

madsage  
IRan Education  
Research  
NETwork  
(IRERNET)

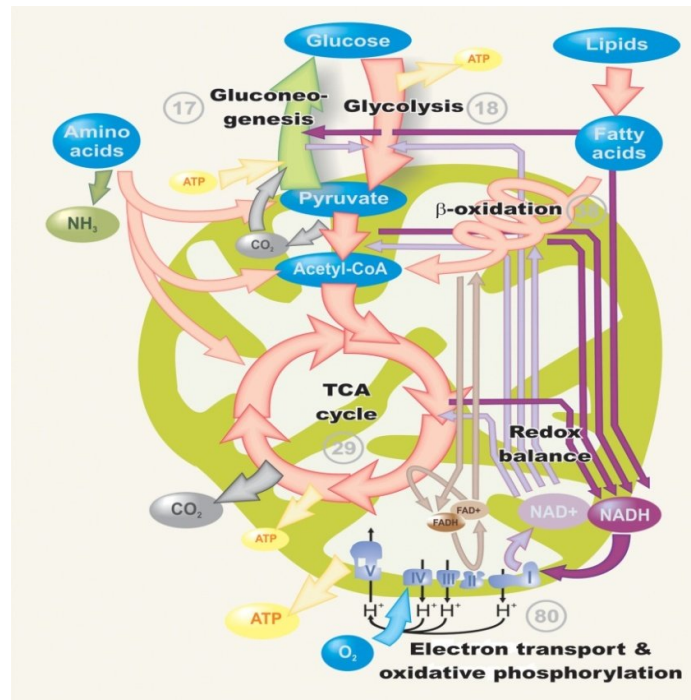
شبکه آموزشی - پژوهشی مادسیج  
با هدف بهبود پیشرفت علمی  
و دسترسی راحت به اطلاعات  
برای جامعه بزرگ علمی ایران  
ایجاد شده است





# بیوشیمی عمومی

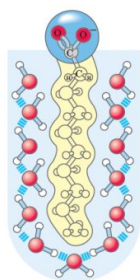
تہیہ و تنظیم: محمد حلیمی



برای دانشجویان رشته‌های:

علوم آزمایشگاهی، پرستاری، مامایی و دامپزشکی

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



## فصل اول:

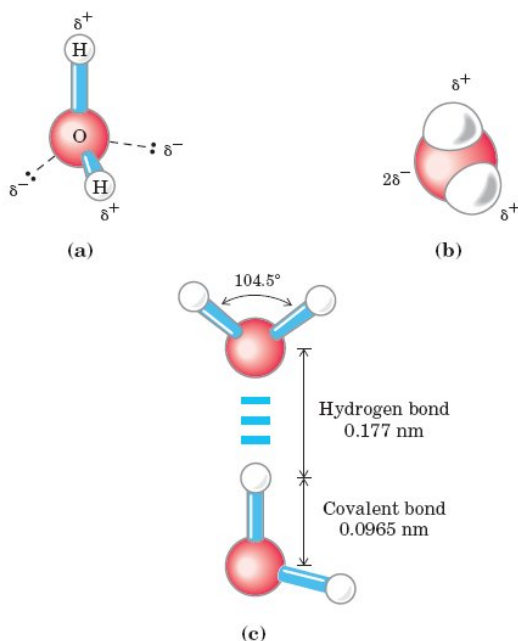
# آب، اسید و باز و سیستم‌های بافری

مقدمه

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

### پیوند هیدروژنی عامل اصلی بسیاری از ویژگی‌های خاص آب

در مقایسه با سایر حلال‌ها، آب نقطه ذوب، نقطه جوش، ظرفیت حرارتی، گرمای تبخیر، کشش سطحی و چسبندگی بالایی دارد. تمامی این ویژگی‌ها نتیجه قطبیت زیاد آب و جاذبه بین ملکول‌های آب مجاور می‌باشد که تحت عنوان پیوند هیدروژنی از آن یاد می‌شود. پیوند هیدروژنی چیست؟ ملکول‌هایی که در آنها اتم هیدروژن با اتم الکترون‌گاتیوی مثل اکسیژن یا نیتروژن پیوند کوالانسی تشکیل می‌دهد (مثل  $H_2O$  و  $NH_3$ )، بین اتم هیدروژن از یک ملکول و اتم اکسیژن یا نیتروژن از ملکول دیگر جاذبه‌ای ایجاد می‌شود که تحت عنوان پیوند هیدروژنی از آن یاد می‌کنند. در آب



چهار اربیتال  $SP^3$  دیده می‌شود. دو جفت الکترون غیر پیوندی در یک سمت و دو جفت الکترون پیوندی بین هیدروژن و اکسیژن در سمت دیگر قرار دارند؛ از طرفی اکسیژن الکترون‌گاتیوی بیشتری از هیدروژن دارد، لذا جفت الکترون پیوندی را به سمت خود می‌کشد، لذا اتم اکسیژن بار نسبی منفی و اتم‌های هیدروژن بار نسبی مثبت دارند. در نتیجه جاذبه الکترواستاتیکی به نام پیوند هیدروژنی بین اتم اکسیژن از یک ملکول آب و اتم هیدروژن از مولکول آب دیگر ایجاد می‌شود.

در یخ هر ملکول آب با چهار ملکول آب دیگر پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهد، اما در آب مایع

پیوند هیدروژنی حالت پویایی دارد، یعنی دائم در حال شکسته شدن و تشکیل شدن است، لذا به طور میانگین در آب

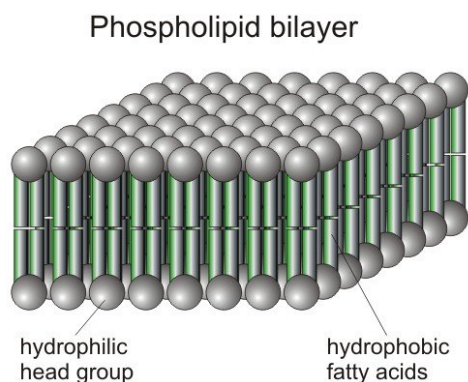
مایع هر ملکول آب با  $\frac{3}{4}$  ملکول دیگر پیوند هیدروژنی تشکیل می دهد. گفتیم پیوند هیدروژنی عامل اصلی بسیاری از خواص آب است. بعضی از این خواص برای موجود زنده اهمیت بیشتری دارند. یکی از این ویژگی ها ظرفیت حرارتی بالای آب است: دمای ویژه آب (انرژی مورد نیاز برای افزایش دمای یک گرم آب به اندازه یک درجه سانتی گراد) بالا است. این خاصیت آب برای سلول ها و موجودات زنده مفید می باشد زیرا این امکان را فراهم می کند که آب به عنوان بافر حرارتی عمل کند و درجه حرارت موجود علاوه بر تغییرات درجه حرارت محیط و نیز تولید حرارت طی مسیرهای متابولیسمی در میزان نسبتا ثابتی حفظ گردد.

یکی دیگر از ویژگی های آب انرژی گرمایی بالایی تبخیر آب است (انرژی مورد نیاز برای تبدیل یک گرم آب مایع در دمای جوش به حالت بخار)، پستانداران از این خاصیت آب جهت تبخیر عرق با استفاده از گرمای اضافی بدن و خنک کردن خود استفاده می کنند.

اما مهمترین فایده قطبی بودن آب و پیوند هیدروژنی این است که این خواص موجب حلالیت بالای آب برای ملکول های قطبی می گردد. آب حلال قطبی است، بیشتر متابولیت هایی که در بدن وجود دارند نیز ترکیباتی قطبی هستند. گروه های عاملی مثل هیدروکسل (-OH)، آلدهید (-CHO)، کتون (-CO-)، استر (-COO-)، آمین (-NH<sub>2</sub>)، آمید (-CONH<sub>2</sub>) و ... به وفور در بیوملکول ها یافت می شوند و موجب حلالیت این ملکول ها در آب می گردند. بنابراین آب بستر مناسبی را جهت حل شدن ترکیبات قطبی متنوع و انجام واکنش های بیوشیمیایی فراهم می کند. ترکیباتی که ه راحتی در آب حل می شوند را هیدروفیل یا آب دوست می نامند.

اما ترکیبات مهمی وجود دارند که در آب قادر به حل شدن نیستند، به این ترکیبات هیدروفوب می گویند. گازهای بیولوژیکی مهمی مثل اکسیژن و دی اکسید کربن غیر قطبی هستند. این ملکول ها در فاز گازی آنتروپی و بی نظمی بالایی دارند. ورود این ملکول ها از فاز گازی به فاز مایع حرکت این ملکول ها و آزادی عملشان را کاهش می دهد. این کاهش بی نظمی یعنی کاهش آنتروپی در کنار کاهش غیر قطبی بودن این گازها باعث حلالیت بسیار ضعیف این گازها در آب می گردد. بنابراین جهت انتقال این ترکیبات بعضی از موجودات از پروتئین های نامحلول در آب مثل هموگلوبین و میوگلوبین استفاده می کنند. CO<sub>2</sub> علاوه بر اتصال به هموگلوبین، به صورت آزاد و نیز به صورت محلول (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)، یون بی کربنات) نیز می تواند انتقال یابد. چربی هایی که غشای پلاسمایی و غشای اندامک ها را تشکیل می دهند، ترکیباتی دوگانه دوست (آمفی پاتیک) هستند، یعنی در ساختار خود هم دارای سر قطبی و هم دارای دم هیدروکربنی غیر قطبی هستند. سر قطبی این ملکول ها هیدروفیل بوده و در تماس با آب قرار می گیرد؛ از طرفی دم های هیدروکربنی غیر قطبی بوده و از تماس با آب اجتناب می کنند. نیروهایی که نواحی غیر قطبی را کنار هم قرار می دهند، واکنش های متقابل

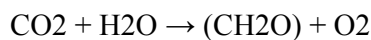
آبگریز می‌نامند. علاوه بر فسفولیپیدهای غشا بسیاری از ترکیبات دیگر نیز دوگانه‌دوست هستند از جمله: بسیاری از پروتئین‌ها، ویتامین‌ها و استرول‌ها همگی دارای سطوح قطبی و غیرقطبی هستند.



### آب به عنوان یک واکنشگر

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

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



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

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

### یونیزاسیون آب، اسیدها و بازهای ضعیف

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



$\text{H}^+$  معمولاً به صورت آزاد وجود ندارد بلکه با آب هیدراته و یون هیدرونیوم ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) را تولید می کند. میزان یونیزاسیون آب ناچیز است یعنی از هر  $5.56 \times 10^8$  ملکول آب تنها یک ملکول یونیزه می شود و یونهای  $\text{H}^+$  و  $\text{OH}^-$  تولید می کند. بنابراین احتمال یونیزاسیون یک ملکول آب برابر است با:

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

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

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

بنابراین در مورد آب داریم:

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

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

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

بنابراین ثابت تعادل آب برابر است با:

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

با جایجایی اعداد خواهیم داشت:

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

ثابت تعادل آب در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد برابر است با  $1.8 \times 10^{-16}$ . با جایگزینی این عدد در معادله بالا

داریم:

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

$K_w$  نماد حاصل ضرب یونی آب می باشد که در دمای ۲۵ درجه همیشه برابر است با  $1 \times 10^{-14}$

از آنجایی که غلظت یون هیدروژن و هیدروکسید در آب خالص برابر است و هر دو به یک میزان تولید می شوند

لذا می توانیم بنویسیم:

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

لذا داریم:

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

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

یعنی غلظت  $H^+$  آب خالص در دمای ۲۵ درجه سانتی گراد برابر است با  $1.0 \times 10^{-7}$

گفتیم  $K_w$  در یک دمای خاص همیشه عدد ثابتی است و تغییر نمی کند. چون با افزایش غلظت هر یک از یونها

غلظت یون دیگر کاهش می یابد. به نحوی که حاصل ضرب غلظتشان در نهایت می شود  $1 \times 10^{-14}$ . مثلاً اگر غلظت

$H^+$  ۱۰ برابر افزایش یابد غلظت  $OH^-$  ۱۰ برابر کاهش می یابد. لذا خواهیم داشت:

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

## pH

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

بنابراین pH آب خالص برابر است با:

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

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



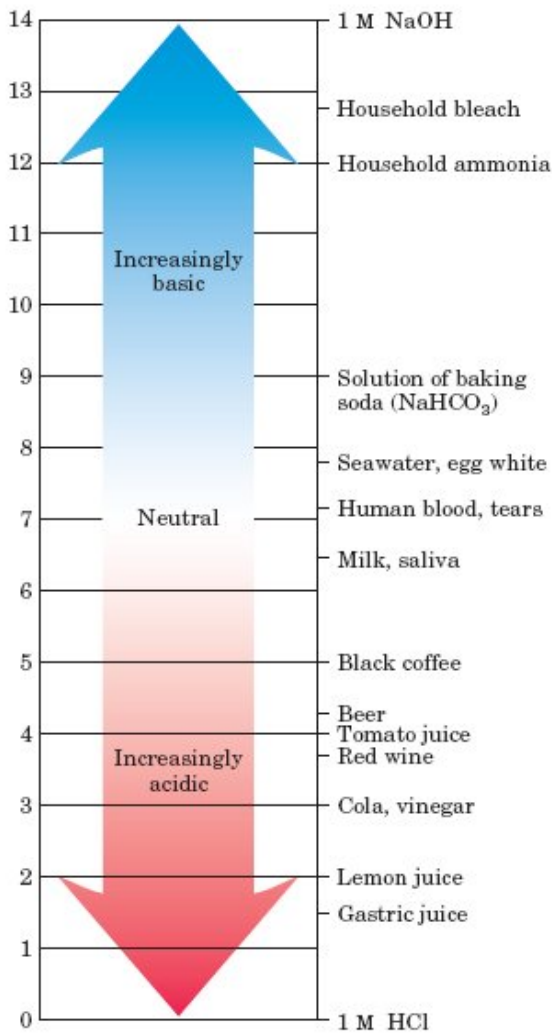


FIGURE 2-15 The pH of some aqueous fluids.

TABLE 2-6 The pH Scale

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

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

مثال: pH محلول 1 مولار HCl چند است؟



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

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

مثال: pH محلول 1 مولار سود (KOH) چند است؟

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

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

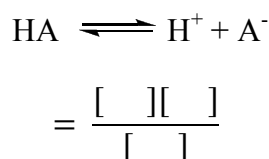
$$[H^+] = 10^{-13} M \quad pH = -\log 10^{-13} = 13$$

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

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

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

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



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

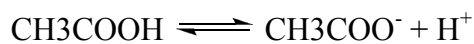
$$pK = -\log^k$$

هر چه  $k$  بزرگتر باشد  $pK$  کوچکتر است یعنی اسید قوی‌تر است. در مورد اسید استیک ( $CH_3COOH$ ) داریم:

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

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

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



۰/۱ مول اسید استیک تفکیک می‌شود و X مول استات و X مول  $H^+$  تولید می‌شود. یعنی از میزان اولیه اسید استیک

X مول کم می‌شود.

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

$$[AcH] = 0.1 - x \quad = \frac{[ ] [ ]}{[ ]} \quad 1.76 \times 10^{-5} = \frac{[ ] [ ]}{[ ]}$$

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

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

$$x = \sqrt{1.76 \times 10^{-6}} = 1.32 \times 10^{-3} \quad pH = -\log 1.32 \times 10^{-3} = 2.88$$

### معادله هندرسون-هاسلباخ



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

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

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

از دو طرف معادله فوق  $-\log$  می‌گیریم:

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

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

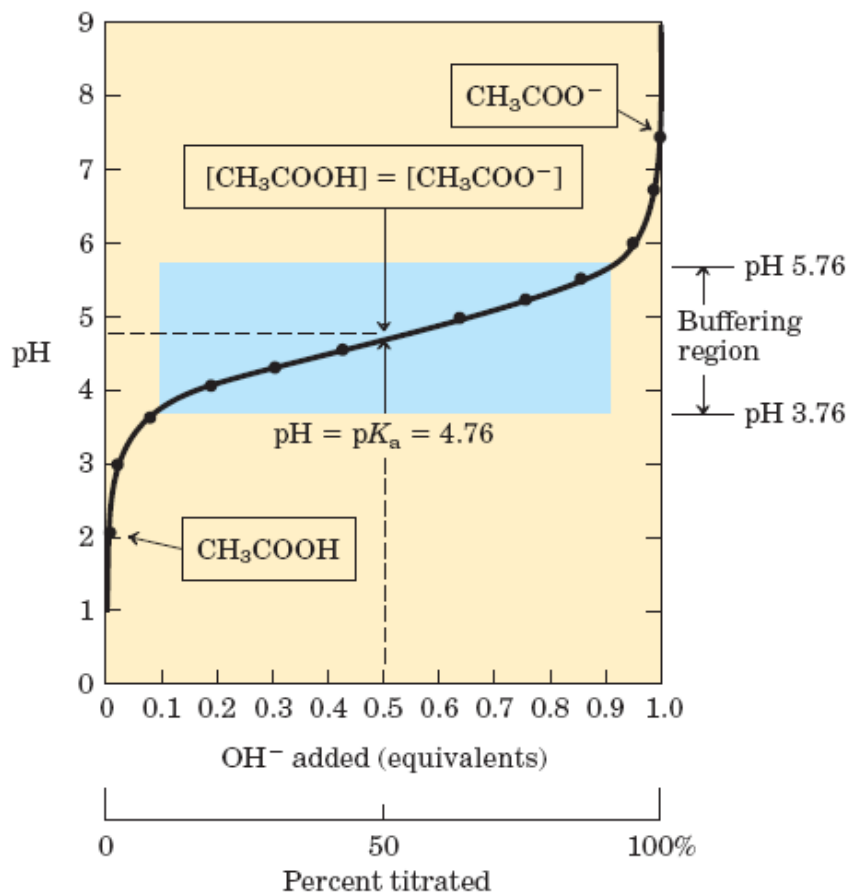
طبق این معادله pH یک اسید ضعیف به نسبت فرم تفکیک شده و تفکیک نشده و نیز  $pK$  بستگی دارد. اگر  $[A^-]$

$[HA] =$  در نتیجه:

$$pH = pK + \log 1 = pK$$

این یک روش تجربی برای اندازه‌گیری  $pK$  پیشنهاد می‌کند. یعنی در نقطه‌ای که غلظت فرم تفکیک شده و

تفکیک نشده برابر است در آن نقطه  $pH = pK$  می‌باشد.



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

در ابتدای تیتراسیون تمامی اسید به فرم تفکیک نشده  $\text{CH}_3\text{COOH}$  وجود دارد؛ چون اسیداستیک یک اسید ضعیف است و به میزان کمی تفکیک می‌شود. در پایان تیتراسیون همراه با اضافه شدن هیدروکسید و کاهش غلظت  $\text{H}^+$  تعادل به سمت راست می‌رود و تمامی اسید به فرم آنیون، یعنی تفکیک شده وجود دارد. در نقطه میانی منحنی تیتراسیون

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

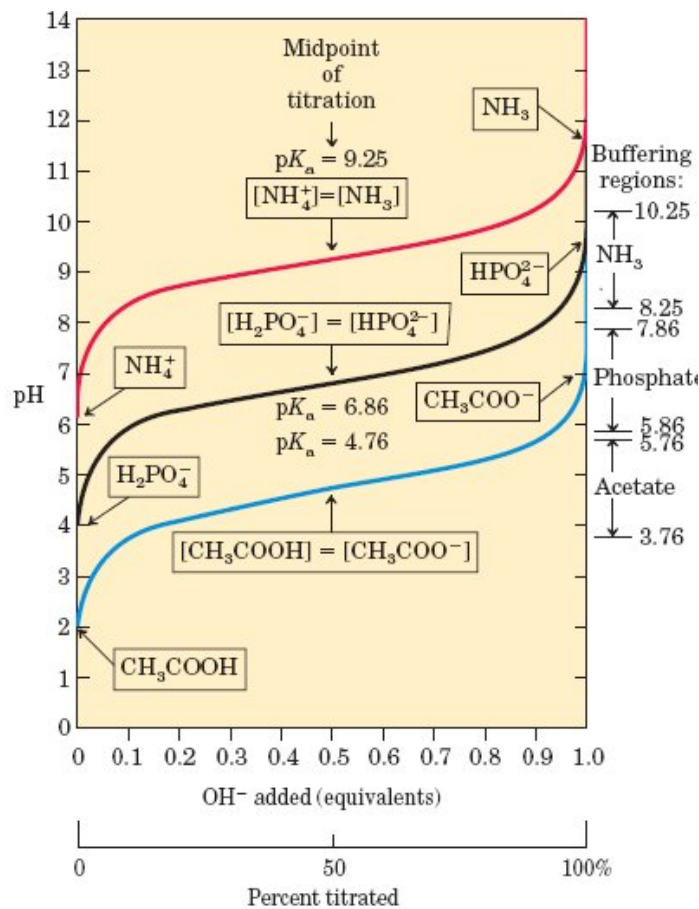
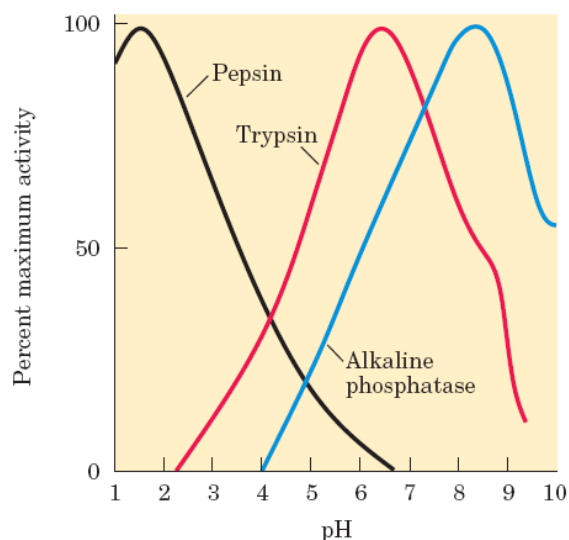


FIGURE 2-18 Comparison of the titration curves of three weak acids.

### بافر (تامپون)

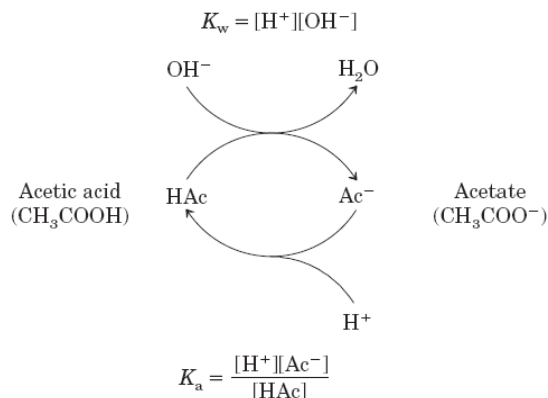
تمامی مایعات بدن از مایع داخل سلولی (سیتوپلاسم) گرفته و مایعات خارج سلولی مثل خون، لنف، اسید معده، ادرار، صفرا و ... همگی pH خاصی دارند و تغییرات کوچک در pH منجر به تغییرات بزرگ در واکنش‌های بیوشیمیایی می‌گردد. علت این است که اولاً تقریباً تمامی واکنش‌های بیوشیمیایی توسط آنزیم‌ها انجام می‌شوند و آنزیم‌ها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



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

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

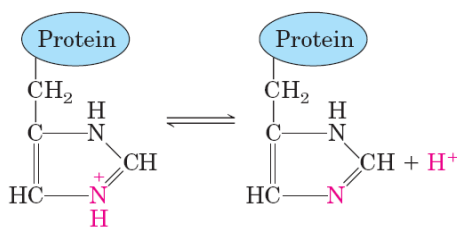
اولین عامل تنظیم کننده pH سیستم‌های بافری هستند. یعنی سیستم‌های آبی که در برابر تغییرات pH مقاومت می‌کنند. بافر از یک اسید ضعیف و باز مزدوج آن با نسبت برابر و یا بر عکس باز ضعیف و اسید مزدوج آن با نسبت برابر تشکیل شده است. در منحنی تیتراسیون اسید ضعیفی مثل اسیداستیک (شکل صفحه ۹) مشاهده می‌کنیم که ناحیه نسبتاً پهنی وجود دارد که در نقطه میانی آن  $pK$  قرار گرفته است. در این ناحیه پهن تغییرات غلظت  $H^+$  و یا  $OH^-$  تغییرات قابل توجهی را در pH ایجاد نمی‌کند. هر اسید و یا باز ضعیف در یک واحد کمتر و یک واحد بیشتر از  $pK$  می‌تواند به عنوان بافر عمل کند. اگر اسید به محیط اضافه شود یعنی  $[H^+]$  افزایش یابد این واکنش به سمت چپ متمایل می‌شود، یعنی  $H^+$  با  $Ac^-$  ترکیب شده و  $AcH$  تولید می‌شود، پس تقریباً تمامی  $H^+$  اضافه شده صرف تولید  $AcH$  می‌شود یعنی عملاً در غلظت  $H^+$  تغییر ایجاد نمی‌شود و pH تغییری نمی‌کند. اضافه شدن  $OH^-$  نیز واکنش را به سمت راست می‌برد؛ یعنی  $OH^-$  با  $H^+$  ترکیب شده و  $H_2O$  تولید می‌کند و  $[Ac^-]$  افزایش می‌یابد و عملاً در pH تغییری ایجاد نمی‌شود.



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

مهمترین سیستم بافری سیتوپلاسم بافر فسفات ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ ) است که دارای  $\text{p}K = 6.86$  است لذا از  $\text{pH}$  های  $5.86-7.86$  به عنوان بافر عمل می کند.

یکی دیگر از سیستم های بافری سیتوپلاسم آمینواسید هیستیدین ( $\text{His}$ ) است. در سیتوپلاسم غلظت بالایی از پروتئین ها وجود دارند. در بسیاری از اینها آمینواسید  $\text{His}$  وجود دارد.  $\text{p}K$  این آمینواسید برابر با ۶ است. لذا از  $\text{pH}$  های  $5-7$  می تواند به عنوان بافر عمل کند.



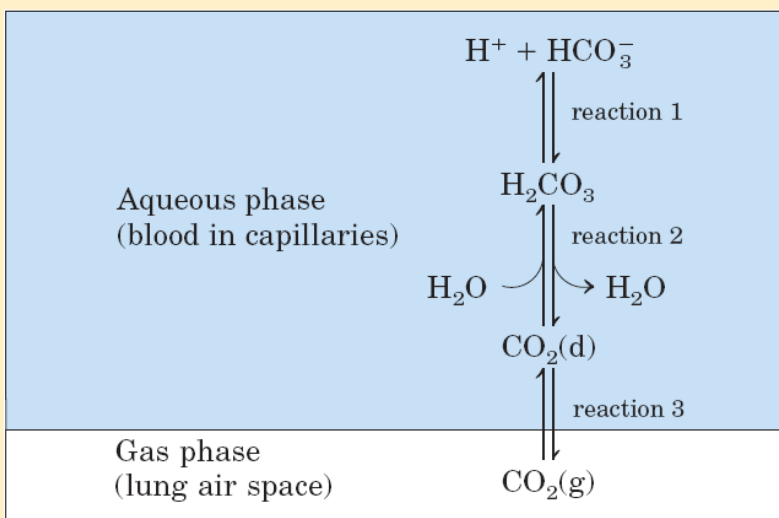
**FIGURE 2-20** The amino acid histidine, a component of proteins, is a weak acid. The  $\text{p}K_a$  of the protonated nitrogen of the side chain is 6.0.

## بافر بی کربنات خون

$\text{pH}$  خون حدود  $7.4$  است. مهمترین عاملی که  $\text{pH}$  خون را در این محدوده نگه می دارد بافر بی کربنات است. سه واکنش تعادلی در این بافر انجام می شوند:

وقتی  $H^+$  وارد خون می‌شود (مثلاً هنگام عبور خون از عضلاتی که در اثر فعالیت شدید عضلانی اسید لاکتیک در آنها تجمع پیدا کرده است)، این  $H^+$  با بی‌کربنات ( $HCO_3^-$ ) ترکیب شده و تعادل به پایین جابجا می‌شود. لذا غلظت  $CO_2$  در پلاسماي خون افزایش می‌یابد [CO<sub>2</sub>(d)] و وارد فاز گازی در هوای ریه می‌گردد و در واقع به صورت گاز دفع می‌گردد.

برعکس وقتی pH افزایش می‌یابد (مثلاً تولید  $NH_3$  در اثر کاتابولیسم پروتئین‌ها)، واکنش‌ها به بالا جابجا می‌شوند؛ یعنی  $CO_2$  گازی در ریه وارد خون می‌شود و حل می‌گردد. سپس با  $H_2O$  ترکیب و اسید کربنیک ( $H_2CO_3$ ) تولید می‌کند که به بی‌کربنات ( $HCO_3^-$ ) و  $H^+$  تفکیک می‌گردد. لذا غلظت  $H^+$  افزایش می‌یابد و در واقع pH تعدیل می‌گردد.

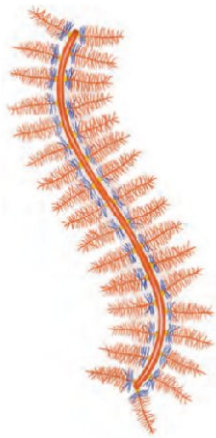


**FIGURE 1** The  $CO_2$  in the air space of the lungs is in equilibrium with the bicarbonate buffer in the blood plasma passing through the lung capillaries. Because the concentration of dissolved  $CO_2$  can be adjusted rapidly through changes in the rate of breathing, the bicarbonate buffer system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

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



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



## فصل دوم:

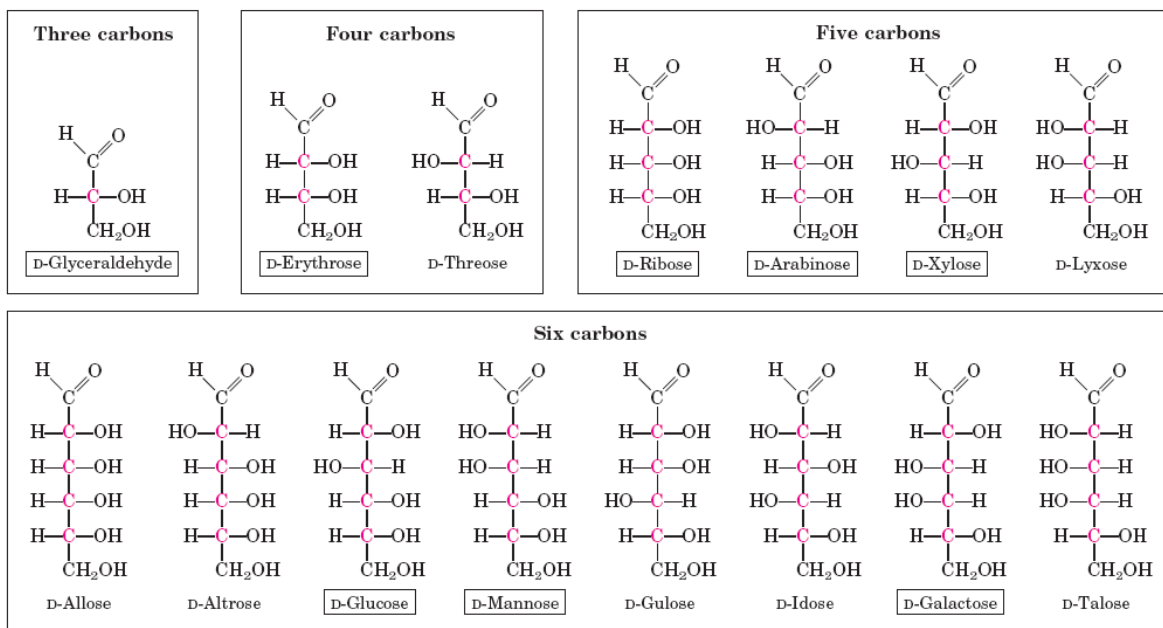
### ساختمان شیمیایی کربوهیدراتها

#### مقدمه

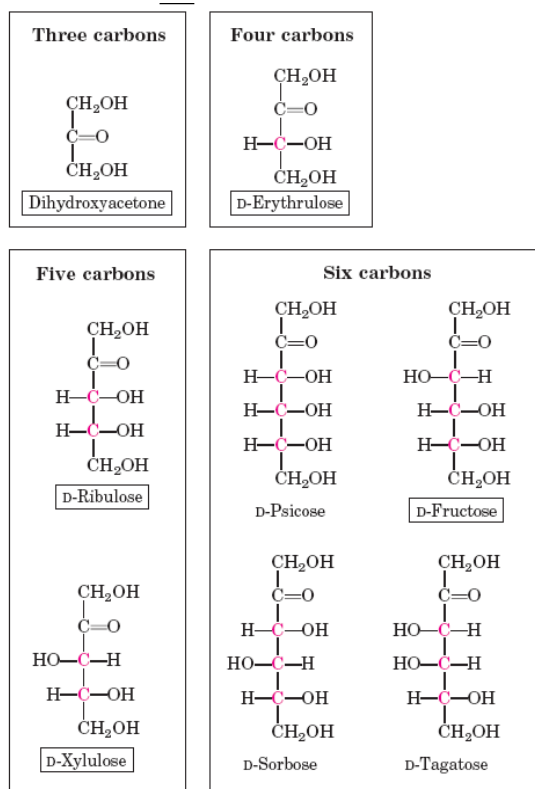
بیشتر ملکولهای زیستی به یکی از چهار گروه ماکروملکولها، شامل: قندها، چربیها، پروتئینها و اسیدهای-نوکلئیک تعلق دارند. با اینکه اساس ماکروملکولها یعنی منومرهای تشکیل دهنده آنها در تمامی موجودات زنده یکسان است، اما این منومرها به صورتهای مختلف می توانند کنار هم قرار گیرند و انواع بسیار متنوعی از هر کدام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

#### منوساکاریدها

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



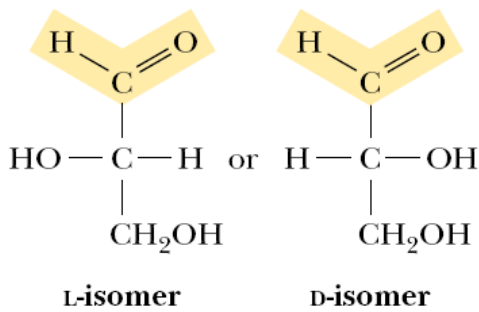
**D-Aldoses**  
(a)



**D-Ketoses**  
(b)

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

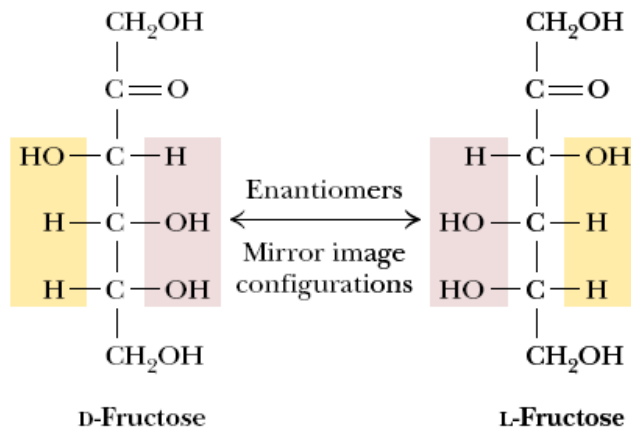
## شیمی فضایی



### Glyceraldehyde

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

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

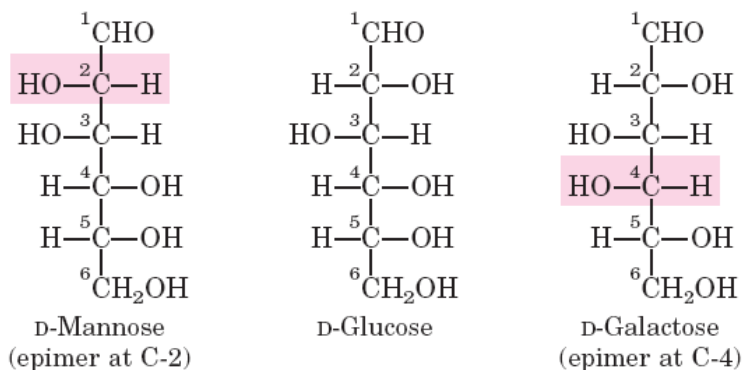


**FIGURE 7.4** • D-Fructose and L-fructose, an enantiomeric pair. Note that changing the configuration only at C<sub>5</sub> would change D-fructose to L-sorbose.

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

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

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

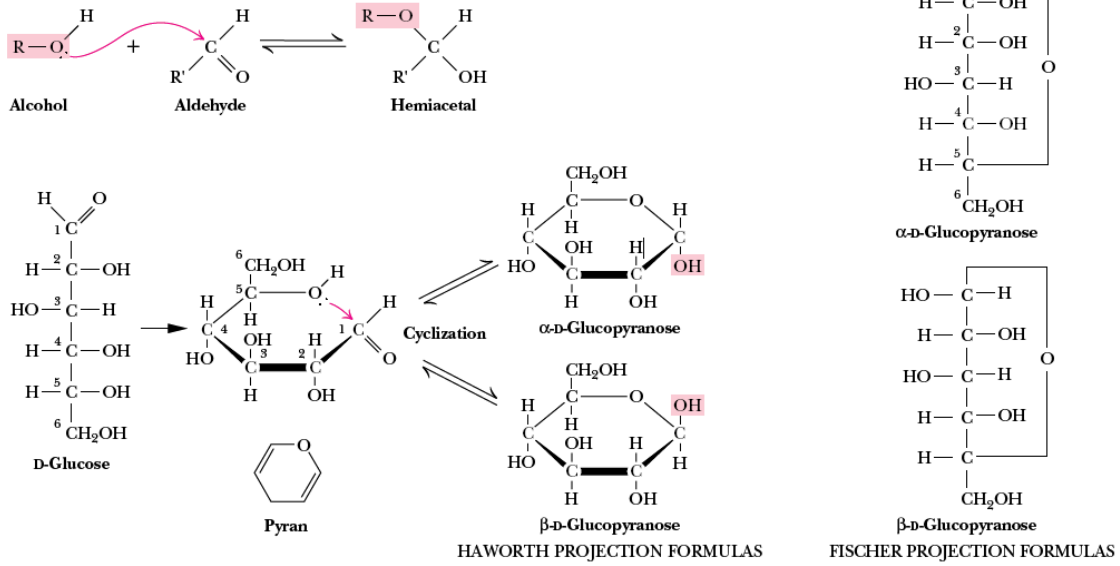


**FIGURE 7-4 Epimers.** D-Glucose and two of its epimers are shown as projection formulas. Each epimer differs from D-glucose in the configuration at one chiral center (shaded red).

### ساختار حلقوی منوساکاریدها و فرم‌های آنومری

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

FIGURE 7.5



در گلوکز آلدهید به هیدروکسیل شماره پنج حمله می کند و یک حلقه شش ضلعی به نام Pyranose ایجاد می - شود (به دلیل شباهت با حلقه Pyran). اگر آلدهید به کربن شماره چهار حمله کند حلقه پنج وجهی به نام Furanose ایجاد می شود (به دلیل شباهت به حلقه Furan).

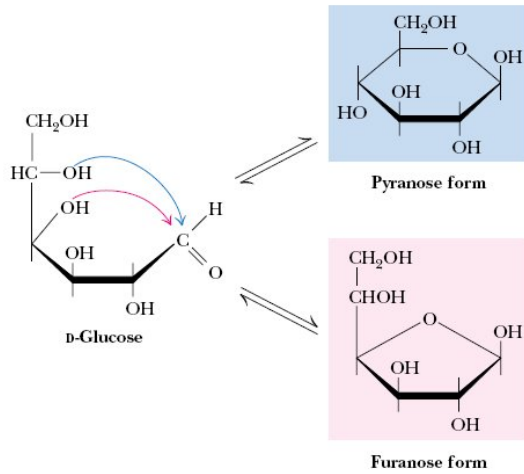
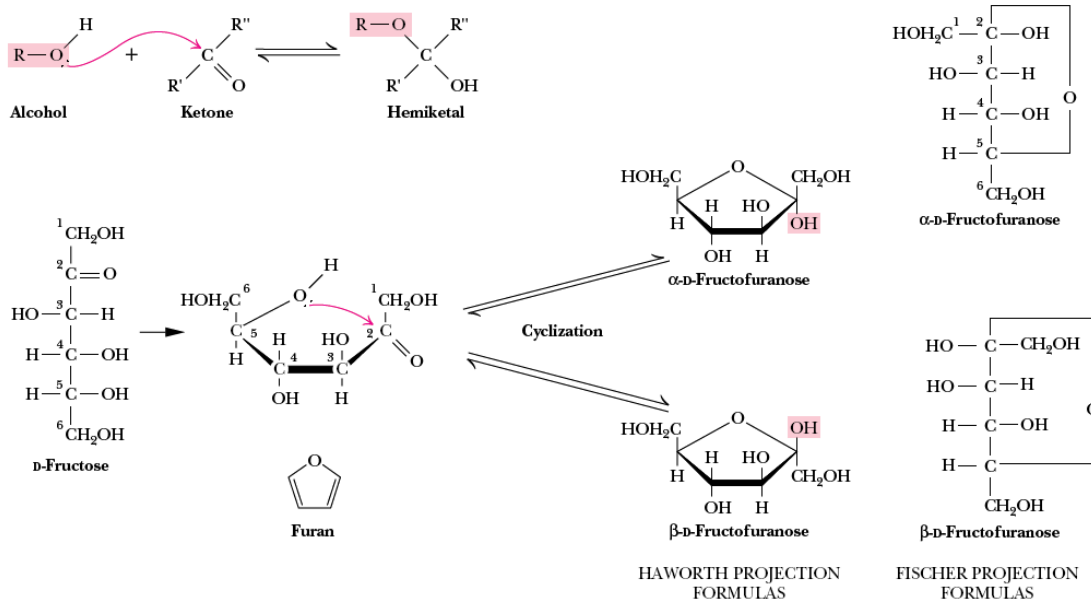


FIGURE 7.7 • D-Glucose can cyclize in two ways, forming either furanose or pyranose structures.

مشابه همین واکنش ها واکنش ها را برای کتوزها هم می توانیم بنویسیم.



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

باشد ایزمر L می‌نامند.

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

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

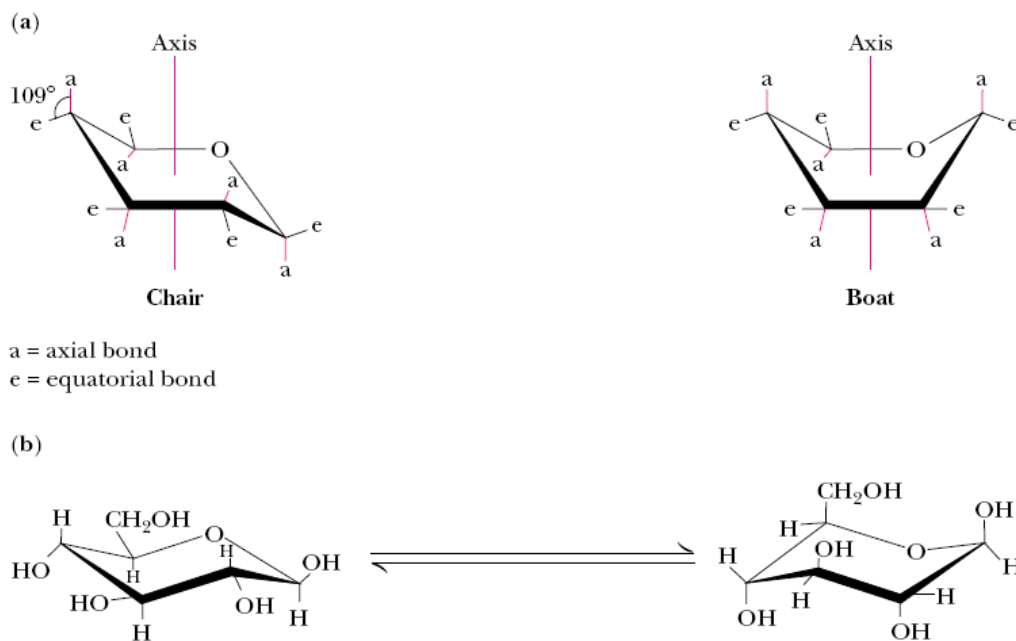
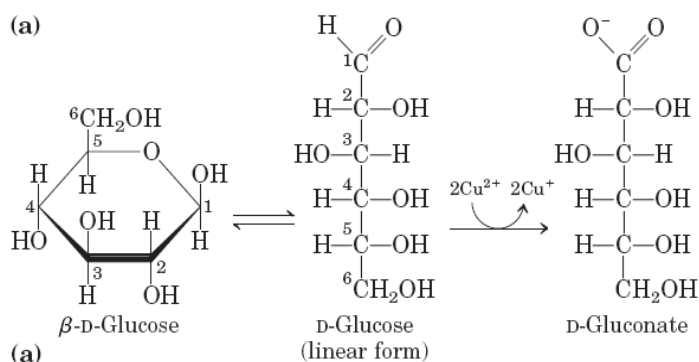


FIGURE 7.9 • (a) Chair and boat conformations of a pyranose sugar. (b) Two possible chair conformations of  $\beta$ -D-glucose.

### خاصیت احیاء کنندگی قندها

منوساکاریدها را می‌توان به وسیله عوامل اکسیدکننده نسبتاً خفیف نظیر یون فریک ( $\text{Fe}^{3+}$ ) و یا یون کوپریک ( $\text{Cu}^{2+}$ ) اکسید نمود. کربن کربونیل به گروه کربوکسیل اکسید می‌شود. گلوکز و سایر قندهایی که قادر به احیای یون فریک و یا کوپریک هستند را قندهای احیاکننده می‌نامند. قندها تنها در حالت خطی می‌توانند احیاکننده باشند. تنها کمتر از ۱٪ پنتوزها و هگزوزها به صورت خطی هستند و همین ۱٪ هستند که باعث احیای یون‌های فلزی می‌گردند. یون‌های فلزی با احیا شدن رنگ محیط واکنش را تغییر می‌دهند که این تغییر رنگ از طریق توسط اسپکتروسکوپی قابل اندازه‌گیری است و از این طریق می‌توان غلظت قند را اندازه‌گیری کرد. این اساس واکنش فهلینگ می‌باشد که یک آزمون کیفی جهت جستجوی قندهای احیاکننده است و می‌توان غلظت قند را با آن اندازه‌گیری کرد. امروزه روش‌های جدیدتری مثل تست گلوکز اکسیداز مورد استفاده قرار می‌گیرد. طی واکنش گلوکز اکسیداز  $\text{H}_2\text{O}_2$  تولید می‌شود که توسط آنزیم پراکسیداز یک ترکیب بی‌رنگ را اکسید و ترکیب رنگی تولید می‌کند که با استفاده از اسپکتروفتومتر میزان رنگ تولید شده اندازه‌گیری می‌شود و از این طریق غلظت قند را اندازه‌گیری می‌کنند.



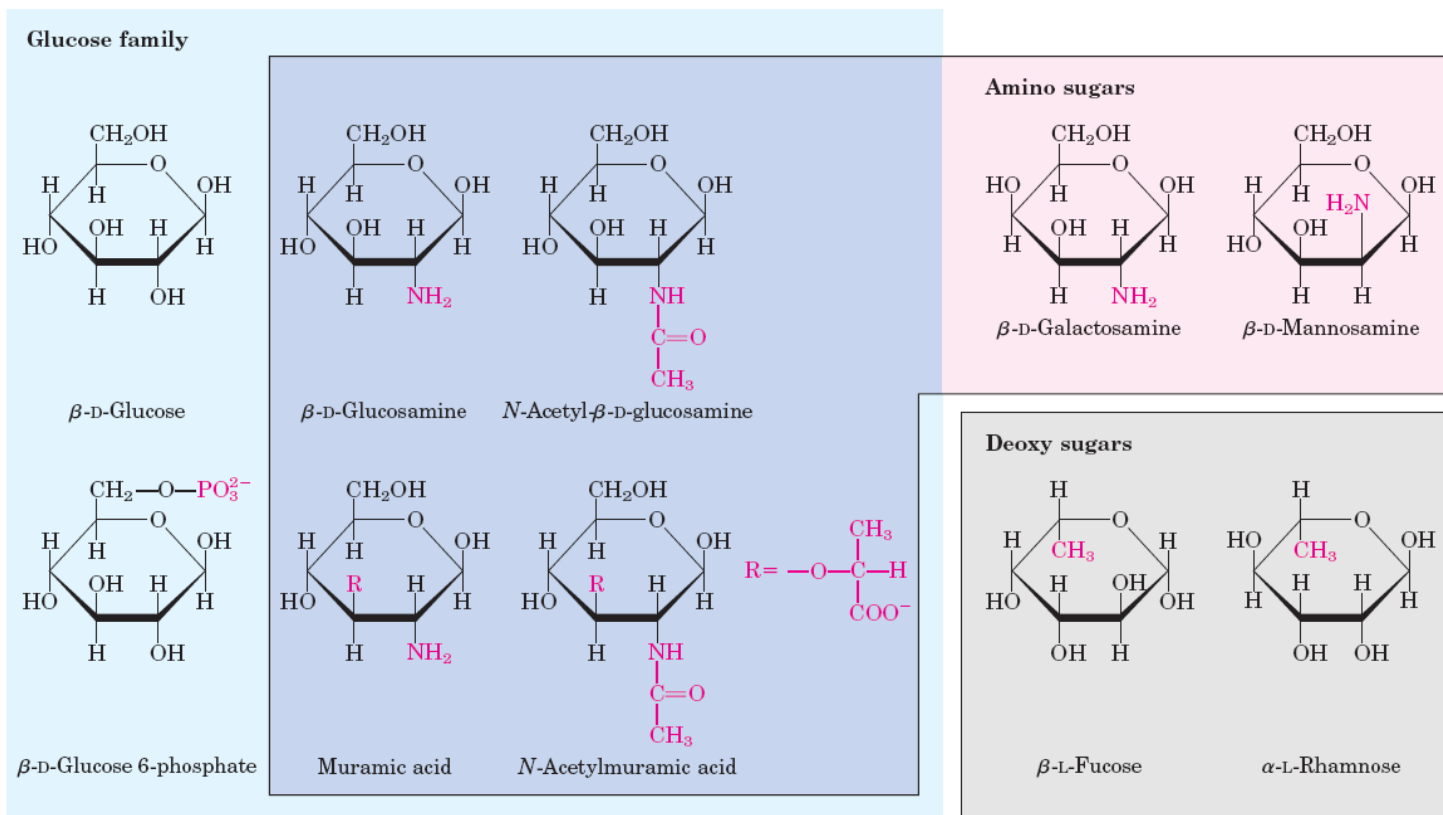


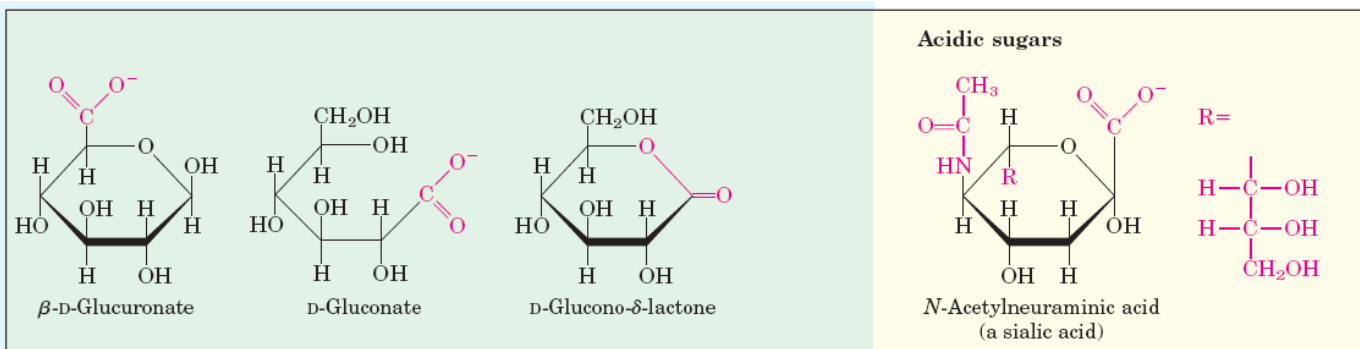
**FIGURE 7-10** Sugars as reducing agents. (a) Oxidation of the anomeric carbon of glucose and other sugars is the basis for Fehling's reaction. The cuprous ion ( $\text{Cu}^+$ ) produced under alkaline conditions forms a red cuprous oxide precipitate. In the hemiacetal (ring) form, C-1 of glucose cannot be oxidized by  $\text{Cu}^{2+}$ . However, the open-chain form is in equilibrium with the ring form, and eventually the oxidation reaction goes to completion. The reaction with  $\text{Cu}^{2+}$  is not as simple as the equation here implies; in addition to D-gluconate, a number of shorter-chain acids are produced by the fragmentation of glucose. (b) Blood glucose concentration is commonly determined by measuring the amount of  $\text{H}_2\text{O}_2$  produced in the reaction catalyzed by glucose oxidase. In the reaction mixture, a second enzyme, peroxidase, catalyzes reaction of the  $\text{H}_2\text{O}_2$  with a colorless compound to produce a colored compound, the amount of which is then measured spectrophotometrically.

