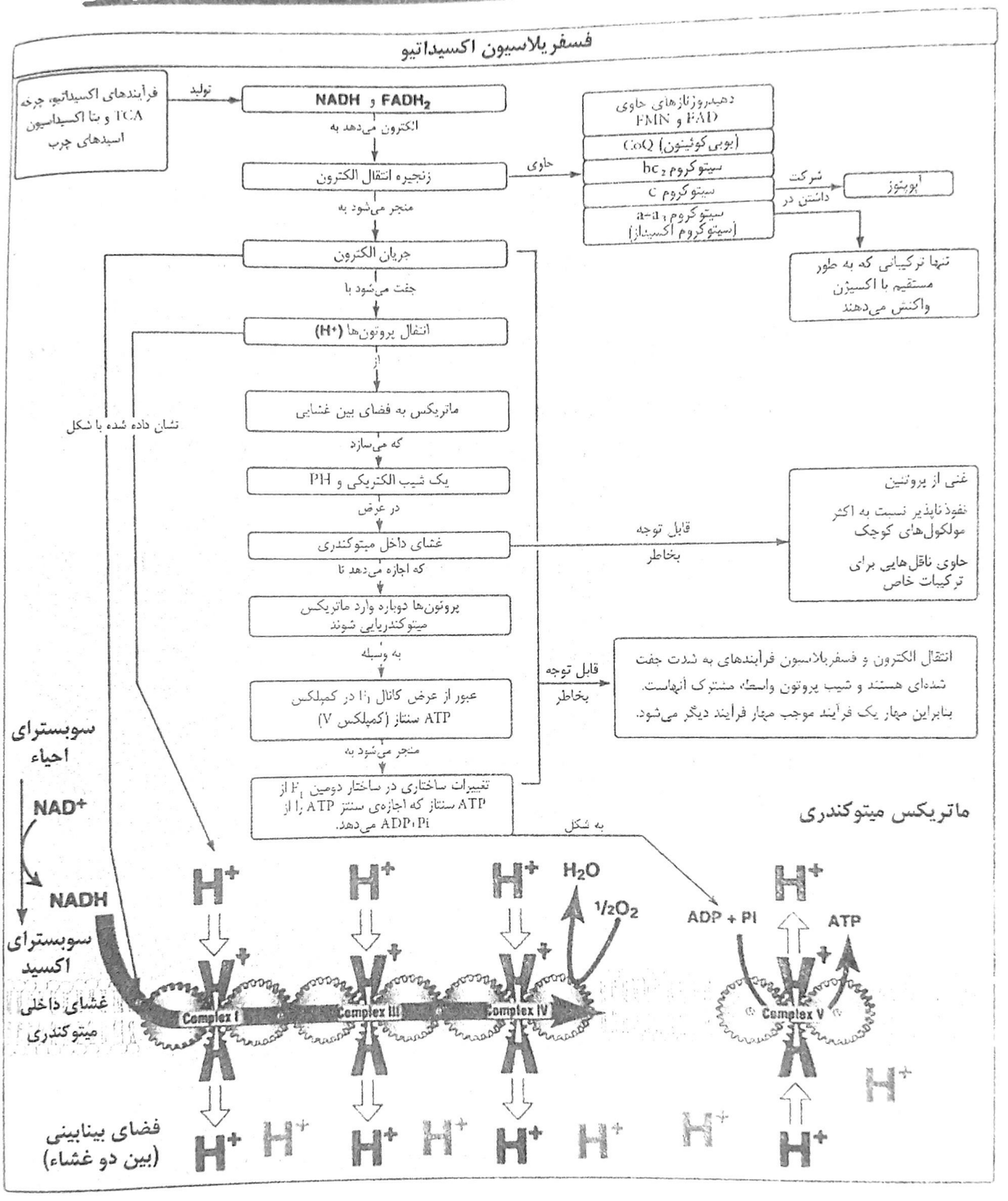
1- Glycerophosphate shuttle
2- Malate-aspartate shuttle
3- Mutation
4- Leber hereditary optic neuropathy

آنزیم‌های پروتئولیتیک (کاسپازها[1]) را فعال می‌کند که موجب شکستن پروتئین‌های کلیدی شده و منجر به تغییرات ظاهری و بیوشیمیایی می‌شود که منجر به آپوپتوزیس می‌شود.

VII. CHAPTER SUMMARY — VII. خلاصه

تغییر در انرژی آزاد (ΔG) که در طی یک واکنش اتفاق می‌افتد جهتی که واکنش به طور خود به خودی به آن سمت پیشرفت می‌کند را پیش‌بینی می‌کند. اگر ΔG منفی باشد (به این معنی که محصول انرژی آزاد کمتری نسبت به واکنش‌دهنده‌ها دارد)، واکنش به طور خود به خودی پیشرفت می‌کند. اگر ΔG مثبت باشد، واکنش به طور خود به خودی در آن جهت پیشرفت نمی‌کند. اگر ΔG برابر صفر باشد واکنش‌ها در تعادل هستند. ΔG واکنش رفت ($A \rightarrow B$) از نظر اندازه برابر با ΔG واکنش برگشت ($A \leftarrow B$) است اما از نظر علامت مخالف با آن است. ΔGهای چند واکنش پی در پی قابل جمع‌زدن هستند و هم چنین تغییر انرژی آزاد استاندارد (ΔG) چند واکنش به این شکل‌اند. بنابراین، واکنش‌ها یا فرآیندهایی که یک ΔG بزرگ و مثبت دارند و به وسیلهٔ جفت‌شدن با واکنش شکستن آدنوزین تری‌فسفات (ATP) که یک ΔG بزرگ و منفی دارد، امکان‌پذیر می‌شوند. کوآنزیم‌های احیا شده مثل NADH و $FADH_2$ هر کدام یک جفت الکترون به یک سری حامل الکترون تخصص یافته، همانند FMN، کوآنزیم Q، و یک سری از سیتوکروم‌ها، می‌دهند که به صورت دسته جمعی زنجیره انتقال الکترون نامیده می‌شوند. این مسیر در غشای داخل میتوکندری قرار دارند و مسیر نهایی مشترکی است که الکترون‌های مشتق شده از منابع مختلف بدن به اکسیژن جریان می‌یابند و آن را به آب احیا می‌کنند. سیتوکروم انتهایی، سیتوکروم اکسیداز، تنها سیتوکرومی است که قادر به محدودکردن اکسیژن است. انتقال الکترون با انتقال پروتون‌ها (H^+) در عرض غشای داخلی میتوکندری از ماتریکس به فضای بین غشایی جفت می‌شود. این فرآیند شیب الکتریکی و شیب pH در عرض غشای داخلی میتوکندری ایجاد می‌کند. بعد از این که پروتون‌ها به سمت سیتوزولی غشای داخلی میتوکندری انتقال یافتند، از طریق عبور از کانال F در ATP سنتاز (کمپلکس V) دوباره وارد ماتریکس میتوکندریایی می‌شوند و در پی آن شیب الکتریکی و pH را پراکنده می‌کنند و موجب تغییرات ساختاری در F_1 می‌شوند که منجر به سنتز ATP از ADP و Pi می‌شود. بنابراین گفته می‌شود که انتقال الکترون و فسفریلاسیون به شدت با هم جفت هستند. (شکل ۱۷-۶). مهار یک فرآیند دیگر را مهار می‌کند. یک فرآیندها توسط پروتئین‌های ناجفت‌کننده که به غشای داخلی

1- Caspases



شکل ۶-۱۷

خلاصه‌ای از نقشه مفاهیم کلیدی فسفریلاسیون اکسیداتیو (توجه: جریان الکترون و سنتز ATP به شکل یک سری از چرخ دنده‌های درگیر در هم به نمایش در آمده‌اند تا بر نظریهٔ جفت‌شدن تأکید کنند).

میتوکندری قرار دارند و همچنین توسط ترکیب‌های سنتزکننده مثل ۲، ۴-دی‌نیتروفنول و آسپیرین که همگی نفوذپذیری غشای داخلی میتوکندری را نسبت به پروتون‌ها افزایش می‌دهند، ناجفت می‌شوند. انرژی تولید شده توسط انتقال الکترون‌ها بیشتر به صورت گرما آزاد می‌شود تا این که برای سنتز ATP مورد استفاده قرار گیرد. جهش‌ها در DNA میتوکندریایی (mtDNA) مسئول برخی از موارد بیماری‌های میتوکندریایی مثل آسیب ارثی مسیر نوری لبر هستند و آزادشدن سیتوکروم C به داخل سیتوپلاسم و فعالیت پروتئولیتیک کسپیزها پس از آن، منجر به مرگ برنامه‌ریزی سلولی شده می‌شود.

سؤالات درسی Study Questions

۶-۱. در یک نمونه بافتی ماهیچه از یک بیمار که دارای بیماری نادر لوفت است، میتوکندری‌های بزرگ غیرطبیعی که دارای کریستال‌های بسته در مشاهدات میکروسکوپ الکترونی وجود دارند. میزان فعالیت ATPase غشایی میتوکندری هفت برابر میزان طبیعی است. از این و سایر داده‌ها این نتیجه برداشت می‌شود که اکسیداسیون و فسفریلاسیون به صورت ناقص ناجفت هستند، کدام یک از عبارات زیر دربارهٔ این بیمار صحیح است؟

الف) میزان انتقال الکترون به شکل غیرطبیعی پایین است.

ب) شیب پروتون در غشای داخلی از حد طبیعی بالاتر است.

ج) مقادیر ATP در میتوکندری از حد طبیعی بالاتر است.

د) سیانید مانع انتقال الکترون نمی‌شود.

ه) بیمار دچار هایپرمتابولیسم و افزایش دمای درونی بدن است.

پاسخ صحیح = ه هنگامی که فسفریلاسیون به شکل ناقص با انتقال الکترون جفت نمی‌شود، انتظار داریم میزان شیب پروتون در غشای داخلی میتوکندری کاهش داشته باشد و بنابراین سنتز ATP با مشکل همراه باشد. برای جبران این اختلال در حفظ انرژی، میزان متابولیسم و انتقال الکترون به اکسیژن افزایش می‌یابد. این افزایش متابولیسم با افزایش دمای بدن همراه است چراکه انرژی موجود در مواد سوختی به شدت هدر می‌رود و این به شکل گرما ظاهر می‌شود. زنجیره انتقال الکترون با این وجود باز هم توسط سیانید مهار می‌شود.

۶-۲. توضیح دهید چرا و چگونه شاتل مالات - آسپارتات موجب انتقال هم‌ارزی‌های احیایی NADH از سیتوزول به ماتریکس میتوکندری می‌شود؟

پاسخ: در غشای داخلی میتوکندری هیچ انتقال‌دهنده‌ای برای NADH وجود ندارد با این وجود هنگامی که اگزالواستات به مالات احیا می‌شود، NADH توسط ایزوآنزیم سیتوپلاسمی مالات دهیدروژناز به NAD^+ اکسیده می‌شود. مالات از عرض غشای داخلی انتقال داده می‌شود و ایزوآنزیم میتوکندریایی مالات دهیدروژناز آن را هنگامی که NAD^+ به NADH احیا می‌شود، به اگزالواستات اکسید می‌کند. این NADH می‌تواند به وسیله کمپلکس I زنجیره انتقال الکترون اکسید شود که از طریق فرآیندهای با هم جفت شوندهٔ تنفس سلولی و فسفریلاسیون اکسیداتیو سه ATP تولید می‌کند.

۶-۳. CO به کمپلکس IV زنجیره انتقال الکترون متصل شده و آن را مهار می‌کند. چه تأثیراتی، در صورت وجود، این مهارگر تنفسی بر فسفریلاسیون اکسیداتیو دارد؟

پاسخ: مهارشدن زنجیره انتقال الکترون توسط مهارکننده‌های تنفسی مثل CO منجر به عدم توانایی به حفظ شیب پروتون می‌شود. بنابراین فسفریلاسیون اکسیداتیو و همچنین واکنش‌های جانبی مهار شده، چرا که آنها نیز به شیب پروتون احتیاج دارند.

۷

مقدمه‌ای بر کربوهیدرات‌ها

Introduction to Carbohydrates

مائده علمی

I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

کربوهیدرات‌ها فراوان‌ترین مولکول‌های آلی در طبیعت هستند. آنها حوزه عمل گسترده‌ای دارند که شامل تأمین کسر قابل توجهی از کالری موجود در رژیم غذایی بسیاری از موجودات زنده، عمل کردن به عنوان شکل ذخیره‌ای انرژی در بدن و عمل‌کردن به عنوان اجزای تشکیل‌دهنده غشاهای سلولی که واسطه برقراری برخی از انواع ارتباطات بین سلولی هستند، است. کربوهیدرات‌ها همچنین بخش ساختمانی بیشتر موجودات زنده، از جمله دیواره سلولی باکتری‌ها، اسکلت خارجی بسیاری از حشرات و سلولز رشته‌ای گیاهان را تشکیل می‌دهند. فرمول تجربی بیشتر کربوهیدرات‌های ساده‌تر $(CH_2O)_n$ است که نام "هیدرات کربن" از آن گرفته شده است.

II. طبقه‌بندی و ساختمان کربوهیدرات‌ها

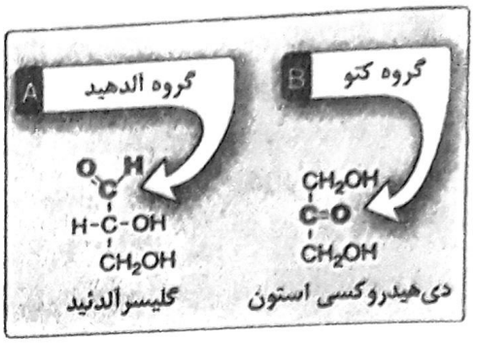
II. CLASSIFICATION AND STRUCTURE OF CARBOHYDRATES

مونوساکاریدها (قندهای ساده) براساس تعداد اتم‌های کربنی که دارند، طبقه‌بندی می‌شوند. نمونه‌هایی از برخی **مونوساکاریدهایی** که معمولاً در انسان یافت می‌شوند در شکل ۱-۷ آورده شده است. کربوهیدرات‌هایی با عامل عملکردی اکسید شونده آلدئیدی (-CHO)، **آلدوز**[1] و کربوهیدرات‌هایی با عامل عملکردی اکسید شونده کتونی (-CO-)، **کتوز**[2] نامیده می‌شوند. (شکل ۲-۷) مثلاً، **گلیسرآلدئید** یک **آلدوز** است، در حالی که **دی‌هیدروکسی استون** یک کتوز است. کربوهیدرات‌هایی که گروه کربنیل **(مترجم: آلدئیدی و یا کتونی)** آزاد دارند پسوند "اوز" می‌گیرند. [توجه: کتوزها (با بعضی از استثنائات، همچون فروکتوز) دو حرف اضافی در پسوندشان دارند: اولوز[3]، مانند زایلولوز[4]]. **مونوساکاریدها** می‌توانند با **پیوند گلیکوزیدی**[5] به یکدیگر متصل شده و

اسامی کلی	مثال‌ها
۳ کربنه‌ها: تریوزها	گلیسرآلدئید
۴ کربنه‌ها: تتروزها	اریتروز
۵ کربنه‌ها: پنتوزها	ریبوزها
۶ کربنه‌ها: هگزوزها	گلوکز
۷ کربنه‌ها: هپتوزها	سدوهپتولوز
۹ کربنه‌ها: نونوزها	اسیدنورامینیک

شکل ۱-۷
نمونه‌هایی از مونوساکاریدهای موجود در بدن انسان، که براساس تعداد کربن‌هایی که دارند طبقه‌بندی شده‌اند.

1- Aldose
2- Ketose
3- Ulose
4- Xylulose
5- Glycosidic bond

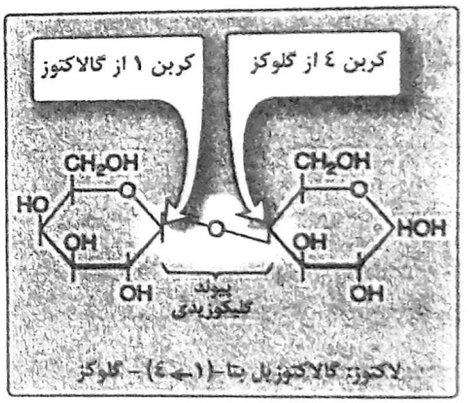


شکل ۲-۷
نمونه‌هایی از یک قند آلدوز (A) و یک کتوز (B).

ساختارهای بزرگ‌تری را به وجود آورند (شکل ۳-۷). **دی‌ساکاریدها** از دو واحد مونوساکارید تشکیل شده‌اند، **اولیگوساکاریدها** سه تا تقریباً ده واحد مونوساکارید دارند، در حالی که **پلی‌ساکاریدها** بیشتر از ده واحد مونوساکارید دارند و طول آنها می‌تواند به صدها واحد قند برسد.

الف. ایزومرها و اپی‌مرها A. Isomers and epimers

ترکیباتی که فرمول شیمیایی یکسان اما ساختارهای متفاوتی دارند ایزومر[1] نامیده می‌شوند. مثلاً، **فروکتوز، گلوکز، مانوز و گالاکتوز** همگی **ایزومرهای** یکدیگر بوده و دارای فرمول شیمیایی $C_6H_{12}O_6$ هستند. ایزومرهای کربوهیدرات‌ها که تنها در شکل ساختاری اطراف یک اتم کربن خاص (به استثنای کربن کربنیل، که در "آنومرها" در ادامه خواهد آمد) تفاوت دارند به **اپی‌مرهای**[2] یکدیگر موسوم هستند. مثلاً، **گلوکز و گالاکتوز اپی‌مرهای** کربن ۴ (C_4) هستند. تفاوت ساختاری آن دو تنها در موقعیت قرارگرفتن گروه OH- در اطراف کربن ۴ است. (توجه: شماره گذاری کربن قندها از انتهایی آغاز می‌گردد که دارای کربن کربنیل - یعنی گروه آلدئید یا کتو - است (شکل ۴-۷) **گلوکز** و **مانوز اپی‌مرهای** کربن ۲ (C-2) هستند. ولی **گالاکتوز** و مانوز **اپی‌مر** نیستند - آنها به لحاظ موقعیت قرارگرفتن گروه OH- در دو کربن (۲ و ۴) متفاوت هستند و بنابراین فقط **ایزومر** یکدیگر خوانده می‌شوند (ر.ک به شکل ۴-۷).



شکل ۳-۷
پیوند گلیکوزیدی میان دو هگزوز که تولید دی‌ساکارید می‌کند.

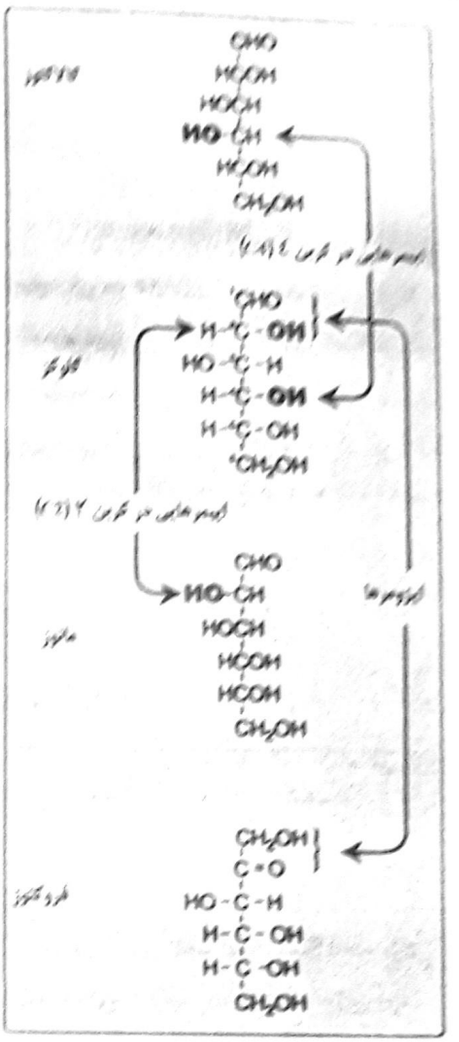
ب. آنانتیومرها B. Enantiomers

نوع خاصی از **ایزومرها** یا اشکال فضایی در زوج ساختارهایی که تصویر آینه‌ای یکدیگر هستند یافت می‌شوند. این تصاویر آینه‌ای **آنانتیومر** نامیده می‌شوند، و دو عضو از این زوج به **قند - D و قند - L** معروف هستند (شکل ۵-۷) اکثریت قریب به اتفاق قندهای بدن انسان **قندهای - D** هستند. گروه OH- در کربن نامتقارن (کربن متصل به چهار اتم یا گروه متفاوت) که در دورترین نقطه از کربن کربنیل قرار دارد، در شکل ایزومری - D، در سمت راست قرار دارد، در حالی که در ایزومر - L در سمت چپ واقع است. آنزیم‌های **راسماز**[3] می‌توانند ایزومری‌های D و L را به یکدیگر تبدیل کنند.

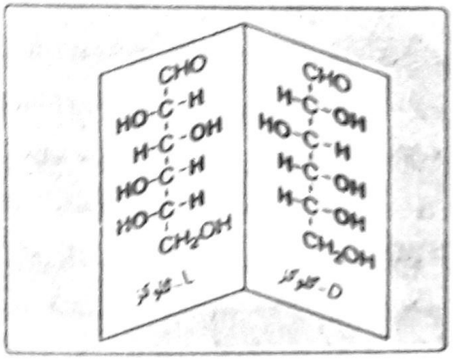
ج. حلقوی‌شدن مونوساکاریدها C. Cyclization of monosaccharides

کمتر از یک درصد هر یک از **مونوساکاریدهایی** که دارای پنج اتم کربن یا بیشتر هستند، در شکل زنجیره - باز (غیرحلقوی) وجود دارد. بلکه، آنها

1- Isomer
2- Epimer
3- Racemases



شکل ۴-۷
اپی‌مرهای C-2 و C-4 و یک ایزومر گلوکز.



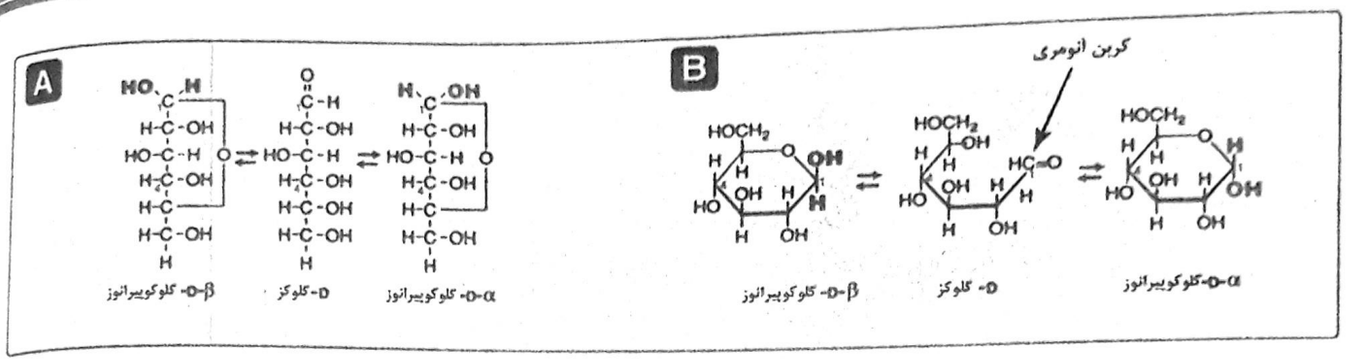
شکل ۵-۷
انانتیومرهای (تصاویر آینه‌ای) گلوکز.

عمدتاً به شکل حلقوی (سیکلیک) یافت می‌شوند، که در آن گروه آلدئید (یا کتو) با گروه الکل در همان قند واکنش نشان داده است و کربن کربنیل (کربن ۱ برای آلدوزی یا کربن ۲ برای کتوزی) را نامتقارن[1] ساخته است. [توجه: **پیرانوز** به یک حلقه شش عضوی اشاره دارد که شامل پنج کربن و یک اکسیژن است، مانند **گلوکوپیرانوز** (شکل ۶-۷)، در حالی که **فورانوز** به یک حلقه پنج عضوی دلالت دارد، که چهار کربن و یک اکسیژن دارد.]

۱. **کربن آنومریک (Anomeric carbon)**: حلقوی‌شدن کربوهیدرات یک کربن آنومری (کربن کربنیل پیشین). (مترجم: **کربن شماره ۱ در آلدوزها و کربن شماره ۲ در کتوزها، دارای OH هستند که این OH بر روی کربن کربنیل است و اگر در ساختمان حلقوی نسبت به کربن آخر در دو طرف، بالا یا پایین حلقه باشد از نوع آنومر آلفا و یا اگر OH با کربن آخر در یک طرف، بالا یا پایین حلقه باشد، از نوع بتا است**) اشکال آلفا یا بتای قند، مانند آلفا - D گلوکوپیرانوز و بتا - D گلوکوپیرانوز، را به وجود می‌آورد (ر.ک به شکل ۶-۷). این دو قند هر دو گلوکز بوده امّا آنومر یکدیگر هستند. [توجه: OH موجود در کربن آنومری در شکل آلفا (مترجم: **شکل خطی**) در همان جهتی قرار می‌گیرد که ساختار حلقوی قند در **فرمول فیشر**[2] تغییر کرده است (شکل ۶-۷A) و به صورت توانس نسبت به CH_2OH در **فرمول طرح هاورس**[3] قرار گرفته است (شکل ۶-۷B). چون شکل‌های آلفا و بتا تصاویر آینه‌ای نیستند، از آنها تحت عنوان **دیاستریومر**[4] می‌شود.] آنزیم‌ها قادر به افتراق میان این دو ساختمان بوده، یکی از آن دو را ترجیحاً به کار می‌برند. مثلاً، گلیکوژن از آلفا - D گلوکوپیرانوز، در حالی که سلولز از بتا - D گلوکوپیرانوز سنتز می‌گردد. آنومرهای حلقوی آلفا و بتای قند محلول در حالت تعادل با یکدیگر قرار دارند و می‌توانند به طور همزمان به یکدیگر تبدیل شوند (این فرایند **موتاروتاسیون**[5] نامیده می‌شود، ر.ک به شکل ۶-۷).

۲. **قندهای احیاکننده (Reducing sugars)**: در صورتی که گروه هیدروکسیل موجود بر روی **کربن آنومری** یک قند حلقوی به وسیله یک **پیوند گلیکوزیدی**[6] به ترکیب دیگری متصل نباشد، حلقه می‌تواند باز شود. این قند به عنوان یک **قند احیاکننده** عمل کرده و قند احیاکننده نامیده می‌شود. چنین قندهایی که می‌توانند با عوامل کروموژنی (مترجم: **ترکیبات رنگ‌زا**) واکنش دهند (مثلاً، واکنشگر بندیکت یا

1- Asymmetric
2- Fischer
3- Haworth projection formula
4- Diastereomer
5- Mutarotation
6- Glycosidic bond



شکل ۶-۷

الف. تبدیل (موتاروتاسیون)، شکل‌های آنومری آلفا و بتای گلوکز به یکدیگر به‌صورت فرمول‌های طرح فیشر اصلاح شده نشان داده شده است. ب. تبدیل شکل‌های آنومری آلفا و بتای گلوکز به یکدیگر، به‌صورت فرمول‌های اصلاح شده هاورس نشان داده شده است. کربن ۱ کربن آنومری است. [توجه: گلوکز قند احیاکننده است].

محلول فهلینگ) سبب احیا و رنگین‌شدن واکنشگر می‌شوند و گروه آلدئیدی قند غیرحلقوی اکسید می‌شود. [توجه: تنها وضعیت اکسیژن موجود در گروه آلدئید تعیین می‌کند که آیا **قند احیاکننده** است یا غیراحیاکننده.]

یک **آزمایش رنگ‌سنجی**[1] می‌تواند **قند احیاکننده** را در ادرار آشکار سازد. نتیجه مثبت، نشان‌دهنده پاتولوژی است زیرا معمولاً در ادرار قند وجود ندارد و انجام آزمایش‌های بسیار تخصصی می‌تواند **قند احیاکننده** را شناسایی کند.

د. اتصال مونوساکاریدها D. Joining of monosaccharides

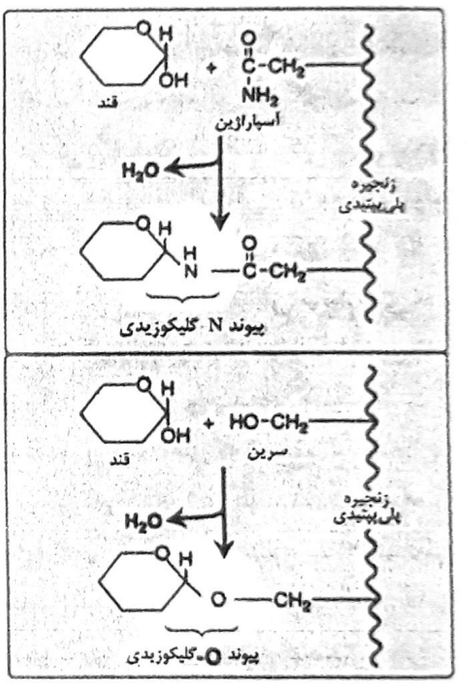
مونوساکاریدها می‌توانند به هم متصل شده و **دی‌ساکاریدها**، **اولیگوساکاریدها** و **پلی‌ساکاریدها** را به‌وجود آورند. **دی‌ساکاریدهای** مهم شامل **لاکتوز** (گالاکتوز +گلوکز)، **ساکاروز** (گلوکز +فروکتوز) و **مالتوز** (گلوکز +گلوکز) است. پلی‌ساکاریدهای مهم شامل **گلیکوژن** شاخه‌دار (حاصل از منابع حیوانی) و **نشاسته** شاخه‌دار (حاصل از منابع گیاهی) و سلولز بدون شاخه جانبی (حاصل از منابع گیاهی) است؛ که هر یک پلی‌مری از گلوکز هستند. پیوندهایی که سبب اتصال قندها می‌شوند **پیوندهای گلیکوزیدی** نام دارند. این پیوندها به وسیله آنزیم‌هایی همچون ***گلیکوزیل ترانسفراز*** به‌وجود می‌آیند که از قندهای نوکلئوتیدی مانند UDP – گلوکز به عنوان پیش ماده یا ماده اولیه استفاده می‌کنند.

1- Colorimetric test

۱. نـــام‌گذاری پـــیوندهای گـلیکوزیدی (Naming glycosidic bonds): **پیوندهای گلیکوزیدی** میان قندها براساس تعداد کربن‌های متصل، و با توجه به محل قرارگرفتن گروه هیدروکسیل آنومری قندی که در پیوند مشارکت دارد نام‌گذاری می‌شود. اگر ایـن گـروه هـیدورکسیل آنومری به شکل *آلفا* باشد، پیوندموسوم به پیوند *-آلفا* است. در صورتی که این گروه به شکل *بتا* باشد، پیوندموسوم به پیوند *-بتا* است. به عنوان مثال، لاکتوز در اثر تشکیل پیوند گلیکوزیدی میان کربن ۱ گالاکتوز *-بتا* و کربن ۴ گلوکز سنتز می‌شود، از این رو، آن نوعی پیوند گلیکوزیدی کل $\beta(۱\rightarrow۴)$ است (ر.ک به شکل ۳-۷). [توجه: از آنجا که انتهای آنومری واحد گلوکز در **پیوند گلیکوزیدی** مشارکت ندارد، آن (و در نتیجه لاکتوز) **قند احیاکننده** باقی می‌ماند].

E. Complex carbohydrates هـ کربوهیدرات‌های مرکب

کربوهیدرات‌ها می‌توانند از طریق **پیوند گلیکوزیدی** به ساختمان‌های غیرکربوهیدراتی، از جمله بازهای پورین و پیریمیدین (کـه در اسیدهای نوکلئیک یافت می‌شوند)، حلقه‌های آروماتیک (مـانند حـلقه‌هایی کـه در اســـتروئیدها و بـــیلی‌روبین یـافت مـی‌شوند)، پـروتئین‌ها (کـه در گلیکوپروتئین‌ها و پـروتئوگلیکان‌ها یـافت مـی‌شوند)، و لیـپیدها (کـه در گلیکولیپیدها یافت می‌شوند) متصل شوند.



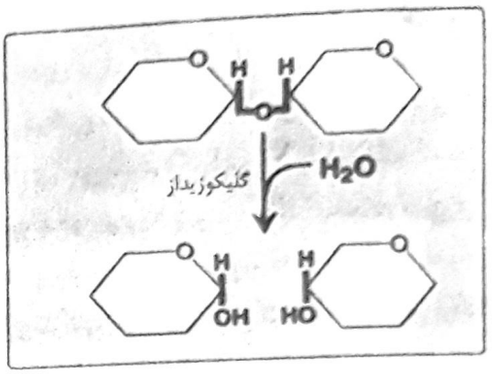
شکل ۷-۷
گلیکوزیدها، نمونه‌هایی از پیوندهای N- و O-گلیکوزیدی.

۱. N- و O-گلیکوزیدها (N- and O-glycosides). اگر عوامل موجود بر روی مولکول غـیرکربوهیدراتـی (**مـترجـم: پـروتئین‌ها، اسـیدهای نوکلئیک، لیپیدها و ...**) که قند به آن متصل شـده است، یک عـامل NH_2 باشد، ساختمان، یک ساختمان N-گلیکوزیدی است و پیوند از نوع اتصال N گلیکوزیدی است. در صورتی که عامل، عبارت از OH- باشد، ساختمان **O-گـلیکوزیدی** بـوده و پـیوند از نـوع **اتـصال O-گلیکوزیدی**[1] است (شکل ۷-۷). [توجه: همه **پیوندهای گلیکوزیدی** قند - قند جزو پیوندهای نوع - O هستند].

III. هضم کربوهیدرات‌های موجود در غذای روزانه
III. DIGESTION OF DIETARY CARBOHYDRATES

محل‌های اصلی هضم **کربوهیدرات‌های** موجود در غذای روزانه عبارت است از دهان و مجرای روده‌ای. این هضم سریع بوده و به وسیله آنزیم‌های موسوم به **گلیکوزید هیدرولازها (گلیکوزیدازها) (مترجم: آنزیم‌هایی که در حضور آب پـیوندهای گـلیکوزیدی را مـی‌شکنند)** کـه **پـیوندهای گـلیکوزیدی** را

1- O-glycosidic bonds



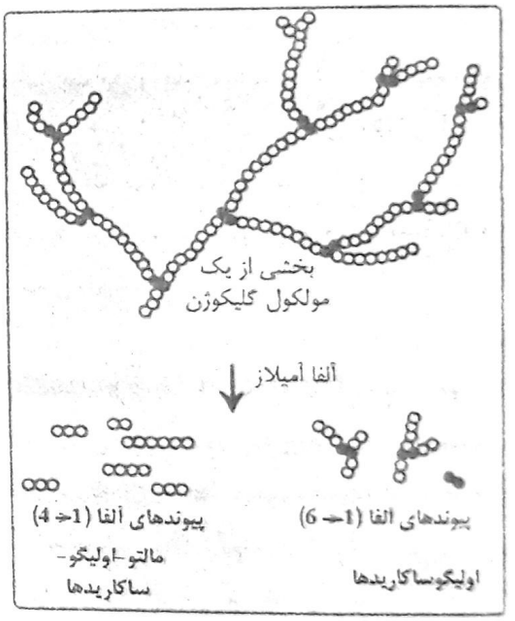
شکل ۸-۷
هیدرولیز یک پیوند گلیکوزیدی.

هیدرولیز می‌کنند کاتالیزه می‌شود. به دلیل این که مونوساکارید موجود غذایی که مخلوطی از منابع حیوانی و گیاهی می‌باشد اندک است، آنزیم‌های مورد نیاز عمدتاً **اندوگلیکوزیدازها**، که **پلی‌ساکاریدها** و اولیگوساکاریدها را هیدرولیز می‌کنند، و **دی‌ساکاریدازها**، که تری‌ساکاریدها و دی‌ساکاریدها را به اجزاء تشکیل‌دهنده قند احیاکننده خود هیدرولیز می‌کنند، هستند (شکل ۸-۷). گلیکوزیدازها نسبت به ساختمان، **شکل فضایی واحد**[1] قندها و نیز نسبت به پیوندی که باید شکسته و جدا نمایند اختصاصی هستند. محصولات نهایی هضم **کربوهیدرات** عبارتند از: مونوساکاریدها، گلوکز، گالاکتوز و فروکتوز، که توسط **سلول‌های روده کوچک**[2] جذب می‌شوند.

الف. هضم کربوهیدرات‌ها در دهان آغاز می‌شود

A. Digestion of carbohydrates begins in the mouth

پلی‌ساکاریدهای اصلی موجود در رژیم غذایی دارای منشأ گیاهی (نشاسته، که از آمیلوز و آمیلوپکتین تشکیل شده است) و **حیوانی (گلیکوژن)** هستند. طی جویدن غذا، *آلفا - آمیلاز* موجود در بزاق روی نشاسته و گلیکوژن موجود در غذا به طور مختصر عمل کرده، و به صورت اتفاقی سبب هیدرولیز پیوندهای (۴←۱) می‌گردد. [توجه: *اندوگلوکوزیدازهای* α(۴←۱) و β(۴←۱) هر دو در طبیعت وجود دارند، امّا نوع دوم در انسان تولید نمی‌شود. بنابراین، ما قادر به هضم سلولز - که **کربوهیدرات** با منشأ گیاهی بوده و دارای **پیوندهای گلیکوزیدی** β(۴←۱) بین واحدهای گلوکز است - نیستیم.] از آنجاکه آمیلوپکتین و گلیکوژن شاخه‌دار که نمی‌تواند توسط *آلفا - آمیلاز* تجزیه شوند، نیز حاوی پیوندهای α(۶←۱) هستند، هضم حاصل از عمل آن محتوی مخلوطی از اولیگوساکاریدهای موسوم به دکسترین کوچک، شاخه‌دار و بدون شاخه است (شکل ۹-۷) [توجه: دی‌ساکاریدها نیز به همان صورت که موجودند نسبت به *آمیلاز* مقاوم هستند]. هضم کربوهیدرات به طور موقت در معده متوقف می‌شود، زیرا اسیدیته زیاد سبب غیرفعال‌شدن *آلفا - آمیلاز* بزاقی می‌گردد.



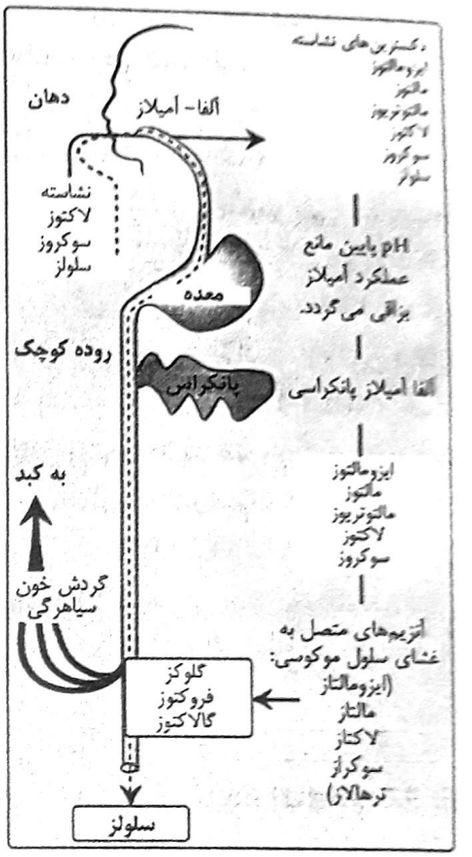
شکل ۹-۷
تجزیه گلیکوژن موجود در غذا توسط آلفا - آمیلاز بزاقی یا پانکراسی.

ب. هضم بعدی کربوهیدرات‌ها توسط آنزیم‌های پانکراس در روده کوچک انجام می‌گیرد

B. Further digestion of carbohydrates by pancreatic enzymes occurs in the small intestine

هنگامی که محتویات معده اسیدی به روده کوچک می‌رسد، در اثر بی‌کربناتی که به وسیله پانکراس ترشح می‌شود، خنثی می‌گردد، و *آلفا - آمیلاز* پانکراس به فرایند هضم نشاسته ادامه می‌دهد.

1- Glycosyl residue
2- Enterocytes



شکل ۱۰-۷
هضم کربوهیدرات‌ها [توجه: سلولز غیرقابل هضم وارد کولون شده و دفع می‌شود].

ج. هضم نهایی کربوهیدرات‌ها توسط آنزیم‌هایی که به وسیله سلول‌های مخاط روده تولید می‌شوند

C. Final carbohydrate digestion by enzymes synthesized by the intestinal mucosal cells

فرایند هضم نهایی اصولاً در لایه مخاطی ژژنوم (قسمت میانی روده باریک) فوقانی صورت می‌پذیرد، و شامل عمل چندین ***دی‌ساکاریداز*** است (شکل ۱۰-۷). مثلاً **ایزومالتاز (مترجم: این آنزیم پیوند محل شاخه را می‌شکند و لذا آنزیم شاخه‌شکن نام می‌گیرد)** سبب شکسته‌شدن پیوند α(۱←۶) ایزومالتوز می‌شود و **مالتاز** سبب شکسته‌شدن مالتوز و مالتوتریوز می‌گردد، که هر یک گلوکز را تولید می‌کند، **سوکراز** *(ساکاراز)* سبب شکسته‌شدن سوکروز (ساکاروز) و تولید گلوکز و **فروکتوز** می‌گردد و **لاکتاز (بتا - گالاکتوزیداز)** لاکتوز را شکسته و گالاکتوز و گلوکز تولید می‌کند. **ترهالوز**، یک **دی‌ساکارید** گلوکز α(۱←۱) که در قارچ خوراکی و سایر قارچ‌ها یافت می‌شود، به وسیله **ترهالاز** شکسته می‌شود. این آنزیم‌ها توسط سلول‌های مخاط روده که در فضای غشای پرزهای سلول‌های مخاطی[1] قرار دارند ترشح می‌شوند و در ارتباط با همین قسمت نیز باقی می‌مانند. [توجه: پیش ماده‌ها یا مواد اولیهٔ ***ایزومالتاز*** گسترده‌تر از آنچه که از نامش بر می‌آید هستند، همان گونه که اکثریت مالتوز را تجزیه می‌کند]. (مترجم: **زنجیرهٔ گلوکزی نشاسته و گلیکوژن به صورت خطی α(۴←۱) و نیز شاخه‌دار α(۶←۱) می‌باشد. مالتاز قندهای خطی α(۴←۱) و ایزومالتاز محل شاخه، یعنی α(۶←۱) را شکسته و سبب آزادشدن تعداد زیادی گلوکز می‌شوند.)**

سوکراز و ***ایزومالتاز*** فعالیت‌های نزیمی یک پروتئین منحصر به فردی است که ماده اولیه خود را به دو واحد قندی عملکردی می‌شکند، **(مترجم: دو آنزیم سوکراز یا ساکاراز و ایزومالتاز به صورت مرکب در آمده و به غشای مخاطی روده متصل شده و باعث شکسته‌شدن α(۲←۱) و α(۶←۱) که پیوند غیرمعمول در ساختمان پلی‌ساکاریدها و دی‌ساکاریدها هستند شده و باعث آزادشدن فروکتوز و گلوکز که دو واحد قندی عامل هستند؛ می‌شود.)** و در ارتباط با غشاء سلولی باقی‌مانده و کمپلکس *سوکراز* یا ساکاراز - **ایزومالتاز** را به وجود می‌آورد. **مالتاز** یک کمپلکس مشابه با یک *اگزوگلوکوزیداز* **(گلوکوآمیلاز)** را پدید می‌آورد که پیوندهای گلیکوزیدی α(۴ ← ۱) در دکسترین‌ها را می‌شکند.

1- Brush border membrane

د. جذب مونوساکاریدها توسط سلول‌های مخاط روده

D. Absorption of monosaccharides by intestinal mucosal cells

دئودنوم و ژژنوم (دوازدهه یا قسمت ابتدایی روده باریک و قسمت میانی روده باریک) فوقانی اکثریت قندهای موجود در غذا را **جذب** می‌کنند. البته، قندهای مختلف مکانیسم‌های جذب متفاوتی دارند. مثلاً، **گالاکتوز و گلوکز** از طریق فرایند فعال و نیازمند به انرژی به درون سلول‌های مخاطی منتقل می‌شوند که مستلزم جذب همزمان یون‌های سدیم است؛ پروتئین ناقل کوترانسپورتر (هم انتقال) گلوکز وابسته به سدیم یک (SGLT-1)[1] است. جذب **فروکتوز** مستلزم وجود ناقل **مونوساکارید** غیروابسته به سدیم (GLUT-5) است. هر سه **مونوساکارید (مترجم: گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز)** توسط ناقل دیگری موسوم به GLUT-2 از سلول مخاطی روده از طریق جریان ورید باب به گردش خون سیاهرگی منتقل می‌شوند. (برای مطالعه در رابطه با این ناقلین ر.ک به صفحهٔ ۱۷۴).

هـ هضم غیرطبیعی دی‌ساکاریدها

E. Abnormal degradation of disaccharides

فرایند کلی هضم و جذب **کربوهیدرات** در افراد سالم آن قدر کارآمد است که معمولاً همه **کربوهیدرات** قابل هضم موجود در غذا تا زمانی که ماده هضم شده به ژژنوم تحتانی برسد جذب شده است. البته، از آنجا که **مونوساکاریدها** جذب می‌شوند، هر نوع نقص در فعالیت *دی‌ساکاریداز* خاص مخاط روده سبب عبور **کربوهیدرات** هضم نشده به درون روده بزرگ می‌شود. در نتیجه وجود این ماده فعال از لحاظ اسمتیکی، آب از مخاط به درون روده بزرگ کشیده شده و سبب **اسهال اسمتیک**[2] می‌شود. این امر در اثر تخمیر باکتریال **کربوهیدرات** باقی‌مانده که از ترکیبات دو و سه کربنه تشکیل شده است (که نیز به لحاظ اسمتیک فعال هستند) به علاوه حجم زیاد گاز دی اکسیدکربن و هیدروژن تقویت شده و سبب دردهای شکمی، اسهال و نفخ می‌گردد.

۱. نقص‌های آنزیم هضمی (Digestive enzyme deficiencies):

کمبودهای ژنتیکی *دی‌ساکاریدازهای* خاص **به عدم تحمل دی‌ساکارید**[3] منجر می‌شود. تغییرات صورت گرفته در تجزیهٔ دی‌ساکاریدها نیز ممکن است در اثر انواع بیماری‌های روده‌ای، سوءتغذیه، یا داروهایی که سبب آسیب دیدن مخاط روده کوچک می‌شوند، به وجود آید. مثلاً، آنزیم‌های پرزهای سلول‌های مخاطی در

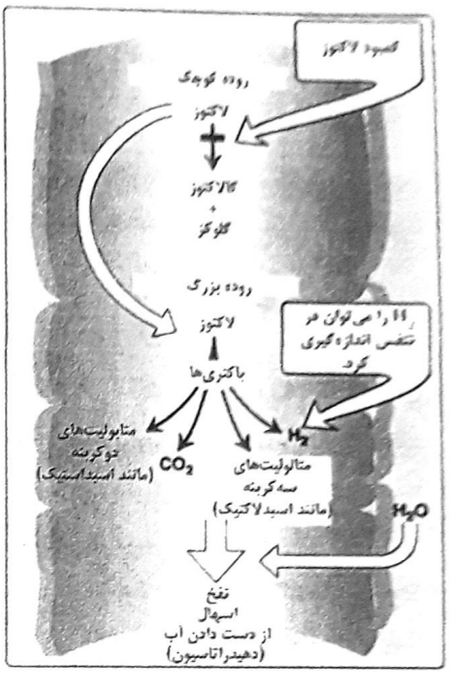
1- Sodium-dependent glucose cotransporter 1

2- Osmotic diarrhea

3- Disaccharide intolerance

افراد سالم مبتلا به اسهال شدید سریعاً از بین رفته و سبب کمبود موقت و اکتسابی آنزیم می‌گردد. از این رو، بیماران مبتلا به این اختلال یا بیماران در حال بهبودی از آن در صورت خوردن یا نوشیدن مقادیر زیادی از فراورده‌های لبنی یا سوکروز دچار تشدید اسهال می‌شوند.

۲. عدم تحمل لاکتوز (Lactose intolerance): بیش از سه چهارم بالغین جهان مبتلا به **عدم تحمل لاکتوز** هستند (شکل ۱۱-۷). این مسئله به ویژه در برخی از نژادها آشکار است. مثلاً، تا نود درصد بالغین نژاد آفریقایی یا آسیایی **کمبود لاکتاز**[1] دارند و بنابراین، در مقایسه با افرادی که از نژاد اروپای شمالی هستند، توانایی کمتری در متابولیزه کردن لاکتوز دارند. از دست دادن فعالیت آنزیم وابسته به سن، باعث می‌شود که مقدار آنزیم کمتر از آنزیمی که در اثر اختلال غیرفعال شده است، شود. **(مترجم: فعالیت آنزیم لاکتاز در پاره‌ای از موارد وابسته به سن است، به طوری که با افزایش سن، فعالیت آنزیم کم می‌شود)** تصور می‌شود که این امر در اثر تغییرات کوچک بر روی توالی DNA منطقه‌ای در کروموزوم ۲ که بیان ژن لاکتوز را کنترل می‌کند و نیز در کروموزوم ۲، به وجود می‌آید. درمان این اختلال عبارت است از کاهش مصرف شیر به صورت خوردن ماست و پنیر، همچنین خوردن سبزیجاتی مانند بروکلی، برداشت مقدار مناسب کلسیم از غذا، استفاده از محصولات حاصل از *لاکتاز*، یا استفاده قرص *لاکتاز* پیش از خوردن لاکتوز است. [توجه: از آنجا که فقدان *لاکتاز* بیشتر در مورد بزرگسالان جهان معمول است، استفاده از واژه "هیپولاکتازیای بالغین" **(مترجم: کاهش فعالیت آنزیم لاکتاز در روده بالغین)** برای عدم تحمل لاکتوز رایج‌تر است.]



شکل ۱۱-۷
متابولیسم غیرطبیعی لاکتوز.

۳. نقص کمپلکس *سوکراز - ایزومالتاز* (Sucrase-isomaltase complex deficiency): این نقص آنزیمی در نتیجه عدم تحمل نسبت به سوکروز (ساکاروز) خورده شده پدیدار می‌شود. این اختلال در حدود ده درصد از اسکیموهای گرنیلند و کانادا یافت می‌شود، در حالی که دو درصد از مردم آمریکای شمالی *هتروزیگوت* این نقص آنزیمی هستند. درمان آن عبارت است از محدود ساختن سوکروز (ساکاروز) موجود در غذا و جایگزینی آنزیم درمانی.

۴. تشخیص (Diagnosis): شناسایی نقص آنزیمی خاص با انجام تست **تحمل با یک دی‌ساکارید** خاص **از راه دهان**[2] امکان‌پذیر است. اندازه‌گیری گاز هیدروژن در بازدم، تست مطمئن برای تعیین میزان

1- lactase Deficiency

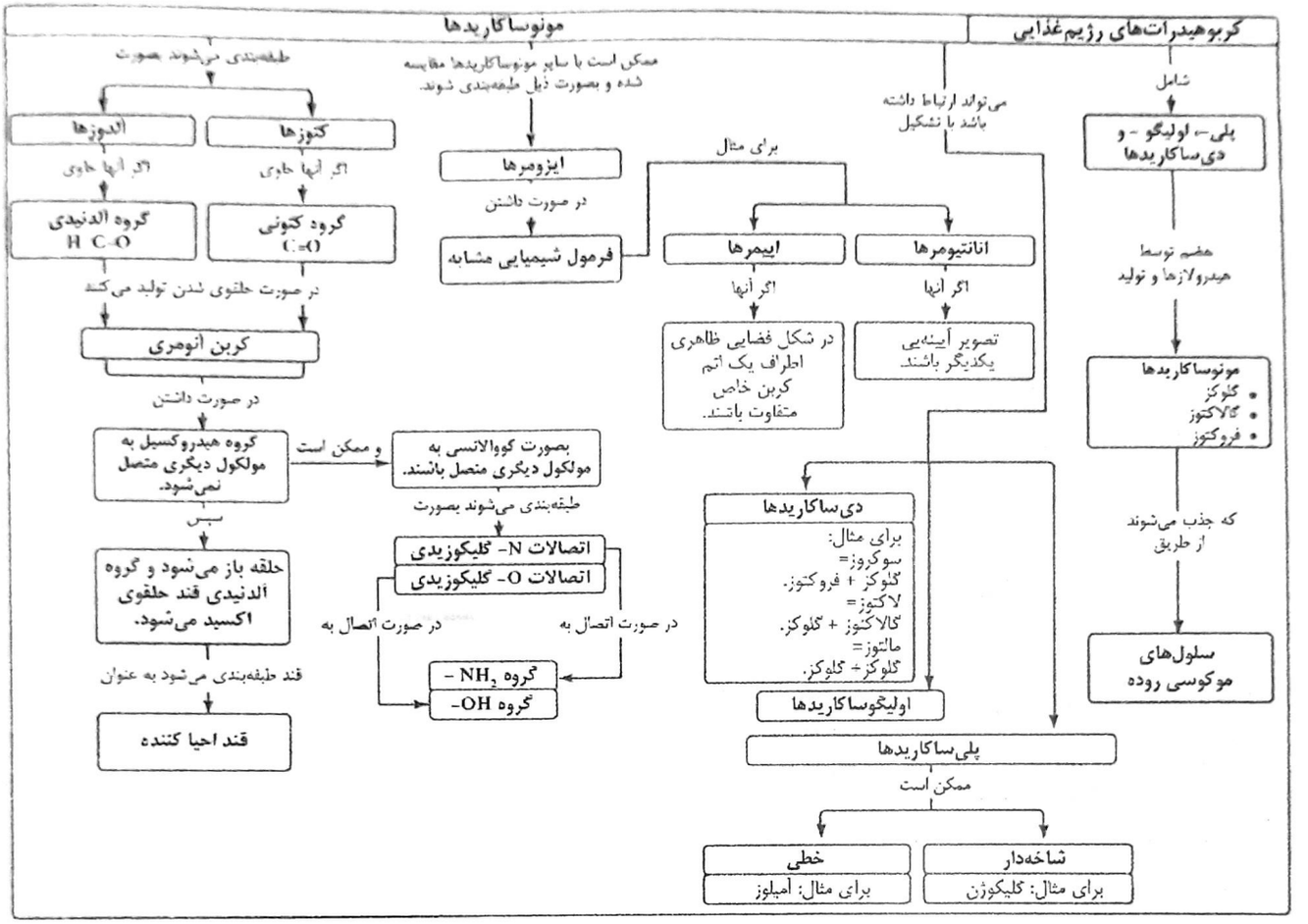
2- Oral tolerance tests for digestive enzyme deficiencies

کربوهیدرات خورده شده از طریق خوراکی است که توسط بدن جذب نشده است، اما در عوض توسط فلور روده متابولیزه شده است (ر.ک به شکل ۱۱-۷).

IV. CHAPTER SUMMARY — IV. خلاصهٔ فصل

مونوساکاریدهایی (قندهای ساده، شکل ۱۲-۷) که محتوی گروه آلدئید (-CHO) هستند، به **آلدوز** و مونوسا کاریدهایی که حاوی گروه کتو (-CO-) هستند به **کتوز** موسومند. **دی‌ساکاریدها، اولیگوساکاریدها** و **پلی‌ساکاریدها** از مونوسا کاریدهایی تشکیل شده‌اند که به وسیله **پیوند گلیکوزیدی** به یکدیگر متصل شده‌اند. ترکیباتی که از فرمول شیمیایی یکسان برخوردار هستند موسوم به **ایزومر** می‌باشند. اگر دو ایزومر مونوسا کارید در شکل اطراف یک اتم کربن خاص (به استثنای کربن کربنیل) با یکدیگر تفاوت داشته باشند، به عنوان **اپی‌مر** یکدیگر خوانده می‌شوند. در صورتی که دو قند تصویر آینه‌ای یکدیگر باشند **انانتیومرها**، هر دو عضو این جفت **قند - D** و **قند - L** نامیده می‌شوند. هنگامی که قندی حلقوی می‌شود، از گروه آلدئید آلدوز یا گروه کتوی کتوز، **کربن آنومری** پدید می‌آید. این کربن می‌تواند دو شکل **آلفا** یا **بتا** داشته باشد. در صورتی که گروه آلدئیدی یک قند غیرحلقوی اکسیده شود همان گونه که یک عامل رنگ‌زا احیا می‌شود، آن قند یک *قند احیاءکننده* می‌باشد. قندی که کربن آنومری آن به ساختمان دیگری متصل است **واحد گلیکوزیل** نام دارد. قندها می‌توانند یا به گروه NH_2 یا به گروه OH - اتصال یابند و به ترتیب **N-گلیکوزید و O-گلیکوزید** تولید کنند. *آلفا - آمیلاز بزاقی* بر نشاسته موجود در غذا (گلیکوژن، آمیلوز و آمیلوپکتین) عمل می‌کند و **اولیگوساکارید** تولید می‌کند. **آلفا- آمیلاز پانکراس** فرایند هضم پلی‌ساکارید را ادامه می‌دهد. فرایند نهایی هضم در *پرزهای مخاطی روده کوچک* انجام می‌گیرد. *دی‌ساکاریدازهای* متعدد [مثلاً ***لاکتاز*** **(بتا- گالاکتوزیداز)**، ***سوکراز***، ***مالتاز*** و ***ایزومالتاز***] مونوسا کارید (گلوکز، گالاکتوز و فروکتوز) تولید می‌کنند. این آنزیم‌ها در منطقه **غشای پرزهای سلول‌های مخاطی روده** ترشح می‌شوند و در همان منطقه باقی می‌مانند. جذب مونوسا کاریدها وجود ناقل‌های اختصاصی را لازم می‌شمارد. اگر تجزیه کربوهیدرات با نقص مواجه شود (در نتیجه وراثت، بیماری روده‌ای، سوء تغذیه، یا داروهایی که به مخاط روده کوچک آسیب می‌رسانند)، کربوهیدرات هضم نشده وارد روده بزرگ شده و سبب **اسهال اسموتیک** می‌شود. تخمیر باکتریال ترکیبات، مقدار زیادی گاز دی اکسیدکربن و هیدروژن تولید می‌کند که سبب انقباض شکمی[1]، اسهال و نفخ می‌گردد. **عدم تحمل لاکتوز** که در نبود **لاکتاز** به وجود می‌آید. شایع ترین این نقص‌ها است.

1- Abdominal cramp



شکل ۱۲-۷

نقشهٔ مفاهیم کلیدی برای ساختار مونوساکاریدها.

سؤالات درسی Study Questions

تنها یک پاسخ صحیح را انتخاب نمایید.

۱-۷. کدام یک از عبارت‌های زیر، بهترین تعریف برای گلوکز است؟

الف) گلوکز یک کتوز است و معمولاً در حالت مایع به صورت حلقه‌ای فورانوز وجود دارد.

ب) گلوکز یک اپی‌مر (C-4) گالاکتوز است.

ج) گلوکز در سیستم بیولوژیک، تنها به شکل ایزومری L مورد استفاده قرار می‌گیرد.

د) گلوکز توسط آلفا - آمیلاز از نشاستهٔ موجود در مواد غذایی تولید می‌شود.

هـ) هوموپلی‌ساکاریدهای گلوکز، که در اثر فعالیت گلیکوزیل ترانسفراز ایجاد می‌شود، همواره مولکول‌های جانبی هستند که تنها پیوندهای گلیکوزیدی دارند.

پاسخ صحیح = ب. گلوکز و گالاکتوز تنها در شکل فضایی اطراف کربن شماره ۴ تفاوت دارند، و بنابراین اپی‌مرهای (C_4) هستند که توسط اپی‌مراز قابل تبدیل به یکدیگر می‌باشند. گلوکز یک قند آلدوز است که معمولاً در حالت مایع، به صورت حلقهٔ پیرانوز وجود دارد. با این حال فروکتوز، یک کتوز با حلقهٔ فورانوز است. برخلاف اسیدهای آمینه در کربوهیدرات‌ها، فرم ایزومری D، نوعاً عمده‌ترین شکلی است که در سیستم‌های بیولوژیک یافت می‌شود. آمیلاز موجود در بزاق، مونوساکارید تولید نمی‌کند. هوموپلی‌ساکاریدهای گلوکز شامل گلیکوژن شاخه‌دار است که در آن پیوندهای گلیکوزیدی از نوع آلفا است و سلولز بدون شاخه که پیوندهای گلیکوزیدی آن از نوع بتا است.

۲-۷. یک مرد سیاه‌پوست جوان با شکایت از اسهال و نفخ وارد مطب پزشک خود شده است. چشم‌های او گود افتاده و پزشک متوجه علائم دیگر کم آبی یا دهیدراتاسیون در او گردیده است. دمای بدن بیمار طبیعی است. او توضیح می‌دهد که این مشکل پس از یک جشن تولد رخ داده است که وی در آن جشن در مسابقهٔ خوردن بستنی شرکت کرده است. بیمار اظهار می‌دارد که اتفاقاتی از این قبیل پس از خوردن میزان زیادی از محصولات لبنی در او ایجاد شده است. این علائم بالینی به احتمال زیاد در اثر نقص در کدام مورد زیر ایجاد شده است؟

الف) آلفا – آمیلاز بزاق

ب) ایزومالتاز

ج) آلفا – آمیلاز پانکراسی

د) ساکاراز

هـ) لاکتاز

پاسخ صحیح = هـ علائم فیزیکی و ظاهری از کمبود در آنزیمی که مسئول تجزیه کربوهیدرات‌ها است خبر می‌دهد، علائم مشاهده شده به دنبال خوردن محصولات لبنی بروز می‌کند که بیانگر این است که بیمار کمبود لاکتاز دارد.

۳-۷. آزمایش معمولی ادرار یک کودک فاقد علائم بالینی، نشان‌دهندهٔ یک واکنش مثبت در کلینیتست[1] (یک متد احیای مس برای شناسایی قندهای احیاکننده) بود، اما برای تست گلوکز اکسیداز واکنش منفی داشت. کدام یک از قندهای زیر دست کم در ادرار وجود دارد (با فرض افزایش یک ساکارید خاص)؟

الف) لاکتوز

ب) فروکتوز

ج) ساکاروز

د) گزیلوز

هـ) گالاکتوز

پاسخ صحیح = ج. کلینیتست یک تست غیراختصاصی است که در آن تغییر رنگ ادرار مشخص می‌کند که آیا ادرار حاوی مواد احیاکننده هست یا خیر. این مواد شامل قندها (گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز، گزیلوز، لاکتوز)، اسیدهای آمینه، اسید آسکوربیک و داروهای خاص و متابولیت داروها است. چون ساکاریداز یک قند احیاکننده نیست، از طریق کلینیتست شناسایی نمی‌شود. متد گلوکز اکسیداز میزان زیاد گالاکتوز یا سایر قندها را در ادرار نشان نمی‌دهد. بدین ترتیب متد احیاکنندهٔ مس به عنوان یک تست غربالگری حائز اهمیت است. در این موارد هنگامی که متد مس مثبت و متد گلوکز اکسیداز منفی باشد، وجود قند در ادرار امکان‌پذیر نیست.

۴-۷. مهارکننده‌های آلفا–گلوکزیداز مانند آکربوز[2] و میگلیتول[3] که همراه غذا مصرف می‌شوند، برای درمان دیابت به کار می‌روند. توضیح دهید که این داروها چه تأثیری بر روی هضم لاکتوز خواهند داشت؟

پاسخ) مهارکننده‌های آلفا – گلوکزیداز سبب تولید آهسته گلوکز از کربوهیدرات‌های غذایی (پلی‌ساکاریدها و ...) است، بدین ترتیب افزایش گلوکز خون بعد از صرف غذا کاهش می‌یابد و کنترل گلوکز خون در بیماری دیابت آسان می‌شود. این داروها تأثیری در هضم لاکتوز ندارند. زیرا دی‌ساکارید لاکتوز شامل یک پیوند بتا – گلیکوزیدی است نه آلفا – گلیکوزیدی.

1- Clinitest
2- Acarbose
3- Miglitol

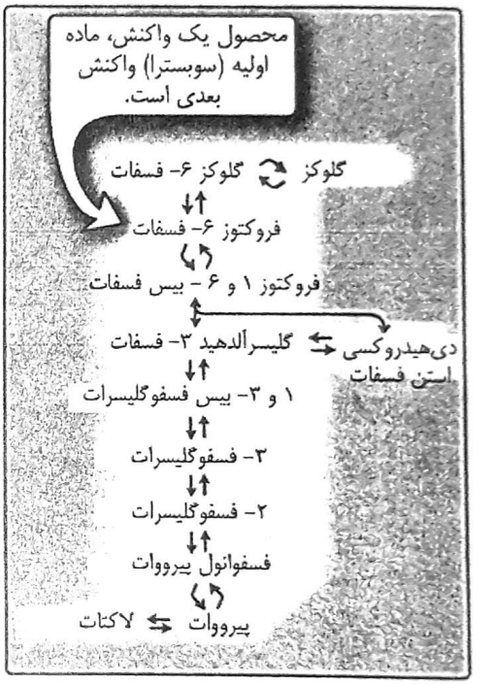
۸

گلیکولیز
Glycolysis

مائده علمی

I. مقدمه‌ای بر متابولیسم
I. INTRODUCTION TO METABOLISM

در فصل ۵، واکنش‌های آنزیمی منحصر به فرد و خاص برای دریافت مکانیسم‌های کاتالیز، تجزیه و تحلیل شد. این واکنش‌ها در سلول‌ها، به ندرت به طور مجزا رخ می‌دهند و ترجیحاً در توالی‌های چند مرحله‌ای که **مسیر**[1] نامیده می‌شوند، سازمان‌دهی شده‌اند. نمونه‌ای از این مسیرها گلیکولیز است (شکل ۱-۸). در یک مسیر، محصول یک واکنش به عنوان ماده اولیه واکنش بعدی عمل می‌کند. مسیرهای مختلف نیز ممکن است یکدیگر را قطع کنند و شبکهٔ کامل و هدفمندی از واکنش‌های شیمیایی را ایجاد کنند. این واکنش‌ها به طور کلی **متابولیسم** نامیده می‌شوند که مجموعه‌ای از همهٔ تغییرات شیمیایی است که در یک سلول، یک بافت یا بدن رخ می‌دهد. بیشتر **مسیرها** می‌توانند به دو گروه کاتابولیک (تجزیه‌ای) یا آنابولیک (سنتتیک یا ساختنی) طبقه‌بندی شوند. واکنش‌های کاتابولیک مولکول‌های پیچیده نظیر پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و لیپیدها را به چند مولکول ساده نظیر CO_2، NH_3 (آمونیاک) و آب می‌شکنند. **مسیرهای آنابولیک**[2] سبب تشکیل محصولات نهایی پیچیده از مواد اولیه ساده می‌شوند، برای مثال، سنتز پلی‌ساکارید گلیکوژن از گلوکز نمونه‌ای از واکنش‌های آنابولیک است. [توجه: **مسیرهایی** که سبب تولید مجدد یک ترکیب می‌شوند چرخه نامیده می‌شوند.] فصل‌های بعدی این کتاب به مسیرهای متابولیک اصلی که شامل سنتز و تجزیهٔ کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و اسیدهای آمینه است می‌پردازد.

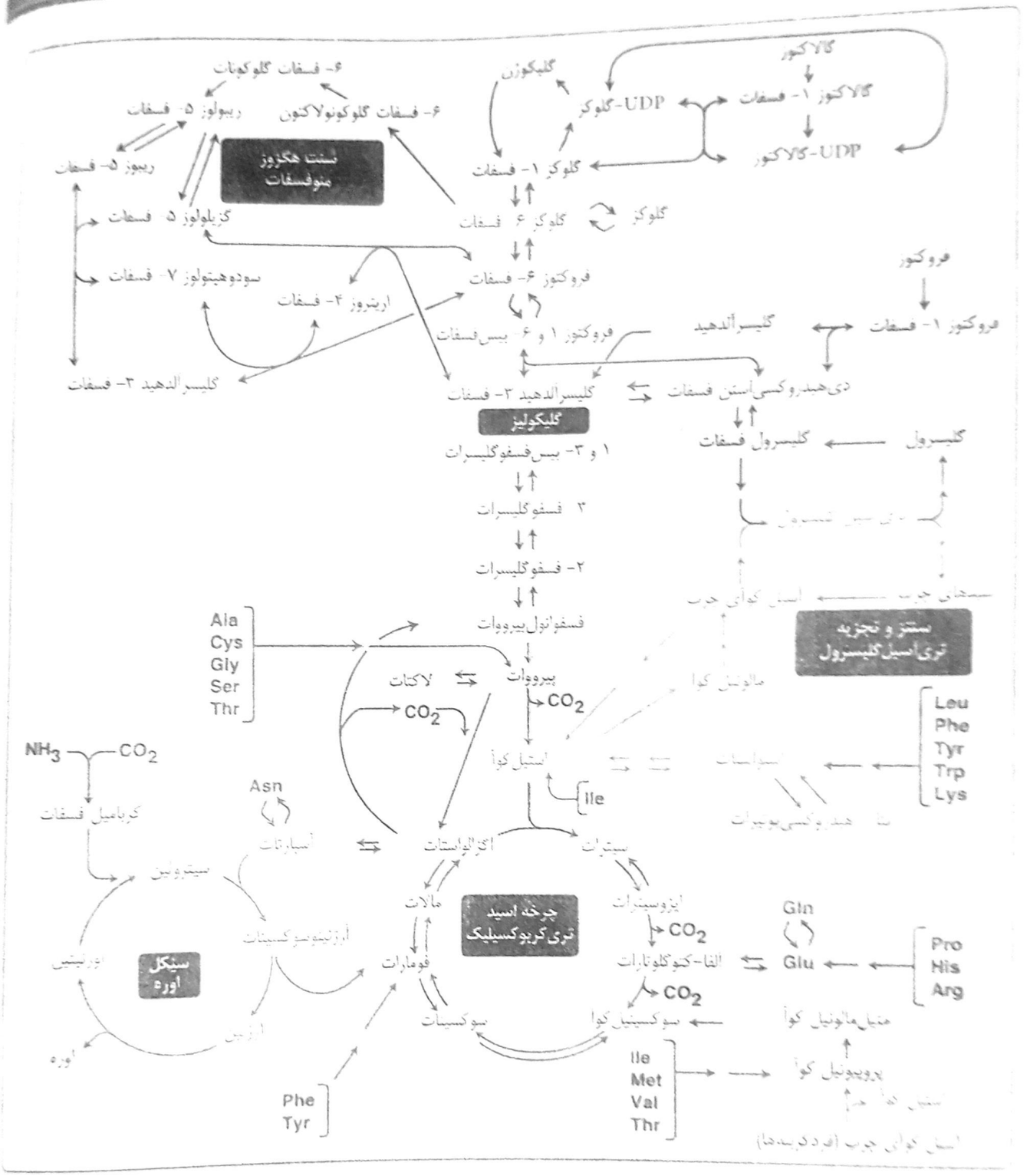


شکل ۱-۸
گلیکولیز، نمونه‌ای از یک مسیر متابولیکی.

الف. نقشهٔ متابولیک
A. Metabolic map

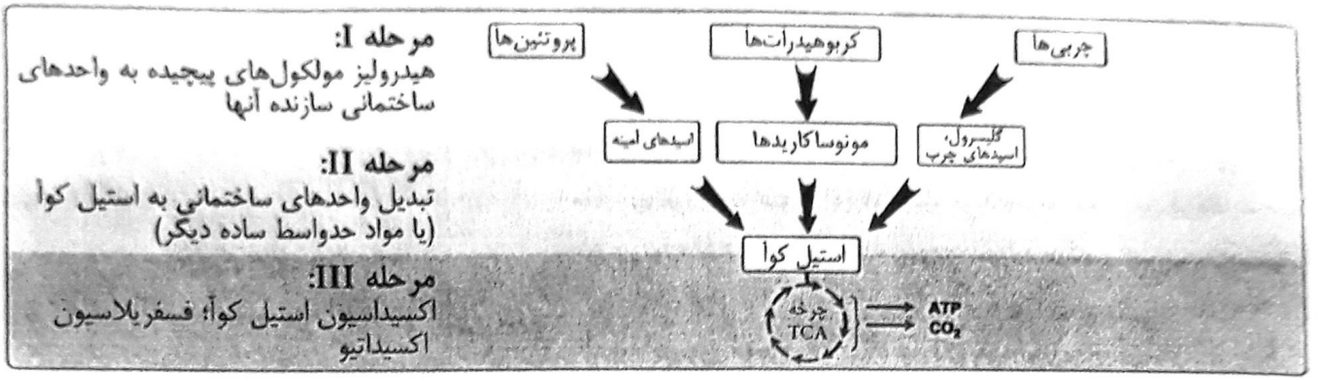
بررسی **متابولیسم** از طریق مطالعهٔ مسیرهای تشکیل‌دهندهٔ آن آسان می‌شود. هر مسیری از توالی‌های چند آنزیمی ساخته شده است و هر آنزیم به نوبهٔ خود ممکن است ویژگی‌های کاتالیتیکی یا تنظیمی مهمی از خود بروز دهد. برای فراهم کردن "شمای کلی" برای خواننده، **نقشه متابولیک** که شامل **مسیرهای** اصلی و مهم متابولیسم انرژی است، در شکل ۲-۸ ارائه

1- Pathway
2- Anabolic Pathways



شکل ۲-۸

واکنش‌های مهم متابولیسم مواد حد واسط. مسیرهای مهم متعددی که در فصل‌های بعدی مورد بحث قرار خواهند گرفت، نشان داده می‌شوند. پیکان‌های خمیده (⇆) نشانگر واکنش‌های مستقیم و معکوسی هستند که توسط آنزیم‌های مختلف کاتالیزه می‌شوند. پیکان‌های صاف (⇌) نشانگر واکنش‌های مستقیم و معکوسی هستند که توسط یک آنزیم کاتالیزه می‌شود. متن آبی‌رنگ = مواد حد واسط متابولیسم کربوهیدرات؛ متن [illegible] = مواد حد واسط متابولیسم لیپید؛ متن سبزرنگ = مواد حد واسط متابولیسم پروتئین.



شکل ۳-۸
سه مرحله کاتابولیسم.

شده است. این نقشه در ترسیم ارتباط میان مسیرها، مشاهدهٔ "حرکت" هدفمند مواد متابولیک حد واسط و دیدن تأثیر مسدودشدن یک مسیر بر روی یک مادهٔ حد واسط در اثر استفاده از داروی خاص یا نقص وراثتی نوعی آنزیم، بسیار مفید است. در خلال سه بخش بعدی این کتاب، هر مسیری که مورد بررسی قرار گیرد مکرراً به عنوان بخشی از نقشهٔ بزرگ متابولیکی که در شکل ۲-۸ آورده شده است، ذکر خواهد شد.

B. Catabolic Pathways ب. مسیرهای کاتابولیک

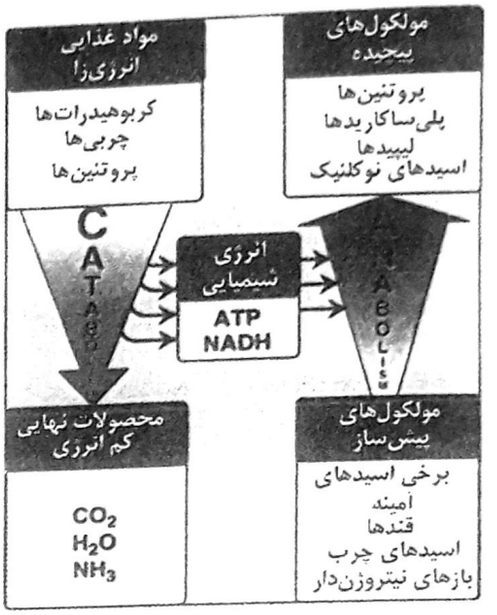
واکنش‌های کاتابولیک در جهت به دام انداختن انرژی به شکل **آدنوزین تری فسفات (ATP)** از طریق تجزیهٔ مولکول‌های سوختی غنی از انرژی عمل می‌کنند. کاتابولیسم همچنین به مولکول‌های موجود در غذا (یا مولکول‌های غذایی که در سلول‌ها ذخیره شده‌اند) اجازه می‌دهد تا به واحدهای ساختمانی مورد نیاز برای سنتز مولکول‌های پیچیده تبدیل شوند. تولید انرژی از طریق تجزیهٔ مولکول‌های پیچیده در سه مرحله اتفاق می‌افتد که در شکل ۳-۸ نشان داده شده است. [توجه: **مسیرهای کاتابولیک** به طور معمول **اکسیداتیو** هستند و به کوآنزیم‌هایی نظیر NAD^+ نیاز دارند.]

۱. هیدرولیز مولکول‌های پیچیده (Hydrolysis of complex molecules)

در نخستین مرحله، مولکول‌های پیچیده به واحدهای ساختمانی سازندهٔ خود شکسته می‌شوند. مثلاً پروتئین‌ها به اسیدهای آمینه، پلی‌ساکاریدها به مونوساکاریدها و چربی‌ها (تری آسیل گلیسرول‌ها) به اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول تجزیه می‌شوند.

۲. **تبدیل واحدهای ساختمانی به مواد حد واسط ساده (Conversion of building blocks to simple intermediates)**: در مرحلهٔ دوم این واحدهای ساختمانی گوناگون به **استیل کوآنزیم آ (CoA)** و چند مولکول سادهٔ دیگر تبدیل می‌شوند. مقداری انرژی به عنوان **ATP** ذخیره می‌شود، اما میزان آن در مقایسه با انرژی تولید شده در طی مرحلهٔ سوم کاتابولیسم کمتر است.

۳. **اکسیداسیون استیل کوآ (Oxidation of acetyl CoA)**: چرخهٔ **تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA)** (مترجم: **یا سیکل کربس یا چرخهٔ اکسیداسیون سلولی**) (ر.ک به صفحهٔ ۱۹۳) مسیر نهایی مشترک در اکسیداسیون مولکول‌های سوختی که **استیل کوآ** تولید می‌کنند است. مقادیر زیاد **ATP** با جریان یافتن الکترون از NADH و $FADH_2$ به اکسیژن از طریق **فسفریلاسیون اکسیداتیو** تولید می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۱۳۸).



شکل ۴-۸
مقایسه مسیرهای کاتابولیک و آنابولیک.

ج. مسیرهای آنابولیک C. Anabolic Pathways

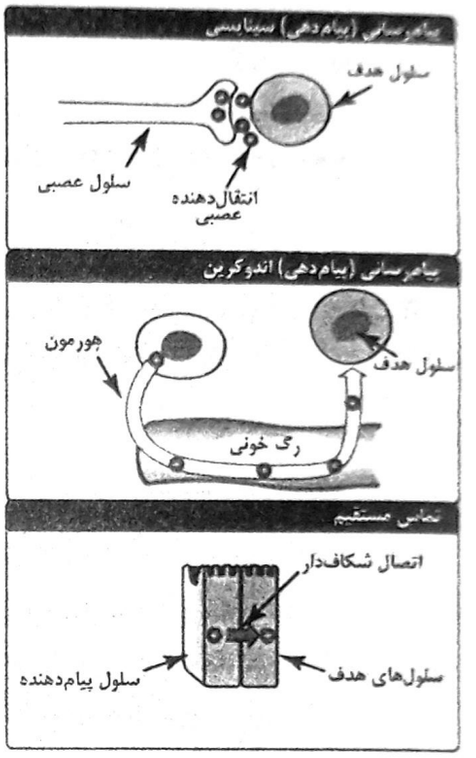
واکنش‌های آنابولیک سبب ترکیب شدن مولکول‌های کوچکی نظیر اسیدهای آمینه و تولید مولکول‌های پیچیده مانند پروتئین‌ها می‌شوند (شکل ۴-۸). واکنش‌های آنابولیک انرژی‌خواه (که آندرگونیک هستند) معمولاً انرژی مورد نیاز خود را از راه شکسته‌شدن **ATP** به آدنوزین دی‌فسفات (ADP) و فسفات معدنی (Pi) تأمین می‌کنند. واکنش‌های آنابولیک اغلب شامل واکنش‌های احیای شیمیایی هستند که در آن قدرت احیاکنندگی در بیشتر موارد از طریق دهندهٔ الکترون، یعنی NADH، تأمین می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۲۴۸). توجه کنید که کاتابولیسم فرآیندی همگراست - که در آن انواع متفاوتی از مولکول‌ها به تعداد کمی محصولات نهایی مشترک تبدیل می‌شوند. برعکس، آنابولیسم فرآیندی واگراست که در آن تعداد کمی ماده اولیه بیوسنتتیک به محصولات پیچیده یا پلی‌مری متنوعی تبدیل می‌شوند.

II. تنظیم متابولیسم

II. REGULATION OF METABOLISM

مسیرهای **متابولیسم** باید به گونه‌ای هماهنگ شوند که تولید انرژی یا سنتز محصولات نهایی، مطابق با نیازهای سلول باشد. علاوه بر این، سلول‌های منفرد و خاص به صورت جداگانه عمل نمی‌کنند بلکه بخشی از مجموعه بافت‌هایی هستند که با یکدیگر تعامل دارند. بدین ترتیب، یک سیستم پیچیدهٔ ارتباطی برای هماهنگ‌کردن عملکرد بدن ایجاد شده است. پیام‌های

تنظیمی که هر یک از **سلول‌های** منفرد و خاص را از موقعیت متابولیک بدن آگاه می‌سازند به طور کلی شامل هورمون‌ها، **انتقال‌دهنده‌های عصبی**[1] **و مواد غذایی**[2] در دسترس هستند. این پیام‌ها، به نوبهٔ خود، بر پیام‌هایی که درون **سلول** ایجاد می‌شوند تأثیر می‌گذارند (شکل ۵-۸).



شکل ۵-۸
برخی از مکانیسم‌های رایج که برای انتقال پیام‌های تنظیمی بین سلول‌ها به کار می‌روند.

الف. پیام‌هایی از درون سلول (درون سلولی)

A. Signals from within the cell (Intracellular)

سرعت یک مسیر متابولیک می‌تواند به پیام‌های تنظیمی که از درون **سلول** نشأت می‌گیرند، پاسخ دهد. برای مثال، سرعت یک مسیر ممکن است تحت تأثیر در دسترس بودن پیش ماده، مهار محصولات یا تغییر در سطح **فعال‌کننده یا مهارکننده‌های آلوستریک**[3] یا ناظم قرار گیرد. این پیام‌های **داخل سلولی** به نوبهٔ خود پاسخ‌های سریع را ایجاد کرده و در تنظیم لحظه به لحظهٔ **متابولیسم** مهم هستند.

ب. ارتباط بین سلول‌ها (بین سلولی)

B. Communication between cells (intercellular)

توانایی پاسخگویی به پیام‌های برون سلولی برای بقاء و رشدموجودات زنده ضروری است. برقراری پیام بین **سلول‌ها** سبب یکپارچگی **متابولیسم** در محدودهٔ وسیع می‌شود، و معمولاً منجر به ایجاد پاسخی می‌گردد که نسبت به پیام‌هایی که از درون سلول نشأت می‌گیرند کندتر است. برقراری ارتباط بین **سلول‌ها** می‌تواند به صورت غیرمستقیم و با واسطه باشد، مثل برقراری ارتباط از طریق تماس سطح به سطح و یا این که در بعضی بافت‌ها از طریق ایجاد اتصالات منفذدار، بین سیتوپلاسم و سلول‌های مجاور ارتباط برقرار می‌شود. با این حال، مهم‌ترین روش برقراری ارتباط در **متابولیسم** انرژی، **پیام‌دهی شیمیایی**[4] بین **سلول‌ها** از طریق انتقال‌دهنده‌های عصبی یا از طریق هورمون‌هایی است که توسط خون منتقل می‌شوند.

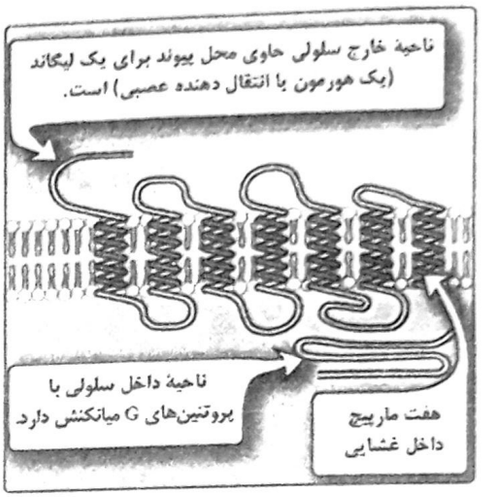
ج. سیستم‌های پیام‌آور دوم

C. Second messenger systems

هورمون‌ها و **انتقال‌دهنده‌های عصبی** را می‌توان به عنوان پیام و گیرندهٔ آنها را می‌توان به عنوان **انتقال‌دهندهٔ پیام**[5] در نظر گرفت. هر جزء به عنوان یک حلقه در برقراری ارتباط بین رخدادهای خارج سلولی و تغییرات شیمیایی داخل سلول عمل می‌کند. بسیاری از گیرنده‌ها تشخیص لیگاند متصل به خود را با آغاز نمودن سلسله واکنش‌هایی که در نهایت منجر به

1- Neurotransmitters
2- Nutrients
3- Allosteric activators or inhibitors
4- Chemical signaling
5- Signal transmission

یک پاسخ **درون سلولی** ویژه می‌شوند، علامت می‌دهند. مولکول‌های **"پیام‌آور دوم یا ثانویه"** که به دلیل قرارگرفتن میان پیام‌آور اصلی (**انتقال‌دهندهٔ عصبی** یا هورمون) و تأثیر نهایی بر سلول به این اسم نام‌گذاری شده‌اند - بخشی از سلسله رخدادهایی هستند که اتصال هورمون یا **انتقال‌دهندهٔ عصبی** را به پاسخ سلولی ترجمه می‌کنند. دو مورد از **سیستم‌های پیام‌آور دوم** که بیشتر شناسایی شده‌اند **سیستم کلسیم / فسفاتیدیل اینوزیتول** (ر.ک به صفحهٔ ۳۳۴) و سیستم ***آدنیلیل سیکلاز***، که در تنظیم مسیرهای **متابولیسم** واسطه‌ای از اهمیت بیشتری برخوردار است، هستند.



شکل ۶-۸
ساختمان معمول گیرنده‌های جفت‌شونده به پروتئین G (GPCR) غشایی پلاسمایی.

د. آدنیلیل سیکلاز D. Adenylyl cyclase

شناسایی یک **پیام شیمیایی** توسط برخی از گیرنده‌های غشایی، مانند گیرنده‌های آدرنرژیک بتا و آلفا دو، سبب افزایش یا کاهش فعالیت ***آدنیلیل سیکلاز*** (***آدنیلات سیکلاز***) می‌شوند. این آنزیم، یک آنزیم متصل به غشاست که ATP را به ′۵ و ′۳ - آدنوزین مونوفسفات (که به **AMP حلقوی یا cAMP** نیز موسوم است) تبدیل می‌کند. **پیام‌های شیمیایی** اغلب به شکل هورمون‌ها یا **انتقال‌دهنده‌های عصبی** هستند و هر یک از آنها به نوع خاصی از گیرنده‌های غشایی متصل می‌شوند. بنابراین، بافت‌هایی که به بیش از یک پیام شیمیایی پاسخ می‌دهند باید گیرنده‌های گوناگون و متعددی داشته باشند که هر یک بتوانند به ***آدنیلیل سیکلاز*** متصل گردند. این گیرنده‌ها که به عنوان گیرنده‌های متصل و یا جفت شونده به G پروتئین (GPCR)[1] شناخته می‌شوند، دارای یک ناحیهٔ متصل به لیگاند در سطح خارجی سلول، هفت مارپیچ داخل غشایی[2] (غشاء گذر) و یک ناحیهٔ داخل سلولی که با G پروتئین در میانکنش است هستند (شکل ۶-۸).

۱. پروتئین‌های تنظیمی وابسته به GTP (GTP dependent regulatory proteins)

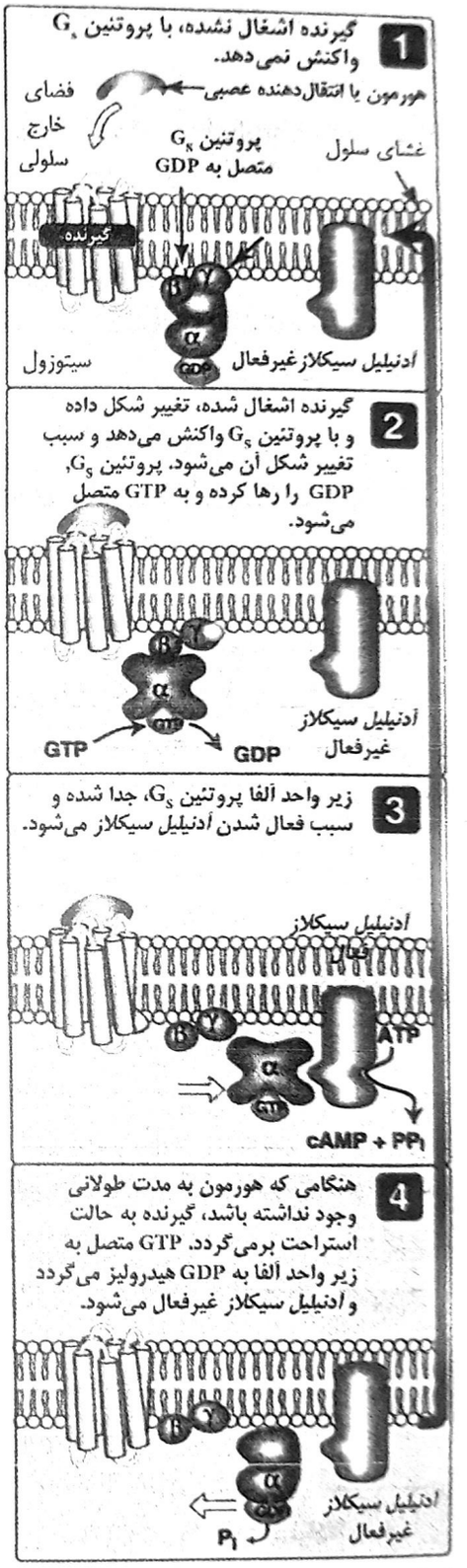
اثر GPCR اشغال و فعال شده بر تشکیل پیام‌آور دوم مستقیم نیست بلکه بیشتر با واسطه پروتئین‌های تریمریک تخصص یافته (زیر واحدهای آلفا، بتا و گاما) موجود در غشای سلول انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها که به دلیل اتصال به نوکلئوتید گوانوزین‌دار به **پروتئین G** موسوم هستند (GDP, GTP)، زنجیره ارتباطی میان گیرنده و ***آدنیلیل سیکلاز*** را به‌وجود می‌آورند. در شکل غیرفعال **پروتئین G**، زیر واحد - آلفا به GDP اتصال می‌یابد (شکل ۷-۸)، اتصال لیگاند سبب تغییرات فضایی گیرنده و آغاز تبدیل GTP به GDP می‌شود، شکل اتصال - GTP به زیر واحد آلفا باعث تفکیک دایمر $\beta\gamma$ شده و در نتیجه زیر واحد آلفا متصل به GTP (α-GTP) یا G_α

1- G-Protein-Coupled-Receptors 2- Transmembrane

به سمت ***آدنیلیل سیکلاز*** حرکت می‌کند، و بدین ترتیب *آدنیلیل* سیکلاز فعال می‌شود. بسیاری از مولکول‌های $G\alpha$ پروتئین فعال، توسط یک گیرندهٔ فعال شده تشکیل می‌شوند. [توجه: توانایی یک هورمون یا **انتقال‌دهندهٔ عصبی** در تحریک یا مهار ***آدنیلیل سیکلاز*** به نوع پروتئین $G\alpha$ که به گیرنده متصل است بستگی دارد. یک خانواده از **G پروتئین‌ها**، موسوم به Gs[1]، ***آدنیلیل سیکلاز*** را تحریک می‌کند؛ و خانواده دیگری موسوم به Gi[2]، سبب مهار آنزیم می‌گردد (این امر در شکل ۷-۸ نشان داده نشده است)]. مدت عمل کمپلکس $G\alpha$-GTP کوتاه است زیرا $G\alpha$ از فعالیت ذاتی ***GTP*آزی** (*GTPase*) برخوردار است، که سبب **هیدرولیز** سریع GTP به GDP می‌گردد. این امر سبب غیرفعال‌شدن $G\alpha$، تفکیک‌شدن آن از ***آدنیلیل سیکلاز*** و همراه‌شدن دوباره آن با دیمر $\beta\gamma$ می‌شود. **(مترجم: و به صورت ساختمان پروتئینی سه زنجیره یا تریمر آلفا - بتا - گاما غیرفعال تبدیل می‌شود تا در انتقال پیام بعدی شرکت نماید).**

سم وبا[3] (کلرا) و **برودتلاپرتوزیس**[4] (سیاه سرفه) سبب فعالیت نامناسب ***آدنیلیل سیکلاز*** از طریق تغییر شکل کوالانسی **(ADP - ریبوزیلاسیون)** G پروتئین‌های مختلف می‌شود. وبا فعالیت *GTP*آزی (GTPase) $G\alpha_s$ را مهار می‌کند. سیاه سرفه سبب غیرفعال‌شدن $G\alpha_i$ می‌شود.

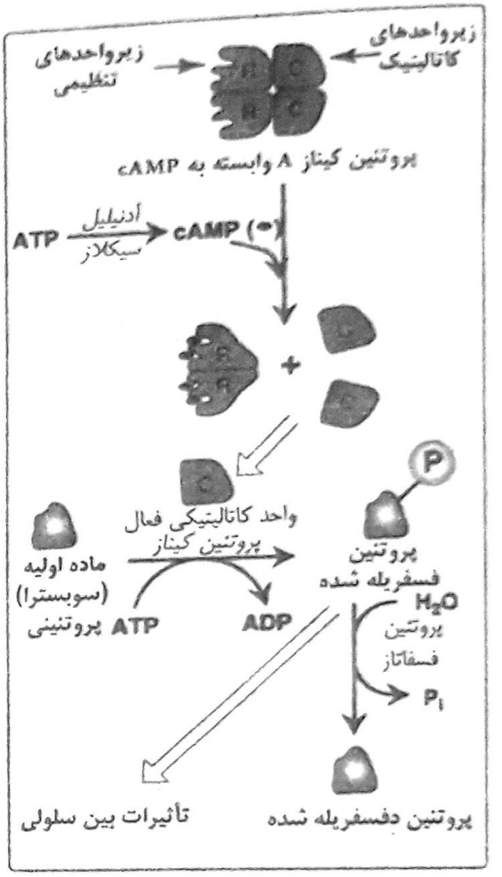
۲. پروتئین کینازها (Protein kinases): اتصال کلیدی بعدی در سیستم پیام‌آور دوم **cAMP** عبارت است از فعال‌شدن خانواده آنزیمی موسوم به **پروتئین کینازهای** وابسته به cAMP، **(مترجم: در متن انگلیسی اصلی به اشتباه غیروابسته به cAMP ذکر شده است)** مانند پروتئین کیناز *A* (PKA) (شکل ۸-۸). **cAMP** یا AMP حلقوی از طریق اتصال به دو زیرواحد تنظیمی (R)[5] و رهایش زیرواحدهای کاتالیتیک فعال (C) پروتئین کیناز A، سبب فعال‌شدن آن می‌شود. زیرواحدهای فعال سبب کاتالیزه‌شدن انتقال فسفات از ATP به شاخه جانبی سرین یا ترئونین اختصاصی پروتئینی می‌شوند. پروتئین‌های فسفریله می‌توانند مستقیماً روی کانال‌های یونی سلول عمل کنند یا می‌توانند به شکل آنزیم‌های فعال شده یا مهار شده در آیند. همچنین **پروتئین کیناز A** می‌تواند سبب فسفریله‌شدن پروتئین‌هایی گردد که به DNA متصل می‌شوند و تغییراتی در بیان ژن پدید می‌آورند.



شکل ۷-۸

شناسایی پیام‌های شیمیایی که توسط گیرنده‌های غشایی خاص سبب آغاز افزایش (یا با فراوانی کمتر، کاهش) فعالیت آدنیلیل سیکلاز می‌گردد.

1- G-inhibitor
2- Stimulator
3- Vibrio cholerae
4- Bordetella Pertussis
5- Regulatory subunits



شکل ۸–۸
واکنش‌های cAMP.

[توجه: انواع متعدد **پروتئین کینازها** وابسته به **cAMP** نیستند، مانند **پروتئین کیناز C** توصیف شده در صفحه ۳۳۴]

۳. **دفسفریلاسیون پروتئین‌ها (Dephosphorylation of proteins): پروتئین فسفاتازها** – آنزیم‌هایی که از طریق هیدرولیز سبب شکسته‌شدن استرهای فسفات می‌گردند، گروه‌های فسفاتی را که به وسیله پروتئین کینازها به پروتئین‌ها اضافه شده‌اند را از بین می‌برند (ر.ک به شکل ۸–۸). این امر سبب تضمین این مسئله می‌گردد که تغییرات موجود در فعالیت پروتئینی حاصل از فسفریلاسیون، دائمی و پایدار نیست.

۴. **هیدرولیز cAMP (Hydrolysis of cAMP): cAMP** سریعاً توسط **cAMP فسفودی‌استراز** به 5′-AMP **هیدرولیز** می‌شود. *فسفودی‌استراز* از خانواده آنزیم‌هایی است که پیوند حلقوی ′۳ و ′۵ – فسفودی استر را می‌شکند. 5′-AMP مولکول پیام‌آور داخل سلولی نیست. بنابراین در صورت حذف پیام خارج سلولی، اثر افزایش **cAMP** که با واسطه **انتقال‌دهنده عصبی**[1] یا هورمون ایجاد شده بود، سریعاً پایان می‌یابد. [توجه: **فسفودی استراز** توسط مشتقات متیل گزانتین، مانند تئوفیلین و کافئین، مهار می‌گردد*].

III. مرور کلی بر گلیکولیز

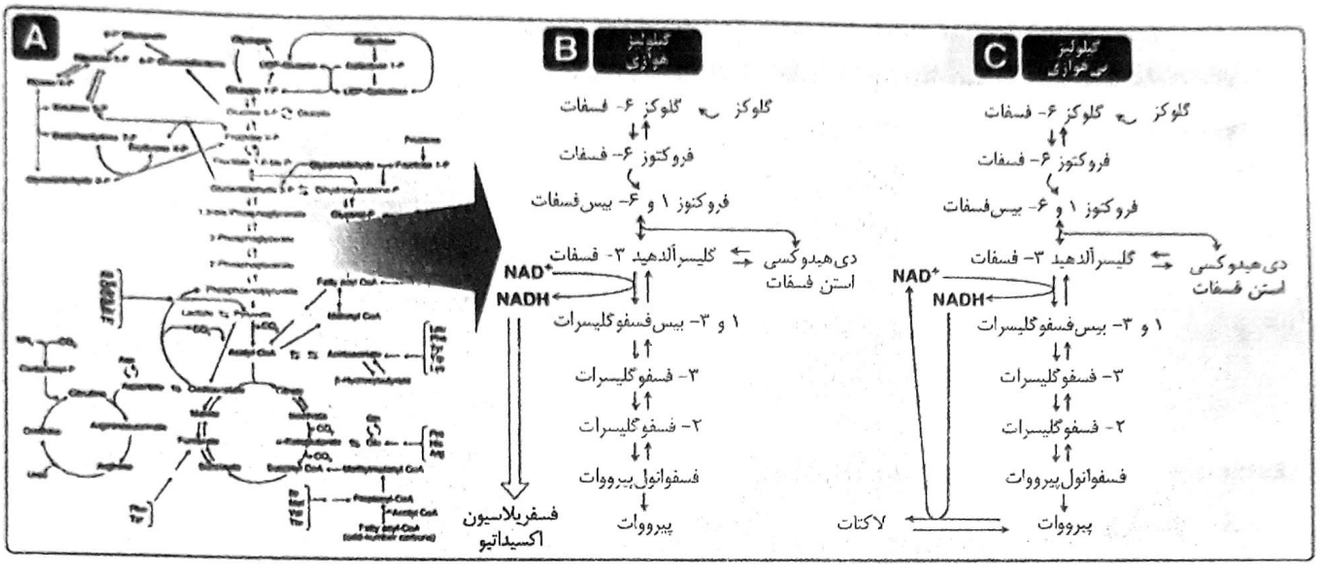
III. OVERVIEW OF GLYCOLYSIS

مسیر **گلیکولیز** توسط تمام بافت‌ها برای شکستن **گلوکز** به منظور تأمین انرژی (در قالب **ATP**) و مواد حد واسط برای سایر مسیرهای متابولیک به کار می‌رود. **گلیکولیز** در رأس **متابولسیم** کربوهیدرات قرار دارد زیرا تقریباً تمام قندها – خواه از رژیم غذایی نشأت گرفته باشند خواه ناشی از واکنش‌های کاتابولیک درون بدن باشند – در نهایت می‌توانند به گلوکز تبدیل شوند (شکل ۸–۹A). در سلول‌هایی که میتوکندری دارند و از میزان اکسیژن کافی برخوردار هستند، **پیرووات** محصول نهایی **گلیکولیز** است. این سری از واکنش‌های ده‌گانه، **گلیکولیز** هوازی نامیده می‌شوند و علت نام‌گذاری آن این است که وجود اکسیژن برای اکسیداسیون مجدد NADH تشکیل شده طی اکسیداسیون **گلیسرآلدئید ۳ – فسفات** ضروری است (شکل ۸–۹B). **گلیکولیز** هوازی



* رجوع کنید به فصل ۱۰ در موضوع **مقالات توضیح داده شدهٔ لیپینکات: فارماکولوژی** برای بحث استفاده از مشتقات متیل گزانتین به عنوان دارو.

1- Neurotransmitter



شکل ۹-۸

الف) گلیکولیز به عنوان یکی از مسیرهای اساسی متابولیسم انرژی نشان داده شده است. ب) واکنش‌های گلیکولیز هوازی. ج) واکنش‌های گلیکولیز بی‌هوازی.

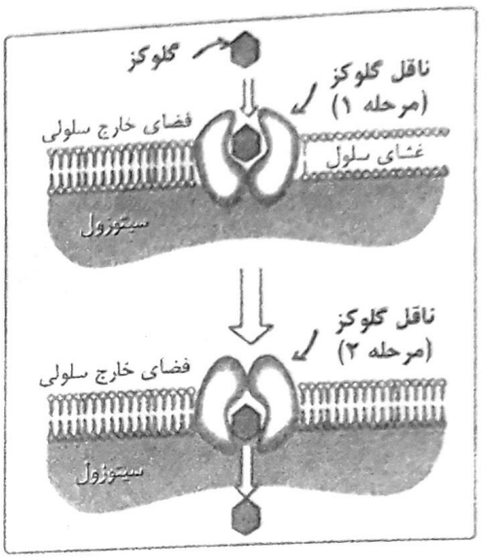
زمینه را برای دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو **پیرووات به استیل کوآ**، که سوخت اصلی چرخه TCA (یا اسید سیتریک **(مترجم: یا سیکل کربس یا سیکل اکسیداسیون سلول)**) است، فراهم می‌سازد. روش دیگر این است که هنگامی که NADH به NAD^+ اکسیده می‌شود، **پیرووات** احیا شده و **لاکتات** تشکیل می‌شود (شکل ۹C-۸). این تبدیل گلوکز به **لاکتات** موسوم به **گلیکولیز بی‌هوازی**[1] است زیرا می‌تواند بدون مشارکت اکسیژن انجام گیرد. **گلیکولیز بی‌هوازی**، تولید **ATP** را در بافت‌هایی که فاقد میتوکندری هستند (مثل گلبول‌های قرمز خون) یا در سلول‌هایی که اکسیژن کافی به آنها نمی‌رسد، امکان‌پذیر می‌سازد.

IV. انتقال گلوکز به درون سلول‌ها

IV. TRANSPORT OF GLUCOSE INTO CELLS

گلوکز نمی‌تواند مستقیماً به درون سلول‌ها انتشار یابد و باید از یکی از مکانیسم انتقال زیر وارد سلول گردد. سیستم انتقال انتشاری تسهیل شده غیروابسته به **یون سدیم** (Na^+) و سیستم هم انتقالی مونوساکارید - سدیم (Na^+).

1- Anaerobic glycolysis



شکل ۱۰-۸
نمایش شماتیک انتقال تسهیل شده گلوکز از طریق غشای سلول [توجه: پروتئین‌های GLUT حاوی دوازده مارپیچ‌های غشا گذر[1] هستند.]

الف. انتقال انتشاری تسهیل شده غیروابسته به Na^+
A. Na^+-independent facilitated diffusion transport

این سیستم توسط خانواده‌ای متشکل از حداقل چهارده ناقل **گلوکز** موجود در غشای سلول انجام می‌پذیرد. این مواد موسوم به **GLUT-1**[2] تا **GLUT-14** هستند (ایزوفرم‌های ناقل **گلوکز** ۱ تا ۱۴). این مواد ناقل در غشای سلول در دو حالت ساختاری وجود دارند (شکل ۱۰-۸). **گلوکز** خارج سلولی به ناقل متصل می‌شود، سپس ناقل ساختار خود را عوض می‌کند و **گلوکز** را از خلال غشای سلول عبور می‌دهد.

۱. اختصاصی بودن بافت در بیان ژن GLUT (Tissue specificity of GLUT gene expression): ناقلین **گلوکز** از بیان اختصاصی بافتی برخوردار هستند. مثلاً **GLUT-3** ناقل اصلی **گلوکز** در نورون‌ها است. **GLUT-1** در اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز (RBC) و سد خونی مغزی (BBB)[3] به وفور یافت می‌شود، اما در سلول‌های عضلانی بزرگسالان اندک است، در صورتی که **GLUT-4** در بافت چربی و عضلات اسکلتی فراوان است [توجه: تعداد ناقلین فعال **GLUT-4** در این بافت‌ها در اثر انسولین افزایش می‌یابد. (در مورد بحث از انسولین و انتقال **گلوکز** ر.ک به صفحه ۴۹۸)] سایر ایزوفرم‌های **GLUT** نیز از انتشار بافتی اختصاصی برخوردار هستند.

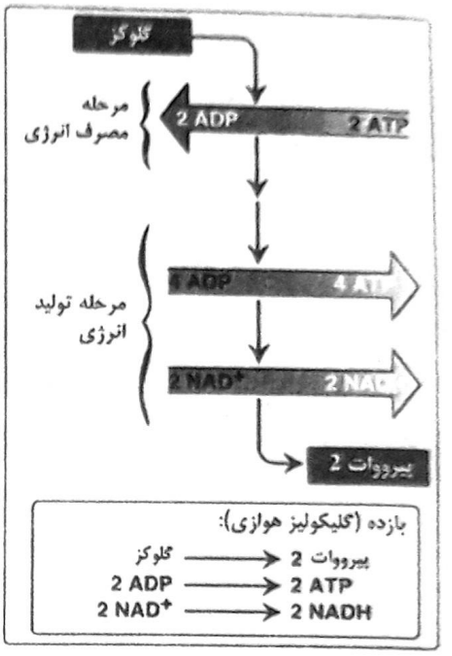
۲. عملکردهای تخصص یافته ایزوفرم‌های GLUT (Specialized functions of GLUT isoforms): در انتشار تسهیل شده، حرکت **گلوکز** از شیب غلظت پیروی می‌کند، یعنی از غلظت **زیاد گلوکز** به غلظت کم آن حرکت می‌کند. مثلاً **GLUT-1**، **GLUT-3** و **GLUT-4** عمدتاً در جذب **گلوکز** از خون، مشارکت می‌کنند. ولی **GLUT-2** که در کبد و کلیه یافت می‌شود، در مواقعی که میزان **گلوکز** خون زیاد است آن را به درون سلول‌ها انتقال می‌دهد، و در مواقعی که میزان **گلوکز** خون کم است (مثلاً حین ناشتابودن) آن را از سلول‌ها به درون خون انتقال می‌دهد. [توجه: **GLUT-2** در سلول‌های بتای پانکراس نیز یافت می‌شود]. **GLUT-5** از آن جهت غیرعادی است که ناقل عمده فروکتوز (به جای **گلوکز**) در روده کوچک و بیضه است.

ب. سیستم هم انتقالی مونوساکارید - سدیم
B. Na^+-monosaccharide cotransporter system

این فرآیند، نیازمند انرژی است که سبب انتقال **گلوکز** "برخلاف" شیب

1- Transmembrane helices
2- Glucose Transporters
3- Blood-Brain-Barrier

غلظت، یعنی از غلظت کم **گلوکز** در خارج سلول به غلظت زیاد **گلوکز** در درون سلول، می‌شود. این سیستم فرایندی با واسطه ناقل است که در آن حرکت **گلوکز** با شیب غلظت Na^+ جفت شده است. **و گلوکز** به طور همزمان با یون سدیم به درون سلول انتقال می‌یابد. ناقل، یک **انتقال‌دهندهٔ گلوکز** وابسته به سدیم یا SGLT است. این نوع انتقال در سلول‌های اپی‌تلیال روده (ر.ک به صفحه ۱۶۰)، لوله‌های کلیوی و شبکه کوروئید اتفاق می‌افتد. [توجه: شبکه کوروئید، که بخشی از سد خونی مغزی است، شامل **GLUT-1** نیز می‌شود.]



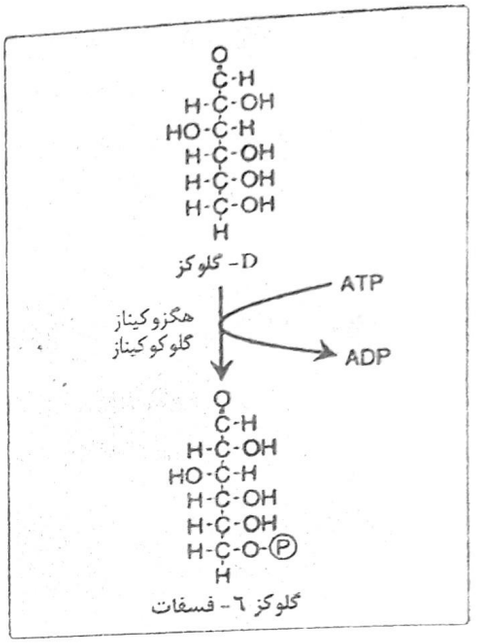
شکل ۱۱–۸
دو مرحله گلیکولیز هوازی.

V. واکنش‌های گلیکولیز
V. REACTIONS OF GLYCOLYSIS

تبدیل **گلوکز** به پیروووات در دو مرحله رخ می‌دهد (شکل ۱۱–۸). پنج واکنش نخست **گلیکولیز** مطابق با یک مرحله صرف انرژی هستند که در آن اشکال فسفریله شدهٔ مواد حد واسط، با صرف **ATP** سنتز می‌شوند. واکنش‌های بعدی **گلیکولیز** مرحله تولید انرژی را تشکیل می‌دهند که در آن به ازای هر مولکول گلوکز متابولیزه شده، دو مولکول کامل **ATP** از طریق فسفریلاسیون در سطح سوبسترا (ر.ک به صفحه ۱۸۰) تشکیل می‌گردد. **(مترجم: گلوکز که شش اتم کربن دارد تا مرحلهٔ مصرف انرژی، که تبدیل به فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفات (1-6 BPF) می‌شود، به صورت شش کربنه است. در مراحل بعد به دو قند سه کربنه فسفات به نام تریوز فسفات تبدیل شده و لذا این مرحله دو بار به وسیلهٔ دو تریوز فسفات صورت می‌گیرد که در هر مرحله یک $NADH+H^+$ و دو مولکول ATP تولید می‌شود که در مجموع در مرحله تولید انرژی چهار مولکول ATP و دو مولکول $NADH+H^+$ تولید می‌شود.)**

الف. فسفریلاسیون گلوکز A. Phosphorylation of glucose

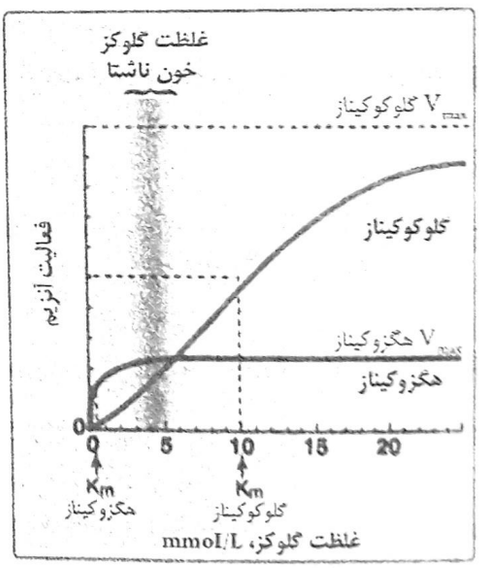
مولکول‌های فسفریله شدهٔ قند به آسانی به غشای سلول نفوذ نمی‌کنند، زیرا هیچ گونه ناقل اختصاصی برای عبور این ترکیبات از خلال غشا وجود ندارد و این مولکول‌ها نیز آن قدر قطبی هستند که نمی‌توانند از میان لیپیدهای غشای سلول انتشار یابند. بنابراین، ***فسفریلاسیون*** بازگشت‌ناپذیر **گلوکز** (شکل ۱۲–۸) به طور مؤثر سبب گیرافتادن قند در قالب گلوکز ۶ – فسفات (G6P) سیتوزولیک می‌گردد، و بدین ترتیب آن را در معرض متابولیسم بیشتر در درون سلول قرار می‌دهد. پستانداران از ایزوزیم‌های متعدد آنزیم ***هگزوکیناز*** برخوردار هستند که ***فسفریلاسیون*** **گلوکز** به گلوکز ۶ – فسفات را کاتالیز می‌کند.



شکل ۱۲-۸
مرحله مصرف انرژی: فسفوریلاسیون گلوکز.

۱. هگزوکیناز (Hexokinase): در بیشتر بافت‌ها، **فسفریلاسیون گلوکز** توسط *هگزوکیناز* کاتالیزه می‌شود که یکی از سه آنزیم تنظیمی گلیکولیز است (به *فسفوفروکتوکیناز* و *پیرووات کیناز* نیز رجوع کنید). *هگزوکیناز* از اختصاصی‌بودن وسیع سوبسترا برخوردار است و می‌تواند هگزوزهای متعدد علاوه بر **گلوکز** را فسفریله کند. ***هگزوکیناز*** توسط محصول واکنش، یعنی گلوکز ۶-فسفات (G6P) مهار می‌شود. هنگامی که متابولیسم این هگزوز فسفات کاهش می‌یابد، ***هگزوکیناز*** دچار انباشتگی می‌شود. *هگزوکیناز* از K_m کم (و بنابراین، میل ترکیبی زیاد، ر.ک به صفحه ۱۱۵) برای **گلوکز** برخوردار است. این امر **فسفریلاسیون** کارآمد و متابولسیم بعدی **گلوکز** حتی در مواقعی که غلظت بافتی **گلوکز** کم است را امکان‌پذیر می‌سازد (شکل ۱۳-۸). اما ***هگزوکیناز*** از V_{max} کم برای **گلوکز** برخوردار است و بنابراین نمی‌تواند فسفات سلولی را در قالب هگزوز فسفریله شده گیر بیندازد، یا بیشتر از میزانی که سلول می‌تواند استفاده کند، قند را فسفریله کند.

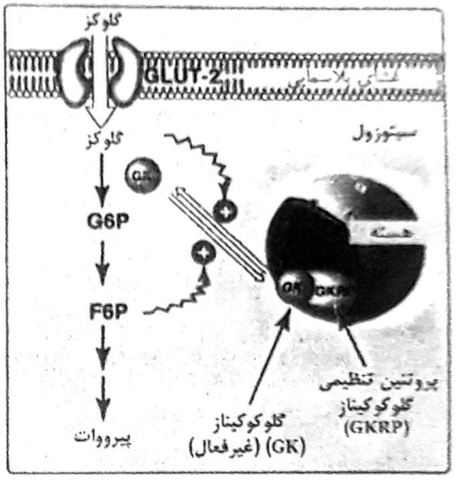
۲. گلوکوکیناز (Glucokinase): در **سلول‌های پارانشیمی کبد**[1] و **سلول‌های بتای** پانکراس، *گلوکوکیناز* (که به *هگزوکیناز D*، یا *نوع IV* نیز موسوم است) آنزیم اصلی مسئول **فسفریلاسیون گلوکز** است. در سلول‌های بتا، *گلوکوکیناز* به عنوان حس‌گر گلوکز عمل کرده و آستانه ترشح انسولین را تعیین می‌کند (ر.ک به صفحه ۴۹۵). در کبد، این آنزیم سبب تسهیل **فسفریلاسیون** گلوکز طی **هیپرگلیسمی** یا افزایش گلوکز خون می‌گردد. [توجه: *هگزوکیناز* در نورون‌های هیپوتالاموس مانند یک حس‌گر **گلوکز** عمل می‌کند و در پاسخ آدرنرژیک به هیپوگلایسمی نقش کلیدی ایفا می‌کند (ر.ک به صفحه ۵۰۵)]. علی‌رغم نام مشهور اما گمراه کننده *گلوکوکیناز*، اختصاصی بودن قند آنزیم مشابه اختصاصی بودن سایر ایزوزیم‌های *هگزوکیناز* است.



شکل ۱۳-۸
تأثیر غلظت گلوکز بر سرعت فسفریلاسیون که توسط هگزوکیناز و گلوکوکیناز کاتالیزه می‌شود.

■ **کینتیک‌ها (Kinetics):** (مترجم: **سرعت انجام واکنش آنزیمی**) *گلوکوکیناز* در ویژگی‌های متعدد مهمی با *هگزوکیناز* متفاوت است. مثلاً K_m *گلوکوکیناز* بسیار بیشتر از *هگزوکیناز* است که این K_m زیاد نیازمند غلظت بیشتر **گلوکز** برای رسیدن به حالت نیمه اشباع است (**مترجم: K_m بالا نشان از غیراختصاصی بودن داشته و لذا وقتی K_m آنزیمی بالاست نشانگر این است که آنزیم در غلظت بالای آن ماده فعال می‌شود، برعکس وقتی K_m پایین است یعنی آنزیم شدیداً اختصاصی و حساس بوده و با کمترین غلظت ماده، آنزیم فعال شده و واکنش انجام می‌پذیرد**) (ر.ک به

1- Liver Parenchymal cells



شکل ۱۴-۸

تنظیم فعالیت گلوکوکیناز توسط پروتئین تنظیمی گلوکوکیناز.

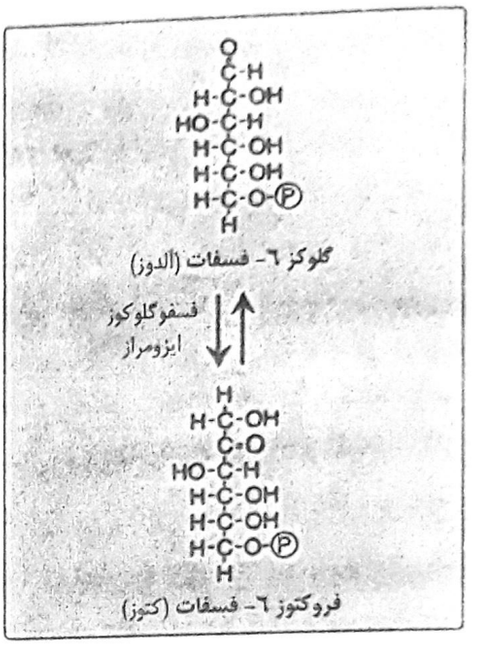
شکل ۱۳-۸). بنابراین، ***گلوکوکیناز*** تنها هنگامی عمل می‌کند که غلظت درون سلولی **گلوکز** در هپاتوسیت افزایش یابد، مانند دوره زمانی کوتاه پس از صرف غذای غنی از کربوهیدرات که میزان زیاد **گلوکز** از طریق ورید باب به کبد وارد می‌شود. ***گلوکوکیناز***، V_{max} زیادی دارد که به کبد اجازه می‌دهد به گونه مؤثر مقدار فراوان گلوکز که توسط خون باب به کبد می‌رود را برداشت نماید. این امر از واردشدن مقادیر زیاد **گلوکز** به گردش خون سیستمیک پس از خوردن غذای غنی از کربوهیدرات جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب **هیپرگلیسمی** طی دوره زمانی جذب را به حداقل می‌رساند. [توجه: **GLUT-2** به تعادل رسیدن سریع **گلوکز** خون در دو طرف غشای هپاتوسیت را تضمین می‌کند)].

■ **تنظیم با فروکتوز ۶ - فسفات و گلوکز (Regulation by fructose 6-phosphate and glucose):** فعالیت ***گلوکوکیناز***، همانند سایر ***هگزوکیناز‌ها***، مستقیماً توسط گلوکز ۶ - فسفات مهار نمی‌شود، بلکه به طور غیرمستقیم توسط **فروکتوز ۶ - فسفات** (که در تعادل با گلوکز ۶ - فسفات که محصول ***گلوکوکیناز*** است، قرار دارد) مهار می‌گردد و به طور غیرمستقیم توسط **گلوکز** (سوبسترای ***گلوکوکیناز***) از طریق مکانیسم زیر تحریک می‌شود. پروتئین تنظیمی ***گلوکوکیناز*** (GKRP)[1] در کبد فعالیت ***گلوکوکیناز*** را از طریق اتصال برگشت‌پذیر تنظیم می‌کند. در صورت وجود **فروکتوز ۶ - فسفات**، ***گلوکوکیناز*** به درون هسته انتقال می‌یابد و با پروتئین تنظیمی اتصال محکمی برقرار می‌کند و بدین ترتیب آنزیم را غیرفعال می‌سازد (شکل ۱۴-۸). هنگامی که میزان گلوکز در خون (و نیز در هپاتوسیت‌ها یا سلول‌های کبدی، در اثر GLUT-2) افزایش می‌یابد، ***گلوکوکیناز*** از پروتئین تنظیمی رها می‌شود، و آنزیم دوباره وارد سیتوزول می‌شود و در آنجا به فسفریله کردن **گلوکز** به گلوکز ۶ - فسفات می‌پردازد. [توجه: فروکتوز ۱ - فسفات سبب مهارشدن تشکیل کمپلکس *گلوکوکیناز* - GKRP می‌گردد].

> ***گلوکوکیناز*** در حفظ هوموستاز **گلوکز** خون همانند یک حساس گر **گلوکز** عمل می‌کند. موتاسیون‌ها یا جهش‌هایی که بر روی ژن گلوکوکیناز به وجود آمده و فعالیت *گلوکوکیناز* را کاهش می‌دهند علت شکل نادری از دیابت‌ها هستند، که آغاز **دیابت جوانان نوع دو (MODY2)**[2] **(مترجم: یا دیابت غیروابسته به انسولین)** است.

1- Glucokinase-Regulatory-Protein

2- Maturity Onset Diabetes of Young type 2



شکل ۱۵-۸
ایزومریزاسیون آلدوز ـ کتوز گلوکز ۶- فسفات به فروکتوز ۶- فسفات.

ب. ایزومریزاسیون گلوکز ۶ - فسفات

B. Isomerization of glucose 6-phosphate

ایزومریزاسیون گلوکز ۶ - فسفات به **فروکتوز ۶ - فسفات** توسط *فسفوگلوکز ایزومراز* کاتالیزه می‌شود (شکل ۱۵-۸). این واکنش به آسانی بازگشت‌پذیر است و مرحله محدودکننده سرعت یا مرحله تنظیمی نیست.

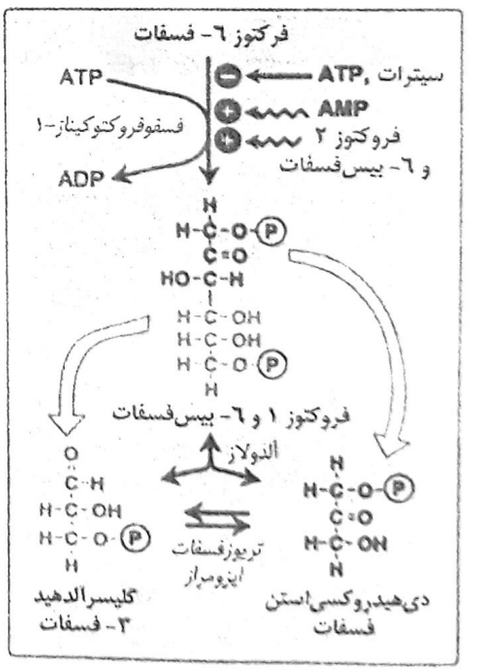
ج. فسفریلاسیون فروکتوز ۶ - فسفات

C. Phosphorylation of fructose 6-phosphate

واکنش **فسفریلاسیون** بازگشت‌ناپذیر که توسط *فسفوفروکتوکیناز - ۱ (PFK-1)* کاتالیز شده است مهم‌ترین نقطه کنترل و مرحله محدودکننده سرعت و اختصاصی گلیکولیز است (شکل ۱۶-۸). *PFK-1* با غلظت در دسترس بودن سوبستراهای ATP و **فروکتوز ۶ - فسفات** کنترل می‌شود و توسط مواد تنظیمی که در زیر شرح داده می‌شود تنظیم می‌گردد.

۱. تنظیم توسط سطح انرژی درون سلول (Regulation by energy levels within the cell:)

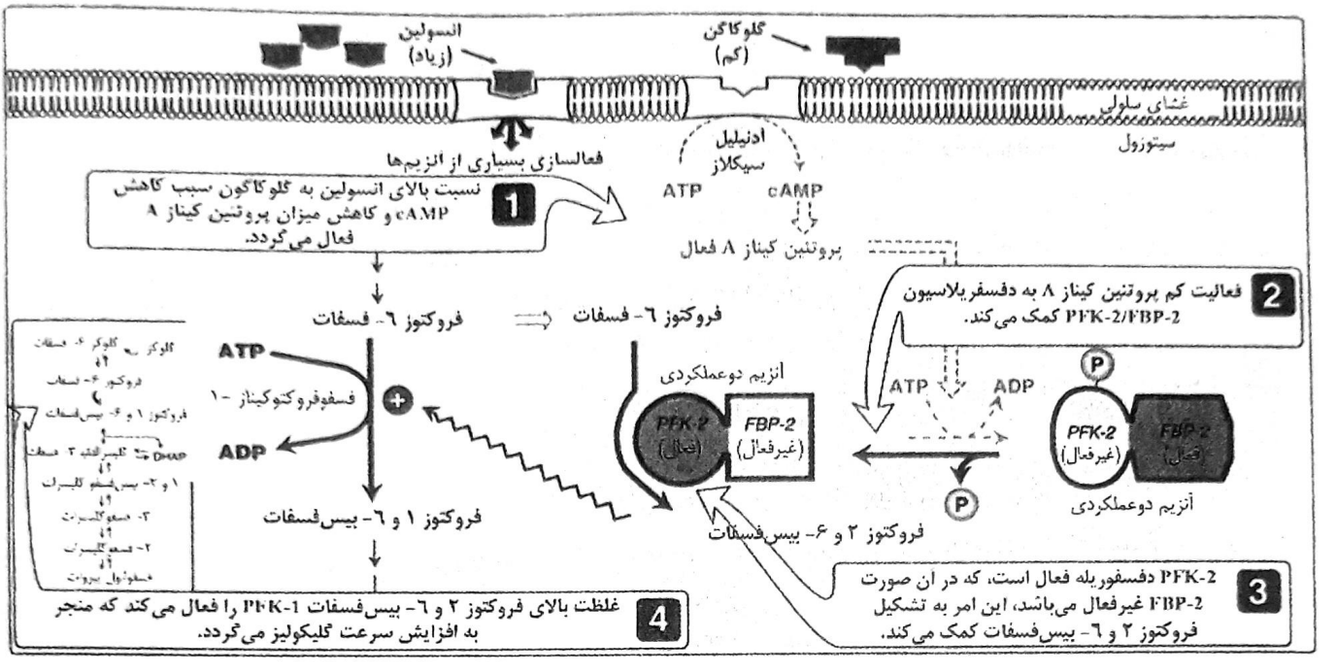
PFK-1 از طریق آلوستریک یا ناظم توسط افزایش میزان ATP مهار می‌شود. ATP همچون پیام "پرانرژی" عمل می‌کند و نشانگر فراوانی ترکیبات پرانرژی در درون سلول است. افزایش میزان **سیترات** که ماده حد واسط در چرخه کربس یا TCA است نیز *PFK-1* را مهار می‌کند. برعکس، *PFK-1* از طریق آلوستریک یا ناظم توسط افزایش غلظت *AMP*، که پیام‌آور در حال اتمام ذخایر انرژی سلول است، فعال می‌گردد. [توجه: مهار **سیترات** به کاربرد **گلوکز** برای سنتز گلیکوژن کمک می‌کند، ر.ک به صفحه ۲۱۷].



شکل ۱۶-۸
مرحله مصرف انرژی (ادامه): تبدیل فروکتوز ۶- فسفات به تریوز فسفات.

۲. تنظیم توسط فروکتوز ۲ و ۶- بیس فسفات (Regulation by fructose 2,6-bisphosphate:)

فروکتوز ۲ و ۶ - بیس‌فسفات قوی‌ترین فعال‌کنندهٔ *PFK-1* است (ر.ک به شکل ۱۶-۸)، و می‌تواند این آنزیم را حتی آنگاه که میزان ATP زیاد است فعال سازد. **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات** توسط *فسفوفروکتوکیناز - ۲ (PFK-2)* تشکیل می‌شود که آنزیمی متفاوت از *PFK-1* است. *PFK-2* یک پروتئین دو عملکردی است که هم فعالیت *کینازی* دارد که **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات** را تولید می‌کند و هم فعالیت *فسفاتازی* دارد که **فروکتوز ۲، ۶ - بیس‌فسفات** را دفسفوریله کرده و به **فروکتوز ۶ - فسفات** بر می‌گرداند. *کیناز* در کبد در صورتی که دفسفریله شده باشد فعال است و آنگاه که فسفوریله شد، غیرفعال می‌گردد (شکل ۱۷-۸). [توجه: **فروکتوز ۲ و ۶ بیس فسفات** مهارکنندهٔ *فروکتوز ۱ و ۶ بیس‌فسفاتاز*، آنزیم گلوکونئوژنز، است (برای بحث در مورد تنظیم



شکل ۱۷-۸

تأثیر افزایش غلظت انسولین به غلظت داخل سلولی فروکتوز ۲ و ۶- بیس‌فسفات در کبد. PFK-2 = فسفوفروکتوکیناز - ۲؛ FBP-2 = فروکتوز بیس‌فسفات فسفاتاز -۲.

گلوکونئوژنز ر.ک به صفحه ۲۱۲) عمل متقابل **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات** بر گلیکولیز (فعال‌سازی) و گلوکونئوژنز (مهار) این مسئله را تضمین می‌کند که هر دو مسیر به طور همزمان کاملاً فعال نیستند و مانع از یک چرخه بیهوده می‌شوند که در آن گلوکز به پیرووات تبدیل می‌شود و سپس گلوکز دوباره از پیرووات سنتز می‌شود].

- **هنگام سیربودن (During the well-fed state):** میزان گلوکاگون کاهش یافته و میزان **انسولین** افزایش می‌یابد، نظیر آن چه که به دنبال صرف غذای غنی از کربوهیدرات رخ می‌دهد، **فروکتوز ۲ و ۶ بیس فسفات** افزایش یافته و بدین ترتیب، میزان **گلیکولیز** در کبد بالا می‌رود (ر.ک به شکل ۱۷-۸). از این رو، **فروکتوز ۲ و ۶-بیس‌فسفات** مانند یک پیام‌آور درون سلولی عمل می‌کند و میزان گلوکز بالا می‌رود.

- **هنگام گرسنگی (During starvation):** میزان گلوکاگون افزایش یافته و میزان **انسولین** کاهش می‌یابد، نظیر آن چه که طی ناشتابودن رخ می‌دهد (ر.ک به صفحه ۵۲۳)، غلظت **فروکتوز ۲ و ۶- بیس فسفات** داخل سلولی کبد، کاهش می‌یابد و در نتیجه میزان

کلی **گلیکولیز** کاهش یافته و میزان گلوکونئوژنز افزایش می‌یابد.

د. شکستن فروکتوز ۱ و ۶ بیس‌فسفات

D. Cleavage of fructose 1,6-bisphosphate

آلدولاز، **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفات** را به دی‌هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید ۳ - فسفات می‌شکند (ر.ک به شکل ۱۶-۸). این واکنش بازگشت‌پذیر بوده و تنظیمی نیست. [توجه: *آلدولاز B*، ایزوفرم موجود در کبد و کلیه نیز سبب شکسته شدن **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفات** می‌شود و در متابولیسم فروکتوز موجود در رژیم غذایی نقش دارد (ر.ک به صفحه ۲۳۵)].

هـ. ایزومریزاسیون دی هیدروکسی استن فسفات

E. Isomerization of dihydroxyacetone phosphate

تریوز فسفات ایزومراز سبب تبدیل **دی‌هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید ۳ - فسفات** به یکدیگر می‌شود (ر.ک به شکل ۱۶-۸). **دی هیدروکسی استن فسفات** باید برای متابولیسم بیشتر توسط مسیر **گلیکولیز** به **گلیسرآلدئید ۳ - فسفات** ایزومریزه شود. این **ایزومریزاسیون** سبب تولید خالص دو مولکول **گلیسرآلدئید ۳ - فسفات** حاصل از شکستن **فروکتوز ۱، ۶ - بیس فسفات** می‌گردد.

و. اکسیداسیون گلیسرآلدئید ۳ - فسفات

F. Oxidation of glyceraldehyde 3-phosphate

تبدیل **گلیسرآلدئید ۳ - فسفات** به **۱، ۳ - بیس فسفوگلیسرات** توسط *گلیسرآلدئید ۳ - فسفات دهیدروژناز* نخستین واکنش **اکسیداسیون** احیای **گلیکولیز** است (شکل ۱۸-۸). [توجه: به دلیل آن که تنها مقادیر محدودی از NAD^+ در سلول وجود دارد، NADH تشکیل شده توسط این واکنش، برای ادامه یافتن **گلیکولیز**، باید مجدداً به NAD^+ اکسیده شود. دو مکانیسم اصلی **اکسیداسیون NADH** عبارت است از: ۱) تبدیل پیرووات به لاکتات که وابسته به **NADH** است (بی‌هوازی، ر.ک به صفحه ۱۷۳)، و اکسیداسیون NADH از طریق زنجیره تنفسی (هوازی، ر.ک به صفحه ۱۴۰). مکانیسم دوم نیازمند شاتل (انتقال‌دهنده غشا داخلی میتوکندری[1]) سوبسترا است (ر.ک به صفحه ۱۴۷)].

۱. سنتز ۱ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات (Synthesis of 1,3-bisphosphoglycerate (1,3-BPG)

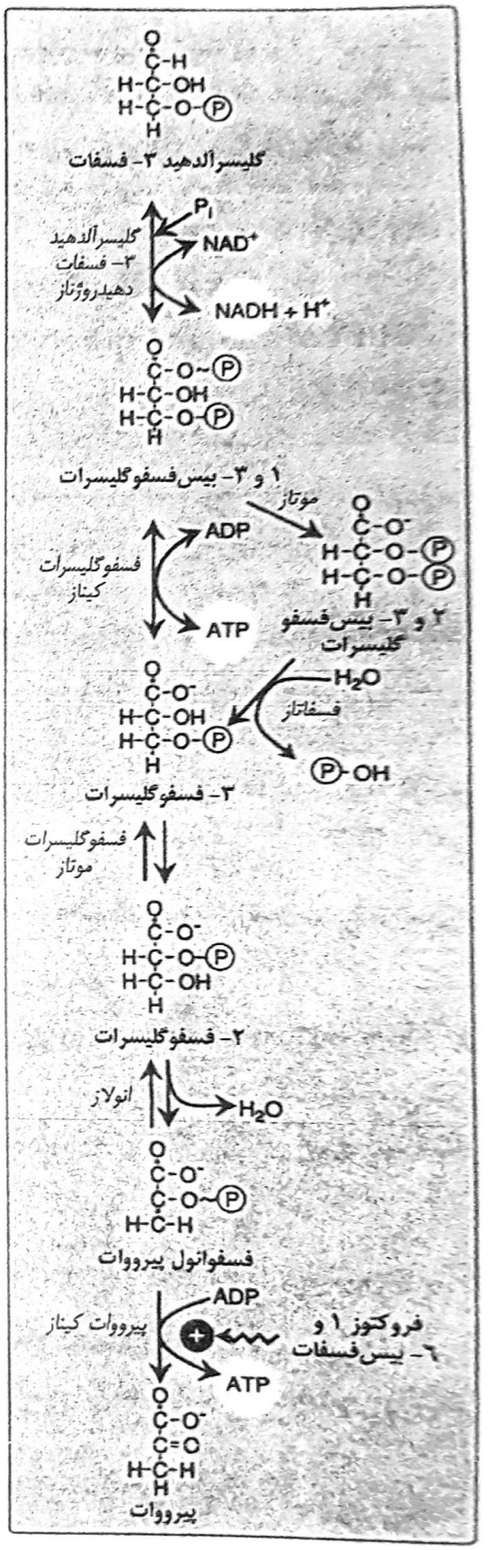
اکسیداسیون گروه الدئید **گلیسرآلدئید ۳** - فسفات به گروه کربوکسی، با اتصال Pi به گروه کربوکسی همراه است. گروه فسفات پرانرژی در کربن ۱ مولکول

1- Shuttle

1, 3-BPG بیشترین مقدار انرژی آزاد تولید شده توسط **اکسیداسیون گلیسرآلدئید ۳- فسفات** را ذخیره می‌کند. انرژی این فسفات پرانرژی، سنتز **ATP** در واکنش بعدی **گلیکولیز** را به پیش می‌برد.

۲. مکانیسم مسمومیت با آرسنیک (Mechanism of arsenic poisoning): مسمومیت با آرسنیک در اصل از طریق مهار آنزیم‌هایی مانند *پیرووات دهیدروژناز*، که به اسید لیپوئیک به عنوان کوآنزیم نیازمند است، به وقوع می‌پیوندد. البته، **آرسنیک پنج ظرفیتی**[1] (آرسنات) نیز می‌تواند بدون مهار آنزیم، مانع تولید **ATP** و **NADH** از طریق **گلیکولیز** شود. سم آرسنیک این کار را با رقابت با فسفات غیرآلی به عنوان سوبسترای *گلیسرآلدئید ۳ - فسفات دهیدروژناز* انجام می‌دهد، که کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که خود به خود هیدرولیز می‌شود و **۳- فسفوگلیسرات** را تشکیل می‌دهد (ر.ک به شکل ۱۸-۸). با دورزدن سنتز و انتقال فسفات از **1, 3BPG**، سلول از انرژی که معمولاً از مسیر گلیکولیز به دست می‌آورد محروم می‌شود. [توجه: آرسنیک نیز P_i را جایگزین F_1 در *ATP سنتاز* می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۴۵)، و سبب تشکیل آرسنات - **ATP** می‌شود که سریعاً هیدرولیز می‌گردد].

۳. سنتز ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات (2, 3-BPG) در گلبول‌های قرمز خون (Synthesis of 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG) in red blood cells): مقداری از **1, 3-BPG** توسط عمل *بیس فسفوگلیسرات موتاز* به **2, 3-BPG** تبدل می‌شود (ر.ک به شکل ۱۸-۸). **2, 3-BPG** که در بیشتر سلول‌ها به مقدار بسیار ناچیز یافت می‌شود، در گلبول‌های قرمز خون به غلظت زیاد وجود دارد (انتقال O_2 را افزایش می‌دهد، ر.ک به صفحه ۷۳). **2, 3-BPG** توسط **فسفاتاز** به ۳ - فسفوگلیسرات هیدرولیز می‌شود که ماده حد واسط **در گلیکولیز** نیز است (ر.ک به شکل ۱۸-۸). گلیکولیز در گلبول‌های قرمز با لحاظ نمودن این واکنش‌های "مسیر فرعی[2]" تغییر می‌یابد.



شکل ۱۸-۸
مرحله تولید انرژی: تبدیل گلیسرآلدئید ۳ - فسفات به پیرووات.

ز. سنتز ۳ - فسفوگلیسرات تولیدکنندهٔ ATP
G. Synthesis of 3-phosphoglycerate producing ATP

هنگامی که **1,3-BPG** به ۳ فسفوگلیسرات تبدیل می‌شود، گروه فسفات پرانرژی **1,3-BPG** برای سنتز **ATP** از ADP به کار می‌رود (ر.ک به شکل ۱۸-۸). این واکنش توسط *فسفوگلیسرات کیناز* کاتالیز می‌شود که برخلاف بیشتر *کینازهای* دیگر، به لحاظ فیزیولوژیک بازگشت‌پذیر است. از آنجا که از هر مولکول گلوکز دو مولکول 1,3-BPG تشکیل می‌شود، این واکنش *کینازی*

1- Pentavalent arsenic
2- Shunt

سبب جایگزین‌شدن دو مولکول ATPیی که قبلاً در اثر تشکیل گلوکز ۶ فسفات و **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** مصرف شده بود می‌گردد. [توجه: این نمونه‌ای از **فسفریلاسیون** در سطح سوبسترا است که در آن انرژی مورد نیاز برای تولید فسفات پرانرژی به جای زنجیره انتقال الکترون از یک سوبسترا به دست می‌آید (به مورد (ی) در زیر و برای نمونه‌های دیگر ر.ک به صفحه ۱۹۹)].

ح. جابجایی گروه فسفات از کربن ۳ به کربن ۲

H. Shift of the phosphate group from carbon 3 to carbon 2

جابجایی گروه فسفات از کربن ۳ به کربن ۲ فسفوگلیسرات توسط *فسفوگلیسرات موتاز* به آسانی بازگشت‌پذیر است (ر.ک به شکل ۱۸-۸).

ط. دهیدراسیون ۲- فسفوگلیسرات

I. Dehydration of 2-phosphoglycerate

دهیدراسیون ۲ -فسفوگلیسرات توسط *انولاز* سبب توزیع مجدد انرژی درون مولکول ۲ - فسفوگلیسرات می‌شود که سبب تشکیل فسفوانول پیرووات (PEP)، که حاوی فسفات انول پرانرژی است، می‌گردد (ر.ک به شکل ۱۸-۸). این واکنش علی‌رغم ماهیت پرانرژی محصول آن، بازگشت‌پذیر است.

ی. تشکیل پیرووات تولیدکننده ATP

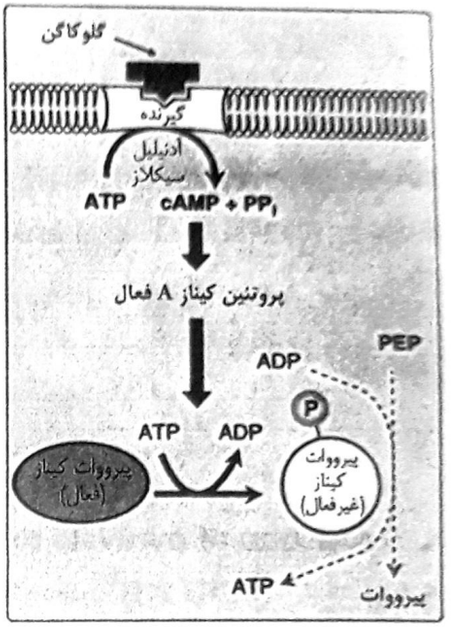
J. Formation of pyruvate producing ATP

تبدیل PEP به **پیرووات** که توسط *پیرووات کیناز* کاتالیزه می‌شود، سومین واکنش بازگشت‌پذیر **گلیکولیز** است. تعادل واکنش ***پیرووات کیناز*** به نفع تشکیل ATP است (ر.ک به شکل ۱۸-۸). [توجه: این نمونه دیگری از فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا است].

۱. **تنظیم رو به جلو (Feed-Forward regulation):** *پیرووات کیناز* در کبد توسط **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** که محصول واکنش فسفوفروکتوکیناز است، فعال می‌شود. این **تنظیم رو به جلو** (به جای تنظیم بازخورد[1] که معمول‌تر است) سبب پیوستن فعالیت *دوکیناز* می‌گردد: افزایش فعالیت *فسفوفروکتوکیناز* سبب افزایش میزان **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** می‌گردد که آن هم *پیرووات کیناز* را فعال می‌سازد.

1- Feedback

۲. تنظیم کووالان پیرووات کیناز (Colvalent modulation of pyruvate kinase): فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز وابسته به *cAMP*[1] سبب غیرفعال شدن *پیرووات کیناز* در کبد می‌شود (شکل ۱۹-۸). هنگامی که میزان گلوکز خون کم است، افزایش گلوکاگون سبب افزایش میزان cAMP داخل سلولی می‌شود که آن هم به نوبه خود سبب فسفریلاسیون و غیرفعال شدن *پیرووات کیناز* می‌گردد. بنابراین، فسفوانول پیرووات (PEP) قادر به ادامهٔ **گلیکولیز** نیست، اما به جای آن وارد مسیر **گلوکونئوژنز** می‌گردد. این مسئله تا حدودی علت مهار **گلیکولیز** کبدی و تحریک **گلوکونئوژنز** توسط گلوکاگون را تبیین می‌کند. **دفسفوریلاسیون** *پیرووات کیناز* توسط یک *فسفوپروتئین فسفاتاز* سبب فعال‌شدن دوباره این آنزیم می‌شود.



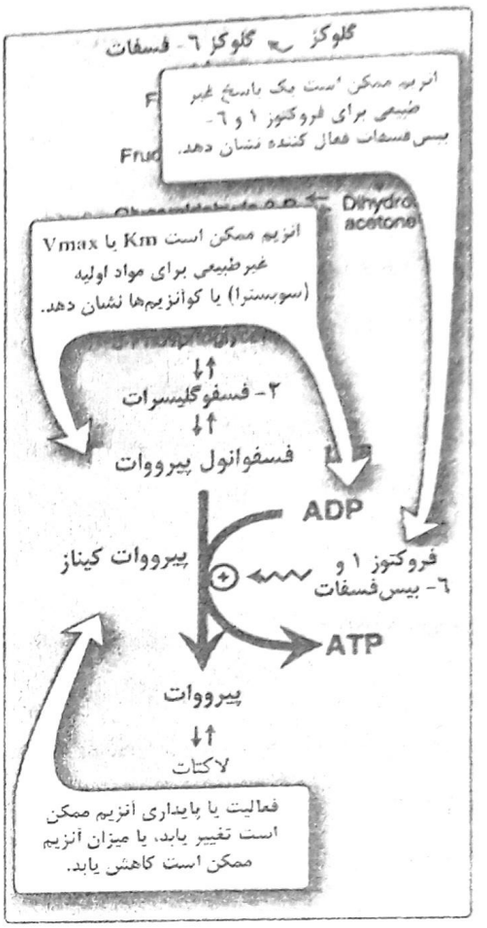
شکل ۱۹-۸
تغییر کووالان پیرووات کیناز کبدی سبب غیرفعال‌شدن آنزیم می‌گردد.

۳. نقص پیرووات کیناز (Pyruvate kinase deficiency): اریتروسیت یاگلبول قرمز طبیعی و بالغ، فاقد میتوکندری است و بنابراین برای تولید **ATP** کاملاً وابسته به **گلیکولیز** است. این ترکیب پرانرژی برای برآورده ساختن نیازهای متابولیک گلبول قرمز خون، و نیز برای سوخت‌رسانی به پمپ مسئول حفظ شکل طبیعی گلبول قرمز، لازم است. این شکل مقعرالطرفین، عبور گلبول‌های قرمز از خلال مویرگ‌های باریک را امکان‌پذیر می‌سازد. **کم خونی**[2] که بر اثر نقص در آنزیم گلیکولیتیک دیده می‌شود، پیامد کاهش میزان **گلیکولیز** و در نتیجه کاهش تولید **ATP** است. تغییرات حاصله در غشای گلبول قرمز منجر به تغییر شکل این گلبول گشته و در نهایت سبب فاگوسیتوزشدن گلبول توسط سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه ماکروفاژهای موجود در طحال، می‌گردد. مرگ و پاره‌شدن[3] زودهنگام گلبول‌های قرمز سبب **کم‌خونی همولیتیک (مترجم: لیزو پاره‌شدن گلبول قرمز)** می‌گردد. حدود نود و پنج درصد از بیمارانی که دچار نقص‌های ژنتیکی نادر ر آنزیم‌های گلیکولیتیک هستند، مبتلا به نقص در *پیرووات کیناز (PK)* می‌باشند و چهاردرصد آنها مبتلا به *نقص در فسفوگلوکزایزومراز* هستند. نقص **PK** محدود به اریتروسیت‌ها است و سبب ایجاد **کم خونی همولیتیک** مزمن خفیف تا شدید (تخریب اریتروسیت) می‌گردد، که نوع شدید آن نیازمند به تزریق منظم گلبول قرمز است. شدت بیماری، هم به درجه نقص آنزیم (معمولاً پنج تا بیست و پنج درصد میزان طبیعی) و هم به میزان گلبول‌های قرمز خون که اختلال دارند بستگی دارد و لذا بدن با سنتز بیشتر 2, 3-BPG به جبران این مشکل می‌پردازد (ر.ک به صفحه ۷۲). تقریباً همه افراد مبتلا به کمبود پیرووات کیناز PK دارای

1- cAMP- dependent protein kinase
2- Anemia
3- Lysis

آنزیم جهش یافته‌ای هستند که از خواص غیرطبیعی که اغلب شامل تغییر کینتیک آنزیم (سرعت فعالیت آنزیم) است - برخوردار است (شکل ۲۰-۸).

نقص *پیرووات کیناز* (پس از نقص *گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD)*) دومین علت بسیار شایع نقص آنزیمی مربوط به **کم خونی همولیتیک غیراسفروسیتیک**[1] (مترجم: **اسفروسیت عبارتست از گلبول قرمز کوچک و کروی و کاملاً هموگلوبین‌دار**) است.



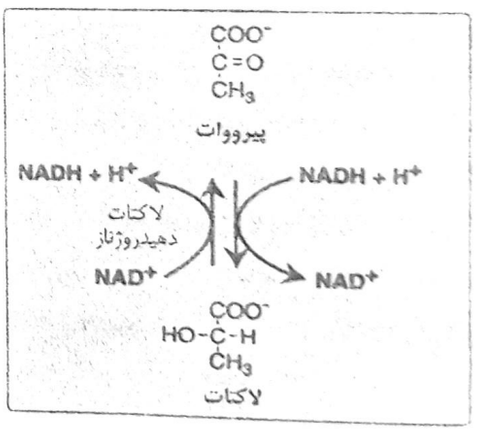
شکل ۲۰-۸
تغییرات مشاهده‌شده در اشکال جهش یافته گوناگون پیرووات کیناز.

ک. احیای پیرووات به لاکتات

K. Reduction of pyruvate to lactate

لاکتات که در اثر عمل **لاکتات دهیدروژناز (LDH)** ایجاد می‌شود، محصول نهایی **گلیکولیز بی‌هوازی**[2] در سلول‌های یوکاریوتی است (شکل ۲۱-۸). تشکیل **لاکتات**، سرنوشت اصلی **پیرووات** در عدسی و قرینه چشم، مدولای کلیه، بیضه‌ها، لکوسیت‌ها یا گلبول‌های سفید و گلبول‌های قرمز است، زیرا همه اینها از خون‌رسانی کمی برخوردارند و / یا فاقد میتوکندری هستند.

۱. تشکیل لاکتات در عضله (Lactate formation in muscle):
تولید **NADH** (توسط *گلیسرآلدئید ۳ - فسفات دهیدروژناز* و توسط سه دهیدروژناز متصل به NAD^+ چرخه اسید سیتریک (ر.ک به صفحه ۱۱۲)، در **عضلات اسکلتی**[3] در حال ورزش، از ظرفیت اکسیداتیو زنجیره تنفسی فراتر می‌رود. این امر سبب افزایش نسبت **NADH** به NAD^+ می‌شود که به نفع احیای **پیرووات** به **لاکتات** است. بنابراین، طی ورزش شدید **لاکتات** در عضله انباشته شده و سبب کاهش PH داخل سلولی می‌گردد که آن هم بالقوه سبب گرفتگی عضلات می‌شود. قسمت اعظم این **لاکتات** در نهایت به درون جریان خون انتشار می‌یابد، و کبد می‌تواند برای ساخت **گلوکز** از آن استفاده کند. (ر.ک به صفحه ۲۰۶). (مترجم: **سیکل کوری عبارتست از انتقال لاکتات از بافت ماهیچه به کبد و روده در مسیر گلوکونئوژنز**).



شکل ۲۱-۸
تبدیل متقابل پیرووات و لاکتات به یکدیگر.

۲. مصرف لاکتات (Lactate consumption): *لاکتات دهیدروژناز (LDH)* به غلظت نسبی داخل سلولی **پیرووات** و **لاکتات** و به نسبت **NADH** به NAD^+ درون سلول بستگی دارد. مثلاً در کبد و **قلب**، نسبت

1- Nonspherocytic hemolytic anemia
2- Anaerobic glycolysis
3- Skeletal muscle

NADH به NAD^+ در مقایسه با **عضله** در حال ورزش کمتر است. این بافت‌ها **لاکتات** را (که از خون به دست می‌آورند) به **پیرووات** اکسیده می‌کنند. **در کبد، پیرووات** یا از طریق گلوکونئوژنز به **گلوکز** تبدیل می‌شود یا در چرخه TCA اکسیده می‌شود. **عضله قلبی**[1] از طریق چرخه اسید سیتریک **لاکتات** را به CO_2 و H2O اکسیده می‌کند.

۳. اسیدوز لاکتیک (Lactic acidosis): افزایش غلظت **لاکتات** در پلاسما، که موسوم به **اسیدوز لاکتیک** است، هنگامی رخ می‌دهد که کاهش یا توقف در سیستم گردش خون روی دهد، مانند سکته قلبی[2] (MI)، انسداد جریان خون[3] ریوی و خون‌ریزی کنترل نشده، یا هنگامی که فرد در حالت شوک است. نرسیدن مقدار کافی اکسیژن به بافت‌ها سبب اختلال و تضعیف فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش سنتز **ATP** می‌گردد. سلول‌ها برای ادامهٔ حیات از **گلیکولیز بی‌هوازی** به عنوان سیستم حمایتی جهت تولید **ATP** استفاده می‌کنند که سبب تولید **اسید لاکتیک** به عنوان فراورده نهایی می‌گردد. [توجه: تولید حتی مقدار جزئی **ATP** ممکن است طی دوره زمانی لازم برای برقراری مجدد جریان خون کافی به بافت‌ها سبب نجات زندگی بیمار گردد.] اکسیژن اضافی لازم برای بهبودی از دوره‌ای که میزان اکسیژن ناکافی بوده است به **بدهی اکسیژن**[4] موسوم است.

> **بدهی اکسیژن** اغلب با بیماری و مرگ فرد ارتباط دارد. در بسیاری از موارد بالینی، اندازه‌گیری میزان خونی **اسید لاکتیک** سبب شناسایی سریع و به موقع **بدهی اکسیژن** در بیماران و پایش بهبودی آن‌ها می‌گردد.

ل. بهره انرژی ناشی از گلیکولیز

L. Energy yield from glycolysis

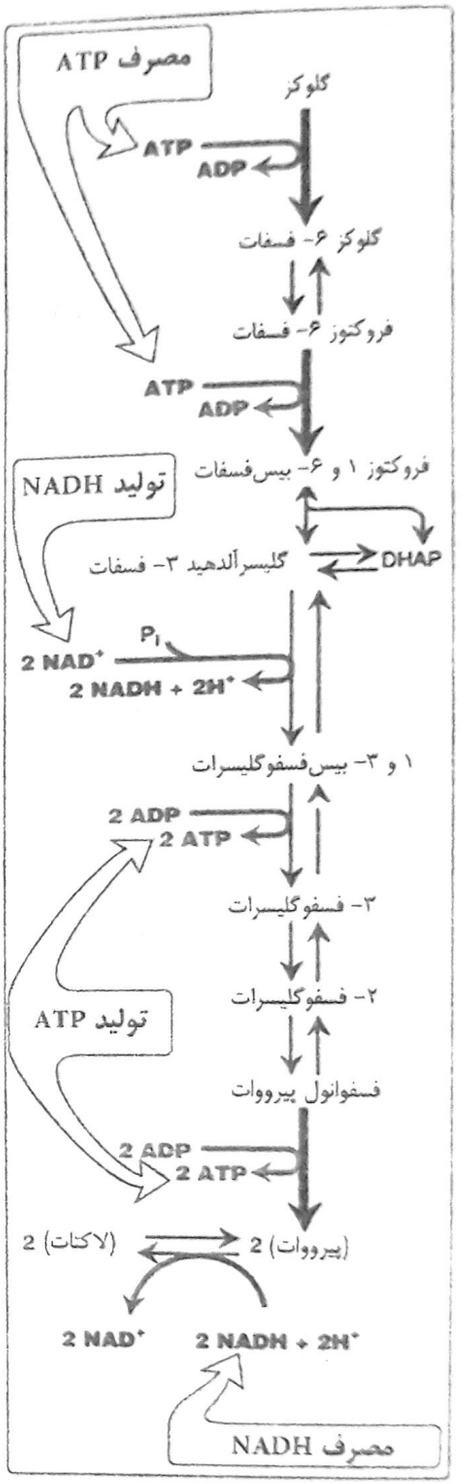
علی‌رغم تولید مقداری **ATP** طی **گلیکولیز**، محصول نهایی، یعنی **پیرووات** یا **لاکتات**، هنوز دارای مقدار زیادی از انرژی گلوکز است. چرخه TCA برای رهاساختن کامل این انرژی ضروری است (ر.ک به صفحه ۱۹۳). **(مترجم: مسیر گلیکولیز که به پیرووات تبدیل می‌شود نیمه مسیر متابولیسم کامل گلوکز است و لذا هنوز در درون خود انرژی آزاد نشده دارد که در سیکل کربس آزاد می‌شود.)**

۱. گلیکولیز بی‌هوازی (anaerobic glycolysis): به ازای هر مولکول

1- Heart muscle
2- Myocardial Infarction
3- Pulmonary embolism
4- Oxygen debt

گلوکز که به دو مولکول **لاکتات** تبدیل می‌شود دو مولکول **ATP** تولید می‌شود (شکل ۲۲-۸) تولید یا مصرف خالص **NADH** وجود ندارد. (مترجم: **یعنی به همان اندازه که NADH تولید شده، به مصرف رسیده است**).

۲. گلیکولیز هوازی (Aerobic glycolysis): تشکیل و مصرف مستقیم **ATP** در گلیکولیز هوازی مشابه **گلیکولیز بی‌هوازی** است، یعنی تولید خالص دو مولکول **ATP** به ازای هر مولکول گلوکز. دو مولکول **NADH** نیز به ازای هر مولکول گلوکز تولید می‌شود. استمرار **گلیکولیز** هوازی مستلزم اکسیداسیون بیشتر این **NADH** از طریق زنجیره انتقال الکترون است، که تقریباً سبب تولید سه مولکول **ATP** به ازای هر مولکول **NADH** وارد شده به زنجیره، می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۴۴). [توجه: **NADH** نمی‌تواند از غشای داخلی میتوکندری عبور کند و برای این کار شاتل[1] (انتقال دهنده غشاء داخلی) سوبسترا لازم است (ر.ک به صفحه ۱۴۷)].



شکل ۲۲-۸
خلاصه گلیکولیز بی‌هوازی. واکنش‌هایی که شامل تولید یا مصرف ATP یا NADH هستند، مشخص گردیده است. سه واکنش برگشت‌ناپذیر گلیکولیز با پیکان‌های توپر نشان داده شده‌اند. DHAP = دی هیدروکسی استن فسفات.

VI. تنظیم هورمونی گلیکولیز
VI. HORMONAL REGULATION OF GLYCOLYSIS

تنظیم هورمونی **گلیکولیز** از طریق فعال‌شدن یا مهارشدن آلوستریک یا ناظم یا فسفوریلاسیون /دفسفوریلاسیون آنزیم‌های محدودکننده سرعت، در مدت کوتاهی اتفاق می‌افتد - یعنی این روش به مدت چند دقیقه یا چند ساعت بر مصرف گلوکز تأثیر می‌گذارد. در مقایسه با این تأثیرات لحظه به لحظه، تأثیرات هورمونی بر سنتز پروتئین‌های آنزیمی کندتر، و اغلب عمیق‌تر است. این تأثیرات می‌توانند سبب افزایش ده تا بیست برابری در فعالیت آنزیم گردند که معمولاً طی چند ساعت تا چند روز اعمال می‌شود. هر چند تمرکز فعلی بر **گلیکولیز** است، تغییرات متقابل در آنزیم‌های محدودکننده سرعت گلوکونئوژنز رخ می‌دهد که در فصل ده شرح داده خواهد شد (ر.ک به صفحه ۲۰۵). خوردن منظم غذاهای غنی از کربوهیدرات یا تزریق **انسولین** سبب آغاز افزایش میزان *فسفوفروکتوکیناز* و *پیرووات کیناز* در کبد می‌گردد (شکل ۲۳-۸). این تغییرات نمایانگر افزایش نسخه‌برداری از ژن هستند که سبب افزایش سنتز آنزیم می‌شوند. فعالیت زیاد این سه آنزیم به تبدیل‌شدن گلوکز به پیرووات کمک می‌کند که ویژگی وضعیت تغذیه خوب است (ر.ک به صفحه ۵۱۳). برعکس، نسخه‌برداری از ژن و سنتز **گلوکوکیناز**، **فسفوفروکتوکیناز** و **پیرووات کیناز** در صورت بالابودن **گلوکاگون** پلاسما و پایین‌بودن **انسولین**، نظیر آن چه در

1- Shuttle

روزه‌دارای یا دیابت دیده می‌شود، کاهش می‌یابد.

VII. سرنوشت‌های متناوب پیرووات
VII. ALTERNATE FATES OF PYRUVATE



شکل ۲۳-۸
تأثیر انسولین و گلوکاگون بر سنتز آنزیم‌های اصلی گلیکولیز در کبد. **(مترجم: (+) یعنی تحریک سنتز و (-) یعنی مهار سنتز)**

الف. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات
A. Oxidative decarboxylation of pyruvate

دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات توسط **مجموعهٔ پیرووات دهیدروژناز**، در بافت‌هایی مانند عضلهٔ قلب که از ظرفیت اکسیداتیو زیاد برخوردار هستند، مهم می‌باشد (شکل ۲۴-۸). *پیرووات دهیدروژناز* سبب تبدیل بازگشت‌ناپذیر **پیرووات**، یعنی محصولات نهایی **گلیکولیز**، به **استیل کوآ**، که سوخت اصلی چرخه TCA (ر.ک به صفحه ۱۹۳) و واحد ساختمانی برای سنتز اسید چرب است، می‌گردد (ر.ک به صفحه ۳۰۰).

ب. کربوکسیلاسیون پیرووات به اگزالواستات
B. Carboxylation of pyruvate to oxaloacetate

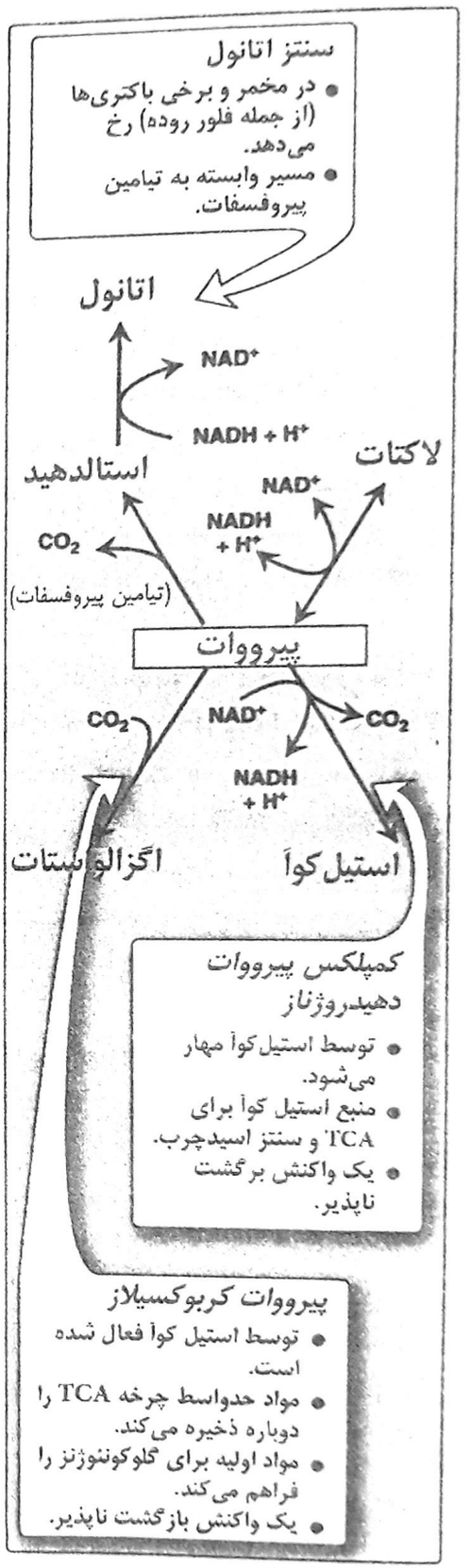
کربوکسیلاسیون پیرووات به **اگزالواستات (OAA)** توسط *پیرووات کربوکسیلاز*، وابسته به **بیوتین** است (رک. به شکل ۲۴-۸). این واکنش از آن جهت حائز اهمیت است که مواد حد واسط چرخه اسید سیتریک را دوباره فراهم می‌کند و سوبسترای لازم برای گلوکونئوژنز را تأمین می‌نماید (ر.ک به صفحه ۲۰۷).

ج. احیای پیرووات به اتانول (میکروارگانیسم‌ها)
C. Reduction of pyruvate to ethanol (microorganisms)

تبدیل **پیرووات** به **اتانول** از طریق دو واکنشی انجام می‌گیرد که به طور خلاصه در شکل ۲۴-۸ بیان شده است. **دکربوکسیلاسیون پیرووات** توسط *پیرووات دکربوکسیلاز* در مخمرها و برخی از میکروارگانیسم‌های دیگر انجام می‌گیرد امّا در انسان‌ها رخ نمی‌دهد. این آنزیم به تیامین پیروفسفات به عنوان یک کوآنزیم نیازمند است و واکنشی مشابه با آن چه که برای **پیرووات دهیدروژناز** بیان شد را کاتالیز می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۹۴).

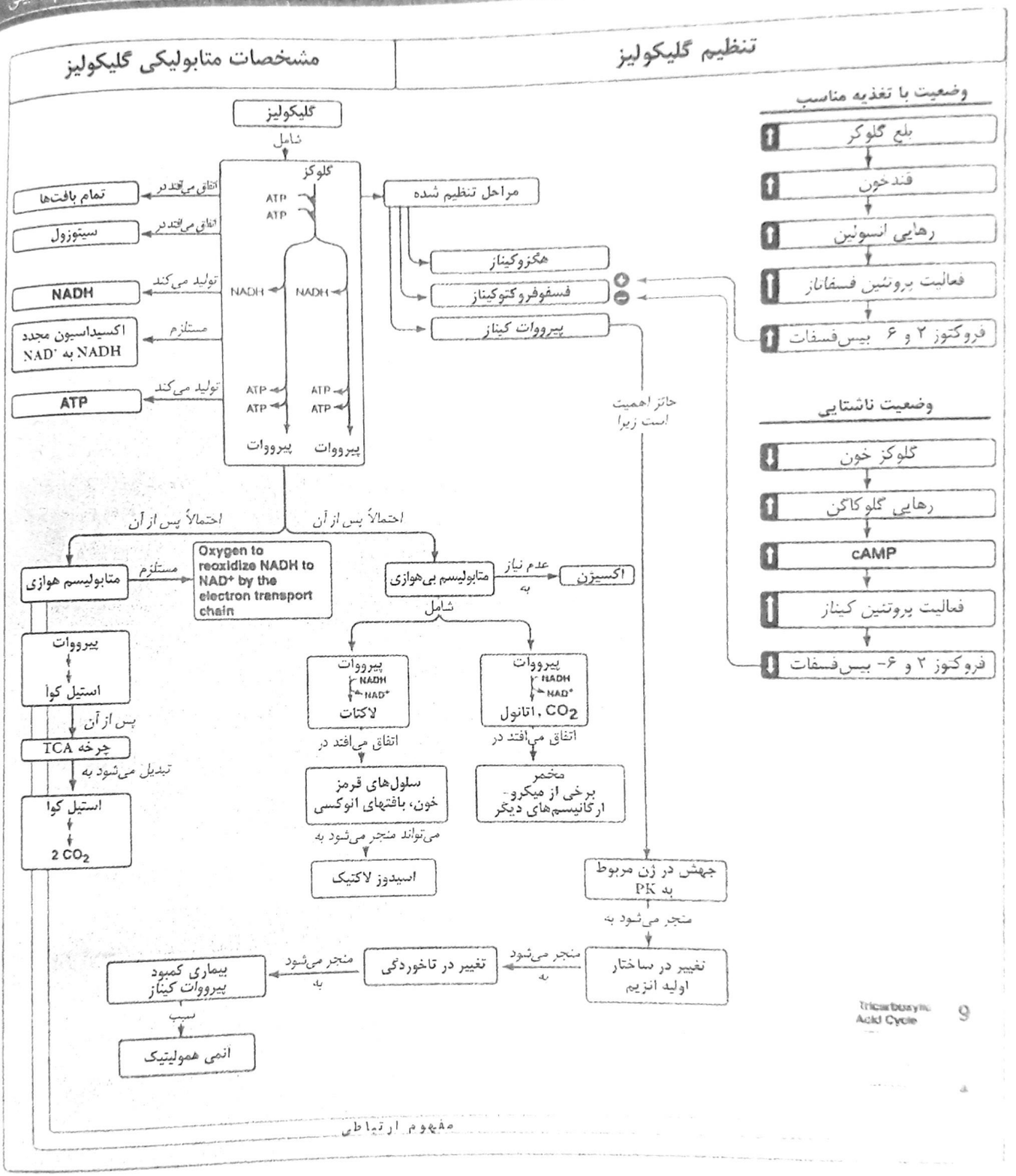
VIII. CHAPTER SUMMARY خلاصهٔ فصل

بیشتر مسیرها را می‌توان به دو گروه **کاتابولیک** که سبب **شکسته‌شدن** مولکول‌های پیچیده و مرکب به چند محصول ساده می‌شود) و **آنابولیک** (که سبب **سنتز** محصولات نهایی پیچیده و مرکب از پیش‌سازهای ساده می‌گردد) تقسیم نمود. **واکنش‌های کاتابولیک** نیز سبب **محصورساختن انرژی شیمیایی** در قالب **ATP** در اثر تجزیه مولکول‌های پرانرژی می‌شوند. **واکنش‌های آنابولیک نیازمند به انرژی هستند**، که معمولاً این انرژی در اثر شکسته‌شدن ATP فراهم می‌شود. سرعت مسیر متابولیک می‌تواند به **پیام‌های تنظیمی**، مثلاً به **فعال‌کننده‌ها** یا **مهارکننده‌های آلوستریک** یا ناظم که از **درون** نشأت می‌گیرند پاسخ دهد. **پیام‌دهی میان سلول‌ها** سبب یکپارچه‌شدن متابولیسم می‌گردد. مهم‌ترین روش این برقراری ارتباط عبارت است از **پیام‌دهی شیمیایی** میان سلول‌ها، مثلا از طریق **هورمون‌ها** یا **انتقال‌دهنده‌های عصبی**. **مولکول‌های پیام‌آور دوم** مفهوم پیام شیمیایی (هورمون یا انتقال‌دهنده‌های عصبی) را به پاسخ‌دهنده‌های داخل سلولی مناسب انتقال می‌دهند. **آدنیلیل سیکلاز** عبارت است از آنزیم متصل به غشای سلول که در پاسخ به پیام‌های شیمیایی، مانند هورمون‌های **گلوکاگون** و **اپی‌نفرین**، به سنتز **cAMP** می‌پردازد. پس از اتصال یافتن هورمونی با **گیرنده سطحی سلول**، پروتئین تنظیمی وابسته به GTP (**پروتئین G**) فعال می‌شود که به نوبه خود **آدنیلیل سیکلاز** را فعال می‌کند. cAMP تولید شده سبب فعال‌شدن **پروتئین کیناز** می‌شود که این آنزیم سبب فسفریله‌شدن ساختمان آنزیم‌هایی می‌گردد که در نهایت فعال یا غیرفعال می‌شوند. فسفریلاسیون توسط **پروتئین فسفاتاز** بازگردانده می‌شود. **(مترجم: یعنی واکنش دفسفریلاسیون پروتئین‌های فسفریله شده). گلیکولیز هوازی**، که در آن **پیرووات** محصول نهایی است، در سلول‌هایی رخ می‌دهد که دارای میتوکندری باشند و از میزان اکسیژن کافی برخوردار باشند. **گلیکولیز بی‌هوازی** که در آن **اسید لاکتیک** محصول نهایی است، در سلول‌هایی که فاقد میتوکندری هستند، یا در سلول‌هایی که دسترسی به اکسیژن کافی ندارند، به وقوع می‌پیوندد. گلوکز حداقل توسط چهارده **ایزوفرم ناقل گلوکز (GLUTs)** از خلال غشای سلول انتقال می‌یابد. **GLUT-1** در **اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز و مغز** به وفور یافت می‌شود، **GLUT-4** (که **وابسته به انسولین** است) در **عضله و بافت چربی** یافت می‌شود و **GLUT-2** در **کبد** و سلول‌های **بتای پانکراس** وجود دارد. تبدیل **گلوکز** به پیرووات (گلیکولیز، شکل ۲۵-۸) در دو مرحله به وقوع می‌پیوندد؛ **مرحله صرف انرژی** که در آن مواد حد واسط فسفریله شده به



شکل ۲۴-۸
خلاصه‌ای از سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات.

هزینه ATP سنتز می‌شوند، و **مرحله تولید انرژی**، که در آن ATP تولید می‌شود. در مرحله صرف انرژی، گلوکز توسط **هگزوکیناز** (که در **بیشتر بافت‌ها** یافت می‌شود) یا **گلوکوکیناز** (هگزوکینازی که در **سلول‌های کبد** و سلول‌های **بتای پانکراس** یافت می‌شود) فسفریله می‌شود **هگزوکیناز** از **میل ترکیبی زیاد** K_m **کم** و V_{max} **کم** برای گلوکز برخوردار است، و توسط **گلوکز ۶ - فسفات (G6P) مهار** می‌شود. **گلوکوکیناز** از K_m **زیاد** و V_{max} **زیاد** برای گلوکز برخوردار است. این آنزیم به طور غیرمستقیم توسط **فروکتوز ۶ - فسفات مهار** می‌شود و توسط **گلوکز فعال** می‌گردد، و **نسخه‌برداری** از ژن گلوکوکیناز **توسط انسولین افزایش می‌یابد.** گلوکز ۶ - فسفات به فروکتوز ۶ - فسفات ایزومریزه می‌شود، که این ترکیب نیز توسط **فسفوفروکتوکیناز** به **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** فسفریله می‌شود. این آنزیم از طریق **آلوستریک** یا ناظم توسط **ATP** و **سیترات مهار** می‌شود و توسط **AMP فعال** می‌گردد. **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات** که سنتز آن توسط **انسولین فعال** می‌شود، قوی‌ترین فعال‌کننده آلوستریک یا ناظم این آنزیم است. کلاً **دو مولکول ATP** طی این مرحله از گلیکولیز **مورد استفاده قرار می‌گیرد.** فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات شکسته می‌شود تا دو تریوز تشکیل شود که این دو از طریق مسیر گلیکولیز بیشتر متابولیزه شده و پیرووات را تشکیل می‌دهند. طی این واکنش‌ها **چهار ATP** و دو **NADH** از ADP و NAD^+ **تولید می‌شود.** مرحله نهایی سنتز پیرووات از فسفوانول پیرووات توسط **پیرووات کیناز** کاتالیز می‌شود. این آنزیم از طریق **آلوستریک** یا ناظم توسط **فروکتوز ۱ و ۶ بیس فسفات فعال** می‌شود و از طریق **هورمونی** توسط **انسولین فعال** می‌گردد و توسط **گلوکاگون** از طریق **مسیر cAMP مهار** می‌شود. **کمبود پیرووات کیناز** مسئول نود و پنج درصد تمام نقایص ارثی در آنزیم‌های گلیکولیتیک است. این بیماری محدود به **اریتروسیت** یا گلبول قرمز است و سبب **کم خونی همولیتیک مزمن خفیف تا شدید** می‌گردد. در **گلیکولیز بی‌هوازی**، NADH در اثر تبدیل **پیرووات به اسید لاکتیک** دوباره به NAD^+ اکسیده می‌شود. این امر در سلول‌هایی نظیر **اریتروسیت‌ها** که یا میتوکندری ندارند یا از میتوکندری‌های اندکی برخوردارند و در بافت‌هایی مانند **عضله در حال ورزش** که در آن تولید NADH بیشتر از ظرفیت اکسیداتیو زنجیره تنفسی است به وقوع می‌پیوندد. افزایش غلظت لاکتات در پلاسما یا **اسیدوز لاکتیک** هنگامی به وقوع می‌پیوندد که **توقف خون در سیستم گردش خون** ایجاد می‌شود، یا هنگامی که بیمار در حالت **شوک** است. پیرووات می‌تواند: ۱) توسط **پیرووات دهیدروژناز** تحت **دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو** قرار گیرد و **استیل کوآ** تولید کند؛ ۲) توسط **پیرووات کربوکسیلاز** به **اگزالواستات** (که ماده حد واسط چرخه TCA است) **کربوکسیله شود**، یا ۳) توسط میکروارگانیسم‌ها در اثر عمل **پیرووات دکربوکسیلاز** احیا شده و **اتانول** تولید کند.



شکل ۲۵-۱

نقشه مفاهیم کلیدی گلیکولیز.

سؤالات درسی Study Questions

تنها پاسخ صحیح را انتخاب کنید:

۸-۱. کدام یک از عبارت‌های زیر در مورد گلیکولیز صحیح است؟

الف) تبدیل گلوکز به لاکتات به وجود اکسیژن نیاز دارد.

ب) هگزوکیناز در متابولیسم کبدی گلوکز، تنها در مرحلهٔ جذب بعد از خوردن غذای حاوی کربوهیدرات حائز اهمیت است.

ج) فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات یک مهارکنندهٔ قوی فسفوفروکتوکیناز است.

د) واکنش‌های تنظیم شده نیز جزء واکنش‌های برگشت‌ناپذیر هستند.

هـ) تبدیل گلوکز به لاکتات سبب تولید دو مولکول ATP و دو مولکول NADH می‌شود.

پاسخ صحیح = د. هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز و پیرووات کیناز همگی برگشت‌ناپذیر بوده و مرحلهٔ تنظیمی در فرآیند گلیکولیز هستند. تبدیل گلوکز به لاکتات (گلیکولیز بی‌هوازی) فرآیندی است که اکسیداسیون یا احیای خالص را در بر ندارد، و بدین ترتیب نیازی به وجود اکسیژن نیست. در متابولیسم گلوکز کبدی گلوکوکیناز (نه هگزوکیناز) تنها در مرحلهٔ جذب پس از خوردن غذای حاوی کربوهیدرات دارای اهمیت است. فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات یک فعال‌کنندهٔ (نه مهارکننده) قوی فسفوفروکتوکیناز است. تبدیل گلوکز به لاکتات سبب تولید دو مولکول ATP می‌شود اما سبب تولید خالص و ویژهٔ NADH نمی‌گردد.

۸-۲. واکنشی که توسط فسفوفروکتوکیناز - PEK_1 کاتالیز می‌شود:

الف) در غلظت‌های بسیار بالای ATP و سیترات فعال می‌شود.

ب) از فروکتوز ۱ - فسفات به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند.

ج) واکنش محدودکنندهٔ سرعت در مسیر گلیکولیتیک است.

د) در بیشتر بافت‌ها نزدیک به حالت تعادل است.

هـ) توسط فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات مهار می‌شود.

پاسخ صحیح = ج. فسفوفروکتوکیناز - ۱ یک آنزیم تنظیم‌کنندهٔ سرعت گلیکولیز است. این آنزیم توسط ATP و سیترات مهار شده، و از فروکتوز ۶ - فسفات به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند و واکنشی را که دور از حالت تعادل است را کاتالیز می‌کند. این واکنش توسط فروکتوز ۲ و ۶ بیس‌فسفات فعال می‌شود.

۸-۳. عضلهٔ اسکلتی در حال انقباض شدید در مقایسه با عضلهٔ در حال استراحت نشانگر کدام مورد است؟

الف) افزایش تبدیل پیرووات به لاکتات

ب) کاهش اکسیداسیون پیرووات به CO_2 و آب

ج) کاهش نسبت NADH به NAD^+

د) کاهش غلظت ATP

هـ) کاهش میزان فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات

پاسخ صحیح = الف. عضله‌ای که در حال انقباض شدید است نمایانگر افزایش تشکیل لاکتات و افزایش سرعت اکسیداسیون پیرووات در مقایسه با عضلهٔ اسکلتی در حال استراحت است. میزان AMP و NADH در آن افزایش می‌یابد، اما که تغییر غلظت فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات یک عامل تنظیمی مهم در عضلهٔ اسکلتی نیست.

۸-۴. مرد چهل و سه ساله‌ای دارای علائم ضعف، خستگی، تنگی نفس، و سرگیجه است. میزان هموگلوبین (Hb) خون او کمتر از هفت گرم در دسی‌لیتر (7g/dL) است (میزان طبیعی هموگلوبین در مردان بیشتر از ۱۳/۵g/dL است) گلبول‌های قرمز گرفته شده از بیمار نشانگر پایین بودن غیرطبیعی تولید لاکتات است. نقص کدام یک از آنزیم‌های زیر به احتمال زیاد علت کم خونی بیمار است؟

الف) فسفوگلوکز ایزومراز

ب) فسفوفروکتوکیناز

ج) پیرووات کیناز

د) هگزوکیناز

هـ) لاکتات دهیدروژناز

پاسخ صحیح = ج. کاهش تولید لاکتات در اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز سبب نقص در گلیکولیز می‌شود. حدود ۹۵ درصد بیمارانی که دچار نقایص ژنتیک آنزیم‌های گلیکولیتیک هستند، مبتلا به نقص پیرووات کیناز می‌باشند، نقص پیرووات کینا (بعد از کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز)، دومین علت رایج کمبود آنزیمی مربوط به کم خونی همولیتیک (مترجم: پاره‌شدن گلبول قرمز) است.

۹

چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک

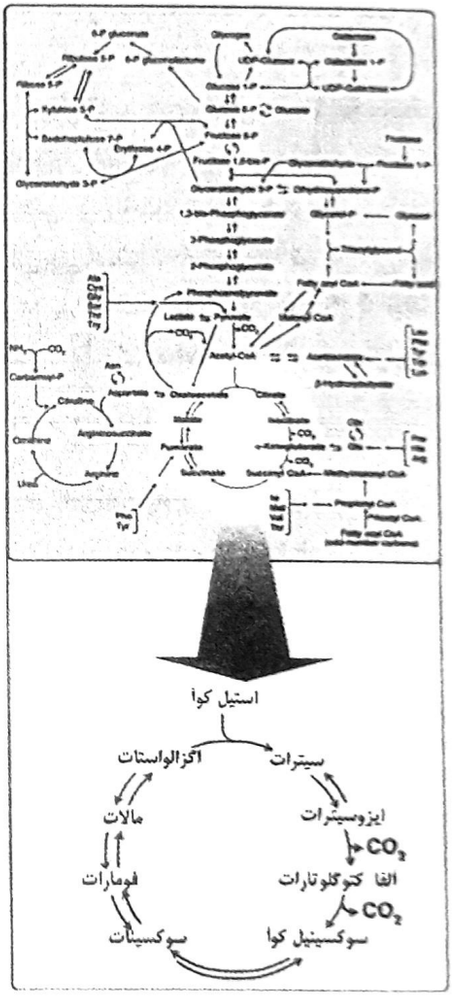
Tricarboxylic Acid Cycle

سمیرا علیزاده

I. OVERVIEW

I. نظر اجمالی

چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک[1] (چرخه TCA، چرخه کربس[2] یا چرخه اسید سیتریک نیز نامیده می‌شود) نقش‌های مختلفی در سوخت و ساز بدن دارد. این چرخه مسیر نهایی است و در آن سوخت و ساز اکسیداتیو کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب همگرا می‌شوند و اسکلت کربنی آنها به CO_2 تبدیل می‌گردد. این اکسیداسیون، انرژی مورد نیاز برای تولید حداکثر ATP را برای غالب حیوانات، نظیر انسان فراهم می‌کند. واکنش‌های چرخه، کاملاً در میتوکندری رخ می‌دهند و بنابراین در مجاورت واکنش‌های انتقال الکترون[3] (که در آن کوآنزیم‌های احیایی تولید شده در چرخه اکسید می‌شوند) قرار دارند (ر.ک به صفحه ۱۳۸). چرخه TCA مسیر هوازی است، زیرا O_2 به عنوان پذیرنده نهایی الکترون مورد نیاز است. بسیاری از مسیرهای کاتابولیک بدن در چرخه TCA همگرا می‌شوند (شکل ۱-۹). واکنش‌هایی نظیر کاتابولیسم برخی از اسیدهای آمینه، مواد واسط چرخه را تولید می‌کنند و واکنش‌های آناپلروتیک[4] (تأمین‌کننده) نامیده می‌شوند. چرخه اسید سیتریک همچنین مواد واسط برای تعدادی از واکنش‌های سنتتیک مهم را تأمین می‌کند. به عنوان مثال، چرخه TCA برای تشکیل گلوکز از اسکلت کربنی برخی از اسیدهای آمینه فعالیت می‌کند، و واحدهای ساختمانی را برای سنتز برخی از اسیدهای آمینه (ر.ک به صفحه ۴۳۲) و هِم (ر.ک به صفحه ۴۴۹) فراهم می‌کند. بنابراین، این چرخه را نباید به عنوان یک دایره بسته و بدون ارتباط با سایر ترکیبات در نظر گرفت، بلکه در عوض باید این چرخه را به عنوان یک دایره مرتبط با دیگر ترکیبات ورودی و خروجی ضروری در نظر گرفت.



شکل ۱-۹
چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک، به عنوان بخشی از مسیرهای اصلی سوخت و ساز انرژی نشان داده شده است. (برای دیدن جزئیات بیشتر از نقشه متابولیک به شکل ۲-۸، صفحه ۱۶۶ رجوع کنید.)

II. REACTIONS OF THE TCA CYCLE

II. واکنش‌های چرخه TCA

در چرخه TCA، ابتدا اگزالواستات با یک گروه استیل حاصل از استیل کوآنزیم

1- Tricarboxylic acid cycle
2- Krebs cycle
3- Reactions of electron transport
4- Anaplerotic

A (CoA)[1] ترکیب می‌شود و سپس هنگامی که چرخه کامل شد، مجدداً بازسازی می‌گردد (شکل ۱-۹). بنابراین ورود یک استیل کوآ به یک دور از چرخه TCA منجر به تولید یا مصرف خالص مواد واسط نمی‌شود. [توجه کنید: دو کربن ورودی به شکل استیل کوآ به چرخه با دو CO_2 خروجی به تعادل می‌رسند.]

الف. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات

A. Oxidative decarboxylation of pyruvate

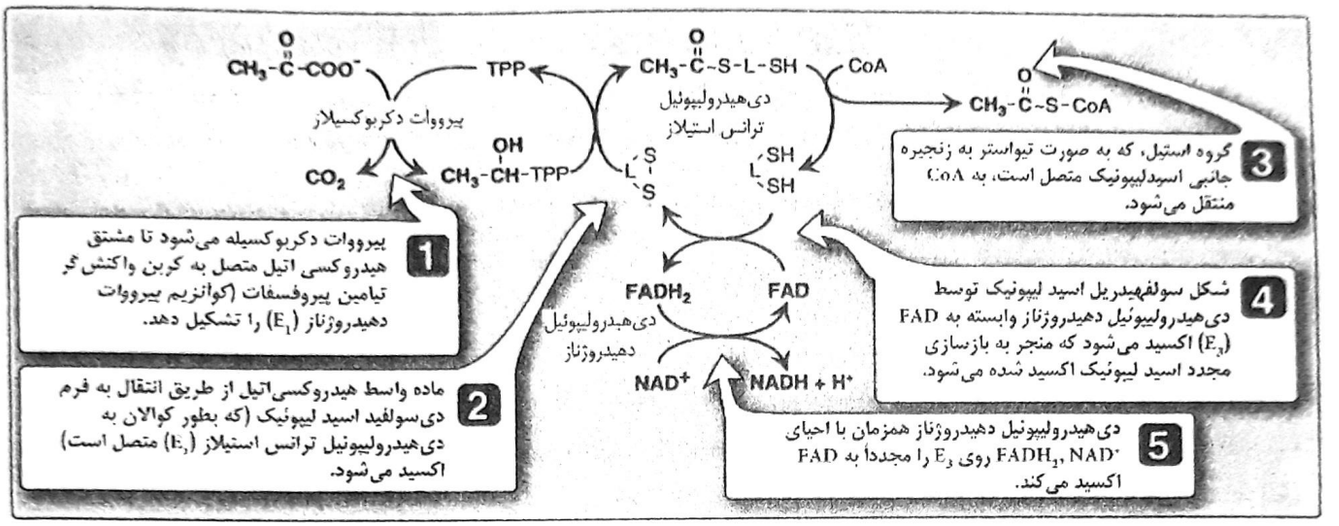
پیرووات (محصول نهایی گلیکولیز هوازی)، قبل از این که بتواند وارد چرخه TCA شود، باید به میتوکندری منتقل گردد. این انتقال توسط یک ناقل خاص پیرووات (که به عبور پیرووات از غشای داخلی میتوکندری کمک می‌کند) انجام می‌شود. در ماتریکس، پیرووات توسط مجموعه *پیرووات دهیدروژناز*[2] (که مجموعه چند آنزیمی است) به استیل کوآ تبدیل می‌شود. اگر بخواهیم دقیق شویم، مجموعه *پیرووات دهیدروژناز* بخشی از چرخه TCA نیست، بلکه یک منبع اصلی تولیدکننده استیل کوآ (سوبسترای دو کربنی برای چرخه) می‌باشد.

۱. اجزای آنزیمی (Component enzymes): مجموعه *پیرووات دهیدروژناز* (مجموعه *PDH*) تجمع چند مولکولی از سه آنزیم، *پیرووات دهیدروژناز* (*PDH* یا E_1 که *دکربوکسیلاز* نیز نامیده می‌شود)، *دی هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز* (E_2)، و *دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز* (E_3) می‌باشد. هر کدام از آنها بخشی از واکنش کلی را کاتالیز می‌کنند (شکل ۲-۹). تجمع فیزیکی آنها سبب می‌شود که واکنش‌ها به ترتیبی مناسب بدون آزادسازی مواد واسط تولیدی، به هم مرتبط شوند. **(مترجم: به عبارتی محصول هر آنزیم در این مجموعه آنزیمی رها نمی‌شود و به عنوان سوبسترای آنزیم بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا ارتباط فیزیکی نزدیکی بین آنزیم‌ها برقرار است.)**. این مجموعه، علاوه بر آنزیم‌های شرکت‌کننده در تبدیل پیرووات به استیل کوآ، دارای دو آنزیم تنظیمی به نام‌های *پیرووات دهیدروژناز کیناز* و *پیرووات دهیدروژناز فسفاتاز* نیز می‌باشند، که به طور محکم به آن متصل هستند.

۲. کوآنزیم‌ها (Coenzymes): مجموعه *PDH* حاوی پنج کوآنزیم است که به عنوان ناقلین یا اکسیدکننده‌های مواد واسط واکنش‌های نشان داده شده در شکل ۲-۹ عمل می‌کنند. E_1 به تیامین پیروفسفات (TPP)، E_2 به اسید لیپولئیک و COA، و E_3 به FAD و NAD^+ نیاز دارند.

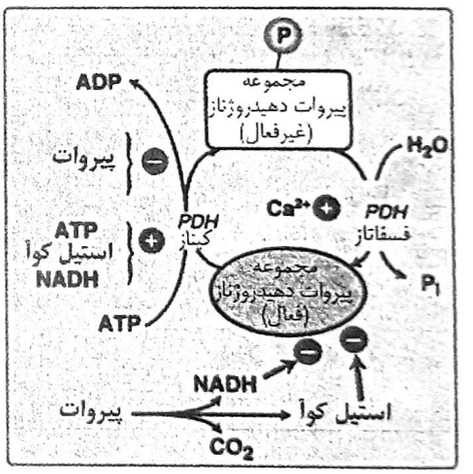
1- Acetyl Coenzyme A

2- Pyruvate dehydrogenase complex



شکل ۲-۹

مکانیسم عمل *پیرووات دهیدروژناز*. TPP = تیامین پیروفسفات؛ L = اسید لیپوئیک.



شکل ۳-۹

تنظیم مجموعه *پیرووات دهیدروژناز*.
— نشان‌دهنده مهار محصول می‌باشد.]

کمبود تیامین یا نیاسین می تواند سبب بروز مشکلات جدی سیستم عصبی مرکزی شود، زیرا اگر مجموعه *PDH* غیرفعال شود. سلول‌های مغزی قادر به تولید ATP کافی (از طریق چرخه TCA) نخواهند بود. ممکن است بیماری ورنیکه کورساکوف[1] (سندرم انسفالوپاتی یا اختلالات عصبی - روان‌پریشی[2] که به خاطر کمبود تیامین ایجاد می‌شود)، در افرادی با سوءمصرف الکل دیده شود.

۳. تنظیم مجموعه پیرووات دهیدروژناز (Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex): تغییرات کووالانسی که توسط دو آنزیم تنظیمی (که بخشی از این مجموعه هستند) انجام می‌شوند، به طور متناوب آنزیم E_1 *(PDH)* را فعال و غیرفعال می‌کنند. *PDH کیناز* غیروابسته به AMP حلقوی E_1 را فسفریله و در نتیجه، مهار می‌کند، در حالی که *PDH فسفاتاز* E_1 را دفسفریله و فعال می‌کند (شکل ۳-۹). خود*کیناز* به طور آلوستریکی[3] توسط ATP، استیل کوآ و NADH فعال می‌شود. بنابراین، در حضور این پیام‌های پرانرژی، مجموعه *PDH* غیرفعال می‌شود. پیرووات مهارکننده قوی *PDH کیناز* است. بنابراین، اگر غلظت پیرووات افزایش یابد، E_1 به طور حداکثر

1- Wernicke-Korsakoff
2- Encephalopathy-psychosis syndrome
3- Allosterically

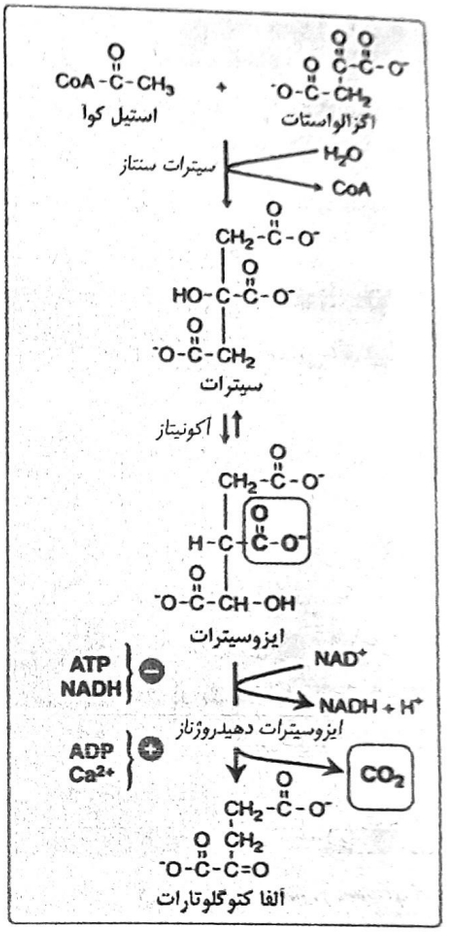
فعال می‌شود. کلسیم فعال‌کننده قوی *PDH فسفاتاز* است و فعالیت E_1 را تحریک می‌کند. این قضیه در عضله اسکلتی بسیار مهم است، زیرا در عضله اسکلتی رهایی Ca^{2+} در طی انقباض، مجموعه *PDH* را تحریک می‌کند و در نتیجه انرژی تولید می‌شود. (توجه کنید: اگر چه تنظیم کوالانسی مجموعه توسط *کیناز* و *فسفاتاز* نقش کلیدی دارد، از طرفی مجموعه در حضور محصول (NADH، استیل کوآ) نیز مهار می‌شود.]

۴. نقص پیرووات دهیدروژناز (Pyruvate dehydrogenase deficiency): نقص در جزء E_1 مجموعه *PDH* (اگر چه نادر است) شایع‌ترین علت بیوشیمیایی اسیدوز لاکتیک مادرزادی[1] است. نقص این آنزیم سبب ناتوانی در تبدیل پیرووات به استیل کوآ می‌شود، در نتیجه پیرووات از طریق *لاکتات دهیدروژناز* به سمت تولید اسید لاکتیک تغییر جهت می‌دهد (ر.ک به صفحه ۱۸۴). این حالت مشکلات خاصی را برای مغز ایجاد می‌کند، زیرا مغز اکثریت انرژی خود را از چرخه TCA به دست می‌آورد و به طور ویژه به اسیدوز حساس می‌باشد. علایم متغیر هستند و عبارتند از تحلیل عصبی[2]، اسپاسم عضلانی[3] و نوعی که در آغاز نوزادی ایجاد می‌شود، منجر به مرگ زودرس می‌گردد. نقص E_1 وابسته به X است، اما به دلیل اهمیت این آنزیم در مغز، نقص آن بر هر دو گروه مردان و زنان تأثیر می‌گذارد. بنابراین، این نقص به عنوان یک اختلال وابسته به X غالب طبقه‌بندی می‌شود. هیچ درمان قطعی برای نقص *پیرووات دهیدروژناز* وجود ندارد: با این حال، محدودیت غذایی در مصرف کربوهیدرات و دریافت مکمل TPP، ممکن است علائم را در بیماران خاص کاهش دهد.

سندرم لی (انسفالومیوپاتی نکروزدهنده تحت حاد)[4] یک اختلال پیشرونده عصبی نادر است که در نتیجه نقایص در تولید ATP میتوکندریایی ایجاد می‌شود، که عمدتاً حاصل از جهش‌هایی در مجموعه *PDH* زنجیره انتقال الکترون، یا *ATP سنتاز* می‌باشد. هم mtDNA (**مترجم: DNA میتوکندریایی**)، و هم DNA هسته‌ای می‌توانند تحت تأثیر قرار گرفته باشند.

1- Congenital lactic acidosis
2- Neurodegeneration
3- Muscle spasticity
4- Leigh syndrome (subacute necrotizing encephalomyelopathy

۵. مکانیسم مسمومیت با آرسنیک (Mechanism of arsenic poisoning): همان طور که قبلاً شرح داده شد (ر.ک به صفحه ۱۸۱)، آرسنیک می‌تواند در مرحله *گلیسرآلدهید ۳- فسفات* گلیکولیز تداخل کند و در نتیجه سبب کاهش تولید ATP شود. اما "مسمومیت با آرسنیک" عمدتاً به علت مهار آنزیم‌هایی است که به اسید لیپوئیک به عنوان یک کوآنزیم نیاز دارند، که عبارتند از: E_2 از مجموعه *PDH*، *آلفا ـ کتوگلوتارات دهیدروژناز* (ر.ک به ذیل) و *دهیدروژناز آلفا - کتواسید شاخه‌دار* (ر.ک به صفحه ۴۳۰). آرسنیت (نوعی آرسنیک سه ظرفیتی است) یک مجموعه پایدار با گروه‌های تیول (SH-) اسید لیپوئیک تشکیل می‌دهد، که سبب می‌شود که اسید لیپوئیک به عنوان یک کوآنزیم عملکردی در دسترس قرار نگیرد. هنگامی که آرسنیت به اسید لیپوئیک در مجموعه *PDH* متصل می‌شود، پیرووات (و در پی آن لاکتات) تجمع می‌یابد. همانند نقص *پیرووات دهیدروژناز*، در این مورد هم مخصوصاً مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرد و سبب اختلالات عصبی و مرگ می‌شود.



شکل ۴-۹
تشکیل آلفا - کتوگلوتارات از استیل کوآ و اگزالواستات.

ب. سنتز سیترات از استیل کوآ و اگزالواستات
B. Synthesis of citrate from acetyl CoA and oxaloacetate

واکنش بین استیل کوآ و اگزالواستات جهت تشکیل سیترات (اسید تری کربوکسیلیک) توسط *سیترات سنتاز* کاتالیز می‌شود (شکل ۴-۹). این تراکم آلدولی[1] واکنش را در جهت سنتز سیترات سوق می‌دهد. در انسان، *سیترات سنتاز* آنزیم آلوستریکی (ناظم) نیست. این آنزیم توسط محصول خود یعنی سیترات مهار می‌شود. در دسترس بودن سوبسترا یکی دیگر از موارد تنظیم *سیترات سنتاز* است. اتصال اگزالواستات سبب تغییر شکل فضایی در آنزیم می‌شود که یک جایگاه اتصال برای استیل کوآ را تولید می‌کند. [توجه کنید: سیترات، علاوه بر این که یک ماده واسط چرخه TCA است، منبعی از استیل‌کوآ را نیز برای سنتز سیتوزولی اسیدهای چرب فراهم می‌کند (ر.ک به صفحه ۳۰۰). سیترات همچنین *فسفوفروکتوکیناز* (آنزیم محدودکننده سرعت گلیکولیز) را مهار می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۷۸)، و *استیل کوآ کربوکسیلاز* (آنزیم محدودکننده سرعت سنتز اسید چرب؛ ر.ک به صفحه ۳۰۰) را فعال می‌کند.]

پ. ایزومریزاسیون سیترات
C. Isomerization of citrate

سیترات توسط *آکونیتاز* (یک پروتئین آهن - گوگرددار) به ایزوسیترات ایزومریزه می‌شود (ر.ک به شکل ۴-۹). [توجه کنید: *آکونیتاز* توسط

1- Aldol condensation

فلوئورواستات (ترکیبی که به عنوان سم موش[1] به کار می‌رود) مهار می‌شود. فلوئورواستات به فلوئورواستیل کوآ تبدیل می‌شود، سپس فلوئورواستیل کوآ با اگزالواستات ترکیب شده و فلوئوروسیترات (مهارکننده قوی *آکونیتاز*) را تشکیل می‌دهد و در نتیجه سبب تجمع سیترات می‌شود.]

ت. اکسیداسیون و دکربوکسیلاسیون ایزوسیترات

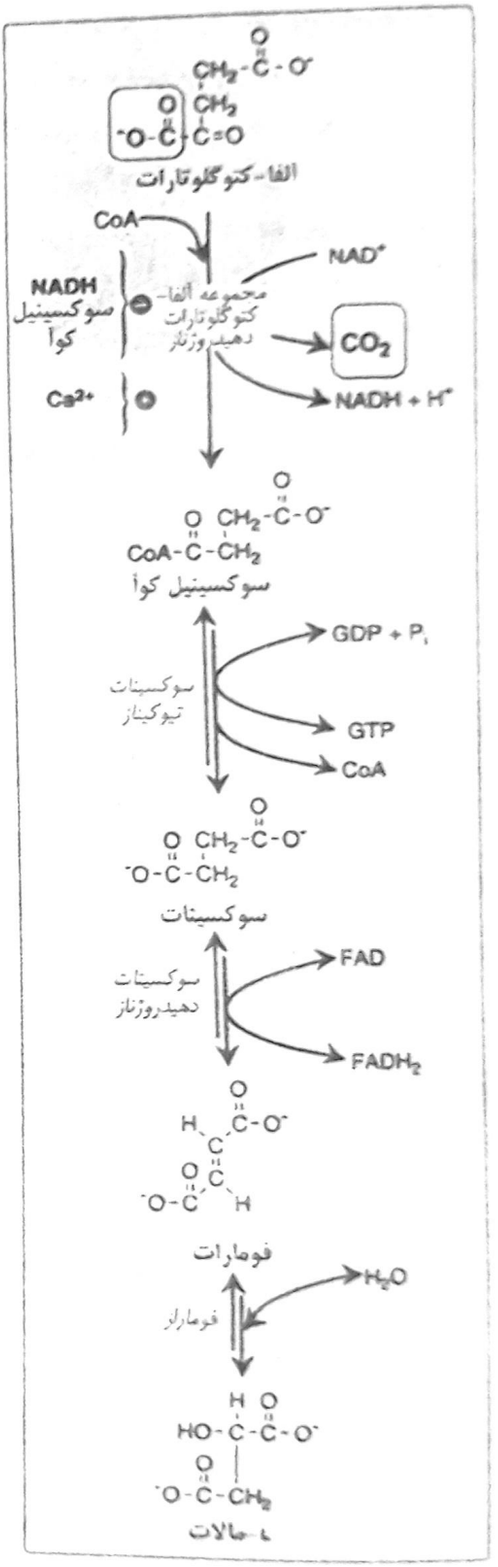
D. Oxidation and decarboxylation of isocitrate

ایزوسیترات دهیدروژناز به طور برگشت‌ناپذیر دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو ایزوسیترات را کاتالیز می‌کند و بازده این آنزیم در چرخه، اولین مولکول از سه مولکول NADH تولید شده و اولین CO_2 آزاد شده می‌باشد (ر.ک به شکل ۴-۹). این مرحله یکی از مراحل محدودکننده سرعت چرخه TCA است. آنزیم *ایزوسیترات دهیدروژناز* به طور آلوستریکی (ناظم) توسط ADP (پیام مربوط به وضعیت کم انرژی) و Ca^{2+} فعال می‌شود و توسط ATP و NADH (که میزان آنها یعنی NADH, ATP هنگامی که سلول دارای ذخایر فراوان انرژی است، افزایش می‌یابد) مهار می‌شود.

ج. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو آلفا -کتوگلوتارات

E. Oxidative decarboxylation of α-ketoglutarate

تبدیل آلفا-کتوگلوتارات به سوکسینیل کوآ توسط *مجموعه آلفا-کتوگلوتارات دهیدروژناز* (تجمع چند مولکولی از سه آنزیم) کاتالیز می‌شود (شکل ۵-۹). مکانیسم این دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو بسیار شبیه به تبدیل پیرووات به استیل کوآ توسط مجموعه *PDH* است. این واکنش سبب رهایی CO_2 دوم و تولید NADH دوم چرخه می‌شود. کوآنزیم‌های تیامین پیروفسفات، اسید لیپوئیک، FAD، NAD^+ و CoA مورد نیاز هستند. هر کدام به عنوان بخشی از یک مکانیسم کاتالیتیکی عمل می‌کنند، در روشی مشابه به آن که برای مجموعه PDH شرح داده شد (ر.ک به صفحه ۱۹۵). تعادل این واکنش در جهت سوکسینیل کوآ (تیواستر پرانرژی مشابه استیل کوآ) است. مجموعه *آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز* توسط محصولات خود یعنی NADH و سوکسینیل کوآ، مهار می‌شود و توسط Ca^{2+} فعال می‌شود. اما، این مجموعه توسط واکنش‌های فسفوریلاسیون /دفسفوریلاسیون که برای مجموعه *PDH* شرح داده شد، تنظیم نمی‌شود. [توجه کنید: آلفا-کتوگلوتارات توسط دآمیناسیون اکسیدانیو (ر.ک به صفحه ۴۰۶) یا ترانس آمیناسیون اسید آمینه گلوتامات نیز تولید می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۰۳).]



شکل ۵-۹
تشکیل مالات از آلفا - کتوگلوتارات.

1- Rat

چ. شکست یا تجزیه سوکسینیل کوآ

F. Cleavage of succinyl CoA

سوکسینات تیوکیناز (در واکنش معکوس، *سوکسینیل کوآ سنتتاز* نیز نامیده می‌شود) پیوند تیواستر پرانرژی سوکسینیل کوآ را می‌شکند (ر.ک به شکل ۵-۹). این واکنش با فسفوریلاسیون گوآنوزین دی‌فسفات (GDP) به گوآنوزین تری‌فسفات (GTP) جفت می‌شود. GTP و ATP توسط واکنش *نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز* از نظر انرژی به هم تبدیل می‌شوند:

$$GTP + ADP \leftrightarrow GDP + ATP$$

تولید GTP توسط *سوکسینات تیوکیناز* مثال دیگری از فسفریلاسیون در سطح سوبسترا[1] است (ر.ک به صفحه ۱۸۴). [توجه کنید: سوکسینیل کوآ از پروپیونیل کوآ، که از سوخت و ساز اسیدهای چرب با اتم‌های فرد کربن (ر.ک به صفحه ۳۱۵)، و سوخت و ساز تعدادی از اسیدهای آمینه مشتق شده است، نیز تولید می‌شود (ر.ک به صفحات ۴۲۸).]

ح. اکسیداسیون از سوکسینات G. Oxidation of succinate

سوکسینات توسط *سوکسینات دهیدروژناز* به فومارات اکسید می‌شود، همزمان FAD (کوآنزیم آن) به $FADH_2$ احیا می‌شود (ر.ک به شکل ۵-۹). *سوکسینات دهیدروژناز* تنها آنزیم چرخه TCA است که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد. به این ترتیب، این آنزیم به عنوان کمپلکس II زنجیره انتقال الکترون عمل می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۴۰). [توجه کنید: FAD، به جای NAD^+، پذیرنده الکترون است، زیرا احیای قوی سوکسینات برای احیای NAD^+ کافی نیست.]

خ. هیدراته‌شدن فومارات H. Hydration of fumarate

فومارات در طی یک واکنش برگشت‌پذیر آزادانه توسط *فوماراز* (*فومارات هیدراتاز* نیز نامیده می‌شود. ر.ک به شکل ۵-۹) هیدراته و به مالات تبدیل می‌شود. [توجه کنید: فومارات توسط چرخه اوره (ر.ک به صفحه ۴۰۹)، در سنتز پورین (ر.ک به صفحه ۴۷۳)، و در طی کاتابولیسم اسیدهای آمینه فنیل آلانین و تیروزین (ر.ک به صفحه ۴۲۴) نیز تولید می‌شود.]

د. اکسیداسیون مالات I. Oxidation of malate

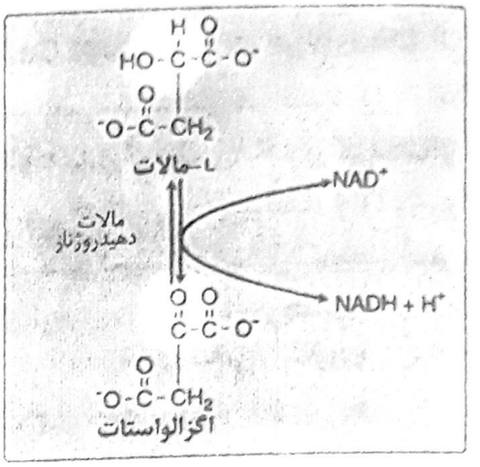
مالات توسط *مالات دهیدروژناز* به اگزالواستات اکسید می‌شود (*شکل ۶-۹*). این واکنش NADH سوم و نهایی چرخه را تولید می‌کند. ΔG° واکنش مثبت است. اما واکنش توسط *سیترات سنتاز* که بسیار انرژی‌زا است در جهت اگزالواستات پیش می‌رود. [توجه کنید: اگزالواستات توسط ترانس آمیناسیون اسید آمینه اسید آسپارتیک نیز تولید می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۰۳).]

1- Substrate-level phosphorylation

III. انرژی تولید شده توسط چرخه TCA

III. ENERGY PRODUCED BY THE TCA CYCLE

دو اتم کربن به شکل استیل کوآ وارد چرخه و به شکل CO_2 چرخه را ترک می‌کنند. چرخه سبب مصرف یا تولید خالص اگزالواستات یا هر یک از مواد واسط دیگر نمی‌شود. (**مترجم: به عبارتی تمام محصولات حد واسط به عنوان سوبسترایی برای آنزیم بعدی می‌باشند.**) چهار جفت الکترون در طی یک دور از چرخه منتقل می‌شوند: سه جفت الکترون سه NAD^+ را به NADH احیا می‌کند و یک جفت دیگر یک FAD را به $FADH_2$ احیا می‌کند. اکسیداسیون یک NADH توسط زنجیره انتقال الکترون منجر به تشکیل حدود سه ATP می‌گردد، در حالی که اکسیداسیون $FADH_2$ سبب تشکیل حدود دو ATP می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۴۴). بازده کلی ATP از اکسیداسیون یک استیل کوآ در شکل ۷-۹ نشان داده شده است. شکل ۸-۹ خلاصه واکنش‌های چرخه TCA است.



شکل ۶-۹

تشکیل اگزالواستات از مالات.

واکنش تولید کننده انرژی	تعداد ATP تولید شده
$3\ NADH \longrightarrow 3\ NAD^+$	9
$FADH_2 \longrightarrow FAD$	2
$GDP + P_i \longrightarrow GTP$	1
	استیل کوآ اکسید شده / 12ATP

شکل ۷-۹

تعداد مولکول‌های ATP تولید شده از اکسیداسیون یک مولکول استیل کوآ (با استفاده از هر دو روش فسفریلاسیون یعنی در سطح سوبسترا و به صورت اکسیداتیو).

IV. تنظیم چرخه TCA

IV. REGULATION OF THE TCA CYCLE

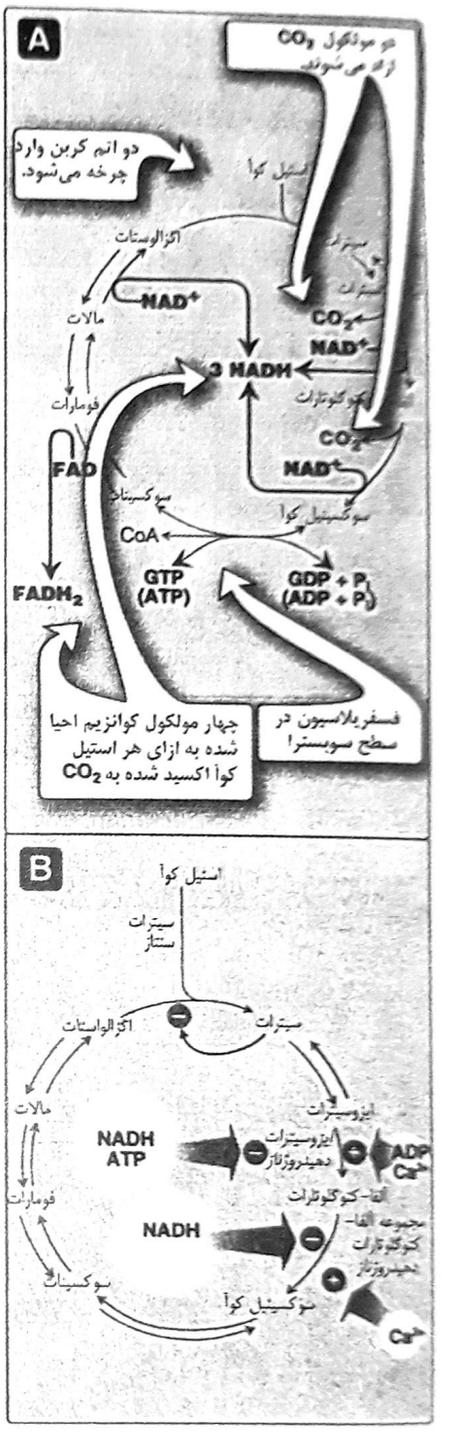
برخلاف گلیکولیز، که عمدتاً توسط *فسفوفروکتوکیناز* تنظیم می‌شود، چرخه TCA با تنظیم فعالیت تعدادی از آنزیم‌ها کنترل می‌شود (ر.ک به شکل ۸-۹). مهم‌ترین این آنزیم‌های تنظیمی آنهایی هستند که واکنش‌های با ΔG° بسیار منفی را کاتالیز می‌کنند، که عبارتند از *سیترات سنتاز*، *ایزوسیترات دهیدروژناز*، و مجموعه *آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز*. اکی‌والان‌های احیا کننده مورد نیاز برای فسفوریلاسیون اکسیداتیو توسط مجموعه *پیرووات دهیدروژناز* و چرخه TCA تولید می‌شوند و هر دو فرآیند در پاسخ به افزایش ADP دچار تنظیم افزایشی[1] می‌شوند.

V. خلاصه فصل

V. CHAPTER SUMMARY

پیرووات توسط **مجموعه پیرووات دهیدروژناز (PDH) به طور اکسیداتیو دکربوکسیله می‌شود**، و تولید **استیل کوآ** می‌کند، که سوخت اصلی برای چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (چرخه TCA، شکل ۹-۹) می‌باشد. این مجموعه چند آنزیمی به پنج کوآنزیم: **تیامین پیروفسفات، اسید لیپوئیک، FAD، NAD^+ و کوآنزیم آ** نیاز دارد. مجموعه PDH توسط PDH کیناز و PDH فسفاتاز از طریق تغییرات کوالانسی E_1

1- Upregulate

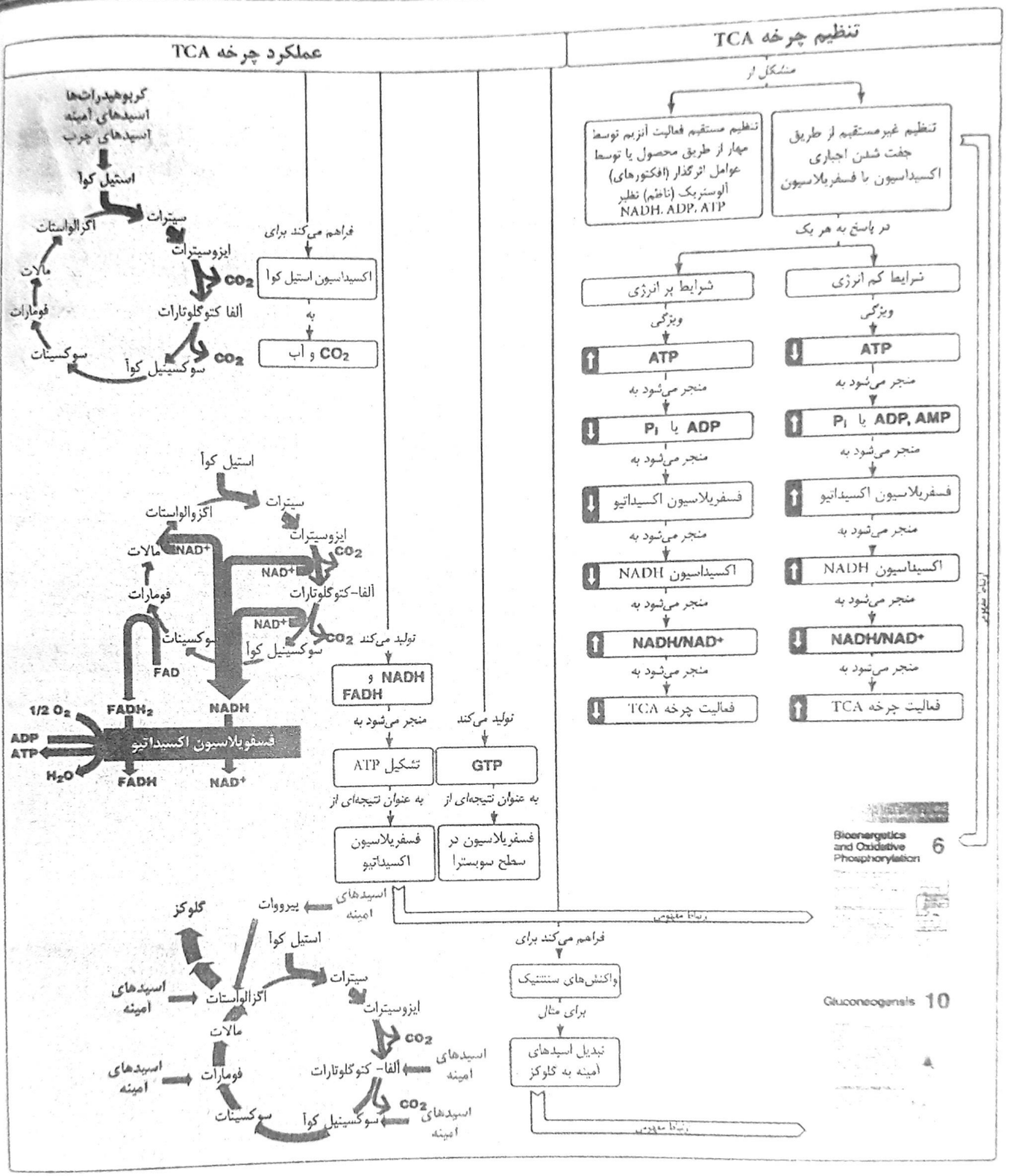


شکل ۸-۹

الف) تولید کوآنزیم‌های احیا شده، ATP و CO_2 در چرخه اسید سیتریک.

ب) مهارکننده‌ها و فعال‌کننده‌های چرخه.

(پیرووات دهیدروژناز، PDH)، تنظیم می‌شود: فسفوریلاسیون، PDH را مهار می‌کند. PDH کیناز به طور آلوستریکی توسط ATP، استیل کوآ، و NADH فعال می‌شود و توسط پیرووات مهار می‌شود؛ فسفاتاز توسط Ca^{2+} فعال می‌شود. **نقص پیرووات دهیدروژناز** شایع‌ترین علت بیوشیمیایی **اسیدوز لاکتیک مادرزادی** است. مخصوصاً سیستم عصبی مرکزی در این اختلال **وابسته به X غالب** تحت تأثیر قرار می‌گیرد. **مسمومیت با آرسنیک** از طریق اتصال به اسید لیپوئیک سبب غیرفعال شدن مجموعه PDH می‌شود. **سیترات** از **اگزالواستات و استیل کوآ** توسط **سیترات سنتاز** سنتز می‌شود. این آنزیم در حضور محصول یعنی سیترات مهار می‌شود. سیترات توسط **آکونیتاز** به **ایزوسیترات** ایزومریزه می‌شود. **ایزوسیترات** توسط **ایزوسیترات دهیدروژناز به آلفا - کتوگلوتارات** اکسید و دکربوکسیله می‌شود، و CO_2 و **NADH** را تولید می‌کند. این آنزیم توسط ATP و NADH مهار می‌شود و توسط ADP و Ca^{2+} فعال می‌شود. **آلفا - کتوگلوتارات** توسط **مجموعه آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز** به طور اکسیداتیو به **سوکسینیل کوآ** دکربوکسیله می‌شود و تولید CO_2 و **NADH** می‌کند. این آنزیم بسیار شبیه به پیرووات دهیدروژناز است و از کوآنزیم‌های مشابهی استفاده می‌کند. مجموعه آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز توسط کلسیم فعال می‌شود و توسط NADH و سوکسینیل کوآ مهار می‌شود، اما به طور کووالانسی تنظیم نمی‌شود. **سوکسینیل کوآ**، توسط **سوکسینات تیوکیناز (سوکسینیل کوآ سنتتاز** نیز نامیده می‌شود) می‌شکند و **سوکسینات و GTP** را تولید می‌کند، که مثالی از **فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا** است. **سوکسینات** توسط **سوکسینات دهیدروژناز** به **فومارات** اکسید می‌شود، و تولید $FADH_2$ می‌کند. **فومارات** توسط **فوماراز (فومارات هیدراتاز)** هیدراته و به **مالات** تبدیل می‌شود و سپس مالات توسط **مالات دهیدروژناز** به **اگزالواستات** اکسید می‌شود و تولید **NADH** می‌کند. **سه NADH**، یک $FADH_2$، و یک **GTP** (که فسفات انتهایی می‌تواند توسط نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز به ADP منتقل شود، و تولید ATP کند) در یک دور از چرخه TCA تولید می‌شوند. تولید استیل کوآ توسط اکسیداسیون پیرووات از طریق مجموعه PDH نیز تولید NADH می‌کند. بازده اکسیداسیون این NADHها و $FADH_2$ در زنجیره انتقال الکترون ۱۴ عدد ATP می‌باشد. در چرخه TCA، یک ATP اضافی (GTP) نیز از فسفوریلاسیون در سطح سوبسترا تولید می‌شود. بنابراین، در مجموع از اکسیداسیون میتوکندریایی کامل پیرووات به CO_2، ۱۵ عدد ATP تولید می‌شود.



شکل ۹-۹

نقشه مفاهیم کلیدی برای چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA).

Study Questions سؤالات درسی

یکی از بهترین پاسخ‌ها را انتخاب کنید.

۹-۱. تبدیل پیرووات به استیل کوآ و CO_2:
الف) برگشت‌پذیر است.
ب) مستلزم حضور اسید لیپوئیک است.
ج) هنگامی که پیرووات دهیدروژناز (E_1, PDH) از مجموعه پیرووات دهیدروژناز توسط PDH کیناز در حضور ATP فسفریله می‌شود، فعال می‌شود.
د) در سیتوزول رخ می‌دهد.
ی) به کوآنزیم بیوتین بستگی دارد.

پاسخ صحیح = ب. اسید لیپوئیک پذیرنده حد واسط گروه استیل تشکیل شده در واکنش است. مجموعه پیرووات دهیدروژناز واکنش برگشت‌ناپذیری را کاتالیز می‌کند که هنگامی که جزء PDH (E_1) فسفریله می‌شود، مهار می‌گردد. این مجموعه آنزیمی در ماتریکس میتوکندری قرار دارد. بیوتین توسط کربوکسیلاز مصرف می‌شود.

۹-۲. کدام یک از شرایط زیر، اکسیداسیون استیل کوآ توسط چرخه اسید سیتریک را کاهش می‌دهد؟
الف) نسبت پایین ATP/ADP
ب) غلظت پایین NADH به دلیل اکسیداسیون سریع به NAD^+ از طریق زنجیره تنفسی
ج) نسبت پایین NAD^+/NADH
د) غلظت بالا AMP
ی) نسبت پایین GTP/GDP

پاسخ صحیح = ج. نسبت پایین NAD^+/NADH سرعت دهیدروژناز وابسته به NAD^+ را محدود می‌کند. نسبت پایین ATP/ADP یا GTP/GDP چرخه را تحریک می‌کند. AMP به طور مستقیم روی چرخه اثر ندارد.

۹-۳. در ذیل مجموعه‌ای از سه مرحله چرخه اسید سیتریک نشان داده شده است.

$$A + B + FAD + H_2O \longrightarrow C + FADH_2 + NADH$$

پاسخ مناسب که مربوط به "A"، "B"، و "C" در این معادله است را انتخاب کنید.

واکنش‌دهنده A	واکنش‌دهنده B	واکنش‌دهنده C
الف) سوکسینیل کوآ	GDP	سوکسینات
ب) سوکسینات	NAD^+	اگزالواستات
ج) فومارات	NAD^+	اگزالواستات
د) سوکسینات	NAD^+	مالات
ی) فومارات	GTP	مالات

پاسخ صحیح = ب. سوکسینات + $FAD + NAD^+$ + H_2O ← اگزالواستات + $FADH_2 + NADH$

۴-۹. پسری ۱ ماهه اختلالات سیستم عصبی و اسیدوز لاکتیک داشت. سنجش فعالیت آنزیم پیرووات دهیدروژناز (PDH) در عصاره فیبروبلاست‌های کشت شده پوست نشان داد که این آنزیم، ۵٪ فعالیت طبیعی و غلظت پایین تیامین پیروفسفات (TPP؛ 1×10^{-4}mM) را دارد، اما اگر در هنگام سنجش، غلظت بالای TPP (۰/۴mM) استفاده شود، این آنزیم ۸۰٪ فعالیت طبیعی را دارد. کدام یک از عبارات زیر در مورد این بیمار صحیح‌ترین هستند؟

الف) میزان بالای پیرووات و لاکتات در خون، وجود نقص قطعی در PDH را پیش‌بینی می‌کند.

ب) از بیمار انتظار می‌رود تا اختلالات تجزیه اسیدهای چرب را نشان دهد.

ج) در مورد این بیمار انتظار می‌رود یک رژیم غذایی حاوی کربوهیدرات بالا مفید باشد.

د) غلظت آلانین در خون انتظار می‌رود که کمتر از حد طبیعی باشد.

ی) تجویز تیامین انتظار می‌رود غلظت لاکتات سرم او را کاهش دهد و علائم بالینی او را بهبود بخشد.

پاسخ صحیح = ی. به نظر می‌رسد نقص PDH پاسخگو به تیامین دارد. آنزیم برای اتصال به تیامین پیروفسفات در غلظت پایین، نقص دارد، اما در غلظت بالای کوآنزیم فعالیت معنی‌داری را نشان می‌دهد. این جهش که در بعضی موارد (نه در تمام موارد) وجود دارد، K_m آنزیم برای کوآنزیم را تحت تأثیر قرار می‌دهد و سبب نقص PDH می‌شود. تمام اختلالات مادرزادی PDH با میزان بالای لاکتات، پیرووات و آلانین (محصول ترانس‌آمیناسیون پیرووات) همراه هستند. بیماران به طور معمول نقایص نوروآناتومیکی، تأخیر در رشد ذهنی را نشان می‌دهند، و اغلب دچار مرگ زودرس می‌شوند. لاکتات و پیرووات بالا در نقص پیرووات کربوکسیلاز (نقص نادر دیگر در سوخت و ساز پیرووات) نیز دیده می‌شود. به دلیل این که PDH بخش جدایی‌ناپذیر سوخت و ساز کربوهیدرات است، انتظار می‌رود تا رژیم غذایی با کربوهیدرات پایین، اثرات نقص آنزیم را کم کند. در مقابل، تجزیه اسید چرب توسط بتا ـ اکسیداسیون (فرآیندی که در آن پیرووات به عنوان ماده واسط شرکت ندارد) و تبدیل آن به استیل کوآ رخ می‌دهد. بنابراین سوخت و ساز اسید چرب در نقص این آنزیم دچار اختلال نمی‌شود.

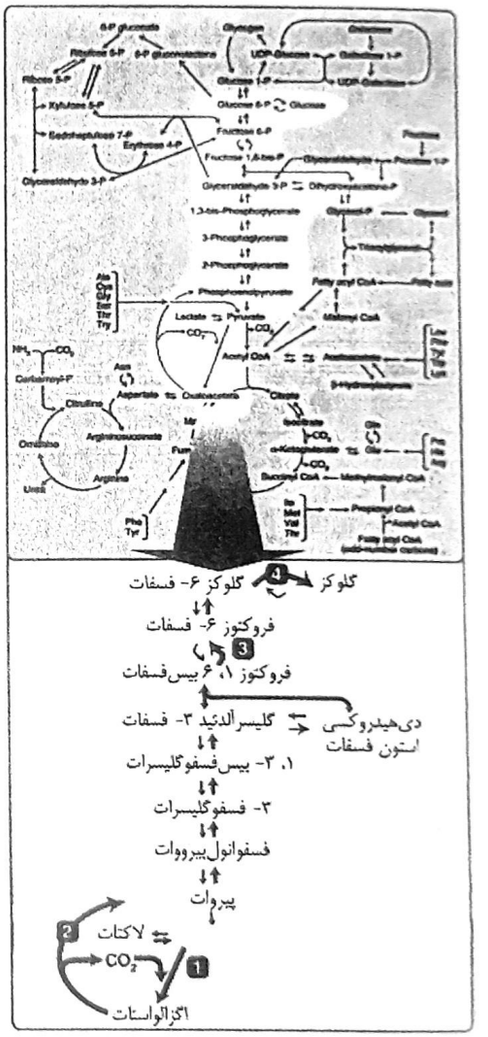
۱۰

گلوکونئوژنز
Gluconeogenesis

مائده علمی

I. نظر اجمالی
I. OVERVIEW

بعضی از بافت‌ها، مانند مغز، گلبول‌های قرمز، بخش میانی کلیه، عدسی و قرنیهٔ چشم، بیضه و عضلهٔ در حال ورزش به تأمین مستمر گلوکز به عنوان یک سوخت متابولیک نیاز دارند. گلیکوژن کبد که منبع و ذخیره ضروری گلوکز بعد از صرف غذاست، در صورت نخوردن کربوهیدرات، تنها به مدت ۱۸–۱۰ ساعت می‌تواند نیازهای بدن را تأمین کند (ر.ک به صفحه ۵۲۵). در اثر نخورن غذا به مدت طولانی، ذخایر گلیکوژن کبدی کاهش یافته و گلوکز از پیش ماده‌ها یا مواد اولیه دیگر مانند لاکتات، پیرووات، *گلیسرول* (که چهارچوب و اسکلت تری‌آسیل گلیسرول است مشتق می‌شود، ر.ک به صفحهٔ ۳۱۱) و **آلفا کتواسید** (که از کاتابولیسم اسید آمینه‌های گلوکوژنیک مشتق می‌شوند، ر.ک به صفحه ۴۲۰) تشکیل می‌شود. تشکیل گلوکز از طریق معکوس‌شدن سادهٔ گلیکولیز به وقوع نمی‌پیوندد، زیرا تعادل کلی گلیکولیز به شدت به نفع تشکیل پیرووات است. در عوض، گلوکز از طریق یک مسیر ویژه سنتز می‌گردد که **گلوکونئوژنز** نام دارد و نیازمند آنزیم‌های میتوکندریایی و سیتوزولی است. در غذا نخوردن به مدت یک شبانه روز، حدود ۹۰٪ از **گلوکونئوژنز** در **کبد**[1] **اتفاق** می‌افتد و کلیه‌ها ۱۰٪ از سنتز مولکول‌های جدید گلوکز را بر عهده می‌گیرند. با این حال، به هنگام غذا نخوردن طولانی مدت، **کلیه‌ها**[2] اندام‌های اصلی تولید کنندهٔ گلوکز می‌شوند و تولید حدود ۴۰٪ از کل گلوکز را بر عهده می‌گیرند. شکل ۱–۱۰ ارتباط بین **گلوکونئوژنز** با سایر واکنش‌های مهم متابولیسم واسطه‌ای را نشان می‌دهد.



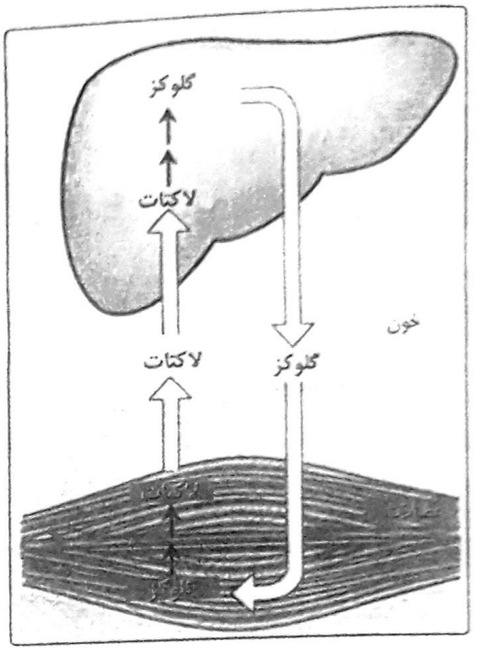
شکل ۱–۱۰
مسیر گلوکونئوژنز به عنوان بخشی از مسیرهای ضروری متابولیسم انرژی نشان داده شده است. واکنش‌هایی که شماره‌گذاری شده‌اند منحصر به گلوکونئوژنز است (برای بررسی دقیق‌تر نقشه متابولیک به شکل ۲–۸ صفحه ۱۶۶ رجوع کنید).

II. پیش ماده‌های گلوکونئوژنز
II. SUBSTRATES FOR GLUCONEOGENESIS

پیش‌سازهای گلوکونئوژنز[3] مولکول‌هایی هستند که می‌توانند برای تولید و سنتز خالص گلوکز به کار گرفته شوند. آنها شامل مواد حد واسط گلیکولیز و چرخهٔ اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) یا سیکل کربس هستند. **گلیسرول**، لاکتات و

1- Liver
2- Kidneyes
3- Substrates for gluconeogenesis

آلفا - کتواسیدها که از ترانس آمیناسیون اسید آمینه‌های گلوکوژنیک به دست می‌آیند مهم‌ترین پیش‌سازهای گلوکونئوژنز هستند.



شکل ۲-۱۰
چرخه کوری.

الف. گلیسرول A. Glycerol

گلیسرول از هیدرولیز تری‌آسیل گلیسرول‌ها در بافت چربی آزاد می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۱۱)، و از طریق خون به کبد می‌رود. **گلیسرول** به وسیله **گلیسرول کیناز** به گلیسرول فسفات فسفریله می‌شود و گلیسرول فسفات نیز توسط **گلیسرول فسفات دهیدروژناز** به **دهیدروکسی استون فسفات** - مادهٔ حد واسط گلیکولیز - اکسید می‌شود [توجه: آدیپوسیت‌ها یا سلول‌های بافت چربی قادر به فسفریله کردن **گلیسرول** نیستند زیرا فاقد *گلیسرول کیناز* هستند.]

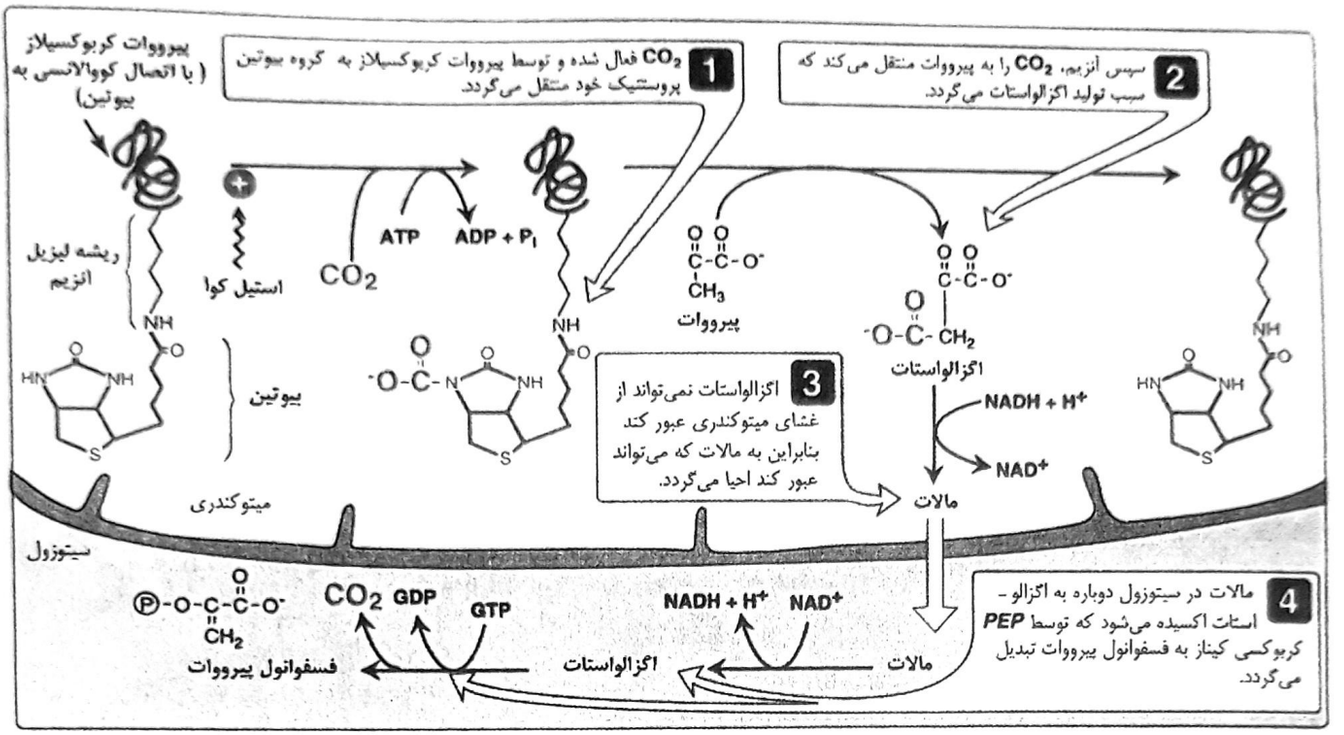
ب. لاکتات B. Lactate

لاکتات توسط **عضلهٔ اسکلتی**[1] در حال ورزش و سلول‌های فاقد میتوکندری، مانند گلبول‌های قرمز، به درون خون رها می‌شود. در **چرخهٔ کوری**[2]، گلوکزی که توسط خون حمل می‌شود به وسیله عضلهٔ در حال ورزش به **لاکتات** تبدیل شده و به خون منتشر می‌گردد. این **لاکتات** توسط کبد جذب شده و دوباره به گلوکز تبدیل می‌شود. این گلوکز بار دیگر به گردش خون باز می‌گردد (شکل ۲-۱۰).

ج. اسیدهای آمینه C. Amino acids

اسیدهای آمینه از هیدرولیز پروتئین‌های بافتی که مهم‌ترین منبع گلوکز طی روزه‌داری است، مشتق می‌شوند. **آلفا- کتواسیدها** مانند **آلفا- کتوگلوتارات** از متابولیسم اسید آمینه‌های گلوکوژنیک به وجود می‌آیند (ر.ک به صفحه ۴۲۰). این آلفا- کتواسیدها می‌توانند به چرخهٔ TCA یا سیکل کربس وارد شده به اگزالواستات یا اسید اگزالواستیک (DAA) که پیش‌ساز مستقیم فسفوانول پیرووات (PEP) است، تبدیل شوند. [توجه: استیل کوآنزیم آ (CoA) و ترکیباتی که تنها استیل کوآ می‌سازند (مثلاً استواستات و اسید آمینه‌هایی مانند لیزین و لوسین) نمی‌توانند سبب سنتز خالص گلوکز شوند. این مسئله به خاطر ماهیت برگشت ناپذیربودن واکنش **پیرووات دهیدروژناز (PDH)** است. که پیرووات را به استیل کوآ تبدیل می‌کند (ر.ک به صفحهٔ ۱۹۴) این ترکیبات در عوض به تولید **اجسام کتونی**[3] می‌پردازند (ر.ک به صفحهٔ ۳۱۹) و از این رو کتوژنیک نام می‌گیرند.]

1- Skeletal muscle
2- Cori cycle
3- Ketone bodies



شکل ۳-۱۰

فعال‌شدن و انتقال دی‌اکسیدکربن به پیرووات که پس از آن انتقال اگزالواستات به سیتوزول انجام می‌شود و دکربوکسیلاسیون بعدی صورت می‌پذیرد. متناوباً، OAA می‌تواند به PEP تبدیل شده و به بیرون میتوکندری منتقل شود.

III. واکنش‌های منحصر به فرد در گلوکونئوژنز
III. REACTIONS UNIQUE TO GLUCONEOGENESIS

هفت واکنش گلیکولیتیک، برگشت‌پذیر هستند و در سنتز گلوکز از **لاکتات** یا **پیرووات** مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال، سه واکنش برگشت‌ناپذیر هستند و باید جای خود را به چهار واکنش جایگزین که به نفع سنتز گلوکز است، بدهند. این واکنش‌های منحصر به فردگلوکونئوژنز در ادامه شرح داده شده‌اند.

الف. کربوکسیلاسیون پیرووات
A. Carboxylation of pyruvate

نخستین "مانعی" که باید در سنتز گلوکز از پیرووات بر آن غلبه کرد تبدیل برگشت‌ناپذیر فسفوانول پیرووات (PEP) به **پیرووات** توسط *پیرووات کیناز* در گلیکولیز است. در گلوکونئوژنز، **پیرووات** ابتدا توسط *پیرووات* کربوکسیلاز به اسید اگزالواستیک (OAA)کربوکسیله می‌شود، سپس OAA در اثر فعالیت *PEP - کربوکسی کیناز* به *PEP* تبدیل می‌شود (شکل ۳-۱۰).

۱. بیوتین یک کوآنزیم است (Biotin is a coenzyme): *پیروات کربوکسیلاز* نیازمند **بیوتین** است (ر.ک به صفحهٔ ۵۹۶) این بیوتین با پیوند کووالانسی به گروه ε – آمینو متعلق به شاخه جانبی یک لیزین در آنزیم متصل می‌شود (ر.ک به شکل ۳–۱۰). هیدرولیز ATP سبب تشکیل یک مادهٔ حد واسط آنزیم – **بیوتین** – CO_2 می‌شود. این ترکیب پرانرژی، در ادامه، **پیرووات** را به OAA کربوکسیله می‌کند [توجه: این واکنش در میتوکندری‌های سلول‌های کبد و کلیه اتفاق می‌افتد و دو هدف را دنبال می‌کند؛ فراهم کردن یک پیش مادهٔ مهم برای گلوکونئوژنز و تأمین OAA که می‌تواند ذخایر مواد حد واسط چرخهٔ TCA را که ممکن است به دلیل نیازهای سنتتیک سلول دچار کمبود شده باشد، دوباره جبران کند. سلول‌های عضلانی نیز دارای ***پیرووات کربوکسیلاز*** هستند، امّا از OAA تولید شده تنها برای هدف دوم استفاده می‌کنند – آنها گلوکز را سنتز نمی‌کنند.]

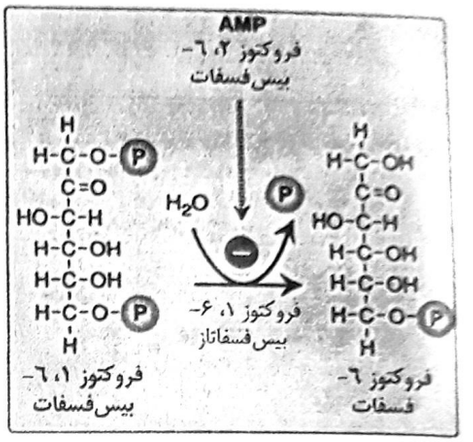
> ***پیرووات کربوکسیلاز*** یکی از چندین کربوکسیلازهایی است که به **بیوتین** نیاز دارند. مابقی، شامل *استیل کوآ کربوکسیلاز* (صفحهٔ ۳۰۰) *پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز* (صفحهٔ ۳۱۷) و *متیل کروتونیل کوآ کربوکسیلاز* (صفحهٔ ۴۲۸) هستند.

۲. تنظیم آلوستریک یا ناظم (Allosteric regulation): *پیرووات کربوکسیلاز* به صورت آلوستریک توسط **استیل کوآ** فعال می‌شود. سطوح بالای استیل کوآ در میتوکندری نشانگر یک وضعیت متابولیک است که نیازمند افزایش سنتز OAA است. مثلاً به هنگام روزه‌داری، OAA از طریق **گلوکونئوژنز** برای سنتز گلوکز در کبد و کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد. برعکس، در سطوح پایین **استیل کوآ**، ***پیرووات کربوکسیلاز*** عمدتاً غیرفعال است، و پیرووات در اصل توسط ترکیب ***پیرووات دهیدروژناز*** اکسیده شده و **استیل کوآ** را تولید می‌کند که می‌تواند توسط چرخهٔ TCA بیشتر اکسید گردد (ر.ک به صفحه ۱۹۴).

ب. انتقال اگزالواستات (OAA) به سیتوزول

B. Transport of oxaloacetate to the cytosol

برای ادامهٔ گلوکونئوژنز، OAA باید به اسیدفسفوانول پیرووِیک PEP تبدیل شود. آنزیمی که این تبدیل را سرعت می‌بخشد در انسان هم در میتوکندری و هم در **سیتوزول** یافت می‌شود. PEP تشکیل شده در میتوکندری از طریق یک انتقال‌دهندهٔ خاص به **سیتوزول** منتقل می‌گردد، در صورتی که PEP تشکیل شده در سیتوزول، نیازمند انتقال OAA از میتوکندری به **سیتوزول**



شکل ۴-۱۰
دفسفریلاسیون ۱ و ۶ - بیس‌فسفات.

است. البته، OAA قادر نیست مستقیماً از غشای داخلی میتوکندری عبور کند؛ بلکه باید ابتدا توسط **مالات دهیدروژناز** موجود در میتوکندری به **مالات** احیا شود. **مالات** می‌تواند از غشای داخلی میتوکندری عبور کرده و به **سیتوزول** منتقل گردد و در آنجا توسط **مالات دهیدروژناز سیتوزولی**، همزمان با کاهش NAD^+، دوباره به **اگزالواستات** اکسید می‌شود (ر.ک به شکل ۳-۱۰). NADH تولید شده، در احیای 1,3-BPG به گلیسرآلدئید ۳-فسفات مورد استفاده قرار می‌گیرد (ر.ک به صفحه ۱۸۰) و این مرحله بین گلیکولیز وگلوکونئوژنز مشترک است.

ج. دکربوکسیلاسیون اگزالواستات سیتوزولی

C. Decarboxylation of cytosolic oxaloacetate

اگزالواستات (OAA) توسط *PEP - کربوکسی کیناز* (که به صورت *PEPCK* نیز خوانده می‌شود) **دکربوکسیله** و فسفریله شده و **PEP** را ایجاد می‌کند. این واکنش در اثر هیدرولیز گوانوزین تری‌فسفات (GTP، ر.ک به شکل ۳-۱۰) پیش می‌رود. عمل ترکیبی **پیرووات کربوکسیلاز** و **PEP - کربوکسی‌کیناز** سبب ایجاد مسیری مطلوب از لحاظ انرژی از پیرووات به **PEP** می‌شود. سپس، **PEP** تحت تأثیر واکنش‌های گلیکولیز در جهت برعکس قرار می‌گیرد تا به **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** تبدیل شود.

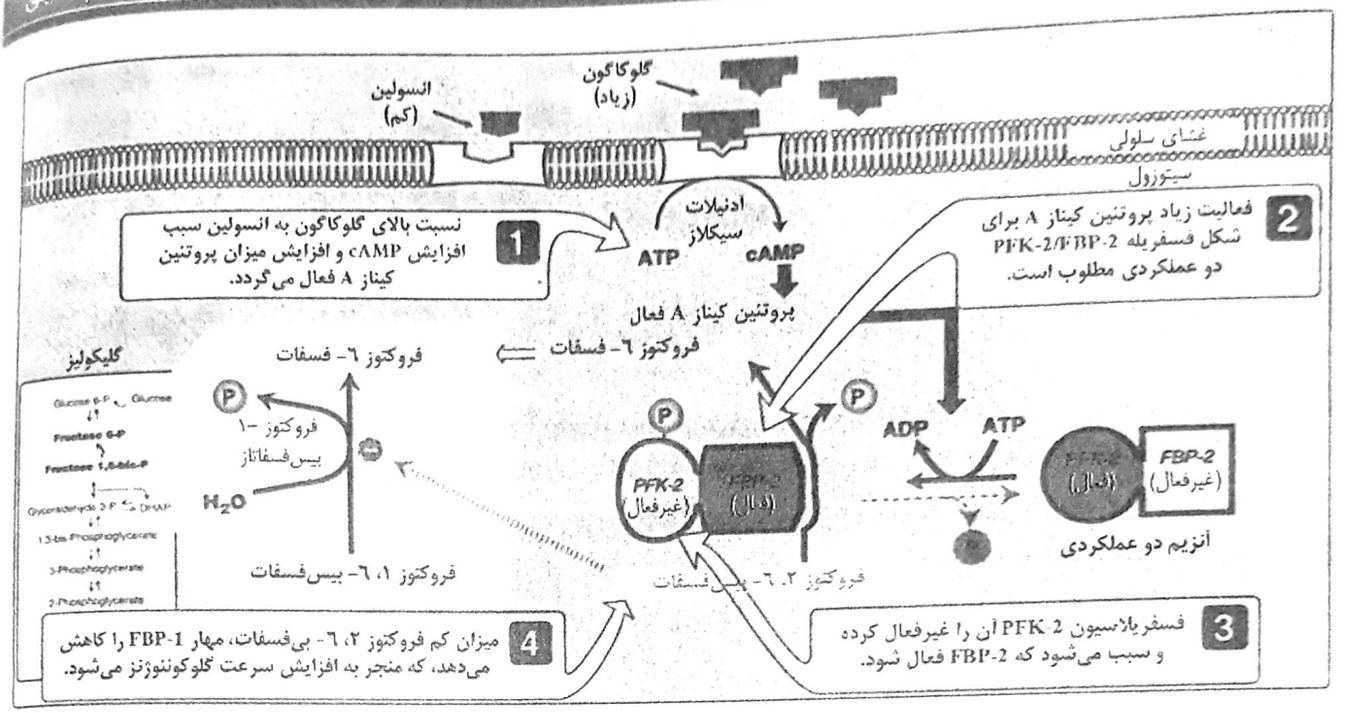
همراه بودن کربوکسیلاسیون و **دکربوکسیلاسیون** که در گلوکونئوژنز دیده می‌شود سبب ایجاد واکنش‌هایی می‌گردد که در صورت عدم وجود این واکنش‌ها،گلوکونئوژنز از لحاظ انرژی نامطلوب خواهند بود. مسیر مشابه در سنتز اسید چرب وجود دارد (ر.ک به صفحه‌های ۳۰۱-۳۰۰).

د. دفسفریلاسیون فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات

D. Dephosphorylation of fructose 1,6-bisphosphate

هیدرولیز **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفات** توسط *فروکتوز ۱ و ۶ بیس‌فسفاتاز* واکنش برگشت‌ناپذیر *فسفوفروکتوکیناز - ۱* را دور زده و مسیری را که به لحاظ انرژی مطلوب است برای تشکیل فروکتوز ۶-فسفات فراهم می‌کند (شکل ۴-۱۰). این واکنش یک محل تنظیمی مهم برای گلوکونئوژنز به شمار می‌رود.

۱. تنظیم توسط میزان انرژی درون سلول (Regulation by energy levels within the cell: *فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفاتاز* در اثر افزایش *سطح آدنوزین مونوفسفات* (AMP) مهار می‌شود که نشانگر وضعیت "کم انرژی" در سلول است. برعکس، افزایش



شکل ۵-۱۰

اثر افزایش گلوکاگون بر غلظت داخل سلولی فروکتوز ۲ و۶ - بیس‌فسفات در کبد. PFK-2 = فسفوفروکتوکیناز - ۲؛ FBP-2 = فروکتوز بیس فسفاتاز - ۲.

سطح ATP و کاهش غلظت AMP سبب تحریک گلوکونئوژنز، یعنی مسیری که نیاز به انرژی دارد، می‌شود.

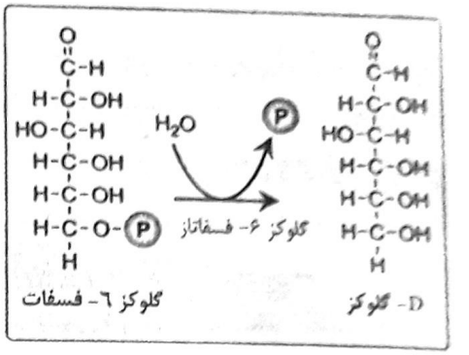
۲. تنظیم توسط فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات (Regulation by fructose 2,6-bisphosphate)

فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفاتاز، که در کبد و کلیه یافت می‌شود، توسط **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات**، یک تغییردهنده آلوستریک که غلظتش تحت تأثیر میزان **گلوکاگون** موجود در گردش خون است، مهار می‌شود (شکل ۵-۱۰). [توجه: پیام‌هایی که از **گلوکونئوژنز** جلوگیری می‌کنند (انرژی اندک، فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات زیاد) و پیام‌هایی که برای گلوکونئوژنز مطلوب هستند (انرژی زیاد، فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات کم) اثر متضادی در گلیکولیز داشته و بر مسیرهای سنتز و اکسیداسیون گلوکز کنترل معکوسی دارند (ر.ک به صفحهٔ ۱۷۸)].

هـ دفسفریلاسیون گلوکز ۶ - فسفات

E. Dephosphorylation of glucose 6-phosphate

هیدرولیز گلوکز ۶ - فسفات توسط **گلوکز ۶ - فسفاتاز**، واکنش برگشت‌ناپذیر **هگزوکیناز** را دور زده (**مترجم: عکس مسیر گلیکولیز در**



شکل ۶-۱۰

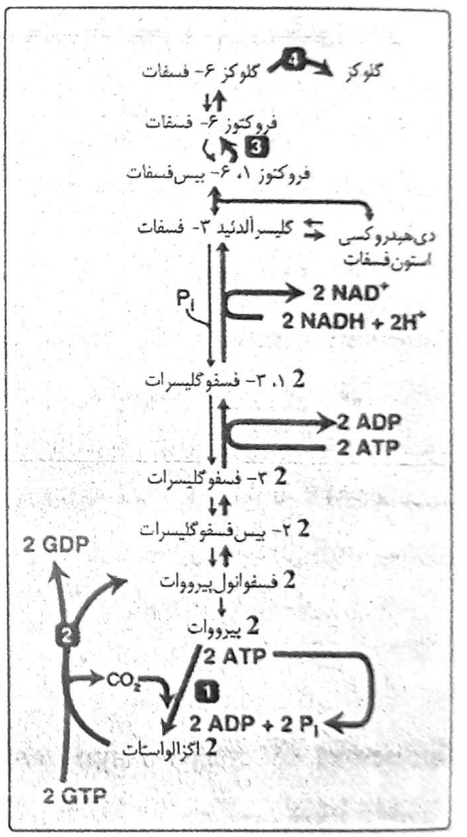
دفسفریلاسیون گلوکز ۶- فسفات امکان رهاشدن گلوکز آزاد از کبد و کلیه به خون را فراهم می‌کند.

این واکنش، مسیر گلوکونئوژنز می‌باشد) و مسیری را برای تشکیل گلوکز آزاد فراهم می‌آورد که به لحاظ انرژی مطلوب است (شکل ۶-۱۰) کبد و کلیه تنها اندام‌هایی هستند که سبب آزادشدن گلوکز از ***گلوکز ۶- فسفات*** می‌شوند. این فرایند در واقع مستلزم دو پروتئین است؛ ***گلوکز ۶- فسفات ترنس‌لوکاز***، که سبب انتقال ***گلوکز ۶- فسفات*** از خلال غشای شبکهٔ اندوپلاسمی (ER) می‌شود و دیگری آنزیم شبکهٔ آندوپلاسمی یعنی ***گلوکز ۶- فسفاتاز*** (تنها در سلول‌های گلوکونئوژنیک یافت می‌شود)، که فسفات را برداشته و گلوکز تولید می‌کند (ر.ک به شکل ۶-۱۰). [توجه: این پروتئین‌ها نیز برای مرحله نهایی تجزیهٔ گلیکوژن ضروری هستند (ر.ک به صفحهٔ ۲۲۴) **بیماری ذخیره گلیکوژن**[1] **نوع Ia** (ر.ک به صفحه ۲۲۴) که در اثر کمبود وراثتی ***گلوکز ۶- فسفاتاز*** ایجاد می‌شود، از طریق کاهش شدید قند خون در حالت ناشتا شناسایی می‌شود، زیرا گلوکز آزاد نمی‌تواند از مسیر **گلوکونئوژنز** یا گلیکوژنولیز به وجود آید.] ناقلین اختصاصی، مسئول رهاسازی گلوکز آزاد و فسفات به درون سیتوزول و گلوکز به درون خون هستند [توجه: عضله، فاقد ***گلوکز ۶- فسفاتاز*** است، و بنابراین گلیکوژن عضله نمی‌تواند برای حفظ میزان گلوکز خون به کار رود.]

و. خلاصه واکنش‌های گلیکولیز و گلوکونئوژنز

F. Summary of the reactions of glycolysis and gluconeogenesis

از میان یازده واکنش لازم برای تبدیل پیرووات به گلوکز آزاد، هفت تای آنها به وسیلهٔ آنزیم‌های گلیکولیتیک برگشت‌پذیر کاتالیزه می‌شوند (شکل ۷-۱۰). ***گلوکز ۶ - فسفاتاز، فروکتوز ۱ و ۶ - بیس فسفاتاز*** و *پیرووات کربوکسیلاز / PEP کربوکسی کیناز*، واکنش‌های برگشت‌ناپذیر فرآیند گلیکولیز، که توسط ***هگزوکیناز، فسفوفروکتوکیناز - ۱*** و *پیرووات کیناز* کاتالیز می‌شوند، را دور می‌زنند. تعادل هفت واکنش بازگشت‌پذیر گلیکولیز در **گلوکونئوژنز** به سمت سنتز گلوکز سوق داده می‌شود که ناشی از تشکیل برگشت‌ناپذیر PEP، فروکتوز ۶ - فسفات و گلوکز است که توسط آنزیم‌های گلوکونئوژنیک کاتالیز می‌شود. [توجه: محاسبات شیمیایی ***گلوکونئوژنز*** از پیرووات همراه با شکستن شش پیوند فسفات پرانرژی و اکسیداسیون دو NADH به ازای تشکیل هر مولکول گلوکز است. (رجوع کنید به شکل ۷-۱۰).]



شکل ۷-۱۰

خلاصه واکنش‌های گلیکولیز و گلوکونئوژنز که نشانگر میزان انرژی لازم برای گلوکونئوژنز است.

1- Glycogen storage disease (GSD)

IV. تنظیم گلوکونئوژنز

IV. REGULATION OF GLUCONEOGENESIS

تنظیم لحظه به لحظه **گلوکونئوژنز** عمدتاً توسط میزان **گلوکاگون** موجود در گردش خون و در دسترس بودن پیش ماده‌های گلوکونئوژنیک تعیین می‌شود. به علاوه، تغییرات سازگارانهٔ آهستهٔ فعالیت آنزیم، در اثر تغییر در سرعت سنتز یا تجزیهٔ آنزیم، یا هر دو است. [توجه: کنترل هورمونی سیستم تنظیم گلوکز در فصل بیست و سوم مطرح می‌شود.]

الف. گلوکاگون A. Glucagon

این هورمون، از سلول‌های آلفا جزایر پانکراس (ر.ک به صفحهٔ ۵۰۱)، از طریق سه مکانیسم، گلوکونئوژنز را تحریک می‌کند:

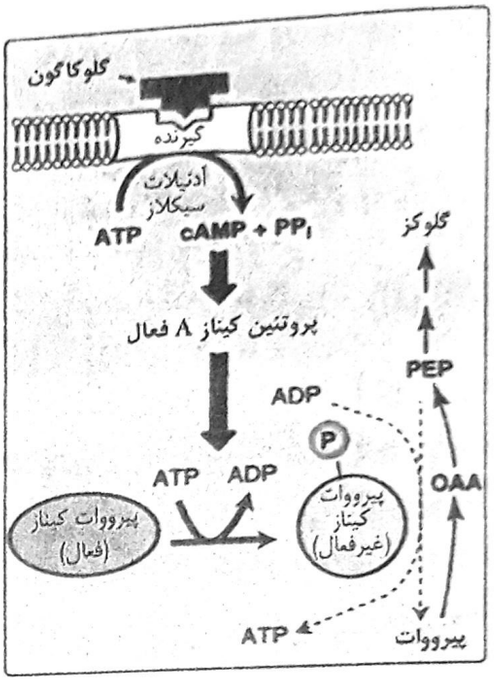
۱. تغییر در فاکتورهای آلوستریک یا ناظم (Changes in allosteric effectors): **گلوکاگون** میزان فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات را کاهش داده و در نتیجه سبب فعال‌شدن ***فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفاتاز*** و مهار ***فسفوفروکتوکیناز*** - ۱ می‌گردد و بدین ترتیب گلوکونئوژنز را بر گلیکولیز ترجیح می‌دهد (ر.ک به شکل ۵-۱۰). [توجه: درباره نقش فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات در تنظیم گلیکولیز ر.ک به صفحهٔ ۱۷۸.]

۲. تغییر کووالان فعالیت آنزیم (Covalent modification of enzyme activity): **گلوکاگون** به گیرنده G پروتئینی خود متصل می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۱۷۱) و از طریق افزایش میزان AMP حلقوی (cAMP) و افزایش فعالیت **پروتئین کیناز وابسته به cAMP**، سبب تحریک تبدیل *پیروات کیناز* کبدی به شکل غیرفعال خود (فسفریله شده) می‌شود. این کار تبدیل PEP به پیرووات را کاهش می‌دهد، که نتیجه آن بازگرداندن PEP به مسیر سنتز گلوکز است (شکل ۸-۱۰).

۳. القای سنتز آنزیم (Induction of enzyme synthesis): **گلوکاگون** نسخه‌برداری از ژن ***PEP - کربوکسی کیناز*** را فزونی بخشیده و بدین ترتیب با افزایش میزان پیش ماده‌های این آنزیم طی گرسنگی، در دسترس بودن آن را افزایش می‌دهد. [توجه: انسولین سبب کاهش نسخه‌برداری از mRNA این آنزیم می‌شود.]

ب. در دسترس‌بودن پیش ماده B. Substrate availability

در دسترس بودن پیش‌سازهای گلوکونئوژنیک، به ویژه اسیدهای آمینه



شکل ۸-۱۰
تغییر کووالان پیرووات کیناز سبب غیر فعال شدن این آنزیم می‌شود. OAA= اگزالواستات. [توجه: فقط ایزوزیم کبدی در معرض تنظیم کوالانسی است.]

گلوکوژنیک، به میزان قابل توجهی بر سنتز گلوکز کبدی تأثیر می‌گذارد. کاهش میزان انسولین به نفع حرکت اسیدهای آمینه از پروتئین عضله عمل کرده و اسکلت کربنی را برای گلوکونئوژنز فراهم می‌آورد. علاوه بر این، ATP و NADH، کوآنزیم -کوسوبستراهای لازم برای گلوکونئوژنز، اساساً توسط کاتابولیسم اسیدهای چرب به دست می‌آیند.

ج. فعال‌سازی آلوستریک توسط استیل کوآ

C. Allosteric activation by acetyl CoA

فعال‌سازی آلوستریک ***پیرووات کربوکسیلاز*** کبدی توسط **استیل کوآ** طی گرسنگی رخ می‌دهد. در اثر لیپولیز شدید در بافت چربی، کبد در معرض مقدار زیاد اسیدهای چرب قرار می‌گیرد (ر.ک به صفحه ۵۲۷). مقدار تشکیل استیل کوآ از طریق بتا- اکسیداسیون این اسیدهای چرب بیش از ظرفیت توانایی کبد در اکسیدکردن آن به CO_2 و H_2O است. در نتیجه، **استیل کوا** انباشته شده و سبب فعال‌شدن ***پیرووات کربوکسیلاز*** می‌گردد. [توجه: **استیل کوآ**، ***پیرووات دهیدروژناز*** **(PDH)** را (با فعال‌ساختن ***PDH کیناز***، ر.ک به صفحهٔ ۱۹۵) مهار می‌کند. از این رو، این ترکیب به تنهایی می‌تواند پیرووات را به سمت‌گلوکونئوژنز سوق دهد و از چرخه TCA دور سازد].

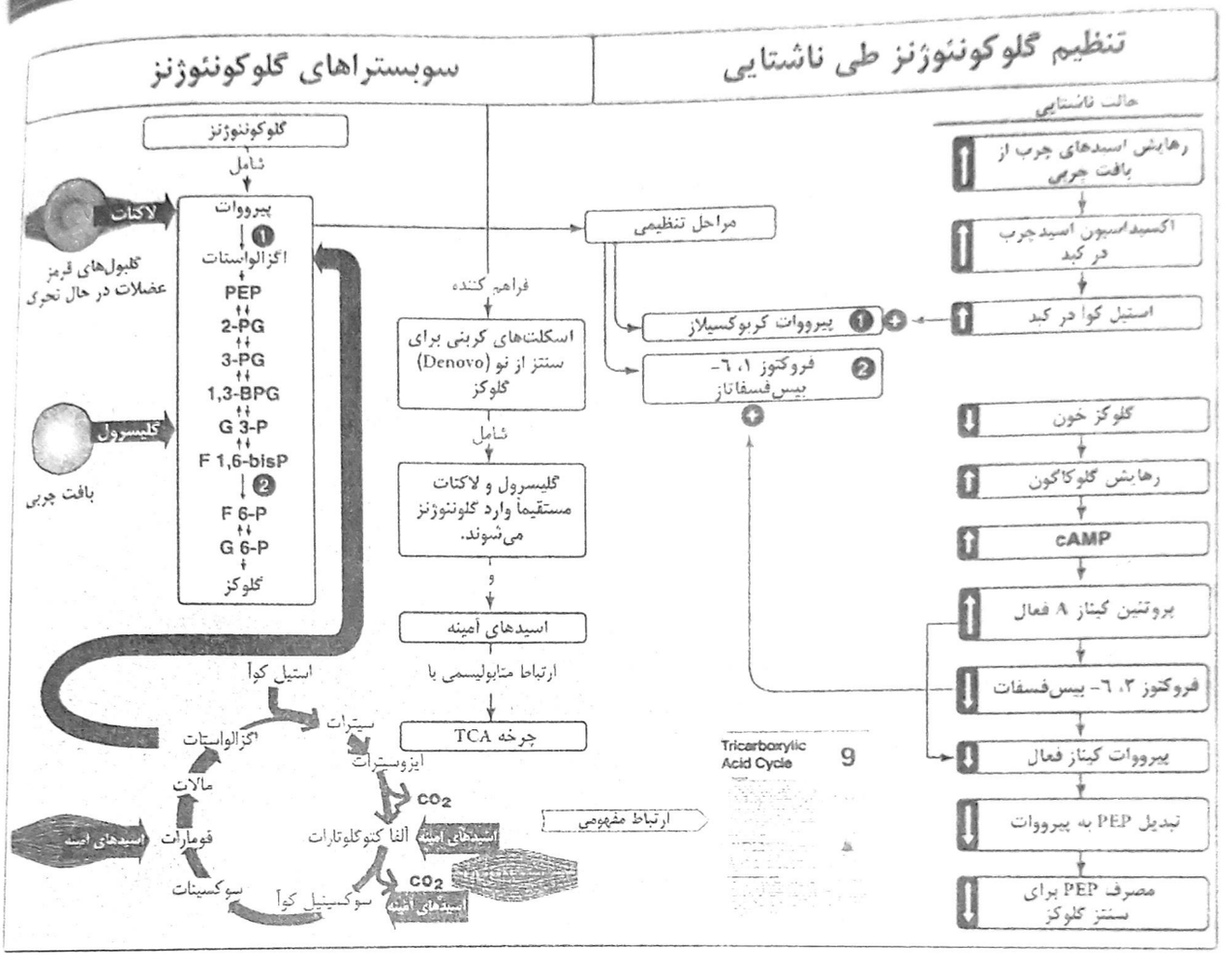
د. مهار آلوستریک توسط AMP

D. Allosteric inhibition by AMP

فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفاتاز توسط AMP - ترکیبی که ***فسفوفروکتوکیناز*** را فعال می‌سازد - مهار می‌شود. این عمل سبب تنظیم متقابل گلیکولیز وگلوکونئوژنز می‌شود که قبلاً در فروکتوز ۲، ۶ بیس فسفات مشاهده شد (ر.ک به صفحهٔ ۲۱۰) [توجه: بدین ترتیب، AMP افزایش یافته مسیرهایی را برمی‌انگیزد که مواد مغذی را اکسیده می‌کند تا انرژی لازم برای سلول فراهم شود.]

V. خلاصه فصل — V. CHAPTER SUMMARY

پیش‌سازهای گلوکونئوژنز شامل **مواد حد واسط گلیکولیز** و **چرخه اسید سیتریک**، **گلیسرول** رها شده طی هیدرولیز تری‌آسیل گلسیرول در بافت چربی، **لاکتات** رها شده به درون خون توسط سلول‌های فاقد میتوکندری و عضله اسکلتی در حال ورزش و **آلفا - کتواسیدهای** مشتق شده از متابولیسم اسیدهای آمینه گلوکوژنیک است (شکل ۹-۱۰). هفت واکنش گلیکولیز برگشت‌پذیر است و در کبد و کلیه‌ها برای ***گلوکونئوژنز*** مورد استفاده قرار می‌گیرد. سه واکنش **از نظر فیزیولوژیک**



شکل ۹-۱۰

نقشه مفاهیم کلیدی، گلوکونئوژنز.

برگشت‌ناپذیر هستند و باید دور زده شوند. (مترجم: **واکنش برگشت‌ناپذیر به صورت واکنش دوطرفه متناوب صورت می‌گیرد، یعنی آنزیم واکنش رفت با آنزیم واکنش برگشت متفاوت است.**) این واکنش‌ها توسط آنزیم‌های گلیکولیتیک **پیروووات کیناز**، **فسفوفروکتوکیناز** و **هگزوکیناز** کاتالیزه می‌شوند. **پیروووات** توسط **پیروووات کربوکسیلاز** و **PEP - کربوکسی کیناز** به اگزالواستات (OAA) و سپس به **فسفوانول پیروووات (PEP)** تبدیل می‌شود. کربوکسیلاز به **بیوتین** و **ATP** نیاز دارد و از طریق آلوستریک توسط **استیل کوآ** فعال می‌گردد. PEP - کربوکسی‌کیناز نیازمند به **GTP** است. نسخه‌برداری از mRNA آن توسط گلیکوژن افزایش یافته و توسط انسولین کاهش می‌یابد. **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفات** توسط **فروکتوز ۱ و ۶ - بیس‌فسفاتاز** به **فروکتوز ۶ - فسفات** تبدیل می‌شود. این آنزیم در اثر افزایش میزان **AMP** مهار می‌شود و با افزایش میزان **ATP** **فعال** می‌گردد. این آنزیم توسط **فروکتوز ۲ و ۶ - بیس‌فسفات**، که فعال‌کننده آلوستریک اصلی گلیکولیز است، نیز **مهار** می‌شود. **گلوکز ۶ - فسفات** توسط **گلوکز ۶ - فسفاتاز** به **گلوکز** تبدیل می‌شود. این آنزیم شبکه آندوپلاسمی برای مرحله نهایی **گلوکونئوژنز** و همچنین کاهش گلیکوژن کبد و کلیه ضروری است. کمبود این آنزیم سبب کاهش شدید قند خون **در گرسنگی و روزه‌داری**[1] می‌گردد.

1- Fast/Fasting

سؤالات درسی Study Questions

تنها پاسخ درست را انتخاب کنید.

۱-۱۰. سنتز گلوکز از پیرووات از طریق گلوکونئوژنز:
الف) منحصراً در سیتوزول رخ می‌دهد.
ب) با افزایش میزان گلوکاگون مهار می‌شود.
ج) مستلزم مشارکت بیوتین است.
د) شامل لاکتات به عنوان ماده حد واسط است.
هـ) مستلزم اکسیداسیون / احیای FAD است.

پاسخ صحیح = ج. بیوتین کوآنزیم پیرووات کربوکسیلاز است. کربوکسیلاسیون پیرووات در میتوکندری رخ می‌دهد. گلوکاگون سبب تحریک گلوکونئوژنز می‌شود لاکتات ماده حد واسط در تبدیل پیرووات به گلوکز نیست؛ هر چند پیرووات می‌تواند از لاکتات تولید شود. FAD درگلوکونئوژنز موجود نیست.

۲-۱۰. کدام یک از عبارت‌های زیر درباره گلوکونئوژنز درست است؟
الف) در عضله رخ می‌دهد.
ب) به وسیله فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات تحریک می‌شود.
ج) به واسطه افزایش میزان استیل کوآ مهار می‌گردد.
د) در حفظ گلوکز خون طی یک ناشتای شبانه طبیعی (مترجم: ۱۲-۱۰ ساعت پس از صرف غذای شب تا صبح را ناشتای شبانهٔ طبیعی نامگذاری می‌کنند.) مهم است.
هـ) از اسکلت‌های کربنی ناشی از تجزیه اسیدهای چرب استفاده می‌کند.

پاسخ صحیح = د. طی ناشتابودن در طول شب، گلیکوژن به طور نسبی تمام می‌شود وگلوکونئوژنز قند خون را تأمین می‌کند.گلوکونئوژنز توسط فروکتوز ۲ و ۶ - بیس فسفات مهار شده و در اثر افزایش میزان استیل کوآ تحریک می‌شود. تجزیه اسیدهای چرب سبب به دست آمدن استیل کوا می‌گردد، که نمی‌تواند به‌گلوکز تبدیل شود. این به آن دلیل است که در چرخه کربس یا TCA هیچ کربن خالصی از استیل کوآ به دست نمی‌آید، و واکنش PDH به طور فیزیولوژیک برگشت‌ناپذیر است. البته، اسکلت‌های کربنی بیشتر اسیدهای آمینه،گلوکونئوژنیک است.

۳-۱۰. کدام یک از واکنش‌های زیر منحصراً درگلوکونئوژنز دیده می‌شود؟
الف) لاکتات ← پیرووات
ب) فسفوانول پیرووات ← پیرووات
ج) اگزالواستات ← فسفوانول پیرووات
د) گلوکز ۶ - فسفات ← فروکتوز ۶ - فسفات
هـ) ۱ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات ← ۳ - فسفوگلیسرات

پاسخ صحیح = ج. واکنش‌های دیگر درگلوکونئوژنز و گلیکولیز مشترک هستند.

۴-۱۰. متابولیسم اتانول توسط الکل دهیدروژناز (ADH)، NADH را تولید می‌کند. انتظار می‌رود که تغییر در NAD^+/NADH چه تأثیری برگلوکونئوژنز داشته باشد؟ توضیح دهید.

پاسخ) به هنگام اکسیدشدن اتانول، افزایش NADH، در دسترس بودن OAA را کاهش خواهد داد، زیرا اکسیداسیون برگشت‌پذیر مالات به OAA توسط مالات دهیدروژناز چرخهٔ TCA به واسطه در دسترس بودن زیاد NADH در جهت معکوس انجام می‌گیرد. علاوه بر این، احیای برگشت‌پذیر پیرووات به لاکتات توسط لاکتات دهیدروژناز (LDH) گلیکولیز از طریق NADH در جهت رفت به وقوع می‌پیوندد بدین ترتیب، دو سوبسترای مهم گلوکونئوژنز، یعنی OAA و پیرووات در نتیجهٔ افزایش NADH طی متابولیسم اتانول، کاهش می‌یابند. این امر سبب کاهش گلوکونئوژنز می‌شود.

۱۰-۵. اگر استیل کوآ نتواند برای گلوکونئوژنز یک سوبسترا باشد، چرا تولید آن در اکسیداسیون اسید چرب برای گلوکونئوژنز ضروری است؟

پاسخ) استیل کوآ، پیرووات دهیدروژناز (PDH) را مهار کرده و پیرووات کربوکسیلاز را فعال می‌کند و سبب هدایت پیرووات به‌گلوکونئوژنز می‌شود.

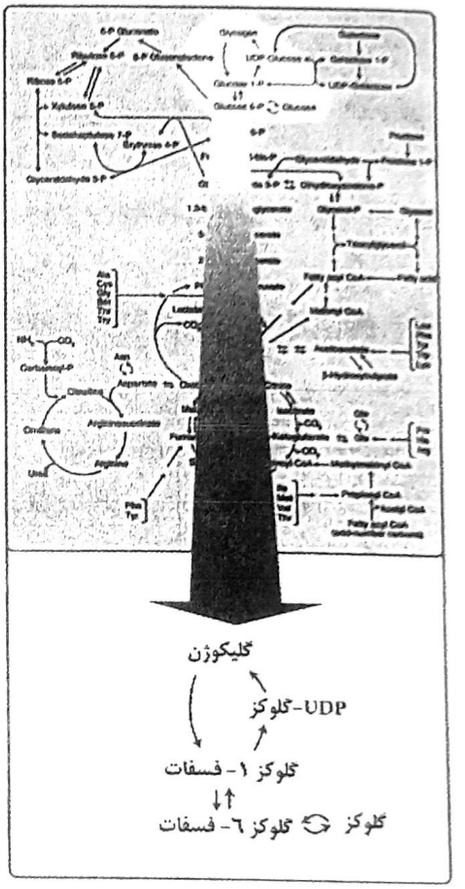
۱۰-۶. AMP چه تأثیری در گلوکونئوژنز و گلیکولیز دارد؟ چه آنزیم‌هایی تحت تأثیر آن قرار می‌گیرند؟

پاسخ) AMP از طریق مهار فروکتوز ۱ و ۶-بیس‌فسفات و کمک به گلیکولیز از طریق فعال‌کردن فسفوفروکتوکیناز - ۱، گلوکونئوژنز را مهار می‌کند. (فروکتوز ۲ و ۶ - بیس‌فسفات تأثیر مشابهی بر روی این آنزیم‌ها دارد).

۱۱

متابولیسم گلیکوژن
Glycogen Metabolism

اکرم وطن‌نژاد



شکل ۱-۱۱
سنتز و تجزیه گلیکوژن به عنوان بخشی از واکنش‌های ضروری متابولیسم انرژی نشان داده شده است (جهت مشاهده دقیق واکنش‌های کلی متابولیسم ر.ک به شکل ۲-۸ در صفحه ۱۶۶).

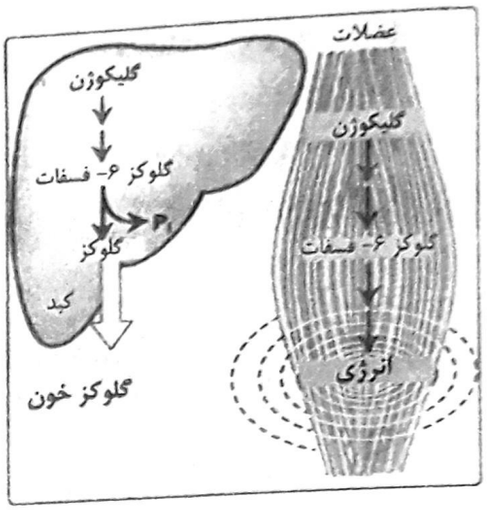
I. نظر اجمالی
I. OVERVIEW

وجود یک ذخیره همیشگی گلوکز خون یک نیاز ضروری برای زندگی انسان است. مغز ترجیحاً از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند و گلوکز منبع انرژی لازم برای سلول‌هایی با میتوکندری کم یا فاقد میتوکندری مانند اریتروسیت‌های بالغ نیز می‌باشد. گلوکز به عنوان منبع انرژی اصلی برای فعالیت عضلانی نیز می‌باشد و در واقع به عنوان سوبسترایی برای گلیکولیز بی‌هوازی است. گلوکز خون ممکن است از سه طریق ذیل به دست آید که عبارتند از: رژیم غذایی، تجزیه گلیکوژن و گلوکونئوژنز. دریافت گلوکز و پیش‌سازهای گلوکز (مانند، نشاسته، مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدها) از طریق رژیم غذایی متغیر بوده و بستگی به رژیم غذایی داشته و همیشه یک منبع مورد اطمینان برای تأمین گلوکز خون نمی‌باشد. در مقابل، گلوکونئوژنز (ر.ک به صفحه ۲۰۵) می‌تواند پشتیبان سنتز گلوکز باشد، ولی برخی اوقات در پاسخ به افت مقدار قند خون آهسته عمل می‌نماید. بنابراین، بدن دارای مکانیسم‌های پیشرفته‌ایی برای ذخیره‌سازی یک منبع گلوکز به نام گلیکوژن است که سریعاً در دسترس قرار می‌گیرد. در صورت عدم‌وجود منبع گلوکز در رژیم غذایی، این قند به سرعت از گلیکوژن کبد و کلیه آزاد می‌گردد. به طور مشابه، گلیکوژن عضلات شدیداً در حین فعالیت عضلانی تجزیه می‌گردند تا به عنوان انرژی اصلی مورد استفاده قرار گیرند. پس از این که منابع گلیکوژنی به اتمام رسیدند، بافت‌های خاصی گلوکز را **از نو**[1] سنتز می‌نمایند، که در این مسیر از اسید آمینه‌های موجود در پروتئین‌های بدن به عنوان یک منبع اولیه کربن‌ها برای مسیر گلوکونئوژنز استفاده می‌نماید. شکل ۱-۱۱، واکنش‌های سنتز و تجزیه گلیکوژن را به عنوان بخشی از مسیرهای اصلی متابولیسم انرژی نشان می‌دهد.

II. ساختمان و عملکرد گلیکوژن
II. STRUCTURE AND FUNCTION OF GLYCOGEN

ذخائر اصلی گلیکوژن بدن در عضلات اسکلتی و کبد قرار دارند، البته اغلب سایر

1- De novo



شکل ۲-۱۱
وظایف گلیکوژن عضلانی و کبدی.

سلول‌ها مقادیری از گلیکوژن را برای استفاده خودشان ذخیره می‌نمایند. گلیکوژن عضلانی به عنوان ذخیره موقتی جهت سنتز آدنوزین تری‌فسفات (ATP)[1] در طی انقباض عضلانی به کار گرفته می‌شود. از گلیکوژن کبدی جهت حفظ غلظت گلوکز خون، مخصوصاً طی مراحل اولیه ناشتایی، استفاده می‌گردد (شکل ۲-۱۱ و ر.ک به صفحه ۵۲۵).

الف. مقادیر گلیکوژن کبدی و عضلانی

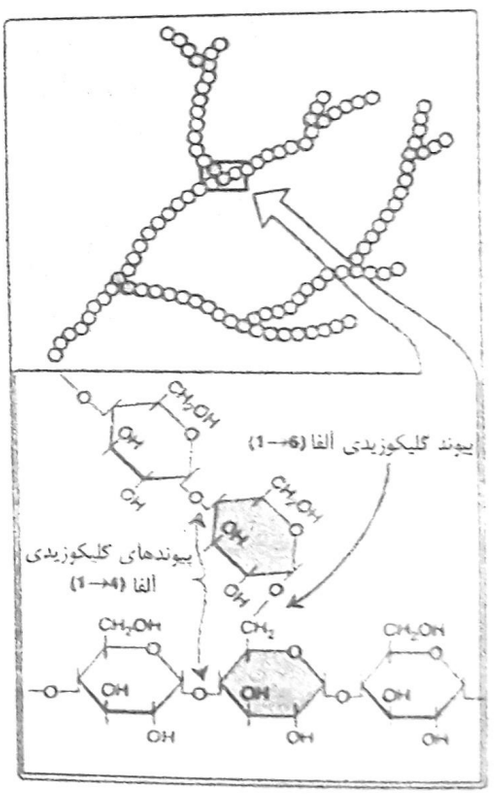
A. Amounts of liver and muscle glycogen

تقریباً ۴۰۰ گرم گلیکوژنی که در عضلات در حال استراحت وجود دارد، ۲-۱٪ وزن مائی آنها را تشکیل می‌دهد و تقریباً ۱۰۰ گرم گلیکوژن، ۱۰٪ مائی وزن کبد یک فرد بزرگسال با تغذیه خوب را تشکیل می‌دهد. این که چه چیزی تولید گلیکوژن را در این سطوح محدود می‌نماید، هنوز مشخص نیست. اگر چه در برخی از بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (ر.ک به شکل ۸-۱۱)، ممکن است مقدار گلیکوژن در کبد و یا عضلات به طور قابل ملاحظه‌ایی بالاتر باشد.

ب. ساختمان گلیکوژن

B. Structure of glycogen

گلیکوژن یک پلی‌ساکارید زنجیره‌ایی شاخه‌دار است که فقط از ریشه‌های آلفا - D - گلوکز ساخته شده است. اتصال آلفا (۴←۱)، پیوند گلیکوزیدی اولیه است. بعد از به طور متوسط هشت تا ده ریشه گلوکوزیلی یک شاخه با اتصال آلفا (۶←۱) وجود دارد (شکل ۳-۱۱). جرم مولکولی یک مولکول منفرد گلیکوژن حدوداً تا $۱۰^۸$ دالتون است. این مولکول‌ها در گرانول‌های (دانه‌های ذخیره) سیتوپلاسمی مجزا وجود دارند که همچنین حاوی اکثر آنزیم‌های لازم برای سنتز و تجزیه گلیکوژن است.



شکل ۳-۱۱
نمایش ساختمان منشعب گلیکوژن با پیوندهای گلیکوزیدی آلفا (۴←۱) و آلفا (۶←۱).

ج. نوسان ذخائر گلیکوژن

C. Fluctuation of glycogen stores

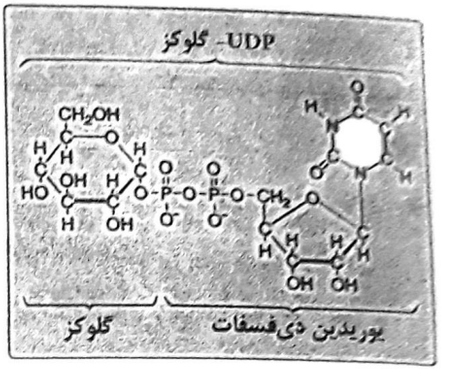
ذخائر گلیکوژن کبدی در طی شرایط تغذیه‌ای خوب افزایش می‌یابد (ر.ک به صفحه ۵۱۶) و در طی ناشتایی تخلیه می‌گردند (ر.ک به صفحه ۵۲۵). گلیکوژن عضلانی تحت تأثیر دوره‌های کوتاه مدت ناشتایی قرار نمی‌گیرد (چند روز) و فقط کمی در طی ناشتایی بلند مدت کاهش می‌یابد (هفته‌ها). گلیکوژن عضلانی سنتز می‌گردد تا ذخائر عضلانی که بعد از یک فعالیت شدید تخلیه شده است، مجدداً ذخیره شوند [توجه: سنتز و تجزیه گلیکوژن فرآیندهای سیتوزولی هستند که به طور پیوسته در جریانند. تفاوت بین سرعت‌های این دو فرآیند، سطوح ذخائر گلیکوژن را در طی حالات فیزیولوژیک خاص تعیین می‌نماید].

1- Adenosine triphosphate

III. سنتز گلیکوژن (گلیکوژنز)

III. SYNTHESIS OF GLYCOGEN (GLYCOGENESIS)

گلیکوژن از مولکول‌های آلفا – D – گلوکز سنتز می‌گردد. این فرآیند در سیتوزول انجام می‌گیرد و به انرژی نیاز دارد که از طریق ATP (برای فسفریلاسیون گلوکز) و یوریدین تری‌فسفات (UTP)[1] تأمین می‌گردد.



شکل ۴-۱۱
ساختمان UDP – گلوکز (یک نوکلئوتید قندی).

الف. سنتز UDP – گلوکز A. Synthesis of UDP-glucose

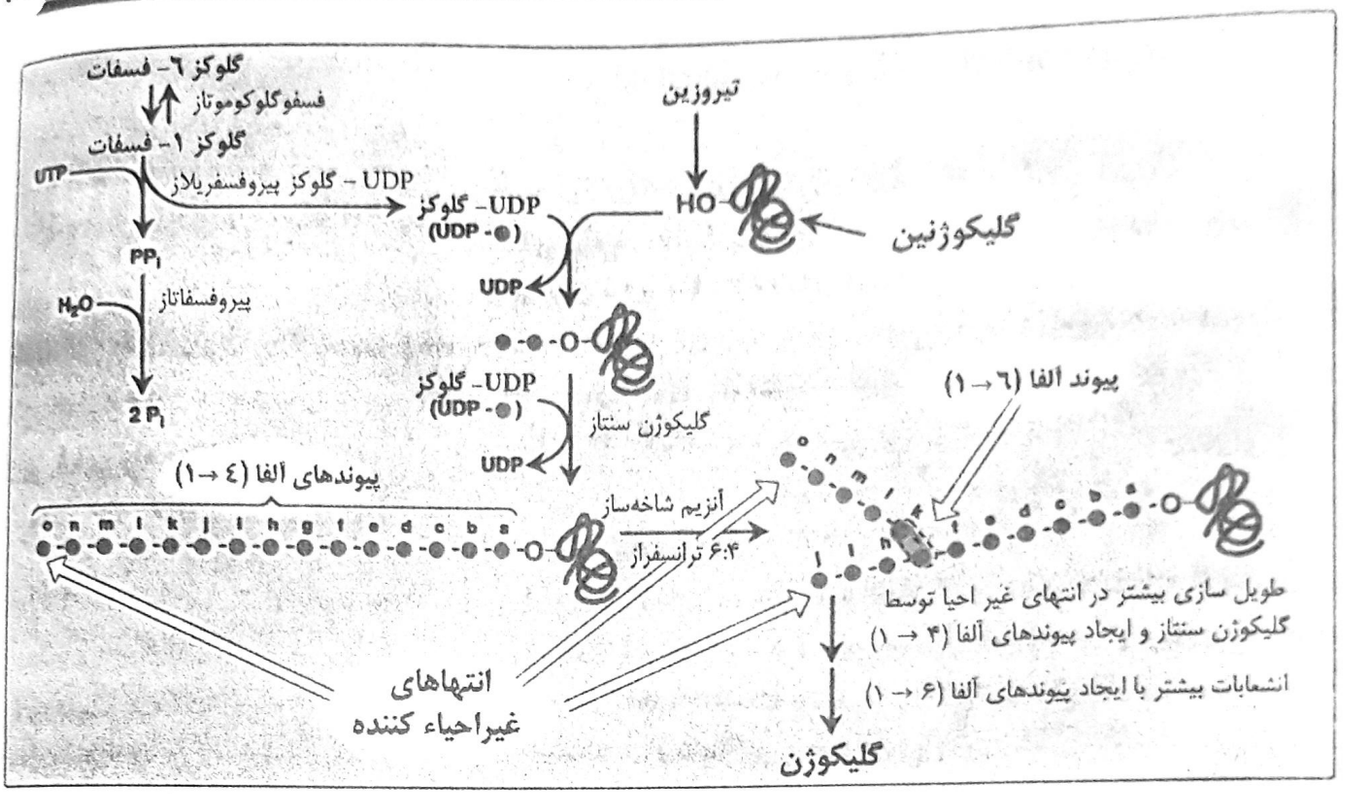
آلفا – D – گلوکز متصل به یوریدین دی‌فسفات (UDP)، یعنی UDP-G منبع تمام ریشه‌های گلوکوزیلی است که به مولکول گلیکوژن در حال رشد افزوده می‌گردد. UDP – گلوکز (UDP-G) (شکل ۴-۱۱) توسط آنزیم *UDP – گلوکز پیروفسفریلاز* از گلوکز ۱ – فسفات (G1P) و *UTP* سنتز می‌گردد (شکل ۵-۱۱). پیوند پرانرژی موجود در پیروفسفات (PPi) (محصول دوم واکنش) توسط *پیروفسفاتاز* به دو فسفات معدنی (Pi) هیدرولیز می‌گردد، تا این که پیشروی واکنش *UDP – گلوکز فسفریلاز* را در جهت تولید UDP – گلوکز (UDP-G) قطعی نماید [توجه: گلوکز ۶ – فسفات (G6P) توسط *فسفوگلوکوموتاز* به گلوکز ۱ – فسفات G1P تبدیل می‌گردد. گلوکز ۱، ۶ – بیس‌فسفات (G1-6BP) یک حد واسط ضروری در این واکنش است (شکل ۶-۱۱)].

ب. سنتز یک آغازگر برای شروع سنتز گلیکوژن

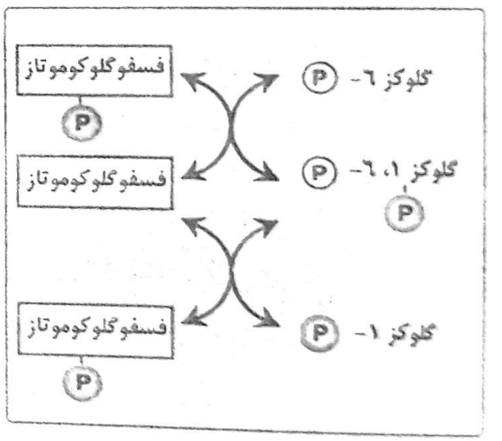
B. Synthesis of a primer to initiate glycogen synthesis

گلیکوژن سنتاز مسئول ایجاد اتصال آلفا (۴←۱) در گلیکوژن است. این آنزیم نمی‌تواند سنتز زنجیره را با استفاده از گلوکز آزاد به عنوان یک پذیرنده مولکول گلوکز از UDP – گلوکز (UDP-G) آغاز نماید. در عوض، فقط قادر به طویل‌سازی زنجیره‌های موجود گلوکز است. بنابراین، بخشی از گلیکوژن می‌تواند به عنوان یک آغازگر در سلول‌هایی که ذخایر گلیکوژن کاملاً تخلیه نشده است، به کار گرفته شود. در غیاب یک بخش گلیکوژنی، پروتئینی به نام *گلیکوژنین*، می‌تواند به عنوان پذیرنده ریشه‌های گلوکز از UDP – گلوکز به کار گرفته شود (ر.ک به شکل ۵-۱۱). گروه هیدروکسیل زنجیره جانبی یک تیروزین خاص به عنوان جایگاهی است که واحد گلوکوزیل اولیه به آن متصل می‌شود. این واکنش توسط خود *گلیکوژنین* از طریق اتوگلیکوزیلاسیون کاتالیز می‌گردد؛ بنابراین *گلیکوژنین* به عنوان یک آنزیم عمل می‌نماید و سپس گلیکوژنین واکنش انتقال تعداد محدودی از مولکول‌های گلوکز بعدی را از UDP – گلوکز کاتالیز نموده و یک زنجیره

1- Uridine triphosphate



شکل ۵-۱۱
سنتز گلیکوژن.



شکل ۶-۱۱
تبدیل درونی گلوکز ۶- فسفات و گلوکز ۱- فسفات به یکدیگر توسط فسفوگلوکوموتاز.

گلوکوزیلی کوتاه با اتصال آلفا (۴←۱) را تولید می‌نماید. این زنجیره کوتاه به عنوان یک آغازگر به کار گرفته می‌شود که می‌تواند همان طور که در ذیل شرح داده شده است، توسط *گلیکوژن سنتاز* طویل گردد. [توجه: *گلیکوژنین* متصل باقی می‌ماند و هسته مرکزی یک گرانول (دانه‌های ذخیره) گلیکوژن را تشکیل می‌دهد.]

ج. طویل‌سازی زنجیره‌های گلیکوژن توسط گلیکوژن سنتاز

C. Elongation of glycogen chains by glycogen synthase

طویل‌سازی زنجیره گلیکوژن عبارتست از انتقال گلوکز از UDP - گلوکز به انتهای غیر احیا زنجیره در حال رشد، تشکیل یک پیوند گلیکوزیدی جدید بین هیدروکسیل آنومری کربن شماره ۱ گلوکز فعال و کربن شماره ۴ ریشه گلوکوزیل پذیرنده (ر.ک به شکل ۵-۱۱). [توجه: انتهای غیراحیا زنجیره کربوهیدرات ریشه‌ایی است که در آن کربن آنومری قند انتهایی توسط یک پیوند گلیکوزیدی به ترکیب دیگری متصل می‌شود و از این رو یک قند انتهایی غیراحیا را ایجاد می‌نماید (ر.ک به صفحه ۱۵۵)]. *گلیکوژن سنتاز*، آنزیم مسئول ایجاد اتصالات آلفا (۴←۱) در گلیکوژن است. [توجه: زمانی UDP رها می‌گردد که یک پیوند گلیکوزیدی آلفا (۴←۱) جدید ایجاد

می‌گردد و می‌تواند توسط آنزیم *نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز* به UTP فسفریله گردد (UDP + ATP ⟶ UTP + ADP، ر.ک به صفحه ۲۹۶)].

د. تشکیل شاخه‌های گلیکوژن

D. Formation of branches in glycogen

در صورتی که آنزیم سنتتیک دیگری بر روی زنجیره اثر نکند، ساختمان نهایی یک مولکول خطی (غیرمنشعب) از ریشه‌های گلوکوزیلی با اتصالات آلفا (۴←۱) خواهد بود. چنین ترکیبی در بافت‌های گیاهی یافت می‌شود که آمیلوز نامیده می‌شود. در مقابل، گلیکوژن جایگاه‌هایی برای انشعاب دارد (به طور متوسط هشت ریشه گلیکوزیل مجزا) در نتیجه یک ساختمان درختی شکل، بسیار منشعب ایجاد می‌نماید (ر.ک به شکل ۳-۱۱) که نسبت به آمیلوز غیرمنشعب، حلالیت بسیار بیشتری دارد. از طرفی وجود انشعابات بیشتر سبب افزایش تعداد انتهاهای غیراحیا می‌گردد تا این که بتواند ریشه‌های گلوکوزیل جدید افزوده شوند (و همچنین، همان طور که بعداً شرح داده شده، این ریشه‌ها می‌توانند حذف شوند)، در نتیجه از این طریق سرعت سنتز گلیکوژن را تا حد زیادی تسریع می‌نماید و اندازه مولکول را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

۱. سنتز شاخه‌ها (Synthesis of branches): شاخه‌ها از طریق عملکرد آنزیم شاخه‌ساز[1] به نام *آمیلوآلفا (۴←۱) ← آلفا (۶←۱) ترانس‌گلوکوزیداز* ساخته می‌شوند. این آنزیم یک زنجیره شش تا هشت تایی ریشه‌های گلوکوزیل را از انتهای غیراحیا زنجیره گلیکوژن برداشت می‌نماید، شکست پیوند آلفا (۴←۱) به ریشه دیگر در زنجیره و اتصال آن به یک ریشه گلوکزی غیرانتهایی با یک اتصال آلفا (۶←۱)، بنابراین به عنوان یک ۴:۶ *ترانسفراز* عمل می‌نماید. در نتیجه، انتها غیراحیا جدید (ر.ک به "j" در شکل ۵-۱۱) به خوبی انتهای غیراحیای قدیمی حاصل از ریشه‌های شش تا هشت تایی قدیمی که برداشت شدند (ر.ک به "O" در شکل ۵-۱۱) می‌توانند توسط آنزیم *گلیکوژن سنتاز* مورد طویل‌سازی بیشتر قرار بگیرند.

۲. سنتز شاخه‌های اضافی (Synthesis of additional branches): پس از طویل‌سازی این دو انتهایی که توسط *گلیکوژن سنتاز* تکمیل شدند، ریشه‌های شش تا هشت تایی گلوکوزیل انتهایی آنها می‌توانند حذف شوند و برای ایجاد شاخه‌های اضافی مورد استفاده قرار بگیرند.

1- Branching Enzyme

IV. تجزیه گلیکوژن (گلیکوژنولیز)

IV. DEGRADATION OF GLYCOGEN (GLYCOGENOLYSIS)

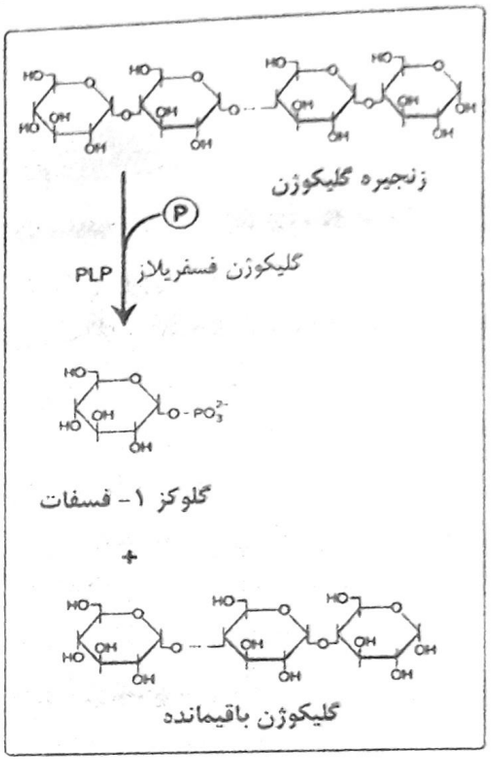
مسیر تجزیه‌ایی که گلیکوژن ذخیره شده در کبد و عضلات اسکلتی را آزاد می‌نماید، برعکس واکنش‌های سنتز نمی‌باشد. در عوض، یک مجموعهٔ جداگانه از آنزیم‌های سیتوزولی لازم است. گلوکز ۱ - فسفات (G1P) اولین محصول در زمان تجزیه گلیکوژن می‌باشد که از شکست پیوندهای گلیکوزیدی آلفا (۴←۱) به دست آمده است. علاوه بر آن، گلوکز آزاد از هر ریشه گلوکوزیلی با اتصال آلفا (۶←۱) نیز آزاد می‌شود.

الف. کوتاه‌سازی زنجیره‌ها — A. Shortening of chains

گلیکوژن فسفریلاز به طور پی در پی پیوندهای گلیکوزیدی آلفا (۴←۱) موجود در بین ریشه‌های گلوکوزیلی را در انتهاهای غیراحیا زنجیره‌های گلیکوژن از طریق فسفرولیز ساده می‌شکند (تولید گلوکز ۱ - فسفات) تا این که به چهار واحد گلوکوزیلی متصل به نقطه انشعاب زنجیره برسد، عملکرد آن متوقف می‌گردد (شکل ۷-۱۱). [توجه: این آنزیم حاوی یک مولکول پیرودوکسال فسفات (PLP) است که به صورت کووالانسی به آنزیم اتصال یافته و کوآنزیم ضروری آن می‌باشد]. ساختمان حاصل، دکسترین محدود نامیده می‌شود و فسفریلاز نمی‌تواند آن را بیشتر تجزیه نماید (شکل ۸-۱۱).

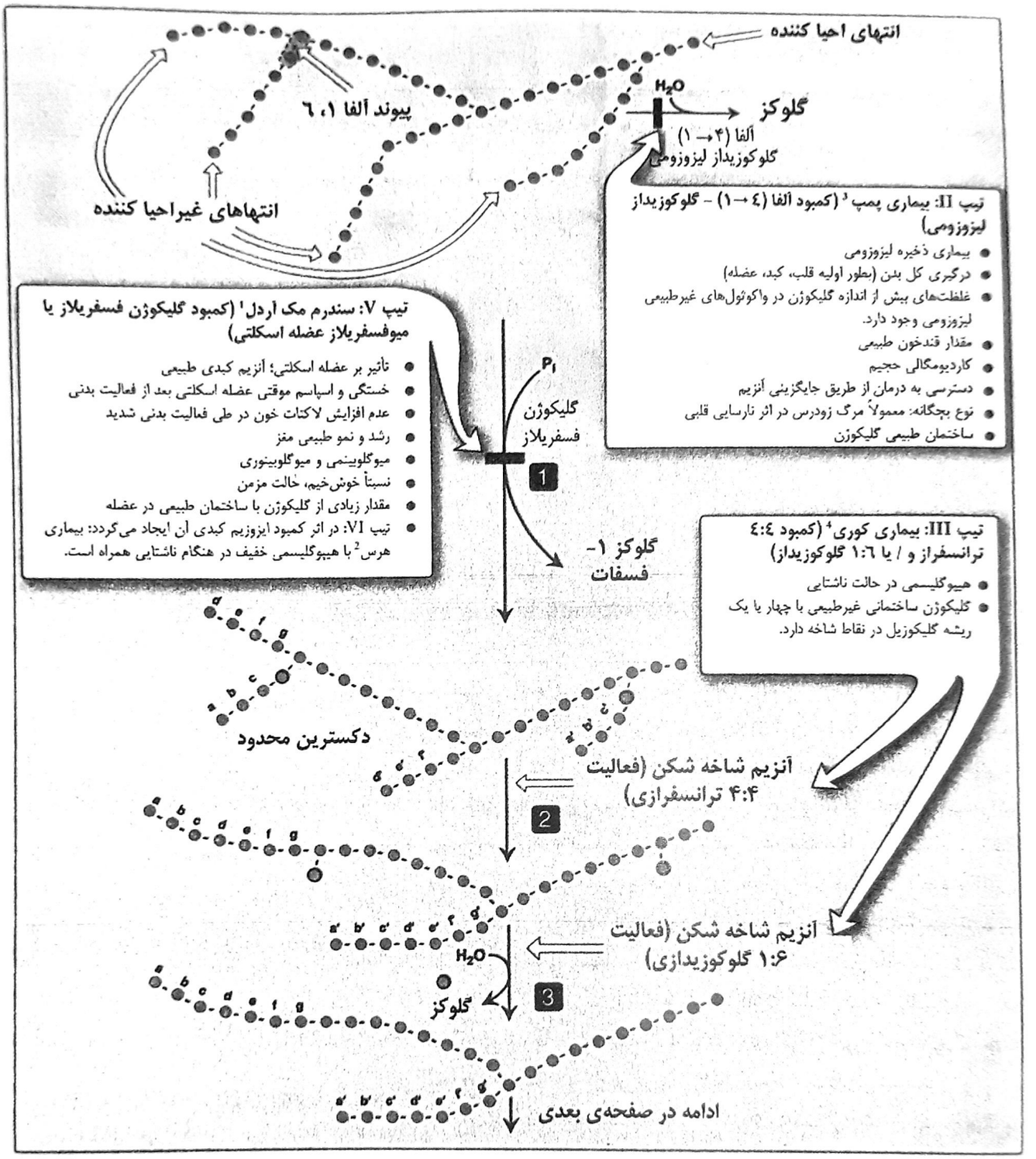
ب. برداشت شاخه‌ها — B. Removal of branches

شاخه‌ها از طریق دو فعالیت آنزیمی یک پروتئین منفرد دو عملکردی به نام آنزیم شاخه‌شکن[1] برداشت می‌شوند (ر.ک به شکل ۸-۱۱). در ابتدا، فعالیت *اولیگو - آلفا (۴←۱) ← آلفا (۴←۱) - گلوکان ترانسفراز*، سه ریشه بیرونی از چهار ریشه گلوکوزیل متصل به شاخه را برداشت می‌نماید. بعداً آن را به انتهای غیراحیا زنجیره دیگر (با توجه به طول آن) انتقال می‌دهد. بنابراین، یک پیوند آلفا (۴←۱) شکسته می‌شود و پیوند آلفا (۴←۱) دیگر ساخته می‌شود و عملکردهای آنزیمی به صورت ۴:۴ *ترانسفراز* است. سپس، تک ریشه گلوکز باقی‌مانده که با اتصال آلفا (۶←۱) متصل شده است، به صورت هیدرولیتیکی (شکسته‌شدن پیوند قندی در حضور آب) از طریق فعالیت *آمیلو - آلفا (۶←۱) - گلوکوزیداز* حذف می‌شود و در واقع گلوکز آزاد را رها می‌کند. در این صورت زنجیره گلوکوزیل برای تجزیه مجدد توسط گلیکوژن فسفریلاز در دسترس است تا زمانی که مجدداً به چهار واحد گلوکوزیل متصل به شاخه بعدی برسد.



شکل ۷-۱۱
شکست پیوند گلیکوزیدی آلفا (۴←۱). PLP: پیرودوکسال فسفات.

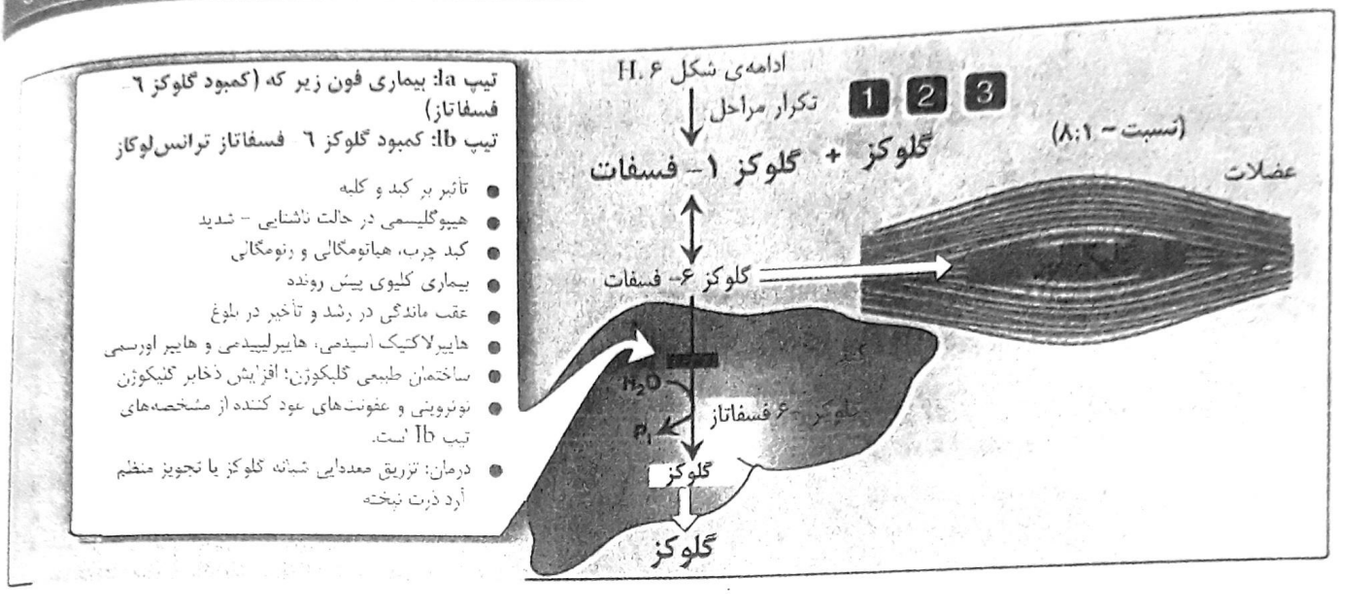
1- Debranching Enzyme



1-Mc Ardle Syndrome
2-Hers disease
3-Pompe Disease
4-Cori Disease

شکل ۸-۱۱

تجزیه گلیکوژن، نمایش برخی از بیماری‌های ذخیره گلیکوژن [(GSD)توجه: GSD ممکن است در اثر نقایصی در آنزیم شاخه‌ساز (یک آنزیم سنتزی) ایجاد گردد و در نتیجه بیماری آندرسون (تیپ IV) را سبب می‌گردد و باعث مرگ در اوایل دوران کودکی می‌گردد].



شکل ۸-۱۱ (ادامه)

ج. تبدیل گلوکز ۱ - فسفات به گلوکز ۶ - فسفات

C. Conversion of glucose 1-phosphate to glucose 6-phosphate

گلوکز ۱ - فسفاتی که توسط *گلیکوژن فسفوریلاز* تولید می‌گردد، در سیتوزول توسط *فسفوگلوکوموتاز* به گلوکز ۶ - فسفات تبدیل می‌شود (واکنشی که گلوکز ۱، ۶ - بی‌فسفات را به صورت موقتی تولید می‌نماید) که حدواسطی ضروری است (ر.ک به شکل ۶-۱۱). گلوکز ۶ - فسفات در کبد توسط *گلوکز ۶ - فسفات ترانس‌لوکاز* به شبکه آندوپلاسمی[1] (ER) منتقل می‌گردد. در همین جا *گلوکز ۶ - فسفات* توسط گلوکز ۶ - فسفاتاز به گلوکز تبدیل می‌شود (مشابه این آنزیم در مرحله آخر گلوکونئوژنز مورد می‌گیرد) (ر.ک به صفحه ۲۱۱). در نهایت گلوکز از ER به سیتوزول حرکت سیتوزول حرکت می‌کند. هپاتوسیت‌ها گلوکز مشتق شده از گلیکوژن را به داخل خون رها می‌نمایند تا به حفظ مقدار گلوکز خون تا زمانی که مسیر گلوکونئوژنز فعالانه گلوکز تولید نماید، کمک می‌کند [توجه: گلوکز ۶ - فسفات در عضله به علت فقدان گلوکز ۶ - فسفاتاز نمی‌تواند دفسفریله شود. در عوض، گلوکز ۶ - فسفات وارد مسیر گلیکولیز می‌شود و انرژی لازم برای انقباض عضلانی را فراهم می‌کند].

د. تجزیه لیزوزومی گلیکوژن

D. Lysosomal degradation of glycogen

مقدار کمی (۳-۱٪) از گلیکوژن دائماً توسط آنزیم لیزوزومی *(آلفا (۴←۱)*

1- Endoplasmic Reticulum

گلوکوزیداز: اسید مالتاز) تجزیه می‌شود. هدف از انجام این مسیر ناشناخته است. با این وجود، کمبود این آنزیم منجر به تجمع گلیکوژن در واکوئل‌های (حفرات) لیزوزومی می‌گردد، نهایتاً بیماری ذخیره گلیکوژنی شدید نوع II تحت عنوان بیماری پمپ را ایجاد می‌کند (ر.ک به شکل ۸-۱۱). [توجه: نوع II: بیماری پمپ فقط یک بیماری ذخیره گلیکوژن است یعنی یک بیماری ذخیره لیزوزومی است].

بیماری‌های ذخیره لیزوزومی، اختلالاتی ژنتیکی هستند که از طریق تجمع مقادیر غیرطبیعی کربوهیدرات‌ها یا لیپیدها در درجهٔ اول به علت کاهش تجزیه لیزوزومی مشخص می‌گردند.

