

# Biochemistry





# MED SCRIPT

استاد نوروزی  
جلسه اول: آب و بافر

## فهرست عناوین:

• آب

• پیوند هیدروژنی

• حالات

• آب پیوند داده شده

• اتصال آب در هموگلوبین

• انتشار

• پرش پرفتون

• یونیزاسیون

• میسل

• سیستم تحویل ورهائش دارو

• Buffer

• تیتراسیون

• نمونه سوالات

## پدید آورندگان:

مسئول گروه جزو نویسی

ابوالفضل عزیزی

دست نویسی:

امیرحسین ظهیرالاسلام، یاسین سلطانی

ستایش متین، زینب علیزاده

سارا حبیبی، پریا اقبالی

تایپ:

مهدی پورزینال، پامیدا باقری

فاطمه شعبانے نیا، مهسا شفیعی

تدوین و طراحی:

محمد امین شهنساری، رونیکا آیین

ویراست:

ریحانه ناصرزاده، امیرمحمد کیانی

پریا اقبالی، رومینا شاهپری، آیین کوثری

سید طاها حسینی، سید امیرمحمد سجادی





## باسمه تعالی

### آب:

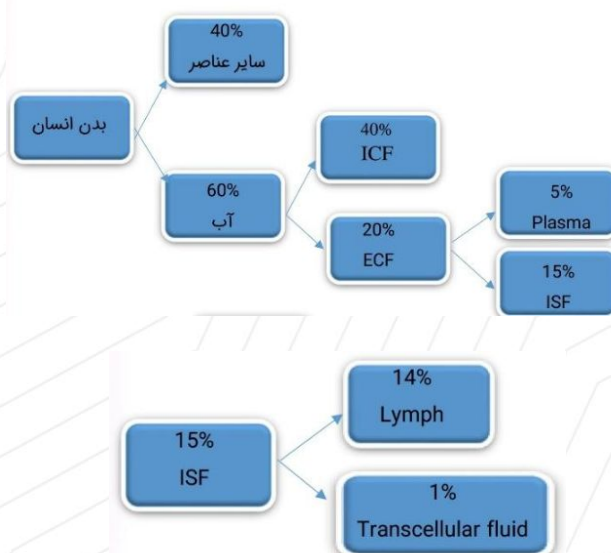
به طور میانگین ۶۰٪ وزن آقایان و ۵۰٪ وزن خانمها را آب تشکیل داده است. البته در نوزادان میانگین آب حدود ۷۵٪ و در سالمندان حتی زیر ۵۰٪ است.

**مثال:** در یک آقا با وزن ۷۰ کیلوگرم ۶۰٪ وزن بدن یعنی ۴۲ کیلوگرم آن را آب تشکیل داده است.

از آن ۶۰٪ حدود  $\frac{2}{3}$  آن را Intracellular Fluid (ICF) (۴۰٪ از وزن بدن) تشکیل داده و همچنین حدود  $\frac{1}{3}$  آن را Extracellular Fluid (ECF) (۲۰٪ از وزن بدن) شکل داده است.

از ۲۰٪ آب ECF ۵٪ آن را پلاسما و ۱۵٪ آن را Interstitial Fluid که شامل لنف و مایعات Transcellular است تشکیل داده است.

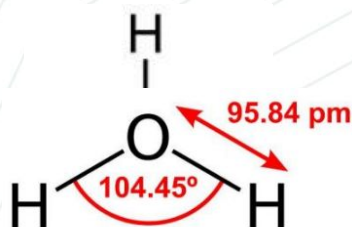
نکته: مایعات Transcellular مایعاتی هستند که در فضاهای خاص محصور بین سلولها قرار دارند؛ مانند مایع مغزی - نخاعی، مایع سینوویال، زجاجیه و...



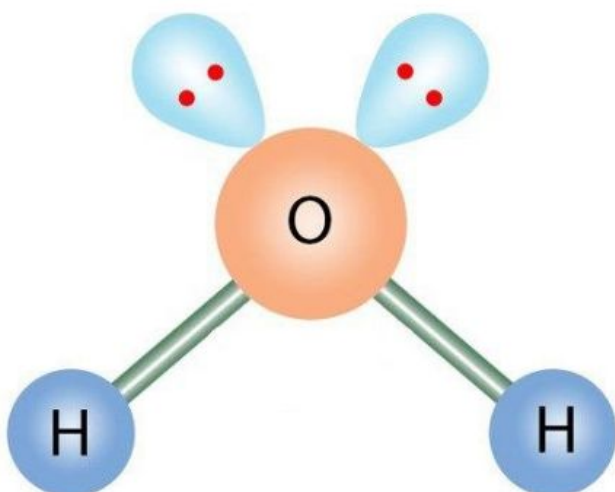
زاویه بین پیوندهای مولکول  $\text{CH}_4$ :

زاویه بین پیوندها و طول پیوندها در مولکول  $\text{H}_2\text{O}$ :

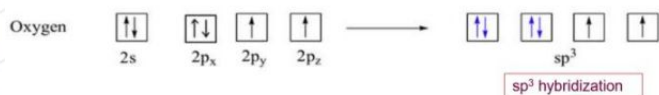
دلیل کمبودن زاویه بین پیوندها در مولکول آب نسبت به مولکول  $\text{CH}_4$  نیروی دافعه جفت الکترونهای نپیوندی اتم



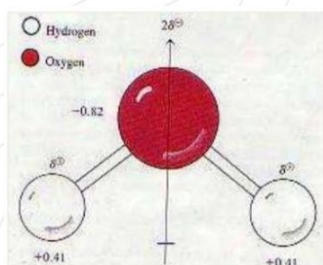
O نسبت به همدیگر است.



$\text{sp}^3$  hybridization اتم O که مربوط به ساختار هرمی چهاروجهی شکل است:



اتم O به علت الکترونگاتیوی بیشتر تمایل به جذب الکترون پیوندی را دارد و به همین دلیل در مولکول  $\text{H}_2\text{O}$  دارای بار جزئی منفی ( $\delta^-$ ) به میزان ۰/۸۲- و هر کدام از اتمهای H به علت الکترونگاتیوی کمتر دارای بار

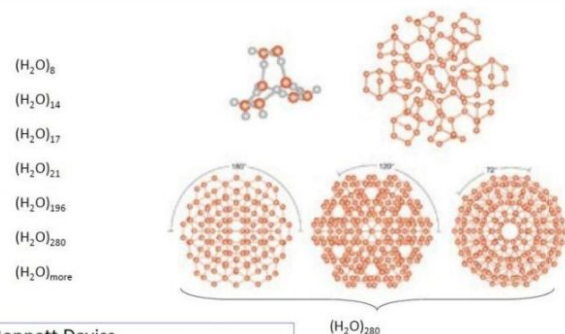
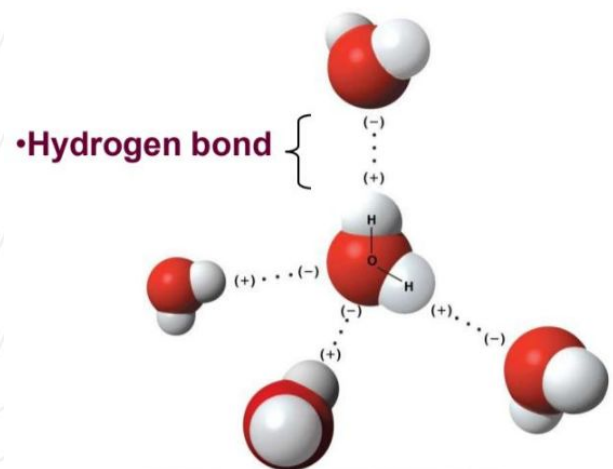




جزئی مثبت ( $\delta^+$ ) به میزان ۰/۴۱ هستند. پس مولکول آب یک مولکول دوقطبی دائمی است در صورتی که کل مولکول آب یک مولکول خنثی است.

### H-bond یا پیوند هیدروژنی:

- وقتی اتم هیدروژن به اتمی الکترونگاتیو (اغلب F, O, N) متصل باشد و در نزدیکی اتم الکترونگاتیو دیگری (اغلب F, O, N) قرار بگیرد پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود.
- H-bond می‌تواند بین اتم H و یکی از اتم‌های O, F و N باشد.
- H-bond پیوند ضعیفی است و زود شکسته می‌شود و دائماً در حال شکسته شدن و تشکیل شدن است.
- قدرت H-bond حدود  $\frac{1}{2}$  قدرت یک پیوند کووالانسی است.
- H-bond حدود ۹۰٪ ماهیت الکترواستاتیکی و ۱۰٪ ماهیت کووالانسی دارد.



Bennett Daviss  
The Scientist 2004, 18(21):14.

در یخ هر ۴ پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شوند و شبکه منظم سه‌بعدی را به وجود می‌آورند که در وسط آن ساختار فضای خالی وجود دارد که به همین علت یخ چگالی کمتری دارد.

بیشتر مولکول‌های آب در تشکیل H-bond ها شرکت می‌کنند؛ اما عمر هر پیوند هیدروژنی حدود ۱ الی ۲۰ پیکوثانیه است.

Lifetime of each H-bond:  $1 \sim 20 \text{ ps} = 1 \sim 20 \times 10^{-12} \text{ s}$

**Flickering Clusters:** در آب مایع در هر زمان ممکن است تعدادی از مولکول‌ها از طریق ایجاد پیوندهای هیدروژنی مجموعه‌ها یا توده‌های گذرا و ناپایداری را تشکیل بدهند که اصطلاح Flickering Clusters برای آنها استفاده می‌شود، چون در یک لحظه وجود دارند و لحظه دیگر ممکن است فروپاشند و در عوض در جای دیگری یک مجموعه دیگر تولید شود. به دلیل وجود این مجموعه‌ها آب حالتی ژله‌ای دارد.

### حالات:

**Solute** به معنی افتاده در آب است.

Solute ها به دودسته محلول در آب (هیدروفیل (hydrophilic) یا لیپوفوب (lipophobic) و نامحلول در آب (هیدروفوب (hydrophobic) یا لیپوفیل (lipophilic)) تقسیم می‌شوند.

برای حل شدن ماده در آب، حداقل یکی از سه حالت زیر باید در آن وجود داشته باشد:

- ۱- ماده‌ای که قطبی باشد. باتوجه به قانون "Like dissolves Like" (شبهه شبیه را در خود حل می‌کند).
- ۲- ماده‌ای که بتواند با مولکول‌های آب پیوند هیدروژنی تشکیل دهد. ترکیباتی از قبیل آمین‌ها، کتون‌ها، الکل‌ها، آلدهیدها و...
- ۳- ماده‌ای که بتواند در آب یونیزه شود مانند نمک‌ها، اسیدها و بازها.

### آب پیوند داده شده (Bound Water):

دانشمندان مشاهده نمودند که تعدادی مولکول آب به‌صورت منظم و قرینه در بین زنجیره‌های پروتئینی مثل زنجیره‌های هموگلوبینی گیر افتاده‌اند و حتی در هنگام خالص‌سازی پروتئین، در پروتئین باقی می‌مانند.

وظایف آن در بیومولکول‌ها:

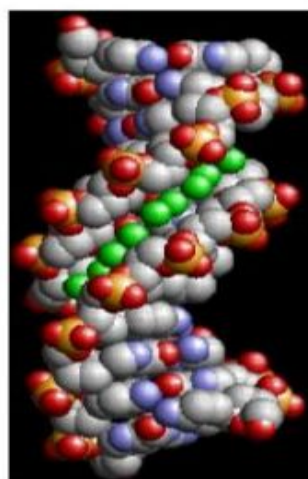
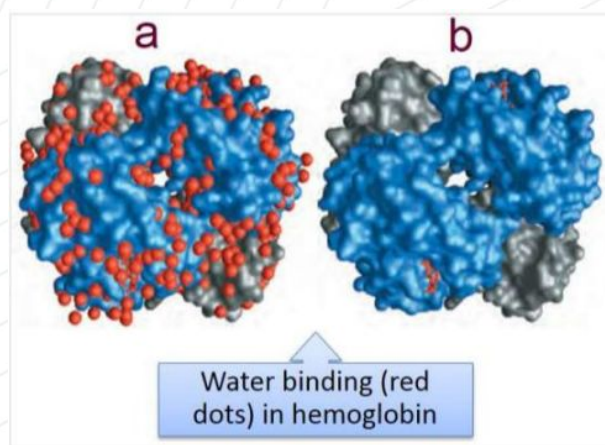
- شرکت در فعالیت بیومولکول‌ها



- افزایش پایداری بیومولکول‌ها

## اتصال آب در هموگلوبین:

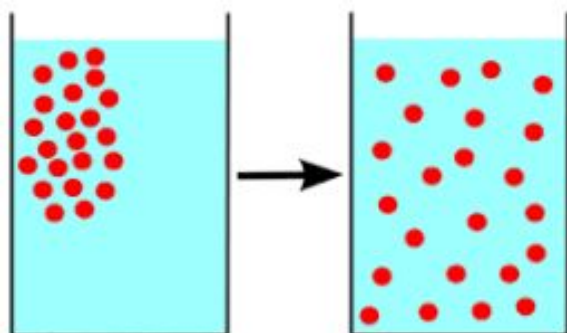
حضور منظم و حساب شده تعداد زیادی آب در سطح و درون هموگلوبین باعث پایداری مولکول هموگلوبین نسبت به حالت فاقد آب می‌شود. یک پروتئین پایدار فعالیت بهتری خواهد داشت. ساختمان کریستالی هموگلوبین a با مولکول‌های آب اتصالی (کره‌های قرمز) و b بدون مولکول‌های آب نشان داده شده است.



**B-DNA with a spine of water molecules**

## انتشار (Diffusion):

به علت شیب غلظت رخ می‌دهد.

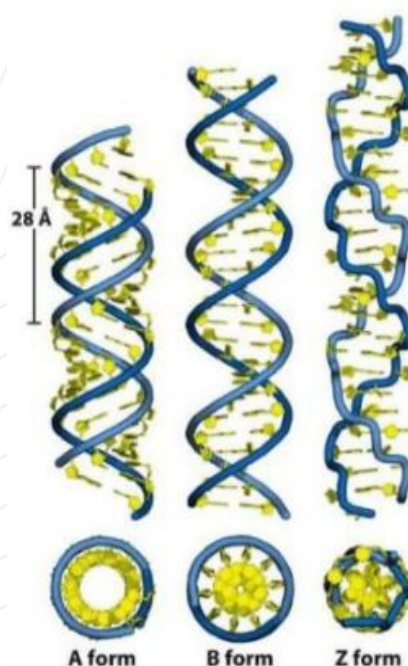


## Proton Hopping

پرش کوتاه پروتونی بین یک سری مولکول‌های آب متصل به هم با پیوندهای هیدروژنی باعث حرکت خالص و خیلی سریع پروتون در یک فاصله طولانی می‌شود. یک یون هیدرونیوم ( $H_3O^+$ ) یک پروتون از دست می‌دهد و یک مولکول آب در فاصله‌ای دورتر پروتون را می‌گیرد و به یک

## در بدن ۳ نوع DNA دیده می‌شود:

A-DNA, B-DNA, Z-DNA





$$K_{eq} = 1,8 \times 10^{-16}$$

$$[H^+][OH^-] = 55,5 \times 1,8 \times 10^{-16} = 10^{-14} \rightarrow$$

$$K_W = [H^+][OH^-] = [H^+]^2 = 10^{-14}$$

$$[H^+] = 1,0 \times 10^{-7} \quad [OH^-] = 1,0 \times 10^{-7}$$

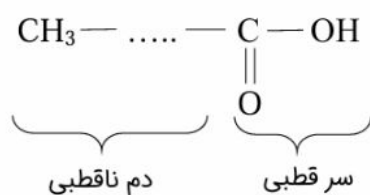
$$pH = -\log [H^+] = 7$$

$$pOH = -\log [OH^-] = 7$$

$$pK_a = -\log K_a = 14 \Rightarrow pH + pOH = pK_a = 14$$

## ساختارهای مختلف اسیدهای چرب در آب:

مولکول اسید چرب در ساختار کلی از یک گروه کربوکسیلیک اسید و تعداد بسیاری اتم کربن و هیدروژن در یک زنجیره طویل تشکیل شده است. یعنی این مولکول‌ها یک سر قطبی و یک دم نقاط بی دارند. در واقع این مولکول‌ها دوگانه دوست هستند. هنگامی که این مولکول‌ها وارد آب شوند، به دلیل وجود Hydrophobic bond به هم نزدیک شده و ساختارهای مختلفی را تشکیل می‌دهند.

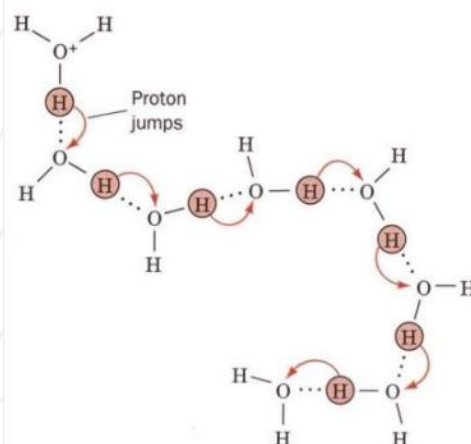


## میسل «Micelle»

این ساختار هنگامی تشکیل می‌شود که دم‌های نقاط بی مولکول‌ها به هم نزدیک شده و تلاش می‌کنند تا حد ممکن از حلال قطبی دور شوند. در نهایت سرهای قطبی در کناره پوششی را تشکیل می‌دهند که از برهم‌کنش مستقیم دم نقاط بی و حلال جلوگیری شود.

با افزایش تعداد مولکول‌های دوگانه دوست در میسل، برخی از مولکول‌های درونی در جای خود می‌چرخند و در نهایت

یون هیدرونیوم تبدیل می‌شود. البته باید در نظر داشت که پروتون از لحاظ مکانی جابه‌جا نمی‌شود؛ بلکه این پیوند بین هیدروژن‌ها و اکسیژن‌هاست که شکسته شده و مجدداً تشکیل می‌شود.



## یونیزاسیون در آب:

داروهایی که لیپوفیل هستند می‌توانند از غشای سلول‌ها که نوعی لیپید هستند عبور کنند و همین خاطر می‌توانند جذب شوند.

داروهای هیدروفیل به‌خاطر اینکه نمی‌توانند از غشا جذب شوند باید به‌صورت زیرجلدی یا عضلانی وارد بدن شوند.

یونیزاسیون ضعیف آب:



از هر ۱۰۰ میلیون مولکول آب حدود ۶ مولکول یونیزه می‌شوند.

آب هم‌زمان یک اسید و یک قلیا است، این چنین ترکیباتی را آمفوتر می‌نامند. مولکول‌های دیگری مانند آمینواسیدها نیز جزو مواد آمفوتر هستند.

ثابت تعادل:

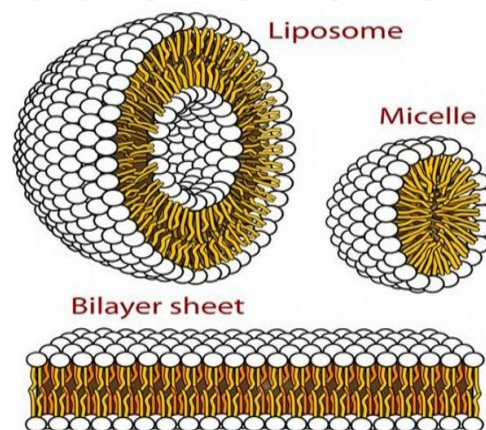
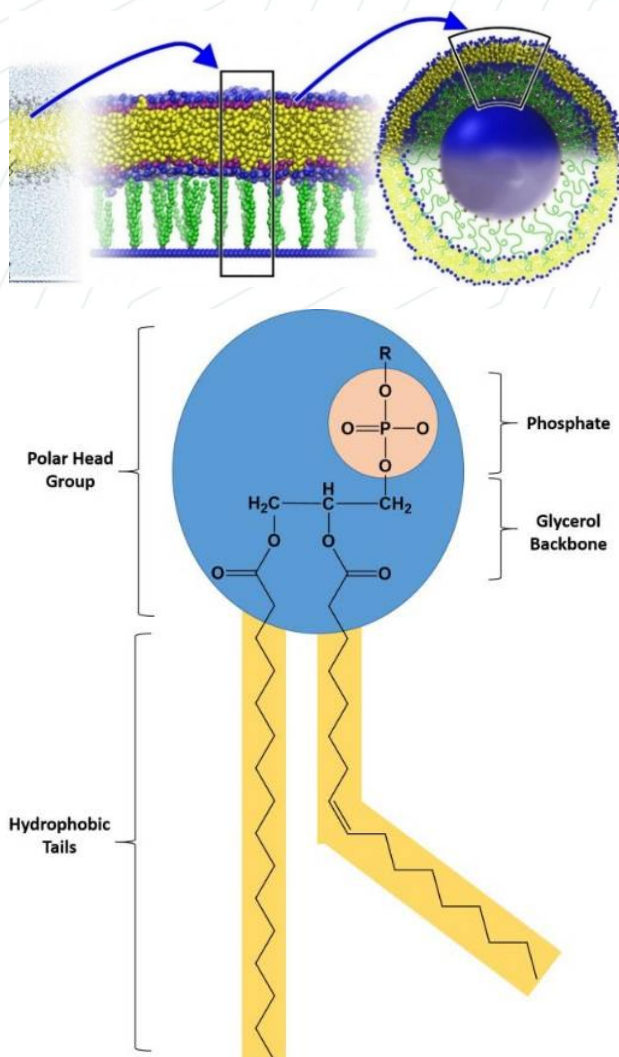
$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

$$[H_2O] = 55,5 \text{ M (چون } (1000 \text{ g/L) و } (18,015 \text{ g/mol))}$$



باعث می‌شوند قطعه‌ای از میسل دولایه شود. به این ساختار دولایه Bilayer sheet می‌گویند.

Bilayer sheet در صورت وجود مولکول کافی می‌تواند گسترش یابد و در نهایت با چرخش دور خود Liposome را بسازد.



### سیستم تحویل و رهایش دارو:

غشای سلولی ساختاری مانند لیپوزوم دارد. لیپوزوم‌ها به دلیل قابلیت حمل و نقل و تحویل مؤثر مواد در بدن، در داروسازی و علوم زیستی کاربرد دارند.

درواقع بیشتر داروهای تزریقی به این دلیل که ممکن است در لوله گوارش تخریب شوند، امکان مصرف خوراکی ندارند. اما پژوهشگران توانسته‌اند با استفاده از لیپوزوم‌ها، از دارو در برابر آنزیم‌های گوارشی محافظت کرده و امکان مصرف خوراکی برخی از آنها را فراهم کنند. به‌عنوان مثال، انسولین خوراکی با استفاده از همین روش در حال تولید است.

مولکول‌های فسفولیپید دوزنجیره هیدروکربنی طویل دارند که در یکی از آنها پیوند یک دوگانه به‌صورت سیس وجود دارد. این پیوند باعث ایجاد خمیدگی در آن می‌شود تا مولکول‌های فسفولیپید به‌صورت کامل در هم فرونروند و اجازه تبادل و جابه‌جایی مواد را در غشا بدهند. درواقع یعنی هیدروژن‌ها در ساختار به یک طرف هستند و باعث خم شدن در پای فسفولیپید می‌شوند که در نتیجه آن افزایش فاصله بین فسفولیپیدها اتفاق می‌افتد.



## محاسبه pH برای اسیدهای ضعیف



$$K_{eq} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA][H_2O]} \Rightarrow [H^+][A^-] = K_{eq} \cdot [H_2O] \cdot [HA]$$

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

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

## Buffer «تامپون»:

به طور کلی بافر از تغییرات شدید pH در اثر عوامل خارجی جلوگیری می کند. سیستم بافری به دو شکل ایجاد می شود:

۱. از یک اسید ضعیف و باز مزدوج آن «Conjugate

«base

۲. از یک باز ضعیف و اسید مزدوج آن «Conjugate

«acid

برای مثال فرضی اسید ضعیف HA مشاهده شد که وقتی حالت  $[A^-] = [HA]$  وجود دارد، بافر در بهترین حالت خود قرار دارد به معادله بالا Henderson-Hasselbalch می گویند. از این رابطه می توان نتیجه گرفت:

$$K_a \propto \frac{1}{pK_a} \propto \text{قدرت اسیدی}$$

یادمان است که  $pH = -\log H^+$  بود. پس از دو طرف معادله  $-\log$  می گیریم. در درس مفهوم pH، مفهوم لگاریتم را یادآوری کرده ایم.

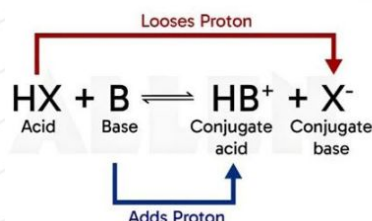
$$-\log[H^+] = -\log(K_a \frac{[HA]}{[A^-]})$$

حالا لگاریتم را باز می کنیم و به جای  $-\log H^+$  عبارت pH را می نویسیم.

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

هنوز هم می خواهیم کمی معادله را ساده تر کنیم، از این به بعد،  $-\log K_a$  را  $pK$  می نامیم. همانند pH که منفی لگاریتم غلظت یون هیدروژن است،  $pK_a$  برابر منفی لگاریتم ثابت تفکیک اسید است. مفهومش را کمی جلوتر بیشتر توضیح می دهیم. حالا معادله این گونه می شود:

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



به اسید مزدوج، نمک باز و به باز مزدوج، نمک اسید می گویند. عملکرد سیستم بافری بر اساس واکنش های تعادلی است. به طور مثال فرض می کنیم که استیک اسید که یک اسید ضعیف است، را وارد آب کرده و اکنون این اسید ضعیف به همراه باز مزدوجش «استات» را در محلول داریم. به این محلول، محلول بافری می گویند. با ورود مقدار کمی از یک اسید قوی مثل HCl تمام مولکول های اسید قوی یونیده شده و در نتیجه غلظت  $H^+$  بالا می رود.

طبق اصل لوشاتلیه، تعادل واکنش استیک اسید در جهت برگشت پیش رفته و مقداری استیک اسید تولید خواهد شد. همین واکنش برگشت از کاهش ناگهانی pH به وسیله HCl جلوگیری می کند.

مثالی دیگر اگر به همین سیستم بافری، باز قوی اضافه شود به علت تولید  $OH^-$  مقداری  $H^+$  خنثی خواهد شد. طبق اصل لوشاتلیه، واکنش استیک اسید در جهت رفت حرکت کرده و باعث تولید بیشتر یون هیدرونیوم می شود و از افزایش شدید pH جلوگیری می کند. سیستم های بافری دیگر نیز به همین روش عمل می کنند.





از آنجایی که کسانی که این معادله را نوشتند، منفی پسند نبودند، برای این که علامت منفی را نیز از معادله حذف کنیم، آن را در لگاریتم اعمال کرده و معادله را این گونه می نویسیم:

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

### Principal buffer systems

| fluid | buffer          | note                                                    |
|-------|-----------------|---------------------------------------------------------|
| ISF   | bicarbonate     | buffers metabolic acids                                 |
|       | phosphate       | low concentration                                       |
|       | proteins        | low concentration                                       |
| blood | bicarbonate     | buffers metabolic acids                                 |
|       | hemoglobin      | buffers $CO_2$ ( $H_2CO_3$ )                            |
|       | plasma proteins | low concentration                                       |
|       | phosphate       | low concentration                                       |
|       | proteins        | important buffer                                        |
| ICF   | proteins        | important buffer                                        |
|       | phosphate       | important buffer                                        |
| urine | phosphate       | related to almost all titratable acidity of the urine   |
|       | ammonium        | important: excretion of both $NH_3$ and $H^+$ cation!!! |

جدول مایعات درون بدن و بافرهای مرتبط به آن ها (ترتیب بافرها بر اساس اهمیت آنهاست و در امتحان مورد سؤال است)

### تیتراسیون:

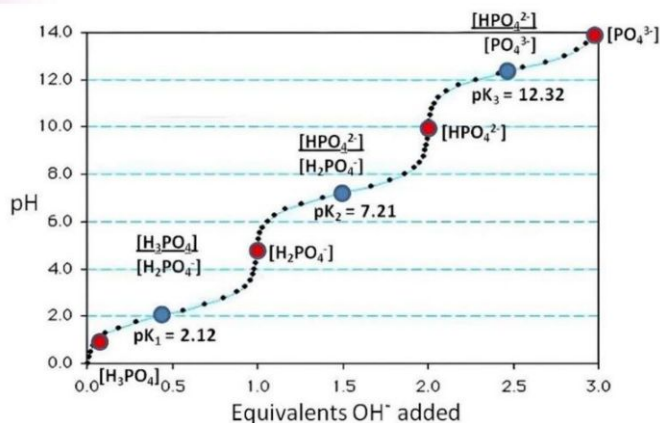
تیتراسیون به معنای به تعادل رساندن دو ماده یا محلول از لحاظ شیمیایی است.

به طور مثال محلولی حاوی آب و استیک اسید ( $pK_a = 4.76$ ) داریم که مقداری خاصیت اسیدی دارد. به تدریج نمک سدیم هیدروکسید را اضافه می کنیم. مثلاً در ابتدا ۱۰۰ مول اسید تفکیک نشده داریم و مقدار باز مزدوج صفر مول است. در این حالت pH را اندازه می گیریم. در ادامه ۵۰ مول یون هیدروکسید اضافه می کنیم و در این حالت ۵۰ مول از اسید کم و ۵۰ مول به آنیون حاصل از واکنش آن اضافه می شود و در نتیجه کسر لگاریتمی برابر ۱ و جواب لگاریتم برابر صفر می شود. در نتیجه  $pH = pK_a$  می شود. به طور کلی هر وقت مقدار اسید یا باز ضعیف برابر با آنیون یا کاتیون حاصل از واکنش آن در محلول شود این حالت برقرار می شود.

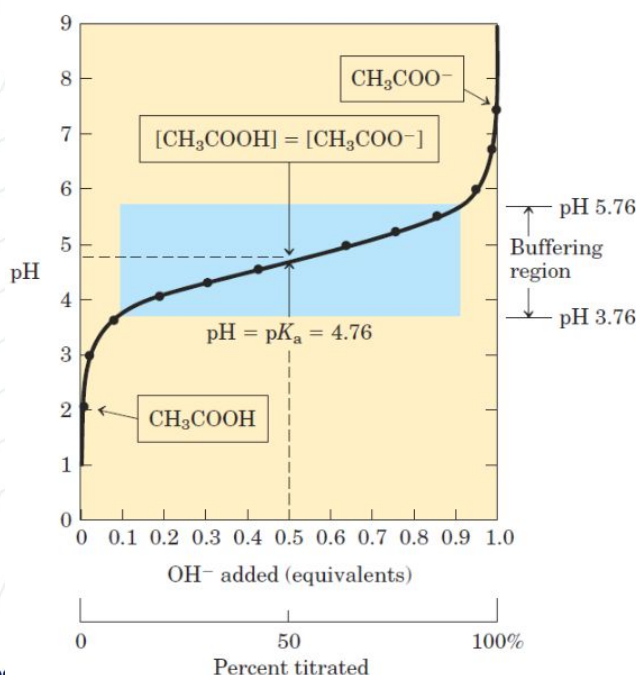
|           | [HA] | [A <sup>-</sup> ] | pH                                                 |
|-----------|------|-------------------|----------------------------------------------------|
| مرحله اول | ۱۰۰  | ۰                 | $pK_a - \log \frac{[A^-]}{[HA]} = 4.76 - 2 = 2.76$ |
| مرحله دوم | ۵۰   | ۵۰                | $pK_a - \log \frac{[A^-]}{[HA]} = 4.76 - 0 = 4.76$ |

استیک اسید = HA | یون استات = A<sup>-</sup>

### نمودار مربوطه:



نکته مهم در نمودار تیتراسیون این است که در بخش های ابتدایی و انتهایی نمودار، یعنی در pHهایی که فاصله زیادی از مقدار  $pK_a$  دارند، تغییرات pH بسیار شدید و سریع اتفاق می افتد. اما در نزدیکی مقدار  $pK_a$ ، به ویژه در بازه ای حدود یک واحد بالاتر و پایین تر از  $pK_a$  که به آن ناحیه بافری (buffering zone) گفته می شود، تغییرات pH آهسته تر و تدریجی تر است. در این ناحیه، محلول بیشترین توان بافری را دارد و به عنوان یک بافر مؤثر عمل می کند؛ بنابراین، یک محلول بافری تنها در بازه خاصی از pH می تواند عملکرد مناسبی داشته باشد و در سایر محدوده ها، ممکن است قدرت بافری مناسبی نداشته باشد.





نکته: تعداد پله‌های نمودار تیتراسیون برابر با تعداد پروتون‌های اسید / ظرفیت باز است.