### مشتقات منوساکاریدها

عوامل و گروه‌های عاملی مختلف می‌توانند به منوساکاریدها متصل شوند و ترکیبات خاصی را تولید کنند که از

نظر فیزیولوژیکی اهمیت دارند. چند مثال مهم از این ترکیبات را در شکل زیر مشاهده می‌کنید:



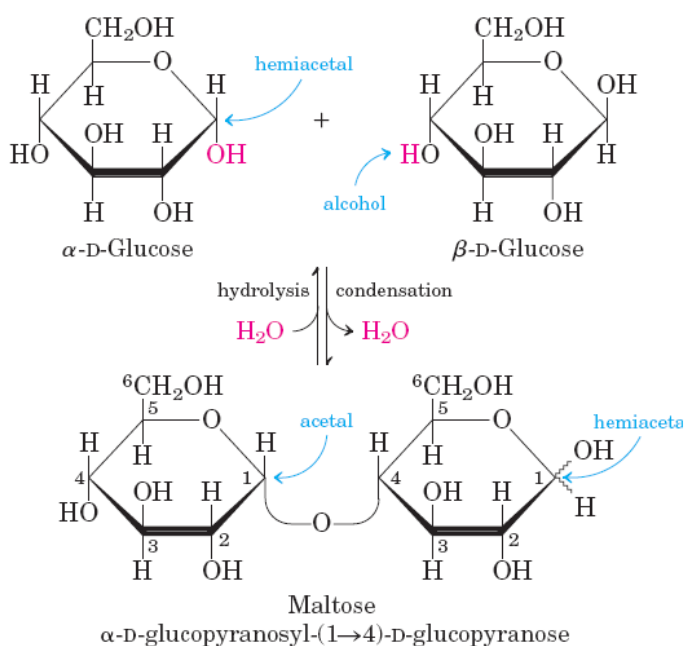


**FIGURE 7-9** Some hexose derivatives important in biology. In amino sugars, an  $\text{—NH}_2$  group replaces one of the  $\text{—OH}$  groups in the parent hexose. Substitution of  $\text{—H}$  for  $\text{—OH}$  produces a deoxy sugar; note that the deoxy sugars shown here occur in nature as the  $\text{L}$  iso-

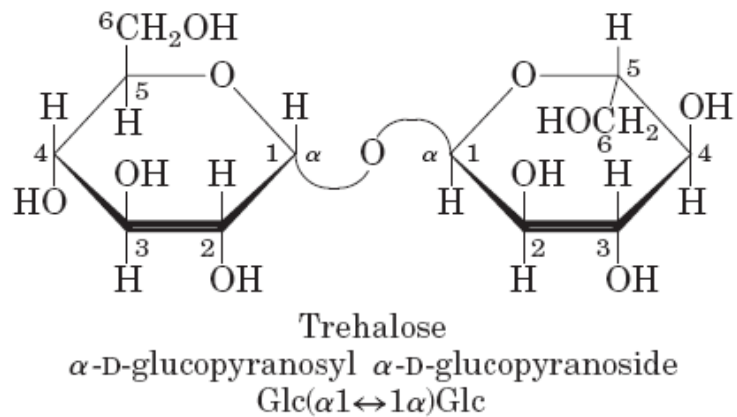
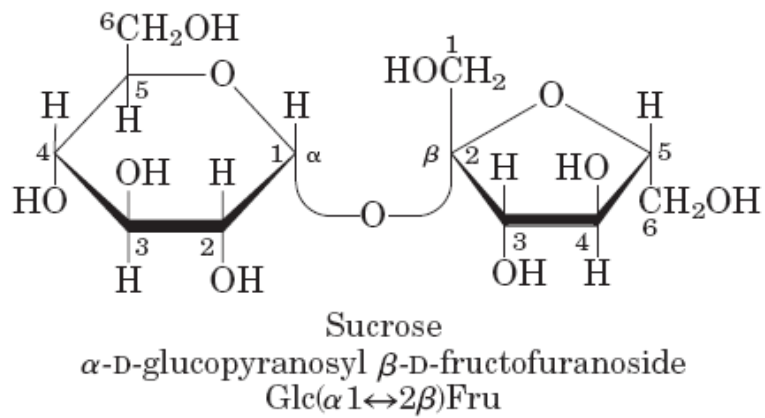
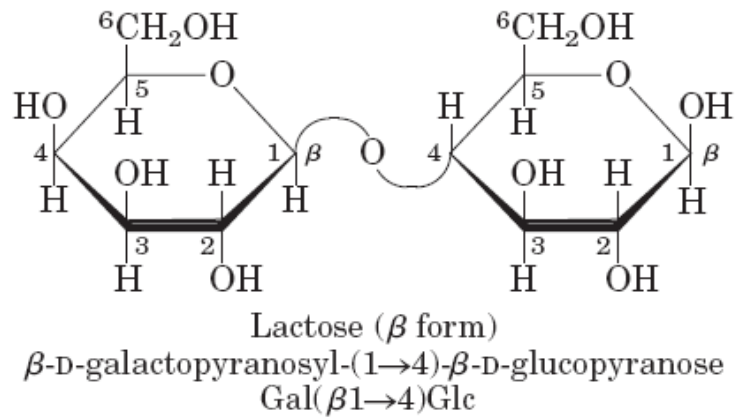
mers. The acidic sugars contain a carboxylate group, which confers a negative charge at neutral pH.  $\text{D-Glucono-}\delta\text{-lactone}$  results from formation of an ester linkage between the C-1 carboxylate group and the C-5 (also known as the  $\delta$  carbon) hydroxyl group of  $\text{D-gluconate}$ .

## الیگوساکاریدها

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



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



**FIGURE 7-12** Some common disaccharides.

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

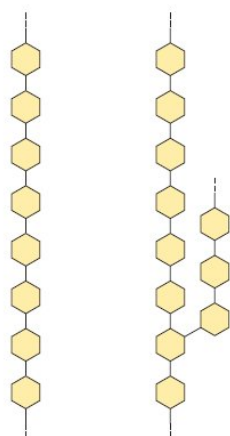
Abequose	Abe	Glucuronic acid	GlcA
Arabinose	Ara	Galactosamine	GalN
Fructose	Fru	Glucosamine	GlcN
Fucose	Fuc	N-Acetylgalactosamine	GalNAc
Galactose	Gal	N-Acetylglucosamine	GlcNAc
Glucose	Glc	Iduronic acid	IdoA
Mannose	Man	Muramic acid	Mur
Rhamnose	Rha	N-Acetylmuramic acid	Mur2Ac
Ribose	Rib	N-Acetylneuraminic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

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

### پلی ساکاریدها

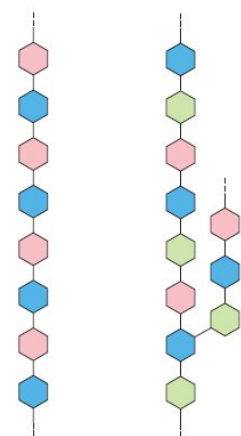
#### Homopolysaccharides

Unbranched Branched



#### Heteropolysaccharides

Two monomer types, unbranched Multiple monomer types, branched

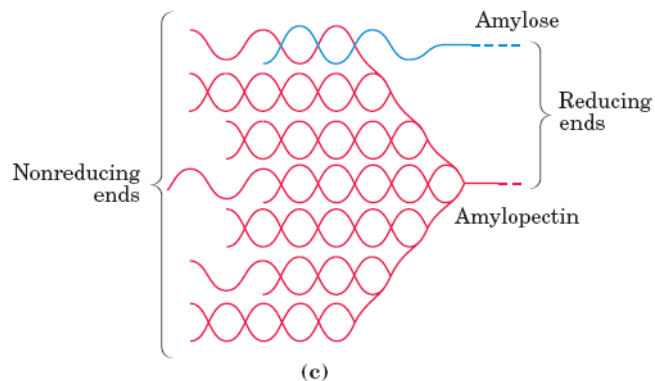
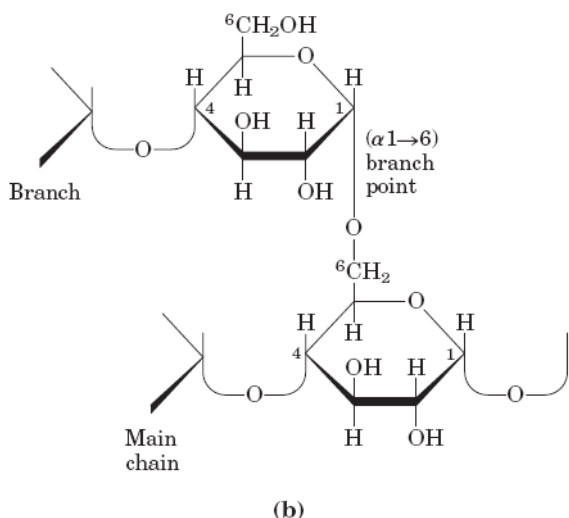
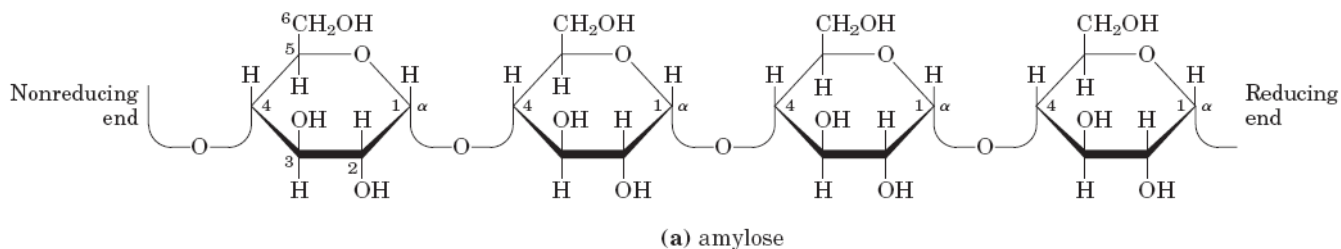


**FIGURE 7-13** Homo- and heteropolysaccharides. Polysaccharides may be composed of one, two, or several different monosaccharides, in straight or branched chains of varying length.

پلی ساکاریدها یا گلیکانها از اتصال چندصد تا چند هزار منوساکارید شکل می گیرند. اگر منوساکاریدهای تشکیل دهنده پلی ساکاریدها از یک نوع باشند هموپلی ساکارید و اگر از دو یا چند نوع مختلف باشند آنها را هتروپلی ساکارید می نامند.

مهمترین هموپلی ساکاریدها نشاسته است که تنها در گیاهان وجود دارد و از ۲۰ تا ۳۰ درصد آمیلوز و ۷۰ تا ۸۰ درصد آمیلوپکتین تشکیل شده است. آمیلوز زنجیره خطی از واحدهای D-گلوکز با اتصالات  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  است. آمیلوز با ید رنگ آبی

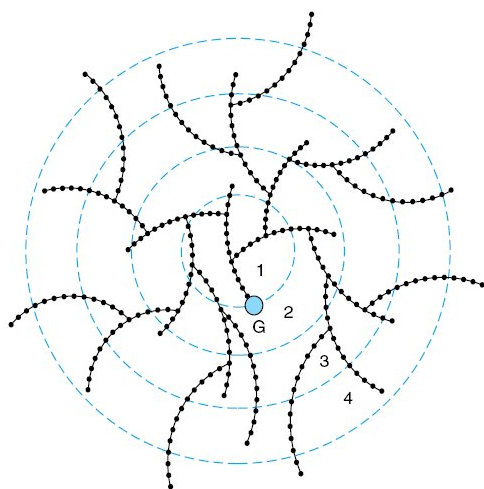
تولید می‌کند. آمیلوپکتین دارای شاخه است به این ترتیب که علاوه بر اتصالات  $\alpha(1\rightarrow4)$  شاخه‌هایی به صورت اتصالات  $\alpha(1\rightarrow6)$  نیز دارد. آنزیم آلفا آمیلاز در جانوران پیوندهای  $\alpha(1\rightarrow4)$  را آبکافت می‌کند. آنزیم دیگری به نام گلوکوزیداز آبکافت پیوندهای  $\alpha(1\rightarrow6)$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



**FIGURE 7-15** Amylose and amylopectin, the polysaccharides of starch. (a) A short segment of amylose, a linear polymer of D-glucose residues in  $\alpha(1\rightarrow4)$  linkage. A single chain can contain several thousand glucose residues. Amylopectin has stretches of similarly linked residues between branch points. (b) An  $\alpha(1\rightarrow6)$  branch point of amylopectin. (c) A cluster of amylose and amylopectin like that believed

to occur in starch granules. Strands of amylopectin (red) form double-helical structures with each other or with amylose strands (blue). Glucose residues at the nonreducing ends of the outer branches are removed enzymatically during the mobilization of starch for energy production. Glycogen has a similar structure but is more highly branched and more compact.

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



A

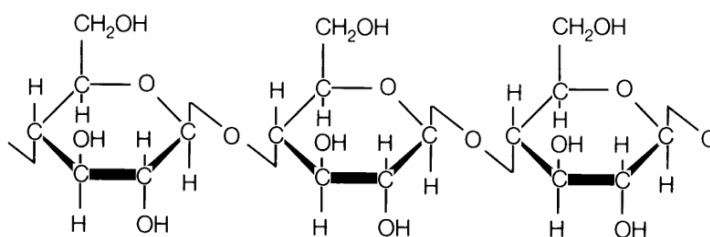
Figure 13-13. The glycogen molecule. A: General structure.

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

### انتهای احیاکننده و انتهای غیر احیاکننده: در آمیلوز تمامی کربن‌های آنومری درگیر در پیوند

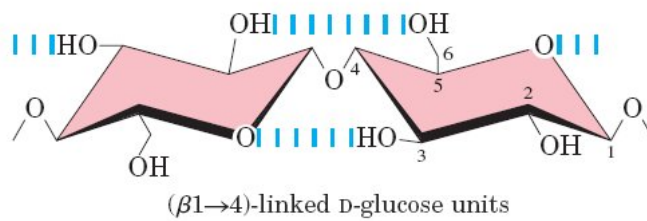
گلیکوزیدی هستند به غیر از آخرین گلوکز از سمت راست که می‌تواند به صورت خطی در بیاید چون کربن آنومری آن درگیر نیست. به این انتها، انتهای احیاکننده می‌گویند. انتهای دیگر را انتهای غیر احیاکننده می‌نامند. در آمیلوپکتین و گلیکوژن به تعداد شاخه‌ها انتهای غیر احیاکننده داریم اما تنها یک انتهای احیاکننده وجود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

**سلولز** هم‌پولی ساکارید دیگری است که از اتصالات  $\text{Glc}(\beta 1 \rightarrow 4)\text{Glc}$  تشکیل شده است.

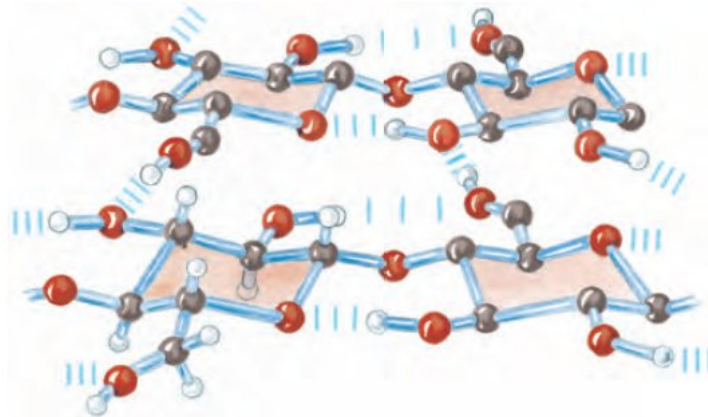


دیواره سلولی گیاهان و پنبه از سلولز ساخته شده است. بین رشته‌های طویل سلولز پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود

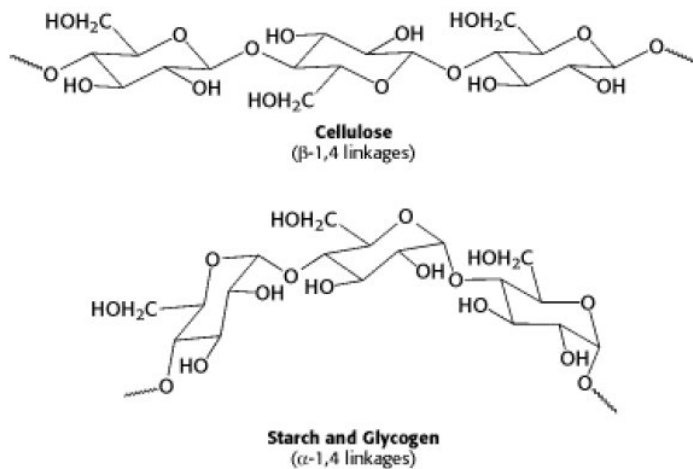
و باعث استحکام فیبرهای سلولزی حاصله می‌گردد.



(a)



(b)

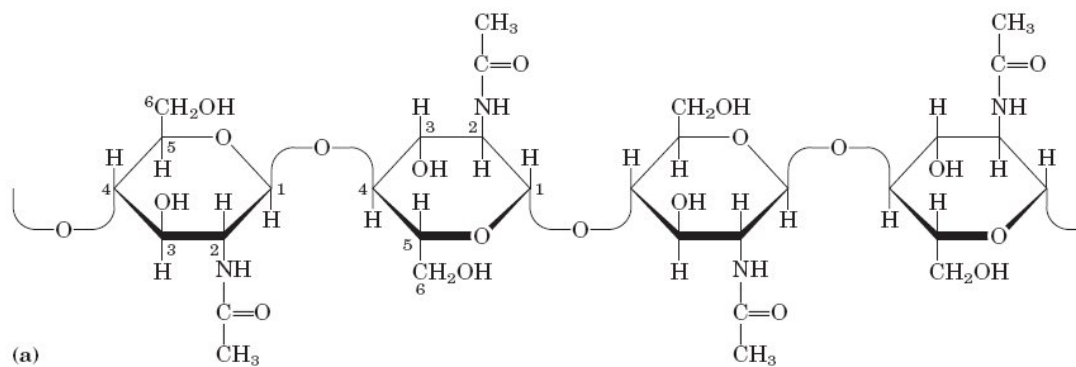


**Figure 11.14. Glycosidic Bonds Determine Polysaccharide Structure.** The  $\beta$ -1,4 linkages favor straight chains, which are optimal for structural purposes. The  $\alpha$ -1,4 linkages favor bent structures, which are more suitable for storage.

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

**کیتین** هموپلی‌ساکارید دیگری است که ساختارش شبیه سلولز است اما از واحدهای N-استیل-گلوکزآمین

تشکیل شده است:  $\text{GlcNAc}(\beta 1 \rightarrow 4)\text{GlcNAc}$



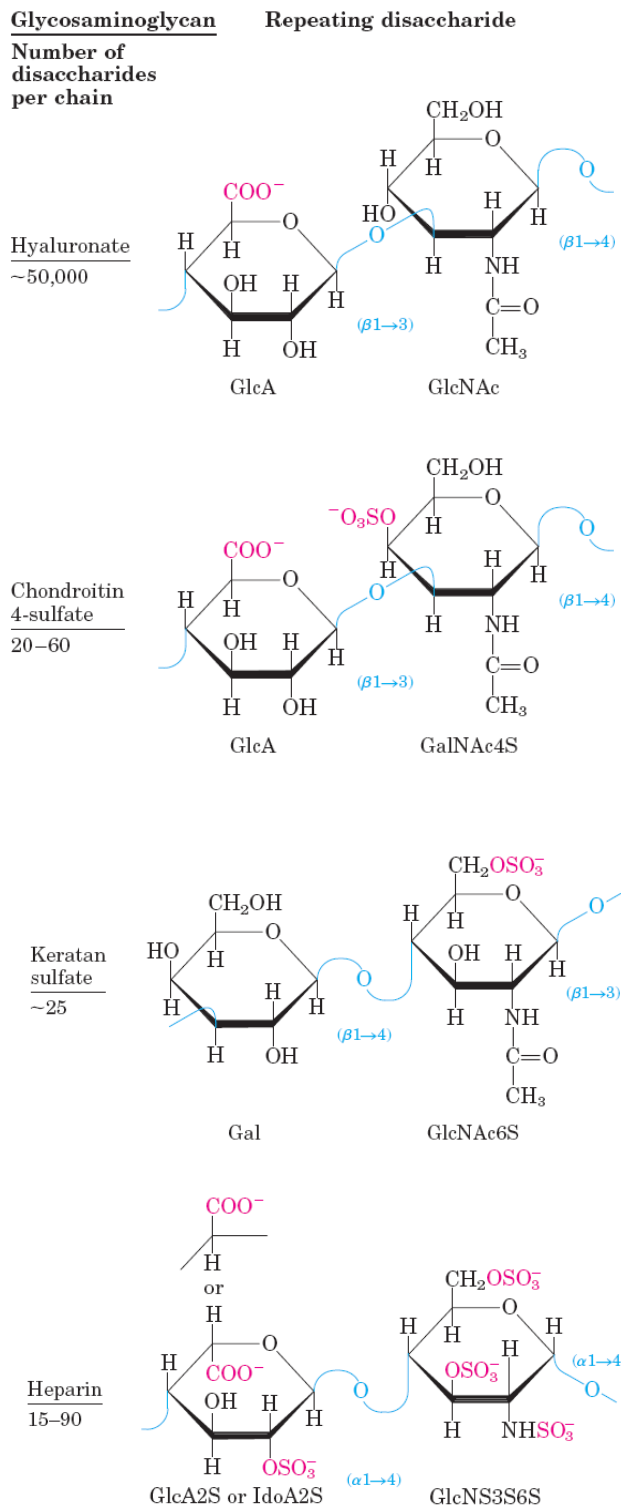
**FIGURE 7-18 Chitin.** (a) A short segment of chitin, a homopolymer of *N*-acetyl-D-glucosamine units in ( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4) linkage. (b) A spotted June beetle (*Pellidnota punetata*), showing its surface armor (exoskeleton) of chitin.



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

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





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

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

## پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها

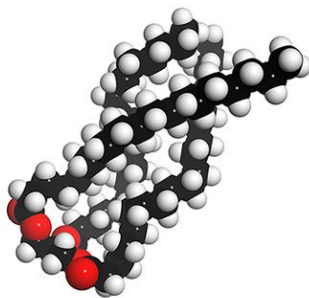
پروتئوگلیکان‌ها در سطح سلول و یا ماتریکس بین‌سلولی وجود دارند که در آنها یک یا چند زنجیره گلیکوزآمینوگلیکان به طور کوالان به یک پروتئین غشایی و یا پروتئین ترشحی اتصال می‌یابد. معمولاً بخش گلیکوزآمینوگلیکان بیشترین میزان پروتئوگلیکان‌ها را تشکیل می‌دهد و از نظر شیمیایی غالب است. پروتئوگلیکان‌ها اجزای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

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

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

## فصل سوم:

# ساختار شیمیایی لیپیدها و خواص آنها

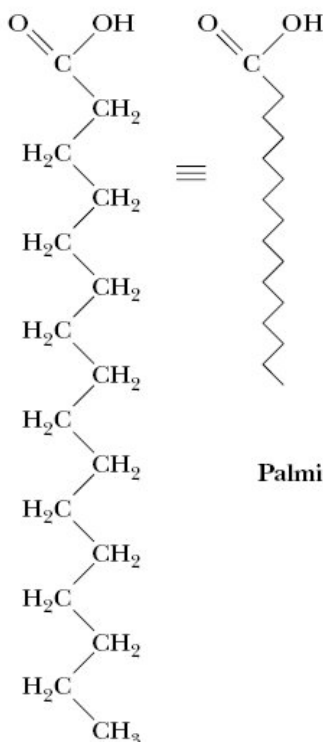


### مقدمه

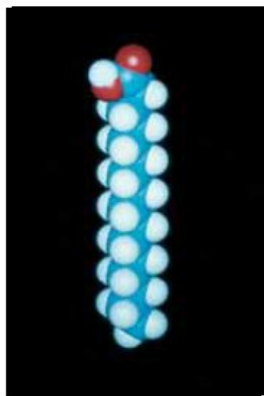
چربی‌ها بیوملکول‌هایی هستند که مهمترین خصوصیت‌شان عدم حلالیت در آب است. از نظر ساختاری لیپیدها در مقایسه با سایر ماکروملکول‌های زیستی کوچک‌اند. در یک تقسیم‌بندی چربی‌ها و ترکیبات مرتبط را می‌توان به هشت گروه تقسیم کرد، شامل: اسیدهای چرب، تری‌گلیسریدها، استرول‌ها، فسفولیپیدها، اسفینگولیپیدها، اجسام کتونی،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

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

### اسیدهای چرب

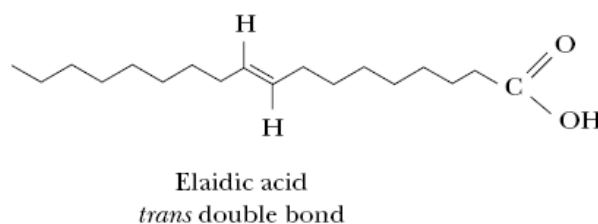
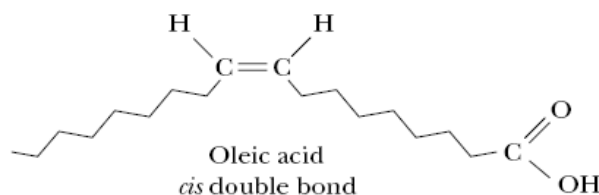


Palmitic acid



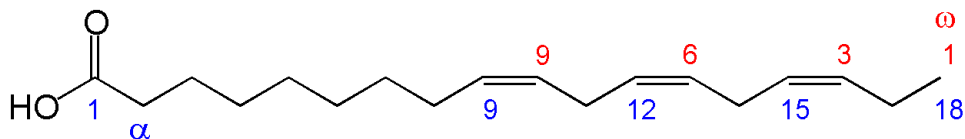
اسیدهای چرب کربوکسیلیک‌اسیدهایی هستند که تعداد زیاد کربن (۴ تا ۳۰ کربن) دارند که یک زنجیره بلند را تشکیل می‌دهد. اسیدهای چرب جانوری معمولاً ۱۴ تا ۲۰ کربن دارند. اسیدهای چرب به صورت آزاد کم دیده می‌شوند و معمولاً در ساختار سایر لیپیدها دیده می‌شوند. گروه کربوکسیل قطبی و دم هیدروکربنی غیرقطبی است. بعضی از اسیدهای چرب ۱ در ساختار خود تنها پیوند یگانه دارند و اسیدهای چرب اشباع نامیده می‌شوند. برخی دیگر از اسیدهای چرب در ساختار خود پیوند دوگانه نیز دارند که به اینها اسیدهای چرب غیراشباع می‌گویند. اسیدهای چرب غیراشباع نسبت به اشباع

نقطه ذوب پایین تری دارند، به همین دلیل در شرایط طبیعی مایع اند. وجود پیوند دوگانه موجب ایزومری هندسی می-گردد. اکثر اسیدهای چرب غیراشباع به حالت سیس هستند. در شکل دو تا از ایزومرهای یک اسید چرب با ۱۸ کربن و یک پیوند دوگانه را مشاهده می کنید. ایزومر سیس را اسید اولئیک و ایزومر ترانس را اسید الئیدیک می نامند.

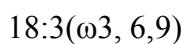


Structure of *cis* and *trans* monounsaturated C<sub>18</sub> fatty acids.

اولین پیوند دوگانه معمولاً بین کربن شماره ۹ و ۱۰ ایجاد می شود مانند اسید اولئیک. اگر تعداد پیوند دوگانه بیش از یکی باشد در این صورت پیوندهای بعدی پس از نخستین پیوند به طرف انتهایی و با فاصله حداقل یک متیل ایجاد می شوند مانند اسید لینولئیک. در بیوشیمی جهت کوتاه نویسی اسیدهای چرب روش معمول این است که ابتدا تعداد کربن را ذکر می کنند و اگر پیوند دوگانه وجود داشته باشد تعداد پیوند دوگانه و جایگاه پیوند دوگانه و اگر پیوند دوگانه موجود نباشد صفر می نویسند. مثلاً اسید استئاریک دارای ۱۸ کربن و فاقد پیوند دوگانه یعنی اشباع است لذا به صورت 18:0 نمایش داده می شود. اسید اولئیک با یک پیوند دوگانه در کربن ۹ و ۱۰ به صورت 18:1( $\Delta$ 9) و اسید لینولئیک با ۱۸ کربن و ۳ پیوند دوگانه به صورت 18:3( $\Delta$ 9,12, 15) نشان داده می شود.



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



اسیدچرب‌هایی که در سیستم نام گذاری امگا اولین پیوند دوگانه‌شان در کربن شماره ۳ باشد را اسیدچرب امگا ۳ می‌نامند. مثلا اسید لینولنیک یک اسید چرب امگا ۳ است. اگر اولین پیوند دوگانه در کربن ۶ باشد اسید چرب را امگا ۶ و ... می‌نامند.

در ادامه تعدادی از مهمترین اسیدهای چرب آورده شده است:

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

**Table 14-1.** Saturated fatty acids.

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

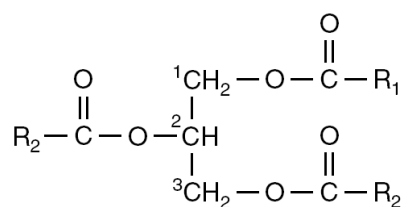
<sup>1</sup>Also formed in the cecum of herbivores and to a lesser extent in the colon of humans.

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

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

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

### تری گلیسریدها

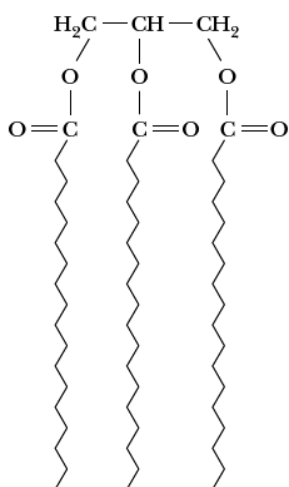
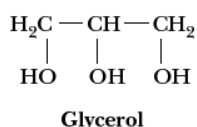


تری آسیل گلیسرول‌ها (TAG) یا تری گلیسریدها (TG) به چربی‌های خنثی نیز معروف‌اند و کاملا آب‌گریز بوده و نقش ذخیره انرژی به صورت چربی یا روغن را بر عهده دارند. چربی‌های طبیعی مانند کره، روغن جامد و مایع و سایر چربی‌های

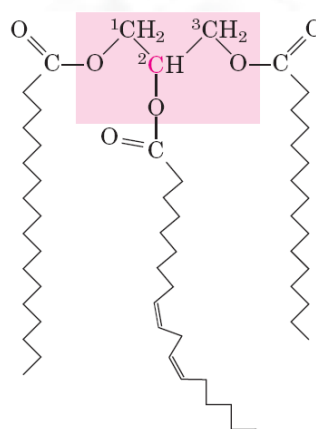
**Figure 14-6.** Triacylglycerol.

خوراکی و چربی زیر پوست همگی تری گلیسرید هستند. تری گلیسریدها از استری شدن سه اسیدچرب با یک الکل سه- عاملی گلیسرول تولید می شوند.

تری گلیسریدهایی که در ساختارشان تنها یک نوع اسیدچرب وجود دارد به تری گلیسریدهای ساده معروف اند و نام گذاری آنها بر اساس نوع اسیدچرب است. مثلا اگر هر سه اسیدچرب موجود در ساختار یک تری گلیسرید اسید استئاریک باشد تری گلیسرید حاصله را تری استئارین و در صورتی که هر سه اسیدپالمیتیک باشند به آن تری پالمیتین می- گویند. تری گلیسریدهایی که دو یا چند نوع اسیدچرب دارند تری گلیسریدها مرکب نامیده می شوند و جهت معرفی اینها شماره اسیدچرب نیز باید ذکر شود. مثلا ۱- استئاریل ۲،۳- دی پالمیتیل گلیسرول.



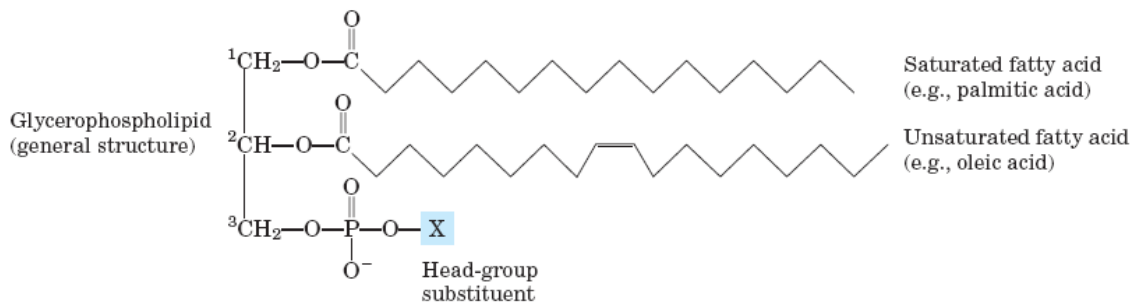
**Tristearin**  
(a simple triacylglycerol)



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

## فسفولیپیدها

برخلاف تری گلیسریدها که چربی های خنثی و ذخیره ای هستند، فسفولیپیدها ترکیبات باردار هستند که در ساختار غشای پلاسمایی و غشای اندامک ها یافت می شوند. فرق شان با تری گلیسریدها در این است که در کربن شماره سه اسیدچرب حذف شده و به جای آن فسفات قرار گرفته است به فسفات نیز معمولا یک الکل نوع دوم مثل اتانول آمین یا کولین متصل می گردد. اسیدچرب متصل به کربن شماره یک معمولا اشباع و اسیدچرب متصل به کربن شماره دو معمولا غیر اشباع است.



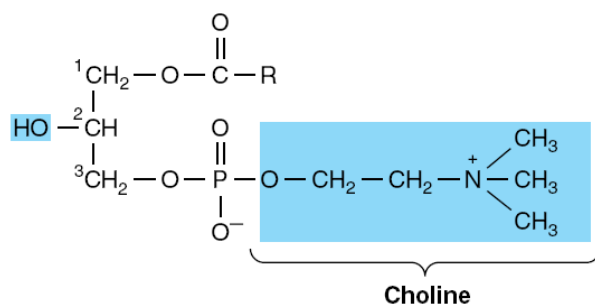
Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	-1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$	0
Phosphatidylcholine	Choline	— $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$	0
Phosphatidylserine	Serine	— $\text{CH}_2\text{-CH(NH}_3^+\text{)-COO}^-$	-1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$	-1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	<i>myo</i> -Inositol 4,5-bisphosphate		-4
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol		-2

**FIGURE 10-8 Glycerophospholipids.** The common glycerophospholipids are diacylglycerols linked to head-group alcohols through a phosphodiester bond. Phosphatidic acid, a phosphomonoester, is the

parent compound. Each derivative is named for the head-group alcohol (X), with the prefix “phosphatidyl-.” In cardiolipin, two phosphatidic acids share a single glycerol.

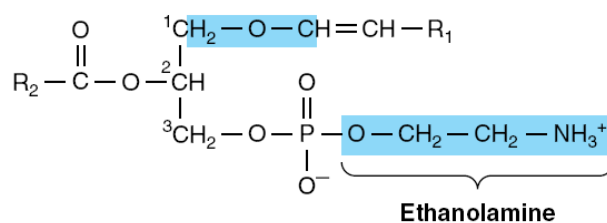


تمامی فسفولیپیدها در pH خنثی یک بار منفی بر روی ملکول فسفات دارند. به علاوه الکل نیز ممکن است بر حسب نوع خود بار مثبت داشته باشد. بنابراین فسفولیپیدها چربی‌هایی باردارند. در عین حال فسفولیپیدها بخش هیدروکربنی آب‌گریز نیز دارند. لذا به علت داشتن بخش آبدوست و آبگریز ترکیباتی دوگانه‌دوست می‌باشند. ممکن است که فسفولیپیدی تنها یک اسیدچرب داشته باشد که در این صورت به آن لیزو فسفولیپید می‌گویند. مانند لیزوفسفاتیدل‌کولین که در متابولیسم فسفولیپیدها اهمیت دارد.



**Figure 14-9.** Lysophosphatidylcholine (lysolecithin).

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

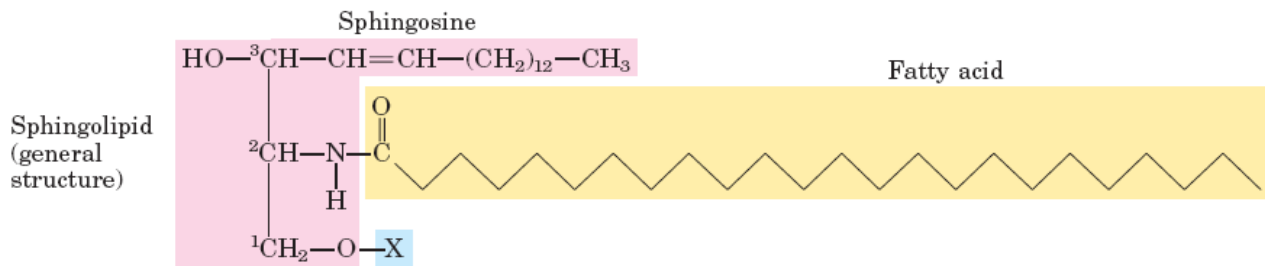


**Figure 14-10.** Plasmalogen.

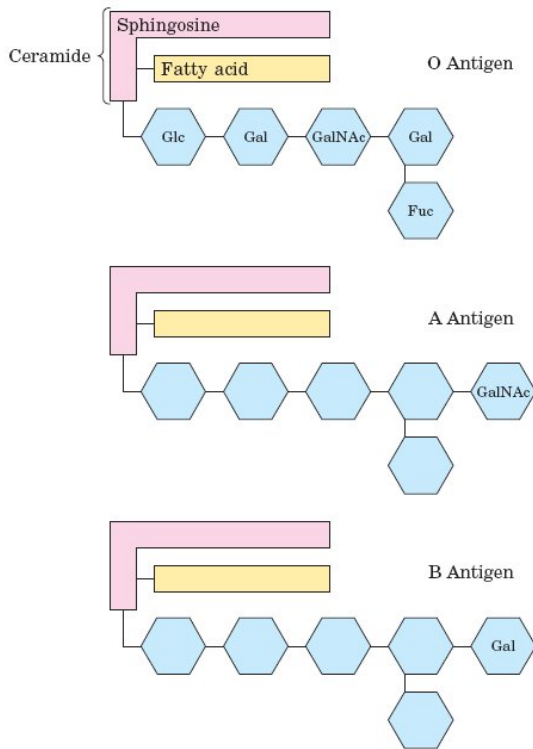
## اسفینگولیپیدها

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

اتصال یابد ترکیب حاصله ساده‌ترین اسفینگولپید یعنی سرآمید است. بنابراین سرآمید = اسفینگوزین + اسید چرب. حال اگر به سرآمید فسفوکولین و یا فسفاتانول‌آمین اضافه شود ترکیب حاصله اسفینگومیلین می‌باشد. اگر به سرآمید یک ملکول متوساکارید اضافه شود ترکیب حاصله سربروزید، اگر چند واحد قند اضافه شود گلوبوزید و اگر چند قند و نیز اسیدسیالیک اضافه شوند ترکیب حاصله گانگلیوزید خواهد بود:

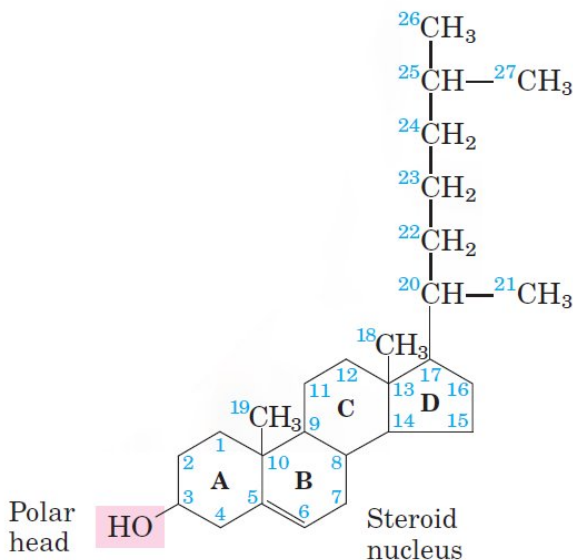


Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	— H
Sphingomyelin	Phosphocholine	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\   \\ \text{O}^- \end{array}$
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	



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

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



## استرول‌ها

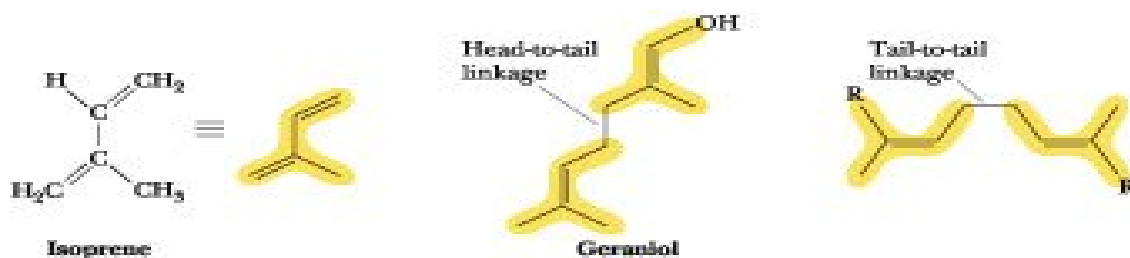
لیپیدهای ساختمانی هستند که در غشاهای سلولی یوکاریوت‌ها یافت می‌شوند، اسیدهای صفراوی و هورمون‌های استروئیدی نیز به این گروه تعلق دارند. ساختمان‌شان به این صورت است که از یک هسته استروئیدی حاوی چهار حلقه تشکیل شده‌اند که سه تا از حلقه‌ها شش-کربنی و یک حلقه پنج‌کربنی است. این هسته استروئیدی مسطح و سخت است. کلسترول مهمترین استرول است که در ساختمان آن سر قطبی (هیدروکسیل متصل به کربن شماره ۳) و دم

**FIGURE 10-16** Cholesterol.

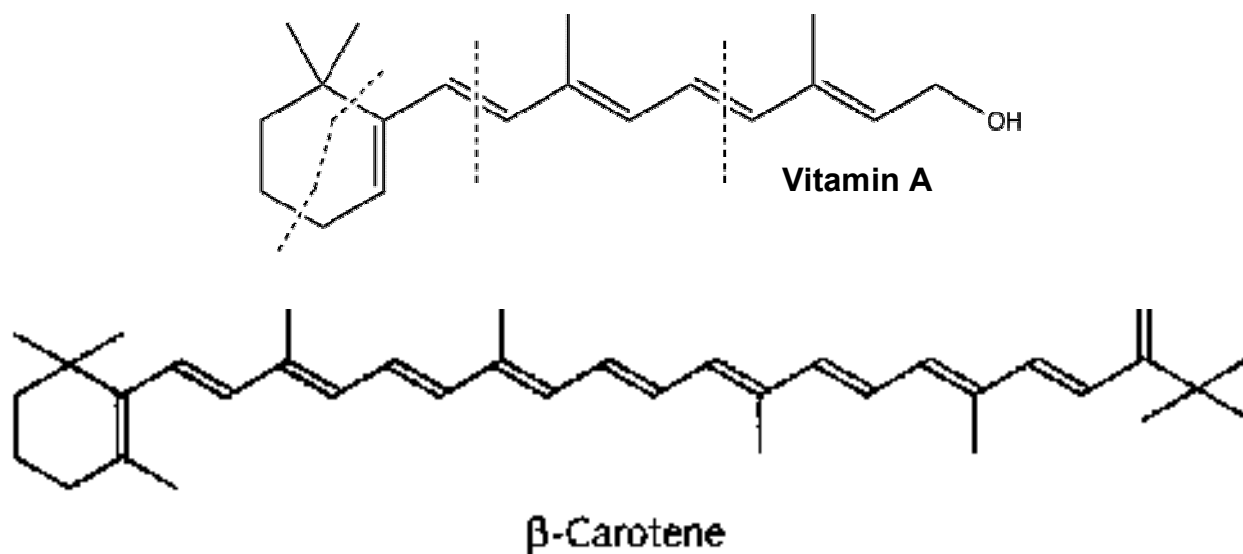
هیدروکربنی غیرقطبی (هسته استروئیدی و زنجیر هیدروکربنی متصل به کربن شماره ۱۷) وجود دارد.

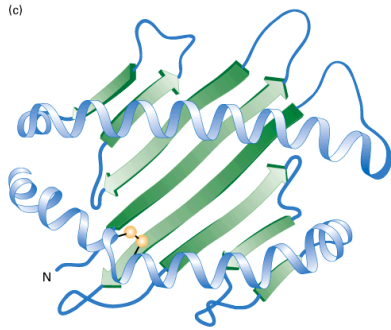
## ترپن‌ها

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



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





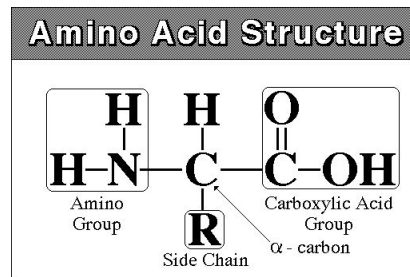
## فصل چهارم: ساختار پروتئین‌ها

### مقدمه

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

### آمینواسیدها

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

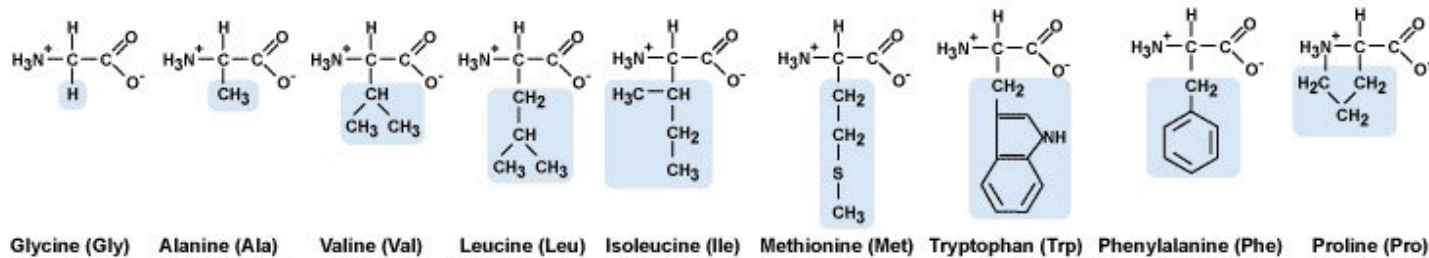


بر اساس میزان قطبیت گروه R آمینواسیدها را در چهار گروه مختلف طبقه‌بندی می‌کنند.

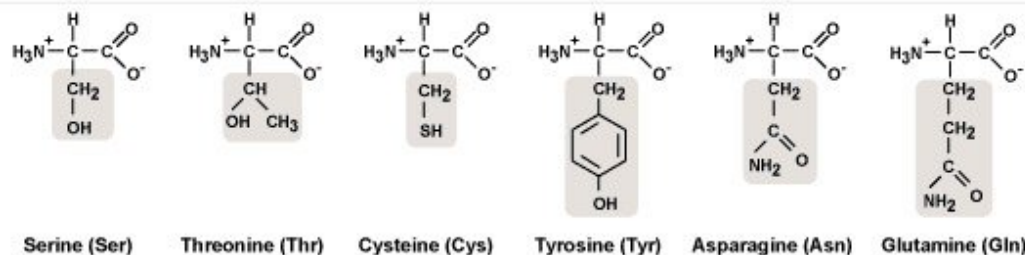
- آمینواسیدهای با گروه R غیرقطبی
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی بدون بار
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی با بار مثبت (بازی)
- آمینواسیدهای با گروه R قطبی با بار منفی (اسیدی)

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

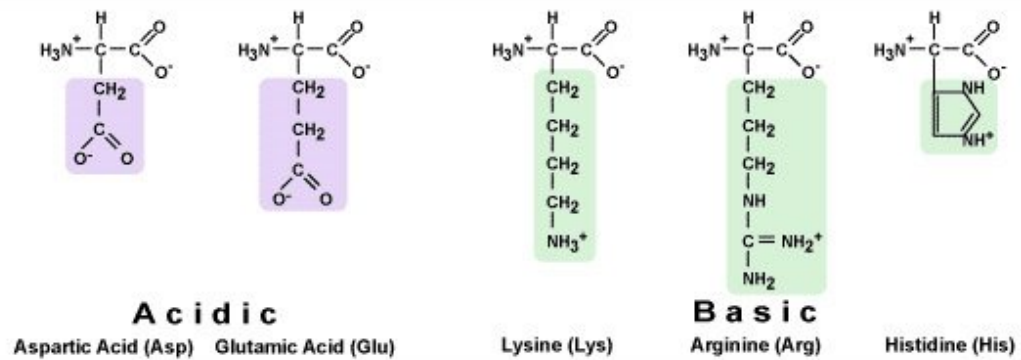
**NONPOLAR**



**POLAR**



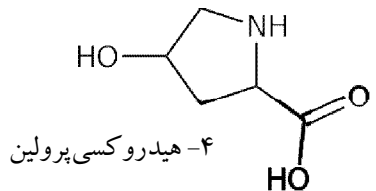
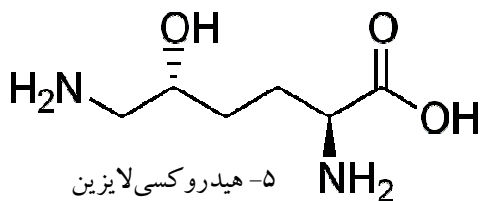
**Electrically Charged**



Dept. Biol. Penn State ©2002

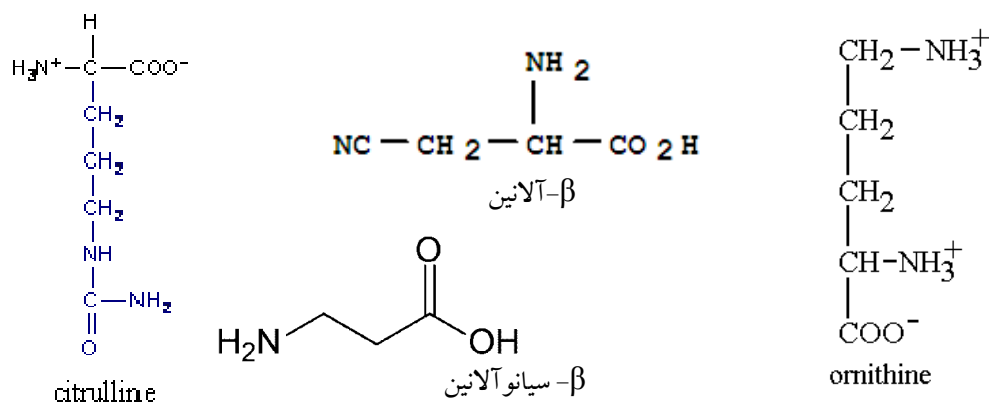
**آمینواسیدهای کمیاب پروتئینی**

به بیست آمینواسید فوق آمینواسیدهای استاندارد می گویند که توسط رمز ژنتیکی کد می شوند. علاوه بر اینها در برخی از پروتئین ها آمینواسیدهای تغیرشیمیایی یافته ای وجود دارند که برای ساختار و فعالیت پروتئین ها مهم اند. هیدروکسیل دار شدن، فسفریل دار شدن و استیل دار شدن از جمله مهمترین تغیراتی هستند که در ساختار آمینواسیدهای استاندارد اعمال شده و منجر به شکل گیری آمینواسیدهای کمیاب می گردند. در ساختار کلاژن دو آمینواسید کمیاب به فراوانی وجود دارند: هیدروکسی لایزین و هیدروکسی پرولین که از هیدروکسیل دار شدن به ترتیب آمینواسیدهای لایزین و پرولین تولید می شوند.



## آمینواسیدهای غیر پروتئینی

آمینواسیدهای هستند که در ساختار پروتئین‌ها وجود ندارند بلکه به صورت آزاد در فرایندهای متابولیکی شرکت می‌کنند. از مهمترین این ترکیبات  $\beta$ -آلانین پیش‌ساز ویتامین پانتوتیک اسید،  $\beta$ -سیانوآلانین در گیاهان، اورنیتین و سیترولین در چرخه اوره هستند.



## یونیزاسیون آمینواسیدها

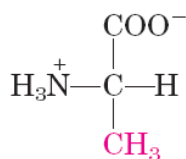
آمینواسیدها دارای یک گروه کربوکسیل هستند که اسیدی بوده و نقش دهنده پروتون را بر عهده دارد و درعین‌حال یک گروه آمین دارند که بازی بوده و پذیرنده الکترون است. چنین ترکیباتی که هم گروه دهنده و هم گروه گیرنده پروتون را با هم دارند، آمفوتر می‌نامند. در pH فیزیولوژیک آمینواسیدها به فرم یونیزه هستند. یعنی گروه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



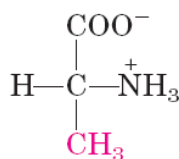
**FIGURE 3-9** Nonionic and zwitterionic forms of amino acids. The nonionic form does not occur in significant amounts in aqueous solutions. The zwitterion predominates at neutral pH.

## ایزومری فضایی در آمینواسیدها

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



L-Alanine



D-Alanine

Stereoisomerism in  $\alpha$ -amino acids.