V. تنظیم سنتز و تجزیه گلیکوژن

V. REGULATION OF GLYCOGEN SYNTHESIS AND DEGRADATION

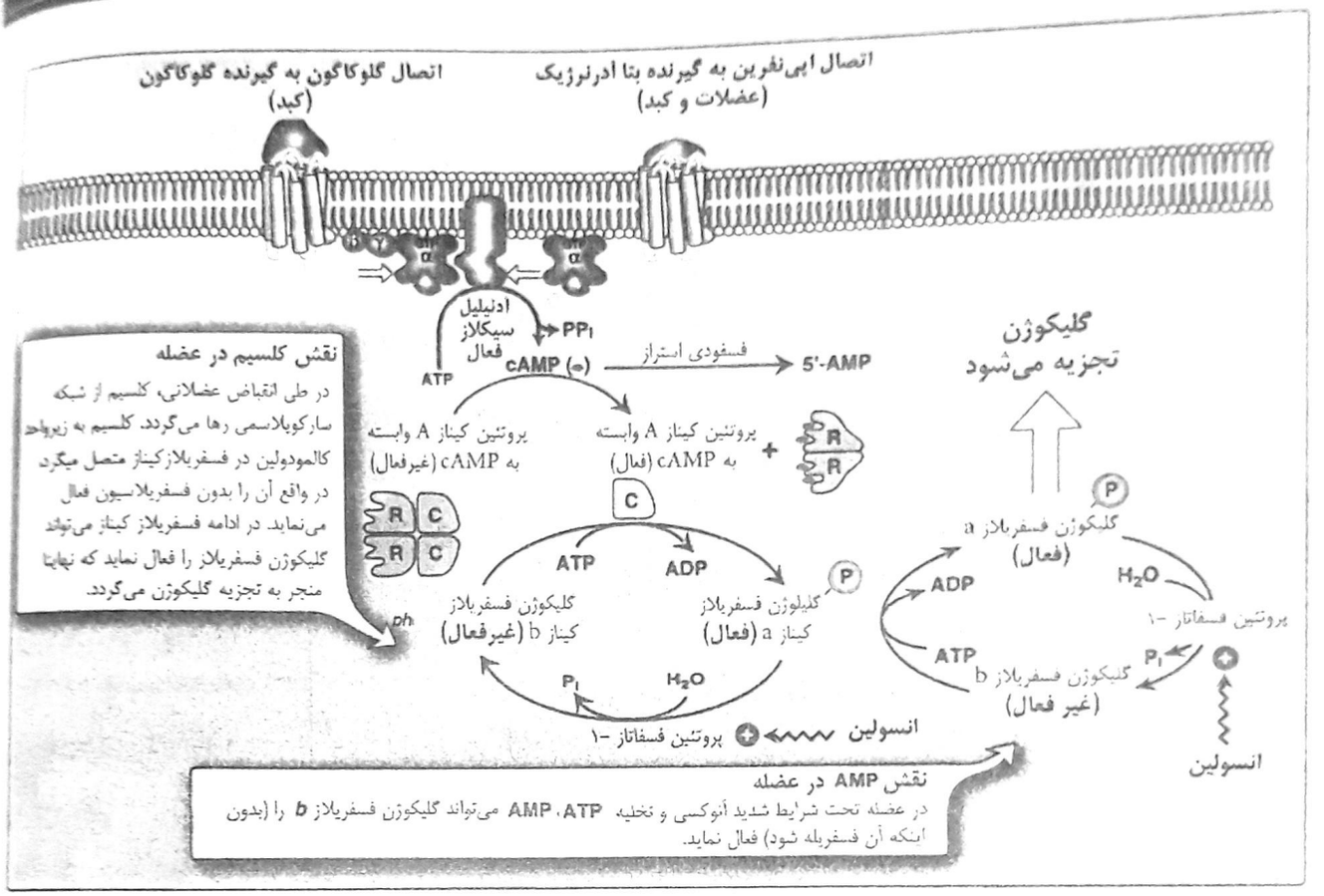
به علت اهمیت حفظ مقدار گلوکز خون، سنتز و تجزیه شکل ذخیره گلیکوژن شدیداً مورد تنظیم قرار می‌گیرد. در کبد، گلیکوژنز در طی دوره‌های سیری بدن، تسریع می‌گردد، در حالی که، گلیکوژنولیز در طی دوره‌های ناشتایی تسریع می‌یابد. در عضله اسکلتی، گلیکوژنولیز در طی فعالیت‌های بدنی فعال انجام می‌گیرد و گلیکوژنز به محض این که عضله به حالت استراحت بر می‌گردد، آغاز می‌گردد. تنظیم سنتز و تجزیه گلیکوژن در دو سطح انجام می‌گیرد. ابتدا، *گلیکوژن سنتاز* و *گلیکوژن فسفریلاز* از طریق هورمونی تنظیم می‌گردند تا نیازهای کلی بدن را برآورده نمایند. سپس، مسیرهای سنتز و تجزیه گلیکوژن به صورت آلوستریک (ناظم) کنترل می‌گردد تا نیازهای بافت‌های خاصی را برآورده نماید.

الف. فعال‌سازی تجزیه گلیکوژن توسط مسیر مستقیم cAMP

A. Activation of glycogen degradation by cAMP-directed pathway

اتصال هورمون‌هایی از قبیل گلوکاگون یا اپی‌نفرین به گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G (GPCR)[1] در غشای پلاسمایی، پیام‌های لازم برای تجزیه گلیکوژن یا جهت افزایش مقدار گلوکز خون یا انرژی لازم برای فعالیت عضلانی را فراهم می‌آورد.

1- G Protein-Coupled Receptors



شکل ۹-۱۱:
تحریک و مهار تجزیه گلیکوژن

۱. فعال‌سازی پروتئین کیناز A (Activation of protein kinase A)

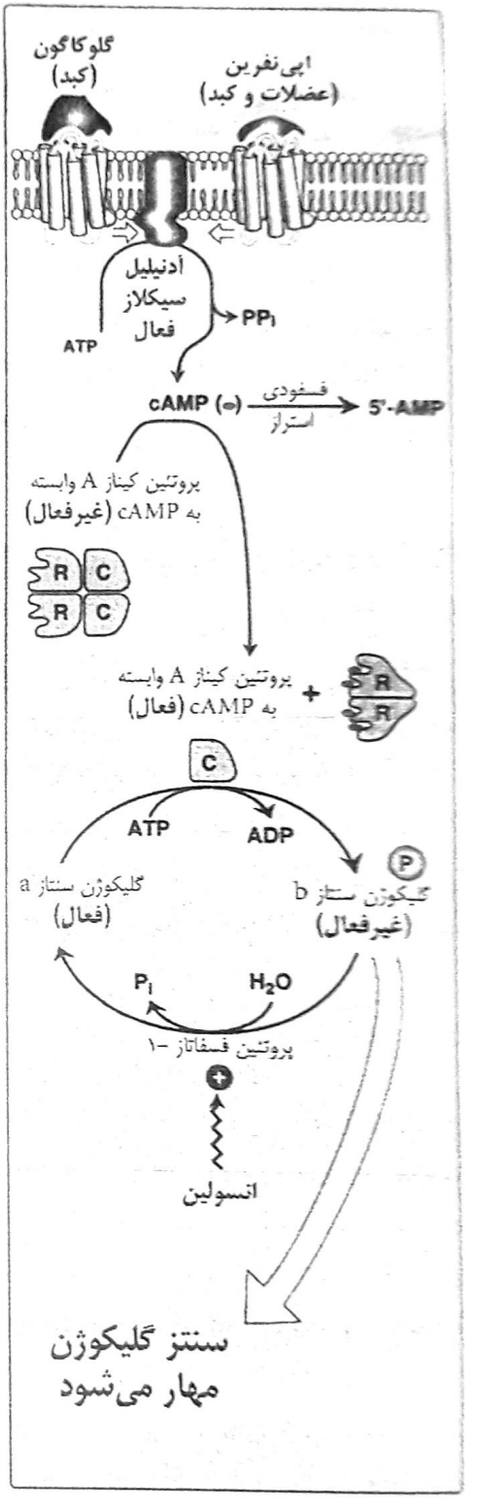
(A: اتصال گلوکاگون یا اپی‌نفرین به GPCR هپاتوسیتی (سلول‌های کبدی) خاص یا اتصال اپی‌نفرین به GPCR میوسیتی (سلول‌های عضلانی) خاص، منجر به فعال‌سازی *آدنیلیل سیکلاز* به واسطه G - پروتئین می‌گردد. این آنزیم سنتز cAMP را کاتالیز می‌نماید که *پروتئین کیناز A*[1] *(PKA) وابسته به cAMP* را همان طور که در صفحه ۹۵ شرح داده شد، فعال می‌نماید. *PKA* یک تترامر است که دو زیر واحد تنظیمی (R) و دو زیر واحد کاتالیزوری (C) دارد. cAMP به دیمر تنظیمی متصل می‌گردد و متعاقباً سبب رهاسازی زیرواحدهای کاتالیزوری منفرد که فعال هستند می‌شود (شکل ۹-۱۱). سپس *PKA* چندین آنزیم متابولیسم گلیکوژن را فسفریله و متعاقباً فعال می‌نماید. [توجه: زمانی که cAMP حذف می‌شود، تترامر غیرفعال (R_2C_2)، مجدداً تشکیل می‌شود].

1- Protein kinase A

۲. فعال‌سازی فسفریلاز کیناز (Activation of phosphorylase kinase): *فسفریلاز کیناز* به دو شکل وجود دارد: شکل غیرفعال "b" و شکل فعال "a". *PKA* فعال، شکل غیرفعال "b" *فسفریلاز کیناز* را فسفریله نموده و شکل فعال "a" را تولید می‌نماید (ر.ک به شکل ۹-۱۱). [توجه: آنزیم فسفریله ممکن است با حذف هیدرولیتیکی گروه فسفات خودش توسط *پروتئین فسفاتاز* - ۱ غیرفعال شود. این آنزیم از طریق یک آبشار پیام‌رسان توسط انسولین فعال می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۹۸). انسولین، *فسفودی استراز* (که cAMP را تجزیه می‌نماید) را نیز فعال می‌نماید، بنابراین تأثیرات عکس گلوکاگون و اپی‌نفرین را دارد].

۳. فعال‌سازی گلیکوژن فسفریلاز (Activation of glycogen phosphorylase): *گلیکوژن فسفریلاز* نیز به دو شکل وجود دارد: شکل دِفسفریله، (غیرفعال "b") و شکل فسفریله (فعال "a"). *فسفریلاز کیناز فعال*، *گلیکوژن فسفریلاز b* را به شکل فعال "a" تبدیل می‌نماید که سپس گلیکوژنولیز آغاز می‌گردد (ر.ک به شکل ۹-۱۱). *فسفریلاز a* مجدداً توسط هیدرولیز فسفات خودش توسط *پروتئین فسفاتاز* - ۱، به *فسفریلاز b* تبدیل می‌گردد. [توجه: *پروتئین فسفاتاز* - ۱ توسط پروتئین‌های مهاری غیرفعال می‌شود که در پاسخ به فسفریله‌شدن آنها و فعال‌سازی توسط *PKA* به آن متصل شده‌اند].

۴. خلاصه‌ای از تنظیم تجزیه گلیکوژن (Summary of the regulation of glycogen degradation): آبشار واکنش‌های مذکور در بالا منجر به انجام گلیکوژنولیز می‌شوند. مراحل مجزای متعددی جهت تزاید تأثیر پیام‌های هورمونی به کار گرفته شده است، به عبارتی، مولکول‌های هورمونی کمی به گیرندهٔ خودشان اتصال می‌یابند تا منجر به فعال‌سازی تعدادی از مولکول‌های *پروتئین کیناز A (PKA)* شوند که هر یک می‌تواند تعدادی از مولکول‌های *فسفریلاز کیناز* را فعال نماید. تمام این فرآیندها منجر به تولید مقدار زیادی از *گلیکوژن فسفریلازهای* فعال (مولکولی که می‌تواند گلیکوژن را تجزیه نماید) می‌گردد.

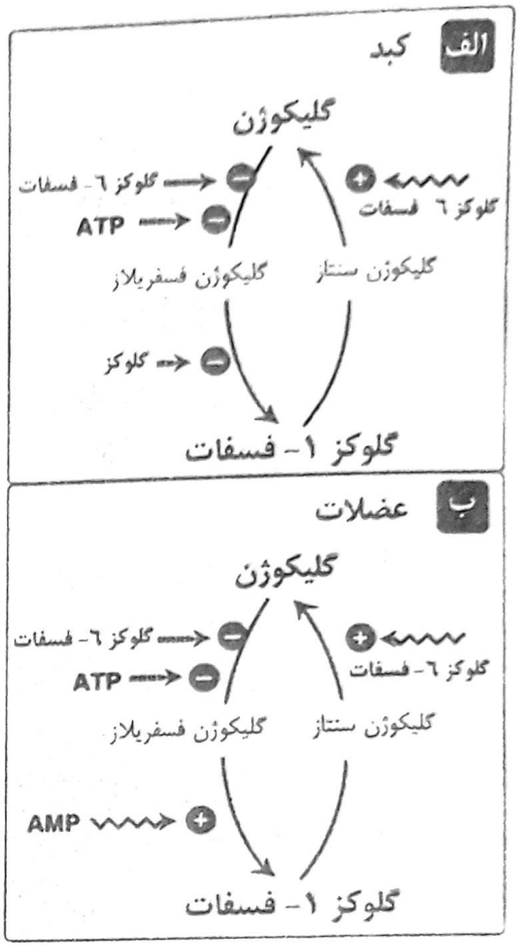


شکل ۱۰-۱۱
تنظیم هورمونی سنتز گلیکوژن [توجه: برخلاف گلیکوژن فسفریلاز و گلیکوژن سنتاز، از طریق فسفریلاسیون غیرفعال می‌گردد].

ب. مهار سنتز گلیکوژن توسط مسیر مستقیم cAMP

B. Inhibition of glycogen synthesis by a cAMP-directed pathway

گلیکوژن سنتاز، آنزیم تنظیمی گلیکوژنز می‌باشد، که به دو شکل فعال "a" و غیرفعال "b" وجود دارد. اما در مورد *گلیکوژن سنتاز* برخلاف *فسفریلاز کیناز* و



شکل ۱۱-۱۱
تنظیم آلوستریک سنتز و تجزیه گلیکوژن. الف. کبد ب. عضله [توجه: Ca^{2+} به صورت غیرمستقیم فسفریلاز را در عضله و کبد فعال می‌کند و این عمل را از طریق فعال‌سازی فسفریلاز کیناز انجام می‌دهد.]

گلیکوژن فسفریلاز، شکل فعال به صورت دفسفریله می‌باشد، در حالی که شکل غیرفعال، فسفریله است (شکل ۱۰-۱۱). *گلیکوژن سنتاز a* از طریق فسفریلاسیون در جایگاه‌های متعدد آنزیم، به شکل غیرفعال "b" تبدیل می‌شود، میزان غیر فعال‌سازی آنزیم متناسب با درجه فسفریلاسیون آن می‌باشد. این فرآیند تبدیل توسط چندین *پروتئین کیناز* مختلف کاتالیز می‌شود که توسط cAMP یا سایر مکانیسم‌های پیام‌رسان تنظیم می‌گردند (ر.ک به بخش ج در ذیل). *گلیکوژن سنتاز b* ممکن است توسط *پروتئین فسفاتاز* -۱، مجدداً به شکل "a" تبدیل گردد، که گروه‌های فسفات را به صورت هیدرولیتیک حذف می‌نماید.

ج. تنظیم آلوستریک (ناظم) سنتز و تجزیه گلیکوژن

C. Allosteric regulation of glycogen synthesis and degradation

گلیکوژن سنتاز و *گلیکوژن فسفریلاز* علاوه بر پیام‌های هورمونی به مقادیر متابولیت‌ها و نیازهای انرژی سلولی نیز پاسخ می‌دهند. گلیکوژنز زمانی تحریک می‌شود که دسترسی به سوبسترا و مقادیر انرژی، زیاد هستند، در حالی که گلیکوژنولیز زمانی افزایش می‌یابد که مقدار گلوکز و انرژی کم است. این تنظیم آلوستریک (ناظم) امکان پاسخ‌دهی سریع به نیازهای سلولی را فراهم می‌نماید و ممکن است اثرات تنظیم کووالانسی به واسطه هورمونی را از بین ببرد.

۱. تنظیم سنتز و تجزیه گلیکوژن در وضعیت سیری

(Regulation of glycogen synthesis and degradation in the well-fed state)

گلیکوژن سنتاز b در شرایط تغذیه‌ای مناسب هم در کبد و هم در عضله به صورت آلوستریک (ناظم) توسط غلظت‌های زیاد گلوکز ۶- فسفات موجود، فعال می‌شود (شکل ۱۱-۱۱). در مقابل، *گلیکوژن فسفریلاز* به صورت آلوستریک (ناظم) توسط گلوکز ۶ - فسفات، ATP، پیام انرژی بالای سلول مهار می‌گردد. [توجه: گلوکز غیر فسفریله نیز در کبد (نه در عضله)، مهارکننده آلوستریک یا ناظم *گلیکوژن فسفریلاز a* است که آن را به یک سوبسترای بهتر برای *پروتئین فسفاتاز* - ۱ تبدیل می‌نماید].

۲. فعال‌سازی تجزیه گلیکوژن توسط کلسیم

(Activation of glycogen degradation by calcium)

در عضله Ca^{2+} در پاسخ به تحریک عصبی و در کبد در پاسخ به اتصال اپی‌نفرین به گیرنده‌های آلفا -۱- آدرنرژیک وارد سیتوپلاسم می‌شوند. Ca^{2+} به

کالمودولین[1] (فراوان‌ترین عضو یک خانواده از پروتئین‌های کوچک اتصالی به کلسیم) متصل می‌گردد. اتصال چهار مولکول Ca^{2+} به کالمودولین منجر به آغاز تغییرات فضایی می‌گردد به طوری که مجموعه کلسیم ـ کالمودولین فعال به مولکول‌های پروتئینی (اغلب آنزیم‌ها) متصل و آنها را فعال می‌نماید، در حالی که در غیاب این مجموعه غیرفعال هستند (ر.ک به شکل ۱۲-۱۱). بنابراین، کالمودولین به عنوان یک زیر واحد ضروری در بسیاری از پروتئین‌های مرکب عمل می‌نماید. *فسفریلاز کیناز b*، همچنین پروتئینی است که توسط مجموعهٔ کلسیم ـ کالمودولین (بدون نیاز به کیناز برای این که توسط ***PKA*** فسفریله شود) فعال می‌گردد. [توجه: اپی‌نفرین در اتصال با گیرنده‌های بتا- آدرنرژیک، از طریق افزایش cAMP (و نه کلسیم) پیام‌رسانی می‌نماید (ر.ک به صفحه ۲۲۵).]

- **فعال‌سازی فسفریلاز کیناز عضلانی توسط کلسیم (Calcium activation of muscle phosphorylase kinase:** در حین انقباض عضلانی نیاز سریع و فوری به ATP وجود دارد. این انرژی از طریق تجزیه گلیکوژن عضلانی به گلوکز تأمین می‌گردد که سپس گلوکز وارد مسیر گلیکولیز می‌گردد، تحریک‌های عصبی سبب دِپلاریزه‌شدن غشاء می‌گردند که منجر به رهاسازی Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی به داخل سارکوپلاسم سلول‌های عضلانی (میوسیت‌ها) می‌گردد. Ca^{2+} به کالمودولین متصل می‌گردد و این مجموعه می‌تواند *فسفریلاز کیناز b* را فعال نماید (ر.ک به شکل ۹-۱۱).

- **فعال‌سازی فسفریلاز کیناز کبدی توسط کلسیم (Calcium activation of liver phosphorylase kinase:** اپی‌نفرین در حین موقعیت‌های جنگ و گریز از مرکز فوق کلیه (آدرنال) در حالی که آزاد می‌شود و پیام‌رسان نیاز قند خون می‌باشد. این گلوکز ابتدا از طریق گلیکوژنولیز کبدی تأمین می‌گردد. اتصال اپی‌نفرین به گیرنده‌های مزدوج با پروتئین G آلفا- آدرنرژیک یک آبشار وابسته به فسفولیپید را فعال می‌نماید (ر.ک به صفحه ۳۳۵) که منجر به حرکت Ca^{2+} از ER به سیتوپلاسم می‌گردد. مجموعهٔ Ca^{2+}- کالمودولین شکل گرفته و *فسفریلاز کیناز b* کبدی را فعال می‌نماید. [توجه: Ca^{2+} رها شده به فعال‌سازی *پروتئین کیناز C* نیز کمک می‌کند که می‌تواند *گلیکوژن سنتاز a* را فسفریله (بنابراین غیرفعال) نماید].

1- Calmodulin

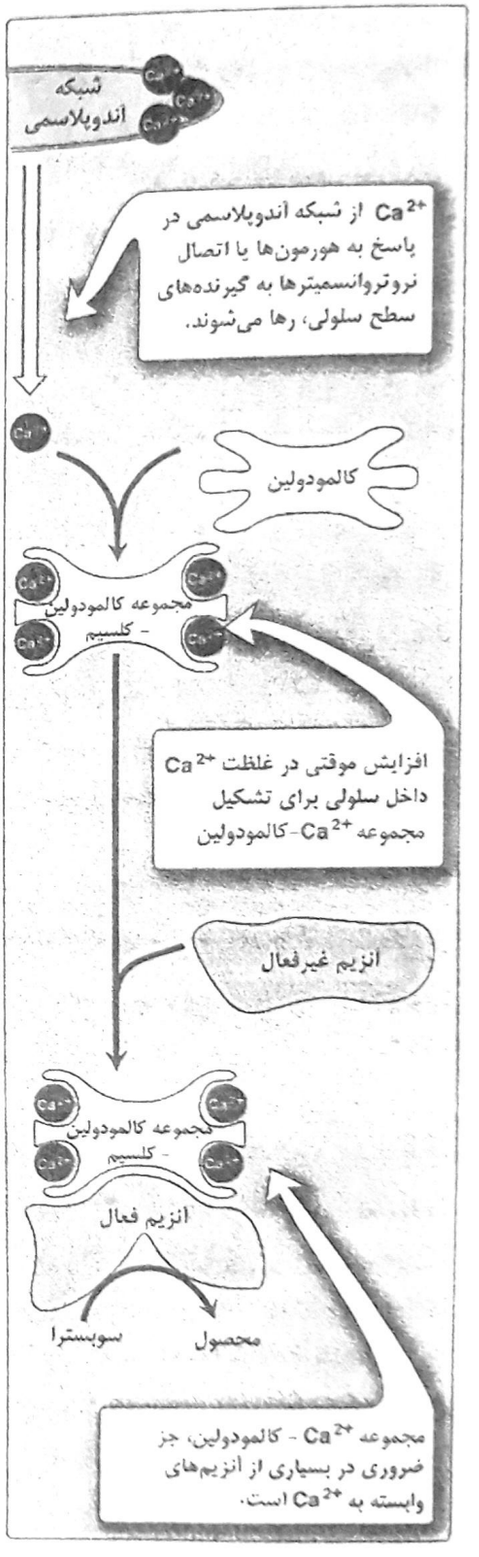
۳. فعال‌سازی تجزیه گلیکوژن در عضلات توسط AMP (Activation of glycogen degradation in muscle by AMP): گلیکوژن فسفریلاز در حضور غلظت‌های بالای AMP فعال می‌گردد که در عضلات تحت شرایط آنوکسی (بی‌اکسیژنی) تشدید و تخلیه ATP رخ می‌دهد. AMP به گلیکوژن فسفریلاز *b* متصل گردیده و سبب فعال‌سازی آن بدون فسفریلاسیون می‌گردد (ر.ک به شکل ۹-۱۱). [توجه: به خاطر بیاورید که AMP می‌تواند ***PFK-1*** را در مسیر گلیکولیز نیز فعال نماید (ر.ک به صفحه ۱۷۸)].

VI. بیماری ذخیره گلیکوژن (GSDs)
VI. GLYCOGEN STORAGE DISEASES

این‌ها گروهی از بیماری‌های ژنتیکی بوده که در اثر کمبود یک آنزیم مورد نیاز برای سنتز یا تجزیه گلیکوژن ایجاد می‌شوند. این بیماری‌ها در اثر تشکیل گلیکوژنی با ساختمان غیرطبیعی یا تجمع مقادیر اضافی از گلیکوژن طبیعی در بافت‌های خاصی در اثر نقص در تجزیه ایجاد می‌گردند. شاید آنزیم خاصی در یک بافت منحصر به فرد مانند کبد (در نتیجه هیپوگلیسمی) یا عضله (ضعف عضلانی) ناقص باشد، یا ممکن است نقص و کمبود عمومی‌تر باشد، یعنی کبد، عضله، کلیه، روده و بافت ماهیچه میوکارد (بافت ماهیچه قلب) را تحت تأثیر قرار دهد. شدت بیماری‌های ذخیره گلیکوژن[1] (GSDs) از حالت کشنده در دوران نوزادی تا اختلالات خفیف‌تر که خیلی زندگی را تهدید نمی‌کنند، طبقه‌بندی می‌گردند.

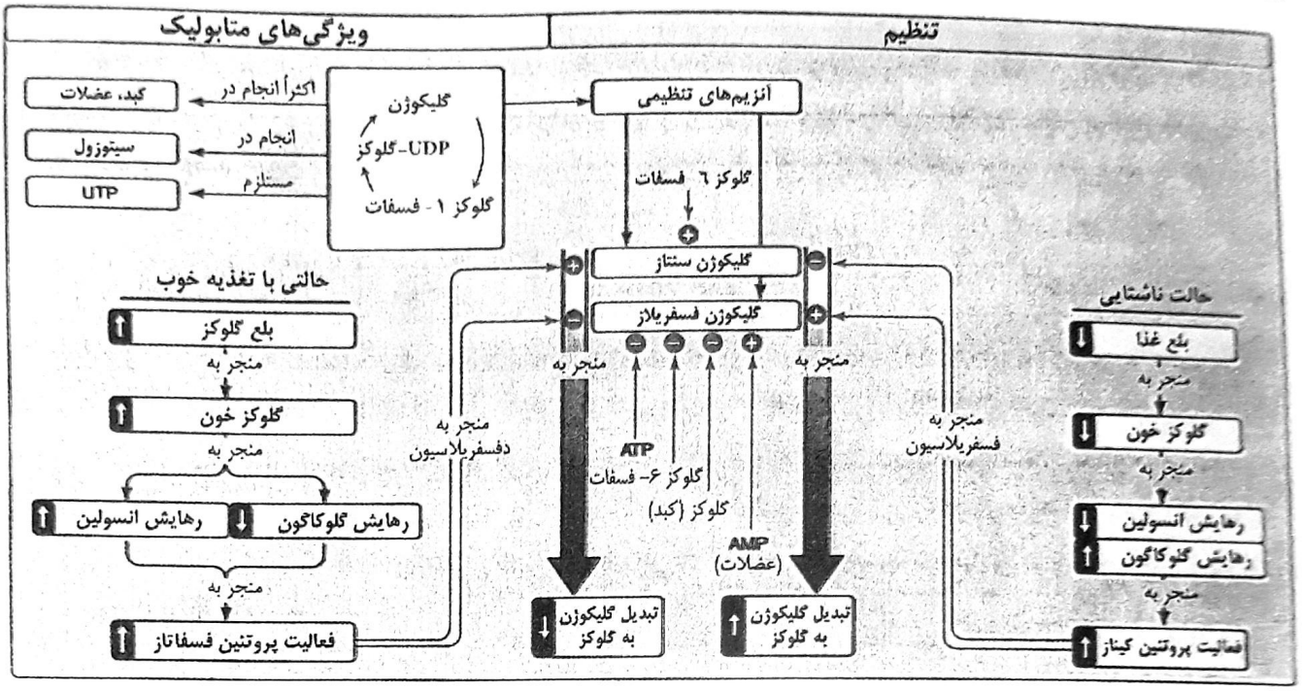
VII. خلاصه فصل
VII. CHAPTER SUMMARY

ذخائر اصلی گلیکوژن بدن در **عضله اسکلتی** یافت می‌شوند، که به عنوان **ذخیره انرژی** برای سنتز ATP در طی **انقباض عضلانی** به کار گرفته می‌شود و در **کبد** جهت **حفظ غلظت گلوکز خون**، مخصوصاً در طی **مراحل اولیه ناشتایی** مورد استفاده قرار می‌گیرد. گلیکوژن یک پلیمر **شدیداً منشعب** از ریشه‌های **آلفا - D - گلوکز** است. یک **اتصال آلفا** (۴←۱)، پیوند گلیکوزیدی اولیه است. پس از حدود هشت تا ده ریشه گلوکوزیلی یک **شاخه** با **اتصال آلفا** (۴←۱) وجود دارد. **UDP - گلوکز واحد ساختمانی** گلیکوژن محسوب می‌شود که از **گلوکز ۱ - فسفات و UTP** تحت تأثیر **UDP - گلوکز پیروفسفوریلاز** سنتز می‌شود (شکل ۱۳-۱۱). گلوکز از UDP - گلوکز به انتهاهای غیر احیا زنجیره‌های



شکل ۱۲-۱۱
کالمودولین بسیاری از اثرات کلسیم داخل سلولی را وساطت می‌نماید.

1- Glycogen Storage Diseases (GSDs)



شکل ۱۳-۱۱

نقشه مفاهیم کلیدی متابولیسم گلیکوژن در کبد [توجه: گلیکوژن فسفریلاز توسط فسفریلاز کیناز فسفریله می‌شود، شکل "b" می‌تواند توسط Ca^{2+} فعال شود.]

گلیکوژن توسط آغازگر مورد نیاز **گلیکوژن سنتاز** منتقل می‌شود، که منجر به ایجاد **اتصالات آلفا (۴←۱)** می‌گردد. آغازگر توسط گلیکوژنین ساخته می‌شود. شاخه‌ها توسط **آمیلو - آلفا (۴←۱)← آلفا (۶←۱) ترانس گلوکوزیداز** تشکیل می‌شوند، که یک زنجیره شش تا هشت‌تایی از ریشه‌های گلوکوزیل را از انتهاهای غیر احیا زنجیره گلیکوژن **(شکست یک اتصال آلفا (۴←۱)** جدا می‌کند و آن را با **اتصال آلفا (۶←۱)** به ریشه دیگری در زنجیره متصل می‌نماید.

گلیکوژن فسفریلاز وابسته به PLP، **پیوندهای آلفا (۴←۱)** بین ریشه‌های گلوکوزیلی در **انتهاهای غیراحیای** زنجیره‌های گلیکوژن را می‌شکند و **گلوکز ۱ - فسفات** را تولید می‌نماید. این تجزیه پی در پی تا زمانی که به چهار واحد گلوکوزیل باقی‌مانده متصل به نقطه انشعاب برسد، ادامه می‌یابد. ساختمان نهایی **دکسترین محدود** نامیده می‌شود که توسط آنزیم شاخه‌شکن دوکاره تجزیه می‌شود. **اولیگوآلفا (۴←۱)← آلفا (۴←۱) - گلوکان ترانسفراز** (نام معمول: **گلوکوزیل ۴:۴ ترانسفراز**) سه ریشه از چهار ریشه گلوکوزیل بیرونی متصل به شاخه را جدا می‌کند و آنها را به انتهای غیر احیا زنجیره دیگر منتقل می‌کند، جائی که آنها می‌توانند توسط گلیکوژن فسفریلاز به گلوکز ۱ - فسفات تبدیل شوند. در مرحله بعد، ریشه گلوکز منفرد متصل باقی‌مانده با **اتصال آلفا (۴←۱)** به صورت هیدرولیتیکی توسط **فعالیت آمیلو - (۶←۱) گلوکوزیداز** آنزیم شاخه‌شکن جدا می‌شود و **گلوکز آزاد** رها می‌گردد. **گلوکز ۱ - فسفات** توسط **فسفوگلوکوموتاز به گلوکز ۶ - فسفات** تبدیل می‌گردد. گلوکز ۶ - فسفات در **عضله** وارد مسیر گلیکولیز می‌گردد. در **کبد**، فسفات توسط **گلوکز ۶ - فسفاتاز** حذف می‌شود و **گلوکز آزاد** رها می‌گردد که می‌تواند جهت حفظ مقدار گلوکز خون در آغاز ناشتایی مورد استفاده قرار بگیرد. **کمبود فسفاتاز** منجر به ایجاد **بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ Ia (بیماری فون‌ژیرکه)** می‌گردد. این بیماری منجر به ناتوانی کبد در تأمین گلوکز آزاد طی دوره ناشتایی بدن می‌گردد. آن هم تجزیه گلیکوژن و گلوکونئوژنز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سنتز و تجزیه گلیکوژن متقابلاً تنظیم

می‌شوند تا نیازهای کل بدن را از طریق پیام‌های هورمونی مشابه برآورده نماید، به عبارتی، **افزایش مقدار انسولین** منجر به **افزایش گلیکوژنز** و **کاهش گلوکوژنولیز** در سراسر بدن می‌گردد، در حالی که **افزایش مقدار گلوکاگون** (یا **اپی‌نفرین سبب افزایش گلیکوژنولیز** و **کاهش گلیکوژنز** می‌گردد. آنزیم‌های کلیدی توسط یک خانواده‌ایی از پروتئین کینازها (پروتئین کینازهای **وابسته به cAMP** یک نوع از آنها هستند که توسط گلوکاگون و اپی‌نفرین افزایش می‌یابند) فسفریله می‌شوند. گروه‌های فسفات توسط پروتئین فسفاتاز - ۱ حذف می‌شوند (زمانی که فعال می‌شوند که مقدار انسولین افزایش می‌یابد). **گلیکوژن سنتاز، فسفریلاز کیناز** و **فسفریلاز** نیز به صورت آلوستریک تنظیم می‌شوند تا نیازهای بافت‌ها را برآورده نمایند. در شرایط تغذیه‌ای خوب، **گلیکوژن سنتاز** توسط **گلوکز ۶ - فسفات** فعال می‌شود، ولی **گلیکوژن فسفریلاز** توسط گلوکز ۶ - فسفات و **ATP** مهار می‌شود. گلوکز در کبد به عنوان مهارکننده آلوستریک گلیکوژن فسفریلاز نیز به کار گرفته می‌شوند. Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی عضله در طی فعالیت و در کبد در پاسخ به اپی‌نفرین، **فسفریلاز کیناز** را از طریق اتصال به زیر واحد **کالمودولین** آنزیم‌ها **فعال می‌نماید**. این واکنش‌ها باعث می‌شود که آنزیم امکان فعال‌سازی **گلیکوژن فسفریلاز** را فراهم نماید، به موجب آن در نتیجه باعث تجزیه گلیکوژن می‌گردد.

سؤالات درسی Study Questions

یک پاسخ صحیح را انتخاب نمایید.

۱-۱۱. یک پسر ۲ ساله به اتاق اورژانس آورده شده که از هیپوگلیسمی شدید رنج می‌برد. او در معاینات بدنی کبد بزرگ (هپاتومگالی) داشت تست‌های آزمایشگاهی او نیز هیپرلاکتیک اسیدمی و هایپراوریسمی را نشان داد، در بیوپسی کبدی مشاهده شد که هپاتوسیت‌ها دارای مقادیر بیش از حد طبیعی گلیکوژن با ساختمان طبیعی هستند. کدام سنجش آنزیمی احتمالاً مؤید کمبود آنزیمی است؟

الف) گلیکوژن سنتاز

ب) گلیکوژن فسفریلاز

ج) گلوکز ۶ - فسفاتاز

د) آمیلو - آلفا (۴←۱) ← آلفا (۶←۱) ترانس گلوکوزیداز

پاسخ صحیح = ج. کمبود گلوکز ۶ - فسفاتاز (بیماری فون ژیرکه) مانع رهاسازی گلوکز آزاد از کبد به خون می‌شود، و منجر به هیپوگلیسمی شدید ناشتایی، هایپرلاکتیک اسیدمی، و هایپراوریسمی می‌گردد. کمبود گلیکوژن فسفوریلاز منجر به کاهش تجزیه گلیکوژن می‌شود که منجر به هیپوگلیسمی ناشتایی (و نه علائم دیگر) می‌گردد. کمبود گلیکوژن سنتاز منجر به کاهش مقدار گلیکوژن ذخیره می‌گردد. آمیلو آلفا (۶←۱) گلوکوزیداز یک ریشه گلوکوزیل منفرد متصل به زنجیره گلیکوژن را از طریق پیوند گلیکوزیدی آلفا (۶←۱) حذف می‌نماید. کمبود این آنزیم منجر به کاهش توانایی سلول برای تجزیه کامل شاخه‌های گلیکوژن می‌شود. کمبود آمیلوآلفا (۴←۱) ← آلفا (۶←۱) ترانس گلوکوزیداز منجر به کاهش توانایی سلول در ساخت شاخه می‌شود.

۱۱-۲. هورمون‌ها، اپی‌نفرین و گلوکاگون کدام یک از تأثیرات ذیل را بر متابولیسم گلیکوژن در کبد دارند؟

الف) سنتز خالص گلیکوژن افزایش می‌یابد.

ب) گلیکوژن فسفریلاز فسفریله و فعال می‌شود، در حالی که گلیکوژن سنتاز فسفریله و غیرفعال می‌شود.

ج) گلیکوژن فسفریلاز و گلیکوژن سنتاز، هر دو از طریق فسفریلاسیون و با سرعت‌های بسیار متفاوت فعال می‌شوند.

د) فعال‌سازی مستقیم فسفریلاز کیناز b

ذ) پروتئین کیناز A وابسته به cAMP فعال می‌شود، در حالی که فسفریلاز کیناز غیرفعال می‌شود.

پاسخ صحیح = ب. اپی‌نفرین و گلوکاگون، هر دو باعث افزایش تجزیه گلیکوژن از طریق تغییرات کووالانسی (فسفریلاسیون) آنزیم‌های کلیدی متابولیسم گلیکوژن در کبد می‌شوند، گلیکوژن فسفریلاز، فسفریله و فعال (شکل "a") می‌شود، در حالی که گلیکوژن سنتاز، فسفریله و غیرفعال (شکل "b") می‌شود. پروتئین کیناز A وابسته به cAMP فعال شده و سوبستراهای خودش (فسفریلاز کیناز) را فسفریله و فعال می‌نماید. آنزیم فوق یک فسفریلاز کیناز است که فسفریلاز را مستقیماً فسفریله و فعال می‌نماید.

۱۱-۳. افزایش ناگهانی غلظت Ca^{2+} سیتوزولی در عضله اسکلتی در حال انقباض منجر به:

الف) فعال‌سازی پروتئین کیناز A وابسته به cAMP

ب) تفکیک پروتئین کیناز A وابسته به cAMP به دو زیر واحد کاتالیزوری و تنظیمی

ج) غیر فعال‌سازی فسفریلاز کیناز در اثر عملکرد پروتئین فسفاتاز – ۱

د) غیرفعال‌سازی مستقیم فسفریلاز کیناز b

ذ) فعال‌سازی مستقیم فسفریلاز b

ر) تبدیل cAMP به AMP توسط فسفودی استراز

پاسخ صحیح = د. Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی در طی فعالیت عضلانی آزاد می‌شود و به زیر واحد کالمودولین در فسفریلاز کیناز متصل می‌گردد، به موجب آن به صورت آلوستریکی شکل "b" این آنزیم را فعال می‌نماید. گزینه‌های دیگر از طریق افزایش کلسیم سیتوزولی ایجاد نمی‌شوند.

۱۱-۴. چرا در بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ Ia (کمبود گلوکز ۶-فسفاتاز)، هیپوگلیسمی شدید مشاهده می‌شود، در حالی که در تیپ VI (کمبود فسفریلاز کبدی) خفیف‌تر است؟ توضیح دهید.

پاسخ = در تیپ Ia، کبد قادر به تولید گلوکز آزاد از گلیکوژنولیز یاگلوکونئوژنز (دو مسیر تولیدکننده گلوکز ۶- فسفات) نمی‌باشد. در تیپ VI، هنوز کبد قادر به تولید گلوکز آزاد ازگلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز (با این که مهار می‌شوند) می‌باشد.

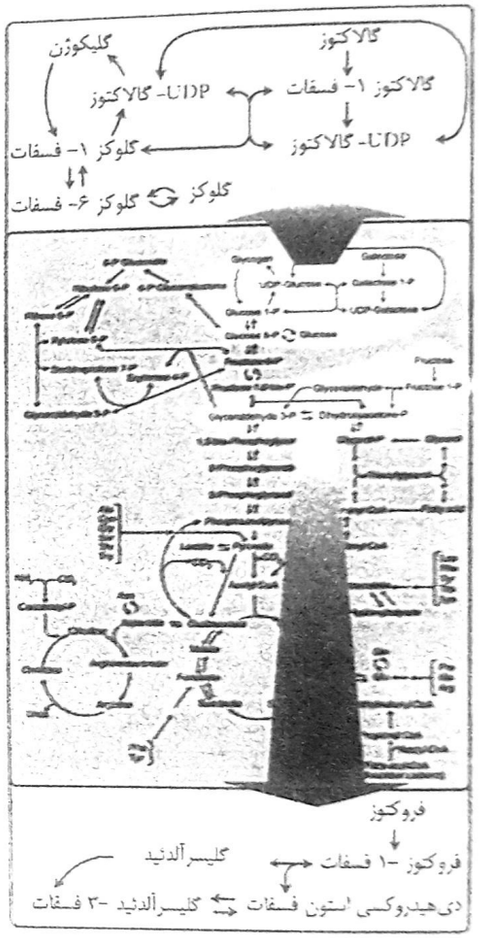
۱۲ متابولیسم مونوساکاریدها و دی‌ساکاریدها

Metabolism of Monosaccharides and Disaccharides

امیرمسعود معصوم‌نیا

I. نظر اجمالی I. OVERVIEW

گلوکز مونوساکارید رایج مصرفی انسان می‌باشد، و سوخت و ساز آن به صورت گسترده مورد بحث قرار گرفته است. در ضمن، دو مونوساکارید دیگر –فروکتوز و گالاکتوز – به مقدار قابل ملاحظه‌ای در رژیم غذایی (عمدتاً در دی‌ساکاریدها) وجود دارند و نقش مهمی در متابولیسم انرژی برعهده دارند. به علاوه، گالاکتوز یک جزء مهم از کربوهیدرات‌های ساختاری سلول است. شکل ۱-۱۲ متابولیسم فروکتوز و گالاکتوز را به عنوان قسمتی از مسیرهای ضروری سوخت و ساز انرژی در بدن نشان می‌دهد.



شکل ۱-۱۲
متابولیسم گالاکتوز و گلوکز به عنوان قسمتی از مسیرهای ضروری متابولیسم انرژی (ر.ک به شکل ۲-۸، (ر.ک به صفحه ۱۶۶) برای جزئیات بیشتر واکنش‌های کلی متابولیسم را نگاه کنید).

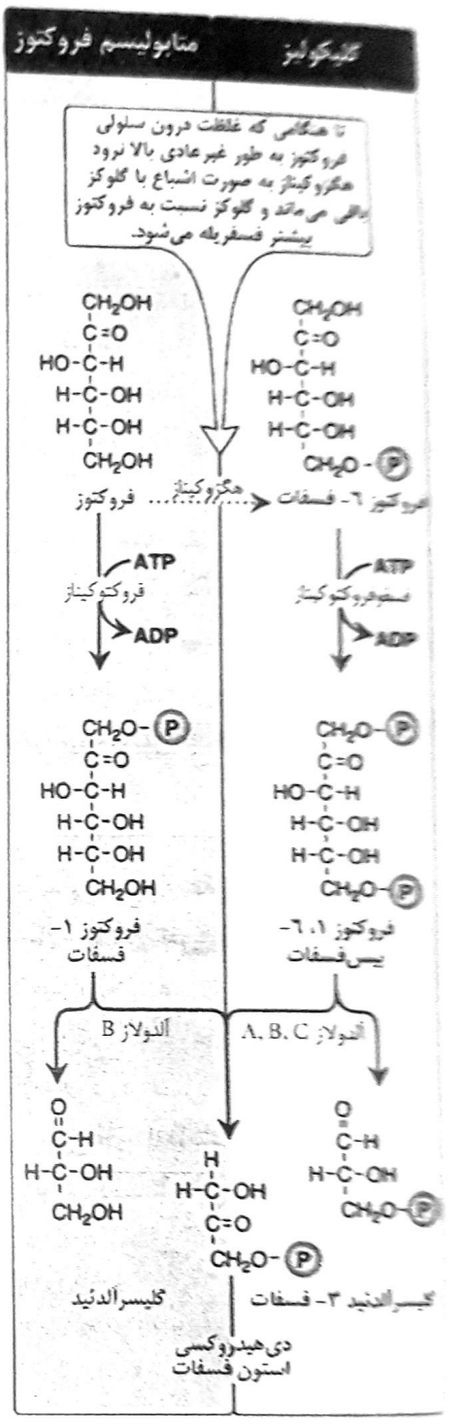
II. سوخت و ساز فروکتوز II. FRUCTOSE METABOLISM

حدود ۱۰٪ از کالری‌های موجود در رژیم غذایی کشورهای غربی توسط فروکتوز تأمین می‌شود (تقریباً ۵۵g/day). منبع اصلی فروکتوز دی‌ساکارید ساکارز است، زمانی که در روده تجزیه شود، به یک میزان مول گلوکز و فروکتوز رها می‌کند. همچنین فروکتوز به صورت یک مونوساکارید آزاد در بسیاری از میوه‌ها، عسل و در شیرهٔ ذرت با فروکتوز بالا (معمولاً ۵۵٪ فروکتوز، ۴۵٪ گلوکز) که برای شیرین‌کردن نوشیدنی‌های غیرالکلی و خیلی غذاها استفاده می‌شود وجود دارد. ورود فروکتوز در سلول‌ها وابسته به انسولین نمی‌باشد (برخلاف ورود گلوکز در بافت‌های مشخص، ر.ک به صفحه ۱۷۴) و برخلاف گلوکز، فروکتوز ترشح انسولین را تحریک نمی‌کند.

الف. فسفریله‌شدن فروکتوز A. Phosphorylation of fructose

فروکتوز برای ورود به مسیرهای سوخت و ساز بینابینی، نخست باید فسفریله شود (شکل ۲-۱۲). این فسفریله‌شدن می تواند توسط هگزوکیناز [1]

1- Hexokinase



شکل ۲-۱۲
فسفریلاسیون محصولات فروکتوز و محصولات حاصل از شکست آنها.

یافروکتوکیناز[1] (کتوهگزوکیناز نیز نامیده می‌شود) صورت پذیرد. هگزوکیناز گلوکز را در اغلب سلول‌های بدن فسفریله می‌کند. (ر.ک به صفحه ۱۷۶) و بسیاری از هگزوزهای دیگر را می‌توان مادهٔ اولیه یا سوبسترا این آنزیم در نظر گرفت. البته این آنزیم میل ترکیبی کمی (که همان Km بالا است، ر.ک به صفحه ۱۱۶) برای فروکتوز دارد. بنابراین، تا غلظت درون سلولی فروکتوز به صورت غیرمعمول بالا نباشد، وجود غلظت‌های معمول از گلوکز آنزیم را اشباع می‌کند و این امر نشان‌دهنده این است که مقدار کمی فروکتوز توسط هگزوکیناز به فروکتوز ۶- فسفات تبدیل می‌شود. *فروکتوکیناز* سازوکار اصلی برای فسفریله‌شدن فروکتوز را فراهم می‌کند (شکل ۲-۱۲). این آنزیم در کبد (که اغلب فروکتوز غذا را فسفریله می‌کند)، کلیه و مخاط رودهٔ کوچک یافت می‌شود، و فروکتوز را با استفاده از ATP به عنوان دهندهٔ فسفات، به فروکتوز ۱ - فسفات تبدیل می‌کند. [توجه: همچنین این سه بافت حاوی *آلدولاز B* هستند که در زیر توضیح داده شده است].

ب. شکسته‌شدن فروکتوز - ۱ فسفات

B. Cleavage of fructose 1-phosphate

فروکتوز ۱- فسفات مانند فروکتوز ۶- فسفات به فروکتوز ۱ و ۶- بیس فسفات فسفریله نمی‌شود (ر.ک به صفحه ۱۷۸)، ولی توسط *آلدولاز B*[2] (که *فروکتوز ۱ - فسفات آلدولاز*[3] نیز نامیده می‌شود) به **دی‌هیدروکسی استون فسفات**[4] (DHAP) و گلیسرآلدئید شکسته می‌شود. [توجه: انسان سه نوع *آلدولاز*[5] را بیان می‌کنند، *A*، *B* و *C* که محصولات سه ژن متفاوت هستند. *آلدولاز A*[6] (در اکثر بافت‌ها یافت می‌شود)، *آلدولاز B* (در کبد)، و *آلدولاز C*[7] (در مغز) همگی فروکتوز ۱ و ۶- بیس فسفات را طی گلیکولیز به DHAP و گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌شکنند (ر.ک به صفحه ۱۸۰) ولی فقط *آلدولاز B* فروکتوز ۱- فسفات را تجزیه می‌کند.] DHAP می‌تواند مستقیماً وارد گلیکولیز یاگلوکونئوژنز شود، در حالی که گلیسرآلدئید می‌تواند توسط تعدادی از مسیرها، همان طوری که در شکل ۳-۱۲ نشان داده شده است متابولیزه شود.

ج. سینتیک متابولیسم فروکتوز

C. Kinetics of fructose metabolism

سوخت و ساز فروکتوز نسبت به گلوکز سریع‌تر پیش می‌رود، به دلیل این که تریوزهای حاصل از فروکتوز ۱ - فسفات از *فسفوفروکتوکیناز ۱* (PFK1)، مرحلهٔ اصلی محدودکنندهٔ سرعت در گلیکولیز، عبور نمی‌کنند. (آنزیم

1- Fructokinase
2- Aldolase-B
3- Fructose 1-Phosphate aldolase
4- Dihydroxyacetone Phosphate
5- Aldolase
6- Aldolase A
7- Aldolase C

تنظیمی چرخهٔ گلیکولیز) (مترجم: **فروکتوز ۱ فسفات یا F-1P برای تجزیه‌شدن احتیاج به PFK-1 ندارد و توسط آلدولاز B به گلیسرآلدئید و دی هیدروکسی استن فسفات تبدیل می‌شود**).

د. اختلالات سوخت و ساز فروکتوز

D. Disorders of fructose metabolism

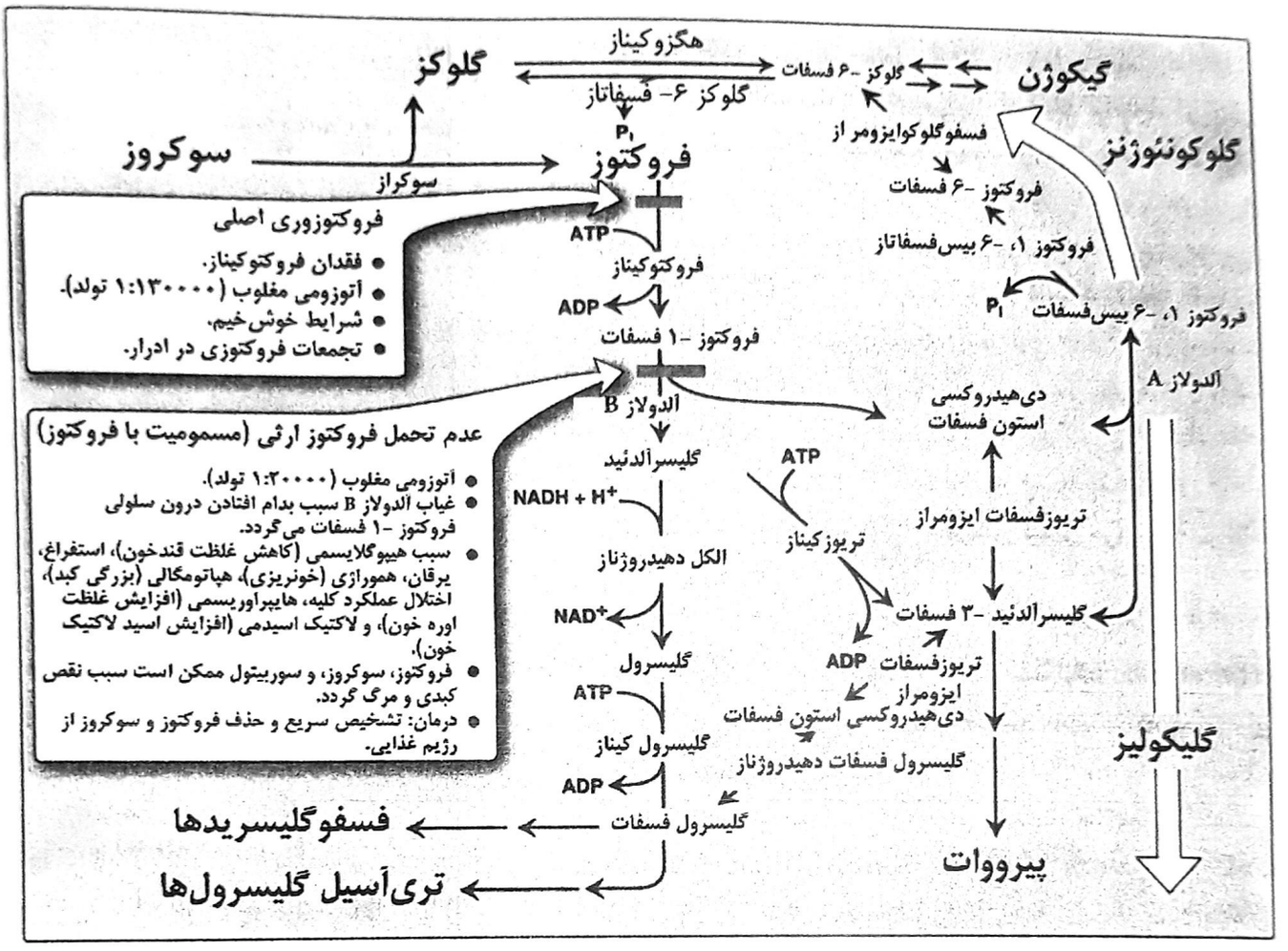
کمبود یکی از آنزیم‌های کلیدی مورد نیاز برای ورود فروکتوز به مسیرهای سوخت و ساز واسطه می‌تواند یک وضعیت خوش‌خیم در نتیجهٔ *کمبود فروکتوکیناز* (فروکتوزوری[1] اساسی) با وجود فروکتوز در ادرار یا یک اختلال شدید در سوخت و ساز کبد و کلیه در اثر *کمبود آلدولاز B* (**عدم تحمل ارثی فروکتوز** یا HFI[2]) را موجب شود که تخمین زده شده در $\frac{۱}{۲۰۰۰۰}$ نوزادان زنده متولد شده رخ می‌دهد (شکل ۳-۱۲). اوّلین علائم HFI زمانی که یک نوزاد از شیر گرفته می‌شود پدیدار می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۴۱) و با تغذیه توسط غذای شامل ساکارز و فروکتوز شروع می‌شوند. تجمع فروکتوز ۱-فسفات موجب کاهش سطح فسفات معدنی (Pi) و در نتیجه کاهش ATP می‌شود، هنگامی که ATP کاهش می‌یابد AMP افزایش پیدا می‌کند. در غیاب Pi، AMP تجزیه می‌شود و منجر به هیپریوریسمی[3] یا افزایش اسید اوریک خون (و اسیدوز لاکتیک، ر.ک به صفحه ۴۸۰) می‌شود. کاهش ATP در کبد، گلوکونئوژنز (باعث هیپوگلیسمی همراه استفراغ می‌شود و ساخت پروتئین‌ها (باعث کاهش فاکتورهای انعقادی خون و پروتئین‌های حیاتی می‌شود) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عملکرد کلیه نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. تشخیص HFI می‌تواند براساس فروکتوز ادرار، اندازه‌گیری آنزیم و یا براساس تست DNA انجام گیرد (فصل ۳۳ را مشاهده کنید). در بعضی ایالات، HFI قسمتی از بررسی‌های آزمایشگاهی نوزادان می‌باشد فرد مبتلا به HFI، مکانیسم سوربیتول (قند الکلی) را همانند فروکتوز، بایستی از رژیم غذایی حذف کند تا از نارسایی کبدی و مرگ احتمالی جلوگیری کند. افراد مبتلا به HFI به علت بیزاری از شیرینی‌جات دچار پوسیدگی دندان نمی‌شوند.

هـ. تبدیل مانوز به فروکتوز ۶- فسفات

E. Conversion of mannose to fructose 6-phosphate

مانوز، اپی‌مر C-2 گلوکز (ر.ک به صفحه ۱۵۴)، جزء مهمی از گلیکوپروتئین‌ها است (ر.ک به صفحه ۲۷۵) *هگزوکیناز* مانوز را فسفریله و مانوز ۶- فسفات را تولید می‌کند که متناوباً توسط *فسفومانوز ایزومراز*[4] به فروکتوز

1- Essential Fructosuria
2- Hereditary fructose intolerance
3- Hyperuricemia
4- Phospho-mannose isomerase



شکل ۳-۱۲

خلاصه متابولیسم فروکتوز.

۶ – فسفات تبدیل می‌شود. [توجه: میزان کمی مانوز در کربوهیدرات‌های غذا وجود دارد].

و. تبدیل گلوکز به فروکتوز به واسطهٔ سوربیتول

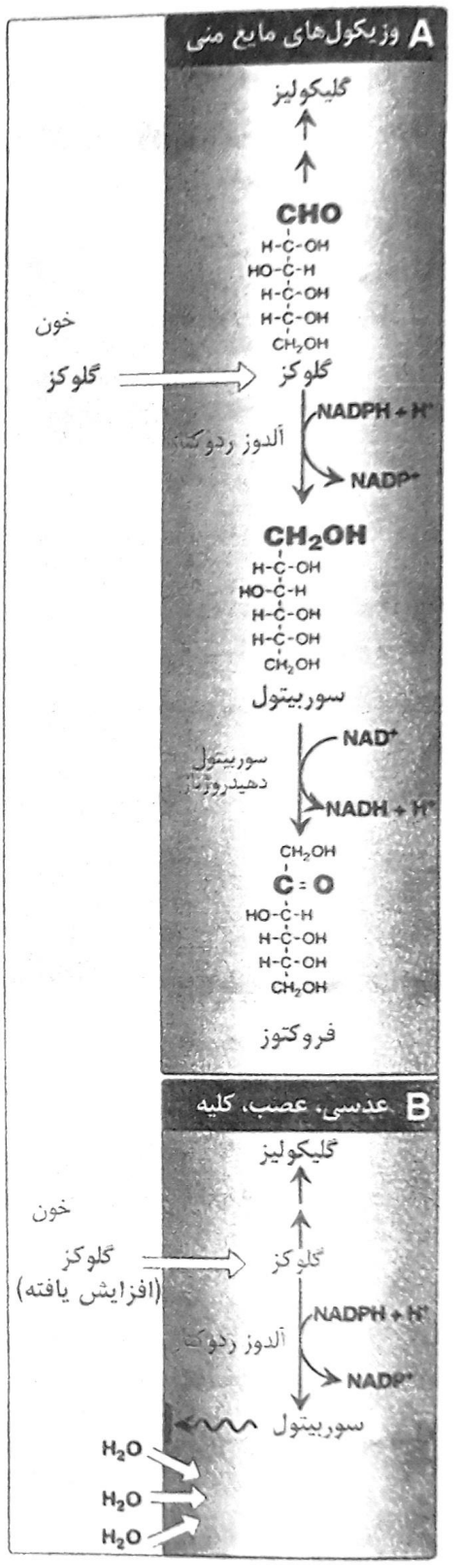
F. Conversion of glucose to fructose via sorbitol

اغلب قندها به دنبال ورود به سلول به سرعت فسفریله می‌شوند. آنها بدین طریق در درون سلول گیر می‌افتند، به دلیل این که فسفات‌های آلی[1] نمی‌توانند آزادانه از غشاها بدون انتقال دهندهٔ اختصاصی عبور کنند، یک مکانیسم جایگزین برای سوخت و ساز یک مونوساکارید، تبدیل به یک پلی‌اول[2] (قند الکلی) به وسیلهٔ احیاء یک گروه آلدئیدی، از طریق تولید یک گروه هیدروکسیل دیگر می‌باشد.

1- Organic phosphate
2- Polyol

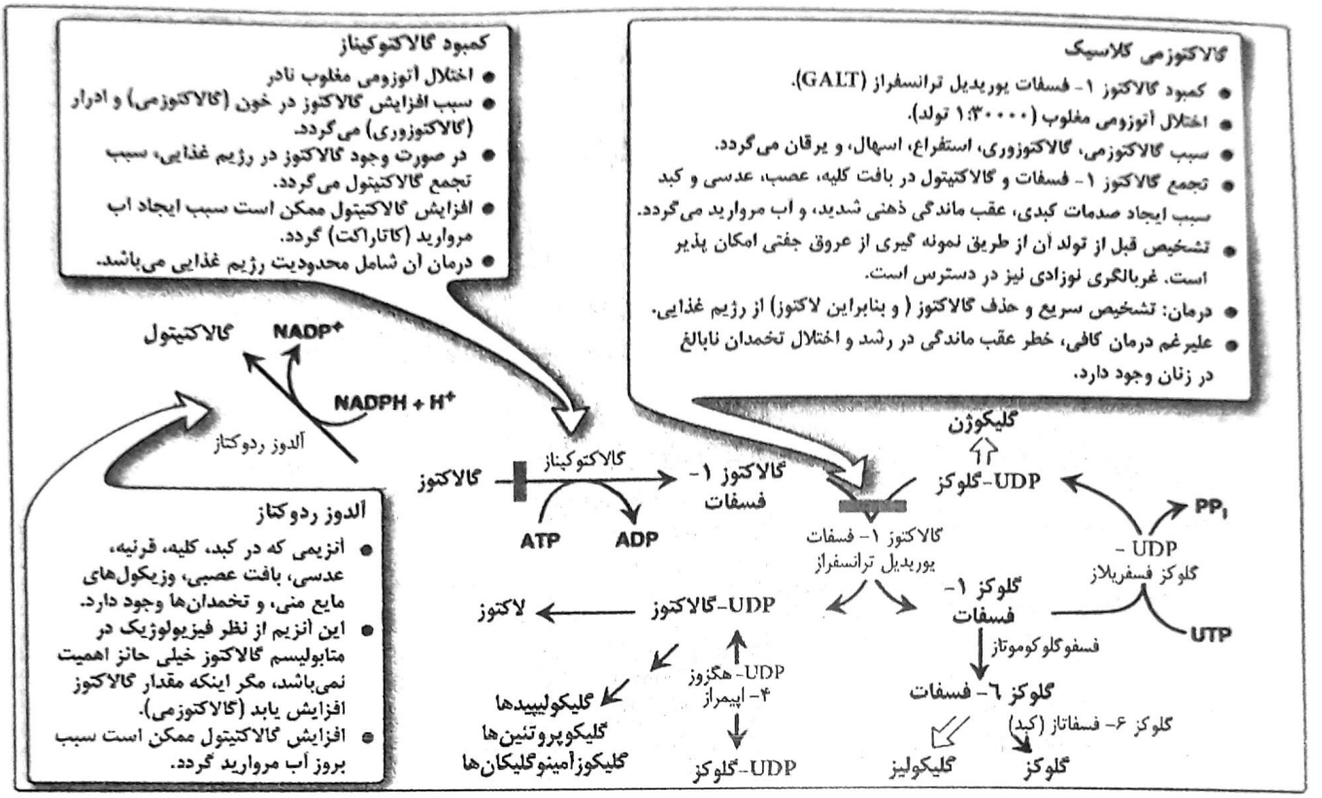
۱. تولید سوربیتول (Synthesis of sorbitol): *آلدوز ردوکتاز*[1] گلوکز را برای تولید سوربیتول (گلوسیتول[2] شکل ۴-۱۲) احیاء می‌کند. این آنزیم در بسیاری از بافت‌ها یافت می‌شود، از جمله شبکیه، سلول‌های شوان در اعصاب محیطی، کبد، کلیه، جفت، گلبول‌های قرمز خون و در سلول‌های تخمدان و وزیکول سمینال‌ها. در سلول‌های کبد، تخمدان‌ها و وزیکول سمینال آنزیم سومی به نام *سوربیتول دهیدروژناز*[3] وجود دارد که می‌تواند سوربیتول را اکسید کرده و فروکتوز تولید کند (شکل ۴-۱۲ را ببینید). مسیر تولید فروکتوز از گلوکز (که دارای دو واکنش است) در وزیکول سیمنال‌ها به سود سلول‌های اسپرم عمل می‌کند. چرا که اسپرم‌ها فروکتوز را به عنوان اصلی‌ترین منبع انرژی خود استفاده می‌کنند. مسیر تولید فروکتوز از سوربیتول در کبد با مکانیسمی انجام می‌شود که همهٔ سوربیتول موجود را به ماده‌ای تبدیل می‌کند که می‌تواند وارد راه گلیکولیز یا گلوکونئوژنز شود.

۲. اثر هیپرگلیسمی بر روی سوخت و ساز سوربیتول (The effect of hyperglycemia on sorbitol metabolism): چون برای ورود گلوکز به داخل سلول‌هایی که در پاراگراف قبلی ذکر شد، به انسولین نیازی نیست ممکن است مقادیر زیادی گلوکز به هنگام *هیپرگلیسمی* وارد این سلول‌ها شود، برای مثال در دیابت کنترل نشده، افزایش غلظت گلوکز درون سلولی و یک منبع کافی NADPH سبب می‌شود تا *آلدوز ردوکتاز* تولید سوربیتول را افزایش دهد که نمی‌تواند به طور مؤثر از میان غشاهای سلولی عبور کند و از این رو، محبوس در درون سلول باقی می‌ماند (شکل ۴-۱۲). این پدیده در جاهایی که *سوربیتول دهیدروژناز* کم می‌باشد یا وجود ندارد مثل شبکیه، عدسی، کلیه، و سلول‌های عصبی تشدید می‌گردد. در نتیجه تجمع سوربیتول در این سلول‌ها سبب اثر اسمزی قوی و بنابراین، تورم سلولی در اثر احتباس آب می‌شود. بعضی از تغییرات آسیب‌شناسی دیابت می‌تواند تا حدودی به پدیده‌هایی مثل آب مروارید، **نوروپاتی محیطی** (مترجم: آسیب به نورون‌ها که می‌تواند به صورت حسی یا حرکتی باشد.) و اختلالات عروق کوچک نسبت داده شود که منجر به نوروپاتی و رتینوپاتی (مترجم: آسیب دائمی یا موقت به شبکیه که معمولاً نشان‌دهندهٔ یک مشکل عمومی است) (برای مبحث عوارض دیابت ر.ک به صفحهٔ ۵۴۴) می‌شود.



شکل ۴-۱۲
متابولیسم سوربیتول.

1- Aldose reductase
2- Glucitol
3- Sorbitol dehydrogenase



شکل ۵-۱۲
متابولیسم گالاکتوز.

III. سوخت و ساز گالاکتوز

III. GALACTOSE METABOLISM

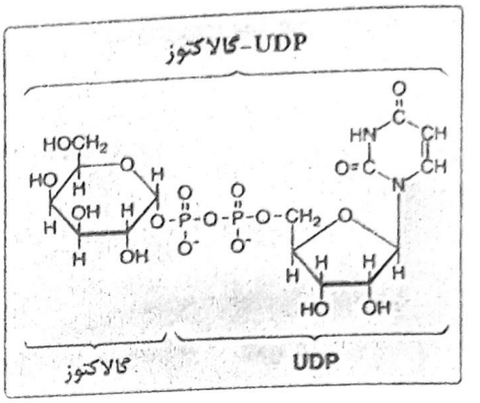
منبع اصلی غذایی گالاکتوز، لاکتوز[1] (گالاکتوزیل بتا ۱ و ۴ -گلوکز) است که از شیر و فرآورده‌های آن به دست می‌آید. [توجه: هضم لاکتوز توسط *بتا - گالاکتوزیداز (لاکتاز)*[2] غشاء سلول‌های مخاطی روده در صفحه ۱۵۹ توضیح داده شده است]. قسمتی از گالاکتوز می‌تواند از تجزیهٔ لیزوزومی کربوهیدرات‌های مرکب مانند گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها به دست بیاید، که از اجزای مهم غشاء هستند. گالاکتوز نیز مانند فروکتوز برای ورود به داخل سلول‌ها به انسولین وابسته نمی‌باشد.

الف. فسفوریلاسیون گالاکتوز

A. Phosphorylation of galactose

گالاکتوز مانند فروکتوز قبل از این که متابولیزه شود بایستی فسفریله گردد. اغلب بافت‌ها آنزیم به خصوصی برای این منظور دارند، *گالاکتوکیناز*[3]، که

1- lactose
2- lactase
3- Galactokinase



شکل ۶-۱۲
ساختار UDP - گالاکتوز.

می‌تواند گالاکتوز ۱ - فسفات[1] تولید کند (شکل ۵-۱۲). همانند سایر کینازها، ATP دهندهٔ فسفات می‌باشد.

ب. تشکیل UDP - گالاکتوز

B. Formation of UDP-galactose

گالاکتوز ۱ - فسفات نمی‌تواند وارد چرخهٔ گلیکولیتیک شود مگر این که ابتدا به UDP - گالاکتوز تبدیل شود (شکل ۵-۱۲). در اینجا واکنش جابه‌جایی بین UDP - گلوکز با گالاکتوز ۱ - فسفات رخ می‌دهد که منجر به تولید *UDP* - گالاکتوز و گلوکز ۱ - فسفات می‌شود (شکل ۶-۱۲). آنزیمی که این واکنش را انجام می‌دهد گالاکتوز ۱ - فسفات یوریدیل ترانسفراز[2] (GALT) می‌باشد.

ج. استفاده از UDP - گالاکتوز به عنوان منبع کربن برای گلیکولیز یا گلوکونئوژنز

C. Use of UDP-galactose as a carbon source for glycolysis or gluconeogenesis

برای این که UDP - گالاکتوز به جریان اصلی متابولیسم گلوکز وارد شود ابتدا بایستی توسط *UDP* - هگزوز ۴ اپی‌مراز به فرم اپی‌مر C-۴، UDP گلوکز، تبدیل شود. این UDP - گلوکز جدید (که از UDP - گالاکتوز اولیه به دست آمده) می‌تواند در خیلی از واکنش‌های بیوسنتتیک شرکت کند؛ همان طور که در واکنش GALT که در بالا توصیف گردید مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۵-۱۲ خلاصه‌ای از این مبادله را نشان می‌دهد). [توجه: کمبودهای اپی‌مراز که نادر هستند شناخته شده‌اند].

د. نقش UDP - گالاکتوز در واکنش‌های بیوسنتیک

D. Role of UDP-glactose in iosynthetic reactions

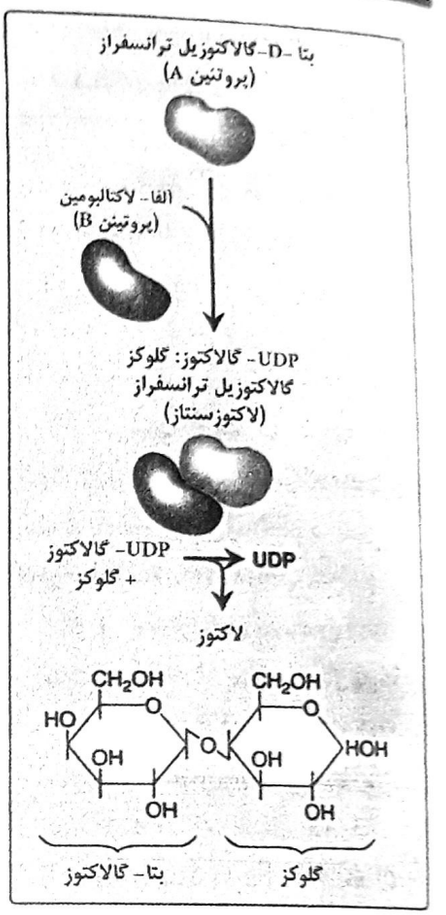
UDP گالاکتوز می‌تواند به عنوان دهندهٔ گالاکتوز در تعدادی از مسیرهای تولیدی[3] مثل تولید لاکتوز (به زیر نگاه کنید)، گلیکوپروتئین (ر.ک به صفحه ۲۷۵)، گلیکولیپیدها (ر.ک به صفحه ۳۴۰) و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (ر.ک به صفحه ۲۶۶). [توجه: اگر گالاکتوز از راه غذا فراهم نشود (مثلاً زمانی که در اثر کمبود *بتا* - گالاکتوزیداز در افراد مبتلا به عدم تحمل لاکتوز، گالاکتوز از لاکتوز نمی‌تواند آزاد شود)]. نیاز تمام بافت‌ها به UDP می‌تواند از طریق اثر UDP - هگزوز بر روی UDP - گلوکز (که به طور مؤثری از گلوکز ۱ - فسفات تولید می‌شود) تأمین گردد (شکل ۵-۱۲ را ببینید).

1- Galactose 1-phesphate
2- Galactose 1-phosphate uridyltransferase
3- Synthetic

هـ اختلالات سوخت و ساز گالاکتوز

E. Disorders of galactose metabolism

GALT در افراد مبتلا به گالاکتوزومی کلاسیک دچار نقص است (ر.ک به شکل ۵-۱۲). در این بیماری، گالاکتوز ۱- فسفات و در این صورت گالاکتوز در سلول‌ها تجمع می‌یابند. پیامدهای فیزیولوژیک، مشابه عدم تحمل ارثی فروکتوز است (ر.ک به صفحه ۲۳۶). امّا دامنهٔ گسترده‌تری از بافت‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. گالاکتوز تجمع یافته به مسیرهای جانبی منحرف می‌شود مانند تولید گالاکتیکول. این واکنش توسط *آلدوز ردوکتاز* انجام شده، همان آنزیمی که گلوکز را به سوربیتول تبدیل می‌کند (ر.ک صفحه ۲۳۸) [توجه: کمبود گالاکتوکیناز منجر به یک اختلال کم خطرتر سوخت و ساز گالاکتوزومی می‌شود، اگر چه که آب مروارید اتفاق می‌افتد (شکل ۷-۱۲)].



شکل ۷-۱۲
سنتز لاکتوز.

IV. LACTOSE SYNTHESIS — IV. تولید لاکتوز

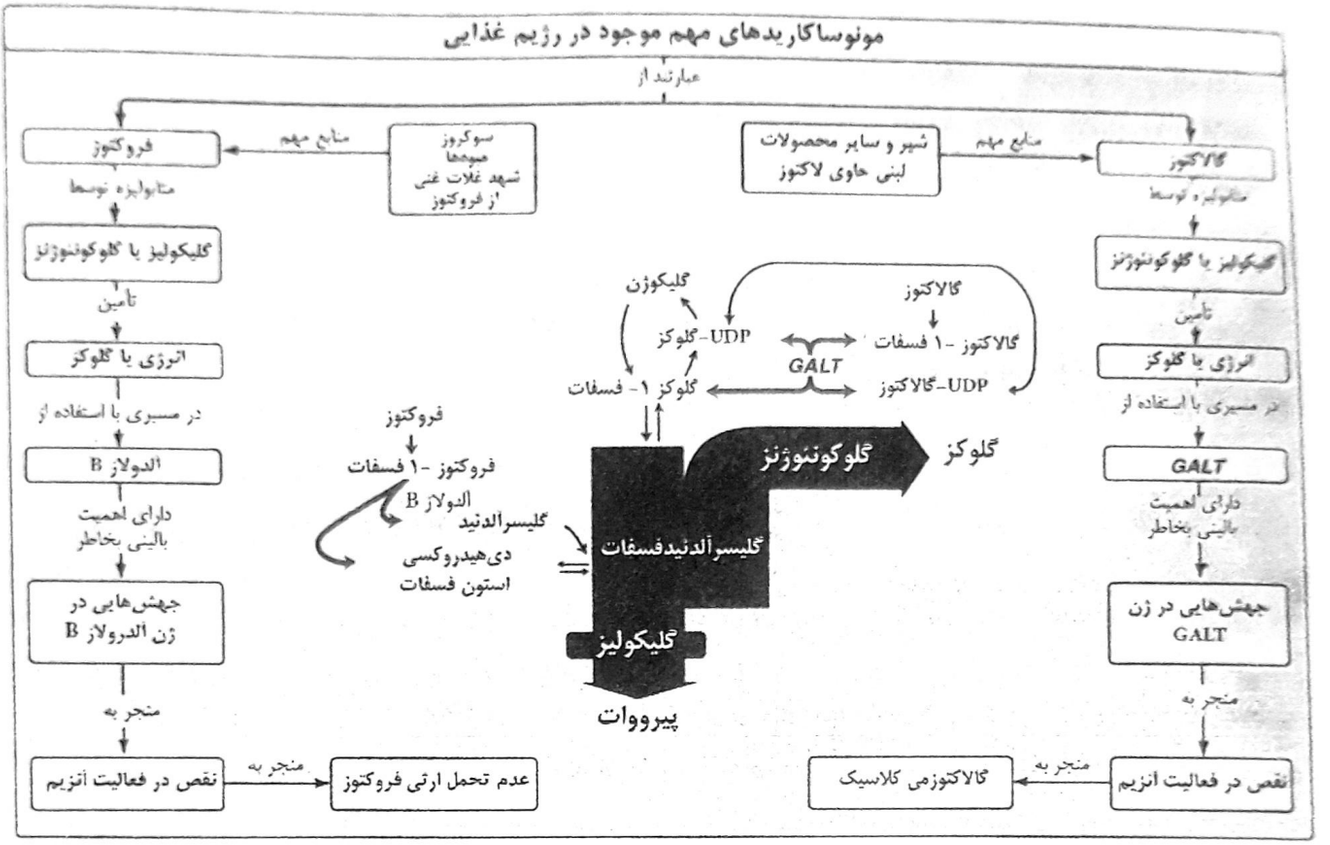
لاکتوز یک دی‌ساکارید است که شامل یک مولکول بتا - گالاکتوز متصل به گلوکز با پیوند بتا (۴←۱) می‌باشد. لاکتوز به عنوان قند شیر شناخته شده است، در غده‌های شیری اغلب پستانداران تولید می‌شود. بنابراین شیر و فرآورده‌های لبنی منابع لاکتوز می‌باشند. لاکتوز در جسم گلژی توسط *لاکتوز سنتاز*[1] (*UDP - گالاکتوز: گلوکز گالاکتوزیل ترانسفراز*[2])، که گالاکتوز را از UDP - گالاکتوز به گلوکز منتقل و همراه با آزادشدن UDP، تولید می‌شود (شکل ۷-۱۲). این آنزیم از دو پروتئین A و B تشکیل شده است. پروتئین A یک *بتا - D - گالاکتوزیل ترانسفراز* است و در بسیاری از بافت‌های بدن وجود دارد. در بافت‌های غیر از غدد شیری، این آنزیم گالاکتوز را از UDP - گالاکتوز به *N استیل D - گلوکوزآمین* منتقل می‌کند و باعث تشکیل همان پیوند بتا (۴←۱) که در لاکتوز وجود دارد و تولید N - استیل لاکتوز آمین (یکی از اجزای تشکیل‌دهندهٔ گلیکوپروتئین‌های ساختاری مهم متصل به N) می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۲۷۶). در مقابل، پروتئین B فقط در غدد شیر یافت می‌شود. این پروتئین یک *آلفا - لاکتوآلبومین*[3] است که در اثر تحریک هورمون پپتیدی *پرولاکتین*[4] ساخته می‌شود. پروتئین B یک کمپلکس با آنزیم یعنی پروتئین A تشکیل می‌دهد، که این عمل باعث می‌شود پروتئین A، ویژگی آن ترانسفراز را عوض می‌کند. بنابراین به جای تولید N - استیل لاکتوزامین، لاکتوز تولید می‌شود (شکل ۷-۱۲). **(مترجم: آنزیم ترانسفراز یا پروتئین A به تنهایی N - استیل لاکتوز آمین تولید می‌کند ولی وقتی با پروتئین B ترکیب می‌شود لاکتوز تولید می‌نماید).**

1- Lactose synthase
2- UDP-galactose: glucose galactosyltransferase
3- α-Lactalbumin
4- Prolactin

۷. خلاصه

V. CHAPTER SUMMARY

منبع اصلی فروکتوز **ساکارز** است، زمانی که شکسته می‌شود به یک میزان مول فروکتوز و گلوکز آزاد می‌کند (شکل ۸-۱۲). ورود فروکتوز به سلول‌های بدن **مستقل از انسولین** است. فروکتوز نخست توسط **فروکتوکیناز** به **فروکتوز ۱- فسفات** فسفریله می‌شود و سپس توسط **آلدولاز B** به **دی‌هیدروکسی فسفات** و گلیسرآلدئید شکسته می‌شود. این آنزیم‌ها در **کبد، کلیه** و مخاط رودهٔ کوچک یافت می‌شوند. **کمبود فروکتوکیناز** سبب بیماری خوش‌خیم (فروکتوزوری اساسی)، امّا **کمبود** *آلدولاز* **B** سبب **عدم تحمل ارثی فروکتوز (HFI)** می‌شود، که اگر فروکتوز (و ساکارز) در رژیم غذایی به شدت محدود نشوند، **هیپوگلیسمی شدید** و **نارسایی کبدی** منجر به **مرگ** می‌شود. **مانوز**، جزء مهمی از گلیکوپروتئین‌ها است که توسط *هگزوکیناز* به **مانوز ۶ - فسفات** فسفریله می‌شود، در ضمن به صورت برگشت‌پذیر توسط *فسفومانوز ایزومراز* به **فروکتوز ۶ - فسفات** تبدیل می‌گردد. **گلوکز** می‌تواند توسط *آلدوز ردوکتاز* در خیلی بافت‌ها به **سوربیتول** (گلوسیتول) احیاء شود، از جمله **عدسی‌ها، شبکیه سلول‌های شوان، کبد، کلیه**، تخمدان‌ها و **وزیکول سمینال‌ها**. در سلول‌های **کبد، تخمدان‌ها** و **وزیکول سمینال‌ها** آنزیم دیگری، **سوربیتول دهیدروژناز**، می‌تواند با سوربیتول را برای تولید **فروکتوز** اکسید کند. **هیپرگلیسمی** از تجمع سوربیتول در سلول‌هایی که کمبود *سوربیتول دهیدروژناز* دارند نتیجه می‌شود در نتیجه وقایع اسمزی سبب تورم سلولی، ممکن است با **تشکیل آب مروارید، نوروپاتی محیطی، نفروپاتی** و **رتینوپاتی** که در دیابت دیده شده است. مرتبط باشد منبع اصلی غذایی گالاکتوز **لاکتوز** است. ورود گالاکتوز به سلول‌ها مستقل از انسولین است. گالاکتوز ابتدا توسط *گالاکتوکیناز* (کمبود آن موجب آب مروارید می‌گردد) به **گالاکتوز ۱ - فسفات فسفریله** می‌شود. این ترکیب توسط *گالاکتوز ۱ - فسفات یوریدیل ترانسفراز* **(GALT)** به **UDP - گالاکتوز** تبدیل می‌شود. تجمعات گالاکتوز ۱ - فسفات و گالاکتوز اضافی توسط *آلدوز ردوکتاز* به **گالاکتیکول** تبدیل می‌شود. این امر سبب **آسیب کبدی، عقب‌افتادگی ذهنی شدید، و آب مروارید** می‌گردد. برای درمان حذف گالاکتوز (و لاکتوز) از رژیم غذایی ضروری است. UDP - گالاکتوز برای ورود به جریان اصلی سوخت و ساز گلوکز، بایستی ابتدا توسط *UDP - هگزوز ۴ - اپی‌مراز* به UDP - گلوکز تبدیل شود. این آنزیم همچنین می‌تواند برای تولید UDP - گالاکتوز از UDP - گلوکز زمانی که برای ساخت کربوهیدرات‌های ساختاری نیاز است، استفاده شود. **لاکتوز** یک دی‌ساکارید است که شامل **گالاکتوز و گلوکز** می‌باشد. شیر و دیگر محصولات لبنی منابع غذایی لاکتوز هستند. لاکتوز توسط *لاکتوز سنتاز* در **غدد پستانی شیرده** از **UDP - گالاکتوز و گلوکز** تولید می‌شود. این آنزیم دو زیر واحد دارد، **پروتئین A** (که یک *گالاکتوزیل ترانسفراز* است که در اکثر سلول‌هایی که **N - استیل لاکتوزآمین** تولید می‌کنند، یافت می‌شود) و **پروتئین B** (آلفا - لاکت آلبومین که تنها در غدد پستانی شیرده یافت می‌شود و توسط هورمون پپتیدی **پرولاکتین** تولید آن تحریک می‌شود)، هنگامی که هر دو زیر واحد حضور دارند، *ترانسفراز لاکتوز* تولید می‌کند.



شکل ۸-۱۲

نقشهٔ مفاهیم کلیدی برای متابولیسم فروکتوز و گالاکتوز. [توجه: GALT = گالاکتوز ۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز.]

سؤالات درسی Study Questions

۱-۱۲. به دنبال تزریق درون وریدی لاکتوز به یک موش، لاکتوز متابولیزه نشد، البته، لاکتوز خوراکی سریعاً متابولیزه می‌گردد. با مقایسهٔ این مشاهدات می‌توان نتیجه گرفت:

الف) *لاکتاز* در سرم وجود دارد.

ب) *گالاکتوکیناز* کبدی ندارد.

ج) *مالتاز* در سرم ندارد.

د) *لاکتاز* در روده وجود دارد.

پاسخ صحیح = د. *لاکتاز* و *مالتاز* آنزیم‌های روده‌ای هستند و در سرم یافت نمی‌شوند، بنابراین لاکتوز خورده شده تجزیه می‌گردد ولی لاکتوز تزریق شده خیر. اگر گالاکتوکیناز کبدی وجود نداشته باشد جزء گالاکتوز لاکتوز متابولیزه نمی‌شود ولی جزء گلوکز متابولیزه می‌گردد.

۱۲-۲. خانمی با گالاکتوزومی کلاسیک با وجود نقص GALT همچنان توانایی تولید لاکتوز در شیر را دارد، چون که:

الف) گالاکتوز آزاد (غیرفسفریله) پذیرنده گلوکز منتقل شده توسط لاکتوز *سنتاز* در تولید لاکتوز است.

ب) گالاکتوز می‌تواند از مادهٔ سوختی گلوکز با اپیمریزاسیون تولید شود.

ج) *هگزوکیناز* می‌تواند به طور کارآمدی گالاکتوز غذا را به گالاکتوز ۱ – فسفات فسفریله کند.

د) آنزیم ناقص در گالاکتوزومی توسط هورمون تولید شده در غدهٔ شیری فعال می‌گردد.

ه) گالاکتوز می‌تواند فروکتوز با *ایزومراز* یون تولید شود.

پاسخ صحیح = ب. *UDP* – هگزوز ۴ – *اپی‌مراز* UDP گلوکز را به UDP گالاکتوز تبدیل می‌کند؛ بنابراین شکل مناسب گالاکتوز را برای تولید لاکتوز فراهم می‌کند. UDP – گالاکتوز، نه گالاکتوز آزاد، منبع قسمت گالاکتوز لاکتوز است. گالاکتوز توسط *هگزوکیناز* به گالاکتوز ۱ – فسفات تبدیل نمی‌شود گالاکتوزومی در نتیجهٔ نقص GALT ایجاد می‌شود در بدن انسان ایزومریزاسیون اتفاق نمی‌افتد.

۱۲-۳. یک پسر ۵ ماهه را پیش پزشک آوردند به علت استفراغ، عرق‌ریزی شبانه و لرز، پیشینه او نشان می‌دهد که این علائم پس از مصرف آب میوه‌هایی که به آن داده شده به دلیل این که پستان مادر را نمی‌گرفته، آغاز شده است. از معاینات بدنی بزرگی کبد مشخص شد. آزمایشات بر روی ادرار کودک برای قندهای احیاء مثبت بود امّا در آن گلوکز وجود نداشت. نوزاد احتمالاً مبتلا است به:

الف) نقص *آلدولاز B*

ب) نقص *فروکتوکیناز*

ج) نقص *گالاکتوکیناز*

د) نقص *بتا – گالاکتوسیداز*

ه) نقص *گلوکز – ۶ فسفات*

پاسخ صحیح = الف. علائم عدم تحمل فروکتوز را نشان می‌دهد یک نقص در آلدولاز B نقص در *فروکتوکیناز* یا *گالاکتوکیناز* ارتباط دارد، با علائم خوش‌خیمی که با افزایش میزان فروکتوز در خون و ادرار مشخص می‌شود. نقص در *بتا – گالاکتوزیداز* (*لاکتاز*) سبب کاهش توانایی تجزیهٔ لاکتوز (قند شیر) می‌شود. نقص مادرزادی لاکتاز بسیار نادر است و بسیار زودتر در این کودک ظاهر می‌شود و علائم متفاوتی دارد. نقص *لاکتاز* عادی (هیپولاکتازی بزرگسالان) در بزرگسالی رخ می‌دهد. علائم نقص *گلوکز – ۶فسفاتاز* در نتیجهٔ گرسنگی است و ارتباطی به خوردن آب میوه ندارد.

۱۲-۴. تولید لاکتوز برای تولید شیر توسط غدد شیری لازم است، در تولید لاکتوز:

الف) گالاکتوز از گالاکتوز ۱ – فسفات توسط *گالاکتوزیل ترانسفراز* (پروتئین A) به گلوکز منتقل می‌شود، برای تولیدشدن لاکتوز

ب) پروتئین A به صورت انحصاری در تولید لاکتوز استفاده می‌شود.

ج) آلفا – لاکتاآلبومین (پروتئین B) حساسیت قند پروتئین A را با افزایش Km آن را برای گلوکز تنظیم می‌کند.

د) بیان پروتئین B با پرولاکتین تحریک می‌شود.

پاسخ صحیح = د. بیان آلفا – لاکتاآلبومین (پروتئین B) با هورمون پرولاکتین زیاد می‌شود. UDP – گالاکتوز شکلی است که توسط *گالاکتوزیل ترانسفراز* (پروتئین A) استفاده می‌شود. پروتئین A در تولید قند آمین‌دار N – استیل لاکتوزآمین نیز نقش دارد. پروتئین B میل ترکیبی پروتئین A را برای گلوکز افزایش می‌دهد و بنابراین Km را کاهش می‌دهد.

۱۳

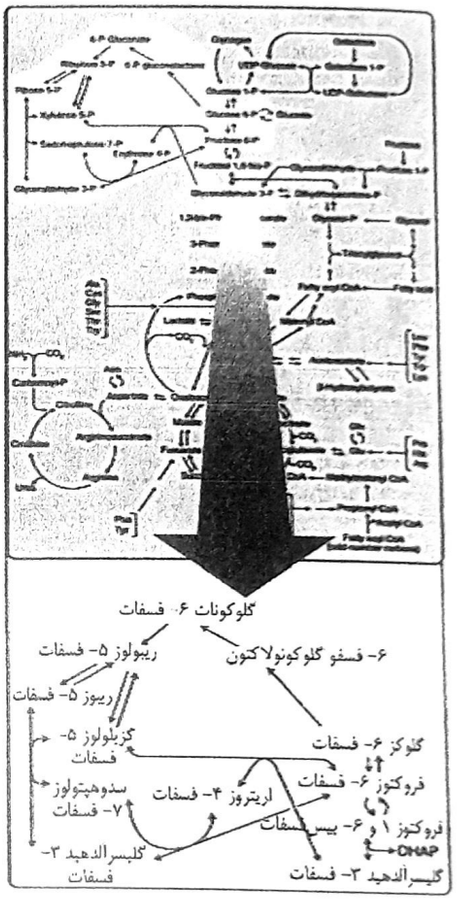
مسیر پنتوز فسفات و NADPH

Pentose Phosphate Pathway and NADPH

منتخب یگانه

I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

مسیر پنتوز فسفات یا PPP (که مسیر هگزوز منوفسفات یا HMP[1] یا ۶-فسفوگلوکونات نیز نامیده می‌شود) در سیتوزول سلول‌ها رخ می‌دهد. این مسیر شامل دو واکنش اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر و متعاقباً یک سری تبدیل متقابل قندهای فسفاته است، که به صورت برگشت‌پذیر انجام می‌گیرد (شکل ۱-۱۳). در این چرخه هیچ ATPی به صورت مستقیم تولید یا مصرف نمی‌گردد. کربن شماره ۱-گلوکز ۶ فسفات (G6P) به صورت CO_2 آزاد شده و به ازای هر ملکول گلوکز ۶- فسفات (G6P) که وارد قسمت اکسیداتیو شود، دو ملکول NADPH تولید می‌گردد. سرعت و جهت واکنش‌های برگشت‌پذیر مسیر پنتوز فسفات، با عرضه و تقاضای حد واسط‌های چرخه تعیین می‌گردد. این مسیر، بخش عمده NADPH بدن را تأمین می‌کند، که به عنوان یک احیاءکننده بیوشیمیایی عمل می‌کند. همچنین ریبوز ۵- فسفات مورد نیاز بیوسنتز نوکلئوتیدها (ر.ک به صفحه ۴۷۱) را تولید نموده و از طرفی مکانیسمی را برای استفاده متابولیکی از قندهای پنج کربنه حاصله از مواد غذایی، یا تخریب کربوهیدرات‌های ساختاری بدن ایجاد می‌نماید.

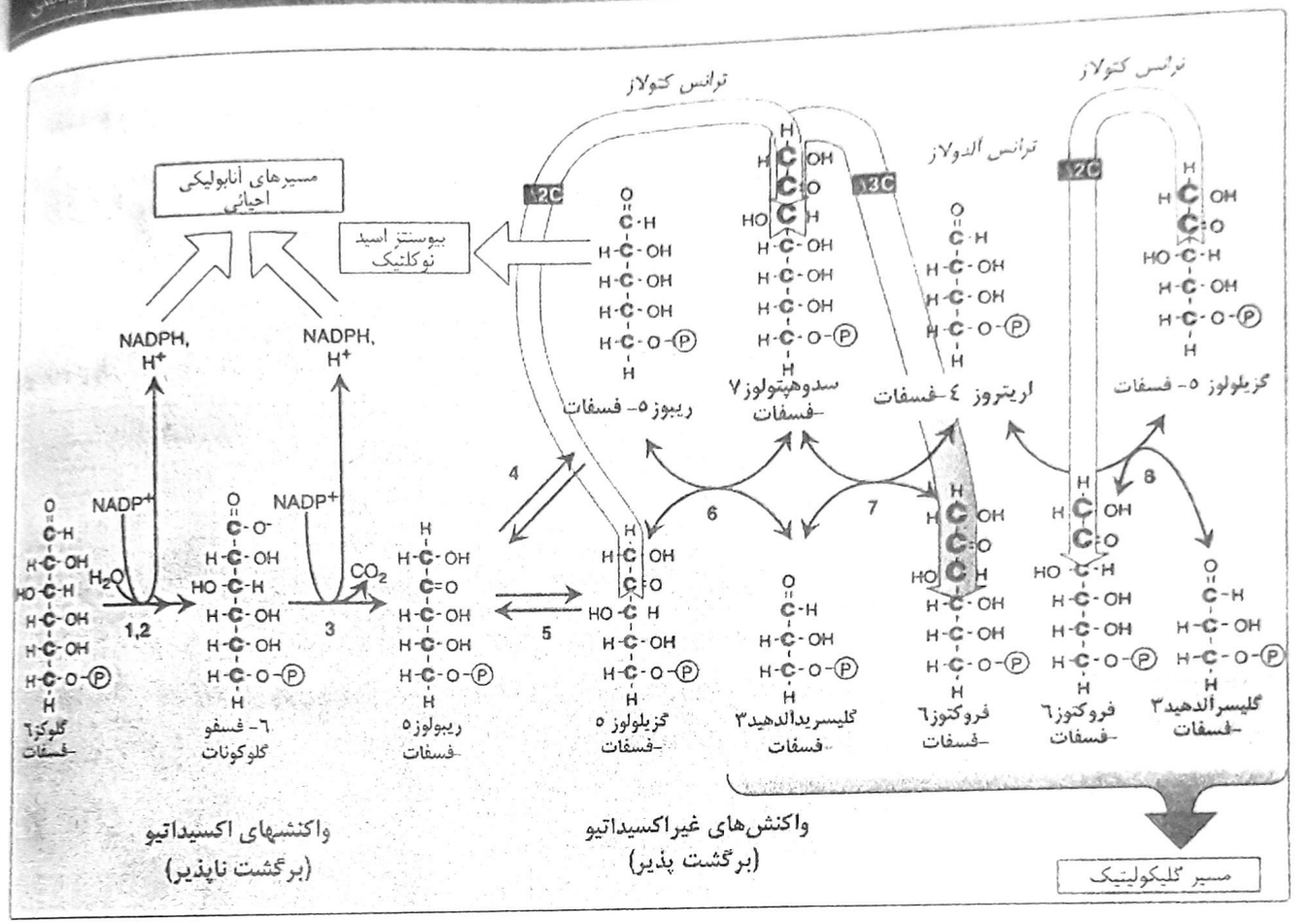


شکل ۱-۱۳.
مسیر هگزوز منوفسفات که به صورت جزئی از نقشه متابولیکی نشان داده شده است (برای مشاهده جزئیات بیشتر مسیر متابولیک به شکل ۲-۸ رجوع کنید).

II. واکنش‌های اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر — II. IRREVERSIBLE OXIDATIVE REACTIONS

جزء اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات شامل سه واکنش است که منجر به تشکیل ریبولوز ۵- فسفات، CO_2 و دو ملکول NADPH به ازای هر ملکول گلوکز ۶- فسفات اکسید شده می‌شود (شکل ۲-۱۳). این قسمت مسیر به خصوص در کبد، غدد پستانی شیرده و بافت چربی (که در بیوسنتز اسیدهای چرب وابسته به NADPH فعال هستند) (ر.ک به صفحه ۳۰۴)، بیضه، تخمدان، جفت و قشر فوق کلیه (که در بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی وابسته به NADPH فعال هستند) (ر.ک به صفحه ۲۸۳) و همچنین در اریتروسیتها که برای حفظ گلوتاتیون احیاء نیازمند NADPH هستند (ر.ک به صفحه ۲۵۵) حائز اهمیت است.

1- Hexose Monophosphate Pathway



شکل ۲-۱۳

واکنش‌های مسیر هگزوز منوفسفات. اسامی آنزیم‌های شماره‌گذاری شده در بالا به ترتیب عبارتند از: ۱،۲) *گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز* و ۶- فسفوگلوکونولاکتون هیدرولاز، ۳) ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز، ۴) ریبوز ۵- فسفات ایزومراز، ۵) فسفوپنتوز اپیمراز ۶) و ۸) ترانس کتولاز (کوآنزیم: تیامین پیروفسفات) و ۷) ترانس آلدولاز، Δ2C = دو کربن در واکنش‌های ترانس کتولاز انتقال می‌یابند. Δ3C: سه کربن در واکنش ترانس آلدولاز انتقال می‌یابند.

الف. دهیدروژناسیون گلوکز ۶ - فسفات

A. Dehydrogenation of glucose 6-phosphate

گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD)، اکسیداسیون برگشت‌ناپذیر گلوکز ۶- فسفات به ۶-فسفوگلوکونولاکتون را در واکنشی که کوآنزیم اختصاصی آن $NADP^+$ است، کاتالیز می‌کند. مسیر پنتوز فسفات در واکنش G6PD کنترل می‌شود. NADPH یک مهارکننده رقابتی قوی این آنزیم بوده و در اکثر شرایط متابولیکی نسبت $\frac{NADPH}{NADP^+}$ به اندازه کافی بالا هست تا فعالیت آنزیم را مهار نماید. هرچند با افزایش نیاز به NADPH، نسبت $\frac{NADPH}{NADP^+}$ کاهش یافته و سرعت انجام همه واکنش‌های چرخه، در پاسخ به افزایش فعالیت G6PD افزایش می‌یابد. انسولین موجب افزایش بیان ژن G6PD شده و سرعت انجام واکنش‌های مسیر در وضعیت (سیری)

افزایش خواهد یافت.

ب. تشکیل ریبولوز ۵- فسفات

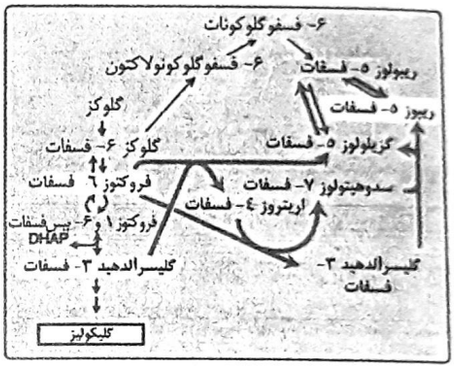
B. Formation of ribulose 5-phosphate

۶-فسفوگلوکونولاکتون با آنزیم ۶-فسفوگلوکونولاکتون هیدرولاز، هیدرولیز می‌شود. این واکنش برگشت‌ناپذیر بوده و محدودکننده سرعت نمی‌باشد. دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو محصول (۶- فسفوگلوکونات) با ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود. این واکنش برگشت‌ناپذیر یک قند پنتوز فسفات (ریبولوز ۵ - فسفات)، یک ملکول CO_2 (حاصله از کربن شماره ۱ گلوکز) و ملکول دوم NADPH (ر.ک به شکل ۲-۱۳) را تولید می‌کند.

III. واکنش‌های غیراکسیداتیو برگشت‌پذیر

III. REVERSIBLE NONOXIDATIVE REACTIONS

واکنش‌های غیراکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات در تمام انواع سلول‌هایی که اسید نوکلئیک و نوکلئوتید سنتز می‌کنند، رخ می‌دهد. این واکنش‌ها تبدیل متقابل قندهای حاوی سه تا هفت کربن را کاتالیز می‌کنند (ر.ک به شکل ۲-۱۳). این واکنش‌های برگشت‌پذیر اجازه می‌دهند ریبولوز ۵- فسفات (که از قسمت اکسیداتیو مسیر تولید می‌شود) به ریبوز ۵- فسفات (که برای سنتز نوکلئوتید ضروری است) (ر.ک به صفحه ۴۷۱) و یا به حد واسط‌های گلیکولیز یعنی فروکتوز ۶- فسفات و گلیسرآلدهید ۳- فسفات تبدیل شود. به عنوان مثال بسیاری از سلول‌ها که واکنش‌های احیایی بیوسنتزی را انجام می‌دهند، نیاز بیشتری به NADPH نسبت به ریبوز ۵ - فسفات دارند. در این مورد ترانس کتولاز (که دو واحد کربن را در واکنشی که نیاز به تیامین پیروفسفات (TPP) دارد، انتقال می‌دهد) و ترانس آلدولاز (که سه واحد کربن را انتقال می‌دهند) ریبولوز ۵- فسفات تولید شده که محصول نهایی واکنش‌های اکسیداتیو است، را به گلیسرآلدهید ۳- فسفات و فروکتوز ۶- فسفات (که حد واسط‌های گلیکولیز هستند) تبدیل می‌کند. برعکس در شرایطی که نیاز به ریبوز به منظور اضافه شدن به اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتید، نسبت به نیاز به NADPH بیشتر است، واکنش‌های غیراکسیداتیو، ریبوز ۵- فسفات را از گلیسرآلدهید ۳ - فسفات و فروکتوز ۶- فسفات و در غیاب مراحل اکسیداتیو بیوسنتز می‌کند (ر.ک به شکل ۳-۱۳).

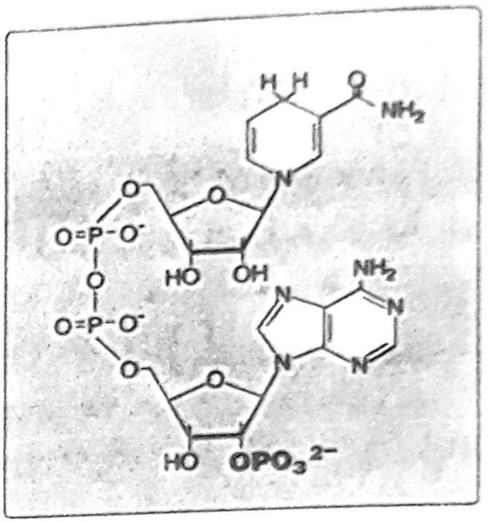


شکل ۳-۱۳
تشکیل ریبوز ۵ ـ فسفات از حد واسط‌های گلیکولیز.

> تیامین پیروفسفات علاوه بر ترانس کتولاز، برای کمپلکس‌های آنزیمی پیرووات دهیدروژناز، آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز، چرخه TCA و دهیدروژناز آلفا- کتواسید شاخه‌دار در متابولیسم اسیدهای آمینه نیز مورد نیاز است.

IV. USES OF NADPH — IV. کاربردهای NADPH

تنها تفاوت بین کوآنزیم $NADP^+$ و NAD^+ وجود یک گروه فسفات در واحدهای ریبوزی $NADP^+$ است (ر.ک به شکل ۴-۱۳). این تفاوت به ظاهر کوچک در ساختار $NADP^+$، اجازه می‌دهد که با آنزیم‌های اختصاصی $NADP^+$ی واکنش کند که نقش‌های منحصر به فردی در سلول دارند. به طور مثال، در سیتوزول سلول‌های کبدی نسبت حالت پایدار $\frac{NADP^+}{NADPH}$ در حدود ۰/۱ است، که استفاده از NADPH در واکنش‌های بیوسنتزی احیاء را موجب می‌شود. برعکس نسبت بالای $\frac{NAD^+}{NADH}$ (حدود ۱۰۰۰) نقش اکسیداتیو NAD^+ را موجب می‌شود. در این بخش خلاصه‌ای از مهم‌ترین عملکردهای اختصاصی NADPH یا $NADP^+$ آورده می‌شود.



شکل ۴-۱۳
ساختمان NADPH

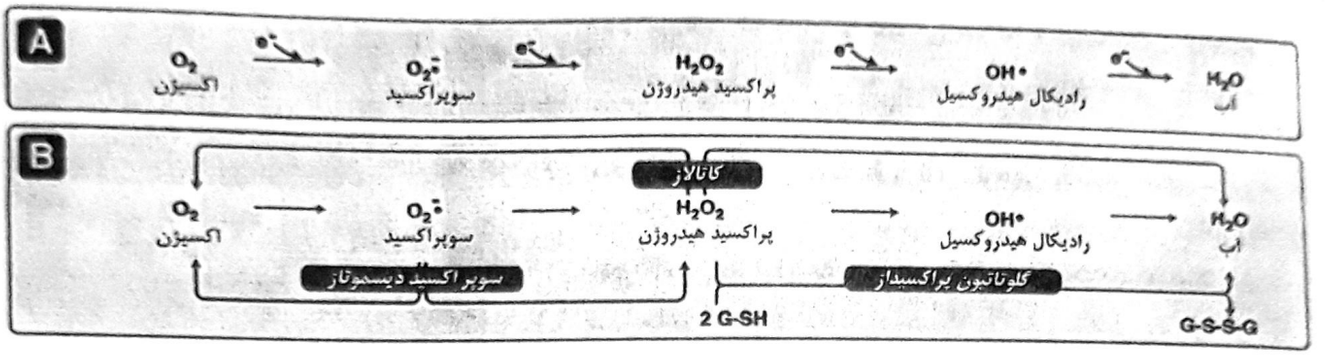
A. Reductive biosynthesis — الف. بیوسنتزهای احیایی

NADPH را می‌توان به عنوان یک ملکول با انرژی بالا در حد NADH در نظر گرفت. هر چند الکترون‌های NADPH برخلاف الکترون‌های NADH که برای انتقال اکسیژن ایفا نقش می‌کنند، برای استفاده در بیوسنتزهایی احیایی طراحی شده‌اند. (ر.ک به صفحه ۱۴۰) بنابراین در تغییر شکل‌های[1] مسیر پنتوز فسفات، قسمتی از انرژی گلوکز ۶ - فسفات به NADPH تبدیل می‌شود [ملکولی با پتانسیل احیاء منفی (ر.ک به صفحه ۱۴۳)] که می‌تواند بعد از آن در واکنش‌هایی که به یک دهنده الکترون نیاز دارند، تبدیل گردد.

B. Reduction of hydrogen peroxide — ب. احیاء پراکسید هیدروژن

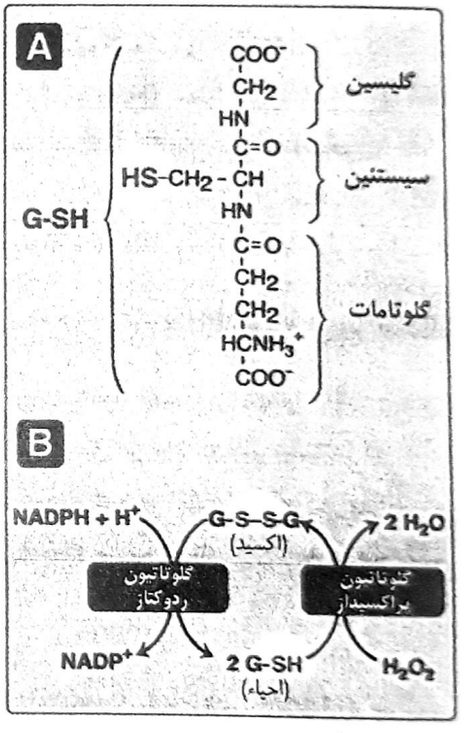
پراکسید هیدروژن یکی از اعضای گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[2] است، که از احیاء نسبی اکسیژن ملکولی به‌وجود می‌آید (ر.ک به شکل ۵-۱۳ الف). این ترکیبات به عنوان فرآورده جانبی متابولیسم هوازی (از طریق واکنش با داروها و سموم محیطی) و یا زمانی که سطح آنتی‌اکسیدان‌ها کاهش می‌یابد و همگی استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کنند، به‌وجود می‌آید. حد واسط‌های شدیداً فعال اکسیژن قادرند آسیب‌های شیمیایی جدی به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدهای غیراشباع وارد کنند، و همچنین منجر به مرگ سلولی شوند. ROS در بسیاری از فرایندهای بیماری‌زا مثل آسیب متعاقب برقراری مجدد جریان خون[3]، سرطان، بیماری‌های التهابی و پیری نقش دارد. سلول‌ها دارای چندین مکانیسم محافظتی برای به حداقل رساندن پتانسیل مسمومیت‌زائی این ترکیبات هستند.

1- Transformation
2- Reactive oxygen species
3- Reperfusion injury



شکل ۵-۱۳

الف) تشکیل حدواسط‌های فعال از اکسیژن ملکولی. ب) عملکردهای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان. G-SH = گلوتاتیون احیاء؛ G-S-S-G = گلوتاتیون اکسید.



شکل ۶-۱۳

الف) ساختمان گلوتاتیون (G-SH). [نکته: گلوتامات به جای پیوند آلفا- کربوکسیل از طریق یک پیوند گاما- کربوکسیل به سیستئین اتصال یافته است]. ب) احیاء پراکسید هیدروژن توسط NADPH از طریق گلوتاتیون.

۱. آنزیم‌هایی که واکنش‌های آنتی‌اکسیدانی را کاتالیز می‌کنند (Enzymes that catalyze antioxidant reactions).

گلوتاتیون احیاء یک تری‌پپتید تیول‌دار (گاما- گلوتامیل سیستئیل گلیسین) است که در اغلب سلول‌ها وجود داشته و قادر است پراکسید هیدروژن را به صورت شیمیایی سم‌زدایی کند (شکل ۵-۱۳ ب). این واکنش توسط آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز وابسته به سلنیوم کاتالیز شده، و تولید گوتاتیون اکسید می‌کند، که دیگر ویژگی‌های محافظتی ندارد. سلول‌ها در واکنشی با استفاده از NADPH (به عنوان یک منبع اکی‌والان‌های احیاءکننده) و توسط آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز، مجدداً گلوتاتیون احیاء تولید می‌کنند. بنابراین NADPH به طور غیرمستقیم الکترون را برای احیاء پراکسید هیدروژن فراهم می‌کند (شکل ۶-۱۳). (نکته: از آنجایی که اریتروسیت‌ها برخلاف سایر سلول‌ها منبع دیگری برای این کوآنزیم ضروری ندارند، به طور مطلق برای تأمین NADPH مورد نیاز خود به مسیر پنتوز فسفات وابسته‌اند). آنزیم‌های دیگری مثل سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، تبدیل سایر حد واسط‌های فعال و سمی اکسیژن را به محصولات غیرمضر کاتالیز می‌کنند. (شکل ۵-۱۳ ب) این آنزیم‌ها به شکل یک گروه، به عنوان یک سیستم دفاعی در محافظت برعلیه تأثیرات سمی گونه‌های فعال اکسیژن عمل می‌کنند.

۲. مواد شیمیایی آنتی‌اکسیدان (Antioxidant chemicals).

بعضی عوامل احیاءکننده داخل سلولی مثل آسکوربات، (ر.ک به صفحه ۵۹۱) ویتامین E (ر.ک به صفحه ۶۱۰) و بتا - کاروتن (ر.ک به صفحه ۵۹۸) قادر به احیاء و در نتیجه سمیت‌زدایی حد واسط‌های اکسیژن در آزمایشگاه هستند. مصرف مواد غذایی غنی از چنین ترکیبات حدواسطی، موجب کاهش خطر بعضی سرطان‌ها و نیز مشکلات مزمن

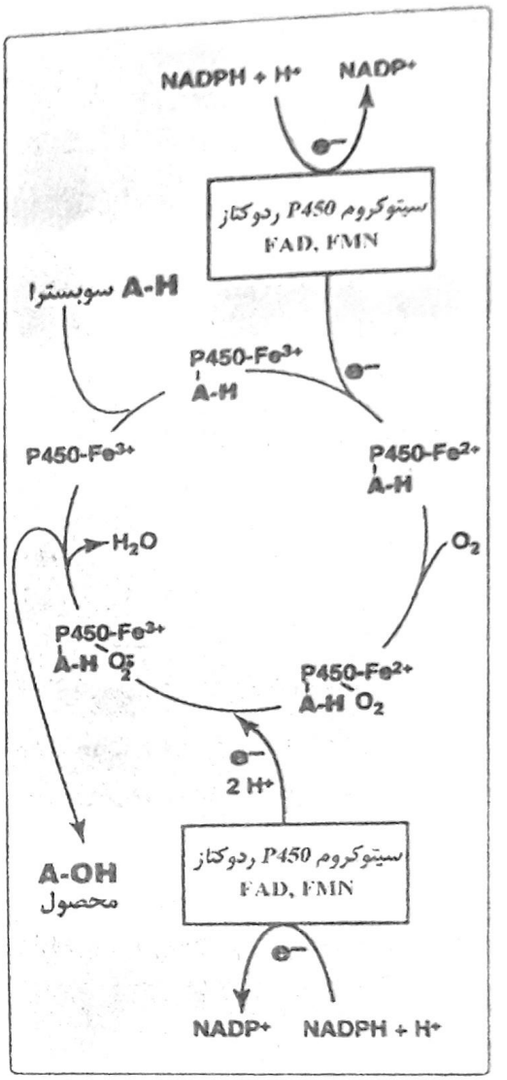
دیگر می‌شود. لذا چنین به نظر می‌رسد که تأثیرات چنین ترکیباتی، تا حدودی به دلیل توانایی آنها در بی‌اثرکردن اثرات سمی حد واسط‌های اکسیژن است. اما آزمایش‌های بالینی با آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان مکمل‌های غذایی، اثرات مفید قابل توجهی را نشان نداده‌اند. در مورد مکمل‌های غذایی با بتا-کاروتن، سرعت سرطان ریه در سیگاری‌ها به جای کاهش، افزایش یافته است. بنابراین تأثیرات بهبوددهنده میوه‌ها و سبزیجات در جهت سلامتی، احتمالاً واکنش متقابل پیچیده‌ای را در انواع ترکیبات طبیعی موجود در آنها نشان می‌دهد، که با مصرف ترکیبات آنتی‌اکسیدان به تنهایی، افزایش نمی‌یابد.

ج. سیستم سیتوکروم P450 منواکسیژناز
C. Cytochrome P450 monooxygenase system

منواکسیژنازها (اکسیدازهای با عمل مرکب[1]) یک اتم اکسیژن ملکولی را به یک سوبسترا وارد نموده (و ایجاد یک گروه کربوکسیل می‌کنند) و اتم دیگر به آب احیاء می‌شود. در سیستم سیتوکروم P450 منواکسیژناز، NADPH اکی‌والان احیاء مورد نیاز را با یکسری واکنش تأمین می‌کند (شکل ۷-۱۳). این سیستم در دو موقعیت مجزای سلولی عملکردهای مختلفی ایفاء می‌کند. واکنش کلی که با سیتوکروم P450 کاتالیز می‌شود به قرار زیر است:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \longrightarrow R\text{ - }OH + H2O + NADP^+$$

R ممکن است یک استروئید، دارو و یا مواد شیمیایی دیگر باشد (نکته: سیتوکروم P450ها (CYPs) ابر خانواده‌ای مرتبط به هم هستند، که دارای آنزیم‌های منواکسیژنازی حاوی هم بوده، و در انواع مختلفی از واکنش‌ها شرکت می‌کنند. نام P450 نشان‌دهنده جذب در 450nm توسط پروتئین است.



شکل ۷-۱۳
چرخه سیتوکروم P450 منواکسیژناز (الکترون‌ها از NADPH به FAD و FMN و سپس به آهن هم انتقال می‌یابند).

۱. سیستم میتوکندریایی (Mitochondrial system). سیستم میتوکندریایی سیتوکروم P450 منواکسیژناز، که در غشاء داخلی میتوکندری واقع است، در بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی نقش دارد. نقش این سیستم در بافت‌های سنتزکننده استروئید، مثل جفت، تخمدان، بیضه و قشر فوق کلیه، تبدیل کلسترول به هورمون‌های استروئیدی، و هیدروکسیلاسیون مواد حد واسط است، این عمل موجب افزایش انحلال‌پذیری این ترکیبات آبگریز[2] در آب می‌شود. (ر.ک به‌صفحه ۳۸۳). بافت کبد نیز در سنتز اسیدهای صفراوی (ر.ک به صفحه ۳۶۱) و هیدروکسیلاسیون کوله کلسیفرول به ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول (ویتامین D_3، ر.ک به صفحه ۶۰۴)، و همچنین کلیه، در

1- Mixed function oxidases
2- Hydrophobic compounds

هیدروکسیلاسیون ویتامین D_3 به فرم فعال زیستی یعنی ۱ و ۲۵-دی‌هیدروکسی از سیستم مشابهی استفاده می‌کنند.

۲. سیستم میکروزومی (Microsomal system). سیستم میکروزومی سیتوکروم P450 منواکسیژناز که در غشاء شبکه اندوپلاسمی صاف (به خصوص در کبد) وجود دارد، نقش بسیار مهمی در سم‌زدایی ترکیبات خارجی (گزنوبیوتیک‌ها[1]) دارد. این مواد شامل: انواع مختلفی از داروها و مواد آلوده کننده‌ای مثل فرآورده‌های نفتی و مواد حشره‌کش می‌شوند. سیستم میکروزومی با استفاده از NADPH به عنوان منبع اکی‌والان‌های احیاءکننده، این سموم را هیدروکسیله می‌کند. این تغییرات پیامد مضاعفی دارند، اولاً قادر به فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی یک دارو هستند و ثانیاً باعث افزایش حلالیت یک ترکیب سمی شده و در نتیجه دفع آن را به ادرار یا مدفوع تسهیل می‌کند. به هر حال گروه هیدروکسیل جدید به عنوان جایگاهی برای کونژوگه‌شدن با یک ملکول قطبی مثل اسید گلوکورونیک (ر.ک به صفحه ۲۶۸) ایفا نقش می‌کند و این عمل باعث افزایش حلالیت ترکیبات می‌شود.

د. فاگوسیتوز از طریق گلبول‌های سفید خون

D. Phagocytosis by white blood cells

فاگوسیتوز، بلع از طریق اندوسیتوز و به واسطه گیرندهٔ میکروارگانیسم‌ها، اجزاء خارجی و بقایای سلولی مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژ (منوسیت) است. این عمل یک مکانیسم دفاعی مهم بدن محسوب می‌شود که به خصوص در عفونت‌های باکتریایی حائز اهمیت است. منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها برای کشتن باکتری‌ها به هر دو مکانیسم وابسته و مستقل از اکسیژن مجهز شده‌اند.

۱. مکانیسم مستقل از اکسیژن (Oxygen-independent mechanism). مکانیسم مستقل از اکسیژن برای تخریب عوامل پاتوژن از آنزیم‌های لیزوزومی و تغییرات pH در فاگولیزوزوم‌ها بهره می‌برد.

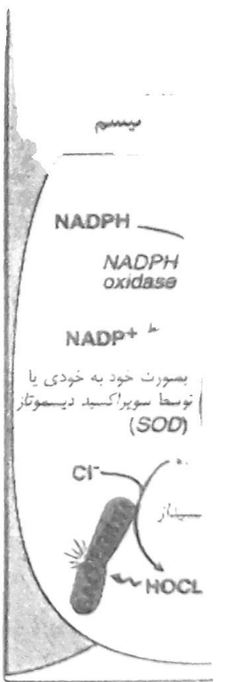
۲. سیستم وابسته به اکسیژن (Oxygen-dependent system). مکانیسم‌های وابسته به اکسیژن، شامل آنزیم‌های NADPH اکسیداز و میلوپراکسیداز (MPO[2]) است که با همکاری یکدیگر باکتری‌ها را می‌کشند (شکل ۸-۱۳). به طور کلی سیستم MPO قوی‌ترین مکانیسم باکتریایی است. یک باکتری مهاجم توسط سیستم ایمنی شناسایی شده و توسط آنتی‌بادی‌های متصل به گیرنده در یک سلول

1- Xenobiotics
2- Myeloperoxidase

فاگوسیت‌کننده مورد حمله قرار می‌گیرد. بعد از ورود میکروارگانیسم‌ها NADPH اکسیداز که در غشاء لکوسیت‌ها قرار دارد، فعال شده و اکسیژن مولکولی موجود در اطراف بافت را به رادیکال آزاد سوپراکسید ($O_2^{\cdot-}$) تبدیل می‌کند. مصرف سریع اکسیژن ملکولی که موجب تشکیل سوپراکسید می‌شود، انفجار تنفسی[1] نامیده می‌شود. [نکته: NADPH اکسیداز فعال، یک کمپلکس مرتبط با غشاء است که دارای فلاوسیتوکروم و همچنین پپتیدهایی است که در فعال‌سازی لکوسیت از سیتوپلاسم جابه جا می‌شوند]. الکترون‌ها از طریق FAD و همچنین از NADPH به O_2 نقل مکان کرده و $O_2^{\cdot-}$ تولید می‌کنند. نقص‌های ژنتیکی NADPH اکسیداز باعث بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD[2]) می‌شود، که علائم اصلی آن عفونت‌های دائمی و شدید است [و تشکیل گرانولوم (نواحی متورم حاصله از التهاب) که باکتری‌ها را در خود نگه می‌دارد تا از تخریب محفوظ بمانند نیز رخ می‌دهد.] سپس سوپراکسید به پراکسید هیدروژن (یک نوع ROS) تبدیل می‌شود، این تبدیل یا از طریق سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و یا به صورت خود به خودی انجام می‌گیرد. در شرایط حضور MPO، یک آنزیم لیزوزومی هِم‌دار موجود در فاگولیزوزوم، پراکسید را به یون‌های کلر اضافه کرده و آن را به اسید هیپوکلریک (HOCl) تبدیل می‌کند (HOCl، ترکیب اصلی مواد سفیدکننده خانگی است) که باکتری‌ها را می‌کشد. پراکسید هیدروژن همچنین قادر است به رادیکال هیدروکسیل (OH.) که یک ROS است احیاء شود و یا این که از طریق کاتالاز یاگلوتاتیون پراکسیداز کاملاً به آب احیاء گردد. [نکته: از آنجایی که پراکسید حاصله از NADPH اکسیداز خود باکتری‌کش است، نقص در MPO موجب افزایش حساسیت به عفونت خواهد شد.]

E. Synthesis of nitric oxide هـ سنتز نیتریک اکسید

نیتریک اکسید (NO) به عنوان یک واسطه در نظم گسترده‌ای از سیستم‌های زیستی شناخته می‌شود. NO یک فاکتور گشادکننده عروق مشتق از اندوتلیوم است که با شل‌کردن عضله صاف عروقی باعث اتساع عروق می‌شود. NO همچنین به عنوان یک نوروترانسمیتر، مانع تجمع پلاکتی شده و نقش ضروری در عملکرد ماکروفاژ ایفا می‌نماید. [نکته: NO یک رادیکال آزاد گازی شکل است، که اغلب با اکسید نیترو (N_2O) یا گاز خنده‌آور[3] (که از نظر شیمیایی پایدار بوده و به عنوان داروی بیهوشی استفاده می‌شود) اشتباه گرفته می‌شود]. از آنجایی که NO با اکسیژن و سوپراکسید واکنش نموده و سپس به نیترات و نیتریت که حاوی پراکسی نیتریت



به سلول فاگوسیتی

میکروارگانیسم

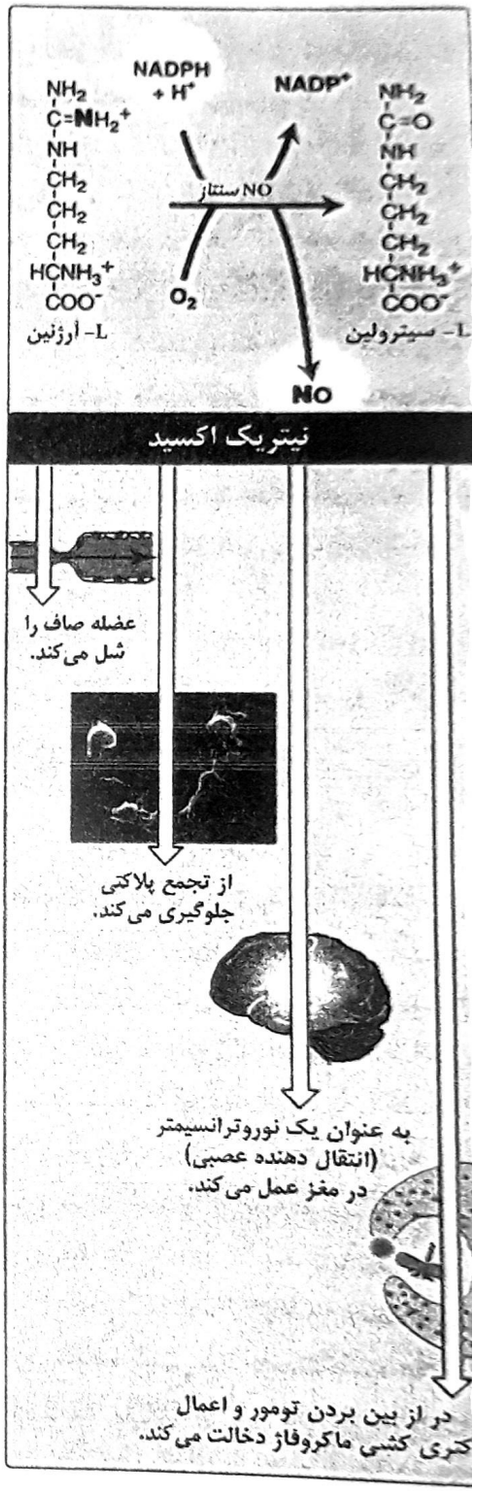
ـ باکتریایی وابسته به
ی ایمونوگلوبولین G.

1- Respiratory burst
2- Chronic granulomatous disease
3- Loughing gas

($O=NOO^-$) [یک گونه فعال نیتروژن (^1RNS)] است تبدیل می‌شود، در داخل بافت‌ها نیم عمر بسیار کوتاهی دارد (۱۰-۳ ثانیه).

۱. سنتز NO (Synthesis of NO): سوبستراهای NO سنتاز سیتوزولی عبارتند از: آرژنین، O_2 و NADPH (شکل ۹-۱۳). فلاوین مونوکلئوتید (FMN)، فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD)، هم و تتراهیدروبیوپترین (صفحه ۴۳۳ را ببینید) کوآنزیم‌های آنزیم و سیترولین و NO فرآورده‌های واکنش هستند. سه نوع NO سنتاز شناسایی شده است دوتای آنها ثابت (با سرعت ثابتی مستقل از نیاز فیزیولوژیک سنتز می‌شوند) بوده و آنزیم‌هایی وابسته به Ca^{2+} کالمودولین هستند. این آنزیم‌ها برای اولین بار در شبکه اندوپلاسمی (^2eNOS) و بافت‌های عصبی (^3nNOS) یافت شدند. در این بافت‌ها به طور دائمی مقادیر اندکی NO تولید می‌شود. در بسیاری از بافت‌ها مثل: سلول‌های کبدی، ماکروفاژها، منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، آنزیم القاءپذیر و مستقل از کلسیم (^4iNOS) تولید می‌شود. در سلول‌های مختلف القاءکننده‌های اختصاصی وجود دارد و این القاءکننده‌ها عبارتند از فاکتور α نکروزکننده توموری (TNF-α) و اندوتوکسین‌های باکتریایی و سیتوکین‌های التهابی. این ترکیبات، سنتز iNOS را افزایش می‌دهند و باعث تولید مقادیر زیادی NO در عرض چند ساعت یا چند روز می‌شود.

۲. عملکرد NO بر اندوتلیوم عروقی (Actions of NO on vascular endothelium): NO حد واسط مهمی در کنترل میزان سفتی عضله صاف عروقی است. در سلول‌های اندوتلیال، NO توسط eNOS سنتز شده و بعد از نفوذ به عضله صاف عروق، در آنجا گوانیلات سیکلاز را (که گوانیلیل سیکلاز هم گفته می‌شود) فعال کرده و cGMP ایجاد می‌شود. [نکته: این واکنش مشابه تشکیل cAMP توسط آدنیلات سیکلاز است و تنها تفاوت آن این است که گوانیلات سیکلاز متصل به غشاء نیست.] افزایش cGMP موجب فعال‌شدن پروتئین کیناز G شده که موجب فسفریلاسیون کانال‌های کلسیمی و در نتیجه کاهش ورود Ca^{2+} به سلول‌های عضله صاف می‌شود. این عمل، فعال‌سازی کالمودولین - کلسیم کیناز زنجیره سبک میوزین را کاهش داده و بدین طریق عضله صاف از حالت منقبض به حالت استراحت باز می‌گردد. نیتراتهای متسع‌کننده عروقی مثل نیتروگلیسیرین و نیتروپروسید به اکسید نیتریک متابولیزه شده و موجب اتساع عضله صاف عروقی و در نتیجه کاهش فشار خون می‌شوند. بنابراین NO را



کل ۹-۱۳
نتز و برخی از اعمال نیتریک اکسید. [نکته: FM، FAD و هم، و تتراهیدروبیوپترین گر کوآنزیم‌های مورد نیاز NOS هستند].

1- Reactive nitogen species
2- Endothelium NOS
3- Neural NOS
4- Ca^{2+} -independent

می‌توان به عنوان یک متسع‌کننده عروقی نیتراتی در نظر گرفت. [نکته: سیلدنافیل سیترات[1] در درمان نقص نعوظ استفاده می‌شود، این دارو فسفودی استراز غیرفعال‌کننده cGMP را مهار می‌نماید.]

۳. نقش NO در فعالیت باکتریایی ماکروفاژ (Role of NO in mediating macrophage bactericidal activity): در ماکروفاژها، فعالیت iNOS به طور طبیعی پایین است، اما در صورت وجود لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتریایی و آزادشدن اینترفرون گاما در پاسخ به عفونت، سنتز آنزیم به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. ماکروفاژهای فعال شده، رادیکال‌های سوپراکسید (ر.ک به صفحه ۲۵۲) تولید می‌کنند، که با ترکیب‌شدن با NO، حد واسطه‌هایی به وجود می‌آورند که در نهایت رادیکال‌های .OH باکتریایی تولید می‌کنند.

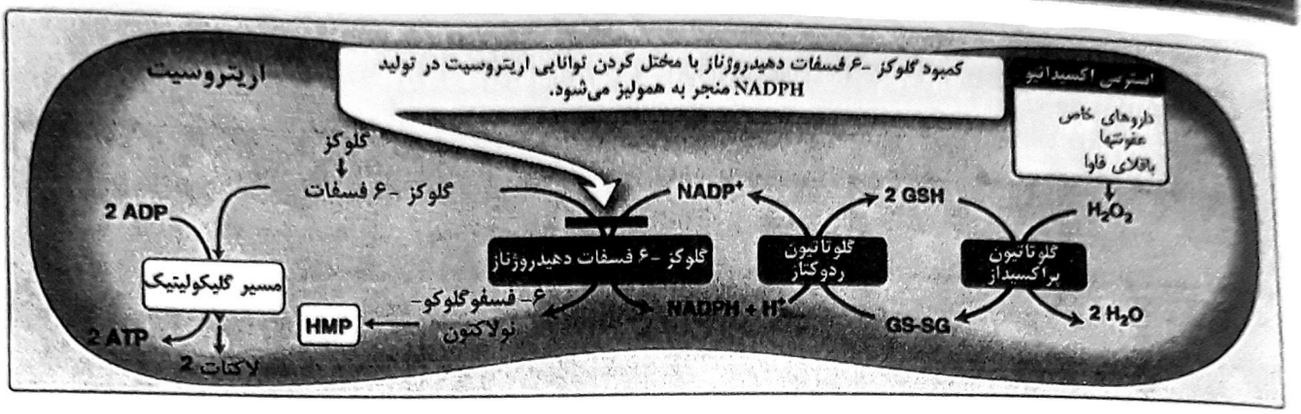
۴. عملکردهای دیگر NO (Other functions of NO): NO مهارکننده مؤثر تجمع پلاکت است (از طریق فعال‌سازی مسیر cGMP). این ترکیب در مغز به عنوان نورو ترانسمیتر نقش ایفا می‌کند.

۷. کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز
V. GLUCOSE 6-P DEHYDROGENASE DEFICIENCY

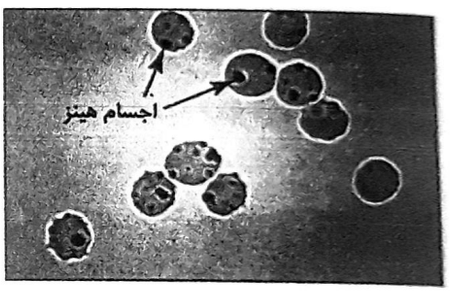
کمبود گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز (G6PD) یک بیماری توارثی است که مشخصه اصلی آن کم‌خونی همولیتیکی است که در اثر عدم توانایی در سم‌زدایی عوامل اُکسنده ایجاد شده است. کمبود G6PD شایع‌ترین ناهنجاری آنزیمی در انسان است که بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در جهان به آن مبتلا هستند. حداکثر میزان شیوع این کمبود در خاور میانه، آسیا و آفریقا و قسمت‌هایی از مدیترانه است. کمبود G6PD وابسته به X و در حقیقت خانواده‌ای از کمبودهایی است که در اثر جهش در ژن‌های کدکننده G6PD ایجاد می‌شود. فقط بعضی از این جهش‌ها موجب بروز علائم بالینی می‌شوند. [نکته: علاوه بر آنمی همولیتیکی، تظاهر بالینی دیگر کمبود G6PD، زردی مادرزادی است که ۴-۱ روز بعد از تولد بروز می‌کند]. این زردی که ممکن است شدید باشد، عمدتاً به دلیل افزایش تولید بیلی‌روبین غیرکونژوگه به وجود می‌آید (ر.ک به صفحه ۴۵۹). طول عمر افرادی که دچار نقص شدید G6PD هستند، ممکن است به علت عوارض ناشی از همولیز مزمن کوتاه‌تر باشد. این اثر منفی کمبود G6PD در طی تکامل موجب برتری بقا (افزایش مقاومت به مالاریای ناشی از فالسیپاروم[2]) در زنانی شده است که ناقلین این جهش هستند. [نکته: کم خونی سلول داسی و بتا تالاسمی مینور نیز چنین افزایش مقاومتی ایجاد می‌کنند.]

1- Sildenafil citrate

2- Falciparum



شکل ۱۰-۱۳
مسیر متابولیسم گلوکز ۶- فسفات در گلبول قرمز خون. HMP= مسیر هگزوز منوفسفات.



شکل ۱۱-۱۳
اجسام هینز در اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز یک بیمار مبتلا به کمبود G6PD.

الف. نقش G6PD در گلبول‌های قرمز خون

A. Role of G6PD in red blood cells

کاهش فعالیت G6PD، باعث اختلال در توانایی سلول برای تولید NADPH (که برای حفظ مخزن گلوتاتیون احیاء ضروری است) می‌شود. این امر موجب کاهش سمیت‌زدایی سلولی رادیکال‌های آزاد و پراکسیدهای تولید شده در سلول می‌شود (شکل ۱۰-۳). گلوتاتیون به حفظ حالت احیاء گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌هایی مثل هموگلوبین (Hb) نیز کمک می‌کند. اکسیدشدن گروه‌های سولفیدریل موجب تشکیل پروتئین‌های دناتوره‌ای می‌شود که تولید اجرام نامحلولی به نام اجسام هینز[1] می‌کند، که به غشای گلبول‌های قرمز اتصال می‌یابند (شکل ۱۱-۱۳). اکسیداسیون بیشتر پروتئین‌های غشایی باعث سفت و سخت‌شدن (کاهش قابلیت تغییر شکل) گلبول قرمز شده و متعاقباً این گلبول‌ها توسط ماکروفاژهای کبدی و طحال از جریان خون برداشت می‌شوند. اگر چه کمبود G6PD در تمام سلول‌های افراد مبتلا رخ می‌دهد، ولی در اریتروسیت‌ها، که تنها منبع تولید NADPH مسیر پنتوز فسفات است، نسبت به سایر سلول‌ها شدیدتر است. بافت‌های دیگر برای تولید NADPH مسیرهای دیگری نیز دارند [مثل مالات دهیدروژناز وابسته به $NADP^+$، شکل ۱۱-۱۶ (ر.ک به صفحه ۳۰۵)] و از این طریق قادر هستند از گلوتاتیون احیاء محافظت نمایند. اریتروسیت‌ها، هسته یا ریبوزوم نداشته، و نمی‌توانند منبع آنزیم‌شان را تجدید کنند. بنابراین، گلبول‌های قرمز به طور ویژه‌ای به تغییرات آنزیمی که منجر به کاهش پایداری می‌شوند، حساس و آسیب‌پذیر هستند.

1- Heinz bodies

ب. عوامل تسریع‌کننده در بروز کمبود G6PD

B. Precipitating factors in G6PD deficiency

اغلب افرادی که یکی از جهش‌های G6PD در آنها وجود دارد، علائم بالینی نشان نمی‌دهند، به عبارتی بدون علامت[1] هستند. اگر چه بعضی از بیماران با کمبود G6PD، در صورتی که با یک داروی اکسیدان درمان شوند، یا باقلای فاوا[2] مصرف نمایند و یا به یک عفونت شدید مبتلا شوند، کم‌خونی همولیتیک در آنها بروز می‌کند.

۱. **داروهای اکسیدان (Oxidant drugs):** داروهای معمول مورد استفاده که باعث کم‌خونی همولیتیک در افراد با نقص G6PD می‌شود، تحت نام کلی AAA قابل ذکر هستند، که مخفف موارد زیر است: آنتی‌بیوتیک‌ها (Antibiotic) (مثل: سولفامتوکسازول و کلرامفنیکل)، داروهای ضدمالاریا (Antimalarials) (مثل: پریماکوئین، به جز کوئینین) و داروهای تب‌بر (Antipyretic) (مثل: استانیلید به جز استامینوفن).

۲. **فاویسم (Favism):** بعضی از اشکال کمبود G6PD، مثل گونه‌های مدیترانه‌ای به طور ویژه‌ای به اثر همولیتیک دانه‌های باقلای فاوا (که غذای عمده نواحی مدیترانه‌ای را تشکیل می‌دهد)، حساسیت دارند. فاویسم اثر همولیتیک خوردن دانه‌های باقلای فاوا است، اما در تمام افراد دچار کمبود G6PD، دیده نمی‌شود، ولی تمام بیماران فاویسمی کمبود G6PD دارند.

۳. **عفونت (Infection):** عفونت معمول ترین فاکتور تسریع‌کننده همولیز در شرایط کمبود G6PD است. پاسخ التهابی به عفونت، موجب تولید رادیکال‌های آزاد در ماکروفاژها می‌شود، که با انتشار به گلبول‌های قرمز خون باعث آسیب اکسیداتیو می‌شود.

ج. خصوصیات آنزیم‌های تغییریافته (واریانت)

C. Properties of the variant enzymes

غالباً همه انواع G6PDها در اثر جهش نقطه‌ای در ژن G6PD ایجاد می‌شوند. بعضی از جهش‌ها ساختار جایگاه فعال آنزیم‌ها را تغییر نداده، و از این رو تأثیری به روی فعالیت آنزیمی نمی‌گذارند. هر چند بسیاری از آنزیم‌های جهش یافته، باعث تغییر خصوصیات کینتیکی می‌شوند. به طور مثال: آنزیم‌های مختلف ممکن است مواردی مثل کاهش فعالیت کاتالیتیکی، کاهش پایداری و یا تغییر در تمایل اتصال به $NADP^+$، NADPH، یا گلوکز ۶ - فسفات نشان دهند. شدت بیماری معمولاً با مقدار

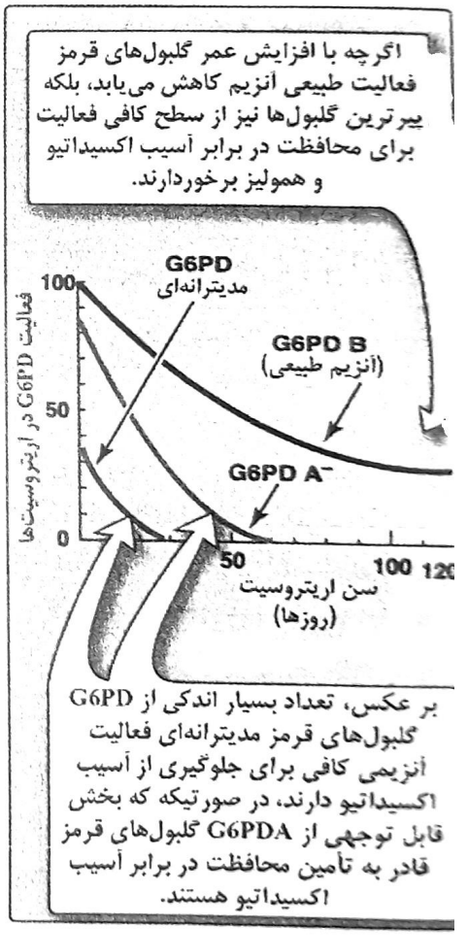
1- Asymptomatic

2- Fava beans

نوع	علائم بالینی	فعالیت آنزیمی باقی‌مانده
I	بسیار شدید (آنمی همولیتیک مزمن)	<٪۱۰
II	شدید (آنمی همولیتیک به طور مقطعی)	<٪۱۰
III	متوسط	٪۱۰-۶۰
IV	ندارد	>٪۶۰

شکل ۱۲-۱۳

طبقه‌بندی انواع نقص‌های G6PD. نکته: جهش‌های نوع V (که در جدول نشان داده نشده‌اند) موجب افزایش تولید G6PD می‌شوند.



کل ۱۳-۱۳

ش فعالیت G6PD اریتروسیت با افزایش ن سلول برای سه شکل معمول آنزیم.

فعالیت باقی‌مانده در گلبول‌های قرمز افراد، ارتباط دارد. به طور مثال، انواع مختلف به صورت نشان داده در شکل ۱۲-۱۳ قابل طبقه‌بندی هستند. G6PD A⁻، شکل اولیه از نوع متوسط (III) بیماری است؛ گلبول‌های قرمز، دارای G6PD ناپایداری هستند که از لحاظ بالینی طبیعی بوده و اکثر فعالیت آنزیم در رتیکولوسیت‌ها (**مترجم: گلبول قرمز جوان**) و اریتروسیت‌های جوان‌تر دیده می‌شود (شکل ۱۳-۱۳). بنابراین، پیرترین سلول‌ها کمترین سطح فعالیت آنزیمی را دارند و در یک حادثه همولیزی، ترجیحاً حذف می‌شوند. G6PD مدیترانه‌ای شکل اولیه یک کمبود شدیدتر (نوع II) است، که در آن کاهش پایداری آنزیم موجب کاهش فعالیت آنزیم شده است. جهش‌های نوع I (نادر) شدیدترین نوع بوده و موجب آنمی غیراسفروسیتی (**مترجم: کم خونی با گلبول قرمز کوچک متراکم و پررنگ**) می‌شود، که حتی در شرایط عدم استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد.

د. زیست‌شناسی ملکولی G6PD

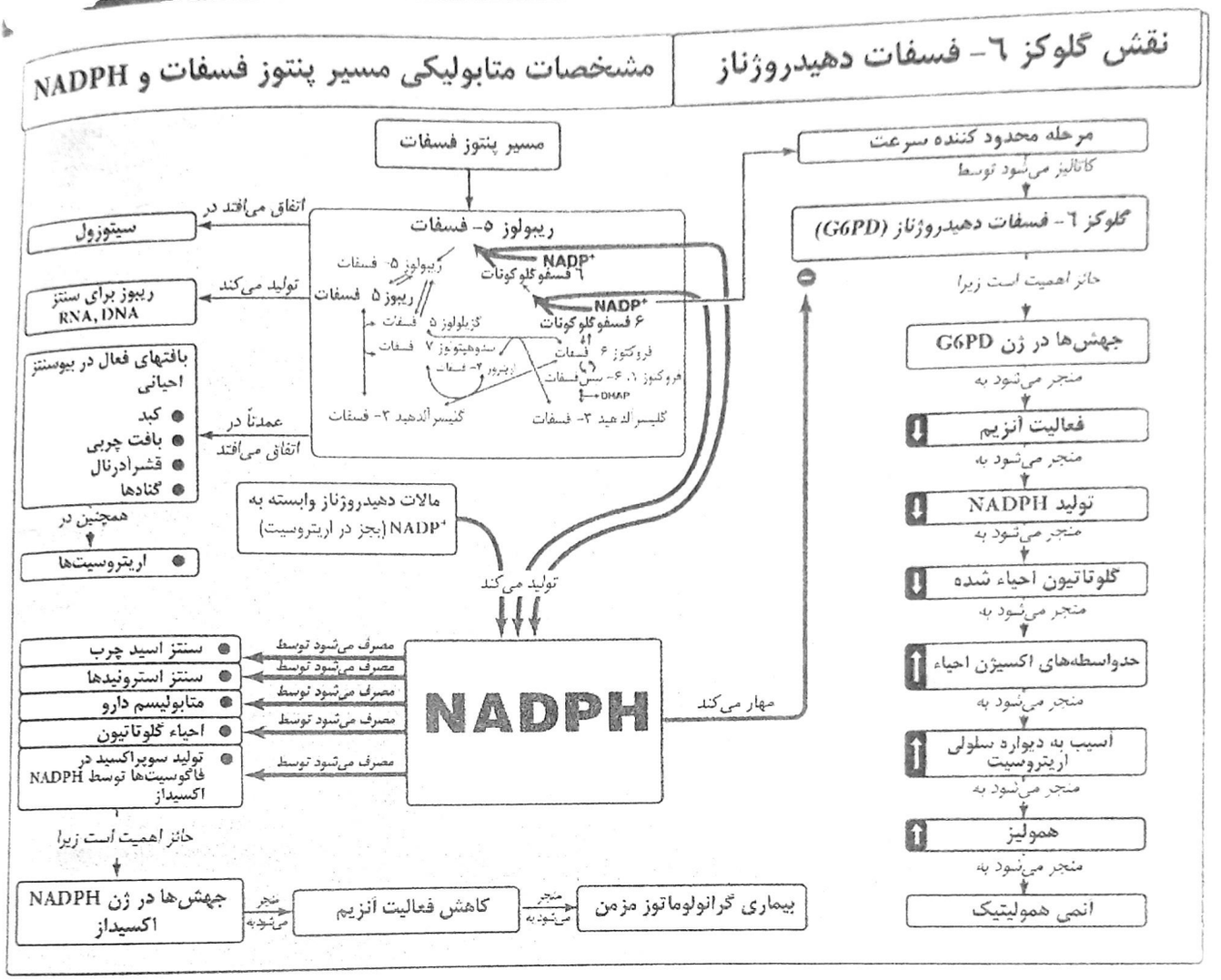
D. Molecular biology of G6PD

کلونینگ ژن G6PD و تعیین توالی DNA آن (صفحه ۷۲۸ را ببینید) باعث شناسایی جهش‌هایی شده است که منجر به کمبود G6PD می‌شوند. بیش از ۴۰۰ جهش و یا ترکیبی از چندین جهش در این ژن شناسایی شده است و این یافته‌ها تفاوت‌های بیوشیمیایی بی‌شماری را که شرح داده شد، توصیف می‌کنند. اغلب جهش‌هایی که موجب نقص آنزیمی می‌شوند از انواع جهش‌های بد معنی[1] (ر.ک به صفحه ۶۷۴) در ناحیه کدکننده هستند. هم G6PD A⁻ و هم G6PD مدیترانه‌ای، آنزیم‌های جهش یافته‌ای را نشان می‌دهند که تفاوت آنها با نوع طبیعی، در یک اسید آمینه است. جهش‌های تغییر چهارچوب[2]، یا حذفی، مشاهده نشده است و این امر نشان از آن دارد که عدم وجود کامل فعالیت G6PD احتمالاً کشنده است.

V. CHAPTER SUMMARY خلاصه فصل

مسیر پنتوز فسفات مشتمل بر دو واکنش اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر است که با یکسری واکنش‌های متقابل برگشت‌پذیر قندهای فسفاته ادامه می‌یابد (شکل ۱۴-۱۳). در این مسیر هیچ ATPای به صورت مستقیم مصرف و یا تولید نمی‌شوند. جزء **اکسیداتیو** تولیدکننده NADPH مسیر، به خصوص در کبد، غدد پستانی و بافت چربی، که از نظر سنتز اسید چرب فعال هستند، حائز اهمیت است. همچنین در جفت، تخمدان، بیضه‌ها و قشر فوق‌کلیه که در سنتز هورمون‌های استروئیدی فعال هستند و

1- missense mutation
2- Frameshift mutation



شکل ۱۴-۱۳

نقشه مفاهیم کلیدی مسیر پنتوز فسفات و NADPH.

اریتروسیت‌ها که به گلوتاتیون احیاء نیاز دارند اهمیت زیادی دارد. **گلوکز ۶ - فسفات** به صورت برگشت‌ناپذیر به **ریبولوز ۵ - فسفات** تبدیل شده و **دو ملکول NADPH** تولید می‌شود. مرحله تنظیمی، **گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز** (G6PD) است که به شدت **توسط NADPH مهار** می‌گردد. در **واکنش‌های غیراکسیداتیو برگشت‌پذیر** قندها به یکدیگر تبدیل می‌شوند. این قسمت مسیر، **منبع ریبوز ۵ - فسفات** مورد نیاز سنتز اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدهاست. از آنجایی که واکنش‌ها برگشت‌پذیر هستند، در صورتی که ریبوز مورد نیاز باشد (و گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز مهار گردد) این ریبوز می‌تواند از فروکتوز ۶ - فسفات و گلیسرآلدهید ۳ - فسفات (حد واسط‌های گلیکولیتیک) تأمین گردد. **NADPH** منبع تولید اکی‌والان‌های احیایی در بیوسنتزهای احیائی مثل تولید اسیدهای چرب و استروئیدها است. همچنین این ترکیب برای احیاء **پراکسید هیدروژن** که اکی‌والان‌های احیایی مورد نیاز **گلوتاتیون (GSH)** را تأمین می‌کند، مورد نیاز است. GSH برای احیاء پراکسید هیدروژن به آب، مورد استفاده گلوتاتیون ردوکتاز قرار می‌گیرد. گلوتاتیون اکسیدشده با استفاده از NADPH به عنوان منبع الکترون و توسط گلوتاتیونی ردوکتاز احیاء می‌شود. NADPH اکی‌والان‌های احیایی را برای **سیستم سیتوکروم P450 منواکسیژناز** میتوکندریایی که در سنتز هورمون‌های استروئیدی در بافت‌های سنتزکننده استروئیدها، **سنتز اسیدهای صفراوی در کبد، فعال‌سازی ویتامین D در کبد و کلیه** مورد استفاده قرار می‌گیرد، تأمین

می‌کند. سیستم میکروزومی، NADPH را برای **سم‌زدایی** ترکیبات خارجی (گزنوبیوتیک‌ها) مثل داروها و انواع آلوده کننده‌ها مصرف می‌کند. NADPH، اکی‌والان‌های احیایی را برای فاگوسیتوز در فرایندهای حذف میکروارگانیسم‌های تهاجمی، فراهم می‌آورد. **NADPH اکسیداز**، اکسیژن مولکولی و الکترون‌های NADPH را برای تولید **رادیکال‌های سوپراکسید** مصرف می‌کند، و در مقابل با سوپراکسید دیسموتاز به پراکسید تبدیل می‌شود. **میلوپراکسیداز** تشکیل اسید هیپوکلریک باکتریایی را از پراکسید و یون کلر، کاتالیز می‌کند. نقص ژنتیکی در NADPH اکسیداز موجب بیماری **گرانولوماتوز مزمن** می‌شود که مشخصه آن عفونت‌های مداوم و شدید و نیز تشکیل گرانولوم است. NADPH برای سنتز **نیتریک اکسید (NO)** مورد نیاز است؛ NADPH ملکول مهمی است که با شل‌کردن عضلات صاف عروقی باعث **اتساع عروقی** می‌شود و به عنوان یک **نوروترانسمیتر** عمل نموده و با مهار **تجمع** پلاکت به **فعالیت باکتریایی ماکروفاژ** کمک می‌کند. **کمبود G6PD** موجب اختلال در توانایی سلول برای تشکیل NADPHی می‌شود، که برای حفظ نمودن گلوتاتیون احیاء مورد نیاز است. از آنجایی که **گلبول‌های قرمز** منبع دیگری برای NADPH ندارند، بیشتر از سایر سلول‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند. کمبود G6PD یک **بیماری ژنتیکی** وابسته به X است که مشخصه آن **آنمی همولیتیک** (کم خونی خاصی از پایش RBC) می‌باشد. **پراکسیدها** و **رادیکال‌های آزاد** تولید شده در درون سلول‌ها که خنثی و بی‌اثر نمی‌شوند، موجب دناتوراسیون پروتئین‌های سیتوزولی (مثل: هموگلوبین، که تولید اجسام هینز می‌کند) و پروتئین‌های غشایی می‌شود. این سلول‌ها سفت و سخت شده، و توسط سیستم رتیکولواندوتلیال طحال و کبد حذف می‌شوند. کودکان با نقص G6PD، ممکن است دچار **یرقان مادرزادی** شوند. آنمی همولیتیک ممکن است در اثر تولید پراکسیدها و رادیکال‌های آزاد متعاقب مصرف **داروهای اکسیدان**، مصرف مفرط **باقلای فاوا** یا **عفونت‌های شدید** بروز کند. درجه وخامت آنمی به مقدار فعالیت باقی‌مانده آنزیم بستگی دارد. جهش‌های نوع I که شدیدترین هستند، موجب آنمی **غیراسفروسیتی مزمن** می‌شوند. جهش‌های نوع II (مثل: **G6PD مدیترانه‌ای**) نیز شدید هستند. جهش‌های نوع III (مثل G6PD A$^-$) موجب بروز حالت متوسطی از بیماری می‌شوند.

سؤالات درسی Study Questions

۱-۱۳. در ناحیه‌ای در هند که در آنجا مالاریا به صورت بومی وجود دارد، به مرد جوانی به طور پیشگیرانه پریماکوئین داده شده است. اندکی بعد از آن، شخص به شرایط همولیتیکی پیشروی می‌کند. محتمل‌ترین علت همولیز، سطح پایین‌تر از حد طبیعی کدام یک از موارد زیر است؟

الف) گلوکز ۶ ـ فسفات

ب) فرم اکسیده NAD

ج) فرم احیای گلوتاتیون

د) ریبوز ۵ ـ فسفات

ه) ریبولوز ۵ ـ فسفات

پاسخ صحیح = ج. گلوتاتیون برای انسجام گلبول قرمز ضروری بوده، و با استفاده از گلوتاتیون ردوکتاز وابسته به NADPH فرم عملکردی (احیاء) آن حفظ می‌گردد. NADPH با جزء اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات تولید می‌شود. افراد با کمبود آنزیم ابتدایی و تنظیمی (G6PD) این مسیر، توانایی ضعیفی در تولید NADPH، و در نتیجه کاهش توانایی حفظ عملکردی گلوتاتیون دارند. زمانی که برای درمان از داروی اکسید کننده‌ای مثل پریماکوئین استفاده شود، بعضی از بیماران با نقص G6PD به آنمی همولیتیک پیشروی می‌کنند. پریماکوئین بر سطح گلوکز ۶ ـ فسفات تأثیری ندارد. NAD^+ نه با مسیر پنتوز فسفات تولید می‌شود، و نه به عنوان کوآنزیم مورد مصرف گلوتاتیون ردوکتاز قرار می‌گیرد. محصول دیگر جزء اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات، یعنی ریبولوز ۵ ـ فسفات می‌تواند به ریبوز ۵ ـ فسفات ایزومریزه شود، اما در شرایط کمبود نه این تولید مجدد انجام می‌شود و نه این همولیز رخ می‌دهد.

۲-۱۳. در بیماران مذکری که برای کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) هموزیگوت هستند، پیامدهای پاتوفیزیولوژیکی در اریتروسیت‌ها (RBC) نسبت به سلول‌های دیگری مثل سلول‌های کبدی، مشهودتر است. کدام مورد زیر معقول‌ترین توصیف برای پاسخ متفاوت توسط این نوع بافت‌ها در این افراد است.

الف) گلوکز ۶ ـ فسفات فراوان موجود در کبد (اما نه در RBCها) می‌تواند به گلیکوژن تبدیل گردد، بنابراین مانع آسیب سلولی می‌شود.

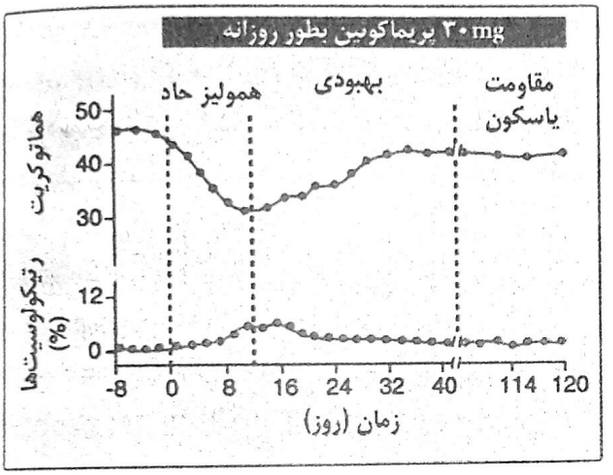
ب) سلول‌های کبدی (برخلاف RBCها) واجد مکانیسم‌های دیگری برای تأمین NADPH مورد نیاز حفظ انسجام سلولی و متابولیکی، هستند.

ج) فعالیت گلوکز ۶ ـ فسفاتاز در RBCها سطح گلوکز ۶ ـ فسفات را کاهش می‌دهد، بنابراین موجب آسیب سلولی می‌شود. این اتفاق در سلول کبدی رخ نمی‌دهد.

د) از آنجایی که RBCها، میتوکندری ندارند، تولید ATP برای حفظ انسجام سلولی منحصراً به گلوکز ۶ـ فسفات مسیر پنتوز فسفات وابسته است.

ه) خصوصیات کاتالیتیکی آنزیم کبدی، به طور قابل توجهی متفاوت از آنزیم موجود در RBC است.

پاسخ صحیح = ب. آسیب سلولی مستقیماً به کاهش توانایی سلول در تولید مجدد گلوتاتیون احیاء (که به مقدار زیادی NADPH نیاز دارد)، و اینکه RBC مسیر دیگری برای تولید NADPH ندارد، مربوط می‌گردد. خصوصیات کاتالیتیکی G6PD در کبد و RBCها بسیار مشابه است. مسیر پنتوز فسفات تولید ATP نمی‌کند. RBCها فاقد گلوکز ۶ ـ فسفاتاز هستند.



شکل ۱۵-۱۳

دوره همولیز القاء شده در اثر پریماکوئین در یک بیمار مبتلا به کمبود G6PD.

۳-۱۳. یک فرد G6PD A⁻ از روز صفر تا ۱۲۰ با پریماکوئین تحت درمان قرار گرفته است (شکل ۱۵-۱۳). بلافاصله بعد از شروع دارودرمانی همولیز رخ می‌دهد که با آنمی پیشرونده، هموگلوبینوری و رتیکولوسیتوز خود را نشان می‌دهد. هرچند علی‌رغم ادامه مصرف دارو، همولیز به طور خودبه‌خودی کاهش یافته و بقاء گلبول قرمز با گذشت زمان بهبود می‌یابد. فعالیت G6PD دو ماه پس از خاتمه درمان ۱۰ درصد مقدار طبیعی بود. کدام یک از شرایط زیر در مورد این بیمار صحیح است.

الف) بیمار تا ۶ ماه یا بیشتر به مقاومت به همولیز القاء شده در اثر دارو ادامه می‌دهد.

ب) اریتروسیت‌ها در این بیمار نیمه عمر بیشتری نسبت به افراد طبیعی نشان می‌دهد.

پاسخ صحیح = ه. با افزایش سن گلبول‌های قرمز، فعالیت G6PD کاهش می‌یابد (شکل ۱۳-۱۳ را ببینید). علی‌رغم این کاهش فعالیت آنزیمی، گلبول‌های قرمز مسن، فعالیت کافی G6PD برای تولید NADPH و از این طریق حفظ سطح GSH در مواجهه با استرس اکسیداتیو، دارند. برعکس، واریانت‌های G6PD مبتلا به همولیز نیمه عمر بسیار کوتاهتری دارند. ارتباط بالینی این عدم ثبات آنزیمی مربوط به افزایش سن، این است که همولیز در بیماران G6PD A⁻، معمولاً خفیف بوده و به اریتروسیت‌های ناقص مسن‌تر مربوط می‌شود. آنمی خودمحدود شونده است، به این علت که اریتروسیت‌های مسن‌تر و آسیب‌پذیر (با فعالیت مکفی G6PD در مقاومت به یک حمله اکسیداتیو)، با RBCهای جوانتر جایگزین

ج) طی دوره پیک همولیز، اریتروسیت‌های بیمار فعالیت G6PD نشان نمی‌دهند.

د) غلظت داخل سلولی NADPH در اریتروسیت‌های بیمار بیش از مقدار طبیعی است.

ه) بیمار کاهش ساخت اریتروسیت توسط مغز استخوان نشان می‌دهد.

می‌شوند. اگرچه در صورت تداوم استفاده از دارو، بقاء گلبول‌های قرمز تحلیل می‌رود، جبران توسط مغز استخوان به طور مؤثری آنمی را در بیماران G6PD A^- متوقف می‌کند. حساسیت مداوم افراد به اثرات دارو، با توقف مصرف دارو برای چندین ماه (که اجازه می‌دهد سرعت تولید گلبول قرمز توسط مغز استخوان طبیعی شود) آشکار می‌گردد؛ در طی این فاز سلول‌های مسن‌تر قادر به بقا بوده و جمعیت گلبول قرمز به همولیز القاء شده در اثر دارو حساس می‌شود.

۱۴

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها

Glycosaminoglycans, Proteoglycans, and Glycoproteins

سمیرا علیزاده

I. نظر اجمالی بر گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

I. OVERVIEW OF GLYCOSAMINOGLYCANS

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs[1]) کمپلکس‌های بزرگی از زنجیره‌های هتروپلی‌ساکاریدی (تعدادی قندهای متفاوت) با بار منفی هستند. آنها اکثراً همراه با مقادیر کمی پروتئین، پروتئوگلیکان‌ها[2] را به وجود می‌آورند، که به طور معمول دارای بیش از ۹۵٪ کربوهیدرات می‌باشند. [توجه کنید: این ترکیب با گلیکوپروتئین‌ها[3] که عمدتاً دارای پروتئین و مقدار کمتر کربوهیدرات هستند، متفاوت است (ر.ک به صفحه ۲۷۳).] گلیکوزآمینوگلیکان‌ها توانایی ویژه برای اتصال به مقادیر زیادی آب را دارند، در نتیجه با تولید ماتریکس ژل مانندی که اساس ماده زمینه‌ای بدن را تشکیل می‌دهد، و همراه پروتئین‌های ساختمانی رشته‌ایی نظیر کلاژن و الاستین، و پروتئین‌های چسبنده مانند فیبرونکتین[4]، ماتریکس خارج سلولی (ECM[5]) را تشکیل می‌دهند. گلیکوزآمینوگلیکان‌های هیدراته در تعامل با پروتئین‌های ساختمانی و چسبنده به عنوان حامی انعطاف‌پذیر برای ECM هستند، و به عنوان غربال مولکولی در انتقال مؤثر مواد از طریق ECM مورد استفاده قرار می‌گیرند. خواص چسبناکی و لغزندگی[6] ترشحات مخاطی نیز ناشی از حضور گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است، که منجر به نام‌گذاری اولیه این ترکیبات به عنوان موکوپلی‌ساکاریدها[7] شد.

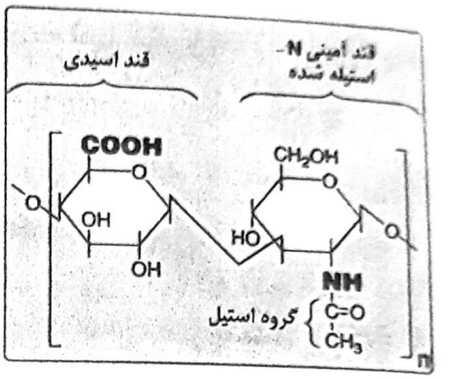
II. ساختمان گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

II. STRUCTURE OF GLYCOSAMINOGLYCANS

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs)، زنجیره‌های هتروپلی‌ساکاریدی بدون شاخه

1- Glycosaminoglycans
2- Proteoglycans
3- Glycoproteins
4- Fibronectin
5- Extracellular matrix
6- Lubricating
7- Mucopolysaccharides

و طویلی هستند که اکثراً از واحد تکراری دی‌ساکاریدی [قند اسیدی – قند آمینی]$_n$ ساخته شده‌اند (شکل ۱-۱۴). معمولاً گروه آمین قند آمینه (D – گلوکزآمین یا D – گالاکتوز آمین) استیله است، بنابراین بار مثبت آن از بین می‌رود. همچنین قند آمینه ممکن است بر روی کربن ۴ یا ۶ و یا روی نیتروژن غیراستیله، سولفاته باشد. قند اسیدی در این واحد تکراری دی‌ساکاریدی، اسید D – گلوکورونیک و یا اپی‌مر C-5 آن یعنی اسید L – ایدورونیک می‌باشد (شکل ۲-۱۴). [توجه کنید: تنها استثناء، کراتان سولفات است که در آن گالاکتوز به جای قند اسیدی قرار دارد.] این قندهای اسیدی، حاوی گروه‌های کربوکسیل هستند که در pH فیزیولوژیک دارای بار منفی می‌باشند، و همراه با گروه‌های سولفات، باعث ایجاد ماهیت به شدت منفی GAGs می‌شوند.

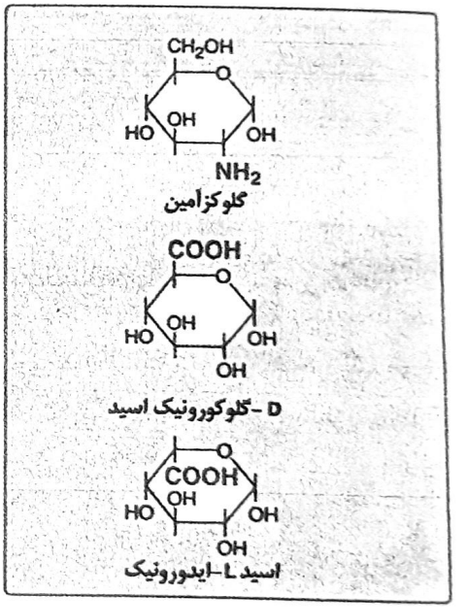


شکل ۱-۱۴
واحد تکراری دی‌ساکاریدی.

الف. ارتباط بین ساختمان و عملکرد گلیکوزآمینوگلیکان

A. Relationship between glycosaminoglycan structure and function

زنجیره‌های هتروپلی‌ساکاریدی به دلیل تراکم بسیار بالای بارهای منفی، تمایل به انبساط در محلول دارند. آنها یکدیگر را دفع می‌کنند، و توسط لایه‌ای از مولکول‌های آب احاطه شده‌اند. هنگامی که گرد هم جمع می‌شوند، روی یکدیگر "می‌غلتند" که به نظر می‌رسد همانند دو آهن‌ربا با قطبیت مشابه روی یکدیگر می‌غلتند، و قوام "لغزنده" ترشحات مخاطی و مایع سینوویال ناشی از این پدیده است. هنگامی که محلول گلیکوزآمینوگلیکان‌ها فشرده می‌شود، آب از آنها "خارج می‌شود" و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مجبور به اشغال حجم کمتر می‌شوند. هنگامی که فشرده‌سازی برطرف شد، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها به حالت اولیه خود بر می‌گردند، که البته افزایش حجم آنها به دلیل هیدراته‌شدن ناشی از دافعه بارهای منفی بین آنها می‌باشد. این ویژگی منجر به حالت ارتجاعی یا کششی مایع سینوویال و مایع زجاجیه[1] چشم می‌شود (شکل ۳-۱۴).



شکل ۲-۱۴
برخی از واحدهای مونوساکاریدی موجود در گلیکوزآمینوگلیکان‌ها.

ب. طبقه‌بندی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

B. Classification of the glycosaminoglycans

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها با توجه به ترکیب مونومر، نوع پیوند گلیکوزیدی، و میزان و محل واحدهای سولفات به شش گروه عمده تقسیم‌بندی شده‌اند. ساختمان گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و توزیع آنها در بدن در شکل ۴-۱۴ نشان داده شده است.

1- Vitreous humor

ج. ساختمان پروتئوگلیکان‌ها

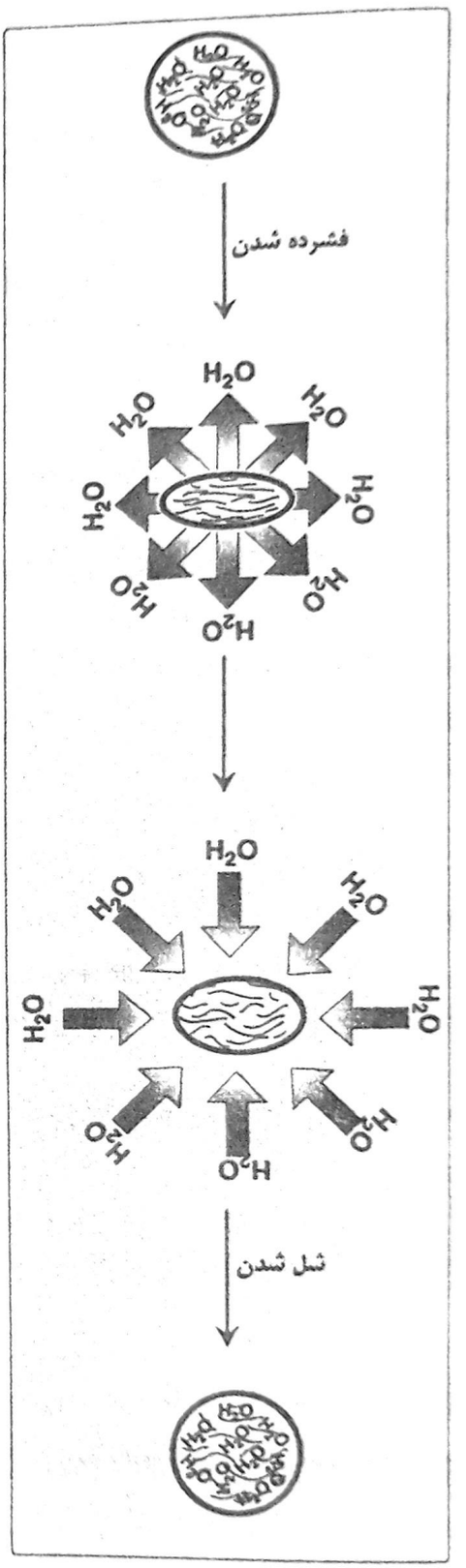
C. Structure of proteoglycans

همه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، به استثناء اسید هیالورونیک، به طور کووالان به پروتئین متصل هستند و مونومرهای پروتئوگلیکان را تشکیل می‌دهند.

۱. ساختمان مونومرهای پروتئوگلیکان (Structure of proteoglycan monomers): مونومر پروتئوگلیکان موجود در غضروف، متشکل از هسته پروتئینی[1] است که زنجیره‌های خطی گلیکوزآمینوگلیکان به طور کووالان به آن متصل هستند. هر یک از این زنجیره‌ها ممکن است دارای بیش از ۱۰۰ مونوساکارید باشند، که از هسته پروتئینی امتداد می‌یابند و به دلیل دفع بار از یکدیگر جدا می‌مانند. ساختمان حاصل به "برس بطری[2]" شبیه می‌باشد (شکل ۵-۱۴). در پروتئوگلیکان غضروف، انواع گلیکوزآمینوگلیکان‌ها شامل کندروایتین سولفات و کراتان سولفات وجود دارند. [توجه کنید: در حال حاضر پروتئوگلیکان‌ها به خانواده‌های ژنی که هسته‌های پروتئینی با ویژگی‌های ساختمانی مشترک را رمزگذاری می‌کنند، گروه‌بندی می‌شوند. یک مثال، خانواده آگرکان (آگرکان، ورسیکان، نروکان، و برویکان) است که در غضروف فراوانند.]

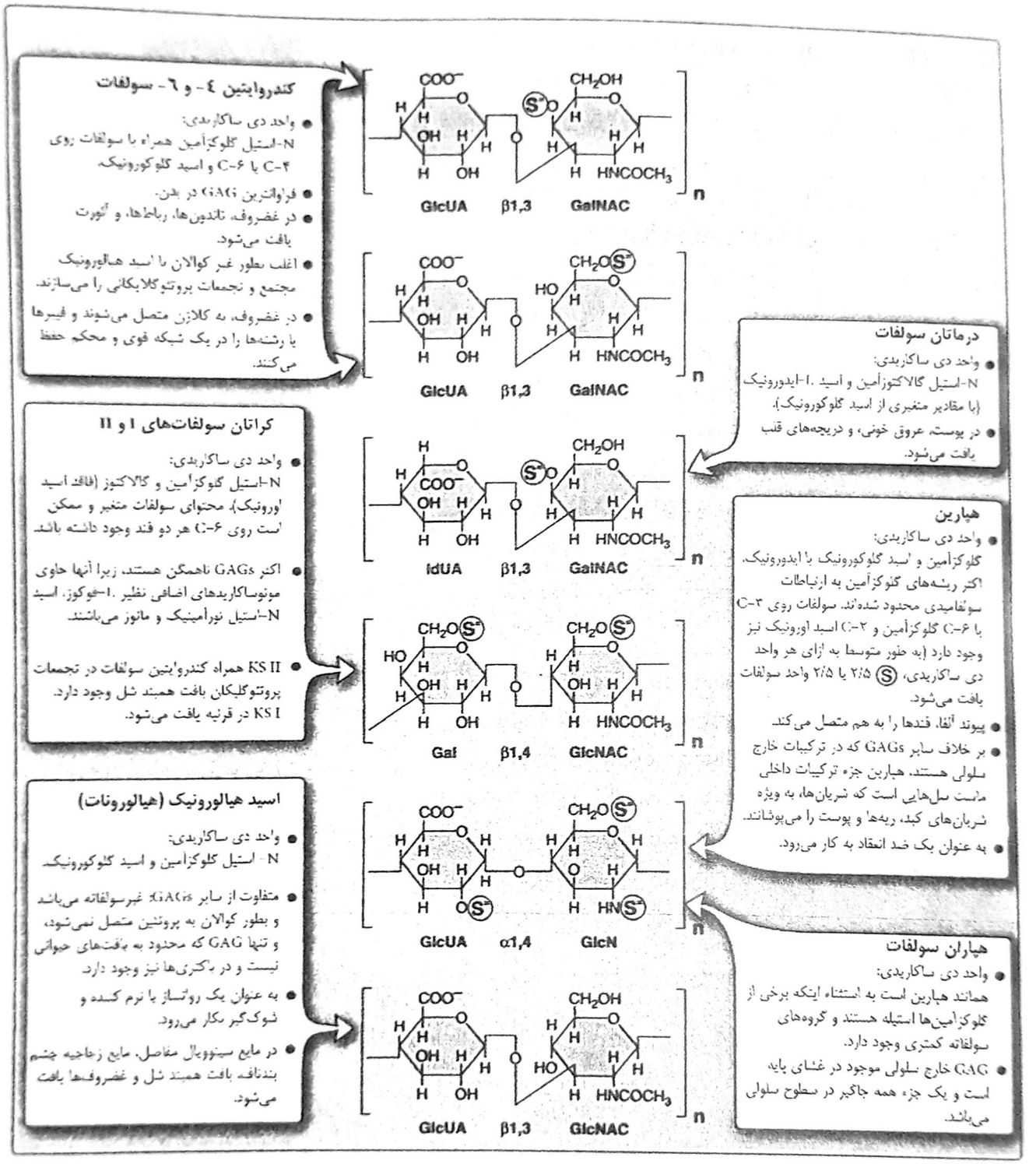
۲. پیوند بین زنجیره کربوهیدرات و پروتئین (Linkage between the carbohydrate chain and the protein): این پیوند اغلب به ترتیب به واسطه تری‌هگزوزید (گالاکتوز - گالاکتوز - گزیلوز) و ریشه[3] سرین می‌باشد. بین گزیلوز و گروه هیدروکسیل سرین، پیوند O - گلیکوزیدی تشکیل می‌شود (شکل ۶-۱۴).

۳. تجمعات پروتئوگلیکانی (Proteoglycan aggregates): مونومرهای پروتئوگلیکان با مولکول اسید هیالورونیک تجمعات پروتئوگلیکانی را تشکیل می‌دهند. اتصال بین هسته پروتئینی و اسید هیالورونیک کووالانسی نیست، و اساساً فعل و انفعالات یونی ایجاد می‌شوند. این اتصال توسط پروتئین‌های کوچک اضافی[4] به نام پروتئین‌های ارتباطی[5] تثبیت می‌شود (شکل ۷-۱۴).



شکل ۳-۱۴
حالت ارتجاعی یا کشسی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها.

1- Core protein
2- Bottle brush
3- Residue
4- Additional small proteins
5- Link proteins

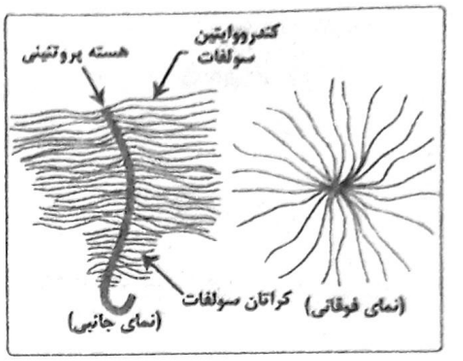


شکل ۱۴-۴

ساختمان و توزیع گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs). گروه‌های سولفات (Ⓢ) در تمام موقعیت‌های احتمالی نشان داده شده‌اند. GlcUA = اسید گلوکورونیک؛ IdUA = اسید ایدورونیک؛ N=GalNAC ـ استیل گالاکتوزآمین؛ N=GlcNAC - استیل گلوکزآمین؛ GlcN = گلوکزآمین؛ Gal = گالاکتوز.

III. سنتز گلیکوزآمینوگلیکان‌ها
III. SYNTHESIS OF GLYOSAMINOGLYCANS

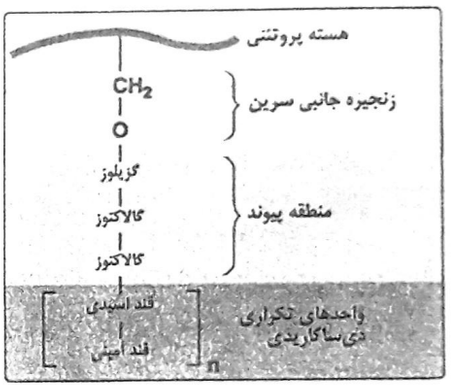
زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی با افزودن متوالی و متناوب قندهای اسیدی و آمینی توسط ریشه‌های دهنده ساکاریدی (مشتقات UDPدار[1]) طویل می‌شوند. واکنش‌ها توسط خانواده‌ای از *گلیکوزیل ترانسفرازهای* خاص کاتالیز می‌شوند. به استثناء مواردی از گلیکوزآمینوگلیکان‌ها که برای ترشح از سلول تولید می‌شوند، سنتز گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مشابه گلیکوژن است (ر.ک به صفحه ۲۱۹). بنابراین سنتز آنها اساساً به جای سیتوزول، در گلژی صورت می‌گیرد.



شکل ۵-۱۴
مدل "برس بطری" مونومر پروتئوگلیکان غضروف.

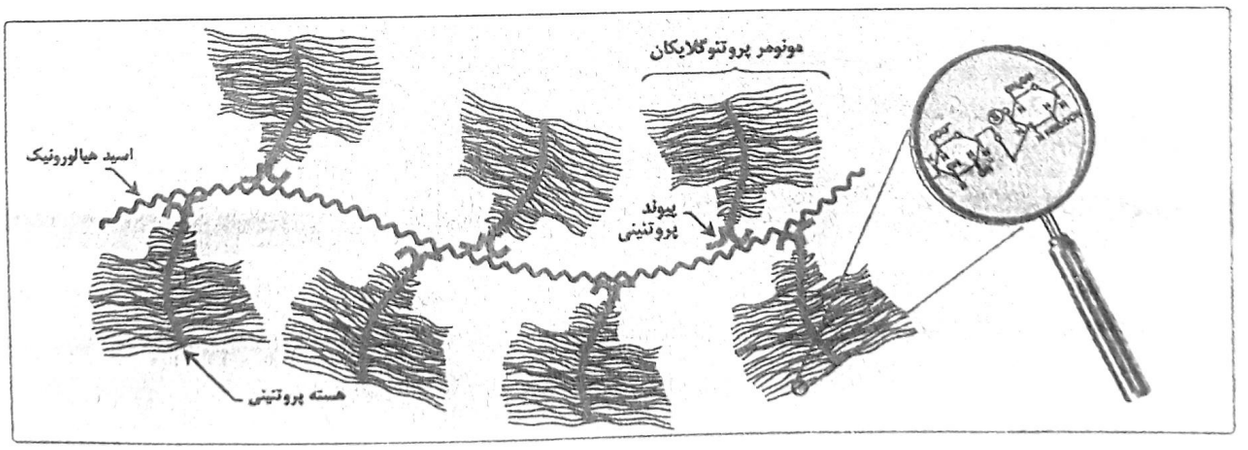
الف. سنتز قندهای آمینه
A. Synthesis of amino sugars

قندهای آمینه اجزاء ضروری گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، گلیکولیپیدها و اولیگوساکاریدهای خاص هستند، و در برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها نیز یافت می‌شوند. مسیر سنتزی قندهای آمینه در بافت‌های همبند بسیار فعال است، و در این بافت‌ها ۲۰٪ گلوکز از طریق این مسیر جریان می‌یابد.



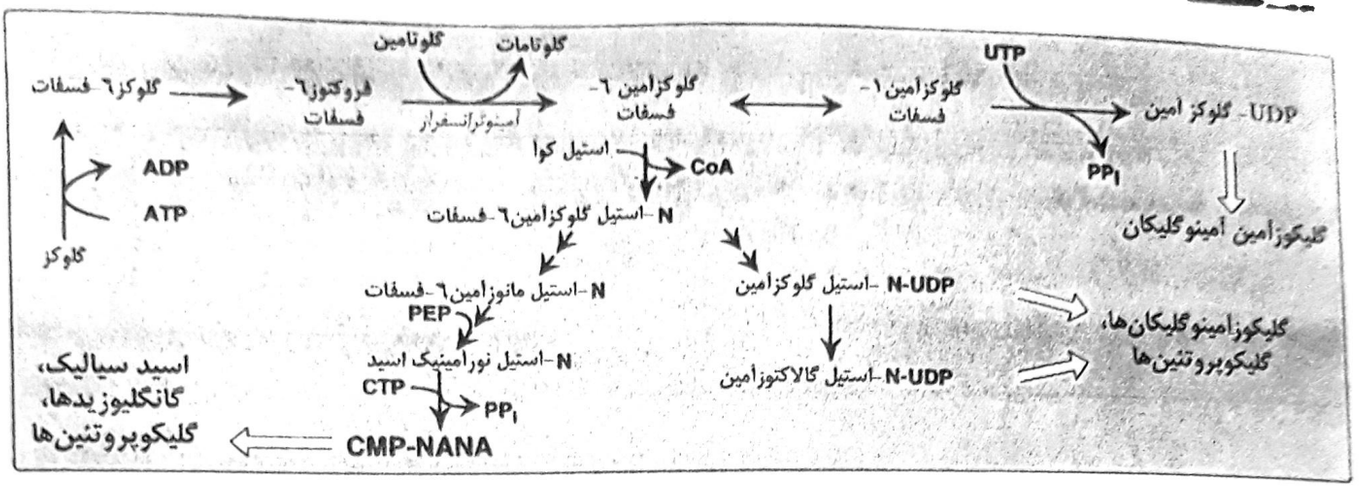
شکل ۶-۱۴
منطقه پیوند گلیکوزآمینوگلیکان‌ها.

۱. N. استیل گلوکزآمین (GlcNAc) و N. استیل گالاکتوزآمین (GalNAc) (N-Acetylglucosamine (GlcNAc) and N-acetylgalactosamine (GalNAc): مونوساکارید فروکتوز ۶ – فسفات (F_6P) پیش‌ساز GlcNAc، GalNAc، و اسیدهای سیالیک، نظیر اسید N – استیل نورآمینیک (NANA، یک مونوساکارید اسیدی ۹ کربنه) می‌باشد. در هر یک از این قندها، گروه هیدروکسیل پیش‌ساز، توسط یک گروه آمینه (گلوتامین‌دهنده آمین است) استخلاف می‌شود



شکل ۷-۱۴
تجمعات پروتئوگلیکانی.

1- UDP-derivatives



شکل ۸-۱۴
سنتز قندهای آمینه.

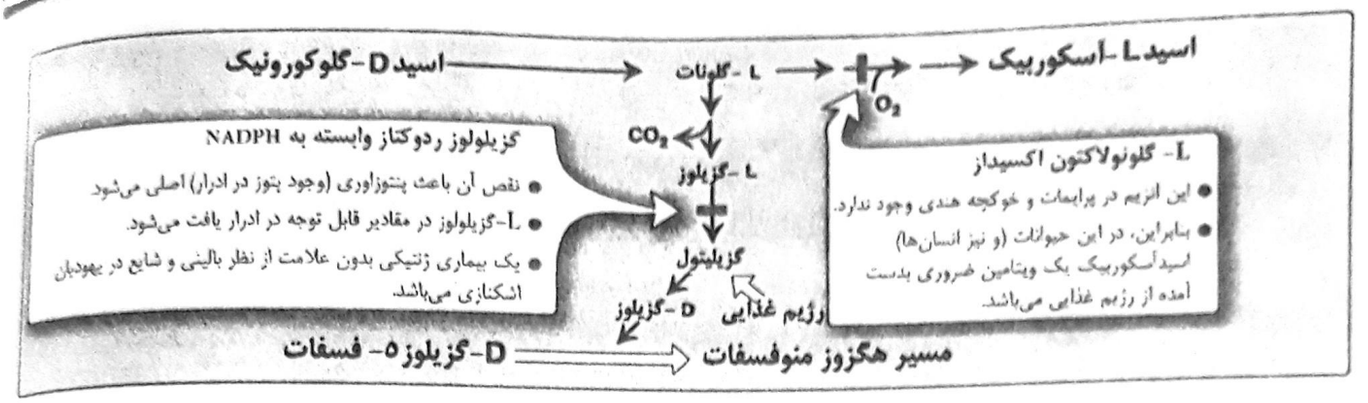
(شکل ۸-۱۴). [توجه کنید: تقریباً پس از آن گروه‌های آمینه همیشه استیله می‌شوند.] مشتقات UDPدار GlcNAc و GalNAc توسط واکنش مشابه به آن که برای سنتز UDP -گلوکز شرح داده شد، سنتز می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۱۹). این قندهای نوکلئوتیدی، فرم‌های فعال مونوساکاریدها هستند که می‌توانند برای طویل‌سازی زنجیره‌های کربوهیدراتی مورد استفاده قرار گیرند.

۲. اسید N. استیل نورآمینیک (N-Acetylneuraminic acid): اسید N - استیل نورآمینیک (NANA) عضو خانواده اسیدهای سیالیک است، که هر یک از آنها در جایگاه‌های مختلف استیله شده‌اند. این ترکیبات معمولاً به عنوان ریشه‌های کربوهیدراتی انتهایی زنجیره‌های اولیگوساکاریدی جانبی گلیکوپروتئین‌ها، یا گلیکولیپیدها، یا با فراوانی کمتر، در گلیکوزآمینوگلیکان‌ها یافت می‌شوند. کربن‌ها و نیتروژن‌های موجود در NANA از N - استیل مانوزآمین (ManNAc) و فسفوانول پیرووات (واسطه مسیر گلیکولیتیک، ر.ک به صفحه ۱۸۲) نشأت گرفته‌اند. [توجه کنید: قبل از این که NANA بتواند به اولیگوساکارید در حال رشد اضافه شود، بایستی از طریق واکنش با سیتیدین تری‌فسفات (CTP[1]) به شکل فعال خود، تبدیل شود. آنزیم *CMP-NANA سنتتاز* این واکنش را کاتالیز می‌کند. این تنها قند نوکلئوتیدی در سوخت و ساز بدن انسان است که در آن، نوکلئوتید حامل، یک مونوفسفات است.]

B. Synthesis of acidic sugars ب. سنتز قندهای اسیدی

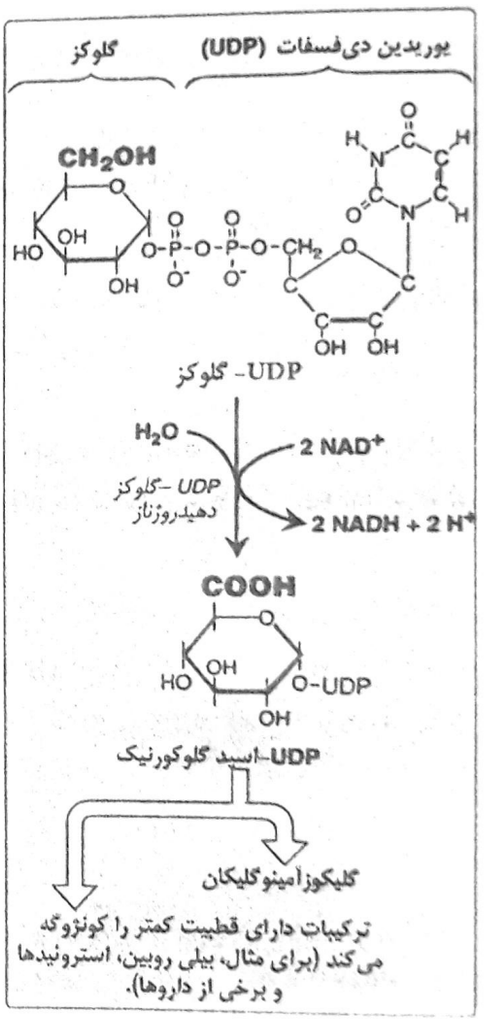
اسید D -گلوکورونیک، که از اکسیداسیون گلوکز روی کربن ۶

1- Cytidine triphosphate



شکل ۹-۱۴

مسیر اسید اورونیک.



شکل ۱۰-۱۴

اکسیداسیون UDP - گلوکز به UDP - اسید گلوکورونیک.

($-CH_2OH \rightarrow -COOH$) ساخته می‌شود، و اپی‌مر C-5 آن یعنی اسید L - ایدورونیک از اجزاء ضروری گلیکوزآمینوگلیکان‌ها هستند. اسید گلوکورونیک در واکنش‌های سم‌زدایی تعدادی از ترکیبات نامحلول، از قبیل بیلی‌روبین (ر.ک به صفحه ۴۵۵)، استروئیدها، و داروهای مختلف، نظیر مرفین نیز مورد نیاز است. اسید گلوکورونیک در گیاهان و پستانداران (به استثناء خوکچه هندی و پرایمات‌ها، نظیر انسان) به عنوان پیش‌ساز اسید آسکوربیک (ویتامین C) به کار می‌رود. مسیر اسید اورونیک همچنین یک مکانیسمی را فراهم می‌کند که توسط آن، D -گزیلولوز رژیم غذایی می‌تواند وارد مسیرهای متابولیک اصلی شود.

۱. اسید گلوکورونیک (Glucuronic acid): اسید گلوکورونیک می‌تواند به مقادیر کم از رژیم غذایی به دست آید. می‌تواند از تجزیه لیزوزومی داخل سلولی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، یا از طریق مسیر اسید اورونیک نیز به دست آید. محصول نهایی متابولیسم اسید گلوکورونیک در انسان‌ها D-گزیلولوز ۵ - فسفات است، که می‌تواند وارد مسیر هگزوز مونوفسفات شود و تولید واسطه‌های گلیکولیتیک گلیسرآلدهید ۳-فسفات و فروکتوز ۶- فسفات کند (شکل ۹-۱۴؛ همچنین به شکل ۲-۱۳، ر.ک به صفحه ۲۴۶). UDP - اسید گلوکورونیک فرم فعال اسید گلوکورونیک است، که دهنده قند در سنتز گلیکوزآمینوگلیکان و سایر واکنش‌های گلوکورونیله شدن می‌باشد، و از اکسیداسیون UDP -گلوکز تولید می‌شود (شکل ۱۰-۱۴).

۲. سنتز اسید L-ایدورونیک (L-Iduronic acid synthesis): پس از این که اسید D -گلوکورونیک وارد زنجیره کربوهیدرات شد، سنتز ریشه‌های اسید L - ایدورونیک صورت می‌گیرد. *یورونوزیل ۵ - اپی‌مراز* باعث اپی‌مریزه‌شدن شکل D - قند به L - می‌شود.

پ. سنتز هسته پروتئینی

C. Synthesis of the core protein

هسته پروتئینی (مترجم: **در مرکز ساختمان پروتئوگلیکان‌ها که در حد بسیار بالایی از کربوهیدرات‌ها تشکیل شده‌اند، بخش پروتئینی و در سطح آنها بخش کربوهیدراتی قرار گرفته است و لذا مرکز پروتئوگلیکان‌ها پروتئینی است که آن را هسته پروتئینی و یا پروتئین‌های مرکزی نامیده‌اند.**) روی شبکه اندوپلاسمی ناصاف (RER[1]) سنتز و وارد آن می‌شود. سپس پروتئین توسط *گلیکوزیل ترانسفرازها* واقع در گلژی گلیکوزیله می‌شود.

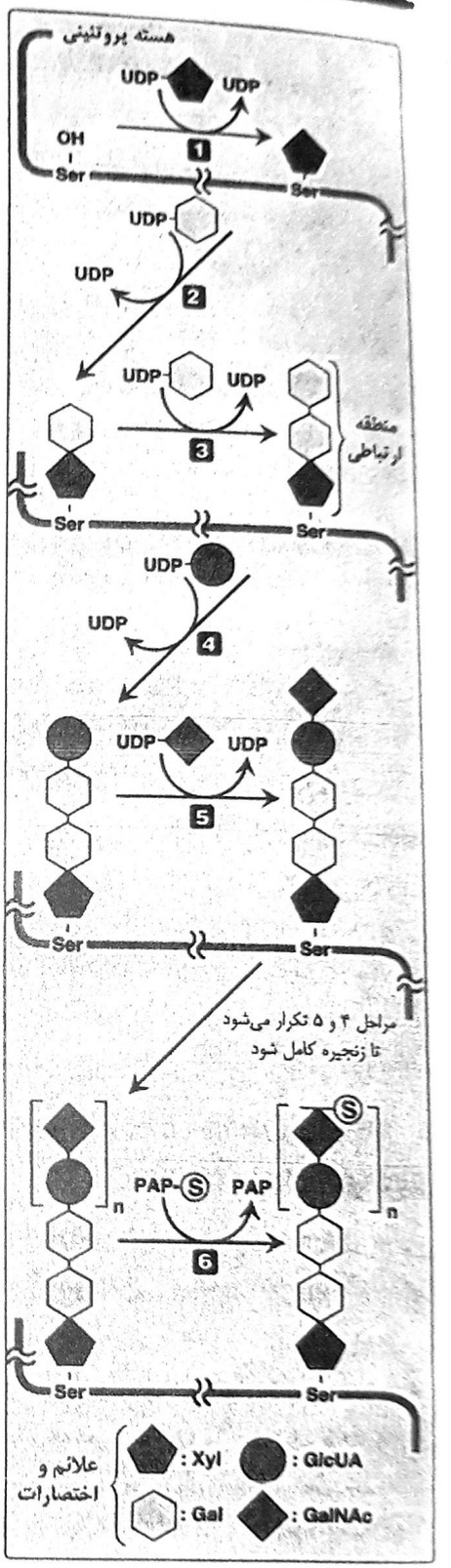
ج. سنتز زنجیره کربوهیدرات

D. Synthesis of the carbohydrate chain

تشکیل زنجیره کربوهیدرات از طریق سنتز یک منطقه اتصالی کوتاه بر روی هسته پروتئینی شروع می‌شود، مکانی که در آن سنتز زنجیره کربوهیدرات آغاز خواهد شد. (مترجم: **همان طور که در شکل ۱۱-۱۴ مشاهده می‌شود، در یک منطقه کوچک از ساختمان هسته پروتئینی یا پروتئین مرکزی، زنجیره کربوهیدراتی شروع شده است و کربوهیدرات‌ها یکی پس از دیگری با اتصال اوزیدی به هم متصل شده و زنجیره کربوهیدراتی را تشکیل داده‌اند.**) رایج‌ترین منطقه اتصالی توسط انتقال گزیلور از UDP – گزیلوز، به گروه هیدروکسیل سرین (یا ترئونین) تشکیل می‌شود و توسط *گزیلوزیل ترانسفراز* کاتالیز می‌گردد. سپس دو مولکول گالاکتوز اضافه می‌شوند و تری‌هگزوزید را تکمیل می‌کنند. سنتز زنجیره کربوهیدرات توسط اضافه‌کردن ترتیبی و تناوبی قندهای اسیدی و آمینی (شکل ۱۱-۱۴) و اپی‌مریزه‌شدن برخی از ریشه‌های D –گلوکورونیل به L – ایدورونیل ادامه می‌یابد.

د. افزودن گروه‌های سولفات E. Addition of sulfate groups

پس از این که مونوساکارید به زنجیره کربوهیدراتی در حال رشد می‌پیوندد، سولفاته می‌شود. (مترجم: **همان طور که در شکل ۴-۱۴ و ۱۱-۱۴ مشاهده می‌شود. پس از این که زنجیره کربوهیدراتی تشکیل می‌گردد، قند خاصی نظیر N – استیل گالاکتوز آمین (GalNAc) سولفاته می‌شود.**) منبع سولفات، ′۳ – فسفوآدنوزیل – ′۵ – فسفوسولفات (PAPS[2]، یعنی یک مولکول AMP که با کمک یک گروه سولفات به ′۵ – فسفات متصل است) می‌باشد. *سولفوترانسفرازها* باعث سولفاته‌شدن زنجیره کربوهیدرات در جایگاه‌های خاص می‌شوند. [توجه کنید: یک مثال از سنتز



شکل ۱۱-۱۴
سنتز کندرووایتین سولفات.

1- Rough endoplasmic reticulum

2- 3′-Phosphoadenosyl-5′-Phosphosulfate

گلیکوزآمینوگلیکان‌های سولفاته، یعنی کندروایتین سولفات، در شکل ۱۱-۱۴ نشان داده شده است.] PAPS دهنده سولفور در سنتز گلیکواسفنگولیپید نیز می‌باشد.

نقص در سولفاته شدن زنجیره‌های گلیکوزآمینوگلیکان در حال رشد، منجر به یکی از چندین اختلال اتوزومال مغلوب (کندرودیستروفی) می‌شود که بر تکامل و حفظ مناسب سیستم اسکلتی اثر می‌گذارد.

IV. تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

IV. DEGRADATION OF GLYCOSAMINOGLYCANS

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در لیزوزوم‌های حاوی آنزیم‌های هیدرولیتیکی تجزیه می‌شوند، این آنزیم‌ها در pH حدود ۵ بیشترین فعالیت را دارند. [توجه کنید: بنابراین، از نظر گروه، این آنزیم‌ها *اسید هیدرولازها* نامیده می‌شوند.] pH پایین بهینه یک مکانیسم حفاظتی است که در صورت نشت این آنزیم‌ها به داخل سیتوزول (دارای pH خنثی)، مانع تخریب سلول می‌گردد. به استثناء کراتان سولفات که نیمه عمر بیشتر از ۱۲۰ روز دارد، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها نیمه عمر نسبتاً کوتاه، محدوده زمانی حدود ۳ روز برای اسید هیالورونیک تا ۱۰ روز برای کندروایتین و درماتان سولفات دارند.

الف. فاگوسیتوز گلیکوزآمینوگلیکان‌های خارج سلولی

A. Phagocytosis of extracellular glycosaminoglycans

از آنجایی که گلیکوزآمینوگلیکان‌ها ترکیبات خارج سلولی یا سطح سلولی هستند، آنها ابتدا بایستی توسط یک تورفتگی[1] غشای سلولی (فاگوسیتوز) فرا گرفته شوند و تشکیل وزیکول یا حفراتی را دهند که قرار است درون آن گلیکوزآمینوگلیکان‌ها تجزیه شوند. سپس این حفره با یک لیزوزوم جوش خورده و ادغام شده و تشکیل حفره هضمی منفردی را می‌دهد که درون آن گلیکوزآمینوگلیکان‌ها به طور مؤثر تجزیه می‌شوند (برای بحث در مورد فاگوسیتوز ر.ک به صفحه ۲۵۱).

ب. تجزیه لیزوزومی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها

B. Lysosomal degradation of glycosaminoglycans

تجزیه لیزوزومی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها نیازمند تعداد زیادی *اسید هیدرولاز*

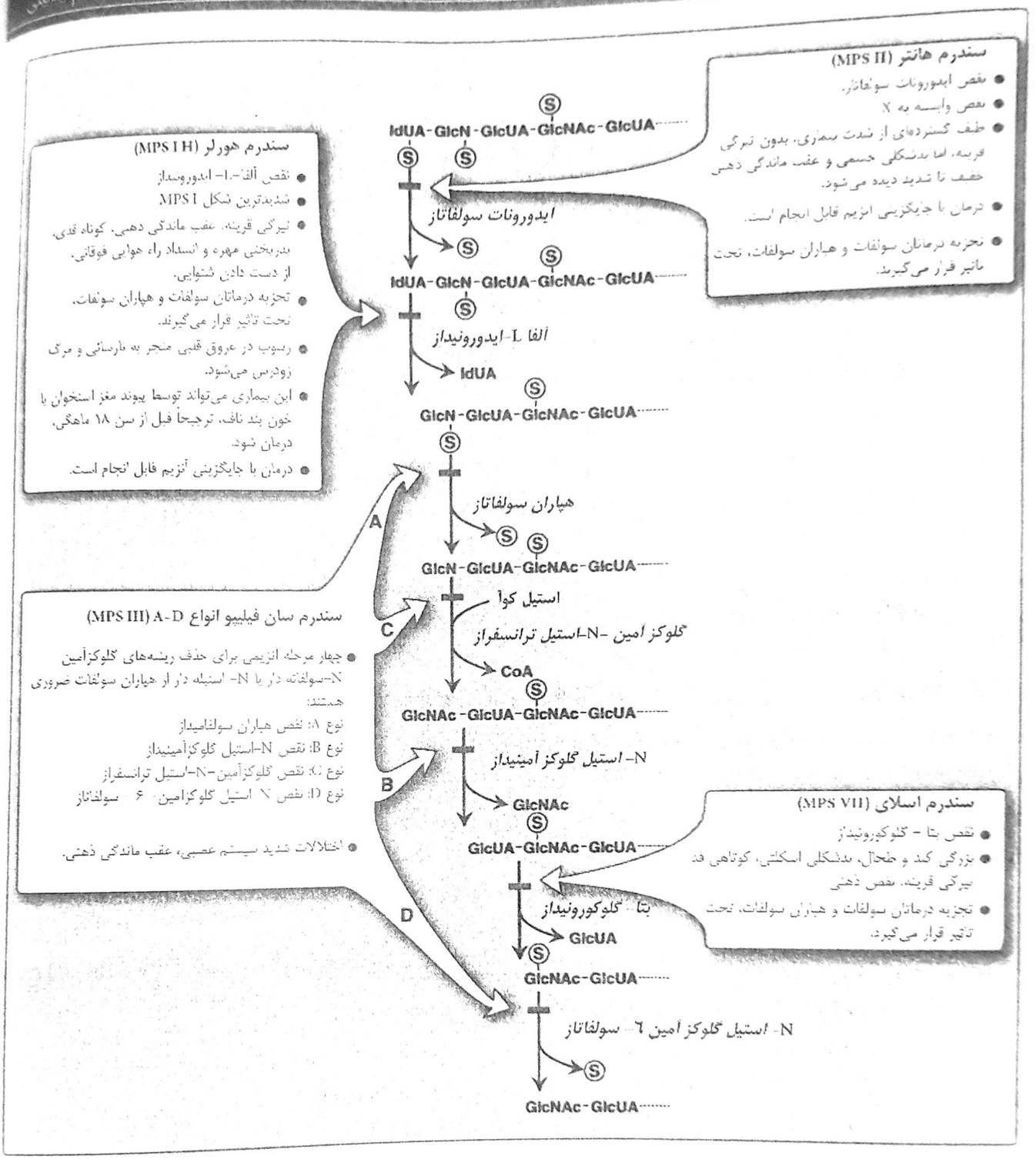
1- Invagination

جهت هضم کامل است. نخست، زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی توسط *اندوگلیکوزیدازها* برش داده شده و تولید اولیگوساکاریدها را می‌کنند. تجزیه بیشتر اولیگوساکاریدها به طور متوالی از انتهای غیراحیاکننده هر زنجیره صورت می‌گیرد (ر.ک به صفحه ۲۲۰)، یعنی آخرین گروه (سولفات یا قند) اضافه شده در طول سنتز، اولین گروه برداشته شده طی تجزیه است. نمونه‌هایی از برخی از این آنزیم‌ها و اتصالاتی راکه آنها هیدرولیز می‌کنند در شکل ۱۲-۱۴ نشان داده شده است.

۷. موکوپلی‌ساکاریدوزیس‌ها
V. MUCOPOLYSACCHARIDOSES

موکوپلی‌ساکاریدوزیس‌ها (MPS[1]) یا اختلالات موکوپلی‌ساکاریدی بیماری‌های ارثی هستند (یک در ۲۵۰۰۰ تولد) که از نقص هر یک از *هیدرولازهای* لیزوزومی که به صورت طبیعی در تجزیه هپاران سولفات و یا درماتان سولفات دخیل می‌باشند، به‌وجود می‌آیند (ر.ک به شکل ۱۲-۱۴). این اختلالات پیشرونده توسط تجمع گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در بافت‌های مختلف مشخص می‌شوند، و باعث طیف وسیعی از علائم، مانند بدشکلی‌های اسکلتی و ماتریکس خارج سلولی، و عقب‌ماندگی ذهنی می‌گردند. کودکانی که برای هر یک از این بیماری‌ها هموزیگوت هستند، در هنگام تولد در ظاهر طبیعی می‌باشند، اما به تدریج بدتر می‌شوند. در موارد شدید، مرگ در دوران کودکی اتفاق می‌افتد. به استثناء سندرم هانتر[2]، که وابسته به X است، همه آنها از دسته بیماری‌های اتوزومال مغلوب هستند. نقص در تجزیه لیزوزومی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها منجر به حضور اولیگوساکاریدها در ادرار می‌شود. این قطعات (**مترجم: اولیگوساکاریدهای دفع شده توسط ادرار**) را می‌توان برای تشخیص موکوپلی‌ساکاریدوزیس‌های (MPS) خاص با شناسایی ساختمان موجود در انتهای غیراحیاکننده اولیگوساکارید، مورد استفاده قرار داد، زیرا این ریشه برای آنزیم حذف شده به عنوان سوبسترا است. (**مترجم: در این بیماران چون آنزیم نقص دارد، غلظت اولیگوساکاریدی که سوبسترای طبیعی این آنزیم است در خون افزایش یافته و از ادرار دفع می‌گردد.**) تشخیص با اندازه‌گیری میزان سلولی *هیدرولازهای* لیزوزومی بیمار تأیید می‌شود. پیوند مغز استخوان و خون بند ناف برای درمان سندرم‌های هورلر[3] و هانتر استفاده شده است. در اینجا ماکروفاژهای پیوند شده، آنزیم‌های مورد نیاز برای تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها را در فضای خارج سلولی تولید می‌کنند. در حال حاضر درمان جایگزینی آنزیم (ERT[4]) برای هر دو سندرم انجام‌پذیر است.

1- Mucopolysaccharidoses
2- Hunter
3- Hurler
4- Enzyme replacement therapy

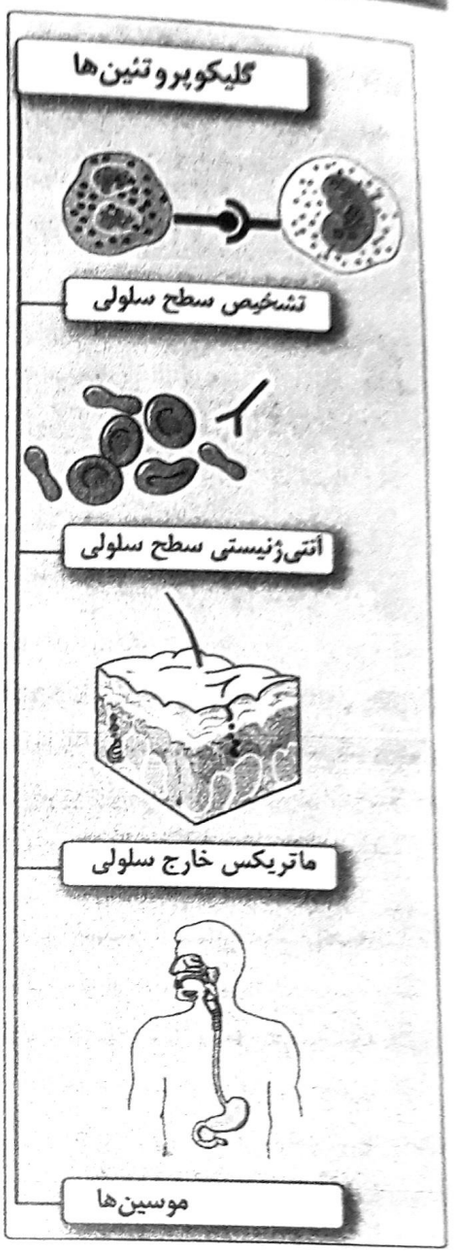


شکل ۱۲-۱۳

تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان هپاران سولفات توسط آنزیم‌های لیزوزومی، جایگاه‌های نشان داده شده از نقایص آنزیمی در برخی از موکوپلی‌ساکاریدوزیس‌های (MPS) خاص. [توجه کنید: نقایص در تجزیه کراتان سولفات منجر به سندرم مورکویو[1] A و B می‌گردند.]

1- Morquio syndrome

اندو - و اگزوگلیکوزیدازهای لیزوزومی، علاوه بر تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، در تجزیه گلیکوپروتئین‌ها (ر.ک به صفحه ۲۸۰) و گلیکولیپیدها (ر.ک به صفحه ۳۴۰) نیز نقش دارند. نقص این آنزیم‌ها باعث تجمع کربوهیدرات‌های با تجزیه جزئی و محدود در لیزوزوم‌ها و در نتیجه، آسیب سلولی و بافتی می‌شوند.



شکل ۱۳-۱۴
عملکرد گلیکوپروتئین‌ها.

VI. نظر اجمالی بر گلیکوپروتئین‌ها
VI. OVERVIEW OF GLYCOPROTEINS

گلیکوپروتئین‌ها پروتئین‌هایی هستند که اولیگوساکاریدها به طور کووالان به آنها متصلند. آنها متفاوت با پروتئوگلیکان‌ها هستند، به خاطر این که طول زنجیره کربوهیدرات گلیکوپروتئین نسبتاً کوتاه است (معمولاً حاوی دو تا ده ریشه قند هستند، هر چند آنها می‌توانند بلندتر باشند)، در حالی که می‌تواند در گلیکوزآمینوگلیکان‌ها بسیار طولانی باشد (ر.ک به صفحه ۲۶۲). علاوه بر این، در حالی که گلیکوزآمینوگلیکان‌ها واحدهای تکراری دو قندی دارند، کربوهیدرات‌های گلیکوپروتئین‌ها تکرارهای ترتیبی ندارند. زنجیره‌های کربوهیدرات گلیکوپروتئین اغلب به جای خطی، شاخه‌دار و منعشب هستند و ممکن است بار منفی داشته و یا نداشته باشند. گلیکوپروتئین‌ها دارای مقادیر بسیار متغیری از کربوهیدرات‌ها هستند. برای مثال، ایمونوگلوبولین IgG، کمتر از ۴٪ جرم خود کربوهیدرات دارد، در حالی که گلیکوپروتئین معده انسان (موسین) بیش از ۸۰٪ کربوهیدرات دارد. گلیکوپروتئین‌های متصل به غشاء در طیف گسترده‌ای از پدیده‌های سلولی، نظیر تشخیص سطح سلول (توسط سلول‌های دیگر، هورمون‌ها و ویروس‌ها)، آنتی‌ژنسیتی سطح سلول (از قبیل آنتی‌ژن‌های گروه خونی) دخیلند، و در اجزاء ماتریکس خارج سلولی و موسین‌های دستگاه گوارش و ادراری، نقش لغزنده‌کننده‌ها یا روان‌سازهای بیولوژیک حمایتی را دارند. علاوه بر این، تقریباً همه پروتئین‌های کروی در پلاسمای انسان، گلیکوپروتئین‌ها هستند (برای خلاصه‌ای از برخی از عملکردهای گلیکوپروتئین‌ها ر.ک به شکل ۱۳-۱۴).

VII. ساختمان اولیگوساکاریدهای گلیکوپروتئین
VII. STRUCTURE OF GLYCOPROTEIN OLIGOSACCHARIDS

قطعات اولیگوساکاریدی گلیکوپروتئین‌ها معمولاً هتروپلیمرهای شاخه‌دار

(مترجم: از چندین قند متفاوت شاخه‌دار) هستند که عمدتاً از D – هگزوزها، و در برخی از موارد اسید نورآمینیک، و L –فوکوز (یعنی یک ۶– داکسی هگزوز) تشکیل شده‌اند.

الف. ساختمان پیوند بین کربوهیدرات و پروتئین

A. Structure of the linkage between carbohydrate and protein

اولیگوساکارید ممکن است از طریق پیوند N – یا O – گلیکوزیدی به پروتئین متصل شده باشد (ر.ک به صفحه ۱۵۷). در مورد اول، زنجیره قند به گروه آمیدی زنجیره جانبی آسپاراژین، و در مورد دومی، به گروه هیدروکسیل گروه R- سرین یا ترئونین متصل می‌شود. [توجه کنید: در مورد کلاژن، پیوندی O – گلیکوزیدی بین گالاکتوز یا گلوکز و گروه هیدروکسیل هیدروکسی لیزین می‌باشد (ر.ک به صفحه ۹۵).]

ب. اولیگوساکاریدهای با پیوند N- و O-

B. N- and O-linked oligosaccharides

یک گلیکوپروتئین ممکن است تنها دارای یک نوع پیوند گلیکوزیدی (پیوند N– یا O–) باشد، یا ممکن است هر دو اولیگوساکارید با پیوند O– و N– را در داخل یک مولکول داشته باشد.

۱ ـ اولیگوساکاریدهای با پیوند O- (O-Linked oligosaccharides):

اولیگوساکاریدهای با پیوند O–، ممکن است یک یا تعداد بیشتری از انواع گسترده قندها را داشته باشند، که به صورت الگوی خطی یا شاخه‌دار مرتب شده‌اند. بسیاری از اولیگوساکاریدهای با پیوند O – در گلیکوپروتئین‌های خارج سلولی وجود دارند و یا جزء اجزاء گلیکوپروتئینی غشاء هستند. برای مثال، اولیگوساکاریدهای با پیوند O– روی سطح گلبول‌های قرمز به تشکیل شاخص‌های گروه خونی ABO کمک می‌کنند.

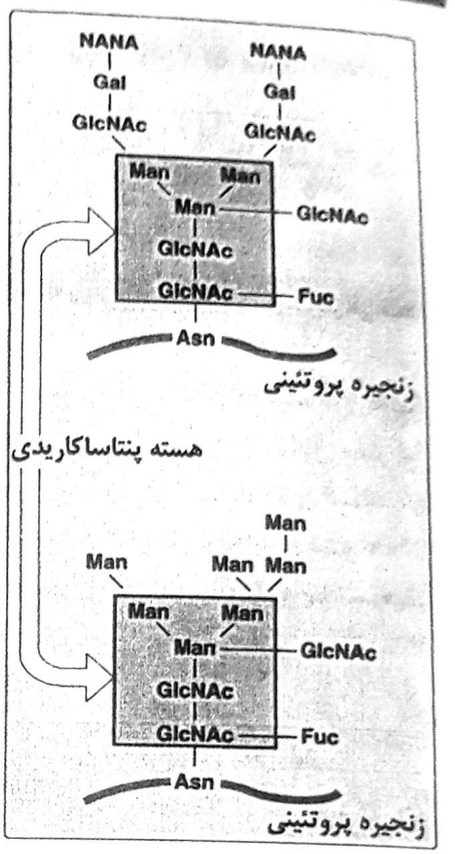
۲. اولیگوساکاریدهای با پیوند N- (N-linked oligosaccharides):

اولیگوساکاریدهای با پیوند N – در دو کلاس گسترده قرار می‌گیرند: اولیگوساکاریدهای مرکب[1] و اولیگوساکاریدهای غنی از مانوز. هر دو دارای هسته پنتاساکاریدی یکسان هستند که در شکل ۱۴–۱۴ نشان داده شده‌اند، اما اولیگوساکاریدهای مرکب دارای یک گروه متنوعی از قندهای بیشتر، مانند N – استیل – گلوکزآمین (GlcNAc)، L – فوکوز (Fuc)، و اسید N – استیل نورآمینیک (NANA) هستند، در حالی که اولیگوساکاریدهای غنی از مانوز عمدتاً دارای مانوز (Man) هستند.

1- Complex

VIII. سنتز گلیکوپروتئین‌ها
VIII. SYNTHESIS OF GLYCOPROTEINS

پروتئین‌هایی که عملکردشان در سیتوپلاسم تعریف شده است، بر روی ریبوزوم‌های آزاد سیتوزولی سنتز می‌شوند. اما پروتئین‌هایی، نظیر بسیاری از گلیکوپروتئین‌ها، که مقصدشان غشاهای سلولی، لیزوزوم‌ها، و یا ترشح از سلول می‌باشند، بر روی ریبوزوم‌های متصل به شبکه اندوپلاسمی خشن (RER) سنتز می‌شوند. این پروتئین‌ها حاوی توالی‌های نشانه خاصی[1] هستند که به عنوان "نشانه‌های آدرس[2]" مولکولی عمل می‌کنند و پروتئین‌ها را به مقصد صحیح خود هدایت می‌کنند. در ابتدا، توالی هیدروفوبیک موجود در N - انتهایی، این پروتئین‌ها را به RER هدایت می‌کند و اجازه می‌دهد پلی‌پپتید در حال رشد به درون لومن وارد شود. سپس پروتئین‌ها از طریق وزیکول‌ها یا حفرات ترشحی به مجموعه گلژی، که به عنوان یک مرکز دسته‌بندی عمل می‌کند، منتقل می‌شوند (شکل ۱۵-۱۴). در گلژی گلیکوپروتئین‌های که قرار است از سلول ترشح شوند (یا برای لیزوزوم‌ها طراحی شده‌اند) درون حفرات بسته‌بندی می‌شوند و سپس این حفرات با غشای سلول (یا لیزوزوم) جوش می‌خورند و محتویات خود را آزاد می‌کنند. آنهایی که قرار است جزء ترکیبات غشای سلولی شوند، به غشای گلژی می‌پیوندند، جوانه می‌زنند و تشکیل حفراتی را می‌دهند و این حفرات گلیکوپروتئین‌های متصل به غشاء خود را به غشای سلولی اضافه می‌کنند. [توجه کنید: بنابراین، گلیکوپروتئین‌های غشاء با کمک بخش کربوهیدراتی به سمت خارج سلول هدایت می‌شوند (ر.ک به شکل ۱۵-۱۴).]



شکل ۱۴-۱۴
اولیگوساکاریدهای مرکب (بالا) و غنی از مانوز (پایین). [توجه کنید: اعضای هر کلاس دارای هسته پنتاساکاریدی یکسان هستند.]

الف. اجزاء کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها
A. Carbohydrate components of glycoproteins

پیش‌سازهای اجزاء کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها، قندهای نوکلئوتیددار از قبیل UDP - گلوکز، UDP - گالاکتوز، N-UDP - استیل گلوکزآمین و N-UDP - استیل گالاکتوزآمین هستند. علاوه بر این GDP - مانوز، L-GDP - فوکوز (که از GDP - مانوز سنتز می‌شود)، و اسید N-CMP - استیل نورآمینیک ممکن است قندها را به زنجیره در حال رشد تحویل دهند. [توجه کنید: هنگامی که NANA وجود دارد، اولیگوساکارید در pH فیزیولوژیک دارای بار منفی است.] اولیگوساکاریدها به طور کووالان، به گروه‌های R - اسید آمینه خاص موجود در *پروتئین متصل می‌شوند*، جائی که ساختمان سه بعدی یا ساختمان سوم *پروتئین تعیین می‌نماید* که یک اسید آمینه خاص گلیکوزیله بشود یا نشود.

1- Specific signal sequences 2- Address labels

ب. سنتز گلیکوزیدهای با پیوند O-

B. Synthesis of O-linked glycosides

سنتز گلیکوزیدهای با پیوند O – بسیار شبیه به گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است (ر.ک به صفحه ۲۶۶). ابتدا، پروتئینی که قرار است به اولیگوساکاریدها متصل شود، روی RER سنتز و به فضای داخلی آن وارد می‌شود. گلیکوزیلاسیون با انتقال یک N – استیل گالاکتوزآمین (از N – UDP – استیل گالاکتوزآمین) بر روی گروه R – سرین یا ترئونین خاص، آغاز می‌شود.

۱. نقش گلیکوزیل ترانسفرازها (Role of glycosyltransferases):

گلیکوزیل ترانسفرازها مسئول سنتز گام به گام اولیگوساکاریدهای متصل به غشاهای دستگاه گلژی هستند. آنها در یک جهت خاص بدون استفاده از یک الگو (که برای سنتز DNA، RNA و پروتئین مورد نیاز است) (ر.ک به فصل ۶) و با تشخیص ساختمان واقعی اولیگوساکارید در حال رشد به عنوان سوبسترای مناسب، عمل می‌کنند.

ج. سنتز گلیکوزیدهای با پیوند N-

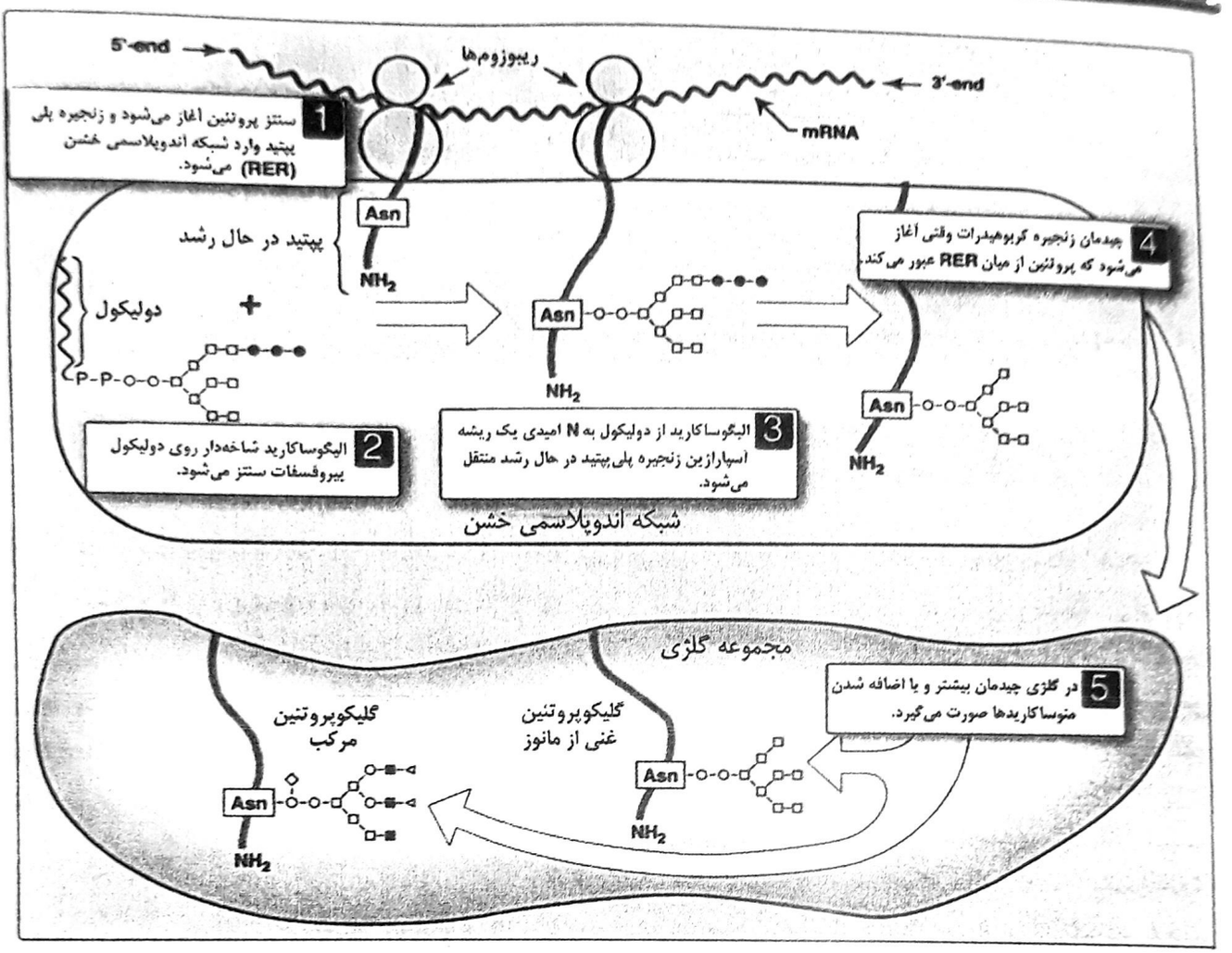
C. Synthesis of the N-linked glycosides

سنتز گلیکوزیدهای با پیوند N – در فضای داخلی ER صورت می‌گیرد که مستلزم مشارکت شکل فسفریله دولیکول (دولیکول پیروفسفات؛ لیپیدی موجود در غشای ER است) می‌باشد (شکل ۱۶-۱۴). محصول اولیه در ER و گلژی پردازش می‌شود.



شکل ۱۵-۱۴

انتقال گلیکوپروتئین‌ها از طریق دستگاه گلژی و رهاسازی متعاقب آنها، یا الحاق متعاقب آنها با لیزوزوم یا غشاء سلول.



شکل ۱۶-۱۴

سنتز گلیکوپروتئین‌های با پیوند N. ○ =N ـ استیل گلوکزآمین؛ □ = مانوز؛ ● = گلوکز؛ ■ = N- استیل گالاکتوزآمین؛ ◇ یا ◁ برای مثال، فوکوز یا اسید N - استیل نورآمینیک.

۱. سنتز اولیگوساکارید متصل به دولیکول (Synthesis of dolichol-linked oligosaccharide)

ابتدا همانند گلیکوزیدهای با پیوند O-، پروتئین در RER سنتز و وارد فضای داخلی آن می‌شود. با این حال، پروتئین توسط قندهای منفرد گلیکوزیله نمی‌شود. در عوض، ابتدا اولیگوساکارید متصل به لیپید ساخته می‌شود که شامل دولیکولی (لیپید غشاء ER با ۱۰۰-۸۰ کربن) است که از طریق پیوند پیروفسفاتی به یک اولیگوساکارید حاوی N - استیل گلوکزآمین، مانوز و گلوکز متصل است. قندهای که قرار است به ترتیب توسط *گلیکوزیل ترانسفرازهای* متصل به غشاء به دولیکول اضافه شوند، ابتدا N - استیل گلوکزآمین و به دنبال آن مانوز و گلوکز می‌باشند (ر.ک به شکل ۱۶-۱۴). سپس اولیگوساکارید ۱۴ قندی کامل توسط *پروتئین - اولیگوساکارید ترانسفراز* موجود در ER، از دولیکول به N آمیدی آسپاراژین در پروتئین

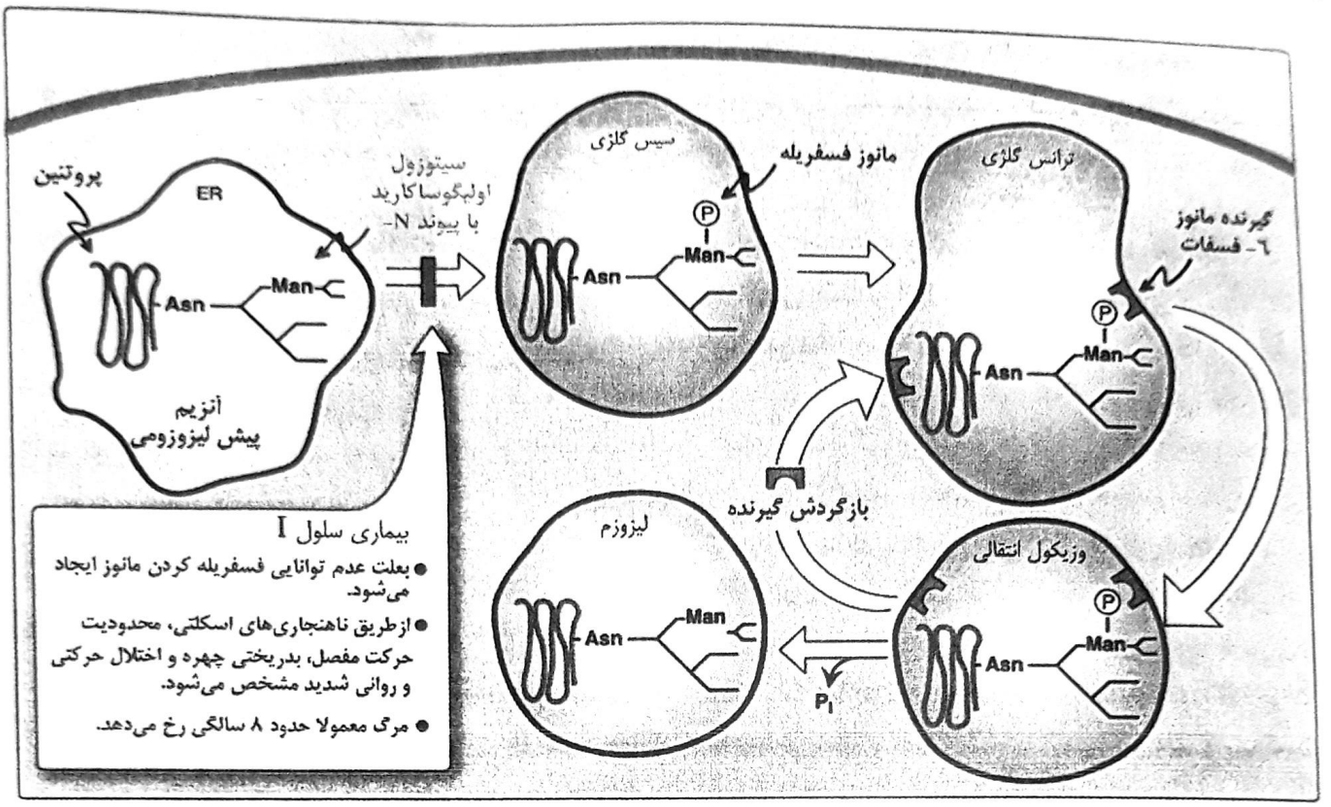
منتقل می‌شود تا پروتئین گلیکوزیله شود.

> اختلالات مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDG[1]) عمدتاً توسط نقایص در N ـ گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها، یا تجمع اولیگوساکارید (نوع I) یا پردازش (نوع II) ایجاد می‌شوند.

۲. پردازش نهایی اولیگوساکاریدهای با پیوند N (Final processing of N-linked oligosaccharides): پس از الحاق اولیگوساکارید با پیوند N – به پروتئین، هنگامی که گلیکوپروتئین از میان RER عبور می‌کند، از طریق حذف ریشه‌های مانوزیل و گلوکوزیل خاص پردازش می‌شود. در نهایت، زنجیره‌های اولیگوساکاریدی در گلژی از طریق افزودن قندهای مختلف، (برای مثال، N – استیل گلوکزآمین، N – استیل گالاکتوزآمین، و مانوزهای بیشتر، و سپس فوکوز و یا NANA به عنوان گروه‌های انتهایی) تکمیل می‌شوند تا این که یک گلیکوپروتئین مرکب را تولید کنند، یا آنها بیشتر پردازش نمی‌شوند و به صورت زنجیره‌های شاخه‌دار حاوی مانوز باقی می‌مانند و گلیکوپروتئین غنی از مانوز[2] تشکیل می‌دهند (ر.ک به شکل ۱۶-۱۴). سرنوشت نهایی گلیکوپروتئین‌های با پیوند N – شبیه گلیکوپروتئین‌های با پیوند O – است، برای مثال، آنها می‌توانند از سلول ترشح شوند، یا بخشی از غشای سلولی را تشکیل دهند. گلیکوپروتئین‌های با پیوند N – نیز می‌توانند به لیزوزوم‌ها منتقل شوند. [توجه کنید: گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها معروف به گلیکاسیون می‌باشد (ر.ک به صفحه ۵۴۶).]

۳. آنزیم‌های عازم به لیزوزوم‌ها (Enzymes destined for lysosomes): گلیکوپروتئین‌های با پیوند N – که در درون گلژی پردازش می‌شوند، در یک یا تعداد بیشتری ریشه مانوزیل خاص می‌توانند فسفریله باشند. گیرنده‌های مانور ۶ – فسفات (M6P) واقع در دستگاه گلژی، به ریشه‌های مانوز ۶ – فسفات این آنزیم‌های هدف‌دار متصل می‌شوند، سپس به درون حفرات بسته‌بندی شده و به لیزوزوم‌ها فرستاده می‌شوند. بیماری سلول I[3] سندرم نادری است که در آن آنزیم‌های *اسید هیدرولاز* که به طور معمول در لیزوزوم‌ها یافت می‌شوند، وجود ندارد و در نتیجه سوبستراهایی که به طور معمول توسط آنزیم‌های لیزوزومی درون این حفرات تجزیه می‌شوند، تجمع می‌یابند.

1- Congenital disorders of glycosylation
2- High-mannose glycoprotein
3- I-Cell disease



شکل ۱۷-۱۴

مکانیسم انتقال گلیکوپروتئین‌های با پیوند N - به لیزوزوم‌ها.

[توجه کنید: بیماری سلول I، به دلیل دیدن اجسام ذخیره‌ای[1] بزرگ در سلول‌های بیماران مبتلا به این بیماری به این نام خوانده شد.] علاوه بر این، مقادیر زیادی از آنزیم‌های لیزوزومی در پلاسمای بیمار یافت می‌شوند، که نشان می‌دهد فرآیند هدف‌گیری به سمت لیزوزوم‌ها (به جای مسیر سنتزی این آنزیم‌ها) ناکارآمد است. مشخص شده است که افراد مبتلا به بیماری سلول I فاقد توانایی آنزیمی برای فسفریله کردن ریشه‌های مانوز آنزیم‌های لیزوزومی بالقوه می‌باشند که باعث هدف‌گیری نادرست این پروتئین‌ها به جایگاه‌های خارج سلولی به جای حفرات لیزوزومی می‌شود (شکل ۱۷-۱۴). بیماری سلول I، یک بیماری ذخیره لیزوزومی است که توسط ناهنجاری‌های اسکلتی، محدودیت حرکت مفصل، بدریختی چهره و اختلال روانی - حرکتی[2] شدید مشخص می‌شود، مرگ معمولاً حدود ۸ سالگی رخ می‌دهد.

1- Inclusion bodies
2- Psychomotor impairment

IX. تجزیه لیزوزومی گلیکوپروتئین‌ها

IX. LYSOSOMAL DEGRADATION OF GLYCOPROTEINS

تجزیه گلیکوپروتئین‌ها شبیه به گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است (ر.ک به صفحه ۲۷۰). به طور کلی هر کدام از اسید هیدرولازهای لیزوزومی برای حذف یک جزء از گلیکوپروتئین، اختصاصی هستند. آنها عمدتاً اگزوآنزیم‌هایی هستند که گروه‌های مربوطه خود را در توالی، در جهت معکوس قرارگیری خودشان حذف می‌کنند ("آخری روشن، اولی خاموش[1]"). اگر هر یک از آنزیم‌های تجزیه‌گر وجود نداشته باشند، تجزیه توسط اگزوآنزیم‌های دیگر نمی‌تواند ادامه یابد. یک گروه از بیماری‌های ژنتیکی اتوزومال مغلوب بسیار نادر به نام بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوپروتئین (الیگوساکاریدوزیس‌ها[2]) در اثر نقص در هر یک از آنزیم‌های تجزیه‌گر ایجاد می‌شوند و منجر به تجمع ساختمان‌هایی در لیزوزوم‌ها می‌شوند که به طور جزئی تجزیه شده‌اند. برای مثال، آلفا – مانوزیداز نوع ۱ از نقص پیشرونده و کشنده آنزیم *آلفا مانوزیداز* ایجاد می‌شود. تظاهرات آن شبیه به سندرم هورلر می‌باشد و نقص سیستم ایمنی نیز دیده می‌شود. قطعات اولیگوساکارید غنی از مانوز در ادرار ظاهر می‌شود. تشخیص توسط سنجش آنزیمی صورت می‌گردد.

X. خلاصه فصل

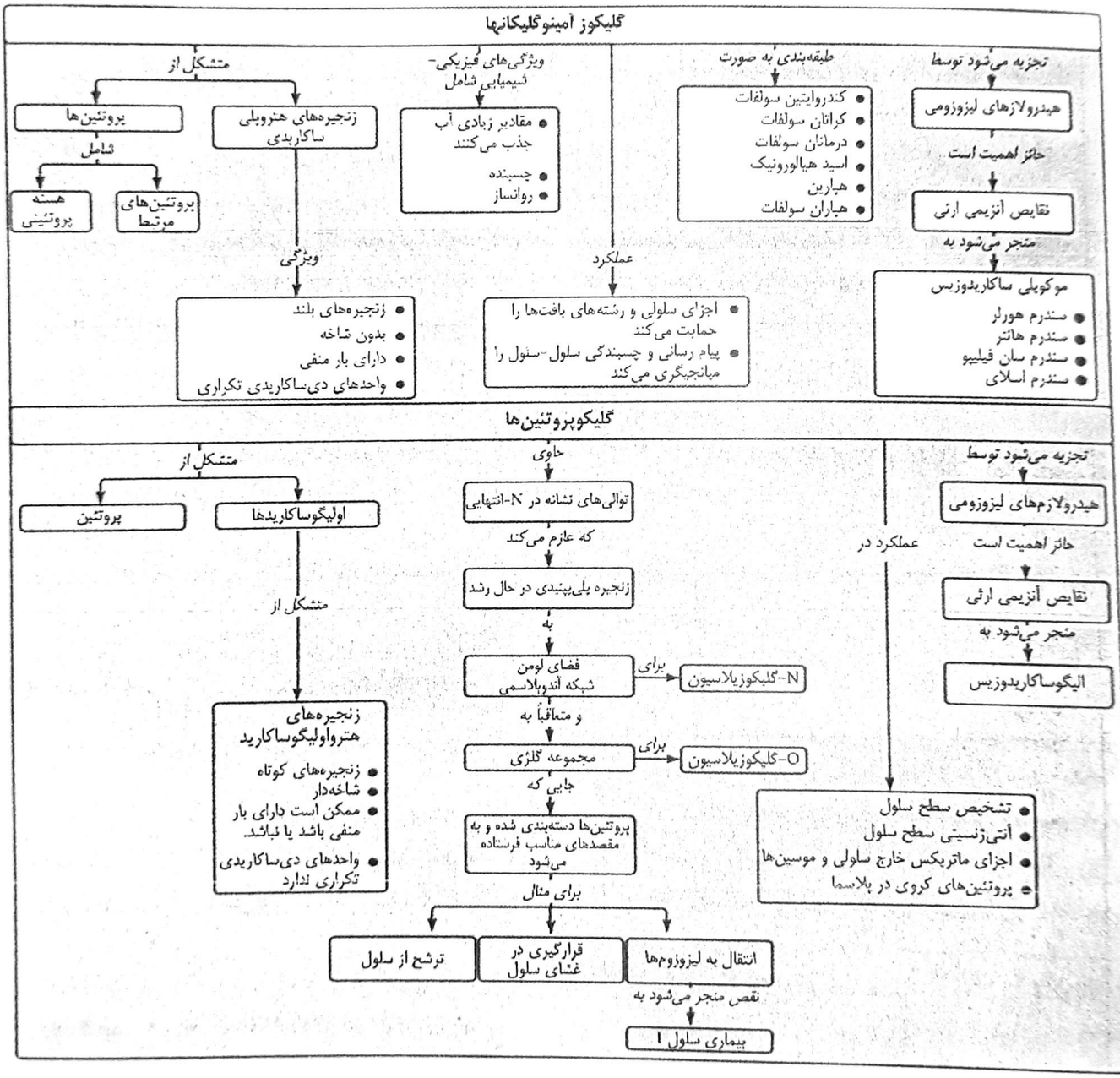
X. CHAPTER SUMMARY

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها **زنجیرهای هتروپلی‌ساکاریدی بدون شاخه، بلند و دارای بار منفی** هستند و عموماً از یک **واحد دی‌ساکاریدی تکراری** [قند اسیدی – قند آمین]$_n$، تشکیل شده‌اند (شکل ۱۸-۱۴). در این ترکیب، **قند آمینی D- گلوکزآمین** یا **D – گالاکتوآمین** است که در آن گروه آمین معمولاً استیله است، و بنابراین بار مثبت آن حذف می‌شود. قند آمینی ممکن است روی کربن ۴ یا ۶ یا روی نیتروژن غیراستیله نیز سولفاته شود. قند اسیدی در این ترکیب، **اسید D –گلوکورونیک** یا اپی‌مر C-5 آن، یعنی **اسید L – ایدورونیک** است. این ترکیبات **مقادیر زیادی آب جذب می‌کنند**، در نتیجه ماتریکس ژل مانندی که اساس **ماده زمینه** بدن را تشکیل می‌دهد، تولید می‌کنند. خواص لغزندگی و چسبناکی **ترشحات مخاطی** نیز به خاطر حضور گلیکوزآمینوگلیکان‌ها می‌باشد، که منجر به نام‌گذاری اصلی این ترکیبات به عنوان **موکوپلی‌ساکاریدها** شده است. گلیکوزآمینوگلیکان‌ها به عنوان اجزاء ضروری سطوح سلولی، نقش مهمی در **پیام‌رسانی** و **چسبندگی سلول – سلول** دارند. **شش کلاس**

1- Last on, First off

2- Glycoprotein storage diseases (oligosaccharidoses)

بزرگ از گلیکوزآمینوگلیکان‌ها وجود دارد، که عبارتند از: **کندروایتین ۴ - و ۶ - سولفات، کراتان سولفات، درماتان سولفات، هپارین، هپاران سولفات و اسید هیالورونیک**. همه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها به استثناء اسید هیالورونیک، به طور کووالان به پروتئین متصل می‌شوند و **مونومرهای پروتئوگلیکان** را تشکیل می‌دهند، که شامل **هسته پروتئینی** است که به آن زنجیره‌های خطی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها به طور کووالان متصل هستند. مونومرهای پروتئوگلیکان همراه با یک مولکول **اسید هیالورونیک** تشکیل **تجمعات پروتئوگلیکانی** را می‌دهند. گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در **گلژی** سنتز می‌شوند. زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی با اضافه کردن ترتیبی و تناوبی قندهای اسیدی و آمینی، تحویل داده شده توسط **مشتقات UDP**دار آنها، طویل می‌شوند. D -گلوکورونات ممکن است به L -ایدورونات اپی‌مریزه شود. آخرین مرحله



شکل ۱۸-۱۴

نقشه مفاهیم کلیدی برای گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها.

در سنتز برخی از قندهای آمینی، سولفاته‌شدن است. ′۳ - **فسفوآدنوزیل** - ′۵ - **فسفوسولفات** منبع‌دهنده سولفات است. گلیکوزآمینوگلیکان‌ها توسط **هیدرولازهای لیزوزومی تجزیه می‌شوند**. آنها ابتدا به اولیگوساکاریدها شکسته می‌شوند، سپس اولیگوساکاریدها به طور متوالی از انتهای غیر احیاکننده هر زنجیره تجزیه می‌شوند. **نقص** در هر یک از هیدرولازها منجر به **موکوپلی‌ساکاریدوزیس** می‌شود. اینها اختلالات ارثی هستند که در نتیجه آنها گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در بافت‌ها تجمع می‌یابند و باعث علائمی نظیر **بدشکلی‌های اسکلتی و ماتریکس خارج سلولی**، و **عقب‌ماندگی ذهنی** می‌شوند. نمونه‌هایی از این بیماری‌های ژنتیکی **سندرم‌های هانتر و هورلر** هستند. **گلیکوپروتئین‌ها** پروتئین‌هایی هستند که به **اولیگوساکاریدها** به طور کووالان متصل می‌شوند. آنها متفاوت از پروتئوگلیکان‌ها هستند و طول زنجیره کربوهیدرات گلیکوپروتئین نسبتاً کوتاه است (معمولاً دو تا ده ریشه قند طول دارند، هر چند که آنها می‌تواند طولانی‌تر باشند)، ممکن است شاخه‌دار باشد و همچنین فاقد واحدهای دی‌ساکاریدی متوالی است. گلیکوپروتئین‌های **متصل به غشاء** در طیف گسترده‌ای از پدیده‌های سلولی، از جمله **تشخیص سطح سلول** (توسط سلول‌های دیگر، هورمون‌ها و ویروس‌ها)، **آنتی‌ژنسیتی سطح سلول** (نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی) شرکت دارند، و در اجزاء **ماتریکس خارج سلولی** و **موسین‌های** دستگاه گوارشی و ادراری به عنوان روان‌سازهای بیولوژیکی حمایتی عمل می‌کنند. علاوه بر این، تقریباً تمام پروتئین‌های کروی موجود در پلاسمای انسان‌ها به صورت گلیکوپروتئینی هستند. گلیکوپروتئین‌ها در **شبکه آندوپلاسمی و گلژی سنتز می‌شوند**. پیش‌سازهای اجزاء کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها **قندهای نوکلئوتیددار** هستند. **گلیکوپروتئین‌های با پیوند O** - در گلژی با انتقال متوالی قندها از ناقلین نوکلئوتیدی خود به پروتئین سنتز می‌شوند. **گلیکوپروتئین‌های با پیوند N** - حاوی مقادیر متفاوتی از **مانوز** هستند. آنها با انتقال اولیگوساکارید از پیش ساخته شده از ناقل لیپیدی غشاء ER (یعنی **دولیکول**) به پروتئین سنتز می‌شوند. نقص در فسفریلاسیون ریشه‌های مانوز در پیش - آنزیم‌های گلیکوپروتئینی با پیوند N - عازم به لیزوزوم‌ها، منجر به ایجاد **بیماری سلول I** می‌شود. گلیکوپروتئین‌ها در لیزوزوم‌ها توسط اسید هیدرولازها تجزیه می‌شوند. نقص در هر یک از این آنزیم‌ها باعث **بیماری ذخیره‌ای گلیکوپروتئین لیزوزومی (اولیگوساکاریدوزیس)** می‌شود و در نتیجه ساختمان‌هایی در لیزوزوم تجمع می‌یابند که به صورت جزئی تجزیه شده‌اند.

سؤالات درسی — Study Questions

یکی از بهترین پاسخ‌ها را انتخاب کنید.

۱-۱۴. موکوپلی‌ساکاریدوزیس‌ها بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی ارثی هستند. آنها ایجاد می‌شوند توسط:

الف) افزایش سرعت سنتز جزء کربوهیدراتی پروتئوگلیکان‌ها

ب) سنتز پلی‌ساکاریدها با ساختمان تغییر یافته

ج) نقایص در تجزیه GAGs در پروتئوگلیکان‌ها

د) سنتز غیرطبیعی مقادیر کمی از هسته‌های پروتئینی

ی) مقدار ناکافی از آنزیم‌های پروتئولیتیک

پاسخ صحیح = ج. در موکوپلی‌ساکاریدوزیس، سنتز پروتئوگلیکان‌ها (هم در رابطه با ساختمان و هم مقدار مواد سنتز شده) تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. این بیماری‌ها به دلیل نقص یکی از آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزومی مسئول تجزیه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (نه هسته پروتئینی) ایجاد می‌شوند.

۱۴-۲. حضور ترکیب زیر در ادرار بیمار، نقص در کدام یک از آنزیم‌های ذکر شده در زیر را نشان می‌دهد؟



الف) گالاکتوزیداز
ب) گلوکوزیداز
ج) گلوکورونیداز
د) مانوزیداز
ی) سولفاتاز

پاسخ صحیح = ی. تجزیه گلیکوپروتئین‌ها از قاعده "آخری روشن، اولی خاموش" پیروی می‌کند. به دلیل این‌که آخرین مرحله در سنتز این توالی سولفاته‌شدن است، سولفاتاز برای مرحله بعدی در تجزیه ترکیب نشان داده شده مورد نیاز است.

۱۴-۳. برای یک پسر ۸ ماهه با بدریختی چهره، ناهنجاری‌های اسکلتی، و تأخیر در رشد و نمو و براساس تظاهرات خود و تست‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی، تشخیص بیماری سلول I داده شده است. بیماری سلول I حاصل از:

الف) کاهش تولید گلیکوپروتئین‌های سطح سلول
ب) ناتوانی در یوبیکوئیتینه‌شدن پروتئین‌ها
ج) ناتوانی در گلیکوزیله‌شدن پروتئین‌ها
د) هدف‌گیری نادرست پروتئین‌های لیزوزومی
ی) افزایش سنتز پروتئوگلیکان‌ها

پاسخ صحیح = د. بیماری سلول I، بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی است که از نقص در ژن آغازکننده سنتز نشانه مانوز ۶ - فسفات، که اسید هیدرولازها را به سمت لیزوزوم هدایت می‌کند، ایجاد می‌شود، در نتیجه مواد درون لیزوزوم به خاطر کاهش تجزیه، تجمع می‌یابند. هیچ کدام از گزینه‌های دیگر به هیچ طریقی بیماری سلول I یا عملکرد لیزوزومی را شرح نمی‌دهند.

۱۴-۴. وجه افتراق بین گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها را توضیح دهید.

گلیکوپروتئین‌ها پروتئین‌هایی هستند که به زنجیره‌های الیگوساکاریدی شاخه‌دار و کوتاه متصل می‌شوند. پروتئوگلیکان‌ها شامل هسته پروتئینی هستند که به زنجیره‌های گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) بدون شاخه و طویل متصل می‌شوند. GAGs مجموعه‌های بزرگی از هتروپلی‌ساکاریدی‌های دارای بار منفی با واحدهای دی‌ساکاریدی [قند اسیدی - قند آمینی]$_n$ تکراری می‌باشند.

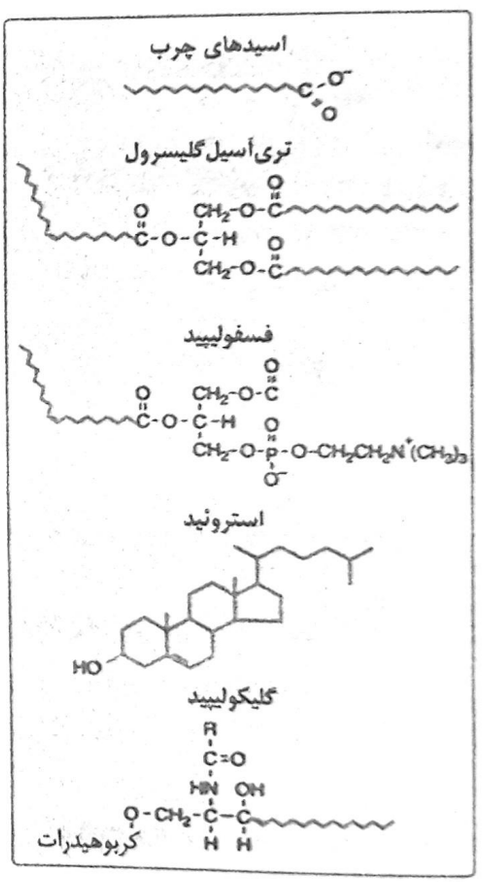
بخش ۳:
متابولیسم لیپید
Lipid Metabolism

۱۵
متابولیسم لیپیدهای غذایی
Metabolism of Dietary Lipids

فاطمه نجفی سمنانی

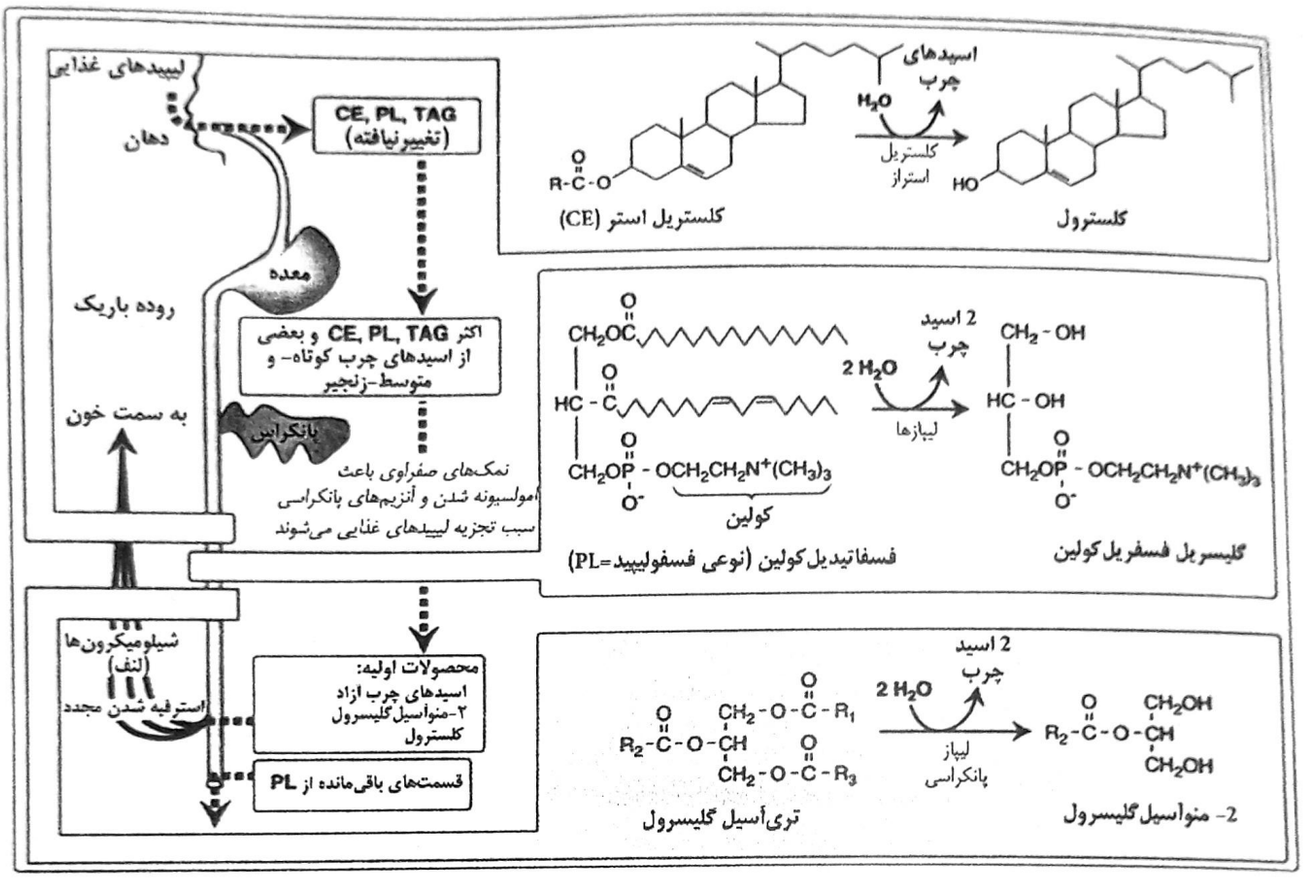
I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

لیپیدها یک گروه ناهمگن[1] از مواد آلی نامحلول در آب (آب‌گریز[2]) هستند که می‌توانند به وسیله حلال‌های غیرقطبی از بافت‌ها استخراج شوند. (شکل ۱-۱۵). به علت عدم انحلال آن‌ها در محلول‌های مائی، لیپیدهای بدن عموماً به دو صورت مشاهده می‌شوند: یا در بخش‌های مجزا قرار می‌گیرند[3] مانند لیپیدهای غشا و یا قطرات تری آسیل گلیسرولِ (TAG) موجود در سلول‌های چربی سفید؛ و یا به وسیله ترکیب با پروتئین‌ها در پلاسما حمل می‌گردند، مانند ذرات لیپوپروتئینی (ر.ک به صفحه ۳۶۶) و نیز ذراتی که به وسیله آلبومین منتقل می‌شوند. لیپیدها منبع عمده انرژی بدن هستند و همچنین به عنوان یک سد آب‌گریز عمل کرده و سبب جداسازی محتویات محلول در آب سلول و ساختارهای زیرسلولی می‌گردد. لیپیدها در بدن، عملکردهای دیگری نیز بر عهده دارند. به عنوان مثال برخی از ویتامین‌های محلول در چربی نقش تنظیمی یا کوآنزیمی دارند، همچنین پروستاگلاندین‌ها و هورمون‌های استروئیدی نقش‌های مهمی در تنظیم هومئوستاز ایفا می‌کنند. عجیب نیست که کمبود یا عدم توازن در متابولیسم لیپیدها، می‌تواند منجر به مشکلات بالینی عمده‌ای از جمله تصلب شرائین و چاقی شود که امروزه بسیاری از پزشکان با آن‌ها مواجه می‌شوند.



شکل ۱-۱۵
ساختار برخی از انواع لیپیدهای رایج؛ قسمت‌های آبگریز ملکول‌ها به رنگ نارنجی نمایش داده شده است.

1- Heterogeneous
2- Hydrophobic
3- Compartmentalized



شکل ۲-۱۵
نظری اجمالی بر هضم لیپیدها.

II. هضم، جذب، ترشح و مصرف لیپیدهای غذایی
II. DIGESTION, ABSORPTION, SECRETION, AND UTILIZATION OF DIETARY LIPIDS

میانگین مصرف روزانه لیپیدها در بزرگسالان آمریکا، حدود ۸۱g است که در حالت عادی بیش از ۹۰٪ آن را تری‌آسیل گلیسرول (یا TAG، که در گذشته تری‌گلیسرید یا TG نامیده می‌شد) تشکیل می‌دهد. مابقی لیپیدهای موجود در غذا عمدتاً شامل کلسترول آزاد (FC)، استرهای کلسترول (CE)، فسفولیپیدها (PLs) و اسیدهای چرب استریفیه نشده ("آزاد") (FFA) می‌باشد. هضم لیپیدهای غذایی در شکل ۲-۱۵ خلاصه شده است.

الف. هضم لیپیدهای غذایی در معده
A. Processing of dietary lipid in the stomach

هضم لیپیدها از معده آغاز شده و توسط یک *لیپاز* مقاوم به اسید[1] (*لیپاز*

1- Acid-stable lipase

زبانی[1]، که از غدد پشت زبان منشاء می‌گیرد، کاتالیز می‌شوند. سوبسترای اصلی این آنزیم ملکول‌های TAG است، خصوصاً TAGهایی که اسیدهای چرب کوتاه زنجیر یا متوسط زنجیر (اسیدهای چربی با کمتر از ۱۲ کربن، مانند اسیدهای چرب موجود در چربی شیر) دارند. این TAGها همچنین توسط یک *لیپاز معدی*[2] که از مخاط معده ترشح می‌شود تجزیه می‌گردند. هر دوی این آنزیم‌ها نسبتاً مقاوم به اسید هستند به گونه‌ای که pH مناسب برای آن‌ها محدوده ۴ الی ۶ می‌باشد. در **نوزادانی** که منبع اصلی کالری آن‌ها چربی شیر است، این "*لیپازهای اسیدی*" نقش بسیار مهمی در **هضم لیپیدها** دارند. این لیپازها در افرادی که مبتلا به نارسایی پانکراس[3] هستند و یا افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس[4] (در ادامه توضیح داده می‌شود)، آنزیم‌های گوارشی بسیار مهمی می‌باشند؛ زیرا در این بیماران، اگر چه *لیپاز پانکراسی* (در ادامه توضیح داده می‌شود) به طور کامل یا نسبی وجود ندارد، اما ***لیپازهای زبانی*** و ***معدی*** به تجزیه کردن ملکول‌های TAG (خصوصاً ملکول‌های دارای اسیدهای چرب کوتاه یا متوسط زنجیر) کمک می‌کنند.

۱. سیستیک فیبروزیس (Cystic fibrosis) (CF): این بیماری شایع‌ترین بیماری کشنده ژنتیکی در نژاد قفقازی[5] (سفید پوست) اروپای شمالی است که شیوع آن حدود ۱:۳۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. این بیماری اتوزومالِ (کروموزوم‌های غیرجنسی) مغلوب، به علت جهش در ژن مربوط به **پروتئین غشا گذر تنظیم‌کننده تبادلاتِ CF (CFTR)**[6] ایجاد می‌شود (این پروتئین به عنوان کانال کلری بر سطح اپی‌تلیوم فعالیت می‌کند). CFTR معیوب سبب کاهش ترشح کلر و افزایش بازجذب سدیم و آب می‌شود. این کاهشِ ترشح آب، باعث می‌شود ترشحات به قدری غلیظ شوند که **آنزیم‌های پانکراسی** توانایی رسیدن به روده را از دست بدهند؛ پس منجر به نارسایی پانکراس می‌گردد. برای درمان، از آنزیم‌های پانکراسی و مکمل‌های حاوی ویتامین‌های محلول در چربی استفاده می‌شود [توجه: CF همچنین سبب عفونت‌های مزمن ریه به همراه بیماری‌های پیشرونده ریوی می‌شود.]

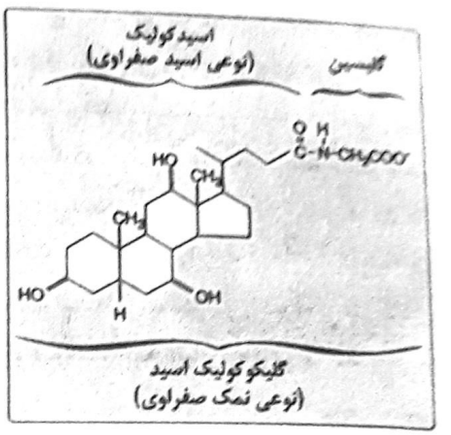
ب. امولسیفیه‌شدن لیپیدهای غذایی در روده باریک

B. Emulsification of dietary lipid in the small intestine

فرآیند اصلی امولسیفیه‌شدن (مترجم: مخلوطی از دو مایع غیرقابل

1- Lingual lipase
2- Gastric lipase
3- Pancreatic insufficiency
4- Cystic fibrosis
5- Caucasian ancestry
6- CF transmembrane conductance regulator protein

استخراج که یکی به صورت قطرات پراکنده در دیگری انتشار پیدا کرده باشد.) لیپیدهای غذایی در دوازده (دئودنوم[1]) انجام می‌شود. امولسیفیه‌شدن باعث افزایش سطح این قطرات لیپیدی آب گریز (**مترجم: با مایع آب دوست**) شده و بنابراین به آنزیم‌های گوارشی (که بر حد فاصل بین قطرات و محلول مائی اطراف آن‌ها اثر می‌گذارد) کمک می‌کند تا به شکل مؤثرتری عمل کنند. امولسیفیه‌شدن طی دو مکانیسم مکمل انجام می‌شود که عبارتند از: تأثیر خاصیت پاک‌کنندگی[2] (دترژنتی) نمک‌های صفراوی و مخلوط‌شدن مکانیکی توسط **حرکات دودی**[3]. **نمک‌های صفراوی** که در کبد ساخته و در کیسه صفرا ذخیره می‌گردند، از مشتقات کلسترول هستند (ر.ک به صفحه ۳۶۱). آن‌ها دارای ساختار حلقه استرولی بوده و یک زنجیره جانبی دارند. علاوه بر این، یک ملکول گلایسین یا تورین[4] با پیوند آمیدی به این زنجیره جانبی متصل است (شکل ۳-۱۵). این عواملِ امولسیفیه کننده، از یک طرف با ذرات لیپیدهای غذایی و از طرف دیگر با محتویات مائی دوازدهه ارتباط و برهمکنش دارند و با کوچک‌ترکردن اندازه ذرات، سبب پایداری آن‌ها و همچنین ممانعت از اتصال مجدد ذرات به یکدیگر می‌گردند. بحث کامل‌تر دیگری در مورد متابولیسم نمک‌های صفراوی، در صفحه ۳۶۲ ارائه شده است.



شکل ۳-۱۵
ساختار اسید گلیکوکولیک.

ج. تجزیه لیپیدهای غذایی توسط آنزیم‌های پانکراسی
C. Degradation of dietary lipid by pancreatic enzymes

تجزیه (هضم) TAGهای غذایی، استرهای کلسترول (CE) و فسفولیپیدها (PLs) به وسیله آنزیم‌های پانکراسی انجام می‌شود. ترشح آنزیم‌های پانکراسی توسط هورمون‌ها کنترل می‌شود.

۱. تجزیه TAG (TAG degradation): ملکول‌های TAG بزرگ‌تر از آن هستند که بتوانند به شکل مؤثری توسط سلول‌های مخاطی پرزهای روده برداشت شوند. بنابراین ابتدا *لیپاز پانکراسی که یک استراز است*، روی آن‌ها اثر گذاشته و اسیدهای چرب موجود بر روی کربن‌های شماره ۱ و ۳ را جدا می‌کند. محصول اولیهٔ هیدرولیز، مخلوطی از **۲ - منوآسیل گلیسرول** (2-MAG) و اسیدهای چرب آزاد (FFA) است (ر.ک به شکل ۲-۱۵) [توجه: این آنزیم با غلظت بسیار زیاد (۳-۲٪ میزان کل پروتئین‌ها) در ترشحات پانکراسی وجود داشته و از نظر کاتالیتیک بسیار کارآمد است. به همین علت نارسایی‌های پانکراس، مانند آن چه در بیماری سیستیک فیبروزیس مشاهده می‌شود، منجر به اختلال شدید در

1- Duodenum
2- Detergent
3- Peristalsis
4- Taurine

جذب چربی‌ها می‌گردد] پروتئین دیگری که در این مسیر فعالیت می‌کند، **کولیپاز** است که باز هم از پانکراس ترشح شده، با نسبت ۱:۱ به *لیپاز* متصل می‌شود و سبب محکم‌شدن اتصال *لیپاز* به حد فاصل بین لیپید و محلول مائی اطراف می‌گردد. *کولیپاز* سبب می‌شود علی‌رغم حضور مواد مهارکننده (از قبیل اسیدهای صفراوی که به میسل‌ها متصل می‌شوند) توانایی لیپاز حفظ شود. [توجه: *کولیپاز* به شکل *پروکولیپاز* که یک زیموژن است ترشح شده و توسط *تریپسین* در روده فعال می‌گردد].

اورلیستات[1]*، دارویی ضدچاقی است که **لیپاز معدی** و **پانکراسی** را مهار می‌کند، پس از طریق کاهش جذب چربی غذایی، سبب کاهش وزن می‌گردد.

۲. تجزیه استرهای کلسترول (یا کلسترول استریفیه (CE)) (Cholesteryl ester degradation). بیشتر کلسترول غذا به شکل آزاد (FC) (استریفیه نشده) بوده و تنها ۱۰-۱۵٪ آن به فرم استریفیه شده (CE) می‌باشد. استرهای کلسترول توسط **کلسترول استر هیدرولاز (CEH) پانکراسی**[2] (*کلسترول استراز*) تجزیه شده و منجر به تولید کلسترول آزاد (FC) و اسید چرب آزاد (FFA) می‌گردد (ر.ک به شکل ۲-۱۵). فعالیت *کلسترول استر هیدرولاز (CEH)* در حضور نمک‌های صفراوی به میزان زیادی افزایش می‌یابد.

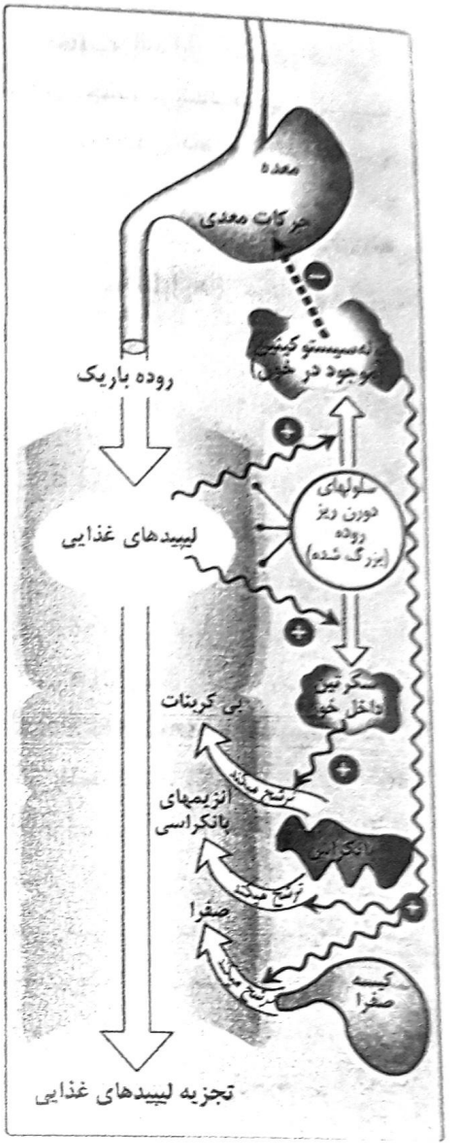
۳. تجزیه فسفولیپیدها (PLs) (Phospholipid degradation): شیره پانکراسی غنی از پروآنزیم ***فسفولیپاز A_2*** است که همانند *پروکولیپاز*، توسط **تریپسین** فعال می‌شود و مشابه *کلسترول استر هیدرولاز*، برای فعالیت مناسب به نمک‌های صفراوی نیاز دارد. فسفولیپاز A_2، یک اسید چرب از کربن شماره ۲ فسفولیپیدها برمی‌دارد و **لیزوفسفولیپید** آزاد می‌کند. به عنوان مثال فسفاتیدیل کولین (PC) (غالباً فسفولیپیدها در هنگام گوارش از این نوع هستند) تبدیل به **لیزوفسفاتیدیل کولین** می‌شود. سپس اسیدهای چرب باقی‌مانده روی کربن شماره ۱، توسط **لیزوفسفولیپاز** برداشته شده و تنها یک **باز گلیسریل فسفریل** باقی می‌ماند (مانند گلیسیریل فسفریل کولین، ر.ک به شکل ۲-۱۵) که ممکن است جذب شود یا تجزیه گردد و یا در مدفوع دفع شود.

* برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با اورلیستات به فصل ۲۹ از کتاب Lippincott's Illustrated Reviews :Phormacology رجوع کنید.

1- Orlistat

2- Pancreatic cholesteryl ester hydrolase

۴. کنترل هضم لیپیدها (Control of lipid digestion): ترشح آنزیم‌های پانکراسیِ هیدرولیزکننده که باعث هضم لیپیدهای غذایی در روده باریک می‌شوند، تحت کنترل هورمون‌ها است (شکل ۴-۱۵). در پاسخ به حضور لیپیدها و پروتئین‌های نیمه هضم شده در بخش‌های ابتدایی روده باریک (ژژنوم[1] و قسمت‌های انتهایی دئودنوم)، هورمون کوچک پپتیدی به نام **کوله‌سیستوکینین**[2] **(CCK)** از سلول‌های موجود در مخاط این نواحی ترشح می‌شود. CCK اثرات زیادی بر نواحی مختلف دارد مثلاً بر کیسه صفرا (سبب انقباض کیسه صفرا و ترشح صفرا - مخلوطی از نمک‌های صفراوی، فسفولیپیدها و کلسترول آزاد - می‌گردد) و یا روی سلول‌های برون‌ریز پانکراس (سبب آزادشدن آنزیم‌های گوارشی از این سلول‌ها می‌شود). همچنین سبب کاهش حرکات معده شده و به همین علت منجر به آهسته‌ترشدن تخلیه محتویات معده به روده باریک می‌گردد. (ر.ک به صفحه ۵۵۷). سایر سلول‌های روده در پاسخ به ورود کیموس دارای pH پایین به روده باریک، هورمون کوچک پپتید دیگری را که **سکرتین** نام دارد، ترشح می‌کنند. **سکرتین** سبب می‌شود پانکراس و کبد محلول‌هایی حاوی بی‌کربنات فراوان آزاد کنند که سبب خنثی‌شدن pH محتویات روده باریک می‌شود (pH کیموس را به pH مناسب برای فعالیت گوارشی آنزیم‌های پانکراسی می‌رساند).

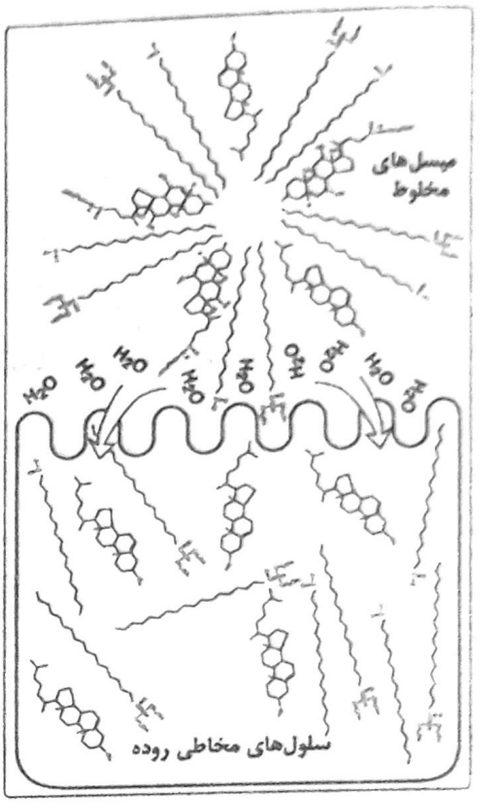


شکل ۴-۱۵
کنترل هورمونی هضم لیپیدها در روده باریک.

د. جذب لیپیدها توسط سلول‌های مخاطی روده (انتروسیت‌ها)
D. Absorption of lipids by intestinal mucosal cells (enterocytes)

اسیدهای چرب آزاد (FFA)، کلسترول آزاد (FC) و ۲ - **منوآسیل گلیسرول** (2-MAG)، محصولات اصلی هضم لیپیدها در ژژونوم هستند. این‌ها به همراه نمک‌های صفراوی و ویتامین‌های محلول در چربی (A، D، E و K)، **میسل‌های مخلوط**[3] را ایجاد می‌کنند - توده‌هایی دیسکی شکل از لیپیدهای دوگانه دوست (آمفی‌پاتیک)، که گروه‌های آب گریز آن‌ها در داخل و قسمت‌های آب دوست آن‌ها در خارج تجمع پیدا کرده است و به همین علت، میسل‌های مخلوط در محیط مائیِ درون مجرای روده، محلول هستند - (شکل ۵-۱۵). این ذرات به **غشاء حاشیه مسواکی** (پرزی)[4] سلول‌های مخاطی روده که محل اصلی جذب لیپیدها است نزدیک می‌شوند. این غشاء، توسط یک لایه مائی که به میزان بسیار کمی با محتویات روده ترکیب می‌شود، از محتویات مایع داخل روده جدا شده است. سطح و رویهٔ آب دوست میسل‌ها، انتقال لیپیدهای هیدروفوب را از درون لایه مائی به حاشیه

1- Jejunum
2- Cholecystokinin
3- Mixed micelles
4- Brush border membrane



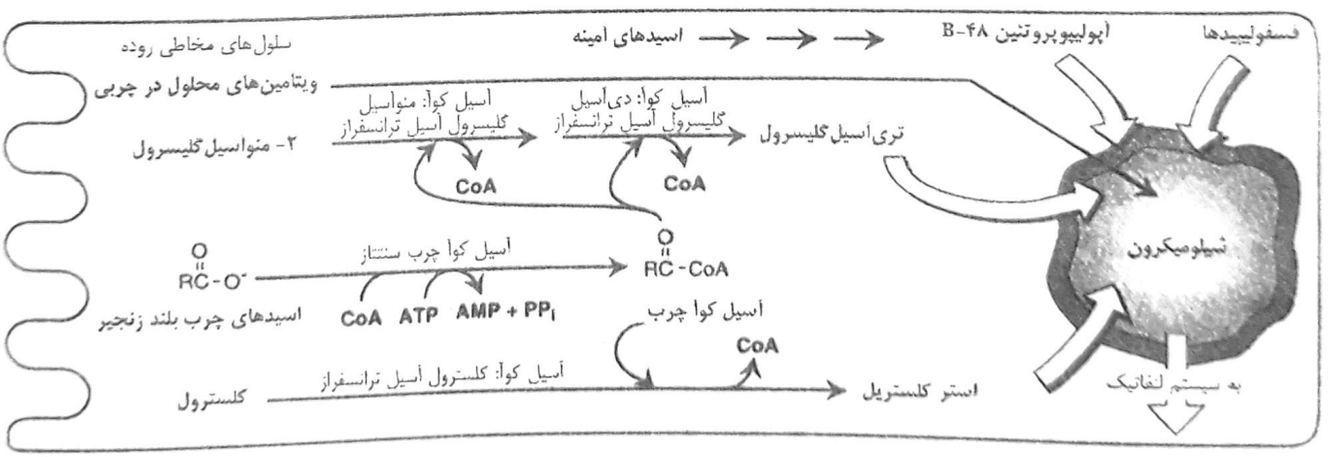
شکل ۵-۱۵
جذب لیپیدهای موجود در یک میسل مخلوط توسط سلول‌های مخاطی روده [توجه: خود میسل برداشت نمی‌شود.]

مسواکی که محل جذب است، آسان می‌کند. نمک‌های صفراوی در ایلئوم[1] جذب می‌شوند. [توجه: کلسترول در مقایسه با سایر لیپیدهای غذایی به میزان اندکی توسط سلول‌های مخاطی جذب می‌شود. دارودرمانی (مثلاً استفاده از **آزتیمیب**[2]) **(مترجم: آزتیمیب داروی کاهش‌دهندهٔ کلسترول خون است، که با افزایش دفع روده‌ای کلسترول، جذب آن را کاهش می‌دهد)** می‌تواند جذب کلسترول را باز هم کمتر کند]. اسیدهای چرب دارای زنجیرهٔ کوتاه و متوسط برای جذب به وسیله سلول‌های مخاطی نیازی به کمک میسل‌های مخلوط ندارند.

هـ سنتز مجدد TAG و CE

E. Resynthesis of TAG and cholesteryl esters

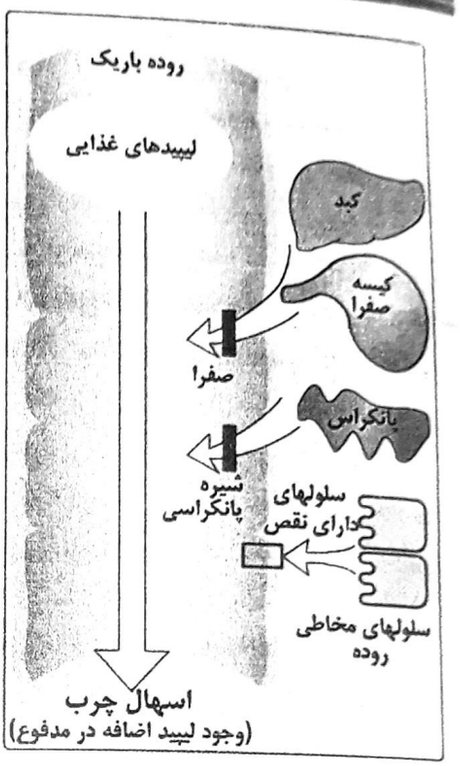
مخلوط لیپیدهایی که توسط سلول‌های مخاطی روده جذب شده‌اند، به شبکه اندوپلاسمی (که محل بیوسنتز لیپیدهای مرکب است) منتقل می‌شوند. در ابتدا اسیدهای چرب به وسیله آنزیم ***آسیل چرب - کوآسنتاز (تیوکیناز)*** به فرم فعال خود تبدیل می‌شوند (شکل ۶-۱۵). در داخل شبکه اندوپلاسمی، **۲ - منوآسیل گلیسرول (2-MAG)هایی** که توسط سلول‌های مخاطی روده جذب شده بودند، توسط مجموعه آنزیمی ***TAG سنتاز*** با مشتقات آسیل چرب -کوآ ترکیب و به TAGها تبدیل می‌گردند. این کمپلکس آنزیمی با فعالیت متوالی دو آنزیم - ***آسیل کوآ منوآسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز*** و ***آسیل کوآدی آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز*** - TAG را سنتز می‌کنند. لیزوفسفولیپیدها توسط خانواده ***آسیل ترانسفرازها*** مجدداً آسیله شده و فسفولیپیدها را می‌سازند. کلسترول هم عمدتاً به وسیله ***آسیل‌کوآ: کلسترول آسیل ترانسفراز*** (ACAT)



شکل ۶-۱۵
شکل‌گیری و ترشح شیلومیکرون‌ها توسط سلول‌های مخاطی روده. [توجه: اسیدهای چرب کوتاه و متوسط زنجیر نیازی به ترکیب‌شدن با میسل‌ها نداشته و مستقیماً به خون وارد می‌شوند.]

1- Ileum
2- Ezetimibe

استریفیه شده و به کلستریل استر تبدیل می‌شود. (ر.ک به صفحه ۳۷۳) [توجه: در حقیقت همه اسیدهای چرب بلند زنجیری که وارد سلول‌های مخاطی می‌شوند، از این طریق سبب ساختن TAGها، فسفولیپیدها (PLs) و استرهای کلستریل (CE) می‌گردند. اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه و متوسط به مشتقات دارای کوآ تبدیل نشده و نیز مجدداً به ۲ - منوآسیل گلیسرول استریفیه نمی‌شوند. در عوض آن‌ها به گردش خون باب (Port) وارد شده و توسط آلبومین سرم به کبد حمل می‌گردند.]



شکل ۷-۱۵
علل مدفوع چرب.

و. سوءجذب لیپیدها F. Lipid Malabsorption

اختلال در جذب لیپیدها می‌تواند به علت اختلال در هضم یا / و اختلال در جذب لیپیدها ایجاد شود بنابراین موجب افزایش میزان لیپیدها (که ویتامین‌های محلول در چربی و اسیدهای چرب ضروری را نیز شامل می‌شود، ر.ک به صفحه ۲۹۹) در مدفوع می‌گردد (به این حالت **مدفوع چرب**[1] می‌گویند) (شکل ۷-۱۵). این گونه اختلالات در شرایط مختلفی ایجاد می‌شوند از جمله **CF** (که موجب می‌شود هضم به صورت ضعیف انجام می‌شود) یا **کوتاه‌بودن روده‌ها**[2] (که میزان جذب را کاهش می‌دهد).

اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه و متوسط بدون کمک **میسل‌های مخلوط** جذب سلول‌های مخاطی می‌شوند. این ویژگی سبب شده که این اسیدهای چرب در روند "درمان به کمک رژیم غذایی" برای افراد مبتلا به **سوءجذب**[3] نقش مهمی داشته باشند.

ز. ترشح لیپیدها از سلول‌های مخاطی روده (به خون)
G. Secretion of lipids from enterocytes

TAGهای تازه ساخته شده و استرهای کلستریل (CE)، بسیار هیدروفوب بوده و در محیط‌های مائی به یکدیگر متصل می‌شوند و به صورت توده در می‌آیند. بنابراین برای جلوگیری از اتصال آنها، بسته‌بندی این ذرات به صورت قطرات لیپیدی ضروری است. برای این منظور این قطرات باید توسط لایه نازکی از فسفولیپیدها، کلسترول استریفیه نشده یا کلسترول آزاد (FC) و **آپولیپوپروتئین B-48** (apo B-48) که یک ملکول پروتئینی با ویژگیهای خاص است، احاطه شوند (ر.ک به صفحه ۳۶۹). این لایه، سبب افزایش پایداری ذرات شده و توانایی انحلال آن‌ها را در محیط مائی افزایش می‌دهد، به همین علت از متصل‌شدن ذرات متعدد به یکدیگر

1- Steatorrhea
2- Shortened bowel
3- Malabsorption

جلوگیری می‌نماید. [توجه: حضور **پروتئین‌های میکروزومی حمل‌کننده TAG**[1] برای جمع‌آوری و شکل‌گیری این آپولیپوپروتئین‌های غنی از TAG در شبکه اندوپلاسمی ضروری است. این **آپولیپوپروتئین‌ها، حاوی لیپوپروتئین B هستند**[2].] این ذرات به روش اگزوسیتوز، از سلول‌های مخاطی روده به **لاکتئال‌ها**[3] (عروق لنفاوی که از داخل پرزهای روده باریک منشأ می‌گیرند) آزاد می‌شوند. پس از صرف یک وعده غذایی غنی از لیپید حضور این ذرات در داخل لنف، سبب می‌شود که لنف ظاهر شیری پیدا کند. این لنف، "**شیل**[4]" نامیده می‌شود (در مقابل "**کیم**[5]" – اسمی که به غذای نیمه مایع و نیمه هضم شده‌ای داده شده است که از معده به دئودنوم وارد می‌شود). به خود ذرات لیپیدی موجود در لنف، **شیلومیکرون (CM or Chy)** می‌گویند. **شیلومیکرون‌ها** با حرکت در داخل سیستم لنفاوی به مجرای صدری[6] وارد شده، از آن جا به ورید ساب‌کلاوین چپ تخلیه و از این طریق وارد جریان خون می‌گردند. مراحل ساخت **شیلومیکرون‌ها** در شکل ۶-۱۵ خلاصه شده است. [برای توضیحات دقیق‌تر در رابطه با متابولیسم و ساختار شیلومیکرون‌ها ر.ک به صفحه ۳۶۷.]

ح. مصرف لیپیدهای غذایی توسط بافت‌ها

H. Use of dietary lipids by the tissues

بیشتر تری‌آسیل گلیسرول‌های (TAGs) موجود در **شیلومیکرون‌ها (CM)**، در مویرگ‌های عضله اسکلتی و **بافت چربی**[7] شکسته می‌شود. البته این شکسته‌شدن در عروق قلب، ریه، کلیه و کبد هم رخ می‌دهد. تری‌آسیل گلیسرول شیلومیکرون‌ها توسط آنزیم ***لیپوپروتئین لیپاز* (LPL)** به اسیدهای چرب آزاد (FFA) و گلیسرول تجزیه می‌گردد. این آنزیم عمدتاً توسط سلول‌های چربی و عضلانی سنتز شده، سپس ترشح می‌شود و در تماس[8] با سطح داخلی سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های بافت‌های محیطی قرار می‌گیرد. [توجه: کمبود خانوادگی *لیپوپروتئین لیپاز*[9] (**هایپرلیپوپروتئینمی نوع I**[10])، یک بیماری نادر اتوزومی (کروموزوم غیرجنسی) مغلوب است که بر اثر کمبود *لیپوپروتئین لیپاز* یا کوآنزیم آن که آپولیپوپروتئین C-II (apoC-II) می‌باشد، ایجاد می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۶۷). نتیجه این نقص، افزایش **شیلومیکرون‌های** خون در حالت ناشتا (شیلومیکرونمی ناشتا[11]) و افزایش میزان تری‌آسیل گلیسرول در خون

1- Microsomal TAG transfer protein (MTP)
2- Apolipoprotein B-containing lipoprotein particles
3- Lacteal
4- Chyle
5- Chyme
6- Thoracic duct
7- Adipose tissue
8- Associated with
9- Familial lipoprotein lipase deficiency
10- Type I hyperlipoproteinemia
11- Fasting chylomicronemia

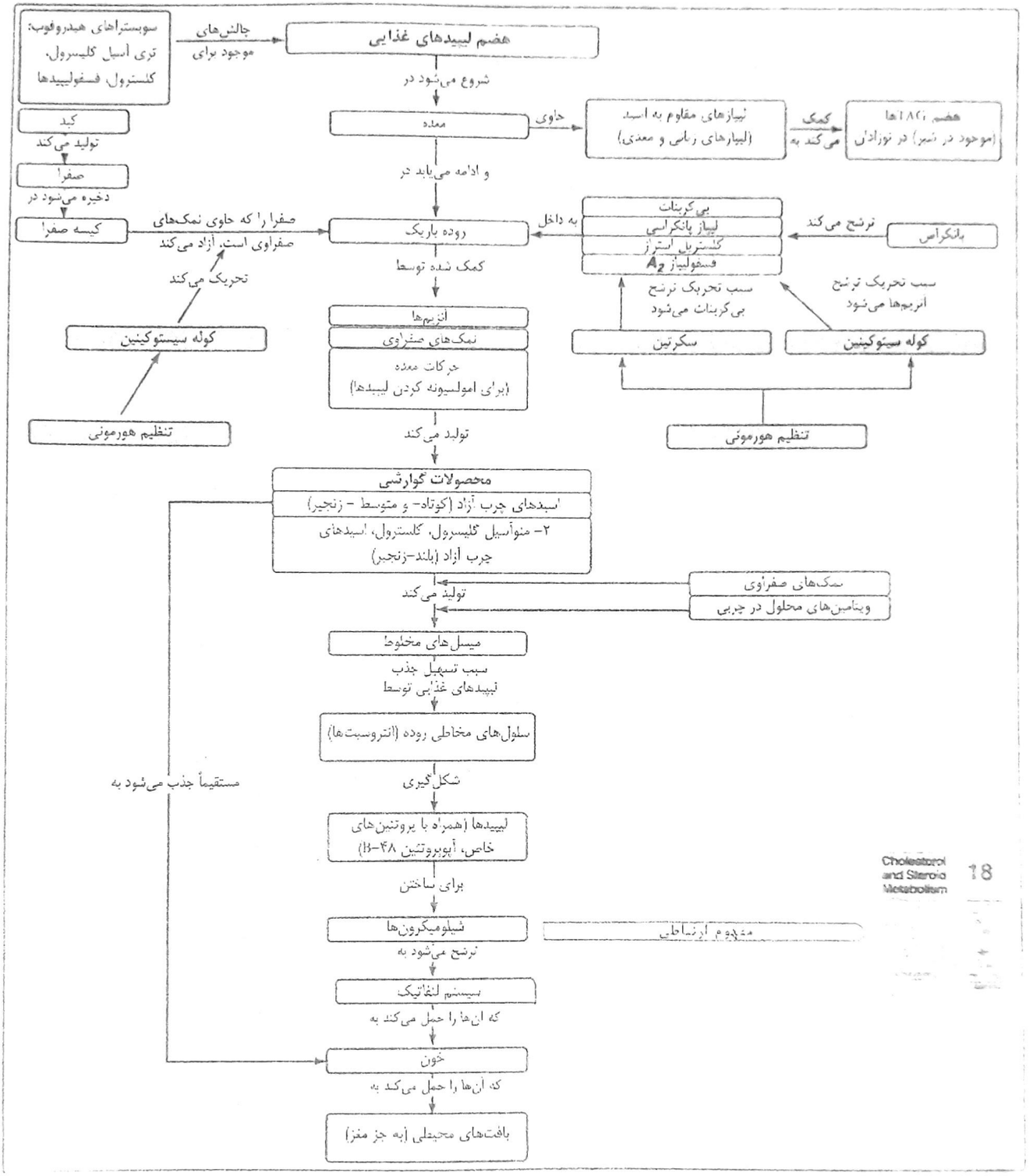
(هایپر تری‌آسیل‌گلیسرولمی[1]) است.

۱. سرنوشت اسیدهای چرب آزاد (Fate of free fatty acids): اسیدهای چرب آزاد (FFA) که بر اثر هیدرولیز TAGها حاصل می‌شوند، یا مستقیماً وارد سلول‌های چربی یا عضلانی مجاور می‌شوند و یا تا زمانی که توسط سلول‌ها برداشته شوند، به همراه **آلبومین** سرم، در داخل خون حمل می‌گردند [توجه: **آلبومین** سرم پروتئین بزرگی است که توسط کبد ساخته شده و ترکیباتی را که قسمت عمده آن‌ها آب گریز است، در خون حمل می‌کند. از جمله این ترکیبات می‌توان اسیدهای چرب آزاد و بعضی داروها را نام برد.] بیشتر سلول‌ها می‌توانند با اکسیداسیون اسیدهای چرب، انرژی تولید کنند (ر.ک به صفحه ۳۱۱)؛ اما سلول‌های چربی علاوه بر این، می‌توانند با استریفیه کردن مجدد اسیدهای چرب آزاد، ملکول‌های TAG بسازند. این TAGها تا زمانی که بدن به اسید چرب نیاز پیدا کند، به صورت ذخیره باقی می‌ماند (ر.ک به صفحه ۳۰۸).

۲. سرنوشت گلیسرول (Fate of glycerol): عمده گلیسرول آزاد شده از TAGها، توسط کبد، برای تولید گلیسرول ۳ – فسفات به مصرف می‌رسد. این گلیسرول ۳ – فسفات یا وارد مسیر گلیکولیز می‌شود و یا از طریق اکسیداسیون به دی هیدروکسی استون فسفات تبدیل شده و وارد مسیر گلوکونئوژنز می‌گردد (ر.ک به صفحه ۳۱۰).

۳. سرنوشت باقی‌مانده‌های ترکیبات شیلومیکرونی (Fate of the remaining chylomicron components): پس از این که بیشتر TAGها برداشت شدند، **باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی** (که حاوی استرهای کلسترول (CE)، فسفولیپیدها (PLs)، آپولیپوپروتئین‌ها (apo) و ویتامین‌های محلول در چربی و مقداری TAG هستند) به گیرنده‌های خود که بر سطح کبد قرار دارند متصل شده (ر.ک به صفحه ۳۷۱) و اندوسیتوز می‌گردند. سپس این باقی‌مانده‌ها به اجزای تشکیل‌دهنده خود تجزیه می‌شوند. کلسترول و بازهای ازت‌دار فسفولیپیدها (از جمله کولین) می‌توانند در بدن بازیافت شوند. [توجه: اگر برداشت باقی‌مانده‌ها به علت عدم اتصال مناسبِ باقی‌مانده‌ها به گیرنده‌هایشان کاهش پیدا کند، این مواد در پلاسما تجمع پیدا می‌کنند. این حالت در **هایپرلیپوپروتئینمی نوع III**[2] (یک بیماری نادر که **دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی**[3] نیز نامیده می‌شود؛ ر.ک به صفحه ۳۷۳] مشاهده می‌گردد.

1- Hypertriacylglycerolemia
2-Type III Hyperlipoproteinemia
3- Familial dysbetalipoproteinemia



شکل ۱۵.۸

نقشه مفاهیم کلیدی متابولیسم لیپیدهای غذایی (apo) = آپولیپوپروتئین؛ TAGs =تری آسیل گلیسرول

III. CHAPTER SUMMARY

III. خلاصه فصل

هضم **لیپیدهای غذایی** در **معده** آغاز و در **روده باریک** ادامه پیدا می‌کند. (شکل ۸-۱۵) **ماهیت آب‌گریز** لیپیدها سبب می‌شود که لیپیدهای غذایی خصوصاً آن‌هایی که اسیدهای چرب بلند زنجیر (LCFA) دارند، برای هضم مناسب به **امولسیفیه‌شدن** نیاز داشته باشند. تری‌آسیل گلیسرول‌هایی (TAG) که از شیر دریافت می‌شوند، حاوی **اسیدهای چرب** با **زنجیره کوتاه و متوسط** هستند که توسط لیپازهای اسیدی (**لیپاز زبانی و لیپاز معدی**) در **معده** تجزیه می‌شوند. استرهای کلسترول (CE)، فسفولیپیدها (PLs) و TAGهای حاوی LCFA، در **روده باریک** و به وسیله آنزیم‌های ترشح شده از **پانکراس** تجزیه می‌شوند. **لیپاز پانکراسی، فسفولیپاز A_2 ($PLase\ A_2$) و کلسترل استراز** جزء مهم‌ترین آنزیم‌ها هستند. لیپدهای غذایی توسط **حرکات دودی** و **نمک‌های صفراوی** که نقش پاک‌کننده (دترژنت) دارند، **امولسیفیه می‌شوند.** محصولات اصلی حاصل از تجزیه لیپیدهای غذایی توسط آنزیم‌ها، شامل ۲ - **منوآسیل گلیسرول** (2-MAG)، **کلسترول** استریفیه نشده (NEC) یا کلسترول آزاد (FC) و اسیدهای چرب آزاد (FFA) می‌باشد. این ترکیبات به همراه ویتامین‌های محلول در چربی، **میسل‌های** مخلوط را می‌سازند که باعث تسهیل جذب لیپیدهای غذایی توسط **سلول‌های مخاطی روده (انتروسیت‌ها)** می‌شوند. این سلول‌ها مجدداً TAG، CE و PL را سنتز کرده و پروتئین (**آپولیپوپروتئین B-48 (Apo B-48)**) می‌سازند که همه این‌ها به همراه ویتامین‌های محلول در چربی به شکل **شیلومیکرون** بسته‌بندی می‌شوند. **لیپوپروتئین‌های سرم** به داخل **لنف** آزاد شده و لنف آن‌ها را به **خون** حمل می‌کند. اسیدهای چربِ دارای زنجیره کوتاه و متوسط مستقیماً وارد خون می‌شوند. سپس لیپیدهای غذایی به بافت‌های محیطی حمل می‌گردند. مشکلات موجود در روند جذب چربی‌ها منجر به مدفوع چرب می‌شود. هر نقصی در تجزیه شیلومیکرون‌ها یا در برداشت باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی پس از برداشت TAG، سبب تجمع این ذرات در خون می‌گردد.

Study Questions

سؤالات درسی

۱-۱۵. کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد هضم لیپیدها صحیح است؟

الف) هضم لیپیدها توسط لیپاز مقاوم به اسید آغاز می‌شود که عمدتاً از TAGهای دارای زنجیره بلند تا خیلی بلند به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند.

ب) قطرات بزرگ لیپیدها در دهان به وسیله جویدن امولسیفیه می‌شوند (افزایش سطح پیدا می‌کنند).

ج) کولیپاز، اتصال نمک‌های صفراوی به مسیل‌های مختلف را افزایش می‌دهد و از این راه فعالیت لیپاز پانکراسی را به به حداکثر می‌رساند.

د) هورمون پپتیدی سکرتین سبب انقباض کیسه صفرا و ترشح صفرا می‌شود.

پاسخ صحیح = هـ بیماران مبتلا به بیماری ژنتیکی CF (که به علت نقص در عملکرد CFTR ایجاد می‌شود) دارای ترشحات بسیار غلیظی هستند که از جریان یافتن آنزیم‌های پانکراسی به دئودنوم ممانعت می‌کند. سوبسترای لیپازهای زبانی و معدی (که لیپازهای مقاوم به اسیدند) TAGهای کوتاه تا متوسط زنجیر هستند که در شیر به فراوانی یافت می‌شوند. امولسیفیه‌شدن از طریق حرکات دودی و نمک‌های صفراوی انجام می‌گیرد. حرکات دودی نقش مخلوط کننده مکانیکی و نمک‌ها نقش دترژنتی دارند. کولیپاز سبب می‌گردد که علی‌رغم حضور اسیدهای صفراوی مهاری (که به میسل‌ها متصل می‌شوند)، فعالیت لیپاز پانکراسی همچنان حفظ گردد. CCK (کوله‌سیستوکینین) هورمونی است که

ه) در افراد مبتلا به سیستیک فیبروزیس، ترشحات پانکراسی به قدری غلیظ است که کمتر به روده باریک (که محل اصلی هضم لیپیدها است) می‌رسد. به این علت، این افراد مشکلاتی در هضم دارند.

و) تولید شیلومیکرون‌ها مستقل از سنتز پروتئین‌ها در مخاط روده است.

سبب انقباض کیسه صفرا و آزادشدن صفرای ذخیره شده در آن می‌شود. سکرتین سبب ترشح بی‌کربنات می‌شود. ساخت شیلومیکرون‌ها نیاز به سنتز آپوپروتئین (ApoB-48) B-48 دارد.

۲-۱۵. کدام یک از جملات زیر در مورد جذب لیپیدها از روده صحیح است؟

الف) تری‌آسیل گلیسرول‌های (TAGs) غذایی باید قبل از جذب به طور کامل به اسیدهای چرب آزاد (FFA) و گلیسرول تجزیه شوند.

ب) TAGهایی که توسط شیلومیکرون‌ها حمل می‌شوند، به طور عمده توسط لیپوپروتئین لیپاز موجود بر سطح اندوتلیوم مویرگ‌های عضله و بافت چربی به اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول تجزیه می‌شوند.

ج) اسیدهای چربی که ۱۰ کربن یا کمتر دارند، عمدتاً مستقیماً توسط سیستم لنفاوی جذب می‌شوند.

د) نقص‌هایی که در جذب چربی وجود داشته باشند، منجر به افزایش مقادیر شیلومیکرون‌ها در خون می‌شود.

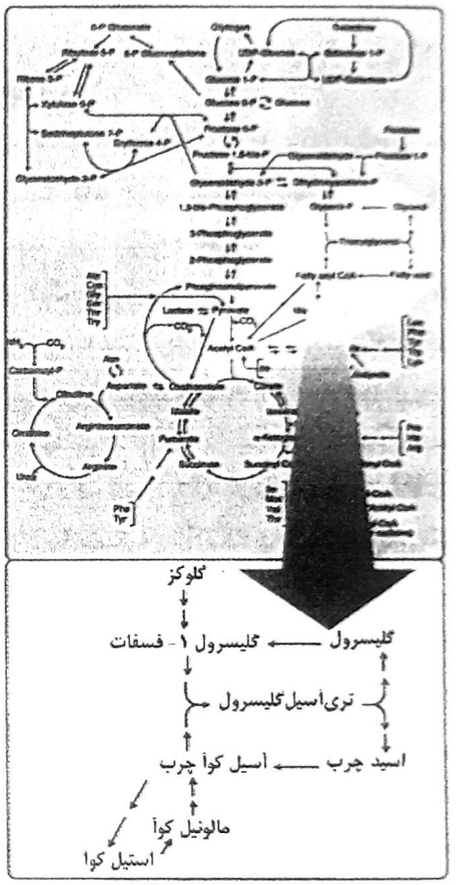
پاسخ صحیح = ب. TAGهای موجود در شیلومیکرون‌ها به وسیله لیپوپروتئین لیپاز (که بر سطح اندوتلیوم مویرگ‌های بافت عضله و چربی وجود دارد)، به اسیدهای چرب و گلیسرول تجزیه می‌شوند. بنابراین منبعی از اسیدهای چرب، جهت تجزیه یا ذخیره‌شدن در این بافت‌ها فراهم می‌کند. TAGها در دئونوم به یک ملکول منوآسیل گلیسرول و دو ملکول اسید چرب تجزیه می‌شوند که قابلیت جذب دارند. اسیدهای چرب کوتاه و متوسط زنجیر مستقیماً به خون منتقل شده و در نتیجه در ساختار شیلومیکرون‌ها وجود ندارند. شیلومیکرون‌ها، حاوی لیپیدهای غذایی هضم و جذب شده هستند؛ بنابراین هر نقصی که در جذب چربی‌ها ایجاد شود، موجب کاهش تولید شیلومیکرون‌ها می‌گردد.

۱۶ متابولیسم اسید چرب و تری‌آسیل گلیسرول

Fatty Acid and Triacylglycerol Metabolism

علی طاهری

I. نظر اجمالی I. OVERVIEW



شکل ۱-۱۶
سنتز و تجزیه تری‌آسیل گلیسرول (TAG).

اسیدهای چرب (FA) در بدن هم به صورت آزاد (FFA)، یعنی غیراستریفیه (NEFA) و هم به شکل استرهای آسیل چرب در مولکول‌های مرکب تری چون تری آسیل گلیسرول (TAG) وجود دارند. میزان اسیدهای چرب آزاد معمولاً در حالت طبیعی در تمام بافت‌ها کم است، اما گاهی اوقات مقادیر زیادی را می‌توان در پلاسما به ویژه در طول گرسنگی یافت. اسیدهای چرب آزاد پلاسما (که توسط آلبومین پلاسما منتقل می‌شوند) در مسیر خود از نقطهٔ مبدأ (تری‌آسیل گلیسرول بافت چربی یا لیپوپروتئین‌های موجود در گردش خون) به طرف محل مصرفشان (بسیاری از بافت‌ها) در جریان هستند. اسیدهای چرب آزاد می‌توانند در بسیاری از بافت‌ها، به ویژه کبد و عضله – جهت تأمین انرژی اکسید شوند. همچنین اسیدهای چرب از اجزای ساختمانی لیپیدهای غشاء از قبیل فسفولیپیدها و گلیکولیپیدها هستند. (ر.ک به صفحه ۳۲۷). اسیدهای چرب به پروتئین‌های داخل سلولی خاصی متصل می‌شوند تا توانایی این پروتئین‌ها را در اتصال به غشاء افزایش دهند (ر.ک به صفحه ۳۳۴). اسیدهای چرب پیش‌ساز پروستاگلاندین‌های شبه هورمونی نیز هستند (ر.ک به صفحه ۳۴۴). اسیدهای چرب استریفیه که در قالب تری‌آسیل گلیسرول در سلول‌های بافت چربی ذخیره می‌شوند، ذخیره اصلی انرژی در بدن هستند. شکل ۱-۱۶ مسیرهای متابولیسمی تولید و تجزیه اسید چرب و رابطه آن‌ها با متابولیسم کربوهیدرات را نشان می‌دهد.

II. ساختار اسیدهای چرب II. STRUCTURE OF FATTY ACIDS

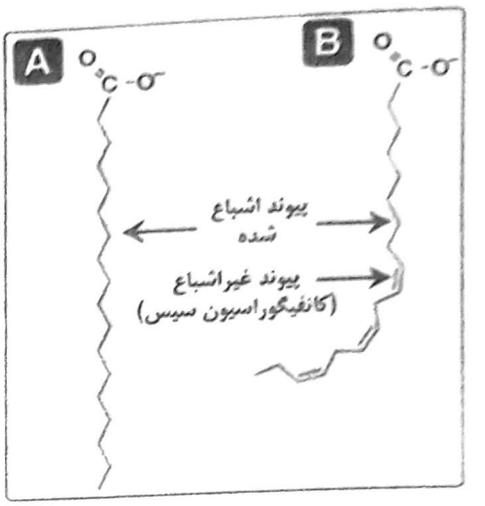


شکل ۲-۱۶
ساختار یک اسید چرب (FA).

یک اسید چرب از یک زنجیره هیدروکربنی آب‌گریز[1] و یک گروه کربوکسیل آب‌دوست تشکیل شده است و pK_a گروه کربوکسیل انتهایی آن حدود ۴/۸ است (شکل ۲-۱۶). در pH فیزیولوژیک، گروه کربوکسیل (COOH-) به تنهایی یونیزه می‌شود و تبدیل به $-COO^-$ می‌شود. این گروه آنیونی دارای میل ترکیبی

1- Hydrophobic

با آب است که به اسید چرب خاصیت دوگانه دوستی[1] می‌دهد، یعنی هم دارای ناحیه آب دوست است و هم دارای ناحیه آب‌گریز. با این حال، در اسیدهای چرب بلند زنجیره (LCFAs)[2] بخش آب‌گریز غالب است. این مولکول‌ها در آب بسیار نامحلول هستند و باید در گردش خون به وسیلهٔ پروتئین انتقال یابند. بیش از ۹۰٪ اسیدهای چربی که در پلاسما یافت می‌شوند در قالب استرهای اسید چرب (عمدتاً تری‌آسیل گلیسرول، استرهای کلسترول و فسفولیپیدها) هستند که در ذرات لیپوپروتئینی موجود در گردش خون قرار دارند (ر.ک به صفحه ۳۶۶). اسیدهای چرب غیراستریفیه (آزاد) در گردش خون به وسیلهٔ آلبومین منتقل می‌شوند.



شکل ۳-۱۶
یک اسید چرب اشباع (A) و یک اسید چرب غیراشباع (B). رنگ نارنجی نشانگر قسمت‌های آب‌گریز مولکول‌هاست. [توجه: پیوندهای دوگانه سیس سبب تاخوردگی اسید چرب می‌گردد.]

الف. اشباع‌سازی اسیدهای چرب

A. Saturation of fatty acids

زنجیره‌های اسید چرب ممکن است فاقد پیوند دوگانه باشند (یعنی اشباع باشند) یا این که دارای یک یا چند پیوند دوگانه باشند، (یعنی تک یا چند اشباع نشده[3] باشند). پیوندهای دوگانه در صورت وجود، تقریباً همیشه به شکل سیس (در مقابل شکل ترانس) هستند (برای مبحث ارزش تغذیه‌ای اسید چرب غیر اشباع سیس و ترانس ر.ک به صفحه ۵۷۲). وجود پیوند دوگانه سیس سبب می‌شود که اسید چرب در آن ناحیه دچار خمیدگی یا "تاب‌خوردگی[4]" شود (شکل ۳-۱۶). در صورتی که اسید چرب دو یا چند پیوند دوگانه داشته باشد، این پیوندها همیشه به فاصله سه کربن از یکدیگر قرار می‌گیرند. [توجه: به طور کلی، اضافه‌شدن پیوندهای دوگانه نقطه ذوب (T_m) اسید چرب را کاهش می‌دهد. در حالی که افزایش طول زنجیره نقطه ذوب را افزایش می‌دهد. از آن جاکه لیپیدهای غشا معمولاً حاوی اسید چرب بلند زنجیره (LCFA) هستند، وجود پیوندهای دوگانه در برخی از اسیدهای چرب به حفظ سیالیت این لیپیدها (مترجم: **فسفولیپیدها ترکیب عمده غشاهای سلولی را تشکیل می‌دهند که دارای دو مولکول اسید چرب می‌باشد، و لذا هر چه اسیدهای چرب فسفولیپیدها غیراشباع‌تر باشند یعنی پیوند دوگانه بیشتری داشته باشند، سیالیت غشاء بیشتر می‌شود**) کمک می‌کند.]



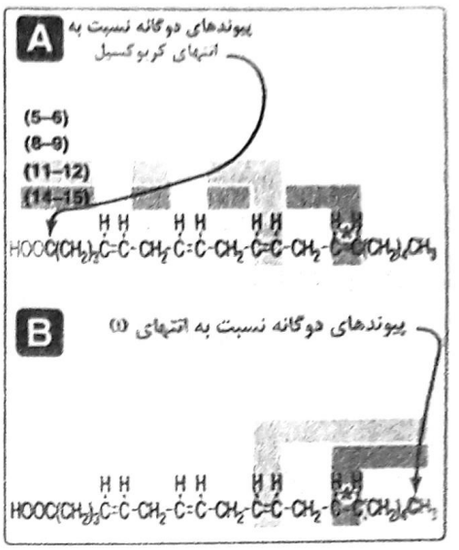
شکل ۴-۱۶
برخی از اسیدهای چرب دارای اهمیت فیزیولوژیک.

ب. طول زنجیره اسیدهای چرب

B. Chain lengths of fatty acids

اسامی و ساختارهای معمول برخی اسیدهای چرب که از نظر فیزیولوژیک حائز اهمیت هستند در شکل ۴-۱۶ آورده شده است. در این شکل، اتم‌های کربن از کربن کربوکسیل به عنوان کربن شماره یک شماره گذاری شده‌اند. عدد پیش از علامت: نشان‌دهنده تعداد کربن‌های زنجیره است و عدد پس

1- Amphipathic
2- Long chain fatty acid
3- Mono-or polyunsaturated
4- Kink



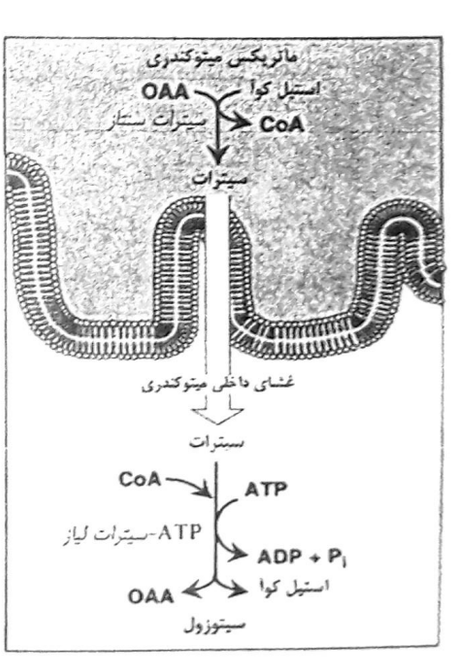
شکل ۵-۱۶
اسید آراشیدونیک، موقعیت پیوندهای دوگانه مشخص شده است. اسید آراشیدونیک (۱۴، ۱۱، ۸، ۵) ۲۰:۴ یک اسید چرب n-6 است زیرا دورترین پیوند دوگانه از انتهای کربوکسیل (کربن ۱) چهارده کربن از انتها فاصله دارد: ۶=۱۴-۲۰. همچنین یک اسید چرب 6-ω به حساب می‌آید زیرا پیوند دوگانه انتهایی شش پیوند از انتهای ω فاصله دارد. بنابراین، عناوین "ω" و "n" معادل هم هستند (* را ببینید).

از علامت: نشان‌دهنده تعداد و موقعیت پیوندهای دوگانه (نسبت به انتهای کربوکسیل) است. برای مثال، همان طور که در شکل ۵A-۱۶ نشان داده شده است، اسید آراشیدونیک به صورت (۱۴، ۱۱، ۸، ۵)۴:۲۰ نشان داده می‌شود یعنی طول آن ۲۰کربن است و ۴ پیوند دوگانه دارد (بین کربن‌های ۶-۵، ۹-۸، ۱۲-۱۱ و ۱۵-۱۴). [توجه: کربن ۲ که به آن گروه کربوکسیل متصل است موسوم به کربن آلفا نیز هست، کربن ۳ موسوم به کربن بتا و کربن ۴ موسوم به کربن گاما است. کربن گروه متیل انتهایی صرف نظر از طول زنجیره موسوم به کربن امگا است.] می‌توان شماره گذاری کربن‌های اسید چرب را از طرف انتهای امگا (یا متیل انتهایی) زنجیره آغاز کرد. اسید آراشیدونیک موسوم به اسید چرب امگا - ۶ (که به n-6 نیز موسوم است، شکل ۵B-۱۶) می‌باشد زیرا نزدیک‌ترین پیوند دوگانه به انتهای امگا، شش کربن تا این انتها فاصله دارد (شکل ۵B-۱۶). اسید چرب امگا - ۶ دیگر اسید لینولئیک [(۱۶، ۹)۲: ۱۸] است که برای بدن ضروری می‌باشد. در حالی که، اسید آلفا - لینولئیک [(۱۵، ۱۲، ۹) ۱۸:۳] یک اسید چرب ضروری امگا - ۳ است. (برای مطالعهٔ مبحث اهمیت تغذیه‌ای اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا - ۶ ر.ک به صفحه ۵۷۱).

C. Essential fatty acids ج. اسیدهای چرب ضروری

دو اسید چرب به دلیل ناتوانی بدن در تولید آن‌ها جزء ضروریات رژیم غذایی در انسان محسوب می‌شوند: اسید لینولئیک که پیش‌ساز اسید آراشیدونیک امگا - ۶ است و خود، پیش مادهٔ تولید پروستاگلاندین‌ها است (ر.ک به صفحه ۳۴۴) و اسید آلفا - لینولئیک که پیش‌ساز اسیدهای چرب امگا - ۳ است و برای رشد و نمو اهمیت زیادی دارد. گیاهان اسیدهای چرب ضروری ما را تأمین می‌کنند. [توجه: اسید آراشیدونیک در صورتی که اسید لینولئیک در رژیم غذایی کافی نباشد، ضروری محسوب می‌شود.]

کمبود اسید چرب می‌تواند منجر به درماتیت فلس‌دار (مترجم: **در این بیماری پوستی، پوست خشک و زبر و دچار ریزش می‌باشد**، ایکتیوزیس[1])، کاهش قدرت بینایی و آسیب‌های عصبی شود. اگر چه کمبود اسیدهای چرب ضروری نادر است.



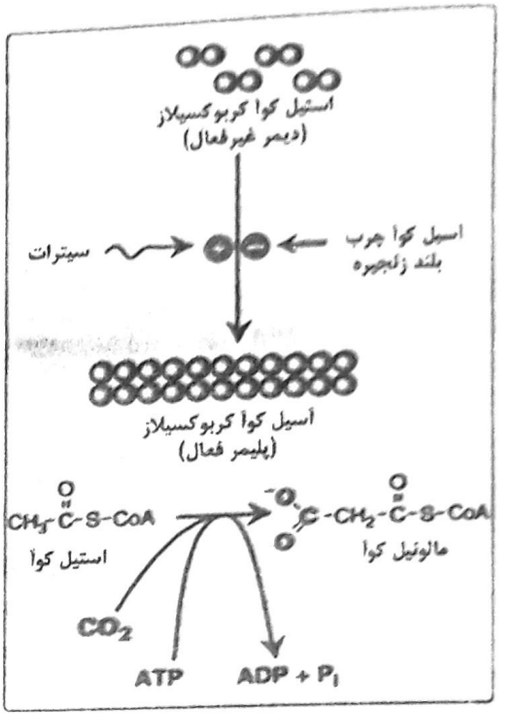
شکل ۶-۱۶
تولید استیل کوآ سیتوزولی.