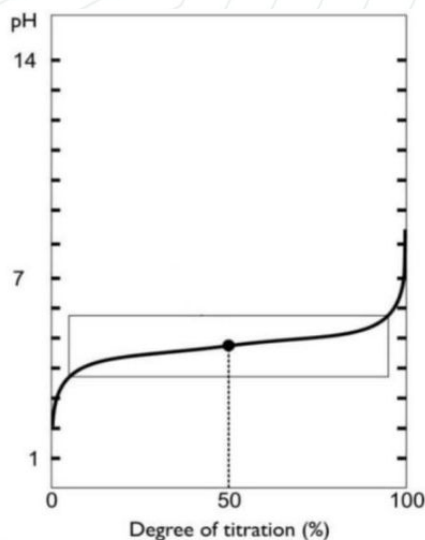
اسیدها بر اساس تعداد  $H^+$  که می‌توانند آزاد کنند، تقسیم‌بندی می‌شوند:

- اسید مونوپروتیک: یک یون هیدرونیوم آزاد می‌کنند.  
مانند  $HCl$
- اسید دی‌پروتیک: دو یون هیدرونیوم آزاد می‌کنند.  
مانند  $H_2SO_4$ ,  $H_2CO_3$ , آمینواسید
- تری‌پروتیک: سه یون هیدرونیوم آزاد می‌کنند.  
مانند  $H_3PO_4$

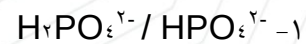


## نمونه سؤالات

(۴) دارای  $pK_a$  برابر با ۷ است.



۱- کدام یک از زوج ترکیبات زیر در مایعات بدن نقش بافری داشته و بالاترین غلظت را در پلاسما دارند؟



۲- کدام یک از ترکیب‌های زیر آمفوتر است؟

۱- اسید آمینه

۲- اسید استیک

۳- اسید چرب

۴- اسید کلریدریک

۳- محصول نهایی متابولیسم گلوکز در عضله اسید لاکتیک است. در فردی که ورزش شدید انجام می‌دهد منحنی تیتراسیون کامل اسید لاکتیک به صورت زیر است. در این حالت همه گزینه‌های زیر درست هستند به جز اینکه اسید لاکتیک...

(۱) یک اسید مونوپروتیک است.

(۲) در بازه pH حدود ۳/۷ تا ۵/۷ به عنوان بافر عمل می‌کند.

(۳) دارای  $K_a$  برابر  $10^{-4.7}$  است.

۴- همه موارد زیر در رابطه با اسیدهای پلی پروتیک صحیح است به جز...

(۱) این اسیدها بیش از یک پروتون رها می‌کنند.

(۲) بیش از یک  $pK_a$  دارند.

(۳) فقط یک منطقه بافری دارند.

(۴) تعداد مناطق بافری بستگی به تعداد  $pK_a$  دارد.

۵- یک محلول بافری تشکیل شده از ۰/۳۶ مولار سدیم استات و ۰/۴۵ مولار استیک اسید است. اگر  $pK_a$  استیک اسید ۴/۸ باشد pH محلول را حساب کنید.

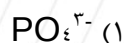
(۱) ۶/۸

(۲) ۴/۷

(۳) ۳/۲

(۴) ۵/۶

۶- کدام یک از موارد زیر اسید مزدوج  $H_2PO_4^-$  است؟





۷- بافر درون سلولی موجود در خون کدام است؟

۴) اسید فسفریک

| Acid/Base       | pKa value (s) |     |      | Mr    |
|-----------------|---------------|-----|------|-------|
| Acetic Acid     | 4.8           |     |      | 60.1  |
| Citric Acid     | 3.1           | 4.8 | 5.4  | 191.2 |
| Phosphoric Acid | 2.1           | 7.1 | 12.2 | 98.0  |
| Tris            | 8.3           |     |      | 121.1 |

(۱)  $\text{HCO}_3^-$

(۲) Haemoglobin

(۳)  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$

(۴) Albumin

۸- اگر مقدار  $\text{pK}_a$  یک اسید برابر با ۴/۵ باشد و  $\text{pH}$  محیط

دو واحد بیشتر از آن باشد، نسبت غلظت باز مزدوج به غلظت

اسید ( $\text{HA}/\text{A}^-$ ) چقدر خواهد بود؟

(۱) ۰/۰۱

(۲) ۰/۱

(۳) ۱۰۰

(۴) ۱۰۰۰

پاسخنامه کلیدی:

| شماره سوال | پاسخ |
|------------|------|
| ۱          | ۲    |
| ۲          | ۱    |
| ۳          | ۴    |
| ۴          | ۳    |
| ۵          | ۲    |
| ۶          | ۲    |
| ۷          | ۲    |
| ۸          | ۳    |
| ۹          | ۲    |
| ۱۰         | ۳    |

۹- کدام یک از گزینه‌های زیر جزء نیروهای ضعیف پایدار

کننده ماکرومولکول‌های زیستی (بیولوژیکی) محسوب

نمی‌شود؟

(۱) پیوند هیدروژنی

(۲) پیوند کووالانسی

(۳) نیروهای واندروالسی

(۴) نیروهای هیدروفوبی

۱۰- برای ساختن یک بافر با  $\text{pH}=4$  کدام یک از اسیدهای

زیر مناسب خواهد بود؟

(۱) اسید سیتریک

(۲) اسید استیک

(۳) اسید سیتریک و اسید استیک





# Biochemistry





# MED SCRIPT

استاد نوری  
جلسه دوم و سوم : کربوهیدرات ها

## فهرست عناوین:

### کربوهیدرات ها

- عملکرد کربوهیدرات ها در بدن
- دسته های اصلی کربوهیدرات ها
- هموپلے ساکارید و هتروپلے ساکارید
- شروط کربوهیدرات بودن
- نحوه نام گذاری کربوهیدرات ها
- روش های رسم ساختمان زنجیره ای باز
- طبقه بندی ایزومر ها
- محاسبه تعداد ایزومر های فضایی
- فعالیت نوری
- دیاستریومر
- ایزومر ها
- واکنش آلدید ها و کتون ها با الکل
- آنومر ها
- نحوه نام نویسی قند های حلقوی
- مونوساکاریون
- نمونه سوالات بخش اول

### کربوهیدرات ها

- مشتقات مونوساکارید ها
- احیا شدن
- تفاوت اسید ساکاریک و ساخارین
- اکسیداسیون ترنوز و اریتروز
- مونوساکارید های آمینه
- اسید سیالیک یا نورآمینیک اسید
- واکنش های مونوساکارید ها
- اتصال دو مونوساکارید از طریق پیوند گلیکوزیدی
- انواع مهم دی ساکارید
- دسته بندی پلے ساکارید ها
- پروتوگلیکان ها
- نمونه سوالات بخش دوم

## پدید آورندگان:

### مستند کرده و نویسنده

ابوالفضل عزیزی

### دست نویسندگان

امیرحسین ظهیرالاسلام ، طناز محترمه  
امیرسام نوبخت ، زینب علیزاده ، ستایش متین

### تألیف

مهدی پورزینال ، نازنین عاشوری ، مهسا شفیعی  
فاطمه بالار ، یگانه مهدوی ، علّه کریمه  
امیرمحمد سعیدی ، محمد صالح سالاری  
یگانه جهان آرا ، پارسا بوستانه

### تدوین و طراحی

محمد امین شهنسوزی ، رونیکا آیین ، لعلیا درودیان  
سهیل اکرم ، شهاب جعفری ، نازنین عاشوری  
امیرعلّه توتونچیان ، مهدیه مغفّری

### تصویر

ریحانه ناصرزاده ، آیین کوثری  
سید طاهّا حسینی ، سید امیرمحمد سجادی  
علّه شجاعی ، ابوالفضل عزیزی





## کربوهیدرات بخش اول

مشتقات کربوهیدرات‌ها نیز وجود دارند که حاوی عناصر نیتروژن، فسفر و گوگرد هستند و در ادامه به آنها اشاره خواهد شد.

### دسته‌های اصلی کربوهیدرات‌ها:

مونوساکاریدها **monosaccharides**: مولکول‌های تک واحدی یا Monomer در دسته کربوهیدرات‌ها

اولیگوساکاریدها **oligosaccharides**: 2 الی 9 مونوساکارید متصل به یکدیگر

(1) دی‌ساکارید (disaccharide): دو مونوساکارید با یک پیوند کووالانسی

(2) تری‌ساکارید (trisaccharide): سه مونوساکارید با دو پیوند کووالانسی

(3) تتراساکارید (tetrasaccharide): چهار مونوساکارید با سه پیوند کووالانسی

(4) پلی‌ساکارید (polysaccharide): تعداد زیادی مونوساکارید (حداقل 10 مونومر) یا واحدهای اولیگوساکاریدی که با پیوند کووالانسی به هم متصل می‌شوند. در گلیکوژن حدود 50 هزار واحد مونوساکارید داریم. به طور کلی، پلی‌ساکاریدها به دو دسته تقسیم می‌شوند.

### هوموپلی‌ساکارید و هتروپلی‌ساکارید:

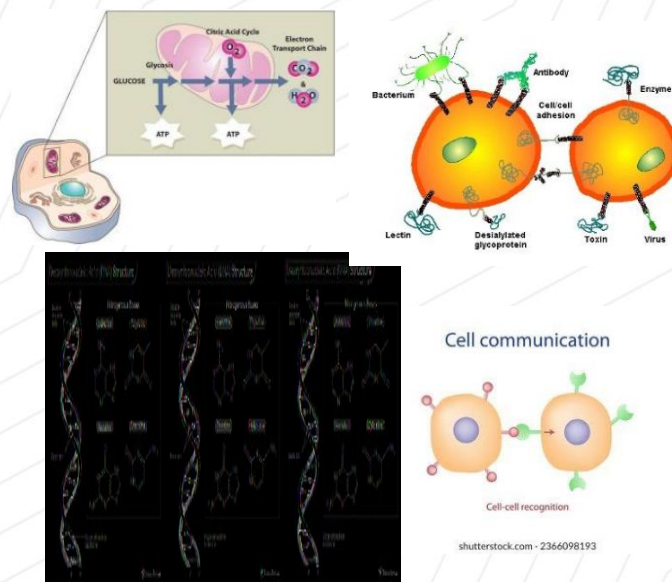
در هوموپلی‌ساکارید (Homopolysaccharide) همه زیرواحدها یکسان هستند. برای مثال، سلولز، نشاسته و گلیکوژن تنها از گلوکز تشکیل شده‌اند.

هتروپلی‌ساکاریدها (Heteropolysaccharide) از انواع زیرواحدها تشکیل شده‌اند. به طور مثال، ممکن است یک واحد دی‌ساکاریدی با مونومرهای متفاوت هزاران بار تکرار شود. خود این واحد نیز هتروپلی‌ساکارید نام می‌گیرد. مثال معروفی از این دسته GAG (گلیکوزآمینوگلیکان) است که موکوپلی‌ساکارید نیز نامیده می‌شود. این نوع قند اولین بار

دانستیم که تمام موجودات زنده از 4 گروه اصلی مولکول‌های زیستی تشکیل شده‌اند: کربوهیدرات‌ها، نوکلئیک‌اسیدها، پروتئین‌ها و لیپیدها.

### عملکرد کربوهیدرات‌ها در بدن

- ذخیره انرژی: برای مثال ذخیره گلیکوژن در عضلات
- منبع انرژی: تولید ATP در میتوکندری
- در ساختار نوکلئیک‌اسیدها: در backbone (ستون) مولکول DNA دئوکسی‌ریبوز و فسفات به طور متوالی تکرار می‌شود.
- ارتباط بین سلول‌ها (cell-cell communication): برای گفتگوی بین سلول‌های مجاور.
- شناسایی سلول‌های بیگانه مهاجم (موثر در عملکرد سیستم ایمنی)



شش عنصر کربن، هیدروژن، اکسیژن، نیتروژن، فسفر و گوگرد چهار دسته اصلی مواد را می‌سازند. برای تولید قندهای اولیه، سه عنصر کربن، هیدروژن و اکسیژن کافی هستند.



## نحوه نام‌گذاری کربوهیدرات‌ها

- دارای عامل آلدهیدی: دارای پیشوند آلدو (-aldo)
- دارای عامل کتونی: دارای پیشوند کتو (-keto)

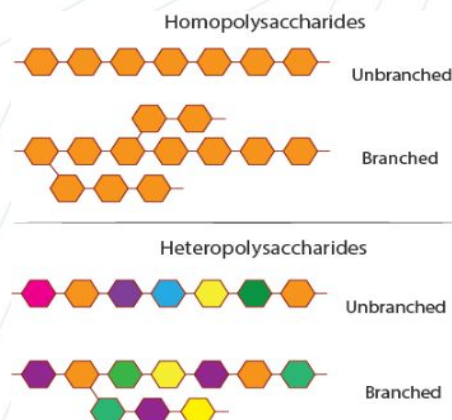
انتخاب پیشوند -aldo یا -keto بر اساس دارا بودن گروه آلدهیدی یا کتونی.

تعداد کربن‌های قند بر اساس اعداد یونانی: تری، تترا، پنتا، هگزا و...

| Carbohydrates      |  |                        |  |
|--------------------|--|------------------------|--|
| Polysaccharide     |  | Heteropolysaccharide   |  |
| Homopolysaccharide |  | Unbranched             |  |
| Branched           |  | Heteropolysaccharide   |  |
| Unbranched         |  | Branched               |  |
| Oligosaccharide    |  | Monosaccharide         |  |
| Tetra-saccharide   |  | Number of carbon atoms |  |
| Tri-saccharide     |  | Functional group       |  |
| Di-saccharide      |  | Aldoses e.g. Glucose   |  |
| Trioses            |  | Ketoses e.g. Fructose  |  |
| Tetroses           |  | Hexoses                |  |
| Pentoses           |  | Heptoses               |  |

پسوند -ose برای نشان دادن قند بودن از آنجایی نام‌گذاری که گلیسر آلدهید قبل از این سیستم نام‌گذاری، صورت گرفته، در انتهای اسمش -ose ندارد با این حال در سیستم به آن گلیسرول می‌گویند.

در غشای سلول‌های مخاطی و به تدریج در نواحی دیگر بدن نیز یافت شده است.



## شرط کربوهیدرات بودن

-از فرمول کلی  $C_n(H_2O)_n$  تبعیت کند  $n \geq 3$

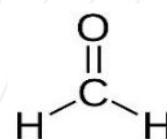
تمامی ساکاریدها از این فرمول پیروی نمی‌کنند؛ بنابراین این فرمول یک اصطلاح کلی است.

-دارای یک عامل آلدهیدی یا کتونی باشد.

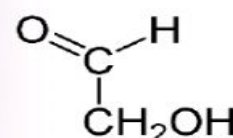
-دارای بیش از یک عامل الکلی (هیدروکسیل) باشد (کربوهیدرات‌ها polyol هستند).

با توجه به شروط بالا، هر یک از مولکول‌های زیر را بررسی کنید:

• فرمالدئید formaldehyde به دلیل نداشتن گروه الکلی کربوهیدرات محسوب نمی‌شود.



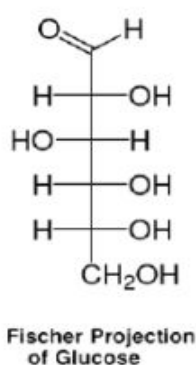
• هیدروکسی استالدئید: (استالدئید + هیدروکسیل) هیدروکسیل به کربن غیر کربونیل متصل است. فقط دارای یک عامل الکلی است؛ بنابراین قند به شمار نمی‌آید.





## روشهای رسم ساختمان زنجیره‌ای باز

دانشمندی به نام فیشر روشی برای رسم ساختمان زنجیرهای ارائه کرد که در آن اتمهای کربن نامتقارن نمایش داده نمی‌شوند و به جای آن، خط امتداد پیدا می‌کند. در ادامه دانشمند دیگری به نام روزائف روشی ارائه کرد که رسم را خلاصه‌تر می‌کرد. در روش روزائف به جای گروه آلدهید یک دایره به نماد سر و یک خط به نماد کربن‌ها و شاخه‌های جانبی از آنها به سمت گروه‌های OH رسم می‌شود.



مثل آلدوتریوز، آلدوتتروز، کتوپنتوز و آلدوهگوز. با این حال نام‌گذاری بر اساس عدد، تا 6 کربن مرسوم است و 7 کربن یا 9 کربن که نانوز است کمتر استفاده می‌شود (به عنوان مثال سیالیک اسید)

برای مثال فروکتوز یک کتوهگوز و گلوکز یک آلدوهگوز است. در نظر داشته باشید نام مورد استفاده بسیاری از قندها، همان نام تاریخی آنهاست. برای مثال: گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز و ...

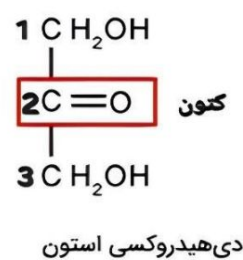
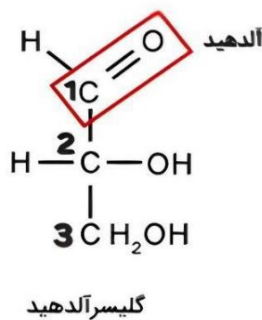
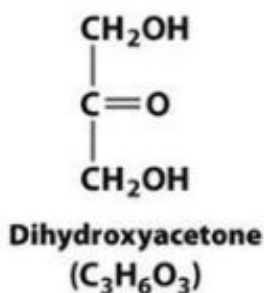
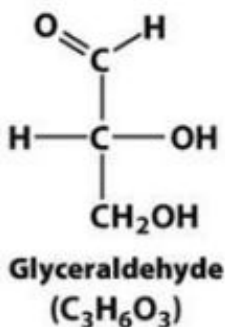
در انتهای نام بعضی قندهای کتونی (ulose) دیده می‌شود مانند ریبولوز و اریترولوز. اما در بعضی از قندهای کتونی بدین شکل نیست؛ مانند فروکتوز که دلیل آن، به نام‌گذاری شدن آنها قبل سیستم نام‌گذاری برمی‌گردد.

**نکته:** اگر در انتهای مولکولی ulose دیده شود، حتماً قند کتونی است، ولی اگر ose دیده شود، حتماً قند است ولی کتونی یا آلدهیدی بودن آن معلوم نیست.

برای شماره‌گذاری کربن‌ها در آلدوز، از عامل آلدهیدی شروع به شمار هگذاری میکنیم و در کتوزها همواره کربن دارای عامل کتونی کربن شماره 2 است.

## طبقه‌بندی ایزومرها

- ایزومرهای ساختاری (Constitutional Isomers): تفاوت ایزومرها در ترتیب و نحوه اتصال اتم‌ها به یکدیگر است - گروه‌های عاملی متفاوت دارند.

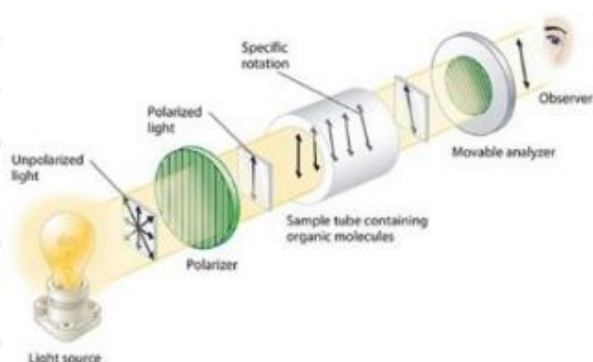


- استریوایزومرها/ایزومرهای فضایی (Stereoisomers): اتم‌ها به شیوه مشابهی متصل شده‌اند، اما در آرایش فضایی متفاوت هستند.

ایزومرهای فضایی دو دسته‌اند: دیاستومرها و انانتیومرها.



## محاسبه تعداد ایزومر های فضایی



برای حساب کردن تعداد ایزومر های فضایی (stereoisomers) یک مولکول، تعداد اتم های کربن نامتقارن آن را حساب کرده و در فرمول زیر قرار می دهیم:

تعداد ایزومر های فضایی  $= 2^n$  (تعداد کربن های نامتقارن  $= n$ )

**مثال:** آلدوپنتوز دارای 5 اتم کربن است که 3 تای آنها کربن نامتقارن اند. در نتیجه 8 ایزومر فضایی خواهند داشت. از این 8 ایزومر فضایی، 4 ایزومر L و 4 ایزومر D هستند که دو به دو انانتیومر هستند.

**مثال:** آلدوهگوز دارای 6 اتم کربن است که 4 تای آنها نامتقارن هستند. پس آلدوهگوز دارای 16 استریوایزومر است که از میان آنها ساختار ایزومر های

دی گلوکز (D-glucose)

دی گالاکتوز (D-galactose)

و دی مانوز (D-mannose) مهم است.

برای محاسبه تعداد کربن های کایرال (کربن هایی که 4 اتم/گروه متفاوت با پیوند یگانه به آنها متصل شوند) در **آلدوزها**، تعداد کل کربن ها را منهای 2 می کنیم.

برای محاسبه تعداد کربن های کایرال در **کتوزها**، تعداد کل کربن ها را منهای 3 می کنیم.

## فعالیت نوری (optical activity)

این فعالیت با دستگاهی به نام پلاریمتر (polarimeter) انجام می شود. پلاریمتر دارای یک منبع نور است که نور های تابیده شده از یک فیلتر عبور کرده و به صورت مونوکروماتیک (monochromatic) در می آید. یعنی جهت نور ها یکسان می شود. سپس نور از منبعی عبور می کند که جهت گیری نور به سمت راست (+) یا چپ (-) یا بدون جهت گیری (مولکول های غیر کایرال یا راسمیک) بوده است.

در ابتدا تصور محققان بر این بود که تمام مولکول های D راست گردان و تمام مولکول های L چپ گردان هستند و مولکول های L را منفی و مولکول های D را مثبت نام گذاری کردند. اما با بررسی مولکول های اریتروز (L-erythrose و D-erythrose) نتیجه آزمایش متناقض با تصور آنها بود. ایزومر L راست گردان یعنی مثبت (+) و ایزومر D چپ گردان یعنی منفی (-) بود. آنها متوجه شدند نام گذاری اشتباه بوده و نتیجه گرفتند راست گردان یا چپ گردان بودن مولکول، تنها با دستگاه پلاریمتر مشخص می شود و ربطی به D یا L بودن مولکول ندارد.

(بنابراین قندها را به صورت D(+), D(-), L(+), L(-) نمایش می دهند).

**فروکتوز موجود در طبیعت به صورت ایزومر D(-) است و محلول های گلوکز گاهی اوقات دکستروز نامیده می شوند.**

**نکته:** انانتیومر های یک قند به یک اندازه نور را به چپ یا راست می گردانند. یعنی اگر مولکول D نور را به اندازه  $\alpha$  به سمت چپ (-) بگرداند؛ مولکول L نور را به اندازه  $\alpha$  به سمت راست (+) می گرداند.

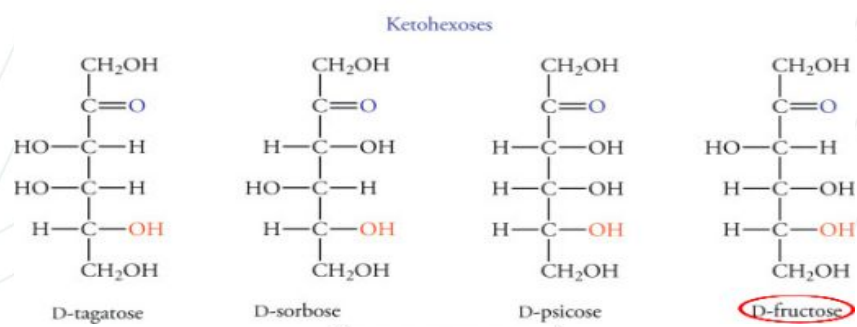
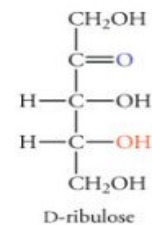
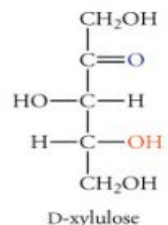
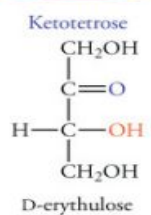
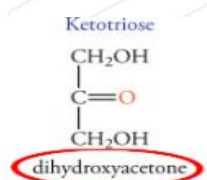
**مثال:** D-گلیسرآلدهید نور را 14 درجه به سمت راست (+) می گرداند و L-گلیسرآلدهید نور را 14 درجه به سمت چپ می گرداند.

- محلول راسمیک (Racemic Solution): محلول هایی هستند که محتوی غلظت های برابر انانتیومر های یک ماده هستند که در هنگام پلاریزاسیون نور پلاریزه را منحرف نمی کنند؛ چرا که دو نوع انانتیومر اثر یکدیگر را خنثی می کنند.

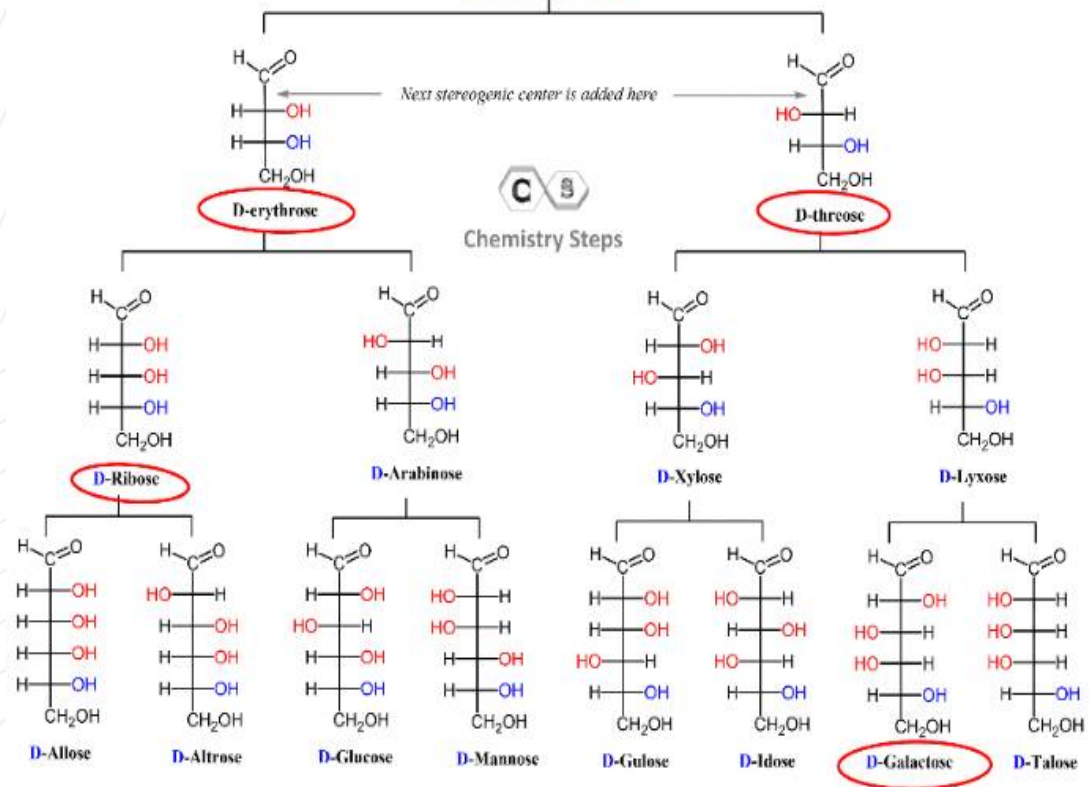
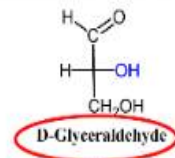


# درخت کتوز ها و آلدوز ها

(موارد مشخص شده باید حفظ شوند):



## The family of D-aldoses



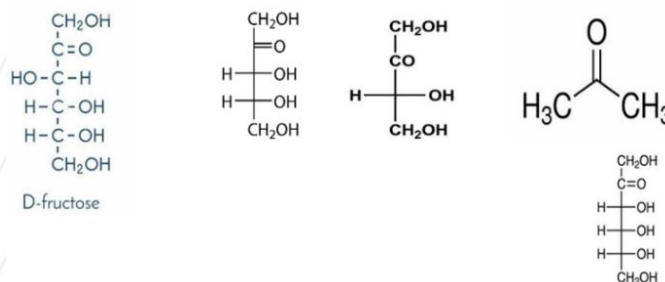
Each time a new stereogenic center is added just below the carbonyl group generating two additional stereoisomers.





**نکته:** از هر جفت انانتیومر حتماً یکی چپ‌گردان و دیگری راست‌گردان است.

مثال‌های دیگر از کتوزها:

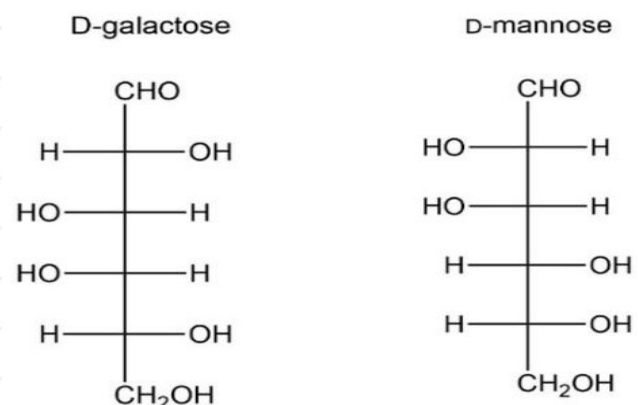


**نکته:** در کتوزهایی که دارای 4 یا بیشتر از 4 کربن هستند، می‌توان کربن‌های نامتقارن را مشاهده کرد.

-در میان کتوهگروزها ساختار قند فروکتوز مهم است: گلوکز پس از ورود به بدن و در حین اکسیدشدن و قبل از تبدیل شدن به ATP، به فروکتوز 6 فسفات تبدیل می‌شود. دی فروکتوز (D-Fructose) بیشتر در میوه یافت می‌شود.

## دیاستریومر (Diastereomer)

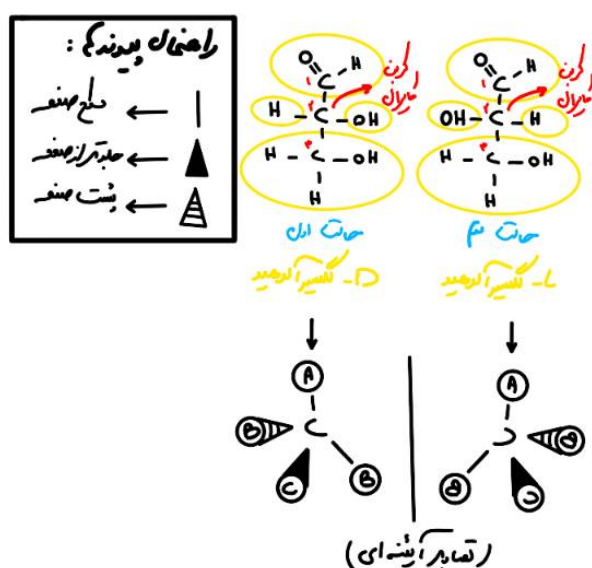
دیاستریومرها (Diastereomer): ایزومرهای فضایی از دسته استریوایزومرها هستند که در طبقه بندی انانتیومرها قرار نمی‌گیرند و قرینه آینه ای یکدیگر نیستند (انانتیومرها قرینه آینه ای یکدیگر هستند).



## اپی مرها (epimer)

اپی مرها (epimers) نوع خاصی از دیاستریومرها هستند. اپی مر به دو مولکولی گفته می‌شود که تنها در یکی از اتم‌های کربن نامتقارن (کربن کایرال) با هم متفاوت اند و در باقی ساختار مشابه می‌باشند.

مثلاً گالاکتوز C2-epimer و یا مانوز C4-epimer گلوکز است. یعنی برای گالاکتوز در کربن شماره 2 و برای مانوز در کربن 4 نسبت به گلوکز تفاوت دارند. اما گالاکتوز و مانوز اپی مر یکدیگر نیستند. چرا که در دو کربن با هم تفاوت دارند.

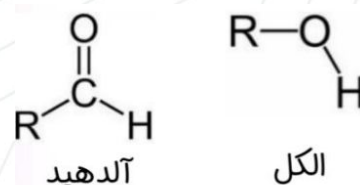


## واکنش آلدهیدها و کتون‌ها با الکل (تشکیل آنومر)

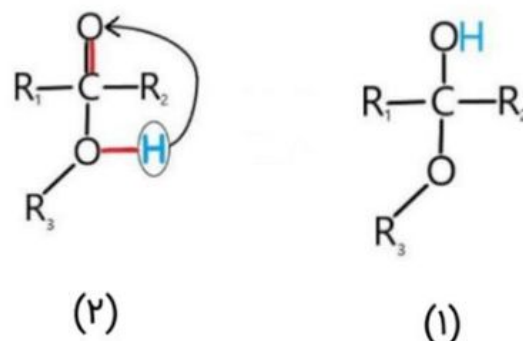
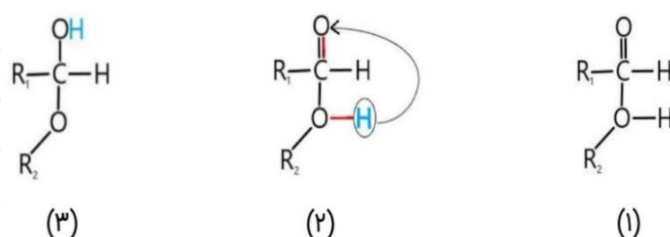
آلدهیدها و الکل‌ها در شرایط مناسب می‌توانند با یکدیگر پیوند ایجاد کنند. اکسیژن در ترکیب الکل دارای بار جزئی منفی و کربن در ترکیب آلدهید دارای بار جزئی مثبت است. این دو اتم در شرایط آزمایشگاهی مناسب به علت داشتن بار جزئی ناهمنام، به سمت یکدیگر جذب شده و با هم تشکیل پیوند می‌دهند. اکسیژن طی این پیوند بین دو کربن قرار گرفته و یک پیوند اتری تشکیل می‌شود. حالا با توجه به این توضیحات، اکسیژن مولکول الکی 3 تا پیوند برقرار کرده و این در حالی است که اکسیژن به طور طبیعی کلاً 2 پیوند برقرار می‌کند. هیدروژن متصل به اکسیژن مولکول الکی به صورت یون هیدرونیوم جدا می‌شود و به اکسیژنی متصل می‌شود که با کربن پیوند دوگانه دارد؛ در نهایت پیوند دوگانه



شکسته، و تبدیل به پیوند یگانه می شود تا ظرفیت همه اتم‌ها به شکل درستی پر شده باشد.