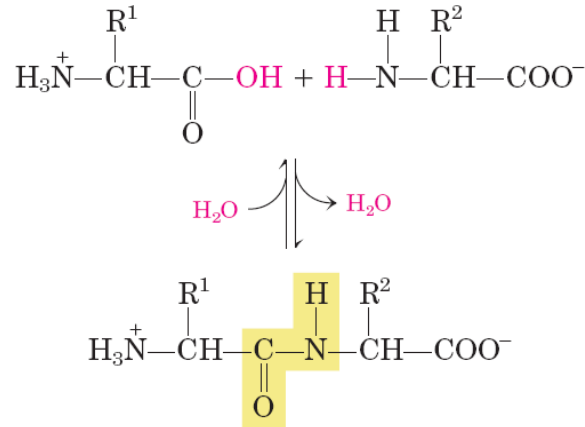
## جذب نوری آمینواسیدها

تمامی آمینواسیدها پرتو فرابنفش را در طول موج ۱۹۰-۲۰۰ نانومتر جذب می‌کنند. علاوه بر این سه آمینواسید آروماتیک فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان در ۲۸۰ نانومتر نیز جذب دارند. جذب در ۲۸۰ نانومتر در مطالعات پروتئینی بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## پپتیدها

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

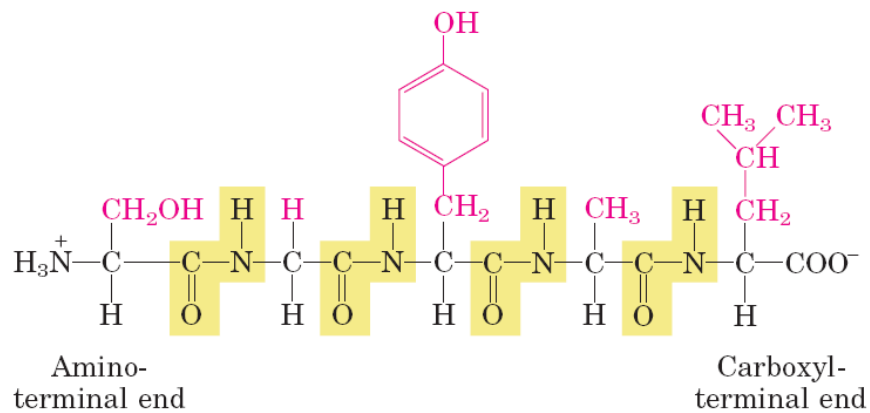




**FIGURE 3-13** Formation of a peptide bond by condensation.

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

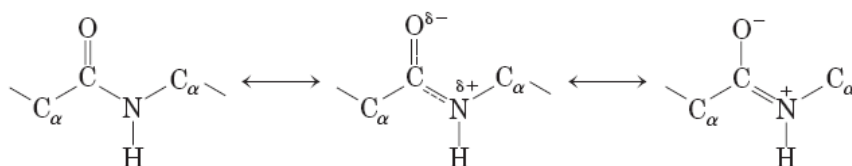
آمینواسیدها وقتی در ساختار پروتئین وارد می‌شوند در این حالت آنها را ریشه (Residue) می‌نامند. یک انتهای یک زنجیره پلی‌پپتیدی همیشه دارای گروه آمین آزاد است که به آن انتهای N (N-terminal) و انتهای دیگر دارای گروه کربوکسیل است که به آن انتهای C (C-terminal) می‌گویند. سنتز پروتئین از انتهای آمین به کربوکسیل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



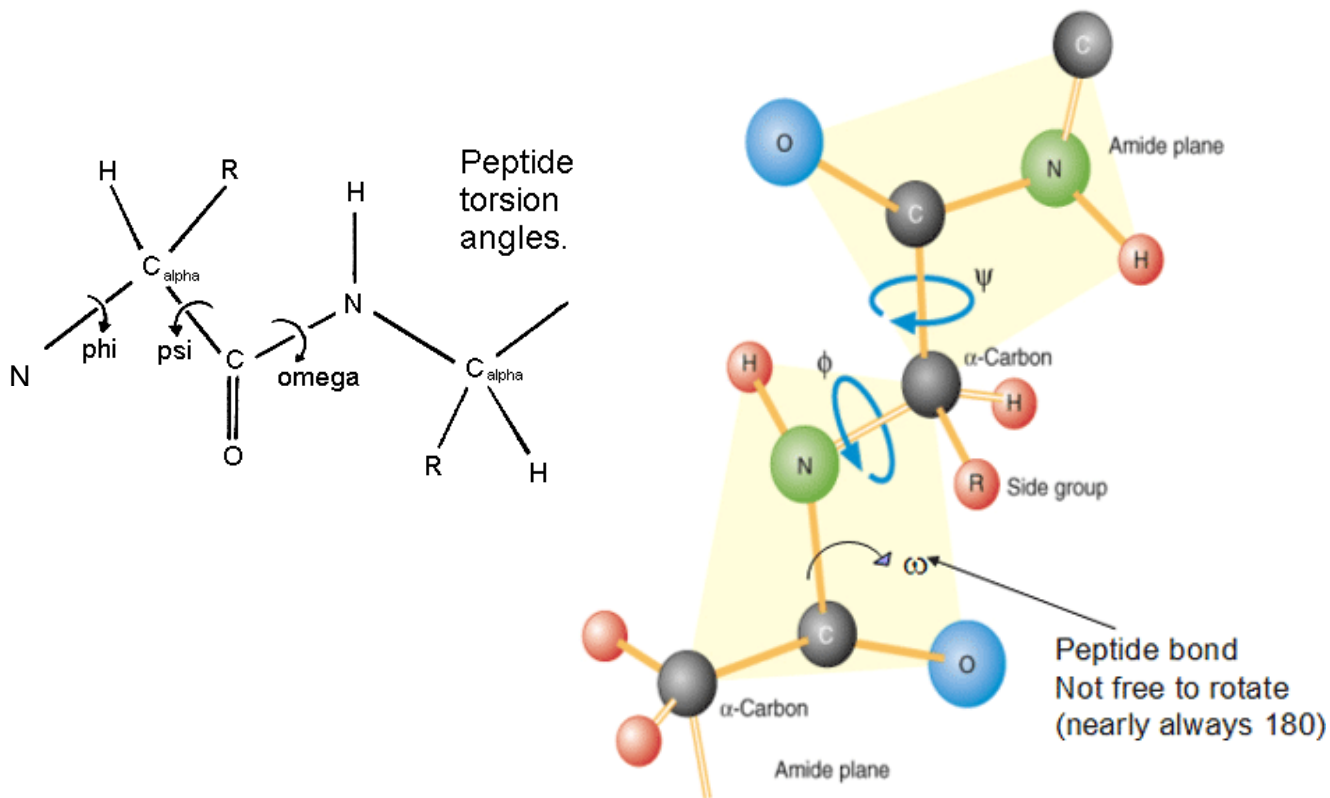
## ساختار پروتئین‌ها

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

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



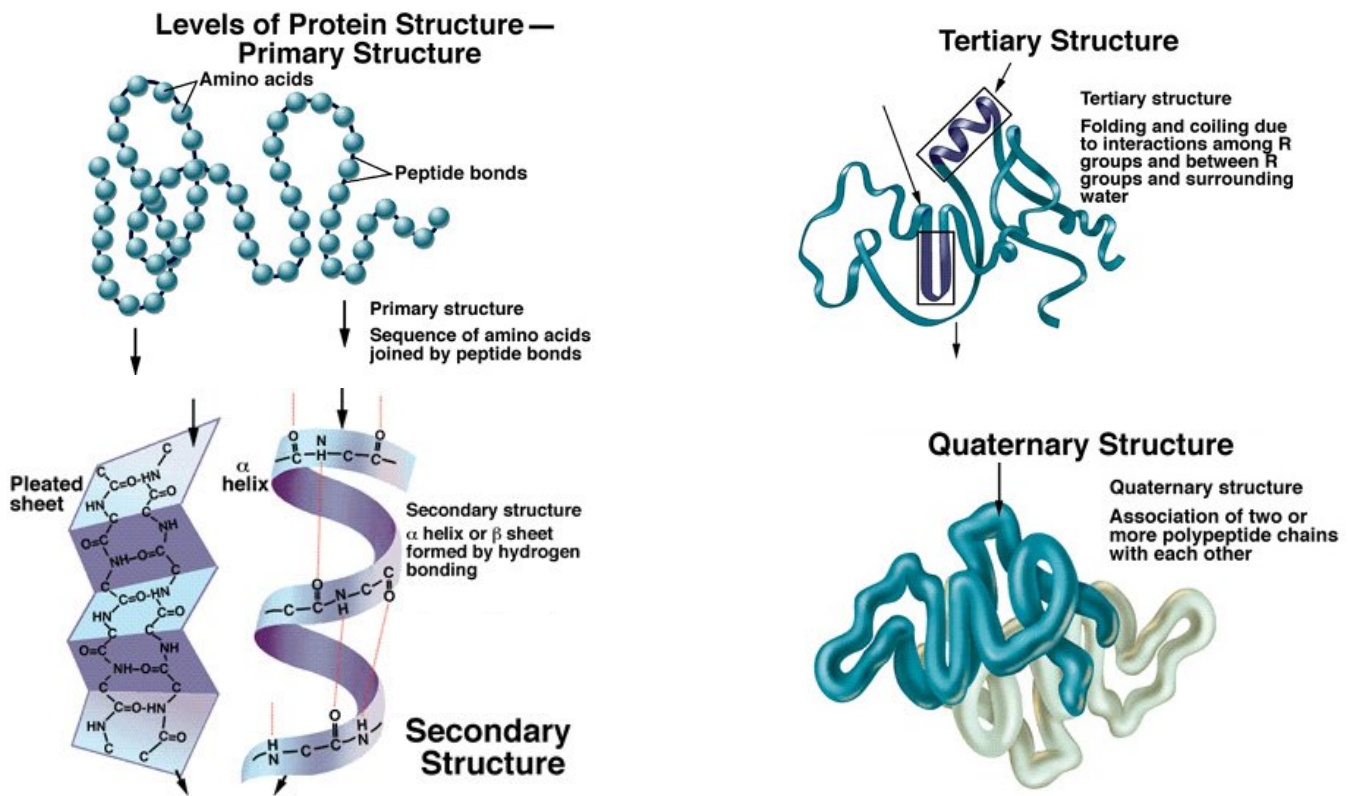
- پیوند N-C $\alpha$  که یگانه بوده و قابلیت چرخش دارد و زاویه چرخش آن را با  $\phi$  نشان می‌دهند.
- پیوند C $\alpha$ -C که یگانه بوده و قابلیت چرخش دارد و زاویه چرخش آن را با  $\psi$  نشان می‌دهند.



اساساً زوایای  $\phi$  و  $\psi$  می‌توانند هر مقداری را بین  $-180^\circ$  تا  $+180^\circ$  را داشته باشند. ولی بسیاری از اینها به علت تداخل فضایی بین اتم‌های موجود در اسکلت پلی‌پپتیدی و زنجیره‌های جانبی مشاهده نمی‌گردد. مقادیر مجاز زوایای  $\phi$  و  $\psi$  را می‌توان در یک نقشه به نام نمودار راماخاندرا (Ramachandran plot) نشان داد.

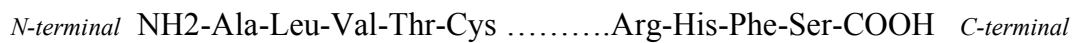
### سطوح ساختاری پروتئین

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



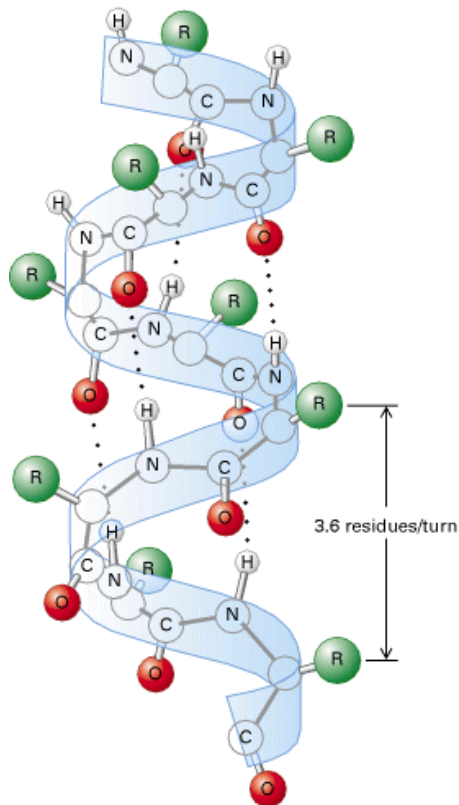
### ساختار اول

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



## ساختار دوم

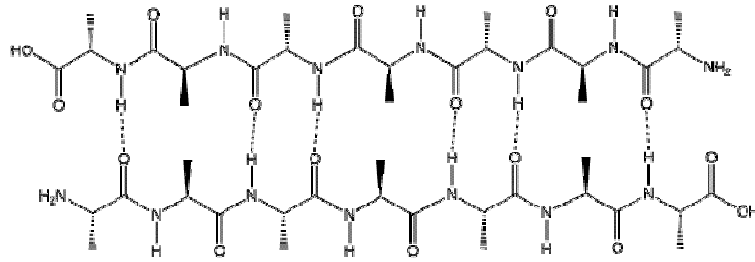
اشاره به کانفورماسیون موضعی قسمتی از پروتئین می‌نماید که منظم است و در پروتئین‌های مختلف تکرار می‌شود. دو نوع مهم ساختار دوم مارپیچ  $\alpha$  ( $\alpha$ -Helix) و صفحات  $\beta$  ( $\beta$ -Sheet) می‌باشند.



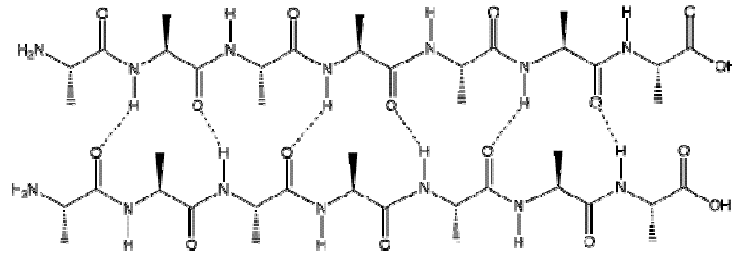
**مارپیچ  $\alpha$  :** در ساختار مارپیچ  $\alpha$  زنجیره پلی‌پپتیدی حول محور فرضی چرخیده و شکل مارپیچی به ملکول می‌دهد. جهت پایداری مارپیچ  $\alpha$  بین گروه‌های CO و NH پیوندهای هیدروژنی تشکیل می‌شود. پیوندهای هیدروژنی بین NH یک ریشه و CO پنجمین ریشه  $(n, n+4)$  تشکیل می‌شود. در هر دور مارپیچ ۳.۶ ریشه قرار می‌گیرد که ۱۳ اتم را شامل می‌شود. لذا به مارپیچ  $\alpha$ ، مارپیچ  $3.6_{13}$  هم می‌گویند. در مارپیچ  $\alpha$  زوایای  $\phi$  و  $\psi$  به ترتیب  $-60^\circ$  و  $-40^\circ$  می‌باشند. مارپیچ  $\alpha$  به حالت راستگرد می‌باشد. تقریباً تمامی پروتئین‌ها در ساختار خود مارپیچ  $\alpha$  دارند. مو پروتئینی است که کاملاً از مارپیچ  $\alpha$  تشکیل شده است.

**صفحات  $\beta$  :** یکی دیگر از ساختارهای منظم است که در پروتئین‌ها وجود دارد. در این ساختار پیوند هیدروژنی در درون یک زنجیره ایجاد نمی‌شود، بلکه دو بخش از یک زنجیره که ممکن است از هم فاصله داشته باشند مجاور هم قرار گرفته و بین گروه‌های CO و NH آنها پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود. اگر دو رشته در یک جهت باشند آنها را موازی همسو (Parallel) و اگر در جهت‌های مختلف باشند، موازی ناهمسو (Anti-parallel) می‌نامند. صفحات  $\beta$  ناهمسو به دلیل پایداری بیشتر در پروتئین‌ها فراوان‌تراند. زوایای  $\phi$  و  $\psi$  برای صفحات  $\beta$  ناهمسو به ترتیب برابر  $-140^\circ$  و  $+135^\circ$  و برای صفحات  $\beta$  همسو  $-120^\circ$  و  $+110^\circ$  می‌باشند. ابریشم و تار عنکبوت پروتئین‌هایی رشته‌ای هستند که تنها از صفحات  $\beta$  تشکیل شده‌اند.

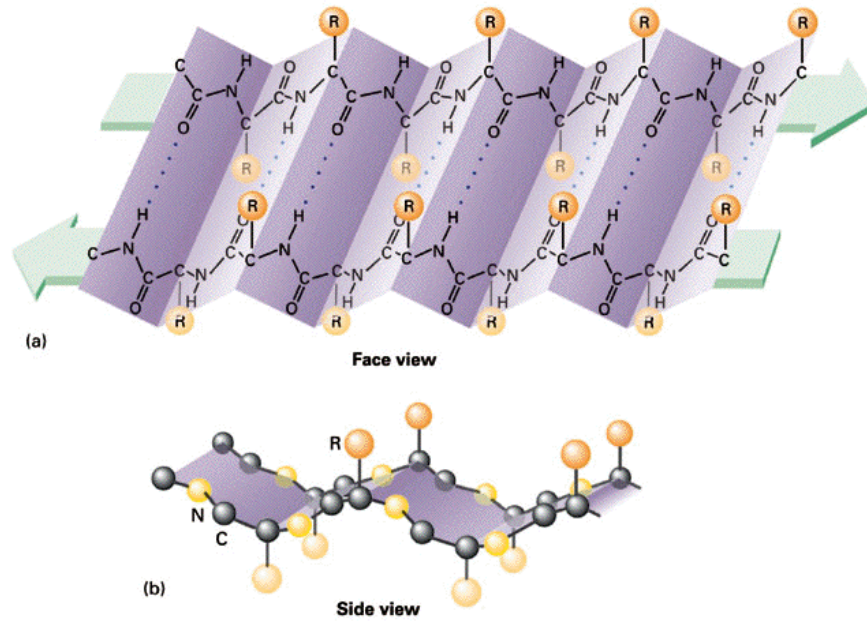
### Anti-parallel



### Parallel

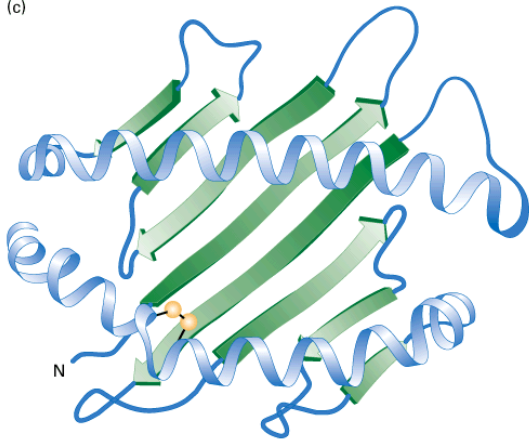


صفحات  $\beta$  موازی همسو و ناهمسو



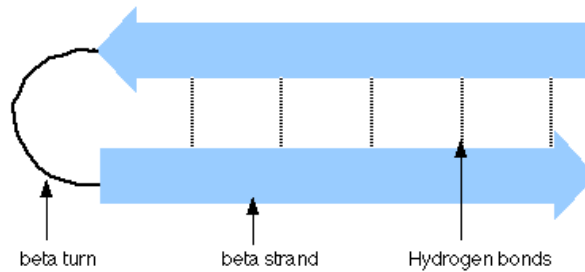
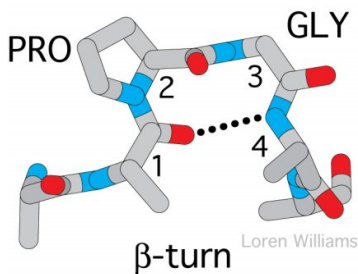
صفحات  $\beta$  موازی ناهمسو که حالت چین خوردگی را به خوبی نشان می‌دهد

(c)



ساختار یک پروتئین که در آن مارپیچ  $\alpha$  ، صفحات  $\beta$  موازی ناهمسو و نیز یک پیوند دی سولفیدی قابل مشاهده می باشد.

**$\beta$ -turn** : صفحات  $\beta$  موازی ناهمسو معمولا توسط قطعات کوتاهی که منجر به تغییر جهت زنجیره می شوند به هم وصل می شوند. این تغییر جهت معمولا توسط ۴ آمینو اسید صورت می گیرد که دو تا از آنها همیشه گلیسین و پرولین می باشند و به آن  $\beta$ -turn می گویند.



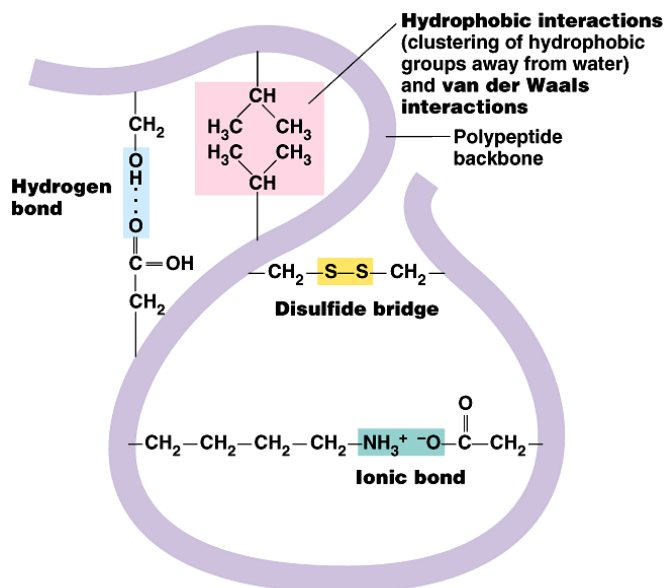
**Random Coil** : معمولا بخش هایی از هر پروتئین را در هیچ کدام از ساختارهای دوم نمی توانیم قرار دهیم. این بخش ها که در هر پروتئینی شکل خاص خود را دارند و مانند ساختارهای دوم منظم نیستند و در پروتئین های مختلف تکرار نمی شوند Random Coil می نامند. کمتر ۳۰٪ بیشتر پروتئین ها به صورت Random Coil می باشد.

### ساختار سوم

در پروتئین های کروی بر خلاف پروتئین های رشته ای، زنجیره پلی پپتیدی روی خود پیچ و تاب خورده و ساختارهای فشرده ای را می سازد. به همین دلیل ساختار سوم منحصر در مورد پروتئین های کروی مطرح می شود و در مورد تاب خوردگی ملکول پروتئین و وضعیت قرار گرفتن ساختارهای منظم دوم و نیز Random coil نسبت به یکدیگر صحبت می کند. نحوه ایجاد این ساختار به گونه ای است که ریشه های آب گریز در درون ملکول جمع و فشرده می شوند و ریشه های باردار در سطح بیرونی ملکول قرار می گیرند. لذا طرز پیچ و تاب خوردن ملکول بر حسب نوع ریشه های تشکیل دهنده هر پروتئین متفاوت است و می توان برای هر پروتئینی یک ساختار سوم اختصاصی در نظر

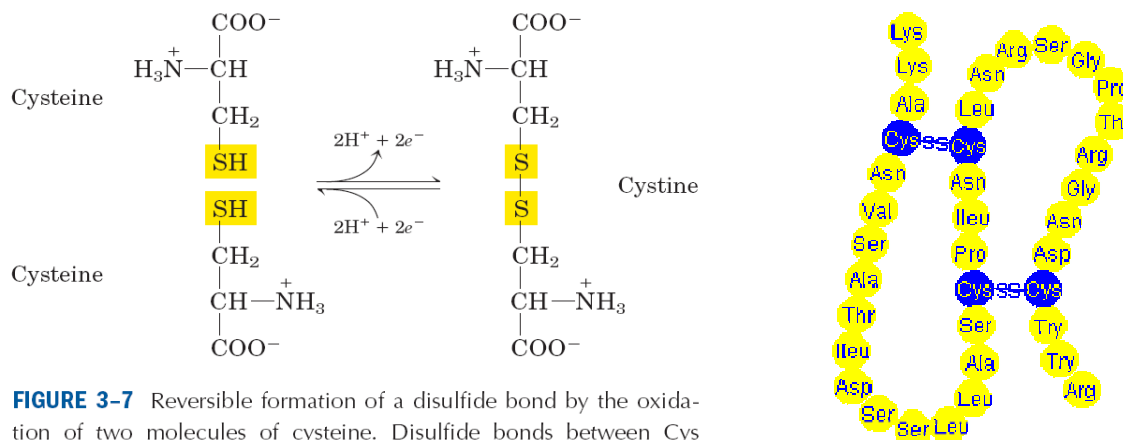
گرفت. علاوه بر پیوندهای هیدروژنی که در پایداری ساختارهای دوم شرکت می‌کنند، جهت پایداری بخشیدن به ملکول در ساختار سوم نیروهای دیگری نیز نقش دارند. در اثر تاب‌خوردگی، بخش‌های مناسب در مجاورت هم واقع شده و بین زنجیره‌های جانبی ریشه‌ها پیوندهایی از نوع هیدروژنی، یونی، آب‌گریز و دی‌سولفیدی برقرار می‌گردد.

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

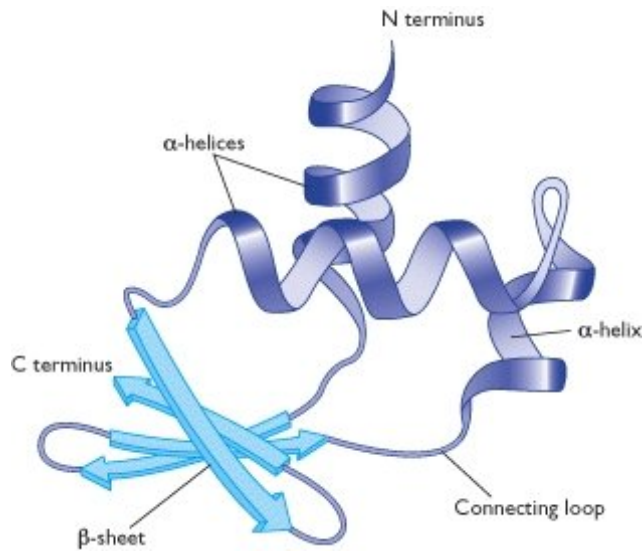


Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

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



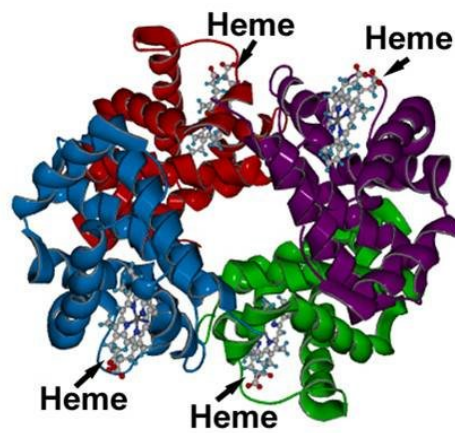
**FIGURE 3-7** Reversible formation of a disulfide bond by the oxidation of two molecules of cysteine. Disulfide bonds between Cys residues stabilize the structures of many proteins.



ساختار سوم یک پروتئین که در آن مارپیچ  $\alpha$ ، صفحات  $\beta$  و لوپ ارتباطی (نوعی random coil) دیده می‌شود.

### ساختار چهارم

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



ساختار چهارم هموگلوبین



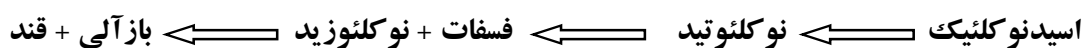


## فصل پنجم:

### ساختار نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک

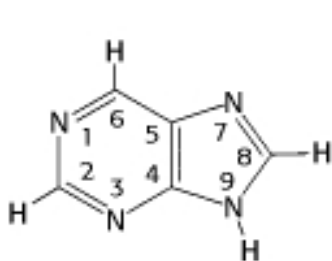
#### مقدمه

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

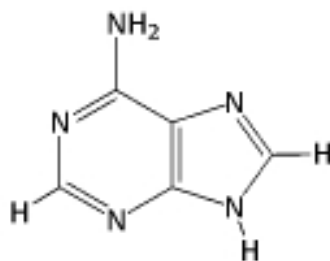


بازهای آلی: بازهای آلی نیتروژن‌دار که در ساختار اسیدهای نوکلئیک یافت می‌شوند دو دسته‌اند: بازهای پورین و بازهای پیریمیدین. پورین‌ها شامل گوانین (G) و آدنین (A) هستند. پیریمیدین‌ها شامل اوراسیل (U)، سیتوزین (C) و تیمین (T) هستند.

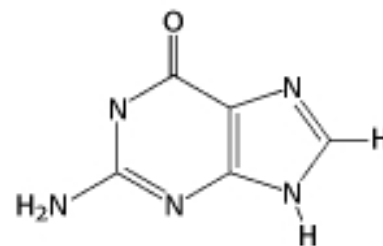
#### PURINES



Purine

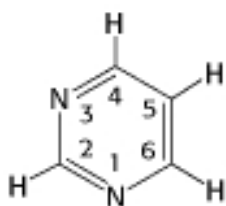


Adenine

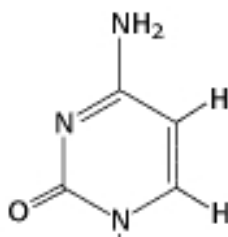


Guanine

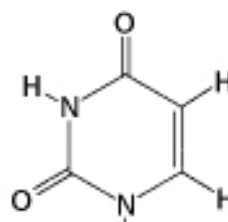
#### PYRIMIDINES



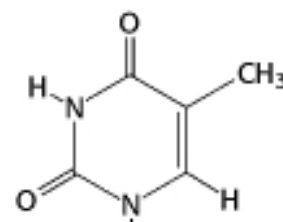
Pyrimidine



Cytosine



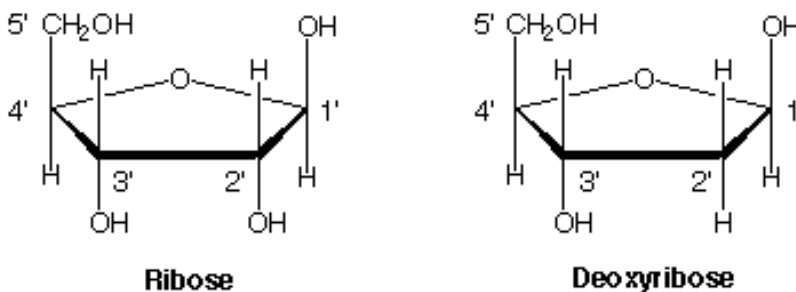
Uracil



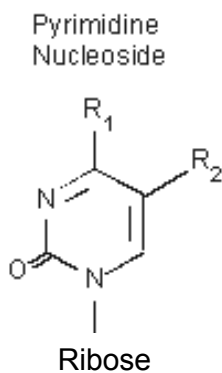
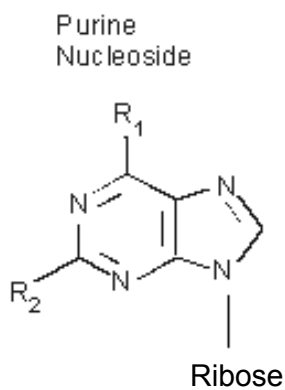
Thymine

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

**قند:** ملکول قندی که در ساختار اسیدهای نوکلئیک شرکت می کند یک قند پنج کربنی است. در RNA این قند ریبوز و در DNA دئوکسی ریبوز است. به منظور جلوگیری از اشتباه با کربن بازهای نیتروژن دار در شماره گذاری کربن قند را با علامت پریم نشان می دهیم.



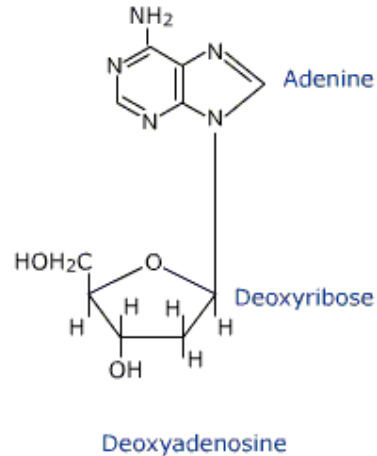
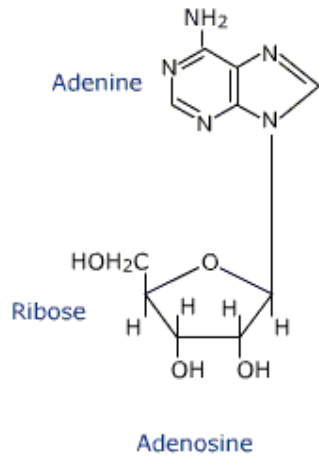
**فسفات:** فسفات نیز در اختار اسیدهای نوکلئیک وجود دارد:



### نوکلئوزید

از اتصال قند و باز آلی، شکل می گیرد. نیتروژن شماره یک پیریمیدین ها و نیتروژن شماره نه پورین ها با کربن شماره یک قند متصل و در این واکنش یک ملکول آب آزاد می شود. پیوند حاصله  $\beta$ -N-glycosidic bond نام دارد.

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Adenosine	NH <sub>2</sub>	H	Cytidine	NH <sub>2</sub>	H
Guanosine	=O	NH <sub>2</sub>	Thymidine	=O	CH <sub>3</sub>
			Uracil	=O	H

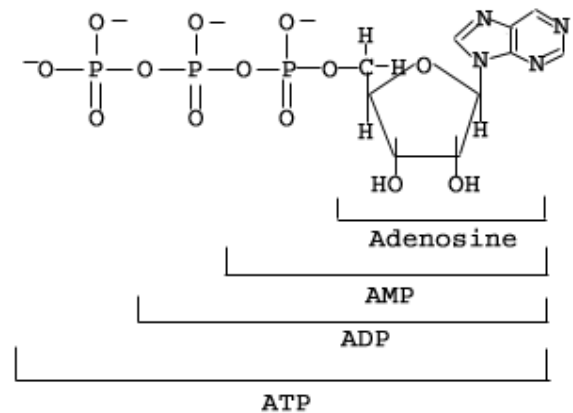
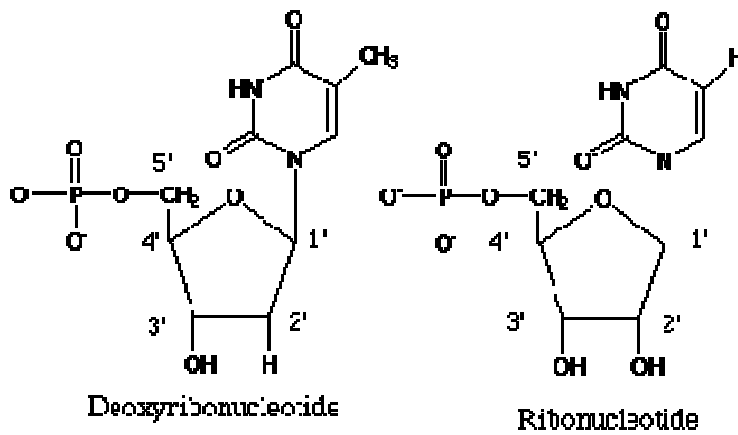


### نوکلئوتید

واحدهای ساختاری اسیدهای نوکلئیک هستند. از اتصال فسفات به نوکلئوزید شکل می گیرند. فسفات می تواند به

کربن های شماره ۲، ۳ یا ۵ اتصال یابد. شایع ترین نوکلئوتیدها انواعی هستند که فسفات به هیدروکسیل شماره ۵

اتصال می یابد.



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

NMP=nucleoside monophosphate

NDP = nucleoside diphosphate

NTP = nucleoside triphosphate

dNMP = deoxynucleoside monophosphate

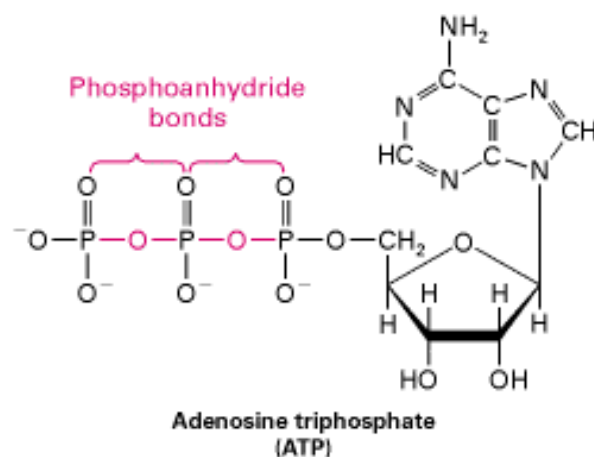
dNDP = deoxynucleoside diphosphate

dNTP = deoxynucleoside triphosphate

(nucleoside = ribonucleoside; deoxynucleoside = deoxyribonucleoside)

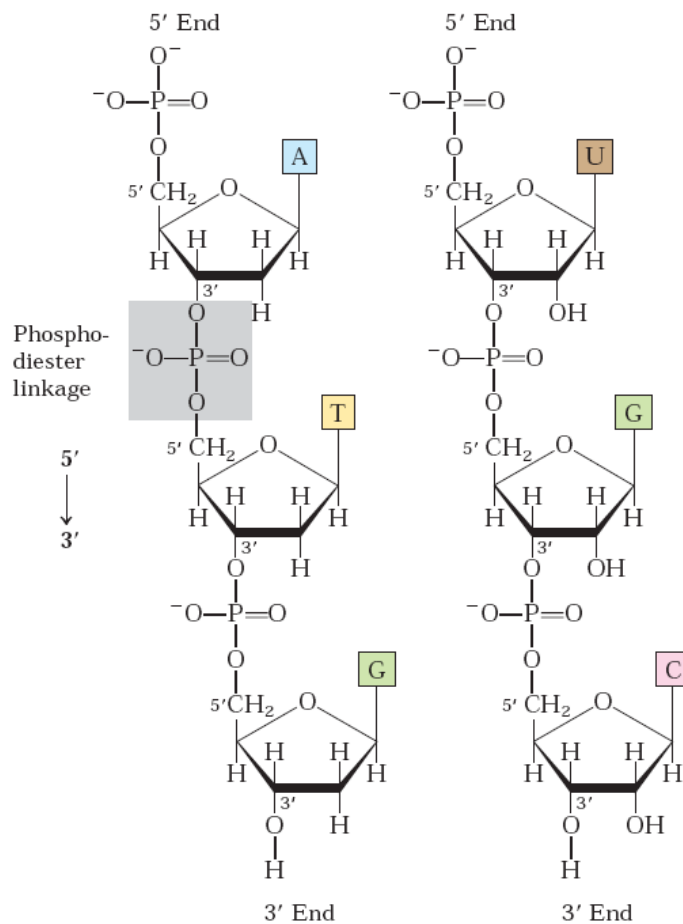
بین گروه‌های فسفات پیوندهای پرانرژی به نام پیوند فسفوانیدریدی وجود دارد که می‌تواند شکسته شده و انرژی

آن مورد استفاده قرار گیرد:



## پیوندهای فسفودی استری سبب اتصال نوکلئوتیدهای متوالی در اسیدهای نوکلئیک می گردند

نوکلئوتیدهای متوالی موجود در ملکول DNA و RNA به طور کوالان توسط پل های فسفاتی به یکدیگر متصل می شوند. این پل ها به شکل پیوند فسفودی استری هستند که سبب می شوند گروه 5' هیدروکسیل نوکلئوتید جدید به گروه 3' هیدروکسیل آخرین نوکلئوتید زنجیره در حال دراز شدن متصل گردد. از این رو اسکلت اسیدهای نوکلئیک از ریشه های یک درمیان فسفات و ریبوز تشکیل شده و بازهای آلی به صورت گروه های جانبی در نظر گرفته می شوند که در فواصل منظمی به این اسکلت اتصال یافته اند. اسکلت DNA و RNA به علت وجود گروه های فسفات اسیدی در pH=7 دارای بار منفی و لذا آبدوست است. بار منفی فسفات ها توسط بارهای مثبت پروتئین ها و یون های فلزی خنثی می گردد.



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

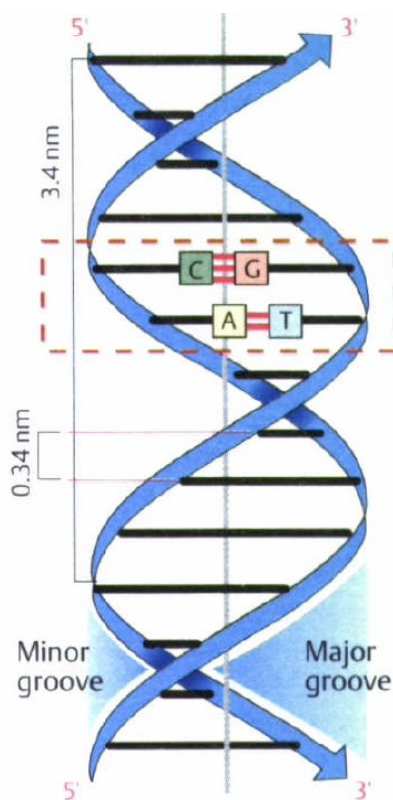
انتهای 5' دارای فسفات متصل به کربن 5' و انتهای 3' هیدروکسیل متصل به کربن 3' دارد. سنتز اسیدهای-نوکلئیک از انتهای 5' شروع و به انتهای 3' خاتمه می‌یابد. اسیدهای نوکلئیک دارای کمتر از ۵۰ نوکلئوتید را معمولا اولیگونوکلئوتید و انواع بلندتر را پلی نوکلئوتید می‌نامند.

## سطوح ساختاری DNA

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



**ساختار دوم:** ملکول DNA از دو رشته موازی هم ساخته شده است که در فضا یک رشته حول رشته دیگر پیچیده و مارپیچ دو رشته‌ای با شکل منظم را ایجاد می‌کند. رشته‌های موازی در خلاف جهت یکدیگر هستند، به این ترتیب که یکی از رشته‌ها در جهت 3'  $\rightarrow$  5' و رشته مقابل در جهت 5'  $\rightarrow$  3' خواهد بود. بخش قند-فسفات

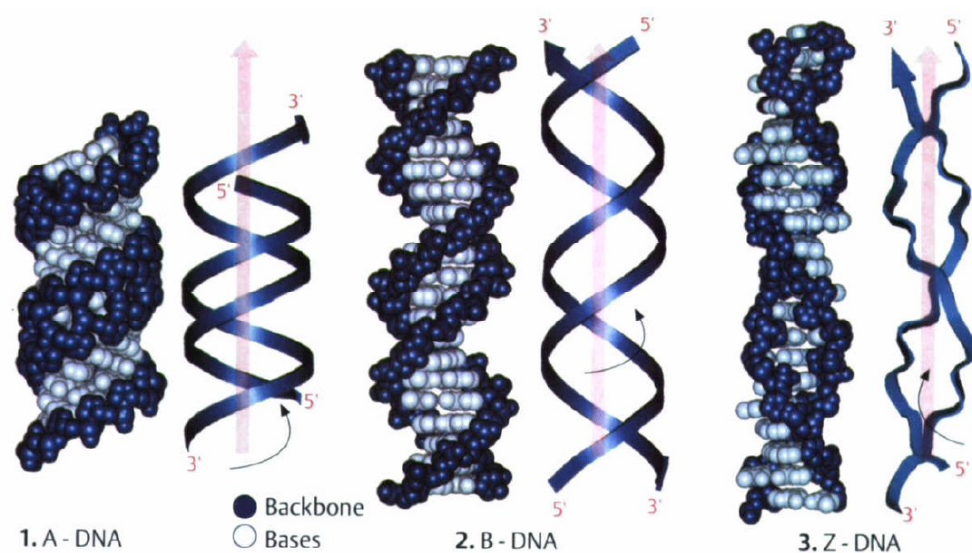


2. Double strand

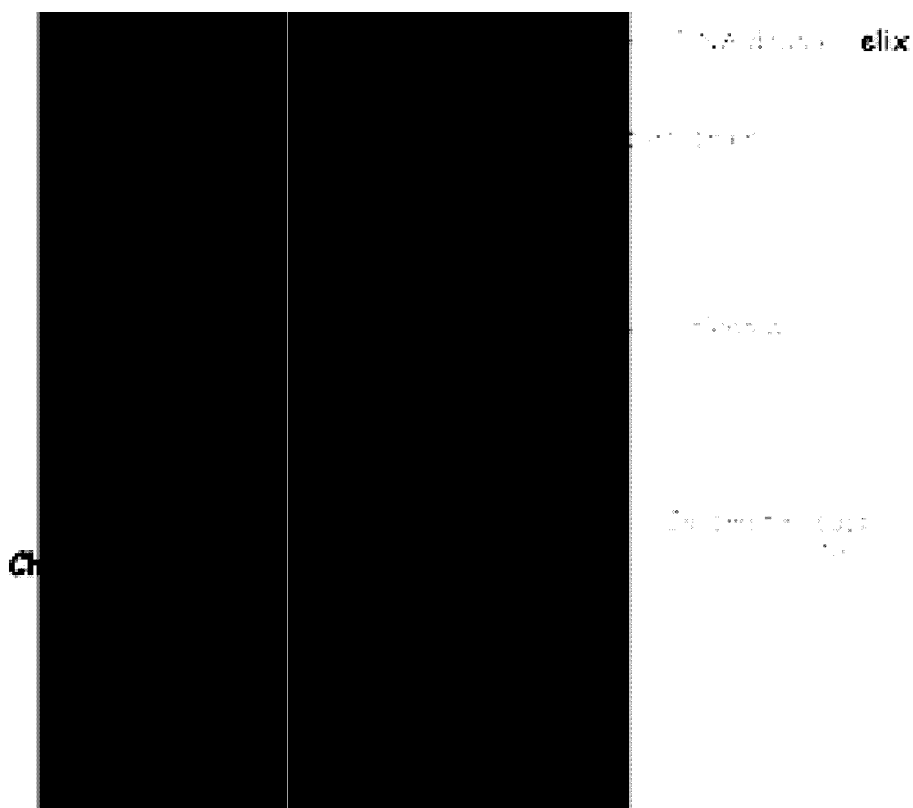
هر یک از رشته‌ها که بسیار آبدوست است به عنوان ستون اصلی در خارج واقع شده و بازهای هر رشته که آبگریز هستند در بخش درونی و در مقابل یکدیگر قرار می‌گیرند. در این ساختار با استقرار دو رشته در کنار یکدیگر، بین بازهای مجاور که اصطلاحا بازهای مکمل خوانده می‌شوند اتصالاتی از نوع پیوندهیدروژنی برقرار می‌شود. یک پورین در مقابل پیریمیدین قرار می‌گیرد. همیشه تیمین در مقابل آدنین و سیتوزین در مقابل گوانین می‌باشد. بین A و T دو پیوندهیدروژنی و بین C و T سه پیوندهیدروژنی شکل می‌گیرد.

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

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



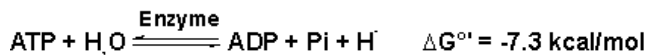
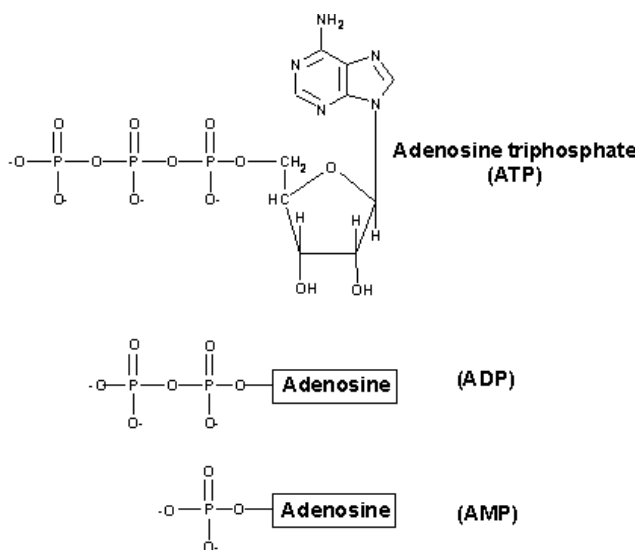
ساختار سوم DNA : DNA بسیار بلند است و ۱.۹ الی ۲ متر طول دارد. جهت جایگیری این رشته دراز در هسته یاخته، DNA باید فشردگی حاصل کند. در ارتباط با یک سری پروتئین‌های هستونی و غیرهستونی



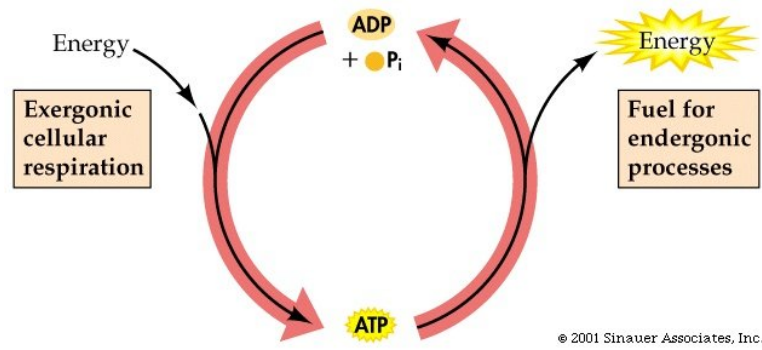
فشرده می‌شود و کروماتین (Deoxyribonucleoprotein) را می‌سازد. هیستون‌ها پروتئین‌هایی قلیایی هستند و بار مثبت دارند و بر ۵ نوع اصلی تقسیم می‌شوند: H<sub>1</sub>, H<sub>2A</sub>, H<sub>2B</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>. کروماتین در هنگام تقسیم یاخته‌ای به صورت کروموزوم فشرده می‌شود.

### سایر اعمال نوکلئوتیدها

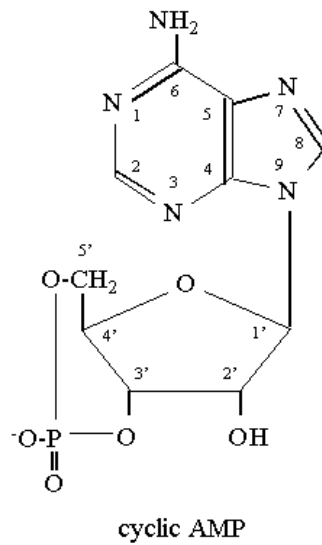
❖ نوکلئوتیدها ناقلین انرژی شیمیایی در داخل سلول‌ها هستند. مهمترین نوکلئوتید در این ارتباط آدنوزین تری فسفات (ATP) می‌باشد. هیدرولیز ATP نقش مهمی در تامین واکنش‌های نیازمند انرژی مانند واکنش‌های بیوسنتزی دارد. هیدرولیز پیوند فسفوانیدریدی 7.3 Kcal/mol انرژی تولید می‌کند. وقتی واکنش هیدرولیز ATP با واکنش‌های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

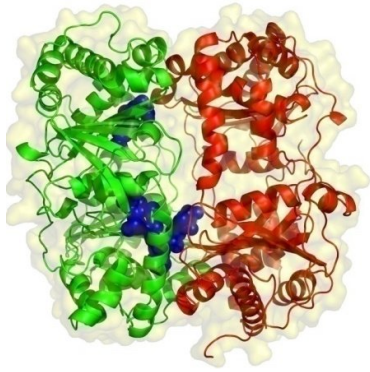






- ❖ نوکلئوتیدهای آدنیلی در ساختمان بسیاری از کوفاکتورهای آنزیمی و ویتامین‌ها وجود دارند.
- ❖ بعضی از نوکلئوتیدها ملکول‌ها تنظیمی هستند، مانند: Cyclic AMP (cAMP) و Cyclic GMP (cGMP).