III. DE NOVO SYNTHESIS OF FATTY ACIDS III. سنتز از نو اسیدهای چرب

بخش زیادی از اسیدهای چرب که مورد استفاده بدن قرار می‌گیرد از طریق رژیم

1- Ichthyosis

غذایی تأمین می‌شود. کربوهیدرات‌ها و پروتئینی که از رژیم غذایی تأمین می‌گردد، در صورتی که بیش از نیاز بدن باشد می‌تواند به اسیدهای چرب تبدیل شود، که به شکل تری‌آسیل گلیسرول ذخیره می‌شود (برای مطالعهٔ مبحث متابولیسم مواد مغذی موجود در رژیم غذایی در وضعیت سیری (اضافه بر نیاز، ر.ک به صفحه ۵۱۳). در بزرگسالان، تولید اسید چرب عمدتاً در کبد و غدد پستانی شیرساز و به میزان کمتر در بافت چربی صورت می‌گیرد. این فرآیند سیتوزولی با استفاده از آدنوزین تری‌فسفات (ATP) و شکل احیا شدهٔ نیکوتین آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH)، سبب الحاق کربن‌های استیل کوآنزیم آ (CoA) به زنجیره در حال رشد اسید چرب می‌شود.



شکل ۷-۱۶
تنظیم آلوستریک تولید مالونیل کوآ توسط *استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC)*. گروه کربوکسیل که توسط CO_2 محلول تأمین می‌شود به رنگ آبی نشان داده شده است.

الف. تولید استیل کوآ در سیتوزول

A. Production of cytosolic acetyl CoA

مرحله اول در سنتز "از نو" (De novo) اسید چرب، انتقال واحدهای استات از استیل کوآی میتوکندریایی به سیتوزول است. استیل کوآی میتوکندریایی در اثر اکسیداسیون پیرووات (ر.ک به صفحه ۱۹۴) و از طریق تجزیه اسیدهای چرب (ر.ک به صفحه ۲۶۱)، اجسام کتونی (ر.ک به صفحه ۳۱۹) و آمینواسیدهای خاص (ر.ک به صفحه ۴۲۸) تولید می‌شود. بخش کوآنزیمی استیل کوآنزیم آ اگر چه نمی‌تواند از غشای داخلی میتوکندری عبور کند، ولی قسمت استیل آن می‌تواند وارد سیتوزول شود. استیل‌کوآ به صورت سیترات (که از ترکیب اگزالات و استیل کوآ ساخته می‌شود) عبور می‌کند (شکل ۶-۱۶). [توجه: این فرآیند جابجایی سیترات از میتوکندری به سیتوزول و شکسته‌شدن آن توسط *ATP سیترات لیاز*، جهت تولید استیل کوآ و اگزالواستات در سیتوزول هنگامی رخ می‌دهد که غلظت سیترات میتوکندریایی بالا باشد. این مسئله هنگامی مشاهده می‌شود که *ایزوسیترات دهیدروژناز* در اثر وجود مقادیر فراوان ATP مهار شده باشد و سبب تجمع سیترات و ایزوسیترات می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۹۸). بنابراین، می‌توان سیترات موجود در سیتوزول را به عنوان یک پیام پرانرژی تصور نمود]. به دلیل این که مقدار زیادی ATP برای تولید اسید چرب مورد نیاز است، افزایش ATP و سیترات این مسیر را تحریک می‌کند.

ب. کربوکسیلاسیون استیل‌کوآ جهت تشکیل مالونیل کوآ

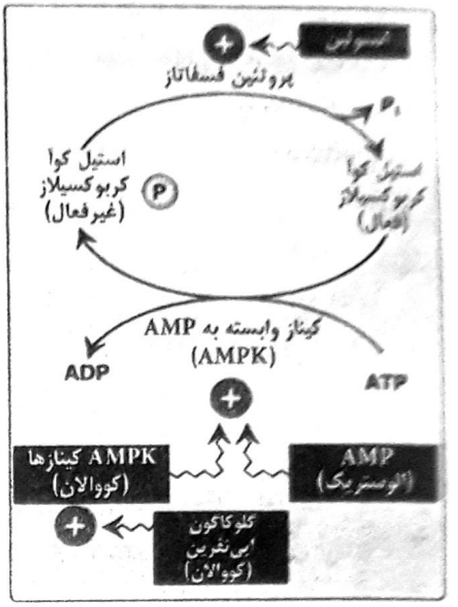
B. Carboxylation of acetyl CoA to form malonyl CoA

انرژی مورد نیاز برای اتصال کربن‌ها به یکدیگر در تولید اسید چرب توسط فرآیند کربوکسیلاسیون و سپس دکربوکسیلاسیون گروه‌های استیل در سیتوزول تأمین می‌شود. کربوکسیلاسیون استیل کوآ برای تشکیل مالونیل کوآ توسط *استیل کوآ کربوکسیلاز* کاتالیز می‌شود (شکل ۷-۱۶) که به CO_2 و ATP نیاز دارد. کوآنزیم این واکنش بیوتین است که به صورت کووالان به

ریشه[1] لیزیل‌کربوکسیلاز متصل است (شکل ۱۶-۲۸ را ببینید).

۱. تنظیم کوتاه مدت استیل کوآ کربوکسیلاز (Short-term regulation of acetyl CoA carboxylase) (ACC) این کربوکسیلاسیون هم محدودکنندهٔ سرعت و هم مرحله تنظیم‌کننده در تولید اسید چرب است (شکل ۷-۱۶ را ببینید)، شکل غیرفعال *ACC* یک پروتومر (دیمر) است. این آنزیم توسط سیترات به صورت آلوستریک فعال می‌شود که سبب پلیمریزه‌شدن دیمرها می‌شود. این آنزیم می‌تواند توسط آسیل کوآی چرب بلند زنجیره (محصول نهایی این مسیر) به صورت آلوستریک غیرفعال شود که سبب دپلمریزه‌شدن آن می‌شود. مکانیسم دوم تنظیم کوتاه مدت از طریق فسفریلاسیون برگشت‌پذیر صورت می‌گیرد. *پروتئین کیناز فعال شده به وسیلهٔ AMP (AMPK)*[2]، ACC را فسفریله و غیرفعال می‌کند. خود AMPK به شکل آلوستریک توسط AMP و به شکل کوالانسی از طریق فسفریلاسیون توسط چندین کیناز فعال می‌شود. حداقل یکی از *AMPK* کینازها توسط *پروتئین کیناز A (PKA)* وابسته به *cAMP* فعال می‌شود. بنابراین، در حضور هورمون‌های تنظیمی معکوس (**مترجم: در شرایط سیری هورمون تنظیمی عمدتاً انسولین می‌باشد که با عمل فسفاتازی خود، چرخهٔ متابولیسمی را تنظیم می‌نماید، ولی برعکس در شرایط گرسنگی و یا استرس هورمون‌های تنظیمی گلوکاگون و اپی‌نفرین با فسفریلاسیون چرخهٔ متابولیسمی را فعال می‌نمایند و با تحریک فرآیندهای تجزیه ذخائر کربوهیدراتی، لیپیدی و پروتئینی، انرژی مورد نیاز بدن را تأمین می‌نمایند و به همین دلیل این هورمون‌ها را هورمون‌های تنظیمی ضد و یا معکوس نام‌گذاری کرده‌اند**) از قبیل اپی‌نفرین و گلوکاگون، ACC فسفریله می‌شود و بدین ترتیب غیرفعال می‌شود (شکل ۸-۱۶). در حضور انسولین، *ACC* دفسفریله می‌شود و در نتیجه فعال می‌شود. [توجه: این مکانیسم مشابه مکانیسم غیرفعال‌شدن *گلیکوژن سنتاز* است، ر.ک به صفحه ۲۲۵].

۲. تنظیم بلندمدت استیل کوآ کربوکسیلاز (Long-term regulation of acetyl CoA carboxylase) مصرف درازمدت مواد غذایی حاوی کالری اضافی (به ویژه رژیم‌های غذایی پرکالری و پرکربوهیدرات) سبب افزایش تولید ACC می‌شود و بدین ترتیب تولید اسید چرب افزایش می‌یابد. برعکس، یک رژیم غذایی کم کالری یا پرچربی سبب کاهش تولید اسید چرب از طریق کاهش تولید ACC



شکل ۸-۱۶

تنظیم کوالان (فسفریلاسیون) *استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) توسط کیناز وابسته به AMP (AMPK)*، که خود نیز هم به صورت کوالان و هم به صورت آلوستریک تنظیم می‌شود.

1- Residue

2- AMP-activaled protein kinase

می‌شود. [توجه: تولیدکربوکسیلاز توسط انسولین از طریق SREBP-1[1] به شدت تنظیم می‌شود. عملکرد و تنظیم SREBPها در صفحه ۳۵۸ توضیح داده شده است. *تولید اسید چرب* (در زیر خواهد آمد) به طور مشابه توسط رژیم غذایی و SREBP-1 تنظیم می‌شود]. مت‌فورمین[2] که در درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود، سطح TAG[3] سرم را از طریق فعال‌سازی *AMPK* کاهش می‌دهد که باعث مهار فعالیت *ACC* (از طریق فسفریلاسیون) و مهار *ACC* و بیان ژن اسید چرب سنتاز (از طریق کاهش SREBP-1) می‌شود. مت‌فورمین همچنین قند خون را از طریق افزایش برداشت گلوکز توسط عضله به واسطهٔ *AMPK* کاهش می‌دهد.

ج. اسید چرب سنتاز: یک آنزیم چندکاره در یوکاریوت‌ها

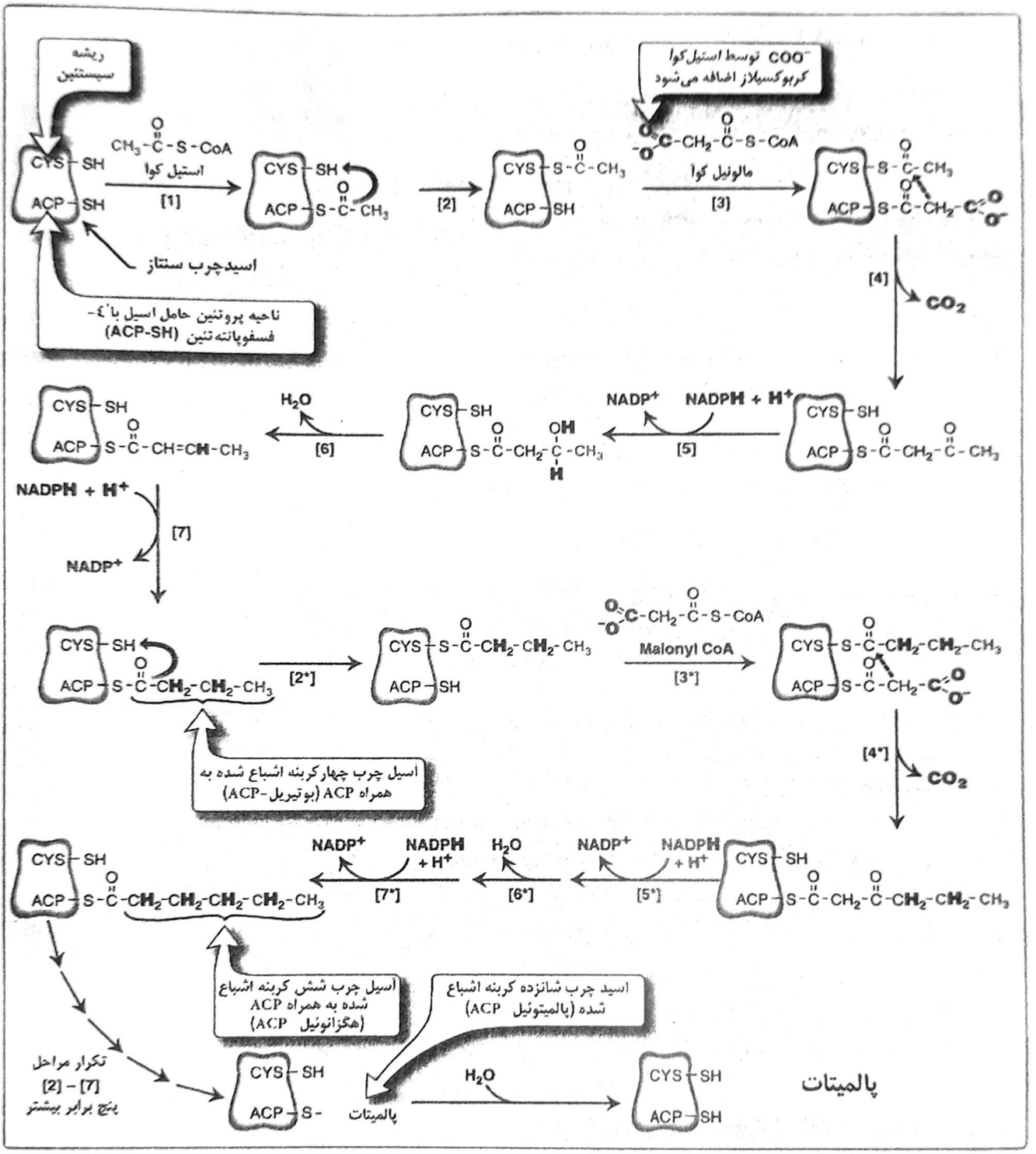
C. Fatty acid synthase: a multifunctionalenzyme in eukaryotes

مراحل باقی‌مانده از واکنش‌های تولید اسید چرب در یوکاریوت‌ها توسط آنزیم چندکاره دیمری موسوم به *اسید چرب سنتاز (FAS)*[4] کاتالیز می‌شود. هر مونومر *FAS* یک پلی‌پپتید مولتی کاتالیتیک با هفت فعالیت آنزیمی متفاوت به علاوه یک ناحیه که پیوندکوالان با مولکول ′۴ – فسفو پانته‌تئین دارد، است. [توجه: ′۴ – فسفو پانته تئین عبارت است از مشتق ویتامین اسید پانتوتنیک (ر.ک به صفحه ۵۹۷) که واحدهای آسیل را روی گروه تیول (SH–) انتهایی خود طی تولید اسید چرب حمل می‌کند. این ترکیب یکی از اجزای تشکیل‌دهنده کوآنزیم آ است]. در پروکاریوت‌ها، *FAS* یک مجموعهٔ چند آنزیمی است و ناحیه ′۴ – فسفوپانته تئین به صورت پروتئین جداگانه‌ای است که موسوم به پروتئین حامل آسیل (ACP)[5] می‌باشد. در ادامه منظور از ACP ناحیه‌ای از *FAS* در یوکاریوت‌ها است که دارای فسفوپانته تئین است. شماره واکنش که در پرانتز آورده شده است به شکل ۹–۱۶ اشاره دارد. [توجه: فعالیت‌های آنزیمی که فهرست شده‌اند، نواحی کاتالیتیک جداگانه‌ای هستند که در هر مونومر *FAS* مولتی کاتالیتیک وجود دارند.]

[۱] یک مولکول استات از استیل کوآ به گروه تیول ACP منتقل می‌شود. ناحیه کاتالیتیک: *استیل کوآ – ACP استیل ترانسفراز*

[۲] سپس این قطعه دو کربنی به ناحیه نگهدارنده موقت منتقل می‌شود، این ناحیه[6] عبارت است از گروه تیول واحد سیستئین واقع بر آنزیم.

1- Sterol response element binding protein
2- Metformine
3- Triacyloglycerol
4- Fatty acid synthase
5- Acyl carrier protein
6- Domain



شکل ۹-۱۶

تولید پالمیتات (۱۶:۰) توسط اسید چرب سنتاز چند کاره (FAS) [توجه: شماره‌های داخل پرانتز با شماره‌های داخل پرانتز متن تطابق دارد. تکرار دوباره مراحل توسط اعداد ستاره‌دار (*) مشخص شده است. کربن‌هایی که مستقیماً توسط استیل کوآ فراهم می‌شوند به رنگ قرمز نشان داده شده‌اند].

[۳] ACP که اکنون خالی است یک واحد مالونات سه کربنه از مالونیل کوآ دریافت می‌کند. ناحیه کاتالیتیک: *مالونیل کوآ - ACP ترانسفراز*

[۴] گروه استیل ریشه سیستئین که با گروه مالونیل واقع بر ACP ترکیب شده بود، به شکل CO_2 (که در اصل توسط استیل کوآکربوکسیلاز اضافه شده بود)، آزاد می‌شود. حاصل این فرآیند یک واحد چهار کربنه است که به ناحیه ACP متصل می‌باشد. از دست دادن انرژی آزاد حاصل از دکربوکسیلاسیون سبب پیشبرد این واکنش می‌شود. ناحیه کاتالیتیک: *۳ - کتوآسیل - ACP سنتاز*

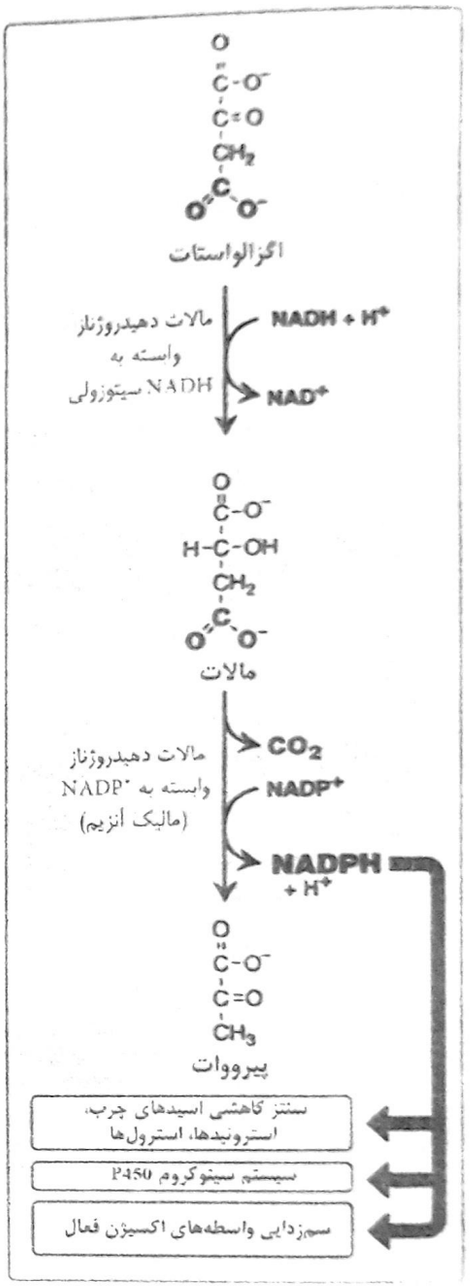
سه واکنش بعدی گروه ۳ - کتوآسیل را به گروه آسیل اشباع مشابه خود تبدیل می‌کند، که از طریق یک جفت واکنش احیا که به NADPH نیاز دارد و یک مرحله دهیدراسیون انجام می‌شود.

[۵] گروه کتونی به الکل احیا می‌شود. ناحیه کاتالیتیک: *۳ - کتوآسیل - ACP ردوکتاز*

[۶] یک مولکول آب برداشته می‌شود تا یک پیوند دوگانه بین کربن ۲ و ۳ ایجاد شود (کربن‌های α و β)، ناحیه کاتالیتیک: *۳ - هیدروکسی آسیل - ACP دهیدراتاز*.

[۷] پیوند دوگانه احیا می‌شود. ناحیه کاتالیتیک: *انوئیل - ACP ردوکتاز*

حاصل این هفت مرحله تولید یک ترکیب چهار کربنه (بوتیریل) است که سه کربن انتهایی آن کاملاً اشباع شده‌اند و بوتیریل متصل به ACP باقی می‌ماند. سپس این هفت مرحله بار دیگر تکرار می‌شوند، که با انتقال زنجیره بوتیریل از ACP به قسمت سیس [۲]*، اتصال یک مولکول مالونات به ACP[۳]* و ترکیب دو مولکول آزادکننده CO_2 [۴]* آغاز می‌شود. سپس گروه کربونیل در کربن β (کربن ۳ - سومین کربن از سمت گروه SH) احیا می‌شود [۵]*، دهیدراته می‌شود [۶]* و سپس احیا می‌شود [۷] و سبب تولید هگزانوئیل - ACP می‌گردد. این چرخه واکنش‌ها پنج بار دیگر تکرار می‌شود و هر بار یک واحد دو کربنه (که از مالونیل کوآ مشتق شده است) به زنجیره در حال رشد اسید چرب در انتهای کربوکسیل اضافه می‌شود. هنگامی که اسید چرب به طول شانزده کربن برسد، فرآیند تولید با پالمیتوئیل - ACP-S پایان می‌یابد. [توجه: اسیدهای چرب با طول کوتاه‌تر محصولات نهایی این مسیر در غدد پستانی شیرساز است]. *پالمیتوئیل تیواستراز* سبب شکسته‌شدن پیوند تیواستر می‌گردد و یک مولکول کاملاً اشباع پالمیتات (۱۶:۰) تولید می‌شود. [توجه: تمام کربن‌های اسید پالمیتیک از مالونیل کوآ عبور نموده‌اند به جز دو کربنی که توسط استیل کوآی اولیه تأمین شده‌اند. این دو کربن در انتهای گروه متیل (ω) اسید چرب قرار دارند. این مسئله بر ماهیت محدودکنندگی سرعت واکنش مربوط به



شکل ۱۰-۱۶
تبدیل اگزالواستات به پیروات در سیتوزول همراه با تولید NADPH [توجه: مسیر پنتوز منبع اصلی NADPH است.]

استیل کوآ کربوکسیلاز دلالت دارد].

د. منابع اصلی NADPH مورد نیاز برای تولید اسید چرب

D. Major sources of the NADPH required for fatty acid synthesis

مسیر هگزوز مونوفسفات (ر.ک به صفحه ۲۴۵) تأمین‌کننده اصلی NADPH مورد نیاز برای تولید اسید چرب است. به ازای هر مولکول گلوکز که وارد این مسیر می‌شود، دو مولکول NADPH تولید می‌شود. واکنش تبدیل مالات به پیرووات در سیتوزول که در آن مالات توسط آنزیم سیتوزولی *مالیک* (*مالات دهیدروژناز وابسته به* $NADP^+$) اکسید و دکربوکسیله می‌شود، نیز سبب تولید NADPH در سیتوزول (و CO_2، شکل ۱۰-۱۶) می‌شود. [توجه: مالات می‌تواند از احیای اگزالواستات توسط *مالات دهیدروژناز وابسته به NADH* سیتوزولی تولید شود (شکل ۱۰-۱۶ را ببینید). یکی از منابع NADH سیتوزولی مورد نیاز برای این واکنش، گلیکولیز است. (ر.ک به صفحهٔ ۱۸۰). اگزالواستات به نوبه خود می‌تواند از سیترات ایجاد شود. شکل ۶-۱۶ را به خاطر آورید که در آن نشان داده شده بود که سیترات از میتوکندری به سیتوزول می‌رود و در سیتوزول توسط آنزیم *ATP - سیترات لیاز* به استیل کوآ و اگزالواستات شکسته می‌شود]. خلاصه روابط متقابل بین متابولیسم گلوکز و تولید پالمیتات در شکل ۱۱-۱۶ نشان داده شده است.

ه. طویل‌شدن بیشتر زنجیره‌های اسید چرب

E. Further elongation of fatty acid chains

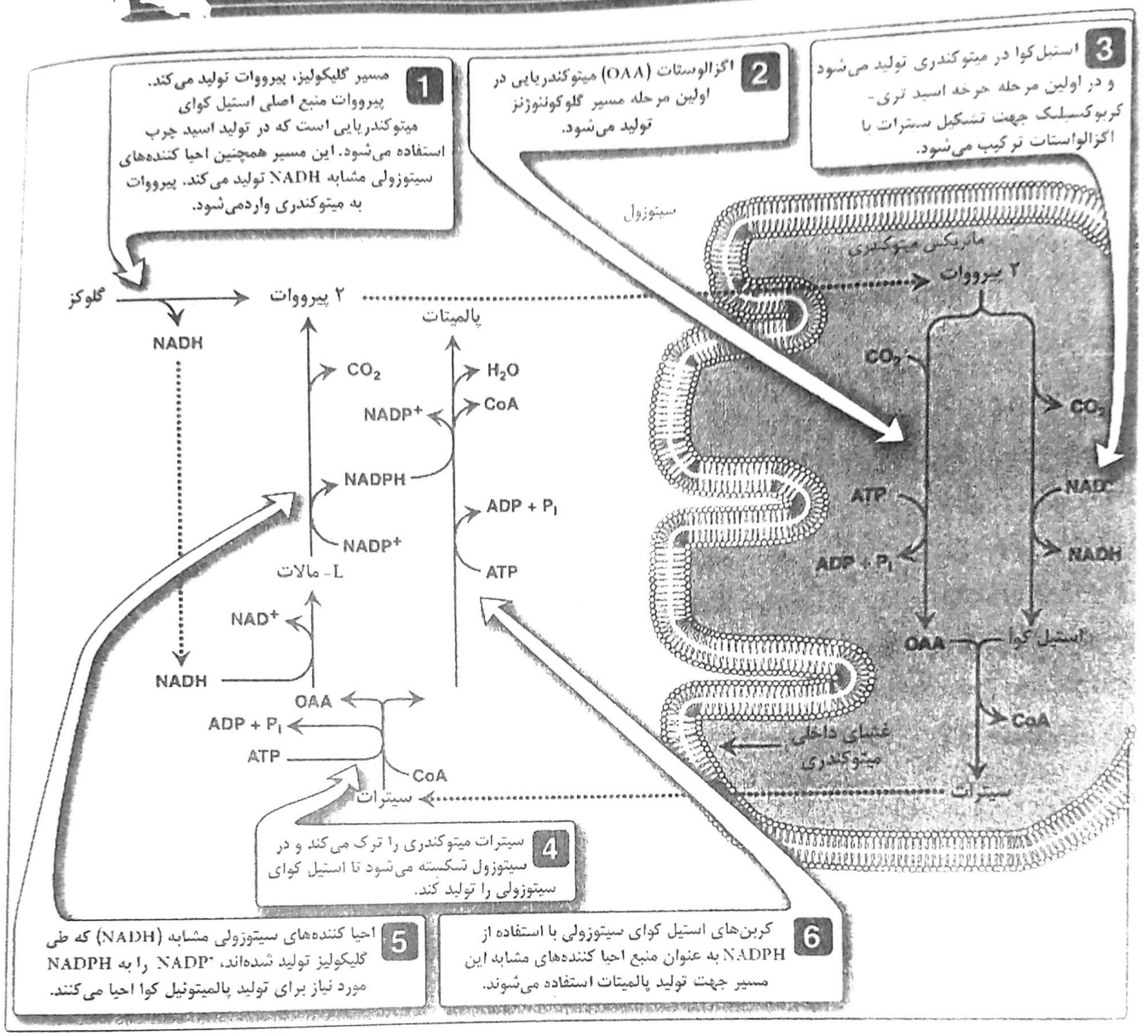
اگر چه پالیمتات یک اسید چرب ۱۶ کربنه بلند زنجیرهٔ کاملاً اشباع شده (۱۶:۰) و محصول نهایی و اصلی فعالیت اسید چرب سنتاز است، ولی می‌تواند در اثر اضافه‌شدن واحدهای دو کربنه در شبکه آندوپلاسمی صاف (SER) طویل‌تر شود. طویل‌سازی به جای یک آنزیم چند کاره به یک سیستم متشکل از آنزیم‌های جداگانه نیاز دارد. مالونیل‌کوآ دهنده واحدهای دو کربنه است و NADPH تأمین‌کنندهٔ الکترون‌ها است. مغز از توانایی‌های طویل‌سازی دیگری برخوردار است که به آن این امکان را می‌دهد که اسیدهای چرب با زنجیرهٔ بسیار طویل تولید کند (*بیش از ۲۲ کربن*) که برای تولید لیپیدهای مغز ضروری هستند.

و. غیراشباع‌سازی زنجیره‌های اسید چرب

F. Desaturation of fatty acid chains

آنزیم‌های *غیراشباع‌ساز*[1] موجود در شبکهٔ آندوپلاسمی صاف مسئول

1- Desaturases



شکل ۱۱-۱۶

رابطه متقابل بین متابولیسم گلوکز و تولید پالمیتات.

غیراشباع‌سازی اسیدهای چرب بلند زنجیره نیز هستند (یعنی اضافه نمودن پیوندهای دوگانه سیس). واکنش‌های غیراشباع‌سازی به NADH، سیتوکروم b_5 و *ردوکتاز* وابسته به FAD[1] آن نیاز دارد. اولین پیوند دوگانه معمولاً بین کربن‌های ۹ و ۱۰ قرار می‌گیرد که عمدتاً منجر به تولید اسید چرب (۹) ۱۸:۱ و مقدار کمی اسید چرب (۹)۱۶:۱ می‌شود. انواع مختلفی از اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه[2] می‌توانند از طریق مسیر غیراشباع‌سازی دیگری همزمان با فرآیند طویل‌سازی ساخته شوند.

1- FAD-linked reductase

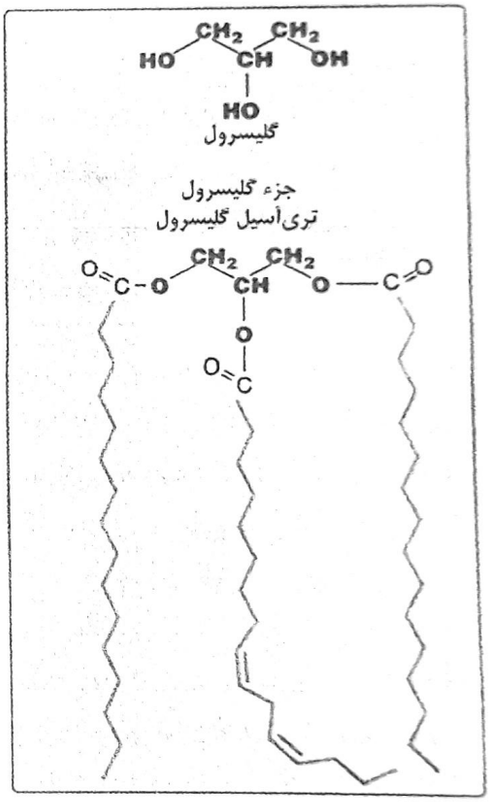
2- Polyunsaturated

انسان دارای آنزیم‌های غیراشباع‌ساز کربن‌های ۹، ۶، ۵ و ۴ می‌باشد. ولی توانایی ایجاد پیوندهای دوگانه از کربن ۱۰ به طرف انتهای ω زنجیره را ندارد. این موضوع اساس ضروریت تغذیه‌ای اسید لینولئیک و لینولنیک (اسیدهای چرب غیر اشباع دارای چند پیوند دوگانه) است.

ز. ذخیره اسیدهای چرب به عنوان اجزای تشکیل‌دهنده تری‌آسیل گلیسرول

G. Storage of fatty acids as components of triacylglycerols

مونو، دی و تری‌آسیل گلیسرول به ترتیب از یک، دو و سه مولکول اسید چرب که با یک مولکول گلیسرول استریفیه شده‌اند تشکیل شده‌اند. اسیدهای چرب از طرف گروه کربوکسیل خود (**مترجم: با عامل هیدروکسیل گلیسرول**) استریفیه می‌شوند که سبب از دست رفتن بار الکتریکی منفی و تشکیل "چربی خنثی" می‌شود. [توجه: در صورتی که یک نوع آسیل گلیسرول در دمای اتاق جامد باشد، "چربی[1]" نام دارد و در صورتی که مایع باشد به "روغن" موسوم است].



شکل ۱۲-۱۶
یک تری‌آسیل گلیسرول با یک اسید چرب غیراشباع روی کربن ۲.

۱. ساختار تری‌آسیل گلیسرول (Structure of triacylglycerol (TAG)

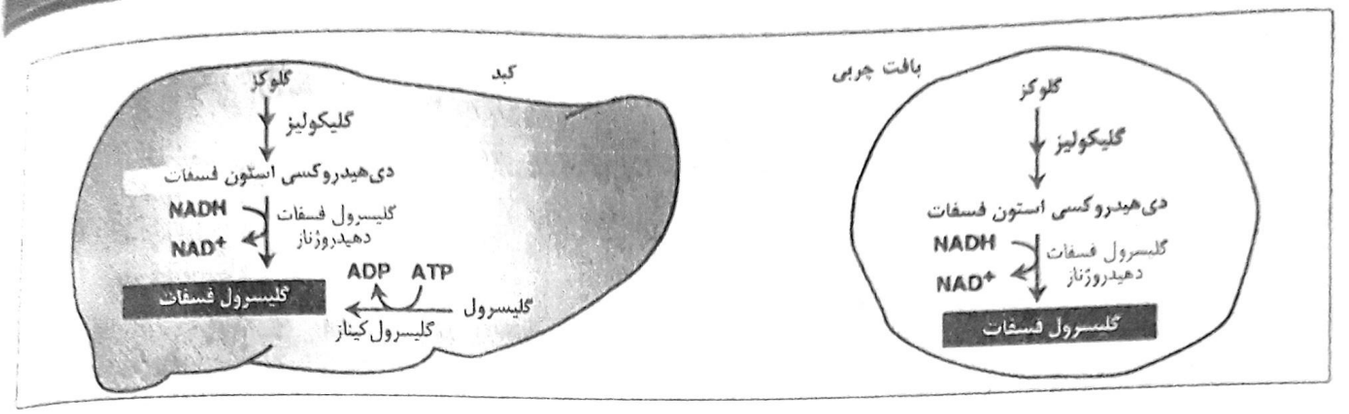
:triacylglycerol سه اسید چربی که با یک مولکول گلیسرول استریفیه می‌شوند معمولاً از یک نوع نیستند. اسید چرب معمولاً روی کربن ۱ اشباع، روی کربن ۲ غیراشباع و روی کربن ۳ اشباع یا غیراشباع است. به یاد آورید که وجود اسید چرب غیراشباع نقطه ذوب (T_m) لیپید را کاهش می‌دهد. یک نمونه از مولکول TAG در شکل ۱۲-۱۶ نشان داده شده است.

۲. ذخیرهٔ TAG (Storage of TAG): از آنجاکه TAGها به میزان کمی در آب محلول هستند و نمی‌توانند به خودی خود میسل‌های پایدار تشکیل دهند، درون سلول‌های بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) به هم می‌پیوندند تا قطرات روغنی را تشکیل دهند که تقریباً بی‌آب[2] می‌باشند. این قطرات لیپید موجود در سیتوزول ذخیره اصلی انرژی بدن به حساب می‌آیند.

۳. تولید گلیسرول فسفات (Synthesis of glycerol phosphate)

.phosphate گلیسرول فسفات اولین پذیرنده اسید چرب طی سنتز

1- Fat
2- Anhydrous



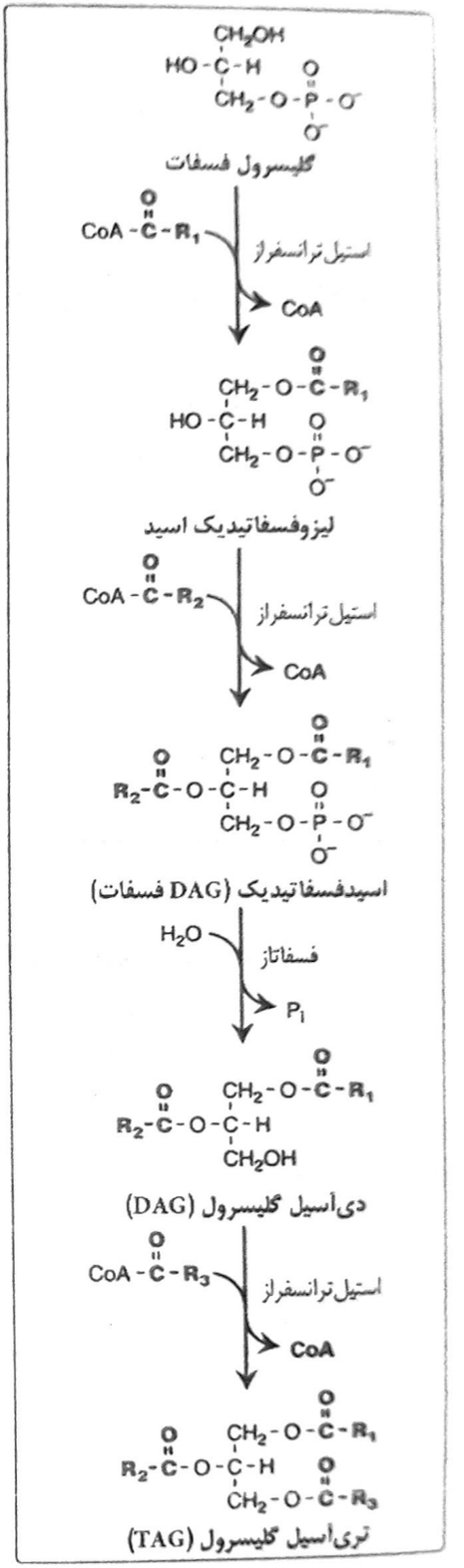
شکل ۱۳-۱۶
مسیرهای تولید گلیسرول فسفات در کبد و بافت چربی.

تری‌آسیل گلیسرول است. دو مسیر برای تولید گلیسرول فسفات وجود دارد (شکل ۱۳-۱۶). هم در کبد (محل اصلی تولید TAG) و هم در بافت چربی، گلیسرول فسفات می‌تواند از گلوکز با استفاده از اولین واکنش‌های مسیر گلیکولیز برای تولید *دی‌هیدروکسی استون فسفات* (DHAP[1]، ر.ک به صفحه ۱۸۰) تولید شود. سپس DHAP توسط *گلیسرول فسفات دهیدروژناز* احیا می‌شود. دومین مسیری که در کبد یافت می‌شود اما در بافت چربی وجود ندارد، از آنزیم *گلیسرول کیناز* برای تبدیل گلیسرول آزاد به گلیسرول فسفات استفاده می‌کند. (شکل ۱۳-۱۶ را ببینید). [توجه: ناقل گلوکز در آدیپوسیت‌ها (GLUT-4[2]) وابسته به انسولین است (ر.ک به صفحهٔ ۵۰۰). بنابراین، هنگامی که سطح گلوکز پلاسما و در نتیجه انسولین پلاسما کم باشد، آدیپوسیت‌ها توانایی محدودی برای تولید گلیسرول فسفات دارند و نمی‌توانند TAG تولید کنند. (**مترجم: در زمانی که گلوکز خون کاهش می‌یابد هورمون گلوکاگون افزایش یافته و باعث تجزیه TAG و تولید گلیسرول و اسید چرب می‌شود.**)]

۴. تبدیل اسید چرب آزاد به شکل فعال آن (Conversion of a free fatty acid to its activated from): یک اسید چرب پیش از آن که بتواند در فرآیندهای متابولیسمی از قبیل تولید TAG شرکت کند باید به شکل فعال خود (متصل به کوآنزیم آ) در آید. این واکنش که در شکل ۶-۱۵ نشان داده شده است، توسط خانواده‌ای از *آسیل کوآ* سنتتازها (تیوکیناز‌ها) کاتالیز می‌شود.

1- Dihydroxyacetone phosphate
2- Glucose transporter-4

۵. سنتز یک مولکول TAG از گلیسرول فسفات و آسیل کوآی چرب (Synthesis of a molecule of TAG from glycerol phosphate and fatty acyl CoA): این مسیر شامل چهار واکنش است که در شکل ۱۴-۱۶ نشان داده شده است. این واکنش‌ها شامل اضافه شدن متوالی دو اسید چرب از آسیل کوآی چرب، برداشت فسفات و اضافه‌شدن اسید چرب سوم است.



شکل ۱۴-۱۶
سنتز تری‌آسیل گلیسرول.

ح. سرنوشت‌های متفاوت TAG در کبد و بافت چربی
H. Different fates of TAG in the liver and adipose tissue

در بافت چربی سفید (مترجم: **دو نوع بافت چربی وجود دارد، بافت چربی سفید که عمدتاً در قسمت‌های داخلی نظیر بافت چربی که حاوی مقدار بسیار زیاد TAG بوده و از لحاظ متابولیسمی خیلی فعال نیست و بیشتر بافت ذخیره چربی است، دسته دوم بافت چربی قهوه‌ای است که عمدتاً در قسمت‌های سطحی بدن در زیر پوست است که از لحاظ متابولیسمی فعال بوده و از مقدار قابل توجهی میتوکندری برخوردار می‌باشد که باعث شده ظاهر قهوه‌ای داشته باشد.**)، TAG به شکل تقریباً بی‌آب، به صورت قطرات چربی در سیتوزول سلول‌ها ذخیره می‌شود. TAG در واقع "ذخیره چربی[1]" بدن است و هرگاه بدن برای سوخت خود به آن نیاز پیدا کند آماده تجزیه و آزادشدن است. TAG به مقدار کمی در کبد ذخیره می‌شود. در عوض بیشتر آن به خارج از کبد منتقل می‌شود تا با لیپیدها و آپوپروتئین‌های دیگر جهت تشکیل ذرات لیپوپروتئینی موسوم به لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین (VLDL) بسته‌بندی شود. VLDL اولیه به صورت مستقیم به داخل خون ترشح می‌شود و در خون بالغ می‌شود و توانایی تحویل لیپیدهای با منشأ اندوژن به بافت‌های محیطی را پیدا می‌کند. [توجه: به یاد آورید که شیلومیکرون‌ها عمدتاً لیپیدهای موجود در رژیم غذایی (با منشأ اگزوژن) را تحویل می‌دهند]. لیپوپروتئین‌های پلاسما در فصل ۱۸ توضیح داده شده‌اند.

IV. تجزیه‌شدن چربی‌های ذخیره شده و اکسیداسیون اسیدهای چرب
IV. MOBILIZATION OF STORED FATS AND OXIDATION OF FATTY ACIDS

اسیدهای چرب ذخیره شده در قالب TAG خنثی در بافت چربی، منبع اصلی ذخیره انرژی در بدن هستند. TAGها تأمین‌کنندهٔ ذخایر تغلیظ شدهٔ انرژی متابولیسمی هستند، زیرا بسیار احیا شده و عمدتاً بی‌آب هستند. حاصل

1- Depot fat

اکسیداسیون کامل اسیدهای چرب به CO_2 و H_2O گرم چربی/ 9kcal است (در مقایسه با چهار کیلوکالری به ازای هر گرم پروتئین یا کربوهیدرات. ر.ک به شکل ۵-۲۷). [توجه: همچنین اسیدهای چرب توسط لیپوپروتئین‌ها نیز به بافت‌ها منتقل می‌شوند (ر.ک به صفحه ۳۶۷)].

الف. آزادشدن اسیدهای چرب از TAG

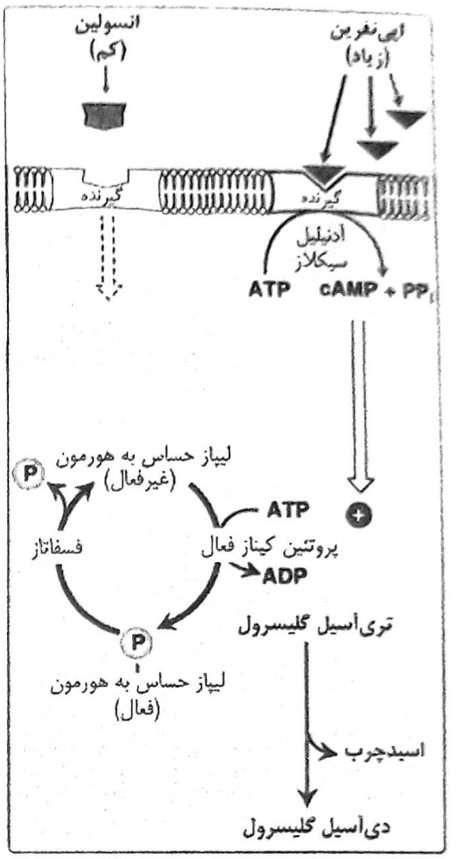
A. Release of fatty acids from TAG

تجزیه‌شدن چربی ذخیره شده (مترجم: **که به صورت TAG در بافت چربی می‌باشد**) مستلزم تجزیه‌شدن TAG در حضور آب (هیدرولیز) و آزادشدن اسیدهای چرب و گلیسرول آن است. این فرآیند توسط دو حساس به هورمون آغاز می‌شود که سبب برداشته‌شدن اسید چرب از کربن ۱ و / یا کربن ۳ تری‌آسیل گلیسرول می‌شود. لیپازهای دیگر که مختص دی آسیل گلیسرول یا مونوآسیل گلیسرول هستند، سبب برداشته‌شدن اسیدهای چرب باقی‌مانده می‌شوند.

۱. **فعال‌شدن لیپاز حساس به هورمون (Activation of (HSL (hormone-sensitive lipase)**: این آنزیم هنگامی فعال می‌شود که توسط پروتئین کیناز وابسته به *cAMP* - ۵′، ۳′ حلقوی (cAMP) فسفریله شود. AMP - ۵′، ۳′ حلقوی در آدیپوسیت‌ها هنگامی تولید می‌شود که یکی از چند هورمون (از قبیل اپی‌نفرین یا گلوکاگون) به گیرنده‌های واقع بر غشای سلولی متصل شود و *آدنیلیل سیکلاز* را فعال کند (شکل ۱۵-۱۶). این فرآیند مشابه فرآیند فعال‌شدن گلیکوژن فسفریلاز است (ر.ک به شکل ۱۰-۱۱). [توجه: از آنجا که استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) توسط فسفریلاسیون تنظیم شده توسط هورمون (وقتی که آبشار وابسته به AMP حلقوی فعال می‌شود) مهار می‌گردد (ر.ک به شکل ۸-۱۶). لذا هنگامی که تجزیه TAG آغاز شود سنتز اسید چرب متوقف می‌شود.] در صورت وجود انسولین و گلوکز فراوان در پلاسما، لیپاز حساس به هورمون یا HSL دفسفریله و غیرفعال می‌شود.

۲. **سرنوشت گلیسرول (Fate of glycerol)**: گلیسرولی که طی تجزیه TAG آزاد می‌شود نمی‌تواند توسط سلول‌های بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) متابولیزه شود، زیرا ظاهراً این سلول‌ها فاقد گلیسرول کیناز هستند. در عوض گلیسرول از طریق خون به کبد منتقل می‌شود و در آنجا می‌تواند (**مترجم: توسط گلیسرول کیناز کبدی**) فسفریله شود. گلیسرول فسفات تولید شده می‌تواند جهت تشکیل TAG در کبد مورد استفاده قرار گیرد یا این که می‌تواند از طریق معکوس‌شدن واکنش گلیسرول فسفات دهیدروژناز که در شکل ۱۳-۱۶ نشان داده شده است

به دی‌هیدرو سی ستون سفت (DHAP) تبدیل شود. DHAP می‌تواند در گلیکولیز یاگلوکونئوژنز شرکت کند.



شکل ۱۵-۱۶
تنظیم هورمونی تجزیه تری‌آسیل گلیسرول در سلول‌های بافت چربی.

۳. سرنوشت اسیدهای چرب (Fate of fatty acids): اسیدهای چرب آزاد (غیراستریفیه) از خلال غشای سلولی بافت چربی (آدیپوسیت) عبور می‌کنند و در پلاسما به آلبومین متصل می‌شوند. اسیدهای چرب آزاد به بافت‌ها منتقل می‌شوند و در آنجا وارد سلول می‌شوند، سپس به مشتقات کوآی (**مترجم: آسیل کوآ**) خود تبدیل و فعال می‌شوند و برای تولید انرژی اکسید می‌شوند. صرف نظر از میزان آن‌ها، اسیدهای چرب آزاد (FFA)[1] موجود در پلاسما نمی‌توانند به عنوان سوخت توسط اریتروسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز مصرف شوند چرا که فاقد میتوکندری هستند. مغز نیز از اسیدهای چرب برای تولید انرژی استفاده نمی‌کند، اما دلایل آن کمتر مشخص شده است. [توجه: بیش از ۵۰٪ اسیدهای چربی که از TAG موجود در بافت چربی آزاد می‌شود، دوباره با گلیسرول ۳- فسفات استریفیه می‌شود. (**مترجم: این عمل عمدتاً در کبد صورت می‌گیرد**) سلول‌های بافت چربی سفید *گلیسرول کیناز* را بیان نمی‌کنند و گلیسرول فسفریله شده از طریق گلیسرونئوژنز[2] (نوعی گلوکونئوژنز ناقص) تولید می‌شود: پیرووات ← فسفوانول پیرووات ← اگزالواستات ← دی‌هیدروکسی استون فسفات ← گلیسرول ۳- فسفات. این فرآیند موجب کاهش اسید چرب آزاد پلاسما و مولکول‌های مربوط به مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ و چاقی می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۵۴۳)].

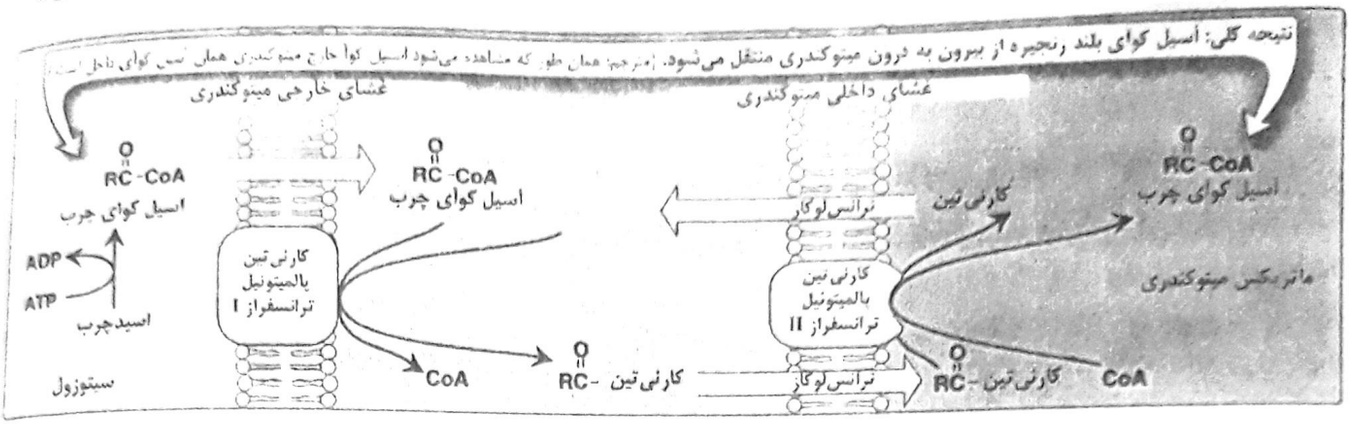
ب. بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب

B. β-Oxidation of fatty acids

مسیر اصلی کاتابولیسم اسیدهای چرب یک مسیر میتوکندریایی به نام بتا - اکسیداسیون است که در آن قطعات دو کربنه به طور پیاپی از انتهای کربوکسیل آسیل کوآی چرب برداشته می‌شوند و سبب تولید استیل کوآ، NADH و $FADH_2$ می‌شود.

۱. انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیرهٔ (LCFA) به درون میتوکندری [Transport of long-chain fatty acids (LCFA) into the mitochondria]: پس از ورود LCFA به سلول، در داخل سیتوزول توسط *آسیل کوآ سنتتاز بلند زنجیره (تیوکیناز)* که در غشای خارجی میتوکندری قرار دارد، به مشتقات کوآی خود تبدیل می‌شود. از آن جا که بتا - اکسیداسیون در ماتریکس میتوکندری انجام می‌شود، اسید چرب باید از خلال غشای داخلی میتوکندری که نفوذناپذیر به کوآ است عبور

1- Free fatty acid
2- Glyceroneogenesis



شکل ۱۶-۱۶

شاتل کارنیتین (توجه: آسیل کوآ سنتتاز بلند زنجیره در غشای خارجی میتوکندری قرار دارد و جایگاه فعال آن رو به سمت سیتوزول قرار دارد).

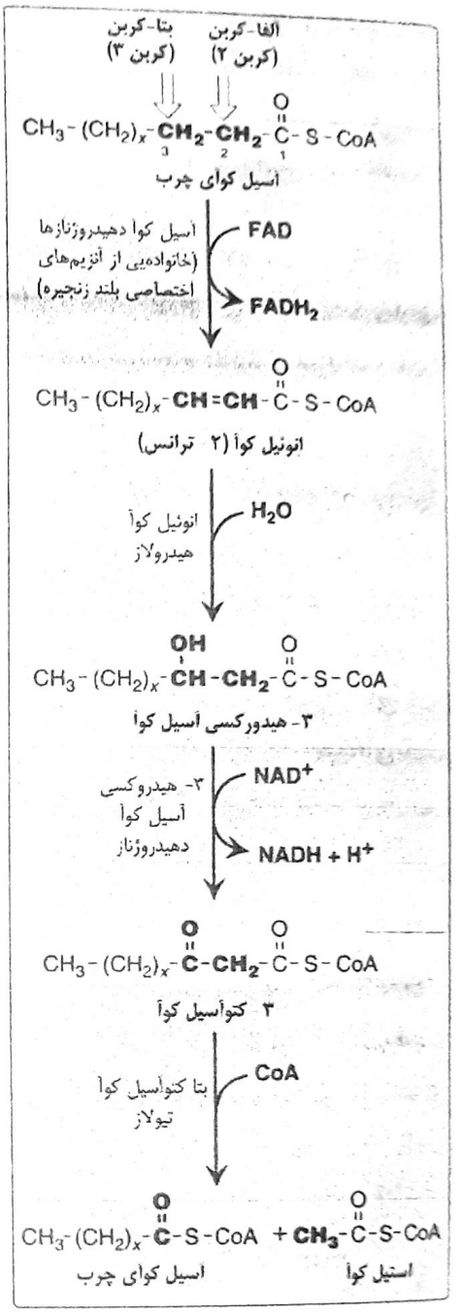
کند. بنابراین، یک حامل تخصص یافته، گروه آسیل بلند زنجیره را از سیتوزول به درون ماتریکس میتوکندری منتقل می‌کند. این حامل، کارنیتین[1] نام دارد و فرآیند انتقال موسوم به شاتل کارنیتین است (شکل ۶-۱۶).

- **مراحل جابجایی اسید چرب بلند زنجیره (Steps in LCFA translocation):** ابتدا گروه آسیل توسط کارنیتین پالمیتوییل *ترانسفراز ۱ (CPTI-1)*[2] از کوآنزیم آ به کارنیتین منتقل می‌شود. این آنزیم در غشای خارجی میتوکندری قرار دارد. [توجه: *CPT-1* به *CAT-2*[3] (*کارنیتین آسیل ترانسفراز*) نیز موسوم است]. این واکنش باعث تشکیل آسیل کارنیتین و تولید مجدد[4] کوآنزیم آی آزاد می‌گردد. سپس آسیل کارنیتین در تبادل با کارنیتین آزاد توسط *کارنیتین - آسیل کارنیتین ترانس لوکاز* به درون میتوکندری انتقال می‌یابد. *کارنیتین پالمیتوییل ترانسفراز II (PT-II)* یا *(CAT-II)* که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد، انتقال گروه آسیل از کارنیتین به کوآنزیم آی موجود در ماتریکس میتوکندری را کاتالیز می‌کند که حاصل آن باز تولید کارنیتین آزاد است.

- **مهارکنندهٔ شاتل کارنیتین (Inhibitor of the carnitine shuttle):** مالونیل کوآ با مهار آنزیم *CPT-1* مانع ورود گروه‌های آسیل بلند زنجیره به درون ماتریکس میتوکندری می‌شود. بنابراین هنگامی که سنتز اسید چرب در سیتوزول در حال انجام است (که با

1- Carnitine
2- Carnitine palmoyltransferase
3- Carnitine acyltransferase I
4- Regeneration

تولید و حضور مالونیل کوآ مشخص می‌شود)، پالمیتات تازه ساخته شده نمی‌تواند به درون میتوکندری انتقال یابد و تجزیه می‌شود. [توجه: اگر چه عضله اسیدهای چرب را سنتز نمی‌کند، اما حاوی *استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC2)*[1] ایزوفرم میتوکندریایی است که به عضله امکان تنظیم بتا - اکسیداسیون را می‌دهد]. اکسیداسیون اسید چرب از طریق نسبت استیل کوآ به کوآنزیم آ نیز تنظیم می‌شود: هر چقدر این نسبت افزایش یابد، کوآنزیم آی مورد نیاز واکنش تیولاز کاهش می‌یابد (شکل ۱۷-۱۶).



شکل ۱۷-۱۶

آنزیم‌های شرکت‌کننده در بتا - اکسیداسیون آسیل کوآ [توجه: انوئیل کوآ هیدراتاز برای عملکرد خود به یک پیوند دوگانه ترانس بین کربن ۲ و کربن ۳ نیاز دارد.]

■ **منابع کارنیتین (Sources of carnitine):** کارنیتین می‌تواند از طریق رژیم غذایی تأمین شود. این ترکیب عمدتاً در فرآورده‌های گوشتی یافت می‌شود. همچنین کارنیتین می‌تواند از اسیدهای آمینه لیزین و متیونین از طریق یک مسیر آنزیمی که در کبد و کلیه وجود دارد ولی در عضلات اسکلتی و قلبی یافت نمی‌شود، تولید شود. بنابراین این بافت‌ها به طور کامل به کارنیتین (که از طریق تولید داخلی یا رژیم غذایی تأمین می‌شود و توسط خون توزیع می‌شود) وابسته هستند. [توجه: عضله اسکلتی حاوی ۹۷٪ تمام کارنیتین بدن است.]

■ **کمبود کارنیتین (Carnitine deficiencies):** کمبود کارنیتین موجب کاهش توانایی بافت‌ها در استفاده از اسیدهای چرب بلند زنجیره به عنوان یک سوخت متابولیسمی می‌گردد. کمبود ثانویه کارنیتین در بسیاری از شرایط مختلف ایجاد می‌شود از جمله: ۱) در بیماران کبدی که منجر به کاهش تولید کارنیتین می‌شود، ۲) در افرادی که از سوء تغذیه رنج می‌برند یا کسانی که رژیم‌های غذایی سخت‌گیرانه گیاهخواری دارند، ۳) در افرادی که نیازشان به کارنیتین در اثر حاملگی، عفونت‌های شدید، سوختگی‌ها یا تروما، افزایش یافته است یا ۴) در افرادی که تحت همودیالیز قرار می‌گیرند زیرا همودیالیز کارنیتین را از خون حذف می‌کند. نقص مادرزادی یکی از اجزای سیستم *کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز* در بازجذب کارنیتین از طریق توبول‌های کلیوی یا در برداشت کارنیتین توسط سلول‌ها منجر به کمبود اولیه کارنیتین می‌شود. نقص ژنتیکی *(CPT-I)* کبد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناتوانی در استفاده از اسیدهای چرب بلند زنجیره به عنوان سوخت به شدت موجب کاهش توانایی بافت‌های کبدی در تولید گلوکز در طول گرسنگی می‌گردد. این موضوع می‌تواند منجر به هیپوگلیسمی شدید، کما و مرگ شود. کمبود *CPT-II* عمدتاً

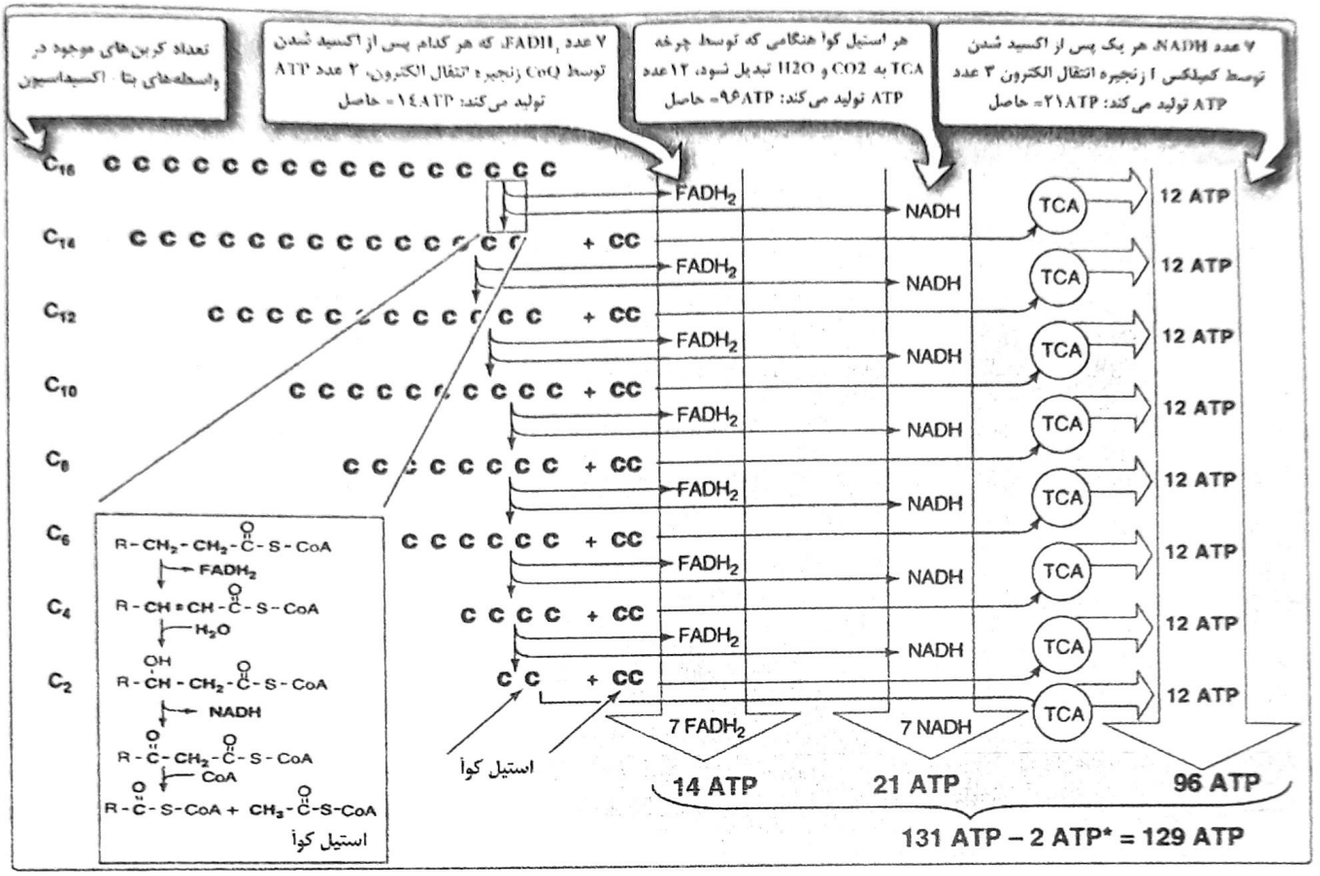
1- Acetyl CoA carboxylase

در عضلات قلبی و اسکلتی ایجاد می‌شود و علائم کمبود کارنیتین از کاردیومیوپاتی یا اختلالات ماهیچه قلب تا ضعف عضلانی و میوگلوبینمی[1] به دنبال ورزش طولانی متغیر است [توجه: این یک مثال از این مسئله است که چگونه اختلال در جابجایی یک متابولیت از یک بخش سلول به بخش دیگر آن منجر به پاتولوژی می‌شود]. درمان شامل خودداری از گرسنگی‌های طولانی، پیروی از رژیم غذایی پرکربوهیدرات با اسید چرب بلند زنجیره کم، اما همراه با مکمل اسیدهای چرب با زنجیره متوسط و کارنیتین می‌باشد.

۲. ورود اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و متوسط به درون میتوکندری (Entry of short- and medium-chain fatty acids into the mitochondria): اسیدهای چرب کوتاه‌تر از ۱۲ کربن می‌توانند از غشای داخلی میتوکندری بدون کمک به کارنیتین یا سیستم *CPT* عبور کنند. به محض ورود این اسیدهای چرب به داخل میتوکندری، توسط آنزیم‌های ماتریکس به مشتقات کوآنزیم آی خود تبدیل و فعال می‌شوند و سپس اکسید می‌شوند [توجه: اسیدهای چرب با زنجیره متوسط در شیر انسان فراوان‌اند. از آنجا که اکسیداسیون این اسیدها به (*CPT-1*) وابسته نیست، در معرض مهارشدن توسط مالونیل کوآ قرار ندارد].

۳. واکنش‌های بتا- اکسیداسیون (Reactions of β-oxidation): اولین چرخه بتا - اکسیداسیون در شکل ۱۷-۱۶ نشان داده شده است. این چرخه شامل چهار واکنش متوالی روی کربن بتا (کربن ۳) است که موجب کوتاه شدن زنجیره اسید چرب به اندازه دو کربن می‌شود. این مراحل شامل یک مرحله اکسیداسیون (که سبب تولید $FADH_2$ می‌شود)، یک مرحله هیدراسیون، یک مرحله اکسیداسیون دوم (که سبب تولید NADH می‌شود) و یک مرحله شکست تیولیتیک (که سبب آزادشدن یک مولکول استیل کوآ می‌شود) می‌باشد. هر مرحله توسط آنزیم‌هایی که هر کدام مختص زنجیره اسیدهای چرب با یک طول مشخص است، کاتالیز می‌شود. این چهار مرحله برای اسیدهای چرب اشباع که تعداد کربن‌های آن‌ها زوج است، ۱-(n/۲) بار تکرار می‌شود (n تعداد کربن‌ها است)، هر چرخه یک گروه استیل به اضافهٔ یک مولکول NADH و یک مولکول $FADH_2$ تولید می‌کند. شکست تیولیتیک آخر دو گروه استیل تولید می‌کند. [توجه: استیل کوآ یک افکتور آلوستریک (عامل ناظم) مثبت برای *پیرووات کربوکسیلاز* است (ر.ک به صفحه ۲۰۸)، بنابراین باعث پیوند اکسیداسیون اسید چرب وگلوکونئوژنز می‌شود.]

1- Myoglobinemia



شکل ۱۸-۱۶

خلاصه برآیند انرژی اکسیداسیون پالمیتوییل کوآ (۱۶ کربنه). استیل کوآ = CC. فعال‌کردن پالمیتات به پالمیتوییل کوآ به انرژی معادل ۲ ATP نیاز دارد.

۴. انرژی حاصل از اکسیداسیون اسید چرب (Energy yield from fatty acid oxidation)

انرژی حاصل از مسیر بتا - اکسیداسیون زیاد است. برای مثال اکسیداسیون یک مولکول پالمیتوئیل کوآ به CO_2 و H_2O سبب تولید ۸ استیل کوآ، ۷ NADH و ۷ $FADH_2$ می‌شود که می‌تواند ۱۳۱ مولکول ATP تولید کند؛ چون فعال‌سازی مولکول اسید چرب به ۲ ATP نیاز دارد، بنابراین انرژی خالص حاصل از پالمیتات معادل ۱۲۹ ATP است (شکل ۱۸-۱۶). مقایسه بین فرآیندهای تولید و تجزیه اسیدهای چرب بلند زنجیره که تعداد کربن‌های آن‌ها زوج است در شکل ۱۹-۱۶ آورده شده است.

۵. نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط (MCAD) [Medium-chain fatty acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency]

در میتوکندری چهار نوع *آسیل کوآ دهیدروژناز* وجود دارد که هر یک اختصاص به اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، متوسط و بلند دارد. نقص *MCAD* که یک اختلال اتوزومی مغلوب

	سنتز	تجزیه
بیشترین جریان از طریق مسیر	پس از یک وعده پرکربوهیدرات	در گرسنگی طولانی
وضعیت هورمونی که به نفع مسیر عمل می‌کند	زیاد بودن نسبت انسولین به گلوکاگون	کم بودن نسبت انسولین به گلوکاگون
جایگاه بافت اصلی	عمدتاً کبد	عضله، کبد
محل قرارگیری زیر سلول	عمدتاً سیتوزول	عمدتاً میتوکندری
حاملین گروه‌های اسیل / استیل بین میتوکندری و سیتوزول	سیترات (میتوکندری به سیتوزول)	کارنیتین (سیتوزول به میتوکندری)
حاملین فعال که حاوی فسفوپانته‌تئین هستند	ناحیه پروتئینی حامل آسیل، کوآنزیم آ	کوآنزیم آ
کوآنزیم‌های اکسیداسیون / احیا	NADPH (احیاء)	FAD, NAD^+ (اکسید)
دهنده دوکربنه یا فرآورده دوکربنه	مالونیل کوآ: دهنده یک گروه استیل	استیل کو آ: محصول بتا - اکسیداسیون
فعال کننده	سیترات	
مهار کننده	آسیل کوآی چرب بلند زنجیره (استیل کوآ کربوکسیلاز را مهار می‌کند)	مالونیل کوآ (کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز را مهار می‌کند)
محصول مسیر	پالمیتات	استیل کو آ
فرآیند چهار مرحله‌ای تکرار پذیر	ترکیب، احیا، دهیدراسیون، احیا	دهیدروژناسیون، هیدراسیون، دهیدروژناسیون، تیولیز

شکل ۱۹-۱۶

مقایسه بین سنتز و تجزیه اسیدهای چرب بلند زنجیره با تعداد کربن زوج و اسیدهای چرب اشباع.

است، یکی از شایع‌ترین اختلالات مادرزادی متابولیسم و شایع‌ترین اختلال مادرزادی اکسیداسیون اسید چرب است که در یک مورد از هر ۱۴۰۰۰ تولد در سراسر جهان و با بروزی بالاتر در اروپای شمالی دیده می‌شود. این بیماری موجب کاهش توانایی اکسیداسیون اسیدهای چرب شش الی ده کربنه (این اسیدهای چرب تجمع پیدا می‌کنند و می‌توان آن‌ها را در ادرار اندازه‌گیری کرد) و هیپوگلیسمی شدید (زیرا بافت‌ها باید وابستگی خود به گلوکز را افزایش دهند) می‌شود. درمان آن خودداری از گرسنگی است. نقص *MCAD* به عنوان عامل برخی از موارد سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)[1] یا سندرم رِی[2] شناخته شده است.

۶. اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد (Oxidation of fatty acids with an odd number of carbons)

بتا - اکسیداسیون اسید چرب اشباع با تعداد اتم کربن فرد طی همان مراحل بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن زوج ادامه پیدا می‌کند تا این که به سه کربن انتهایی برسد. این ترکیب که پروپیونیل کوآ نام دارد

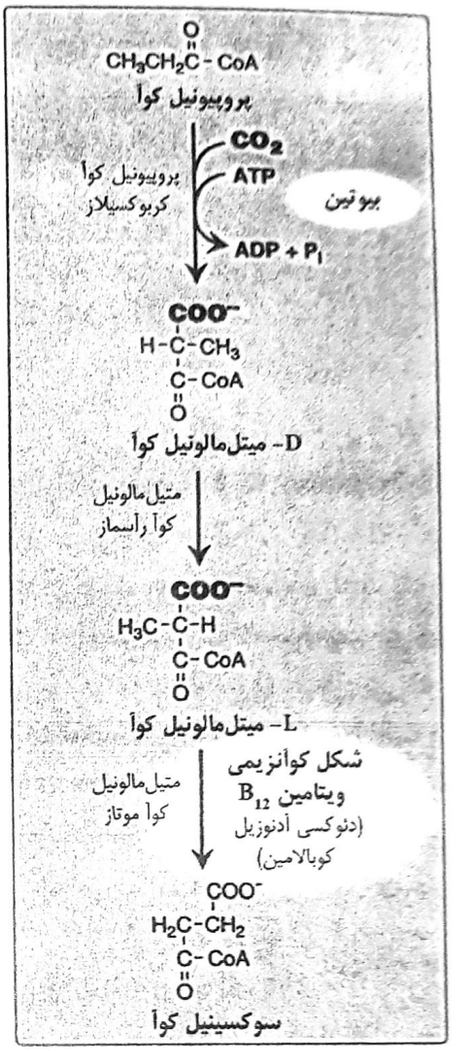
1- Sudden infant death syndrome 2- Reye syndrome

توسط یک مسیر سه مرحله‌ای متابولیزه می‌شود (شکل ۲۰-۱۶). [توجه: پروپیونیل کوآ طی متابولیسم برخی اسیدهای آمینه خاص نیز تولید می‌شود (ر.ک به شکل ۱۰-۲۰)].

- **تولید D - متیل مالونیل کوآ (Synthesis of D-methylmalonyl CoA):** ابتدا پروپیونیل کوآ کربوکسیله می‌شود و سبب تشکیل D - متیل مالونیل کوآ می‌گردد. آنزیم *پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز* همانند اکثر *کربوکسیلازهای* دیگر همیشه به کوآنزیم بیوتین نیاز دارد (ر.ک به صفحه ۵۹۶).

- **تشکیل L - متیل مالونیل کوآ (Formation of L-methylmalonyl CoA):** سپس ایزومر D توسط آنزیم *متیل مالونیل کوآ راسماز*[1] به شکل L تبدیل می‌شود.

- **تولید سوکسینیل کوآ (Synthesis of succinyl CoA):** در نهایت کربن‌های L - متیل مالونیل کوآ بازآرایی می‌شوند و سوکسینیل کوآ را تشکیل می‌دهند که می‌تواند وارد چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (TCA) شود (ر.ک به صفحهٔ ۱۹۳). [توجه: این تنها نمونهٔ پیش‌ساز گلوکوژنی[2] (تولیدکنندهٔ گلوکز) است که از اکسیداسیون اسید چرب تولید می‌شود]. آنزیم *متیل مالونیل کوآ موتاز برای* عملکرد خود به شکل کوآنزیمی ویتامین B_{12} (دئوکسی آدنوزیل کوبالامین) نیاز دارد. واکنش *موتاز* یکی از دو واکنشی است که در بدن به ویتامین B_{12} نیاز دارد (ر.ک به صفحهٔ ۵۸۸). [توجه: در بیماران دچار کمبود ویتامین B_{12} هم پروپیونات و هم متیل مالونات در ادرار دفع می‌شوند. دو نوع اسیدمی و اسیدوری متیل مالونیک (**مترجم: وجود اسید متیل مالونیک در خون و ادرار**) وراثتی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند: در یک نوع *آنزیم موتاز* وجود ندارد یا دچار نقص است (یا میل ترکیبی آن نسبت به کوآنزیم کاهش یافته است) و در نوع دیگر بدن بیمار قادر به تبدیل ویتامین B_{12} به شکل کوآنزیمی آن نیست. هر دو نوع سبب اسیدوز متابولیسمی می‌شوند که در برخی بیماران همراه با عقب‌ماندگی رشدی است].



شکل ۲۰-۱۶
متابولیسم پروپیونیل کوآ.

۷. اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع (Oxidation of unsaturated fatty acids)

اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع در مقایسه با اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع انرژی کمتری تولید می‌کند، زیرا اسیدهای چرب غیراشباع به میزان کمتری احیاء

1- Methymalonyl CoA racemase 2- Glucogenic

هستند و بنابراین اکی‌والان‌های[1] احیاکنندهٔ کم‌تری از این ترکیبات تولید می‌شود. اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه[2] مانند (۹):۱۸ (اسید اولئیک) مستلزم یک آنزیم اضافه به نام ۳، ۲ - *انوئیل کوآ ایزومراز* است که سبب تبدیل مشتق ۳ - ترانس (که پس از سه دوره بتا - اکسیداسیون به دست می‌آید) به مشتق ۲ - ترانس (که سوبسترای آنزیم *انوئیل کوآ هیدروژناز* است) می‌شود. اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه[3] مانند (۱۲، ۹)۱۸:۲ (اسید لینولئیک) علاوه بر *ایزومراز* به ۲، ۴ - *دی انوئیل کوآ ردوکتاز* وابسته به *NADPH* نیز نیاز دارد.

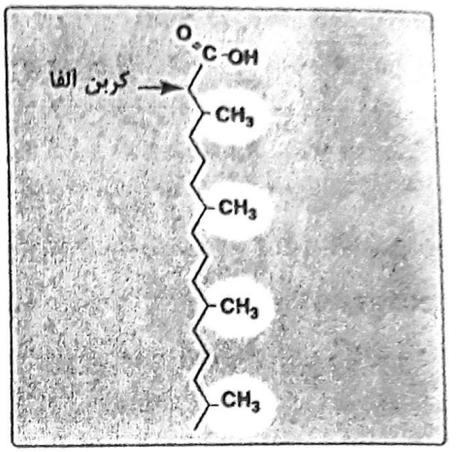
۸. بتا. اکسیداسیون در پراکسیزوم (β-Oxidation in the peroxisome): اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند (VLCFA)[4] که دارای بیست و دو کربن یا بیشتر هستند، در پراکسیزوم تحت بتا - اکسیداسیون اولیه قرار می‌گیرند. اسید چرب کوتاه شده (متصل به کارنیتین) جهت اکسیداسیون بیشتر، به میتوکندری منتقل می‌شود برخلاف بتا - اکسیداسیون میتوکندریایی، دهیدروژناسیون اولیه در پراکسیزوم توسط *آسیل کوآ اکسیداز* حاوی FAD کاتالیز می‌شود $FADH_2$ تولید شده توسط اکسیژن مولکولی اکسید می‌شود و اکسیژن نیز به H_2O_2 احیا می‌شود. بنابراین در این مرحله هیچ ATPای تولید نمی‌شود. H_2O_2 نیز توسط *کاتالاز* به H_2O احیا می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۲۴۹) [توجه: نقایص ژنتیکی چه در انتقال پروتئین‌های ماتریکس به پراکسیزوم‌ها (که منجر به سندرم زِلوگِر[5] می‌شود - یک اختلال بیوژنز پراکسیزومی) و چه در توانایی انتقال VLCFA از خلال غشای پراکسیزومی (که منجر به آدرنولکودیستروفی وابسته به X[6] می‌شود) باعث تجمع VLCFA در خون و بافت‌ها می‌گردد].

ج. آلفا - اکسیداسیون اسیدهای چرب

C. α-Oxidation of fatty acids

اسید چرب ۲۰ کربنه با زنجیره شاخه‌دار موسوم به اسید فیتانیک (Branched-chain, 20 carbon fatty acid, phytanic acid): این اسید چرب به دلیل وجود گروه متیل روی کربن بتای خود سوبسترای *آسیل کوآ دهیدروژناز* نیست (شکل ۲۱-۱۶). در عوض، این اسید چرب در موقعیت کربن آلفای خود توسط *فیتانوئیل کوآ آلفا - هیدروکسیلاز*[7] *(PhyH)* هیدروکسیله می‌شود. سپس کربن ۱ به شکل CO_2 آزاد می‌گردد و

1- Equivalents
2- Monounsaturated fatty acid
3- Polyunsaturated fatty acid
4- Very-long chain fatty acid
5- Zellwerger syndrome
6- X-linked adrenoleukodystrophy
7- Phytanoyl CoA α -hydroxylase



شکل ۲۱-۱۶
اسید فیتانیک (یک اسید چرب شاخه‌دار).

فرآوردهٔ ۱۹ کربنهٔ حاصل، موسوم به اسید پریستانیک به مشتق کوآی خود فعال می‌شود و تحت بتا - اکسیداسیون قرار می‌گیرد. بیماری رفسام[1] یک اختلال نادر و اتوزومی مغلوب است که در اثر نقص یا کمبود *PhyH* پراکسیزومی ایجاد می‌شود. علائم آن عمدتاً شامل اختلالات عصبی (نورولوژیک) هستند و درمان آن محدودکردن رژیم غذایی جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری است. [توجه: امگا- اکسیداسیون (در انتهای متیل) نیز شناخته شده است که باعث تولید اسیدهای دی‌کربوکسیلیک می‌شود. به صورت معمول تقویت و افزایش این مسیر فرعی در شبکهٔ آندوپلاسمی در بیماری‌هایی مثل نقص MCAD دیده می‌شود که بتا - اکسیداسیون اسید چرب را محدود می‌کند.]

V. اجسام کتونی: سوخت جایگزین سلول‌ها
V. KETONE BODIES: AN ALTERNATE FUEL FOR CELLS

میتوکندری‌های کبد از توانایی تبدیل استیل کوآی مشتق شده از اکسیداسیون اسید چرب به اجسام کتونی[2] برخوردار هستند. ترکیباتی که به عنوان اجسام کتونی شناخته می‌شوند عبارت‌اند از: استواستات[3]، ۳ـ هیدروکسی بوتیرات[4] (بتا ـ هیدروکسی بوتیرات نیز نامیده می‌شود) و استون[5] (یک محصول جانبی غیرقابل متابولیسم، شکل ۲۲-۱۶). [توجه: دو جسم کتونی اول که دارای عملکرد هستند، در واقع اسید آلی محسوب می‌شوند.] استواستات و ۳ـ هیدروکسی بوتیرات از طریق خون به بافت‌های محیطی منتقل می‌شوند. در آنجا می‌توانند دوباره به استیل کوآ تبدیل شوند و استیل کوآی به دست آمده نیز می‌تواند توسط چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید (کربس) اکسید شود. اجسام کتونی منابع مهم انرژی برای بافت‌های محیطی به حساب می‌آیند زیرا: ۱) محلول در آب هستند و به همین خاطر برخلاف سایر لیپیدها نیازی به ترکیب‌شدن با لیپوپروتئین‌ها یا حمل‌شدن توسط آلبومین ندارند؛ ۲) این ترکیبات هنگامی در کبد تولید می‌شوند که استیل کوآی موجود بیش از ظرفیت اکسیداتیو کبد باشد و ۳) آنها به نسبت غلظتشان در خون توسط بافت‌های خارج کبدی از قبیل اسکلتی، عضله قلبی و قشر کلیوی مصرف می‌شوند. حتی مغز نیز می‌تواند جهت کمک به تأمین نیازهای انرژی خود در صورتی که سطوح خونی اجسام کتونی به اندازه کافی افزایش یابد، از اجسام کتونی استفاده کند؛ بنابراین اجسام کتونی باعث حفظ و صرفه‌جویی در مصرف گلوکز می‌شوند. این مسئله به ویژه در طول دوره‌های طولانی گرسنگی اهمیت دارد (ر.ک به صفحه ۵۳۰).

1- Refsum
2- Keton bodies
3- Acetoacetate
4- 3-hydroxybutyrate
5- Acetone

[توجه: اختلالات اکسیداسیون اسید چرب با هیپوکتوز[1] (به دلیل کاهش دسترسی به استیل کوآ) و هیپوگلیسمی[2] (به دلیل اتکا بر گلوکز برای انرژی) همراه است].

الف. تولید اجسام کتونی توسط کبد: کتوژنز

A. Synthesis of ketone bodies by the liver: ketogenesis

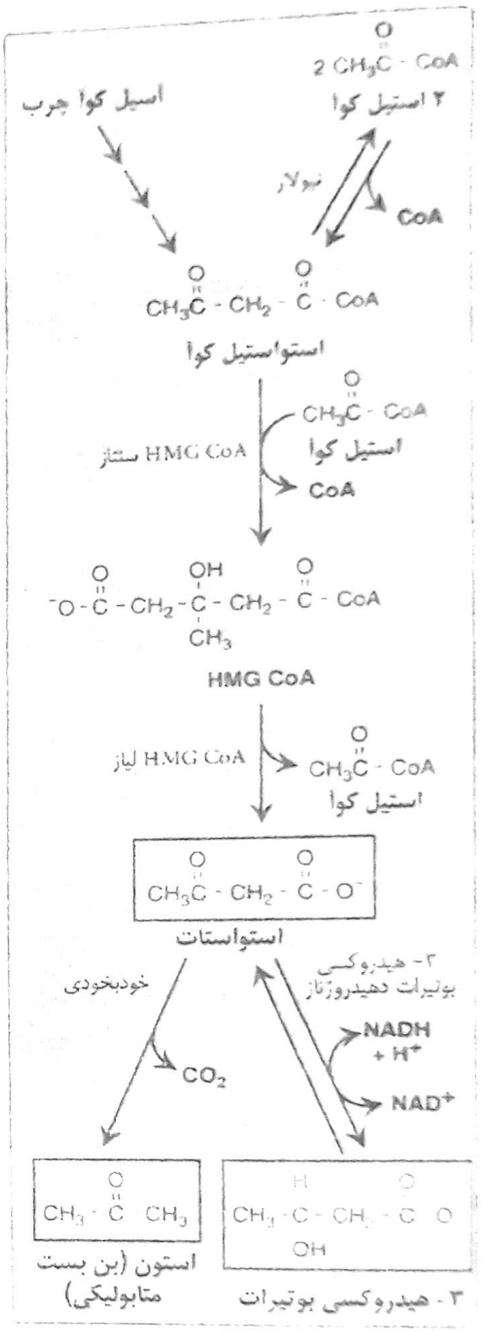
در طول گرسنگی، کبد در معرض جریان شدید اسیدهای چرب که از بافت چربی به حرکت در آمده‌اند، قرار می‌گیرد. افزایش استیل کوآ در کبد که عمدتاً از طریق تجزیهٔ اسید چرب تولید می‌شود سبب مهارشدن *پیرووات دهیدروژناز* (ر.ک به صفحهٔ ۱۹۶) و فعال‌شدن *پیرووات کربوکسیلاز* (ر.ک به صفحهٔ ۲۰۸) می‌گردد. اگزالواستات که به این ترتیب تولید می‌شود، به جای این که در چرخهٔ تری‌کربوکسیلیک اسید استفاده شود، توسط کبد برای گلوکونئوژنز مصرف می‌شود. بنابراین استیل کوآ برای تولید اجسام کتونی مورد استفاده قرار می‌گیرد. [توجه: اکسیداسیون اسید چرب باعث کاهش نسبت NAD^+ به NADH می‌شود و افزایش NADH، اگزالواستات را به سمت تولید مالات شیفت می‌دهد. (ر.ک به صفحه ۱۹۹). این مسئله سبب خروج استیل کوآنزیم آ از گلوکونئوژنز و ورودش به کتوژنز می‌شود (شکل ۲۲-۱۶)].

۱. تولید ۳-هیدروکسی -۳- متیل گلوتاریل (HMG) کوآ [Synthesis of 3-hydoxy-3-methylglutaryl (HMG) CoA]:

اولین مرحله تولید این ترکیب، تشکیل استواستیل کوآ است که از طریق معکوس‌شدن واکنش اکسیداسیون اسید چرب[3] (که توسط *تیولاز* انجام می‌گیرد) انجام می‌شود (ر.ک به شکل ۱۷-۱۶). *HMG CoA سنتاز* میتوکندریایی برای تولید HMG CoA، مولکول سوم استیل کوآ را با استواستیل کوآ ترکیب می‌کند. [توجه: HMG CoA پیش‌ساز کلسترول نیز می‌باشد (ر.ک به صفحه ۳۵۵). این مسیرها براساس موقعیت و شرایط سلول از هم جدا می‌شوند.] *HMG CoA سنتاز* آنزیم مرحله محدودکنندهٔ سرعت در تولید اجسام کتونی است و تنها در کبد به مقدار چشمگیری وجود دارد.

۲. تولید اجسام کتونی (Synthesis of the ketone bodies):

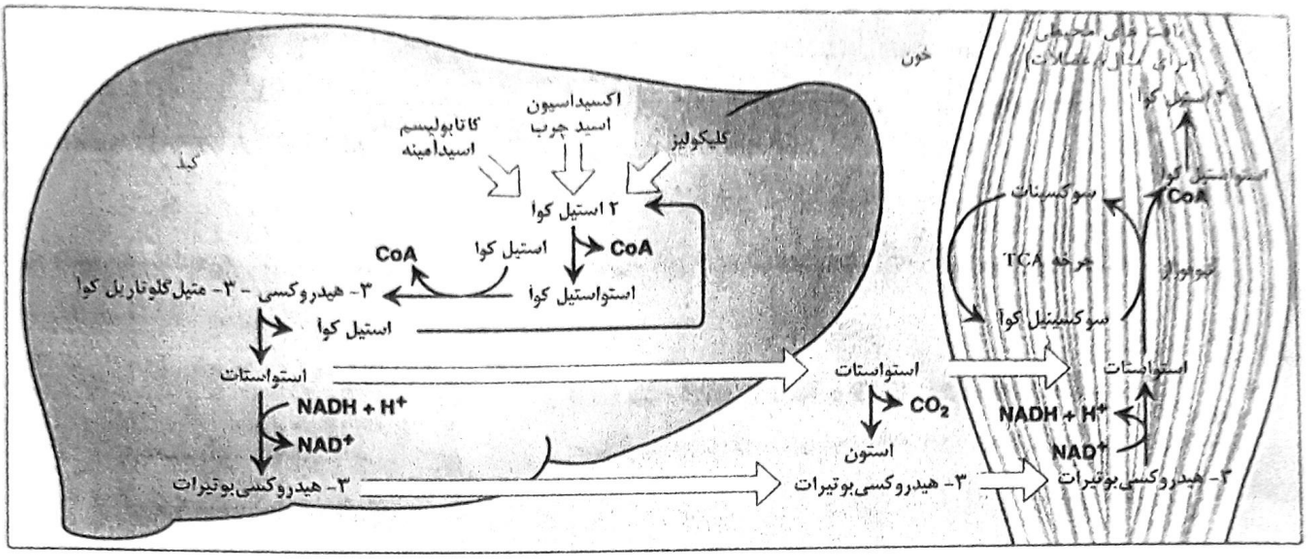
همان طور که در شکل ۲۲-۱۶ نشان داده شده است، HMG CoA شکسته می‌شود تا استواستات و استیل کوآ تولید شود. استواستات



شکل ۲۲-۱۶

سنتز اجسام کتونی. HMG = هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآ.

1- Hypoketosis
2- Hypoglycemia
3- Thiolase reaction of fatty acid oxidation



شکل ۲۳-۱۶

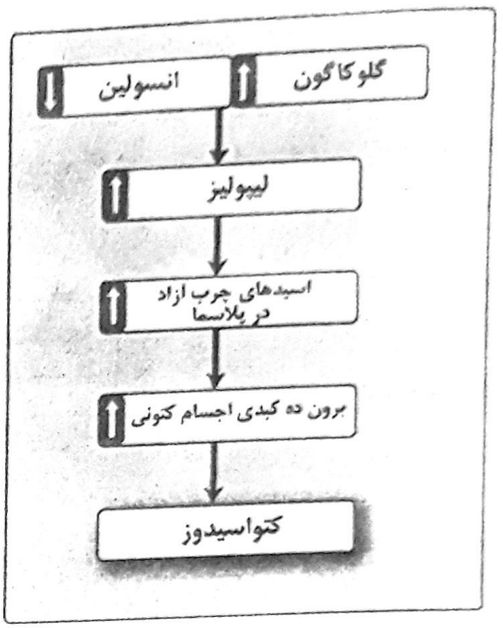
سنتز اجسام کتونی در کبد و مصرف آن در بافت‌های محیطی [توجه: نام دیگر *تیوفوراز*، *سوکسینیل کوآ: استواستات کوآترانسفراز* است.]

می‌تواند احیا شود تا ۳ – هیدروکسی بوتیرات همراه با NADH به عنوان دهندهٔ هیدروژن تشکیل شود. استواستات نیز می‌تواند به طور خود به خود در خون دکربوکسیله شود و سبب تشکیل استون گردد. استون ترکیب فراری است که از نظر بیولوژیک غیرقابل متابولیسم است و می‌تواند در تنفس آزاد شود. تعادل بین استواستات و ۳ – هیدروکسی بوتیرات توسط نسبت $NAD^+/NADH$ تعیین می‌شود. از آنجا که این نسبت طی اکسیداسیون اسید چرب پایین است، شرایط به نفع تولید ۳ – هیدروکسی بوتیرات است. [توجه: تولید کوآنزیم آی آزاد در طول کتوژنز این امکان را فراهم می‌کند که اکسیداسیون اسید چرب ادامه یابد].

ب. استفاده از اجسام کتونی توسط بافت‌های محیطی: کتولیز

B. Use of ketone bodies by the peripheral tissues: ketolysis

اگر چه کبد به طور مداوم مقدار کمی اجسام کتونی تولید می‌کند، اما تولید آن‌ها در زمان گرسنگی یعنی هنگامی که اجسام کتونی برای تأمین انرژی بافت‌های محیطی مورد نیاز می‌باشند بسیار چشمگیرتر می‌شود. ۳ – هیدروکسی بوتیرات توسط ۳ – *هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز* به استواستات اکسید و NADH تولید می‌شود (شکل ۲۳-۱۶). سپس استواستات توسط *سوکسینیل کوآ: استواستات کوآ ترانسفراز (تیوفوراز)* از سوکسینیل کوآ یک مولکول کوآنزیم آ می‌گیرد. این واکنش برگشت‌پذیر



شکل ۲۴-۱۶
مکانیسم کتواسیدوز دیابتی که در دیابت نوع ۱ دیده می‌شود.

است، اما محصول آن یعنی استواستیل کوآ در اثر تبدیل‌شدن به دو استیل کوآنزیم آ به طور فعال برداشته می‌شود. بافت‌های خارج کبدی، از جمله مغز (اما نه سلول‌های فاقد میتوکندری مثل گلبول قرمز)، به طور مؤثری استواستات و ۳ - هیدروکسی بوتیرات را به این روش اکسید می‌کنند. برعکس، با وجود این که کبد اجسام کتونی را به طور فعال تولید می‌کند، اما چون فاقد تیوفوراز است قادر به استفاده از اجسام کتونی به عنوان سوخت نیست.

ج. تولید بیش از حد اجسام کتونی در دیابت شیرین

C. Excessive production of ketone bodies in diabetes mellitus

هنگامی که سرعت تشکیل اجسام کتونی بیش از سرعت مصرف آن باشد، میزان این مواد در خون بالا می‌رود (کتونمی[1]) و در نهایت در ادرار نیز افزایش می‌یابد (کتونوری[2]). این مسئله در اغلب مواقع در دیابت شیرین نوع ۱ کنترل نشده دیده می‌شود. در افراد دیابتی مبتلا به کتوز شدید، میزان دفع ادراری اجسام کتونی ممکن است تا ۵۰۰۰mg/۲۴hr بالا رود و غلظت خونی این ترکیبات ممکن است به ۹۰mg/dl برسد (در مقابل غلظت کمتر از ۳mg/dL در افراد عادی). علامت شایع کتواسیدوز دیابتی عبارت است از بوی میوه دادن نفس بیمار که در اثر افزایش تولید استون ایجاد می‌شود. افزایش غلظت اجسام کتونی در خون باعث اسیدمی می‌شود. [توجه: pK_a گروه کربوکسیل جسم کتونی حدود ۴ است. بنابراین هر جسم کتونی با از دست دادن یک پروتون (H^+) حین گردش در خون، pH بدن را پایین می‌آورد.] همچنین دفع گلوکز و اجسام کتونی در ادرار منجر به دهیدراسیون بدن می‌شود. بنابراین افزایش تعداد H^+ که در حجم کاهش یافتهٔ پلاسما در حال گردش است، می‌تواند باعث اسیدوز شدید (کتواسیدوز) گردد. کتواسیدوز ممکن است در موارد گرسنگی و روزه‌داری نیز دیده شود (ر.ک به صفحهٔ ۵۲۹).

1- Ketonemia
2- Ketonuria

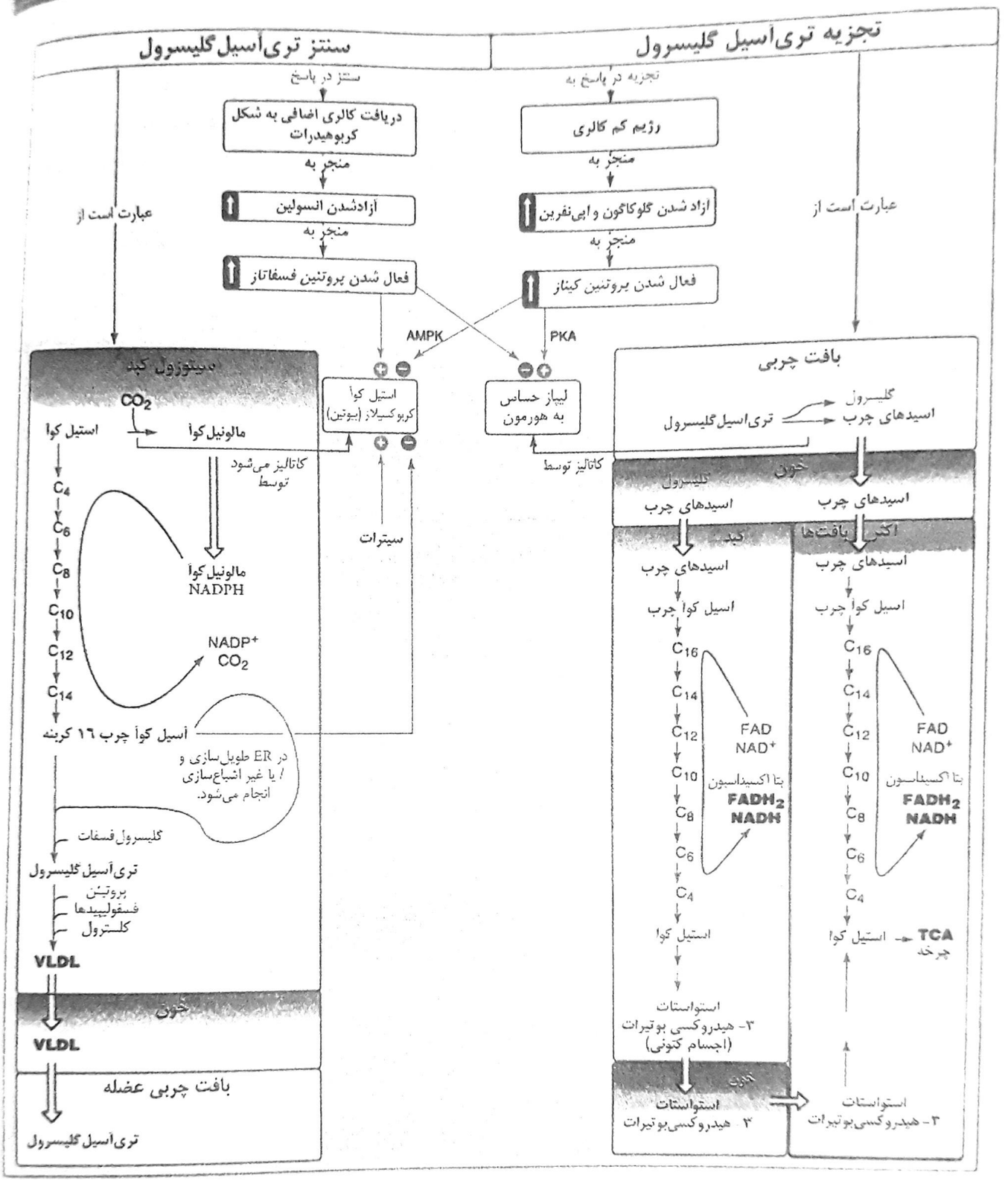
VI. CHAPTER SUMMARY

VI. خلاصهٔ فصل

به طور کلی زنجیره خطی هیدروکربنی که دارای گروه کربوکسیل انتهایی است (یعنی اسید چرب) می‌تواند اشباع یا غیراشباع باشد. دو اسید چرب ضروری وجود دارد (که باید از طریق غذا به دست آیند): **اسید لینولئیک** و **اسید آلفا - لینولنیک**. اسیدهای چرب پس از یک وعده غذایی حاوی کربوهیدرات و پروتئین اضافی در سیتوزول سلول‌های **کبدی** تولید می‌شوند. کربن‌هایی که برای تولید اسیدهای چرب مورد استفاده قرار می‌گیرند توسط **استیل کوآ**، انرژی توسط **ATP** و اکی‌والان‌های احیاکننده توسط **NADPH** فراهم می‌شوند (شکل ۲۵-۱۶). **سیترات** واحدهای دو کربنه استیل را از ماتریکس میتوکندری به سیتوزول حمل می‌کند. مرحله تنظیم شده در تولید اسید چرب توسط **استیل کوآ کربوکسیلاز** کاتالیز می‌شود که نیازمند **بیوتین** است. **سیترات فعال‌کنندهٔ** آلوستریک این آنزیم و آسیل کوآی چرب بلند زنجیره **مهارکنندهٔ** آن است. همچنین این آنزیم می‌تواند در حضور **انسولین** فعال شود و توسط **AMPK** در پاسخ به **اپی‌نفرین**، **گلوکاگون** یا **افزایش AMP** غیرفعال گردد. سایر مراحل تولید اسیدهای چرب توسط آنزیم چندکاره **اسید چرب سنتاز** کاتالیز می‌شود که با کمک NADPH (از مسیر پنتوزفسفات) به عنوان منبع اکی‌والان‌های احیاکننده سبب تولید **پالمیتوئیل کوآ** از استیل کوآ و مالونیل کوآ می‌شود. طویل‌سازی و غیراشباع‌سازی اسیدهای چرب در شبکه آندوپلاسمی صورت می‌گیرد. هنگامی که بدن برای تأمین انرژی خود به اسیدهای چرب نیاز دارد، **لیپاز حساس به هورمون**[1] سلول چربی (که توسط **اپی‌نفرین یا گلوکاگون فعال** و توسط **انسولین مهار** می‌شود) تجزیه تری‌آسیل گلیسرول ذخیره شده را آغاز می‌کند. اسیدهای چرب توسط **آلبومین سرم** به کبد و بافت‌های محیطی که در آن اکسیداسیون اسیدهای چرب سبب تأمین انرژی می‌شود، حمل می‌گردد. **گلیسرول** حاصل از تجزیه تری آسیل گلیسرول از طریق خون به کبد منتقل می‌شود و در کبد به عنوان یک **پیش‌ساز** مهم **گلوکونئوژنز** مصرف می‌شود. تجزیه اسید چرب (**بتا - اکسیداسیون**) در **میتوکندری** صورت می‌گیرد. **شاتل کارنیتین** برای انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیره از سیتوزول به میتوکندری لازم است. یک آنزیم ترانس لوکاز و آنزیم‌های **کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I و II** نیز مورد نیاز هستند. **کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I** توسط **مالونیل کوآ** مهار می‌شود. این ترکیب مانع از انتقال اسیدهای چربی که در سیتوزول از مالونیل کوآ ساخته شده‌اند به درون میتوکندری می‌شود (اسیدهای چرب در میتوکندری تجزیه می‌شوند). هنگامی که اسیدهای چرب در میتوکندری قرار گیرند، اکسید می‌شوند و استیل کوآ، NADH و $FADH_2$ تولید می‌کنند. اولین مرحله مسیر بتا - اکسیداسیون توسط یکی از خانواده چهار عضوی آسیل کوآ دهیدروژنازها کاتالیز می‌شود، هر یک از این دهیدروژنازها به طور اختصاصی روی اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، متوسط، بلند و بسیار بلند اثر می‌کند. **نقص آسیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره متوسط**[2] **(MCAD)** یکی از شایع‌ترین اختلالات مادرزادی متابولیسم است. این بیماری سبب کاهش اکسیداسیون اسید چرب می‌گردد (فرآیند اکسیداسیون هنگامی که یک اسید چرب با زنجیره متوسط تولید می‌شود، متوقف می‌شود) که منجر به هیپوکتونمی و هیپوگلیسمی شدید می‌گردد. اکسیداسیون اسیدهای چربی که تعداد کربن‌هایشان فرد است هر بار با آزادکردن دو اتم کربن ادامه می‌یابد (که سبب تولید استیل کوآ می‌شود) تا این که سه کربن **(پروپیونیل کوآ)** باقی بماند. این ترکیب به **متیل مالونیل کوآ** (واکنشی که به بیوتین نیاز دارد) تبدیل می‌شود، سپس متیل مالونیل کوآ توسط متیل مالونیل کوآموتاز (که به **ویتامین B_{12}** نیاز دارد) به **سوکسینیل کوآ** (پیش‌سازی برای گلوکونئوژنز) تبدیل می‌شود. اختلال ژنتیکی در موتاز یا کمبود ویتامین B_{12} باعث **اسیدمی و اسیدوری متیل مالونیک** می‌شود. بتا - اکسیداسیون اسید چرب با زنجیره بسیار بلند و آلفا - اکسیداسیون اسیدهای چرب شاخه‌دار در پراکسیزوم صورت می‌گیرد. امگا - اکسیداسیون در شبکه آندوپلاسمی انجام می‌شود. میتوکندری‌های کبد قادرند که استیل کوآی مشتق از اکسیداسیون اسید چرب را به اجسام کتونی (**استواستات و ۳ - هیدروکسی بوتیرات**) تبدیل کنند. بافت‌های محیطی که دارای میتوکندری هستند می‌توانند

1- Hormon-sensitive lipase (HSL)

2- Medium-chain fatty acyl CoA dehydrogenase deficiency



شکل ۲۵-۱۶

نقشه مفاهیم کلیدی متابولیسم اسید چرب و تری‌آسیل گلیسرول.

۳ - هیدروکسی بوتیرات را به استواستات اکسید کنند. استواستات می‌تواند دوباره به استیل کوآ تبدیل شود و سبب تولید انرژی برای سلول شود. برخلاف اسیدهای چرب، اجسام کتونی می‌توانند توسط مغز مورد استفاده قرار گیرند و بنابراین این ترکیبات سوخت مهم مغز در طول گرسنگی به حساب می‌آیند. کبد فاقد توانایی تجزیه اجسام کتونی است و به همین دلیل این ترکیبات را به طور اختصاصی برای بافت‌های محیطی تولید می‌کند. **کتواسیدوز** هنگامی رخ می‌دهد که سرعت تشکیل اجسام کتونی بیش از سرعت مصرف آن‌ها باشد، همانند آن چه که در **دیابت شیرین نوع ۱** کنترل نشده دیده می‌شود.

سؤالات درسی Study Questions

۱-۱۶. مولکول‌های تری آسیل گلسیرول ذخیره شده در بافت چربی، منبع اصلی انرژی طی دوره طولانی گرسنگی هستند. در طول این گرسنگی:

الف) اسیدهای چرب ذخیره شده از بافت چربی به درون پلاسما، به صورت اجزای تشکیل‌دهندهٔ ذرات لیپوپروتئینی سرم (VLDL) آزاد می‌شوند.

ب) اسیدهای چرب آزاد به میزان زیادی در پلاسما در اثر عمل لیپوپروتئین لیپاز بر شیلومیکرون‌ها تولید می‌شوند.

ج) گلیسرول تولید شده در اثر تجزیه تری‌آسیل گلیسرول، منبع مستقیم و مهم انرژی برای سلول‌های بافت چربی (یا آدیپوسیت‌ها) و فیبروبلاست‌ها است.

د) لیپاز حساس به هورمون (HSL) به وسیلهٔ پروتئین کینازی که توسط AMP حلقوی فعال می‌شود، فسفریله می‌شود.

پاسخ صحیح = د. لیپاز حساس به هورمون به وسیلهٔ پروتئین کینازی که توسط AMP حلقوی (cAMP) فعال می‌شود فسفریله می‌شود. این پروتئین کیناز خود توسط اپی‌نفرین یا گلوکاگون فعال می‌شود اسیدهای چرب آزاد شده از بافت چربی توسط آلبومین سرم (نه VLDL) در پلاسما حمل می‌شوند. طی گرسنگی، میزان تری‌آسیل گلیسرول موجود در گردش خون (که در شیلومیکرون‌ها و VLDL یافت می‌شود) کم است. بنابراین سوبسترای لیپوپروتئین لیپاز اندک است. گلیسرول تولید شده طی تجزیه تری‌آسیل گلیسرول نمی‌تواند توسط آدیپوسیت‌ها یا فیبروبلاست‌ها متابولیزه شود و باید به کبد برود و در آنجا فسفریله شود (توسط گلیسرول کیناز).

۲-۱۶. میزان کمی دی‌اکسیدکربن (CO_2) نشان‌دار با ^{14}C به طور تصادفی وارد هوایی شده است که کارگران صنعتی پس از صرف ناهار در آنجا مشغول به کار می‌شوند. کارگران بدون آن که بدانند، به مدت یک ساعت هوای آلوده را تنفس کرده‌اند. کدام یک از ترکیبات زیر دارای اتم کربن رادیواکتیو (نشان‌دار) خواهد شد؟

الف) تمام اتم‌های کربن اسیدهای چرب تازه تولید شده

ب) حدود نیمی از اتم‌های کربن اسیدهای چرب تازه تولید شده

پاسخ صحیح = د. مالونیل کوآ (سه کربنه) در اثر افزوده‌شدن CO_2 و با استفاده از آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز از استیل کوآ (دو کربنه) تولید می‌شود. از آنجا که CO_2 بعداً طی تولید اسید چرب برداشته می‌شود، نشان رادیواکتیو در هیچ یک از اسیدهای چربی که به تازگی تولید شده‌اند آشکار نخواهد شد.

ج) اتم کربوکسیل اسیدهای چرب تازه تولید شده
د) حدود یک سوم کربن‌های مالونیل کوآی تازه تولید شده
ه) نیمی از اتم‌های کربن استیل کوآ که به تازگی تولید شده است.

۳-۱۶. پسر نوجوانی که در مورد وزن خود نگران است، تلاش می‌کند که به مدت چندین هفته رژیم غذایی بدون چربی را حفظ کند. در صورتی که توانایی این نوجوان در تولید انواع لیپیدها مورد بررسی قرار گیرد، توانایی وی در تولید کدام یک از ترکیبات زیر بیشتر کاهش یافته است؟
الف) تری‌آسیل گلیسرول
ب) فسفولیپیدها
ج) کلسترول
د) اسفنگولیپیدها
ه) پروستاگلاندین‌ها

پاسخ صحیح = ه. پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند. اسید آراشیدونیک از اسید لینولئیک تولید می‌شود که خود یک اسید چرب ضروری است که از لیپیدهای موجود در رژیم غذایی به دست می‌آید. این نوجوان قادر به تولید ترکیبات دیگر خواهد بود، اما تا حدودی احتمالاً مقدار تولید آن‌ها کاهش خواهد یافت.

۴-۱۶. یک پسر ۶ ماهه به علت تشنج بستری شده است. گذشتهٔ او نشان می‌دهد که اشتهایش به دلیل یک "ویروس معدی" کاهش یافته است. هنگام پذیرش میزان گلوکز خونش ۲۴mg/dL بود (میزان عادی برای این سن ۱۰۰-۶۰ است). ادرارش فاقد اجسام کتونی بود ولی حاوی انواعی از دی کربوکسیلیک اسیدها بود. تشخیص موقت، نقص آسیل کوآ دهیدورژناز با زنجیرهٔ متوسط (MCAD) است. در بیماران مبتلا به MCAD، هیپوگلیسمی ناشی از گرسنگی نتیجهٔ کدام یک از موارد زیر است؟
الف) کاهش تولید استیل کوآ
ب) کاهش توانایی تبدیل استیل کوآ به گلوکز
ج) افزایش تبدیل استیل کوآ به استواستات
د) افزایش تولید ATP و NADH

پاسخ صحیح = الف. اختلال اکسیداسیون اسیدهای چرب با کمتر از ۱۲ کربن باعث کاهش تولید استیل کوآ می‌گردد که فعال‌کنندهٔ آلوستریک پیرووات کربوکسیلاز (یکی از آنزیم‌های گلوکونئوژنز) است؛ بنابراین میزان گلوکز کاهش می‌یابد. استیل کوآ نمی‌تواند برای تولید خالص گلوکز مورد استفاده قرار گیرد. استواستات یکی از اجسام کتونی است و در MCAD کتوژنز کاهش می‌یابد. اختلال اکسیداسیون اسید چرب به معنای کاهش تولید ATP و NADH است (هر دو برای گلوکونئوژنز ضروری هستند).

۵-۱۶. توضیح دهید که چرا در سندرم زلوگر هم اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند (VLCFA) و هم اسید فیتانیک تجمع پیدا می‌کنند، در حالی که در آدرنولکودیستروفی وابسته به X (X-ALD) تنها VLCFA تجمع می‌یابد.

پاسخ صحیح = سندرم زلوگر در اثر ناتوانی انتقال پروتئین‌های ماتریکس به پراکسیزوم ایجاد می‌شود؛ بنابراین چون پراکسیزم‌های باکارایی لازم نمی‌توانند تشکیل شوند، تمام فعالیت‌های پراکسیزومی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. X-ALD به علت اختلال در توانایی انتقال VLCFA به درون پراکسیزوم بروز می‌کند (سایر اعمال مربوط به پراکسیزوم از قبیل آلفا - اکسیداسیون عادی هستند).

۱۷

متابولیسم لیپیدهای مرکب

Complex Lipid Metabolism

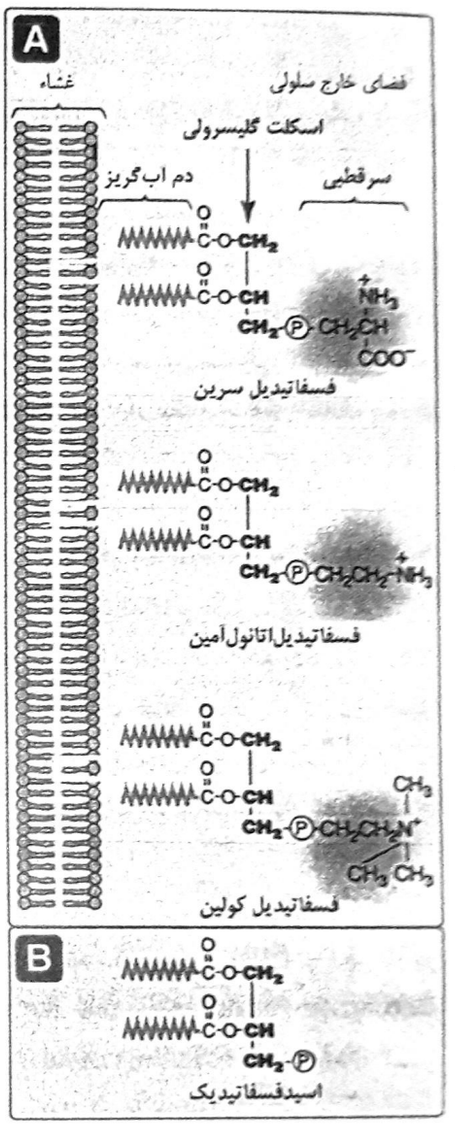
فاطمه علمی

I. نظر اجمالی بر فسفولیپیدها

I. OVERVIEW OF PHOSPHOLIPIDS

فسفولیپیدها (PLS) ترکیبات قطبی و یونی هستند که از یک الکل که توسط یک پل فسفودی استر به **دی آسیل - گلیسرول** یا **DAG** یا **اسفنگوزین** متصل شده است، ساخته شده‌اند.(مترجم: **فسفولیپیدها، لیپیدهایی هستند که به دلیل داشتن فسفات در ساختمان خود، به این نام منسوب شده‌اند. لیپیدهای فسفات‌دار به دو دسته تقسیم می‌شوند: گلیسروفسفولیپیدها که فسفولیپید نامیده می‌شوند و اسفنگوفسفولیپیدها که اسفنگولیپید نامیده می‌شوند. گلیسروفسفولیپیدها یا فسفولیپیدها از یک الکل فسفات‌دار به نام ۳ فسفوگلیسرول، دو اسید چرب که این مجموعه را اسید فسفاتیدیک نام‌گذاری کرده‌اند و یک الکل آمین‌دار نظیر کولین، سرین یا اتانول آمین ساخته شده‌اند و به نام فسفاتیدیل سرین (PS)، فسفاتیدیل اتانول آمین (PEA) و فسفاتیدیل کولین (PC) یا لسیتین نام‌گذاری شده‌اند. این سه نوع را به نام فسفولیپید می‌شناسند. اما دستهٔ دوم اسفنگوفسفولیپیدها هستند که از یک الکل آمین‌دار به نام اسفنگوزین و یک اسید چرب که مجموعهٔ اینها را سرامید می‌گویند و یک فسفات و الکل آمین کولین تشکیل شده‌اند که اسم تمام آن اسفنگولیپید و نام خاص آن اسفنگومیلین می‌باشد).**

فسفولیپیدها نیز مانند اسیدهای چرب ذاتاً آمفی پاتیک هستند، به عبارت دیگر هر یک از آنها یک سر آبدوست (گروه فسفات به اضافهٔ هر الکلی که به آن متصل است، به عنوان مثال، **سرین، اتانول آمین، و کولین** که با رنگ آبی در شکل ۱-۱۷ الف مشخص شده‌اند)، و یک دم بلند آب‌گریز (که شامل اسیدهای چرب یا اسیدهای چرب مشتق از هیدروکربن‌هاست، با رنگ نارنجی شکل ۱-۱۷ الف مشخص شده است). **فسفولیپیدها،** لیپیدهای غالب در **غشاهای سلولی**[1] هستند. در غشا، بخش آب‌گریز یک مولکول فسفولیپید با بخش غیرقطبی سایر اجزای تشکیل‌دهندهٔ غشا، از جمله گلیکولیپیدها، پروتئین‌ها و کلسترول مجاور می‌شود. سر آبدوست (قطبی) **فسفولیپید** رو به خارج قرار می‌گیرد و با محیط آبی داخل سلولی یا خارج سلولی فعل و انفعال می‌کند. (شکل



شکل ۱-۱۷
الف- ساختارهایی از بعضی از گلیسروفسفولیپیدها ب. اسید فسفاتیدیک. Ⓟ = فسفات، PO_4^{-1}.

1- Cell membranes

۱-۱۷ الف را مشاهده کنید). **فسفولیپیدهای** غشا همچنین به عنوان یک محل ذخیره برای پیک‌ها و پیام های درون سلولی عمل می‌کنند، و برای برخی پروتئین‌ها، این **فسفولیپیدها** به عنوان یک لنگر[1] غشای سلولی به **غشاهای سلولی** به کار می‌روند. فسفولیپیدهای غیر غشایی کارهای دیگری در بدن انجام می‌دهند، برای مثال، به عنوان اجزای تشکیل‌دهندهٔ سورفاکتانت ریه[2] و اجزای ضروری تشکیل‌دهندهٔ صفرا، جایی که خواص دترجنتی (پاک‌کنندگی) آن به حل شدن کلسترول کمک می‌کند، به کار می‌روند.

II. ساختار فسفولیپیدها

II. STRUCTURE OF PHOSPHOLIPIDS

دو گروه **فسفولیپید** وجود دارد: گروهی که برپایهٔ **گلیسرول** استوار هستند و گروهی که شامل **اسفنگوزین** هستند. هر دو گروه به عنوان اجزای ساختاری تشکیل‌دهندهٔ غشاها شناخته شده‌اند، و هر دو در ایجاد مولکول‌های علامت‌دهندهٔ لیپید[3] نقش دارند. **(مترجم: غشای سلولی که عمدتاً از فسفولیپیدها تشکیل شده است علاوه بر ساختار غشایی، نقش انتقال پیام به داخل یا خارج سلول را بر عهده دارد.)**

الف. گلیسروفسفولیپیدها A. Glycerophospholipids

فسفولیپیدهای شامل **گلیسرول**، **گلیسروفسفولیپید** (یا فسفوگلیسرید) نامیده می‌شوند. **گلیسروفسفولیپیدها** گروه عمدهٔ **فسفولیپیدها** را تشکیل می‌دهند. همهٔ آنها (یا مشتقات آنها) محتوی اسید فسفاتیدیک (**دی آسیل گلسیرول** به همراه یک گروه فسفات بر روی کربن سوم آن، شکل ۱-۱۷ ب) هستند. **اسید فسفاتیدیک** ساده‌ترین فسفوگلیسرید و پیش مادهٔ سایر اعضای این گروه است.

۱. گلیسروفسفولیپیدها از اسید فسفاتیدیک (PA) و یک الکل تشکیل شده‌اند [Glycerophospholipids are formed from phosphatidic acid (PA) and an alcohol]: گروه فسفات موجود بر روی PA می‌تواند به جزء دیگری که شامل یک گروه الکل (**مترجم: سرین، اتانول آمین، کولین، اینوزیتول، گلیسرول**) است استریفیه شود (شکل ۱-۱۷ را مشاهده کنید):

Serin + PA → Phosphatidylserine (PS)

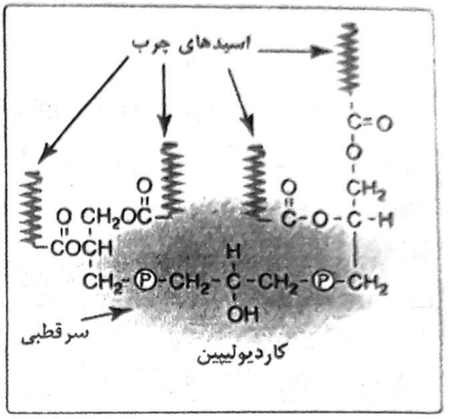
Ethanolamine + PA → Phosphatidylethanolamine (PEA) (cephalin)

1- Anchore

2- Lung Surfactant

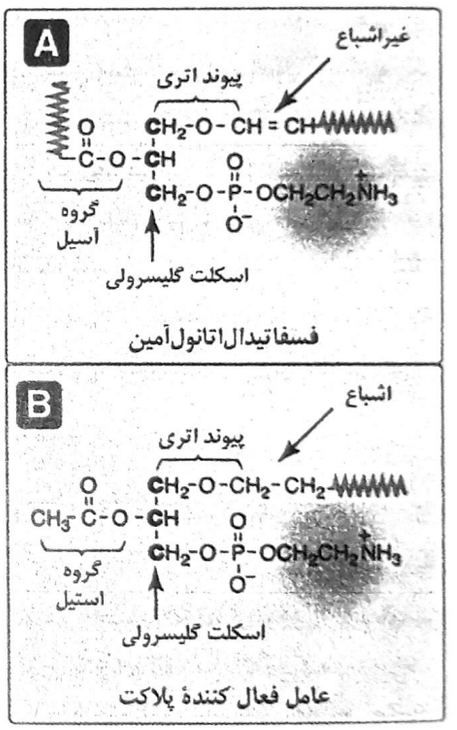
3- Lipid-Signaling molecules

Choline	+	PA→	Phosphatidylcholine (PC) (lecithin)
Inositol	+	PA→	Phosphatidylinositol (PI)
Glycerol	+	PA→	Phosphatidylglycerol



شکل ۲-۱۷
ساختار کاردیولیپین.

۲. کاردیولیپین (Cardiolipin): دو مولکول PA از طریق گروه‌های فسفات خود با یک مولکول اضافی **گلیسرول** ترکیب شده و **کاردیولیپین** (دی‌فسفاتیدیل گلیسرول، شکل ۲-۱۷) را ایجاد می‌کنند. **کاردیولیپین‌ها** در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها یافت می‌شوند. در یوکاریوت‌ها، **کاردیولیپین** طبیعتاً منحصر به غشای داخلی **میتوکندری** است، جایی که اجزای زنجیره انتقال الکترون، زنجیرهٔ تنفسی ایجاد کرده و انتقال الکترون را بر عهده دارند. [توجه: **کاردیولیپین** آنتی‌ژنیک است و توسط افزایش پادتن‌ها علیه **ترپونماپالیدوم**[1] و باکتری‌هایی که باعث ایجاد سیفلیس[2] می‌شوند، تشخیص داده می‌شود.] **(مترجم: کاردیولیپین یک آنتی‌ژن اختصاصی علیه آنتی‌بادی حاصل از باکتری ترپونما پالیدوم، عامل سیفلیس، می‌باشد و امروزه برای تشخیص سیفلیس در آزمایشگاه تشخیص طبی به کار برده می‌شود.)**

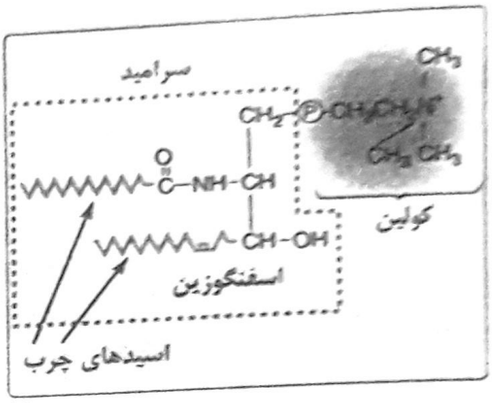


شکل ۳-۱۷
الف. پلاسمالوژن فسفاتیدال اتانول‌آمین.
ب. عامل فعال‌کنندهٔ پلاکت.

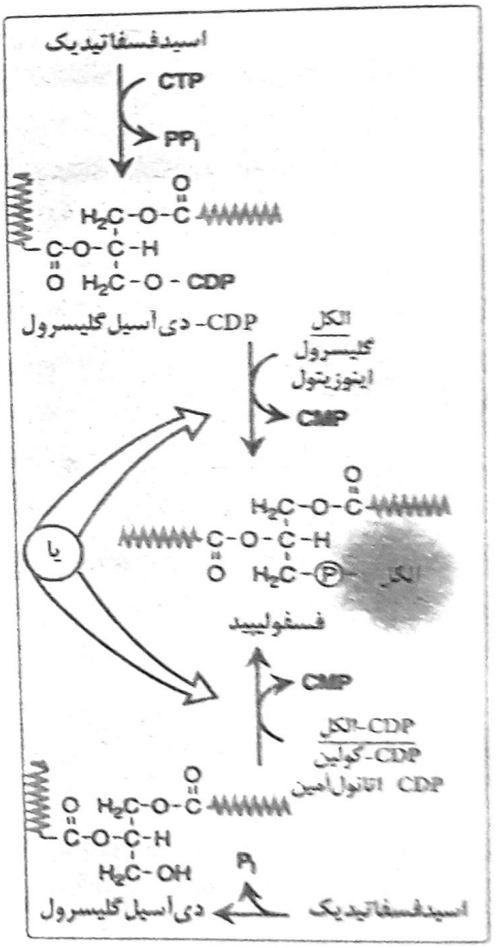
۳. پلاسمالوژن‌ها (Plasmalogens): هنگامی که اسید چرب موجود بر روی کربن ۱ **گلیسروفسفولیپید** با یک **گروه آلکیل** غیراشباع جایگزین شود، یک پلاسمالوژن ساخته شده است، این گروه توسط یک **اتصال اتری**[3] (به جای اتصال استری) به مولکول **گلیسرول** مرکزی متصل می‌شود. به عنوان مثال، **فسفاتیدال اتانول آمین** (فراوان در بافت عصبی، شکل ۳-۱۷ الف) **پلاسمالوژن** است که از نظر ساختاری مشابه **فسفاتیدیل اتانول آمین** است. **فسفاتیدال کولین** (فراوان در عضلهٔ قلبی) نیز دیگر لیپید اتری مهم از نظر کمی در پستانداران است.

۴. عامل فعال‌کننده پلاکت (PAF)[4] (Platelet-activating factor): PAF، یک اتر **گلیسروفسفولیپید** غیرمعمول، به همراه یک گروه **آلکیل** اشباع شده است که از طریق اتصال اتری، به کربن شماره ۱ و استیل شاخه جانبی (به جای اسید چرب) کربن ۲ ساختمان **گلیسرول** متصل شده است (شکل ۳-۱۷). **PAF** توسط انواع مختلفی از سلول‌ها ساخته شده و آزاد می‌شود، به گیرنده‌های سطحی متصل شده و ترومبوتیک **(مترجم: حل‌کنندهٔ قوی برای لخته‌های حاصل از انعقاد خون)** قوی و رویدادهای التهابی حاد را راه‌اندازی می‌کند. برای مثال،

1- Treponema pallidum
2- Syphilis
3- Ether-linkage
4- Platelet-activating factor



شکل ۴-۱۷
ساختار اسفنگومیلین. اسفنگوزین (در کادر سبز رنگ) و اجزای سرامید (در کادر نقطه‌چین).



شکل ۵-۱۷
فعال‌شدن دی آسیل گلیسرول یا یک الکل به وسیلهٔ اتصال با نوکلئوزید دی‌فسفات (CDP) که سنتز فسفولیپید را راه‌اندازی می‌کند.

PAF سلول‌های التهابی را فعال می‌کند و سبب حساسیت شدید، التهاب حاد و واکنش‌های آنافیلاکتیک[1] می‌شود. PAF، پلاکت‌ها را متراکم و دگرانوله می‌کند و نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی را وادار به تولید رادیکال‌های سوپراکسید می‌کند. (برای بحث در مورد نقش سوپراکسیدها در کشتن باکتری‌ها ر.ک به صفحهٔ ۲۴۹). [توجه: PAF یکی از قوی‌ترین مولکول‌های بیواکتیو یا فعال از لحاظ فعالیت‌های بیولوژیک شناخته شده است، که در غلظت کم 10^{-12} mol/L اثر می‌کند].

ب. اسفنگوفسفولیپیدها: اسفنگومیلین

B. Sphingophospholipids:sphingomyelin

ساختمان و اسکلت **اسفنگومیلین** از **الکل** آمین‌دار **اسفنگوزین** به جای **گلیسرول**، تشکیل شده است (شکل ۴-۱۷) یک اسید چرب بلند زنجیره به وسیلهٔ یک اتصال آمیدی به گروه آمین **اسفنگوزین** متصل شده و یک سرامید را می‌سازد،(**مترجم: که این ماده می‌تواند همچون پیش‌ساز گلیکولیپیدها به کار برده شود**) (ر.ک به صفحه ۳۳۹). گروه الکلی که بر روی کربن ۱ **اسفنگوزین** قرار دارد با فسفریل کولین ترکیب شده و **اسفنگومیلین**، تنها **اسفنگوفسفولیپید** مهم در انسان، را می‌سازد. **اسفنگومیلین** یک جزء مهم سانده میلین رشته‌های عصبی است [توجه: غلاف میلین یک ساختار لایه‌دار غشایی است که عایق رشته‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی است.]

III. سنتز فسفولیپید PHOSPHOLIPID SYNTHESIS

سنتز گلیسروفسفولیپیدها شامل انتقال **اسید فسفاتیدیک** از **سیتیدین دی‌فسفو (CDP) دی آسیل گلیسرول** به یک الکل، یا انتقال فسفومونواستر یک الکل از CDP - الکل به ۱و۲- دی آسیل گلیسرول است (شکل ۵-۱۷). [توجه: **CDP**، نوکلئوتید سیتیدین دی‌فسفات است (ر.ک به صفحهٔ ۴۷۰)]. در هر دو حالت، ساختار متصل به **CDP** به عنوان یک واسطهٔ فعال مطرح شده و **سیتیدین مونوفسفات (CMP)** به عنوان یک محصول جانبی در مسیر سنتز **گلیسروفسفولیپید** آزاد می‌شود. بنابراین، یک مفهوم مهم در سنتز فسفوگلیسرید، فعال شدن - چه **دی‌آسیل گلیسرول** چه الکل اضافه شده به آن - به وسیلهٔ اتصال به **CDP** است. [توجه: این امر به طور کلی مشابه فعال‌سازی قندها به وسیلهٔ اتصالشان به **یوریدین - دی‌فسفات (UDP)** است (ر.ک به صفحهٔ ۲۱۹)]. اسیدهای چرب متصل به گروه‌های الکلی **گلیسرول** می‌توانند در بسیاری از موارد تغییر کنند، که به ناهمگنی این گروه از ترکیبات

1- Anaphylactic reactions

کمک می‌کند. بسیاری از **فسفولیپیدها** در شبکهٔ آندوپلاسمی صاف ساخته می‌شوند. از آنجا، به دستگاه گلژی و سپس به غشای اندامک‌ها یا غشای پلاسمایی منتقل می‌شوند و یا از طریق اگزوسیتوز به خارج از سلول، ترشح می‌شوند. [توجه: سنتز لیپید در پراکسی زوم‌ها نیز اتفاق می‌افتد.]

الف. سنتز اسید فسفاتیدیک

A. Synthesis of phosphatidic acid (PA)

PA پیش مادهٔ بسیاری از فسفوگلیسریدهای دیگر است. مراحل سنتز آن از گلیسرول فسفات و دو مولکول آسیل چرب‌کوآنزیم آ (COA) **(مترجم: یا دو اسید چرب فعال)** در شکل ۱۴-۱۶، صفحهٔ ۳۰۲ شرح داده شده است، که در آن PA به عنوان یک پیش ماده برای **تری آسیل گلیسرول (TAG)** نشان داده شده است.

> در اصل همهٔ سلول‌ها به جز گلبول‌های قرمز بالغ توانایی سنتز **فسفولیپیدها** را دارند، با در نظر گرفتن این که سنتز **تری‌آسیل گلیسرول (TAG)** به طور عمده تنها در کبد، بافت چربی، غدد شیری پستانی و سلول‌های مخاطی روده‌ای اتفاق می‌افتد.

ب. سنتز فسفاتیدیل اتانول آمین (PE) و فسفاتیدیل‌کولین (PC)

B. Synthesis of phosphatidylethanolamine(PE) and phosphatidylcholine(PC)

PC و PE فراوان‌ترین فسفولیپیدها در بسیاری از سلول‌ها یوکاریوتی هستند. در مسیر اولیهٔ سنتز آنها از **کولین** و **اتانول آمین** استفاده می‌شود که از رژیم غذایی یا **فسفولیپیدهای** در گردش بدن به دست می‌آیند. [توجه: PC می‌تواند در کبد از **فسفاتیدیل سرین (PS)** و **PE** نیز سنتز شود (در ادامه خواهد آمد)].

۱. سنتز PE و PC از کولین و اتانول آمین‌های از قبل موجود (Synthesis of PE and PC from preexisting choline and ethanolamine)

این مسیر سنتز شامل فسفریله‌شدن **کولین** یا **اتانول آمین** به وسیلهٔ کیناز است، که منجر به تبدیل آنها به فرم فعالشان، سیتیدین دی فسفو (CDP) - کولین **(CDP-Choline)** یا **CDP - اتانول آمین** می‌شود، سرانجام کولین فسفات یا فسفوکولین و یا اتانول آمین فسفات از نوکلئوتید (CMP آزاد) به یک مولکول دی آسیل گلیسرول منتقل می‌شود (شکل ۵-۱۷ را مشاهده کنید).

■ **اهمیت استفادهٔ مجدد از کولین (Significance of choline reutilization):** استفادهٔ مجدد از **کولین** مهم است زیرا با وجود این که انسان‌ها توانایی سنتز کولین از نو را دارند، مقدار آماده شده برای نیازهای ما کافی نیست. بنابراین **کولین** یک مادهٔ غذایی ضروری روزانه است که باید به میزان کافی ۵۵۰mg برای مردان و ۴۲۵mg برای زنان از رژیم غذایی روزانه دریافت گردد (ر.ک به صفحهٔ ۵۶۴). [توجه: **کولین** برای سنتز استیل کولین که یک انتقال‌دهندهٔ عصبی است، استفاده می‌شود.]

■ **نقش PC در سورفاکتانت ریه (Role of PC in lung surfactant):** مسیری که در بالا شرح داده شد، مسیر اصلی برای سنتز **دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین** (DPPC، یا دی پالمیتوئیل لسیتین) است. در DPPC، موقعیت ۱ و ۲ بر روی **گلیسرول** توسط پالمیتات اشغال شده است. DPPC که توسط نوموسیت‌های نوع II ساخته و ترشح می‌شود، قسمت عمدهٔ جزء لیپیدی **سورفاکتانت** ریه **(مترجم: ماده‌ای مثل صابون یا پاک‌کننده‌های مصنوعی در ریه‌ها، کاهش‌دهنده کشش سطحی مایعات ریوی است و بنابراین باعث خاصیت اتساع‌پذیری لیسیتین (L) یا بافت ریه می‌شود.)** – آستر لایهٔ مایع خارج سلولی کیسه‌های هوایی[1] را تشکیل می‌دهد. **سورفاکتانت** کشش سطحی این لایهٔ آبکی را کاهش می‌دهد، فشار لازم برای اتساع[2] کیسه‌های هوایی را کم می‌کند، در نتیجه مانع از روی هم خوابیدن دیواره[3] کیسه‌های هوایی (آتلکتازی[4]) **(مترجم: بازشدن ناکامل ریه‌ها)** می‌شود. [توجه: **سورفاکتانت**، یک ترکیب متشکل از لیپیدها (۹۰٪) و پروتئین‌ها (۱۰٪) است که به همراه **دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین یا لیسیتین (DPPC)**، عامل اصلی کاهش کشش سطحی است]. **سندرم زجر تنفسی**[5] (RDS) در نوزادان زودرس به تولید و یا ترشح ناکافی **سورفاکتانت** مربوط است و به عنوان عامل مهمی برای مرگ و میر اغلب نوزادان در کشورهای غربی به شمار می‌رود.

میزان بلوغ ریهٔ نوزادان می‌تواند به وسیلهٔ تعیین نسبت DPPC به **اسفنگومیلین [L/S]** در مایع آمنیوتیک، که معمولاً به صورت L/S (L برای لیسیتین) نوشته می‌شود، اندازه‌گیری می‌شود. نسبت ۲ و یا بالاتر نشانگر بلوغ است زیرا این نسبت تبدیل عمده **اسفنگومیلین** به DPPC که حدود هفتهٔ ۳۲ حاملگی رخ می‌دهد را نشان می‌دهد.

1- Alveoli
2- Reinflate
3- Collapse
4- Atelectasis
5- Respiratory Distress syndrome

بلوغ ریه می‌تواند به وسیلهٔ دادن گلوکوکورتیکوئیدهای مادری کمی قبل از تولد تسریع شود. مدیریت میزان **سورفاکتانت** طبیعی یا ساختگی (از طریق تزریق آهستهٔ داخل نایی[1]) به عنوان پیشگیری و درمان **RDS** نوزادان به کار می‌رود. RDS ناشی از ناکافی‌بودن **سورفاکتانت** ممکن است در بزرگسالانی که نوموسیت‌های سازندهٔ سورفاکتانت آنها آسیب دیده و یا تخریب شده است، به عنوان مثال، در عفونت‌ها یا آسیب‌ها و ضربه‌ها نیز اتفاق بیفتد.

۲. سنتز PC از فسفاتیدیل سرین (PS) در کبد [Synthesis of PC from phosphatidylserine (PS) in the liver]

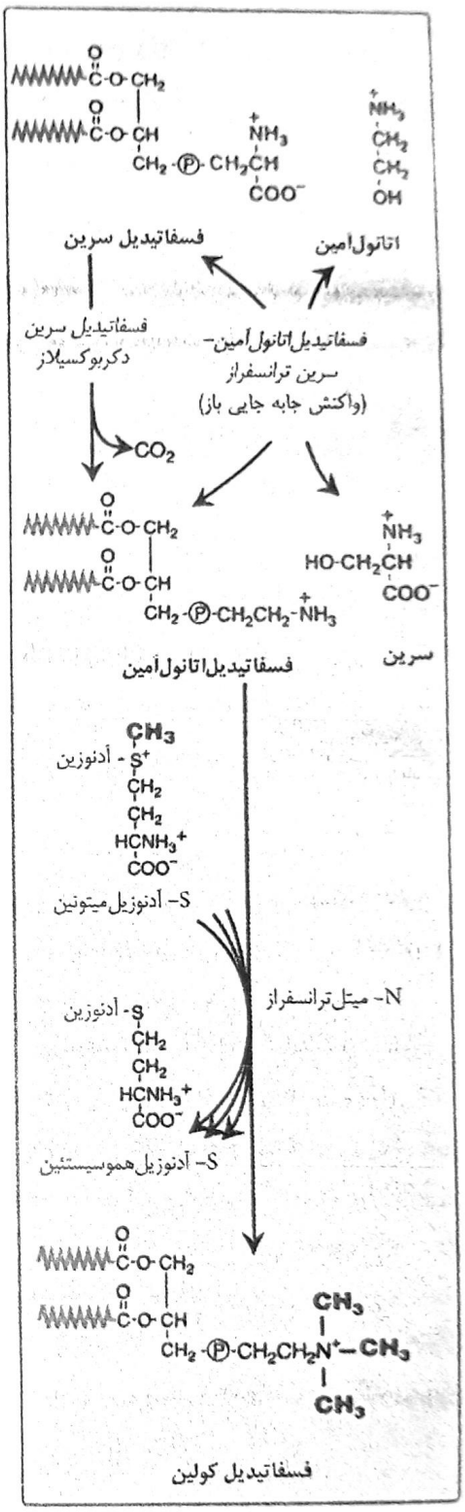
کبد نیازمند مکانیسمی برای تولید PC، حتی هنگامی که سطح کولین آزاد پایین است، می‌باشد. زیرا کبد مقدار قابل توجهی از PC را به صفرا دفع می‌کند و بخشی را نیز به عنوان جزئی از لیپوپروتئین سرم صادر می‌کند. برای مهیاکردن PC مورد نیاز، PS توسط **PS دکربوکسیلاز**، آنزیمی که به پیریدوکسال فسفات به عنوان کوآنزیم نیاز دارد، به PE دکربوکسیله می‌شود سپس برای تولید PC، PE دستخوش سه مرحله متیلاسیون می‌شود که در شکل ۶-۱۷ توضیح داده شده است. S آدنوزیل میتونین (SAM) دهندهٔ گروه متیل است (ر.ک به صفحه ۴۲۵).

ج. فسفاتیدیل سرین (PS) C. Phosphatidylserine

مسیر اولیه برای سنتز **PS** در بافت‌های پستانداران مشروط به انجام واکنش‌های تبادلات باز[2] **(مترجم: تبادل سرین با اتانول آمین)** است که در آن **اتانول آمین** متعلق به PE با **سرین** آزاد تعویض می‌شود (شکل ۶-۱۷ را مشاهده کنید). این واکنش، که برگشت‌پذیر است، عمدتاً برای تولید PS مورد نیاز برای سنتز غشا به کار می‌رود.

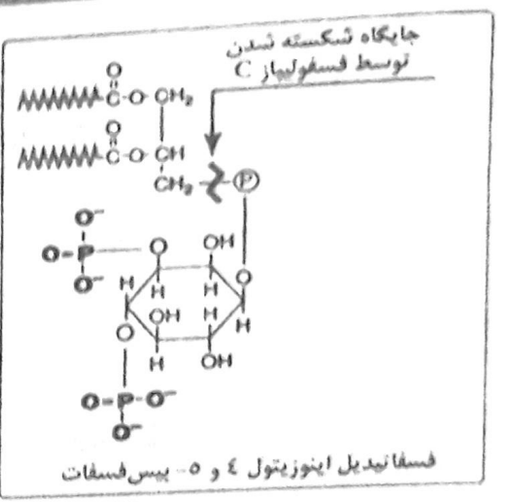
د. فسفاتیدیل اینوزیتول (PI) D. Phosphatidylinositol

PI از **اینوزیتول** آزاد و CDP - دی آسیل گلیسرول، همان طور که در شکل ۵-۱۷ نشان داده شده است، سنتز می‌شود. PI یک فسفولیپید غیرمعمول است از این نظر که معمولاً در آن، بر روی کربن ۱ گلیسرول، اسید استئاریک و بر روی کربن ۲، اسید آراشیدونیک قرار دارد. بنابراین PI به عنوان ذخیرهٔ اسید آراشیدونیک در غشاها عمل می‌کند و همین طور سوبسترای مورد نیاز برای سنتز پروستاگلاندین‌ها (PGs) را در مواقع لزوم تأمین می‌کند (برای بحث راجع به این ترکیبات ر.ک به صفحهٔ ۳۴۴).



شکل ۶-۱۷
سنتز فسفاتیدیل کولین از فسفاتیدیل سرین در کبد.

1- Intratracheal
2- Base exchange reactions



شکل ۷-۱۷

ساختار فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵-بیس‌فسفات (PIP_2)، توسط فسفولیپاز C شکسته شده و IP_3 و DAG را تولید می‌کند.

۱. نقش PI در انتقال پیام از عرض غشا (Role of PI in signal transmission across membranes: فسفاتیدیل اینوزیتول متصل به غشاء، پلی‌فسفواینوزیتیدها را تولید می‌کند، به عنوان مثال، فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ - بیس‌فسفات (*PIP_2*، شکل ۷-۱۷). هیدرولیز PIP_2 به وسیلهٔ *فسفولیپاز C (PLase C)* در پاسخ به اتصال انتقال دهنده‌های عصبی، هورمون‌ها و فاکتورهای رشد متنوع به گیرنده‌های موجود در سطح غشای سلولی اتفاق می‌افتد. محصولات این هیدرولیز، **اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ - تری فسفات (IP_3) و دی آسیل گلیسرول (DAG)** به ترتیب واسطهٔ حرکت کلسیم داخل سلولی و فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌شوند که با همکاری هم[1] عمل می‌کنند تا پاسخ‌های خاص سلولی را فرا خوانند. بدین ترتیب انتقال پیام از عرض غشا انجام می‌شود.

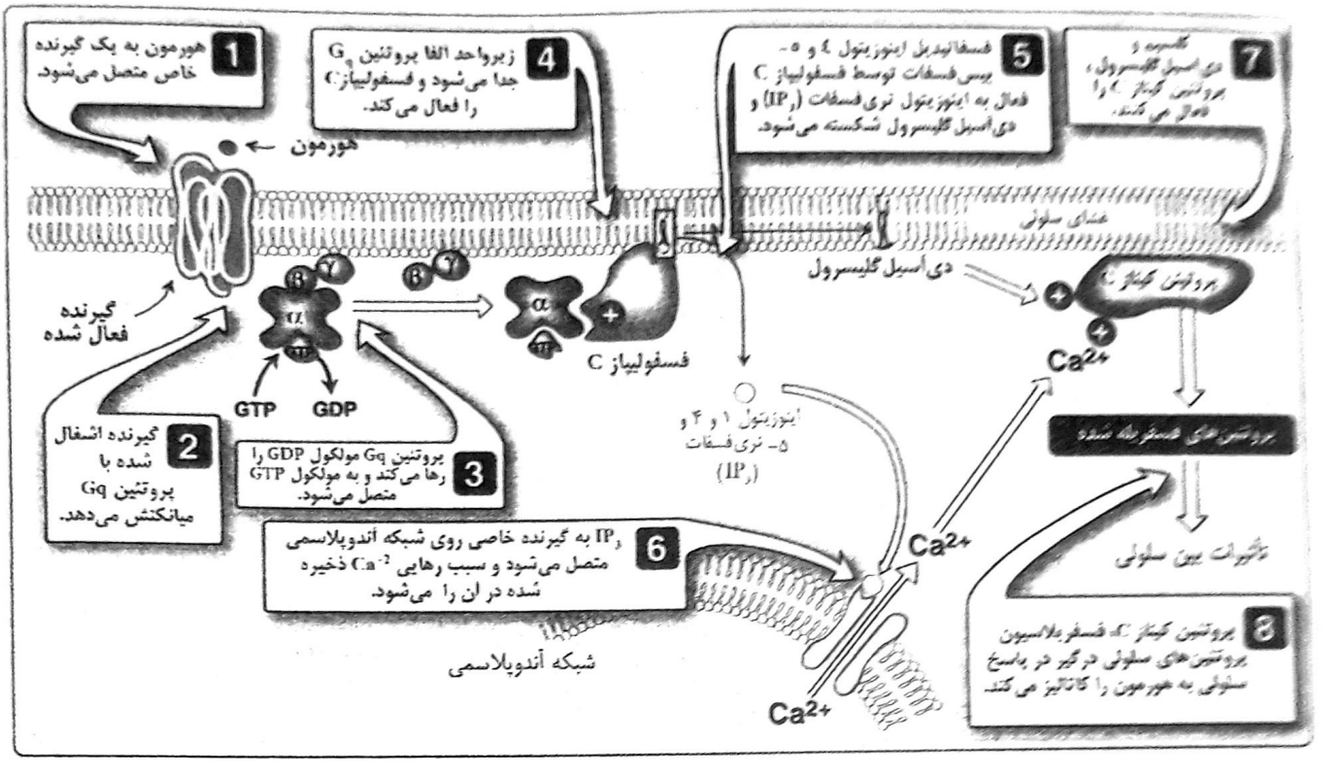
۲. نقش PI در نگهداری و لنگر پروتئین‌های غشا (Role of PI in membrane protein anchoring: پروتئین‌های خاص می‌توانند به وسیلهٔ پل کربوهیدراتی با PI متصل به غشا اتصال کوالانسی برقرار کنند (شکل ۹-۱۷) [توجه: نمونه‌هایی از این پروتئین‌ها شامل *آلکالین فسفاتاز* (یک آنزیم گوارشی که در سطح رودهٔ کوچک یافت می‌شود و به فسفات‌های آلی حمله می‌کند) و *استیل کولین استراز* (یک آنزیم متعلق به غشای پس سیناپسی که انتقال‌دهندهٔ عصبی استیل کولین را هیدرولیز می‌کند) هستند. پروتئین‌های سطحی سلول که به **گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI)** متصلند در تک یاخته‌های انگلی متنوعی (نظیر تریپانوزوم‌ها[2] و لیشمانیاها[3]) یافت شده‌اند]. اتصال به لیپید غشا (به جای بخش غشاء گذربودن) به پروتئین‌های لنگری GPI اجازه می‌دهد که حرکت جانبی[4] را بر سطح غشای پلاسمایی افزایش دهند. پروتئین می‌تواند توسط عمل *فسفولیپاز C* از محل اتصال و لنگرش جدا شود. (شکل ۸-۱۷ را مشاهده کنید) و **دی آسیل گلیسرول** را آزاد کند. [توجه: نقص در سنتز GPI در سلول‌های هماتوپویتیک (مترجم: سنتزکننده گلبول قرمز) منجر به بیماری همولیتیک (مترجم: کم‌خونی در اثر پاره‌شدن گلبول قرمز) هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه[5] می‌شود.]

هـ فسفاتیدیل گلیسرول و کاردیولیپین

E. Phosphatidylglycerol and cardiolipin

فسفاتیدیل گلیسرول به مقدار نسبتاً زیادی در غشاهای میتوکندریایی

1- Synergistically
2- Trypanosome
3- Leishmania
4- Lateral mobility
5- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria



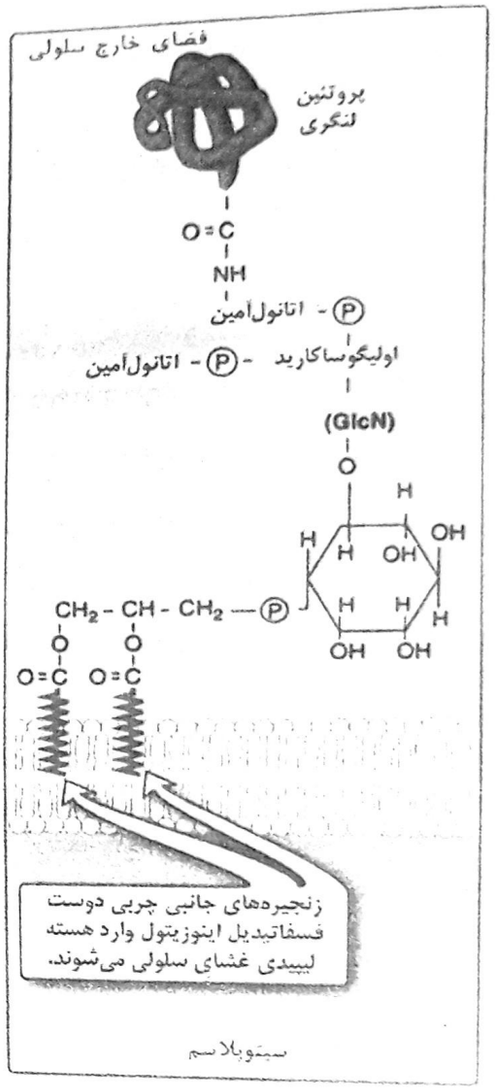
شکل ۸-۱۷

نقش اینوزیتول تری‌فسفات و دی آسیل گلیسرول در انتقال پیام به داخل سلول.

وجود دارد و یک پیش ماده برای کاردیولیپین است. به وسیلهٔ یک واکنش دو مرحله‌ای از CDP – دی آسیل گلیسرول و گلیسرول ۳ – فسفات ساخته می‌شود. کاردیولیپین (دی‌فسفاتیدیل گلیسرول، شکل ۲-۱۷ را مشاهده کنید) از دو مولکول **اسید فسفاتیدیک** که به یک مولکول **گلیسرول** متصل‌اند، تشکیل شده است. کاردیولیپین در اثر انتقال دی آسیل گلیسروفسفات از CDP – دی آسیل گلیسرول به یک مولکول فسفاتیدیل گلیسرول از قبل موجود، ساخته می‌شود.

و. اسفنگومیلین F. Sphingomyelin

اسفنگومیلین که فسفولیپیدی برپایهٔ اسفنگوزین است، لیپید ساختاری اصلی در غشاهای بافت عصبی است. سنتز **اسفنگومیلین** در شکل ۱۰-۱۷ نشان داده شده است. به طور خلاصه، پالمیتوئیل کوآ با سرین ترکیب شده و سرین، کوآنزیم آ و کربوکسیل خود را به شکل CO_2 از دست می‌دهد. [توجه: این واکنش همانند واکنش‌های دکربوکسیلاسیون که در سنتز PE از PS و تنظیم‌کننده‌ها از اسید آمینه‌ها به عنوان مثال کاتکول آمین از تیروزین (ر.ک به صفحهٔ ۴۶۱) شرکت می‌کنند، به پیریدوکسال فسفات (مشتق ویتامین B_6) به عنوان یک کوآنزیم نیاز دارد (ر.ک به صفحهٔ ۵۹۲)]. این فرآورده طی



شکل ۹-۱۷
نمونه‌ای از گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) که یک پروتئین لنگری غشا است.
GlcN= گلوکزآمین.

یک واکنش نیازمند NADPH، به اسفنگانین احیا می‌شود که اسفنگانین در محل گروه آمین خود با یکی از انواع اسیدهای چرب بلند زنجیر، آسیله می‌شود و سپس برای تولید یک سرامید - که پیش‌ساز با واسطهٔ اسفنگومیلین است، اشباع‌زدایی می‌شود.

> سرامید که شامل یک اسید چرب به طول ۳۰ کربن است، جزء مهم تشکیل‌دهندهٔ پوست است که نفوذپذیری پوست را نسبت به آب تنظیم می‌کند.

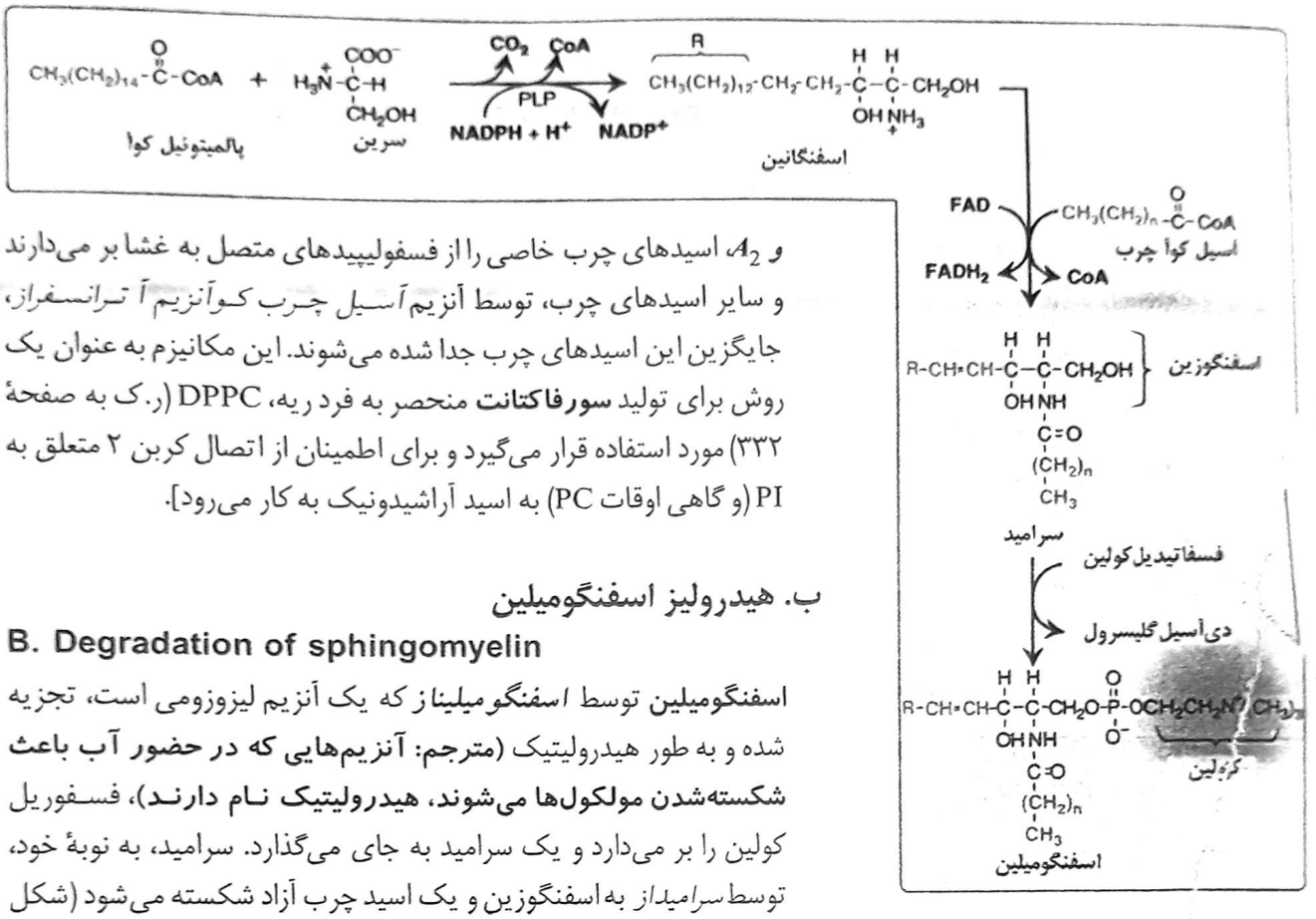
فسفریل کولین از فسفاتیدیل کولین به سرامید منتقل شده، اسفنگومیلین و دی آسیل گلیسرول را می‌سازد. [توجه: **اسفنگومیلین** غلاف میلین، به طور عمده شامل اسیدهای چرب با زنجیرهٔ بلندتر مانند **اسید لیگنوسریک** و **اسید نروویک** است، در حالی که اسفنگومیلین موجود در مادهٔ خاکستری مغز عمدتاً دارای اسید استئاریک است.]

IV. تجزیهٔ فسفولیپیدها
IV. DEGRADATION OF PHOSPHOLIPIDS

تجزیهٔ فسفوگلیسریدها توسط **فسفولیپازهایی** (PLases) که در همهٔ بافت‌ها و شیرهٔ پانکراس وجود دارند، انجام می‌پذیرد (برای بحث در مورد هضم لیپید، ر.ک به صفحهٔ ۲۸۷)، دسته‌ای از توکسین‌ها و سموم زهر نیش مارها و عقرب‌ها، فعالیت *فسفولیپازی* دارند، و باکتری‌های بیماریزای متعدد نیز *فسفولیپاز* تولید می‌کنند که غشاهای سلولی را حل کرده و به عفونت اجازهٔ گسترش می‌دهند. **اسفنگومیلین** توسط *فسفولیپازهای* لیزوزومی، *اسفنگومیلیناز*، تجزیه می‌شود.

الف. تجزیهٔ فسفوگلیسریدها
A. Degradation of phosphoglycerides

فسفولیپازها پیوندهای فسفودی استر **فسفوگلیسریدها** را هیدرولیز کرده و هر آنزیم **فسفولیپید** را در یک محل خاص می‌شکنند. آنزیم‌های اصلی برای هیدرولیز **فسفوگلیسریدها** در شکل ۱۱-۱۷ نشان داده شده‌اند. [توجه: برداشتن اسید چرب از کربن ۱ یا ۲ **فسفوگلیسرید**، یک **لیزوفسفوگلیسرید** را می‌سازد که پیش مادهٔ *لیزوفسفولیپازهاست*]. *فسفولیپازها* مولکول‌هایی را آزاد می‌کنند که می‌توانند به عنوان پیک یا پیام‌بر (مثلاً DAG و IP_3) عمل کنند، یا این که پیش مادهٔ سنتز پیک (برای مثال، اسید آراشیدونیک) باشند. [توجه: *فسفولیپازها* نه تنها مسئول هیدرولیز فسفولیپیدها هستند بلکه مسئولیت بازسازی آنها را نیز بر عهده دارند. برای مثال *فسفولیپاز* A_1



شکل ۱۰-۱۷
سنتز اسفنگومیلین. PLP = پیریدوکسال فسفات.

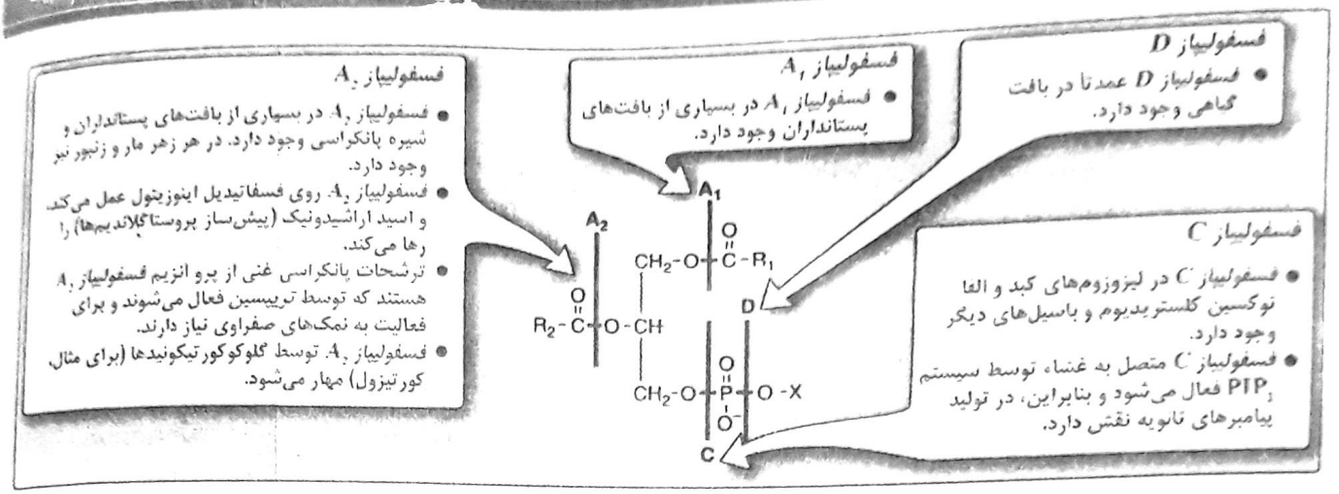
و A_2، اسیدهای چرب خاصی را از فسفولیپیدهای متصل به غشا بر می‌دارند و سایر اسیدهای چرب، توسط آنزیم *آسیل چرب کوآنزیم آ ترانسفراز*، جایگزین این اسیدهای چرب جدا شده می‌شوند. این مکانیزم به عنوان یک روش برای تولید **سورفاکتانت** منحصر به فرد ریه، DPPC (ر.ک به صفحهٔ ۳۳۲) مورد استفاده قرار می‌گیرد و برای اطمینان از اتصال کربن ۲ متعلق به PI (و گاهی اوقات PC) به اسید آراشیدونیک به کار می‌رود].

ب. هیدرولیز اسفنگومیلین

B. Degradation of sphingomyelin

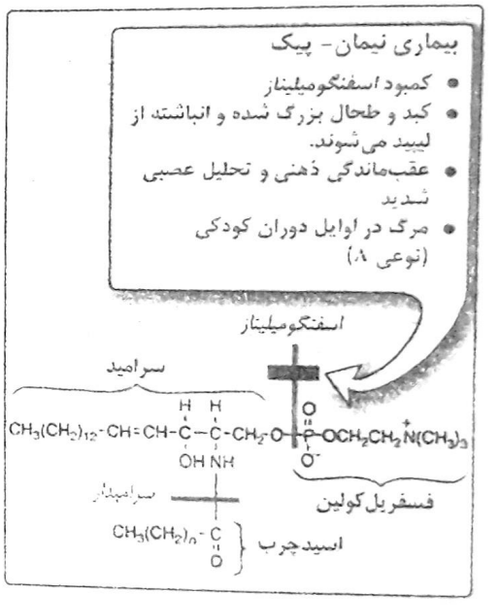
اسفنگومیلین توسط *اسفنگومیلیناز* که یک آنزیم لیزوزومی است، تجزیه شده و به طور هیدرولیتیک **(مترجم: آنزیم‌هایی که در حضور آب باعث شکسته‌شدن مولکول‌ها می‌شوند، هیدرولیتیک نام دارند)**، فسفوریل کولین را بر می‌دارد و یک سرامید به جای می‌گذارد. سرامید، به نوبهٔ خود، توسط *سرامیداز* به اسفنگوزین و یک اسید چرب آزاد شکسته می‌شود (شکل ۱۲-۱۷). [توجه: سرامید و اسفنگوزین آزاد شده مسیرهای **انتقال غشائی پیام**[1] را با تأثیر بر فعالیت **پروتئین کیناز C** و بدین ترتیب فسفریله شدن سوبستراهای پروتئینی آن، تا حدودی تنظیم می‌کنند. آنها مرگ برنامه‌ریزی شده سلول[2] را نیز راه‌اندازی می‌کنند.] **بیماری نیمان - پیک**[3] (نوع A و B) یک بیماری اتوزومال مغلوب است که در اثر ناتوانی در تجزیهٔ **اسفنگومیلین** ایجاد می‌شود، آنزیم دچار کمبود، *اسفنگومیلیناز* - نوعی *فسفولیپاز C* است. در شکل شدید بیماری که در نوزادان بروز می‌کند (نوع A - کمتر از ۱٪ از فعالیت معمول)، کبد و طحال مکان‌های اولیهٔ رسوب لیپید هستند و بدین ترتیب، به صورت غیرمعمول بزرگ هستند. لیپید، به طور عمده از اسفنگومیلین ساخته شده که قابل تجزیه شدن نیست (شکل ۱۳-۱۷). نوزادانی با این بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی **تحلیل عصبی**[4] سریع و پیشرونده را به عنوان پیامدی از رسوب **اسفنگومیلین** در دستگاه عصبی مرکزی تجربه می‌کنند و در اوایل دوران کودکی می‌میرند. نوع دیگر که از شدت کمتری برخوردار است (نوع B - ۵٪ یا بیشتر)، سبب آسیب اندک و غیر مخرب در بافت عصبی می‌شود، اما ریه‌ها، طحال، کبد و مغز استخوان درگیر شده و سبب یک شکل مزمن از بیماری می‌شوند و امید به زندگی در آن تا

1- Signal transmission
2- Apoptosis
3- Niemann-Pick
4- Neurodegeneration



شکل ۱۱-۱۷

تجزیهٔ گلیسروفسفولیپیدها توسط فسفولیپازها (PLases).



شکل ۱۲-۱۷

تجزیهٔ اسفنگومیلین.

دوران بزرگسالی است. اگر چه **بیماری نیمان - پیک** در همهٔ نژادها بروز می‌کند اما احتمال بروز فرم A در جمعیت یهودی اشکنازی نسبت به جمعیت کل بیشتر است.

۷. نظر اجمالی در گلیکولیپیدها

V. OVERVIEW OF GLYCOLIPIDS

گلیکولیپیدها مولکول‌هایی هستند که هم شامل کربوهیدرات، و هم شامل اجزای لیپید هستند. همانند فسفولیپید اسفنگومیلین، **گلیکولیپیدها** از مشتقات سرامیدها هستند که در آنها یک اسید چرب بلند زنجیر به اسفنگوزین آمینو الکل متصل شده است. [توجه: سرامیدها، از این پس، پیش‌ساز اسفنگولیپیدهای فسفریله شده و گلیکوزیله شده هستند]. همانند **فسفولیپیدها**، **گلیکواسفنگولیپیدها** اجزای ضروری غشای سلولی همه سلول‌ها در بدن هستند، اما بیشترین میزان آنها در بافت عصبی قرار دارد. آنها در لایهٔ خارجی غشای پلاسمایی، جایی که با محیط خارج سلولی در تعامل است، قرار دارند. بدین لحاظ، در تنظیم فعل و انفعالات سلولی، رشد و نمو نقش دارند.

> هنگامی که سلول‌ها از نظر مولکولی تغییر شکل می‌یابند، به عبارت دیگر هنگامی که تنظیم رشد و تقسیم سلولی به هم می‌ریزد، تغییری اساسی در ترکیب **گلیکواسفنگولیپید** غشای پلاسمایی ایجاد می‌شود.

گلیکواسفنگولیپیدها خاصیت آنتی‌ژنی دارند و به عنوان منبعی برای

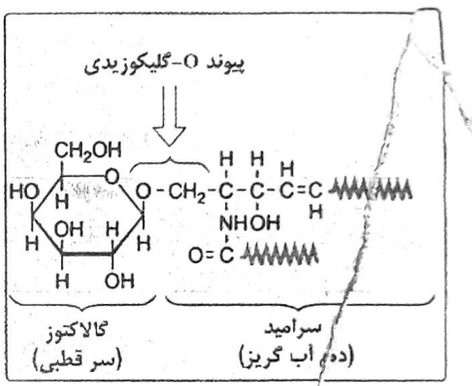
آنتی‌ژن‌های گروه خونی، آنتی‌ژن‌های متنوع جنینی که برای مراحل خاص نمو جنینی اختصاصی شده‌اند و برخی از آنتی‌ژن‌های تومور شناخته شده‌اند. [توجه: بخش کربوهیدراتی یک **گلیکولیپید** تعیین‌کنندهٔ خاصیت آنتی‌ژنی آن است] آنها همچنین به عنوان گیرنده‌های سطحی سلول، برای سموم وبا[1] و **گزاز**[2] و همچنین برای ویروس‌ها و میکروب‌های خاص عمل می‌کنند. اختلالات ژنتیکی با ناتوانی در هیدرولیز مناسب **گلیکواسفنگولیپیدها** همراه هستند و انباشتگی این اجزا در داخل لیزوزوم‌ها را به دنبال دارند.



شکل ۱۳-۱۷
انباشتگی لیپیدها در سلول‌های طحال یک بیمار مبتلا به بیماری نیمان - پیک.

VI. ساختار گلیکواسفنگولیپیدها
VI. STRUCTURE OF GLYCOSPHINGOLIPIDS

گلیکواسفنگولیپیدها فسفات ندارند و از این نظر با **اسفنگومیلین‌ها** متفاوتند و سر قطبی آنها از طریق اتصال مستقیم **مونوساکارید** یا **اولیگوساکارید** به سرامید از طریق یک پیوند **O - گلیکوزیدی** فعال می‌شود (شکل ۱۴-۱۷). تعداد و نوع بخش کربوهیدراتی به تعیین نوع **گلیکواسفنگولیپید** کمک می‌کند.



شکل ۱۴-۱۷
ساختار یک گلیکواسفنگولیپید خنثی، گالاکتوسربروزید ( ) یک زنجیرهٔ هیدروکربنی اسید چرب است).

الف. گلیکواسفنگولیپیدهای خنثی
A. Neutral glycosphingolipids

ساده‌ترین **گلیکواسفنگولیپیدهای** خنثی (بدون بار) سربروزیدها هستند. اینها سرامید **مونوساکارید**هایی هستند که شامل یک مولکول گالاکتوز (**گالاکتوسربروزید** رایج‌ترین **سربروزید** شناخته شده در غشاها، شکل ۱۴-۱۷ را مشاهده کنید) یا گلوکز (**گلوکوسربروزید**، که عمدتاً به عنوان یک واسط در سنتز و هیدرولیز بیشتر **گلیکواسفنگولیپیدهای** مرکب به کار می‌رود)، هستند. [توجه: غشاهای گروهی از **گالاکتوسربروزیدها** (یا **گلوکوسربروزیدها**) ممکن است از نظر نوع اسید چرب متصل به اسفنگوزین متفاوت باشند.] **سربروزیدها** همان طور که از نام آنها پیداست، عمدتاً در مغز و بافت عصبی محیطی، و به مقدار زیاد در غلاف میلین یافت می‌شوند. سرامید **اولیگوساکاریدها** (یا گلوبوزیدها) به دنبال اتصال مونوساکاریدهای اضافی (شامل GalNAc) به گلوکوسربروزید ایجاد می‌شوند. نمونه‌هایی از این ترکیبات عبارتند از: Cer-Glc:

Cerebroside (glucocerebroside): Cer-Glc

Globoside (lactosylceramide) :Cer-Glc-Gal

Globoside (Forssman antigen)

Cer-Glc-Gal-Gal-GalNac-GalNac

(Cer=ceramide, Glc-glucose, Gal=galactose, GalNac= N-acetylgalactosamine)

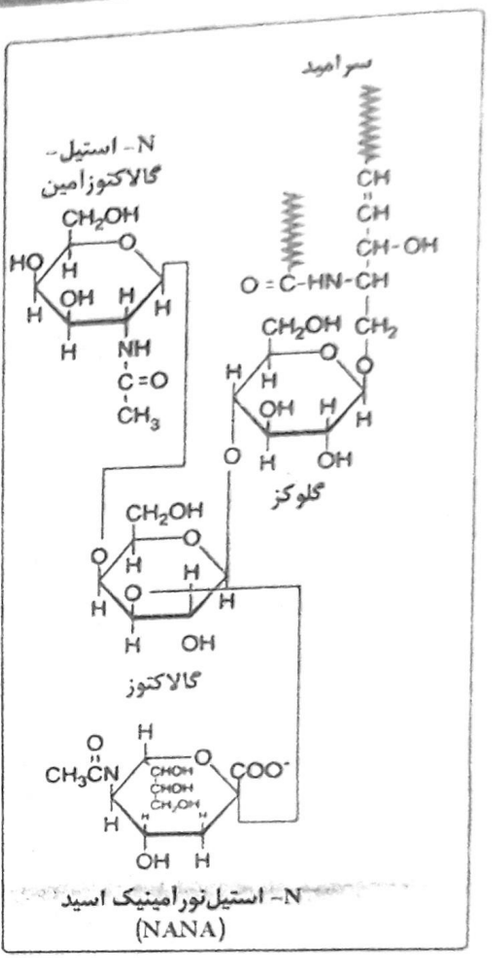
1- Cholera
2- Tetanus

ب. گلیکوفسفولیپیدهای اسیدی

B. Acidic glycosphingolipids

گلیکوفسفولیپیدهای اسیدی در pH فیزیولوژیک دارای بار الکتریکی منفی هستند. بار منفی توسط N – استیل نور آمینیک اسید (**NANA**، یک اسید سیالیک، شکل ۱۵–۱۷ را مشاهده کنید) در گانگلیون‌ها، یا توسط گروه‌های سولفات در سولفاتیدها، فراهم شده است.

۱. گانگلیوزیدها (Gangliosides): این ترکیبات، پیچیده‌ترین **گلیکواسفنگولیپیدها** هستند، و عمدتاً در سلول‌های گانگلیون‌های سیستم عصبی مرکزی، به خصوص در پایانه‌های عصبی، یافت می‌شوند. آنها از مشتقات سرامید اولیگوساکاریدها هستند و شامل یک، یا تعداد بیشتری از مولکول‌های NANA می‌باشند. علامت این ترکیبات G (برای گانگلیون) به اضافهٔ زیروند M، D، T یا Q است که نشان می‌دهد به ترتیب یک (مونو)، دو (دی)، سه (تری)، یا چهار (کواترو) مولکول NANA در **گانگلیوزیدها** وجود دارد. اعداد و حروف اضافی نشانگر توالی مونومری اتصال کربوهیدرات به سرامید است. (برای ساختار G_{M2} شکل ۱۵–۱۷ را مشاهده کنید.) **گانگلیوزیدها** از نظر پزشکی مهم هستند چرا که ناتوانی‌های متعدد ذخیرهٔ لیپید، شامل انباشتگی **گلیکواسفنگولیپیدهای** شامل NANA در سلول‌ها است (شکل ۲۰–۱۷ در صفحهٔ ۳۴۳ را مشاهده کنید).



شکل ۱۵–۱۷
ساختار گانگلیوزید G_{M2}.

۲. سولفاتیدها (Sulfatides): سولفوگلوکواسفنگولیپیدها (سولفاتیدها) سربروزیدهایی هستند که شامل یک واحد گالاکتوزیل سولفاته شده هستند و بدین ترتیب در pH فیزیولوژیک دارای بار منفی هستند. سولفاتیدها به طور عمده در بافت عصبی و کلیه‌ها یافت می‌شوند.

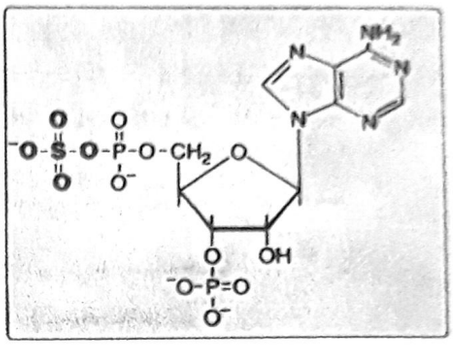
VII. ساخته‌شدن و تجزیهٔ گلیکواسفنگولیپیدها

VII. SYNTHESIS AND DEGRADATION OF GLYCOSPHINGOLIPIDS

سنتز **گلیکواسفنگولیپیدها** که در اثر اضافه شدن پی در پی مونومرهای گلیکوزیل انتقال یافته از دهنده‌های UDP – قند به مولکول‌های پذیرنده است، عمدتاً در گلژی اتفاق می‌افتد. این مکانیزم، مشابه مکانیسمی است که در سنتز گلیکوپروتئین استفاده می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۲۷۵).

الف. آنزیم‌های دخیل در سنتز
A. Enzymes involved in synthesis

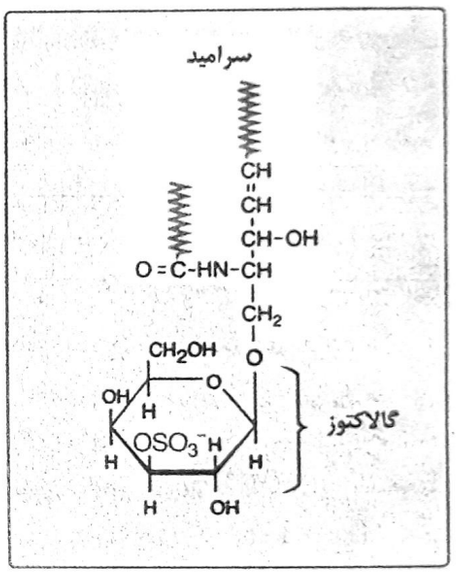
آنزیم‌های شرکت‌کننده در سنتز **گلیکواسفنگولیپیدها**، *گلیکوزیل ترانسفرازها*، هستند که هر یک اختصاص به یک قند نوکلئوتید خاص و یک پذیرندهٔ خاص دارند. [توجه: این آنزیم‌ها ممکن است **گلیکواسفنگولیپیدها** و گلیکوپروتئین‌ها را به عنوان سوبسترا شناسایی کنند.]



شکل ۱۶-۱۷
ساختار ′۳ - فسفوآدنوزین ′۵ - فسفوسولفات (PAPS).

ب. اضافه شدن گروه سولفات
B. Addition of sulfate groups

یک **گروه سولفات** از حامل سولفات، یعنی ′۳ - **فسفوآدنوزین** ′۵ - **فسفوسولفات** (PAPS، شکل ۱۶-۱۷)، توسط یک *سولفوترانسفراز* به گروه ′۳ - هیدروکسیل گالاکتوز متعلق به **گالاکتوسربروزید** اضافه می‌شود. **گالاکتوسربروزید ۳ ـ سولفات**، **سولفاتید** مهم در مغز است (شکل ۱۷-۱۷). [توجه: **PAPS** به عنوان دهندهٔ گوگرد در سنتز گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (ر.ک به صفحهٔ ۲۷۰) و کاتابولیسم هورمون‌های استروئیدی (ر.ک به صفحهٔ ۳۸۸) نیز عمل می‌کند.] نظری اجمالی بر سنتز اسفنگولیپیدها در شکل ۱۸-۱۷ نشان داده شده است.



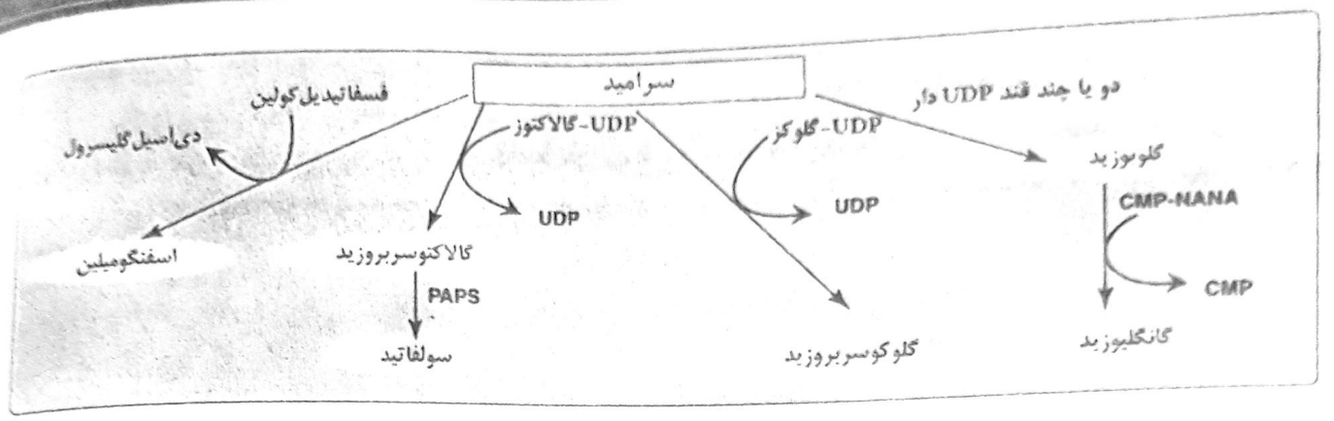
شکل ۱۷-۱۷
ساختار گالاکتوسربروزید ۳ - سولفات.

ج. هیدرولیز گلیکواسفنگولیپیدها
C. Degradation of glycosphingolipids

گلیکواسفنگولیپیدها همان طور که در مورد گلیکوزآمینوگلیکان‌ها شرح داده شد از طریق **آندوسیتوز** وارد سلول می‌شوند، تمامی آنزیم‌های مورد نیاز برای روند تجزیه، در **لیزوزوم‌ها** که به وزیکول‌های اندوسیتوزی متصل می‌شوند، حضور دارند. آنزیم‌های لیزوزومی به صورت هیدرولیتیک (مترجم: **تجزیه در حضور آب**) و غیرقابل برگشت، اتصالات خاصی را در **گلیکواسفنگولیپید** می‌شکنند. همان گونه که در گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (ر.ک به صفحهٔ ۲۷۰) و گلیکوپروتئین‌ها (ر.ک به صفحهٔ ۲۸۰) دیده می‌شود، تجزیه، فرآیندی پیوسته است که از قانون "از انتها به ابتدا" بدین معنی که آخرین گروه اضافه شده در طول سنتز، اولین گروه جدا شده در تجزیه است، تبعیت می‌کند. [توجه: بیماری ذخیره‌ای لیزوزوم در اثر نقص در تجزیهٔ زنجیره‌های پلی‌ساکاریدی در این سه ترکیب گلیکوکونژوگه ایجاد می‌شود.]

د. اسفنگولیپیدوزها
D. Sphingolipidoses

در یک فرد سالم، سنتز و تجزیهٔ **گلیکواسفنگولیپیدها** متعادل است، بنابراین میزان این ترکیبات موجود در غشا، ثابت است. اگر یک هیدرولاز **لیزوزومی** اختصاصی که برای تجزیه اسفنگولیپید مورد نیاز است دچار



شکل ۱۸-۱۷
نظر اجمالی بر سنتز اسفنگولیپید.

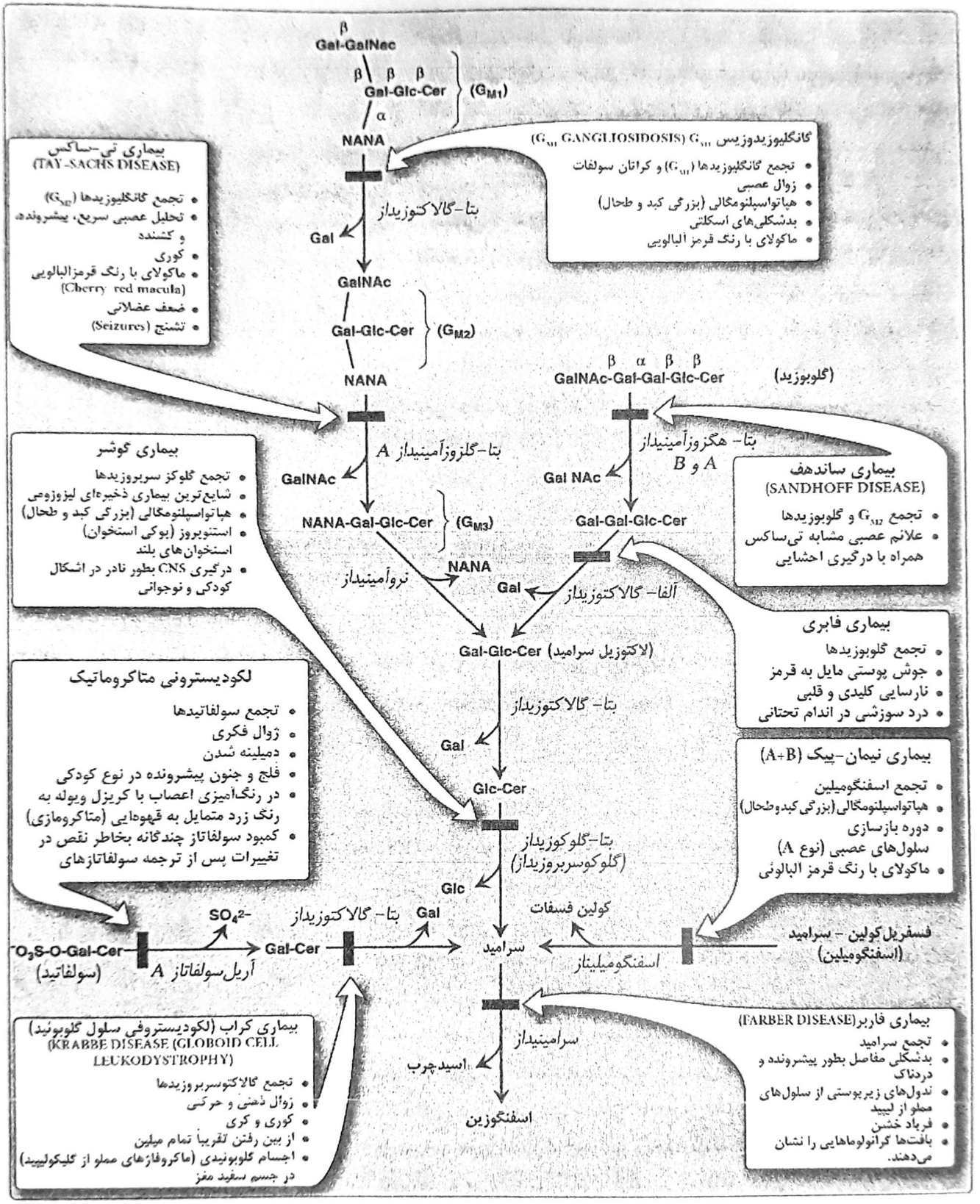


شکل ۱۹-۱۷
سلول‌های مغز استخوان آسپیره شده از بیمار مبتلا به بیماری گوشر.

کمبود جزئی و یا کلی شود، اسفنگولیپید انباشته می‌شود. **بیماری ذخیره‌ای لیپید**[1] لیزوزومی که بر اثر این نقص‌ها ایجاد می‌شود **اسفنگولیپیدوز** نام دارد. نتیجهٔ کمبود یک‌هیدرولاز خاص ممکن است در بافت عصبی، جایی که آسیب عصبی می‌تواند منجر به مرگ زودرس شود، دیده شود. [توجه: تعویض گانگلیوزید در سیستم عصبی مرکزی در روند تکامل نوزاد به طور گسترده انجام می‌شود.] شکل ۲۰-۱۷ خلاصه‌ای از مسیر تجزیهٔ اسفنگولیپید و توضیح برخی از اسفنگولیپیدوزها را نشان می‌دهد.

۱. خواص مشترک (Common properties): در هر یک از اختلالات، یک آنزیم هیدرولیتیک لیزوزومی خاص، کمبود دارد. بنابراین، معمولاً تنها اسفنگولیپید (پیش مادهٔ آنزیم دچارکمبود) در اندام‌های مبتلا در هر بیماری انباشته می‌شود. [توجه: سرعت بیوسنتز لیپیدی که دچار انباشتگی شده طبیعی است.] اختلالات، پیش رونده هستند و اگر چه بسیاری از آنها در کودکی کشنده هستند، اما تنوع فنوتیپی گسترده‌ای در آنها وجود دارد که منجر به مشخص شدن انواع بالینی متفاوتی می‌شود، مانند فرم A و B در **بیماری نیمان - پیک**. تنوع ژنتیکی نیز در این اختلالات دیده می‌شود، زیرا یک اختلال معین ممکن است بر اثر هر یک از انواع جهش‌هایی که در درون یک ژن رخ می‌دهد، ایجاد شود. **اسفنگولیپیدوز** به استثنای بیماری **فابری**[2]، که وابسته به X است یک بیماری اتوزومال مغلوب است. شیوع **اسفنگولیپیدوز** در بیشتر جمعیت‌ها پایین است، به جز بیماری‌های **گوشر**[3] و تی‌ساکس[4] که همانند **بیماری نیمان - پیک**، در جمعیت یهودیان **اشکنازی** از فراوانی بالایی برخوردار هستند.

1- Lipid storage disease
2- Fabry
3- Gaucher
4- Tay-sachs



شکل ۲۰-۱۷

تجزیهٔ اسفنگولیپیدها با نشان دادن آنزیم‌های لیزوزومی که با بیماری‌های ژنتیکی، اسفنگولیپیدوزها، در ارتباط هستند. همهٔ بیماری‌ها اتوزومال مغلوب هستند به جز بیماری فابری، که وابسته به X است و همهٔ آنها می‌توانند در اوایل زندگی کشنده باشند (Cer= سرامید).

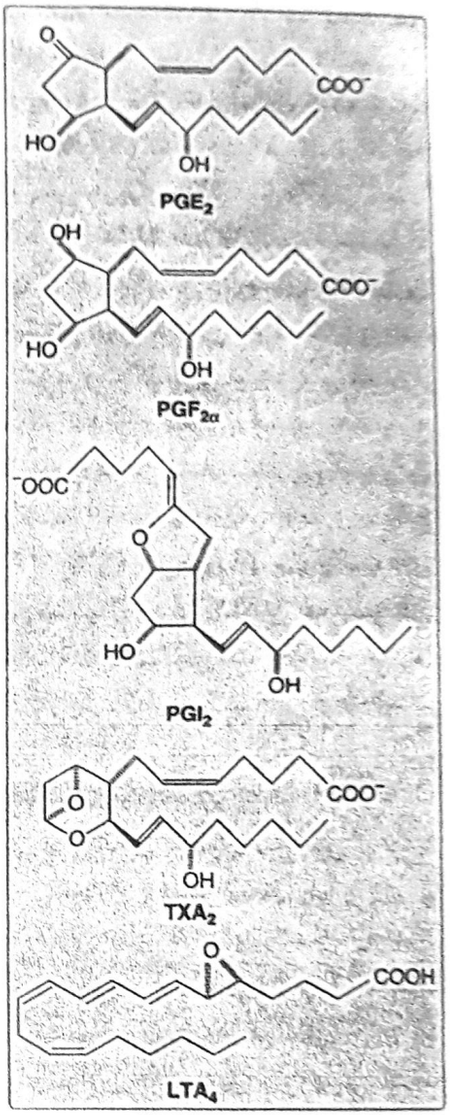
۲. **تشخیص و درمان (Diagnosis and treatment):** تشخیص یک اسفنگولیپید خاص توسط اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی در فیبروبلاست‌ها یا لوکوسیت‌های محیطی کشت داده شده، یا توسط آنالیز DNA امکان‌پذیر است (ر.ک به صفحهٔ ۷۳۷). بررسی بافت‌شناسی بافت مبتلا نیز مفید است. [توجه: اجسام انکلوزیون که شبیه صدف هستند در **بیماری تی‌ساکس** دیده می‌شوند، و در **بیماری گوشر** ظاهری شبیه دستمال کاغذی چروک در سیتوزول دیده می‌شود (شکل ۱۹-۱۷).] تشخیص پیش از تولد با استفاده از کشت آمینوسیت یا پرزهای کوریونی، امکان‌پذیر است. **بیماری گوشر** که در آن ماکروفاژها **گلوکوسربروزیدها** را می‌بلعند، و بیماری **فابری**، که در آن گلوبوزیدها در لیزوزوم‌های اندوتلیوم عروق مغز، قلب، کلیه‌ها، و پوست انباشته می‌شوند، از طریق درمان جایگزینی آنزیم انسانی نوترکیب درمان شده‌اند، اما هزینهٔ درمان بسیار بالاست. **گوشر** از طریق پیوند مغز استخوان نیز درمان می‌شود (زیرا ماکروفاژها از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک مشتق می‌شوند) یکی دیگر از راه‌های درمان، درمان از طریق احیای سوبستراست که این کار از طریق کاهش دارویی گلوکوزیل سرامید، که سوبسترای آنزیم دچار کمبود است، انجام می‌پذیرد.

VIII. پروستاگلاندین و ترکیبات مرتبط

VIII. PROSTAGLANDINS AND RELATED COMPOUNDS

پروستاگلاندین‌ها (PGs) و ترکیبات مرتبط با آنها یعنی **ترومبوکسان‌ها** (TXS) و **لوکوترین‌ها** (LTS)، مجموعاً به عنوان اکوزانوئیدها شناخته می‌شوند که این **اسم** بیانگر منشأ گرفتن آنها از اسیدهای چرب غیراشباع با ۲۰ اتم کربن است. این ترکیبات بسیار قوی بوده و محدودهٔ وسیعی از پاسخ‌های فیزیولوژیک (پاسخ‌های التهابی) و پاتولوژیک (حساسیت شدید) را فرا می‌خوانند. این ترکیبات بی‌نقص بودن معده و فعالیت کلیوی را تضمین می‌کنند، انقباض عضلهٔ صاف (روده و رحم، مکان‌های اصلی عضلهٔ صاف هستند) و قطر رگ‌های خونی را تنظیم می‌کنند و نگهداری هموستاز[1] پلاکت‌ها را بر عهده دارند. این ترکیبات از نظر عملکرد با هورمون‌ها مقایسه شده‌اند. **ایکوزانوئیدها** با هورمون‌های اصلی از این نظر تفاوت دارند که این ترکیبات تقریباً در همهٔ بافت‌ها به میزان بسیار ناچیز تولید می‌شوند در حالی که هورمون‌ها در غدد تخصص یافته تولید می‌شوند. این ترکیبات به جای این که مانند هورمون‌های واقعی مثل انسولین در خون انتقال یافته و به مناطق دوردست برسند، در همان محل به صورت موضعی عمل می‌کنند. **ایکوزانوئیدها** ذخیره نمی‌شوند و نیمه

1- Homeostasis



شکل ۲۱-۱۷
نمونه‌هایی از ساختارهای پروستاگلاندین‌ها. پروستاگلاندین‌ها بدین ترتیب نام‌گذاری می‌شوند: PG به اضافهٔ سومین حرف (مثلاً A، D، E، F) که نوع آن را تعیین می‌کند و گروه‌های عملکردی را در مولکول مشخص می‌کند. شمارهٔ اندیکس، تعداد پیوندهای دوگانهٔ مولکول را نشان می‌دهد. PGI_2 به عنوان پروستاسایکلین شناخته می‌شود. ترومبوکسان‌ها با TX و لوکوترین‌ها با LT نمایش داده می‌شوند.

عمر بسیار کوتاهی دارند و به سرعت به محصولات غیرفعال متابولیزه می‌شوند. فعالیت بیولوژیک آنها توسط گیرنده‌های **G پروتئینی** غشای پلاسمایی انجام می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۱۷۰) و این مورد در دستگاه‌های مختلف بدن با هم متفاوت است. نمونه‌هایی از **پروستاگلاندین‌ها** و ساختارهای مربوط به آنها در شکل ۲۱-۱۷ نشان داده شده است.

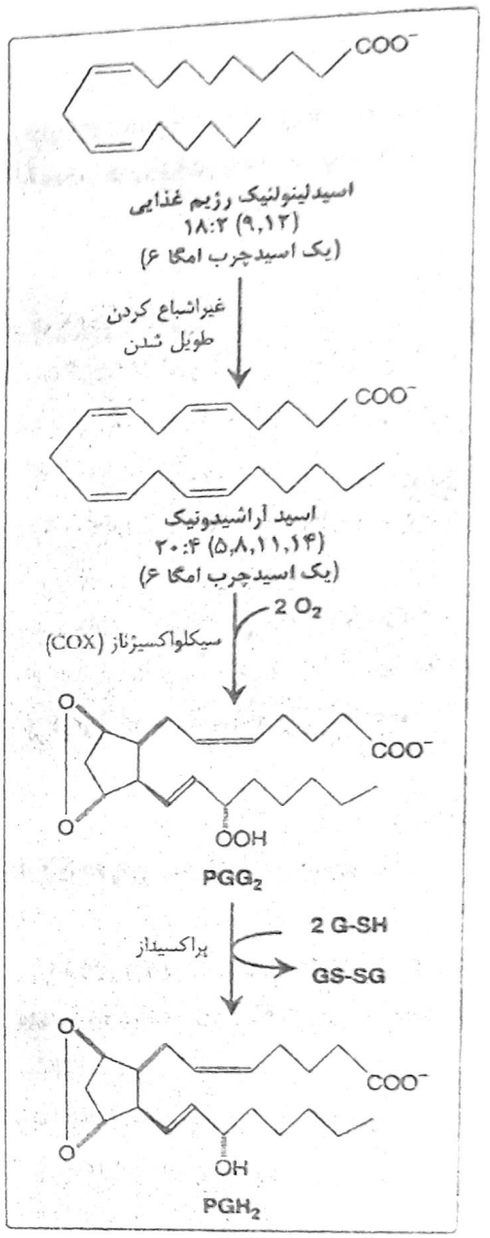
الف. سنتز پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها
A. Synthesis of prostaglandins and thromboxanes

اسید لینولئیک که اسید چرب امگا ۶ و یک اسید چرب ضروری است، پیش‌ساز **پروستاگلاندین‌ها** است که در رژیم غذایی موجود است. این اسید چرب غیراشباع و طویل شده و در نتیجه **اسید آراشیدونیک** (همچنین امگا ۶) از آن تولید می‌شود که پیش‌ساز بلافصل و فوری گروه عمده‌ای از **پروستاگلاندین‌ها** در انسان است (دسته‌ای که باند دوگانه دارند) (شکل ۲۲-۱۷). [توجه: **اسید آراشیدونیک** به فسفولیپیدهای متصل به غشا وصل شده است و در پاسخ به انواع پیام‌ها توسط فسفولیپاز A_2 (**PLase A_2**) آزاد می‌شود (شکل ۲۳-۱۷).]

۱. سنتز PGH_2 (synthesis of PGH_2): نخستین مرحله در سنتز پروستاگلاندین حلقوی شدن اکسیداتیو اسید آراشیدونیک آزاد و تولید PGH_2 توسط **پروستاگلاندین اندوپروکسید سنتاز (PGH سنتاز)** است. این آنزیم یک پروتئین متصل به غشای شبکهٔ آندوپلاسمی است و دو فعالیت کاتالیتیکی دارد: **سیکلواکسیژناز اسید چرب (COX)**، که نیازمند دو مولکول O_2 است، و **پراکسیداز**، که وابسته به گلوتاتیون احیا شده است (ر.ک به صفحه ۲۴۹). PGH_2 توسط *سنتازهای* اختصاصی سلول، به انواع مختلف پروستاگلاندین‌ها و **ترومبوکسان‌ها** تبدیل می‌شود که در شکل ۲۳-۱۷ نشان داده شده است.

- **ایزوزیم‌های PGH سنتاز (Isozymes of PGH synthase):** دو **ایزوزیم**، که معمولاً به عنوان ***COX-1*** و ***COX-2*** شناخته‌اند، برای *PGH سنتاز* شناخته شده است. ***COX-1*** به صورت دائم در اکثر بافت‌ها ساخته می‌شود و برای حفظ سلامتی بافت *معده*، *هموستاز* کلیوی و تجمع پلاکت ضروری است. ***COX-2*** در تعداد محدودی از بافت‌ها در پاسخ به محصولات سلول‌های ایمنی و التهابی فعال شده، قابل تولید است. [توجه: افزایش *سنتز* **پروستاگلاندین** به دنبال القای ***COX-2***، باعث درد، گرما، قرمزی، تورم التهابی و تب ناشی از عفونت می‌شود.]

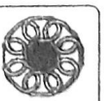
۲. مهار سنتز پروستاگلاندین (Inhibition of prostaglandin synthesis): سنتز **پروستاگلاندین‌ها** می‌تواند به واسطهٔ تعدادی از ترکیبات غیرمرتبط، مهار شود. به عنوان مثال، **کورتیزول** (یک عامل ضدالتهابی استروئیدی) فعالیت **فسفولیپاز** A_2 را مهار می‌کند (ر.ک به شکل ۲۳-۱۷)، و بدین ترتیب، پیش‌ساز **پروستاگلاندین‌ها**، یعنی **اسید آراشیدونیک**، دیگر از فسفولیپیدهای غشا فراهم نمی‌شود. **آسپرین**[1]، **ایندومتاسین**[2]، و **فنیل بوتازون**[3] (که همگی جزء داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی [NSAIDs] هستند) هم ***COX-1*** و هم ***COX-2*** را مهار می‌کنند و بدین ترتیب مانع سنتز **پروستاگلاندین** اولیه، یعنی PGH_2، می‌شوند. [توجه: مهار سیستمیک ***COX-1***، همراه با آسیب متعاقب به معده و کلیه، و اختلال در انعقاد خون، اساس مسمومیت‌زایی **آسپیرین** است. **(مترجم: آسپیرین مهارکنندهٔ *COX2* و *COX1* بوده و لذا مانع سنتز TXA_2، PGI_2، $PGF_{2\alpha}$ و PGE_2 می‌شود.)**] مهارکننده‌های اختصاصی ***COX-2*** (مثل **سلکوکسیب***[4]) برای کاهش فرآیندهای التهابی پاتولوژیک و حفظ فعالیت‌های فیزیولوژیک ***COX-1*** تجویز می‌شود؛ و البته استفاده از آنها با افزایش خطر حملات قلبی همراه است.



شکل ۲۲-۱۷
اکسیداسیون و حلقوی شدن اسید آراشیدونیک توسط دو فعالیت کاتالیتیکی پروستاگلاندین اندوپراکسید سنتاز. G-SH= گلوتاتیون احیاء یافته؛ GS-SG= گلوتاتیون اکسید شده.

B. Synthesis of leukotrienes(LTs) ب. سنتز لوکوترین‌ها

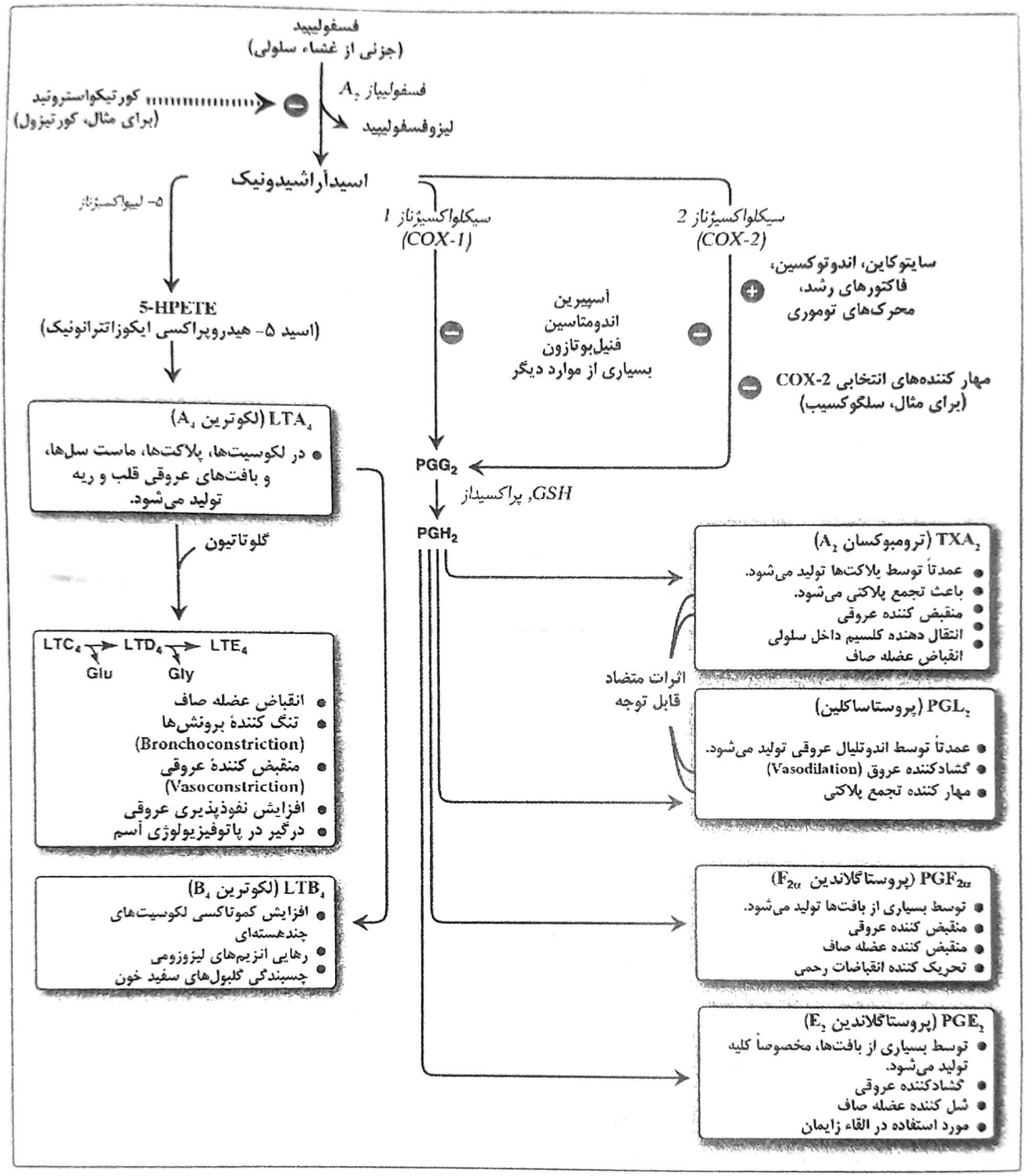
اسید آراشیدونیک از طریق مسیر جداگانه‌ای به انواع مختلفی از اسید هیدروپراکسی‌های خطی تبدیل می‌شود، این مسیر شامل خانواده‌ای از ***لیپواکسیژنازها (LOX)*** است. به عنوان مثال، **۵ - *لیپواکسیژناز*، اسید آراشیدونیک** را به **۵ - هیدروکسی - ۶ و ۸ و ۱۱ و ۱۴ اسید ایکوزاتترانوئیک (5-HPETE)**[5] تبدیل می‌کند (ر.ک به شکل ۲۳-۱۷). 5-HPETE به مجموعه‌ای از **لوکوترین‌ها** تبدیل می‌شود، ماهیت محصول نهایی، بسته به نوع بافت متفاوت است. **لوکوترین‌ها** واسطه‌های پاسخ‌های آلرژیک و التهاب هستند. سنتز آنها تحت تأثیر NSAIDs قرار نمی‌گیرد. [توجه: آسم القا شده به وسیله آسپیرین در پاسخ به تولید بیش از اندازهٔ **لوکوترین‌ها** بر اثر استفاده از داروهای NSAIDs ایجاد می‌شود. با این حال داروهای NSAID، سبب سنتز **لیپوکسین‌ها (LXs)**، که واسطه‌های لیپیدی با اثرات ضدالتهابی هستند، می‌شوند. مهارکننده‌های ۵ - ***لیپواکسیژناز*** و آنتاگونیست‌های گیرنده **لوکوترین** در درمان **آسم*** مورد استفاده قرار می‌گیرند.



* رجوع کنید به فصل ۴۱ *مقالات توضیح داده شده لیپینکات: فارماکولوژی* جهت بحث در مورد داروهای ضد التهابی

* رجوع کنید به فصل ۲۷ *مقالات توضیح داده شده لیپینکات: فارماکولوژی* جهت بحث در مورد آسم

1- Aspirin
2- Indomethacin
3- Phenylbutazone
4- Celecoxib
5- 5- Hydro-peroxy-Eicosa-Tetra-Enoate



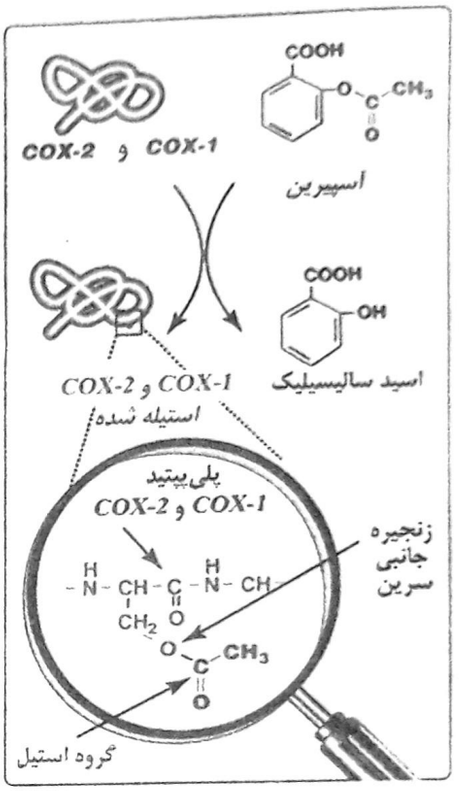
شکل ۲۳-۱۷

نظر اجمالی بر بیوسنتز و عملکرد برخی از پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و ترومبوکسان‌های مهم از اسید آراشیدونیک.

ج. نقش پروستاگلاندین‌ها در هموستاز پلاکت

C. Role of prostaglandins in platelet homeostasis

ترومبوکسان A_2 (TXA_2) توسط *COX-1* در پلاکت‌های فعال ساخته می‌شود. این ماده باعث چسبندگی و تجمع پلاکت‌های در گردش و انقباض عضلات صاف عروق می‌شود و بدین ترتیب سبب شکل‌گیری **لختهٔ خون**[1] (ترومبی) می‌گردد. پروستاسایکلین (PGI_2) که توسط *COX-2* در سلول‌های اندوتلیال عروق ساخته می‌شود، از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری کرده و سبب تحریک اتساع عروق می‌شود و بدین ترتیب مانع **ترومبوژنز** (مانع تشکیل لخته) می‌گردد. اثرات متضاد TXA_2 و PGI_2 سبب محدوشدن تشکیل لخته در نواحی آسیب دیدهٔ عروق می‌شود. [توجه: **آسپیرین** دارای خاصیت ضد لخته است. این ماده سبب مهار *COX-1* (و سنتز TXA_2) در پلاکت‌ها و مهار *COX-2* (و سنتز PGI_2) در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و این کار را از طریق استیلاسیون برگشت‌ناپذیر این ایزوزیم‌ها انجام می‌دهد (شکل ۲۴-۱۷). مهار *COX-1* در پلاکت‌ها، که فاقد هسته هستند، میسر نیست. با این حال، مهار *COX-2* می‌تواند در سلول‌های اندوتلیال اتفاق بیفتد زیرا این سلول‌ها هسته‌دار هستند و بدین ترتیب می‌توانند تعداد آنزیم‌های بیشتری را تولید کنند. این تفاوت، پایه و اساس درمان با دوز کم **آسپیرین** است که برای کاهش خطر سکته و حملات قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا آسپیرین تشکیل لخته را کاهش می‌دهد.



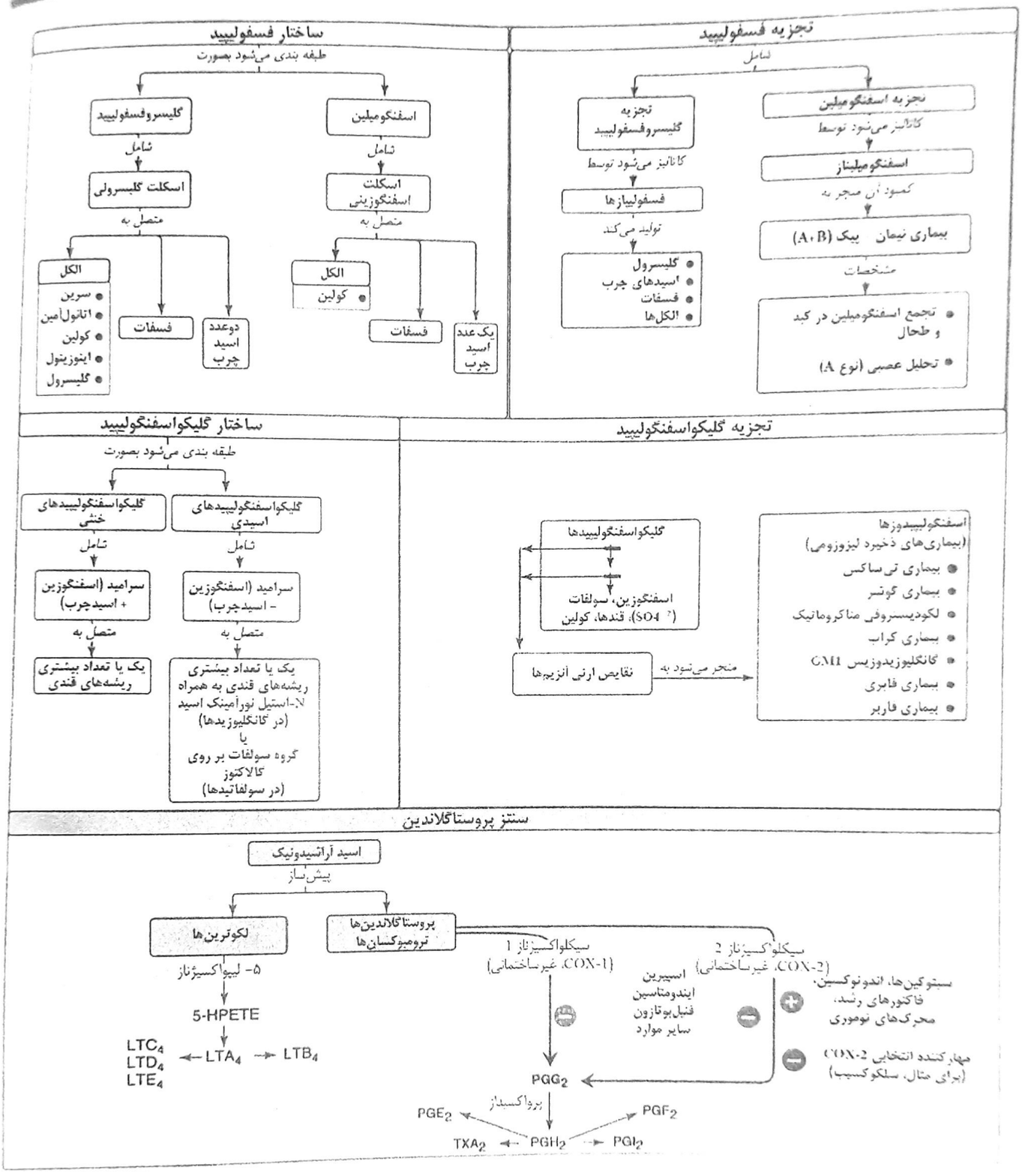
شکل ۲۴-۱۷
استیلاسیون برگشت‌ناپذیر *COX-1* و *COX-2* توسط آسپیرین.

IX. خلاصهٔ فصل — IX. CHAPTER SUMMARY

فسفولیپیدها ترکیبات **قطبی و یونی** هستند که از یک **الکل** (به عنوان مثال **کولین یا اتانول آمین**) که توسط یک پیوند فسفودی استر به **دی آسیل گلیسرول** (که سبب تولید **فسفاتیدیل کولین** یا **فسفاتیدیل اتانول آمین** می‌شود) یا **اسفنگوزین** متصل شده است، تشکیل شده‌اند (شکل ۲۵-۱۷). الکل **اسفنگوزین** که به یک اسید چرب بلند زنجیر متصل شده است، یک **سرامید** را می‌سازد. اضافه‌شدن **فسفریل کولین** سبب تولید فسفولیپید **اسفنگومیلین** می‌شود که تنها اسفنگوفسفولیپید مهم و عمده در انسان است. فسفولیپیدها، لیپیدهای عمدهٔ **غشاهای سلولی** هستند. فسفولیپیدهایی که به غشا متصل نیستند به عنوان اجزای تشکیل‌دهندهٔ **سورفاکتانت ریه** و صفرا عمل می‌کنند. **دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین** (DPPC که **دی‌پالمیتوئیل لسیتین**، DPPL نیز نامیده می‌شود) جزء اصلی لیپیدی **سورفاکتانت ریه** است. تولید ناکافی سورفاکتانت سبب

1- Blood clot

ایجاد **سندرم زجر تنفسی** می‌شود. **فسفاتیدیل اینوزیتول (PI)** به عنوان تأمین‌کنندهٔ **اسید آراشیدونیک** در غشاها عمل می‌کند. فسفریلاسیون PI متصل به غشا سبب تولید **فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ - بیس‌فسفات (PIP_2)** می‌شود. این ترکیب در پاسخ به اتصال انواع انتقال‌دهنده‌های عصبی، هورمون‌ها، و فاکتورهای رشد به رسپتورهای غشا، توسط **فسفولیپاز C** تجزیه می‌شود. محصولات این تجزیه، یعنی **اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ - تری‌فسفات (IP_3)** و **دی آسیل گلیسرول** سبب حرکت کلسیم داخل سلولی و فعال‌شدن **پروتئین کیناز C** می‌شوند که با اثر تشدیدکننده سبب برانگیخته شدن پاسخ‌های سلولی می‌گردد. پروتئین‌های خاصی می‌توانند از طریق پل کربوهیدراتی با پیوند کووالانسی به فسفاتیدیل اینوزیتول‌های متصل به غشا وصل شوند (**گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول**، یا **GPI**). نقص در سنتز GPI در سلول‌های خون‌ساز، موجب بیماری **هموگلوبینوری (وجود هموگلوبین در ادرار) حمله‌ای شبانه** می‌شود. **تجزیهٔ** فسفوگلیسیریدها توسط **فسفولیپازها** انجام می‌شود که در همهٔ بافت‌ها و شیرهٔ پانکراس وجود دارند. **اسفنگومیلین** توسط آنزیم لیزوزومی **اسفنگومیلیناز** به یک سرامید به اضافهٔ فسفریل کولین تجزیه می‌شود. نقص در اسفنگومیلیناز سبب **بیماری نیمان پیک (A+ B)** می‌شود. **گلیکولیپیدها** (گلیکواسفنگولیپیدها) از مشتقات سرامیدها هستند که به آنها کربوهیدرات متصل شده است. هنگامی که یک مولکول قند به سرامید اضافه می‌شود، یک **سربروزید** تولید می‌شود. اگر یک اولیگوساکارید اضافه شود، یک **گلوبوزید** تولید می‌شود. اگر یک مولکول N-استیل نورآمینیک اسید (NANA) اضافه شود، یک **گانگلیوزید** تولید می‌شود. گلیکولیپیدها عمدتاً در غشاهای سلولی **مغز و بافت عصبی محیطی** یافت می‌شوند که تراکم آنها در **غلاف میلین** زیاد است. آنها بسیار **آنتی‌ژنیک** هستند. گلیکولیپیدها در **لیزوزوم** توسط آنزیم‌های هیدرولیتیک **(مترجم: تجزیه در حضور آب)** تجزیه می‌شوند. نقص در هر یک از این آنزیم‌ها سبب ایجاد یک **اسفنگولیپیدوز** می‌شود که در آن یک اسفنگولیپید خاص انباشته می‌شود. **پروستاگلاندین‌ها (PG)**، **ترومبوکسان‌ها (TX)** و **لوکوترین‌ها (LT)** تقریباً در همهٔ بافت‌ها به میزان بسیار ناچیز تولید می‌شوند، به طور موضعی عمل می‌کنند و نیمه عمر بسیار کوتاهی دارند. **آنها به عنوان میانجی‌های پاسخ التهابی عمل می‌کنند.** پیش‌ساز ایکوزانوئیدها که در رژیم غذایی یافت می‌شود، اسید چرب ضروری **اسید لینولئیک** است. اسید لینولئیک غیراشباع و طویل، **اسید آراشیدونیک** - پیش‌ساز بلافصل پروستاگلاندین‌ها - را ایجاد می‌کند که در غشا به عنوان جزء تشکیل‌دهندهٔ فسفولیپید، عموماً فسفاتیدیل اینوزیتول، عمل می‌کند. اسید آراشیدونیک توسط **فسفولیپاز A_2** از فسفولیپید رها می‌شود. سنتز PG و TX با حلقوی شدن اکسیداتیو اسید آراشیدونیک و تولید PGH_2، توسط **پروستاگلاندین اندوپراکسید سنتاز** انجام می‌گیرد که یک پروتئین غشای شبکهٔ آندوپلاسمی است که دو فعالیت کاتالیتیکی دارد: **سیکلواکسیژناز اسید چرب (COX)** و **پراکسیداز**. تأثیر متضاد PGI_2 و TXA_2 شکل‌گیری لخته را محدود می‌کند. اینها دو ایزوزیم سنتاز هستند: **COX-1** (ساختمانی) و **COX-2**. NSAIDs یا داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی هر دو را مهار می‌کنند. LT مولکول‌های خطی هستند که توسط مسیر **۵ - لیپواکسیژناز** تولید می‌شوند. آنها پاسخ‌های آلرژیک را میانجی‌گری می‌کنند و توسط NSAIDs بی‌اثر می‌شوند.



شکل ۲۵-۲۷

نقشهٔ مفاهیم کلیدی از لیپیدهای پیچیده.

سؤالات درسی Study Questions

تنها پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۱-۱۷. آسم القا شده به وسیله آسپیرین[1] (AIA) یک واکنش شدید به داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs) است که از طریق تنگ‌شدن برونش‌ها، پس از ۳۰ دقیقه یا ساعت‌ها بعد از مصرف دارو اتفاق می‌افتد. این بیماری در حدود ۲۰٪ از بزرگسالان دیده شده است. کدام یک از عبارات زیر بهترین توضیح دربارهٔ علائم قابل مشاهده در بیماران مبتلا به AIA است؟

الف) NSAIDs فعالیت پروتئین CFTR را مهار می‌کند و باعث ترشحات غلیظ می‌شود که راه‌های هوایی را مسدود می‌کند.

ب) NSAIDs، COX را مهار می‌کند ولی سبب مهار لیپواکسیژناز نمی‌گردد، سبب به جریان افتادن روند سنتز لوکوترین از اسید آراشیدونیک می‌شود.

ج) NSAIDs فعالیت COX متعلق به پروستاگلاندین سنتاز را فعال کرده و موجب افزایش سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌شود که آن هم به نوبهٔ خود موجب گشادشدن عروق می‌شود.

د) NSAIDs فسفولیپازها را فعال می‌کند و موجب کاهش میزان دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین و کلاپس آلوئول‌ها (آتلکتازی[2] یا بازشدن ناکامل ریه‌ها و نقص در اتساع ریه) می‌شود.

پاسخ صحیح = ب. NSAIDs سبب مهار COX می‌شود اما لیپواکسیژناز را مهار نمی‌کند، بدین ترتیب هرگونه اسید آراشیدونیک در دسترس، برای سنتز لوکوترین‌های تنگ‌کنندهٔ برونش‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرد. NSAIDs تأثیری بر پروتئین‌های CFTR[4] که نقص در آنها باعث بیماری سیستیک فایبروزیس می‌شود، ندارد. استروئیدها، نه NSAIDs، فسفولیپاز A_2 را مهار می‌کنند. COX توسط NSAIDs مهار می‌شود و فعال نمی‌گردد. NSAIDs تأثیری بر روی فسفولیپازها ندارند.

۲-۱۷. نوزادی که در هفتهٔ ۲۸ جنینی به دنیا آمده است، سریعاً شواهد زجر تنفسی (RDS) را نشان داده است. نتایج آزمایشگاهی و نتایج حاصل از پرتوهای X، تشخیص سندروم زجر تنفسی نوزادان (RDS) را تأیید می‌کنند. کدام یک از عبارات زیر در مورد این سندروم صحیح است؟

الف) این سندروم با تولد زودرس نوزاد ارتباطی ندارد.

ب) این سندروم نتیجهٔ کم بودن نوموسیت‌های[3] نوع II است.

ج) نسبت لسیتین به اسفنگومیلین در مایع آمنیوتیک احتمالاً بیشتر از دو است.

پاسخ صحیح = د. دی‌پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین (DPPC یا دی‌پالمیتوئیل لسیتین)، سورفاکتانت ریه است که در ریه‌های سالم و بالغ یافت می‌شود. RDS می‌تواند در ریه‌هایی که مقدار بسیار کمی از این ترکیب را تولید کرده‌اند، به وجود آید. چنان چه نسبت لسیتین به اسفنگومیلین (L/S) در مایع آمنیوتیک بیشتر از دو باشد، ریهٔ نوزاد تازه متولد شده به اندازهٔ کافی بالغ به نظر می‌رسد – انتظار می‌رود این نسبت در ریه‌های نابالغ کمتر از دو باشد. RDS به علّت پایین بودن نوموسیت‌های نوع II نیست چرا که این سلول‌ها در هفتهٔ ۲۸ جنینی، اسفنگومیلین ترشح می‌کنند، نه DPPC.

1- Aspirin-Induced-Asthma
2- Atelectasis
3- Pneumocyts
4- Cystic-Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

د) انتظار می‌رود غلظت دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین در مایع آمنیوتیک، در این نوزاد نارس کمتر از یک نوزاد کامل باشد.

ه) RDS، اختلالی است که به راحتی درمان می‌شود و مرگ و میر پایینی دارد.

۳-۱۷. یک خانم ۲۵ ساله با سابقهٔ هپاتواسپلنومگالی که سبب برداشتن طحال شده است، درد استخوان و مفاصل به همراه شکستگی‌های متعدد ران و یک نمونه‌برداری از کبد که نشانگر سلول‌های به ظاهر چروک است و همچنین با تجمع گلوکوزیل سرامید به جلسه معرفی بیمار مراجعه کرده است. محتمل‌ترین تشخیص برای این بیمار عبارتست از:

الف) بیماری فابری

ب) بیماری فاربر

ج) بیماری گوشر

د) بیماری کراب

ه) بیماری نیمان پیک

پاسخ صحیح = ج. شکل بزرگسال بیماری گوشر سبب بزرگی کبد و طحال، پوکی استخوان‌های دراز و نمای چروکیده در سیتوزول سلول‌ها می‌شود. این بیماری اسفنگولیپیدوز است که در آن گلوکوسرامیدها تجمع می‌یابند. آنزیم دچار نقص، بتاگلوکوزیداز (یک گلوکوسربروزیداز) است.

۱۸

متابولیسم کلسترول و استروئیدها

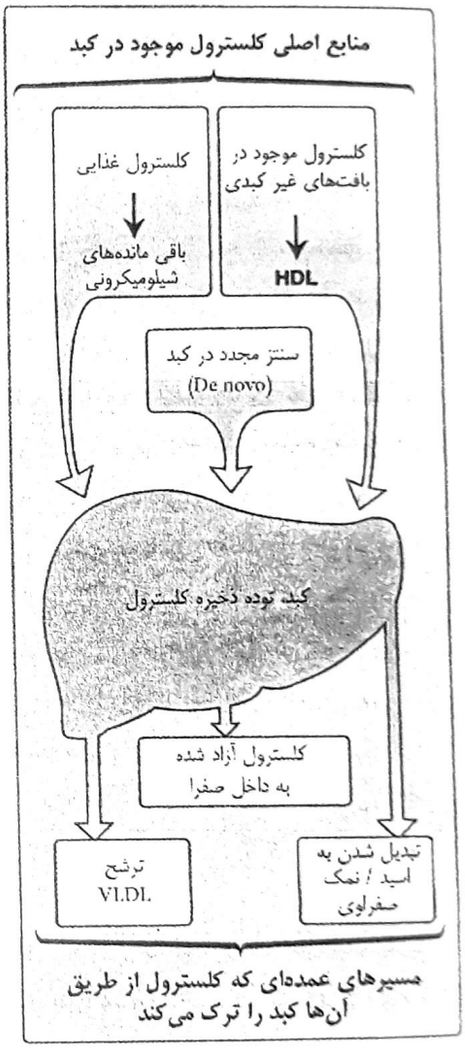
Cholesterol and Steroid Metabolism

فاطمه نجفی سمنانی

I. OVERVIEW

I. نظر اجمالی

کلسترول، (مترجم: **کلسترول آزاد یا FC**) استروئید الکل‌دار ویژه بافت‌های حیوانی است و برخی از **نقش‌های** حیاتی را در بدن برعهده دارد. به عنوان مثال کلسترول یکی از اجزای ساختاری غشای تمام سلول‌هاست که سیالیت غشاء را تعدیل می‌کند. همچنین **کلسترول** در بعضی از بافت‌های خاص، **پیشساز**[1] **اسیدهای صفراوی**، هورمون‌های استروئیدی و ویتامین D می‌باشد. به همین علت اطمینان از توزیع کافی **کلسترول** در بین سلول‌های بدن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. برای اطمینان از این امر، مجموعه‌ای چند جزئی شامل حمل و نقل، بیوسنتز و مکانیسم‌های تنظیمی به کار گرفته شده‌اند. کبد، نقش مهمی در **تنظیم**[2] هموئستاز کلسترول بدن ایفا می‌کند. مثلاً کلسترول از منابع مختلفی به توده کلسترولی موجود در کبد وارد می‌شود. این منابع عبارتند از **کلسترول غذایی**[3]، کلسترول سنتز شده توسط کبد و یا کلسترولی که در بافت‌های غیرکبدی به صورت **de novo** (از نو) تولید می‌شود. خروج کلسترول از کبد نیز به چندین روش مختلف انجام می‌گیرد. مثلاً دفع کلسترول تغییر نیافته[4] از طریق صفرا و یا تبدیل کلسترول به نمک‌های صفراوی و ترشح آن به داخل مجرای روده. کلسترول همچنین می‌تواند به عنوان جزئی از **لیپوپروتئین‌های پلاسما**، به بافت‌های محیطی فرستاده شود. در انسان، تعادل دقیقی بین میزان ورودی و خروجی کلسترول وجود ندارد و همین موضوع، منجر به رسوب تدریجی کلسترول در بافت‌ها (به خصوص رسوب آن در اپی تلیوم پوشاننده عروق خونی) می‌گردد. این پدیده، خصوصاً اگر موجب تشکیل **پلاک** شود، مسئله‌ای است که می‌تواند حیات انسان را تهدید کند؛ زیرا سبب تنگ‌شدن عروق خونی (**تصلب شرایین**[5]) شده و خطر ایجاد بیماری‌های عروقی را در قلب، مغز و بافت‌های محیطی افزایش می‌دهد. شکل ۱-۱۸ به طور خلاصه منابع عمده تأمین کلسترول کبد و همچنین مسیرهای اصلی خروج کلسترول از کبد را نشان می‌دهد.



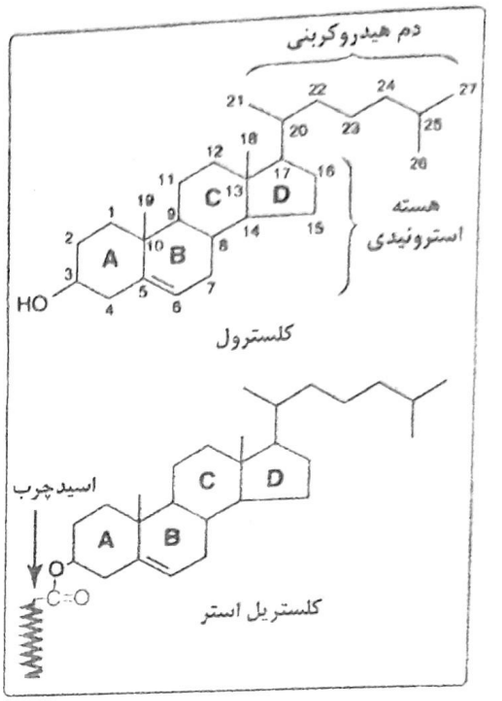
شکل ۱-۱۸
منابع تأمین کلسترول کبد (ورودی) و مسیرهایی که کلسترول از طریق آن‌ها کبد را ترک می‌کند (خروجی).

1- Precursor
2- Hepatic regulation
3- Dietary cholesterol
4- Unmodified
5- Atherosclerosis

II. ساختار کلسترول

II. STRUCTURE OF CHOLESTEROL

کلسترول **ترکیبی بسیار آب‌گریز** می‌باشد که از اتصال چهار حلقه هیدروکربنی که **"هسته‌های استروئیدی"** نامیده می‌شوند (حلقه‌های A تا D)، تشکیل شده است. علاوه بر آن، یک شاخه هیدروکربنیِ ۸ کربنه به کربن شماره ۱۷ از حلقه D متصل است؛ بر روی کربن شماره ۳ از حلقه A یک گروه هیدروکسیل (OH-) قرار گرفته؛ و یک پیوند دوگانه نیز بین کربن‌های ۵ و ۶ از حلقه B، وجود دارد (شکل ۲-۱۸).



شکل ۲-۱۸
ساختار کلسترول و شکل استری آن.

الف. استرول‌ها

A. Sterols

استرول‌ها در واقع استروئیدهایی هستند که کربن شماره ۱۷ آن‌ها، ۸ تا ۱۰ اتم کربن داشته و به کربن شماره ۳ آن‌ها نیز یک گروه هیدروکسیل متصل است. کلسترول، بیشترین **استرول** موجود در بافت‌های حیوانی است. (توجه: **استرول‌های گیاهی**[1] از جمله بتاسیتواسترول[2]، در انسان به میزان بسیار اندکی جذب می‌شوند. در واقع این مواد پس از ورود به داخل سلول‌های مخاطی روده[3] (انتروسیت‌ها)، مجدداً به صورت فعال به مجرای روده پس داده می‌شوند. در طی این پروسه، مقداری کلسترول نیز همراه استرول‌های گیاهی به مجرای روده منتقل می‌شود و به همین علت به نظر می‌رسد که **استرول‌های گیاهی**، جذب کلسترول را کاهش می‌دهند. این خصوصیت از نظر بالینی، **در درمان هایپرکلسترمی**[4] **(مترجم: افزایش کلسترول تام خون)** مورد استفاده قرار می‌گیرد. مصرف روزانه استرهای استروئیدی گیاهی (که یکی از اشکال تجاری در دسترس آن، مارگارین صنعتی عاری از اسید چرب ترانس است) یکی از چندین استراتژی غذایی **کاهش درمانی کلسترول (پلاسما)**[5] است (ر.ک به صفحه ۵۷۱).

ب. استرهای کلسترول (CE)

B. Cholesteryl esters

بیشتر کلسترول‌های پلاسما به صورت استری شده هستند (یک اسید چرب به کربن شماره ۳ آن‌ها متصل شده است، ر.ک به شکل ۲-۱۸) و نسبت به نوع آزاد FC (استری نشده) آب‌گریزتر می‌باشند. استرهای کلسترول در غشای سلول‌ها وجود ندارند و در اکثر سلول‌ها نیز تنها به میزان اندک یافت می‌شوند. به علت آبگریزبودن این مواد، کلسترول و استرهای آن، یا باید توسط پروتئین و به عنوان جزئی از یک **ذره لیپوپروتئینی**، حمل شوند (ر.ک به صفحه ۳۶۷)، و یا توسط فسفولیپیدها و نمک‌های صفراوی، به صورت

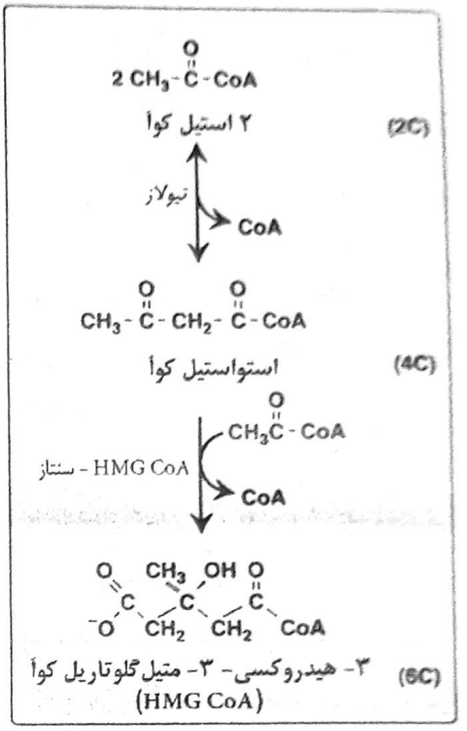
1- Plant sterols
2- β-sitosterol
3- Enterocyte
4- Hypercholesteremia
5- Therapy lowering levels of cholesterol

محلول در صفرا در آیند (ر.ک به صفحه ۳۶۵).

III. سنتز کلسترول

III. SYNTHESIS OF CHOLESTEROL

در حقیقت سنتز کلسترول در تمامی بافت‌های انسان انجام می‌شود ولی کبد، **روده، قشر غده فوق کلیه**[1] **و بافت‌های تولید مثلی**[2] شامل تخمدان‌ها، بیضه و جفت، بیشترین نقش را در تشکیل مخزن کلسترولی دارند. درست همانند اسیدهای چرب، همه اتم‌های کربنِ کلسترول، توسط **استات** و اکی‌والان احیاءکنندهٔ آن توسط **NADPH** تأمین می‌گردد. این واکنش انرژی خواه است و انرژی آن از طریق شکستن پیوند پر انرژی تیواستری موجود در **استیل کوآنزیم آ (CoA)** و همچنین پیوند فسفر انتهایی موجود در ملکول **آدنوزین تری‌فسفات (ATP)** تأمین می‌شود. برای سنتز کلسترول، هم به آنزیم‌های **سیتوزول** و هم به آنزیم‌های موجود در **غشای شبکه اندوپلاسمی صاف**[3] (SER) نیاز داریم. این مسیر به تغییرات میزان غلظت کلسترول پاسخ می‌دهد، به گونه‌ای که مکانیسم‌های تنظیمی خاصی برای متعادل‌کردن میزان دفع و سنتز کلسترول وجود دارد. هرگونه عدم توازن در تنظیم این فرآیند تعادلی، موجب افزایش سطح **کلسترول پلاسما** شده و خطر ابتلا به **بیماری‌های عروقی** را بالا می‌برد.



شکل ۳-۱۸
سنتز HMG-CoA.

الف. سنتز ۳ - هیدروکسی ۳ - متیل گلوتاریل کوآ (HMG-CoA)

A. Synthesis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG) CoA

دو واکنش اول در مسیر سنتز کلسترول مشابه مسیر سنتز اجسام کتونی است. (ر.ک به شکل ۲۲-۱۶ صفحه ۳۲۰) این دو واکنش منجر به تولید **HMG-CoA** می‌شوند. (شکل ۳-۱۸). در ابتدا دو مولکول استیل کوآ به هم متصل شده و **استواستیل کوآ** را می‌سازند. سپس سومین ملکول استیل کوآ اضافه شده و ترکیبی ۶ کربنه به نام **HMG-CoA** تولید می‌شود. [توجه: در سلول‌های پارانشیم کبد، دو ایزوآنزیم از *HMG-CoA سنتاز* وجود دارد: آنزیم سیتوزولی در تولید کلسترول شرکت می‌کند در حالی که آنزیم میتوکندریایی در مسیر سنتز اجسام کتونی فعالیت می‌نماید.]

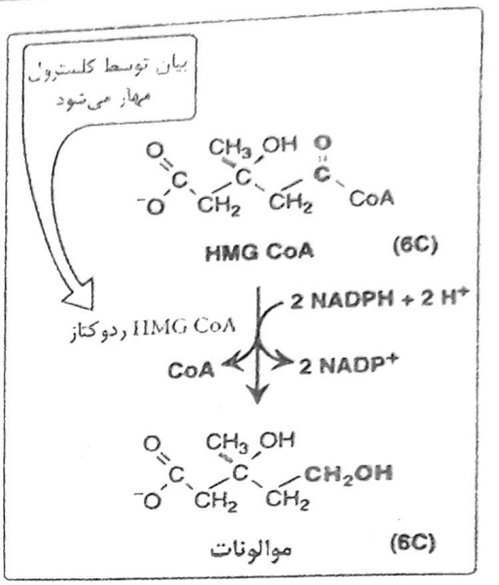
ب. سنتز موالونات

B. Synthesis of mevalonate

در مرحله بعد با احیاشدن **HMG-CoA**، **موالونات** ساخته می‌شود و این واکنش توسط آنزیم ***HMG-CoA ردوکتاز*** کاتالیز می‌گردد. این مرحله، یک

1- Adrenal cortex
2- Reproductive tissue
3- Smooth endoplasmic reticulum

مرحله اصلی تنظیمی بوده و **محدودکننده سرعت**[1] واکنش سنتز کلسترول می‌باشد. این واکنش در سیتوزول انجام می‌گردد و در آن از دو مولکول NADPH، به عنوان اکسیدوالان احیایی استفاده می‌شود. در این واکنش یک ملکول کوآنزیم‌آ آزاد شده و موجب می‌شود که واکنش برگشت‌ناپذیر گردد (شکل ۴-۱۸). [توجه: *HMG-CoA ردوکتاز* یکی از پروتئین‌های داخل غشاییِ شبکه آندوپلاسمی صاف است و زیر واحد کاتالیکی این آنزیم، داخل سیتوزول قرار می‌گیرد. تنظیم فعالیت *HMG-CoA ردوکتاز* در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت.]



شکل ۴-۱۸
سنتز موالونات.

C. Synthesis of cholesterol ج. سنتز کلسترول

واکنش‌ها و آنزیم‌هایی که در ساخته‌شدن کلسترول از موالونات نقش دارند در شکل ۵-۱۸ به نمایش در آمده‌اند. [توجه: اعدادی که در ادامه داخل کروشه قرار گرفته‌اند، متناظر با شماره واکنش‌های موجود در شکل هستند.]

[۱] موالونات طی دو مرحله به ۵ - **پیروفسفوموالونات** تبدیل می‌شود که در هر کدام از این مراحل، یک گروه فسفات از ATP به ملکول منتقل می‌گردد.

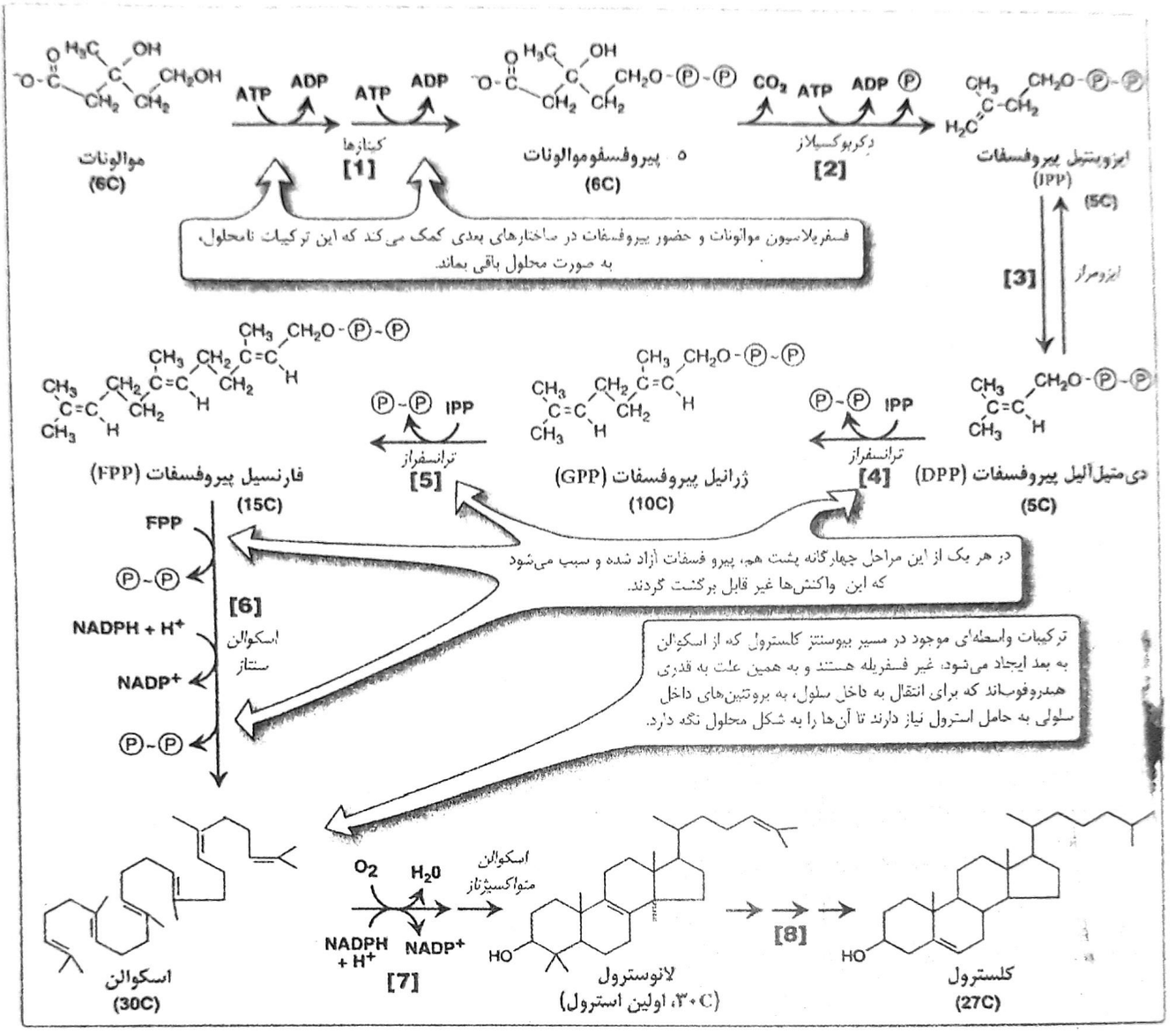
[۲] با جداشدن عامل کربوکسیل ملکول ۵ پیروفسفوموالونات، یک واحد ایزوپرنِ ۵ کربنه - **ایزوپنتنیل پیروفسفات**[2] (IPP) - ایجاد می‌شود. انجام این واکنش نیاز به ATP دارد. [توجه: IPP پیشساز خانواده‌ای از ملکول‌ها به نام **ایزوپرنوئیدها**[3] است که عملکردهای مختلف و گاهاً متضادی دارند. کلسترول، یک **ایزوپرنوئید استرولی** است. از جمله ایزوپرنوئیدهای غیراسترولی می‌توان به دولیکول[4] (ر.ک به صفحه ۲۷۶) و یوبی‌کوئینون[5] (کوآنزیم Q) اشاره کرد (ر.ک به صفحه ۱۴۱)].

[۳] IPP به فرم ایزومری خود که **۳ و ۳ دی‌متیل آلیل پیروفسفات**[6] (DPP) است تبدیل می‌شود.

[۴] IPP و DPP به یکدیگر متصل شده و **ژرانیل پیروفسفات**[7] (GPP) را که یک ترکیب ۱۰ کربنه است، می‌سازند.

[۵] یک ملکول IPP دیگر به GPP متصل شده و **فارنیسیل پیروفسفات**[8] (FPP) را که ۱۵ کربنه است تولید می‌کند. [توجه: پروسه "**پرنیلاسیون**[9]" مکانیسمی است که در آن یک پیوند کووالانس بین فارنیسیل و پروتئین‌های غشایی به وجود می‌آید. این فرآیند یکی از مکانیسم‌های

1- Rate-limiting step
2- Isopentenyl pyrophosphate
3- Isoprenoid
4- Dolichol
5- Ubiquinone
6- 3, 3-Dimethylallyl pyrophosphate
7- Geranyl pyrophosphate
8- Farnesyl pyrophosphate
9- Prenylation



شکل ۵-۱۸

سنتز کلسترول از موالونات.

اتصال پروتئین‌ها به غشای پلاسمایی است.]

[۶] دو ملکول FPP به یکدیگر متصل می‌شوند و با احیاشدن آن‌ها، یک ترکیب ۳۰ کربنه به نام **اسکوالن**[1] ایجاد می‌شود. البته به دنبال این اتصال، یک ملکول پیروفسفات نیز آزاد می‌گردد. [توجه: اسکوالن از ۶ زیر واحد **ایزوپرنوئید** ساخته شده است. از آنجایی که برای تبدیل هر ملکول موالونات به IPP، سه ملکول ATP تجزیه می‌شود، برای تولید یک اسکوالنِ متشکل از ۶ ایزوپرنوئید، ۱۸ ملکول ATP لازم است.]

1- Squalene

[۷] **اسکوالن** طی توالی مشخصی از واکنش‌ها به استرول **لانسترول**[1] تبدیل می‌شود. این واکنش‌ها توسط آنزیم‌هایی کاتالیز می‌شوند که به شبکه اندوپلاسمی صاف وابسته بوده و **NADPH** و اکسیژن ملکولی مصرف می‌کنند. با هیدروکسیله‌شدن **اسکوالن** ساختار آن حلقوی شده و به **لانسترول** تبدیل می‌شود.

[۸] تبدیل **لانسترول** به کلسترول طی چندین مرحله انجام می‌شود که در نتیجه آن‌ها، زنجیره ۳۰ کربنه به زنجیره ۲۷ کربنه تبدیل می‌شود. همچنین دو گروه متیل از کربن شماره ۴ برداشت شده، پیوند دوگانه از کربن ۸ به کربن ۵ منتقل می‌شود و پیوند دوگانه بین کربن‌های ۲۴ و ۲۵ نیز احیا می‌گردد. [توجه: این مسیرِ وابسته به ER، به واکنش‌های آنزیمی متعددی نیاز دارد. **سندرم اسمیت - لملی - اُپتیز (SLOS)**[2]، یک اختلال نسبتاً شایع در بیوسنتز کلسترول است که اتوزومال (کروموزومی غیرجنسی) مغلوب بوده و با نقص نسبی آنزیم *۷ - دهیدروکلسترول ۷ - ردوکتاز* ارتباط دارد. این آنزیم در جابه‌جایی محل پیوند دوگانه نقش دارد. SLOS یکی از اختلالات چند سیستمی است که منجر به بدشکلی‌های جنینی شده و با سنتز ناقص کلسترول ارتباط دارد].

د. تنظیم سنتز کلسترول

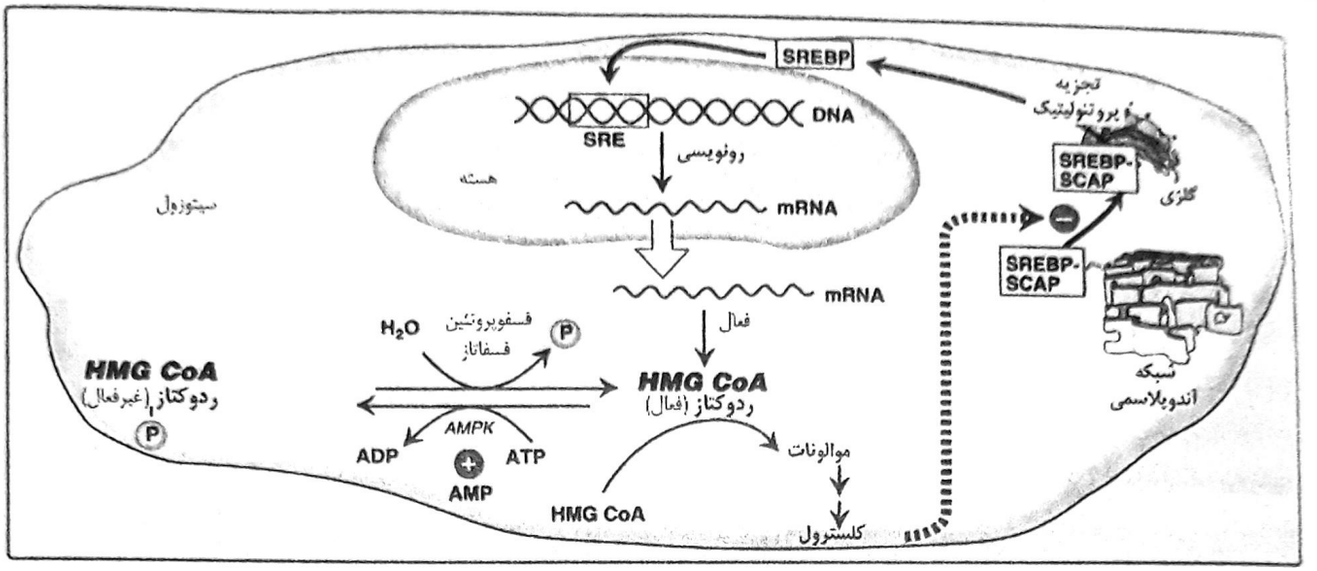
D. Regulation of cholesterol synthesis

HMG-CoA ردوکتاز که آنزیم **محدودکننده سرعت** واکنش نیز هست، محل اصلی کنترل بیوسنتز کلسترول محسوب می‌شود؛ به گونه‌ای که مکانیسم‌های کنترلی مختلف، از طریق کنترل این آنزیم فعالیت می‌کنند.

۱. تنظیم بیان ژن وابسته به استرول (Sterol-dependent regulation of gene expression:

بیان ژن *HMG-CoA ردوکتاز*، توسط فاکتور رونویسی SREBP-2 (**پروتئین -۲- اتصالی به توالی تنظیمی استرول**[3]) تنظیم می‌گردد. این فاکتور به محل سیس - اکتینگِ **توالی تنظیمی استرول**[4] (SRE) از ژن *ردوکتاز* متصل می‌شود. SREBP از پروتئین‌های داخل غشایی[5] ER است که با یکی دیگر از پروتئین‌های غشایی ER، یعنی پروتئین SCAP (**پروتئین فعال‌کننده تجزیه SREBP**[6]) ارتباط دارد. زمانی که سطح استرول درون سلول پایین باشد، **مجموعه SREBP-SACP** از ER خارج و به گلژی فرستاده

1- Lanosterol
2- Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS)
3- Sterol regulatory element-binding protein-2
4- Cis-acting sterol regulatory element
5- Integral protein
6- SREBP cleavage-activating protein



شکل ۶-۱۸

تنظیم HMG-CoA ردوکتاز. SRE = توالی تنظیمی استرول؛ SREBP = پروتئین‌های اتصالی به توالی تنظیمی استرول؛ SCAP = پروتئین فعال‌کننده تجزیه SREBP.

می‌شود. در گلژی، SREBP توسط دو پروتئاز تغییر یافته و یک قطعه محلول در آب حاصل می‌گردد. این قطعه وارد هسته شده، به **SRE** متصل می‌شود و نقش یک فاکتور رونویسی را ایفا می‌کند. نتیجه این اتفاق، افزایش تولید *HMG-CoA ردوکتاز* و به دنبال آن افزایش سنتز کلسترول است (شکل ۶-۱۸). اما اگر میزان استرول‌ها زیاد باشد، استرول‌ها به قطعهٔ "حساس به استرول[1]" که روی مولکول SCAP قرار دارد متصل شده و حتی اتصال SCAP به سایر پروتئین‌های غشایی را نیز القا می‌کند (**پروتئین‌های شاخص غشایی**[2]). این اتفاق موجب باقی‌ماندن مجموعه SCAP-SREBP در ER شده و مانع از فعال‌شدن فعال‌شدن SREBP می‌گردد و تنظیم منفی کلسترول به این صورت انجام می‌شود. (**مترجم: بدین معنی که قسمتی از SREBP که باید به SRE متصل شده و سنتز *HMG-CoA ردوکتاز* را القا نماید، تولید نشده و لذا اثر القایی برداشته شده و سنتز مهار می‌گردد**).

۲. تسریع تجزیه آنزیم در حضور استرول‌ها (Sterol-accelerated enzyme degradation): *آنزیم ردوکتاز*، یکی از پروتئین‌های داخل غشایی ER است که حساس به استرول[3] می‌باشد. زمانی که سطح استرول داخل سلولی بالاست، *ردوکتاز* به

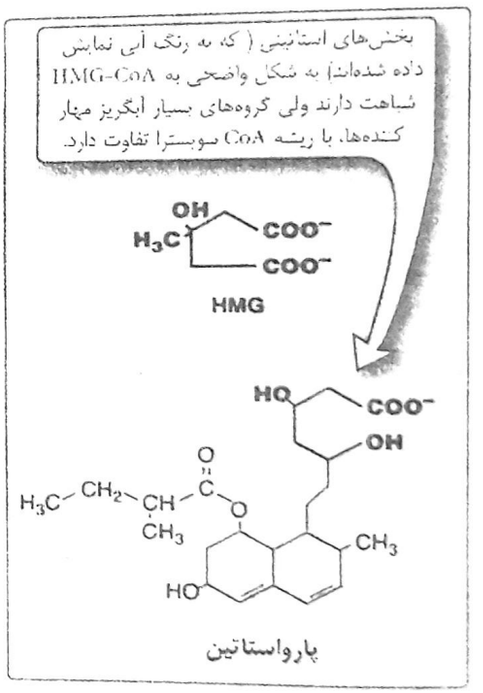
1- Sterol-sensing domain
2- Insig proteins
3- Sterol-sensing integral protein

پروتئین‌های شاخص غشایی متصل می‌گردد. این امر، سبب اتصال آنزیم به یوبی‌کوئتین[1] **(مترجم: یک پروتئین کروی با حدود ۷۶ اسید آمینه که پروتئین‌هایی که باید تجزیه شوند از طریق این پروتئین در پروتئازوم تجزیه می‌گردند)** و تجزیه ردوکتاز توسط پروتئازوم می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۹۸).

۳. **فسفریله و دفسفریله‌شدن غیروابسته به استرول (Sterol-independent phosphorylation/dephosphorylation):** تنظیم فعالیت آنزیم *HMG-CoA* ردوکتاز به صورت کووالان توسط آنزیم‌های پروتئین کیناز *فعال شونده توسط آدنوزین مونوفسفات*[2] (AMPK، ر.ک به صفحه ۳۰۱) و فسفوپروتئین فسفاتاز انجام می‌شود (ر.ک شکل ۶-۱۸). **فرم فسفریله آنزیم** HMG-CoA ردوکتاز غیرفعال و فرم غیر فسفریله آن فعال می‌باشد. [توجه: AMPK توسط AMP فعال می‌گردد. بنابراین درست همانند سنتز اسیدهای چرب، میزان سنتز کلسترول نیز با کاهش دسترسی به ATP، کاهش می‌یابد.]

۴. **تنظیم هورمونی (Hormonal regulation):** مقدار (و به تبع آن فعالیت) *HMG-CoA* ردوکتاز توسط هورمون‌ها کنترل می‌شود. به این صورت که افزایش میزان **انسولین** و **تیروکسین** سبب تنظیم مثبت بیان ژن *HMG-CoA* ردوکتاز می‌گردد ولی **گلوکاگون** و **گلوکوکورتیکوئیدها** تأثیر معکوس دارند.

۵. **مهار توسط داروها (Inhibition by drugs): داروهای استاتینی***[3] (**آتورواستاتین**[4]، **فلوواستاتین**[5]، **لوواستاتین**[6]، **پراواستاتین**[7]، **رزواستاتین**[8] و **سیم‌استاتین**[9]) از نظر ساختاری به HMG-CoA شبیه هستند (آنالوگ ساختاری) پس با HMG-CoA رقابت کرده و سبب مهار برگشت‌پذیر آنزیم *HMG-CoA* ردوکتاز می‌گردند (شکل ۷-۱۸). این داروها برای **کاهش دادن سطح کلسترول** در بیمارانی که مبتلا به هایپرکلسترولمی[10] **(مترجم: افزایش کلسترول تام خون)** هستند، کاربرد دارند.



شکل ۷-۱۸
شباهت ساختاری HMG و پاراواستاتین. پاراواستاتین یک داروی بالینی مفید برای کاهش دادن کلسترول است و از خانواده استاتین‌ها می‌باشد.

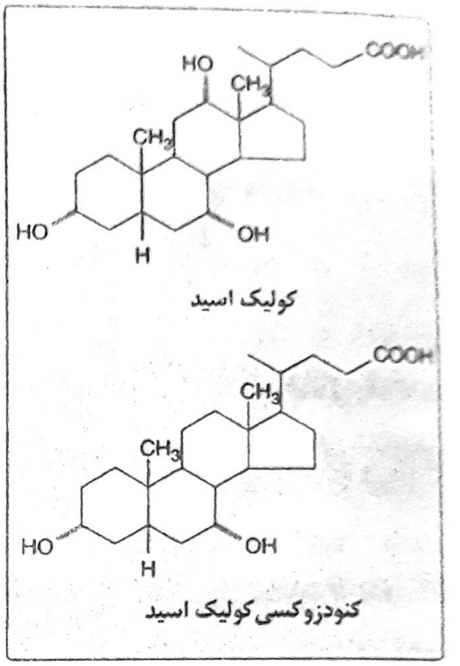
* برای کسب اطلاعات بیشتر در رابطه با داروهای استاتینی و داروهای دیگری که در درمان هایپرکلسترولمی استفاده می‌شوند به فصل ۲۱ از کتاب Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology مراجعه کنید.

1- Ubiquitination
2- AMP-activated protein kinase
3- Statin drugs
4- Atorvastatin
5- Fluvastatin
6- Lovastatin
7- Pravastatin
8- Rosuvastatin
9- Simvastatin
10- Hypercholesterolemia

IV. تجزیه کلسترول

IV. DEGRADATION OF CHOLESTEROL

در انسان، ساختار حلقه‌ای کلسترول نمی‌تواند به CO_2 و H_2O تجزیه شود؛ بلکه هسته‌های استرولی آن بدون تغییر و به صورت دست نخورده، به **نمک‌ها و اسیدهای صفراوی** تبدیل شده و از طریق مدفوع **دفع**[1] می‌گردند. ترشح کلسترول به صفرا نیز سبب انتقال آن به روده و دفع کلسترول می‌شود. مقداری از کلسترول موجود در روده‌ها پیش از دفع، توسط باکتری‌ها دستخوش تغییراتی می‌شوند؛ و محصول عمده این تغییرات **کوپروستانول**[2] و **کولستانول**[3] است که اشکال احیا شده کلسترول بوده و ایزومر یکدیگر نیز هستند. این دو ماده به همراه کلسترول، بخش اعظم **استرول‌های خنثیِ موجود در مدفوع**[4] را تشکیل می‌دهند.



شکل ۸-۱۸
اسیدهای صفراوی.

V. اسیدهای صفراوی و نمک‌های صفراوی

V. BILE ACIDS AND BILE SALTS

صفرا مخلوطی آبکی از مواد آلی و معدنی است. از نظر کمیت، **فسفاتیدیل کولین** (لستین. ر.ک به صفحه ۳۲۸) و **نمک‌های صفراوی** (اسیدهای صفراوی کونژوگه) مهم‌ترین اجزای آلی موجود در صفرا هستند. صفرا پس از ساخته‌شدن در کبد، یا به صورت مستقیم (از طریق مجرای اصلی صفراوی) به دوازدهه تخلیه می‌شود و یا (در صورتی که بلافاصله برای هضم به صفرا نیازی نباشد) داخل کیسه صفرا ذخیره می‌گردد.

الف. ساختار اسیدهای صفراوی

A. Structure of the bile acids

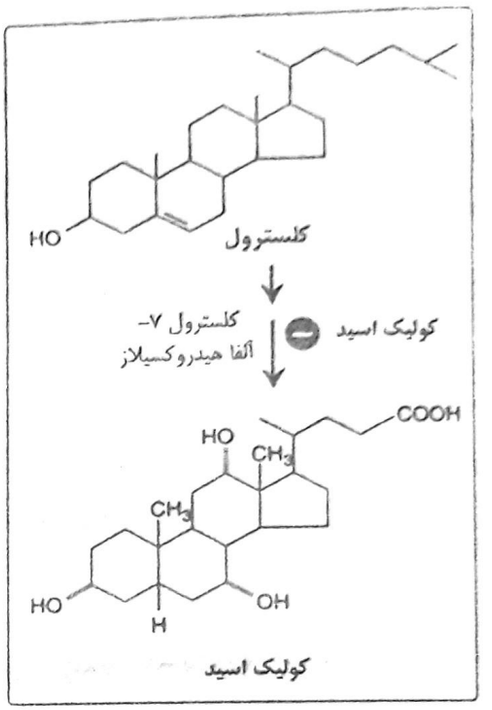
اسیدهای صفراوی دارای ۲۴ کربن، دو یا سه گروه هیدروکسیل و یک زنجیره جانبی می‌باشند که زنجیره جانبی آن‌ها به یک گروه کربوکسیل ختم می‌شود. pK_a گروه کربوکسیل حدود ۶ است؛ پس در pH فیزیولوژیک به طور کامل یونیزه نمی‌شود، و به همین علت این مواد "**اسیدهای صفراوی**" نامیده می‌شوند. اسیدهای صفراوی **دوگانه دوست**[5] هستند زیرا گروه هیدروکسیل آن‌ها جهت‌گیری آلفا داشته[6] (نسبت به صفحهٔ حلقه‌ها، در زیر قرار می‌گیرند) اما گروه‌های متیل، جهت‌گیری بتا[7] دارند (در بالای صفحه حلقه‌ها قرار می‌گیرند). بنابراین ملکول‌ها هم چهره قطبی و هم چهره غیرقطبی خواهند داشت و به همین علت است که نقش **گروه‌های**

1- Excrete
2- Coprostanol
3- Cholestanol
4- Neutral fecal sterol
5- Amphipathic
6- α in orientation
7- β in orientation

امولسیفیه‌کننده[1] را در روده ایفا می‌کنند. یعنی به آماده‌سازی **تری‌آسیل گلیسرول‌های (TAG) غذایی** و سایر لیپیدهای مخلوط کمک می‌کنند تا توسط آنزیم‌های گوارشی پانکراس تجزیه شوند.

B. Synthesis of bile acids ب. سنتز اسیدهای صفراوی

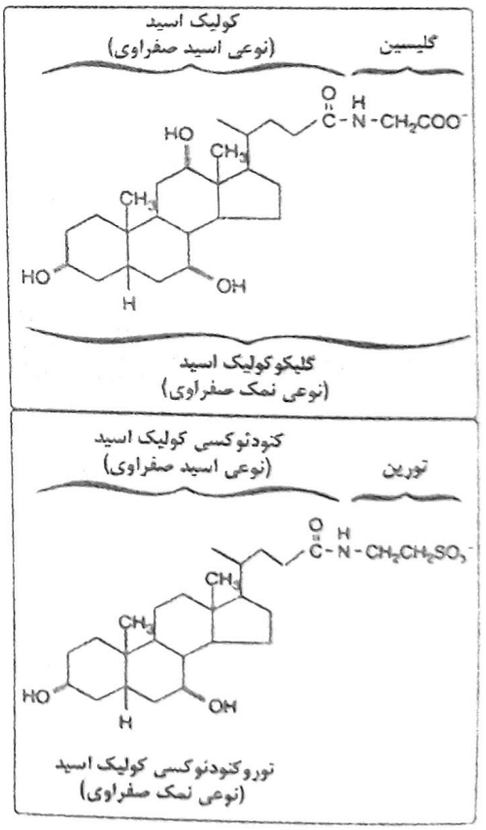
اسیدهای صفراوی در کبد سنتز می‌شوند. این فرآیند چند مرحله‌ای بوده و چندین اندامک در آن نقش دارند. به گونه‌ای که: گروه‌های هیدروکسیل به مکان‌های خاصی از ساختار استروئید متصل می‌شوند؛ پیوند دوگانهٔ حلقه B احیا شده؛ زنجیره هیدروکربنی به اندازه سه کربن کوتاه می‌شود و یک گروه کربوکسیل به انتهای زنجیره اضافه می‌گردد. **اسید کولیک** (دارای سه عامل OH[2])؛ و **اسید کنودزوکسی کولیک**[3] (دارای دو گروه OH[4]؛ شکل ۸-۱۸) که بیشترین محصولات تولیدی هستند، اسیدهای صفراوی "**اولیه**[5]" نامیده می‌شوند. [توجه: انتقال گروه هیدروکسیل به کربن شماره ۷ از هسته استروئیدی، مرحلهٔ محدودکننده سرعت در ساخت اسیدهای صفراوی است و توسط آنزیم *کلسترول ۷ - آلفا هیدروکسیلاز* کاتالیز می‌شود. این آنزیم، یک آنزیم سیتوکروم P450 مرتبط با ER[6] است که تنها در کبد یافت شده و تنظیم کاهشی آن توسط **اسید کولیک** انجام می‌شود (شکل ۹-۱۸)].



شکل ۹-۱۸
سنتز اسید کولیک که یک اسید صفراوی است.

C. Synthesis of bile salts ج. سنتز نمک‌های صفراوی

پیش از آن که اسیدهای صفراوی کبد را ترک کنند، به ملکول **گلایسین**[7] یا **تورین**[8] (که محصول نهایی متابولیسم سیستئین است) **متصل** می‌شوند[9]. این اتصال به شکل پیوند آمیدی بوده و بین گروه کربوکسیل نمک صفراوی و گروه آمینیِ ترکیب اضافه شده، انجام می‌گیرد. ترکیبات تازه ساخته شده شامل **اسید گلیکوکولیک**[10] و **اسید گلیکوکنودزوکسی کولیک**[11] و همچنین **اسید توروکولیک**[12] و **اسید توروکنودزوکسی کولیک**[13] می‌باشند (شکل ۱۰-۱۸). نسبت فرم گلایسین به فرم تورین در صفرا حدوداً سه به یک است. در صورت اضافه‌شدن تورین به اسید صفراوی، گروه اضافه شده سولفونات خواهد بود ولی اگر گلایسین به ساختار اولیه متصل گردد، یک گروه کربوکسیل با pK_a پایین‌تر به ملکول اضافه شده است؛ اما هر دوی این گروه‌ها (کربوکسیل و سولفونات) در pH فیزیولوژیک کاملاً یونیزه می‌گردد (بار منفی می‌گیرند) بنابراین (به علت



شکل ۱۰-۱۸
نمک‌های صفراوی. (به کلمه "کولیک" در اسامی دقت کنید).

1- Emulsifying agents
2- Triol
3- Chenodeoxycholic
4- Diol
5- Primary bile acid
6- ER-associated cytochrome P450
7- Glycine
8- Taurine
9- Conjugate
10- Glycocholic acid
11- Glycochenodeoxycholic acid
12- Taurocholic acid
13- Taurochenodeoxycholic acid

یونیزه‌شدن این ترکیبات در pH فیزیولوژیک) به **ترکیبات کونژوگه** (اسیدهای صفراوی متصل به گلایسین و تورین) **نمک‌های صفراوی** می‌گویند. **ماهیت دوگانه دوست**[1] نمک‌های صفراوی تقویت شده‌تر است، از همین روی نمک‌ها نسبت به اسیدهای صفراوی، پاک‌کننده‌های (دترژنت[2]) مؤثرتری هستند. در نتیجه، تنها **نوع کونژوگه** (که همان **نمک صفراوی** است) در صفرا وجود دارد. افرادی که دارای نقص‌های ژنتیکی در تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی هستند، می‌توانند با مصرف نوع برونزاد[3] **اسید کنودزوکسی کولیک** درمان شوند.

بخش عمده کلسترول از طریق ساخت نمک‌های صفراوی دفع می‌شود؛ زیرا این مواد هم محصول متابولیکی کلسترول هستند و هم موجب محلول شدن کلسترول در صفرا می‌شوند.

د. تأثیر فلور روده‌ای بر نمک‌های صفراوی

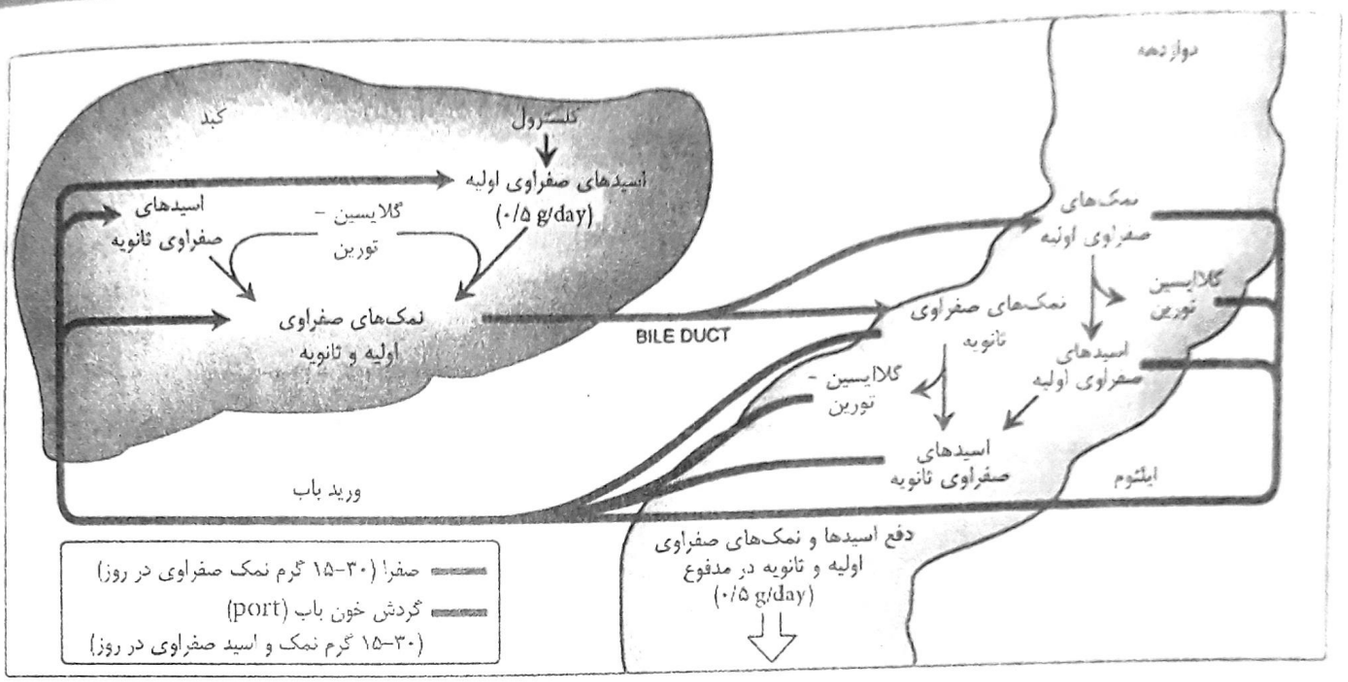
D. Action of intestinal flora on bile salts

باکتری‌های روده‌ای می‌توانند با برداشت تورین و گلایسین از نمک‌های صفراوی، مجدداً اسیدهای صفراوی را تولید کنند. آن‌ها همچنین با برداشت گروه هیدروکسیل، می‌توانند **اسیدهای صفراوی اولیه** را به **اسیدهای صفراوی ثانویه** تبدیل نمایند یعنی تولید **اسید دزوکسی کولیک** از **اسید کولیک** و یا ساخت **اسید لیتوکولیک** از **اسید کنودزوکسی کولیک** (شکل ۱۱-۱۸).

هـ گردش روده‌ای - کبدی E. Enterohepatic circulation

نمک‌های صفراوی که به داخل روده ترشح شده‌اند به صورت بسیار مؤثری بازجذب شده (بیش از ۹۵٪) و مجدداً مورد استفاده قرار می‌گیرند. کبد نیز اسیدهای صفراوی اولیه و ثانویه را به تورین و گلایسین متصل کرده و آن‌ها را به نمک‌های صفراوی تبدیل و سپس به صفرا ترشح می‌نماید. مخلوط اسیدهای صفراوی و نمک‌های صفراوی به طور عمده در ایلئوم و به روش هم انتقالی Na^+ - نمک صفراوی، توسط یک کوترانسپورتر جذب می‌شوند. آن‌ها به صورت فعال از سلول‌های مخاط ایلئوم به جریان خون باب[4] منتقل شده و سپس سلول‌های کبدی[5] توسط شکل مشابهی[6] از همان کوترانسپورتر، آن‌ها را به صورت مؤثری از خون برداشت می‌کنند. [توجه: اسیدهای صفراوی آب‌گریز هستند پس در خون به ملکول حامل نیاز

1- Enhanced amphipathic nature
2- Detergent
3- Exogenous
4- Port
5- Hepatocyte
6- Isoform of the cotransporter



شکل ۱۱-۱۸

گردش روده‌ای - کبدی اسیدهای صفراوی و نمک‌های صفراوی.

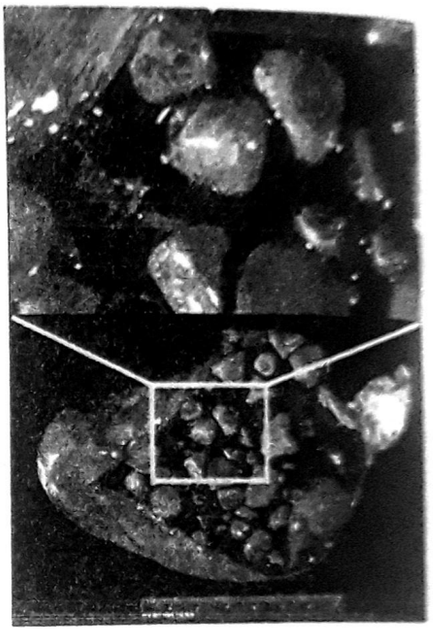
دارند. آلبومین همان گونه که اسیدهای چرب را از طریق تشکیل یک مجموعه غیرکووالانسی در خون حمل می‌کند، اسیدهای صفراوی را نیز حمل می‌نماید (ر.ک به صفحه ۲۹۷)]. این چرخه، یعنی: ترشح نمک‌های صفراوی به صفرا، انتقالشان به دوازدهه و تبدل آن‌ها به اسیدهای صفراوی در همان محل (دوازدهه)، جذب آن‌ها در ایلئوم، و متعاقباً بازگشتشان به کبد به شکل مخلوطی از اسیدها و نمک‌های صفراوی؛ **گردش روده‌ای - کبدی** نامیده می‌شود (ر.ک به شکل ۱۱-۱۸). روزانه بین ۱۵ تا ۳۰ گرم از نمک‌های صفراوی، از کبد به دوازدهه ترشح می‌شوند ولی تنها حدود ۰/۵ گرم (کمتر از ۳٪) همراه مدفوع دفع می‌گردند. پس برای جایگزین‌کردن نمک‌های صفراویِ از دست رفته، تنها باید حدود ۰/۵g/ady اسید صفراوی در کبد ساخته شود. **عوامل جداکننده**[1] اسیدهای صفراوی مانند **کلستیرامین**[2]، در روده به اسیدهای صفراوی متصل شده و با ممانعت از بازجذب آن‌ها، سبب افزایش دفع اسیدهای صفراوی می‌شوند. این مواد در درمان **هایپرکلسترولمی**[3] استفاده می‌شوند، زیرا حذف اسیدهای صفراوی از گردش روده‌ای - کبدی، مانع از مهارشدن سنتز اسیدهای صفراوی در کبد شده و بدین طریق کلسترول اضافی را صرف سنتز اسیدهای صفراوی می‌کند. [توجه: فیبرهای و رشته‌های غذایی نیز به اسیدهای صفراوی

1- Sequestrants
2- Cholestyramine
3- Hypercholesterolemia

متصل شده و سبب افزایش ترشح اسیدهای صفراوی می‌گردند. ر.ک به صفحه ۵۷۵)].

و. کمبود نمک‌های صفراوی: سنگ صفراوی

F. Bile salt deficiency: cholelithiasis



شکل ۱۲-۱۸
کیسه صفرا حاوی سنگ‌های صفراوی.

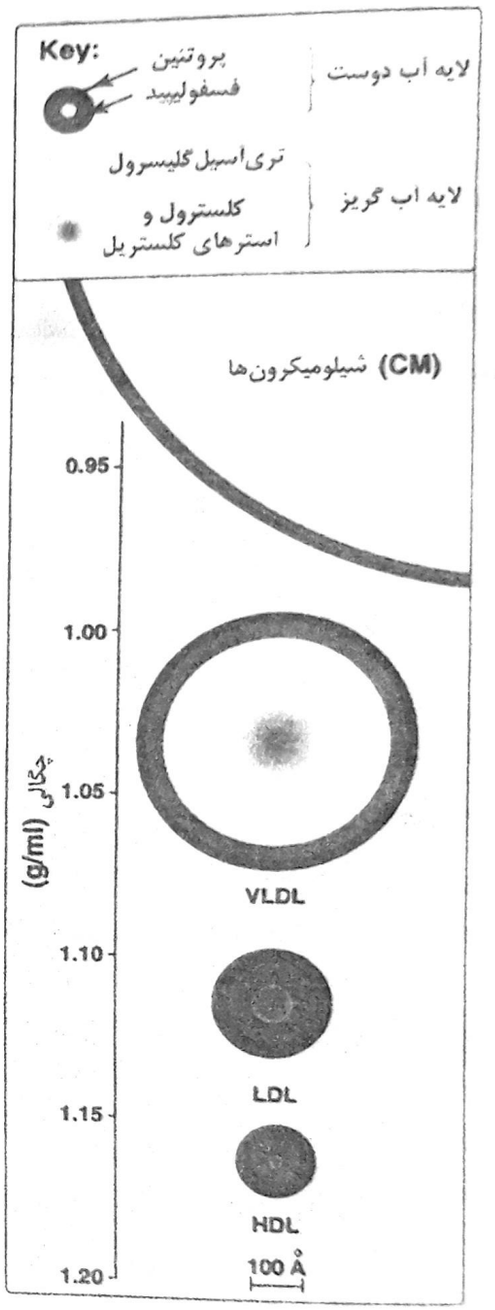
انتقال کلسترول از کبد به صفرا باید همزمان با ترشح فسفولیپید **و نمک‌های صفراوی**[1] باشد، زیرا این همراهی و همزمانی خود تحریک‌کننده و تشدیدکننده انتقال کلسترول است. کلسترولِ انتقال یافته به صفرا، متناسب با میزان نمک‌های صفراوی و فسفاتیدیل کولینِ موجود در صفرا به حالت محلول در می‌آید؛ پس اگر این فرآیند دو قسمتی دچار اشکال شود، (یعنی ورود کلسترول به کیسه صفرا بیش از ظرفیت انحلال آن باشد) ممکن است کلسترول در کیسه صفرا ته‌نشین شده و بیماری سنگ کلسترولی کیسه صفرا[2] ایجاد گردد. (شکل ۱۲-۱۸). این اختلال عموماً به دنبال کاهش اسیدهای صفراویِ موجود در صفرا رخ می‌دهد که ممکن است به علل زیر اتفاق بیافتد: ۱) اختلال شدید در جذب اسیدهای صفراوی از روده، که در بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید ایلئوم دیده می‌شود؛ ۲) انسداد مجاری صفراوی که موجب اختلال در گردش روده‌ای - کبدی می‌گردد؛ ۳) اختلال شدید در عملکرد کبد که منجر به کاهش تولید نمک‌های صفراوی و یا بروز اختلالات دیگری در تولید صفرا می‌شود؛ و یا ۴) افزایش تنظیم منفی سنتز اسیدهای صفراوی که به علت افزایش سرعت بازیافت اسیدهای صفراوی رخ می‌دهد. سنگ صفرا می‌تواند حاصل افزایش ترشح کلسترول به صفرا باشد و که این وضعیت در هنگام استفاده از فیبرات[3] نیز مشاهده می‌شود. (مترجم: **فیبرات و سبزیجات که دارای فیبر هستند می‌توانند کلسترول به خود گرفته و دفع نماید پس یک راه درمان، استفاده از سبزیجات و فیبرات است**) [توجه: فیبرات‌ها، از جمله گمفیبروزیل[4]، از مشتقات اسید فیبریک می‌باشند. این مواد از طریق تنظیم مثبت (افزایشی) بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب، سبب کاهش سطح تری‌آسیل گلیسرول در خون می‌شوند.] امروزه، درمان رایج این بیماری، کوله‌سیستکتومی به روش لاپاروسکوپی[5] (برداشتن کیسه صفرا به شیوه جراحی از طریق ایجاد یک شکاف باریک) می‌باشد. اما در مورد بیمارانی که نمی‌توانند تحت جراحی قرار بگیرند، اسید کنودئوکسی کولیک (مترجم: **این اسید یک جزء اسیدهای صفراوی است که باعث محلول‌شدن کلسترول شده و لذا مانع رسوب کلسترول در کیسه صفرا می‌گردد**) خوراکی[6] تجویز می‌شود که سطح اسیدهای صفراوی بدن را افزایش می‌دهد. با این کار سنگ‌های

1- Bile salt
2- Cholelithiasis
3- Fibrate
4- Gemfibrozil
5- Laparoscopic cholecystectomy
6- Oral

کیسه صفرا به صورت تدریجی (طی چند ماه تا چند سال) حل می‌شوند.

VI. لیپوپروتئین‌های پلاسما
VI. PLASMA LIPOPROTEINS

لیپوپروتئین‌های پلاسما، ترکیب‌های ماکروملکولی کروی شکلی هستند که از لیپیدها و پروتئین‌های خاصی (آپولیپوپروتئین‌ها یا آپوپروتئین‌ها) تشکیل شده‌اند. ذرات لیپوپروتئینی شامل **شیلومیکرون‌ها (CM)**، **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار کم (VLDL)**، **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی کم (LDL)** و **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی زیاد (HDL)** می‌باشد. هر کدام از این مولکول‌ها از نظر جزء لیپیدی، پروتئینی، اندازه، چگالی (شکل ۱۳-۱۸) و منشأ با دیگری تفاوت دارند. لیپوپروتئین‌ها دو نقش مهم دارند: ۱) باعث می‌شوند محتویات لیپیدی‌شان حین جابه‌جایی درون پلاسما به صورت محلول باقی بمانند و ۲) یک مکانیسم کارآمد جهت انتقال محتویات لیپیدی به بافت‌ها (و همچنین خروج از بافت‌ها) ایجاد می‌کند. این سیستم انتقالی در حیوانات بهتر از انسان عمل می‌کند بنابراین در انسان رسوب تدریجی لیپیدها – خصوصاً **کلسترول** – در بافت‌ها اتفاق می‌افتد. این فرآیند (به ویژه اگر رسوب تدریجی لیپیدها منجر به تشکیل پلاک شود) باعث تنگ‌شدن عروق خونی (**تصلب شرایین**[1]) شده و به صورت بالقوه، تهدیدکننده حیات خواهد بود.

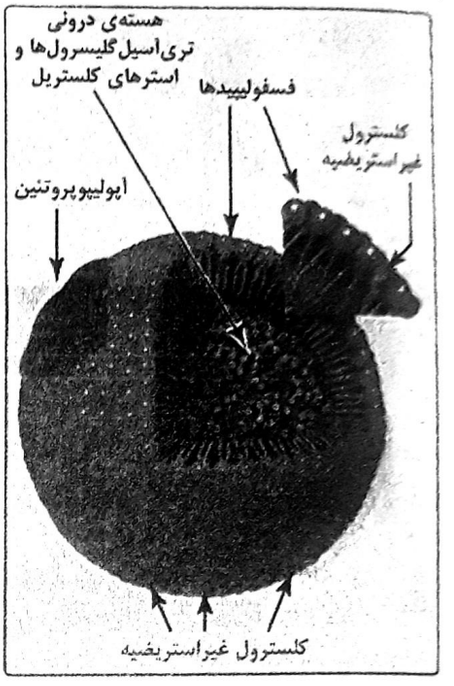


شکل ۱۳-۱۸
اندازه و چگالی نسبی لیپوپروتئین‌های موجود در سرم. هر خانواده از لیپوپروتئین‌ها از منظر اندازه و چگالی در بازه خاصی قرار می‌گیرد؛ این تصویر مقادیر طبیعی را نشان می‌دهد. عرض حلقه‌ها، سهم هر جزء را نشان می‌دهد [توجه: هر چند کلسترول و استرهای آن به عنوان جزئی در مرکز هر ذره نمایش داده شده است؛ اما از نظر فیزیکی، کلسترول یک ترکیب سطحی است. این در حالی است که استرهای کلسترول نسبت به لیپوپروتئین‌ها، در قسمت‌های داخلی‌تر قرار می‌گیرند.]

الف. ترکیب لیپوپروتئین‌های پلاسما
A. Composition of plasma lipoproteins

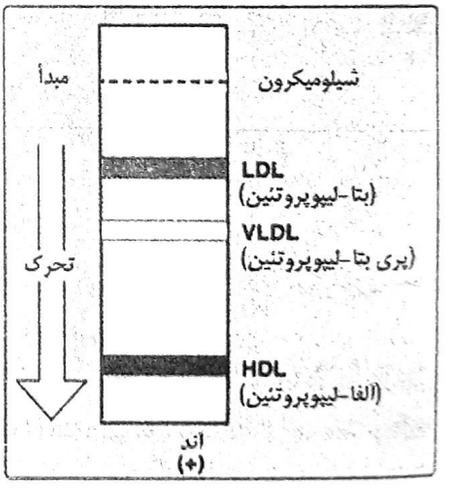
لیپوپروتئین‌ها از یک هسته لیپیدی خنثی (حاوی **تری آسیل گلیسرول** و **استرهای کلسترول**) ساخته شده‌اند که با لایه‌ای سطحی از جنس آپولیپوپروتئین‌های دوگانه دوست، **فسفولیپید** و **کلسترول** استریفیه نشده (آزاد) احاطه شده‌اند. (شکل ۱۴-۱۸) این ترکیبات دوگانه دوست به گونه‌ای قرار گرفته‌اند که بخش‌های قطبی آن‌ها بر سطح لیپوپروتئین‌ها جای بگیرد. بنابراین، این ذرات در محلول‌های مائی، محلول می‌باشند. تری آسیل گلیسرول‌ها و کلسترول‌هایی که توسط لیپوپروتئین‌ها حمل می‌شوند، یا از رژیم غذایی دریافت شده‌اند (منبع برونزاد[2]) و یا به صورت *de novo* (منبع درونزاد[3]) ساخته می‌شوند [توجه: لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌های ذرات لیپوپروتئینی، دائماً با یکدیگر تعویض می‌گردند؛ بنابراین محتویات لیپیدی و آپولیپوپروتئینی هر کلاس از این ذرات، می‌تواند تا حدودی متغییر باشد.]

1- Atherosclerosis
2- Exogenous
3- Endogenous



شکل ۱۴-۱۸
ساختار یک ذره لیپوپروتئینی طبیعی.

۱. اندازه و چگالی ذرات لیپوپروتئینی (Size and density of lipoprotein particles): شیلومیکرون‌ها، ذراتی لیپوپروتئینی با کمترین چگالی و بزرگ‌ترین اندازه هستند که بیشترین درصد لیپیدها و کمترین درصد پروتئین‌ها را دارند. **VLDL** و **LDLها** بسیار چگال‌تر بوده و نسبت پروتئین به لیپید در آن‌ها بیشتر است. ذرات **HDL** بیشترین چگالی را دارند. همان طور که در شکل ۱۵-۱۸ نشان داده شده است، لیپوپروتئین‌های پلاسما را می‌توان براساس **تحرک الکتروفورتیک** از یکدیگر تفکیک کرد **(مترجم: الکتروفورز روشی است که بدین وسیله ترکیبات برحسب بار الکتریکی و اندازه در یک میدان الکتریکی از همدیگر جدا می‌شوند. امروزه بسیاری از ترکیبات به خصوص پروتئین‌های مواد بیولوژیک با این روش جداسازی می‌شوند)**. از طرفی به روش اولتراسانتریفیوژ نیز می‌توان لیپوپروتئین‌ها را براساس چگالی از یکدیگر جدا نمود. **(مترجم: اولتراسانتریفیوژ دستگاهی است که براساس گریز از مرکز، با سرعت زیاد ترکیبات را برحسب وزن مخصوص و سبکی و سنگینی از همدیگر جدا می‌نماید)**.



شکل ۱۵-۱۸
تحرک الکتروفورتیک لیپوپروتئین‌های پلاسما. اگر از اولتراسانتریفیوژ به عنوان روش جداسازی استفاده کنیم، محل LDL و VLDL جابه‌جا خواهد شد.

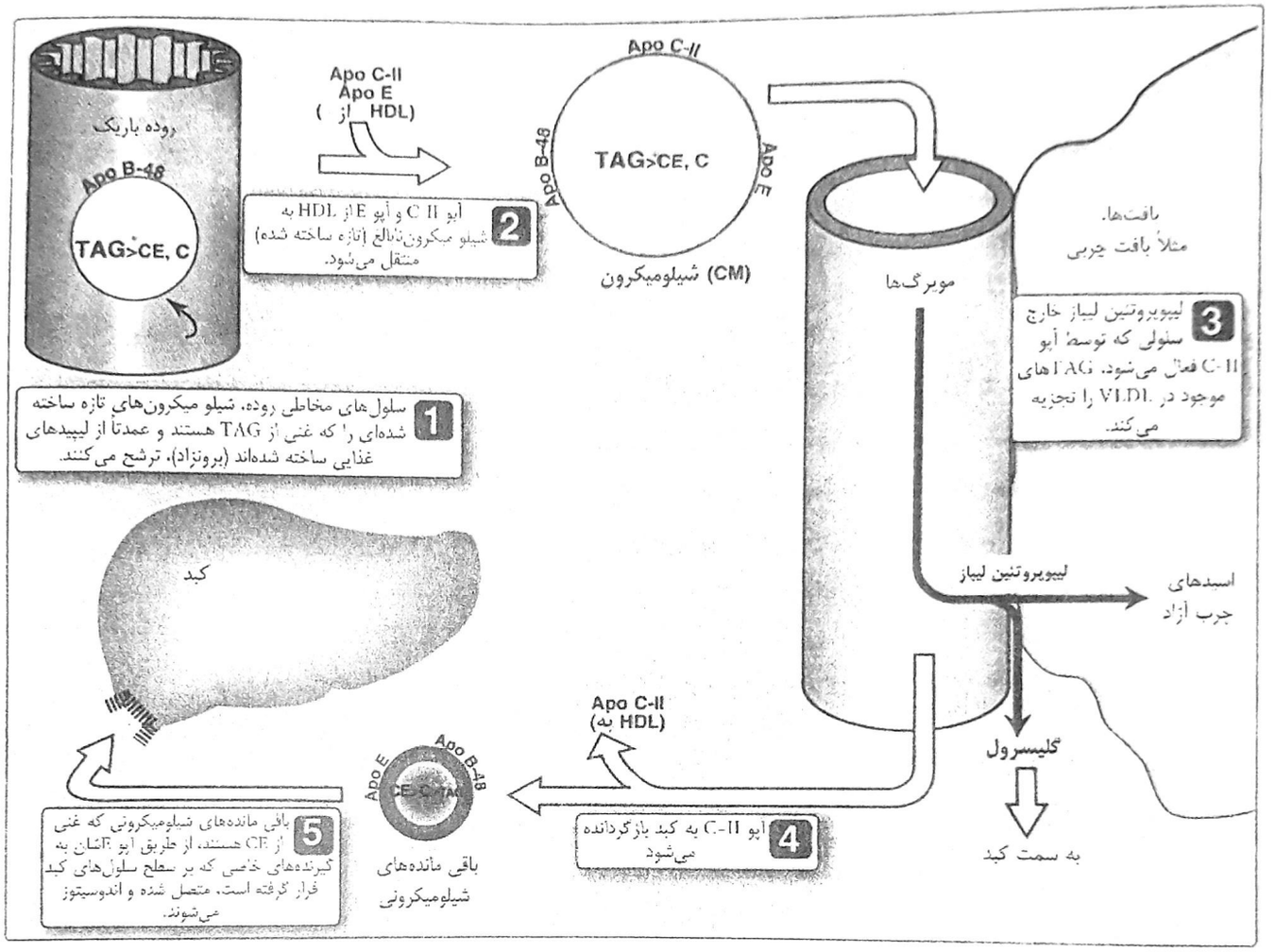
۲. آپولیپوپروتئین‌ها (Apolipoproteins; Apo): آپولیپوپروتئین‌های ذرات لیپوپروتئینی، نقش‌های گوناگونی برعهده دارند از جمله تأمین جایگاه شناسایی برای گیرنده‌های سطح سلولی و داشتن نقش فعال‌کننده یا کوآنزیمی برای آنزیم‌هایی که در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها نقش دارند. بعضی از آپولیپوپروتئین‌ها، جزئی ضروری در ساختار ذرات لیپوپروتئینی محسوب می‌شوند به گونه‌ای که نمی‌توان آن‌ها را از ساختار ذرات لیپوپروتئینی حذف کرد. (در واقع لیپوپروتئین‌ها، بدون این ذرات آپولیپوپروتئینی اصلاً ساخته نمی‌شوند.) این در حالی است که برخی از آپولیپوپروتئین‌های دیگر می‌توانند آزادانه بین لیپوپروتئین‌ها جابه جا شوند. آپولیپوپروتئین‌ها براساس ساختار و عملکرد به پنج **کلاس اصلی** تقسیم می‌شوند (کلاس‌های A تا E). که اکثراً، زیر کلاس‌هایی هم دارند مثلاً آپولیپوپروتئین یا apo A-I و apo C-II [توجه: عملکردهای همه آپولیپوپروتئین‌ها (apo) هنوز شناخته نشده است].

ب. متابولیسم شیلومیکرون‌ها

B. Metabolism of chylomicrons

تجمع اجزای تشکیل‌دهنده **شیلومیکرون‌ها**[1] و ساخت آن‌ها در **سلول‌های**

1- Assembly of chylomicrons



شکل ۱۶-۱۸

متابولیسم شیلومیکرون‌ها. CM= شیلومیکرون؛ TAG=تری آسیل گلیسرول؛ C= کلسترول؛ CE= استرهای کلسترول. apoB-48، apoC-II و apoE آپولیپوپروتئین‌هایی هستند که به عنوان اجزای مخصوص لیپوپروتئین‌های پلاسما شناخته می‌شوند. لیپوپروتئین‌ها با مقیاس واقعی ترسیم نشده‌اند (برای دیدن جزئیات اندازه و چگالی لیپوپروتئین‌ها به شکل ۱۳-۱۸ مراجعه کنید).

مخاطی روده[1] انجام می‌شود. شیلومیکرون‌ها، موادی از قبیل **تری‌آسیل گلیسرول‌های** (TAG) غذایی، **کلسترول** (CE)، ویتامین‌های محلول در چربی و استرهای کلسترول (CE) (به اضافهٔ لیپیدهایی که در سلول‌های مخاطی روده سنتز می‌شوند) را به بافت‌های محیطی انتقال می‌دهند (شکل ۱۶-۱۸) [توجه: ۹۰٪ لیپیدهای موجود در شیلومیکرون‌ها از نوع TAG است].

۱. سنتز آپولیپوپروتئین‌ها (Synthesis of apolipoproteins):
آپولیپوپروتئین B-48 مخصوص شیلومیکرون‌ها است؛ سنتز آن در

1- Intestinal mucosal cells

شبکه اندوپلاسمی خشن سلول‌های مخاطی روده آغاز شده و در حین عبور از **RER و دستگاه گلژی**، گلیکوزیله می‌گردد. [توجه: علت نام‌گذاری **apoB-48** این است که این پروتئین از سمت N - انتهایی، تنها ۴۸٪ از پروتئینی را که ژن B کد می‌کند، داراست. در واقع apoB-100 که در کبد ساخته می‌شود (و در VLDL و LDL موجود است) تمام بخش‌هایی را که ژن apo B کد می‌کند، دارد. در طی تغییرات پس از رونویسی[1] (ر.ک به صفحه ۷۱۳) با تبدیل‌شدن یک سیتوزین به یوراسیل در mRNAی مربوط به فرم روده‌ای apoB-100، یک کدون بی‌معنی[2] (ر.ک به صفحه ۶۷۵) ایجاد می‌شود که سبب می‌گردد تنها ۴۸٪ از mRNA ترجمه شود].

۲. تجمع اجزا و ساخت شیلومیکرون‌ها (Assembly of chylomicrons): آنزیم‌هایی که در سنتز تری‌آسیل گلیسرول‌ها (TAG) کلسترول (FC) و فسفولیپیدها (PL) نقش دارند، در شبکه اندوپلاسمی صاف قرار گرفته‌اند. برای تجمع آپولیپوپروتئین‌ها و ساخت شیلومیکرون، **پروتئین میکروزومی حامل تری‌آسیل گلیسرول**[3] (MTP؛ ر.ک به صفحه ۲۹۲) مورد نیاز است که لیپیدها را به **apoB-48** متصل می‌کند. پس از این اتصال، مواد از شبکه اندوپلاسمی به گلژی منتقل شده و در گلژی، به صورت وزیکول‌های ترشحی بسته‌بندی می‌شوند. سپس وزیکول به غشای پلاسمایی متصل و با آن ادغام می‌گردد، که باعث می‌شود لیپوپروتئین‌ها آزاد شده و با ورود به سیستم لنفاوی، نهایتاً وارد خون گردند.

۳. تغییرات ذرات شیلومیکرونی نابالغ (Modification of nascent chylomicron particles): به ذرات شیلومیکرونی که از سلول‌های مخاطی روده آزاد می‌شوند، شیلومیکرون‌های "نوزاد" یا "نابالغ[4]" می‌گویند زیرا هنوز از نظر عملکردی کامل نیستند. این ذرات پس از ورود به پلاسما به سرعت تغییر یافته و به آپولیپوپروتئین‌های E (که توسط گیرنده‌های کبدی شناخته می‌شود) و C متصل می‌گردند. apoC حاوی apoC-II نیز می‌باشد که برای فعال‌شدن *آنزیم لیپوپروتئین لیپاز* (*LPL*، آنزیمی که وظیفهٔ تجزیه تری‌آسیل گلیسرول‌های موجود در شیلومیکرون‌ها را بر عهده دارد) ضروری است. (ر.ک به عنوان بعدی). منبع این آپولیپوپروتئین‌ها، HDL موجود در گردش خون است. (ر.ک به شکل ۱۶-۱۸).

1- Posttranscriptional editing
2- Nonsense
3- Microsomal triacylglycerol transfer protein
4- Nascent

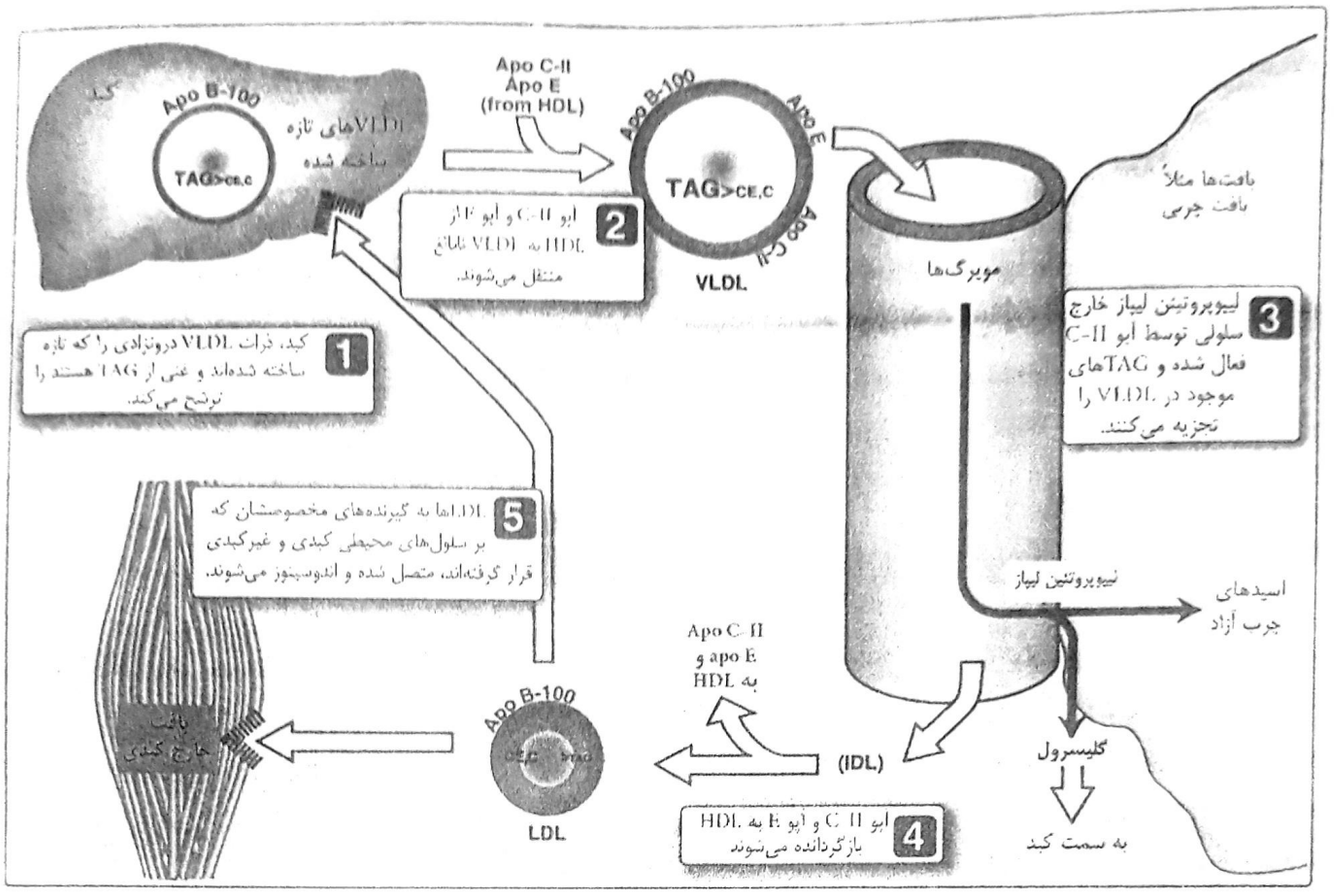
چربی، K_m زیادی دارد. (ر.ک به صفحه ۱۱۶) پس تنها هنگامی که غلظت لیپوپروتئین‌های پلاسما افزایش می‌یابد، این آنزیم اسیدهای چرب را از ذرات لیپوپروتئینی موجود در گردش خون برداشته و آن‌ها را به صورت تری‌آسیل گلیسرول ذخیره می‌کند. ولی برخلاف این حالت، *لیپوپروتئین لیپاز (LPL)* موجود در عضله قلبی، K_m کوچکی دارد. پس حتی در صورت پایین بودن غلظت لیپوپروتئین‌های پلاسما، قلب همچنان به سوخت موجود در گردش خون دسترسی دارد. [توجه: بیشترین غلظت *لیپوپروتئین لیپاز* در عضله قلبی دیده می‌شود که نشان می‌دهد بیشتر انرژی مورد نیاز برای فعالیت عضله قلبی با مصرف اسیدهای چرب تأمین می‌گردد)].

۶. **تشکیل باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی (Formation of chylomicron remnants):** همزمان با گردش ذرات شیلومیکرونی در خون، بیش از ۹۰٪ تری‌آسیل گلیسرول‌های موجود در مرکز این ذرات توسط *لیپوپروتئین لیپاز* تجزیه می‌شود؛ پس اندازه ذرات کاهش و چگالی آن‌ها افزایش می‌یابد. علاوه بر این آپوپروتئین‌های C (در مورد آپو E این طور نیست) به HDL بازگردانده می‌شوند. (**مترجم: LDL برای فعالیت خود به apoC-II که از HDL گرفته است نیاز دارد و لذا پس از این که فعالیت خود را به انجام رسانید apo C-II را مجدداً به HDL واگذار می‌نماید تا مورد استفاده قرار گیرد**). پس از انجام این تغییرات، بقایای این ذرات لیپوپروتئینی که "**باقی‌مانده**"[1] نامیده می‌شوند، به **سرعت توسط کبد، از گردش خون برداشت می‌گردند**. زیرا غشای سلول‌های کبدی (هپاتوسیت‌ها[2]) گیرنده‌ای برای لیپوپروتئین‌ها دارد که می‌تواند آپو E را شناسایی کند (ر.ک به شکل ۱۶-۱۸) باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی به این گیرنده‌ها متصل شده و به روش **اندوسیتوز** وارد سلول‌های کبدی می‌شوند. به دنبال ادغام این وزیکول‌های اندوسیتوز شده با **لیزوزوم**، آپولیپوپروتئین‌ها، استرهای کلسترول و سایر محتویاتِ **باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی** هیدرولیز شده و اسید آمینه، کلسترول آزاد و اسید چرب حاصل می‌گردد. گیرنده‌ها نیز مجدداً به سطح سلول بازگشته و مورد استفاده قرار می‌گیرند (مکانیسم اندوسیتوز LDL با واسطه گیرنده با جزئیات بیشتر در شکل ۲۰-۱۸ نمایش داده شده است).

ج. متابولیسم VLDL — C. Metabolism of VLDL

VLDLها در کبد تولید می‌شوند. (شکل ۱۷-۱۸) VLDLها غالباً از تری آسیل گلسیرول‌های (TAG) درون‌زاد تشکیل شده‌اند (حدود ۶۰٪) و

1- Remnant
2- Hepatocyte

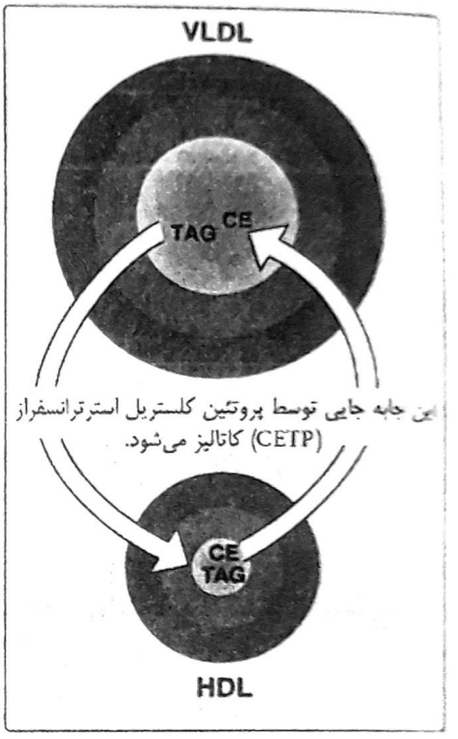


شکل ۱۷-۱۸

متابولیسم VLDL و LDL. TAG= تری آسیل گلیسرول؛ VLDL = لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار کم؛ LDL = لیپوپروتئین‌های دارای چگالی کم؛ IDL = لیپوپروتئین‌های دارای چگالی متوسط؛ C = کلسترول؛ CE = کلسترل استرها. apo B-100، apoC-II و apoE آپولیپوپروتئین‌هایی هستند که به عنوان اجزای مخصوص لیپوپروتئین‌های پلاسما شناخته می‌شوند. لیپوپروتئین‌ها متناسب با مقیاس واقعی‌شان کشیده نشده‌اند (برای مشاهده جزئیات اندازه و چگالی لیپوپروتئین‌ها به شکل ۱۳-۱۸ رجوع کنید).

نقششان انتقال این لیپیدها از کبد (محل سنتز) به بافت‌های محیطی است.تری آسیل گلیسرول نیز درست همانند **شیلومیکرون‌ها**، توسط لیپوپروتئین لیپاز (LPL) در بافت‌های محیطی تجزیه می‌شوند. (ر.ک به صفحه ۳۷۰) [توجه: در شرایطی که توازن میان سنتز تری آسیل گلیسرول‌ها گلیسرول‌ها در کبد و ترشح VLDLها برهم بخورد، (**مترجم: سنتز زیادی TAG و ترشح کم VLDL از کبد**) بیماری "**کبد چرب**[1]" (**استئاتوز کبدی**[2]) ایجاد می‌شود. از جمله این شرایط می‌توان چاقی، دیابت شیرین کنترل نشده و مصرف مزمن الکل اتانول را نام برد (**مترجم: مشروبات الکلی سکرآور در کشورهای غربی، عامل اصلی بیماری کبد چرب می‌باشد.**)].

1- Fatty liver
2- Hepatic steatosis



شکل ۱۸-۱۸
انتقال استرهای کلسترید (CE) از HDL به VLDL در ازای تعویض تری آسیل گلیسرول (TAG).

۱. آزادشدن VLDL (Release of VLDL): VLDLها، به صورت ذرات VLDL نابالغ حاوی آپو **apo B-100**، مستقیماً از کبد به خون ترشح می‌شوند. این ذرات باید **apo E** و **apo C-II** را از HDL موجود در گردش خون بگیرند (ر.ک به شکل ۱۷-۱۸) همان طور که در مورد شیلومیکرون‌ها نیز دیدیم، **apo C-II** برای فعال‌سازی *لیپوپروتئین لیپاز (LPL)* مورد نیاز است. [توجه: **آبتالیپوپروتئینمی**[1] یک نوع هایپولیپوپروتئینمی نادر است که به علت وجود نقص در پروتئین میکروزومی حامل تری‌آسیل گلیسرول[2] (MTP) ایجاد شده و موجب ناتوانی apoB در اتصال به لیپیدها می‌گردد. در نتیجه هیچ VLDL یا شیلومیکرونی تشکیل نشده و تری‌آسیل گلیسرول‌ها در کبد و روده تجمع پیدا می‌کنند].

۲. تغییرات VLDL موجود در گردش خون (Modification of circulating VLDL): حین انتقال VLDLها در داخل خون، تری آسیل گلیسرول (TAG) آن‌ها توسط *لیپوپروتئین لیپاز (LPL)* تجزیه شده و موجب می‌شود که اندازه VLDLها کاهش و چگالی آن‌ها افزایش یابد. همچنین ترکیبات سطحی این ذرات یعنی **آپوپروتئین‌های C و E** به ذرات HDL باز می‌گردد ولی **apoB-100** در VLDL باقی می‌ماند. در نهایت نیز برخی تری‌آسیل گلیسرول‌ها از VLDL به HDL منتقل می‌گردد؛ البته واکنش تعویض تری‌آسیل گلیسرول، به صورت پیوسته انجام شده و طی آن، دائماً مقداری از **استرهای کلسترید از HDL به VLDL منتقل می‌گردند.** *پروتئین‌های حامل استرهای کلسترید*[3] *(CETP)* این واکنش را کاتالیز می‌کنند. (شکل ۱۸-۸).

۳. تولید LDL از VLDL در پلاسما (Production of LDL from VLDL in the plasma): با اعمال این تغییرات، VLDL در پلاسما به LDL تبدیل می‌شود. در حین رخ دادن این تغییرات، ذرات دارای اندازه متوسط، از جمله **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی متوسط**[4] **(IDL)** و باقی‌مانده‌های VLDL نیز تولید می‌شوند. IDLها می توانند از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده برداشت شوند که در این فرآیند از آپو apoE به عنوان لیگاند استفاده می‌گردد. [توجه: apoE در حالت عادی سه ایزوفرم دارد: E-2، E-3 و E-4. apoE-2 اتصال ضعیفی با گیرنده‌ها برقرار می‌کند و به همین علت بیمارانی که در مورد آپو E-2 هموزیگوت هستند، در پاک‌سازی باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی و IDLها دچار

1- Abetalipoproteinemia
2- Microsomal triacylglycerol transfer protein
3- Cholesteryl ester transfer protein
4- Intermediate-density lipoproteins

نقص می‌باشند. این افراد به **هایپرلیپیدمی خانوادگی نوع III** (**دیس‌بتالیپوپروتئینمی خانوادگی**[1]) یا **بیماری بتا گسترده**[2] (مترجم: در روش الکتروفورز، VLDL در منطقه Pre-β و LDL در منطقه β قرار می‌گیرد. ولی در این بیماری به علت وجود باقی‌مانده شیلومیکرون‌ها و نیز IDL، منطقه Pre β و β به یکدیگر متصل شد و باند آن گسترده می‌گردد.) به همراه **هایپرکلسترولمی**[3] و **تصلب شرایین زودهنگام**[4] مبتلا هستند. چیزی که هنوز قابل فهم نیست این است که چرا ایزوفرم E-4 با افزایش استعداد ابتلا به بیماری **آلزایمر**[5] (که در سنین بالا بروز می‌کند) و نیز کاهش سن ابتلا به این بیماری، مرتبط بوده و در طی زندگی فرد، خطر ابتلا را دو برابر می‌کند.]

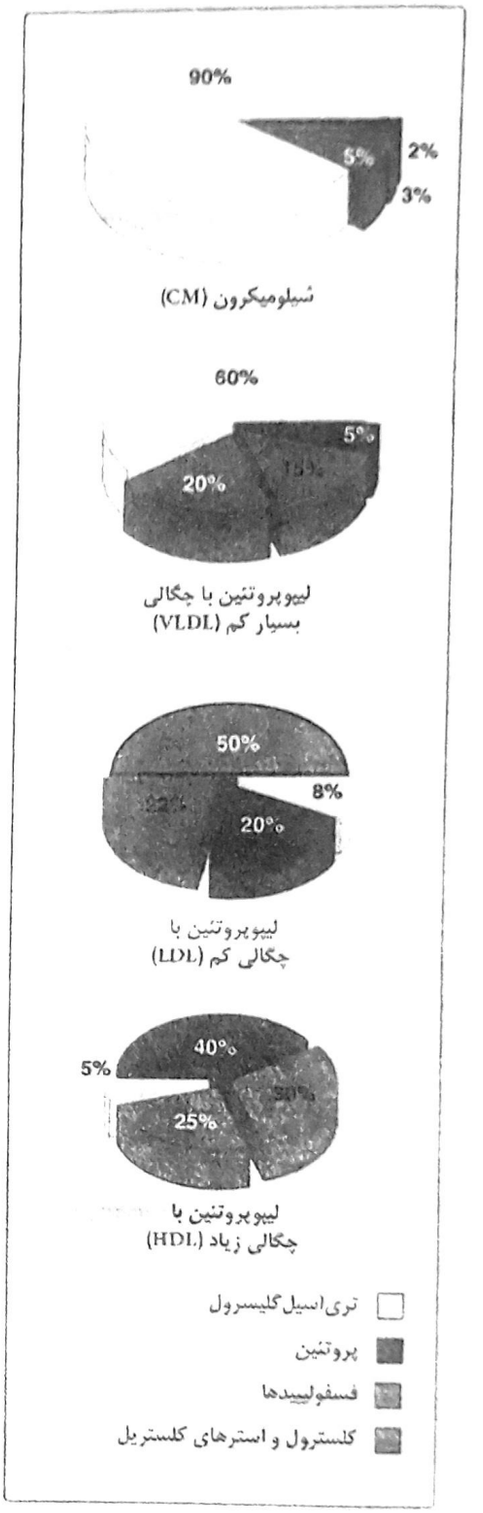
D. Metabolism of LDL د. متابولیسم LDL

میزان تری آسیل گلیسرول (TAG) در ذرات LDL نسبت به **VLDLهای پیش‌سازشان**[6] (مترجم: **LDL از تغییر یافتن VLDLها ایجاد می‌شود**) بسیار کم‌تر است ولی غلظت کلسترول و استرهای کلسترول در آن‌ها بیشتر می‌باشد (شکل ۱۹-۱۸).