همین واکنش بین کتون و الکل هم انجام می‌شود:

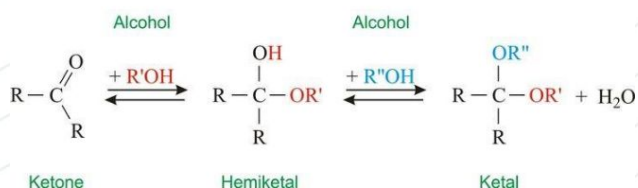
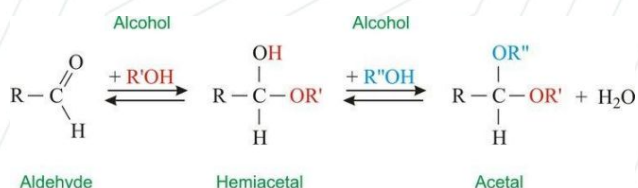


در حلقه‌ای شدن مونوساکاریدها و پدیده موتاروتاسیون در مولکول گلوکز، یکی از گروه‌های هیدروکسیل با گروه کربونیل پیوند برقرار می‌کند.

**نکته :**

- همی‌استال زمانی تشکیل می‌شود که یک آلدهید با یک الکل واکنش دهد.
- همی‌کتال زمانی تشکیل می‌شود که یک کتون با یک الکل واکنش دهد.
- همی (Hemi) در زبان یونانی به معنی نیمه است. در همی‌استال و همی‌کتال، واکنش به شکل نیمه‌کامل انجام

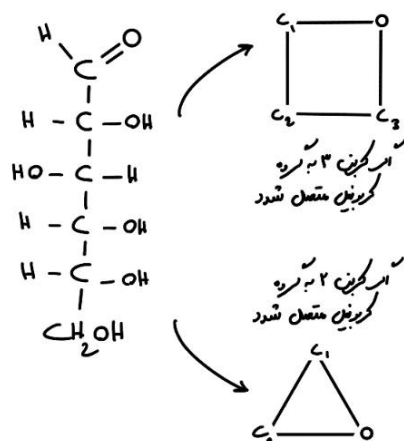
شده؛ یعنی فقط یک مولکول الکل به کتون یا آلدهید اضافه شده است. اگر واکنش ادامه پیدا کند و یک مولکول الکل دیگر هم اضافه شود، ساختار استال یا کتال تشکیل می‌شود که پایدارتر است.



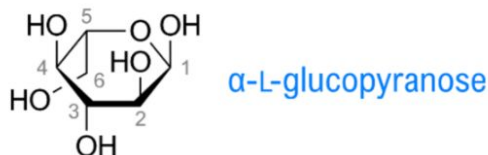
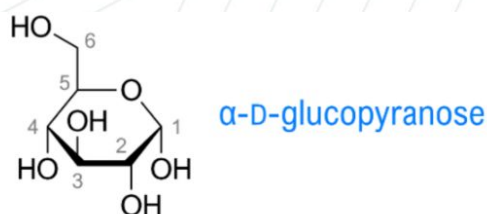
- چون همی‌استال و همی‌کتال ناپایدار هستند، ممکن است به راحتی شکسته شوند و دوباره تشکیل شوند. این گونه تغییرات باعث می‌شود که قند ها بتوانند شکل‌های مختلف خطی و حلقوی به خود بگیرند. این پدیده موتاروتاسیون (mutarotation) نام دارد که در آن تعادل بین دو آنومر  $\alpha$  و  $\beta$  برقرار می‌شود و در نهایت، یک مقدار خاص از چرخش نوری برای محلول قندی مشاهده می‌شود.

### کربوهیدرات‌های حلقوی:

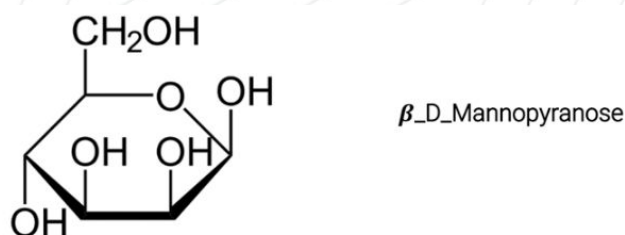
مشابه واکنش میان الکل و آلدهید، در کربوهیدرات‌ها هم رخ می‌دهد. به این شکل که یکی از هیدروکسیل‌های متصل به کربن‌های کایرال با شماره 1 وارد پیوند شده و کربوهیدرات‌های حلقوی را شکل می‌دهند.







**نکته:** حلقه‌های 3 و 4 ضلعی (به دلیل کوچک بودن زاویه) و 7 ضلعی (به دلیل بزرگ بودن زاویه) ناپایدار هستند. در نتیجه برقراری پیوند بین کربن‌های 1 و 4، حلقه پنج‌ضلعی و بین کربن‌های 1 و 5، حلقه شش‌ضلعی تشکیل می‌شود.



## آنومرها (Anomers)

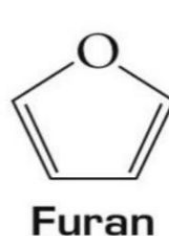
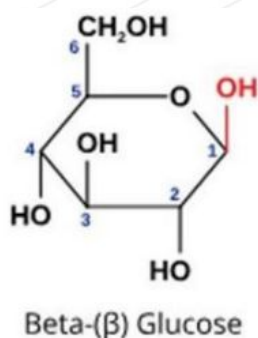
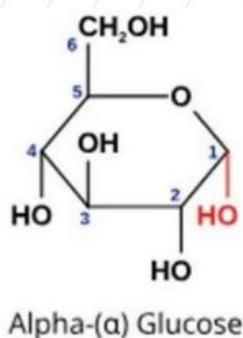
آنومرها نوعی دیاستومر هستند. فرم‌های حلقوی (پنج‌ضلعی و شش‌ضلعی) یک مونوساکارید که در کربن آنومریک با هم تفاوت دارند.

**کربن آنومریک:** کربن متصل به گروه کربونیل که با کربن هیدروکسیل‌دار دیگر، پیوند اتری برقرار کرده باشد (کربن 1 در آلدوزها و کربن 2 در کتوزها). جهت قرارگیری گروه OH حول کربن آنومریک می‌تواند متفاوت باشد.

با توجه به قرارگیری OH متصل به کربن آنومریک (کربن شماره 1) آنومرها به دو دسته:

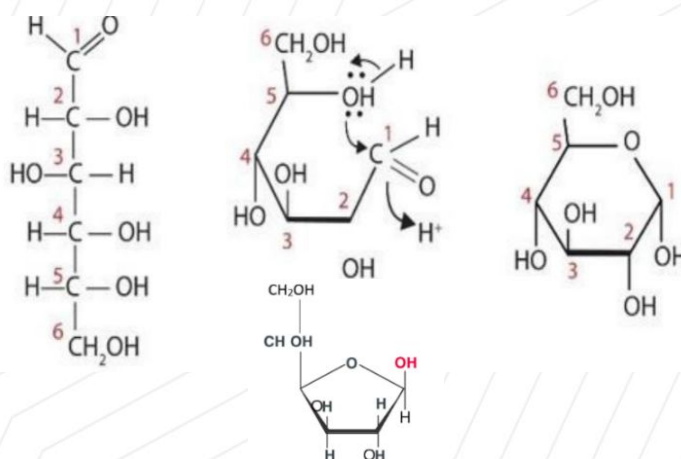
آلفا: اگر OH و  $\text{CH}_2\text{OH}$  هم‌جهت نباشند.

بتا: اگر OH و  $\text{CH}_2\text{OH}$  هم‌جهت باشند.



در کشیدن گلوکزهای حلقوی، اگر گروه‌های هیدروکسیلی در قند زنجیره‌ای به سمت راست باشند، در قند حلقوی به سمت پایین حلقه و اگر در قند زنجیره‌ای به سمت چپ باشند، در قند حلقوی به سمت بالای حلقه رسم می‌شوند.

- D- گلوکز حلقوی / D- گلوکوپیرانوز
- D- گلوکز حلقوی / D- گلوکوفورانوز

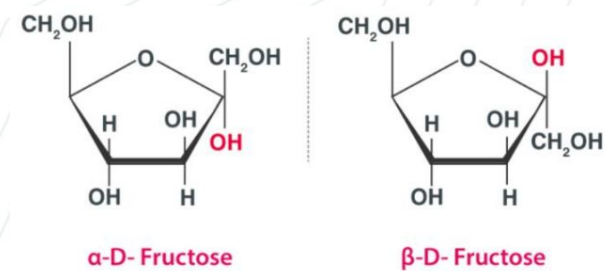


**نکته:** از نظر فعالیت نوری، آنومرهای نوع  $\alpha$  در D-گلوکز حلقوی بیشتر از نوع  $\beta$  سبب انحراف نور می‌شوند. به‌طوری‌که آلفا 112 درجه و بتا 18 درجه منحرف می‌کنند. آنومرهای آلفا و بتا در محیط‌های آبی به یکدیگر تبدیل می‌شوند.

برای کشیدن L-گلوکز حلقوی از روی D-گلوکز حلقوی، کافی است جهت OHها و  $\text{CH}_2\text{OH}$  (روی کربن پنجم) را برعکس کنیم.

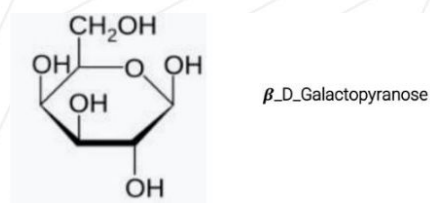


## آنومرهای فروکتوز

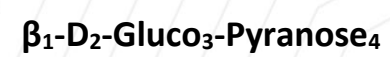


### نکته:

- کربن آنومریک در آلدوز ها کربن 1 و در کتوز ها کربن 2 است که در حالت حلقه ای کایرال هستند.
- در کتوز ها هم اگر OH و CH<sub>2</sub>OH هم جهت باشند، نوع  $\beta$  و اگر هم جهت نباشند نوع  $\alpha$  است.
- D-گلوکوپیرانوز و D-مانوپیرانوز اپی مر هستند (مانوز C<sub>2</sub>-epimer گلوکز) (آلفا با آلفا و بتا با بتا)
- D-گلوکوپیرانوز و D-گالاکتوپیرانوز با هم اپی مر هستند. (گالاکتوز C<sub>4</sub>-epimer گلوکز) (آلفا با آلفا و بتا با بتا)



## نحوه نام نویسی قندهای حلقوی:

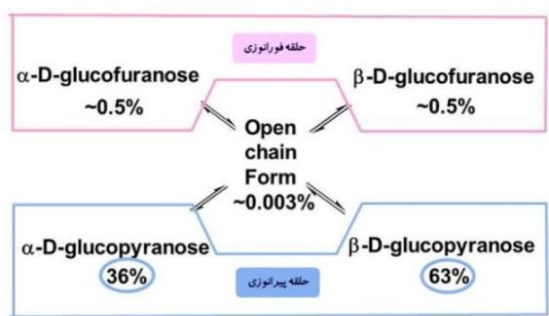


- 1- بر اساس جهت گیری OH کربن آنومری می تواند  $\beta$  یا  $\alpha$  باشد.
- 2- بر اساس جهت گیری آخرین گروه هیدروکسیل کربن کایرال (در قندهای غیر حلقوی) یا جهت آخرین کربن کربوهیدرات در حالت حلقوی، می تواند D یا L باشد.
- 3- بر اساس نوع قند است.
- 4- بر اساس شکل حلقه است و می تواند پیرانوز یا فورانوز باشد.

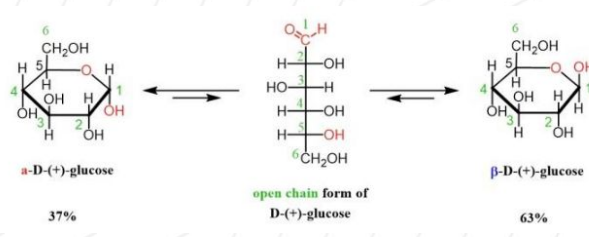
## موتاروتاسیون:

موتاروتاسیون با حل کردن پودر گلوکز در آب، پنج نوع گلوکز به وجود می آید. کمتر از 1 درصد آن به حالت زنجیره ای (غیر حلقوی) تبدیل می شود و بقیه به فرم حلقوی است. از آنجایی که ساختار شش ضلعی (پیرانوز) پایدارتر از پنج ضلعی (فورانوز) است، مقدار فورانوز بسیار کم بوده و کمتر از 1 درصد را شامل می شود؛ بنابراین، بیشتر گلوکزها به فرم پیرانوز وجود دارند. در این میان، حدود 64 درصد به شکل بتا و 36 درصد به شکل آلفا دیده می شود، زیرا فرم بتا از نظر فضایی پایدارتر از فرم آلفا است.

از آنجایی که این تبدیل ها (تبدیل آلفا به بتا و برعکس) در محلول همواره در حال وقوع هستند، برای نمایش گروه هیدروکسیل آنومری، آن را به صورت HOH نشان می دهند تا مشخص نباشد که در لحظه فرم مورد نظر، آلفا است یا بتا.



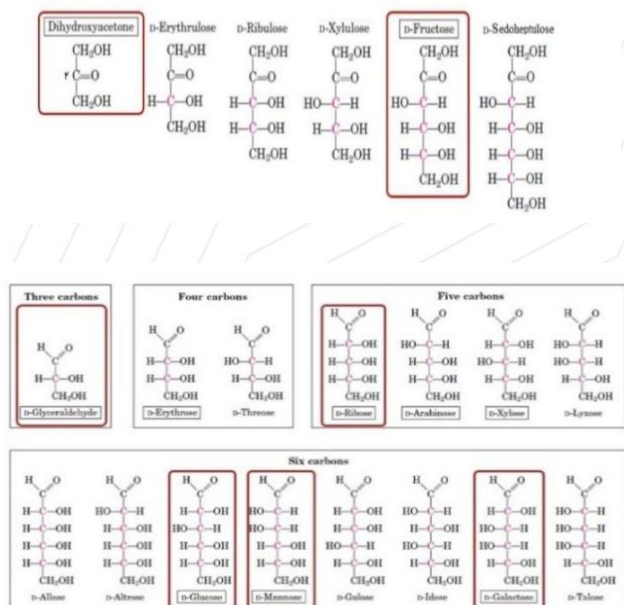
نسبت فرم های مختلف گلوکز در محلول



**نکته:** اکسیژنی که در حلقه پیران قرار دارد در تشکیل پیوند اتری نقش دارد. این پیوند تازه در قند حلقوی تشکیل شده است و شکننده و ناپایدار است پس به راحتی شکسته می شود. زمانی که پودر گلوکز را در آب حل کنیم، پیوند بین اکسیژن و کربن شماره 1 ممکن است شکسته شود. در حالت جامد گلوکز، حالت زنجیره ای وجود ندارد و فقط بلورهای گلوکز آلفا و بتا حضور دارند (غالباً بتا؛ چون فرم بتا از فرم آلفا پایدارتر



بر اساس اطلاعات گفته شده می‌توان هر دو نوع D و L را به صورت زنجیره‌ای رسم کرد.

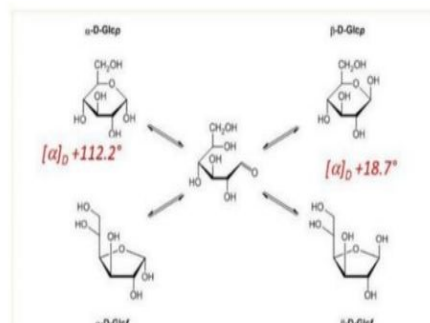


است). اما پس از حل کردن گلوکز در محیط آبی، با شکسته و بسته شدن همان پیوند میان اکسیژن و کربن 1، فرم‌های مختلف گلوکز به یکدیگر تبدیل می‌شوند. (حتی به حالت زنجیره‌ای و حلقه‌های پنج و شش ضلعی)

### Mutarotation

The  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomers are in equilibrium, and interconvert through the open form. The pure anomers can be isolated by crystallization.

When the pure anomers are dissolved in water they undergo mutarotation, the process by which they return to an equilibrium mixture of the anomer.



| at 20 °C | Pyranose |         | Furanose |         |
|----------|----------|---------|----------|---------|
|          | $\alpha$ | $\beta$ | $\alpha$ | $\beta$ |
| D-Glc    | 35       | 64      | 0.5      | 0.5     |
| D-Gal    | 32       | 64      | 1        | 3       |
| D-Man    | 66       | 34      | 0        | 0       |
| D-Fru    | 4        | 68      | 1        | 30      |

\* برای یادگیری بهتر قندها (بر اساس گروه هیدروکسیل کربن‌های کایرال در فرم زنجیره‌ای):

اریتروز=آلدوتتروز: هر دو گروه OH در یک سمت هستند (در حالت D هر دو راست و در حالت L هر دو چپ).

تریوز=آلدوتتروز: دو گروه OH در جهت‌های مختلف هستند.

زایلوز=آلدوپنتوز: گروه‌های OH یکی در میان راست و چپ هستند. ریبوز=آلدوپنتوز: همه‌ی OH ها در یک جهت قرار دارند.

گالاکتوز=آلدوهگوز: OH‌های بالا و پایین مثل هم و مخالف OH‌های وسط قرار دارند.

گلوکز=آلدوهگوز: OH دوم از بالا مخالف بقیه OH‌هاست.

آیدوز=آلدوهگوز: یکی در میان راست و چپ قرار دارند.

فروکتوز=کتوهگوز: از بین سه کربن کایرال بالاترین OH (متصل به کربن شماره 3) در جهت مخالف است (مثل گلوکز است؛ اما به کربن شماره 2 هیدروکسیل متصل نیست)



## نمونه سؤالات بخش اول

۱- در مورد آنومرهای آلفا و بتای یک مونوساکارید، کدام گزینه صحیح است؟

- الف) از لحاظ تعداد گروه‌های هیدروکسیل (OH) با هم تفاوت دارند.  
 ب) از نظر جهت قرارگیری اتم‌ها در اطراف یک اتم کربن با هم تفاوت دارند.  
 ج) دو ساختار حلقه‌ای ناپایدار هستند.  
 د) تصاویر آینه‌ای (انانتیومر) هستند.

۲- اپی‌مر کربن ۴ در گلوکز کدام قند زیر است؟

- الف) مانوز  
 ب) گالاکتوز  
 ج) فروکتوز  
 د) ساکارز

۳- کربوهیدرات‌های ساده فاقد کدام گروه عاملی می‌باشند؟

- الف) هیدروکسیل  
 ب) آلدهید  
 ج) کتون  
 د) آمین

۴- عمده‌ترین شکل گلوکز در محلول کدام است؟

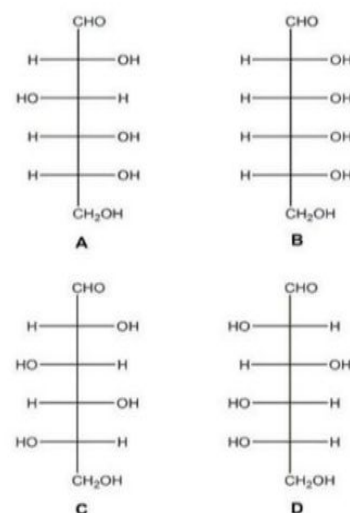
- الف) شکل زنجیره‌ای  
 ب) شکل زنجیره‌ای هیدراته  
 ج) گلوکوفورانوز  
 د) گلوکوپیرانوز

۵- کدام کربوهیدرات زیر یک کتوهگوز است؟

- الف) گلوکز  
 ب) گالاکتوز  
 ج) ریبوز  
 د) فروکتوز

۶- کدام یک از ساختارهای زیر از نوع قند L می‌باشند؟

- الف) A و B  
 ب) B و C  
 ج) C و D  
 د) A و D



۷- کدام یک از فرمول‌های زیر بیانگر نسبت اتم‌ها در مونوساکاریدهای ساده می‌باشد؟

- الف)  $C_{2n}H_{2n}O_n$   
 ب)  $C_nH_nO_{2n}$   
 ج)  $C_nH_{2n}O_n$   
 د)  $C_nH_nO_n$

۸- کدام یک از ایزومرهای زیر به عنوان تصویر آینه‌ای همدیگر در نظر گرفته می‌شوند؟

- الف) آنومرهای آلفا و بتا  
 ب) اپی‌مرها  
 ج) همه انواع استریوایزومرها  
 د) انانتیومرها

۹- یک قند با ۳ کربن نامتقارن چند ایزومر فضایی خواهد داشت؟

- الف) ۷ ایزومر فضایی  
 ب) ۹ ایزومر فضایی  
 ج) ۴ ایزومر D و ۴ ایزومر L  
 د) ۳ ایزومر D و ۳ ایزومر L

۱۰- کدام ترکیب فاقد قند کایرال (نامتقارن) است؟

- الف) دی‌هیدروکسی استون  
 ب) مانوز  
 ج) فروکتوز  
 د) گلیسر آلدهید

۱۱- کدام یک از موارد زیر را می‌توان ساده‌ترین شکل از کربوهیدرات در نظر گرفت؟

- الف) الکل و گروه‌های کربوکسیل  
 ب) گروه‌های هیدروکسیل و گروه‌های هیدروژن  
 ج) گروه‌های کربوکسیل  
 د) آلدهیدها و کتون‌ها

۱۲- کدام یک از موارد زیر مثالی از اپی‌مر می‌باشد؟

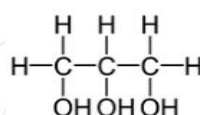
- الف) گلوکز و گالاکتوز  
 ب) گالاکتوز و فروکتوز  
 ج) گلوکز و ریبوز  
 د) مانوز و ریبوز





۱۳- گلیسرول که به گلیسرین نیز معروف است دارای ساختار زیر می‌باشد. کدام یک

از موارد زیر در مورد گلیسرول صحیح است؟



(الف) دو کربن نامتقارن دارد.

(ب) در آب آنومرهای آلفا و بتا تشکیل می‌دهد.

(ج) مشتق اسیدی گلیسر آلدهید است.

(د) عضوی از آلدیتول‌ها است.

۱۴- همه گزینه‌ها در مورد یک مخلوط راسمیک صحیح است به جز:

(الف) مخلوطی از یک جفت مولکول که اپی‌مر هستند.

(ب) نسبت دو ماده در این مخلوط 1:1 است.

(ج) فعالیت نوری دو ماده همدیگر را خنثی می‌کنند.

(د) نور پلاریزه را به سمت چپ یا راست منحرف نمی‌کند.

۱۵- در گروه کربوهیدرات‌ها (مونوساکاریدها)، داشتن همه شرایط زیر الزامی است، به جز:

(الف) گروه عاملی آلدهید و کتون

(ب) بیش از یک عامل هیدروکسیل

(ج) ایزومرهای نوری D و L

(د) یک مولکول آب به ازای هر کربن ساختار شیمیایی

۱۶- کدام مورد می‌تواند تعریف درستی از یک پلی‌ساکارید باشد؟

(الف) یک قند 6-کربنه

(ب) یک ترکیب شیمیایی که هم انرژی و هم ساختار به یک گیاه می‌بخشد.

(ج) یک مونوساکارید با تعداد کربن‌های زیاد

(د) یک نوع خاصی از واکنش شیمیایی

۱۷- همه موارد زیر مونوساکاریدهای ۵-کربنه هستند، به جز:

(الف) اریتروز (ب) گزیلولوز (ج) آرابینوز (د) ریبولوز

۱۸- فردی مبتلا به یک اختلال ژنتیکی است که باعث می‌شود تجزیه و جذب

دی‌ساکاریدها در روده دچار اختلال شود. در مقایسه با انسان سالم، بعد از خوردن یک

وعده غذایی، در این بیمار سطوح بالای از ... دیده خواهد شد:

(الف) مالتوز، ساکارز و لاکتوز در مدفوع

(ب) نشاسته در مدفوع

(ج) گالاکتوز و فروکتوز در خون

(د) گلیکوژن در عضلات

۱۹- فورانگومارین‌ها (از مرکبات استخراج می‌شوند) که اثرات ضدسرطانی دارند،

ساختار شیمیایی این ترکیبات به احتمال قوی حاوی ...؟

(الف) حلقه 3ضلعی (ب) حلقه 4ضلعی

(ج) حلقه 5ضلعی (د) حلقه 6ضلعی

۲۰- کدام یک از موارد زیر یک مونوساکارید 6-کربنه و حاوی گروه کتون است؟

(الف) گلیسر آلدهید (ب) دی هیدروکسی استون

(ج) فروکتوز (د) گالاکتوز

۲۱- در مورد انانتیومرها کدام درست است؟

(الف) در صورت راست گردان بودن یکی، دیگری چپ گردان خواهد بود.

(ب) اشکال فضایی آنها در فضا بر روی هم منطبق می‌شوند.

(ج) اپی‌مر هم نامیده می‌شوند.

(د) فعالیت نوری یکسانی دارند.

۲۲- در کدام شرایط زیر مونوساکاریدها به عنوان ایزومر (یا انانتیومر) D محسوب خواهند شد؟

(الف) اگر بتوانند به قندهای ساده‌تر تبدیل شوند.

(ب) اگر 6 اتم کربن و مزه شیرین داشته باشند .

(ج) اگر مزه شیرین و یک گروه آلدهید یا کتون داشته باشند.

(د) اگر در کربن ماقبل آخر جهت گروه OH شبیه به گلیسر آلدهید باشد.

### پاسخنامه کلیدی:

| شماره سوال | کلید |
|------------|------|
| ۱          | ب    |
| ۲          | ب    |
| ۳          | د    |
| ۴          | د    |
| ۵          | د    |
| ۶          | ج    |
| ۷          | ج    |
| ۸          | د    |
| ۹          | ج    |
| ۱۰         | الف  |
| ۱۱         | د    |
| ۱۲         | الف  |
| ۱۳         | د    |
| ۱۴         | الف  |
| ۱۵         | ج    |
| ۱۶         | ب    |
| ۱۷         | الف  |
| ۱۸         | الف  |
| ۱۹         | ج    |
| ۲۰         | ج    |
| ۲۱         | الف  |
| ۲۲         | د    |





## کربوهیدرات بخش دوم

### مشتقات مونوساکاریدها

۱- مونوساکاریدهای دئوکسی یا دزوکسی

۲- مونوساکاریدهای فسفات

۳- مونوساکاریدهای سولفات

۴- اسیدهای قندی (مونوساکارید خود به اسید آلی تبدیل می‌شود؛ تبدیل عامل آلدیدی و الکل به گروه کربوکسیل)

۵- uronic(a): اسیدهای قندی با پسوند اورونیک

۶- onic(b): اسیدهای قندی با پسوند اونیک

۷- aric(c): اسیدهای قندی با پسوند آریک

۸- الکل‌های قندی، آلدیتول‌ها (احیاء شدن عامل آلدیدی یا کتونی به الکل)

۹- مونوساکاریدهای آمینه

۱۰- قندی شدن مونوساکارید (گلیکوزاسیون)، تولید استال یا کتال

۱۱- ترکیب مونوساکاریدها برای تولید دی‌ساکاریدها، الیگوساکاریدها و پلی‌ساکاریدها

### مونوساکاریدهای دئوکسی:

این مونوساکاریدها یک اکسیژن کمتر دارند در واقع حاصل نوعی احیا شدن هستند که در آن ترکیب یکی از اکسیژن‌های خود را از دست می‌دهد و کاربرد آن تغییر می‌کند.

مثال ۱)  $\beta$ -D-ribofuranose در ساختار RNA شرکت می‌کند؛ اما هنگامی که احیا شده و اکسیژن متصل به کربن شماره ۲ را از دست می‌دهد، در ساختار DNA شرکت می‌کند.

نکته: گروه هیدروکسیل متصل به کربن ۲ باعث افزایش ناپایداری در ساختار DNA می‌شود و در محیط‌های بازی می‌تواند منجر به شکستن DNA شود.

مثال ۲) اگر  $\beta$ -L-galactose اکسیژن متصل به کربن ۶ خود را از دست بدهد، به آن 6-deoxy-beta-L-galactose می‌گویند. این

مونوساکارید در کربوهیدرات موجود در سطح گلبول‌های قرمز وجود دارد.

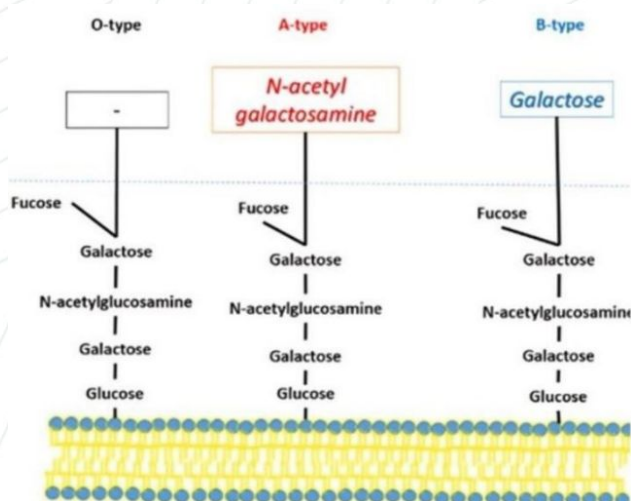
مثال ۳) در پزشکی بالینی از 2-deoxy-glucose برای شناسایی تومورهای فعال از نظر متابولیکی که جذب گلوکز بالایی دارند، استفاده می‌شود.

### قندهای تعیین کننده نوع گروه خونی:

گروه خونی A: مونوساکارید انتهایی از نوع N-استیل گالاکتوز آمین.

گروه خونی B: مونوساکارید انتهایی از نوع گالاکتوز است.

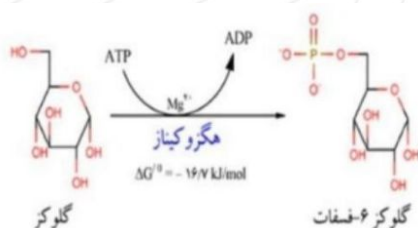
گروه خونی AB: اگر روی یک گلبول قرمز هر دو نوع زنجیره A و B دیده شود گروه خونی AB است.



### مونوساکاریدهای فسفات (استرهای قندی):

مونوساکاریدهایی که روی یک یا چند عامل الکلی آنها گروه فسفات قرار گرفته است. این قندها در طول متابولیسم تولید می‌شوند؛ مثلاً گلوکز پس از ورود به بدن به گلوکز ۶ فسفات تبدیل می‌شود تا نتواند از سلول خارج شود. سپس به فروکتوز ۱ و ۶ بیس فسفات تبدیل می‌شود.

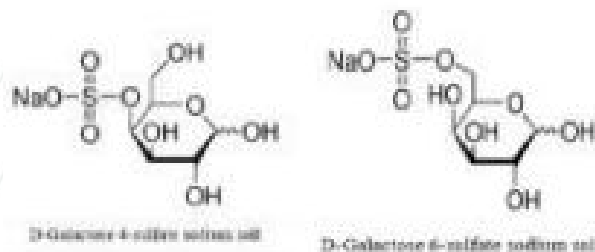
نکته: اگر دو فسفات روی کربن‌های متفاوتی قرار بگیرند، از پیشوند (بیس) و اگر دو فسفات پشت سرهم روی یک کربن قرار بگیرند از لفظ (دی) استفاده می‌کنیم. مثلاً در ADP چون دو فسفات به هم متصل هستند به آن آدنوزین دی فسفات می‌گویند.





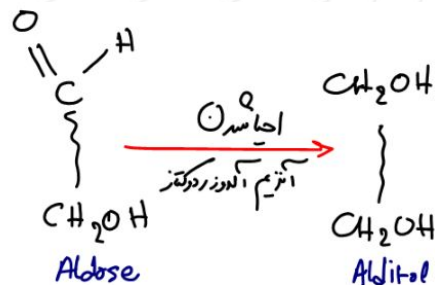
## مونوساکاریدهای سولفات:

قندهایی که روی یک یا چند عامل الکلی آنها گروه سولفات قرار گرفته است.



## احیا شدن:

واکنش‌های احیا شدن به این صورت هستند که عامل آلدهیدی یا کتونی به الکل تبدیل می‌شود. در این حالت پسوند (-وز) را برداشته و به آن پسوند (-یتول) اضافه می‌کنیم.