## فصل ششم:

### آنزیم‌ها

#### مقدمه

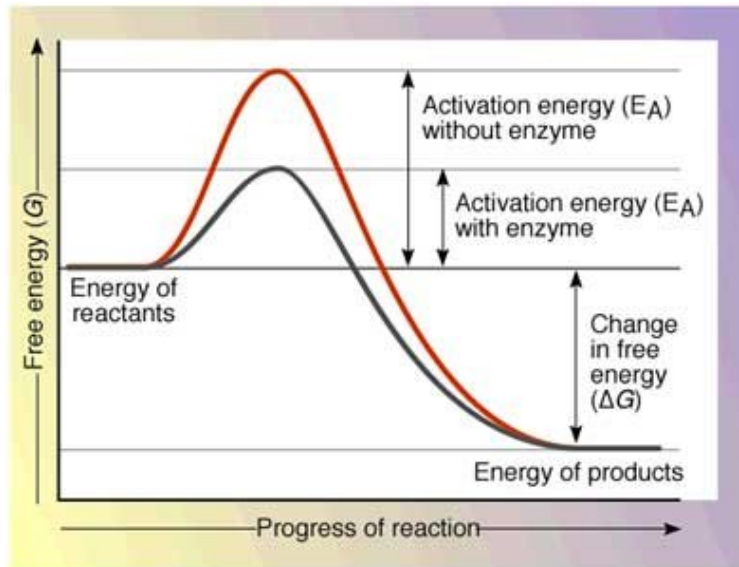
برای حیات دو شرط اساسی وجود دارد: ۱- توانایی همانند سازی ۲- توانایی افزایش سرعت واکنش‌های شیمیایی. با یک مثال اهمیت افزایش سرعت (کاتالیز) واکنش‌های شیمیایی را توضیح می‌دهیم: بسیاری از افراد مقادیر قابل توجهی ساکارز (شکر) را به عنوان غذا، روزانه به صورت‌های مختلف مصرف می‌کنند. تبدیل ساکارز به  $\text{CO}_2$  و  $\text{H}_2\text{O}$  در حضور اکسیژن یک فرایند انرژی‌زا بوده و انرژی ازاد شده مصرف کارهای مختلف مثل فکر کردن، حرکت کردن، چشیدن یا دیدن و ... می‌گردد. یک کیسه قند را می‌توان سال‌ها نگه داشت و تبدیل به  $\text{CO}_2$  و  $\text{H}_2\text{O}$  نمی‌گردد؛ هر چند که این فرایند انرژی‌زا و از نظر ترمودینامیکی قابل انجام است ولی بسیار آهسته است. در حالی که وقتی همین قند توسط انسان مصرف گردد در عرض چند دقیقه انرژی خود را آزاد می‌کند. دلیل این امر این است که تبدیل قند به انرژی در بدن توسط کاتالیزورهای زیستی یعنی آنزیم‌ها انجام می‌گیرد. بدون کاتالیز، واکنش‌های شیمیایی مورد نیاز برای حفظ حیات در مقیاس زمانی مفید قابل انجام نمی‌باشد. آنزیم‌ها سرعت واکنش‌ها را  $10^5$  تا  $10^{17}$  مرتبه افزایش می‌دهند.

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

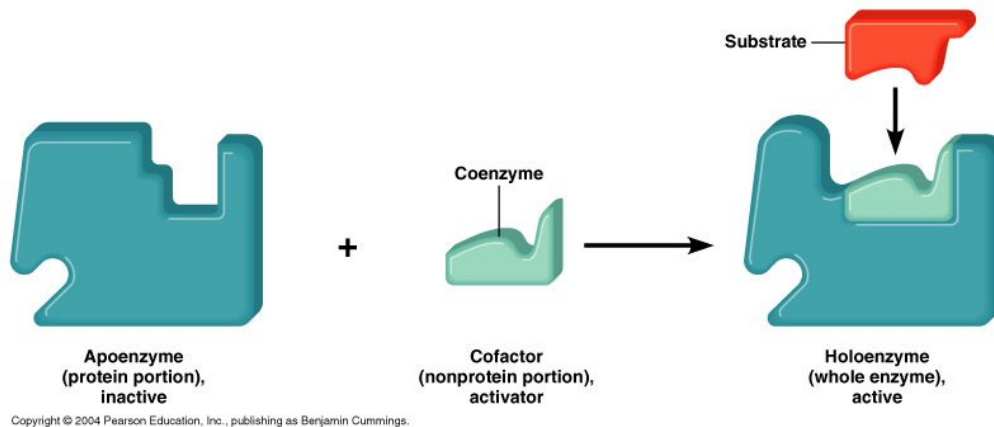
**نحوه افزایش سرعت واکنش‌های شیمیایی توسط آنزیم‌ها:** انجام سریع یک واکنش شیمیایی در آزمایشگاه به شرایط ویژه‌ای مانند دما و فشار بالا نیاز دارد. در سیستم‌های زنده‌ای مانند سلول شرایط محیطی مانند دما و فشار کاملاً ثابت است. لذا در اینجا آنزیم‌ها که کاتالیزورهای زیستی هستند وارد عمل می‌شوند و سرعت را زیاد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

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

نکته: آنزیم‌ها بر روی اختلاف انرژی آزاد ( $\Delta G$ ) تاثیری ندارند.

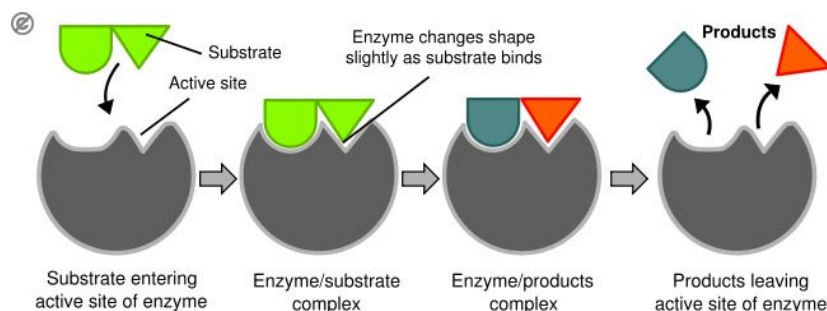


**ساختار آنزیم:** تقریباً تمامی آنزیم‌ها پروتئینی هستند (به غیر از چند استثناء که از جنس RNA هستند). آنزیم می‌تواند به تنهایی فعال باشد و یا برای فعالیت خود به جزء شیمیایی دیگری به نام کوفاکتور نیاز داشته باشد. کوفاکتور می‌تواند یون فلزی (مثل  $Mg^{++}$  و یا  $Cu^{++}$ ) و یا یک ملکول آلی (کوآنزیم)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

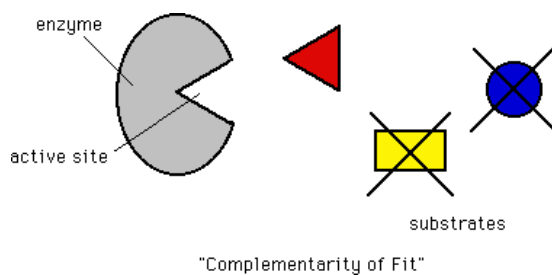


از ویژگی‌های مهم آنزیم‌ها این است که پس از انجام هر واکنش و در پایان آن سالم و دست نخورده باقی می‌مانند و می‌توانند واکنش بعدی را کاتالیز نمایند. در یک واکنش ساده ابتدا آنزیم (E) با ماده اولیه یا سوبسترا (S) ترکیب

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



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

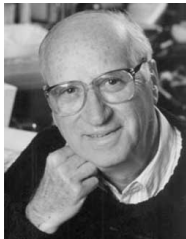
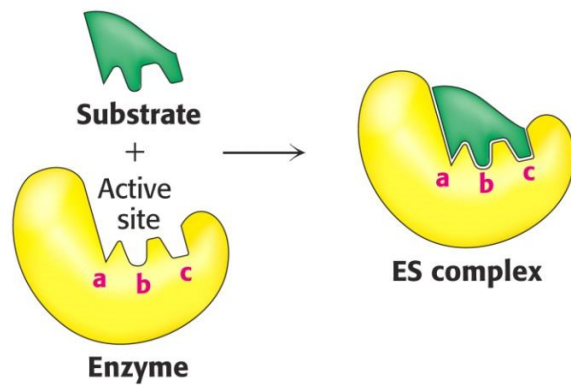


در ارتباط با ساختار جایگاه فعال چند فرضیه مطرح شده است:

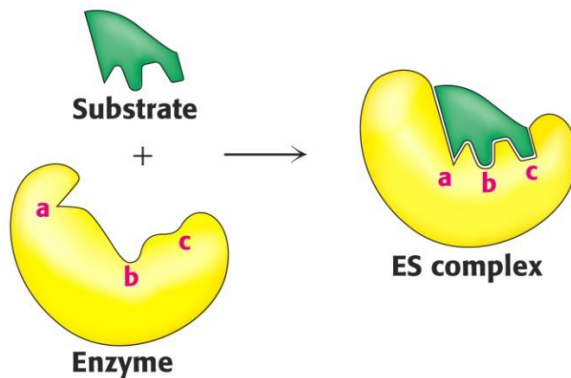


**مدل قفل و کلید فیشر (Fischer lock and key model):** فیشر در سال ۱۸۹۰

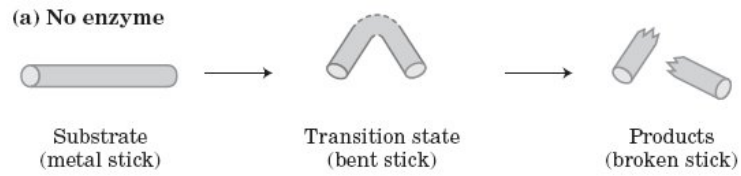
مطرح کرد که جایگاه فعال ساختار سخت و غیر قابل انعطاف دارد که دقیقاً مکمل سوبسترا است و سوبسترا در آن قرار می‌گیرد، مشابه قرار گرفتن قفل در کلید.



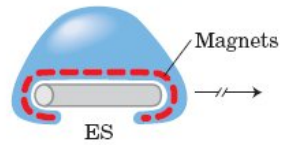
مدل غالب القایی کوشلند (**Koshland induced fit model**): سال‌ها بعد کوشلند مطرح کرد که جایگاه فعال آنزیم کاملاً مکمل سوپسترا نمی‌باشد بلکه انعطاف‌پذیر است و در اثر اتصال سوپسترا متناسب با آن می‌شود مانند قرار گرفتن دست در دستکش.



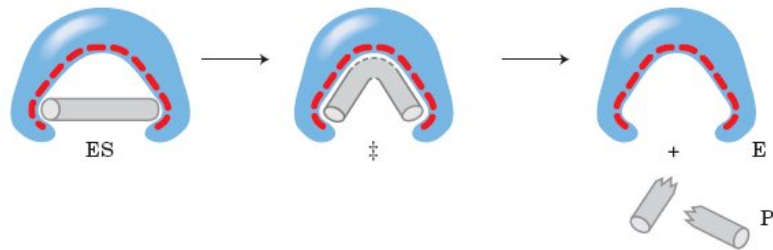
هر کدام از این مدل‌ها تا حدودی خصوصیات آنزیمی را توجیه می‌کند. امروزه ثابت شده است که جایگاه فعال متناسب با حالت گذار سوپسترا ( $S^{++}$ ) است. در شکل زیر یک واکنش فرضی یعنی نحوه شکسته شدن یک میله توسط آنزیمی که جایگاه فعال آن مشابه حالت گذار است نشان داده شده است.



(b) Enzyme complementary to substrate



(c) Enzyme complementary to transition state

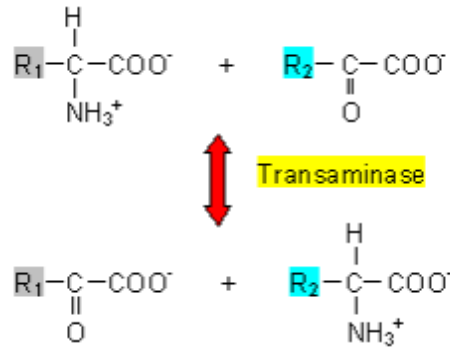


**FIGURE 6-5** An imaginary enzyme (stickase) designed to catalyze breakage of a metal stick.

### طبقه‌بندی آنزیم‌ها

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





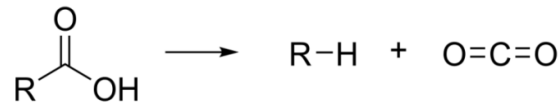
۳) **هیدرولازها:** واکنش آبکافت را انجام می‌دهند، یعنی با اضافه کردن آب پیوند را می‌شکنند. مثل پپتیدازها که

پیوند پپتیدی را می‌شکنند:



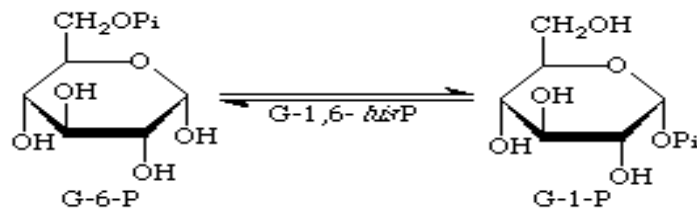
۴) **لیازها:** گروه ویژه‌ای را بدون واکنش هیدرولیزی از ملکول برمی‌دارند و یا به ملکول اضافه می‌کنند. مانند

دکربوکسیلازها که گروه کربوکسیل را از ملکول جدا می‌کنند:



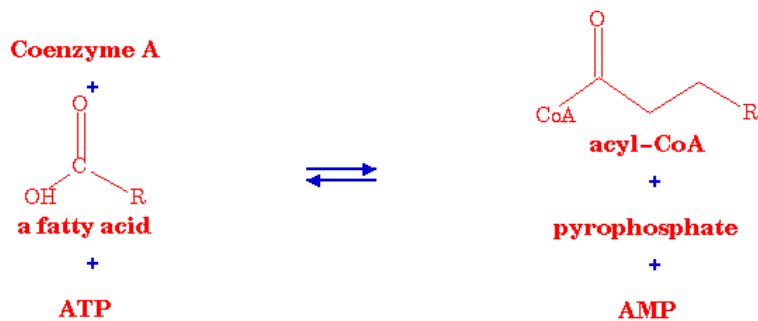
۵) **ایزومرازها:** واکنش‌های ایزومریزاسیون را انجام می‌دهند. مثلاً تبدیل D-آلانین به L-آلانین توسط آنزیم

آلانین راسه‌ماز یا تبدیل گلوکز-۶-فسفات و گلوکز-۱-فسفات به یکدیگر توسط آنزیم فسفوگلوکوموتاز:



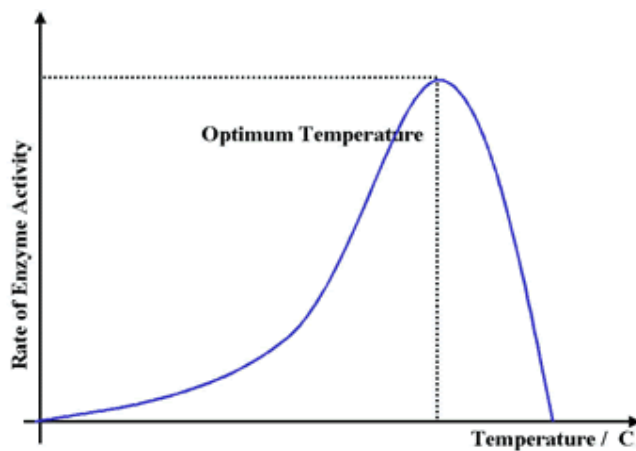


۶) لیگازها: بین دو ملکول با مصرف انرژی پیوند کوالانسی ایجاد می کنند. مانند اسیل کوآنزیم A سنتتاز:

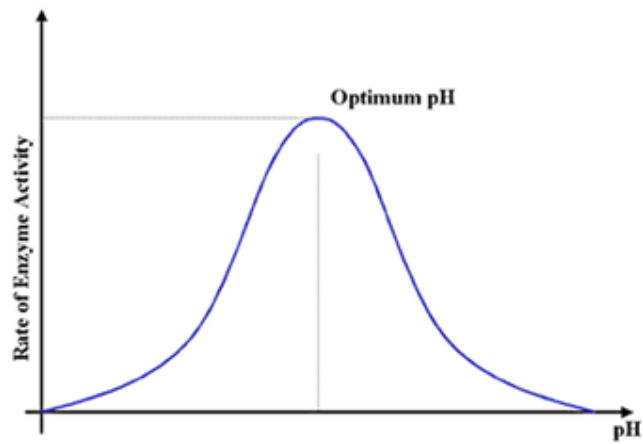


### سینتیک آنزیمی

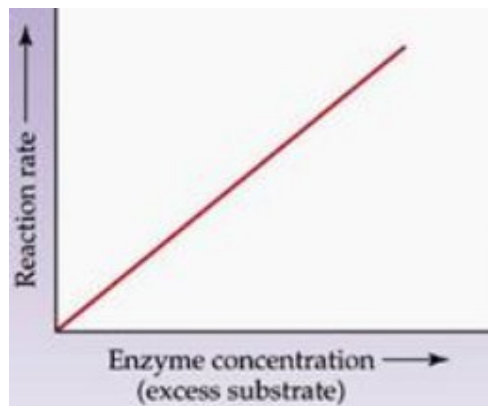
آنزیم‌ها به علت ماهیت پروتئینی خود نسبت به دما بسیار حساس‌اند. هر آنزیم در یک دمای خاص دارای بهترین فعالیت است که به آن دمای اپتیمم یا بهینه می‌گویند. نمودار زیر نشان دهنده تغییر فعالیت آنزیم در برابر تغییرات دما است.



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

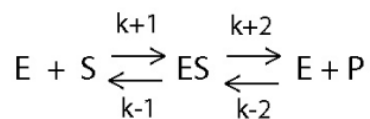


طبیعی است که سرعت واکنش آنزیمی با غلظت آنزیم نیز ارتباط مستقیم دارد به نحوی که با افزایش غلظت آنزیم سرعت واکنش آنزیمی افزایش می‌یابد.

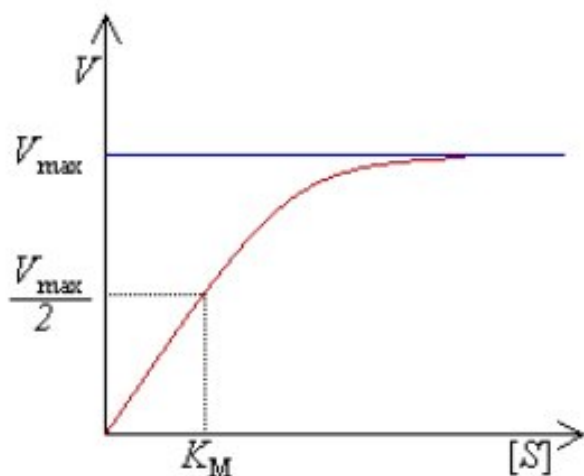


### معادله میکائلیس-منتن

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



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



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

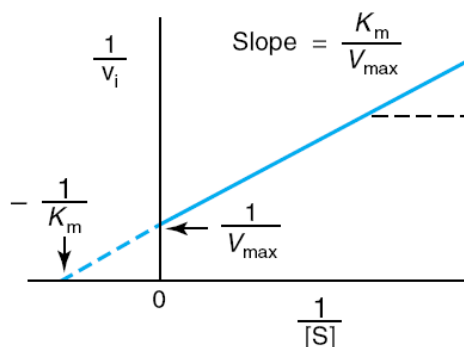
**تعریف  $K_m$** : به غلظتی از سوبسترا که بتواند نصف سرعت ماکزیمم را ایجاد کند  $K_m$  می‌گویند. بنابراین واضح است که واحد  $K_m$  غلظت (mol/Lit) است.

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

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

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

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



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

### مهارکننده‌های آنزیمی

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

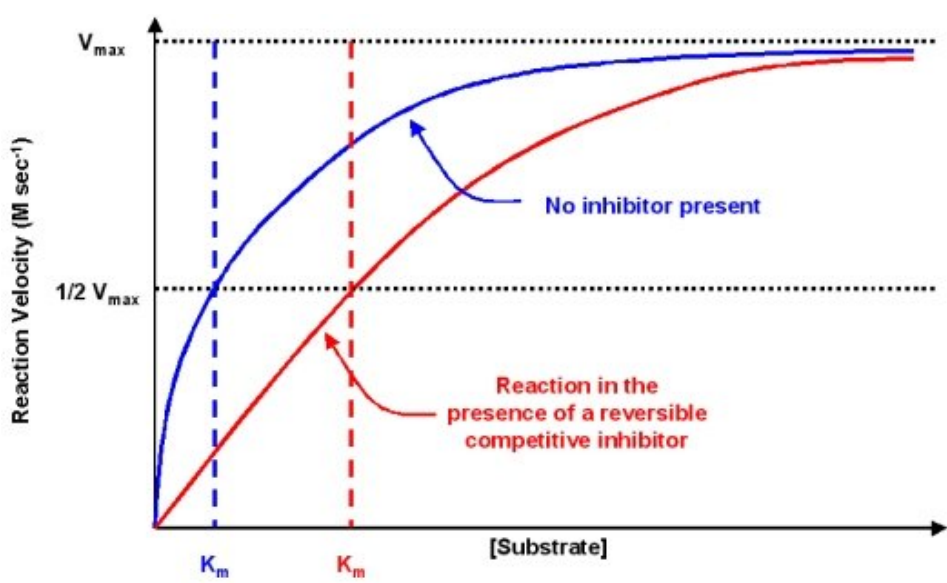
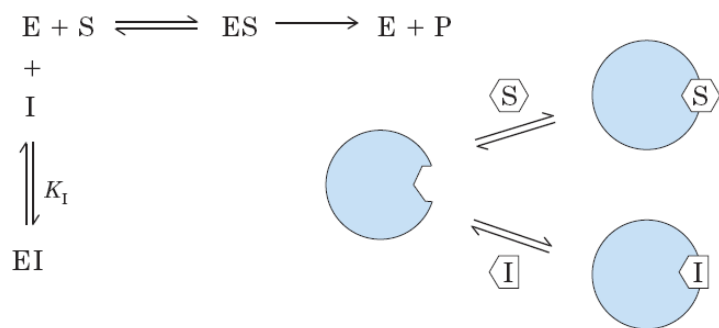
**مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر (irreversible inhibitors):** به آنزیم متصل شده و به صورت دائمی آن را غیر فعال می‌کنند. مثل دی ایزوپروپیل فسفوفلوریدات (diisopropylphosphofluoridate or DIFP) که باعث مهار آنزیم کولین استراز می‌شود، در نتیجه استیل کولین ترشح شده به فضای سیناپسی تجزیه نمی‌شود و انتقال پیام عصبی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

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

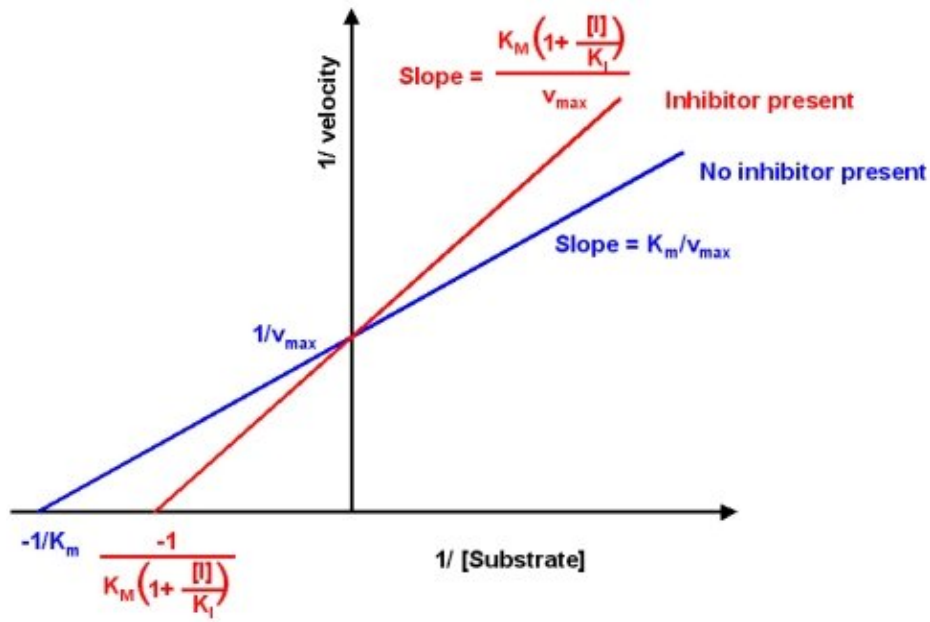
**الف) مهارکننده‌های رقابتی (competitive inhibitors):** مهارکننده‌هایی هستند که به علت شباهت ساختاری با سوبسترا، در اتصال به جایگاه فعال با سوبسترا رقابت می‌کنند. در نتیجه اتصال مهارکننده (I)

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

**(a) Competitive inhibition**

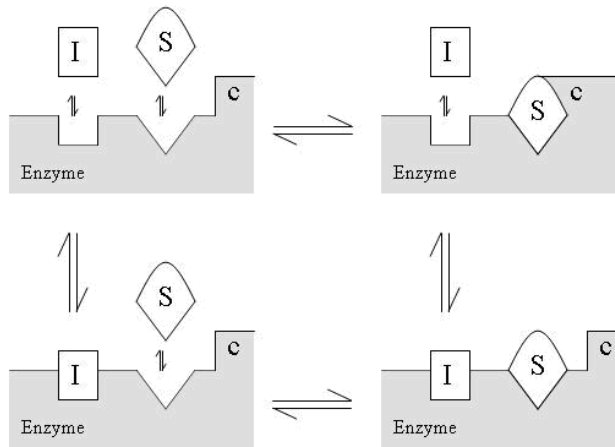
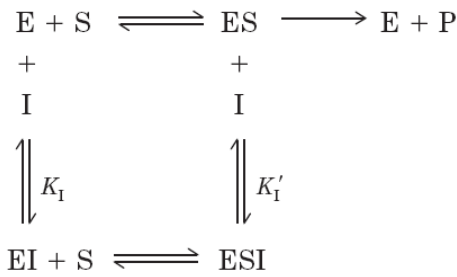


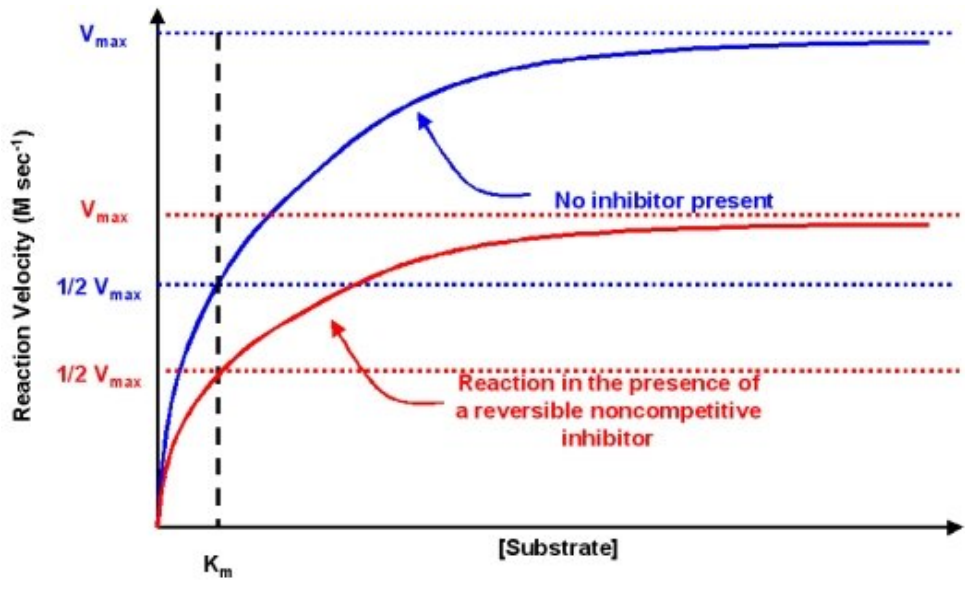
منحنی میکائلیس-منتن در حضور مهارکننده رقابتی



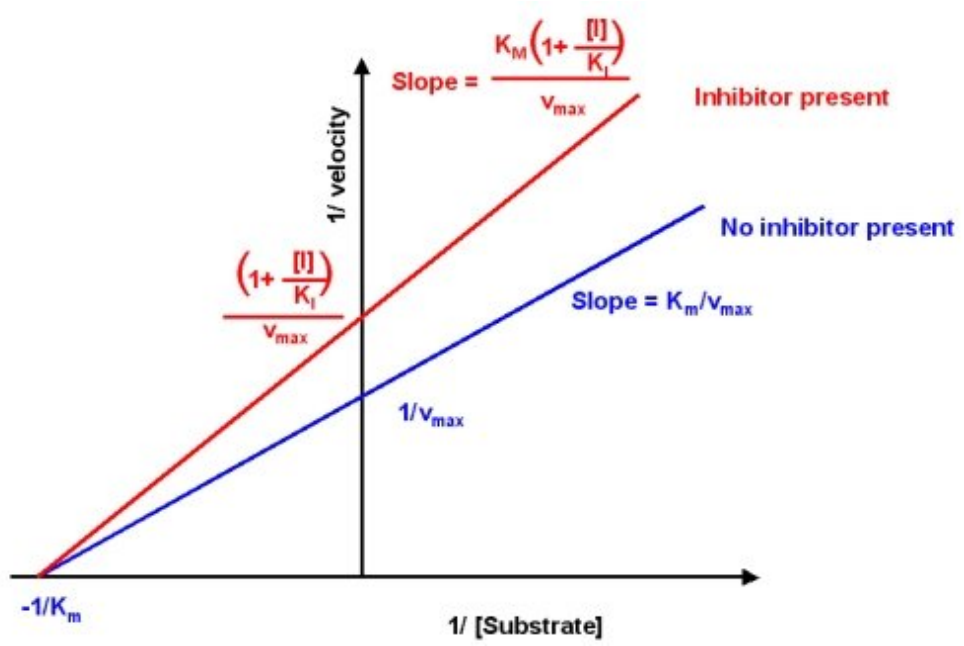
منحنی لاینویور-برک در حضور مهارکننده رقابتی

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





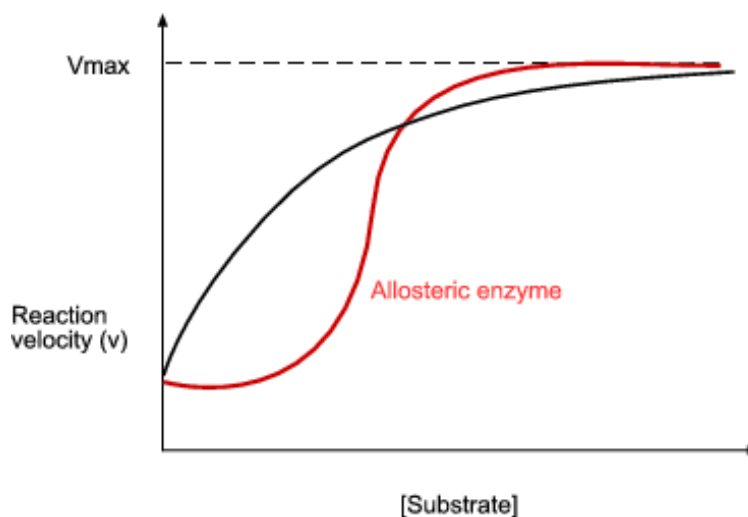
منحنی میکائلیس-منتن در حضور مهارکننده غیر رقابتی



منحنی لینویور-برک در حضور مهارکننده غیر رقابتی

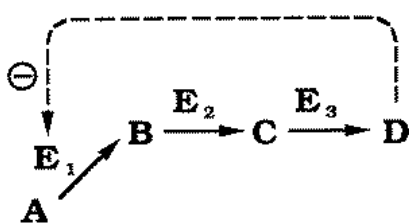
## آنزیم‌های آلوستریک

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



نمودار سیگموئیدی یک آنزیم آلوستریک در مقایسه با آنزیمی که از سینتیک میکالیس-منتن پیروی می‌کند.





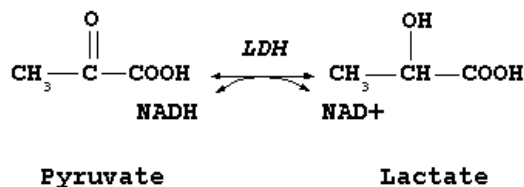
در یک مسیر متابولیسمی معمولاً اولین آنزیم مسیر (E<sub>1</sub>) آلوستریکی است. با پیشرفت مسیر محصول نهایی به این آنزیم متصل شده و به طریق آلوستریکی آن را مهار می‌کند. به این حالت مهار فیدبکی می‌گویند.

### زیموژن

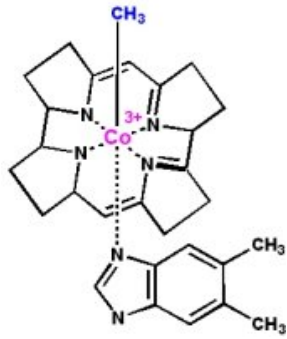
بعضی آنزیم‌ها به صورت پیش‌ساز آنزیمی غیرفعال به نام زیموژن یا پروآنزیم ساخته و ذخیره می‌شوند و در زمان نیاز با شکست پروتئولیتیکی به صورت فعال در می‌آیند. مانند پسینوژن و تریپسینوژن در لوزالمعده و یا لخته شدن خون که از طریق یک آبشار پروتئولیزی صورت می‌گیرد.

### ایزوزیم

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



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



## فصل هفتم:

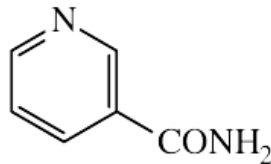
### ساختمان و عملکرد ویتامین ها

#### مقدمه

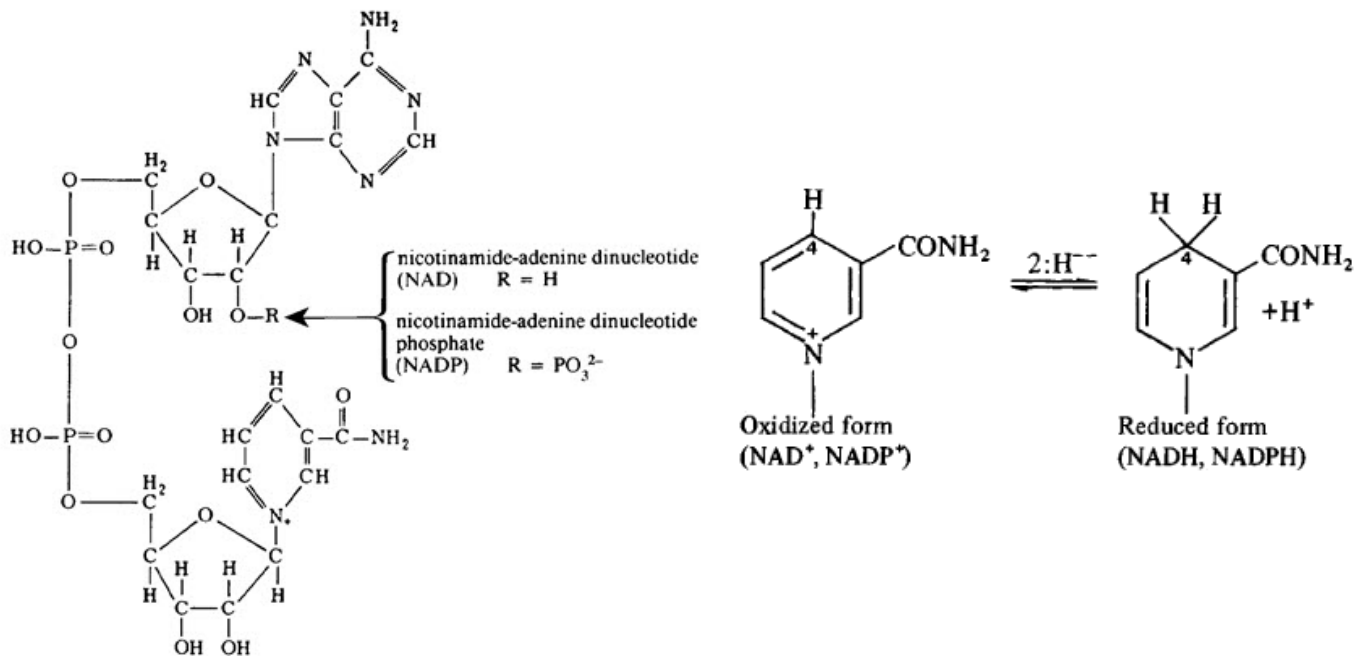
ویتامین ها از ترکیباتی هستند که بدن قادر به سنتز آنها نیست و به مقدار بسیار کم در جیره ی غذایی لازم اند. ویتامین ها به دو گروه تقسیم می شوند: ویتامین های محلول در آب (ویتامین های گروه B) که در واکنش های آنزیمی شرکت و پیش ساز کوآنزیم ها هستند و ویتامین های محلول در چربی که هورمون، آنتی اکسیدان یا کوآنزیم می باشند. معمولاً یک ویتامین یک ترکیب شیمیایی خاص نیست بلکه به چندین ترکیب شیمیایی اشاره می کند که شباهت ساختاری زیادی دارند و معمولاً عملکردهای نزدیک به هم نیز دارند؛ اما عملکردهای مختلفی هم می توانند داشته باشند. به هر کدام این ساختارها یک Vitamer می گویند. مثلاً ویتامین D به شش ویتامین مختلف به نام های D1 تا D6 تقسیم می شود.

#### الف) ویتامین های محلول در آب (ویتامین گروه B)

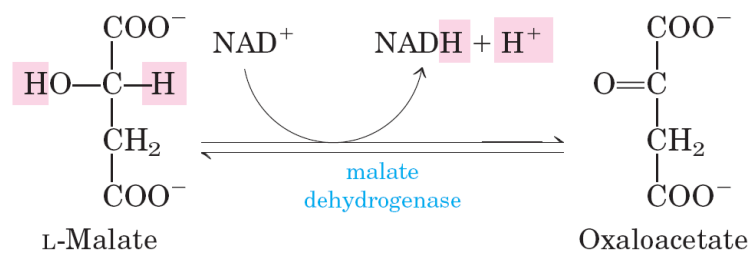
**Niacin** یا **ویتامین B3**: پیش ساز  $\text{NAD}^+$  (Nicotinamide adenine dinucleotide) و  $\text{NADP}^+$  (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) می باشد که کوآنزیم بوده و در واکنش های اکسیداسیون-احیاء شرکت می کنند.  $\text{NAD}^+$  در جریان اکسیداسیون مواد غذایی احیا می شود (به  $\text{NADH}$ ) و سپس الکترون ها را به زنجیره ی تنفسی می دهد.  $\text{NADPH}$  به عنوان عامل احیاکننده در فرایندهای سنتزی عمل می کند.



NIACIN

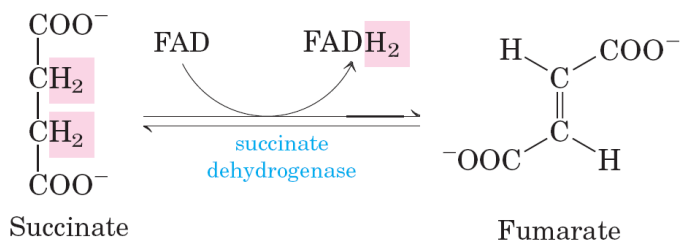
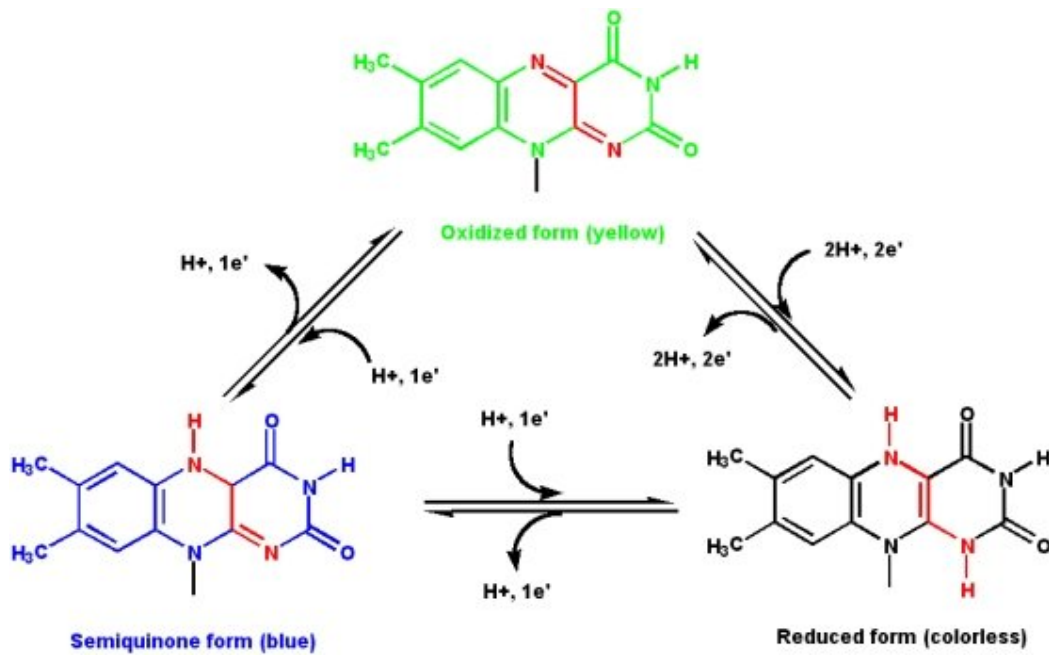
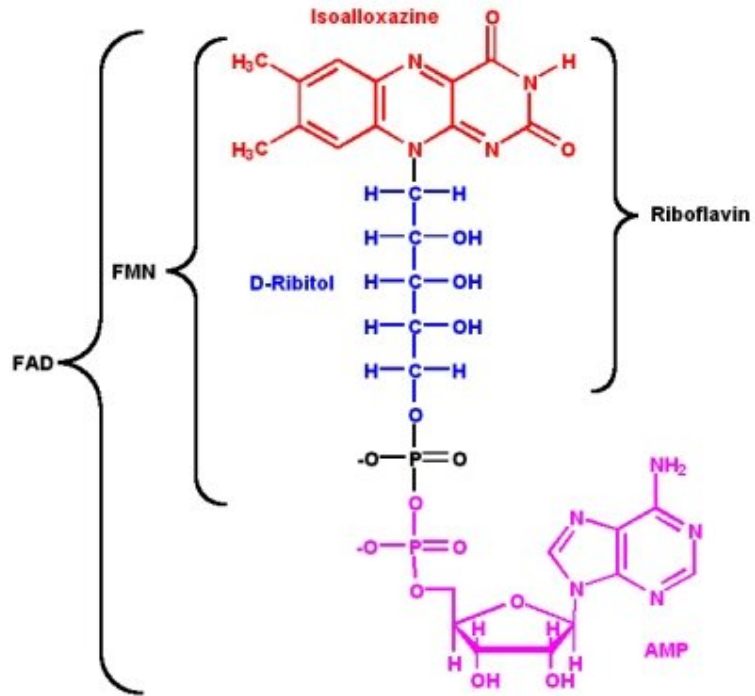


مثالی از یک واکنش آنزیمی که NAD<sup>+</sup> شرکت دارد:



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

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

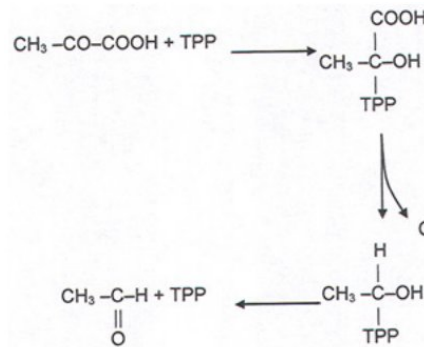
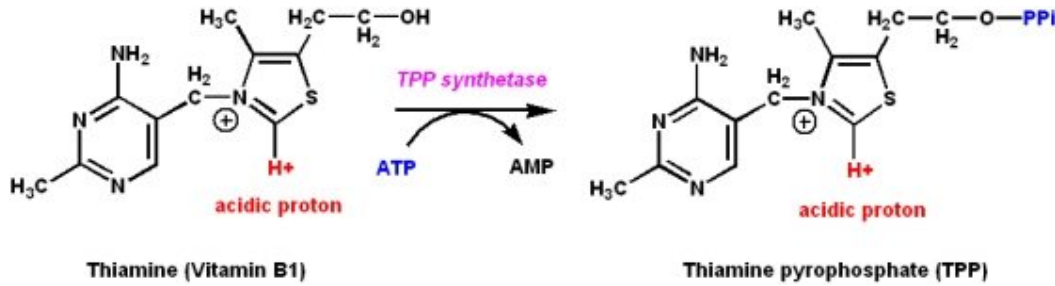


مثالی از یک واکنش آنزیمی که در آن FAD شرکت دارد:

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

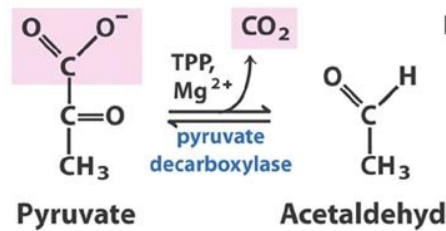
**Thiamin** یا **ویتامین B1**: در بدن به صورت کوآنزیم **Thiamin pyrophosphate (TPP)** موجود

است. کوآنزیمی است که در برداشت و انتقال گروه کربوکسیل یا آلدهید شرکت می‌کند.



مثالی از یک واکنش آنزیمی که TPP در آن شرکت دارد: کربوکسیل‌زدایی پیرووات توسط آنزیم‌های

دکربوکسیلاز که TPP در آن شرکت دارد و به عنوان کوفاکتور آنزیم دکربوکسیلاز عمل می‌کند.

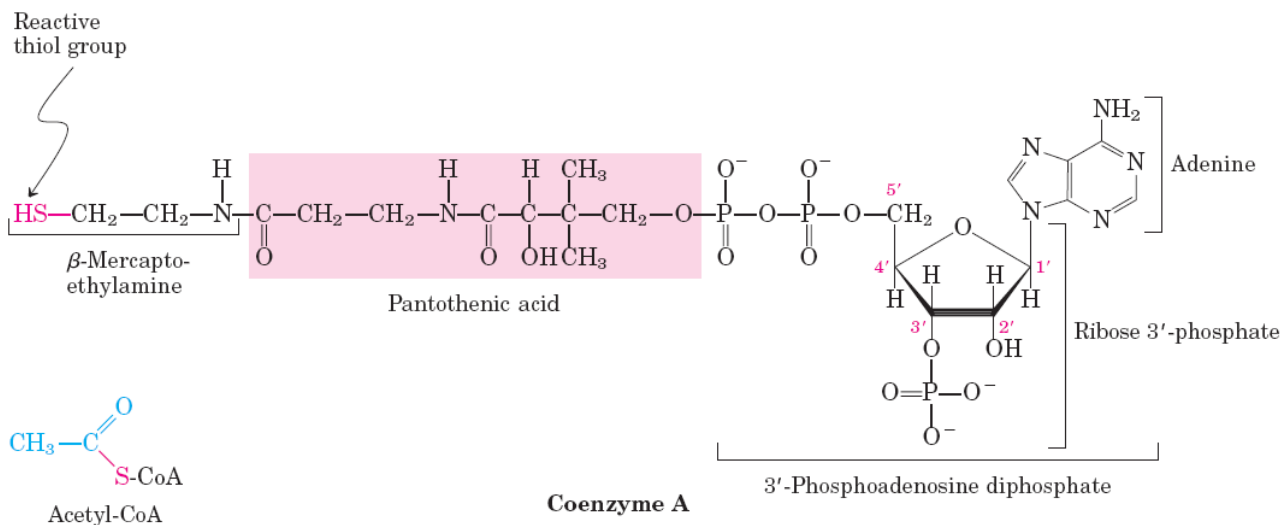


کمبود آن سبب بیماری بری‌بری می‌شود که علائم وسیعی از کاهش وزن تا اختلال هواس و نارسایی

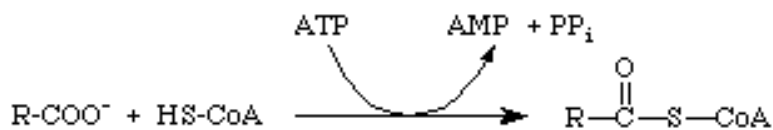
قلبی را شامل می‌شود. در گوشت و سبوس غلات یافت می‌شود.

**Panthenic Acid** یا **ویتامین B5**: در بدن به کوآنزیم **A (COA)** تبدیل می‌شود. به عنوان

حامل و فعال‌کننده گروه آسیل (R-CO) در واکنش‌های آنزیمی عمل می‌کند.



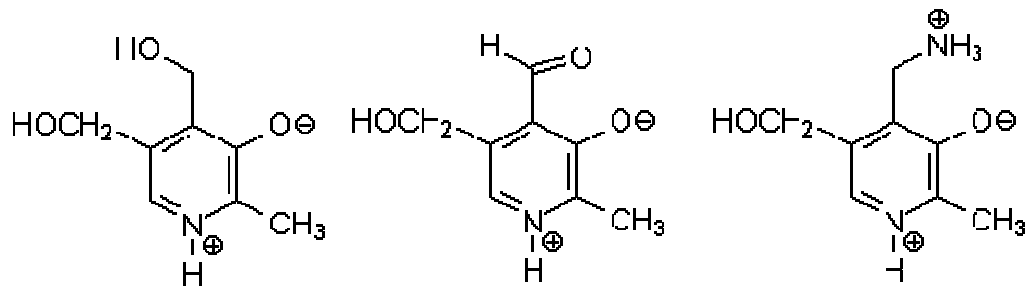
مثالی از یک واکنش آنزیمی که COA در آن شرکت دارد:



این واکنش برای فعال‌سازی اسیدهای چرب جهت ورود به مسیر بتا-اکسیداسیون استفاده می‌شود. آنزیم اسیل کوآ سنتاز این واکنش را کاتالیز می‌کند.

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

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



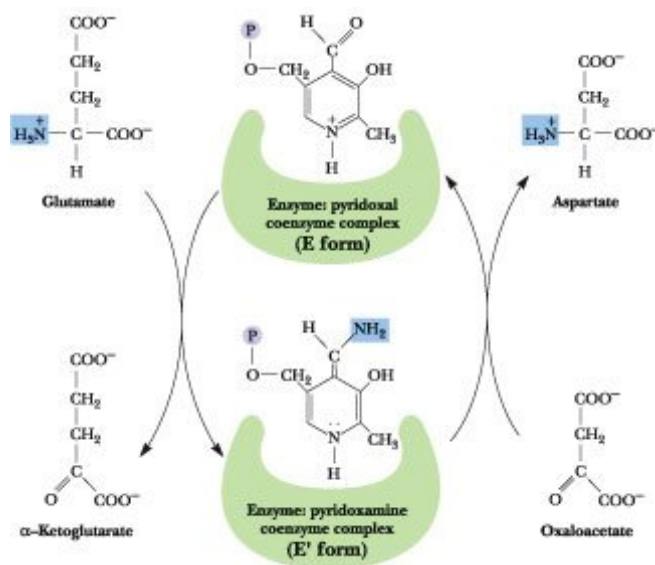
Pyridoxine

Pyridoxal

Pyridoxamine

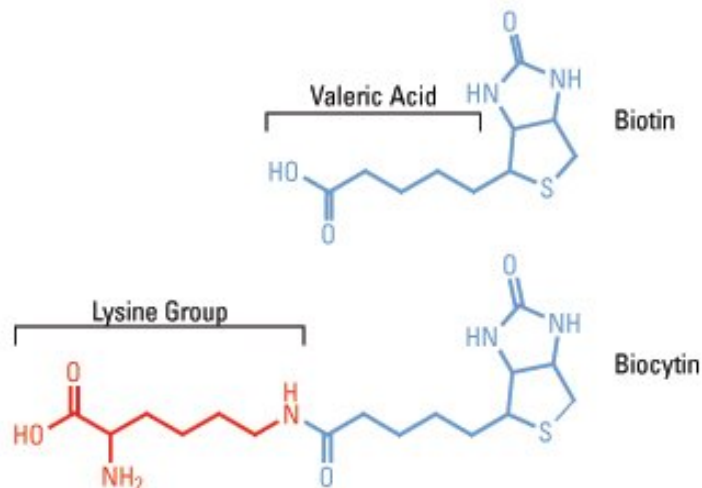
Vitamin B<sub>6</sub>

مثالی از یک واکنش آنزیمی که پیریدوکسال فسفات در آن شرکت دارد:

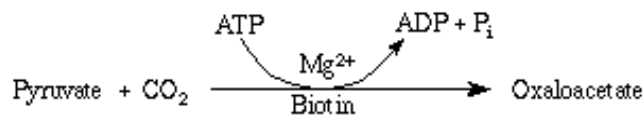


کمبود آن موجب کم‌خونی و اختلالات عصبی و عوارض پوست می‌شود. جگر، سیب‌زمینی و نخود سرشار از ویتامین B6 هستند.

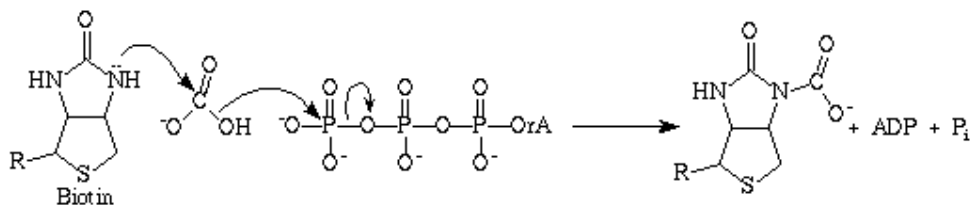
**Biotin** یا **ویتامین B7** یا **ویتامین H**: به لایزین متصل شده و کوآنزیم بیوستین را تولید می‌کند. بیوستین در واکنش‌های کربوکسیلاسیون وارد می‌شود.