۱. اندوسیتوز با واسطه گیرنده (Receptor-mediated endocytosis)

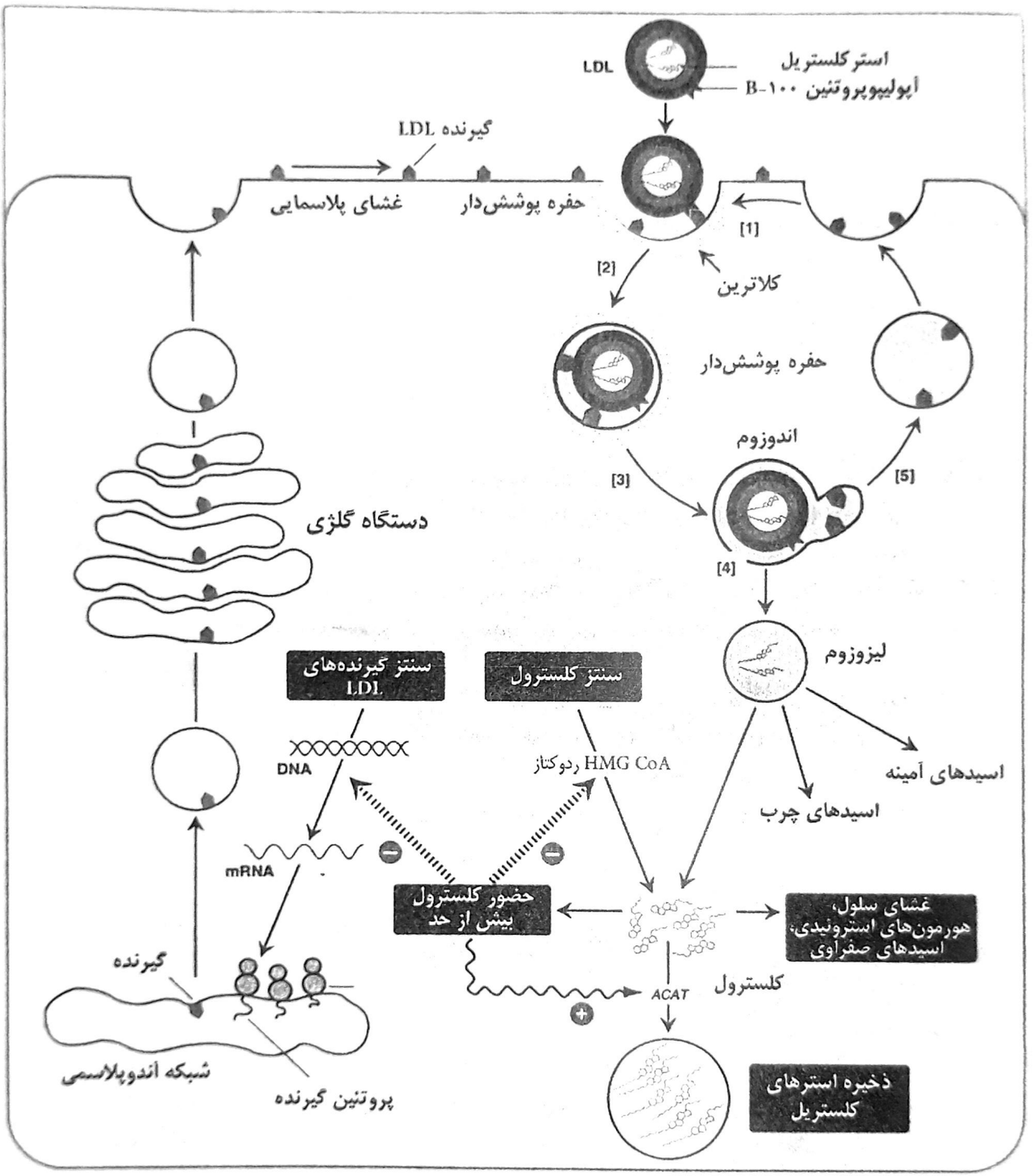
نقش اصلی ذرات LDL، تأمین کلسترول برای بافت‌های محیطی (یا بازگرداندن کلسترول به کبد) است. این ذرات با اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی LDL که apoB-100 را شناسایی می‌کنند (ولی apoB-48 را نمی‌شناسند) این کار را انجام می‌دهند. به علت این که گیرنده‌های LDL توانایی اتصال به apoE را نیز دارند، تحت عنوان گیرنده‌های apoE / apoB-100 شناخته می‌شوند. خلاصه‌ای از مراحل برداشت و تجزیه ذرات LDL در شکل ۲۰-۱۸ به نمایش درآمده است. [توجه: اعداد موجود در کروشه که در پایین آمده‌اند، متناظر با اعداد موجود در شکل هستند]. کبد برای برداشت و هضم سلولی **باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی** و **IDLها**، از مکانیسمی مشابه **اندوسیتوز با واسطه گیرنده**[7] استفاده می‌کند.

[۱] گیرنده‌های LDL، **گلیکوپروتئین‌هایی با بار منفی هستند**[8] که در فرورفتگی‌های[9] موجود در غشای پلاسمایی تجمع پیدا کرده‌اند. سمت سیتوزولی فرورفتگی‌ها، توسط پروتئین کلاترین پوشیده شده که منجر



شکل ۱۹-۱۸
ترکیبات لیپوپروتئین‌های موجود پلاسما. به غلظت زیاد کلسترول و استرهای کلسترول موجود در LDL توجه کنید.

1- Familial dysbetalipoproteinemia
2- Broad beta disease
3- Hypercholesterolemia
4- Hypercholesterolemia
5- Late-onset Alzheimer
6- VLDL predecessor
7- Receptor-mediated endocytosis
8- Negatively charged glycoprotein
9- Pit



شکل ۲۰-۱۸

برداشت سلولی و تجزیه LDL، ACAT = آسیل کوآ: کلسترول آسیل ترانسفراز

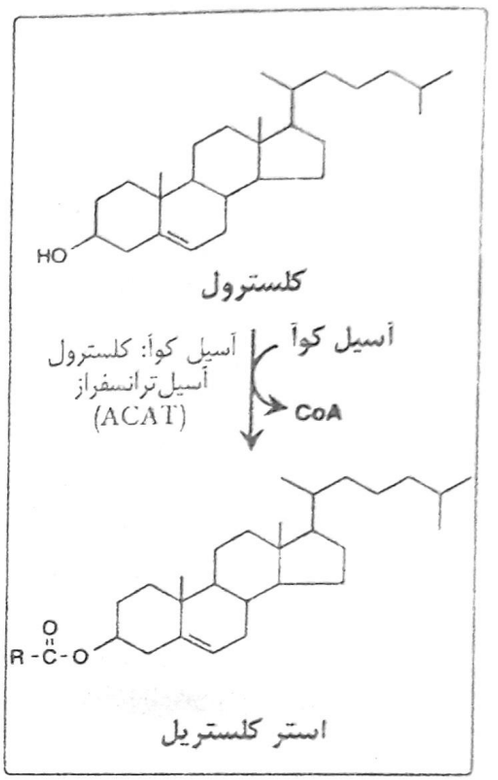
به پایداری شکل این فرورفتگی‌ها می‌گردد.

[۲] پس از اتصال، کمپلکس LDL – گیرنده به روش **آندوسیتوز** به داخل کشیده می‌شود. [توجه: وجود هر گونه **نقص در گیرنده‌های عملکردی LDL**[1] منجر به افزایش چشمگیر سطح LDL پلاسما و به دنبال آن، افزایش سطح کلسترول پلاسما می‌گردد. بیمارانی با این نقص، مبتلا به **هایپرلیپیدمی نوع II (هایپرکلسترولمی خانوادگی، FH)** و **تصلب شرایین زودهنگام** می‌شوند. افزایش فعالیت یک نوع *پروتئاز* که گیرنده LDL را تجزیه می‌کند، و یا وجود نقص در apoB-100 که موجب کاهش اتصال آن به گیرنده‌اش می‌شود نیز می‌توانند موجب بروز FH شوند.]

[۳] وزیکولی که حاوی LDL است، پوشش کلاترینی را از دست می‌دهد. سپس این وزیکول با سایر وزیکول‌های مشابه ادغام شده و وزیکول بزرگی به نام اندوزوم ساخته می‌شود. (**مترجم: وقتی LDL با گیرنده متصل می‌شود، به صورت یک حفره و یا وزیکول در سیتوزول سلول‌های کبدی در می‌آید. این وزیکول در نهایت با لیزوزوم ادغام شده و محتویات آن توسط آنزیم‌های لیزوزومی تجزیه می‌شوند**).

[۴] pH آندوزوم کاهش می‌یابد (که علت آن فعالیت پمپ پروتونی *ATPase* اندوزومی است) و سبب جداشدن LDL از گیرنده‌اش می‌شود. سپس گیرنده‌ها در یک گوشه از اندوزوم متمرکز می‌شوند، در حالی که LDL به صورت آزاد درون تمام فضای وزیکولی باقی می‌ماند. [توجه: به این ساختار CURL می‌گویند – **مکانی برای جداسازی گیرنده و لیگاند**[2]].

[۵] گیرنده‌ها می‌توانند به سطح سلول برگشته و مجدداً مورد استفاده قرار بگیرند ولی باقی‌مانده‌های لیپوپروتئینیِ موجود درون وزیکول‌ها به لیزوزوم‌ها منتقل شده و به وسیله آنزیم *اسید هیدرولاز لیزوزومی* تجزیه می‌گردند که حاصل آن تولید کلسترول آزاد، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و فسفولیپیدها است. این ترکیبات می‌توانند مجدداً توسط سلول مورد استفاده قرار بگیرند. [توجه: بیماری‌های ذخیره‌ای[3] نادری در این زمینه شناسایی شده‌اند که الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب دارند. عدم توانایی لیزوزوم‌ها در هیدرولیزکردن استرهای کلسترول (**بیماری ولمن**[4]) و یا نقص در انتقال کلسترول استریفیه نشده به خارج از لیزوزوم (**بیماری نیمن – پیک نوع C**[5]) نمونه‌هایی از این بیماری‌ها هستند.]



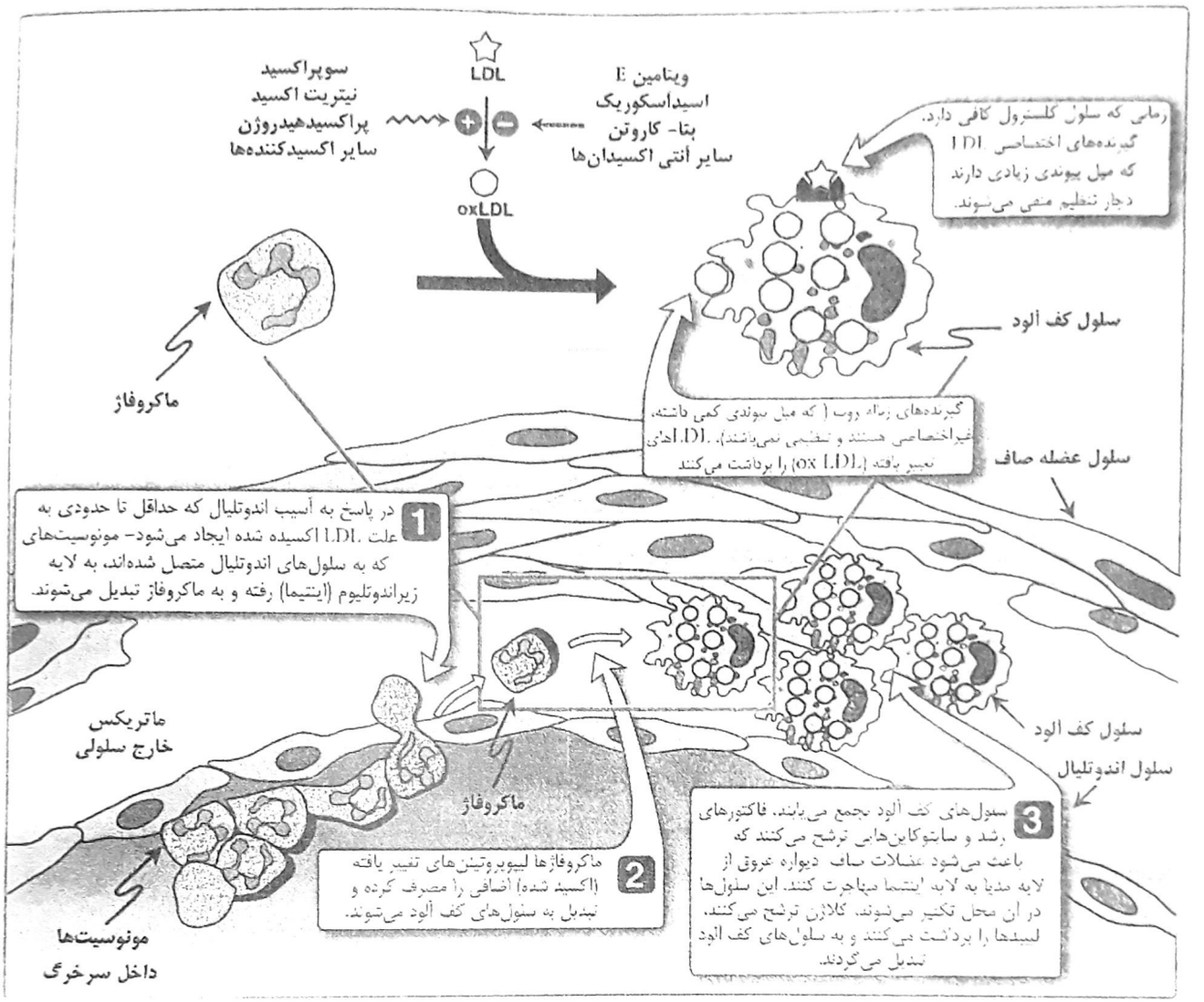
شکل ۲۱-۱۸
سنتز استرهای کلسترول داخل سلولی توسط ACAT

1- Functional LDL receptor
2- The Compartment for Uncoupling of Receptor and Ligand
3- Storage disease
4- Wolman disease
5- Niemann-Pick disease

۲. تأثیر کلسترول اندوسیتوز شده بر هموستاز سلولی کلسترول (Effect of endocytosed cholesterol on cellular cholesterol homeostasis): کلسترولی که از باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی، IDL و LDL حاصل می‌شود، از چندین مسیر بر محتوی کلسترول داخل سلول اثر می‌گذارند (ر.ک به شکل ۲۰-۱۸). اول این که کلسترول در غلظت‌های بالا، آنزیم *HMG-CoA* - ردوکتاز را مهار می‌کند در نتیجه تولید de novo کلسترول کاهش می‌یابد. دوم این که به دنبال کاهش بیان ژن گیرنده LDL، سنتز پروتئین گیرنده LDL کاهش یافته و سبب می‌شود که ورود کلسترول LDL بیشتر به داخل سلول محدود گردد. [توجه: در تنظیم بیان ژن گیرنده LDL نیز همانند تنظیم بیان ژن HMG کوآردوکتاز، توالی‌های **SRE**[1] و **SREBP**[2] **(SREBP-2)** نقش دارند. (ر.ک به صفحه ۳۵۸)] سوم اگر کلسترول بلافاصله برای اهداف ساختمانی یا تولیدی مورد نیاز نباشد، توسط آنزیم *آسیل کوآ: کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT)* استریفیه می‌شود. ACAT یک اسید چرب را از مشتقات آسیل کوآ چرب گرفته و با انتقال آن به کلسترول، استر کلستریل را که می‌تواند داخل سلول ذخیره شود، تولید می‌کند (شکل ۲۱-۱۸). فعالیت ACAT به دنبال افزایش مقادیر کلسترول داخل سلولی، افزایش پیدا می‌کند.

۳. LDLهایی که دستخوش تغییر شیمیایی شده‌اند توسط گیرنده‌های زباله‌روب ماکروفاژها برداشت می‌شوند (Uptake of chemically modified LDL by macrophage scavenger receptors): **(مترجم: زمانی که یک مادهٔ خارجی یا داخلی برای بدن زیان‌آور می‌شود، سیستمی وجود دارد که به عنوان سد دفاعی عمل کرده و آن ماده را می‌بلعد تا به هر نحو بدن را از آسیب مصون نگه دارد. لذا در سطح بسیاری از سلول‌ها به خصوص ماکروفاژها، تعدادی گیرنده وجود دارد که مواد زائد را کاملاً بر می‌دارند و به همین علت به آن گیرنده رفتگر یا زباله‌روب می‌گویند).** علاوه بر مسیر "برداشت LDL با واسطه گیرنده" که در بالا توضیح داده شد (و بسیار تنظیم شده و اختصاصی عمل می‌کند)، ماکروفاژها نیز با واسطه گیرنده‌هایشان، سطح بالایی از فعالیت پاکسازی را انجام می‌دهند. **(مترجم: LDL تغییر نیافته به وسیله گیرنده اختصاصی و LDL تغییر یافته به وسیله گیرنده زباله‌روب که بر سطح ماکروفاژها قرار دارند برداشت می‌شوند. گیرنده‌های زباله‌روب سطح فعالیت بالایی دارند.)** این گیرنده‌ها، که تحت عنوان

1- Sterol regulatory element
2- Sterol regulatory element binding protein



نقش لیپوپروتئین‌های اکسید شده در تشکیل پلاک در جدار شریان.

گیرنده‌های زباله‌روب کلاس A (SR-A) شناخته می‌شوند، توانایی اتصال به طیف گسترده‌ای از لیگاندها را دارند. به همین علت می توانند واسطه اندوسیتوز LDLهایی شوند که دستخوش تغییرات شیمیایی شده‌اند. (مثلاً LDLهایی که جزء لیپیدی یا آپو B آن‌ها اکسید شده است). بر خلاف گیرنده‌های LDL، گیرنده‌های زباله‌روب در پاسخ به افزایش سطح کلسترول داخل سلولی، دچار تنظیم منفی نمی‌شوند. استرهای کلستریل در ماکروفاژها تجمع پیدا کرده و باعث می‌شود ماکروفاژها به **سلول‌های "کف‌آلود"**[1] تبدیل شوند. این سلول‌ها در تشکیل **پلاک‌هایی که در فرآیند تصلب شرایین**[2] مؤثر هستند، نقش دارند. (شکل ۲۲-۱۸).

1- Foam cell

2- Atherosclerotic plaque

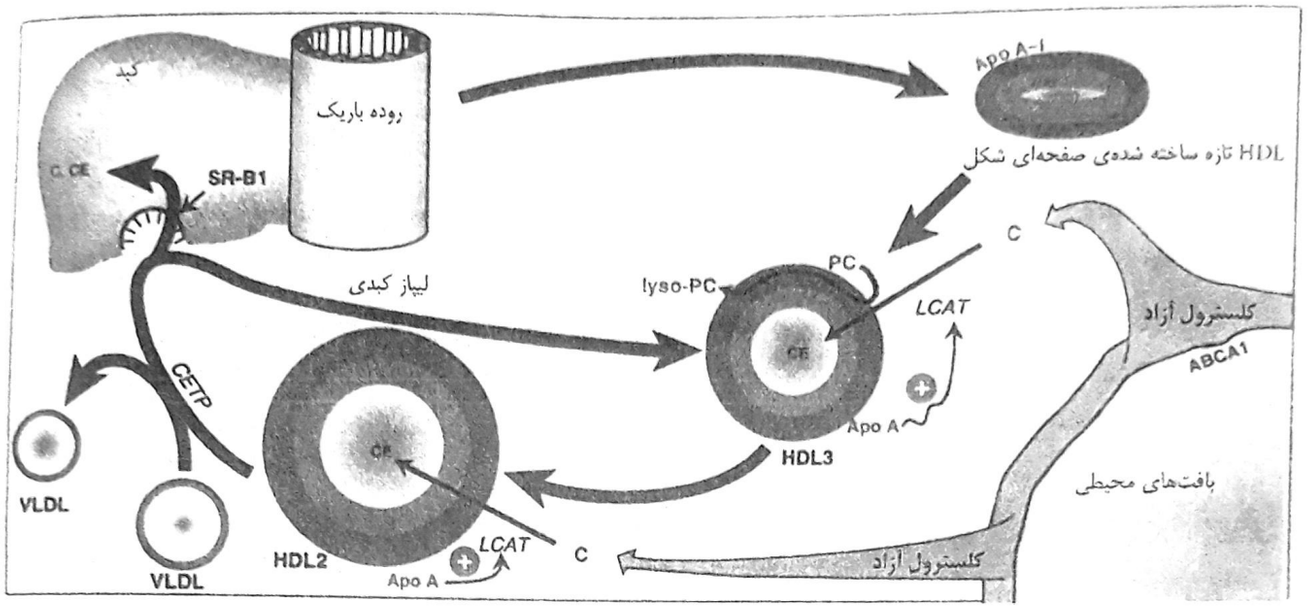
E. Metabolism of HDL — هـ متابولیسم HDL

HDL خانواده‌ای ناهمگن از لیپوپروتئین‌ها است که متابولیسم پیچیده‌ای دارند به‌گونه‌ای که متابولیسم آن‌ها هنوز به طور کامل شناخته نشده است. با اضافه شدن لیپید به آپولیپوپروتئین A-1 (apoA-1)، HDL در خون تولید می‌گردد. apoA-1 توسط کبد و روده ساخته و به خون ترشح می‌شود. ۷۰٪ از آپوپروتئین‌های موجود در HDL، از نوع apoA-1 هستند. HDL اعمال پراهمیت و فراوانی را بر عهده دارد از جمله:

۱. HDL مخزنی از آپولیپوپروتئین‌ها است (HDL is a reservoir of apolipoproteins): ذرات HDL، منبع در حال گردشی از apoC-II (آپولیپوپروتئینی که به VLDL و شیلومیکرون‌ها منتقل شده و فعال کننده *لیپوپروتئین لیپاز* می‌باشد.) و **apoE** (آپولیپوپروتئینی که برای آندوسیتوز IDLها و باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی با واسطه گیرنده، مورد نیاز است) هستند که در گردش خون حضور دارند.

۲. برداشت کلسترول استریفیه نشده توسط HDL (HDL uptake of unesterified cholesterol): HDLهای اولیه و نوزاد، دیسکی شکل بوده و عمدتاً از فسفولیپید (اکثراً فسفاتیدیل کولین) و آپولیپوپروتئین‌های A، C و E تشکیل شده‌اند. آن‌ها کلسترول را از بافت‌های غیرکبدی (محیطی) برداشت کرده و آن را به صورت **استرهای کلسترید** به کبد باز می‌گردانند. **(مترجم: به همین دلیل HDL را ناقل معکوس کلسترول می‌نامند. یعنی کلسترول را از بافت‌های محیطی به کبد منتقل کرده و با تبدیل آن‌ها به نمک‌های صفراوی، در نهایت مقداری از کلسترول از طریق مدفوع دفع می‌گردد و لذا HDL یک عامل ممانعت‌کننده از بیماری‌های قلبی - عروقی است و آن را anti-risk factor می‌نامند)** (شکل ۲۳-۱۸) [توجه: ذرات HDL به علت داشتن غلظت‌های بالایی از فسفولیپیدها (که در انحلال کلسترول نقش مهمی دارند)، پذیرنده‌های بسیار خوبی برای کلسترول استریفیه نشده (یا کلسترول آزاد) محسوب می‌شوند].

۳. استریفیه‌شدن کلسترول (Esterification of cholesterol): هنگامی که کلسترول توسط HDL برداشت شد، بلافاصله توسط آنزیم لیسیتین: *کلسترول آسیل ترانسفراز* (*LCAT*، البته به اسم *PCAT* هم شناخته می‌شود که در این صورت حرف "P" مربوط به **"فسفاتیدیل کولین** خواهد بود.) که در پلاسما حضور دارد، **استریفیه** می‌گردد. این آنزیم توسط کبد ساخته می‌شود. *LCAT* به HDLهای تازه ساخته شده متصل شده و توسط apoA-1 فعال می‌گردد. *LCAT* اسید چرب موجود



شکل ۲۳-۱۸

متابولیسم HDL. PC = فسفاتیدیل کولین. lyso-PC = لیزوفسفاتیدیل کولین. LCAT = لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز. CETP = پروتئین انتقال‌دهنده استرهای کلسترول. ABCA1 = پروتئین انتقال‌دهنده. [توجه: جهت سهولت کار، اندازه VLDLها کوچکتر از HDLها نمایش داده شده است، در حالی که در واقعیت VLDLها بزرگتر از HDLها هستند.]

بر کربن شماره ۲ فسفاتیدیل کولین را به کلسترول آزاد منتقل می‌کند. در اثر این جابه‌جایی، دو ملکول ساخته می‌شود: اولی استر کلسترول است که آب گریز بوده و در مرکز HDL محبوس می‌شود[1] و ملکول دیگر، **لیزوفسفاتیدیل کولین** می‌باشد که به آلبومین متصل می‌گردد. [توجه: **استریفیه‌شدن** باعث حفظ شیب غلظتی کلسترول شده و در نتیجه، روند ورود کلسترول به HDL ادامه می‌یابد]. با ادامه یافتن روند تجمع استرهای کلسترول درون HDLهای تازه ساخته شدهٔ دیسکی شکل[2]، این ذرات ابتدا به **HDL3** تبدیل می‌شوند (که کروی بوده و مقدار کمی استر کلسترول دارد) و سپس به **HDL2**های غنی از استرهای کلسترول تبدیل می‌گردند. این **HDL2**ها، استرهای کلسترول را به کبد منتقل می‌کنند. *پروتئین حامل استرهای کلسترول*[3] (*CETP*، ر.ک به **صفحه** ۳۷۳) قسمتی از استرهای کلسترول موجود در HDL را به VLDL منتقل کرده و در عوض تری‌آسیل گلیسرول‌های VLDL را به HDL تحویل می‌دهد. این امر مانع از مهارشدن آنزیم LCAT می‌شود. VLDLها در انتها به LDL کاتابولیزه می‌شوند، پس استرهای کلسترول نهایتاً توسط کبد برداشت می‌گردند.

1- Sequestered
2- Discoidal Nascent HDL
3- Cholesterol ester transfer protein

۴. انتقال معکوس کلسترول (Reverse cholesterol transport):

اجزای اصلی هموستاز کلسترول، شامل انتقال انتخابی کلسترول از سلول‌های محیطی به HDL و سپس انتقال آن از HDL به کبد یا سلول‌های تولیدکننده استروئیدها می‌باشد. اگر کلسترول به کبد منتقل شود، یا توسط صفرا دفع می‌گردد و یا صرف سنتز اسیدهای صفراوی می‌شود؛ و اگر به سلول‌های تولیدکننده استروئیدها منتقل گردد، برای سنتز هورمون‌ها به مصرف می‌رسد. نقطه کلیدی در هموستاز کلسترول انتقال انتخابی آن است. این انتقالات اساس ارتباط معکوسی هستند که بین غلظت HDL پلاسما و تصلب شرایین (یا آترواسکلروز) مشاهده شده است. به همین علت است که HDL را **حمل‌کننده کلسترول "خوب"** می‌نامیم. انتقال معکوس کلسترول شامل موارد زیر می‌باشد: خروج کلسترول از بافت‌های محیطی و ورود آن به HDL، استریفیه‌شدن کلسترول توسط *LCAT*، متصل شدن HDLهای غنی از استرهای کلسترول **(HDL2)** به کبد و سلول‌های سازنده استروئیدها، انتقال انتخابی استرهای کلسترول به این سلول‌ها و در نهایت رهاشدن HDLهای دارای مقادیر اندک لیپید **(HDL_3)**.

خروج[1] کلسترول از بافت‌های محیطی (حداقل تا حدودی) با واسطه **پروتئین انتقالی ABCA1**[2] صورت می‌گیرد. [توجه: بیماری تانگیر[3] (یا تانژیه)، بیماری نادری است که به علت نقص در ABCA1 ایجاد می‌شود. ویژگی بارز این بیماری، فقدان ذرات HDL است که به علت تجزیه‌شدن apo A-1های دارای مقادیر اندک لیپید، اتفاق می‌افتد. (مترجم: **اختلال مادرزادی حاصل از کمبود HDL و در نتیجه تجمع کلسترول در بافت‌های محیطی**)]. استرهای کلسترول با واسطه گیرندهٔ سطح سلولی **SR-B1 (گیرنده زباله‌روب کلاس B تیپ ۱)** توسط کبد برداشت می‌شوند. این گیرنده به ذرات HDL متصل می‌گردد. (برای مطالعه در رابطه با SR-A ر.ک به صفحه ۳۷۸). هنوز مشخص نیست که آیا استرهای کلسترول به تنهایی (یعنی بدون جذب ذرات HDL) به صورت انتخابی توسط کبد برداشت می‌شوند؛ یا این که ذرات HDL توسط کبد برداشت شده، استرهای کلسترول از آن خارج و سپس HDLهای فاقد لیپید، به خون بازگردانده می‌شوند. [توجه: *لیپاز کبدی* که توانایی تجزیه TAG و فسفولیپیدها (یا PLs) را دارد، در تبدیل **HDL2** به **HDL3** شرکت می‌کند.]

1- Efflux
2- ATP-binding cassette protein 1
3- Tangier

ABCA1 یک کاست پروتئین متصل شونده به ATP[1] (ABC) است (مترجم: **ABCA1 یک پروتئین چند صفحه یا کاستیِ غشا گذر است که جایگاهی برای اتصال ATP داشته و عمل خود را با هیدرولیز ATP انجام می‌دهد. این پروتئین، کلسترول آزاد و فسفولیپیدها را از سلول خارج می‌نماید**). پروتئین‌های ABC، موادی از جمله لیپیدها را به درون یا برون سلول‌ها منتقل کرده و یا آن‌ها را بین ترکیبات داخل سلولی جابه‌جا می‌نمایند. این پروتئین‌ها، انرژی لازم برای این کار را از هیدرولیز ATP کسب می‌کنند. وجود نقص در برخی از ABCهای خاص، منجر به بیماری‌هایی مثل **آدرنولوکودیستروفی** وابسته به X[2]، (مترجم: **ناهنجاری منتشر ماده سفید مغز همراه با عقب‌ماندگی ذهنی و تحلیل غده فوق کلیه**) سندرم زجر تنفسی[3] (به علت کاهش ترشح سورفاکتانت) (**مترجم: کاهش کششی سطحی غشای حباب‌های هوایی در ریه که علت آن نقص در سنتز فسفولیپیدها است؛ باعث می‌شود حباب‌های هوایی خوب عمل نکرده و اختلالات تنفسی وجود داشته باشد.**) و سیستیک فیبروزیس و همچنین **بیماری تانگیر**[4] یا تانژیه می‌شود.

و. نقش لیپوپروتئین (a)[5] در بیماری‌های قلبی

F. Role of lipoprotein (a) in heart disease

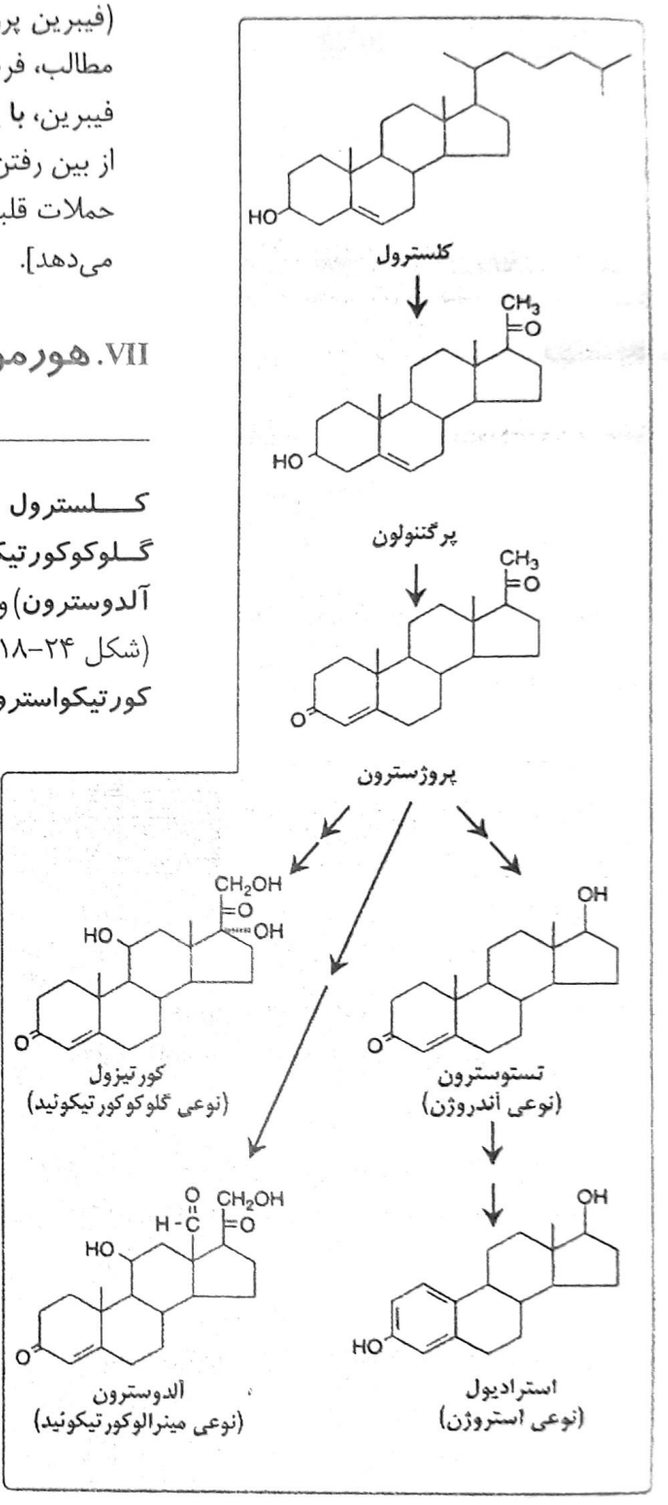
لیپوپروتئین (a) یا LP(a)، لیپوپروتئینی است که مقادیر زیاد آن در پلاسما، با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی (**مترجم: گرفتگی شریان‌های تغذیه‌کننده بافت ماهیچه قلب**) در ارتباط است. ساختار LP(a) تا حدودی مشابه ساختار ذرات LDL می‌باشد ولی وجه تمایز آن حضور **آپو (a)** اضافی است که به صورت پیوند کووالان در یک نقطه به apoB-100 متصل شده است. ژنتیک اصلی‌ترین عامل تعیین‌کننده سطح LP(a) موجود در گردش خون است؛ اما فاکتورهایی از قبیل رژیم غذایی هم می‌توانند تأثیرگذار باشند. مثلاً ثابت شده است که اسیدهای چرب ترانس سبب افزایش LP(a) می‌شود در حالی که استروژن موجب کاهش سطح LDL و LP(a) می‌گردد. [توجه: **آپو (a)**، همولوگ ساختاری پلاسمینوژن - پیش‌ساز پروتئازی است که در خون که بر فیبرین اثر می‌کند - می‌باشد.

1- ATP-binding cassette (ABC) protein
2- X-linked adrenoleukodystrophy
3- Respiratory distress syndrome
4- Tangier
5- Lipoprotein (a)

(فیبرین پروتئین اصلی سازنده لخته‌های خون است) با توجه به این مطالب، فرضیه‌ای مطرح می‌شود بدین صورت که LP(a) برای اتصال به فیبرین، با **پلاسمینوژن** رقابت می‌کند؛ پس افزایش سطح LP(a)، سرعت از بین رفتن لخته‌ها یا فیبرین را کاهش داده و به همین علت موجب بروز حملات قلبی می‌گردد. نیاسین، LP(a) را کاهش داده و HDL را افزایش می‌دهد].

VII. هورمون‌های استروئیدی
VII. STEROID HORMONES

کلسترول پیش‌ساز همه انواع هورمون‌های استروئیدی است: **گلوکوکورتیکوئیدها** (مثل **کورتیزول**)، **مینرالوکورتیکوئیدها** (مثل **آلدوسترون**) و **هورمون‌های جنسی – اندوژن‌ها، استروژن‌ها و پروژستین‌ها** (شکل ۲۴–۱۸). [توجه: **گلوکوکورتیکوئیدها** و **مینرالوکورتیکوئیدها** مجموعاً **کورتیکواستروئید** نامیده می‌شوند.] سنتز و ترشح این هورمون‌ها در **قشر غده فوق‌کلیه (کورتیزول، آلدوسترون و آندروژن‌ها)**، **تخمدان و جفت (استروژن‌ها و پروژستین‌ها)** و **بیضه (تستوسترون)** انجام می‌شود. هورمون‌های استروئیدی توسط خون، از محل سنتز به اندام هدف خود انتقال می‌یابند. این هورمون‌ها به علت آب گریزبودن، باید به یکی از پروتئین‌های پلاسما متصل شوند. **آلبومینِ** پلاسما می‌تواند به عنوان یک پروتئین ناقل غیراختصاصی عمل کند، مثلاً می‌تواند **آلدوسترون را منتقل نماید** اما آن دسته از پروتئین‌های پلاسمایی که حامل اختصاصی استروئیدها محسوب می‌شوند، بسیار محکم‌تر از آلبومین به هورمون متصل می‌گردند. به عنوان مثال **گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئیدها**[1] (**ترنس کورتین**[2])، مسئول انتقال کورتیزول است. تعدادی از بیماری‌های ژنتیکی به علت نقص در مراحل خاصی از بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی رخ می‌دهد؛ برخی از این بیماری‌ها در شکل ۲۵–۱۸ توصیف شده‌اند.

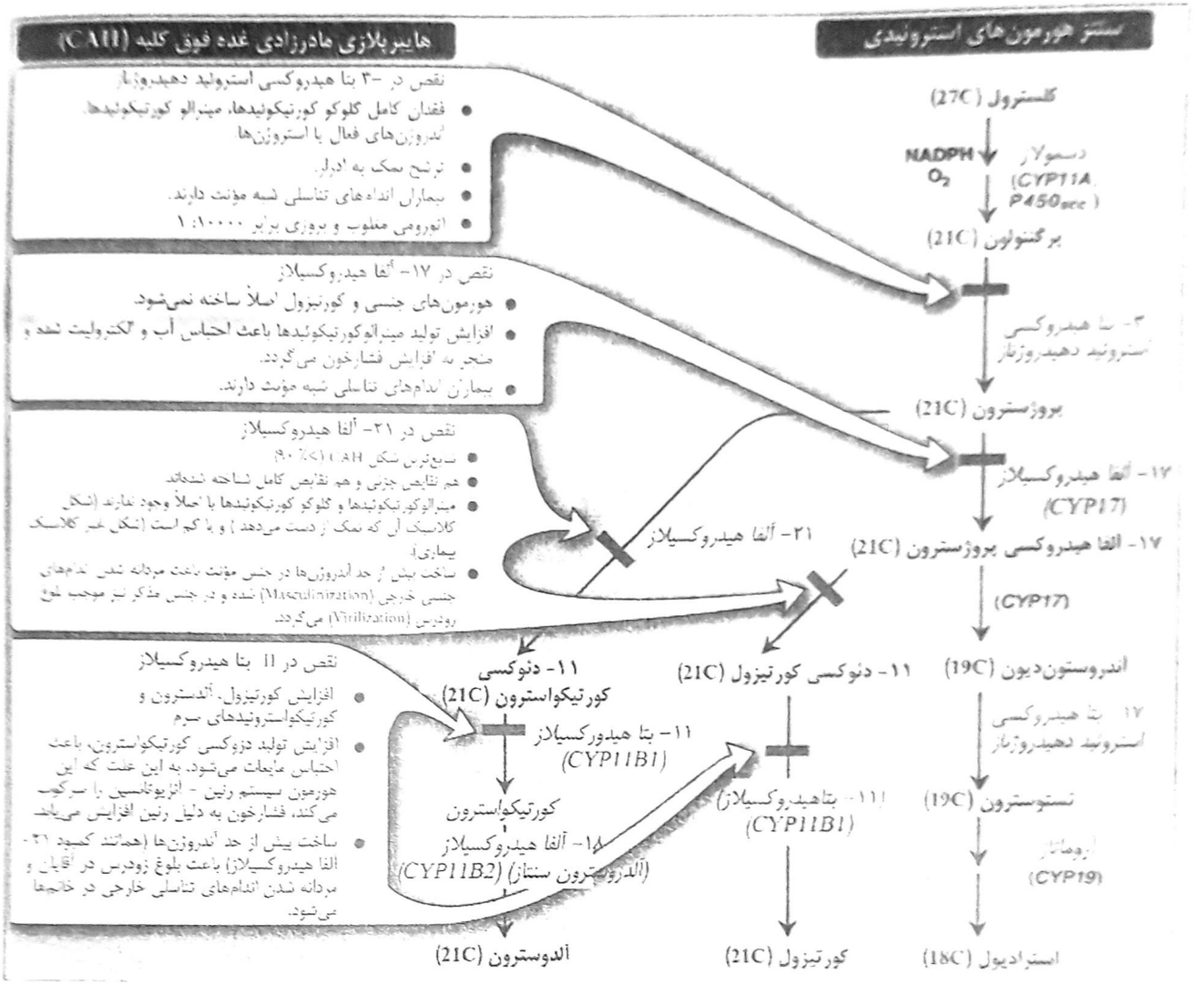


شکل ۲۴–۱۸
هورمون‌های استروئیدی کلیدی.

الف. سنتز هورمون‌های استروئیدی
A. synthesis of steroid hormones

مراحل سنتز این هورمون‌ها شامل **کوتاه‌شدن زنجیره هیدروکربنی کلسترول** و **هیدروکسیله‌شدن هسته‌های استروئیدی** می‌باشد. در واکنش

1- Corticosteroid-binding globulin 2- Transcortin



شکل ۳۵-۱

سنتز هورمون‌های استروئیدی و بیماری‌های مرتبط. [توجه: ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، CYP17 و CYP11B2 آنزیم‌هایی هستند که هر یک در عملکرد مجزا دارند. سنتز تستوسترون و استروژن‌ها از کلسترول به طور عمده‌خارج از غده فوق کلیه انجام می‌شود.]

نخست، که **محدودکننده سرعت**[1] نیز هست، **کلسترول** به پروگننولون[2] کربنه تبدیل می‌شود. این واکنش توسط یک آنزیم مرکب به نام شکننده زنجیره جانبی کلسترول[3] (دسمولاز، $P450_{scc}$) کاتالیز می‌گردد. **سیتوکروم P450** در حقیقت یک **سیستم اکسیدازی با عمل مرکب**[4] می‌باشد که در غشای داخلی میتوکندری قرار گرفته است. (ر.ک به صفحه ۲۵۰) برای انجام این واکنش، **NADPH** و **اکسیژن ملکولی** مورد نیاز است. کلسترول، که سوبسترای این واکنش است، می‌تواند از چندین راه تأمین

1- Rate-limiting reaction
2- Pregnenolone
3- Cholesterol side-chain cleavage enzyme complex
4- mixed function oxidase

گردد: در بدن به صورت تازه سنتز شود، از لیپوپروتئین‌ها برداشت شود و یا از استرهای کلستریلی که در سیتوزول بافت‌های تولیدکننده استروئید ذخیره می‌شوند، آزاد گردد. انتقال کلسترول به داخل میتوکندری یک نقطه کنترلی بسیار مهم است. این روند با واسطه **StAR (پروتئین حاد تنظیم‌کننده تولید استروئیدها**[1]) انجام می‌شود. **پروگننولون**، مادر (پیشساز) تمام هورمون‌های استروئیدی است. با اکسیدشدن **پروگننولون** این ماده به ایزومر خود که پروژسترون است تبدیل می‌گردد. سپس پروژسترون در ER و میتوکندری، هیدروکسیله شده و به سایر هورمون‌های استروئیدی تبدیل می‌گردد. این آنزیم‌ها همانند دسمولاز، عمدتاً پروتئین‌های CYP هستند. هر نقصی که در فعالیت و یا میزان آنزیم‌های این مسیر ایجاد شود، سبب می‌شود که هورمون‌ها یا متابولیت‌هایی که پیش از این مرحله تولید شده‌اند، تجمع پیدا کرده و همچنین انجام مراحل بعدی با مشکل مواجه شود. از آن جایی که همه اجزای این مسیر فعالیت بیولوژیکی شدیدی دارند، در صورت وجود نقص‌های آنزیمی، ناهماهنگی‌های جدی و شدید متابولیکی رخ خواهد داد. (ر.ک شکل ۲۵-۱۸) به طور کلی به این اختلالات، **هایپرپلازی** (مترجم: **افزایش بی‌رویه و غیرطبیعی تعداد سلول‌ها**) **مادرزادی غده فوق کلیه** گفته می‌شود [توجه: بیماری آدیسون که ویژگی بارز آن **ناکارآمدی قسمت قشری فوق‌کلیه**[2] است، به علت از بین رفتن قشر غده فوق کلیه بر اثر واکنش‌های خودایمنی رخ می‌دهد.]

ب. ترشح هورمون‌های استروئیدی قشر غده فوق‌کلیه

B. Secretion of adrenal cortical steroid hormones

در صورت نیاز، هورمون‌های استروئیدی، در پاسخ به سیگنال‌های (پیام‌های) هورمونی، از بافت‌های مبدأ خود ترشح می‌شوند. کورتیکواستروئیدها و آندروژن‌ها در مناطق متفاوتی از قشر غده فوق کلیه ساخته شده و در پاسخ به سیگنال‌های (پیام‌های) هورمونی متفاوتی، به خون ترشح می‌گردند.

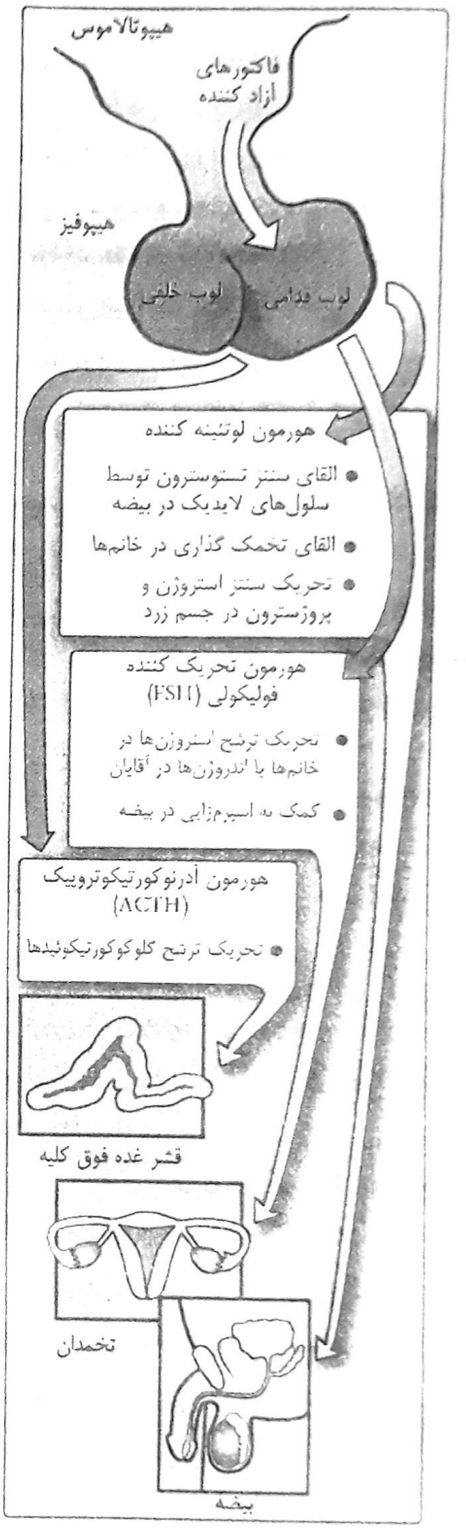
۱. کورتیزول (Cortisol): تولید این هورمون در لایه میانی قشر غده فوق کلیه (ناحیه رشته‌ای[3]) انجام شده و توسط هیپوتالاموس کنترل می‌گردد. (**غده هیپوفیز**[4] هم به هیپوتالاموس اتصال دارد) (شکل ۲۶-۱۸). در پاسخ به استرس شدید (مثلاً عفونت) **هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)**[5] در هیپوتالاموس ساخته می‌شود، سپس از طریق مویرگ‌ها به لوب قدامی غده هیپوفیز رفته و منجر به تحریک

1- Steroidogenic acute regulatory protein
2- Adrenocortical insufficiency
3- Zona fasciculata
4- Pituitary gland
5- Corticotropin-releasing hormone

ترشح **هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)** می‌گردد. ACTH که پلی‌پپتیدی بوده و **"هورمون استرس"** نیز نامیده می‌شود، قشر غده فوق‌کلیه را تحریک کرده، سبب سنتز و ترشح کورتیزول (که یک هورمون گلوکوکورتیکوئیدی است) می‌شود. کورتیزول از طریق تأثیراتی که بر متابولیسم واسطه‌ای[1] دارد (مثلاً افزایش گلوکونئوژنز) و یا اثری که بر واکنش‌های ایمنی و التهابی می‌گذارد، به بدن کمک می‌کند تا به **استرس‌ها پاسخ** دهد. به دنبال افزایش سطح کورتیزول، آزادسازی ACTH و CRH مهار می‌شود. [توجه: ACTH به گیرنده‌های غشایی که از طریق گیرندهٔ جفت شده با G-Pro[2] فعالیت می‌کند، متصل شده و سبب تولید cAMP و فعال‌سازی *پروتئین کیناز A* می‌شود. (ر.ک به صفحه ۱۷۰). *PKA*، *استراز* را فسفریله می‌کند و *استراز* نیز استرهای کلسترول را به کلسترول آزاد تبدیل کرده و سنتز پروتئین StAR را تحریک می‌نماید].

۲. آلدوسترون (Aldosterone): این هورمون در لایه خارجی قشر غده فوق کلیه (ناحیه حلقوی[3]) تولید می‌شود. کاهش نسبت Na^+/K^+ و همچنین حضور هورمون **آنژیوتانسین II** سنتز این هورمون را تحریک می‌کند. **آنژیوتانسین II** (پپتیدی با ۸ اسید آمینه) از **آنژیوتانسین I** (پپتیدی با ۱۰ اسید آمینه) حاصل می‌شود و آنزیم *تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین (ACE)*[4] این واکنش را کاتالیز می‌کند. *ACE* عمدتاً در ریه یافت می‌شود ولی در عین حال به صورت گسترده در تمامی بدن توزیع شده است. [توجه: **آنژیوتانسین I** بر اثر شکسته‌شدن **آنژیوتانسینوژن** در خون به وجود می‌آید. آنژیوتانسینوژن پیش‌سازی غیرفعال بوده و در کبد سنتز می‌شود. آنزیم **رنین** که در کلیه سنتز می‌گردد، مسئول شکستن آنژیوتانسینوژن می‌باشد]. **آنژیوتانسین II** به گیرنده‌های سطحی سلول اتصال می‌یابد، ولی برخلاف ACTH که با واسطه cAMP اثر می‌کند، از طریق مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ - بیس‌فسفات (PIP_2) تأثیرات خود را اعمال می‌نماید (ر.ک به صفحه ۳۳۴). بیشترین اثر آلدسترون بر توبول‌های کلیوی است که منجر به افزایش بازجذب سدیم و ترشح پتاسیم می‌شود. (شکل ۲۷-۱۸) [توجه: یکی از اثرات آلدوسترون، افزایش فشارخون است و به همین علت مهارکننده‌های رقابتی ACE در درمان **پرفشاری خونِ وابسته به رنین**[5] کاربرد دارند.]

۳. آندروژن‌ها (Androgens): دهیدرواپی آندروسترون[6] و



شکل ۲۶-۱۸
تحریک هورمون‌های هیپوفیزی برای سنتز و ترشح هورمون‌های استروئیدی.

1- Intermediary metabolism
2- G-protein coupled receptor
3- Zona glomerulosa
4- Angiotensin-converting enzyme
5- Renin-dependent hypertension
6- Dehydroepiandrosterone

آندروستندیون[1] که آندروژن‌های اصلی هستند، هم در لایه داخلی (ناحیه مشبک[2]) و هم در لایه میانی قشر غده فوق کلیه ساخته می‌شوند. هر چند که آندروژن‌های غده فوق کلیه هورمون‌های ضعیفی هستند، اما در بافت‌های محیطی به **تستوسترون** (یک آندروژن قوی‌تر) و **استروژن‌ها** تبدیل می‌گردند.

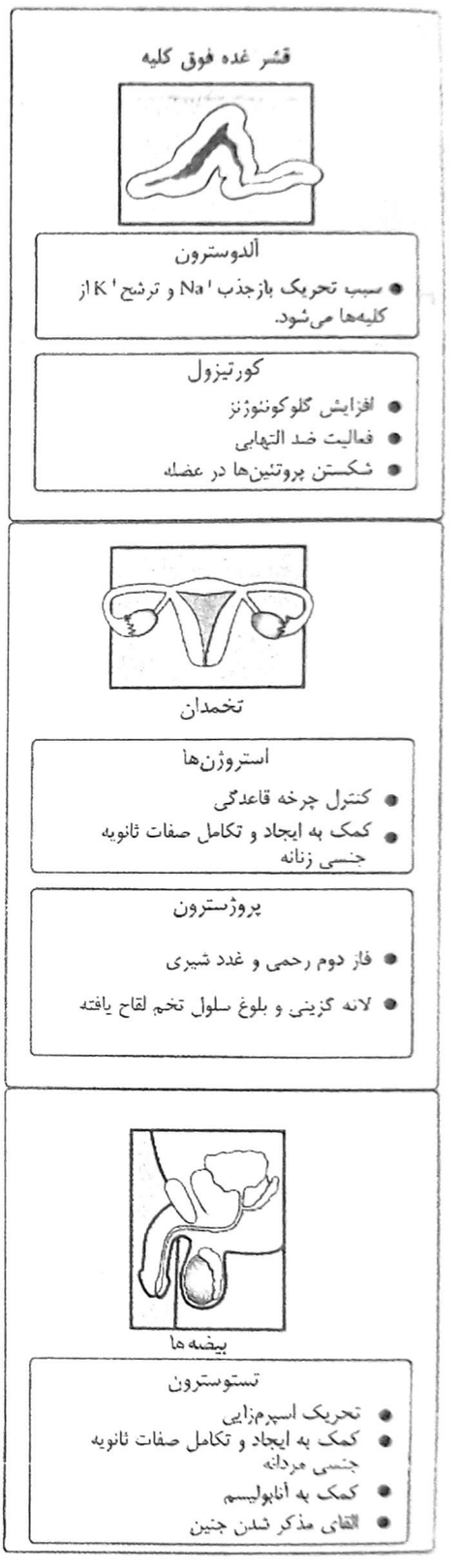
از تأثیر آنزیم *آروماتاز (CYP19)* بر *آندروستندیون و تستوسترون*، استروژن‌ها ساخته می‌شوند. مهارکننده‌های *آروماتاز* در درمان یک نوع سرطان سینه که در پاسخ به استروژن در خانم‌های یائسه ایجاد می‌شود، کاربرد دارد.

ج. ترشح هورمون‌های استروئیدی از گنادها
C. Secretion of steroid hormones from gonads

بیضه و تخمدان هورمون‌هایی را ترشح می‌کنند که برای تمایز جنسی و تولید مثل ضروری‌اند. هورمون آزادکننده گنادوتروپین که یک فاکتور آزادکننده هیپوتالاموسی است، هیپوفیز قدامی را تحریک کرده و موجب ترشح **هورمون لوتئینه‌کننده (LH)** و **هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکولی (FSH)** (که هر دو از جنس گلیکوپروتئین هستند) می‌شود. LH و FSH هم، مانند ACTH به گیرنده‌های سطح سلولی متصل شده و سطح cAMP را افزایش می‌دهند. LH سبب ترشح **تستوسترون** از **بیضه** و ترشح **استروژن** و **پروژسترون** از **تخمدان‌ها** می‌گردد (ر.ک به شکل ۲۷-۱۸). FSH رشد فولیکول‌های تخمدانی را تنظیم کرده و اسپرماتوژنز را در بیضه‌ها تحریک می‌نماید.

د. مکانیسم عملکرد هورمون‌های استروئیدی
D. Mechanism of steroid hormone action

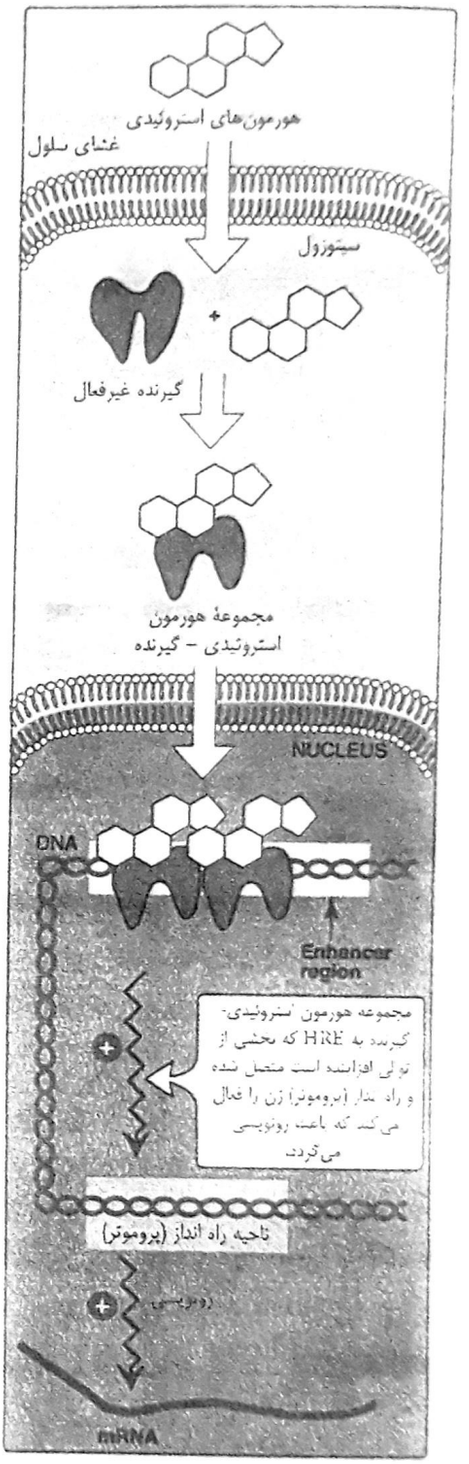
همه هورمون‌های استروئیدی به روش انتشار از غشای سلول‌های هدف خود عبور کرده و به گیرنده سیتوزولی یا گیرنده هسته‌ای اختصاصی‌شان متصل می‌شوند. این مجموعه‌های گیرنده - هورمون در هسته تجمع پیدا کرده، به صورت دیمر در می‌آید و در حضور پروتئین‌های کواکتیواتور[3] (مترجم: **پروتئین‌های کمک‌کننده به فعالیت**) به توالی‌های تنظیمی خاصی از DNA (**توالی‌های پاسخ به هورمون**[4]، **HRE**) اتصال می‌یابد و سبب **فعال‌شدن راه‌انداز**[5] و افزایش رونویسی از ژن‌های هدف‌شان می‌گردند (شکل ۲۸-۱۸). در راه‌اندازِ (و یا در توالی افزایندهٔ، ر.ک به **صفحه**



شکل ۲۷-۱۸
اعمال هورمون‌های استروئیدی.

1- Androstendione
2- Zona reticularis
3- Coactivator
4- Hormone-response element
5- Promoter activation

۶۶۰) همه ژن‌هایی که به یک هورمون استروئیدی خاص پاسخ می‌دهند یک **HRE** وجود دارد که باعث می‌شود تنظیم این ژن‌ها به صورت هماهنگ با یکدیگر[1] انجام شود. اما از طرف دیگر اگر مجموعهٔ هورمون - گیرنده با عوامل بازدارنده و سدکننده[2] همراه شود می‌تواند رونویسی را مهار نماید [توجه: اتصال هورمون به گیرنده‌اش موجب یک تغییر ساختاری در گیرنده می‌شود؛ به این صورت که دومن اتصال گیرنده به DNA را آشکار کرده و به مجموعه این اجازه را می‌دهد که از طریق انگشت روی[3] **(مترجم: جایگاهی در ساختمان پروتئین وجود دارد که فلز روی در آن قرار گرفته و ساختاری را به وجود می‌آورد که می‌تواند به جایگاه خاصی از DNA متصل شده و بر آن اثر بگذارد)** با توالی مناسب DNA ارتباط برقرار کند. علاوه بر گیرنده هورمون‌های استروئیدی، گیرنده هورمون‌های تیروئیدی، اسید رتینوئیک (ر.ک به صفحه ۵۹۸) و **۱ و ۲۵ - دی‌هیدروکسی کوله‌کلسیفرول**[4] (ویتامین D، ر.ک به صفحه ۶۰۳) اعضای یک "خانواده بزرگ"[5] هستند که همگی به روش مشابهی عمل کرده و از طریق تغییر ساختار، باعث تنظیم ژن‌ها می‌شوند].



شکل ۲۸-۱۸
فعال‌شدن رونویسی به علت تأثیر مجموعه هورمون - گیرنده و توالی پاسخ به هورمون (HRE).

ه. دیگر مسیرهای متابولیسمی هورمون‌های استروئیدی
E. Further metabolism of steroid hormones

به طور کلی هورمون‌های استروئیدی، در کبد به فرآورده‌های متابولیک و محصول دفعی[6] و غیرفعال تبدیل می‌شوند. واکنش‌هایی که در این راستا انجام می‌شوند شامل احیای پیوندهای غیراشباع و قرارگرفتن گروه‌های هیدورکسیل اضافه بر روی ملکول است. اتصال این محصولات به اسید گلوکورونیک و یا سولفات (که از ′۳ - فسفوآدنوزیل ′۵ - فسفوسولفات به دست می‌آید، ر.ک به صفحه ۲۴۱) حلالیت آنها را افزایش می‌دهد. حدود ۳۰-۲۰٪ از این متابولیت‌ها به صفرا ترشح شده و سپس در مدفوع دفع می‌گردند. در حالی که مابقی آن وارد خون شده و هنگامی که پلاسمای خون در کلیه صاف (فیلتره) می‌شود، این محصولات وارد ادرار می‌گردند. این متابولیت‌های کونژوگه تا حدودی در آب محلول بوده و به حامل‌های پروتئینی نیازی ندارند.

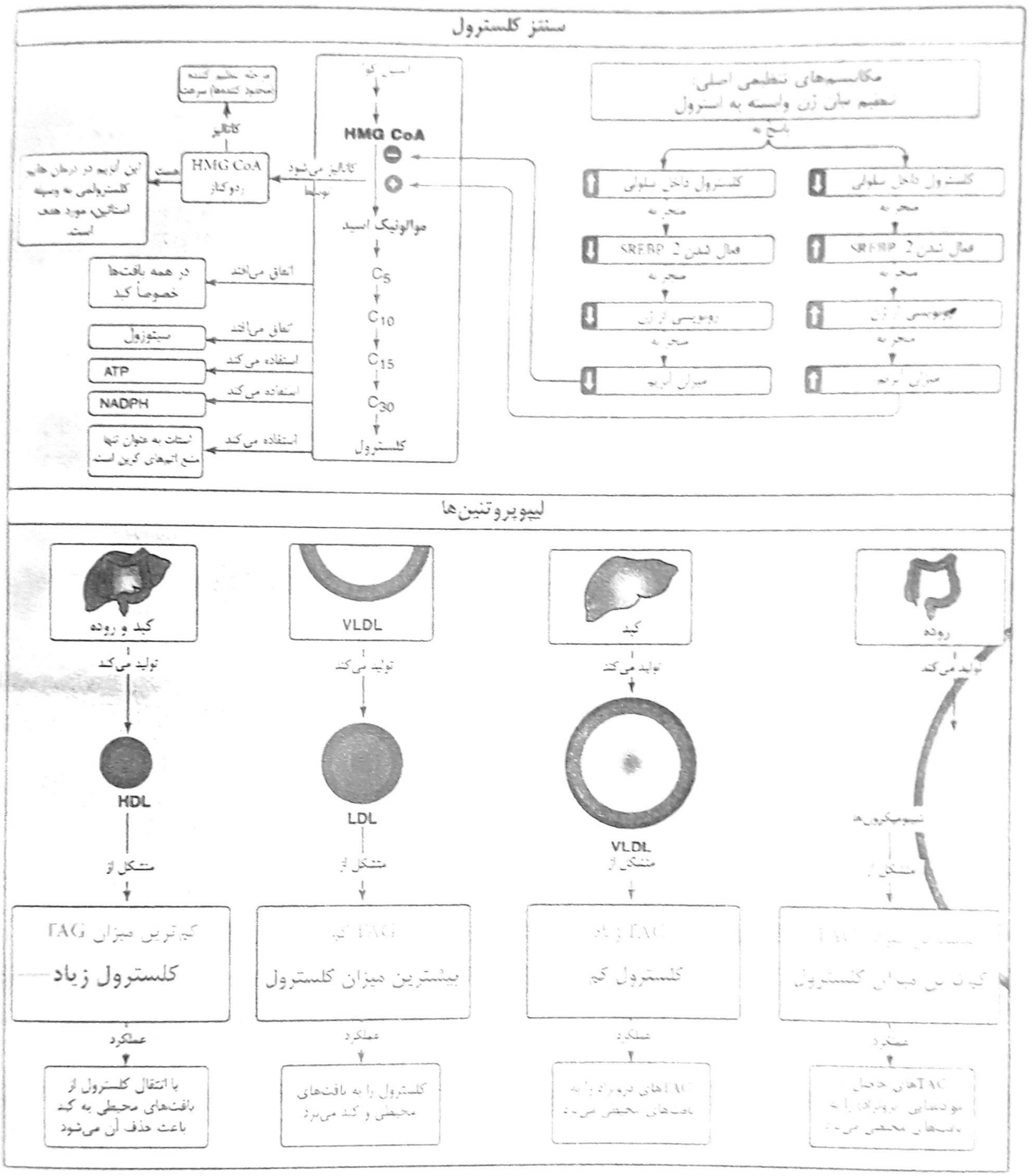
VIII. خلاصه فصل VIII. CHAPTER SUMMARY

کلسترول آزاد یک ترکیب **آب گریز** است و تنها یک گروه هیدروکسیل دارد (که روی کربن ۳ از حلقه A قرار گرفته است). یک گروه اسید چرب

1- Coordinated regulation
2- Corepressor
3- Zinc-finger motif
4- $1,25(OH)_2D_3$
5- Superfamily
6- Excretion product

می‌تواند به این گروه هیدروکسیل متصل شده و **استر کلستریل** را که به مراتب آب گریزتر است، به وجود آورد. هر چند که کلسترول توسط تمامی بافت‌های انسان ساخته می‌شود ولی نقش اصلی سنتز آن بر عهده **کبد، روده، قشر غده فوق‌کلیه و بافت‌های تولید مثلی** است (شکل ۲۹-۱۸). تمامی اتم‌های کربنِ موجود در ساختار کلسترول، توسط **استات** تأمین می‌شوند و **NADPH** تأمین‌کننده اکی‌والان‌های احیایی واکنش است. انرژی لازم جهت سنتز کلسترول هم توسط پیوند تیواستری موجود در استیل کوآ و نیز فسفات انتهایی ملکول ATP تأمین می‌گردد. کلسترول در **سیتوپلاسم** سنتز می‌شود. **مرحله تنظیمی و محدودکننده سرعت** در سنتز کلسترول، توسط آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل **CoA (HMG) ردوکتاز** کاتالیز می‌شود که یکی از پروتئین‌های غشایی شبکه اندوپلاسمی صاف (SER) بوده و از HMG-CoA **موالونات** تولید می‌کند. فعالیت این آنزیم توسط مکانیسم‌هایی تنظیم می‌شود: ۱) **بیان ژن HMG کوآردوکتاز**. در صورتی که سطح کلسترول پایین باشد، افزایش می‌یابد. به این صورت که SREBP (پروتئین متصل شونده به توالی پاسخ به استرول موجود بر DNA) که یک فاکتور رونویسی است به توالی تنظیمی استرول (SRE) متصل شده و منجر به افزایش تولید آنزیم و به دنبال آن افزایش سنتز کلسترول می‌گردد؛ ۲) فعالیت HMG CoA ردوکتاز به وسیله **پروتئین کیناز فعال شونده توسط آدنوزین منوفسفات (AMP) (AMPK)**، که با فسفریله کردن HMG-CoA ردوکتاز آن را **غیرفعال** می‌کند) و **پروتئین فسفاتاز فعال شونده توسط انسولین** (که HMG-CoA ردوکتاز را **فعال** می‌کند) کنترل می‌شود؛ ۳) انسولین بیان ژن ردوکتاز را افزایش و گلوکاگن بیان آن را کاهش می‌دهد. استاتین‌ها، **مهارکننده‌های رقابتی** HMG-CoA ردوکتاز هستند. این داروها به منظور کاهش سطح کلسترول پلاسما برای افراد مبتلا به **هایپرکلسترولمی** تجویز می‌شوند. تجزیه ساختار حلقوی کلسترول در بدن انسان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

راه‌های دفع کلسترول از بدن شامل تبدیل **آن به نمک‌های صفراوی** و یا **ترشح کلسترول به صفرا** است. **نمک‌های صفراوی** و **فسفاتیدیل کولین**، از نظر کمی، بیشترین درصد مواد آلی موجود در صفرا را به خود اختصاص می‌دهند. نمک‌های صفراوی در واقع **اسیدهای صفراوی کونژوگه شده‌ای** هستند که توسط **کبد** ساخته شده و در **کیسه صفرا ذخیره می‌گردند. اسید کولیک** و اسید کندروکسی **کولیک، اسیدهای صفراوی اولیه** هستند. این مواد **دوگانه دوست** بوده و می‌توانند نقش **واحدهای امولسیفیه‌کننده** را ایفا کنند. مرحله محدودکننده سرعت در مسیر سنتز اسیدهای صفراوی توسط آنزیم **کلسترول ۷ - آلفا هیدروکسیلاز** کاتالیز می‌شود و **اسیدهای صفراوی** این آنزیم را **مهار** می‌کنند. پیش از آن که اسیدهای صفراوی کبد را ترک کنند، به ملکول **گلایسین** یا **تورین** متصل شده و **اسید گلیکوکولیک** یا **اسید توروکولیک** و اسید **گلیکوکنودزوکسی کولیک** یا **اسید توروکنودزوکسی کولیک** را تولید می‌کنند که **نمک‌های صفراوی اولیه** هستند. نمک‌های صفراوی نسبت به اسیدهای صفراوی، دوگانه دوست‌تر بوده و به همین علت امولسیفیه کننده‌های قوی‌تری هستند. باکتری‌های موجود درون روده می‌توانند علاوه بر برداشتن گلایسین و تورین، گروه‌های هیدروکسیل را از هسته‌های استروئیدی جدا کرده و سبب تولید **اسید دزوکسی کولیک** و **اسید لیتوکولیک** شوند که **اسیدهای صفراوی ثانویه** نامیده می‌شوند. بیش از ۹۵٪ اسیدها و نمک‌های صفراوی، (به صورتی کارآمد) توسط هم انتقالی سدیم - نمک صفراوی، بازجذب می‌شوند. سپس این مواد به روش انتقال فعال از سلول‌های مخاطی ایلئوم به جریان خون باب منتقل شده و آن گاه توسط آلبومین به کبد بازگردانده می‌شوند. (این فرآیند **چرخه روده‌ای - کبدی** نامیده می‌شود؛ **عوامل جداکننده اسیدهای صفراوی (مترجم: عوامل جداکننده نظیر رزین کلستیرامین به اسیدهای صفراوی روده متصل شده و از بازجذب آن‌ها جلوگیری کرده و آن‌ها را دفع می‌کنند). این چرخه را کاهش می‌دهند)** سپس، ایزوفرم کبدیِ همان کوترانسپورتر (**مترجم: پروتئین هم انتقالی سدیم - نمک صفراوی**) که در روده فعالیت می‌کرد، سبب برداشت این مواد توسط کبد می‌شود. در کبد، اسیدهای



شکل ۲۹-۱۸

نقشه مفاهیم کلیدی برای متابولیسم کلسترول و لیپوپروتئین‌ها.

صفراوی اولیه و ثانویه به نمک‌های صفراوی تبدیل شده و مجدداً به صفرا ترشح می‌شوند. اگر کلسترول ترشح شده به صفرا، بیش از میزانی باشد که می‌تواند توسط نمک‌های صفراوی و فسفاتیدیل کولین به حالت محلول در آید، ممکن است بیماری **سنگ کیسه صفرا** ایجاد گردد (کوله‌لیتیازیس).

لیپوپروتئین‌های پلاسما شامل **شیلومیکرون‌ها (CM)**، **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار کم (VLDL)**، **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی کم (LDL)** و **لیپوپروتئین‌های دارای چگالی زیاد (HDL)** می‌باشد. این لیپوپروتئین‌ها سبب می‌شوند که **لیپیدها** (**عمدتاً تری‌آسیل گلیسرول (TAG)**) و **استرهای کلسترل**، در حین جابه‌جایی میان بافت‌ها به حالت محلول باقی بمانند. لیپوپروتئین‌ها از لیپیدهای خنثی (**TAG**، **استرهای کلسترل** و یا ترکیبی از هر دو) ساخته شده‌اند که توسط پوسته‌ای از ترکیبات دوگانه دوست، شامل **آپولیپوپروتئین‌ها**، **فسفولیپیدها** و **کلسترول آزاد** احاطه می‌شوند. CM از تجمع و به هم پیوستن **لیپیدهای غذایی** (**عمدتاً TAG**) درون **سلول‌های مخاطی روده** به وجود می‌آید. هر ذره CM تازه ساخته شده یک **آپولیپوپروتئین (apo) B-48** دارد. این ذرات از سلول‌های مخاطی روده به داخل سیستم لنفاتیک آزاد شده و به سمت خون حرکت می‌کنند. apoC-II و apoE موجود در HDL، به این ذرات که در خون حرکت می‌کنند اضافه می‌شود. آپو apoC-II، **لیپوپروتئین لیپاز** اندوتلیالی را فعال می‌کند و این آنزیم نیز سبب می‌شود TAG‌های موجود در CM، به اسید چرب و گلیسرول تجزیه شوند: **اسیدهای چرب** پس از ساخته‌شدن، یا **ذخیره** می‌شوند (در بافت **چربی**) و یا صرف تولید **انرژی** می‌گردند (توسط **عضله**). **گلیسرولِ** حاصل نیز توسط **کبد** متابولیزه می‌شود. در بیماران مبتلا به **نقص در لیپوپروتئین لیپاز** یا **apoC-II**، مقادیر زیادی از CM درون پلاسما تجمع می‌یابد (**هایپرلیپوپروتئینمی نوع I یا نقص لیپوپروتئین لیپاز خانوادگی**). پس از این که بیشتر TAG‌ها برداشت شدند، apoC-II به HDL بازگردانده شده و **باقی‌مانده‌های CM** (که عمدهٔ **کلسترول غذا** را حمل می‌کنند) به **گیرنده‌ای** که بر سطح کبد قرار دارد و **apoE** را شناسایی می‌کند، متصل می‌شوند. این ذرات پس از اتصال **اندوسیتوز شده** و محتویات آن‌ها توسط **آنزیم‌های لیزوزومی** تجزیه می‌گردند. اگر باقی‌مانده‌های شیلومیکرونی به صورت کامل برداشت نشوند، هایپرلیپوپروتئینمی نوع III ایجاد می‌شود. **VLDLهای تازه ساخته شده** که عمدتاً متشکل از TAG هستند، در **کبد** تولید می‌شوند. آن‌ها یک ملکول **apoB-100** هم دارند و همانند CMهای تازه ساخته شده، **apoE** و **apoC-II** را از **HDL** موجود در پلاسما دریافت می‌کنند. **نقش** VLDLها، انتقال **TAGهای کبدی** به **بافت‌های محیطی** است که در آن جا **لیپوپروتئین لیپاز**، لیپیدها را تجزیه می‌کند. همزمان با برداشت TAG از ذرات VLDL، این ذرات **استرهای کلسترل** را از **HDL** دریافت می‌کنند. این فرآیند توسط **پروتئین انتقال‌دهنده استرهای کلسترل (CETP)** انجام می‌شود. سرانجام VLDLها، در پلاسما به LDL (که ذراتی بسیار چنگال‌تر و کوچک‌تر هستند) تبدیل می‌شوند. طی این تبدیل، آپو apoC-II و آپو apoE از LDLها به HDL برگردانده می‌شوند ولی ذرات LDL، **آپو apoB-100** را که توسط گیرنده‌های سطحی **کبد** و **بافت‌های محیطی** شناسایی می‌شوند، نگه می‌دارند. LDLها **از طریق گیرنده اندوسیتوز** شده و محتویات آن‌ها درون **لیزوزوم‌ها** تجزیه می‌شوند. هر **نقصی در عملکرد گیرنده‌های LDL** منجر به **هایپرلیپوپروتئینمی نوع III (هایپرکلسترولمی خانوادگی)** می‌شود. کلسترولی که اندوسیتوز شده **HMG-CoA ردوکتاز را مهار** کرده و **سنتز گیرنده‌های LDL را کاهش می‌دهد.** بخشی از این کلسترول‌ها نیز توسط آنزیم **آسیل کوآ: کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT)**، استریفیه شده و ذخیره می‌شود. HDL در **کبد** و **روده** از طریق اضافه‌شدن **لیپید** به **آپو apo A-1**، تولید می‌شود. HDL وظایف متعددی دارد از جمله: ۱) نقش تأمین کننده apoC-II و apoE را در گردش خون ایفا کرده و آپوپروتئین‌های موردنیاز برای CM و VLDL را تأمین می‌کند؛ ۲) **کلسترول استریفیه نشده** را توسط $ABCA_2$ از بافت‌های محیطی برداشت می‌نماید و با کمک آنزیم **لسیتین: کلسترول آسیل ترانسفراز (LACT)** - این آنزیم، یک آنزیم پلاسمایی

است که در کبد ساخته می‌شود و توسط apoA-1 فعال می‌شود – **استریفیه می‌کند**، ۳) استرهای کلسترول را به کبد باز می‌گرداند (**انتقال معکوس کلسترول**) تا توسط SR-B1 برداشت شود.

کلسترول پیش‌ساز همه کلاس‌های هورمون‌های استروئیدی است (**گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها و هورمون‌های جنسی** – **آندروژن‌ها، استروژن‌ها و پروژستین‌ها**). سنتز این هورمون‌ها عمدتاً توسط **سیتوکروم P450 (CYP) که یک سیستم اکسیدازی با عمل مرکب** است، انجام می‌شود. اعضایی که هورمون‌های استروئیدی در آن‌ها سنتز می‌شوند عبارتند از: **قشر غده فوق کلیه (کورتیزول، آلدوسترون و آندروژن‌ها)، تخمدان و جفت (استروژن‌ها و پروژستین‌ها)** و **بیضه (تستوسترون)**. همه هورمون‌های استروئیدی از غشای پلاسمایی سلول‌های هدف خود عبور کرده و به **گیرندهٔ** اختصاصی‌شان که در **سیتوپلاسم** یا **هسته** قرار گرفته است، متصل می‌گردند. این **مجموعه‌های هورمون – گیرنده** درون هسته تجمع یافته، دیمر می‌شود و به توالی‌های تنظیمی خاصی (**توالی پاسخ به هورمون**) از DNA متصل می‌گردند و با کمک پروتئین‌های کواکتیواتور، باعث **فعال‌شدن راه‌انداز و افزایش رونویسی** از ژن‌های هدف می‌شوند. در صورتی که عوامل مهاری فعال شوند، **رونویسی کاهش می‌یابد.**

سؤالات درسی Study Questions

گزینه صحیح را انتخاب کنید.

۱-۱۸. خانم ۳۵ ساله‌ای به علت دردهای مکرر شکمی به بخش اورژانس مراجعه می‌کند. بررسی سابقه بیمار نشان می‌دهد وی مدت ۲ سال است که چند ساعت پس از مصرف غذاهای سرخ شده و چرب، دردهایی در ربع فوقانی سمت راست شکمش احساس می‌کند. معاینه به وسیله سونوگرافی، سنگ‌هایی را در ناحیه کیسه صفرا آشکار می‌کند. بیمار در ابتدا اسید کنودزوکسی کولیک را برای درمان انتخاب کرد ولی نهایتاً تحت عمل جراحی قرار گرفت تا کیسه صفرایش خارج گردد. پس از عمل بیمار کاملا بهبود یافت. علت استفاده از اسید کنودزوکسی کولیک به عنوان درمان اولیه برای بیمار این است که ترکیب فوق:

الف) در چرخه کبدی – روده‌ای وقفه ایجاد می‌کند.

ب) مانع از سنتز کلسترول می‌شود.

ج) باعث بالا رفتن میزان سنتز de novo (داخلی) اسیدهای صفراوی می‌شود.

د) سبب افزایش انحلال کلسترول در صفرا می‌شود.

پاسخ صحیح = د. اسید کنودوزکسی کولیک یکی از اسیدهای صفراوی است که در درمان سنگ کیسه صفرا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب، ملکولی دوگانه دوست است که می‌تواند مانند ماده‌ای امولسیفیه کننده عمل کرده و به انحلال کلسترول کمک کند. این ترکیب تأثیری بر چرخه کبدی – روده‌ای نداشته، تولید اسیدهای صفراوی را افزایش نمی‌دهد و باعث تحریک سنتز VLDL نیز نمی‌گردد.

دختر جوانی که سابقه دردهای شکمی شدید داشته است ساعت پنج صبح با شکایت درد شدید به بیمارستان آورده می‌شود. در نمونه خونی که از بیمار گرفته شد، ظاهر پلاسما شیری رنگ بوده و سطح تری آسیل گلیسرول (TAG) آن بیش از ۲۰۰۰mg/dL است. (سطح طبیعی تری آسیل گلیسرول در پلاسما ۱۵۰mg/dL-۴ است) برای بیمار رژیمی تجویز شد که میزان چربی آن بسیار محدود بود و به صورت همزمان مکمل اسیدهای چرب دارای زنجیره متوسط برای وی تجویز گردید.

با توجه به متن به سؤالات ۲-۱۸ و ۳-۱۸ پاسخ دهید:

۲-۱۸. کدام یک از ذرات لیپوپروتئینی زیر احتمالاً مسئول ایجاد نمای ظاهری پلاسمای بیمار است؟

الف) شیلومیکرون‌ها (CM)

ب) لیپوپروتئین‌های دارای چگالی بسیار کم (VLDL)

ج) لیپوپروتئین‌های دارای چگالی متوسط (IDL)

د) لیپوپروتئین‌های دارای چگالی کم (LDL)

ه) لیپوپروتئین‌های دارای چگالی زیاد (LDL)

پاسخ صحیح = الف. علت ظاهر شیری رنگ خون بیمار حضور شیلومیکرون‌های غنی از تری آسیل گلیسرول است. با توجه به این که در ساعت پنج صبح، احتمالاً چند ساعت از زمان صرف شام بیمار گذشته است، بیمار در پاکسازی لیپوپروتئین‌های پلاسما نقص دارد. IDL، LDL یا HDL عمدتاً از استرهای کلسترول ساخته شده‌اند به همین علت اگر یک یا تعدادی از این ترکیبات افزایش پیدا کنند، منجر به هایپرکلسترولمی می‌شود. VLDL نمی‌تواند سبب ایجاد "ظاهر شیری رنگ" پلاسما در بیمار شود.

۳-۱۸. علت تجویز اسیدهای چرب متوسط زنجیر این است که:

الف) این اسیدهای چرب نسبت به اسیدهای چرب بلند زنجیر، کالری بیشتری دارند.

ب) مستقیماً به گردش خون باب وارد شده و در کبد متابولیزه می‌شوند.

ج) فعال‌کننده لیپوپروتئین لیپاز هستند.

د) با کارآیی بیشتری توسط لیپوپروتئین‌های سرم بسته‌بندی می‌شوند.

ه) باعث تحریک ساخت VLDL توسط کبد می‌شود.

پاسخ صحیح = ب. اسیدهای چرب متوسط زنجیره در ساختار شیلومیکرون‌ها قرار نمی‌گیرند بلکه توسط آلبومین به کبد منتقل شده و در آن جا متابولیزه می‌گردند. (**مترجم: وقتی این اسیدهای چرب از هیدرولیز TAG غذایی حاصل شدند، از سلول‌های مخاط روده عبور کرده و مستقیماً از طریق ورید باب توسط آلبومین به کبد انتقال یافته و سریعاً متابولیزه می‌شود.**) میزان کالری آن‌ها با اسیدهای چرب بلند زنجیر برابر است. این اسیدهای چرب بسیار کتوژنیک هستند اماگلوکوژنیسیته (**مترجم: گلوژنیک صحیح‌تر است**) کمتری دارند. لیپوپروتئین لیپاز در متابولیسم این اسیدهای چرب نقشی ندارد.

۴-۱۸. با مقایسه یک فرد طبیعی با فردی که مبتلا به نقص کلاسیک ۲۱ - آلفا هیدروکسیلاز است، جدول زیر را تکمیل کنید:

کاهش می‌یابد	افزایش می‌یابد	
		آلدوسترون
		کورتیزول
		آندروستندیون
		ACTH
		گلوکز خون
		فشارخون

اگر بیمار مبتلا به نقص در ۱۷ - آلفا هیدروکسیلاز بود، چه تغییراتی در جدول به‌وجود می‌آمد؟

پاسخ:

کاهش می‌یابد	افزایش می‌یابد	
×		آلدوسترون
×		کورتیزول
	×	آندروستندیون
	×	ACTH
×		گلوکز خون
×		فشارخون

کمبود ۲۱- آلفا هیدروکسیلاز باعث می‌شود تا هم مینرالوکورتیکوئیدها (آلدوسترون) و هم گلوکورتیکوئیدها (کورتیزول) ساخته نشوند. از آن جایی که آلدوسترون فشارخون را بالا می‌برد و کورتیزول قند خون را افزایش می‌دهد، کمبودشان سبب کاهش فشارخون و کاهش گلوکز خون می‌گردد. در حالت عادی کورتیزول باعث تنظیم منفی ACTH شده و ترشح ACTH از هیپوفیز را کاهش می‌دهد. بنابراین فقدان کورتیزول سبب افزایش سطح ACTH می‌شود. کمبود ۲۱- آلفا هیدروکسیلاز سبب می‌شود تا پروژسترون و پرگننولون به سمت سنتز آندروژن‌ها حرکت کنند بنابراین سطح آندروستندیون افزایش پیدا می‌کند. در صورت وجود نقص در ۱۷- آلفا- هیدروکسیلاز، سنتز هورمون‌های جنسی مهار شده و ساخت مینرالوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد و منجر به افزایش فشارخون می‌گردد.

بخش ٤:
متابولیسم نیتروژن
Nitrogen Metabolism

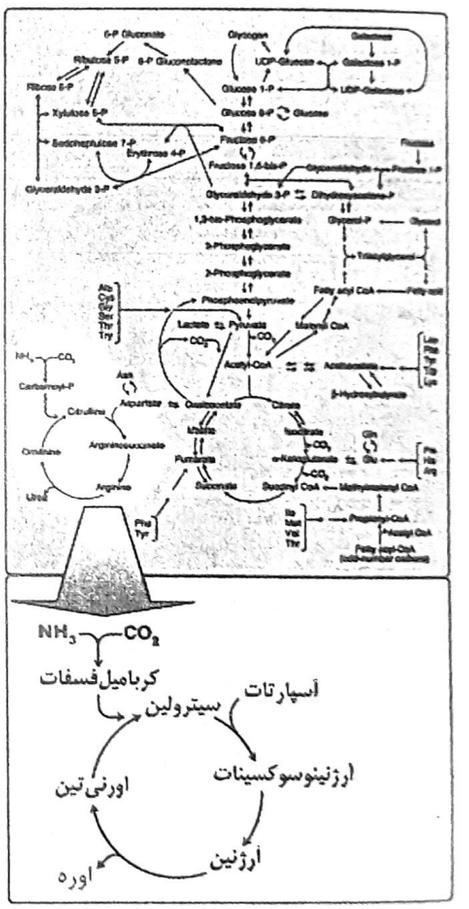
۱۹

اسیدهای آمینه: منبع نیتروژن
Amino Acids: Disposal of Nitrogen

نیوشا وحیدپور

I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

برخلاف لیپیدها و کربوهیدرات‌ها، اسیدهای آمینه در بدن ذخیره نمی‌شوند؛ یعنی در بدن هیچ پروتئینی وجود ندارد که نقش آن فقط ذخیرهٔ اسیدهای آمینه برای مصرف در آینده باشد. بنابراین، اسیدهای آمینه یا باید از **رژیم غذایی**[1] تأمین شوند، یا در بدن **از نو**[2] سنتز گردند و یا از تجزیهٔ طبیعی پروتئین‌های بدن به دست آیند. هر اسید آمینه‌ای که مازاد بر نیازهای بیوسنتتیک سلول باشد به سرعت تجزیه می‌شود. اولین مرحلهٔ **کاتابولیسم**[3] اسیدهای آمینه، **برداشت گروه آمین**[4] موجود بر **کربن آلفا** است (این برداشت معمولاً به روش **ترانس آمیناسیون**[5] و به دنبال آن، **دِآمیناسیون اکسیداتیو**[6] انجام می‌شود). در این مرحله، آمونیاک و آلفاکتواسید مربوط به همان اسید آمینه حاصل می‌گردد (آلفا کتواسید، در واقع، **اسکلت کربنی**[7] اسیدهای آمینه است). قسمتی از آمونیاک آزاد بدن در ادرار دفع می‌شود امّا بیشتر آن صرف سنتز اوره می‌گردد (شکل ۱-۱۹). از نظر کمی، اوره مهم‌ترین شکل دفعی نیتروژن از بدن است. در دومین مرحلهٔ کاتابولیسم اسید آمینه (که در فصل ۲۰ توضیح داده می‌شود) اسکلت کربنی آلفا - کتواسیدها به واسطه‌های رایج مسیرهای متابولیکی، که تولیدکنندهٔ انرژی نیز هستند، تبدیل می‌شوند. این ترکیبات می‌توانند در مسیرهای اصلی **متابولیسمی**[8] (که در فصل‌های ۸ تا ۱۳ و فصل ۱۶ توضیح داده شدند)، به آب و CO_2، گلوکز، اسیدهای چرب و اجسام کتونی تبدیل گردند.



شکل ۱-۱۹
چرخهٔ اوره، به عنوان بخشی ضروری از واکنش‌های متابولیسم انرژی نشان داده شده است (برای تصویر دقیق‌تری از مسیر متابولیک به شکل ۲-۸ در صفحه ۱۶۶ رجوع شود).

1- Dietary
2- de novo
3- Catabolism
4- Transamination
5- Oxidative deamination
6- Carbon skeleton
7- Metabolism

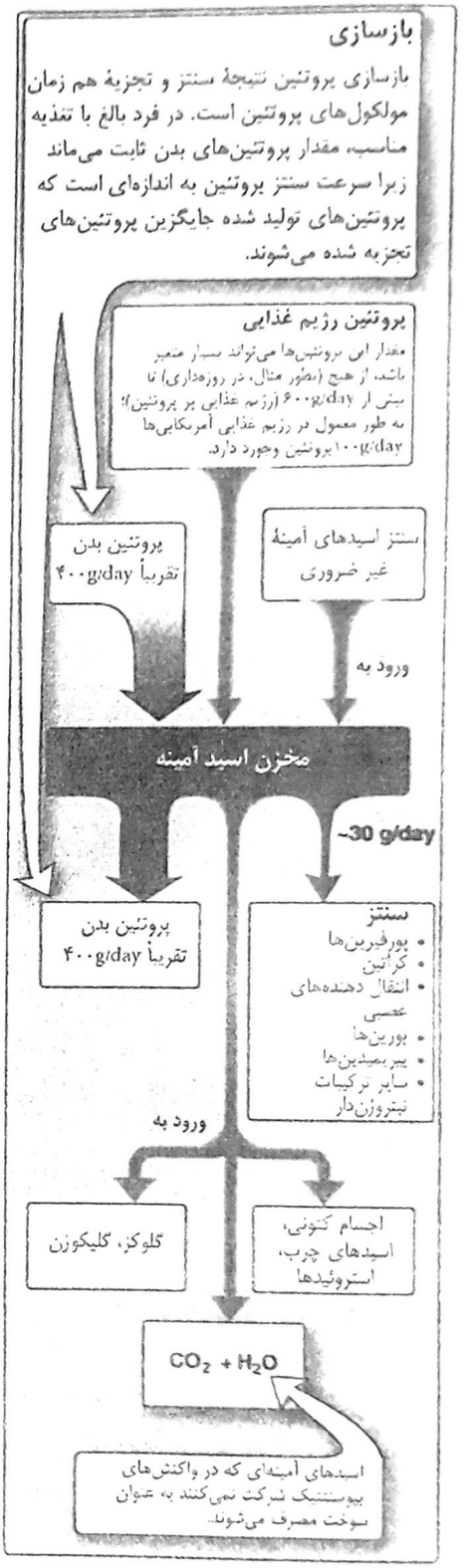
II. کلیات متابولیسم نیتروژن
II. OVERALL NITROGEN METABOLISM

کاتابولیسم اسیدهای آمینه جزئی از یک فرآیند بزرگ‌تر، یعنی متابولیسم مولکول‌های نیتروژن‌دار است. نیتروژن از طریق ترکیبات متفاوت موجود در غذا وارد بدن می‌شود که مهم‌ترین این ترکیبات، اسیدهای آمینه‌ای هستند که در پروتئین‌های رژیم غذایی وجود دارند. نیتروژن به صورت اوره، آمونیاک و سایر ترکیباتی که از متابولیسم اسیدهای آمینه مشتق می‌شوند از بدن دفع می‌گردد. پروتئین‌ها به دو دلیل در این فرآیندها حائز اهمیت‌اند: هم **مخزن اسید آمینه**[1] را تأمین می‌کنند و هم در **بازگردش پروتئین**[2] نقش دارند.

A. Amino acid pool — الف. مخزن اسید آمینه

اسیدهای آمینه آزاد در سراسر بدن مثلاً در سلول‌ها، خون و مایع خارج سلولی وجود دارند. برای درک این بخش تصور کنید همهٔ اسیدهای آمینه به یک مجموعهٔ واحد تعلق دارند که مخزن اسید آمینه نامیده می‌شود. این مخزن از ۳ منبع تأمین می‌گردد: ۱) اسیدهای آمینه‌ای که از **تجزیه پروتئین**[3]های بدن حاصل می‌شوند. ۲) اسیدهای آمینه حاصل از پروتئین‌های غذا و ۳) اسیدهای آمینه غیرضروری که از واسطه‌های سادهٔ متابولیسمی در بدن ساخته می‌شوند (شکل ۲-۱۹) این مخزن هم‌چنین، در سه مسیر مصرف می‌گردد: ۱) سنتز پروتئین‌های بدن ۲) مصرف اسیدهای آمینه به عنوان پیش‌ساز مولکول‌های نیتروژن‌دار کوچک و ضروری ۳) تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز، گلیکوژن، اسیدهای چرب، اجسام کتونی یا $H_2O + CO_2$ (شکل ۲-۱۹). اگرچه مقدار مخزن اسید آمینه در مقایسه با پروتئین‌های بدن کم است (مخزن اسید آمینهٔ بدن ۹۰۰-۱۰۰ گرم است؛ در حالی که پروتئین‌ها، ۱۲ کیلوگرم از وزن یک فرد ۷۰ کیلویی را تشکیل می‌دهند) امّا همین مقدار جزئی از دیدگاه کاربردی در مرکز کل متابولیسم بدن قرار می‌گیرد.

> در افراد سالم با تغذیه مناسب، مقدار اسیدهای آمینه‌ای که به مخزن اسید آمینه وارد شده و از آن خارج می‌شوند در تعادل است. در این حالت گفته می‌شود که مخزن اسید آمینه در حالت پایدار قرار داشته و فرد در تعادل نیتروژن به سر می‌برد.



شکل ۲-۱۹
منابع و سرنوشت اسیدهای آمینه.

B. Protein turnover — ب. بازسازی پروتئین

اکثر پروتئین‌های بدن دائماً سنتز و مجدداً تجزیه می‌شوند. بنابراین، امکان برداشت پروتئین‌های غیرطبیعی و پروتئین‌هایی که بدن به آن‌ها نیاز ندارد

1- Amino acid pool
2- Protein turnover
3- Protein degradation

فراهم می‌گردد. تنظیم سنتز پروتئین تعیین‌کنندهٔ غلظت داخل سلولی بسیاری از پروتئین‌ها است و تصور می‌شود تجزیهٔ پروتئین نقش کمتری در تنظیم این غلظت داشته باشد؛ در مورد سایر پروتئین‌ها، سرعت سنتز پروتئین نسبتاً ثابت است و تجزیه انتخابی پروتئین، سطح داخل سلولی آن را کنترل می‌کند.

۱. **سرعت بازسازی (Turnover rate):** در بالغین سالم، مقدار کل پروتئین بدن ثابت می‌ماند زیرا سرعت سنتز پروتئین به اندازه‌ای است که پروتئین‌های تولید شده جایگزین پروتئین‌های تجزیه شده شوند. این روند را بازسازی پروتئین می‌نامند که روزانه منجر به هیدرولیز و سنتز دوبارهٔ ۴۰۰-۳۰۰ گرم از پروتئین‌های بدن می‌گردد. سرعت بازسازی هر پروتئین با پروتئین دیگر بسیار متفاوت است. پروتئین‌هایی که عمر کوتاه دارند (مثل بسیاری از پروتئین‌های تنظیمی و پروتئین‌هایی که به نادرستی تاخورده‌اند[1]) به سرعت تجزیه می‌شوند و نیمه عمرشان در حد چند دقیقه تا چند ساعت اندازه‌گیری شده است. پروتئین‌هایی که عمر طولانی دارند، نیمه عمرشان در حد چند روز تا چند هفته است و اکثر پروتئین‌های یک سلول را تشکیل می‌دهند. پروتئین‌های ساختاری، مانند کلاژن، از نظر متابولیکی پایدار هستند و نیمه عمری در حد چند ماه تا چند سال دارند.

۲. **تجزیه پروتئین (Protein degradation):** برای تجزیهٔ پروتئین‌هایی که آسیب دیده‌اند و یا بدن به آن‌ها نیاز ندارد، دو سیستم بزرگ آنزیمی وجود دارد: سیستم **یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم** که به ATP وابسته است[2] و در سیتوپلاسم فعالیت می‌کند و سیستم آنزیمی تجزیه‌کنندهٔ مستقل از ATP، که در **لیزوزوم** قرار دارد. پروتئازوم بیشتر، پروتئین‌های درون‌زاد[3] (پروتئین‌های ساخته شدهٔ درون سلول) را تجزیه می‌کند. آنزیم‌های لیزوزومی (اسید هیدرولازها، ر.ک به صفحهٔ ۲۷۰) نیز عموماً پروتئین‌های خارج سلولی را تجزیه می‌کنند؛ یعنی پروتئین‌هایی مانند پروتئین‌های پلاسما که از طریق اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند یا پروتئین‌های سطحی غشا که در اندوسیتوز با واسطهٔ گیرنده نقش دارند.

■ **مسیر پروتئولیتیک یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم (ubiquitin-proteasome proteolytic pathway):**

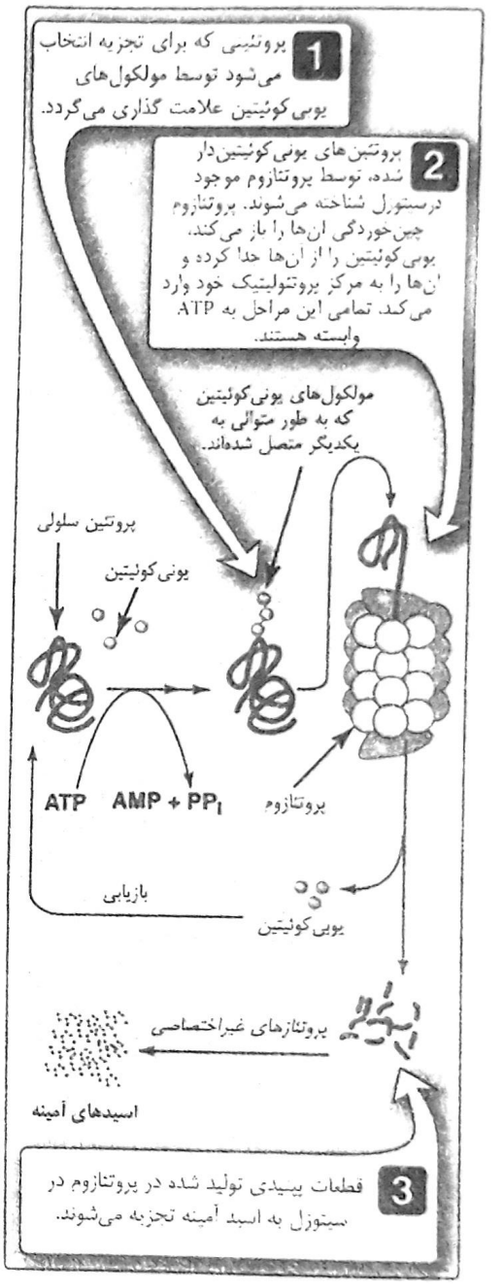
پروتئین‌هایی که در این سیستم تجزیه می‌شوند ابتدا از طریق پیوند

1- Misfolded proteins

2- ATP-dependent ubiquitin-proteasome system

3- Endogenous

کوالانسی به **یوبی‌کوئیتین** که یک پروتئین کوچک، کروی و غیرآنزیمی است متصل می‌گردند. در فرآیند یوبی‌کوئیتین‌دارشدن، گلیسین موجود در C- انتهایی[2] یوبی‌کوئیتین به اسید آمینهٔ لیزین موجود در پروتئین تجزیه شونده متصل می‌شود. این اتصال میان گروه کربوکسیل (-COOH) کربن آلفا - گلیسین و گروه آمین کربن اپسیلون - لیزین برقرار می‌شود و روندی ۳ مرحله‌ای است که توسط آنزیم کاتالیز شده و به ATP نیاز دارد. اتصال متوالی بخش‌های یوبی‌کوئیتینی سبب تولید **زنجیرهٔ پلی‌یوبی‌کوئیتین**[3] می‌شود. پروتئین‌هایی که توسط یوبی‌کوئیتین نشان‌دار شده‌اند توسط یک ماکرومولکول بزرگ و بشکه‌ای شکل که یک مجموعهٔ پروتئولیتیک است، شناسایی می‌شوند. این ماکرومولکول پروتئازوم نامیده می‌شود. پروتئازوم مانند یک سطل زباله عمل می‌کند (شکل ۳-۱۹) و سبب بازشدن تاخوردگی‌های[4] پروتئین و جداشدن یوبی‌کوئیتین‌ها می‌شود. هم چنین پروتئین را به قطعات کوچک می‌شکند. این قطعات بعداً به اسید آمینه تجزیه می‌شود. این اسیدهای آمینه به مخزن اسید آمینه واردخواهند شد. [نکته: یوبی‌کوئیتین بازیابی می‌گردد] توجه شود که تجزیه پروتئین‌ها توسط مجموعهٔ یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم به ATP (انرژی) احتیاج دارد (برخلاف هیدرولیز سادهٔ آن‌ها توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک).



شکل ۳-۱۹
تخریب و تجزیه پروتئین‌ها در مسیر یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم[1].

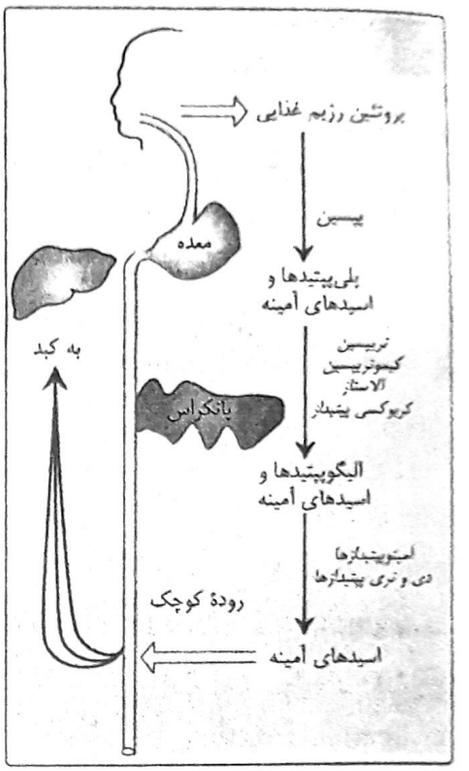
■ **علائم شیمیایی برای تخریب و تجزیهٔ پروتئین‌ها (Chemical signals for protein degradation)**: پروتئین‌ها نیم عمرهای متفاوتی دارند، در نتیجه تجزیهٔ پروتئین‌ها نمی‌تواند به صورت تصادفی باشد، بلکه تحت تأثیر ویژگی‌های ساختاری پروتئین قرار می‌گیرد. مثلاً ترجیحاً پروتئین‌هایی تجزیه می‌شوند که از طریق اکسیدشدن به طور شیمیایی تغییر کرده‌اند یا توسط یوبی‌کوئیتین نشان‌دار شده‌اند. ماهیت **زنجیره جانبی N - انتهایی**[5] پروتئین نیم عمر آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال پروتئین‌هایی که N - انتهایی‌شان اسید آمینه **سرین** است، عمر طولانی دارند و نیم عمرشان بیشتر از ۲۰ ساعت است. برعکس نیمه عمر پروتئین‌هایی که N - انتهایی آن‌ها آسپارتات است فقط ۳ دقیقه می‌باشد. علاوه بر این پروتئین‌هایی که توالی‌های حاوی پرولین (P)، گلوتامات (E)، **سرین** (S) و **ترئونین** (T) زیادی دارند، سریع تجزیه می‌شوند

1- Ubiquitin-proteasome
2- C-terminal
3- Polyubiquitin chain
4- Foldings
5- N-terminal residue

در نتیجه عمر داخل سلولی کوتاهی دارند (این توالی، **توالی PEST**[2] نامیده می‌شود. این نام از کنار هم قرارگرفتن علامت اختصاری تک حرفی این اسیدهای آمینه حاصل شده است).

III. هضم پروتئین‌های رژیم غذایی
III. DIGESTION OF DIETARY PROTEINS

اکثر **نیتروژن** موجود در مواد غذایی به صورت پروتئین است؛ به طوری که معمولاً ۷۰–۱۰۰g/day رژیم غذایی آمریکایی‌ها را پروتئین تشکیل می‌دهد (ر.ک به شکل ۲–۱۹). پروتئین‌ها معمولاً بزرگ‌تر از آن هستند که در روده جذب شوند. [توجه: استثنایی در این مورد وجود دارد: نوزاد تازه متولد شده می‌تواند آنتی‌بادی‌های مادری را که در شیر مادر وجود دارد از رودهٔ خود جذب کند]. در نتیجه پروتئین‌ها باید هیدرولیز شوند تا پس از تبدیل‌شدن به دی‌پپتید، تری‌پپتید و اسید آمینه قابل جذب گردند. آنزیم‌های تجزیه‌کنندهٔ پروتئین‌ها توسط سه اندام متفاوت تولید می‌شوند: معده، پانکراس و روده کوچک (شکل ۴–۱۹).



شکل ۴–۱۹
هضم پروتئین‌های رژیم غذایی توسط *آنزیم‌های پروتئولیتیک*[1] لوله گوارش.

الف. هضم پروتئین‌ها توسط ترشحات معده
A. Digestion of proteins by gastric secretion

هضم پروتئین‌ها از معده شروع می‌شود. معده، شیرهٔ معده را که محلولی منحصر به فرد است تولید می‌کند. این محلول حاوی **اسید هیدروکلریک**[3] و پروآنزیمی[4] به نام پپسینوژن می‌باشد.

۱. اسید هیدروکلریک (Hydrochloric acid): اسید معده برای هیدرولیزکردن پروتئین‌ها بسیار رقیق است (pH ۲–۳) این اسید که از **سلول‌های جداری**[5] ترشح می‌شود به جای هیدرولیزکردن پروتئین‌ها بعضی از باکتری‌ها را می‌کشد و پروتئین‌ها را دناتوره[6] می‌کند و از این طریق آن‌ها را برای هیدرولیزشدن توسط *پروتئازها* آماده می‌نماید.

۲. پپسین (Pepsin): *اندوپپتیدازی* است که در مقابل اسید مقاوم بوده و از سلول‌های اصلی[7] معده به صورت **پپسینوژن** که یک زیموژن غیرفعال (پروآنزیم) است ترشح می‌گردد. معمولاً در توالی زیموژن‌ها اسیدهای آمینه اضافی وجود دارد، که مانع فعالیت کاتالیتیکی آن‌ها می‌شود. [توجه: با حذف اسیدهای آمینه اضافی، در *پروتئین* تاخوردگی مناسب

1- Proteolytic enzymes
2- PEST sequence
3- Proenzyme
4- Parietal cells
5- Denature
6- Chief cells

ایجاد شده و آنزیم فعال می‌گردد). پپسین شکل فعال پپسینوژن است. پپسینوژن یا توسط HCL و یا توسط پپسین‌هایی که قبلاً فعال شده‌اند از طریق فرآیند خود تجزیه‌ای[1] به پپسین تبدیل می‌شود، پپسین پروتئین‌های رژیم غذایی را به پپتیدهای بزرگ و تعدادی اسید آمینهٔ آزاد تبدیل می‌کند.

ب. هضم پروتئین‌ها توسط آنزیم‌های پانکراسی
B. Digestion of proteins by pancreatic enzymes

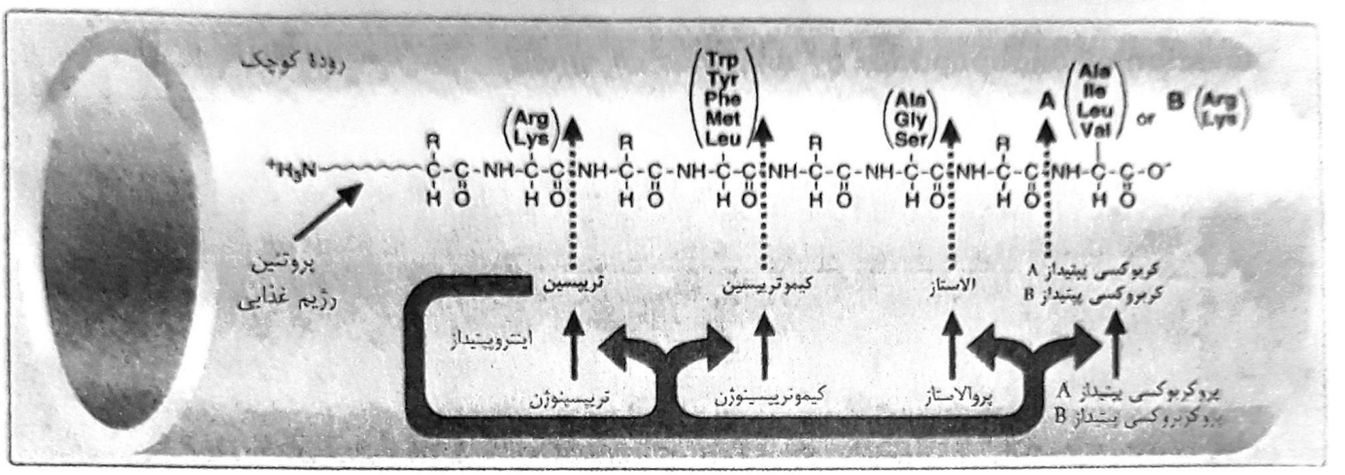
پلی‌پپتیدهای بزرگی که در معده با اثر پپسین تولید شده‌اند پس از ورود به روده توسط گروهی از *پروتئازهای* پانکراسی شکسته شده و الیگوپپتید و اسید آمینه تولید می‌کنند.

۱. اختصاصی‌بودن آنزیم‌ها (Specificity): هر آنزیم با توجه به گروه‌های R اسیدهای آمینهٔ موجود در طرفین پیوند پپتیدی مورد نظر، به طور اختصاصی عمل می‌کند (شکل ۵-۱۹) برای مثال **تریپسین** تنها زمانی سبب شکسته‌شدن پیوند می‌گردد که گروه کربونیل شرکت‌کننده در پیوند متعلق به اسید آمینه لیزین یا آرژنین باشد. این آنزیم‌ها نیز مانند پپسین به صورت زیموژن غیرفعال تولید می‌شود.

۲. آزادشدن زیموژن‌ها (Release of zymogens): آزادشدن و فعال‌سازی زیموژن‌های پانکراسی با ترشح دو هورمون پلی‌پپتیدی به نام‌های **کوله‌سیستوکینین**[2] و **سکرتین**[3] کنترل می‌شود. این دو هورمون از لولهٔ گوارش ترشح می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۸۹).

۳. فعال‌سازی زیموژن‌ها (Activation of zymogens): *پپتیداز روده‌ای*[4] یا *انتروپپتیداز* (در گذشته *کیناز روده‌ای*[5] نامیده می‌شد) آنزیمی است که در سمت مجرایی سلول‌های مخاطی روده که دارای حاشیهٔ برسی[6] هستند قرار داشته و توسط این سلول‌ها ساخته می‌شود. این آنزیم **ترپپسینوژن**[7] را که یک **زیموژن** پانکراسی است از طریق برداشتن هگزاپپتیدی از سمت N - انتهایی به *تریپسین*[8] تبدیل می‌کند. سپس تریپسین تعداد محدودی پیوند پپتیدی خاص را در سایر تریپسینوژن‌ها شکسته و آن‌ها را به *تریپسین* تبدیل می‌نماید. به دلیل

1- Autocatalytic
2- Cholecystokinin
3- Secretin
4- Enteropeptidase
5- Enterokinase
6- Brush border
7- Trypsinogen
8- Trypsin



شکل ۵-۱۹

شکسته‌شدن پروتئین‌های رژیم غذایی توسط *پروتئازهای پانکراسی*[1]. پانکراس پنج پروتئاز اصلی دارد. همان طور که در تصویر مشاهده می‌کنید، هر کدام بر روی نوع خاصی از پیوند پپتیدی اثر می‌گذارند. [توجه: ۳ تای اول از سمت چپ سرین *اندوپپتیداز* (endopeptidase) و ۲ تای *آخر ا گزوپپتیداز* (exopeptidase) هستند.]

این که *ترپسین* فعال‌کنندهٔ اصلی همه پروآنزیم‌های پانکراسی است، *پپتیداز روده‌ای* می‌تواند آبشاری از فعالیت‌های پروتئولیتیک و تجزیه‌کنندهٔ پروتئین‌ها را ایجاد کند (ر.ک به شکل ۵-۱۹).

۴. اختلالات هضم پروتئین (Abnormalities in protein digestion)

در افرادی که در ترشح از غدهٔ پانکراس اختلال دارند، هضم و جذب لیپیدها و پروتئین‌ها ناقص انجام می‌گیرد. این هضم و جذب ناقص، سبب ظهور لیپیدهایی با ظاهر غیرطبیعی در مدفوع می‌گردد (این وضعیت، مدفوع چرب[2] نامیده می‌شود، ر.ک به صفحه ۲۹۱) پروتئین‌های هضم نشده نیز وارد مدفوع می‌شوند. التهاب مزمن پانکراس[3]، سیستیک فیبروزیس[4] و برداشتن پانکراس، مثال‌هایی هستند که سبب ایجاد اختلال در ترشح از پانکراس می‌گردند.

بیماری سلیاک[5] یک سوءهاضمه و اختلال در جذب می‌باشد و ناشی از آسیبی است که توسط سیستم ایمنی به دنبال مصرف گلوتن[6] (یا گلیادین[7] که از گلوتن حاصل می‌شود) به روده کوچک وارد می‌گردد. گلوتن پروتئینی است که در گندم سفید، جو و گندم سیاه[8] (چاودار) وجود دارد.

1- Proteases from pancreas
2- Steatorrhea
3- Chronic pancreatitis
4- Cystic fibrosis
5- Celiac disease, celiac sprue
6- Gluten
7- Gliadin
8- Rye

ج. هضم الیگوپپتیدها توسط آنزیم‌های روده کوچک

C. Digestion of oligopeptides by enzymes of small intestine

سطحی از رودهٔ باریک که مجاور مجرای روده‌ای قرار دارد حاوی *آمینوپپتیداز*[1] است. آمینوپپتیداز، *اگزوپپتیدازی* است که همواره اسید آمینهٔ N – انتهایی الیگوپپتیدها را شکسته و با این کار پپتیدهای کوچک‌تر و اسید آمینه تولید می‌کند.

د. جذب اسیدهای آمینهٔ و پپتیدهای کوچک

D. Absorption of amino acids and small peptides

اسیدهای آمینه آزاد از طریق انتقال فعال ثانویهٔ وابسته به سدیم (Na^+) از غشای رأسی سلول، وارد سلول‌های روده می‌شوند. **دی‌پپتیدها**[2] و تری‌پپتیدها نیز توسط سیستم هم انتقالی با H^+ جذب می‌گردند. پپتیدها در سیتوزول هیدرولیز شده و به اسید آمینه تبدیل می‌شوند و سپس از طریق انتشار تسهیل شده وارد سیستم وریدی باب می‌گردند: بنابراین بعد از خوردن غذای حاوی پروتئین، فقط اسید آمینه در خون ورید باب وجود خواهد داشت. این اسیدهای آمینه یا توسط کبد متابولیزه می‌شوند و یا وارد گردش عمومی خون می‌گردند [توجه: اسیدهای آمینه‌ای که زنجیرهٔ جانبی شاخه‌دار دارند، نمونه‌ای مهم از اسیدهای آمینه‌ای هستند که توسط کبد متابولیزه نمی‌شوند و عموماً توسط جریان خون از کبد به ماهیچه می‌روند].

IV. انتقال اسیدهای آمینه به درون سلول‌ها

IV. TRANSPORT OF AMINO ACIDS INTO CELLS

غلظت اسیدهای آمینه در مایع خارج سلولی به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از این غلظت در داخل سلول‌ها است. این شیب غلظتی همواره حفظ می‌گردد، به همین دلیل سیستم انتقال فعال، که انرژی‌اش از هیدرولیز ATP تأمین می‌شود، برای انتقال اسیدهای آمینه از فضای خارج سلولی به داخل سلول مورد نیاز است. حداقل هفت سیستم **انتقال**[3] متفاوت شناسایی شده است که به طور اختصاصی اسیدهای آمینه را عبور می‌دهند امّا با یکدیگر هم‌پوشانی نیز دارند **(مترجم: اسیدهای آمینهٔ یکسان را انتقال می‌دهند.)**. برای بازجذب اسیدهای آمینه در روده کوچک و لوله پیچیده نزدیک کلیه، سیستم انتقال مشابه وجود دارد؛ بنابراین نقص در هر کدام از این سیستم‌ها، سبب می‌شود هم روده و هم کلیه نتوانند اسیدهای آمینه خاصی را بازجذب کنند. مثلاً یک سیستم مسئول بازجذب **سیستین** (C) و اسیدهای آمینهٔ دی‌بازیک، **اورنی‌تین** (O)، **آرژنین**

1- Aminopeptidase
2- Dipeptides
3- Transport

(A) و لیزین (L) است. (این سیستم COAL نامیده می‌شود). در بیماری ارثی **سیستینوری**[2] این سیستم انتقال دچار اختلال شده و در نتیجه این چهار اسید آمینه در ادرار ظاهر می‌شوند. (شکل ۶-۱۹). شیوع سیستینوری ۱ در هر ۷۰۰۰ نفر است که سبب شده است این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ارثی و شایع‌ترین اختلال ژنتیکی در انتقال اسید آمینه باشد. تظاهر بالینی بیماری با رسوب سیستین که منجر به تشکیل **سنگ‌های کلیوی**[3] می‌گردد آشکار می‌شود. این سنگ‌ها می‌توانند مجاری ادراری را مسدود کنند. نوشیدن مایعات بخش مهمی از مسیر درمان بیماری است. [توجه: نقص در انتقال تریپتوفان و سایر اسیدهای آمینهٔ خنثی می‌تواند سبب بروز **بیماری هارت‌ناپ**[4] و بروز نشانه‌های پوستی و عصبی شبه پلاگر شود[5] (ر.ک به صفحه ۵۹۵)].



شکل ۶-۱۹
نقص ژنتیکی که در سیستینوری دیده می‌شود. [توجه: سیستینوری با سیستینوزیس[1] متفاوت است. سیستینوزیس یک نقص نادر در انتقال سیستین به خارج از جزوزوم است که منجر به تشکیل کریستال‌های سیستین در داخل لیزوزوم می‌شود و در نتیجه بافت آسیب می‌بیند.]

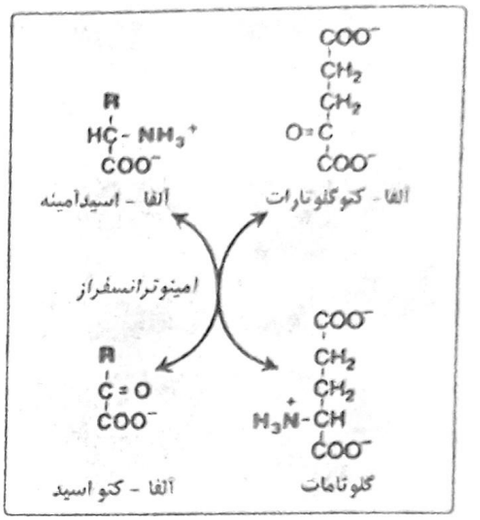
V. برداشت نیتروژن از اسیدهای آمینه
V. REMOVAL OF NITROGEN FROM AMINO ACIDS

وجود گروه **آلفا - آمین**[6] مانع شکسته‌شدن اسید آمینه از طریق اکسیدشدن می‌شود. برداشته‌شدن این گروه برای تولید انرژی از هر اسید آمینه‌ای ضروری است و یک مرحلهٔ اجباری در کاتابولیسم آن‌ها محسوب می‌شود. زمانی که این گروه برداشته شود، نیتروژن می‌تواند به ترکیبات دیگر متصل شده و یا از بدن دفع گردد؛ اسکلت کربنی اسید آمینه نیز متابولیزه می‌شود. این قسمت از کتاب به توضیح واکنش‌های ترانس آمیناسیون و دآمیناسیون اکسیداتیو می‌پردازد. این واکنش‌ها در نهایت آمونیاک و آسپارتات تولید می‌کنند که دو منبع نیتروژن برای ساخت اوره هستند (ر.ک به صفحه ۴۱۰).

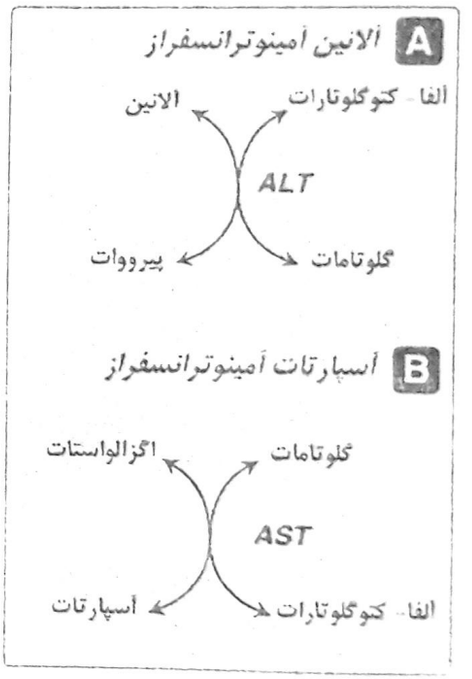
الف. ترانس‌آمیناسیون: انتقال گروه‌های آمین به گلوتامات
A. Transamination: the funneling of amino groups to glutamate

اولین مرحلهٔ کاتابولیسم اکثر اسیدهای آمینه انتقال گروه **آلفا- آمین** آن‌ها به **آلفا- کتوگلوتارات**[7] است. (شکل ۷-۱۹). **آلفا- کتواسید**[8] و **گلوتامات**[9] محصولات این واکنش هستند (آلفا- کتواسید از اسید آمینه اصلی شرکت‌کننده در واکنش مشتق می‌شود). آلفا- کتوگلوتارات با گرفتن گروه آمین اکثر اسیدهای آمینه نقش اساسی در متابولیسم آن‌ها داشته و پس از این واکنش به گلوتامات تبدیل می‌شود. گلوتاماتی که در واکنش ترانس‌آمیناسیون تولید می‌شود، می‌تواند در واکنش دآمینه شدن اکسیداتیو،

1- Cystinosis
2- Cystinuria
3- Kidney stones
4- Hartnup disorder
5- Pellagra-like dermatologic and neurologic symptoms
6- α - amino group
7- α- ketoglutarate
8- α - keto acid
9- Glutamate



شکل ۷-۱۹
واکنش آنزیم *آمینوترانسفراز* که از آلفا - کتوگلوتارات به عنوان گیرندهٔ آمین استفاده می‌کند.



شکل ۸-۱۹
واکنش‌هایی که طی کاتابولیسم اسید آمینه توسط آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند. الف. *آلانین آمینوترانسفراز (ALT)* ب. *آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)*

گروه آمین خود را از دست بدهد (در ادامه توضیح داده می‌شود) یا به عنوان دهندهٔ گروه آمین در سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری شرکت نماید. خانواده‌ای از آنزیم‌ها که *انتقال‌دهندهٔ آمین* (*آمینوترانسفراز*[1]) نامیده می‌شوند، گروه‌های آمین را از یک اسکلت کربنی به اسکلت کربنی دیگر انتقال می‌دهند. این آنزیم‌ها در گذشته *ترانس آمیناز* نامیده می‌شدند) *آمینوترانسفرازها* در سیتوزول و میتوکندری تمام سلول‌های بدن به خصوص در سلول‌های کبد، کلیه، روده و ماهیچه وجود دارند. همهٔ اسیدهای آمینه (به جز لیزین و ترئونین) طی مراحل کاتابولیسمی خود در ترانس آمیناسیون شرکت می‌کنند. [توجه: این دو اسید آمینه، گروه آلفا - آمین خود را در واکنش دآمینه‌شدن اکسیداتیو از دست می‌دهند (ر.ک به صفحه ۴۳۰-۴۲۹).]

۱. آمینوترانسفرازها سوبسترای اختصاصی دارند (Substrate specificity of aminotransferases: هر *آمینوترانسفراز* روی یک اسید آمینه یا حداکثر گروه کوچکی از دهندگان آمین به صورت اختصاصی عمل می‌کنند. از آن جایی که در اغلب موارد آلفا - کتوگلوتارات گیرندهٔ آمین است، برای نام‌گذاری *آمینوترانسفرازها*، اسم گروه دهندهٔ آمین را قبل از کلمهٔ آمینوترانسفراز می‌آورند (مانند آلانین آمینوترانسفراز). دو گروه از مهم‌ترین واکنش‌های ترانس آمیناسیون توسط دو آنزیم ***آلانین آمینوترانسفراز (AST)*** و ***آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)*** کاتالیز می‌شوند (شکل ۸-۱۹).

- **آلانین آمینوترانسفراز (ALT) (Alanine aminotransferase):** *ALT* در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد و انتقال گروه آمین را از آلانین به آلفا - کتوگلوتارات، کاتالیز می‌کند. نتیجهٔ این انتقال، تولید پیرووات و **گلوتامات** است. هر چند این واکنش به آسانی برگشت‌پذیر می‌باشد امّا آنزیم *ALT* مانند اغلب *آمینوترانسفرازها* واکنش را در جهت رفت (از آلانین و آلفاکتوگلوتارات) کاتالیز می‌کند. بنابراین گلوتامات "گیرندهٔ" نیتروژن آلانین است. (شکل ۸-۱۹ الف).

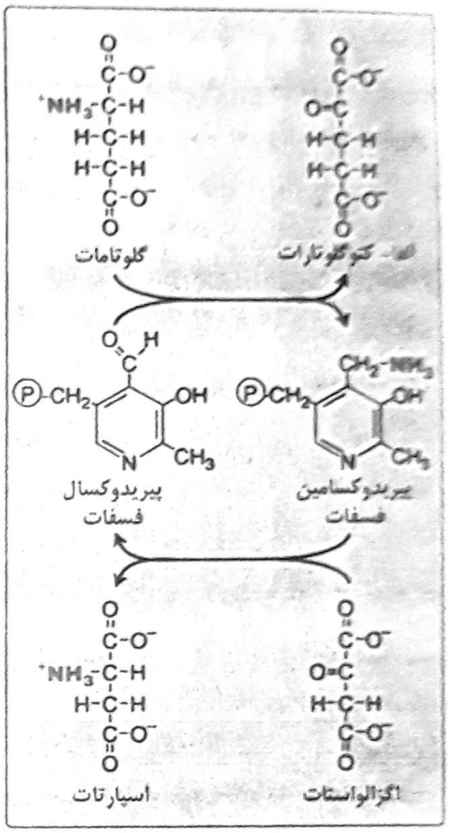
- **آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) (Aspartate aminotransferase):** *AST* در میان *آمینوترانسفرازها* که تولیدکنندهٔ گلوتامات هستند یک استثنا است. زیرا طی کاتابولیسم اسید آمینه، گروه آمین را از گلوتامات به **اگزالواستات**[2] انتقال داده و در نتیجه **آسپارتات** تولید می‌کند (شکل ۱۸-۱۹ ب). آسپارتات در چرخهٔ اوره نقش منبع نیتروژن را دارد. (ر.ک به صفحه ۴۱۰) [توجه: واکنش *AST* نیز برگشت‌پذیر است].

1- Aminotransferase
2- Oxaloacetate

۲. مکانیسم عمل آمینوترانسفرازها (Mechanism of action of aminotransferases): همهٔ *آمینوترانسفرازها* به کوآنزیم **پیریدوکسال فسفات**[1] که از ویتامین B_6 مشتق می‌شود (رک صفحه ۵۹۲) نیاز دارند. پیریدوکسال فسفات با پیوند کووالانسی به گروه اپسیلون ـ آمین یک لیزین اختصاصی در جایگاه فعال آنزیم متصل است. *آمینوترانسفرازها* گروه آمین اسید آمینه را به بخش پیریدوکسال کوآنزیم منتقل کرده و پیریدوکسامین فسفات[2] تشکیل می‌دهند. هنگامی که کوآنزیم به صورت پیروکسامین است با آلفاکتواسید واکنش داده و یک اسید آمینه تولید می‌کند. در همین زمان کوآنزیم نیز بازگردش شده و به شکل آلدهیدی اصلی‌اش تبدیل می‌گردد. شکل ۹-۱۹، این دو مرحله را در واکنشی که توسط *AST* کاتالیز می‌شود نشان می‌دهد.

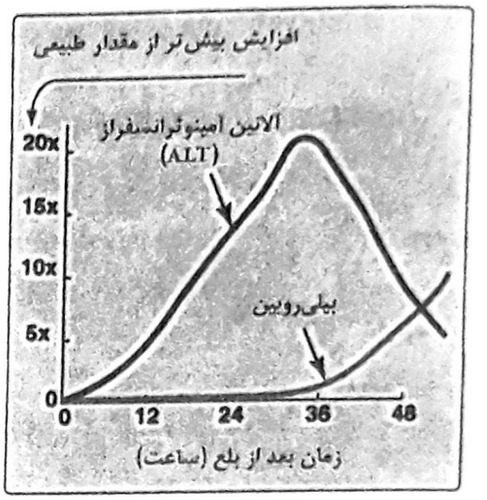
۳. تعادل در واکنش‌های ترانس آمیناسیون (Equilibrium of transamination reactions): در اکثر واکنش‌های ترانس آمیناسیون ثابت تعادل نزدیک یک است. چنین ثابت تعادلی به واکنش اجازه می‌دهد در دو جهت جابه‌جا شود، یعنی هم در جهت تجزیهٔ اسید آمینه، از طریق برداشت گروه‌های آلفا – آمین (مثلاً بعد از خوردن غذای غنی از پروتئین) و هم در جهت سنتز اسید آمینه، از طریق اضافه کردن گروه‌های آمین به اسکلت کربنی آلفا – کتواسیدها (برای مثال در زمانی که مقدار اسید آمینهٔ رژیم غذایی برای تأمین نیازهای سنتتیک سلول کافی نیست).

۴. ارزش آمینوترانسفرازهای پلاسما در تشخیص بیماری (Diagnostic value of plasma aminotransferases): آمینوترانسفرازها به طور معمول آنزیم‌های درون سلولی با غلظت پلاسمایی پایین هستند، این غلظت پلاسمایی نشانگر آزادشدن محتویات درون سلول طی بازگردش طبیعی سلول[3] است. افزایش سطح پلاسمایی این آنزیم‌ها نشانهٔ تخریب سلول‌هایی است که غنی از این آنزیم‌ها بوده‌اند. برای مثال در آسیب فیزیکی یا در مراحل پیشرفت یک بیماری ممکن است سلول‌ها لیز شوند و در نتیجه محتویات داخل سلول به درون پلاسما آزاد گردد. افزایش سطح پلاسمایی دو *آمینوترانسفراز* *AST* و *ALT* برای تشخیص بیماری‌ها بسیار ارزشمند است.



شکل ۹-۱۹
تبدیل دوره‌ای پیریدوکسال فسفات و پیریدوکسامین فسفات به یکدیگر حین فعالیت *آسپارتات آمینوترانسفراز* [توجه: P موجود در شکل = گروه فسفات].

1- Pyridoxal phosphate
2- Pyridoxamine phosphate
3- Normal cell turnover



شکل ۱۰-۱۹
الگوی تغییرات غلظت سرمی آلانین آمینوترانسفراز *(ALT)* و بیلی‌روبین در سرم بعد از مسمومیت با قارچ سمی **آمانیتا فالوئیدز**[1].

■ **بیماری کبد (Liver disease):** تقریباً در تمام بیماری‌های کبدی *AST* و *ALT* پلاسمایی افزایش می‌یابد امّا در مواردی مانند هپاتیت ویروسی[2] شدید، مسمومیت با مواد شیمیایی و کلاپس طولانی مدت عروق که سبب نکروز سلول‌ها در سطح وسیعی می‌شوند، این افزایش محسوس‌تر است. تغییرات پلاسمایی *ALT* در بیماری‌های کبدی اختصاصی‌تر[3] از *AST* می‌باشد در حالی که تغییرات *AST* در این بیماری‌ها حساس‌تر[4] است زیرا در کبد مقادیر بالایی از *AST* وجود دارد. اندازه‌گیری پی در پی آنزیم‌ها معمولاً در مشخص‌کردن میزان آسیب کبدی مؤثر می‌باشد. شکل ۱۰-۱۹ افزایش سطح سرمی *ALT* را بلافاصله بعد از خوردن ماده‌ای که برای کبد سم محسوب می‌شود نشان می‌دهد. [توجه: در آسیب سلول‌های کبدی، کونژوگه‌شدن و دفع بیلی‌روبین کاهش می‌یابد، بنابراین مقدار بیلی‌روبین پلاسما افزایش خواهد یافت. (رک به صفحه ۴۵۷)].

■ **بیماری‌های غیرکبدی (Nonhepatic disease):** *آمینوترانسفرازها* ممکن است در بیماری‌های غیرکبدی مانند سکته قلبی[5] و مشکلات ماهیچه‌ای افزایش یابند. با این حال می‌توان این بیماری‌ها را از نظر کلینیکی از بیماری‌های کبدی افتراق داد.

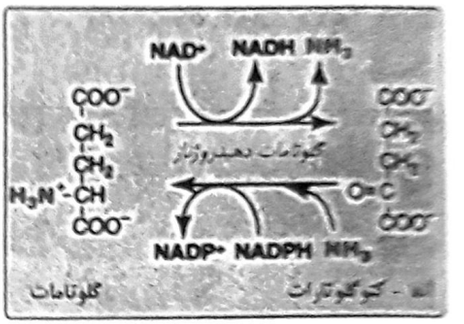
ب. گلوتامات دهیدروژناز: واکنش د آمیناسیون اکسیداتیو اسیدهای آمینه

B. Glutamate dehydrogenase: the oxidative deamination of amino acids

برخلاف واکنش‌های **ترانس آمیناسیون** که در آن‌ها **گروه‌های آمین**[6] انتقال می‌یابند، در واکنش‌ها د آمیناسیون اکسیداتیو گروه آمینی به صورت آمونیاک (NH_3) آزاد می‌گردد (شکل ۱۱-۱۹) این واکنش‌ها بیشتر در کبد و کلیه انجام می‌شوند و آنزیم *گلوتامات دهیدروژناز* در آن‌ها سبب تولید **آلفا - کتواسید** و آمونیاک می‌شود. آلفاکتواسید می‌تواند وارد مسیر اصلی متابولیسم انرژی شود؛ آمونیاک هم در چرخهٔ اوره نقش منبع نیتروژن را دارد.

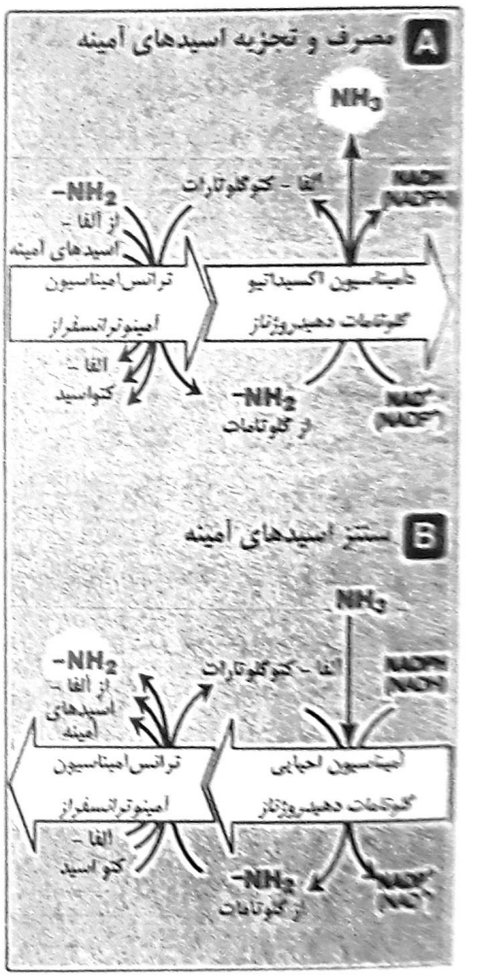
۱. گلوتامات دهیدروژناز (Glutamate dehydrogenase): همان طور که در بالا گفته شد در **ترانس آمیناسیون**، گروه‌های آمین پس از انتقال به **آلفا - کتوگلوتارات** در نهایت گلوتامات تولید می‌کنند که یک

1- Amanita phalloides
2- Viral hepatitis
3- Specific
4- Sensitive
5- Myocardial infarction
6- Amino groups



شکل ۱۱-۱۹
د آمیناسیون اکسیداتیو به وسیله آنزیم *گلوتامات دهیدروژناز*.

اسید آمینه منحصر به فرد است؛ زیرا، تنها اسید آمینه‌ای است که تحت واکنش **د آمیناسیون اکسیداتیو** سریع قرار می‌گیرد، این واکنش توسط *گلوتامات دهیدروژناز* کاتالیز می‌شود (شکل ۱۱-۱۹). بنابراین انجام واکنش‌های متوالی **ترانس آمیناسیون** (سبب تجمع **گروه‌های آمینی** بر روی آلفا - کتوگلوتارات و در نتیجه تولید گلوتامات می‌شود) و **د آمیناسیون اکسیداتیو** روی گلوتامات تولید شده (منجر به بازسازی آلفاکتوگلوتارات[1] می‌گردد) مسیری را ایجاد می‌کند که از طریق آن گروه‌های آمین اغلب اسیدهای آمینه بتوانند به صورت آمونیاک آزاد شوند.



شکل ۱۲-۱۹
واکنش‌های ترکیبی آنزیم‌های *آمینوترانسفراز* و *گلوتامات دهیدروژناز*.

■ **کوآنزیم‌ها (Coenzymes):** *گلوتامات دهیدروژناز* یک آنزیم غیرمعمول است و می‌تواند از NAD^+ یا $NADP^+$ به عنوان کوآنزیم استفاده کند (ر.ک شکل ۱۱-۱۹) در واکنش **د آمیناسیون اکسیداتیو** (جداشدن هم‌زمان آمونیاک و اکسیدشدن اسکلت کربنی) عموماً NAD^+ نقش کوآنزیم را دارد (شکل ۱۲-۱۹ الف) و NADPH در واکنش آمیناسیون احیایی[2] (مصرف آمونیاک و احیاشدن اسکلت کربنی) به عنوان کوآنزیم استفاده می‌شود (شکل ۱۲-۱۹ ب).

■ **جهت انجام واکنش‌ها (Direction of reactions):** جهت انجام واکنش‌ها به غلظت نسبی گلوتامات، آلفا - کتوگلوتارات، آمونیاک و نسبت کوآنزیم اکسیده به کاهش یافته بستگی دارد. برای مثال بعد از خوردن یک غذای غنی از پروتئین، سطح گلوتامات در کبد بالا می‌رود، در نتیجه واکنش در جهت تجزیهٔ اسید آمینه و تشکیل آمونیاک پیش می‌رود. (شکل ۱۲-۱۹ الف) [توجه: واکنش هم چنین می‌تواند در جهت سنتز اسید آمینه از **آلفا - کتواسید** مربوط به آن اسید آمینه پیش رود (شکل ۱۲-۱۹ ب)].

■ **تنظیم‌کننده‌های آلوستریک (Allostric regulators):** **گوآنوزین تری‌فسفات (GTP)** مهارکنندهٔ آلوستریک[3] *گلوتامات دهیدروژناز* است در حالی که **آدنوزین دی‌فسفات (ADP)** فعال‌کنندهٔ این آنزیم است. بنابراین زمانی که سطح انرژی سلول پایین است، تجزیهٔ اسیدهای آمینه توسط *گلوتامات دهیدروژناز* افزایش می‌یابد. در حقیقت این آنزیم تولید انرژی را از اسکلت کربنی اسیدهای آمینه تسهیل می‌کند.

1- Regenerating α-ketoglutarate
2- Reductive amination
3- Allostric inhibitor

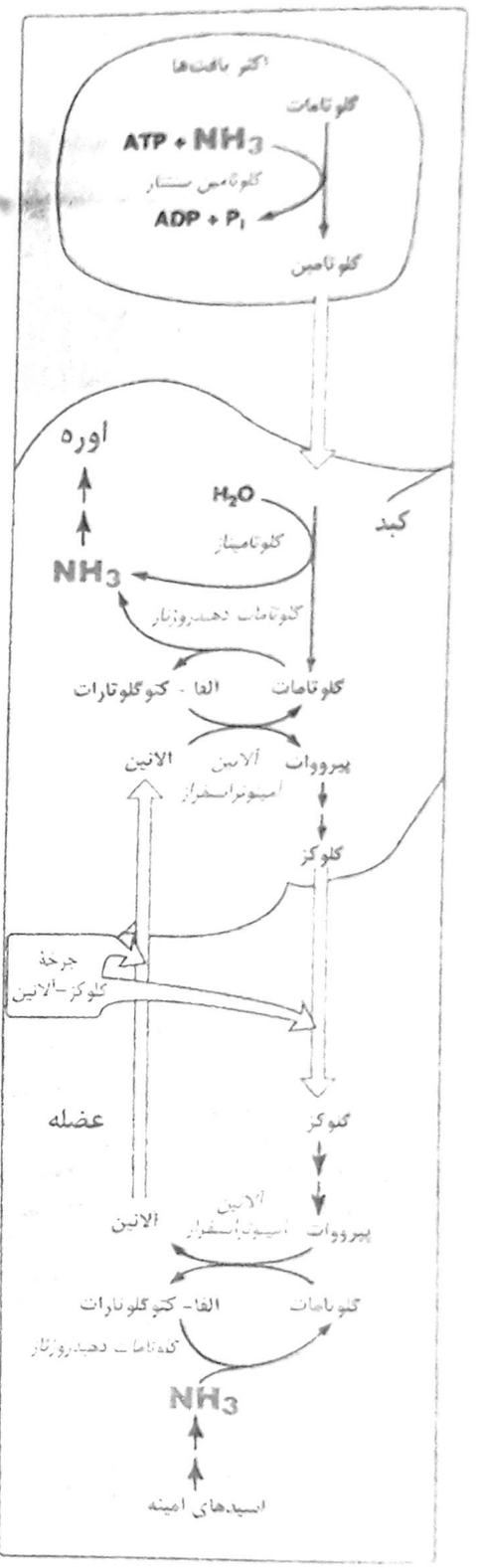
۲. D- آمینواسید اکسیداز (D-Amino acid oxidase)

D - **آمینواسیدها** (ر.ک به صفحه ۱۷) در گیاهان و دیوارهٔ سلولی میکروارگانیسم‌ها یافت می‌شوند امّا در سنتز پروتئین‌های پستانداران استفاده نمی‌شوند با این وجود در رژیم غذایی ما وجود دارند و به طور مؤثر در کلیه و کبد متابولیزه می‌گردند. *D - آمینواسید اکسیداز (DAO)* یک آنزیم پراکسی زومی است که واکنش **دِآمیناسیون اکسیداتیو** را برای این گروه از ایزومرهای اسید آمینه کاتالیز می‌کند. *DAO* برای فعالیت خود به FAD وابسته است. طی اثر این آنزیم بر D - آمینواسید، **آلفا - کتواسید**، **آمونیاک** و پراکسید هیدروژن تولید می‌گردد. آلفا -کتواسید تولید شده می‌تواند وارد مسیر عمومی متابولیسم اسیدهای آمینه شود و با گرفتن آمین به ایزومر نوع L تبدیل گردد و یا برای تولید انرژی کاتابولیز شود. [توجه: *DAO*، D- سرین را تجزیه می‌کند. D - سرین ایزومری از سرین است که گیرنده‌های نوع NMDA **گلوتامات** را تعدیل می‌کند. افزایش فعالیت *DAO* احتمال ابتلا به اسکیزوفرنی[1] را افزایش می‌دهد]. *L- آمینواسید اکسیدازها* در ترکیب سم بسیاری از مارها وجود دارند.

ج. انتقال آمونیاک به کبد

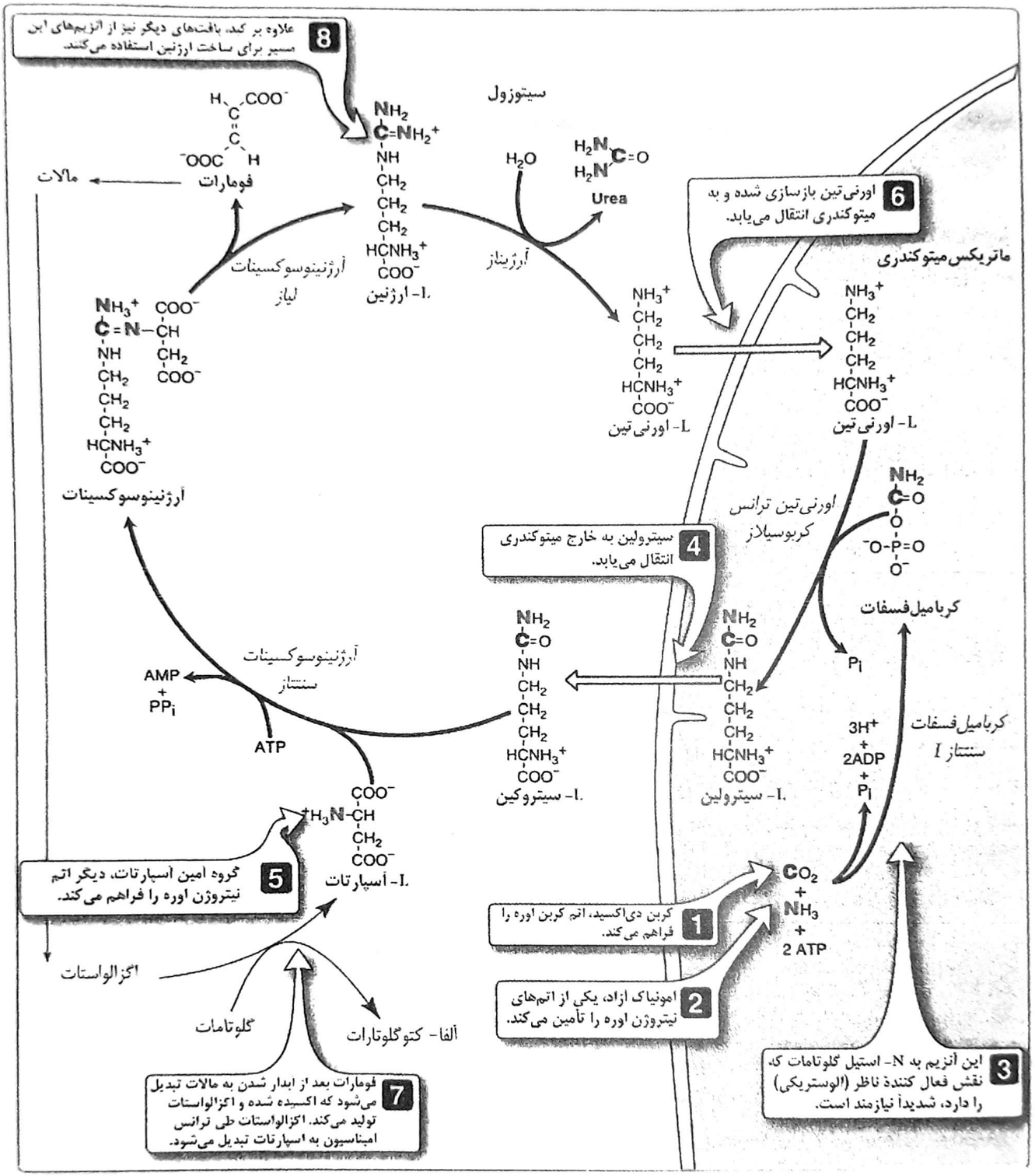
C. Transport of ammonia to the liver

در بدن انسان دو مسیر برای **انتقال آمونیاک از بافت‌های محیطی** به کبد برای تبدیل نهایی آن به **اوره**[2] وجود دارد. مسیر اول در بسیاری از بافت‌ها دیده می‌شود. در این مسیر **گلوتامات** توسط *گلوتامین سنتتاز* با آمونیاک (NH_3) ترکیب شده و گلوتامین که شکل غیرسمی آمونیاک است تولید می‌شود (شکل ۱۳-۱۹). گلوتامین با جریان خون به کبد رفته، در آن جا توسط **گلوتامیناز** شکسته شده و به آمونیاک آزاد و گلوتامات تبدل می‌گردد (ر.ک به صفحه ۴۱۴) مسیر دوم انتقال، عموماً در ماهیچه انجام می‌شود و طی آن پیرووات (آخرین محصول واکنش هوازی) از طریق ورود به واکنش ترانس آمیناسیون، **آلانین** تولید می‌کند (ر.ک به شکل ۸-۱۹). آلانین توسط خون به کبد رفته و در آن جا دوباره با شرکت در ترانس‌آمیناسیون به پیرووات تبدیل می‌شود. در کبد پیرووات با شرکت در مسیر گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌گردد. گلوکز وارد خون شده و در ماهیچه‌ها مصرف می‌شود این مسیر را **چرخهٔ گلوکز - آلانین**[3] می‌نامند.



شکل ۱۳-۱۹
انتقال آمونیاک از بافت‌های محیطی به کبد.

1- Schizophrenia
2- Urea
3- Glucose-alanine cycle



شکل ۱۴-۱۹

واکنش‌های چرخهٔ اوره.

VI. UREA CYCLE — VI. چرخهٔ اوره

اوره مهم‌ترین شکل دفعی **گروه‌های آمینی**[1] است که از اسیدهای آمینه مشتق شده‌اند. اوره هم چنین ۹۰٪ ترکیبات نیتروژن‌دار موجود در ادرار را تشکیل می‌دهد. یک **نیتروژن** اوره از **آمونیاک**[2] آزاد و نیتروژن دیگرش از آسپارتات تأمین می‌گردد. [توجه: **گلوتامات** پیش‌ساز اصلی نیتروژن موجود در آمونیاک (که به وسیلهٔ آنزیم *گلوتامات دهیدروژناز* در واکنش **دآمیناسیون اکسیداتیو** تولید می‌شود) و نیتروژن موجود در **آسپارتات** (که از طریق ترانس آمیناسیون اگزالواستات توسط آنزیم *AST* حاصل می‌گردد) است]. کربن و اکسیژن اوره از CO_2 مشتق شده‌اند. اوره در کبد تولید شده، سپس توسط جریان خون به کلیه برده می‌شود تا در ادرار دفع گردد.

A. Reactions of the cycle — الف. واکنش‌های چرخهٔ اوره

دو واکنش اول چرخهٔ **اوره**[3] در میتوکندری انجام می‌شود در حالی که بقیهٔ آنزیم‌های چرخه در سیتوزول قرار دارند (شکل ۱۴-۱۹). [توجه: درگلوکونئوژنز (ر.ک به صفحه ۲۰۵) و سنتز هم (ر.ک به صفحه ۴۴۹) نیز بخشی از واکنش‌ها در ماتریکس میتوکندری و بقیه در سیتوزول انجام می‌شوند.]

۱. تشکیل کربامیل فسفات (Formation of carbamoyl phosphate): تولید کربامیل فسفات[4] توسط آنزیم *کربامیل فسفات سنتتاز I* به شکست دو مولکول ATP احتیاج دارد. آمونیاکی که با کربامیل فسفات ترکیب می‌شود عموماً از ترانس آمیناسیون گلوتامات توسط آنزیم *گلوتامات دهیدروژناز* تأمین می‌گردد (شکل ۱۱-۱۹). در نهایت اتم نیتروژنی که از این آمونیاک حاصل می‌شود یکی از **نیتروژن‌های** اوره را تشکیل می‌دهد. کاربامیل *فسفات سنتتاز I* برای فعال‌شدن به N - **استیل گلوتامات** به عنوان فعال‌کنندهٔ آلوستریک تحریکی[5] نیاز دارد (ر.ک به شکل ۱۴-۱۹). [توجه: *کربامیل فسفات سنتتاز II* که در بیوسنتز پیریمیدین‌ها نقش دارد، (ر.ک به صفحه ۴۸۴) به N - استیل گلوتامات احتیاج ندارد و از گلوتامین به عنوان منبع نیتروژن استفاده می‌کند. محل فعالیت این آنزیم **سیتوپلاسم** است.]

۲. تشکیل سیترولین (Formation of citrulline): بخش کربامیلی **کربامیل فسفات** توسط *اورنی‌تین ترانس کربامیلاز (OTC)* به **اورنی‌تین** منتقل می‌شود و یک فسفات پرانرژی به صورت Pi آزاد

1- Amino groups
2- Ammonia
3- Urea
4- Carbamoyl phosphate
5- Possitive allostric activator

می‌گردد. محصول این واکنش، سیترولین است که به سیتوپلاسم منتقل می‌شود [توجه: اورنی‌تین و سیترولین اسید آمینه‌های اصلی چرخهٔ اوره هستند که توسط یک **کوترانسپورتر**[1] از عرض غشای درونی میتوکندری عبور می‌کنند. این دو اسید آمینه در تولید پروتئین‌های سلول شرکت نمی‌کنند زیرا کدونی برای کدکردن آن‌ها وجود ندارد (ر.ک به صفحه ۶۷۲) درست همانند اگزالواستات که در پایان هر چرخه اسید سیتریک (چرخه کربس) مجدداً تولید می‌شود، **اورنی‌تین** نیز در هر چرخهٔ اوره بازسازی می‌گردد (ر.ک به صفحه ۱۹۳)].

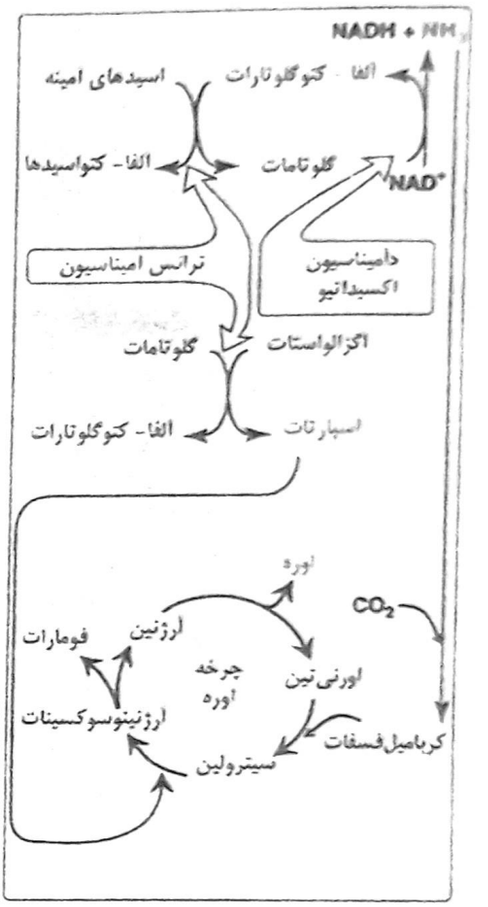
۳. **سنتز آرژینوسوکسینات (Synthesis of argininosuccinate):** **سیترولین** توسط **آرژینوسوکسینات سنتتاز** با **آسپارتات** ترکیب شده و آرژینوسوکسینات تولید می‌گردد. گروه آمین موجود بر کربن آلفای آسپارتات تأمین‌کننده دومین **نیتروژنی** است که در ساختار اوره شرکت می‌کند. برای تولید آرژینوسوکسینات، ATP به **آدنوزین مونوفسفات (AMP)** و پیروفسفات شکسته می‌شود. این مولکول ATP، سومین و آخرین ATPای است که در ساخت اوره مصرف می‌شود.

۴. **شکستن آرژینوسوکسینات (Cleavage of argininosuccinate):** آرژینوسوکسینات توسط *آرژینوسوکسینات لیاز* شکسته شده و **آرژنین** و **فومارات** حاصل می‌شود. آرژنین تولید شده پیش‌ساز اصلی اوره است. فومارات نیز پس از آبدارشدن[2] به **مالات** تبدیل می‌شود و از این طریق با بسیاری از مسیرهای متابولیسمی ارتباط می‌یابد. برای مثال می‌تواند توسط مسیر فرعی مالات به میتوکندری منتقل شده و دوباره وارد چرخهٔ تری‌کربوکسیلیک شود و با اکسیدشدن به اگزالواستات (OAA) تبدیل گردد؛ OAA نیز می‌تواند در گلوکونئوژنز مورد استفاده قرار گیرد (ر.ک به صفحه ۲۰۹). هم چنین ممکن است با شرکت در ترانس آمیناسیون به **آسپارتات** تبدیل شده (ر.ک به شکل ۸-۱۹) و وارد چرخهٔ اوره شود (ر.ک به شکل ۱۴-۱۹).

۵. **شکستن آرژنین و تولید اورنی‌تین و اوره (Cleavage of arginine to ornithine and urea):** *آرژیناز*، **آرژنین** را به اوره و **اورنی‌تین** می‌شکند. تقریباً می‌توان گفت این واکنش منحصراً در کبد انجام می‌شود. بنابراین، اگر چه بافت‌های دیگر نیز، مانند کلیه، می‌توانند از طریق واکنش‌های گفته شده آرژنین سنتز کنند امّا فقط کبد می‌تواند آرژنین را شکسته و در نتیجه اوره تولید کند.

1- Cotransporter 2- Hydrate

۶. سرنوشت اوره (Fate of urea). اوره از کبد به خون انتشار یافته و با جریان خون به کلیه می‌رود. در آن جا توسط گلومرول‌ها فیلتر شده و در ادرار دفع می‌گردد. بخشی از اوره نیز با جریان خون به روده رفته و توسط *اوره‌آز* باکتریایی به CO_2 و NH_3 تبدیل می‌شود. قسمتی از این آمونیاک وارد مدفوع می‌گردد و قسمت دیگر آن به خون بازجذب می‌شود. افزایش سطح پلاسمایی اوره در بیمارانی که نارسایی کلیه[1] دارند، موجب افزایش انتقال اوره از خون به روده می‌شود، اثر *اوره‌آز* بر اوره موجود در روده، سبب تبدیل آن به آمونیاک می‌گردد که از نظر کلینیکی حائز اهمیت است و اغلب منجر به بروز هیپرآمونمی[2] (افزایش آمونیاک خون) در این افراد می‌شود. تجویز **نئومایسین**[3] خوراکی تعداد باکتری‌های روده‌ای مسئول تولید آمونیاک را کاهش می‌دهد.



شکل ۱۵-۱۹

جریان انتقال نیتروژن از اسیدهای آمینه به اوره. برای سنتز اوره، گروه‌های آمین در قالب آمونیاک و آسپارتات جمع‌آوری می‌شوند.

ب. کلیات فرمول شیمیایی چرخهٔ اوره

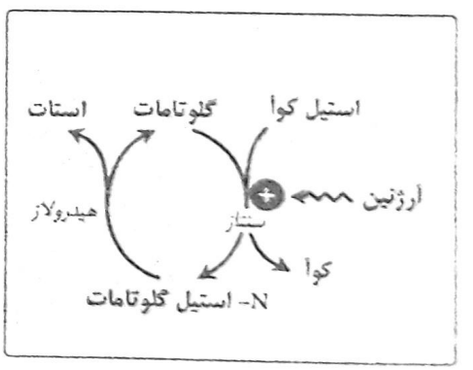
B. Overal stoichiometry of urea cycle

$$\text{Aspartate} + NH_3 + CO_2 + 3ATP + H_2O \longrightarrow$$
$$\text{Urea} + \text{Fumatare} + 2ADP + AMP + 2Pi + PPi$$

چهار پیوند پرانرژی فسفات در سنتز هر مولکول اوره مصرف می‌شود، بنابراین واکنش سنتز اوره با یک ΔG بسیار منفی (ر.ک به صفحه ۱۳۳) غیرقابل برگشت است. [توجه: ATP از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو دوباره تولید می‌شود]. یکی از **نیتروژن‌های** مولکول اوره از **آمونیاک** آزاد و دیگری از **آسپارتات** تأمین می‌گردد. گلوتامات پیش‌ساز اصلی نیتروژن آمونیاک (به وسیلهٔ *گلوتامات دهیدروژناز* در دآمیناسیون اکسیداتیو) و نیتروژن آسپارتات (با فعالیت *AST* طی ترانس آمیناسیون اگزالواستات) است. در حقیقت هر دو **نیتروژن** اوره توسط **گلوتامات** که جمع‌کنندهٔ نیتروژن سایر **اسیدهای** آمینه است تأمین می‌گردد (شکل ۱۵-۱۹).

ج. تنظیم چرخهٔ اوره C. Regulation of the urea cycle

N - **استیل گلوتامات** برای فعال‌کردن *کرباميل فسفات سنتتاز I* ضروری‌است. این مرحله در **چرخهٔ اوره**، مرحله محدودکنندهٔ سرعت است (ر.ک به شکل ۱۴-۱۹) N - استیل گلوتامات در واکنشی تولید می‌گردد که توسط آرژنین فعال می‌شود. این واکنش توسط *N- استیل گلوتامات سنتاز* کاتالیز شده و طی آن از استیل کوآنزیم A و گلوتامات، N - استیل گلوتامات تولید می‌شود (شکل ۱۶-۱۹) بنابراین بعد از خوردن غذای غنی از پروتئین، غلظت داخل کبدی N - **استیل گلوتامات** افزایش می‌یابد زیرا این غذاها هم سوبسترا (**گلوتامات**) و هم تنظیم‌کنندهٔ واکنش ساخت N - استیل



شکل ۱۶-۱۹

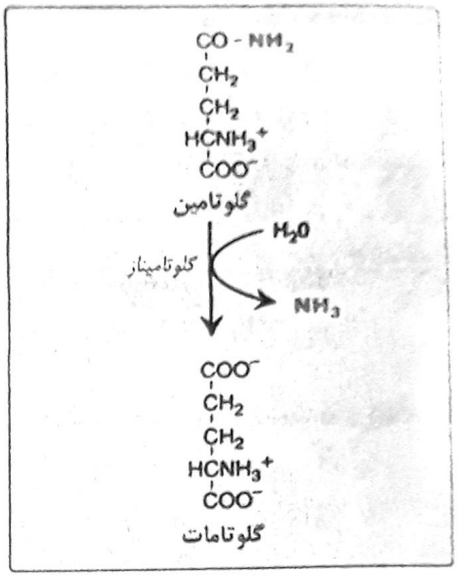
تشکیل و تجزیه N - استیل گلوتامات که فعال‌کنندهٔ آلوستریک کرباميل فسفات سنتتاز I است

1- Kidney failure
2- Hyperammonemia
3- Neomycin

گلوتامات (یعنی آرژنین) را تأمین می‌کنند؛ در نتیجه سبب افزایش سنتز اوره می‌شوند.

VII. متابولیسم آمونیاک
VII. METABOLISM OF AMMONIA

آمونیاک در تمامی بافت‌ها در اثر متابولیسم مواد گوناگون تولید می‌شود و عموماً در کبد به اوره تبدیل شده و از این طریق دفع می‌گردد. با این حال سطح آمونیاک خون باید بسیار پایین نگه داشته شود زیرا حتی افزایش اندک غلظت آمونیاک خون (هیپرآمونمی[1]) برای سیستم عصبی مرکزی (CNS) خطرناک و سمی است. بنابراین باید یک مکانیسم متابولیکی برای انتقال **نیتروژن** از بافت‌های محیطی به کبد وجود داشته باشد تا در نهایت نیتروژن بتواند به صورت اوره دفع گردد. چنین مکانیسمی سبب می‌شود سطح آمونیاک موجود در گردش خون پایین بماند.



شکل ۱۷-۱۹
هیدرولیز گلوتامین برای تولید آمونیاک.

A. Sources of ammonia الف. منابع آمونیاک

اسیدهای آمینه از نظر کمی مهم‌ترین منبع **آمونیاک** هستند از آن جایی که اکثر غذاهای غربی غنی از پروتئین است، **اسیدهای آمینهٔ**[2] اضافی این رژیم به کبد رفته و طی ترانس دآمیناسیون ـ فعالیت به هم پیوستهٔ *آمینوترانسفرازها* و ***گلوتامات دهیدروژناز*** – آمونیاک تولید می‌کند. با این حال منابع دیگری نیز وجود دارد که می‌تواند مقادیر قابل توجهی آمونیاک وارد بدن کند، از جمله:

۱. گلوتامین (From glutamine): کلیه‌ها با استفاده از آنزیم‌های ***گلوتامیناز کلیوی***[3] (شکل ۱۷-۱۹) و ***گلوتامات دهیدروژناز*** از گلوتامین آمونیاک می‌سازند؛ بیشتر این آمونیاک به صورت NH_4^+ در ادرار دفع می‌گردد. NH_4^+ با دفع‌کردن پروتون نقش مهمی در حفظ تعادل اسید – باز بدن دارد. ***گلوتامیناز روده‌ای***[4] نیز با هیدرولیزکردن **گلوتامین، آمونیاک**[5] تولید می‌کند. سلول‌های مخاطی روده گلوتامین را یا از خون و یا از هضم پروتئین‌های رژیم غذایی می‌گیرند. [توجه: طی متابولیسم گلوتامین در روده **سیترولین** تولید می‌شود که به کبد رفته و برای سنتز آرژنین استفاده می‌گردد].

۲. فعالیت باکتری‌های روده‌ای (From bacterial action in the

1- Hyperammonemia
2- Amino acid
3- Renal glutaminase
4- Intestinal glutaminase
5- Ammonia

(intestine: فعالیت *اوره‌آز* باکتریایی در مجرای روده اوره را به **آمونیاک** تبدیل می‌کند. این آمونیاک در روده جذب ورید باب شده و تقریباً بیشترین مقدار آن توسط کبد برداشت و به اوره تبدیل می‌گردد.

۳. **آمین‌ها (From amines):** با فعالیت *آمین اکسیداز* (ر.ک به صفحه ۴۶۲) از آمین‌های موجود در رژیم غذایی و مونوآمین‌هایی که نقش هورمون یا انتقال‌دهندهٔ عصبی را دارند، **آمونیاک** تولید می‌شود.

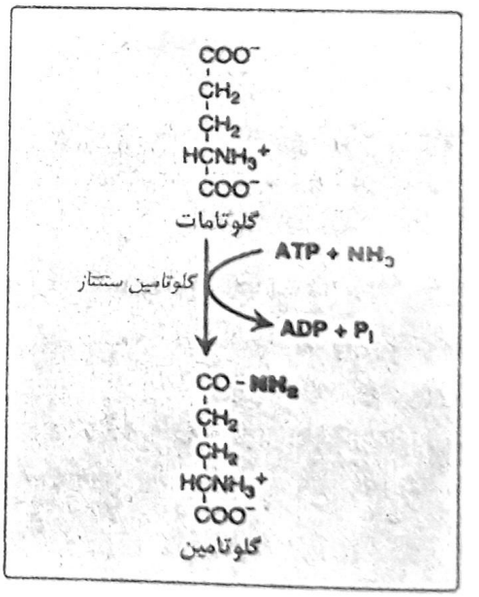
۴. **پورین‌ها و پیریمیدین‌ها (From purines and pyrimidines):** طی کاتابولیسم پورین‌ها و پیریمیدین‌ها، گروه‌های آمینی که به حلقه‌ها چسبیده‌اند به صورت **آمونیاک** آزاد می‌شوند (ر.ک به شکل ۱۵-۲۲ و صفحه ۴۸۰).

ب. حمل و نقل آمونیاک در گردش خون
B. Transport of ammonia in the circulation

اگر چه **آمونیاک** همواره در بافت‌ها تولید می‌گردد، به دو دلیل مقدار آن در خون بسیار کم است: ۱) سرعت بالای برداشت آمونیاک از خون توسط کبد ۲) بسیاری از بافت‌ها به خصوص ماهیچه، به جای آن که نیتروژن موجود در اسید آمینه را به صورت آمونیاک آزاد کنند، آن را به صورت **گلوتامین** یا آلانین آزاد می‌نماید (رک شکل ۱۳-۱۹).

۱. **اوره (Urea):** بیشترین و مهم‌ترین **راه دفعی آمونیاک**[1]، تشکیل اوره در کبد است. اوره توسط جریان خون به کلیه برده شده و در آنجا وارد فیلترای گلومرولی[2] می‌شود.

۲. **گلوتامین (Glutamine):** آمید موجود در ساختار گلوتامیک اسید شکل ذخیره‌ای، غیرسمی و قابل حمل آمونیاک است (شکل ۱۸-۱۹). واکنش تشکیل گلوتامین از گلوتامات و آمونیاک توسط ***گلوتامین سنتتاز*** به ATP احتیاج دارد. این واکنش عموماً در ماهیچه و کبد انجام می‌شود، در عین حال در CNS نیز اهمیت زیادی دارد زیرا مکانیسم اصلی برداشت آمونیاک از مغز است. غلظت گلوتامین در پلاسما از سایر اسیدهای آمینه بیشتر است؛ وجود این غلظت بالا با توجه به نقشی که در جابه‌جایی آمین بر عهده دارد توجیه‌پذیر است. گلوتامین موجود در گردش خون توسط کبد و کلیه برداشت شده و با اثر ***گلوتامیناز***، گروه آمین از آن جدا می‌گردد. آمونیاک تولید شده در این واکنش، در کبد به اوره تبدیل شده و از این طریق سمیت خود را از دست می‌دهد. این آمونیاک هم چنین



شکل ۱۸-۱۹
سنتز گلوتامین

1- Glomerular filtrate

می‌تواند در کلیه برای دفع پروتون‌ها استفاده شود. متابولیسم آمونیاک در شکل ۱۹-۱۹ نشان داده شده است.

C. Hyperammonemia ج. هیپرآمونمی

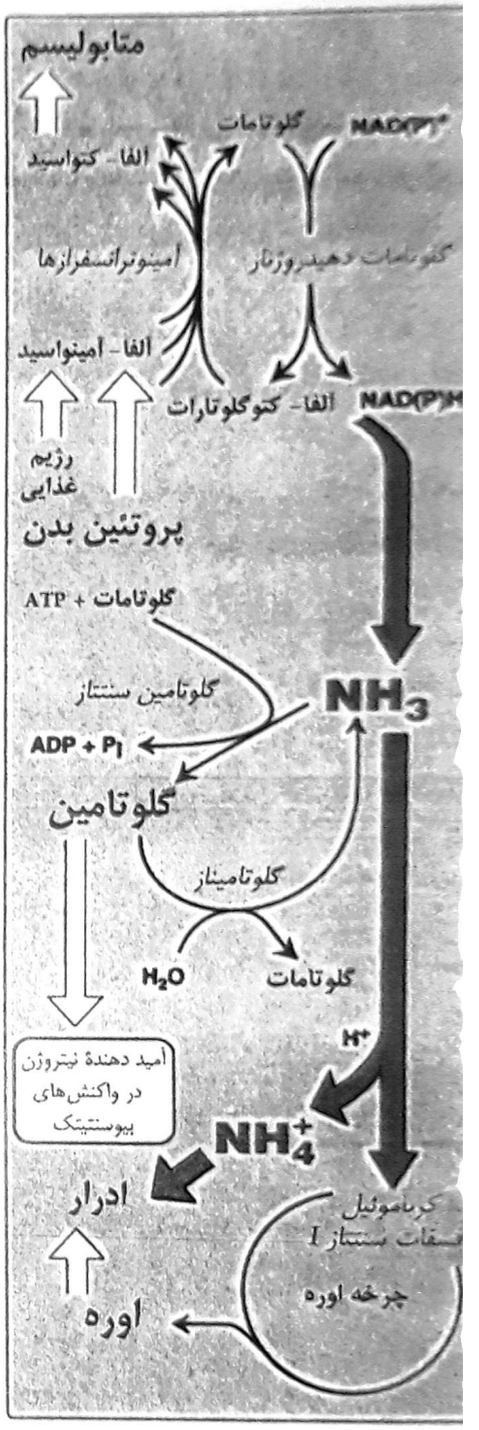
ظرفیت چرخهٔ اوره در کبد بیشتر از سرعت طبیعی تولید آمونیاک می‌باشد، به همین دلیل سطح آمونیاک سرم به طور طبیعی پایین است (۵ تا ۳۵ میکرومول بر لیتر). با این حال، زمانی که عملکرد کبد به دلیل **نقص ژنتیکی در چرخهٔ اوره**[3] یا **بیماری‌های کبدی**[4] دچار اختلال می‌شود، **سطح آمونیاک خون** می‌تواند تا ۱۰۰۰ میلی‌مول بر لیتر **افزایش** یابد[5]. این هیپرآمونمی نوعی اورژانس پزشکی ایجاد می‌کند؛ زیرا آمونیاک اثرات سمی بر سیستم عصبی[6] دارد. غلظت بالای آمونیاک خون علائم **مسمومیت با آمونیاک**[7] را به همراه دارد. این علائم عبارتند از: رعشه[8]، لکنت زبان[9]، خواب‌آلودگی[10]، استفراغ، ادم مغزی و تارشدن دید. غلظت‌های بسیار بالای آمونیاک می‌تواند منجر به کما و مرگ گردد. دو نوع اصلی هیپرآمونمی عبارتند از:

۱. هیپرآمونمی اکتسابی (Acquired hyperammonemia):

بیماری‌های کبد علت شایع هیپرآمونمی در افراد بالغ هستند. این بیماری‌ها ممکن است به دلایلی مانند **هپاتیت**[11] ویروسی یا مصرف موادی مانند الکل که برای کبد سم محسوب می‌شوند[12]، ایجاد گردند. **سیروز کبدی**[13] گردش خون فرعی[14] در اطراف کبد ایجاد می‌کند؛ این جریان‌ها سبب می‌شوند خون ورید باب بدون ورود به کبد وارد گردش خون عمومی[15] گردد؛ در نتیجه به شدت در تبدیل آمونیاک به اوره اختلال ایجاد می‌شود و سطح آمونیاک خون افزایش می‌یابد.

۲. هیپرآمونمی مادرزادی (Congenital hyperammonemia):

نقص‌های ژنتیکی مربوط به هر یک از پنج آنزیم چرخهٔ اوره شناخته شده‌اند و شیوع جهانی این نقص‌ها ۱ در ۲۵۰۰۰ تولد زنده تخمین شده است. **نقص در *اورنی‌تین ترانس‌کربامیلاز***[16] که وابسته به X می‌باشد شایع‌ترین نوع این نقص‌ها است. این مشکل در مردان شایع‌تر است. با



شکل ۱۹-۱۹

متابولیسم آمونیاک. اوره موجود در ادرار، نیتروژن اوره ادراری (UUN)[1] نامیده می‌شود. اورهٔ موجود در خون، نیتروژن اورهٔ خونی (BUN)[2] نامیده می‌شود. آنزیم‌های گلوتامات دهیدروژناز، **گلوتامین سنتتاز** و کربامیل فسفات سنتتاز I آمونیاک (NH_3) را در مولکول‌های آلی تثبیت می‌کنند.

1- Urinary urea nitrogen
2- Blood urea nitrogen
3- Genetic defects of urea cycle
4- Liver disease
5- Elevated levels of ammonia
6- Neurotoxic effect
7- Ammonia intoxication
8- Tremor
9- Slurring of speech
10- Somnolence
11- Hepatitis
12- Hepatotoxin
13- Cirrhosis
14- Collateral circulation
15- Systemic circulation
16- Ornithine transcarbamoylase deficiency

این وجود زنان حامل نیز ممکن است درجاتی از علائم بیماری را نشان دهند. سایر اختلالات ژنتیکی **چرخهٔ اوره**[1] الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب دارند. در همهٔ این اختلالات، بدن توانایی سنتز اوره را نداشته و سبب بروز هیپرآمونمی در نوزاد در نخستین هفته‌های بعد از تولد می‌شود. [توجه: هیپرآمونمی ایجاد شده در اثر نقص در *آرژینار*، شدت کمتری دارد. زیرا آرژنین دو نیترون دفعی دارد و می‌تواند از طریق ادرار دفع شود]. با توجه به آمار، در **نقایص چرخهٔ اوره**[2]، شیوع بیماری‌های مختلف[3] (خصوصاً اختلالات و تظاهرات عصبی) و میزان مرگ و میر[4] بالا است. راه درمان، محدودکردن پروتئین‌های رژیم غذایی است امّا در عین حال باید کالری کافی در غذاموجود باشد تا از کاتابولیسم جلوگیری گردد. ترکیباتی وجود دارند که از طریق پیوند کووالانسی به اسیدهای آمینه متصل شده و مولکول‌های نیتروژن‌داری تولید می‌کنند که قادرند از طریق ادرار دفع گردند؛ تجویز این گونه ترکیبات، شانس زنده ماندن بیماران را افزایش می‌دهد. برای مثال **فنیل‌بوتیرات**[5] هنگامی که به صورت خوراکی مصرف می‌گردد به فنیل‌استات تبدیل می‌شود. این فنیل‌استات با گلوتامین ترکیب شده و **فنیل‌استیل گلوتامین** تولید می‌گردد که دفع خواهد شد (شکل ۲۰-۱۹).



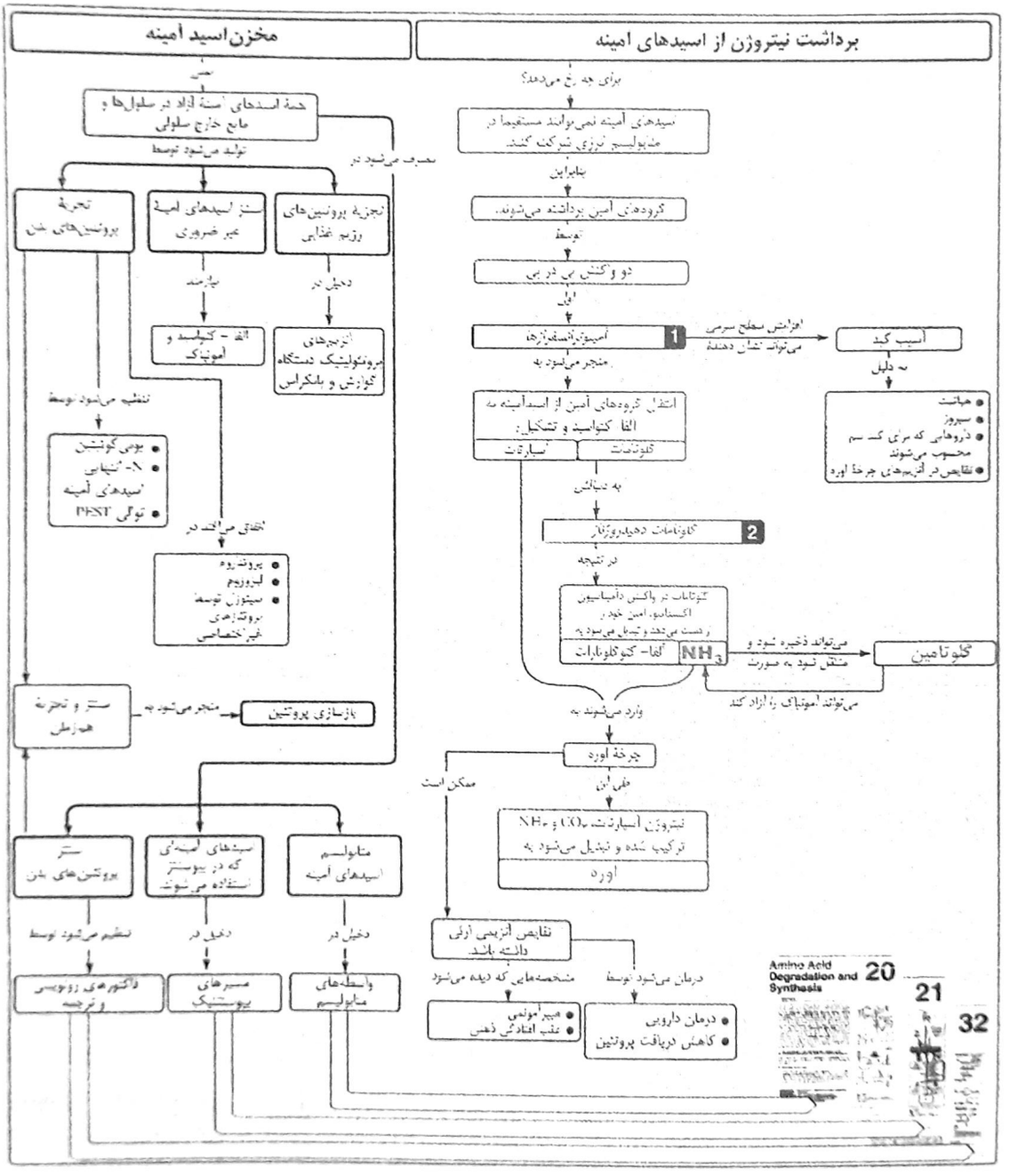
شکل ۲۰-۱۹
درمان بیماران دارای نقایص در چرخهٔ اوره از طریق تجویز فنیل‌بوتیرات، به دفع‌شدن آمونیاک کمک می‌کند

VIII. خلاصه فصل — VIII. CHAPTER SUMMARY

نیتروژن از طریق ترکیبات متفاوتی که در غذاوجود دارد **وارد بدن می‌شود**. مهم‌ترین این ترکیبات، اسیدهای آمینه‌ای هستند که در **رژیم غذایی پروتئینی** موجودند. **نیتروژن** به صورت **اوره**، **آمونیاک** و سایر ترکیباتی که از متابولیسم اسیدهای آمینه مشتق می‌شوند از بدن **دفع می‌گردد** (شکل ۲۱-۱۹). اسیدهای آمینه آزاد به چندین شکل در بدن تولید می‌شوند: هیدرولیز پروتئین‌های رژیم غذایی توسط پروتئازهای معده و روده، تجزیهٔ پروتئین بافت‌ها و نیز سنتز پروتئین‌های جدید. این **مخزن اسید آمینه** یا در سنتز پروتئین‌های بدن مصرف می‌شود، یا برای تولید انرژی متابولیزه می‌گردد و یا پیش‌ساز سایر ترکیبات نیتروژن‌دار می‌شود. توجه داشته باشید که فرآیند تجزیه و سنتز پروتئین‌های بدن به صورت هم زمان و پی در پی انجام می‌شود، این فرآیند را **بازسازی پروتئین** می‌نامند. غلظت داخل سلولی بسیاری از پروتئین‌ها، از طریق **تنظیم سنتز پروتئین** کنترل می‌شود، در حالی که برای سایر پروتئین‌ها **تجزیهٔ انتخابی** مقدار داخل سلولی پروتئین را کنترل می‌کند. **یوبی‌کوئیتین - پروتئازوم** وابسته به ATP و **اسید هیدرولازهای لیزوزومی** مستقل از ATP، دو سیستم اصلی آنزیمی برای **تجزیهٔ پروتئین‌هایی هستند که یا آسیب دیده‌اند و یا بدن به آنها نیاز ندارد**. نیتروژن نمی‌تواند ذخیره شود و اسیدهای آمینه‌ای که اضافه بر نیازهای بیوسنتتیک سلول هستند به سرعت

1- Morbidity
2- Mortality
3- Phenylbutyrate

تجزیه می‌شوند. اولین مرحله **کاتابولیسم** اسیدهای آمینه، انتقال گروه‌های آمین موجود بر کربن آلفا طی واکنش **ترانس آمیناسیون** وابسته به PLP است؛ به دنبال این واکنش با انجام **د آمیناسیون اکسیداتیو** روی گلوتامات، **آمونیاک و آلفا - کتواسید** مربوط به اسید آمینه تولید می‌شود. قسمتی از **آمونیاک آزاد** در **ادرار** دفع می‌گردد. قسمتی نیز صرف تبدیل شدن گلوتامات به گلوتامین می‌شود اما بیشترین مقدار آن به اوره تبدیل می‌گردد که مهم‌ترین شکل دفعی نیتروژن از بدن است (بیشترین مقدار نیتروژن به شکل اوره از بدن دفع می‌شود). دو علّت مهم **هیپرآمونمی** (که بر CNS اثر می‌گذارد) عبارتند از: بیماری‌های کبدی و نقص‌های آنزیمی ارثی در چرخهٔ اوره (مانند نقص اورنی‌تین ترانس کربامیلاز).



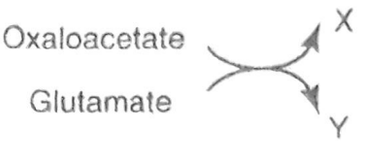
شکل ۱۹-۲۱

نقشهٔ مفاهیم کلیدی متابولیسم نیتروژن.

سؤالات درسی Study Questions

پاسخ مناسب را انتخاب کنید.

۱-۱۹. در واکنش ترانس آمیناسیونی که در زیر نشان داده شده است، محصولات واکنش (X و Y) کدام هستند؟



الف) آلانین، آلفا -کتوگلوتارات
ب) گلوتامات، آلفا -کتوگلوتارات
ج) آسپارتات، آلفا -کتوگلوتارات
د) پیرووات، آسپارتات
ه) پیرووات، آلانین

پاسخ صحیح = ج. سوبسترای واکنش ترانس آمیناسیون همیشه یک اسید آمینه و یک آلفا - کتواسید است. محصولات واکنش نیز یک اسید آمینه (متناسب با آلفاکتواسیدی که به عنوان سوبسترا مصرف می‌شود) و یک آلفا - کتواسید (متناسب با اسید آمینهٔ مصرف شده به عنوان سوبسترا) هستند. سه جفت اسید آمینه - آلفا کتواسیدی که معمولاً در واکنش‌های متابولیسمی به یکدیگر تبدیل می‌شوند عبارتند از:

آلانین / پیرووات
آسپارتات / اگزالواستات
گلوتامات / آلفا -کتوگلوتارات

در این سؤال، گلوتامات آمین خود را از دست داده و آلفا -کتوگلوتارات تولید می‌شود. اگزالواستات نیز با گرفتن آمین به آسپارتات تبدیل می‌گردد.

۲-۱۹. کدام یک از عبارات زیر دربارهٔ چرخهٔ اوره صحیح است؟

الف) دو اتم نیتروژنی که در ساختار اوره شرکت می‌کنند به صورت آمونیاک و آلانین وارد چرخه می‌شوند.
ب) اوره مستقیماً از هیدرولیز اورنی‌تین تولید می‌گردد.
ج) در واکنشی که طی آن آرژنینوسوکسینات شکسته و آرژنین تولید می‌شود، ATP مصرف می‌گردد.
د) اورهٔ ادرار با مصرف غذاهای غنی از پروتئین افزایش می‌یابد.
ه) چرخهٔ اوره فقط در سیتوزول انجام می‌شود.

پاسخ صحیح = د. نیتروژن گروه‌های آمین پروتئین‌های رژیم غذایی به صورت اوره دفع می‌گردد. دو نیتروژنی که در ساختار اوره شرکت می‌کنند به صورت آمونیاک و آسپارتات وارد چرخهٔ اوره می‌شوند. اوره با هیدرولیز آرژنین تولید می‌گردد. شکستن آرژینوسوکسینات به ATP احتیاج ندارد. قسمتی از چرخه اوره در میتوکندری انجام می‌شود.

با توجه به مطالب زیر به سؤالات ۳-۱۹ و ۴-۱۹ پاسخ دهید:

نوزاد دختری حدوداً تا ۲۴ ساعت پس از تولد شرایط عادی داشته امّا به تدریج بی‌حال[1] گردیده است. نتیجهٔ آزمایش انجام شده جهت بررسی وجود عفونت[2] منفی است. ۵۶ ساعت بعد از تولد، تشنج در نوزاد دیده شد. سطح پلاسمایی آمونیاک ۱۱۰۰ میلی‌مول بر لیتر اندازه‌گیری شده است (سطح طبیعی آموناک پلاسما ۵ تا ۳۵ میلی‌مول بر لیتر می‌باشد). اندازه‌گیری سطح اسیدهای آمینه پلاسما، افزایش قابل توجه آرژنینوسوکسینات را نشان می‌دهد.

۱۹-۳. فعالیت کدام یک از آنزیم‌های زیر با احتمال بیشتری در این فرد دچار نقص است؟

الف) آرژیناز

ب) آرژنینوسوکسینات لیاز

ج) آرژنینوسوکسینات سنتاز

د) کربامیل فسفات سنتتاز I

ه) اورنی‌تین ترانس کربامیلاز

پاسخ صحیح = ب. نقص‌های ژنتیکی پنج آنزیم چرخهٔ اوره و هم چنین نقص در آنزیم N - استیل گلوتامات سنتاز توضیح داده شدند. افزایش آرژنینوسوکسینات در سرم بیمار، نشان می‌دهد، آنزیمی که مسئول سنتز این ترکیب است عملکرد درست دارد امّا آنزیمی که سبب شکسته‌شدن آن به آرژنین و فومارات می‌شود (آرژنینوسوکسینات لیاز یا آرژنینوسوکسیناز) درست عمل نمی‌کند.

۱۹-۴. کدام یک در خون بیمار بالا خواهد بود؟

الف) آسپارژین

ب) گلوتامین

ج) لیزین

د) اوره

ه) اوریک اسید

پاسخ صحیح = ب. به جز نقص در آرژیناز، سایر نقایص آنزیم‌های چرخهٔ اوره سبب اختلال در سنتز اوره و بروز هیپرآمونمی در نخستین هفته‌های بعد از تولد می‌شوند. در این شرایط گلوتامین هم افزایش می‌یابد زیرا شکل ذخیره‌ای غیرسمی و قابل حمل آمونیاک است. بنابراین هیپرآمونمی همواره با افزایش گلوتامین خون همراه است. آسپارژین در این فرآیند هیچ نقشی ندارد. مقدار اوره در اثر اختلال در چرخهٔ اوره کاهش می‌یابد. لیزین و اوریک اسید افزایش پیدا نمی‌کند. برای درمان این بیمار لازم است پروتئین‌های موجود در رژیم غذایی را کاهش دهیم؛ هم چنین ترکیباتی تجویز نماییم که می‌توانند با اتصال کوالانسی به اسیدهای آمینه ترکیبات نیتروژن‌دار قابل دفع در ادرار تولید کنند. برای مثال فنیل‌بوتیرات به صورت خوراکی تجویز می‌شود و پس از تبدیل‌شدن به فنیل‌استات با گلوتامین ترکیب شده و به فنیل‌گلوتامین قابل دفع در ادرار تبدیل می‌گردد.

1- Lethargic 2- Sepsis

۲۰

تجزیه و ساخت اسید آمینه

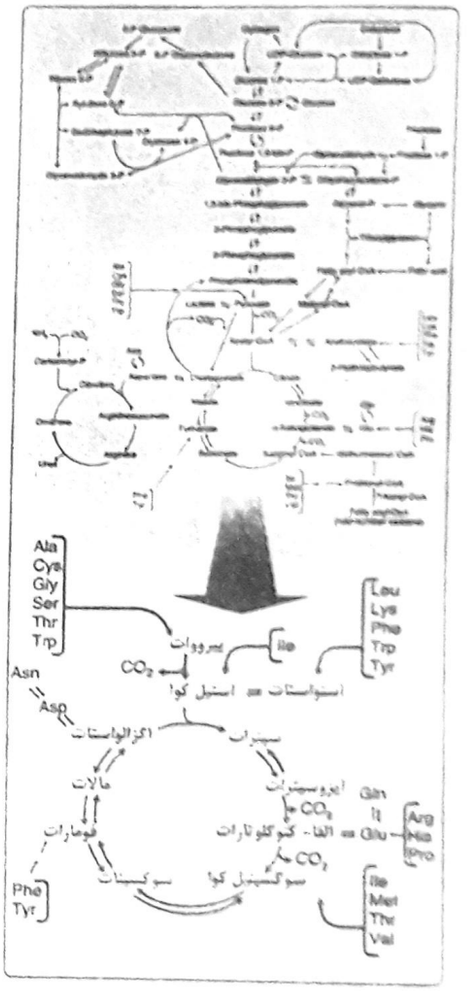
Amino Acid Degradation and Synthesis

ندا مصطفایی پور

I. OVERVIEW

۱. نظر اجمالی

تجزیه اسیدهای آمینه شامل برداشته‌شدن گروه آلفا - آمین (α-NH_2) بوده و سپس اسکلت کربنی حاصل شده، شکسته می‌شود. این مسیرها سرانجام سبب تولید هفت ماده حد واسط می‌شوند: **اگزالواستات**، پیرووات، آلفاکتوگلوتارات، فومارات، سوکسینیل کوآنزیم آ (CoA)، استیل کوآ و استواستات. این محصولات یا به طور مستقیم در مسیرهای متابولیسم واسطه‌ای وارد می‌شوند و در تولید گلوکز یا لیپید شرکت می‌کنند و یا این که از طریق شرکت در چرخه اسید استیک و اکسیدشدن به CO_2، منجر به تولید انرژی می‌گردند. در شکل ۱-۲۰ نمای مختصری از این مسیرها نشان داده شده است، جزئیات بیشتر به صورت خلاصه در شکل ۱۴-۲۰ آمده است (ر.ک به صفحهٔ ۴۳۴). **اسیدهای آمینهٔ غیرضروری**[1] به میزان کافی از طریق متابولیسم واسطه‌ای در بدن تولید می‌شوند و یا مانند اسیدهای آمینهٔ غیرضروری تیروزین (Tyr) و سیستئین (Cys) می‌توانند از اسیدهای آمینهٔ ضروری تولید گردند. اما **اسیدهای آمینه‌های ضروری** در بدن ساخته نمی‌شوند (و یا این که به میزان کافی ساخته نمی‌شوند)، بنابراین برای پروتئین‌سازی طبیعی در بدن این اسیدهای آمینه باید از رژیم غذایی درست تأمین شوند. نقایص ژنتیکی در این مسیرهای متابولیسمی اسیدهای آمینه می‌تواند بیماری‌های جدی را در پی داشته باشد.



شکل ۱-۲۰
متابولیسم اسیدهای آمینه به عنوان جزئی از مسیرهای اصلی تولید انرژی نشان داده شده است. اجزئیات بیشتر در مورد این مسیرها در شکل ۲-۱ در صفحهٔ ۱۶۶ آمده است)

II. GLUCOGENIC AND KETOGENIC AMINO ACIDS

II. اسیدهای آمینهٔ گلوکوژنیک و کتوژنیک

براساس این که طی تجزیه اسیدهای آمینه کدام یک از مواد هفت گانه واسطه‌ای تولید گردد، می‌توان اسیدهای آمینه را به نوع **کتوژنیک**، **گلوکوژنیک** و یا ترکیبی از هر دو نوع، طبقه‌بندی کرد (ر.ک به شکل ۲-۲۰).

A. Glucogenic amino acids

الف. اسیدهای آمینهٔ گلوکوژنیک

اسیدهای آمینه‌ای که طی تجزیه آن‌ها پیروات و یا یکی از مواد حد واسط

1- Nonessential

چرخه اسید سیتریک یا سیکل کربس حاصل گردد، اسیدهای آمینهٔ **گلوکوژنیک** نامیده می‌شوند. این مواد حد واسط، سوبستراهای (**مترجم: ماده اولیه برای انجام واکنش‌های آنزیمی**) مسیر **گلوکونئوژنز** می‌باشد (ر.ک به صفحه ۲۰۵)، بنابراین می‌توانند باعث افزایش در میزان خالص تولید گلوکز در کبد و کلیه شوند.

	کتوژنیک (کتون ساز)	گلوکوژنیک و کتوژنیک	گلوکوژنیک (قندساز)
غیرضروری		تیروزین	آلانین آرژنین آسپاراژین آسپارتات سیستئین گلوتامات گلوتامین گلیسین پرولین سرین
ضروری	لوسین لیزین	ایزولوسین فنیل‌الانین تریپتوفان	هیستیدین متیونین ترئونین والین

شکل ۲-۲۰
طبقه‌بندی اسید آمینه‌ها. [توجه: در برخی شرایط، بعضی از اسید آمینه‌ها می‌توانند ضروری به حساب بیایند.] [توجه: به عنوان مثال، استفاده از گلوتامین (Gln) و آرژنین (Arg) در بیماران ترومایی، افرادی که دچار عفونت‌های پس از جراحی هستند و نیز افرادی که داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی مصرف می‌کنند، باعث بهبودی نهایی بیماران می‌شود.]

هر کدام از رنگ‌های استفاده شده در این فصل شاخص می‌باشند:

- **متن آبی رنگ با حروف بزرگ** = نام هفت محصول متابولیسم اسیدهای آمینه می‌باشد.
- **متن قرمز** = نام اسیدهای آمینه گلوکوژنیک می‌باشد.
- متن قهوه‌ای = نام اسیدهای آمینه گلوکوژنیک و کتوژنیک می‌باشد.
- **متن سبز** = نام اسیدهای آمینه کتوژنیک می‌باشد.
- **متن آبی کم رنگ** = ترکیبات یک کربنی می‌باشند.

ب. اسیدهای آمینهٔ کتوژنیک B. Ketogenic amino acids

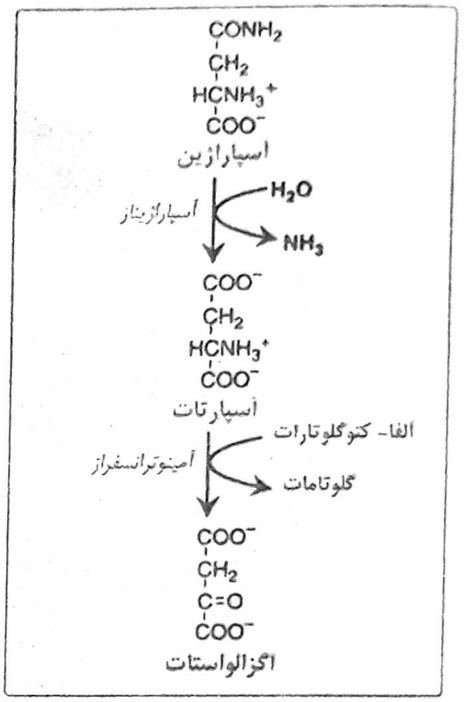
اسیدهای آمینه‌ای که در طی تجزیه آن‌ها استواستات و یا یکی از پیش‌سازهای آن (استیل کوآ و یا **استواستیل کوآ**) به دست می‌آید، **کتوژنیک** نام دارند. (ر.ک به شکل ۲-۲۰). استواستات از جمله اجسام کتونی است که شامل ۳- هیدروکسی بوتیرات و **استون** می‌باشد (ر.ک به صفحه ۳۱۹). در میان اسیدهای آمینهٔ موجود در پروتئین‌ها، تنها لوسین (Leu) و لیزین (Lys) اسیدهای آمینهٔ صرفاً **کتوژنیک** می‌باشند. اسکلت کربنی این‌ها به عنوان پیش ماده درگلوکونئوژنز شرکت نمی‌کند و بنابراین باعث تولید خالص گلوکز نیز نخواهد شد.

III. تجزیه اسکلت کربنی اسیدهای آمینه
III. CATABOLISM OF THE CARBON SKELETINS OF AMINO ACIDS

مسیرهایی که در آن اسیدهای آمینه کاتابولیزه می‌گردند، برای سهولت، براساس این که از یک اسید آمینهٔ ویژه، کدام ماده (یا مواد) از ترکیبات هفت گانهٔ واسطه‌ای که در بالا ذکر شده، حاصل می‌شود، طبقه‌بندی می‌گردند.

الف. اسیدهای آمینه‌ای که اگزالواستات تولید می‌کنند
A. Amino acids that form oxaloacetate

آسپاراژیناز با هیدرولیز آسپاراژین (Asn)، باعث آزادشدن آمونیوم و آسپارتات (ASP) می‌شود (شکل ۳-۲۰). آسپارتات (ASP) با از دست دادن گروه آمین خود از طریق ترانس آمیناسیون منجر به تولید اگزالواستات



شکل ۳-۲۰
متابولیسم آسپاراژین و آسپارتات. [توجه: در نظر داشته باشید که کربن‌های آسپارتات در چرخه‌های اوره می‌توانند منجر به تشکیل فومارات شوند. به صفحه ۴۰۹ رجوع شود.]

می‌گردد (ر.ک به شکل ۳-۲۰). [توجه: برخی سلول‌های لوسمیک یا سرطان خون که به سرعت تقسیم می‌شوند، قادر به تولید میزان کافی آسپاراژین (Asn) برای رشد خود نمی‌باشند، که این امر باعث شده که برای این سلول‌ها آسپاراژین (Asn) اسید آمینه ضروری محسوب شود. و از طریق خون، در دسترس این سلول‌ها قرار گیرد. ***آسپاراژیناز**** که باعث هیدرولیز آسپاراژین (Asn) و تولید آسپارتات (ASP) می‌شود، نیز می‌تواند به صورت سیستماتیک برای درمان بیماران مبتلا به لوسمی (**مترجم: سرطان خون**) تجویز شود. ***آسپاراژیناز*** با کاهش سطح پلاسمایی آسپاراژین (Asn) باعث می‌شود مواد مغذی مورد نیاز سلول‌های سرطانی، در اختیارشان نباشد.]

ب. اسیدهای آمینه‌ای که آلفا -کتوگلوتارات را از گلوتامات تولید می‌کنند

B. Amino acids that form α-ketoglutarate via glutamate

۱. **گلوتامین (Glutamine) (Gln):** این اسید آمینه توسط آنزیم ***گلوتامیناز*** به‌گلوتامات (Glu) وآمونیوم تبدیل می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۱۳). گلوتامات (Glu) هم از طریق ترانس آمیناسیون و یا دِآمیناسیون اکسیداتیو توسط **گلوتامات دهیدروژناز** به آلفا -کتوگلوتارات (α-KG) تبدیل می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۰۶).

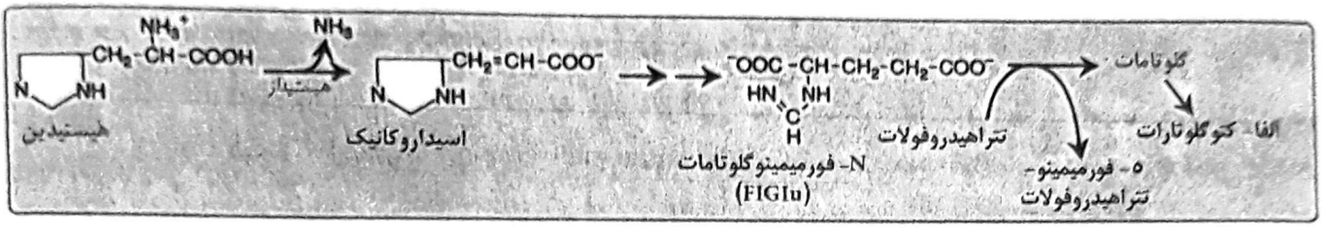
۲. **پرولین (Proline):** این اسید آمینه به گلوتامات اکسید می‌شود. گلوتامات (Glu) از طریق ترانس آمیناسیون یا طی دآمیناسیون اکسیداتیو آلفا -کتوگلوتارات (α-KG) را تولید می‌کند.

۳. **آرژینین (Arginine):** از شکسته‌شدن این اسید آمینه توسط **آرژیناز**، اورنی‌تین (Orn) حاصل می‌گردد. [توجه: این واکنش به عنوان قسمتی از چرخه اوره به طور معمول در کبد انجام می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۱۱).] سپس اورنی‌تین (Orn) به آلفا -کتوگلوتارات (α-KG) تبدیل می‌گردد؛ **گلوتامات سمی - آلدهید**[1] نیز مادهٔ حد واسط می‌باشد.

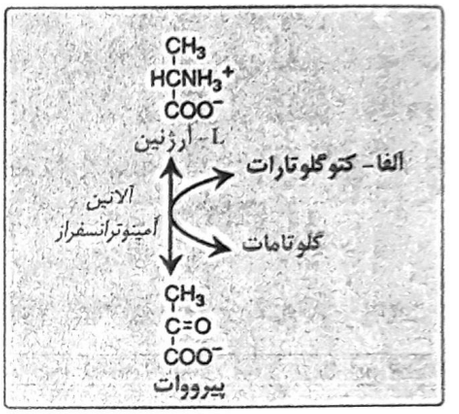
۴. **هیستیدین (Histidine):** این اسید آمینه توسط **هیستیداز** از طریق دآمیناسیون اکسیداتیو به اسید اوریک تبدیل می‌شود. سپس از این

* در فصل ۳۹ از کتاب **فارماکولوژی لیپینکات** در مورد آسپاراژیناز به عنوان دارو بحث شده است.

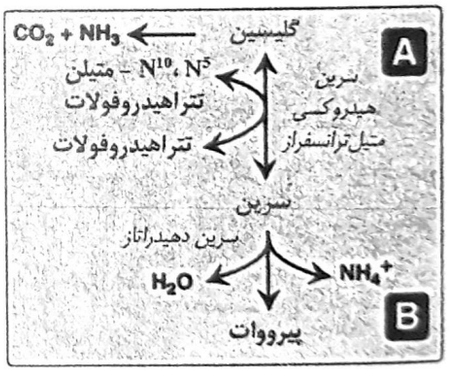
1- Glutamate semi-aldehyde



شکل ۴-۲۰
تجزیه هیستیدین.



شکل ۵-۲۰
ترانس‌آمیناسیون آلانین و تشکیل پیرووات.



شکل ۶-۲۰
الف. تبدیل سرین و گلیسین به یکدیگر و اکسیداسیون گلیسین. ب. دهیدراته‌شدن سرین برای تولید پیرووات.

ماده، N - **فورمیمینوگلوتامات**[1] حاصل می‌گردد (**FIGlu**، شکل ۴-۲۰). FIGlu با دادن گروه فورمیمینوی[2] خود به تتراهیدروفولات (THF)، سبب آزادشدنه گلوتامات (Glu) می‌شود. گلوتامات (Glu) هم طبق آن چه که در بالا ذکر شده، تجزیه می‌شود. [توجه: افرادی که دچار کمبود **اسید فولیک** هستند، با مشکل دفع زیاد FIGlu از طریق ادرار مواجه می‌شوند که به خصوص پس از مصرف مقادیر بالای هیستیدین این اتفاق رخ می‌دهد. از تست دفع FIGlu برای تشخیص کمبود **اسید فولیک** استفاده می‌شود.] (در صفحهٔ ۴۳۱ در مورد **اسید فولیک**، THF و متابولیسم‌های تک کربنی بحث شده است).

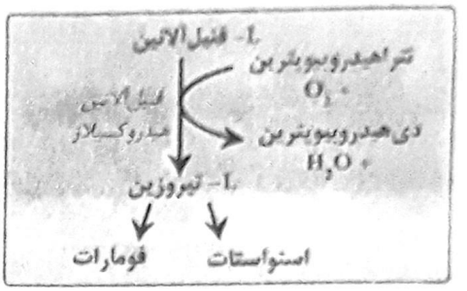
ج. اسیدهای آمینه‌ای که پیرووات تولید می‌کنند
C. Amino acids that form pyruvate

۱. **آلانین (Alanine):** این اسید آمینه با از دست دادن گروه آمین خود به شیوه **ترانس آمیناسیون** برگشت‌پذیر، باعث تولید **پیرووات** می‌شود (شکل ۵-۲۰). [توجه: آلانین مهم‌ترین اسید آمینهٔ **گلوکوژنیک** می‌باشد.]

۲. **سرین (Serine):** این اسید آمینه می‌تواند به گلیسین و N^{10}, N^5 - **متیلن تتراهیدروفولات**[3] تبدیل گردد (شکل الف ۶-۲۰). همچنین سرین می‌تواند توسط **سرین هیدراتاز** به **پیرووات** تبدیل شود (شکل ب ۶-۲۰).

۳. **گلیسین (Glycine):** این اسید آمینه با اضافه‌شدن متیلن از **اسید** N^5، N^{10} **متیلن - تتراهیدروفولیک**[4] به صورت برگشت‌پذیر، می‌تواند به سرین تبدل شود (ر.ک به شکل الف ۶-۲۰) و یا می‌تواند اکسید شود و CO_2 و NH_3 را تولید کند. [توجه: گلیسین می‌تواند به **گلی‌اگزیلات**[5]

1- N-Formiminoglutamate
2- Formimino
3- N^5, N^{10}-methylenetetrahydrofolate
4- N^5, N^{10} methylenetetrahydrofolic acid
5- Glyoxylate



شکل ۷-۲۰
تجزیه فنیل‌آلانین

تبدیل گردد. **گلی‌اگزیلات** می‌تواند اکسید شده و اگزالات را تولید کند و یا این که از طریق واکنش‌های **ترانس‌آمیناسیون** گلیسین تولید شود. کمبود **ترانس‌آمیناز** (عامل انتقال گروه آمین) منجر به تولید بیش از حد اگزالات و آسیب به کلیه می‌شود (**اگزال‌اوری اولیه نوع یک**[1] **یا دفع ادراری اگزالات**).]

۴. **سیستین (Cystine)**: این اسید آمینه با احیاشدن (کاهش) به سیستئین تبدیل می‌شود که $NADH^+ + H^+$ به عنوان احیاکننده (کاهنده) عمل می‌کنند. **سیستئین** از طریق دسولفوراسیون (از دست دادن سولفور) پیرووات را تولید می‌کند. [توجه: سولفات آزاد شده منجر به ساخته‌شدن ′۳ - **فسفوآدنوزین** - ′۵ - **فسفوسولفات (PAPS)** می‌شود که دهنده فعال گوگرد به گیرنده‌هایی مانند گلیکوزآمینوگلیکان‌ها[2] هستند (ر.ک به صفحه ۲۶۹)].

۵. **ترئونین (Threonine)**: این اسید آمینه به پیرووات و یا آلفا - کتوبوتیرات (α-kB) تبدیل می‌شود که سوکسینیل کوآ را تولید می‌کند.

د. اسیدهای آمینه‌ای که فومارات تولید می‌کنند
D. Amino acids that form fumarate

۱. **فنیل‌آلانین و تیروزین (Phenylalanine and tyrosine)**: با هیدروکسیلاسیون فنیل‌آلانین، اسید آمینه تیروزین تولید می‌شود (شکل ۷-۲۰). این واکنش توسط **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** وابسته به تتراهیدروبیوپترین[3] کاتالیز می‌گردد، که آغازگر واکنش تجزیه فنیل‌آلانین است. بنابراین متابولیسم تیروزین و فنیل‌آلانین با هم آمیخته شده و در نهایت منجر به شکل‌گیری فومارات و استواستات می‌شود. می‌توان نتیجه گرفت که تیروزین و فنیل‌آلانین هم **کتوژنیک** و هم **گلوکوژنیک** می‌باشند.

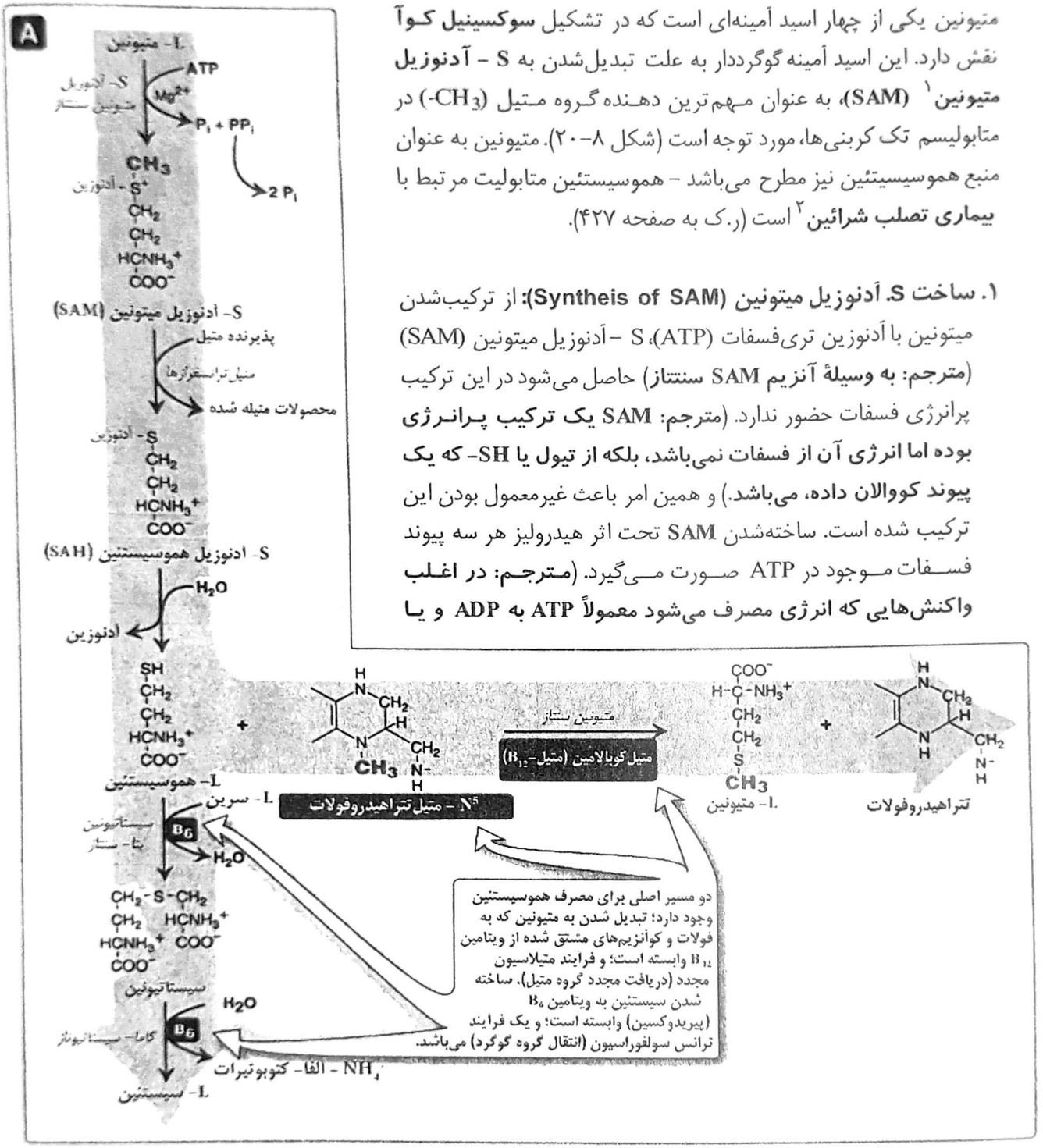
۲. **نقص‌های وراثتی (Inherited deficiencies)**: نقایص وراثتی در خصوص آنزیم‌هایی که در متابولیسم فنیل‌آلانین و تیروزین نقش دارند باعث ایجاد بیماری **فنیل‌کتونوری**[4] (ر.ک به صفحه ۴۳۶) و **آلکاپتونوری**[5] (ر.ک به صفحه ۴۴۲) و **زالی**[6] (ر.ک به صفحه ۴۴۱) می‌شوند.

1- Primary oxaluria Type 1
2- Glycosaminoglycan
3- Tetrahydrobiopterin-requiring phenylalanine hydroxylase
4- Phenylketonuria
5- Alkaptonuria
6- Albinism

♦ اسیدهای آمینه‌ای که سوکسینیل کوآ تولید می‌کنند: متیونین
E. Amino acids that form succinyl CoA: methionine

متیونین یکی از چهار اسید آمینه‌ای است که در تشکیل **سوکسینیل کوآ** نقش دارد. این اسید آمینه گوگرددار به علت تبدیل‌شدن به **S - آدنوزیل متیونین**[1] **(SAM)**، به عنوان مهم‌ترین دهنده گروه متیل ($-CH_3$) در متابولیسم تک کربنی‌ها، مورد توجه است (شکل ۸-۲۰). متیونین به عنوان منبع هموسیستئین نیز مطرح می‌باشد - هموسیستئین متابولیت مرتبط با **بیماری تصلب شرائین**[2] است (ر.ک به صفحه ۴۲۷).

۱. ساخت S- آدنوزیل میتونین (Syntheis of SAM): از ترکیب‌شدن میتونین با آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، S - آدنوزیل میتونین (SAM) (**مترجم: به وسیلهٔ آنزیم SAM سنتتاز**) حاصل می‌شود در این ترکیب پرانرژی فسفات حضور ندارد. (مترجم: **SAM یک ترکیب پرانرژی بوده اما انرژی آن از فسفات نمی‌باشد، بلکه از تیول یا SH- که یک پیوند کووالان داده، می‌باشد.**) و همین امر باعث غیرمعمول بودن این ترکیب شده است. ساخته‌شدن SAM تحت اثر هیدرولیز هر سه پیوند فسفات موجود در ATP صورت می‌گیرد. (**مترجم: در اغلب واکنش‌هایی که انرژی مصرف می‌شود معمولاً ATP به ADP و یا**



شکل ۸-۲۰

تجزیه و ساخت متیونین. [توجه: ساخت مجدد متیونین از هموسیستئین تنها واکنشی است که در آن THF هم حامل و هم دهنده گروه متیل است. در سایر واکنش‌ها SAM حامل و دهندهٔ گروه متیل می‌باشد.]

1- S-adenosylmethionine (SAM) 2- Atherosclerotic vascular disease

AMP تبدیل می‌گردد ولی در این واکنش سطح مصرف انرژی بسیار بالا است و لذا هر سه پیوند فسفواستر شکسته شده و ATP به سه مولکول فسفات یا Pi تبدیل شده است) (ر.ک به شکل ۸-۲۰).

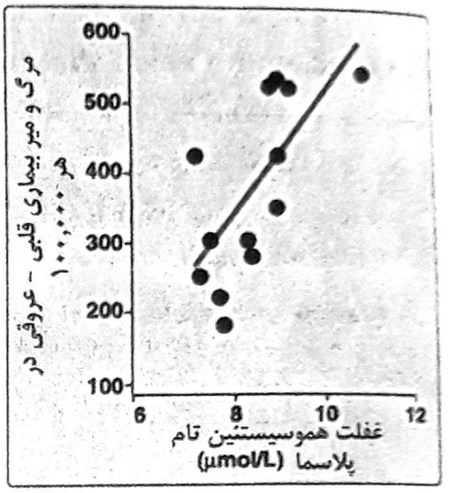
۲. گروه متیل فعال شده (Activated methyl group): گروه متیل متصل به گوگرد نوع سوم موجود در **SAM**، فعال می‌باشد و توانایی انتقال به انواع مولکول‌های گیرنده همانند **نوراپی‌نفرین** در مسیر ساخت **اپی‌نفرین** را دارد (ر.ک به صفحه ۴۶۰). گروه متیل اغلب اوقات به اتم‌های اکسیژن یا نیتروژن منتقل می‌شود اما گاهی به اتم‌های کربن هم انتقال می‌یابد. محصول این واکنش، **S - آدنوزیل هموسیستئین (SAH)** می‌باشد (**مترجم: واکنش دوم، واکنش انتقال متیل یا CH_3- از SAM به وسیلهٔ یک پذیرندهٔ متیل به وسیله آنزیم متیل ترانسفراز و تولید SAH می‌باشد.**) که یک تیواتر (-SH) ساده و مشابه متیونین می‌باشد. از دست رفتن انرژی آزاد ضمن انجام واکنش باعث شده که انتقال گروه متیل اساساً غیرقابل برگشت باشد.

۳. هیدرولیز S. آدنوزیل هموسیستئین (Hydrolysis of SAH): بعد از دست دادن گروه متیل، با هیدرولیزشدن **SAH**، آدنوزین و ال - هموسیستئین تولید می‌شوند. برای ال - هموسیستئین دو اتفاق رخ می‌دهد. اگر میتونین کم باشد، ال - هموسیستئین با گرفتن دوبارهٔ متیل، متیونین را تولید خواهد کرد (ر.ک به شکل ۸-۲۰). حال اگر متیونین به میزان کافی ذخیره شده باشد، هموسیستئین می‌تواند به مسیرهای **ترانس سولفوراسیون** وارد شود که در آن سیستئین تشکیل می‌شود.

- **ساخت مجدد متیونین (Resynthesis of methionine):** هموسیستئین از N^5 - متیل تتراهیدروفولات (N^5 - متیل - **THF**) در طی یک واکنش وابسته به **متیل کوبالامین**، گروه متیل را دریافت می‌کند، متیل کوبالامین و کوآنزیم مشتق شده از ویتامین B_{12} می‌باشد (ر.ک به صفحه ۵۸۸). گروه متیل مشتق شده از ویتامین B_{12} به هموسیستئین منتقل می‌شود و کوبالامین هم توسط N^5 - متیل - THF فراهم می‌گردد.

- **ساخت سیستئین (Synthesis of cysteine):** از ترکیب‌شدن هموسیستئین با سرین، ماده‌ای حاصل می‌شود که **سیستاتیونین**[1] نام دارد که این ماده هیدرولیز شده و **آلفاکتوبوتیرات** (α-kB) و سیستئین را تولید می‌کند (ر.ک به شکل ۸-۲۰). این توالی وابسته به

1- Cystathionine



شکل ۹-۲۰
رابطه میان مرگ و میر بیماری‌های قلبی - عروقی با هموسیستئین تام پلاسما.

ویتامین B_6 دارای اثر خالصی بر تبدیل سرین به سیستئین و هموسیستئین به **آلفا - کتوبوتیرات** (α-kB) می‌باشد. آلفا - کتوبوتیرات (α-kB) با دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو، باعث تشکیل **پروپیونیل کوآ** می‌شود. سپس **پروپیونیل‌کوآ** به **سوکسینیل کوآ** تبدیل می‌گردد (ر.ک به صفحه ۳۱۷). به دلیل ساخت هموسیستئین از اسید آمینه ضروری متیونین، در صورت فراهم بودن متیونین به میزان کافی، سیستئین اسید آمینه ضروری به حساب نمی‌آید.

۴. رابطه هموسیستئین با بیماری‌های عروقی (Relationship of homocysteine to vascular disease): افزایش سطح پلاسمایی هموسیستئین سبب آسیب اکسیداتیو، التهاب، اختلال اندوتلیالی می‌شود و در بیماری‌های انسداد عروقی نیز به عنوان عامل خطر مطرح است (شکل ۹-۲۰). در ۷٪ از افراد جامعه، افزایش خفیف هموسیستئین مشاهده می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که سطح پلاسمایی هموسیستئین با سطح پلاسمایی **فولات**، B_{12} و B_6 رابطه معکوس دارد - این سه ویتامین در تبدیل هموسیستئین به متیونین و یا سیستئین نقش دارند. نشان داده شده است که با فراهم کردن این ویتامین‌ها، سطح هموسیستئین در گردش خون کاهش می‌یابد. اما در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی با این ویتامین درمانی نمی‌توان میزان سلامت قلبی - عروقی را افزایش و یا خطر مرگ را کاهش داد. این جا این سؤال مطرح می‌شود که آیا هموسیستئین سبب آسیب به عروق می‌شود و یا تنها نشانه‌ای از **آسیب عروقی** می‌باشد. [توجه: افزایش زیاد در سطح پلاسمایی هموسیستئین، به علت نقص نادر در **سیستاتیونین بتا سنتاز**[1]، در مبتلایان به **هموسیستنوری کلاسیک**[2] مشاهده می‌شود. این افراد بیماری‌های عروقی زودهنگامی را تجربه می‌کنند و ۲۵٪ آن‌ها در اثر مشکلات **ترومبوزی** قبل از ۳۰ سالگی فوت می‌کنند.]

افزایش سطح هموسیستئین و یا کاهش سطح **اسید فولیک** در زنان حامله با افزایش **نقص لوله عصبی**[3] جنین همراه است (اختلال بسته‌شدن لوله عصبی جنین) مانند آن چه در **اسپینابیفیدا**[4] رخ می‌دهد. با دادن **فولات** به مادر، در مراقبت‌های قبل از بارداری می‌توان احتمال بروز این گونه نقص‌ها را کم کرد.

1- Cystathionine β synthase
2- Classic homcystinuria
3- Neural tube defects
4- Spina bifida

و. سایر اسیدهای آمینه که سوکسینیل کوآ تولید می‌کنند

F. Other amino acids that form succinyl CoA

تجزیه **والین (Val)**، **ایزولوسین (IL)** و **ترئونین (Thr)** نیز باعث تولید سوکسینیل کوآ می‌شود که یک ترکیب **گلوکوژنیک** و مادهٔ حد واسط در چرخهٔ تری کربوکسیلیک اسید (TCA) یا سیکل کربس می‌باشد.

۱. والین (Val) و ایزولوسین (IL) (Valine and isoleucine): این دو، اسید آمینه‌هایی با زنجیره منشعب و شاخه‌دار هستند که پروپیونیل کوآ را تولید می‌کنند، این ماده طی واکنش‌های وابسته به بیوتین – و ویتامین B_{12} – به سوکسینیل کوآ تبدیل می‌شود (شکل ۱۰–۲۰).

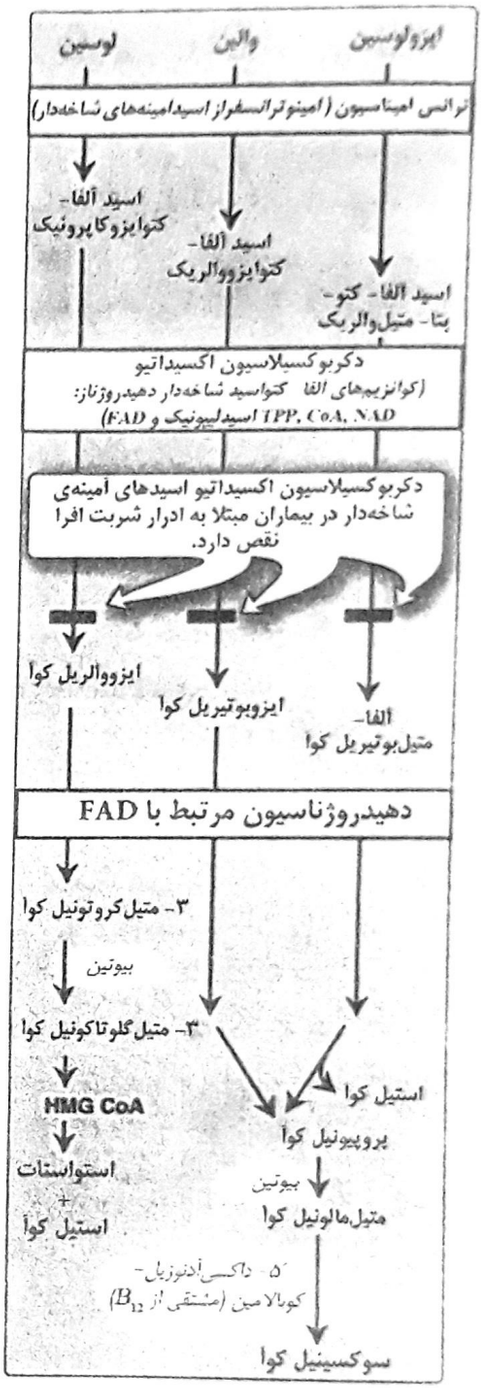
۲. ترئونین (Threonine): این اسید آمینه با دهیدراته‌شدن[1] به **آلفا - کتوبوتیرات** (α-kB) تبدیل می‌شود، که آن نیز به **پروپیونیل کوآ** تبدیل می‌گردد، تا سرانجام **سوکسینیل کوآ** حاصل شود. در ضمن ترئونین به **پیرووات** نیز می‌تواند تبدیل گردد. [توجه: پروپیونیل کوآ همچنین می‌تواند در طی واکنش‌های تجزیه‌ای از اسیدهای آمینهٔ مخصوص و یا اسیدهای چرب فرد ـ زنجیر تولید شود (ر.ک به صفحه ۳۱۶)].

ز. اسیدهای آمینه‌ای که استیل کوآ یا استواستیل کوآ تبدیل می‌کنند

G. Amino acids that form acetyl CoA or acetoacetyl CoA

لوسین‌ها (Leu)، **ایزولوسین (IL)**، **لیزین (Lys)** و **تریپتوفان (Trp)** به صورت مستقیم و بدون نیاز به پیرووات به عنوان ماده حد واسط در طی واکنش **پیرووات دهیدروژناز** (ر.ک به صفحه ۱۹۴) باعث تشکیل **استیل کوآ** یا **استواستیل کوآ** می‌شوند. همان طور که قبلاً ذکر شد، فنیل‌آلانین و تیروزین نیز در طی واکنش‌های تجزیه‌ای خود استواستات تولید می‌کنند (ر.ک به شکل ۷–۲۰). بنابراین در این جا همهٔ شش اسید آمینهٔ کتوژنیک را خواهیم داشت.

۱. لوسین (Leucine): این اسید آمینه در طی تجزیه خود، منحصراً کتوژنیک می‌باشد و استواستات و استیل کوآ را تولید می‌کند (ر.ک به شکل ۱۰–۲۰). مراحل اولیهٔ تجزیه لوسین، همانند سایر اسیدهای آمینه دارای زنجیره منشعب و شاخه‌دار مثل ایزولوسین و والین می‌باشد (به ادامه مطالب توجه کنید).



شکل ۱۰–۲۰
تجزیه لوسین، والین و ایزولوسین. TPP = تیامین پیروفسفات. [توجه: ۳- متیل کراتونیل کوآ کربوکسیلاز یکی از چهار کربوکسیلاز وابسته به بیوتین است که با آن مواجه می‌شویم. سه آنزیم دیگر عبارتند از: پیرووات کربوکسیلاز، استیل کوآ کربوکسیلاز و پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز.]

1- Dehydrated

۲. **ایزولوسین (Isoleucine):** این اسید آمینه هم **کتوژنیک** و هم **گلوکوژنیک** می‌باشد، زیرا در طی واکنش‌های متابولیسمی خود **استیل کوآ** و **پروپیونیل کوآ** را تولید می‌کند. سه مرحله اول در متابولسیم ایزولوسین مشابه مراحل اولیه در تجزیه سایر اسیدهای آمینهٔ دارای زنجیره منشعب و شاخه‌دار از جمله والین و لوسین می‌باشد (ر.ک به شکل ۱۰-۲۰).

۳. **لیزین (Lysine):** منحصراً **کتوژنیک** می‌باشد؛ به این دلیل هیچ یک از گروه‌های آمین آن در اولین مرحله تجزیه، دچار **ترانس‌آمیناسیون**[1] نمی‌شوند، غیرمعمول می‌باشد. لیزین سرانجام به استیل کوآ تبدیل می‌شود.

۴. **تریپتوفان (Tryptophan):** هم **کتوژنیک** و هم **گلوکوژنیک** می‌باشد زیرا در طی متابولیسم خود آلانین و **استیل کوآ** تولید می‌کند.

ج. تجزیه اسید آمینه‌های دارای زنجیره منشعب و شاخه‌دار
H. Catabolism of the branched-chain amino acids

اسیدهای آمینه‌ای که دارای زنجیره منشعب و شاخه‌دار هستند مانند ایزولوسین، لوسین و والین جزء **اسیدهای آمینهٔ ضروری** می‌باشند. برخلاف سایر اسیدهای آمینه، متابولیسم این‌ها، به جای این که در کبد صورت بگیرد، به صورت اولیه در بافت‌های محیطی (به ویژه عضلانی) انجام می‌شود. به علت تشابه موجود در تجزیه این سه اسید آمینه برای سهولت کار این سه تحت عنوان یک گروه مطرح می‌شوند (ر.ک به شکل ۱۰-۲۰).

۱. **ترانس‌آمیناسیون (Transamination): (مترجم: آمین اسیدهای آمینه طی دو نوع واکنش از اسیدهای آمینه جدا می‌شود، یا دآمیناسیون است و یا ترانس آمیناسیون، در واکنش‌های دآمیناسیون که به وسیلهٔ آنزیم دآمیناز صورت می‌گیرد عامل آمینی به صورت NH_2- آزاد می‌شود ولی در واکنش ترانس آمیناسیون عامل آمینی بر روی یک ترکیب دیگر قرار می‌گیرد. دو نوع واکنش ترانس آمیناسیون مهم وجود دارد که به وسیلهٔ دو آنزیم مهم ALT و AST صورت می‌گیرد).** جداشدن گروه آمین از هر سه اسید آمینه به کمک یک آنزیم واحد و وابسته به ویتامین B_6 به نام **آمینوترانسفراز اسید آمینهٔ منشعب و شاخه‌دار**[2] صورت می‌گیرد.

1- Transamination

2- Branched-chain amino acid amino transferase

۲. **دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو (Oxidative decarboxylation)**. حذف گروه کربوکسیل آلفا - کتواسیدهای مشتق شده از لوسین، والین و ایزولوسین توسط یک مجموعه چند آنزیمی به نام مجموعه **آلفا - کتواسید دهیدروژناز**[1] صورت می‌گیرد. این مجموعه از **تیامین پیروفسفات، اسید لیپوئیک، FAD، NAD^+** و **کوآنزیم آ** (CoA) به عنوان کوآنزیم استفاده می‌کند. [توجه: این واکنش‌ها مشابه واکنش تبدیل **پیرووات** به استیل کوآ به کمک ***پیرووات دهیدروژناز*** (ر.ک به صفحه ۱۹۴) و نیز واکنش اکسیداسیون ***آلفا - کتوگلوتارات*** (α-kG) به **سوکسینیل‌کوآ** توسط ***آلفا کتوگلوتارات دهیدروژناز*** (ر.ک به صفحه ۱۹۸) می‌باشند.] نقص وراثتی در ***آلفا - کتواسید شاخه‌دار دهیدروژناز*** باعث انباشته‌شدن آلفا - کتواسید شاخه‌دار (پیش ماده آنزیم) در ادرار می‌شود. بوی شیرین ادرار افراد مبتلا منجر به نام‌گذاری این اختلال به بیماری **ادرار شربت افرا**[2] شده است (ر.ک به صفحه ۴۴۰).

۳. **دهیدروژناسیون (Dehydrogenation)**. در اثر اکسیداسیون فراورده‌های ذکر شده در بالا، آسیل کوآی **غیراشباع آلفا - بتا**[3]، حاصل می‌شود. این واکنش مشابه به دهیدروژناسیون وابسته به FAD که در مورد بتااکسیداسیون در تجزیه اسیدهای چرب شرح داده شده، می‌باشد (ر.ک به صفحه ۳۱۵). [توجه: نقص در ***دهیدروژنازهای مختص ایزووالریل کوآ***[4] منجر به اختلالات عصبی می‌شود و نیز مایعات بدن این افراد بوی عرق کف پا[5] می‌دهد.]

۴. **محصولات نهایی (End products)**: طی تجزیه ایزولوسین سرانجام **استیل کوآ** و **سوکسینیل کوآ** حاصل می‌شوند و موجب می‌شوند این اسید آمینه هم **کتوژنیک** باشد و هم **گلوکوژنیک**. والین که **سوکسینیل کوآ** تولید می‌کند، **گلوکوژنیک** می‌باشد. لوسین **کتوژنیک** است زیرا در اثر متابولیزه‌شدن آن، **استواستات** و **استیل‌کوآ** حاصل می‌شوند. [توجه: تجزیهٔ اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار نتیجهٔ آزادشدن گلوتامین و آلبومین از عضلات به خون نیز می‌باشد.]

1- Branched-chain α - keto acid dehydrogenase

2- Maple syrup urine disease

3- α - β unsaturated acyl CoA

4- Dehydrogenase specific for isovaleryl CoA

5- Sweaty foot

IV. نقش اسید فولیک در متابولیسم اسید آمینه

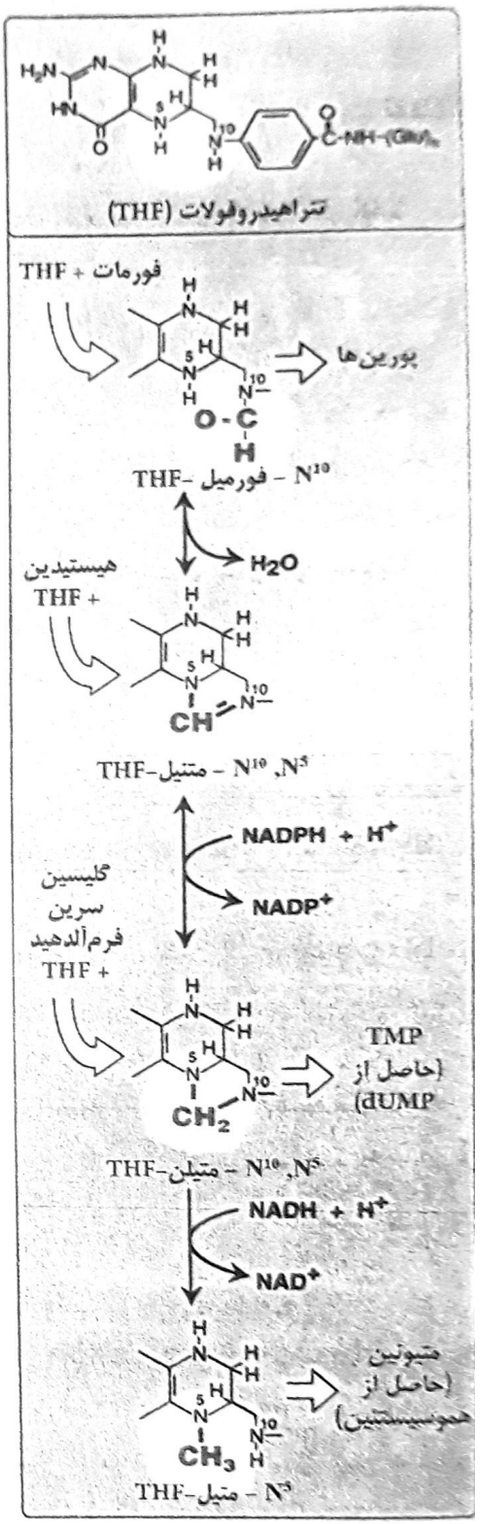
IV. ROLE OF FOLIC ACID IN AMINO ACID METABOLISM

برخی از مسیرهای سنتز به اضافه‌شدن گروه‌های تک کربنه که در وضعیت‌های گوناگون اکسیداسیون قرار دارند، نیازمندند. این گروه‌ها عبارتند از: **فورمیل**[1]، **متنیل**[2]، **متیلن و متیل**. این گروه‌های تک کربنه می‌توانند از ترکیبات حاصل مانند THF و SAM به ساختارهای خاصی که در حال ساخت یا تغییر شکل هستند، منتقل شوند. منظور از "منبع تک کربنه" همان گروه‌های تک کربنه‌ای هستند که به این گروه از ترکیبات حامل متصل می‌گردند. [توجه: به دنبال دهیدراته‌شدن یا از دست‌دادن H_2O، اسید کربنیک و CO_2 حاصل می‌شود. CO_2 توسط ویتامین بیوتین حمل شده و در اکثر واکنش‌های کربوکسیلاسیون به عنوان گروه پروستتیک عمل می‌کند؛ اما CO_2 به عنوان منبع تک کربنه مطرح نیست. اختلال در اضافه‌کردن و یا برداشتن بیوتین از **کربوکسیلازها** منجر به اختلال چندگانه **کربوکسیلاز** می‌شود؛ درمان از طریق فراهم کردن بیوتین صورت می‌گیرد.]

الف. اسید فولیک حاملی برای واحدهای تک کربنه

A. Folic acid: a carrier of one-carbon units

شکل فعال اسید فولیک به اسید **تتراهیدروفولیک یا تتراهیدروفولات (THF)** معروف است که از فولات، توسط **دهیدروفولات ردوکتاز** طی یک واکنش دو مرحله‌ای وابسته به دو مول NADH حاصل می‌شود. واحد کربنی که توسط THF حمل می‌شود به نیتروژن N^5 یا N^{10} یا هر دو متصل می‌گردد. THF به ترکیبات تک کربنه کمک می‌کند تا توسط آنزیم‌های پروسنتتیک شناسایی شده و مورد استفاده قرار گیرند. شکل ۱۱-۲۰ نمایی از ساختارهای مختلف خانواده THF و واکنش‌های تغییرات بینابینی آنها است و نیز منبع واحدهای تک کربنی و واکنش‌های سنتزکننده (سنتتیک) را که اجزای خاصی در آن شرکت دارند، نشان می‌دهد. [توجه: کمبود فولات که در بیماری کم خونی مگالوبلاستیک (**مترجم: پیش‌سازهای گلوبل قرمز غیرطبیعی بزرگ هسته‌دار نابالغ**) دیده می‌شود، منجر به کاهش دسترسی به پورین و TMP مورد نیاز برای ساخت DNA می‌شود (ر.ک به صفحه ۴۸۷).]

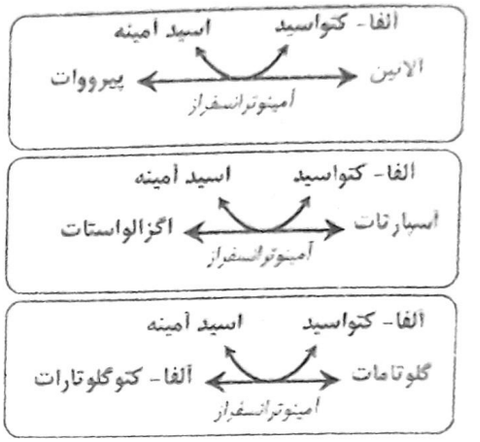


شکل ۱۱-۲۰

خلاصه‌ای از میان واکنش‌ها و استفاده از شامل آنها یعنی تتراهیدروفولات. [توجه: N^{10},N^5- تتراهیدرو از ۵- فورمیمینو THF به دست می‌آید. (به شکل ۴-۲۰ رجوع کنید.]

1- Formyl
2- Methenyl

۷. بیوسنتز اسیدهای آمینهٔ غیرضروری
V. BIOSYNTHESIS OF NONESSNTTAL AMINO ACIDS



شکل ۱۲-۲۰
ساخته‌شدن آلانین، آسپارتات و گلوتامین از آلفا - کتواسیدهای مربوط به آنها

اسیدهای آمینهٔ **غیرضروری** یا از مواد حدواسط حاصل از واکنش‌ها ساخته می‌شوند و یا همانند **تیروزین** و **سیستئین** به ترتیب از اسید آمینه‌های ضروری **فنیل‌آلانین** و **متیونین** به دست می‌آیند. واکنش‌های مربوط به ساخته‌شدن اسیدهای آمینهٔ **غیرضروری** در ادامه بیان خواهد شد و خلاصه‌ای از آن‌ها در شکل ۱۳-۲۰ آمده است. [توجه: برخی اسید آمینه‌ها در پروتئین‌ها یافت می‌شوند مانند **هیدروکسی پرولین** و **هیدروکسی لیزین** (ر.ک به صفحه ۹۳) که پس از شرکت در ساختار پروتئین‌ها (**مترجم: تعدادی از اسیدهای آمینه، پس از شرکت در سنتز پروتئین و آزادشدن پروتئین تغییراتی را می‌پذیرند از آن جمله هیدروکسیلاسیون، فسفریلاسیون، گلیکوزیلاسیون و ...**) به دنبال تغییرات رخ داده، حاصل می‌شوند (تغییرات پس از ترجمه، ر.ک به صفحه ۶۹۱).]

الف. ساخته‌شدن اسید آمینه از آلفاکتواسیدها (α-KA)
A. Synthesis form α-keto acids

آلانین، **آسپارتات** و **گلوتامات** به ترتیب در اثر انتقال یک گروه آمین به آلفا - کتواسیدهای **پیروات**، اگزالواستات و **آلفا - کتوگلوتارات** حاصل می‌شوند. این واکنش‌های ترانس‌آمیناسیون مستقیم‌ترین مسیرهای بیوسنتز می‌باشند (شکل ۱۲-۲۰ و ر.ک به صفحه ۴۰۳). در این میان گلوتامات می‌تواند با دآمیناسیون اکسیداتیو معکوس[1] که توسط **گلوتامات دهیدروژناز**[2] کاتالیز می‌گردد نیز به دست آید و از این جهت با سایرین متفاوت است (ر.ک به صفحه ۴۰۶).

ب. ساخته‌شدن اسید آمینه به واسطه‌های آمیداسیون
B. Synthesis by amidation

۱. **گلوتامین (Glutamine)**: این اسید آمینه در گاما - کربوکسیل با آمونیاک پیوند آمیدی دارد و از گلوتامات با کمک **گلوتامین سنتاز**[3] ساخته می‌شود (به شکل ۱۸-۱۹، ر.ک به صفحه ۴۱۴). این واکنش با کمک هیدرولیز ATP به پیش می‌رود. علاوه بر این، واکنش انجام شده به هنگام تولید گلوتامین جهت ساخت پروتئین به عنوان مهم‌ترین شیوه برای جابه‌جایی آمونیاک (واکنش ترانس آمیناسیون) به شکل

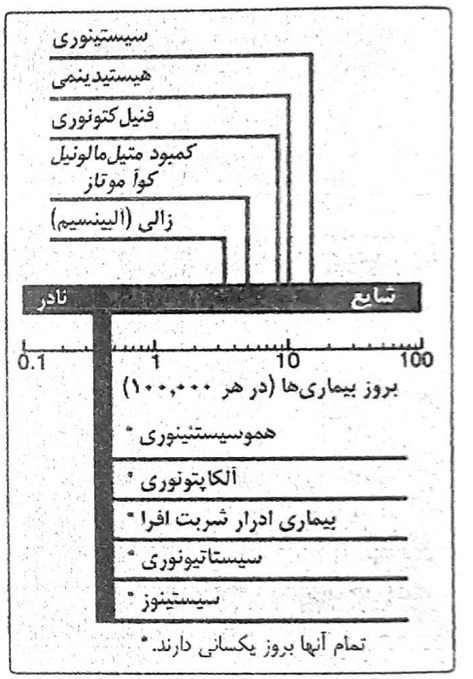
1- The reverse of oxidative deomination
2- Glutamate dehydrogenase (GDH)
3- Glutamine synthetase

غیرسمی به حساب می‌آید (در صفحه ۴۱۳ در مورد متابولیسم آمونیاک بحث شده است).

۲. آسپاراژین (Asparagine). این اسید آمینه در بتا – کربوکسیل با آمونیاک پیوند آمیدی دارد و از آسپارتات توسط **آسپاراژین سنتتاز** ساخته می‌شود در ضمن گلوتامین نیز به عنوان دهندهٔ آمید حضور دارد. این واکنش نیز همانند واکنش ساخت گلوتامین به ATP نیاز دارد و دارای تعادلی در جهت ساخته‌شدن آسپاراژین می‌باشد.

ج. پرولین C. Proline

در طی واکنش‌های **سیکلیزاسیون**[1] (حلقه‌ساز) و احیاء، گلوتامات به پرولین تبدیل می‌شود.



شکل ۱۳–۲۰
بروز بیماری‌های وراثتی وابسته به اسیدهای آمینه. [توجه: سیستینوری شایع‌ترین اختلال ژنتیکی مربوط به انتقال اسید آمینه‌ها است.]

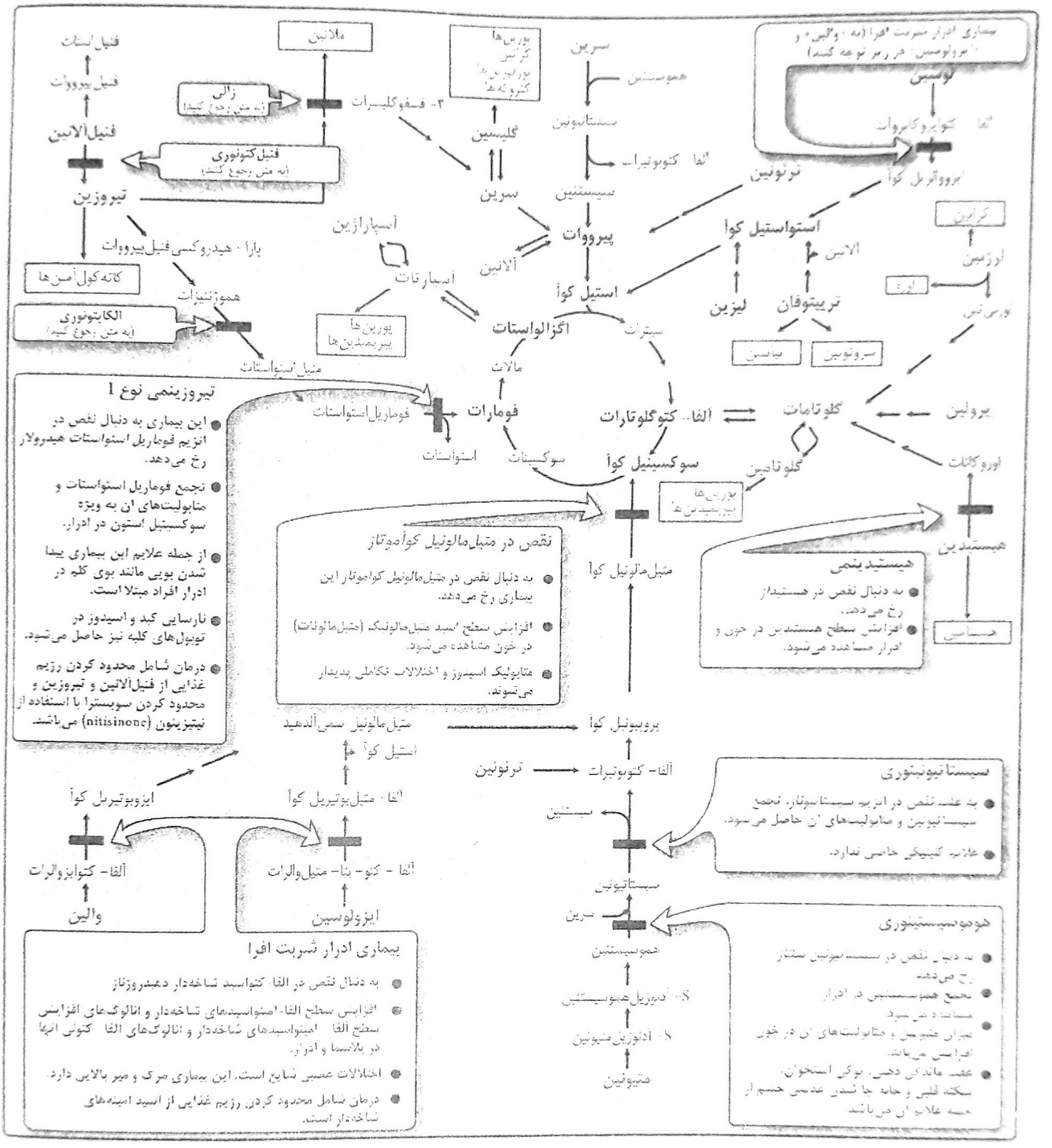
د. سرین، گلیسین و سیستئین D. Serine, glycine, and cysteine

۱. سرین (Serine): این اسید آمینه از **۳ – فسفوگلیسرات**[2] که مادهٔ حد واسط در گلیکولیز (**مترجم: تجزیه مونوساکاریدها و عمدتاً گلوکز**) است حاصل می‌شود (به شکل ۱۸–۸، ر.ک به صفحه ۱۸۱). در ابتدا **۳ – فسفوگلیسرات** اکسیده شده و **۳ – فسفوپیرووات** حاصل می‌شود و سپس طی **ترانس آمیناسیون**[3] ۳ – فسفوسرین به دست می‌آید. سرین طی هیدرولیز استر فسفات، شکل می‌گیرد. سرین می‌تواند از گلیسین نیز حاصل گردد. برای تولید سرین از گلیسین نیاز به جابه‌جایی گروه هیدروکسی متیل با کمک **سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز** و استفاده از N^5، N^{10} – متیلن – THF به عنوان دهنده کربن است (ر.ک به شکل الف ۶–۲۰).

۲. گلیسین (Glycine): این اسید آمینه از سرین ساخته می‌شود که برای تولید گلیسین از سرین باید گروه هیدروکسی متیل با کمک **سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز**[4] برداشته شود (ر.ک به شکل الف ۶–۲۰). (THF هم به **عنوان پذیرنده** تک کربنی مطرح است).

۳. سیستئین (Cysteine): این اسید آمینه طی دو واکنش متوالی ساخته می‌شود که ابتدا هموسیستئین با سرین ترکیب شده و **سیستاتیونین**[5] تولید می‌شود و سپس طی هیدرولیز آن، **آلفا – کتوبوتیرات**[6] (**α-kB**) و

1- Cyclization
2- 3-Phosphoglycerate
3- Transamination
4- Serine hydroxymethyl transferase
5- Cystathionine
6- α - Ketobutyrate



شکل ۱۳-۲۰

خلاصه‌ای از متابولیسم اسیدهای آمینه در انسان. اختلالات ژنتیکی مربوط به نقایص آنزیمی در کادرهای سفید به صورت خلاصه آمده است. ترکیبات ازت‌دار که از اسیدهای آمینه مشتق شده‌اند در کادرهای کوچک زردرنگ قرار گرفته‌اند. طبقه‌بندی اسیدهای آمینه با کدهای رنگی: قرمز = گلوکوژنیک و کتوژنیک؛ سبز = کتوژنیک؛ ترکیبات آبی رنگ که به صورت حروف بزرگ می‌باشند. متابولیت‌های هفت‌گانه حاصل از متابولیسم اسیدهای آمینه می‌باشند.

سیستئین حاصل می‌گردند (ر.ک به شکل ۸-۲۰). همان طور که در صفحه ۴۲۶ توضیح داده شده، هموسیستئین از متیونین مشتق شده است. به دلیل این که متیونین یک **اسید آمینه ضروری** است، در صورت دریافت کافی آن از رژیم غذایی، بدن قادر به ساخت سیستئین خواهد بود.

E. Tyrosine — هـ تیروزین

تیروزین توسط **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** از فنیل‌آلانین تولید می‌شود. برای انجام این واکنش به مولکول اکسیژن و کوآنزیم تتراهیدروبیوپترین[1] (BH_4) نیاز است، که این کوآنزیم می‌تواند در بدن از **گوانوزین تری فسفات** (GTP) ساخته شود. یکی از اتم‌های مولکول اکسیژن در گروه هیدروکسیل تیروزین شرکت می‌کند و اتم دیگر احیا می‌شود و تولید آب می‌کند. در طی واکنش، BH_4 نیز اکسید شده و تولید **دی‌هیدروبیوپترین**[2] **(BH_2)** می‌کند. BH_2 توسط ***دی‌هیدروپتریدین ردوکتاز*** وابسته به NADH[3] باعث تولید مجدد BH_4 می‌شود. تیروزین نیز همانند سیستئین از یک اسید آمینهٔ ضروری ساخته می‌شود پس تنها در صورت کافی‌بودن فنیل‌آلانین موجود در رژیم غذایی، تیروزین **اسید آمینه غیرضروری** خواهد بود.

VI. نقص‌های متابولیکی در متابولیسم اسید آمینه

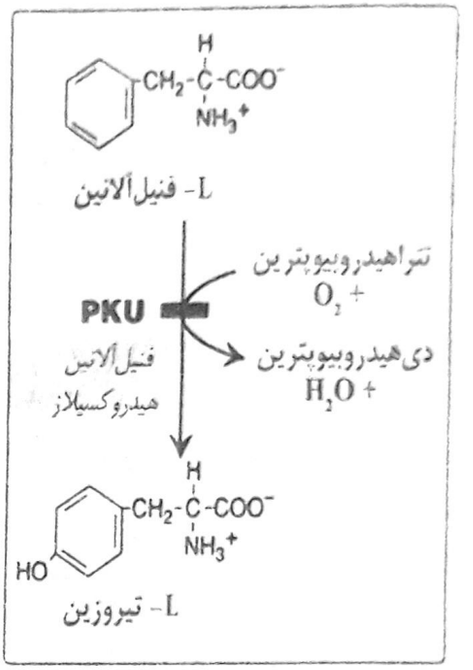
VI. METABOLIC DEFECYTS IN AMINO ACID METABOLISM

اختلالات مادرزادی در متابولیسم معمولاً ناشی از ژن‌های جهش یافته می‌باشد که اصولاً باعث ایجاد پروتئین غیرطبیعی و اغلب اوقات آنزیم‌های غیرطبیعی می‌شوند. این نقص‌های وراثتی ممکن است باعث از بین رفتن کامل فعالیت آنزیم شوند و یا اکثراً باعث اختلال نسبی در فعالیت کاتالیکی آنها گردند. اگر درمان صورت نگیرد این نقص‌های مادرزادی در متابولیسم اسیدهای آمینه تقریباً همواره باعث **عقب‌ماندگی ذهنی** و رشد غیرطبیعی می‌شوند که این عوارض به دنبال انباشته‌شدن متابولیت‌های حاصل از آسیب، اتفاق می‌افتد. هر چند که بیش از ۵۰ نوع از این اختلالات توصیف شده‌اند، بسیاری از آن‌ها نادر بوده و در بیشتر جوامع کمتر از $\frac{۱}{۲۵۰,۰۰۰}$ افراد مبتلا می‌شوند (شکل ۱۴-۲۰). با این حال این نقایص، مجموعاً بخش مهمی از بیماری‌های ژنتیکی اطفال را تشکیل می‌دهند. پراهمیت‌ترین بیماری مربوط به متابولیسم اسیدهای آمینه مربوط به **فنیل‌کتونوری (PKU)** است زیرا بیماری نسبتاً شایعی است به درمان

1- Tetrahydrobiopterin
2- Dihydrobiopterin
3- NADH-requring dihydropteridine reductase

از طریق رژیم غذایی پاسخ می‌دهد.

غربالگری[1] نوزادان برای بیماری‌های مرتبط با اسیدهای آمینه، از طریق **طیف‌سنجی جرمی متوالی**[2] که با گرفتن نمونه خون از پاشنه پای نوزادان انجام می‌شود، امکان‌پذیر می‌باشد. با این حال بر روی این موضوع که در غربالگری به دنبال کدام بیماری باشیم در ایالت‌های گوناگون، اختلاف نظر وجود دارد؛ اما **فنیل‌کتونوری** (PKU) تنها بیماری است که غربالگری آن در تمام ایالت‌ها اجباری است.

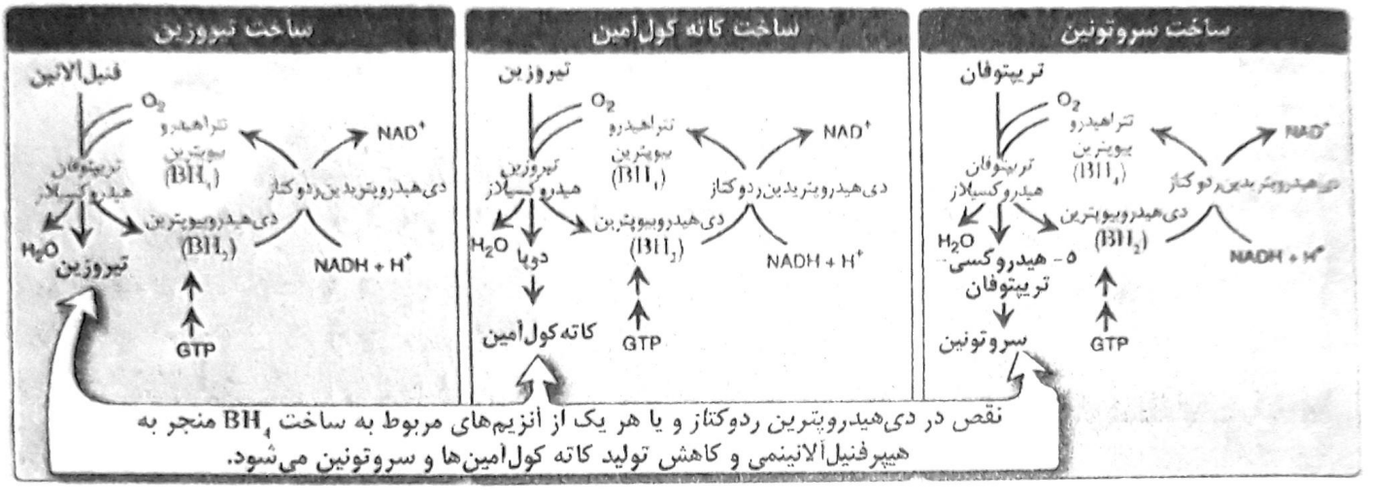


شکل ۱۵-۲۰
نقص در فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز منجر به بیماری فنیل‌کتونوری (PKU) می‌شود.

الف. فنیل‌کتونوری (PKU) A. Phenylketonuria

فنیل‌کتونوری (PKU) به علت نقص در **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** ایجاد می‌شود (ر.ک به شکل ۱۵-۲۰). از میان اختلال‌های متابولیسمی اسیدهای آمینه در نوزادان، شایع‌ترین مورد کلینیکی و بالینی می‌باشد (شیوع آن ۱ در ۱۵ هزار نفر است). از جهت بیوشیمیایی، این عارضه با تجمع فنیل‌آلانین توصیف می‌شود (و کمبود تیروزین). هیپر **فنیل‌آلانینمی** (افزایش فنیل‌آلانین در خون) می‌تواند به دنبال نقص در هر کدام از چند آنزیم مورد نیاز در ساخت BH_4 و یا کمبود در **دی‌هیدروپتریدین ردوکتاز** که در تولید مجدد BH_4 از BH_2 شرکت دارد، رخ دهد (ر.ک به شکل ۱۶-۲۰). این گونه نقص‌ها به طور غیرمستقیم غلظت فنیل‌آلانین خون را افزایش می‌دهند زیرا **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** به BH_4 به عنوان کوآنزیم نیاز دارد. در ضمن **تیروزین هیدروکسیلاز** و **تریپتوفان هیدروکسیلاز** نیز به BH_4 نیاز دارند. **تیروزین هیدروکسیلاز** و **تریپتوفان هیدروکسیلاز** واکنش‌هایی را کاتالیز می‌کنند که منجر به ساخت نوروترانسمیترهایی (ناقلین جریان‌ها و ترکیبات عصبی) مانند سروتونین و کاته‌کولامین‌ها (مترجم: **نظیر آدرنالین، نور آدرنالین و دوپامین**) می‌شوند. حقیقتاً با کم‌کردن میزان فنیل‌آلانین در رژیم غذایی، اثرات وارده بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) که به دنبال کمبود واسطه‌های عصبی (**نوروترنسمیترها**) رخ می‌دهد، برطرف نخواهد شد. درمان جایگزین با BH_4 و یا **L-DOPA** (**ال - دی هیدروکسی فنیل‌آلانین**) و **۵ - هیدروکسی تریپتوفان**[3] (محصولات به دست آمده از واکنش‌هایی که **تیروزین هیدروکسیلاز** و **تریپتوفان هیدروکسیلاز** کاتالیز می‌کنند) منجر به بهبود نتایج بالینی در انواع گوناگون **هیپرفنیل‌آلانینمی** می‌شود، هر چند که پاسخ بیماران به این شیوه درمانی غیرقابل پیشگویی می‌باشد.

1- Screening
2- Tandem mass spectrometry
3- 5-hydroxytryptophan



شکل ۲۰-۱۶

واکنش‌های بیوسنتزی که اسیدهای آمینه و تتراهیدروپترین (BH_4) در آن دخالت دارند.



شکل ۲۰-۱۷

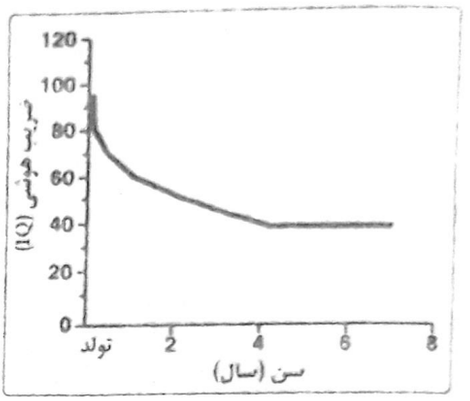
مسیرهای متابولیسم فنیل‌آلانین در افراد سالم و افراد مبتلا به فنیل‌کتونوری.

۱. مشخصات PKU کلاسیک (Characteristics of classic PKU)

- **افزایش فنیل‌آلانین (Elevated phenylalanine)**: فنیل‌آلانین در غلظت‌های بالا، در بافت‌ها، پلاسما و ادرار یافت می‌شود. فنیل‌لاکتات، فنیل‌استات و فنیل‌پیرووات که در حالت طبیعی به میزان قابل توجهی در طی فعالیت **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** تولید نمی‌گردند. در افراد مبتلا به PKU زیاد می‌شوند (ر.ک به شکل ۲۰-۱۷). این متابولیت‌ها باعث شده که ادرار بوی زننده (بوی موش) داشته باشد. [توجه: این بیماری به علت وجود فنیل‌کتون (که در حال حاضر می‌دانیم **فنیل‌پیرووات** درست است) در ادرار به این نام خوانده می‌شود.]

- **علائم مربوط به دستگاه عصبی مرکزی (CNS symptoms)**: **عقب‌ماندگی ذهنی**، ناتوانی در راه رفتن و حرف‌زدن، **تشنج**[1]، **بیش‌فعالی**[2]، **رعشه**[3]، **میکروسفالی**[4] (کوچکی مغز) و ناتوانی در رشد از جمله مشخصات افراد مبتلا به **PKU** می‌باشد. افراد مبتلا به **PKU** که تحت درمان قرار ندارند اصولاً تا یک سالگی علائم مربوط به **عقب‌ماندگی ذهنی** را بروز می‌دهند و به ندرت ضریب هوشی (IQ) این افراد به بیش از ۵۰ می‌رسد (ر.ک به شکل ۲۰-۱۸). [توجه: این گونه علائم بالینی به دنبال برنامه‌های غربالگری در نوزادان، به ندرت دیده می‌شود.]

1- Seizure
2- Hyperactivity
3- Tremor
4- Microcephaly



شکل ۱۸-۲۰
توانایی ذهنی عادی در افراد مبتلا به PKU (در سنین مختلف) که تحت درمان نیستند.

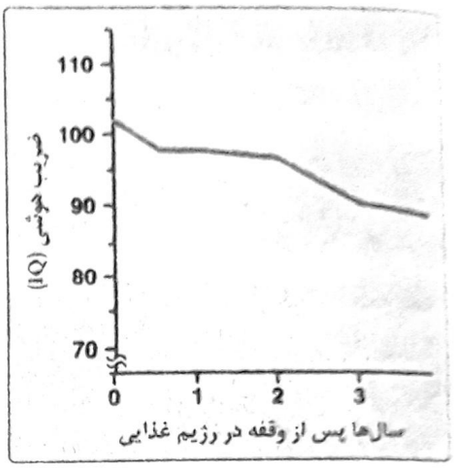
■ **تولید کم رنگدانه (هیپوپیگمانتاسیون) (Hypopigmentation):** بیماران مبتلا به **فنیل‌کتونوری (PKU)** اغلب اوقات در ساخت رنگدانه نقص دارند (دارای موی بور، رنگ پوست روشن و چشمان آبی می‌باشند). هیدروکسیله شدن تیروزین توسط **تیروزیناز** که اولین مرحله در ساخت رنگدانه **ملانین** می‌باشد، به علت میزان بالای فنیل‌آلانین که در افراد مبتلا به PKU وجود دارد، تحت تأثیر مهار رقابتی قرار می‌گیرد.

۲. غربالگری و تشخیص نوزادان مبتلا به PKU (Neonatal screening and diagnosis of PKU): درمان زودهنگام **فنیل‌کتونوری** (PKU) به علت وجود روش‌های درمانی از طریق رژیم غذایی اهمیت زیادی دارد. به دلیل عدم وجود علائم بارز بیماری در نوزادان، انجام تست‌های آزمایشگاهی مرتبط با سطح فنیل‌آلانین خون اجباری می‌باشد. اغلب اوقات بلافاصله پس از تولد سطح فنیل‌آلانین در خون نوزادان، طبیعی است زیرا میزان بالای فنیل‌آلانین در خون آنها توسط مادر از طریق جفت پاکسازی می‌شود. حتی ممکن است نوزاد مبتلا به بیماری تا ۲۴-۴۸ ساعت پس از این که با پروتئین تغذیه شد، باز هم دارای میزان طبیعی از فنیل‌آلانین باشد. بنابراین تست‌های غربالگری معمولاً پس از این دوره زمانی صورت می‌گیرد تا از بروز نتیجه منفی کاذب جلوگیری شود. در مورد نوزادانی که جواب تست غربالگری آنها مثبت باشد، تشخیص بیماری طی اندازه‌گیری کمّی سطح فنیل‌آلانین قطعی می‌شود.

۳. تشخیص PKU قبل از تولد (Prenatal diagnosis of PKU): فنیل‌کتونوری (PKU) کلاسیک به گروهی از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که به دنبال یکی از صدها جهش متفاوت در ژنی که *فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز (PAH)* را کد می‌کند، رخ می‌دهند. توزیع فراوانی هر یک از جهش‌ها در جمعیت‌های گوناگن، با هم متفاوت است. این عارضه اغلب به صورت هتروزیگوت دوگانه[1] می‌باشد که ژن مربوط به **PAH** در هر یک از آلل‌ها دارای جهش‌های متفاوت است. با وجود همهٔ این پیچیدگی‌ها، تشخیص قبل از تولد این بیماری امکان‌پذیر می‌باشد (ر.ک به صفحه ۷۴۴).

۴. درمان PKU (Treatment of PKU): اغلب پروتئین‌های طبیعی دارای فنیل‌آلانین هستند، در حالی که برآوردن نیاز پروتئین بدن فقط از طریق رژیم غذایی عادی (بدون دریافت بیش از حد فنیل‌آلانین)

1- Doubly heterozygous



شکل ۱۹-۲۰
تغییرات رخ داده در تست‌های ضریب هوشی (IQ) پس از وقفه در رژیم غذایی کم فنیل‌آلانین در بیماران مبتلا به PKU.

ممکن نیست بنابراین برای این که سطح فنیل‌آلانین در خون افراد مبتلا به **PKU** در محدوده طبیعی نگهداشته شود می‌توان از اسیدهای آمینهٔ ساختگی که میزان فنیل‌آلانینشان کم است و در کنار آن از برخی از غذاهای طبیعی (مانند میوه‌ها، سبزیجات و غلات خاص) که میزان فنیل‌آلانین کمی دارند، استفاده کرد. میزان مصرف با توجه به تحمل هر فرد، که با اندازه‌گیری سطح فنیل‌آلانین در خون تعیین می‌شود، تنظیم می‌گردد. هر چه درمان زودتر آغاز شود آسیب‌های جدی عصبی، بیشتر قابل پیشگیری خواهند بود. [توجه: برای جلوگیری از **عقب‌ماندگی ذهنی**، درمان باید از ۱۰-۷ روز اول زندگی آغاز شود.] به دلیل آن که فنیل‌آلانین یک اسید آمینهٔ ضروری می‌باشد، اگر درمان بیش از حد انجام شود سطح فنیل‌آلانین در خون کاهش می‌یابد و به دنبال آن کاهش رشد و علائم عصبی بروز پیدا خواهند کرد. در بیماران مبتلا به **PKU**، تیروزین نمی‌تواند از فنیل‌آلانین ساخته شود و بنابراین برای این افراد تیروزین یک **اسید آمینه ضروری** به حساب می‌آید و باید از طریق رژیم غذایی تأمین گردد. در سنین کمتر از ۸ سال، اگر در مصرف رژیم غذایی با محدودیت فنیل‌آلانین (**مترجم: باید مصرف فنیل‌آلانین محاسبه و به صورت محاسبه شده و در یک محدودهٔ درست مورد استفاده قرار گیرد.**)[1] وقفه‌ای ایجاد شود، منجر به عملکرد ضعیف فرد در تست‌های ضریب هوشی (IQ) می‌شود. بیماران بزرگسال مبتلا به **PKU** هم پس از وقفه در رژیم غذایی خود، در تست‌های ضریب هوشی (IQ) دچار تنزل خواهند شد (ر.ک به شکل ۱۹-۲۰). بنابراین توصیه می‌شود که افراد مبتلا به **PKU** در سراسر عمر خود، مصرف فنیل‌آلانین را در رژیم غذایی خود محدود کنند. [توجه: به افراد مبتلا به **PKU** توصیه می‌شود که از مصرف **آسپارتام** که یک شیرین‌کننده مصنوعی حاوی فنیل‌آلانین می‌باشد، خودداری کنند.]

۵. **فنیل‌کتونوری مادری (Maternal PKU).** اگر زن مبتلا به **فنیل‌کتونوری** که از رژیم غذایی کم فنیل‌آلانین استفاده نمی‌کند، باردار شود نوزاد وی تحت اثر سندروم فنیل‌کتونوری مادری قرار می‌گیرد. سطح بالای فنیل‌آلانین در خون مادر منجر به کوچکی مغز (**میکروسفالی**)، **عقب‌ماندگی ذهنی** و **ناهنجاری قلبی مادرزادی** در جنین می‌شود، در واقع فنیل‌آلانین به عنوان یک تراتوژن به حساب می‌آید. برخی از این پاسخ‌های تکاملی به میزان بالای فنیل‌آلانین، در طی ماه‌های اول بارداری ایجاد می‌شوند، بنابراین مراقبت‌های مربوط به رژیم غذایی مادر برای تنظیم سطح فنیل‌آلانین در خون باید قبل از بارداری آغاز شود و در طی آن نیز ادامه داشته باشد.

1- Phenyalanine-restricted

ب. بیماری ادرار شربت افرا

B. Maple syrup urine disease

بیماری ادرار شربت افرا (MSUD) یک عارضه‌ای نادر (۱ در ۱۸۵ هزار نفر) اتوزومی مغلوب است که به دنبال نقص نسبی یا کامل در آنزیم **آلفا کتواسیدهای شاخه‌دار دهیدروژناز** ایجاد می‌شود. این آنزیم، لوسین، ایزولوسین و والین را دکربوکسیله می‌کند (ر.ک به شکل ۱۰-۲۰). حال این اسیدهای آمینه و سایر آلفاکتواسیدهای مربوط به آن‌ها در خون تجمع پیدا می‌کنند و با اثرات سمی خود عملکرد مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از جمله علائم این بیماری شامل، مشکلات تغذیه‌ای، استفراغ، از دست دادن آب بدن (**دهیدراته‌شدن**[1])، **اسیدوز متابولیک شدید** و در نهایت احساس بوی شربت افرا در ادرار بیمار می‌باشد. اگر این بیماری درمان نشود منجر به **عقب‌ماندگی ذهنی، ناتوانی جسمی** و یا حتی مرگ می‌گردد.

۱. **طبقه‌بندی (Classification)**: عبارت **بیماری ادرار شربت افرا** خود شامل نوع کلاسیک و چندین نوع مختلف دیگر می‌باشد. شکل کلاسیک، شایع‌ترین نوع MSUD است. در گلبول‌های سفید[2] و یا فیبروبلاست‌های پوست کشت یافته که مربوط به این بیماران است، فعالیت آنزیم **آلفا -کتواسیدهای شاخه‌دار هیدروژناز** بسیار کم است و یا این که هیچ فعالیتی از این آنزیم مشاهده نمی‌گردد. نوزادان مبتلا به MSUD در همان روزهای اول زندگی علائم این بیماری را بروز می‌دهند. اگر تشخیص و درمان صورت نگیرد، MSUD در هفته‌های اول زندگی می‌تواند منجر به مرگ شود. بیماران مبتلا به نوع متوسط، فعالیت آنزیمی زیادتری دارند (تقریباً ۱۵٪-۳٪ حد طبیعی). علائم این نوع MSUD خفیف‌تر است و زمان آغاز علائم از دوران نوزادی تا بزرگسالی می‌باشد. نوعی دیگری از این بیماری وابسته به تیامین است و نادر می‌باشد. اگر بیماران مبتلا به این نوع MSUD دوز فراوان این ویتامین را دریافت کنند، فعالیت آنزیمی **آلفاکتواسیدهای شاخه‌دار دهیدروژناز** در آن‌ها زیاد می‌شود و به حد طبیعی خود می‌رسد.

۲. **غربالگری و تشخیص (Screening and diagnosis)**: مانند آن چه که در مورد PKU گفته شد، در این جا نیز تشخیص‌های قبل از تولد و غربالگری شیرخواران امکان‌پذیر است. بیشتر افراد مبتلا به این بیماری **هتروزیگوت مرکب**[3] می‌باشند.

۳. **درمان (Treatment)**: این بیماری را می‌توان با ترکیباتی که مقادیر

1- Dehydration
2- Leukocyte
3- Compound heterozygotes



شکل ۲۰-۲۰
بیمار مبتلا به زالی چشمی - پوستی که ابروها و مژه‌های وی سفید است.

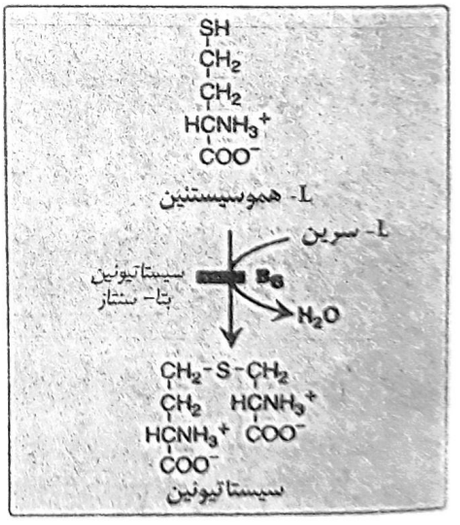
محدودی لوسین، ایزولوسین و والین دارند، درمان کرد. از این طریق اسیدهای آمینهٔ دارای زنجیره شاخه‌دار به میزان کافی برای رشد و تکامل نوزاد فراهم می‌شوند بدون آن که سطح آن‌ها از حد طبیعی فراتر رود و ایجاد حالت سمی کند. تشخیص زودهنگام و رژیم درمانی در طول زندگی برای رشد طبیعی کودکان مبتلا به **MSUD** الزامی می‌باشد. [توجه: اسیدهای آمینه دارای زنجیره شاخه‌دار در هنگام نیاز به سوخت و ساز، یک منبع انرژی مهم به حساب می‌آیند. در مواقع افزایش تجزیه پروتئین‌ها، افراد مبتلا به **MSUD** در معرض خطر عدم توانایی در جبران دوبارهٔ این اسیدهای آمینه قرار می‌گیرند.]

ج. زالی (آلبینیسم) C. Albinism

زالی (آلبینیسم) به گروهی از اختلالات اشاره دارد که در آن، اختلال در متابولیسم تیروزین منجر به نقص در تولید ملانین می‌شود. این اختلالات منجر به کاهش جزئی و یا کلی رنگدانه‌های پوست، مو و چشم‌ها می‌گردند. زالی دارای اشکال گوناگون می‌باشد و از طریق یکی از این چند راه مختلف به ارث می‌رسد. اتوزوم مغلوب (نوع اولیه) اتوزوم غالب و وابسته به X. **زالی کامل** (که به آن **زالی چشمی - پوستی**[1] یا تیروزین منفی، هم می‌گویند) به علت نقص در ***تیروزیناز*** وابسته به مس ایجاد می‌شود و نتیجهٔ آن عدم حضور رنگدانه در چشم‌ها و مو و پوست در افراد مبتلا می‌باشد (ر.ک به شکل ۲۰-۲۰). این نوع، شدیدترین نوع زالی می‌باشد. علاوه بر تولید کم رنگدانه[2]، افراد مبتلا در بینایی خود نیز اختلال دارند و از نور می‌گریزند[3] (در مقابل نور خورشید اذیت می‌شوند)، در این افراد خطر ابتلا به سرطان پوست زیاد است.

د. هوموسیستینوری D. Homocystinuria

هوموسیستینوری (وجود هوموسیستئین در ادرار) شامل گروهی از اختلالات می‌باشد که در آن متابولیسم هوموسیستئین دچار نقص است. این بیماری به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. این عارضه با افزایش سطح متیونین و هوموسیستئین و کاهش سطح سیستئین در ادرار و پلاسما همراه است. شایع‌ترین علت ایجاد **هوموسیستینوری** نقصی در آنزیم **سیستاتیونین بتاسنتاز**[4] می‌باشد که این آنزیم هوموسیستئین را به **سیستاتیونین** تبدیل می‌کند (ر.ک به شکل ۲۱-۲۰). افراد هموزیگوت از جهت نقص در آنزیم **سیستاتیونین بتاسنتاز** دارای علائمی از جمله: **جابه‌جایی عدسی چشم**[5] ناهنجاری‌های اسکلتی، مستعد به تشکیل



شکل ۲۱-۲۰
نقص آنزیمی در هوموسیستینوری.

1- Oculocutaneous albinism
2- Hypopigmentation
3- Photophobia
4- Cystathionine β - synthase
5- Ectopia lentis

ترومبوز (تشکیل لخته خون)، **پوکی استخوان**[1] و علائم عصبی می‌باشند. برخی بیماران به تجویز خوراکی **پیریدوکسین**[2] (ویتامین B_6) که کوآنزیم **سیستاتیونین بتاسنتاز** است، پاسخ می‌دهند در حالی که در سایرین پاسخی مشاهده نمی‌شود. به طور معمول در افرادی که به ویتامین B_6 پاسخ می‌دهند نسبت به افرادی که پاسخ نمی‌دهند علائم بیماری خفیف‌تر است و همچنین در این افراد، بیماری دیرتر آغاز می‌گردد. درمان شامل محدودیت در مصرف متیونین و تجویز مکمل‌های غذایی B_6، B_{12} و فولات می‌باشد.

E. Alkaptonuria (Alcaptonuria) هـ. آلکاپتونوری

آلکاپتونوری یک بیماری متابولیکی نادر است که به دنبال نقص در آنزیم **هموژنتسیک اسید اکسیداز**[3] رخ می‌دهد و منجر به تجمع **اسید هموژنتسیک** می‌گردد. (مترجم: **این اسید یک مشتق آلکاپتول می‌باشد و لذا وجود آن در ادرار را آلکاپتونوری گویند**). [توجه: این واکنش در مسیر تجزیه‌ای تیروزین صورت می‌گیرد، ر.ک به صفحه ۴۳۴]. این بیماری سه علامت بارز دارد: **اسیدوری**[4] (سطح **اسید هموژنتسیک** در ادرار این افراد افزایش پیدا می‌کند و در صورت نگهداشتن ادرار، این ماده اکسید شده و رنگ ادرار تیره می‌گردد. ر.ک شکل الف ۲۲-۲۰). **آرتریت مفاصل**[5] بزرگ و تجمع رنگدانه‌های سیاه در غضروف و بافت‌های کلاژن‌دار (ر.ک به شکل ب۲۲-۲۰). بیماران مبتلا به آلکاپتونوری معمولاً تا ۴۰ سالگی از خود علامتی بروز نمی‌دهند. گاهی اوقات در نوزادان وجود لکه‌های تیرهٔ روی پوشک، نشانگر این بیماری است اما تا مراحل بعدی زندگی به طور معمول علائمی ندارند. مصرف رژیم غذایی که میزان پروتئین آن به ویژه فنیل‌آلانین و تیروزین کم باشد به کاهش سطح **اسید هوموژنتیسیک** و نیز کاهش رسوب رنگدانه در بافت‌های بدن کمک می‌کند. هر چند خود این بیماری زندگی افراد مبتلا را تهدید نمی‌کند اما آرتریت (التهاب مفاصل) مربوط به این بیماری، افراد بیمار را شدیداً زمین‌گیر می‌کند.



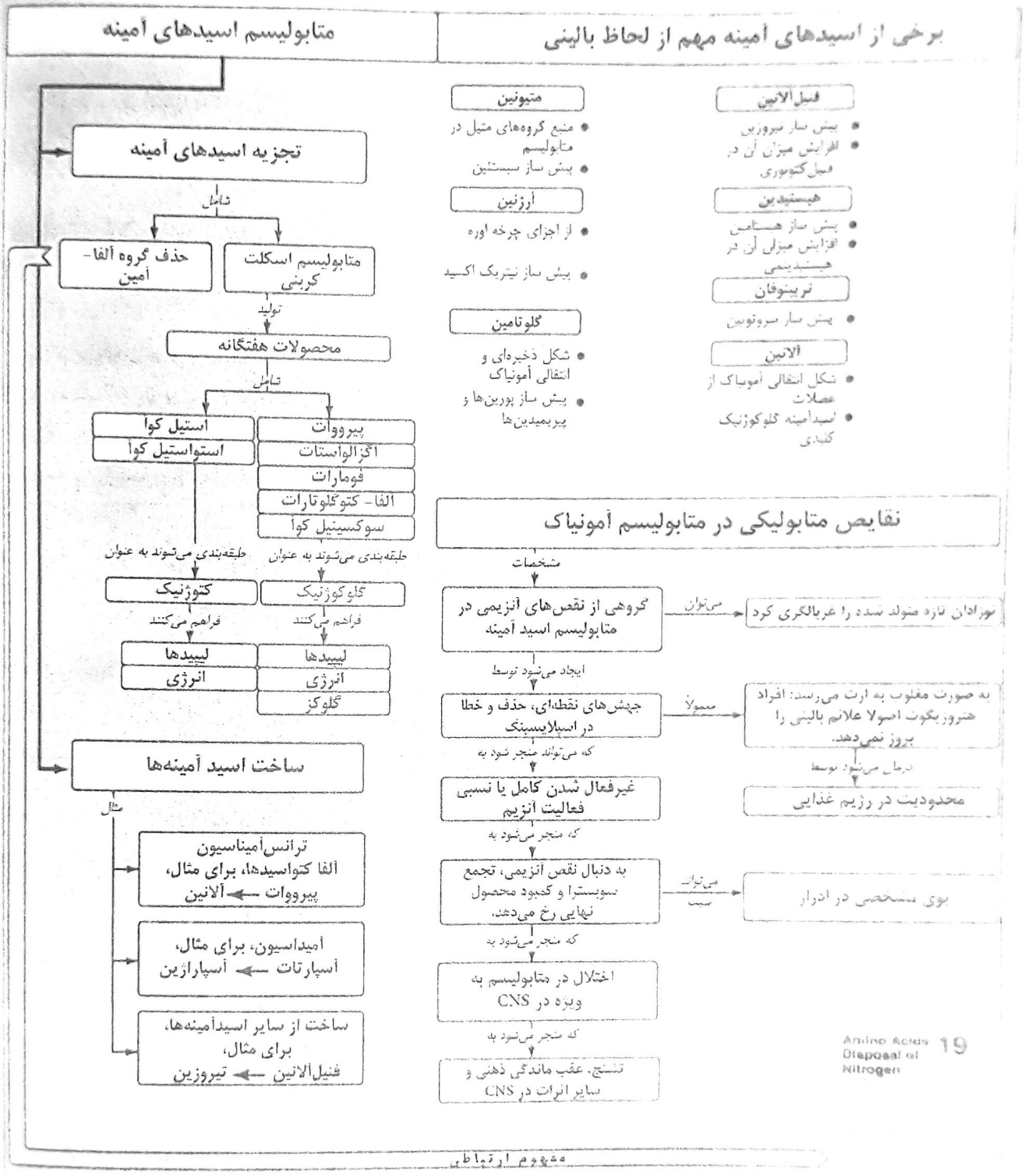
شکل ۲۲-۲۰
یک بیمار مبتلا به آلکاپتونوری. الف) ادرار. ب) ستون فقرات.

VII. CHAPTER SUMMARY VII. خلاصه فصل

اسیدهای آمینه‌ای که به دنبال تجزیه آن‌ها **پیرووات** و یا یکی از *مواد حد واسط در چرخه اسید تری کربوکسیلیک* یا **سیکل کربن حاصل شوند به اسیدهای آمینه‌ای گلوکوژنیک** معروف می‌باشند (**ر.ک به شکل ۲۳-۲۰**).

1- Osteoporosis
2- Pyridoxine
3- Homogentisic acid oxidase
4- Homogentisic aciduria
5- Arthritis

برها می‌توانند باعث تولید خالص **گلوکز** در **کبد** و **کلیه** شوند. اسیدهای آمینهٔ گلوتامین، گلوتامات، پرولین، آرژینین، هیستیدین، آلانین، سرین، گلیسین، سیستئین، متیونین، والین، ترئونین، آسپارتات و آسپاراژین منحصراً **گلوکوژنیک** می‌باشند. اسیدهای آمینه‌ای که طی تجزیه آن‌ها **استواستات** و یا یکی از پیش‌سازهای آن، **استیل کوآنزیم آ (CoA)** و یا **استواستیل کوآ** تولید گردند **کتوژنیک** نامیده می‌شوند. لوسین و لیزین منحصراً کتوژنیک می‌باشند. اسیدهای آمینهٔ تیروزین، فنیل‌آلانین، تریپتوفان و ایزولوسین هم گلوکوژنیک و هم کتوژنیک می‌باشند. **اسیدهای آمینهٔ غیرضروری** در بدن هم می‌توانند از مواد حد واسط متابولیکی و هم از اسکلت کربنی اسیدهای آمینهٔ ضروری ساخته شوند. **اسیدهای آمینهٔ ضروری** ضرورتاً باید از **رژیم غذایی** به دست آیند. اسیدهای آمینهٔ ضروری شامل: هیستیدین، متیونین، ترئونین، والین، ایزولوسین، فنیل‌آلانین، تریپتوفان، لوسین و لیزین می‌باشند. **فنیل‌کتونوری (PKU)** بیماری ای است که به دنبال نقص در آنزیم **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** رخ می‌دهد، آنزیمی که منجر به تبدیل فنیل‌آلانین به تیروزین می‌شود. **هیپرفنیل‌آلانینمی (مترجم: افزایش phe در خون)** ممکن است به دنبال نقص در آنزیم‌هایی رخ دهد که مسئول ساخت یا کاهش کوآنزیم هیدروکسیلازها، مانند **تتراهیدروبیوپترین** باشند. بیماران مبتلا به PKU که تحت درمان نباشند از **عقب‌ماندگی ذهنی**، اختلال در راه رفتن و تکلم، **تشنج**، **بیش‌فعالی**، **رعشه**، **کوچکی مغز** (میکروسفالی) اختلالات رشدی و سرانجام بویی خاص در ادرار رنج می‌برند. درمان این افراد، شامل کنترل میزان فنیل‌آلانین در رژیم غذایی می‌باشد. باید توجه کرد که در بیماران مبتلا به **PKU**، تیروزین به عنوان یک اسید آمینه ضروری مطرح است. **بیماری ادرار شربت افرا (MSUD)** یک اختلال اتوزوم مغلوب می‌باشد که **نقص** کلی یا نسبی در **آلفا کتواسید شاخه‌دار دهیدروژناز**، وجود دارد. آنزیمی که **لوسین**، **ایزولوسین** و **والین** را دکربوکسیله می‌کند. علائم بیماری شامل، مشکلات تغذیه‌ای، استفراغ، از دست رفتن آب بدن (دهیدراته‌شدن)، اسیدوز متابولیک شدید و بوی خاص ادرار می‌باشد. در بیماران درمان نشده، بیماری منجر به **عقب‌افتادگی ذهنی**، ناتوانی‌های جسمی و مرگ می‌شود. درمان افراد مبتلا به **MSUD** از طریق ترکیباتی است که میزان اسید آمینه‌های لوسین، ایزولوسین و والین در آن‌ها محدود شده است، صورت می‌گیرد. سایر بیماری‌های ژنتیکی مهم که در ارتباط با متابولیسم اسیدهای آمینه هستند، عبارتند از: **زالی (آلبینیسم)**، **هوموسیستینوری**، **نقص در متیل مالونیل کوآ موتاز**، **آلکاپتونوری**، **هیستیدینمی**، **سیستاتیونینمی** و **تیروزینمی** می‌باشد.


متابولیسم اسیدهای آمینه
برخی از اسیدهای آمینه مهم از لحاظ بالینی
فنیل‌آلانین
• پیش ساز تیروزین
• افزایش میزان آن در فنیل‌کتونوری
هیستیدین
• پیش ساز هیستامین
• افزایش میزان آن در هیستیدینمی
تریپتوفان
• پیش ساز سروتونین
آلانین
• شکل انتقالی آمونیاک از عضلات
• اسیدآمینه گلوکوژنیک کلیدی
متیونین
• منبع گروه‌های متیل در متابولیسم
• پیش ساز سیستئین
آرژنین
• از اجزای چرخه اوره
• پیش ساز نیتریک اکسید
گلوتامین
• شکل ذخیره‌ای و انتقالی آمونیاک
• پیش ساز پورین‌ها و پیریمیدین‌ها
تجزیه اسیدهای آمینه
شامل
حذف گروه آلفا- آمین
متابولیسم اسکلت کربنی
تولید
محصولات هفتگانه
شامل
پیروووات
اگزالواستات
فومارات
الفا- کتوگلوتارات
سوکسینیل کوآ
استیل کوا
استواستیل کوآ
طبقه‌بندی می‌شوند به عنوان
گلوکوژنیک
کتوژنیک
فراهم می‌کنند
لیپیدها
انرژی
گلوکز
لیپیدها
انرژی
ساخت اسید آمینه‌ها
مثال
ترانس‌آمیناسیون
الفا کتواسیدها، برای مثال،
پیروووات ← آلانین
آمیداسیون، برای مثال،
آسپارتات ← آسپارازین
ساخت از سایر اسیدآمینه‌ها،
برای مثال،
فنیل‌آلانین ← تیروزین
نقایص متابولیکی در متابولیسم آمونیاک
مشخصات
گروهی از نقص‌های آنزیمی در متابولیسم اسید آمینه
می‌توان
نوزادان تازه متولد شده را غربالگری کرد
ایجاد می‌شود توسط
جهش‌های نقطه‌ای، حذف و خطا در اسیلایسینگ
معمولاً
به صورت مغلوب به ارث می‌رسند: افراد هتروزیگوت اصولاً علائم بالینی را بروز نمی‌دهند.
که می‌تواند منجر شود به
غیرفعال شدن کامل یا نسبی فعالیت آنزیم
درمان می‌شود توسط
محدودیت در رژیم غذایی
که منجر می‌شود به
به دنبال نقص آنزیمی، تجمع سوبسترا و کمبود محصول نهایی رخ می‌دهد.
می‌تواند سبب
بروز مشخص در ادرار
که منجر می‌شود به
اختلال در متابولیسم به ویژه در CNS
که منجر می‌شود به
تشنج، عقب ماندگی ذهنی و سایر اثرات در CNS
Amino Acids: Disposal of Nitrogen 19
مفهوم ارتباطی

سؤالات درسی Study Questions

گزینه صحیح را انتخاب کنید.

۲۰-۱. کدام گزینهٔ زیر در مورد اسیدهای آمینه صحیح می‌باشد؟

الف) افزایش گلوکونئوژنز از اسیدهای آمینه منجر به کاهش تولید ادرار می‌شود.

ب) همه اسیدهای آمینهٔ ضروری، گلوکوژنیک می‌باشند.

ج) اورنی‌تین و سیترولین در پروتئین‌های بافتی یافت می‌شوند.

د) هنگامی که رژیم غذایی مصرفی فردی از نظر متیونین به شدت محدود شده باشد، اسید آمینه سیستیئین برای وی ضروری به حساب می‌آید.

ه) هنگامی که رژیم غذایی از نظر منابع تیروزین کافی باشد، فنیل‌آلانین دیگر اسید آمینه ضروری نیست.

پاسخ صحیح د) متیونین پیش‌ساز سیستئین است. افزایش اسید آمینه گلوکوژنیک در دسترس که از تجزیه پروتئین‌های بدن حاصل شده مرتبط است با افزایش تولید آمونیوم و افزایش تولید ادرار. اسیدهای آمینهٔ ضروری لوسین و لیزین کتوژنیک می‌باشند. اسیدهای آمینهٔ اورنی‌تین و سیترولین ماده حد واسط در چرخه اوره هستند اما در پروتئین‌های بافتی یافت نمی‌شوند. زیرا برای آن‌ها هیچ کدونی وجود ندارد. بدون توجه به سطح و غلظت تیروزین، فنیل‌آلانین اسید آمینه ضروری می‌باشد.

۲۰-۲. کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد یک نوزاد پسر یک هفته‌ای که مبتلا به فنیل‌کتونوری (PKU) تشخیص داده نشده، می‌باشد صحیح است؟

الف) تیروزین برای نوزاد اسید آمینه غیرضروری می‌باشد.

ب) در ادرار نوزاد فنیل‌آلانین زیادی وجود دارد.

ج) درمان وی باید طی یک سال اول زندگی آغاز شود.

د) رژیم غذایی بدون فنیل‌آلانین باید فوراً آغاز شود.

ه) هنگامی که نوزاد به سن بزرگسالی می‌رسد توصیه می‌شود که رژیم غذایی وی متوقف شود.

پاسخ صحیح ب) فنیل‌لاکتات، فنیل‌استات و فنیل‌پیرووات که در حالت طبیعی به علت فعالیت فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز به میزان قابل توجهی تولید نمی‌گردند در صورت بروز PKU افزایش پیدا می‌کنند و در ادرار مشاهده می‌شوند. در بیماران مبتلا به PKU، تیروزین نمی‌تواند از فنیل‌آلانین ساخته شود پس تیروزین اسید آمینه ضروری به حساب آمده و باید از طریق رژیم غذایی دریافت شود. برای جلوگیری از بروز عقب‌ماندگی ذهنی در نوزاد، درمان باید طی ۱۰-۷ روز اول زندگی آغاز شود. قطع رژیم غذایی خاص که فنیل‌آلانین در آن محدود است، قبل از ۸ سالگی منجر به عملکرد ضعیف فرد در تست‌های ضریب هوشی (IQ) می‌شود. پس از وقفه در رژیم غذایی در بیماران بزرگسال مبتلا، کاهش دقت و سرعت پردازش ذهنی، پدیدار می‌شود. بنابراین حفظ رژیم غذایی که فنیل‌آلانین در آن محدود است، در سراسر عمر به افراد مبتلا به PKU توصیه می‌شود.

۳-۲. یک پسر بچه ۴ ساله که فرزند زوجی است که با هم خویشاوند درجه اول می‌باشد، دچار تیرگی ادرار شده و در صورت نگهداشتن ادرار، رنگ ادرار وی تقریباً سیاه می‌شود. علائم بالینی دیگری در وی مشاهده نمی‌شود و رشد و تکامل وی نیز طبیعی است. فرزند دیگری این خانواده نیز سالم می‌باشد کدام یک از موارد زیر در این بیمار افزایش یافته است؟

الف) متیل مالونات

ب) هموژنتیسات

ج) فنیل پیرووات

د) آلفا -کتووالرات

ه) هوموسیستئین

پاسخ صحیح ب) آلکاپتونوری بیماری متابولیکی نادری است که به علت نقص در اسید هموژنتیسیک اکسیداز رخ می‌دهد و منجر به تجمع اسید هموژنتیسیک در ادرار می‌گردد. اکسیدشدن این ماده علت تیرگی ادرار بیماران در صورت نگهداری آن می‌باشد. افزایش متیل مالونات (به دنبال نقص متیل مالونیل کوآموتاز)، فنیل پیرووات (به دنبال نقص در فنیل آلانین هیدروکسیلاز)، آلفاکتوایزووالرات (به دنبال نقص در آلفاکتواسیدهای شاخه‌دار دهیدروژناز)، هوموسیستئین (به علت نقص در سیستاتیونین بتاسنتاز) با کودک سالمی که دچار تیرگی ادرار شده، مطابقت ندارند.

۴-۲۰. کدام آنزیم‌ها در هوموسیستونوری، متیل مالونیک اسیدوری، MSUD، زالی چشمی - پوستی و PKU دچار نقص می‌باشند؟

پاسخ صحیح) در هوموسیستونوری آنزیم سیستاتیونین بتاسنتاز، در متیل مالونیک اسیدوری آنزیم متیل مالونیل کوآموتاز، در MSUD آنزیم آلفاکتواسید شاخه‌دار دهیدروژناز، در زالی چشمی - پوستی آنزیم تیروزیناز و در PKU آنزیم فینل آلانین هیدروکسیلاز. [توجه: نقص در آنزیم دی هیدروپترین ردوکتاز و یا هر آنزیمی که برای ساخت BH_4 لازم است، منجر به هیپرفنیل آلانینمی می‌شود.]

۲۱

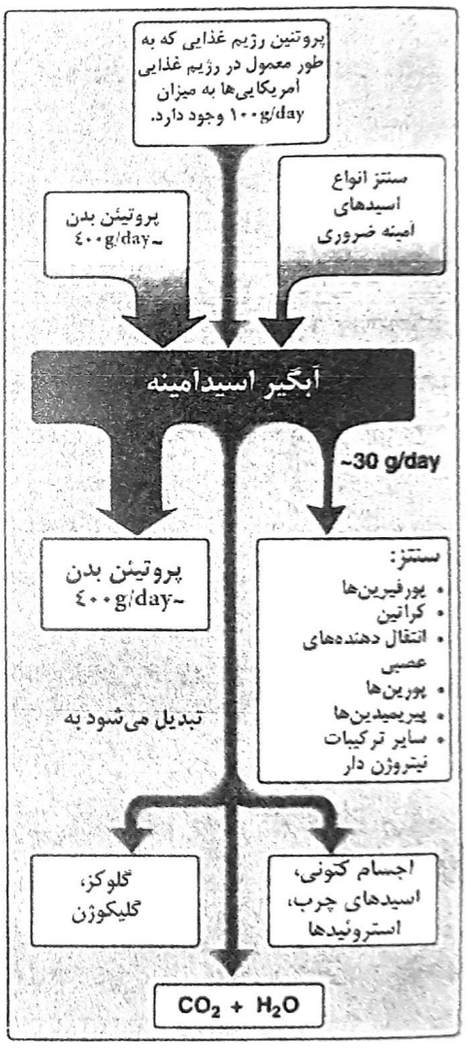
تبدیل اسیدهای آمینه به محصولات تخصص یافته

Conversion of amino acids to specialized products

فاطمه علمی

I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

اسید آمینه‌ها علاوه بر این که به عنوان واحد ساختمانی پروتئین‌ها عمل می‌کنند، **پیش‌ساز بسیاری از ترکیبات نیتروژن‌داری**[1] هستند که عملکرد فیزیولوژیکی مهمی دارند (شکل ۱-۲۱). این مولکول‌ها شامل پورفیرین‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی[2]، هورمون‌ها، پورین‌ها و پیریمیدین‌ها هستند.

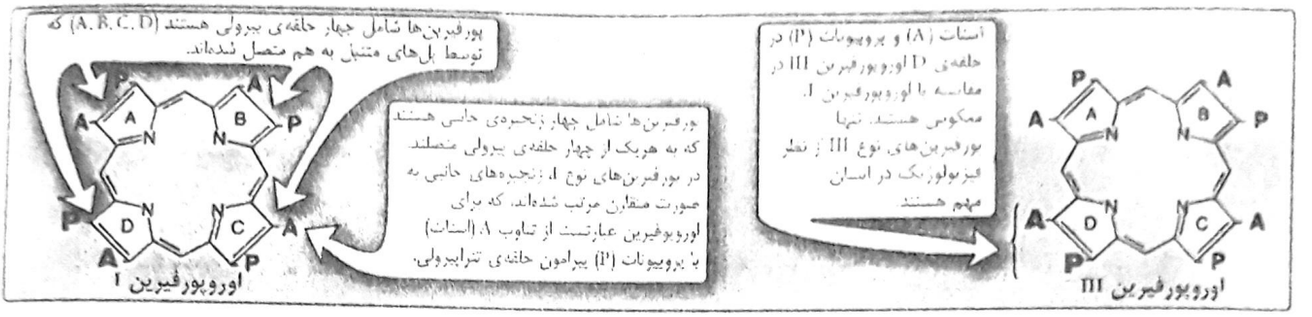


شکل ۱-۲۱
اسیدهای آمینه پیش‌ساز ترکیبات نیتروژن‌دار هستند.

II. متابولیسم پورفیرین — II. PORPHYRIN METABOLISM

پورفیرین‌ها ترکیبات حلقوی هستند که به سهولت به یون‌های فلزی –معمولاً Fe^{2+} یا Fe^{3+} متصل می‌شوند. متداول‌ترین **متالوپورفیرین** در انسان **هِم (Heme)** است که از یک یون **آهن فرو** (Fe^{2+}) تشکیل شده است که در مرکز حلقهٔ تتراپیرولی پروتوپورفیرین IX قرار گرفته است (ر.ک به صفحهٔ ۴۵۱). **هم**، گروه پروستتیک **(مترجم: جزء غیر پروتئینی یک پروتئین مرکب ناهمگون)** هموگلوبین (Hb)، میوگلوبین (Mb)، سیتوکروم‌ها (Cyt)، *کاتالاز*، *نیتریک اکساید سنتاز* (NOS) و *پراکسیداز* است. این **هِم (Heme) پروتئین‌ها**، سریعاً سنتز شده و تجزیه می‌شوند. مثلاً، روزانه ۷-۶ گرم هموگلوبین سنتز می‌شود تا جایگزین هِم (Heme) از دست رفته، طی گردش طبیعی گلبول‌های قرمز شود. سنتز و تجزیهٔ پورفیرین‌های مربوطه و استفادهٔ مجدد از یون‌های آهن متصل به این ترکیبات، هماهنگ با گردش **هِم (Heme) پروتئین‌ها** (یا پروتئین‌های هِم‌دار) صورت می‌گیرد.

1- As precursors of nitrogen-containing compounds
2- Neurotransmitter



شکل ۲-۲۱

ساختار اوروپورفیرین I و اوروپورفیرین III. A = استات و P = پروپیونات.

الف. ساختار پورفیرین‌ها A. Structure of porphyrins

پورفیرین‌ها مولکول‌های حلقوی هستند که در اثر اتصال چهار حلقهٔ پیرولی از طریق پیوندهای متنیل تشکیل شده‌اند (شکل ۲-۲۱). سه ویژگی ساختاری این مولکول‌ها برای فهم اهمیت پزشکی آنها مناسب است.

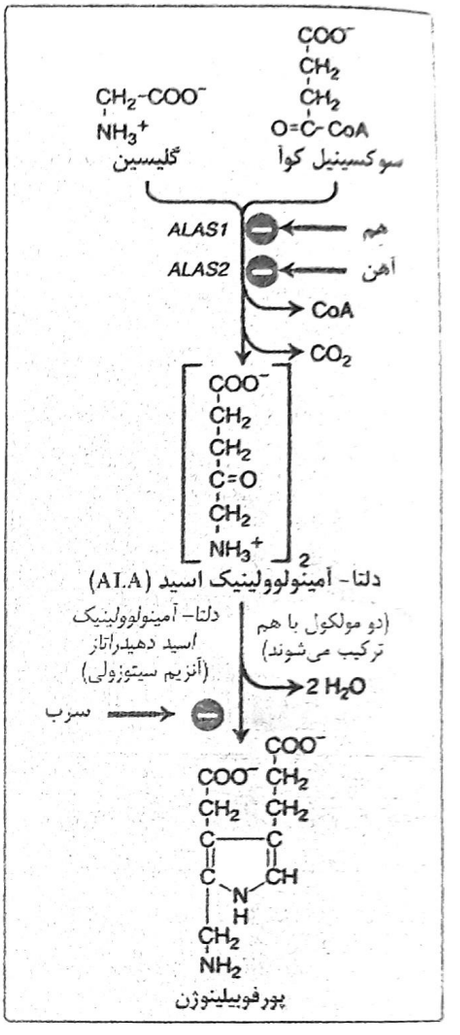
۱. زنجیره‌های جانبی (Side chains): پورفیرین‌های مختلف در ماهیت **زنجیره‌های جانبی** متصل به هر یک از چهار حلقهٔ پیرولی تفاوت دارند. **اوروپورفیرین** شامل **زنجیره‌های جانبی** استات ($-CH_2-COO^-$) و **پروپیونات** ($-CH_2-CH_2-COO^-$) است، **کوپروپورفیرین** شامل گروه‌های متیل ($-CH_3$) و پروپیونات است و **پروتوپورفیرین** IX (و هِم) شامل گروه‌های وینیل ($-CH=CH_2$)، متیل و **پروپیونات** است. [توجه: گروه‌های متیل و وینیل به ترتیب از دکربوکسیلاسیون **زنجیره‌های جانبی** استات و **پروپیونات** تشکیل شده‌اند.]

۲. توزیع زنجیره‌های جانبی (Distribution of side chains): زنجیره‌های جانبی **پورفیرین** می‌توانند به چهار شکل مختلف، اطراف هستهٔ تتراپیرولی قرار گیرند که با اعداد رومی I تا IV مشخص می‌شوند، تنها **پورفیرین‌های** نوع III، که دارای یک جانشینی نامتقارن روی حلقهٔ D هستند (ر.ک به شکل ۲-۲۱)، دارای اهمیت فیزیولوژیک در انسان هستند. [توجه: پروتوپورفیرین IX عضوی از مجموعهٔ فرم III است.]

۳. پورفیرینوژن‌ها (Porphyrinogens): این پیش‌سازهای **پورفیرین** (برای مثال، اوروپورفیرینوژن) از لحاظ شیمیایی احیا شده و بی‌رنگ هستند و به عنوان واسطه بین پورفوبیلینوژن و پروتوپورفیرین‌های رنگی احیا شده، در بیوسنتز هِم (Heme) عمل می‌کنند.

B. biosynthesis of heme ب. بیوسنتز هِم

محل‌های اصلی **بیوسنتز هِم، کبد**[1] که سنتز تعدادی از **پروتئین‌های هِم‌دار** را برعهده دارد (مخصوصاً پروتئین سیتوکروم P450) و **سلول‌های سازندهٔ گلبول‌های قرمز**[2] در **مغز استخوان**[3]، که در سنتز هموگلوبین فعال هستند، می‌باشد. [توجه: بیش از ۸۵٪ از سنتز کل **هِم‌ها** در بافت اریتروئید یا سازندهٔ گلبول قرمز اتفاق می‌افتد.] در کبد، میزان سنتز **هِم** بسیار متغیر است و به تغییرات منبع **هِم** سلولی، که در اثر نوسان میزان نیاز به **پروتئین هِم‌دار** ایجاد می‌شود، پاسخ می‌دهد. در مقابل، سنتز **هِم** در سلول‌های اریتروئید نسبتاً ثابت است و با میزان سرعت سنتز گلوبین متناسب است. نخستین مرحله و سه مرحلهٔ آخر واکنش **شکل‌گیری پورفیرین‌ها** در **میتوکندی** اتفاق می‌افتد، در حالی که مراحل میانی مسیر بیوسنتتیک، در **سیتوزول** رخ می‌دهد (ر.ک به شکل ۸-۲۱) [توجه: گلبول‌های قرمز بالغ فاقد میتوکندری بوده و قادر به سنتز **هِم** نیستند.]



شکل ۳-۲۱

مسیر سنتز پورفیرین: شکل‌گیری پورفوبیلینوژن. *ALAS* = *دلتا آمینولوولینیک اسید سنتاز* (ادامه آن در شکل‌های ۴-۲۱ و ۵-۲۱).

۱. تشکیل دلتا- آمینو لوولینیک اسید (Formation of (ALA)

(δ-aminolevulinic acid): تمامی اتم‌های کربن و نیتروژن مولکول پورفیرین توسط گلیسین (یک اسید آمینهٔ غیرضروری) و سوکسینیل کوآنزیم آ (یک مادهٔ حد واسط در چرخهٔ اسید سیتریک) فراهم می‌شود. این دو ماده در طی واکنشی که توسط *ALA سنتاز (ALAS)* (شکل ۳-۲۱) کاتالیز می‌شود، به شکل ALA تبدیل می‌شوند. این واکنش به پیریدوکسال فسفات (PLP) به عنوان کوآنزیم نیاز دارد و **مرحلهٔ** لازم و **کنترل‌کنندهٔ سرعت**[4] در بیوسنتز **پورفیرین** است. [توجه: دو ایزوفرم از *ALAS*، ۱ و ۲، وجود دارد که هر یک با مکانیسم متفاوتی کنترل می‌شوند، بافت اریتروئید فقط ***ALAS2***[5] را تولید می‌کند، که ژن مربوط به آن روی کروموزوم X قرار دارد. جهش‌های کاهش عملکرد در ***ALAS2*** سبب **کم‌خونی سیدروبلاستیک وابسته به X**[6] **(مترجم: کم خونی با گلبول‌های قرمز هسته‌دار که حاوی دانهٔ آهن در سیتوپلاسم می‌باشد) می‌شود.** [مترجم: **کم‌خونی سیدروبلاستیک گروهی از کم خونی‌هاست که با تظاهرات بالینی وسیع با تعداد زیادی از سیدروبلاست‌های حلقوی در مغز استخوان، اریتروپوئز (گلبول قرمزسازی) غیرمؤثر، مقادیر متنوعی از گلبول‌های قرمز هیپوکروم در جریان خون محیطی و معمولاً افزایش سطح آهن بافتی مشخص می‌شود**].

1- Liver
2- Erythrocyte-Producing cells
3- Bone marrow
4- Rate-limiting step
5- δ - Aminolevulinic acid synthase-2 (ALAS2)
6- X-linked sideroblastic anemia

■ **مهار محصولات نهایی ALAS1 توسط همین (End-product inhibition of ALAS1 by hemin:** هنگامی که تولید **پورفیرین** از میزان مفید قابل استفاده برای آپوپروتئین‌هایی که به آن نیاز دارند فراتر رود، **هِم**، انباشته شده و از طریق اکسیداسیون Fe^{2+} به Fe^{3+} به **هِمین** تبدیل می‌شود. **هِمین** از طریق کاهش سنتز آنزیم، سبب کاهش فعالیت *ALAS1* کبدی می‌شود. این کاهش سنتز آنزیم، از طریق مهار سنتز و استفاده از mRNA (هِم ثبات mRNA را کاهش می‌دهد) و همچنین از طریق مهار ورود میتوکندریایی آنزیم (مترجم: *ALAS2* **پس از سنتز باید وارد میتوکندری شود تا بتواند در سنتز هِم مشارکت کند**) صورت می‌گیرد. [توجه: در **سلول‌های اریتروئیدی**، ALAS2 از طریق در دسترس‌بودن آهن دیدن سلولی کنترل می‌شود].

■ **تأثیر داروها بر فعالیت ALA سنتاز (Effect of drugs on ALA synthase activity:** تجویز مقدار بسیار زیادی دارو سبب افزایش قابل توجهی در فعالیت ALAS1 کبدی می‌شود. این داروها توسط **سیستم سیتوکروم P450** مونواکسیژناز **میکروزومی** متابولیزه می‌شود که یک سیستم هِم پروتئین *اکسیداز* است که در کبد یافت می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۲۵۰). در پاسخ به این داروها، سنتز پروتئین‌های **سیتوکروم P450** افزایش یافته و مصرف هِم که جزئی از پروتئین‌های **سیتوکروم P450** است، زیاد می‌شود. این امر به نوبهٔ خود، سبب کاهش غلظت هِم در سلول‌های کبد می‌شود. غلظت پایین هِم داخل سلولی منجر به افزایش سنتز *ALAS1* (عدم مهار) می‌شود و به سرعت سبب افزایش متناظر سنتز ALA می‌گردد.