مثال: گلوسیتول یا سوربیتول شیرین کننده‌ای است که در مقادیر زیاد مضر بوده و در افراد با قند خون بالا گلوکز تبدیل به سوربیتول شده و با رسوب در لنز چشم باعث آب مروارید می‌شود. یکی از عوارض جانبی مصرف زیاد سوربیتول اسهال است؛ به دلیل اینکه سوربیتول به راحتی جذب نشده و در روده باقی می‌ماند و ممکن است آب زیادی را جذب کرده و موجب اسهال شود. همچنین به علت تخمیر سوربیتول در روده ممکن است گاز و نفخ ایجاد شود

**نکته:** محصول احیا شدن کتوزها همان آلدیتول‌ها می‌باشند، اما چون عامل کربونیل روی کربن ۲ است، دو نوع آلدیتول تولید می‌شود.

در صورتی که فروکتوز احیا شود، چون عامل کتونی در وسط مولکول است و کربن کایرال تولید می‌کند، بنابراین می‌تواند تولید دو مولکول گلوسیتول یا مانیتول را با احتمال برابر تولید کند. اینکه کدام مولکول را تولید می‌کند، به این بستگی دارد که گروه هیدروکسیل کجا باشد. حذف اکسیژن و احیا شدن معمولاً در کربن شماره ۲ اتفاق می‌افتد و با این اتفاق ترکیب موردنظر قابلیت متصل شدن به گروه فسفات یا اسیدآمینه را پیدا کرده و می‌تواند مونوساکاریدهای فسفات یا آمینی تولید کند.

**نکته:** در صورت مصرف قند زیاد در بدن، قند اضافه به گلیسرول و در نهایت لیپید تبدیل می‌شود (گلیسرآلدهید کاهش یافته و به گلیسرول تبدیل می‌شود).

## اکسیداسیون:

در اکسیداسیون یک اکسیژن به ترکیب مورد نظر اضافه شده و گروه آلدهیدی به کربوکسیل تبدیل می‌گردد. اکسیداسیون به ۳ طریق انجام می‌شود:

۱. فقط کربن اول اکسید می‌شود که به آنها آلدونیک‌اسید می‌گویند.

۲. فقط کربن آخر اکسید می‌شود که به آنها آلدورونیک‌اسید می‌گویند.

۳. هر دو کربن اول و آخر اکسید می‌شوند که به آنها آلداریک‌اسید می‌گویند.

**نکته:** اسید گلوکورونیک در همه گیاهان و برخی پستانداران پیش‌ساز ویتامین C است.



## تفاوت اسید ساکاریک و ساخارین

| ویژگی                | ساکارین (Saccharin)                                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ماهیت شیمیایی        | ترکیب مصنوعی آروماتیک حاوی گوگرد                                                                             |
| فرمول شیمیایی        | $C_7H_5NO_3S$                                                                                                |
| منبع تولید           | مصنوعی؛ در آزمایشگاه و صنعت ساخته می‌شود                                                                     |
| کاربردها             | شیرین کننده بسیار قوی در محصولات رژیمی                                                                       |
| میزان شیرینی         | حدود ۳۰۰ تا ۵۰۰ برابر شیرین تر از شکر ممکن است در دوزهای بالا مشکلات گوارشی دهد؛ در باروری حیوانات بررسی شده |
| ایمنی و اثرات سلامتی | ممکن است در دوزهای بالا مشکلات گوارشی دهد؛ در باروری حیوانات بررسی شده                                       |
| وضعیت قانونی         | در بسیاری از کشورها مجاز است؛ اما با محدودیت در مصرف                                                         |
| ساختار               | حلقوی؛ آروماتیک و سولفونامید؛ کاملاً متفاوت از قندها                                                         |
| ارتباط با قندها      | هیچ ارتباط ساختاری با قندها ندارد                                                                            |

| ویژگی                | اسید ساکاریک (Saccharic Acid / D-Glucaric Acid)                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| ماهیت شیمیایی        | اسید آلی (دکسی گلیوکسیلیک اسید)                                          |
| فرمول شیمیایی        | $C_6H_{10}O_8$                                                           |
| منبع تولید           | طبیعی؛ از اکسید شدن گلوکز و در میوه‌ها و گیاهان یافت می‌شود.             |
| کاربردها             | مکمل غذایی، ماده کلات کننده، شرکت کننده در مسیرهای متابولیک و تولید مواد |
| میزان شیرینی         | طعم اسیدی؛ شیرین کننده نیست                                              |
| ایمنی و اثرات سلامتی | عموماً ایمن؛ نقش محافظت کننده احتمالی در سم زدایی                        |
| وضعیت قانونی         | مجاز و بی خطر                                                            |
| ساختار               | مشتق اکسید شده گلوکز؛ ساختار خطی پلی هیدروکسی                            |
| ارتباط با قندها      | مشتق مستقیم گلوکز                                                        |

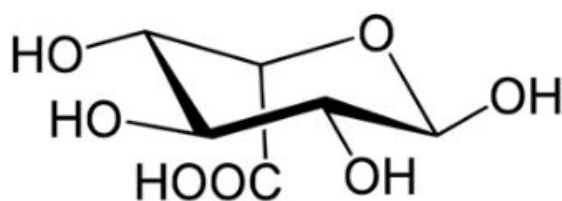
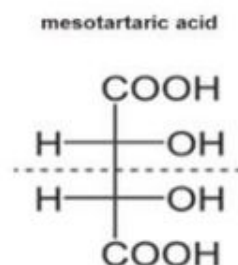
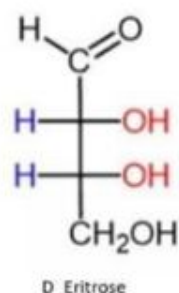
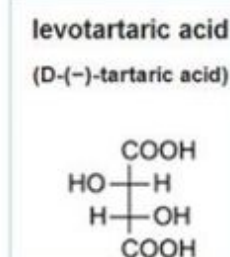
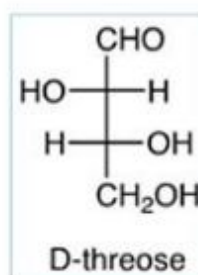
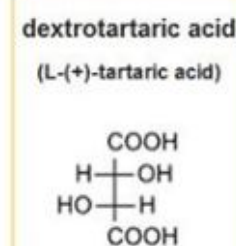
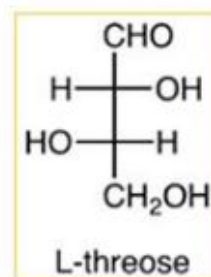
برخلاف اسید ساکاریک که یک ماده طبیعی و آلی است ساخارین یک ماده مصنوعی (غیر طبیعی) و معدنی حدود ۳۰۰ تا ۵۰۰ برابر شیرین تر از ساکارز است و از سال ۱۹۸۱ استفاده از آن به عنوان افزودنی ممنوع اعلام شده است؛ زیرا در موش‌های صحرایی باعث ایجاد سرطان مثانه شد. لذا ساخارین سرطانزا (کارسینوژن بوده و ارتباطی به اسید ساکاریک ندارد)

احتمال دارد اسید ساکاریک که یک ماده آلی موجود در طبیعت بوده و به عنوان یک شیرین کننده و ماده نگهدارنده بی خطر استفاده می‌شود اثرات محافظتی در مقابل سرطان داشته باشد؛ حتی برای تولید پلاستیک مهربان با محیط زیست از آن استفاده می‌شود نام باز مزدوج این اسید گلوکارات یا ساکارات خواهد بود.

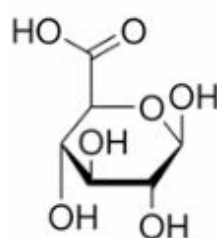


## اکسیداسیون ترئوز و اريتروز

ترئوز پس از اکسایش اولین کربن خود به تارتاریک اسید تبدیل می‌شود که دو نوع چپ‌گردان و راست‌گردان دارد اما اريتروز با اکسیدشدن کربن اول و آخر به مزوتاتاریک اسید تبدیل می‌شود.



L\_Iduronic acid



D\_Glucuronic acid

**نکته:** می‌دانیم اگر محلولی دارای غلظت مساوی از دو ایزومر D و L باشد، به آن محلول راسمیک گفته می‌شود.

این محلول نور پلاریزه را منحرف نمی‌کند. با توجه به ساختار مزوتاتاریک اسید می‌بینیم که اگر یک خط فرضی ترکیب را به دو قسمت مساوی تقسیم کند این دو بخش تصویر آینه‌ی یکدیگر هستند؛ بنابراین این ترکیب در درون خود دو نوع کربن کایرال دارد؛ اما چون تصاویر آینه‌ای آنها در اثر ترکیب یکدیگر خنثی می‌شوند نور پلاریزه را منحرف نمی‌کند.

به ترکیباتی که درون ساختار خود دارای تصویر آینه‌ای هستند پیشوند (مزو) اضافه می‌شود.

استفاده از اسیدهای قندی در ساختار GAG یا موکوپلی‌ساکاریدها: GAG ها یا همان گلیکوز‌آمینوگلیکان‌ها دسته‌ای از هتروپلی‌ساکاریدها هستند که از دو زیرواحد A و B به صورت یکی در میان تشکیل شده‌اند.

زیرواحد A می‌تواند یکی از دو قند D-گلوکورونیک اسید حلقوی یا L-آیدورونیک اسید حلقوی باشد.

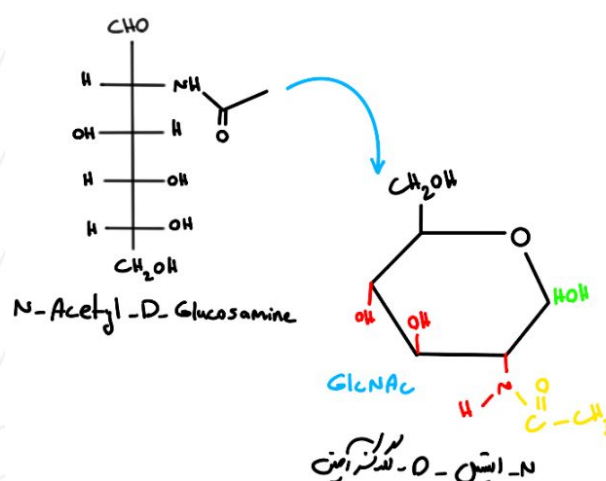
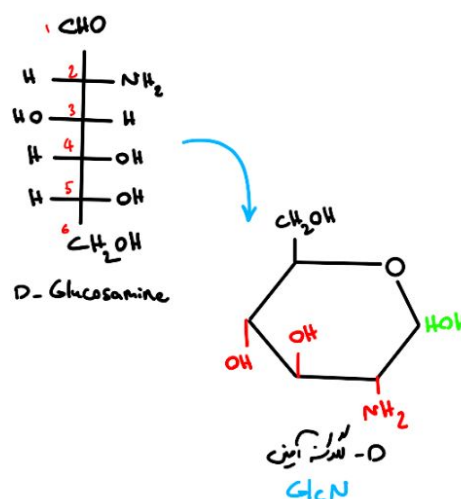
زیرواحد B معمولاً از دسته مونوساکاریدهای آمینی مانند N-استیل گلوکز‌آمین ، N-استیل گلوکز‌آمین ، گلوکز آمین و گالاکتوز آمین است.

(تنها استثناء کراتان سولفات است که به جای قند اسیدی حاوی گالاکتوز می‌باشد)

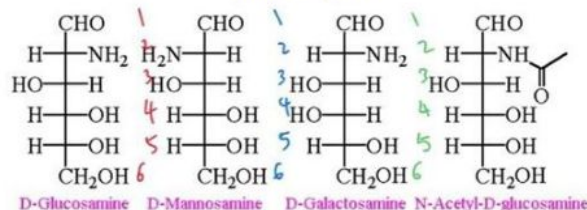


## مونوساکارید های آمینی

دسته ای از مونوساکارید ها هستند که در آنها یکی از گروه های هیدروکسیل با گروه آمین جایگزین شده است و در صورتی که عامل استیل به نیتروژن متصل شود به آن گروه N\_acetyl میگویند.

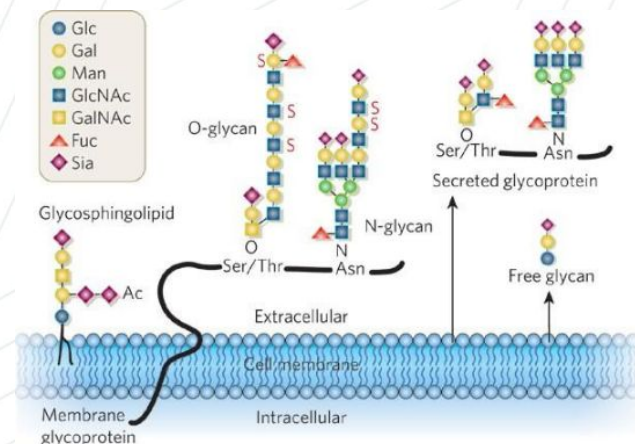


### Amino Sugars



## اسیدسیالیک یا نور آمینیک اسید:

اسیدسیالیک به طور کلی یک خانواده مشتق شده از نور آمینیک اسیدهاست که 9 کربن داشته و نوعی قند آمینی با حلقه های شش ضلعی همچنین دارای گروه کربوکسیلات روی



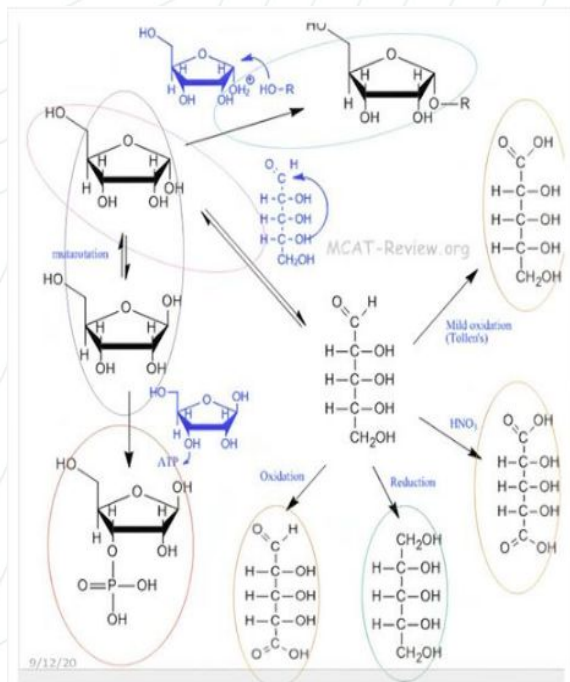
کربن شماره 2 و گروه آمینی و گروه آمینی متصل به استیل روی کربن شماره 5 است.

## ویژگی ها و کاربردهای اسید سیالیک:

- حدود ۵۰ نوع اسید سیالیک شناخته شده است که همگی مشتقات اسید نور آمینیک هستند.
- در انسان ها مغز بیشترین مقدار اسید سیالیک ۲۰ برابر بیشتر از سایر سلول های بدن را دارد؛ زیرا اسید سیالیک در انتقال پیام های عصبی و ساختار گانگلیوزیدها شرکت دارد.
- اسید سیالیک مکمل غذایی یادگیری و حافظه را تقویت می کند.
- شیر انسان حاوی مقادیر زیادی اسید سیالیک است که علاوه بر کمک به رشد مغز کودک از اتصال رترو ویروسها و سم و با و باکتری E.coli که باعث مننژیت نورونی و عفونت میشود جلوگیری می کند.
- الیگوساکاریدهای غنی از اسید سیالیک باعث حفظ آب در سطح سلول ها می شوند.

**نکته:** ۱. اسیدسیالیک در گلیکوپروتئین های غشایی و ترشحی وجود دارد.





2. روی این قندها گروه کربوکسیلات قرار دارد که باعث منفی شدن سطح آنها می‌شود اگر تعداد بارهای منفی زیاد باشد سلول حالت منفی پیدا کرده و از بقیه سلول‌ها جدا شده و به مکان دیگری می‌رود. این فرآیند در سلول‌های سرطانی شایع بوده و به آن متاستاز که موجب پخش شدن توده سلول‌های سرطانی در سایر بافت‌های بدن غیر از بافت مبدأ می‌شود گفته می‌شود.

3. روی سطح خارجی پروتئین‌های غشا زنجیره‌های کربوهیدراتی مختلفی قرار دارند که تکرارپذیر نبوده و متفاوت هستند. اسیدسیالیک به اشکال مختلف به انتهای این زنجیره‌های کربوهیدراتی متصل می‌شود.

## واکنش‌های مونوساکاریدها:

**اکسیداسیون قوی:** آلدهید و هیدروکسیل‌های انتهایی را به اسیدهای کربوکسیلیک و سایر هیدروکسیل‌ها را به کتون تبدیل می‌کند قوی‌ترین نوع اکسیداسیون همه چیز را به  $\text{CO}_2$  تبدیل می‌کند که این اتفاق در تنفس سلولی می‌افتد.

**اکسیداسیون خفیف:** انتخابی‌تر است. عامل Tollens (آزمون آلدوزها معرف نقره) به طور انتخابی آلدهید را به اسید کربوکسیلیک اکسید می‌کند. اسید نیتریک هم آلدهید و هم هیدروکسیل انتهایی را اکسید کرده و به اسیدهای کربوکسیلیک تبدیل می‌کند؛ اما هیدروکسیل‌های دیگر را به حال خود رها می‌کند.

**کاهش:** مونوساکاریدها را به پلی‌الکل تبدیل می‌کند.

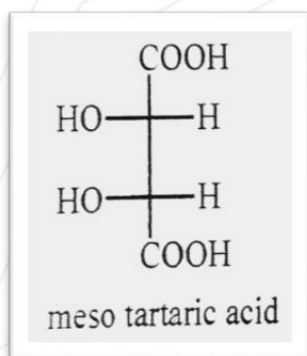
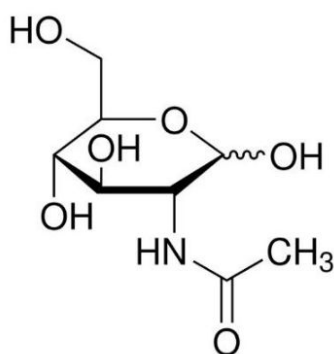
**تشکیل همی‌استال (حلقوی شدن):** OH به گروه کربونیل حمله می‌کند و شکل حلقه ایجاد می‌گردد. موتاروتاسیون: تعادل بین آنومرهای آلفا و بتا فسفوریل‌اسیون: به ATP و آنزیم نیاز دارد.

**تشکیل استال:** یک حمله دیگر OH- به همان گروه کربونیل = اگر OH از مونوساکارید دیگری باشد می‌تواند دی‌ساکارید یا پلی‌ساکارید تولید کند (در این حالت موتاروتاسیون رخ نمی‌دهد).

**آسیل‌ها:** مثل استیل، بوتیدیل و...

بنیان استیل به گلوکز آمین می‌چسبد و GlcNAc (N-استیل گلوکز آمین) را پدید می‌آورد که از پلیمری شدن آن کیتین پدید می‌آید. کیتین در اسکلت خارجی حشرات به کار می‌رود.

ترئوز پس از اکسیداسیون کربن اول و آخر به تارتاریک اسید تبدیل می‌شود. اریتروز نیز پس از اکسیداسیون کربن اول و آخر به مزوتارتاریک اسید تبدیل می‌شود که یک ساختار آینه‌ای دارد و بالا و پایین آن قرینه‌اند.



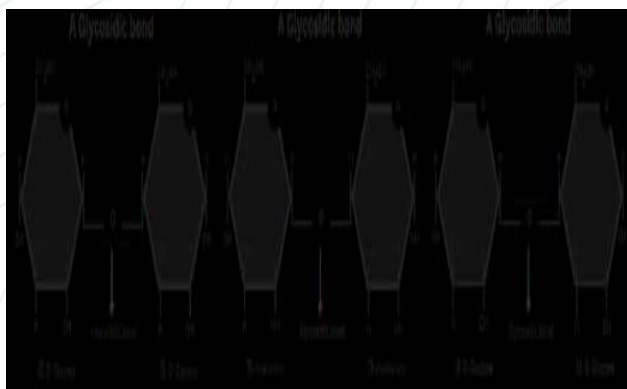
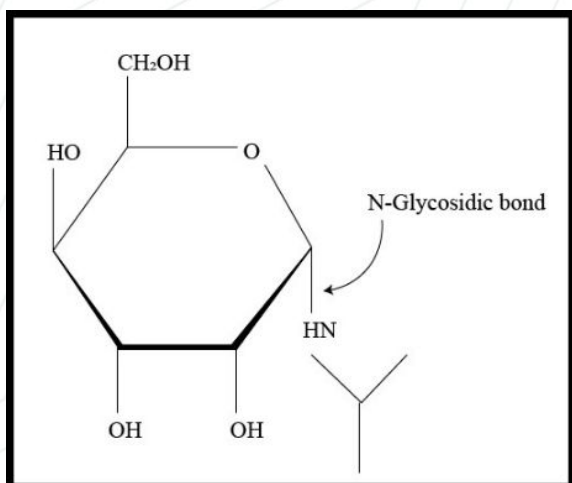


## اتصال دو مونوساکارید از طریق پیوند گلیکوزیدی:

اگر یک ترکیب به قندی اضافه شود به آن فرایند گلیکوزیله شدن می‌گویند که از موتاروتاسیون در قند جلوگیری می‌کند.

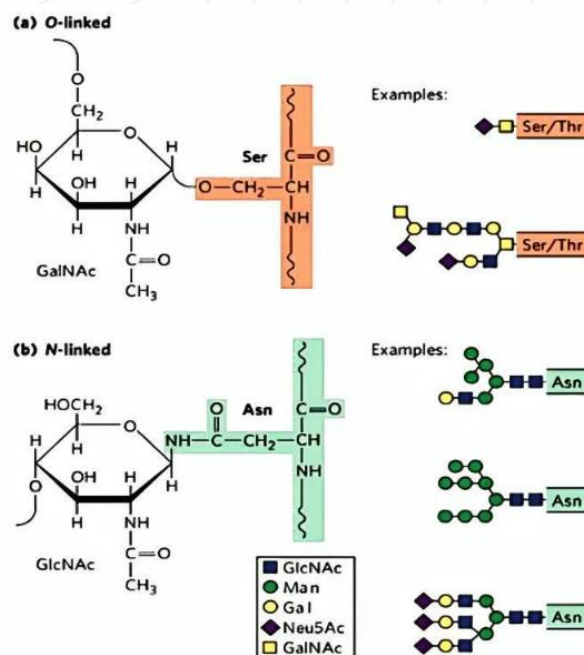
**نکته:** هنگام اتصال قند به پروتئین، اگر پروتئین از نوع سرین Ser یا ترئونین Thr باشد، پیوند O- گلیکوزیدی تشکیل می‌شود (سرین و ترئونین آمینواسیدهای دارای گروه عاملی هیدروکسیل OH- هستند).

نوعی آمینواسید به نام آسپاراژین Asn، در انتهای خود عامل آمینی داشته و می‌تواند با قند پیوند N- گلیکوزیدی (glycosidic) بدهد.



در فرایند حلقوی شدن قندها، یک گروه هیدروکسیل جدید در موقعیت آنومری تشکیل می‌شود. این گروه می‌تواند با گروه هیدروکسیل یک قند دیگر وارد واکنش آبدی شده و منجر به تشکیل یک دی‌ساکارید گردد.

در این شرایط، به دلیل درگیر شدن کربن آنومری قند اول در پیوند گلیکوزیدی، این کربن دیگر قادر به باز شدن حلقه و تغییر بین فرم‌های آلفا و بتا نخواهد بود؛ بنابراین، قند اول این دی‌ساکارید، دیگر قادر به پدیده موتاروتاسیون نیست. اما قند دوم به علت اینکه هنوز گروه هیدروکسیلی کربن آنومری‌اش وارد واکنش نشده است، قادر به موتاروتاسیون بوده و می‌تواند بین فرم‌های زنجیره‌ای، فورانوز، پیرانوز و آلفا و بتا تغییر کند. دی‌ساکاریدی که توانایی موتاروتاسیون از یک طرف خودش را دارد احیاکننده است.



## تشکیل دی‌ساکارید:

برای تشکیل یک دی‌ساکارید باید دو قند به یکدیگر اتصال می‌یابند. دی‌ساکارید از ۲ مونوساکارید ساخته شده است که توسط یک پیوند کووالانسی به نام پیوند O- گلیکوزیدی (O-glycosidic) به هم متصل می‌شوند. در اینجا گروه هیدروکسیل یک قند به کربن آنومریک قند دیگر رسیده است.

**نکته تکمیلی:** ممکن است گروه هیدروکسیل قند دوباره با الکلی دیگر وارد واکنش شود و واکنش سنتز آبدی رخ دهد



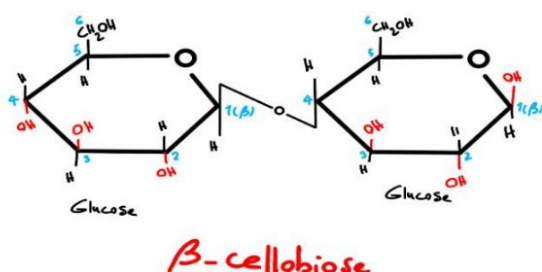
## انواع مهم دی ساکاریدها:

الف) گلوکز + گلوکز:

مالتوز ( $\alpha(1\rightarrow4)$ ):

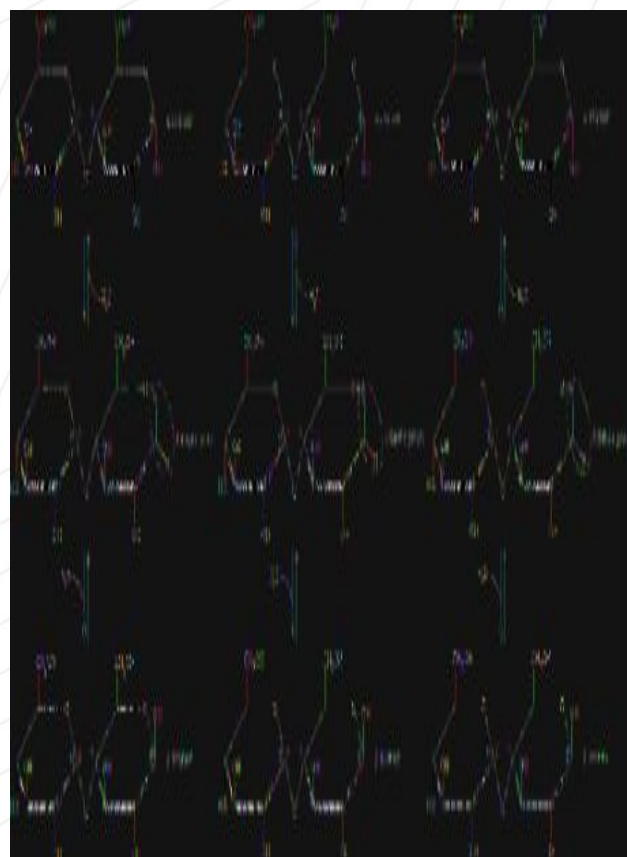
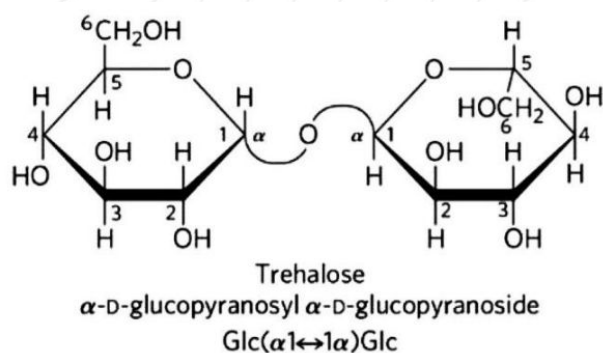
اگر گروه هیدروکسیل کربن آنومری مربوط به یک گلوکز (با حالت آنومری آلفا) با گروه هیدروکسیل از کربن چهارم گلوکز دیگر پیوند تشکیل دهد؛ به این پیوند اتری، پیوند گلیکوزیدی می گویند و آن را با  $\alpha(1\rightarrow4)$  (آلفا یک به چهار) نشان می دهند. به دی ساکارید تولید شده نیز مالتوز می گویند که همان قند جوانه جو است. پدیده موتاروتاسیون می تواند برای کربن آنومریک گلوکز دوم رخ دهد و حالت آلفا با بتا را بگیرد.

آنزیم مالتاز به طور اختصاصی همین پیوند را شناسایی کرده و می شکند.



ترهالوز ( $\alpha(1\rightarrow1)$  trehalose):

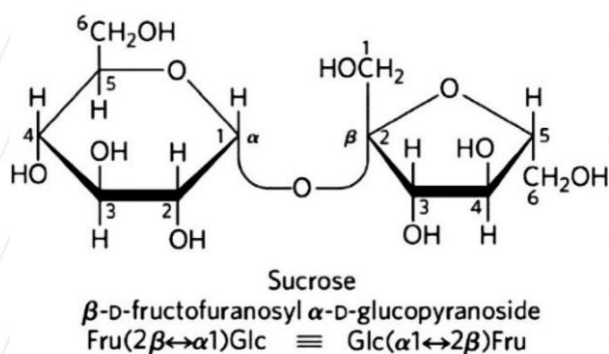
اگر دو کربن آنومری دو آلفا گلوکز با هم پیوند بدهند، ترهالوز تولید می شود. دقت کنید برای ایجاد این پیوند، یکی از گلوکزها چرخیده است. همچنین به دلیل اینکه از هر دو گلوکز کربن آنومریک وارد پیوند شده است، پس در هیچ کدام از مونومرها، موتاروتاسیون رخ نمی دهد. در نتیجه ترهالوز غیر احیا کننده می باشد.





## ج) گلوکز + فروکتوز:

### ساکارز $\alpha(1\rightarrow2)\beta$ یا $\beta(2\rightarrow1)\alpha$



اگر بین کربن‌های آنومریک گلوکز و فروکتوز اتصال اتری داشته باشیم، شاهد تشکیل ساکارز یا قند خوراکی خواهیم بود. نمایش پیوند این دو می‌تواند به صورت  $\alpha(1\rightarrow2)$  یا  $\beta(2\rightarrow1)$  باشد. دقت کنید فروکتوز به علت کتوز بودن باید از کربن دوم حلقوی شود. به همین دلیل است که اگر از سمت مونومر بتا، یعنی فروکتوز نگاه کنیم، پیوند بتا از 2 به 1 است؛ اما اگر از سمت مونومر آلفا، یعنی گلوکز نگاه کنیم، پیوند آلفا 1 به 2 خواهد شد. چون هر دو کربن آنومریک در پیوند شرکت کرده‌اند، ساکارز غیراحیاکننده است.

**نکته:** در زنجیره بلند گلوکزی که در نشاسته تشکیل می‌شود، دو انتها وجود دارد: یکی که در آن، کربن آنومری گلوکز در پیوند گلیکوزیدی شرکت کرده است و دیگری که در آن، کربن چهارم گلوکز در پیوند گلیکوزیدی نقش دارد. پیوند گلیکوزیدی بین کربن آنومری C1 و کربن چهارم C4 گلوکز در زنجیره ایجاد می‌شود. به انتهایی که در آن، کربن آنومری در پیوند گلیکوزیدی شرکت نکرده و به صورت آزاد باقی می‌ماند، (انتهای احیاکننده) گفته می‌شود. این انتها قابلیت باز شدن حلقه و تبدیل شدن به ساختار خطی را دارد، در حالی که انتهای دیگر به دلیل شرکت در پیوند گلیکوزیدی، قادر به این عمل نیست.

**Benedict's Test for Urine Protein**

Cupric ions  $\text{Cu}^{2+}$  + Aldehyde  $\text{R}-\text{CHO}$  → Carboxylic Acid  $\text{R}-\text{COOH}$  + Cuprous Oxide  $\text{Cu}_2\text{O}$  (Precipitate)

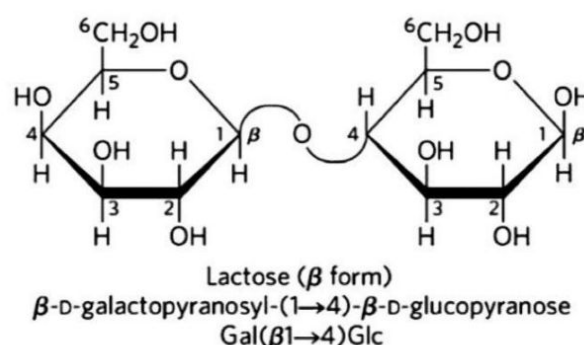
Procedure: Add 2.5 ml Benedict's reagent to 0.2 ml Control or Sample. Heat for 5 Minutes at  $100^\circ\text{C}$  or Boiling Point. Interpret the Results.

"غیر احیا کننده: دی ساکارید احیا کننده قندی است که هر دو کربن آنومری زیر واحد های آن در پیوند گلیکوزیدی شرکت داشته و امکان موتاروتاسیون یا به زبان ساده تر باز شدن حلقه و زنجیره ای شدن را ندارد."

ترهالوز در بدن توسط ترهالاز به دو گلوکز می‌شکند. ترهالوز در قارچ‌ها، باکتری‌ها و بی‌مهرگان برای شرایط سخت از جمله یخبندان و کم‌آبی استفاده می‌شود.