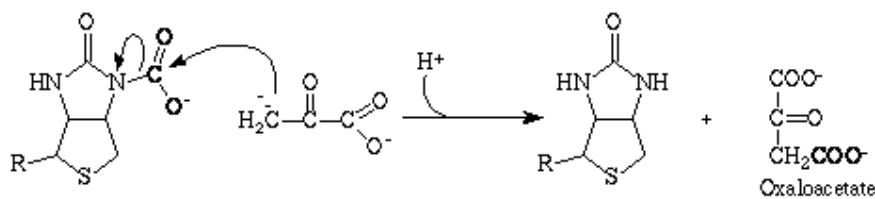
مثالی از یک واکنش آنزیمی که بیوسیتین در آن شرکت دارد:



### Pyruvate carboxylase - part 1, Biotin carboxylation



### Pyruvate carboxylase - part 2, activated carboxyl transfer



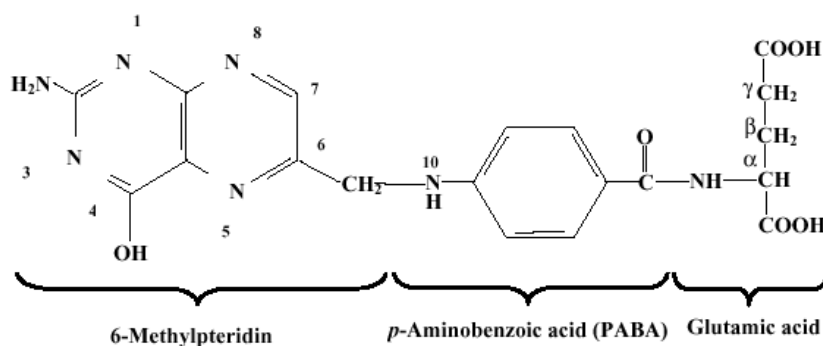
بیوتین توسط باکتری‌های روده‌ای سنتز می‌شود و نیازی به مصرف آن نیست. اما در اثر مصرف طولانی مدت و زیاد آنتی بیوتیک و یا مصرف تخم مرغ خام (سفیده‌ی تخم مرغ پروتئنی به نام آویدین دارد که می-



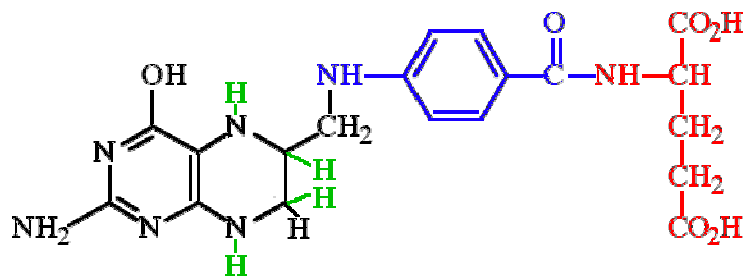
تواند به بیوتین متصل شده و مانع جذب آن شود) ممکن است کاهش یابد و منجر به ریزش مو و افسردگی گردد.

### Tetrahydrofolat یا ویتامین B9 یا ویتامین M: شکل کوآنزیمی آن

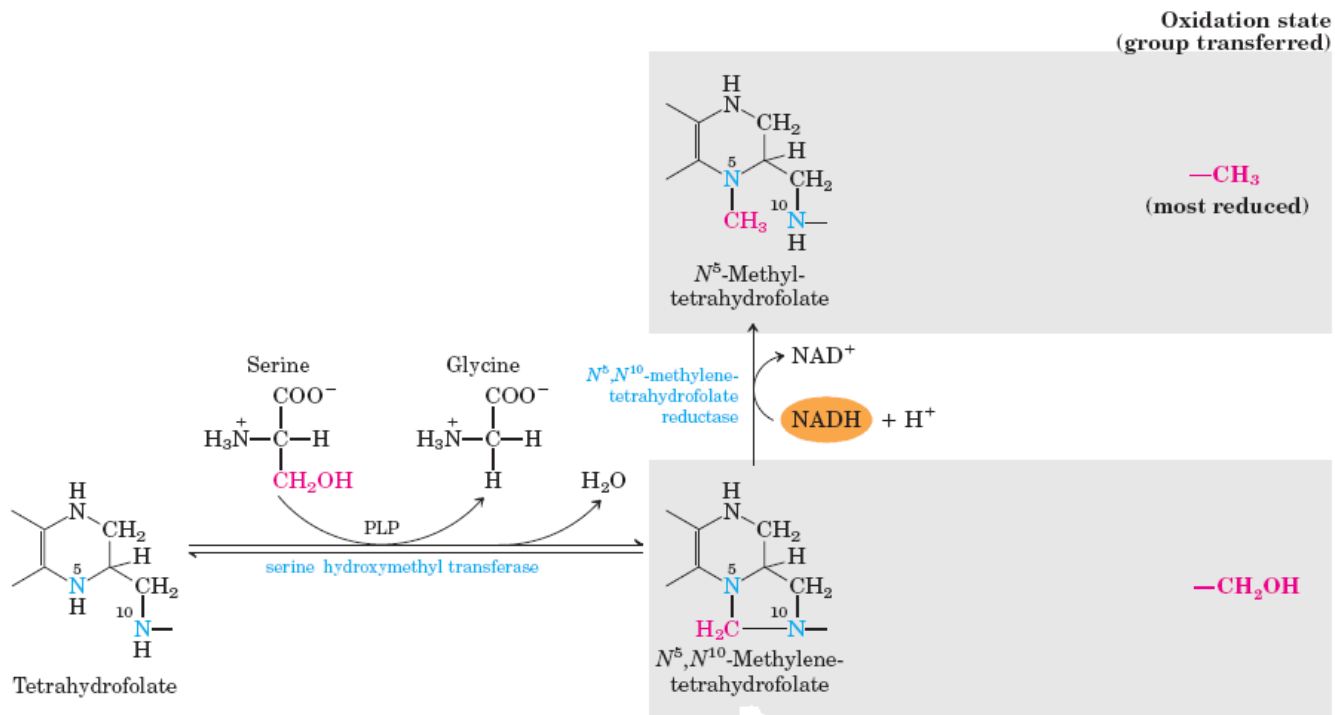
( THF یا FH4 ) است که در متابولیسم آمینواسیدها و نوکلئوتیدها شرکت دارد و به عنوان حامل حد واسط ترکیبات یک کربنی مانند  $-CH_2$ ،  $-CHO$ ،  $-CH=NH$  عمل می کند.



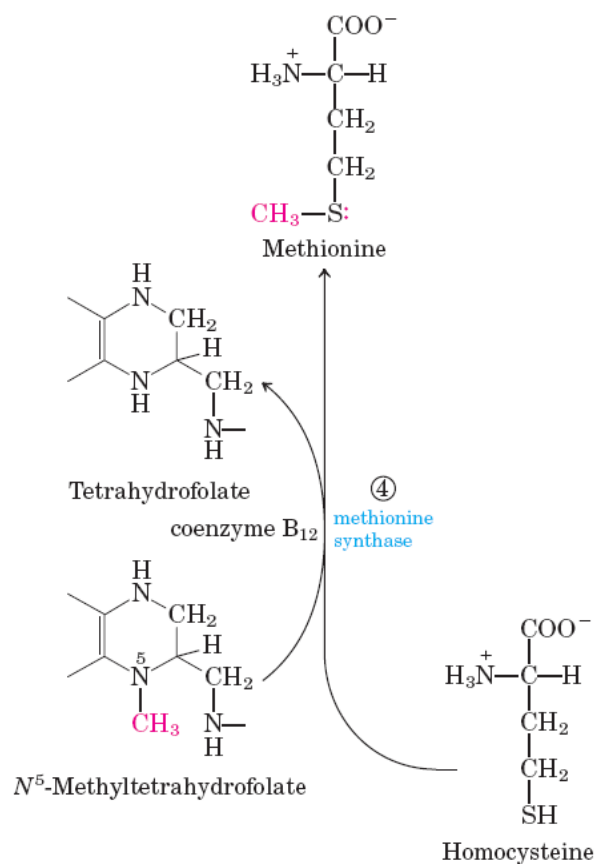
شکل کوآنزیمی اسیدفولیک حالتی است که به اتمهای N5, C6, C7, N8 هیدروژن متصل گردد (حالت احیاء). در این حالت تتراهیدروفولات ( THF یا FH4 ) نام دارد. گروههای یک کربنی به N5 و یا N10 متصل می شوند.



شکل کوآنزیمی اسیدفولیک



یکی از مسیرهای ساخته شده متیل تتراهیدروفولات



**FIGURE 18-18** Synthesis of methionine

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

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

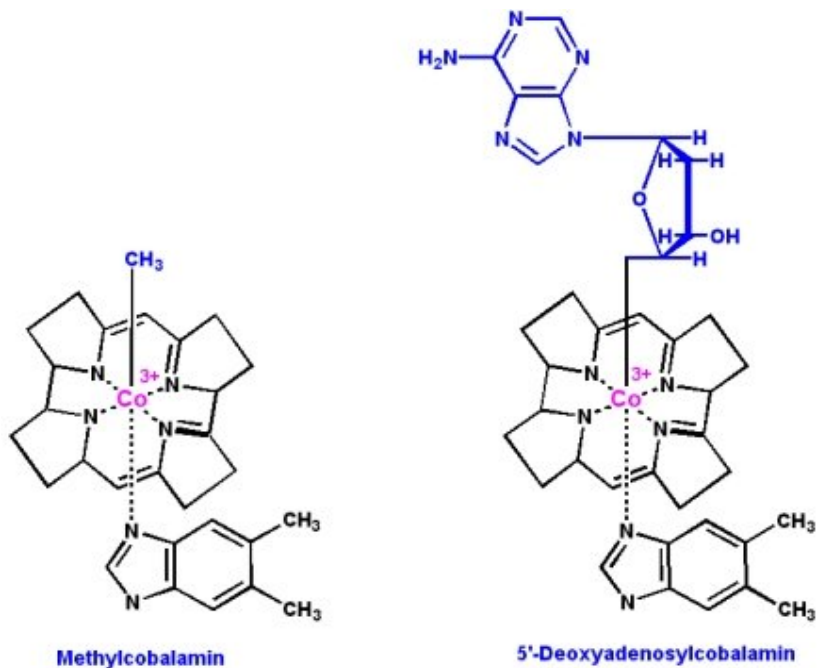
**Cyanocobalamin یا ویتامین B12:** ساختار حلقوی مشابه هم دارد اما به جای اتم آهن در مرکز

آن کبالت قرار گرفته است. نقش آن شکستن ملکول و ایجاد جایگزینی درون آن می‌باشد.

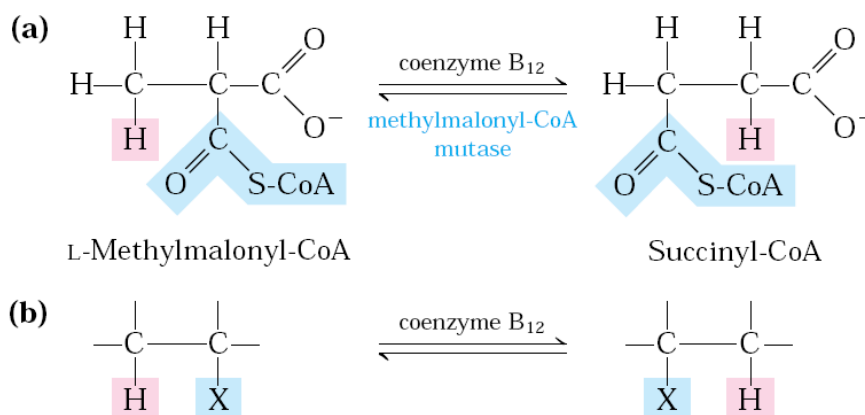


ویتامین B12 (سیانوکوبالامین) در بدن به دو کوآنزیم تبدیل می‌شود: (۱) 5-

Methylcobalamin (۲) و deoxyadenosylcobalamin که فرم غالب است و (۳)



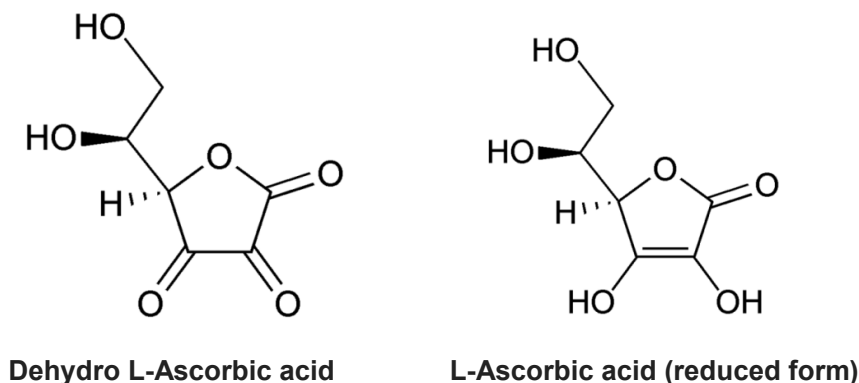
دو واکنش آنزیمی در انسان وجود دارد که هر دو در متابولیسم آمینواسیدها اتفاق می‌افتد و نیاز به ویتامین B12 دارند. یک مورد آن را در شکل 18-18 مشاهده می‌کنید. مورد بعدی تبدیل L-متیل مالونیل-کوآ به سوکسینیل کوآ در فرایند بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد می‌باشد.



**FIGURE 1**

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

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



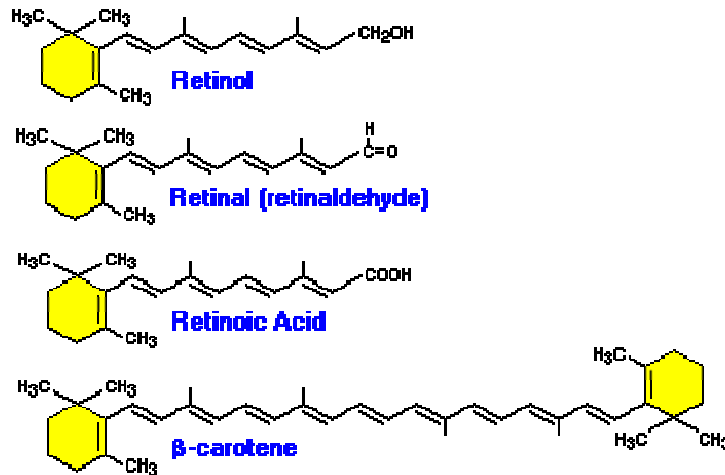
دو فرم کوآنزیمی ویتامین C: L-آسکوربیک اسید و L-دهیدروآسکوربیک اسید

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

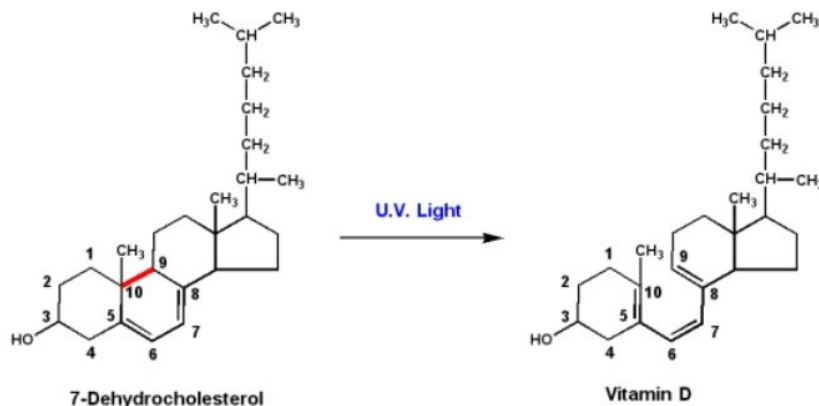
## ب) ویتامین محلول در چربی

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

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

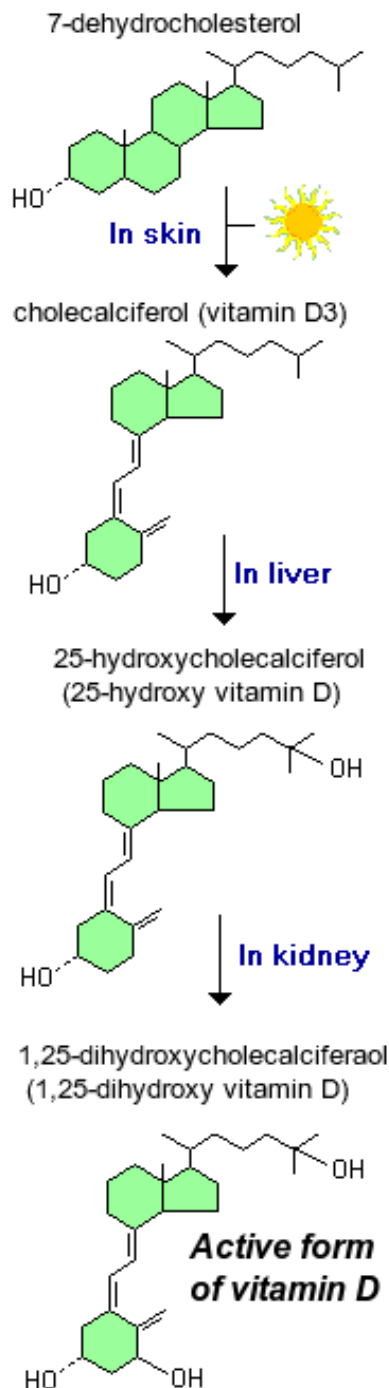


**ویتامین D:** در فرم‌های D1 تا D5 وجود دارد که مهم‌ترین آنها D3 یا Cholecalciferol و D2 یا Ergocalciferol می‌باشد. در پوست در اثر تابش نور فرابنفش 7-dehydrocholesterol (که در پوست وجود دارد) به Cholecalciferol یا ویتامین D3 تبدیل می‌شود که غیر فعال است.

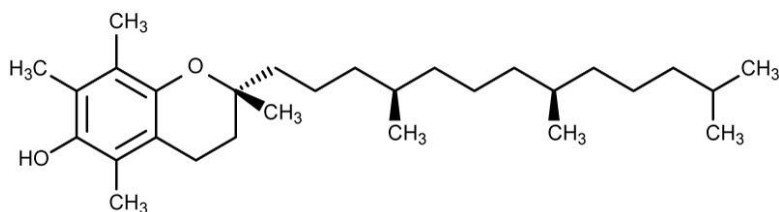


کوله کلسیفرول وارد جریان خون شده و در کبد با آنزیم ۲۵-هیدروکسیلاز به (Calcidiol or 25-D3) تبدیل می‌شود، که این ترکیب از طریق خون وارد بافت‌ها شده و به عنوان یک هورمون متابولیسم کلسیم و فسفات را کنترل می‌کند.

D2 یا Ergocalciferol از نظر متابولیسمی اهمیت کمتری دارد. ترکیبی به نام Ergosterol که منشأ گیاهی دارد در پوست در اثر تابش فرابنفش به Ergocalciferol یا ویتامین D2 تبدیل می‌شود. ویتامین D2 نیز مانند D3 به ترتیب در کبد و کلیه هیدروکسیله شده و به فرم فعال خود تبدیل می‌شود. کمبود ویتامین D در کودکان منجر به نرمی استخوان (راشیتیزم) می‌گردد. ویتامین D در شیر و روغن ماهی فراوان است.



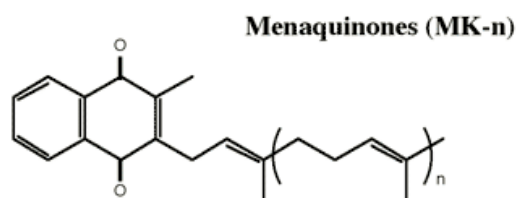
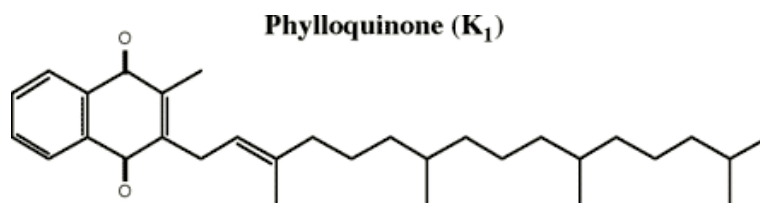
**ویتامین E:** در هشت فرم مختلف به نام‌های  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  tocopherol و  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , and  $\delta$  tocotrienol وجود دارد. تمامی اینها نقش آنتی‌اکسیدانی دارند و به ویژه از اکسایش خودبه‌خودی اسیدهای چرب اشباع‌نشده در در مجاورت اکسیژن جلوگیری می‌کنند.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



ساختار آلفا-توکوفرول

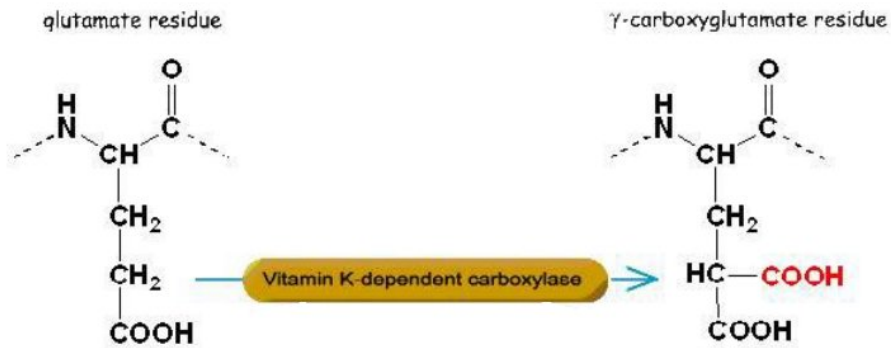
ویتامین E در روغن گیاهی یافت می‌شود. کمبود آن نادر است و منجر به کم‌خونی می‌گردد.

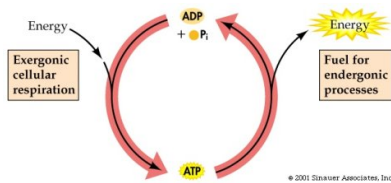
**ویتامین K:** دو منبع برای ویتامین K وجود دارد. گیاهان ترکیبی به نام phylloquinone را سنتز می‌کنند که به نام ویتامین K1 نیز نامیده می‌شود. باکتری‌ها روده نیز مجموعه‌ای از ترکیب شیمیایی به نام Menaquinone-n (MK-n) را سنتز می‌کنند. (n نشان دهنده تعداد تکرار واحد ایزوپرن است)، که در مجموع ویتامین K2 نیز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





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





## فصل هشتم:

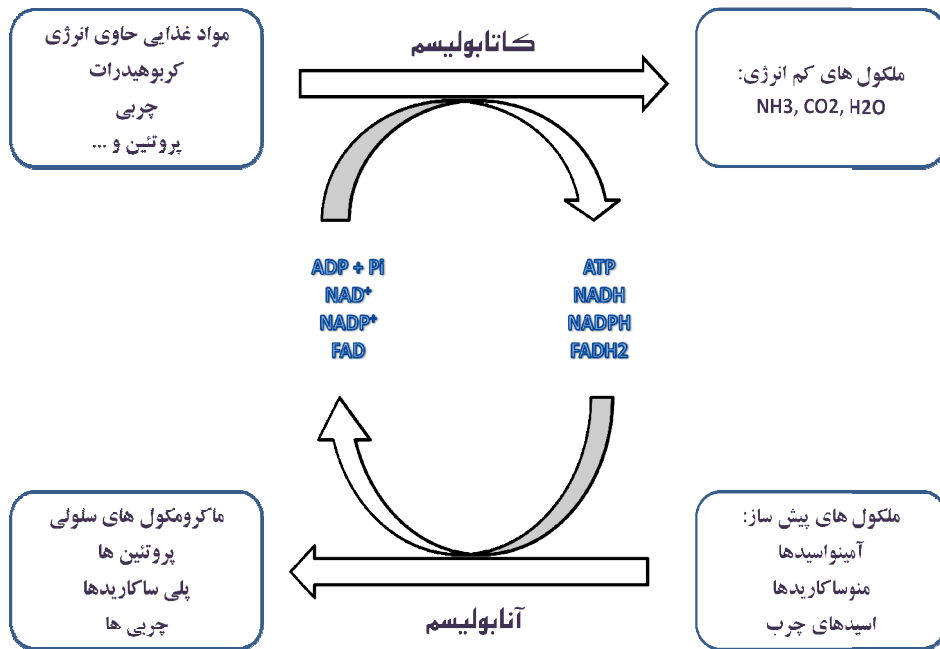
# اصول متابولیسم و بیوانرژی

### مقدمه

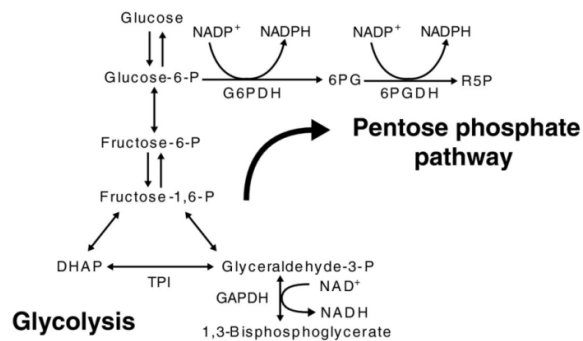
متابولیسم مجموع تغییرات شیمیایی است که در یک سلول یا موجود زنده اتفاق افتاده و از یک سری واکنش‌های آنزیمی ایجادکننده مسیرهای متابولیک تشکیل شده است. هر کدام از مراحل متوالی مسیرهای متابولیکی، همراه با یک تغییر شیمیایی اختصاصی کوچک، معمولاً به شکل برداشت، انتقال یا افزودن یک اتم یا گروه خاص می‌باشد.

کاتابولیسم فاز تخریبی متابولیسم می‌باشد که طی آن ملکول‌های آلی مواد غذایی (کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها) به محصولات انتهایی کوچکتر و ساده‌تر (نظیر لاکتیک اسید،  $\text{CO}_2$ ،  $\text{NH}_3$ ) تبدیل می‌شوند. در طی مسیرهای کاتابولیک انرژی آزاد می‌گردد که مقداری از این انرژی به صورت ATP و حاملین الکترونی احیا شده مثل ( $\text{FADH}_2$ ،  $\text{NADPH}$ ،  $\text{NADH}$ ) حفظ می‌گردد، بقیه انرژی به صورت حرارت از دست می‌رود.

در آنابولیسم که بیوسنتز نیز نامیده می‌شود پیش‌سازهای ساده و کوچک برای ساختن ملکول‌های بزرگتر و پیچیده‌تر نظیر لیپیدها، پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. تمامی واکنش‌های آنابولیک نیاز به مصرف انرژی عموماً به شکل انتقال گروه فسفریل از ATP و قدرت احیاکنندگی از  $\text{FADH}_2$  و  $\text{NADPH}$ ،  $\text{NADH}$  دارند.

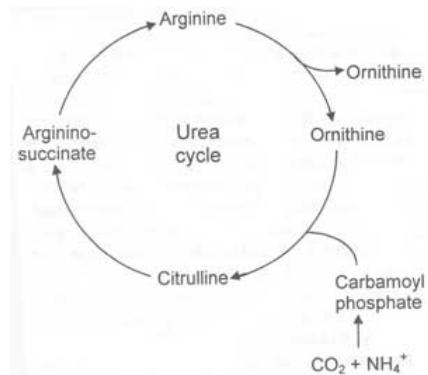


بسیاری از فرایندهای متابولیسمی خطی هستند که تحت عنوان مسیر یا راه متابولیسمی از آنها یاد می شود:



برخی فرایندهای متابولیسمی چرخه ای یا حلقوی هستند که فرآورده نهایی اغلب به عنوان سوسترا برای

آنزیم اول قرار می گیرد:



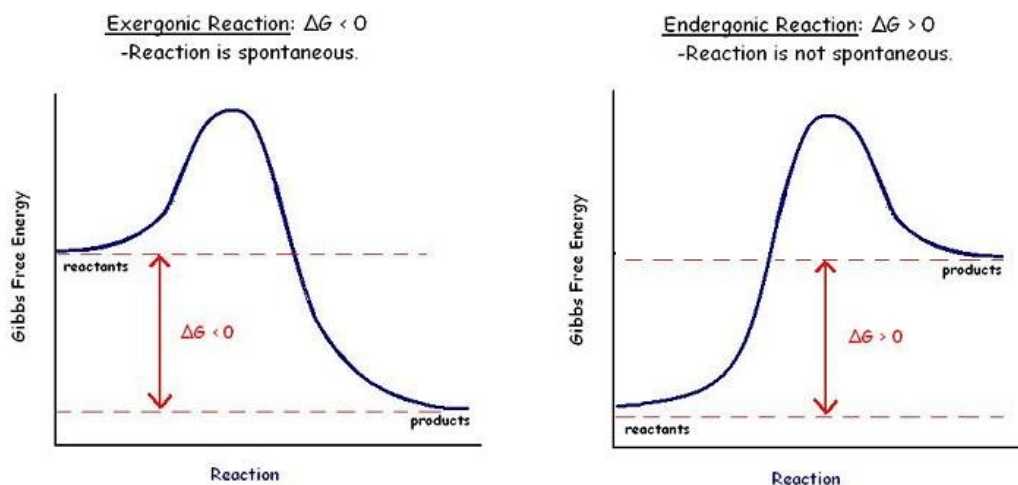
از مفاهیم اساسی متابولیسم یکی تغییر انرژی آزاد ( $\Delta G$ ) و دوم واکنش‌های جفت شده (Coupled reaction) می‌باشد که در ادامه به آنها می‌پردازیم.

### تغییر انرژی آزاد ( $\Delta G$ )

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

$$\Delta G = (G_B - G_A) = (\text{انرژی آزاد واکنش دهنده‌ها} - \text{انرژی آزاد محصولات})$$

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



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

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



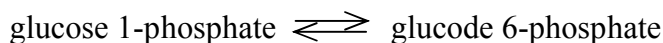
که در آن a, b, c, d به ترتیب تعداد ملکول‌های A, B, C, D شرکت کننده می‌باشند ثابت تعادل به صورت زیر تعیین می‌گردد:

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

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

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

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



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

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

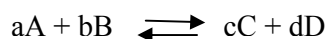
$$K'_{eq} = \frac{[ ]}{[ ]} = \frac{1}{0.0526} = 19$$

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

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

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

$\Delta G'^0$  در شرایطی اندازه گیری می‌شود که غلظت هر یک از اجزا برابر 1M، pH = 7، درجه حرارت 25C و فشار 1atm باشد. بنابراین این  $\Delta G'^0$  یک ثابت است. این ثابت برای یک واکنش خاص میزان مشخص و غیرقابل تغییر است. ولی تغییر انرژی آزاد واقعی ( $\Delta G$ ) در شرایطی اندازه گیری می‌شود که غلظت هر یک از اجزا لزوماً برابر 1M



نمی‌باشد. لذا  $\Delta G$  تابعی از غلظت واکنشگرها و محصولات و همچنین درجه حرارت در طی انجام واکنش می‌باشد که لزوماً با شرایط استاندارد سازگار نخواهد بود.  $\Delta G$  و  $\Delta G'^0$  هر واکنشی مثل معادله زیر با هم رابطه دارند:

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

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

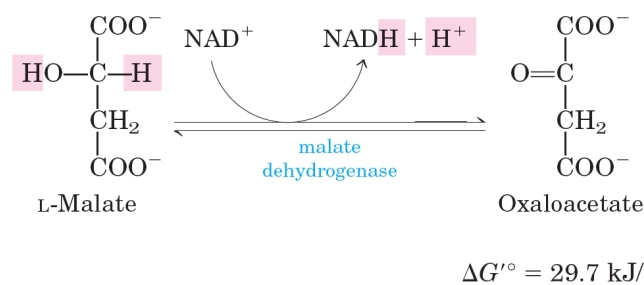
$$\Delta G = \Delta G'^0 + RT \ln \frac{[ ] [ ]}{[ ] [ ]}$$

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

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

بنابراین در نقطه تعادل،  $\Delta G$  برابر با صفر می‌گردد.

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



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

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

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

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

### واکنش‌های جفت شده "Coupled reactions"

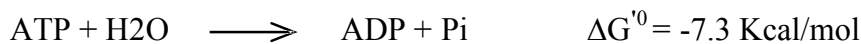
دو واکنش به صورت جفت هستند در صورتی که محصول یک واکنش، واکنش دهنده واکنش دیگر باشد. سلول‌ها معمولاً یک واکنش انرژی‌زا را با یک واکنش انرژی‌خواه جفت می‌کنند تا اطمینان حاصل کنند که واکنش انرژی‌خواه در جهت دلخواه انجام می‌شود. معمولاً واکنش هیدرولیز ATP که انرژی‌زا است با واکنش‌های انرژی‌خواه جفت می‌شود.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

تمامی سلول‌ها واکنش زیر را می‌توانند انجام دهند:



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

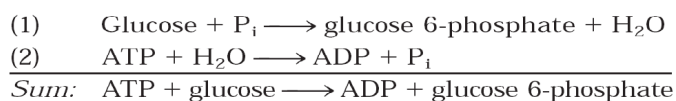
واکنش هیدرولیز ATP به ADP و  $\text{P}_i$ ، بسیار انرژی‌زا است:



آنزیم هگزوکیناز واکنش هیدرولیز ATP را با این واکنش جفت می‌کند. مجموع این دو واکنش دارای  $\Delta G'^0$

منفی می‌باشد و در جهت تشکیل پیشرفت می‌کند:





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

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

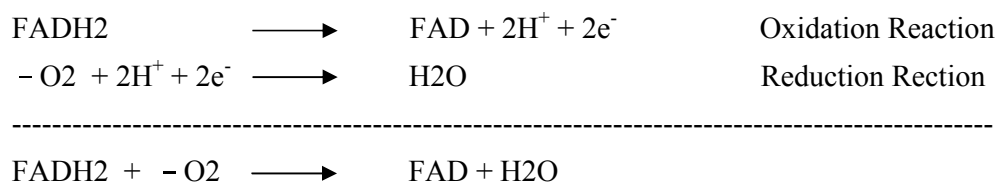
با آنکه ATP به عنوان منبع اصلی انرژی در واکنش‌های بیوشیمیایی مطرح است، سایر نوکلئوتیدهای سه فسفاتی مانند UTP, CTP, GTP ترکیبات پر انرژی بوده و به عنوان منبع انرژی در برخی از فرایندهای متابولیسمی مصرف می‌شوند. میزان انرژی آزاد شده از این ترکیبات مشابه ATP است. افزون بر نوکلئوتیدها، ملکول‌های فسفات دار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

## اکسیداسیون بیولوژیکی

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

**Redox Reaction** : یک واکنش ردوکس از دو نیم‌واکنش تشکیل شده است، که جفت شده‌اند.

الکترونی که در نیم‌واکنش اکسایش آزاد می‌شود در نیم‌واکنش کاهش مورد استفاده قرار می‌گیرد. مثال:



### $E^0$ Standard Reduction Potential : قدرت الکترون دهی را نشان می‌دهد. مقیاس $E^0$ ولت

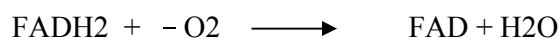
است و هر چه منفی تر باشد تمایل ترکیب برای از دست دادن الکترون بیشتر است. در یک واکنش ردوکس نیم‌واکنشی که  $E^0$  منفی تری دارد دهنده الکترون می‌باشد. در ادامه  $E^0$  تعدادی از مهمترین واکنش‌های بیولوژیکی آورده شده است.

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

$$\begin{aligned}
 n &= \text{number of electron transferred} \\
 F &= \text{Farady Constant} = 23 \text{ Kcal/volt}
 \end{aligned}$$

طبق معادله بالا واکنش با  $\Delta E^0$  مثبت دارای  $\Delta G^0$  منفی می‌باشد و در شرایط استاندارد در جهت نوشته شده خودبه‌خودی می‌باشد. مثال:

Redox pair	$E^0$ volt
NAD <sup>+</sup> /NADH	-0.32
Pyr/Lac	-0.19
Oxal/Malat	-0.17
FAD/FADH <sub>2</sub>	-0.06
Fumarat/Succinat	+0.13
Oxygen/Water	+0.82

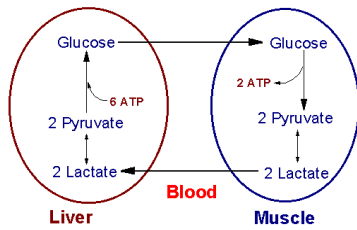


در این واکنش  $\text{FADH}_2$  توسط اکسیژن اکسید شده است. پذیرنده الکترون اکسیژن است و دهنده

الکترون  $\text{FADH}_2$ ؛ بنابراین داریم:

$$\begin{aligned}
 \Delta E^0 &= E^0 (\text{e acceptor}) - E^0 (\text{e donor}) \\
 \Delta E^0 &= E^0 (\text{Oxygen}) - E^0 (\text{FADH}_2) = 0.82 \text{ volt} - (-0.06 \text{ volt}) = +0.88 \text{ volt} \\
 \Delta G^0 &= -nF\Delta E^0 = -(2)(23 \text{ Kcal/volt})(0.88 \text{ volt}) = -40.5 \text{ Kcal}
 \end{aligned}$$

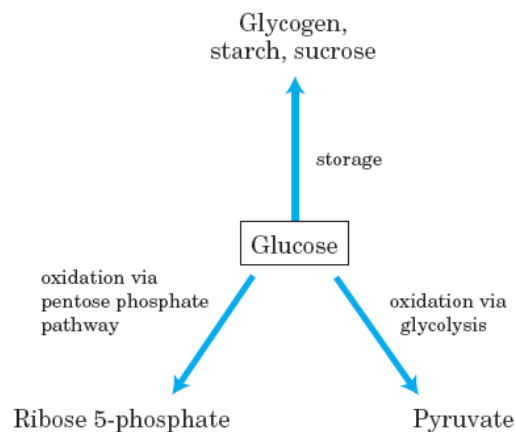
$\Delta G^0$  این واکنش منفی است، بنابراین واکنش تمایل دارد در جهت نوشته شده انجام شود. در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری الکترون از ملکول‌های دارای  $E^0$  پایین به ملکول‌های با  $E^0$  بالا انتقال می‌یابد. آخرین ملکول گیرنده الکترون در این زنجیره اکسیژن است که بالاترین  $E^0$  را دارد.



## فصل نهم: متابولیسم کربوهیدرات‌ها

### تخریب کربوهیدرات‌ها

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

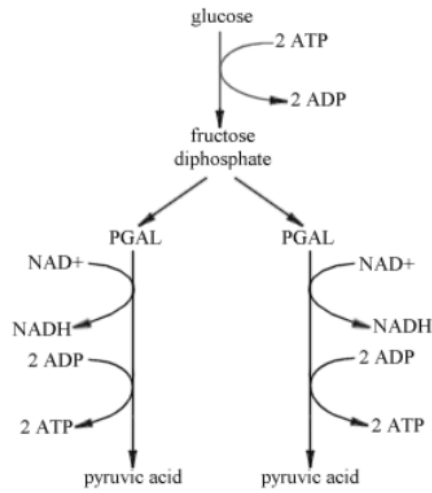


**FIGURE 14-1** Major pathways of glucose utilization. Although not the only possible fates for glucose, these three pathways are the most significant in terms of the amount of glucose that flows through them in most cells.

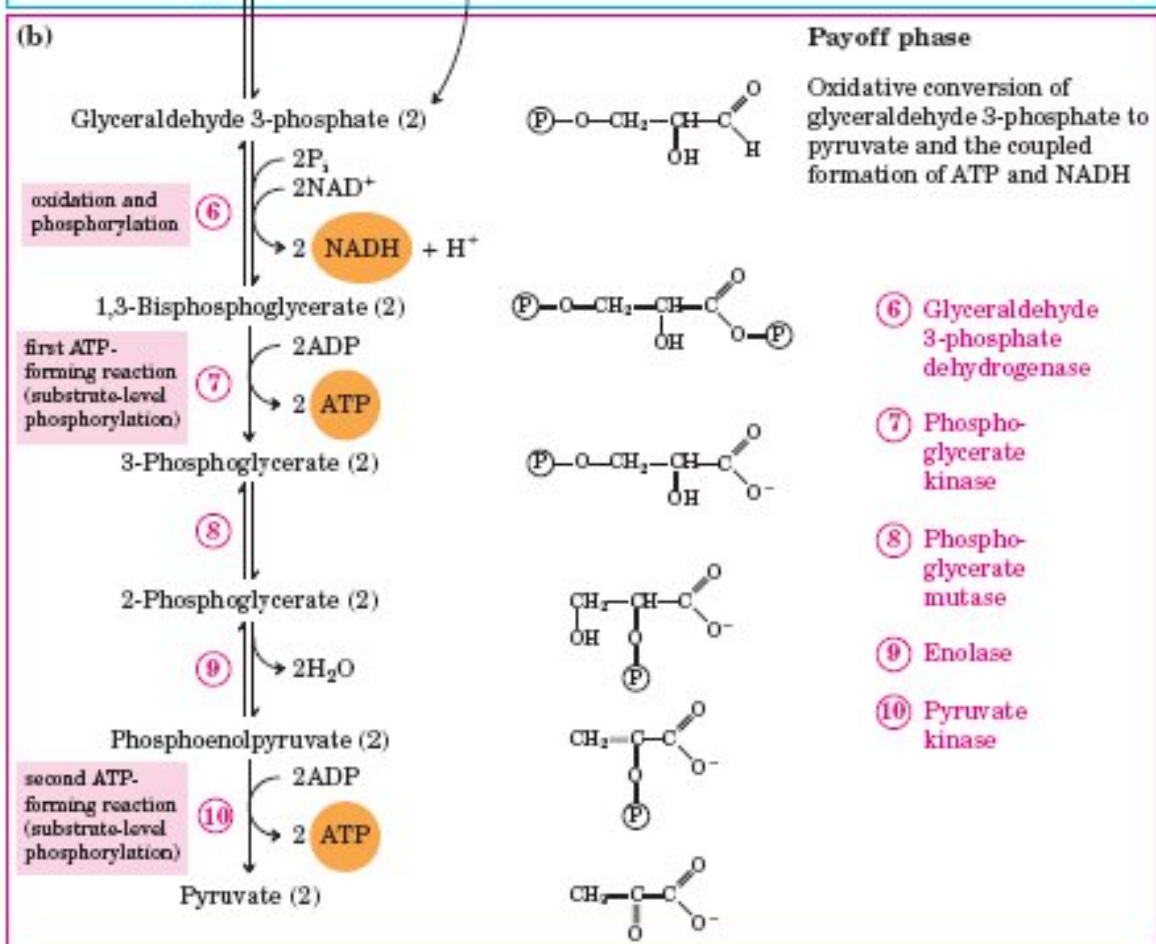
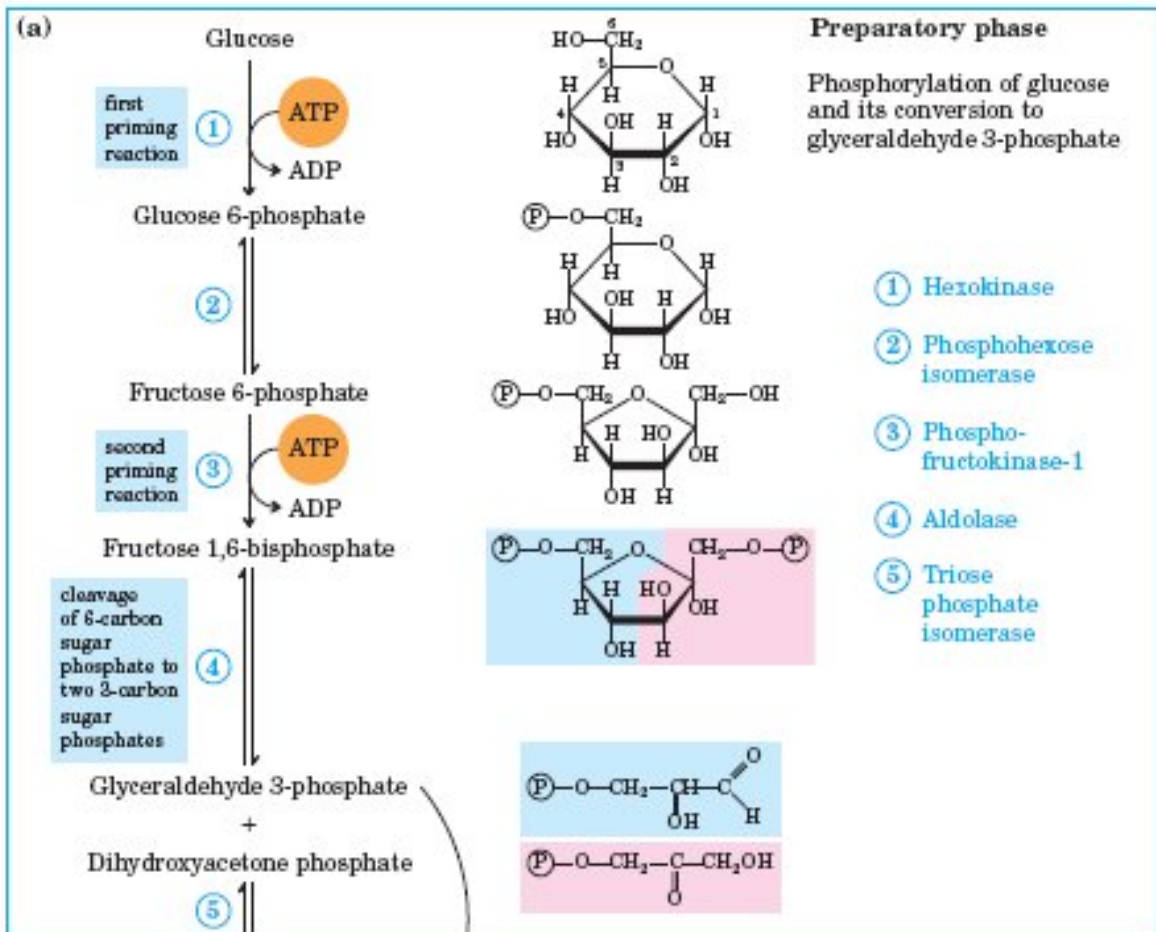
### مسیر گلیکولیز

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

# Glycolysis



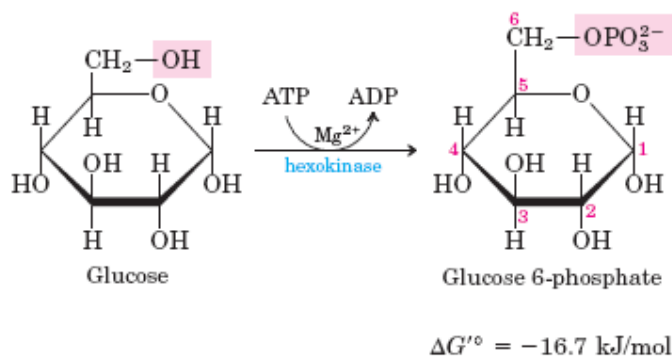
تجزیه گلوکز به دو ملکول شش کربنه پیرووات در دو مرحله روی می دهد که پنج مرحله ابتدایی آن فاز آماده سازی را تشکیل می دهد در این واکنش ها دو ملکول ATP مصرف شده و گلوکز ۶ کربنی به دو ملکول ۳ کربنی گلیسرآلدئید ۳- فسفات تبدیل می گردد. در فاز بهره وری طی پنج مرحله هر ملکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات به یک ملکول پیرووات تبدیل می گردد. در فاز بهره وری در کل به ازای هر ملکول گلوکز چهار ATP تولید می شود. نتیجه خالص، تولید دو ملکول ATP به ازای هر ملکول مصرفی گلوکز می باشد، زیرا دو ملکول



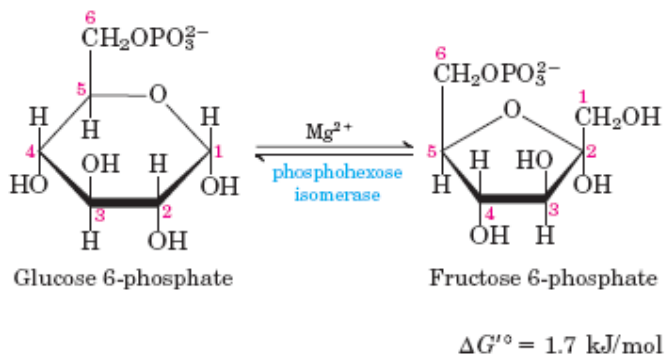
ATP در فاز آماده‌سازی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در فاز بهره‌وری، مقداری از انرژی نیز به صورت تولید دو ملکول NADH به ازای هر ملکول گلوکز، حفظ می‌گردد.

### در فاز آماده‌سازی گلیکولیز ATP مصرف می‌شود

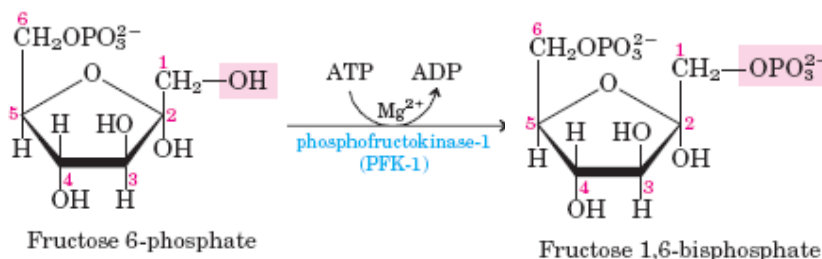
در فاز آماده‌سازی، دو ملکول ATP مصرف شده و زنجیر هگزوز به دو تریوزفسفات تجزیه می‌گردد. (1) فسفریلاسیون گلوکز: اولین واکنش گلیکولیز است که توسط آنزیم هگزوکیناز انجام می‌شود (در کبد توسط گلوکوکیناز).  $\Delta G'^0$  واکنش منفی و بزرگ است ( $\Delta G'^0 = -4 \text{ kcal/mol}$ ) و لذا واکنش به سمت راست تمایل دارد و تقریباً می‌توان آن را برگشت‌ناپذیر در نظر گرفت.



(2) طی این واکنش گلوکز 6-فسفات به فروکتوز 6-فسفات ایزومریزه می‌شود. همان‌طور که از تغییر کوچک انرژی آزاد استاندارد قابل پیش‌بینی است، این واکنش به سادگی در هر دو جهت انجام می‌شود. نام آنزیم: فسفو هگزوز ایزومراز (فسفو گلوکز ایزومراز)

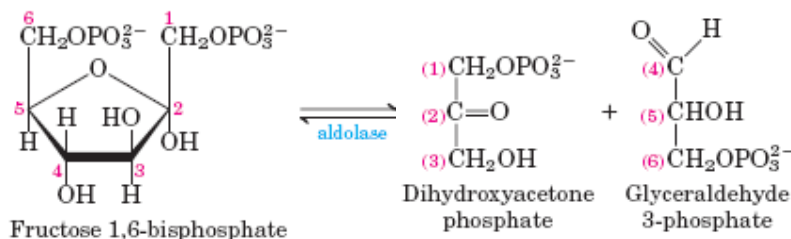


۳ فسفریلاسیون فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۱،۶-بیس فسفات: این واکنش در شرایط سلولی کاملاً غیر قابل برگشت می‌باشد.

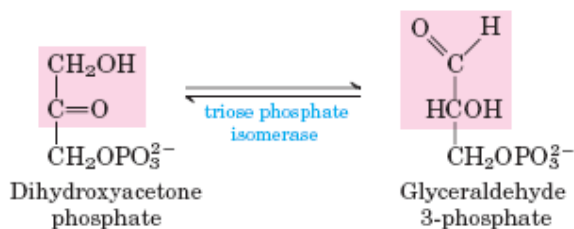


نام آنزیم: فسوفروکتوکیناز-۱ (PFK-1). این آنزیم محل اصلی تنظیم گلیکولیز است. هر زمان که منبع ATP سلولی تخلیه می‌شود و یا محصولات تجزیه ATP مثل ADP و AMP افزایش می‌یابد، فعالیت PFK-1 تحریک می‌گردد. وقتی سلول دارای مقادیر فراوان ATP باشد و به خوبی توسط سایر سوخت‌ها، نظیر اسیدهای چرب تامین می‌شود فعالیت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

۴ شکستن ۱،۶-بیس فسفوگلیسران به دو ترکیب سه کربنی گلیسرآلدهید ۳-فسفات و دی‌هیدروکسی-استون فسفات. نام آنزیم: آلدولاز



۵ تبدیل متقابل دو تریوزفسفات: تنها یکی از دو تریوزفسفات تولیدی در واکنش آلدولاز، یعنی گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌تواند مستقیماً در مراحل بعدی گلیکولیز تجزیه گردد. از این رو محصول دیگر واکنش آلدولاز یعنی دی‌هیدروکسی استون فسفات، سریعاً و به طور برگشت پذیر توسط آنزیم پنجم توالی گلیکولیتیک یعنی تریوزفسفات ایزومراز، به گلیسرآلدهید ۳-فسفات تبدیل می‌گردد.

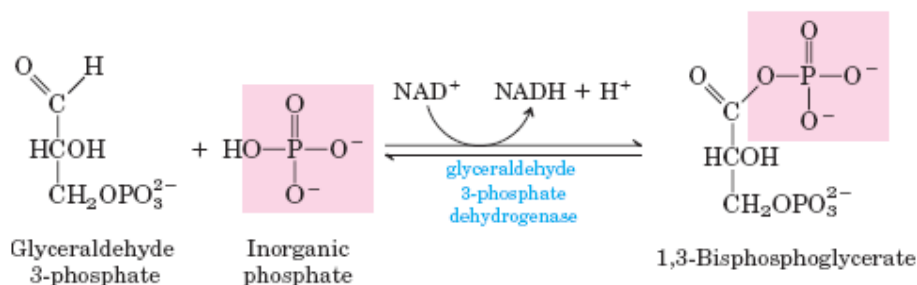


این واکنش فاز آماده‌سازی گلیکولیز را کامل می‌کند. ملکول هگزوز در کربن‌های ۱ و ۶ فسفریله شده و سپس به دو ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات تجزیه می‌گردد. سایر هگزوزها نظیر فروکتوز، مانوز و گالاکتوز نیز می‌توانند به گلیسرآلدهید ۳-فسفات تبدیل گردند.