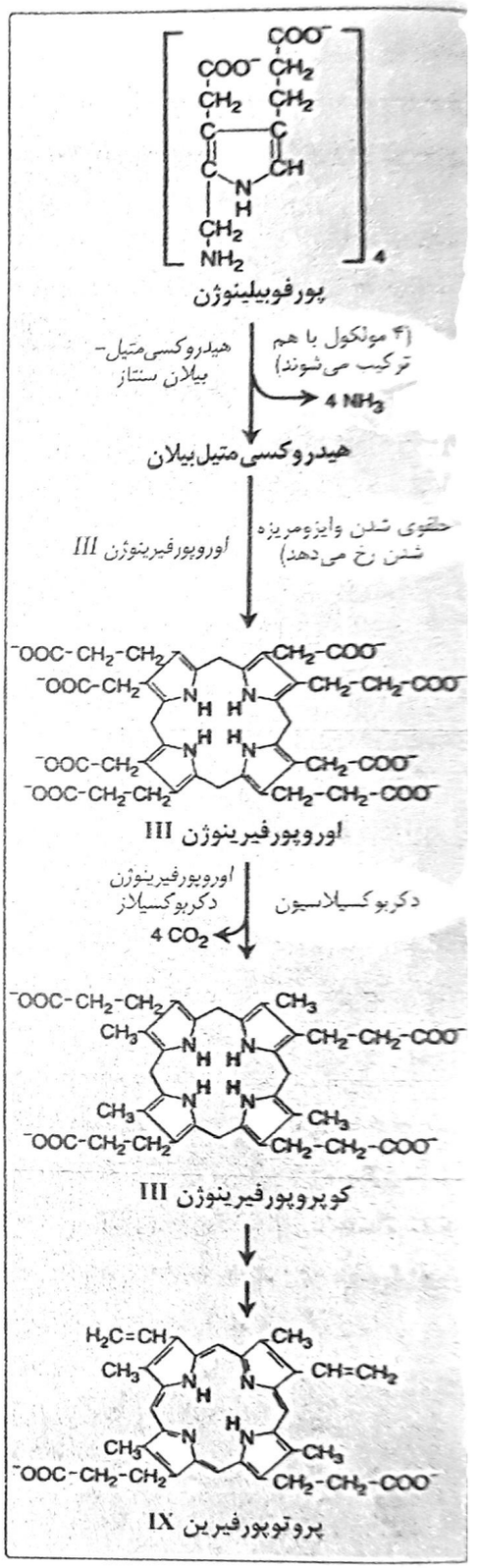
۲. **شکل‌گیری پورفوبیلینوژن (Formation of porphobilinogen:** در اثر ترکیب دو مولکول ALA توسط آنزیم *ALA* – دهیدراتاز حاوی روی "Zn" (**پورفوبیلینوژن سنتاز**)، صورت می‌گیرد که به اثر مهاری یون‌های سنگین فلزی، مثل سرب (Pb) که جایگزین روی (Zn) می‌شود، بسیار حساس است. (ر.ک به شکل ۳-۲۱). این مهار تا حدودی، مسئول بالارفتن ALA و کم خونی است که در **مسمومیت با سرب** (Pb)[1] دیده می‌شود.

۳. **شکل‌گیری اوروپورفیرینوژن (Formation of uroporphyrinogen:** ترکیب چهار مولکول **پورفوبیلینوژن** سبب تولید تتراپیرول خطی می‌شود. **هیدروکسی متیل‌بیلان**، توسط

1- lead poisoning

اوروپورفیبرینوژن III سنتاز، ایزومریزه و حلقوی شده و **اوروپورفیرینوژن III** نامتقارن را تولید می‌کند. گروه استات این تتراپیرول حلقوی دکربوکسیله شده و **کوپروپورفیرینوژن III** را تولید می‌کند (شکل ۴-۲۱). این واکنش‌ها در سیتوزول رخ می‌دهند.

۴. شکل‌گیری هِم (Formation of heme): کوپروپورفیرینوژن III به میتوکندری وارد شده و دو زنجیرهٔ جانبی پروپیونات به گروه‌های وینیل دکربوکسیله می‌شوند. گروه‌های وینیل، **پروتوپورفیرینوژن IX** که به **پروتوپورفیرین IX** اکسید شده است را می‌سازند. معرفی آهن (به صورت یون Fe^{2+}) به **پروتوپورفیرین IX** به صورت خود به خودی انجام می‌شود اما سرعت آن به وسیلهٔ ***فروشلاتاز*** تشدید می‌شود. این آنزیم که مشابه ***ALA دهیدراتاز*** است توسط سرب (Pb) مهار می‌شود (شکل ۵-۲۱).



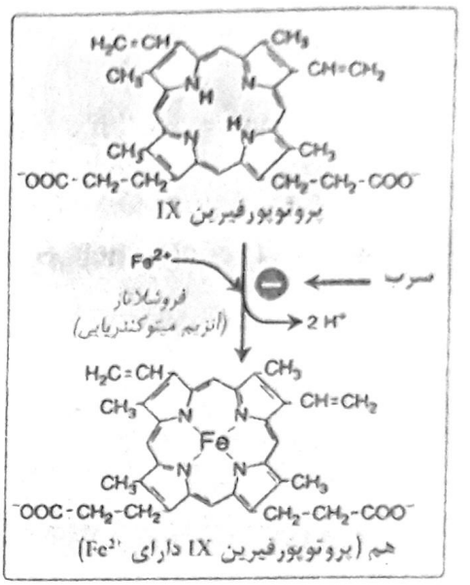
شکل ۳-۲۱
سیر سنتز پورفیرین: شکل‌گیری پروتوپورفیرین IX. (دنباله شکل ۳-۲۱)

ج. پورفیری C. Porphyria

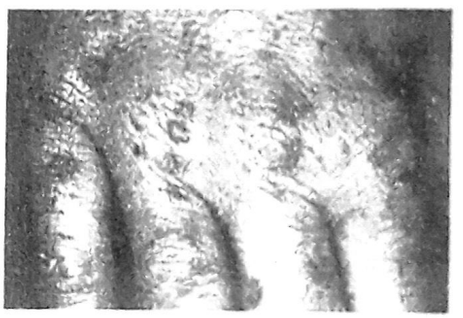
بیماری **پورفیری** نادر بوده و در اثر نقایص وراثتی (یا گاهی اوقات اکتسابی) در **سنتز هِم** به وجود می‌آید و موجب انباشتگی و افزایش ترشح **پورفیرین‌ها** یا پیش‌سازهای آنها می‌شود (ر.ک به شکل ۸-۲۱) [توجه: به جز چند استثناء، **پورفیری‌ها** به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسند.] جهش‌هایی که **پورفیری‌ها** را ایجاد می‌کنند، هتروژن هستند (همهٔ آنها در جایگاه یکسان DNA نیستند) و تقریباً هر خانوادهٔ مبتلا، جهش مخصوص خود را دارد. هر پورفیری موجب انباشته‌شدن الگوی خاصی از مواد حد واسط می‌شوند که در اثر کمبود یک آنزیم در مسیر سنتتیک **هِم** ایجاد شده است. [توجه: کلمهٔ **پورفیری**، به رنگ بنفش منسوب می‌شود که در اثر وجود **پورفیرین‌های** پیگمان یا رنگدانه مانند در ادرار برخی بیماران مبتلا به نقص در سنتز هِم ایجاد شده است].

۱. تظاهرات بالینی (Clinical manifestations): پورفیری‌ها بسته به این که نقص آنزیمی در سلول‌های اریتروپویتیک یا سازنده گلبول قرمز مغز استخوان رخ دهد یا در کبد، به دو گروه **اریتروپویتیک** و هپاتیک طبقه‌بندی می‌شوند. **پورفیری هپاتیک** نیز در ادامه به دو دستهٔ مزمن و حاد تقسیم می‌شود. به طور کلی، افراد مبتلا به نقص در آنزیم‌هایی که قبل از سنتز تتراپیرول‌ها قرار دارند، علائم عصبی روانی[1] و شکمی[2] بروز می‌دهند، در حالی که در افراد مبتلا به نقص در آنزیم‌هایی که سبب انباشته شدن مواد حد واسط تتراپیرول می‌شوند، حساسیت به نور دیده می‌شود. یعنی هنگامی که پوست آنها در معرض

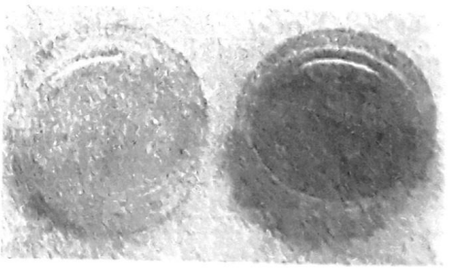
1- Neuropsychiatric
2- Abdominal signe



شکل ۵-۲۱
میسر سنتز پورفیرین: شکل‌گیری هم. (دنبالهٔ شکل‌های ۳-۲۱ و ۴-۲۱)



شکل ۶-۲۱
ضایعات پوستی در بیمار مبتلا به پورفیریا کوتانئاتاردا.



شکل ۷-۲۱
ادرار فرد مبتلا به پورفیریا کوتانه‌آ تاردا (راست) و ادرار بیماری با ترشح طبیعی پورفیرین (چپ)

نور مرئی قرار می‌گیرد، دچار خارش و سوختگی می‌شود. [توجه: حساسیت به نور یکی از عوارض **اکسیداسیون پورفیرینوژن‌های** بی‌رنگ به **پورفیرین‌های** رنگی است که مولکول‌های حساس به نوری هستند که گمان می‌شود در شکل‌گیری رادیکال‌های سوپراکسید، از اکسیژن، نقش دارند. این **گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر**[1] **(ROS)** می‌توانند به صورت اکسیداتیو، به غشاهای سلولی آسیب زده و موجب آزادشدن آنزیم‌های مخرب از لیزوزوم‌ها شوند.]

■ **پورفیری هپاتیک مزمن (Chronic hepatic porphyria)**: **پورفیری کوتانه‌آ تاردا**[2]، (مترجم: نوعی **پورفیری با حساسیت پوستی** است که سبب تاول‌های زخم‌دار، **افزایش رنگدانه در صورت و شاخی‌شدن پوست** می‌شود و **در اثر کاهش فعالیت آنزیم هم سنتتاز** به وجود می‌آید.) شایع‌ترین نوع این **پورفیری**، یک بیماری مزمن کبدی است. این بیماری همراه با نقص در آنزیم *اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز* است اما علائم بالینی این نقص آنزیمی، تحت تأثیر عوامل متعددی نظیر افزایش بار آهن کبدی، قرارگرفتن در معرض نور خورشید، خوردن الکل و وجود هپاتیت B و C یا ایدز است. شروع حملهٔ بالینی معمولاً در طول دههٔ چهارم یا پنجم زندگی اتفاق می‌افتد. انباشته‌شدن **پورفیرین** سبب بروز علائم پوستی (شکل ۶-۲۱) و قرمز تا قهوه‌ای شدن رنگ ادرار در نور طبیعی (شکل ۷-۲۱) و صورتی تا قرمزشدن رنگ ادرار در نور فلوئورسنت می‌شود.

■ **پورفیری هپاتیک حاد (Acute hepatic porphyrias)**: پورفیری حاد کبدی (نقص آنزیم *ALA دهیدراتاز*، **پورفیری متناوب حاد**[3]، **کوپروپورفیری وراثتی**[4] و **پورفیری واریگات**[5]) با حملات حاد گوارشی - روده‌ای، عصبی - روانی و علائم حرکتی که ممکن است با حساسیت به نور همراه باشد، مشخص می‌شود. **پورفیری‌هایی** نظیر **پورفیری متناوب حاد** که موجب انباشته‌شدن **ALA** و **پورفوبیلینوژن** می‌شوند، درد شکمی و اختلالات عصبی - روانی از گسترهٔ تشویش و نگرانی[6] تا هذیان و دیوانگی[7] را ایجاد می‌کنند. علائم **پورفیری حاد کبدی** اغلب در اثر تجویز داروهایی نظیر **باربیتورات‌ها**[8] و *اتانول* ایجاد می‌شود که این داروها سنتز سیستم سیتوکروم P450 میکروزومی، که حاوی **هم** بوده و در جهت

1- Reactive oxygen species
2- Porphyria cutanea tarda
3- Acute intermittent porphyria
4- Hereditary Coproporphyria
5- Variegate porphyria
6- Anxiety
7- Delirium
8- Barbiturate

اکسیداسیون دارو فعالیت می‌کند، را تحریک می‌کنند. این مسئله بیشتر سبب کاهش میزان هِم در دسترس می‌شود که آن هم به نوبهٔ خود، سنتز *ALAS1* را افزایش می‌دهد.

- **پورفیری‌های اریتروپویتیک (Erythropoietic porphyrias):** **پورفیری‌های اریتروپویتیک (پورفیری** اریتروپویتیک مادرزادی[1] و **پروتوپورفیری** اریتروپویتیک[2]) با جوش‌ها و تاول‌های پوستی که در اوایل کودکی بروز می‌کنند، مشخص می‌شوند. عوارض این بیماری‌ها شامل سیروز کبدی[3] و نارسایی کبدی پیشرونده[4] است.

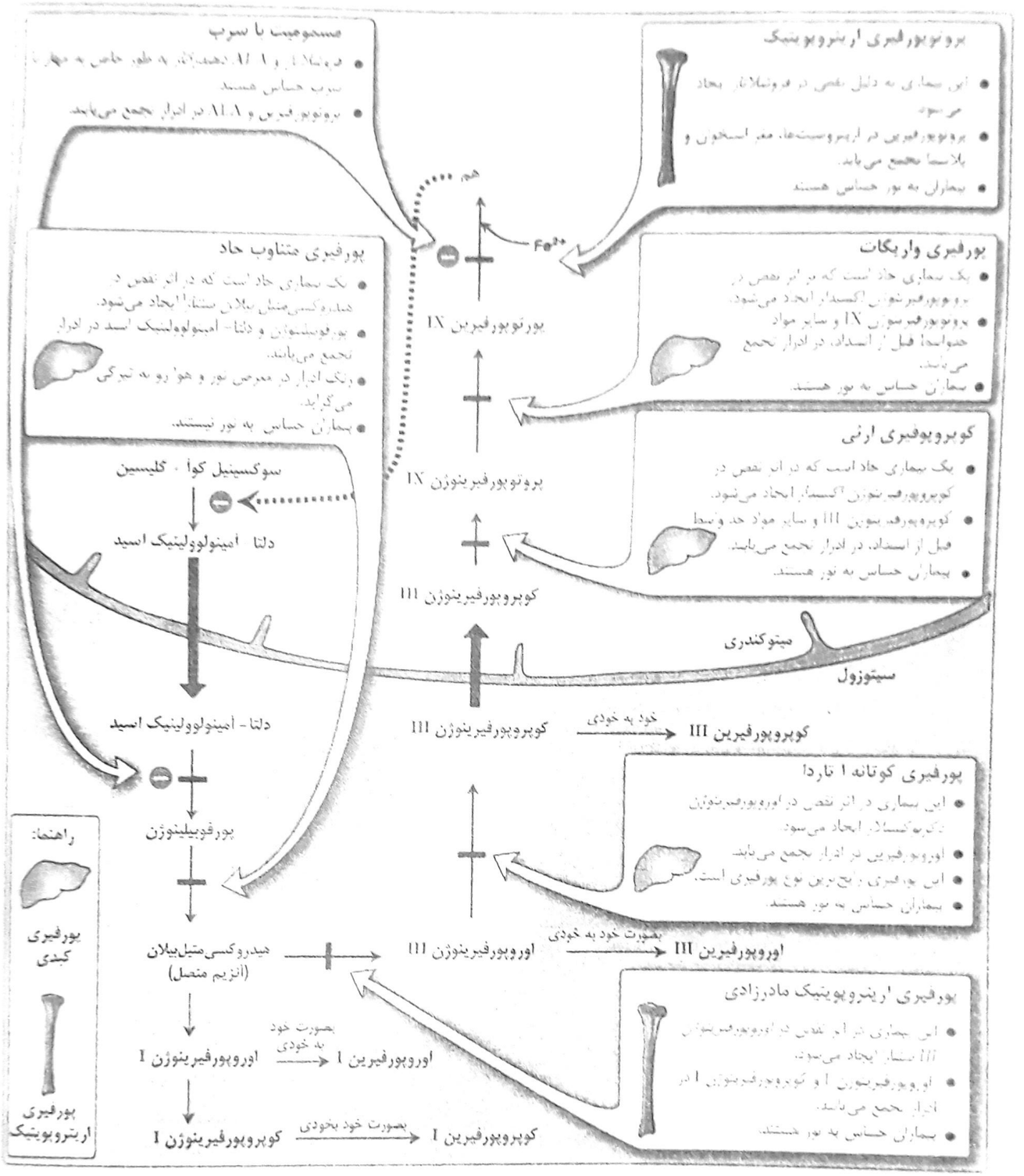
۲. افزایش فعالیت ALA سنتاز (Increased ALA synthase activity): یکی از ویژگی‌های شایع پورفیری‌ها کاهش سنتز **هِم** است. در کبد، **هِم** به طور طبیعی به عنوان عامل مهارکنندهٔ ژن *ALAS1* عمل می‌کند. بنابراین، فقدان این محصول نهایی موجب افزایش سنتز ***ALA* سنتاز ۱** می‌شود (عدم مهار)، این مسئله سبب افزایش سنتز مواد حد واسطی می‌شود که پیش از انسداد ژنتیک ایجاد می‌شوند. انباشته‌شدن این مواد حد واسط سمی، پاتوفیزیولوژی عمدهٔ **پورفیری**‌هاست.

۳. درمان (Treatment): طی حملات حاد **پورفیری**، بیماران به مراقبت پزشکی، به خصوص درمان درد و استفراغ نیاز دارند. شدت علائم **پورفیری‌ها** را می‌توان با تزریق داخل وریدی هِمین و گلوکز که سنتز *ALAS1* را کاهش می‌دهند، کاهش داد. پرهیز از نور خورشید و خوردن **بتا - کاروتن** (حذف‌کننده رادیکال آزاد) در **پورفیری‌های** همراه با حساسیت به نور، مفید هستند.

D. Degradation of heme د. تجزیهٔ هِم

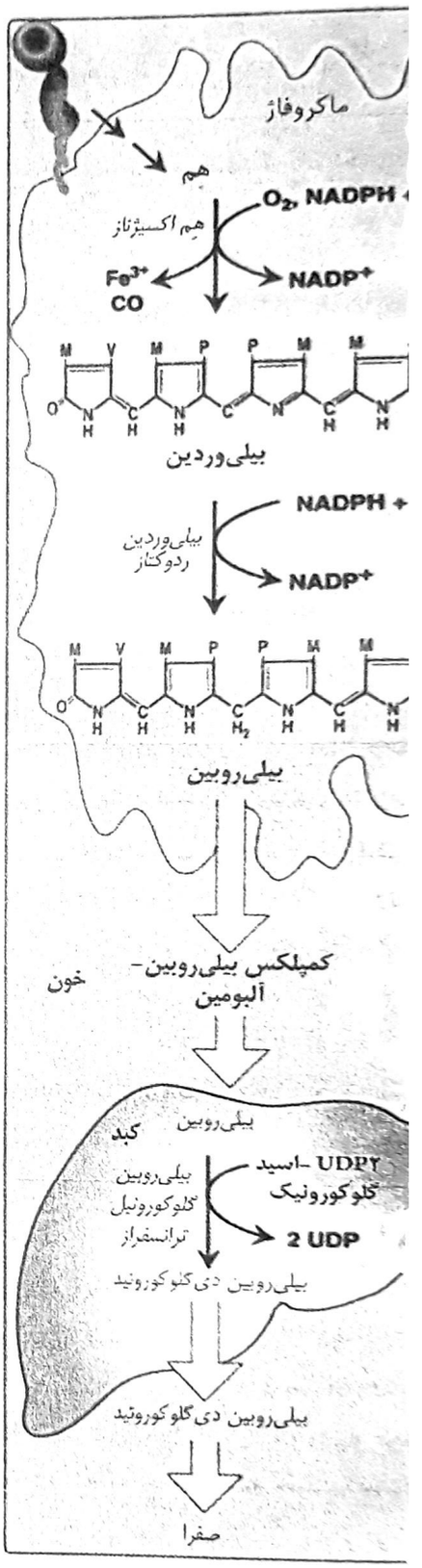
بعد از گذشت حدود ۱۲۰ روز از وجود گلبول‌های قرمز در خون، این سلول‌ها توسط **سیستم رتیکولواندوتلیال**، به خصوص در **کبد** و **طحال**، از جریان خون برداشته شده و تجزیه می‌شوند (شکل ۹-۲۱). تقریباً ۸۵٪ از **هِمی** که قرار است تجزیه شود از گلبول‌های قرمز فرسوده منشأ می‌گیرد و ۱۵٪ بقیه از نوسازی گلبول‌های قرمز نابالغ و سیتوکروم‌های حاصل از بافت‌های غیراریتروئیدی مبدأ می‌گیرد.

1- Congenital erythropoietic porphyria
2- Erythropoietic protoporphyria
3- Cholestatic liver cirrhosis
4- Progressive hepatic failure



شکل ۸-۲۱

خلاصهٔ سنتز هم. ۱- همچنین به آن آنزیم پورفوبیلینوژن دامیناز می‌گویند.



۹-۲۱

ن بیلی‌روبین از هم. UDP = اوریدین
فات.

۱. **تشکیل بیلی‌روبین (Formation of bilirubin):** نخستین مرحله برای تجزیهٔ **هِم** توسط **سیستم هِم اکسیژناز** میکروزومی سلول‌های **رتیکولواندوتلیال** کاتالیز می‌شود. این آنزیم، در حضور NADPH و O_2، یک گروه هیدروکسیل به پل متنیل میان دو حلقهٔ پیرول اضافه می‌کند و در همین زمان سبب اکسیداسیون آهن فرو (Fe^{2+}) به فریک (Fe^{3+}) می‌شود. اکسیداسیون دوم با همین سیستم آنزیمی موجب شکسته شدن حلقهٔ پورفیرین می‌شود. به محض رهاشدن آهن فریک و CO، رنگدانهٔ سبز رنگ **بیلی‌وردین** تولید می‌شود (ر.ک به شکل ۹-۲۱) [توجه: CO فعالیت بیولوژیک دارد و به عنوان یک مولکول پیام‌ساز و گشادکنندهٔ عروق عمل می‌کند]. **بیلی‌وردین**، احیاء شده و **بیلی‌روبین** قرمز - نارنجی رنگ را ایجاد می‌کند. **بیلی‌روبین** و مشتقات آن مجموعاً به **رنگدانه‌های صفرا**[1] موسومند. [توجه: تغییر رنگ کبودی، الگوهای مختلف از مواد حد واسطی را نشان می‌دهد که در طول تجزیهٔ **هِم** ایجاد می‌شوند.]

> **بیلی‌روبین**، مخصوص پستانداران بوده و به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کند. **بیلی‌روبین** در این نقش، به **بیلی‌وردین** اکسید می‌شود که سپس آن نیز توسط *بیلی‌وردین ردوکتاز* احیا شده و دوباره **بیلی‌روبین** را ایجاد می‌کند.

۲. **برداشت بیلی‌روبین توسط کبد (Uptake of bilirubin by the liver):** **بیلی‌روبین** فقط به مقدار کمی محلول در پلاسما است و بدین ترتیب توسط اتصال غیرکوالان با **آلبومین** به **کبد** منتقل می‌شود. [توجه: داروهای آنیونی خاص، نظیر **سالیسیلات‌ها**[2] و **سولفونامیدها**[3]، می‌توانند **بیلی‌روبین** را از **آلبومین** جدا کرده و به **بیلی‌روبین** اجازهٔ ورود به سیستم عصبی مرکزی را دهند. این مسئله، عامل آسیب عصبی در شیرخواران است.] **بیلی‌روبین** از مولکول **آلبومین** حامل جدا می‌شود و با انتشار تسهیل شده وارد سلول‌های **کبدی** می‌شود و به پروتئین‌های داخل سلولی مخصوصاً پروتئین **لیگاندین** متصل می‌شود.

۳. **تشکیل بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید (Formation of bilirubin diglucuronide):** در سلول‌های **کبدی**، حلالیت **بیلی‌روبین** در اثر اضافه‌شدن دو مولکول اسید گلوکورونیک، افزایش می‌یابد. [توجه: این فرآیند، موسوم به **کونژوگاسیون** است]. این واکنش توسط *بیلی‌روبین*

1- Bile pigment
2- Salicylates
3- Sulfonamides

گلوکورونیل ترانسفراز میکروزومی که از اسید اوریدین دی فسفات - گلوکورونیک به عنوان دهندهٔ گلوکورونات استفاده می‌کند، کاتالیز می‌شود [توجه: درجه‌های متفاوتی از نقص این آنزیم موجب بروز **سندرم‌های کریگلر - نجار**[1] **I و II و سندروم گیلبرت**[2] می‌شود که **کریگلر نجار I** شدیدترین کمبود آنزیمی را دارد].

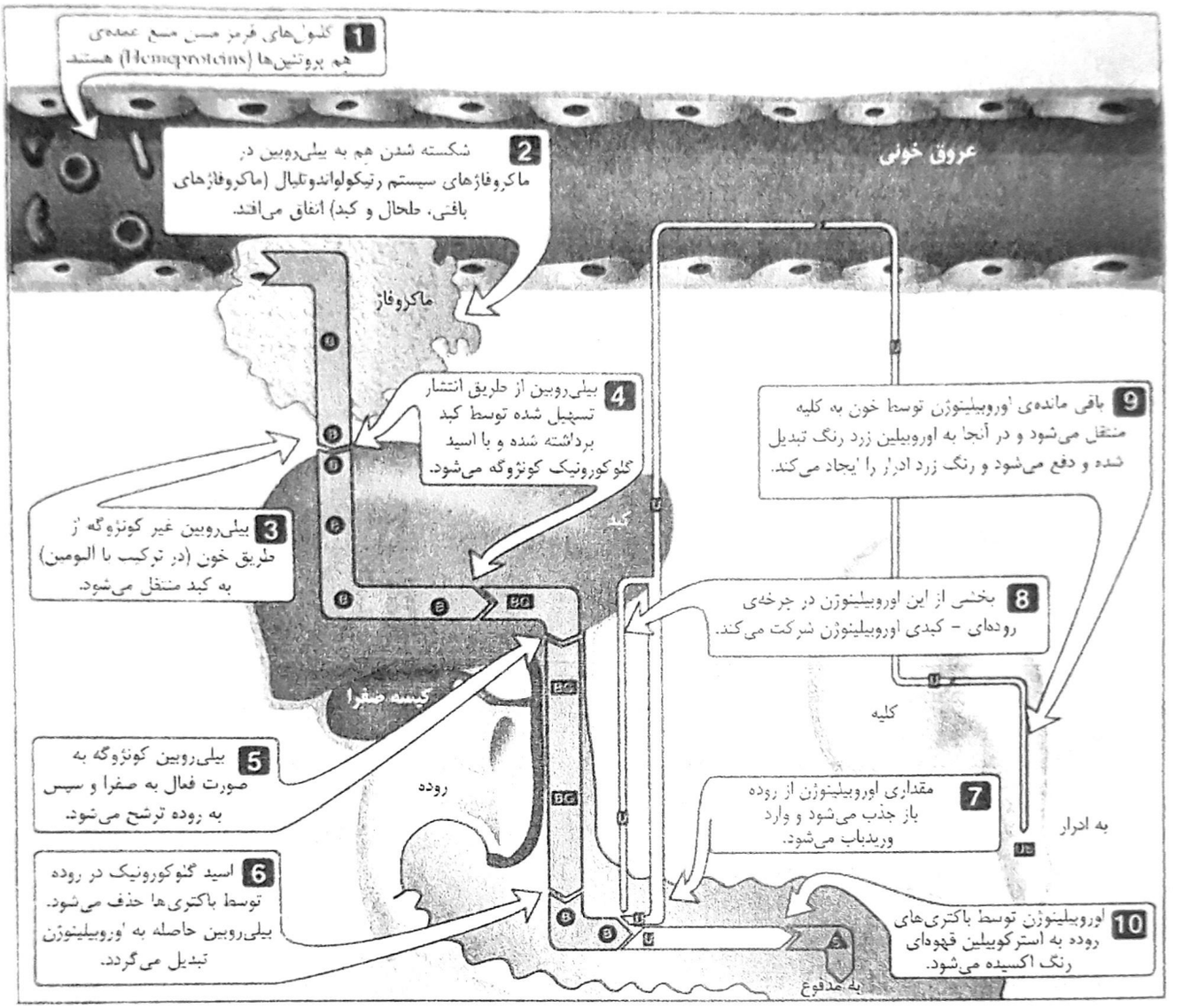
۴. **ترشح بیلی‌روبین به صفرا** (Secretion of bilirubin into bile): **بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید** (بیلی‌روبین کونژوگه شده) از طریق انتقال فعال و برخلاف شیب غلظت به کانالیکول (مجرای ریز) صفراوی و سپس به **صفرا** منتقل می‌شود. در بیماری‌های کبدی، این مرحلهٔ انرژی خواه محدودکنندهٔ سرعت، مستعد اختلال است. [توجه: کمبود پروتئین مورد نیاز برای انتقال بیلی‌روبین کونژوگه به خارج از کبد، موجب بروز **سندرم دوبین - جانسون**[3] می‌شود.] **بیلی‌روبین** غیرکونژوگه به طور طبیعی از طریق ادرار دفع نمی‌شود.

۵. **تشکیل اوروبیلین‌ها در روده** (Formation of urobilins in the intestine): **بیلی‌روبین دی گلوکورونید**، توسط باکتری‌های **روده** هیدرولیز شده و احیاء شده و به **اوروبیلینوژن** که یک ترکیب بی‌رنگ است، تبدیل می‌شود. بسیاری از **اوروبیلینوژن‌ها** توسط باکتری‌های روده‌ای به **استرکوبیلین** اکسید می‌شوند که این ماده سبب قهوه‌ای شدن رنگ مدفوع می‌شود. با این حال، مقداری **اوروبیلینوژن** از **روده** بازجذب شده و وارد خون سیاهرگی می‌شود. بخشی از این **اوروبیلینوژن در چرخهٔ روده‌ای - کبدی اوروبیلینوژن**[4] شرکت می‌کند که در این چرخه، **اوروبیلینوژن** توسط کبد برداشت شده و دوباره به **صفرا** ترشح می‌شود. مابقی **اوروبیلینوژن** توسط خون به کلیه‌ها منتقل شده و در آنجا به **اوروبیلین** زرد رنگ تبدیل شده و دفع می‌گردد و رنگ زرد ادرار را می‌سازد. متابولیسم **بیلی‌روبین** در شکل ۱۰-۲۱ خلاصه شده است.

E. Jaundice — هـ یرقان

یرقان (موسوم به زردی[5]) به رنگ زرد پوست، بستر ناخن‌ها و **صلبیه**[6] (بخش سفیده کرهٔ چشم) اطلاق می‌شود که در اثر رسوب **بیلی‌روبین**، به دلیل سطح بالای **بیلی‌روبین** در خون (هایپربیلی روبینمیا[7]، شکل ۱۱-۲۱) ایجاد می‌شود. **یرقان** اگر چه یک بیماری نیست امّا معمولاً نشانه‌ای از یک اختلال زمینه‌ای می‌باشد.

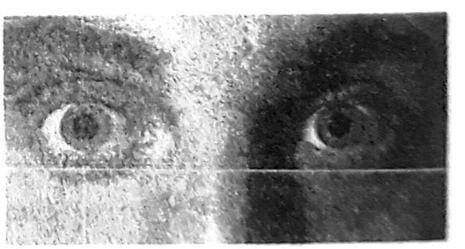
1- Crigler-Najjar
2- Gilbert
3- Dubin-Johnson
4- Enterohepatic urobilinogen cycle
5- Icterus
6- Sclera
7- Hyper bilirubinemia



شکل ۱۰-۲۱

کاتابولیسم هم (B) = بیلی‌روبین؛ BG = بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید؛ U = اوروبیلینوژن؛ Ub = اوروبیلین؛ S = استرکوبیلین.

۱. انواع یرقان (Types of jaundice): یرقان را می‌توان به سه شکل اصلی که در ادامه توضیح داده شده است تقسیم‌بندی کرد. اما در عمل یرقان پیچیده‌تر از آن چیزی است که در این طبقه‌بندی ساده آورده شده است. برای مثال، انباشته‌شدن **بیلی‌روبین** ممکن است در اثر نقص آنزیمی در بیش از یک مرحله از متابولیسم آن باشد.



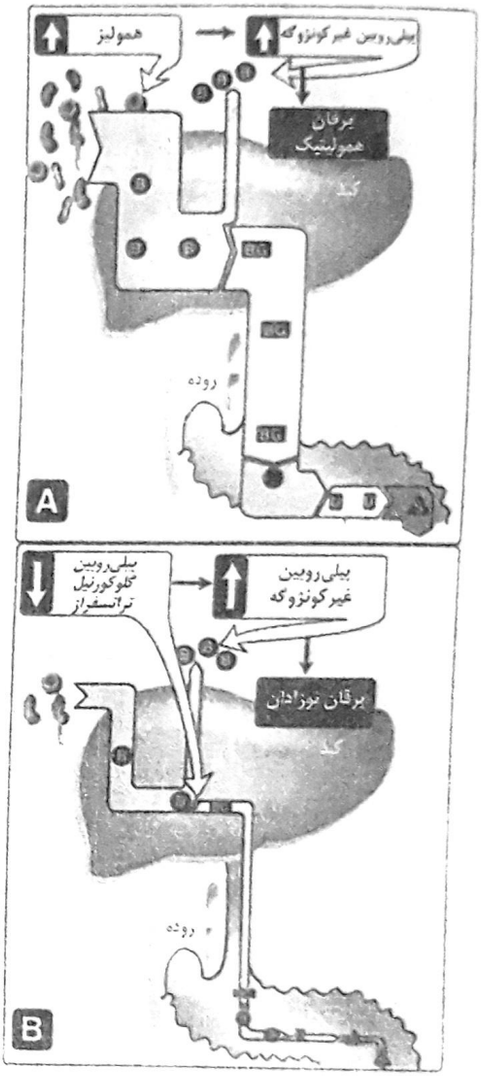
شکل ۱۱-۲۱

بیمار مبتلا به یرقان که صلبیهٔ چشم بیمار به رنگ زرد درآمده است.

- **یرقان همولیتیک (Hemolytic jaundice):** کبد توانایی کونژوگه کردن و ترشح بیش از ۳۰۰۰ میلی‌گرم بیلی‌روبین در روز را دارد. این در حالی است که تولید طبیعی **بیلی‌روبین** تنها ۳۰۰ میلی‌گرم در روز

1- Hemeproteins

است. این ظرفیت اضافی به کبد اجازه می‌دهد تا به افزایش تجزیهٔ هم با افزایش کونژوگاسیون و ترشح **بیلی‌روبین دی گلوکورونید** پاسخ دهد. با این حال، لیز و پاره‌شدن زیاد گلبول‌های قرمز (مثلاً در بیمارانی با کم خونی **سلول‌های داسی شکل**[1]، کمبود پیرووات کیناز یا گلوکز ۶ - فسفات دهیدروژناز) ممکن است سبب تولید سریع‌تر **بیلی‌روبین** نسبت به کونژوگاسیون آن شود. سطح **بیلی‌روبین** غیرکونژوگه در خون افزایش یافته و ایجاد **یرقان** می‌کند (شکل ۱۲-۲۱ الف) [توجه: **بیلی‌روبین** کونژوگه شدهٔ بیشتری به درون صفرا ترشح می‌شود، میزان **اوروبیلینوژن** ورودی به **چرخهٔ روده‌ای - کبدی** افزایش یافته و **اوروبیلینوژن** در ادرار زیاد می‌شود.]



شکل ۱۲-۲۱
تغییر و تبدیل در متابولیسم هم. الف) یرقان همولیتیک. ب) یرقان نوزادان. BG= بیلی‌روبین گلوکورونید؛ B= بیلی‌روبین؛ U= اوروبیلینوژن؛ S= استرکوبیلین.

- **یرقان هپاتوسلولار (Hepatocellular jaundice)**: آسیب به سلول‌های کبدی (مثلاً در بیماران مبتلا به **سیروز و هپاتیت**) می‌تواند سبب افزایش سطح **بیلی‌روبین** غیرکونژوگه در خون شود که این مسئله به دلیل کاهش کونژوگاسیون است. چون آسیب کبدی، **چرخهٔ روده‌ای - کبدی** بیلی‌روبین غیرکونژوگه را کاهش داده و ورود بیشتر این ترکیب به داخل خون را میسر می‌سازد مقدار بیشتری از این ماده در ادرار دفع می‌شود و بدین ترتیب میزان **اوروبیلینوژن** در ادرار افزایش می‌یابد. بدین ترتیب رنگ ادرار تیره شده و مدفوع، رنگ پریده و به رنگ خاک رس یا خاکستری می‌شود. سطح **AST** و **ALT** پلاسما افزایش می‌یابد (ر.ک به صفحه ۴۰۴). [توجه: در صورتی که **بیلی‌روبین** کونژوگه شده به طور مؤثر و با بازده کافی از کبد به صفرا ترشح نشود (کلستاز یا انسداد داخل کبدی) می‌تواند به خون منتشر ("تراوش") شده و هایپربیلی‌روبینمی کونژوگه شده ایجاد کند.]

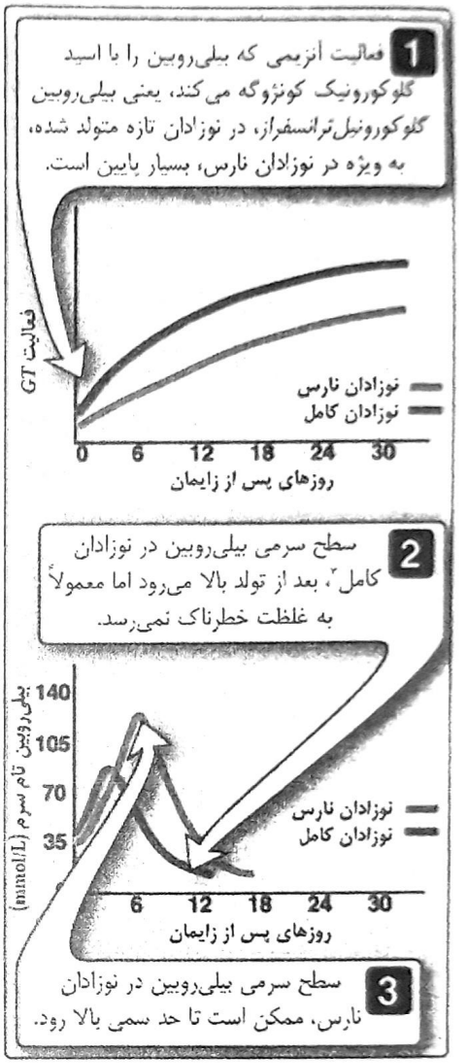
- **یرقان انسدادی (Obstructive jaundice)**: در این مورد، **یرقان** در اثر تولید بیش از حد بیلی‌روبین یا کاهش کونژوگاسیون ایجاد نمی‌شود اما در عوض، یرقان، حاصل **انسداد مجرای صفراوی**[2] است (کلستاز خارج کبدی). مثلاً تومورها یا **سنگ‌های صفراوی** ممکن است مجاری صفراوی را مسدود کرده و مانع عبور **بیلی‌روبین** به داخل **روده** گردد. بیماران مبتلا به **یرقان انسدادی** دچار درد دستگاه گوارش و حالت تهوع هستند و مدفوع آنها رنگ‌پریده و به رنگ خاک رس یا خاکستری است و ادرار آنها تیره رنگ است. کبد **بیلی‌روبین** کونژوگه را به خون «بر می‌گرداند» (هایپربیلی‌روبینمی). سرانجام این ترکیب به ادرار ترشح می‌شود. اوروبیلینوژن ادراری موجود نیست. [توجه: انسداد طولانی مدت **مجرای صفراوی** ممکن

1- Sickle cell anemia
2- Bile duct obstruction

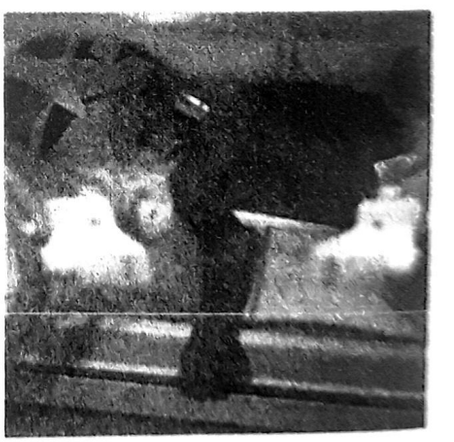
است سبب آسیب کبدی و به دنبال آن افزایش بیلی‌روبین غیرکونژوگه شود].

۲. یرقان در نوزادان (Jaundice in newborns): نوزادان تازه متولد شده، به خصوص نوزادان زودرس، اغلب دچار انباشتگی بیلی‌روبین می‌شوند زیرا فعالیت **بیلی‌روبین گلوکورونیل ترانسفراز** کبدی در هنگام تولد پایین است - در حدود هفتهٔ چهارم به سطح برزگسالان می‌رسد (اشکال ۱۲-۲۱ ب و ۱۳-۲۱). افزایش بیلی‌روبین، بیش از توانایی اتصال آن به آلبومین، می‌تواند موجب انتشار آن به درون گانگلیون‌های بازال شود و انسفالوپاتی توکسیک یا اختلال سمی اعصاب (کرنیکتروس[1]) ایجاد کند. [مترجم: **کرنیکتروس ضایعه‌ای است که با وجود علائم شدید عصبی مشخص شده و با سطوح افزایش یافتهٔ بیلی‌روبین در خون همراه است**]. بدین ترتیب نوزادانی که دچار افزایش قابل توجه در سطوح بیلی‌روبین شده‌اند توسط نور فلوئورسنت آبی درمان می‌شوند (شکل ۱۴-۲۱) که این نور بیلی‌روبین را به ایزومرهای قطبی‌تر و بنابراین محلول‌تر در آب تبدیل می‌کند. این ایزومرهای نوری می‌توانند بدون کونژوگاسیون به اسید گلوکورونیک به صفرا ترشح شوند.

۳. تعیین غلظت بیلی‌روبین (Determination of bilirubin concentration): بیلی‌روبین اغلب از طریق **واکنش وان دن برگ** اندازه‌گیری می‌شود که در آن اسید سولفانیلیک دی ازوته شده، با بیلی‌روبین ترکیب می‌شود و آزودی پیرول‌های قرمز رنگ را ایجاد می‌کند که با روش کالریمتری اندازه‌گیری می‌شوند. در محلول آبی، بیلی‌روبین کونژوگهٔ محلول در آب به سرعت با این ماده واکنش می‌دهد (در عرض یک دقیقه) و به "واکنش‌دهندهٔ مستقیم" (یا بیلی‌روبین مستقیم) موسوم است. بیلی‌روبین غیرکونژوگه که از محلولیت کمتری در محلول‌های آبی برخوردار است، با سرعت کمتری واکنش می‌دهد. اما هنگامی که واکنش در متانول انجام می‌شود، هم بیلی‌روبین کونژوگه و هم بیلی‌روبین غیرکونژوگه محلول بوده و با واکنش‌گر واکنش می‌دهند و مقدار بیلی‌روبین تام را مشخص می‌کنند. بیلی‌روبینی که "واکنش‌دهندهٔ غیرمستقیم" باشد، مشابه بیلی‌روبین غیرکونژوگه است و از تفاضل بیلی‌روبین واکنش‌دهندهٔ مستقیم از بیلی‌روبین تام به دست می‌آید. [توجه: در پلاسمای طبیعی، تنها حدود ۴٪ از بیلی‌روبین تام، بیلی‌روبین کونژوگه یا واکنش‌دهندهٔ مستقیم است چراکه بیشتر بیلی‌روبین به صفرا ترشح می‌شود.]



شکل ۱۳-۲۱
یرقان نوزادان. GT = *گلوکورونیل ترانسفراز*.



شکل ۱۴-۲۱
نور درمانی در یرقان نوزادان.

1- Toxic encephalopathy (Kernicterus)
2- Full-Term

III. سایر ترکیبات نیتروژن‌دار
III. OTHER NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS

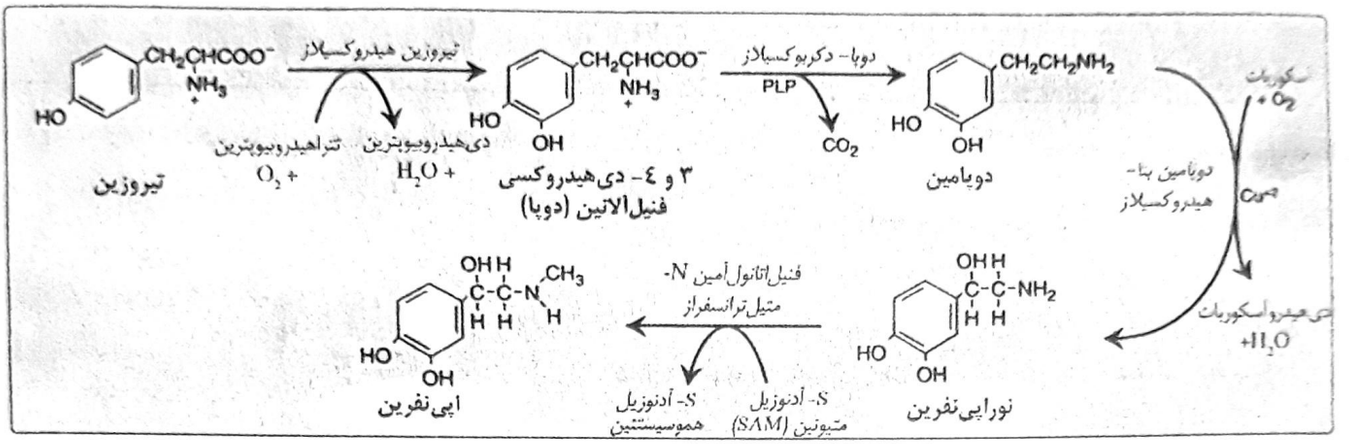
الف. کاتکول آمین‌ها A. Catecholamines

دوپامین، **نوراپی‌نفرین** و **اپی‌نفرین**، **آمین‌های** فعال از نظر بیولوژیکی هستند (محصول فعالیت موجودات زنده هستند[1]) و به طور کلی **کاتکول آمین** نام می‌گیرند. دوپامین و نوراپی‌نفرین در مغز ساخته شده و به عنوان انتقال‌دهنده‌های عصبی[2] فعالیت می‌کنند. **نوراپی‌نفرین** و **اپی‌نفرین** هم در بخش مرکزی غدهٔ فوق کلیه سنتز می‌شوند.

۱. عملکرد (Function): خارج از سیستم عصبی، **نوراپی‌نفرین** و مشتق متیلهٔ آن، **اپی‌نفرین**، تنظیم‌کننده‌های هورمونی متابولیسم کربوهیدرات و لیپید هستند. **نوراپی‌نفرین** و **اپی‌نفرین** در پاسخ به ستیز، ورزش، سرما و پایین بودن سطح گلوکز خون، از حفرات ذخیره‌ای در بخش مرکزی غدهٔ فوق کلیه آزاد می‌شوند. این دو هورمون سبب افزایش تجزیهٔ گلیکوژن و تری‌آسیل گلیسرول (TAG) شده و به همان نسبت، فشارخون و برون‌ده قلب را بالا می‌برند. این اثرات، بخشی از پاسخ هماهنگ برای آماده‌سازی فرد برای فشارهای عصبی هستند و اغلب به **واکنش‌های "ستیز و گریز"**[3] موسومند.

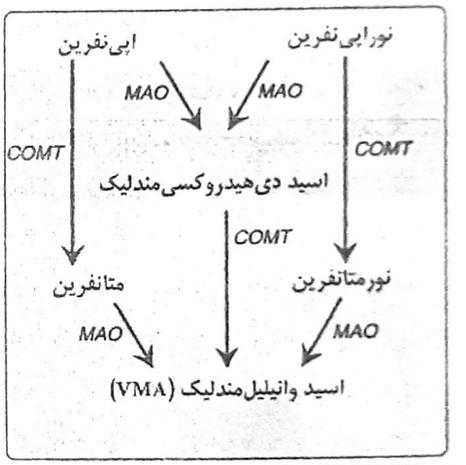
۲. سنتز کاتکول‌آمین‌ها (Synthesis of catecholamines): **کاتکول‌آمین‌ها**، همان طور که در شکل ۱۵-۲۱ نشان داده شده است، از **تیروزین** ساخته می‌شوند. **تیروزین** ابتدا توسط *تیروزین هیدروکسیلاز* به فرم ۳ و ۴ - دی هیدروکسی فنیل‌آلانین (DOPA) هیدروکسیله می‌شود. این واکنش مشابه واکنشی است که برای هیدروکسیله‌شدن فنیل‌آلانین توضیح داده شده (ر.ک به صفحهٔ ۴۳۵). آنزیم مورد نیاز تتراهیدروبیوپترین (BH_4) در **سیستم عصبی مرکزی**[4]، **عقده‌های سمپاتیک**[5] و بخش مرکزی **غدهٔ فوق کلیه**[6] بسیار فراوان است و مرحلهٔ تعیین‌کنندهٔ سرعت است. **DOPA** در یک واکنش نیازمند به پیریدوکسال فسفات (PLP، ر.ک به صفحهٔ ۵۹۲). به شکل **دوپامین** تبدیل می‌شود و دوپامین توسط *دوپامین بتا - هیدروکسیلاز* در یک واکنش نیازمند به آسکوربات (ویتامین C) و مس، هیدروکسیله شده و **نوراپی‌نفرین** را تولید می‌کند. **اپی‌نفرین** از طریق واکنش N - متیلاسیون که از S - آدنوزیل متیونین (SAM) به عنوان دهندهٔ متیل استفاده می‌کند، از نوراپی‌نفرین ساخته می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۴۲۵).

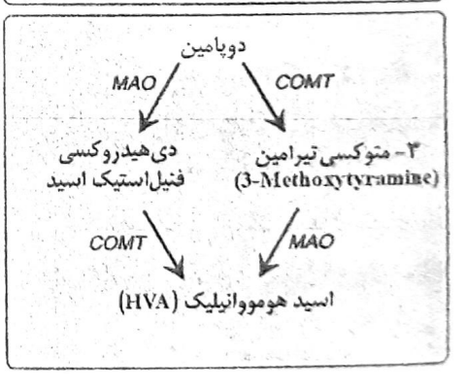
1- Biogenic
2- Neurotransmitter
3- Flight-or-fight reactions
4- Sympathetic ganglia
5- Sympathetic ganglia
6- Adrenal medulla



شکل ۱۵-۲۱

سنتز کاتکول آمین‌ها PLP = پیریدوکسال فسفات.





شکل ۱۶-۲۱

متابولیسم کاته کول آمین‌ها توسط کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) و مونوآمین اکسیداز (MAO).

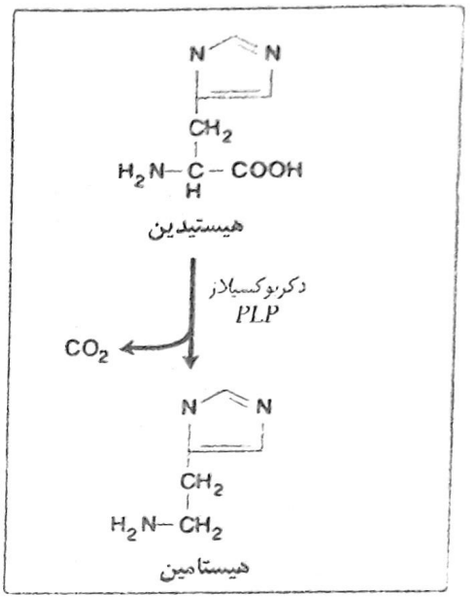
بیماری **پارکینسون**[1]، که یک اختلال حرکتی آسیب رساننده به اعصاب است، به دلیل تولید ناکافی **دوپامین** ایجاد می‌شود، این تولید ناکافی **دوپامین** نیز به دلیل کاهش ناشناختهٔ سلول‌های دوپامین‌ساز در مغز است. تجویز **L - دوپا (levodopa)** رایج‌ترین نوع درمان است.

۳. تجزیهٔ کاتکول‌آمین‌ها (Degradation of catecholamines):

کاتکول آمین‌ها از طریق دآمیناسیون اکسیداتیو، که توسط *مونوآمین اکسیداز (MAO)* کاتالیز می‌شود، همچنین از طریق O - متیلاسیون، که توسط ***کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT)*** انجام می‌شود، غیرفعال می‌شوند (شکل ۱۶-۲۱). ***کاتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT)*** از SAM به عنوان دهندهٔ متیل استفاده می‌کند. دو واکنشی که ذکر شد می‌توانند در هر یک از دو ترتیب ممکن صورت پذیرند. فرآورده‌های آلدئیدی واکنش *MAO* به اسیدهایی نظیر خود اکسید می‌شوند. محصولات متابولیک این واکنش‌ها به صورت **اسید وانیلیل مندلیک (VMA)** از **اپی‌نفرین و نورایپی‌نفرین، و اسید هوموانیلیک از دوپامین** به ادرار ترشح و دفع می‌شوند. [توجه: VMA در **فئوکروموسیتوم‌ها**[2] [مترجم: **تومور بافت بخش مرکزی غدهٔ فوق کلیه یا پاراگانگلیای سمپاتیک که علامت آن افزایش قابل توجه فشارخون می‌باشد که نشان‌دهندهٔ افزایش ترشح اپی‌نفرین و نورایپی‌نفرین است**] که تومورهای غده فوق کلیه هستند و از طریق تولید اضافی **کاتکول آمین‌ها** شناخته می‌شوند، افزایش می‌یابد.]

1- Parkinson
2- Pheochromocytomas

۴. مهارکننده‌های MAO (MAO inhibitors): *MAO* در بافت عصبی و سایر بافت‌ها نظیر روده و کبد یافت می‌شود. در نورون، این آنزیم به صورت اکسیداتیو هرگونه مولکول انتقال‌دهنده عصبی اضافی (**نوراپی‌نفرین، دوپامین** یا سروتونین) را دآمینه و غیرفعال می‌کند، این مولکول‌ها ممکن است در حالت استراحت نورون از حفرات سیناپسی نشت کرده باشند. **مهارکننده‌های** *MAO* ممکن است به صورت برگشت‌پذیر یا برگشت‌ناپذیر این آنزیم را غیرفعال کرده و به انتقال‌دهنده‌های عصبی اجازهٔ فرار از تجزیه را بدهند تا هم در نورون پیش سیناپسی انباشته شوند و هم به فضای سیناپسی آزاد گردند. این عمل موجب فعال‌شدن گیرنده‌های نوراپی‌نفرین و **سروتونین** می‌شود و ممکن است مسئول فعالیت ضدافسردگی این داروها باشد.

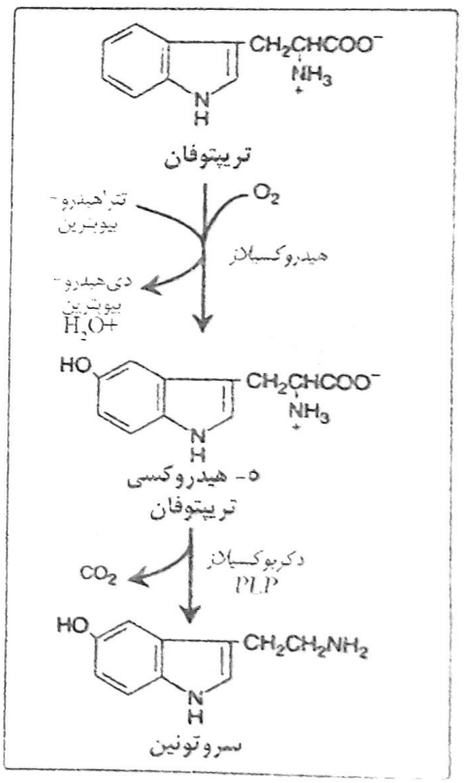


شکل ۱۷-۲۱
بیوسنتز هیستامین. PLP = پیریدوکسال فسفات.

B. Histamine

ب. هیستامین

هیستامین یک پیام‌آور شیمیایی است که طیف وسیعی از پاسخ‌های سلولی، شامل واکنش‌های آلرژیک و التهابی، ترشح اسید معده و انتقال عصبی در بخش‌هایی از مغز را میانجی‌گری می‌کند. **هیستامین** که یک گشادکنندهٔ رگ قوی است در اثر **دکربوکسلاسیون** هیستیدین در یک واکنش نیازمند به PLP تشکیل می‌شود (شکل ۱۷-۲۱). این ترکیب به دنبال واکنش‌های آلرژیک یا زخم، از ماست‌سل‌ها (مترجم: **سلول‌های بافت پیوندی حاوی دانه‌های بازوفیلی حاوی هیستامین، هپارین و ...**) ترشح می‌شود، **هیستامین** هیچ کاربرد بالینی ندارد، امّا عواملی که درعمل آن وقفه ایجاد می‌کنند، کاربردهای درمانی مهمی دارند.



شکل ۱۸-۲۱
سنتز سروتونین PLP = پیریدوکسال فسفات.

C. Cerotonin

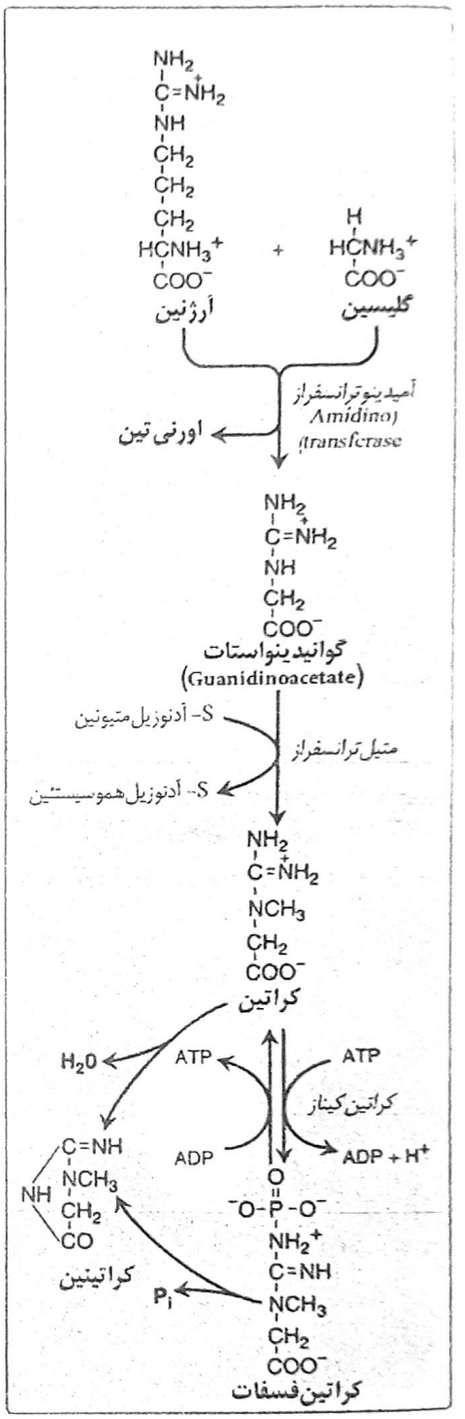
ج. سروتونین

سروتونین که ۵ - هیدروکسی تریپتامین (5HT) نیز نامیده می‌شود، در مکان‌های مختلفی از بدن سنتز و ذخیره می‌شود (شکل ۸-۲۱). مقادیر بسیار زیادی از **سروتونین** در سلول‌های مخاطی روده یافت می‌شوند. **سروتونین**، به مقدار کمتر، در سیستم عصبی مرکزی، جایی که به عنوان انتقال‌دهندهٔ عصبی عمل می‌کند و در پلاکت‌ها وجود دارد. **سروتونین** از **تریپتوفان** سنتز می‌شود. **تریپتوفان** در یک واکنش، در حضور BH_4 هیدروکسیله می‌شود که مشابه واکنشی است که توسط **فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز** صورت می‌گیرد. محصول این واکنش یعنی **۵ - هیدروکسی تریپتوفان** توسط MAO، بر اثر دکربوکسیلاسیون به **سروتونین** تبدیل می‌گردد. **سروتونین** نقش‌های فیزیولوژیک متعددی دارد که از آن جمله می‌توان به احساس درد، تنظیم خواب، اشتها، دمای بدن، فشارخون، عملکردهای شناختی و وضعیت روانی و حوصله (احساس آسایش را ایجاد می‌کند) اشاره کرد. [توجه: **سروتونین** در **غدهٔ پینه‌آل** از طریق استیلاسیون و متیلاسیون به **ملاتونین** تبدیل می‌شود].

D. Creatine

د. کراتین

کراتین فسفات (که فسفوکراتین نیز نامیده می‌شود)، مشتق فسفریلهٔ **کراتین** است که در عضله یافت می‌شود و یک ترکیب پرانرژی است که ذخایر جزئی فسفات پرانرژی را برعهده دارد که این فسفات می‌تواند به سرعت حرکت کرده و به صورت برگشت‌پذیر به ADP منتقل شود (شکل ۹-۲۱) تا سطح ATP داخل سلولی را در طول چند دقیقهٔ اول انقباض شدید عضلانی حفظ کند. [توجه: میزان **کراتین فسفات** در بدن، متناسب با تودهٔ عضلانی است.]



شکل ۱۹-۲۱
سنتز کراتین.

۱. سنتز (Synthesis): کراتین از **گلیسین** و گروه گوانیدینی **آرژنین** به اضافهٔ گروه متیل SAM تشکیل شده است (ر.ک به شکل ۹-۲۱). **کراتین** به صورت برگشت‌پذیر توسط *کراتین‌کیناز* به **کراتین فسفات** فسفریله می‌شود و در این واکنش، ATP به عنوان دهندهٔ فسفات عمل می‌کند. [توجه: وجود *کراتین‌کیناز* (MB ایزوزیم) در پلاسما نشانگر آسیب قلبی است و در تشخیص **سکته قلبی (MI)** استفاده می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۲۶)].

۲. تجزیه (Degradation): کراتین و کراتین فسفات به صورت خود به خودی و با یک سرعت آهسته اما مداوم به شکل **کراتینین** حلقوی می‌شوند و **کراتینین** حلقوی از طریق ادرار دفع می‌شود. میزان **کراتینین** دفع شده متناسب با محتوای **کراتین فسفات** کل بدن است و بدین ترتیب می‌تواند برای برآورد تودهٔ عضلانی بدن مورد استفاده قرار گیرد. هنگامی که تودهٔ عضلانی به هر علتی کاهش می‌یابد (مثلاً در اثر فلج یا تحلیل عضلانی)، محتوای **کراتینین** ادرار افت می‌کند. علاوه بر این، هرگونه افزایش در میزان **کراتینین** خون، نشانگر حساسی برای ناکارآمدی عملکرد کلیه است زیرا به طور طبیعی **کراتینین** به سرعت از خون حذف شده و دفع می‌گردد. یک مرد بزرگسال متعارف حدود ۱۵mmol **کراتینین** در روز دفع می‌کند.

E. Melanin

ه. ملانین

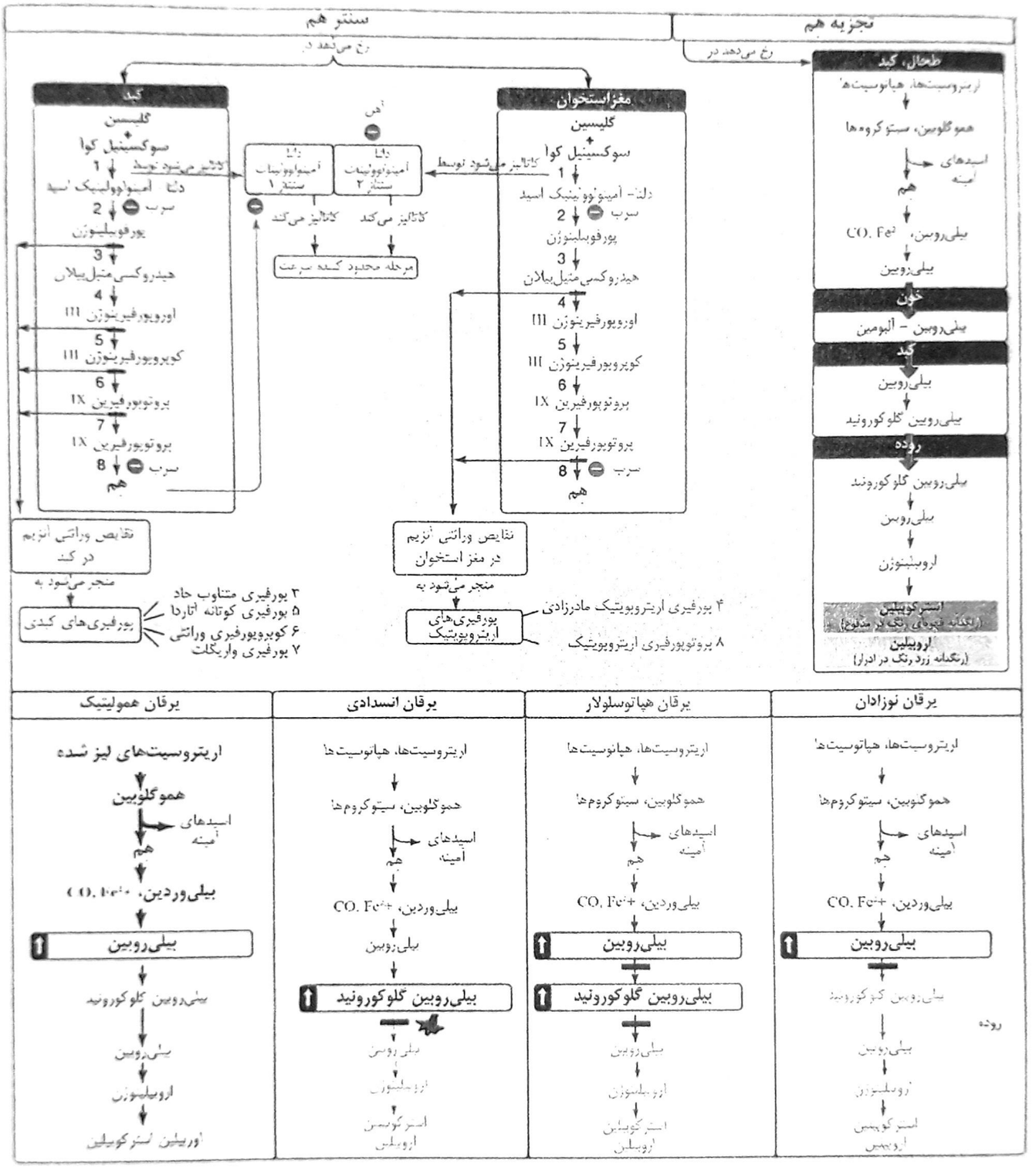
ملانین رنگدانه‌ای است که در برخی از بافت‌ها به ویژه چشم، مو و پوست یافت می‌شود. این رنگدانه، در اپیدرم توسط سلول‌های تشکیل‌دهندهٔ رنگدانه موسوم به **ملانوسیت‌ها** از **تیروزین** سنتز می‌شود. عمل آن محافظت از سلول‌های زیرین در برابر اثرات زیان‌بار نور خورشید است. [توجه: نقص در تولید **ملانین** منجر به **زالی**[1] می‌شود که رایج‌ترین شکل آن به علّت نقص در *تیروزیناز* حاوی مس است (ر.ک به صفحه ۴۴۱).]

1- Albinism

IV. CHAPTER SUMMARY — IV. خلاصه فصل

اسیدهای آمینه پیش‌ساز بسیاری از ترکیبات نیتروژن‌دار از جمله **پورفیرین‌ها** هستند که در ترکیب با آهن فرو (Fe^{+}) منجر به تشکیل **هِم** می‌شوند (شکل ۲۰-۲۱). محل‌های اصلی بیوسنتز هِم عبارتند از: **کبد** که سنتز تعدادی از پروتئین‌های هِم‌دار را بر عهده دارد (به ویژه سیتوکروم P450) و **سلول‌های تولیدکنندهٔ اریتروسیت** یا گلبول قرمز که در مغز استخوان قرار دارند و هنگام سنتز هموگلوبین (Hb) فعال می‌شوند. در کبد، سرعت سنتز هموگلوبین در پاسخ به تغییرات منبع هِم سلولی بسیار متنوع است. این تغییرات در اثر نوسانِ نیاز به هِم پروتئین‌ها یا پروتئین‌های هِم‌دار ایجاد می‌شوند. در مقابل، سنتز هِم در سلول‌های اریتروئیدی نسبتاً ثابت و هماهنگ با سرعت سنتز گلوبین است. **سنتز پورفیرین با گلیسین** و **سوکسینیل کوآ** آغاز می‌شود. **مرحلهٔ محدودکننده** در سنتز هِم، شکل‌گیری گاما آمینولوولینیک اسید (ALA) است. این واکنش توسط **ALA - سنتاز ۱** در کبد کاتالیزه می‌شود (توسط هِمین[1] مهار می‌شود که هِمین شکل اکسید شدهٔ هِم است که در مواقعی که هِم در سلول کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد، انباشته می‌شود) و توسط ALA - سنتاز ۲ در بافت اریتروئیدی کاتالیزه می‌گردد (توسط آهن تنظیم می‌شود). **پورفیری** در اثر نقایص وراثتی یا اکتسابی در سنتز هِم ایجاد می‌شود و سبب تجمع و افزایش دفع پورفیرین یا پیش‌سازهای پورفیرین می‌شود. به استثنای چند مورد، **پورفیری‌ها**، اختلالات **اتوزوم غالب** هستند. **تجزیه** هِم پروتئین‌ها یا پروتئین‌های هِم‌دار در **سیستم رتیکولواندوتلیال**، به ویژه در **کبد** و **طحال** صورت می‌گیرد. اولین مرحله در تجزیهٔ هِم، تولید رنگدانهٔ سبز رنگ **بیلی‌وردین** است که متعاقباً به **بیلی‌روبین** کاهش می‌یابد. بیلی‌روبین به کبد منتقل شده و به واسطهٔ اضافه‌شدن دو مولکول **اسید گلوکرونیک** به آن، محلولیت آن افزایش می‌یابد. بیلی‌روبین دی‌گلوکرونید به مجرای ریز صفراوی منتقل می‌شود و در آنجا ابتدا توسط باکتری‌های روده هیدرولیز و کاهش می‌یابد و **اوروبیلینوژن** را تولید می‌کند، سپس، توسط باکتری‌های روده به **استرکوبیلین** اکسیده می‌شود. **یرقان** به رنگ زرد پوست و صلبیه اطلاق می‌گردد که در اثر رسوب بیلی‌روبین در پی افزایش میزان بیلی‌روبین خون ایجاد می‌گردد، سه نوع یرقان شایع عبارتند از: **یرقان همولیتیک**، **یرقان انسدادی** و **یرقان هپاتوسلولار**. سایر ترکیبات نیتروژن‌دار مهم از برخی اسیدهای آمینه مشتق می‌شوند که این اسیدهای آمینه عبارتند از: **کاتکول آمین‌ها** (دوپامین، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین)، **کراتین**، **هیستامین**، **سروتونین** و **ملانین**.

1- Hemin



شکل ۲۰-۲۱

نقشه مفاهیم کلیدی متابولیسم هم. ▬ = بلوکه.

سؤالات درسی Study Questions

تنها پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۱-۲۱. فعالیت گاما آمینولوولینیک اسید سنتاز (ALAS):

الف) معمولاً در کبد افرادی که تحت درمان با داروهایی از قبیل باربیتورات، فنوباربیتال قرار می‌گیرند کاهش می‌یابد.

ب) یک واکنش محدودکنندهٔ سرعت در بیوسنتز پورفیرین را کاتالیز می‌کند.

ج) نیازمند کوآنزیم بیوتین است.

د) به شدت توسط یون‌های فلزی سنگین مانند سرب مهار می‌شود.

هـ) در سیتوزول اتفاق می‌افتد.

پاسخ صحیح ب) فعالیت گاما - آمینولوولینیک اسید سنتاز (ALAS) سرعت سنتز پورفیرین را کنترل می‌کند. شکل کبدی آنزیم، در بیمارانی که تحت درمان با داروهای خاص قرار می‌گیرند، افزایش می‌یابد و به پیریدوکسال فسفات به عنوان کوآنزیم احتیاج دارد. آنزیم دیگر در این مسیر (گاماآمینولوولینیک اسید دهیدراز) نسبت به حضور فلزات سنگین بسیار حساس است.

۲-۲۱. کاتابولیسم هموگلوبین (Hb):

الف) در گلبول‌های قرمز (RBC) رخ می‌دهد.

ب) شامل شکسته‌شدن اکسیداتیو حلقهٔ پورفیرین است.

ج) سبب آزادشدن کربن دی اکسید می‌شود.

د) سبب شکل‌گیری پروتوپورفیرینوژن می‌شود.

هـ) تنها منبع بیلی‌روبین است.

پاسخ صحیح ب) مولکول حلقوی هِم به صورت اکسیداتیو به فرم بیلی‌وردین شکسته می‌شود. این کاتابولیسم در سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال، به ویژه در طحال، رخ می‌دهد و منجر به آزادشدن کربن مونوکسید (CO) می‌شود. پروتوپورفیرینوژن یک مادهٔ حد واسط در سنتز، نه تجزیه، هم است. سیتوکروم‌ها و سایر هِم پروتئین‌های فاقد هموگلوبین (Hb) نیز پیش‌سازهای بیلی‌روبین هستند.

۳-۲۱. یک مرد ۵۰ ساله با تاول‌های دردناک روی پشت دستانش مراجعه کرده است. او یک مربی گلف است و اشاره می‌کند که تاول‌ها مدت کوتاهی بعد از شروع فصل گلف جوانه زده‌اند. او اخیراً در معرض پیچک سمی[1] یا سماق، صابون‌ها یا پاک‌کننده‌های جدید و داروهای جدید قرار نگرفته است او ابتلای قبلی به چنین تاول‌هایی را رد می‌کند. او مبتلا به اختلال تشنجی نسبتاً پیچیده بوده است که حدود سه سال قبل به دنبال آسیب به سرش ایجاد شده است. بیمار، داروی فنی توئین[2] - تنها داروی مصرفی‌اش - را از زمان آغاز اختلال تشنجی مصرف کرده است. او مصرف الکل به میزان متوسط هجده قوطی ۱۲ اونسی آبجو در طول هفته را اعتراف کرده است. ادرار بیمار به رنگ نارنجی متمایل به قرمز است. کشت‌های به دست آمده از ضایعات پوستی با عدم رشد میکروارگانیسم‌ها همراه بوده است.

پاسخ صحیح الف) این بیماری با کاهش اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز همراه است اما تظاهرات بالینی کمبود آنزیم تحت تأثیر آسیب کبدی ناشی از افزایش بار آهن، مصرف مزمن الکل و وجود هپاتیت B یا C و عفونت HIV است. قرارگرفتن در معرض نور خورشید نیز می‌تواند به عنوان یک فاکتور تسریع‌کننده عمل کند. شیوع بالینی معمولاً طی دههٔ چهارم یا پنجم زندگی است. تجمع پورفیرین سبب بروز نشانه‌های پوستی و قرمز تا قهوه‌ای شدن رنگ ادرار می‌شود. درمان اختلال تشنجی بیمار با فنی توئین سبب افزایش سنتز ALA - سنتاز و همین طوراوروپورفیرینوژن که سوبسترای آنزیم دچار کمبود است، شده است. یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی با سایر پورفیری‌ها مطابقت ندارد.

1- Poinson ivy 2- Phenytoin

جمع‌آوری ۲۴ ساعتهٔ ادرار نشانگر افزایش اوروپورفیرین بوده است (۱۰۰۰mg؛ در حالی که میزان طبیعی آن کمتر از ۲۷mg است) محتمل‌ترین تشخیص فرضی عبارتست از:

الف) پورفیریا کوتانه‌آتاردا (مترجم: **نوعی پورفیری با حساسیت پوستی و تاول‌های زخمی در صورت و ...**)

ب) پورفیری متناوب حاد

ج) کوپروپورفیری وراثتی

د) پورفیری اریتروپویتیک (مترجم: **با منشأ سیستم سنتزکننده گلبول قرمز**) مادرزادی

هـ) پروتوپورفیری اریتروپویتیک

۲۱-۴. یک پسر ۱۰ ساله به علّت پوستی که به راحتی تاول می‌زند، ادراری که بعد از ماندن تیره می‌شود و دندان‌های لکه‌دار به متخصص ارجاع داده شده است. مطالعات آزمایشگاهی افزایش قابل توجهی در سطح اوروپورفیرین I و کوپروپورفیرین I پلاسما و همچنین حضور اوروپورفیرین I در ادرار را نشان می‌دهند. محتمل‌ترین آسیب‌شناسی بیوشیمیایی در این مورد عبارتست از:

الف) کمبود ALA سنتاز

ب) کمبود بیلی‌روبین گلوکرونیل ترانسفراز

ج) کمبود اوروپورفیرینوژن III سنتاز

د) خودتنظیمی منفی تیروزیناز

هـ) مهار ALA دهیدراتاز به واسطهٔ سرب

پاسخ صحیح ج) کمبود اوروپورفیرینوژن III سنتاز سبب تجمع هیدروکسی متیل بیلان و تبدیل خود به خود این پیش ماده به مجموعه پورفیرین‌های نوع I می‌شود. کمبود ALA سنتاز یا مهار ALA دهیدراتاز توسط سرب، به پورفوبیلینوژن که نخستین فرآوردهٔ پیرولی در مسیر بیوسنتز هم است، اجازهٔ ساخته شدن نخواهد داد، و بدین ترتیب از سنتز اورو یا کوپرو پورفیرین جلوگیری خواهد کرد. گلوکورونیل ترانسفراز در سیستم‌هایی که توضیح داده شد دچار کمبود نخواهد شد و مطالعات آزمایشگاهی برای بیلی‌روبین غیرکونژوگه، افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان خواهد داد. خودتنظیمی منفی تیروزیناز سبب کاهش رنگدانه خواهد شد.

۲۲

متابولیسم نوکلئوتید

Nucleotide Metabolism

مهدیه محبّی کجیدی

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

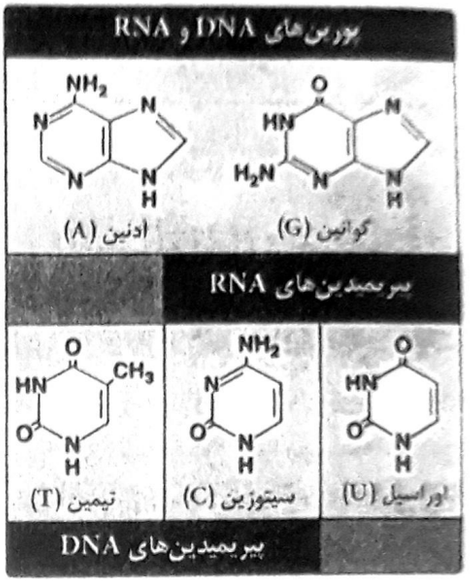
ریبونوکلئوزید و **داکسی ریبونوکلئوزید فسفات‌ها** (نوکلئوتیدها) برای تمام سلول‌ها ضروری‌اند. بدون آن‌ها نه RNA و نه DNA نمی‌توانند ساخته شوند و پروتئین‌ها نیز نمی‌توانند سنتز گردند و سلول‌ها نیز تکثیر نمی‌شوند. نوکلئوتیدها همچنین به عنوان حاملین ترکیبات واسط فعال شده، در سنتز بعضی از کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌های کونژوگه، مثل UDP –گلوکز و UDP –کولین به کار می‌روند؛ این ترکیبات همچنین به عنوان اجزای ساختاری در تعداد زیادی از کوآنزیم‌های ضروری مانند: کوآنزیم آ، FAD، NAD^+ و $NADP^+$ نقش دارند. نوکلئوتیدهایی مانند آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) و گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) به عنوان **پیامبرهای ثانویه**[1] در مسیرهای انتقال پیام به کار می‌روند. به علاوه، نوکلئوتیدها نقش مهمی به عنوان "انرژی رایج[2]" در سلول‌ها ایفا می‌کنند. در نهایت، نوکلئوتیدها اجزای تنظیمی مهمی برای بسیاری از مسیرهای واسطه‌ای متابولیسم هستند که آنزیم‌های کلیدی را مهار یا فعال می‌نمایند. بازهای پورین و پیریمیدین که در نوکلئوتیدها موجود است می‌تواند از طریق مسیر **از نو**[3] سنتز شود، یا از طریق مسیرهای بازیافت[4] به دست آید که در این مسیر امکان استفادهٔ مجدد از بازهای به کار گرفته شده فراهم می‌شود و این خود، نتیجهٔ **بازسازی**[5] معمولی است که در سلول‌ها رخ می‌دهد. [توجه: بخش عمده پورین‌ها و پیریمیدین‌هایی که در رژیم غذایی وجود دارند، به جای مصرف شدن تجزیه می‌شوند و تنها مقدار بسیار کمی از آنها در بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند.]

II. NUCLEOTIDE STRUCTURE — II. ساختار نوکلئوتید

نوکلئوتیدها از یک باز نیتروژنی، یک قند مونوساکارید **پنتوز** و یک، دو یا سه گروه فسفات تشکیل شده‌اند. **بازهای حاوی** نیتروژن یا ازت به دو گروه از

1- Second messenger
2- Energy currency
3- De novo
4- Salvage
5- Turnover

ترکیبات تعلق دارند: **پورین‌ها و پیریمیدین‌ها**.



شکل ۱-۲۲

پورین‌ها و پیریمیدین‌هایی که عموماً در DNA و RNA یافت می‌شوند.

الف. ساختار پورین و پیریمیدین

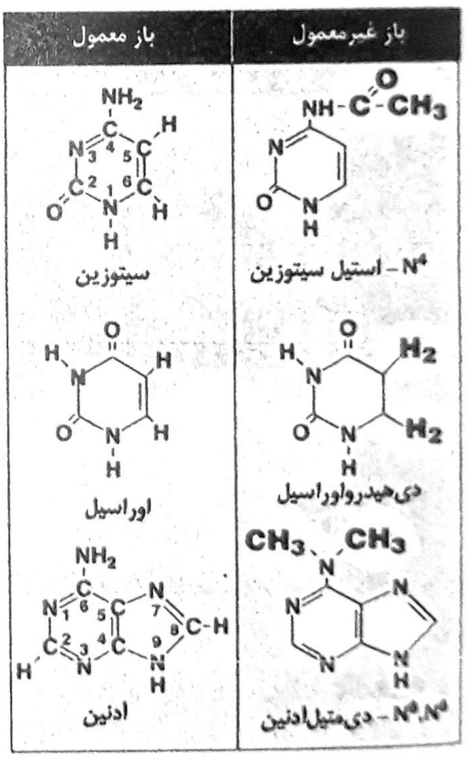
A. Purine and pyrimidine structures

DNA و RNA دارای بازهای پورینی مشابهی هستند: **آدنین (A)** و **گوانین (G)**. هر دوی DNA و RNA باز پیریمیدینی **سیتوزین (C)** را هم دارند، اما در دومین باز پیریمیدینی‌شان با هم متفاوتند: DNA دارای **تیمین (T)** است، در حالی که RNA دارای **اوراسیل (U)** می‌باشد. تفاوت T و U تنها در این است که T یک گروه متیل دارد (شکل ۱-۲۲). [توجه: گاهی در بعضی از انواع DNA و RNA بازهای **غیرمعمول**[1] (تغییر یافته[2]) وجود دارد، مثلاً در بعضی از DNAهای ویروسی و RNA ناقل. تغییرات ایجاد شده در این بازها شامل متیله‌شدن، گلیکوزیله‌شدن، استیله‌شدن یا احیاشدن می‌باشد. نمونه‌هایی از بازهای غیرمعمول در شکل ۲-۲۲ نشان داده شده‌اند. حضور یک باز غیرمعمول در یک توالی نوکلئوتیدی می‌تواند به شناسایی آن توسط آنزیم‌های اختصاصی کمک کند، یا از آن در برابر تجزیه‌شدن توسط **نوکلئازها** محافظت نماید].

ب. نوکلئوزیدها

B. Nucleosides

از اضافه‌شدن یک قند پنتوز به یک باز، نوکلئوزید ایجاد می‌شود. اگر قند یک **ریبوز** باشد، ریبونوکلئوزید تشکیل می‌شود و اگر قند، ۲ - دأکسی‌ریبوز باشد، نوکلئوزید حاصل، یک دأکسی ریبونوکلئوزید خواهد بود (شکل الف ۳-۲۲). ریبونوکلئوزیدهای A، G، C و U به ترتیب آدنوزین، گوانوزین، **سیتیدین** و یوریدین نامیده می‌شوند. دأکسی ریبونوکلئوزیدهای A، G، C و T دارای یک پیشوند "دأکسی" هستند: مثلاً دأکسی آدنوزین [توجه: ترکیب **دأکسی تیمیدین**، اغلب فقط تیمیدین نامیده می‌شود، که از روی همین نام پیشوند "دأکسی" نیز به ذهن منتقل می‌گردد]. اتم‌های کربن و نیتروژن موجود در حلقه‌های باز و قند به صورت جداگانه شماره‌گذاری می‌شوند (شکل ب ۳-۲۲). توجه داشته باشید که کربن‌های موجود در قند پنتوز به صورت ′۱ تا ′۵ شماره‌گذاری می‌گردند. (**مترجم: چون در ساختمان نوکلئوزید هم باز وجود دارد هم قند، لذا به طور قراردادی شماره‌گذاری در باز به صورت معمولی و در قند به صورت "پریم" یعنی ′۱ تا ′۵ انجام می‌شود**) بنابراین وقتی به کربن ′۵ در یک نوکلئوزید (یا نوکلئوتید) اشاره می‌شود، منظور اتم کربن موجود در قند است نه اتم کربن موجود در باز، که با این روش شماره‌گذاری، از هم متمایز می‌گردند.



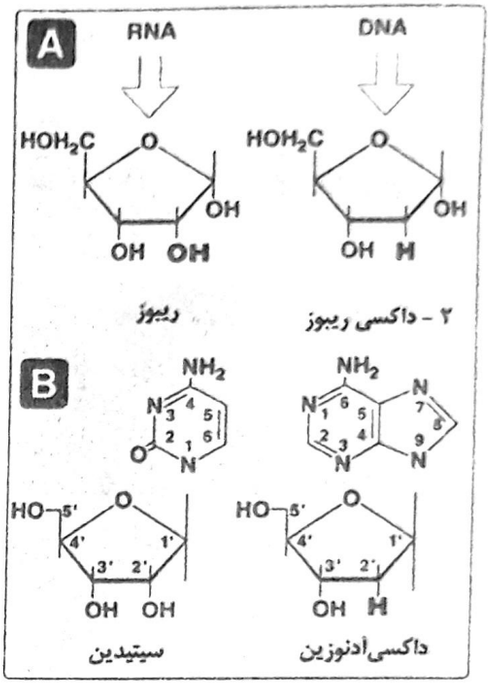
شکل ۲-۲۲

نمونه‌هایی از بازهای غیرمعمول.

1- Unusual
2- Modified

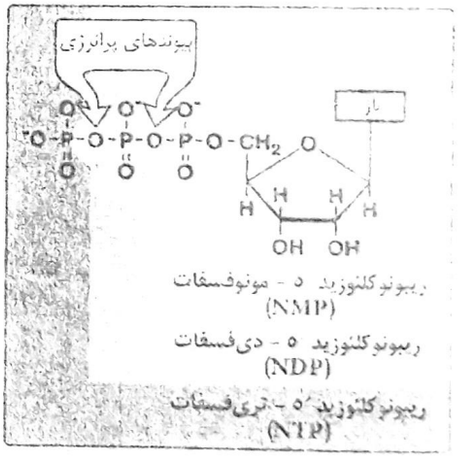
ج. نوکلئوتیدها C. Nucleotides

از اضافه‌شدن یک یا تعداد بیشتری گروه فسفات به یک نوکلئوزید، **نوکلئوتید** تشکیل می‌شود. اولین گروه فسفات به وسیلهٔ یک پیوند استری (مترجم: **که بهتر است از پیوند کووالان فسفواستر استفاده شود.**) به انتهای 5′-OH یک پنتوز متصل می‌شود. این ترکیب، یک **نوکلئوزید ′۵ - فسفات** یا **′۵ - نوکلئوتید** نامیده می‌شود. نوع پنتوز در نام‌هایی مثل "′۵ ریبونوکلئوتید" و "′۵ - داکسی‌ریبونوکلئوتید" به وسیلهٔ پیشوند مشخص می‌شود. اگر یک گروه فسفات به کربن ′۵ پنتوز متصل باشد، این ساختار یک **نوکلئوزید مونوفسفات** نامیده می‌شود، مثل آدنوزین مونوفسفات (AMP) (که به آن آدنیلات هم می‌گویند) اگر دومین یا سومین فسفات هم به نوکلئوزید اضافه شود، یک **نوکلئوزید دی‌فسفات** (مثل آدنوزین دی‌فسفات یا ADP) یا **تری‌فسفات** (مثل آدنوزین تری‌فسفات یا ATP) خواهیم داشت (شکل ۴-۲۲). فسفات‌های دوم و سوم، هر کدام به وسیلهٔ یک "**پیوند پرانرژی**[1]" به نوکلئوتید متصل می‌شوند. [توجه: گروه‌های فسفات، عامل بار منفی نوکلئوتیدها هستند و باعث می‌شوند DNA و RNA به عنوان "**اسیدهای نوکلئیک**" شناخته شوند.]



شکل ۴-۲۲

الف. پنتوزهای موجود در اسیدهای نوکلئیک. ب. مثال‌هایی از چگونگی شماره‌گذاری نوکلئوزیدهای دارای پورین و پیریمیدین.



شکل ۴-۲۲

ریبونوکلئوزید مونوفسفات، دی‌فسفات و تری‌فسفات.

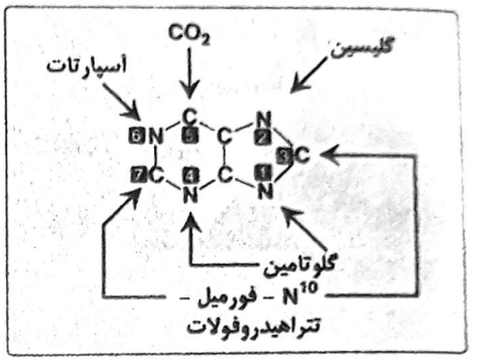
III. سنتز نوکلئوتیدهای پورینی
III. SYNTHESIS OF PURINE NUCLEOTIDES

اتم‌هایی که در ساختار حلقه پورین شرکت می‌کند از ترکیبات مختلفی به دست می‌آیند؛ از قبیل: اسیدهای آمینه (اسید آسپارتیک، گلیسین و گلوتامین)، CO_2 و N^{10} - **فرمیل تتراهیدروفولات** (شکل ۵-۲۲). حلقهٔ پورینی عمدتاً به دنبال چندین واکنش در کبد ساخته می‌شود که در طی آنها کربن‌ها و نیتروژن‌های تأمین شده از سایر ترکیبات به ریبوز ۵ - فسفات که از قبل تشکیل شده، اضافه می‌گردند (صفحهٔ ۲۴۷ که در آن چگونگی سنتز ریبوز ۵ - فسفات به وسیلهٔ مسیر پنتوز فسفات آمده است را مشاهده کنید).

الف. سنتز ۵ - فسفوریبوزیل - ۱ - پیروفسفات (PRPP)
A. Synthesis of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)

PRPP یک "پنتوز فعال شده" است که در سنتز و بازیافت پورین‌ها و پیریمیدین‌ها شرکت می‌کند. PRPP از ATP و ریبوز ۵ - فسفات سنتز شده و این واکنش، توسط آنزیم *PRPP سنتتاز* (*ریبوز فسفات پیروفسفوکیناز*) کاتالیز می‌شود (شکل ۶-۲۲). این آنزیم وابسته به X توسط فسفات معدنی فعال می‌شود و به وسیلهٔ نوکلئوتیدهای پورینی مهار می‌گردد (**مهار به**

1- High-energy bond



شکل ۵-۲۲
منابع اتم‌های منفرد در حلقهٔ پورینی[1]. ترتیب قرارگیری اتم‌های اضافه شده، توسط شماره‌های موجود در مربع‌های سیاه، نشان داده شده است (به شکل ۷-۲۲ رجوع شود).

وسیلهٔ محصول نهایی). [توجه: بخش قندی PRPP از قند ریبوز تشکیل شده است، بنابراین ریبونوکلئوتیدها محصولات نهایی سنتز پورین از مسیر ازنو می‌باشند. زمانی که دأکسی‌ریبونوکلئوتیدها برای سنتز DNA مورد نیاز باشند، قسمت قندی ریبوز، احیا می‌گردد (ر.ک به صفحهٔ ۴۷۶).]

ب. سنتز ′۵ - فسفوریبوزیل آمین
B. Synthesis of 5′-phosphoribosylamine

چگونگی سنتز ′۵ - **فسفوریبوزیل آمین** از PRPP و گلوتامین در شکل ۷-۲۲ نشان داده شده است. گروه آمید گلوتامین، جایگزین گروه پیروفسفات متصل به کربن شمارهٔ یک PRPP می‌شود. آنزیم ***گلوتامین فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز***، توسط پورین ′۵ - نوکلئوتیدهایی مانند AMP و GMP (که محصولات نهایی این مسیر هستند) مهار می‌شود. این مرحله، **مرحلهٔ متعهد**[2] در بیوسنتز نوکلئوتید پورینی می‌باشد. سرعت این واکنش توسط غلظت PRPP داخل سلولی نیز کنترل می‌شود. [توجه: غلظت PRPP داخل سلولی به طور معمول بسیار کمتر از K_m آنزیم *آمیدوترانسفراز* می‌باشد، بنابراین سرعت واکنش متناسب با تغییرات کوچک غلظت PRPP تغییر می‌کند (ر.ک به صفحه ۱۱۵)].

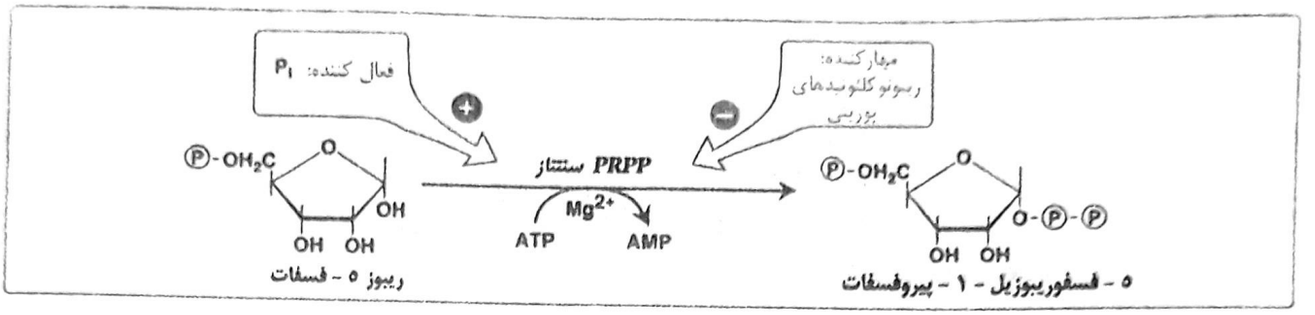
ج. سنتز اینوزین مونوفسفات، نوکلئوتید پورینی "والد"
C. Synthesis of inosine monophosphate, the "parent" purine nucleotide

نه (۹) مرحلهٔ بعدی (**مترجم: از ده (۱۰) مرحله بیوسنتز نوکلئوتید پورینی**) (**شکل ۷-۲۲**) در بیوسنتز نوکلئوتید پورینی، منجر به سنتز **اینوزین مونوفسفات** (IMP، که باز آن هیپوگزانتین است) می‌شوند که در شکل ۷-۲۲ نشان داده شده‌اند. این مسیر به ATP به عنوان منبع انرژی نیاز دارد. دو مرحله از این مسیر نیز به N^{10} - فرمیل تتراهیدروفولات نیازمند است (ر.ک به صفحه ۴۳۱).

د. مهارکننده‌های صنعتی سنتز پورین
D. Synthetic inhibitors of purine synthesis

تعدادی از **مهارکننده‌های** سنتز شده یا صنعتی مسیر سنتز پورین (مثلاً سولفونامیدها[3]) برای مهار رشد میکروارگانیسم‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند، طراحی شده‌اند، بدون آن که در عملکرد سلول‌های انسان تداخلی ایجاد کنند (شکل ۷-۲۲). سایر مهارکننده‌های سنتز پورین، از قبیل

1- Purine ring
2- Committed step
3- Sulfonamide



شکل ۶-۲۲

سنتز ۵ - فسفوریبوزیل -۱- پیروفسفات (PRPP)، همراه با فعال‌کننده و مهارکننده‌های این واکنش

آنالوگ‌های ساختاری اسید فولیک (مثل متوترکسات[1]) به عنوان دارویی برای کنترل گسترش سرطان مصرف می‌شوند که این کنترل را از طریق دخالت در سنتز نوکلئوتیدها و به دنبال آن، DNA و RNA، اعمال می‌کنند (شکل ۷-۲۲).

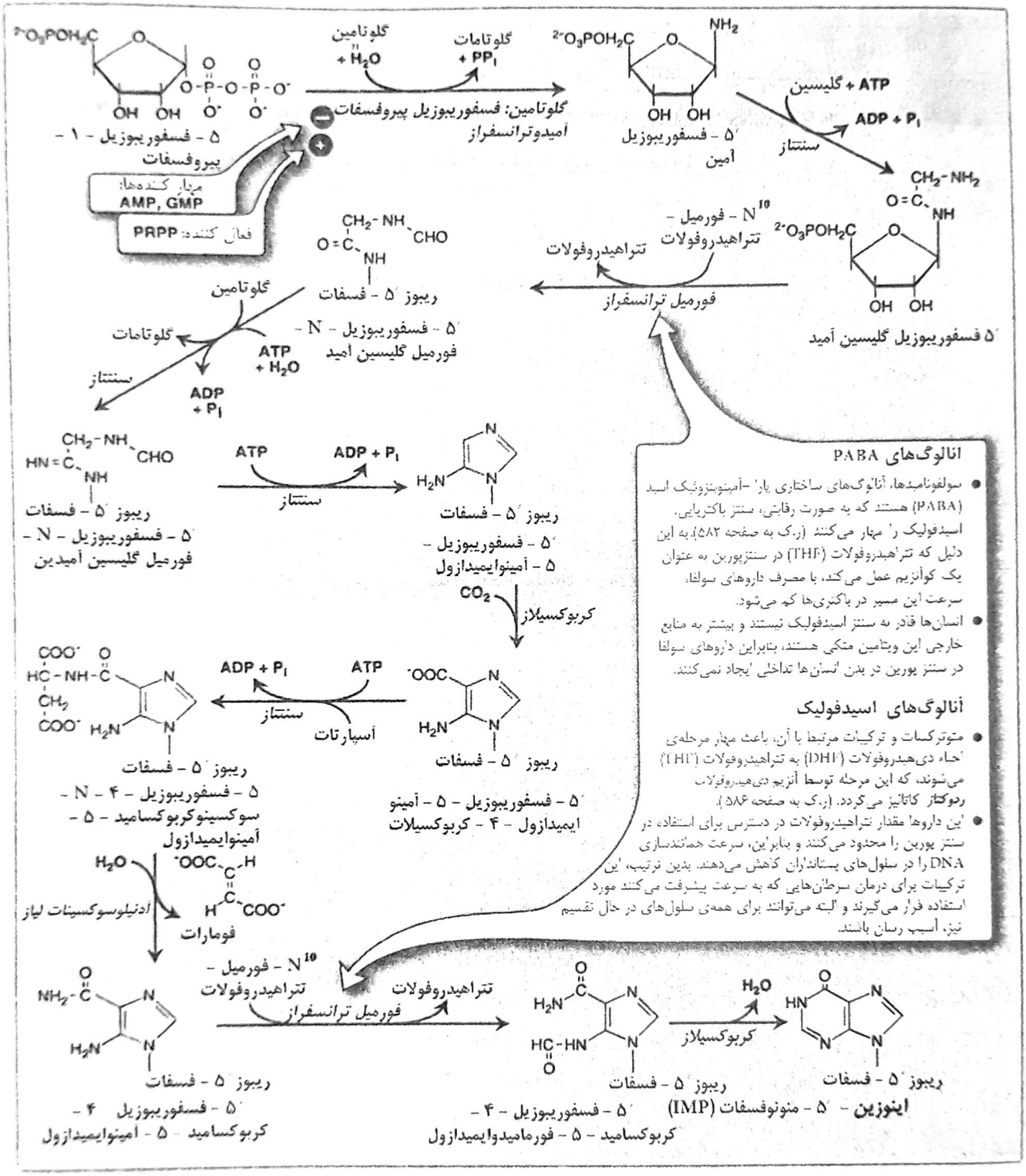
مهارکننده‌های سنتز پورین در بدن انسان، برای بافت‌ها به شدت آسیب رسانند، مخصوصاً برای ساختارهای در حال تکامل مثل ساختارهای موجود در بدن جنین، یا برای انواعی از سلول‌ها که به طور معمول، به سرعت همانندسازی می‌کنند، مثل سلول‌های مغز استخوان، پوست، دستگاه گوارش، سیستم ایمنی یا فولیکول‌های مو. در نتیجه افرادی که از داروهای ضدسرطان استفاده می‌کنند، ممکن است اثرات جانبی سوئی از قبیل کم‌خونی[2]، پوسته پوسته‌شدن[3] پوست، اختلالات لولهٔ گوارش، نقص‌های ایمنی و ریزش مو را تجربه نمایند.

هـ تبدیل IMP به AMP و GMP

E. Conversion of IMP to AMP and GMP

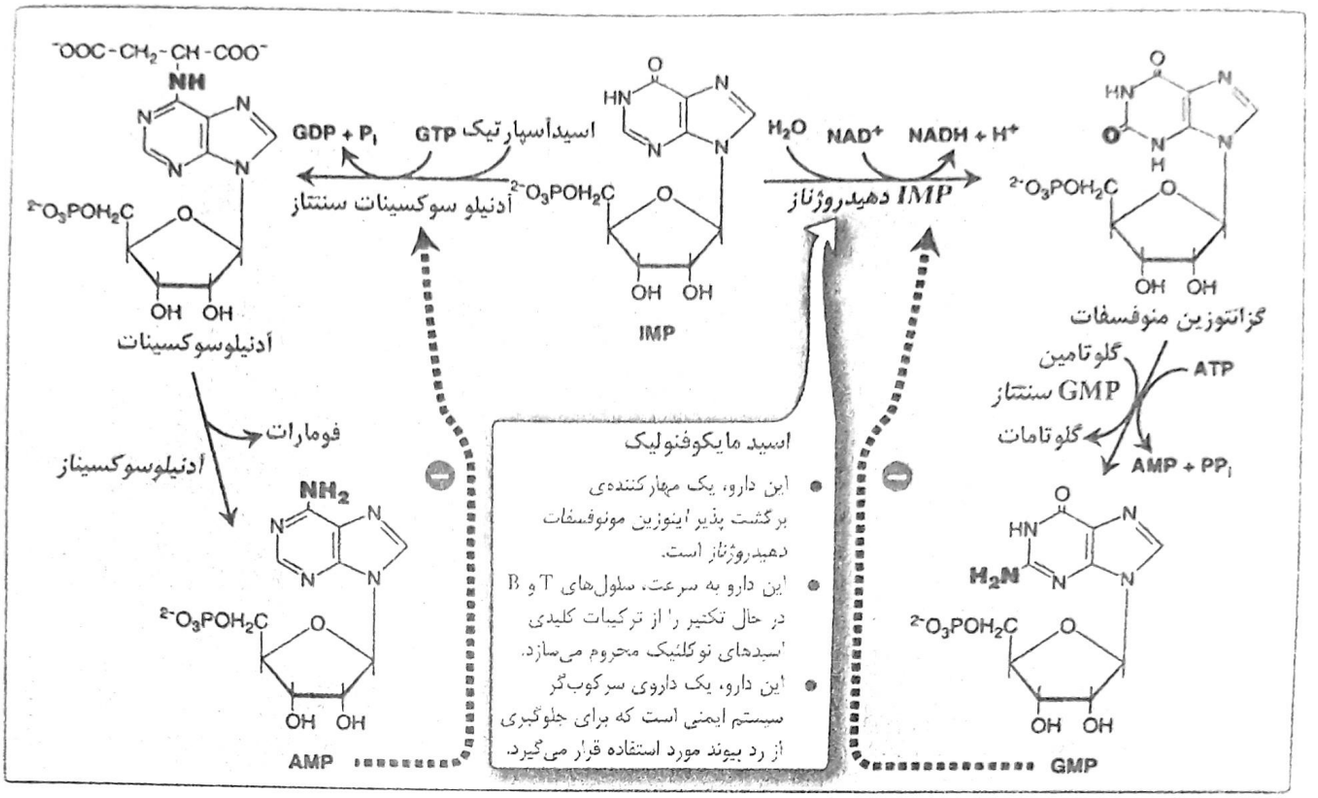
IMP از طریق یک مسیر دو مرحله‌ای انرژی خواه به AMP یا GMP تبدیل می‌شود (شکل ۸-۲۲) توجه داشته باشید که برای **سنتز AMP**، به‌گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به عنوان منبع انرژی نیاز است، در حالی که **سنتز GMP** نیازمند ATP می‌باشد. همچنین، اولین واکنش هر مسیر توسط محصول نهایی همان مسیر مهار می‌شود. این موضوع سازوکاری را فراهم می‌کند که IMP را به طرف سنتز انواعی از پورین‌ها که به میزان کمتری موجودند سوق می‌دهد. اگر AMP و GMP به مقدار کافی موجود باشند، سنتز پورین از مسیر ازنو، در مرحلهٔ *آمیدوترانسفراز* متوقف می‌شود.

1- Methotrexate
2- Anemia
3- Scaly skin



شکل ۷-۲۲

سنتز نوکلئوتیدهای پورینی، همراه با اثر مهاری برخی از آنالوگ‌های ساختاری.



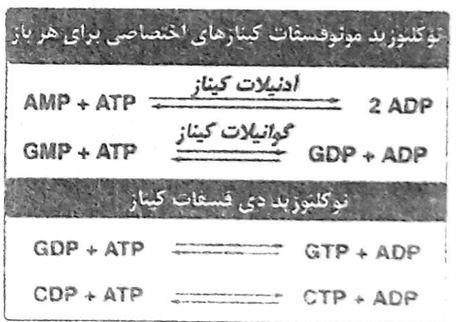
شکل ۸-۲۲

تبدیل IMP به AMP و GMP، همراه با مهار به صورت پس‌نورد.

و. تبدیل نوکلئوزید مونوفسفات به نوکلئوزید دی‌فسفات و تری‌فسفات

F. Conversion of nucleoside monophosphates to nuceloside diphosphates and triphosphates

نوکلئوزید دی‌فسفات‌ها توسط آنزیم‌های *نوکلئوزید مونوفسفات کیناز* که نسبت به بازها به طور اختصاصی عمل می‌کنند، از نوکلئوزید مونوفسفات مربوطه سنتز می‌شوند (شکل ۹-۲۲). [توجه: این کینازها بین ریبوز و دآکسی‌ریبوز موجود در سوبسترا، تفاوتی قائل نمی‌شوند.] به طور کلی ATP، منبع فسفات انتقال یافته می‌باشد، به این دلیل که این ماده با غلظت‌های بیشتری نسبت به سایر نوکلئوزید تری‌فسفات‌ها، در محیط حضور دارد. *آدنیلات کیناز*[1] در کبد و ماهیچه که بازگردش انرژی از ATP زیاد است، به طور ویژه فعال است. عمل این آنزیم، برقراری تعادل بین AMP، ADP و ATP می‌باشد. نوکلئوزید دی‌فسفات‌ها و نوکلئوزید تری‌فسفات توسط *نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز* به یکدیگر تبدیل می‌شوند؛ که این آنزیم، برخلاف *مونوفسفات کیناز*ها، آنزیمی با ویژگی زیاد است.



شکل ۹-۲۲

تبدیل نوکلئوزید مونوفسفات به نوکلئوزید دی‌فسفات و تری‌فسفات.

1- Adenylate kinase

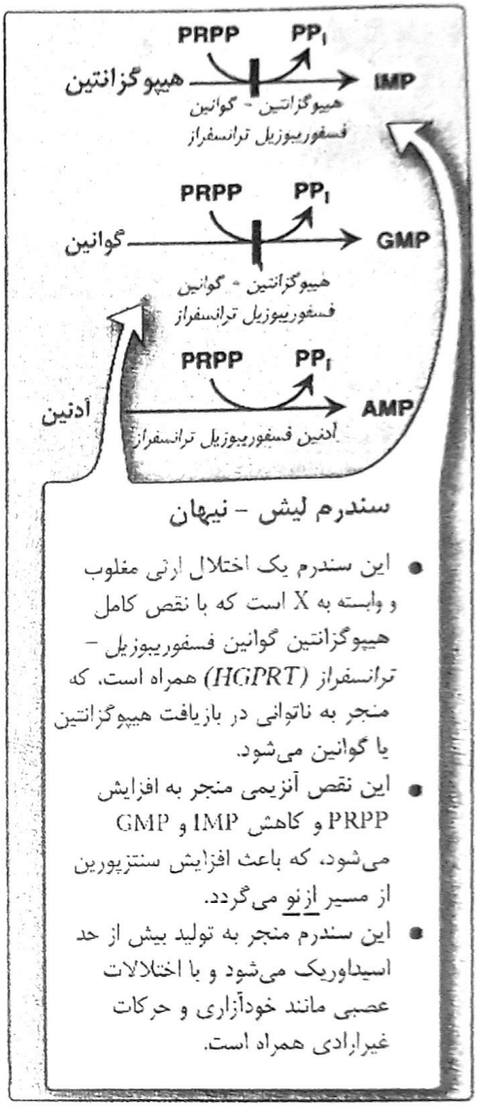
ز. مسیر بازیافت پورین‌ها

G. Salvage pathway for purines

پورین‌هایی که از بازگردش معمول اسیدهای نوکلئیک در سلول‌ها حاصل می‌شوند، یا مقادیر اندکی که از طریق تغذیه به دست می‌آیند و تجزیه نمی‌شوند، می‌توانند به نوکلئوزید تری‌فسفات‌ها تبدیل شده و توسط بدن مصرف گردند. این موضوع با توجه به "مسیر بازیافت" پورین‌ها امکان‌پذیر است.

۱. تبدیل بازهای پورینی به نوکلئوتیدها (Conversion of purine bases to nucleotides): در این فرایند دو آنزیم شرکت دارند: *آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز (APRT)* و *هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (HGPRT)*. هر دوی این آنزیم‌ها از PRPP به عنوان منبعی برای تأمین گروه ریبوز ۵- فسفات استفاده می‌کنند. آزادشدن پیروفسفات و به دنبال آن، هیدرولیزی که توسط ***پیروفسفاتاز*** بر روی این ماده صورت می‌گیرد، این واکنش را غیرقابل برگشت می‌سازد (شکل ۱۰-۲۲). [توجه: آدنوزین تنها نوکلئوتید پورینی است که می‌تواند بازیافت شود. این ماده توسط *آدنوزین کیناز* فسفریله می‌شود و به AMP تبدیل می‌گردد.]

۲. سندرم لیش - نیهان (Lesch-Nyhan syndrome): این سندرم، یک اختلال نادر، وابسته به X و مغلوب است که در حقیقت با نقص کامل *HGPRT* همراه است. این نقص منجر به ناتوانی در **بازیافت** هیپوگزانتین یا گوانین می‌شود، که به دنبال آن مقادیر اضافی از اسید اوریک که محصول نهایی تجزیهٔ پورین است، تولید خواهد شد. (ر.ک به صفحهٔ ۴۷۹). همچنین فقدان این مسیر بازیافت، باعث‌افزایش مقادیر PRPP و کاهش IMP و GMP می‌شود. در نتیجه *گلوتامین فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز* (مرحلهٔ اصلی در سنتز پورین)، سوبسترای اضافی و مهارکننده‌های کمی خواهد داشت و سنتز پورین از مسیر از نو افزایش خواهد یافت. کاهش مصرف مجدد پورین همراه با افزایش سنتز آن، منجر به افزایش تجزیهٔ پورین‌ها و تولید مقادیر زیادی از اسید اوریک می‌شود و لیش - نیهان، که یک علت ارثی **افزایش اسید اوریک در خون**[1] است را ایجاد می‌کند. در بیماران مبتلا به سندروم لیش - نیهان، هیپراوریسمی، گاهی منجر به ساخت سنگ‌هایی از جنس اسید اوریک در کلیه می‌شود (سنگ کلیه[2]) و می‌تواند باعث رسوب بلورهای اورات در مفاصل (نقرس مفصلی[3]) و



شکل ۱۰-۲۲
مسیرهای بازیافت در سنتز نوکلئوتید پورینی.

1- Hyperuricemia
2- Urolithlasis
3- Gouty arthritis

می‌تواند باعث رسوب بلورهای اورات در مفاصل (نقرس مفصلی[1]) و بافت‌های نرم گردد. همچنین این سندروم با اختلال حرکتی، نقص شناختی و اختلالات رفتاری مانند خودآزاری[2] (گازگرفتن لب‌ها و انگشتان شکل ۱۱-۲۲) همراه است.



شکل ۱۱-۲۲
جراحاتی که بر اثر آسیب رساندن به خود، در بیماران مبتلا به سندروم لیش - نیهان ایجاد می‌شود.

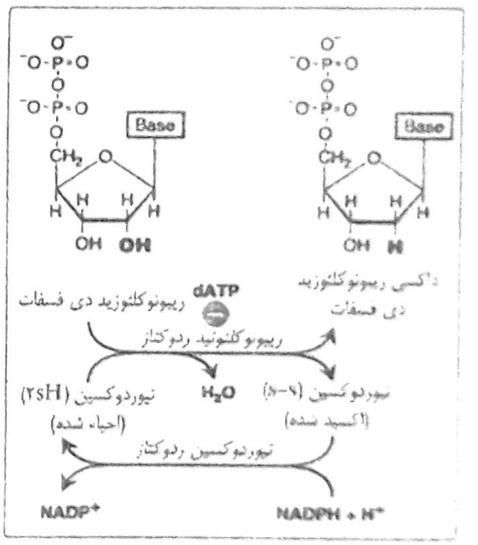
IV. سنتز دأکسی‌ریبونوکلئوتیدها
IV. SYNTHESIS OF DEOXYRIBONUCLEOTIDES

تقریباً تمام نوکلئوتیدها در ساختمان خود دارای قند ریبوز می‌باشند (ریبونوکلئوتیدها). در طول مرحلهٔ S از چرخهٔ سلولی، ریبونوکلئوزید دی‌فسفات‌ها توسط آنزیم *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* به ′۲ - دأکسی‌ریبونوکلئوتیدهای مورد نیاز برای سنتز DNA تبدیل می‌شوند (ر.ک به صفحه ۶۳۲) [توجه: آنزیم مشابهی نیز بر روی پیریمیدین ریبونوکلئوتیدها عمل می‌کند.]

الف. ریبونوکلئوتید ردوکتاز
A. Ribonucleotide reductase

ریبونوکلئوتید ردوکتاز (ریبونوکلئوزید دی‌فسفات ردوکتاز)، از دو زیر واحد دیمری غیریکسان یعنی R1 و R2، تشکیل شده است و برای احیاء پورین نوکلئوزید دی‌فسفات‌ها (GDP, ADP)، پیریمیدین نوکلئوزید دی‌فسفات‌ها، سیتیدین دی‌فسفات (CDP) و یوریدین دی‌فسفات (UDP)، به شکل دأکسی‌شان (dADP، dGDP، dCDP و dUDP) اختصاص یافته است.

دو گروه سولفیدریل موجود بر روی خود آنزیم، دهنده‌های مستقیم اتم‌های هیدروژنی هستند که برای احیاء گروه ′۲ - هیدروکسیل مورد نیازند، که در طی این واکنش یک پیوند دی‌سولفید ایجاد می‌کنند (شکل ۱۲-۲۲).



شکل ۱۲-۲۲
تبدیل ریبونوکلئوتید به دأکسی ریبونوکلئوتید.

۱. بازسازی آنزیم‌های احیا شده (Regeneration of reduced enzyme):
به منظور ادامهٔ تولید دأکسی ریبونوکلئوتیدها توسط *ریبونوکلئوتید ردوکتاز*، باید پیوند دی‌سولفیدی که در طول تولید کربن ′۲ - دأکسی ایجاد شده است، احیا گردد. منبع اکی‌والان احیاکننده برای این منظور، **تیوردوکسین** می‌باشد که کوآنزیم پپتیدی آنزیم *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* است. تیوردوکسین دارای دو زنجیرهٔ جانبی سیستئینی است که در زنجیرهٔ پپتیدی، توسط دو اسید آمینه از هم جدا شده‌اند. دو گروه سولفیدریل تیوردوکسین، طی فرایند تشکیل پیوند

1- Gouty arthritis
2- Self-mutilation

دی‌سولفید، اتم‌های هیدروژن خود را به *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* می‌دهند (ر.ک به صفحهٔ ۴۴).

۲. سنتز مجدد تیوردوکسین احیاشده (Regeneration of reduced thioredoxin) تیوردوکسین برای ادامهٔ فعالیت خود باید دوباره به فرم احیا شده تبدیل شود. ترکیبات احیاکنندهٔ مورد نیاز برای این واکنش، $H^+ + NADPH$ می‌باشند و واکنش توسط *تیوردوکسین ردوکتاز* کاتالیز می‌گردد (شکل ۱۲-۲۲ را مشاهده کنید).

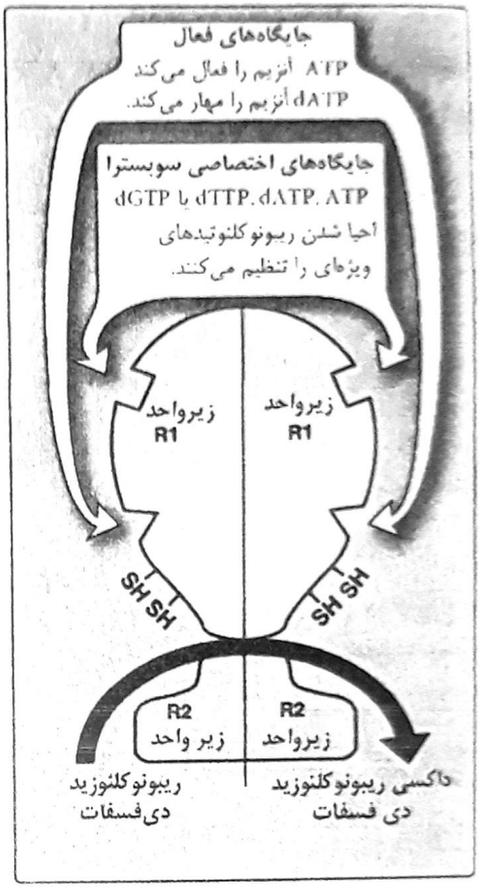
ب. تنظیم سنتز داُکسی ریبونوکلئوتید

B. Regulation of deoxyribonucleotide synthesis

ریبونوکلئوتید ردوکتاز، داُکسی ریبونوکلئوتیدهایی را که برای سنتز DNA مورد نیازند در حد متعادل حفظ می‌کند. برای رسیدن به این هدف، تنظیم آنزیمی، به صورت مجموعه‌ای انجام می‌شود. علاوه بر جایگاه کاتالیتیکی (جایگاه فعال) آنزیم، جایگاه‌های آلوستریکی هم بر روی آنزیم وجود دارند که در تنظیم فعالیت این آنزیم شرکت می‌کنند (شکل ۱۳-۲۲).

۱. جایگاه‌های فعال (Activity sites): اتصال dATP به جایگاه‌های آلوستریک یا ناظم بر روی آنزیم (که به عنوان جایگاه‌های فعال شناخته می‌شوند) فعالیت کاتالیتیکی کلی آنزیم را مهار می‌کند و بنابراین جلوی احیاشدن هر چهار نوع نوکلئوزید دی‌فسفات را می‌گیرد. این موضوع خود به طور مؤثری از سنتز DNA جلوگیری می‌کند، و همچنین علت سمیّت ایجاد شده به دلیل افزایش میزان dATP در بعضی از اختلالات مانند نقص *آدنوزین دِآمیناز* را به خوبی توجیه می‌نماید (ر.ک به صفحهٔ ۴۸۳) برخلاف dATP، اتصال ATP به این جایگاه‌ها باعث فعال‌شدن این آنزیم می‌شود.

۲. جایگاه اختصاصی سوبسترا (Substrate specificity sites): اتصال نوکلئوزید تری‌فسفات‌ها به جایگاه‌های آلوستریک (ناظم) فرعی بر روی آنزیم (که به عنوان جایگاه‌های اختصاصی سوبسترا شناخته می‌شوند)، ویژگی سوبسترا را تنظیم می‌کند، که باعث افزایش تبدیل انواع متفاوت ریبونوکلئوتیدها به داُکسی ریبونوکلئوتیدهایی می‌گردد که برای سنتز DNA مورد نیاز هستند. به عنوان مثال، اتصال داُکسی تیمیدین تری‌فسفات (dTTP) به جایگاه‌های اختصاصی، با ایجاد یک تغییر ساختاری منجر به احیاء GDP و تبدیل آن به dGDP در جایگاه کاتالیتیکی می‌گردد.



شکل ۱۳-۲۲
تنظیم *ریبونوکلئوتید ردوکتاز*.

داروی هیدروکسی اوره[1]، رادیکال‌های آزادی را که برای فعالیت آنزیمی *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* مورد نیازند، تخریب می‌نماید و بنابراین، تولید سوبستراهای مورد نیاز برای سنتز DNA را مهار می‌کند. هیدروکسی اوره برای درمان سرطان‌هایی مثل، سرطان خون میلوئیدی[2] (مغز استخوانی) مزمن استفاده می‌شود. این دارو همچنین برای درمان بیماری سلول داسی شکل[3]، مورد استفاده قرار گرفته است (ر.ک به صفحه ۷۸)؛ هر چند، بین افزایش میزان هموگلوبین جنینی (HbF) که به دنبال مصرف هیدروکسی اوره ایجاد می‌شود با اثر آن بر روی *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* ارتباطی وجود ندارد.

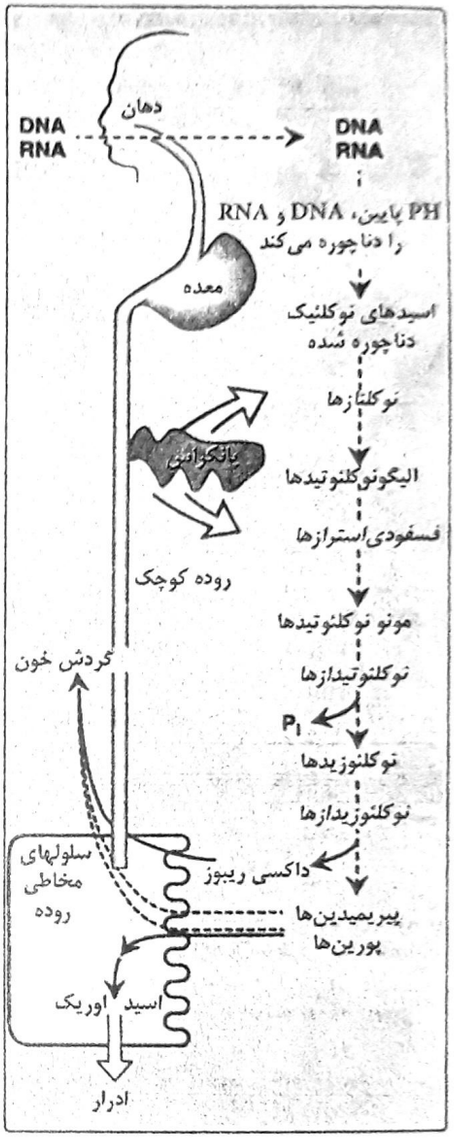
V. تجزیهٔ نوکلئوتیدهای پورینی
V. DEGRADATION OF PURINE NUCLEOTIDES

تجزیه[4] اسیدهای نوکلئیک موجود در رژیم غذایی[5]، در رودهٔ کوچک رخ می‌دهد، جایی که خانواده‌ای از آنزیم‌های پانکراسی، اسیدهای نوکلئیک را به نوکلئوتیدها هیدرولیز می‌کنند. نوکلئوتیدهای پورینی در داخل سلول‌های مخاطی روده به صورت پی در پی توسط آنزیم‌های خاصی به نوکلئوزیدها و بازهای آزاد تجزیه می‌شوند، و اسید اوریک، **محصول نهایی[6]** این مسیر خواهد بود. [توجه: نوکلئوتیدهای پورینی که از مسیر از نو سنتز شده‌اند، عمدتاً در کبد تجزیه می‌گردند. بازهای آزاد از کبد خارج شده و توسط بافت‌های محیطی بازیافت می‌شوند.]

الف. تجزیهٔ اسیدهای نوکلئیک غذایی در رودهٔ کوچک
A. Degradation of dietary nucleic acids in the small intestine

ریبونوکلئازها و داکسی‌ریبونوکلئازهایی که توسط پانکراس ترشح می‌شوند، در ابتدا RNA و DNA موجود در مواد غذایی را به اولیگونوکلئوتیدها هیدرولیز می‌کنند. **اولیگونوکلئوتیدها** مجدداً توسط *فسفودی‌استرازها* بیشتر هیدرولیز شده و مخلوطی از ′۳ و ′۵ –مونونوکلئوتیدها را تولید می‌کنند. در سلول‌های مخاطی روده، گروهی از *نوکلئوتیدازها* از طریق هیدرولیز، گروه‌های فسفات را جدا می‌کنند و نوکلئوزیدهایی که بیشتر تجزیه شده و به بازهای آلی تبدیل گشته‌اند را آزاد می‌نمایند. بازهای

1- Hydroxyurea
2- Myelogenous leukemia
3- Sickle cell disease
4- Degradation
5- Dietary nucleic acids
6- End product



شکل ۱۴-۲۲
هضم اسیدهای نوکلئیک غذایی. [توجه: بخش عمده‌ای از متابولیسم مونونوکلئوتیدها در داخل سلول‌های مخاطی روده صورت می‌گیرد.]

پورینی حاصل از مواد غذایی، مصرف قابل توجهی در سنتز اسیدهای نوکلئیک بافت‌ها ندارند و در عوض عمدتاً در سلول‌های مخاطی روده، به اسید اوریک **تبدیل می‌شوند**[1]. مقدار زیادی از اسید اوریک وارد خون می‌شود و سرانجام از طریق ادرار دفع می‌گردد. خلاصه‌ای از این مسیر در شکل ۱۴-۲۲ نشان داده شده است. [توجه: در پستانداران به غیر از پریمات‌ها، *اورات اکسیداز* بیان می‌شود که باعث قطع‌و شکسته‌شدن حلقهٔ پورینی و تولید **آلانتوئین** می‌گردد. استفاده از *اورات اکسیدازِ* نوترکیب می‌تواند یک رویکرد درمانی برای کاهش میزان اورات می‌باشد.]

B. Formation of uric acid ب. ساخت اسید اوریک

خلاصه‌ای از مراحل تولید اسید اوریک و بیماری‌های ژنتیکی مرتبط با **نقص**[2] یک سری از آنزیم‌های تجزیه‌کننده ویژه، در شکل ۱۵-۲۲ نشان داده شده است. [توجه: اعداد موجود در کروشه، به واکنش خاصی در شکل اشاره دارد.]

[۱] یک گروه آمین توسط *AMP دِآمیناز* از AMP جدا می‌شود تا IMP تولید گردد، یا این گروه آمینی توسط ***آدنوزین دِآمیناز***، از آدنوزین جدا می‌شود، تا اینوزین (هیپوگزانتین ریبوز) تولید شود.

[۲] IMP و GMP، با فعالیت ′۵ - ***نوکلئوتیداز*** به نوکلئوزیدهایشان - اینوزین و گوانوزین - تبدیل می‌شوند.

[۳] ***پورین نوکلئوزید فسفریلاز***، اینوزین و گوانوزین را به بازهای پورینی مربوطه‌شان، هیپوگزانتین و گوانین، تبدیل می‌کند. [توجه: یک آنزیم *موتاز* باعث تبدیل ریبوز ۱ - و ریبوز ۵ - فسفات به یکدیگر می‌شود].

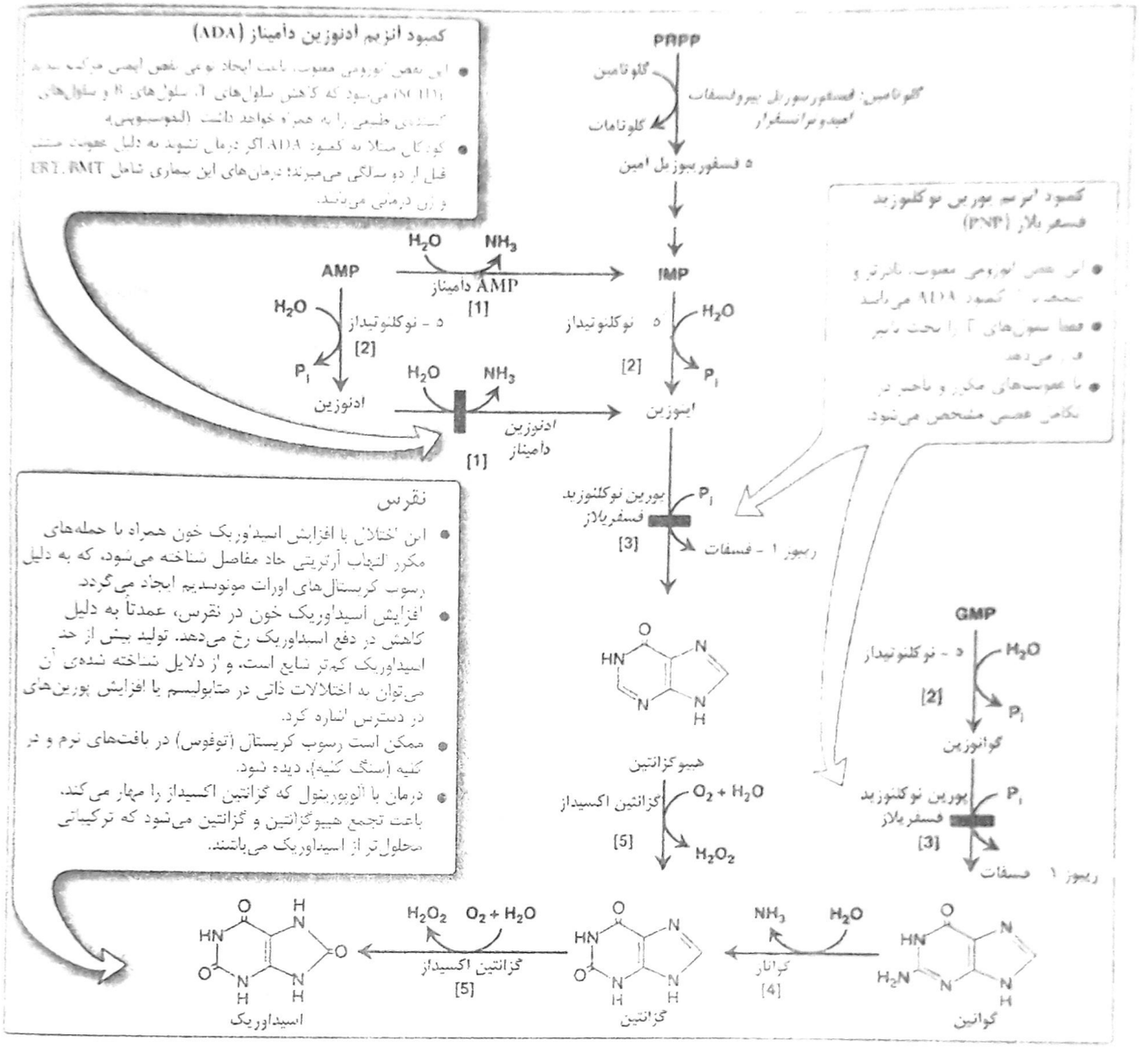
[۴] **گوانین**، دِآمینه می‌شود تا گزانتین را تولید کند.

[۵] **هیپوگزانتین** توسط *گزانتین اکسیداز*، اکسید شده و به **گزانتین** تبدیل می‌گردد که خود می‌تواند توسط *گزانتین اکسیداز* بیشتر اکسیده شده و اسید اوریک را ایجاد کند که **محصول نهایی**[3] تجزیهٔ پورین در انسان‌ها است. اسید اوریک به صورت اولیه از طریق ادرار دفع می‌شود.

ج. بیماری‌های مرتبط با تجزیهٔ پورین
C. Diseases associated with purine degradation

۱. نقرس (Gout): نقرس اختلالی است که با وجود مقادیر زیادی از اسید اوریک (که فرآوردهٔ نهایی کاتابولیسم پورین است) در خون

1- Convert
2- Deficiency
3- Final product



شکل ۲۲-۱۵

تجزیا[1] نوکلئوتیدهای پورین به اسید اوریک. نمایش بعضی از بیماری‌های ژنتیکی که با این مسیر در ارتباط هستند. [توجه: اعداد داخل کروشه مربوط به شماره‌های ذکر شده در متن می‌باشند.]

(**هیپراوریسمی**[2])، مشخص می‌شود. این اختلال یا به علت **تولید بیش از حد اسید اوریک**[3] و یا به علت **دفع کمتر از حد طبیعی**[4] آن حاصل می‌گردد. هیپراوریسمی، می‌تواند منجر به رسوب بلورهای اورات مونوسدیم در مفاصل شود، و پاسخ **التهابی**[5] به این بلورها، **التهاب**

1- Degradation
2- Hyperuricemia
3- Overproduction
4- Underexcretion
5- Inflammatory



شکل ۱۶-۲۲
نقرس توفوسی.

مفصلی نقرسی[1] را ایجاد می‌کند که ابتدا به صورت حاد است و سپس به سمت حالت مزمن پیش می‌رود. توده‌های نودولار[2] بلورهای اورات مونوسدیم (**توفوس**[3]) می‌تواند در بافت‌های نرم رسوب کند، و در نتیجه، **نقرس توفوسی**[4] مزمن ایجاد گردد (شکل ۱۶-۲۲). همچنین سنگ‌های اسید اوریکی در کلیه (سنگ کلیه) نیز ممکن است **تشکیل**[5] شود. [توجه: هیپراوریسمی یا افزایش اسید اوریک به طور معمول، بدون نشانه بوده و به نقرس منتج نمی‌شود، ولی نقرس پس از افزایش اسید اوریک حاصل می‌شود (زمانی که نقرس ایجاد شود، از قبل هیپراوریسمی نیز وجود داشته است)]. **تشخیص**[6] قطعی نقرس، نیازمند خارج‌کردن[7] مایع مفصلی و معاینهٔ آن (شکل ۱۷-۲۲) (یا نمونه‌هایی از توفوس) با استفاده از میکروسکوپ دارای نور پلاریزه‌کننده است تا حضور بلورهای اورات مونوسدیم که سوزنی شکل هستند را تأیید کنند (شکل ۱۸-۲۲).

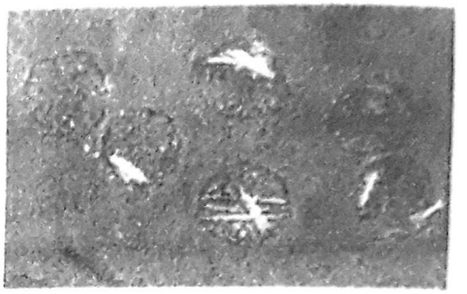


شکل ۱۷-۲۲
تجزیه و بررسی مایع مفصلی می‌تواند به تشخیص علل تورم و التهاب مفصلی مثل عفونت، نقرس و بیماری‌های روماتیسمی کمک کند.

- **دفع اسید اوریک کم‌تر از حد طبیعی (Underexcretion of uric acid):** در بخش عمده‌ای از بیماران، هیپراوریسمی که منجر به نقرس می‌شود، به دلیل دفع کم اسید اوریک می‌باشد. دفع کمتر از حد طبیعی اسید اوریک می‌تواند به دو صورت باشد: **به صورت اولیه**[8]، به دلیل نقص‌های ذاتی (مادرزادی یا اولیه) در دفع که تاکنون ناشناخته مانده‌اند، یا **به صورت ثانویه** به دلیل بیماری‌های شناخته شده‌ای باشد که چگونگی تنظیم اورات توسط کلیه را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مثل اسیدوز لاکتیکی (لاکتات و اورات برای اتصال به انتقال‌دهندهٔ کلیوی یکسانی، با هم رقابت می‌کنند)، و یا عوامل محیطی مانند مصرف داروهایی مثل داروهای **مدّر تیازید**[9] یا قرارگیری در معرض سرب (**نقرس سربی**[10]).

- **تولید بیش از حد اسید اوریک (Overproduction of uric acid):** یکی از علت‌های نقرس که شیوع کمتری دارد، هیپراوریسمی به دلیل تولید بیش از حد اسید اوریک می‌باشد. در موارد بسیاری، هیپراوریسمی اولیه، به صورت ایدیوپاتیک[11] (بدون دلیل شناخته شده) است. با این حال، جهش‌های شناخته شدهٔ متعددی در ژن مربوط به ***PRPP*** سنتاز وابسته به X می‌تواند منجر به افزایش V_{max} (ر.ک به صفحه ۱۱۴) این آنزیم برای تولید PRPP، کاهش

1- Severe combined immunodeficiency
2- Nodular masses
3- Tophi
4- Tophaceous gout
5- Formation
6- Diagnosis
7- Aspiration
8- Primary
9- Thiazide diuretic
10- Saturnine gout
11- Idiopathic



شکل ۱۸-۲۲

تشخیص نقرس می‌تواند به وسیلهٔ وجود بلورهای اورات مونوسدیم فاقد خاصیت انکسار مضاعف[1] در مایع مفصلی خارج شده و بررسی آن به کمک میکروسکوپ دارای نورپلاریزه صورت بگیرد. در اینجا، بلورها، داخل گلبول‌های سفید دارای هسته‌های چند شکلی[2] قرار دارند.

K_m (ر.ک به صفحهٔ ۱۱۵). برای ریبوز ۵ - فسفات، یا کاهش حساسیت آن نسبت به نوکلئوتیدهای پورینی - که مهارکننده‌های تنظیمی (آلوستریک) آن هستند - گردد (ر.ک به صفحهٔ ۱۲۱). در هر مورد، افزایش دسترسی به PRPP باعث افزایش تولید پورین می‌شود که می‌تواند منجر به افزایش اسید اوریک موجود در پلاسما گردد. همچنین سندروم لیش - نیهان (ر.ک به صفحهٔ ۴۷۵) به دلیل کاهش بازیافت هیپوگزانتین و گوانین، منجر به هیپراوریسمی و متعاقب آن افزایش میزان PRPP در دسترس می‌شود. هیپراوریسمی **ثانویه**[3] به طور معمول نتیجهٔ افزایش میزان پورین‌های در دسترس است. به عنوان مثال، در بیمارانی با اختلالات تکثیری در مغز استخوان[4] یا کسانی که تحت شیمی درمانی[5] بوده و به همین دلیل سرعت بالایی در بازسازی سلولی دارند، دیده می‌شود. هیپراوریسمی که منجر به نقرس می‌شود، همچنین می‌تواند نتیجهٔ بیماری‌های متابولیک به ظاهر غیرمرتبط مثل **بیماری فون ژیرکه**[6] (ر.ک به شکل ۸-۱۱ در صفحهٔ ۲۲۳) یا **عدم تحمل فروکتوز**[7] (ر.ک به صفحهٔ ۲۳۶) باشد.

یک رژیم غذایی غنی از گوشت و غذاهای دریایی (مخصوصاً حلزون صدف‌دار[8]) با افزایش خطر نقرس در ارتباط است. همچنین، نشان داده شده است که رژیم غذایی غنی از فرآورده‌های لبنی کم چرب، با کاهش خطر این بیماری همراه می‌باشد.

■ **درمان نقرس (Treatment of gout)**: حملات حاد نقرسی توسط عوامل ضدالتهابی درمان می‌شوند. **کلشی‌سین**[9]، داروهای استروئیدی مانند **پردنیزون**[10] و داروهای غیراستروئیدی مثل **اندومتاسین**[11] برای درمان، مورد استفاده قرار می‌گیرند. [توجه: کلشی‌سین از تشکیل میکروتوبول‌ها جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب باعث کاهش حرکت نوتروفیل‌ها به سمت ناحیهٔ آسیب دیده می‌شود. این دارو همانند سایر داروهای ضدالتهابی، تأثیری بر روی میزان اسید اوریک ندارد.] استراتژی‌های درازمدت درمان نقرس در ارتباط با کاهش میزان اسید اوریک به زیر نقطهٔ اشباع آن می‌باشد تا

1- Birefringent
2- Polymorphonuclear
3- Secondary
4- Myeloproliferative disorders
5- Chemotherapy
6- Von Gierke disease
7- Fructose intolerance
8- Shellfish
9- Colchicine
10- Prednizone
11- Indomethacin

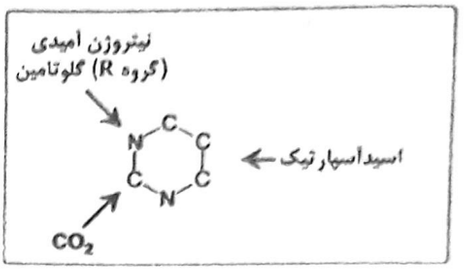
از رسوب بلورهای اورات جلوگیری شود. داروهای اوریکوزوریک[1]، مثل **پروبنسید**[2] یا سولفین پیرازون[3]، دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش می‌دهند، بنابراین در بیمارانی که دفع اسید اوریک در آن‌ها، کم‌تر از میزان طبیعی است استفاده می‌شود. **آلوپورینول**[4] آنالوگ ساختاری هیپوگزانتین است که سنتز اسید اوریک را مهار می‌کند و برای بیمارانی که تولید بیش از حد اسید اوریک دارند استفاده می‌شود. آلوپورینول در بدن به **اکسی‌پورینول**[5] تبدیل می‌شود، که *گزانتین اکسیداز (XO)* را مهار می‌کند و باعث تجمع هیپوگزانتین و گزانتین می‌شود (شکل ۱۵-۲۲). این ترکیبات، محلول‌تر از اسید اوریک هستند و به همین دلیل احتمال این که باعث آغاز پاسخ التهابی می‌شوند، کم‌تر است. در بیمارانی با میزان طبیعی *HGPRT*، هیپوگزانتین می‌تواند بازیافت شود، پس باعث کاهش میزان PRPP و به دنبال آن سنتز پورین از مسیر ازنو می‌گردد. **فبوکسوستات**[6] که یک مهارکنندهٔ غیرپورینی برای گزانتین اکسیداز (XO) است نیز در این زمینه قابل استفاده می‌باشد. [توجه: میزان اسید اوریک در خون به طور معمول نزدیک به نقطهٔ اشباع است. یکی از دلایل این موضوع می‌تواند اثر آنتی‌اکسیدانی قوی اسید اوریک باشد].

۲. کمبود آدنوزین دِآمیناز [Adenosine deaminase (ADA) deficiency:]

ADA در انواع مختلفی از بافت‌ها بیان می‌شود، ولی در انسان‌ها این آنزیمِ سیتوپلاسمی، بیشترین فعالیت را در لنفوسیت‌ها دارد. **کمبود** *ADA* منجر به تجمع آدنوزین می‌گردد که توسط *کینازهای* سلولی به فرم ریبونوکلئوتید یا دأکسی‌ریبونوکلئوتیدش، تبدیل می‌شود. با افزایش میزان dATP، *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* مهار شده و از تولید همهٔ نوکلئوتیدهای حاوی دأکسی ریبوز جلوگیری می‌کند. (ر.ک به صفحه ۴۷۶). در نتیجه سلول‌ها نمی‌توانند DNA تولید کنند و تقسیم شوند. [توجه: dATP و آدنوزین که در کمبود ADA تجمع می‌یابند، منجر به توقف رشد و مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ (آپوپتوز) لنفوسیت‌ها می‌شوند] نوعی از بیماری **نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)** به علت حالات شدید این اختلال اتوزومی مغلوب، ایجاد می‌شود و با کاهش سلول‌های T[7]، سلول‌های B و سلول‌های **کشندهٔ طبیعی (NK)** همراه است. طبق برآورد صورت گرفته در ایالات متحده، کمبود *ADA* تقریباً ۱۴ درصد از همهٔ موارد SCID را تشکیل می‌دهد. **درمان**[8] این بیماری

1- Uricosuric
2- Probenecid
3- Sulfinpyrazone
4- Allopurinol
5- Oxypurinol
6- Febuxostat
7- Natural killer (NK)
8- Treatment

نیازمند پیوند مغز استخوان (BMT[1]) و یا **درمان به کمک آنزیم‌های جایگزین (ERT)**[2] می‌باشد. بدون درمان مناسب، کودکان مبتلا به این اختلال معمولاً قبل از دو سالگی فوت می‌کنند. [توجه: کمبود *پورین نوکلئوزید فسفریلاز (PNP)*، منجر به نوعی نقص ایمنی با شدت کمتر می‌شود که عمدتاً سلول‌های T را درگیر می‌کند].



شکل ۱۹-۲۲
منابع تأمین‌کنندهٔ هر کدام از اتم‌های موجود در حلقهٔ پیریمیدین.

VI. سنتز و تجزیهٔ پیریمیدین
VI. PYRIMIDINE SYNTHESIS AND DEGRADATION

حلقهٔ پورین، بر روی ریبوز ۵ - فسفاتی تشکیل می‌شود که از قبل وجود دارد، اما حلقهٔ پیریمیدین، قبل از اتصال به ریبوز ۵ - فسفات، سنتز می‌گردد (ریبوز ۵ - فسفات توسط PRPP فراهم می‌شود) **منبع اتم‌های موجود در** حلقهٔ پیریمیدین، گلوتامین، CO_2 و اسید آسپارتیک می‌باشند (شکل ۱۹-۲۲) [توجه: گلوتامین و اسید آسپارتیک هم برای سنتز پورین‌ها و هم برای سنتز پیریمیدین‌ها مورد نیازند].

	CPS I	CPS II
جایگاه سلولی	میتوکندری	سیتوزول
مسیر درگیر	چرخه اوره	سنتز پیریمیدین
منبع نیتروژن	آمونیاک	گروه گاما - آمیدگلوتامین
تنظیم کننده‌ها	فعال کننده: N-استیل‌گلوتامات	فعال کننده: PRPP مهارکننده: UTP

شکل ۲۰-۲۲
خلاصه‌ای از تفاوت‌های بین *کربامیل فسفات سنتتاز (CPS) I و II*

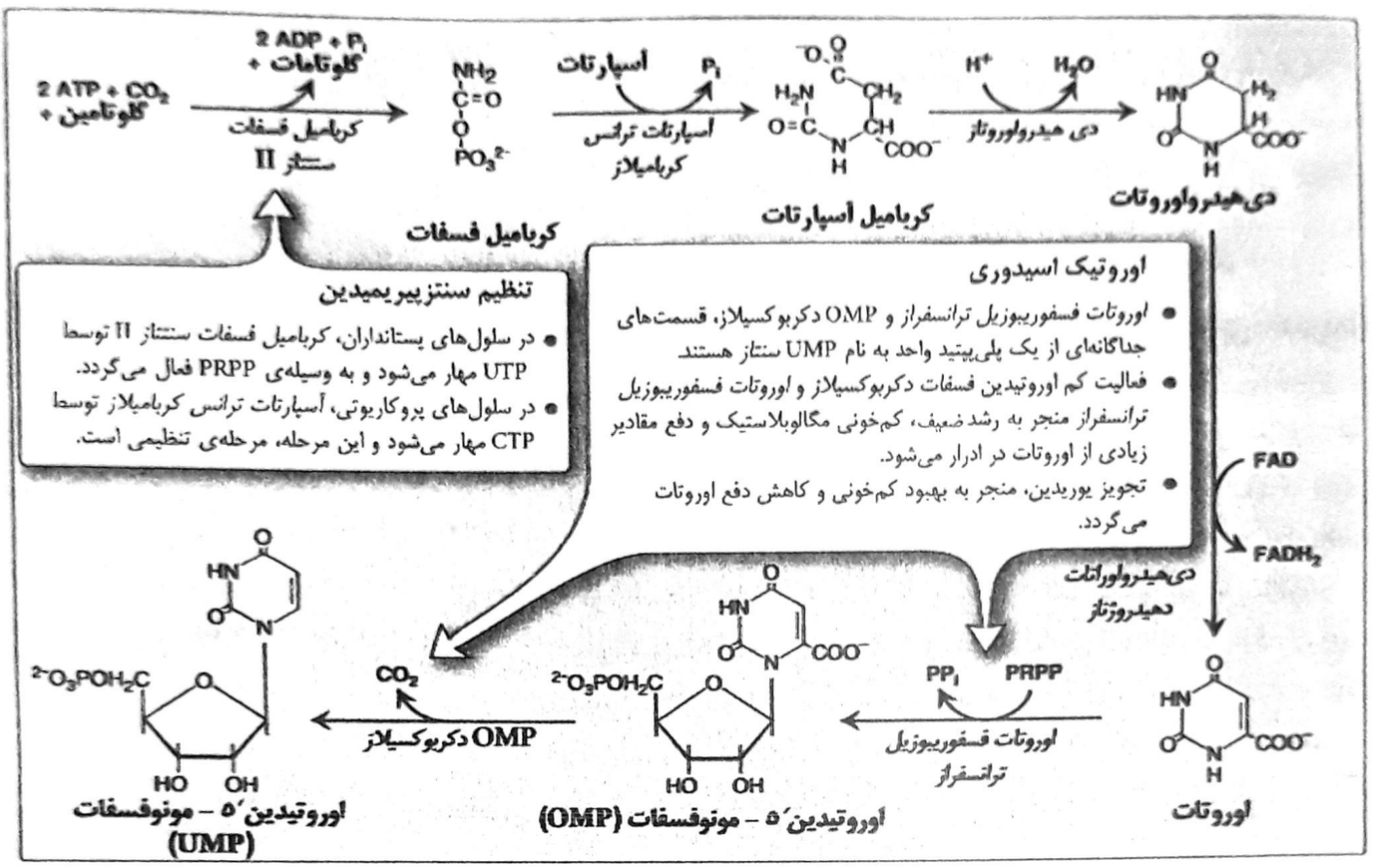
الف. سنتز کربامیل فسفات
A. Synthesis of carbamoyl phosphate

در سلول‌های پستانداران مرحلهٔ تنظیمی این مسیر، سنتز **کربامیل فسفات** از گلوتامین و CO_2 است که توسط *کربامیل فسفات سنتتاز (CPS) II* کاتالیز می‌گردد. *CPSII* توسط UTP (محصول نهایی این مسیر که می‌تواند به سایر نوکلئوتیدهای پیریمیدینی تبدیل شود) مهار شده و به وسیلهٔ PRPP فعال می‌گردد. [توجه: کربامیل فسفات که توسط ***CPSI*** سنتز می‌شود، پیش‌ساز اوره نیز می‌باشد (ر.ک به صفحه ۴۱۰) نقص‌های آنزیم *اورنیتین ترانس کربامیلاز* در چرخهٔ اوره، به علت افزایش میزان کربامیل فسفاتِ در دسترس، سنتز پیریمیدین را افزایش می‌دهد. مقایسه‌ای بین این دو آنزیم، در شکل ۲۰-۲۲ ارائه شده است].

ب. سنتز اسید اوروتیک
B. Synthesis of orotic acid

دومین مرحله در سنتز پیریمیدین، تشکیل کربامیل آسپارتات است که توسط *آسپارتات ترانس کربامیلاز* کاتالیز می‌گردد. سپس حلقهٔ پیریمیدین توسط *دی‌هیدرواورتاز* هیدرولیز شده و بسته می‌شود. دی هیدرواوروتات حاصل، اکسید شده و اسید اوروتیک را تولید می‌کند (اوروتات، شکل ۲۱-۲۲). آنزیمی که اوروتات را تولید می‌کند، *دی‌هیدرواوروتات دهیدروژناز* نام داشته و به غشاء داخلی میتوکندری متصل است. سایر آنزیم‌ها در بیوسنتز پیریمیدین، همگی سیتوزولی

1- Bone marrow transplantation 2- Enzyme replacement therapy



شکل ۲۱-۲۲
سنتز از نوی پیریمیدین.

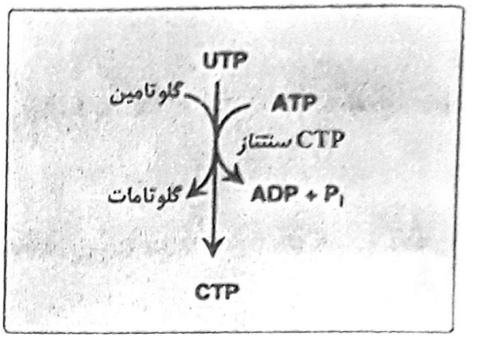
هستند. [توجه: سه فعالیت آنزیمی ابتدایی این مسیر (*CPSII*، *آسپارتات ترانس کربامیلاز و دی‌هیدرواوروتاز*)، در واقع، ۳ بخش (**مترجم: ساختار سه بعدی و فضایی**) کاتالیتیکی[1] متفاوت از یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی واحد هستند که به عنوان CAD شناخته می‌شوند که این نام از اتصال حروف ابتدایی هر یک از این آنزیم‌ها (**مترجم:** *کربامیل فسفات سنتتاز، آسپارتات ترانس کربامیلاز و دی‌هیدرواوروتاز*) حاصل شده است (مبحث دومِن‌ها[2] را در صفحهٔ ۴۳ می‌توانید ببینید). این مثالی است از پلی‌پپتیدی با چند عملکرد یا دارای چند قسمت کاتالیتیکی که سنتز منظم ترکیبات مهم را تسهیل می‌کند. سنتز نوکلئوتید پورینی IMP نیز با کمک پروتئین‌هایی با چند عملکرد صورت می‌گیرد].

1- Catalytic domains
2- Domain

ج. ساخت نوکلئوتید پیریمیدینی

C. Formation of a pyrimidine nucleotide

در مرحلهٔ دوم سنتز نوکلئوتید پیریمیدینی، حلقهٔ پیریمیدینی کامل شده و به نوکلئوتید **اوروتیدین ′۵ - مونوفسفات (OMP)** تبدیل می‌شود (شکل ۲۱-۲۲ را ببینید). در اینجا هم PRPP، دهندهٔ ریبوز ۵ - فسفات است. آنزیم ***اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز***، OMP را تولید و پیروفسفات را آزاد می‌کند که به این ترتیب واکنش را از لحاظ زیست‌شناختی[1] غیرقابل برگشت می‌سازد. [توجه: هم در سنتز پورین و هم در سنتز پیریمیدین به گلوتامین، اسید آسپارتیک و PRPP به عنوان پیش‌سازهای ضروری نیاز است]. مونونوکلئوتید پیریمیدینی والد یعنی OMP، توسط ***اوروتیدیلات دکربوکسیلاز***، که گروه اسیدی کربوکسیل را جدا می‌سازد، به **یوریدین مونوفسفات (UMP)** تبدیل می‌شود. *اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز* و *اوروتیدیلات دکربوکسیلاز* نیز قسمت‌های کاتالیتیکی یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی واحد هستند که *UMP سنتاز* نامیده می‌شود. اوروتیک اسیدوری[2] (که یک نقص ژنتیکی نادر است) امکان دارد بر اثر **نقص** در فعالیت یک یا هر دو بخش این آنزیم دوکاره ایجاد گردد که باعث می‌شود اسید اوروتیک در ادرار وجود داشته باشد (شکل ۲۱-۲۲ را ببینید). UMP به صورت متوالی به UDP و UTP فسفریله می‌شود. [توجه: UDP، سوبسترای آنزیم *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* است که dUDP را می‌سازد. dUDP به dUTP فسفریله می‌شود، و dUTP نیز به سرعت توسط ***UTP دی‌فسفاتاز (dUTPase)***، به dUMP هیدرولیز می‌گردد. بنابراین dUTPase، نقش مهمی را در کاهش میزان dUTP در دسترس که سوبسترایی برای سنتز DNA است، ایفا می‌کند و بنابراین از اتصال نادرست اوراسیل در DNA جلوگیری می‌نماید].



شکل ۲۲-۲۲
سنتز CTP از UTP. [توجه: CTP، که برای سنتز RNA مورد نیاز است، برای سنتز DNA به dCTP تبدیل می‌شود].

د. سنتز UTP و سیتیدین تری‌فسفات (CTP)

D. Synthesis of UTP and cytidine triphosphate (CTP)

CTP از آمیناسیون UTP توسط *CTP سنتتاز* ایجاد می‌گردد (شکل ۲۲-۲۲)، نیتروژن مورد نیاز توسط گلوتامین تأمین می‌شود. [توجه: برخی از CTPها به CDP دفسفریله می‌شوند، که سوبسترای *ریبونوکلئوتید ردوکتاز* است. dCDP حاصل شده می‌تواند برای سنتز DNA به dCTP فسفریله شود].

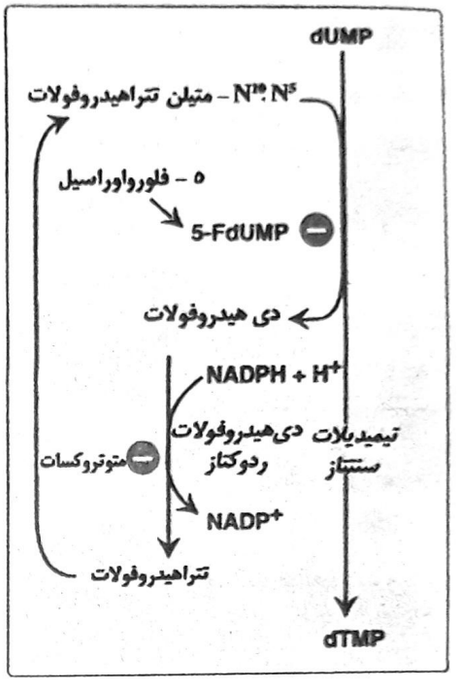
1- Biologically

2- Orotic aciduria

هـ سنتز تیمیدین مونوفسفات (TMP) از dUMP

E. Synthesis of thymidine monophosphate (TMP) from dUMP

dUMP، به وسیلهٔ آنزیم **تیمیدیلات سنتاز** که از N^5 و N^{10} - متیلن تتراهیدروفولات به عنوان منبع گروه‌های متیل استفاده می‌کند، به dTMP تبدیل می‌شود (برای مبحث کوآنزیم‌ها ر.ک به صفحهٔ ۴۳۱). این یک واکنش غیرمعمول است که در آن تتراهیدروفولات (THF)، نه تنها واحد تک کربنه، بلکه دو اتم هیدروژن از حلقهٔ پتریدین را هم در واکنش شرکت می‌دهد، که منجر به اکسیداسیون THF به **دی‌هیدروفولات (DHF)** می‌شود. (شکل ۲۳-۲۲) **مهارکننده‌های**[1] **تیمیدیلات سنتاز**، شامل آنالوگ‌های تیمین مثل **۵- فلورواوراسیل** هستند؛ که به عنوان عوامل ضدتومور موفق فعالیت می‌کنند. **۵- فلورواوراسیل** از طریق متابولیسم، به 5-FdUMP تبدیل می‌گردد که این ترکیب به صورت دائمی و پایدار با تیمیدیلات سنتاز غیرفعال باند می‌شود؛ به این دلیل، این دارو، مهارکنندهٔ[2] "خودکشی" نامیده می‌شود. (**مترجم: این داروها چون جلوی تکثیر بی‌رویهٔ DNA را می‌گیرند به این نام شناخته می‌شوند**). DHF می‌تواند توسط *دی‌هیدروفولات ردوکتاز*، احیا شود و به THF تبدیل گردد (به شکل ۳-۲۸ در صفحهٔ ۵۸۶ رجوع کنید.) این آنزیم توسط داروهایی مثل متوترکسات مهار می‌شود. با کاهش ذخیرهٔ THF، این آنالوگ‌های فولات، نه تنها **سنتز**[3] پورین را مهار می‌کنند (شکل ۷-۲۲)، بلکه، با جلوگیری از متیله‌شدن dUMP به dTMP، می‌توانند غلظت سلولی این ترکیب ضروری برای DNA را کاهش دهند. سنتز DNA مهار می‌شود و رشد سلولی آرام می‌گردد. بنابراین داروهایی مانند داروهای ذکر شده در بالا، برای کاهش سرعت رشد سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. [توجه: تری‌متوپریم[4]، یکی از آنالوگ‌های فولات، به دلیل مهار انتخابی *دی‌هیدروفولات ردوکتاز* باکتریایی، دارای فعالیت ضدباکتریایی است].



شکل ۲۳-۲۲
سنتز dTMP از dUMP، نمایش جایگاه‌های اثر داروهای آنتی‌نئوپلاستیک (ضدسرطان).

و بازیافت پیریمیدین‌ها F. Salvage of pyrimidines

تعداد اندکی از بازهای پیریمیدین در سلول‌های انسانی بازیافت می‌شوند. به هر حال، نوکلئوزیدهای پیریمیدینی می‌توانند توسط *نوکلئوزیدکینازها*، که برای فسفریلاسیون نوکلئوزیدها به نوکلئوتیدها از ATP استفاده می‌کنند، بازیافت شوند. [توجه: بازیافت نوکلئوزیدهای پیریمیدینی، اساس مصرف یوریدین در درمان اوروتیک اسیدوری (وجود اسید اوروتیک در ادرار) ارثی می‌باشد.]

1- Inhibitor
2- Suicide
3- Synthesis
4- Triemthoprim

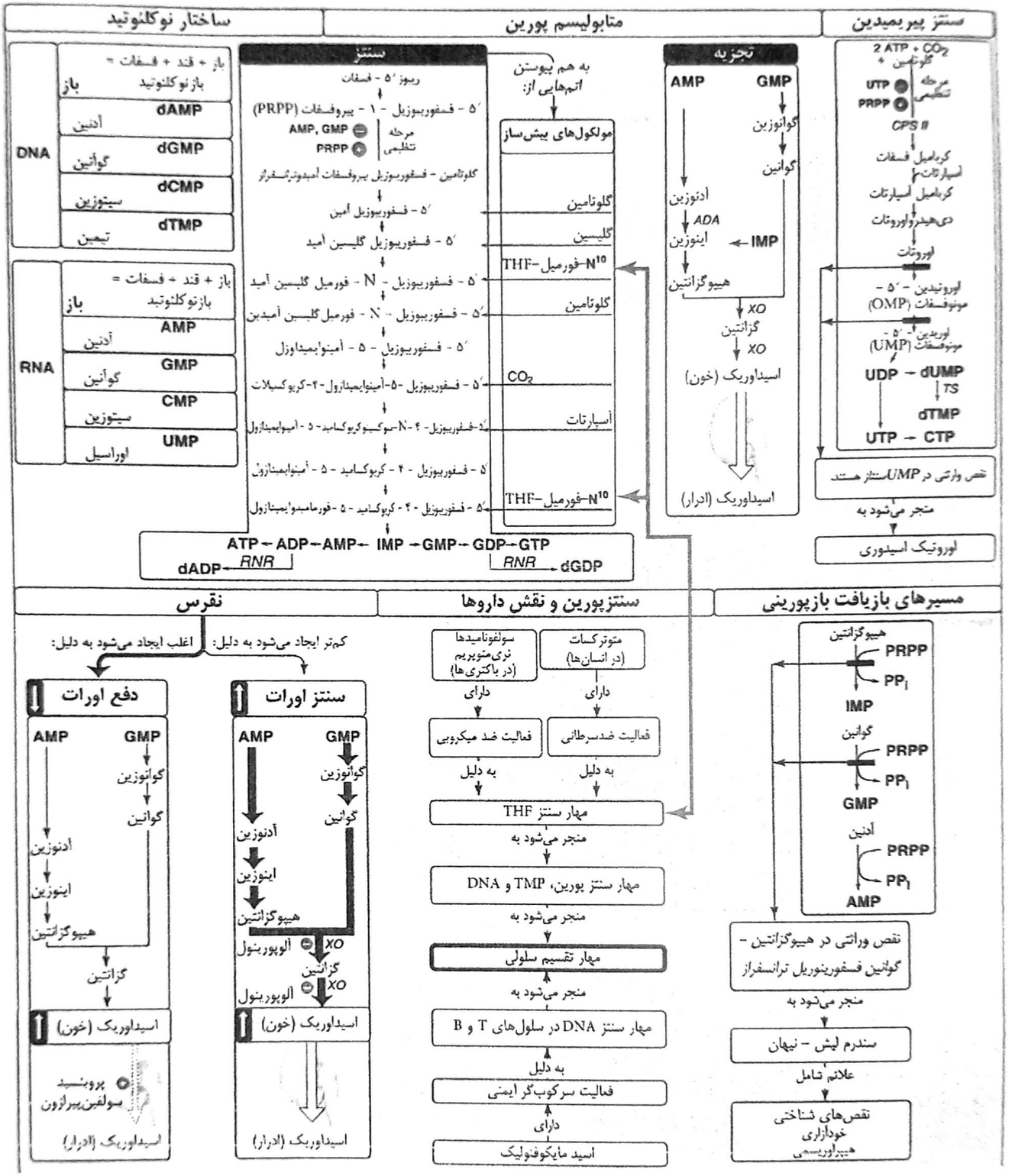
و. تجزیهٔ نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

G. Degradation of pyrimidine nucleotides

برخلاف حلقهٔ پورینی که در سلول‌های انسانی شکسته نمی‌شود، حلقهٔ پیریمیدینی در این سلول‌ها شکسته و باز شده و به محصولات بسیار محلول، مانند **بتاآلانین** و **بتاآمینوایزوبوتیرات**، تبدیل شده و NH_3 و CO_2 نیز حاصل می‌گردند.

VII. خلاصهٔ فصل — VII. CHAPTER SUMMARY

نوکلئوتیدها از **بازهای نیتروژنی** (**آدنین** = A، **گوانین** = G، **سیتوزین** = C، **اوراسیل** = U، و **تیمین** = T)، یک **پنتوز**، و یک، دو یا سه **گروه فسفات** تشکیل شده‌اند (شکل ۲۴-۲۲). A و G از **پورین‌ها** هستند و C، U و T **پیریمیدین** می‌باشند. اگر قند، **ریبوز** باشد، نوکلئوتید یک **ریبونوکلئوزید فسفات** خواهد بود (مانند AMP) و می‌تواند عملکردهای متعددی در سلول داشته باشد، مثلاً می‌تواند از اجزای تشکیل‌دهندهٔ RNA باشد. اگر قند، **دئوکسی‌ریبوز** باشد، نوکلئوتید یک **دئوکسی ریبونوکلئوزید فسفات** خواهد بود (مثل dAMP)، که تقریباً منحصراً به عنوان جزء تشکیل‌دهندهٔ DNA خواهد بود. در **مرحلهٔ اصلی سنتز پورین**، از **۵-فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات** (PRPP)، ("پنتوز فعال شده‌ای" که گروه ریبوز - فسفات را برای سنتز پورین و پیریمیدین از مسیر ازنو و بازیافت پورین فراهم می‌کند) و نیتروژنِ حاصل از **گلوتامین** استفاده می‌شود تا فسفوریبوزیل آمین تولید گردد. آنزیم مربوطه، **گلوتامین: PRPP آمیدوترانسفراز** است که توسط AMP و GMP (محصولات نهایی این مسیر) **مهار** می‌شود و به وسیلهٔ PRPP فعال می‌گردد. نوکلئوتیدهای پورینی، همچنین می‌توانند طی **واکنش‌های بازیافت**، از بازهای پورینی که از قبل وجود دارند، حاصل شوند که این واکنش‌ها توسط **آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز** (APRT) و **هیپوگزانتین - گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز** (HGPRT) کاتالیز می‌گردند. کمبود نسبتاً کامل HGPRT منجر به **سندرم لیش - نیهان** می‌شود که یک گونهٔ وخیم و وراثتی هیپراوریسمی است و حتماً با خصوصیت خودآزاری همراه است. همهٔ دئوکسی ریبونوکلئوتیدها توسط آنزیم **ریبونوکلئوتید ردوکتاز**، از ریبونوکلئوتیدها تشکیل می‌شوند. این آنزیم، به شدت تحت تنظیم قرار دارد، برای مثال، **به شدت توسط dATP**، (ترکیبی که در سلول‌های مغز استخوان افراد مبتلا به **کمبود آدنوزین دِآمیناز**، بیش از حد تولید می‌شود) **مهار** می‌گردد. این سندروم منجر به بیماری **نقص ایمنی مرکب شدید** می‌شود. محصول نهایی تجزیهٔ پورین **اسید اوریک** است. ترکیبی



شکل ۲۲-۴

نقشهٔ مفاهیم کلیدی متابولیسم نوکلئوتید. *ADA* = آدنوزین دآمیناز، *XO* = گزانتین اکسیداز، *TS* = تیمیدیلات سنتاز، *RNR* = ریبونوکلئوتید ردوکتاز، *CPSII* = کربامیل فسفات سنتتاز *II*

که تولید بیش از حد آن یا دفع آن به میزان کمتر از حد طبیعی، منجر به هیپراوریسمی می‌شود و اگر با رسوب کریستال‌های اورات در مفاصل و بافت‌های نرم و پاسخ التهابی در برابر این کریستال‌ها همراه باشد، منجر به بروز **نقرس** می‌شود. اولین مرحله در **سنتز پیریمیدین** (تولید کرباميل فسفات توسط **کرباميل فسفات سنتتاز II**) مرحلهٔ **تنظیمی** این مسیر است (که توسط **UTP**، **مهار** می‌شود و به وسیلهٔ **PRPP فعال** می‌گردد). UTP حاصل از این مسیر می‌تواند به CTP تبدیل شود. dUMP می‌تواند با کمک **تیمیدیلات سنتاز** (آنزیمی که مورد هدف داروهای ضدسرطان مثل **۵ - فلورواوراسیل** قرار می‌گیرد) به **dTMP** تبدیل شود. بازسازی THF از DHF تولید شده در واکنش تیمیدیلات سنتاز، به **دی‌هیدروفولات ردوکتاز** (آنزیمی که هدف داروی **متوترکسات** است) نیاز دارد.

سؤالات درسی Study Questions

بهترین گزینه را انتخاب کنید.

۲۲-۱. یک مرد بیمار ۴۲ ساله که برای درمان سرطان پروستات، تحت پرتودرمانی قرار داشته است، دچار درد شدیدی در مفصل متاتارسوفالنژیال در انگشت شست پای راست شده بود. در مایع خارج شده از مفصل، وجود کریستال‌های مونوسدیم اورات، به وسیلهٔ میکروسکوپ نوری با نورپلاریزه تشخیص داه شد. کریستال‌های اسید اوریک در ادرار وی موجود بود. درد این بیمار به طور مستقیم به دلیل تولید بیش از حد محصول نهایی کدام یک از مسیرهای متابولیسمی زیر ایجاد شده است؟

الف) بیوسنتز پیریمیدین از مسیر ازنو

ب) تجزیهٔ پیریمیدین

ج) بیوسنتز پورین از مسیر ازنو

د) بازیافت پورین

ه) تجزیهٔ پورین

پاسخ صحیح ه) درد این بیمار به دلیل بیماری نقرس است که در نتیجهٔ پاسخ التهابی در برابر کریستاله‌شدن اسید اوریک مازاد، در مفاصل رخ می‌دهد. پرتودرمانی منجر به مرگ سلولی، همراه با تجزیهٔ اسیدهای نوکلئیک و پورین‌های ساختاری آن می‌شود. اسید اوریک، محصول نهایی تجزیهٔ پورین، ترکیبی است نسبتاً نامحلول که می‌تواند منجر به بروز نقرس و سنگ‌های کلیه شود. متابولیسم پیریمیدین با تولید اسید اوریک ارتباطی ندارد. تولید بیش از حد پورین‌ها می‌تواند به صورت غیرمستقیم منجر به هیپراوریسمی شود. بازیافت پورین، میزان تولید اسید اوریک را کاهش می‌دهد.

۲۲-۲. یک دختر بیمار یک ساله، دچار بی‌حالی[1]، ضعف و کم خونی[2] است. هم قد و هم وزن وی نسبت به سنش کم است و در ادرار او میزان بالایی از اسید اوروتیک وجود دارد. تجویز کدام یک از ترکیبات زیر بیشتر می‌تواند نشانه‌های[3] این بیمار را برطرف کند؟

الف) آدنین

پاسخ صحیح ه) افزایش دفع اسید اوریک نشان‌دهندهٔ آن است که این بیمار مبتلا به اوروتیک اسیدوری می‌باشد که یک نقص نادر ژنتیکی است و بیوسنتز پیریمیدین از مسیر ازنو را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نقص‌هایی در فعالیت‌های آنزیمی OMP

1- Lethargy 2- Anemia
3- Symptom

ب) گوانین
ج) هیپوگزانتین
د) تیمیدین
ه) یوریدین

دکربوکسیلاز و / یا اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز (که هر دوی این آنزیم‌ها، قسمت‌هایی از آنزیم UMP سنتاز هستند) باعث ناتوانی بیمار در سنتز پیریمیدین‌ها می‌شود. یوریدین، که یک نوکلئوزید پیریمیدینی است برای درمان این اختلال مناسب است زیرا از مسیر فرعی[1]، فقدان آنزیم‌های دارای نقص را جبران می‌کند و می‌تواند به UMP بازیافت شود، که آن هم می‌تواند به همهٔ پیریمیدین‌های دیگر تبدیل شود. اگر چه، تیمیدین یک نوکلئوزید پیریمیدینی است، ولی نمی‌تواند به سایر پیریمیدین‌ها تبدیل شود. هیپوگزانتین، گوانین و آدنین، همگی بازهای پورینی هستند که ارزشی در کمک به جایگزینی پیریمیدین‌های از دست رفته ندارند.

۲۲-۳. سرعت سنتز DNA در یک محیط کشت[2] سلولی، به صورت صحیح‌تر می‌تواند با اندازه‌گیری میزان اتصال کدام یک از ترکیبات دارای نشان رادیویی[3] که در زیر آمده تعیین گردد؟

الف) آدنین
ب) گوانین
ج) فسفات
د) تیمیدین

پاسخ صحیح د) به این دلیل که تیمیدین اساساً تنها در DNA یافت می‌شود، الحاق و اتصال آن بهتر می‌تواند سرعت سنتز DNA را بازتاب کند. یوریدین تنها در RNA یافت می‌شود و می‌تواند برای اندازه‌گیری سرعت سنتز RNA مورد استفاده قرار بگیرد. فسفات، آدنین و گوانین هم در DNA و هم در RNA موجودند، و نمی‌توانند برای اندازه‌گیری اختصاصی سنتز این ترکیبات به کار روند.

۲۲-۴. کدام یک از آنزیم‌های متابولیسم نوکلئوتید که در زیر آمده است، به صورت صحیح با داروی مهارکننده‌اش جفت شده است؟

الف) دی هیدروفولات ردوکتاز – متوترکسات
ب) IMP دهیدروژناز – هیدروکسی اوریا
ج) ریبونوکلئوتید ردوکتاز – ۵ فلورواوراسیل
د) تیمیدیلات سنتاز –آلوپورینول
ه) گزانتین اکسیداز – پروبنسید

پاسخ صحیح الف) متوترکسات با فعالیت به عنوان مهارکنندهٔ رقابتی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز، در متابولیسم فولات مداخله می‌کند. این موضوع باعث نقصان و کمبود تتراهیدروفولات در سلول‌ها می‌شود و منجر به عدم توانایی آن‌ها در سنتز پورین‌ها و dTMP می‌گردد. IMP دهیدروژناز توسط مایکوفنولیک اسید مهار می‌شود. ریبونوکلئوتید ردوکتاز توسط هیدروکسی اوریا و تیمیدیلات سنتاز توسط ۵ – فلورواوراسیل مهار می‌گردند. گزانتین اکسیداز توسط آلوپورینول مهار می‌شود. پروبنسید دفع کلیوی اورات را افزایش می‌دهد ولی تولید آن را مهار نمی‌کند.

1- Bypass
2- Culture
3- Radiolabeled

۵-۲۲. کدام تست آزمایشگاهی می‌تواند در افتراق بین اوروتیک اسیدوری حاصل از کمبود اورنیتین ترانس کربامیلاز از نوع حاصل از کمبود UMP سنتاز کمک کند؟

پاسخ صحیح) انتظار می‌رود سطح آمونیاک خون در نقص ترانس کربامیلاز افزایش پیدا کند ولی در نقص UMP سنتاز این گونه نیست.

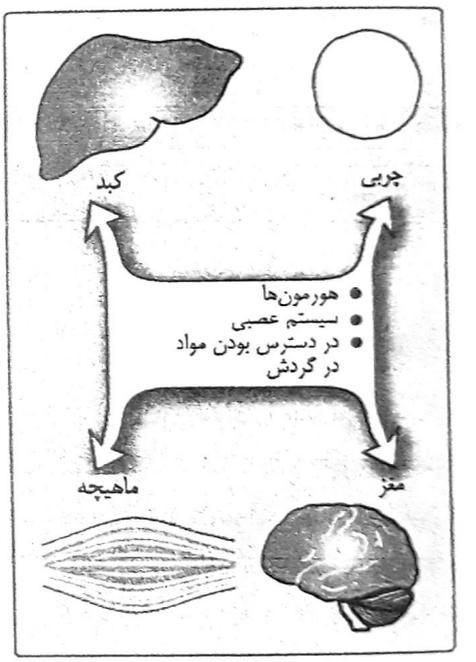
بخش ۵:
هماهنگی متابولیسم
Integration of Metabolism

۲۳ تأثیرات متابولیک انسولین و گلوکاگون
Metabolic Effects of Insulin and Glucagon

سید محمد میرشاه ولد

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

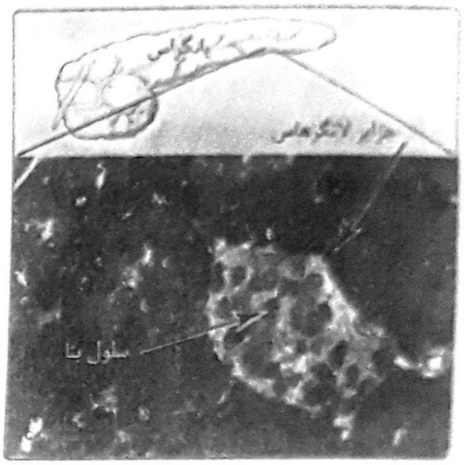
نقش عمدهٔ متابولیسم سوخت در بدن برعهدهٔ چهار عضو اصلی است، کبد، بافت چربی، ماهیچه و مغز. این بافت‌ها دارای مجموعهٔ منحصر به فردی از آنزیم‌ها هستند که باعث می‌شود هر کدام برای ذخیره، استفاده یا تولید سوخت‌های مشخصی تخصص یابند. این بافت‌ها در حالت کلی به تنهایی عمل نمی‌کنند بلکه یک شبکه تشکیل می‌دهند که در آن یک بافت ممکن است پیش ماده‌های بافت دیگر را آماده کند یا ترکیبات لازم برای واکنش‌های خود را از بافت دیگر دریافت کند. ارتباط بین بافت‌ها توسط سیستم عصبی، در دسترس بودن پیش‌ماده‌های موجود در گردش خون و یا تفاوت سطوح هورمونی پلاسما ایجاد می‌شود (شکل ۱-۲۳). هماهنگ‌کردن متابولیسم انرژی در درجهٔ اوّل توسط فعالیت دو هورمون پپتیدی کنترل می‌شود: انسولین و گلوکاگون؛ کاتکول‌آمین‌های اپی‌نفرین[1] و نوراپی‌نفرین[2] هم نقش حمایتی دارند. تغییرات سطح در گردش این هورمون‌ها به بدن این اجازه را می‌دهد که هنگامی که غذا به مقدار زیاد وجود دارد، غذا را ذخیره کند و در زمان "بحران‌های بقا" مانند گرسنگی شدید، جراحت‌های شدید و یا شرایط "ستیز و گریز[3]" از انرژی ذخیره شده استفاده کند. این فصل ساختار، ترشح و تأثیرات متابولیک این دو هورمون را که بنیادی‌ترین تأثیرات را بر متابولیسم انرژی دارند، شرح می‌دهد.



شکل ۱-۲۳
مکانیسم‌های ارتباط بین چهار عضو اصلی.

1- Epinephrine
2- Norepinephrine
3- Fight or flight

II. INSULIN
II. انسولین



شکل ۲-۲۳
جزایر لانگرهانس.

انسولین یک هورمون پلی‌پپتیدی است که توسط سلول‌های B موجود در جزایر لانگرهانس (گروهی از سلول‌ها که در قسمت برون‌ریز پانکراس قرار دارند) تولید می‌شود (شکل ۲-۲۳). جزایر لانگرهانس تنها حدود ۱ تا ۲ درصد از مجموع سلول‌های پانکراس را تشکیل می‌دهند. انسولین مهم‌ترین هورمونی است که استفادهٔ انرژی توسط بافت‌ها را تنظیم می‌کند. تأثیرات متابولیک آن، آنابولیک است: مثلاً باعث ساخته‌شدن گلیکوژن، تری‌اسیل گلیسرول و پروتئین می‌شود.

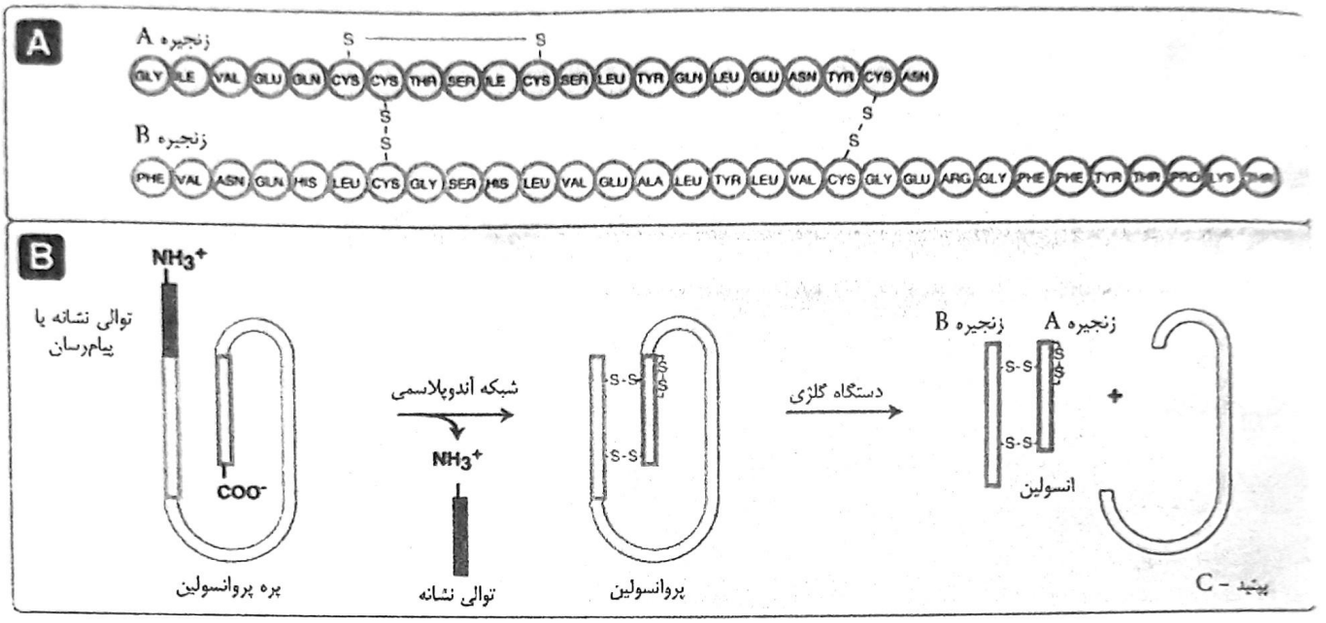
A. Structure of insulin
الف. ساختار انسولین

انسولین از ۵۱ اسید آمینه تشکیل شده است که به صورت دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی A و B قرار گرفته‌اند و توسط دو پل دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند (شکل ۳A-۲۳). مولکول انسولین همچنین دارای پل دی‌سولفیدی بین مولکولی در میان گروه‌های جانبی اسیدهای آمینهٔ زنجیرهٔ A است [توجه: انسولین خوک[1] و گاو[2] به ترتیب در یک و سه موقعیت اسید آمینه تفاوت دارند. وقتی این انسولین‌ها برای درمان دیابت به بدن انسان وارد می‌گردند، باعث ساخته شدن آنتی‌بادی‌هایی علیه خود می‌شوند. استفاده از انسولین انسانی مشکل را حل می‌کند (ر.ک به صفحه ۷۳۳)].

B. Synthesis of insulin
ب. ساخت انسولین

فرایند تولید و انتقال مواد حد واسطی که در سنتز انسولین ایجاد می‌شوند، در اشکال ۳B-۲۳ و ۴-۲۳ نشان داده شده است. توجه کنید که این بیوسنتز، همراه ساخت دو مادهٔ حد واسط به نام‌های پره پروانسولین[3] و پروانسولین[4] است که به طور متوالی می‌شکنند و جدا می‌شوند و هورمون فعال را به همراه پروتئین اتصالی یا **پپتید -C** به وجود می‌آورند (شکل ۴-۲۳). [توجه: پپتید -C برای خمیدگی انسولین به صورت صحیح، لازم است. همچنین به علّت نیمه عمر بیشتر آن در پلاسما، پپتید -C شاخص خوبی برای تولید و ترشح انسولین است]. گرانول‌های ذخیره کنندهٔ انسولین که در سیتوزول وجود دارند، در صورت دریافت محرک مناسب انسولین را به صورت اگزوسیتوز آزاد می‌کنند. (در زیر مشاهده می‌گردد) (ر.ک به صفحه ۲۷۵ برای مبحث ساخت پروتئین‌های ترشحی). انسولین توسط آنزیم انسولیناز که در کبد و به مقدار ناچیزی در کلیه‌ها وجود دارد، تخریب می‌شود. نیمه عمر پلاسمایی انسولین حدود ۶ دقیقه است. این مدّت کوتاه عمل آنزیم انسولین اجازه می‌دهد سطح انسولین در گردش خون به سرعت تغییر کند.

1- Porcine
2- Bovine
3- Preproinsulin
4- Proinsulin



شکل ۳-۲۳

الف) ساختار انسولین. ب) تشکیل انسولین انسانی از پره‌پروانسولین.

ج. تنظیم ترشح انسولین

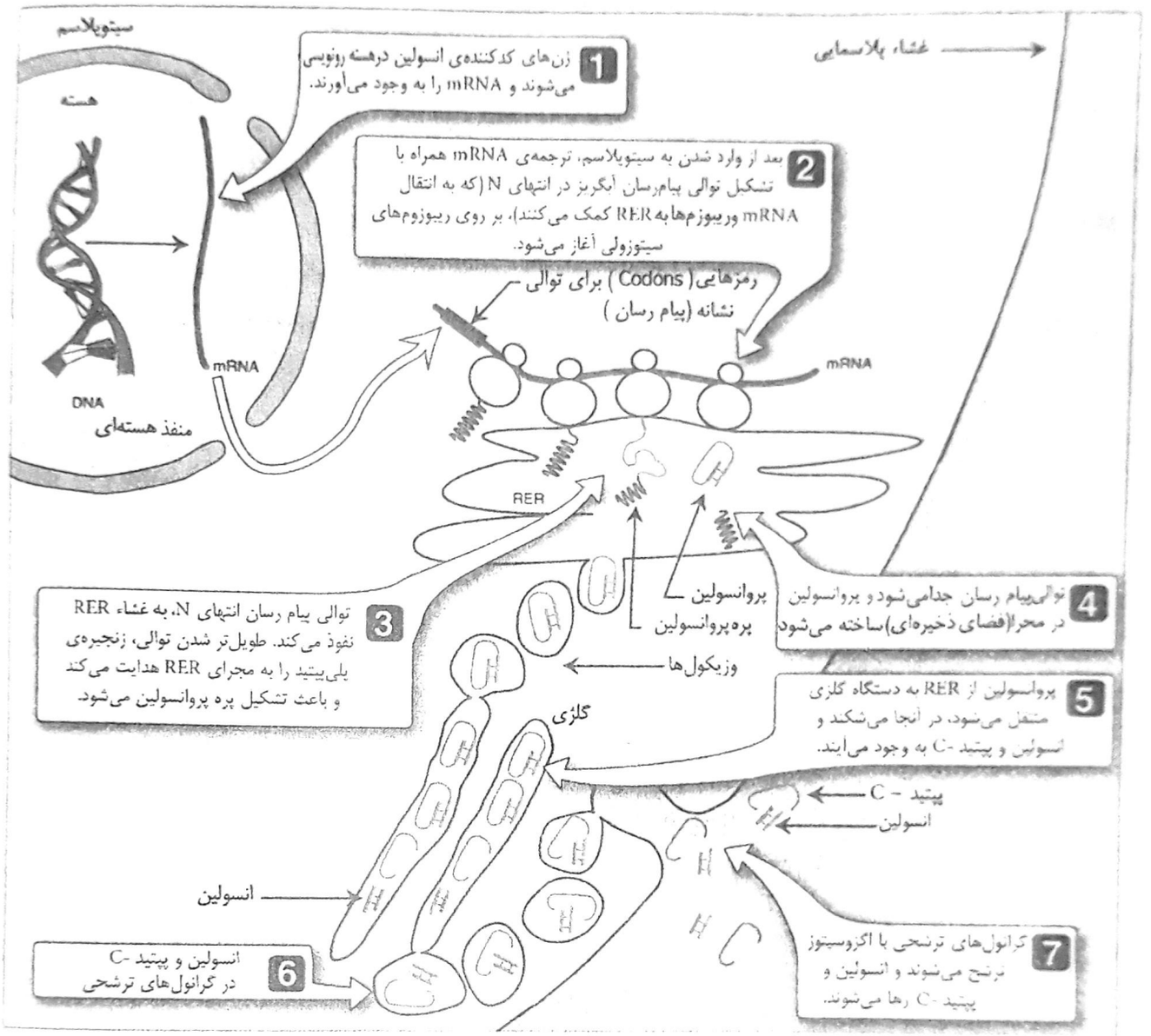
C. Regulation of insulin secretion

۱. تحریک ترشح انسولین (Stimulation of insulin secretion)

ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس ارتباط تنگاتنگی با آزادشدن گلوکاگون از سلول‌های آلفای پانکراس دارد. مقادیر نسبی انسولین و گلوکاگون آزاد شده از پانکراس به گونه‌ای تنظیم می‌شود که نسبت تولید گلوکز کبدی با مصرف گلوکز توسط بافت‌های محیطی برابر بماند. با توجه به نقش تنظیمی انسولین، تعجب‌برانگیز نیست که سلول‌های بتا به محرک‌های متنوعی پاسخ دهند. عواملی که به طور مشخص ترشح انسولین را افزایش می‌دهند، عبارتند از:

- **گلوکز (Glucose)**: سلول‌های بتا مهم‌ترین سلول‌های حساس به گلوکز در بدن هستند. سلول‌های بتا همچون کبد دارای ناقل GLUT-2(ر.ک به صفحه ۱۷۴) و فعالیت گلوکوکینازی[1] (ر.ک به صفحه ۱۷۶) هستند، بنابراین می‌توانند گلوکز را به میزان متناسب با غلظت واقعی آن در خون فسفریله کنند. خوردن گلوکز و یا غذاهای غنی از کربوهیدرات منجر به افزایش گلوکز خون می‌شود که پیامی برای افزایش ترشح انسولین (و همچنین کاهش ساخت و آزادسازی گلوکاگون، شکل

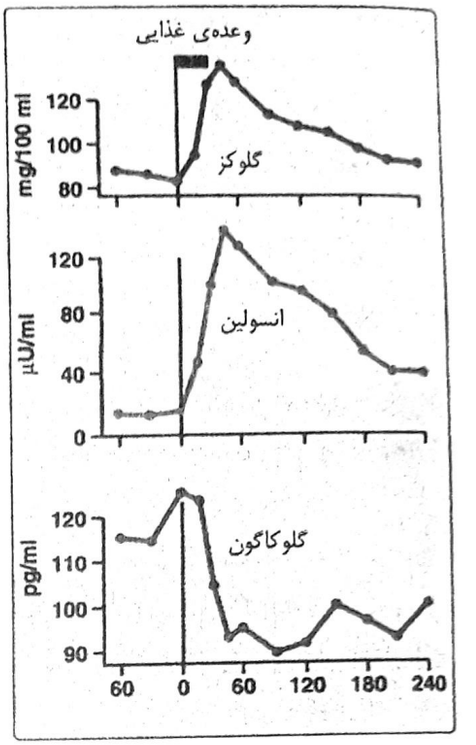
1- Glucokinase



حرکات داخل سلولی انسولین و پیش‌سازهای آن. RER: شبکهٔ آندوپلاسمی خشن.

۵-۲۳) می‌باشد. گلوکز مهم‌ترین محرک برای ترشح انسولین است. [توجه: گلوکز همچنین بیان ژن انسولین را افزایش می‌دهد].

- **اسیدهای آمینه (Amino acids):** خوردن پروتئین باعث افزایش مقطعی در سطح پلاسمایی اسیدهای آمینه می‌شود که باعث می‌شود بلافاصله انسولین ترشح شود. برای مثال بالارفتن آرژنین پلاسما، ترشح انسولین را تحریک می‌کند.



شکل ۵-۲۳

تغییرات در سطوح گلوکز، انسولین و گلوکاگون بعد از خوردن یک وعدهٔ غذایی سرشار از کربوهیدرات.

■ **هورمون‌های دستگاه گوارش (Gastrointestinal hormones):**

اکثر هورمون‌های دستگاه گوارش[1] در جهت آزادسازی انسولین عمل می‌کنند. پپتید روده‌ای کوله‌سیستوکینین[2] و پلی‌پپتید GI[3] (پپتید تغییردهندهٔ انسولین وابسته به گلوکز[4]) باعث افزایش ترشح انسولین، در پاسخ به گلوکز خوراکی می‌شوند و به همین دلیل به عنوان **اینکرتین**[5] شناخته می‌شوند. این هورمون‌ها پس از خوردن غذا از رودهٔ باریک آزاد می‌شوند و باعث افزایش پیشگیرانهٔ سطح انسولین می‌شوند. این امر می‌تواند توجیهی برای این حقیقت باشد که انسولینی که به صورت خوراکی مصرف می‌شود، نسبت به مقادیر یکسان انسولین که به صورت داخل وریدی وارد می‌شود، باعث ترشح انسولین بسیار بیشتری می‌شود.

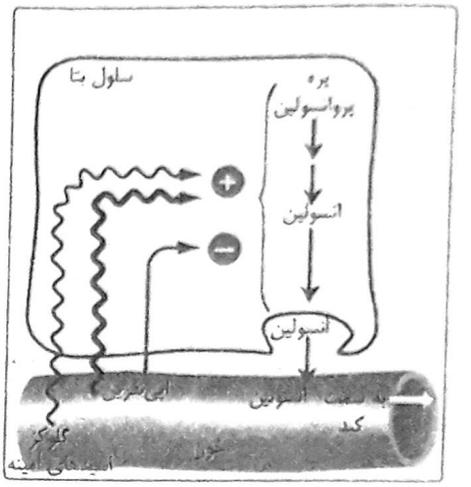
آزادسازی وابسته به گلوکز انسولین در خون به واسطهٔ افزایش غلظت کلسیم در سلول‌های بتا صورت می‌گیرد. گلوکز وارد شده در سلول‌های بتا متابولیزه می‌شود و متعاقب آن ATP تولید می‌شود. بسته‌شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP باعث دپلاریزه‌شدن غشاء پلاسمایی، فعال‌شدن دریچه‌های ولتاژی کلسیم و واردشدن کلسیم به داخل سلول می‌شود. کلسیم سبب آزادشدن وزیکول‌های حاوی انسولین از سلول‌های بتا می‌شود. سولفونیل‌اوره[6]، از داروهای خوراکی که برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود، با بستن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP ترشح انسولین را افزایش می‌دهد.

۲. مهار ترشح انسولین (Inhibition of insulin secretion):

ساخت و آزادسازی انسولین در شرایط کمبود سوخت‌ها در رژیم غذایی و همچنین در دوره‌های استرس‌زا (برای مثال تب یا عفونت) کاهش می‌یابد. این تأثیرات در درجهٔ اوّل توسط اپی‌نفرین که از غدهٔ فوق کلیه و در پاسخ به استرس، آسیب‌دیدگی یا فعالیت شدید بدنی ترشح می‌شود، کنترل می‌گردد. آزادشدن اپی‌نفرین به طور عمده توسط دستگاه عصبی تنظیم می‌شود. اپی‌نفرین تأثیر مستقیمی بر سوخت و ساز انرژی دارد و باعث تسریع سوخت و ساز سوخت‌های پربازده مانند گلوکز کبد (که توسط گلیکوژنولیز یاگلوکونئوژنز ساخته شده، ر.ک به صفحه ۲۱۱) و

1- Gastrointestionl hormones
2- Cholecystokinin
3- Gastric-inhibitory polypeptide
4- Glucose-dependent insulinotropic peptide
5- Incretin
6- Sulfonylureas

اسیدهای چرب موجود در بافت چربی (ر.ک به صفحه ۳۰۸) می‌شود. علاوه بر این، اپی‌نفرین می‌تواند تأثیر تحریکی گلوکز بر روی آزادسازی انسولین را تحت‌الشعاع قرار دهد. بنابراین در مواقع اضطراری، این سیستم عصبی سمپاتیک است که ترشح سلول‌های بتا را کنترل می‌کند نه غلظت گلوکز پلاسما. تنظیم ترشح انسولین در شکل ۶-۲۳ خلاصه شده است.



شکل ۶-۲۳
تنظیم آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس.

د. اثرات متابولیک انسولین
D. Metabolic effects of insulin

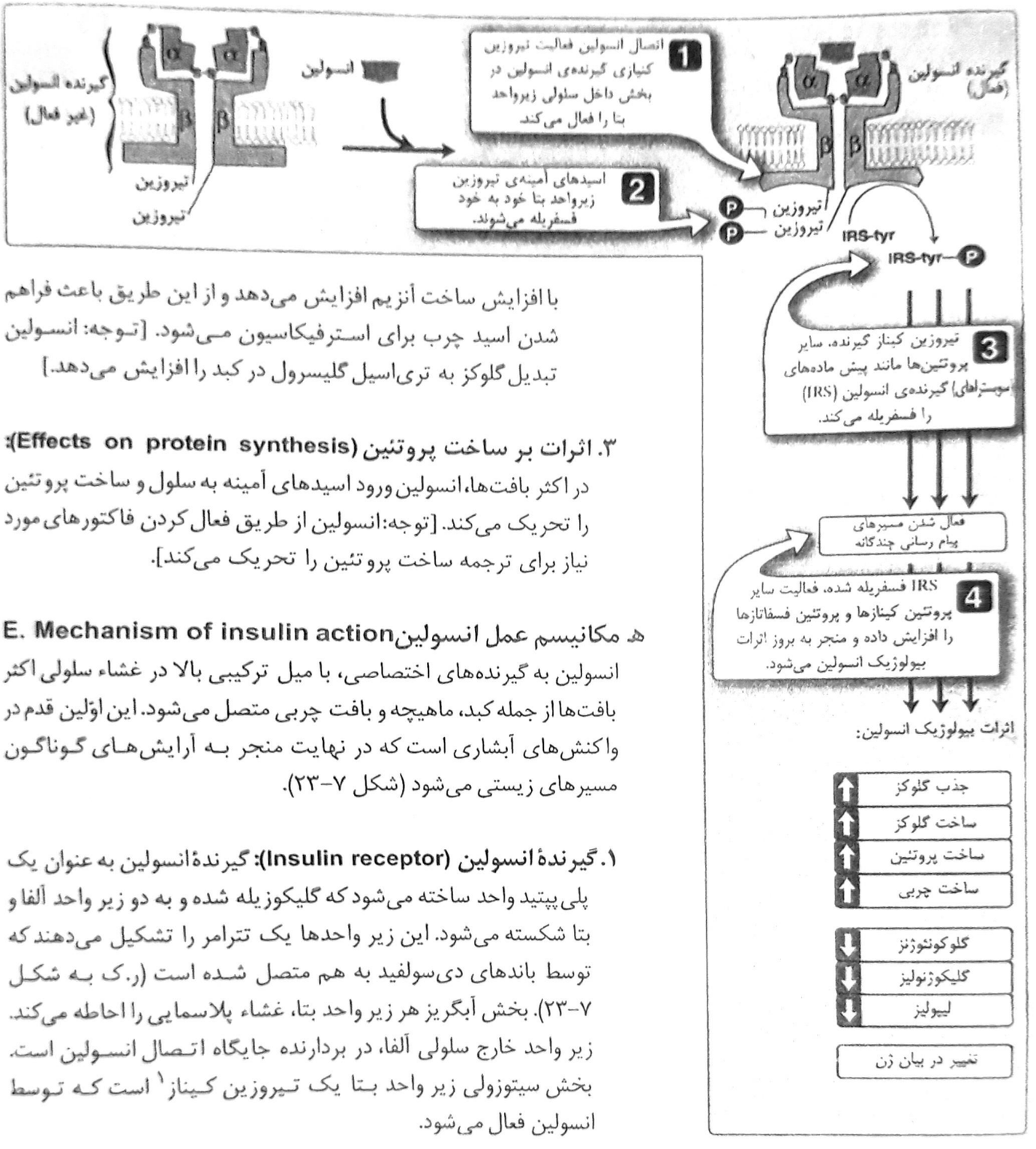
۱. اثرات بر متابولیسم کربوهیدرات (Effects on carbohydrate metabolism): تأثیر انسولین بر متابولیسم گلوکز افزایش ذخیرهٔ آن، خصوصاً در سه بافت کبد، ماهیچه و چربی است. در کبد و ماهیچه، انسولین ساخت گلیکوژن را افزایش می‌دهد. در ماهیچه و بافت چربی، انسولین دریافت گلوکز را به وسیلهٔ بالابردن تعداد انتقال‌دهنده‌های گلوکز (GLUT-4، ر.ک به صفحه ۱۷۴) در غشای سلولی، افزایش می‌دهد. تزریق داخل وریدی انسولین به همین ترتیب باعث کاهش بلافاصلهٔ غلظت گلوکز خون می‌شود. انسولین در کبد، با مهار گلیکوژنولیز وگلوکونئوژنز، ساخت گلوکز را کاهش می‌دهد.

۲. اثرات بر متابولیسم لیپید (Effects of lipid metabolism): بافت چربی در عرض چند دقیقه به تجویز انسولین پاسخ می‌دهد که سبب کاهش قابل توجه آزادسازی اسیدهای چرب می‌شود.

- **کاهش تجزیهٔ تری‌آسیل گلیسرول (Decreased triacylglycerol degradation):** انسولین سطح اسیدهای چرب خون را از طریق مهار فعالیت لیپاز حساس به هورمون[1] که تری آسیل گلیسرول را در بافت چربی تخریب می‌کند، کاهش می‌دهد. انسولین با افزایش فسفوریلاسیون و در نتیجهٔ آن غیرفعال‌کردن این آنزیم، کار خود را انجام می‌دهد (ر.ک به صفحه ۳۱۰).

- **افزایش ساخت تری‌آسیل گلیسرول (Increased triacylglycerol synthesis):** انسولین انتقال گلوکز به سلول‌های چربی و متابولیسم آن را افزایش می‌دهد و باعث فراهم‌شدن پیش مادهٔ گلیسرول ۳- فسفات[2] برای ساخت تری‌آسیل گلیسرول می‌شود. انسولین همچنین فعالیت لیپوپروتئین لیپازی بافت چربی ر

1- Hormone-sensetive lipase (HSL)
2- Glycerol 3-phosphate



شکل ۷-۲۳
گیرندهٔ انسولین. IRS = پیش‌مادهٔ (سوبسترا) گیرندهٔ انسولین.

با افزایش ساخت آنزیم افزایش می‌دهد و از این طریق باعث فراهم شدن اسید چرب برای استرفیکاسیون می‌شود. [توجه: انسولین تبدیل گلوکز به تری‌اسیل گلیسرول در کبد را افزایش می‌دهد.]

۳. اثرات بر ساخت پروتئین (Effects on protein synthesis): در اکثر بافت‌ها، انسولین ورود اسیدهای آمینه به سلول و ساخت پروتئین را تحریک می‌کند. [توجه: انسولین از طریق فعال کردن فاکتورهای مورد نیاز برای ترجمه ساخت پروتئین را تحریک می‌کند].

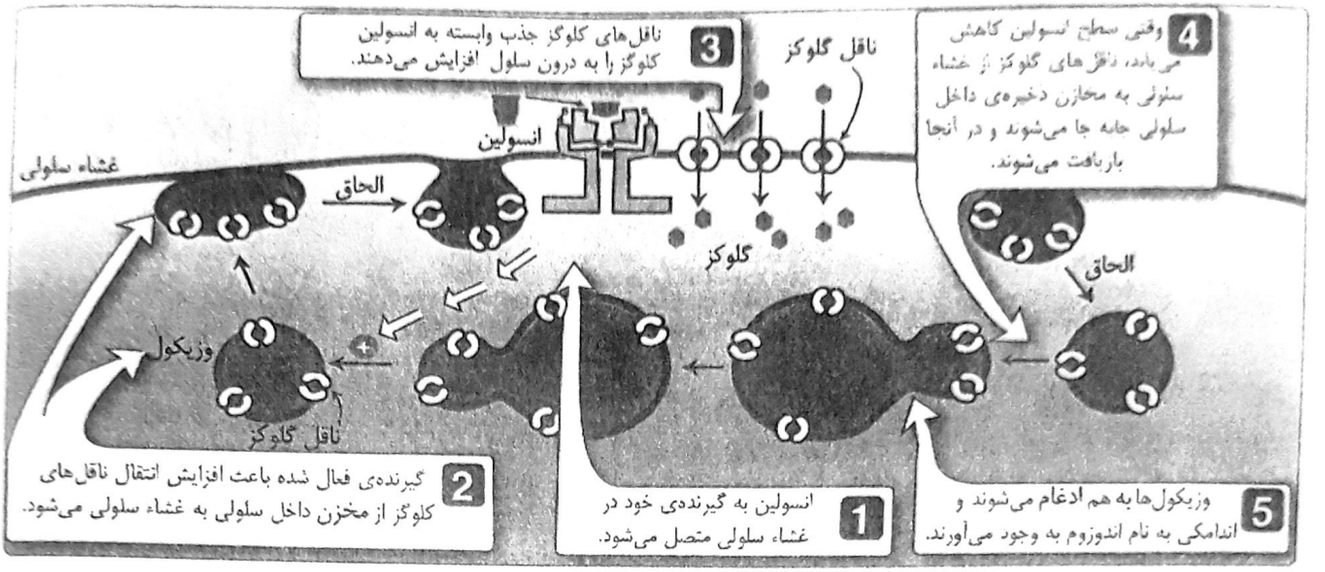
هـ. مکانیسم عمل انسولین E. Mechanism of insulin action

انسولین به گیرنده‌های اختصاصی، با میل ترکیبی بالا در غشاء سلولی اکثر بافت‌ها از جمله کبد، ماهیچه و بافت چربی متصل می‌شود. این اوّلین قدم در واکنش‌های آبشاری است که در نهایت منجر به آرایش‌های گوناگون مسیرهای زیستی می‌شود (شکل ۷-۲۳).

۱. گیرندهٔ انسولین (Insulin receptor): گیرندهٔ انسولین به عنوان یک پلی‌پپتید واحد ساخته می‌شود که گلیکوزیله شده و به دو زیر واحد آلفا و بتا شکسته می‌شود. این زیر واحدها یک تترامر را تشکیل می‌دهند که توسط باندهای دی‌سولفید به هم متصل شده است (ر.ک به شکل ۷-۲۳). بخش آبگریز هر زیر واحد بتا، غشاء پلاسمایی را احاطه می‌کند. زیر واحد خارج سلولی آلفا، در بردارنده جایگاه اتصال انسولین است. بخش سیتوزولی زیر واحد بتا یک تیروزین کیناز[1] است که توسط انسولین فعال می‌شود.

۲. انتقال پیام (Signal transduction): اتصال انسولین به زیر واحد آلفای گیرندهٔ انسولین، تغییرات ساختاری‌ای را القا می‌کند که به زیر واحد بتا منتقل می‌شود. این تغییرات باعث فسفریله‌شدن خودکار و سریع اسیدهای آمینهٔ تیروزین خاصی در هر زیر واحد بتا می‌شود (ر.ک به

1- Tyrosine kinase



شکل ۸-۲۳

انسولین باعث انتقال گلوکز به وسیلهٔ ناقل‌های گلوکز (GULTها) از ذخایر داخل سلولی در عضلات اسکلتی و قلبی و بافت چربی می‌شود.

	انتقال تسهیل شده	انتقال فعال
حساس به انسولین	عضله‌ی اسکلتی و قلبی و بافت چربی (جمعاً بزرگترین توده‌ی بافتی محسوب می‌شوند)	
غیرحساس به انسولین	گلبول‌های قرمز گلبول‌های سفید عدسی چشم قرنیه کبد مغز	مخاط روده توبول‌های کلیه شبکه‌ی عروقی مشیمیه

شکل ۹-۲۳

ویژگی‌های انتقال گلوکز در بافت‌های گوناگون.

شکل ۷-۲۳) فسفریله‌شدن خودکار آغازگر آبشاری از پاسخ‌های پیام‌رسانی سلولی، از جمله فسفریله‌شدن خانواده ای از پروتئین‌ها به نام پیش ماده‌های گیرندهٔ انسولین (IRS)[1] می‌شود. حداقل چهار IRS شناخته شده است که ساختمان‌های مشابهی دارند امّا پراکندگی بافتیشان متفاوت است. پروتئین‌های IRS فسفریله شده از طریق بخش‌های مشخصی با سایر مولکول‌های پیام‌رسان برهمکنش دارند و تعدادی از مسیرهای مؤثر بر بیان ژن، متابولیسم سلولی و رشد سلولی را فعال می‌کنند. عملکردهای انسولین با دفسفریله‌شدن گیرنده پایان می‌پذیرد.

۳. اثرات انسولین بر غشاء سلولی (Membrane effects of insulin): انتقال گلوکز در برخی از بافت‌ها از جمله ماهیچهٔ اسکلتی و سلول‌های چربی در حضور انسولین افزایش می‌یابد (شکل ۸-۲۳). انسولین باعث افزایش انتقال گلوکز از طریق ناقل‌های گلوکز حساس به انسولین (GLUT-4) از مخزنی که در وزیکول‌های داخل سلولی قرار دارد، می‌شود. [توجه: بسیاری از بافت‌ها دارای سیستم‌های انتقال گلوکز غیرحساس به انسولین هستند (شکل ۹-۲۳). برای مثال هپاتوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز، سلول‌های سیستم عصبی، مخاط روده، توبول‌های کلیه و قرنیه برای جذب گلوکز نیازی به انسولین ندارند.]

1- Insulin receptor substrate

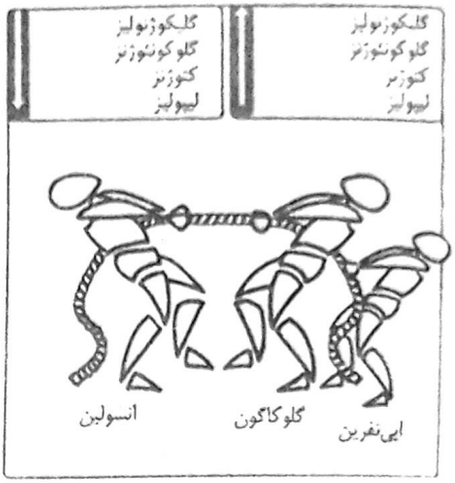
۴. **تنظیم گیرنده (Receptor regulation)**: اتصال انسولین، ورود مجموعهٔ هورمون - گیرنده به داخل سلول را در پی دارد. وقتی انسولین وارد سلول شد، در لیزوزوم‌ها تجزیه می‌شود. گیرنده‌ها ممکن است تجزیه شوند امّا اکثراً به سطح سلول باز می‌گردند. [توجه: سطوح بالای انسولین، تجزیهٔ گیرنده‌ها را افزایش می‌دهد، در نتیجه باعث کاهش گیرنده‌های سطحی می‌شود. این مکانیسم یکی از انواع تنظیم کاهشی[1] است.]

۵. **مسیر زمانی عملکردهای انسولین (Time course of insulin actions)**: اتصال انسولین سبب برانگیخته شدن دامنهٔ وسیعی از فعالیت‌ها می‌شود. سریع‌ترین پاسخ، افزایش انتقال گلوکز به سلول‌های چربی و سلول‌های ماهیچهٔ اسکلتی است که در عرض چند ثانیه پس از اتصال انسولین به گیرندهٔ غشایی‌اش اتفاق می‌افتد. تغییرات ناشی از انسولین در فعالیت آنزیمی بسیاری از انواع سلول‌ها در عرض چند دقیقه تا چند ساعت بروز می‌کند و اثر خود را در میزان فسفریله‌شدن پروتئین‌های موجود نشان می‌دهد. همچنین انسولین باعث افزایش فعالیت تعداد زیادی از آنزیم‌ها مانند *گلوکوکیناز*[2]، *پیرووات کیناز*[3] *کبدی*، *استیل کوآ کربوکسیلاز*[4] و *اسید چرب سنتاز*[5] می‌شود که از چند ساعت تا چند روز طول می‌کشد. بازتاب این تغییرات، در افزایش بیان ژن بر اثر زیادشدن رونویسی (که توسط SREBP-1 تنظیم می‌شود، ر.ک به صفحه ۳۰۲) و افزایش ترجمه مشاهده می‌شود.

III. GLUCAGON — III. گلوکاگون

گلوکاگون یک هورمون پلی‌پپتیدی است که توسط سلول‌های آلفای جزایر لانگرهانس پانکراس ترشح می‌شود. گلوکاگون به همراه اپی‌نفرین، کورتیزول و هورمون رشد (هورمون‌های پاد تنظیمی[6]) با بسیاری از اعمال انسولین مقابله می‌کند (شکل ۱۰-۲۳). مهم‌تر از همه با فعال‌سازی گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز در کبد، سطح گلوکز خون را حفظ می‌کند. گلوکاگون از ۲۹ اسید آمینه که در یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی قرار گرفته‌اند، تشکیل شده است. [توجه: برخلاف انسولین، توالی اسیدهای آمینهٔ گلوکاگون، در تمام گونه‌های پستانداران که تاکنون بررسی شده است، یکسان است]. گلوکاگون به شکل یک مولکول پیش‌ساز بزرگ (پره پروگلوکاگون) ساخته می‌شود که توسط تقسیمات پروتئولیتیک انتخابی، مشابه آن چه در بیوسنتز انسولین می‌بینیم، به گلوکاگون تبدیل

1- Down regulation
2- Glucokinase
3- Pyruvate kinase
4- Acetyl CoA carboxylase
5- Fatty acid synthase
6- Counter-regulatory hormones



شکل ۱۰-۲۳
اعمال انسولین در مقابل گلوکاگون و اپی‌نفرین.

می‌شود (ر.ک به شکل ۳-۲۳)، برخلاف انسولین، پره پروگلوکاگون در بافت‌های مختلف، به محصولات متفاوتی تبدیل می‌شود.

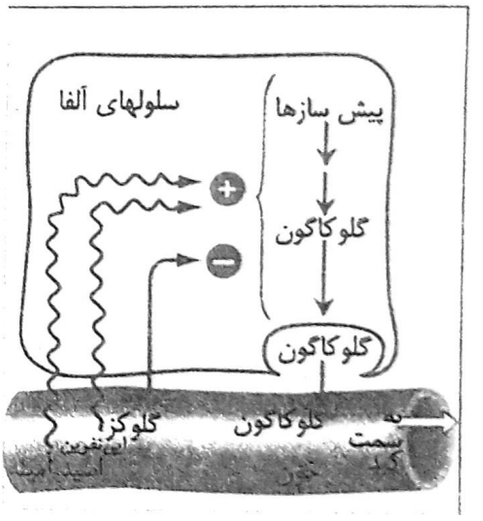
الف. تحریک ترشح گلوکاگون
A. Stimulation of glucagon secretion

سلول‌های آلفا به محرک‌های گوناگونی که پیام هیپوگلیسمی واقعی یا پیشگیرانه را منتقل می‌کنند، پاسخ می‌دهد (شکل ۱۱-۲۳). ترشح گلوکاگون به ویژه توسط موارد زیر افزایش می‌یابد:

۱. **پایین بودن گلوکز خون (Low blood glucose):** کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز محرک اوّلیه برای آزادسازی گلوکاگون است. در طول شب و یا یک دورهٔ طولانی ناشتایی، بالارفتن سطح گلوکاگون، مانع از هیپوگلیسمی می‌شود. (به بحث در مورد هیپوگلیسمی در زیر مشاهده می‌گردد).

۲. **اسیدهای آمینه (Amino acids):** اسیدهای آمینهٔ حاصل از غذای حاوی پروتئینی، آزادسازی هر دو هورمون انسولین و گلوکاگون را تحریک می‌کند. گلوکاگون به طور مؤثری از هیپوگلیسمی جلوگیری می‌کند؛ در صورت عدم وجود گلوکاگون، افزایش ترشح انسولین که در اثر خوردن غذایی پروتئینی رخ می‌دهد، موجب هیپوگلیسمی می‌شود.

۳. **اپی‌نفرین (Epinephrine):** سطوح بالای اپی‌نفرین در گردش خون که توسط بخش مرکزی غدهٔ فوق کلیه ساخته می‌شود، یا نوراپی‌نفرین ساخته شده توسط اعصاب سمپاتیک پانکراس، یا هر دوی این‌ها، آزادسازی گلوکاگون را تحریک می‌کنند. بنابراین در شرایط استرس‌زا، آسیب‌های فیزیکی یا فعالیت شدید بدنی، سطح بالای اپی‌نفرین می‌تواند تأثیر پیش‌ماده‌های موجود در گردش خون بر روی سلول‌های آلفا را تحت‌الشعاع قرار دهد. در این شرایط بدون توجه به غلظت گلوکز خون سطح گلوکاگون به دنبال احتمال افزایش مصرف گلوکز، بالا می‌رود. در مقابل، سطح انسولین کاهش می‌یابد.



شکل ۱۱-۲۳
تنظیم آزادسازی گلوکاگون از سلول‌های آلفای پانکراس. [توجه: اسیدهای آمینه آزادسازی انسولین و گلوکاگون را افزایش می‌دهند، در حالی که گلوکز تنها آزادسازی انسولین را افزایش می‌دهد.]

ب. مهار ترشح گلوکاگون
B. Inhibition of glucagon secretion

ترشح گلوکاگون به طور قابل ملاحظه‌ای با افزایش گلوکز خون و انسولین کاهش می‌یابد. هر دو ماده به دنبال خوردن گلوکز و یا غذاهای غنی از کربوهیدرات افزایش می‌یابند (ر.ک به شکل ۵-۲۳). تنظیم ترشح گلوکاگون در شکل ۱۱-۲۳ خلاصه شده است.

ج. اثرات متابولیک گلوکاگون

C. Metabolic effects of glucagon

۱. اثرات بر متابولیسم کربوهیدرات (Effects on carbohydrate metabolism): تزریق داخل وریدی گلوکاگون منجر به افزایش سریع گلوکز خون می‌شود. این امر از افزایش تجزیهٔ گلیکوژن کبد (و نه گلیکوژن ماهیچه) و بالارفتن میزان گلوکونئوژنز ناشی می‌شود.

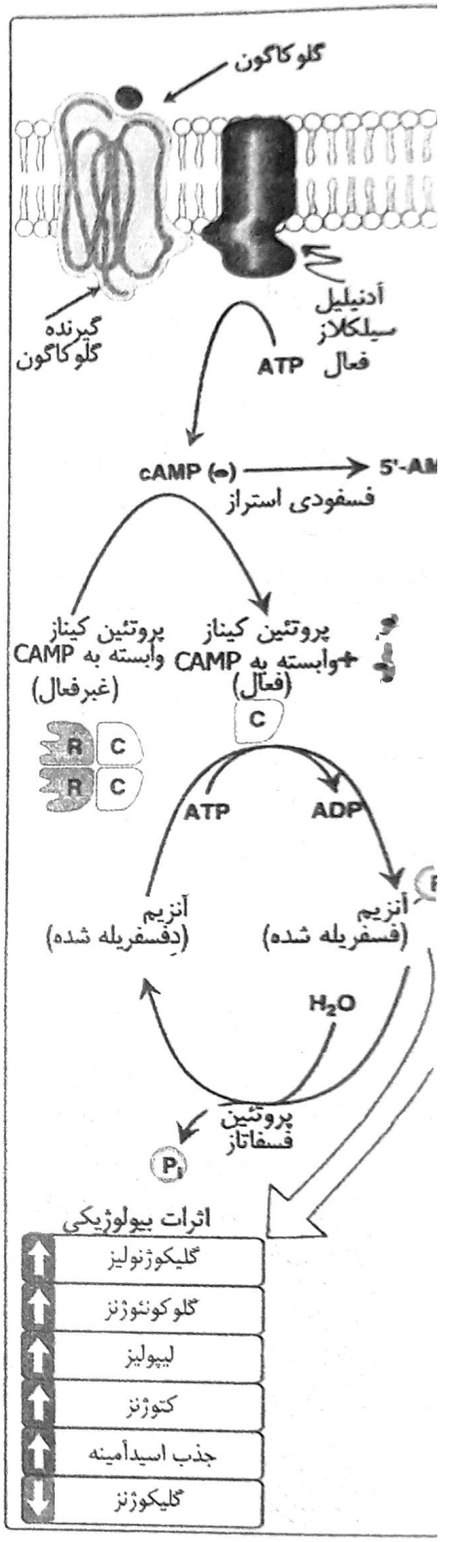
۲. اثرات بر متابولیسم لیپید (Effects on lipid metabolism): گلوکاگون لیپولیز در بافت چربی را فعال می‌کند. اسیدهای چرب حاصل، توسط کبد جمع‌آوری می‌شوند و به استیل کوآنزیم آ اکسیده می‌شوند که در ساخت اجسام کتونی[1] مورد استفاده قرار می‌گیرند [توجه: کاتکول آمین‌ها نیز لیپولیز را فعال می‌کنند].

۳. اثرات بر متابولیسم پروتئین (Effects on protein metabolism): گلوکاگون برداشت آمینواسیدها توسط کبد را افزایش می‌دهد که منجر به افزایش در دسترس بودن اسکلت کربنی برای گلوکونئوژنز می‌شود. در نتیجه سطح پلاسمایی اسیدهای آمینه کاهش می‌یابد.

د. مکانیسم عمل گلوکاگون

D. Mechanism of action of glucagon

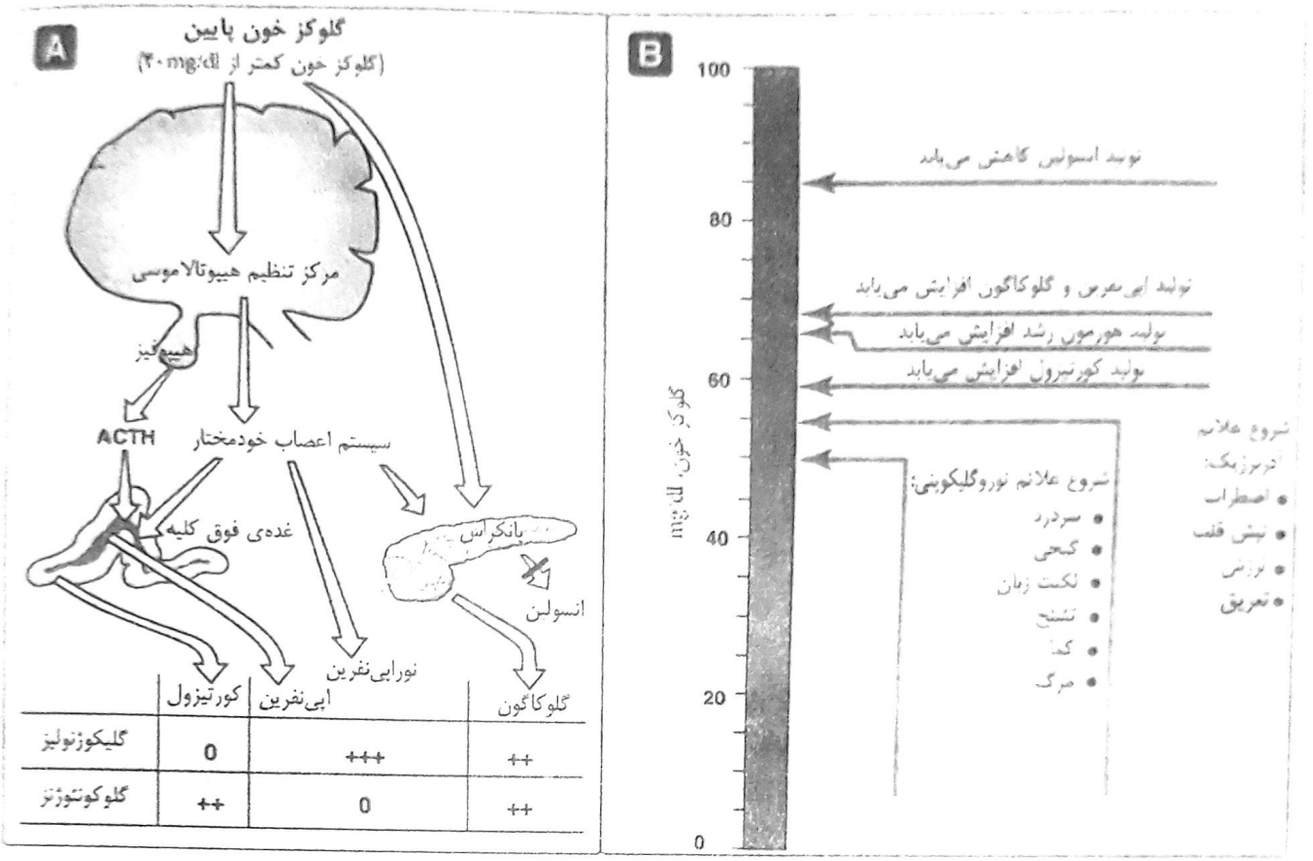
گلوکاگون به گیرنده‌های با میل ترکیبی بالا که با G پروتئین جفت شده‌اند و بر روی غشا سلولی سلول‌های کبدی قرار گرفته‌اند، متصل می‌شود. گیرنده‌های گلوکاگون با گیرنده‌های انسولین و اپی‌نفرین متفاوت هستند. [توجه: گیرنده‌های گلوکاگون در ماهیچه‌های اسکلتی وجود ندارند]. اتصال گلوکاگون منجر به فعال‌شدن *آدنیلیل* سیکلاز[2] در غشاء پلاسمایی می‌شود (ر.ک به شکل ۱۲-۲۳ در صفحه ۱۷۰) این امر موجب افزایش AMP حلقوی (پیامبر ثانویه) می‌شود که در ادامه *پروتئین کیناز وابسته به AMP حلقوی*[3] را فعال کرده و فسفریله‌شدن آنزیم‌های مشخص یا سایر پروتئین‌ها را افزایش می‌دهد. این آبشار افزایش فعالیت‌های آنزیمی از طریق فسفریله‌کردن باعث فعال یا مهارشدن آنزیم‌های تنظیمی کبدی شرکت‌کننده در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید می‌شود. مثالی از واکنش‌های آبشاری این چنینی مربوط به تجزیهٔ گلیکوژن در شکل ۹-۱۱، صفحه ۲۲۶ و صفحه ۲۲۷ نشان داده شده است. [توجه: گلوکاگون بر رونویسی ژن‌ها نیز مؤثر است.]



ل ۱۲-۲۳

یسم عمل گلوکاگون. [توجه: برای پرهیز از لوغ‌شدن شکل، فعال‌شدن G پروتئین یلیل سیکلاز، از شکل حذف شده است.] = زیر واحد تنظیمی؛ C = زیر واحد الیتیکی.

1- Ketone body
2- Adenylyl cyclase
3- cAMP-dependent protein kinase



شکل ۱۳-۲۳

الف) عملکرد برخی از هورمون‌های تنظیم‌کنندهٔ گلوکز در پاسخ به سطح پایین گلوکز خون. ب) آستانه‌های گلیسمیک پاسخ‌های گوناگون به هیپوگلیسمی + = تحریک ضعیف؛ ++ = تحریک متوسط؛ +++ = تحریک شدید؛ O = بدون تأثیر. [توجه: گلوکز خون ناشتای طبیعی ۷۰-۹۹mg/۱۰۰mL است.]

IV. HYPOGLYCEMIA

IV. هیپوگلیسمی

خصوصیات هیپوگلیسمی عبارتند از: ۱) وجود علائم در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) شامل گیجی، اختلالات رفتاری یا کما ۲) همزمان با این علائم، سطح گلوکز خون مساوی یا پایین‌تر از ۴۰mg/dL باشد و ۳) علائم در طی چند دقیقه بعد از تجویز گلوکز برطرف شود (شکل ۱۳-۲۳). هیپوگلیسمی یک فوریت پزشکی است زیرا CNS نیاز مبرم به دریافت مداوم گلوکز خون دارد تا آن را به عنوان سوخت برای متابولیسم انرژی مصرف کند. هیپوگلیسمی موقت می‌تواند موجب اختلال عملکرد مغزی شود در صورتی که هیپوگلیسمی شدید و طولانی مرگ مغزی را در پی دارد. بنابراین تعجب‌آور نیست که بدن مکانیسم‌های متعددی که با هم هم‌پوشانی نیز دارند، برای پیشگیری یا برطرف‌کردن هیپوگلیسمی دارد. مهم‌ترین تغییرات هورمونی برای مبارزه با هیپوگلیسمی، بالارفتن گلوکاگون و اپی‌نفرین به علاوهٔ کاهش آزادسازی انسولین است.

الف. علائم هیپوگلیسمی A. Symptoms of hypoglycemia

علائم هیپوگلیسمی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد. علائم آدرنرژیک[1] - اضطراب، تپش قلب، لرزش[2] و تعریق - به واسطه اپی‌نفرین ایجاد می‌شود که آزادسازی آن توسط هیپوتالاموس و در پاسخ به هیپوگلیسمی صورت می‌گیرد. معمولاً علائم آدنرژیک هنگامی رخ می‌دهد که سطح گلوکز خون به طور ناگهانی افت کند. گروه دیگر علائم هیپوگلیسمی، علائم نوروگلیکوپنیک[3] - نقص در رساندن گلوکز به مغز - است که منجر به اختلال عملکرد مغز، ایجاد سردرد، سرگیجه، لکنت زبان، تشنج، کما و مرگ می‌شود. علائم نوروگلیکوپنیک معمولاً نتیجهٔ کاهش تدریجی گلوکز خون و در اکثر موارد رسیدن آن به زیر ۴۰mg/dL است. کاهش آهستهٔ گلوکز CNS را از سوخت بی‌نصیب می‌کند ولی در ایجاد یک پاسخ اپی‌نفرینی مناسب و کافی ناکام است.

ب. سیستم‌های تنظیمی گلوکز

B. Glucoregulatory systems

انسان دو سیستم تنظیمی گلوکز دارد که با هم هم‌پوشانی دارند و با هیپوگلیسمی فعال می‌شوند: ۱) جزایر لانگرهانس که گلوکاگون آزاد می‌کنند و ۲) گیرنده‌های درون هیپوتالاموس که به کمبود غیرطبیعی گلوکز خون پاسخ می‌دهند. گیرنده‌های گلوکز هیپوتالاموسی می‌توانند هم باعث آغاز ترشح اپی‌نفرین (با واسطهٔ سیستم عصبی خودمختار) و هم آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک[4] (ACTH) و هورمون رشد از هیپوفیز پیشین شوند (ر.ک به شکل ۱۲-۲۳). [توجه: ACTH ساخت و ترشح کورتیزول در قشر غدهٔ فوق‌کلیه را افزایش می‌دهد (ر.ک به صفحه ۳۸۶)]. گلوکاگون، اپی‌نفرین، کورتیزول و هورمون‌های رشد هورمون‌های پاد تنظیمی هم نامیده می‌شوند. زیرا هر کدام از آن‌ها برخلاف عمل انسولین در مصرف گلوکز، عمل می‌کنند.

۱. گلوکاگون و اپی‌نفرین (Glucagon and epinephrine): کاهش آزادسازی انسولین و در مقابل افزایش ترشح گلوکاگون، اپی‌نفرین، کورتیزول و هورمون رشد، با هیپوگلیسمی مقابله می‌کنند (ر.ک به شکل ۱۳-۲۳). گلوکاگون و اپی‌نفرین مهم‌ترین عوامل در تنظیم سریع و کوتاه مدت سطح گلوکز خون هستند. گلوکاگون گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز کبدی را تحریک می‌کند. اپی‌نفرین گلیکوژنولیز و لیپولیز را افزایش داده و ترشح انسولین و جذب وابسته به انسولین گلوکز توسط بافت‌های محیطی را مهار می‌کند. اپی‌نفرین به طور طبیعی برای مقابله با

1- Adernergic
2- Tremor
3- Neuroglycopenic
4- Adrenocorticotropic hormone

هیپوگلیسمی ضروری نیست ولی هنگامی که ترشح گلوکاگون ناکافی است، می‌تواند نقشی حیاتی ایفا کند؛ مانند آن چه در مراحل انتهایی دیابت شیرین نوع ۱ (که قبلاً دیابت وابسته به انسولین نامیده می‌شد) می‌بینیم (ر.ک به صفحه ۵۴۰). پیشگیری و یا برطرف‌کردن هیپوگلیسمی در مواقعی که هم گلوکاگون و هم اپی‌نفرین دچار کمبود هستند، موفقیت‌آمیز نخواهد بود.

۲. کورتیزول و هورمون رشد (Cortisol and growth hormone): این هورمون‌ها در حفظ کوتاه مدّت غلظت گلوکز خون اهمیت کمتری دارند. با این حال، این دو هورمون در کنترل درازمدّت متابولیسم گلوکز نقش ایفا می‌کنند.

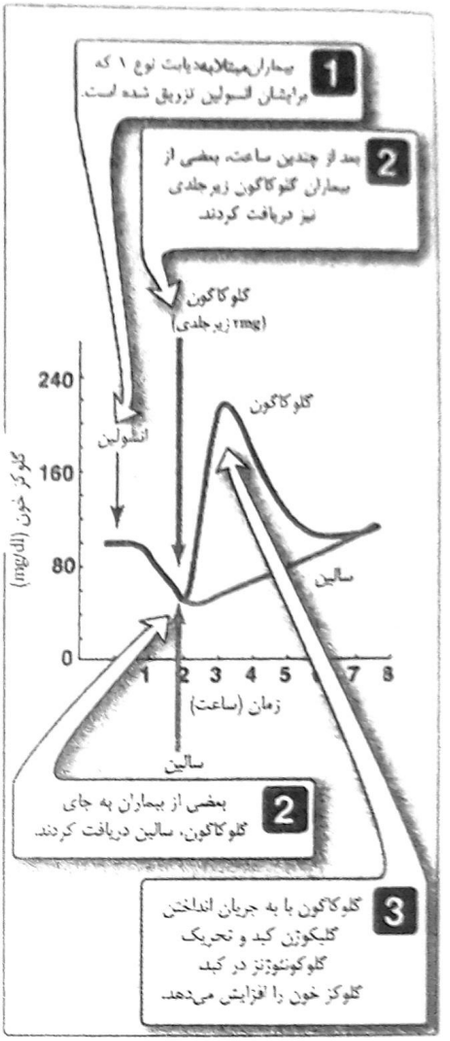
C. Types of hypoglycemia ج. انواع هیپوگلیسمی

هیپوگلیسمی را می‌توان به سه نوع تقسیم کرد: ۱) ناشی از انسولین ۲) پس‌غذایی[1] (هیپوگلیسمی reactive نیز نامیده می‌شود) و ۳) هیپوگلیسمی ناشتایی [توجه: مسمومیت با الکل در افراد ناشتا نیز می‌تواند با هیپوگلیسمی همراه باشد.]

۱. هیپوگلیسمی ناشی از انسولین (Insulin-induced hypoglycemia): هیپوگلیسمی معمولاً در بیماران دیابتی که برای درمان انسولین دریافت می‌کنند، خصوصاً آن‌هایی که سعی می‌کنند کنترل شدیدی بر سطح گلوکز خون داشته باشند، اتفاق می‌افتد. هیپوگلیسمی خفیف در بیمارانی که از هوشیاری کاملی برخوردارند، توسط تجویز خوراکی کربوهیدرات درمان می‌شود. اکثراً بیماران دارای هیپوگلیسمی هوشیار نیستند و یا توانایی هماهنگ‌کردن بلع خود را ندارند. در این شرایط درمان مناسب، تزریق زیرجلدی یا داخل عضلانی گلوکاگون است (شکل ۱۴-۲۳).

۲. هیپوگلیسمی پس غذایی (Postprandial hypoglycemia): این حالت دومین نوع شایع هیپوگلیسمی است. هیپوگلیسمی پس غذایی بر اثر آزادشدن بیش از حد انسولین به دنبال یک وعدهٔ غذایی ایجاد می‌شود که سبب ایجاد هیپوگلیسمی موقت به همراه علائم آدرنرژیک خفیف می‌شود. حتی اگر به بیمار غذا داده نشود، سطح گلوکز پلاسما به حالت طبیعی باز می‌گردد تنها درمانی که معمولاً مورد نیاز است، این است که بیمار به جای سه وعدهٔ سنگین معمول، از وعده‌های کوچکتر و با فاصلهٔ زمانی کم‌تر استفاده کند.

1- Post-prandial

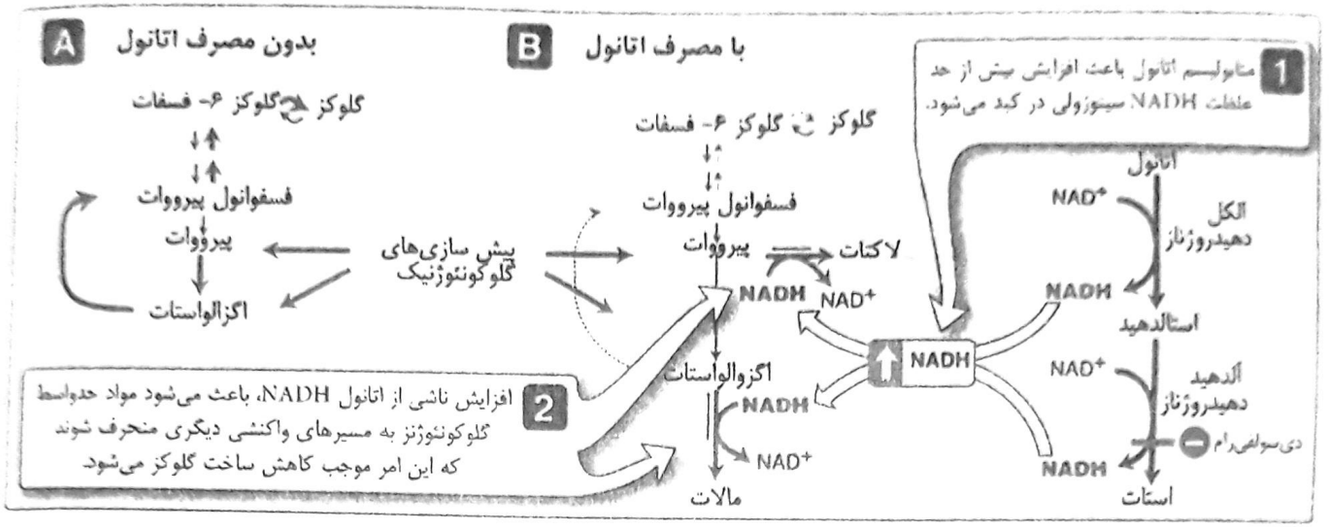


شکل ۱۴-۲۳
اصلاح هیپوگلیسمی ناشی از انسولین با تزریق زیرجلدی گلوکاگون.

۳. هیپوگلیسمی ناشتایی (Fasting hypoglycemia): کمبود گلوکز خون در زمان ناشتایی نادر است، امّا احتمال این وجود دارد که به شکل یک مشکل جدی پزشکی بروز کند هیپوگلیسمی ناشتایی که منتج به ایجاد علائم نوروگلیکوپنی می‌شود، ممکن است در اثر کاهش میزان تولید گلوکز توسط گلیکوژنولیز یاگلوکونئوژنز کبدی به وجود آید. بنابراین پایین بودن سطح گلوکز خون اغلب در بیمارانی دیده می‌شود که سلول‌های کبدیشان آسیب دیده است و یا ترشحات غدهٔ فوق کلیهٔ آن‌ها کافی نیست و همچنین در افراد ناشتایی دیده می‌شود که میزان بالایی اتانول مصرف کرده‌اند (در زیر مشاهده می‌گردد). در حالتی دیگر از هیپوگلیسمی ناشتایی، ممکن است علّت آن افزایش میزان گلوکز مصرفی بافت‌های محیطی در اثر تولید بیش از حد انسولین توسط تومورهای نادر پانکراسی باشد. اگر هیپوگلیسمی ناشتایی درمان نشده باقی بماند، بیمار ممکن است هوشیاری خود را از دست داده و تشنج کرده و یا به کما برود. [توجه: نقص در اکسیداسیون اسید چرب نیز می‌تواند منجر به هیپوگلیسمی شود.]

۴. هیپوگلیسمی و مسمومیت با الکل (Hypoglycemia and alcohol intoxication): الکل در کبد توسط دو واکنش اکسیداسیون متابولیزه می‌شود (شکل ۱۵-۲۳). در ابتدا اتانول توسط *الکل دهیدروژناز*[1] به استالدهید[2] تبدیل می‌شود. استالدهید در ادامه توسط *آلدهید دهیدروژناز*[3] به استات اکسیده می‌شود. [توجه: این آنزیم توسط دی‌سولفیرام[4]، دارویی که برخی از بیمارانی که تمایل به ترک مصرف الکل دارند استفاده می‌کنند، مهار می‌گردد. دی‌سولفیرام باعث تجمع استالدهید در خون ومتعاقب آن گرگرفتگی، تاکی‌کاردی، تنفس سریع و عمیق[5] و استفراغ می‌شود]. در هر کدام از واکنش‌ها، الکترون‌ها به NAD^+ منتقل می‌شوند که موجب افزایش شدید غلظت NADH سیتوزولی می‌شود. فراوانی بالای NADH به احیای پیروات به لاکتات و اگزالواستات (OAA) به مالات کمک می‌کند. [توجه: افزایش لاکتات می‌تواند منجر به اسیدوز لاکتیک شود و چون لاکتات و اورات در دفع از کلیه با هم رقابت می‌کنند، می‌تواند هیپراوریسمی[6] نیز ایجاد کند] با یادآوری صفحه ۲۰۷ که گفته شد پیرووات و OAA هر دو به عنوان مادهٔ حد واسط در ساخت گلوکز از طریق گلوکونئوژنز نقش دارند، نتیجه می‌گیریم که افزایش وابسته به اتانول NADH به طور غیرمستقیم موجب انحراف گلوکونئوژنز به سایر مسیرهای واکنشی می‌شود که این

1- Alcohol dehyrogenase
2- Acetaldehyde
3- Aldehyde dehydrogenase
4- Disulfiram
5- Hyperventilation
6- Hyperuricemia



شکل ۱۵-۲۳

الف) گلوکونئوژنز طبیعی در غیاب مصرف اتانول. ب) مهار گلوکونئوژنز به علّت متابولیسم کبدی اتانول.



شکل ۱۶-۲۳

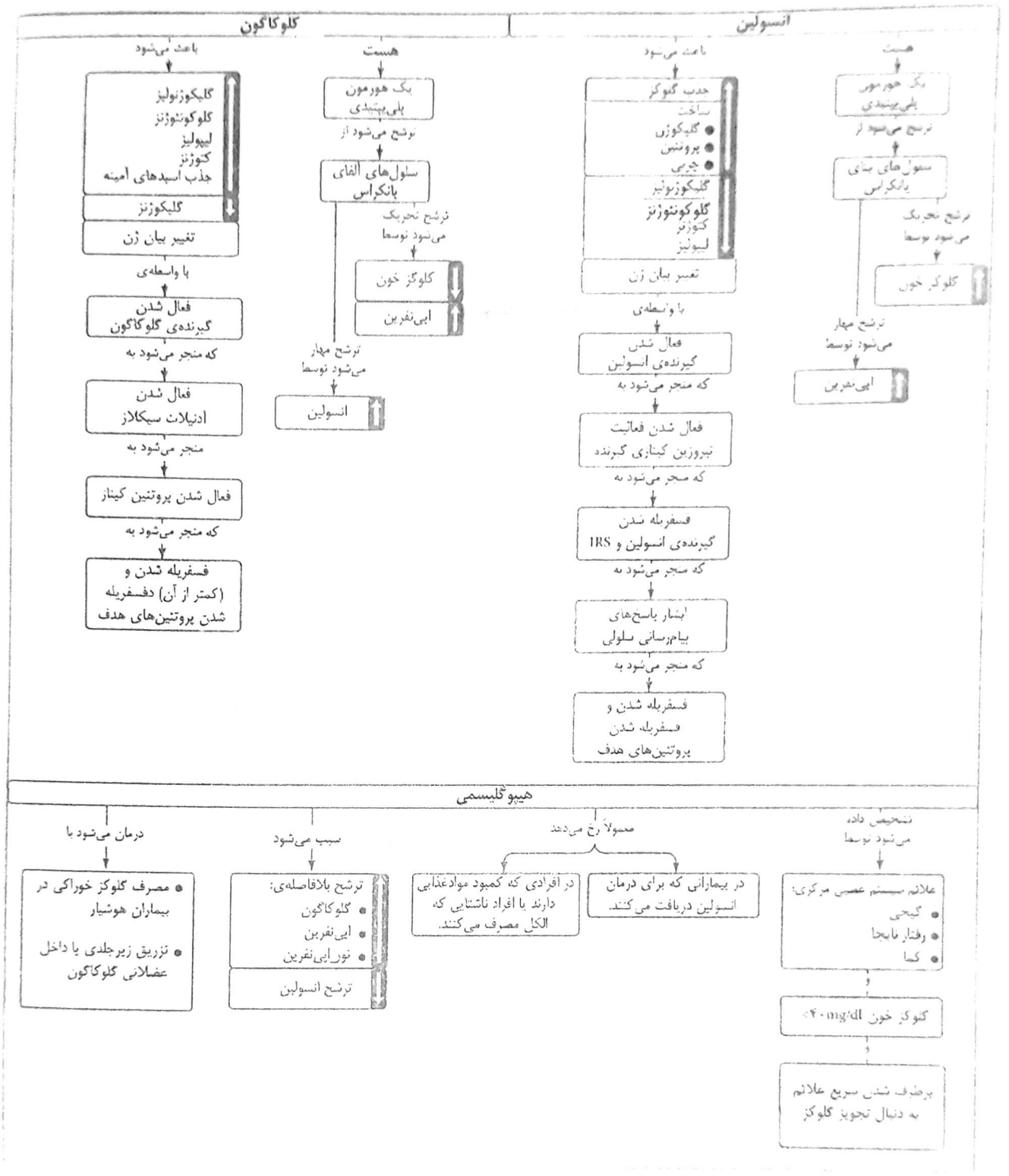
اثرات مصرف طولانی مدت الکل بر روی ریخت‌شناسی کبد.

امر منجر به کاهش ساخت گلوکز می‌شود. این شرایط می‌تواند فرد را مستعد هیپوگلیسمی کند. خصوصاً اگر ذخایر گلیکوژن کبد فرد، کاهش پیدا کرده باشد. [توجه: کاهش OAA در دسترس، به استیل کوآ این اجازه را می‌دهد که به سمت ساخت اجسام کتونی برود (ر.ک به صفحه ۳۱۹) که این امر می‌تواند منجر به کتواسیدوز الکلی شود]. هیپوگلیسمی می‌تواند بسیاری از رفتارهایی که با مسمومیت الکلی بروز می‌کند ـ بی‌قراری، اختلال در قضاوت و پرخاشگری ـ را ایجاد نماید. بنابراین مصرف الکل در افراد معرض خطر (یعنی افراد ناشتا یا افرادی که ورزش طولانی و سنگین انجام داده‌اند) می‌تواند سبب ایجاد هیپوگلیسمی شود که ممکن است در تأثیرات رفتاری مربوط به الکل نقش داشته باشد. مصرف الکل همچنین می‌تواند خطر ابتلا به هیپوگلیسمی را در بیماری که انسولین مصرف می‌کنند افزایش دهد. بنابراین برای بیمارانی که تحت درمان شدید انسولین قرار گرفته‌اند (ر.ک به صفحه ۵۴۰) در مورد افزایش خطر هیپوگلیسمی که به طور عمده چندین ساعت بعد از مصرف الکل اتفاق می‌افتد، توضیح داده می‌شود. [توجه: مصرف طولانی مدت الکل همچنین می‌تواند منجر به کبد چرب الکلی شود که به علت افزایش سنتز تری‌آسیل گلیسرول‌ها رخ می‌دهد. این اتفاق در نتیجهٔ کاهش اکسیداسیون اسید چرب به علّت کم‌شدن نسبت NAD^+ به NADH و افزایش لیپولیز به علّت بیشتر در دسترس بودن اسیدهای چرب (کاهش کاتابولیسم) و همچنین افزایش گلیسرآلدهید ۳- فسفات (به علّت مهار آنزیم دهیدروژناز در نتیجهٔ نسبت پایین NAD^+ به NADH) رخ می‌دهد. با ادامهٔ مصرف الکل، کبد چرب الکلی می‌تواند در ابتدا به هپاتیت الکلی و سپس به سیروز الکلی تبدیل شود (شکل ۱۶-۲۳)].

V. CHAPTER SUMMARY

۷. خلاصه فصل

هماهنگ‌کردن متابولیسم انرژی اساساً توسط **انسولین** و هورمون‌هایی که مخالف آن عمل می‌کنند، یعنی **گلوکاگون** و **اپی‌نفرین** کنترل می‌گردد (شکل ۱۷-۲۳) تغییرات سطح این هورمون‌ها در گردش خون به بدن اجازه می‌دهد انرژی را در هنگام در دسترس‌بودن غذای فراوان ذخیره کند و یا انرژی ذخیره شده را در هنگام "بحران‌های بقا" مانند قحطی، جراحات شدید و یا شرایط "ستیز و گریز" در دسترس بدن قرار می‌دهد. **انسولین** یک هورمون پلی‌پپتیدی ساخته شده توسط **سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس** پانکراس است. بیوسنتز آن شامل دو پیش‌ساز غیرفعال به نام‌های **پره پروانسولین** و **پروانسولین** است که به صورت متوالی می‌شکنند تا هورمون فعال به وجود آید. افزایش گلوکز خون، مهم‌ترین پیام برای افزایش ترشح انسولین است. ساخت و آزادسازی انسولین توسط اپی‌نفرین که از قشر غدهٔ فوق کلیه و در پاسخ به استرس، آسیب‌های فیزیکی و یا فعالیت شدید بدنی ترشح می‌شود، کاهش می‌یابد. انسولین برداشت گلوکز (توسط ماهیچه و بافت چربی) و ساخت گلیکوژن، پروتئین و تری‌آسیل گلیسرول را افزایش می‌دهد. این فعالیت‌ها بر اثر اتصال انسولین به زیر واحد آلفای گیرندهٔ انسولین انجام می‌شود که موجب به راه افتادن آبشاری از پاسخ‌های پیام‌رسانی سلولی از جمله فسفریله‌شدن خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام **پروتئین‌های پیش مادهٔ گیرندهٔ انسولین (IRS)** توسط زیر واحد بتا می‌شود. گلوکاگون یک هورمون پلی‌پپتیدی مترشحه **از سلول‌های آلفای** جزایر پانکراس است. گلوکاگون به همراه اپی‌نفرین، کورتیزول و هورمون رشد **(هورمون‌های پاد تنظیمی)** برخلاف بسیاری از عملکردهای انسولین عمل می‌کنند. گلوکاگون در حفظ گلوکز خون در طی هیپوگلیسمی احتمالی نقش دارد. گلوکاگون گلیکوژنولیز، گلوکونئوژنز، لیپولیز، کتوژنز و جذب اسیدهای آمینه را افزایش می‌دهد. **ترشح** گلوکاگون توسط **پایین بودن سطح گلوکز خون، اسیدهای آمینه** و **اپی‌نفرین، تحریک** می‌شود. در مقابل، ترشح آن بر اثر **بالابودن سطح گلوکز خون** و **انسولین، مهار** می‌گردد. گلوکاگون به **گیرنده‌های جفت شده با G پروتئین** که روی **سلول‌های کبدی** قرار دارند، اتصال می‌یابد. این اتصال منجر به فعال‌شدن آدنیلات سیکلاز که باعث تولید پیامبر ثانویه یا همان AMP حلقوی (cAMP) می‌شود. سپس فعال‌شدن پروتئین کیناز وابسته به AMP حلقوی، از طریق فسفریله‌کردن موجب فعال یا مهارشدن آنزیم‌های تنظیمی کلیدی در متابولیسم کربوهیدرات و لیپید می‌شود. هر دو هورمون انسولین و گلوکاگون بر رونویسی ژنی تأثیر می‌گذارند. **هیپوگلیسمی** را از روی این علائم تشخیص می‌دهیم. ۱) وجود علائم در دستگاه عصبی مرکزی شامل گیجی، اختلالات عملکردی یا کما، ۲) همزمان با این علائم، سطح گلوکز خون مساوی یا پایین‌تر از ۴۰mg/dL باشد و ۳) علائم طی چند دقیقه بعد از تجویز گلوکز برطرف گردد. هیپوگلیسمی اکثراً در بیمارانی که تحت درمان کنترلی شدید با انسولین هستند، اتفاق می‌افتد. مصرف و به دنبال آن متابولیسم **اتانول** گلوکونئوژنز را مهار می‌کند که منجر به هیپوگلیسمی در افرادی که ذخایر کم گلیکوژن در کبد دارند، می‌شود. مصرف الکل همچنین می‌تواند خطر ابتلا به هیپوگلیسمی را در بیماران مصرف‌کنندهٔ انسولین افزایش دهد. مصرف طولانی‌مدت الکل می‌تواند باعث بروز بیماری‌های کبدی شود.



شکل ۲۳-۱۷

نقشهٔ مفاهیم کلیدی برای جمع‌بندی متابولیسم انرژی.

سؤالات درسی Study Questions

۱-۲۳. در کدام یک از بافت‌های زیر برای انتقال گلوکز به درون سلول به انسولین نیاز است؟

الف) مغز

ب) عدسی چشم

ج) گلبول قرمز

د) بافت چربی

ه) کبد

پاسخ صحیح: گزینهٔ د. بافت‌های اصلی که به انتقال گلوکز نیاز دارند ماهیچه و بافت چربی هستند. متابولیسم کبد به انسولین پاسخ می‌دهد ولی برای انتقال گلوکز به کبد، نیازی به انسولین نیست و این انتقال وابسته به غلظت گلوکز خون است. مغز، RBC و عدسی چشم دارای جذب گلوکز غیرحساس به انسولین هستند.

۲-۲۳. کدام یک از موارد زیر از نشانه‌های پایین بودن سطح انسولین است؟

الف) افزایش ساخت گلیکوژن

ب) کاهش گلوکونئوژنز از لاکتات

ج) کاهش گلیکوژنولیز

د) افزایش تشکیل ۳ - هیدروکسی بوتیرات

ه) کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون

پاسخ صحیح: گزینهٔ د. ساخت هیدروکسی بوتیرات (یا بتا هیدروکسی بوتیرات) - یکی از انواع اجسام کتونی - در سطوح پایین انسولین در کبد افزایش می‌یابد که باعث فعال‌شدن لیپاز حساس به هورمون و آزادشدن اسیدهای چرب از بافت چربی می‌شود. ساخت گلیکوژن کم می‌شود در حالی که گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز افزایش می‌یابد.

۳-۲۳. کدام یک از جملات زیر در مورد گلوکاگون صحیح است؟

الف) سطوح بالای گلوکز خون آزادسازی گلوکاگون از سلول‌های آلفای پانکراس را افزایش می‌دهد.

ب) سطوح گلوکاگون به دنبال خوردن وعدهٔ غذایی سرشار از پروتئین کاهش می‌یابد.

ج) گلوکاگون سطح AMP حلقوی درون سلولی سلول‌های کبدی را افزایش داده و باعث افزایش گلیکوژنولیز می‌شود.

د) گلوکاگون تنها هورمونی است که در مبارزه علیه هیپرگلیسمی مهم است.

ه) گلوکاگون تشکیل اجسام کتونی در کبد را کاهش می‌دهد.

پاسخ صحیح: گزینهٔ ج. واکنش‌های آبشاری AMP حلقوی به وسیلهٔ گلوکاگون آغاز می‌شود که باعث تجزیهٔ گلیکوژن و آزادسازی گلوکز در خون می‌گردد. سطوح بالای گلوکز خون آزادسازی گلوکاگون از سلول‌های آلفای پانکراس را کاهش می‌دهد. سطوح گلوکاگون به دنبال خوردن وعدهٔ غذایی سرشار از پروتئین بالا می‌رود. علاوه بر گلوکاگون، اپی‌نفرین و کورتیزول نیز در افزایش تولید گلوکز در هیپرگلیسمی مهم هستند. گلوکاگون تشکیل اجسام کتونی توسط کبد را افزایش می‌دهد.

۴-۲۳. زنی ۳۹ ساله به اورژانس آورده شده است در حالی که از سرگیجه می‌نالد. او می‌گوید آن روز صبح زود بیدار شده است تا بتواند زودتر به خرید برود و از خوردن صبحانه صرف نظر کرده است. او برای ناهار یک فنجان قهوه نوشیده و در طول روز چیزی نخورده است. او ساعت ۸ غروب با دوستانش ملاقات کرده و یک نوشیدنی الکلی مصرف

پاسخ صحیح: گزینهٔ ج. سطح گلوکاگون بیمار در پاسخ به هیپوگلیسمی بالا می‌رود. او به احتمال زیاد دچار یک هیپوگلیسمی ناشتایی ناشی از الکل شده است. انتظار می‌رود گلوکز خون ۴۰mg/dL یا کمتر بوده، ترشح انسولین به دلیل پایین بودن گلوکز خون کم شده و سطح گلیکوژن کبد به خاطر ناشتایی کم باشد، انسولینمی، تومور پانکراسی تولیدکنندهٔ انسولین، نامحتمل است.

کرده است. بلافاصله احساس ضعف و سرگیجه به او دست داده و به بیمارستان منتقل شده است. پس از معاینه، به بیمار آب پرتقال داده شد و او به سرعت حالش بهتر شد. کدام یک از عبارات زیر به بهترین نحو این جمله را کامل می‌کند؟ "بیمار .... دارد."

الف) گلوکز خون بالای ۷۰mg/dL

ب) سطح بالای انسولین

ج) سطح بالای گلوکاگون

د) سطح بالای گلیکوژن کبدی

ه) انسولینمی

۲۴

چرخهٔ سیری / ناشتایی

The Feed/ Fast Cycle

بهرام مهاجر

I. نظر اجمالی به وضعیت جذبی

I. OVERVIEW OF ABSORPTIVE STATE

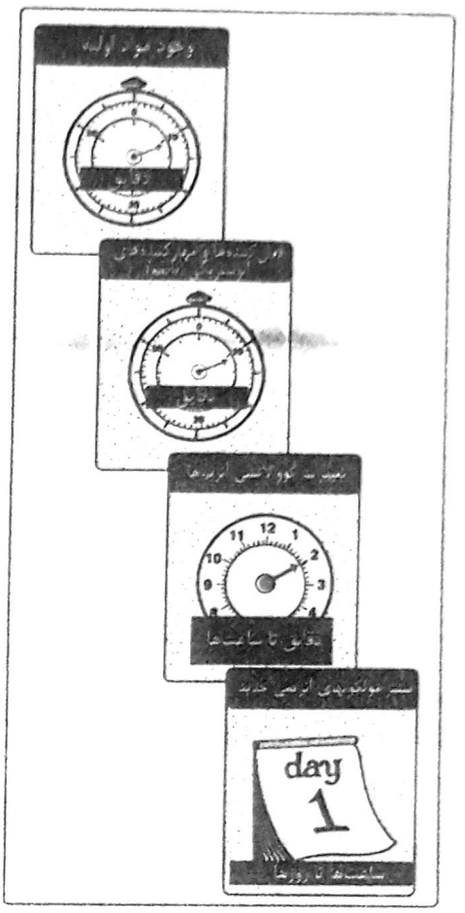
وضعیت جذبی (سیری) به دوره‌ای دو تا چهار ساعته پس از خوردن یک وعدهٔ غذایی معمولی می‌گویند. در طی این دورهٔ زمانی، یک افزایش موقتی در غلظت پلاسمایی گلوکز، اسیدهای آمینه، و تری‌اسیل گلیسرول‌ها (TAG) ایجاد می‌شود، که البته TAGها در ابتدا به صورت اجزای شیلومیکرون هستند که توسط سلول‌های مخاط روده سنتز می‌شوند (ر.ک به صفحه ۳۶۷). جزایر پانکراس با افزایش ترشح انسولین و کاهش ترشح گلوکاگون به افزایش سطح گلوکز و اسیدهای آمینه پاسخ می‌دهد. نسبت بالای انسولین به گلوکاگون و وجود مواد اولیه (سوبستراها) در گردش خون باعث وضعیت جذبی می‌شود، که یک دورهٔ آنابولیکی یا سنتزی است که مشخصهٔ آن تولید TAG و گلیکوژن برای تجدید ذخایر سوختی و افزایش سنتز پروتئین است. درحقیقت در طی این دورهٔ جذبی، تمامی بافت‌ها از گلوکز به عنوان سوخت استفاده می‌کنند، و پاسخ‌های متابولیکی بدن تحت تأثیر تغییرات متابولیسم کبد، بافت چربی، عضله و مغز قرار می‌گیرند. در این فصل یک "نقشه اندامی" ارائه خواهیم کرد که جابه‌جایی مواد حد واسط را بین بافت‌ها ترسیم می‌کند. هدف از ترسیم دیدگاهی گسترده از متابولیسم کل بدن است که در بالین قابل استفاده باشد.

II. تغییرات آنزیمی در وضعیت جذبی

II. ENZYMIC CHANGES IN THE ABSORPTIVE STATE

جریان مواد حد واسط به درون مسیرهای متابولیسمی توسط چهار مکانیسم کنترل می‌شود: ۱) وجود مواد اولیه (سوبستراها)؛ ۲) تنظیم آلوستریکی[1] (ناظم) آنزیم‌ها؛ ۳) تغییرات کووالانسی در ساختمان آنزیم‌ها و ۴) القا و یا سرکوب سنتز آنزیم که عمدتاً توسط تنظیم رونویسی انجام می‌شود. این شمای کلی ممکن است در نگاه اوّل همپوشانی‌های غیر ضروری فراوانی داشته باشد، اما

1- Allosteric regulation



شکل ۱-۲۴
مکانیسم‌های کنترلی متابولیسم و برخی از زمان‌های پاسخ به آنها. [توجه: زمان‌بندی پاسخ‌ها براساس نوع محرک از بافتی به بافت دیگر ممکن است متغیر باشد.]

هر مکانیسم کنترلی در زمان و موقعیت متفاوتی عمل می‌کند (شکل ۱-۲۴)، و به بدن این اجازه را می‌دهد که خود را با شرایط فیزیولوژیک متفاوت سازگار سازد. در وضعیت جذبی (سیری)، مکانیسم‌های تنظیمی این اطمینان را فراهم می‌کنند که مواد غذایی در دسترس به شکل گلیکوژن، TAG و پروتئین، یعنی به عنوان ذخایر انرژی، در آیند.

الف. اثرات تنظیم آلوستریکی (ناظم) A. Allosteric effects

تغییرات آلوستریکی (ناظم) معمولاً در واکنش‌های تعیین‌کننده سرعت[1] **(مترجم: واکنش‌هایی که سرعت کلی یک فرایند متابولیسمی را تعیین می‌کنند)** دخیلند. برای مثال، گلیکولیز در کبد، در پی یک وعدهٔ غذایی، توسط افزایش سطح فروکتوز ۲-۶ بیس‌فسفات (F2-6 BP)، که یکی از فعال‌کننده‌های آلوستریکی *فسفوفروکتوزکیناز* - ۱ است، تحریک می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۷۸). در مقابل، گلوکونئوژنز توسط فروکتوز ۲ و ۶- بیس فسفات که یکی از مهارکننده‌های آلوستریکی فروکتوز ۱ و ۶ - *بیس‌فسفاتاز* است، مهار می‌شود (ر.ک به صفحه ۲۱۰).

ب. تنظیم آنزیم‌ها توسط تغییرات کووالانسی در ساختمان آنها B. Regulation of enzymes by covalent modification

بسیاری از آنزیم‌ها توسط اضافه یا حذف‌کردن گروه‌های فسفات از ریشه‌های خاص سرین (Ser)، ترئونین (Thr) یا تیروزینِ (Tyr) پروتئین تنظیم می‌شوند. در وضعیت جذبی، اکثر آنزیم‌های که به وسیلهٔ این تغییرات ساختمانی تنظیم می‌شوند، در حالت دِفسفریله و فعالند **(مترجم: البته این بدان معنی نیست که همواره فرم دِفسفریلهٔ آنزیم‌ها، فرم فعال آنها می‌باشد)** (شکل ۲-۲۴). سه استثنایی که فرم دِفسفریلهٔ آنها غیرفعال است، عبارتند از: *گلیکوژن فسفریلاز کیناز* (ر.ک به صفحه ۲۲۷)، *گلیکوژن فسفریلاز* (ر.ک به صفحه ۲۲۷)، و لیپاز حساس به هورمون (HSL)[2] بافت چربی (ر.ک به صفحه ۳۱۰).

ج. القا و سرکوب سنتز آنزیم C. Induction and repression of enzyme synthesis

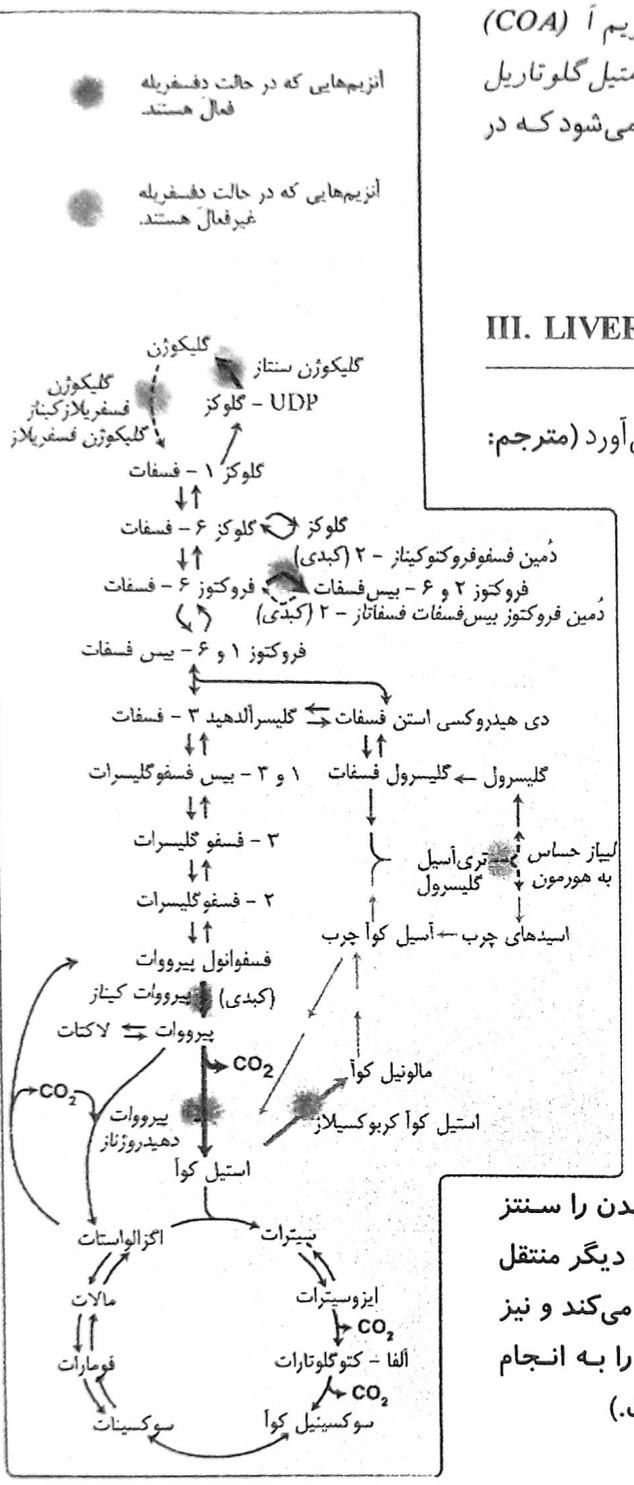
افزایش (القا) یا کاهش (سرکوب) سنتز آنزیم به جای اینکه کارایی مولکول‌های آنزیم موجود را تحت تأثیر قرار دهد، منجر به تغییرات در تعداد کل جایگاه‌های فعال می‌شود. آنزیم‌هایی که تنظیم آنها توسط تغییر در میزان سنتز آنها صورت می‌گیرد، معمولاً آنزیم‌هایی هستند که فقط برای یک مرحله از رشد و تمایز و یا در شرایط فیزیولوژیک تعیین شده‌ای به آنها نیاز است. برای مثال، در وضعیت سیری، افزایش سطح انسولین باعث

1- Rate-determining reactions
2- Hormone-sensitive lipase

افزایش سنتز آنزیم‌های کلیدی، از قبیل *استیل کوآنزیم آ (COA)* کربوکسیلاز (ر.ک به صفحه ۳۰۱) و ۳- هیدروکسی -۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم آ *(HMG-COA)* ردوکتاز (ر.ک به صفحه ۳۶۰) می‌شود که در متابولیسم آنابولیک (سنتزی) دخیلند.

III. کبد: مرکز توزیع مواد غذایی
III. LIVER: NUTRIENT DISTRIBUTION CENTER

کبد دارای جایگاهی استثنائی است که مواد غذایی را به عمل می‌آورد **(مترجم: مواد غذایی را هضم و مواد مورد نیاز بدن را سنتز می‌کند)** و سپس توزیع می‌نماید **(مترجم: مواد سنتز شده از مواد غذایی در کبد، به جریان خون ریخته شده و به تمام بافت‌ها انتقال می‌یابد)** به دلیل این که تخلیهٔ وریدی روده و پانکراس قبل از این که به گردش خون عمومی بدن وارد شود، از ورید باب کبدی عبور می‌کند. بنابراین، پس از یک وعدهٔ غذایی، کبد پر از خونی می‌شود که دارای سطوح بالای مواد غذایی جذب شده و انسولین مترشحه از پانکراس است. در طی دوره جذبی، کبد کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و اکثر اسیدهای آمینه را برداشت می‌کند. سپس این مواد غذایی متابولیزه، ذخیره و یا به دیگر بافت‌ها منتقل می‌شوند. بنابراین کبد قابلیت گسترده‌ای برای در اختیار قراردادن مواد غذایی به بافت‌های محیطی را دارا می‌باشد. **(مترجم: کبد عضو اصلی متابولیسم است، به طوری که از یک طرف مواد غذایی وارد آن شده، تجزیه شده، و از مولکول‌های حاصل از تجزیه، مواد و مولکول‌های مورد نیاز بدن را سنتز می‌کند و مواد سنتز شده را از طریق جریان خون به بافت‌های دیگر منتقل می‌کند. از طرف دیگر موادی را از بافت‌های محیطی دریافت می‌کند و نیز نقش تجزیه و همچنین سم‌زدایی ترکیباتی نظیر داروها را به انجام می‌رساند. به‌طور کلی، کبد از نظر متابولیسمی بسیار فعال است.)**



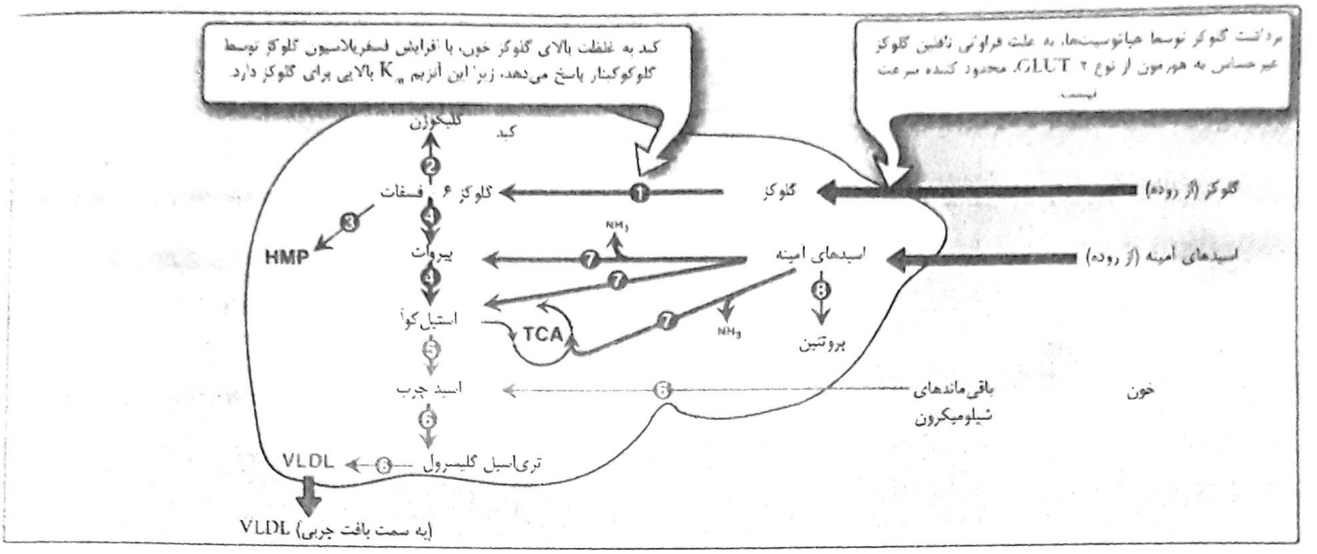
شکل ۲-۲۴

واکنش‌های مهم مواد حد واسط متابولیسم که با فسفریلاسیون آنزیم‌ها تنظیم می‌شوند. متن آبی رنگ = مواد حد واسط متابولیسم کربوهیدرات هستند؛ متن قهوه‌ای رنگ = مواد حد واسط متابولیسم چربی هستند.

الف. متابولیسم کربوهیدرات A. Carbohydrate metabolism

کبد در حالت معمول پیش از آن که یک بافت مصرف‌کنندهٔ گلوکز باشد، یک بافت گلوکزساز است. اگرچه درحدود ۶۰ گرم از هر ۱۰۰ گرم گلوکزی را که توسط سیستم باب[1] آورده می‌شود را حفظ می‌کند، اما پس از مصرف یک وعدهٔ غذایی دارای کربوهیدرات، کبد به مصرف‌کنندهٔ اصلی گلوکز تبدیل می‌شود. این افزایش مصرف گلوکز نتیجه انتقال تحریک شده (فعال) گلوکز به درون هپاتوسیت‌ها (سلول‌های کبدی) نیست، چرا که این فرآیند معمولاً

1- Rate-determining reactions 2- Hormone-sensitive lipase



شکل ۳-۲۴

مسیرهای متابولیسمی اصلی در کبد در وضعیت جذبی. [توجه کنید: استیل کوآ برای سنتز کلسترول نیز استفاده می‌شود.] اعداد داخل دایره، که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند، مسیرهای مهم در متابولیسم کربوهیدرات، چربی یا پروتئین را نشان می‌دهند. متن آبی = مواد حد واسطه متابولیسم کربوهیدرات هستند؛ متن قهوه‌ای = مواد حد واسط متابولیسم لیپید هستند؛ متن سبز = مواد حد واسطه متابولیسم پروتئین هستند.

سریع بوده و ناقل گلوکز یعنی GLUT-2 (ر.ک به صفحه ۱۷۴) به انسولین حساس نیست. بلکه، متابولیسم کبدی گلوکز با مکانیسم‌های ذیل افزایش می‌یابد. [توجه کنید: اعداد داخل دایره‌های رنگی موجود در متن به شکل ۳-۲۴ مربوط می‌شوند.]

۱. افزایش فسفریلاسیون گلوکز (Increased phosphorylation of glucose): افزایش غلظت گلوکز در داخل هپاتوسیت‌ها (در نتیجهٔ افزایش غلظت خارج سلولی آن) به *گلوکوکیناز* این اجازهٔ را می‌دهد که گلوکز را به گلوکز -۶- فسفات فسفریله کند (به یاد دارید که *گلوکوکیناز* تحت تأثیر مهار توسط محصول خود قرار نمی‌گیرد) این وضعیت در نقطهٔ مقابل وضعیت پس از جذب (ناشتایی) می‌باشد که در آن سطح گلوکز کبدی پایین‌تر بوده و *گلوکوکیناز* به علت تمایل پایین (K_m بالا) به گلوکز، کاملاً خاموش است (شکل ۳-۲۴، ①).

۲. افزایش سنتز گلیکوژن (Increased glycogen synthesis): تبدیل گلوکز -۶- فسفات به گلیکوژن با فعال‌سازی *گلیکوژن ستاز* انجام می‌شود، که این فعال‌سازی خود در پی دو عامل دِفسفریله‌شدن و افزایش گلوکز -۶- فسفات قابل استفاده (فعال‌کنندهٔ آلوستریکی یا ناظم) می‌باشد (شکل ۳-۲۴، ②).

۳. افزایش فعالیت مسیر هگزو مونوفسفات (Increased activity of the hexose monophosphate pathway) (HMP):
افزایش غلظت آزاد گلوکز - ۶ - فسفات در وضعیت جذبی، به همراه استفادهٔ فعال از NADPH در لیپوژنز کبدی، مسیر HMP را تحریک می‌کند (ر.ک به فصل ۱۳، صفحه ۲۴۵). این مسیر به طور معمول ۱۰-۵٪ گلوکز متابولیزه شده توسط کبد را به خود اختصاص می‌دهد (شکل ۳-۲۴، ③).

۴. افزایش گلیکولیز (Increased glycolysis): تنها زمانی متابولیسم تجزیه‌ای گلوکز در کبد به طور چشمگیر افزایش پیدا می‌کند که بدن در طی دورهٔ جذبی یک وعدهٔ غذایی سرشار از کربوهیدرات دریافت کرده باشد. تبدیل گلوکز به استیل‌کوآ با نسبت بالای انسولین به گلوکاگون تحریک می‌شود، بدین گونه که این افزایش نسبت باعث افزایش در فعالیت (و مقدار) آنزیم‌های تنظیم‌کنندهٔ گلیکولیز، برای مثال، *پیرووات کیناز*[1] (ر.ک به صفحه ۱۸۳) می‌گردد. *پیرووات دهیدروژناز*[2] *(PDH)* که مسئول تبدیل پیرووات به استیل کوآ می‌باشد فعال (دفسفریله) است، زیرا پیرووات آنزیم *PDH کیناز* را مهار می‌کند (شکل ۳-۲۴، ④). استیل کوآ یا به عنوان پیش‌ساز اسیدهای چرب استفاده می‌شود و یا با اکسید شدن خود در چرخهٔ اسید تری‌کربوکسیلیک (کربس یا TCA[3]) انرژی را تأمین می‌کند.

۵. کاهش گلوکونئوژنز (Decreased gluconeogenesis): در مقابل افزایش گلیکولیز در وضعیت جذبی، گلوکونئوژنز کاهش می‌یابد. *پیرووات کربوکسیلاز*، که اوّلین مرحلهٔ گلوکونئوژنز را کاتالیز می‌کند، به دلیل غلظت پایین استیل‌کوآ (فاکتور آلوستریک (ناظم) ضروری برای فعالیت آنزیم) به طور کامل غیرفعال می‌شود (ر.ک به صفحه ۲۰۸) [توجه کنید: استیل‌کوآ برای سنتز اسیدهای چرب استفاده می‌شود.] نسبت بالای انسولین به گلوکاگون نیز سبب غیرفعال‌شدن چند آنزیم دیگر مسیر گلوکونئوژنز، از قبیل *فروکتوز ۱ و ۶ بیس‌فسفات* از می‌گردد (ر.ک به شکل ۱۷-۸، صفحه ۱۷۹) [توجه کنید: گلیکوژنولیز (تجزیه گلیکوژن) نیز در این دوره کاهش می‌یابد.]

1- Pyruvate kinase
2- Pyruvate dehydrogenase
3- Tricarboxylic acid cycle

ب. متابولیسم چربی B. Fat metabolism

۱. افزایش سنتز اسید چرب (Increased fatty acid synthesis)

synthesis: کبد اولین بافت برای سنتز از نو[1] اسیدهای چرب می‌باشد (ر.ک به شکل ۳-۲۴، ⑤). این مسیر در دوره جذبی رخ می‌دهد، زمانی که کالری دریافتی از رژیم غذایی بیش از میزان انرژی مصرفی بدن باشد. سنتز اسید چرب در این شرایط هم توسط فراهم بودن سوبستراها (استیل‌کوآ و NADPH حاصل از متابولیسم گلوکز) و هم توسط فعال‌سازی آنزیم *استیل کوآ کربوکسیلاز* (که توسط دو عامل دفسفوریلاسیون و حضور فعال‌کنندهٔ آلوستریکی (ناظم) خود یعنی سیترات فعال می‌شود) تسهیل می‌گردد. این آنزیم تشکیل مالونیل‌کوآ از استیل‌کوآ را کاتالیز می‌کند (واکنشی که در سنتز اسیدهای چرب، محدودکنندهٔ سرعت است) (ر.ک به صفحه ۳۰۱). [توجه کنید: اکسیداسیون اسیدهای چرب در این دوره زمانی توسط مالونیل کوآ مهار می‌شود.]

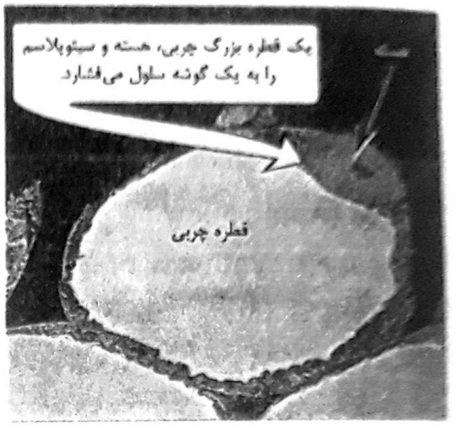
۲. افزایش سنتز TAG (Increased TAG synthesis): از آنجایی که *آسیل کوآ* چرب[2] از دو منبع یعنی سنتز نوپدید (از استیل‌کوآ)، و هیدرولیز اجزای TAG باقی‌مانده‌های شیلومیکرون (که توسط هپاتوسیت‌ها از خون حذف می‌شوند) موجود در خون به دست می‌آید، سنتز TAG تسهیل می‌گردد (ر.ک به صفحه ۲۹۳). گلیسرول ۳-فسفات که اسکلت سنتز TAG است، توسط متابولیسم تجزیه‌ای گلوکز[3] مهیا می‌گردد (ر.ک به صفحه ۳۰۷). کبد TAGها را به صورت ذرات لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) بسته‌بندی کرده و آنها را برای استفادهٔ بافت‌های خارج کبدی، مخصوصاً بافت چربی و عضلانی به داخل خون ترشح می‌کند (شکل ۳-۲۴، ⑥).

ج. متابولیسم اسید آمینه C. Amino acid metabolism

۱. افزایش تجزیه اسیدهای آمینه (Increased amino acid degradation)

degradation: در دوره جذبی، اسید آمینه موجود در کبد بیش از توانایی این عضو برای ساخت پروتئین‌ها و یا سایر مولکول‌های نیتروژن‌دار می‌باشد. اسیدهای آمینهٔ اضافی ذخیره نمی‌شوند، بلکه یا به خون آزاد شده و به بافت‌های دیگر می‌روند تا برای ساخت پروتئین استفاده شوند و یا دِآمینه (**مترجم: گروه آمین متصل به کربن آلفای اسید آمینه جدا می‌گردد**) می‌شوند، که در حالت دوم اسکلت کربنی حاصل از آنها به وسیلهٔ کبد به پیرووات، استیل‌کوآ و یا مواد حد واسط چرخهٔ TCA تجزیه می‌گردد. این متابولیت‌ها می‌توانند برای تولید

1- De nove
2- Fatty acyl CoA
3- Glycolytic metabolism



شکل ۴-۲۴
تصویری رنگی با میکروسکوپ الکترونی عبوری (نگاره) از سلول‌های چربی.

انرژی اکسید و یا برای سنتز اسید چرب استفاده شوند (شکل ۳-۲۴، ⑦). کبد ظرفیت محدودی برای تجزیه اسیدهای آمینه با زنجیرهٔ جانبی شاخه‌دار، شامل لوسین، ایزولوسین و والین، دارد. این اسیدهای آمینه به صورت دست نخورده از کبد عبور کرده و ترجیحاً در عضله متابولیزه می‌شوند (ر.ک به صفحه ۴۲۹).

۲. افزایش سنتز پروتئین (Increased protein synthesis): بدن نمی‌تواند به همان گونه‌ای که ذخایر گلیکوژن یا TAG را حفظ می‌کند، پروتئین را ذخیره کند (ر.ک به صفحه ۵۲۵). با این حال، در وضعیت جذبی شاهد یک افزایش گذرا در ساخت پروتئین‌های کبدی هستیم که نتیجهٔ آن جایگزینی هر پروتئینی است که ممکن است در طی دوره پس از جذب (یا ناشتایی) قبلی تجزیه شده باشند (شکل ۳-۲۴، ⑧).

IV. بافت چربی: انبار ذخیره انرژی
IV. ADIPOSE TISSUE: ENERGY STORAGE DEPOT

بافت چربی در توانایی توزیع مولکول‌های سوختی، پس از کبد در مقام دوم قرار دارد. در یک مرد ۷۰کیلوگرمی، بافت چربی حدوداً وزنی معادل ۱۴kg، یا نصف وزن بافت عضلانی را دارد. در افراد چاق این بافت می‌تواند تا ۷۰٪ از وزن بدن را به خود اختصاص دهد. تقریباً تمام حجم یک آدیپوسیت (سلول چربی) می‌تواند توسط یک قطرهٔ TAG اشغال شود (شکل ۴-۲۴).

الف. متابولیسم کربوهیدرات
A. Carbohydrate metabolism

۱. افزایش انتقال گلوکز (Increased glucose transport): انتقال گلوکز به درون آدیپوسیت‌های بافت چربی توسط GLUT-4 که حساس به غلظت انسولین خون است، انجام می‌شود. در وضعیت جذبی غلظت انسولین خون بالا می‌رود و به نوبهٔ خود باعث جریان گلوکز به درون آدیپوسیت‌ها می‌شود (شکل ۵-۲۴، ①).

۲. افزایش گلیکولیز (Increased glycolysis): افزایش گلوکز قابل استفاده در داخل سلول سبب بالارفتن سرعت گلیکولیز می‌شود (شکل ۵-۲۴، ②). در بافت چربی، گلیکولیز به عنوان یک فرآیند تولیدی (سنتتیک) عمل می‌کند تا گلیسرول فسفات لازم برای سنتز TAG را مهیا می‌نماید (ر.ک به صفحه ۳۰۷).

۳. افزایش فعالیت در مسیر HMP (Increased activity in the HMP): بافت چربی می‌تواند گلوکز را در مسیر HMP متابولیزه کرده و

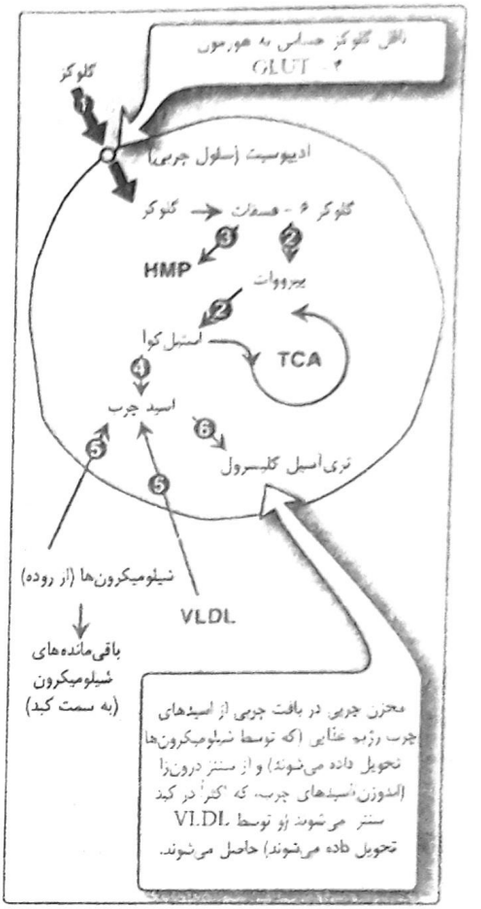
NADPH مورد نیاز برای سنتز چربی را تأمین کند (ر.ک به صفحه ۳۰۵ و شکل ۵-۲۴، ③) اما، در انسان‌ها سنتز نوپدید، به عنوان منبع اصلی اسیدهای چرب در بافت چربی به حساب نمی‌آید.

B. Fat metabolism ب. متابولیسم چربی

۱. افزایش سنتز اسیدهای چرب (Increased synthesis of fatty acids): در بافت چربی انسان‌ها، سنتز نوپدید اسیدهای چرب از استیل‌کوآ کم است، به جز هنگامی که فرد تغذیه کند (شکل ۵-۲۴، ⑤). در مقابل، اکثر اسیدهای چربی که به ذخایر چربی آدیپوسیت‌ها اضافه می‌شوند، توسط چربی رژیم غذایی (به صورت شیلومیکرون‌ها)، به همراه مقدار کمتری VLDL که از کبد آمده است، تأمین می‌شوند (ر.ک به صفحات ۳۶۷ و ۳۷۱).

۲. افزایش سنتز TAG (Increased TAG synthesis): پس از مصرف یک وعدهٔ غذایی دارای چربی، هیدرولیز TAG شیلومیکرون‌ها (که از روده آمده‌اند) و VLDL (که از کبد آمده‌اند) اسیدهای چرب را برای بافت چربی مهیا می‌کنند (شکل ۵-۲۴، ⑤). اسیدهای چرب با عمل آنزیم *لیپوپروتئین لیپاز* (آنزیمی خارج سلولی که به دیوارهٔ مویرگی بسیاری از بافت‌ها مخصوصاً چربی و عضلانی می‌چسبد) از لیپوپروتئین‌ها آزاد می‌شوند. به علت این که آدیپوسیت‌ها فاقد آنزیم *گلیسرول کیناز* هستند، گلیسرول ۳- فسفات مورد نیاز سنتز TAG از متابولیسم گلوکز تأمین می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۰۹). بنابراین، در وضعیت سیری، افزایش غلظت گلوکز و انسولین (خون)، ذخیرهٔ TAG را تسهیل می‌کند (شکل ۵-۲۴، ⑥)، تمام کربن‌ها از گلوکز منشأ می‌گیرند.

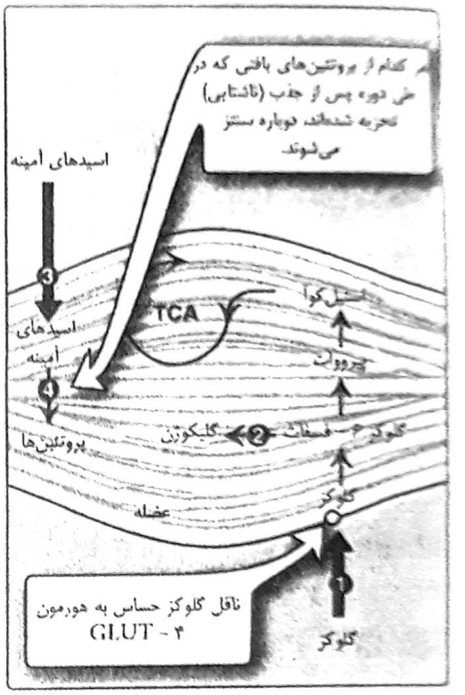
۳. کاهش تجزیهٔ TAG (Decreased TAG degradation): میزان بالای انسولین، موجب دِفسفریله شدن (غیرفعال شدن) لیپاز حساس به هورمون می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۱۰). بنابراین، تجزیه TAG در وضعیت سیری مهار می‌شود.



شکل ۵-۲۴
راه‌های متابولیکی اصلی در بافت چربی در وضعیت جذبی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره‌ها، که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند، مسیرهای مهم در متابولیسم بافت چربی را نشان می‌دهند.]

V. عضلهٔ اسکلتی در وضعیت استراحت
V. RESTING SKEIETAL MUSCLE

متابولیسم انرژی عضلهٔ اسکلتی منحصر به فرد است، از این نظر که توانایی پاسخ به تغییرات قابل توجه در نیاز به ATP، که برای انقباض عضله مورد نیاز است، را دارا است. در هنگام استراحت، عضلات حدوداً ۳۰٪ از مصرف اکسیژن بدن را به خود اختصاص می‌دهند، در حالی که در زمان فعالیت بدنی شدید،



شکل ۶-۲۴

مسیرهای متابولیک اصلی در عضلهٔ اسکلتی در وضعیت فاز جذبی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند مسیرهای مهم در متابولیسم کربوهیدرات یا پروتئین را نشان می‌دهند.]

عضلات مسئول مصرف ۹۰٪ از اکسیژن بدن هستند. این واقعیت به وضوح نشان می‌دهد که عضلهٔ اسکلتی با وجود توانایی بالقوه‌اش برای دوره‌های گذرای گلیکولیز بی‌هوازی، یک بافت مصرف‌کنندهٔ اکسیژن است. [توجه کنید: عضله قلبی از ۳ جنبهٔ مهم با عضلهٔ اسکلتی متفاوت است: ۱) قلب دائماً فعال است، در حالی که عضله اسکلتی به طور متناوب و آن هم در صورت نیاز منقبض می‌شود؛ ۲) قلب متابولیسمی کاملاً هوازی دارد؛ و ۳) قلب ذخایر انرژی ناچیزی، از قبیل گلیکوژن یا لیپید دارد. بنابراین، هرگونه قطع شدن یا فاصله افتادن در خون‌رسانی عروقی، به‌طورمثال مانند آن چه که در سکته (انفارکتوس) قلبی می‌بینیم، موجب مرگ سریع سلول‌های میوکارد می‌گردد.] عضلهٔ قلبی از اسیدهای چرب، گلوکز و اجسام کتونی به عنوان سوخت استفاده می‌نماید.

الف. متابولیسم کربوهیدرات A. Carbohydrate metabolism

۱. افزایش انتقال گلوکز (Increased glucose transport): افزایش گذرا در سطح پلاسمایی گلوکز و انسولین که پس از مصرف یک وعدهٔ غذایی سرشار از کربوهیدرات اتفاق می‌افتد، منجر به افزایش انتقال گلوکز توسط ناقل GLUT-4 به سلول‌های عضلانی می‌شود (ر.ک به صفحه ۱۷۴ و شکل ۶-۲۴، ①). گلوکز توسط *هگزوکیناز* به گلوکز ۶ - فسفات فسفریله شده و سپس برای ایجاد انرژی مورد نیاز سلول تجزیه می‌گردد. [توجه کنید: در وضعیت ناشتایی اسیدهای چرب و اجسام کتونی سوخت‌های اصلی عضلهٔ در حال استراحت هستند.]

۲. افزایش سنتز گلیکوژن (Increased glycogen synthesis): افزایش نسبت انسولین به گلوکاگون و فراهم بودن گلوکز ۶- فسفات، سنتز گلیکوژن را تسهیل می‌کنند، مخصوصاً اگر ذخایر گلیکوژن در نتیجه فعالیت بدنی تخلیه شده باشد (ر.ک به صفحه ۲۱۷ و شکل ۶-۲۴، ②).

ب. متابولیسم چربی B. Fat metabolism

اسیدهای چرب به وسیلهٔ عمل *لیپوپروتئین لیپاز* از شیلومیکرون‌ها و VLDL آزاد می‌شوند (ر.ک به صفحات ۳۷۰ و ۳۷۱) با این حال، اسیدهای چرب در وضعیت سیری از نظر اهمیت سوختی برای عضلات، در مقام دوم قرار دارند، و گلوکز منبع اولیه انرژی محسوب می‌شود.

ج: متابولیسم اسیدهای آمینه C. Amino acid metabolism

۱. افزایش سنتز پروتئین (Increased protein synthesis): در دوره جذبی، پس از مصرف یک وعدهٔ غذایی دارای پروتئین، افزایش قابل توجهی در برداشت اسیدهای آمینه و سنتز پروتئین رخ می‌دهد (ر.ک به شکل ۶-۲۴، ③ و ④). این سنتز، پروتئین تجزیه شده در

فاصله زمانی از صرف وعدهٔ غذایی قبلی را جبران می‌کند.

۲. افزایش برداشت اسیدهای آمینهٔ با زنجیره جانبی شاخه‌دار (Increased uptake of branched-chain amino acids)

عضله جایگاه اصلی تجزیهٔ اسیدهای آمینه با زنجیرهٔ جانبی شاخه‌دار است. به دلیل اینکه *ترانس آمینازهای* مورد نیاز را دارا می‌باشد (ر.ک به صفحه ۴۰۴). اسیدهای آمینه با زنجیرهٔ جانبی شاخه‌دار، شامل لوسین، ایزولوسین و والین به وسیلهٔ کبد از مسیرهای متابولیسمی خارج شده و توسط عضله برداشت می‌شوند و برای سنتز پروتئین (ر.ک به شکل ۶-۲۴، ③) و یا به عنوان منبع انرژی استفاده می‌گردند.

VI. BRAIN — VI. مغز

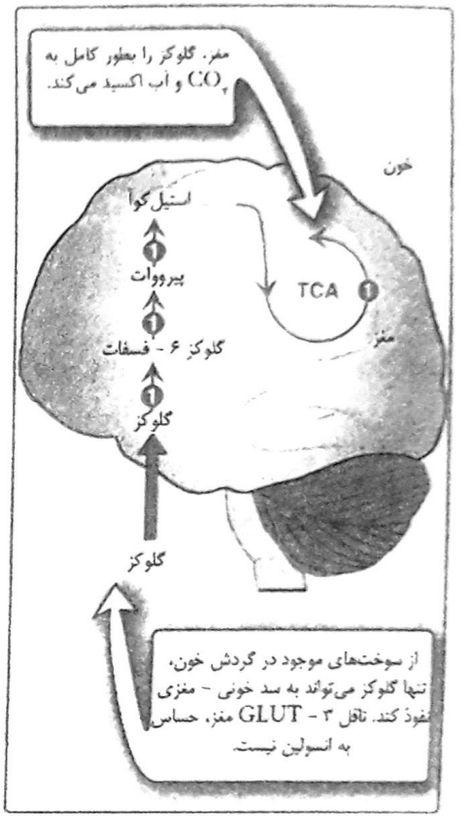
با این که مغز تنها حدود ۲٪ از وزن یک فرد بالغ را تشکیل می‌دهد، اما حدود ۲۰٪ از مصرف اکسیژن پایه بدن را در هنگام استراحت به خود اختصاص می‌دهد. به دلیل نقش حیاتی مغز در عملکرد صحیح تمام اندام‌های بدن، اولویت ویژه‌ای به رفع نیازهای سوختی آن داده شده است. برای فراهم کردن انرژی، مواد اوّلیه باید توانایی عبور از سلول‌های اندوتلیالی که رگ‌های خونی مغز را پوشانده‌اند ("سد خونی ـ مغزی"[1] داشته باشند. در حالت معمول، گلوکز انتخاب اوّل مغز به عنوان منبع سوخت است. [توجه کنید: اگر سطح گلوکز خون به زیر محدودهٔ تقریبی ۴۰mg/۱۰۰ml (قند ناشتای طبیعی ۷۰-۹۹mg/۱۰۰ml است) افت کند، عملکرد مغزی مختل می‌شود. اگر حتی افت قند خون (هیپوگلیسمی) برای یک دورهٔ زمانی کوتاه نیز رخ دهد ممکن است آسیب مغزی شدید و برگشت ناپذیری از خود به جای بگذارد.] با این حال، در طی یک دورهٔ ناشتایی، اجسام کتونی نقش مهمی را به عنوان سوخت برای مغز ایفا می‌کنند و وابستگی آن را به گلوکز کاهش می‌دهند (ر.ک به صفحه ۳۲۱).

A. Carbohydrate metabolism — الف. متابولیسم کربوهیدرات

در وضعیت سیری، مغز منحصراً از گلوکز به عنوان سوخت استفاده می‌کند و حدوداً ۱۴۰ گرم از آن را در روز به طور کامل به CO_2 و H_2O اکسید می‌کند. مغز هیچ گونه ذخیره قابل توجه‌ای از گلیکوژن ندارد و بنابراین، کاملاً وابسته به وجود گلوکز در خون است (شکل ۷-۲۴، ①).

B. Fat metabolism — ب. متابولیسم چربی

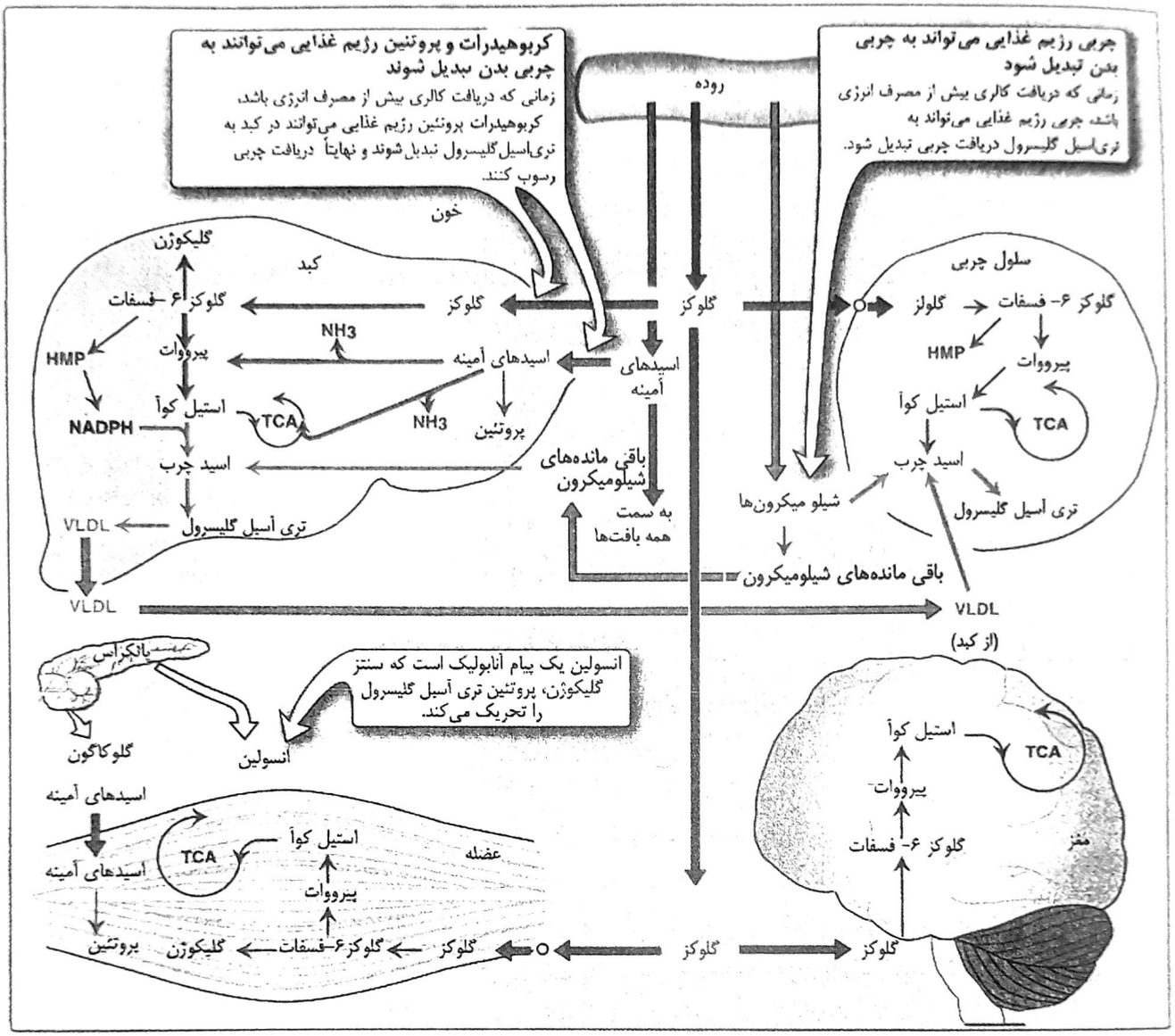
مغز هیچ گونه ذخیرهٔ قابل توجهی از TAG ندارد و اسیدهای چرب موجود در



شکل ۷-۲۴

مسیرهای متابولیسمی اصلی در مغز در وضعیت جذبی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند، مسیرهای مهم در متابولیسم کربوهیدرات را نشان می‌دهند.]

1- Blood-brain barrier



شکل ۸-۲۴

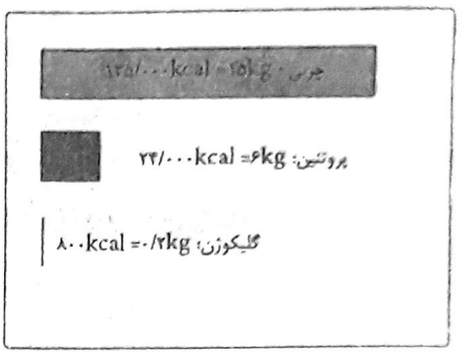
ارتباطات بین بافتی در وضعیت جذبی (سیری). [توجه کنید: دایره‌های کوچک در پیرامون و محیط بافت‌ها نشان‌دهندهٔ سیستم انتقالی وابسته به انسولین است.]

گردش خون سهم کمی در تولید انرژی مغز دارند، چرا که اسیدهای چرب متصل به آلبومین نمی‌توانند به طور کارآمد از سد خونی - مغزی عبور کنند. تبادلات داخل بافتی مختص دورهٔ جذبی در شکل ۸-۲۴ خلاصه شده‌اند.

VII. نظر اجمالی به دورهٔ ناشتایی

VII. OVERVIEW OF FASTING

اگر پس از دورهٔ جذبی، غذایی خورده نشود، دورهٔ ناشتایی آغاز می‌گردد. این



شکل ۹-۲۴
سوخت‌های متابولیکی موجود در بدن یک مرد ۷۰ کیلوگرمی در آغاز دورهٔ ناشتایی. ذخایر چربی به تنهایی برای تأمین انرژی به مدت ۳ ماه کافی‌اند.

دوره ممکن است در پی عدم توانایی برای تأمین غذا، اقدام به کاهش سریع وزن، و یا شرایط بالینی خاصی که در آن فرد توانایی غذاخوردن را ندارد، برای مثال، ضربه و آسیب، جراحی، سرطان و یا سوختگی، ایجاد می‌گردد. در غیاب غذا، غلظت پلاسمایی گلوکز، اسیدهای آمینه، و TAG افت می‌کند و باعث کاهش ترشح انسولین و افزایش ترشح گلوکاگون می‌شود. کاهش نسبت انسولین به گلوکاگون و همچنین کاهش مواد اوّلیه موجود در گردش خون، باعث دورهٔ کاتابولیکی می‌شود که با تجزیهٔ TAG، گلیکوژن و پروتئین، در طی دورهٔ محرومیت از مواد غذایی همراه است. این وقایع، تبادلاتی از مواد اولیه را بین کبد، بافت چربی، عضله و مغز به راه می‌اندازند که توسط دو اولویت هدایت می‌شوند: ۱) نیاز به برقراری و تثبیت غلظت پلاسمایی مناسب گلوکز برای تأمین و حفظ متابولیسم انرژی در مغز، گلبول‌های قرمز خون، و سایر بافت‌هایی که وابسته به گلوکز هستند؛ و ۲) نیاز به آزادسازی اسیدهای چرب از بافت چربی و سنتز و آزادسازی اجسام کتونی در کبد برای تأمین انرژی سایر بافت‌ها.

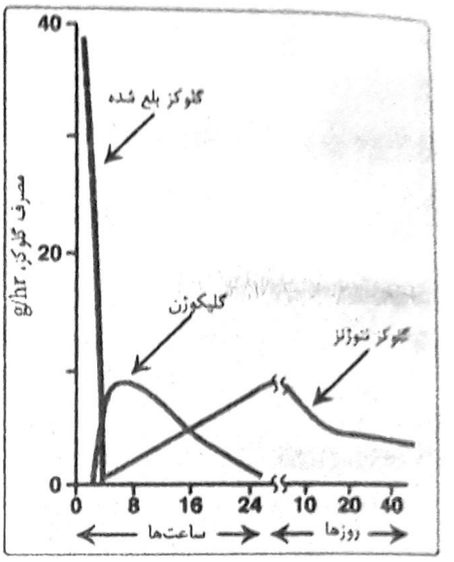
A. Fuel stores الف. ذخایر سوختی

مواد انرژی‌زای متابولیکی موجود در یک مرد ۷۰kg در ابتدای دورهٔ ناشتایی در شکل ۹-۲۴ نشان داده شده‌اند. به حجم بالای کالری موجود در ذخایر TAG در مقایسه با مقدار کالری موجود در ذخایر گلیکوژن دقت کنید. [توجه کنید: با این که پروتئین به عنوان یک منبع انرژی ذکر شده است، اما هر پروتئین به نوبهٔ خود دارای عملکرد خاصی نیز هست، برای مثال، از اجزاء ساختمانی بدن است، آنزیم و یا اعمال دیگری دارد. لذا، تنها حدود یک سوم از پروتئین‌های بدن می‌توانند بدون آن که خللی کشنده در اعمال حیاتی بدن ایجاد کنند، برای تولید انرژی استفاده شوند.]

B. Enzymic changes in fasting ب. تغییرات آنزیمی در دورهٔ ناشتایی

در وضعیت ناشتایی (همانند وضعیت سیری)، جریان مواد حد واسط در مسیرهای متابولیسم انرژی با چهار مکانیسم کنترل می‌شوند: ۱) وجود مواد اولیه؛ ۲) تنظیم آلوستریکی (ناظم) آنزیم‌ها؛ ۳) تغییرات کووالانسی در ساختمان آنزیم‌ها؛ ۴) القاء و یا سرکوب سنتز آنزیم. تغییرات متابولیکی مشاهده شده در دورهٔ ناشتایی در حالت کلی، عکس آن چه در وضعیت جذبی توضیح داده شده می‌باشد (ر.ک به شکل ۸-۲۴). برای مثال، اکثر آنزیم‌هایی که توسط تغییرات کووالانسی تنظیم می‌شوند، در وضعیت سیری دِفسفریله و فعالند، در حالی که در وضعیت ناشتایی همین آنزیم‌ها فسفریله و غیرفعالند. سه استثناء وجود دارد، که عبارتند از *گلیکوژن فسفریلاز* (ر.ک به صفحه ۲۲۷)، *گلیکوژن فسفریلاز کیناز* (ر.ک به صفحه ۲۲۷) و *لیپاز حساس به هورمون* در بافت چربی (ر.ک به صفحه ۳۱۰) که این سه آنزیم در حالت دِفسفریلهٔ خود

غیرفعالند. در وضعیت ناشتایی، اگر چه مواد اوّلیهٔ مورد نیاز بدن توسط رژیم غذایی تأمین نمی‌شوند، اما به وسیلهٔ تجزیهٔ ذخایر و یا بافت‌ها مهیا می‌گردند، برای مثال، لیپولیز (تجزیهٔ لیپید) که باعث آزادشدن اسیدهای چرب و گلیسرول از TAG موجود در بافت چربی می‌شود، و پروتئولیز (تجزیه پروتئین) که با آزادشدن اسیدهای آمینه از عضله همراه است. درک این نکته که تغییرات در وضعیت ناشتایی برعکس آن چه که در وضعیت سیری رخ می‌دهد، به درک مفهومِ توقف و جریان متابولیسم کمک می‌کند.



شکل ۱۰-۲۴
منابع تأمین‌کننده گلوکز پس از مصرف ۱۰۰g گلوکز.

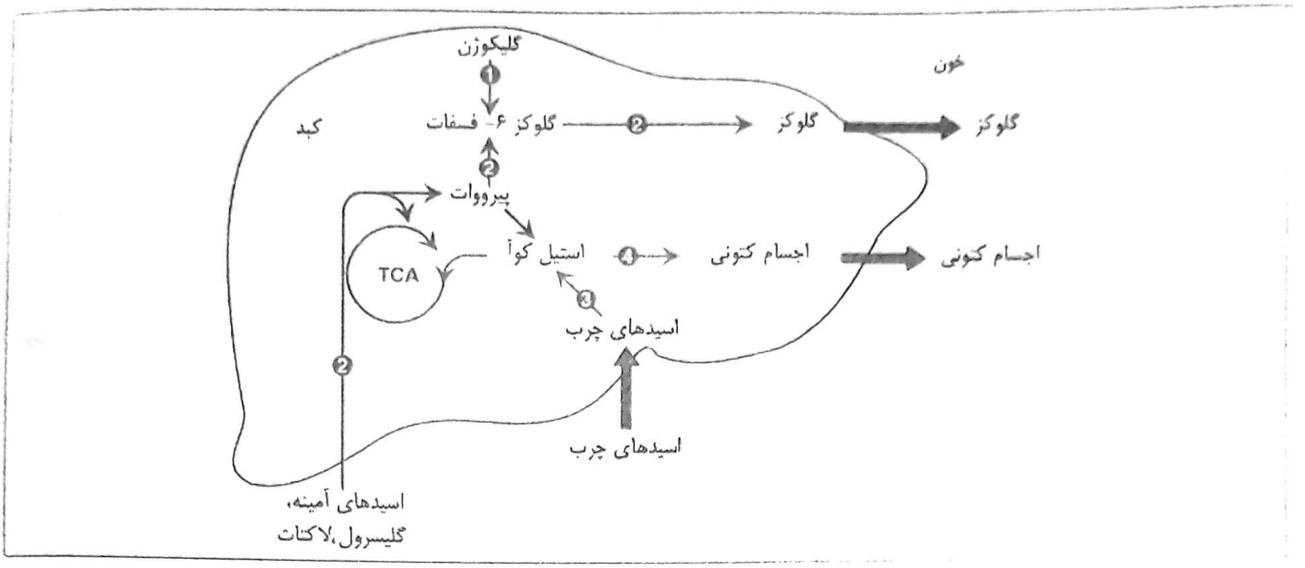
VIII. LNER IN FASTING VIII. کبد در دورهٔ ناشتایی

نقش اصلی کبد در متابولیسم انرژی طی دورهٔ ناشتایی حفظ قند خون از طریق سنتز و توزیع مولکول‌های سوختی برای استفادهٔ سایر اندام‌هاست. بنابراین از تقسیم‌بندی "متابولیسم کبدی" و متابولیسم "خارج کبدی" یا متابولیسم "محیطی" سخن به میان می‌آید.

A. Carbohydrate metabolism الف. متابولیسم کربوهیدرات

در وضعیت ناشتایی (پس از جذب) کبد ابتدا توسط تجزیه گلیکوژن و سپس با فرآیند گلوکونئوژنز سطح گلوکز خون را ثابت نگاه می‌دارد تا متابولیسم انرژی مغز و سایر بافت‌هایی وابسته به گلوکز را حفظ کند. [توجه کنید: به یاد دارید که وجود *گلوکز ۶ - فسفاتاز* در کبد اجازهٔ تولید گلوکز آزاد را هم از طریق گلیکوژنولیز (تجزیه گلیکوژن) و هم از طریق گلوکونئوژنز می‌دهد (ر.ک به صفحه ۲۲۴).]

۱. افزایش تجزیهٔ گلیکوژن (Increased glycogen degradation): شکل ۱۰-۲۴ منابع گلوکز خون را پس از مصرف ۱۰۰g گلوکز نشان می‌دهد. در طی دوره کوتاه جذبی، گلوکز مصرف شده از طریق رژیم غذایی منبع اصلی گلوکز خون است. چند ساعت بعد، سطح گلوکز خون به اندازهٔ کافی پایین می‌آید تا باعث افزایش ترشح گلوکاگون و کاهش ترشح انسولین گردد. افزایش نسبت گلوکاگون به انسولین سبب فسفریله‌شدن (فعال‌شدن) *گلیکوژن فسفریلاز* و در نتیجه تجزیه و آزادسازی سریع ذخایر گلیکوژن کبد (که در وضعیت جذبی حدوداً دارای ۸۰g گلیکوژن می‌باشد) می‌گردد (ر.ک به صفحه ۲۲۴). توجه کنید که گلیکوژن کبد بعد از یک دورهٔ ۱۰ تا ۱۸ ساعتهٔ ناشتایی به اتمام می‌رسد؛ بنابراین، گلیکوژنولیز کبدی یک پاسخ گذرا به مراحل اولیهٔ ناشتایی می‌باشد. شکل ۱۱-۲۴، ① تجزیه گلیکوژن را به عنوان بخشی از پاسخ کلی متابولیک کبد در طی ناشتایی نشان می‌دهد.



شکل ۱۱-۲۴

مسیرهای متابولیک اصلی در کبد در طی دوره گرسنگی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره‌ها، که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند، مسیرهای مهم در متابولیسم کربوهیدرات یا چربی را نشان می‌دهند.]

۲. افزایش گلوکونئوژنز (Increased gluconeogenesis): سنتز گلوکز و آزادسازی آن به گردش خون از اعمال حیاتی کبد در طی ناشتایی می‌باشد (شکل ۱۱-۲۴، ②). اسکلت کربنی لازم برای گلوکونئوژنز عموماً از اسیدهای آمینهٔ گلوکوژنیک و لاکتات تشکیل شده در عضلهٔ اسکلتی، و گلیسرول بافت چربی حاصل می‌شود. گلوکونئوژنز با فعال‌شدن *فروکتوز ۶-۱ بیس‌فسفاتاز* (در پی کاهش مهارکنندهٔ آن، یعنی فروکتوز ۶-۲ بیس‌فسفات، ر.ک به صفحه ۲۱۰) و همچنین توسط القای *فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز (PEP)* به وسیلهٔ گلوکاگون (ر.ک به صفحه ۲۱۲) تسهیل می‌گردد. گلوکونئوژنز ۴ تا ۶ ساعت پس از صرف آخرین وعدهٔ غذایی آغاز گشته و زمانی که ذخایر گلیکوژن کبد خالی می‌شوند، به حداکثر فعالیت خود می‌رسد (ر.ک به شکل ۱۰-۲۴). گلوکونئوژنز نقش اساسی در حفظ و تثبیت گلوکز خون طی هر دو نوع ناشتایی در طول شب[1] و یا ناشتایی طولانی مدت بر عهده دارد. [توجه کنید: اگر چه استیل کوآ نمی تواند به عنوان مادهٔ اوّلیه گلوکونئوژنز استفاده شود، بلکه استیل کوآی تولید شده به وسیلهٔ اکسیداسیون کبدی اسیدهای چرب حاصل از لیپولیز بافت چربی، به عنوان فعال‌کنندهٔ آلوستریکی *پیرووات کربوکسیلاز* (و مهارکنندهٔ آلوستریکی (ناظم) *پیرووات دهیدروژناز*) عمل می‌کند، و بنابراین، پیرووات را به سوی مسیر گلوکونئوژنز سوق می‌دهد (ر.ک به شکل ۲۴-۸).]