## ب) گلوکز + گالاکتوز:

### لاکتوز $\beta(1\rightarrow4)$



در صورتی که گالاکتوز (در حالت بتا) با گروه هیدروکسیل کربن آنومریک خود، با گروه هیدروکسیل کربن چهارم گلوکز پیوند گلیکوزیدی بتا بدهد، اتم هیدروژن از گلوکز و گروه هیدروکسیل از گالاکتوز جدا می‌شوند تا پیوند تشکیل شود. دی‌ساکارید حاصل شده، لاکتوز است که به قند شیر معروف است.



لاکتوز می‌شود که در این حالت، سیستم گوارشی فرد به لاکتوز حساسیت خواهد داشت. علائم: اسهال، نفخ و دردهای شکمی شدید.





**نکته:** برای تشخیص دی‌ساکاریدهای احیاکننده و غیر احیاکننده در آزمایشگاه، از محلول بندیکت هم‌زمان با حرارت‌دادن استفاده می‌کنیم. این محلول به علت داشتن یون مس، قابلیت اکسیدکردن دی‌ساکاریدهای احیاکننده را دارد و پس از اکسیدشدن، رسوبی قهوه‌ای رنگ تولید می‌کند.

## دسته‌بندی پلی‌ساکاریدها:

### الف) هوموپلی‌ساکاریدها

**نکته:** گلوکان‌ها: هوموپلی‌ساکاریدها با زیرواحدهای گلوکز. همین روند برای گریلان‌ها، فروکتان‌ها، مانان‌ها و گالاکتان‌ها و .... در نام‌گذاری صدق خواهد کرد.

### گلیکوژن ( $\alpha 1-4$ ) ( $\alpha 1-6$ )

پیوندهای گلیکوژن مانند آمیلوپکتین شاخه‌دار بوده و مونومر آن گلوکز است؛ ولی تعداد شاخه‌های آن بیشتر است. فرم اصلی ذخیره‌ای قند در کبد، گلیکوژن است. به طور کلی، در مرکز هر ساختار یک protein core به نام **گلیکوژنین** قرار می‌گیرد که دسته‌های قند به آن اتصال پیدا می‌کنند. گلیکوژن در سلول به صورت گرانول (دانه) های بزرگ نامحلول در آب هستند که بیشتر آنزیم‌های لازم برای تجزیه و سنتز گلیکوژن را در خود دارند.

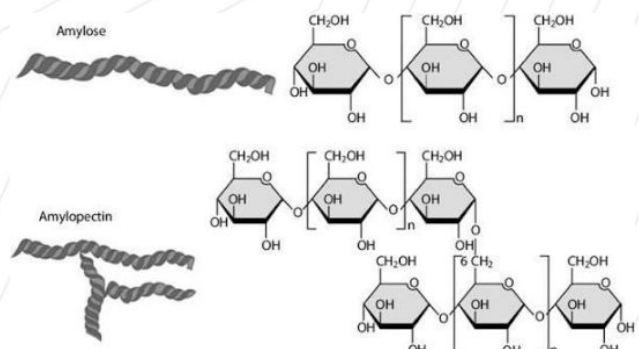
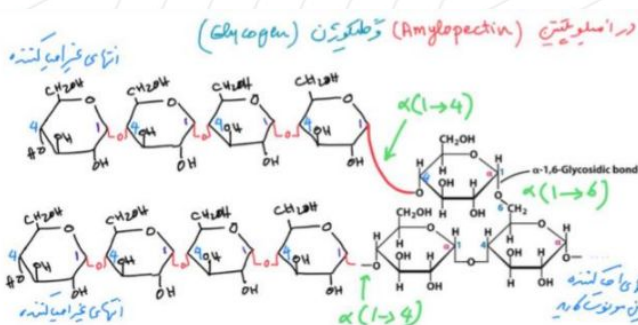
به طور کلی در گلیکوژن و آمیلوپکتین که شاخه‌دار هستند، پیوندهای مربوط به ایجاد شاخه‌ها ( $\alpha 1-6$ ) و پیوندهای اتصال‌دهنده درون هر رشته ( $\alpha 1-4$ ) می‌باشند.

### آمیلوز (نشاسته خطی) ( $\alpha 1-4$ )

اگر واحدهای مالتوز با پیوندهای آلفا گلیکوزیدی به هم وصل شوند، زنجیره درازی می‌سازند که آمیلوز (نوع بدون شاخه نشاسته) نام دارد. نشاسته ماده ذخیره‌ای در گیاهان است.

### آمیلوپکتین (نشاسته شاخه‌دار) ( $\alpha 1-4$ ) و ( $\alpha 1-6$ )

اگر در طول زنجیره نشاسته پیوندهای ( $\alpha 1-4$ ) بین واحدهای گلوکز وجود داشته باشد و در نقاطی پیوند ( $\alpha 1-6$ ) بین کربن آنومری یک زیرواحد و هیدروکسیل کربن ششم یک زیرواحد جانبی تشکیل شود، شاهد تولید آمیلوپکتین خواهیم بود که نوعی نشاسته شاخه‌دار است. برای شکستن پیوندهای گلیکوزیدی به آنزیم‌هایی نیاز داریم. به عنوان مثال، مالتاز پیوند گلیکوزیدی بین دو مولکول گلوکز را در مالتوز می‌شکند. به همین شکل، آمیلاز بزاقی برای تجزیه آمیلوز ضروری است. برای تجزیه پیوندهای شاخه‌ای در آمیلوپکتین، نیاز به آنزیم‌هایی مانند آلفا-آمیلاز (که به آن آنزیم بی‌شاخه‌کننده هم می‌گویند) داریم.

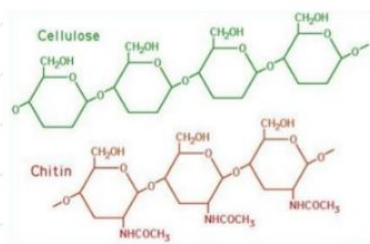
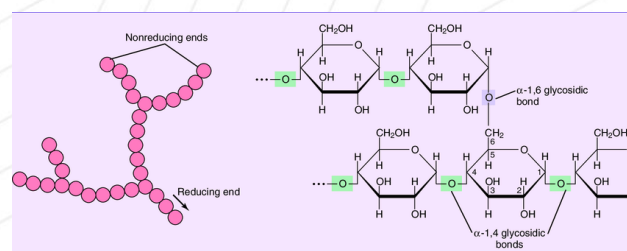
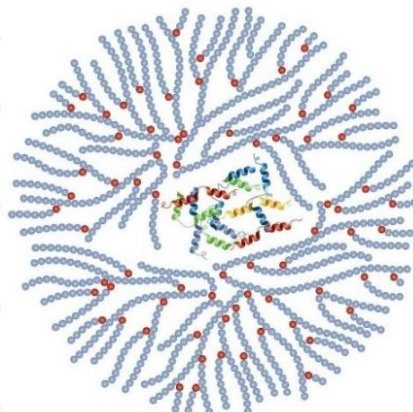




## کیتین (CHITIN)

کیتین از لحاظ ساختار پیوند شبیه سلولز است ( $\beta 1 \rightarrow 4$ )، با این تفاوت که واحدهای سازنده آن N-استیل گلوکز آمین است. کیتین در بین پلی ساکاریدهای ساختاری قرار می گیرد. به عنوان مثال جزء اصلی دیواره سلولی قارچها، اسکلت خارجی بندپایانی همچون خرچنگ، میگو و حشرات و فلس های ماهی ها را تشکیل می دهد.

دقت کنید به علت تعداد شاخه های فراوان، تعداد زیادی انتهای غیراحیا کننده وجود دارد. هر واحد گلیکوزن می تواند حدود ۵۰۰۰۰ گلوکز داشته باشد.



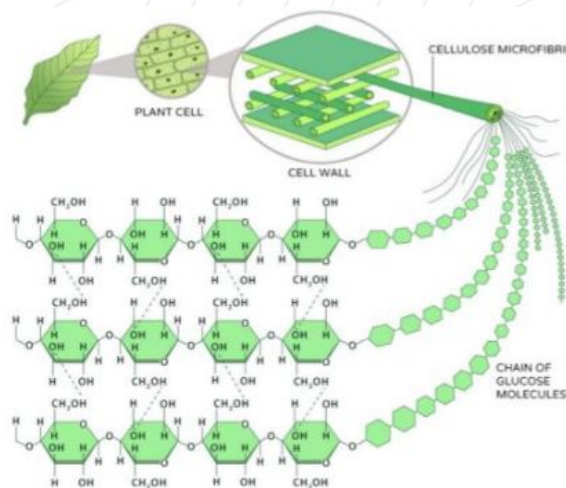
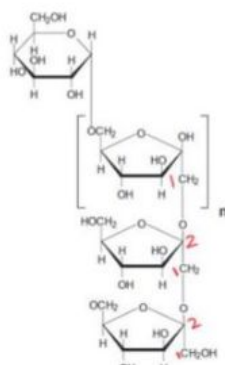
## اینولین (INULIN) (تعداد زیادی فروکتوز = فروکتان)

زنجیره ای طولانی ساخته شده از مونومرهای فروکتوز (فروکتان) است که با اتصالات گلیکوزیدی ( $\beta 2 \rightarrow 1$ ) عمدتاً در بخش های زیرزمینی گیاهان (مانند کاسنی) و به عنوان ذخیره انرژی استفاده می شود. اهمیت آن در طب: از آنجا که در بدن انسان نه تولید، نه مصرف، و نه در کلیه بازجذب یا ترشح می شود، از آن برای تخمین سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) استفاده می گردد. توجه: بعضی از انسان ها نمی توانند فروکتان را هضم کنند.

## سلولز (beta 1-4)

اگر واحدهای سلوبیوز به وسیله پیوندهای بتا گلیکوزیدی به یکدیگر متصل شوند، زنجیره بلندی به نام سلولز را تولید می کنند. سلولز ماده ساختاری در گیاهان است. آنزیم تجزیه کننده آن یا سلولاز در معده گاو و گوسفند (نشخوارکنندگان) توسط میکروارگانیسم های همزیست تولید می شود. به علت عدم وجود این آنزیم در بدن انسان، سلولز در انسان به عنوان فیبر و ملین (تسهیل کننده حرکات لوله گوارش) عمل می کند.

### Foods High in Inulin





## ب) هتروپلی ساکاریدها

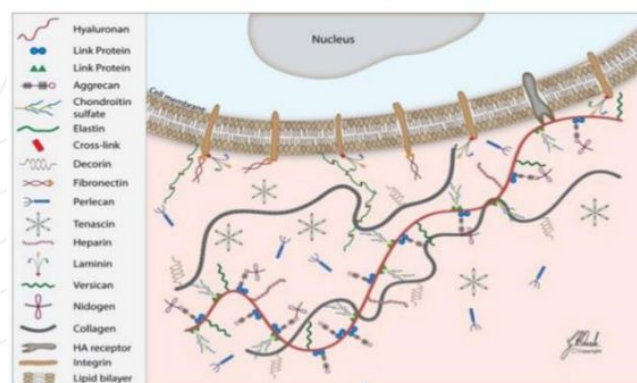
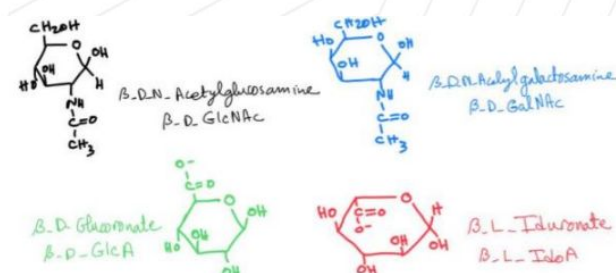
هتروپلی ساکاریدها شامل گلیکوز آمینوگلیکان ها (GAGs) می شوند که در ادامه به آن می پردازیم:

GAG ها: هتروپلی ساکاریدهای خطی (بدون شاخه) هستند و از واحدهای تکرارشونده دی ساکاردی (AB) تشکیل شده اند.

یکی از مونوساکاریدها، یک قند اسیدی (یا L-آیدورونیک اسید یا D-گلوکورونیک اسید) و مونوساکارید دیگر یک قند آمینی است (کلوکز یا گالاکتوز آمین و یا N-استیل گلوکز/گالاکتوز آمین) است.

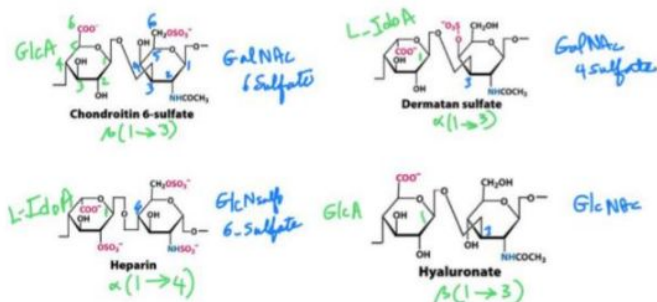
**توجه:** این قندها به صورت دو به دو (یک قند اسیدی همراه یک قند آمینی) در ساختمان GAG ها شرکت می کنند.

**نکته:** در بعضی از GAG ها به یک یا چند گروه هیدروکسیل، گروه سولفات متصل شده است.



**نکته:** ماتریکس خارج سلولی (ECM) پر از GAG ها است که با ایجاد یک ماده ژله مانند، باعث حمایت از سلول ها در بافت های حیوانی می شود. همچنین یک شبکه پرمفذ برای عبور اکسیژن، مواد غذایی، و مواد دفعی سلول ایجاد می کند. باعث میشود سلول ها در کنار هم مانده و به دلیل بار منفی زیادی که GAG ها دارند، آب را در ECM نگه دارند. در انواع

مختلف GAG ها، نوع پیوندها و مونومرهای شرکت کننده به عنوان مونومر نوع A یا B متفاوت است که در زیر می بینید:



## انواع GAG ها :

### ۱. اسید هیالورونیک (هیالورونان)

در مفاصل باعث روغن کاری می شود. به دلیل داشتن گروه های منفی روی سولفات و کربوکسیل، آب و کاتیون ها را جذب و یک ماده ژله ای لزج تولید می کنند. تعداد مونومرها حدود 50000 است.

### ۲. کندروآتین سولفات (CSGAGs)

تکرار حدود 20 الی 60 (در ساختمان پروتئوگلیکان ها شرکت می کند)

### ۳. درماتان سولفات

حدود 25 تکرار (در گوشت، رگ های خونی، دریچه های قلب، تاندون ها و ریه ها وجود دارد)

### ۴. هپارین / هپاران سولفات (HSGAGs)

تکرار حدود 20-90 (یک ماده ضد انعقاد قابل تزریق می باشد و برای جلوگیری از لخته شدن خون استفاده می شود (در آزمایشگاه های بالینی برای تهیه پلاسما از خون کاربرد دارد).

### ۵. کراتان سولفات

حدود 25 تکرار (در قرنیه، غضروف و استخوان وجود دارد).

**نکته:** اکثر GAG ها تمایل دارند به پروتئین ها وصل شوند و پروتئوگلیکان ها را تولید کنند.

علاوه بر توانمندی های ساختاری و ذخیره سوخت، الیگو و پلی ساکاریدها همچنین حامل اطلاعات هستند. این الیگو و پلی ساکاریدها در اندرکنش های بین سلول - سلول و سلول - ماتریکس خارج سلولی درگیر هستند؛ در این موارد، کربوهیدرات اغلب به یک پروتئین متصل شده است. وقتی

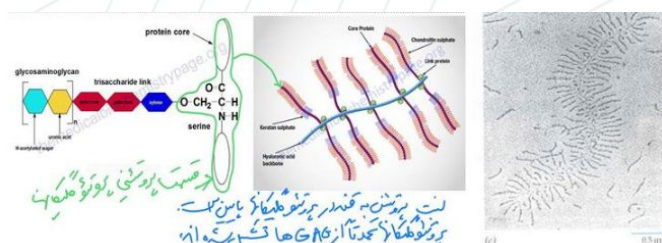


## پروتئوگلیکان‌ها:

اگر قند پلی‌ساکاریدهایی که به پروتئین وصل هستند GAG باشد، در صورتی که نسبت پروتئین به قند کمتر باشد، به آن پروتئوگلیکان می‌گویند.

GAGها در ساختار پروتئوگلیکان‌ها همدیگر را دفع می‌کنند (به دلیل داشتن بارهای منفی) و این مسئله، باعث لزج شدن آن بخش می‌شود.

همچنین به پروتئوگلیکان‌ها موکوپلی‌ساکارید می‌گویند (برای اینکه بیشتر در بافت موکوسی وجود دارد).



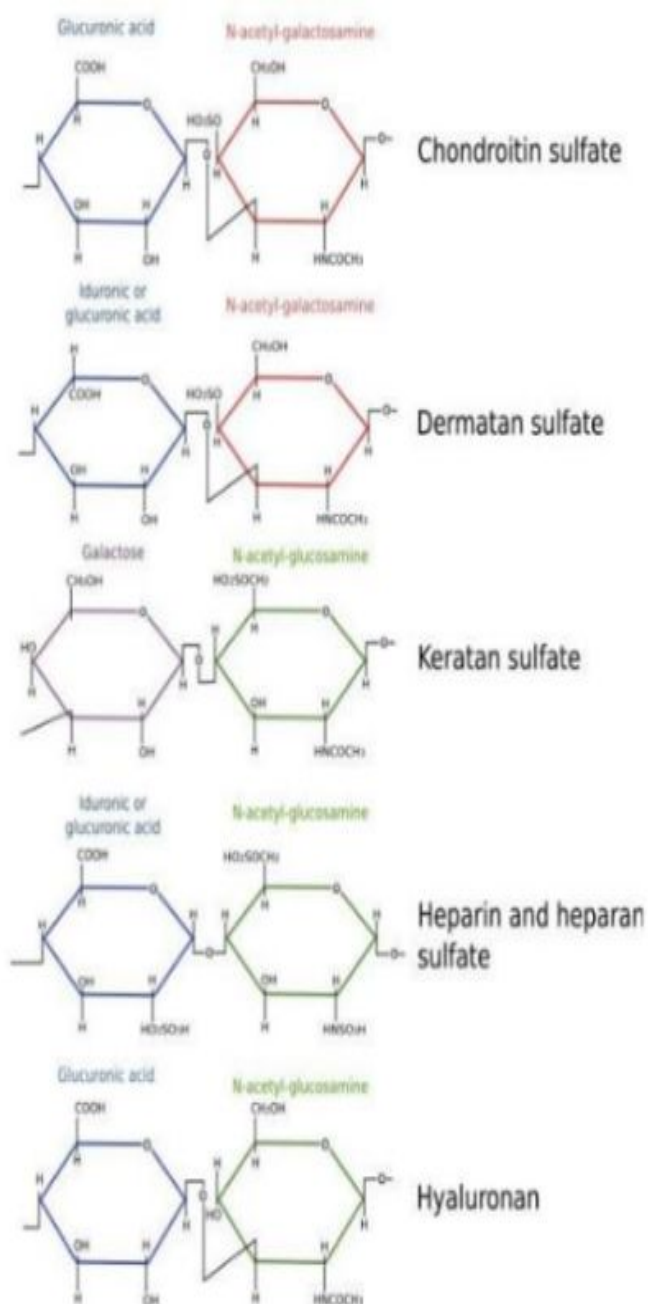
**نکته:** وقتی که مقدار آنها زیاد شده و تجمع پیدا کنند، بیماری‌های موکوپلی‌ساکاریدوز ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های موکوپلی‌ساکاریدوز: بیماری‌های ارثی هستند که ناشی از کمبود یا نبود هر یک از آنزیم‌های تجزیه‌کننده GAGها ایجاد می‌شوند. با تجمع بیش از اندازه GAGها در بدن باعث ایجاد طیف وسیعی از علائم مانند بدشکلی‌های اسکلتی، ناتوانی‌های ذهنی، بیماری‌های قلبی و ... می‌شود.



**نکته:** گلیکوز آمینو گلیکان‌ها در ارتباط و اتصال بین سلول و اجزاء ماتریکس خارج سلول (مثل یک پروتئین فیبری یا رشته‌ای، یعنی نامحلول به نام کلاژن) دخالت دارند و مهم

پروتئین و کربوهیدرات به هم وصل هستند، نام آن با توجه به نسبت قند به پروتئین ممکن است متفاوت باشد:

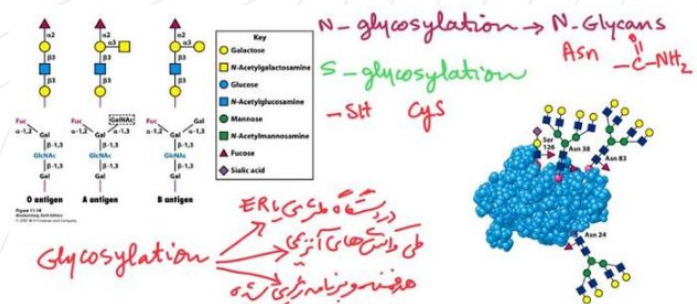




می‌باشند. در هنگام سرطانی شدن سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی دچار تغییر می‌شود و نمی‌تواند نقش‌های مهم خود را ایفا کند و سلول‌ها، اتصال به یکدیگر و ماتریکس را از دست می‌دهند (این سلول‌ها با ترشح آنزیم‌هایی پروتئوگلیکان‌ها را تخریب کرده و خود را رها می‌کنند). این سلول‌ها پس از رها شدن وارد خون شده، خود را به اندام‌های دیگر می‌رسانند و آنها را سرطانی می‌کنند؛ این فرآیند اصطلاحاً متاستاز نامیده می‌شود.

### گلیکوپروتئین‌ها:

هنگامی که پلی‌ساکارید به پروتئین متصل می‌شود، در صورتی که نسبت پروتئین به قند بیشتر باشد، به آن گلیکوپروتئین می‌گویند.



پس از سنتز پروتئین در هنگام عبور از دستگاه گلژی (GA)، این قندها طی واکنش‌های آنزیمی (گلیکوزیلاسیون) اضافه می‌شوند. این واکنش‌ها به شکل برنامه‌ریزی شده انجام می‌شوند و اگر درست انجام نشوند، سبب بروز بیماری خواهند شد.

### تفاوت‌های پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوپروتئین‌ها

#### پروتئوگلیکان‌ها:

- عمدتاً از کربوهیدرات تشکیل شده‌اند. (۹۵٪ کربوهیدرات و ۵٪ پروتئین)
- از واحدهای تکرارشونده (هتروپلی‌ساکارید) ساخته شده‌اند.
- کربویدرات‌ها به صورت خطی‌اند.
- زنجیره‌های کربوهیدراتی به دلیل وجود گروه‌های سولفات و اورونیک اسید، بار منفی دارند.

- پروتئوگلیکان‌ها بیشتر در بافت‌های همبند یافت می‌شوند.
- آنها نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای رشد سلولی دارند.

#### گلیکوپروتئین‌ها:

- عمدتاً از پروتئین تشکیل شده‌اند و مقدار کمی کربوهیدرات دارند.
- از واحدهای مونو ساکاریدی متنوعی تشکیل شده‌اند.
- از زنجیره‌های الیگو ساکاریدی منشعب یا غیرمنشعب تشکیل شده‌اند.
- زنجیره‌های کربوهیدراتی ممکن است بار منفی داشته باشند یا نداشته باشند.
- گلیکوپروتئین‌ها بیشتر در غشاهای سلولی یافت می‌شوند.
- آنها در شناسایی سلولی نقش دارند.

**نکته:** این تفاوت‌ها نشان می‌دهند که پروتئوگلیکان‌ها بیشتر در ساختارهای بافتی و ماتریکس خارج سلولی نقش دارند، در حالی که گلیکوپروتئین‌ها در عملکردهای سلولی و ارتباطات بین سلولی مهم هستند.

**نکته:** در صورت اتصال قند به چربی، گلیکولیپید تولید می‌شود؛ مثل لیپیدهای سطح غشای سلول که الیگوساکاریدهای متصل شده دارد.



## نمونه سؤالات بخش دوم

۱- الیگوساکارید های O-linked از طریق گروه OH- روی کدام اسید های آمینه به

پروتئین ها متصل می شوند؟ (سوال ترکیبی با مبحث آمینواسید ها)

الف) تیروزین یا فنیل آلانین (ب) سرین یا ترئونین

ج) سرین یا لیزین (د) فقط ترئونین

۲- اسید تارتاریک acid L(+)-Tartaric و acid meso-tartaric در طبیعت در انواع

میوه ها مثل انگور و موز وجود دارند، کدام جمله زیر به درستی این دو نوع اسید

تارتاریک را مقایسه می کند؟

الف) شکل مزو راست گردان و شکل L چپ گردان است.

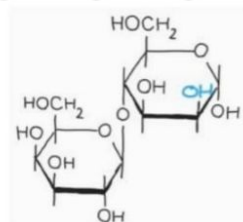
ب) شکل مزو فعالیت نوری ندارد و شکل D چپ گردان است.

ج) شکل مزو چپ گردان و شکل D راست گردان است.

د) شکل مزو فعالیت نوری ندارد و شکل L چپ گردان است.

۳- شکل زیر متعلق به اپی مر لاکتوز معروف به اپی لاکتوز (epilactose) است. طبق

این شکل در اپی لاکتوز ....



الف) مونوساکارید اول گالاکتوپیرانوز نیست.

ب) مونوساکارید اول گلوکوفورانوز است.

ج) مونوساکارید دوم مانوپیرانوز است.

د) پیوند گلیکوزیدی  $\beta(1 \rightarrow 4)$  نیست.

۴- همه گزینه ها در مورد L-fucose صحیح است به جز:

الف) از اجزای الیگوساکارید های گروه خونی است.

ب) مشتق الکلی L-galactose است

ج) مونوساکارید دزوکسی (deoxy) است.

د) فرمول بسته آن  $C_6H_{12}O_5$  است.

۵- همه موارد زیر در مورد دی ساکارید های غیر احیا کننده صحیح است به جز:

الف) شامل ساکارز و ترهالوز می شوند.

ب) گروه های شیمیایی آلدهیدی از دسترس اکسید شدن خارج می شوند.

ج) در مقابل اکسید کننده های ملایم مقاوم هستند

د) یکی از مونوساکارید ها قابلیت موتاروتاسیون دارد

۶- در مقایسه بین گلیکوپروتئین ها و پروتئوگلیکان ها همه موارد زیر صحیح است جز:

الف) مقدار پروتئین در گلیکوپروتئین ها بیشتر است

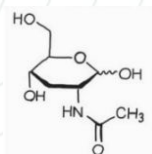
ب) بخش عمده پروتئوگلیکان ها از تکرار واحد های دی ساکاریدی تشکیل شده است.

ج) پروتئوگلیکان ها عمدتاً در بافت همبند و ماتریکس خارج سلولی یافت می شوند.

د) بخش قندی در گلیکوپروتئین ها خطی و بدون شاخه است.

۷- در صورت پلیمریزه شدن مونوساکارید زیر با پیوندهای  $\beta(1 \rightarrow 4)$  کدام پلی

ساکارید زیر حاصل می شود؟



الف) اینولین (ب) کیتین

ج) سلولز (د) آمیلوز

۸- همه جملات زیر در مورد اسید ساخاریک (Saccharic Acid) درست هستند به جز:

الف) نوعی گلوکز اکسید شده است.

ب) نام دیگر آن اسید گلوکاریک است.

ج) فرمول بسته آن  $C_6H_{10}O_8$  است.

د) پلیمری از اسید گلوکورونیک است.

۹- کدام یک از موارد زیر خاصیت احیا کنندگی دارد؟

الف) اسید گلوکونیک (ب) اسید گلوکورونیک

ج) اسید گلوکاریک (د) اسید گالاکتاریک

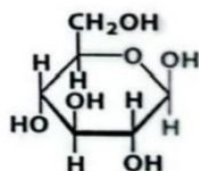
۱۰- پیوند شیمیایی بین یک مونوساکارید و یک چربی، ..... نام دارد.

الف) پیتیدی (ب) یونی

ج) لیپیدی (د) گلیکوزیدی

۱۱- در صورت پلیمریزه شدن مونوساکارید زیر با پیوندهای  $\beta(1 \rightarrow 4)$  بیومولکول

حاصل کدام استفاده زیر را خواهد داشت؟



الف) ساختمانی در گیاهان

ب) تعیین سرعت فیلتراسیون گلوامولی

ج) اسکلت سخت پوستان

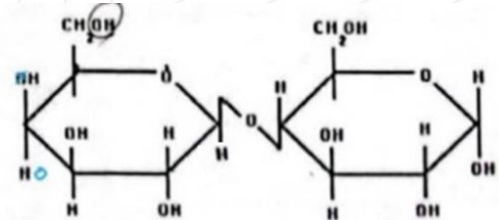
د) ذخیره انرژی در انسان



۱۲- در مقایسه بین گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها، همه موارد زیر صحیح است، به جز؟

- (الف) بخش عمده پروتئوگلیکان‌ها از تکرار واحدهای دی‌ساکاریدی تشکیل شده است.  
 (ب) پروتئوگلیکان‌ها عمدتاً در بافت همبند و ماتریکس خارج سلول یافت می‌شوند.  
 (ج) بخش قندی در پروتئوگلیکان‌ها پرشاخه است.  
 (د) مقدار پروتئین در گلیکوپروتئین‌ها بیشتر است.

۱۳- همه موارد در رابطه با مولکول دی‌ساکارید زیر صحیح است به جز:



- (الف) توسط آنزیم لاکتاز شکسته می‌شود  
 (ب) یک دی‌ساکارید احیا کننده است  
 (ج) محصول شکست آن دو مولکول گلوکز خواهد بود.  
 (د) پیوند گلیکوزیدی یک پیوند  $\beta(1 \rightarrow 4)$  خواهد بود.

۱۴- بیماری پس از مصرف شیر دچار انقباضات دردناک شکمی، اسهال و نفخ شده است. بنظر شما مشکل مربوط به کدام قند و آنزیم است؟

- (الف) گلوکز-هگزوکیناز (ب) لاکتوز-لاکتاز  
 (ج) فروکتوز-فروکتوکیناز (د) گالاکتوز-گالاکتوکیناز

۱۵- بیماری دارای ترومبوز یا لخته خون در عروق خود است؛ تجویز کدام یک از GAG‌های زیر می‌تواند به وضعیت او کمک کند؟

- (الف) درماتان سولفات (ب) اسید هیالورونیک  
 (ج) کراتان سولفات (د) هپارین

۱۶- در ارتباط با پروتئوگلیکان‌ها همه موارد زیر صحیح است به جز:

- (الف) مقدار کمی آب در خود نگه می‌دارد  
 (ب) دارای بار الکتریکی هستند  
 (ج) از اسید آمینه و کربوهیدرات تشکیل شده‌اند.  
 (د) اسید هیالورونیک یک گلیکوز آمینوگلیکان

۱۷- در کدام یک از قندهای زیر پیوند گلیکوزیدی بین کربن‌های آنومری وجود دارد؟

- (الف) لاکتوز (ب) ساکارز  
 (ج) مالتوز (د) سلوبیوز

۱۸- پدیده موناروتاسیون به دلیل کدام یک از موارد زیر است؟

- (الف) تبدیل گلوکز خطی به فرم حلقوی  
 (ب) تبدیل D-گلوکز به L-گلوکز  
 (ج) تبدیل گلوکز به فروکتوز  
 (د) تبدیل D- $\alpha$  گلوکز به D- $\beta$  گلوکز

۱۹- سلولز و آمیلوز از نظر ..... با هم تفاوت دارند.

- (الف) جهت گیری یا نوع پیوند گلیکوزیدی  
 (ب) شماره کربن‌هایی که با پیوند گلیکوزیدی به هم متصل شده‌اند.  
 (ج) موناساکارید شرکت کننده در زنجیره  
 (د) میزان شاخه دار بودن

۲۰- کدام زوج از قندهای زیر دارای اتصال گلیکوزیدی بتا، 1 به 4 هستند؟

- (الف) سوکروز و مالتوز  
 (ب) لاکتوز و سوکروز  
 (ج) لاکتوز و سلوبیوز  
 (د) مالتوز و سلوبیوز

### پاسخنامه کلیدی:

| شماره سوال | کلید |
|------------|------|
| ۱          | ب    |
| ۲          | ب    |
| ۳          | ج    |
| ۴          | ب    |
| ۵          | د    |
| ۶          | د    |
| ۷          | ب    |
| ۸          | د    |
| ۹          | ب    |
| ۱۰         | د    |
| ۱۱         | الف  |
| ۱۲         | ج    |
| ۱۳         | الف  |
| ۱۴         | ب    |
| ۱۵         | د    |
| ۱۶         | الف  |
| ۱۷         | ب    |
| ۱۸         | د    |
| ۱۹         | الف  |
| ۲۰         | ج    |



# Biochemistry





# MED SCRIPT

لیپیدها

استاد دوست

فهرست عناوین:

- لیپیدها و اهمیت آنها
- ویژگی‌های لیپیدها
- تفاوت سطح انرژی لیپیدها و قندها
- لیپیدهای پیش سازهای چندین ترکیب هستند
- بیماری‌های مرتبط با لیپیدها
- طبقه بندی لیپیدها
- اجزای لیپیدها
- تقسیم بندی اسیدهای چرب
- ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی اسیدهای چرب
- اسیدهای چرب اختصاصی
- چرخه التهاب بدن
- الکل‌ها
- لیپیدها (ساده و مرکب)
- نمونه سوالات

پدید آورندگان:

گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## لیپیدها و اهمیت آنها در بدن انسان

آشنایی با چند نمونه:

**مورد اول:** مردی ۳۶ ساله برای دریافت نسخه عینک مطالعه به یک چشم‌پزشک مراجعه کرد. چشم‌پزشک متوجه وجود «آرکوس قرنیه» دوطرفه در چشمان بیمار شد و به او توصیه کرد که با پزشک معالج خود (پزشک عمومی) مشورت کند.