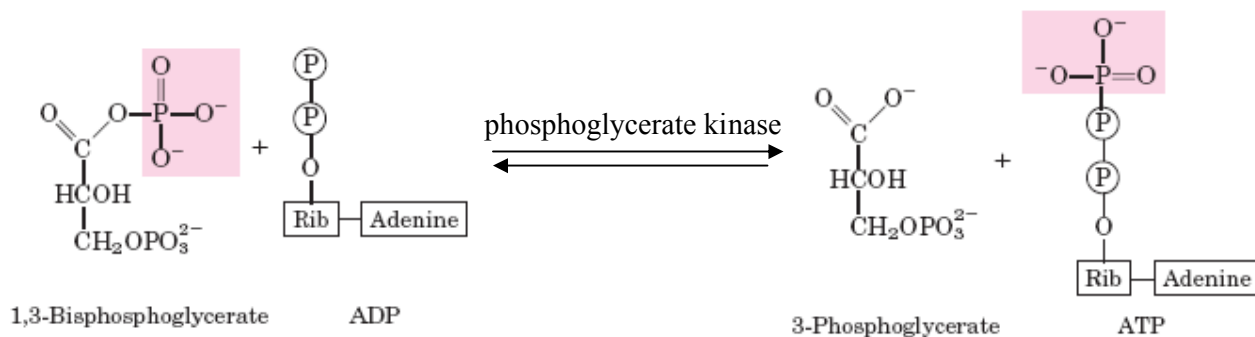
### فاز بهره‌وری گلیکولیز تولید ATP و NADH می‌نماید

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

(۶) اکسایش گلیسرآلدهید ۳-فسفات به ۱،۳-بیس فسفوگلیسرآت توسط آنزیم گلیسرآلدهید ۳-فسفات دهیدروژناز.



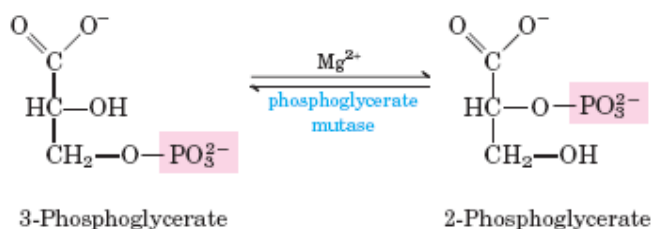
(۷) آنزیم فسفوگلیسرآت کیناز انتقال گروه فسفریل پرانرژی را از گروه کربوکسیل ۱،۳-بیس فسفوگلیسرآت به ADP را کاتالیز نموده و ۳-فسفوگلیسرآت به همراه ATP تولید می‌نماید.



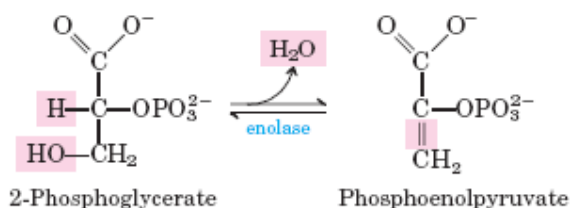


نام فسفوگلیسرآت کیناز واکنش بخاطر واکنش برگشت می‌باشد. همانند تمامی آنزیم‌ها این آنزیم نیز واکنش را در هر دو جهت کاتالیز می‌کند.

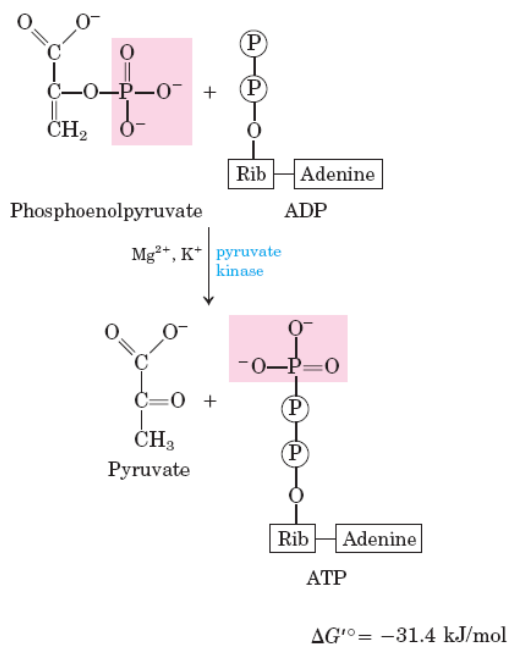
۸) تبدیل ۳-فسفوگلیسرآت به ۲-فسفوگلیسرآت توسط آنزیم فسفوگلیسرآت موتاز



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



۱۰) آخرین مرحله گلیکولیز انتقال گروه فسفریل از فسفوانول پیرووات به ADP می‌باشد که توسط پیرووات کیناز کاتالیز می‌شود. دومین ATP تولید می‌شود.  $\Delta G'^0$  واکنش منفی و بزرگ است ( $\Delta G'^0 = -7.5 \text{ kcal/mol}$ ) و واکنش تقریباً یک طرفه است.



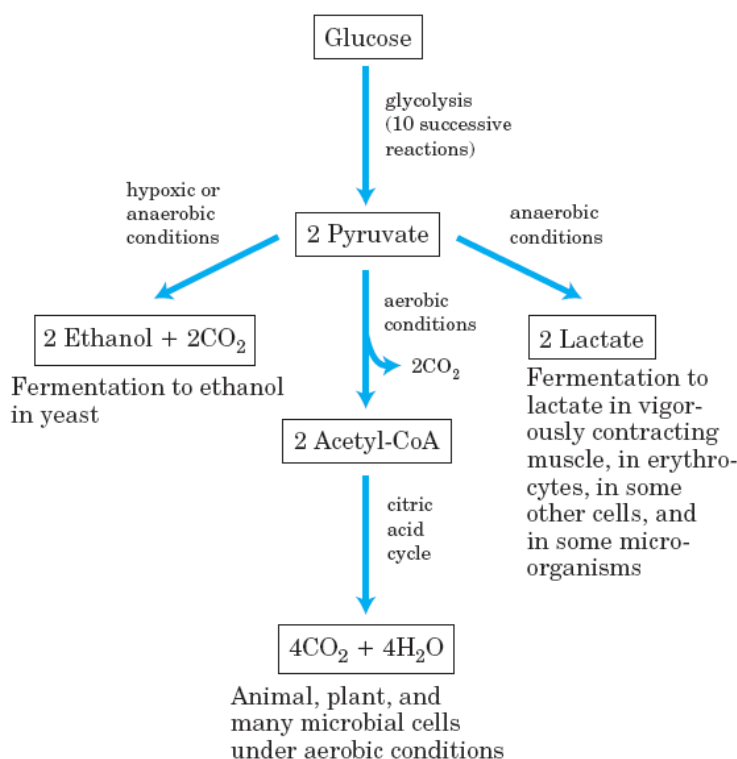
معادله واکنش کلی گلیکولیز به شرح زیر است:



در طی گلیکولیز تنها ۲ ملکول ATP سنتز می‌شود و ۷٪ از انرژی موجود در گلوکز آزاد می‌گردد. به منظور آزادسازی بقیه انرژی موجود در گلوکز، در حضور اکسیژن پیرووات طی فرایندهای چرخه کربس و فسفریلاسیون اکسداتیو (تنفس سلولی) به CO<sub>2</sub> و آب تبدیل می‌شود. تمامی اینها بر خلاف گلیکولیز که در سیتوپلاسم انجام می‌شود در میتوکندری انجام می‌شوند.

### سرنوشت پیرووات تحت شرایط هوازی و بی‌هوازی

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



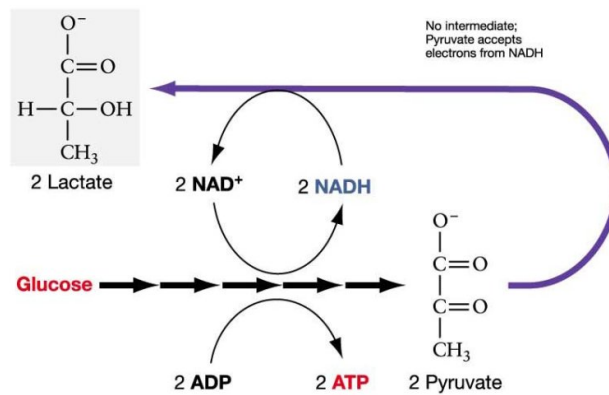
**FIGURE 14-3** Three possible catabolic fates of the pyruvate formed in glycolysis. Pyruvate also serves as a precursor in many anabolic reactions, not shown here.

## شرایط هوازی

تحت شرایط هوازی پیرووات به استات اکسید می‌گردد که خود با ورود به چرخه اسیدسیتریک، به  $\text{CO}_2$  و  $\text{H}_2\text{O}$  اکسید می‌گردد. در این شرایط که در اکثر سلول‌ها و بافت‌ها حاکم است  $\text{NADH}$  حاصل از گلیکولیز نیز با انتقال الکترون‌ها در زنجیره تنفسی میتوکندریایی، به  $\text{NAD}^+$  اکسید می‌شود و  $\text{NAD}^+$  حاصله جهت ادامه گلیکولیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

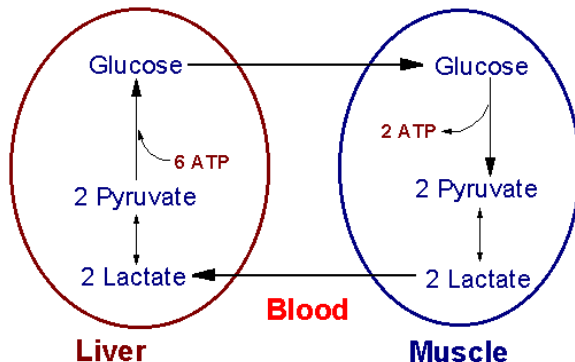
## شرایط بی‌هوازی

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



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

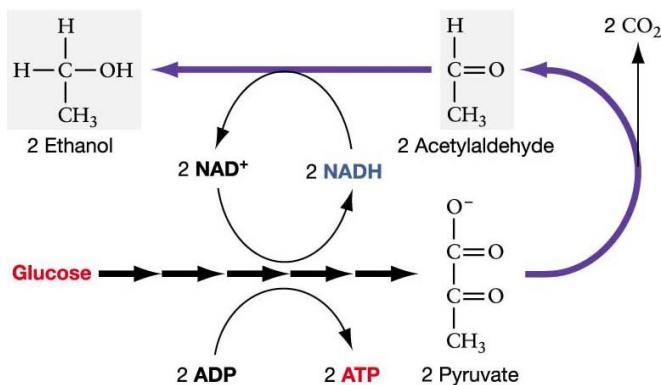
## The Cori Cycle



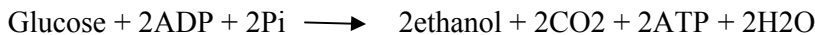
وقتی مقادیر زیاد لاکتات در طی انقباض شدید عضلانی تولید می‌شود (برای مثال طی یک دو کوتاه و تند)، کاهش pH ناشی از یونیزاسیون اسید لاکتیک در عضله و خون سبب درد شده و دوره فعالیت شدید را محدود می‌نماید. ورزشکارانی که دارای بهترین شرایط هستند، نمی‌توانند بیش از یک دقیقه سریع بدوند.

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

**تخمیر الکلی:** در مخمر و بسیاری از میکروارگانیسم‌ها گلوکز در مسیر گلیکولیز پیرووات تولید می‌کند. در اینجا نیز NADH تولید می‌شود که باید جهت ادامه گلیکولیز به  $NAD^+$  تبدیل گردد. در مخمر برای تولید مجدد  $NAD^+$  تخمیر الکلی اتفاق می‌افتد که طی آن پیرووات به اتانول و  $CO_2$  تبدیل می‌گردد. پیرووات در حضور آنزیم پیرووات دکربوکسیلاز به استات دکربوکسیله می‌شود. در مرحله دوم استالدهید در حضور الکل دهیدروژناز به اتانول احیا می‌شود که همراه با مصرف NADH و تولید  $NAD^+$  می‌باشد.



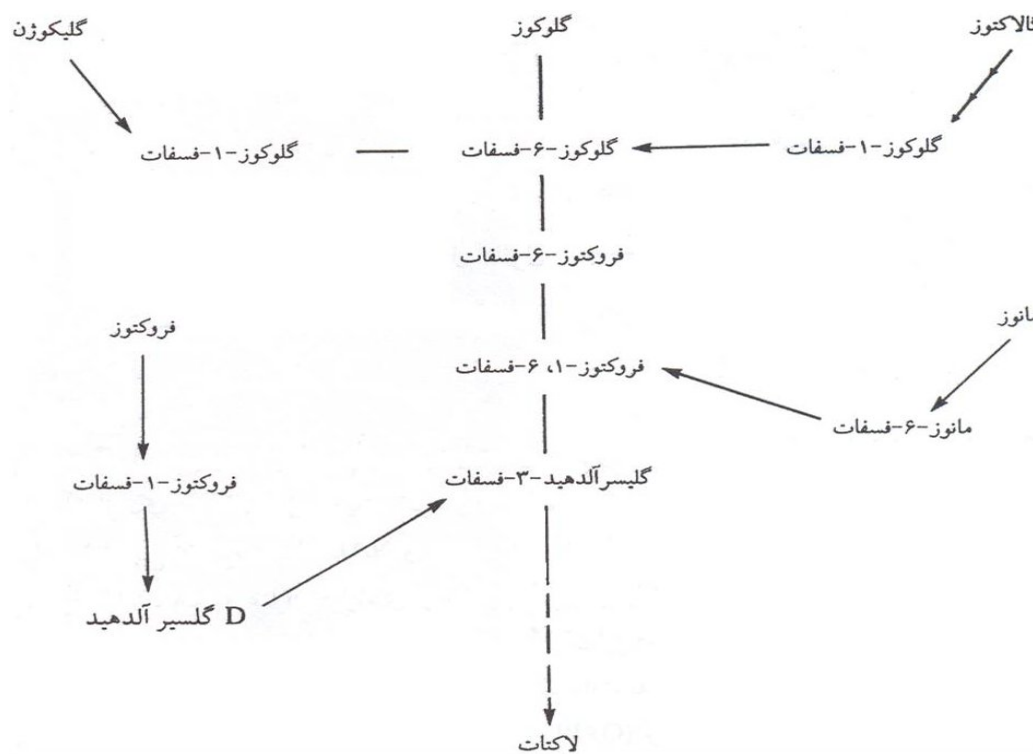
بنابراین اتانول و CO<sub>2</sub> محصول انتهایی تخمیر الکلی بوده و واکنش کلی به صورت زیر است.



مخمر آبجو و مخمر نانوايي مهمترين موجوداتي هستند كه تخمير الكلي انجام مي دهند. در نانوايي CO<sub>2</sub> حاصل از واكنش پيرووات دكربوكسيلاز موجب ور آمدن خمير مي گردد. اين آنزيم در بافت هاي مهره داران و ساير موجوداتي كه تخمير اسيدلاكتيكي انجام مي دهند وجود ندارد.

### نحوه وارد شدن ساير قندها در مسير گليكوليز

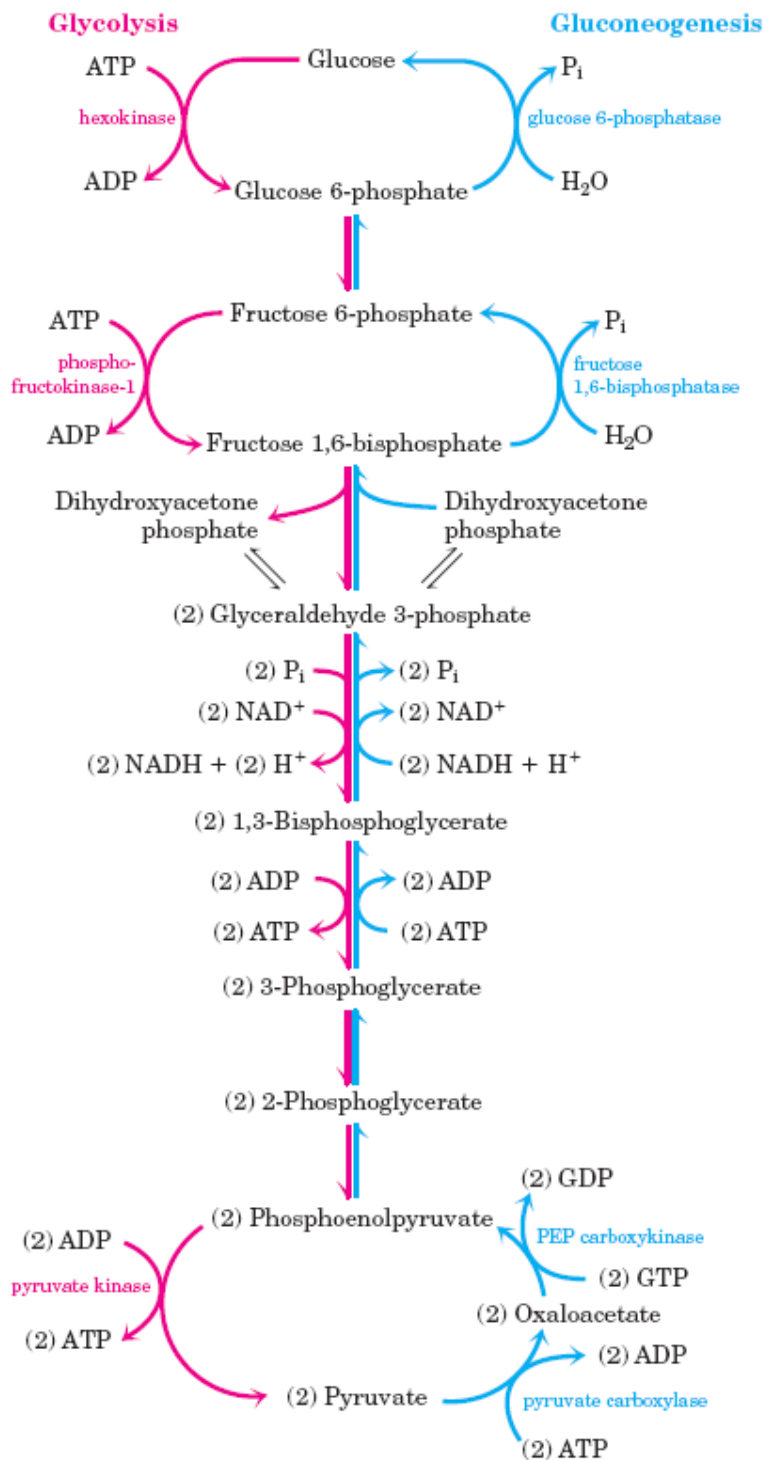
ساير قندها نيز مي توانند طی واكنش هاي اختصاصي وارد مسير گليكوليز شوند. در شكل زير نحوه وارد شدن تعدادي از مهمترين قندها در مسير گليكوليز نشان داده شده است. شايد ذكر است دي ساكاريدها و پلي ساكاريدها ابتدا به منوساكاريدها تبديل و سپس وارد راه گليكوليز مي گردند.



### بیوستز کربوهیدراتها: گلوکونئوزن

اکثر موجودات قادرند گلوکز را از پیش سازهای ساده تر نظیر پيرووات، لاکتات یا اسیدهای آمینه بسازند. این فرایند که گلوکونئوزن نامیده می شود اساسا در کبد رخ داده و نقش آن فراهم نمودن گلوکز برای انتقال به ساير بافتها

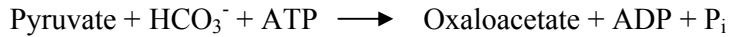
در زمان تخلیه سایر منابع گلوکز می‌باشد. اکثر آنزیم‌های مسیر گلوکونئوژنز مشابه مسیر گلیکولیز است اما این مسیر کاملاً عکس گلیکولیز نمی‌باشد. می‌دانیم که تمامی واکنش‌های گلیکولیز به غیر از سه واکنش برگشت پذیرند. این سه واکنش شامل واکنش‌های کاتالیز شونده توسط آنزیم‌های هگزوکیناز، PFK-1 و پیرووات کیناز می‌باشد.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



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

## تبدیل پیرووات به فسفوانول پیرووات

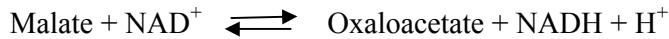
می‌دانیم که گلیکولیز در سیتوپلاسم انجام می‌شود. اما گلوکونئوژنز بخشی از آن در میتوکندری و قسمت عمده آن در سیتوپلاسم صورت می‌گیرد. محصول نهایی گلیکولیز پیرووات است. بیوستز گلوکز با پیرووات آغاز می‌گردد. پیرووات باید به فسفوانول پیرووات تبدیل گردد. پیرووات وارد میتوکندری شده توسط آنزیم پیرووات کربوکسیلاز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



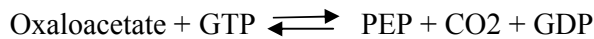
سپس اگزالواستات در میتوکندری توسط آنزیم مالات‌دهیدروژناز میتوکندریایی به مالات احیا می‌شود:



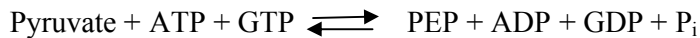
مالات از طریق یک انتقال دهنده خاص از غشا عبور کرده و وارد سیتوپلاسم می‌شود. در سیتوپلاسم مجدداً مالات به اگزالواستات تبدیل می‌شود (توسط آنزیم مالات‌دهیدروژناز سیتوزولی):



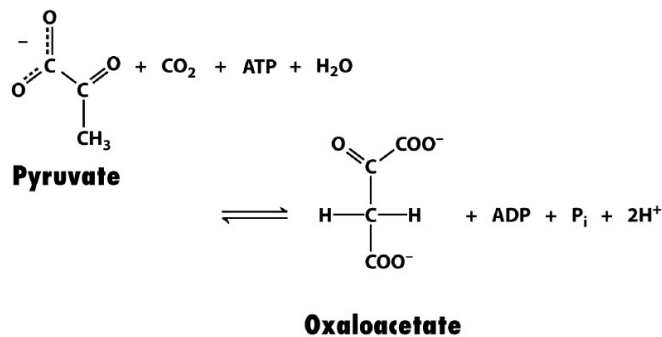
آنگاه اگزالواستات توسط آنزیم فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز به فسفوانول پیرووات (PEP) تبدیل می‌گردد. این واکنش نیاز به GTP به عنوان دهنده فسفات دارد:

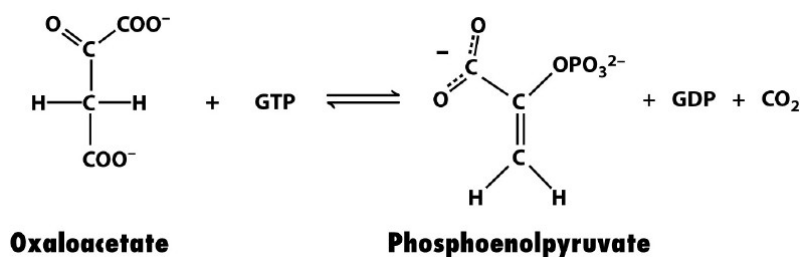


معادله کلی برای تمامی این واکنش‌ها صورت زیر است:



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





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

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



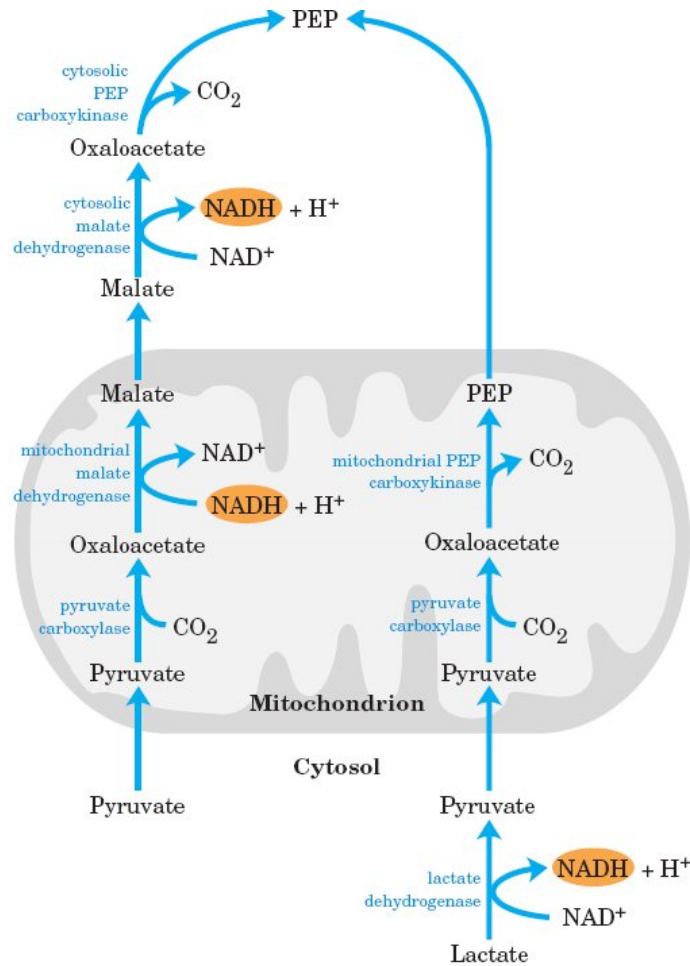
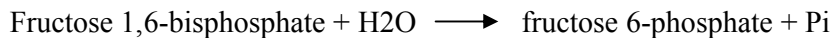


FIGURE 14-19 Alternative paths from pyruvate to phosphoenolpyruvate.

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

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

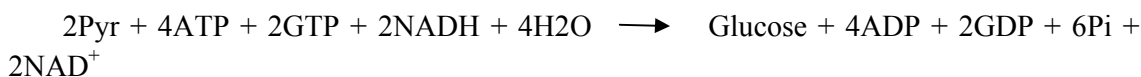


سومین واکنش برگشت‌ناپذیر: تبدیل گلوکز ۶-فسفات به گلوکز

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

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

### خلاصه گلوکونئوژنز



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

### سایر ترکیبات گلوکوژنیک

علاوه بر پیرووات و لاکتات ترکیب دیگری هم می‌توانند وارد مسیر گلوکونئوژنز شده و به گلوکز تبدیل گردند. تمامی ترکیبات واسط چرخه کربس، شامل سترات، ایزوسترات،  $\alpha$ -کتوگلوئارات، سوکسینیل کوآ، سوکسینات، فومارات و به خصوص مالات، همگی قادرند به اگزالواستات تبدیل گردند (اگزالواستات به واسطه تبدیل به PEP وارد مسیر گلوکونئوژنز شده و گلوکز تولید می‌کند) و امکان سنتز خالص گلوکز را فراهم آورند.

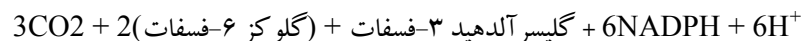
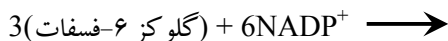
بسیاری از آمینواسیدهای حاصل از تجزیه پروتئین‌ها نهایتاً به پیرووات و یا یکی از ترکیبات واسط چرخه اسیدسیتریک تبدیل می‌گردند. از اینرو، این اسیدهای آمینه می‌توانند به گلوکز تبدیل شوند و گلوکوژنیک نامیده می‌شوند. آلانین و گلوتامین که ملکول‌های مورد استفاده برای انتقال گروه‌های آمینو از بافت‌های غیرکبدی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

تبدیل خالص اسیدهای چرب به گلوکز در پستانداران صورت نمی‌پذیرد. اسیدهای چرب با تعداد کربن زوج به دنبال اکسیداسیون تنها تولید استیل کوآ می‌کنند. به ازاء هر دو کربن استات (استیل کوآ) ورودی به چرخه اسیدسیتریک، دو کربن به صورت CO<sub>2</sub> از دست می‌رود. لذا تبدیل خالص استات به اگزالواستات یا پیرووات ممکن نمی‌باشد. تبدیل استات به اگزالواستات در چرخه گلی‌اکسیلات انجام می‌شود که این چرخه تنها در بعضی از گیاهان وجود دارد و در جانوران انجام نمی‌شود. با این وجود اسیدهای چرب در حیوانات با سوختن، انرژی مورد نیاز برای سنتز گلوکز را فراهم می‌کنند.

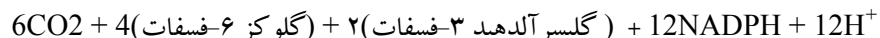
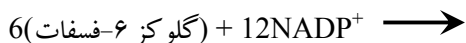
## مسیر پنتوز فسفات

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

مسیر پنتوز فسفات از مسیر گلیکولیز پیچیده‌تر است. در این روند چند چرخه‌ای سه ملکول گلوکز ۶-فسفات به سه ملکول CO<sub>2</sub> و سه جزء پنج کربنی تبدیل می‌شوند. این سه ملکول طوری بازآرایی می‌شوند که در نهایت دو ملکول گلوکز ۶-فسفات و یک ملکول گلیسرآلدهید ۳-فسفات می‌سازند.



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

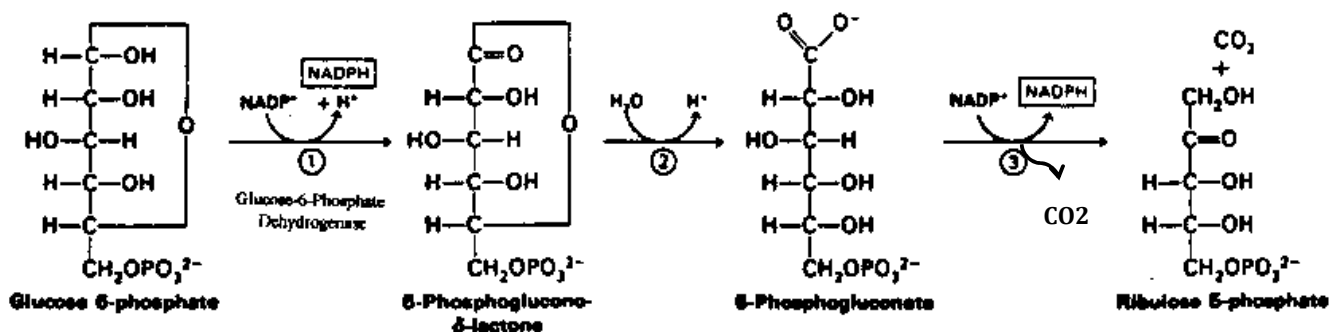


یعنی عملاً ۶ ملکول گلوکز ۶-فسفات وارد مسیر شده و چهار ملکول گلوکز ۶-فسفات و دو گلیسرآلدهید ۳-فسفات تولید می‌شود، که این دو ملکول توسط آنزیم‌های گلیکولیزی تریوز فسفات ایزومراز و آلدولاز به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شوند. پس در کل شش ملکول گلوکز ۶-فسفات وارد مسیر پنتوز فسفات می‌شود اما ۵ ملکول گلوکز ۶-فسفات از آن خارج می‌شود؛ یعنی یک ملکول گلوکز به طور کامل در این مسیر به شش ملکول CO<sub>2</sub> اکسید می‌گردد و ۱۲ ملکول NADPH تولید می‌کند. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید در این مسیر هیچ ATP تولید نمی‌گردد.

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

## مرحله اکسیداتیو

شکل زیر واکنش‌های مرحله بازگشت‌ناپذیر اکسیداتیو را نشان می‌دهد. این واکنش‌ها سه بار تکرار شده و سه ملکول گلوکز ۶-فسفات در پایان این مرحله به سه ملکول ریبولوز ۵-فسفات تبدیل می‌گردند و سه ملکول  $\text{CO}_2$  آزاد می‌گردد. ۶ ملکول NADPH نیز تولید می‌شود. NADPH تنها در این مرحله ساخته می‌شود.

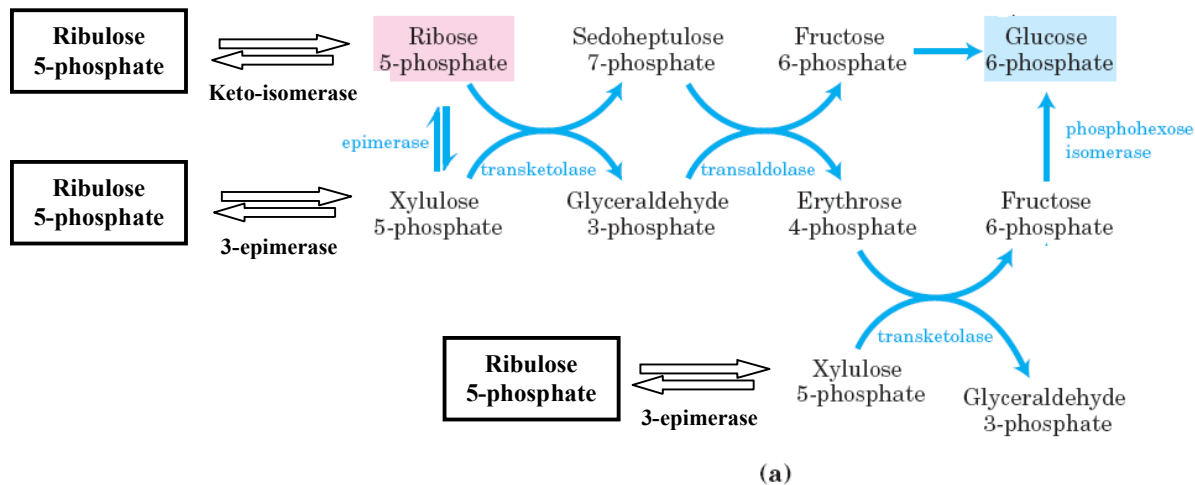


آنزیم ۳: ۶-فسفوجلوکونات دهیدروژناز

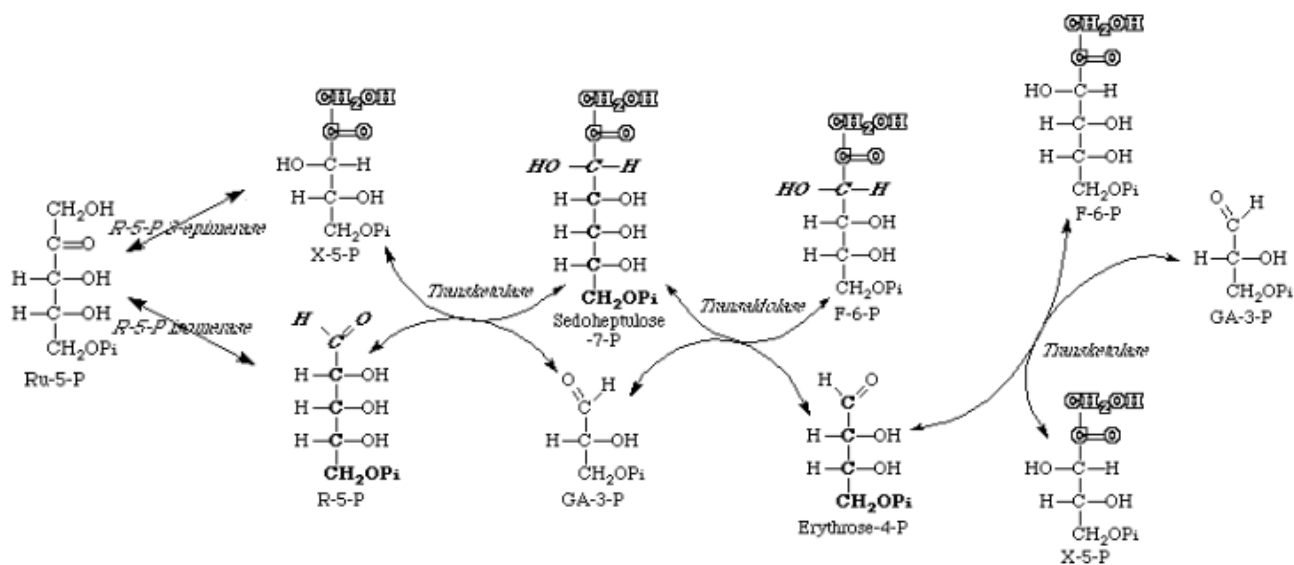
آنزیم ۲: لاکتوناز

## مرحله غیراکسیداتیو

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



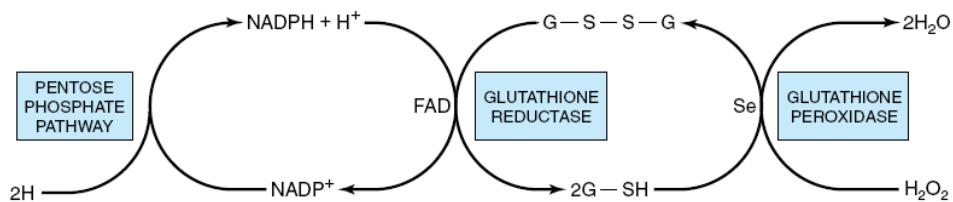
**FIGURE 14-22** Nonoxidative reactions of the pentose phosphate pathway.



جزئیات واکنش‌های غیراکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات



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



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

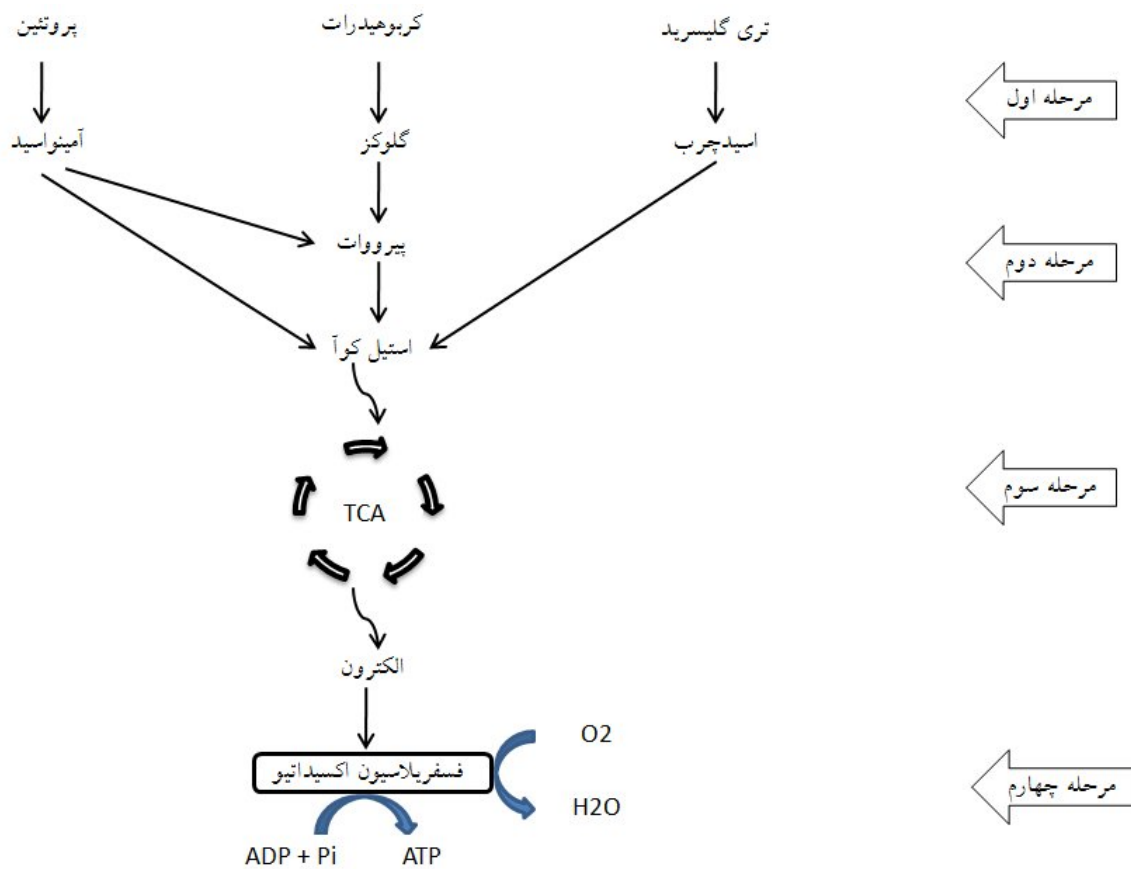
مهمترین آنزیم تولید کننده NADPH در مسیر پنتوز فسفات که تنظیم کننده این مسیر نیز می‌باشد گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) است. در مبتلایان به کمبود آنزیم G6PD (فاویسم) تولید NADPH کاهش یافته و سم-زدایی H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> متوقف می‌گردد. داروهایی مثل پیرماکوئین (داروی ضد مالاریا) یا مواد طبیعی مثل Divicine (که در باقالا وجود دارد) تولید رادیکال‌های آزاد سوپراکسید را افزایش می‌دهند. افراد مبتلا به فاویسم در صورت مصرف این مواد به دلیل کمبود آنزیم G6PD و عدم تولید NADPH کافی دچار کم‌خونی (به دلیل افزایش غلظت H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> و لیز گلبول‌های قرمز در اثر پراکسیداسیون لیپیدی) می‌گردند.



# فصل دهم: اکسیداسیون هوازی

## مقدمه

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

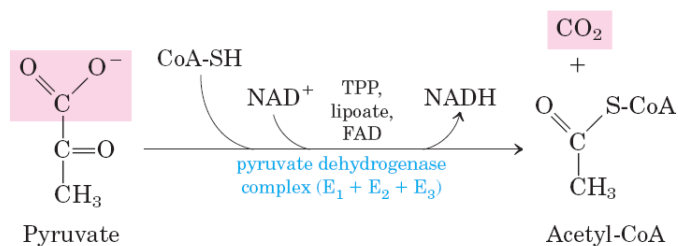




در اولین مرحله ماکروملکولها به اجزای اصلی تشکیل دهنده خود تجزیه می‌شوند. سه مرحله بعدی (مرحله دوم تا چهارم) تنفس سلولی نامیده می‌شوند. در مرحله دوم ملکولهای سوختی (گلوکز، اسیدهای چرب و بعضی از آمینواسیدها) اکسید شده و قطعات دو کربنی را به شکل گروه استیل در استیل کوآ (استیل کوآنزیم آ) تولید می‌کنند. در مرحله سوم استیل کوآ وارد چرخه اسیدسیتریک شده و به طریق آنزیمی به CO<sub>2</sub> و اکسیده می‌گردد. الکترون آزاد شده در داخل حاملین الکترونی احیاء شده NADH و FADH<sub>2</sub> حفظ می‌گردد. بالاخره در آخرین مرحله تنفس، NADH و FADH<sub>2</sub> اکسید شده و الکترون‌ها برداشت می‌گردند. این الکترون‌ها از طریق زنجیره ملکولهای حامل الکترون به نام زنجیره تنفسی، به O<sub>2</sub> (گیرنده نهایی الکترون) انتقال داده می‌شوند. در طی این انتقال الکترونی، مقدار زیادی از انرژی رها شده طی فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو به شکل ATP حفظ می‌گردد. در ادامه ابتدا به نحوه تبدیل پیرووات به استیل کوآ و سپس به جزئیات چرخه اسیدسیتریک می‌پردازیم.

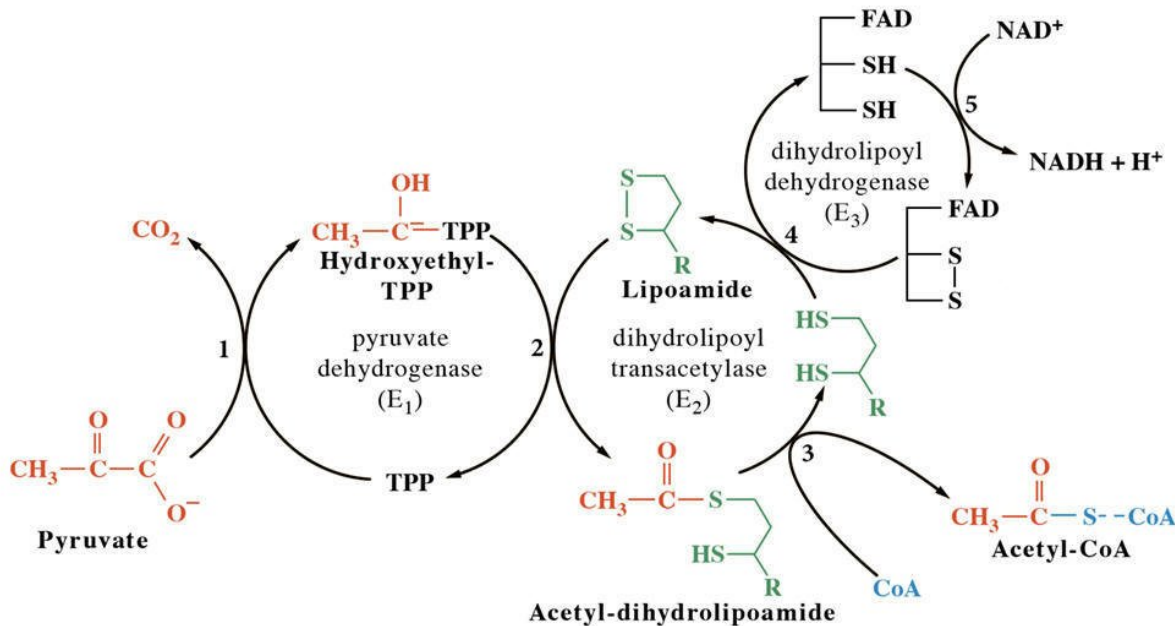
### تبدیل پیرووات به استیل کوآ

در موجودات هوازی گلوکز و قندهای دیگر، اسیدهای چرب و بیشتر اسیدهای آمینه، نهایتاً از طریق چرخه اسیدسیتریک و زنجیر تنفس، به CO<sub>2</sub> و H<sub>2</sub>O اکسیده می‌گردند. قبل از ورود به چرخه اسیدسیتریک، اسکلت‌های کربنی قندها و اسیدهای چرب و بیشتر آمینواسیدها به گروه استیل موجود در استیل کوآ تجزیه می‌شوند که شکل اصلی ورود مواد سوختی به داخل این چرخه می‌باشد. در اینجا بر روی نحوه اکسیداسیون پیرووات مشتق از گلوکز و سایر قندها، به استیل کوآ و CO<sub>2</sub> توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز متمرکز می‌شویم. این کمپلکس از سه آنزیم تشکیل شده است که در داخل میتوکندری سلول‌های اوکاریوتی و سیتوزول سلول‌های پروکاریوتی قرار دارند. واکنش کاتالیز شونده توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، یک دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو است؛ این واکنش یک فرایند اکسیداسیون غیرقابل برگشت می‌باشد که در آن گروه کربوکسیل به صورت CO<sub>2</sub> از پیرووات جدا شده و دو کربن باقیمانده به گروه استیل موجود در استیل کوآ تبدیل می‌شود. شکل زیر واکنش کلی کاتالیز شونده توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز را نشان می‌دهد:

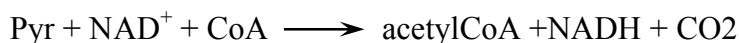


**FIGURE 16-2** Overall reaction catalyzed by the pyruvate dehydrogenase complex.

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



جزء پیرووات دهیدروژناز کمپلکس آنزیمی، پیرووات را دکربوکسیله می‌کند و به صورت مشتق هیدروکسی اتیل حلقه تiazول TPP متصل به آنزیم در می‌آورد. سپس مشتق هیدروکسی اتیل حلقه تiazول با لیپوآمید اکسیده که گروه فرعی دی‌هیدرولپوئیل ترانس استیلاز است واکنش می‌دهد و استیل لیپوآمید می‌سازد. استیل لیپوآمید با کوآنزیم A واکنش می‌دهد و استیل کوآ به همراه لیپوآمید احیا را می‌سازد. این چرخه زمانی کامل می‌شود که لیپوآمید در حضور دی‌هیدرولپوئیل دهیدروژناز به وسیله یک فلاووپروتئین حاوی FAD مجدداً اکسید شود. در نهایت، فلاووپروتئین احیا توسط  $\text{NAD}^+$  اکسید می‌شود و  $\text{NADH}$  می‌سازد تا  $\text{NADH}$  الکترون‌ها به زنجیره تنفسی انتقال دهد.

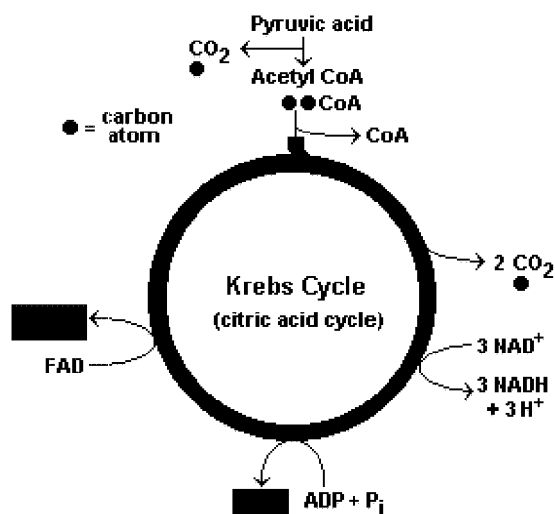


کمپلکس پیرووات دهیدروژناز از هر کدام از آنزیم‌هایش چند زنجیره پلی‌پپتیدی دارد که همه آنها آرایش فضایی منظم دارند. ظاهراً هر کدام از آنزیم‌ها امکان محدودی برای حرکت دارند و واسطه‌های متابولیک کاملاً از آنزیم‌ها جدا

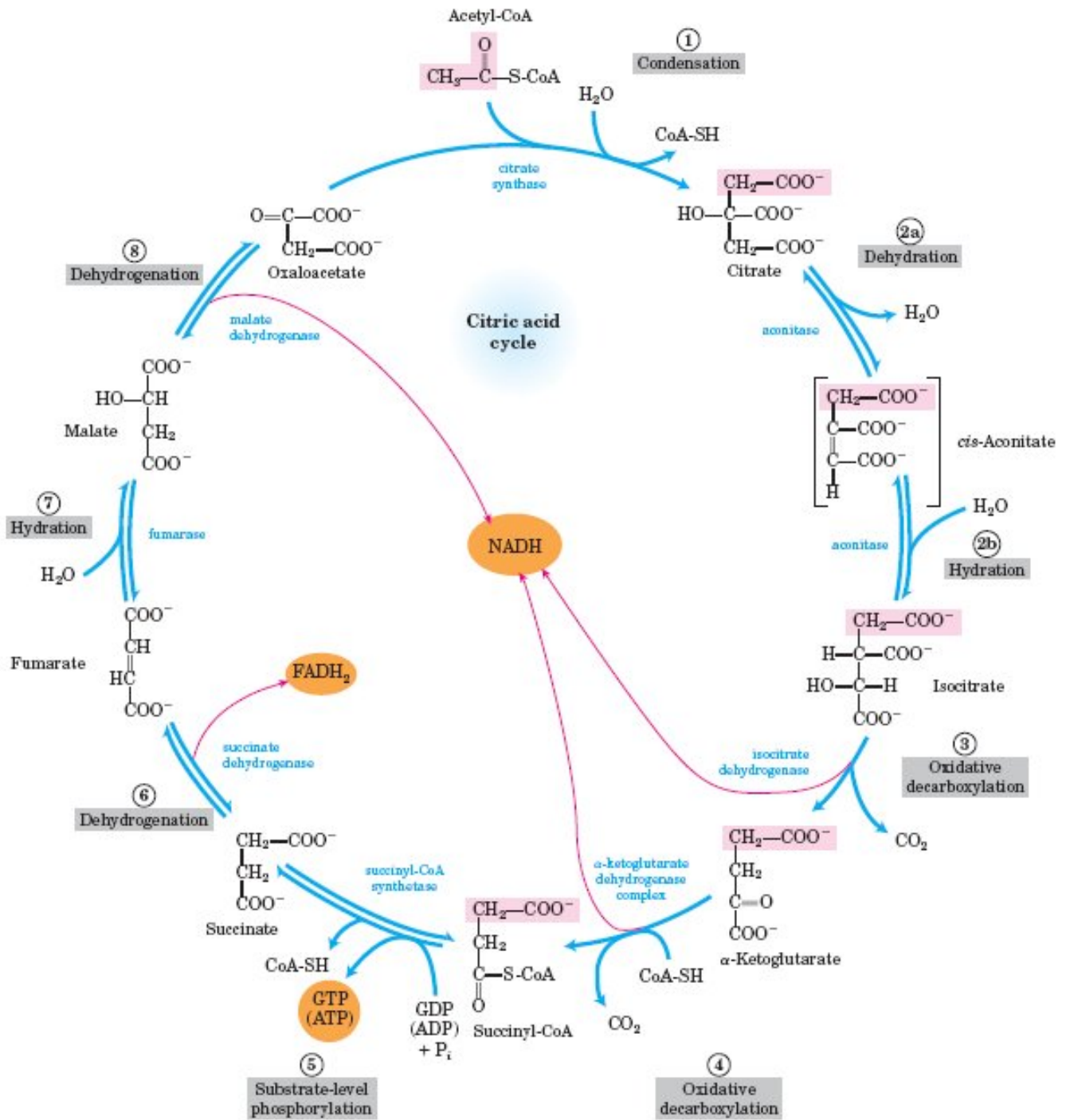
نمی‌شوند، بلکه متصل می‌مانند. این گونه کمپلکس‌های آنزیمی که سوبستراها را از آنزیمی به آنزیم بعد می‌دهند، سرعت واکنش بیشتری دارند و با حذف واکنش‌های جانبی، بازده کلی را افزایش می‌دهند.