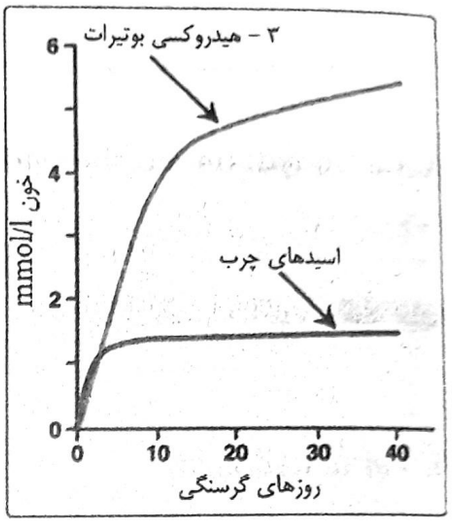
1- Overnight

B. Fat metabolism

ب. متابولیسم چربی

۱. افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب (Increased fatty acid oxidation)

oxidation: اکسیداسیون اسیدهای چربی که از هیدرولیز TAG در بافت چربی به دست آمده‌اند، منبع اصلی انرژی در بافت کبدی در وضعیت پس از جذب می‌باشند (شکل ۱۱-۲۴، ③). افت غلظت مالونیل کوآ (که در پی فسفریلاسیون (غیرفعال‌شدن) آنزیم *استیل کوآ کربوکسیلاز* توسط *پروتئین کیناز وابسته به AMP* (AMPK[1]) ایجاد می‌گردد) مهار را از روی *کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز -۱ (CPT-1)*[2] برداشته و اجازهٔ شروع بتا-اکسیداسیون را می‌دهد (ر.ک به صفحه ۲۹۷). [توجه کنید: اکسیداسیون اسیدهای چرب، NADH و ATP مورد نیاز گلوکونئوژنز را فراهم می‌کنند.]



شکل ۱۲-۲۴
غلظت اسیدهای چرب و ۳ - هیدروکسی بوتیراتِ خون طی ناشتایی.

۲. افزایش سنتز اجسام کتونی (Increased synthesis of ketone bodies)

ketone bodies: کبد توانایی منحصر به فردی برای سنتز و آزادسازی اجسام کتونی، عموماً ۳- هیدروکسی بوتیرات (که در گذشته بتا- هیدروکسی بوتیرات خوانده می‌شد) دارد، البته نه برای مصرف خودش، بلکه به عنوان سوخت برای بافت‌های محیطی (ر.ک به صفحه ۳۱۹). کتوژنز (ساخت اجسام کتونی) هنگامی فعال می‌شود که غلظت استیل کوآ تولید شده از متابولیسم اسید چرب، بیش از ظرفیت اکسیداسیون چرخهٔ TCA باشد. [توجه کنید: در مسیر کتوژنز، کوآ (COA) آزاد می‌گردد، این واقعه می‌تواند وجود کوآ مورد نیاز برای اکسیداسیون اسیدهای چرب را تضمین کنید.]کتوژنز در روزهای ابتدایی وضعیت ناشتایی آغاز می‌گردد (شکل ۱۲-۲۴). در دورهٔ ناشتایی وجود اجسام کتونی محلول در آب، در گردش خون حائز اهمیت است، چرا که این اجسام می‌توانند در بسیاری از بافت‌ها، از جمله بافت مغز به عنوان سوخت استفاده شوند، البته در صورتی که سطوح خونی آنها به اندازهٔ کافی بالا باشد. این فرآیند، نیاز به گلوکونئوژنز از اسکلت کربنی اسیدهای آمینه **(مترجم: به عنوان مادهٔ اوّلیه گلوکونئوژنز)** را کاهش داده و بنابراین می‌تواند مانع از دست رفتن پروتئین‌های حیاتی شود و آنها را حفظ کند. کتوژنز به عنوان بخشی از پاسخ کلی کبد به ناشتایی در شکل ۱۱-۲۴، ④ نشان داده شده است. [توجه کنید: اجسام کتونی اسیدهای آلی هستند و به همین علت زمانی که غلظت آنها بالا باشد، می‌توانند موجب کتواسیدوز شوند.]

1- AMP-activated protein kinase
2- Carnitine palmitoyl transferase-1

IX. بافت چربی در دورهٔ ناشتایی
IX. ADIPOSE TISSUE IN FASTING

A. Carbohydrate metabolism الف. متابولیسم کربوهیدرات

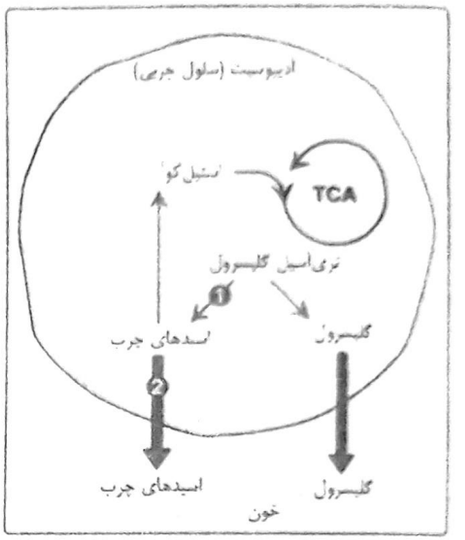
انتقال گلوکز به آدیپوسیت‌ها توسط GLUT-4 (ناقل حساس به انسولین (ر.ک به صفحه ۱۷۴) و همچنین متابولیسم متعاقب گلوکز تحت اثر غلظت‌های پایین انسولین خون، کاهش می‌یابد. این فرآیند به کاهش سنتز اسید چرب و TAG می‌انجامد.

B. Fat metabolism ب. متابولیسم چربی

۱. افزایش تجزیه TAG (Increased degradation of TAG): فعال‌شدن *لیپاز حساس به هورمون* (ر.ک به صفحه ۳۱۰) و در پی آن هیدرولیز ذخایر TAG، با بالارفتن کاتکول آمین‌های اپی‌نفرین و مخصوصاً نوراپی‌نفرین تشدید می‌گردد. این ترکیبات که از پایانه‌های عصبی سمپاتیکی در بافت چربی آزاد می‌شوند، از فعال‌کننده‌های فیزیولوژیک مهم *لیپاز حساس به هورمون* هستند (شکل ۱۳-۲۴، ①) [توجه کنید: گلوکاگون نیز *لیپاز* را فعال می‌کند (ر.ک به صفحه ۳۱۰).]

۲. افزایش در آزادسازی اسیدهای چرب (Increased release of fatty acids): اسیدهای چربی که از هیدرولیز ذخایر TAG به دست آمده‌اند، در آغاز به درون خون آزاد می‌شوند (ر.ک به شکل ۱۳-۲۴، ②)، سپس به آلبومین متصل شده و برای استفاده به عنوان سوخت به بافت‌های مختلف بدن منتقل می‌گردند. گلیسرول حاصل از تجزیهٔ TAG، در کبد به عنوان پیش‌ساز گلوکونئوژنیک (قندساز) استفاده می‌شود. [توجه کنید: اسیدهای چرب می‌توانند اکسید و به استیل‌کوآ تبدیل شوند، سپس استیل کوآ حاصل به چرخهٔ TCA وارد شده و برای آدیپوسیت، تولید انرژی کند. از سوی دیگر اسیدهای چرب همچنین می‌توانند دوباره و توسط گلیسرول ۳- فسفات (حاصل از فرآیند گلیسرونئوژنز، ر.ک به صفحه ۳۱۱) استریفیه شوند و TAG بسازند.]

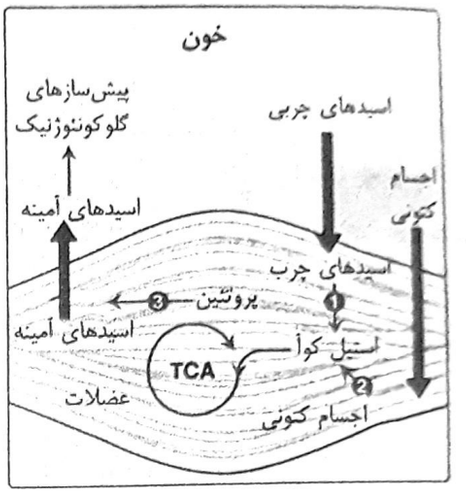
۳. کاهش برداشت اسیدهای چرب (Decreased uptake of fatty acids): در دورهٔ ناشتایی، فعالیت *لیپوپروتئین لیپاز* بافت چربی کم است. در نتیجه TAG موجود در لیپوپروتئین‌های خون نمی‌تواند مورد استفادهٔ بافت چربی قرار بگیرد.



شکل ۱۳-۲۴

مسیرهای متابولیک اصلی در بافت چربی طی گرسنگی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره‌ها که هم در شکل و هم در متن مشاهده می‌شوند مسیرهای مهم در متابولیسم چربی را نشان می‌دهند.]

X. عضلهٔ اسکلتی در حال استراحت در دورهٔ ناشتایی
X. RESTING SKELETAL MUSCLE IN FASTING



شکل ۱۴-۲۴
مسیرهای متابولیکی اصلی در عضلهٔ اسکلتی طی گرسنگی، [توجه کنید: اعداد داخل دایره که هم در شکل مشاهده می‌شوند و هم در متن به آن‌ها ارجاع داده شده، نشان‌دهندهٔ مسیرهای مهم در متابولیسم چربی یا پروتئین هستند.]

عضلهٔ در حال استراحت از اسیدهای چرب به عنوان منبع اصلی سوخت خود استفاده می‌نماید. در مقابل، عضلهٔ در حال فعالیت در درجهٔ اوّل از ذخایر گلیکوژن خود به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند. در طی فعالیت شدید، گلوکز ۶- فسفات حاصل از تجزیهٔ گلیکوژن از طریق گلیکولیز بی‌هوازی به لاکتات تبدیل می‌گردد (ر.ک به صفحه ۱۸۴). هنگامی که این ذخایر گلیکوژن تخلیه شوند، اسیدهای چرب آزاد که از تجزیه TAG بافت چربی حاصل شده‌اند، منبع انرژی غالب می‌شوند.

الف. متابولیسم کربوهیدرات A. Carbohydrate metabolism

انتقال گلوکز به سلول‌های عضلانی به واسطه GLUT-4 رخ داده (ناقل حساس به انسولین موجود در غشای پلاسمایی (ر.ک به صفحه ۱۷۴) و در پی آن متابولیسم گلوکز کاهش می‌یابد، زیرا غلظت انسولین خون پایین است.

ب. متابولیسم چربی B. Lipid metabolism

در طی دو هفتهٔ اوّل دوران ناشتایی، عضله از اسیدهای چرب حاصل از تجزیه بافت چربی و اجسام کتونی حاصل از کبد به عنوان سوخت استفاده می‌کند (شکل ۱۴-۲۴، ① و ②). پس از گذشت ۳ هفته از دوران ناشتایی، سلول عضلانی مصرف اجسام کتونی خود را کاهش داده و تقریباً و منحصراً اسیدهای چرب را اکسید می‌کند. این فرآیند سبب افزایش بیشتر اجسام کتونیِ خون (که قبلاً هم بالا بوده) می‌شود. [توجه کنید: ازدیاد استفادهٔ مغز از اجسام کتونی در پی افزایش غلظت آنها در خون، با کاهش استفادهٔ این اجسام در عضله مرتبط است.]

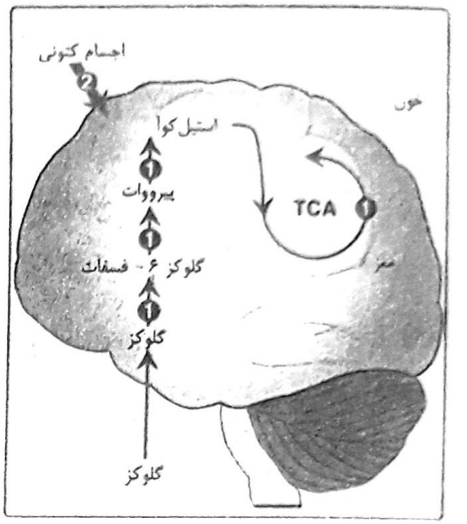
ج. متابولیسم پروتئین C. Protein metabolism

در اوّلین روزهای یک دورهٔ ناشتایی و آن هم به مدت کم، پروتئین‌های عضلات با سرعت بالایی شکسته می‌شوند تا اسیدهای آمینه مورد نیاز برای گلوکونئوژنز کبد را فراهم کنند (ر.ک به شکل ۱۴-۲۴، ③). به علّت فقدان گیرندهٔ گلوکاگن در عضله، احتمالاً پروتئولیز در عضله با کاهش غلظت انسولین شروع می‌شود و با بالارفتن سطح گلوکوکورتیکوئیدها ادامه می‌یابد. [توجه کنید: آلانین و گلوتامین از نظر کمی مهم‌ترین اسیدهای آمینهٔ دخیل در گلوکونئوژنز هستند که از عضله آزاد می‌شوند. این اسیدهای آمینه در پی کاتابولیسم اسیدهای آمینهٔ با زنجیره‌های جانبی شاخه‌دار تولید می‌گردند (ر.ک به صفحه ۴۲۹).] در طی چند هفته ناشتایی، میزان پروتئولیز عضلات به موازات کاهش نیاز مغز به گلوکز به عنوان سوخت کم می‌شود، چرا

که مغز شروع به جایگزینی اجسام کتونی به عنوان منبع انرژی می‌نماید.]

XI. مغز در دورهٔ ناشتایی XI. BRAIN IN FASTING

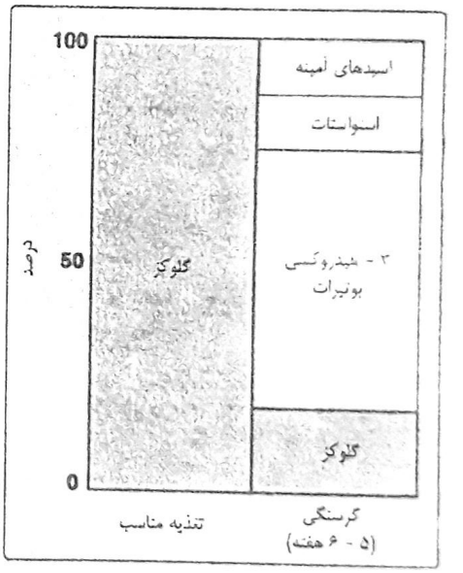
در طی روزهای اوّلیه ناشتایی، مغز منحصراً به استفادهٔ خود از گلوکز به عنوان سوخت ادامه می‌دهد (شکل ۱۵-۲۴، ①). [توجه کنید: سطح گلوکز خون توسط گلوکونئوژنز کبدی از پیش‌سازهایی گلوکوژنیک (قندساز)، از قبیل اسیدهای آمینهٔ حاصل از پروتئولیز و گلیسرول حاصل از لیپولیز، حفظ و تثبیت می‌شود.] در ناشتایی طولانی مدت (بیشتر از ۲ تا ۳ هفته)، میزان اجسام کتونی پلاسما (ر.ک به شکل ۱۲-۲۴) به طور قابل توجهی بالا رفته و به عنوان منبع انرژی اصلی مغز جایگزین گلوکز می‌شوند. (ر.ک به شکل ۱۵-۲۴، ② و شکل ۱۶-۲۴). این فرآیند نیاز بدن به کاتابولیسم پروتئین جهت گلوکونئوژنز را کاهش می‌دهد: اجسام کتونی جایگزین گلوکز و در واقع پروتئین‌های عضله می‌شوند. تغییرات متابولیکی که در دوران ناشتایی رخ می‌دهند این اطمینان را حاصل می‌کنند که تمام بافت‌ها به منبع کافی از مولکول‌های سوختی دسترسی دارند. پاسخ اکثر بافت‌های درگیر در متابولیسم انرژی طی دورهٔ ناشتایی در شکل ۱۷-۲۴ خلاصه شده است (ر.ک به ذیل).



شکل ۱۵-۲۴
مسیرهای متابولیکی اصلی در مغز طی دورهٔ گرسنگی. [توجه کنید: اعداد داخل دایره که هم در شکل مشاهده می‌شوند و هم در متن به آن‌ها ارجاع داده شده است، نشان‌دهندهٔ مسیرهای مهم در متابولیسم چربی یا کربوهیدرات هستند.]

XII. کلیه در ناشتایی طولانی مدت XII. KIDNEY IN LONG-TERM FASTING

با ادامه ناشتایی تا مراحل اوّلیهٔ گرسنگی[1] و فراتر از آن، کلیه‌ها نقش مهمی ایفا خواهند کرد. کلیه آنزیم‌های گلوکونئوژنز، نظیر *گلوکز ۶-فسفاتاز* را بیان می‌کند و در اواخر ناشتایی حدود ۵۰٪ از گلوکونئوژنز در کلیه رخ می‌دهد. [توجه کنید: بخشی از این گلوکز توسط خود کلیه مصرف می‌شود.] علاوه بر این، کلیه اسیدوز حاصل از افزایش سنتز اجسام کتونی (که از اسیدهای آلی هستند) را جبران می‌کند. کلیه گلوتامین را (که از متابولیسم اسیدهای آمینه با زنجیرهٔ جانبی‌شاخه‌دار از عضله آزاد شده) برداشت می‌کند، و سپس آنزیم‌های *گلوتامیناز* و *گلوتامات دهیدروژناز* کلیوی (ر.ک به صفحه ۴۱۳) روی این گلوتامین عمل کرده و تولید آلفاکتوگلوتارات (که می تواند به عنوان ماده اولیه گلوکونئوژنز استفاده شود) و آمونیوم (NH_3) می‌کنند. NH_3 نیز H^+ (پروتون) ایجاد شده در پی تفکیک اجسام کتونی را جذب کرده و به صورت NH_4^+ به درون ادرار ترشح می‌کند و به این شکل اسیدیتهٔ بدن را کاهش می‌دهد. بنابراین، در ناشتایی‌های طولانی مدت، شکل نیتروژن دفعی از اوره به آمونیاک تغییر می‌کند. [توجه کنید: هنگامی که غلظت اجسام کتونی زیاد می‌شود، انتروسیت‌ها (**مترجم: سلول‌های پوششی جدار روده**) که به طور معمول مصرف‌کنندهٔ گلوتامین هستند، از اجسام کتونی استفاده خواهند کرد. این واقعه سبب می‌شود که گلوتامین بیشتری در دسترس کلیه قرار گیرد.]



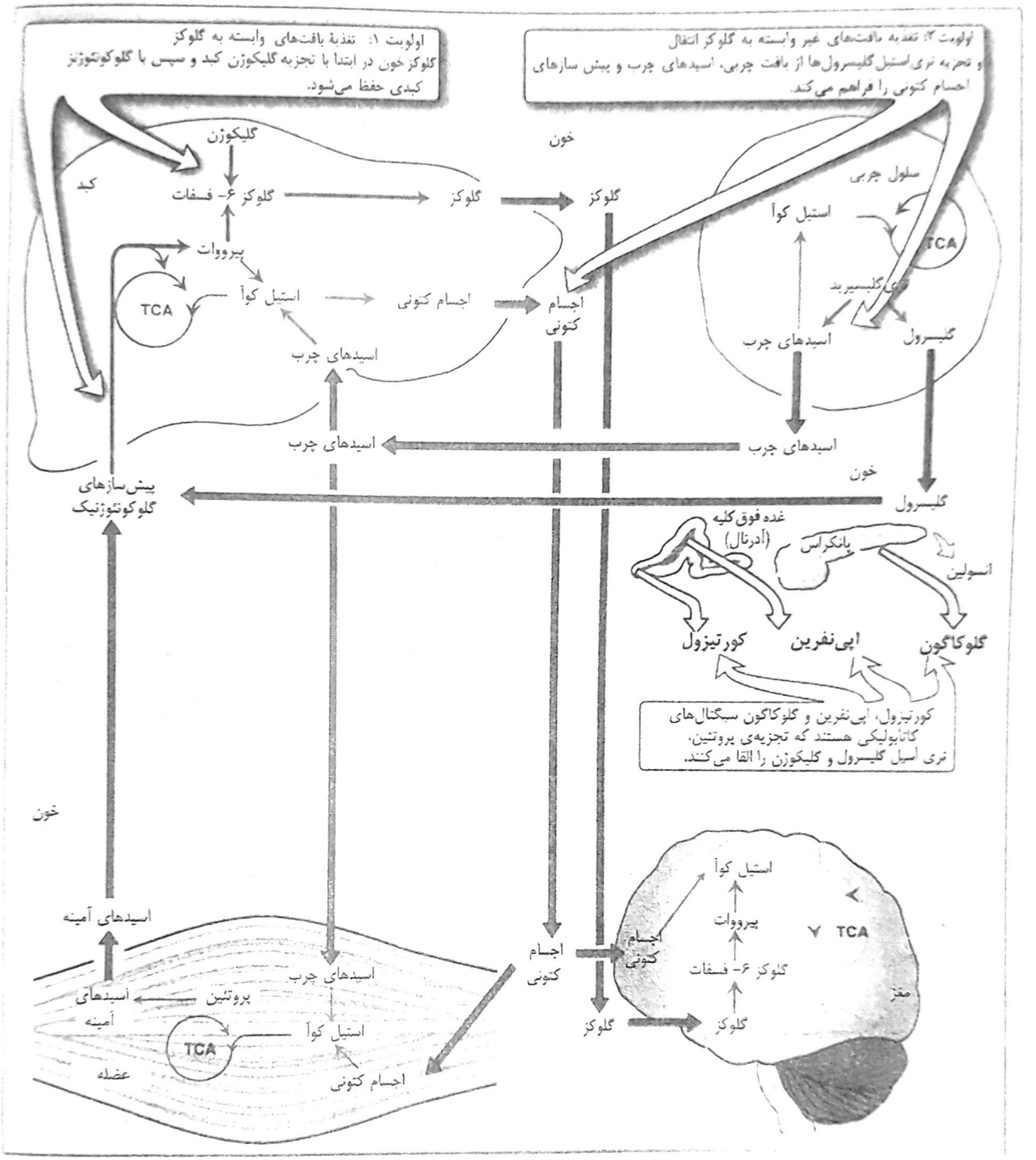
شکل ۱۶-۲۴
منابع سوختی مورد استفادهٔ مغزی برای پاسخ به نیاز انرژی.

1- Starvation

XIII. CHAPTER SUMMARY

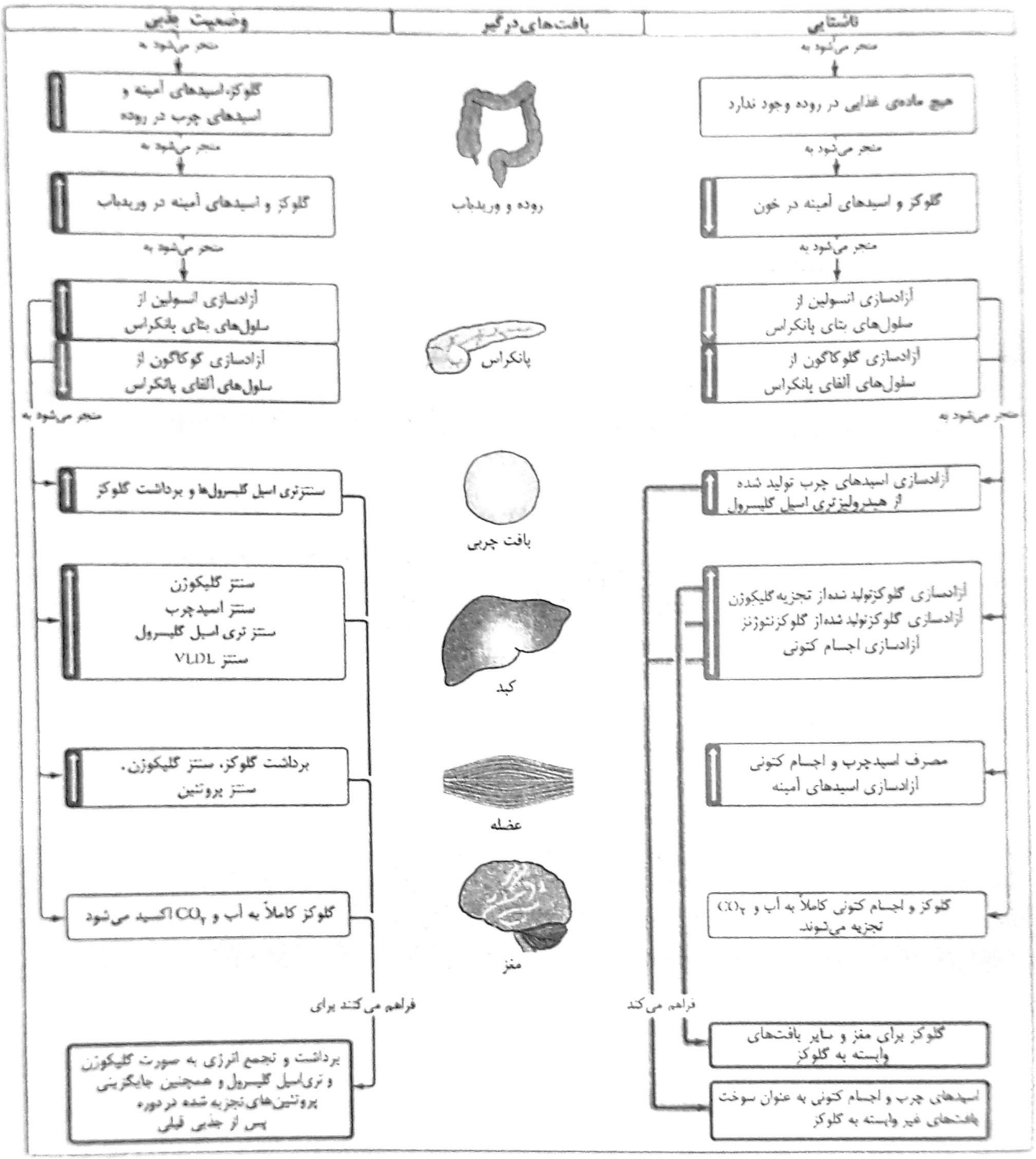
XIII. خلاصهٔ فصل

جریان مواد حد واسط متابولیکی به میان مسیرهای متابولیسمی با چهار مکانیسم کنترل می‌شود: ۱) وجود مواد اولیه (سوبستراها)؛ ۲) فعال‌سازی و مهار آلوستریکی آنزیم‌ها؛ ۳) تغییرات کووالانسی در ساختمان آنزیم؛ و ۴) القا و یا سرکوب سنتز آنزیم‌ها. در وضعیت جذبی، این مکانیسم‌های تنظیمی این اطمینان را می‌دهند که مواد غذایی موجود به صورت **گلیکوژن، تری‌آسیل گلیسرول** و **پروتئین** ذخیره می‌شوند (شکل ۱۸-۲۴). **وضعیت جذبی** دوره دو تا چهار ساعتی پس از صرف یک وعدهٔ غذایی عادی است. در طی این فاصله زمانی، افزایش گذرا در غلظت پلاسمایی گلوکز، اسیدهای آمینه و تری‌آسیل گلیسرول‌ها ایجاد می‌شود، که البته تری‌آسیل گلیسرول‌ها عمدتاً به صورت اجزای شیلومیکرون هستند که توسط سلول‌های غشای مخاطی روده سنتز می‌شوند. پاسخ **پانکراس** به میزان افزایش یافته گلوکز و اسیدهای آمینه خون، **افزایش ترشح انسولین** و **کاهش آزادسازی گلوکاگون** از **جزایر لانگرهانس** می‌باشد. افزایش نسبت انسولین به گلوکاگون و مواد اوّلیهٔ آماده موجود در گردش خون از بازدهٔ ۲ تا ۴ ساعتهٔ پس از صرف مواد غذایی، یک **دورهٔ زمانی آنابولیک** (سنتزی) می‌سازد. در طی این **دورهٔ جذبی**، در واقع سوخت تمام بافت‌ها **گلوکز** است. علاوه بر این، **کبد** ذخایر **گلیکوژن** خود را بازگردش می‌کند، **پروتئین‌های کبدی** مورد نیاز را جایگزین می‌کند و سنتز **تری‌آسیل گلیسرول‌ها** را افزایش می‌دهد. تری‌آسیل گلیسرول‌ها در **لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین (VLDL)** بسته‌بندی شده و به بافت‌های محیطی منتقل می‌گردند. **بافت چربی** سنتز و ذخیرهٔ **تری اسیل گلیسرول** را افزایش می‌دهد، در مقابل، **عضله** سنتز **پروتئین** را افزایش می‌دهد تا پروتئین‌های تجزیه شده در بازهٔ زمانی بین وعدهٔ غذایی قبلی و فعلی را جایگزین کند. در وضعیت سیری سوخت **مغز** منحصراً گلوکز است. **در نبود غذا** سطح پلاسمایی گلوکز، اسیدهای آمینه و تری اسیل گلیسرول‌ها افت کرده و باعث **کاهش ترشح انسولین** و **افزایش ترشح گلوکاگون و آزادسازی اپی‌نفرین** می‌گردد. کاهش نسبت انسولین به گلوکاگون و کاهش مواد اوّلیهٔ موجود در گردش خون، دورهٔ زمانی ناشتایی را به **دورهٔ کاتابولیکی** (تجزیه‌ای) تبدیل می‌کند. این وقایع، **تبادلاتی از مواد اوّلیه** را بین کبد، بافت چربی، عضله و مغز به راه می‌اندازند که توسط دو اولویت هدایت می‌شوند: ۱) نیاز به برقراری و تثبیت غلظت پلاسمایی مناسب گلوکز برای تأمین و حفظ متابولیسم انرژی در مغز و دیگر بافت‌های وابسته به گلوکز؛ و ۲) نیاز به آزادسازی اسیدهای چرب از بافت چربی و اجسام کتونی از کبد برای تأمین انرژی سایر بافت‌های بدن. برای دستیابی به این اهداف **کبد، گلیکوژن** را تجزیه کرده و گلوکونئوژنز را با استفاده از **افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب**، به عنوان منبع انرژیِ **گلوکونئوژنز**، آغاز می‌کند و همچنین این افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، استیل کوآنزیم آ مورد نیاز برای **ساخت اجسام کتونی** را مهیا می‌کند. **بافت چربی** نیز ذخایر **تری اسیل گلیسرول** خود را تجزیه کرده و **اسیدهای چرب و گلیسرول** را در دسترس کبد قرار می‌دهد. **عضله** همچنین می‌تواند از **اسیدهای چرب** به عنوان سوخت استفاده کند و همچنین توانایی استفاده از **اجسام کتونی** ساخته شده توسط کبد را به عنوان سوخت داراست. **پروتئین** عضله نیز **تجزیه** می‌شود تا **اسیدهای آمینه** را برای فرآیند گلوکونئوژنز کبد فراهم کند. **مغز** می‌تواند هم از **گلوکز** و هم از **اجسام کتونی** به عنوان سوخت استفاده نماید. از اواخر ناشتایی تا گرسنگی، **کلیه‌ها** با **ساخت گلوکز** و **ترشح پروتون‌های** حاصل از تفکیک اجسام کتونی به شکل NH_4^+ نقشی حیاتی را ایفا می‌کنند.



شکل ۲۴-۱۷

ارتباطات بین بافتی در طی گرسنگی.



شکل ۱۸-۲۳

نقشهٔ مفاهیم کلیدی برای چرخهٔ تغذیه/ ناشتایی.

سؤالات درسی Study Questions

گزینهٔ صحیح را انتخاب نمایید.

۱-۲۴. کدام یک از گزینه‌های زیر غلظت پلاسمایی‌اش طی وضعیت جذبی (سیری) بیشتر از وضعیت پس از جذب (ناشتایی) است؟

الف) گلوکاگون
ب) استواستات
ج) شیلومیکرون‌ها
د) اسیدهای چرب آزاد
ه) لاکتات

پاسخ صحیح = ج. شیلومیکرون‌های غنی از TAG در پی مصرف یک وعدهٔ غذایی در روده ساخته (و آزاد) می‌شوند. گلوکاگون در دورهٔ جذبی کاهش می‌یابد. استواستات، اسیدهای چرب آزاد و لاکتات افزایش نمی‌یابند.

۲-۲۴. کدام یک از گفته‌های زیر در رابطه با وضعیت سیری صحیح است؟

الف) اکثر آنزیم‌هایی که با تغییرات کووالانسی تنظیم می‌شوند، در حالت فسفریله‌اند.
ب) سطح فروکتوز ۶ و ۲ - بیس‌فسفات کبدی بالا می‌رود.
ج) اکسیداسیون استیل کوآ بیشتر می‌شود.
د) انسولین انتقال گلوکز به هپاتوسیت‌ها را تحریک می‌کنند.
ه) سنتز گلوکوکیناز سرکوب می‌شود.

پاسخ صحیح = ب. افزایش انسولین و کاهش گلوکاگون که خاص وضعیت سیری است، باعث سنتز فروکتوز ۶ و ۲- بیس‌فسفات می‌شوند. اکثر آنزیم‌هایی که با تغییرات کووالانسی تنظیم می‌گردند، فسفریله بوده و فعالند. سطح استیل کوآ در وضعیت سیری بالا نمی‌رود. انتقال گلوکز به کبد حساس به انسولین نیست. سنتز گلوکوکیناز در وضعیت سیری افزایش می‌یابد.

۳-۲۴. افزایش تشکیل اجسام کتونی طی ناشتایی نتیجهٔ چیست؟

الف) کاهش میزان گلوکاگون خون
ب) کاهش تشکیل استیل‌کوآ در کبد
ج) افزایش سطح اسیدهای چرب خون
د) مهار بتا- اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد
ه) کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون در بافت چربی

پاسخ صحیح = ج. در نتیجهٔ افزایش فعالیت لیپاز حساس به هورمون در بافت چربی، اسیدهای چرب آزاد متصل به آلبومین افزایش می‌یابند. ساخت اجسام کتونی (کتوژنز) در کبد با افزایش غلظت گلوکاگون خون تحریک می‌شود. ساخت استیل کوآ بیشتر می‌شود. بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد، استیل کوآی لازم برای کتوژنز را فراهم می‌کند.

۴-۲۴. کدام یک از گزینه‌های زیر مهم‌ترین منبع گلوکز در طی آخرین ساعات یک ناشتایی ۴۸ ساعته است؟

الف) گلیکوژن عضله
ب) استواستات
ج) گلیکوژن کبد
د) اسیدهای آمینه
ه) لاکتات

پاسخ صحیح = د. اسکلت کربنی اسید آمینه‌های گلوکوژنیک (قندساز) در کبد برای گلوکونئوژنز استفاده می‌شوند. گلیکوژن کبد حدوداً ۱۲ ساعت پس از صرف وعده غذایی تخلیه می‌گردد، و گلیکوژن عضله هم نمی‌تواند غلظت گلوکز آزاد خون را بالا ببرد (به علت فقدان گلوکز ۶- فسفاتاز در عضله). استواستات به استیل کوآ (که یک ترکیب غیرگلوکوژنیک است) متابولیزه می‌گردد. لاکتات می‌تواند از گلیکولیز بی‌هوازی در عضله و گلبول‌های قرمز خون ایجاد گردد، اما به عنوان منبع گلوکز اهمیت کمتری نسبت به اسیدهای آمینه دارد.

۲۵

دیابت شیرین
Diabetes Mellitus

سید محمدرضا معنوی

I. نظر اجمالی بر دیابت شیرین
I.OVERVIEW OF DIABETES MELLITUS

دیابت شیرین تنها یک بیماری نیست، بلکه یک گروه ناهمگون از سندرم‌های چند فاکتوری و چند ژنی با عامل بیرونی است که به وسیلهٔ افزایش قند خون ناشتا به دلیل کمبود نسبی یا مطلق انسولین توصیف شده است. دیابت دلیل اصلی برای نابینایی و قطع عضو بدن و یک علت اصلی برای از کارافتادن کلیه، آسیب عصبی، حمله‌های قلبی و سکته‌هاست. اکثر موارد دیابت شیرین می‌توانند به دو گروه تقسیم شوند (شکل ۱-۲۵)، نوع یک (که پیش‌تر دیابت وابسته به انسولین نامیده می‌شد) و نوع دو (که پیش‌تر دیابت غیروابسته به انسولین نامیده می‌شد). تقریباً ۱۵۰,۰۰۰ مورد نوع یک و ۱/۳ میلیون مورد دیابت نوع دو تخمین زده می‌شود که هر ساله در امریکا به‌وجود آید. بروز و شیوع بیماری نوع ۲ به دلیل افزایش سن جمعیت امریکا و افزایش شیوع چاقی و نحوه زندگی بی‌تحرک در حال افزایش است (ر.ک به صفحه ۵۵۱). افزایش دیابت نوع ۲ در کودکان بسیار نگران‌کننده است.

II. دیابت نوع ۱
II. TYPE 1 DIABETES

افراد دارای دیابت نوع ۱ تقریباً حدود ۱۰ درصد از نزدیک به ۲۰ میلیون دیابتی شناخته شده در امریکا را تشکیل می‌دهند. بیماری با یک کمبود اساسی از انسولین به دلیل یک حملهٔ خود ایمنی بر سلول‌های بتا پانکراس شناخته می‌شود. در دیابت تیپ یک، جزایر لانگرهانس به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T فعال شده مورد هجوم قرار می‌گیرند که منجر به یک شرایطی می‌شود که انسولیتیس[1] **(مترجم: التهاب سلول‌های بتای پانکراس)** نامیده می‌شود. پس از یک دوره چند ساله، این حملهٔ خودایمنی بر سلول‌های بتا منجر به کاهش تدریجی جمعیت سلول‌های بتا می‌شود (شکل ۲-۲۵). با این حال، علائم به طور ناگهانی زمانی ظهور می‌کنند که ۸۰ تا ۹۰ درصد سلول‌های بتا از بین رفته باشند. در این مرحله، پانکراس نمی‌تواند پاسخ کافی را به مصرف گلوکز بدهد و درمان با انسولین برای کنترل و پیشگیری از کتواسیدوز مورد نیاز است. نابودی

1- Insulitis

	دیابت نوع ۱	دیابت نوع ۲
سن بروز	معمولاً در زمان کودکی یا بلوغ علائم به سرعت بروز می‌یابد.	معمولاً بعد از سن ۳۵، علائم به طور تدریجی بروز می‌کنند.
وضعیت تغذیه در زمان بروز بیماری	غالباً تغذیه کمتر از حد طبیعی	معمولاً دچار چاقی هستند.
شیوع	۱۰ درصد دیابت‌های تشخیص داده شده	۹۰ درصد دیابت‌های تشخیص داده شده
استعداد ژنتیکی	نوع متوسط	خیلی شدید
نقص یا کمبود	سلول‌های بتا از بین می‌روند و تولید انسولین انجام نمی‌گیرد.	مقاومت نسبت به انسولین همراه با عدم توانایی سلول‌های بتا در تولید مقدار متناسب انسولین
وقوع کتوز	شایع	نادر
انسولین پلاسما	کم تا عدم وجود	در ابتدای بیماری زیاد و در بیماری با دورهٔ طولانی کم
عوارض حاد	کتواسیدوز	وضعیت افزایش اسمولاریته
پاسخ به داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون	جواب نمی‌دهد	جواب می‌دهد
درمان	انسولین همیشه ضروری است	رژیم غذایی، ورزش، داروهای خوراکی کاهش‌دهنده قند خون، انسولین ممکن است نیاز باشد یا نباشد. کاهش عوامل خطر (توقف مصرف سیگار و دخانیات، کنترل فشارخون، درمان نقص در متابولیسم لیپید) برای درمان ضروری هستند.

شکل ۱-۳۵
مقایسه دیابت نوع ۱ و ۲.

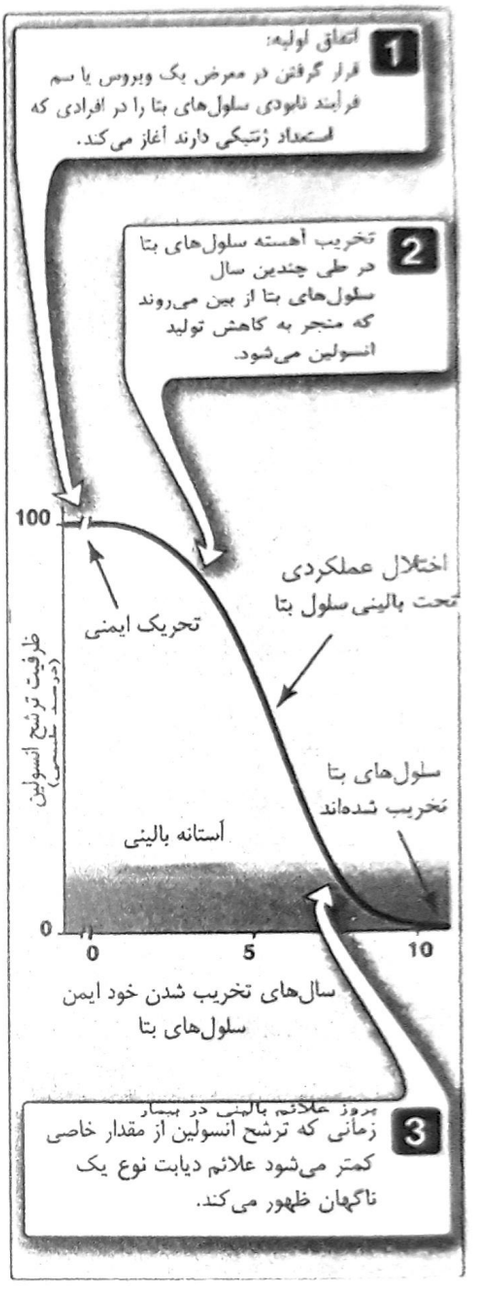
سلول‌های بتا هم نیاز به یک محرک از محیط (مثل یک عفونت ویروسی) و هم نیاز به یک عامل ژنتیکی دارد تا سلول‌های بتا را به عنوان بیگانه شناسایی کند (توجه: میان دوقلوهای تک تخمی (یکسان)، اگر یکی از بچه‌ها دچار دیابت شیرین نوع یک شود، بچه دیگر تنها با احتمال ۳۰ تا ۵۰ درصد دچار بیماری می‌شود. این با بیماری نوع ۲ تفاوت دارد (ر.ک به صفحه ۵۴۱). به طوری که در آن اثر ژنتیکی قوی‌تر است (مترجم: در دیابت نوع یک فقط یکی از بچه‌ها و در دیابت نوع دو هر دو دریچه مبتلا می‌شوند) و در تمام دوقلوهای تک تخمی در نهایت بیماری در هر دو نفر به وجود می‌آید.

بیماران با دیابت نوع یک تقریباً هیچ سلول بتای فعالی ندارند و نه می‌توانند به سوخت‌های گردشی مختلف پاسخ دهند و نه می‌توانند یک ترشح پایه‌ای انسولین را حفظ کنند.

الف. تشخیص دیابت نوع ۱

A. Diagnosis of type 1 diabetes

آغاز دیابت نوع ۱ معمولاً در طول دوران کودکی یا بلوغ است و علائم آن به طور ناگهانی زیاد می‌شوند. بیمارانی که دیابت نوع ۱ دارند و معمولاً با ظهور



شکل ۲-۲۵
ظرفیت ترشح انسولین هنگام شروع دیابت نوع یک. [توجه: میزان نابودی حملهٔ خودایمنی در سلول‌های بتا ممکن است کندتر یا تندتر از آن چه نمایش داده شده است باشد.]

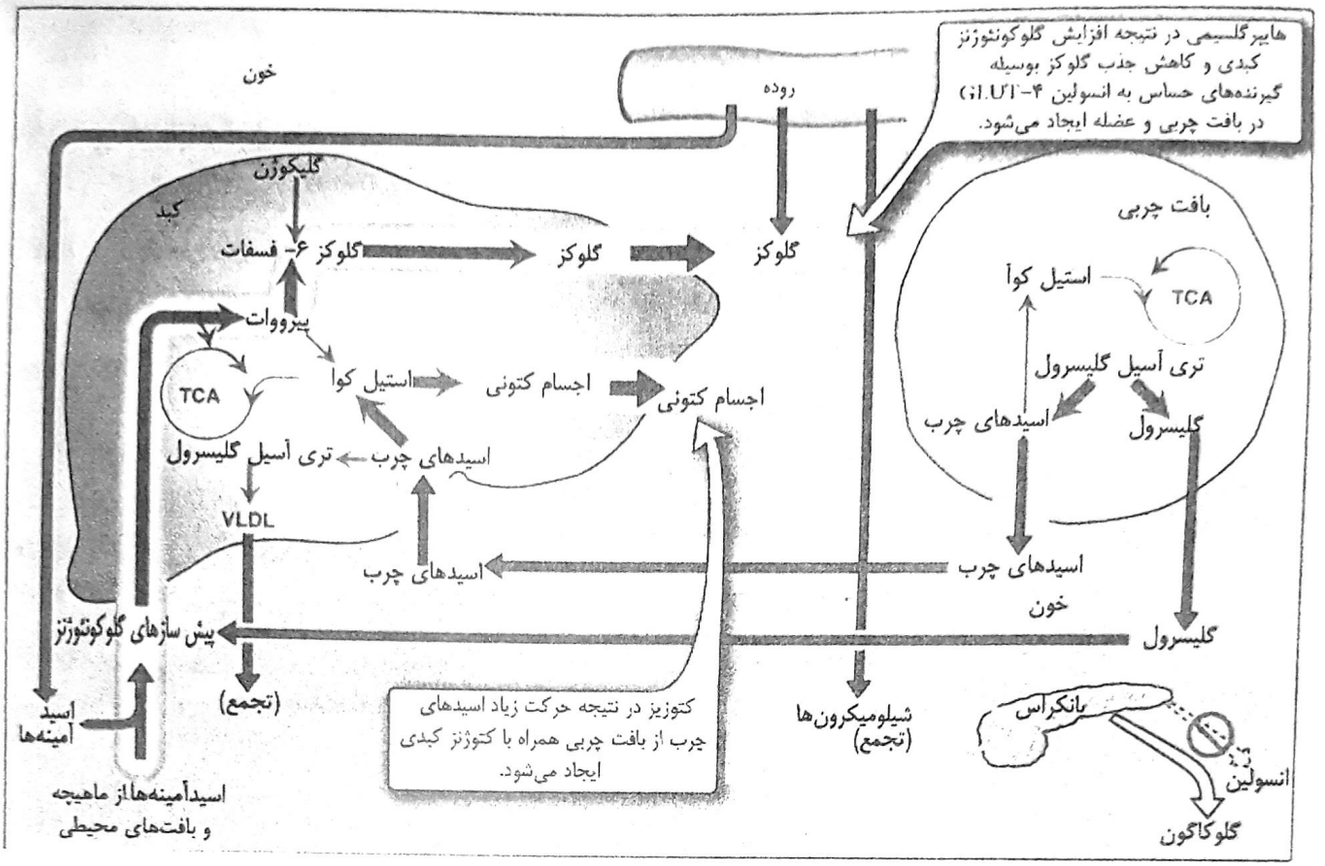
ناگهانی پلی‌یوریا[1] (ادرار مکرر) پلی‌دیپسیا[2] (تشنگی شدید) و پلی‌فاژیا[3] (گرسنگی شدید) که اغلب همراه با خستگی، کاهش وزن و ضعف هستند. تشخیص به وسیله قند خون ناشتا (FBG) بالاتر یا برابر با ۱۲۶mg/dL که معمولاً همراه با کتواسیدوز است انجام می‌گردد (توجه: یک FBG که از ۱۲۵mg/dL تا ۱۰۰ است به عنوان یک FBG غیرطبیعی طبقه‌بندی می‌شود). ناشتا به عدم دریافت کالری، برای حداقل ۸ ساعت اتلاق می‌شود. زمانی که نمونه‌ها برای تشخیص دیابت نوع ۱ مطمئن نیستند، انجام تست برای آنتی‌بادی‌های سلول‌های جزایر پانکراس توصیه می‌شود. (توجه: تست تحمل گلوکز خوراکی[4] به شکل معمول به عنوان یک ابزار تشخیص برای دیابت مورد استفاده قرار نمی‌گیرد چراکه انجام دادن آن در عمل بسیار دشوار است و نتایج به شدت متغیر هستند، با این وجود، برای زیر نظر گرفتن دیابت‌های حاملگی در زنان باردار مورد استفاده است.

ب. تغییرات متابولیک در دیابت نوع یک
B. Metabolic changes in type 1 diabetes

وضعیت‌های غیرطبیعی متابولیک در دیابت شیرین نوع ۱ در نتیجه کمبود انسولین رخ می‌دهد که شدیداً متابولیسم را در سه بافت تحت تأثیر قرار می‌دهد: کبد، ماهیچه و بافت چربی (شکل ۳-۲۵).

۱. هایپرگلایسمی و کتواسیدوز (Hyperglycemia and ketoacidosis): سطح بالای قند خون و کتون‌ها (**مترجم: اجسام کتونی در اثر سوختن اسیدهای چرب در دیابت نوع ۱**) نشانی از دیابت شیرین نوع یک است که درمان نشده است (شکل ۳-۲۵). هایپرگلایسمی به علت افزایش تولید گلوکز در کبد همراه با کاهش مصرف بافت‌های محیطی است (بافت ماهیچه و چربی دارای گیرنده GLUT-4 حساس به انسولین هستند ر.ک به صفحه ۱۷۴). کتوزیز در نتیجهٔ افزایش تحرک اسیدهای چرب از بافت چربی همراه با افزایش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی و سنتز ۳- هیدروکسی بوتیرات و استواستات به وجود می‌آید (توجه: استیل کوآنزیم آ که در پی بتااکسیداسیون به وجود می‌آید پیش ماده کتوژنز و اثرگذار[5] آلوستریک (ناظم) بر پیرووات کربوکسیلاز، یک آنزیم گلوکونئوژنز است). کتواسیدوزی (DKA[6]، یک نوع از اسیدوز متابولیک) که در اثر دیابت به وجود می‌آید در ۲۵ تا ۴۰ درصد از دیابت‌های تیپ یک تشخیص داده شده دیده می‌شود و ممکن است در اثر بیماری (معمولاً همراه با

1- Polyuria
2- Polydipsia
3- Polyphagia
4- Oral Glucose Tolerance Test
5- Allosteric effector
6- Dahst ketoacidosis



شکل ۳-۲۵

رابطه بین بافتی در دیابت نوع ۱.

یک عفونت) دوباره باز گردد یا این که به درمان پاسخ ندهد. DKA با تعویض مایعات و الکترولیت‌ها تجویز انسولین زوداثر برای تصحیح تدریجی هایپرگلایسمی بدون تسریع هایپوگلایسمی، درمان می‌شود.

۲.افزایش تری‌آسیل گلیسرول (Hypertriacylglycerolemia): همهٔ اسیدهای چربی که وارد کبد می‌شوند در اکسیداسیون و یا ساخت اجسام‌کتون مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. این اسیدهای چرب اضافی به تری‌آسیل گلیسرول تبدیل می‌شوند که در لیپوپروتئین‌های با تراکم خیلی کم (VLDL) ذخیره و ترشح می‌شوند. (ر.ک به صفحه ۳۷۱). شیلومیکرون‌ها (CM) توسط سلول‌های مخاطی روده در پی یک وعده غذایی، از چربی‌های رژیم غذایی سنتز می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۹۲). به دلیل این که تجزیه لیپوپروتئین‌ها توسط لیپوپروتئین لیپاز (LPL) در مویرگ در بافت‌های عضلانی و چربی (ر.ک به صفحه ۳۷۰) کاتالیز

می‌شود، در افراد دیابتی کم است (زمانی که مقدار انسولین کم است سنتز آنزیم LPL کاهش پیدا می‌کند)، مقدار شیلومیکرون و VLDL پلاسما افزایش می‌یابد و موجب افزایش تری‌آسیل گلیسرول می‌شود (شکل ۳-۲۵).

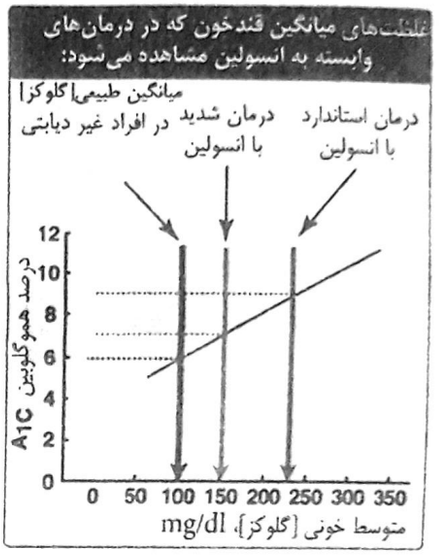
ج. درمان دیابت نوع یک

C. Treatment of type 1 diabetes

افرادی که دارای دیابت نوع یک هستند وابسته به تزریق زیر پوستی انسولین خارجی برای کنترل هایپوگلایسمی و کتواسیدوز هستند. دو رژیم غذایی درمانی در حال حاضر استفاده می‌شوند؛ درمان با مقدار استاندارد انسولین و مقدار زیاد آن.

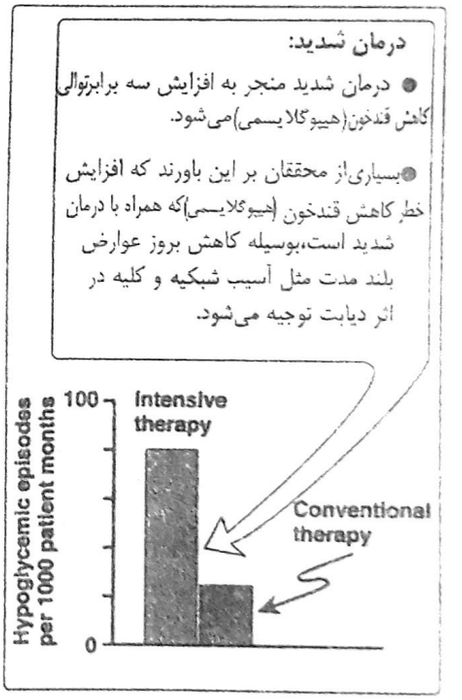
همچنین می‌توان انسولین را از طریق یک پمپ انتقال داد که اجازهٔ تزریق یا مصرف زیر پوستی انسولین را به طور پیوسته (**مترجم: به وسیله پمپ می‌توان مقدار رهایش انسولین را تنظیم کرده که پیوسته یک مقدار لازم انسولین مصرف شود**) هر روز در حد مناسب و نیز توانایی برنامه‌ریزی کردن دوزهای انسولین مورد نیاز در زمان وعده‌های غذایی را دارا می‌باشد.

۱. مقایسه درمان استاندارد و درمان شدید (Standard treatment versus intensive treatment): درمان استاندارد معمولاً از یک یا دو تزریق روزانه انسولین نوترکیب شدهٔ انسانی تشکیل شده است. میزان قند خون متوسط به دست آمده معمولاً بین ۲۲۵-۲۷۵mg/dL است و مقدار هموگلوبین A1C (HbA1C) (ر.ک به صفحه ۷۶) بین ۹-۸ درصد از کل هموگلوبین بدن است (فلش آبی در شکل ۴-۲۵). (توجه: میزان تشکیل گلوکز HbA1C با میانگین غلظت خون در طی سه ماه گذشته متناسب است. بنابراین HbA1C معیاری از توانایی بهینه درمان در متعادل‌کردن قند خون در فرد دیابتی در یک دوره زمانی است). در مقایسه با درمان با شیوه استاندارد، درمان شدید سعی در متعادل‌کردن قند خون از طریق معاینات مکرر و تزریق انسولین پس از آن دارد. که معمولاً سه بار در روز یا بیشتر است. در این روش درمان می‌توان خون متعادل را به ۱۵۰mg/dL و HbA1C را به حدود ۷ درصد از کل هموگلوبین رساند (فلش قرمز: شکل ۴-۲۵) (توجه: میزان قند خون متعادل طبیعی در حدود ۱۰۰mg/dL و مقدار HbA1C برابر ۶ درصد یا کمتر است). (فلش سیاه، ۴-۲۵) بنابراین طبیعی‌کردن



شکل ۴-۲۵

ارتباط بین میانگین قند خون متعادل و HbA1C در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱.



شکل ۵-۲۵

تأثیر کنترل شدید گلوکز بر موارد کاهش قندخون در یک جمعیت از بیماران که تحت درمان شدید یا درمان متداول قرار گرفته‌اند.

مقادیر گلوکز (یوگلیسمی[1]) حتی در بیمارانی که با روش شدید درمان می‌شوند ممکن نیست، با این وجود بیمارانی که تحت درمان شدید هستند مقدار ۵۰ درصد یا بیشتر کاهش عوارض در عروق ریز مویرگی در اثر دیابت - آسیب شبکیه، آسیب به نفرون‌ها و آسیب عصبی - را در مقایسه با بیمارانی که با روش استاندارد معالجه شده‌اند نشان می‌دهند. این نشان می‌دهد که عوارض دیابت در اثر مقادیر بالای گلوکز پلاسماست.

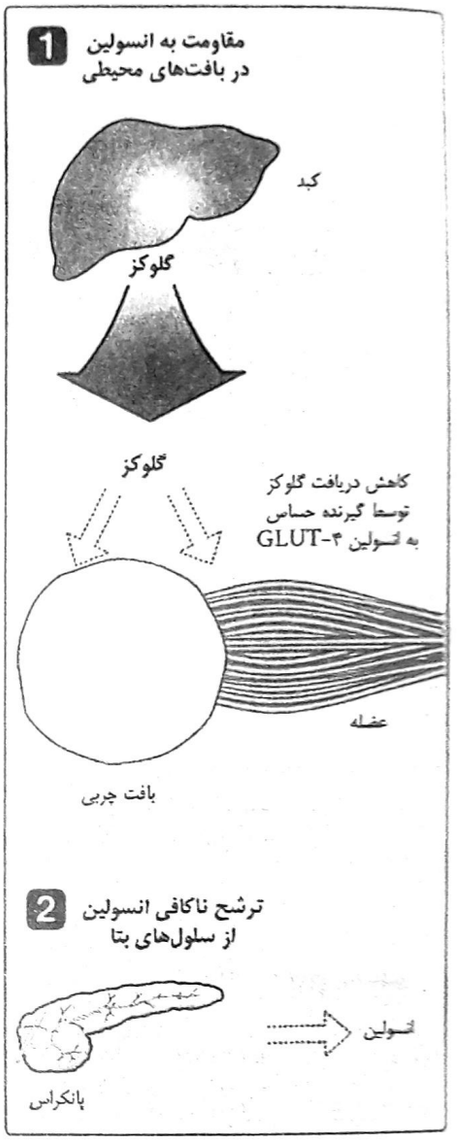
۲. هیپوگلایسمی در دیابت نوع ۱ (Hypoglycemia in type 1 diabetes): یکی از اهداف درمانی در موارد دیابتی کاهش دادن مقدار قند خون برای جلوگیری از عوارض بلند مدت بیماری است (برای مشاهده توضیح دربارهٔ عوارض مزمن دیابت ر.ک به صفحهٔ ۵۴۶). با این حال، رسیدن به دوزهای مناسب از انسولین به راحتی به دست نمی‌آید. هیپوگلایسمی که در اثر انسولین بیش از حد رخ می‌دهد، شایع‌ترین عارضه درمان با انسولین است که در ۹۰ درصد از بیماران به وجود می‌آید. تکرار موارد هیپوگلایسمی، کما و حملات بیماری به خصوص در رژیم‌های درمانی شدید که برای کنترل زیاد روی قند خون طراحی شده‌اند، بالا هستند (شکل ۵-۲۵). یادآور می‌شود که در افراد عادی هیپوگلایسمی موجب یک ترشح جبرانی از هورمون‌های تنظیم معکوس، مثل گلوکاگون و اپی‌نفرین می‌شود که تولید کبدی گلوکز را افزایش می‌دهد. با این حال بیماران مبتلا به دیابت نوع یک دچار کاهش در ترشح گلوکاگون می‌شوند. این نقص در مسیر بیماری زود خود را نشان می‌دهد و تقریباً در تمام بیماران ۴ سال بعد از تشخیص وجود دارد. بنابراین این بیماران تنها بر ترشح اپی‌نفرین برای جلوگیری از هیپوگلایسمی شدید وابستگی دارند. با این وجود، همان‌طور که بیماری پیشرفت می‌کند بیماران دیابتی نوع یک دچار آسیب به اعصاب خودمختار و اختلال در ترشح اپی‌نفرین در پاسخ به هایپوگلیسمی می‌شوند و کمبود ترشح گلوکاگون و اپی‌نفرین به طور همزمان منجر به شرایطی می‌شود که گاهی هیپوگلایسمی ناگهانی[2] نامیده می‌شود. بنابراین بیماران با دیابت دور طولانی به خصوص نسبت به هیپوگلایسمی آسیب‌پذیر هستند. هیپوگلایسمی همچنین می‌تواند در اثر فعالیت بیش از حد به وجود آید. فعالیت بدنی موجب افزایش جذب گلوکز به درون ماهیچه و کاهش نیاز برای انسولین خارجی می‌گردد. بنابراین به بیماران توصیه می‌شود که میزان قند خون را قبل و بعد از فعالیت شدید بدنی اندازه‌گیری کنند تا از هیپوگلایسمی جلوگیری شود.

1- Euglycemia
2- Hypoglycemia unawareness

۳. مضرات کنترل شدید (Contraindications for tight control): کودکان در برنامه کنترل شدید قند خون قرار نمی‌گیرند به دلیل خطر موارد هیپوگلایسمی که می‌توانند بر رشد مغز اثر سوء بگذارند. افراد مسن معمولاً در برنامه کنترل شدید قرار نمی‌گیرند چرا که هیپوگلایسمی می‌تواند در این نوع جمعیت منجر به سکته و حمله‌های قلبی شود. همچنین هدف اصلی کنترل شدید این است که از عوارض بیماری در سال‌های آینده جلوگیری کند. بنابراین کنترل شدید برای افرادی که از سایر جهات سالم‌اند و حداقل تا ده سال آینده زنده هستند کارآمدی بیشتری دارد. **(مترجم: روش درمانی کنترل شدید در بعضی از شرایط غیرمجاز می‌باشد چون ضایعات جبران ناپذیری را ایجاد می‌نماید).**

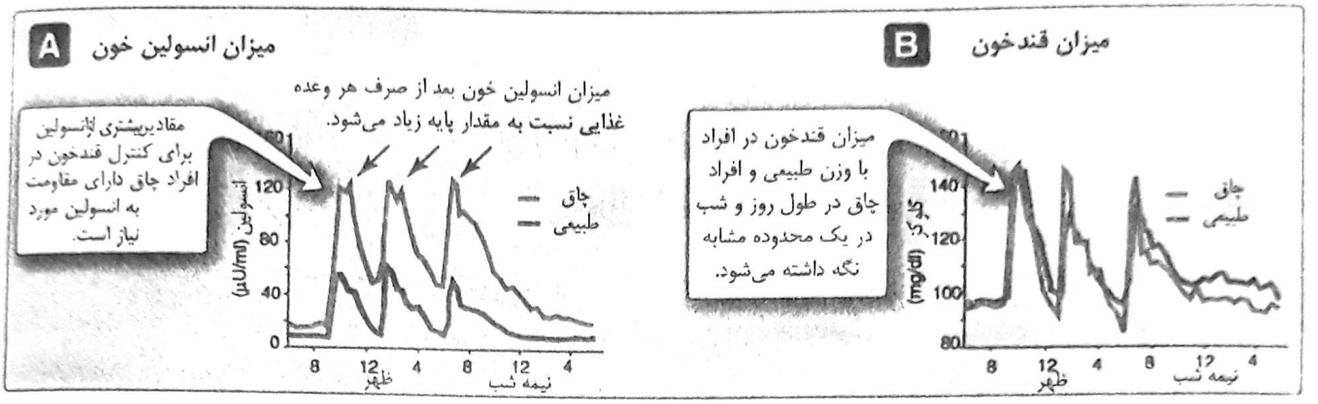
III. TYPE 2 DIABETES — III. دیابت نوع دو

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین شکل بیماری است که حدود ۹۰ درصد مبتلایان به دیابت در امریکا را تشکیل می‌دهد (توجه: بومی‌های امریکا، اقوام لاتین، سیاه‌پوستان و توابع آسیایی آمریکایی بالاترین شیوع را دارند.) معمولاً دیابت نوع ۲ به تدریج پیشرفت می‌کند و علائم آشکاری ندارد. بیماری اغلب به وسیلهٔ آزمایش‌های معاینه‌ای روزمره تشخیص داده می‌شود **(مترجم: این بیماران چون علائم خاصی ندارند و یک بیماری پیشرونده آهسته است تشخیص آن برحسب اتفاق یک معاینهٔ درست پزشکی داده می‌شود).** با این حال، خیلی از افراد مبتلا به نوع ۲ علائمی مثل ادرارکردن مکرر[1] و تشنگی و گرسنگی شدید را در طول چندین هفته دارند. اشتهای زیاد نیز ممکن است دیده شود اما کمتر معمول است. بیماران با دیابت نوع ۲ ترکیبی از مقاومت به انسولین و سلول‌های بتای دارای عملکرد مختل شده هستند (شکل ۶-۲۵)، اما برای زنده ماندن به انسولین نیاز ندارند، اگر چه در نهایت به انسولین برای کنترل هایپرگلایسمی و نگهداشتن HbA1C کمتر از ۷ درصد در ۹۰ درصد بیماران نیاز است. تغییرات متابولیکی مشاهده شده در دیابتی‌های نوع ۲ در مقایسه با نوع ۱ تا اندازه‌ای معتدل‌تر است، چراکه ترشح انسولین در دیابتی‌های نوع ۲اگر چه کافی نیست، کتوژنز را مهار می‌کند و گسترش کتواسیدوز دیابتی (DKA) را آهسته می‌کند. تشخیص اغلب براساس وجود هایپرگلایسمی است که آن غلظت قند خون ناشتا مساوی یا بیشتر از ۱۲۶mg/dL است. در علل بیماری‌زایی، ویروس یا آنتی‌بادی‌های خودایمنی دخالتی ندارند (توجه: یک عارضه حاد در نوع ۲ در افراد مسن وضعیت هایپرگلایسمی هایپراسمولار است که با هایپرگلایسمی و کم آبی و تغییر وضعیت روانی خود را نشان می‌دهد.) دیابت شیرین نوع ۲ به وسیلهٔ هایپرگلایسمی، مقاومت به انسولین و اختلال



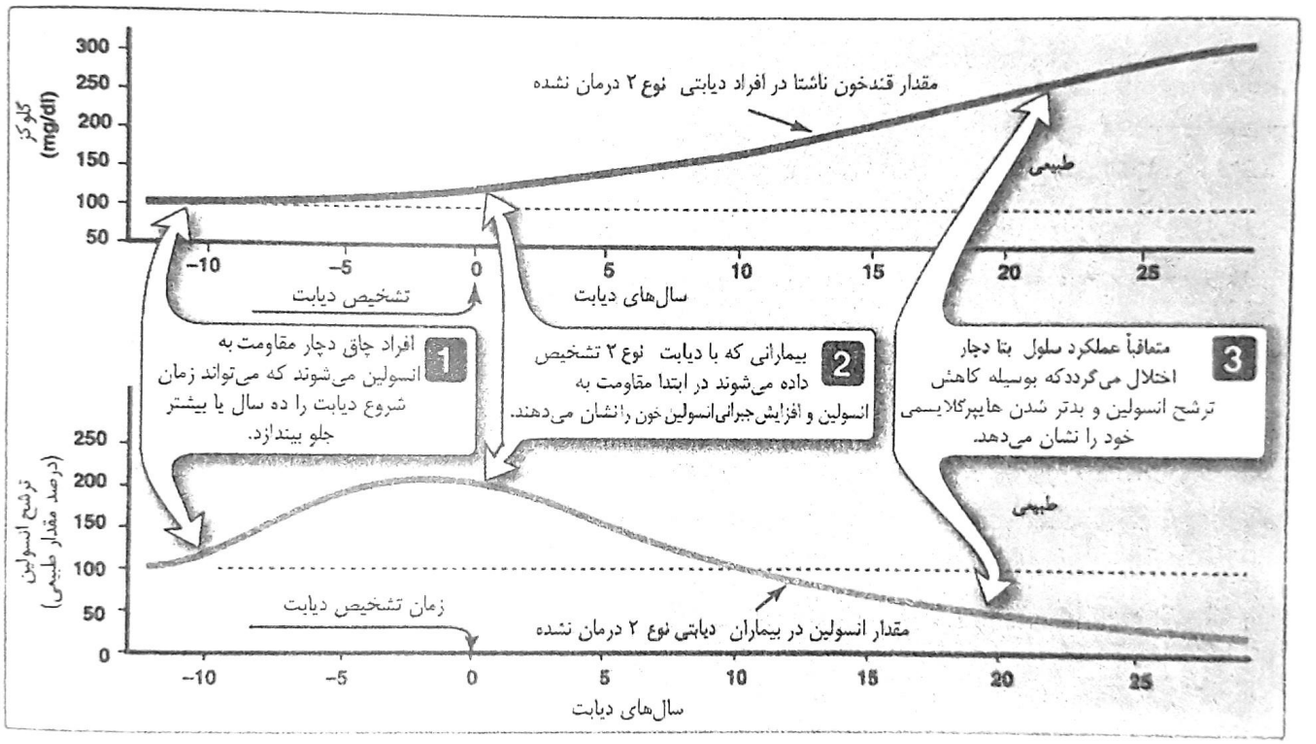
شکل ۶-۲۵
عوامل اصلی دخیل در افزایش قند خون (هایپرگلیسمی) مشاهده شده در دیابت نوع دو.

1- Polyuria



شکل ۷-۲۵

میزان انسولین و قند خون در افراد با وزن طبیعی و افراد چاق.



شکل ۸-۲۵

روبه تغییر قند خون و میزان انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲.

نسبتی در ترشح انسولین است.

الف. مقاومت به انسولین A. Insulin resistance

مقاومت به انسولین به کاهش توانایی بافت‌های هدف، مثل کبد، چربی و ماهیچه در پاسخ مناسب به غلظت طبیعی (یا افزایش یافتهٔ) انسولین در گردش خون گفته می‌شود. برای مثال، مقاومت به انسولین با تولید غیرقابل کنترل گلوکز کبدی و کاهش جذب گلوکز توسط ماهیچه و بافت چربی



شکل ۹-۲۵

رویهٔ معمول دیابت نوع ۲.

ب. اختلال در عملکرد سلول‌های بتا

B. Dysfunctional β cells

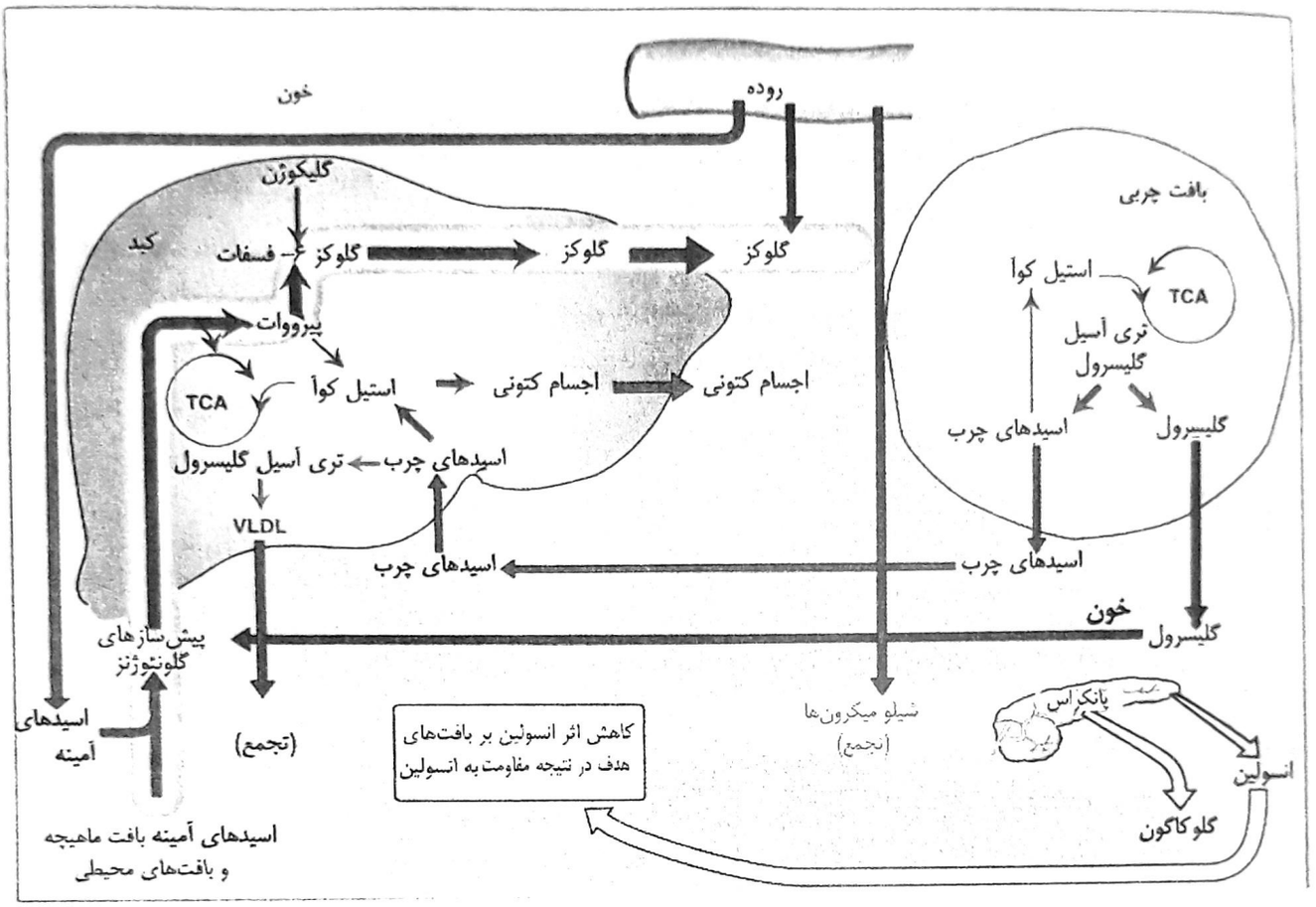
در دیابت نوع ۲، پانکراس در ابتدا ظرفیت سلول‌های بتا را حفظ می‌کند که منجر به مقادیر مختلف انسولین، از بیشتر از حد طبیعی تا کمتر از حد طبیعی، می‌شود. با این حال، در طول زمان، سلول‌های بتا به شدت دچار اختلال می‌شوند و دیگر نمی‌توانند انسولین کافی را برای تصحیح هایپرگلایسمی غالب ترشح کنند. برای مثال مقدار انسولین در بیماران چاق بارز که دیابت نوع ۲ دارند بالا است اما نه به اندازهٔ افراد چاق مشابهی که دیابت ندارند. بنابراین سیر طبیعی بیماری منجر به کاهش توانایی **(مترجم: سلول‌های بتا پانکراس به علت نقش جبرانی که انجام می‌دهند)** در کنترل هایپرگلایسمی به وسیلهٔ ترشح درونی انسولین می‌شود (شکل ۹-۲۵). زوال سلول‌های بتا ممکن است به وسیلهٔ اثر سمی که از طولانی‌شدن هایپرگلایسمی و مقدار بالای اسید چرب آزاد (FFA) به‌وجود می‌آید تسریع شود.

ج. تغییرات متابولیک در دیابت نوع ۲

C. Metabolic changes in type 2 diabetes

تغییرات متابولیکی غیرطبیعی در دیابت شیرین نوع ۲ در نتیجه مقاومت به انسولین است که ابتدا در کبد، ماهیچه و بافت چربی دیده می‌شود (شکل ۱۰-۲۵).

۱. **هایپرگلایسمی (Hyperglycemia):** هایپرگلایسمی یا افزایش گلوکز خون در نتیجهٔ افزایش تولید گلوکز کبدی، به همراه کاهش جذب محیطی ایجاد می‌شود. کتوز در بیماران دیابتی نوع ۲ یا اصلاً وجود ندارد یا بسیار کم است چرا که حضور انسولین با وجود مقاومت به انسولین ـ کتوژنز یا تولید اجسام کتونی را در کبد کاهش می‌دهد



شکل ۱۰-۲۵
ارتباطات بین بافتی در دیابت نوع ۲.

(توجه: متفورمین که یک داروی خوراکی برای درمان دیابت نوع ۲ است گلوکونئوژنز (تولید گلوکز جدید) از مواد غیر قندی را در کبد مهار می‌کند.

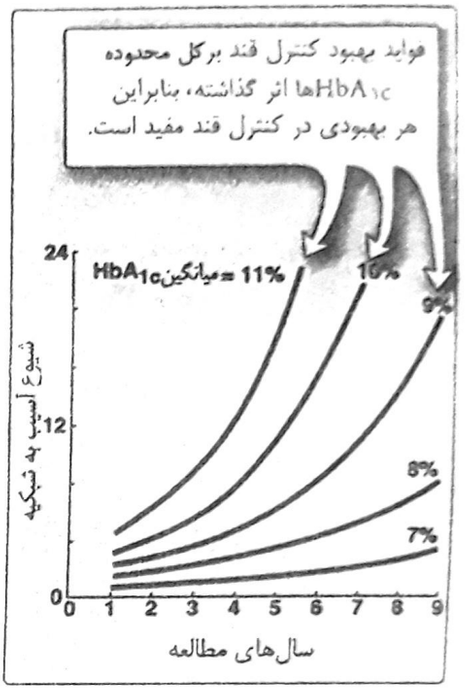
۲. اختلال در متابولیسم چربی‌ها (Dyslipidemia): در کبد، اسیدهای چرب به تری‌آسیل گلیسرول تبدیل می‌شوند که در VLDL قرار گرفته و ترشح می‌شوند. شیلومیکرون‌ها از لیپیدهای رژیم غذایی توسط سلول‌های مخاطی روده به دنبال مصرف یک وعده غذایی ساخته می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۹۱) از آنجایی که تجزیه لیپوپروتئین‌ها که به وسیلهٔ لیپوپروتئین لیپاز (LPL) در سطح بافت چربی انجام می‌شود (و همچنین بافت ماهیچه، ر.ک به صفحه ۳۷۰) در افراد مبتلا به دیابت بسیار کم است، مقدار شیلومیکرون و VLDL در پلاسما افزایش یافته، که منجر به هایپرتری‌آسیل گلیسرولمی یا افزایش تری‌گلیسرید خون می‌شود (شکل ۱۰-۲۵) مقدار HDL کم نیز با دیابت نوع ۲ در ارتباط است.

D. Treatment of type 2 diabetes د. درمان دیابت نوع ۲

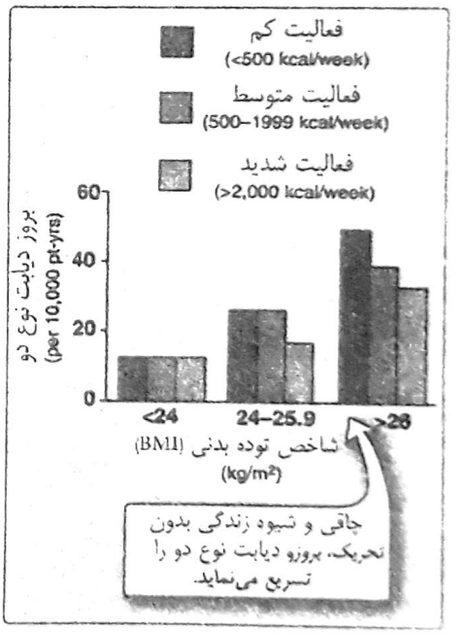
هدف در درمان دیابت نوع ۲ این است که میزان غلظت قند خون را در یک حد طبیعی نگهداشته شود و از گسترش و ایجاد عوارض بلند مدت جلوگیری به عمل آید. کاهش وزن، فعالیت جسمانی و تغذیه درمانی طبی (اصلاحات در رژیم غذایی) اغلب مشکل هایپرگلایسمی را در افرادی که به تازگی دیابت نوع ۲ آنها تشخیص داده شده است حل می‌کند. عوامل هیپوگلایسمی و یا درمان با انسولین ممکن است برای به دست آوردن سطح قابل قبول قند پلاسما مورد نیاز باشد.

IV. تأثیرات مزمن و پیشگیری از دیابت
IV. CHRONIC EFFECTS AND PREVENTION OF DIABETES

همان طور که قبلاً اشاره شد، درمان‌های موجود هایپرگلایسمی دیابت را متعادل می‌کنند، اما نمی‌توانند متابولیسم را کاملاً به حالت عادی باز گردانند. بالاماندن طولانی مدت قند خون با عوارض مزمن دیابت در ارتباط نزدیکی است. تصلب شرایین در حال شکل‌گیری (که شامل بیماری‌های قلبی عروقی و سکته است)، آسیب به شبکیه، مشکلات کلیوی و آسیب‌های عصبی. درمان شدید با انسولین (ر.ک به صفحه ۵۳۹) زمان شروع حملات را عقب می‌اندازد و پیشرفت عوارض بلندمدت را آهسته می‌کند. برای مثال، احتمال بروز آسیب به شبکیه با بهبود کنترل قند خون و کاهش میزان HbA1C، کاهش می‌یابد (شکل ۱۱-۲۵). مزایای کنترل سخت قند خون از افزایش خطر هیپوگلایسمی شدید در اکثر بیماران مهم‌تر است این مسئله که هایپرگلایسمی چگونه موجب عوارض مزمن دیابت می‌شود هنوز نامشخص است. در سلول‌ها در جایی که ورود گلوکز به انسولین وابسته نیست، افزایش قند خون منجر به افزایش گلوکز درون سلولی و متابولیت‌های آن می‌شود. برای مثال افزایش سوربیتول در تشکیل آب مروارید[1] در افراد دیابتی نقش دارد (ر.ک به صفحه ۲۳۸). علاوه بر این هایپرگلایسمی موجب افزایش تراکم و فشردگی غیرآنزیمی گلوکز با پروتئین‌های سلولی در یک واکنشی که مشابه با تشکیل شدن HbA1C است، می‌شود (ر.ک به صفحه ۷۶). این پروتئین‌های همراه با قند میانجی برخی از تغییرات ابتدایی عروق ریز در دیابت هستند. در حال حاضر هیچ درمان پیشگیرنده‌ای برای دیابت نوع ۱ وجود ندارد. خطر دیابت نوع ۲ ممکن است به وسیلهٔ ترکیبی از درمان به وسیلهٔ رژیم غذایی درمانی، کاهش وزن، فعالیت جسمانی و کنترل شدید فشارخون بالا و اختلالات متابولیسم چربی به شکل قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد. برای مثال شکل ۱۲-۲۵ میزان بروز بیماری را در افراد سالم و افراد دارای اضافه وزن که درجات مختلفی فعالیت جسمانی دارند را



شکل ۱۱-۲۵
رابطه کنترل قند خون و آسیب به شبکیه در اثر دیابت.



شکل ۱۲-۲۵
تأثیر وزن بدن و فعالیت جسمانی بر گسترش دیابت نوع ۲.

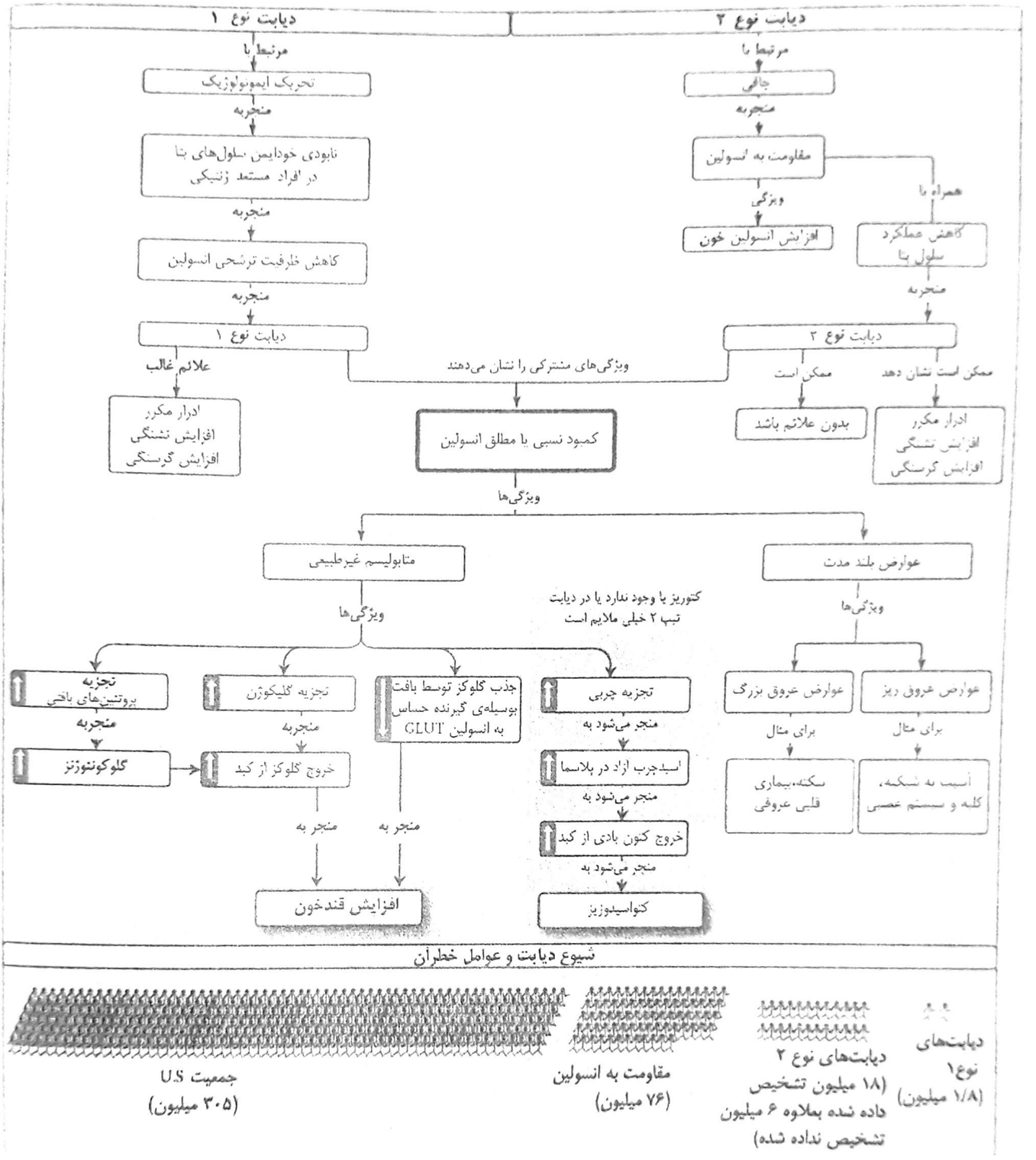
1- Cataracts

نشان می‌دهد. اثرات ثمربخشی از درمان شدید بر بیماری قلبی عروقی در دیابت نوع ۲ بلندمدت دیده نمی‌شود. در مقایسه با این، کنترل شدید در مراحل ابتدایی در افرادی که به تازگی دیابت آن‌ها تشخیص داده شده است، مزایای طولانی مدتی در کاهش خطر انفارکتوس ماهیچه قلبی، (سکته قلبی) مرگ ناشی از دیابت و به طور کلی مرگ، دارد. بنابراین، شواهد آزمایشگاهی استفاده از درمان شدید اولیه را با هدف کاهش دادن میزان HbA1C به زیر ۷ درصد در اسرع وقت در طول زمان دیابت توصیه می‌کند.

V. CHAPTER SUMMARY — ۷. خلاصه فصل

دیابت شیرین یک گروه متنوع از سندرم‌هاست که با بالابودن قند خون ناشتا در نتیجهٔ کمبود نسبی یا مطلق انسولین مشخص می‌شود (شکل ۱۳-۲۵). دیابت اصلی‌ترین دلیل برای کوری بزرگسالان و قطع عضو[1]، و یک علت عمدهٔ از کارافتادن کلیه‌ها، آسیب عصبی، حمله‌های قلبی و سکته است. بیماری به دو گروه طبقه‌بندی می‌شود، نوع ۱ و نوع ۲. دیابت نوع ۱ حدود ۱۰ درصد از دیابتی‌ها را در آمریکا تشکیل می‌دهد. علامت بیماری کمبود مطلق انسولین در نتیجهٔ یک حملهٔ خودایمنی به سلول‌های بتا در پانکراس است. این انهدام نیاز به یک تحریک از محیط (مثل یک عفونت ویروسی) و یک عامل ژنتیکی دارد که اجازه بدهد سلول‌های بتا به عنوان بیگانه تلقی شوند. اختلالات متابولیکی دیابت شیرین نوع ۱ شامل هایپرگلایسمی، کتواسیدوز و افزایش تری‌آسیل گلیسرول است. این‌ها در نتیجهٔ یک کمبود انسولین و یک افزایش نسبی گلوکاگون است. دیابتی‌های نوع یک وابسته به تزریق انسولین خارجی به صورت زیرجلدی برای کنترل هایپرگلایسمی و کتواسیدوز هستند. دیابت نوع ۲ یک عامل ژنتیکی خیلی قوی دارد. این دیابت در نتیجهٔ ترکیبی از مقاومت نسبت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا ایجاد می‌شود. مقاومت نسبت به انسولین، کاهش توانایی بافت‌های هدف مثل کبد، بافت چربی و ماهیچه در پاسخ طبیعی (یا زیاد) به غلظت انسولین گردشی در خون است. چاقی شایع‌ترین دلیل مقاومت نسبت به انسولین است. با این وجود، اکثر افراد چاق و مقاوم به انسولین مبتلا به دیابت نمی‌شوند. در غیاب نقص در عملکرد سلول‌های بتا، افراد چاقی که به دیابت مبتلا نیستند می‌توانند با افزایش مقدار انسولین با مقاومت نسبت به انسولین مقابله کنند. مقاومت نسبت به انسولین خود به تنهایی منجر به دیابت نوع ۲ نمی‌شود. بلکه دیابت نوع ۲، در افراد مقاوم به انسولینی که اختلال عملکرد در سلول‌های بتا دارند پیشرفت می‌کند. تغییرات متابولیکی کم در

1- Amputation



شکل ۱۳-۲۵

نقشه مفاهیم کلیدی دیابت.

دیابت نوع ۲ دیده می‌شوند تا اندازه‌ای با تغییرات توصیف شده برای نوع وابسته به انسولین بیماری ملایم‌تر است چراکه ترشح انسولین در دیابت نوع ۲ اگر چه کافی نیست، کتوژنز را محدود می‌کند و پیشرفت و گسترش کتواسیدوز دیابتی نوع ۲ اگر چه کافی نیست کتوژنز را محدود می‌کند و پیشرفت و گسترش کتواسیدوز دیابتی را مهار می‌کند. درمان‌های موجود برای دیابت هایپرگلایسمی را متعادل می‌کند اما نمی‌تواند متابولیسم را کاملاً طبیعی کند. بالابودن طولانی‌مدت قند خون در ارتباط است با عوارض مزمن دیابت ـ تصلب شرایین در حال شکل‌گیری، آسیب به شبکیه، آسیب کلیوی و آسیب عصبی.

سؤالات درسی Study Questions

پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۱-۲۵. کمبود نسبی یا مطلق انسولین در انسان‌ها موجب کدام واکنش زیر در کبد می‌شود؟
الف) افزایش سنتز گلیکوژن
ب) کاهش تولید گلیکوژن از لاکتات
ج) کاهش تجزیه گلیکوژن
د) افزایش تشکیل ۳ – هیدروکسی بوتیرات
ه) کاهش فعالیت لیپاز حساس به هورمون (HSL)

پاسخ صحیح = د. میزان انسولین کم موجب می‌شود که کبد کتون بادی بسازد. برای ساخت آن از استیل کوآنزیم آ که در بتا – اکسیداسیون اسیدهای چرب بافت چربی تولید می‌شود استفاده می‌کند. انسولین کم همچنین موجب فعالیت لیپاز حساس به هورمون، کاهش سنتز گلیکوژن و افزایش تولید گلوکز و تجزیه گلیکوژن می‌شود.

۲-۲۵. کدام یک از موارد زیر اغلب در بیماران درمان نشده دیابت نوع ۱ و ۲ دیده می‌شود؟
الف) هایپرگلایسمی
ب) سنتز و ترشح به شدت پایین انسولین
ج) سنتز انسولین با توالی آمینواسیدی غیرطبیعی
د) یک الگوی ساده از وراثت ژنتیکی
ه) کتواسیدوز

پاسخ صحیح = الف. افزایش قند خون در دیابت نوع ۱ در نتیجهٔ کمبود انسولین رخ می‌دهد. در دیابت نوع ۲، هایپرگلایسمی در نتیجهٔ نقص در عملکرد سلول بتا و مقاومت نسبت به انسولین است (در بافت‌های ماهیچه و چربی) توالی اسید آمینه انسولین در دیابت تغییر نمی‌کند. هر دو شکل بیماری دارای ژنتیک پیچیده هستند کتواسیدوز در بیماری نوع ۱ شایع‌تر است.

۳-۲۵. یک فرد چاق با دیابت نوع ۲:
الف) معمولاً علائم بیماری به طور ناگهانی شروع می‌شوند.
ب) معمولاً میزان انسولین پلاسمای کمتری از یک فرد طبیعی دارد.
ج) در صورت بازگشت وزن بدن به حالت طبیعی معمولاً بهبود اساسی در تحمل گلوکز نشان می‌دهند.
د) معمولاً از دریافت انسولین حدود ۶ ساعت بعد از صرف غذا سود می‌برند.
ه) معمولاً میزان گلولاگون کمتری در پلاسمای خود نسبت به یک فرد طبیعی دارد.

پاسخ صحیح = ج. ۸۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ چاق هستند و تقریباً همهٔ آن‌ها با کاهش وزن در میزان قند خون بهبودی نشان می‌دهند. علائم معمولاً به تدریج گسترش می‌یابند این بیماران میزان انسولین بالایی دارند و معمولاً به انسولین نیاز ندارند (مخصوصاً ۶ ساعت پس از صرف غذا) مقدار گلولاگون طبیعی است.

۲۵-۴. یک فرد با مقاومت نسبت به انسولین و عملکرد طبیعی سلول‌های بتا:
الف) معمولاً دارای قند خون ناشتای بالایی هستند.
ب) معمولاً انسولین ناشتای بالایی دارند.
ج) در نهایت به دیابت مبتلا می‌شوند.
د) به ندرت چاق هستند.
ه) با تزریق انسولین درمان می‌شوند.

پاسخ صحیح = ب. مقاومت به انسولین کاهش توانایی بافت‌های هدف مثل کبد، بافت چربی و ماهیچه در جواب مناسب به غلظت طبیعی انسولینی گردشی در خون است. چاقی یک از شایع‌ترین علل مقاومت به انسولین است. اکثر افرادی که هم چاق‌اند و هم به انسولین مقاومت دارند به دیابت مبتلا نمی‌شوند. در غیاب نقص در عملکرد سلول‌های بتا، افراد چاق غیردیابتی با افزایش تولید انسولین با مقاومت به آن مقابله می‌کنند. میزان انسولین افزایش یافته میزان قند خون ناشتا را طبیعی می‌کند. مقاومت به انسولین بدون دیابت آشکار نیازی به درمان دارویی ندارد.

۲۵-۵. توضیح دهید چرا داروهایی که فعالیت آلفا -گلوکزیداز ساکاریدازهای روده‌ای را مهار می‌کنند در کنترل قند خون بیماران دیابتی کمک می‌کنند.

پاسخ = مهارکننده‌های آلفا-گلوکوزیداز، مانع تولید گلوکز که محصول نهایی هضم کربوهیدرات‌هایی که در آنها پیوندهای آلفا گلوکوزیدی (یا گلیکوزیدهای) هستند می‌شوند بنابراین مقدار افزایش قند خون بعد از صرف غذا را کاهش می‌دهند. توجه کنید که هضم لاکتوز تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد چرا که دارای ارتباط (پل) بتا است.

۲۶

چاقی
Obesity

علی طاهری

I. نظر اجمالی — I. OVERVIEW

چاقی اختلال سیستم‌های تنظیم‌کنندهٔ وزن بدن است و مشخصهٔ آن تجمع چربی اضافه در بدن است. در جوامع اولیه که زندگی روزانه با میزان بالایی از فعالیت فیزیکی همراه بود و غذا فقط در وعده‌های غذایی در دسترس بود، استعداد ژنتیکی جهت ذخیره کالری مازاد به شکل چربی احتمالاً ارزش بقا داشته است. امروزه، در هر حال، سبک زندگی بی‌تحرک و وفور و تنوع گسترده غذاهای لذیذ و ارزان در جوامع صنعتی بدون شک موجب همه‌گیری چاقی شده است. به همان میزان که چاقی افزایش یافته، خطر ابتلا به بیماری‌های مربوطه از قبیل آرتریت، دیابت، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان نیز افزایش یافته است. به ویژه رشد سریع چاقی در کودکان و نوجوانان که افزایش سه برابری شیوع چاقی را در طول دو دههٔ گذشته نشان می‌دهد، نگران‌کننده است. در ایالات متحده، میزان خطر تهدیدکنندهٔ طول عمر در اضافه وزن پیداکردن یا چاق‌شدن به ترتیب حدود ۵۰٪ و ۲۵٪ است. چاقی به صورت جهانی افزایش یافته است. در واقع طبق برخی برآوردها، تعداد افراد چاق بیشتری نسبت به افراد دچار سوءتغذیه در سراسر جهان وجود دارد.

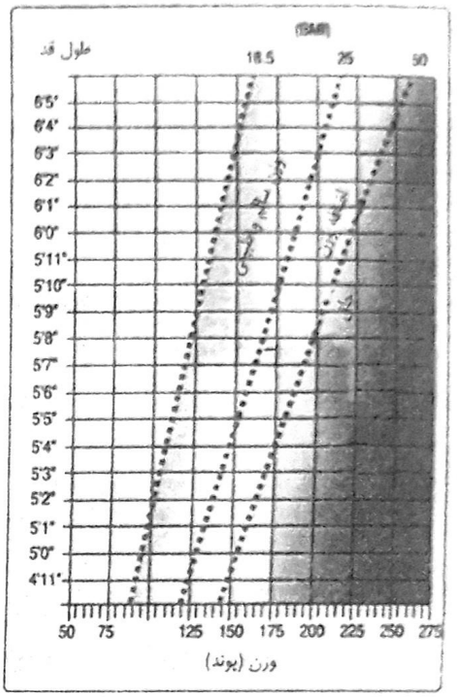
II. ارزیابی و تشخیص چاقی
II. ASSESSMENT OF OBESITY

اندازه‌گیری مقدار چربی بدن به طور مستقیم دشوار است و معمولاً با استفاده از یک مقیاس غیرمستقیم به نام شاخص توده بدنی[1] (BMI) اندازه‌گیری می‌شود. همچنین نشان داده شده است که BMI با میزان چربی بدن در اکثر افراد در ارتباط است. [توجه: ورزشکاران استثناء هستند زیرا مقادیر فراوانی توده عضلانی بدون چربی دارند.] همچنین از اندازه‌گیری اندازه دور کمر با مقیاس متر در بررسی چاقی استفاده می‌شود، زیرا این اندازه میزان چربی را در ناحیه مرکزی شکمی بدن نشان می‌دهد. وجود چربی مرکزی اضافی با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌ها و مرگ و میر همراه است.

1- Body mass index (BMI)

الف. شاخص توده بدنی A. Body mass index

BMI [۲(قد به متر) / (وزن به Kg)] مقیاسی از وزن نسبی استاندارد شده بر اساس قد می‌باشد. این مقیاس امکان مقایسه در داخل و بین جمعیت‌ها را فراهم می‌سازد. محدودهٔ سالم BMI بین ۱۸/۵ تا ۲۴/۹ می‌باشد. افراد با BMI بین ۲۵ تا ۲۹/۹ اضافه وزن[1] دارند؛ کسانی که BMI آن‌ها مساوی یا بیشتر از ۳۰ هست به عنوان افراد چاق مشخص می‌شوند و BMI بیش‌تر از ۴۰، خیلی چاق محسوب می‌شود. هر کسی که بیشتر از ۱۰۰ پوند[2] اضافه وزن داشته باشد، چاق شدید و حاد به حساب می‌آید (شکل ۱-۲۶). این محدوده‌های[3] BMI براساس مطالعاتی تعیین شده‌اند که رابطه BMI را با مرگ زودرس بررسی می‌کنند و در مردان و زنان مشابه است. تقریباً دو سوم بزرگسالان آمریکایی اضافه وزن دارند و بیش‌تر از یک‌سوم چاق هستند.



شکل ۱-۲۶

جهت استفاده از جدول BMI، طول قد را در ستون سمت چپ بیابید. در راستای ردیف آن به سمت وزن حرکت کنید. قد و وزن همدیگر را در BMI فرد قطع می‌کنند.

ب. تفاوت‌های تشریحی در انباشتگی چربی B. Anatomic differences in fat deposition

نحوه توزیع و پراکندگی تشریحی چربی بدن تأثیر زیادی بر خطرات تهدیدکننده سلامتی مربوطه دارد. نسبت دور کمر به دور لگن بیشتر از ۰/۸ در زنان و بیشتر از ۱/۰ در مردان تحت عنوان چاقی مردانه، سیبی شکل یا چاقی قسمت فوقانی بدن شناخته می‌شود و با انباشتگی بیش‌تر چربی در تنه همراه است (شکل ۲A-۲۶). برعکس، نسبت کم‌تر دور کمر به لگن نشان‌دهنده چربی توزیع شده بیشتر در لگن‌ها و ران‌ها است و چاقی زنانه، گلابی شکل یا چاقی قسمت تحتانی بدن نامیده می‌شود. این نوع چاقی با نسبت دور کمر به دور لگن کمتر از ۰/۸ در زنان و کمتر از ۱/۰ در مردان مشخص می‌شود. نوع گلابی شکل که در زنان شایع‌تر است، نشان‌دهنده خطر بسیار کم‌تر ابتلا به بیماری‌های متابولیسمی است و برخی مطالعات نشان می‌دهند که این نوع چاقی ممکن است به صورت بالفعل قابل پیشگیری باشد. بنابراین پزشکان می‌توانند از شاخص‌های ساده شکل بدن جهت شناسایی آن دسته از افرادی که ممکن است در معرض خطر بالاتر ابتلا به بیماری‌های متابولیسمی مربوط به چاقی باشند، استفاده کنند.

۱. ذخایر زیرجلدی و احشایی (Subcutaneous and visceral depots)

حدود ۹۰-۸۰٪ چربی که در بدن انسان ذخیره می‌شود مربوط به ذخایر زیرجلدی است که در زیر پوست، در نواحی شکمی (قسمت فوقانی بدن) و سرینی - رانی (قسمت تحتانی بدن) وجود دارد. به علاوه، ۲۰-۱۰٪ چربی بدن در ذخایر به اصطلاح احشایی

1- overweight

۲ - معادل ۰/۴۵۴ کیلوگرم

3- Cutoffs

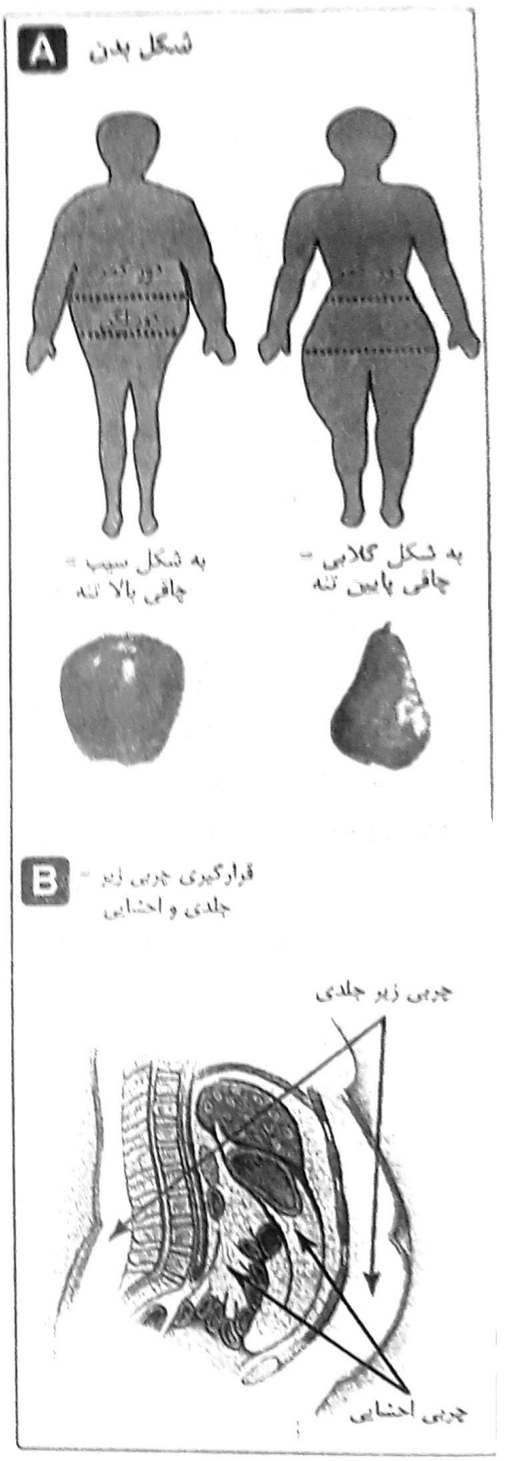
(چادر پنهای[1] و روده‌بندی[2]) ذخیره می‌گردد که در داخل حفره شکمی در ارتباطی نزدیک با دستگاه گوارش قرار دارد (شکل ۲۶-۲B). چربی مازاد در ذخایر احشایی (و همچنین در چربی زیرجلدی شکمی) خطرات تهدیدکننده سلامتی مرتبط با چاقی را افزایش می‌دهد.

ج. تفاوت‌های بیوشیمیایی ذخایر چربی ناحیه‌ای
C. Biochemical differences in regional fat depots

انواع چربی ناحیه‌ای که در بالا توضیح داده شدند، از نظر بیوشیمیایی متفاوت هستند. آدیپوسیت‌های[3] (سلول‌های چربی) زیرجلدی نواحی پایینی بدن (سرینی - رانی) به ویژه در زنان بزرگ‌تر هستند و به همین علت در انباشته‌سازی چربی نقش زیادی دارند و تمایلشان به آزادسازی اسیدهای چرب نسبت به آدیپوسیت‌های ذخایر زیرجلدی بسیار کم‌تر است. آدیپوسیت‌های احشایی از لحاظ متابولیسمی فعال‌ترین نوع آدیپوسیت‌ها هستند. ذخایر زیرجلدی شکمی و احشایی افراد چاق دارای میزان بالایی از لیپولیز است که باعث افزایش دسترسی به اسیدهای چرب آزاد می‌شود. این تفاوت‌های متابولیسمی ممکن است منجر به خطر بالاتر در افراد با چاقی قسمت فوقانی بدن شود.

۱. عملکرد دستگاه درون‌ریز (Endocrine function) در گذشته
تصور می‌شد که بافت چربی یک تماشاچی منفعل در متابولیسم است، اما اکنون نقش فعال آن در سیستم‌های تنظیم‌کنندهٔ وزن بدن شناخته شده است. برای مثال، آدیپوسیت یک سلول درون‌ریز است که تعدادی هورمون از قبیل لپتین[4] ترشح می‌کند که اشتها را به همان اندازه متابولیسم تنظیم می‌کند (ر.ک به صفحهٔ ۵۵۶). آدیپونکتین[5] یک سیتوکین مشتق شده از آدیپوسیت است که سطوح اسیدهای چرب آزاد خون را کاهش می‌دهد و با بهبود رسوب لیپیدها[6]، کنترل بهتر قند خون و کاهش التهاب در بیماران دیابتی در ارتباط است.

۲. اهمیت گردش خون ورید باب (Importance of portal circulation)
دلیل این که ذخایر چربی احشایی ممکن است تأثیر زیادی بر اختلال متابولیسمی در چاقی داشته باشند این است که سیتوکین‌هایی که توسط بافت چربی ترشح می‌شوند به همان اندازه اسیدهای چرب آزادی که از چربی شکمی آزاد می‌شوند، وارد ورید باب می‌شوند و به این ترتیب به صورت مستقیم به کبد دسترسی می‌یابند.



شکل ۲-۲۶
الف) افراد با چاقی بالاتنه (سمت چپ) با خطرات تهدیدکننده سلامتی بیشتری نسبت به افراد با چاقی پایین‌تنه (سمت راست) مواجه هستند.
ب) چربی احشایی در داخل حفره شکمی بین اندام‌های داخلی قرار دارد؛ چربی زیرجلدی در زیر پوست یافت می‌شود.

1- Omental
2- Mesentric
3- Adipocyte
4- Leptin
5- Adiponectin
6- Improved lipid profiles

اسیدهای چرب و سیتوکین‌های التهابی که از بافت چربی احشایی آزاد می‌شوند، توسط کبد برداشت می‌شوند. این مواد ممکن است باعث مقاومت به انسولین (ر.ک به صفحهٔ ۵۴۲) و افزایش تولید تری‌آسیل گلیسرول‌ها (TAG) شوند؛ تری‌آسیل گلیسرول‌ها ترکیباتی هستند که به شکل ذرات لیپوپروتئینی با چگالی بسیار پایین (VLDL) از کبد ترشح می‌شوند و باعث ایجاد هیپرتری گلیسریدمی[1] می‌شوند (ر.ک به صفحهٔ ۵۵۷). برعکس، اسیدهای چرب آزاد از ذخایر چربی زیرجلدی بدن وارد گردش عمومی می‌شوند و پس از آن می‌توانند در عضله اکسید شوند؛ بنابراین با غلظت کمتری به کبد دسترسی پیدا می‌کنند.

د. اندازه و تعداد سلول‌های چربی

D. Size and number of fat cells

هنگامی که تری‌آسیل گلیسرول‌ها (TAG) ذخیره می‌شوند، آدیپوسیت‌ها می‌توانند به طور متوسط تا دو الی سه برابر حجم عادی خود بزرگ شوند (شکل ۳-۲۶). با این حال، توانایی بزرگ‌شدن سلول چربی محدود است. در شرایط بیش تغذیه‌ای[2] طولانی مدت، سلول‌های پیش‌ساز آدیپوسیت در بافت چربی جهت تکثیر و تمایز به سلول‌های چربی بالغ تحریک می‌شوند که پیامدش افزایش تعداد آدیپوسیت‌ها است. بنابراین، اغلب چاقی‌ها به دلیل تلفیقی از افزایش حجم سلول (هیپرتروفی) و تعداد سلول (هیپرپلازی) ایجاد می‌شوند. بافت چربی نیز همانند بافت‌های دیگر، به طور پیوسته دستخوش تغییرات می‌گردد. برخلاف تصورات گذشته، اکنون می‌دانیم که آدیپوسیت‌ها می‌توانند بمیرند ولی هنوز مشخص نیست که این فرآیند با چه سرعتی رخ می‌دهد؛ برخی مطالعات برآورد می‌کنند که عمر متوسط یک آدیپوسیت ۱۰ سال است.

افراد چاق می‌توانند تا پنج برابر تعداد عادی، سلول‌های چربی داشته باشند. اگر کالری مازاد نتواند در بافت چربی ذخیره شود، اسیدهای چرب اضافی به داخل بافت‌های دیگر مثل عضله و کبد سرازیر می‌شوند. مقدار این چربی به اصطلاح "نابجا[3]" با مقاومت به انسولین ارتباط زیادی دارد. با کاهش وزن در یک فرد چاق، اندازه سلول‌های چربی کاهش می‌یابد ولی معمولاً تعداد سلول‌های چربی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. بنابراین چربی مورد نیاز بدن از طریق کاهش اندازه سلول چربی تا زیر حد نرمال، تأمین می‌شود. سلول‌های کوچک چربی در انباشته‌سازی مجدد چربی نقش زیادی دارند که این امر ممکن است باعث افزایش اشتها و وزن گردد.

1- Hypertriglyceridemia
2- Over-nutrition
3- Ectopic

III. BODY WEIGHT REGULATION تنظیم وزن بدن



شکل ۳-۲۶

تغییرات هیپرتروفی و هیپرپلازی تصور می‌شود که در چاقی حاد و بیش از حد اتفاق می‌افتد.

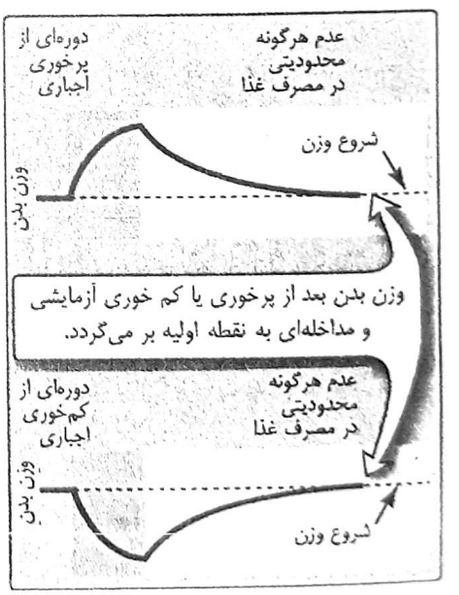
وزن بدن اکثر افراد در طول زمان نسبتاً ثابت است. این مشاهده یادآور این فرضیه است که هر فردی از نظر بیولوژیکی یک وزن از پیش تعیین شده دارد، بدن سعی می‌کند هنگامی که وزن بدن کمتر از حد از پیش تعیین شده می‌شود به ذخایر چربی بیفزاید و وقتی که وزن بدن بیشتر از حد از پیش تعیین شده می‌شود از ذخایر چربی بکاهد. برای مثال، با کاهش وزن، اشتها زیاد و مصرف انرژی کم می‌شود. در حالی که با تغذیه بیش از حد، اشتها کاهش می‌یابد و مصرف انرژی ممکن است کمی افزایش یابد (شکل ۴-۲۶). با این وجود یک الگوی دقیق از پیش تعریف شده نمی‌تواند علت این که بعضی افراد بعد از یک دورهٔ پرخوری نمی‌توانند به وزن اولیه خود باز گردند یا همه گیری کنونی چاقی را توضیح دهد. این موضوع نشان می‌دهد که عوامل محیطی (دسترسی به غذا و ورزش) نقطه ثابت از پیش تعریف شدهٔ وزن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. وزن بدن به جای این که غیرقابل تغییر و ثابت باشد، به نظر می‌رسد حول یک نقطه ثابت تغییر می‌کند که این نشان‌دهنده این موضوع است که بین عوامل محیطی که مصرف غذا و انرژی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و عوامل بیولوژیکی که وزن بدن را تنظیم می‌کند، یک تعادل برقرار است.

الف. نقش ژنتیک در چاقی

A. Genetic contributions to obesity

امروزه مشخص شده است که ژنتیک نقش زیادی در تعیین وزن بدن دارد. اهمیت ژنتیک به عنوان یک عامل تعیین‌کننده در چاقی در یک مطالعه نشان داده شده است؛ در این مطالعه مشاهده شد که کودکانی که به فرزندخواندگی پذیرفته می‌شوند معمولاً دارای وزنی هستند که بیشتر با ژنتیک آن‌ها در ارتباط است تا با والدینی که آن‌ها را به عنوان فرزندخوانده پذیرفته‌اند. به علاوه، دوقلوهای همسان چه با هم و چه جدا از هم رشد یابند، BMI بسیار نزدیکی خواهند داشت (شکل ۵-۲۶) و BMI آن‌ها نسبت به دوقلوهای غیرهمسان یا دو تخمی شباهت بیشتری با هم دارد.

۱. جهش‌ها (Mutations): به ندرت جهش‌های تک ژنی می‌توانند باعث چاقی در انسان شوند. جهش‌های ژن مربوط به هورمون لپتین یا گیرنده‌اش در آدیپوسیت منجر به پرخوری[1] (افزایش اشتها و مصرف غذا) و چاقی غول پیکری می‌شود (شکل ۶-۲۶) که این موضوع بر اهمیت سیستم هورمون لپتین در تنظیم وزن بدن انسان دلالت دارد (بخش ۴). اغلب افراد چاق دارای میزان بالایی از هورمون لپتین هستند اما به نظر می‌رسد که نسبت به تأثیرات این هورمون در تنظیم اشتها مقاوم باشند.



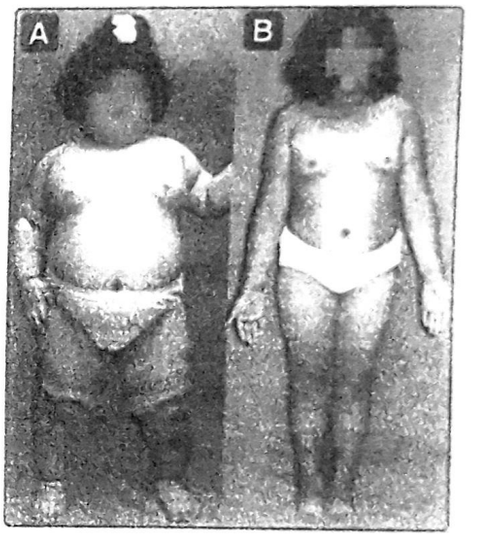
شکل ۴-۲۶

تغییرات وزن پس از دوره‌هایی از پرخوری یا کم خوری به دنبال تغذیه بدون محدودیت ادامه پیدا می‌کند.

1- Hyperphagia



شکل ۵-۲۶
دوقلوهای همسان با وزن مجموع ۱۳۰۰ پوند. به شباهت شکل بدن آن‌ها دقت کنید.



شکل ۶-۲۶
الف) بیماری با کمبود هورمون لپتین پیش از شروع درمان در سن ۵ سالگی. ب) بیمار در سن ۹ سالگی پس از ۴۸ ماه درمان با تزریق زیرجلدی لپتین نوترکیب

ب. نقش محیط و رفتار
B. Environmental and behavioral contributions

همه‌گیری چاقی که در طول دهه اخیر اتفاق افتاده است، نمی‌تواند به سادگی با تغییرات عوامل ژنتیکی توضیح داده شود چرا که این عوامل در طول این دوره زمانی کوتاه ثابت بوده‌اند. واضح است که عوامل محیطی از قبیل دسترسی سریع به غذاهای لذیذ و پرانرژی، در افزایش شیوع چاقی نقش دارند. به علاوه سبک زندگی بی‌تحرک که با تماشای تلویزیون، خودروها، استفاده از رایانه و وسایل تسهیل‌کنندهٔ امور در محیط کار و خانه گسترش می‌یابد باعث کاهش فعالیت فیزیکی و زیادشدن استعداد افزایش وزن می‌گردد. عادات غذایی از قبیل خوردن تنقلات[1]، مقدار غذا، تنوع غذاهای مصرفی، سلیقه‌های غذایی شخصی فرد و همچنین تعداد افرادی که فرد در جمع آنان غذا می‌خورد، مصرف غذا را تحت تأثیر قرار می‌دهند. لازم به ذکر است که حتی در این محیط یکسان، بسیاری از افراد چاق نمی‌شوند. به نظر می‌رسد که استعداد چاقی حداقل تا اندازه‌ای با تعامل بین ژن‌های هر فرد با محیط اطرافش قابل توضیح باشد و می‌تواند تحت تأثیر عوامل اضافی دیگری مثل کم یا بیش تغذیه‌ای مادر قرار گیرد. سیستم‌های تنظیم‌کنندهٔ بدن احتمالاً تحت تأثیر این عوامل چربی بدن را در سطحی بالاتر یا پایین‌تر حفظ می‌کنند.

IV. مولکول‌هایی که بر چاقی تأثیر می‌گذارند
IV. MOLECULES THAT INFLUENCE OBESTIY

علت چاقی می‌تواند در یک بیان ساده و فریب‌آمیز از قانون اول ترمودینامیک خلاصه شود: چاقی وقتی ایجاد می‌شود که دریافت انرژی بیش از مصرف انرژی باشد. با این حال، مکانیسمی که علت این عدم تعادل است ناشی از یک تعامل پیچیده بین عوامل بیوشیمیایی، عصبی، محیطی و فیزیولوژیکی است. مسیرهای اولیهٔ عصبی و هورمورال که اشتها، مصرف انرژی و وزن بدن را تنظیم می‌کنند با سیستم‌هایی که مصرف کوتاه مدت غذا (وعده به وعده) و پیام‌های[2] بلند مدت (روز به روز، هفته به هفته، سال به سال) تنظیم وزن بدن را کنترل می‌کنند، در تعامل است (شکل ۷-۲۶).

الف. پیام‌های بلندمدت
A. Long-term signals

۱. لپتین (Leptin): لپتین یک هورمون مترشحه از آدیپوسیت است که متناسب با اندازه ذخایر چربی ترشح می‌شود، هنگامی که کالری کمتری نسبت به آن چه نیاز داریم دریافت کنیم، چربی بدن کاهش می‌یابد و تولید لپتین از سلول چربی کم می‌شود. بدن با کاهش دادن مصرف انرژی (کاهش فعالیت) و افزایش اشتها سازگاری پیدا می‌کند که نتیجه آن

1- Snack
2- Signals

پایان دادن به چرخه پس‌نوردی[1] (بازخورد) است که وزن بدن را تنظیم می‌کند. متأسفانه، در بسیاری از افراد، سیستم هورمون لپتین در جلوگیری از کاهش وزن بهتر از جلوگیری از افزایش وزن عمل می‌کند. اگر چه یک وعده غذایی یا پرخوری، لپتین را افزایش می‌دهد و این اصولاً بایستی اشتها را کم کند و مانع از دریافت بیش از حد کالری شود، ولی عوامل دیگری که اشتها را تحریک می‌کنند ظاهراً می‌توانند بر سیستم هورمون لپتین در بسیاری از افراد غلبه کنند.

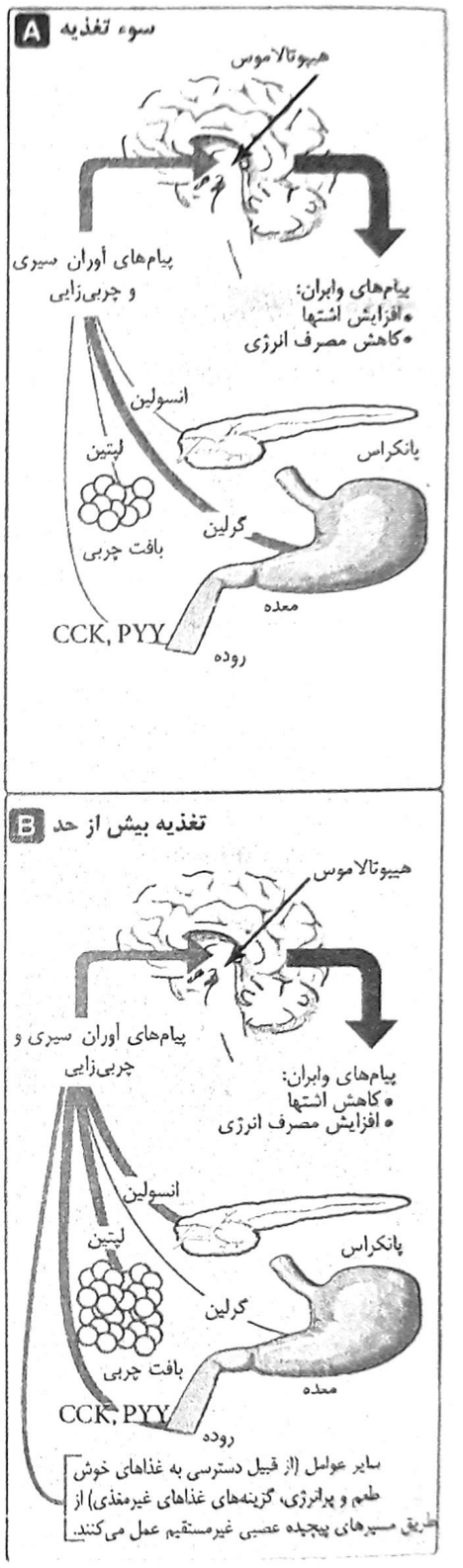
۲. انسولین (Insulin): افراد چاق دچار هیپرانسولینمی[2] (افزایش انسولین خون) نیز هستند. انسولین مانند لپتین جهت کاهش اشتها بر روی نورون‌های هیپوتالاموسی اثر می‌گذارد.

B. Short-term signals ب. پیام‌های کوتاه مدت

پیام‌های کوتاه مدت دستگاه معدی – روده‌ای که گرسنگی و سیری را تنظیم می‌کنند، بر اندازه و تعداد وعده‌های غذایی در طول یک دوره زمانی از چند دقیقه تا چند ساعت تأثیر می‌گذارند. در صورت عدم مصرف غذا (بین وعده‌ها) معده گرلین[3] را که یک هورمون اُرکسیژنیک[4] (اشتهاآور) است، تولید می‌کند که باعث احساس گرسنگی می‌شود. هنگام مصرف یک وعده غذایی، در همان حین که غذا خورده می‌شود، هورمون‌های روده‌ای از جمله کوله‌سیستوکینین (CCK) و پپتید YY (PYY) از طریق تأثیر بر تخلیه معده و پیام‌های عصبی که به سمت هیپوتالاموس می‌روند، باعث ایجاد احساس سیری می‌شوند و بدین ترتیب مصرف غذا پایان می‌یابد. در داخل هیپوتالاموس، نوروپپتیدهایی از قبیل NPY و هورمون تحریک‌کننده آلفا ملانوسیت (α-MSH) و ناقل‌های عصبی مثل سروتونین و دوپامین در تنظیم گرسنگی و سیری اهمیت دارند. پیام‌های بلند مدت و کوتاه مدت در تعامل با هم هستند، همانند هورمون لپتین که می‌تواند بر حساسیت نورون‌های هیپوتالاموس به پیام‌های کوتاه مدت مثل CCK اثر بگذارد. بنابراین، حلقه‌های تنظیمی فراوان و پیچیده‌ای وجود دارد که اندازه و تعداد وعده‌های غذایی را متناسب با وضعیت ذخایر چربی بدن کنترل می‌کند.

V. تغییرات متابولیسمی که در چاقی مشاهده می‌شود.
V. METABOLIC CHANGES OBSERVED IN OBESITY

تأثیرات متابولیسمی اولیه چاقی شامل دیس‌لیپیدمی[5] (اختلال لیپیدها و



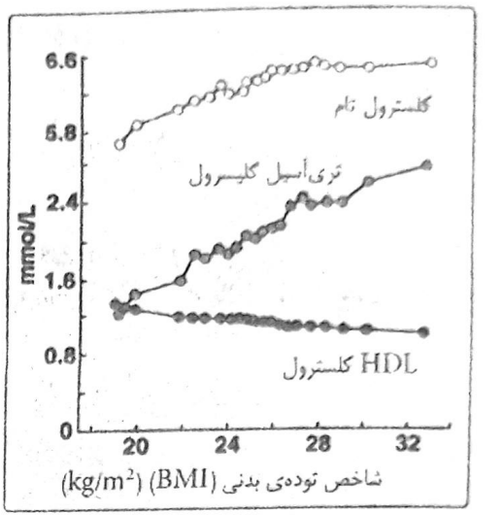
شکل ۷-۲۶
برخی از پیام‌هایی که اشتها و سیری را تحت تأثیر قرار می‌دهند. CCK = کوله‌سیستوکینین، PYY = پپتید YY

1- Feedback loop
2- Hyperinsulinemia
3- Ghrelin
4- Orexigenic
5- Dyslipidemia

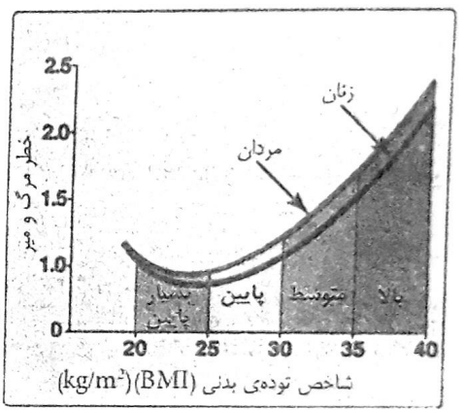
لیپوپروتئین‌های خون)، عدم تحمل گلوکز (افزایش گلوکز خون[1] که به عنوان دیابت طبقه‌بندی می‌شود، ر.ک به صفحهٔ ۵۳۶) و مقاومت به انسولین می‌باشد که عمدتاً در کبد، عضله و بافت چربی بروز می‌کند. این ناهنجاری‌های متابولیسمی ناشی از پیغام‌های مولکولی هستند که از توده رشد یافته آدیپوسیت‌ها منشأ می‌گیرند.

A. Metabolic syndrome الف. سندرم متابولیک

چاقی شکمی با دسته‌ای از ناهنجاری‌های متابولیسمی در ارتباط است که از آن به عنوان سندرم متابولیک یاد می‌شود و شامل عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی، دیس‌لیپیدمی یا اختلال در لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون (لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و کاهش تری‌آسیل گلیسرول افزایش می‌یابد) و فشارخون بالا می‌باشد (شکل ۸-۲۶). سندرم متابولیک همچنین با حالتی از التهاب مزمن سیستمی که منجر به بیماری‌زایی مقاومت به انسولین و تصلب شرایین[2] می‌شود، در ارتباط است. در چاقی، مقادیر کم هورمون آدیپونکتین مترشحه از آدیپوسیت که به طور عادی التهاب را کاهش می‌دهد و بافت‌ها مخصوصاً کبد را نسبت به انسولین حساس می‌کند، احتمالاً باعث ایجاد سندرم متابولیک و در نتیجه خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی می‌شود.



شکل ۸-۲۶
شاخص توده بدنی و تغییرات لیپیدهای خون.



شکل ۹-۲۶
شاخص توده بدنی و خطر نسبی مرگ.

VI. OBESITY AND HEALTH VI. چاقی و سلامتی

چاقی با افزایش احتمال خطر مرگ ارتباط دارد (شکل ۹-۲۶) و برای تعدادی از بیماری‌های مزمن از جمله دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی، بعضی سرطان‌ها، سنگ‌های صفراوی، آرتریت، نقرس و قطع موقت تنفس در خواب یک عامل خطر است. رابطه بین چاقی و بیماری‌های مربوطه در افراد کم‌تر از ۵۵ سال قوی‌تر است. بعد از ۷۴ سالگی، دیگر رابطه‌ای بین BMI بالا و مرگ و میر وجود ندارد. کاهش وزن در افراد چاق باعث کاهش فشارخون، تری‌آسیل گلیسرول‌های پلاسما و سطح قند خون می‌شود و مقدار HDL نیز افزایش می‌یابد.

VII. WEIGHT REDUCTION VII. کاهش وزن

کاهش وزن می‌تواند به کاهش عوارض چاقی از جمله دیابت و فشارخون بالا کمک کند. برای کاهش وزن، فرد چاق باید دریافت انرژی[3] را کاهش دهد یا این

1- Hyperglycemia
2- Atherosclerosis
3- Energy intake

که مصرف انرژی[1] را افزایش دهد؛ اگر چه به نظر می‌رسد که کاهش دادن دریافت انرژی بیشتر موجب کاهش وزن می‌شود. معمولاً یک دستورالعمل برای کاهش وزن ترکیبی از تغییر رژیم غذایی، افزایش فعالیت فیزیکی و اصلاح عادات غذایی است که می‌تواند شامل یادگیری تغذیه درست و برنامه‌ریزی وعده‌های غذایی، ثبت و کنترل مصرف غذا در دفاتر ثبت آن، اصلاح عواملی که موجب پرخوری می‌شود و آموختن عواملی که باعث سیری می‌شود، باشد. پس از این که وزن کم می‌شود، حفظ وزن فرآیند جداگانه‌ای است که به هوشیاری و مراقبت نیاز دارد، به طوری که بسیاری از افرادی که دست از تلاش‌هایشان برای کاهش وزن بر می‌دارند، دوباره وزنشان افزایش می‌یابد.

الف. فعالیت فیزیکی A. Physical activity

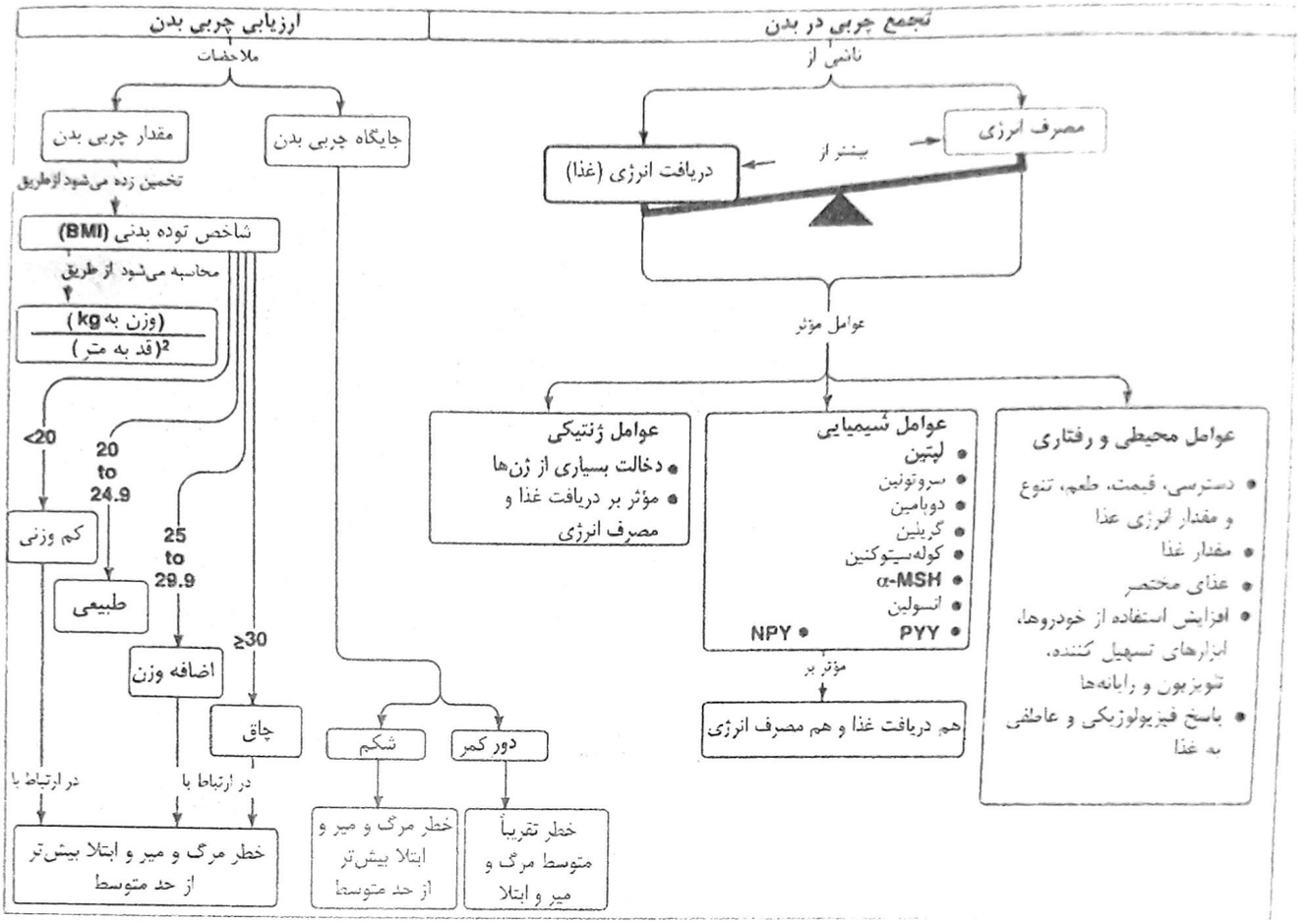
افزایش فعالیت فیزیکی می‌تواند موجب کمبود انرژی شود، اگر چه همراه بودن ورزش با یک رژیم کم کالری ممکن است در آغاز منجر به کاهش وزن بیشتر نشود، ولی ورزش جزء ضروری برنامه‌های مربوط به کاهش وزن است. به علاوه، فعالیت فیزیکی سلامتی سیستم قلبی - ریوی را افزایش می‌دهد و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را مستقل از کاهش وزن کاهش می‌دهد. افرادی که محدودیت کالری[2] و ورزش را با رویکرد درمانی با هم ادغام می‌کنند، انتظار می‌رود که ۱۰-۵٪ وزن اولیه بدن خود را طی یک دوره ۴ الی ۶ ماهه کم کنند. مطالعات نشان می‌دهد که افرادی که برنامهٔ ورزشی خود را ادامه می‌دهند پس از کاهش وزن اولیه دوباره وزن کم می‌کنند.

ب. محدودیت کالری B. Caloric restriction

رژیم گرفتن معمول ترین شیوه عملی برای کنترل وزن است. به دلیل این که ۱ پوند بافت چربی معادل تقریباً ۳۵۰۰Kcal است، می‌توان تأثیر محدودیت کالری را بر روی کاهش بافت چربی برآورد کرد. کاهش وزن از طریق رژیم‌های محدودکنندهٔ کالری عمدتاً به دریافت انرژی بستگی دارد (نه ترکیب غذایی). محدودیت کالری در بلند مدت برای بسیاری از افراد مؤثر نیست. بیش از ۹۰٪ افرادی که سعی در کاهش وزن دارند، وقتی که مداخله تغذیه‌ای موقتاً متوقف می‌شود، وزنی را که کم کرده بودند، دوباره به دست می‌آورند. با این حال دانستن این موضوع حائز اهمیت است که اگر چه تعداد کمی از افراد با استفاده از درمان به وزن دلخواه خود می‌رسند ولی کاهش ۱۰٪ وزن بدن طی یک دوره ۶ ماهه فشارخون و میزان چربی را در اغلب اوقات کاهش می‌دهد و کنترل دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. بنابراین منافع سلامتی ناشی از کاهش وزن نسبتاً کم به خود بیمار می‌رسد.

1- Energy expenditure

2- Caloric restriction



نقشه مفاهیم کلیدی چاقی.

C. Pharmacologic treatment ج. درمان دارویی

تعدادی داروی کاهنده وزن در حال حاضر توسط مدیریت غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای استفاده بزرگسالان با BMI ۳۰ یا بیشتر مورد تأیید قرار گرفته است، تأثیرات این داروها بر کاهش وزن کم است و احتمال افزایش دوباره وزن پس از پایان دارودرمانی زیاد است.

D. Surgical treatment د. درمان جراحی

بای‌پس معدی[1] و جراحی‌های محدودکننده[2] برای کاهش وزن افراد خیلی چاق مؤثر است. اگر چه مکانیسم‌هایی که وجود دارند خیلی شناخته شده نیستند ولی این نوع عمل‌های جراحی کنترل قند خون را در افراد دیابتی بهتر می‌کند.

1- Gastric bypass
2- Restriction surgeries

VIII. CHAPTER SUMMARY

VIII. خلاصه فصل

چاقی (تجمع چربی اضافی در بدن) هنگامی ایجاد می‌شود که دریافت انرژی بیش از مصرف انرژی باشد. چاقی در کشورهای صنعتی به علت کاهش مصرف روزانه انرژی (کاهش سوخت انرژی در اثر کم تحرکی) و افزایش دریافت انرژی به علت افزایش دسترسی به غذاهای لذید و ارزان رو به افزایش است. تعیین **شاخص توده بدنی (BMI)** ساده است و با چربی بدن ارتباط زیادی دارد. تقریباً دو سوم بزرگسالان آمریکایی **اضافه وزن** دارند ($BMI \geq 25 kg/m^2$) و بیش از ۳۰٪ **چاق** هستند ($BMI > 30 kg/m^2$). توزیع تشریحی چربی بدن تأثیر زیادی بر خطرات تهدیدکننده سلامتی مربوطه دارد. چربی مازاد موجود در ناحیه **مرکزی شکمی** با افزایش خطر فشارخون بالا، مقاومت به انسولین، دیابت، دیس‌لیپیدمی و بیماری عروق قلبی همراه است. وزن یک فرد توسط عوامل ژنتیکی و محیطی تعیین می‌شود. **اشتها** تحت تأثیر **پیام‌های آوران** - پیام‌های عصبی، هورمون‌های در حال گردش و متابولیت‌ها - قرار می‌گیرد که توسط **هیپوتالاموس** دریافت و ترکیب می‌شوند. این پیام‌های مختلف آزادسازی پپتیدهای هیپوتالاموسی را تحریک می‌کنند و پیام‌های عصبی وابران را فعال می‌کند. **چاقی با افزایش خطر مرگ** همراه است و یک عامل خطر برای تعدادی از بیماری‌های مزمن محسوب می‌شود. **کاهش وزن** موفق با تعادل انرژی منفی یا به عبارت دیگر با **کاهش دریافت کالری** حاصل می‌شود. تقریباً همه رژیم‌هایی که گروه‌های خاصی از غذاها یا درشت مغذی‌ها را محدود می‌کنند، باعث کاهش وزن کوتاه مدت می‌شوند. حفظ بلند مدت کاهش وزن دشوار است. **درمان دارویی** موجب کاهش اندک در دریافت غذا می‌شود. **روش‌های جراحی** که جهت محدودکردن دریافت غذا طراحی شده‌اند، یک گزینه برای افراد خیلی چاقی است که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده‌اند.

Study Questions

سؤالات درسی

تنها پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۲۶-۱. زن چهل ساله‌ای که قد وی پنج اینچ و یک فوت (۱۵۵cm) است و وزنش صد و هشتاد و هشت پوند (۸۵/۵kg) است به دنبال توصیه‌ای برای کاهش وزن است. اندازهٔ دور کمرش ۴۱ اینچ و اندازهٔ دور لگنش ۳۹ اینچ است. معاینه فیزیکی و داده‌های آزمایشگاهی خون وی، همگی در محدوده طبیعی بودند. تنها فرزند ۱۴ ساله، خواهر و والدین وی اضافه وزن دارند. بیمار به خاطر می‌آورد که در سراسر دوران کودکی و نوجوانی چاق بوده است. طی پانزده سال اخیر وی هفت بار رژیم گرفته است که دوره زمانی هر کدام از دو هفته تا سه ماه بوده است و سبب کاهش وزن به میزان ۵ تا ۲۵ پوند شده است. پس از قطع هر رژیم وزنش دوباره افزایش یافته است و به ۱۸۵ تا ۱۹۰ پوند رسیده است. کدام یک از عبارت‌های زیر این بیمار را بهتر توصیف می‌کند؟

پاسخ صحیح = ب. نسبت دور کمر به دور لگن (۴۱ به ۳۹) وی برابر ۱/۰۵ است. چاقی سیبی شکل به صورت نسبت دور کمر به دور لگن بیشتر از ۰/۸ در زنان و بیشتر از ۱ در مردان تعریف می‌شود. بنابراین وی دارای الگوی توزیع سیبی شکل چربی است که معمولاً در مردان بیشتر دیده می‌شود. در مقایسه با سایر زنان هم وزنی که الگوی توزیع چربی مردانه دارند، وجود بافت چربی احشایی یا داخل شکمی افزایش یافته، وی را در معرض خطر بالاتر ابتلا به دیابت، فشارخون بالا، دیس‌لیپیدمی و بیماری عروق قلبی قرار می‌دهد. BMI محاسبه شده نشان می‌دهد که بیمار چاق است. افرادی که دچار چاقی قابل توجه هستند و سابقه چاقی آن‌ها به دوران کودکی باز می‌گردد، دارای ذخایر چربی هستند که از تعداد زیادی آدیپوسیت تشکیل شده است که هر یک پر از تری‌آسیل گلیسرول است. سطح لپتین پلاسما در افراد چاق معمولا نسبت به توده چربی آن‌ها طبیعی است

الف) وی اضافه وزن دارد.

ب) وی الگوی توزیع "سیبی" شکل چربی را نشان می‌دهد.

ج) تعداد سلول‌های بافت چربی او تقریباً با تعداد سلول‌های چربی در یک فرد با وزن طبیعی برابر است، ولی سلول‌های بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) او بزرگ‌تر هستند.

د) انتظار می‌رود که میزان لپتین موجود در گردش خون وی کمتر از حد طبیعی باشد.

ه) انتظار می‌رود که میزان تری‌آسیل گلیسرول (TAG) موجود در گردش خون وی کمتر از حد طبیعی می‌باشد.

که این مسئله نشانگر این است که مقاومت به لپتین در چاقی انسانی بروز می‌کند (نه کمبود لپتین). افزایش میزان اسیدهای چرب در گردش خون از شاخص‌های چاقی است. این اسیدهای چرب به کبد منتقل می‌شوند و در آن جا به تری‌آسیل گلیسرول (TAG) و کلسترول تبدیل می‌شوند. تری‌آسیل گلیسرول و کلسترول اضافی به شکل VLDL آزاد می‌شود که سبب افزایش میزان تری‌آسیل گلیسرول سرم می‌گردد.

۲۶-۲. BMI بیمار مذکور در سؤال ۱-۲۶ را محاسبه کنید.

وزن (kg) / قد (m^2) = ۸۵/۵ / $(۱/۵۵)^2$ = ۳۵/۶kg/m^2 = BMI

۲۷

تغذیه

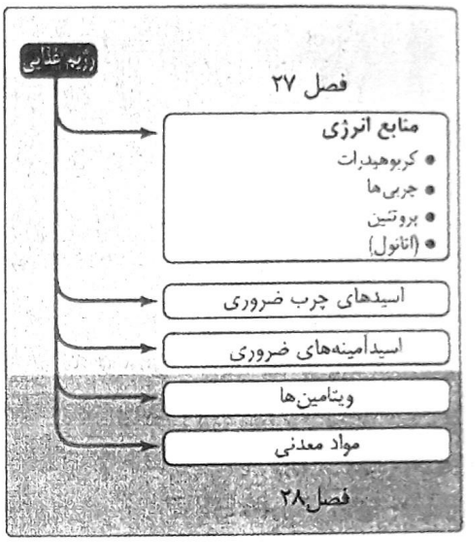
Nutrition

حسین منتخب یگانه

I. نظر اجمالی

I. OVERVIEW

مواد مغذی از اجزاء تشکیل‌دهنده ضروری غذایی برای حفظ عملکرد طبیعی بدن محسوب می‌شوند. تمام انرژی مورد نیاز بدن از سه دسته مواد مغذی تأمین می‌گردد. لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها (و در بعضی از رژیم‌های غذایی، اتانول) (شکل ۱-۲۷). (**مترجم: در تعدادی از جوامع به علت مصرف قابل توجه شده مشروبات الکلی در شبانه‌روز متابولیسم اتانول از اهمیت بالایی برخوردار است و سیروز الکلی کبد نیز شایع است**) جذب این ملکول‌های غنی از انرژی نسبت به سایر مواد مغذی روزانه بسیار بیشتر است. بنابراین به این ترکیبات درشت مغذی[1] گفته می‌شود. این فصل بر روی نوع و مقدار درشت مغذی‌هایی که برای حفظ سلامتی مطلوب مورد نیاز بوده و در افراد بالغ از بروز بیماری‌های مزمن جلوگیری می‌کند، تمرکز دارد. مواد مغذی دیگری که در مقادیر کمتری مورد نیاز هستند، یعنی ویتامین‌ها و مواد معدنی، ریزمغذی[2] نامیده می‌شوند، که در فصل ۲۸ بحث می‌شوند.

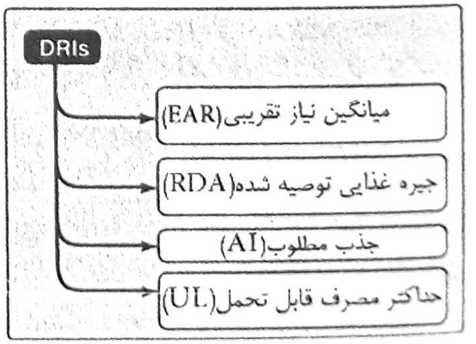


شکل ۱-۲۷
مواد مغذی ضروری حاصله از غذا [نکته: اتانول یک جزء ضروری غذایی محسوب نمی‌شود، اما ممکن است سهم قابل توجهی از کالری جذب شده روزانه بعضی افراد را فراهم کند.]

II. مصرف غذایی مرجع

II. DIETARY REFERENCE INTAKES

کمیته کارشناسان آمریکایی و کانادایی که توسط هیئت غذا و تغذیه فرهنگستان ملی علوم سازمان‌دهی شده است، میزان مصرف غذایی مرجع (DRI)[3] را گردآوری نموده‌اند، که عبارتست از مقدار مواد مغذی مورد نیازی که از بروز کمبودها جلوگیری می‌کند و سلامتی و رشد مطلوب را فراهم می‌آورد. DRI جایگزین جیره غذایی توصیه شده یا RDA[4] است. (در چاپ‌های قبل از ۱۹۴۱ از RDA استفاده می‌شده است) برخلاف RDA، DRI محدوده بالایی مصرف بعضی مواد مغذی را در نظر می‌گیرد، و نقش مواد مغذی را در سلامتی روزمره، فراتر از بیماری‌های حاصل از کمبودها لحاظ می‌کند. هم DRI و هم RDA به میانگین مصرف مواد مغذی روزانه در طولانی مدت اشاره دارند، به



شکل ۲-۲۷
بخش‌های مصرف غذایی مرجع (DRIs).

1- Macronutrient
2- Micronutrient
3- Dietary reference intakes
4- Recommended dietary allowances

این دلیل که مصرف RDA کامل برای هر روز ضروری نمی‌باشد.

الف. تعریف DRI A. Definition of the DRI

DRI شامل چهار استاندارد مرجع برای مصرف مواد مغذی است، که براساس گروه‌های سنی خاص، شرایط فیزیولوژیکی و جنسیت طراحی شده است (شکل ۲-۲۷).

۱. میانگین نیاز تقریبی (EAR) (Estimated Average Requirement): EAR، میانگین نیاز تقریبی، برای تأمین نیاز نیمی از افراد سالم در یک دوره خاص از زندگی و یک گروه جنسی است. این شاخص در تخمین میزان نیاز واقعی در گروه‌ها و افراد کاربرد دارد.

۲. جیره غذایی توصیه شده RDA (Recommended Dietary Allowance): میانگین جذب غذایی روزانه است که برای برآورد نیاز غذایی تقریباً همه افراد (۹۷ تا ۹۸ درصد) در یک دوره از زندگی و یک گروه جنسی کفایت کند. RDA میزان نیاز حداقل افراد سالم نیست، بلکه هدف آن فراهم نمودن حد ایمنی اکثریت افراد است. EAR نیز به عنوان پایه و اساس RDA است. در صورتی که انحراف معیار (SD) EAR در دست باشد و نیاز غذایی به طور طبیعی توزیع شده باشد، RDA در دو انحراف معیار بالاتر از EAR قرار می‌گیرد، یعنی: $RDA = EAR + 2SD_{EAR}$

۳. جذب مطلوب (AI) (Adequate Intake): در صورتی که مدارک علمی کافی برای محاسبه RDA یا EAR در دسترس نباشد، به جای RDA از جذب مطلوب یا AI[1] استفاده می‌شود. اساس AI، تخمین مصرف غذایی توسط یک گروه (یا چند گروه) از افراد به ظاهر سالم است که کافی فرض می‌شود. به طور مثال AI برای کودکان نورسته‌ای که تنها منبع توصیه شده غذایی برای ۶-۴ ماه نخست زندگی‌شان شیر است، عبارت است از میانگین مصرف غذایی روزانه تقریبی تأمین شده با شیر مادر، برای نوزادان کامل و سالمی که در تمام دوره منحصراً از پستان مادر تغذیه شده‌اند.

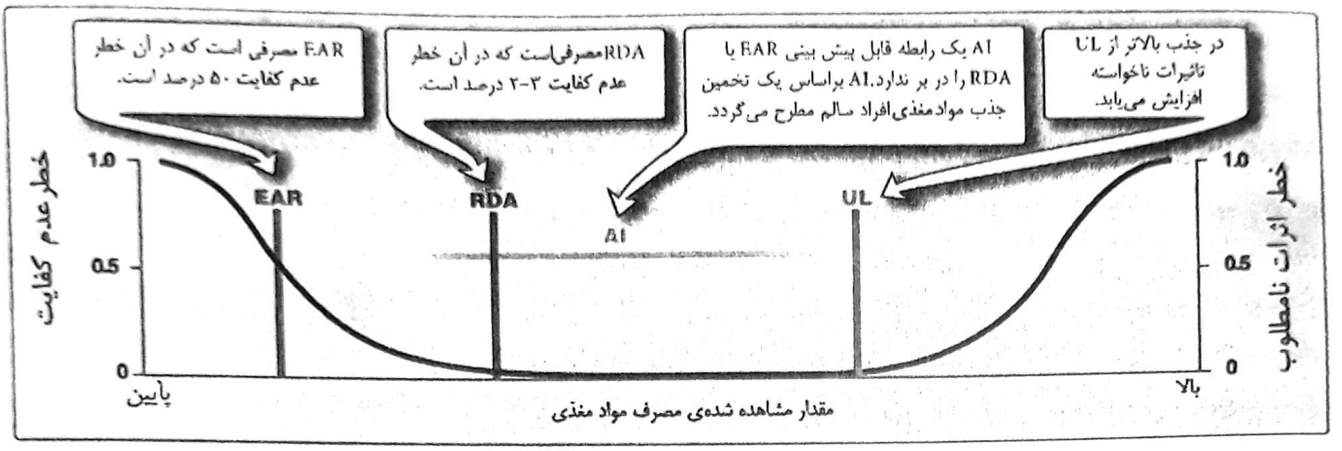
۴. حداکثر مصرف قابل تحمل (tolerable Upper Intake (UL) Level): میانگین حداکثر مصرف غذایی روزانه‌ای است که احتمال می‌رود خطری برای سلامتی اکثریت افراد در یک جمعیت معمول ندارد. در صورتی که جذب به بالاتر از UL تجاوز نماید، ممکن است خطر

ماده مغذی	EAR, RDA or AI	UL
تیامین	EAR, RDA	—
ریبوفلاوین	EAR, RDA	—
نیاسین	EAR, RDA	UL
ویتامین B_6	EAR, RDA	UL
فولات	EAR, RDA	UL
ویتامین B_{12}	EAR, RDA	—
پانتوتنیک اسید	AI	—
بیوتین	AI	—
کولین	AI	UL
ویتامین C	EAR, RDA	UL
ویتامین A	EAR, RDA	UL
ویتامین D	AI	UL
ویتامین E	EAR, RDA	UL
ویتامین K	AI	—
برون	—	UL
کلسیم	AI	UL
کرومیوم	AI	—
مس	EAR, RDA	UL
فلوراید	AI	UL
ید	EAR, RDA	UL
آهن	EAR, RDA	UL
منیزیوم	EAR, RDA	UL
منگنز	AI	UL
مولیبدنوم	EAR, RDA	UL
نیکل	—	UL
فسفر	EAR, RDA	UL
سلنیم	EAR, RDA	UL
وانادیوم	—	UL
روی	EAR, RDA	UL

شکل ۳-۲۷

مصرف غذایی مرجع ویتامین‌ها و مواد معدنی در افراد یک ساله و بالاتر. EAR = میانگین نیاز تقریبی، RDA = جیره غذایی توصیه شده AI = جذب مطلوب UL = مصرف بالایی قابل تحمل - = مقداری برای آن ثابت نشده است.

1- Adequate intake (AI)



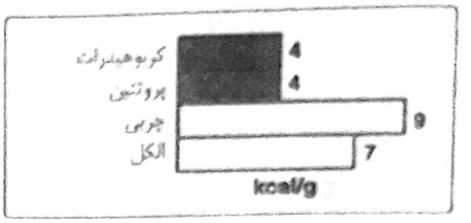
شکل ۴-۲۷

مقایسه بخش‌های مصرف غذایی مرجع. EAR= نیاز میانگین تقریبی؛ RDA= جیره غذایی توصیه شده؛ AI= مصرف مطلوب؛ UL= حداکثر مصرف قابل تحمل.

اثرات نامطلوب افزایش یابد (در حقیقت UL یک سطح مصرف توصیه شده نیست). به دلیل افزایش وجود غذاهای غنی شده و افزایش مصرف مکمل‌های غذایی، UL شاخص سودمندی است. برای بعضی از مواد مغذی، ممکن است اطلاعات کافی برای استفاده از یک UL وجود نداشته باشد.

B. Using the DRI — ب. موارد استفاده DRI

اکثر مواد مغذی واجد یک سری DRI هستند (شکل ۳-۲۷). معمولاً یک ماده مغذی دارای یک EAR و یک RDA مربوطه است. اغلب آنها براساس سن و جنس تنظیم شده‌اند، و ممکن است از فاکتورهای خاصی مثل بارداری و شیردهی در خانم‌ها تأثیرپذیرند. زمانی که برای تخمین EAR (یا RDA) اطلاعات کافی در دسترس نباشد، یک AI طراحی می‌گردد. AI به منظور تأمین نیاز تمام افراد سالم در یک گروه، توسط کارشناسان تعیین می‌شود، اما برپایه و اساس اطلاعات کمتری نسبت به EAR و RDA تنظیم شده است. جذب پایین‌تر از EAR، نیاز به اصلاح دارد زیرا احتمال کافی بودن، ۵۰٪ یا کمتر است (شکل ۴-۲۷). مصرف بین EAR و RDA احتمالاً نیاز به اصلاح دارد، چرا که احتمالاً کمتر از ۹۸ درصد کافی است، ولی مصرف در حدود RDA و بالاتر را می‌توان کافی در نظر گرفت. (مصرف بالاتر از AI را نیز می‌توان کافی در نظر گرفت) مصرف بین UL و RDA را می‌توان میزانی در نظر گرفت که اثرات مضری ندارد.



شکل ۵-۲۷
میانگین انرژی در دسترس از ترکیبات غذایی اصلی.

III. میزان نیاز انرژی در انسان
III. ENERGY REQUIREMENT IN HUMANS

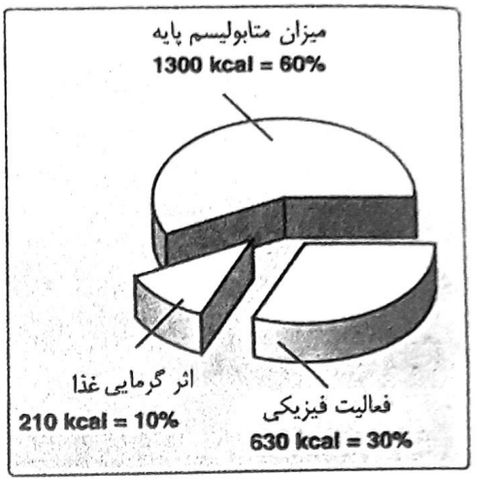
نیاز انرژی تخمینی، عبارتست از: میانگین جذب انرژی روزانه پیش‌بینی شده برای حفظ تعادل انرژی (یعنی زمانی که کالری مصرف شده با انرژی دفع شده برابر باشد) در افراد بالغ و سالم در یک سن، جنس، و قد مشخص، که البته از نظر وزن و سطح فعالیت فیزیکی در شرایط سلامتی خوبی باشند. تفاوت‌های ژنتیکی، حالات بدنی، متابولیسم و رفتاری افراد، پیش‌بینی صحیح نیازهای کالری افراد را مشکل می‌سازد. به طور مثال به منظور حفظ وزن بدنی افراد بدون تحرک، حدود ۳۰Kcal/kg در روز، بالغین با فعالیت متوسط ۳۵Kcal/kg در روز و افراد بالغ بسیار فعال ۴۰Kcal/kg در روز، کالری نیاز دارند. [نکته: میانگین نیاز غذایی روزانه برای انرژی که بر روی برچسب‌های غذایی آورده شده، ۲۵۰۰Kcal یا ۲۰۰۰ در روز است.]

الف. محتوی انرژی غذایی
A. Energy content of food

محتوی انرژی غذایی از حرارت آزاد شده در اثر سوختن کامل ماده غذایی در یک کالری سنج محاسبه می‌شود، و برحسب کیلوکالری بیان می‌گردد (Kcal یا Cal). فاکتورهای تبدیلی استاندارد برای تعیین مقدار کالری متابولیک لیپید، پروتئین و کربوهیدرات در شکل ۵-۲۷ آورده شده است. توجه داشته باشید که محتوی انرژی لیپید بیش از ۲ برابر محتوی انرژی پروتئین یا کربوهیدرات است، در حالی که محتوی انرژی اتانول در حد واسط بین محتوی انرژی لیپید و کربوهیدرات قرار دارد. [نکته: ژول، واحد انرژی است که به طور گسترده‌ای در کشورهای غیر آمریکایی استفاده می‌شود، به منظور یکسان‌سازی، بسیاری از دانشمندان، استفاده از ژول (J) را نسبت به کالری ترجیح می‌دهند]. هر کالری معادل ۴/۲J است. ۱cal = ۴/۲J و ۱cal = ۴/۲kj (۱kcal یا یک کالری غذایی) به هر حال کیلوکالری همچنان غالب بوده و در سراسر این متن از آن استفاده می‌گردد.

ب. چه مقدار انرژی در بدن مصرف می‌شود
B. How energy is used in the body

انرژی حاصله از متابولیسم درشت مغذی‌ها، برای سه فرایند وابسته به انرژی که در بدن رخ می‌دهند، مصرف می‌شود که عبارتند از: متابولیسم در حالت استراحت، اثر گرمایی غذا (که در گذشته عمل دینامیکی اختصاصی خوانده می‌شد) و فعالیت فیزیکی.



شکل ۶-۲۷
انرژی تام تقریبی مصرفی در یک زن ۲۰ ساله نامزددار، با ۱۶۵cm (۵ پا، و یا ۴ اینچ) قد و وزن ۵۰kg (۱۱۰Ib)، با یک فعالیت متوسط.

۱. میزان متابولیسم حالت استراحت (Resting metabolic rate): انرژی مصرف شده در یک فرد در حال استراحت، و بعد از جذب غذایی میزان متابولیکی استراحت (RMR)[1] نامیده می‌شود (در گذشته به جای استراحت (resting) از اصطلاح اساسی یا پایه‌ای (Basal) استفاده می‌شد. این شاخص نشان‌دهنده انرژی مورد نیاز برای انجام اعمال طبیعی بدن مثل تنفس، حفظ انسجام سلولی، جریان خون و انتقال یون است. در یک فرد بالغ RMR در حدود ۱۸۰۰Kcal برای مردان (۷۰kg) و ۱۳۰۰Kcal برای زنان (۵۰kg) است. ۷۰-۵۰ درصد انرژی مصرفی روزانه در افراد بی‌تحرک مربوط به RMR است (شکل ۶-۲۷).

۲. اثرات گرمایی غذا (Thermic effect of food): تولید گرما در طی بلع و هضم غذا، حدود ۳۰ درصد نسبت به حالت استراحت افزایش می‌یابد. این اثر، اثر گرمایی غذا یا گرمازایی القاء شده غذا نام دارد. بعد از یک دوره ۲۴ ساعته، پاسخ دمایی به جذب غذا ممکن است حدود ۱۰-۵ درصد انرژی تام مصرفی باشد.

۳. فعالیت فیزیکی (Physical activity): فعالیت عضلانی بیشترین نوسان را در انرژی مصرفی ایجاد می‌کند. مقدار انرژی مصرف شده به طول و شدت تمرین بستگی دارد. مصرف انرژی روزانه را می‌توان با ثبت دقیق نوع و زمان تمام فعالیت‌ها تخمین زد. به طور کلی، یک فرد بی‌تحرک برای تعادل انرژی، نسبت به نیاز کالری در حالت استراحت ۵۰-۳۰ درصد کالری بیشتر نیاز دارد (شکل ۶-۲۷ را ببینید)، در صورتی که یک فرد با فعالیت سنگین، ممکن است به ۱۰۰ درصد (یا بیشتر) کالری از RMR نیاز داشته باشد.

IV. دامنه توزیع قابل قبول درشت مغذی‌ها
IV. ACCEPTABLE MACRONUTRIENT DISTRIBUTION RANGES

دامنه توزیع قبول درشت مغذی‌ها (AMDR) به صورت دامنه جذب درشت مغذی خاصی تعریف می‌شود، که علی‌رغم تأمین مقدار کافی مواد مغذی ضروری، خطر بروز بیماری‌های مزمن را کاهش دهد. AMDR برای افراد بالغ ۶۵-۴۵ درصد کالری تام حاصله از کربوهیدرات، ۳۵-۲۰ درصد کالری تام حاصله از چربی، و ۳۵-۱۰ درصد کالری تام حاصله از پروتئین است (شکل ۷-۲۷). توجه نمایید که برای درشت مغذی‌ها، دامنه‌ای از جذب قابل قبول وجود

1- Resting metabolic rate
2- Acceptable macronutrient distribution ranges

دارد. خصوصیات بیولوژیکی لیپید، کربوهیدرات و پروتئین‌های غذایی در ادامه توضیح داده شده است.

درشت مغذی‌ها	دامنه (درصد انرژی)
چربی	**20–35**
اسیدهای چرب با چند پیوند غیراشباع، ۶- ω	5–10
اسیدهای چرب با چند پیوند غیراشباع، ۳- ω	0.6–1.2*
تقریبا ۱۰ درصد چربی تمام از اسیدهای چرب ۳- ω با ۶- ω تأمین می‌گردد.	
کربوهیدرات	**45–65**
● نباید کمتر از ۱۳۰g در روز باشد. (نباید بیش از ۲۵درصد کالری تمام از قندهای اضافه شده تأمین گردد)	
فیبر	
● مردان	
● زنان	
پروتئین	**10–35**

شکل ۷-۲۷

دامنه توزیع قابل قبول درشت مغذی‌ها در افراد بالغ. * مدارک روزافزونی، پیشنهاد کرده‌اند که سطح بالاتر اسیدهای چرب 3-ω باعث محافظت در برابر بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود.

V. DIETARY FATS — ۷. لیپیدهای غذائی

شیوع تعدادی از بیماری‌های مزمن به طور معنی‌داری از نوع و مقدار مواد مغذی مصرفی تأثیر می‌پذیرد (شکل ۸-۲۷). لیپیدهای غذایی عمدتاً، تأثیر شگرفی بر وقوع بیماری‌های قلبی عروقی (CHD)[1] می‌گذارند. هنوز شواهد ضعیفی دال بر ارتباط لیپید و خطر سرطان، یا چاقی وجود دارد.

> در گذشته، توصیه‌های غذایی، بر کاهش مقادیر تام لیپید و کلسترول در غذا تأکید داشتند، تحقیقات کنونی نشان داده‌اند که نوع لیپید از مقدار تام مصرفی بسیار مهم‌تر است.

الف. لیپیدهای پلاسمایی و CHD
A. Plasma lipids and CHD

کلسترول پلاسمایی ممکن است از غذا و یا بیوسنتز درون‌زاد (اندوژن) تأمین گردد. در هر دو مورد کلسترول بین بافت‌ها به صورت ترکیبی با پروتئین و فسفولیپیدها (به صورت لیپوپروتئین) انتقال می‌یابد.

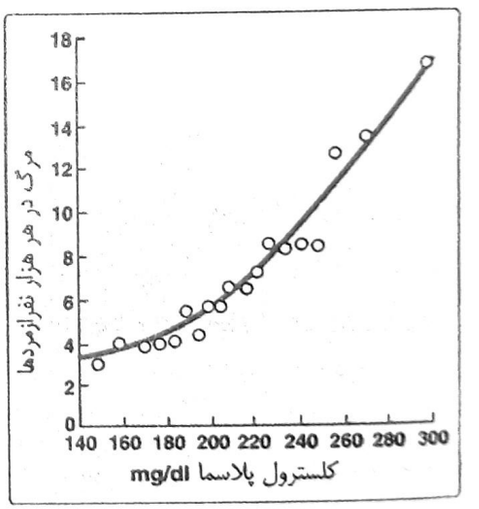
۱. لیپوپروتئین با چگالی پایین و لیپوپروتئین با چگالی بالا (Low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL): سطح کلسترول پلاسمایی به طور دقیق تنظیم نمی‌شود، اما در پاسخ به نوع غذای مصرفی تغییر می‌یابد. افزایش سطح کلسترول موجب افزایش خطر CHD می‌شود (شکل ۹-۲۷). خطر بیماری‌های قلبی عروقی به طور پیشرونده‌ای با افزایش کلسترول تام پلاسما، افزایش می‌یابد. ارتباط بسیار قوی‌تری بین سطح کلسترول LDL و بیماری قلبی وجود دارد؛ (ر.ک به صفحه ۳۷۶) برعکس افزایش سطح کلسترول HDL با کاهش خطر بیماری قلبی مرتبط شده است (ر.ک به صفحه ۳۸۱). سطح غیرطبیعی لیپیدهای پلاسمایی (دیس‌لیپیدمی) توأم با عواملی مثل: استعمال دخانیات، چاقی، شیوه زندگی کم تحرکی، مقاومت به انسولین، و سایر فاکتورهای خطر باعث افزایش خطر CHD می‌شود. افزایش سطح تری‌آسیل گلیسرول نیز، فاکتور خطری برای CHD است، اما ارتباط آن نسبت به ارتباط کلسترول LDL با CHD ضعیف‌تر است.

1- Coronary heart disease



شکل ۸-۲۷

تأثیر تغذیه بر بعضی علل رایج مرگ در آمریکا در سال ۲۰۰۰. شاخص **قرمز** عللی از مرگ را نشان می‌دهد که در آنها رژیم غذایی نقش چشمگیری ایفا می‌کند. شاخص **آبی** عللی از مرگ را نشان می‌دهد که مصرف بالای الکل در آن نقش دارد (* غذا فقط در بعضی از سرطان‌ها نقش ایفا می‌کند).



شکل ۹-۲۷

ارتباط میزان مرگ حاصله از بیماری‌های قلبی عروقی با غلظت کلسترول پلاسمایی. [توجه: اطلاعات از یک مطالعه ۶ ساله بر روی مردها که میزان مرگ با سن تنظیم شده است، حاصل گردید.]

۲. تأثیرات سودمند کاهش کلسترول پلاسما (Beneficial effect of lowering plasma cholesterol): ارزیابی‌های بالینی ثابت نموده‌اند که درمان دارویی یا تغذیه‌ای هیپرکلسترولمی (افزایش کلسترول خون) در کاهش LDL، افزایش HDL و کاهش خطر بیماری‌های عروقی مؤثر است. تغییرات غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین‌ها، که در جیره غذایی ایجاد می‌شود نسبتاً کم است (به طور کلی حدود ۲۰-۱۰ درصد) در حالی که درمان با داروهای استاتین غلظت کلسترول پلاسمایی را به اندازه ۶۰-۳۰ درصد کاهش می‌دهد (ر.ک به صفحه ۳۶۰).

ب. لیپید غذایی و لیپیدهای پلاسمایی

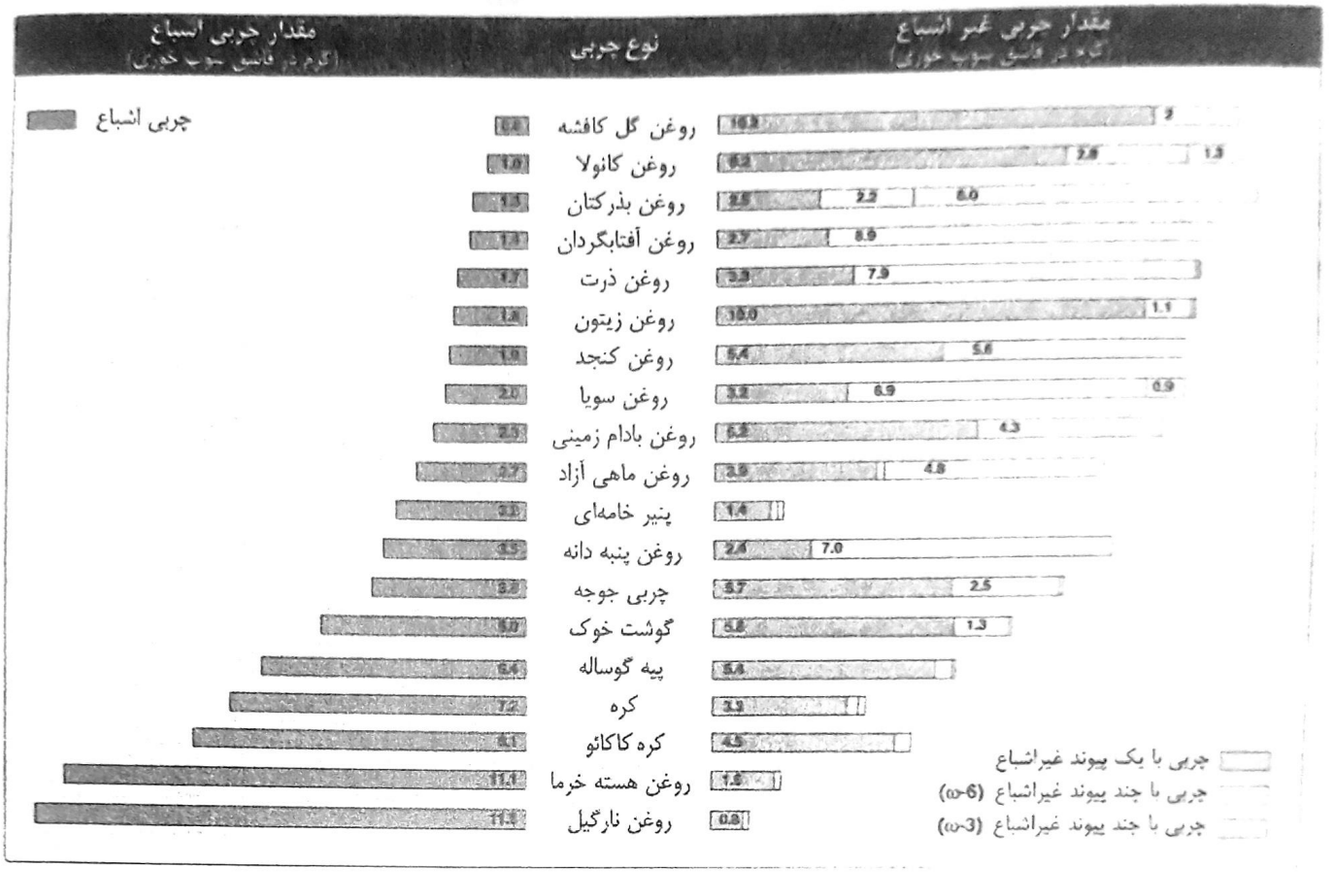
B. Dietary fats and plasma lipids

از نظر کمیت، تری‌آسیل گلیسرول[1] مهم‌ترین لیپید غذایی است. تأثیر تری‌آسیل گلیسرول بر روی لیپیدهای خون، توسط ماهیت شیمیایی اسیدهای چرب تشکیل‌دهنده آنها تعیین می‌شود. حضور یا عدم حضور و همچنین تعداد پیوند دوگانه (اشباع نسبت به غیراشباع با یک پیوند دوگانه یا غیراشباع با چند پیوند دوگانه) موقعیت پیوند دوگانه (ω-3 نسبت به ω-6) و آرایش فضایی سیس نسبت به ترانس (در اسیدهای چرب غیراشباع)، مهم‌ترین ویژگی‌های ساختاری هستند که بر روی لیپیدهای خون تأثیر می‌گذارند.

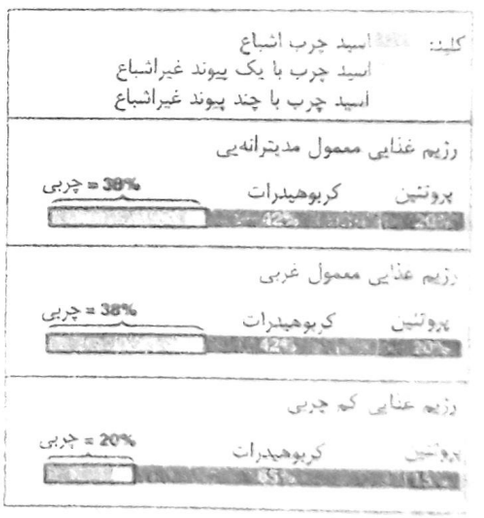
۱. لیپیدهای اشباع (Saturated fat): تری آسیل گلیسرول‌هایی که زنجیره‌های هیدروکربنی اسیدهای چرب آنها هیچ پیوند دوگانه‌ای ندارد، به عنوان چربی اشباع شناخته می‌شوند. مصرف چربی‌های اشباع ارتباط مستقیمی با افزایش سطح کلسترول تام پلاسما و کلسترول LDL داشته و خطر ابتلا به CHD را افزایش می‌دهد. منبع اصلی اسیدهای چرب اشباع، فرآورده‌های گوشتی و لبنی و بعضی روغن‌های گیاهی مثل روغن نارگیل و روغن نخل خرما (منبع اصلی چربی در آسیا و آمریکای لاتین و نه در ایالات متحده، شکل ۱۰-۲۷) است. اکثر کارشناسان به شدت محدودکردن مصرف چربی اشباع را توصیه می‌کنند.

اسیدهای چرب اشباع با طول زنجیر ۱۴ (اسید میریستیک) و ۱۶ (اسید پالمیتیک) کربن بیشترین تأثیر را بر افزایش کلسترول سرم دارند. اسید استئاریک (۱۸ کربنه، که در بسیاری از غذاها مثل شکلات وجود دارد) تأثیر اندکی بر روی کلسترول خون دارد.

1- Triacylglycerols (TG)



احزا و ترکیبات لیپیدهای معمول غذایی.



ن ترکیبات غذاهای معمول مدیترانه‌ای، غربی و کم‌چربی

۲. چربی‌های با یک پیوند غیراشباع (Monounsaturated fats):

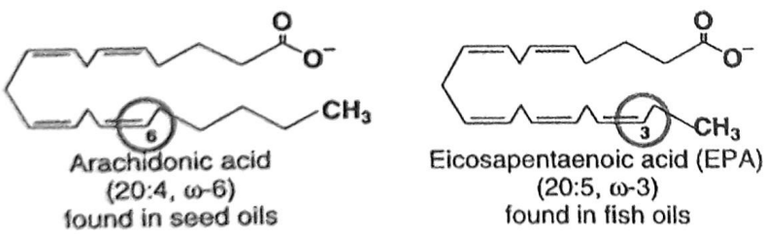
تری آسیل گلیسرول‌هایی که عمدتاً حاوی اسیدهای چرب با یک پیوند دوگانه هستند، چربی‌های با یک پیوند غیراشباع[1] نامیده می‌شوند. به طور کلی اسیدهای چرب غیراشباع از سبزیجات و ماهی‌ها حاصل می‌شوند. در صورت جایگزینی اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه در غذا به جای اسیدهای چرب اشباع، هم‌کلسترول تام پلاسما و هم‌کلسترول LDL کاهش می‌یابد، اما سطح HDL یا تغییری نمی‌کند و یا افزایش پیدا می‌کند. این توانایی چربی‌های با یک پیوند غیراشباع در جهت اصلاح سطح لیپوپروتئین‌های پلاسمایی، تا حدودی ممکن است با مشاهده فرهنگ‌های مدیترانه‌ای که غذاهای آنها غنی از روغن زیتون (سرشار از اسید چرب با یک پیوند غیراشباع اولئیک) است و همچنین وقوع کم CHD را نشان می‌دهد، توضیح داده شوند.

1- Monounsaturated fat

■ **غـــذای مـــدیترانـــه‌ای (The Mediterranean diet):** غـذای مدیترانه‌ای نمونه‌ای از غذاهای غنی از اسیدهای چرب با یک پیوند غیراشباع یا MUFA[1] (از روغن زیتون) و اسیدهای چرب ω-3 (از روغن ماهی و بعضی خشکبارها) ولی با مقادیر کم چربی‌های اشباع است. به طور مثال شکل ۱۱-۲۷ ترکیب غذای مـدیترانـه‌ای را در مقایسه با یک غذای غربی (همانند آن چه در ایالات متحده مصرف می‌شود) و یک غذای معمول با چربی پایین نشان می‌دهد. غذای مدیترانه‌ای حاوی غذای تازه دریایی بـه هـمراه مـقادیری اجـزای گیاهی، مقدار کمی گوشت قرمز و روغن زیتون به عنوان منبع اصلی چربی است. غذای مـدیترانـه‌ای مـوجب کـاهش کـلسترول تـام و کلسترول LDL (اما تغییر اندک در کلسترول HDL) در مقایسه با غذای غربی معمول که مقادیر بالاتری چربی اشباع دارند، می‌شود. همچنین تغییری در تری‌آسیل گلیسرول ایجاد نمی‌کنند.

۳. چربی‌های با چند پیوند دوگانه (Polyunsaturated fats): تری آسیل گلیسرول‌های حاوی اسیدهای چرب با بیش از یک پیوند دوگانه را شامل می‌شوند. موقعیت پیوندهای دوگانه اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه (PUFA)[2] بر روی بیماری‌های عروقی تأثیر به سزایی دارد.

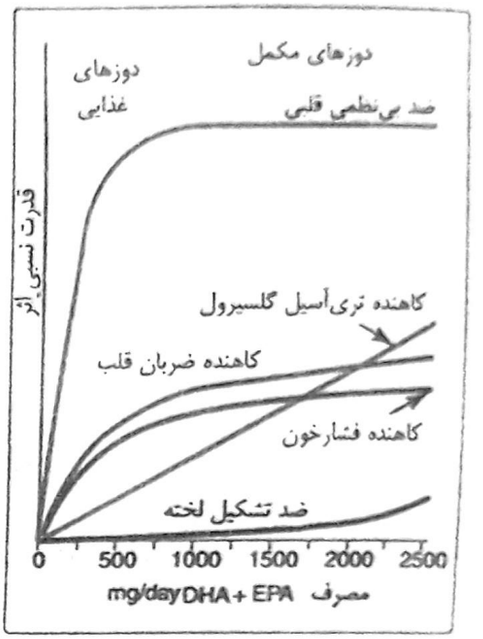
■ **اسیدهای چرب ω-6 (ω-6 Fatty acids):** اسیدهای چرب بلند زنجیره و PUFA هستند، که اولین پیوند دوگانه از موقعیت پـیوند ششم از سمت انتهای متیل مولکول اسید چرب، آغاز می‌شود:



[نکته: این اسیدهای چرب n-6 هم نامیده می‌شود (ر.ک. به صفحه ۳۰۰)] مصرف چربی‌های PUFA (ω-6) (عمدتاً لینولئیک اسـید، 18:2 (9, 12)، که از روغن سبزیجات حاصل می‌شوند، (در صورت جایگزینی با چربی‌های اشباع)، باعث کـاهش کـلسترول پـلاسما خواهد شد. سطح LDL کـاهش مـی‌یابد امـا HDL کـه اثـرات محافظتی در برابر CHD دارد نیز کاهش می‌یابد. فایده مؤثر کاهش LDL بـه عـلت کـاهش HDL فـقط مـقداری نـاخوشایند است.

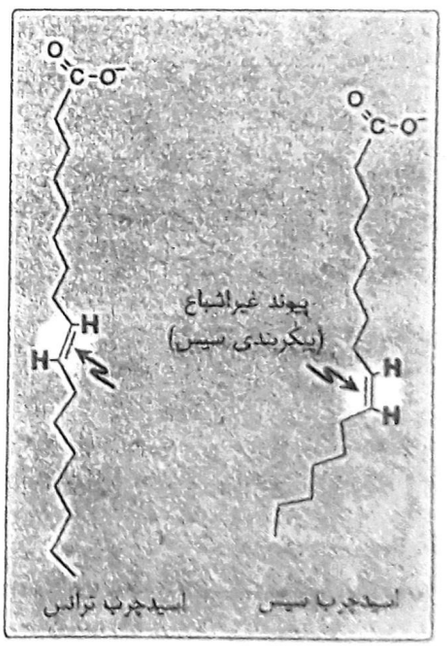
1- Monounsaturated fatty acids
2- Polyunsaturated fats

خشکبار، اوکادو، زیتون، سویا و انواع روغن‌ها مثل کنجد، تخم کتان و روغن غلات منابع رایج این اسیدهای چرب هستند (شکل ۱۰-۲۷ را ببینید). اسید لینولئیک و همچنین اسید آلفا - لینولنیک (18:3(9, 12, 15) که یک اسید چرب ω-3 است (پایین را ببینید)، جزء اسیدهای چرب ضروری می‌باشند، که برای سیالیت غشاء و سنتز ایکوزانوئیدها (ر.ک به صفحه ۳۴۴) مورد نیاز هستند. [نکته: مشخصه کمبود اسید چرب ضروری، درماتیت خشک، ریزش مو و تأخیر در التیام زخم‌های عمیق است] حداقل ۵ درصد کالری (AI) از اسید لینولئیک تأمین می‌گردد. حداکثر ۱۰ درصد از کالری تام را لینولئیک اسید می‌تواند تأمین کند، و دلیل آن این است که احتمالاً اکسیداسیون این اسیدهای چرب غیراشباع، موجب تولید محصولات مضر شود.



شکل ۱۲-۲۷
پاسخ اثرات فیزیولوژیک مصرف دوزهای مختلف روغن ماهی.

- **اسیدهای چرب ω-3 (ω-3 Fatty acids)**: اسیدهای چرب بلند زنجیری (PUFA) هستند که اولین پیوند دوگانه آنها از موقعیت سومین پیوند انتهای متیل شروع می‌شود. اسیدهای چرب غیراشباع ω-3 باعث کاهش بی‌نظمی‌های قلبی، کاهش تری‌آسیل گلیسرول سرم، کاهش تشکیل لخته، کاهش فشارخون و مخصوصاً کاهش خطر مرگ و میر ناشی از اختلالات قلب و عروق (شکل ۱۲-۲۷) می‌گردد، اما این اسیدهای چرب، تأثیر اندکی بر روی سطح کلسترول LDL یا HDL دارند. اسیدهای چرب غیراشباع ω-3 به خصوص اسید آلفا لینولنیک اسید (18:3) (9, 12, 15) در گیاهان یافت می‌شوند. دامنه قابل قبول آلفالینولئیک اسید ۱/۲-۰/۶ از کالری تام است. روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب ω-3 (دوکوزاهگزانوئیک[1] (DHA) و ایکوزاپنتانوئیک[2] (EPA) است. مصرف دو بار در هفته ماهی (مانند ماهی سالمون) توصیه می‌گردد [نکته: اسید چرب بلند زنجیره (PUFA) ω-3 به منظور تکامل مغز در جیره غذایی کودکان گنجانیده شده است].

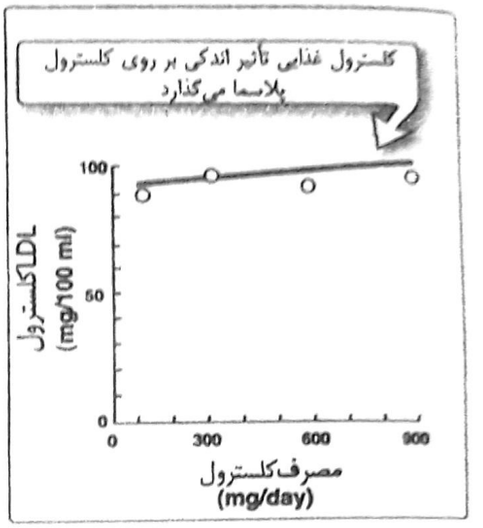


شکل ۱۳-۲۷
ساختمان اسیدهای چرب سیس و ترانس.

۴. **اسیدهای چرب ترانس (Trans fatty acids)**: از لحاظ شیمیایی اسیدهای چرب ترانس (شکل ۱۳-۲۷) به عنوان اسیدهای چرب غیراشباع تقسیم‌بندی می‌شوند، با این تفاوت که در بدن بیشتر رفتاری مشابه اسیدهای چرب اشباع نشان می‌دهند، یعنی باعث افزایش LDL (بدون تغییر HDL) شده و خطر ابتلا به CHD را افزایش می‌دهند. اسیدهای چرب ترانس به طور طبیعی در گیاهان تشکیل نمی‌شوند، بلکه در مقادیر کم در حیوانات به وجود می‌آیند. به طور کلی اسیدهای

1- Docosahemeoic acid
2- Ecosapentaenoic acid

چرب ترانس در طی هیدروژناسیون روغن‌های مایع گیاهی (به طور مثال در تهیه مارگارین و روغن گیاهی که به طور نسبی هیدروژن‌دار شده است)، تشکیل می‌شوند. اسیدهای چرب ترانس جزء اصلی بسیاری از محصولات پخته شده تجاری مثل کیک و کلوچه، و اکثر غذاهای شدیداً سرخ شده را تشکیل می‌دهند. بسیاری از تولیدکننده‌ها در محصولات خود تغییراتی ایجاد کرده‌اند که عاری از این اسید چرب باشد، که از سال ۲۰۰۶ در آمریکا شروع شد، و انجمن دارو و غذا الزام کرد که باید مقدار اسید چرب ترانس به صورت برچسب مشخص گردد. به طور مثال شهرداری شهر نیویورک، استفاده از اسید چرب ترانس در رستوران‌ها را ممنوع کرد.



شکل ۱۴-۲۷
پاسخ غلظت‌های LDL پلاسما به افزایش مصرف کلسترول غذایی.

۵. کلسترول غذایی (dietary cholesterol): کلسترول فقط در فرآورده‌های حیوانی یافت می‌شود. تأثیر کلسترول غذایی بر کلسترول پلاسما (شکل ۱۴-۲۷) نسبت به مقدار و نوع اسیدهای چرب مصرفی اهمیت کمتری دارد.

ج. سایر عوامل تغذیه‌ای مؤثر بر CHD

C. Other dietary factors affecting CHD

به دلیل وجود ارتباط مثبت بین مصرف متوسط الکل و غلظت HDL مصرف متوسط الکل (به طور مثال دو بار نوشیدن در روز)، باعث کاهش خطر CHD می‌شود. با این وجود، به دلیل خطرات سوء استفاده از الکل، کارشناسان سلامتی، افزایش مصرف الکل را به بیماران توصیه نمی‌کنند. علاوه بر اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی و عروقی که از الکل موجود در شراب قرمز ناشی می‌گردد، ترکیباتی دیگری نیز در شراب قرمز اثرات سودمند دارند، به طور مثال ترکیبات فنلی موجود در آن از اکسیداسیون لیپوپروتئین جلوگیری می‌نماید. (ر.ک به صفحه ۳۷۸) [نکته: شیره انگور و کشمش نیز حاوی این آنتی‌اکسیدان‌ها هستند] در شکل ۱۵-۲۷ تأثیرات چربی‌های غذایی خلاصه شده است.

VI. کربوهیدرات غذایی

VI. DIETARY CARBOHYDRATES

نقش اصلی کربوهیدرات غذایی تأمین انرژی است. اگر چه جذب کالری در ایالات متحده افزایش متوسطی را از سال ۱۹۷۱ نشان داده و وقوع چاقی به طور چشمگیری افزایش یافته است، (ر.ک به صفحهٔ ۵۵۱) در طی این دوره، مصرف کربوهیدرات به طور عمده‌ای افزایش یافته، که این شواهدی دال بر وجود ارتباط چاقی با مصرف کربوهیدرات است. در هر حال، چاقی به نحوه زندگی بدون

نوع چربی	اثرات متابولیکی	اثرات محافظتی در برابر بیماری‌ها
اسید چرب ترانس	↑ LDL و ↓ HDL	↑ وقوع بیماری قلبی عروقی
اسید چرب اشباع	↑ LDL، اثرات خفیف بر روی HDL	↑ وقوع بیماری قلبی عروقی (احتمالاً) افزایش خطر سرطان پروستات و روده بزرگ
اسید چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه	↓ LDL و ↓ HDL	↓ وقوع بیماری قلبی عروقی
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (ω-6)	↓ LDL و ↓ HDL، تولید اسید آراشیدونیک که پیش‌ساز مهم لکوتری ان‌ها و پروستا گلندین‌هاست.	↑ وقوع بیماری قلبی عروقی
اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (ω-3)	اثر خفیف بر روی LDL و نیز HDL، سرکوب بی‌نظمی‌های قلبی، کاهش تری آسیل گلیسرول سرم، کاهش تمایل ایجاد لخته، کاهش فشارخون	↓ وقوع بیماری قلبی عروقی ↓ خطر مرگ قلبی ناگهانی

شکل ۱۵-۲۷
اثرات چربی‌های غذایی.

فعالیت، و مصرف غذاهای غنی از کالری در مقادیر زیاد مرتبط است (کربوهیدرات‌ها بالقوه چاق‌کننده نیستند).

الف. طبقه‌بندی کربوهیدرات‌ها
A. Classification of carbohydrates

کربوهیدرات‌های موجود در غذاها به صورت منوساکارید و دی‌ساکارید (قندهای ساده) یا پلی‌ساکارید (قندهای مرکب) و یا فیبر تقسیم‌بندی می‌شوند.

۱. منوساکاریدها (Monosaccharides): گلوکز و فروکتوز منوساکاریدهای اصلی موجود در غذا هستند. گلوگز در میوه‌ها، ذرت شیرین، شیره غلات، و عسل فراوان است. فروکتوز آزاد، به همراه سوکروز و گلوکز آزاد در میوه‌ها و عسل یافت می‌گردد.

- **شیره غلات غنی از فروکتوز (High fructose corn syrup):** شیره غلات غنی از فروکتوز (HFCS)[1] شیره غلاتی هستند، که متحمل پردازش آنزیمی شده و گلوکز آنها به فروکتوز تبدیل، و سپس با شیره خالص غلات (گلوکز ۱۰۰٪) ترکیب گردیده و شیرینی قابل توجهی حاصل می‌کنند. در ایالات متحده، HFCS ۵۵ (حاوی ۵۵ درصد فروکتوز و ۴۲ درصد گلوکز) عمدتاً به عنوان جایگزینی برای سوکروز در نوشیدنی‌هایی مثل نوشیدنی‌های شیرین با HFCS ۴۲ به کار رفته در غذاهای فرآوری شده، استفاده می‌شود. ترکیب و

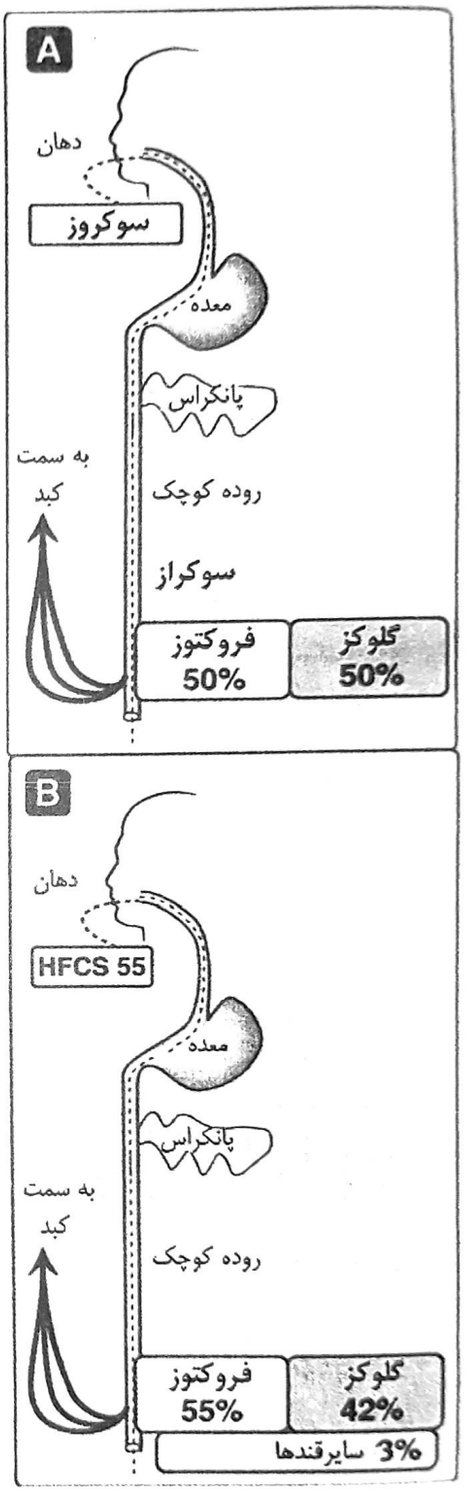
1- High-fructose corn syrups

متابولیسم HFCS و سوکروز مشابه است، تفاوت عمده این است که HFCS به صورت ترکیبی از منوساکاریدها (شکل ۱۶-۲۷) جذب می‌شوند. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که تفاوت قابل توجهی بین سوکروز و HFCS، چه در گلوکز بعد از غذا و چه در پاسخ به انسولین وجود ندارد.

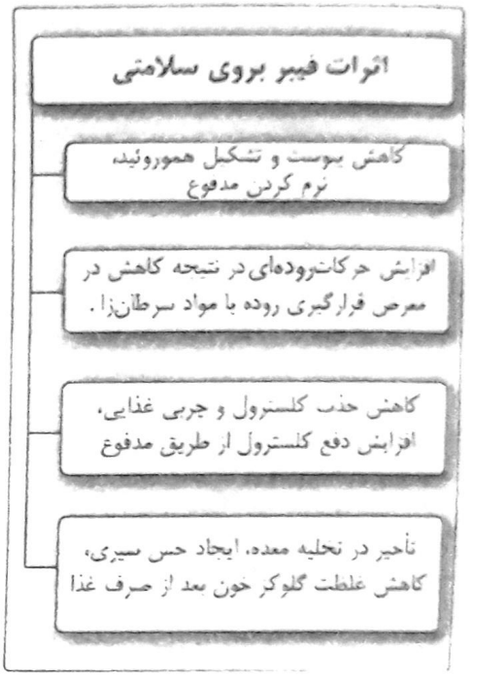
۲. دی‌ساکاریدها (Disaccharides): سوکروز (گلوکز +فروکتوز)، لاکتوز (گلوکز + گالاکتوز) و مالتوز (گلوکز +گلوکز) فراوان‌ترین دی‌ساکاریدها هستند. سوکروز قند معمول معرفی بوده و در شیره قند و شیره افرا فراوان است. لاکتوز قند عمده موجود در شیر است. مالتوز فرآورده هضم آنزیمی پلی‌ساکاریدهاست؛ همچنین در مقادیر بالایی در مشروبات الکلی و آبجو وجود دارد، اصطلاح قند به منوساکاریدها و دی‌ساکاریدها مربوط می‌شود. قندهای افزودنی، قندها و شیره‌هایی هستند که طی فرآیندهای آماده‌سازی غذاها به آنها اضافه می‌شوند.

۳. پلی‌ساکاریدها (Polysaccharides): کربوهیدرات‌های مرکب پلی‌ساکاریدهایی هستند، (اغلب پلی‌مر دی‌گلوکز) که مزه شیرین ندارند. نشاسته مثالی از یک کربوهیدرات مرکب است که به وفور در گیاهان یافت می‌گردد. منبع عمده آنها عبارتند از: گندم و سایر حبوبات، سیب زمینی، نخود فرنگی و لوبیای خشک و سبزیجات.

۴. فیبر (Fiber): فیبر غذایی به صورت کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم و لیگنین (یک پلی‌مر مرکب از زیر واحدهای فنیل‌پروپانوئید) موجود در گیاهان سالم تعریف می‌گردد. اصطلاحات متعددی برای توصیف چنین گروه‌های پیچیده‌ای از ترکیبات استفاده می‌شوند. به طور مثال فیبرهای مفید (کارآمد)، فیبرهای صنعتی، یا جدا شده و استخراج شده‌ای هستند که برای سلامتی سودمند هستند. فیبر تام مجموع فیبر غذایی و فیبر مفید (کارآمد) است. فیبرهای محلول جزء قابل خوردن گیاهان هستند، که به هضم و جذب در روده کوچک انسان مقاوم بوده، اما به طور کامل یا جزئی در روده بزرگ به اسیدهای چرب زنجیر کوتاه تخمیر می‌شوند. فیبرهای نامحلول به طور سالم و بدون تغییر از مجاری گوارشی عبور می‌کند. فیبر غذایی انرژی کمی تولید می‌کند، اما دارای چندین اثر مفید است. اولاً باعث افزایش حجم غذا می‌شود (شکل ۱۷-۲۷) (فیبرها می‌توانند ۱۵-۱۰ برابر وزن خود آب جذب کنند) و با هدایت آب به لومن روده، موجب افزایش حرکات روده می‌شوند. فیبرهای محلول تخلیه گوارشی را به تأخیر انداخته و می‌تواند موجب احساس سیری شوند؛ این تأخیر در تخلیه، موجب کاهش پیک گلوکز خون بعد از وعده غذایی نیز



شکل ۱۶-۲۷
هضم HFCS 55 یا سوکروز موجب جذب گلوکز، علاوه بر فروکتوز می‌شود.

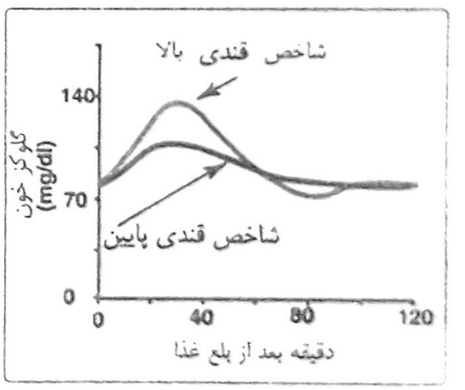


شکل ۱۷-۲۷
اثرات فیبرهای غذایی.

می‌شود. در ثانی مصرف فیبرهای محلول، از طریق افزایش دفع صفراوی و همچنین اختلال در بازجذب اسید صفراوی، باعث کاهش سطح LDLکلسترول می‌شود. به طور مثال غذاهای غنی از فیبر محلول سبوس جو (۵۰-۲۵ گرم در روز) موجب کاهش خفیف (ولی مهم) خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود. این پیامد از طریق کاهش کلسترول تام و LDLکلسترول انجام می‌پذیرد. همچنین غذاهای غنی از فیبر خطر یبوست[1]، خونریزی در اثر بواسیر[2] و اختلال دستگاه گوارش به همراه پیدایش تعدادی کیست‌های فرعی در روده[3] را کاهش می‌دهند. میزان جذب روزانه توصیه شده (AI) برای زنان ۲۵ گرم در روز، و مردان ۳۸ گرم در روز است. اما، هنوز اکثر غذاهای امریکایی فیبر بسیار کمتری دارند (حدود ۱۵ گرم در روز).

ب. گلوکز خون و کربوهیدرات غذایی
B. Dietary carbohydrate and blood glucose

بعضی از غذاهای حاوی کربوهیدرات، موجب افزایش سریعی در غلظت گلوکز می‌شوند، که متعاقب آن غلظت گلوکز خون سریعاً کاهش می‌یابد، در صورتی که انواع دیگر غذاهای حاوی کربوهیدرات موجب افزایش تدریجی و متعاقباً کاهش تدریجی غلظت گلوکز می‌شوند (در پاسخ به غلظت‌های قند خون تفاوت‌هایی وجود دارد). شاخص قندی (GI)[4] این تفاوت‌ها را در طی دوره زمانی بعد از مصرف غذا تعیین مقدار می‌کند. (شکل ۱۸-۲۷) شاخص قندی به صورت قسمت پایینی منحنی گلوکز خون بعد از مصرف یک وعده غذایی غنی از کربوهیدرات، در مقایسه با ناحیه پایینی منحنی گلوکز خون بعد از یک وعده غذایی، حاوی مقادیر مشابه (۵۰g) کربوهیدرات به صورت گلوکز یا نان سفید تعریف می‌شود. اهمیت بالینی شاخص قندی بحث برانگیز است. غذاهای با شاخص قندی پایین ایجاد حس سیری در طی دوره زمانی طولانی‌تر نموده و ممکن است در ایجاد محدودیت دریافت کالری سودمند باشند. [نکته: این که چه مقدار از یک غذای معمول موجب افزایش گلوکز خون می‌شود، به بار قندی (GL)[5] مربوط می‌شود، به طور مثال: هویج می‌تواند GI بالا و GL پایین داشته باشد.]



شکل ۱۸-۲۷
غلظت‌های گلوکز خون متعاقب مصرف غذاهای با شاخص قندی پایین یا بالا.

بسیاری از کارشناسان ادعا می‌کنند که محتوی بالای فیبر و مواد مغذی مثل مقادیر موجود در حبوبات کامل، میوه‌ها و سبزیجات، هدایت‌گر بهتری نسبت به شاخص قندی برای انتخاب کربوهیدرات‌های غذایی است.

1- Constipation
2- Hemorrhoids
3- Diverticudosis
4- Glycemic index
5- Glycemic load

منبع	حجم PDCAAS
پروتئین‌های حیوانی	
تخم‌مرغ	۱/۰۰
پروتئین شیر	۱/۰۰
گوشت گاو، طیور	۰/۹۲-۰/۸۲
ماهی	
ژلاتین	۰/۰۸
پروتئین‌های گیاهی	
پروتئین سویا	۱/۰۰
لوبیای قرمز	۰/۶۸
نان گندم کامل	۰/۴۰

شکل ۱۹-۲۷
کیفیت نسبی بعضی از پروتئین‌های غذایی معمول.

ج. میزان نیاز به کربوهیدرات
C. Requirements for carbohydrate

از آنجایی که اسکلت کربنی اکثر اسیدهای آمینه قابل تبدیل به گلوکز است، کربوهیدرات‌ها ماده مغذی ضروری محسوب نمی‌شوند. (ر.ک به صفحه ۴۲۰) هر چند عدم وجود کربوهیدرات غذایی منجر به تولید اجسام کتونی (ر.ک به صفحه ۴۲۱) و همچنین تجزیه پروتئین‌هایی می‌شود که اسید آمینه‌های تشکیل‌دهنده آنها اسکلت کربنی مورد نیاز گلوکونئوژنز را تأمین می‌کند (ر.ک به صفحه ۲۰۷) RDA کربوهیدرات برای افراد بالغ و کودکان بسته به مقدار گلوکز مصرف شده توسط بافت‌های وابسته به قند (مثل مغز و گلبول‌های قرمز) ۱۳۰ گرم در روز است. هر چند این سطح مصرف، برای این که نیاز انرژی را تأمین نماید معمولاً بیشتر است. بالغین لازم است ۶۵-۴۵ درصد کالری تام خود را از کربوهیدرات به دست آورند. از آنجایی که قند ممکن است جایگزین مواد مغذی موجود در غذاها شود، توصیه می‌گردد، قند افزودنی از ۲۵ درصد انرژی تام بیشتر نباشد، چرا که ممکن است منجر به کمبود ریزمغذی‌های خاص شود.

د. قندهای ساده و بیماری
D. Simple sugars and disease

شواهد مستقیمی مبنی بر مضربودن مصرف قندهای ساده وجود ندارد. برخلاف عقاید قدیمی، غذاهای غنی از سوکروز منجر به دیابت یا هیپوگلیسمی نمی‌شود. همچنین برخلاف عقاید عامه مردم، کربوهیدرات‌ها ذاتاً چاق‌کننده نیستند. این ترکیبات ۴Kcal/g (هم اندازه پروتئین و کمتر از نصف انرژی حاصله از چربی، شکل ۵-۲۷ را ببینید) انرژی تولید نموده و فقط در صورتی که در مقادیر بالاتر از نیاز بدن مصرف شوند، موجب سنتز چربی می‌شوند. هر چند ارتباطی بین مصرف سوکروز و پوسیدگی دندان (مخصوصاً در صورت عدم تیمار با فلورئور) وجود دارد.

VII. پروتئین غذایی
VII. DIETARY PROTEIN

پروتئین به خودی خود برای انسان ضروری نیست. اما پروتئین‌های غذایی تأمین‌کننده اسید آمینه‌های ضروری هستند. (شکل ۲-۲۰ ر.ک به صفحهٔ ۴۲۱) ۹ تا از ۲۰ اسید آمینه برای سنتز پروتئین‌های بدن ضروری‌اند (یعنی این اسیدهای آمینه در انسان قابل سنتز نمی‌باشند).

الف. کیفیت پروتئین‌ها
A. Quality of proteins

کیفیت یک پروتئین غذایی، میزان توانایی آن پروتئین برای تأمین اسیدهای آمینه ضروری مورد نیاز جهت حفظ و پایداری بافت است. اکثر نمایندگان دولت‌ها معیار قابلیت جذب اصلاح شده اسید آمینه پروتئین

(PDCAAS)[1] را به عنوان استانداردی اتخاذ نموده‌اند، که توسط آن کیفیت پروتئین را ارزیابی می‌کنند. PDCAAS براساس پروفایل اسیدهای آمینه ضروری و قابلیت هضم پروتئین است. بالاترین حد این استاندارد ۱/۰۰ می‌باشد. این معیار اسید آمینه، روشی را برای تعادل جذب پروتئین‌های کیفیت پایین با پروتئین‌های غذایی کیفیت بالا فراهم می‌آورد.

۱. پروتئین‌های با منبع حیوانی (Proteins from animal sources): پروتئین‌های با منشأ حیوانی (گوشت گاو، طیور، شیر و ماهی) به دلیل این که حاوی همه اسید آمینه‌های ضروری پیش‌ساز پروتئین‌ها (مشابه با مقدار اسیدهای آمینه مورد نیاز سنتز پروتئین‌های بافت انسانی) هستند، کیفیت بالایی دارند (شکل ۱۹-۲۷). [نکته: ژلاتین تهیه شده از کلاژن حیوانی یک استثناء است؛ این ترکیب ارزش بیولوژیک کمی دارد و دلیل آن این است که از نظر بعضی از اسیدهای آمینه ضروری فقیر است]

۲. پروتئین‌های با منشأ گیاهی (Proteins from plant sources): پروتئین‌های گندم، غلات، برنج و لوبیا نسبت به پروتئین‌های حیوانی از کیفیت پایین‌تری برخوردار هستند. هرچند پروتئین‌های به دست آمده از منابع گیاهی مختلف ممکن است به طریقی با یکدیگر ترکیب شوند، که ارزش غذایی معادل پروتئین حیوانی پیدا کنند. به طور مثال گندم (غنی از متیونین، ولی عاری از لیزین) را می‌توان با لوبیای قرمز (غنی از لیزین و فقیر از نظر میتونین) ترکیب نمود، و یک فرآورده بیولوژیک با ارزشی بهتر به دست آورد. بنابراین تغذیه با غذاهای واجد انواع اسیدهای آمینه در طی یک روز، منجر به حصول یک ترکیب غذایی با ارزش زیستی (بیولوژیک) بالاتر نسبت به هر جزء پروتئینی به صورت مجزا می‌گردد (شکل ۲۰-۲۷). [نکته: پروتئین‌های حیوانی نیز می‌توانند تکمیل کننده ارزش بیولوژیک پروتئین‌های گیاهی باشند.]

ب. تعادل ازت B. Nitrogen balance

تعادل ازت[2] زمانی رخ می‌دهد که مقدار نیتروژن مصرف شده، معادل نیتروژن دفع شده در ادرار، عرق و مدفوع باشد. اکثر افراد سالم و بالغ به طور طبیعی در وضعیت تعادل ازت قرار دارند.

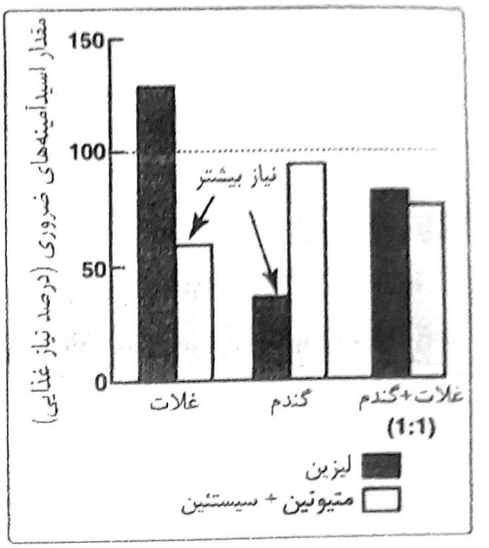
۱. تعادل مثبت ازت (Positive nitrogen balance): زمانی که

1- Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score

2- Nitrogen balance

جذب نیتروژن از نیتروژن دفع شده فراتر باشد، تعادل مثبت ازت، رخ می‌دهد. این حالت در شرایطی که رشد بافت صورت می‌پذیرد، مثل دوران کودکی، بارداری، و یا در طی بهبودی از یک بیماری تحلیل رونده مشاهده می‌گردد.

۲. تعادل منفی ازت (Negative nitrogen balance): زمانی که دفع نیتروژن بیش از جذب آن باشد، تعادل منفی ازت برقرار می‌شود. این حالت در شرایطی مثل پروتئین غذایی ناکافی، کمبود اسید آمینه‌های ضروری، یا طی استرس‌های فیزیولوژیکی مثل جراحت، سوختگی‌ها، بیماری یا جراحی‌ها دیده می‌شود.



شکل ۲۰-۲۷

ترکیب دو پروتئین ناقص، که از نظر فقر اسیدهای آمینه مکمل یکدیگر بوده و در اثر ترکیب با هم، مخلوطی با ارزش زیستی بالاتر ایجاد می‌کنند.

ج. نیاز پروتئینی در انسان

C. Requirement for protein in humans

مقدار پروتئین غذایی مورد نیاز در غذا با توجه به ارزش بیولوژیک آنها متغیر است. هر چه نسبت پروتئین حیوانی موجود در غذا بیشتر باشد، پروتئین کمتری مورد نیاز است. RDA پروتئین، برای پروتئین‌های باارزش زیستی (بیولوژیک) ترکیبی معادل ۰/۸g/kg وزن بدن برای افراد بالغ، یا حدود ۵۶g پروتئین برای یک فرد ۷۰کیلوگرمی محاسبه می‌شود. افرادی که به صورت منظم و سنگین ورزش می‌کنند، برای حفظ توده عضلانی، ممکن است از پروتئین بیشتری بهره ببرند. برای ورزشکاران مصرف روزانه ۱g/kg پروتئین توصیه شده است. خانم‌های باردار یا شیرده علاوه بر نیاز پایه‌شان، حدوداً تا ۳۰گرم در روز پروتئین بیشتر نیاز دارند. کودکان نیز برای تضمین رشد، باید ۲گرم به ازای هر کیلوگرم وزن خود در روز پروتئین مصرف نمایند.

۱. مصرف بیش از حد پروتئین (Consumption of excess protein): مصرف بیش از RDA پروتئین، مزیت فیزیولوژیکی ندارد. پروتئین مازاد بر نیاز بدن پس از مصرف دِآمینه شده و اسکلت کربنی آن

خصوصیات	کواشیکور	ماراسموس
وزن نسبت به سن (٪ مورد انتظار)	۶۰-۸۰	<۶۰
وزن نسبت به قد	طبیعی یا کاهش یافته	به طور قابل توجه کاهش یافته
ادم	وجود دارد	وجود ندارد
حالت	در صورت تحریک، تحریک‌پذیر ولی در صورتی که تحریک نشود، بی‌تفاوت	هوشیار، تحریک‌پذیر
اشتها	کم	خوب

شکل ۲۱-۲۷

خصوصیات سوءتغذیه پروتئین - انرژی در کودکان.

متابولیزه و صرف تولید انرژی و یا استیل کوآنزیم آ، (جهت سنتز اسید چرب) می‌گردد. افزایش پروتئین به صورت نیتروژن ادراری غالباً با افزایش کلسیم ادراری و متعاقباً افزایش خطر ابتلا به پوکی استخوان و تشکیل سنگ‌های کلیوی همراه می‌باشد.

۲. اثر ذخیره‌کنندگی پروتئین توسط کربوهیدرات (The protein-sparing effect of carbohydrate): محتوی کربوهیدرات غذایی، بر روی میزان نیاز پروتئین غذایی تأثیرگذار است. در صورتی که جذب کربوهیدرات پایین باشد، اسیدهای آمینه، دِآمینه شده، تا اسکلت کربنی مورد نیاز سنتز گلوکز، که سوخت اصلی سیستم عصبی مرکزی است، تأمین گردد. اگر جذب کربوهیدرات کمتر از ۱۳۰ گرم در روز باشد، مقادیر قابل توجهی پروتئین برای تأمین پیش‌سازهای مورد نیاز گلوکونئوژنز متابولیزه می‌شود. بنابراین، از آنجایی که کربوهیدرات، باعث می‌گردد تا اسیدهای آمینه، برای ترمیم و حفظ پروتئین بافت استفاده شوند تا این که برای گلوکونئوژنز به مصرف برسند، از این رو کربوهیدرات‌ها، ذخیره کننده پروتئین محسوب می‌شوند.

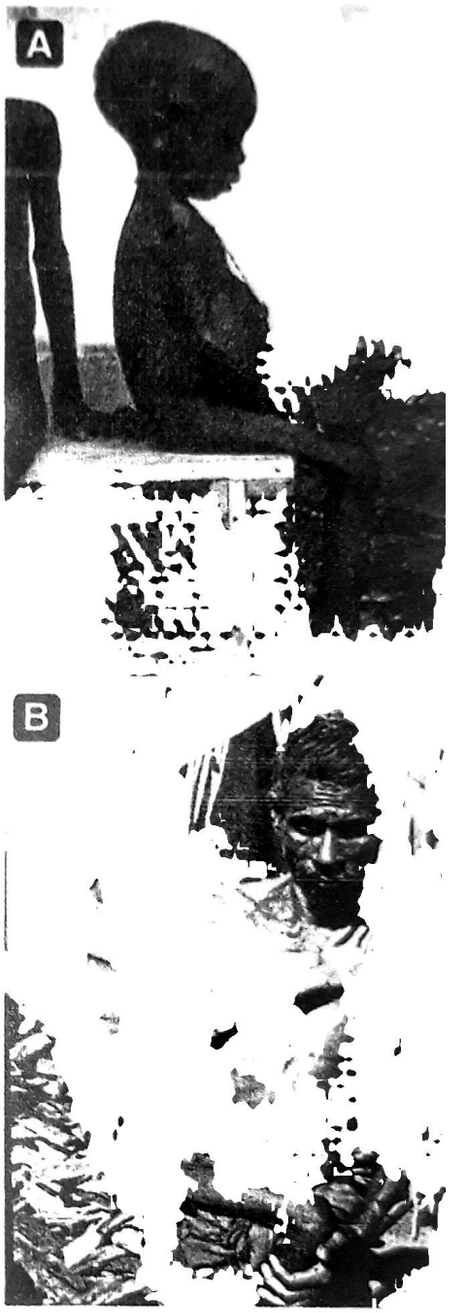
د. سوءتغذیه انرژی (کالری) پروتئینی (PEM)

D. Protein energy (calorie) malnutrition (PEM)

در کشورهای پیشرفته، بیشترین موارد PEM در بیمارانی مشاهده می‌گردد که دچار کاهش اشتها شده‌اند، یا شرایط بالینی باعث تغییر چگونگی هضم یا جذب مواد مغذی شده است، و همچنین در بیماران بستری در بیمارستان‌ها که جراحت یا عفونت‌های شدید دارند، PEM به‌وفور مشاهده می‌شود. [نکته: این بیماران با میزان کاتابولیسم بالا، به تجویز مکرر مواد مغذی به صورت داخل وریدی، (خارج روده‌ای) یا با استفاده از لوله‌های داخل گوارشی (روده‌ای) نیاز دارند]. همچنین PEM ممکن است در کودکان یا افراد سالخورده‌ای که دچار سوءتغذیه‌اند نیز مشاهده شود. در کشورهای در حال توسعه، جذب ناکافی پروتئین و یا انرژی، علت اولیه PEM است. در افراد مبتلا علائم متعددی از جمله: سرکوب سیستم ایمنی توأم با کاهش توانایی مقاومت در برابر عفونت‌ها، مشاهده می‌شود؛ مرگ در اثر عفونت ثانویه نیز معمول است. دو نوع شدید PEM، کواشیورکور[1] و ماراسموس[2] است (شکل ۲۱-۲۷).

۱. کواشیورکور (Kwashiorkor): زمانی که از دست دادن پروتئین بیش از کاهش کالری تام باشد، کواشیورکور رخ می‌دهد. از دست دادن پروتئین به کاهش شدید سنتز پروتئین احشایی مرتبط می‌گردد. کواشیورکور

1- Kwashiorkor 2- Marasmus



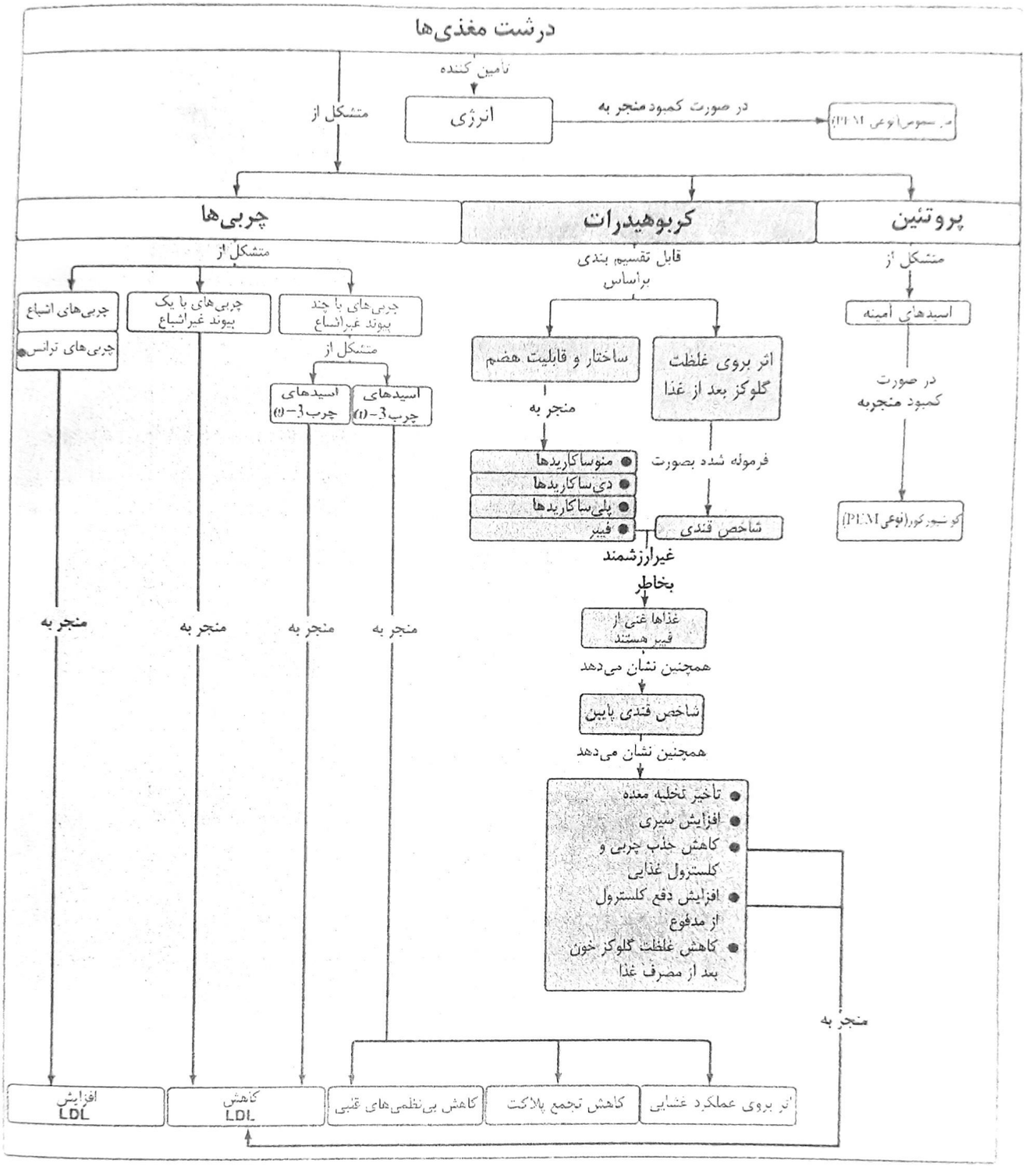
شکل ۲۲-۲۷
الف) کودک ضعیف مبتلا به کواشیورکور. ب) کودکی که از ماراسموس رنج می‌برد.

عمدتاً در کودکان از شیر گرفته شده و حدوداً یک ساله که غذای آنها به طور غالب از کربوهیدرات تشکیل شده، مشاهده می‌گردد. علائم معمول عبارتند از: توقف رشد، ادم، جراحات پوستی، از دست رفتن رنگدانه‌های مو، کاهش اشتها، کبد چرب شدید و کاهش غلظت آلبومین پلاسمایی. ادم به علت کمبود پروتئین‌های پلاسمایی که برای حفظ توزیع آب بین خون و بافت‌ها مورد نیاز است، به وجود می‌آید. در این بیماران تحلیل عضلانی به علت وجود ادم، قابل مشاهده نیست (**مترجم: به علت ادم حاصله، حجم توده‌های بافتی ظاهراً تغییری نشان نمی‌دهد ولی تحلیل عضلانی وجود دارد**).

۲. **ماراسموس (Marasmus)**: زمانی که از دست دادن کالری بیش از کاهش پروتئین باشد، ماراسموس رخ می‌دهد. عمدتاً در کودکان زیر یک سالی که در آنها شیر مادر یا فرنی آبکی تهیه شده از گیاهان گندمی جایگزین شده است (که از لحاظ پروتئین و کالری محروم است) اتفاق می‌افتد. علائم معمول عبارتند از: توقف رشد، تحلیل شدید عضلانی (لاغری مفرط)، ضعف و کم‌خونی (شکل ۲۲-۲۷). در قربانیان ماراسموس، ادم و یا تغییر پروتئین پلاسمایی که در افراد مبتلا به کواشیورکور دیده می‌شوند، وجود ندارد.

VIII. خلاصه فصل — VIII. CHAPTER SUMMARY

نیاز میانگین تقریبی (EAR)، میانگین مصرف مواد مغذی روزانه است که نیاز نصف افراد سالم، در دوره زمانی مشخص از زندگی و یک گروه جنسی را تأمین نماید. **جیره غذایی توصیه شده (RDA)** میانگین مصرف مواد مغذی روزانه است، که برای تأمین نیاز غذایی تقریباً همه افراد (۹۸٪-۹۷) کفایت کند. **جذب مطلوب (AI)**، در صورتی که مدارک علمی کافی برای محاسبه RDA وجود نداشته باشد، به جای RDA استفاده می‌شود. **حداکثر جذب قابل تحمل (UL)**، میانگین بالاترین سطح مواد مغذی مصرف شده روزانه است، که احتمالاً خطری برای سلامتی تمام افراد یک جمعیت معمولی ندارد. انرژی حاصله از متابولیسم **درشت مغذی‌ها** برای سه فرایند وابسته به انرژی که در بدن رخ می‌دهد استفاده می‌شود. (**متابولیسم پایه استراحت، اثر گرمایی غذا و فعالیت فیزیکی**). **دامنه توزیع قابل قبول درشت مغذی (AMDR)** عبارتست از: دامنه مصرف یک درشت مغذی که علی‌رغم تأمین مقدار کافی درشت مغذی‌های ضروری، باعث کاهش خطر بروز بیماری‌های مزمن شود. افراد بالغ لازم است **۶۵-۴۵ درصد کالری تام** را از **کربوهیدرات**، **۳۵-۲۰** درصد از **چربی** و **۳۵-۱۰** درصد از **پروتئین** (شکل ۲۳-۲۷) به دست آورند،



شکل ۲۳-۲۷

نقشه مفاهیم کلیدی درشت مغذی‌ها. *توجه: اسیدهای چرب ترانس از نظر ساختاری به عنوان غیراشباع با یک پیوند دوگانه طبقه‌بندی می‌شوند. PEM[1] = سوءتغذیه انرژی پروتئین.

1- Protein Energy Malnutrition

افزایش سطح کلسترول LDL موجب افزایش خطر ابتلا به **بیماری قلبی و عروقی** می‌شود. برعکس افزایش سطح کلسترول HDL موجب کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی خواهد شد. درمان دارویی یا تغذیه‌ای هیپرکلسترولی (افزایش کلسترول خون) موجب کاهش LDL، افزایش HDL و کاهش خطر عواقب قلبی و عروقی می‌شود. مصرف **چربی‌های اشباع** به شدت موجب افزایش کلسترول LDL و کلسترول تام می‌شوند. در صورتی که چربی‌های با یک پیوند غیراشباع جایگزین **چربی‌های اشباع** گردد، هم کلسترول LDL و هم کلسترول تام کاهش خواهد یافت، اما HDL افزایش می‌یابد. مصرف چربی‌های حاوی اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه از نوع ω-6 باعث کاهش LDL می‌شود، اما HDL (که برعلیه بیماری‌های قلبی اثر محافظتی دارد) نیز کاهش می‌یابد. چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه از نوع ω-3 باعث سرکوب نارسایی‌های قلبی و کاهش تری آسیل گلیسرول سرم، کاهش تمایل ایجاد لخته، و مخصوصاً کاهش خطر مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی و عروقی می‌شوند. **کربوهیدرات‌ها، انرژی و فیبر** غذاها را تأمین می‌کنند. زمانی که کربوهیدرات‌ها به عنوان بخشی از رژیم غذایی مصرف شوند که در آنها مصرف کالری با جذب انرژی برابر باشد، جذب چاقی نخواهند شد. پروتئین‌های غذائی، **اسید آمینه‌های ضروری** را تأمین می‌کنند. **کیفیت یک پروتئین** معیاری از توانایی آن در تأمین اسید آمینه‌های ضروری مورد نیاز جهت حفظ و پایداری بافت‌ها است. پروتئین‌های از منابع حیوانی (به طور کلی) پروتئین با کیفیت بالاتری نسبت به پروتئین‌های با منشأ گیاهی هستند، هر چند پروتئین‌های حاصله از منابع مختلف ممکن است به طریقی با هم ترکیب شوند، که ارزش غذایی معادل پروتئین حیوانی داشته باشند. **تعادل مثبت ازت** زمانی رخ می‌دهد که جذب نیتروژن بیش از دفع نیتروژن باشد. این حالت در موقعیت‌هایی که بافت در حال رشد است مثل دوران کودکی، بارداری، یا در طی بهبودی از یک بیماری تحلیل رونده رخ می‌دهد. **تعادل منفی ازت** زمانی رخ می‌دهد که دفع نیتروژن بیش از جذب نیتروژن باشد. این حالت در شرایط ناکافی‌بودن پروتئین، کمبود اسید آمینه‌های ضروری یا طی استرس‌های فیزیولوژیکی مثل جراحت، سوختگی، بیماری یا جراحی‌ها بروز می‌کند. **کواشیورکور** در اثر جذب ناکافی پروتئین ایجاد شده و مشخصه آن ادم است. **ماراسموس** از کمبود مزمن کالری ناشی می‌گردد.

سؤالات درسی Study Questions

گزینه صحیح را انتخاب نمایید.

۲۷-۱. کدام یک از حالات در ارتباط با لیپید غذایی صحیح است؟

الف) روغن غلات و روغن سویا مثال‌هایی از چربی‌های غنی از اسیدهای چرب اشباع هستند.

ب) تری آسیل گلیسرول حاصله از گیاهان، عموماً حاوی مقادیر اسیدهای چرب غیراشباع کمتری نسبت به مقدار موجود در حیوانات هستند.

ج) روغن زیتون غنی از چربی‌های اشباع است.

د) اسیدهای چرب حاوی پیوندهای دوگانه با آرایش فضایی ترانس، برخلاف ایزومرهای طبیعی سیس، باعث افزایش سطح کلسترول پلاسما می‌شوند.

هـ) روغن نارگیل و روغن نخل، غنی از چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه هستند.

پاسخ صحیح د) اسیدهای چرب ترانس سطح کلسترول پلاسما را افزایش می‌دهند. روغن غلات و روغن سویا مثال‌هایی از چربی‌های غنی از اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه‌اند. تری آسیل گلیسرول حاصله از گیاهان عموماً حاوی اسیدهای چرب غیراشباع بیشتری نسبت به مقادیر موجود در حیوانات است. روغن زیتون (جزء معمولی در غذای مدیترانه‌ای) غنی از اسیدهای چرب با یک پیوند غیراشباع است. روغن نخل و روغن نارگیل، روغن‌های گیاهی غیرمعمولی هستند که غنی از چربی‌های اشباع‌اند.

۲۷-۲. مردی ۷۰ کیلوگرمی، وعده غذایی با میانگین ۲۷۵ گرم کربوهیدرات، ۷۵ گرم پروتئین، ۶۵ گرم لیپید، مصرف نموده است کدام نتیجه زیر قابل استنتاج است؟

الف) جذب انرژی تام روزانه تقریباً ۳۰۰ کیلوکالری است.

ب) حدود ۲۰ درصد کالری از لیپید مشتق شده است.

ج) غذا، فاقد مقدار کافی فیبر غذایی است.

د) نسبت کربوهیدرات، پروتئین و لیپید با توصیه‌های کارگزاری‌های دولتی و گروه‌های علمی مطابقت دارد.

ه) فرد در تعادل انرژ است.

پاسخ صحیح د) جذب انرژی تام (۲۷۵ گرم کربوهیدرات × ۴Kcal/g) + (۷۵ گرم پروتئین × ۴Kcal/g) + (۶۵ گرم لیپید × ۹Kcal/g) = ۱۱۰۰ + ۳۰۰ + ۵۸۵ = ۱۹۸۵Kcal/day. درصد کالری حاصله ز کربوهیدرات ۵۵ = ۹۸۵ و ۳۰۰/۱ و درصد کالری حاصله از لیپید ۳۰ = ۹۸۵ و ۵۸۵/۱ است. مقدار فیبر یا تعادل انرژ از اطلاعات داده شده قابل محاسبه نیست. گر پروتئین ارزش بیولوژیک کم داشته باشد تعادل منفی انرژ محتمل است.

۲۷-۳. یک مرد ۵۰ ساله بدون تحرک و ۵۰ کیلوگرمی (۷۵ پوند) درخواست یک آزمایش جسمانی نموده است. این شخص از نظر سلامتی هیچ مشکلی ندارد. آنالیز خون به جز کلسترول (۲۸۰mg/dL)، طبیعی است. دارودرمانی برای کلسترول بالا (هیپرکلسترولمی) مؤثر نبوده است. آنالیز غذای یک روزه به قرار زیر است:

کیلوکالری	۳/۴۷۵Kcal	کلسترول	۸۲۲mg
پروتئین	۱۰۲g	چربی اشباع	۶۹g
کربوهیدرات	۳۸۳g	چربی تام	۱۶۵g
فیبر خام	۶g		

تغییر کدام یک از ترکیبات غذایی بیشترین اثر را در کاهش کلسترول پلاسمایی دارد؟

الف) کلسترول

ب) چربی اشباع

ج) چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه

د) چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه

ه) کربوهیدرات

پاسخ صحیح ب) جذب چربی اشباع قوی‌ترین عامل مؤثر کلسترول پلاسما در این غذاست. بیمار در حال مصرف غذای پرچربی و کالری بالا است، که حاوی ۴۰ درصد چربی به صورت اشباع است. مهم‌ترین توصیه‌های غذایی: کاهش جذب کالری تام، جایگزین نمودن چربی‌های اشباع با چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه، و چربی غیراشباع با چند پیوند دوگانه و افزایش فیبر غذایی. کاهش کلسترول غذایی مفید است، اما اولولیت محسوب نمی‌گردد.

۲۷-۴. کدام یافته‌ها در این کودک تأییدکننده تشخیص کواشیورکور است؟

الف) افزایش آلبومین سرم

ب) اشتهای خوب

ج) ظاهر چاق به علت افزایش بافت چربی

د) ادم محیطی و شکمی

ه) کاهش قابل توجه وزن نسبت به قد



پاسخ صحیح د) کواشیورکور در اثر جذب ناکافی پروتئین علی‌رغم وجود انرژی (کالری) مناسب رخ می‌دهد. یافته‌های معمول در بیمار کواشیورکوری عبارتست از: ادم محیطی و شکمی (به شکم چاق و پاهای کودک توجه کنید) که عمدتاً در اثر کاهش غلظت آلبومین سرم ایجاد می‌شود. اغلب کاهش اشتها نیز دیده می‌شود. وزن به ازای قد می‌تواند طبیعی باشد؛ درمان شامل مصرف وعده غذایی با کالری و پروتئین کافی است.

۲۸

ویتامین‌ها
Vitamins

امیرمسعود معصوم‌نیا

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

ویتامین‌ها از نظر شیمیایی بی‌ارتباط با ترکیبات آلی هستند که به میزان کافی توسط انسان ساخته نمی‌شوند و بنابراین باید توسط غذا تأمین شوند. نُه ویتامین (اسید فولیک، کوبالامین، اسید آسکوربیک، پریدوکسین، تیامین، نیاسین، ریبوفلاوین، بیوتین و اسید پانتوتنیک) به عنوان محلول در آب طبقه‌بندی شده‌اند در حالی که چهار ویتامین (ویتامین‌های A، D، K و E) محلول در چربی هستند. (شکل ۱-۲۸). ویتامین‌ها برای اعمال خاص سلولی مورد نیاز هستند، برای مثال، بسیاری از ویتامین‌های محلول در آب پیش‌ساز کوآنزیم‌ها برای آنزیم‌های متابولیسم واسطه‌ای هستند. در مقابل ویتامین‌های محلول در آب، تنها یک ویتامین محلول در چربی (ویتامین K) نقش کوآنزیمی دارد. این ویتامین‌ها توسط چربی غذا آزاد شده، جذب شده و منتقل می‌شوند. این ویتامین‌ها سریعاً از ادرار دفع نمی‌شوند و مقدار قابل ملاحظه‌ای در کبد و بافت چربی ذخیره می‌گردد. در حقیقت مصرف بیش از حد میزان مصرف غذایی مرجع (DRI)[1] ویتامین‌های A و D می‌تواند باعث تجمع میزان سمی این ترکیبات شود.

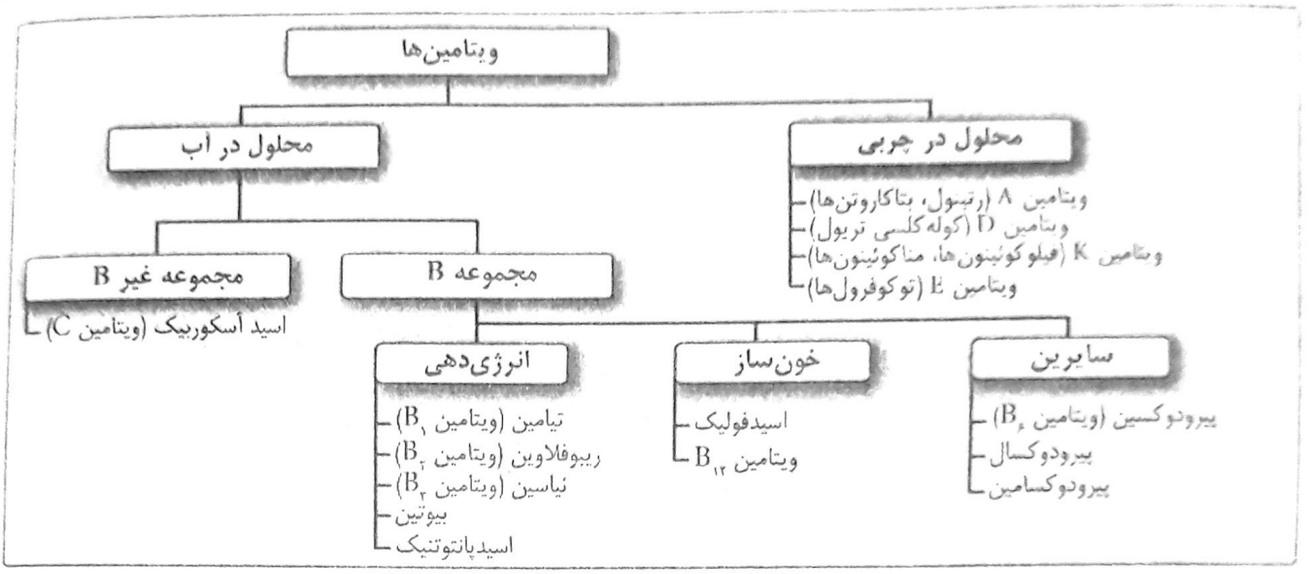
II. FOLIC ACID — II. اسید فولیک

اسید فولیک (یا فولات) که نقش کلیدی در سوخت و ساز تک کربنی بازی می‌کند، برای بیوسنتز بسیاری از ترکیبات ضروری است. کمبود اسید فولیک احتمالاً بیشترین کمبود ویتامین در ایالات متحده آمریکا است، به ویژه در میان زنان باردار و افراد الکلی.

A. Function of folic acid — الف. نقش اسید فولیک

تتراهیدروفولات (فولات احیاشده) قطعات یک کربنی را از دهنده‌ها مانند سرین، گلیسین و هیستیدین دریافت می‌کند و آنها را به واسطهٔ تولید اسیدهای آمینه، پورین‌ها و تیمیدین مونوفسفات - یک پریمیدین که در

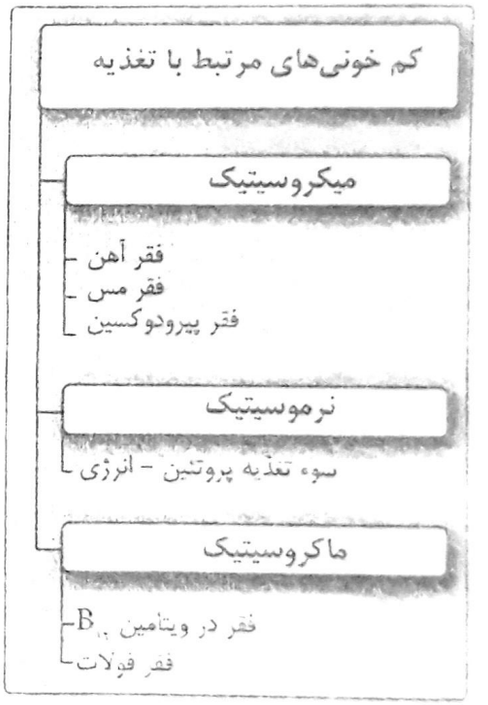
1- Dietary reference intake



شکل ۱-۲۸

طبقه‌بندی ویتامین‌ها.

DNA یافت می‌شود - منتقل می‌کند.



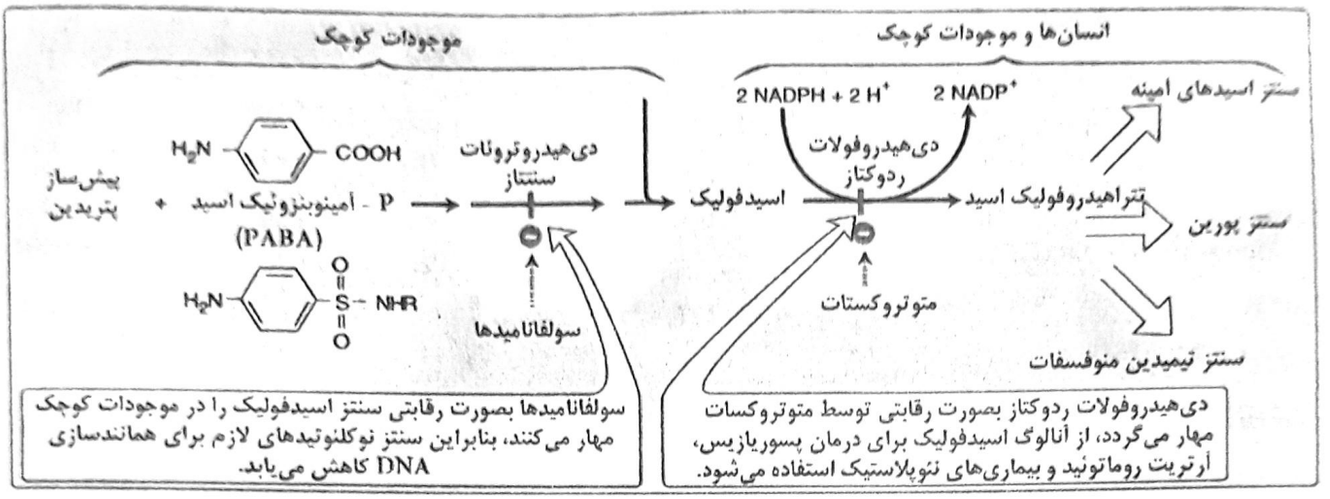
شکل ۲-۲۸

تقسیم‌بندی کم‌خونی‌های تغذیه‌ای براساس اندازهٔ سلول اندازهٔ حجم گلبول عادی (MCV) برای افراد بالای ۱۸ سال بین ۸۰ تا $100\mu m^3$ است. [توجه: کم‌خونی میکروسیت همچنین در مسمومیت با سرب دیده شده است].

ب. کم خونی تغذیه‌ای B. Nutritional anemias

کم‌خونی وضعیتی است که غلظت هموگلوبین خون نسبت به حالت طبیعی پایین‌تر است که در نتیجهٔ آن توانایی انتقال اکسیژن کاهش می‌یابد. کم‌خونی تغذیه‌ای ــ که به وسیلهٔ دریافت ناکافی یک یا چند مادهٔ مغذی ضروری ایجاد می‌شود ــ می‌تواند با توجه به اندازهٔ گلبول‌های قرمز خون (RBC) یا حجم متوسط گلبول‌های قرمز (MCV) مشاهده شده در هر فرد طبقه‌بندی شود (شکل ۲-۲۸). کم‌خونی میکروسیت به دلیل کمبود آهن ایجاد می‌شود، که حالت شایع آنمی تغذیه‌ای است. دومین گروه شایع آنمی تغذیه‌ای آنمی ماکروسیت است، که در اثر کمبود اسید فولیک یا ویتامین B_{12} ایجاد می‌شود. [توجه: کم‌خونی ماکروسیت معمولاً مگالوبلاستیک نامیده می‌شود چون کمبود اسید فولیک یا ویتامین B_{12} به تجمع زیاد پیش‌ساز گلبول قرمز نابالغ (تحت عنوان مگالوبلاست‌ها نامیده می‌شوند) در مغز استخوان و خون منجر می‌شود].

۱. فولات و آنمی (Folate and anemia): میزان ناکافی فولات سرم می‌تواند با افزایش نیاز (برای مثال، بارداری و شیردهی) و جذب ضعیف ایجاد شود که خود جذب ضعیف در اثر آسیب رودهٔ کوچک، اعتیاد به نوشیدن الکل، یا درمان‌های دارویی که مهارکنندهٔ دی‌هیدروفولات



شکل ۳-۲۸

مهار سنتز تتراهیدروفولات توسط سولفانامیدها و متوتروکسات.

ردوکتاز هستند (برای مثال متوتروکسات[1]) ایجاد می‌شود (شکل ۳-۲۸). دی‌هیدروفولات ردوکتاز به طور کامل توسط متوتروکسات مهار می‌شود، آنالوگ اسید فولیک برای درمان پزوریاسیس[2]، روماتوئید عروقی و بیماری‌های نئوپلاستیک استفاده می‌شود. یک رژیم غذایی بدون فولات می‌تواند در طول چند هفته یک کمبود فولات را به وجود آورد. پیامد اصلی کمبود اسید فولیک آنمی مگالوبلاستیک است (شکل ۴-۲۸)، که به دلیل کاهش تولید پورین‌ها و TMP ایجاد می‌شود که به ناتوانی سلول‌ها (شامل پیش‌سازهای گلبول قرمز) برای ساخت DNA منجر می‌شود بنابراین نمی‌توانند تقسیم شوند. [توجه: این امر برای ارزیابی دلیل آنمی مگالوبلاستیک پیش از شروع درمان مهم است، به دلیل این که کمبود ویتامین B_{12} به صورت غیرمستقیم سبب علائم این بیماری می‌شود. (ر.ک به صفحه ۵۹۰)].



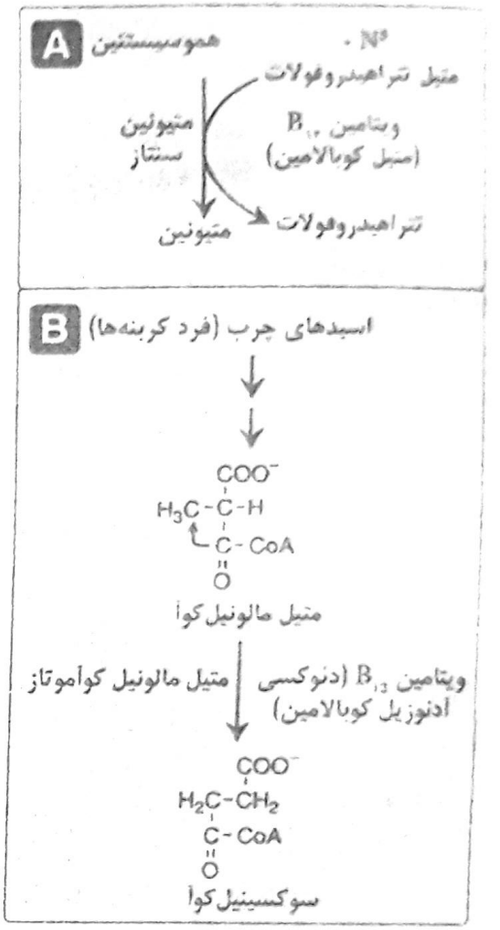
شکل ۴-۲۸

بافت‌شناسی مغز استخوان در افراد عادی و افراد دارای کمبود فولات.

۲. فولات و نقائص لولهٔ عصبی در جنین (Folate and neural tube defects in the fetus: اسپینا بیفیدا **(مترجم: یک نقص تکاملی که مشخصهٔ آن بسته نشدن محفظهٔ نخاع است که منتژ ممکن است از این طریق بیرون‌زدگی پیدا کند یا نکند)** و آنسفالی،[3] **(نبود قسمتی از مغز و جمجمه)** شایع‌ترین نقائص لولهٔ عصبی هستند که در حدود ۴۰۰۰ بارداری در ایالات متحده را سالانه تحت تأثیر قرار می‌دهند. مکمل اسید فولیک قبل از بارداری و در طول سه ماههٔ اول به طور قابل ملاحظه‌ای در کاهش نقائص لولهٔ عصبی مؤثر است. بنابراین،

1- Methotrexate
2- Psoriasis
3- Anencephaly

تمام زنان در سن بچه‌زایی برای کاهش خطر داشتن بارداری با نقائص لولهٔ عصبی به مصرف ۰/۴mg/day اسید فولیک توصیه می‌شوند. تغذیه مناسب فولات باید در زمان لقاح باشد زیرا رشد سریع وابسته به فولات در اولین هفته‌های زندگی جنینی رخ می‌دهد زمانی که خیلی از زنان از بارداری خود آگاه نیستند. ادارهٔ غذا و داروی آمریکا (FDA) اقدام به غنی‌سازی غلات با اسید فولیک کرده است که حاصل آن تأمین ۰/۱mg/day فولات بوده است. تخمین زده شده است که این مکمل، تقریباً به ۵۰٪ زنان در سن بارداری اجازه خواهد داد که ۴mg فولات را از تمام منابع دریافت کنند. البته یک ارتباط میان مکمل با مقدار زیاد اسید فولیک (بیش از ۰/۸mg/day) و افزایش خطر سرطان وجود دارد. در ضمن، مکمل برای بسیاری از افراد میان سال یا مسن نیاز نیست.



شکل ۵-۲۸
واکنش‌هایی که به اشکال کوآنزیمی ویتامین B_{12} نیاز دارند.

III. کوبالامین (ویتامین B_{12})

III. COBALAMIN VITAMIN B_{12}

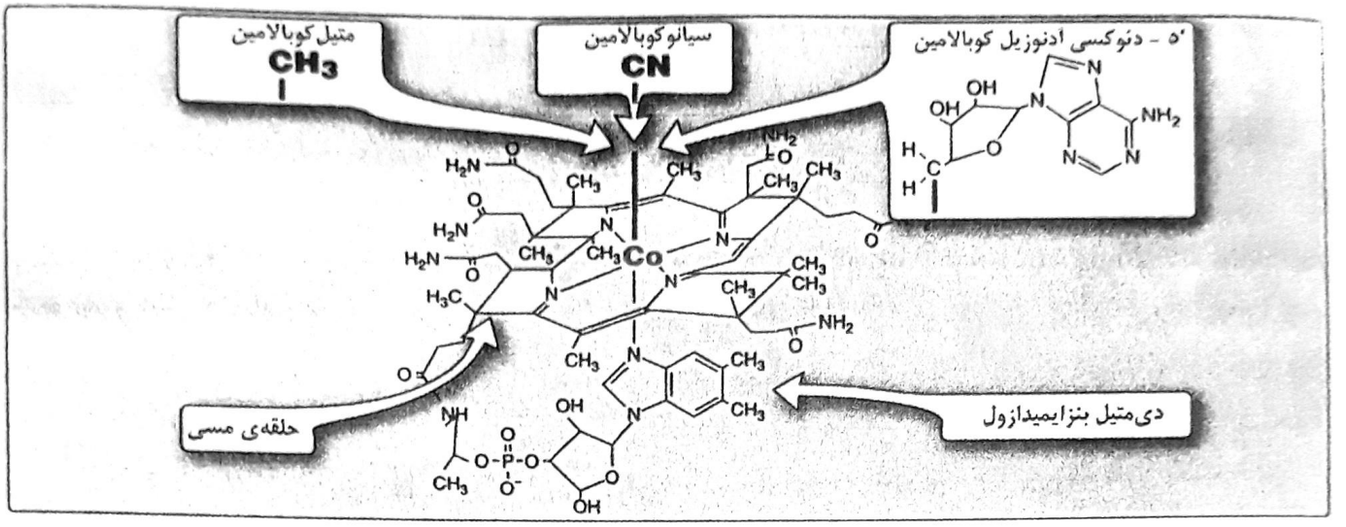
ویتامین B_{12} در انسان برای دو واکنش آنزیمی ضروری نیاز است: ۱) متیلاسیون دوبارهٔ هموسیستئین به متیونین و ۲) ایزومریزاسیون متیل مالونیل کوآ (CoA) که در طی تخریب بعضی اسیدهای آمینه (ایزولوسین، والین، ترئونین و متیونین) و اسیدهای چرب با تعداد کربن‌های فرد تولید می‌گردد (شکل ۵-۲۸). هنگامی که ویتامین کم است، اسیدهای چرب غیرعادی انباشته می‌شوند و در داخل غشاهای سلولی از جمله سلول‌های دستگاه عصبی جا می‌گیرند. این مسئله ممکن است مسئول برخی از تظاهرات نورولوژیک کمبود ویتامین B_{12} باشد.

الف. ساختار کوبالامین و اشکال کوآنزیمی آن

A. Structure of cobalamin and its coenzyme forms

کوبالامین دارای یک ساختار حلقوی کورین[1] است که تفاوت آن با پورفیرین‌ها در این است که دو حلقه پیرول پیوند مستقیم دارند و از طریق پل متِن (مترجم: $\overset{H}{\underset{H}{C}}$ یا متیلن) به یکدیگر متصل نیستند. کوبالت در مرکز حلقهٔ کورین توسط چهار پیوند کوردینانسی از ازت گروه‌های پیرولی واقع شده است. باقی‌ماندهٔ پیوندهای کوردینانسی کوبالات با ازت ۵ و ۶ - دی متیل بنزیمیدازول و سیانید در ترکیبات دارویی ویتامین به شکل سیانوکوبالامین است (شکل ۶-۲۸). شکل‌های کوآنزیمی کوبالامین ′۵ - دئوکسی آدنوزیل کوبالامین و متیل کوبالامین است. در ′۵ - دئوکسی آدنوزیل کوبالامین، سیانید توسط ′۵ دئوکسی آدنوزین جایگزین شده است (که سبب تشکیل پیوند غیرمعمول کربن - کوبالات می‌شود) و در متیل

1- Corrin



شکل ۶-۲۸

ساختار ویتامین B_{12} (سیانوکوبالامین) و شکل‌های کوآنزیمی آن (متیل کوبالامین و ′۵ - دئوکسی آدنوزیل کوبالامین).

-کوبالامین، سیانید توسط گروه متیل جایگزین می‌شود (شکل ۶-۲۸ را مشاهده کنید).

B. Distribution of cobalamin ب. توزیع کوبالامین

ویتامین B_{12} تنها توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شود؛ در گیاهان وجود ندارد. جانوران ویتامین پیش ساخته را از فلور طبیعی خود یا با خوردن غذا از دیگر جانوران به دست می‌آورند. کوبالامین به میزان قابل توجه در کبد، شیر کامل[1]، تخم مرغ، صدف، میگو تازه، گوشت خوک و مرغ وجود دارد.

C. Folate trap hypothesis ج. فرضیهٔ گیرافتادن فولات

اثرات کمبود کوبالامین اغلب در تقسیم سریع سلول‌ها ظاهر می‌گردد، مانند بافت اریتروپویتیک مغز استخوان (**مترجم: سلول‌های سازندهٔ گلبول قرمز**) و سلول‌های مخاطی روده. این بافت‌ها هم به شکل N^{10}-N^5 - متیلن و هم به شکل N^{10} - **فرمیل تتراهیدروفولات** به منظور تولید نوکلئوتیدهای لازم برای همانندسازی DNA نیاز دارند (ر.ک به صفحه ۴۷۱ و ۴۸۷) اگرچه، در کمبود ویتامین B_{12}، مصرف شکل N^5- متیل تتراهیدروفولات در متیلاسیون وابسته به B_{12} هموسیستئین به متیونین معیوب شده است؛ زیرا شکل متیله نمی‌تواند مستقیماً به دیگر حالت‌های تتراهیدروفولات تبدیل گردد، فولات به شکل N^5 - متیل به دام افتاده و تجمع می‌یابد. میزان شکل‌های دیگر کاهش می‌یابد. بنابراین فرض بر این است که کمبود کوبالامین منجر به کمبود شکل‌های تتراهیدروفولات که

1- Pernicious

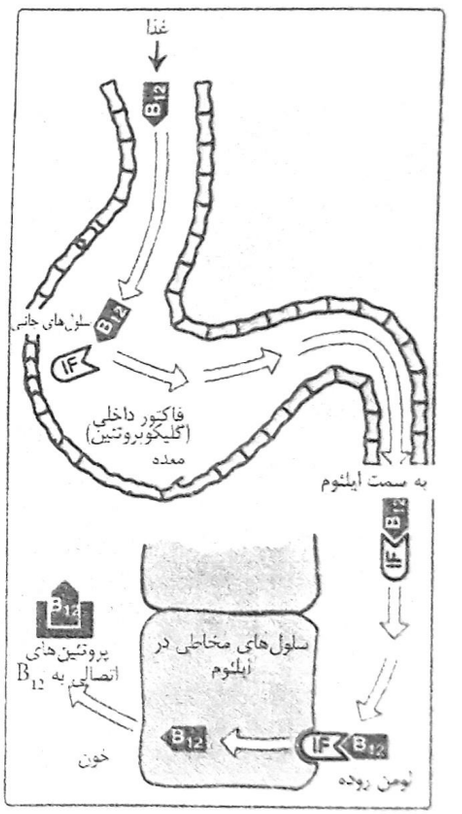
برای تولید پورین و TMP نیاز است می‌گردد که منجر به بروز علائم مگالوبلاستیک می‌شود.

د. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی ویتامین B_{12}

D. Clinical indications for vitamin B_{12}

برخلاف دیگر ویتامین‌های محلول در آب، مقادیر قابل توجه ویتامین B_{12} (۴-۵mg) در بدن ذخیره شده است. در نتیجه ممکن است بروز علائم بالینی در افراد مبتلا به کمبود B_{12} که قسمتی یا تمام معده خود را برداشته‌اند (افرادی که کمبود فاکتور داخلی (IF)[1] دارند ر.ک به پایین صفحه) و نمی‌تواند دیگر ویتامین‌ها را حذف کند، چندین سال طول بکشد.

۱. کم‌خونی کشنده (Prenicious anemia): کمبود ویتامین B_{12} به ندرت در اثر نبود ویتامین در رژیم غذایی بروز می‌کند. به طور معمول کمبود در بیمارانی بروز می‌کند که موفق به جذب ویتامین در روده نمی‌گردند. سوءجذب کوبالامین در افراد مسن اغلب به دلیل کاهش ترشح اسید معده و کارایی کم جذب ویتامین B_{12} از غذا است. سوءجذب شدید ویتامین B_{12} منجر به آنمی کشنده می‌گردد. این بیماری اغلب نتیجهٔ تخریب خودایمنی سلول‌های حاشیه‌ای روده است که مسئول تولید گلیکوپروتئینی به نام فاکتور داخلی هستند. معمولاً ویتامین B_{12} به دست آمده از غذا در روده به فاکتور داخلی متصل می‌شود (شکل ۷-۲۸). ترکیب کوبالامین فاکتور داخلی در لولهٔ گوارش حرکت می‌کند و در نهایت به رسپتورهای اختصاصی بر سطح سلول‌های مخاطی ایلئوم متصل می‌گردد. کوبالامین به درون سلول مخاطی منتقل شده و سپس به گردش خون عمومی می‌رود و توسط پروتئین متصل‌شونده به B_{12} حمل می‌گردد. کمبود فاکتور داخلی (IF) از جذب ویتامین B_{12} جلوگیری می‌کند و منجر به کم خونی کشنده می‌گردد. بیماران مبتلا به کمبود کوبالامین معمولاً دچار کم‌خونی هستند ولی بعدها پس از گسترش بیماری این بیماران علائم عصبی - روانی را نشان می‌دهند. اگر چه علائم، سیستم عصبی مرکزی (CNS) ممکن است در نبود کم خونی نیز بروز کند. بیماری با دادن میزان فراوان B_{12} خوراکی یا تزریق درون عضلانی (IM) سیانوکوبالامین درمان می‌شود. درمان بایستی در طی زندگی بیماران مبتلا به کم خونی کشنده ادامه یابد. می‌توان کمبود ویتامین B_{12} را از طریق میزان اسید متیل مالونیک[2] در خون اندازه‌گیری کرد که در افراد با دریافت کم یا جذب کم ویتامین افزایش می‌یابد.

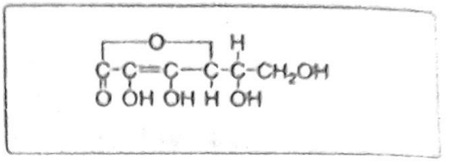


شکل ۷-۲۸

جذب ویتامین B_{12}. IF= فاکتور داخلی.

1- Intrinsic factor

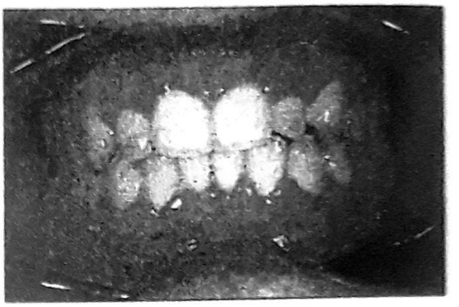
2- Methylmalonic acid



شکل ۸-۲۸
ساختار اسید آسکوربیک.

اسید فولیک می‌تواند تا حدودی ناهنجاری‌های خونی ناشی از کمبود ویتامین B_{12} را رفع کند و به این ترتیب می‌تواند کمبود کوبالامین را مخفی کند. بنابراین درمان آنمی مگالوبلاستیک اغلب اوقات باید تا پیش از مشخص‌شدن علت کم خونی با اسید فولیک و ویتامین B_{12} آغاز شود.

IV. اسید آسکوربیک (ویتامین C)
IV. ASCORBIC ACID (VITAMIN C)



شکل ۹-۲۸
خونریزی و تورم لثه‌ها در بیمار مبتلا به اسکوروی.

شکل فعال ویتامین C (اسید آسکوربیک) است (شکل ۸-۲۸). عملکرد و نقش اصلی آسکوربات در بسیاری از واکنش‌های متفاوت به عنوان یک عامل احیاکننده است. نقش ویتامین C به عنوان کوآنزیم در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون مانند هیدروکسیلاسیون اسید آمینه پرولیل و لیزیل (در **ساختمان پروتئین**) زنجیره‌های جانبی کلاژن به خوبی شناخته شده است (ر.ک به صفحه ۹۳). ویتامین C به منظور حفظ بافت همبندی به صورت طبیعی طبیعی و نیز ترمیم زخم لازم است. ویتامین C همچنین جذب آهن خوراکی را در روده تسهیل می‌کند.

الف. کمبود اسید آسکوربیک
A. Deficiency of ascorbic acid

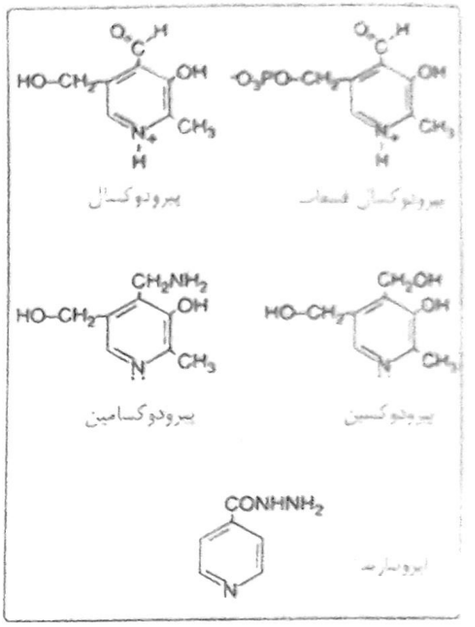
کمبود اسید آسکوربیک سبب بروز بیماری اسکوروی[1] می‌شود. این بیماری با لثه‌های دردناک و اسفنجی، دندان‌های شل، عروق خونی شکننده، مفاصل ملتهب و آنمی مشخص می‌گردد (شکل ۹-۲۸). بسیاری از علائم کمبود ویتامین C را می‌توان با کمبود هیدروکسیلاسیون کلاژن که سبب بروز نقص در بافت همبند می‌شود، توضیح داد.

ب. پیشگیری از بیماری مزمن
B. Prevention of chronic disease

ویتامین C یکی از اعضای گروه مواد مغذی است که شامل ویتامین E (ر.ک به صفحه ۶۱۰) و بتا ـ کاروتن است (ر.ک به صفحه ۵۹۸) و به عنوان آنتی اکسیدان شناخته می‌شوند. مصرف غذاهای غنی از این ترکیبات توأم با کاهش بروز برخی از بیماری‌های مزمن مانند بیماری عروق کرونری قلب[2] و سرطان‌های خاص است. با این حال، مطالعات بالینی که شامل تجویز کمکی آنتی اکسیدان‌های جداسازی شده (ایزوله شده) می‌باشد نتوانسته‌اند

1- Scurvy
2- Coronary heart disease

اثر مفید متقاعد کننده‌ای برای این مواد مشخص کنند.



شکل ۱۰-۲۸
ساختارهای ویتامین B_6 و داروی ایزونیازید ضدسل

۷. پیریدوکسین (ویتامین B_6)

V. PYRIDOXINE (VITAMIN B_6)

ویتامین B_6 یک اصطلاح کلی برای پیریدوکسین، پیریدوکسال و پیریدوکسامین است که همگی آن‌ها مشتق پیریدین هستند. آن‌ها تنها در ماهیت گروه عاملی متصل به حلقه متفاوت هستند (شکل ۱۰-۲۸). پیریدوکسین عمدتاً در گیاهان وجود دارد، در صورتی که پیریدوکسال و پیریدوکسامین در غذاهای حیوانی یافت می‌گردند. همهٔ این سه گروه می‌توانند پیش‌ساز کوآنزیم فعال بیولوژیک، پیریدوکسال فسفات باشند. پیریدوکسال فسفات به عنوان کوآنزیم تعداد زیادی از آنزیم‌ها به ویژه آنزیم‌های دخیل در واکنش‌های اسیدهای آمینه عمل می‌کند.

نوع واکنش	مثال
ترانس‌آمیناسیون	اگزالواستات + گلوتامات ⇌ آسپارتات + آلفا ـ کتوگلوتارات
دآمیناسیون	سرین ← پیروات + NH_3
دکربوکسیلاسیون	هیستیدین ← هیستامین + CO_2
ترکیب	گلیسین + سوکسینیل کوآ ← اسید دلتا ـ آمینولوولینیک

الف. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی پیریدوکسین

A. Clinical indications for pyridoxine

ایزونیازید[1] (ایزونیکوتینیک اسید هیدرازید) دارویی است که اغلب برای درمان سل استفاده می‌گردد و می‌تواند از طریق تشکیل مشتق غیرفعال با پیریدوکسال فسفات سبب ایجاد کمبود ویتامین B_6 شود. بنابراین، تجویز مکمل غذایی ویتامین B_6 ضمیمه درمان ایزونیازید است. در غیر این صورت، کمبود پیریدوکسین در رژیم غذایی نادر است اما در نوزادان شیرخواری که ویتامین B_6 در شیر خشک آن‌ها کم است، در زنانی که داروی ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کنند و در افراد الکلی دیده می‌شود.

ب. مسمومیت با پیریدوکسین

B. toxicity of pyridoxine

پیریدوکسین تنها ویتامین محلول در آب با مسمومیت قابل ملاحظه است. علائم عصبی (نوروپاتی حسی) (مترجم: آسیب به نورون (از بین رفتن میلین، کوتاه‌شدن آکسون و ...) را نوروپاتی می‌گویند که می‌تواند به

1- Isoniazid

صورت آسیب یک نورون[1] یا چندین نورون[2] باشد که این نورون‌ها می‌توانند حسی یا حرکتی باشند. در نوروپاتی حسی بیمار حس غیرمعمول مانند سوزن‌سوزن شدن یا سوختگی دارد و کاهش توانایی حس دما و محیط را پیدا می‌کند.) در دریافت بیش از ۲۰۰mg/day بروز می‌کند (میزانی بیشتر از ۱۰۰ برابر RDA). بهبودی قابل توجه (اما نه به طور کامل) هنگامی میسر است که مصرف ویتامین قطع شود.

VI. تیامین (ویتامین B_1)

VI. THIAMINE (VITAMIN B_1)

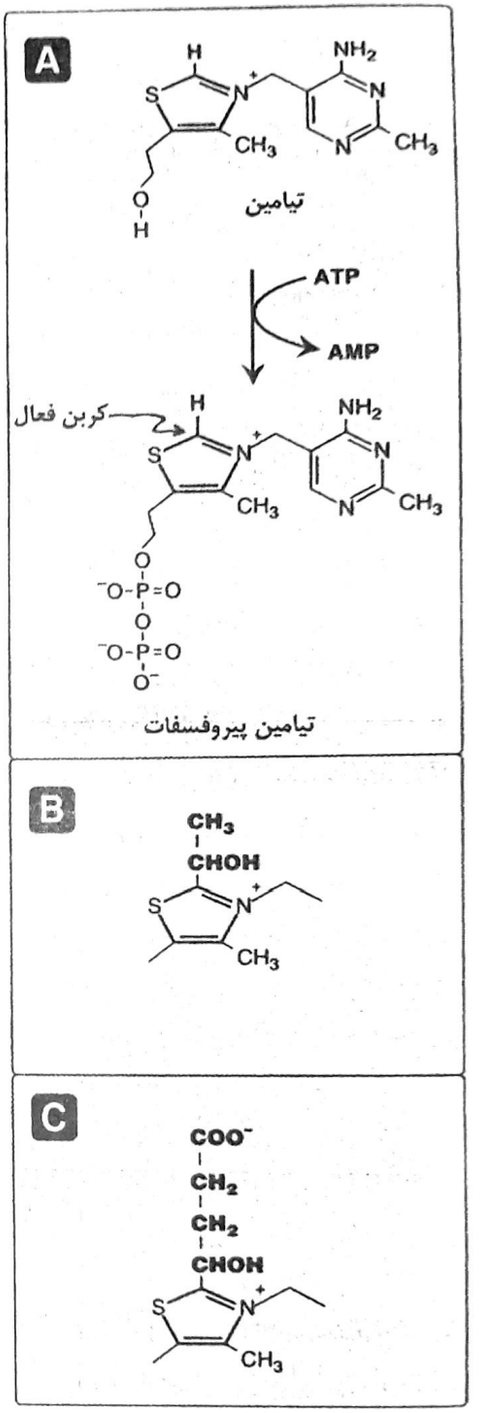
تیامین پیروفسفات شکل فعال بیولوژیکی این ویتامین است که از طریق انتقال گروه فسفات از آدنوزین تری‌فسفات (ATP) به تیامین تشکیل می‌گردد (شکل ۱۱-۲۸). تیامین پیروفسفات به عنوان یک کوآنزیم در تشکیل یا تجزیهٔ آلفا - کتوزها توسط *ترانس کتولاز* (شکل ۱۲A-۲۸) و در دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو آلفا - کتواسیدها حضور دارد.

الف. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی تیامین

A. Clinical indications for thaimine

دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات و آلفا -کتوگلوتارات که نقش کلیدی در سوخت و ساز (متابولیسم) انرژی اغلب سلول‌ها بازی می‌کند، در بافت‌های دستگاه عصبی از اهمیت ویژه برخوردار است. در کمبود تیامین، فعالیت این دو واکنش که توسط *دهیدروژناز* کاتالیز شده کاهش می‌یابد و سبب کاهش تولید ATP و در نتیجه اختلال عملکرد سلولی می‌شود. [توجه: کمبود تیامین از طریق افزایش فعالیت *ترانس کتولاز* اریتروسیت که با افزایش تیامین فسفات همراه است، تشخیص داده می‌شود.]

۱. بری‌بری (Beriberi): این یک سندرم کمبود شدید تیامین است که در مناطقی یافت می‌گردد که غذای اصلی آنها برنج بدون سبوس است. نشانه‌های بری بری نوزادان شامل تاکی‌کاردی (**مترجم: افزایش پاتولوژیک ضربان قلب، tachys = سریع و cardia = قلب**)، استفراغ، تشنج و در صورت عدم درمان مرگ است. سندروم کمبود تیامین می تواند در شیرخوارانی که مادران آن‌ها دچار کمبود تیامین هستند، شروع سریع داشته باشد. بربری بزرگسالان با پوست خشک، تحریک‌پذیری، اختلال تفکر و فلج پیشرونده مشخص می‌شود.

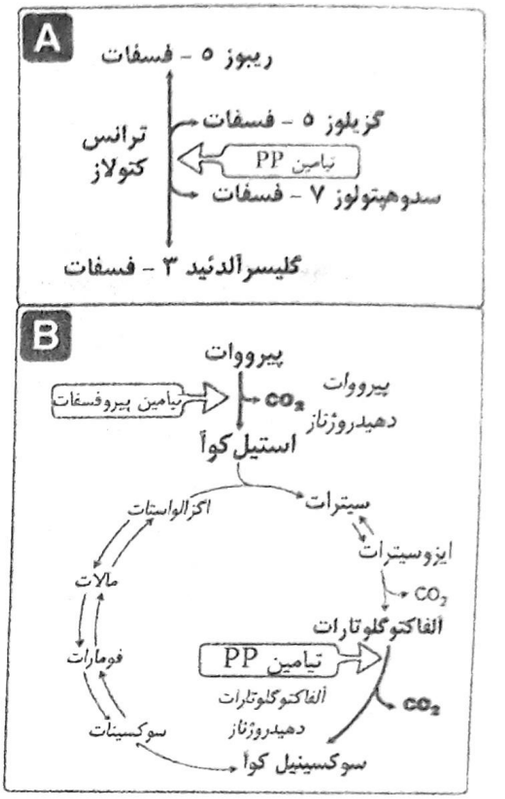


شکل ۱۱-۲۸

الف. ساختار تیامین و حالت کوآنزیمی آن (تیامین پیروفسفات)، ب. ساختار حالت واسطه‌ای در واکنش کاتالیز شده توسط *پیرووات دهیدروژناز*، ج. ساختار حالت واسطه‌ای در واکنش ساخت توسط *آلفا - کتوگلوتارات دهیدروژناز*.

1- Mononeuropathy
2- Peripherial neuropathy

۲. سندرم ورنیکه کورساکف (Wernicke-Korsakoff syndrome): در ایالات متحده، کمبود تیامین که عمدتاً همراه با الکلیسم مزمن دیده می‌شود در اثر ناکافی‌بودن این ویتامین در رژیم غذایی یا اختلال در جذب روده‌ای آن به وجود می‌آید. برخی افراد الکلی سندرم ورنیکه کورساکف را بروز می‌دهند: حالتی از کمبود تیامین که با آپاتی[1] (**مترجم: آپاتی به معنای بی‌تفاوتی و نداشتن عاطفه است.**)، از دست دادن حافظه، آتاکسی[2] (**مترجم: آتاکسی به معنای عدم هماهنگی حرکات عضلات است و نشان‌دهندهٔ عملکرد نادرست قسمتی از سیستم عصبی است که هماهنگی حرکات را انجام می‌دهد مانند مخچه**)، حرکت ریتمی و عقب به جلوی کرهٔ چشم (نیستاگموس[3]) مشخص می‌شود. پیامدهای عصبی سندرم ورنیکه کورساکف با مکمل تیامین قابل درمان است.



شکل ۱۲-۲۸

واکنش‌هایی که از تیامین پیروفسفات (TPP) به عنوان کوآنزیم استفاده می‌کنند. الف. *ترانس‌کتولاز*. ب. *پیرووات دهیدروژناز* و *آلفا کتوگلوتارات دهیدروژناز*. توجه کنید که TPP توسط دهیدروژنازهای *آلفا-کتواسیدهای شاخه‌دار* نیز مصرف می‌شود.

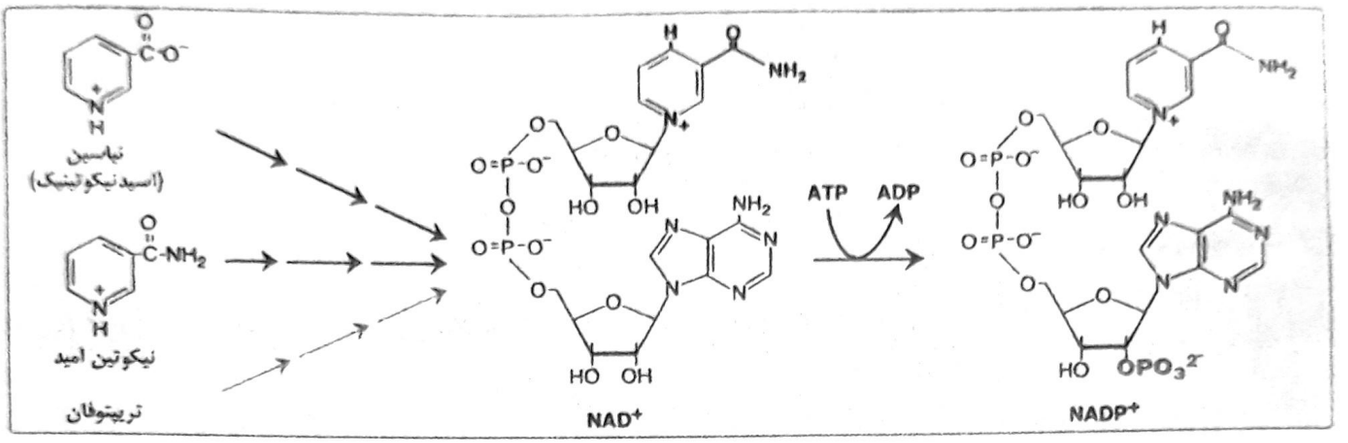
VII. NIACIN — VII. نیاسین

نیاسین یا اسید نیکوتینیک مشتق جایگزین پیریدین است. اشکال بیولوژیک کوآنزیم فعال آن نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) و مشتقات فسفریله شدهٔ آن نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات ($NADP^+$، شکل ۱۳-۲۸) است. نیکوتین آمید یک مشتق اسید نیکوتینیک است که به جای گروه کربوکسیل شامل آمینه است همچنین در غذا هم هست. نیکوتین آمید به آسانی در بدن دآمینه می‌شود و در نتیجه از نظر غذایی معادل اسید نیکوتینیک است. NAD^+ و $NADP^+$ به عنوان کوآنزیم در واکنش‌های اکسیداسیون - احیاء حضور دارند که کوآنزیم دچار احیاء حلقهٔ پیریدین با دریافت یک یون هیدروژن می‌شود (اتم هیدروژن به علاوهٔ یک الکترون شکل ۱۴-۲۸) حالت‌های کاهش یافتهٔ یا احیاء NAD^+، $NADP^+$ به ترتیب NADH و NADPH است.

A. Distribution of niacin — الف. توزیع نیاسین

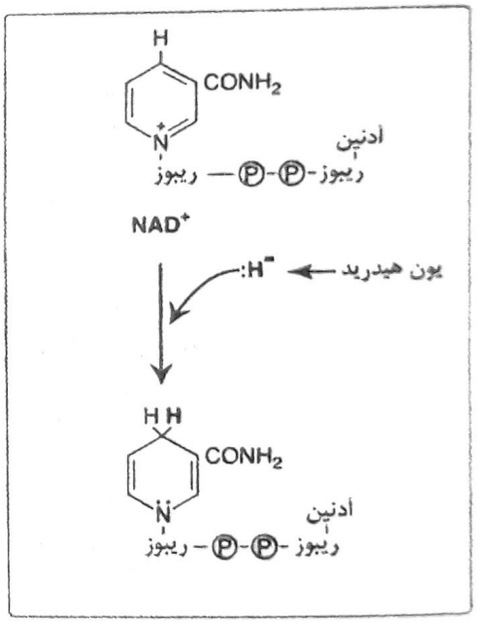
نیاسین در غلات و حبوبات خام و غنی، شیر و گوشت بدون چربی، خصوصاً جگر یافت می‌شود. [توجه: ذرت هم از نظر میزان نیاسین هم تریپتوفان فقیر است. رژیم غذایی که اساسش ذرت باشد می‌تواند موجب پلاگر[4] شود (متن زیر را مشاهده کنید).]

1- Apathy
2- Ataxia
3- Nystagmus
4- Pellagra



شکل ۱۳-۲۸

ساختار و بیوسنتز NAD^+ و $NADP^+$. توجه کنید که متابولیت تریپتوفان (کوئینولات) می‌تواند در سنتز NAD^+ استفاده شود.



شکل ۱۴-۲۸

احیاء NAD^+ به NADH.

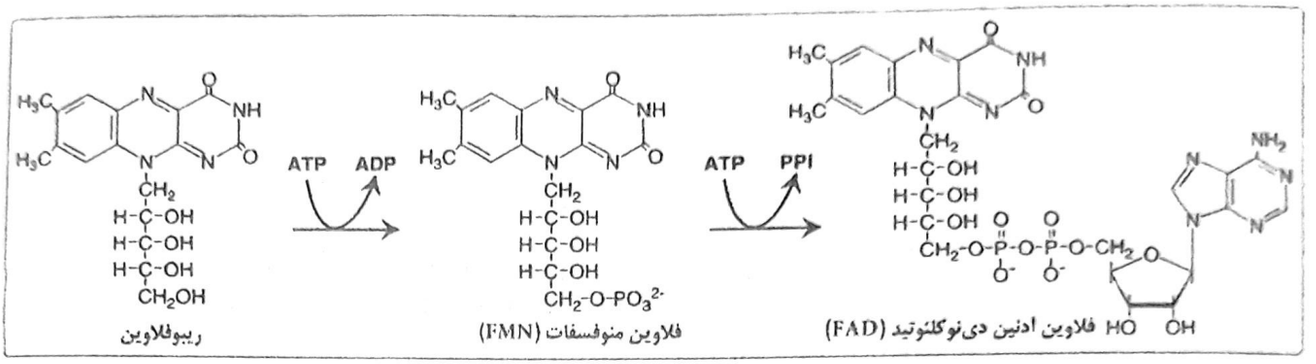
ب. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی نیاسین

B. Clinical indications for niacin

۱. کمبود نیاسین (Deficiency of niacin): کمبود نیاسین سبب پلاگر می‌شود، یک بیماری که پوست، دستگاه گوارش و CNS (سیستم اعصاب مرکزی) را درگیر می‌کند. علائم پلاگر ادامه پیدا می‌کند به سه حرف "D": درماتیت[1]، اسهال[2]، فراموشی[3] و اگر درمان نشود، منجر به مرگ می‌گردد.

۲. درمان هیپرلیپیدمی (Treatment of hyperlipidemia): نیاسین (در میزان ۱/۵g/day یا ۱۰۰ برابر نیاز مجاز روزانه یا RDA[4]) به شدت تجزیه چربی را در بافت چربی - (تری آسیل گلیسرول یا TAG) تولیدکنندهٔ اصلی اسیدهای چرب آزاد (FFA) گردش خون - مهار می‌کند. کبد به طور طبیعی این اسیدهای چرب در گردش را به عنوان پیش‌ساز اصلی تولید تری‌آسیل گلیسرول استفاده می‌کند که برای تولید لیپوپروتئین بسیار کم چگالی (VLDL و ر.ک به صفحه ۳۷۱) نیاز است. لیپوپروتئین کم چگالی (LDL، لیپوپروتئین غنی از کلسترول) در پلاسما از VLDL مشتق می‌شود. بنابراین، هر دوی تری آسیل گلیسرول (در VLDL) و کلسترول پلاسما (در VLDL و LDL) کم می‌شود. بنابراین، نیاسین مخصوصاً در درمان نوع IIb هایپرلیپیدمی که VLDL و LDL افزایش یافته، مفید است [توجه: نیاسین میزان HDL را زیاد می‌کند].

1- Dermatitis
2- Diarrhea
3- Dementia
4- Recommended dietary allowance



شکل ۱۵-۲۸

ساختار و بیوسنتز فلاوین مونونوکلئوتید و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید.

VIII. ریبوفلاوین (ویتامین B_2)

VIII. RIBOFLAVIN (VITAMIN B_2)

دو نوع فعال بیولوژیک آن فلاوین مونونوکلئوتید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) است، که با انتقال قسمت آدنوزین مونوفسفات (AMP) از ATP به FMN تشکیل می‌شود. FMN و FAD هر کدام توانایی پذیرش دو اتم هیدروژن را به صورت برگشت‌پذیر برای تشکیل $FMNH_2$ و $FADH_2$ دارند. FMN و FAD به طور محکمی ـ اغلب کووالانسی ـ به فلاووآنزیم‌ها متصل هستند که اکسیداسیون ـ احیاء یک پیش ماده را انجام می‌دهند. کمبود ریبوفلاوین اغلب بیماری خطرناکی را به همراه ندارد ولی اغلب به همراه کمبود دیگر ویتامین‌ها وجود دارد. علائم کمبود شامل درماتیت ـ (التهاب پوست)، کیلوزیس (زخمی‌شدن و خشک‌شدن گوشه دهان) و گلوسیت (التهاب زبان، صاف و مایل به ارغوانی دیده‌شدن زبان) است.

IX. بیوتین

IX. BIOTIN

بیوتین یک کوآنزیم در واکنش‌های کربوکسیلاسیون است که به عنوان حامل دی اکسیدکربن فعال شده خدمت می‌کند (شکل ۳-۱۰، ر.ک به صفحه ۲۰۸ برای مکانیسم دکربوکسیلاسیون وابسته به بیوتین). بیوتین به صورت پیوند کووالانس به گروه‌های آمینی سیگما ریشه‌های لیزین در آنزیم‌های وابسته به بیوتین متصل است (شکل ۱۶-۲۸). کمبود بیوتین به صورت طبیعی رخ نمی‌دهد چون که ویتامین به صورت گسترده در مواد غذایی توزیع شده است. همچنین درصد بالایی از بیوتین لازم برای انسان توسط باکتری روده تأمین می‌گردد. البته با اضافه کردن سفیدهٔ تخم‌مرغ خام به رژیم غذایی به عنوان یک منبع پروتئین علائم کمبود بیوتین، بی‌حسی، درماتیت (التهاب پوست)،

گلوسیت (التهاب زبان)، از دست دادن اشتها و حالت تهوع القاء می‌شود. سفیدهٔ تخم‌مرغ خام شامل گلیکوپروتئین، آویدین، که به طور محکمی به بیوتین متصل می‌شود و از جذب آن در روده جلوگیری می‌کند. با یک رژیم غذایی عادی، تخمین زده شده است که ۲۰ تخم مرغ در روز برای القاء یک سندرم کمبود نیاز خواهد بود. بنابراین اضافه کردن گاه گاه تخم مرغ خام به رژیم غذایی منجر به کمبود بیوتین نمی‌گردد، اگر چه خوردن تخم‌مرغ‌های خام کلاً با توجه به احتمال عفونت سالمونلا توصیه نمی‌شود.

چندین کمبود کربوکسیلاز از یک نقص در توانایی اتصال بیوتین به کربوکسیلازها یا جداشدن بیوتین ازکربوکسیلازها به هنگام تجزیه آنها ناشی می‌گردد. درمان مکمل بیوتین است.

X. PANTOTHENIC ACID — X. اسید پانتوتنیک

اسید پانتوتنیک یک جزء کوآنزیم آ (CoA) است، که در انتقال گروه‌های استیل عمل می‌کند (شکل ۱۷-۲۸). کوآ شامل یک گروه تیول (SH-) است که ترکیبات استیل را به عنوان تیول استرهای فعال شده حمل می‌کند. مثال‌هایی از این ساختارها شامل سوکسینیل کوآ، آسیل چرب کوآ و استیل کوآ هستند. اسید پانتوتنیک همچنین جزئی از پروتئین حامل آسیل (ACP)[1] جایگاه *اسید چرب سنتاز* است (ر.ک به صفحه ۳۰۲). تخم مرغ، جگر و مخمر مهم‌ترین منابع اسید پانتوتنیک هستند، اگرچه ویتامین به طور گسترده‌ای توزیع شده است. کمبود اسید پانتوتنیک به خوبی در انسان مشخص نشده و نیاز مجاز روزانه یا RDA معین نگردیده است.

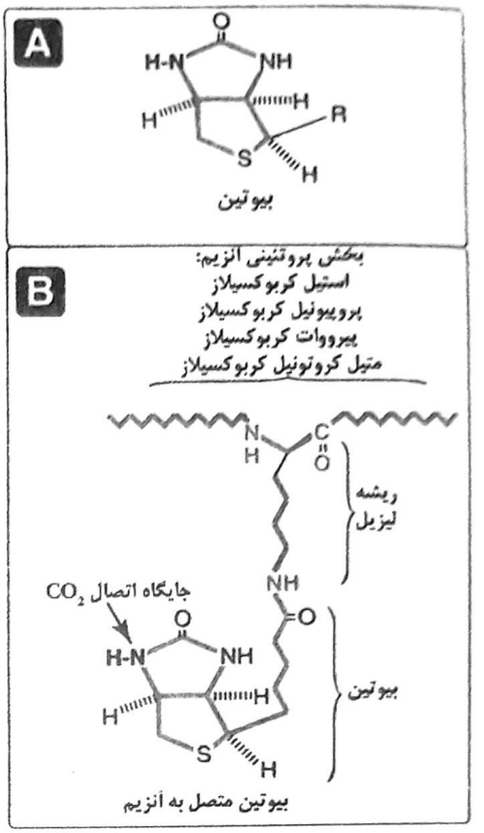
XI. VITAMIN A — XI. ویتامین A

رتینوئیدها، خانواده‌ای از مولکول‌هایی هستند که با رتینول (ویتامین A) مرتبط و برای بینایی، تولید مثل، رشد و حفظ بافت پوششی ضروری‌اند. اسید رتینوئیک، از اکسیداسیون رتینول غذا مشتق می‌گردد که بسیاری از اعمال رتینوئیدها را وساطت می‌کند به جز بینایی که وابسته به رتینال، مشتق آلدئیدی رتینول است.

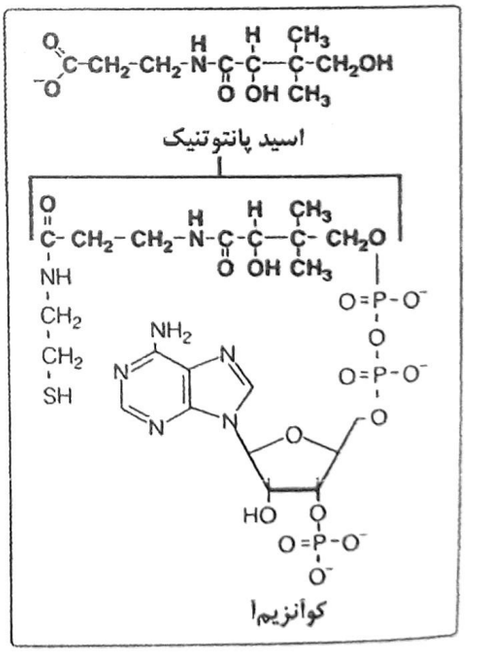
الف. ساختار ویتامین A

A. Structure of vitamin A

ویتامین A غالباً به صورت یک اسم عام برای چندین مولکول فعال بیولوژیک به کار برده می‌شود (شکل ۱۸-۲۸). لغت رتینوئیدها شامل هر دو



شکل ۱۶-۲۸
الف. ساختار بیوتین ب. بیوتین، با پیوند کووالانسی به ریشهٔ لیزین آنزیم وابسته به بیوتین متصل است.



شکل ۱۷-۲۸
ساختار کوآنزیم آ.

1- Acyl carrier protein

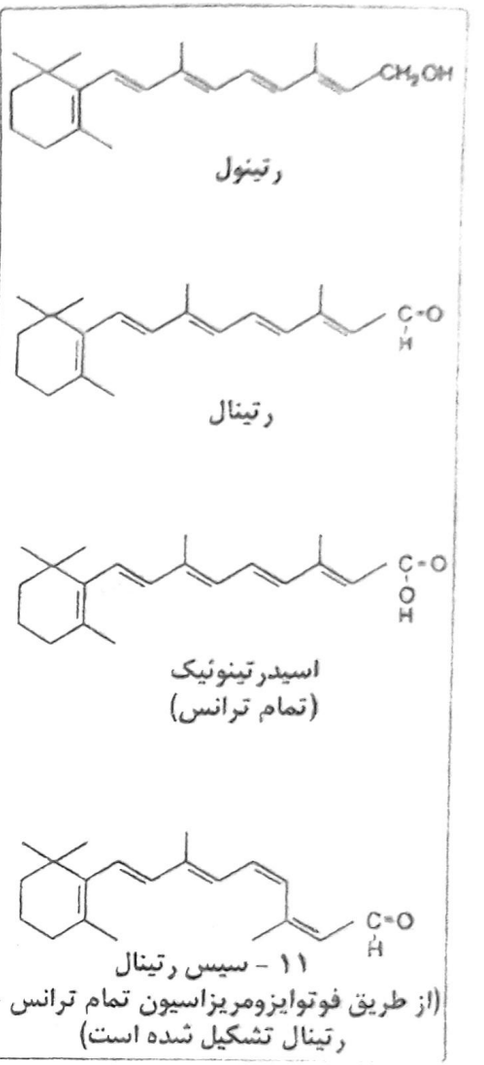
شکل طبیعی و مصنوعی ویتامین A است که ممکن است فعالیت ویتامین A را نشان بدهد و یا ندهد.

۱. رتینول (Retinol): یک الکل نوع اول شامل یک حلقهٔ بتایونون با یک زنجیرهٔ جانبی غیراشباع است، رتینول در بافت‌های جانوری به عنوان یک رتینیل استر با اسیدهای چرب بلند زنجیر یافت می‌شود.

۲. رتینال (Retinal): این یک مشتق آلدئیدی از اکسیداسیون رتینول است. رتینال و رتینول می‌توانند سریعاً به هم تبدیل گردند.

۳. اسید رتینوئیک (Retinoic acid): این اسید از اکسیداسیون رتینال مشتق می‌گردد. اسید رتینوئیک نمی‌تواند در بدن احیا شود، و لذا نمی‌تواند به رتینال و رتینول تبدیل شود.

۴. بتا-کاروتن (β-Carotene): غذاهای گیاهی شامل بتا - کاروتن هستند که می‌تواند به صورت اکسیداتیو در روده به دو مولکول رتینال شکسته شود. در انسان، تبدیل ناکافی است، و فعالیت ویتامین A بتا - کاروتن تنها در حدود یک دوازدهم رتینول است.



رتینول

رتینال

اسیدرتینوئیک
(تمام ترانس)

۱۱ - سیس رتینال
(از طریق فوتوایزومریزاسیون تمام ترانس - رتینال تشکیل شده است)

شکل ۱۸-۲۸
ساختار رتینوئیدها.

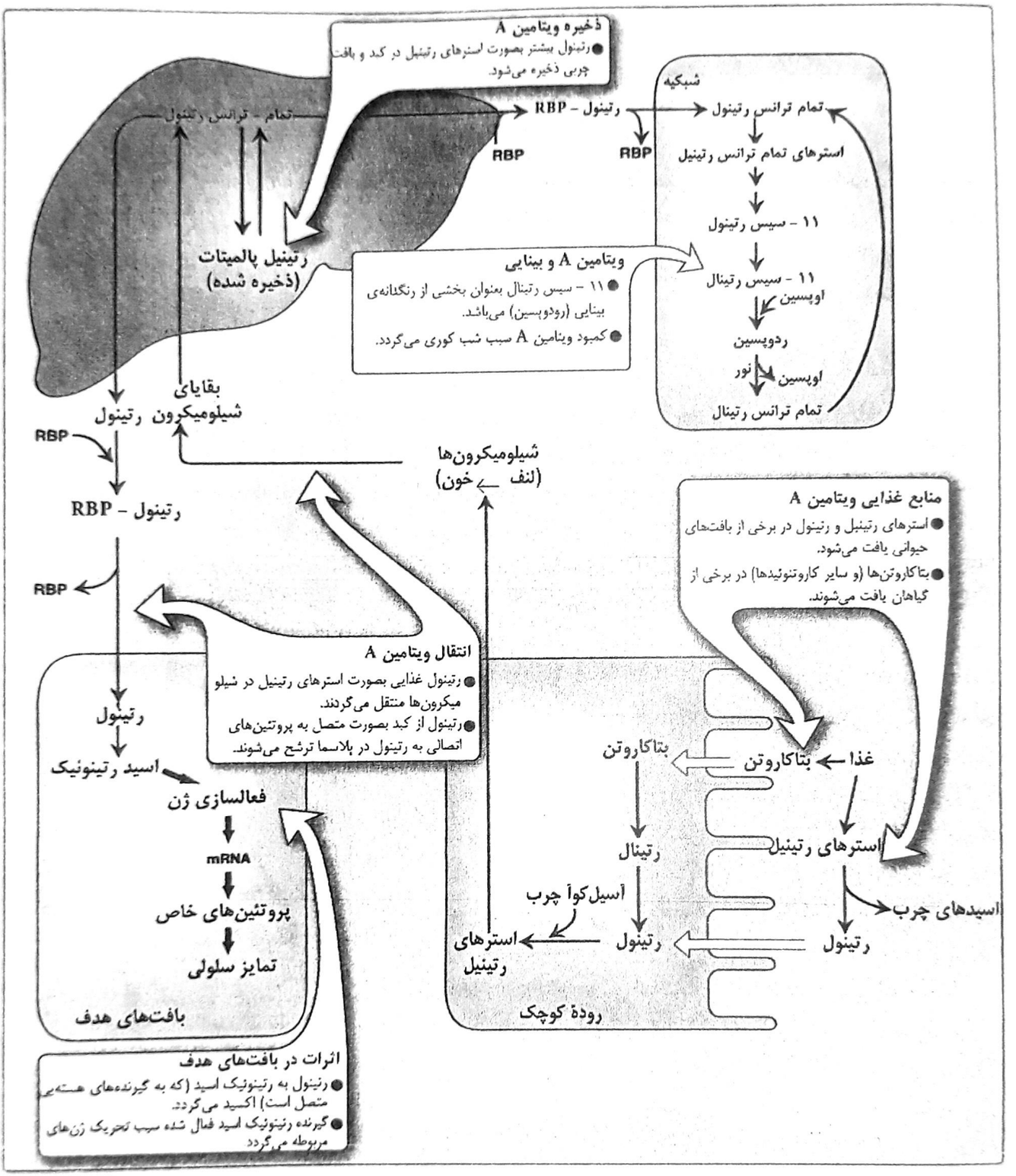
ب. جذب و انتقال ویتامین A

B. Absorption and transport of vitamin A

۱. انتقال به کبد (Transport to the liver): رتینیل استرها که در غذا وجود دارند در سلول‌های مخاطی روده هیدرولیز شده و رتینول و اسیدهای چرب آزاد را تولید می‌کنند (شکل ۱۹-۲۸). رتینول مشتق شده از استرها و نیز از تجزیه و احیاء کاروتن‌ها در سلول‌های مخاطی روده به اسیدهای چرب بلند زنجیر دوباره استریفیه شده و به عنوان یک جزء شیلومیکرون‌ها به سیستم لنفاوی ترشح می‌گردند (شکل ۱۹-۲۸). رتینیل استرها در باقی‌ماندهٔ شیلومیکرون[1] حمل شده توسط کبد برداشته و ذخیره می‌گردد.

۲. آزادشدن از کبد (Release from the liver): زمانی که نیاز است، رتینول از کبد آزاد شده و توسط پروتئین متصل شونده به رتینول[2] - RBP به بافت‌های خارج کبدی منتقل می‌شود. مجموعهٔ RBP به گیرنده‌های خاصی بر سطح سلول‌های بافت‌های محیطی متصل می‌شود که اجازهٔ ورود به رتینول را می‌دهد. بسیاری از بافت‌ها شامل پروتئین اتصال شونده به رتینول هستند که رتینول را به مکان‌هایی در

1- Remnant chylomicron
2- Retinol Binding protein



شکل ۱۹-۲۸

جذب، انتقال، و ذخیرهٔ ویتامین A و مشتقات آن. RBP= پروتئین متصل شونده به رتینول.

هسته حمل می‌کند که ویتامین در الگویی مانند هورمون‌های استروئیدی عمل می‌کند.

ج. مکانیسم عمل ویتامین A

C. Mechanism of action of vitamin A

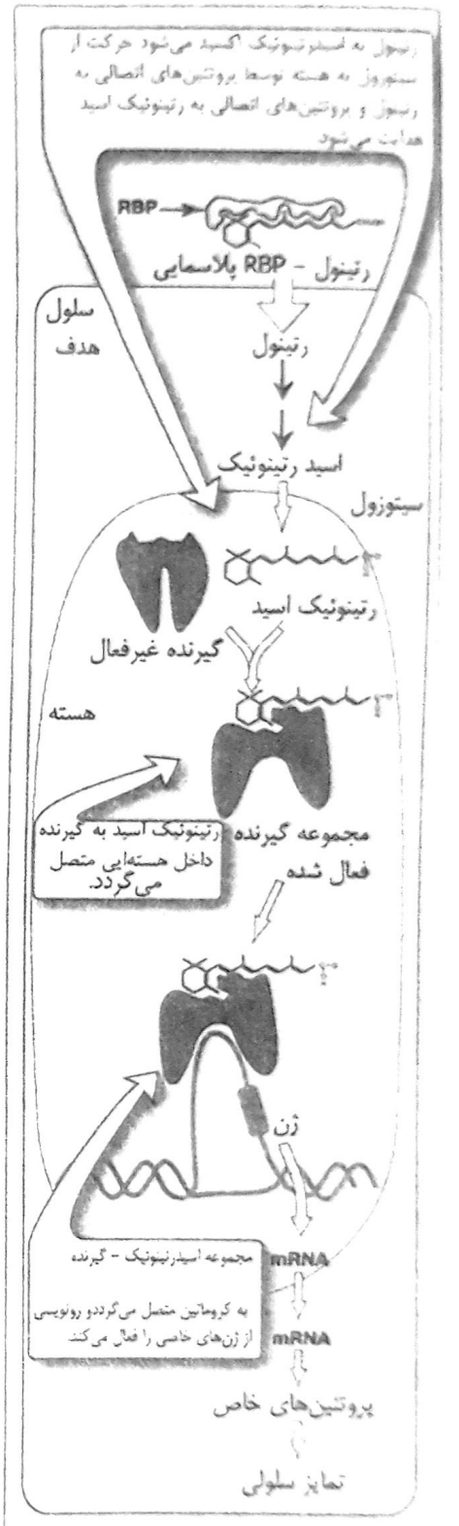
رتینول به اسید رتینوئیک اکسید می‌شود. اسید رتینوئیک با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های خاص پروتئینی که در هسته‌های بافت‌های هدف حضور دارد متصل می‌گردد، مانند سلول‌های پوششی (شکل ۲۰-۲۸). مجموعهٔ **اسید رتینوئیک ـ گیرنده فعال شده**، با کروماتین هسته‌ای تعامل برقرار کرده، تنظیم تولید RNA به خصوص رتینوئید، در نتیجه کنترل تولید پروتئین‌های خاص که بسیاری از اعمال فیزیولوژیک را انجام می‌دهند، حاصل می‌گردد. برای مثال رتینوئیدها بیان ژن کراتین را در اغلب بافت‌های پوششی بدن کنترل می‌کنند. پروتئین‌های گیرندهٔ اختصاصی اسید رتینوئیک قسمتی از ابر خانوادهٔ تنظیم‌کننده‌های ترجمه هستند که شامل استروئید و هورمون‌های تیروئیدی و ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول، یا $1,25(OH)_2D_3$ بوده و همهٔ آنها از یک مسیر مشابه عمل می‌کنند (ر.ک به صفحه ۳۸۷ و ۳۸۸).

د. عملکرد ویتامین A

D. Functions of vitamin A

۱. چرخهٔ بینایی (Visual cycle): ویتامین A جزئی از رنگدانه‌های بینایی گیرنده‌های استوانه‌ای[1] و مخروطی[2] است. رودوپسین، رنگدانهٔ بینایی سلول‌های استوانه‌ای در شبکیه، شامل ۱۱ - سیس - رتینال که به صورت اختصاصی به پروتئین اُپسین متصل می‌گردد. هنگامی که رودوپسین در معرض نور قرار می‌گیرد یک سری وقایع ایزومراسیون‌های نوری شیمیایی[3] رخ می‌دهد، که بی‌رنگ‌شدن رنگدانهٔ بینایی و رهاسازی همهٔ - ترانس رتینال و اُپسین نتیجه می‌شود. این فرایند عامل یک پیام عصبی است که توسط عصب بینایی به مغز منتقل می‌شود. دوباره‌سازی رودوپسین ایزومراسیون همه - ترانس رتینال به ۱۱ - سیس‌رتینال را نیاز دارد. همه ـ ترانس رتینال استریفیه شده و به ۱۱ ـ سیس رتینول ایزومراسیون گردد که به ۱۱ - سیس‌رتینال اکسید می‌شود. سپس با اُپسین برای تشکیل رودوپسین ترکیب و بنابراین چرخه کامل می‌شود. واکنش‌های مشابه مسئول رنگ بینایی در سلول‌های مخروطی هستند.

۲. رشد (Growth): کمبود ویتامین A کاهش سرعت رشد در کودکان را



شکل ۲۰-۲۸
عملکرد رتینوئیدها. توجه: مجموعهٔ اسید رتینوئیک ـ گیرنده به صورت دایمر است، ولی برای سادگی به صورت مونومر نشان داده شده است [پروتئین اتصالی به رتینول = RBP].

1- Rod cell
2- Core cell
3- Photochemical isomenzation

باعث می‌شود. تکامل استخوان نیز کند می‌شود.

۳. تولید مثل (Reproduction): رتینول و رتینال برای تولید مثل عادی ضروری هستند، حمایت اسپرماتوژنز در مرد و جلوگیری از سقط جنین در زن. اسید رتینوئیک در ادامهٔ تولید مثل و چرخهٔ بینایی غیرفعال است، امّا رشد و تمایز سلول‌های پوششی را تقویت می‌کند؛ بنابراین، حیواناتی که ویتامین A تنها به صورت اسید رتینوئیک از تولد داده شد کور و نازا گردیدند.

۴. حفظ سلول‌های پوششی (Maintenance of epithelial cells): ویتامین A برای تمایز عادی بافت‌های پوششی و ترشح موکوس ضروری است.

ه. توزیع ویتامین A — E. Distribution of vitamin A

جگر، قلوه، کِرِم، کره، زردهٔ تخم مرغ منابع خوبی برای پیش‌ساز ویتامین A هستند. سبزیجات زرد و سبز تیره و میوه‌ها منابع غذایی خوبی برای کاروتن‌ها هستند که به عنوان پیش‌سازهای ویتامین A در نظر گرفته می‌شوند.

د. مقدار مورد نیاز برای ویتامین A

F. Requirement for vitamin A

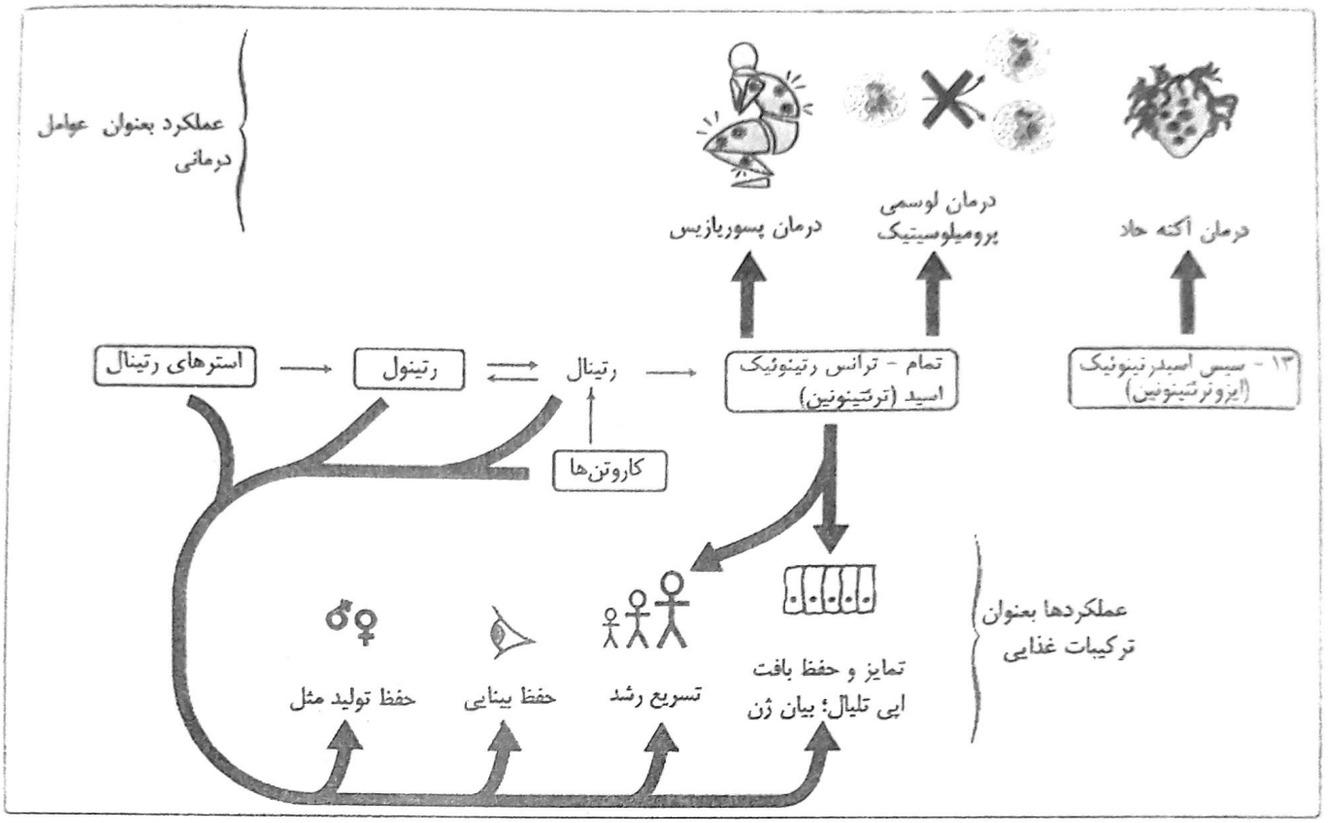
جیره غذایی توصیه شده RDA برای بزرگسالان ۹۰۰ فعالیت اکی‌والان‌های رتینول (RAE)[1] برای مردان و ۷۰۰RAE برای زنان است. در مقابل ۱RAE = ۱mg از رتینول، ۱۲mg از بتا –کاروتن یا ۲۴mg از دیگر کاروتینوئیدها است.

ز. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی — G. Clinical indications

اگر چه اسید رتینوئیک و رتینول از نظر شیمیایی مرتبط هستند ولی برنامهٔ درمانی کاملاً متفاوتی دارند. رتینول و پیش‌سازهای آن به عنوان مکمل‌های غذایی استفاده می‌شوند در حالی که شکل‌های مختلف اسید رتینوئیک در درماتولوژی مفید است.

۱. کمبود غذایی (Dietary deficiency): ویتامین A، به صورت رتینول یا رتینیل استرها، برای درمان مریض‌هایی که کمبود ویتامین دارند

1- Retinal activity equivalents



شکل ۲۱-۲۸

خلاصهٔ عملکردهای رتینوئیدها. ترکیبات درون کادر به عنوان ترکیبات غذایی یا دارویی وجود دارند.

تجویز می‌گردد (شکل ۲۱-۲۸). شب کوری یکی از اولین علائم کمبود این ویتامین است. آستانهٔ بینایی افزایش یافته، دید در نور کم را سخت می‌کند. کمبود طولانی مدت ویتامین منجر به از دست دادن برگشت‌ناپذیر تعدادی از سلول‌های بینایی می‌شود. کمبود ویتامین A شدید منجر به گزورفتالمی[1]، یک خشکی پاتولوژیک ملتحمه و قرینه، اگر درمان نشود، گزورفتالمی منجر به زخم قرنیه و در نهایت کوری به دلیل تشکیل بافت تیرهٔ زخم می‌شود. این وضعیت اغلب در کودکان کشورهای در حال توسعهٔ استوایی دیده شده است. بالای ۵۰۰,۰۰۰ کودک در سراسر جهان سالانه به خاطر گزورفتالمی ایجاد شده توسط ویتامین A ناکافی غذاکور می‌شوند.

۳. آکنه و پسوریازیس (Acne and psoriasis): مشکلات و ضایعات پوستی مانند آکنه و پسوریازیس به طور مؤثری با اسید رتینوئیک یا مشتقات آن درمان می‌شود (شکل ۲۱-۲۸). موارد ملایم آکنه، بیماری

1- Xerophthalmia

داریر[1] (کراتوز فولیکولار[2]) و پیری پوست با استعمال موضعی ترتینوئین[3] (همه - ترانس اسید رتینوئیک) و همچنین با بنزوئیل پروکساید و آنتی‌بیوتیک‌ها درمان می‌گردد [تذکر: ترتینوئین برای استفادهٔ سراسری بسیار سمی است و به استعمال موضعی محدود شده است]. در بیماران با حالت شدید، مقاوم به دارو، آکنهٔ کیستی که به درمان‌های معمول بی‌پاسخ هستند، داروی مورد استفاده ایزوترتینوئین (۱۳ - سیس اسید رتینوئیک) است که به صورت خوراکی استفاده می‌شود. اسید رتینوئیک همچنین در درمان لوکمی پرومیلوسیتیک استفاده شده است.

H. Toxicity of retinoids ج. مسمومیت با رتینوئیدها

۱. ویتامین A (Vitamin A): دریافت زیادی ویتامین A یک سندرم مسمومیت به نام هایپرویتامینوسیس A را ایجاد می‌کند. مقادیر بیشتر از ۷/۵mg/day رتینول باید اجتناب گردد. علائم اولیه هایپرویتامینوسیس مزمن A در پوست مشاهده می‌شود که خشکی و خارش (به علت کاهش تولید کراتین) است، کبد بزرگ شده و می‌تواند سیروتیک شود، و در دستگاه عصبی فشار داخل مغزی زیاد می‌شود و ممکن است علائم به تومور مغز نزدیک باشد. خصوصاً زنان حامله که نباید مقادیر اضافی ویتامین A را دریافت کنند زیرا مستعد ایجاد بدشکلی‌های[4] مادرزادی در رشد جنین است.

۲. ایزوترتینوئین (Isotretinoin): داروی ایجادکننده نقص فیزیکی در جنین[5] و قطعاً غیرمنطقی برای زنان دارای کودک شیرخوار مگر آنکه حالت شدید و بدشکل سیستیک آکنه را که به درمان‌های استاندارد بی‌پاسخ است داشته باشند. قبل از شروع درمان باید جنین سقط شود و کنترل مناسب تولد باید انجام شود. درمان طولانی مدت باایزوترتینوئین منجر به هایپرلیپیدمی و افزایش نسبت LDL / HDL می‌شود و برخی نگرانی‌ها را برای افزایش احتمال بیماری قلبی عروقی فراهم می‌کند.

XII. VITAMIN D XII. ویتامین D

ویتامین‌های D گروه استرول‌ها هستند که فعالیت شبه هورمون دارند، مولکول فعال ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کوله کلسی‌فرول ($1,25(OH)_2D_3$) که به پروتئین‌های گیرندهٔ درون سلولی متصل می‌شود. مجموعهٔ گیرنده با DNA

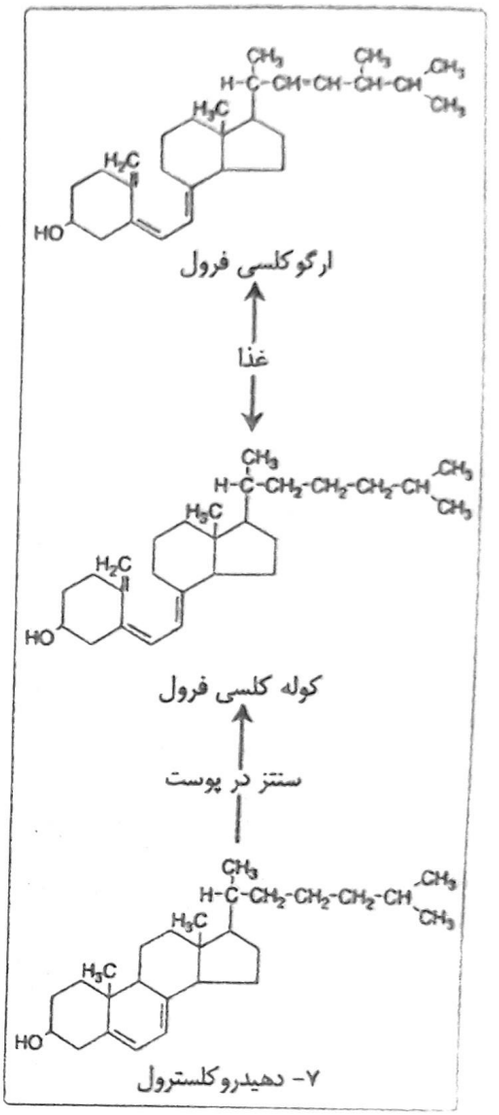
1- Daurier
2- Keratosis follicularis
3- Tretinoin
4- Malformation
5- Teratogenic

هسته‌ای سلول‌های هدف بر روشی مانند ویتامین A برهمکنش دارد (ر.ک به شکل ۲۰-۲۸). و همچنین به صورت انتخابی بیان ژن یا به صورت اختصاصی مهار رونویسی ژن را تحریک می‌کند. مهم‌ترین عمل $1,25(OH)_2D_3$ تنظیم میزان پلاسمایی کلسیم و فسفر است.