### (Corneal Arcus) آرکوس قرنیه

یک حلقه یا قوس کدر، سفید-خاکستری یا متمایل به آبی است که در لبه قرنیه (بخش شفاف جلوی چشم) ظاهر می‌شود. این حالت به دلیل رسوب لیپیدها (چربی‌ها) در لایه‌های قرنیه ایجاد می‌شود. پزشک عمومی متوجه شد که بیمار همچنین «گزانتومای تاندونی» برخاسته از تاندون‌های آشیل دارد. فشار خون او طبیعی بود؛ سیگار نمی‌کشید و اضافه‌وزن هم نداشت. پدرش در سن ۴۰ سالگی بر اثر حمله قلبی در گذشته بود. نوار قلب در حالت استراحت طبیعی بود، اما هنگام فعالیت بدنی تغییرات ایسکمیک (تغییراتی که که نشان می‌دهد عضله قلب در زمان فعالیت، خون و اکسیژن کافی دریافت نمی‌کند) ظاهر شد.

"گزانتومای تاندونی به برآمدگی‌ها یا توده‌های سفت و زردرنگ گفته می‌شود که روی تاندون‌ها (به‌ویژه تاندون آشیل و تاندون‌های دست) ایجاد می‌شود. این توده‌ها به دلیل تجمع غیرطبیعی چربی‌ها در دیواره تاندون‌ها ایجاد می‌شوند."

| Investigations                 | Normal range     |
|--------------------------------|------------------|
| Cholesterol<br>510.4 mg/dL     | (<200.0 mg/dL)   |
| Triglyceride<br>115.15 mg/dL   | (35 – 150 mg/dL) |
| LDL cholesterol<br>440.8 mg/dL | (<100.0 mg/dL)   |
| HDL cholesterol<br>46.4 mg/dL  | (>40.0 mg/dL)    |

**مورد دوم:** یک زن ۴۴ ساله چاق که مبتلا به دیابت نوع ۱ (کاهش انسولین) است، در کلینیک سرپایی با غلظت گلوکز خون ۳۲ میلی‌مول بر لیتر شناسایی شد و در بیمارستان بستری گردید. مقدار مرجع گلوکز ناشتا : ۲/۸ تا ۶ میلی‌مول بر mmol/L.

برای انجام بررسی‌های بیوشیمیایی بیشتر از بیمار خون‌گیری شد و سرم به‌شدت لیپمیک (حاوی چربی زیاد و کدر) بود.

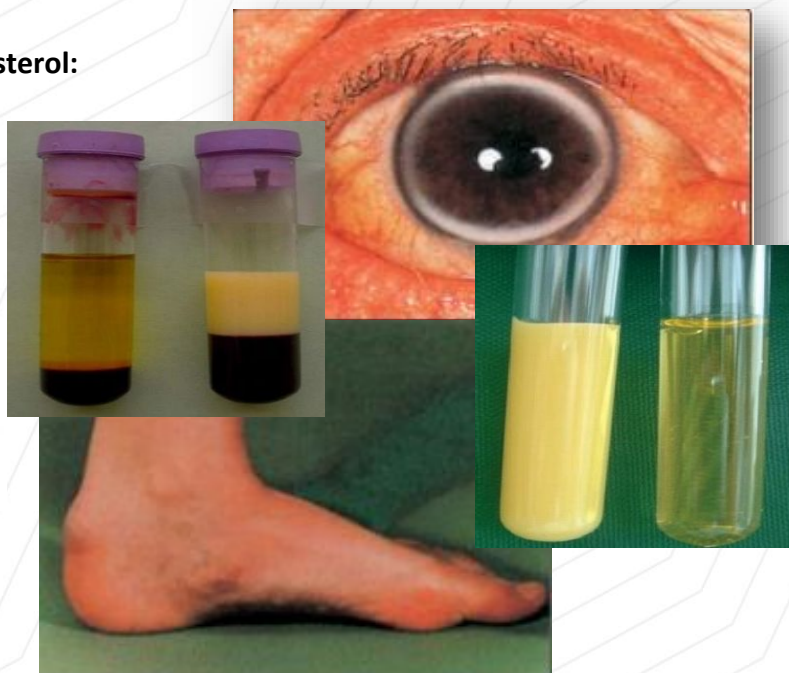
### Cholesterol:

53 mmol/L (<5.0 mmol/L)

### Triglyceride:

150mmol/L(0.4–1.7 mmol/L)

**Fig 67.5 Tendon xanthomas.** These are pathognomonic for familial hypercholesterolaemia and are often first seen on the Achilles tendon as in this patient.





## ویژگی های لیپید ها

لیپید ها از اتصال اسید های چرب با الکل ها توسط پیوند استری یا آمیدی پدید می آیند. دارای سر قطبی و هیدروفیل و دم ناقطبی و هیدروفوب هستند.

از آنجایی که برای شکستن پیوند استری نیاز به مصرف آب است، پس از مصرف غذای چرب برای فراهم سازی آب جهت تجزیه این ها، مراکز تشنگی تحریک می شوند.

زنجیره R در اسید های چرب حداقل 4 تا 30 کربن دارد. در بدن این عدد بین 16 تا حدود 22-24 است. اگر کربن های زنجیره R زیاد شوند، اسید چرب حجیم تر، آبگریز تر و دارای چگالی کمتری می شود. اسید های چرب بلند زنجیر خوشمزه تر هستند.

**لیپیدها از نظر تمایل به آب دو دسته اند :**

-دوگانه دوست (Amphipathic)

- آب گریز (Hydrophobic)

یک ترکیب آمفی پاتیک ترکیبی غیر یکنواخت یا هتروژن است. لیپیدهای دوگانه دوست مثل فسفولیپید، اسفنگولیپید و کلسترول آزاد عمدتاً نقش های ساختاری دارند. مثل شرکت در غشای سلولی و قرارگیری در سطح لیپوپروتئین ها.

لیپیدهای آبگریز مثل تری گلیسرید و استر کلسترول عمدتاً نقش های ذخیره ای دارند.

لیپیدها عمدتاً خاصیت آبگریزیشان بیشتر از خاصیت آبدوستی آنهاست. لیپیدها در محیط های آبی غیر محلول اند؛ زیرا دارای یک سر قطبی کوچک و دم ناقطبی بزرگ هستند. فرد سنگین وزنی که عمده وزن بدنش را چربی تشکیل می دهد و اگر در آب قرار بگیرد سریع به بالای آب می آید. و به همین ترتیب، اگر فرد لاغری که میزان چربی کمتری دارد، در آب قرار بگیرد، به پایین می رود؛ این مسئله نتیجه گریزان بودن لیپیدها از آب و در سطح قرار گرفتن آنها در حضور آب است. که از این ویژگی برای بررسی چاق بودن یا نبودن بیمار بر اساس سرم آن نیز استفاده می شود.

لیپیدها در حلال های غیر قطبی (اتر، بنزن، ...) و حلال های آلی (بنزن) حل می شوند. لیپیدها به دلیل خاصیت آمفیپاتیک (دوگانه دوستی)، در نواحی مختلف بدن نقش های متفاوتی ایفا

می کنند. این ویژگی آنها باعث تفکیک عملکردی (Compartmentalization) در بخش های مختلف بدن می شود که بیانگر عملکرد تخصصی آنها در قسمت های گوناگون بدن می باشد. مثال:

**-لیپیدهای مرتبط با غشاء**

**-قطرات تری گلیسرید (TAG) در آدیپوسیت ها (سلول های چربی)**

**-حمل در خون همراه با پروتئین (در لیپوپروتئین ها یا بر روی آلبومین)**

## تفاوت سطح انرژی لیپید ها و قند ها

لیپید ها (تری گلیسرید ها) منبع اصلی انرژی بدن هستند. لیپیدی که برای رفع گرسنگی از آن استفاده می کنیم، تری گلیسرید است. کربوهیدرات ها (قند ها) و پروتئین ها به ازای هر گرم حدوداً 4 کیلوکالری انرژی تولید می کنند. ولی این مقدار برای لیپید ها حدوداً 9 کیلوکالری است. عمده این انرژی برای زمان گرسنگی است. انرژی که شدیداً نیاز بدن است، از قند (گلوکز) به دست می آید. مانند هنگامی که شخص دچار سرگیجه می شود و باید قند مصرف کند. بنابراین منبع اصلی انرژی بدن انسان قند می باشد. اما قند ها بیشتر از 8 الی 10 ساعت نمیتوانند انرژی بدن را تامین (بدن تامین کننده acute کنند. قند ها در شرایط حاد)

انرژی هستند. اما لیپید ها مزمن هستند. یعنی بدن بعد از 8 الی 10 ساعت مذکور سراغ چربی ها می رود. در نتیجه قند ها زود هضم، زود جذب و زود سوز هستند. ولی چربی ها دیر هضم، دیر جذب و دیر سوز هستند. برای گلوکز زمان فرایند های مذکور شاید در حد هزارم ثانیه باشد ولی برای چربی 1 تا 2 ساعت طول میکشد. چربی ها نزدیک به دو ماه میتوانند انرژی بدن انسان را تامین کنند.

**نکته :** هر کجا آب باشد چربی می تواند بسوزد و در غیر این صورت چربی توانایی سوختن ندارد. بنابراین رابطه بین مصرف چربی و نیاز به آب یک رابطه خطی است.

دو ویژگی برای شکستن پیوند های استری چربی ها نقش کلیدی را ایفا میکنند. 1- وجود آب و 2- داشتن حرارت. عوامل دیگری هم هست؛ مثل وجود نیکوتین و کافئین که به سوخت و ساز چربی ها کمک میکند.



## لیپید ها پیش ساز چندین ترکیب هستند

- هورمون ها: دو دسته هورمون داریم. هورمون های استروئیدی (چربی) و غیر استروئیدی (غیر چربی). جنسیت، چاقی و لاغری انسان ها به هورمون های استروئیدی وابسته است. (هورمون های استروئیدی مانند استروژن، پروژسترون، دی هیدروکسی تستوسترون، DHEAs و... مثال هایی از هورمون های استروئیدی هستند که ساختار اولیه و اصلی آنها لیپید (کلسترول) است).

- نمک های صفراوی: کلسترول در داخل کبد به نمک های صفراوی تبدیل میشود (کمک به امولسیون کردن ذرات چربی از طریق خاصیت دوگانه دوستی)

- ویتامین های محلول در چربی: تعدادی از ویتامین ها محلول در چربی هستند (DAKE که ساختار لیپیدی دارند و جذب آنها به لیپید ها وابسته است؛ چربی ها به ذخیره این ویتامین ها کمک میکنند).

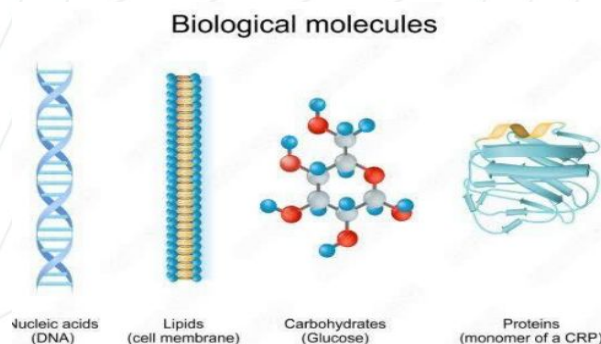
**لیپید ها در مکمل های غذایی (Dietary supplement) نیز کاربرد دارند؛ به طور مثال:**

**1. (EFAs):** بدن انسان تعدادی از اسید های چرب را نمی تواند سنتز کند: Essential Fatty Acids (EFAs) این دسته اسید های چرب از طریق غذا دریافت میشوند. در مقابل اسید های چربی که بدن خودش میسازد غیر ضروری هستند: non-Essential Fatty Acids

**2. امگا 3 (Omega 3):** اسید های چرب دارای پیوند های دوگانه هستند و یک فاکتور ضد التهابی نیز می باشند. (anti-inflammatory factor) همچنین با این ماده می توان جلوی بیماری های دیابت، چاقی و ام اس را گرفت. در کل این ماده یک اسید چرب مهم است.

امگا 3 های اصلی و اساسی بدن انسان در ماهی وجود دارند. مطالعات نشان داده انهایی که کنار دریا زندگی میکنند و مصرف ماهی آنها به میزان مناسب است، طول عمر بیشتری دارند و کمتر به بیماری های مذکور مبتلا میشوند. گردو نیز امگا 3 فراوانی دارد.

بیشترین ذخیره انرژی بدن انسان چربی ها هستند. (یک فرد با وزن 60 تا 70 کیلوگرم، حدود 10 تا 12 کیلوگرم لیپید در بدن خود دارد. این مقدار در مقایسه با کمتر از 1 کیلوگرم قند و 7 تا 8 کیلوگرم پروتئین موجود در بدن، خیلی زیاد است).



**چربی ها به علت خاصیت آبگریزی (Hydrophobic) خود عایق های خوبی هستند. ما در کل سه نوع عایق داریم که عبارتند از:**

**1. عایق حرارتی :** در بافت های چربی سفید و قهوه ای این نقش صورت می پذیرد (انسان هایی که در قطب زندگی میکنند و در معرض سرما هستند، نسبت به افراد دیگر لایه ضخیم تری از بافت چربی قهوه ای دارند که سبب سازگاری آنها با دما های پایین میشود).

**2. عایق مکانیکی :** در ماده سفید مغز چربی ها نقش حفاظتی دارند و از آسیب های مکانیکی جلوگیری میکنند. یکی از مهم ترین چربی های محافظ در این ناحیه، سولفاتید ها هستند.

**3. عایق الکتریکی :** در سیستم عصبی یکی از عوامل مهم انتقال پیام های عصبی، وجود غلاف میلین در نورون هاست که ساختاری لیپیدی دارد و اختلال در این غلاف میتواند یکی از دلایل عدم انتقال پیام عصبی باشد. بیماری های نورودژنراتیو ممکن است به دلایل مختلفی ایجاد شوند؛ اما یکی از عوامل مهم در بروز آنها، تخریب یا آسیب به غلاف میلین است. (مانند آلزایمر و پارکینسون).



## بیماری‌های مرتبط با لیپیدها

### obesity (fat disease) (چاقی):

چاقی، بیماری قرن حاضر که علل اصلی آن پرخوری و کم‌تحركی می‌باشند یک بیماری پیش‌رونده (progressive) به حساب می‌آید. در این بیماری، چربی‌های دریافتی در سلول‌های بافت چربی (adipocyte) افزایش می‌یابند و باعث افزایش TAG تری‌گلیسرید می‌شوند و در اصل عامل این بیماری، تری‌گلیسرید می‌باشد.

کنترل این بیماری با تنظیم و کنترل مواد غذایی و با استفاده از چربی‌های مفید ممکن و سرشار از فیبر (به این صورت که چربی‌ها در رشته‌های فیبر به دام افتاده و با مدفوع دفع می‌شوند) می‌باشد. در بیوشیمی، چاقی و لاغری ظاهری نیست؛ بلکه ممکن است فردی به ظاهر لاغر، چربی‌هایش در بافت‌ها وارد نشوند و در خون افزایش پیدا کنند (خطر مرگ زودهنگام دارد). در کل چاقی دو نوع است: نوع درون‌سلولی و برون‌سلولی؛ نوعی از آن که افزایش چربی در خون صورت می‌گیرد، کشنده می‌باشد

### cardiovascular diseases

Atherosclerosis و Myocardial Infarction (MI) از انواع آن است. منشأ اصلی این بیماری کلسترول می‌باشد که داخل بدن سنتز می‌شود (EC) ولی با افزایش و رسوب در دیواره عروق، دیواره‌ها را تنگ می‌کند (افزایش EC یا کلسترول استریفیه شده). تصلب شرایین (سفت شدن عروق یا Atherosclerosis) عامل بیماری MI است و بدین شکل تعریف می‌شود که با انسان به وجود می‌آید و با او نیز می‌میرد (همیشه وجود دارد)؛ تمامی انسان‌ها در سرتاسر بدن در تعدادی عروق با Atherosclerosis درگیر هستند. دو اندام حساس در بدن مغز و قلب می‌باشند؛ زیرا به اکسیژن و گلوکز وابستگی شدیدی دارند و با رخ دادن این عارضه در دو اندام مذکور، به برخی بخش‌ها مواد غذایی، قند و... نمی‌رسد و نهایتاً بافت‌های این بخش‌ها دچار نکروز (بافت مردگی) می‌شوند. این عارضه‌ها سکته قلبی (MI) / سکته مغزی (stroke) نامیده می‌شوند.

به جز امگا 3 بقیه امگا‌ها می‌توانند بیان ژن‌های التهابی را تحریک کنند. (مثل امگا 6، امگا 7، و امگا 9 که باعث تولید پروستگلاندین‌های التهابی می‌شوند).

لیپیدها به علت خاصیت ابگریزی زیاد، معمولاً در جریان خون به صورت لیپوپروتئین هستند. برای مثال پس از خوردن غذا‌های چرب، به علت انتقال چربی‌ها در بدن، لیپو پروتئین‌های خون بالا می‌روند.



### 3. لیپوپروتئین‌ها: ... LDL/HDL/VLDL/CM

4. لیگاند: هر عاملی که بتواند به صورت مستقیم و یا در اکثر مواقع به صورت غیر مستقیم بیان ژن‌ها را زیاد یا کم کند، لیگاند نامیده می‌شود (از طریق اتصال به عوامل رونویسی (transcription factor) لیگاند‌ها می‌توانند هم درون زاد باشند هم برون زاد. دارو یا غذایی که می‌خوریم نوعی لیگاند است. تعدادی از اسیدهای چرب (Fat) و کلسترول آزاد (FC) (free cholesterol) نقش لیگاند دارند و امروزه یکی از راه‌های درمان بسیاری از بیماری‌ها، اسید چرب تراپی می‌باشد (اسیدهای چرب می‌توانند برای تعداد زیادی از ژن‌ها لیگاند باشند).

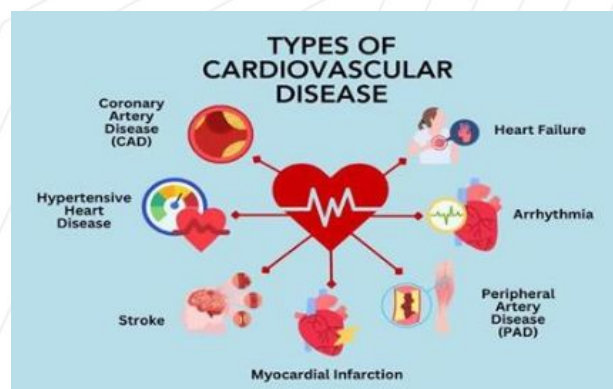
لیپیدها می‌توانند پیام‌رسان‌های سلول‌ها (signal transducer) باشند که پیام را از خارج به داخل سلول منتقل می‌کنند. دی‌اسیل‌گلیسرول (DAG) و اینوزیتول تری فسفات (IP3) لیپیدهایی هستند که به عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه عمل می‌کنند. کار این مولکول‌ها انتقال پیام‌هایی است که به سطح غشاء می‌رسند، اما نمی‌توانند وارد سلول شوند. به طور کلی لیپیدها به عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه (secondary messengers) در فرایند‌های سیگنال دهی سلولی نقش دارند.



## تصلب شرایین (سفت شدن عروق یا atherosclerosis):

عواملی مثل الکل و سیگار باعث شل شدن tight junction های بین سلول های اندوتلیال رگ ها شده و در ادامه کلسترول و چربی با گیر کردن زیر این دیواره رگی سبب برجستگی دیواره به درون لومن رگ (فضای داخلی رگ که خون از آن عبور می کند) می شود. این اتفاق باعث تنگ شدن عروق می شود. کم تحرکی، استرس و مصرف غذاهای پرچرب و کلسترول بالا ریسک این بیماری را افزایش می دهند. پیشگیری با رژیم مناسب، ورزش، عدم مصرف الکل و سیگار میسر می شود.

- مردان ریسک تصلب شرایین بالاتری دارند. در زنان از بلوغ تا یائسگی میزان HDL، 2 برابر مردان است.
- کلسترول حلقوی، زرد، سفت و حجیم است. این ماده دائماً در تمام بافت ها به خصوص کبد تشکیل می شود. داروهای statin برای درمان کلسترول بالا استفاده می شوند
- کلسترول در زرده تخم مرغ فراوان است .



- ورزش و هورمون استروژن سبب افزایش HDL می شوند. HDL بالا سبب کاهش ریسک این بیماری می شود و LDL بالاریسک بیماری را افزایش می دهد.
- در صورت رخ دادن گرفتگی رگ جزئی از استنت عروق استفاده می شود و در کیس های وخیم تر برداشت رگ از اندام دیگر و انجام bypass.

## fatty liver disease (FLD) (کبد چرب):

تجمع بیش از حد چربی تری گلیسرید درون هپاتوسیت ها {سلول های بافت کبد} چربی هایی که به واسطه روغن اکسید شده وارد بدن می شوند می توانند عامل این بیماری باشند؛ در این بیماری افزایش تری گلیسرید (TAG) در کبد نیز رخ می دهد. کبد چرب در صورت پیشرفت باعث سیروز کبدی و سپس سرطان کبد می شود. این بیماری دو نوع الکلی و غیرالکلی (پاتوژن هایی مثل ویروس ها) دارد. از عوامل تاثیرگذار در کشورهای غربی الکل و در کشور ما غذاهای سرخ کرده است.

- تمام داروها بعد از انجام کار برای دفع و متابولیزه شدن به کبد می رود.
- رنگ اصلی روغن حقیقی زرد کاهویی می باشد؛ ولی با اکسید شدن رنگ آن به سمت زرد کهربایی می رود.



## Diabetes mellitus (DM) (دیابت شیرین):

دیابت شیرین با سرعت در حال افزایش است. حداقل بین 5 تا 10 درصد افراد دیابت پنهان دارند که در این بیماری تری گلیسرید (TAG) (total cholesterol) TC افزایش می یابند.

بیماری دیابت قبلاً افراد با سن 60 الی 70 سال را درگیر می کرد؛ ولی امروزه سن افراد درگیر این بیماری به 30 الی 40 سال رسیده است.

در 40 الی 50 سال پیش سن افراد دارای بیماری های قلبی 45 الی 60 بود؛ ولی امروزه افراد 35 الی 40 ساله درگیر این بیماری ها می شوند که نشان دهنده درگیری افراد زیادی در رنج های سنی مختلف است.



## بیماری التهابی (inflammatory) :

یک سری چربی‌ها با تنظیم ژن‌های مربوطه می‌توانند باعث تغییر حالت در این بیماری بشوند.

$\omega$ -3 -> anti-inflammatory:

اتصال به عوامل رونویسی و پروموتور ژن‌های ضد التهاب

$\omega$ -6/17/19 -> pro-inflammatory:

اتصال به عوامل رونویسی و پروموتور ژن‌های التهابی

## درماتیت (dermatitis):

هیپودرم چربی است و تخریب این چربی باعث شکنندگی و خشکی پوست و بیماری درماتیت می‌شود.

- این چربی در زنان بیشتر از مردان است و بر همین اساس لطافت پوست زنان از مردان بیشتر است.

## سندروم زجر تنفسی (respiratory distress syndrome):

عدم تولید سورفاکتانت کافی در نوزادان زودرس

## بیماری‌های نادر دیگر

### Peroxisomal disorders

که به دلیل اختلال در عملکرد پروکسی‌زوم‌ها ایجاد می‌شوند. پروکسی‌زوم‌ها اندامک‌هایی درون سلول هستند که نقش مهمی در تجزیه و متابولیسم بسیاری از ترکیبات بدن، به‌ویژه اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند (Very Long Chain Fatty Acids - VLCFA) دارند. در این اختلالات، آنزیم‌ها یا پروتئین‌های دخیل در متابولیسم VLCFA به‌درستی عمل نمی‌کنند، در نتیجه این اسیدهای چرب در سلول تجمع پیدا کرده و باعث بروز مشکلات متابولیک و آسیب به بافت‌های مختلف بدن می‌شوند.

### Refsum disease : بیماری مادرزادی و یک اختلال

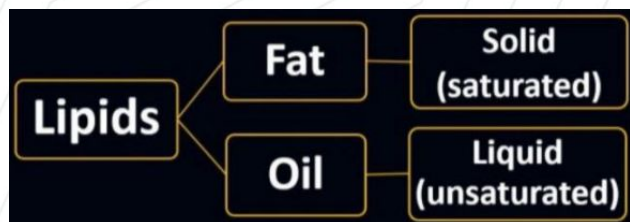
متابولیک نادر وابسته به پروکسی‌زوم است. این بیماری به‌علت ناتوانی در تجزیه‌ی اسید فیتانیک رخ می‌دهد و منجر به تجمع آن و بروز علائم عصبی می‌شود.

### Adrenoleukodystrophy (ALD) : یک بیماری نادر

وابسته به پروکسی‌زوم است که به‌علت اختلال در متابولیسم اسیدهای چرب با زنجیره بسیار بلند (VLCFA) باعث تخریب میلین و نارسایی غدد فوق کلیوی می‌شود.

## طبقه بندی لیپیدها

1. اشباع (fat(solid and saturated)
2. غیراشباع (oil(liquid and unsaturated)

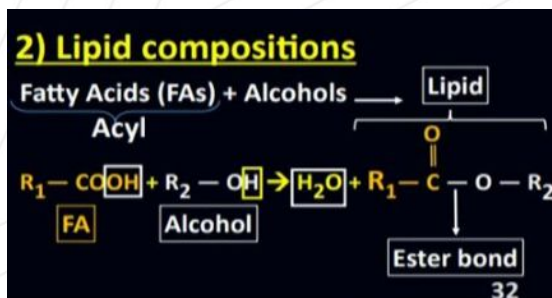


لیپیدهای اشباع پیوند دوگانه ندارند؛ ولی لیپیدهای غیراشباع پیوند دوگانه دارند.

## اجزای لیپیدها (lipid composition)

لیپیدها از اسیدهای چرب (fatty acids) الکل‌ها (alcohol) تشکیل شده‌اند. اسم لاتین (یونانی) اسیدهای چرب Acyl است.

**نکته:** acetyl (استیل) ترکیباتی دوکربنه و acyl ترکیباتی هستند که بیش از دو اتم کربن دارند. اسیدهای چرب در لیپیدها معمولاً بین 4 تا 30 اتم کربن دارند، در حالی که اسیدهای چرب موجود در بدن انسان معمولاً از 16 الی 22 اتم کربن تشکیل می‌شوند. با این حال، اسیدهای چرب بدن، عمدتاً دارای تعداد اتم‌های کربن زوج هستند؛ به طوری که بیشتر آنها 18 اتم کربن دارند و تعداد کمی از آنها شامل 22 اتم کربن می‌شوند.



ساختار اصلی اسیدهای چرب R-COOH است که در این ساختار گروه R آب‌گریز بوده و alkyl نامیده می‌شود و گروه COOH آب‌دوست می‌باشد. در نتیجه، اسیدهای چرب دوگانه‌دوست یا آمفی‌پاتیک هستند. اسیدهای چرب Mono-Carboxylic بوده و دارای ساختار بسته

CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH می‌باشند. همچنین اسیدهای چرب ساختار باز زیگزاگی دارند (بدون شاخه‌اند). شماره‌گذاری کربن اسیدهای چرب از عامل کربوکسیل شروع می‌شود.



**نکته:** کف صابون به دلیل وجود انواعی از اسیدهای چرب در آن است.

**نکته:** بسیاری از الکل‌هایی که ما در زندگی با آنها سر و کار داریم عامل آمین دارند. بعضی از لیپیدهای خاص به این دلیل، ترکیباتی آمیدی محسوب می‌شوند.

**نکته مهم:** اسیدهای چرب در خون به وسیله آلبومین که توسط کبد سنتز می‌شود، جابه‌جا می‌شوند.

**نکته:** 90 درصد از اسیدهای چرب موجود از تری‌گلیسریدها حاصل می‌شوند.

## تقسیم بندی اسید های چرب

### 1. اسیدهای چرب اصلی

#### A. saturated fatty acids (SFAs)

اسیدهای چربی هستند که پیوند دوگانه ندارند و زاویه بین کربن‌ها حدود 109.5 درجه است.

#### B. unsaturated fatty acids (USFAs)

اسیدهای چربی هستند که پیوند دوگانه دارند و زاویه پیوند در کربن دارای پیوند دوگانه، حدود 120 درجه است.

### 2. اسیدهای چرب اختصاصی

## اسیدهای چرب مهم در بدن

**1. palmitic acid:** دارای 16 اتم کربن بوده و چون پیوند دوگانه ندارد، اشباع است. اسید پالمیتیک اولین اسید چربی است که در بدن سنتز می‌شود و به همین دلیل یک اسید چرب غیرضروری محسوب می‌شود. این اسید چرب عمدتاً در کبد ساخته می‌شود و از قندها تولید می‌گردد.

**2. stearic acid:** دارای 18 اتم کربن بوده و اشباع است. در بدن از palmitic acid ساخته می‌شود، در واقع palmitic acid به وسیله آنزیم elongase طویل شده و به stearic acid تبدیل می‌شود.

**3. palmitoleic acid (امگا 7):** دارای 16 اتم کربن است و یک پیوند دوگانه دارد. این اسید در داخل بدن از palmitic acid به وسیله آنزیم desaturase ساخته می‌شود. این اسید غیرضروری بوده و مصرف زیاد آن برای بدن مضر است.

**4. oleic acid (امگا 9):** این اسید دارای 18 اتم کربن بوده و یک پیوند دوگانه دارد. بیش از 50 درصد از اسیدهای چرب از این نوع هستند. این اسید غیرضروری بوده و مصرف زیاد آن برای بدن مضر است.

**5. linoleic acid (diethenoid) (امگا 6):** دارای 18 اتم کربن بوده و دو پیوند دوگانه دارد که یکی بر روی کربن شماره 9 و دیگری بر روی کربن شماره 12 قرار دارد. بدن قادر به سنتز این اسید چرب نیست؛ ولی از روغن کتان، زیتون، بادام و روغن‌های غذایی می‌تواند آن را به دست آورد.

**نکته:** اولین پیوند دوگانه روی اسیدهای چرب داخل بدن عمدتاً روی کربن شماره 9 است و اگر اسید چرب چند پیوند دوگانه داشته باشد، با فاصله 3 اتم کربن، دوگانه بعدی قرار می‌گیرد.

(بدن انسان توانایی ایجاد پیوندهای دوگانه بر روی کربن‌های 12 و 15 را ندارد. به همین دلیل اینگونه از اسیدهای چرب ضروری هستند).

**6. alpha-linolenic acid (triethenoid) (امگا 3):** این اسید چرب بسیار مفید است که در روغن ماهی، بادام، پسته، فندق، تخمه آفتاب‌گردان و گردو یافت می‌شود.

**7. arachidonic acid (tetraethenoid) (امگا 6):** این اسید چرب دارای 20 اتم کربن بوده و 4 پیوند دوگانه دارد؛ همچنین از اسیدهای چرب بسیار پراهمیت غشای سلولی است و اسید چرب نیمه‌ضروری محسوب می‌شود؛ یعنی در بدن از linoleic acid و گاهی linolenic acid به واسطه آنزیم elongase تولید می‌شود.