### چرخه اسیدسیتریک

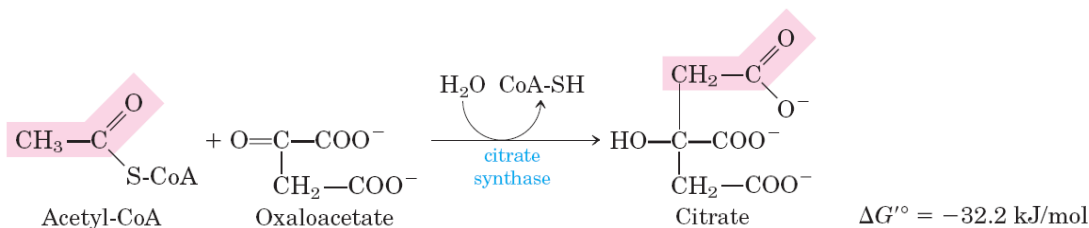
چرخه اسیدسیتریک یا چرخه تری‌کربوکسیلیک‌اسید (TCA) یا چرخه کربس (به افتخار کاشف آن یعنی هانس کربس) یک رشته واکنش میتوکندریایی است که با کاتابولیسم اجزای استیل، اکسی‌والان‌های هیدروژن آزاد می‌کند؛ اکسیداسیون این اکسی‌والان‌ها در طی زنجیره تنفسی منجر به آزاد سازی و مهار بخش اعظم انرژی موجود در سوخت‌های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



این چرخه مشتمل بر ترکیب یک ملکول استیل‌کوآ با اگزالواتات است که باعث تشکیل یک اسید تری-کربوکسیلیک ۶ کربنی به نام سترات می‌شود. سپس یک رشته واکنش صورت می‌گیرد که طی آنها دو ملکول CO<sub>2</sub> آزاد می‌شود و مجدداً اگزالواتات ایجاد می‌گردد. آنزیم‌های چرخه اسیدسیتریک در ماتریکس میتوکندری به صورت آزاد یا متصل به سطح درونی غشای داخلی قرار گرفته‌اند. این چرخه هشت مرحله دارد که به طور خلاصه در شکل زیر نشان داده شده است:

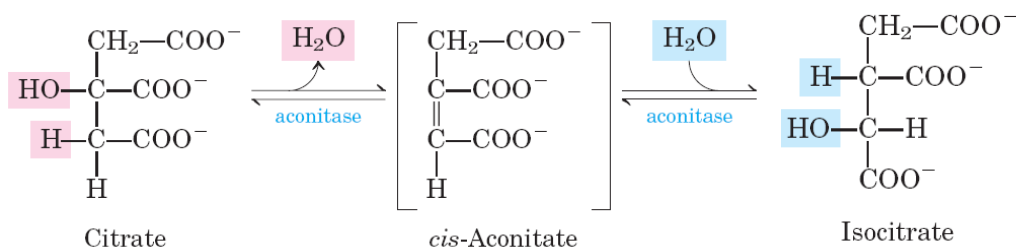


۱) تولید سیترات: اولین واکنش چرخه اسیدسیتریک کندانسیون استیل کوآ یا اگرالواستات و ایجاد سیترات می باشد که توسط سیترات سینتاز کاتالیز می گردد:

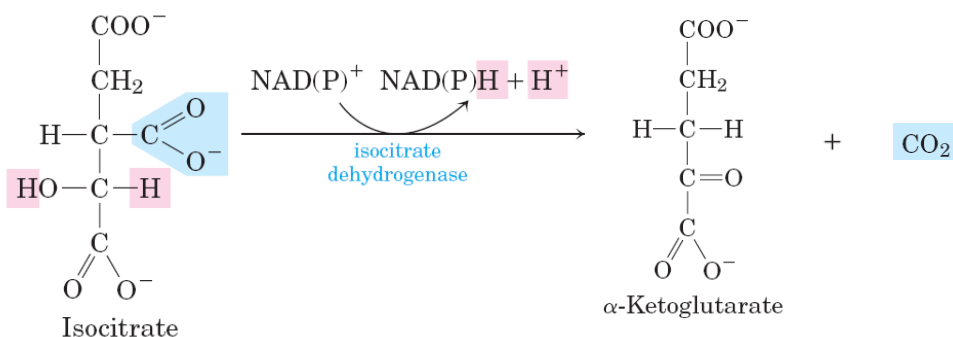


این واکنش بسیار انرژی زا و یک طرفه است. سیترات دارای سه گروه کربوکسیل است به همین دلیل چرخه کربس را چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) نیز می نامند.

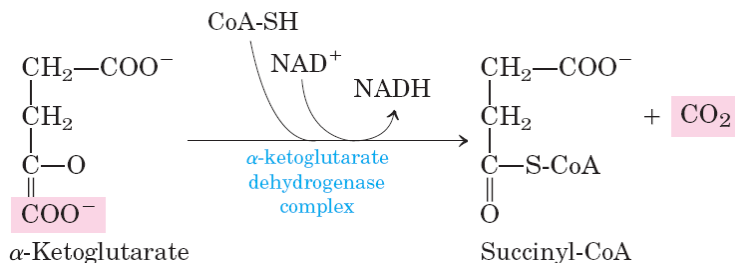
۲) آنزیم آکونیتاز (آکونیتات هیدراز) سیترات را به ایزوسیترات تبدیل می کند. این تبدیل طی دو مرحله صورت می گیرد. آبدگیری (دهیدراسیون) برای تشکیل سیس-آکونیتات و آبدهی مجدد برای تشکیل ایزوسیترات.



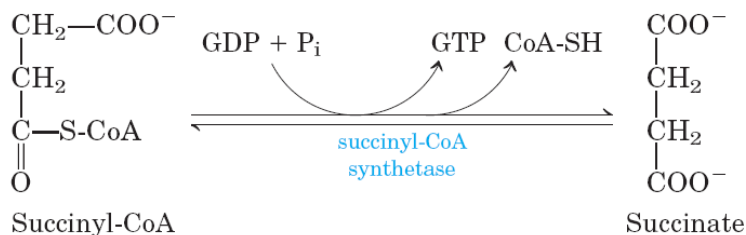
۳) ایزوسیترات در حضور ایزوسیترات دهیدروژناز ابتدا دهیدروژنه و سپس دکربوکسیله می شود. اولین CO<sub>2</sub> و اولین NADH در این مرحله تولید می شود:



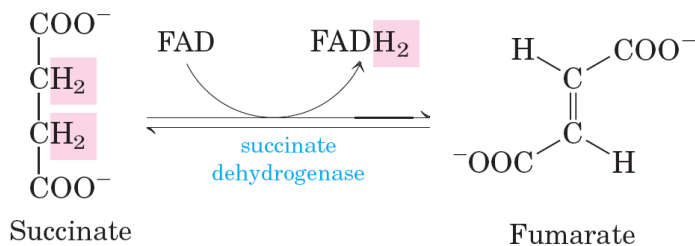
۴) کمپلکس آنزیمی آلفاکتوگلو تارات دهیدروژناز دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو آلفاکتوگلو تارات به سوکسینیل-کوآ را کاتالیز می کند. این کمپلکس آنزیمی مشابه کمپلکس آنزیمی پیرووات دهیدروژناز است و به همان ویتامین ها و کوآنزیم ها نیاز دارد.



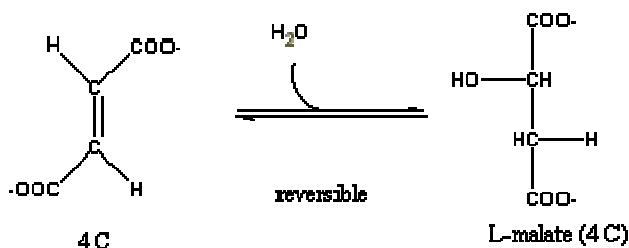
۵) سوکسینیل کوآ در ادامه چرخه توسط توسط آنزیم سوکسینات تیوکیناز (سوکسینیل کوآ سنتتاز) به سوکسینات تبدیل می شود. پیوند پرانرژی تیواستر موجود در سوکسینیل کوآ در اثر آبکافت انرژی آزاد می کند که جهت سنتز GTP مورد استفاده قرار می گیرد.



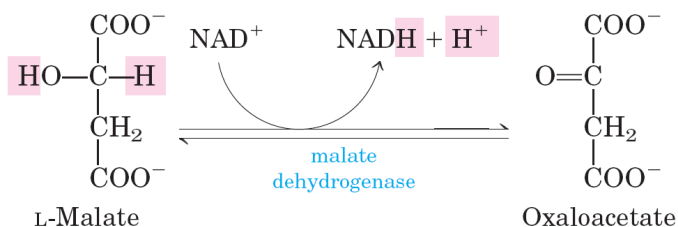
۶) سوکسینات با کاتالیز آنزیمی سوکسینات دهیدروژناز دو پروتون از دست می دهد و به فومارات تبدیل می شود. آنزیم سوکسینات دهیدروژناز حاوی FAD است و بر خلاف سایر آنزیم های چرخه کربس که درون ماتریس هستند، به سطح درونی غشای داخلی میتوکندری چسبیده است.



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



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

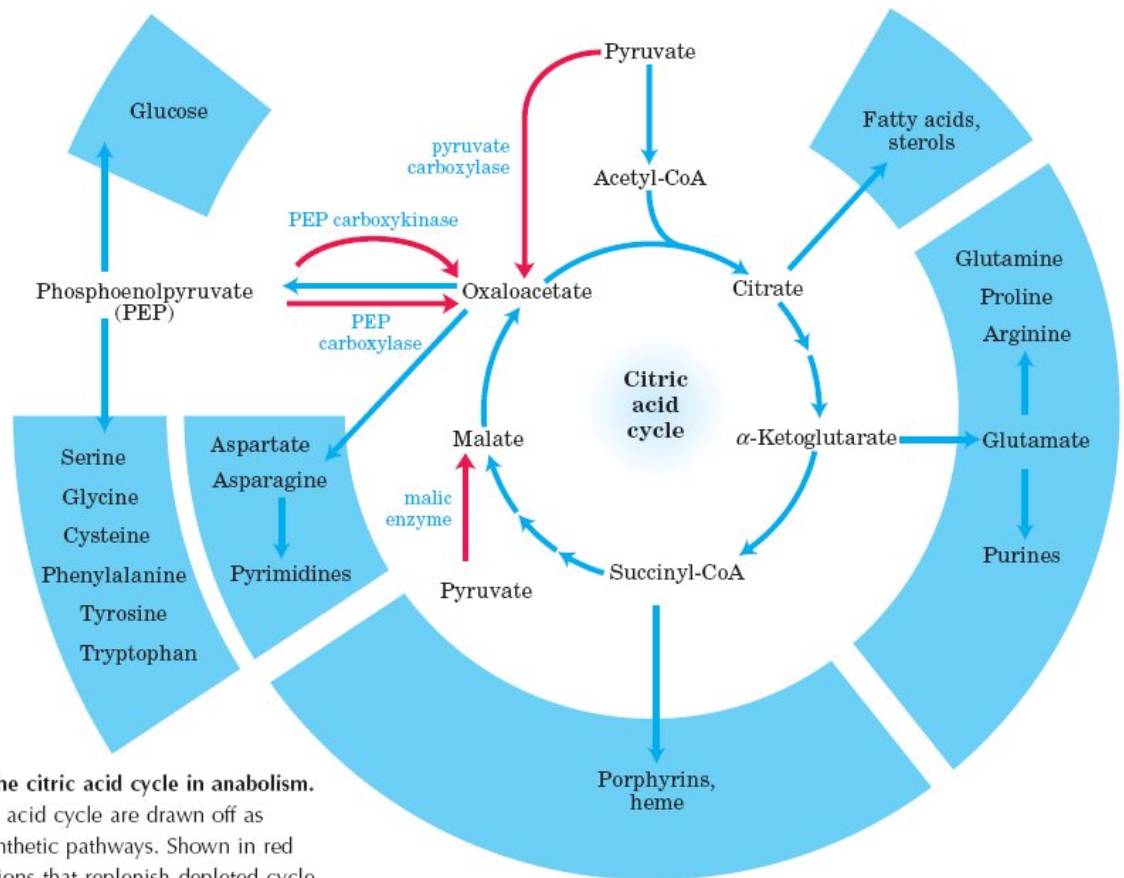


$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

۱۲ ATP در هر دور چرخه اسیدسیتریک ساخته می‌شود

به ازای هر ملکول استیل‌کوآ که در یک دور چرخه کاتابولیزه می‌شود، ۳ ملکول  $\text{NADH}$  و یک ملکول  $\text{FADH}_2$  تولید می‌شود که وارد زنجیره تنفسی شده و  $\text{ATP}$  تولید می‌کنند. به ازای هر  $\text{NADH}$ ، ۳ ملکول  $\text{ATP}$  و به ازای هر  $\text{FADH}_2$  ۲ ملکول  $\text{ATP}$  تولید می‌شود. یک  $\text{GTP}$  نیز در خود چرخه تولید می‌شود. لذا از ۱۲  $\text{ATP}$  در هر دور چرخه تولید می‌گردد. از طرفی در واکنش پیرووات‌دهیدروژناز نیز یک  $\text{NADH}$  تولید می‌شود. لذا از اکسیداسیون کامل هر ملکول پیرووات در مجموع ۱۵ ملکول  $\text{ATP}$  ساخته می‌شود. از آنجایی که هر ملکول گلوکز در طی گلیکولیز دو ملکول پیرووات و دو  $\text{ATP}$  و دو  $\text{NADH}$  تولید می‌کند لذا از اکسیداسیون کامل هر گلوکز در مجموع ۳۸  $\text{ATP}$  ساخته می‌شود.

چرخه اسیدسیتریک یک مسیر آمفی بولیک می باشد که در هر دو فرایند کاتابولیک و آنابولیک شرکت می نماید. به غیر از نقش آن در کاتابولیسم اکسیداتیو کربوهیدراتها، اسیدهای چرب و آمینواسیدها، این چرخه پیش سازهای مورد نیاز بسیاری از مسیرهای بیوسنتتیک را نیز فراهم می کند (شکل زیر).



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

### زنجیره تنفسی و فسفریلاسیون اکسیداتیو

آخرین مرحله اکسیداسیون ترکیبات غذایی اکسیداسیون NADH و FADH<sub>2</sub> در زنجیره انتقال الکترون (Electron Transport Chain or ETC) در میتوکندری می باشد. یعنی الکترون ها از NADH و FADH<sub>2</sub> به ETC منتقل و به وسیله ی یک سری ناقلین الکترون به اکسیژن ملکولی منتقل می شوند تا آب ایجاد گردد. ETC را زنجیره تنفسی (Respiratory Chain) نیز می نامند، چراکه مهمترین مصرف کننده اکسیژن در سلول است. انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و FADH<sub>2</sub> در ETC جهت سنتز ATP مورد استفاده قرار می گیرد.



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

FMN کوفاکتور کمپلکس I است و NADH را اکسید و به FMNH<sub>2</sub> احیاء می‌شود. FAD کوفاکتور کمپلکس II بوده که سوکسینات را اکسید و به FADH<sub>2</sub> احیاء می‌شود. CoQ چربی‌دوست بوده و آزادانه در غشای دولایه‌ای حرکت می‌کند و الکترون‌ها را از FMNH<sub>2</sub> (در کمپلکس I) و FADH<sub>2</sub> (در کمپلکس II) به کمپلکس III منتقل می‌کند.

**Pathway of Electron Transport : E<sup>0</sup>** ترکیبات واسطه ناقل الکترون از کوچکتر به سمت بزرگتر می‌باشد. در زنجیره انتقال الکترون، الکترون از ملکول‌های دارای E<sup>0</sup> کوچک به ملکول‌های با E<sup>0</sup> بزرگ انتقال می‌یابد. بنابراین هر مرحله انتقال دارای  $\Delta E^0 > 0$  و  $\Delta G^0 < 0$  می‌باشند. NADH و FADH<sub>2</sub> با E<sup>0</sup> به ترتیب -0.32 و -0.06 ولت کمترین و اکسیژن با E<sup>0</sup> = +0.82 volt بیشترین E<sup>0</sup> را دارند. بنابراین آخرین ملکول گیرنده الکترون در این زنجیره اکسیژن است که بالاترین E<sup>0</sup> را دارد. از آنجایی که  $\Delta E^0$  منفی است، لذا جریان الکترون‌ها از NADH و FADH<sub>2</sub> به سمت اکسیژن به صورت خودبه‌خودی است.

### **Coupling of Oxidation and Phosphorylation :** چگونه انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و

FADH<sub>2</sub> جهت سنتز ATP مورد استفاده قرار می‌گیرد؟ Chemiosmotic theory به این سوال پاسخ می‌دهد. این تئوری دارای دو بخش است:

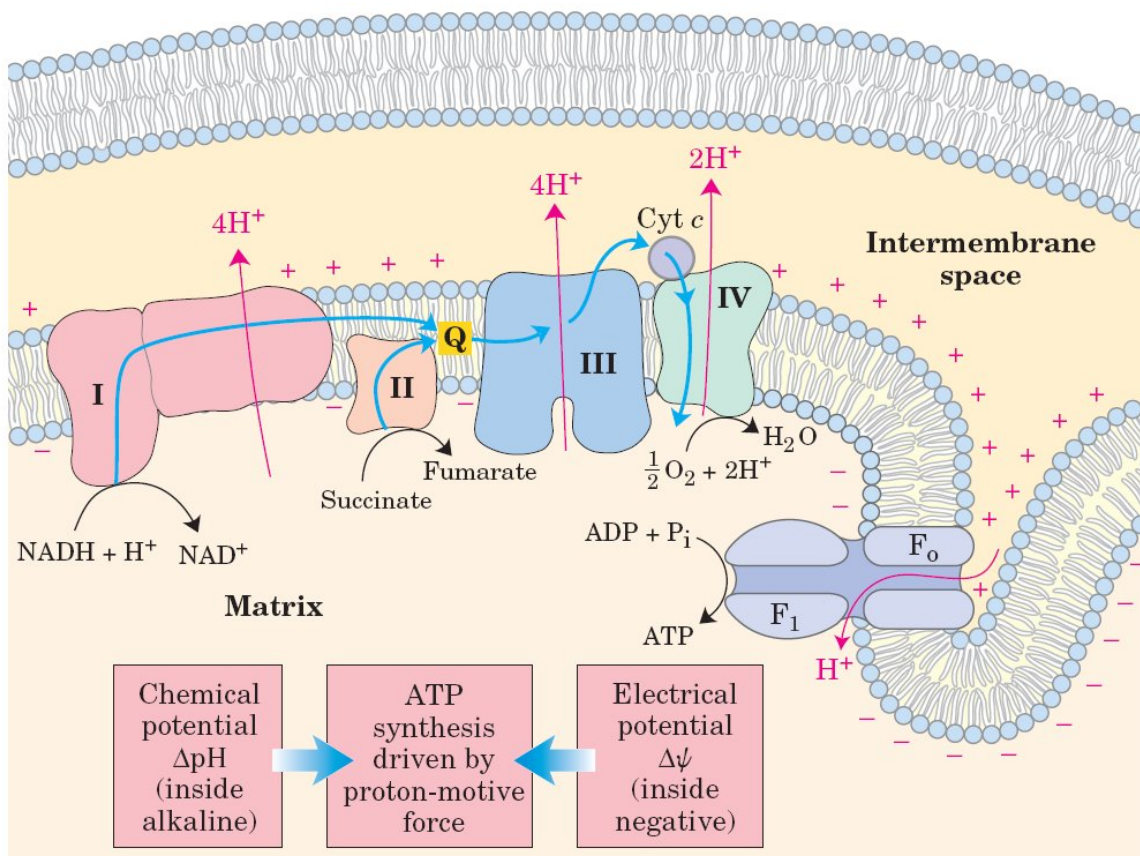
(۱) انرژی حاصل از اکسیداسیون NADH و FADH<sub>2</sub> جهت ایجاد گرادیان پروتون (H<sup>+</sup>) در عرض غشای داخلی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

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

**Forming H<sup>+</sup> Gradient:** کمپلکس‌های I و III و IV پمپ‌های H<sup>+</sup> هستند که H<sup>+</sup> را از ماتریکس به فضای

بین‌غشایی انتقال می‌دهند. انرژی مورد نیاز پمپ کردن از انتقال الکترون از هر یک از این کمپلکس‌ها فراهم می‌شود. pH در فضای بین‌غشایی از ماتریس پایین‌تر است.

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



**P/O Ratio**: عبارت است از تعداد فسفات غیرآلی که به ازای مصرف یک ملکول اکسیژن ( $O_2$ ) به ATP

تبدیل می‌شود. P/O Ratio برای NADH برابر ۳ و برای  $FADH_2$  برابر ۲ می‌باشد (مسیر انتقال الکترون از  $FADH_2$  به اکسیژن ملکولی از کمپلکس I که پمپ پروتون است نمی‌گذرد). البته تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که P/O Ratio برای NADH نزدیک به ۲.۵ و برای  $FADH_2$  برابر ۱.۵ می‌باشد.

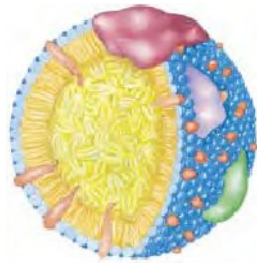
**Efficiency**: اکسیداسیون NADH در ETC دارای  $\Delta G^0 = -52.5 \text{ Kcal/mol}$  می‌باشد (بر اساس فرمول

$\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$ )؛ در حالی که سنتز ATP تنها دارای  $\Delta G^0 = +7.3 \text{ Kcal/mol}$  می‌باشد. بنابراین از نظر تئوری

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

## فصل یازدهم:

### متابولیسم لیپیدها



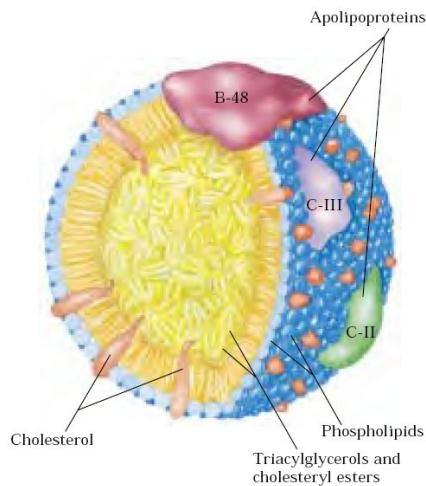
#### مقدمه

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

#### کاتابولیسم تری‌گلیسریدها

#### پردازش تری‌گلیسرید غذایی

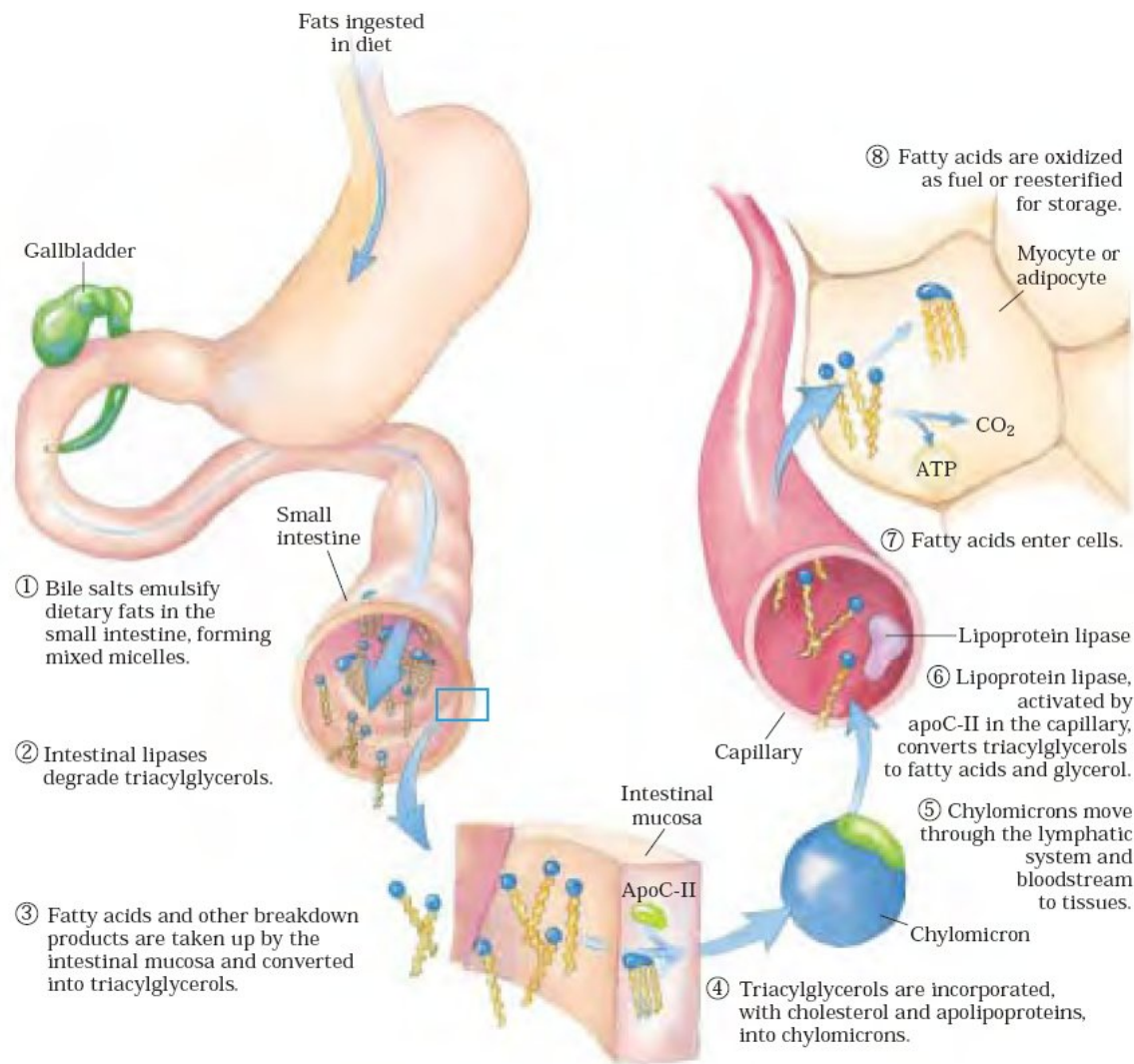
#### شیلومیکرون



چربی غذایی به طور عمده از تری‌گلیسرید و مقدار کمتری کلسترول، استرکلسترول و فسفولیپید تشکیل شده است. تری‌گلیسریدها چربی‌های ذخیره‌ای هستند که از استری شدن سه اسیدچرب با یک ملکول گلیسرول تولید می‌شوند. ۹۵٪ انرژی موجود در تری‌گلیسریدها در سه اسیدچرب آنها نهفته است؛ ۵٪ بقیه به بخش گلیسرول تعلق دارد. تجزیه تری‌گلیسرید در دهان و معده آغاز می‌گردد ولی عمده آن در روده کوچک می‌باشد. املاح صفراوی که در کبد ساخته و در کیسه صفرا ذخیره می‌شوند بعد از خوردن یک غذای چرب به داخل روده رها می‌گردند و سبب تبدیل چربی غذا به

میسل‌های ریز می‌شوند که در این حالت آنزیم‌های لیپاز روده می‌توانند بر روی تری‌گلیسریدها اثر گذاشته و آنها را به اسیدچرب و گلیسرول تجزیه کنند. محصولات تجزیه چربی‌ها در سلول‌های موکوس روده منتشر می‌شوند و در آنجا دوباره استری شده و به صورت تجمعاتی به نام شیلومیکرون‌ها بسته‌بندی می‌شوند. شیلومیکرون‌ها از مخاط روده وارد

سیستم لنفاوی شده و بعد از ورود به گردش خون به سمت بافت عضلانی و چربی می‌روند. در مویرگ‌های خارجی این بافت‌ها، آنزیم خارج سلولی لیپوپروتئین لیپاز توسط شیلومیکرون‌ها فعال شده و تری‌گلیسریدها را به اسیدهای چرب و گلیسرول هیدرولیز می‌نماید که توسط سلول‌های موجود در بافت هدف برداشت می‌گردند. در عضله اسیدهای چرب برای تولید انرژی اکسید می‌شوند، ولی در بافت چربی، اسیدهای چرب مجدداً استری شده و به صورت تری‌گلیسرید ذخیره می‌گردند.

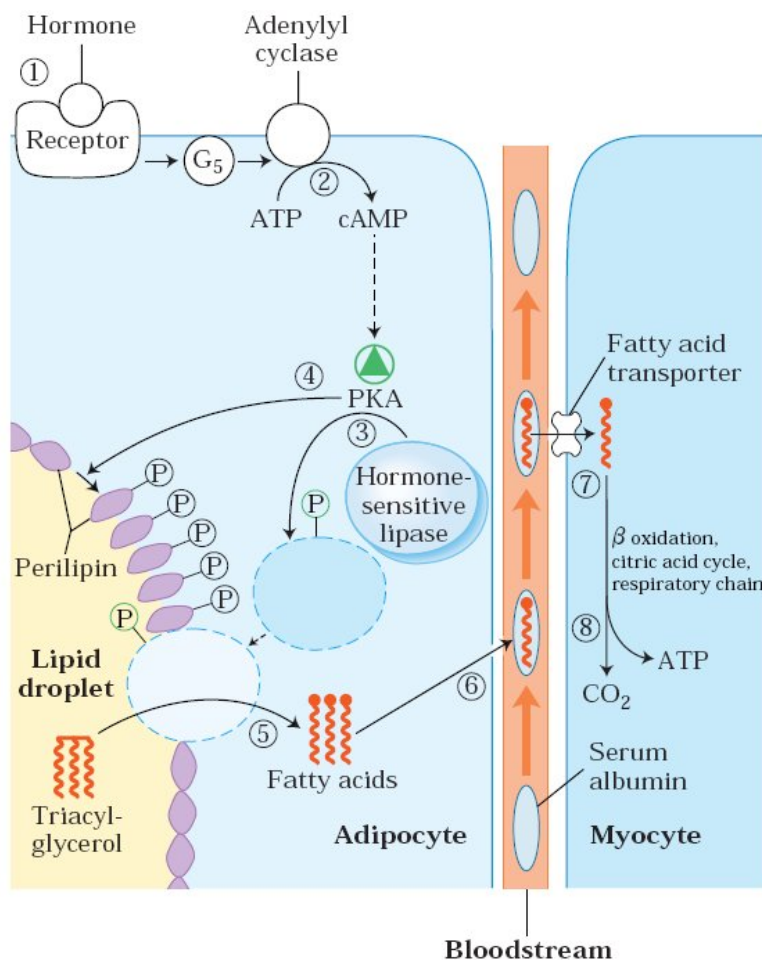


پردازش لیپیدهای غذایی در مهره‌داران

## پردازش تری گلیسرید ذخیره‌ای

وقتی هورمون‌ها نیاز متابولیک به انرژی را اعلان می‌کنند، تری گلیسریدهای ذخیره‌شده در بافت چربی به حرکت در آمده (از حالت ذخیره خارج شده) و به بافت‌هایی مثل قلب، عضله اسکلتی، کلیه که قادر به اکسیداسیون و تولید انرژی از اسیدهای چرب هستند منتقل می‌شوند. هورمون‌های اپی نفرین و گلوکاگون که در پاسخ به مقادیر پایین گلوکز خون ترشح می‌شوند، آنزیم آدنیلات سیکلاز را در غشای پلاسمایی سلول‌های چربی فعال نموده و منجر به تولید یک پیامبر دوم داخل سلولی، AMP حلقوی (cAMP) می‌گردند. در ادامه، پروتئین کیناز وابسته به cAMP سبب فسفریلاسیون و فعال شدن تری گلیسریدلیپاز حساس به هورمون شده که خود هیدرولیز اتصالات استری تری گلیسریدها را کاتالیز می‌نماید. بدین ترتیب اسیدهای چرب آزاد شده و از سلول‌های چربی داخل خون وارد و در آنجا با اتصال به پروتئین خونی آلبومین انتقال می‌یابند. این پروتئین که حدود نیمی از پروتئین‌های سرمی را شامل می‌گردد، به طور کوالان به حدود ۱۰ اسید چرب اتصال می‌یابد و از طریق جریان خون آنها را به بافت‌هایی نظیر قلب، عضله اسکلتی، کلیه منتقل می‌کند. در این بافت‌ها اسیدهای چرب از آلبومین جدا و بعد از انتقال به داخل سلول‌ها، به عنوان سوخت مورد استفاده قرار می‌گیرند.

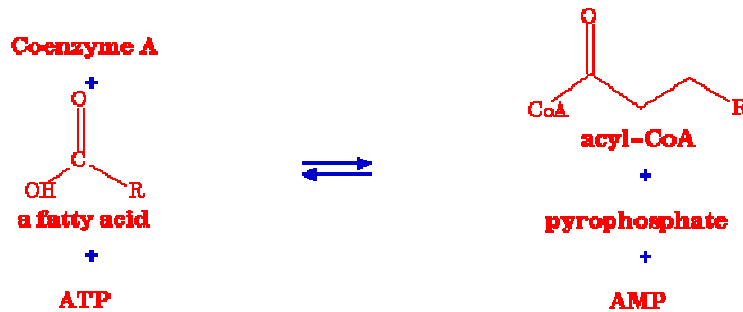
**FIGURE 17-3 Mobilization of triacylglycerols stored in adipose tissue.** When low levels of glucose in the blood trigger the release of glucagon, ① the hormone binds its receptor in the adipocyte membrane and thus ② stimulates adenylyl cyclase, via a G protein, to produce cAMP. This activates PKA,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



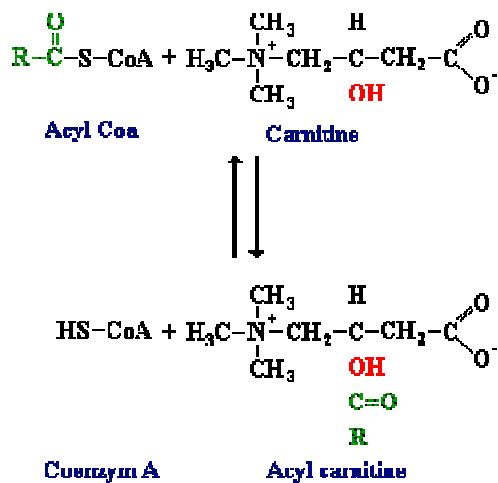
## اکسیداسیون اسیدهای چرب

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

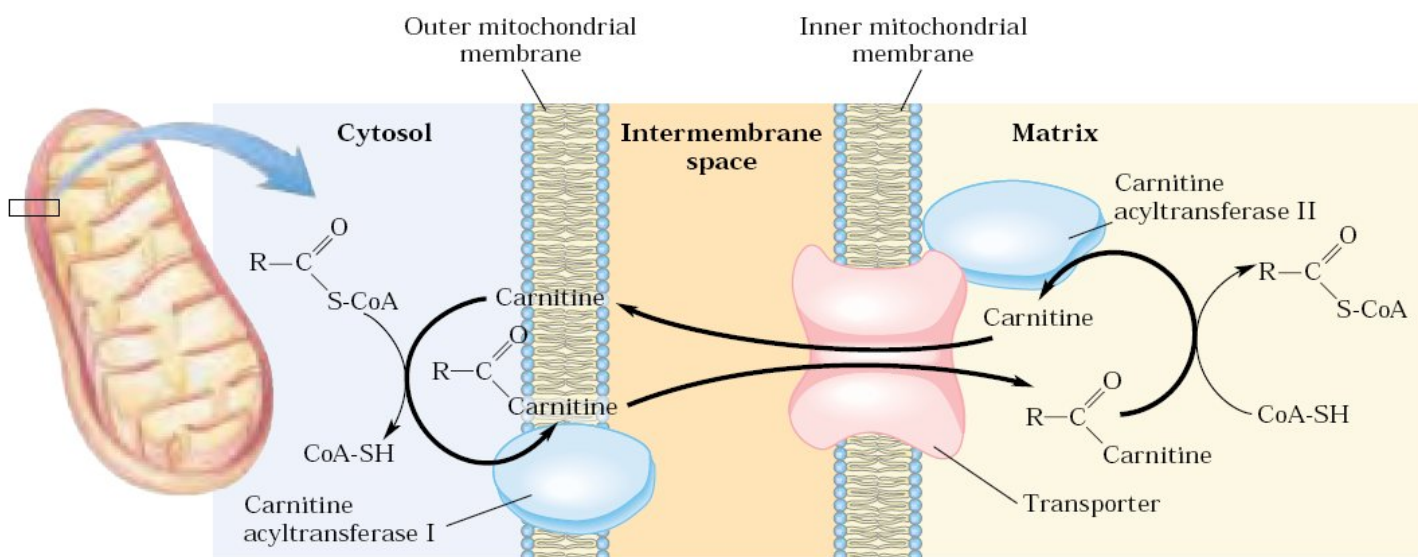
اسیدهای چرب در سیتوزول وجود دارند، در حالی که بتاکسیداسیون در ماتریکس میتوکندری صورت می‌گیرد. اسیدهای چرب به آسانی از غشای خارجی میتوکندری عبور می‌کنند اما قادر به عبور از غشای داخلی نیستند. جهت عبور از غشای داخلی و وارد شدن به میتوکندری و طی کردن بتاکسیداسیون، اسیدچرب با کوآنزیم آ (CoA) ترکیب و آسیل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



آسیل کوآی حاصله هنوز قادر به عبور از غشای میتوکندری نیست؛ بنابراین گروه آسیل توسط آنزیم کارنیتین-آسیل ترانسفراز I (CAT-1) از کوآ به کارنیتین انتقال می‌یابد و آسیل کارنیتین تولید می‌شود. این ترکیب توسط ناقل کارنیتین-آسیل کارنیتین ترانسلوکاز (CT) از طریق فرایند انتشار تسهیل شده به ماتریکس میتوکندری انتقال داده می‌شود. در میتوکندری گروه آسیل توسط آنزیم کارنیتین آسیل ترانسفراز II (CAT-2) از کارنی تین به کوآ انتقال می‌یابد. لذا آسیل کوآ و کارنیتین آزاد تولید می‌شود که این کارنیتین توسط انتقال دهنده CT مجدداً وارد فضای بین غشایی می‌گردد.

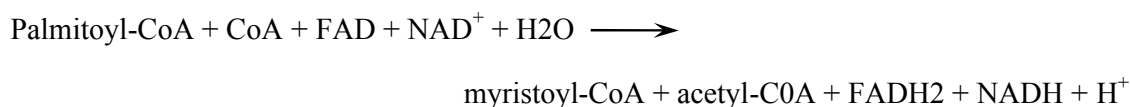


بنابراین طی این سه مرحله آسیل کوآ وارد ماتریکس میتوکندری شده و می‌تواند در آنجا مسیر بتا اکسیداسیون را طی کند.



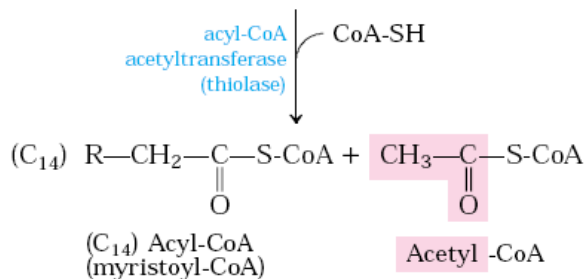
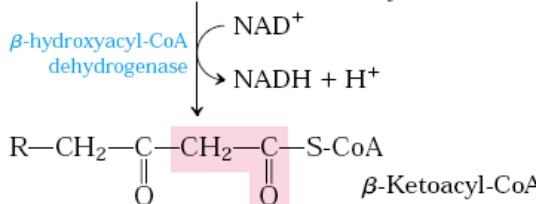
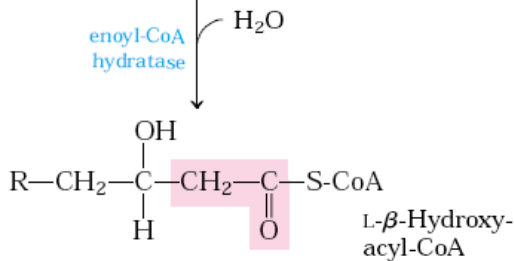
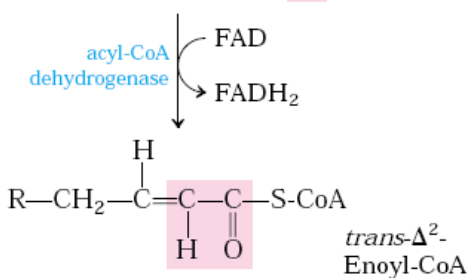
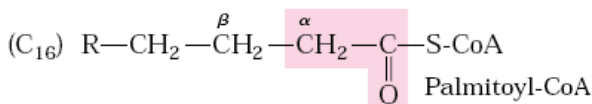
**FIGURE 17-6** Fatty acid entry into mitochondria via the acyl-carnitine/carnitine transporter.

بعد از ورود به میتوکندری بلافاصله اکسیداسیون اسیدچرب شروع می‌گردد.  $\beta$ -اکسیداسیون چهار مرحله دارد. در مرحله اول اسیل کوآ به حالت انولی در می‌آید. در مرحله دوم آب به پیوند دوگانه اضافه می‌شود و گروه هیدروکسیل در کربن شماره سه شکل می‌گیرد. در مرحله سوم دو هیدروژن از هیدروکسیل برداشت و ترکیب کتو سنتز می‌شود. در آخرین مرحله یک استیل کوآ آزاد می‌شود و بقیه ملکول با دریافت یک کوآنزیم آ (CoA) جدید به صورت اسیل کوآ در می‌آید که در این مرحله چون یک استیل کوآ از اسیل کوآی اولیه جدا شده است، بنابراین اسیل کوآی جدید دو کربن کمتر دارد. معادله اولین دور این چرخه که با استر کوآنزیم-پالمیتات آغاز می‌شود، به صورت زیر می‌باشد:





آسیل کوآی کوتاه شده (در این مورد میریستیل-کوآ) دومرتبه وارد مسیر بتا اکسیداسیون می شود. برای اسیدچربی با ۱۶ کربن مثل اسید پالمیتیک این مسیر ۷ بار تکرار می شود و طی آن ۸ ملکول ۲ کربنی استیل کوآ سنتز می گردد. در هر بار که این مسیر انجام می شود یک ملکول NADH<sub>2</sub> و یک ملکول FADH<sub>2</sub> نیز تولید می شود. معده کلی β- اکسیداسیون اسید پالمیتیک با در نظر گرفتن کل هفت دور به صورت زیر است:



از آنجایی که به ازای هر NADH، ۳ ملکول ATP و به ازای هر FADH<sub>2</sub>، دو ملکول ATP ساخته می شود و هر استیل کوآ نیز در طی چرخه کربس و بتا اکسیداسیون ۱۲ ملکول ATP می سازد، بنابراین کل ATP ساخته شده از اکسیداسیون کامل یک ملکول اسید پالمیتیک برابر است با:

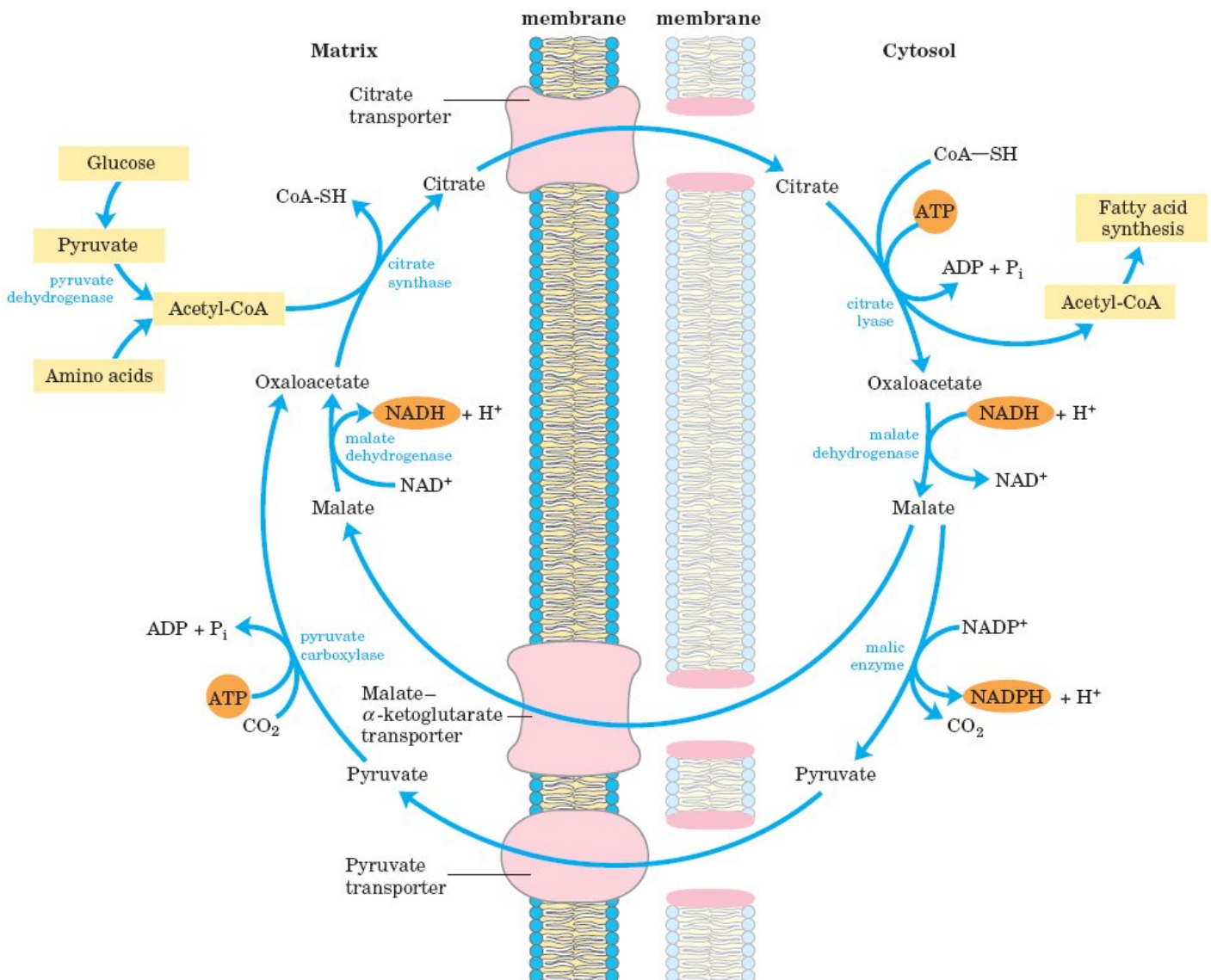
$$(8 \times 12) + (7 \times 3) + (7 \times 2) = 131$$

طی فعال شدن اسیدچرب (تبدیل اسیدچرب به آسیل کوآ) دو پیوند پرانرژی شکسته شده که معادل دو ملکول ATP می باشد. بنابراین از ۱۳۱ ملکول ATP دو ملکول کم می کنیم؛ لذا مقدار کل ATP تولیدی ۱۲۹ می گردد.

## بیوسنتز لیپیدها

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

**Citrate Shuttle:** بعد از اینکه مسیر  $\beta$ -اکسیداسیون اسیدهای چرب مشخص گردید این تصور پیش آمد که احتمالاً اسیدهای چرب طی فرایند عکس  $\beta$ -اکسیداسیون سنتز می‌شوند. اما ثابت شد که سنتز اسیدهای چرب با فرآیند

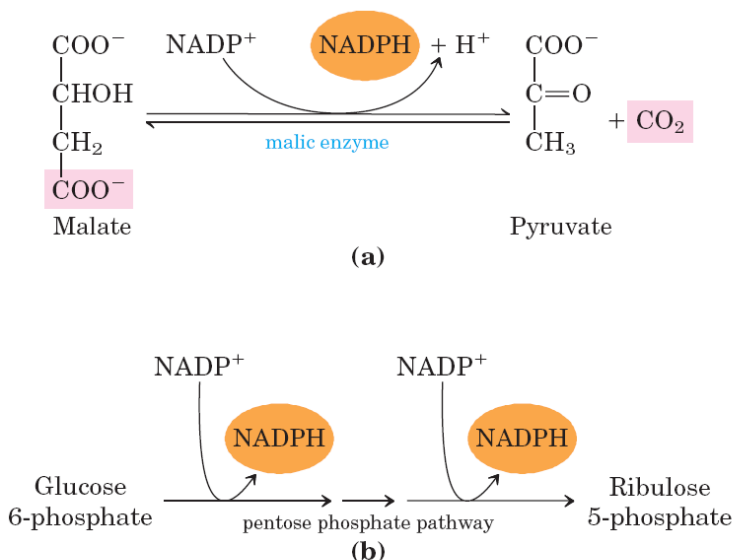


کاملاً متفاوتی صورت می‌گیرد و برخلاف  $\beta$ -اکسیداسیون که در میتوکندری است، بیوستز اسیدهای چرب در سیتوپلاسم صورت می‌پذیرد. استیل‌کوآ شروع‌کننده سنتز اسیدهای چرب است. از آنجایی که  $\beta$ -اکسیداسیون و تولید استیل‌کوآ در میتوکندری انجام می‌شود و سنتز اسیدهای چرب در سیتوزول، لذا استیل‌کوآ باید به نحوی وارد سیتوزول شود. استیل‌کوآ قادر به عبور از غشای میتوکندری نیست، لذا ابتدا استیل‌کوآ در داخل میتوکندری اولین واکنش چرخه کربس یعنی واکنش سترات‌سنتاز را طی کرده و با اگزالواتات ترکیب و سترات می‌سازد. سپس سترات به کمک انتقال‌دهنده سترات وارد سیتوزول می‌شود. در سیتوزول سترات توسط آنزیم سترات‌لیاز و با مصرف ATP می‌شکند و مجدداً اگزالواتات و استیل‌کوآ تولید می‌کند که این استیل‌کوآ جهت سنتز اسید چرب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### Sources of NADPH: برای سنتز اسید چرب NADPH مورد نیاز است. NADPH مورد استفاده برای سنتز

اسیدهای چرب از دو منبع تهیه می‌شود: Citrate Shuttle و مسیر پنتوز فسفات. شاتل سترات علاوه بر آزاد کردن استیل‌کوآ و عمل به عنوان منبع استیل‌کوآ در سیتوزول، اگزالواتات را نیز در سیتوزول آزاد می‌کند. از آنجایی که غشای داخلی میتوکندری نسبت به اگزالواتات نفوذناپذیر است، بنابراین اگزالواتات در فرم مالات یا پیرووات به میتوکندری برمی‌گردد. آنزیم مالات‌دهیدروژناز، اگزالواتات را به مالات تبدیل و NADH مصرف می‌کند. Malic Enzyme در مرحله بعد مالات را به پیرووات و CO<sub>2</sub> می‌شکند و NADPH تولید می‌کند. مجموع این دو واکنش به نحو موثری اکسی‌والان‌های احیاء‌کننده را از NADH سیتوزولی به NADPH سیتوزولی تبدیل می‌کند و به این وسیله قسمتی از نیروی احیایی مورد نیاز جهت سنتز اسید چرب را فراهم می‌کند.

منبع دیگر NADPH مسیر پنتوز فسفات است. بافت‌هایی که به شدت درگیر سنتز اسید چرب هستند از قبیل کبد و

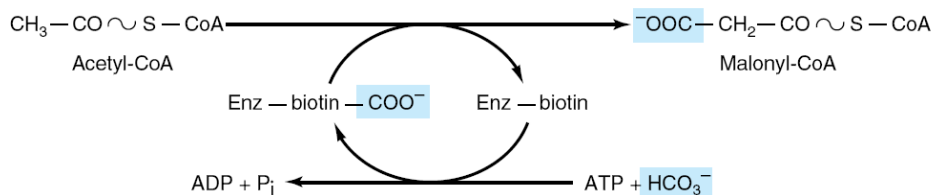


**FIGURE 21-9** Production of NADPH. Two routes to NADPH, catalyzed by (a) malic enzyme and (b) the pentose phosphate pathway.

غدد پستانی شیرساز غنی از آنزیم‌های مرحله اکسیداتیو مسیر پنتوزفسفات و نیز آنزیم مالیک هستند.

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

آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز واکنش فوق را کاتالیز می‌کند.



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

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

(۱) نام آنزیم: استیل ترانس آسیلاز (AT): گروه استیل از استیل کوآ به -SH مربوط به سیستم آنزیم ۳-کتوآسیل سنتاز انتقال می‌یابد.