الف. توزیع ویتامین D A. Distribution of vitamin D

۱. غذایی (Diet): ارگوکلسیفرول ($Vit\text{-}D_2$)، در گیاهان یافت می‌شود و کوله‌کلسیفرول ($Vit\text{-}D_3$) در بافت‌های حیوانی یافت می‌گردد، که منابع پیش‌ساز ویتامین D فعال هستند (شکل ۲۲-۲۸). ارگوکلسیفرول و کوله‌کلسیفرول از نظر شیمیایی تنها در وجود یک پیوند دوگانهٔ اضافی و یک گروه متیل در استرول گیاهی متفاوت هستند.

۲. پیش‌سازهای درون زاد ویتامین (Endogenous vitamin precursor): ۷ - دهیدروکلسترول، یک واسطه در سنتز کلسترول، به کوله‌کلسیفرول در جلد و زیرجلد انسان هنگامی که در معرض نور آفتاب قرار بگیرند، تبدیل می‌شود. پیش‌ساز ویتامین D به صورت خوراکی تنها در افرادی که در معرض نور کم آفتاب قرار می‌گیرند نیاز است.

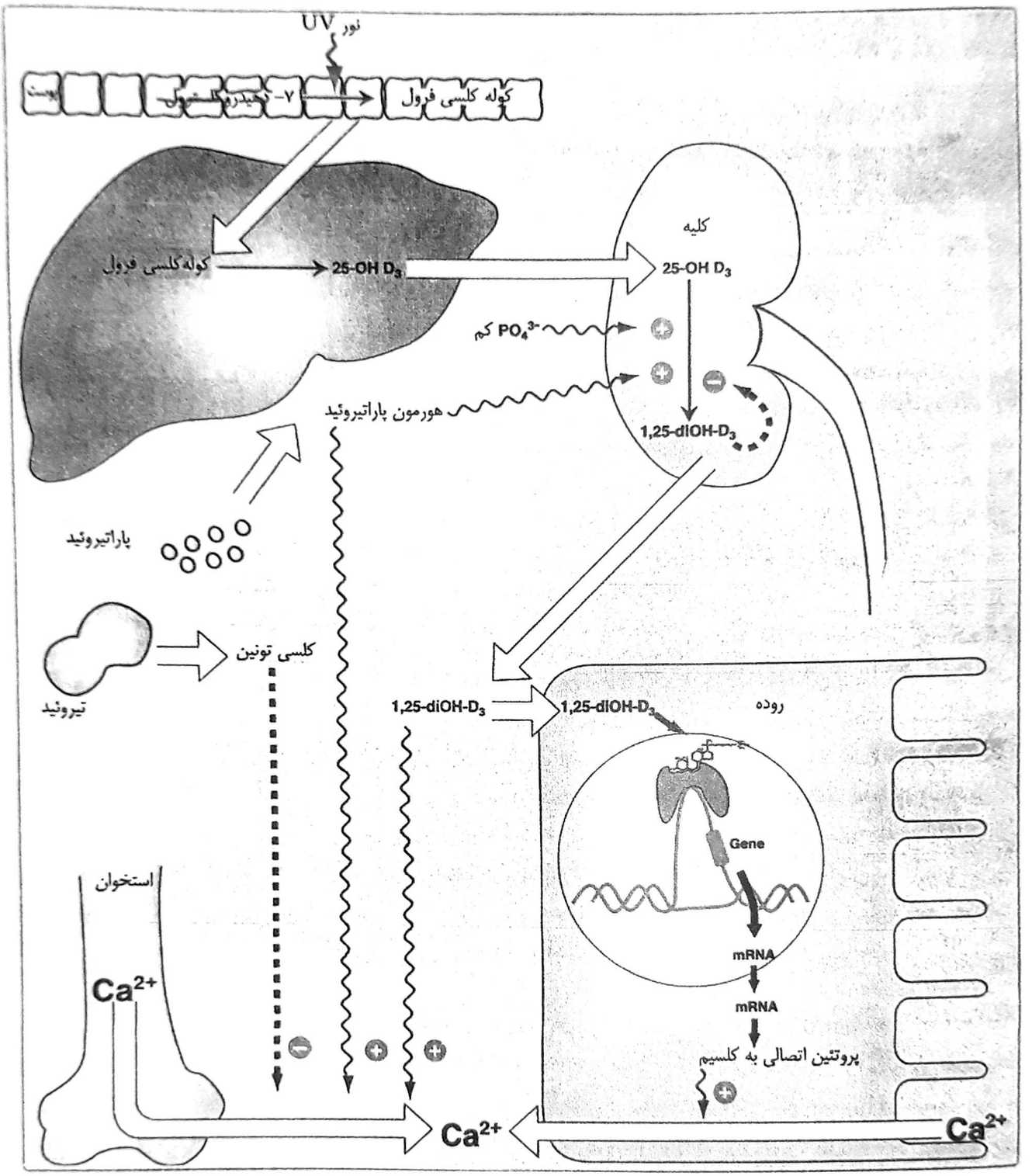


شکل ۲۲-۲۸
منابع ویتامین D

ب. متابولیسم ویتامین D B. Metabolism of vitamin D

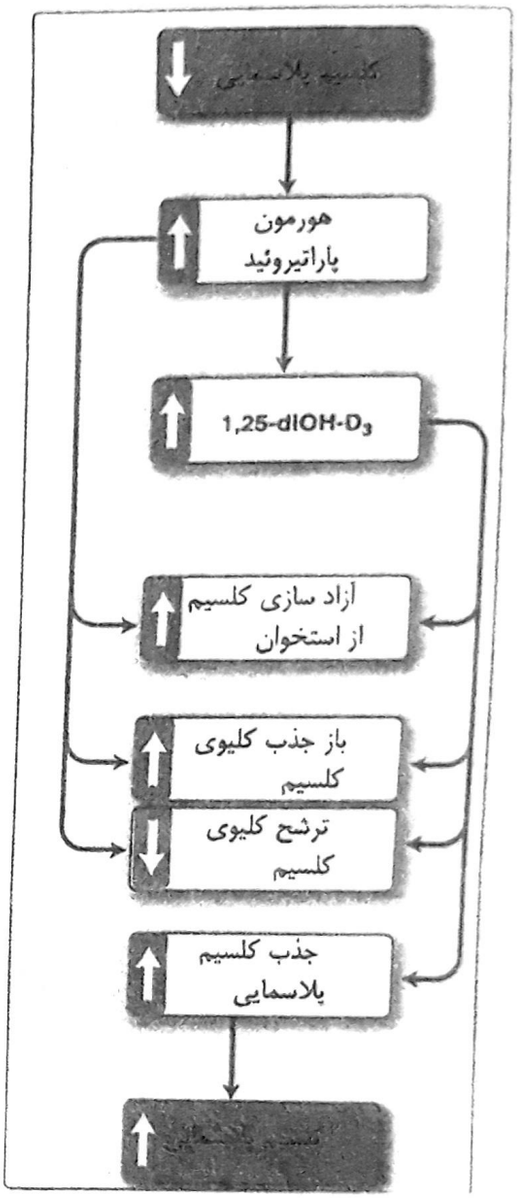
۱. تشکیل $1,25(OH)_2D_3$ (Formation of 1,25-diOH-D_3): ویتامین D_2 و D_3 از نظر بیولوژیک فعال نیستند، امّا در موجود زنده توسط دو واکنش هیدروکسیلاسیون متوالی به شکل فعال ویتامین D تبدیل می‌گردند (شکل ۲۳-۲۸). اولین هیدروکسیلاسیون در موقعیت ۲۵ رخ می‌دهد و توسط یک‌هیدروکسیلاز خاص در کبد انجام می‌شود. محصول این واکنش، ۲۵ - هیدروکسی کوله‌کلسیفرول $25\text{-}OH\text{-}D_3$ یا کلسی‌دیول است که حالت عمدهٔ ویتامین D در پلاسما و شکل اصلی ذخیره‌ای ویتامین است. $25(OH)D_3$ سپس در موقعیت ۱ توسط ۲۵ - هیدروکسی کوله‌کلسیفرول ۱ - هیدروکسیلاز که اساساً در کلیه یافت می‌شود، هیدروکسیله می‌شود که در نتیجه تشکیل $1,25(OH)_2D_3$ (کلسی‌تریول) است. [تذکر: این هیدروکسیلاز، همچنین ۲۵ - هیدروکسیلاز کبد، پروتئین‌های سیتوکروم P450 (CYP) هستند (ر.ک به صفحه ۲۹۴)].

۲. تنظیم ۲۵. هیدروکسی کوله‌کلسیفرول ۱ هیدروکسیلاز (Regulation of 25-hydroxycholecalciferol 1-hydroxylase): $1,25(OH)_2D_3$ فعال‌ترین متابولیت ویتامین D



شکل ۲۳-۲۸

سوخت و ساز (متابولیسم) و عملکردهای ویتامین D. [توجه: کلسیتونین نوعی هورمون تیروئیدی است که کلسیم خون را از طریق مهار آزادسازی کلسیم در استخوان و بازجذب از کلیه کاهش می‌دهد.]



شکل ۲۳-۲۸
پاسخ به کلسیم کم پلاسما.

است. تشکیل آن به سختی توسط میزان یون‌های فسفات و کلسیم پلاسما تنظیم می‌شود (شکل ۲۴-۲۸). فعالیت ۲۵ - هیدروکسی کوله‌کلسیفرول ۱ - هیدروکسیلاز به طور مستقیم توسط فسفات کم پلاسما یا به صورت غیرمستقیم با میزان کم کلسیم افزایش می‌یابد که آزادشدن هورمون پاراتیروئید (PTH) را موجب می‌شود. هیپوکلسمی با میزان ناکافی کلسیم رژیم غذایی ایجاد می‌شود. بنابراین افزایش میزان $1,25(OH)_2D_3$ پلاسما را نتیجه می‌شود. فعالیت ۱ - هیدروکسیلاز همچنین با میزان اضافی $1,25(OH)_2D_3$، فراوردهٔ واکنش‌ها، کاهش می‌یابد.

ج. عملکرد و نقش ویتامین D C. Function of vitamin D

عمل اصلی $1,25(OH)_2D_3$ نگهداشتن میزان کافی کلسیم پلاسما است. $1,25(OH)_2D_3$ این عمل را با: ۱) افزایش جذب کلسیم توسط روده ۲) کاهش از دست دادن کلسیم توسط کلیه و ۳) تحریک جذب توسط استخوان هنگام نیاز انجام می‌دهد (ر.ک به شکل ۲۳-۲۸).

۱. اثر ویتامین D بر روده (Effect of vitamin D on the intestine)

$1,25(OH)_2D_3$ جذب روده‌ای کلسیم و فسفات را تحریک می‌کند. $1,25(OH)_2D_3$ به سلول‌های رودهای وارد شده و به گیرندهٔ سیتوپلاسمی متصل می‌گردد. سپس مجموعهٔ $1,25(OH)_2D_3$ به سمت هسته حرکت می‌کند، جایی که در آنجا به طور انتخابی با DNA سلولی برهمکنش می‌کند، در نتیجه، جذب کلسیم با افزایش تولید پروتئین اختصاصی اتصالی به کلسیم افزایش می‌یابد. بنابراین، مکانیسم عمل مکانیسم $1,25(OH)_2D_3$ مانند هورمون‌های استروئیدی است (ر.ک به صفحه ۳۸۷).

۲. اثر ویتامین D بر استخوان (Effect of vitamin D on bone):

$1,25(OH)_2D_3$ رهاسازی کلسیم و فسفات را از استخوان تحریک می‌کند با فرآیندی که نیازمند تولید پروتئین و حضور PTH است، موجب افزایش کلسیم پلاسما و فسفات می‌شود. بنابراین، استخوان یک مخزن مهم کلسیم است که می‌تواند آن را رها کند تا سطح پلاسمایی حفظ شود.

د. توزیع و میزان نیاز ویتامین D

D. Distribution and requirement of vitamin D

ویتامین D به طور طبیعی در چربی ماهی، کبد و زردهٔ تخم مرغ وجود دارد. شیر، مگر این که به صورت صنعتی غنی شده باشد، منبع خوبی برای

ویتامین نیست. جذب مطلوب (AI) برای ویتامین D ۲۰۰IU تا سن ۵۰ سالگی است و ۶۰۰-۴۰۰IU بعد از سن ۵۰ سالگی است.



شکل ۲۵-۲۸
پاهای پرانتزی یک مرد میانسال دارای نرمی استخوان، کمبود خوراکی ویتامین D که بدشکلی اسکلت را نتیجه می‌دهد.

E. Clinical indications هـ نشانه‌ها و یا تظاهرات بالینی

۱. راشی‌تیسم تغذیه‌ای (Nitritional rickets): کمبود ویتامین D موجب یک دمینرالیزاسیون کلی از دست دادن املاح کلسیم و فسفات، استخوان در نتیجه راشیتیسم در کودکان و نرمی استخوان[1] در بزرگسالان می‌شود (شکل ۲۵-۲۸). راشی‌تیسم با ساخت مداوم کلاژن زمینهٔ استخوان مشخص می‌شود، امّا مینرالیزاسیون ناقص در نتیجهٔ نرم و انعطاف‌پذیر بودن استخوان‌ها است. در نرمی استخوان، دمینرالیزاسیون استخوان‌هایی که از قبل بودند احتمال شکستگی را افزایش می‌دهد. تماس ناکافی با نور روز یاکمبود غذایی ویتامین D اغلب در نوزادان و افراد مسن رخ می‌دهد. کمبود ویتامین D در نواحی با عرض جغرافیایی بیشتر شایع است زیرا تولید ویتامین D در اثر پرتوی فرابنفش، کاهش می‌یابد [تذکر: دریافت مجاز برخورد کمتر ۲۰۰IU/mg (که در حدود ۵μg کوله کلسیفرول است) شاید ناکافی باشد، زیرا مقدار بیشتر از ۸۰۰IU/day سبب کاهش بروز شکستگی‌های حاصل از پوکی استخوان می‌شود]. میزان کافی سرم ۲۵ - هیدروکسی کوله‌کلسیفرول (>۷۵nmol/L) با پیشگیری از سقوط در افراد مسن و همچنین افزایش قدرت عضلات و تراکم استخوان مرتبط شده است.

۲. راشی‌تیسم کلیوی (تحلیل استخوانی ـ کلیوی) (Renal osteodystrophy): نارسایی مزمن کلیه در نتیجهٔ کاهش توانایی تشکیل دادن حالت فعال ویتامین D ایجاد می‌شود. مکمل کلسی‌تریول یک درمان مؤثر است. [تذکر: مکمل ویتامین D به همراه درمان کاهش فسفات برای جلوگیری از هایپرفسفاتمی (به علت نارسایی کلیه) و رسوب کریستال‌های کلسیم فسفات نیز هست.)]

۳. هیپوپاراتیروئیدیسم (Hypoparathyroidism): کمبود هورمون پاراتیروئید (PTH) سبب هیپوکلسمی و هیپرفسفاتمی می‌شود. این بیماران ممکن است با مکمل کلسی‌تریول و کلسیم درمان شوند.

F. Toxicity of vitamin D و. مسمومیت با ویتامین D

مانند همهٔ ویتامین‌های محلول در چربی، ویتامین D می‌تواند در بدن ذخیره شود و به کندی متابولیزه شود. مقادیر بالا (۱۰۰,۰۰۰IU برای هفته‌ها

1- Osteomalacia

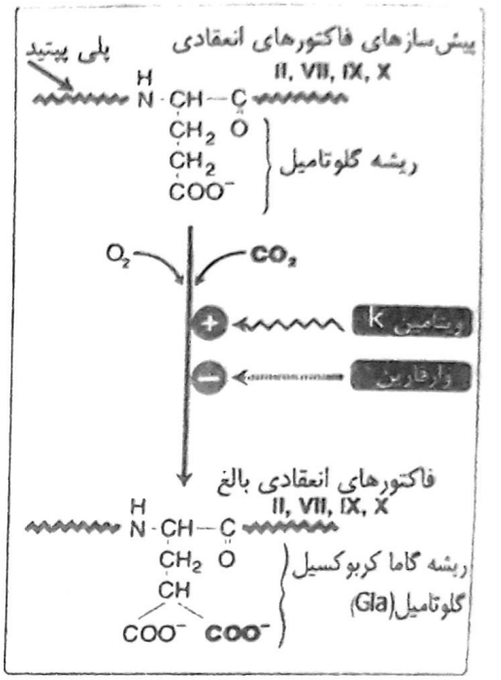
یا ماه‌ها) می‌تواند سبب کاهش اشتها، حالت تهوع، تشنگی، گیجی شود. جذب افزایش یافتهٔ کلسیم و بازجذب استخوان در اثر هایپرکلسمی می‌تواند منجر به رسوب کلسیم در بسیاری از اندام‌ها، خصوصاً عروق و کلیه‌ها شود. حداکثر مصرف قابل تحمل ۲۰۰۰IU/day UL است.

XIII. VITAMIN K — XIII. ویتامین K

نقش اصلی ویتامین K تغییرات پس ترجمه‌ای فاکتورهای انعقادی مختلف است، در واقع به عنوان یک کوآنزیم در کربوکسیلاسیون زنجیره‌های جانبی خاص از اسید گلوتامیک که در این پروتئین‌ها است، در نظر گرفته می‌شود. ویتامین K در شکل‌های مختلف وجود دارد، برای مثال، در گیاهان به عنوان فیلوکونیون (یا ویتامین K_1) و در فلور باکتریایی روده به عنوان مناکونیون (یا ویتامین K_2) است. یک شکل سنتز شدهٔ ویتامین K، منادیون، وجود دارد.

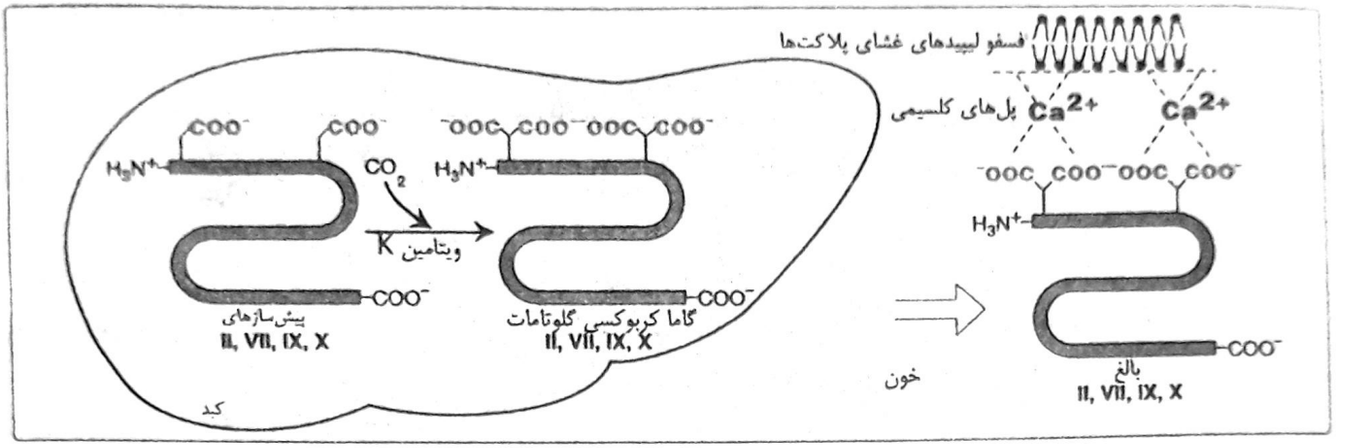
A. Function of vitamin K — الف. عملکرد ویتامین K

۱. تشکیل گاماکربوکسی گلوتامات (Formation of (Gla) γ-carboxyglutamate): ویتامین K برای تولید پروترومبین و فاکتورهای انعقادی خون II، VII، IX و X در سلول‌های کبدی نیاز است. این پروتئین‌ها به صورت مولکول‌های پیش‌ساز غیرفعال ساخته می‌شوند. تشکیل فاکتورهای انعقادی نیازمند کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K شاخه‌های جانبی اسید گلوتامیک به شاخه‌های جانبی Gla است (شکل ۲۶-۲۸). این فاکتورهای انعقادی بالغ که شامل Gla است و آن قابلیت فعال‌کردن متوالی را دارد. این واکنش به O_2 و CO_2 و شکل هیدروکونیون ویتامین K نیاز دارد. تشکیل Gla به مهار توسط دیکومارول، یک عامل ضدانعقادی که به صورت طبیعی در شبدر شیرین فاسد شده وجود دارد، و یا به وسیله وارفارین، یک مادهٔ مصنوعی شبه ویتامین K می‌باشد، حساس است.



شکل ۲۶-۲۸
کربوکسیلاسیون گلوتامات به گاماکربوکسی گلوتامات (Gla).

۲. برهمکنش پروترومبین با پلاکت‌ها (Interaction of prothrombin with platelets): شاخه جانبی Gla پروترومبین، شلاته کننده‌های خوبی برای یون‌های کلسیم با بار مثبت هستند که به دلیل مجاور بودن گروه کربوکسیل با بار منفی است. مجموعهٔ پروترومبین کلسیم سپس توانایی اتصال به فسفولیپیدهای ضروری برای انعقاد خون در سطح پلاکت‌ها را دارد. اتصال به پلاکت‌ها سرعت تبدیل پروتئولیتیک پروترومبین به ترومبین را افزایش می‌دهد (شکل ۲۷-۲۸).



شکل ۲۷-۲۸
نقش ویتامین K در انعقاد خون.

۳. نقش شاخه جانبی (Gla) در دیگر پروتئین‌ها (Role of Gla residues in other proteins)

Gla همچنین در دیگر پروتئین‌ها وجود دارد (مانند استئوکلسین استخوان و در پروتئین‌های مانند پروتئین C که در محدودکردن تشکیل لختهٔ خون نقش دارد).

ب. توزیع و مقدار نیاز ویتامین K

B. Distribution and requirement of vitamin K

ویتامین K در کلم، کلم پیچ، اسفناج، زردهٔ تخم مرغ و جگر است. همچنین باکتری‌های لولهٔ گوارش مقدار زیادی ویتامین تولید می‌کنند. جذب مطلوب (AI) برای ویتامین K ۱۲۰μg/day برای مردان بزرگسال و ۹۰μg/day برای زنان بزرگسال است.

ج. نشانه‌ها یا تظاهرات بالینی C. Clinical indications

۱. کمبود ویتامین K (Deficiency of vitamin K): کمبود حقیقی ویتامین K غیرمعمول است زیرا میزان کافی عموماً توسط باکتری‌های روده‌ای تولید شده یا از غذا به دست می‌آید. اگر جمعیت باکتری در لولهٔ گوارش کاهش یابد، برای مثال با مصرف آنتی‌بیوتیک میزان درون‌زاد کاهش یافته و این می‌تواند منجر به هیپوپروترومبینمیا در افرادی که در مرز سوءتغذیه هستند شود، برای مثال بیمار دچار ضعف پیری. این وضعیت ممکن است نیازمند مکمل ویتامین K برای تصحیح زمینه خونریزی باشد. در ضمن سفالوسپورین‌های نسل دوم خاصی مانند سفوپرازون، سفاماندول و ماگزالاکتام سبب هیپوترومبینمیا می‌شود، ظاهراً مکانیسم مشابهی با وارفارین دارند. در نتیجه، استفادهٔ آنها در

درمان معمولاً همراه مکمل ویتامین K است.

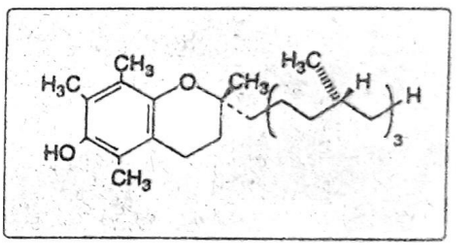
۲. کمبود ویتامین K در نوزادان (Deficiency of vitamin K in the newborn): نوزادان روده‌ای استریل (بدون باکتری) دارند بنابراین در ابتدا فاقد باکتری‌های تولیدکنندهٔ ویتامین K هستند. چون شیر انسان تنها حدود یک پنجم نیاز روزانهٔ ویتامین K را تأمین می‌کند، برای همهٔ نوزادان دریافت تک دوز درون عضلانی (IM) ویتامین K تنها به عنوان پیشگیری در مقابل بیماری خونریزی نیاز است.

د. مسمومیت با ویتامین K — D. Toxicity of vitamin K

استعمال طولانی مدت مقادیر زیاد ویتامین K مصنوعی (منادیون) به دلیل اثرات سمی بر غشاء گلبول‌های قرمز می‌تواند موجب کم‌خونی همولیتیک (مترجم: **کم خونی حاصل از پاره‌شدن گلبول‌های قرمز**) و یرقان (زردی) در کودک شود؛ بنابراین دیگر برای درمان کمبود ویتامین K استفاده نمی‌شود. هیچ حداکثر مصرف قابل تحمل UL برای ویتامین K تنظیم نشده است.

XIV. ویتامین E — XIV. VITAMIN E

ویتامین E متشکل از هشت نوع توکوفرول طبیعی است که آلفا توکوفرول فعال‌ترین آنها است (شکل ۲۸-۲۸). عملکرد اصلی ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در پیشگیری از اکسیداسیون غیرآنزیمی اجزای سلولی است برای مثال اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA) توسط اکسیژن مولکولی و رادیکال‌های آزاد.



شکل ۲۸-۲۸
ساختمان ویتامین E.

الف. توزیع و میزان نیاز ویتامین E
A. Distribution and requirements of vitamin E

روغن‌های گیاهی منابع غنی ویتامین E هستند اگر چه جگر و تخم‌مرغ شامل میزان متوسطی هستند. مقدار نیاز روزانه برای آلفاتوکوفرول ۱۵mg برای بزرگسالان است. نیاز به ویتامین E با افزایش جذب اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA) افزایش می‌یابد.

ب. کمبود ویتامین E — B. Deficiency of vitamin E

کمبود ویتامین E تقریباً به طور کامل به نوزادان نابالغ محدود می‌شود. هنگامی که در بزرگسالان مشاهده می‌شود، معمولاً همراه نقص در جذب لیپید یا انتقال آن است. نشانه‌های کمبود ویتامین E در انسان شامل حساسیت گلبول‌های قرمز به پروکساید و ظاهر غیرعادی غشاهای سلولی است.

C. Clinical indications ج. نشانه‌ها و یا تظاهرات بالینی

مصرف ویتامین E برای جلوگیری از بیماری‌های مزمن مانند بیماری قلب یا سرطان نیاز نیست. در مطالعات بالینی استفاده از مکمل‌های ویتامین E همگی مأیوس‌کننده بوده است. برای مثال افراد در مطالعهٔ پیشگیری از سرطان با آلفا ـ توکوفرول و بتا ـ کاروتن که میزان زیادی ویتامین E دریافت کرده بودند نه تنها مزیت قلبی عروقی نداشته بلکه احتمال بروز سکته مغزی را افزایش داد.

D. Toxicity of vitamin E د. مسمومیت با ویتامین E

ویتامین E کمترین سمیت در ویتامین‌های محلول در چربی را دارد و مسمومیت تا میزان ۳۰۰mg/day مشاهده نشده است.

در جمعیت‌هایی با مصرف بالای میوه و سبزیجات احتمال بیماری‌های مزمن کمتر است. اگر چه آزمایشات بالینی نتوانسته مزیت قطعی مکمل‌های ویتامین‌های A و C یا E را نشان دهد؛ مولتی ویتامین‌ها با اسید فولیک یا ترکیبات آنتی‌اکسیدان برای جلوگیری از سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی مفید است.

ویتامین‌ها در شکل ۱۹-۲۸ خلاصه شده است.

ویتامین	اسامی دیگر	حالت فعال	عملکرد	کمبود	علائم و نشانه‌ها	مسمومیت	تذکرات (نکات قابل توجه)
I. ویتامین‌های محلول در آب:							
۱- اسید فولیک	ـــ	اسید تتراهیدروفولیک	انتقال واحدهای تک کربنی: سنتز متیونین، پورین‌ها و تیمیدین مونوفسفات	نقائص لولهٔ عصبی، آنمی مگالوبلاستیک (کم‌خونی با گلبول‌های قرمز غیرطبیعی با هسته‌های بزرگ)	کم‌خونی نقایصی در بدو تولد	ندارد	مصرف میزان زیاد فولات می‌تواند کمبود ویتامین B_{12} را بپوشاند.
۲- ویتامین B_{12}	کوبالامین	متیل کوبالامین دئوکسی آدنوزیل - کوبالامین	کوآنزیم برای واکنش‌های: هموسیستئین ← متیونین متیل مالونیل کوآ ← سوکسینیل کوآ	کم‌خونی خطرناک (Pernicous anemia) فراموشی[1] تحلیل نخاع اسکوروی	آنمی مگالوبلاستیک علائم عصبی - روانی	ندارد	آنمی خطرناک از طریق تزریق عضلانی یا با میزان بالای ویتامین B_{12} خوراکی درمان می‌شود.
۳- ویتامین C	اسید آسکوربیک	اسید آسکوربیک	آنتی‌اکسیدان کوآنزیم برای واکنش‌های هیدروکسلاسیون برای مثال: در پروکلاژن: پرولین ← هیدروکسی پرولین، لیزین: ← هیدروکسی لیزین		ضایعه پوست و مخاط، لثه‌های پفکی دندان‌های شل، بهبود زخم ضعیف	ندارد	مزیت‌های مکمل در مطالعات مداخله‌ای اثبات نشده است.
۴- ویتامین B_6	پیریدوکسین پیریدوکسامین پیریدوکسال	پیریدوکسال فسفات	کوآنزیم برای آنزیم‌ها، مخصوصاً در متابولیسم اسیدآمینه	به ندرت	گلوسیت (التهاب زبان)، نفروپاتی (ضایعات کلیوی)	دارد	کمبود می‌تواند توسط ایزونیازید القاء گردد. اختلالات اعصاب حسی نیز میزان بالا رخ می‌دهد.

شکل ۲۹ ۲۸
خلاصه‌ای از ویتامین‌ها

1- Dementia

ویتامین	اسامی دیگر	حالت فعال	عملکرد	کمبود	علائم و نشانه‌ها	مسمومیت	تذکرات (نکات قابل توجه)
۵- ویتامین B_1	تیامین	تیامین پیروفسفات	کوآنزیم آنزیم‌های کاتالیزکننده: آلفا - کتوگلوتارات ← سوکسینیل کوآ ریبوز ۵- فسفات + زایلولوز ۵- فسفات ← سدوهپتولوز ۷- فسفات + گلیسرآلدئید ۳- فسفات اکسیداسیون اسید آمینه‌هایی با زنجیرهٔ جانبی شاخه دار	بری‌بری سندرم ورنیکه کورساکوف (بسیار شایع در افراد الکلی)	تاکی‌کاردی، استفراغ سرگیجه، آپاتی (بی‌تفاوتی)، از دست دادن حافظه و حرکات چشم	ندارد	—
۶- نیاسین	اسید نیکوتینیک نیکوتین آمید	NAD^+ و $NADP^+$	انتقال الکترون	پلاگر	درماتیت اسهال فراموشی	ندارد	میزان زیاد نیاسین برای درمان هایپرلیپیدمی استفاده می‌شود.
۷- ویتامین B_2	ریبوفلاوین	FMN, FAD	انتقال الکترون	به ندرت	درماتیت التهاب کامل مخاط دهان	ندارد	—
۸ - بیوتین	—	بیوتین متصل به آنزیم	واکنش‌های کربوکسیلاسیون	به ندرت	—	ندارد	مصرف زیاد سفیدهٔ تخم‌مرغ خام (که حاوی پروتئین، آویدین است که به بیوتین متصل می‌شود) می‌تواند کمبود بیوتین را موجب شود.
۹- اسید پانتوتنیک	—	کوآنزیم A	حامل آسیل	به ندرت	—	ندارد	—

شکل ۲۹ - ۲۸ (ادامه)
خلاصه‌ای از ویتامین‌ها

ویتامین	اسامی دیگر	حالت فعال	عملکرد	کمبود	علائم و نشانه‌ها	مسمومیت	تذکرات (نکات قابل توجه)
II. ویتامین‌های محلول در چربی:							
۱- ویتامین A	رتینول رتینال اسید رتینوئیک بتا- کاروتن	رتینول رتینال اسید رتینوئیک	حفظ تولید مثل بینایی تحریک رشد تمایز و حفظ بافت‌های پوششی بیان ژن	نازایی شب‌کوری عقب‌ماندگی رشد گزروفتالمی	افزایش آستانهٔ بینایی خشکی قرنیه	دارد	بتاکاروتن به صورت حاد سمی نیست، ولی استفاده از مکمل آن توصیه نمی‌شود. ویتامین A اضافی می‌تواند میزان بروز شکستگی را افزایش دهد.
۲- ویتامین D	کوله‌کلسیفرول ارگوکلسیفرول	۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی - کوله‌کلسیفرول $(1,25(OH)_2D_3)$	جذب کلسیم	راشیتیسم (در کودکان) نرمی استخوان (در بزرگسالان)	استخوان‌های نرم و انعطاف‌پذیر	دارد	ویتامین D یک ویتامین حقیقی نیست زیرا می‌تواند در پوست تولید شود. لوسیون‌های ضدآفتاب یا وجود پوست تیره این تولید را کاهش می‌دهد.
۳- ویتامین K	منادیون مناکوئینون فیلوکوئینون	منادیون مناکوئینون فیلوکوئینون	گاما- کربوکسیلاسیون زنجیرهٔ گلوتامات در لخته‌شدن و در دیگر پروتئین‌ها	در نوزادان و به ندرت در بزرگسالان	خونریزی	به ندرت	ویتامین K توسط باکتری‌های روده‌ای ساخته می‌شود. کمبود ویتامین K در نوزادان معمول است. تزریق درون عضلانی ویتامین K در بدو تولد توصیه می‌گردد.
۴- ویتامین E	آلفا- توکوفرول	هر کدام از مشتقات متعدد توکوفرول	آنتی اکسیدان	به ندرت	شکنندگی گلبول‌های قرمز منجر به کم‌خونی همولیتیک می‌شود.	ندارد	مزیت‌های مکمل آن در مطالعات مداخله‌ای اثبات نشده است.

شکل ۲۹-۲۸ (ادامه)
خلاصه‌ای از ویتامین‌ها.

گزینهٔ درست را انتخاب کنید.

۲۸-۱. کدام یک از جملات زیر در رابطه با ویتامین B_{12} درست است؟

الف) شکل کوفاکتوری، خود ویتامین B_{12} است.

ب) در جابه‌جایی گروه‌های آمین دخالت دارد.

ج) برای جذب آن گلیکوپروتئین خاصی لازم است.

د) در محصولات گیاهی وجود دارد.

ه) کمبود آن اغلب در اثر کمبود ویتامین در رژیم غذایی حاصل می‌شود.

پاسخ صحیح = ج. ویتامین B_{12} برای جذب نیاز به فاکتور داخلی (IF) دارد. کمبود ویتامین B_{12} اغلب به علت کمبود فاکتور داخلی است. امّا دوزهای بالای ویتامین به طور خوراکی به اندازه‌ای جذب می‌شود که بتوان از آن برای درمان آنمی خطرناک استفاده کرد. شکل کوفاکتوری متیل کوبالامین و دزوکسی آدنوزیل کوبالامین است. ویتامین B_6، نه ویتامین B_{12}، در انتقال گروه‌های آمین نقش دارد. B_{12} در غذاهای حیوانی یافت می‌گردد.

۲۸-۲. رتینول:

الف) می‌تواند به صورت آنزیمی از اسید رتینوئیک تشکیل شود.

ب) شکل استر آن از روده به کبد در شیلومیکرون منتقل می‌شود.

ج) قسمت جذب‌کنندهٔ نور در رودوپسین است.

د) در حین چرخهٔ بینایی فسفریله و دفسفریله می‌گردد.

ه) اغلب اعمال رتینوئیدها را میانجی‌گری می‌کند.

پاسخ صحیح = ب. رتینیل استرها به صورت شیلومیکرون ترکیب می‌شوند. اسید رتینوئیک نمی‌تواند به رتینول کاهش یابد. رتینال، حالت آلدئیدی رتینول، جاذب نور ردوپسین است. رتینال در طی چرخهٔ بینایی با نور ایزومریزه می‌شود. اسید رتینوئیک، نه رتینول، مهم‌ترین رتینوئید است.

۲۸-۳. کدام یک از جملات زیر در رابطه با ویتامین D درست است؟

الف) نارسایی مزمن کلیوی نیازمند دریافت خوراکی ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله‌کلسیفرول $1,25(OH)_2D_3$ است.

ب) در رژیم غذایی کسانی که در معرض نور خورشید قرار دارند لازم است.

ج) ۲۵ - هیدروکسی کوله‌کلسیفرول شکل فعال ویتامین است.

د) ویتامین D با اثرات هورمون پاراتیروئید (PTH) مقابله می‌کند.

ه) کمبود ویتامین D در نتیجهٔ افزایش ترشح کلسی‌تونین است.

پاسخ صحیح = الف. نارسایی کلیه منجر به کاهش توانایی تشکیل حالت فعال ویتامین می‌شود که باید تأمین شود. ویتامین برای افرادی که در معرض نور خورشید هستند، نیاز نیست. ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی کوله‌کلسیفرول شکل فعال ویتامین است. ویتامین D و هورمون پاراتیروئید هر دو میزان کلسیم سرم را افزایش می‌دهند. کمبود ویتامین D ترشح کلسی‌تونین را کاهش می‌دهد.

۲۸-۴. ویتامین K:

الف) نقش اصلی در جلوگیری از ترومبوز را ایفا می‌کند.

ب) زمان لخته‌شدن را در نوزادان با بیماری خونریزی افزایش می‌دهد.

ج) با غلظت بالا در شیر مادر یا گاو موجود است.

د) توسط باکتری روده‌ای ساخته می‌شود.

هـ) ویتامین محلول در آب است.

پاسخ صحیح = د. ویتامین K برای تشکیل لخته ضروری است و زمان لخته‌شدن را کاهش می‌دهد، در شیر نیز دارای غلظت کمی است. یکی از چهار ویتامین محلول در چربی است.

۲۸-۵. به ترتیب نتیجهٔ کمبود کدام ویتامین بری‌بری؛ اسکوروی، پلاگر، شب‌کوری، راشی‌تیسم یا نرمی استخوان؛ آنمی خطرناک، آنمی مگالوبلاستیک و خونریزی است؟

پاسخ صحیح: تیامین؛ ویتامین C؛ نیاسین؛ ویتامین A؛ ویتامین D، ویتامین B_{12} (علّت اصلی کمبود فاکتور داخلی است)؛ B_{12} و فولات؛ ویتامین K.

بخش ۶:
ذخیره و بیان اطلاعات ژنتیکی
Storage and Expression of Genetic Information

۲۹ ساختار، همانندسازی و ترمیم DNA

DNA Structure, Replication, and Repair

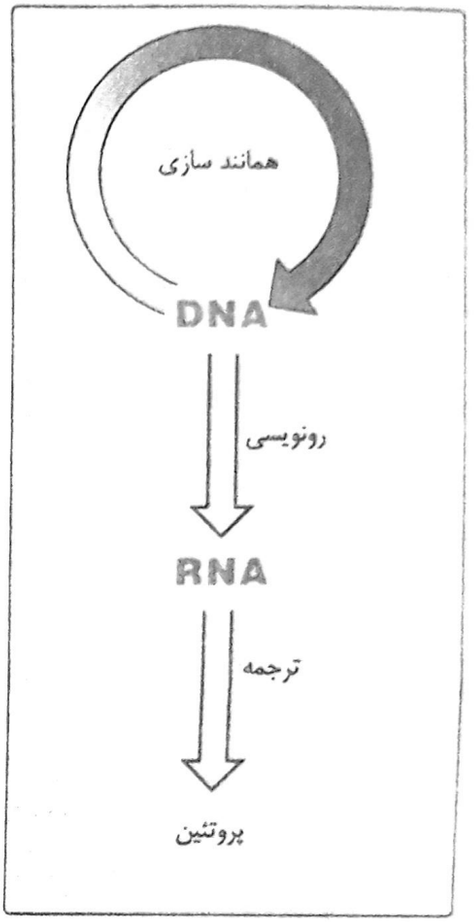
حسن نعیمی خالدی

I. OVERVIEW ۱. نظر اجمالی

اسیدهای نوکلئیک[1] به منظور ذخیره‌سازی و بیان اطلاعات ژنتیکی مورد نیاز می‌باشند. اسیدهای نوکلئیک به دو نوع شیمیایی مجزا وجود دارند: اسید دئوکسی ریبونوکلئیک[2] (DNA) و اسید ریبونوکلئیک[3] (RNA؛ ر.ک به فصل ۳۰). DNA به عنوان مخزنی از اطلاعات ژنتیکی، نه تنها در کروموزوم موجود در هسته موجودات یوکاریوتی، بلکه در میتوکندری و کلروپلاست گیاهان نیز وجود دارد. سلول‌های پروکاریوتی، که فاقد هسته می‌باشند، یک کروموزوم واحد دارند، اما ممکن است DNA غیرکروموزومی به شکل پلاسمید نیز داشته باشند. اطلاعات ژنتیکی موجود در DNA از طریق همانندسازی کپی شده و به سلول‌های دختری منتقل می‌شود. اطلاعاتی که سیر تکاملی یک موجود را هدایت می‌کند توسط DNA سلول تخم بارور شده کد می‌شود. این سیر تکاملی ممکن است، تولید میلیاردها سلول را شامل شود. از این رو هر یک از سلول‌های تخصصی، تنها عملکردهایی را بروز می‌دهند که برای بقای موجود زنده ضروری می‌باشد. بنابراین، نه تنها DNA باید قادر باشد که در هر بار تقسیم سلولی همانندسازی کند، اطلاعات موجود در آن باید به صورت انتخابی بیان گردد. رونویسی[4] (سنتز RNA) اولین مرحله بیان اطلاعات ژنتیکی است (ر.ک به فصل ۳۰). در مرحله بعد، رمز موجود در توالی نوکلئوتیدی مولکول‌های RNA پیامبر[5] ترجمه می‌شود (سنتز پروتئین، ر.ک به فصل ۳۱). بدین صورت بیان ژن کامل می‌شود. تنظیم بیان ژن در فصل ۳۲ مورد بحث قرار گرفته است.

1- Nucleic acids
2- Deoxyribonucleic acid
3- Ribonucleic acid
4- Transcription
5- Messenger RNA

روند انتقال اطلاعات از DNA به RNA به پروتئین، هسته مرکزی زیست‌شناسی مولکولی[1] نامیده می‌شود (شکل ۱-۲۹) که همه موجودات زنده به استثنای برخی از ویروس‌هایی که دارای RNA به عنوان مخزن اطلاعات ژنتیکی هستند را توصیف می‌کند.



شکل ۲-۲۹
هسته مرکزی زیست‌شناسی مولکولی.

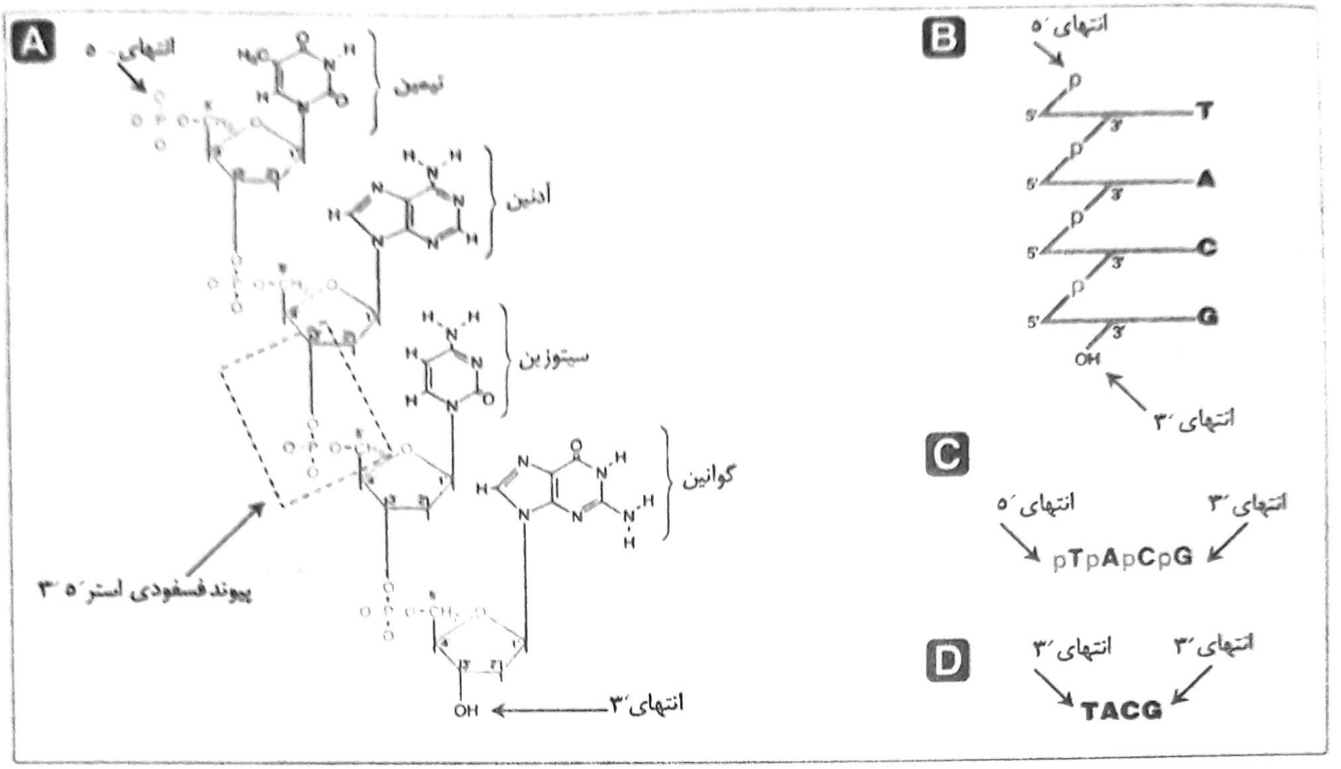
II. ساختار DNA — II. STRUCTURE OF DNA

DNA پلیمری از دئوکسی ریبونوکلئوزید مونوفسفات می‌باشد که با پیوندهای ′۵→′۳ فسفودی استر به طور کووالان به هم متصلند. به استثنای چند تا از ویروس‌ها که DNA تک رشته (ss) دارند معمولاً DNA به صورت مولکولی دو رشته‌ایی (ds) وجود دارد که در آن دو رشته به دور یکدیگر پیچ خورده و تشکیل یک مارپیچ دوتایی می‌دهد. در سلول‌های یوکاریوتی، DNA مربوط به انواع مختلف پروتئین‌ها (شناخته شده به عنوان نوکلئوپروتئین[2]) در هسته یافت می‌شود در حالی که در پروکاریوت‌ها، مجموعه DNA پروتئین، در ناحیه غیرمتصل به غشأ قرار گرفته و به عنوان نوکلئوئید[3] شناخته می‌شود.

الف. پیوندهای ′۵→′۳ فسفودی استر
A. 3′⟶5′-Phosphodiester bonds

پیوندهای فسفودی استر گروه ′۳- هیدروکسیل دئوکسی پنتوز یک نوکلئوتید را از طریق یک گروه فسفات به گروه ′۵- هیدروکسیل دئوکسی پنتوز نوکلئوتید مجاور، متصل می‌کند (شکل ۲-۲۹). انتهای باقی‌مانده زنجیره بدون شاخه، هم در انتهای ′۵ (انتهای با فسفات آزاد) و هم انتهای ′۳ (انتهای با هیدروکسیل آزاد) قطبیت داشته و به سایر نوکلئوتیدها اتصال ندارد بازها که در مجاورت اسکلت دِاکسی ریبوز فسفات قرار دارند، به صورت قراردادی، همیشه به ترتیب از انتهای ′۵ زنجیره به انتهای ′۳ آن نوشته می‌شود، برای مثال توالی پایه در DNA نشان داده شده در شکل ۲-۲۹ به صورت تیمین، آدنین، سیتوزین، گوانین (′۵-TACG-′۳) خوانده می‌شود. پیوندهای فسفودی استر بین نوکلئوتیدها (در DNA یا RNA) را می‌توان به صورت هیدرولیتیکی توسط مواد شیمیایی شکست، یا بصورت آنزیمی توسط یک خانواده نوکلئازی هیدرولیز نمود. *دئوکسی ریبونوکلئازها* برای DNA و *ریبونوکلئازها* برای RNA. (توجه: فقط RNA توسط باز شکسته می‌شود.)

1- Central dogma
2- Nucleoprotein
3- Nucleoid



شکل ۲-۲۹

الف) زنجیره DNA با توالی نوکلئوتید نوشته شده در جهت ′۳→′۵ نشان داده می‌شود. در کادر آبی یک پیوند ′۵→′۳ فسفودی‌استر پر رنگ‌شده را نشان می‌دهد و چارچوب دئوکسی‌ریبوز فسفات با رنگ زرد سایه‌دار شده است. ب) زنجیره DNA به شکل ساده‌تر با تأکید بیشتر بر چارچوب ریبوز ـ فسفات نوشته شده است. ج) یک نمایش ساده از توالی نوکلئوتیدی. د) ساده‌ترین (و رایج‌ترین) نمایش همراه با اختصاراتی برای بازهای نوشته شده به صورت قراردادی در جهت ′۳→′۵.

B. Double helix — ب. مارپیچ دوتایی

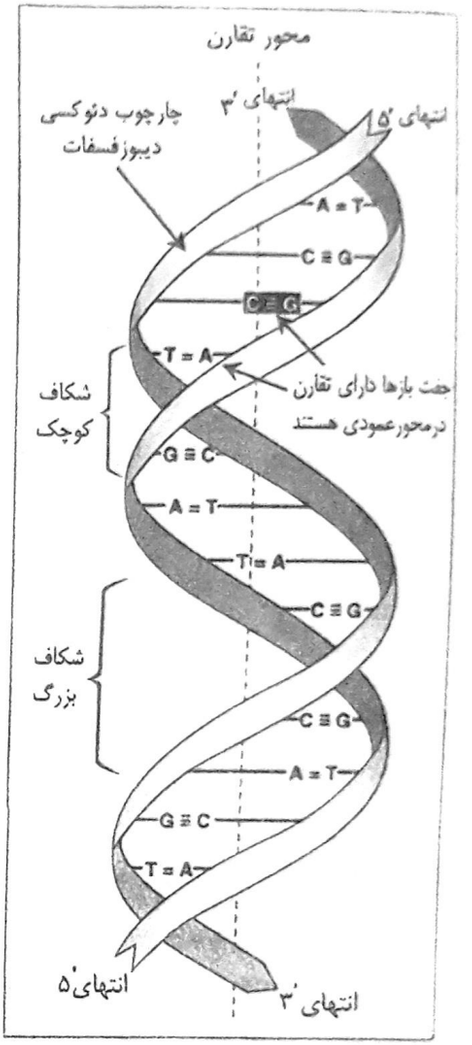
در مارپیچ دوتایی، دو زنجیره به دور یک محور مشترک به نام محور تقارن پیچیده می‌شود. زنجیره‌ها به صورت آنتی پارآلل جفت می‌شوند که انتهای ′۵ یک زنجیره با انتهای ′۳ زنجیره دیگر جفت می‌شود (شکل ۳-۲۹). در مارپیچ DNA، چارچوب دئوکسی ریبوز فسفات آب دوست هر زنجیره در خارج مولکول است در حالیکه بازهای آب‌گریز به سمت درون مولکول قرار می‌گیرند. ساختار کلی شبیه یک نردبان پیچ خورده است. ارتباط فضایی بین دو رشته در مارپیچ یک شکاف بزرگ[1] (عمیق) و یک شکاف کوچک[2] (باریک) ایجاد می‌کند. این شکاف‌ها، شرایطی را فراهم می‌کنند که پروتئین‌های تنظیمی بتوانند به توالی‌های شناسایی اختصاصی در طول DNA متصل شوند برخی از داروهای ضدسرطان، مانند داکتینومایسین (اکتینومایسین D[3])، اثر سیتوتوکسیک خود را از طریق اتصال درونی به شکاف باریک مارپیچ دوتایی DNA، اعمال می‌کنند، در نتیجه در سنتز

1- Major groove
2- Minor groove
3- Actinomycin D

DNA و RNA تداخل ایجاد می‌کنند.

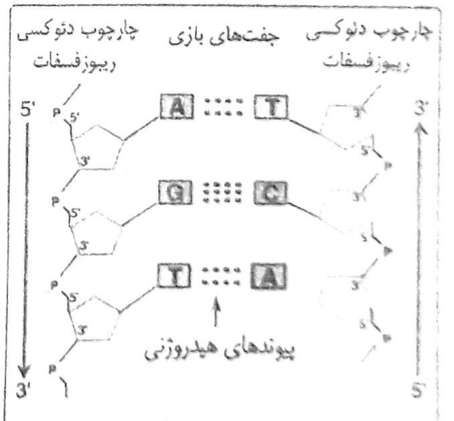
۱. جفت‌شدن باز (Base pairing): بازهای یک زنجیره در DNA با بازهای زنجیره دوم جفت می‌شوند، بطوریکه همیشه آدنین با تیمین، و سیتوزین با گوانین جفت می‌شود. [توجه: جفت بازها عمود بر محور مارپیچ هستند (ر.ک شکل ۳-۲۹).] بنابراین یک زنجیره پلی‌نوکلئوتیدی از مارپیچ دوتایی DNA همیشه مکمل زنجیره دیگر است. با توجه به توالی بازها در یک زنجیره، می‌توان توالی بازها در توالی مکمل را تعیین نمود (شکل ۴-۲۹). [توجه: جفت‌شدن بازها به صورت اختصاصی و طبق قانون شارگاف: در هر نمونه از DNA دو رشته‌ایی، میزان آدنین با میزان تیمین، میزان گوانین با میزان سیتوزین و میزان کل پورین‌ها با میزان کل پیریمیدین‌ها مساوی است.] جفت بازها با هم پیوندهای هیدروژنی تشکیل می‌دهند: دو تا بین A و T و ۳ تا بین G و C (شکل ۵-۲۹). بعلاوه این پیوندهای هیدروژنی همراه با فعل و انفعالات آب گریز بین بازها، ساختار مارپیچ دوتایی را پایدار می‌سازند.

۲. جداشدن دو رشته DNA در مارپیچ دوتایی (Separation of the two DNA strands in the double helix): وقتی که پیوندهای هیدروژنی بازهای جفت شده شکسته شود دو رشته مارپیچ دوتایی از هم جدا می‌شوند، شکستن را می‌توان در آزمایشگاه انجام داد، بدین صورت که pH محلول DNA آن قدر تغییر داده شود که بازهای نوکلئوتیدی یونیزه شوند، یا محلول DNA حرارت داده شود. [توجه: پیوندهای فسفودی استر با این روش‌ها شکسته نمی‌شوند.] در صورت حرارت دادن DNA، دمایی که نیمی از ساختار مارپیچ باز شود، دمای ذوب[1] (T_m) نامیده می‌شود. بازشدن ساختار مارپیچ DNA، دناتوراسیون[2] نام دارد، با اندازه‌گیری جذب در ۲۶۰ نانومتر می‌توان آن را بررسی کرد. [توجه: DNA تک زنجیره‌ای یک جذب نسبی بالا در این طول موج نسبت به DNA دو زنجیره‌ای دارد.] از آنجایی که ۳ پیوند هیدروژنی بین G و C و فقط ۲ پیوند هیدروژنی بین A و T وجود دارد، بنابراین DNAیی که غلظت بالایی از A و T دارد در دمای پایین‌تر نسبت به DNA غنی از C و G دناچوره می‌شود (شکل ۶-۲۹). تحت شرایط مناسب، زنجیره کامل DNA، می‌تواند به وسیله فرایندهایی که رناتوراسیون[3] (بازآرایی) نامیده می‌شود دوباره مارپیچ دوتایی را تشکیل دهد.



شکل ۳-۲۹

مارپیچ دوتایی DNA، که برخی از ویژگی‌های ساختاری اصلی آن را نشان می‌دهد.



شکل ۴-۲۹

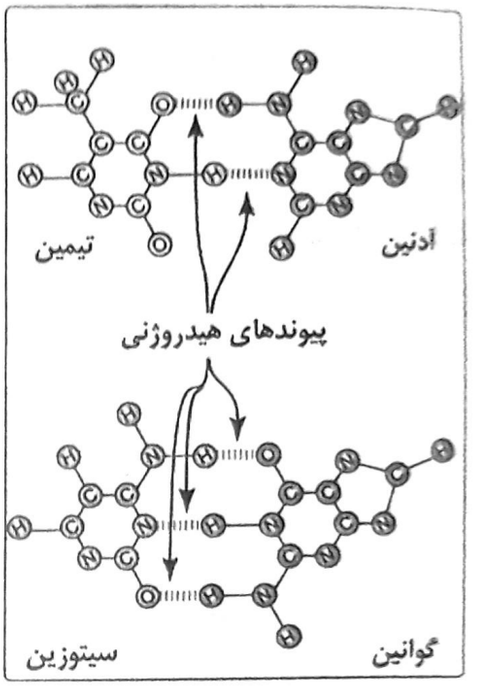
دو توالی مکمل DNA.

* فصل ۳۹ کتاب مصور **لیپینکات** مشاهده کنید: **فارماکولوژی** مبحث داروهای ضد سرطان، اکتینومایسین D.

1- Melting temperature
2- Denaturation
3- Renaturation

۳. اشکال ساختاری مارپیچ دوتایی (Structural forms of the double helix: DNA)

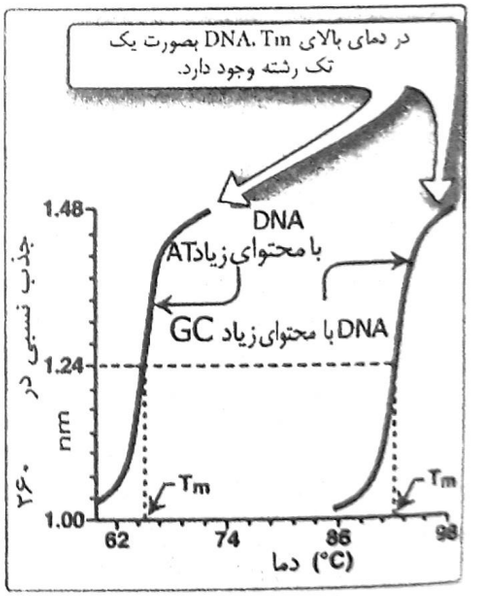
به صورت ۳ شکل ساختاری اصلی وجود دارد: شکل B که توسط واتسون[1] و کریک[2] در سال ۱۹۵۳ کشف شد، شکل A و شکل Z. شکل B یک مارپیچ راست گرد با ۱۰ ریشه در هر ۳۶۰° دور مارپیچ است، و از نظر فضایی، بازها عمود بر محور مارپیچ هستند. تصور می‌شود که DNA کروموزومی به طور عمده شامل B-DNA باشد (شکل ۷-۲۹، مدل فضایی B-DNA را نشان می‌دهد). شکل A، با دناچوراسیون متوسط شکل B ساخته می‌شود شکل A نیز مارپیچ راست گرد است. اما ۱۱ تا جفت باز در هر دور داشته و از نظر فضایی، جفت بازها ۲۰ درجه از حالت عمود بر محور مارپیچ منحرف می‌شوند. این ترکیب در هیبرید DNA-RNA دیده می‌شود همچنین نواحی دو زنجیره‌ایی RNA-RNA احتمالاً به شکل A نزدیک است. Z-DNA یک مارپیچ چپ گرد است که در حدود ۱۲ جفت باز در هر دور دارد (ر.ک به شکل ۷-۲۹). [توجه: اسکت دئوکسی ریبوز فسفات، زیگزاکی است و به همین علت Z-DNA نامیده می‌شود]. قطعات Z-DNA می تواند به طور طبیعی در نواحی از DNA ایجاد شود که دارای توالی متناوبی از پورین‌ها و پیریمیدین‌ها (به عنوان مثال چند تا CG) می‌باشد. تغییر اشکال مارپیچ B و Z ممکن است در کنترل بیان ژن ایفای نقش کند.



شکل ۵-۲۹
پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل.

ج. مولکول‌های DNA خطی و حلقوی
C. Linear and circular DNA molecules

در هسته یک سلول یوکاریوت، هر کروموزوم، دارای یک مولکول DNA دو رشته‌ایی خطی است که به انواع پیچیده‌ای از پروتئین‌ها متصل می‌شود (هیستونی و غیرهیستونی، ر.ک به صفحه ۶۳۶) و کروماتین را تشکیل می‌دهند. یوکاریوت‌ها از نظر مولکول‌های DNA حلقوی در میتوکندری خود و همچنین گیاهان در کلروپلاست خود به هم شبیه هستند. یک موجود پروکاریوتی به طور معمول دارای یک کروموزوم حلقوی ابرپیچ دو رشته‌ایی واحد است. هر کروموزوم پروکاریوتی با پروتئین‌های غیرهیستونی مرتبط است که می‌توانند DNA را به شکل نوکلئوتید متراکم کنند. بعلاوه، اکثر گونه‌های باکتریایی دارای مولکول‌های DNA خارج کروموزومی حلقوی کوچک به نام پلاسمید هستند. DNA پلاسمید اطلاعات ژنتیکی را منتقل می‌کند و همانندسازی می‌شود این همانندسازی ممکن است همگام با تقسیم سلولی، یا به صورت مجزا باشد.



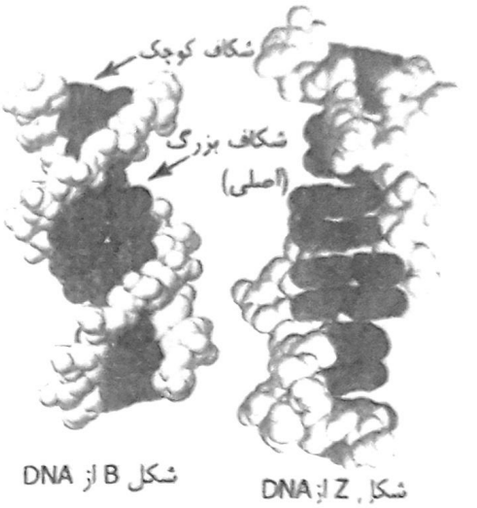
شکل ۶-۲۹
دمای ذوب (TM) مولکول‌های DNA با اجزاء نوکلئوتیدی متفاوت. (در طول موج ۲۶۰ نانومتر، DNA تک‌رشته‌ای یک جذب نسبی بالاتر نسبت به DNA دورشته‌ای دارد)

* کتاب مصور **لیپینکات** مشاهده کنید: **میکروبیولوژی** مبحث پلاسمیدها

1- Watson
2- Crick

پلاسمیدها ممکن است ژن‌هایی را حمل کنند که مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به باکتری میزبان منتقل می‌کنند و همچنین ممکن است انتقال اطلاعات ژنتیکی را از یک باکتری به باکتری دیگر تسهیل نمایند.

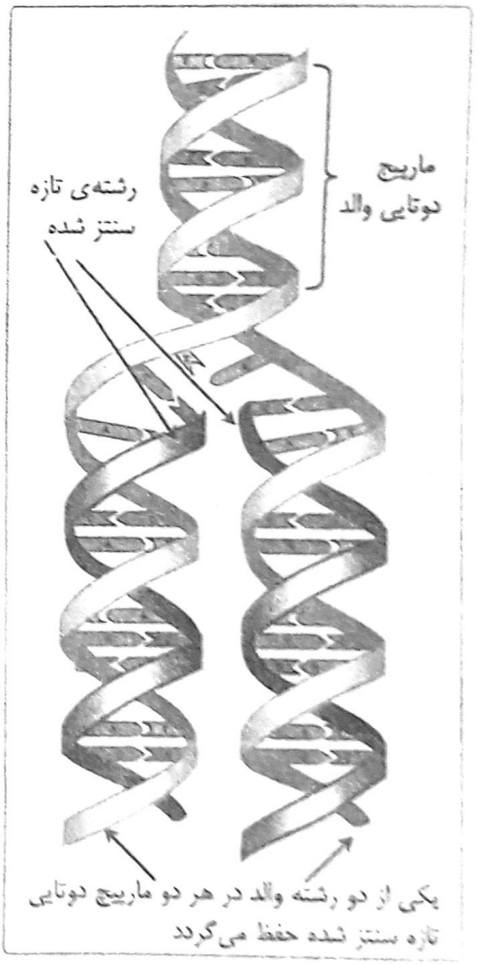
[توجه: استفاده از پلاسمیدها بعنوان ناقل در تکنولوژی DNA نوترکیب در فصل ۳۳ شرح داده می‌شود.]



شکل ۷-۲۹
ساختار B-DNA و Z-DNA

III. مراحل سنتز DNA پروکاریوتی
III. STEPS IN PROKARYOTIC DNA SYNTHESIS

وقتی دو زنجیره مارپیچ دوتایی DNA جدا می‌شوند، هر کدام می‌تواند بعنوان الگو جهت همانندسازی یک زنجیره کامل جدید بکار گرفته شود. این عمل دو مولکول دختر تولید می‌کند که هر یک دارای دو زنجیره DNA با جهت آنتی پارآلل هستند (ر.ک به شکل ۳-۲۹). این فرایند، همانندسازی نیمه حفاظتی نامیده می‌شود چون هر چند که دو زنجیره والدینی به دو نیمه از هم جدا می‌شوند (و بنابراین بعنوان یک نهاد حفظ نمی‌شود) هر یک از رشته‌های منحصر به فرد والدینی در یکی از زنجیره‌های دوتایی جدید دست نخورده باقی می‌ماند (شکل ۸-۲۹). آنزیم‌های درگیر در فرایند همانندسازی DNA، پلی‌مرازهای مرتبط با الگو هستند که می‌توانند توالی مکمل هر رشته را با دقت فوق‌العاده‌ای سنتز نمایند. واکنش‌های شرح داده شده در این بخش اولین بار از مطالعات باکتری اشریشیاکولی[1] (E.Coli) شناخته شده است و توضیح داده شده ذیل اشاره به این فرایندها در پروکاریوت‌ها دارد. سنتز DNA در موجودات عالی کمتر شناخته شده است. اما انواع مشابهی از این مکانیسم‌ها را در بر می‌گیرد. در هر دو مورد، شروع همانندسازی DNA سلول را متعهد می‌کند که این فرایندها را ادامه دهد تا زمانی که کل ژنوم همانندسازی شود.

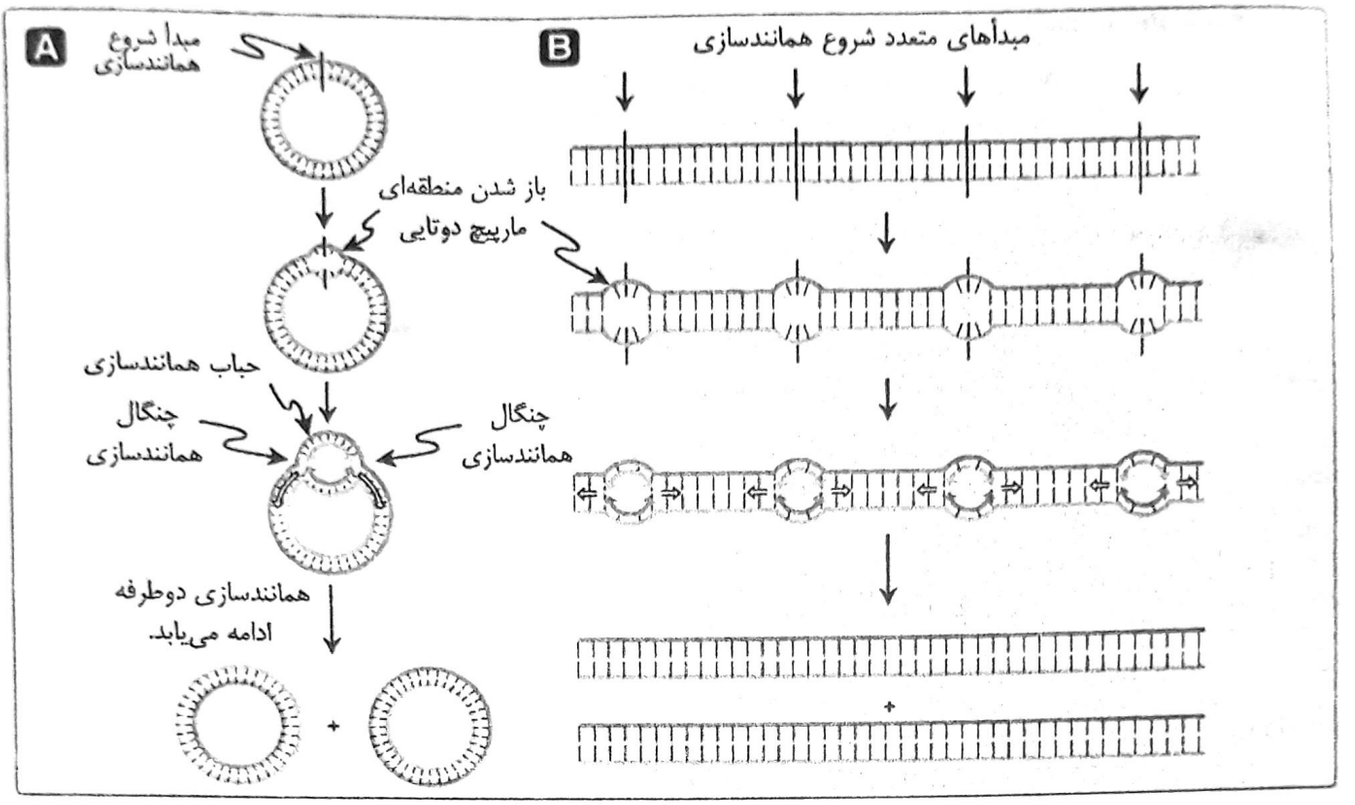


شکل ۸-۲۹
همانندسازی نیمه حفاظتی DNA

الف. بازشدن کامل دو زنجیره DNA
A. Separation of the two complementary DNA strands

برای این که دو زنجیره DNA مارپیچی دوتایی والدینی همانندسازی شوند، بایستی ابتدا در بیش از یک ناحیه کوچک از هم باز شوند (یا ذوب شوند) چون *پلی‌مرازها* فقط از DNA تک رشته‌ایی بعنوان الگو استفاده می‌کنند. در موجودات پروکاریوتی، همانندسازی DNA در یک جایگاه توالی نوکلئوتیدی منحصر به فردی شروع می‌شود که مبدأ شروع

1- Escherichia coli



شکل ۹-۲۹

همانندسازی DNA: مبدأ شروع و چنگال همانندسازی. الف) DNA حلقوی کوچک پروکاریوتی، ب) DNA خیلی بلند یوکاریوتی.

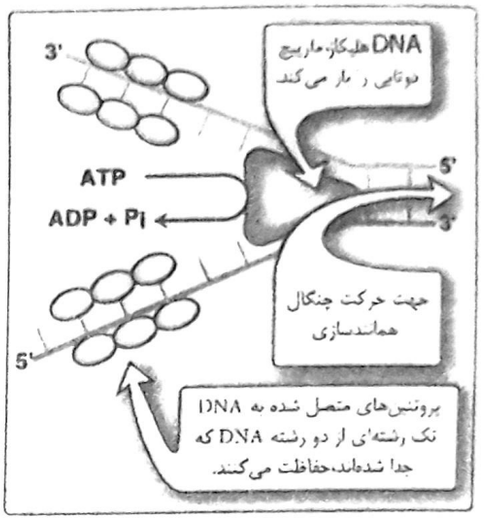
همانندسازی نام دارد (شکل ۹-۲۹ الف). از آنجایی که ترتیب نوکلئوتیدها در هر جایگاه ضرورتاً مشابه است، بعنوان توالی مترادف اطلاق می‌گردد. [توجه: این ناحیه شامل توالی کوتاه، عمدتاً متشکل از جفت بازهای AT که ذوب شدن را تسهیل می‌کند. در یوکاریوت‌ها، در طول مارپیچ DNA همانندسازی در مکان‌های متعدد شروع می‌شود (شکل ۹-۲۹ ب). داشتن مبدأ شروع متعدد همانندسازی، مکانیسم‌هایی فراهم می‌کند که سریعاً طول زیادی از مولکول‌های DNA یوکاریوتی همانندسازی گردد.]

ب. تشکیل چنگال همانندسازی

B. Formation of the replication fork

هنگامی که دو رشته باز می‌شوند، شکل V مانندی را تشکیل داده که سنتز فعال رخ می‌دهد. این ناحیه، چنگال همانندسازی نامیده می‌شود. این چنگال در طول مولکول DNAی که همانندسازی می‌کند حرکت می‌کند. همانندسازی DNA دو رشته‌ایی دوطرفه است - یعنی این که جایگاه‌های همانندسازی در جهات مختلفی از مبدأ شروع حرکت می‌کنند که حباب همانندسازی را ایجاد می‌کنند (ر.ک به شکل ۹-۲۹).

۱. پروتئین‌های مورد نیاز برای جداسازی زنجیره DNA (Proteins required for DNA strand separation) شروع همانندسازی DNA نیاز به شناسایی مبدأ شروع همانندسازی توسط گروهی از پروتئین‌ها، به نام کمپلکس شروع دارد. این پروتئین‌ها مسئول حفظ جداسازی رشته‌های والدینی و بازکردن رو به جلو مارپیچ دوتایی جهت پیشرفت چنگال همانندسازی هستند. این پروتئین‌ها عبارتند از:



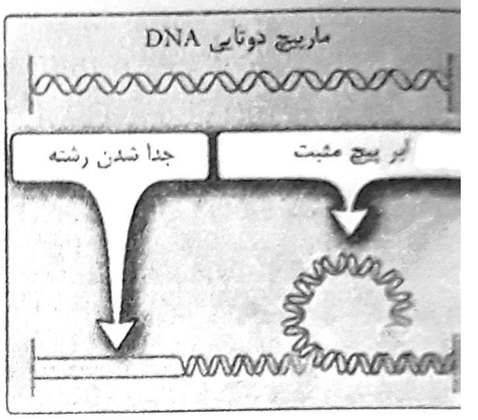
شکل ۱۰-۲۹

پروتئین‌ها مسئول حفظ بازشدن رشته‌های والدینی و بازکردن رو به جلو مارپیچ دوتایی در جهت حرکت چنگال همانندسازی هستند.

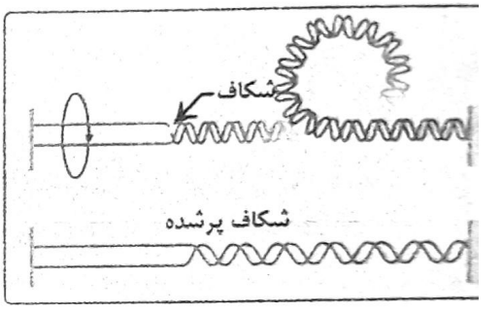
- **پروتئین DnaA (DnaA protein)**: پروتئین DnaA به توالی نوکلئوتیدی اختصاصی در مبدأ شروع همانندسازی متصل می‌شود که ایجاد نواحی کوتاه، پشت سرهم و غنی از AT (به صورت یک در میان) برای ذوب‌شدن می‌کند. ذوب‌شدن وابسته به ATP بوده و موجب تفکیک رشته با تشکیل نواحی متراکمی از DNA تک رشته‌ای می‌گردد.

- **هلیکازهای DNA (DNA helicases)**: این آنزیم‌ها به DNA تک رشته‌ایی در مجاورت چنگال همانندسازی متصل می‌شوند و سپس به ناحیه دو رشته‌ایی مجاور حرکت می‌کنند و دو رشته DNA را از هم جدا می‌کنند (یعنی مارپیچ دوتایی باز می‌شود) انرژی مورد نیاز *هلیکازها* توسط ATP تأمین می‌شود (شکل ۱۰-۲۹) [توجه: DnaB *هلیکاز* اصلی همانندسازی در E.Coli است و اتصال آن به DNA، نیاز به DnaC دارد.]

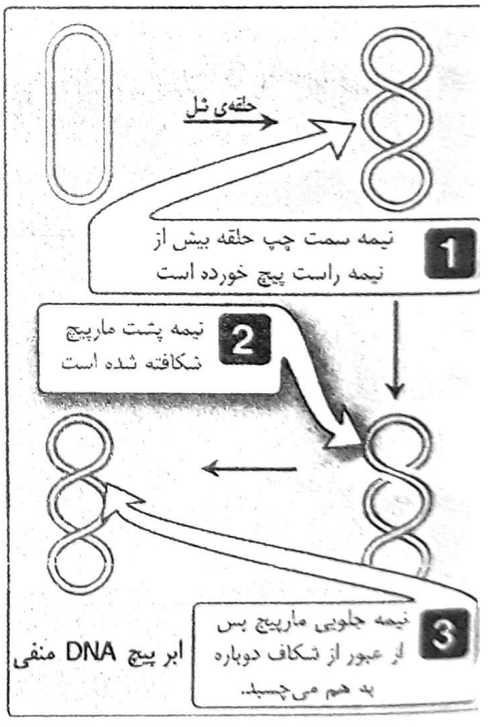
- **پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA تک‌رشته‌ای (SSB) (Single-stranded DNA-binding (SSB) proteins)**: این پروتئین‌ها به DNA تک‌رشته‌ای ایجاد شده توسط *هلیکازها* متصل می‌شوند (ر.ک به شکل ۱۰-۲۹) این اتصال به‌صورت تعاونی انجام می‌شود یعنی اینکه اتصال یک مولکول پروتئین SSB، اتصال مولکول‌های دیگر پروتئین SSB را راحت‌تر می‌کند تا بتوانند به طور محکم به رشته DNA متصل شوند. پروتئین‌های SSB آنزیم نیستند بلکه به تعامل بین DNA دو رشته‌ایی و تک رشته‌ایی در جهت تشکیل رشته‌های تکی کمک می‌کنند این پروتئین‌ها نه تنها از دو رشته DNA باز شده در مبدأ شروع همانندسازی حفاظت می‌کنند، تا الگو تک رشته‌ای مورد نیاز *پلی‌مرازها* فراهم شود بلکه از DNA در برابر نوکلئازها که DNA تک رشته‌ای را تجزیه می‌کنند حفاظت می‌کنند.



شکل ۱۱-۲۹
ابرپیچ مثبت در نتیجه بازشدن رشته DNA.



شکل ۱۲-۲۹
حل DNA توپوایزومراز I.



شکل ۱۳-۲۹
عمل DNA توپوایزومراز II.

۲. حل کردن مشکل ابرپیچ‌ها (Solving the problem of supercoils): هنگامی که دو رشته مارپیچ دوتایی از هم باز می‌شوند مشکلی به وجود می‌آید، که ایجاد ابرپیچ‌های مثبت (همچنین ابرتاب نامیده می‌شود) در ناحیه‌ای از DNA است که چنگال همانندسازی را پیش می‌برد (شکل ۱۱-۲۹). تجمع ابرپیچ‌های مثبت در بازشدن بیشتر مارپیچ دوتایی تداخل ایجاد می‌کند. [توجه: ابرپیچ را می‌توان بدین صورت نشان داد: یک انتهای سیم تلفن که مارپیچی است را محکم نگه داشته در حالی که انتهای دیگر در حال چرخاندن باشد اگر سیم در جهت محکم‌ترشدن پیچ‌ها چرخانده شود سیم در فضا به دور خودش می‌پیچد که تشکیل ابرپیچ مثبت می‌دهد. اگر سیم در جهت شل‌شدن پیچ‌ها چرخانده شود، سیم در جهت مخالف به دور خودش می‌پیچد که تشکیل ابرپیچ منفی می‌دهد.] برای حل این مشکل گروهی از آنزیم‌ها به نام توپرایزومراز وجود دارند که مسئول از بین بردن ابرپیچ‌ها در مارپیچ هستند.

- **توپرایزومرازهای DNA نوع I (Type I DNA topoisomerases):** این آنزیم‌ها بصورت برگشت‌پذیر، یک رشته از مارپیچ دوتایی را قطع می‌کنند این آنزیم‌ها دو فعالیت *نوکلئازی* (برش‌دهنده رشته) و *لیگازی* (به هم چسباندن رشته) دارند. اینها به ATP نیاز ندارند، بلکه به نظر می‌رسد انرژی پیوندهای فسفودی استری که می‌شکنند را ذخیره نموده، تا از این انرژی در به هم چسباندن مجدد رشته‌ها استفاده نمایند (شکل ۱۲-۲۹). هر بار که به صورت گذرا شکافی در یک رشته DNA ایجاد می‌شود، قبل از این که اتصال انجام شود، رشته DNA سالم از شکاف ایجاد شده عبور می‌کند در نتیجه ابرپیچ‌ها از بین می‌روند (شل می‌شوند) می‌روند. توپوایزومراز نوع I ابرپیچ‌های منفی (آنهایی که پیچ‌های کمتری از مارپیچ نسبت به DNA شل دارند) را در E.Coli و در هر دو ابرپیچ منفی و مثبت (آنهایی که پیچ‌های کمتر یا بیشتر از مارپیچ نسبت به DNA شل دارند) در سلول‌های یوکاریوتی را از بین می‌برند.

- **توپوایزومرازهای DNA نوع II (Type II DNA topoisomerases):** این آنزیم‌ها به طور محکم به مارپیچ دوتایی DNA متصل شده و شکاف‌های گذرا در هر دو رشته ایجاد می‌کنند. این آنزیم پس از ایجاد اتساع ثانویه در مارپیچ دوتایی DNA، آن را از شکاف عبور داده و سرانجام دوباره شکاف را به هم می‌چسباند (شکل ۱۳-۲۹). در نتیجه، هر دو ابرپیچ مثبت و منفی را می‌توان

توسط این فرایند وابسته به ATP برطرف نمود. همچنین توپوایزومرازهای نوع II در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها برای جداسازی مولکول‌های DNA درهم قفل شده مورد نیاز هستند. *DNA ژیراز*[1]، یک نوع توپوایزومراز نوع II موجود در باکتری‌ها و گیاهان است که دارای ویژگی غیرمعمولی است که می‌تواند با استفاده از انرژی حاصل از هیدرولیز ATP، ابرپیچ منفی را به DNA حلقوی شل تبدیل نماید. این عمل، ادامه همانندسازی DNA را تسهیل می‌کند چون که ابرپیچ‌های منفی، ابرپیچ‌های مثبت ایجاد شده در هنگام بازشدن مارپیچ دوتایی را خنثی می‌کنند. این فرایند همچنین به بازشدن گذرای زنجیره در حین رونویسی کمک می‌کند (ر.ک به صفحه ۶۴۷).

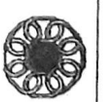
عوامل ضدسرطان همانند اتوپوزید[2]، توپوایزومراز II انسانی را مورد هدف قرار می‌دهند DNA ژیراز باکتریایی هدف منحصر به فردی برای گروهی از عوامل ضدمیکروبی مثل سیپروفلوکساسین به نام کینولون‌ها می‌باشد.

ج. جهت همانندسازی DNA

C. Direction of DNA replication

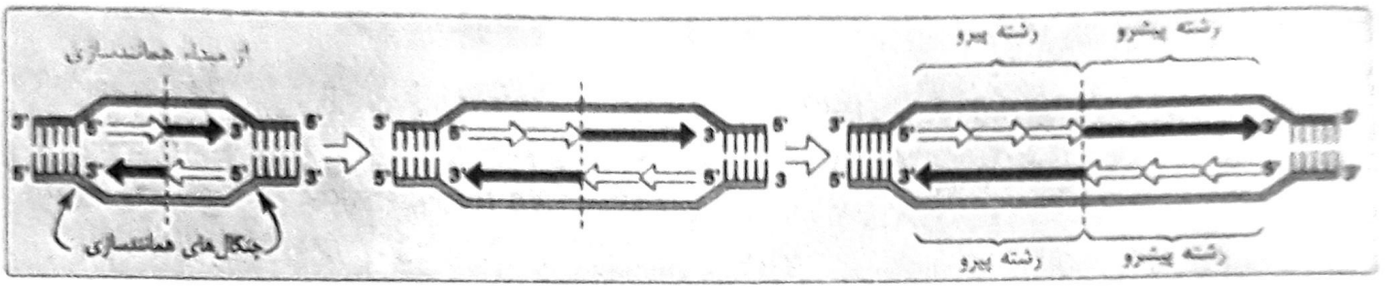
DNA پلی‌مرازهای مسئول کپی DNA الگو، فقط قادر به خواندن توالی‌های نوکلئوتیدی والدینی در جهت ′۵→′۳ هستند و رشته‌های DNA جدید را فقط در جهت ′۳→′۵ (آنتی پارآلل[4]) سنتز می‌کنند. بنابراین در شروع با یک مارپیچ دوتایی والدینی، دو تا قطعه جدید سنتز شده از زنجیره‌های نوکلئوتیدی بایستی در جهت مخالف هم رشد کنند. یعنی یکی در جهت ′۳→′۵ در همان جهت حرکت چنگال همانندسازی و دیگری در جهت ′۳→′۵ در جهت مخالف چنگال همانندسازی (شکل ۱۴-۲۹). این عمل در هر رشته با یک مکانیسم، با اندکی تفاوت انجام می‌شود.

۱. رشته پیشرو (Leading strand): رشته‌ای که در همان جهت حرکت چنگال همانندسازی کپی‌برداری می‌گردد رشته پیشرو نامیده می‌شود که به صورت پیوسته سنتز می‌شود.

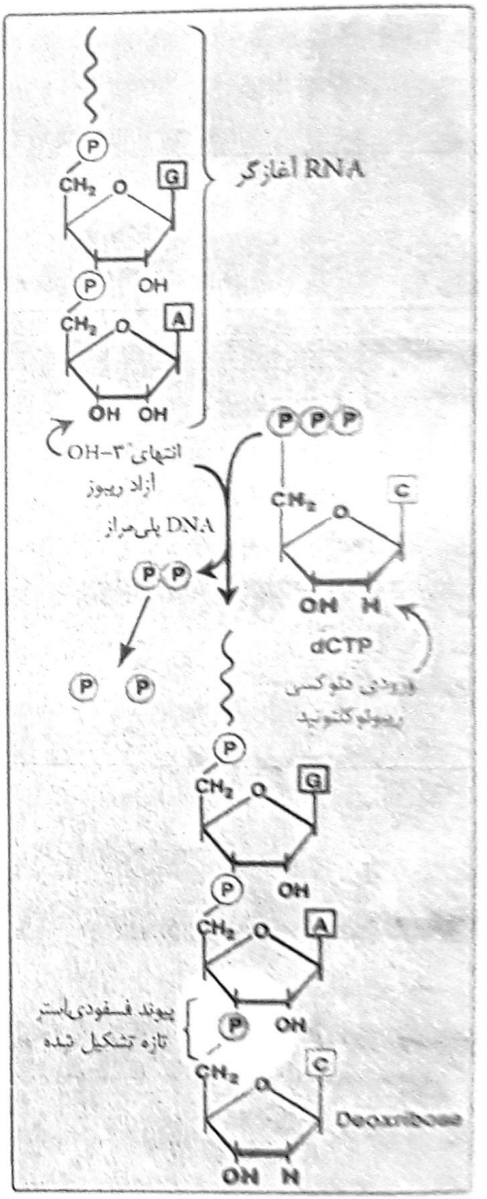


* فصل ۳۹ کتاب مصور لیپینکات مشاهده کنید: فارماکولوژی مبحث اتوپوزید به عنوان یک عامل ضد سرطان
* فصل ۳۳ کتاب مصور لیپینکات مشاهده کنید: فارماکولوژی مبحث کونیولون‌ها

1- DNA gyrase
2- Etoposide
3- Antiparallel



شکل ۲۹-۱۴
سنتز معتد DNA



شکل ۲۹-۱۵
استفاده از یک RNA آغازگر برای شروع سنتز DNA

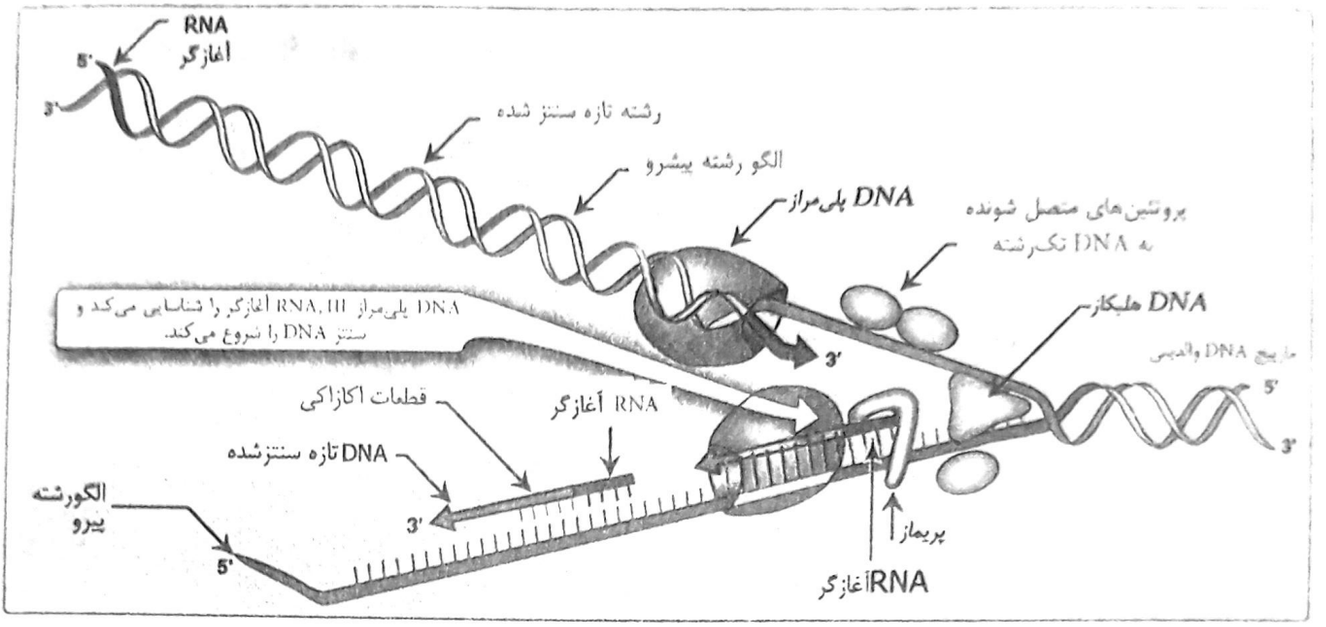
۲. رشته پیرو (Lagging strand): رشته‌ای که در جهت مخالف حرکت چنگال همانندسازی کپی‌برداری می‌گردد، به صورت ناپیوسته و به صورت قطعات کوچکی از DNA، در چنگال همانندسازی سنتز می‌شود. این قطعات کوتاه ناپیوسته DNA، قطعات اکازاکی[1] نامیده می‌شوند که سرانجام به هم متصل شده (پیوسته شده) و یک زنجیره پیوسته واحدی ایجاد می‌کنند. زنجیره جدید DNA ایجاد شده توسط این مکانیسم، رشته پیرو نامیده می‌شود.

D. RNA primer د. RNA آغازگر

DNA پلی‌مراز نمی‌تواند سنتز زنجیره مکمل DNA را بر پایه یکی از الگوی کاملاً تک رشته‌ایی شروع کند. بلکه، نیاز به RNA آغازگر یا پرایمر دارد که یک ناحیه دو رشته‌ای، کوتاه شامل RNA جفت شونده با DNA الگو، حاوی گروه هیدروکسیل آزاد ′۳ انتهایی رشته RNA است (شکل ۲۹-۱۵). این گروه هیدروکسیل بعنوان اولین پذیرندهٔ یک دئوکسی نوکلئوتید با عمل *DNA پلی‌مرازی* است [توجه: به یاد دارید که همچنین گلیکوژن سنتاز نیاز به آغازگر داشت (ر.ک به صفحه ۲۱۹).]

۱. پریماز (Primase): یک *RNA پلی‌مراز* اختصاصی بنام *پریماز (DnaG)*، یک قطعه کوتاه RNA سنتز می‌کند (تقریباً به طول ده نوکلئوتید) که مکمل و آنتی پارالل DNA الگو است در دو رشته‌ای هیبرید باقی‌مانده U در RNA با A در DNA جفت می‌شود. همان طور که در شکل ۲۹-۱۶ نشان داده شده است این توالی‌های کوتاه RNA به طور مداوم در چنگال همانندسازی در رشته پیرو سنتز می‌شوند، اما فقط یک توالی RNA در مبدأ شروع همانندسازی برای رشته پیشرو مورد نیاز است، سوبستراهای این فرایند ′۵-ریبونوکلئوزید تری‌فسفات‌ها[2] هستند و پیروفسفات آزاد شده از هر ریبونوکلئوزید مونوفسفات از طریق

1- Okazaki fragments
2- 5′-ribonucleoside triphosphates



طویل‌شدن زنجیره‌های پیشرو و پیرو.

پیوند فسفودی استر ′۵→′۳ اضافه می‌شود [توجه: RNA آغازگر بعداً به طریقی که در صفحه ۶۳۰ شرح داده شده است حذف می‌گردد.]

۲. **پریموزوم (Primosome)**: اضافه شدن *پریماز*، کمپلکس پریمینگ (پیش آغازگر) پروتئین‌های مورد نیاز برای تفکیک رشته DNA را به پریموزوم تبدیل می‌کند (ر.ک به صفحه ۶۲۴). پریموزوم، RNA آغازگر مورد نیاز برای سنتز رشته پیشرو و برای شروع تشکیل قطعات اکازاکی در سنتز رشته پیرو را می‌سازد. همانند سنتز DNA، جهت سنتز پرایمر نیز ′۳→′۵ می‌باشد.

E. Chain elongation هـ - طویل شدن زنجیره

DNA پلی‌مراز پروکاریوتی (و یوکاریوتی) رشته جدید DNA را در هر بار با اضافه نمودن دئوکسی ریبونوکلئوزیدها به انتهای ′۳ زنجیره در حال رشد طویل می‌سازند. (ر.ک به شکل ۱۶-۲۹). توالی نوکلئوتیدهایی که اضافه می‌شوند توسط توالی بازی رشته الگو دیکته می‌شود، و نوکلئوتیدهای دریافتی با آن جفت می‌شوند.

۱. **DNA پلی‌مراز III (DNA polymerase III)**: طویل‌شدن زنجیره DNA بوسیله *DNA پلی‌مراز III* کاتالیز می‌شود *DNA پلی‌مراز III* با استفاده از گروه ′۳ - هیدروکسیل RNA آغازگر بعنوان پذیرنده اولین

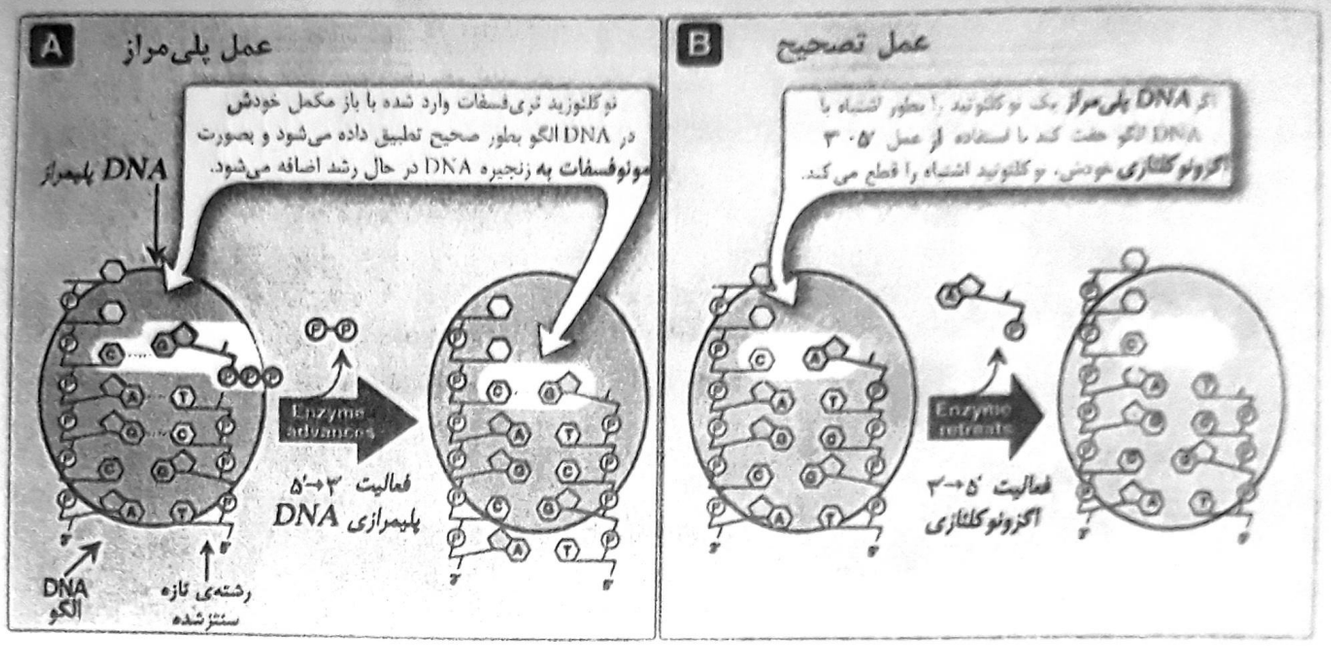
دئوکسی ریبونوکلئوتید، شروع به اضافه نمودن نوکلئوتید از روی الگوی تک رشته‌ایی می‌کند که این الگو توالی بازهای زنجیره تازه سنتز شده را تعیین می‌نماید. *DNA* پلی‌مراز *III*، آنزیم به شدت پیش‌رونده[1] است یعنی اینکه در حین حرکت در طول رشته متصل به زنجیره الگو باقی مانده و جدا نمی‌شود و پیش از اضافه شدن هر نوکلئوتید جدید دوباره متصل می‌گردد. پیش‌روندگی *DNA* پلی‌مراز *III* در نتیجه تشکیل حلقه توسط زیر واحد β آن است که به دو رشته دور زده در طول رشته زنجیره DNA الگو حرکت می‌کند از اینرو بعنوان یک گیره لغزنده DNA عمل می‌کند. رشته جدید در جهت ′۳→′۵ و به صورت آنتی پارآلل رشته والدینی ایجاد می‌شود (ر.ک به شکل ۱۶-۲۹). سوبستراهای نوکلئوتیدی، ′۵ - دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات هستند. زمانی که هر دئوکسی نوکلئوزید جدید به زنجیره در حال سنتز اضافه می‌شود، پیروفسفات (PPi) آزاد می‌گردد (ر.ک به شکل ۱۵-۲۹) و PPi به 2Pi هیدرولیز می‌شود که مجموع کل دو پیوند پرانرژی جهت افزایش هر دئوکسی نوکلئوتید مورد استفاده قرار می‌گیرد.

> تولید PPi با هیدرولیز متعاقب به 2Pi که در سنتز DNA و RNA دیده می‌شود، یک موضوع رایج در بیوشیمی است. حذف محصول PPi، واکنشی را رو به جلو می‌راند که اساساً آن را غیرقابل برگشت می‌سازد.

همه چهار دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات (dATP، dTTP، dCTP و dGTP) بایستی برای انجام طویل شدن DNA موجود باشد. اگر یکی از چهار تا ناکافی باشد، با اتمام نوکلئوتید، سنتز DNA متوقف می‌گردد.

۲. تصحیح DNA تازه سنتز شده (Proofreading of newly synthesized DNA): برای بقای موجود زنده بسیار اهمیت دارد که توالی نوکلئوتیدی DNA با کمترین اشتباه ممکن همانندسازی شود. اشتباه خواندن توالی الگو می‌تواند منجر به جهش‌های زیان‌بار و احتمالاً کشنده شود. برای اطمینان از صحت همانندسازی، *DNA* پلی‌مراز *III* علاوه بر عمل ′۳→′۵ پلی‌مرازی‌اش، عمل تصحیح نیز دارد (′۵→′۳ *اگزونوکلئازی* شکل ۱۷-۲۹). هر نوکلئوتیدی که به زنجیره اضافه می‌گردد، *DNA* پلی‌مراز *III* نوکلئوتید اضافه شده را بررسی می‌کند که دقیقاً با باز مکمل خود در رشته الگو مطابقت داشته باشد در غیر این صورت با عمل ′۵→′۳ *اگزونوکلئازی* خود اشتباه را تصحیح می‌کند. [توجه: این آنزیم انتهای ′۳ - هیدروکسیل باز ناجور جفت شده را

1- Processive



شکل ۱۷-۲۹

عمل ′۵-′۳ اگزونوکلئازی، DNA پلی‌مراز III را قادر می‌سازد که رشته DNA تازه سنتز شده را تصحیح کند.

شناسایی می‌کند. از این رو توالی نوکلئوتیدی که به طور صحیح جفت شده باشد را بر نمی‌دارد.] برای مثال اگر باز الگو سیتوزین باشد و آنزیم به اشتباه یک آدنین به جای گوانین به زنجیره جدید وارد کند، عمل ′۵→′۳ *اگزونوکلئازی* با عمل هیدرولیز، نوکلئوتید نابجا را بر می‌دارد سپس با عمل ′۳→′۵ *پلی‌مرازی*، نوکلئوتید صحیح حاوی گوانین را جایگزین می‌کند (ر.ک به شکل ۱۷-۲۹) [توجه: عمل تصحیح *اگزونوکلئازی* در جهت ′۵→′۳ انجام می‌شود برخلاف عمل *پلی‌مرازی* که در جهت ′۳→′۵ است. این بدین دلیل است که برداشت بایستی در جهت معکوس سنتز انجام شود.]

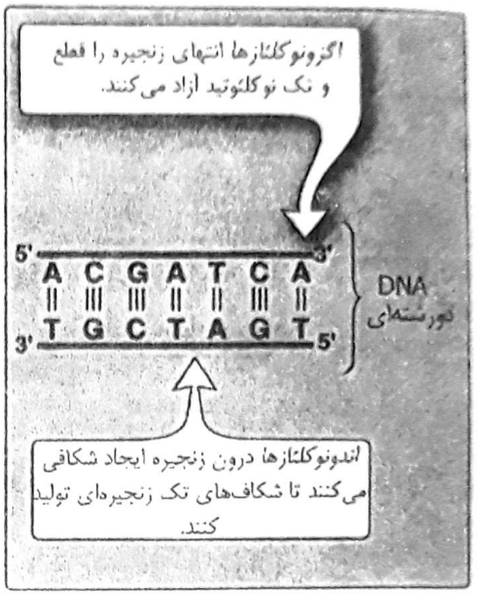
و. حذف RNAهای آغازگر و جایگزینی آنها با DNA

F. Excision of RNA primers and their replacement by DNA

DNA پلی‌مراز III، سنتز DNA را در رشته پیرو ادامه می‌دهد و زمانی که به RNA آغازگر می‌رسد سنتز متوقف می‌شود وقتی این عمل اتفاق می‌افتد RNA برداشته شده و این شکاف توسط *DNA پلی‌مراز I* پر می‌شود.

۱. عمل ′۳→′۵ اگزونوکلئازی (5′—3′ Exonuclease activity)

DNA پلی‌مراز I علاوه بر اینکه با عمل ′۳→′۵ *پلی‌مرازی* DNA را سنتز می‌کند و عمل ′۵→′۳ *اگزونوکلئازی*، که مشابه *DNA پلی‌مراز*



شکل ۱۸-۲۹

عمل اندونوکلئازی برخلاف عمل اگزونوکلئازی.

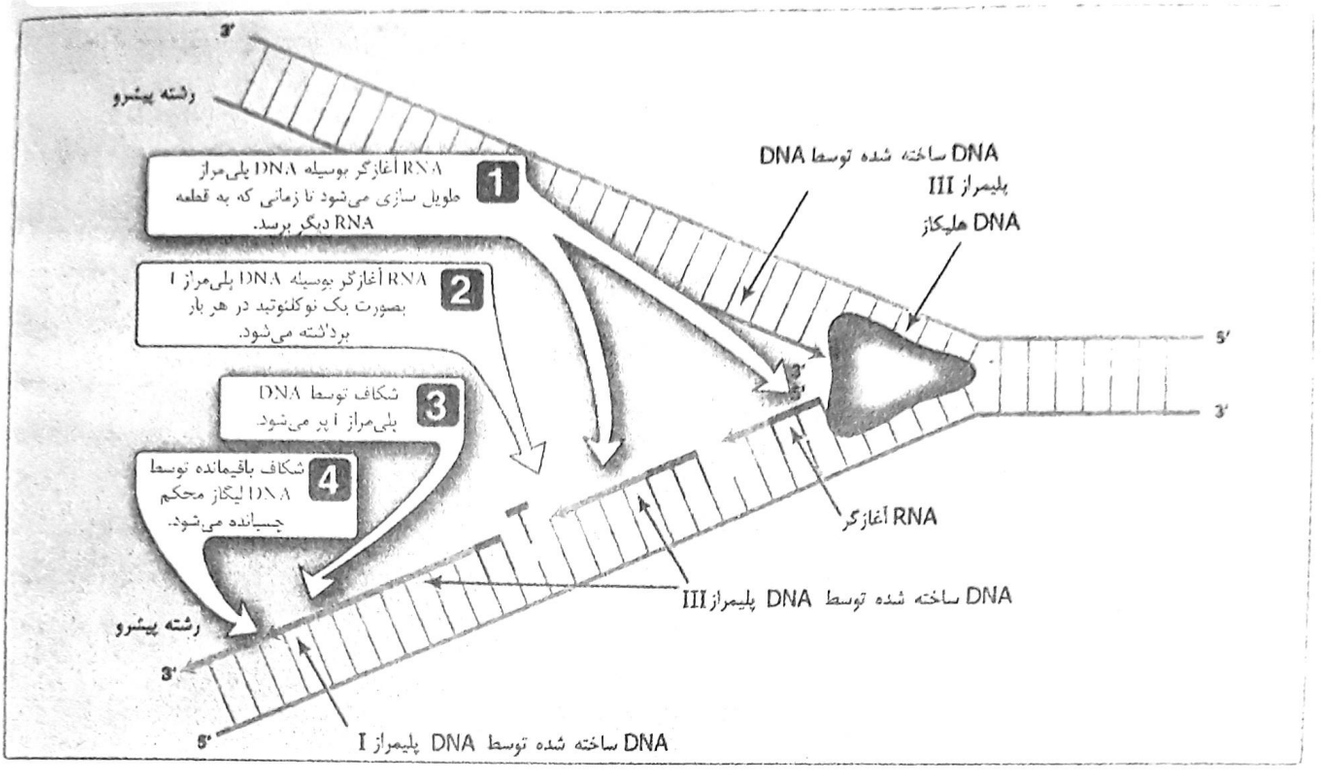
III زنجیره DNA تازه سنتز شده را تصحیح می‌کند، دارای عمل ۳′→۵′ *اگزونوکلئازی* نیز می‌باشد که آنرا به هیدرولیز و برداشت RNA آغازگر قادر می‌سازد. [توجه: این فعالیت‌ها اگزونوکلئازی هستند به این دلیل که هر دفعه یک نوکلئوتید را از انتهای زنجیره DNA حذف می‌کنند برخلاف اندونوکلئازها[1] که از داخل زنجیره را می‌شکنند (شکل ۱۸-۲۹)]. ابتدا *DNA پلی‌مراز I* در فضای (شکاف) بین انتهای ′۳ DNA تازه سنتز شده توسط *DNA پلی‌مراز III* و انتهای ′۵ RNA آغازگر مجاور آن قرار می‌گیرد. سپس *DNA پلی‌مراز I* در حین حرکت رو به جلو در جهت ′۳→′۵ (عمل ′۳→′۵ اگزونوکلئازی) نوکلئوتیدهای RNA را هیدرولیز و بر می‌دارد. هنگامی که RNA برداشته می‌شود، *DNA پلی‌مراز I* با سنتز DNA در جهت ′۳→′۵ (عمل ۳′→۵′ *پلی‌مرازی*) آن را با دئوکسی نوکلئوتید جایگزین می‌کند. زنجیره DNA جدید حین سنتز با عمل ′۵→′۳ *اگزونوکلئازی* تصحیح می‌گردد این حذف، سنتز و تصحیح به ازای یک نوکلئوتید در هر بار ادامه می‌یابد تا زمانی که RNA آغازگر به طور کامل برداشته و شکاف با DNA پر شود (شکل ۱۹-۲۹).

۲. تفاوت‌های بین ′۳→′۵ و ′۵→′۳ اگزونوکلئازی (Differences between 5′—3′ and 3′—5′ exonucleases): عمل ۳′→۵′ *اگزونوکلئازی DNA پلی‌مراز I* با عمل ′۵→′۳ *اگزونوکلئازی* مورد استفاده در *DNA پلی‌مراز I* و *III* دو تفاوت عمده دارند. اولاً، ۳′→۵′ *اگزونوکلئازی* می‌تواند هر بار یک نوکلئوتید را از قسمتی از DNA که باز به درستی جفت شده بردارد. نوکلئوتیدهایی که برداشت می‌شوند، می‌تواند ریبونوکلئوتیدها یا دئوکسی ریبونوکلئوتیدها باشند. ثانیاً، فعالیت ۳′→۵′ *اگزونوکلئازی* همچنین می‌تواند گروهی از نوکلئوتیدهای تغییر یافته را در جهت ′۳→′۵ بردارد که این برداشت ممکن است یک تا ۱۰ نوکلئوتید در هر مرتبه باشد، این توانایی در ترمیم بعضی از انواع DNA آسیب دیده حائز اهمیت است.

ز. DNA لیگاز — G. DNA Ligase

DNA لیگاز پیوند فسفودی‌استر نهایی بین گروه ′۵- فسفات در زنجیره DNA سنتز شده توسط *DNA پلی‌مراز III* و گروه ′۳- هیدروکسیل در زنجیره سنتز شده توسط *DNA پلی‌مراز I* را کاتالیز می‌کند (شکل ۲۰-۲۹). اتصال این دو قطعه از DNA نیاز به انرژی دارد که در بسیاری از موجودات زنده از تجزیه ATP به AMP^+ و PPi تأمین می‌شود.

1- Endonucleases

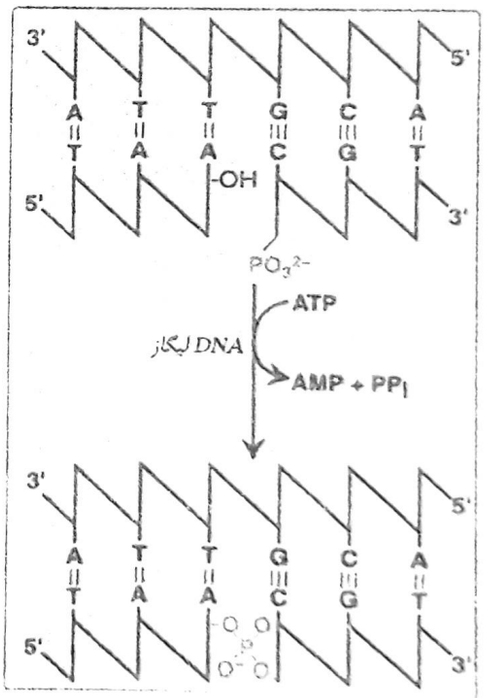


برداشت RNA آغازگر و پرکردن شکاف‌های ایجاد شده توسط DNA پلی‌مراز I.

IV. همانندسازی DNA یوکاریوتی

IV. EUKARYOTIC DNA REPLICATION

فرایند همانندسازی DNA یوکاریوتی بسیار مشابه سنتز DNA پروکاریوتی است. برخی از تفاوت‌ها، مانند چندین مبدأ شروع همانندسازی در یوکاریوت‌ها برخلاف یک مبدأ همانندسازی در پروکاریوت‌ها قبلاً ذکر شده است. مشخص شده که پروتئین‌های متصل شونده به DNA تک رشته‌ایی یوکاریوتی و هلیکازهای *DNA* وابسته به ATP عملکردهای مشابهی با آنزیم‌های پروکاریوتی که قبلاً بحث شده دارند. همچنین، در یوکاریوت‌ها RNAهای آغازگر به جای *DNA* پلی‌مراز توسط *RNaseH* و FEN_1 برداشته می‌شوند.



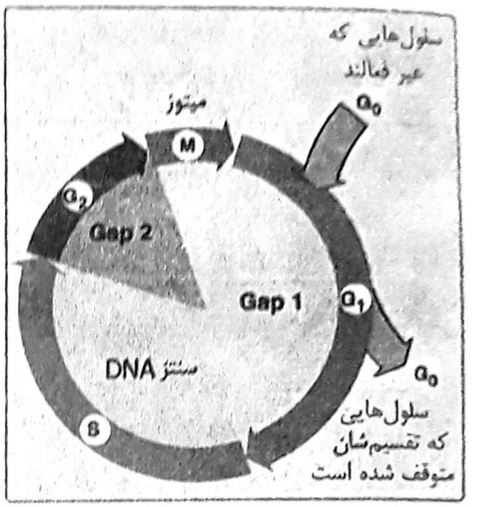
تشکیل پیوند فسفودی‌استر توسط DNA لیگاز [توجه: AMP متصل به لیگاز پس از شکافت '۵ رها می‌شود].

الف. چرخه سلولی یوکاریوتی

A. The eukaryotic cell cycle

وقایع همانندسازی DNA یوکاریوتی و تقسیم سلولی (میتوز[1]) جهت ایجاد چرخه سلولی هماهنگ می‌باشند (شکل ۲۱-۲۹). مرحله قبل از همانندسازی، مرحله C_1 چرخه سلولی (Gap1) نامیده می‌شود. همانندسازی DNA در طول مرحله S چرخه سلولی (سنتز) رخ می‌دهد. پس از سنتز DNA، مرحله

1- Mitosis



شکل ۲۱-۲۹
چرخه سلول یوکاریوتی.

پلی‌مراز	عمل	تصحیح کنندگی*
پلی‌مراز α (آلفا)	• دارای پریماز • شروع سنتز DNA	–
پلی‌مراز β (بتا)	• تعمیر	–
پلی‌مراز γ (گاما)	• همانندسازی DNA میتوکندریایی	+
پلی‌مراز δ (دلتا)	• به نظر می‌رسد که قطعات اکازاکی زنجیره پیرو را طویل می‌سازد.	+
پلی‌مراز ε (اپسیلون)	• به نظر می‌رسد رشته پیشرو را طویل می‌سازد.	+

شکل ۲۲-۲۹
اعمال DNA پلی‌مرازهای یوکاریوتی.
* عمل $5' \rightarrow 3'$ اگزونوکلئاز.

(مرحله G_2 یا Gap_2) قبل از میتوز (M) وجود دارد. به نظر می‌رسد سلول‌هایی که از نظر تقسیم متوقف شده‌اند (همانند سلول‌های عصبی بالغ) از چرخه سلولی به مرحله G_0 رفته‌اند. سلول‌ها می‌توانند مرحله G_0 را ترک و مجدداً وارد مرحله اولیه G_1 شوند که دوباره تقسیم شوند [توجه: چرخه سلولی در یک سری از نقاط بررسی[1] کنترل می‌شود، این نقاط از ورود به مرحله بعدی چرخه تا تکمیل مرحله قبل جلوگیری می‌کند دو دسته مهم پروتئین‌هایی که تکامل یک سلول از طریق چرخه سلولی را کنترل می‌کنند، *سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین (Cdk)* هستند.]

ب. DNA پلی‌مرازهای یوکاریوتی

B. Eukaryotic DNA polymerases

حداقل ۵ تا *DNA پلی‌مراز* اصلی شناسایی و براساس وزن ملکولی، مکان سلولی، حساسیت به مهارکننده‌ها و الگوها یا سوبستراهایی که بر روی آنها عمل می‌کنند طبقه‌بندی شده‌اند. این آنزیم‌ها به جای اعداد رومی با حروف یونانی مشخص می‌شوند (شکل ۲۲-۲۹).

۱. پلی‌مراز α (Pol α): *پلی‌مراز α* یک آنزیم چند زیر واحدی است یک زیر واحد با فعالیت پریمازی دارد که سنتز رشته را در رشته پیشرو و ابتدای هر قطعه اکازاکی در رشته پیرو، آغاز می‌کند. زیر واحد پریماز یک پرایمر RNA کوتاه را سنتز می‌کند، که با فعالیت $3' \rightarrow 5'$ *پلی‌مرازی پلی‌مراز α* یک قطعه کوتاه DNA تولید می‌شود.

۲- پلی‌مراز ε و پلی‌مراز δ (Pol ε and pol δ): به نظر می‌رسد که *پلی‌مراز ε*، تکمیل سنتز DNA دو رشته پیشرو را بر عهده دارد در حالی که *پلی‌مراز δ*، قطعات اکازاکی رشته پیرو را ایجاد می‌کند، که هر کدام با استفاده از عمل $5' \rightarrow 3'$ *اگزونوکلئازی* DNA تازه سنتز شده را تصحیح می‌کنند. [توجه: *DNA پلی‌مراز ε* با پروتئین PCNA[2] (آنتی‌ژن هسته‌ای تکثیر سلولی) همکاری می‌کنند، همانند عملی که زیر واحد β در *DNA پلی‌مراز III* اشریشیاکولی برعهده دارد، به عنوان یک گیره لغزنده DNA عمل کرده و موجب افزایش پیش‌روندگی می‌شود.]

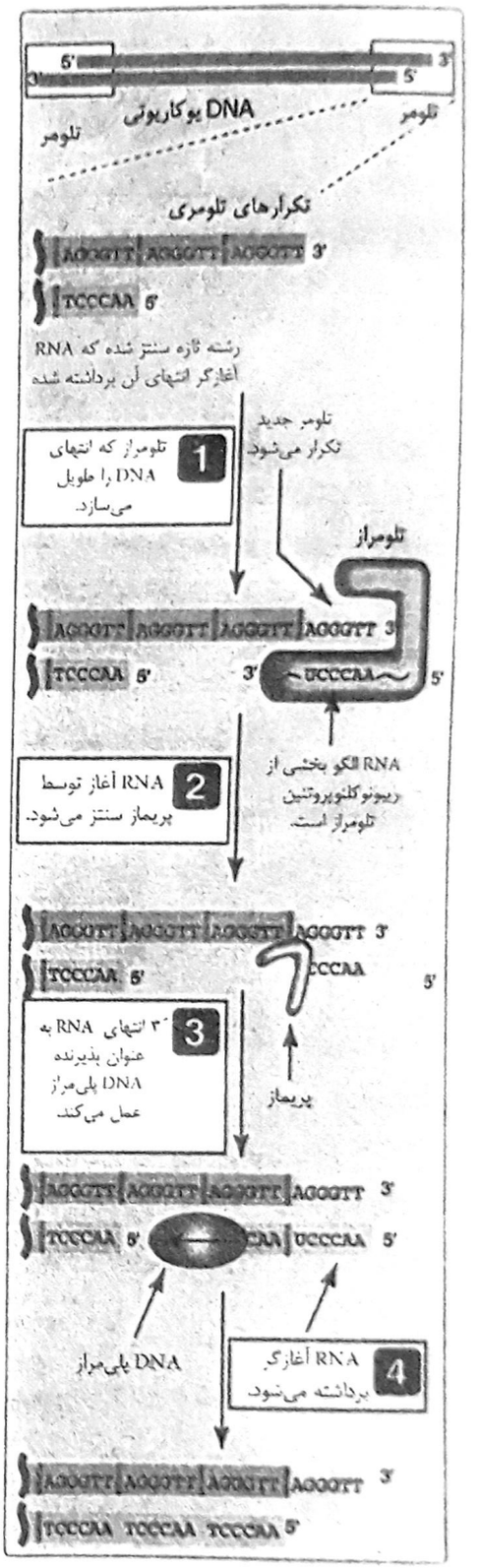
۳. پلی‌مراز β و پلی‌مراز γ (Pol β and pol γ): *پلی‌مراز β در پرکردن شکاف* در حین تعمیر DNA نقش دارد (پایین را ببینید). *پلی‌مراز γ نیز*، همانندسازی DNA میتوکندریایی را بر عهده دارد.

1- Checkpoints
2- Proliferating cell nuclear antigen

C. Telomeres

ج. تلومرها

تلومرها مجموعه‌ای از DNA غیر کدشونده همراه با پروتئین، واقع در انتهای کروموزوم خطی هستند که با حفظ یکپارچگی ساختاری کروموزوم، از حمله *نوکلئازها* جلوگیری می‌کنند و شرایطی برای سیستم‌های تعمیر فراهم می‌کنند که به طور صحیح انتهای شکستگی در DNA دو رشته‌ایی را تشخیص دهند. در انسان، DNA تلومری متشکل از چندین هزار تکرار پشت سرهم از توالی ۶ تایی غیر کدشونده AG3T2 است که با مکملی از پلی C و پلی A جفت باز تشکیل می‌دهند. رشته غنی از GT بلندتر از مکمل CA خودش است که DNA تک رشته‌ایی با چند صد نوکلئوتید در انتهای ′۳ را ایجاد می‌کند. تصور می‌شود ناحیه تک رشته با تاخوردن بر روی خودش، تشکیل یک ساختار حلقه‌ای می‌دهد که توسط پروتئین‌ها پایدار می‌شود.



شکل ۲۳-۲۹
مکانیسم عمل تلومراز.

۱. کوتاه‌شدن تلومر (Telomere shortening): سلول‌های یوکاریوتی با یک مشکل خاص در همانندسازی انتهای مولکول‌های DNA خطی خود مواجه می‌شوند. پس از حذف RNA آغازگر از انتهای ′۵ رشته پیرو، هیچ راهی برای پرکردن شکاف باقی‌مانده DNA وجود ندارد. در نتیجه، در بیشتر سلول‌های سوماتیک (غیرجنسی) طبیعی انسانی، تلومرها با تقسیمات متوالی سلول کوتاه می‌شوند. هنگامی که طول تلومرها بیش از حد کوتاه می‌شود، سلول دیگر قادر به تقسیم نیست و گفته می‌شود که پیر شده است. در سلول‌های جنسی و سلول‌های بنیادی دیگر و همچنین در سلول‌های سرطانی، تلومرها کوتاه نمی‌شوند و سلول‌ها پیر نیستند. علت این امر ریبونوکلئوپروتئینی به نام *تلومراز* است که موجب حفظ طول تلومر در این سلول‌ها می‌شود.

۲. تلومرازها (Telomerase): این مجموعه متشکل از یک پروتئین است که به عنوان *ترانس‌کریپتاز* معکوس[1] عمل کرده و یک قطعه کوتاه RNA که نقش الگو را دارد. RNA الگو غنی از CA، با انتهای ′۳ تک رشته‌ای DNA تلومری غنی از GT جفت باز تشکیل می‌دهد (شکل ۲۳-۲۹). ترانس کریپتاز معکوس از روی RNA الگو، قطعه‌ای DNA در جهت ′۳→′۵ سنتز می‌کند که انتهای ′۳ بلند قبلی را طویل تر می‌سازد. سپس آنزیم تلومراز به انتهای قطعه تازه سنتز شده جابجا شده و این فرایند تکرار می‌شود. هنگامی که رشته غنی از GT طویل می‌شود، پریماز می‌تواند آن را بعنوان الگو برای سنتز یک RNA آغازگر به کار ببرد. RNA آغازگر توسط *DNA پلی‌مراز* طویل می‌شود و آغازگر برداشته می‌شود.

1- Reverse transcriptase

تلومرها ممکن است بعنوان ساعت‌های میتوزی در نظر گرفته شوند که طول آنها در بسیاری از سلول‌ها با تعداد دفعاتی که این سلول‌ها تقسیم شده‌اند ارتباط عکس دارد. مطالعه تلومرها موجب درک زیست‌شناسی پیری و سرطان می‌شود.

د. ترانس‌کریپتاز معکوس D. Reverse transcriptases

ترانس‌کریپتاز معکوس موجود در تلومراز یک *DNA* پلی‌مراز وابسته به RNA است. *ترانس‌کریپتاز معکوس* در همانندسازی رتروویروس‌هایی[1] مانند ویروس نقص سیستم ایمنی انسانی (HIV)[2] نقش دارد. این ویروس‌ها، ژنوم خود را به شکل مولکول‌های ssRNA منتقل می‌کنند. به دنبال عفونت سلول میزبان، آنزیم *ترانس‌کریپتاز معکوس* ویروسی، با استفاده از RNA ویروس بعنوان الگو، در جهت ′۳←′۵، DNA ویروسی را سنتز نموده که با کروموزوم میزبان ادغام می‌شود، فعالیت *ترانس‌کریپتاز معکوسی* همراه با ترانسپوزون‌ها[3] نیز دیده می‌شود (ترانسپوزون‌ها، اجزای از DNA هستند که در طول ژنوم حرکت می‌کنند) (ر.ک به شکل صفحه ۷۲۰). در یوکاریوت‌ها، برخی اجزاء به RNA رونویسی می‌شوند که این RNA به عنوان الگویی جهت سنتز DNA توسط *ترانس‌کریپتاز معکوس* کد شده توسط ترانسپوزون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و DNA به طور تصادفی در ژنوم وارد می‌شود. [توجه: ترانسپوزون‌هایی که RNA متوسط را شامل می‌شوند رتروترانسپوزون یا رتروپوزان[4] نامیده می‌شوند.]

هـ. مهار سنتز DNA بوسیله آنالوگ‌های نوکلئوزیدی
E. Inhibition of DNA synthesis by nucleoside analogs

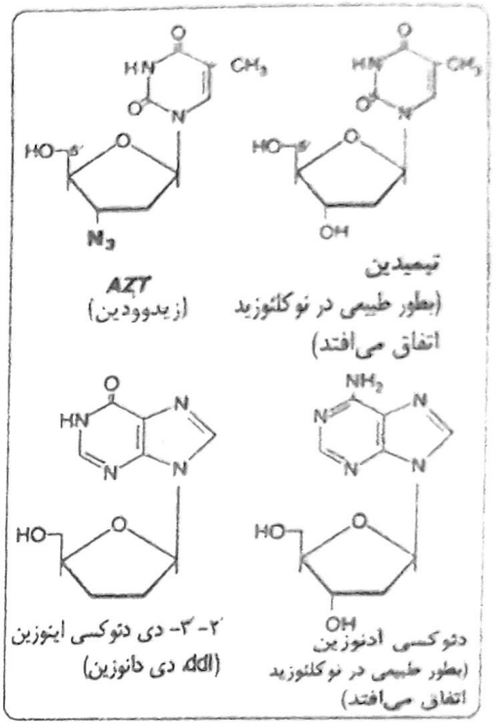
رشد زنجیره DNA می‌تواند با الحاق آنالوگ‌های نوکلئوزیدی خاص که در بخش قندی نوکلئوزیدی تغییر یافته‌اند، متوقف شود (شکل ۲۴-۲۹). برای مثال، برداشت گروه هیدروکسیل از کربن ′۳ حلقه دئوکسی ریبوز همانند دی دئوکسینوزین (ddL، که دی دِآدنوزین نیز نامیده می‌شود) یا تبدیل دی‌اکسی ریبوز به قند دیگری مانند آرابینوز، که از طویل‌شدن بیشتر زنجیره جلوگیری می‌کند. این ترکیبات با متوقف‌کردن همانندسازی DNA می‌توانند سرعت تقسیم سلول‌های سریع‌الرشد و ویروس‌ها را کند نمایند. *سیتوزین*



* فصل ۳۸ کتاب مصور **لیپینکات** مشاهده کنید: **میکروبیولوژی** - مبحث رتروویروسی

* فصل ۳۸ کتاب مصور **لیپینکات** مشاهده کنید: **فارماکولوژی** - مبحث آنالوگ‌های نوکلئوزیدی

1- Retroviruses
2- Human immunodeficiency virus
3- Transposon
4- Retroposon



شکل ۲۳-۲۹
نمونه‌هایی از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی که فاقد گروه ۳'- هیدروکسیل می‌باشد. [توجه: ddI به شکل فعال آن تبدیل می‌شود (ddATP).]

آرابینوزید[1] (سیتارابین[2] یا arac) در شیمی درمانی برعلیه سرطان مورد استفاده قرار گرفته است در حالی که آدنین آرابینوزید[3] (ویدارابین[4] یا araA) یک عامل ضدویروس است. تغییر شیمیایی در بخش قندی، به عنوان مثال در زیدوودین[5] (ZDV، AZT) طویل‌شدن زنجیره DNA را متوقف می‌کند. [توجه: این داروها به طور معمول به صورت نوکلئوزیدهایی تهیه می‌شوند که توسط آنزیم‌های بازیافت سلولی به نوکلئوتیدهای فعال تبدیل می‌شوند (ر.ک به صفحه ۴۷۵).]

V. سازمان‌دهی DNA یوکاریوتی

V. ORGANIZATION OF EUKARYOTIC DNA

یک سلول طبیعی انسانی، ۴۶کروموزوم دارد و کل DNA در حدود یک متر طول دارد! تصور این مطلب مشکل است که چگونه این مقدار زیاد مواد ژنتیکی می‌تواند به طور مؤثر در حجمی کم به اندازه هسته سلول طوری بسته‌بندی شوند که بتوانند بصورت کارآمد همانندسازی شده و اطلاعات ژنتیکی خود را بیان کند. برای این کار نیاز به تعامل DNA با تعداد زیادی از پروتئین‌ها است که هر کدام عملکرد اختصاصی در بسته‌بندی منظم مولکول‌های بلند DNA بر عهده دارند. DNA یوکاریوتی با پروتئین‌های بازی به نام هیستون و با پیوند محکم در ارتباط است. در این عمل DNA را بصورت واحدهای ساختاری پایه‌ای به نام نوکلئوزوم[6]، بصورت مهره‌های یک رشته مرتب می‌کند. سپس نوکلئوزوم‌ها بصورت ساختارهای پیچیده‌تری در می‌آیند که مولکول‌های طویل DNA را به صورت کروموزوم متراکم می‌کنند، از این رو کروموزوم‌ها می‌توانند در طول تقسیم سلولی از هم مجزا شوند. [توجه: به مجموعه‌ای از DNA و پروتئین موجود در داخل هسته سلول‌های یوکاریوتی کروماتین[7] گفته می‌شود.]

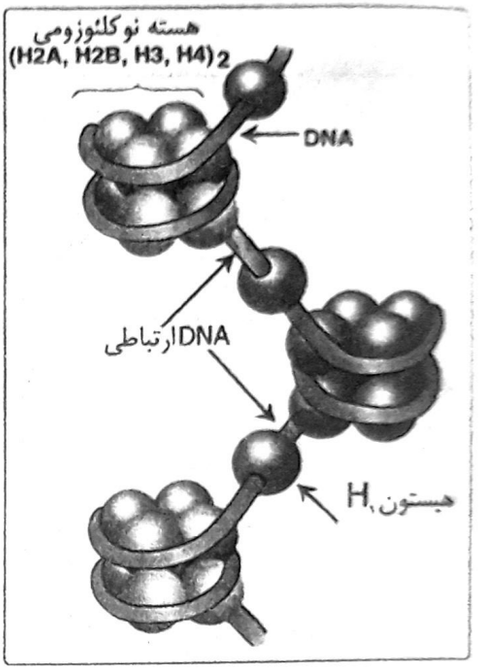
الف. هیستون‌ها و تشکیل نوکلئوزوم‌ها

A. Histones and the formation of nucleosomes

۵ دسته هیستون وجود دارد که به صورت H1، H2A، H2B، H3 و H4 مشخص می‌شوند. این پروتئین‌های کوچک به خاطر محتوی بالایی از لیزین و آرژنین که دارند در pH فیزیولوژیک دارای بار مثبت هستند، این بار مثبت باعث پیوندهای یونی با DNA با بار شدیداً منفی می‌شود. هیستون‌ها، همراه با یون‌های با بار مثبتی مثل Mg^{2+}، گروه‌های فسفات با بار منفی DNA را خنثی می‌کنند.

1- Cytosine arabinoside
2- Cytarabine
3- Adenine arabinoside
4- Vidarabine
5- Zidovudine
6- Nucleosome
7- Chromatin

۱. نوکلئوزوم‌ها (Nucleosomes): در هسته ساختمانی هر نوکلئوزوم H2A، H2B، H3 و H4 هر کدام به صورت دوتایی وجود دارند. قسمتی از مارپیچ دوتایی DNA، تقریباً ۲ بار به دور این هسته می‌پیچد و ابرمارپیچ منفی ایجاد می‌کند. (شکل ۲۵-۲۹). [توجه: انتهای N این هیستون‌ها می‌تواند استیله، متیله یا فسفریله شود. این تغییرات کووالانسی برگشت‌پذیر بر میزان اتصال محکم هیستون‌ها به DNA اثر گذاشته در نتیجه بر بیان ژن‌های خاص تأثیرگذار است (در صفحه ۶۵۶ مشاهده گردد) نوکلئوزوم‌های مجاور توسط DNA رابط با طول تقریباً ۵۰ جفت باز به هم متصل می‌شوند. هیستون H1 که چندگونه مرتبط از آن وجود دارد، در هسته نوکلئوزوم دیده نمی‌شود، اما در عوض بین مهره‌های نوکلئوزومی و متصل به DNA رابط می‌باشد. هیستون H1 بیشترین اختصاصیت بافتی و اختصاصیت گونه‌ای در بین هیستون‌ها را دارد. هیستون H1 بسته‌بندی نوکلئوزوم‌ها را به ساختارهای فشرده‌تر تسهیل می‌کند.]



شکل ۲۵-۲۹
سازماندهی DNA انسان، که ساختار نوکلئوزوم‌ها را نشان می‌دهد.

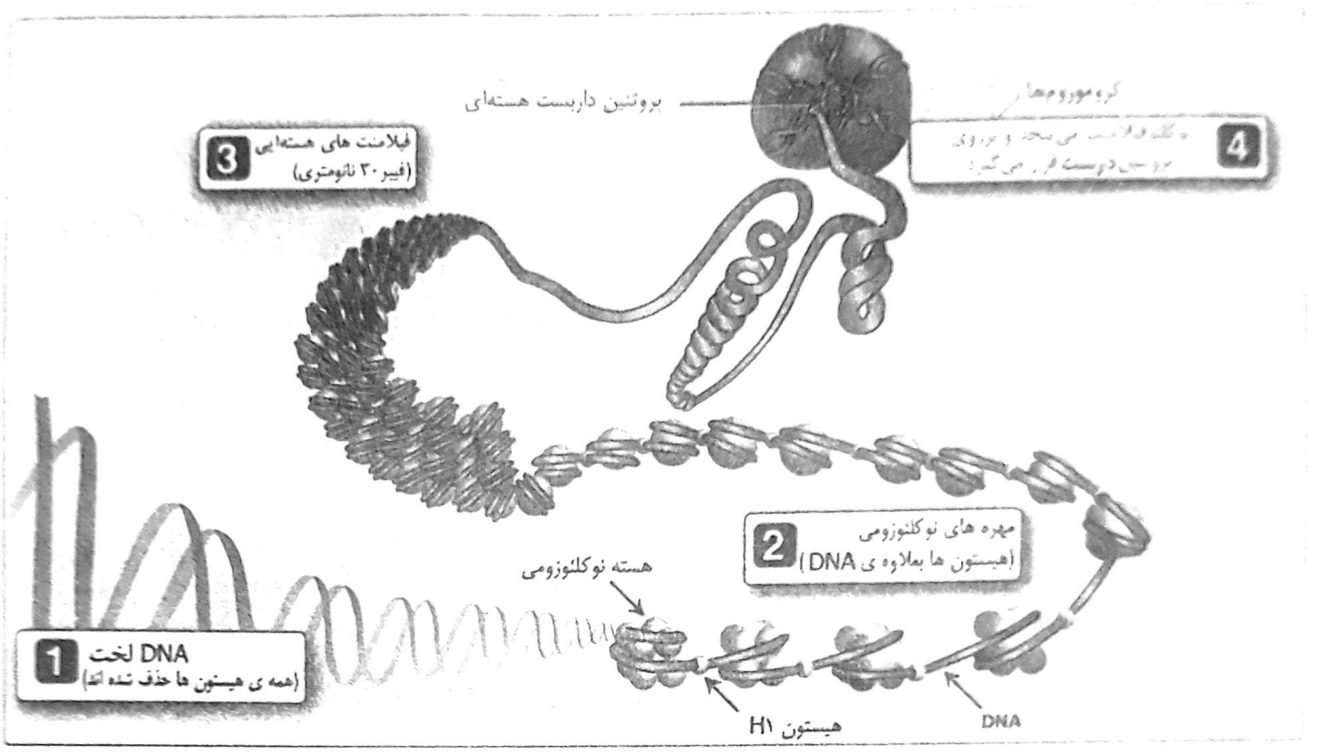
۲. سطوح بالاتری از سازمان‌دهی (Higher levels of organization): نوکلئوزوم‌ها با تراکم بیشتر بصورت پلی‌نوکلئوزوم (همچنین نوکلئوفیلامنت[1] گفته می‌شوند) در می‌آیند این ساختار به شکل یک فنر در نظر گرفته می‌شود که غالباً فیبر ۳۰ نانومتری گفته می‌شود. فیبر بصورت حلقه‌هایی بر روی یک داربست هسته‌ایی که شامل چندین پروتئین است قرار می‌گیرد. افزایش میزان این سازمان‌دهی منجر به ایجاد ساختار نهایی کروموزوم می‌گردد (شکل ۲۶-۲۹).

ب. سرنوشت نوکلئوزوم‌ها در هنگام همانندسازی DNA

B. Fate of nucleosomes during DNA replication

هنگامی که همانندسازی انجام می‌شود، کروماتین بسیار ساختار یافته و فشرده بایستی شل گردد. با این که نوکلئوزوم‌ها جابجا می‌شوند، تفکیک هسته نوکلئوزوم از DNA ناتمام است از این رو همه هیستون‌های والدینی مرتبط با تنها یکی از رشته‌های DNA والدینی به صورت شل باقی می‌مانند. سنتز هیستون‌های جدید همزمان با همانندسازی DNA انجام می‌شود و نوکلئوزوم‌های دارای هیستون‌های تازه سنتز شده فقط به یکی از مارپیچ‌های دختری جدید متصل هستند. بنابراین اکتامر هیستونی والدینی حفاظت می‌شود.

1- Nucleofilament



شکل ۲۶-۹
تشکیل ساختار DNA در کاریوتی

VI. DNA REPAIR — VI. ترمیم DNA

باوجود این که سیستم تصحیح قوی در طول سنتز DNA به کار گرفته می‌شود، خطاهایی مانند جفت‌شدن نادرست باز یا ورود یک تا چند نوکلئوتید اضافی می‌تواند اتفاق بیافتد. علاوه بر این، DNA دائماً در معرض عوامل مخرب محیطی می‌باشد که موجب تغییر و یا حذف بازهای نوکلئوتیدی می‌شوند. عوامل مخرب می‌تواند شیمیایی مثل اسید نیتروس[1] یا به صورت اشعه مانند نور فرابنفش باشد که دو پیریمیدین مجاور در DNA را به یکدیگر متصل می‌کند و یا این که اشعه یونیزه کننده پرانرژی که می‌تواند موجب شکستن DNA دو رشته‌ایی شود باشند. همچنین بازهای DNA پستانداران بصورت خود به خود هزاران بار در هر سلول در هر روز تغییر پیدا کرده یا تخریب می‌شوند. اگر اسیب‌ها ترمیم نشوند، تغییر دائم (جهش) صورت می‌گیرد که می‌تواند یکسری اثرات زیان‌بار مانند از دست دادن کنترل تکثیر سلول جهش یافته ایجاد کند. که منجر به سرطان می‌شود. خوشبختانه، سلول‌ها، به طور قابل توجه اسیب وارده به DNA خود را ترمیم می‌کنند. بسیاری از سیستم‌های ترمیم مثل: تشخیص اسیب (ضایعه) به DNA، برداشت یا قطع آسیب، جایگزینی یا

1- Nitrous acid

پرکردن شکاف ناشی از برشی با استفاده از رشته خواهری بعنوان الگو برای سنتز DNA و اتصال دو رشته می‌باشند. این سیستم ترمیم، ترمیم حذف را انجام می‌دهد که یک تا ده نوکلئوتید را بر می‌دارد. [توجه: ترمیم، میزان خطا را یک در ده میلیون باز تا یک در یک میلیارد باز کاهش می‌دهد.]

الف. ترمیم تطابق اشتباه مرتبط با متیل
A. Methyl-directed mismatch repair

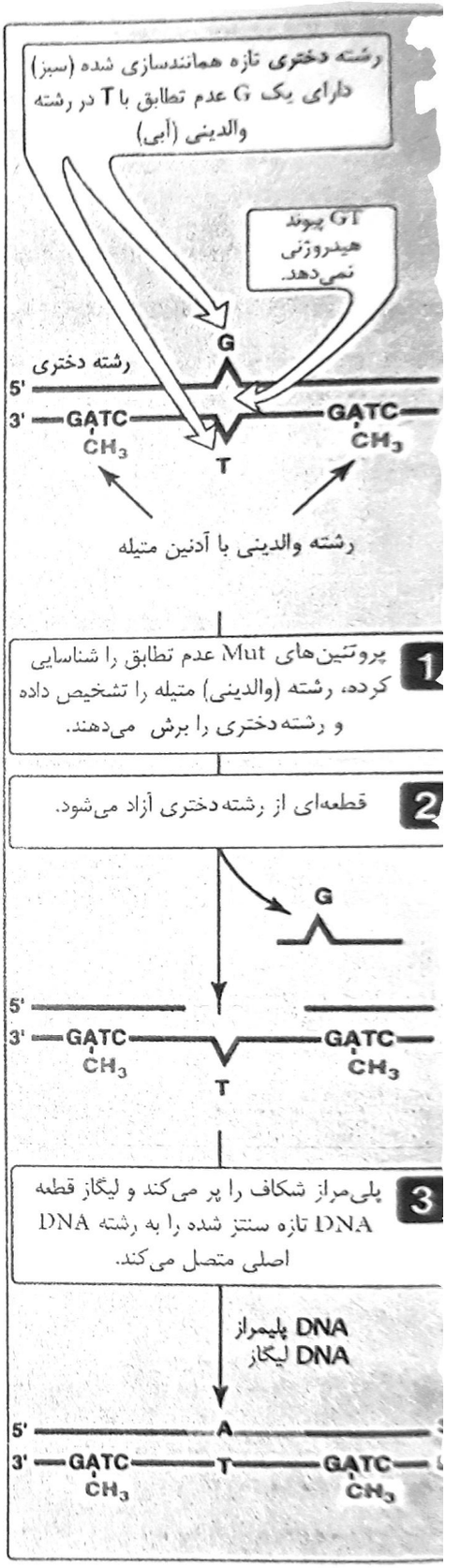
گاهی اوقات اشتباهات همانندسازی از عمل تصحیح در حین سنتز DNA می‌گریزد که موجب تطابق اشتباه یک تا چندین باز می‌گردد. در Ecoli، ترمیم تطابق اشتباه توسط گروهی از پروتئین‌های شناخته شده به نام پروتئین‌های Mut انجام می‌شود (شکل ۲۷-۲۹). پروتئین‌های مشابه در انسان وجود دارند.

۱. شناسایی رشته اشتباه تطابق یافته (Identification of the mismatched strand):

هنگامی که یک تطابق نادرست رخ می‌دهد، پروتئین‌های Mut که نوکلئوتیدهای اشتباه جفت شده را تشخیص می‌دهند بایستی قادر باشند که بین رشته صحیح و رشته اشتباه تطابق یافته تمایز قائل شوند. تمیز دادن براساس میزان متیلاسیون است توالی GATC که تقریباً یک بار در هر هزار نوکلئوتید تکرار می‌شود و ریشه آدنین آن متیله می‌شود. این متیلاسیون بلافاصله پس از سنتز انجام نمی‌شود، بنابراین DNA تازه سنتز شده نیمه متیله است (رشته والدینی متیله است اما رشته دختری غیرمتیله است). که رشته والدینی متیله شده صحیح محسوب می‌شود، ولی رشته دختری ترمیم می‌شود. [توجه: مکانیسم دقیقی که رشته دختری را در یوکاریوت‌ها شناسایی می‌کند، هنوز شناخته شده است.]

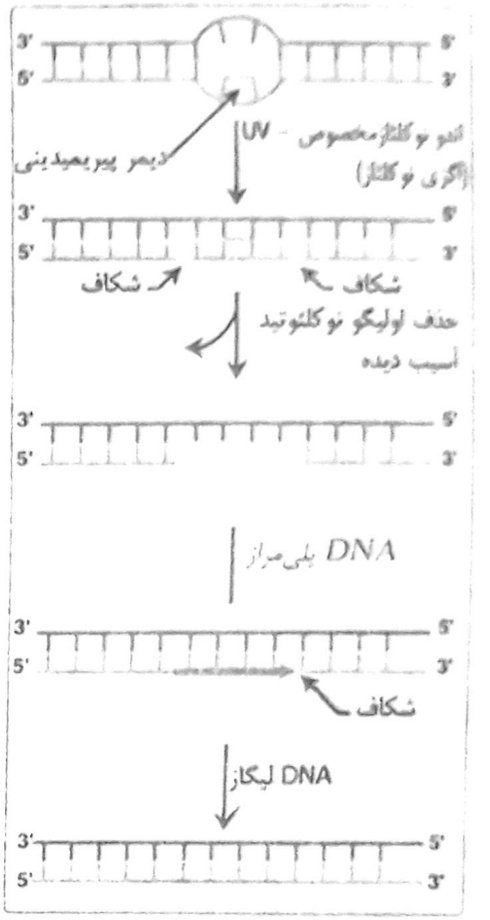
۲. ترمیم DNA آسیب دیده (Repair of damaged DNA):

هنگامی که رشته حاوی تطابق اشتباه تشخیص داده می‌شود، یک اندونوکلئاز رشته را می‌شکند و نوکلئوتیدهای اشتباه تطابق یافته به وسیله اگزونوکلئاز برداشته می‌شوند. نوکلئوتیدهای اضافی در انتهای ′۵ و ′۳ محل تطابق اشتباه نیز حذف می‌شوند. شکاف باقیمانده در اثر برداشت نوکلئوتیدها توسط *DNA پلی‌مراز* و با استفاده از رشته خواهری بعنوان الگو کامل می‌شود. هیدروکسیل ′۳ DNA تازه سنتز شده توسط *DNA لیگاز* به فسفات ′۵ رشته باقی‌مانده زنجیره DNA اصلی متصل می‌شود (ر.ک به صفحه ۶۳۱).



شکل ۲۷-۲۹
میم عدم تطابق وابسته به متیل.

جهش پروتئین‌های درگیر در ترمیم ناجور جفت شده در انسان با سرطان کولورکتال غیر پولیپی ارثی[1] (HNPCC) که به عنوان سندرم لینچ[2] شناخته شده مرتبط است. همراه با NHPCC، افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ پیشرفته (و همچنین سرطان‌های دیگر) وجود دارد اما تنها ۵ درصد از همه سرطان‌های روده بزرگ در نتیجه جهش در ترمیم ناجور جفت شده هستند.



شکل ۲۸-۲۹
تعمیر حذف نوکلئوتید دایمرهای پیریمیدین در DNAی E.coli

ب. ترمیم آسیب ناشی از نور فرابنفش (UV)

B. Repair of damage caused by ultraviolet (UV) light

قرارگرفتن سلول در معرض نور UV می‌تواند منجر به اتصال کووالانسی دو پیریمیدین مجاور (معمولاً تیمین‌ها) و ایجاد دایمر گردد. دایمر تیمین از عمل DNA پلی‌مراز جلوگیری می‌کند و در محل بالاتر از تشکیل دایمر تیمین از همانندسازی ممانعت می‌کند. در باکتری‌ها دایمر تیمین توسط پروتئین‌های UVrABC طی یک فرایند شناخته شده به نام ترمیم برش نوکلئوتید که در شکل ۲۸-۲۹ نشان داده شده برداشته می‌شود. مسیر مربوطه در انسان شامل پروتئین‌های XP است.

۱. شناسایی و حذف دایمر توسط اندونوکلئاز اختصاصی UV (Recognition and excision of dimers by UV-specific endonuclease): ابتدا یک *اندونوکلئاز اختصاصی UV* (*uvrABC اگزی‌نوکلئاز* نامیده می‌شود) دایمر را شناسایی می‌کند و رشته آسیب دیده را در هر دو طرف ′۳ و ′۵ دایمر برش می‌دهد یک الیگونوکلئوتید حاوی دایمر آزاد می‌شود که در این رشته، یک شکاف در ناحیه حذف دایمر باقی می‌گذارد این شکاف توسط همان فرایندی که قبلاً شرح داده شد پر می‌شود.

۲. اشعه UV و سرطان (UV radiaton and cancer): دایمر پیریمیدین می‌تواند در سلول‌های پوست انسان در معرض نور مستقیم خورشید تشکیل شود. در بیماری ژنتیکی نادر گزرودرما پیگمنتوزوم[3] (XP)، سلول‌ها قادر نیستند DNA آسیب دیده را ترمیم نمایند در نتیجه تجمع گسترده‌ای از جهش‌ها و در پی آن، سرطان‌های متعدد و زودرس پوست می‌باشد (شکل ۲۹-۲۹). XP را می‌توان ناشی از نقص در هر



شکل ۲۹-۲۹
بیمار گزرودرما پیگمنتوزوم

1- Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
2- lynch syndrome
3- Xeroderma pigmentosum

یک از چندین ژنی که پروتئین‌های XP را برای ترمیم حذف نوکلئوتید آسیب UV در انسان کد می‌کنند دانست.

ج. تصحیح تغییرات باز (ترمیم حذف بازی)
C. Correction of base alterations (base excision repair)

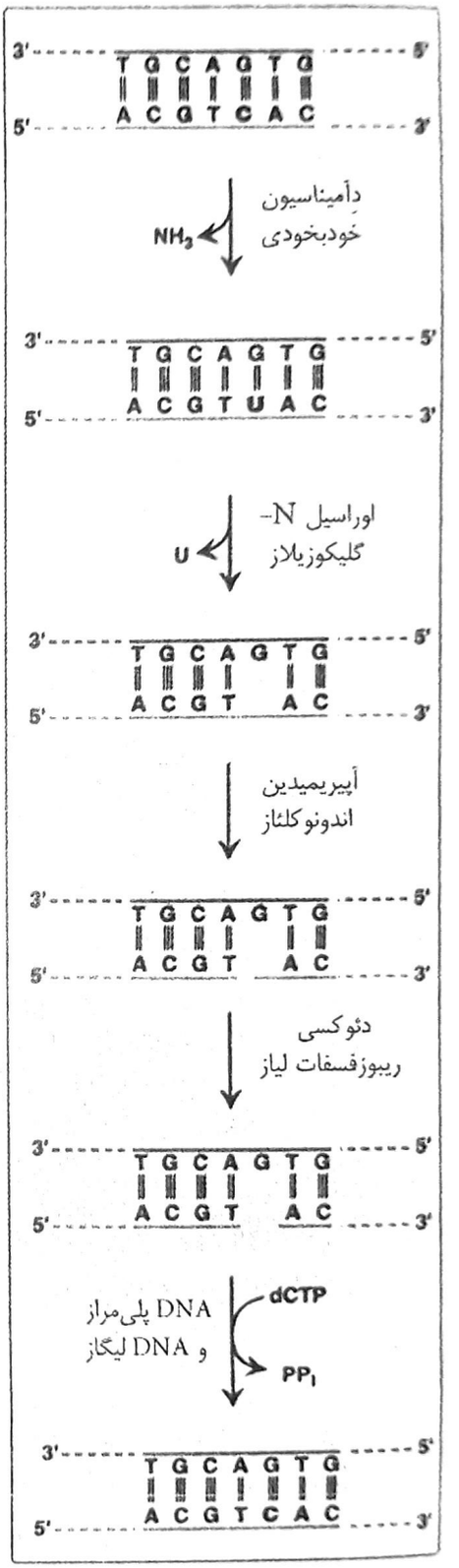
بازهای DNA می‌توانند تغییر یابند، یا به صورت خود به خودی همانند سیتوزین که به آرامی تحت دِآمیناسیون[1] (از دست دادن گروه آمین) به اوراسیل تبدیل می‌شود، یا توسط عمل دِآمینه کردن یا آلکیله کردن ترکیبات می‌تواند تغییر کند. برای مثال اسید نیتروس تولید شده از سلول‌های پیشساز، نیتروزآمین، نیتریت و نیترات یک ترکیب قوی است که سیتوزین، آدنین (به هیپوگزانتین[2]) و گوانین (به گزانتین[3]) را دآمینه می‌کند همچنین بازها می‌توانند بصورت خود به خود حذف شوند. برای مثال، تقریباً ۱۰۰۰۰ باز پورین به این روش در هر سلول در هر روز از دست داده می‌شوند آسیب‌های مربوط به تغییرات باز یا از دست دادن آن می‌تواند توسط ترمیم حذف باز تصحیح شود (شکل ۳۰-۲۹).

۱. برداشت بازهای غیرطبیعی (Removal of abnormal bases):

بازهای غیرطبیعی مانند اوراسیل، که می‌تواند در DNA یا توسط دآمیناسیون سیتوزین یا استفاده نابجا از dUTP به جای dTTP در هنگام سنتز DNA به وجود آیند، توسط گلیکوزیلازهای اختصاصی شناسایی، هیدرولیز و از چارچوب دئوکسی ریبوزفسفات جدا می‌شوند. در این صورت یک جایگاه فاقد پیریمیدین ایجاد می‌گردد (یا فاقد پورینی، در صورتی که پورین برداشته شود) که به هر دو جایگاه AP گفته می‌شوند.

۲. شناسایی و تعمیر جایگاه AP (Recognition and repair of an AP site):

اندونوکلئازهای اختصاصی AP، باز از دست رفته را شناسایی کرده، فرایند حذف شروع می‌شود و پرشدن شکاف با ایجاد یک برش اندونوکلئوتیدی در سمت ′۵ مکان AP صورت می‌گیرد *یک دئوکسی ریبوز فسفات لیاز*، تنها باقیمانده فسفات قند باز آزاد را بر می‌دارد. *DNA پلی‌مراز و DNA لیگاز*، فرایند ترمیم را کامل می‌کنند.



شکل ۳۰-۲۹
تصحیح تغییرات باز توسط ترمیم حذف باز.

1- Deamination
2- Hypoxanthine
3- Xanthine

د. ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای

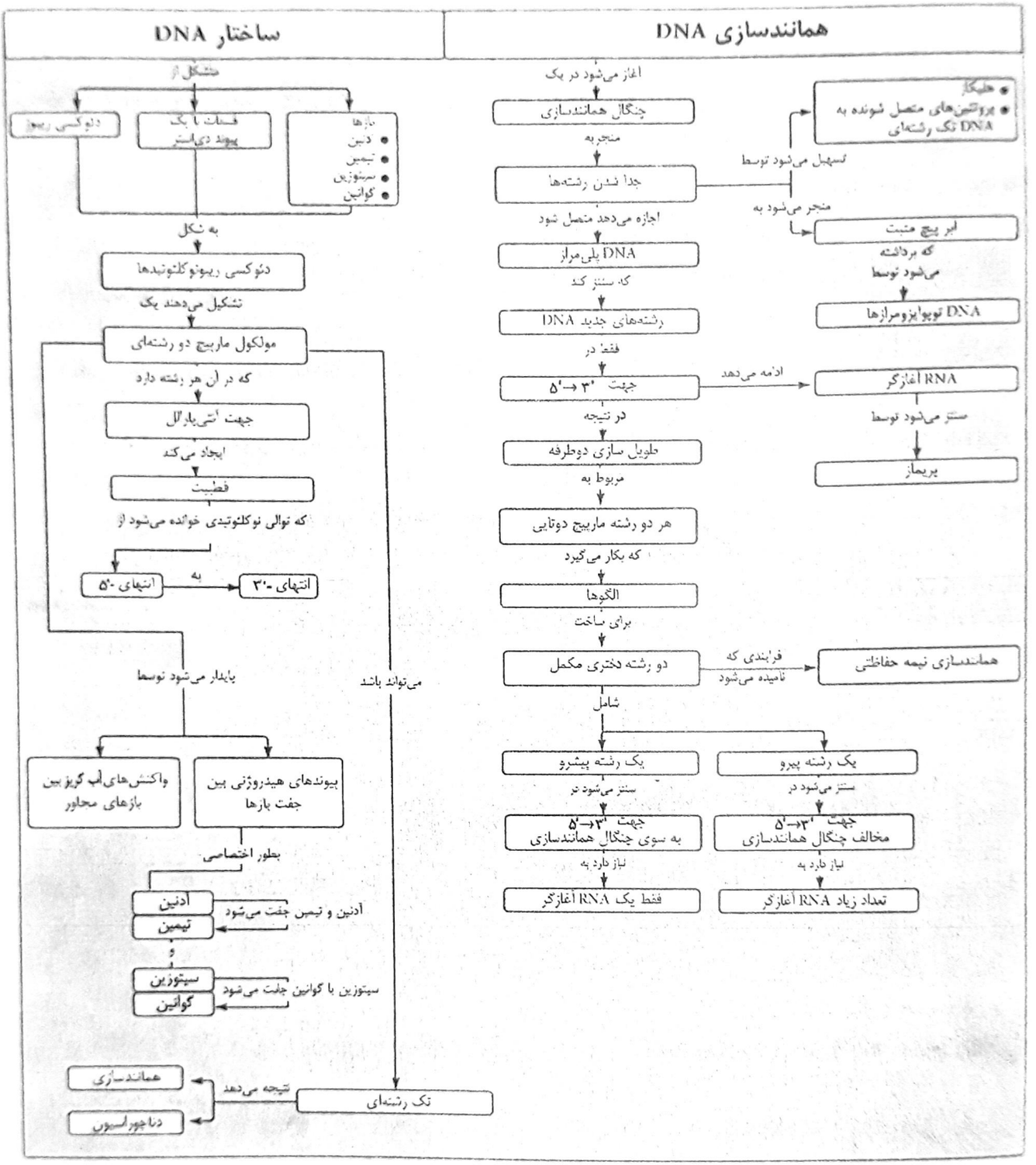
D. Repair of double-strand breaks

اشعه‌های پرانرژی یا رادیکال‌های آزاد اکسیداتیو (در صفحه ۲۴۸ مشاهده گردد) می‌توانند شکست‌های دو رشته‌ایی در DNA ایجاد نمایند که به صورت بالقوه برای سلول کشنده هستند. چنین شکست‌هایی همچنین به صورت طبیعی در حین بازآرایی ژن اتفاق می‌افتد. شکست‌های DNA دو رشته‌ای نمی‌توانند با روش حذف آسیب در یک رشته که قبلاً شرح داده شد و استفاده از رشته باقیمانده بعنوان الگو برای جایگزینی نوکلئوتیدهای حذف شده، تصحیح شوند. در عوض اینها توسط یکی از این دو سیستم زیر ترمیم می‌شوند. اولی ترمیم انتهای متصل غیرهومولوگ است که در آن انتهای دو قطعه DNA توسط گروهی از پروتئین‌ها که در اتصال مجدد آنها تأثیرگذار است با هم پیوند می‌یابند. هر چند که، اندکی DNA در این فرایند از دست می‌رود. در نتیجه، این مکانیسم ترمیم، مستعد خطا و جهش است. نقص در این سیستم ترمیم با استعداد ابتلا به سرطان و سندرم نقص ایمنی همراه است. دومین سیستم ترمیم، ترمیم نوترکیبی هـمولوگ است که از آنزیم‌هایی که به طور طبیعی نوترکیبی ژنتیکی را بین کروموزوم‌های همسان در طی میوز[1] انجام می‌دهند استفاده می‌کند. این سیستم بسیار کمتر از سیستم پیوند انتهای متصل غیرهومولوگ مستعد خطا است به این دلیل که هر DNA از دست برود، از DNA همسان(هومولوگ) بعنوان الگوی جایگزین استفاده می‌کند.

VII. CHAPTER SUMMARY — VII. خلاصه فصل

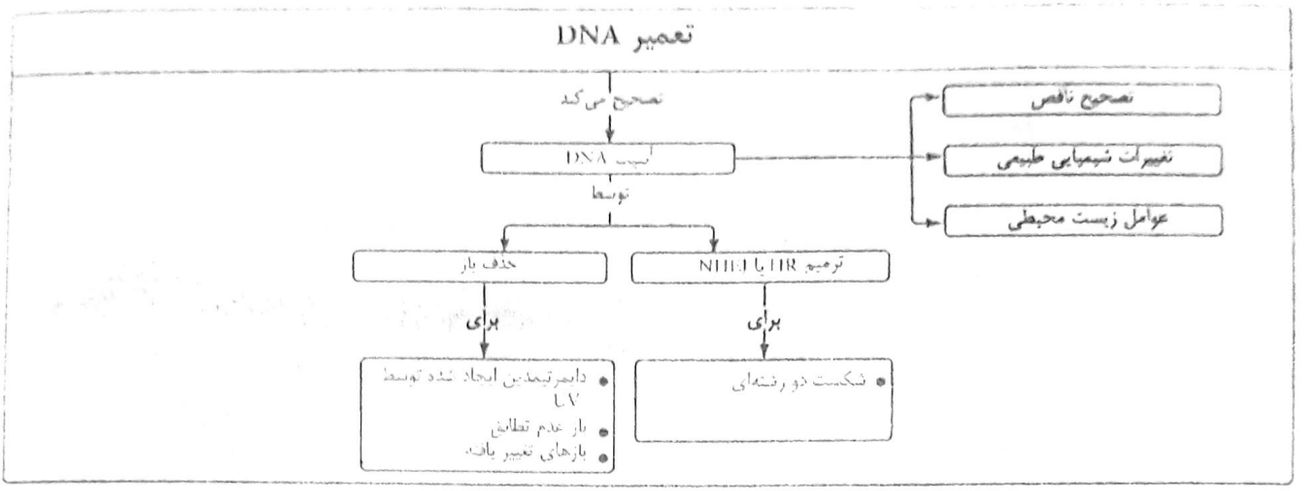
DNA دارای تعداد زیادی دئوکسی ریبونوکلئوزید مونوفسفاته می‌باشد که بصورت کووالان با **پیوندهای فسفودی استر** ′۵→′۳ متصل هستند (شکل ۳۱-۲۹). قطعه حاصله یک زنجیره فاقد شاخه با دو انتهای ′۵ و ′۳ است که **قطبیت** دارد. توالی نوکلئوتیدها در جهت ′۳→′۵ خوانده می‌شود. DNA بعنوان یک مولکول **دو رشته‌ایی** است که در آن دو زنجیره، بصورت **آنتی پارآلل** جفت می‌شوند و با پیچ خوردن به دور یکدیگر تشکیل **مارپیچ دوتایی** می‌دهند. **آدنین** با **تیمین** و **سیتوزین** با **گوانین** جفت می‌شود. هر رشته از مارپیچ دوتایی به عنوان **الگویی** برای ایجاد رشته دختری **مکمل** عمل می‌کند (**همانندسازی نیمه حفاظتی**). همانندسازی DNA در **مرحله S** چرخه سلولی انجام می‌شود و از **مبدأ همانندسازی** آغاز می‌گردد. رشته‌ها بصورت موضعی از هم جدا می‌شوند و تشکیل دو **چنگال همانندسازی** می‌دهند. همانندسازی DNA دو رشته‌ایی **دوطرفه** است و **هلیکاز** موجب بازشدن مارپیچ دوتایی می‌شود. هنگامی که دو

1- Melosis



شکل ۲۹-۳۱ (ادامه در صفحه بعد)

نقشه مفاهیم کلیدی ساختار DNA، همانندسازی و ترمیم.



شکل ۳۱-۲۹ (ادامه از صفحه قبل)

نقشه مفاهیم کلیدی ساختار DNA، همانندسازی و ترمیم. NHEJ = اتصال انتهای متصل غیرهومولوگ؛ HR = نوترکیبی هومولوگ.

رشته مارپیچ دوتایی از هم جدا می‌شوند در ناحیه‌ای جلوتر از چنگال همانندسازی، **ابر مارپیچ مثبت** ایجاد می‌شود. **توپوایزومرازهای DNA نوع I و II**، ابرمارپیچ‌ها را حذف می‌کنند. **DNA پلی‌مراز** رشته‌های DNA جدید را فقط در جهت ′۳→′۵ **سنتز** می‌کند. بنابراین، یکی از رشته‌های تازه سنتز شده زنجیره‌های نوکلئوتیدی بایستی در جهت ′۳→′۵ همان جهت حرکت چنگال همانندسازی سنتز شوند **(رشته پیشرو)** و دیگری در جهت ′۳→′۵، خلاف جهت حرکت چنگال همانندسازی سنتز می‌گردد **(رشته پیرو)**. DNA پلی‌مراز نیاز به یک آغازگر دارد آغازگر پرایمر) مورد نیاز برای سنتز DNA از نو[1] رشته کوتاهی از RNA است که توسط **پریماز** ساخته شده است. رشته پیشرو تنها نیاز به یک RNA آغازگر دارد در حالی که رشته پیرو به تعداد زیادی RNA آغازگر نیاز دارد در E. coli. طویل‌شدن زنجیره DNA توسط **DNA پلی‌مراز III**، با استفاده از ′۵- **دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات** به عنوان سوبسترا انجام می‌شود. آنزیم، DNA تازه سنتز شده را با عمل ′۵→′۳**اگزونوکلئازی** و برداشت نوکلئوتیدهای تطابق اشتباه انتهایی، **تصحیح** می‌کند. RNA آغازگر به وسیله **DNA پلی‌مراز I** با عمل ′۳→′۵ **اگزونوکلئازی** برداشته می‌شود. این آنزیم شکاف‌های ناشی از تصحیح را پر می‌کند. پیوند فسفودی استر نهایی توسط **DNA لیگاز** ایجاد می‌شود. این آنزیم شکاف‌های ناشی از تصحیح را پر می‌کند. پیوند فسفو دی‌استر نهایی توسط **DNA لیگاز** ایجاد می‌شود. حداقل ۵ نوع **DNA پلی‌مراز یوکاریوتی** وجود دارد. **پلی‌مراز** α یک آنزیم چند زیر واحدی است یک زیر واحد آن، **پریماز** است. **پلی‌مراز** α با عمل ′۳→′۵ پلی‌مرازی، یک قطعه کوتاهی از DNA به RNA آغازگر اضافه می‌کند. به نظر می‌رسد **پلی‌مراز** ε سنتز DNA در رشته پیشرو را کامل می‌کند، در حالی که **پلی‌مراز** δ هر یک از قطعات رشته پیرو را طویل می‌سازد. هر دو پلی‌مراز ε و δ از عمل ′۵→′۳ **اگزونوکلئازی** برای **تصحیح** استفاده می‌کنند. **پلی‌مراز** β در ترمیم DNA نقش دارد و **پلی‌مراز** γ، DNA میتوکندریایی را همانندسازی می‌کند. از **آنالوگ‌های نوکلئوزیدی** حاوی قندهای تغییر یافته می‌توان برای متوقف نمودن تکثیر زنجیره DNA استفاده کرد. این عوامل در شیمی درمانی، به عنوان ضدسرطان و ضدویروس قابل استفاده هستند. **تلومرها قطعات DNA با تکرار بالا** و کمپلکس با پروتئین هستند، که از انتهاهای کروموزوم‌های خطی حفاظت می‌کند. همچنان که اکثر سلول‌ها تقسیم و پیر می‌شوند، این توالی‌ها کوتاه شده و به پیری کمک می‌کند. در سلول‌هایی که پیر نمی‌شوند (برای مثال، سلول‌های ژرمینال و سرطانی)، **تلومراز** با استفاده از آنزیم **ترانس‌کریپتاز**

1- De novo

معکوس و RNA به عنوان الگو طول تلومر را افزایش می‌دهد. ۵ کلاس **پروتئین‌های هیستون با بار مثبت** وجود دارد. دو تا از این هیستون‌ها H2A، H2B، H3 و H4 یک هسته ساختمانی تشکیل می‌دهند که به دور DNA پیچیده و ایجاد **نوکلئوزوم** می‌کنند. DNAیی که نوکلئوزوم‌ها را به هم متصل می‌کند **DNA رابط** نامیده می‌شود و به هیستون H_1 متصل است. نوکلئوزوم می تواند بصورت محکم‌تر فشرده شده و ایجادنوکلئوفیلامنت نمایند با افزایش میزان سازماندهی کروموزوم ایجاد می‌شود. بسیاری از آسیب‌های DNA می‌تواند توسط ترمیم حذف تصحیح شود که ابتدا آسیب ایجاد شده توسط پروتئین‌های ترمیم شناسایی و برداشته شده، سپس توسط DNA پلی‌مراز جایگزین و توسط لیگاز به هم متصل می‌شود. **اشعه فرابنفش**، ایجاد دایمر تیمین می‌کند که توسط پروتئین‌های ترمیم حذف نوکلئوتیدی به نام **uvrABC** شناسایی و برداشته می‌شود. نقص در **پروتئین‌های XP** مورد نیاز ترمیم دایمر تیمین در انسان منجر به **گزوردرما پیگمانتازوم** می‌شود. در Ecoli **بازهای تطابق اشتباه** با فرایند شناسایی و برداشت ساده‌تری ترمیم می‌شوند که توسط **پروتئین‌های Mut** انجام می‌شود. در پروکاریوت‌ها، شناسایی رشته از روی میزان **متیلاسیون** صورت می‌پذیرد نقص ترمیم تطابق اشتباه توسط پروتئین‌های همولوگ در انسان با **سرطان کلورکتال غیرپولیپی ارثی** همراه است در **ترمیم حذف باز**، باز غیرطبیعی توسط **گلیکوزیلاز** برداشته می‌شود و قند فسفاته در جایگاه AP برش داده می‌شود شکست‌های دو رشته‌ای در DNA توسط **پیوند انتهای متصل غیرهمولوگ (مستعد خطا)** و **نوترکیبی هومولوگ** ترمیم می‌شود.

سؤالات درسی Study Questions

یک پاسخ صحیح را انتخاب کنید.

۲۹-۱. یک دختر ۱۰ ساله توسط والدینش پیش متخصص پوست آورده شده است و خال‌های زیادی بر روی صورت، بازوها و دست‌هایش دارد و والدین او اظهار داشتند که او به صورت غیرعادی به نور خورشید حساس است دو کارسینوم سلول پایه در صورتش تشخیص داده می‌شود کدام یک از فرایندهای زیر به احتمال زیاد در این بیمار نقص دارد؟

الف) ترمیم شکست دو رشته‌ایی

ب) برداشت باز تطابق اشتباه از انتهای ′۳ قطعات اکازاکی

ج) برداشتن دایمر پیریمیدین از DNA

د) برداشتن اوراسیل از DNA

پاسخ صحیح = ج. حساسیت به نور خورشید، خال‌های وسیع بر بخش‌هایی از بدن که در معرض خورشید بوده و وجود سرطان پوست در سنین جوانی را نشان می‌دهند که احتمال زیاد بیمار از گزرودرما پیگمانتوزوم رنج می‌برد. این بیماران دچار کمبود در هر یک از پروتئین‌های متعدد XP مورد نیاز ترمیم حذف نوکلئوتید DNA آسیب دیده توسط ماوراءبنفش هستند. شکست دو رشته‌ای توسط پیوند انتهای متصل غیرهومولوگ یا نوترکیبی هومولوگ ترمیم می‌شود. اوراسیل از مولکول DNA آسیب‌دیده توسط گلیکوزیلاز اختصاصی برداشته می‌شود.

۲۹-۲. تلومرها مجموعه‌ای از DNA و پروتئین هستند که انتهای کروموزوم خطی را حفظ می‌کند در اکثر سلول‌های سوماتیک (غیرجنسی) طبیعی انسان، تلومرها در هر تقسیم کوتاه می‌شوند. با این حال در سلول‌های بنیادی و سلول‌های سرطانی طول تلومر حفظ می‌شود و در سنتز تلومرها:

الف) تلومراز، ریبونوکلئوپروتئینی است که RNA و پلی‌مراز مورد نیاز برای سنتز را ایجاد می‌کند.

ب) RNA تلومراز بعنوان یک آغازگر به کار می‌رود.

ج) پلی‌مراز تلومراز یک پلی‌مراز DNA وابسته به DNA است.

د) رشته کوتاه‌تر، ′۵→′۳ طویل می‌شود.

هـ) جهت سنتز ′۵→′۳ است.

پاسخ صحیح = الف. تلومراز یک ذره ریبونوکلئوپروتئین مورد نیاز برای حفظ تلومر است. تلومراز دارای یک RNA بعنوان الگو (نه بعنوان آغازگر) است که برای سنتز DNA تلومری توسط ترانس کریپتاز معکوس تلومراز مورد استفاده قرار می‌گیرد از آنجایی که ترانس کریپتاز معکوس برای سنتز DNA از RNA الگو استفاده می‌کند بنابراین یک پلی‌مراز DNA وابسته به RNA است. جهت سنتز، همانند سنتز DNA، ′۳→′۵ است و رشته در جهت ′۳→′۵ بلندتر می‌شود.

۲۹-۳. یک محقق در هنگام مطالعه ساختار ژن‌های کوچک، که اخیراً در طول طرح ژنوم انسانی تعیین توالی شده است متوجه می‌شود که یک رشته مولکول DNA شامل ۲۰ تا A، ۲۵ تا G، ۳۰ تا C و ۲۲ تا T می‌باشد. چه تعداد از هر باز در مولکول دو رشته‌ایی کامل یافت می‌شود؟

الف) A = ۴۰، G = ۵۰، C = ۶۰، T = ۴۴

ب) A = ۴۴، G = ۶۰، C = ۵۰، T = ۴۰

ج) A = ۴۵، G = ۴۵، C = ۵۲، T = ۵۲

د) A = ۵۰، G = ۴۷، C = ۵۰، T = ۴۷

هـ) A = ۴۲، G = ۵۵، C = ۵۵، T = ۴۲

پاسخ صحیح = هـ دو رشته DNA، مکمل همدیگر هستند باز A با T و باز G با C جفت می‌شود. پس بعنوان مثال، ۲۰ تا A در رشته اول با ۲۰ تا T در رشته دوم جفت خواهند بود و ۲۵ تا G دو رشته اول با ۲۵ تا C در رشته دوم جفت می‌شوند و غیره. وقتی اینها با هم جمع شوند، تعداد صحیح هر باز نشان داده شده در گزینه هـ می‌باشد. توجه کنید که در پاسخ درست A=T و G=C می‌باشد.

۲۹-۴. طول سنتز DNA در یک سلول را می‌توان به طور اختصاصی‌ترین شکل با اندازه‌گیری الحاق نشان‌دار شدن رادیواکتیو تعیین کرد:

الف) لوسین

ب) فسفات

ج) ریبوز

د) تیمیدین

هـ) اوراسیل

پاسخ صحیح = د. تیمیدین فقط در DNA وجود دارد و بنابراین میزان سنتز DNA را نشان خواهد داد. لوسین یک اسید آمینه است نه یک باز نوکلئوتیدی. ریبوز در RNA وجود دارد در حالی دئوکسی‌ریبوز در DNA می‌باشد. اوراسیل بطور طبیعی فقط در RNA وجود دارد. اگر در DNA باشد به احتمال زیاد در نتیجه دآمیناسیون سیتوزین است، این اوراسیل توسط توسط اوراسیل گلیکوزیلاز در حین ترمیم حذف باز برداشته می‌شود.

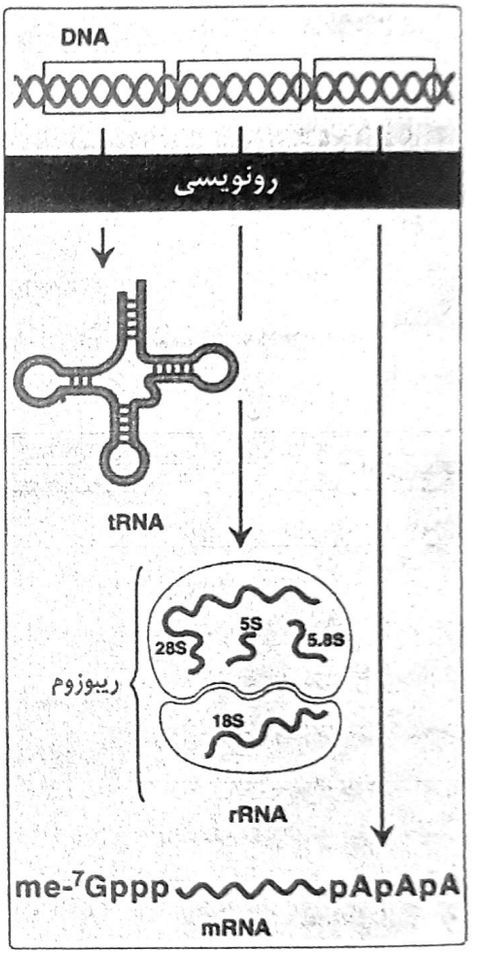
۳۰ ساختار، سنتز و پردازش RNA

RNA Structure, Synthesis, and Processing

مهدیه محبتی کجیدی

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

نقشهٔ اصلی ژنتیکی یک موجود زنده در توالی دأکسی ریبونوکلئوتیدهای اسید دأکسی ریبونوکلئیک (DNA) وی قرار گرفته است. هر چند، از طریق اسید ریبونوکلئیک (RNA) ("نسخه‌های عملکردی" DNA) است که این نقشهٔ اصلی بیان می‌شود (شکل ۱-۳۰). فرایند نسخه‌برداری که در طی آن، رشتهٔ DNA به عنوان **الگویی**[1] برای سنتز RNA به کار می‌رود **رونویسی**[2] نامیده می‌شود. در **رونویسی، RNAهای پیک (پیام‌بر)**[3]، که به توالی اسیدهای آمینه (زنجیره‌های پلی‌پپتیدی یا پروتئین‌ها) ترجمه می‌شوند، **RNAهای ریبوزومی**[4] و **RNAهای ناقل**[5] تولید می‌گردند؛ همچنین سایر مولکول‌های کوچک RNA که فعالیت‌های ساختاری اختصاصی، کاتالیتیکی و تنظیمی دارند و ترجمه نمی‌شوند (**RNAهای کد نشونده**[6]) (ncRNAs) نیز در طی رونویسی به‌وجود می‌آیند؛ بنابراین، محصول نهایی حاصل از بیان ژن، بسته به ژن می‌تواند RNA یا پروتئین باشد. خصوصیت اصلی رونویسی این است که به شدت انتخابی است. به عنوان مثال، تعداد زیادی رونوشت از برخی از قسمت‌های DNA حاصل می‌شود، در حالی که از بقیه قسمت‌ها رونوشتی ساخته نمی‌شود و یا تعداد رونوشت‌ها کم است. این خاصیت انتخابی، حداقل در تعدادی از موارد، به دلیل پیام‌هایی است که در توالی نوکلئوتید DNA جای گرفته‌اند. این پیام‌ها *RNA پلی‌مراز* را هدایت می‌کنند که از کجا و با چه فاصلهٔ زمانی شروع به رونویسی کند و کجا به آن خاتمه دهد. انواع پروتئین‌های تنظیمی نیز در این فرایند انتخاب شرکت دارند. تفاوت بیوشیمیایی بافت‌های یک موجود زنده در نهایت نتیجهٔ همین خاصیت انتخابی در فرایند رونویسی است. [توجه: این خصوصیت در رونویسی، در تضاد با طبیعت "همه یا هیچ" است که در همانندسازی ژنوم وجود دارد (**مترجم: در فرآیند همانندسازی همه DNA از اول تا آخر همانندسازی می‌شود. در صورتی که در رونویسی قطعه خاصی از DNA که ژن مربوط به یک پروتئین خاص را کد می‌کند، رونویسی**

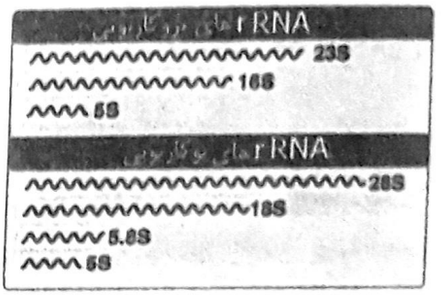


شکل ۱-۳۰
بیان اطلاعات ژنتیکی از طریق رونویسی. [توجه: RNAهای نشان داده شده، یوکاریوتی هستند.] me-7Gppp= "کلاهک" ۷- متیل گوانوزین تری‌فسفات، AAA= دم پلی A، هر دو مورد در صفحهٔ ۶۴۸ توضیح داده شده‌اند.

1- Template
2- Transcription
3- Messenger RNA
4- Ribosomal RNA
5- Transfer RNA
6- Noncoding RNA

شده و عمدتاً به صورت mRNA در مرحله ترجمه، به پروتئین بیان می‌شود که این فرآیند را "از ژن تا پروتئین" و بیان ژن می‌نامند).] ویژگی مهم دیگر رونویسی این است که تعداد زیادی از رونوشت‌های RNA که در ابتدا نسخه‌های حفظ شده از یکی از دو زنجیرهٔ DNA هستند، ممکن است متحمل تغییرات متنوعی مانند اضافه‌های انتهایی[1] (مترجم: **اضافه‌شدن گروه‌هایی در انتهای ′۵ و نیز انتهای ′۳**)، تغییرات بازها[2]، تغییر آرایش[3] و حذف قطعه‌های درونی[4] شوند که یک رونوشت اولیهٔ غیرفعال را به یک مولکول عملکردی و فعال تبدیل می‌کنند.

II. STRUCTURE OF RNA — II. ساختار RNA



شکل ۲-۳۰
rRNAهای پروکاریوتی و یوکاریوتی.

سه نوع عمده از RNA وجود دارد که در فرایند سنتز پروتئین شرکت دارند: RNA ریبوزومی (rRNA)، RNA ناقل (tRNA) و RNA پیام‌بر (mRNA). این سه نوع RNA، همانند DNA، مولکول‌های پلیمری بدون انشعاب هستند که از نوکلئوزید مونوفسفات‌هایی (NMP) که به وسیلهٔ پیوندهای فسفودی استر به هم اتصال یافته‌اند، تشکیل شده‌اند (ر.ک به صفحهٔ ۶۱۸). هر چند، از جهات مختلفی با DNA فرق دارند، به عنوان مثال، RNAها به طور قابل ملاحظه‌ای از DNA کوچک‌ترند، به جای دئوکسی ریبوز، دارای ریبوز هستند، به جای تیمین، اوراسیل دارند، و به صورت تک زنجیره‌هایی می‌باشند که قابلیت تا خوردن و تبدیل به ساختارهای پیچیده را دارند. سه گروه بزرگ RNA نیز در اندازه، عملکرد و تغییرات ساختاری اختصاصی با هم متفاوتند. [توجه: در یوکاریوت‌ها، مولکول‌های کوچک ncRNA[5] دیگری هم یافت می‌شوند که در هستک (**SnoRAN**)[6] و هسته (**SnRNA**)[7] قرار دارند و فعالیت‌های ویژه‌ای را انجام می‌دهند که در صفحات ۶۶۲ و ۶۶۴ شرح داده شده‌اند.]

A. Ribosomal RNA — الف. RNA ریبوزومی

rRNAها به همراه تعداد زیادی از پروتئین‌ها، اجزای تشکیل‌دهندهٔ ریبوزوم‌ها هستند و ساختارهای پیچیده‌ای را به‌وجود می‌آورند که به عنوان جایگاه‌هایی برای سنتز پروتئین به کار می‌روند (ر.ک به صفحه ۶۸۰). در سلول‌های پروکاریوتی، rRNAها در سه اندازهٔ متمایز وجود دارند (۲۳S، ۱۶S و ۵S) (شکل ۲-۳۰). در سیتوزول **یوکاریوتی**، چهار نوع rRNA وجود دارد (۲۸S، ۱۸S، ۵/۸S و ۵S) [توجه: "S" در واقع **واحد سودبرگ**[8] می‌باشد که مربوط به وزن مولکولی و شکل این ترکیبات است]. همهٔ rRNAها با هم، تقریباً ۸۰٪ کل RNA موجود در سلول را تشکیل می‌دهند. [توجه:

1- Terminal addition
2- Base modification
3- Trimming
4- Internal segment
5- Noncoding RNA
6- Small nucleolar RNA
7- Small nuclear RNA
8- Svedberg unit

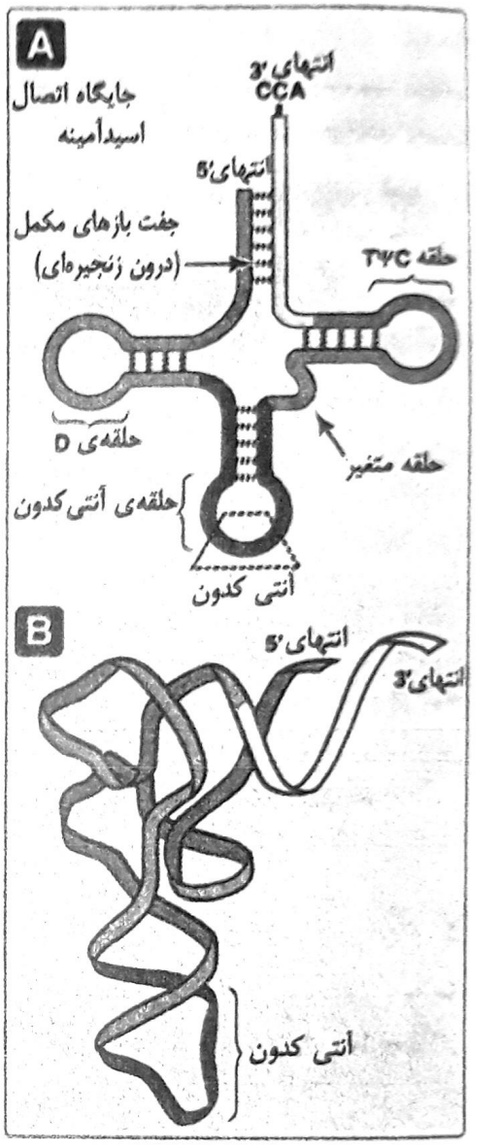
بعضی از RNAها به عنوان کاتالیزگر عمل می‌کنند. مانند rRNA در سنتز پروتئین) (ر.ک به صفحهٔ ۶۸۴). RNAی دارای فعالیت کاتالیتیکی، "ریبوزیم[1]" نامیده می‌شود.]

ب. RNA ناقل B. Transfer RNA

tRNAها از نظر اندازه، در بین سه گروه اصلی مولکول‌های RNA، کوچک‌ترین نوع هستند. حداقل یک نوع اختصاصی از مولکول‌های tRNA برای هر کدام از ۲۰ اسید آمینه‌ای که عموماً در پروتئین‌ها یافت می‌شوند، وجود دارد. tRNAها در مجموع حدوداً ۱۵٪ کل RNA موجود در سلول را تشکیل می‌دهند. مولکول‌های tRNA دارای درصد بالایی از **بازهای غیرمعمول**[2] هستند (مانند دی‌هیدرواوراسیل یا DU ر.ک **شکل ۲-۲۲** صفحهٔ ۴۶۹) و تعداد زیادی **جفت ـ باز درون زنجیره‌ای**[3] دارند. **(مترجم: در قسمت‌هایی از RNA، زنجیره روی هم تا خورده و باعث شده تا بازهای مکمل به وسیله پیوندهای هیدروژنی به هم متصل شوند)** (شکل ۳-۳۰) که منجر به پیدایش ساختمان دوم و سوم می‌شود. هر tRNA به عنوان یک مولکول "تطبیق‌دهنده[4]" عمل می‌کند که اسید آمینهٔ اختصاصی‌اش را (که از طریق پیوند کووالان به انتهای ′۳ اتصال یافته) به جایگاه سنتز پروتئین حمل می‌کند. در آن جا توالی رمز ژنتیکی موجود بر روی mRNA را شناسایی می‌کند و باعث اضافه‌شدن اسید آمینهٔ مربوطه به زنجیرهٔ پپتیدی در حال رشد می‌شود (ر.ک به صفحهٔ ۶۷۳).

ج. RNA پیام‌بر C. Messenger RNA

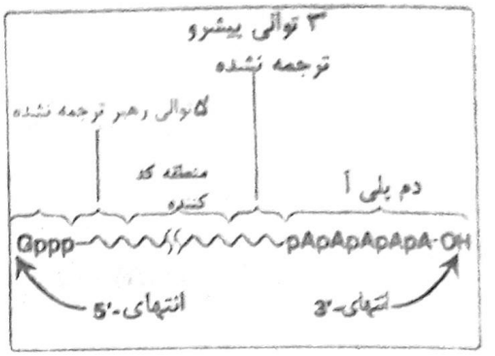
mRNA تنها حدود ۵٪ از RNA داخل سلول را تشکیل می‌دهد و تاکنون ناهمگون‌ترین[5] نوع RNA از لحاظ اندازه و توالی بازها بوده است. mRNA، اطلاعات ژنتیکی را از DNA به سیتوزول حمل می‌کند، تا در آنجا به عنوان الگویی برای سنتز پروتئین مورد استفاده قرار بگیرد. اگر mRNA اطلاعاتی را از بیش از یک ژن حمل کند، به آن پلی‌سیسترونی گفته می‌شود. mRNA پلی‌سیسترونی مختص پروکاریوت‌ها است. اگر mRNA تنها اطلاعات یک ژن را حمل کند، مونوسیسترونی نامیده می‌شود که به یوکاریوت‌ها اختصاص دارد. علاوه بر نواحی رمزکنندهٔ پروتئین که می‌توانند ترجمه شوند، mRNA دارای نواحی ترجمه نشونده‌ای است که در انتهاهای ′۵ و ′۳ قرار دارند (شکل ۴-۳۰). خصوصیت ساختاری ویژه‌ای که در mRNA یوکاریوتی وجود دارد، (و در پروکاریوتی نیست) حضور یک توالی طولانی از نوکلئوتیدهای آدنین (یک "دم پلی A[6]") بر روی انتهای ′۳ زنجیرهٔ RNA،



شکل ۳-۳۰
الف. ساختمان دوم ویژهٔ tRNA. ب. ساختمان تاخورده (سوم) tRNA که در سلول‌ها یافت می‌شود. D = دی‌هیدرواوراسیل. Ψ = پسودواوراسیل.

1- Ribozyme
2- Unusual bases
3- Intrachain base-pairing
4- Adaptor
5- Heterogeneous
6- Poly-A tail

به اضافهٔ یک "کلاهک[1]" بر روی انتهای ′۵ می‌باشد که دارای یک مولکول ۷ - متیل گوانوزین است و به صورت "رو به عقب[2]" (′۵←′۵) (مترجم: **در ساختمان DNA و RNA، بازها همیشه یا اتصال ′۵ به ′۳ به هم متصل می‌شوند ولی در قسمت کلاهک، اتصال بازها ′۵ به ′۵ است که باعث پیوند کووالانسی غیرمعمول شده تا mRNA بیشتر محافظت شود به همین دلیل آن را اتصال معکوس و یا پشت به پشت نامیده‌اند**) و به واسطهٔ یک پیوند تری‌فسفات، به گونه‌ای که در شکل ۴-۳۰ نمایش داده شده، به آن اتصال یافته است. سازوکار تغییر mRNA برای ایجاد این ویژگی‌های ساختاری در صفحهٔ ۶۶۲ شرح داده شده است.



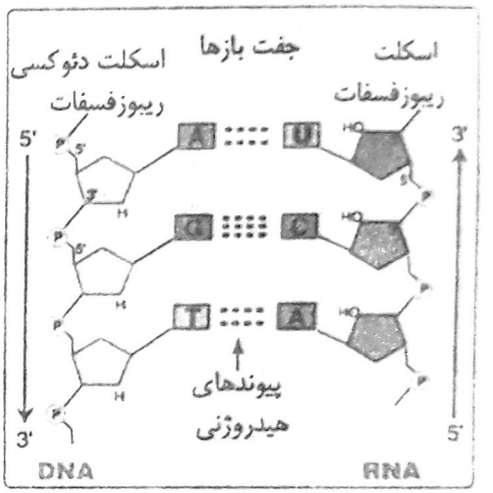
شکل ۴-۳۰
ساختار mRNA پیام‌بر یوکاریوتی.

III. رونویسی ژن‌های پروکاریوتی
III. TRANSCRIPTION OF PROKARYOTIC GENES

ساختار *RNA پلی‌مراز*، پیام‌هایی که رونویسی[3] را کنترل می‌کنند و انواع تغییراتی که RNAهای رونویسی شده می‌توانند متحمل شوند، در بین موجودات زنده و به ویژه بین پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها متفاوت است. بنابراین مبحث رونویسی در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها به طور جداگانه بیان خواهد شد.

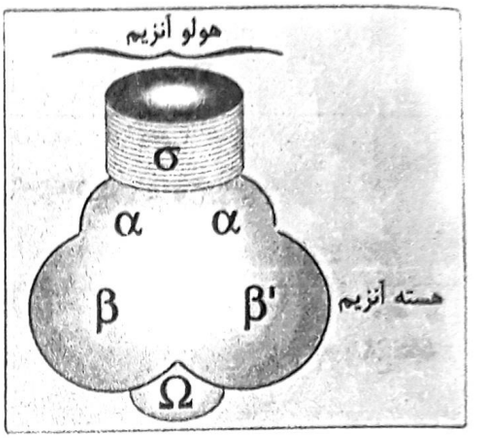
الف. خصوصیات RNA پلی‌مراز پروکاریوتی
A. Properties of prokaryotic RNA polymerase

در باکتری‌ها، یک نوع *RNA پلی‌مراز*، همهٔ RNAها را سنتز می‌کند؛ به استثناء پرایمرهای[4] کوتاه که از جنس RNA هستند و برای همانندسازی DNA[5] مورد نیازند. (RNAهای پرایمر توسط یک آنزیم اختصاصی به نام *پریماز*، سنتز می‌گردند، ر.ک به صفحهٔ ۶۲۷). *RNA پلی‌مراز*، آنزیمی است با چند زیر واحد که توالی نوکلئوتیدی موجود در ابتدای قسمتی از DNA که قرار است رونویسی شود (**ناحیهٔ پروموتر**[6]) را **شناسایی**[7] می‌کند. سپس یک نسخهٔ RNA مکمل از زنجیرهٔ الگوی DNA می‌سازد و پس از آن، انتهای توالی‌ای از DNA که قرار است رونویسی شود را شناسایی می‌کند (ناحیهٔ انتهایی[8]). RNA از انتهای ′۵ به انتهای ′۳ و به صورت ناهمسو[9] (موازی و مختلف الجهت) نسبت به رشتهٔ الگوی DNA سنتز می‌گردد. (ر.ک به صفحهٔ ۶۱۹) رونویسی از روی الگو به همان صورتی رخ می‌دهد که DNA سنتز می‌شود؛ یعنی G موجود بر روی DNA باعث قرارگرفتن C می‌شود، C وجود G را تعیین می‌کند، T منجر به قرارگیری A و A باعث



شکل ۵-۳۰
جفت بازهای ناهمسو (موازی و مختلف‌الجهت) و مکمل بین DNA و RNA.

1- Cap
2- Backward
3- Transcription
4- Primer
5- Replication
6- Promoter region
7- Recognize
8- Termination region
9- Antiparallel



شکل ۶-۳۰
اجزای تشکیل‌دهندهٔ *RNA* پلی‌مراز پروکاریوتی.

قرارگیری U می‌شود (به جای T) (شکل ۵-۳۰). بدین ترتیب، RNA مکمل رشتهٔ الگوی DNA (مکمل رمز[1]) و مشابه رشتهٔ کدشونده (رمز[2]) می‌باشد، با این تفاوت که U جایگزین T شده است. در مولکول DNA، بخش‌هایی از هر دو رشته می‌توانند الگویی برای رونویسی باشند. در حالی که برای یک ژن مشخص تنها یکی از دو رشتهٔ DNA می‌تواند الگو باشد. این که کدام رشته مورد استفاده قرار بگیرد توسط جایگاه پروموتر آن ژن مشخص می‌شود. رونویسی توسط *RNA* پلی‌مراز به وسیله یک **آنزیم مرکزی**[3] و تعدادی پروتئین کمکی انجام می‌شود:

۱. آنزیم مرکزی (Core enzyme): چهار زیر واحد پپتیدی این آنزیم، 2α، β و β' برای سرهم‌بندی آنزیم[4] (2α)، اتصال به الگو (β') و فعالیت $5' \rightarrow 3'$ *RNA* پلی‌مراز (β) مورد نیازند و به آن‌ها آنزیم مرکزی گفته می‌شود. (شکل ۶-۳۰). با این حال، این آنزیم نمی‌تواند ناحیهٔ پروموتر بر روی DNA الگو را شناسایی کند. [توجه: عملکرد پنجمین زیرواحد، Ω، **(مترجم: طبق نظر مراجع معتبر Ω باید به ω تبدیل شود)**، در بدن موجود زنده مشخص نیست].

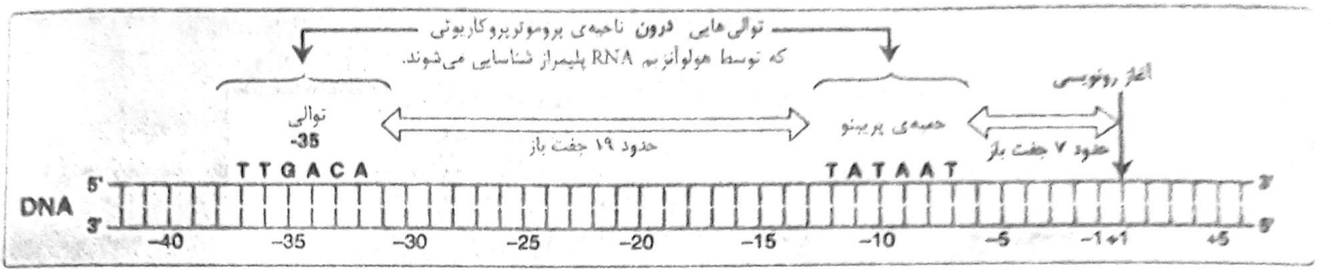
۲. هولوآنزیم (Holoenzyme): زیرواحد σ (**"فاکتور سیگما"**)، *RNA* پلی‌مراز را قادر می‌سازد تا نواحی پروموتر را بر روی DNA شناسایی کند. زیرواحد σ به همراه آنزیم مرکزی، **هولوآنزیم** را تشکیل می‌دهند. [توجه: **فاکتورهای سیگمای** متفاوت، گروه‌های ژنی متفاوتی را شناسایی می‌کنند]. **(مترجم: RNA پلی‌مراز، یک آنزیم بزرگ است که از یک قسمت مرکزی و یک دم تشکیل شده است. قسمت مرکزی از زنجیره‌های α_2، β، β' و ω تشکیل شده است که نقش پلی‌مریزاسیون را بر عهده دارند. دم که از زنجیره (سیگما) تشکیل شده، پروموتر را شناسایی می‌کند.)**.

B. Steps in RNA synthesis ب. مراحل سنتز RNA

فرایند رونویسی از یک ژن معمولی در **E. coli** را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: **شروع**[5]، **طویل‌سازی**[6] و **خاتمه**. یک واحد رونویسی، از ناحیهٔ پروموتر شروع شده و تا ناحیهٔ انتهایی گسترش می‌یابد. محصول اولیهٔ ایجاد شده در رونویسی توسط *RNA* پلی‌مراز، رونوشت اولیه (RNA اولیه یا نابالغ) نام دارد.

۱. شروع (Initiation): رونویسی با اتصال هولوآنزیم *RNA* پلی‌مراز

1- Antisense
2- Sense
3- Core enzyme
4- Enzyme assembly
5- Initiation
6- Elongation



شکل ۷-۳۰
ساختار ناحیهٔ پروموتر پروکاریوتی.

(مترجم: **دم یا زیر واحد سیگما آنزیم RNA پلی‌مراز**) به ناحیه‌ای از DNA به نام پروموتر، (که خود این قسمت رونویسی نمی‌شود) آغاز می‌گردد. پروموتر **پروکاریوتی**، دارای توالی‌های مشترک و حفاظت شدهٔ[1] ویژه‌ای می‌باشد (شکل ۷-۳۰). [توجه: توالی‌های مشترک، توالی‌های مناسبی هستند که در آن‌ها، بازی که در هر موقعیت نشان داده شده است، همان بازی است که در اکثر مواقع (ولی نه همیشه) در همان موقعیت با آن روبرو می‌شویم.] (مترجم: **همان طور که در بالا مطرح شد، توالی‌های مشترک باید خاصیت ثابت داشته باشند؛ بنابراین کاملاً حفاظت شده هستند و در اغلب موارد یکسان و ثابت می‌باشند، مانند TATAbox**) توالی‌هایی که توسط فاکتورهای سیگمای *RNA* پلی‌مراز **پروکاریوتی** شناسایی می‌شوند عبارتند از:

- **توالی ۳۵- (-35 sequence)**: یک توالی مشترک و حفاظت شده (5′-TTGACA-3′) است که تقریباً در مکانی به فاصله ۳۵ باز از جایگاه شروع رونویسی و در سمت چپ آن تمرکز یافته است (شکل ۷-۳۰). این توالی، اولین نقطهٔ تماس هولوآنزیم بوده و یک مجموعهٔ بسته[2] شکل می‌گیرد. (مترجم: **وقتی زیر واحد سیگمای RNA پلی‌مراز بر روی پروموتر قرار گیرد و به صورت مرکب در آید، قسمت مرکزی آنزیم یعنی زیر واحد $\alpha_2\beta\beta\omega$ به گونه‌ای قرار می‌گیرد که در نقطه شروع رونویسی باشد و لذا نقطه شروع و جهت شروع رونویسی به وسیله زیر واحد سیگما تعیین می‌شود**). [توجه: توالی‌های تنظیمی که رونویسی را کنترل می‌کنند به طور معمول توسط توالی نوکلئوتیدی ′۳←′۵ رشتهٔ غیرالگو معین شده‌اند. اگر یک باز در ناحیهٔ پروموتر، پیش از جایگاه آغاز رونویسی (در

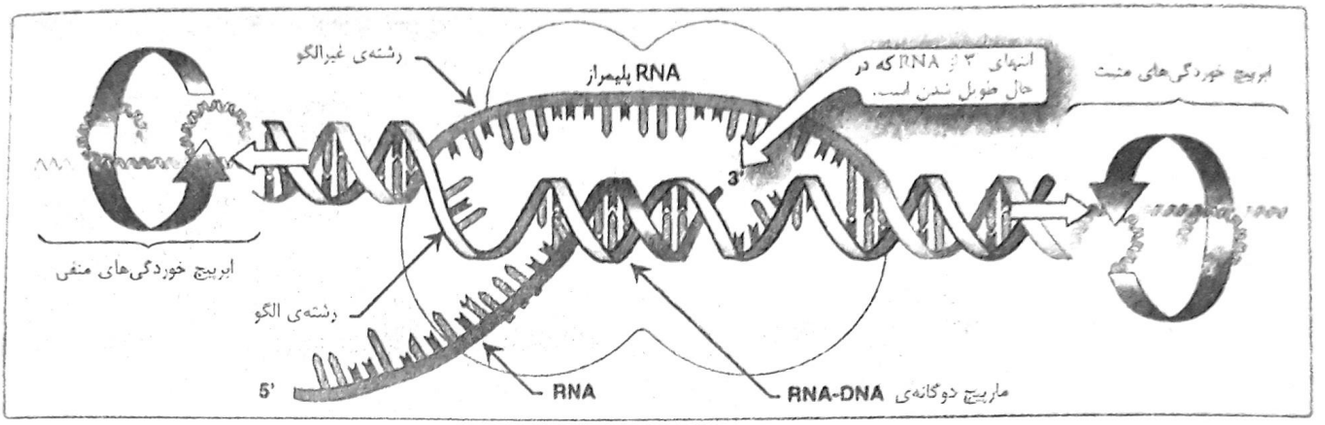
1- Consensus sequence
2- Closed complex

سمت چپ آن، به طرف انتهای '۵، در ناحیهٔ "**فرادست**[1]") قرار داشته باشد برای آن، از عدد منفی استفاده می‌شود. بنابراین، توالی TTGACA تقریباً در جایگاه باز ۳۵- قرار گرفته است. اولین باز در جایگاه آغاز رونویسی جایگاه ۱+ محسوب می‌گردد و به هیچ بازی عدد "۰" اختصاص داده نمی‌شود].

- **جعبهٔ پریبنو (Pribnow box)**: هولوآنزیم حرکت می‌کند و توالی مشترک دوم (5′-TATAAT-3′) را که تقریباً در ناحیهٔ ۱۰- قرار گرفته (شکل ۷-۳۰) و محل ذوب[2] (**بازشدن**[3]) اولیهٔ DNA است را می‌پوشاند. (**مترجم: کلمه ذوب شدن عبارت است از شکسته‌شدن پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل در DNA و کمتر در RNA و تبدیل‌شدن DNA دو رشته‌ای به صورت تک رشته، و لذا وقتی در قسمتی از DNA پیوندهای هیدروژنی بین بازهای مکمل شکسته شود، یک حلقه (loop) ایجاد می‌شود**). ذوب یک قطعهٔ کوتاه (تقریباً ۱۴ باز)، مجموعهٔ بسته را به مجموعهٔ بازی تبدیل می‌کند که تحت عنوان حباب رونویسی[4] شناخته می‌شود. [توجه: یک جهش در هر کدام از توالی‌های ۱۰- یا ۳۵ - می‌تواند رونویسی ژنی را که توسط پروموتر جهش یافته کنترل می‌شود، تحت تأثیر قرار دهد].

۲. **طویل‌سازی (Elongation)**: زمانی که ناحیهٔ پروموتر شناسایی شده و به هولوآنزیم متصل می‌شود، هم چنان بازشدن دو رشتهٔ DNA به صورت موضعی ادامه می‌یابد (شکل ۸-۳۰) که این عمل توسط *پلی‌مراز* صورت می‌گیرد. [توجه: بازشدن DNA موجب ایجاد آبَر پیچ‌خوردگی‌هایی[5] می‌شود که توسط *DNA توپوایزومرازها* ترمیم می‌گردند (ر.ک به صفحه ۶۲۵). (**مترجم: وقتی DNA دو رشته مارپیچ از همدیگر جدا می‌شوند این مارپیچ‌ها در قسمت‌های بالاتر متراکم شده و آبَر مارپیچ (سوپرکویل) را به وجود می‌آورد که مانع از بازشدن بیشتر DNA دو رشته‌ای می‌شود. بنابراین آنزیمی وجود دارد که هر وقت ساختمان مارپیچ DNA به صورت ابر مارپیچ در می‌آید، فعال شده و مارپیچ‌های اضافی حاصل شده را برمی‌دارد و ساختمان طبیعی مارپیچی DNA را مجدداً شکل می‌دهد**). *RNA پلی‌مراز* شروع به سنتز یک رونوشت از توالی DNA می‌کند و تعداد زیادی قطعات کوچک RNA تولید و سپس رها می‌شوند. زمانی که

1- Upstream
2- Melting
3- Unwinding
4- Transcription bubble
5- Supercoli



شکل ۸-۳۰

تفکیک موضعی DNA توسط RNA پلی‌مراز و تشکیل یک مجموعهٔ شروع بازشده (مترجم: تشکیل حباب همانندسازی).

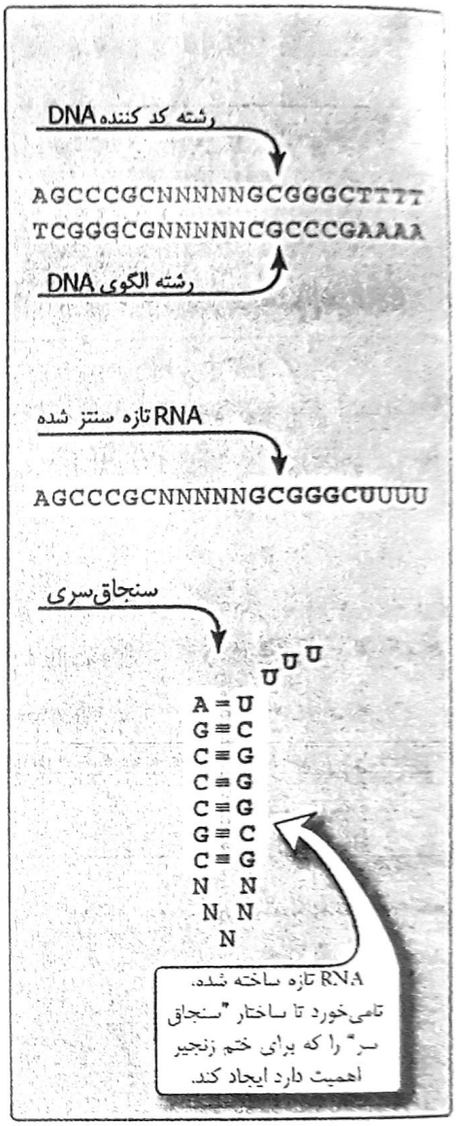
طول رونوشت حاصل شده (که معمولاً با یک پورین آغاز می‌شود) از ده نوکلئوتید تجاوز کند، گفته می‌شود مرحلهٔ طویل‌سازی آغاز شده است. سپس سیگما آزاد می‌شود و آنزیم مرکزی می‌تواند پروموتر را ترک کند ("پاکسازی[1]") (**مترجم: وقتی قسمت مرکزی آنزیم در نقطه شروع قرار گرفت و تعدادی از بازها رونویسی شد، محل پروموتر از آنزیم RNA پلی‌مراز خالی و پاک می‌شود**)، آنزیم مرکزی، در طول رشته الگو[2] به جلو حرکت کرده و مکمل آن را رونویسی می‌کند. در طول رونویسی، یک مارپیچ کوتاه دوگانهٔ DNA-RNA شکل می‌گیرد (شکل ۸-۳۰). *RNA پلی‌مراز*، همانند *DNA پلی‌مراز*، از نوکلئوزید تری‌فسفات‌ها (NTPs) به عنوان سوبسترا و ماده اولیه استفاده می‌کند و هرگاه یک نوکلئوزید مونوفسفات (NMP) به زنجیرهٔ در حال رشد اضافه شود، یک پیروفسفات (PPi) آزاد می‌گردد. رونویسی هم مانند همانندسازی همواره در جهت ′۳→′۵ رخ می‌دهد. *RNA پلی‌مراز* برخلاف *DNA پلی‌مراز* به پرایمر نیاز ندارد و هم چنین به نظر نمی‌رسد، فعالیت غلط گیری[3] داشته باشد.

۳. **خاتمه (Termination):** فرایند طویل‌سازی زنجیرهٔ تک رشته‌ای RNA تا زمانی ادامه می‌یابد که *RNA پلی‌مراز* به پیام ختم برسد. ختم می‌تواند به صورت داخلی[4] (خود به خود) باشد، یا به شرکت پروتئینی موسوم به فاکتور ρ (رو[5]) وابسته باشد.

1- Clear
2- Template strand
3- Proofreading activity
4- Intrinsic
5- Rho factor

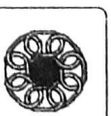
■ **ختم غیروابسته به فاکتور ρ (ρ-Independent termination):** در بسیاری از ژن‌های پروکاریوتی دیده می‌شود و نیازمند آن است که یک توالی در DNA الگو، توالی ای را در رشتهٔ RNA تازه ساخته شده[1] به‌وجود آورد که مکمل خود[2] باشد (شکل ۹-۳۰). این موضوع به RNA این توانایی را می‌دهد تا بر روی خودش تا بخورد و یک ساقهٔ غنی از نوکلئوتیدهای G و C (که توسط پیوندهای هیدروژنی[3] تثبیت شده‌اند) به همراه یک حباب[4] ایجاد کند. این ساختار، **سنجاق سر**[5] نامیده می‌شود. همچنین فراتر از ساختار سنجاق سر، رونوشت RNA حاوی یک توالی از نوکلئوتیدهای U در انتهای ′۳ می‌باشد. اتصال این نوکلئوتیدهای U با نوکلئوتیدهای A مکملشان در رشتهٔ DNA الگو، سست است و باعث تسهیل در جداشدن RNA تازه ساخته شده از DNA الگو، به هنگام بسته‌شدن[6] مارپیچ دوتایی ساختمان DNA پشت سر *RNA پلی‌مراز* می‌شود.

■ **ختم وابسته به فاکتور رو (ρ) (ρ-Dependent termination):** این فرایند نیازمند شرکت پروتئین دیگری به نام رو (ρ) می‌باشد که یک *آدنوزین تری فسفاتاز (ATPase)* هگزامر با فعالیت *هلیکازی* (یا مارپیچ بازکنی) است. رو (ρ) به ناحیهٔ غنی از نوکلئوتید C (جایگاه شناسایی‌کنندهٔ رو (ρ)) که در نزدیکی انتهای ′۳ از RNA تازه ساخته شده قرار دارد) متصل می‌شود، از فعالیت ATPase خود استفاده کرده و در طول RNA حرکت می‌کند تا زمانی که به *RNA پلی‌مراز* متوقف شده در ناحیهٔ خاتمه برسد. فعالیت ***هلیکازی وابسته به ATP*** در رو (ρ)، باعث جدایی مارپیچ دوگانهٔ RNA-DNA می‌گردد که نتیجهٔ آن رهاشدن RNA است.



شکل ۹-۳۰
ختم رونویسی غیروابسته به فاکتور رو. الف. توالی DNA الگو، یک توالی مکمل در RNA تازه ساخته شده ایجاد می‌کند. ب. ساختار سنجاق سری توسط RNA شکل می‌گیرد. "N" نمایانگر باز غیرمکمل است.

۴. عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها (Action of antibiotics): برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها با مهار سنتز RNA از رشد سلول‌های باکتریایی جلوگیری می‌کنند. به عنوان مثال، **ریفامپین**[7] با اتصال به زیر واحد بتای RNA پلی‌مراز پروکاریوتی، آغاز رونویسی را مهار می‌کند؛ این کار را با ایجاد تداخل در تشکیل اولین پیوند فسفودی استر به انجام می‌رساند (شکل ۱۰-۳۰). ریفامپین در درمان سل[8] مفید است.*



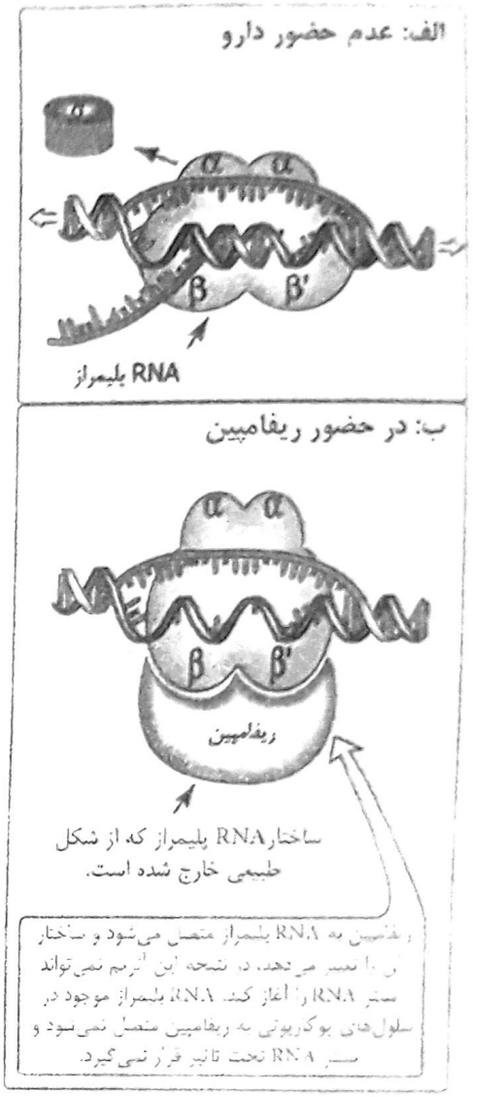
* برای مبحث ریفامپین در درمان سل به فصل ۳۴ از کتاب Pharmacology Lippincott's Illustration Reviews مراجعه کنید.

1- Nascent
2- Self-Complementary
3- H-bonds
4- Loop
5- Hairpin
6- Zips up
7- Rifampin
8- Tuberculosis

داکتینومایسین[1] (که بیوشیمیست‌ها آن را تحت عنوان اکتینومایسین D می‌شناسند) اولین آنتی‌بیوتیکی بود که در شیمی درمانی تومورها کاربرد داشت. این دارو به DNA الگو متصل می‌شود و در حرکت *RNA پلی‌مراز* در طول DNA تداخل ایجاد می‌کند.*

IV. رونویسی ژن‌های یوکاریوتی
IV. TRANSCRIPTION OF EUKARYOTIC GENES

رونویسی ژن‌های **یوکاریوتی**، نسبت به رونویسی در پرکاریوت‌ها فرایند بسیار پیچیده‌تری است. در رونویسی یوکاریوتی *پلی‌مرازهای* جداگانه‌ای در سنتز rRNA، tRNA و mRNA نقش دارند. همچنین، تعداد زیادی از پروتئین‌هایی که **فاکتور رونویسی (TF)**[2] نامیده می‌شوند در این فرآیند شرکت می‌کنند. فاکتورهای رونویسی (TF) به جایگاه‌های مجزایی بر روی DNA متصل می‌شوند (در ناحیهٔ مرکزی **پروموتر**، نزدیک (پروگزیمال) به آن، یا در فاصله‌ای دورتر (دیستال) نسبت به آن) این فاکتورها، هم برای گردهم‌آیی مجموعهٔ رونویسی در ناحیهٔ پروموتر مورد نیازند و هم برای تعیین ژن‌هایی که باید رونویسی شوند. [توجه: هر *RNA پلی‌مراز* یوکاریوتی، پروموترها و فاکتورهای رونویسی مخصوص به خودش را دارد]. برای این که فاکتورهای رونویسی (TF)، توالی‌های خاصی را در DNA شناسایی کنند و به آن‌ها متصل شوند، **ساختار کروماتین** در آن ناحیه باید تغییر کند (تحت **شکل‌گیری مجدد**[3] قرار بگیرد) تا اجازهٔ دسترسی به DNA به آن‌ها داده شود. در فصل ۳۲ نقش رونویسی در تنظیم **بیان ژن**[4] مورد بحث قرار گرفته است.



شکل ۳۰-۱۰
غیرفعال‌شدن RNA پلی‌مراز پروکاریوتی توسط ریفامپین.

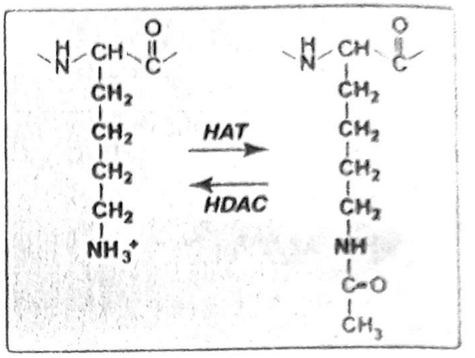
الف. ساختار کروماتین و بیان ژن
A. Chromatin structure and gene expression

اتصال DNA به هیستون‌ها که نوکلئوزوم‌ها را ایجاد می‌کند (ر.ک به صفحهٔ ۶۳۶)، توانایی دستگاه رونویسی را برای دسترسی به DNAای که قرار است رونویسی شود تحت تأثیر قرار می‌دهد. ژن‌هایی که رونویسی آن‌ها فعال‌تر است، در شکل‌های نسبتاً **سست‌تر**[5] **کروماتین** که **یوکروماتین**[6] نام دارد یافت می‌شوند. در حالی که قطعات کم فعالیت‌تر DNA در **هتروکروماتین‌های**[7] بسیار **متراکم**[8] قرار گرفته‌اند. [توجه: تبدیل این دو



* برای مبحث داکتینومایسین در درمان سرطان به فصل ۳۹ از کتاب Pharmacology Lippincott's Illustration Reviews مراجعه کنید.

1- Dactinomycin
2- Transcription Factor
3- Remodeling
4- Gene expression
5- Relax
6- Euchromatin
7- Heterochromatin
8- Condensed



شکل ۱۱-۳۰
استیلاسیون و دِاستیلاسیون ریشهٔ لیزینی در یک پروتئین هیستون. *HAT*= هیستون *استیل ترانسفراز*. *HDAC*= هیستون دِاستیلاز.

شکل به یکدیگر، **شکل‌گیری مجدد** کروماتین نام دارد (**مترجم: DNA یوکاریوتی در یک مجموعه پروتئینی خاص به صورت کروماتین قرار داشته و حفاظت شده است؛ لذا در زمان رونویسی باید کروماتین کنار زده شود و DNA در دسترس قرار گیرد. این عمل به وسیله یک سیستم آنزیمی خاص که در زیر خواهد آمد انجام می‌گیرد**)]. مکانیسم اصلی **شکل‌گیری مجدد** کروماتین، **استیلاسیون** ریشه‌های لیزینی در انتهای آمینی پروتئین‌های هیستون می‌باشد (شکل ۱۱-۳۰). **استیلاسیون** که با واسطهٔ هیستون *استیل ترانسفرازها (HATs)* صورت می‌گیرد، بار مثبت لیزین را حذف می‌کند و بنابراین برهم‌کنش (میانکنش)[1] بین هیستون و DNA که دارای بار منفی است را کاهش می‌دهد. برداشته‌شدن گروه استیل توسط هیستون *دِاستیلازها (HDACs)*، باعث بازگشت دوبارهٔ بار مثبت می‌شود و برهم‌کنش قوی‌تری بین هیستون و DNA را پدید می‌آورد.

ب. RNA پلی‌مرازهای هسته‌ای در سلول‌های یوکاریوتی
B. Nuclear RNA polymerases of eukaryotic cells

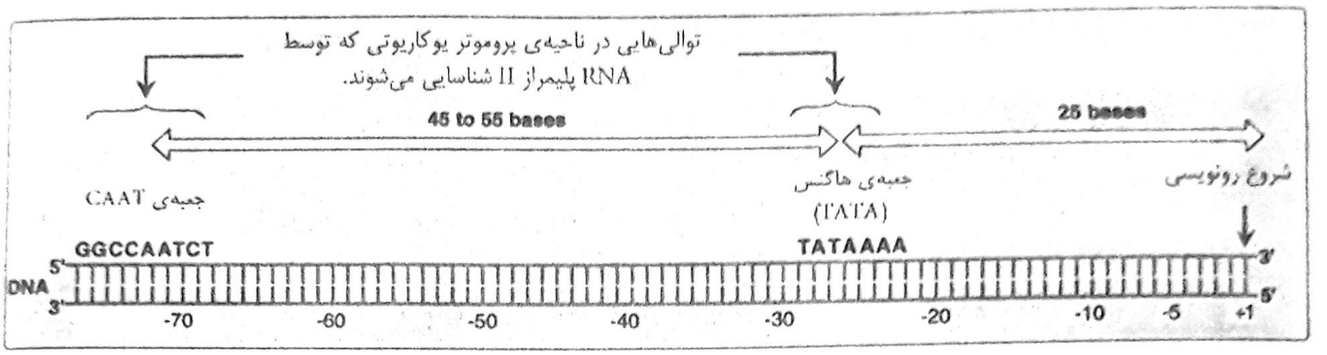
در هستهٔ سلول‌های یوکاریوتی سه گروه مجزا از *RNA پلی‌مراز* وجود دارد که همگی آنزیم‌های بزرگ با زیر واحدهای متعدد هستند. هر گروه از *RNA پلی‌مرازها*، انواع خاصی از ژن‌ها را شناسایی می‌کنند.

۱. RNA پلی‌مراز I (RNA polymerase I): این آنزیم، پیش‌ساز rRNAهای ۲۸S، ۱۸S و ۵/۸S را در **هستک**[2] سنتز می‌کند.

۲. RNA پلی‌مراز II (RNA polymerase II): این آنزیم پیش‌سازهای **هسته‌ای**[3] mRNA را سنتز می‌کند که بعداً ترجمه می‌شوند تا پروتئین‌ها را تولید کنند. *پلی‌مراز II* همچنین RNAهای کوچک کدنشوندهٔ (ncRNA) ویژه‌ای همانند RNA هسته‌ای کوچک (SnRNA) (صفحهٔ ۶۶۴)، RNA هستکی کوچک (SnoRNA) (صفحهٔ ۶۶۲) و مولکول‌های RNA ریز (miRNA)[4] را نیز سنتز می‌نماید.

■ **پروموترها و فاکتورهای رونویسی RNA پلی‌مراز II (Promoters and transcription factors for RNA polymerase II)**: در برخی از ژن‌هایی که توسط *RNA پلی‌مراز II* رونویسی می‌شوند، یک توالی نوکلئوتیدی، تقریباً مشابه آن چه

1- Interaction
2- Nucleolus
3- Nuclear
4- Micro RNA



شکل ۱۲-۳۰

توالی‌های مشترک پروموترژن یوکاریوتی.

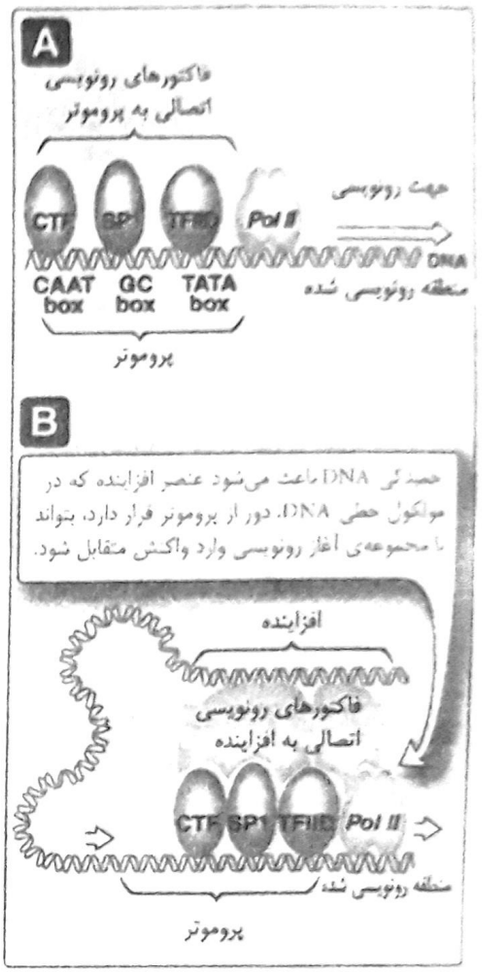
در جعبهٔ پریبنو[1] است (ر.ک به صفحهٔ ۶۵۳) یافت می‌شود که تقریباً با فاصلهٔ ۲۵ نوکلئوتید از جایگاه آغاز رونویسی در منطقهٔ فرادست (۲۵-) قرار گرفته است. این توالی مشترک و حفظ شده پروموتر، جعبهٔ TATA یا هاگنس[2] نام دارد. در منطقهٔ فرادست در فاصله‌ای بین ۷۰ تا ۸۰ نوکلئوتید از جایگاه آغاز رونویسی، در اغلب موارد، توالی مشترک و حفظ شده دومی دیده می‌شود که **جعبهٔ CAAT**[3] نام دارد (شکل ۱۲-۳۰). در سایر ژن‌ها، به عنوان مثال در آن‌هایی که همواره (به صورت دائمی) بیان می‌شوند، معمولاً **جعبهٔ TATA**[4] وجود ندارد، در عوض ممکن است یک ناحیهٔ غنی از C و G (جعبهٔ GC) موجود باشد. [توجه: در همهٔ پروموترهای اصلی یک توالی مشترک دیده نمی‌شود]. به دلیل این که این توالی‌ها بر روی همان مولکول DNAای قرار گرفته‌اند که ژن آن در حال رونویسی است، "عناصر (**مترجم: هر جا از عناصر یا Element استفاده شود یعنی توالی و نظمی از اسیدهای نوکلئیک یا توالی بازهای تشکیل‌دهنده اسیدهای نوکلئیک نظیر DNA یا RNA**) با فعالیت سیس[5]" نامیده می‌شوند (**مترجم: پیشوند "سیس" یعنی نزدیک و کنار لذا در این جمله یعنی قطعه‌ای که رونویسی در کنار آن در حال انجام است**) توالی‌هایی از این قبیل، جایگاه اتصال فاکتورهای رونویسی هستند که به نوبت با یکدیگر و با *RNA پلی‌مراز II* واکنش متقابل می‌دهند.

1- Pribnow box
2- Hogness
3- CAAT box
4- TATA box
5- Cis- acting elements

فاکتورهای رونویسی به وسیلهٔ ساختارهای فضایی خاص[1] (موتیف) و گوناگونی هم چون مارپیچ - حلقه - مارپیچ[2]، **انگشت‌های روی**[3] و **زیپ‌های لوسینی**[4] به DNA متصل می‌شوند (ر.ک به صفحهٔ ۴۲).

فاکتورهای رونویسی، به این دلیل که توسط ژن‌های متفاوت کدگذاری می‌شوند، در سیتوزول سنتز می‌گردند و برای رسیدن به جایگاه عملشان باید مسیری را طی کنند، "فاکتورهای با فعالیت ترانس[5]" نامیده می‌شوند. (**مترجم: پیشوند "ترانس" یعنی دور از هم و در این جمله بدین معناست که فاکتورهای رونویسی باید از سیتوپلاسم به هسته انتقال یابند و بر روی پروموتر یک ژن قرار بگیرند**). فاکتورهای رونویسی عمومی، حداقل موارد مورد نیاز برای شناسایی پروموتر، فراخوانی *RNA پلی‌مراز II* به سمت پروموتر و آغاز رونویسی می‌باشند (شکل الف ۱۳-۳۰) [توجه: برخلاف هولوآنزیم پروکاریوت‌ها، *RNA پلی‌مراز II* **یوکاریوتی** به تنهایی نمی‌تواند پروموتر را شناسایی کند و به آن متصل گردد؛ در عوض TFIID، جعبهٔ TATA را شناسایی می‌کند و به آن اتصال می‌یابد و TFIIF، *پلی‌مراز* را به سمت پروموتر می‌آورد. فعالیت *هلیکازی* TFIIH، DNA را ذوب می‌کند (**مترجم: بازشدن مارپیچ**) و فعالیت *کینازی* آن، *پلیمراز* را فسفریله می‌نماید و به آن اجازه می‌دهد تا پروموتر را پاکسازی کند]. (**مترجم: وقتی RNA پلی‌مراز II فسفریله و فعال می‌شود، موجب می‌گردد که دم آنزیم و فاکتورهای رونویسی یا TFII از پروموتر برداشته شوند**) فاکتورهای رونویسی اختصاصی (فعال‌کننده‌های رونویسی) به توالی‌هایی که درون و یا بیرون از پروموتر اصلی قرار دارند متصل می‌گردند. این فاکتورها برای تعدیل و تنظیم فراوانی آغاز رونویسی مورد نیازند تا پاسخ به پیام‌هایی مانند هورمون‌ها را میانجی‌گری کنند، (ر.ک به صفحهٔ ۷۱۱) که در نهایت منجر به تنظیم بیان به موقع ژن‌ها در نقطهٔ مورد نظر می‌شوند. یک ژن معمولی یوکاریوتی که کدکنندهٔ پروتئین باشد، برای فاکتورهای متعددی جایگاه‌های اتصال دارد. فاکتورهای رونویسی اختصاصی (TFII)، به سایر پروتئین‌ها (**کمک فعال‌گرها**[6]) هم متصل می‌شوند که باعث فراخوانی آن‌ها به سمت مجموعهٔ رونویسی می‌گردد. [توجه: کمک فعال‌گرها، آنزیم‌های *HAT* را شامل می‌شوند و در **شکل‌گیری مجدد** کروماتین شرکت دارند (ر.ک به صفحه ۶۵۶)].

1- Motif
2- Zinc finger
3- Zinc finger
4- Leucine zipper
5- Trans-acting factor
6- Coactivator



شکل ۱۳-۳۰

الف. فاکتورهای رونویسی اصلی یوکاریوتی، (CTF، SP1، TFIID) به توالی‌های مشترک موجود در پروموترهای RNA پلی‌مراز II متصل می‌شوند. فاکتورهای رونویسی اصلی دیگری (TFIIs) نیز برای گردهم آیی مجموعهٔ آغاز و فراخوانی پلی‌مراز مورد نیازند. ب. تحریک افزایندهٔ RNA پلی‌مراز II

■ **نقش افزاینده‌ها در تنظیم ژن یوکاریوتی (Role of enhancers in eukaryotic gene regulation):** **افزاینده‌ها** توالی‌های ویژه‌ای از DNA با فعالیت سیس هستند که سرعت آغاز رونویسی توسط *RNA* پلی‌مراز *II* را افزایش می‌دهند. افزاینده‌ها بر روی همان کروموزومی قرار دارند که رونویسی از ژن آن را تحریک می‌کنند (شکل ب ۱۳-۳۰). با این حال ۱) می‌توانند در ناحیهٔ فرادست (به سمت ′۵) یا فرودست[1] (به سمت ′۳) جایگاه آغاز رونویسی قرار داشته باشند؛ ۲) ممکن است نزدیک به پروموتر باشند یا هزاران جفت باز از آن فاصله داشته باشند (شکل ۱۴-۳۰)؛ و ۳) می‌توانند بر روی هر یک از دو رشتهٔ DNA قرار گرفته باشند. افزاینده‌ها شامل توالی‌هایی از DNA به نام "عناصر پاسخ (RE[2])" هستند که فاکتورهای رونویسی به آنها متصل می‌شوند و به عنوان فعال‌کننده‌های رونویسی عمل می‌کنند. از طریق خم‌شدن یا پیچ خوردن DNA، این فاکتورهای متصل به افزاینده‌ها می‌توانند با سایر فاکتورهای رونویسی متصل به پروموتر و با *RNA* پلی‌مراز *II* برهم‌کنش متقابل داشته باشند و از این طریق رونویسی را تحریک کنند. (شکل ب ۱۳-۳۰) [توجه: **خاموش‌کننده‌ها یا کاهش‌دهنده‌ها**[3] از این نظر مشابه افزاینده‌ها هستند که می‌توانند فعالیت خود را روی فاصله‌های زیادی از پروموتر به انجام برسانند، با این تفاوت که این ترکیبات باعث کاهش بیان ژن می‌گردند.]

■ **مهارکننده‌های RNA پلی‌مراز II (Inhibitors of RNA polymerase II):** این آنزیم توسط **آلفا- آمانیتین** (که سمی قدرتمند است و توسط قارچی سمی به نام **آمانیتا فالوئیدز**[4] (که گاهی "کلاه مرگ[5]" نیز نامیده می‌شود) تولید می‌گردد، مهار می‌شود. **آلفا - آمانیتین** با پلی‌مراز، یک مجموعهٔ مستحکم را تشکیل می‌دهد که منجر به مهار سنتز mRNA و در نهایت مهار سنتز پروتئین می‌گردد.

۳. **RNA پلی‌مراز III (RNa polymerase III):** این آنزیم tRNA، rRNAی ۵S و برخی از **snRNA** و snoRNAها را سنتز می‌کند.

1- Downstream
2- Response elements
3- Silencers
4- Amanita phalloides
5- Death cap

ب. RNA پلی‌مراز میتوکندریایی
B. Mitochondrial RNA polymerase

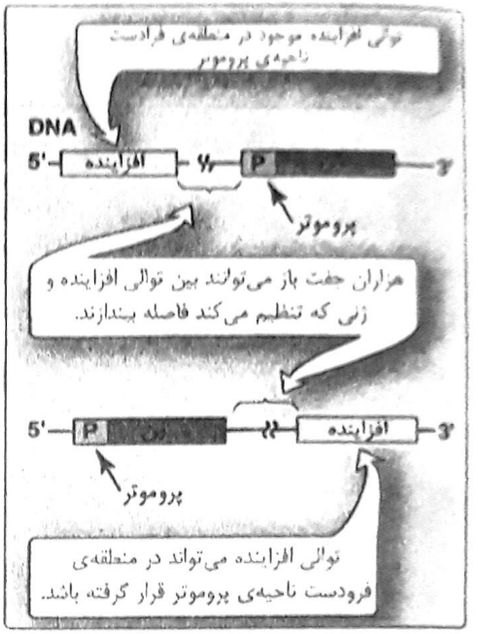
میتوکندری‌ها دارای یک ***RNA پلی‌مراز*** هستند که بیشتر به ***RNA پلی‌مراز*** باکتریایی شباهت دارد تا آنزیم یوکاریوتی.

V. تغییرات پس از رونویسی RNA
V. POSTTRANSCRIPTIONAL MODIFICATION OF RNA

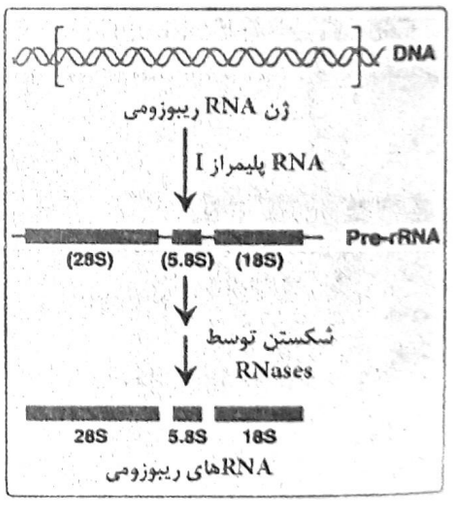
به نسخهٔ ابتدایی و خطی RNA ساخته شده از روی واحد رونویسی (قطعه‌ای از DNA بین توالی‌های مخصوص آغاز و خاتمه) رونوشت اولیه گفته می‌شود. رونوشت‌های اولیهٔ tRNA و rRNA پروکاریوتی و یوکاریوتی پس از رونویسی، از طریق شکسته‌شدن[1] توسط ***ریبونوکلئازها*** تغییر کرده و پیرایش می‌شوند. (مترجم: **همان طور که قبلاً مطرح شد، اغلب ماکرومولکول‌ها به صورت ترکیبات اولیه و غیرفعال سنتز می‌شوند و تحت شرایط خاص و در مکان‌های خاصی، این ترکیبات اولیهٔ غیرفعال، با از دست دادن قطعاتی به صورت ترکیبات فعال در آمده و نقش خود را ایفا می‌نمایند. RNAها نیز به صورت Pre-RNA رونویسی شده و توسط ریبونوکلئاز خاصی Pre از آن جدا شده و RNA فعال آزاد می‌شود**). سپس tRNAها بیشتر دچار تغییر می‌شوند؛ این تغییرات کمک می‌کند که هر نوع tRNA، ویژگی منحصر به فرد خود را به دست آورد. mRNA پروکاریوتی به طور کلی مشابه رونوشت اولیه‌اش است، در حالی که mRNA یوکاریوتی، هم در زمان رونویسی و هم پس از آن در سطح وسیعی دچار تغییر می‌شود.

الف. RNA ریبوزومی
A. Ribosomal RNA

rRNAهای سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی از مولکول‌های بزرگ پیش‌ساز، موسوم به پیش rRNA[2] ساخته می‌شوند. RNA ریبوزومی ۲۳S، ۱۶S و ۵S در پروکاریوت‌ها همانند RNA ریبوزومی ۲۸S، ۱۸S و ۵/۸S در یوکاریوت‌ها، از یک مولکول پیش rRNA تشکیل می‌گردند (شکل ۱۵-۳۰). [توجه: RNA ریبوزومی 5S یوکاریوتی توسط ***RNA پلی‌مراز III*** سنتز می‌گردد و به طور جداگانه پیرایش می‌شود]. پیش rRNAها توسط ***ریبونوکلئازها*** به قطعات rRNA با اندازه متوسط شکسته می‌شوند و پس از آن بیشتر پردازش می‌گردند (توسط ***اگزونوکلئازها*** پیرایش شده و در بعضی از بازها و ریبوزها دچار تغییر می‌شوند) تا گونه‌های مورد نیاز از RNA را تولید کنند. [توجه: در یوکاریوت‌ها، ژن‌های rRNA به صورت آرایش‌های پشت سرهم و طولانی قرار گرفته‌اند]. سنتز و پردازش rRNA، با ایجاد

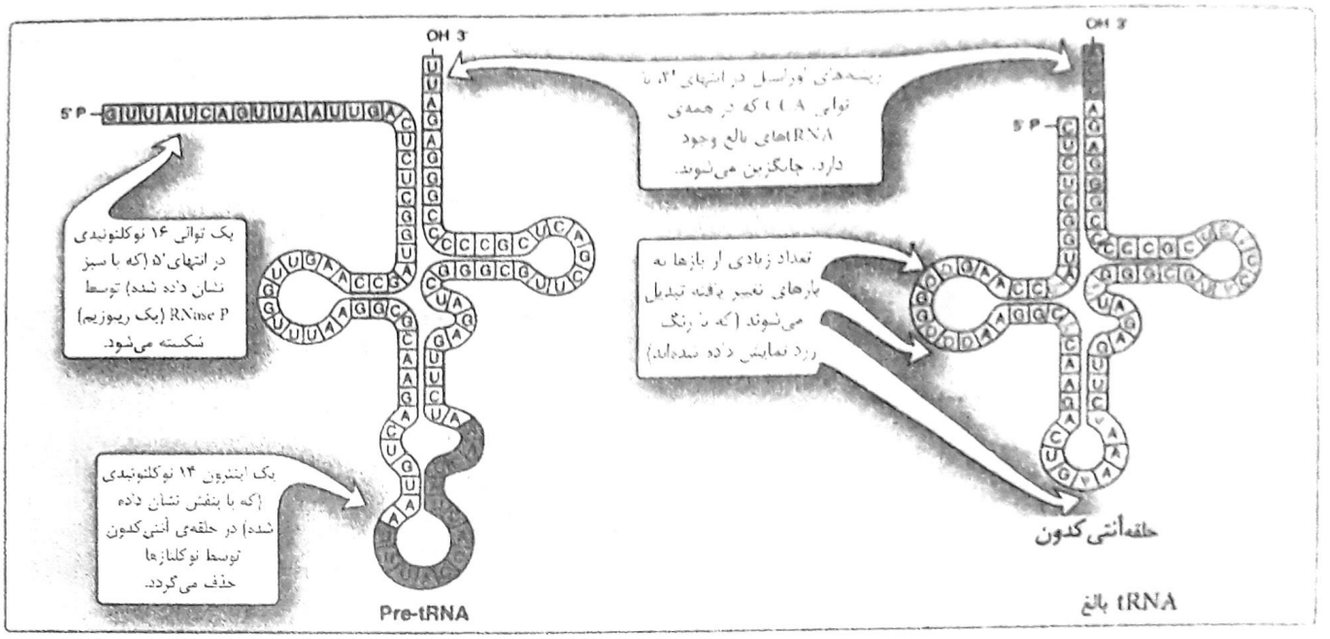


شکل ۱۴-۳۰
برخی از جایگاه‌های محتمل برای توالی‌های افزاینده.



شکل ۱۵-۳۰
پردازش پس از رونویسی در RNA ریبوزومی یوکاریوتی توسط ریبونوکلئازها (RNases).

1- Cleave
2- Pre-rRNA



شکل ۱۶-۳۰

الف. رونوشت اولیهٔ tRNA. ب. tRNA دارای عملکرد به دنبال تغییرات پس از رونویسی. بازهای تغییر یافته عبارتند از: D (دی‌هیدرواوراسیل) Ψ (پسودواوراسیل) و m که نشان می‌دهد باز متیله شده است.

تغییرات در قند و باز، در هستک صورت می‌گیرد و توسط **RNAهای هستکی کوچک** (SnoRNA) تسهیل می‌شوند. برخی از پروتئین‌هایی که قرار است اجزای تشکیل‌دهندهٔ ریبوزوم شوند، قبل از تغییرات پیش rRNA و یا در طول این تغییرات به آن متصل می‌گردند.

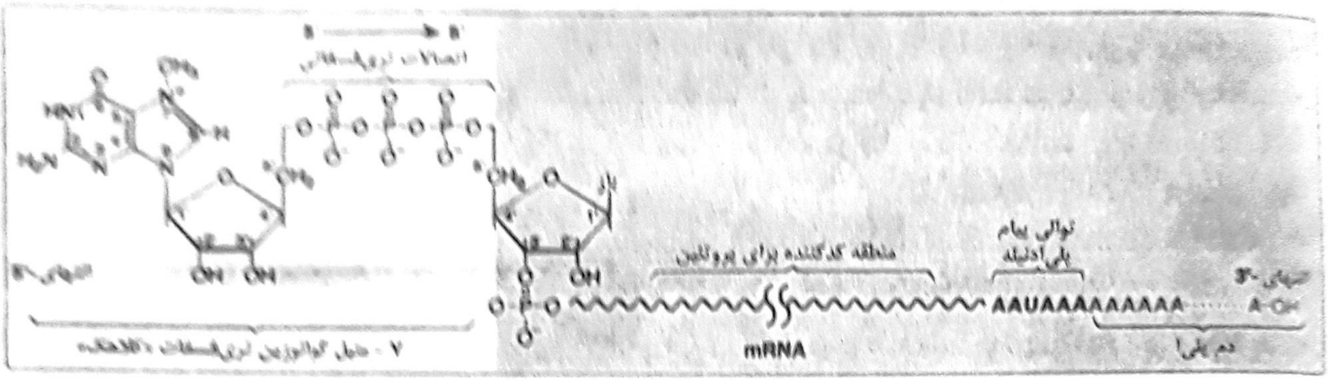
B. Transfer RNA ب. RNA ناقل

tRNAهای یوکاریوتی و پروکاریوتی نیز از مولکول‌های پیش‌ساز بلندتری تشکیل شده‌اند که باید تغییر کنند (شکل ۱۶-۳۰) باید توالی‌هایی از هر دو انتهای مولکول برداشته شوند و اگر اینترونی وجود دارد **(پایین را ببینید)** توسط *اندونوکلئازها* از حلقهٔ آنتی‌کدون حذف گردد. سایر **تغییرات پس از رونویسی**[1] عبارتند از: اضافه‌شدن **توالی CCA**[2] به انتهای '۳ از tRNA توسط *نوکلئوتیدیل ترانسفراز* و تغییر بعضی از بازها در موقعیت‌های خاص که خصوصیت "**بازهای غیرمعمول**" tRNA را ایجاد می‌کند (ر.ک به صفحهٔ ۴۶۹).

C. Eukaryotic mRNA ج. mRNA یوکاریوتی

مجموعه‌ای از تمام رونوشت‌های اولیه که توسط *RNA پلی‌مراز II* در

1- Posttranscriptional modification 2- CCA sequence



شکل ۱۷-۳۰

تغییرات پس از رونویسی mRNA: نشان‌دهندهٔ کلاهک ۷ - متیل گوانوزین و دم پلی A.

هسته سنتز شده‌اند تحت عنوان **RNA هسته‌ای ناهمگون (hnRNA)**[1] شناخته می‌شوند. اجزای پیش‌ساز mRNA موجود در hnRNA همزمان با رونویسی و پس از آن، در هسته متحمل تغییرات گسترده می‌گردند. این تغییرات عموماً عبارتند از:

۱. **"کلاهک‌گذاری" ۵'("Capping" 5'):** این فرایند، اولین مرحلهٔ پردازش مولکول پیش mRNA یا hnRNA می‌باشد (شکل ۱۷-۳۰). کلاهک در واقع یک ۷ - متیل گوانوزین است که "رو به عقب" به انتهای ۵' از mRNA متصل می‌شود و یک اتصال غیرعادی ۵'→۵' تری‌فسفات را شکل می‌دهد. (مترجم: **اتصال ۵'→۵' یعنی اتصال انتها به انتها یا پشت به پشت**). برای ساخت کلاهک، گامافسفات از ۵'- تری فسفات پیش‌ساز mRNA حذف شده و GMP (از GTP) به کمک آنزیم هسته‌ای ***گوانیلیل ترانسفراز*** اضافه می‌شود. این گوانین انتهایی در سیتوزول توسط ***گوانین -۷- متیل ترانسفراز*** متیله می‌شود. منبع گروه متیل، ***S- آدنوزیل متیونین*** می‌باشد (ر.ک به صفحهٔ ۴۳۱). ممکن است مراحل متیلاسیون دیگری نیز رخ دهد. اضافه‌شدن **"کلاهک" ۷ - متیل گوانوزین**، mRNA را تثبیت کرده و اجازه می‌دهد ترجمه آغاز گردد (ر.ک به صفحهٔ ۶۸۴). **mRNAهای یوکاریوتی** که فاقد کلاهک هستند به طور کارآمد ترجمه نمی‌شوند.

۲. **اضافه‌شدن دم پلی A (Addition of a poly-A tail):** بیشتر **mRNAهای یوکاریوتی** (استثناهای متعدد و قابل توجهی وجود دارد، مانند mRNAهایی که هیستون‌ها را کد می‌کنند)، یک زنجیره با ۴۰ تا

1- Heterogeneous nuclear RNA

۲۰۰ نوکلئوتید آدنین دارند که به انتهای ′۳ متصل شده است (شکل ۱۷-۳۰). این **دم پلی A** از روی DNA رونویسی نشده، بلکه پس از رونویسی، توسط آنزیم هسته‌ای ***پلی‌آدنیلات پلی‌مراز*** که از ATP به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند، اضافه شده است. mRNA در ناحیهٔ فرودست توالی حفظ شده و مشترکی موسوم به توالی پیام پلی‌آدنیلاسیون[1] (AAUAAA)، که در نزدیکی انتهای ′۳ از RNA قرار دارد، شکسته می‌شود و دم پلی A به انتهای ′۳ جدید اضافه می‌گردد. این دم‌ها به تثبیت mRNA کمک می‌کنند، خروج آن از هسته را تسهیل می‌نمایند و باعث کمک به ترجمه می‌شوند. بعد از این که mRNA وارد سیتوزول شد، دم پلی A به تدریج کوتاه می‌گردد.

۳. **حذف اینترون‌ها (Removal of introns):** بالغ‌شدن mRNA **یوکاریوتی** گاهی شامل حذف توالی‌هایی از RNA (**اینترون‌ها**، یا توالی‌های مداخله‌گر[2]) است، که قسمت‌هایی از رونوشت اولیه هستند و پروتئینی را کد نمی‌کنند. (مترجم: **به نظر می‌رسد به علت اهمیت mRNA، ژن mRNA رمزهایی دارد که جهش‌ها می‌توانند بر روی آن صورت بگیرند. این رمزها رونویسی می‌شوند و اینترون I نام دارند ولی باید حذف شوند، لذا جهش‌های به وجود آمده در mRNA به وسیله حذف اینترون‌ها، حذف می‌شود. پس اینترون‌ها حافظ اگزون‌ها می‌باشند تا اگزون‌ها دچار جهش نگردند**) توالی‌های باقی‌مانده در mRNA که کدکنندهٔ پروتئین هستند، **اگزون‌ها**، به هم متصل می‌شوند تا mRNA بالغ را پدید آورند. فرایند حذف اینترون‌ها و اتصال اگزون‌ها به همدیگر **اسپلایسینگ**[3] یا پردازش نامیده می‌شود. مجموعهٔ مولکولی که این اعمال را به انجام می‌رساند، **اسپلایزوم**[4] نام دارد. تعداد اندکی از رونوشت‌های اولیهٔ یوکاریوتی مانند رونوشت‌هایی که از ژن‌های هیستون حاصل می‌گردند، فاقد اینترون هستند. سایر رونوشت‌ها، تعداد کمی اینترون دارند ولی برخی از آن‌ها مانند رونوشت‌های اولیهٔ برای زنجیره‌های آلفای کلاژن، دارای بیش از ۵۰ توالی مداخله‌گر (اینترونی) می‌باشند که باید قبل از این که mRNA بالغ برای ترجمه آماده شود، از آن حذف گردند.

■ **نقش SnRNAها (Role of snRNAs): RNAهای هسته‌ای کوچکِ (SnRNA)** غنی از اوراسیل (U) با اتصال به پروتئین‌ها،

1- Polyadenylation signal sequence
2- Intervening sequence
3- Splicing
4- Spliceosome

ذره‌های ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای کوچک (SnRNP)[1] (یا "اسنورپ"ها[2] که به صورت U_1، U_2 و ... مشخص می‌گردند) را تشکیل می‌دهند که فرایند اسپلایسینگ یا پردازش را سبب می‌شوند و با تشکیل جفت بازهایی با توالی‌های مشترک موجود در هر انتهای اینترون، حذف اینترون‌ها را تسهیل می‌نمایند (شکل ۱۸-۳۰).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک[3] (SLE)، یک بیماری التهابی و در اغلب موارد کشنده است. SLE بر اثر یک پاسخ التهابی خودایمنی ایجاد می‌شود که در آن افراد در برابر پروتئین‌های هسته‌ای خود، مانند **snRNP**، آنتی‌بادی تولید می‌کنند.

■ **سازوکار پردازش (Mechanism of splicing)**: انتقال snRNPها موجب می‌شود که توالی‌های اگزون (E) مجاور، در ردیف‌های صحیح برای فرایند اسپلایسینگ قرار گیرند. (**مترجم: در فرایند پردازش، قطعات و توالی‌های اینترون (I) روی هم تا خورده تا اگزون‌های با فاصله در مجاورت هم قرار گیرند، سپس به وسیله نوکلئاز اختصاصی ابتدا و انتهای اینترون‌ها (I) از ابتدا و انتهای اگزون‌ها (E) جدا شده، اگزون‌ها (E) پشت سرهم قرار گرفته و به وسیله پیوند فسفودی استر به هم متصل می‌شوند و یک ردیف متوالی اگزونی بدون اینترون ایجاد می‌گردد**). گروه 2′-OH ریشهٔ آدنوزین (A) (موسوم به **جایگاه انشعاب**[4]) در **اینترون (I)**، به فسفات موجود در انتهای ′۵ اینترون (I) (جایگاه دهندهٔ اسپلایس[5]) اصابت می‌کند، یک پیوند غیرمعمول ′۵-′۲ فسفودی استر را شکل می‌دهد و یک ساختار "کمندی"[6] ایجاد می‌شود. (شکل ۱۸-۳۰) انتهای 3′-OH **اگزون ۱** که به تازگی آزاد شده، به ′۵ - فسفات موجود در جایگاه پذیرندهٔ اسپلایس[7] برخورد می‌کند و پیوند فسفودی استری ایجاد می‌کند که باعث اتصال **اگزون** ۱ به ۲ می‌شود. اینترون جدا شده به صورت یک کمند آزاد می‌شود و عموماً تجزیه می‌گردد. [توجه: توالی‌های GU و AG موجود در ابتدا و انتهای اینترون‌ها، متغیر نیستند] بعد از این که **اینترون‌ها (I)**، حذف و **اگزون‌ها (E)** به هم متصل شدند، مولکول‌های mRNA بالغ هسته را ترک می‌کنند و از طریق



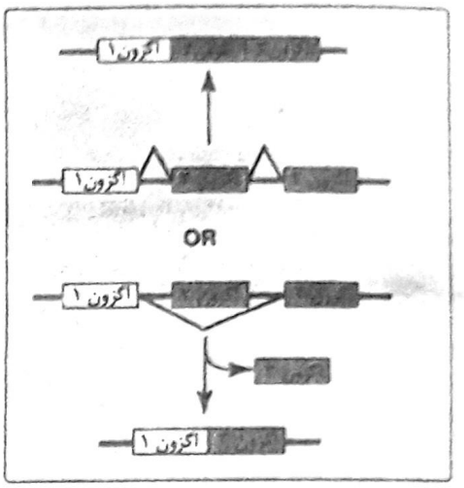
شکل ۱۸-۳۰

اسپلایسینگ (پردازش). snRNP= ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای کوچک.

1- Small nuclear ribonucleoprotein
2- Snurp
3- Systemic lupus erythematosus
4- Branch site
5- Splice donor site
6- Lariat
7- Splice acceptor site

سوراخ‌های موجود در غشای هسته به سیتوزول می‌روند. [توجه: **اینترون‌های** موجود در tRNA (شکل ۱۶-۳۰) با سازوکار متفاوتی حذف می‌شوند].

■ **اثر جهش‌های جایگاه اسپلایس (Effect of splice site mutations):** جهش‌های رخ داده در **جایگاه‌های اسپلایس**[1] می‌توانند منجر به اسپلایسینگ (پردازش) نامناسب و تولید پروتئین‌های نابجا گردد. برآورد شده است که ۱۵٪ کل بیماری‌های ژنتیکی نتیجهٔ جهش‌هایی است که فرایند اسپلایسینگ RNA را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به عنوان مثال، جهش‌هایی که باعث اسپلایسینگ نادرست mRNA **بتا -گلوبین** می‌شود، مسئول برخی از موارد بیماری بتا - تالاسمی[2] هستند (بیماری‌ای که در آن تولید پروتئین بتا -گلوبین با نقص مواجه است) (ر.ک به صفحهٔ ۸۳).



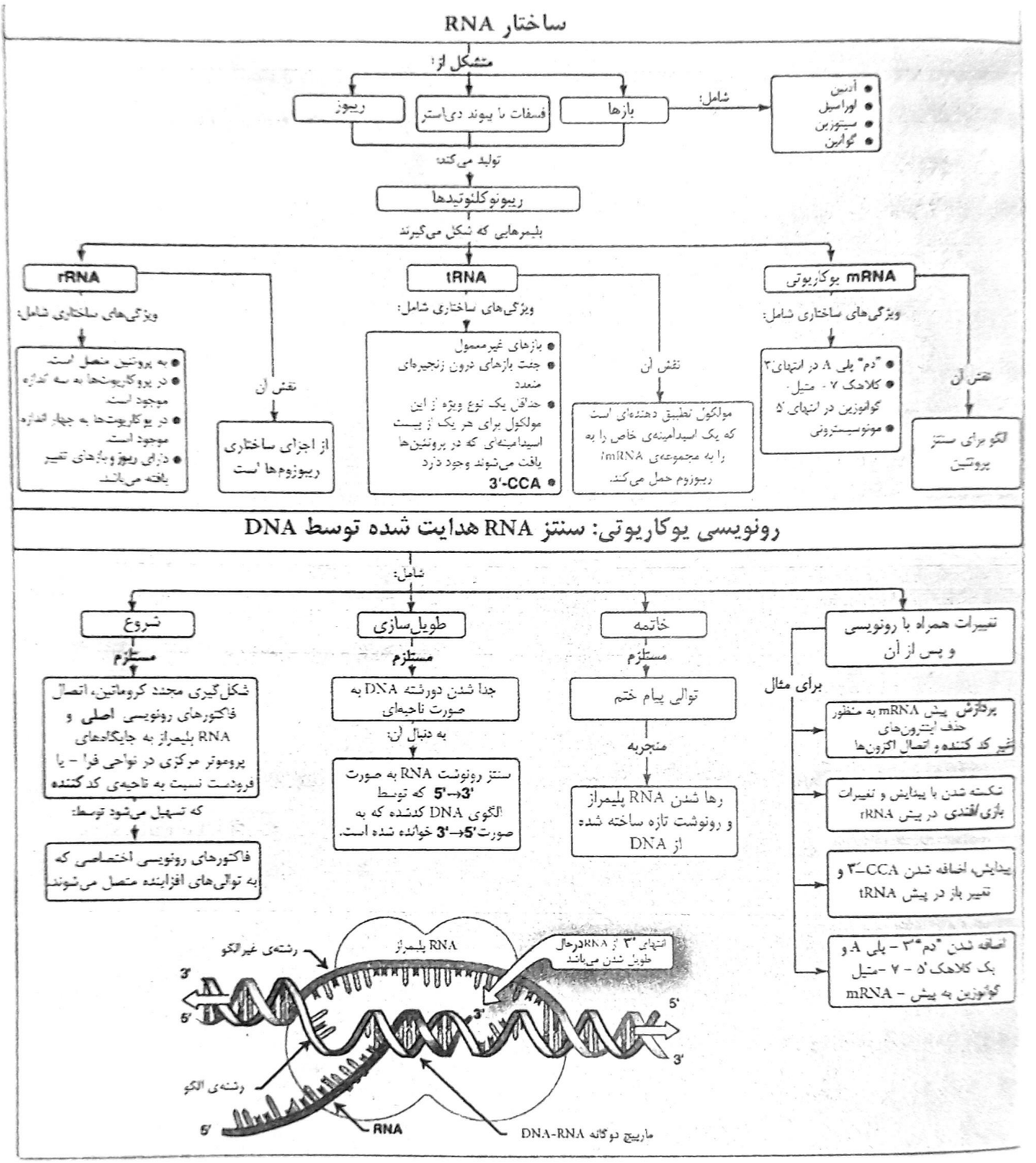
شکل ۱۹-۳۰
الگوهای اسپلایسینگ متناوب در mRNA یوکاریوتی.

۴. اسپلایسینگ (پردازش) متناوب مولکول‌های mRNA (Alternative splicing of mRNA molecules): مولکول‌های پیش mRNA حاصل از برخی از ژن‌ها در بافت‌های مختلف می‌توانند در مسیرهای متناوبی تحت پردازش قرار بگیرند که باعث می‌شود انواع متعددی از mRNAها و محصولات پروتئینی آنها، حاصل گردند. (شکل ۱۹-۳۰) به نظر می‌رسد این موضوع سازوکاری است که در آن مجموعهٔ متنوعی از پروتئین‌ها از مجموعهٔ محدود ژن‌ها حاصل می‌شود. به عنوان مثال در سلول‌های یوکاریوتی، mRNA مربوط به **تروپومیوزین**[3]، که پروتئینی متصل شونده به فیلامان اکتین[4] در اسکلت سلولی (و عضو دستگاه انقباضی در سلول‌های ماهیچه‌ای) است، متحمل **اسپلایسینگ** یا پردازش متناوب ویژهٔ بافتی گسترده‌ای می‌شود که نتیجهٔ آن تولید ایزوفرم‌های متعدد پروتئین **تروپومیوزین** می‌باشد.

VI. CHAPTER SUMMARY — VI. خلاصه فصل

سه گروه عمده از RNA که در فرایند سنتز پروتئین شرکت دارند عبارتند از: **RNA ریبوزومی** (rRNA)، **RNA ناقل** (tRNA) و **RNA پیک یا پیام‌بر** (mRNA) (شکل ۲۰-۳۰). این ترکیبات، پلی‌مرهای بدون انشعاب نوکلئوتیدها هستند، ولی با DNA متفاوتند از این جهت که به جای دئوکسی ریبوز، دارای **ریبوز** می‌باشند، و به جای تیمین، **اوراسیل**

1- Splice site
2- β-thalassemia
3- Tropomyosin
4- Actin filament



شکل ۳۰-۲۰

نقشهٔ مفاهیم کلیدی ساختار و سنتز RNA.

دارند. rRNA یکی از اجزای تشکیل‌دهندهٔ **ریبوزوم‌ها** است. tRNA به عنوان یک مولکول "تطبیق‌دهنده" که اسید آمینهٔ خاصی را به جایگاه سنتز پروتئین حمل می‌کند، عمل می‌نماید. mRNA اطلاعات ژنتیکی DNA هسته‌ای را به سیتوزول منتقل می‌کند تا در آن جا به عنوان الگویی برای سنتز پروتئین مورد استفاده قرار بگیرد. فرایند سنتز RNA، **رونویسی** نامیده می‌شود و سوبستراها یا مواد اصلی و اولیهٔ آن **ریبونوکلئوزید تری‌فسفات‌ها** می‌باشند. آنزیمی که RNA را سنتز می‌کند، **RNA پلی‌مراز** نام دارد، که یک آنزیم با چند زیر واحد می‌باشد. در سلول‌های **پروکاریوتی**، **آنزیم مرکزی** ۵ زیر واحد دارد - 2α، 1β، $1\beta'$ و 1ω - و دارای **فعالیت پلی‌مرازی** $3' \rightarrow 5'$ است که رشتهٔ RNA در حال رشد را **طویل می‌سازد**. این آنزیم به یک زیر واحد دیگر به نام **فاکتور سیگما** (σ) نیاز دارد که توالی نوکلئوتیدی موجود در ابتدای قسمتی از DNA که قرار است رونویسی شود (ناحیه **پروموتر**) را شناسایی کند. ویژگی این ناحیه این است که دارای **توالی‌های نوکلئوتیدی مشترکی** مانند **جعبهٔ پریبنو** و **توالی ۳۵**- است که به شدت محافظت می‌شوند. پروتئین دیگری موسوم به **فاکتور رو** (π) برای **ختم** رونویسی برخی از ژن‌ها مورد نیاز است. سه گروه مجزا از RNA پلی‌مراز در هستهٔ سلول‌های یوکاریوتی وجود دارد. **RNA پلی‌مراز I** پیش‌ساز rRNAهای بزرگ را در هستک سنتز می‌کند. **RNA پلی‌مراز II**، پیش‌سازهای mRNA و برخی از ncRNAها را در **نوکلئوپلاسم**، سنتز می‌کند و **RNA پلی‌مراز III** پیش‌سازهای tRNA را در **نوکلئوپلاسم** تولید می‌نماید. هم در پروکاریوت‌ها و هم در یوکاریوت‌ها، RNA پلی‌مراز نیازی به پرایمر ندارد و از فعالیت غلط‌گیری برخوردار نیست. **پروموتر** ژن‌هایی که توسط RNA **پلی‌مراز II** رونویسی می‌شوند، در بردارندهٔ توالی‌های مشترکی، مانند **جعبهٔ TATA** یا **هاگنس**، **جعبهٔ CAAT** و **جعبهٔ GC** است. این توالی‌ها، جایگاه‌های اتصال به پروتئین‌هایی به نام **فاکتورهای رونویسی عمومی** می‌باشند که به نوبت با یکدیگر و با RNA پلی‌مراز II وارد واکنش متقابل می‌شوند. **افزاینده‌ها** توالی‌هایی از DNA هستند که سرعت آغاز رونویسی را از طریق اتصال به **فاکتورهای رونویسی اختصاصی** (که به عنوان فعال‌کننده‌های رونویسی عمل می‌کنند) افزایش می‌دهند. رونویسی یوکاریوتی مستلزم آن است که **کروماتین**، قابل دسترسی باشد. **رونوشت اولیه**، نسخه‌ای خطی از یک **واحد رونویسی** (قطعه‌ای از DNA که میان توالی‌های مخصوص آغاز و پایان قرار گرفته است) می‌باشد. **(مترجم: اغلب ماکرومولکول‌ها مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک همچون RNAها به صورت یک پیش‌ساز غیرفعال سنتز می‌شوند و فرایند پردازش بر روی آنها صورت گرفته تا به صورت یک ترکیب اصلی و فعال در آمده و فعالیت خود را انجام دهند)**. رونوشت‌های اولیهٔ tRNA و rRNA پروکاریوتی و یوکاریوتی، با شکسته‌شدن رونوشت‌های اصلی توسط ریبونوکلئازها، متحمل **تغییرات پس از رونویسی** می‌شوند. rRNA سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی از مولکول‌های پیش‌ساز بلندی به نام **RNA پیش ریبوزومی** سنتز می‌گردند. این پیش‌سازها توسط ریبونوکلئازها شکسته می‌شوند، پیرایش یافته و سه rRNA **بزرگ‌تر** را که در آن بازها و قندها تغییر کرده‌اند، تولید می‌نمایند. 5S rRNA یوکاریوتی توسط *RNA پلی‌مراز III* سنتز می‌گردد و به صورت جداگانه دچار تغییر می‌شود. mRNA پروکاریوتی عموماً مشابه رونوشت اولیه‌اش می‌باشد، در حالی که mRNA یوکاریوتی به صورت گسترده، همزمان با رونویسی و پس از آن تغییر می‌کند. به عنوان مثال یک "کلاهک" **۷- متیل گوانوزین** از طریق پیوند $5' \rightarrow 5'$ به انتهای $5'$ از mRNA متصل می‌شود و یک دم بلند پلی A (که از روی DNA رونویسی نشده) به انتهای $3'$ اکثر mRNAها اتصال می‌یابد. همچنین بیشتر mRNAهای یوکاریوتی حاوی **توالی‌های مداخله‌گر (اینترون‌ها)** هستند که باید حذف شوند تا mRNA دارای عملکرد حاصل شود. حذف این توالی‌ها و همچنین **اتصال توالی‌های بیان شده (اگزون‌ها)** به یکدیگر، نیازمند اسپلایزوم می‌باشد که از **ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای کوچک (SnRNP)** تشکیل شده است و فرایند **اسپلایسینگ** را انجام می‌دهد. mRNA پروکاریوتی، مونوسیسترونی است و تنها اطلاعات یک ژن را دارد. tRNA پروکاریوتی و یوکاریوتی نیز از مولکول‌های پیش‌ساز بلندتری حاصل شده‌اند. اینترون اگر موجود باشد، توسط نوکلئازها حذف می‌شود و

دو انتهای مولکول، توسط ریبونوکلئازها پیرایش می‌یابد. یک توالی 3-CCA اضافه می‌شود. بازهای موجود در موقعیت‌های خاص تغییر می‌یابند و بازهای "غیرمعمول" را ایجاد می‌کنند.

سؤالات درسی Study Questions

بهترین گزینه را انتخاب کنید.

۳۰-۱. یک پسر بچه ۱ ساله با کم‌خونی مزمن[1] مبتلا به بتا - تالاسمی می‌باشد. بررسی ژنتیکی نشان می‌دهد که یکی از ژن‌های بتا - گلوبین وی دارای جهشی است که منجر به ساخت یک جایگاه پذیرندهٔ اسپلایس جدید، با فاصلهٔ ۱۹ نوکلئوتید از جایگاه پذیرندهٔ طبیعی اولین اینترون (یعنی در ناحیهٔ فرادست جایگاه طبیعی اولیه) شده است. کدام یک از گزینه‌های زیر بهتر می‌تواند مولکول mRNA جدیدی را که این ژنِ جهش یافته ایجاد می‌کند، توصیف کند؟

الف) اگزون ۱ بسیار کوتاه خواهد بود.
ب) اگزون ۱ بسیار بلند خواهد بود.
ج) اگزون ۲ بسیار کوتاه خواهد بود.
د) اگزون ۲ بسیار بلند خواهد بود.
ه) اگزون ۲ وجود نخواهد داشت.

پاسخ صحیح = د. به دنبال این جهش، یک جایگاه اسپلایس جدید در انتهای ′۳ ناحیه فرادست جایگاه اسپلایس قبلی (که در اینترون ۱ قرار داشته است) ایجاد می‌شود. پس ۱۹ نوکلئوتیدی که معمولاً در انتهای ′۳ اینترون خارج شده به صورت کمند یافت می‌شد، هم اکنون می‌تواند به عنوان قسمتی از اگزون شماره ۲ در پشت آن باقی بماند. بنابراین اگزون ۲ می‌تواند این ۱۹ نوکلئوتید اضافی را در انتهای ′۵اش داشته باشد. حضور این نوکلئوتیدهای اضافی در ناحیهٔ کدشوندهٔ مولکول mRNAی جهش یافته از ترجمه پیام این mRNA توسط ریبوزوم و تولید یک بتاگلوبین طبیعی جلوگیری می‌کند. mRNAهایی که از جایگاه پذیرندهٔ اسپلایس طبیعی برای حذف اولین اینترون استفاده می‌کنند، بدون مشکل خواهند بود و ترجمهٔ آن‌ها منجر به تولید پروتئین‌های بتا - گلوبین معمولی خواهد شد.

۳۰-۲. توالی بازهای رشته‌ای از DNA که به عنوان الگویی برای رونویسی از آن استفاده می‌شود به صورت GATCTAC است. توالی بازهای RNAی تولید شده چیست؟ (طبق استاندارد قراردادی، همهٔ توالی‌ها به صورت ′۳→′۵ نوشته شده‌اند).

الف) CTAGATG
ب) GTAGATC
ج) GAUCUAC
د) CUAGAUG
ه) GUAGAUC

پاسخ صحیح = ه. RNA تولید شده دارای توالی‌ای است که مکمل رشتهٔ الگو و مشابه رشتهٔ کد شوندهٔ آن است. به جای تیمین (T) موجود در DNA، در RNA، اوراسیل (U) را خواهیم داشت. بنابراین الگوی DNA، ′۳-GATCTAC-′۵، RNAای به صورت ′۵-CUAGAUG-′۳ تولید خواهد کرد که به صورت صحیح و استاندارد به این شیوه نوشته می‌شود: ′۳-GUAGAUC-′۵

1- Chronic anemia

۳۰-۳. در یک بچهٔ ۴ ساله که به سادگی خسته می‌شود و در راه رفتن دچار مشکل است، تحلیل عضلانی دوشن[1] تشخیص داده شد، که یک بیماری مغلوب وابسته به X می‌باشد. بررسی ژنتیکی نشان می‌دهد که ژن مربوط به پروتئین عضلانی دیستروفین در این بیمار دارای جهشی در ناحیهٔ پروموتر است. از موارد لیست شده کدام یک با احتمال بیشتری می‌تواند نتیجهٔ این جهش باشد؟

الف) مرحلهٔ آغاز رونویسی دیستروفین دارای نقص است.

ب) مرحلهٔ ختم رونویسی دیستروفین دارای نقص است.

ج) مرحلهٔ کلاهک‌گذاری mRNAی دیستروفین دارای نقص است.

د) مرحلهٔ اسپلایسینگ mRNAی دیستروفین دارای نقص است.

هـ) مرحلهٔ دم‌گذاری mRNAی دیستروفین دارای نقص است.

پاسخ صحیح = الف. جهش‌های رخ داده در نواحی پروموتر، عموماً از تشکیل مجموعهٔ رونویسی RNA پلی‌مراز II جلوگیری می‌کنند که منجر به نقص در مرحلهٔ آغاز سنتز mRNA می‌شود. نتیجهٔ نقص در mRNA دیستروفین، نقص در تولید پروتئین دیستروفین خواهد بود. نقص‌های کلاهک‌گذاری، اسپلایسینگ (**مترجم: برداشتن قطعات اینترون و اتصال اگزون‌ها به یکدیگر**) و دم‌گذاری محصول جهش در نواحی پروموتر نمی‌باشند. نتیجهٔ این نوع نقص‌ها می‌تواند mRNAای با ثبات کاهش یافته باشد (نقص‌های کلاهک‌گذاری و دم‌گذاری)؛ یا mRNAای باشد که در آن تعداد بسیار زیاد یا تعداد بسیار کمی از اینترون‌ها حذف شده‌اند (اختلال در اسپلایسینگ).

۳۰-۴. یک جهش در کدام توالی از mRNA یوکاریوتی می‌تواند فرایندی که در آن دم پلی A به انتهای ′۳ اضافه می‌شود را تحت تأثیر قرار دهد؟

الف) CAAT

ب) CCA

ج) GGGGCG

د) AAUAAA

هـ) TATAAA

پاسخ صحیح = د. یک اندونوکلئاز mRNA را در ناحیهٔ فرودست این پیام پلی‌آدنیلاسیون می‌شکند و یک انتهای ′۳ را ایجاد می‌کند که پلی A پلی‌مراز با استفاده از ATP به عنوان سوبسترا و طی یک فرایند بدون نیاز به الگو، دم پلی A را به آن اضافه می‌کند. CAAT، GGGGCGT و TATAAA توالی‌هایی هستند که در پروموتر ***RNA پلی‌مراز II*** یافت می‌شوند. CCA توسط ***نوکلئوتیدیل ترانسفراز*** به انتهای ′۳ از tRNA اضافه می‌گردد.

1- Duchenne muscular dystrophy

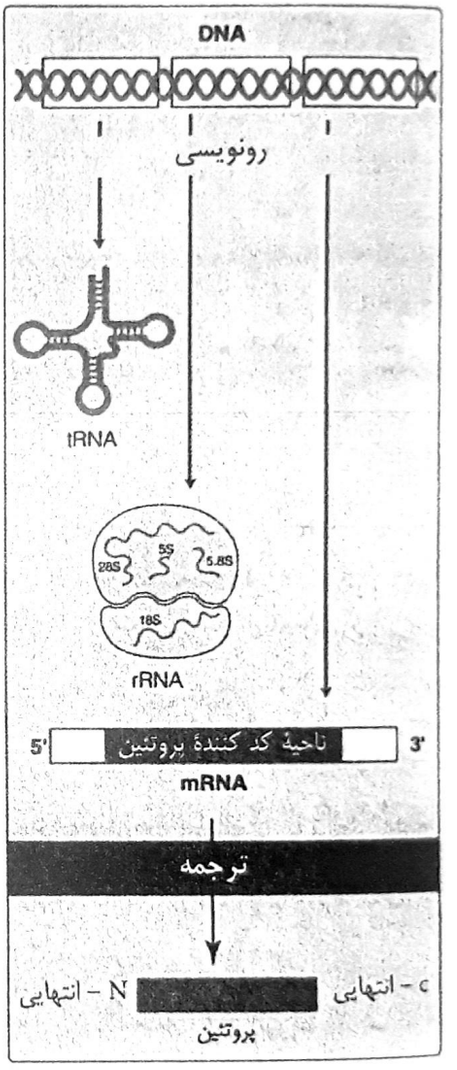
۳۱

سنتز پروتئین
Protein Synthesis

نیوشا وحیدپور

I. OVERVIEW — I. نظر اجمالی

اطلاعات ژنتیکی در کروموزوم‌ها ذخیره شده‌اند و از طریق همانندسازی DNA به سلول‌های دختر منتقل می‌شود. DNA از طریق رونویسی به RNA تبدیل می‌شود، سپس RNA پیام‌بر[1] **(mRNA)** از طریق **ترجمه**[2] به پروتئین **(زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی**[3]**)** تبدیل می‌گردد (شکل ۱-۳۱). مسیر تولید و سنتز پروتئین ترجمه نامیده می‌شود زیرا در این مسیر "زبان" توالی نوکلئوتیدها در mRNA به "زبان" توالی اسیدهای آمینه ترجمه می‌گردد. **(مترجم: زبان نوکلئوتیدی با چهار حرف "A، G، C، T یا U" به زبانی با ۲۰ حرف (۲۰ اسید آمینه) یعنی پروتئین ترجمه می‌شود)** در ترجمه، یک کد ژنتیکی مورد نیاز است تا اطلاعات موجود در توالی نوکلئوتیدها را به منظور تولید توالی خاصی از اسیدهای آمینه بیان کند. هر تغییری در توالی اسیدهای نوکلئیک ممکن است منجر به قرارگیری یک اسید آمینهٔ اشتباه در زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی شود. چنین تغییری می‌تواند سبب بروز بیماری و یا حتی مرگ موجود زنده گردد. پروتئین‌های تازه ساخته شده، دستخوش تغییراتی می‌شوند تا به شکل فعال خود در آیند؛ این پروتئین‌ها باید به درستی تا[4] بخورند. تاخوردگی غلط[5] پروتئین‌ها می‌تواند منجر به تجزیهٔ پروتئین‌های ساخته شده گردد. تغییرات کووالانسی[6] سبب فعال‌شدن یا تغییر فعالیت بسیاری از پروتئین‌ها می‌گردد. نهایتاً با قرارگرفتن نشانه‌هایی در پروتئین‌ها، آن‌ها برای رسیدن به مقصد نهایی‌شان در داخل یا خارج سلول نشانه گذاری شده و به این طریق هدفدار[7] می‌گردند.

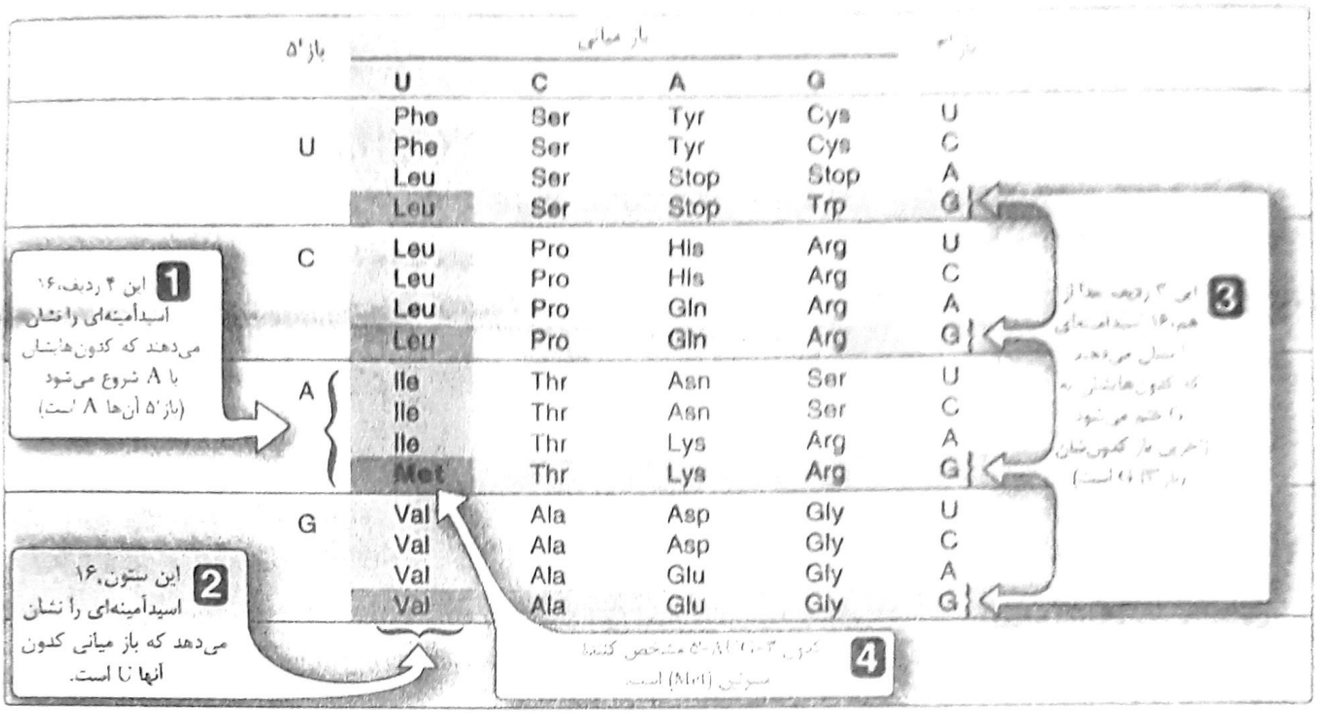


شکل ۱-۳۱
سنتز پروتئین یا ترجمه.

II. THE GENETIC CODE — II. کد ژنتیکی یا رمز توارث

کد ژنتیکی لغت نامه‌ای است که بین توالی بازهای نوکلئوتیدی (۴ باز) و

1- Messenger RNA
2- Translation
3- Polypeptide chain
4- Folding
5- Misfolding
6- Covalently modified
7- Targeted



شکل ۲-۳۱

استفاده از جدول کدهای ژنتیکی برای ترجمهٔ کدون AUG.

توالی اسیدهای آمینه (۲۰ اسید آمینه) ارتباط برقرار می‌کند. هر کلمهٔ کد ژنتیکی از سه باز نوکلئوتیدی ساخته شده است این کلمات ژنتیکی کدون یا رمز نامیده می‌شوند.

A. Codons الف. کدون‌ها یا رمزها

بازهایی که در زبان mRNA وجود دارند عبارتند از: **آدنین** (A)، **گوانین** (G)، **سیتوزین** (C) و **یوراسیل** (U). توالی نوکلئوتیدی این بازها همیشه از انتهای ′۵ به انتهای ′۳ نوشته می‌شود. این چهار باز نوکلئوتیدی، در ساخت کدون‌های سه بازی استفاده می‌شوند. بنابراین همان طور که در شکل ۲-۳۱ نشان داده شده است، ۶۴ ترکیب متفاوت سه تایی از بازها (کد سه تایی) وجود دارد.

۱. **چگونگی ترجمهٔ یک کدون (How to translate a codon):** این جدول (یا لغت‌نامه) می‌تواند برای ترجمهٔ هر کدونی استفاده شود؛ بنابراین می‌تواند تعیین کند هر اسید آمینه‌ای معادل کدام توالی **mRNA** است: برای مثال کدون ′5-AUG-3′ کدکنندهٔ متیونین (ر.ک به شکل ۲-۳۱) می‌باشد [توجه: AUG کدون آغاز (شروع)[1] ترجمه است]. از

1- Initiation (start) codon

۶۴ کدون موجود، ۶۱ کدون مسئول کدکردن ۲۰ اسید آمینه‌ای هستند که در سنتز پروتئین به کار می‌روند.

۲. کدون‌های خاتمه ("توقف" یا "بی‌معنی") [Termination codons ("stop" or "nonsense")]: سه کدون UAG، UGA و UAA هیچ اسید آمینه‌ای را کد نمی‌کنند بلکه کدون‌های خاتمه هستند. زمانی که یکی از این سه کدون در توالی mRNA ظاهر می‌شود، سنتز پروتئین از روی mRNA مذکور متوقف می‌گردد.

ب. ویژگی‌های کد ژنتیکی

B. Characteristics of the genetic code

چگونگی استفاده از کد ژنتیکی به گونه‌ای قابل ملاحظه در بین تمام موجودات زنده یکسان است. تصور می‌شود در حین تکاملِ کد ژنتیکیِ اولین موجودات زنده، هر **جهشی**[1] که معنی این کد را تغییر داده، باعث تغییر در همه یا بیش‌تر پروتئین‌ها شده است؛ چنین تغییری برای موجود زنده کشنده خواهد بود. ویژگی‌های کد ژنتیکی شامل موارد زیر است:

۱. اختصاصی‌بودن (Specificity): کد ژنتیکی اختصاصی است (روشن و واضح است)؛ یعنی برای یک اسید آمینه همیشه یک کدون ثابت وجود دارد.

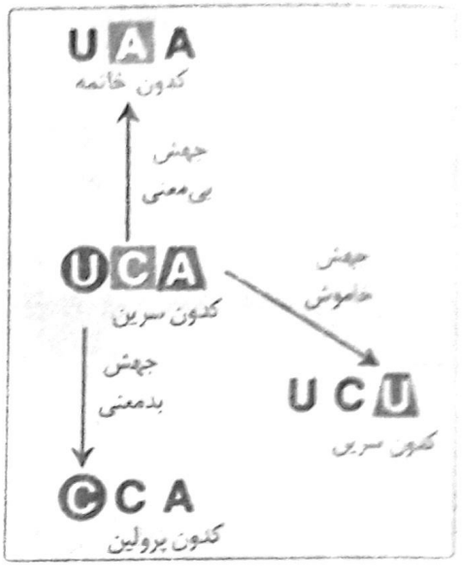
۲. جهانی‌بودن (Universality): کدهای ژنتیکی حقیقتاً جهانی هستند؛ یعنی به جز تغییرات کوچکی که در نحوهٔ ترجمهٔ کدها ایجاد گشته، اختصاصی‌بودن آن‌ها در طی تکامل از رده‌های اولیه حفظ شده است [توجه: استثنایی در میتوکندری: کدون‌هایی در میتوکندری موجودند که بعضی‌شان با آن چه در شکل ۲-۳۱ نشان داده شده متفاوت است، مثلاً AUG در این اندامک Try[2] را کد می‌کند.]

۳. جایگزینی (Degeneracy): کد ژنتیکی قابل جایگزینی و تغییر است (گاهی به نحوی دیگر گفته می‌شود که کدهای ژنتیکی **بیش از حد نیاز**[3] هستند). هر کدون فقط یک اسید آمینهٔ خاص را کد می‌کند ولی برای کدکردن یک اسید آمینهٔ خاص ممکن است بیش از یک کدون سه حرفی وجود داشته باشد. برای مثال آرژنین شش کدون متفاوت دارد (شکل ۲-۳۱). Met[4] و Try تنها اسیدهای آمینه‌ای هستند که فقط یک کدون سه حرفی دارند. (**مترجم: گاهی برای یک اسید آمینه شش**

1- Mutation
2- Tryptophan
3- Redundant
4- Methionine

کد ژنتیکی یا رمز توارث وجود دارد. در بین بازهای سه تایی که کدکنندهٔ یک اسید آمینه هستند، ممکن است بازهای دوم و یا سوم تغییر نماید؛ یعنی کد تغییر کند ولی اسید آمینه تغییر نکند. مطالعات نشان داده است باز اول کد ژنتیکی بسیار پراهمیت بوده و باید ثابت باشد، باز دوم بهتر است ثابت باشد ولی می‌تواند تغییر کند؛ باز سوم متغیر است و لذا آن *باز لرزان*[1] می‌نامند. یعنی باز لرزان باعث شده برای تعدادی از اسیدهای آمینهٔ "شکل ۲-۳۱" بیش از یک کد ژنتیکی وجود داشته باشد).

۴. ناهمپوشان و بدون فاصله (Nonoverlapping and commaless): کد ژنتیکی ناهمپوشان و بدون فاصله است؛ یعنی خوانده شدن کد ژنتیکی از یک نقطه مشخص شروع شده و بازهای متوالی ۳ تا ۳ تا از ′۵ به طرف ′۳ خوانده می‌شوند. برای مثال، 5′-AGCUGGAUACAU-3′ بصورت 5′-AGC/UGG/AUA/CAU-3′ خوانده می‌شود، در حالی که هیچ‌گونه علامت‌گذاری[2] بین کدون‌ها وجود ندارد.



شکل ۳-۳۱
انشکالاتی که ممکن است در اثر تغییر تنها یک باز در ناحیهٔ کدکنندهٔ زنجیرهٔ mRNA ایجاد شود

ج. نتیجهٔ تغییر در توالی نوکلئوتیدها
C. Consequence of altering the nucleotide sequence

تغییر یک باز نوکلئوتیدی در زنجیرهٔ mRNA (یک "جهش" نقطه‌ای[3]) ممکن است منجر به یکی از موارد زیر گردد: (شکل ۳-۳۱).

۱. جهش خاموش (Silent mutation): کدونی که حاوی باز تغییر یافته است، ممکن است همان اسید آمینهٔ قبلی را کد کند. برای مثال اگر سومین باز کدون 5′-UCA-3′ (یعنی -A-) که کدکنندهٔ سرین است به -U- تغییر کند، UCU حاصل می‌گردد که هم چنان سرین را کد می‌کند. چنین جهشی، جهش "خاموش" نامیده می‌شود. (مترجم: در جهش خاموش، کد و رمز تغییر می‌کند ولی اسید آمینه تغییر نکرده و پروتئین بدون تغییر می‌ماند. از آنجا که این جهش اثری ندارد خاموش نامیده می‌شود.)

۲. جهش بدمعنی (Missense mutation): کدون حاوی باز تغییر یافته، ممکن است اسید آمینهٔ دیگری را کد کند. مثلاً اگر -U- که باز اول کدون کدکنندهٔ سرین یعنی UCA است به -C- تبدیل شود، CCA

1- Wobble base
2- Punctuation
3- Point mutation

حاصل می‌گردد. این کدون یک اسید آمینهٔ متفاوت، یعنی پرولین را کد می‌کند. جایگزینی یک اسید آمینهٔ نادرست **جهش "بدمعنی"** نامیده می‌شود. **(مترجم: باز اول که تغییر کند، کد تغییر کرده، اسید آمینه و در نتیجه پروتئین تغییر می‌کند که گاهی پروتئین سنتز شده بسیار ناکارآمد بوده و باعث بیماری می‌گردد).**

۳. **جهش بی‌معنی (Nonsense mutation):** کدون حاوی باز تغییر یافته ممکن است به یک کدون خاتمه تبدیل گردد. مثلاً اگر دومین باز کدون سرین (یعنی -C- در UCA) به -A- تغییر کند، کدون UAA حاصل می‌شود. این کدون جدید سبب پایان یافتن ترجمه در آن نقطه و تولید یک پروتئین با طول کم‌تر (پروتئین ناقص[1]) می‌گردد. به وجود آمدن کدون خاتمه در مکان نامناسب را **جهش "بی‌معنی"** می‌نامند. **(مترجم؛ در اثر جهش بی‌معنی، کد و رمز یک اسید آمینه به یک رمز بی‌معنی، یعنی رمز ختم تبدیل شده و یک پروتئین ناقص، ناکارآمد و بی‌معنی را به وجود می‌آورد).**

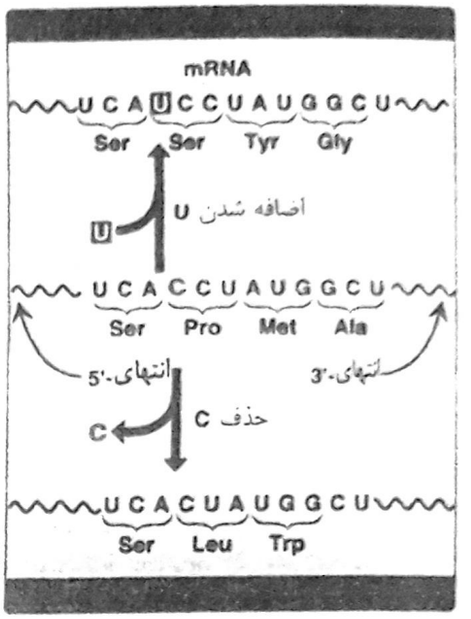
۴. **سایر جهش‌ها (Other mutations):** این جهش‌ها می‌توانند منجر به تغییر در ساختار یا مقدار پروتئین‌هایی شوند که از طریق ترجمه تولید می‌گردند.

■ **افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی (Trinucleotide repeat expansion):** گاهی تعداد یک توالی از سه باز که پشت سرهم تکرار می‌شوند افزایش می‌یابد؛ در نتیجه نسخه‌های بسیار زیادی از یک کدون به‌وجود می‌آید. اگر این اتفاق در بخش کدکنندهٔ یک ژن رخ دهد، پروتئین حاصل نسخه‌های اضافی زیادی از آن اسید آمینه خواهد داشت. برای مثال افزایش تعداد **کدون CAG** منجر به ورود گلوتامین اضافی به پروتئین هانتینگتین[2] و بروز **بیماری هانتینگتون**[3] می‌شود که یک بیماری تحلیل برندهٔ سیستم عصبی[4] است (شکل ۴-۳۱). گلوتامن اضافی پروتئین‌های ناپایداری به وجود می‌آورد که انباشته شده و تجمعات پروتئینی[5] ایجاد می‌کنند. نتیجهٔ افزایش تکرارهای سه نوکلئوتیدی، در بخشی از ژن که ترجمه نمی‌شود، می‌تواند کاهش مقدار پروتئین تولیدی باشد؛ مانند آن چه در **سندرم X شکننده**[6] و **تحلیل (دیستروفی) عضلانی**[7] دیده می‌شود. [توجه: در سندرم X شکننده که متداول‌ترین علت



شکل ۴-۳۱
نقش تکرارهای متوالی سه تایی در mRNA در بروز بیماری هانتینگتون و سایر بیماری‌ها.

1- Truncated
2- Huntingtin
3- Huntington disease
4- Neurodegenerative
5- Protein aggregates
6- Fragile X syndrome
7- Myotonic dystrophy



شکل ۵-۳۱

جهش تغییر قالب که نتیجهٔ حذف یا اضافه شدن یک باز است می‌تواند در قالب خوانده شدن mRNA تغییر ایجاد کند.

ناتوانی ذهنی است، افزایش تکرارهای سه‌نوکلئوتیدی به بیش از حد متیله‌شدن[1] DNA و در نتیجه خاموش‌شدن ژن می‌شود (ر.ک به صفحه ۷۱۸)].

- **جهش در محل پردازش (Splice site mutation): (مترجم: در فرآیند پردازش، اینترون‌ها باید حذف شده و اگزون‌ها در کنار هم قرار گیرند).** جهش در محل پردازش (ر.ک به صفحه ۶۶۶) می‌تواند سبب تغییر در روشی گردد که طی آن اینترون‌ها از مولکول پیش ـ mRNA[2] حذف می‌شوند. در نتیجه پروتئین‌های نادرست[3] تولید می‌گردند [توجه: در بیماری **تحلیل عضلانی**، علت خاموش‌شدن ژن، تغییر در محل پردازش است.]

- **جهش تغییر قالب (Frame-shift mutation):** اگر یک یا دو نوکلئوتید از توالی مربوط به ناحیه کدکننده یک پیام ژنتیکی حذف شود یا به آن اضافه گردد، یک جهش تغییر قالب رخ می‌دهد و قالب خواندن تغییر می‌کند. این جهش می‌تواند پروتئینی تولید کند که توالی اسیدهای آمینه آن کاملاً متفاوت است و یا به دلیل به وجود آمدن یک کدون خاتمه، یک پروتئین ناقص (کوتاه شده) تولید شود (شکل ۵-۳۱). اگر سه نوکلئوتید اضافه گردند، یک اسید آمینهٔ جدید به پپتید اضافه می‌شود؛ یا اگر سه نوکلئوتید حذف گردند، یک اسید آمینه حذف می‌شود. حذف اسید آمینه، قالب خواندن را حفظ می‌کند امّا می‌تواند سبب بروز بیماری‌های جدی گردد. مثلاً **سیستیک فیبروزیس**[4] (CF) یک بیماری ارثی است که عموماً سیستم تنفسی و گوارشی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، متداول‌ترین علت این بیماری حذف سه نوکلئوتید از ناحیهٔ کدکنندهٔ یک ژن است که منجر به حذف شدن فنیل‌آلانین از پانصد و هشتمین جایگاه (AF508) پروتئینی می‌گردد که توسط آن ژن رمزگردانی می‌شود. این جهش در AF508 مانع از تاخوردگی طبیعی **پروتئین غشا گذر تنظیم‌کنندهٔ تبادلات CF**(CFTR)[5] می‌گردد؛ در نتیجه این پروتئین توسط پروتئازوم تجزیه می‌شود (ر.ک به صفحه ۳۹۷). CFTR معمولاً در سلول‌های اپی‌تلیال به عنوان کانال کلری عمل می‌کند. نبود این کانال منجر به تولید ترشحات غلیظ و چسبناک در ریه‌ها و پانکراس و در نتیجه آسیب به ریه‌ها و اختلال در هضم می‌گردد (ر.ک به صفحه ۴۰۰) در بیش از ۷۰٪ از قفقازی‌های[6] مبتلا به CF،

1- Hypermethylation
2- Pre-mRNA
3- Aberrant
4- Cystic fibrosis
5- CF transmembrane conductance regulator
6- Caucasians

علت بیماری جهش در AF508 است.

III. اجزای مورد نیاز برای ترجمه
III. COMPONENTS REQUIRED FOR TRANSLATION

اجزای بسیار زیادی برای سنتز پروتئین مورد نیاز است این اجزاء عبارتند از: تمام اسیدهای آمینه‌ای که در محصول نهایی یافت می‌شوند، **mRNA** که باید ترجمه گردد، یک **RNA ناقل**[1] **(tRNA)** خاص برای هر یک از اسیدهای آمینه، **ریبوزوم** فعال، منابع انرژی و آنزیم‌ها در کنار فاکتورهای پروتئینی که برای مراحل آغاز، طویل‌سازی[2] (ادامه) و خاتمهٔ سنتز زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی مورد نیاز هستند.

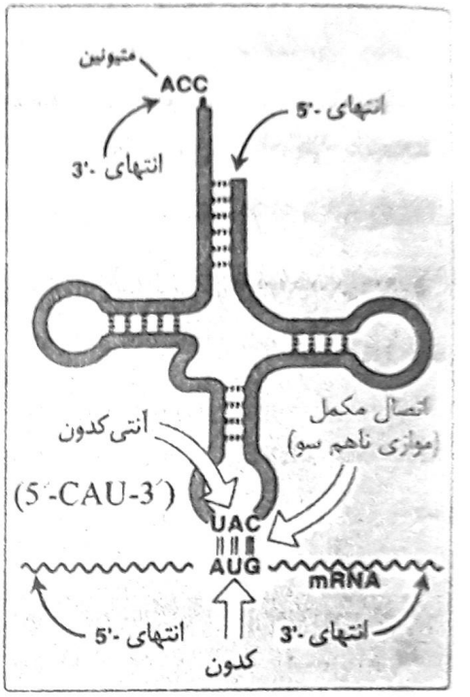
الف. اسیدهای آمینه
A. Amino acids

تمام اسیدهای آمینه‌ای که در نهایت در ساختار پروتئین ساخته شده، دیده می‌شوند باید در زمان **سنتز پروتئین**[3] حضور داشته باشند [توجه: اگر یک اسید آمینه وجود نداشته باشد (مثلاً یک **اسید آمینهٔ ضروری**[4] (ر.ک به صفحه ۴۲۰) در رژیم غذایی وجود نداشته باشد) ترجمه در کدونی که مشخص‌کنندهٔ آن اسید آمینه است متوقف می‌گردد. این امر نشان‌دهندهٔ اهمیت وجود مقادیر کافی از همهٔ اسیدهای آمینه ضروری در رژیم غذایی است تا بدین طریق از ادامهٔ سنتز پروتئین اطمینان حاصل شود.]

ب. RNA ناقل
B. Transfer RNA

برای هر اسید آمینه حداقل یک tRNA اختصاصی نیاز است. در انسان حداقل ۵۰ نوع tRNA وجود دارد، در حالی که باکتری‌ها دارای ۴۰-۳۰ نوع tRNA هستند. از آن جایی که فقط ۲۰ اسید آمینه وجود دارد که عموماً توسط tRNA حمل می‌شوند، بعضی از اسیدهای آمینه بیش از یک مولکول tRNA اختصاصی دارند. این امر خصوصاً در مورد اسیدهای آمینه‌ای صادق است که توسط چندین کدون کد می‌گردند.

۱. جایگاه اتصال اسید آمینه (Amino acid attachment site)
هر مولکول tRNA در انتهای ′۳ خود **جایگاهی**[5] برای اتصال به اسید آمینهٔ اختصاصی خود دارد (شکل ۶-۳۱). این ناحیه از tRNA دارای توالی ′5-CCA-′3 است و پیوند استری بین اسید آمینه و tRNA بین آدنوزین این توالی (گروه هیدروکسیل (-OH) موجود بر کربن ′۳ از قند ریبوز



شکل ۶-۳۱
اتصال مکمل و موازی مختلف‌الجهت آنتی‌کدون متیونیل - tRNA (CAU) به کدون متیونین (AUG) (کدون آغازگر ترجمه) در mRNA.

1- Transfer RNA
2- Elongation
3- Protein synthesis
4- Essential amino acid
5- Site

آدنوزین) و گروه کربوکسیل اسید آمینه (OH- عامل کربوکسیل (COOH-)) برقرار می‌شود. [توجه: زمانی که یک tRNA با پیوند کووالانسی به یک اسید آمینه متصل می‌گردد، گفته می‌شود که آن tRNA شارژ شده است و زمانی که به اسید آمینه اتصال ندارد گفته می‌شود که شارژ نیست. اسید آمینه‌ای که به مولکول tRNA اتصال یافته است، اسید آمینهٔ فعال نامیده می‌شود]. **(مترجم: عامل کربوکسیل (COOH-) اسید آمینه با هیدروکسیل (OH-) انتهای '۳ مولکول ریبوز آدنوزین (A-) در توالی '5-CCA-3' در انتهای tRNA پیوند استری ایجاد می‌نماید؛ در نتیجه آمینوآسیل ـ tRNA (aa-tRNA) یا tRNA شارژ شده حاصل شده و آمادهٔ انتقال اسید آمینهٔ خاص (aa) برای بیوسنتز پروتئین می‌شود).**

۲. **آنتی‌کدون (Anticodon):** هر مولکول tRNA هم چنین یک توالی از سه باز نوکلئوتیدی (آنتی‌کدون) دارد که با یک کدون خاص (سه باز نوکلئوتیدی) بر روی mRNA جفت می‌گردد (شکل ۶-۳۱) این کدون تعیین‌کنندهٔ اسید آمینه‌ای است که باید توسط tRNA وارد زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی در حال ساخت شود.

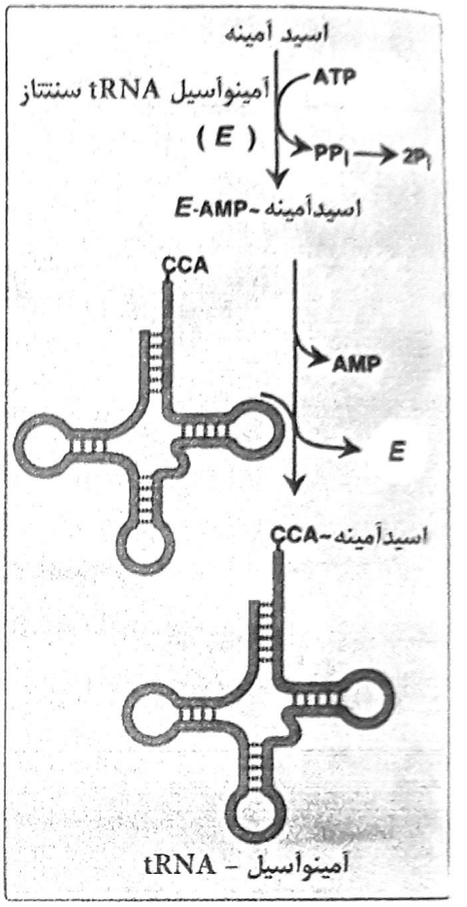
ج. آمینوآسیل - tRNA سنتتازها

C. Aminoacyl-tRNA synthetases

این خانواده از **آنزیم‌ها** برای اتصال اسیدهای آمینه به tRNA مربوطه ضروری هستند[1]. هر کدام از اعضای این خانواده یک اسید آمینهٔ خاص و تمام tRNAهای مربوط به آن اسید آمینه (tRNAهای پذیرندهٔ اسید آمینه مشابه[2]) را شناسایی[3] می‌کند. (مترجم: همان طور که **قبلاً مطرح شد تعدادی از اسیدهای آمینه دارای بیش از یک کد ژنتیکی و رمز هستند - مثل آرژنین که شش رمز توارث دارد - رمزهای توارث مختلف باعث** می‌شود این اسیدهای آمینه دارای tRNAهای متفاوتی باشند؛ **بنابراین** چندین tRNA متفاوت یک اسید آمینهٔ خاص، مثل Arg **را شناسایی** کرده و انتقال می‌دهند؛ این tRNAها را پذیرندهٔ **اسید آمینه مشابه نام‌گذاری کرده‌اند).** *آمینوآسیل - tRNA سنتتازها* یک واکنش دو مرحله‌ای را کاتالیز می‌کنند که طی آن بین گروه کربوکسیل (COOH-) یک اسید آمینه و هیدروکسیل (OH) انتهای '۳ tRNA مخصوص، پیوند کووالانسی ایجاد می‌گردد. واکنش کلی به آدنوزین تری‌فسفات (ATP) احتیاج دارد که در حین واکنش به آدنوزین مونوفسفات (AMP) و پیروفسفات معدنی (PPi) شکسته می‌شود (شکل ۷-۳۱). *سنتتازها*

1- Enzymes required for attachment of amino acid to tRNA
2- Isoaccepting amino acid
3- Recognition of tRNA

در **شناسایی** اسیدهای آمینه و **tRNA** مخصوص به آن‌ها بسیار اختصاصی عمل می‌کنند؛ همین امر سبب شده است ترجمهٔ پیام ژنتیکی صحت[1] بالایی داشته باشد. *سنتتازها*، هم چنین فعالیت "غلط گیری"[2] یا "تصحیح"[3] دارند و می‌توانند اسیدهای آمینه را از آنزیم یا مولکول tRNA جدا کنند.



شکل ۷-۳۱. اتصال یک اسید آمینهٔ خاص به tRNA مربوط به آن توسط *آمینواسیل - tRNA سنتتاز (E)*.

د. RNA پیام‌بر (mRNA) D. Messenger RNA

باید mRNA ویژه‌ای به عنوان الگوی سنتز زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی مورد نظر وجود داشته باشد. [توجه: برهمکنش بین پروتئین‌هایی که به کلاهک ′۵[4] (پروتئین‌های eIF-4) و دم ′۳[5] (پروتئین‌های متصل شونده به پلی - A[6]) متصل می‌شوند، زمینهٔ حلقوی شدن mRNA را فراهم می‌کنند و احتمالاً مانع استفاده از mRNAهایی می‌شود که ناقص پردازش شده‌اند.]

ه. ریبوزوم‌های با عملکرد مناسب

E. Functionally competent ribosomes

ریبوزوم‌ها مجموعه‌های بزرگی از پروتئین و RNA ریبوزومی (rRNA، شکل ۸-۳۱) هستند که از دو زیر واحد - "یک زیر واحد بزرگ و یک زیر واحد کوچک" - تشکیل شده‌اند. اندازه نسبی این زیر واحدها توسط **ضرایب ته‌نشینی**[7] یا واحدهای S (سودبرگ[8]) تعیین می‌شود. [توجه: به دلیل این که واحدهای S هم به شکل و هم به جرم مولکولی بستگی دارند، مقادیر عددی آن‌ها از جمع مقادیر تک‌تک‌شان به دست نمی‌آید. مثلاً در پروکاریوت‌ها زیرواحدهای ریبوزومی ۵۰S و ۳۰S با یکدیگر زیر واحد ۷۰S را تشکیل می‌دهند، زیرواحدهای ۶۰S و ۴۰S یوکاریوتی نیز روی هم ریبوزوم ۸۰S را می‌سازند]. ساختار و عملکرد **ریبوزوم‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی** مشابه یکدیگر است؛ یعنی هر دو مجموعه‌ای ماکرومولکولی هستند که در آن‌ها پروتئین سنتز می‌شود.

زیرواحد کوچک ریبوزوم به mRNA متصل می‌گردد و جفت‌شدن صحیح بازها را بین کدون mRNA و آنتی‌کدون tRNA تضمین می‌کند و از این طریق مسئول افزایش دقت[9] ترجمه است زیر واحد بزرگ ریبوزومی تشکیل پیوند پپتیدی را کاتالیز می‌کند که اتصال دهندهٔ اسیدهای آمینه در یک پروتئین است.

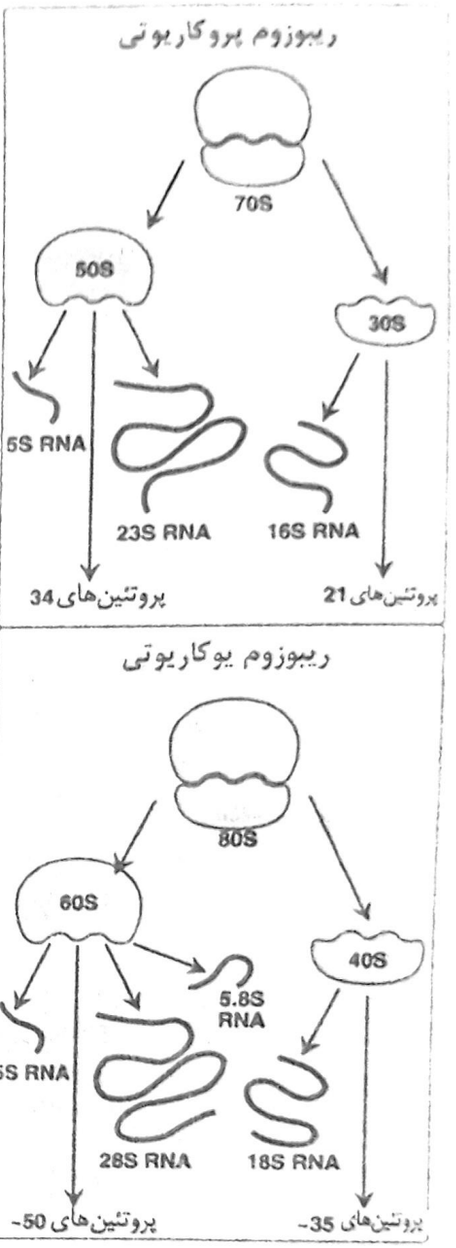
1- Fidelity
2- Proofreading
3- Editing
4- 5′-Cap
5- 3′-tail
6- Poly-A
7- Sedimentation coefficients
8- S (Svedberg) values
9- Accuracy

۱. RNA ریبوزومی (Ribosomal RNA): همان طور که در صفحه ۴۴۸ بحث شد، **ریبوزوم پروکاریوتی** از سه نوع rRNA با اندازهٔ متفاوت تشکیل شده است؛ در حالی که **ریبوزوم یوکاریوتی** چهار مولکول rRNA با اندازه‌های متفاوت دارد (رک شکل ۸-۳۱) همهٔ rRNAها از یک پیش‌ساز مشترک ساخته شده‌اند که مولکول پیش - rRNA[1] نامیده می‌شود. به دنبال فعالیت ریبونوکلئازها و اصلاح بعضی از بازهای این مولکول، rRNAهای متفاوت به وجود می‌آیند.

۲. پروتئین‌های ریبوزومی (Ribosomal proteins): پروتئین‌های ریبوزومی موجود در یوکاریوت‌ها به طور قابل توجهی از پروکاریوت‌ها بیشتر است. این پروتئین‌ها نقش‌های متعددی در ساختار و عملکرد ریبوزوم و هم چنین در برهم کنش ریبوزوم و سایر اجزای سیستم ترجمه دارند.

۳. جایگاه A، P و E در ریبوزوم (A, P and E site on the ribosome): ریبوزوم سه جایگاه اتصال برای مولکول‌های tRNA دارد - جایگاه A، P و E - هر جایگاه بر روی هر دو زیر واحد گسترش یافته است. این جایگاه‌ها در کنار هم، سه کدون را می‌پوشانند. جایگاه A به آمینوآسیل - tRNA (aa-tRNA) مربوط به کدونی که این جایگاه را اشغال کرده است، متصل می‌گردد. این کدون اسید آمینه بعدی راکه باید به زنجیرهٔ در حال ساخت اضافه گردد تعیین می‌کند. در جایگاه P پپتیدیل - tRNA قرار می‌گیرد. این tRNA زنجیرهٔ پپتیدی راکه به تازگی ساخته شده است حمل می‌کند. جایگاه E توسط یک tRNA خالی که در حال ترک کردن ریبوزوم است اشغال می‌گردد (برای مشاهدهٔ نقش جایگاه‌های A، P و E در ترجمه به صورت مصور به شکل ۱۳-۳۱ رجوع شود). (مترجم: جایگاه A را **جایگاه اسید آمینه** نامیده‌اند؛ یعنی aa-tRNA بر روی آن قرار می‌گیرد. **جایگاه P را جایگاه پپتید** گویند؛ یعنی جایگاهی که در آن **اسیدهای آمینه** به وسیلهٔ پیوند پپتیدی به یکدیگر متصل شده و **زنجیرهٔ پپتیدی ساخته** می‌شود. جایگاه E، جایگاه خروج است که در آن tRNA **بدون اسید** آمینه بوده و باید از ریبوزوم خارج شود.)

۴. جایگاه ریبوزوم‌ها در سلول (Cellular location of ribosomes): در سلول‌های یوکاریوتی گروهی از **ریبوزوم‌ها** به صورت "آزاد" در سیتوزل حضور دارند گروهی نیز در ارتباط نزدیک با



شکل ۸-۳۱
اجزای سازندهٔ ریبوزوم (تعداد پروتئین‌های زیرواحدهای ریبوزومی تا حدی از گونه‌ای به گونه‌ای دیگر تغییر می‌کند).

1- Pre-rRNA

شبکهٔ اندوپلاسمی[1] هستند (که شبکهٔ اندوپلاسمی "خشن" (RER)[2] نامیده می‌شود) **ریبوزوم**‌هایی که با RER ارتباط دارند، پروتئین‌هایی را سنتز می‌کنند که قرار است با غشای سلول، غشای شبکهٔ اندوپلاسمی یا غشای گلژی ترکیب شوند و یا به لیزوزوم وارد گردند. این ریبوزوم‌ها هم چنین مسئول سنتز پروتئین‌هایی هستند که به خارج از سلول منتقل می‌شوند. (جهت مشاهدهٔ خلاصه‌ای از فرآیند اول ر.ک به صفحه ۲۷۸). **ریبوزوم**‌های سیتوزولی (ریبوزوم‌های آزاد) پروتئین‌هایی را که در خود سلول مورد نیازند و یا قرار است به هسته، میتوکندری‌ها و پراکسی‌زوم‌ها وارد گردند، سنتز می‌کنند. [توجه: میتوکندری‌ها، **ریبوزوم‌ها** و DNA حلقوی خاص خود را دارند، با این وجود اغلب پروتئین‌های میتوکندریایی توسط DNA هسته کد شده، درون سیتوزل سنتز می‌شوند و پس از ترجمه برای ورود به میتوکندری نشانه‌گذاری (هدف‌دار) می‌گردند.]

و. فاکتورهای پروتئینی F. Protein Factors

فاکتورهای آغاز (IFs)[3]، فاکتورهای طویل‌سازی (EFs)[4] و فاکتورهای خاتمه (RFs)[5] برای سنتز پپتید، مورد نیاز هستند بعضی از این **فاکتورهای پروتئینی** نقش کاتالیتیکی دارند در حالی که سایر فاکتورها تثبیت‌کنندهٔ دستگاه سنتزی هستند. [توجه: بعضی از این فاکتورها G - پروتئین هستند، در نتیجه حین اتصال به GTP فعالند و در هنگام اتصال به GDP غیرفعال خواهند بود].