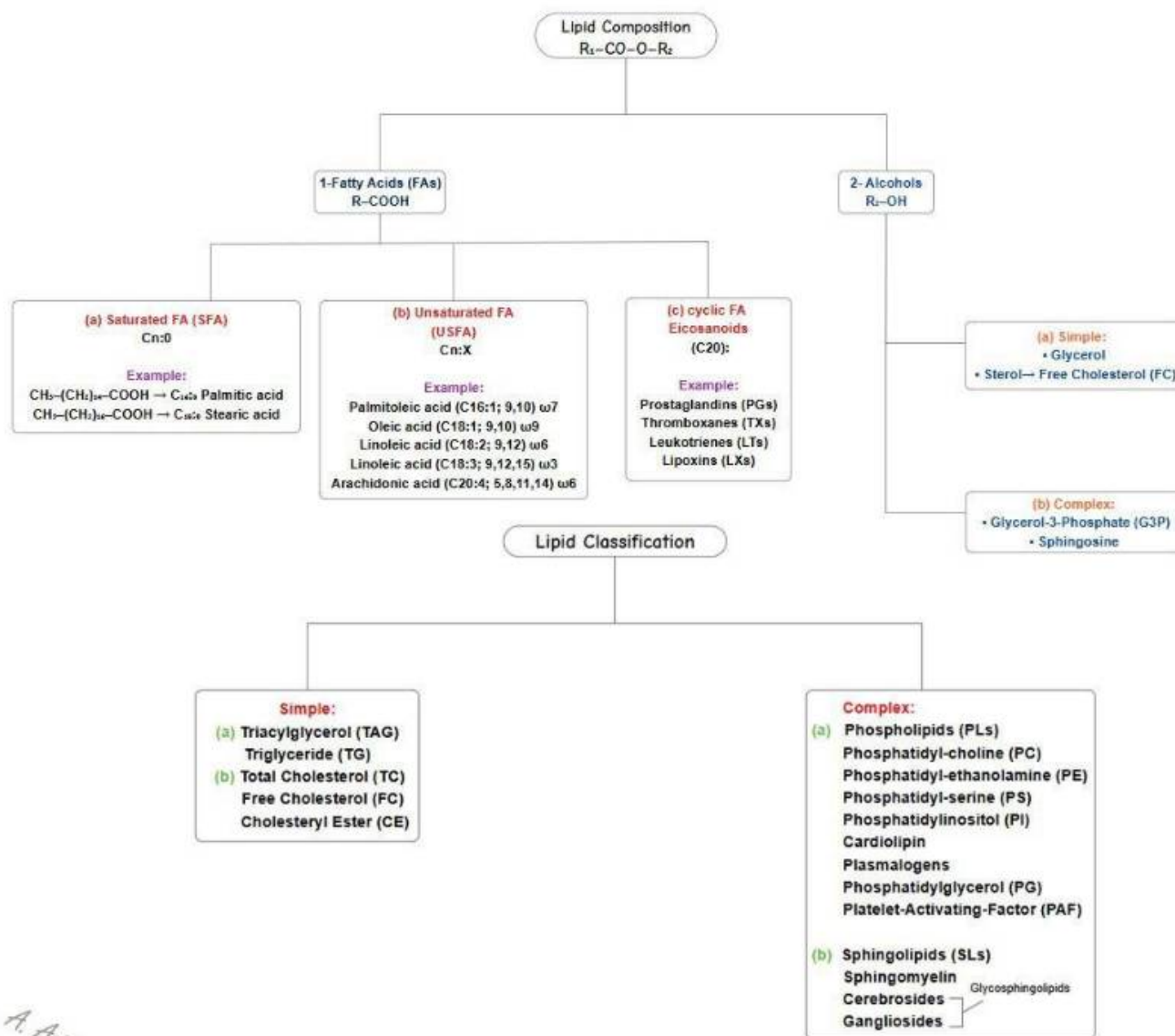
**نکته:** این اسید در داخل بدن به ترکیباتی به اسم PGs یا eicosanoid تبدیل می‌شود (ترکیبی با 20 اتم کربن).



## نحوه نمایش فرمول اسیدهای چرب:

پس از ثبت تعداد اتم‌های کربن، تعداد پیوندهای دوگانه را بعد از : نشان می‌دهیم. سپس شماره کربن‌های شرکت کرده در پیوندهای اتنویدی (از سمت گروه کربوکسیل) را بعد از ؛ ثبت می‌کنیم. برای مثال آراشیدونیک اسید را به صورت (C20:4;5,8,11,14) نمایش می‌دهیم.

بر اساس اولین کربن درگیر در پیوند اتنویدی از سمت گروه متی فرم  $\omega$  است. برای مثال پالمیتولیک اسید  $\omega$ -7 است.





## ویژگی های فیزیکی و شیمیایی اسید های چرب

### صابونی شدن (soapanification):

اسیدهای چرب در واکنش با بازهای قوی مانند NaOH و KOH و حرارت می توانند صابون تولید کنند. صابون آمفی پاتیک بوده و خاصیت دترجنت (detergenet) یا پاک کنندگی دارد. صابون های جامد اسید چرب اشباع و صابون های مایع اسید چرب غیراشباع دارند. هر چه میزان پیوند دوگانه بیشتر باشد، صابون حالت مایع تر داشته و خاصیت پاک کنندگی بیشتری دارد.

### حل شوندگی (solubility):

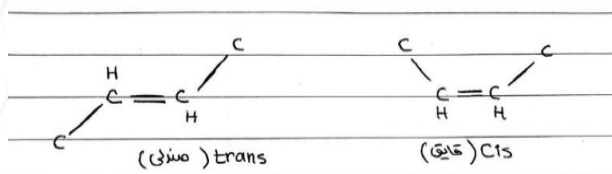
اسیدهای چرب در حلال های آلی مانند کلروفرم و بنزن حل می شوند. اسیدهای چرب بین ۴ تا ۱۲ اتم کربن حداقل حل شدن در آب را دارند و اسیدهای چرب با کربن بیشتر در آب نامحلول هستند. هر زمان در بدن چربی در حال متابولیسم باشد، آب هم نیاز است.

### نقطه ذوب (melting point):

در اسیدهای چرب با افزایش تعداد کربن، نقطه ذوب افزایش می یابد. در اسیدهای چرب غیراشباع با افزایش تعداد پیوندهای دوگانه، نقطه ذوب کاهش می یابد.

### ایزومری شدن (isomerization):

اسیدهای چرب غیراشباع دو نوع ایزومر دارند که به آن ها سیس (cys) و ترانس (trans) گفته می شود. در نوع سیس، زنجیرهای کربنی دو سمت پیوند دوگانه در مجاورت یکدیگر قرار می گیرند و اتم های هیدروژن در طرف دیگر در مجاورت هم هستند و شکلی شبیه به قایق به خود می گیرند. اما در ایزومرهای ترانس هر زنجیر کربن در طرف مخالف زنجیر کربن دیگر قرار می گیرد و شکل آن شبیه به یک صندلی می شود.



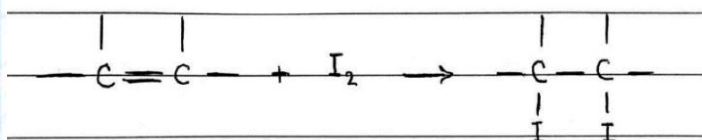
**نکته:** اسیدهای چرب طبیعی از نوع سیس هستند و سیالیت بیشتری دارند اما اسیدهای چرب ترانس اغلب صنعتی و غیرطبیعی هستند و برای بدن مضر میباشند؛ چون به هم میپیوندند و ساختارهای فشرده و مضر میسازند.

**نکته:** غشای سلولی به وسیله ی پیوندهای سیس سیالیت مییابد.

**نکته:** اسیدهای چرب اشباع ایزومر ندارند.

### واکنش با هالوژن ها (اندیس ید):

اسیدهای چرب غیراشباع می توانند در محل پیوند دوگانه خود با مولکول های هالوژن از جمله ید واکنش دهند و پیوند دوگانه آن ها به پیوند یگانه تبدیل شود.



اندیس ید به روشی می گویند که در آن با استفاده از ید پرتوزا می توان تعداد و محل پیوند دوگانه در اسید چرب غیراشباع را شناسایی کرد؛ زیرا اتم های ید در آن محل ها به اسید چرب متصل شده و از خود پرتو منتشر می کنند، بنابراین محل آن ها مشخص می شود.

**نحوه آزمایش اندیس ید:** ید دارای رنگ مشخص است که به دلیل پیوند های H ایجاد می شود. اگر ماده اضافه شده به محیط آزمایش پیوند دوگانه داشته باشد، پیوند های ید - ید شکسته می شوند و هر ید با یک اتم دو سر پیوند دوگانه، پیوند می دهد و رنگ موجود در ظرف از بین می رود.



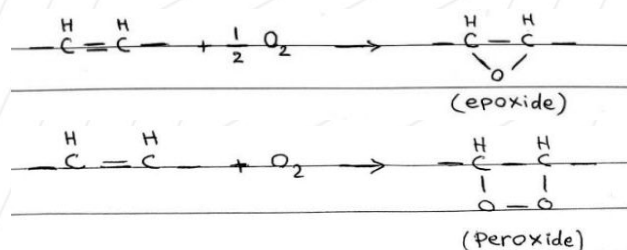
## اکسید شدن (پروکسیداسیون):

اسیدهای چرب غیراشباع می توانند در محل پیوند دوگانه با اکسیژن واکنش داده و اکسیدهای مختلفی تولید کنند. اکسید شدن به سه روش می تواند رخ دهد:

(۱) اگر به ازای هر پیوند دوگانه در مولکول اسید چرب، نصف مولکول اکسیژن وجود داشته باشد؛ اپوکسید epoxide تولید می شود.

(۲) اگر به ازای هر پیوند دوگانه، دو اتم اکسیژن (یک مولکول اکسیژن) وجود داشته باشد؛ گروه عاملی پروکسید peroxide تشکیل می شود. در هوای آزاد این حالت رخ می دهد

(۳) اگر به ازای هر پیوند دوگانه چهار اتم اکسیژن (دو مولکول اکسیژن) وجود داشته باشد؛ پیوند بین دو کربن کاملاً شکسته شده و دو گروه عاملی کربوکسیل تشکیل میشود (در صورتی که فشار اکسیژن بیش از حالت عادی باشد این مورد رخ میدهد).



اکسیداسیون اسیدهای چرب و لیپیدها مواد بسیار خطرناکی تولید می کند که در بدن به صورت رادیکال های آزاد اکسیژن در می آیند و عامل اصلی بسیاری از سرطان ها محسوب می شوند. در بدن، ویتامین هایی مانند E و C خاصیت آنتی اکسیدانی دارند و از اکسید شدن اسیدهای چرب جلوگیری می کنند. این ویتامین ها قادرند فعالیت رادیکال های آزاد را خنثی کنند و آن ها را از بین ببرند.

## اسید های چرب اختصاصی

### اسید های چرب خطی:

شامل سه اسید ایزووالریک اسید، ایزوکاپروئیک اسید و توبرکولواستئاریک اسید می شوند.

نکته: توبرکولواستئاریک اسید یک اسید چرب 18 کربنه است که یک شاخه متیل دارد و مربوط به باکتری توبرکلوزیس (باسیل کخ) یا عامل سل است که علت اصلی سخت بودن غشای این باکتری و در نهایت، مرگبار بودن آن است.

### اسید های چرب حلقوی:

یکی از انواع مهم اسیدهای چرب، ایکوزانوئیدها (eicosanoids) هستند که شامل پروستاگلندین ها (PGs)، ترومبوکسان ها (TXs)، لوکترین ها (LTs) و لیپوکسین ها (LXs) می شوند.

یکی از اسیدهای چرب مهم که در ساختار غشای سلولی وجود دارد، آراشیدونیک اسید است. این اسید چرب عمدتاً به الکل دوم فسفولیپید متصل میشود. آنزیم فسفولیپاز 2 می تواند آراشیدونیک اسید را از ساختار فسفولیپیدهای غشایی جدا کرده و در مسیرهای بیوسنتزی برای تولید پروستاگلندینها، ترومبوکسان ها، لوکوترین ها و لیپوکسینها مورد استفاده قرار دهد که این ترکیبات در تنظیم فرآیندهای التهابی بدن نقش دارند. بنابراین منشاء تمامی این ایکوزانوئیدها، اسیدهای چرب موجود در غشای سلولی است (البته مقداری از آراشیدونیک اسید از طریق مواد غذایی هم فراهم می شود).

پروستاگلندین ها اولین بار از غده پروستات استخراج شدند و عامل روان بودن مایع منی هستند. دارای نقش های متضاد antagonist, agonist هستند. از فواید این نقش های متضاد می توان به آسان کردن عمل زایمان اشاره کرد. در سقط جنین نیز کاربرد دارند و در همه ی سلولهای بدن تولید می شوند.



## چرخه التهابی بدن

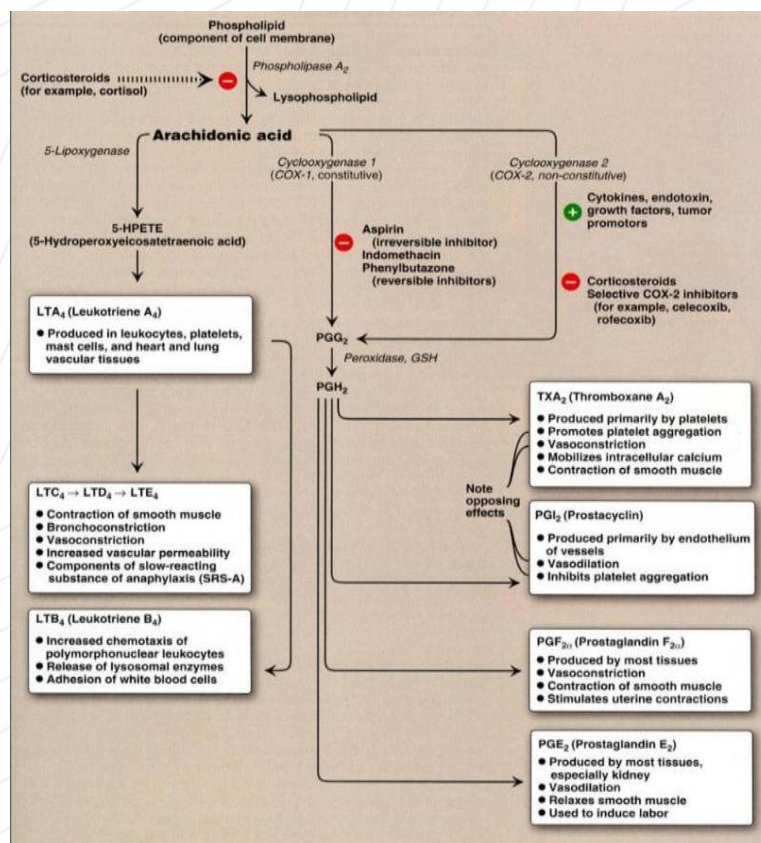
کورتیکواستروئیدها مانند کورتیزول، مهارکننده آنزیم فسفولیپاز 2 هستند (کلسترول پیش ساز آن هاست). همچنین این چرخه را می توان با استفاده از داروهای NSAID یا همان داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی نیز مهار کرد. از مثال های رایج داروهای NSAID می توان به آسپرین، ایندومتاسین و فنیل بوتازون اشاره کرد.

داروی آسپرین هر دو آنزیم COX\_1 و COX\_2 را مهار می کند، در حالی که داروی سلکوکسیب مهارکننده انتخابی COX\_2 است و می تواند به عنوان گزینه تجویزی برای بیمارانی که مشکلات گوارشی دارند، در نظر گرفته شود (زیرا مها COX\_1 با آسیب به معده، کلیه ها و اختلال در لخته شدن خون همراه می باشد که دلیل سمی بودن آسپرین است)

انواع لوکوترین ها و لیپوکسینها از فرآیند اثر آنزیم لیپواکسیژناز بر آراشیدونیک اسید به وجود می آیند. پروستاگلندین ها و ترومبوکسان ها نیز حاصل اثر آنزیم های سیکلواکسیژناز بر آراشیدونیک اسید هستند. لوکوترین ها در بیماری آسم و حساسیت های فصلی نقش دارند (سنتز لوکوترین ها توسط کورتیزول مهار می شود نه NSAID ها)

## جمع بندی ایکوزانوئیدها:

- دارای عملکرد agonist (هم جهت) و antagonist (غیر هم جهت)
- پاسخ های فیزیولوژیک مانند التهاب را ایجاد می کنند.
- در بروز پاسخ های پاتولوژیک مانند افزایش شدت حساسیت ها نقش دارند.
- یکپارچگی سیستم های گوارشی و کلیوی به آن ها مرتبط است.
- در انقباض ماهیچه های صاف لوله گوارش و رحم و دیواره عروق نقش دارند.
- هومئوستازی پالکتی به وسیله آن ها انجام می شود (یک نوع پروستاگلندین باعث تجمع پالکت ها می شود، در حالی که نوع دیگری از پروستاگلندینها موجب مهار، تجمع و جدا شدن آن ها می گردد)
- مصرف بیش از حد آسپرین علاوه بر مشکلات ذکر شده، به تولید بیش از حد لوکوترین ها و مشکلات تنفسی نیز منجر می شود.





## • الکل‌ها

### 1- الکل‌های ساده

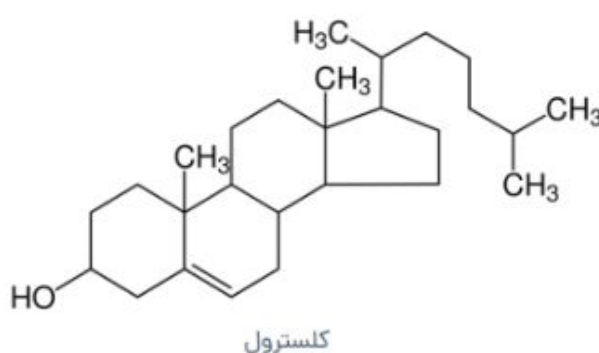
فقط از 3 نوع اتم کربن، هیدروژن و اکسیژن تشکیل شده‌اند. منشا این الکل‌ها، قندها هستند. گلیسرین یا همان گلیسرول، یک الکل سه عاملی است که در بدن، به ویژه در سلول‌های کبد، از گلوکز طی مسیر گلیکولیز تولید می‌شود. این ترکیب در ساخت تری‌گلیسیریدها نقش دارد و الکل غالب در لیپیدها محسوب می‌شود. مصرف زیاد قند از طریق تولید گلیسرول، به طور غیرمستقیم باعث تولید چربی می‌شود. بنابراین یکی از راه‌های درمان چربی مصرف کمتر کربوهیدرات‌هاست. محصول نهایی این ترکیب در بدن تری‌آسیل گلیسرول است.

استرول غالب در بافت‌های جانوری است که به غشای (FC) استرول‌ها: انواع مختلفی دارند؛ کلسترول آزاد

سلول‌ها حالت سیالیت می‌دهد. برخلاف باورهای غلط موجود،

کلسترول آزاد نوعی الکل است و لیپید

نمیباشد. به طور کلی همه استرول‌ها ساختار حلق‌های زیر را دارند.



کلسترول آزاد 27 اتم کربن دارد. گروه الکلی روی کربن شماره 3 قرار دارد.

### 2- الکل‌های مرکب (complex alcohols)

الکل‌هایی که علاوه بر (C,H,O) عناصری مانند (P,N) نیز دارند.

#### انواع الکل‌های مرکب:

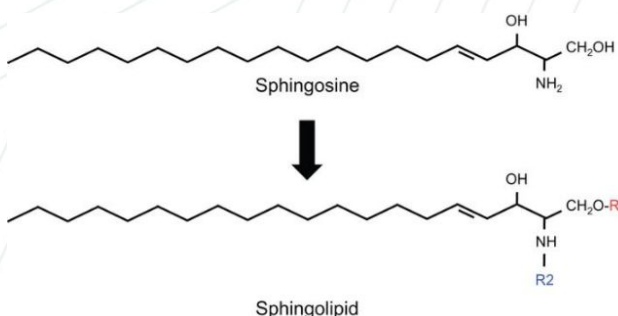
فسفوگلیسرول (phosphoglycerol) (فسفات+گلیسرول):

الکل موجود در فسفولیپیدها

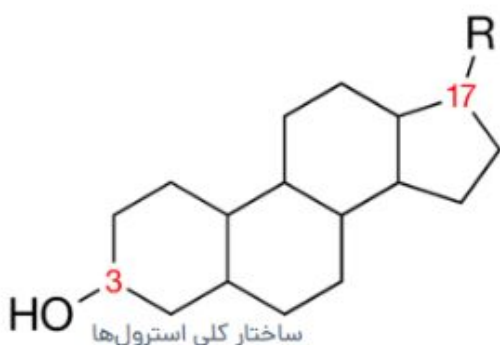
پیش‌ساز آن قند است (به دلیل وجود گلیسرول)

#### اسفنگوزین (sphingosine):

الکل موجود در اسفنگولیپیدها 18 اتم کربن، یک عامل الکلی و یک عامل ازوت دارد.

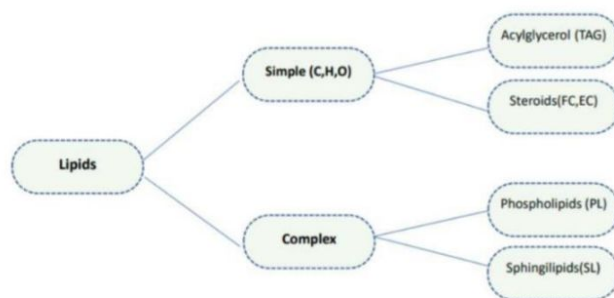


اولین الکل آمین دار اسفنگوزین است و در داخل بدن می‌تواند با اسید چرب پیوند دهد و اسفنگولیپیدها را به وجود آورد.





## لیپیدها (ساده و مرکب)



## لیپیدهای ساده (simple lipids):

عناصر (C,H,O) دارند:

### اسیل گلیسرولها:

از اتصال 1 تا 3 اسید چرب به مولکول گلیسرول به دست می‌آید (به وسیله آنزیم اسیل ترانسفراز)

به ترتیب از اتصال 1، 2 و 3 اسید چرب به گلیسرول، مونو اسیل گلیسرول (MAG)، دی‌اسیل گلیسرول (DAG) و تری‌اسیل گلیسرول (TAG) به وجود می‌آید.

**MAG و DAG به عنوان کوفاکتور برخی از آنزیم‌های آمفتیک محسوب هستند اما TAG هیدروفوب است.**

مولکول گلیسرول و اسید چرب گلیسرول فسفات نیز مبدأ متابولیت (Metabolite) گلیسرول-۳-فسفات محسوب می‌شوند.

چربی‌ها تراکم انرژی بالایی دارند. بنابراین، تمام موجودات زنده، به خصوص حیوانات، از چربی به عنوان رزرو انرژی استفاده می‌کنند. همچنین چربی‌ها به عنوان عایق دمایی و محافظ اندام‌ها نیز عمل می‌کنند و ضربه‌های مکانیکی را کاهش می‌دهند.

در بدن گیاهان، چربی ذخیره در دانه‌ها یافت می‌شود.

## تری‌گلیسرید (TAG):

بسیار حجیم و آب‌گریز و سبک است.

1- عامل چاقی (obesity) و کبد چرب (FLD) است.

2- جهت درمان چاقی از مهارکننده‌های جذب اسیدهای چرب استفاده می‌شود. (با مهار آنزیم لیپاز لوزالمعده باعث دفع چربی از مدفوع می‌گردد)

\* مقدار TAG در بافت چربی (adipose tissue) در افراد با چاقی شکمی (abdominal) زیاد است.

چربی‌ها بخش عمده انرژی بدن را تأمین می‌کنند. چربی در خون به صورت **keton body** وارد چرخه TCA شده و انرژی آزاد می‌کند.

در گرسنگی‌های طولانی‌مدت و عدم فعالیت ورزشی، TAG توسط آنزیم لیپاز شکسته می‌شود و اسید چرب وارد خون شده و در کبد و عضلات قلب آزادسازی انرژی می‌کند. این فرآیند ممکن است فرد دچار اختلالات گوارشی شود.

**مصرف زیاد چربی سبب افزایش وزن و چاقی می‌شود.**

**نکته:** فرایند اکسیداسیون اسیدهای چرب ۱۸ تا ۲۴ ساعت فعالیت فیزیکی مداوم زمان می‌برد و سرعت متابولیسم بیشتر می‌شود.

چربی بالا در خون موجب افزایش فشار خون (hypertention/hypertirglyceridemia) شده و کلسترول بدن را افزایش می‌دهد.

در بعضی افراد بیماری ژنتیکی hypotriglyceridemia وجود دارد.

**فلز روی (Zn)** در شکستن TAG به اسیدهای چرب نقش دارد. در رژیم غذایی مناسب این عمل توسط پروتئین‌های مختلف، هورمون‌ها و غدد بدن انجام می‌شود.



## اهمیت کلسترول استری:

۱. در لایه داخلی رگ‌های خونی رسوب می‌کند و با تنگ شدن رگ موجب سکته قلبی (MI) و سکته مغزی (Stroke) می‌شود. به همین خاطر به آن چربی بد (bad lipid) می‌گویند.

۲. مصرف دخانیات، چربی‌های اشباع، مصرف زیاد الکل باعث افزایش کلسترول و رسوب آن در عروق خونی می‌شود.

۳. کلسترول دو منبع مهم دارد:

- **برون‌زاد (exogenous)** یعنی از طریق غذا (محصولات حیوانی).

- **درون‌زاد (endogenous)** یعنی سنتز توسط خود سلول‌ها.

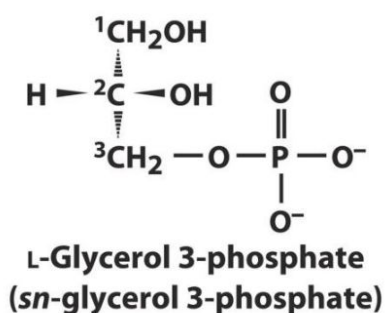
۴. در سلول‌های جانوری، ۹۸٪ فرم ذخیره‌ای کلسترول، کلسترول استری است.

۵. حدود ۷۰٪ از چربی موجود در بدن انسان به شکل تری‌گلیسرید است.

۶. سلول به تنهایی نمی‌تواند کلسترول بدن را تأمین کند بنابراین نیاز است از طریق لبلول‌های چربی (لیپوپروتئین‌ها) به وجود بیاید و بقیه آن باید (از طریق غذا) تأمین شود.

## لیپیدهای مرکب

فسفولیپیدها (phospholipids) یا (PLs) از سنتز آبدی یک گلیسرول فسفات با ۲ اسید چرب حاصل می‌شود. به آن دی‌آسیل فسفولیپید یا اسید فسفاتیدیک نیز می‌گویند.



در نتیجه یک ترکیب

دوگانه دوست (آمفی پاتیک) است (حلال در آب و چربی)

- **سؤال:** تفاوت اثر تری‌گلیسرید در دو بیماری چاقی و کبد چرب چیست؟

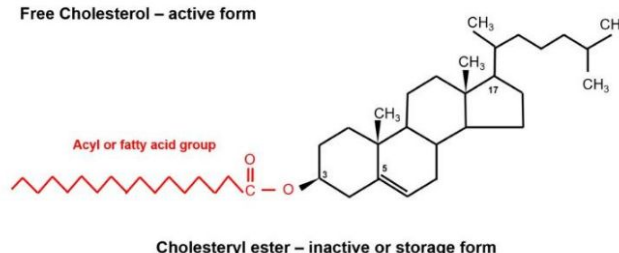
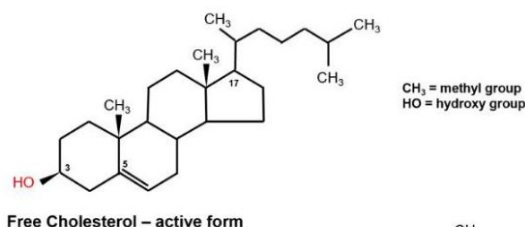
در بیماری چاقی تری‌گلیسرید در بافت چربی ولی در کبد چرب در کبد رسوب می‌کند.

بالینی: کبد چرب سه مرحله دارد: 1- قابل درمان است. 2- قابل کنترل است 3- در صورت پیشرفت شخص به سرطان کبد دچار می‌شود و باعث مرگ می‌شود.

## استروئیدها (steroids):

### کلسترول آزاد (FC) / کلسترول استری (EC)

مجموع هر دو کلسترول را **توتال (total) کلسترول (TC)** می‌نامند که در برگه آزمایش خون نمایش داده می‌شود. زیرا **FC** و **EC** قابل تفکیک برای اندازه‌گیری نیستند، همچنین حلقه استروئیدی شناسایی آنها را ممکن کرده است و در حالت کلی می‌توان هیدروفیل و آزاد و گروه استر را هم تشخیص داد.

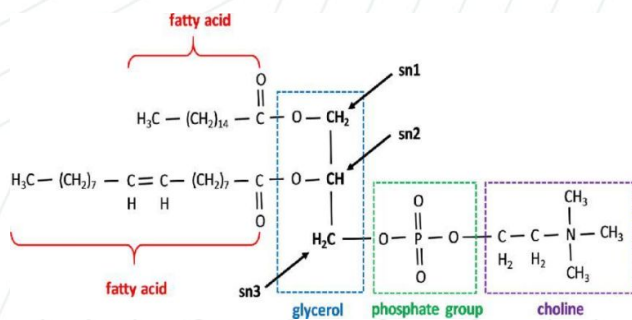


- مقدار نرمال توتال کلسترول (TC) در یک فرد ناشتا و سالم ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر خون است.

- به وسیله آزمایش‌های صورت گرفته مشخص شده است که: ۲۵٪ از TC را FC و ۷۵٪ از آن را EC تشکیل می‌دهد.

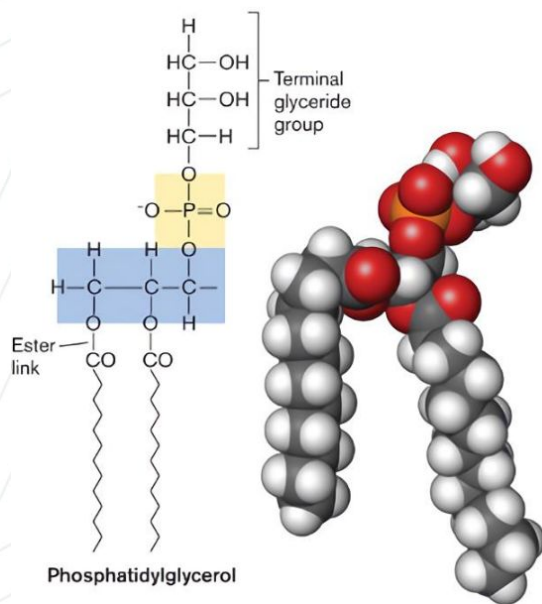
FCها عمدتاً ساختارشان مستحکم بوده و خاصیت آمفایپاتیک دارند و ECها عمدتاً ذخیره‌ای هستند چون خاصیت هیدروفوبیک دارند.





## 2- فسفاتیدیل گلیسرول (کاردیولیپین):

فقط در میتوکندری یافت می شود. نخستین بار از غشای درونی میتوکندری های کاردیومیوسیت ها (قلب) استخراج شد؛ مهمترین و فراوان ترین فسفولیپید غشای داخلی میتوکندری است و در زنجیره انتقال الکترون نقش دارد. در صورت کاهش این فسفولیپید، میتوکندری دچار اختلال می شود و باعث بروز سندرم Barth می شود که نتیجه آن نارسایی قلبی است. همچنین در مرگ برنامه ریزی شده نیز می تواند نقش داشته باشد.

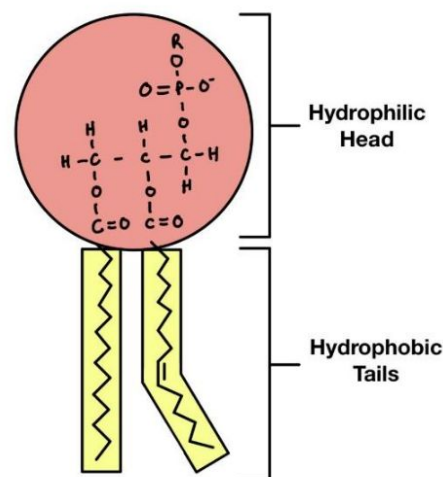


## 3- پالسمالوژن (plasmalogen):

10 تا 30 درصد از فسفولیپید های غشای سلولهای مغز و ماهیچه (قلب) را تشکیل می دهد و در سلول های عصبی وجود دارد.

اصلی ترین ترکیب سازنده غشای یاخته ای است و در غشا به صورت دولایه (Bilayer) وجود دارد. بخش سر (head) آن آب دوست یا هیدروفیل و قطبی و بخش دم (tail) آن آب گریز یا هیدروفوب و غیرقطبی است.

به راحتی قابل اندازه گیری نیستند؛ زیرا در غشاها قرار دارند. برای اندازه گیری آن ها باید فسفات موجود در آن را سوزاند و به طور غیرمستقیم میزان آن را اندازه گرفت.



فسفولیپیدهای غشایی به عنوان پیام رسان ثانویه در سلول و همچنین به عنوان لنگری برای پروتئینها عمل می کنند.

\* غشاهای سلول ها از انواع متفاوتی از فسفولیپید ها تشکیل شده اند و این تفاوت، شاخصه هر بافت محسوب می شود؛ یا به عبارتی فسفولیپیدهای هر سلول اختصاصی است. فسفولیپیدها ترکیبات ساختاری محسوب می شوند.

فسفولیپیدها به دلیل تفاوت در زنجیره R متصل به فسفات به هفت نوع تقسیم می شوند:

## 1- فسفاتیدیل کولین یا لسیتی (PC):

مهم ترین فسفولیپید در لایه فسفولیپیدی خارجی (outer) است و ازوت دارد. مهم ترین جزء سازنده سورفاکتانت است.

\* بجز لسیتین سایر فسفولیپیدها عمدتاً در بخش درونی غشاء قرار دارند. لسیتین در زبان لاتین به معنای غشاء است.



#### 4 - فاکتور فعال کننده پلاکتی (platelet activating) (PAF)

توسط بسیاری از سلول های خونی و بافت های دیگر تشکیل می شود.

عامل تجمع پالکت ها و فعال کننده نوتروفیل ها و ماکروفاژها برای از بین بردن باکتری ها است.

پایین آورنده فشار خون است.

این فسفولیپید با فاکتورهای انعقادی دخیل در فرایند لخته شدن خون ارتباط برقرار می کند و باعث التهاب حاد و تولید لخته می شود.

در غشاء نقش رسپتور دارد.

5 - فسفاتیدیل اتانول آمین یا سفالین (PEA): در لایه داخلی غشای سلولی (inner) فراوان تر است. از آنجایی که اولین بار از مغز استخراج شد به آن سفالین هم می گویند.