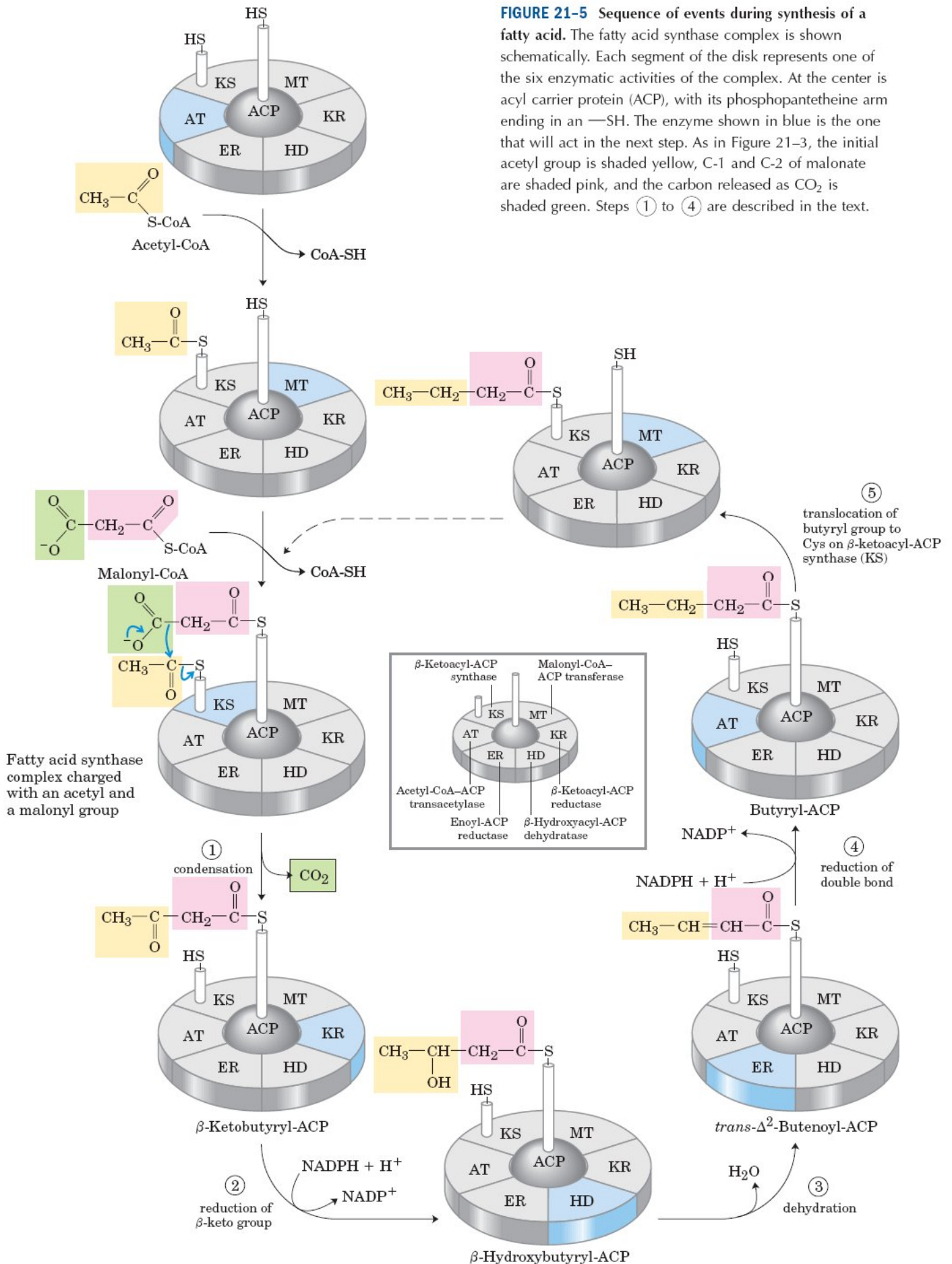
(۲) نام آنزیم: مالونیل ترانس آسیلاز (MT): مالونیل به گروه -SH مربوط به ACP (4-phosphopantetheine) یا Pan انتقال می‌یابد.

(۳) نام آنزیم: ۳-کتوآسیل سنتاز (KS): استیل از Cys به ACP انتقال می‌یابد. در اینجا یک CO<sub>2</sub> از مالونیل جدا می‌شود و استیل و مالونیل به صورت ترکیبی چهار کربنی به نام متراکم می‌شوند.

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

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

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

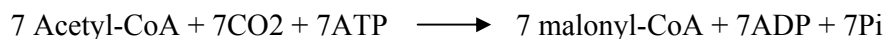


(۶) نام آنزیم: انول ردوکتاز (ER): NADPH دوم مصرف می‌شود و اسکلت اولیه ملکول اسیدچرب سنتز می‌گردد.

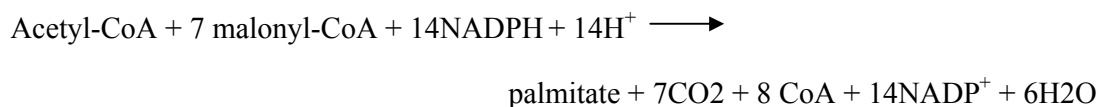
در ادامه طی یک مکانیسم انتقالی گروه بوتیریل از ناحیه (Pan) ACP به Cys انتقال می‌یابد و مالونیل کوآی دوم در جایگاه (Pan) ACP قرار می‌گیرد. و دقیقاً عین این واکنش‌های گفته شده شش بار دیگر تکرار می‌گردد و در نهایت یک ریشه آسیل ۶ کربنی تشکیل می‌گردد. هفتمین آنزیم کمپلکس یعنی تیواستراز (داسیلاز) اسیدپالمیتیک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

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

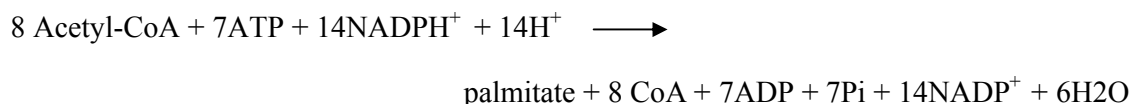
واکنش کلی سنتز پالمیتات از استیل کوآ را می‌توان در دو قسمت در نظر گرفت. ابتدا تولید هفت ملکول مالونیل-کوآ:



سپس هفت چرخه کندانسین و احیا:

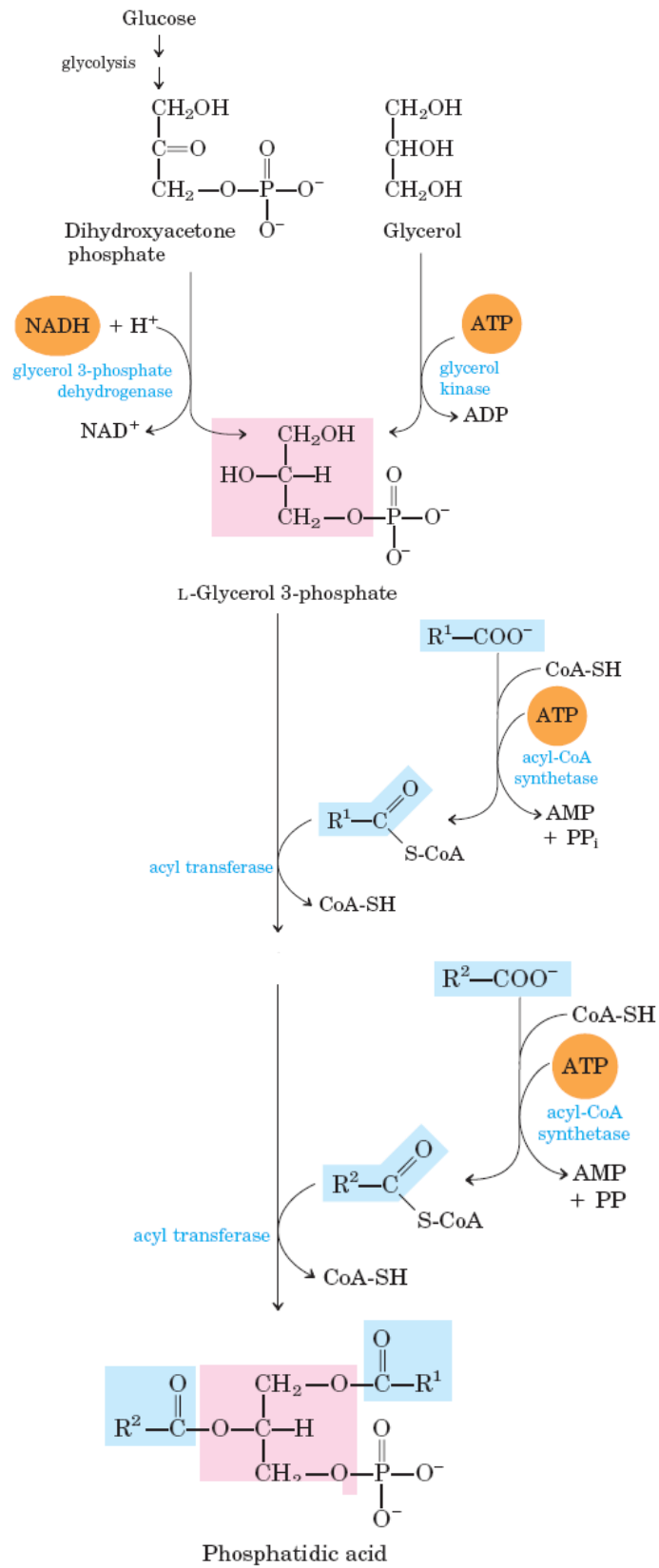


فرآیند کلی به صورت زیر می‌باشد:

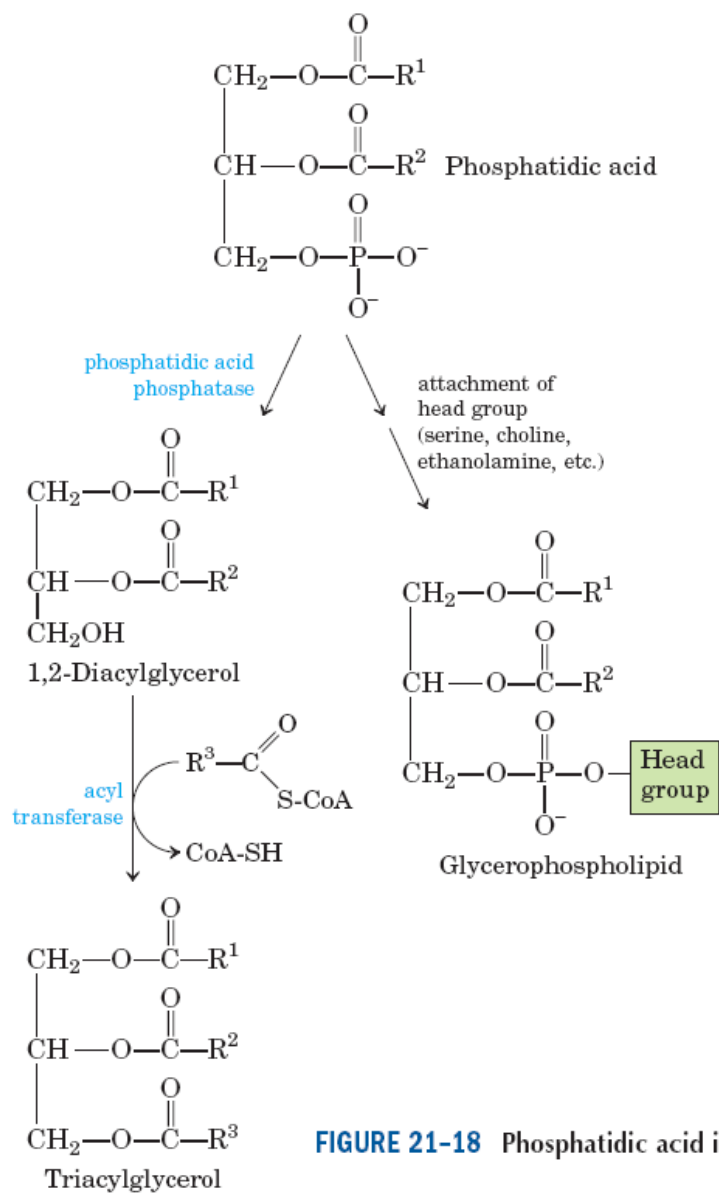


### بیوسنتز تری‌گلیسریدها و فسفولیپیدها

برای سنتز تری‌گلیسریدها باید، اسیدهای چرب با یک گلیسرول ترکیب شوند. برای شروع سنتز تری‌گلیسرید گلیسرول ابتدا توسط آنزیم گلیسرول کیناز به گلیسرول ۳-فسفات تبدیل می‌شود. ممکن است گلیسرول ۳-فسفات از دی-هیدروکسی استون فسفات (یکی از واسطه‌های گلیکولیز) توسط آنزیم گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز تولید شود. در ادامه آنزیم‌هایی به نام آسیل ترانسفرازها گروه‌های آسیل را از آسیل کوآ به گلیسرول ۳-فسفات انتقال می‌دهند و فسفاتیدیک اسید را می‌سازند.



**FIGURE 21-17** Biosynthesis of phosphatidic acid.



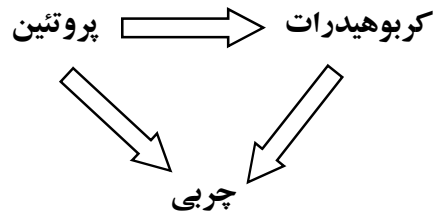
**FIGURE 21-18** Phosphatidic acid in lipid biosynthesis.

فسفاتیدیک اسید تولید شده در سنتز تری گلیسریدها و فسفولیپیدها نقش مرکزی دارد. با اضافه شدن الکل‌های مختلف (مثل اتانول آمین یا کولین) به گروه فسفات انواع فسفولیپیدها سنتز می‌شوند. برای سنتز تری گلیسریدها فسفاتیدات توسط یک آنزیم فسفاتاز گروه فسفات را از دست داده و به دی‌آسیل گلیسرول تبدیل می‌شود. در ادامه یک آنزیم آسیل ترانسفراز گروه آسیل سوم را به دی‌آسیل گلیسرول اضافه می‌کند و تری گلیسرید می‌سازد.



## مسیرهای مجاز تبدیل ماکروملکول‌ها

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





## فصل دوازدهم:

### متابولیسم اسیدهای آمینه

#### مقدمه

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

#### تخریب آمینواسیدها

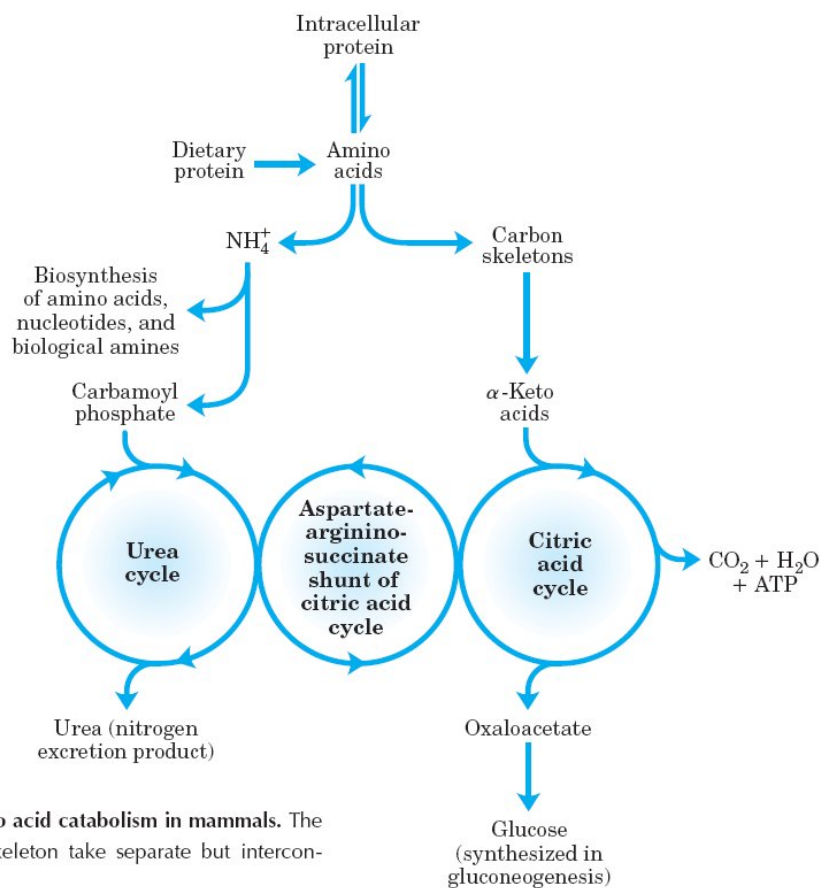
اکسایش کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها بر روی هم ۸۵ الی ۹۰٪ انرژی موردنیاز بدن را تامین می‌کند. ۱۰ الی ۱۵٪ باقی‌مانده بنا به نیاز از آمینواسیدها تامین می‌گردد. دو حالت مهم متابولیسمی وجود دارد که در آن حالات آمینواسیدها وارد مسیر تخریب می‌گردند:

❖ آمینواسیدها قادر به ذخیره‌شدن نیستند، بنابراین وقتی پروتئین زیادی در غذا مصرف شود بعد از تامین نیازهای بدن، آمینواسیدهای اضافی تجزیه می‌شوند.

❖ در ناشتایی طولانی مدت و یا در بیماری دیابت، آمینواسیدها تخریب و جهت سنتز گلوکز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

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

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

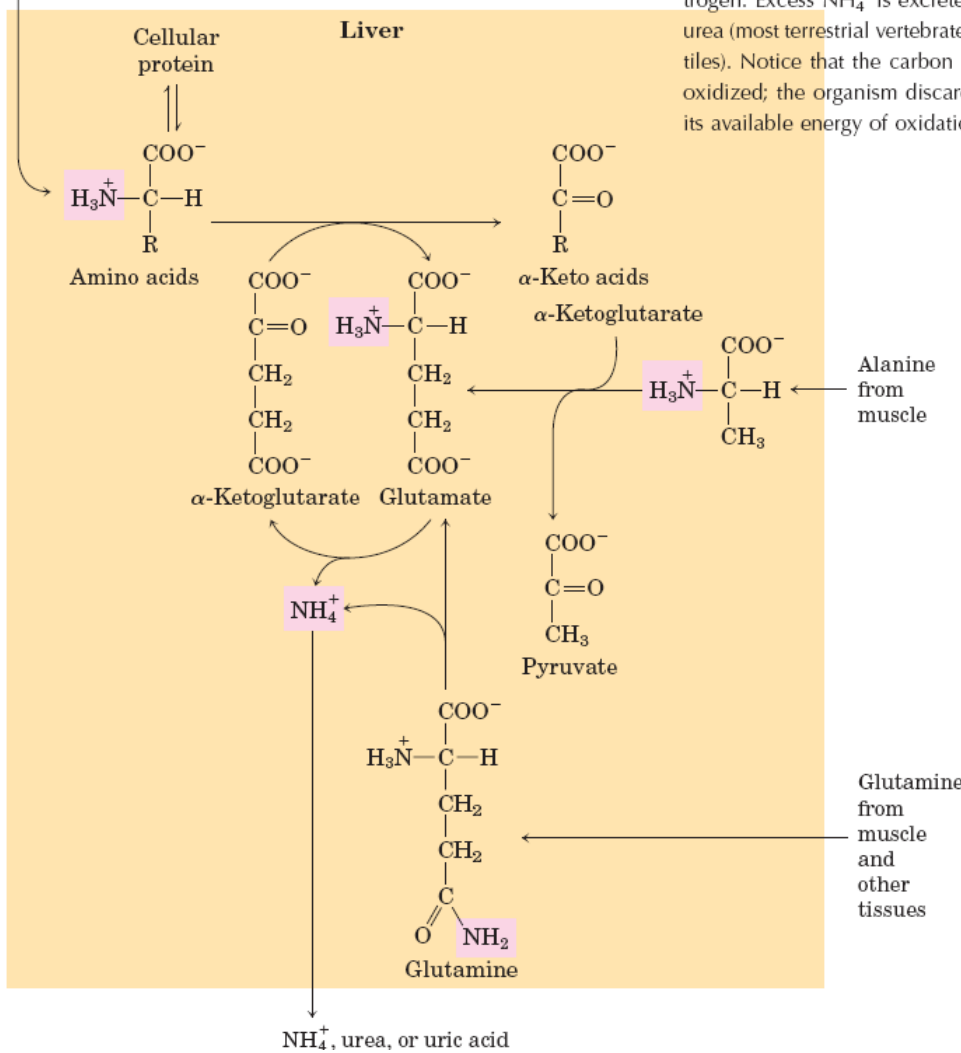


**FIGURE 18-1** Overview of amino acid catabolism in mammals. The amino groups and the carbon skeleton take separate but interconnected pathways.

## برداشت گروه آمین

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

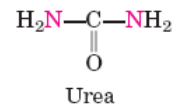
Amino acids from ingested protein



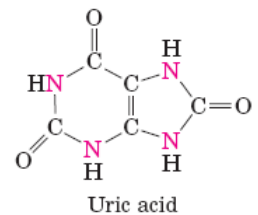
**FIGURE 18-2 Amino group catabolism.** (a) Overview of catabolism of amino groups (shaded in vertebrate liver). (b) Excretory forms of nitrogen. Excess  $\text{NH}_4^+$  is excreted as ammonia (microbes, bony fishes), urea (most terrestrial vertebrates), or uric acid (birds and terrestrial reptiles). Notice that the carbon atoms of urea and uric acid are highly oxidized; the organism discards carbon only after extracting most of its available energy of oxidation.

$\text{NH}_4^+$   
Ammonia (as ammonium ion)

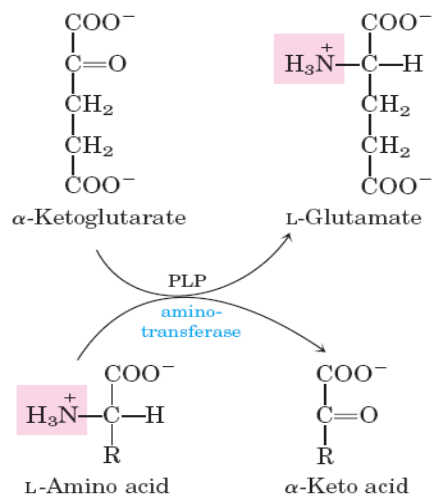
Ammonotelic animals: most aquatic vertebrates, such as bony fishes and the larvae of amphibia



Ureotelic animals: many terrestrial vertebrates; also sharks

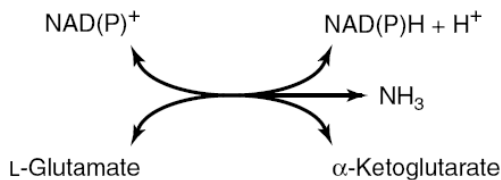


رایجترین نوع ترانس آمیناسیون انتقال گروه آمین به  $\alpha$ -کتوگلوکوتارات است که منجر به تولید گلوکوتامات می گردد. واکنش های ترانس آمیناسیون توسط گروهی از آنزیمها با نام ترانس آمینازها (یا آمینوترانسفرازها) انجام می شود. بسیاری از این آنزیمها برای  $\alpha$ -کتوگلوکوتارات به عنوان گیرنده گروه آمینو اختصاصی بوده، ولی از نظر ویژگی برای L-آمینواسید با یکدیگر متفاوتند. این آنزیمها بر اساس نام اسید آمینه دهنده گروه آمینو نام گذاری می شوند (مثلا آلانین آمینوترانسفراز یا آسپارات آمینوترانسفراز). واکنش های کاتالیز شونده توسط ترانس آمینازها بسادگی قابل برگشت بوده و دارای ثابت تعادل حدود ۱ ( $\Delta G^0 = 0$ ) می باشند. ترانس آمیناسیون در سیتوزول انجام می شود.



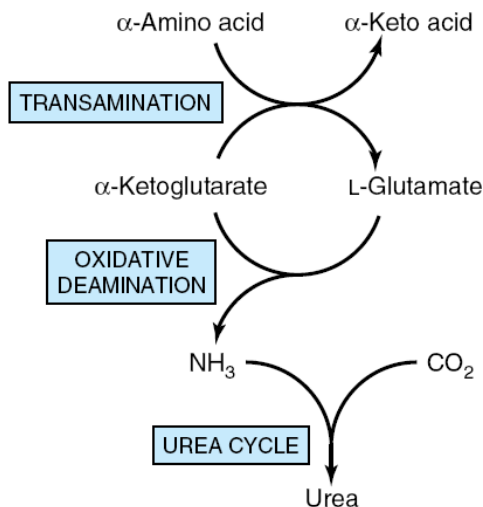
**FIGURE 18-4** Enzyme-catalyzed transaminations.

در مرحله بعدی گلو تامات تولید شده وارد میتو کندری شده و با آنزیم گلو تامات دهیدروژناز گروه آمین را آزاد می کند. بنابراین گروه آمین در میتو کندری آزاد می شود.



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

آمونیاک ترکیب بسیار سمی است، لذا در پستانداران آمونیاک به اوره تبدیل می شود که سمیت کمتری دارد و از راه ادرار دفع می شود. مجموع واکنش های فوق (ترانس آمیناسیون، دامیناسیون و تولید اوره) را در شکل زیر مشاهده می کنید:



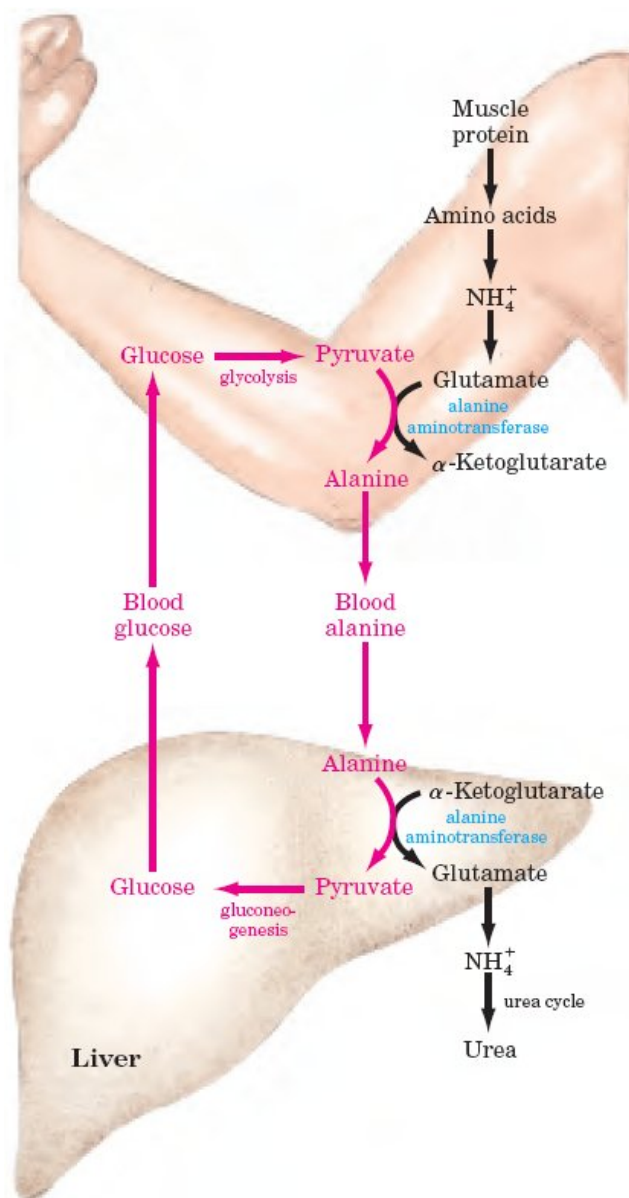
**Figure 29–2.** Overall flow of nitrogen in amino acid catabolism.

### دفع آمونیاک از ماهیچه و مغز

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

### دفع آمونیاک از ماهیچه: چرخه گلوکز-آلانین

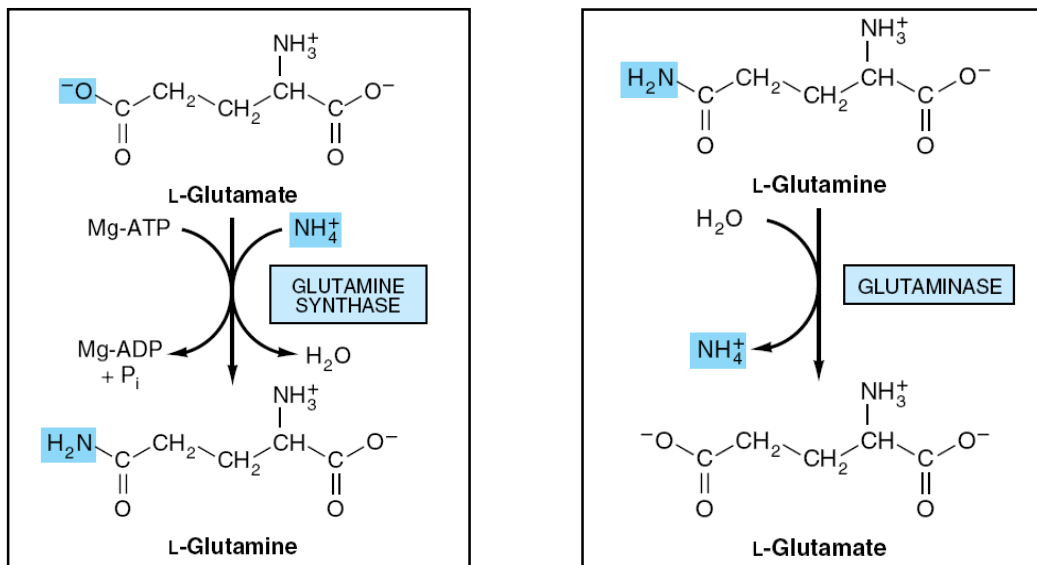
در ماهیچه آمینواسیدها می‌توانند جهت تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرند که این نیاز به دامیناسیون دارد. آمین تولید شده به پیرووات حاصل از گلیکولیز منتقل شده و آلانین تولید می‌کند. آلانین آمین را از طریق جریان خون به کبد انتقال می‌دهد. در کبد، آمین به  $\alpha$ -کتوگلوئارات منتقل شده و گلوئامات تولید می‌شود. گلوئامات می‌تواند طی دامیناسیون گروه آمین را به صورت آمونیوم ( $\text{NH}_4^+$ ) آزاد کند و یا اینکه با انجام ترانس آمیناسیون گروه آمین را به اگزالواتانت انتقال دهد و اسپاراتات تولید کند. هم آمونیوم و هم اسپاراتات در چرخ اوره مورد استفاده قرار می‌گیرند.



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

## دفع آمونیاک از مغز

در مغز نیز طی متابولیسم آمینواسیدها و اسیدهای نوکلئیک مقدار زیادی آمونیاک تولید می‌شود که برای مغز سمی است و در صورت تجمع می‌تواند منجر به کما و سایر عوارض مغزی گردد. در اینجا آمونیاک تولید شده، توسط آنزیم گلوتامات دهیدروژناز به  $\alpha$ -کتوگلو تارات منتقل شده و گلو تامات تولید می‌کند. سپس گلو تامات توسط گلو تامین سنتتاز و مصرف یک ملکول آمونیاک دیگر به گلو تامین تبدیل می‌شود که ترکیبی غیر سمی و قابل عبور از غشاء است. گلو تامین وارد جریان خون شده و در کبد آنزیم گلو تامیناز آمونیوم را آزاد می‌کند که آمونیوم تولید شده وارد چرخه اوره می‌گردد.



## چرخه اوره

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

چرخه اوره در میتوکندری آغاز می‌شود ولی سه مرحله بعدی آن در سیتوزول صورت می‌پذیرد. برای اینکه آمونیاک وارد چرخه اوره شود با  $\text{CO}_2$  ترکیب شده و به ترکیبی به نام کربامیل فسفات تبدیل می‌گردد. این واکنش توسط آنزیم میتوکندریایی کربامیل فسفات سنتتاز I انجام می‌شود. حال این کربامیل فسفات تولیدی وارد چرخه اوره می‌شود. این چرخه متشکل از چهار مرحله آنزیمی است:

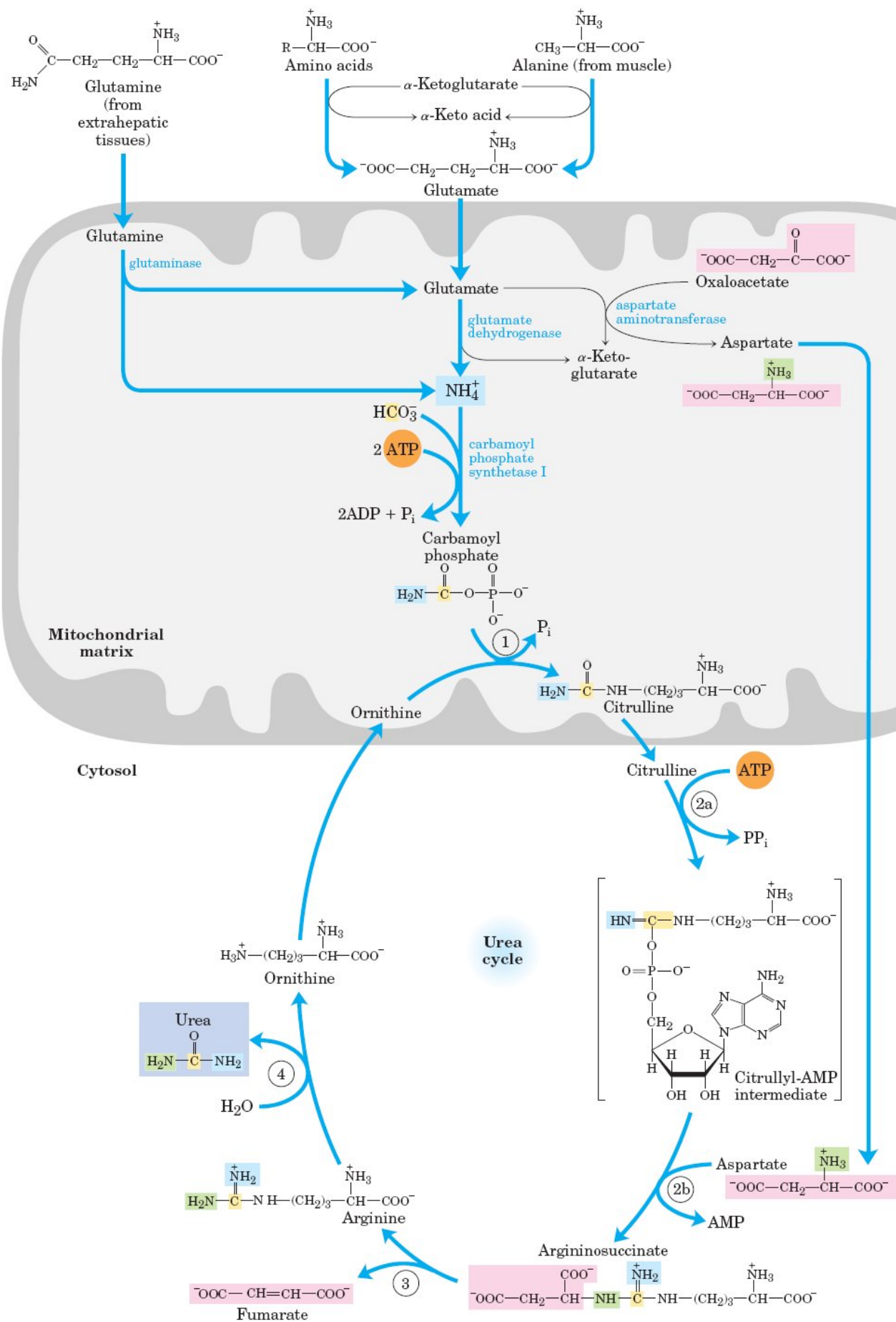


۱) در مرحله اول اورنیتین توسط آنزیم اورنیتین ترانس کربامیلاز و با مصرف کربامیل فسفات، سیترویلین تولید می- کند.

۲) سیترویلین با مصرف انرژی با آسپاراتات ترکیب شده و آرژینینوسوکسینات تولید می کند. آنزیم آرژینینوسوکسینات سنتتاز این واکنش را کاتالیز می کند.

۳) آنزیم آرژینینوسوکسینات لیاژ، آرژینینوسوکسینات را به فومارات و آرژینین می شکند. بنابراین طی واکنش های سوم و چهارم گروه آمین آسپاراتات وارد ساختار آرژینین می شود که این آمین به همراه آمین مربوط به کربامیل فسفات در واکنش چهارم به صورت اوره آزاد می شوند.

۴) در آخرین مرحله آنزیم آرژیناز، آرژینین را تجزیه و اورنیتین و اوره تولید می کند.



## ارتباط بین چرخه اوره و کربس

به خاطر اینکه فومارات تولیدی در واکنش آرژینینوسوکسینات لیاژ، یک ترکیب واسطه در چرخه کربس نیز می باشد، اساساً این دو چرخه در فرایندی که "Krebs Bicycle" نامیده می شود با یکدیگر ارتباط برقرار می کنند. آنزیم های متعددی از چرخه کربس شامل فوماراز و مالات دهیدروژناز دارای ایزوزیم هایی در سیتوزول نیز می باشند. بنابراین فومارات حاصل از آرژینین می تواند به مالات و سپس اگزالواستات تبدیل شده و ترکیبات واسطه حاصل می توانند در داخل سیتوزول بیشتر متابولیزه شوند و یا به داخل میتوکندری برای استفاده در چرخه کربس انتقال داده شوند. آسپاراتات تولیدی در میتوکندری (به واسطه ترانس آمیناسیون بین اگزالواستات و گلوتامات)، می تواند به داخل سیتوزول انتقال یافته و در آنجا به عنوان دهنده نیتروژن در واکنش آرژینینوسوکسینات سنتتاز چرخه اوره عمل نماید. این واکنش ها با ایجاد سنت آسپاراتات - آرژینینوسوکسینات ارتباطات متابولیکی را بین مسیرهای آسپاراتات فراهم می آورد.

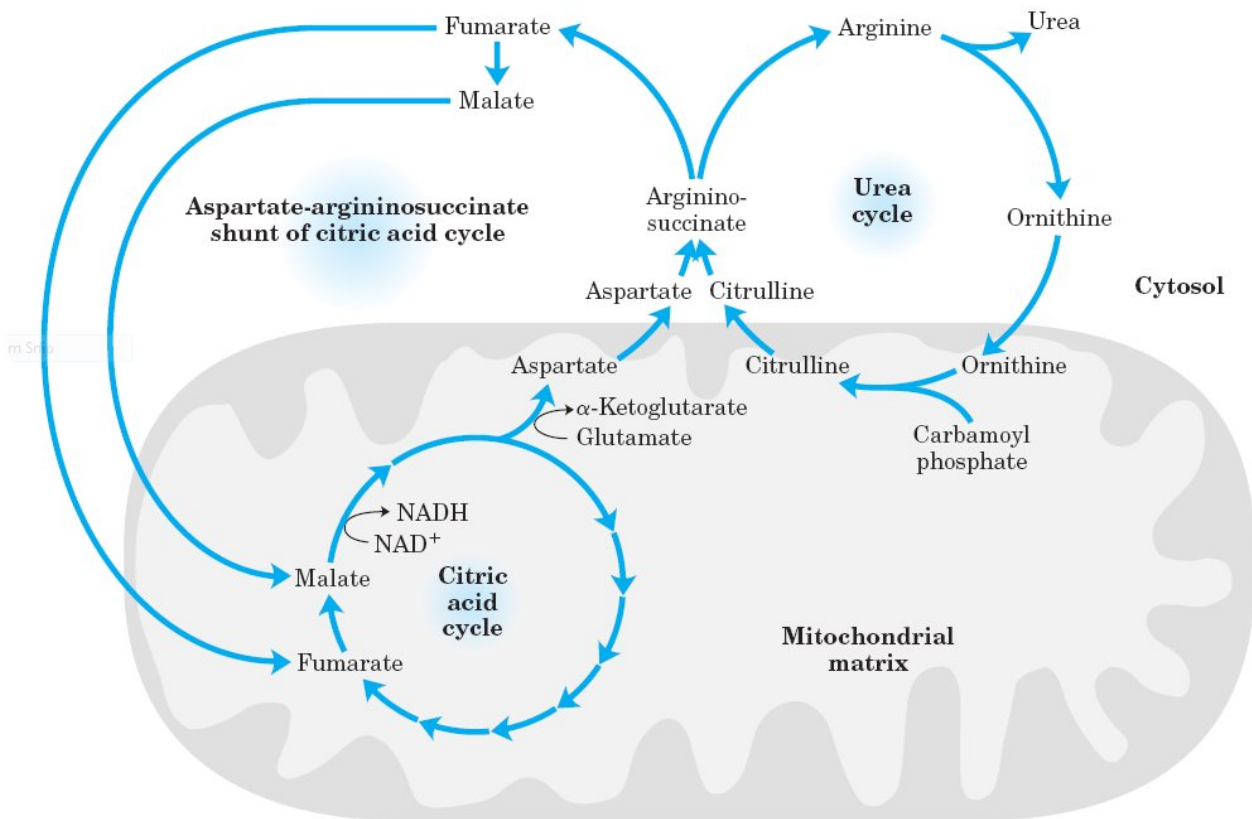
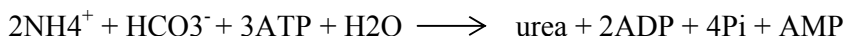


FIGURE 18-12 Links between the urea cycle and citric acid cycle.

واکنش کلی چرخه اوره به صورت زیر می باشد:



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

### تخریب اسکلت کربنی آمینواسیدها

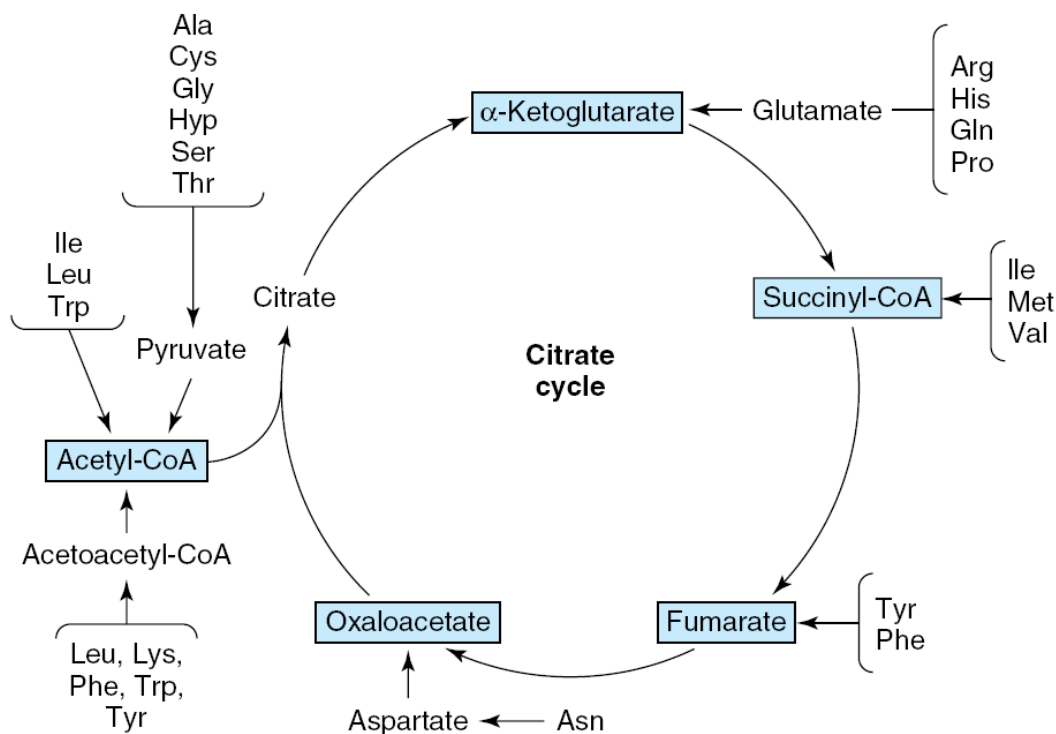
اسکلت کربنی بیست آمینواسید به هفت ترکیب واسطه در فرایندهای متابولیسمی تبدیل می‌گردند. بعضی از آمینواسیدها بیش از یکی از این ترکیبات را تولید می‌کنند. آمینواسیدها بر اساس محصول نهایی حاصل از تخریب اسکلت کربنی به سه گروه کتوژنیک، گلوکوژنیک و کتوژنیک+گلوکوژنیک تقسیم می‌شوند: کتوژنیک‌ها در نهایت به اجسام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

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

محصول آمینواسیدهای گلوکوژنیک یا پیرووات است که می‌تواند به گلوکز تبدیل شود؛ و یا یکی واسطه‌های چرخه کربس ( $\alpha$ -کتوگلو تارات، سوکسینیل کوآ، فومارات و اگزالواستات) که می‌توانند به اگزالواستات تبدیل شوند. می‌دانیم که اگزالواستات از واسطه‌های مسیر گلوکوئوژنز است.

محصول آمینواسیدهای کتوژنیک استیل کوآ و استواستیل کوآ (که خود می‌تواند به استیل کوآ بشکند) می‌باشد. استیل کوآ پیش‌ساز سنتز اسیدهای چرب است و می‌تواند به اسیدچرب و اجسام کتونى تبدیل گردد.

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



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

آمینواسیدهای کتوژنیک: Leu , Lys

آمینواسیدهای کتوژنیک+گلو کوژنیک : Ile , Phe , Tyr , Trp

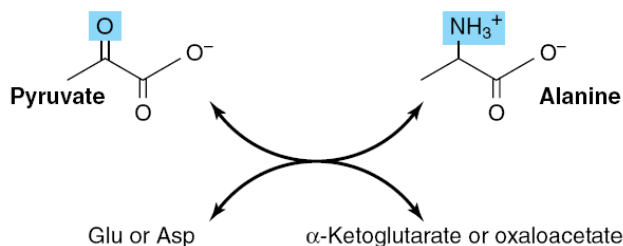
آمینواسیدهای گلو کوژنیک: بقیه ۱۴ آمینواسید باقی مانده گلو کوژنیک اند.

### بیوسنتز آمینواسیدها

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

## آلانین

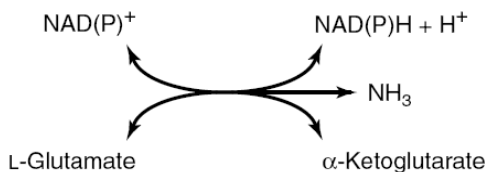
آلانین از پیرووات ساخت می‌شود. گروه آمین آن از گلوتامات یا آسپاراتات می‌آید. نام آنزیم: آمینوترانسفراز



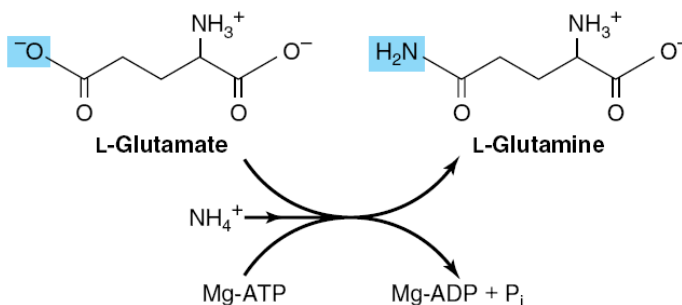
**Figure 28-3.** Formation of alanine by transamination of pyruvate. The amino donor may be glutamate or aspartate. The other product thus is  $\alpha$ -ketoglutarate or oxaloacetate.

## گلوتامات و گلوتامین

گلوتامات در اثر کاتالیز آنزیمی گلوتامات دهیدروژناز از  $\alpha$ -کتوگلوتامات ساخته می‌شود و خودش در اثر آنزیم گلوتامین سینتاز می‌تواند به گلوتامین تبدیل گردد.



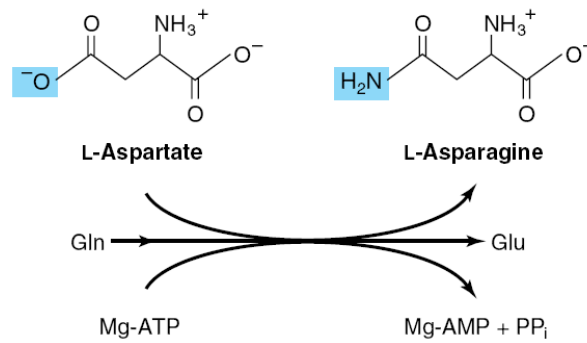
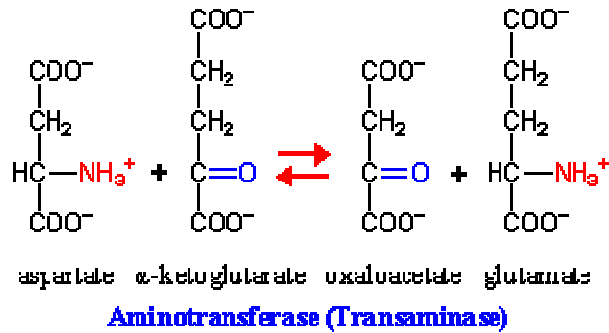
**Figure 29-5.** The L-glutamate dehydrogenase reaction.



**Figure 28-2.** The glutamine synthetase reaction.

## آسپاراتات و آسپاراژین

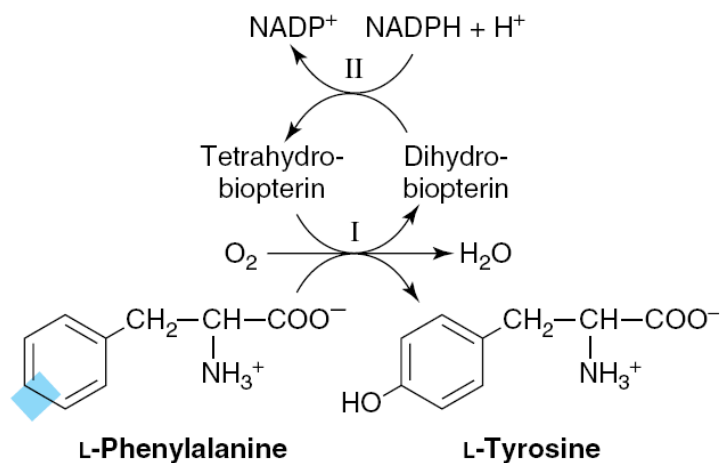
آسپاراتات با واکنش ترانس آمیناسیون از اگرالواستات ساخته می‌شود و با واکنش آنزیم آسپاراژین سنتتاز و مصرف انرژی با آسپاراژین تبدیل می‌شود.



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

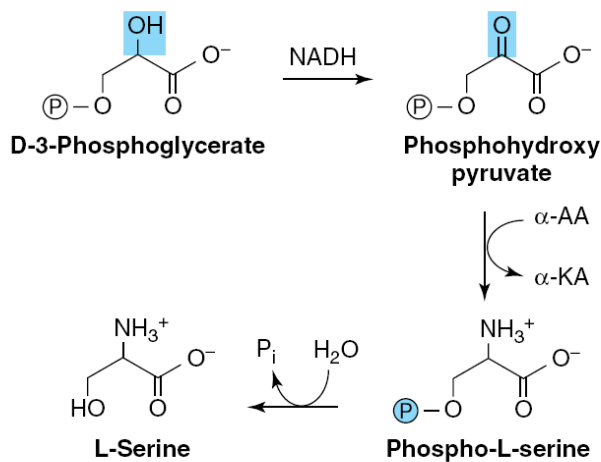
## تیروزین

تیروزین اسید آمینه غیر ضروری است که از اسید آمینه ضروری فنیل آلانین ساخته می‌شود. آنزیم فنیل آلانین اکسیژناز این واکنش را کاتالیز می‌کند.



### سرین

۳-فسفوگلیسرآت که از واسطه‌های گلیکولیز است، طی سه مرحله به سرین تبدیل می‌شود. نام آنزیم‌هایی که این واکنش‌ها را کاتالیز می‌کنند به ترتیب: فسفوگلیسرآت دهیدروژناز، فسفوسرین ترانس آمیناز، فسفاتاز



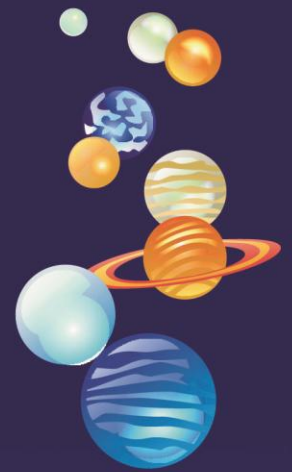
**Figure 28-5.** Serine biosynthesis. ( $\alpha$ -AA,  $\alpha$ -amino acids;  $\alpha$ -KA,  $\alpha$ -keto acids.)

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



# مادسیج

شبکه آموزشی - پژوهشی ایران



## مادسیج، پنجره ای به یادگیری نوین

مادسیج مخفف کلمه madsage به معنای شیفته دانایی و در مفهوم بومی به معنای دهکده علم و دانش ایران می باشد. در این مفهوم اشاره به دو کلمه سیج (یکی از روستاهای زیبای کشورمان) و ماد (یکی از اولین اقوام ایران) می باشد.

شبکه آموزشی - پژوهشی مادسیج (IRESNET) با هدف بهبود پیشرفت علمی و دسترسی هرچه راحت تر جامعه بزرگ علمی ایران، در فضای مجازی ایجاد شده است. هسته اولیه مادسیج از طرح پایان نامه کارشناسی ارشد جناب آقای رضا محمودی دانش آموخته رشته مدیریت آموزشی دانشگاه تهران که با راهنمایی استاد گرانقدر جناب آقای دکتر عبادی معاون دانشگاه مجازی مهر البرز می باشد، بر گرفته شده است.

# IRan Education & Research NETWORK