ز. ATP و GTP به عنوان منابع انرژی مورد نیازند

G. ATP and GTP are required as sources of energy

برای اضافه‌شدن یک اسید آمینه به زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی در حال ساخت، شکست چهار پیوند پرانرژی احتیاج است: دو پیوند پرانرژی از ATP در واکنش *آمینوآسیل - tRNA سنتتازها* تأمین می‌شود - یکی در حین برداشتن PPi و دیگری متعاقب آن، طی هیدرولیز PPi به فسفات معدنی توسط آنزیم *پیروفسفاتاز* (مترجم: **در اولین مرحلهٔ بیوسنتز که مرحلهٔ فعال‌سازی نام‌گذاری شده یک مولکول ATP به AMP و PPi تجزیه شده و انرژی آن برای فعال‌سازی مصرف می‌شود. وقتی ATP به AMP تبدیل می‌شود به اندازهٔ شکست دو مولکول ATP انرژی مصرف می‌گردد. به طور معمول در ابتدا ATP به ADP و سپس ADP به AMP تبدیل می‌شود، در صورتی که در این واکنش ATP مستقیم به AMP و PPi تجزیه گشته و لذا برابر دو ATP انرژی مصرف شده است).** و دو

1- Endoplasmic reticulum
2- Rough endoplasmic reticulum
3- Initiation factors
4- Elongation factors
5- Termination or release factors

پیوند پپتیدی دیگر را GTP فراهم می‌کند. یک پیوند در حین انتقال آمینواسیل - tRNA به جایگاه A شکسته می‌شود و دیگری در مرحلهٔ جابه‌جایی[1] (رک به شکل ۱۳-۲۱ صفحه ۶۸۸) [توجه: اعمال ترجمه در یوکاریوت‌ها به مولکول‌های اضافی ATP و GTP نیاز دارد؛ هم چنین برای خاتمه ترجمه هم در یوکاریوت‌ها و هم در پروکاریوت‌ها، یک مولکول GTP اضافی مورد نیاز است].

IV. شناسایی کدون توسط tRNA

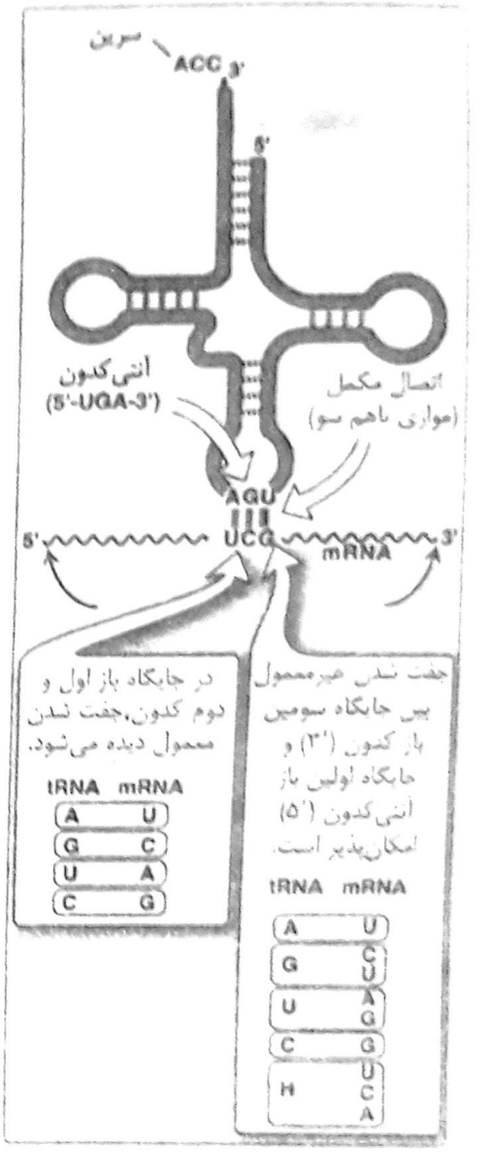
IV. CODON RECOGITION BY tRNA

جفت‌شدن صحیح کدون mRNA با آنتی‌کدون tRNA برای ترجمه[2] دقیق ضروری است. (رک شکل ۹-۳۱) بعضی از tRNAها بیش از یک کدون را برای یک اسید آمینه خاص شناسایی می‌کنند.

الف. اتصال موازی مختلف الجهت بین کدون و آنتی‌کدون

A. Antiparallel binding between codon and anticodon

اتصال آنتی‌کدون tRNA به کدون mRNA از قوانین اتصال مکمل و موازی مختلف الجهت پیروی می‌کند. طبق این قوانین کدون mRNA در جهت ′۳ → ′۵ توسط آنتی‌کدونی که قرار است با آن جفت گردد "خوانده می‌شود". در حالی که آنتی‌کدون در جهت "معکوس"[4] (′۵ → ′۳) قرار دارد. در این حالت بازهای مکمل به یکدیگر متصل می‌شوند (شکل ۹-۳۱). [توجه: همیشه فرض بر این است که توالی نوکلئوتیدها در جهت ′۵ به ′۳ نوشته شده است مگر آن که خلاف این موضوع ذکر گردد].



شکل ۹-۳۱

لرزش: جفت‌شدن غیرمعمول نوکلئوتید ′۵ آنتی‌کدون (اولین نوکلئوتید آنتی‌کدون) با نوکلئوتید ′۳ کدون (آخرین نوکلئوتید کدون). H = هیپوکزانتین[1] محصول دزآمیناسیون آدنین.

ب. نظریهٔ باز لرزان

B. Wobble hypothesis

نظریهٔ باز لرزان سازوکاری را شرح می‌دهد که امکان شناسایی چندین کدون یک اسید آمینهٔ خاص را برای tRNAها فراهم می‌کند: طبق این نظریه، بازی که در انتهای ′۵ آنتی‌کدون tRNA قرار گرفته است (اولین باز آنتی‌کدون) به اندازه دو باز دیگر، از نظر فضایی تعریف شده نیست. **(مترجم: به اندازه آن‌ها مورد شناسایی قرار نمی‌گیرد؛ در نتیجه می‌تواند تغییر کند و باز دیگری جایگزین آن شود)** جایگزینی این باز امکان جفت‌شدن غیرمعمول[5] آن را با باز ′۳ کدون موجود بر mRNA (آخرین باز کدون) فراهم می‌کند؛ (چنین جفت‌شدنی دقت کم‌تری دارد). این حرکت

1- Hypoxanthine
2- Translocation step
3- Translation
4- Flipped orientation
5- Nontraditional base-pairing

"لرزش" نامیده می‌شود و به tRNA اجازه می‌دهد بیش از یک کدون (که بر روی mRNA است) را شناسایی کند. مثال‌هایی از این گونه جفت‌شدن‌های قابل تغییر و جایگزینی در شکل ۹-۳۱ نشان داده شده است. لرزش سبب شده برای خواندن ۶۱ کدون کدکنندهٔ اسیدهای آمینه نیازی به وجود ۶۱ نوع tRNA نباشد. **(مترجم: باز اول آنتی‌کدون را که با باز سوم کدون جفت می‌شود باز لرزان نامیده‌اند. این باز قابلیت تغییر دارد. اگرچه با تغییر کردن این باز، آنتی‌کدون tRNA تغییر می‌کند ولی هم‌چنان می‌تواند همان اسید آمینهٔ خاص را انتقال دهد. در حقیقت باز اول آنتی‌کدون و باز سوم کدون اهمیت کمتری نسبت به دو باز دیگر دارند؛ چون حتی اگر باز سوم کدون نیز تغییر کند، آنتی کدون باز هم به آن متصل می‌شود و اسید آمینه تغییر نمی‌کند).**

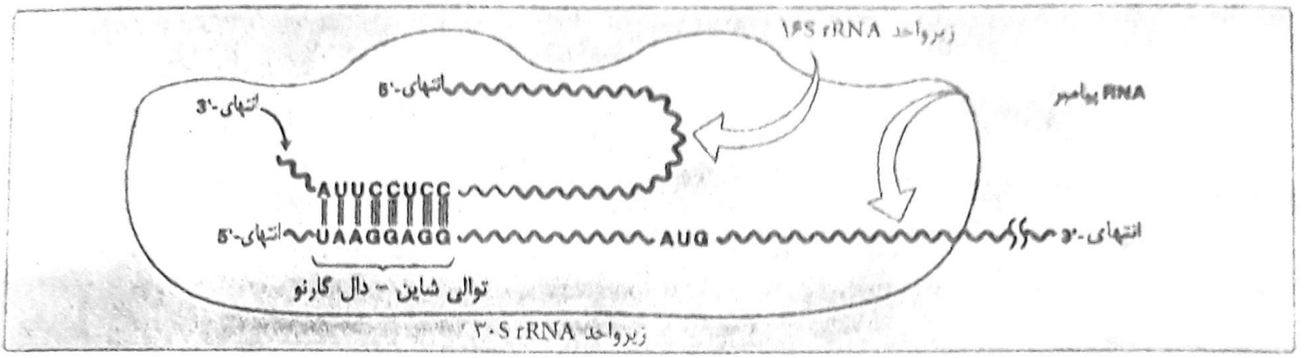
۷. مراحل سنتز پروتئین

V. STEPS IN PROTEIN SYNTHESIS

در روند سنتز پروتئین، الفبای سه حرفی توالی نوکلئوتیدها بر روی mRNA به الفبای ۲۰ حرفی اسیدهای آمینه که سازندهٔ پروتئین هستند تبدیل می‌گردد. mRNA از انتهای ′۵ به انتهای ′۳ خود ترجمه می‌شود و منجر به سنتز پروتئین از انتهای آمینی (N – انتهایی) به انتهای کربوکسیلی (C – انتهایی) می‌گردد. mRNAهای پروکاریوتی اغلب چندین ناحیه کدکننده دارند، به چنین mRNAیی **پلی‌سیسترونی**[1] (ر.ک به صفحه ۶۴۹) گفته می‌شود. هر ناحیه کدکننده، کدون آغاز و خاتمه خود را دارد و یک پلی‌پپتید مجزا تولید می‌کند. برخلاف پروکاریوت‌ها، mRNA یوکاریوتی فقط یک ناحیهٔ کدکننده دارد، به این mRNA **مونوسیسترونی**[2] گفته می‌شود. فرآیند ترجمه به سه مرحلهٔ مجزا تقسیم می‌گردد: آغاز، طویل‌سازی، خاتمه. سنتز پروتئین در یوکاریوت‌ها در بیشتر جهات شبیه سنتز پروتئین در پروکاریوت‌ها است. تفاوت سنتز پروتئین بین این دو نوع سلول در متن کتاب آورده شده است.

یک تفاوت مهم پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها در بیوسنتز پروتئین‌ها این است که در پروکاریوت‌ها ترجمه و رونویسی هم زمان و با هم انجام می‌شود؛ یعنی قبل از تمام‌شدن رونویسی ترجمه آغاز می‌گردد. این رونویسی و ترجمهٔ هم‌زمان نتیجهٔ نبود غشای هسته در پروکاریوت‌ها است.

1- Polycistronic
2- Monocistronic



شکل ۱۰-۳۱

اتصال توالی شاین دالگارنو (SD) در mRNA پروکاریوتی به توالی مکملش در RNA ریبوزومی ۱۶S.

A. Initiation الف. آغاز و شروع بیوسنتز پروتئین

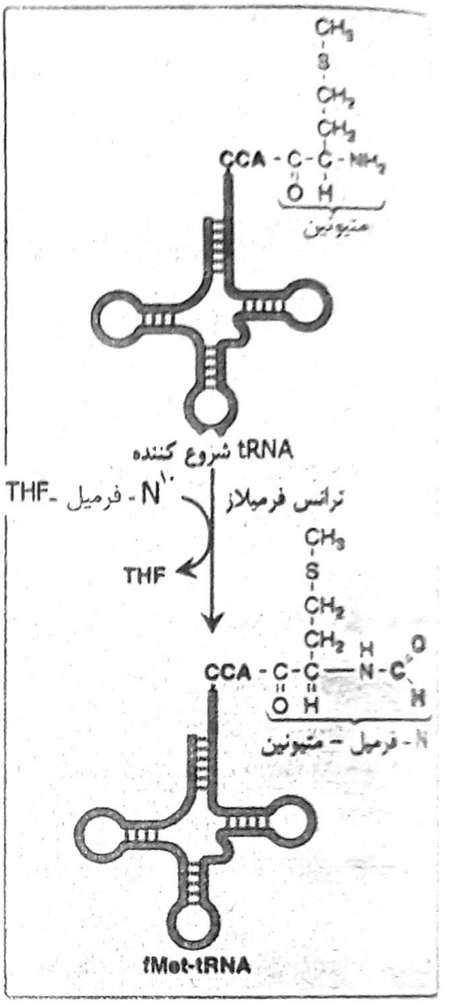
قبل از ایجاد پیوند پپتیدی، در این مرحله از سنتز پروتئین، اجزای سیستم ترجمه در یک مکان جمع و به یکدیگر متصل می‌شوند. این اجزاء عبارتند از: دو زیر واحد ریبوزومی، mRNA که قرار است ترجمه گردد، آمینوآسیل - tRNA که اولین کدون mRNA نوع آن را مشخص می‌کند، GTP که فراهم‌کنندهٔ انرژی لازم برای فرآیند است و فاکتورهای آغاز (IFs) که اجتماع و ساخت مجموعهٔ آغاز[1] را تسهیل می‌کنند (رک شکل ۱۳-۳۱). [توجه: در پروکاریوت‌ها سه فاکتور آغاز شناخته شده است (IF-1, IF-2, IF-3) در حالی که در یوکاریوت‌ها بیش از ۱۰ فاکتور آغاز شناسایی شده است. (این فاکتورها به صورت eIF[2] نشان داده می‌شوند تا مشخص گردد منبع یوکاریوتی دارند) یوکاریوت‌ها در مرحلهٔ آغاز (شروع) به ATP نیز احتیاج دارند]. ریبوزوم توسط دو مکانیسم می‌تواند توالی نوکلئوتیدی آغازگر ترجمه (AUG) را شناسایی کند:

۱. توالی شاین - دالگارنو (Shine-Dalgarno sequence): بر روی mRNA در E.coli ۶ تا ۱۰ نوکلئوتید فرادست[3] کدون آغاز (AUG)، نزدیک به انتهای ′۵، mRNA یک توالی غنی از پورین به نام توالی شاین - دالگارنو (SD) وجود دارد. RNA ریبوزومی ۱۶S که بخشی از زیر واحد ۳۰S ریبوزومی است، در انتهای ′۳ خود دارای یک توالی نوکلئوتیدی می‌باشد که مکمل همه یا بخشی از توالی SD است. بنابراین انتهای ′۵ mRNA و انتهای ′۳ RNA ریبوزومی ۱۶S بازهای مکمل دارند و از این طریق اتصال زیر واحد کوچک ریبوزوم (۳۰S) به mRNA در نزدیکی کدون آغاز (AUG) تسهیل می‌گردد (شکل

1- Initiation complex
2- Eukaryotic initiation factors
3- Upstream

mRNA (۳۱-۱۰) یوکاریوتی فاقد توالی SD است. در یوکاریوت‌ها زیر واحد ۴۰S ریبوزوم (با کمک اعضای خانوادهٔ پروتئینی eIF-4) به مجاور کلاهک انتهای ۵′ mRNA متصل شده و بر روی mRNA به سمت پایین توالی حرکت می‌کند تا با کدون آغاز AUG برخورد کند. این فرآیند که "بررسی"[1] mRNA نامیده می‌شود، به ATP احتیاج دارد.

۲. کدون آغاز (Initiation codon) کدون آغاز AUG توسط **tRNA آغازگر**[2] ویژه‌ای شناخته می‌شود. در پروکاریوت‌ها فاکتور IF-2-GTP و در یوکاریوت‌ها فاکتور eIF-2-GTP (در کنار سایر eIFها) شناسایی کدون آغاز را تسهیل می‌کنند. tRNA آغازگر شارژ شده (aa-tRNA) وارد جایگاه P در زیر واحد کوچک ریبوزوم می‌گردد. [توجه: tRNA آغازگر تنها tRNAیی است که توسط eIF-2 شناخته می‌شود؛ هم چنین تنها tRNAیی است که مستقیماً به جایگاه P وارد می‌گردد.] در باکتری‌ها و میتوکندری‌ها، tRNA آغازگر یک N - فرمیل متیونین (fmet-tRNA) را حمل می‌کند (شکل ۱۱-۳۱). بعد از اتصال متیونین به tRNA آغازگر، گروه فرمیل توسط آنزیم **ترانس‌فرمیلاز**[3] به آن اضافه می‌گردد؛ این آنزیم از N^{10} - **فرمیل تتراهیدروفولات**[4] (ر.ک به صفحه ۴۳۱) به عنوان دهندهٔ کربن (فرمیل - CHO -) استفاده می‌کند. در یوکاریوت‌ها متیونینی که توسط tRNA آغازگر حمل می‌شود، فرمیله نیست. [توجه: هم در سلول‌های پروکاریوتی و هم در سلول‌های یوکاریوتی، متیونینی که سازندهٔ N - انتهایی است **(مترجم: همان متیونینی که توسط tRNA آغازگر آورده شده است.)** قبل از پایان فرآیند ترجمه جدا می‌گردد]. سپس زیر واحد بزرگ ریبوزوم به مجموعه اضافه شده و به این ترتیب یک ریبوزوم فعال حاصل می‌شود که در جایگاه P آن یک tRNA شارژ شده (fmet-tRNA) قرار دارد و جایگاه A آن خالی است. GTPای که روی (e)IF-2 قرار گرفته است هیدرولیز شده و به GDP تبدیل می‌گردد. فاکتوری به نام فاکتور تعویض کنندهٔ[5] نوکلئوتید گوانین[5]، فعال‌شدن دوبارهٔ (e)IF-2-GDP را تسهیل می‌کند.

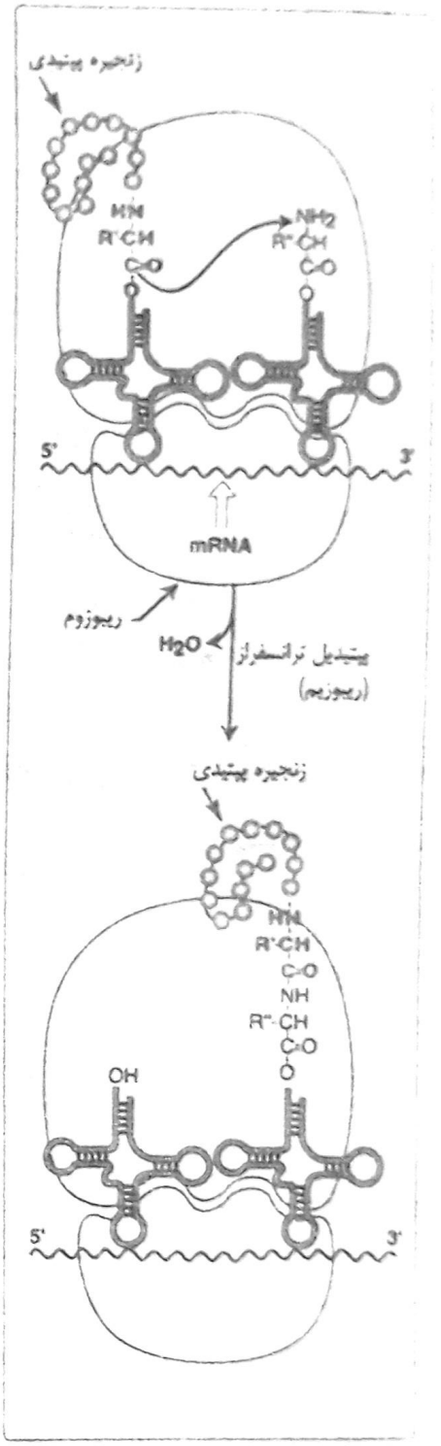


شکل ۱۱-۳۱
تولید شروع‌کنندهٔ N- فرمیل متیونیل - tRNA (fmet-tRNA).

ب. طویل‌سازی زنجیرهٔ پروتئینی B. Elongation

در طویل‌سازی زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی، اسیدهای آمینه به انتهای کربوکسیل (COOH_) زنجیرهٔ در حال ساخت اضافه می‌شوند. در این مرحله ریبوزوم از انتهای ۵′ به سمت انتهای ۳′ mRNA در حال ترجمه حرکت می‌کند. در E.coli فاکتورهای طویل‌سازی EF-Tu-GTP و EF-Ts **(مترجم: فاکتور**

1- Scanning
2- Initiator tRNA
3- Transformylase
4- N^{10}-Formyl tetrahydrofolate
5- Guanine nucleotide exchange factor



شکل ۱۲-۳۱
تشکیل پیوند پپتیدی. [توجه: tRNA حامل‌کنندهٔ زنجیرهٔ پپتیدی در جایگاه P ریبوزوم قرار دارد و tRNAیی که اسید آمینهٔ بعدی را می‌آورد به جایگاه A وارد می‌شود.]

طویل‌سازی وابسته و حساس به حرارت (T) به ورود آمینوآسیل - tRNAیی که کدون مربوط به آن در جایگاه A قرار دارد کمک می‌کنند. این فرآیند (ورود آمینوآسیل - tRNA) به هیدرولیزشدن GTP احتیاج دارد. [توجه: در یوکاریوت‌ها فاکتورهای طویل‌سازی EF-1α-GTP و EF-1$\beta\gamma$ فعالیت می‌کنند. هم EF-Ts و هم EF-1$\beta\gamma$ فاکتورهای تعویض‌کنندهٔ نوکلئوتید هستند] *پپتیدیل ترانسفرازها* تشکیل پیوند پپتیدی را کاتالیز می‌کنند. RNA ریبوزومی ۲۳S در زیر واحد بزرگ ریبوزوم (۵۰S) به صورت ذاتی این فعالیت پپتیدیل ترانسفرازی را انجام می‌دهد (شکل ۱۲-۳۱). [توجه: از آن جایی که این rRNA، واکنش مورد نظر را کاتالیز می‌کند، **ریبوزیم**[1] نامیده می‌شود]. **(مترجم: در قسمتی از ساختمان ریبوزوم ساخت پیوند پپتیدی صورت می‌گیرد)** بعد از تشکیل پیوند پپتیدی آن چه در جایگاه P به tRNA متصل بود به اسید آمینه‌ای اتصال می‌یابد که روی tRNA موجود در جایگاه A قرار دارد. در این زمان ریبوزوم سه نوکلئوتید به سمت انتهای ′۳ mRNA پیش روی می‌کند. این فرآیند **جابه‌جایی**[2] نامیده می‌شود. جابه‌جایی در پروکاریوت‌ها به حضور فاکتور EF-G-GTP **(مترجم: فاکتور طویل‌سازی وابسته به GTP)** احتیاج دارد (در سلول‌های یوکاریوتی فاکتور EF-2-GTP مورد نیاز است). در مرحلهٔ جابه‌جایی، tRNA موجود در جایگاه P که از حالت شارژ خارج شده است (قبل از آزادشدن و خروج از ریبوزوم) به جایگاه E انتقال می‌یابد. پپتیدیل - tRNA موجود در جایگاه A نیز به جایگاه P وارد می‌شود. مرحلهٔ طویل‌سازی تا زمانی ادامه می‌یابد که ریبوزوم به یک کدون خاتمه برخورد کند. **(مترجم: وقتی ریبوزوم و mRNA با یکدیگر ادغام می‌شوند، بر روی ریبوزوم دو جایگاه که هر کدام به اندازهٔ سه نوکلئوتید (یک رمز توارث) است به وجود می‌آید: جایگاه اول، جایگاه P و جایگاه دوم، جایگاه A می‌باشد. اولین آمینواسیل ـ tRNA (aa_1-tRNA) وارد جایگاه P شده و جایگاه A خالی می‌باشد؛ لذا aa_2-tRNA وارد جایگاه A می‌شود. به وسیلهٔ آنزیم *پپتیدیل ترانسفراز* محتویات جایگاه P به جایگاه A انتقال یافته و در جایگاه P فقط tRNA بدون aa باقی می‌ماند، این tRNA وارد جایگاه E ریبوزوم می‌شود. در این زمان ریبوزوم به اندازهٔ یک کدون بر روی mRNA از جهت ′۵ به طرف ′۳ پیش می‌رود. در نتیجه جایگاه P پر شده و جایگاه A خالی می‌گردد و آمادهٔ ورود aa_3-tRNA می‌شود. در این زمان مولکول tRNA اولیه از جایگاه E خارج می‌گردد. این چرخه برای ورود هر aa انجام می‌شود).**

ج. خاتمه بیوسنتز پروتئین C. Termination

مرحله خاتمه زمانی رخ می‌دهد که یکی از سه کدون خاتمه وارد جایگاه A

1- Ribozyme
2- Translocation

گردند. در E.coli این سه کدون توسط **فاکتورهای آزادسازی**[1] (RF) شناخته می‌شوند: RF-1 شناسایی کنندهٔ کدون‌های خاتمه UAA و UAG است و RF-2، UGA و UAA را شناسایی می‌کند. اتصال این فاکتورها منجر به هیدرولیزشدن پیوندی می‌گردد که زنجیرهٔ پپتیدی را به tRNA موجود در جایگاه P متصل می‌کند. **(مترجم: زنجیرهٔ پپتیدی متصل به tRNA شکسته شده و آزاد می‌شود.)** در نتیجه پروتئین تازه ساخته شده از ریبوزوم خارج می‌گردد. سپس یک فاکتور جداسازی دیگر (RF-3-GTP) با هیدرولیزکردن GTP، RF-1 یا RF-2 را جدا می‌سازد (شکل ۱۳-۳۱) [یوکاریوت‌ها فقط یک فاکتور آزادسازی به نام eRF دارند که هر سه کدون پایان را شناسایی می‌کند. در یوکاریوت‌ها، هم‌چنین فاکتور دیگری به نام eRF-3 وجود دارد؛ تصور می‌شود این فاکتور عملکردی مشابه RF-3 پروکاریوتی داشته باشد.] **مراحل سنتز پروتئین**[2] در پروکاریوت‌ها در شکل ۱۳-۳۱ خلاصه شده است. پلی‌پپتید تازه تولید شده، همان‌گونه که در ادامه شرح داده می‌شود، ممکن است تحت تغییراتی قرار گیرد؛ زیرواحدهای ریبوزومی، mRNA، tRNA و فاکتورهای پروتئینی نیز می‌توانند آزاد شده، بازیابی شوند و در سنتز پلی‌پپتیدهای دیگر مورد استفاده قرار گیرند. بعضی آنتی‌بیوتیک‌های **مهارکنندهٔ سنتز پروتئین**[3] در شکل ۱۳-۳۱ نشان داده شده‌اند. سم دیفتری و **ریسین**[4] نیز می‌توانند سنتز پروتئین را مهار کنند. ریسین (که از دانهٔ کرچک به دست می‌آید) یک سم قوی است که اثراتش را با برداشتن آدنین از ۲۸S rRNA اعمال می‌کند و از این طریق مانع از فعالیت ریبوزوم‌های یوکاریوتی می‌شود.

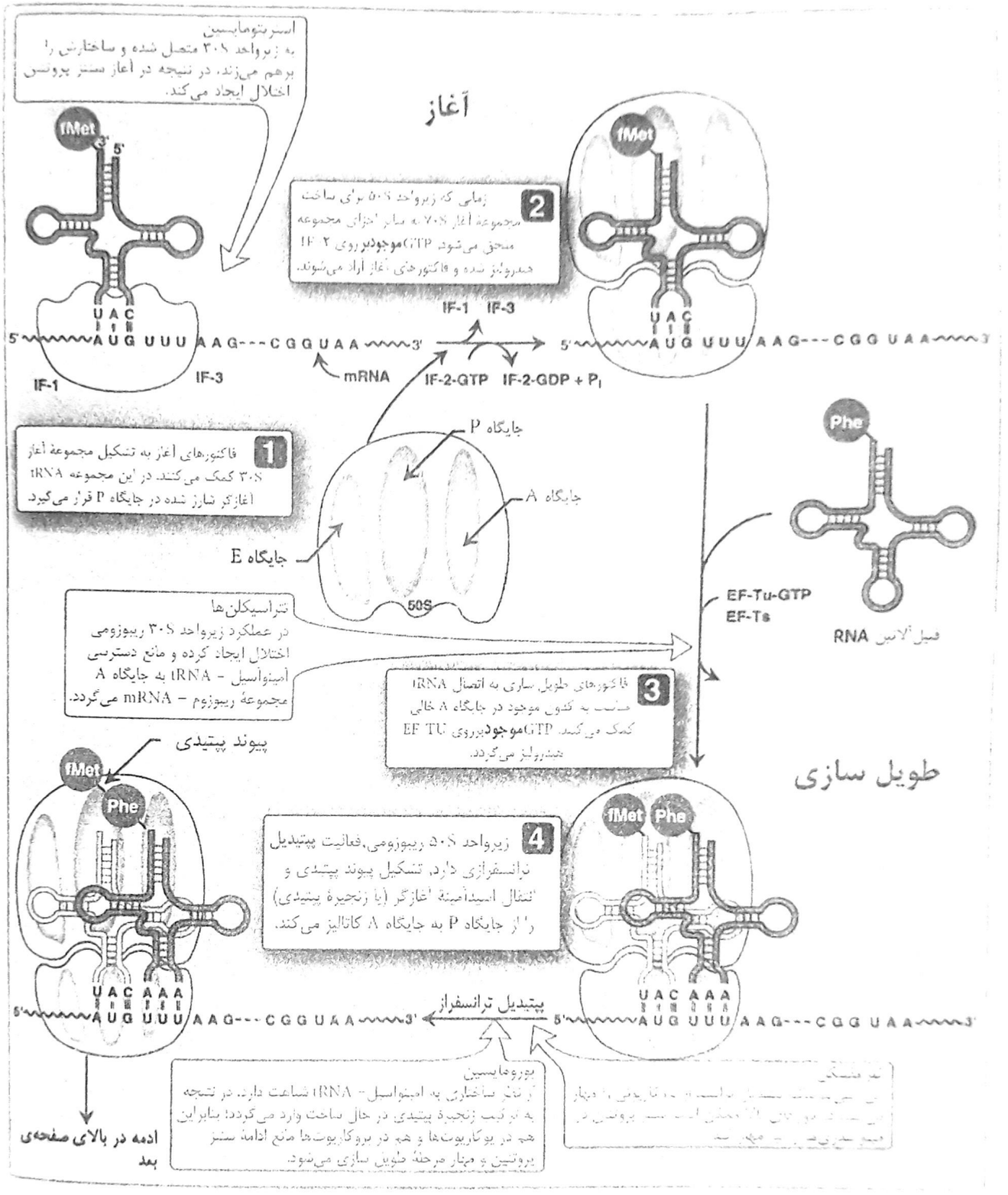
D. Polysomes د. پلی‌زوم‌ها

ترجمه از انتهای ′۵ mRNA شروع شده و ریبوزوم در طول RNA (از انتهای ′۵ mRNA تا انتهای ′۳ آن) پیش روی می‌کند به دلیل این که بیشتر mRNAها بلند می‌باشند، هم زمان چند ریبوزوم می‌توانند پیام یک mRNA را ترجمه کنند (شکل ۱۴-۳۱) به چنین مجموعه‌ای که شامل یک mRNA و تعدادی ریبوزوم است، **پلی‌زوم** یا پلی‌ریبوزم می‌گویند.

E. Protein targeting هـ هدفدار نمودن پروتئین‌ها

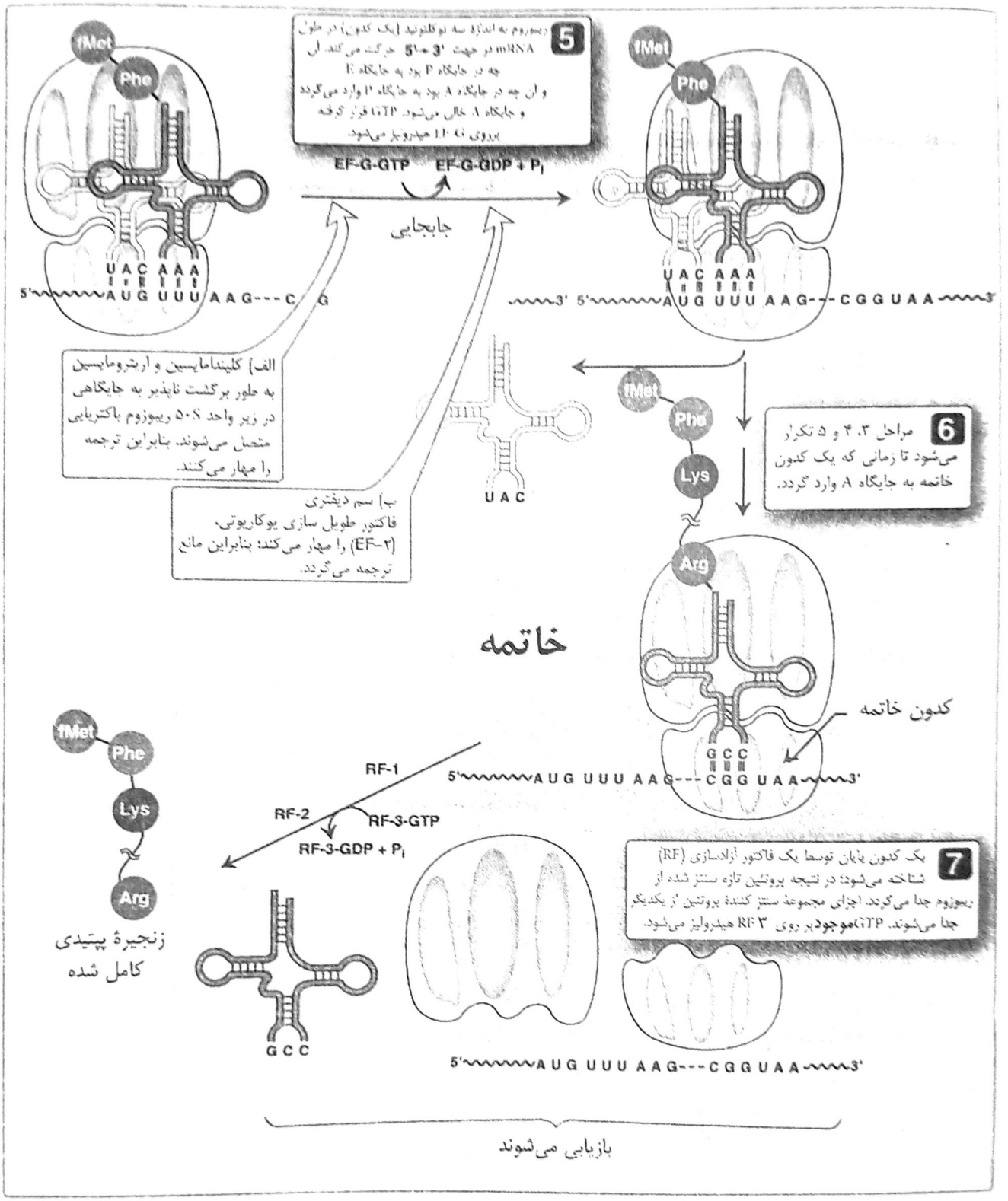
سنتز اغلب پروتئین‌ها در داخل سیتوپلاسم سلول‌های یوکاریوتی آغاز می‌گردد؛ با این حال، بسیاری از آن‌ها باید در خارج از سلول یا در داخل اندامک‌های ویژه‌ای فعالیت کنند. این پروتئین‌ها توالی خاصی از اسیدهای آمینه دارند که آن‌ها را به سمت جایگاه نهایی‌شان هدایت می‌کند. برای مثال پروتئین‌هایی که باید به خارج سلول ترشح شوند، در حین مراحل سنتز

1- Release Factors
2- Steps in protein synthesis
3- Inhibitors of protein synthesis
4- Ricin

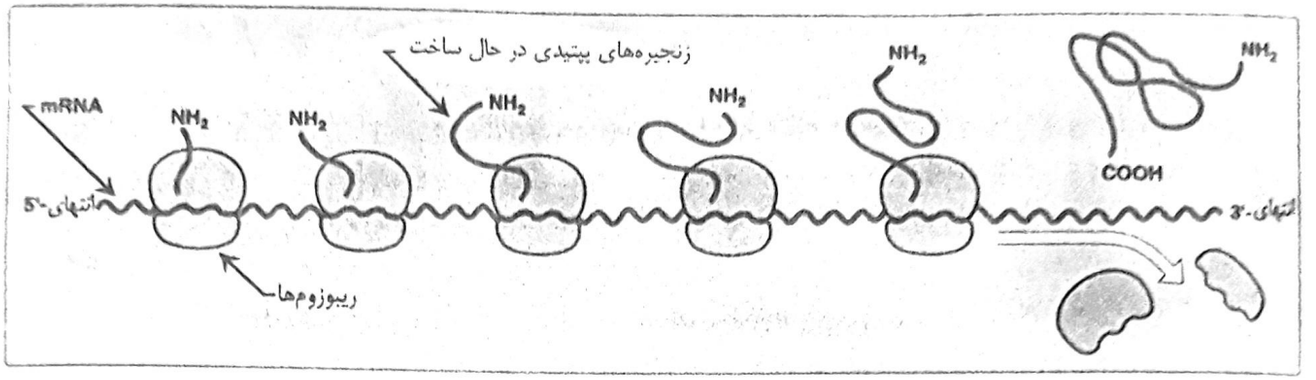


شکل ۲۳-۲۰

مراحل سنتز پروتئین (ترجمه) در پروکاریوت‌ها



شکل ۱۳-۳۱ (ادامه)



شکل ۱۴-۳۱

یک پلی‌ریبوزوم از تعداد زیادی ریبوزوم تشکیل شده است که به طور هم زمان یک mRNA را ترجمه می‌کنند. [توجه: mRNA یوکاریوتی برای ترجمه حلقوی می‌شود.]

(**در حین ترجمه**[1]) هدف‌دار می‌گردند (ر.ک به صفحه ۶۸۱) به این طریق که با قرارگیری یک توالی نشانهٔ[2] آب‌گریز در سمت N – انتهایی، مقصدشان به سمت شبکهٔ آندوپلاسمی خشن (RER) تعیین می‌گردد. بعضی از پروتئین‌ها نیز، مانند پروتئین‌های هسته‌ای و میتوکندریایی، بعد از اتمام مراحل سنتز (**بعد از ترجمه**[3]) هدف‌دار می‌شوند. پروتئین‌های هسته‌ای دارای توالی بازی یکسان و کوتاهی به نام "**نشانه قرارگیری در هسته**"[4] هستند. پروتئین‌های میتوکندریای نیز "**توالی ورود به میتوکندری**"[5] دارند که یک توالی دوگانه دوست[6] با ساختار مارپیچی آلفا است. **(مترجم: اغلب پروتئین‌ها باید بعد از ترجمه هدف‌دار شوند؛ برای این منظور، قطعات و توالی‌هایی از اسید آمینه یا پروتئین به نام پپتید نشانه در N – انتهایی‌شان قرار می‌گیرد که باعث انتقال پروتئین تولید شده به مقصد نهایی خود می‌شود. برای انتقال به خارج از سلول یا ورود به شبکهٔ اندوپلاسمی خشن یک قطعهٔ آب گریز در N – انتهایی زنجیرهٔ پروتئینی قرار می‌گیرد؛ برای ورود به هسته یک قطعهٔ پروتئینی قلیایی و نیز برای ورود به میتوکندری یک توالی نشانهٔ دوگانه دوست در زنجیرهٔ پروتئینی قرار می‌گیرد. این اعمال را هدفدارکردن پروتئین گویند).**

F. Regulation of translation و. تنظیم ترجمه

بیان ژن غالباً در سطح رونویسی تنظیم می‌گردد، با این حال ممکن است این تنظیم‌شدن در حین ترجمه نیز انجام گیرد. مثلاً تغییرات کووالانسی

1- Cotranslationally
2- Signal peptide
3- Posttranslationally
4- Nuclear localization signal
5- Mitochondrial entry sequence
6- Amphipathic

eIF-2 یکی از مکانیسم‌های مهم تنظیم ترجمه در یوکاریوت‌ها است. eIF-2 در حالت فسفریله غیرفعال است. هم در پروکاریوت‌ها و هم در یوکاریوت‌ها ممکن است اتصال پروتئین‌هایی به mRNA منجر به تنظیم ترجمه گردد. این پروتئین‌ها می‌توانند از فرآیند ترجمهٔ جلوگیری کنند و از این طریق مانع استفاده از mRNA گردند و یا با محافظت‌کردن از mRNA از تجزیه شدن آن جلوگیری کرده و بدین ترتیب منجر به استفادهٔ بیش‌تر از آن گردند (ر.ک به صفحه ۷۰۸).

VI. تغییرات زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در حین ترجمه و بعد از آن

VI. CO-AND POSTTRANSLATIONAL MODIFICATION OF POLYPEPTIDE CHAINS

بسیاری از **زنجیره‌های پلی‌پپتیدی**[1] از نظر کووالانسی تغییر می‌کنند. این تغییرات می‌تواند در زمان اتصال‌شان به ریبوزوم اعمال شود (در حین ترجمه) و یا بعد از کامل‌شدن مراحل سنتزشان صورت گیرد (بعد از ترجمه) در اثر این تغییرات ممکن است بخشی از توالی ترجمه شده جدا گردد و یا یک یا چند گروه شیمیایی که برای فعالیت پروتئین مورد نیازند به وسیله پیوند کووالانسی به زنجیره‌های پپتیدی اضافه شوند. بعضی از **تغییرات پس از ترجمه**[2] در زیر آورده شده است:

الف. آرایش درست

A. Trimming

بسیاری از پروتئین‌هایی که باید به خارج از سلول ترشح شوند، در ابتدا به صورت مولکول‌های پیش‌ساز و غیرفعال ساخته می‌شوند، جهت آزادسازی یک مولکول فعال، لازم است بخش‌هایی از زنجیرهٔ پروتئینی توسط اندوپروتئازهای ویژه‌ای جدا گردد. نوع پروتئینی که نیاز به پردازش و تغییر دارد مشخص می‌کند که این تغییرات در کدام بخش از سلول سازندهٔ پروتئین رخ دهد. بعضی از این پروتئین‌ها در شبکهٔ آندوپلاسمی یا دستگاه گلژی و بعضی مانند انسولین (ر.ک به شکل ۴-۲۳، صفحه ۴۹۶) در وزیکول‌های ترشحی در حال ساخت شکسته می‌شوند؛ هم چنین گروهی از پروتئین‌ها، مانند کلاژن (ر.ک به صفحه ۹۶) بعد از ترشح‌شدن شکسته می‌شوند. **زیموژن‌ها**[3] که پیش‌سازهای غیرفعال آنزیم‌های ترشحی هستند (پروتئازهایی که برای هضم مواد غذایی مورد نیازند، زیموژن‌اند) بعد از رسیدن به محل فعالیت خود شکسته می‌شوند. مثلاً **تریپسینوژن** که یک زیموژن پانکراسی است، در رودهٔ کوچک به شکل فعال خود، **تریپسین**

1- Polypeptide chains
2- Posttranslational modification
3- Zymogen

تبدیل می‌گردد (ر.ک به شکل ۵-۱۹ صفحه ۴۰۱) سنتز پروتئازها به صورت زیموژن مانع از هضم‌شدن سلول‌های پانکراس توسط محصولات خودشان می‌گردد و بدین ترتیب از این سلول‌ها محافظت می‌شود.

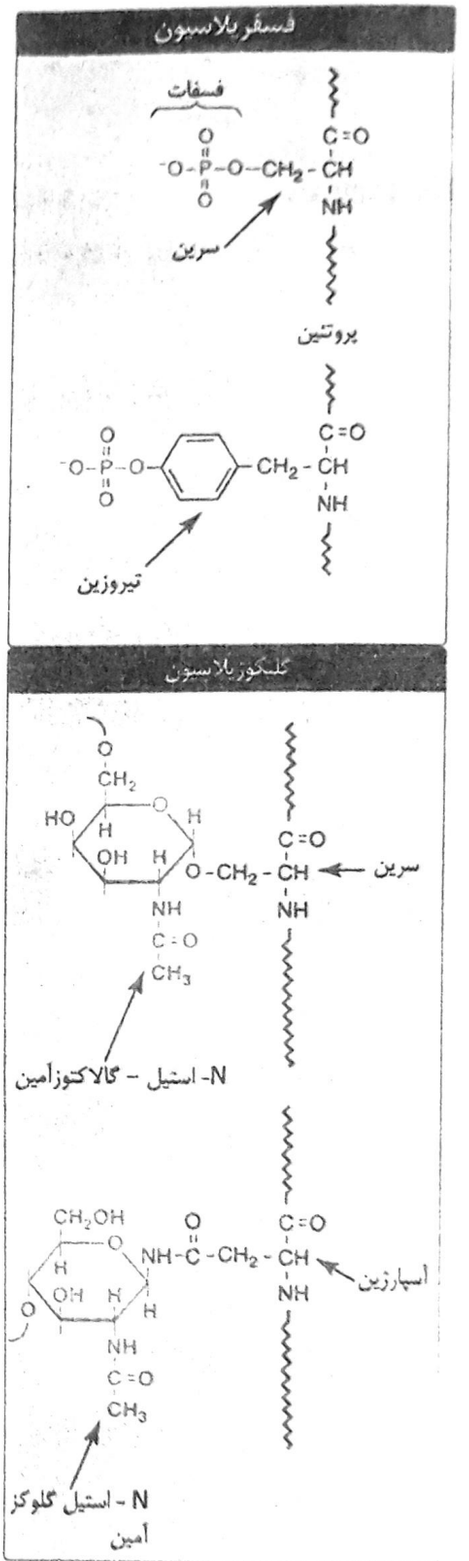
B. Covalent attachments ب. اتصالات کووالانسی

پروتئین‌ها ممکن است در اثر اتصال کووالانسی گروه‌های شیمیایی گوناگونی فعال یا غیرفعال گردند. مثال‌هایی از این دست عبارتند از شکل ۱۵-۳۱):

۱. اضافه‌شدن گروه‌های فسفات (فسفریلاسیون) (Phosphorylation): طی فسفریلاسیون، گروه‌های فسفر به گروه‌های هیدروکسیل اسیدهای آمینهٔ سرین، ترئونین و با فراوانی کمتر به تیروزین یک پروتئین اضافه می‌شوند. یک آنزیم از خانوادهٔ پروتئین *کینازها* فسفریلاسیون را کاتالیز می‌کند. فعالیت *فسفاتازهای* سلول می‌تواند این واکنش را در جهت برگشت انجام دهد. فسفریلاسیون ممکن است فعالیت یک پروتئین را افزایش یا کاهش دهد مثال‌های زیادی از واکنش‌های فسفریلاسیون در فصل‌های قبل آورده شده است (برای مشاهدهٔ مثال به فصل ۱۱، صفحه ۲۱۷ تنظیم سنتز و تجزیهٔ گلیکوژن رجوع کنید).

۲. اتصال زنجیره‌های کربوهیدراتی (گلیکوزیلاسیون) (Glycosylation): بسیاری از پروتئین‌هایی که قرار است در غشای پلاسمایی قرار بگیرند و یا به خارج از سلول ترشح گردند، زنجیره‌های کربوهیدراتی دارند. این زنجیره‌های کربوهیدراتی به نیتروژن گروه آمیدی آسپارژین (از طریق پیوند N - گلیکوزیدی) و یا به گروه‌های هیدروکسیل سرین، ترئونین یا هیدروکسی لیزین (از طریق پیوند O - گلیکوزیدی) اتصال یافته‌اند. N - گلیکوزیلاسیون در شبکهٔ آندوپلاسمی و D - گلیکوزیلاسیون در دستگاه گلژی انجام می‌شود. (فرآیند تولید چنین پروتئین‌هایی در صفحه ۲۷۳ مورد بحث قرار گرفته است) گلیکوزیلاسیون هم چنین پروتئین‌ها را برای ورود به ماتریکس (فضای داخلی) لیزوزوم‌ها هدف‌دار می‌کند. اسید هیدرولازهای لیزوزومی از طریق فسفریله‌شدن ششمین کربن (C_6) ریشه‌های مانوزی کربوهیدرات متصل به آنها برای ورود به لیزوزوم نشانه گذاری می‌شوند (ر.ک به صفحه ۲۷۸).

۳. هیدروکسیلاسیون (Hydroxylation): پرولین و لیزین‌هایی که در زنجیره‌های آلفای کلاژن قرار گرفته‌اند توسط هیدروکسیلازهای وابسته به ویتامین C به طور گسترده در شبکهٔ اندوپلاسمی هیدروکسیله



شکل ۱۵-۳۱
تغییرات کووالانسی در بعضی از ریشه‌های اسیدهای آمینه.

می‌شوند (ر.ک به صفحه ۹۵).

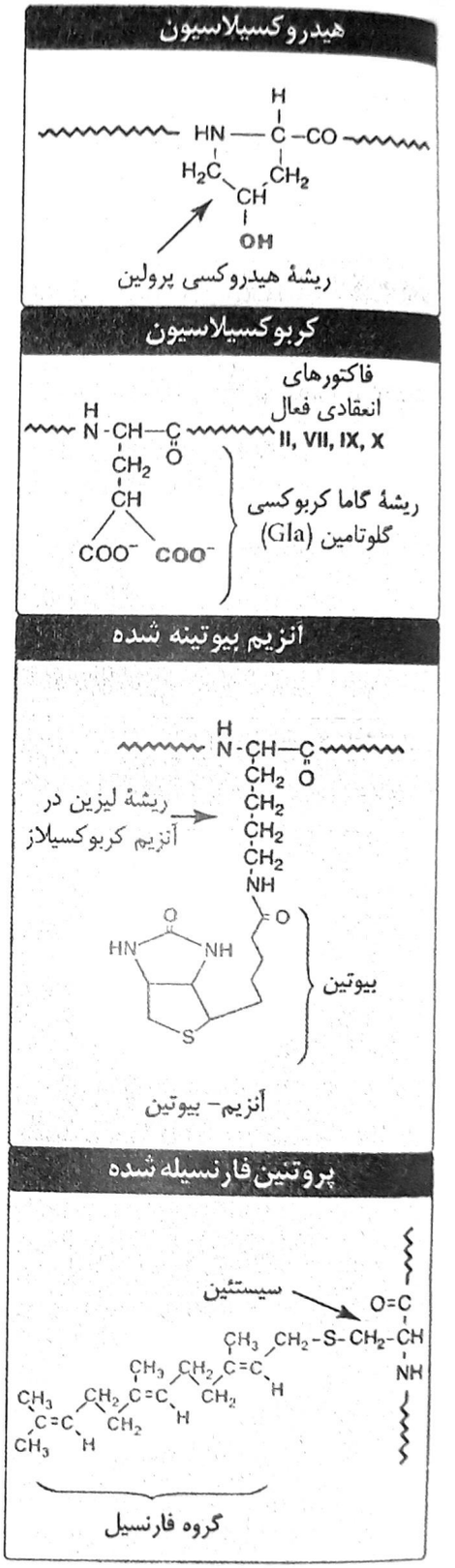
۴. سایر تغییرات کووالانسی (Other covalent modification):
این تغییرات ممکن است برای فعال‌شدن پروتئین‌ها مورد نیاز باشند مثلاً **گروه‌های اضافی کربوکسیل**[1] می‌توانند طی **کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K**[2] به گلوتامات اضافه گردند (ر.ک به صفحه ۶۰۸) این کربوکسیلاسیون منجر به تولید گاما - کربوکسی - گلوتامات (Gla) می‌گردد که برای فعالیت بسیاری از پروتئین‌هایی که در انعقاد خون نقش دارند ضروری است. در **آنزیم‌های وابسته به بیوتین**[3] که واکنش‌های **کربوکسیلاسیون** را کاتالیز می‌کنند، بیوتین از طریق پیوند کووالانسی به گروه‌های اپسیلون - آمین که بر روی ریشه‌های لیزین قرار دارند، متصل می‌شود؛ *پیرووات کربوکسیلاز* نمونه‌ای از این آنزیم‌ها است (ر.ک به صفحه ۲۰۸). اتصال لیپیدهایی مانند **گروه‌های فارنسیل**[4] به پروتئین‌ها می‌تواند به قرارگرفتن آن‌ها در غشا کمک کند و در لنگرانداختن پروتئین‌ها در غشا مؤثر باشد. پروتئین‌های هیستون نیز می‌توانند به طور برگشت‌پذیر استیله گردند (ر.ک به صفحه ۶۳۷).

ج. تاخوردن پروتئین C. Protein folding

برای آن که پروتئین‌ها فعال شوند لازم است به طور مناسب تا بخورند. تاخوردن پروتئین ممکن است خود به خودی باشد (در نتیجهٔ ساختمان اول پروتئین) و یا توسط پروتئین‌هایی به نام "چاپرون"[5] (ملازم مولکولی) تسهیل گردد (ر.ک به صفحه ۴۹).

د. تجزیهٔ پروتئین‌ها D. Protein degradation

پروتئین‌هایی که دارای نقص هستند، مثلاً تاخوردگی غلط دارند یا قرار است به سرعت بازسازی[6] شوند، معمولاً از طریق **یوبی‌کوئیتیناسیون**[7] (فرآیند اتصال زنجیره‌های کوچک و شدیداً محافظت شدهٔ پروتئینی به نام **یوبی‌کوئیتین**[8]) برای تخریب و تجزیه‌شدن نشان‌دار می‌گردند. **(مترجم: قطعاتی در ساختمان پروتئین‌ها وجود دارد به نام قطعات تجزیه و نیز پروتئین‌هایی وجود دارد به نام DBRP[9] و یوبی‌کوئیتین که این قطعات را شناخته، به آنها متصل شده و از این طریق پروتئین برای تجزیه آماده می‌شود)** (ر.ک به صفحه ۳۹۷) پروتئین‌هایی که با این روش نشانه گذاری



شکل ۱۵-۳۱ (ادامه)
تغییرات کووالانسی در بعضی از ریشه‌های اسیدهای آمینه.

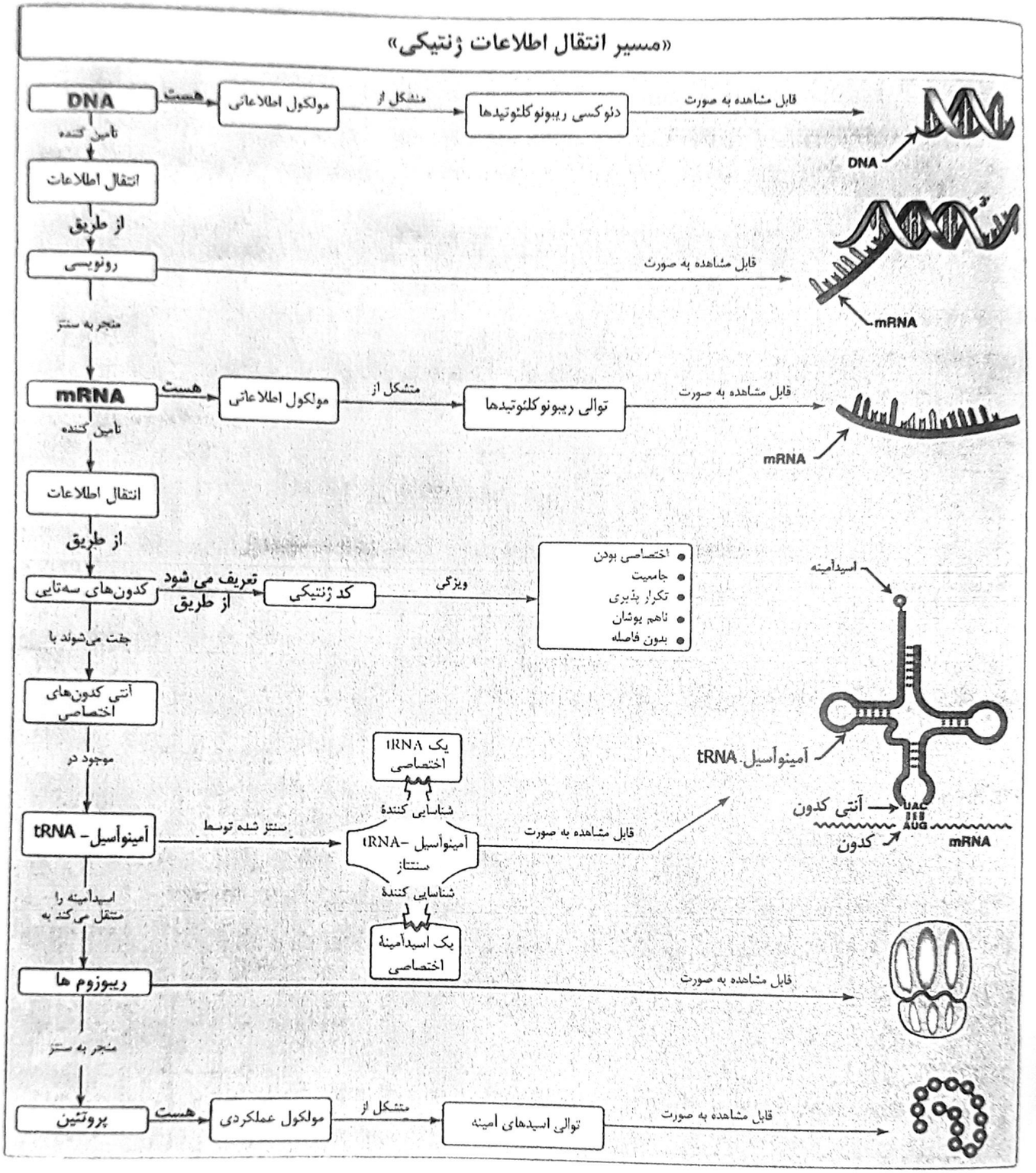
1- Additional carboxyl groups
2- Vitamin k-dependent carboxylation
3- Biotin-dependent enzymes
4- Farnesyl groups
5- Chaperone
6- Rapid turnover
7- Ubiquitination
8- Ubiquitin
9- Destruction Box Recognizing Protein (DRRP)

شده‌اند توسط یکی از اجزای سلولی موسوم به **پروتئازوم**[1] به سرعت تجزیه می‌گردند. پروتئازوم یک سیستم ماکروسکوپی، وابسته به ATP و تجزیه کنندهٔ پروتئین است که در سیتوزل قرار دارد [توجه: جهش AF508 که در CF[2] دیده می‌شود سبب تاخوردگی غلط پروتئین CFTR می‌گردد، در نتیجه این پروتئین توسط پروتئازوم **تجزیه** می‌شود].

VII. CHAPTER SUMMARY — VII. خلاصه فصل

هر **کدون** از سه باز نوکلئوتیدی تشکیل شده است. بازهایی که در زبان mRNA وجود دارند عبارتند از: **A، G، C و U**. کدون‌ها همیشه از انتهای ′۵ به انتهای ′۳ (′۳←′۵) نوشته می‌شوند، از بین ۶۴ کدونی که از ترکیب شدن سه باز حاصل می‌شوند، ۶۱ کدون کدکنندهٔ ۲۰ اسید آمینه طبیعی و سه کدون نیز نشانهٔ خاتمه سنتز پروتئین (**ترجمه**) می‌باشند. تغییر توالی نوکلئوتیدها در کدون‌ها ممکن است سبب بروز **جهش خاموش** (کدون تغییر یافته همان اسید آمینهٔ اصلی را کد می‌کند)، **جهش بد معنی** (کدون تغییر یافته، اسید آمینهٔ دیگری را کد می‌کند) و یا **جهش بی‌معنی** (کدون تغییر یافته به کدون خاتمه تبدیل می‌شود) گردد. **اختصاصی‌بودن، جهانی‌بودن** و **جایگزینی** از ویژگی‌های کد ژنتیکی هستند. کد ژنتیکی هم چنین **ناهم‌پوشان** و **بدون فاصله** و **علامت‌گذاری** است. اجزای ضروری برای سنتز پروتئین عبارتند از: تمام اسیدهای آمینه‌ای که در نهایت در ساختار پروتئین تکمیل شده دیده می‌شوند، حداقل یک نوع اختصاصی tRNA برای هر اسید آمینه، یک **آمینوآسیل – tRNA سنتتاز** برای هر اسید آمینه، mRNA کدکنندهٔ پروتئینی که قرار است سنتز گردد، تمام اجزای **ریبوزوم**، **فاکتورهای پروتئینی** برای مراحل آغاز، طویل‌سازی و خاتمهٔ سنتز پروتئین و ATP و GTP به عنوان منابع انرژی. tRNA در انتهای ′۳ خود، یک جایگاه اتصال برای یک اسید آمینهٔ خاص دارد؛ هم چنین ناحیه‌ای به نام آنتی‌کدون دارد که کدونی را بر روی mRNA شناسایی می‌نماید؛ این کدون مشخص می‌کند tRNA چه اسید آمینه‌ای را حمل کند. **ریبوزوم‌ها** مجموعه‌های بزرگی از پروتئین و rRNA هستند که از **دو زیر واحد** تشکیل شده‌اند. هر ریبوزوم سه جایگاه اتصال برای مولکول‌های tRNA دارد؛ جایگاه‌های A، P و E که سه کدون "مجاور" را پوشش می‌دهند. کدون **جایگاه A** به **آمینوآسیل – tRNAیی که در حال ورود به ریبوزوم است** متصل می‌گردد. کدون **جایگاه P** توسط **پپتیدیل – tRNA** اشغال می‌شود و در **جایگاه E** یک **tRNA خالی** (بدون اسید آمینه) که در حال خارج‌شدن از ریبوزوم است قرار می‌گیرد. **آنتی‌کدون** tRNA، کدون mRNA را شناسایی می‌کند.

1- Proteasome
2- Cystic fibrosis



شکل ۱۶-۳۱

نقشه مفاهیم کلیدی سنتز پروتئین.

اتصال کدون و آنتی‌کدون از قوانین اتصال **مکمل و موازی مختلف‌الجهت** پیروی می‌کند (جهت نوشته‌شدن توالی نوکلئوتیدها "همیشه" ′۳←′۵ در نظر گرفته می‌شود؛ مگر در مواردی که خلاف این مسئله ذکر گردد). **نظریه باز لرزان** بیان می‌کند که اولین باز آنتی‌کدون (′۵) به اندازهٔ دو باز دیگر از نظر فضایی تعریف شده نیست. تغییر (جایگزینی) باز اول سبب می‌شود این باز با آخرین باز کدون (′۳) به صورت غیرمعمول جفت گردد، در نتیجه یک tRNA می‌تواند پیش از یک کدون را که همگی کدکنندهٔ یک اسید آمینهٔ واحد هستند شناسایی کند. برای **آغاز سنتز پروتئین** اجزای سیستم ترجمه به یکدیگر متصل می‌شوند؛ زیر واحد کوچک ریبوزوم نیز به mRNA اتصال می‌یابد. فرآیند اتصال به **فاکتورهای آغاز (IFs)** احتیاج دارد. در **پروکاریوت‌ها**، **توالی شاین دالگارنو** (توالی غنی از پورین در mRNA) با توالی مکملش بر روی ۱۶SrRNA جفت می‌شود. بدین ترتیب زیر واحد کوچک ریبوزوم روی mRNA قرار می‌گیرد و ترجمه می‌تواند آغاز گردد. در **mRNA یوکاریوتی**، **کلاهک** ′۵ سبب متصل‌شدن زیر واحد کوچک به mRNA می‌شود. **AUG**، **کدون آغاز** است. اسید آمینه آغازگر در پروکاریوت‌ها N – فرمیل متیونین و در یوکاریوت‌ها متیونین است. فرآیند طویل‌شدن زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی در حال ساخت، با اضافه شدن اسید آمینه به انتهای کربوکسیلی این زنجیره انجام می‌شود. این فرآیند نیازمند حضور فاکتورهای طویل‌سازی است. تشکیل پیوند پپتیدی توسط **پپتیدیل ترانسفرازها** کاتالیز می‌شود. خاصیت پپتیدیل ترانسفرازی جزئی از فعالیت ذاتی rRNA زیر واحد بزرگ ریبوزوم است. به دنبال تشکیل پیوند پپتیدی، ریبوزوم بر روی mRNA در **جهت** ′۳←′۵ به سمت کدون بعدی پیش روی می‌کند (جابه‌جایی). به دلیل بلندبودن mRNA، هم زمان چند ریبوزوم رمز یک mRNA را ترجمه می‌کنند و یک **پلی‌زوم** تشکیل می‌دهند. ورود یکی از سه کدون خاتمه به جایگاه A، به معنی شروع مرحله خاتمه است. این کدون‌ها توسط فاکتورهای **آزادسازی "RF"** شناسایی می‌شوند. در نهایت پروتئین تازه تولیدشده از مجموعهٔ ریبوزومی جدا شده و ریبوزوم نیز از mRNA جدا می‌گردد. سه مرحلهٔ آغاز، طویل‌سازی و خاتمه با هیدرولیزشدن GTP انجام می‌شوند. در یوکاریوت‌ها برای بررسی اجزاء و جزئیات mRNA در مرحلهٔ آغاز به ATP احتیاج است. تعداد زیادی از **آنتی‌بیوتیک‌ها** با فرآیند سنتز پروتئین تداخل دارند. بسیاری از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی در حین ترجمه و یا بعد از آن از نظر کووالانسی تغییر می‌کنند. چنین تغییراتی عبارت است از: **جداشدن اسیدهای آمینه** (حذف اسیدهای آمینه)، **فسفریلاسیون** (باعث فعال‌شدن یا غیر فعال‌شدن پروتئین می‌گردد)، **گلیکوزیلاسیون** (در نشانه‌گذاری و هدف‌دار نمودن پروتئین‌ها نقش دارد) یا **هیدروکسیلاسیون** (مانند آن چه در مورد کلاژن دیده می‌شود). پروتئین‌ها باید تا بخورند تا به شکل فعال در آیند، تاخوردگی ممکن است خود به خودی باشد و یا توسط **چاپرون‌ها** (ملازم مولکولی) تسهیل گردد، پروتئین‌هایی که نقص دارند، مثلاً غلط تا خورده‌اند، یا قرار است تحت بازسازی سریع قرار گیرند، نشانه‌گذاری می‌شوند تا از طریق اتصال زنجیره‌های کوچک و شدیداً حفاظت شدهٔ پروتئینی که **یوبی‌کوئیتین** نامیده می‌شوند تخریب گردند. پروتئین‌های یوبی‌کوئیتین‌دار شده به سرعت توسط مجموعه‌های سیتوزلی موسوم به **پروتئازوم** تجزیه می‌شوند.

سؤالات درسی Study Questions

گزینه صحیح را انتخاب کنید:

۱-۳۱. یک مرد جوان ۲۰ ساله، مبتلا به کم خونی، بتا -گلوبین (زنجیرهٔ ثابت هموگلوبین) غیرطبیعی دارد. این زنجیره به جای ۱۴۱ اسید آمینه که در پروتئین‌های طبیعی دیده می‌شود، ۱۷۲ اسید آمینه دارد. کدام یک از جهش‌های نقطه‌ای زیر منجر به بروز این اختلال شده است؟

الف) UAA → CAA

ب) UAA → UAG

ج) CGA → UGA

د) GAU → GAC

هـ) GCA → GAA

پاسخ صحیح = الف. جهش در کدون خاتمه و تبدیل آن از UAA به CAA، سبب می‌شود در این محل یک گلوتامین وارد زنجیره گردد و سنتز زنجیرهٔ پروتئینی ادامه یابد تا ریبوزوم به کدون خاتمهٔ بعدی برخورد نماید؛ در نتیجه یک زنجیرهٔ بلند غیرطبیعی ساخته می‌شود. در تبدیل UAA به UAG یک کدون خاتمه به کدون خاتمه دیگر تبدیل می‌گردد که هیچ تأثیری بر زنجیرهٔ پروتئینی ندارد. تبدیل CGA (آرژنین) به UGA (کدون خاتمه) سبب کوتاه‌شدن پروتئین می‌شود. GAU و GAC هر دو کدکنندهٔ آسپارتات هستند، در نتیجه در پروتئین تغییری ایجاد نمی‌شود تبدیل شدن GCA (آلانین) به GAA (گلوتامات) طول محصول پروتئینی را تغییر نمی‌دهد.

۲-۳۱. یک شرکت داروسازی در حال مطالعه نوع جدیدی از آنتی‌بیوتیک است که مانع سنتز پروتئین در باکتری‌ها می‌گردد. زمانی که این آنتی‌بیوتیک به سیستم آزمایشگاهی سنتز پروتئین (**in vitro**) که در حال ترجمهٔ یک mRNA با توالی 5′-AUGUUUUUUUAG-3′ اضافه می‌گردد تنها دی‌پپتید fmet-Phe تولید می‌شود. آنتی‌بیوتیک کدام مرحله از سنتز آنتی‌بیوتیک را با احتمال بیشتر مهار کرده است؟

الف) مرحله آغاز

ب) اتصال tRNA شارژ شده (aa-tRNA) به جایگاه A

ج) فعالیت پپتیدیل ترانسفرازی

د) جابه‌جایی ریبوزوم

هـ) مرحلهٔ خاتمه

پاسخ صحیح = د. از آن جایی که fmet-Phe ساخته شده است، قطعاً ریبوزوم توانسته مرحلهٔ آغاز را به پایان برساند، Phe-tRNA را به جایگاه A متصل کند و از فعالیت پپتیدیل ترانسفرازی برای ساخت اولین پیوند پپتیدی استفاده نماید. با توجه به این که فقط دی‌پپتید ساخته شده است، ریبوزوم نتوانسته بیش از این پیش روی کند؛ در نتیجه به احتمال زیاد حرکت ریبوزوم (مرحلهٔ جابه جایی)، مرحله‌ای است که مهار شده است؛ بنابراین ترجمه قبل از رسیدن ریبوزوم به کدون خاتمهٔ این پیام متوقف شده است.

۳-۳۱. یک مولکول tRNA که مسئول حمل کردن سیستئین است، ($tRNA^{cys}$) اشتباهاً با آلانین شارژ شده است ($ala\text{-}tRNA^{cys}$). فرض کنید هیچ تصحیحی صورت نمی‌گیرد. سرنوشت این آلانین در طول ترجمه چه خواهد بود؟

الف) در جواب به کدون آلانین وارد ترکیب یک پروتئین می‌گردد.

ب) در جواب به کدون سیستئین وارد ترکیب یک پروتئین می‌گردد.

ج) چون نمی‌تواند در سنتز پروتئین مورد استفاده قرار گیرد

پاسخ صحیح = ب. زمانی که یک اسید آمینه به مولکول tRNA متصل می‌شود، فقط آنتی‌کدون tRNA است که اختصاصی‌بودن الحاق اسید آمینه به پروتئین را تعیین می‌کند. بنابراین این آلانین که اشتباهاً شارژ شده است در محل کدونی که کدکنندهٔ سیستئین است وارد ساختار پروتئین می‌گردد.

متصل به tRNA باقی می‌ماند.

د) در پاسخ به هر کدونی به طور تصادفی وارد ترکیب یک پروتئین می‌شود.

هـ) توسط آنزیم‌های سلولی به طور شیمیایی به سیستئین تبدیل می‌گردد.

۳۱-۴. در یک بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس (این بیماری به دلیل جهش در AF508 ایجاد می‌شود) پروتئین غشاگذر تنظیم‌کنندهٔ تبادلات سیستیک فیبروزیس (CFTR)[1] جهش یافته و به نادرستی تا خورده است. سلول‌های بدن بیمار می‌توانند با متصل کردن این پروتئین غیرطبیعی به مولکول‌های یوبی‌کوئیتین، آن را تغییر دهند. سرنوشت این پروتئین CFTR تغییر یافته چه خواهد بود؟

الف) به طور طبیعی فعالیت خود را انجام می‌دهد زیرا یوبی‌کوئیتین تا حد زیادی اثر این جهش را اصلاح می‌کند.

ب) به خارج سلول ترشح می‌شود.

ج) در وزیکول‌های ذخیره‌ای، ذخیره می‌گردد.

د) توسط پروتئازوم تجزیه می‌شود.

هـ) توسط آنزیم‌های سلولی ترمیم می‌شود.

پاسخ صحیح = د. یوبی‌کوئیتین معمولاً پروتئین‌های پیر، آسیب دیده یا دارای تاخوردگی غلط سلول را برای تجزیه‌شدن توسط پروتئازوم نشانه‌گذاری می‌کند. هیچ مکانیسم سلولی شناخته شده‌ای برای ترمیم پروتئین‌های آسیب دیده وجود ندارد.

۳۱-۵. بسیاری از مواد ضدمیکروبی مهارکنندهٔ ترجمه پروتئین هستند کدام یک از مواد ضدمیکروبی زیر همان کاری را انجام می‌دهند که در این جا ذکر شده است؟

الف) تتراسیکلین‌ها، پپتیدیل ترانسفرازها را مهار می‌کنند.

ب) سم دیفتری به زیر واحد ۳۰S ریبوزوم متصل می‌شود.

ج) پورومایسین EF-2 را غیرفعال می‌کند.

د) کلیندامایسین به زیر واحد ۳۰S ریبوزوم متصل می‌شود.

هـ) اریترومایسین به زیر واحد ۵۰S ریبوزومی متصل می‌شود.

پاسخ صحیح = هـ اریترومایسین و کلیندامایسین هر دو به زیر واحد ۵۰S ریبوزومی متصل می‌شوند. تتراسیکلین زیر واحد ۳۰S ریبوزومی را مهار می‌کند (کلرامفنیکل پپتیدیل ترانسفرازها را مهار می‌کند). سم دیفتری به EF-2 متصل می‌گردد و از طریق ریبوزیلاسیون ADP (**مترجم: اضافه‌کردن قند ریبوز به ADP**) آن را غیرفعال می‌کند. ساختار پورومایسین شبیه ساختار آمینوآسیل – tRNA است، به زنجیرهٔ در حال ساخت متصل شده و از طویل‌شدن زنجیرهٔ پپتیدی جلوگیری می‌کند.

1- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

۳۱-۶. یک پلی‌ریبونوکلئوتید مصنوعی (سنتتیک) که حاوی توالی تکرارشوندهٔ CAA است در یک سیستم سنتز پروتئینی مستقل از سلول ترجمه شده و سه پلی‌پپتید هموولوگ (یکسان) تولید کرده است: پلی‌گلوتامین، پلی‌آسپارژین و پلی‌ترئونین. اگر کدون گلوتامین و آسپارژین، CAA و AAC باشد، کدام یک از سه تایی‌های زیر کدون ترئونین است؟

الف) AAC

ب) CAA

ج) CAC

د) CCA

هـ) ACA

پاسخ صحیح = هـ توالی 5'-CAACAACAACAA-3' یک توالی پلی‌ریبونوکلئوتیدی مصنوعی است که می‌تواند در سیستم سنتز پروتئین آزمایشگاهی به صورت‌های مختلف خوانده شود: از اولین C، اولین A و یا دومین A شروع شود؛ در حالت اول، اولین کدون CAA خواهد بود که کدکنندهٔ گلوتامین است. در حالت دوم، اولین کدون AAC می‌باشد که آسپارژین را کد می‌کند و در آخرین حالت، اولین کدون ACA است که کدون کدکنندهٔ ترئونین می‌باشد.

۳۱-۷. کدام یک از موارد زیر برای سنتز پروتئین در یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها مورد نیاز هستند؟

الف) اتصال زیر واحد کوچک ریبوزوم به توالی شاین دالگارنو

ب) fmet-Phe

ج) خارج‌شدن mRNA از هسته و ورودش به سیتوپلاسم

د) شناسایی کلاهک ′۵ به وسیلهٔ فاکتورهای آغاز

هـ) جابه‌جایی پپتیدیل – tRNA از جایگاه A به جایگاه P

پاسخ صحیح = هـ هم در یوکاریوت‌ها و هم در پروکاریوت‌ها برای ادامه ترجمه (طویل‌سازی)، لازم است پپتیدیل – tRNA از جایگاه A به جایگاه P وارد شود تا ورود آمینوآسیل ـ tRNA بعدی به جایگاه A میسر گردد. فقط پروکاریوت‌ها توالی شاین دالگارنو دارند و از fmet استفاده می‌کنند؛ در حالی که فقط در یوکاریوت‌ها هسته وجود دارد و mRNA آن‌ها در حین ترجمه و یا بعد از آن پردازش می‌شود.

۳۱-۸. به چه علتی کد ژنتیکی قابل جایگزینی و واضح است؟

یک اسید آمینه می‌تواند توسط چندین کدون کد گردد (قابل جایگزین‌بودن کدون) امّا یک کدون فقط یک اسید آمینهٔ خاص را کد می‌کند (واضح‌بودن کدون)

۳۱-۹. کمبود آلفا ۱ – آنتی‌تریپسین (A1AT) می‌تواند منجر به آمفیزم[1]، یک نارسایی ریوی، گردد (**مترجم: تجمع غیرطبیعی هوا در ریه را آمفیزم می‌گویند**). زیرا به دلیل این کمبود، فعالیت الاستاز که یک سرین پروتئاز است مهار می‌شود. اگر A1AT به جای ترشح‌شدن، در محل سنتزش (کبد) باقی بماند، کمبود آن در ریه‌ها به وجود می‌آید. کدام یک از عبارات زیر بیانگر ویژگی پروتئین‌هایی است که مانند A1AT برای ترشح‌شدن سنتز می‌شوند؟

پاسخ صحیح = د. سنتز پروتئین‌های ترشحی در ریبوزوم‌های آزاد (سیتوزلی) آغاز می‌شود. زمانی که توالی نشانهٔ هیدروفوبِ زنجیرهٔ پپتیدی که در N – انتهایی قرار دارد از ریبوزوم خارج می‌گردد به قطعهٔ شناسایی‌کنندهٔ نشانه[2] متصل شده و توسط آن به شبکه اندوپلاسمی خشن (RER) برده می‌شود. پروتئین وارد فضای داخلی شبکه شده و در ادامه قطعهٔ شناسایی کنندهٔ نشانه از آن جدا می‌شود. پروتئین‌ها

1- Emphysema 2- Signal recognition particle

الف) سنتز این پروتئین‌ها در سطح شبکهٔ اندوپلاسمی صاف آغاز می‌گردد.

ب) توسط مانوز ۶ - فسفات نشانه‌گذاری و هدف‌دار شده‌اند.

ج) همیشه متیونین اسید آمینه N - انتهایی‌شان است.

د) از محصولات ترجمه‌ای حاصل می‌شوند که توالی نشانه هیدروفوب در N - انتهایی‌شان وجود دارد.

هـ) هیچ قندی با پیوند O - گلیکوزیدی ندارند، زیرا طی مراحل سنتز خود وارد دستگاه گلژی نمی‌شوند.

با عبور از RER و دستگاه گلژی، N - گلیکوزیله (در RER) و O - گلیکوزیله (در دستگاه گلژی) می‌شوند؛ سپس در وزیکول‌های ترشحی بسته‌بندی شده و به خارج از سلول ترشح می‌گردند. شبکهٔ اندوپلاسمی صاف در سنتز لیپیدها (نه پروتئین‌ها) نقش دارد و هیچ ریبوزومی به آن متصل نیست. فسفریله‌شدن ششمین کربن (C_6) ریشه‌های مانوز انتهایی در گلیکوپروتئین‌ها، این پروتئین‌ها (اسید هیدرولازها) را برای ورود به لیزوزوم نشانه‌گذاری می‌کند. متیونینی که در N - انتهایی قرار دارد طی مراحل پردازش از اغلب پروتئین‌ها جدا می‌شود.

۳۲

تنظیم بیان ژن

Regulation of Gene Expression

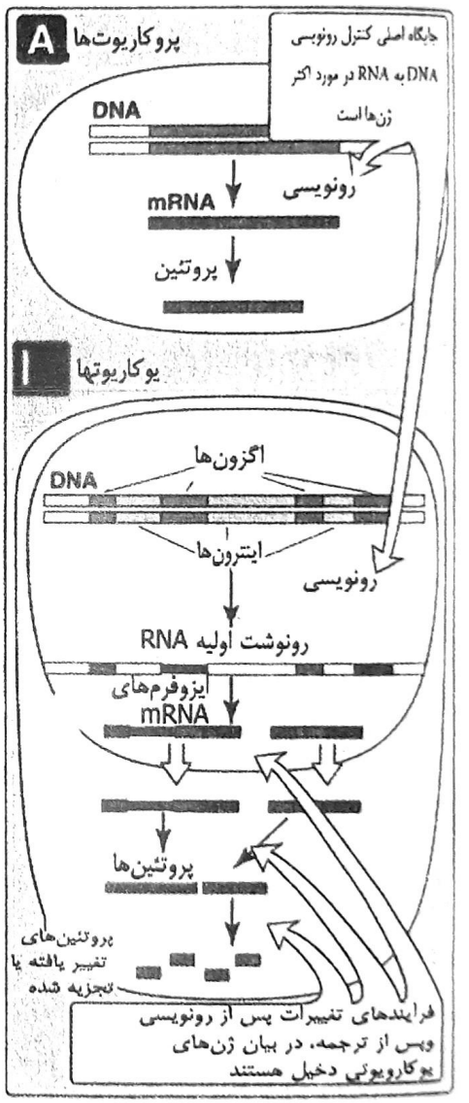
بهرام مهاجر

I. OVERVIEW

I. نظر اجمالی

بیان ژن ناشی از یک فرآیند چند مرحله‌ای است که نهایتاً منجر به ساخت محصول یک ژن عملکردی شامل اسید ریبونوکلئیک (RNA) یا پروتئین می‌شود. اوّلین مرحله در بیان ژن (که همان استفاده از اسید دئوکسی ریبونوکلئیک یا DNA برای ساخت RNA (رونویسی) است)، جایگاه اوّلیهٔ تنظیم هم در پروکاریوت و هم پروکاریوت می‌باشد. اگر چه در یوکاریوت‌ها بیان ژن بر فرایندهای گستردهٔ پس از رونویسی، پس از ترجمه و همچنین فعل و انفعالاتی که بر دسترسی به قسمت‌های خاصی از DNA تأثیر دارد نیز استوار است. هر یک از این مراحل می‌تواند دستخوش تنظیم قرار بگیرد تا کنترل بیشتری بر روی انواع و مقدار محصولات عملکردی اعمال گردد.

همهٔ ژن‌ها تنظیم نمی‌شوند. برای مثال ژن‌هایی با عنوان **ژن‌های دائمی**[1] می‌توان نام برد، فرآورده‌هایی را تولید می‌کنند که برای عملکرد پایه سلولی مورد نیازند و به طور دائمی بیان می‌شوند. همچنین به نام **ژن‌های خانه پا** نیز شناخته می‌شوند. در عین حال ژن‌هایی که تنظیم می‌شوند تنها در شرایط خاصی بیان می‌شوند. این ژن‌ها ممکن است در تمام سلول‌ها یا فقط در زیر گروهی از آنها بیان شوند مثلاً **سلول‌های کبدی یا هپاتوسیت‌ها**. توانایی تنظیم بیان ژن به این صورت که چه زمانی و به چه مقدار محصولات یک ژن خاصی تولید شوند، کنترل روی ساختار و عملکرد را در اختیار سلول قرار می‌دهد. این پایهٔ تمایز سلولی، ریخت‌زایی شکل‌گیری و سازگاری هر موجود زنده و ارگانیسم است. کنترل بیان ژن در پروکاریوت‌ها بهتر شناخته شده با این حال بسیاری از الگوها در یوکاریوت‌ها به همان شکل تکرار شده. شکل ۱-۳۲ برخی از راهکارهای معمول که در تنظیم بیان ژن به خدمت گرفته می‌شوند را فهرست می‌کند.



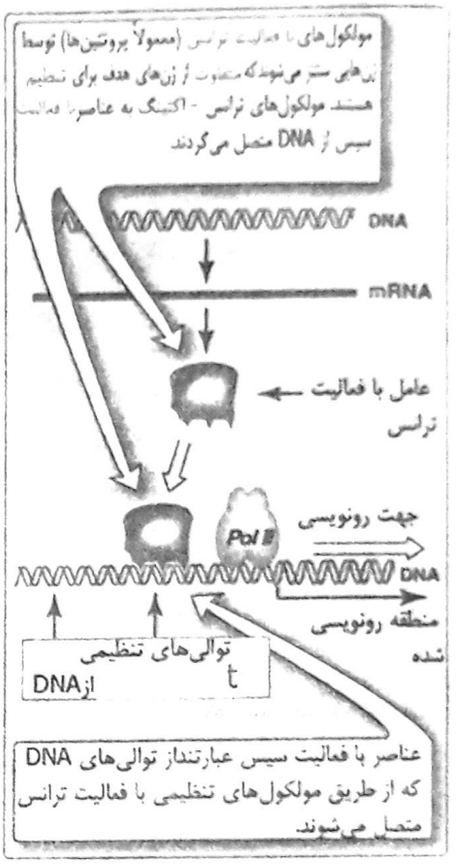
شکل ۱-۳۲

کنترل بیان ژن.

1- Constitutive genes

II. توالی‌ها و مولکول‌های تنظیمی
II. REGULATORY SEQUENCES AND MOLECULES

تنظیم رونویسی - مرحلهٔ آغازین در بیان تمام ژن‌ها توسط **توالی‌های تنظیمی**[1] از DNA کنترل می‌شود که معمولاً در قسمت‌های غیرکدکنندهٔ DNA قرار دارند. تعامل بین این قطعات DNA و مولکول‌های تنظیمی مانند فاکتورهای رونویسی می‌تواند ماشین رونویسی را فعال یا سرکوب کنند که انواع و مقادیر محصولات تولیدی را تحت تأثیر قرار خواهد داد. این توالی‌های DNA که در کناره پهلوی ژن قرار می‌گیرند **عامل با فعالیت سیس** (Cis-acting) نام دارند چراکه فقط بیان ژن‌های روی همان کروموزوم را تحت تأثیر قرار می‌دهند (ر.ک به صفحه ۶۵۸) یک **عامل با فعالیت ترانس (Transacting)** خود یک مولکول تنظیمی است که می‌تواند از جایگاه سنتزش به **جایگاه اتصالش به DNA**[2] در سلول انتشار پیدا کند (شکل ۲-۳۲). برای مثال یک عامل رونویسی پروتئینی (یک مولکول با فعالیت ترانس) که یک ژن را بر روی کروموزوم ۶ تنظیم می‌کند ممکن است خود از روی ژنی بر روی کروموزوم ۱۱ رونویسی شده باشد. اتصال پروتئین‌ها به DNA از طریق **الگوهای خاص دارای ساختمان موتیف ساختاری**[3] از قبیل **انگشت روی**[4] (Zinc finger) (شکل ۳-۳۲)، **زیپ لوسین**[5] یا **مارپیچ - پیچ - مارپیچ**[6] در پروتئین باشد. [نکته: بعضی از عوامل با فعالیت ترانس می‌توانند بر بیان ژن تأثیر منفی داشته باشند.]

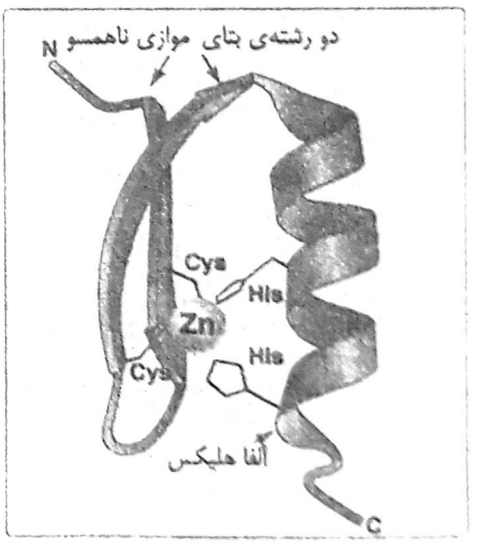


شکل ۲-۳۲

عوامل سیس اکتینگ و مولکول‌های ترانس-اکتینگ. PolII, RNA polymerase II

III. تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها
III. REGULATON OF PROKARYOTIC GENE EXPRESSION

در پروکاریوت‌ها مانند **اشریشیا کولی**[7] (E.coli)، تنظیم بیان ژن در درجهٔ اول در سطح رونویسی رخ می‌دهد و در کل توسط اتصال پروتئین‌های با فعالیت ترانس به عوامل تنظیمی سیس اکتینگ بر سطحِ تنها مولکولِ DNA این جاندار (کروموزوم) صورت می‌گیرد. [نکته: تنظیم اوّلین مرحله در بیان ژن یک روش کارآمد و به صرفه است چراکه انرژی اضافی برای ساخت محصولات ژنی به هدر نمی‌رود]. کنترل و تنظیم در رونویسی در پروکاریوت‌ها می‌تواند در آغاز، پایان یا قبل از بلوغ رونویسی انجام شود.



شکل ۳-۳۲

انگشت روی موتیفی رایج در پروتئین‌هاست که به DNA متصل می‌شود.

1- Regulatory sequences
2- DNA binding site
3- Structural motifs
4- Zinc finger motif
5- Leucine zipper
6- Helix-turn-helix
7- Escherichia coli

الف. رونویسی mRNA از اپرون‌های باکتریایی

A. Transcription of mRNA from bacterial operons

در باکتری‌ها ژن‌های ساختاری که پروتئین‌های درگیر در یک مسیر متابولیک مشخص را کد می‌کنند، معمولاً بر روی کروموزوم در یک گروه مرتب و به ترتیب دیده می‌شود که در امتداد توالی‌های تنظیمی سپس اکتینگ که رونویسی این ژن‌ها را مشخص می‌کنند قرار گرفته‌اند. محصول رونویسی یک RNA پیامبر تک رشته‌ای **پلی‌سیسترونی**[1] است (رک به صفحه ۶۴۹) بنابراین ژن‌ها می‌توانند به صورت هماهنگ با یکدیگر کنترل شوند، به این گونه که به عنوان یک واحد روشن یا خاموش شوند. کل مجموعه به عنوان یک اوپرون شناخته می‌شود.

ب. نقش اپراتورها در رونویسی پروکاریوت‌ها

B. Role of operators in prokaryotic transcription

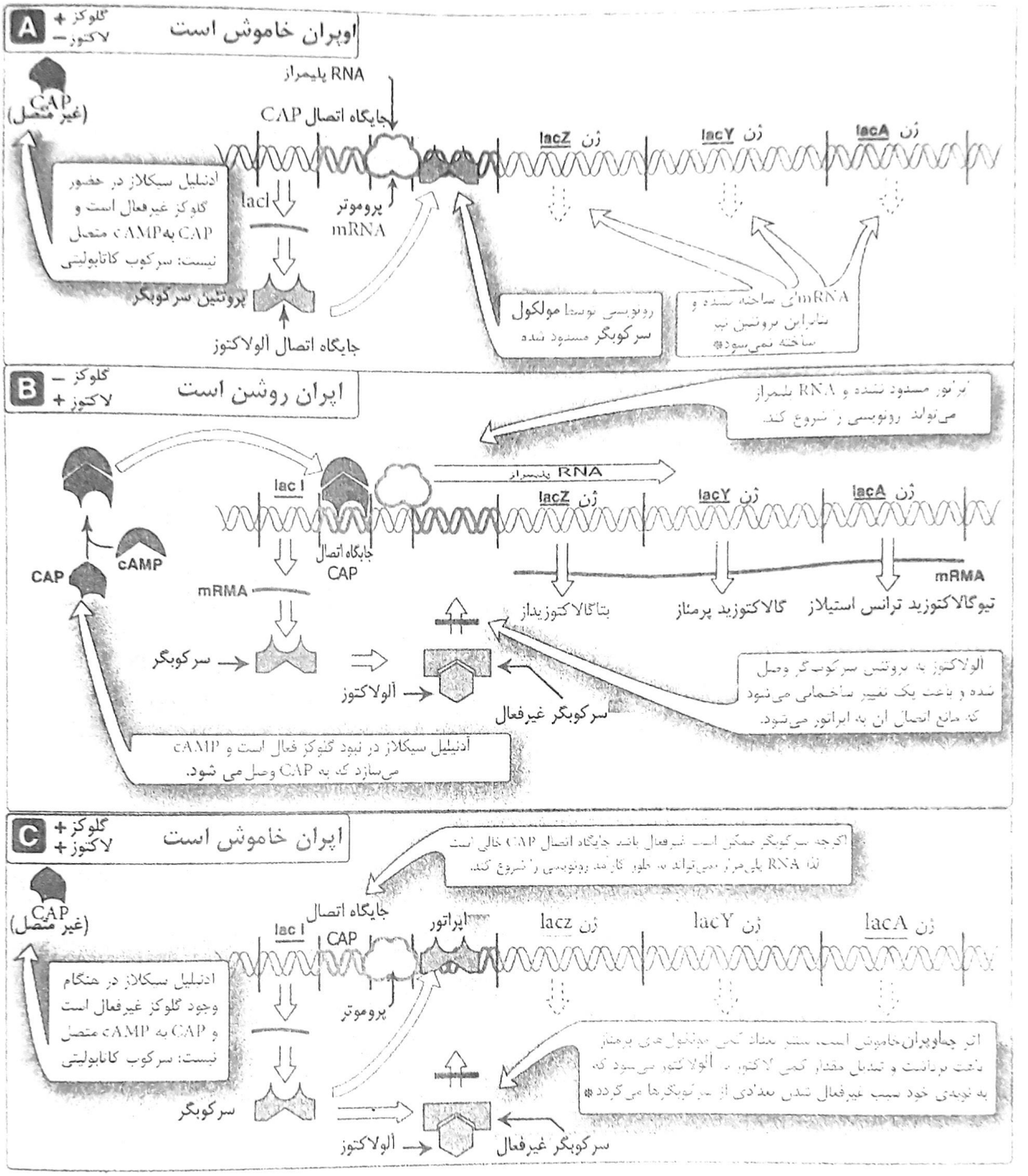
اوپرون‌های پروکاریوتی شامل یک اپراتور هستند، اپراتور قطعه‌ای از DNA است که فعالیت ژن‌های ساختاری یک اوپرون را تنظیم می‌کند. اگر به اپراتور یک مولکول **سرکوبگر**[2] متصل نباشد، *RNA* پلی‌مراز از اپراتور عبور کرده و می‌تواند به ژن‌های کدکنندهٔ پروتئینی که به mRNA رونویسی می‌شوند برسد. اگر یک مولکول سرکوبگر به اپراتور متصل باشد *RNA* پلی‌مراز مسدود و متوقف شده و نمی‌تواند mRNA بسازد. تا زمانی که سرکوبگر به اپراتور متصل است هیچ پروتئینی ساخته نخواهد شد. اگر چه زمانی که یک مولکول القاکننده در محیط حضور پیدا کند به سرکوبگر متصل شده و باعث تغییر شکل سرکوبگر می‌شود. این تغییر شکل به نوبهٔ خود سبب می‌شود که سرکوبگر اتصال خود با اپراتور را از دست بدهد. در این هنگام RNA پلی‌مراز می‌تواند اقدام به رونویسی کند. یکی از بهترین مثال‌های شناخته شده در این زمینه اوپرون لاکتوز در E.coli است که هر دو تنظیم مثبت و منفی را نشان می‌دهد (شکل ۴-۳۲).

ج. اوپرون لاکتوز

C. The lactose operon

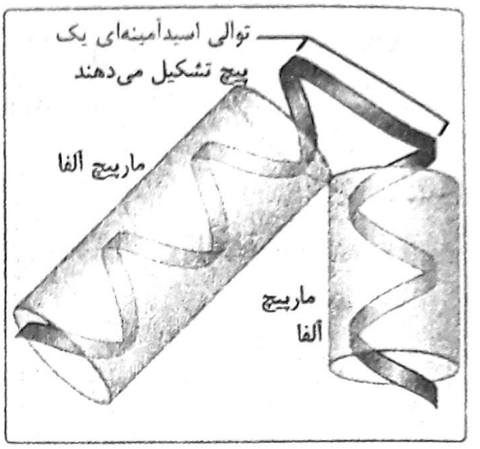
اوپرون لاکتوز (اوپرون لاک) شامل ژن‌هایی می‌شود که سه پروتئین درگیر در کاتابولیسم دی‌ساکارید لاکتوز را کد می‌کنند. ژن **LacZ** کدکنندهٔ آنزیم *بتاگالاکتوزیداز*[3] است که لاکتوز را به گالاکتوز و گلوکز می‌شکند و ژن **LacY** که پروتئین *پرمئاز*[4] را کد می‌کند. *پرمئاز* ورود لاکتوز به سلول را تسهیل می‌بخشد. و ژن **LacA** که *تیوگالاکتوزید ترانس استیلاز*[5] را که نقش فیزیولوژیک آن هنوز ناشناخته است کد می‌کند. تمام این پروتئین‌ها زمانی

1- Polycistronic
2- Repressor
3- β-galactosidas
4- Permease
5- Thiogalactoside transacetylase



شکل ۳-۳۲

اوپرون لاکتوز E.Coli*. [توجه: حتی هنگامی که اوپرون به وسیلهٔ سرکوب کاتابولیتی (مترجم: مانع از ساخته‌شدن آنزیم‌های کاتابولیزه‌کنندهٔ گالاکتوز می‌شود) خاموش شده است، مولکول سرکوبگر به طور موقتی با سرعت آهسته‌ای از اپراتور جدا می‌شود که باعث بیان ژن با سرعت بسیار آهسته‌ای می‌گردد. سنتز تعداد کمی از مولکول‌های پرمئاز (و بتا گالاکتوزیداز) به موجود زنده اجازه می‌دهد هنگامی که گلوکز در دسترس نیست با سرعت پاسخ دهد.]



شکل ۵-۳۲
الگوی (موتیف) ساختاری مارپیچ - پیچ - مارپیچ.

ساخته می‌شوند که لاکتوز برای سلول مهیا باشد ولی گلوکز نه. [توجه: باکتری‌ها گلوکز را به عنوان سوخت به هر قند دیگری ترجیح می‌دهند] بخش تنظیمی اوپرون در فرادست سه ژن ساختاری قرار گرفته و متشکل است از: ناحیهٔ **پروموتر**[1] (P) جایی که *RNA پلی‌مراز* به آن متصل می‌شود، به اضافهٔ دو جایگاه دیگر، جایگاه اپراتور (O) و جایگاه **CAP**، جایگاه‌هایی که پروتئین‌های تنظیمی به آنها متصل می‌شوند **LacZ**، **lacY** و **LacA** تنها زمانی ترجمه می‌شوند که جایگاه O خالی باشد و جایگاه CAP به یک مجموعه از آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP، ر.ک به صفحه ۱۷۰) به علاوهٔ **پروتئین فعال‌کنندهٔ ژن کاتابولیتی یا CAP**[2] متصل باشد (گاهی به CAP **پروتئین تنظیمی cAMP**[3] یا CRP گفته می‌شود، به شکل ۴-۳۲ مراجعه کنید). ژن تنظیمی **LacI** پروتئین سرکوبگر را کد می‌کند (یک عامل ترانس اکتینک)، پروتئین سرکوبگر هم به جایگاه اپراتور متصل می‌شود [توجه: ژن **LacI** پروموتر جدا و خاص خود را دارد.]

۱. زمانی که گلوکز تنها قند در دسترس است (When glucose is the only sugar available: در این حالت، اوپرون لاکتوز سرکوب می‌شود (خاموش می‌شود). سرکوب توسط یک پروتئین سرکوبگر انجام می‌گردد که با یک الگوی ساختاری **مارپیچ - پیچ - مارپیچ** (شکل ۵-۳۲) به جایگاه اپراتور که در پایین دست پروموتور قرار دارد متصل می‌شود (شکل ۴A-۳۲ را ببینید). اتصال سرکوبگر مانع اتصال **RNA پلی‌مراز**، پیشرفت آن و نیز رونویسی ژن‌های ساختاری می‌شود. این یک مثال از تنظیم منفی است.

۲. زمانی که تنها لاکتوز در دسترس است (When only lactose is available: در این حالت اوپرون لاکتوز القا می‌شود (روشن شده یا به حداکثر بیان خود می‌رسد) مقدار کمی از لاکتوز به یکی از ایزومرهایش، آلولاکتوز، تبدیل می‌شود. این ترکیب به عنوان یک القاکننده به پروتئین سرکوبگر متصل شده و باعث تغییر ساختمان آن می‌شود بنابراین سرکوبگر دیگر توانایی اتصال به اپراتور را نخواهد داشت. در نبود گلوکز، *آدنیلیل سیکلاز* فعال است و مقدار کافی از cAMP ساخته شده و به پروتئین CAP متصل می‌شود. مجموعه ترانس اکتینگ cAMP-CAP به جایگاه اتصال CAP متصل می‌شود و باعث می‌گردد *RNA پلی‌مراز* به طور کارآمدتر و بهتری رونویسی را از جایگاه پروموتر آغاز کند (شکل 4B-۳۲ را ببینید). این مثالی از **تنظیم مثبت**[5]

1- Promoter
2- Catabolite gene activator protein
3- cAMP regulatory protein
4- Positive regulation

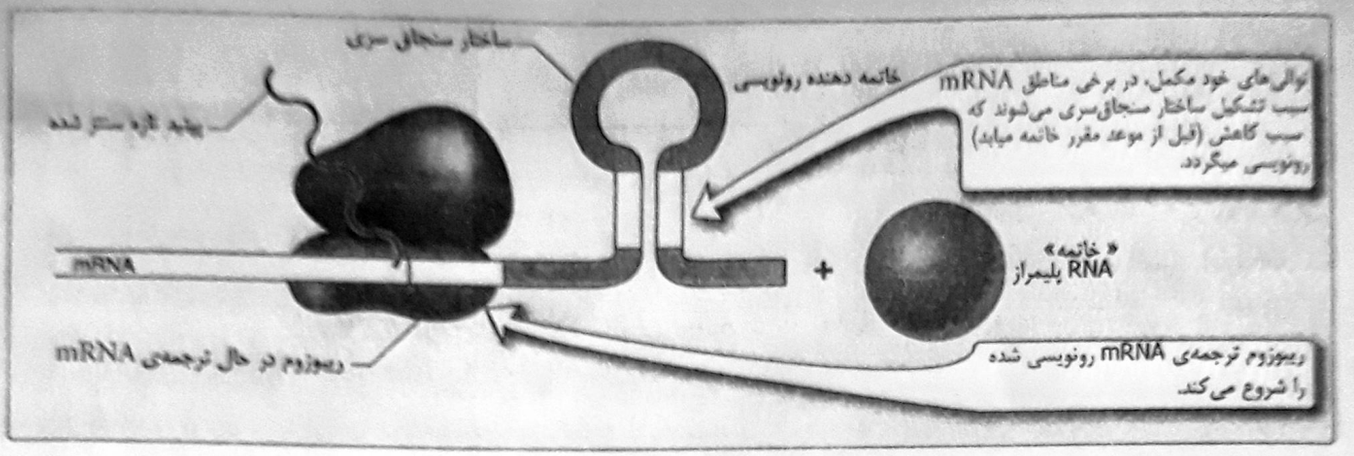
است. رونوشت یک تک مولکول mRNA **پلی‌سیسترونی** است که شامل سه سری از کدون‌های آغاز و پایان می‌شود. ترجمهٔ mRNA سه پروتئین را می‌سازد که به سلول این توانایی را می‌دهند که از لاکتوز برای ایجاد انرژی مورد نیازش استفاده کند. [توجه: برخلاف ژن‌های **LacZ**، **LacY** و **LacA** که بیان آنها تنظیم می‌شود، ژن **LacI**، یک **ژن خانه پا** است. سرکوبگر که محصول پروتئین این ژن است همیشه تولید می‌شود و فعال است مگر در حالتی که یک القاکننده در محیط حاضر باشد.]

۳. زمانی که هم گلوکز و هم لاکتوز در دسترس باشد (When both glucose and lactose are available): در این حالت، رونویسی از اوپرون لاکتوز (یا لاک اوپرون) ناچیز است حتی اگر لاکتوز در غلظت‌های بالا موجود باشد. *آدنیلیل سیکلاز*[1] در حضور گلوکز غیرفعال است. پروسه‌ای که به عنوان سرکوب کاتابولیتی شناخته می‌شود. بنابراین هیچ مجموعه cAMP-CAPای تشکیل نخواهند شد و جایگاه اتصال CAP خالی خواهد ماند. در نتیجه *RNA پلی‌مراز* نمی‌تواند به طور مؤثری رونویسی را شروع کند، حتی با وجود این که ممکن است سرکوبگر به ناحیهٔ اپراتور متصل نباشد. در نتیجه هیچ یک از سه ژن ساختاری بیان نخواهند شد (شکل ۴C-۳۲ را ببینید).

د. اوپرون تریپتوفان D. The tryptophan operon

اوپرون تریپتوفان (trp) پنج پروتئینی را کد می‌کند که برای سنتز اسید آمینه تریپتوفان مورد نیازند. همانند اوپرون لاکتوز، اوپرون تریپتوفان هم تحت تأثیر هر دو نوع کنترل مثبت و منفی است. تنظیم منفی توسط خود تریپتوفان و با اتصال آن به سرکوبگر القا می‌شود به گونه‌ای که این اتصال پیوند بین اپراتور و سرکوبگر را تسهیل می‌کند. سرکوب توسط تریپتوفان همیشه کامل نیست، با این وجود، برخلاف اوپرون لاکتوز، اوپرون تریپتوفان توسط مکانیسم دیگری به نام مکانیسم تنظیم کاهشی[2] تنظیم می‌شود. به وسیلهٔ مکانیسم تنظیم کاهشی رونویسی شروع می‌شود اما پیش از آن که کامل شود پایان می‌یابد (شکل ۶-۳۲). اگر تریپتوفان زیاد باشد، شروع رونویسی که به وسیلهٔ تریپتوفان از سرکوب رهایی یافته، با تشکیل یک **ساختار سنجاق سری**[3]، در انتهای ′۵ از مولکول mRNA همانند آن چه در خاتمهٔ وابسته به ρ رو دیده می‌شود (ر.ک به صفحه ۶۵۵) کاهش می‌یابد (یا متوقف می‌شود). در پروکاریوت‌ها رونویسی و ترجمه همزمان انجام می‌گردند و با هم جفت شده‌اند (ر.ک به صفحه ۶۸۳)، لذا مکانیسم **تنظیم کاهشی** باعث ایجاد یک پپتید، کوتاه، ناقص و بدون عملکرد که سریعاً

1- Adenylyl cyclase
2- attenuation
3- Hairpin structure



شکل ۶-۳۲

مکانیسم تنظیم کاهشی برای رونویسی از اوپرون تریپتوفان زمانی که تریپتوفان زیاد است.

تجزیه می‌شود، می‌گردد. [توجه: اگر تریپتوفان کم باشد اوپرون بیان می‌شود. انتهای ′۵ مولکول mRNA شامل دو کدون کنار هم برای تریپتوفان است. کمبود تریپتوفان باعث می‌شود ریبوزوم‌ها در این کدون‌ها متوقف شوند و قسمت‌هایی از mRNA را که برای تشکیل ساختمان سنجاق سری مکانیسم تنظیم کاهشی نیازند بپوشانند. این اتفاق مانع مکانیسم **تنظیم کاهشی** شده و بنابراین اجازهٔ ادامه رونویسی را می‌دهد.]

مکانیسم کاهش رونویسی به این علت می‌تواند در پروکاریوت‌ها اتفاق بیفتد که ترجمه mRNA پیش از تکمیل سنتز آن اتفاق می‌افتد. در یوکاریوت‌ها به دلیل وجود غشاء هسته و در نتیجه جدایی زمانی و مکانی رونویسی و ترجمه مکانیسم تنظیم کاهشی رخ نمی‌دهد.

هـ هماهنگی رونویسی و ترجمه در پروکاریوت‌ها

E. Coordination of transcription and translation in prokaryotes

اگر چه تنظیم رونویسی در ساخت mRNA عامل اصلی تنظیم در باکتری‌هاست، تنظیم در سطح RNA ریبوزومی (rRNA) و ساخت پروتئین نیز رخ می‌دهد که نقش عمده‌ای در توانایی میکروب در سازش با استرس‌های محیطی بازی می‌کند.

۱. پاسخ توخالی و بیهوده (Stringent response): (مترجم: برای بیوسنتز پروتئین احتیاج به عوامل متعددی است که مهم‌ترین آنها اسید آمینه است. حال اگر اسید آمینه وجود نداشته باشد و فرآیند



شکل ۷-۳۲

تنظیم رونویسی توسط پاسخ کاهشی در کمبود شدید اسید آمینه.

رونویسی و ترجمه صورت پذیرد یک عمل توخالی و بیهوده یعنی بدون اسید آمینه می‌باشد. در این تنظیم سنتز rRNAی لازم برای بیوسنتز کاهش می‌یابد لذا آن را پاسخ توخالی، بیهود و کاهشی نامیده‌اند). اشریشیا کلای هفت اوپرون دارد که rRNA مورد نیاز برای تشکیل ریبوزوم را می‌سازند و هر کدام در پاسخ به تغییرات محیطی تنظیم می‌شوند. تنظیم در پاسخ به **کمبود شدید اسید آمینه‌ها**[1] به عنوان تنظیم توخالی و بیهوده شناخته می‌شود. اتصال یک RNA ناقل (tRNA) بدون اسید آمینه به جایگاه A ریبوزوم (ر.ک به صفحه ۶۸۰) یک سری از وقایع را شروع می‌کند که در نهایت به ساخت **گوانوزین فسفریله (ppGpp)** می‌شود. این مادهٔ غیرمعمولِ مشتق شدهٔ از گوانوزین دی‌فسفات (GDP) توسط **عامل کاهش‌دهنده**[2] **(ReIA)** ایجاد می‌گردد. ReIA آنزیمی است که به طور فیزیکی با ریبوزوم‌ها همراه می‌باشد. مقادیر افزایش یافتهٔ ppGpp باعث ممانعت از سنتز rRNA می‌شود (شکل ۷-۳۲)، اما این که چگونه ppGpp باعث مهار اوپرون‌های rRNA می‌شود هنوز واضح نیست. [توجه: علاوه بر rRNA سنتز tRNA و همچنین بعضی از mRNAها نیز مهار می‌گردد، اگر چه mRNAهایی که آنزیم‌های مورد نیاز برای مسیر بیوسنتز اسید آمینه‌ها را کد می‌کنند مهار نمی‌گردند بنابراین کنترل رونویسی توسط پاسخ توخالی و بیهوده نهایتاً باعث تنظیم کاهشی سنتز پروتئین می‌گردد تا زمانی که اسیدهای آمینه دوباره مهیا شوند.]

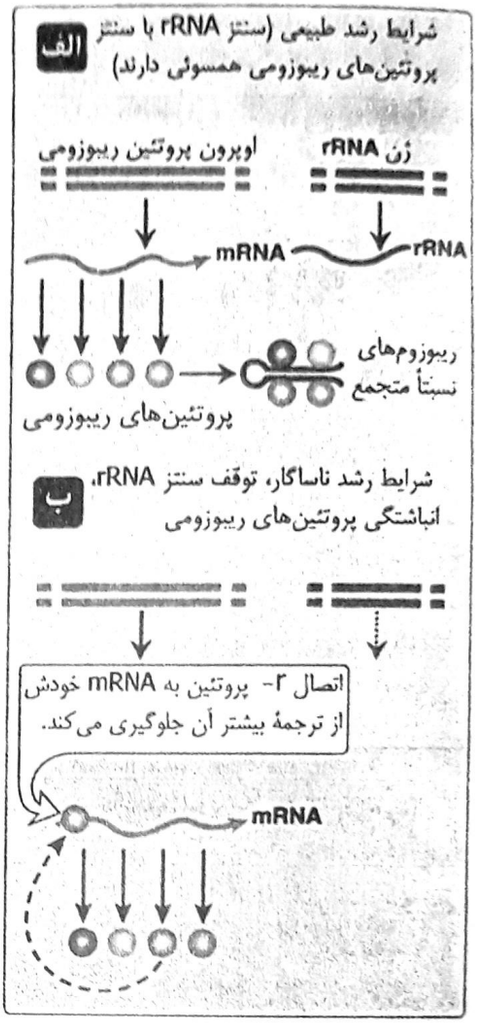
۲. پروتئین‌های تنظیمی ریبوزومی (regulatory ribosomal proteins): اوپرون‌های پروتئین‌های ریبوزومی (r-proteins) می‌توانند توسط مقدار اضافی از محصولات پروتئین خود مهار شوند. برای هر اوپرون یک عملکرد اختصاصی r - پروتئین برای سرکوب ترجمهٔ mRNA پلی‌سیسترونیک از همان اپران وجود دارد (شکل ۸-۳۲). r- پروتئین‌ها با اتصال به **توالی شاین ـ دالگارنو**[3] (SD) که بلافاصله در بالادست کدون AUG آغاز قرار گرفته عمل خود را انجام داده (ر.ک به صفحه ۶۸۴) و مانند یک مانع فیزیکی در برابر اتصال زیر واحد کوچک ریبوزوم به توالی SD قرار می‌گیرند. بنابراین یک r- پروتئین مانع سنتز تمام r- پروتئین‌های یک اپران می‌شود. همان r- پروتئین همچنین به rRNA حتی با تمایل بیشتری از mRNA متصل می‌شود اگر غلظت rRNA افت کند، r- پروتئین قابلیت آن را دارد که به mRNA خودش متصل می‌شود و ترجمه‌اش را کاهش دهد. این تنظیم هماهنگ، سنتز r- پروتئین‌ها را با رونویسی از ژن rRNA در تعامل

1- Aminoacid starvation
2- Stringent factor
3- Shine-Dalgarno (SD)

نگاه می‌دارد، بنابراین هر کدام در غلظت‌های مناسب برای تشکیل ریبوزوم موجودند.

IV. تنظیم بیان ژن در یوکاریوت‌ها
IV. REGULATION OF EUKARYOTIC GENE EXPRESSION

پیچیدگی بیشتر ژنوم‌های یوکاریوتی و همچنین وجود غشای هسته، وجود محدودهٔ گسترده‌تری را برای پروسهٔ تنظیم یوکاریوتی ایجاب می‌کند. همانند پروکاریوت‌ها سطح اوّلیهٔ تنظیم در همان رونویسی است و دوباره همان الگوی اتصال مولکول‌های **ترانس اکتینک** به عناصر **سیس - اکتینگ** مشاهده می‌شود. همچنین اوپرون‌ها در یوکاریوت‌ها وجود ندارند، به همین دلیل یوکاریوت‌ها برای حل این مشکل که چگونه تمام ژن‌هایی را که برای یک پاسخ خاص نیازند به صورت هماهنگ تنظیم کنند، باید از چند استراتژی مختلف استفاده نمایند. در یوکاریوت‌ها تنظیم بیان ژن نه تنها در سطح رونویسی بلکه در چندین سطح دیگر هم انجام می‌گیرد. برای مثال از شایع‌ترین الگوهای **تنظیم پس از رونویسی**[1] در سطح mRNA، گونه‌های مختلف پردازش mRNA، کنترل پایداری rRNA و کنترل بازده ترجمه می‌باشد. تنظیمِ بیشتر، در سطح پروتئین صورت می‌گیرد، با مکانیسم‌هایی که پایداری، فرآوری و یا هدف‌گذاری پروتئینی را کنترل می‌کنند.

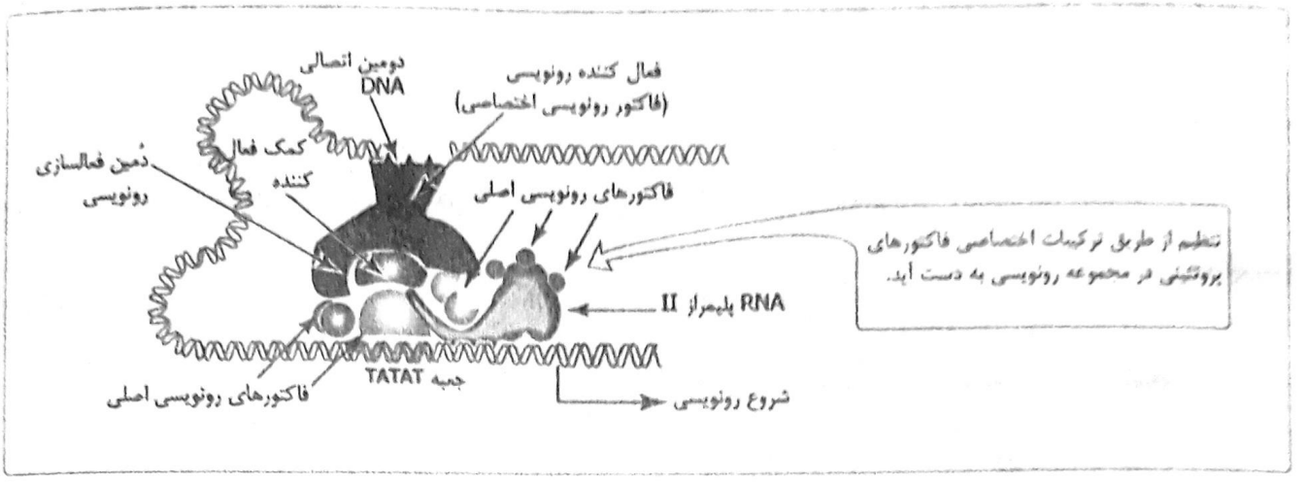


شکل ۸-۳۲
تنظیم ترجمه توسط مقدار فراوان از پروتئین‌های ریبوزومی.

الف. مولکول‌های ترانس اکتینگ A. trans-acting molecules

فاکتورهای اختصاصی رونویسی پروتئین‌های ترانس - اکتینگ متصل به DNA هستند که به عنوان فعال‌کننده‌های رونویسی عمل می‌کنند. این پروتئین‌ها حداقل دو ناحیهٔ اتصالی دارند ناحیه اتصال به DNA که قبلاً توضیح داده شد (ر.ک به صفحه ۷۰۲) و ناحیهٔ سه بعدی فعال‌کنندهٔ رونویسی که اجازهٔ اتصال به پروتئین‌های دیگری از قبیل **کمک‌فعال‌کننده‌ها**[2] یا پروتئین‌های لازم برای فعال‌کننده‌های رونویسی می‌دهد (مترجم: **ترکیبات فعال‌کننده برای این که بتوانند به DNA متصل شوند باید از طریق ترکیبات واسطه که از یک طرف به فعال‌کننده و از طرف دیگر به جایگاه خاصی در DNA وصل می‌شوند، ایفای نقش کنند. این ترکیبات واسط را کواکتیواتور می‌نامند.** مانند هیستون استیل ترانسفرازها[3] *(HATs)*، ر.ک به شکل ۱۱-۳۰ در صفحه ۶۷۵). این عوامل تشکیل مجموعه، آغاز رونویسی را (*RNA* پلی‌مراز *II* به علاوهٔ عوامل رونویسی عمومی ر.ک به صفحه ۶۵۸) در پروموتر تسهیل

1- Post transcriptional regulation
2- Coactivators
3- Histone acetyl transferases (HATs)



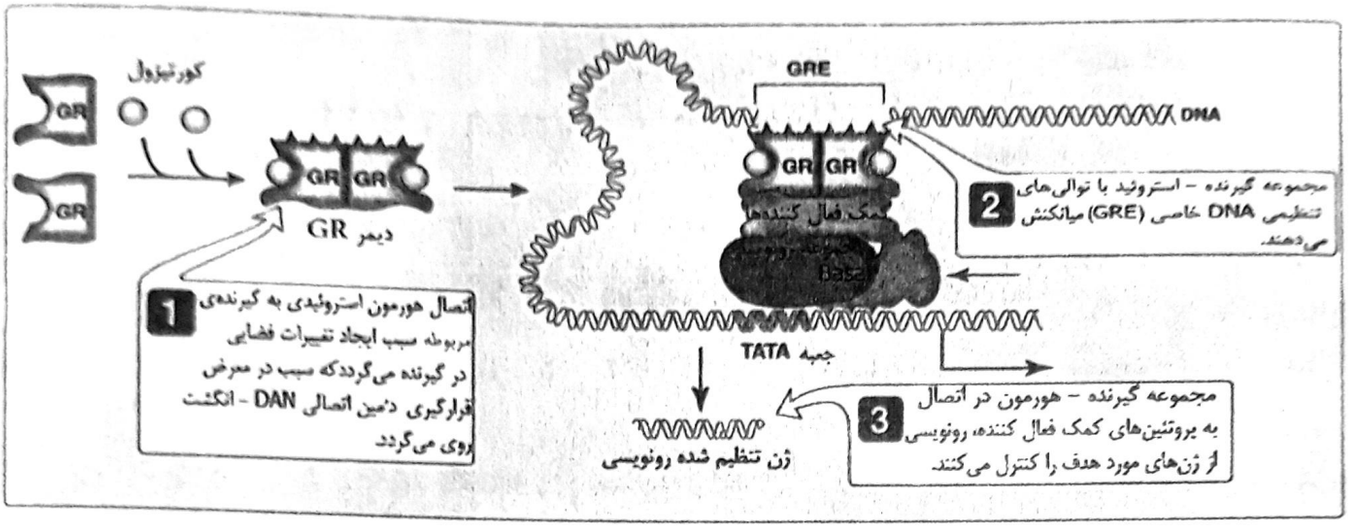
شکل ۹-۳۲
کنترل ترکیبی رونویسی[1]

کرده و بنابراین رونویسی را فعال می‌کنند (شکل ۹-۳۲). تنظیم به وسیلهٔ تشکیل یک مجموعه چند پروتئینی متصل به DNA انجام می‌گیرد، به گونه‌ای که برهمکنش‌های بین پروتئین و پروتئین و همچنین پروتئین و DNA تشکیل کمپلکس را تحت کنترل قرار می‌دهد. اگر چه نواحی فعال‌کننده پروتئین‌های گوناگونی را به کار می‌گیرند، ولی اثر اختصاصی هر کدام از آنها وابسته به ترکیب مجموعه پروتئینی است که این تنظیم به عنوان کنترل‌های **ترکیبی رونویسی** شناخته می‌شود [توجه: مولکول‌های متصل به DNA توانایی رونویسی را هم دارند].

ب. توالی‌های نوکلئوتیدی تنظیمی با عملکرد سیس
B. Cis-acting regulatatory element

نیاز به تنظیم هماهنگ و متوالی دسته‌ای از ژن‌ها برای اثرگذاری روی یک پاسخ خاص در موجودات پر سلولی مانند انسان، اهمیت کلیدی دارد. وقایع بسیار اساسی به صورت تکراری اتفاق می‌افتد: یک پروتئین به یک توالی نوکلئوتیدی تنظیمی برای هر یک از ژن‌های موجود در دسته متصل می‌شود و بیان آن ژن‌ها را هماهنگ با هم تحت تأثیر قرار می‌دهد حتی در مواقعی که آنها روی کروموزوم‌های متفاوتی باشند. برای مثال، **توالی نوکلئوتیدی پاسخ‌دهنده به هورمون (HREs)**[2] از توالی‌های با عملکرد سیس DNA هستند که به فاکتورهای پروتئینی با عملکرد ترانس متصل می‌شوند و بیان ژن را در پاسخ به سیگنال‌های هورمونی تنظیم می‌کنند. به طور معمول

1- Combinatorial control
2- Hormone-response elements (HREs)



شکل ۱۰-۳۲

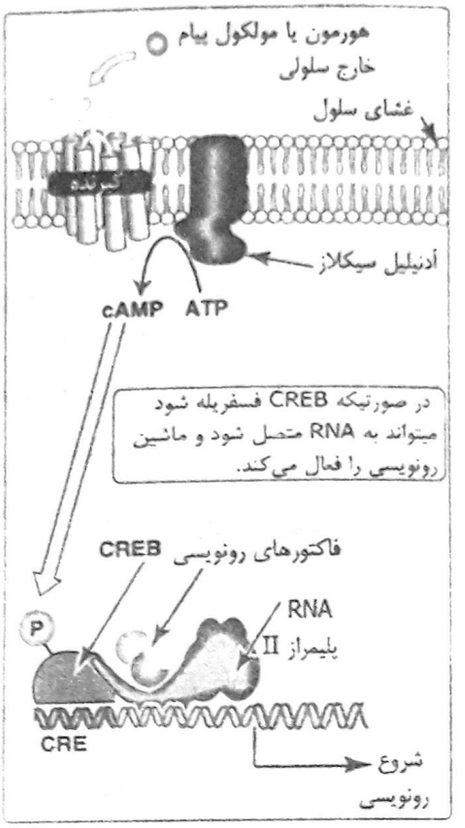
تنظیم رونویسی توسط گیرنده‌های داخل سلولی هورمون‌های استروئیدی. GRE: عنصر پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید (یک مثال توالی نوکلئوتید یا عنصر پاسخ‌دهنده به هورمون) GR: گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید[1].

هورمون‌ها یا به گیرنده داخلی سلولی خود وصل می‌شوند (به عنوان مثال هورمون‌های استروئیدی ر.ک به صفحه ۳۸۷) یا گیرنده‌اشان در سطح سلول است(هورمون‌های پپتیدی، به عنوان مثال گلوکاگون) (ر.ک به صفحه ۵۰۳).

۱. انتقال پیام‌های تنظیمی از طریق گیرنده‌های داخل سلولی (Regulatory signals mediated by intracellular receptors)

خانوادهٔ بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای[2] که شامل گیرندهٔ هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید، مینرالوکورتیکوئیدها، هورمون‌های جنسی، ویتامین D و اسید رتینوئیک و هورمون‌های تیروئیدی هستند. همه به طور مستقیم فعالیت فاکتور رونویسی را با تغییر تمایل اتصال به DNA فاکتورها تحت تأثیر قرار می‌دهند. این گونه مسیر انتقال پیام به صورت مستقیم است چرا که گیرنده و فاکتور رونویسی هر دو یک مولکولند. برای مثال هورمون‌های استروئیدی آب گریز مانند کورتیزول (یک گلوکوکورتیکوئید) به گیرنده‌های محلول متصل می‌شود (شکل ۱۰-۳۲). **(مترجم: ترکیبات آب‌گریز برای این که بتوانند در داخل سیتوزول که یک محیط مائی و آب دوست انتقال یابند باید به وسیلهٔ یک گیرندهٔ محلول به هدف خود که عمدتاً هسته می‌باشد منتقل شوند.)** اتصال هورمون استروئیدی به عنوان لیگاند (لیگاند به ترکیباتی گفته می‌شود که در سطح سلول‌ها به گیرندهٔ اختصاصی متصل می‌شوند و انتقال پیام را مستقیم یا غیرمستقیم به

1- Glucocorticoid receptor
2- Nuclear receptor superfamily



شکل ۱۱-۳۲
تنظیم رونویسی توسط گیرنده‌های موجود در سطح غشای سلولی.

سلول تحریک می‌کنند) باعث یک تغییر ساختمانی در گیرنده شده و آن را فعال می‌کند. کمپلکس لیگاند گیرنده وارد هسته شده و به صورت ترکیب دوگانه و با مشارکت کمک‌فعال‌کننده‌ها به یک **الگوی ساختار دوبعدی انگشت روی** در محل یک توالی نوکلئوتیدی تنظیمی سیس - اکتینگ (که به عنوان مثال برای یک **HRE** می‌تواند **توالی نوکلئوتیدی (عنصر) پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید (GRE)**[1] باشد) در DNA متصل می‌شود. هر کدام از ژن‌های پاسخ‌دهنده به کورتیزول تحت کنترل GRE خودش است. اتصال مجموعه گیرنده - هورمون به GRE اجازهٔ بیان هماهنگ گروهی از ژن‌های هدف را به سلول می‌دهد، حتی اگر این ژن‌ها روی کروموزوم‌های متفاوتی قرار گرفته باشند. GRE می‌تواند در بالاست یا پایین دست ژن‌هایی که تنظیم می‌کنند قرار گرفته باشد و همچنین قادر است عمل خود را حتی با فاصلهٔ زیادی از آن ژن‌ها انجام دهد. بنابراین GRE می‌تواند به عنوان یک **افزایندهٔ**[2] واقعی عمل کند (ر.ک به صفحه ۶۶۰) [توجه: گیرنده‌های هورمونی اگر در مشارکت با **کمک‌سرکوبگرها** باشند (مترجم: مانند **کمک‌فعال‌کننده‌ها، کمک‌سرکوبگرها از یک طرف به سرکوبگر و از طرف دیگر به جایگاه خاص** DNA متصل و نقش خود را ایفا می‌کند). رونویسی را مهار می‌نمایند.]

۲. **پیام‌های تنظیمی از طریق گیرنده‌های سطح سلولی (Regulatory signals mediated by cell-surface receptors)** گیرنده‌های سطح سلولی برای مثال شامل گیرنده‌های انسولین، گلوکاگون و اپی‌نفرین می‌شوند. مثلاً گلوکاگون یک هورمون پپتیدی است که به گیرندهٔ جفت شده با G- پروتئین خود، در غشای پلاسمایی متصل می‌شود. سپس این پیام خارج سلولی از طریق لیگاند به یک cAMP داخل سلولی منتقل می‌شود. (ر.ک به شکل ۱۱-۳۲ و همچنین شکل ۷-۸ در صفحهٔ ۱۷۱) که این ترکیب به نوبهٔ خود می‌تواند از طریق **تغییرات کووالانسی به واسطهٔ** پروتئین کیناز A[3] (مترجم: **پروتئین کیناز A، PKA با فسفریلاسیون پروتئین متصل شونده به توالی خاصی از DNA رونویسی ژن خاصی را فعال می‌نماید.**) بیان (و فعالیت) پروتئین را تحت تأثیر قرار دهد. در پاسخ به افزایش cAMP به یک عامل با فعالیت ترانس ترانس (**پروتئین متصل‌شونده به توالی نوکلئوتیدی عنصر پاسخ‌دهنده به cAMP یا CREB**[4]) فسفریله و فعال می‌شود. CREB فعال توسط یک ساختار **زیپ لوسین** به یک

1- Glucocorticoid-Response Element (GRE)
2- Enhancer
3- Protein kinase A-mediated covalent modification
4- cAMP response element-binding protein (CREB)

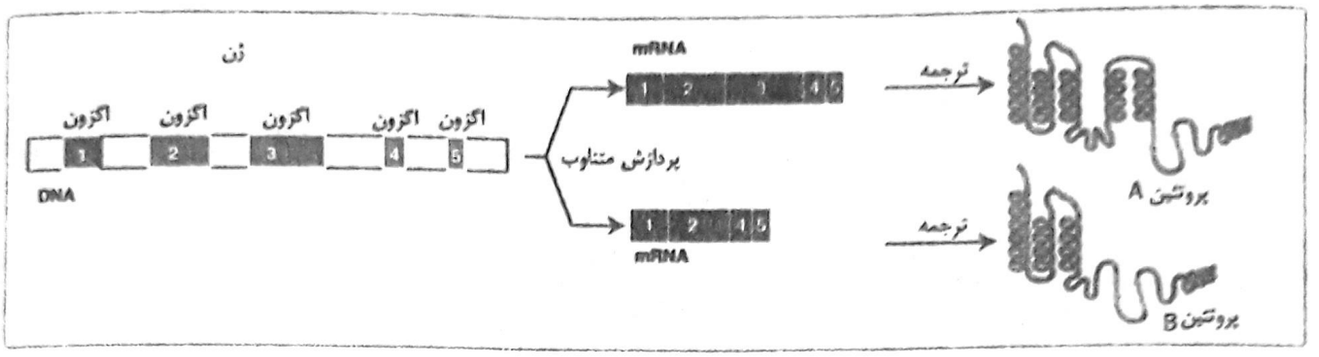
توالی نوکلئوتیدی سیس - اکتینگ به نام توالی عنصر پاسخ‌دهنده cAMP [1](CRE) متصل شده و باعث رونویسی ژن‌های هدف می‌شود که این ژن‌ها در پروموتور خود CRE دارند. [توجه: ژن‌های کدکنندهٔ آنزیم‌ها *فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز* [2] و *گلوکز ۶- فسفاتاز* [3] که آنزیم‌های کلیدی گلوکونئوژنز می‌باشند (رک صفحه ۲۰۵) مثالی از ژن‌هایی هستند که توسط سیستم cAMP/CRE/CREB، تنظیم مثبت می‌شوند.]

ج. تنظیم توسط پردازش mRNA هم زمان یا پس از رونویسی
C. Regulation by co- and posttranscriptional processin of mRNA

mRNAهای یوکاریوتی پیش از آن که برای سنتز پروتئین (رک صفحه ۶۴۹) از هسته به سیتوپلاسم انتقال یابند متحمل چند تغییر می‌گردند. **اضافه‌شدن کلاهک [4] در انتهای ′۵ و دم پلی‌آدنین [5]** در انتهای ′۳ مولکول mRNA اولیه از فرآیندهای پردازشی ضروری در ساخت یک mRNA بالغ و دارای عملکرد از اکثر Pre-mRNAهای غیرفعال می‌باشد (رک صفحه ۶۶۳) و تغییرات در این فرآیندها می‌تواند روی بیان ژن تأثیر بگذارد. به علاوه پایداری mRNA نیز می‌تواند بر روی بیان ژن اثر داشته باشد.

۱. انتخاب جایگاه پردازش (Splice-site choice). محصولات پروتئینی اختصاص هر بافتی (ایزوفورم‌های پروتئین‌ها) ممکن است از یک پیش mRNA یا mRNAهای اولیه و نابالغ **(مترجم: mRNA اوّلیه را hnRNA [6] نیز می‌نامند چون دارای توالی‌های ناهمگون یعنی شامل توالی‌های اگزونی و اینترونی می‌باشد که باید طی فرایند پردازش اینترون‌ها و در موارد خیلی خاص اگزون یا اگزون‌های خاصی حذف شده و اگزون‌های باقی‌مانده در کنار هم قرار گرفته و به صورت mRNA بالغ در آیند)** ولی با پردازش پس از رونویسی متفاوت، ساخته شده باشند که به ویژه از **جایگاه‌های برش متناوب [7]** برای این عمل استفاده می‌شود (شکل ۱۲-۳۲) برای مثال **تروپومیوزین (TM) [8] (مترجم: یکی از پروتئین‌های متصل به اکتین که عملکرد اکتین را هم در سلول‌های عضلانی و هم سلول‌های غیرعضلانی تنظیم می‌کند.)**. پیش mRNAی TM متحمل انواع مختلفی از پردازش می‌شود تا تعدادی از انواع ایزوفورم‌های اختصاصی

1- cAMP-response element (CRE)
2- Phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)
3- Glucose 6-phosphatase
4- Capping
5- Poly adenylation
6- Heterogenous nuclear RNA
7- Alternative splice sites
8- Tropomyosin (TM)



شکل ۱۲-۳۲

پردازش‌های متناوب، ایزوفرم‌های پروتئینی مختلفی از یک ژن می‌سازد.

بافتی TM را به عنوان محصول تولید کند. (رک صفحه ۶۶۶).

بیش از ۶۰٪ از حدود ۳۰,۰۰۰ ژنی که در ژنوم انسان وجود دارد متحمل **پردازش افتراقی و متنوع**[1] می‌شود. استفاده از **پلی ـ آدنیلاسیون** و جایگاه‌های شروع رونویسی متفاوت و متنوع نیز در بسیاری از ژن‌ها صورت می‌گیرد. بدین گونه می‌توان تولید بیش از ۱۰۰,۰۰۰ پروتئین از ۳۰,۰۰۰ ژن را توضیح داد.

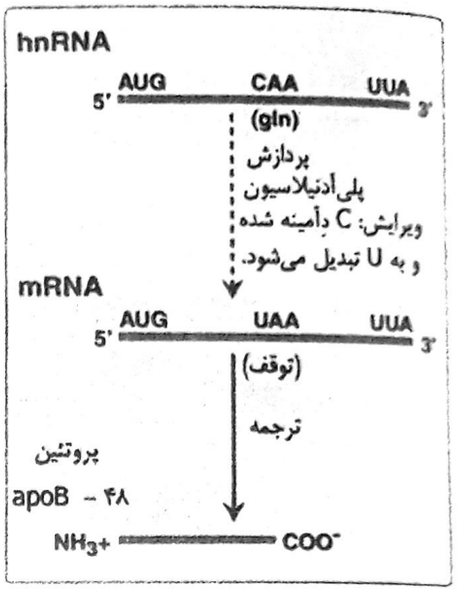
۲. ویرایش mRNA (mRNA editing): حتی پس از آن که mRNA کاملاً پردازش شده هنوز ممکن است متحمل انواعی از **تغییرات پس از رونویسی** شود که در آن یک باز در mRNA تغییر می‌کند. این فرایند به عنوان ویرایش mRNA شناخته می‌شود. یک مثال مهم از ویرایش mRNA در انسان برای رونویسی **آپوپروتئین (apo)**[2] B (جزء پروتئینی اصلی شیلومیکرون‌ها (ر.ک به صفحه ۳۶۷) و لیپوپروتئین با وزن مخصوص خیلی پایین (VLDL و ر.ک به صفحه ۳۷۱) اتفاق می‌افتد. mRNAی apoB در هم کبد و هم رودهٔ کوچک ساخته می‌شود، ولی تنها در رودهٔ کوچک باز C (سیتوزین) در کدون و در رمز گلوتامین (CCA) در اثر از دست دادن عامل آمین به اوراسیل (U) تبدیل شده و کدون گلوتاین (CAA) را به یک کدون پایان (UAA) تبدیل می‌کند (شکل ۱۳-۳۲). نتیجهٔ این فرآیند در روده، ساخته شدن یک پروتئین کوتاه‌تر (apo-48 B، معرف ۴۸٪ از ژن apo-B می‌باشد) نسبت به

1- Differential splicing

2- Apoprotein (apo)

همتای کبدی آن (apo B-100 که معرف تمام ژن apoB می‌باشد و در مولکول VLDL قرار می‌گیرد) است (apo B-48 در روده در شیلومیکرون‌ها قرار می‌گیرد).

۳. پایداری mRNA (mRNA stability): این که یک mRNA چه مدت زمان تا قبل از این که تجزیه شود در سیتوزول بماند، بر این که چه تعداد محصول پروتئینی می‌تواند از آن تولید شود تأثیر می‌گذارد. تنظیم متابولیسم آهن و فرآیند RNA، تحت پردازش و فرآیند خاموش کردن آن توسط RNAی مداخله‌گر، مثال‌های خوبی از اهمیت پایداری RNA در تنظیم بیان ژن هستند.

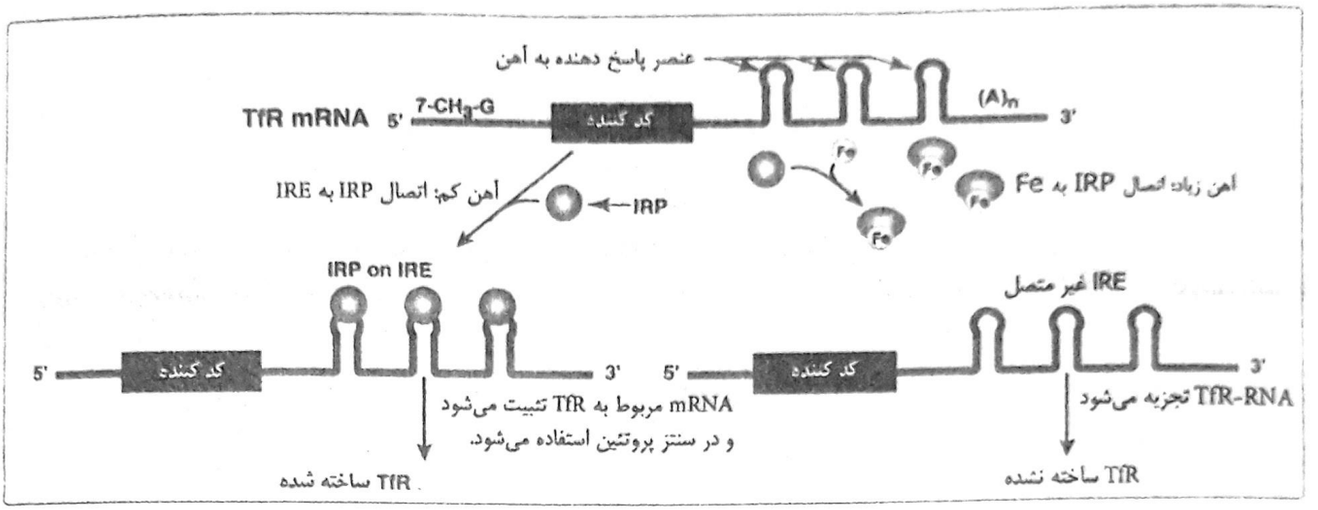


شکل ۱۳-۳۲
ویرایش RNAی مربوط به apoB در روده و تشکیل پروتئین apoB-48 مورد نیاز برای سنتز شیلومیکرون.

- **متابولیسم آهن (Iron metabolism):** ترانسفرین یک پروتئین پلاسمایی است که آهن را منتقل می‌کند. ترانسفرین به گیرندهٔ سطح سلولی (**گیرندهٔ ترانسفرین یا TfR**) وصل شده، وارد سلول می‌شوند و آهن را برای سلول هدف مهیا می‌کنند. mRNAی TfR در انتهای ′۳ خود **توالی‌های سیس اکتینگ پاسخ‌دهنده عنصر به آهن (IRE)**[1] دارد. IREها یک ساختار (حفرهٔ) اصلی دارند که می‌تواند به **پروتئین‌های ترانس اکتینگ تنظیمی آهن (IRPs)**[2] متصل شود (شکل ۱۴-۳۲). زمانی که غلظت آهن در سلول پایین است، IRPها به IREها متصل شده و mRNA گیرنده ترانسفرین (TfR) را پایدار کرده و به آن اجازهٔ سنتز می‌دهند. زمانی که غلظت داخل سلولی آهن بالاست IRPها ترجیحاً به جای IRFها به آهن متصل می‌شوند. عدم اتصال IRPها به mRNA تجزیهٔ آن را تسریع می‌کند و باعث کاهش سنتز TfR می‌گردد. [توجه: mRNA ی **آپوفریتین**[3] – پروتئین ذخیره‌ای آهن ـ نیز IREs دارند، با این تفاوت که اینها در انتهای ′۵ آن قرار دارند. زمانی که مقدار آهن در سلول کم است، IRPها به IREها متصل شده و مانع استفاده از mRNA می‌شوند، به این ترتیب آهن کمتری می‌تواند ذخیره شود و اجازه انتقال مقدار بیشتری آهن به سمت سلول‌ها داده می‌شود. وقتی آهن در سلول انباشته می‌شود، پروتئین IRP به آهن متصل شده و تمایل خود را به IREی روی mRNA از دست می‌دهد، در نتیجه مولکول‌های آپوفریتین سنتز شده و آمادهٔ ذخیرهٔ آهن اضافی می‌شوند.]

- **RNAی مداخله‌گر (RNAها) (RNA interference):** RNAی مداخله‌گر مکانیسمی است برای خاموش‌کردن ژن با کاهش بیان آن

1- Iron-responsive elements (IREs)
2- Iron-regulatory proteins (IRPs)
3- Apoferritin



شکل ۱۴-۳۲

تنظیم سنتز گیرندهٔ ترانسفرین (TfR). IRE= توالی نوکلئوتیدی (عنصر) پاسخ‌دهنده آهن؛ IRP= پروتئین متصل‌شونده به توالی (عنصر) پاسخ‌دهنده به آهن.

که یا به وسیلهٔ سرکوب ترجمه و یا توسط افزایش تجزیه محصول انجام می‌شود. تصور می‌شود که RNAi در فرایندهای اساسی مانند تکثیر سلولی، تمایز سلولی و آپوپتوز (مترجم: **مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول**) نقش کلیدی دارد. RNAi به وسیلهٔ RNAهایی کوتاه (حدود ۲۲ جفت باز) و غیر کدکننده به نام **میکروRNAها**[1] (miRNA) انجام می‌شود. این RNAها که از قطعات بزرگ‌تر حاصل شده‌اند، از لحاظ ژنومی در داخل هسته رونویسی شده، به طور نسبی در هسته پردازش‌شده و سپس به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند. در سیتوپلاسم یک آنزیم *اندونوکلئاز دایسر*[2] فرایند پردازش را کامل کرده و miRNAهای کوتاه و **دورشته‌ای (ds)**[3] به وجود می‌آورد. یک تک‌رشته از miRNA دورشته (رشتهٔ رهبر یا پیرو) با یک کمپلکس پروتئینی سیتوزولی به‌عنوان **کمپلکس خاموش‌کنندهٔ القاشده به وسیلهٔ RNA یا RISC**[4] همراه می‌شود. رشتهٔ رهبر با یک توالی مکمل بر روی mRNAی کامل هدف هیبرید یا دورگه تشکیل می‌دهد و RISC را به mRNA می‌رساند. این فرآیند می‌تواند منجر به سرکوب ترجمه از روی mRNA یا تجزیهٔ آن به‌وسیله یک *اندونوکلئاز* (**Argonate/ Ago/ Slicer**) از RISC شود. به‌نظر می‌آید میزان مکمل‌بودن miRNA و mRNA

1- Micro RNA
2- Dicer endonuclease
3- Double strand RNA
4- RNA-induced silencing complex (RISC)

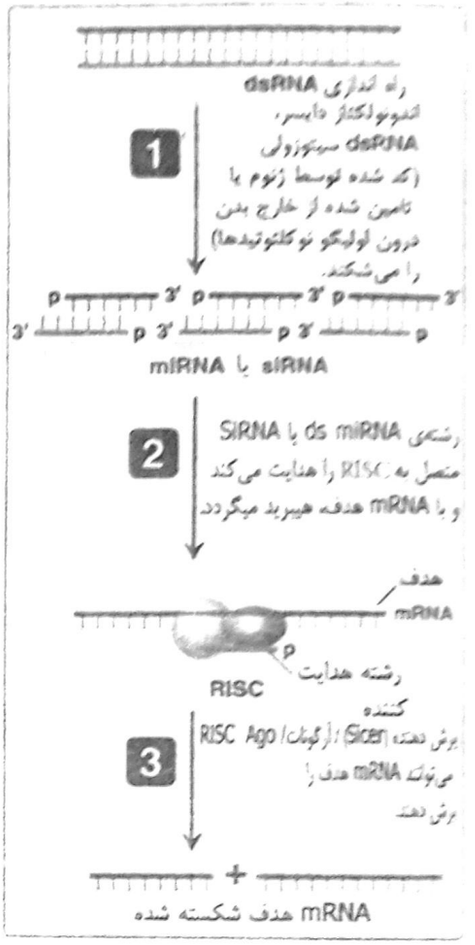
هدف، عامل تعیین‌کننده باشد. علاوه بر این RNAi می‌تواند توسط **RNAهای دو رشتهٔ کوتاه مداخله‌گر (siRNA)**[1] که از طریق منابع بیرونزاد با سطح سلول مواجه می‌شوند شروع شود. [توجه: در مهره‌داران هنوز عملکرد siRNAهایی که ممکن است از منابع درونزاد منشأ گرفته باشند واضح نیست.] استفاده‌های پزشکی و تحقیقاتی از RNAi به سرعت رو به افزایش است.

۱) درمان با استفاده از RNAi (RNAi therapy): تعدیل بیان ژن به وسیلهٔ مهیاکردن siRNAها برای ماشه‌کشی RNAi پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای دارد. اولین کارآزمایی مطالعات بالینی در زمینهٔ درمان مبتنی بر RNAi شامل بیمارانی با **دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (AMD)**[2]، **(مترجم: بیماری تحلیل برندهٔ لکهٔ زرد در شبکیهٔ چشم که با افزایش سن بروز می‌نماید)** شایع‌ترین نوع کوری برزگسالان در جهان، می‌گردید. AMD توسط تولید بیش از حد **عامل رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF)**[3] ایجاد می‌شود. در بیماران AMD، زیادی سطوح VEGF موجب شاخه‌زدن رگ‌های خونی اضافی در پشت شبکیه می‌شود و تراوشات رگ‌های خونی باعث تاری و در اکثر اوقات از بین رفتن کل بینایی می‌گردد. به همین علت AMD با عنوان دژنراسیون ماکولار مرطوب نیز شناخته می‌شود. siRNAی دارویی – که یک RNA دو رشتهٔ کوتاه است که اختصاصاً mRNAی VEGF را هدف قرار داده و باعث افزایش تجزیهٔ آن می‌گردد – به داخل چشم تزریق می‌شود. یک مولکول siRNA می‌تواند صدها مولکول mRNA را تخریب کنند که منجر به سرکوب هزاران مولکول پروتئینی VEGF می‌گردد، بنابراین از خطر آسیب رگ‌زایی در شبکه پیشگیری می‌کند. [توجه: اولین مطالعهٔ کارآزمایی بالینی که حدوداً دو جین بیمار را شامل می‌شد نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داد، با این حال مطالعات بعدی معلق ماند]. اگر چه شمار بیماری‌هایی که هدف بالقوه‌اند فراوان است، مشکل تحویل و رساندن RNAi به هدف خاص آنها، مانع از رشد داروهای مبتنی بر RNAi شده.

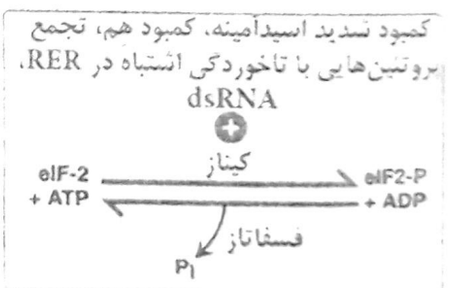
۴. ترجمهٔ mRNA (Translation of mRNA): تنظیم بیان ژن می‌تواند در سطح ترجمه نیز رخ دهد. یکی از مکانیسم‌هایی که توسط آن ترجمه تنظیم می‌شود فسفریلاسیون **فاکتور آغاز ترجمهٔ**

1- Short interfering RNAs
2- Age-related macular degneration
3- Vascular endothelial growth factor

یوکاریوتی یا eIF2[1] است (شکل ۱۶-۳۲). فسفریله‌شدن eIF2 مانع عملکرد آن شده و ترجمه را در مرحلهٔ آغاز مهار می‌کند (رک صفحه ۶۹۰). فسفریلاسیون توسط کینازهایی کاتالیز می‌شود که در پاسخ به شرایط محیطی مانند کمبود شدید اسیدهای آمینه، کمبود آهن، وجود RNA **دو رشته**[2] و تجمع پروتئین‌های بد چین خورده و شبکهٔ آندوپلاسمی زبر فعال می‌شوند [توجه: فسفریله شدن eIF-2 با مهار تعویض GDP-GTP مانع دوباره فعال‌شدن آن می‌شود.]



شکل ۱۵-۳۲
عمل RNAی مداخله‌گر یا RNAi از طریق شکافتن mRNAهای هدف. [توجه: RNAi همچنین می‌تواند از مهار ترجمهٔ mRNA هدف ایجاد شود.]



شکل ۱۶-۳۲
تنظیم آغاز ترجمه در یوکاریوت‌ها توسط فسفریلاسیون eIF-2. RER= شبکهٔ آندوپلاسمی خشن یا زبر.

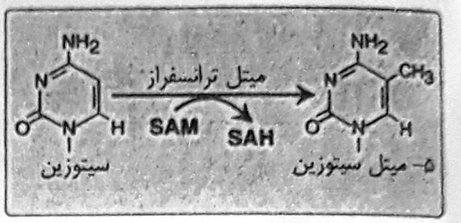
د. تنظیم رونویسی توسط تغییر در DNA

D. Regulation through modification to DNA

بیان ژن در یوکاریوت‌ها تحت تأثیر قابل دسترس بودن DNA برای دستگاه رونویسی، مقدار DNA و آرایش DNA نیز هست [توجه: تغییرات موضعی موقتی بین **شکل‌های** B DNA[3] و Z DNA[4] (ر.ک به صفحه ۶۲۱) نیز می‌تواند روی بیان ژن تأثیر بگذارد.]

۱. **دسترسی به DNA (Access to DNA)**: در یوکاریوت‌ها DNA به صورت کمپلکس با هیستون‌ها و پروتئین‌های غیرهیستونی دیده می‌شود که با هم تشکیل **کروماتین**[5] را می‌دهند (رک صفحه ۶۳۶) **کروماتین فعال** (از نظر رونویسی) و غیرمتراکم **(یوکروماتین)** از چند لحاظ با **کروماتین غیرفعال** و متراکم (**هتروکروماتین)** فرق می‌کند. کروماتین فعال پروتئین‌های هیستونی دارد که به صورت کووالانسی در انتهای آمین خود با استیلاسیون یا فسفریلاسیون تغییر پیدا کرده‌اند **(مترجم: تغییرات کووالانسی به تغییراتی گفته می‌شود که به وسیلهٔ اضافه و با برداشت پیوندهای خودی که معمولاً به صورت آنزیمی صورت می‌گیرد، اطلاق می‌شود.)** (برای بحثی پیرامون استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون توسط هیستون *استیل ترانسفراز*[6] و هیستون *استیلاز* ر.ک به صفحه ۶۵۷). این تغییرات باعث کاهش بار مثبت این پروتئین‌های قلیایی و بازی می‌شود لذا منجر به کاهش قدرت همبستگی آنها با DNAی با بار منفی می‌گردد. این **بازآرایی** کروماتین نوکلئوزوم را شل کرده (ر.ک به صفحه ۶۳۶) و به عوامل رونویسی اجازه دسترسی به نواحی خاصی از DNA را می‌دهد. تفاوت دوم بین

1- Eukaryotic translation initiation factor
2- double strand RNA (ds RNA)
3- B from of DNA
4- Z form of DNA
5- Chromatin
6- Histone acetyl transferase



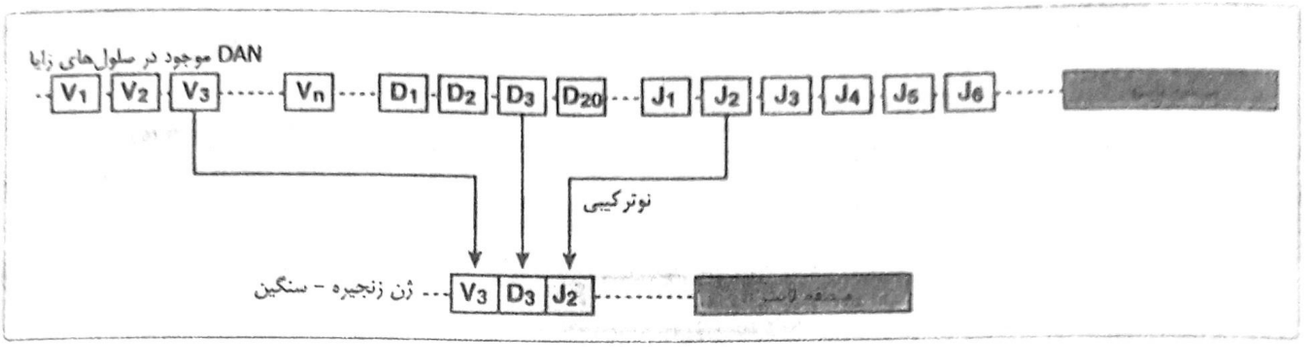
شکل ۱۷-۳۲
متیلاسیون سیتوزین در DNAی یوکاریوتی. S=SAM- آدنوزیل متیونین؛ S=SAH- آدنوزیل هوموسیستئین.

کروماتین فعال و غیرفعال (از نظر رونویسی) مقدار متیله‌شدن بازهای سیتوزین در نواحی غنی از CG (جزایر CpG[1]) در منطقهٔ پروموتر بسیاری از ژن‌هاست. متیلاسیون توسط متیل ترانسفرازها[2] انجام می‌شود که از S- آدنوزیل متیونین[3] به عنوان دهنده متیل استفاده می‌کنند (شکل ۱۷-۳۲). شواهد تأیید می‌کنند که ژن‌های فعال کمتر از همتای غیرفعالشان متیله هستند (هیپومتیله) به این معنا که هایپرمتیلاسیون DNA بیان ژن را خاموش می‌کند.

۲. مقدار DNA (Amount of DNA): یک تغییر در تعداد نسخه‌های موجود از یک ژن می‌تواند بر میزان تولید، محصول آن ژن اثر بگذارد. افزایش در تعداد نسخه‌ها (تقویت و تکثیر ژن) به پیچیدگی ژنومی کمک می‌کند و هنوز در چند گونهٔ غیرپستاندار یک فرآیند تکاملی معمول به حساب می‌آید. با این وجود تقویت و تکثیر در سلول‌های پستانداران در پاسخ به برخی داروهای شیمی درمانی مانند متوتروکسات، یک مهارکنندهٔ آنزیم هیدروفولات ردوکتاز (DHFR)[4] که این آنزیم برای سنتز تیامین تری‌فسفات (TTP) در مسیر بیوسنتز پریمیدین‌ها نیاز است (رک صفحه ۴۸۷) دیده می‌شود. TTP برای سنتز DNA ضروری است، تقویت و تکثیر ژنی منجر به افزایش در تعداد نسخه‌های ژن DHFR و مقاومت به دارو شده و به TTP اجازهٔ تشکیل می‌دهد.

۳. بازآرایی DNA (arrangement of DNA): روند تولید ایمونوگلوبولین‌ها (آنتی‌بادی‌ها) توسط لنفوسیت‌های B شامل بازآرایی‌های دائمی در DNA این سلول‌ها می‌شود. ایمونوگلوبولین‌ها (برای مثال، IgG) شامل دو زنجیرهٔ سبک و دو زنجیرهٔ سنگین می‌شوند که هر کدام از این زنجیره‌ها از یک ناحیهٔ ثابت و یک ناحیهٔ متغیر از توالی اسیدهای آمینه تشکیل شده‌اند، ناحیهٔ متغیر محصول نوترکیبی متنوع بخش‌هایی از ژن هر دو زنجیرهٔ سبک و سنگین است. در طی رشد لنفوسیت B سه قطعهٔ ژنی متغیر منفرد (V[5])، متنوع (D[6]) و متصل‌کننده (J[7]) از یک ناحیهٔ منحصر به فرد توسط بازآرایی ژن در کنار هم قرار می‌گیرند (شکل ۱۸-۳۲). این روند توانایی ایجاد $۱۰^{۹}$-$۱۰^{۱۰}$ نوع ایمونوگلوبولین متفاوت را از تنها یک ژن به سلول عرضهٔ دارد و نه نوع مورد نیاز برای ساخت تعداد خارق‌العاده‌ی از آنتی‌ژن‌ها را مهیا می‌کند. [توجه: تبدیل شکل متصل به غشاءایمونوگلوبولین‌ها به شکل

1- CpG islands
2- Methyltransferases
3- S-adenosylmethionine (SAM)
4- Dihydrofolate reductase
5- Single variable
6- Diversity
7- Joining



شکل ۱۸-۳۲

بازآرایی DNA در روند تولید ایمونوگلوبولین‌ها.

ترشحی آنها شامل یک انتخاب جایگاه پلی‌آدنین می‌شود (**مترجم: همانطور که قبلاً مطرح شد در انتهای ′۳ مولکول mRNA یک‌قطعهٔ poly A یا دم وجود دارد.**) ر.ک به صفحه ۶۶۳)].

۴. توالی‌های متحرک DNA (Mobile DNA elements):

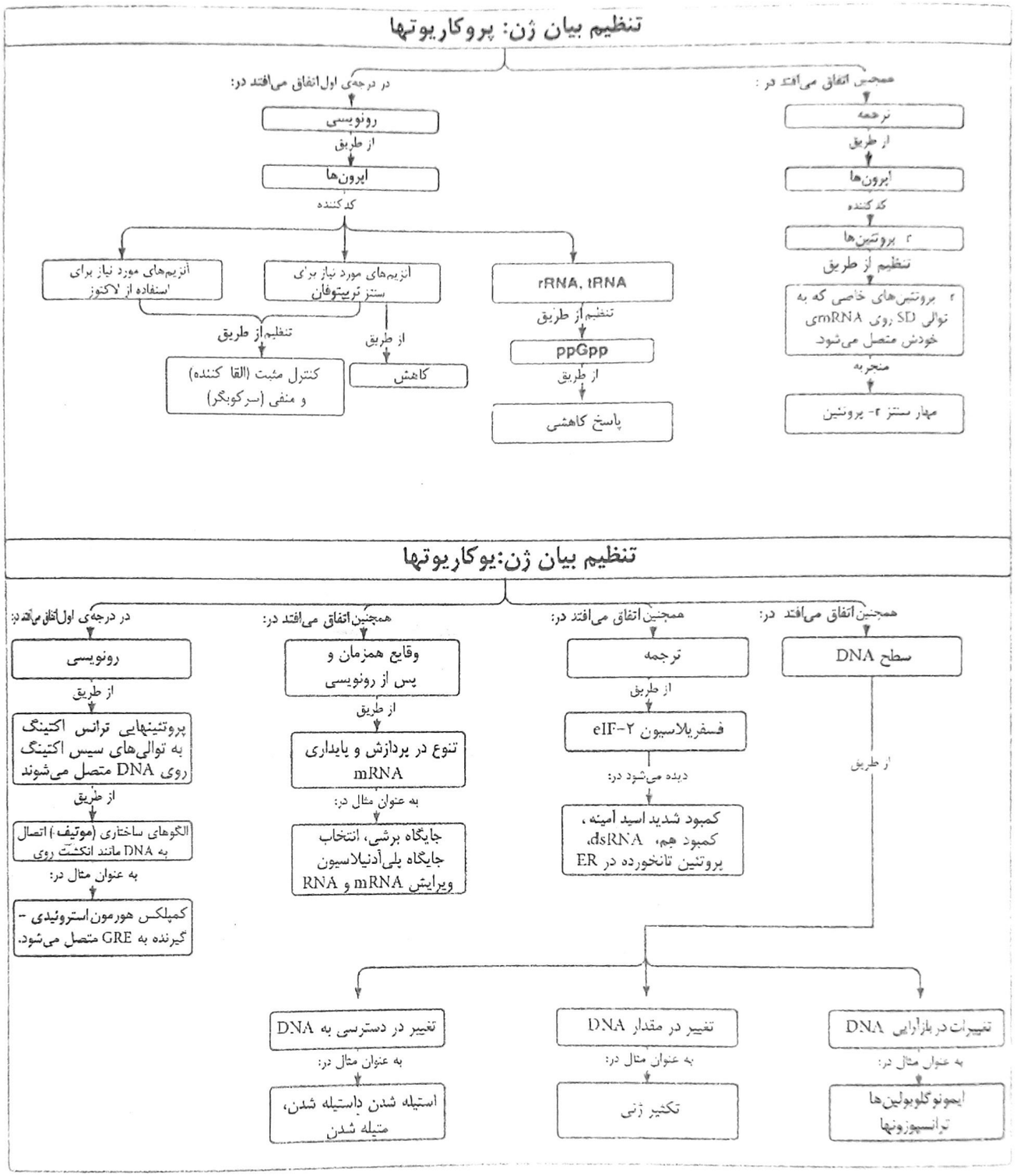
ترانسپوزون‌ها[1] (Tn) قطعات متحرک DNA هستند که اساساً به صورت اتفاقی از یک جایگاه به جایگاه دیگر روی یک کروموزوم یا کروموزوم‌های دیگر نقل مکان می‌کنند. حرکت به وسیله آنزیم *ترانسپوزاز* میانجی‌گری می‌شود که آنزیمی است که خود توسط Tnها کد می‌شود، جابه‌جایی می‌تواند به صورت مستقیم باشد که در آن آنزیم ترانسپوزاز Tn را بریده و آن در جایگاه جدیدی می‌چسباند، و یا همراه با همانندسازی باشد که در آن ترانسپوزون همانندسازی شده و قطعهٔ همانندسازی شده به جای دیگری متصل می‌شود و ترانسپوزون اصلی سرجای خود می‌ماند. در یوکاریوت‌ها، از جمله انسان جابه‌جایی‌های به همراه همانندسازی، غالباً شامل یک RNAی حد واسط می‌شود، در این حالت به Tn رتروترانسپوزون[2] می‌گویند. جابه‌جایی (ترانسپوزیسیون) اگر چه گسترش و افزایش می‌دهد امّا پتانسیل آن را هم دارد که بیان ژن را تغییر دهد و حتی موجب بیماری گردد. اگر چه اکثریت وسیعی از رتروترانسپوزون‌های ژنوم انسان توانایی تحرک خود را از دست داده‌اند، درصد کمی از آنها هنوز فعالند. تحرک آنها به عنوان اساس برخی موارد نادر هموفیلی A و دیستروفی عضلانی دوشن شناخته می‌شود [توجه: مشکل در حال رشد باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، حداقل بخشی از آن، پیامد تبادل پلاسمید بین سلول‌های باکتریایی است. اگر پلاسمیدها دارای ترانسپوزون‌هایی باشند که حامل ژن مقاومت به

1- Transposons 2- Retrotransposon

آنتی‌بیوتیک هستند، باکتری گیرنده به یک یا چند داروی ضدمیکروبی مقاوم می‌شود.]

V. CHAPTER SUMMARY — V. خلاصه فصل

بیان ژن از طریق فرآیندهای همانندسازی، رونویسی و ترجمه منجر به ساخت فرآوردهٔ یک ژن عملکردی می‌گردد (که این فرآوردهٔ می‌تواند RNA یا پروتئین باشد شکل ۱۹-۳۲). **ژن‌ها** می‌توانند **دائم البیان** (همواره بیان می‌شوند، ژن‌های خانه پا) یا **تنظیم شونده** باشند (فقط در شرایط خاصی در تمام سلول‌ها یا در زیر گروهی از سلول‌ها بیان می‌شوند). توانایی **بیان** به موقع و هنگام نیاز **(تنظیم مثبت)** یا **سرکوب (تنظیم منفی)** ژن‌ها در همهٔ موجودات زنده حیاتی است. **تنظیم** بیان ژن چه در **یوکاریوت‌ها** و چه در **پروکاریوت‌ها** در مرحلهٔ اوّل در سطح رونویسی رخ داده و به وسیلهٔ **اتصال پروتئین‌های ترانس اکینتیک به توالی‌های تنظیمی سیس اکتینگ از DNA انجام می‌شود [مترجم: همان طور که قبلاً شرح داده شد ترانس‌اکتینیک یعنی عواملی که از دور و بیرون وارد شده و نقش خود را ایفا می‌کنند و سیس اکتینگ یعنی عواملی که بر روی خودش ونزدیک و در درون عمل می‌نمایند.]**. در **یوکاریوت‌ها** تنظیم علاوه بر این که می‌تواند از طریق **وقایع پس از رونویسی و پس از ترجمه** رخ دهد می‌تواند توسط **اصلاح در DNA** انجام گردد. در **پروکاریوت‌ها** مانند E.Coli تنظیم **همزمان و هماهنگ** ژن‌هایی که محصولات پروتئینی آنها برای یک مسیر متابولیک خاص مورد نیازند از طریق **اوپرون**، محقق می‌گردد (دسته‌ای از ژن‌ها که در امتداد توالی‌های نوکلئوتیدی تنظیم کنندهٔ رونویسی‌شدن یا نشدن آن ژن‌ها بر روی کروموزوم قرار گرفته‌اند) **اپران لاکتوز** دارای سه ژن ساختاری A، Y و Z است که محصولات پروتئینی آنها برای کاتابولیسم لاکتوز مورد نیازند. زمانی که **گلوکز در دسترس است**، اپران به وسیلهٔ اتصال پروتئین سرکوبگر (رپرسور، محصول ژن **LacI**) به اپراتور، **سرکوب می‌شود** و بنابراین از روی آن رونویسی نخواهد شد. **زمانی که تنها لاکتوز در دسترس است** اوپرون توسط ایزومرلاکتوز (**آلولاکتوز که به پروتئین سرکوبگر متصل شده**) **القا می‌شود** و مانع چسبیدن آن به اپراتور می‌گردد. به علاوه **cAMP به پروتئین CAP متصل شده** و کمپلکس در جایگاه CAP **به DNA وصل می‌شود**. این واقعه **کارایی پروموتر را افزایش داده** و منجر به بیان ژن‌های ساختاری از طریق ساخت یک **mRNA پلی سیسترونی** می‌گردد. هنگامی که **هم گلوکز و هم لاکتوز در محیط موجودند** گلوکز از تشکیل cAMP جلوگیری می‌کند و **رونویسی** این



شکل ۱۹-۳۲

خلاصهٔ نقشه مفاهیم کلیدی در تنظیم بیان ژن.

ژن‌ها ناچیز است. **اوپرون تریپتوفان** حامل ژن‌هایست که برای سنتز تریپتوفان ضروری‌اند. به همانند اوپرون لاکتوز (lac-operon) توسط هر دو **کنترل مثبت و منفی** تنظیم شده ولی برخلاف اوپرون لاکتوز **توسط مکانیسم کاهش نیز تنظیم می‌شود** که در آن سنتز mRNA که توسط تریپتوفان از سرکوب رهایی یافته بود قبل از تکمیل خاتمه می‌یابد. در پروکاریوت‌ها **رونویسی rRNA و tRNA** به طور انتخابی توسط **پاسخ بیهوده و توخالی به کمبود شدید اسیدهای آمینه مهار گردد. ترجمه** نیز جایگاهی برای **تنظیم بیان ژن پروکاریوتی** است. زمانی که پروتئین‌های ریبوزومی بیش از حد نیازند. به توالی شاین - دالگارنو روی mRNAی پلی‌سیسترونی خودشان متصل شده و مانع از وصل‌شدن ریبوزوم‌ها می‌گردند. **تنظیم بیان ژن** در **یوکاریوت‌ها پیچیده‌تر** است. **اپرون‌ها وجود ندارند** ولی **تنظیم همزمان و هماهنگ** رونویسی ژن‌هایی که روی کروموزوم‌های متفاوتی هستند می‌تواند از طریق **اتصال پروتئین‌های ترانس اکتینیک به توالی‌های سیس اکتینگ محقق شود.** در **جانداران پرسلولی هورمون‌ها** می‌توانند این **تنظیم هماهنگ و همزمان** ژن‌ها را انجام دهند که یا از طریق **اتصال** خود **کمپلکس هورمون - گیرندهٔ هورمون به DNA** (مانند هورمون‌های استروئیدی) و یا از طریق **اتصال یک پروتئین به DNA** که در **پاسخ به یک پیامبر دوم فعال شده** (همانند گلوکاگون) محقق می‌شود. در هر دو حالت اتصال به DNA به وسیلهٔ الگوهای ساختاری‌ای همانند **انگشت روی** انجام می‌گیرد. **تنظیم به هنگام رونویسی یا پس از رونویسی** نیز در **یوکاریوت‌ها** دیده می‌شود که شامل انواع زیر می‌گردد: **انتخاب جایگاه برش، انتخاب جایگاه پلی‌آدنیلاسیون و ویرایش mRNA** تغییر در **پایداری mRNA** که در سنتز گیرندهٔ ترانسفرین دیده می‌شود و همچنین RNA مداخله‌گر[1]. **تنظیم در سطح ترجمه** می‌تواند از طریق **فسفریله‌شدن (مهار) eIF-2** انجام شود. بیان ژن در یوکاریوت‌ها تحت تأثیر قرارگرفتن DNA در دسترس دستگاه رونویسی، مقدار DNA و آرایش DNA هم قرار می‌گیرد.

سؤالات درسی Study Questions

پاسخ درست را انتخاب کنید.

۳۲-۱. کدام یک از جهش‌های زیر با احتمال بیشتری سبب کاهش بیان اوپرون لاکتوز شود؟

الف) i^- (پروتئین سرکوبگری ساخته نمی‌شود).

ب) O^c (اپراتور نمی‌تواند به پروتئین سرکوبگر متصل گردد)

ج) Cya^- (هیچ آدنیلیل سیکلازی ساخته نمی‌شود)

د) ناقل گلوکز فاقد عملکرد است.

پاسخ صحیح = ج. در نبود گلوکز آدنیلیل سیکلاز cAMP تولید می‌کند که به همراه پروتئین CAP به یک کمپلکس را تشکیل می‌دهد. کمپلکس CAP-cAMP به جایگاه CAP روی DNA وصل شده و باعث می‌گردد RNA پلی‌مراز به طور کارآمدتری به پروموتر اوپرون لاکتوز متصل شود و بنابراین بیان ژن افزایش یابد. با جهش‌های Cya^- آدنیلیل سیکلاز ساخته نمی‌شود و اوپرون حتی در نبود گلوکز و وجود لاکتوز نمی‌تواند روشن شود. نبود پروتئین سرکوبگر و یا کاهش توانایی اتصال سرکوبگر به اپراتور باعث بیان دائم اوپرون لاکتوز می‌گردد.

1. RNA interferance

۲-۳۲. کدام یک از موارد زیر بهترین مثال برای یک عامل ترانس اکتینگ است؟

الف) جایگاه CAP

ب) اپراتور

ج) پروموتر

د) سرکوبگر

پاسخ صحیح = د. یک سرکوبگر مولکولی است که به DNA وارد شده و به آن متصل شده و بیان آن قطعهٔ DNA را کاهش می‌دهد، بنابراین به آن یک عامل ترانس اکتینگ می‌گویند. جایگاه CAP، اپراتور و پروموتر هر کدام خودبخشی از DNA هستند لذا به آنها سیس اکتینگ می‌گویند.

۳-۳۲. کدام یک از موارد زیر اساس بیان اختصاصی آپوپروتئین B-48 روده‌ای است؟

الف) بازآرایی و از دست دادن DNA

ب) جابه‌جایی DNA

ج) پردازش گوناگون RNA

د) ویرایش RNA

هـ) RNAی مداخله‌گر

پاسخ صحیح = د. ساخت apoB-48 در روده و apoB-100 در کبد نتیجهٔ ویرایش RNA در روده است که در آن یک کدون معنی‌دار طی دزآمینه‌شدن پس از رونویسی C به U به یک کدون بی‌معنی تبدیل می‌شود. بازآرایی آرایی و جابه‌جایی DNA و همچنین RNAی مداخله‌گر و پردازش گوناگون RNA بیان ژن را تغییر می‌دهند اما اساس ساخت apoB-48 اختصاصی بافت نیستند.

۴-۳۲. کدام یک از موارد زیر به احتمال بیشتری در مورد هماتوکروماتوسیس که یک بیماری انباشت آهن در بدن است صحیح است؟

الف) mRNAی گیرندهٔ ترانسفرین (TfR) توسط اتصال پروتئین تنظیمی آمین (IRP) به انتهای ′3 از DNA که دارای ساختارهای حفره دارند (آن را توالی عناصر پاسخ‌دهنده به آهن (IREs[1]) می‌نامند)، پایدار می‌شود.

ب) mRNAهای TfR به IRPها متصل نیست و به سرعت تجزیه می‌شود.

ج) mRNAی آپوفریتین به وسیله پروتئین تنظیمی آهن (IRPs) به انتهای ′۵ عناصر پاسخ‌دهنده به آهن متصل نشده و لذا ترجمه شده است.

د) mRNAی آپوفریتین به پروتئین‌های تنظیمی آهن (IRPها) متصل بوده و ترجمه نمی‌شود.

هـ) ب و ج هر دو صحیح‌اند.

پاسخ صحیح = هـ زمانی که غلظت آهن در بدن بالاست (همانند آن چه در هموکروماتوزیس دیده می‌شود) شاهد افزایش سنتز مولکولی ذخیره‌کنندهٔ آهن، آپوفریتین، و کاهش سنتز گیرندهٔ ترانسفورین (TfR) که برداشت آهن توسط سلول‌ها را انجام می‌دهد هستیم. این اتفاقات نتیجهٔ اتصال آهن به پروتئین‌های تنظیمی آهن ترانس اکتینگ (IRP) به جای اتصال به عناصر یا توالی پاسخ به آهن سیس اکتینگ است که این عمل باعث می‌گردد mRNAی مولکول TfR تجزیه شده mRNAی مولکول آپوفریتین افزایش ترجمه داشته باشد.

1- Iron response element

۳۲-۵. تومور یک مریض سرطانی پس از چند هفته شیمی درمانی با متوترکسات شروع به نشان دادن علایم مقاومت به دارو کرد. کدام یک از مکانیسم‌های زیر برای توضیح این مقاومت به متوترکسات محتمل‌تر است؟

الف) تولید بیش از حد دهیدروفولات ردوکتاز

ب) تولید بیش از حد گزانتین اکسیداز

ج) کمبود PRPP سنتاز

د) کمبود تیمیدین کیناز

هـ) کمبود تیمیدیلات سنتاز

پاسخ صحیح الف) متوترکسات با ایفا کردن نقش یک مهارکنندهٔ رقابتی برای آنزیم هیدروفولات ردوکتاز در متابولیسم فولات تداخل ایجاد می‌نماید. این عمل آن باعث کمبود شدید تتراهیدروفولات در سلول‌ها شده و در پی آن سلول‌ها از ساخت پورین‌ها و dTMP عاجز خواهند شد، که تأثیر مرگباری بر روی سلول‌های سرطانی که به سرعت رشد می‌کنند دارد. ساخت بیش از حد دهیدروفولات ردوکتاز، که معمولاً توسط بیان زیاد ژن آن انجام می‌شود، می‌تواند بر مهار آنزیم در غلظت‌هایی از متوترکسات که برای شیمی درمانی استفاده می‌شود غلبه کند و باعث مقاومت تومور به درمان با این دارو گردد.

۳۲-۶. ناحیهٔ ZYA از اوپرون لاکتوز (Lac operon) در صورتی به طور کارآمد رونویسی خواهد شد که:

الف) گلوکز و لاکتوز موجود باشند.

ب) سطح cAMP پایین باشد.

ج) اپراتور دچار جهش شده و توانایی اتصال به سرکوبگر را از دست داده باشد.

د) سرکوبگر دچار جهش شده و توانایی اتصال به القاءکننده را از دست داده باشد.

پاسخ صحیح = ج. اوپرون لاکتوز با اتصال پروتئین سرکوبگر به ناحیهٔ اپراتور و منع RNA پلی‌مراز از رونویسی ژن‌های A، Z و Y در اوپرون، تنظیم منفی می‌شود. اگر گلوکز حاضر باشد اپران در نتیجهٔ سرکوب کاتابولیتی خاموش می‌شود. تنها در زمانی که گلوکز موجود نباشد، سطح cAMP افزایش پیدا کرده و لاکتوز نیز موجود باشد اوپرون به القای حداکثر می‌رسد. اگر القاکننده نتواند به سرکوبگر متصل شود، سرکوبگر به اپراتور می‌پیوندد و رونویسی را مهار می‌کند.

۳۳

زیست فناوری و بیماری انسان

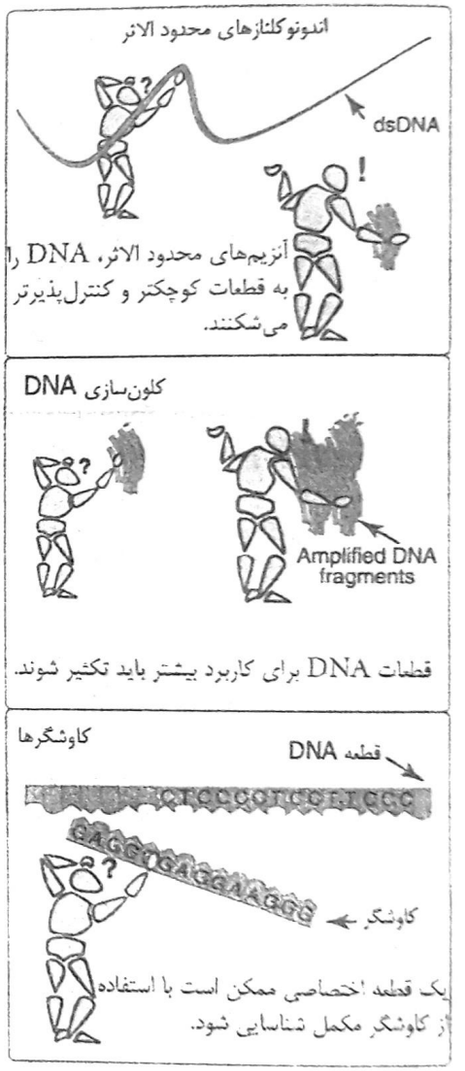
Biotechnology and Human Disease

اکرم وطن‌نژاد

I. OVERVIEW

I. نظر اجمالی

تلاش‌های زیادی در گذشته برای شناخت ژن‌ها و بیان آن‌ها صورت گرفته است که به خاطر اندازه بزرگ و پیچیدگی دئوکسی ریبونوکلئیک اسید[1] انسانی (DNA) مبهم باقی‌مانده است. ژنوم انسان تقریباً دارای سه بیلیون (۳×۱۰^۹) جفت باز[2] (bp) است که ۲۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین را که در ۲۳ جفت کروموزوم قرار گرفته را به رمز در می‌آورد[3]. امروزه امکان تعیین توالی نوکلئوتیدی زنجیره‌های طویل DNA وجود دارد و توالی کامل ژنوم انسانی نیز تعیین شده است. این تلاش (به نام پروژه ژنوم انسانی) از طریق تکنیک‌های متعددی امکان‌پذیر شدند که پیش از این به شناخت ما از بسیاری بیماری‌های ژنتیکی کمک کرده است (شکل ۱-۳۳). این تکنیک‌ها عبارتند از: **اولاً**، کشف *اندونوکلئازهای محدود الاثر*[4] که امکان برش مولکول‌های DNA بزرگ را به قطعات مشخص می‌دهد. ثانیاً، پیشرفت تکنیک‌های کلون‌سازی، که مکانیسمی را برای تکثیر توالی‌های نوکلئوتیدی خاص ارائه می‌دهد. نهایتاً، توانایی سنتز کاوشگرهای[5] اختصاصی که امکان شناسایی و دستکاری توالی‌های نوکلئوتیدی مورد نظر را فراهم می‌نماید. این روش‌ها و سایر رویکردهای آزمایشی امکان تعیین توالی‌های نوکلئوتیدی طبیعی و جهش یافته را فراهم آورده است. این دانش باعث پیشرفت روش‌هایی برای تشخیص بیماری ژنتیکی و موفقیت‌های اولیه در درمان بیماری‌ها از طریق ژن درمانی شده است.



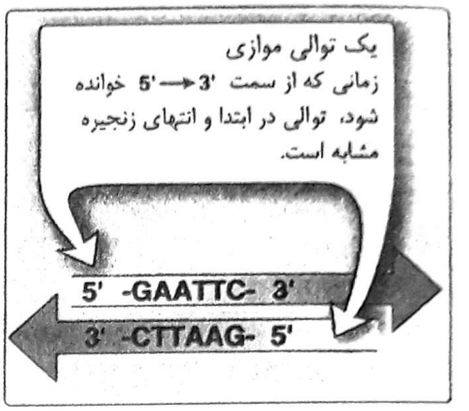
شکل ۱-۳۳
سه روش که آنالیز DNA انسانی را تسهیل نموده است.

II. RESTRICTION ENDONUCLEASES

II. اندونوکلئازهای محدودالاثر

یکی از موانع اصلی آنالیز مولکولی DNA ژنومی، اندازه بزرگ مولکول‌های درگیر آن است. کشف گروهی از آنزیم‌های باکتریایی به نام *اندونوکلئازهای محدودالاثر* (آنزیم‌های محدودالاثر) که زنجیره دو رشته‌ایی[6] (ds) DNA را به

1- Deoxyribonucleic acid
2- Base pair
3- Encode
4- Restriction endonuclease
5- Probes
6- Double strand



شکل ۲-۳۳
شناسایی توالی اندونوکلئاز محدودالاثر EcoRI، تقارن چرخشی دوطرفه را نشان می‌دهد.

قطعات کوچک‌تر و کنترل‌پذیرتر تبدیل می‌نماید، مسیر جدیدی در آنالیز DNA ایجاد کرده است. از آنجایی که هر آنزیم، DNA را در توالی نوکلئوتیدی خاصی می‌شکند، آنزیم‌های محدودالاثر برای داشتن قطعات دقیقاً مشخص DNA به نام قطعات محدود، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

الف. اختصاصیت اندونوکلئازهای محدودالاثر
A. Specificity of restriction endonucleases

اندونوکلئازهای محدودالاثر، طول کوتاهی از DNA (چهار تا هشت جفت باز) را تشخیص می‌دهد. این توالی‌ها برای هر آنزیم محدودالاثر به صورت موازی و اختصاصی می‌باشند، به عبارتی آنها تقارن چرخشی دوطرفه دارند (شکل ۲-۳۳). به عبارتی دیگر، در یک منطقه کوچک از مارپیچ دو رشته‌ایی که توالی نوکلئوتیدی در هر دو زنجیره زمانی که هر کدام از سمت ′۳→′۵ خوانده می‌شوند مشابه است. بنابراین، اگر شما صفحه را وارونه نمایید (یعنی ۱۸۰ درجه حول محور تقارن بچرخانید) توالی به شکل قبل باقی می‌ماند.

> آنزیم‌های محدودالاثر در باکتری، بیان DNA غیرباکتریایی را از طریق شکست آن، محدود می‌کند.

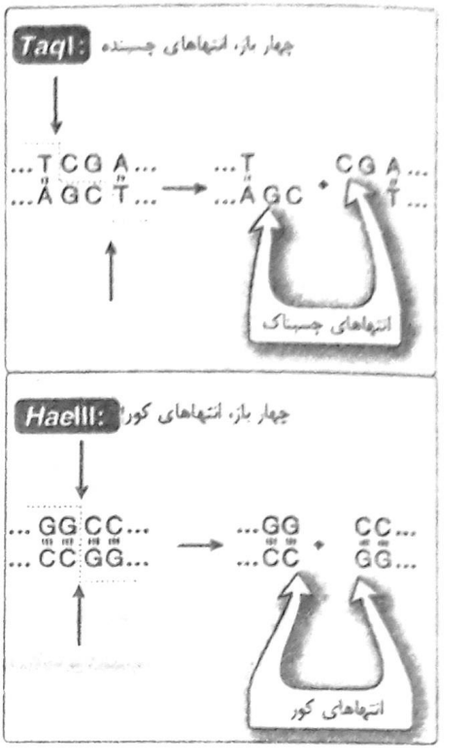
ب. نام‌گذاری آنزیم‌های محدودالاثر B. Nomenclature

آنزیم محدودالاثر براساس جانداری که از آن جدا شده است، نام‌گذاری می‌گردد. حرف اول از نام جنس باکتری گرفته شده است و دو حرف بعدی از نام گونه باکتری گرفته شده است. یک حرف دیگر، نوع یا نژاد (سویه) را نشان می‌دهد و در نهایت عددی که ترتیب کشف در آن جاندار خاص را نشان می‌دهد. برای مثال، سومین *اندونوکلئاز محدودالاثر* که از باکتریوم *هموفیلوس اجیپتوس*[1] جدا شده است HaeIII می‌باشد.

ج. انتهاهای چسبنده و کور C. "Sticky"and "blunt"ends

آنزیم‌های محدودالاثر، DNA دو رشته‌ای (dsDNA) را طوری می‌شکنند که یک گروه ′۳ – هیدروکسیل (3′-OH) در یک انتها و یک گروه ′۵ – فسفات (5′-P) در انتهای دیگر ایجاد نماید. برخی از *اندونوکلئازهای محدودالاثر* مانند *TaqI*، برش‌های متناوبی ایجاد می‌کنند که انتهاهای چسبنده یا چسبناک (**مترجم: دو زنجیره DNA همان طور که در شکل مشخص شده است به شکل تک زنجیره وجود دارد که تک رشته‌های هر رشته به رشته مکمل خود می‌چسبد**) را تولید می‌نماید (یعنی، قطعات

1- Heamophilus aegyptius



شکل ۳-۳۳
عملکرد اختصاصی اندونوکلئازهای محدودالاثر TaqI و HaeIII.

DNA حاصل توالی‌های محدودالاثر TagI و تک زنجیره‌ایی[1] (SS) دارند که مکمل یکدیگر هستند) (شکل ۳-۳۳). سایر اندوکلئازهای HealI.*آنزیم محدودالاثری مانند HaeIII*، قطعاتی را تولید می‌نمایند که انتهاهای کور دارند (**مترجم: انتهای دو رشته همان طور که در شکل آمده است، به صورت دو رشته‌ایی و صاف بوده و قابلیت چسبیدن به هم را ندارند**) دو زنجیره‌ایی هستند و از این رو پیوندهای هیدروژنی با یکدیگر تشکیل نمی‌دهند. با استفاده از آنزیم DNA لیگاز (ر.ک به صفحه ۶۳۱)، انتهاهای چسبنده یک قطعه DNA مورد نظر می‌تواند به صورت کووالانسی با قطعات DNA دیگری متصل شود که دارای انتهاهای چسبنده‌ایی هستند که از طریق شکست با یک اندونوکلئاز محدودالاثر مشابه تولید شده باشد (شکل ۴-۳۳). یک لیگاز دیگر توسط باکتریوفاژ T4 کد شده است که می‌تواند قطعات با انتهای کور را به صورت کوالانسی به یکدیگر متصل نماید.

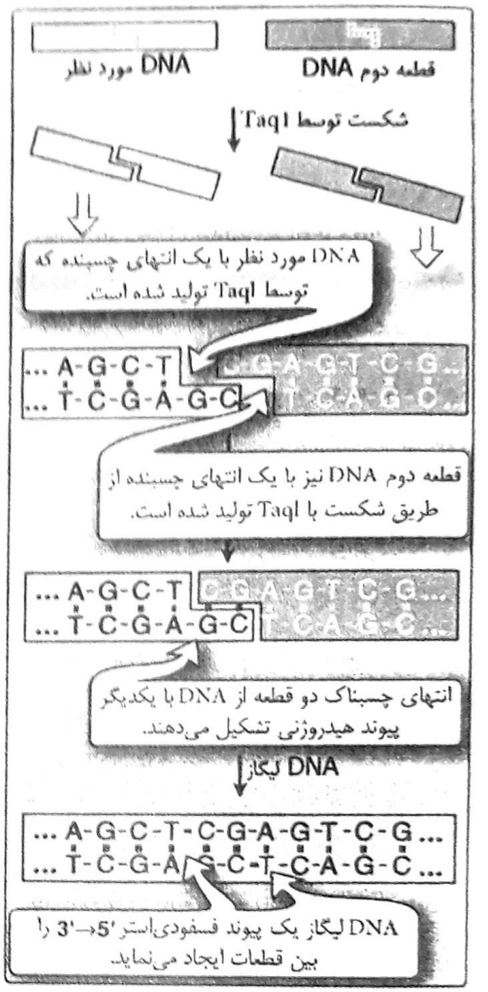
D. Restriction sites د. جایگاه‌های محدودکننده

توالی از DNA که توسط آنزیم محدودالاثر شناسایی و شکسته می‌شود، جایگاه‌های محدودکننده نامیده می‌شود. *اندونوکلئازهای محدودالاثر*، dsDNA را به قطعاتی با اندازه‌های مختلف می‌شکنند. برای مثال، آنزیمی که یک توالی چهار جفت باز خاصی را شناسایی می‌کند، می‌تواند برش‌های زیادی را در مولکول DNA (یکی در هر 4^4 جفت باز) ایجاد نماید. برعکس آنزیمی که نیازمند یک توالی منحصر بفرد شش جفت بازی است، برش‌های کمتری (یکی در هر 4^6 جفت باز) و این رو تکه‌های طویل‌تر ایجاد می‌نماید. صدها نوع از این آنزیم‌ها که دارای اختصاصیت‌های شکستی مختلفی هستند (در توالی‌های نوکلئوتیدی و طول جایگاه‌های تشخیص با یکدیگر تفاوت دارند)، به صورت تجاری به شکل معرف‌های تحلیلی در دسترس هستند.

III. DNA CLONING III. کلون‌سازی یا تکثیر DNA

ورود یک مولکول DNA بیگانه درون یک سلول در حال همانندسازی، امکان کلون‌سازی یا تکثیر (یعنی، تولید مقدار زیادی از از نسخه‌های مشابه) آن DNA را فراهم می‌آورد. در برخی موارد، باید یک قطعه DNA منفرد قبل از انجام کلون‌سازی جداسازی و خالص شده باشد. به طور رایج‌تر برای کلون کردن توالی نوکلئوتیدی مورد نظر، در ابتدا کل DNA سلولی با آنزیم محدودالاثر خاصی شکسته شده و صدها هزار قطعه ایجاد می‌کند. هر یک از قطعات DNA

1- Single stranded



شکل ۴-۳۳
تشکیل DNA نوترکیب توسط قطعات محدودکننده با انتهاهای چسبنده.

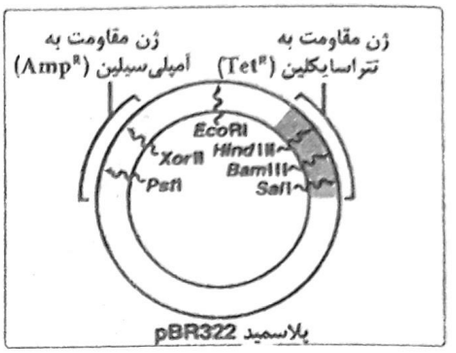
حاصل به مولکول ناقل[1] (وکتور) DNA متصل می‌شود (به عنوان یک ناقل کلون‌سازی شناخته می‌شود) تا یک هیبرید (دو رگه) یا مولکول نوترکیب تشکیل دهد. هر مولکول DNA نوترکیب، قطعه DNA القا شده درون خود را به یک سلول میزبان منفرد حمل می‌نماید، برای مثال باکتریوم محیط تکثیر مناسبی است. [توجه: فرآیند ورود یک DNA بیگانه به یک سلول برای باکتری، مخمر و یوکاریوت‌های عالی‌تر به ترتیب ترانسفورماسیون[2] (طرح‌جهی **انتقال اطلاعات توارثی**) و ترانسفکشن[3] (انتقال عامل آلاینده) نامیده می‌شود] بنابراین، سلول میزبان تکثیر شده و کلونی را تشکیل می‌دهد که هر باکتریوم یک نسخه از قطعه DNA وارد شده را حمل می‌نماید. از اینرو "کلون‌سازی" نامیده می‌شود. سرانجام DNA کلون شده از ناقل خودش از طریق شکست (یا استفاده از *اندونوکلئاز* محدودالاثر مناسب) رها می‌شود و سپس جداسازی می‌گردد. از طریق این مکانیسم نسخه‌های مشابه زیادی از DNA مورد نظر را می‌توان تولید نمود. [توجه: یک کلون‌سازی زیستی دیگر (واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز[4] در صفحه ۷۴۷ شرح داده می‌شود)].

الف. ناقل‌ها A. Vectors

ناقل، مولکولی از DNA است که قطعه‌ایی از DNA که قرار کلون شود به آن متصل می‌شود. ویژگی‌های ضروری یک ناقل عبارتند از: ۱) باید قادر به همانندسازی مستقل درون یک سلول میزبان باشد؛ ۲) باید حداقل دارای یک توالی نوکلئوتیدی اختصاصی باشد تا توسط یک *اندونوکلئاز* محدودالاثر مورد شناسایی قرار گیرد؛ و ۳) باید حداقل دارای یک ژنی باشد که توانایی انتخاب را برای ناقل فراهم نماید، مانند ژن مقاوم به آنتی‌بیوتیک. پلاسمیدها و ویروس‌ها، ناقل‌هایی هستند که معمولاً استفاده می‌شوند.

۱. پلاسمیدهای پروکاریوتی (Prokaryotic plasmids). موجودات پروکاریوتی معمولاً دارای کروموزوم‌های تک رشته‌ایی، بزرگ و حلقوی هستند. علاوه بر این، اکثر گونه‌های باکتریایی دارای مولکول‌های DNA خارج کروموزومی، گرد و کوچکی نیز هستند که پلاسمید[5] نامیده می‌شوند (شکل ۵-۳۳). ممکن است همانندسازی DNA پلاسمید همزمان یا غیرهمزمان با تقسیم کروموزومی صورت پذیرد. پلاسمیدها ممکن است حامل ژن‌هایی باشند که مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به میزبان باکتریومی بدهند و انتقال اطلاعات ژنتیکی را از یک باکتری به باکتری دیگر تسهیل نماید. پلاسمید را به راحتی می‌توان از سلول‌های

1- Vector
2- Transformation
3- Transfection
4- Polymerase chain reaction
۵ - به فصل ۷ کتاب خلاصهٔ تصویری لیپینکات میکروبیولوژی، در بحث پلاسمیدها مراجعه نمایید.



شکل ۵-۳۳

یک نقشه محدودکننده از پلاسمید pBR ۳۲۲ که نشانگر موقعیت‌های ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی خودش و توالی نوکلئوتیدی جایگاه‌هایی که توسط اندونوکلئازهای محدودالاثر شناسایی می‌شود، می‌باشد.

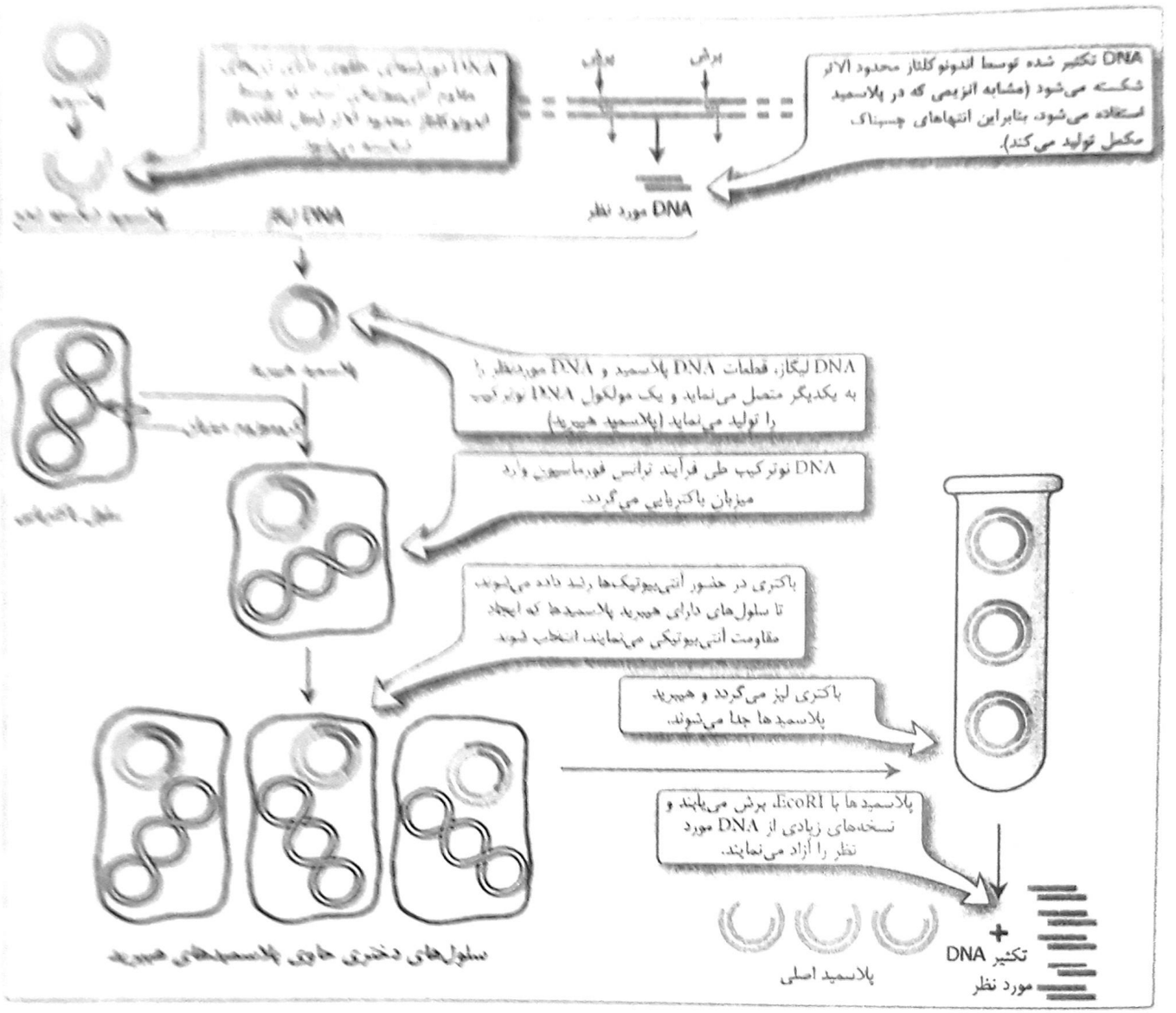
باکتریایی جدا نمود، DNA حلقوی آنها را در جایگاه‌های خاصی توسط *اندونوکلئازهای محدودالاثر* شکسته و تا حدود ۱۰kb از DNA بیگانه (با آنزیم محدودالاثر مشابه برش داده می‌شوند) به آنها وارد نمود. پلاسمید نوترکیب می‌تواند وارد باکتری شده و تعدادی زیادی از نسخه‌های پلاسمید تولید شود. باکتری که در حضور آنتی‌بیوتیک‌ها رشد می‌کند به عنوان سلول‌های دارای هیبرید پلاسمیدها انتخاب می‌گردد، که یک مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایجاد می‌نماید (شکل ۶-۳۳). [توجه: آزمایش فقط به سمت یک قطعه DNA مطلوب که وارد هر پلاسمید شده است معطوف می‌شود و فقط یک پلاسمید از هر باکتریوم جدا می‌شود.]

۲. سایر ناقل‌ها (Other vectors). پیشرفت ناقل‌های اصلاح شده که می‌توانند با کارایی بالاتر از قطعات بزرگ‌تر DNA را در خود جای دهند، یا ژن‌های حمل شونده را در انواع سلول‌های مختلف بیان کنند، به تحقیقات ژنتیک مولکولی کمک شایانی کرده‌اند، علاوه بر پلاسمیدهای پروکاریوتی که در بالا شرح داده شد، ویروس‌هایی که به طور طبیعی باکتری (مثل، باکتریوفاژ λ) یا سلول‌های پستانداران (مانند، رتروویروس‌ها) را آلوده می‌کنند، و همچنین ساختارهای مصنوعی مانند کاسمیدها و کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی یا مخمری (به ترتیب BACs یا YACs) امروزه به طور گسترده‌ایی به عنوان ناقل‌های کلون‌سازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. [توجه: BACs و YAGs می‌توانند به ترتیب پذیرنده ۲۰۰-۱۰۰ کیلوباز (kb) و ۵۰۰kb-۲۰۰ از DNA درون خودشان باشند.]

ب. کتابخانه‌های DNA — B. DNA libraries

یک کتابخانه DNA، مجموعه‌ایی از قطعات محدودکننده کلون شده از DNA یک جاندار است. دو نوع از کتابخانه‌ها معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرد: کتابخانه‌های ژنومیک و کتابخانه‌های DNA مکمل[1] (cDNA). کتابخانه‌های ژنومی به طور ایده‌آل دارای یک نسخه از هر توالی نوکلئوتیدی DNA در ژنوم است. امّا کتابخانه‌های cDNA دارای توالی‌هایی از DNA است که فقط به صورت مولکول‌های mRNA پردازش شده ظاهر می‌شوند که از سلول به سلول دیگر متفاوت هستند. [توجه: cDNA فاقد اینترون‌ها و مناطق کنترلی ژن‌ها است در حالی که این مناطق در DNA ژنومی وجود دارند.]

1- Complementary DNA

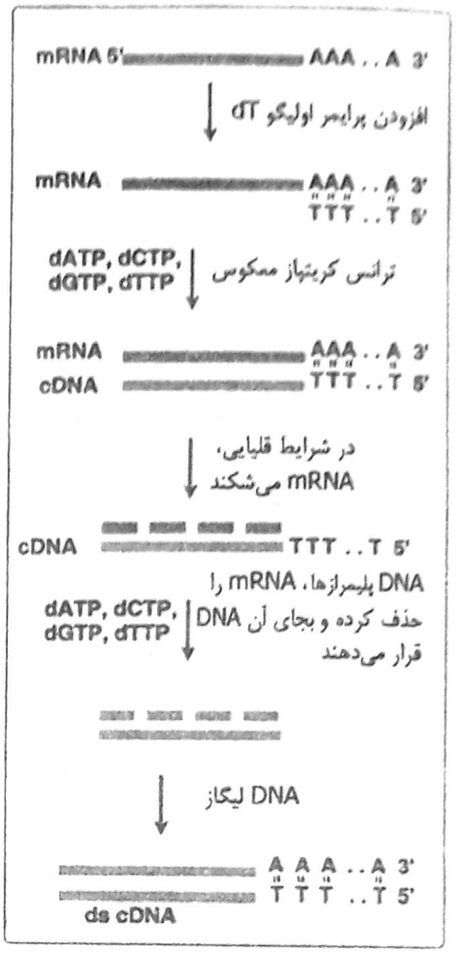


شکل ۶-۳۳
خلاصه‌ایی از کلون‌سازی ژن.

۱. کتابخانه‌های DNA ژنومی (Genomic DNA libraries) یک کتابخانه ژنومی از طریق هضم کل DNA یک جاندار به وسیله یک اندونوکلئاز محدودالاثر ایجاد می‌شود و متعاقباً به یک ناقل مناسب متصل می‌گردد. مولکول‌های DNA نوترکیب درون میزبان باکتریایی تکثیر می‌یابند. بنابراین قطعات DNA تکثیر یافته ژنوم کامل جاندار را نمایان می‌نمایند که کتابخانه ژنومی نامیده می‌شوند. صرف نظر از نوع آنزیم محدودالاثر مورد استفاده، اگر ژن مورد نظر دارای بیش از یک جایگاه محدودکننده باشد، شانس بیشتری وجود دارد که توسط آنزیم مورد شناسایی قرار بگیرد. در این مورد و در صورتی که امکان انجام

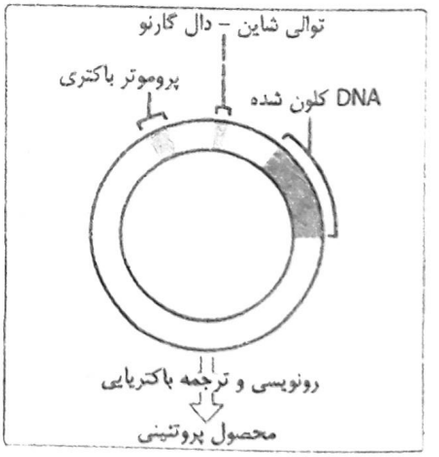
هضم کامل داده شود، ژن مورد نظر قطعه قطعه می‌شود (به عبارتی در هیچ کدام از کلون‌های کتابخانه وجود نخواهد داشت). برای اجتناب از این پیامد ناخواسته معمول، هضم به صورت جزئی انجام می‌شود که در آن مقدار و زمان اثر آنزیم محدود می‌شود. این عمل موجب شکست فقط در یک قطعه از جایگاه‌های محدودکننده در هر یک از مولکول DNA می‌شود و لذا قطعات حدوداً ۲۰kb را تولید می‌نماید. آنزیم‌هایی که بسیار زیاد برش می‌دهند (یعنی، آنهایی که توالی‌های ۴bp را می‌شناسد) معمولاً برای رسیدن به این هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند، به طوری که نهایتاً مجموعه‌ایی از قطعات تقریباً تصادفی ایجاد می‌شود. این مسئله احتمال بالایی ایجاد می‌کند، که ژن مورد نظر در برخی قطعات به صورت دست نخورده وجود داشته باشد).

۲. کتابخانه‌های cDNA (cDNA libraries): اگر ژن کدکننده پروتئین مورد نظر به مقدار زیادی در یک بافت خاص بیان می‌شود، این احتمال وجود دارد که غلظت‌های بالایی از RNA پیامبر[1] (mRNA) رونویسی شده از ژن مورد نظر در سلول نیز وجود دارد. برای مثال، mRNA رتیکولوسیت دارای مقادیر زیادی مولکول‌های کدکننده زنجیره‌های آلفاگلوبین و بتاگلوبین موجود در هموگلوبین است. این mRNA می‌تواند به عنوان یک الگو برای تهیه مولکول DNA مکمل (cDNA) با استفاده از آنزیم *ترانس‌کریپتاز معکوس* مورد استفاده قرار بگیرد (شکل ۷-۳۳). [توجه: mRNA به علت داشتن دم پلی A، از RNA ناقل[2] و RNA ریبوزومی متمایز می‌گردد.] بنابراین cDNA حاصل یک نسخه دو زنجیره‌ایی از mRNA است. cDNA می‌تواند از طریق کلون‌سازی یا واکنش زنجیره‌ایی پلی‌مراز تکثیر گردد. همچنین می‌توان از آن به عنوان یک کاوشگر برای تشخیص رمز ژن mRNA اصلی (یا قطعات ژن) در مخلوط حاوی بسیاری از قطعات DNA غیرمرتبط استفاده نمود. اگر mRNA که به عنوان الگو مورد استفاده قرار می‌گیرد مخلوطی از بسیاری از گونه‌ها با اندازه‌های مختلف باشد، cDNA حاصل، هتروزیگوت است. این مخلوط‌ها می‌توانند کلون شوند تا یک کتابخانه cDNA را تشکیل دهند. از آنجایی که cDNA توالی مداخله‌گری ندارد، می‌توانند برای سنتز پروتئین‌های یوکاریوتی توسط باکتری، به یک وکتور (ناقل) بیانی کلون شود (شکل ۸-۳۳). این پلاسمیدهای خاص دارای یک پروموتر باکتریایی برای رونویسی cDNA و یک توالی شاین ـ دال‌گارنو[3] (ر.ک به صفحه ۶۸۴) هستند که این امکان را به ریبوزوم باکتریایی می‌دهد تا ترجمه مولکول RNA حاصل را آغاز نماید. [توجه: انسولین درمانی



شکل ۷-۳۳

سنتز cDNA از mRNA با استفاده از ترانس کریپتاز معکوس، مراحل بیشتری (در این جا نشان نداده شده است) برای کلون‌کردن DNA لازم است.



شکل ۸-۳۳

یک وکتور بیانی.

1- Messenger RNA
2- Transfer RNA
3- Shine-Dalgarno sequence

انسانی از طریق این تکنولوژی در باکتری ساخته می‌شود؛ اگر چه، تغییرات همراه و پس از ترجمه‌ای گستردهٔ مورد نیاز (ر.ک به صفحه ۶۹۱) برای اغلب پروتئین‌های انسانی، مستلزم استفاده از میزبان‌های یوکاریوتی است.]

ج. تعیین توالی قطعات DNA کلون شده

C. Sequencing of cloned DNA fragments

تعیین توالی بازی قطعات DNA کلون شده قابل انجام است. روش دی دئوکسی سانگر، روش اصلی بود که برای نیل به این هدف مورد استفاده قرار می‌گرفت که در شکل ۹-۳۳ نشان داده شده است. ssDNA که قرار است تعیین توالی شود، به عنوان الگویی برای سنتز DNA توسط *DNA* پلی‌مراز مورد استفاده قرار می‌گیرد، پرایمر مکمل نشان‌دار رادیواکتیوی به انتهای ′۳ DNA هدف به همراه چهار دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات[1] (dNTP) افزوده می‌شود. نمونه به چهار لوله واکنش تقسیم می‌شود و مقدار کمی از یکی از چهار نوع دی دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات[2] (ddNTP) به هر لوله افزوده می‌شود. از آنجایی که ddNTP فاقد گروه ′۳ - هیدروکسیل است، به محض قرارگیری ddNTP در توالی، طویل‌سازی در همان نقطه خاتمه می‌یابد. بنابراین، محصولات این واکنش حاوی مخلوطی از رشته‌های DNA با طول‌های مختلف هستند که هر یک در یک باز خاصی خاتمه یافته‌اند. جداسازی محصولات DNA مختلف براساس اندازه آن با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل آمید انجام می‌گیرد و سپس با انجام اتورادیوگرافی الگویی از باندهای توالی بازی DNA به دست می‌آید که می‌تواند مورد بررسی قرار بگیرد. [توجه: قطعه کوچک‌تر سریع‌تر روی ژن حرکت می‌کند، کوچک‌ترین قطعه که در ابتدا نمایان می‌شود، انتهای ′۵ می‌باشد]. در پروژه ژنوم انسان از متغیرهای کاملاً خودکار این روش جهت تعیین توالی بازی ژنوم انسانی استفاده می‌شود.

IV. PROBES — IV. کاوشگرها

شکست مولکول‌های DNA بزرگ به وسیله آنزیم‌های محدودالاثر، قطعات متنوعی و مخلوطی را تولید می‌نماید. چطور ممکن است توالی DNA مورد نظر از مخلوطی حاوی هزاران یا میلیون‌ها قطعه DNA غیرمرتبط تفکیک گردد؟ پاسخ در استفاده از یک کاوشگر (تکه کوچکی از ssDNA که با رادیوایزوتوپسی مانند ^{32}P یا یک مولکول غیر رادیواکتیو مانند بیوتین نشان‌دار شده است) نهفته است. توالی یک کاوشگر با توالی DNA مورد نظر (یعنی DNA هدف) مکمل

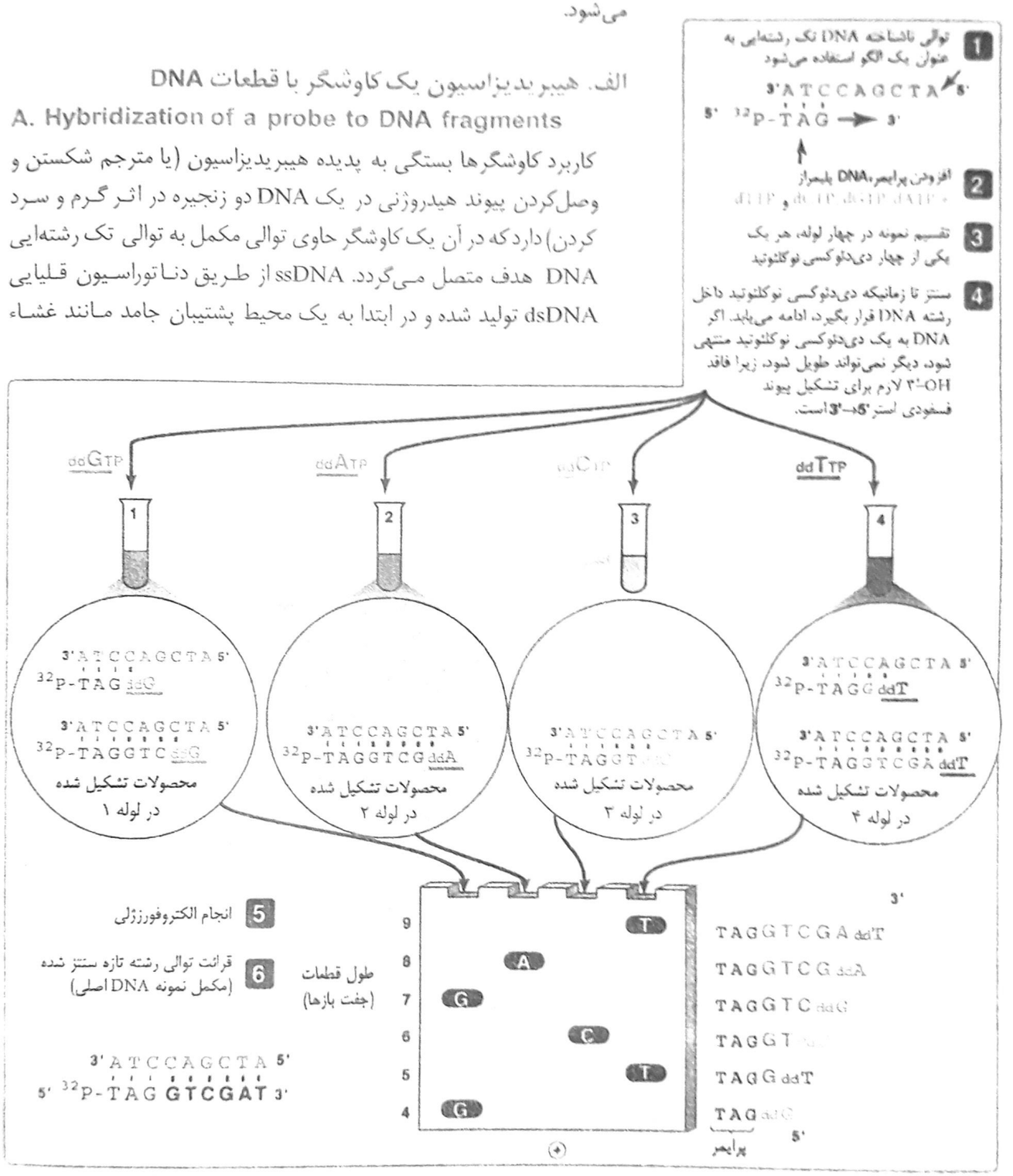
1- Deoxyribonucleoside triphosphates
2- Dideoxyribonuleoside triphosphates

است. کاوشگرها برای شناسایی باند روی ژل یا کلونی در یک کتابخانه حاوی DNA هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند که این فرآیند غربالگری[1] نامیده می‌شود.

الف. هیبریدیزاسیون یک کاوشگر با قطعات DNA

A. Hybridization of a probe to DNA fragments

کاربرد کاوشگرها بستگی به پدیده هیبریدیزاسیون (یا مترجم شکستن و وصل‌کردن پیوند هیدروژنی در یک DNA دو زنجیره در اثر گرم و سرد کردن) دارد که در آن یک کاوشگر حاوی توالی مکمل به توالی تک رشته‌ایی DNA هدف متصل می‌گردد. ssDNA از طریق دناتوراسیون قلیایی dsDNA تولید شده و در ابتدا به یک محیط پشتیبان جامد مانند غشاء



شکل ۹-۳۳

تعیین توالی DNA از طریق روش دی دئوکسی سانگر.

1- Screening

نیتروسلولز، متصل می‌شود، از اتصال رشته‌های DNA غیرمتحرک به یکدیگر اجتناب می‌شود، ولی برای هیبریدیزاسیون با کاوشگر ssDNA نشاندار رادیواکتیو اگزوژن در دسترس هستند. شدت هیبریدیزاسیون از طریق احتباس[1] فعالیت رادیواکتیو بر روی غشا سنجیده می‌شود. مولکول‌های کاوشگر اضافی که هیبرید نشده‌اند، از طریق شستشو فیلتر و از محیط حذف می‌شوند.

ب. کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی مصنوعی
B. Synthetic oligonucleotide probes

اگر توالی تمام یا بخشی از DNA هدف مشخص باشد، کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی تک زنجیره‌ایی با طول ۳۰-۲۰ نولکئوتید را می‌توان سنتز نمود، که مکمل منطقه کوچکی از ژن مورد نظر هستند، اگر توالی ژن ناشناخته باشد، ممکن است از توالی اسید آمینه‌ایی پروتئین (محصول نهایی ژن) برای ساخت کاوشگر استفاده شود. به طور خلاصه، توالی‌های ssDNA (۳۰-۱۵ نوکلئوتید) با استفاده از کد ژنتیکی به عنوان یک راهنما سنتز می‌شوند. سنتز اولیگونوکلئوتیدهای متعدد به علت خاصیت کاهندگی[2] کد ژنتیکی، ضروری می‌باشد. [توجه:اولیگونوکلئوتیدها ممکن است برای کشف تغییرات تک بازی[3] در توالی که آنها مکمل هستند، مورد استفاده قرار بگیرد. برعکس، کاوشگرهای cDNA حاوی صدها باز هستند و اتصال آنها به یک DNA هدف که دارای یک تغییر تک بازی است، تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.]

۱. کشف جهش β^s - گلوبین (Detecting the β^s-globin mutation)

شکل ۱۰-۳۳ نشان می‌دهد که چطور کاوشگر اولیگونوکلئوتیدی مختص آللی[4] (ASO) می‌تواند برای ردیابی وجود جهش سلول داسی در ژن بتا - گلوبین مورد استفاده قرار بگیرد. DNA جدا شده از سلول‌های سفید خون، تکثیر شده و دناتوره می‌شود و در ادامه وارد یک فیلتر می‌گردند، کاوشگر اولیگونوکلئوتیدی نشان‌دار شده با رادیواکتیو، مکمل نقطه جهش (GAG → GTG، والین → گلوتامات) در موقعیت ششم ژن β^s در بیماران است که در فیلتر قرار داده شده است. DNA جدا شده از یک فرد هتروزیگوت (سلول داسی خفیف) یا یک بیمار هموزیگوت (بیماری سلول داسی) دارای توالی مکمل کاوشگر هستند؛ بنابراین، هیبرید دو رشته‌ایی تشکیل می‌شود که از طریق الکتروفورز قابل ردیابی است. در مقابل، DNA گرفته شده از افراد طبیعی در این نقطه مکمل نیست، و بنابراین یک هیبرید تشکیل

1- Retention
2- Degeneracy
3- Single-base
4- Allele-specific oligonucleotide

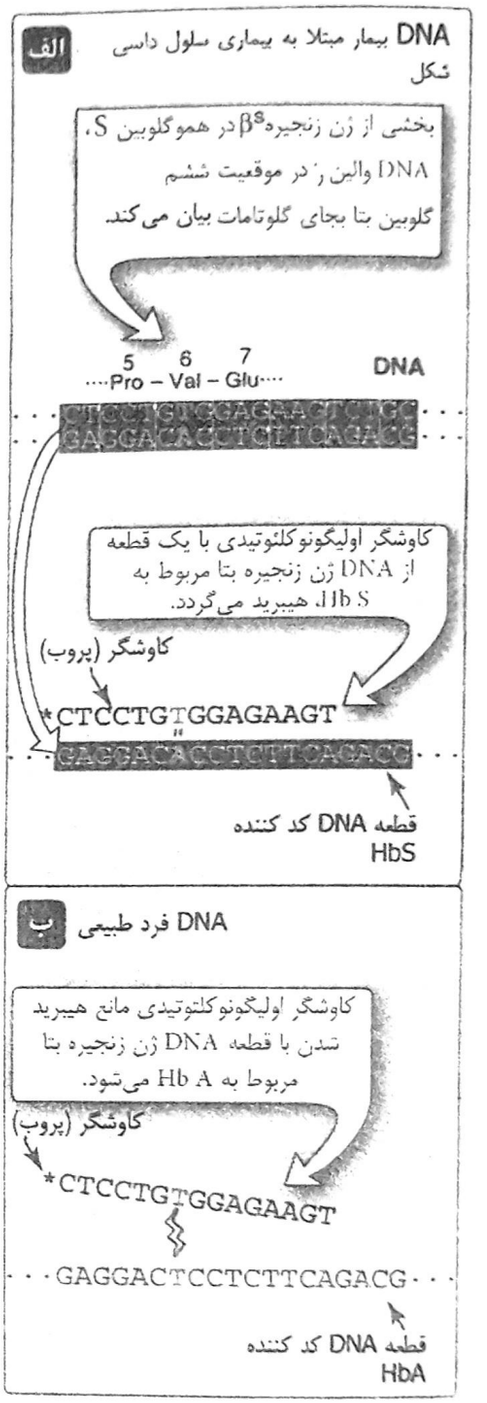
نمی‌گردد (ر.ک به شکل ۱۰-۳۳). استفاده از یک جفت از کاوشگرهایی مثل ASO (یکی اختصاصی برای آلل طبیعی و دیگری اختصاصی برای آلل جهش یافته) این امکان را فراهم می‌نماید تا هر سه ژنوتیپ احتمالی (هموزیگوت طبیعی، هتروزیگوت، و هموزیگوت جهش یافته (شکل ۱۱-۳۳)) تشخیص داده شوند. [توجه: کاوشگرهای ASO فقط زمانی مفید هستند که جهش و موقعیت آن مشخص شده باشد].

C. Biotinylated probes ج. کاوشگرهای بیوتین‌دار

از آنجایی که از انهدام زباله‌های رادیواکتیو، بسیار پرهزینه است، کاوشگرهای غیررادیواکتیو توسعه یافته‌اند. یکی از موفق‌ترین انواع آنها، براساس ویتامین بیوتین است (ر.ک به صفحه ۵۹۶) که می‌تواند به صورت شیمیایی به نوکلئوتیدها مزدوج شود و برای سنتز کاوشگر مورد استفاده قرار گیرد. بیوتین به خاطر اتصال بسیار محکمش به آویدین (یک پروتئین در سفیده تخم‌مرغ که به سادگی در دسترس است) انتخاب گردید. آویدین می‌تواند به یک رنگ فلورسنت متصل گردد که با حساسیت بالای نوری قابل ردیابی است. بنابراین، یک قطعه DNA (که برای مثال از طریق ژل الکتروفورز نمایش داده شده) با یک کاوشگر بیوتین‌دار هیبرید می‌گردد، که می‌تواند از طریق غوطه‌ورسازی ژل در محلولی از آویدین متصل به رنگ، قابل مشاهده گردد. پس از شستشوی آویدین اضافی، قطعه DNA متصل به کاوشگر، فلورسنت است. [توجه: کاوشگرهای فلورسنت، امکان ردیابی و محل قرارگیری توالی DNA (یا mRNA) را در سلول یا نمونه‌های بافتی را فراهم نموده است، این فرآیند هیبریدیزاسیون درجا [1] نامیده می‌شود.]

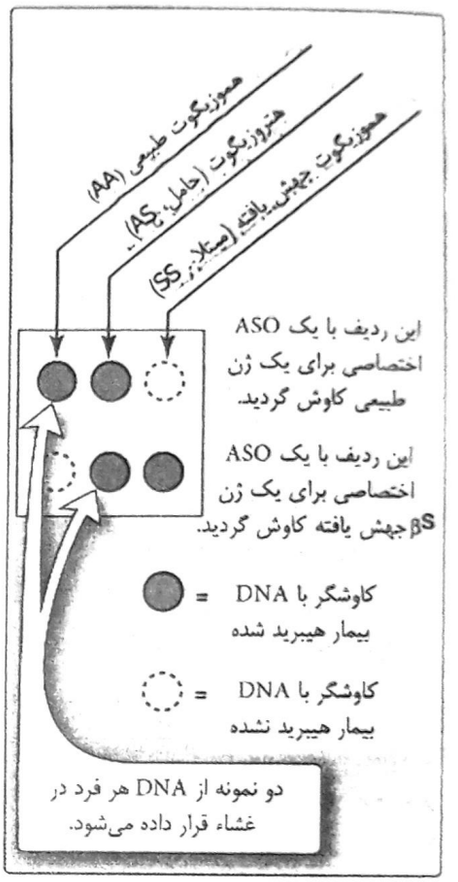
D. Antibodies د. آنتی‌بادی‌ها

برخی اوقات هیچ اطلاعاتی در مورد توالی اسید آمینه‌ایی برای ساخت یک کاوشگر برای ردیابی مستقیم DNA مورد نظر وجود ندارد. در این مورد، یک ژن ممکن است به طور غیرمستقیم توسط cDNA در یک ناقل بیانی کلون شود که این امکان را می‌دهد تا cDNA رونویسی و ترجمه شود. یک آنتی‌بادی نشاندار برای شناسایی کلونی با کتریایی تولیدکننده پروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرد و بنابراین، دارای cDNA مورد نظر می‌باشد. [توجه: کتابخانه‌ایی که با استفاده از ناقل‌های بیانی ایجاد می‌گردد، کتابخانه بیانی [2] نامیده می‌شود.]



شکل ۱۰-۳۳
کاوشگر اولیگونوکلئوتیدی مختص آللی، آلل S هموگلوبین (Hb) را ردیابی می‌نماید. [توجه: * نمایانگر P^{32} نشان‌دار با رادیواکتیو است.]

1- In situ hybridization
2- Expression library



شکل ۱۱-۳۳
کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی مختص آللی (ASO) برای ردیابی جهش سلول داسی و تمایز بین بیماری سلول داسی و نوع خفیف آن مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تکنولوژی DNA نوترکیب امکان تولید آنزیم‌های انسانی (در سیستم‌های غیرانسانی) را فراهم نموده است که برای جهت‌دهی مناسب به سمت لیزوزوم‌ها، تغییراتی در آنها ایجاد می‌گردد. چنین درمان جایگزینی آنزیم نوترکیب[1] (ERT) در درمان بیماری‌های ذخیره لیزوزومی مانند پمپ، گوشر و هورلر مورد استفاده قرار می‌گیرد.

V. SOUTHERN BLOTTING ساترن‌بلات .V

ساترن‌بلات، تکنیکی است که می‌تواند جهش‌ها را در DNA ردیابی نماید. این تکنیک، ترکیبی از کاربرد آنزیم‌های محدودالاثر، الکتروفورز، و کاوشگرهای DNA است.

A. Experimental procedure الف. روش آزمایش

این روش بعد از مخترع آن (ادوارد ساترن) نام‌گذاری گردید که دارای مراحل ذیل می‌باشد (شکل ۱۲-۳۳) در ابتدا، DNA از سلول‌ها (مانند لکوسیت‌های بیمار) استخراج می‌گردد. در مرحله دوم، DNA با استفاده از آنزیم محدودالاثر به قطعات زیادی شکسته می‌شود. در مرحله سوم، قطعات حاصل براساس اندازه توسط الکتروفورز جدا می‌گردند. [توجه: از آنجایی که قطعات بزرگ خیلی آهسته‌تر از قطعات کوچک‌تر حرکت می‌نمایند، طول قطعات معمولاً به صورت جفت بازها بیان گردیده که می‌تواند از طریق مقایسه موقعیت باند نسبت به قطعات استاندارد با اندازه مشخص، محاسبه و ارزیابی گردد.] قطعات DNA در ژل دناتوره می‌شوند و به یک غشاء نیتروسلولزی جهت آنالیز منتقل (بلات) می‌شوند. DNA اولیه نمایانگر یک ژنوم کامل فرد است، در حالی که در اثر هضم آنزیمی به یک میلیون قطعه یا بیشتر تبدیل می‌شود. ژن مورد نظر فقط در یکی از (یا چند قطعه کوچک در صورتی که خود ژن قطعه قطعه شده باشد) این قطعات DNA وجود دارد. در صورتی که همه قطعات DNA از طریق یک روش غیراختصاصی، قابل مشاهده شود، به صورت یک لکه نامحلول از باندهای تداخل یافته ظاهر می‌شوند. برای جلوگیری از این قضیه، در مرحله آخر ساترن بلات از یک کاوشگر برای شناسایی قطعات DNA مورد نظر استفاده می‌گردد. آنالیز الگوهای مشاهده شده در ساترن بلات به اندونوکلئاز محدودالاثر اختصاصی و کاوشگر مورد استفاده جهت مشاهده قطعات محدودکننده بستگی دارد. [توجه: انواع ساترن بلات به صورت غیرمرتبط نام‌گذاری

1- Enzyme replacement therapy

شده‌اند: "نورترن[1] (الکتروفورز mRNA" و سپس هیبریدیزاسیون با یک کاوشگر اختصاصی) و "وسترن[2]" (الکتروفورز یک پروتئین و سپس ردیابی باید آنتی‌بادی مستقیم برعلیه پروتئین مورد نظر) هیچ یک از آنها ارتباطی به نام مربوطه نداشته و حتی شباهتی با آن ندارد.]

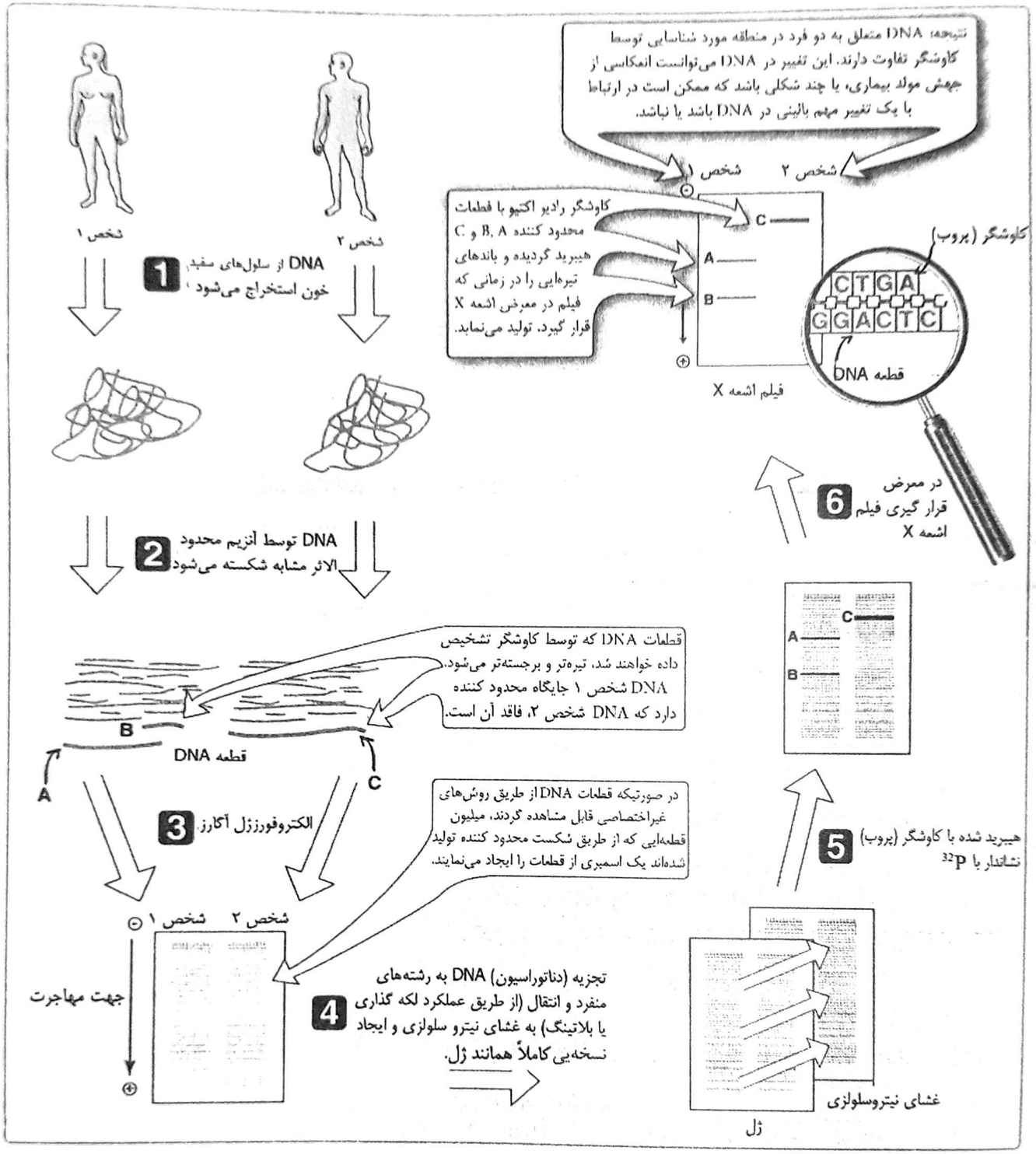
B. Detection of mutations ب. ردیابی جهش‌ها

ساترن‌بلات قادر به ردیابی جهش‌های DNA از قبیل الحاق[3] یا حذف[4] نوکلئوتیدها می‌باشد. این تکنیک قادر به ردیابی جهش‌های نقطه‌ای[5] نیز می‌باشد (جایگزینی یک نوکلئوتید با یک نوکلئوتید دیگر، ر.ک به صفحه ۶۷۴) که سبب از بین رفتن یا حصول جایگاه‌های شکست برای آنزیم محدود الاثر می‌گردد. چنین جهش‌هایی منجر به ایجاد الگویی از باندها می‌گردد که با آن چه در ژن طبیعی دیده می‌شود، متفاوت است. در صورت از بین رفتن جایگاه محدودکننده، قطعات بلندتری تولید می‌شوند. به طور مثال در شکل ۱۲-۳۳، شخص ۲، فاقد جایگاه شکستی است که در شخص ۱، وجود دارد. نوع دیگر، جهش نقطه‌ایی است که ممکن است یک جایگاه شکست جدید را ایجاد نماید که متعاقباً قطعات کوتاه‌تر تولید می‌گردند [توجه اغلب تفاوت‌های توالی در جایگاه‌های محدودکننده نمایانگر تغییرات طبیعی موجود در DNA می‌باشد.]

VI. چند شکلی‌های طول قطعه محدودکننده (RFLP)
VI. RESTRICTION FRAGMENT LENGHT POLYMORPHISM

تغییرات ژنومی عبارتند از: تفاوت‌هایی در توالی DNA افراد مختلف. برآورد شده است که ژنوم‌های قوم‌های غیرفامیل در حدود یک در ۱۲۰۰ اسید باز DNA یا حدود ۰/۱٪ ژنوم با یکدیگر تفاوت دارند. این تغییرات ژنومی شامل جهش‌ها و چند شکلی‌ها (پلی‌مورفیسم) می‌باشند. ایجاد یک جهش نادر است، ولی بالقوه مضر می‌باشد، تغییرات ژنومی با یک بیماری انسانی خاص در ارتباط هستند. برعکس، چند شکلی ژنومی از نظر بالینی یک تغییر DNA بی‌ضرر است که بر روی فنوتیپ تأثیر نمی‌گذارد؛ معمولاً به صورت یک تغییر در توالی لوکوس مشخص (آلل) در بیش از ۱٪ جمعیت تعریف می‌شود. چندشکلی‌ها در درجه اول در مناطقی از ژنوم که پروتئین‌ها را کد نمی‌کنند (اینترون‌ها و مناطق درون ژنی[6]) به وجود می‌آید. [توجه: در واقع کمتر از ۲٪ ژنوم انسان، پروتئین‌ها را کد می‌کنند.] چند شکلی طول قطعه محدودکننده (RFLP)، یک نوع تغییر

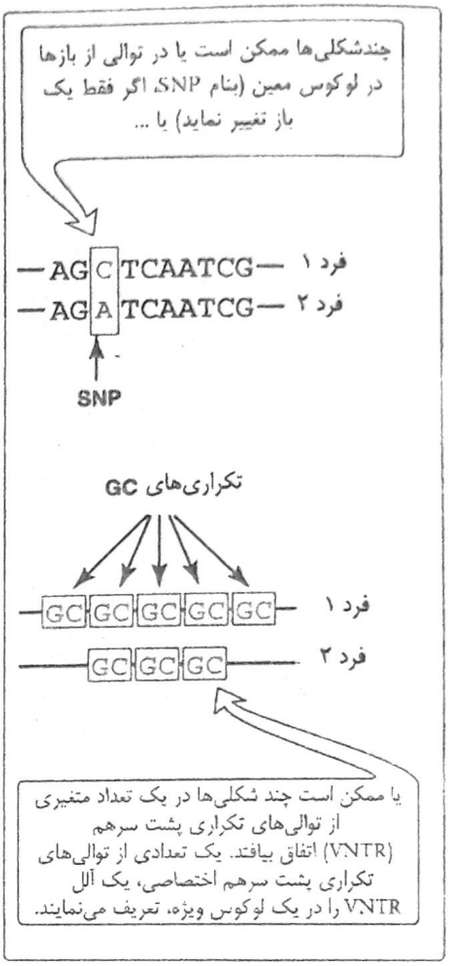
1- Northern
2- Western
3- Insertion
4- Deletion
5- Point mutations
6- Intergenic



شکل ۱۲-۳۳

مراحل روش ساترن بلات.

ژنتیکی است که از طریق شکست DNA به قطعات (قطعات محدودکننده) مختلف توسط یک آنزیم محدودالاثر قابل مشاهده است. طول قطعات محدودکننده (RFLP) در صورتی تغییر می‌نماید که تغییر ژنتیکی DNA را تغییر بدهد، به‌طوری که یک جایگاه شکست *اندونوکلئاز محدودالاثر* (یک جایگاه محدودکننده) ایجاد شود یا از بین برود. RFLP را می‌توان برای ردیابی تغییرات ژنتیکی (مانند، در والدین آینده‌نگر یا در بافت جنینی) مورد استفاده قرار داد.



شکل ۱۳-۳۳

اشکال شایع چند شکلی‌های ژنتیکی. SNP = چندشکلی تک‌بازی.

الف. تغییرات DNA مسبب RFLP

A. DNA variations resulting in RFLP

معمولاً دو نوع از تغییرات DNA منجر به RFLP می‌گردند: تغییرات تک بازی در توالی نوکلئوتیدی، و توالی‌های تکرارهای پشت سرهم[1] از توالی‌های DNA.

۱. تغییرات تک بازی در DNA (Single base changes in DNA): حدود ۹۰٪ تنوع ژنوم انسانی ناشی از ایجاد چندشکلی‌های تک - بازی[2] (SNPs)[3] است، به عبارتی تغییراتی که فقط مستلزم یک باز است (شکل ۱۳-۳۳). جایگزینی یک نوکلئوتید در جایگاه محدودشونده می‌تواند منجر به عدم شناخت جایگاه توسط یک *اندونوکلئاز محدودالاثر* اختصاصی گردد. یک جایگاه محدودشونده نیز می‌تواند از طریق یک مکانیسم مشابه، ایجاد شود. در چنین موردی، شکست با یک *اندونوکلئاز* منجر به ایجاد قطعاتی متفاوت از حالت طبیعی می‌گردد، که از طریق هیبریدیزاسیون DNA قابل ردیابی و شناسایی است (ر.ک به شکل ۱۲-۳۳). [توجه: تغییر در جایگاه محدودکننده ممکن است در جایگاه یک جهش عامل بیماری (نادر) یا در جایگاهی دورتر از نقطه جهش باشد، ر.ک به صفحه ۷۴۴)].

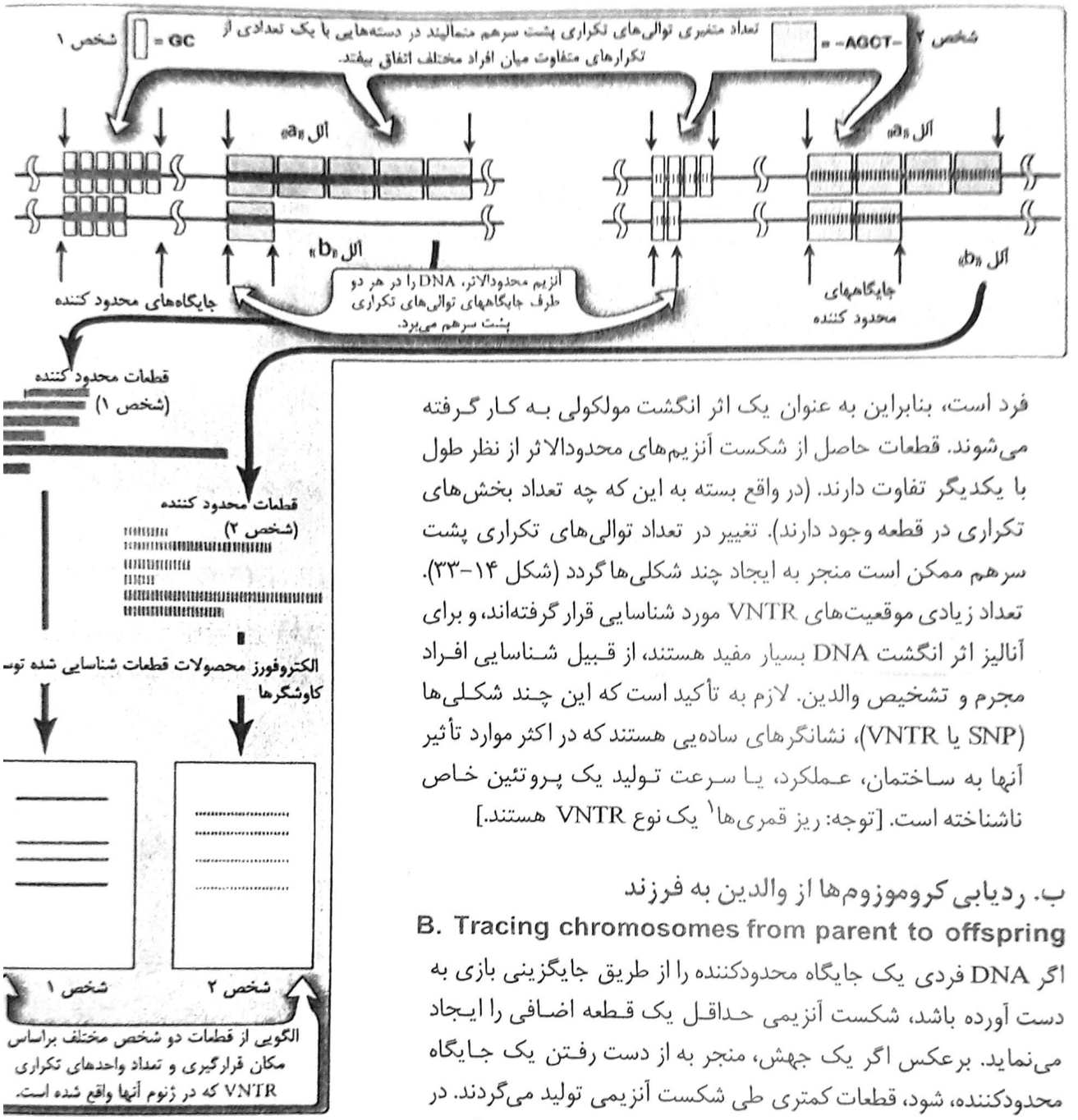
۲. توالی‌های تکراری پشت سرهم (Tandem repeats): چند شکلی کروموزومی در DNA ممکن است از وجود تعداد متغیری از توالی‌های تکراری پشت سرهم[4] (VNTR، ر.ک به شکل ۱۴-۳۳) ناشی شود. این توالی‌ها تکرارهای کوتاهی از DNA هستند که در جاهای مختلف DNA پراکنده بوده و به صورت پشت سرهم (یکی پس از دیگری) تکرار شده‌اند. تعداد این واحدهای تکراری از یک شخص به شخص دیگر متفاوت است ولی در هر فرد خاص، منحصر به

1- Tandem repeats

2- Single nucleotide polymorphism

۳- به صورت Snips تلفظ می‌شود.

4- Variable number of tandem repeats



شکل ۱۴-۳۳

چند شکلی طول قطعه محدودکننده (FLP) در یک تعداد متغیری از توالی‌های تکرار پشت سرهم (VNTR) برای هر شخص جفت از کروموزوم‌های همولوگ نشان د شده است.

فرد است، بنابراین به عنوان یک اثر انگشت مولکولی به کار گرفته می‌شوند. قطعات حاصل از شکست آنزیم‌های محدودالاثر از نظر طول با یکدیگر تفاوت دارند. (در واقع بسته به این که چه تعداد بخش‌های تکراری در قطعه وجود دارند). تغییر در تعداد توالی‌های تکراری پشت سرهم ممکن است منجر به ایجاد چند شکلی‌ها گردد (شکل ۱۴-۳۳). تعداد زیادی موقعیت‌های VNTR مورد شناسایی قرار گرفته‌اند، و برای آنالیز اثر انگشت DNA بسیار مفید هستند، از قبیل شناسایی افراد مجرم و تشخیص والدین. لازم به تأکید است که این چند شکلی‌ها (SNP یا VNTR)، نشانگرهای ساده‌یی هستند که در اکثر موارد تأثیر آنها به ساختمان، عملکرد، یا سرعت تولید یک پروتئین خاص ناشناخته است. [توجه: ریز قمری‌ها[1] یک نوع VNTR هستند.]

ب. ردیابی کروموزوم‌ها از والدین به فرزند
B. Tracing chromosomes from parent to offspring

اگر DNA فردی یک جایگاه محدودکننده را از طریق جایگزینی بازی به دست آورده باشد، شکست آنزیمی حداقل یک قطعه اضافی را ایجاد می‌نماید. برعکس اگر یک جهش، منجر به از دست رفتن یک جایگاه محدودکننده، شود، قطعات کمتری طی شکست آنزیمی تولید می‌گردند. در واقع افراد هتروزیگوت برای یک چند شکلی دارای یک تغییر توالی در DNA یکی از کروموزوم‌ها هستند (و نه در DNA کروموزوم همولوگ). در چنین افرادی، هر کروموزوم را می‌توان از والدین به فرزند و از طریق تعیین وجود یا عدم‌وجود چند شکلی، ردیابی نمود.

ج. تشخیص پیش از تولد C. Prenatal diagnosis

در خانواده‌هایی با سابقه بیماری ژنتیکی شدید (از قبیل فرزند قبلی یا وابستگان نزدیک مبتلا)، بهتر است احتمال وجود اختلال در جنین در حال

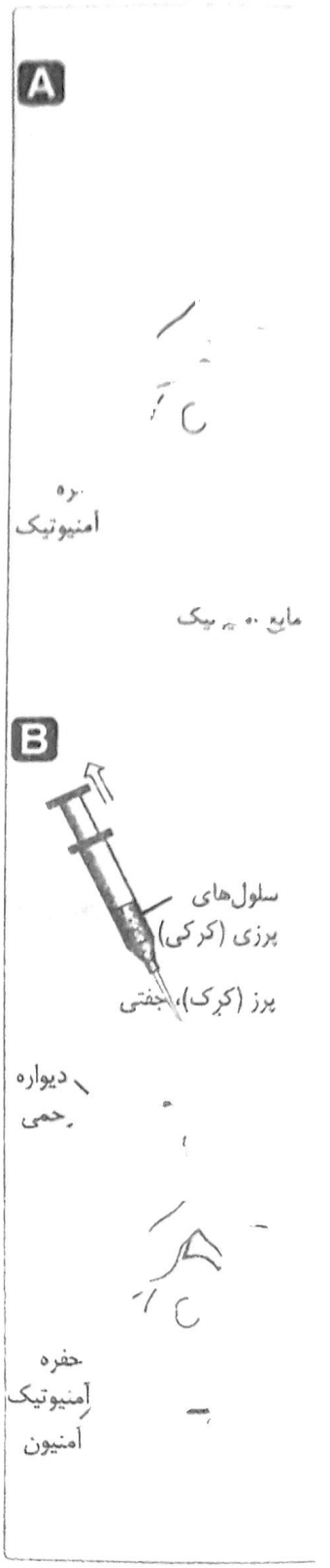
1- Microsatellites

تکامل، بررسی گردد. تشخیص قبل از تولد (در ارتباط با مشاوره ژنتیکی) امکان انتخاب آگاهانه باروری را در صورت ابتلا جنین فراهم می‌کند.

۱. روش‌های موجود (Methods available): روش‌های تشخیصی موجود از نظر حساسیت و اختصاصیت مفید هستند. تصویربرداری از جنین (به طور مثال، از طریق سونوگرافی[1] یا وسایل فیبر اپتیک[2] یا فتوسکوپی) فقط در صورتی مفید است که ناهنجاری‌های ژنتیکی منجر به نقایص آناتومیک بزرگی (مانند نقایص لوله عصبی) شده باشد. ترکیب شیمیایی مایع آمنیوتیک نیز می‌تواند سرنخ‌های تشخیصی را فراهم نماید. برای مثال، وجود مقادیر بالای آلفا - فیتوپروتئین نشانهٔ نقایص لوله عصبی است. سلول‌های جنینی گرفته شده از مایع آمنیوتیک یا بیوپسی از پرزهای جفتی ممکن است جهت کاریوتایپ مورد استفاده قرار گیرد، که مورفولوژی کروموزوم‌های متافازی را تعیین می‌کند. روش‌های جدید رنگ‌آمیزی و طبقه‌بندی سلولی، امکان تشخیص سریع تری‌زومی‌ها[3] و جابجایی[4] که باعث ایجاد کروموزوم‌های بزرگ یا کروموزوم‌هایی با طول غیرطبیعی می‌شوند، را فراهم کرده است. به هر حال، آنالیز مولکولی DNA جنینی، ارائه جزئی‌ترین تصاویر ژنتیکی را نوید می‌دهد.

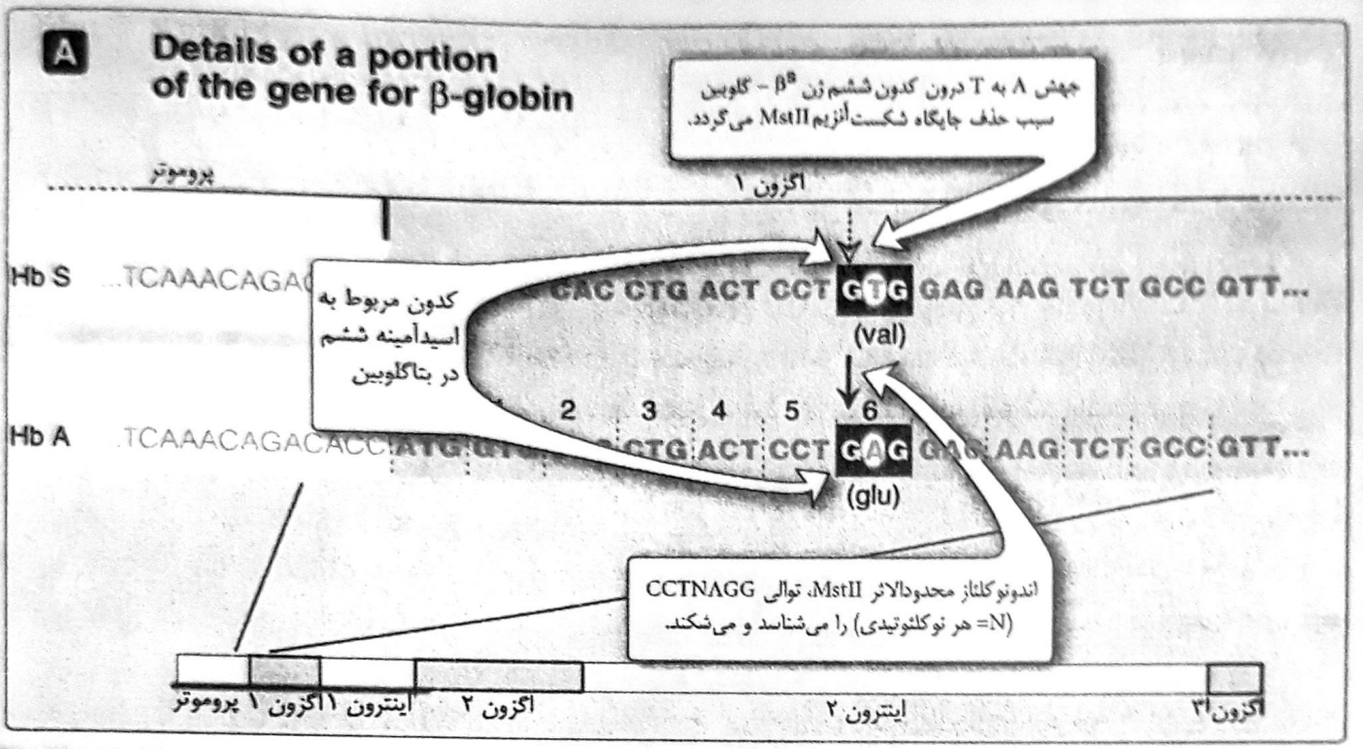
۲. منابع DNA (Sources of DNA): DNA را می‌توان از گلبول‌های سفید خون، مایع آمنیوتیک یا پرزهای جفتی به دست آورد (شکل ۱۵-۳۳). در مورد مایع آمنیوتیک، در گذشته کشت سلول‌ها به منظور حصول DNA کافی برای آنالیز ضروری بود. این فرآیند به ۳-۲ هفته زمان برای رشد تعداد کافی سلول‌ها نیاز داشت. پیشرفت واکنش زنجیره‌ایی پلی‌مراز (PCR) (رجوع شود به ذیل) زمان لازم برای آنالیز DNA را به طور چشمگیری کوتاه نموده است.

۳. تشخیص مستقیم کم خونی سلول داسی شکل با استفاده از RFLP (Direct diagnosis of sickle cell anemia using RFLP): اختلالات ژنتیکی هموگلوبین، از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی در انسان هستند. در مورد کم خونی سلول داسی شکل (شکل ۱۶-۳۳) جهش که منجر به بیماری می‌شود، مشابه جهشی است که ایجاد پلی‌مورفیسم می‌کند. به هر حال تشخیص مستقیم بیماری‌های ناشی از جهش‌های نقطه‌ایی از طریق RFLP، فقط برای تعداد کمی از بیماری‌های ژنتیکی قابل استفاده است.



از سلول‌های جنینی. الف) مایع پرز جفتی

1- Ultrasound
2- Fiberoptic
3- Trisomies
4- Translocation



شکل ۱۶-۳۳

ردیابی جهش β^S - گلوبین، bp = جفت باز؛ Hb = هموگلوبین.

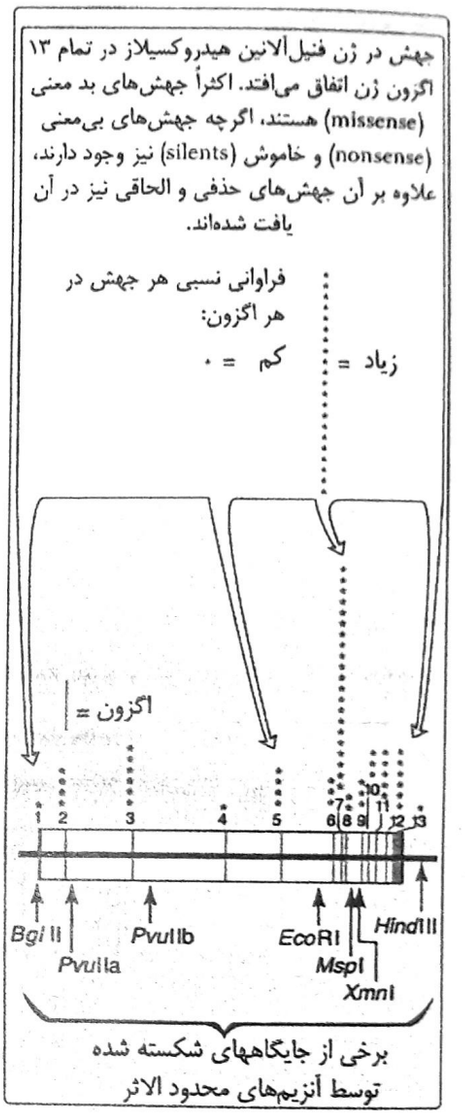
- **تلاش‌های اولیه جهت تشخیص کم خونی سلول داسی شکل (Early efforts to diagnonse sickle cell anemia):** تشخیص قبل از تولد هموگلوبینوپاتی‌ها در گذشته، مستلزم تعیین مقدار و نوع هموگلوبین[1] (Hb) سنتز شده در گلبول‌های قرمز گرفته شده از خون جنین بود. برای مثال، وجود HbS در همولیزها نشانگر کم خونی سلول داسی شکل بود. به هر حال، میزان مرگ و میر در روش‌های تهاجمی برای گرفتن خون جنینی بالا است [تقریباً ۵٪] و تشخیص تا اواخر سه ماهه دوم حاملگی (یعنی زمانی که HbS شروع به تولید می‌نماید) انجام‌پذیر نمی‌باشد.]

- **آنالیز RFLP (RFLP analysis):** کم خونی سلول داسی شکل نمونه‌ای از بیماری‌های ژنتیکی است که از طریق جهش نقطه‌ایی ایجاد می‌گردد (ر.ک به صفحه ۷۸). توالی که از تغییر جهش تغییر یافته است، جایگاه تشخیص *اندونوکلئاز محدودالاثر* ***MstII*** را از دست می‌دهد، این آنزیم توالی نوکلئوتیدی CCTNAGG (N، هر نوکلئوتیدی، ر.ک به شکل ۱۶-۳۳)، را تشخیص می‌دهد. بنابراین جهش باز A به T درون کدون ژن β^s-گلوبین منجر به حذف یک جایگاه شکست جهت اثر آنزیم می‌گردد. در صورتی که DNA با ***MstII***، هضم شود، یک قطعه ۱/۵kb حاصل می‌گردد، در حالی که، در اثر از بین رفتن جایگاه شکست MstII در ژن β^s یک قطعه ۱/۳۵kb تولید می‌شود. به اثبات رسیده است که روش‌های تشخیصی از طریق آنالیز DNA جنینی (از طریق نمونه‌گیری از سلول‌های آمنیوتیک یا پرزهای جفتی) نسبت به خون جنینی، ارزشمندتر است، دلیل این امر این است که این روش‌ها ردیابی صحیح و اولیه کم خونی داسی شکل را علاوه بر سایر بیماری‌های ژنتیکی فراهم می‌نمایند. [توجه: اختلالات ژنتیکی که از طریق الحاق یا حذف نوکلئوتیدها دو جایگاه محدودکننده ایجاد شده است (از طریق ایجاد یا از بین رفتن جایگاه‌های شکست) نیز توسط RFLP نشان داده می‌شود].

۴. تشخیص غیرمستقیم پیش از تولد فنیل‌کتونوری با استفاده از RFLP (Indirect, prenatal diagnosis of phenylketonuria using RFLP)

ژن فنیل‌کتونوری[2] (PKU، ر.ک به صفحه ۴۳۶) *فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز*[3] (PAH) نقص در رشته کروموزوم ۱۲، واقع شده است. اندازه ژن در حدود ۹۰kb از DNA ژنومی

1- Hemoglobin
2- Phenylketonuria
3- Phenylalanine hydroxylase

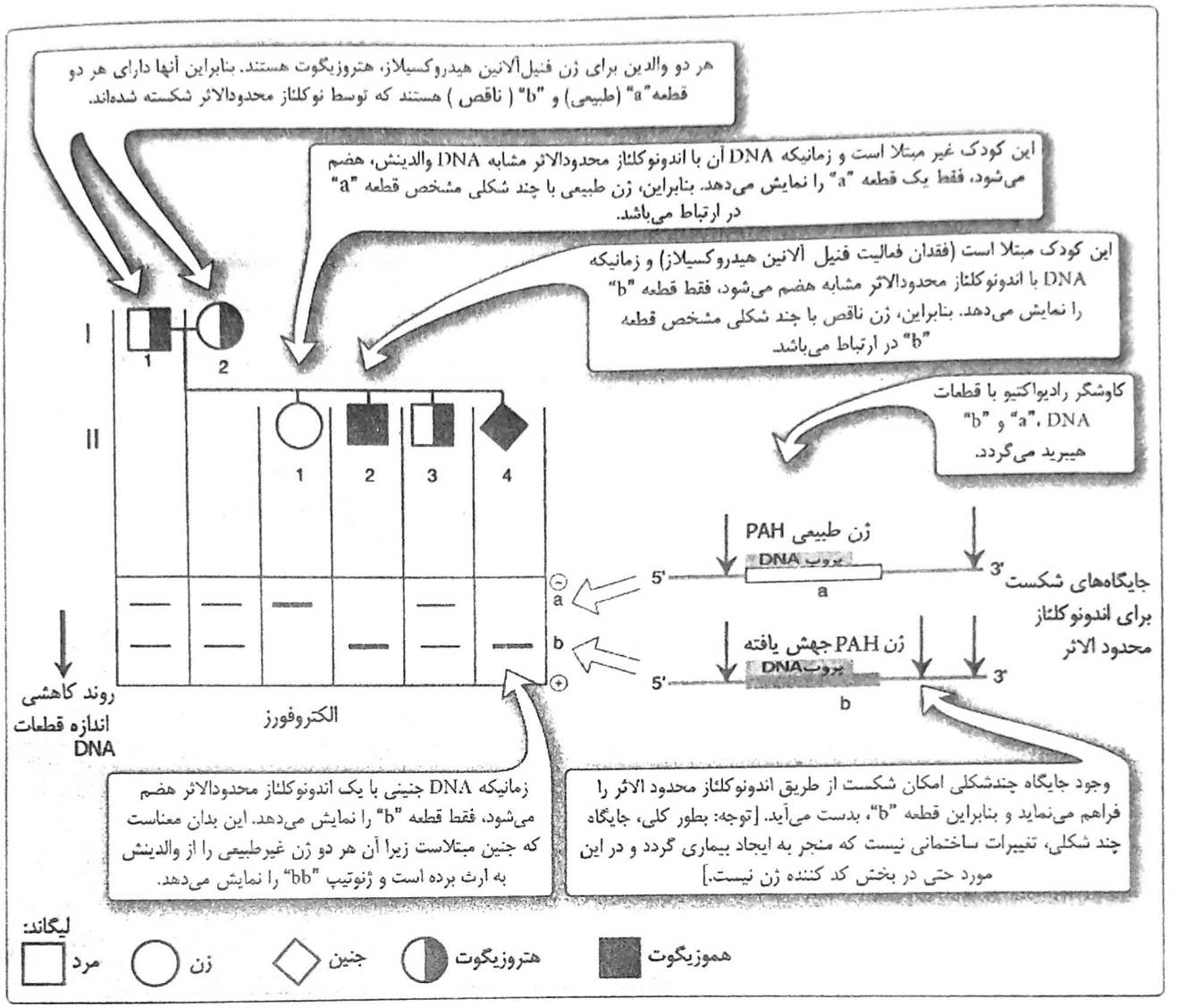


شکل ۱۷-۳۳
ژن فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز، ۱۳ اگزون، جایگاه‌های محدودکننده و برخی از جهش‌های مسبب فنیل‌کتونوری را نمایش می‌دهد.

می‌باشد و دارای ۱۳ اگزون است که توسط اینترون‌ها از هم جدا شده‌اند (شکل ۱۷-۳۳، برای توصیف اگزون‌ها و اینترون‌ها ر.ک به صفحه ۶۶۴). جهش در *PAH* معمولاً بر هیچ یک از جایگاه‌های تشخیصی *اندونوکلئاز محدودالاثر* تأثیر مستقیم ندارد. برای ایجاد یک پروتوکل تشخیصی برای این بیماری، باید DNA اعضای خانواده فرد مبتلا را آنالیز نمود. شناسایی نشانگرهای ژنتیکی **(RFLP)** که شدیداً با بیماری مرتبط هستند، هدف اصلی است. وقتی که نشانگرها شناسایی شدند، از آنالیز **RFLP** می‌توان جهت انجام تشخیص قبل از تولد استفاده کرد.

- **شناسایی ژن (Identification of the gene)**: فراهم نمودن دو شرط، امکان تعیین وجود ژن جهش یافته را از طریق شناسایی نشانگر چند شکلی فراهم می‌آورد، اول این که در صورتی که چند شکلی ارتباط نزیکی با جهش مولد بیماری داشته باشد، نقص ژنی را می‌توان از طریق ردیابی **RFLP**، پیگیری نمود. برای مثال، اگر **DNA** یک خانواده حامل ژن مولد بیماری از طریق شکست آنزیم محدودکننده و ساترن‌بلات بررسی گردد، برخی اوقات یافتن یک **RFLP**، که به طور پایداری در ارتباط با آن ژن است (یعنی، آنها ارتباط نزدیکی با یکدیگر نشان می‌دهند و با هم به ارث می‌رسند) را فراهم می‌نماید. بنابراین ممکن است برای ردیابی توارث **DNA** مولد بیماری، در یک خانواده بدون داشتن اطلاعی از ماهیت نقص ژنتیکی یا موقعیت دقیق آن در ژنوم از آن استفاده نمود. [توجه: چند شکلی ممکن است از طریق مطالعه خانواده‌های دیگر دارای اختلال شناسایی شود و یا برای خانواده تحت بررسی منحصر به فرد باشد.] دوم این که، برای اختلالات مغلوب اتوزومی، وجود یک فرد مبتلا در خانواده به تشخیص کمک خواهد کرد. این فرد، جهشی را بر روی هر دو کروموزوم خواهد داشت که امکان شناسایی **RFLP** مرتبط با اختلال ژنتیکی را فراهم می‌نماید.

- **آنالیز RFLP (RFLP analysis)**: وجود ژن‌های غیرطبیعی برای *PAH* با استفاده از چند شکلی‌های DNA به عنوان نشانگرهایی برای افتراق ژن‌های طبیعی از جهش یافته قابل رویت است. به طور مثال، شکل ۱۸-۳۳ یک الگوی معمولی به دست آمده از DNA گلبول‌های سفید خون خانواده‌ایی را نشان می‌دهد که با یک آنزیم محدودالاثر مناسب شکسته و الکتروفورز شده است. جایگاه‌های شکست برای آنزیم محدودالاثر مورد استفاده با پیکان‌های عمودی نشان داده شده است. وجود جایگاه چند شکلی (برای بحث در مورد



شکل ۱۸-۳۳

آنالیز چند شکلی طول قطعه محدودکننده در یک خانواده با یک کودک مبتلا به فنیل‌کتونوری. نقص مولکولی ژن فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز (PAH) در خانواده شناخته شده نیست. خانواده می‌خواهند آگاه باشند که آیا بارداری فعلی مبتلا به فنیل‌کتونوری خواهد شد.

چند شکلی‌ها ر.ک به صفحه ۷۳۸)، قطعه "b" را در اتورادیوگرام ایجاد می‌کند (بعد از هیبریدسازی با یک کاوشگر نشان‌دار *PAH*-cDNA) در حالی که عدم وجود این جایگاه، فقط قطعه "a" را ایجاد می‌کند. توجه کنید که بخش II-۲، نشان می‌دهد که چند شکلی (همان طور که از طریق حضور قطعه "b" نشان داده شد)، در ارتباط با ژن جهش یافته است. بنابراین، در این خانواده خاص، وجود قطعه "b" متناسب با حضور جایگاه چند شکلی است که ژن غیرطبیعی *PAH* را ایجاد می‌کند. عدم وجود قطعه "b" فقط در ژن طبیعی امکان‌پذیر است. در شکل ۱۸-۳۳ بررسی DNA جنینی نشان می‌دهد که جنین دو ژن

غیرطبیعی را از والدین خود به ارث برده و بنابراین PKU دارد.

- **ارزش غربالگری (Value of screening)**: غربالگری بر اساس DNA، نه تنها در تعیین جنین مبتلای متولد نشده مفید است، بلکه در ردیابی حاملین ژن جهش یافته نیز مفید است. PKU مانند بسیاری از خطاهای ارثی در متابولیسم‌های اسید آمینه‌ها به صورت صفت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. شناسایی هتروزیگوت‌ها می‌تواند در برنامه‌ریزی آینده خانواده کمک نماید.

VII. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR)
VII. POLYMERSE CHAIN REACTION

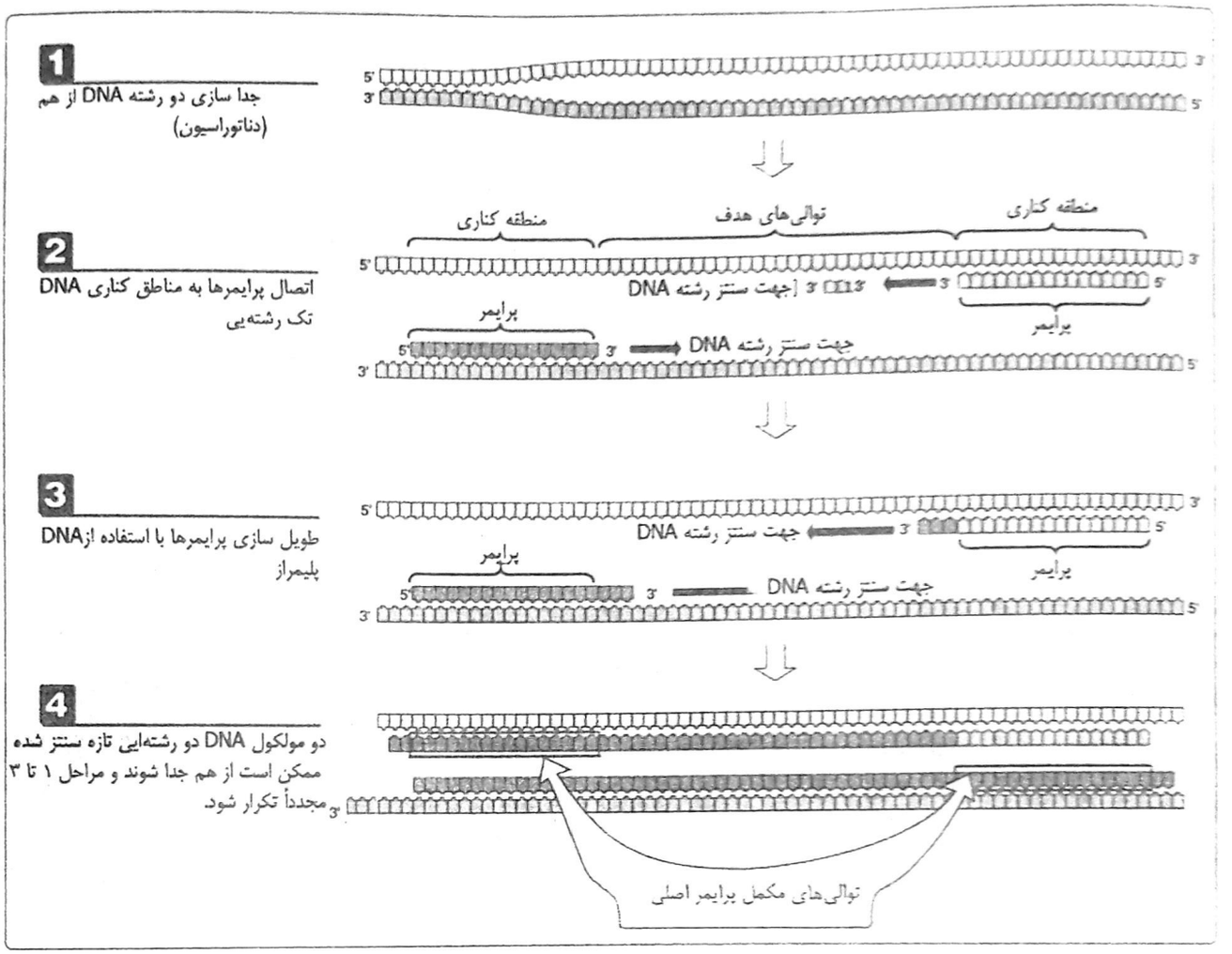
واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز روشی در لوله آزمایش جهت تکثیر یک توالی DNA منتخب است که متکی به روش کلونینگ زیستی مشروح در صفحه ۲۲۸ نمی‌باشد. PCR، امکان سنتز میلیون‌ها نسخه از یک توالی نوکلئوتیدی خاص را در عرض چند ساعت فراهم می‌نماید. حتی زمانی که توالی هدف کمتر از یک بخش در یک میلیون از کل نمونه اولیه باشد، می‌توان با این روش آن را تکثیر نمود. این روش را می‌توان برای تکثیر توالی‌های DNA از هر منبعی (باکتریایی، ویروسی، گیاهی یا حیوانی) مورد استفاده قرار داد. مراحل PCR در شکل‌های ۱۹-۳۳ و ۲۰-۳۳ خلاصه شده‌اند.

الف. مراحل PCR — A. Steps of a PCR

PCR با استفاده از *DNA پلی‌مراز* بخش‌هایی از DNA هدف را تکثیر می‌نماید. مقدار DNA در هر چرخه از تکثیر[1] دو برابر می‌گردد. چرخه‌های تکراری تکثیر منجر به افزایش نمایی DNA می‌گردد. سپس توالی DNA تکثیر یافته را می‌توان از طریق الکتروفورز، ساترن بلات یا تعیین توالی مستقیم[2] آنالیز نمود.

۱. ساخت پرایمر (Primer construction): دانستن توالی نوکلئوتیدی DNA هدف در روش PCR، ضروری نیست. هر چند، شناخت توالی نوکلئوتیدی قطعات کوتاهی در هر دو طرف DNA هدف ضروری می‌باشد. این قطعات، توالیهای پهلویی[3] نامیده می‌شوند که توالی DNA مورد نظر را از دو طرف در بر گرفته‌اند. توالی‌های نوکلئوتیدی مناطق پهلویی برای ساخت دوالیگونوکلئوتید تک رشته‌ای (معمولاً با طول ۳۵-۲۰ نوکلئوتید) استفاده می‌شوند که مکمل توالی

1- Amplification
2- Direct sequence determination
3- Flanking sequences



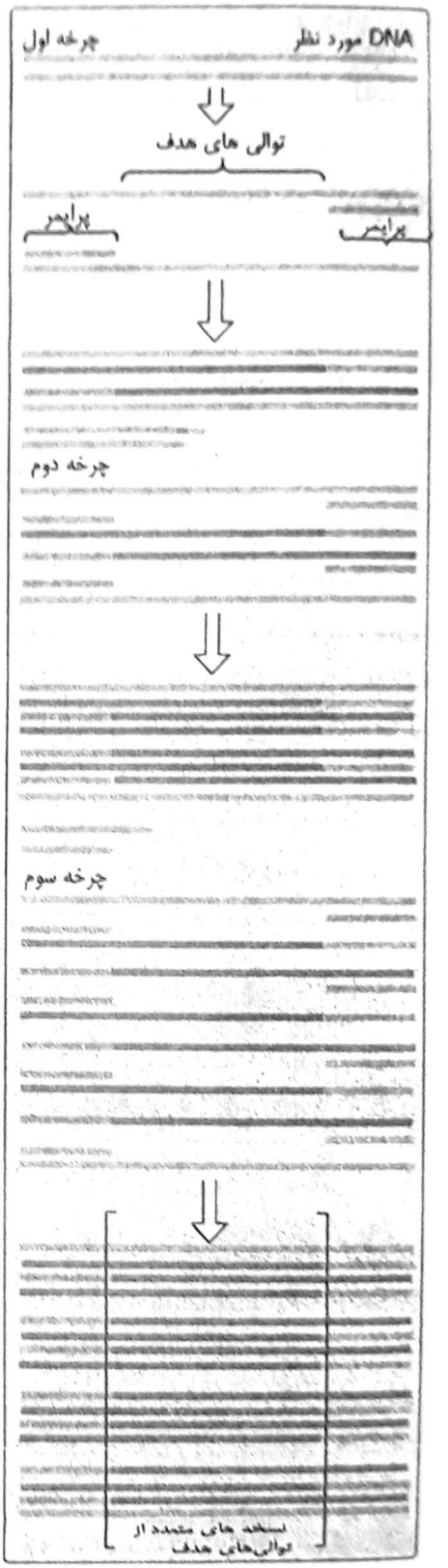
مراحل یک چرخه واکنش زنجیره‌ایی پلی‌مراز.

پهلویی مربوطه هستند. انتهای ′۳ – هیدروکسیل هراولیگونوکلئوتید به سمت توالی هدف قرار می‌گیرند (ر.ک به شکل ۱۹-۳۳). این اولیگونوکلئوتیدهای مصنوعی به عنوان پرایمر در واکنش‌های PCR عمل می‌نمایند.

۲. **دناتوراسیون DNA (Denature the DNA)**: برای تکثیر DNA، باید حرارت داده شود تا DNA هدف دو رشته‌ایی به تک رشته‌ای تبدیل شود.

۳. **اتصال پرایمرها به ssDNA (Annealing of primers to ssDNA)**: رشته‌های جداشده (تک رشته‌ایی)، سرد می‌شوند تا امکان اتصال دو پرایمر (یکی برای هر رشته) فراهم گردد.

۴. طویل‌سازی زنجیره (Chain extension) DNA پلی‌مراز و دئوکسی ریبونوکلئوزید تری‌فسفات (مازاد) به مخلوط اضافه می‌گردد تا سنتز دو رشته مکمل جدید با رشته‌های DNA اصلی، شروع گردد. DNA پلی‌مراز، نوکلئوتیدها را به انتهای ۳′ - هیدروکسیل پرایمر می‌افزاید و رشته در مقابل DNA هدف شروع به طویل‌سازی می‌کند و نسخه‌های مکمل DNA هدف را می‌سازند. [توجه: طول محصولات PCR می‌تواند هزاران جفت باز باشد.] پس از تکمیل یک چرخه تکثیر، مخلوط واکنش مجدداً حرارت داده می‌شود تا رشته‌ها (هم اکنون چهار رشته وجود دارد) از هم جدا شوند. هر رشته به پرایمر مکمل خود متصل می‌گردد و چرخه طویل‌سازی زنجیره تکرار می‌شود. در صورت استفاده از DNA پلی‌مراز مقاوم به حرارت (برای مثال، Tag - پلی‌مراز جدا شده از باکتری، *ترموس آکوآتیکوس*[1] که در حالت عادی در دماهای بالا زیست می‌کند)، این آنزیم در اثر حرارت دناتوره نمی‌شود و بنابراین نیازی به اضافه کردن آن در هر مرحله نیست. به طور معمول، ۳۰-۲۰ چرخه در طی این فرآیند انجام می‌گیرد، و DNA یک میلیون برابر ($۲۰^{۲۰}$) تا یک بیلیون برابر ($۲۰^{۳۰}$) تکثیر می‌یابد. [توجه: هر محصول مرحله طویل‌سازی دارای یک توالی در انتهای ۵′ است که مکمل پرایمر می‌باشد (ر.ک به شکل ۱۹-۳۳) بنابراین، هر رشته تازه سنتز شده می‌تواند به عنوان یک الگو برای چرخه‌های متوالی عمل نماید (ر.ک به شکل ۲۰-۳۳). این فرآیند منجر به افزایش نمایی مقدار DNA هدف در هر چرخه می‌گردد، به همین علت واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز نامیده می‌شود]. در طی PCR با افزودن نوکلئوتیدهای نشاندار به چند چرخه نهایی می‌توان کاوشگر ساخت.



شکل ۲۰-۳۳
چرخه‌های متعدد واکنش زنجیره‌ایی پلی‌مراز.

B. Advantages of PCR ب. مزیت PCR

مزیت‌های اصلی PCR نسبت به کلون‌سازی (به عنوان مکانیسمی برای تکثیر یک توالی خاص DNA)، حساسیت و سرعت آن است. توالی‌های DNA که در مقادیر کمی وجود دارند می‌توانند تکثیر شوند و تا به توالی غالب تبدیل شوند. PCR، بسیار حساس‌تر از آن است که توالی‌ها در یک سلول مجزا تکثیر و مطالعه شوند. جداسازی و تکثیر یک توالی DNA اختصاصی از طریق PCR، سریع‌تر است و مشکلات تکنیکی آن نیز کمتر از روشهای سنتی کلون‌سازی با استفاده از تکنیک‌های DNA نوترکیب است.

C. Applications ج. کاربردها

PCR ابزار بسیار معمول با کاربردهای فراوان است که عمده کاربردهای آن عبارتست از:

1- Thermus aquaticus

۱. مقایسه یک ژن کلون شده طبیعی با شکلی از ژن جهش یافته غیرکلون شده (Comparison of a normal cloned gene with an unclonal mutant form of the gene:) امکان PCR سنتز DNA جهش یافته در مقادیر کافی را جهت یک پروتوکل تعیین توالی فراهم می‌نماید، بدون این که تلاش زیادی برای کلون‌سازی DNA تغییر یافته انجام بگیرد.

۲. ردیابی توالی‌های اسید نوکلئیکی با مقادیر کم (Detection of low-abundance nucleic acid sequences:) برای مثال ردیابی ویروس‌هایی که دوره نهفتگی طولانی دارند (مانند ویروس نقص ایمنی انسان[1] (HIV))، در مرحله اولیه عفونت با استفاده از روش‌های مرسوم بسیار مشکل است. **PCR**، یک روش سریع و حساس را برای ردیابی توالی‌های **DNA** ویروسی یا حتی زمانی که فقط بخش کوچکی از سلول‌ها آلوده به ویروس هستند عرضه می‌نماید.

۳. آنالیز جنایی نمونه‌های DNA (Forensic analysis of DNA samples:) اثر انگشت‌نگاری DNA به وسیله PCR، انقلابی در آنالیز شواهد و مدارک به دست آمده از صحنه جرم ایجاد کرده است. DNA جدا شده از یک موی سر، یک لکه کوچک خون، یا یک نمونه منی انسانی جهت تعیین تعلق آن نمونه به فرد خاصی کفایت می‌کند. نشانگرهای DNA که برای چنین اثر انگشت‌نگاری مورد آنالیز قرار می‌گیرند، اغلب چند شکلی‌های تکراری پشت سرهم هستند و بسیار شبیه VNTRs هستند که قبلاً شرح داده شد (ر.ک به صفحه ۷۴۱)، ولی اندازه کوچک‌تری دارند. [توجه: جهت اثبات والدین از روش مشابهی استفاده می‌گردد].

۴. تشخیص پیش از تولد و شناسایی حامل سیستیک فیبروز (Prenatal diagnosis and carrier detection of cystic fibrosis:) سیستیک فیبروز یک بیماری ژنتیکی اتوزومی مغلوب است که در اثر جهش‌هایی در ژن یک پروتئین تنظیم‌گر هدایت غشاء گذر سیستیک فیبروز[2] (CFTR) ایجاد می‌گردد. یک حذف سه بازی، غالب‌ترین جهش آن است که منجر به حذف ریشه فنیل‌آلانین پروتئین **CFTR** می‌گردد (ر.ک به صفحه ۶۷۶). از آنجایی که آلل جهش یافته سه باز کمتر از آلل طبیعی دارد، می‌توان این دو را از طریق اندازه محصولات **PCR** به دست آمده از تکثیر آن قسمت از **DNA**، افتراق و

1- Human immunodeficiency virus

2- Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

تشخیص داد. شکل ۲۱-۳۳ نشان می‌دهد که چطور نتایج چنین آزمایش **PCR**ی می‌تواند بین افراد هموزیگوت طبیعی، هتروزیگوت (حامل)، و هموزیگوت جهش یافته (مبتلا) افتراق دهد.

PCR می‌تواند ۱۰۰ بیلیون نسخه مشابه از یک توالی **DNA** خاصی را در عرض یک نیمروز با استفاده از یک سیستم کاملاً خودکار تولید نماید.

VIII. آنالیز بیان ژن
VIII. ANALYSIS OF GENE EXPRESSION

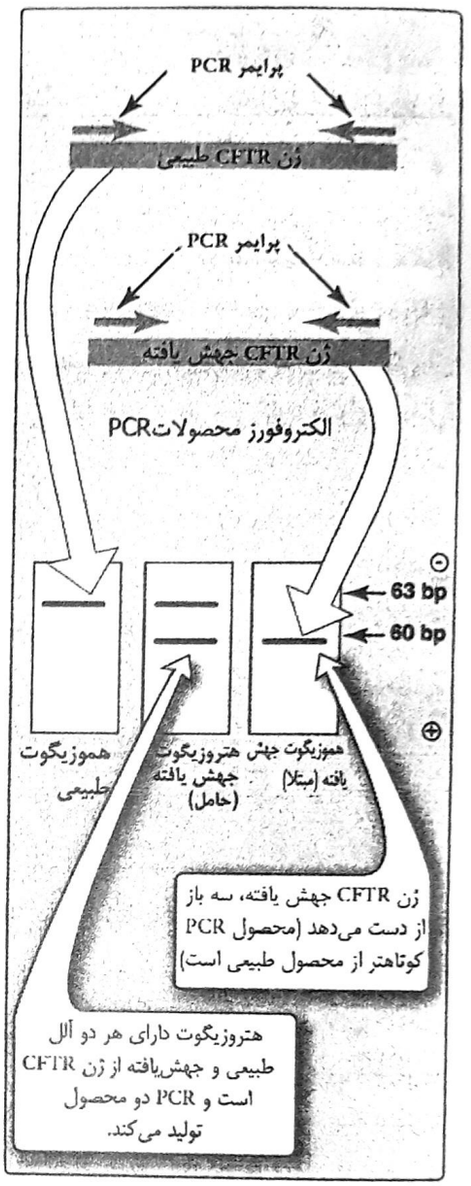
ابزارهای بیوتکنولوژی نه تنها امکان مطالعه ساختمان ژن را فراهم نموده است، بلکه روشی برای آنالیز محصولات بیان ژن **mRNA** و پروتئین‌ها را نیز فراهم کرده است.

الف. تعیین مقادیر mRNA
A. Determination of mRNA levels

مقادیر **RNA** پیامبر (**mRNA**) معمولاً از طریق هیبریدیزاسیون کاوشگرهای نشان‌دار با خود **mRNA** یا **cDNA** تولید شده از **mRNA**، تعیین می‌شوند. [توجه: تکثیر cDNA ساخته شده از **mRNA** توسط *ترانس کریپتاز معکوس*[1] (RT) ویروسی به نام **RT-PCR**، انجام می‌گیرد.]

۱. نورترن بلات (Northern blots): نورترن بلات‌ها بسیار مشابه ساترن بلات‌ها هستند (ر.ک به به شکل ۱۲-۳۳ در صفحه ۷۳۹)، البته به جز نمونه اصلی که دارای مخلوطی از مولکول‌های **mRNA** است، که از طریق الکتروفورز جداسازی و سپس به یک غشاء منتقل و به یک کاوشگر نشان‌دار رادیواکتیو هیبرید می‌شوند. باندهای به دست آمده از اتورادیوگرافی برای اندازه‌گیری مقدار و اندازه مولکول‌های **mRNA** خاص در نمونه استفاده می‌گردد.

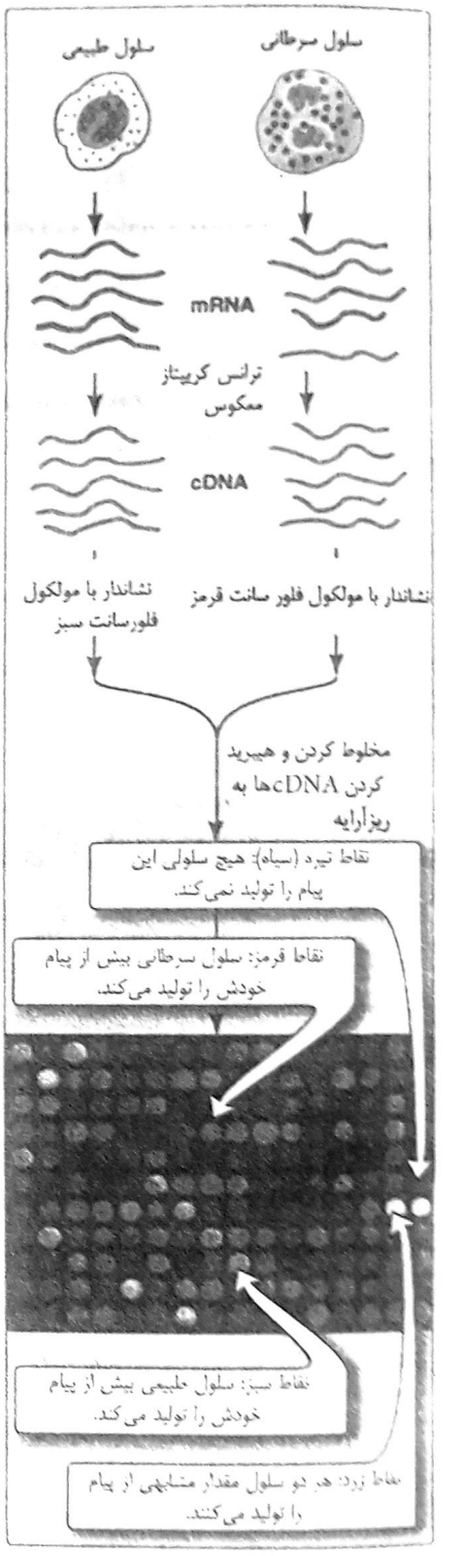
۲. ریزآرایه (Microarrays): ریزآرایه‌های **DNA** حاوی صدها توالی **DNA** غیرمتحرک هستند که در سطحی کوچک‌تر از اسلاید میکروسکوپ قرار داده شده است. ریزآرایه‌ها برای آنالیز یک نمونه از نظر وجود تغییرات یا جهش‌های ژنی (*تعیین ژنوتیپ*[2]) تعیین الگوهای تولید **mRNA** (آنالیز بیان ژن) و آنالیز همزمان صدها ژن مورد استفاده



شکل ۲۱-۳۳
آزمایش ژنتیکی برای سیستیک فیبروز با استفاده از PCR. CFTR = تنظیم‌گر هدایت غشاء گذر سیستیک فیبروز.

1- Reverse transcriptase
2- Genotyping

قرار می‌گیرد. برای آنالیز تعیین ژنوتیپ، نمونه سلولی، DNA ژنومی است. برای آنالیز بیان، جمعیتی از مولکول‌های mRNA یک نوع سلول خاص به cDNA تبدیل می‌شود و با یک دنبالهٔ[1] فلورسنت، نشان‌دار می‌شود (شکل ۲۲-۳۳). سپس این مخلوط در معرض یک تراشه[2] ژنی قرار می‌گیرد، که یک اسلاید شیشه‌ای یا غشایی حاوی هزاران نقاط کوچک DNA (هر یک متعلق به یک ژن مجزاست) است. مقدار فلورسنت متصل به هر نقطه مقدار mRNA مورد نظر موجود در نمونه را نشان می‌دهد. ریزآرایه DNA اغلب جهت تعیین الگوهای متفاوت بیان ژن در دو نوع سلول متفاوت مورد استفاده قرار می‌گیرد (برای مثال، سلول‌های طبیعی و سرطانی، ر.ک به شکل ۲۲-۳۳). پزشکان امیدوارند روزی بتوانند یک رژیم غذایی درمانی مناسب برای هر بیمار سرطانی براساس الگوهای بیان ریزآرایه اختصاصی توسط آن تومور اختصاصی بیمار تهیه کنند.



شکل ۲۲-۳۳
آنالیز ریز آرایه بیان ژن.

ب. آنالیز پروتئین‌ها B. Analysis of proteins

انواع و مقادیر پروتئین‌های سلول‌ها همیشه ارتباط مستقیمی با مقادیر mRNA موجود در آن ندارد. برخی از mRNAها با راندمان بیشتری نسبت به بقیه ترجمه می‌شوند، و برخی از پروتئین‌ها متحمل تغییرات پس از ترجمه‌ایی از قبیل افزودن قندها، یا لیپیدها یا هر دو، می‌شوند. زمانی که یک یا تعداد محدودی از محصولات ژنی بررسی می‌گردد، بهتر است از آنتی‌بادی‌های نشان‌دار برای ردیابی و تعیین مقدار پروتئین‌های خاص استفاده گردد. به هر حال زمان آنالیز تعداد زیادی از پروتئین‌های سلولی و واکنش‌های متقابل آن‌ها (به نام پروتئومیکس، رجوع شود به ذیل)، روش‌های خودکار متعددی شامل روش‌های الکتروفورز ژل دو بعدی، طیف‌سنجی جرمی، کروماتوگرافی مایع چند بعدی، و بیوانفورماتیک به کار گرفته می‌شوند.

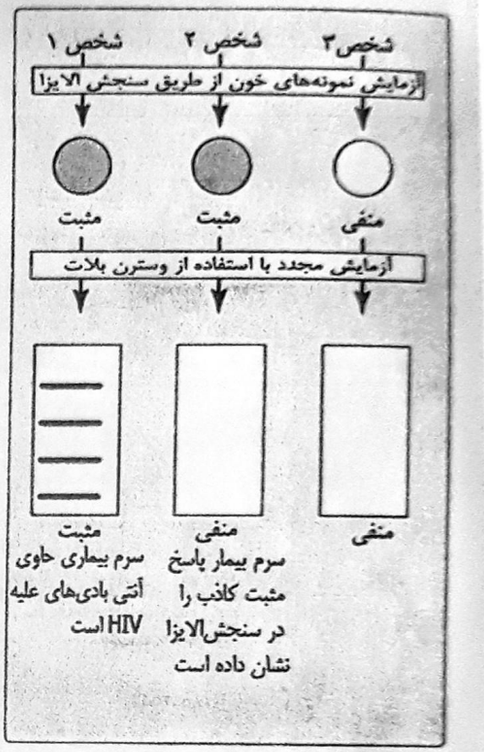
۱. سنجش‌های ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) (Enzyme-linked immunosorbent assays): این سنجش‌ها در چاهک‌های یک ظرف میکروتیتر پلاستیکی انجام می‌شوند. آنتی‌ژن (پروتئین) به ظرف پلاستیکی متصل شده است، برای اندازه‌گیری از یک کاوشگر حاوی آنتی‌بادی اختصاصی برای یک پروتئین خاص استفاده می‌شود. آنتی‌بادی به صورت کووالان به آنزیم متصل شده است، که با قرارگیری در معرض سوبسترای خودش، یک محصول رنگی تولید کند. مقدار محصول رنگی می‌تواند برای تعیین مقدار پروتئین (یا آنتی‌بادی) در نمونه آزمایش استفاده شود.

1- Tag
2- Chip

۲. وسترن‌بلات (Western blots): وسترن بلات‌ها (ایمونوبلات نیز نامیده می‌شود). شبیه ساترن بلات است، البته به جز این که، مولکول‌های نمونه از طریق الکتروفورز جدا می‌شوند و در یک غشاء بلات می‌شوند (انتقال به غشاء). کاوشگر یک آنتی‌بادی نشان‌دار است که در محل آنتی‌ژن خودش یک باند تشکیل می‌دهد.

۳. تشخیص ابتلا با HIV (Detecting exposure to HIV): معمولاً از الایزا (ELISA) و وسترن‌بلات برای تشخیص قابلیت ابتلا با HIV استفاده می‌گردد که از طریق اندازه‌گیری مقدار آنتی‌بادی‌های ضد HIV موجود در نمونه خون بیمار صورت می‌گیرد. به دلیل حساسیت بالا **الایزاها** به عنوان ابزار غربالگری اولیه استفاده می‌شوند، برخی اوقات این سنجش‌ها پاسخ‌های مثبت کاذب می‌دهند، هر چند وسترن بلات‌ها بسیار اختصاصی‌تر هستند و اغلب به عنوان یک آزمایش تأییدی استفاده می‌شوند (شکل ۲۳-۳۳). [توجه: الایزا و وسترن‌بلات‌ها فقط می‌توانند ابتلا با HIV را بعد از پیدایش آنتی‌بادی‌های ضد HIV در جریان خون تشخیص دهند. آزمایش براساس PCR برای HIV در ماه‌های اولیه ابتلا بسیار مفیدتر است].

۴. پروتئومیکس (Proteomics): پروتئومیکس عبارتست از: مطالعهٔ تمام پروتئین‌هایی که توسط یک ژنوم (شامل فراوانی نسبی، توزیع، تغییرات پس از ترجمه‌ایی، عملکردها و میانکنش با سایر ماکرومولکول‌ها) بیان شده است. ۲۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ از ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ژنوم انسانی، به بیش از ۱۰۰,۰۰۰ پروتئین ترجمه می‌شوند (البته با احتساب تغییرات پس از رونویسی و پس از ترجمه‌ایی). اگر چه ژنوم بدون تغییر باقی می‌ماند، مقادیر و انواع پروتئین‌ها در هر سلول خاصی به طور برجسته‌ایی تحت تأثیر ژن‌های روشن و خاموش قرار می‌گیرد. پروتئومیکس، پتانسیل تشخیص نشانگرهای جدید بیماری و اهداف دارویی را عرضه می‌نماید. شکل ۲۴-۳۳ برخی از تکنیک‌های آنالیزی که در این بخش بحث شده را با یکدیگر مقایسه می‌نماید.



شکل ۲۳-۳۳
آزمایش قابلیت ابتلا به HIV از طریق الایزا و وسترن‌بلات‌ها.

تکنیک	نمونه آنالیزی	استفاده از ژل	هدف
ساترن بلات	DNA	بله	شناسایی تغییرات DNA
نورترن بلات	RNA	بله	اندازه‌گیری مقدار و اندازه mRNA
وسترن بلات	پروتئین	بله	اندازه‌گیری مقدار پروتئین
ASO	DNA	خیر	شناسایی جهش‌های DNA
ریزآرایه	cDNA یا DNA ژنومیک	خیر	اندازه‌گیری مقادیر mRNA های متعدد در یک مرتبه؛ شناسایی تغییرات ژنومیک
الایزا	پروتئین‌ها یا آنتی بادی‌ها	خیر	شناسایی پروتئین‌ها (آنتی ژن‌ها) یا آنتی بادی‌ها؛ شناسایی تغییرات ژنومیک
پروتئومیکس	پروتئین‌ها	بله	اندازه‌گیری فراوانی، توزیع، تغییرات پس از ترجمه‌ایی، عملکردها و عملکردهای متقابل پروتئین‌های سلولی

شکل ۲۵-۳۳

تکنیک‌های مورد استفاده برای آنالیز DNA، RNA و پروتئین‌ها. ASO = اولیگونوکلئوتیدهای مختص آلل، ELISA = سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم.

IX. GENE THERAPY ژن درمانی

هدف از ژن درمانی الحاق یک DNA طبیعی، کلون شده یک ژن به داخل سلول‌های سوماتیک بیماری است که وی در اثر یکسری جهش‌های بیماریزا دچار نقص شده است. DNA باید به صورت پیوسته با کروموزوم‌های بیمار ادغام شود، البته به صورتی که به درستی بیان شده و پروتئین صحیح را تولید نماید. برای مثال، بیماران با نقص ایمنی مرکب شدید[1] (SCID) دارای نقص ناشی از جهش‌هایی در ژن *آدنوزین دِآمیناز* (ر.ک به صفحه ۴۸۳) یا ژن کدکننده یک زیر واحد گیرنده اینترلوکین (نقص ایمنی شدید وابسته به X یا SCID-X1) هستند. هر دو نوع بیماران SCID به صورت موفقیت‌آمیزی از طریق قرارگیری نسخه‌های ژن مناسب در سلول‌های خود درمان شده‌اند (شکل ۲۵-۳۳). [توجه: این فرآیند اغلب "درمان جایگزینی ژن[2]" نامیده می‌شود]. اگر چه ژن درمانی یک استراتژی درمانی جالب برای افراد با بیماری‌های ارثی است، با این وجود روش بدون خطری نمی‌باشد. برای مثال، انتقال ژن وابسته به رتروویروس قادر به تصحیح SCID-X1 در ۹ نفر از ۱۰ بیمار است. با این حال لوسمی در بسیاری از بیماران پیشروی می‌کند که احتمالاً به خاطر فعال‌سازی انکوژن هماتوپوئیتیک رخ داده است. واضح است که ژن درمانی یک پروژه در حال پیشرفت است.

1- Sever combined immunodeficiency disease

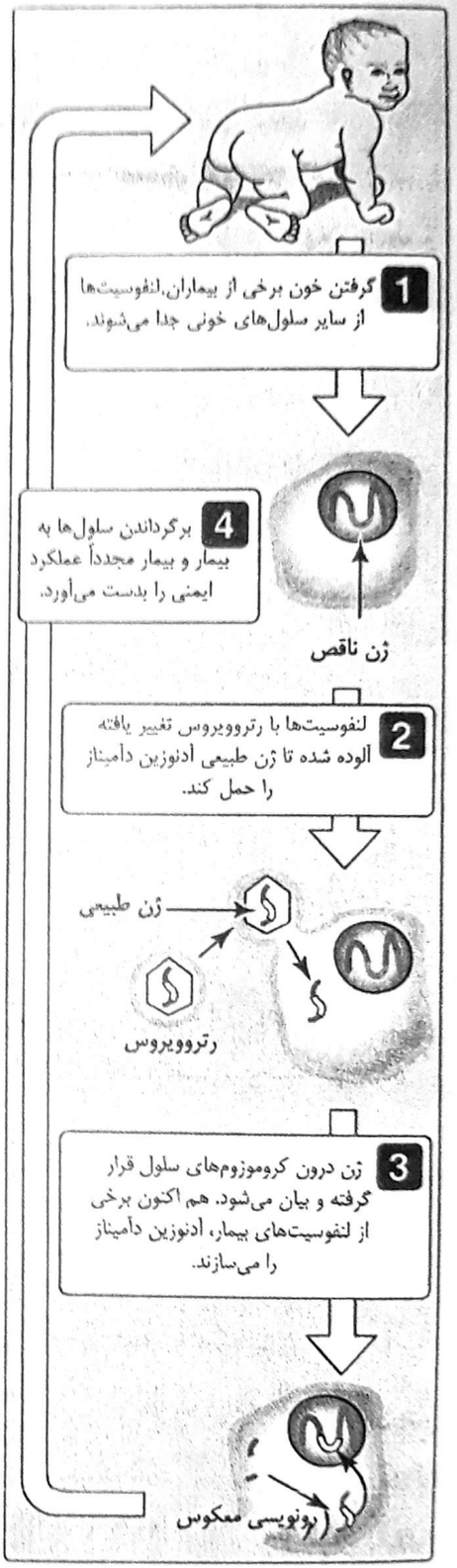
2- Gene replacement therapy

X. TRANSGENIC ANIMALS X. حیوانات ترانس ژنیک

حیوانات ترانس ژنیک را می‌توان از طریق تزریق ژن کلون شده داخل یک تخم بارور شده تولید نمود. اگر ژن به صورت موفقیت‌آمیزی درون کروموزوم قرار گیرد در رده سلولی جنین حیوان حاصل وجود خواهد داشت و می‌تواند از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند. یک موش غول‌پیکر به نام سوپر موش از این طریق به وسیله تزریق ژن هورمون رشد رت[1] به تخم موش بارور شده تولید شد. امروزه می‌توان به روشی مشابه، بزغاله‌ها و گاوهای ترانس ژنیک طراحی نمود که پروتئین‌های انسانی از قبیل فاکتورهای انعقادی خون[2] را در شیر این حیوانات تولید کنند. برخی اوقات به جای این که یک ژن عملکردی وارد موش شود نوع غیرعملکردی آن را الحاق می‌کنند. چنین حیواناتی مهندسی ژنتیکی شده را می‌توان برای تولید یک کلونی از "موش‌های Knockout" شده، استفاده کرد که فاقد محصول ژن مورد نظر هستند. چنین حیواناتی می‌توانند به عنوان مدل‌هایی برای مطالعهٔ بیماری‌های انسانی مشابه به کار گرفته شوند. [توجه: موش Knock-in در صورتی ایجاد می‌شود که ژن الحاقی یک محصول جهش یافته یا یک محصول با بیان کم (یا زیاد) تولید کند.]

XI. CHAPTER SUMMARY XI. خلاصه فصل

اندونوکلئازهای محدودالاثر، آنزیم‌های باکتریایی هستند که **DNA** دو رشته‌ایی را به قطعات کوچکتر می‌شکنند. هر آنزیم dsDNA را در یک توالی نوکلئوتیدی اختصاصی با طول چهار تا هشت باز می‌شکند و قطعات DNA به نام **قطعات محدودکننده** را تولید می‌کند. توالی‌های که تشخیص داده می‌شوند **پالیندروم** هستند. این آنزیم‌ها **برش‌های چسبناک (انتهای چسبنده)** یا **برش‌های با انتهای کور** را در DNA ایجاد می‌کنند. توالی DNA که توسط یک آنزیم محدودالاثر شناخته می‌شود، **جایگاه محدودکننده** نامیده می‌شود. **DNA لیگاز باکتریایی** می‌تواند دو قطعه DNA از منشأ متفاوت را به هم متصل نماید. البته به شرطی که این دو قطعه توسط اندونوکلئاز محدودالاثر مشابهی بریده شده باشند. این ترکیب هیبریدی دو قطعه‌ای، **مولکول DNA نوترکیب** نامیده می‌شود. الحاق یک مولکول DNA خارجی داخل یک سلول در حال همانندسازی، امکان **تکثیر** (تولید نسخه‌های فراوان) DNA را فراهم می‌نماید، این فرآیند، **کلون‌سازی** نامیده می‌شود. **وکتور** مولکولی از جنس DNA است که قطعه DNA کلون شده به آن متصل می‌شود. وکتورها باید توانایی **همانندسازی خودکار** را درون سلول میزبان داشته باشند و حداقل باید دارای یک توالی نوکلئوتیدی اختصاصی باشد تا



شکل ۲۵-۳۳
ژن درمانی برای یک بیماری با نقص ایمنی مرکب شدید که به علت نقص در آدنوزین دآمیناز ایجاد شده است.

1- Rat
2- Blood clotting factors

توسط یک اندونوکلئاز محدودالاثر شناسایی شود. حداقل باید یک ژنی را حمل کند که توانایی انتخاب اختصاصی برای وکتور را داشته باشد. (مانند **ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک**). جانداران پروکاریوت به طور طبیعی دارای مولکول DNA کوچک، حلقوی و خارج کروموزومی به نام **پلاسمید** هستند که می‌توانند به عنوان **وکتور** به کار گرفته شوند. پلاسمیدها را می‌توان به سادگی از باکتریوم جداکرده، به DNA مورد نظر متصل و وارد باکتری نمود که همانندسازی خواهد کرد، از این رو نسخه‌های متعددی از **پلاسمید هیبریدی** ساخته می‌شود. **کتابخانه DNA** مجموعه‌ای از قطعات محدودکننده کلون شده از DNA یک جاندار است. **کتابخانه ژنومیک**، مجموعه‌ایی از قطعات DNA دو رشته‌ایی است که از طریق هضم کل DNA جاندار با اندونوکلئاز محدودالاثر و متعاقباً اتصال آن به یک وکتور مناسب به دست می‌آید. و به صورت ایده‌آل دارای یک نسخه از هر توالی نوکلئوتیدی DNA موجود در ژنوم است. برعکس **کتابخانه‌های DNA مکمل (cDNA)** فقط دارای توالی‌هایی از DNA هستند که مکمل مولکول‌های RNA پیامبر (mRNA) موجود در یک سلول‌اند و از یک سلول به سلول دیگر متفاوت هستند. از آنجایی که cDNA هیچ توالی مداخله‌گری ندارد، می‌تواند درون یک **ناقل یا وکتور بیانی** کلون شود تا پروتئین‌های یوکاریوتی را توسط باکتری سنتز کند. سپس کلون شده و تخلیص می‌گردد، قطعات DNA را می‌توان تعیین توالی نمود، به طور مثال، با استفاده از **روش دی دئوکسی سانگر**. **کاوشگر** یک قطعه DNA کوچک و تک رشته‌ایی است (معمولاً با رادیوایزوتوپ مانند ^{32}P یا دیگر ترکیبات قابل تشخیص مانند بیوتین نشان‌دار شده‌اند)، که یک توالی نوکلئوتیدی مکمل با مولکول DNA مورد نظر (**DNA هدف**) دارد. از کاوشگرها می‌توان جهت تشخیص این که کدام کلون از کتابخانه یا کدام باند بر روی ژن دارای DNA هدف است، استفاده نمود. **ساترن بلات**، روشی است که برای ردیابی یک توالی خاص موجود در DNA به کار گرفته می‌شود. DNA با استفاده از **اندونوکلئاز محدودالاثر** شکسته می‌شود و قطعات حاصله توسط **ژل الکتروفورز** جدا شده و دناتوره می‌شوند و به یک **غشاء نیتروسلولزی** انتقال می‌یابند (بلات)، تا مورد آنالیز قرار گیرد. قطعه مورد نظر نیز با استفاده از **کاوشگر** ردیابی می‌شود. ژنوم انسان دارای صدها چند شکلی است (تفاوت‌های توالی **DNA** در یک لوکوس مشخص) که بر فنوتیپ افراد اثر نمی‌گذارند. چند شکلی ممکن است از طریق تغییرات تک بازی و توالی‌های تکراری پشت سرهم ایجاد شوند. یک چند شکلی را می‌توان به عنوان یک نشانگر ژنتیکی که می‌تواند از طریق خانواده‌ها مورد پیگیری قرار گیرد، به کار گرفت. چند شکلی طول قطعه محدودکننده یک تغییر ژنتیکی است که از طریق شکست DNA توسط آنزیم محدودالاثر به قطعات محدودکننده قابل مشاهده است. جابجایی باز در یک یا چند نوکلئوتید جایگاه محدودکننده باعث می‌شود که جایگاه توسط یک اندونوکلئاز محدودالاثر خاص قابل شناسایی نباشد. البته ممکن است از طریق مکانیسم مشابهی سبب ایجاد یک جایگاه محدودکننده جدید شود. در چنین موردی، شکست با اندونوکلئاز منجر به ایجاد قطعاتی با طول متفاوت از حالت طبیعی شود که از طریق هیبریدیزاسیون DNA قابل شناسایی شود. از این تکنیک می‌توان برای تشخیص بیماری‌های ژنتیکی اولیه در درمان بارداری یک جنین استفاده کرد. **واکنش زنجیره‌ایی پلی‌مراز (PCR)** یک روش آزمایش لوله‌ایی برای **تکثیر** یک توالی DNA منتخب است، که وابستگی به روش کلون‌سازی زیستی ندارد. PCR، امکان سنتز میلیون‌ها نسخه از یک توالی نوکلئوتیدی خاص را در عرض ساعات کمی فراهم می‌کند. با استفاده از این روش می‌توان توالی را حتی زمانی که توالی هدف یک میلیونوم کل نمونه اولیه باشد، تکثیر نمود. این روش برای تکثیر توالی‌های DNA از هر منبعی قابل استفاده است. **کاربردهای روش PCR** عبارتند از: ۱) مقایسه کارآمدی ژن کلون شده طبیعی با یک شکل ژن جهش یافته کلون شده، ۲) ردیابی توالی‌های اسید نوکلئیکی با مقادیر کم، ۳) آنالیز جنایی نمونه‌های DNA و ۴) تشخیص پیش از تولد و شناسایی حامل، برای مثال سیستیک فیبروز. **محصولات بیان ژن** (mRNA و پروتئین‌ها) از طریق روش‌های ذیل می‌توانند اندازه‌گیری شوند. **نورترن بلات** بسیار شبیه ساترن‌بلات است به جز این که نمونه اصلی دارای مخلوطی از مولکول‌های **mRNA** است که از طریق الکتروفورز جدا شده، سپس به یک کاوشگر نشان‌دار با رادیوایزوتوپ هیبرید می‌شود. از **ریزآرایه** برای تعیین الگوهای متفاوت بیان ژن در انواع سلول‌های

مختلف استفاده می‌گردد (برای مثال، سلول‌های طبیعی و سرطانی). **سنجش‌های ایمونوسوربنت متصل به آنزیم و سترن‌بلات‌ها (ایمونوبلات‌ها)** برای شناسایی پروتئین‌های خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف از **ژن درمانی**، الحاق یک ژن طبیعی جهت جایگزینی با ژن ناقص است. الحاق یک ژن خارجی به یک حیوان، یک **حیوان ترانس ژنیک** را خلق می‌کند که می‌تواند پروتئین‌های درمانی را تولید نماید یا به عنوان مدلی برای بیماری‌های انسانی به کار گرفته شود.

سؤالات درسی Study Questions

پاسخ صحیح را انتخاب نمایید.

۳۳-۱. *HindIII* یک اندونوکلئاز محدودالاثر است که معمولاً برای برش DNA انسان به قطعات کوچک‌تر استفاده می‌شود تا آن را به یک پلاسمید الحاق نماید. کدام یک از گزینه‌های ذیل به احتمال بیشتر توالی شناسایی این آنزیم است؟

الف) AAGGAA

ب) AAGAAG

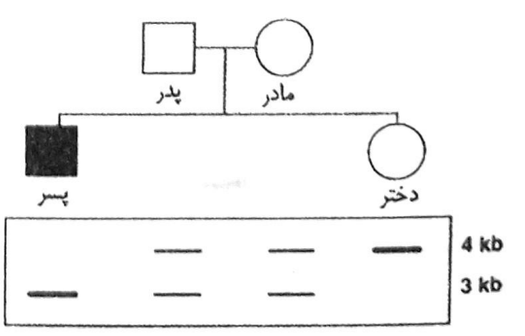
ج) AAGTTC

د) AAGCTT

ه) AAGAGA

پاسخ صحیح = د. اکثریت قریب به اتفاق اندونوکلئازهای محدودالاثر توالی‌های پالیندروم را شناسایی می‌کنند و AAGCTT تنها توالی پالیندروم بین گزینه‌ها است. از آنجایی که توالی فقط یک رشته DNA داده شده است، یکی باید توالی بازی رشته کامل را تعیین نماید. لازمه پالیندروم بودن، داشتن توالی مشابه زمانی است که از جهت ′۳ به ′۵ خوانده می‌شود. بنابراین، مکمل توالی، ′۳ AAGCTT ′۵ نیز توالی ′۳ AAGCTT ′۵ است.

۳۳-۲. یک زوج یهودی اشکنازی، پسر ۶ ماهه خود را جهت ارزیابی بی‌میلی، کنترل ضعیف سر، نگاه ثابت نزد شما آورده‌اند. شما مشخص کنید که آیا او بیماری تِی – ساکس (یک اختلال اتوزومی مغلوب) دارد. این زوج دارای یک دختر نیز هستند. نمودار ذیل، شجره‌نامه این خانواده همراه با ساترن بلات‌های **RFLP** بسیار نزدیک مرتبط با ژن هگزوز آمینیداز A که در بیمار تی‌ساکس دچار نقص است را نشان می‌دهد. کدام یک از عبارات ذیل در مورد دختر خانواده صحیح‌ترین است؟



پاسخ صحیح = ه. پدر و مادر حتماً حاملین این بیماری هستند. پسر احتمالاً دارای یک آلل جهش یافته ارثی از پدر و مادر است. از آنتی‌بیوتیک فقط یک باند ۳kb در ساترن بلات او مشاهده گردید، آلل جهش یافته برای این بیماری احتمالاً باید با باند ۳kb برای هر دو والدین مرتبط باشد. آلل طبیعی حتماً با باند ۴kb در هر دو والدین ارتباط دارد. از آنجایی که دختر، باند ۴kb را از هر دو والدین به ارث برده است، او هموزیگوت طبیعی برای ژن هگزوز آمینداز A است.

الف) او به احتمال ۲۵٪ دارای بیماری تی - ساکس است.
ب) او به احتمال ۵۰٪ دارای بیماری تی - ساکس است.
ج) او مبتلا به بیماری تی - ساکس است.
د) او حامل بیماری تی - ساکس است.
ه) او هموزیگوت طبیعی است.

۳-۳۳. یک پزشک قصد دارد، الگوهای جهانی بیان ژن را در چند سلول توموری مختلف تعیین کند تا این که مناسب‌ترین حالت شیمی درمانی را برای هر بیمار ایجاد نماید. کدام یک از تکنیک‌های ذیل مناسب‌ترین گزینه برای این منظور است؟
الف) ساترن بلات
ب) نورترن بلات
ج) وسترن‌بلات
د) الایزا
ه) ریزآرایه

پاسخ صحیح = ه آنالیز ریزآرایه امکان تعیین محصول mRNA (بنابراین، بیان ژن) را از صدها ژن فراهم می‌نماید. نورترن بلات فقط محصول **mRNA** یک ژن را در یک زمان اندازه‌گیری می‌نماید. وسترن‌بلات‌ها و الایزا میزان تولید پروتئین (و نیز بیان ژن) را اندازه‌گیری می‌نماید (نه تنها از یک ژن در یک زمان). از ساترن‌بلات برای آنالیز DNA استفاده می‌شود و نه بیان ژن.

۴-۳۳. یک نوزاد دو هفته‌ایی با نقص در سیکل اوره تشخیص داده شد. آنالیز آنزیمی هیچ فعالیتی از اورنی‌تین ترانس کربامیلاز (**OTC**) نشان نداد. آنالیز مولکولی نشان داد که محصول mRNA ژن **OTC** مشابه گروه کنترل است. کدام یک از روش‌هایی که در ذیل لیست شده است، بیشتر برای آنالیز اندازه و مقدار mRNA استفاده می‌گردد؟
الف) خاتمه زنجیره دی دئوکسی
ب) نورترن بلات
ج) واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز
د) ساترن بلات
ه) وسترن‌بلات

پاسخ صحیح = ب. نورترن بلات امکان آنالیز mRNA موجود (بیان شده) در یک سلول یا بافت خاص را فراهم می‌نماید. ساترن بلات برای آنالیز DNA استفاده می‌شود، در حالی که وسترن بلات برای آنالیز پروتئین استفاده می‌شود. خاتمه زنجیرهٔ دی دئوکسی برای تعیین توالی DNA استفاده می‌شود. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای تولید نسخه‌های متعدد و مشابه از یک توالی DNA در invitro به کار می‌رود.

https://t.me/Khu_medical



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

کانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

https://t.me/Khu_medical