#### 6- فسفاتیدیل سرین (PS):

یک سرین به جای زنجیره R فسفات چسبیده و در لایه داخلی غشای سلولی فراوان تر است. همچنین در آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده) هم نقش دارد.

#### 7 - فسفاتیدیل اینوزیتول:

فسفاتیدیل اینوزیتول به مقدار ناچیزی در غشاء وجود دارد؛ ولی با این حال دارای نقش خیلی مهمی است. به دنبال تحریک توسط هورمون مناسب، به اینوزیتول تری فسفات و دی آسیل گلیسرول تجزیه شده که هر دوی این ها به عنوان پیامبرهای ثانویه عمل می کنند.

\* فسفولیپیدها یک گلیسرول دارند که از قندها به دست می آید.

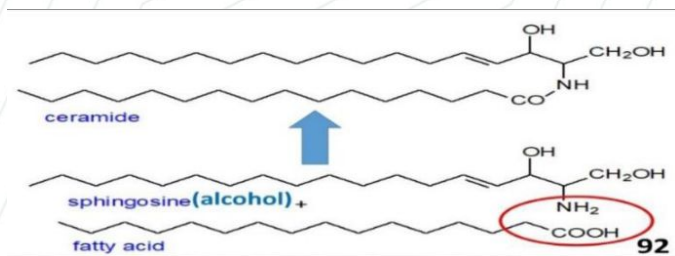
\* همه لیپیدهای ما از قند به دست می آیند.

\* یک فسفولیپید شامل دو اسید چرب، یک گلیسرول، یک فسفات و یک R است که R هفت نوع دارد.

\* تری گلیسیرید شامل سه اسید چرب است.

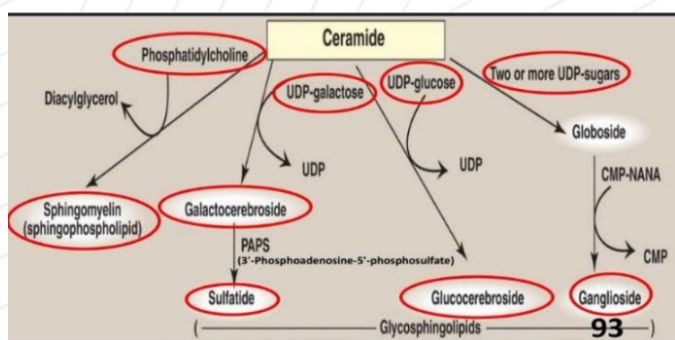
#### اسفنگولیپیدها:

بین اسید چرب و الکل آمین این لیپید ، شاهد پیوند آمیدی هستیم. به این مولکول ها سرامید ceramide گفته می شود. اسفنگولیپیدها 2 دسته هستند.



1- اسفنگوگلیکولیپید: بر روی گروه هیدروکسیل انتهای مولکول، مونوساکارید قرار می گیرد. اگر یک مونوساکارید قرار بگیرد سربروزیدها ( گلوکوسربروزید و گالکتوسربروزید ) و اگر چند تا قرار بگیرد گانگلوئیدها تولید می شوند. گلیکولیپیدهای گروه خونی مثال مهمی از گانگلوئیدها هستند. نوع دیگری از اسفنگوگلیکولیپیدها، سولفاتیدها هستند که در ماده ی سفید مغز عایق مکانیکی هستند.

2- اسفنگوفسفولیپیدها: بر روی عامل هیدروکسیل انتهای مولکول، فسفات قرار می گیرد. اهمیت این مولکول در غشای سیستم عصبی (غلاف میلین) به واسطه ی مولکول اسفنگومیلین است و اختلال در این مولکول باعث صرع می شود. اسفنگومیلین ها دارای کولین هستند و عمدتاً در لایه خارجی غشای سلولی حضور دارند، به ویژه در رفت های لیپیدی (lipid raft) هیچ کدام از لیپیدها در جریان خون آزاد نیستند ؛ چون هیدروفوب هستند.





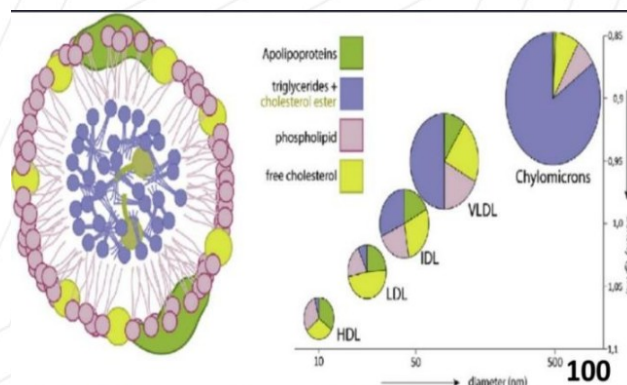
## لیپوپروتئین ها

ناقل لیپید ها در جریان خون هستند و از مجموعه ای از لیپید ها ( فسفولیپید ، کلسترول آزاد ، کلسترول استری و تری گلیسیرید ها ) و پروتئین ها ( آپوپروتئین ها ) تشکیل شده اند.

ساختار آن ها کروی است و دارای یک هسته و یک سطح هستند. هسته آن ها کاملاً هیدروفوب است و از تری گلیسیرید و کلسترول استری تشکیل شده است. سطح آن آمفی پاتیک می باشد و شامل فسفولیپید و کلسترول استری می باشد. دم این مولکول ها به سمت داخل است تا با لیپید های درون هسته پیوند واندروالسی تشکیل دهند و سرشان رو به بیرون است.

تری آسید گلیسرول و استر رابطه خطی با اندازه مولکول (رابطه معکوس با چگالی) و فسفولیپید و پروتئین رابطه عکس با اندازه مولکول (رابطه خطی با چگالی) دارند.

## تقسیم بندی لیپوپروتئین ها:



### 1. کیلومیکرون ها: پس از مصرف مواد غذایی درون

سلول های مخاط روده تشکیل می شود. و ناقل چربی های غذایی از روده به کبد و سایر بافت ها می باشد. کیلومیکرون اگزوزن/diet می باشد ( منشا آن خارج از بدن و از رژیم غذایی است ) و مقصد آن می تواند ماهیچه، بافت چربی و کبد باشد. این ترکیب 2 ساعت پس از صرف غذا وارد خون می شود و پس از 12 ساعت کاملاً جذب می شود. بیشترین اندازه و کمترین تراکم را دارد و به علت بزرگی و وجود TAG باعث کدورت (Turbidity) خون می شود در نتیجه افراد برای آزمایش خون

باید ناشتا باشند.

\* اگر در خون فرد ناشتا دیده شود نشانه بیماری است.

98 درصد TG و 2 درصد پروتئین ( B48 Apo ) دارد. ناقل تمامی اگزوزن ها به کبد و عضلات است و چگالی کمتری از آب دارد.

2. **VLDL**: در کبد ساخته می شود و ناقل چربی های کبدی است. کاربرد آن مانند کیلومیکرون است و همواره در کبد ساخته شده و همیشه وجود دارد. حدود 90 درصد لیپید و 10 درصد پروتئین ( ApoB100 ) است. عمده لیپید های آن TG آندوزن هستند و حدود 12 درصد لیپوپروتئین های فرد ناشتا را تشکیل می دهد.

3. **IDL**: در خون توسط آنزیم مقداری از TG های خود را از دست داده و تبدیل به IDL می شود. با تکرار همین فرایند IDL به LDL تبدیل می شود و حد واسط دو لیپوپروتئین سبک و بسیار سبک است.

4. **LDL**: ناقل کلسترول استری به بافت ها مخصوصاً غدد جنسی و جلد عروق می باشد و عمدتاً حاوی کلسترول استری بوده و با تجمع در رگ باعث انسداد آن می شود در نتیجه به آن لیپوپروتئین بد می گویند.

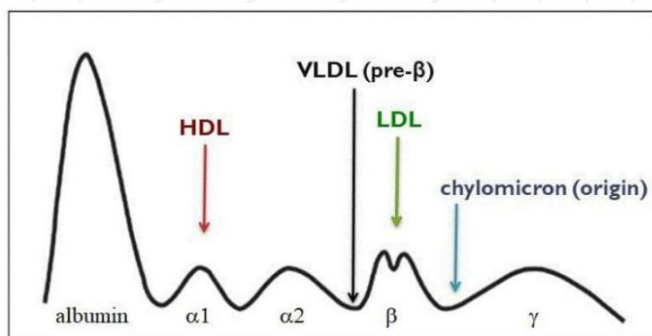
حاوی 80 درصد لیپید و 20 درصد پروتئین ( ApoB100 ) است. همچنین نوعی ریسک فاکتور برای بیماری های قلبی-عروقی (CVD) محسوب می شود.

\* در خون یک فرد ناشتا باید کمتر از 100 میلی گرم در دسی لیتر باشد. حدود 50 درصد لیپوپروتئین های یک فرد ناشتا را تشکیل می دهد.

5. **HDL**: در کبد ساخته می شود و به خون می ریزد سپس کلسترول های عروق را در برگرفته و در کبد به صفرا تبدیل می کند در نتیجه به آن چربی خوب اطلاق می شود (انتقال معکوس کلسترول برخلاف LDL نوعی آنتی ریسک فاکتور برای



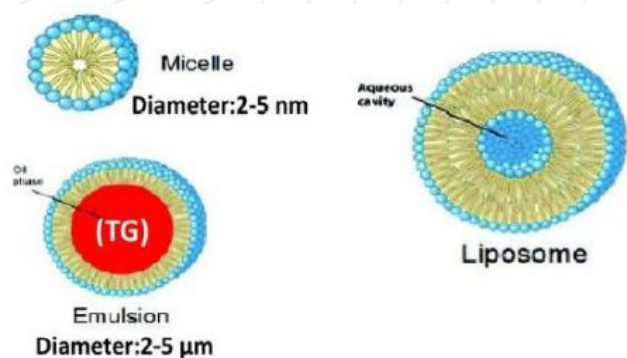
\* در نگاه اولیه LDL به دلیل درصد پروتئین بیشتر باید حرکت بیشتری نسبت به VLDL داشته باشد ولی VLDL به دلیل داشتن آمینواسید های اسیدی بیشتر، بار الکتریکی بیشتری دارد.



بیماری های قلبی-عروقی محسوب می شود.  
\* بیشترین تراکم و کوچکترین اندازه را دارد.  
\* در خون ناشتا مقدار طبیعی آن بالای 40 میلی گرم در دسی لیتر می باشد.  
بانوان از هنگام بلوغ تا یائسگی دو برابر آقایان چربی خوب بیشتری دارند در نتیجه احتمال بیماری های قلبی-عروقی در آنان کمتر است.  
از 50 درصد لیپید و 50 درصد پروتئین (ApoA) تشکیل شده است.

6. **LP(α)**: ترکیبی مشابه LDL است و همانند آن نوعی ریسک فاکتور برای بیماری های قلبی-عروقی می باشد و بزرگتر و متراکم تر از LDL است.

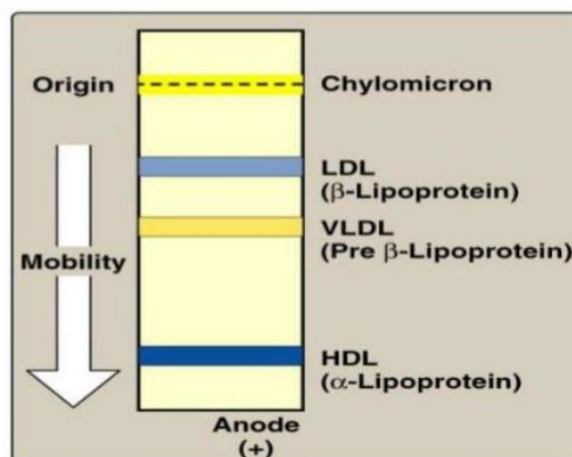
### اهمیت لیپید های دوگانه دوست



**امولسیون:** ترکیبات چربی که ناقل چربی های شدیداً هیدروفوب در بدن و خارج بدن هستند و با چشم غیرمصلح دیده می شوند. 2-5 میکرون قطر دارند مثل مخلوط آب و روغن که در معده ذرات امولسیون می سازند. ممکن است از چند لایه لیپیدی ساخته شوند ولی داخلی ترین لایه آن ها تک لایه است.

**میسل:** اندازه آن یک هزارم امولسیون است (2-5 نانومتر). دارو به شکل امولسیون وارد بدن شده ولی برای ورود به سلول تبدیل به میسل می شود. در واقع امولسیون تشکیل شده در معده توسط آنزیم های مختلف به میسل تبدیل می شود.

### • الکتروفورز



یک روش آزمایشگاهی برای جداسازی مولکول ها بر اساس بار الکتریکی و اندازه آن ها در یک میدان الکتریکی است. در این روش، مولکول ها درون یک محیط ژل مانند (آگارز پلی اکریل آمید) قرار گرفته و با اعمال جریان الکتریکی از هم جدا می شوند.

در الکتروفورز لیپوپروتئین ها، این ترکیبات بر اساس چگالی و بار الکتریکی در ژل یا کاغذ مخصوص جدا می شوند. به

ترتیب از کاتد به آنود: شیلومیکرون (گاما) ، LDL (بتا) ، VLDL (پری بتا) و HDL (آلفا) قرار می گیرند.

\* کیلومیکرون ها به دلیل درصد کم پروتئین، بار الکتریکی ناچیزی دارند در نتیجه حرکت نمی کنند.



**لیپوزوم:** ترکیبات ۲ یا ۱ لایه‌ای از فسفولیپیدهاست که در فضای درون آن‌ها داروهای پروتئینی حساس به اسید معده قرار می‌گیرد. داروهای پوشش‌دار مثالی از لیپوزوم‌ها هستند؛ مثل انسولین خوراکی.

| Lipoprotein                   | Source                               | Diameter (nm) | Density (g/mL) | Composition |           | Main Lipid Components                       | Apolipoproteins                                         |
|-------------------------------|--------------------------------------|---------------|----------------|-------------|-----------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                               |                                      |               |                | Protein (%) | Lipid (%) |                                             |                                                         |
| Chylomicrons                  | Intestine                            | 90-1000       | < 0.95         | 1-2         | 98-99     | Triacylglycerol                             | A-I, A-II, A-IV, <sup>1</sup> B-48, C-I, C-II, C-III, E |
| Chylomicron remnants          | Chylomicrons                         | 45-150        | < 1.006        | 6-8         | 92-94     | Triacylglycerol, phospholipids, cholesterol | B-48, E                                                 |
| VLDL                          | Liver (intestine)                    | 30-90         | 0.95-1.006     | 7-10        | 90-93     | Triacylglycerol                             | B-100, C-I, C-II, C-III                                 |
| IDL                           | VLDL                                 | 25-35         | 1.006-1.019    | 11          | 89        | Triacylglycerol, cholesterol                | B-100, E                                                |
| LDL                           | VLDL                                 | 20-25         | 1.019-1.063    | 21          | 79        | Cholesterol                                 | B-100                                                   |
| HDL                           | Liver, intestine, VLDL, chylomicrons |               |                |             |           | Phospholipids, cholesterol                  | A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, <sup>2</sup> E    |
| HDL <sub>1</sub>              |                                      | 20-25         | 1.019-1.063    | 32          | 68        |                                             |                                                         |
| HDL <sub>2</sub>              |                                      | 10-20         | 1.063-1.125    | 33          | 67        |                                             |                                                         |
| HDL <sub>3</sub>              |                                      | 5-10          | 1.125-1.210    | 57          | 43        |                                             |                                                         |
| Pre $\beta$ -HDL <sup>3</sup> |                                      | < 5           | > 1.210        |             |           |                                             | A-I                                                     |
| Albumin/free fatty acids      | Adipose tissue                       |               | > 1.281        | 99          | 1         | Free fatty acids                            |                                                         |

<sup>1</sup>Secreted with chylomicrons but transfers to HDL.

<sup>2</sup>Associated with HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub> subfractions.

<sup>3</sup>Part of a minor fraction known as very high density lipoproteins (VHDL).

**Abbreviations:** HDL, high-density lipoproteins; IDL, intermediate-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; VLDL, very low density lipoproteins.

Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 29th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.



## نمونه سوالات

(سری اول)

۱. کدام ویژگی باعث می‌شود اسیدهای چرب در آب نامحلول باشند؟

- الف) وجود گروه کربوکسیل
- ب) زنجیره هیدروکربنی بلند
- ج) قابلیت یونیزه شدن
- د) پیوند استری

پاسخ: ب

۲. تفاوت اصلی اسید چرب اشباع و غیراشباع چیست؟

- الف) طول زنجیره
- ب) تعداد گروه‌های کربوکسیل
- ج) وجود پیوند دوگانه
- د) نوع اتصال به گلیسرول

پاسخ: ج

۳. کدام لیپید، جزء اصلی غشای سلولی محسوب می‌شود؟

- الف) تری‌گلیسرید
- ب) کلسترول
- ج) فسفولیپید
- د) اسید چرب آزاد

پاسخ: ج

۴. نقش اصلی تری‌گلیسریدها در بدن چیست؟

- الف) انتقال پیام عصبی
- ب) ذخیره انرژی
- ج) ساخت غشای سلولی
- د) تنظیم بیان ژن

پاسخ: ب

۵. کدام گزینه درباره کلسترول صحیح است؟

- الف) فقط در گیاهان ساخته می‌شود
- ب) کاملاً محلول در آب است
- ج) پیش‌ساز هورمون‌های استروئیدی است
- د) فقط از رژیم غذایی تأمین می‌شود

پاسخ: ج

۶. کدام لیپوپروتئین بیشترین نقش را در انتقال کلسترول به بافت‌ها دارد؟

- الف) HDL
- ب) LDL
- ج) VLDL
- د) کیلومیکرون

پاسخ: ب

۷. افزایش کدام لیپوپروتئین اثر محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی دارد؟

- الف) LDL
- ب) VLDL
- ج) کیلومیکرون
- د) HDL

پاسخ: د

۸. اسیدهای چرب ترانس چه اثری بر سلامت دارند؟

- الف) کاهش LDL
- ب) افزایش HDL
- ج) افزایش خطر بیماری قلبی
- د) افزایش حساسیت به انسولین

پاسخ: ج

۹. کدام لیپید نقش پیش‌ساز ویتامین D را دارد؟

- الف) فسفولیپید
- ب) کلسترول
- ج) تری‌گلیسرید
- د) اسید چرب اشباع

پاسخ: ب

۱۰. فسفولیپیدها به دلیل کدام ویژگی قادر به تشکیل دولایه غشایی هستند؟

- الف) کاملاً آب‌گریز بودن
- ب) وجود پیوند استری
- ج) خاصیت آمفی‌پاتیک
- د) وزن مولکولی بالا

پاسخ: ج



(سری دوم)

۱. کدام ویژگی لیپیدها عامل اصلی نامحلول بودن آنها در محیطهای آبی است؟

- الف) سر قطبی کوچک
- ب) دم ناقطبی بزرگ
- ج) پیوند استری
- د) آمفی پاتیک بودن

پاسخ: ب

۲. کدام لیپید عمدتاً نقش ذخیره‌ای دارد و آب‌گریز محسوب می‌شود؟

- الف) فسفولیپید
- ب) اسفنگولیپید
- ج) کلسترول آزاد
- د) تری گلیسرید

پاسخ: د

۳. هر گرم لیپید به طور متوسط چه مقدار انرژی تولید می‌کند؟

- الف) 4 کیلوکالری
- ب) 5 کیلوکالری
- ج) 7 کیلوکالری
- د) 9 کیلوکالری

پاسخ: د

۴. چرا بدن پس از ۸-۱۰ ساعت گرسنگی به سراغ مصرف چربی‌ها می‌رود؟

- الف) چربی‌ها سریع‌تر هضم می‌شوند
- ب) ذخیره گلوکز افزایش می‌یابد
- ج) قندها ذخیره کوتاه‌مدت دارند
- د) لیپیدها منبع انرژی حاد هستند

پاسخ: ج

۵. کدام گزینه درباره‌ی شکستن پیوند استری در لیپیدها صحیح است؟

- الف) فقط به آنزیم نیاز دارد
- ب) بدون آب انجام می‌شود
- ج) به آب و حرارت نیاز دارد
- د) فقط در کبد رخ می‌دهد

پاسخ: ج

۶. کدام مورد نمونه‌ای از نقش عایق الکتریکی لیپیدها در بدن است؟

- الف) چربی زیرپوستی
- ب) بافت چربی قهوه‌ای
- ج) غلاف میلین نورون‌ها
- د) کلسترول غشایی

پاسخ: ج

۷. پیش‌ساز اصلی هورمون‌های استروئیدی کدام لیپید است؟

- الف) فسفولیپید
- ب) تری گلیسرید
- ج) کلسترول
- د) اسید لینولئیک

پاسخ: ج

۸. کدام اسید چرب در بدن انسان «ضروری» محسوب می‌شود؟

- الف) اسید پالمیتیک
- ب) اسید استئاریک
- ج) اسید اولئیک
- د) اسید لینولئیک

پاسخ: د

۹. دلیل ضروری بودن برخی اسیدهای چرب برای انسان چیست؟

- الف) ناتوانی بدن در تولیدسازی زنجیره
- ب) ناتوانی بدن در ایجاد پیوند دوگانه روی کربن ۱۲ و ۱۵
- ج) عدم جذب آنها از روده
- د) مصرف بالای آنها در مغز

پاسخ: ب

۱۰. کدام اسید چرب منبع اصلی تولید ایکوزانوئیدها (PGs) در بدن است؟

- الف) لینولئیک اسید
- ب) آلفا-لینولئیک اسید
- ج) آراشیدونیک اسید
- د) پالمیتولئیک اسید

پاسخ: ج



# Biochemistry







# MED SCRIPT

آمینو اسیدها و پروتئین

استاد دوست

فهرست عناوین:

|                                   |         |
|-----------------------------------|---------|
| پروتئین ها                        | صفحه ۱۲ |
| ساختار پروتئین                    | صفحه ۱۲ |
| وظایف پروتئین ها                  | صفحه ۱۲ |
| پروتئین های ساده                  | صفحه ۱۵ |
| پروتئین های پیچیده                | صفحه ۱۶ |
| بیماری های شایع پروتئینی          | صفحه ۱۸ |
| بیماری های آمیلوئید               | صفحه ۱۸ |
| هموگلوبینو پاتی ها                | صفحه ۱۸ |
| راه های کنترل بیماری های پروتئینی | صفحه ۱۹ |
| نمونه سوالات                      | صفحه ۲۰ |

|                                                  |        |
|--------------------------------------------------|--------|
| آمینو اسید ها                                    | صفحه ۱ |
| ساختار کربن ها در اسیدهای آمینه                  | صفحه ۱ |
| ویژگی های شیمیایی و کاربردی اسیدهای آمینه        | صفحه ۱ |
| اهمیت اسیدهای آمینه به عنوان نوروترنسمیتر        | صفحه ۱ |
| اهمیت اسیدهای آمینه در رژیم غذایی                | صفحه ۲ |
| ساختار کلی اسیدهای آمینه                         | صفحه ۲ |
| طبقه بندی اسیدهای آمینه                          | صفحه ۲ |
| ساختار و کاربرد اسیدهای آمینه                    | صفحه ۳ |
| اسیدهای آمینه شاخه دار                           | صفحه ۳ |
| اسیدهای آمینه هیدروکسیلیک                        | صفحه ۳ |
| اسیدهای آمینه سولفوری                            | صفحه ۴ |
| اسیدهای آمینه بازی                               | صفحه ۵ |
| اسیدهای آمینه اسیدی                              | صفحه ۵ |
| تولید اسیدهای آمینه از گلوکز                     | صفحه ۶ |
| ابزومری اسیدهای آمینه                            | صفحه ۸ |
| تیرسبون و بافرینگ پروتئین به وسیله اسیدهای آمینه | صفحه ۸ |
| خواص فیزیوشیمیایی اسیدهای آمینه                  | صفحه ۹ |

پدید آورندگان:

گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## آمینواسیدها

### ضرورت شناخت اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه، واحدهای سازنده (building blocks) بدن انسان هستند و با اتصال به یکدیگر، پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهند. در طبیعت بیش از ۳۰۰ نوع اسید آمینه وجود دارد، اما تنها ۲۰ نوع از آن‌ها در بدن انسان به کار می‌روند که همگی از نوع آلفا-آمینو اسید هستند. دلیل این نام‌گذاری آن است که گروه آمینی به کربن مرکزی (کربن آلفا) متصل می‌شود.

در آلفا آمینو اسیدها، کربن آلفا به هر دو گروه آمینی ( $\text{NH}_2$ ) و کربوکسیل ( $\text{COO}^-$ ) متصل است. در مقابل، در بتا آمینو اسیدها، گروه آمینی به کربن بتا متصل می‌شود و گروه آمینی و کربوکسیل روی یک کربن قرار ندارند. تمام اسیدهای آمینه موجود در بدن انسان از نوع L هستند و فرم D برای انسان مضر محسوب می‌شود.

### ساختار کربن‌ها در اسیدهای آمینه

اولین کربن بعد از گروه کربوکسیل، کربن آلفا نام دارد.

دومین کربن بعد از گروه کربوکسیل، کربن بتا نامیده می‌شود.

کربنی که از چهار جهت به چهار گروه یا اتم متفاوت متصل باشد، کربن کایرال (Chiral carbon) نام دارد.

### ویژگی‌های شیمیایی و کاربردی اسیدهای آمینه

- اسیدهای آمینه خاصیت آمفوتر (Amphoteric) دارند؛ یعنی هم می‌توانند نقش باز و هم نقش اسید را ایفا کنند.
- برخی اسیدهای آمینه به عنوان مواد ضدباکتریایی در آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شوند؛ از جمله، Bacitracin.
- تعداد زیادی از اسیدهای آمینه با خاصیت آنتی‌باکتریال از قارچ‌ها استخراج می‌شوند.
- برخی دیگر نیز دارای اثرات ضدسرطانی و کشنده هستند.

## اهمیت اسیدهای آمینه به عنوان نوروترنسمیتر (Neurotransmitters)

### گلیسین (Gly)

مهمی است و از طریق ساخت گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) عمل می‌کند. عملکرد آن با فعال‌سازی کانال‌های کلر ( $\text{Cl}^-$ ) در غشای سلول همراه است که موجب هیپرپلاریزاسیون غشا می‌شود. در نتیجه، ولتاژ غشای دو سوی سلول از حدود ۷۰ تا -۹۰ میلی‌ولت به حدود ۱۲۰- میلی‌ولت می‌رسد. اثر گلیسین مشابه عملکرد برخی مواد مخدر و داروهای بیهوشی است که باعث مهار فعالیت سلول‌های عصبی می‌شوند.

### گلوتامات (Glu)

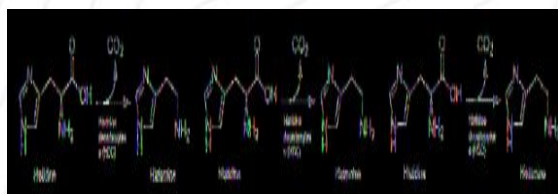
یک نوروترنسمیتر تحریکی است و از گلوکز ساخته می‌شود.

### آسپارتات (Asp)

نیز یک نوروترنسمیتر تحریکی محسوب می‌شود.

### هیستیدین (His)

هیستیدین به‌عنوان پیش‌ساز هیستامین عمل می‌کند. هیستامین بر سلول‌های هیستامینرژیک اثر تحریکی دارد و موجب بروز پاسخ‌هایی مانند عطسه و ایجاد درد در بدن می‌شود. تبدیل هیستیدین به هیستامین نشان داده شده است. چگونگی انجام این تبدیل اهمیت خاصی ندارد و صرفاً دانستن مسیر کلی کافی است.



### تریپتوفان (Trp)

تریپتوفان پیش‌ساز سروتونین است. سروتونین یک نوروترنسمیتر تحریکی محسوب می‌شود. همانند مورد قبل، مکانیسم دقیق تبدیل تریپتوفان به سروتونین از نظر آموزشی اهمیت زیادی ندارد.

### گلوتامیک اسید یا گلوتامات (Glu)



گلو تامات علاوه بر اینکه خود یک نوروترنسمیتر است، به عنوان پیش ساز نوروترنسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) نیز عمل می کند. GABA یک نوروترنسمیتر مهاری است.

### اهمیت اسیدهای آمینه در رژیم غذایی (Diet)

اسیدهای آمینه از نظر تأمین از طریق رژیم غذایی به سه دسته تقسیم می شوند:

#### 1. اسیدهای آمینه ضروری (Essential)

حدود ۱۰ اسید آمینه در این گروه قرار می گیرند. بدن توانایی ساخت آن ها را ندارد و حتماً باید از طریق رژیم غذایی تأمین شوند.

#### 2. اسیدهای آمینه غیر ضروری (Non-essential)

حدود ۱۰ اسید آمینه در این دسته هستند. بدن قادر به ساخت آن ها به طور مستقیم است.

#### 3. اسیدهای آمینه نیمه ضروری (Intermediate amino acids)

این اسیدهای آمینه طی فرآیندهای متابولیکی و معمولاً پس از انجام ترجمه پروتئینی در بدن ساخته می شوند.

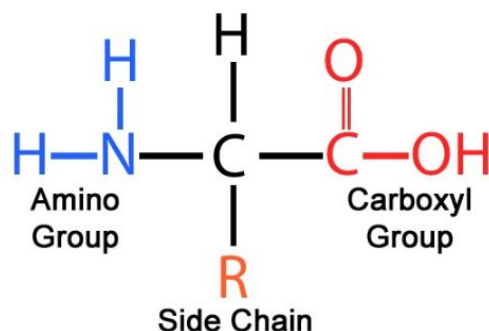
### ساختار کلی اسیدهای آمینه (General Structure)

#### بخش ثابت (Constant backbone)

گروه اسیدی (کربوکسیل) و گروه آمینی با هم، بخش ثابت یا backbone اسیدهای آمینه را تشکیل می دهند. تمامی ۲۰ اسید آمینه موجود در بدن انسان دارای این ساختار ثابت مشترک هستند.

#### بخش متغیر (Variable part)

بخش متغیر اسیدهای آمینه، زنجیره جانبی یا گروه R (Side chain) نام دارد.



طبقه بندی اسیدهای آمینه بر اساس ویژگی ها و ساختار زنجیره جانبی R انجام می شود. تفاوت در گروه R باعث ایجاد تفاوت در خواص شیمیایی، فیزیکی و عملکردی اسیدهای آمینه می شود.

نکته: اسیدهای آمینه در محیط خشک و همچنین در محیط آبی به صورت زوئتریون دیده می شوند؛ یعنی به طور هم زمان دارای دو بار الکتریکی هستند: بار مثبت مربوط به گروه آمینی و بار منفی مربوط به گروه کربوکسیل.

### طبقه بندی اسیدهای آمینه (Classification of Amino Acids)

#### Mono acid – mono amine aliphatic

(تک اسیده، تک آمینه، غیر قطبی) خطی

#### ۱. گلیسین (Gly)



در گلیسین، گروه جانبی  $R = H$  است؛ به همین دلیل نور پلاریزه را منحرف نمی کند و از نظر نوری غیر فعال است.

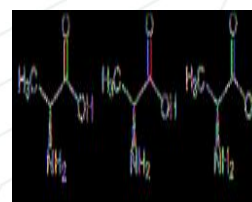
گلیسین در ساختار بافت های ماهیچه ای و همچنین در تشکیل پروتئین های سخت (Scleroproteins) نقش مهمی دارد و در ساخت کلاژن شرکت می کند.

کلاژن پروتئینی با ساختار سه زنجیره ای (Triplet) است که هر زنجیره آن از هزاران اسید آمینه تشکیل شده است. در حدود یک سوم از این زنجیره ها، الگوی تکرارشونده  $\text{---Gly-X-Y-Gly---}$  مشاهده می شود.

کلاژن در بافت هایی مانند استخوان، غضروف، تاندون و مفصل وجود دارد و به دلیل ساختار فشرده خود، نقش مهمی در استحکام این بافت ها ایفا می کند. برای حفظ دوام کلاژن، سه اسید آمینه اهمیت ویژه ای دارند: گلیسین، پرولین و هیدروکسی پرولین. لیزین نیز در این فرآیند نقش دارد، اما اهمیت آن کمتر است.



## ۲. آلانین (Ala)

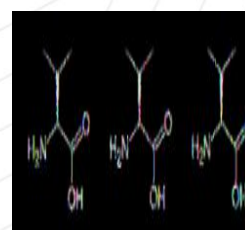


گروه جانبی آلانین متیل ( $\text{CH}_3$ ) است؛ به همین دلیل به آن متیل گلیسین گفته می‌شود. این اسید آمینه دارای کربن کایرال است و در نتیجه فعالیت نوری دارد.

در بیماری‌های کبدی، یکی از آنزیم‌هایی که دچار افزایش می‌شود، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) است. این آنزیم با انتقال گروه آمینی از آلانین، در فرآیند تولید قند نقش دارد.

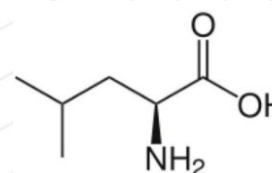
اسیدهای آمینه شاخه‌دار

## ۱. والین (Val)



گروه جانبی والین شاخه‌دار است. این اسید آمینه به دلیل آب‌گریزی شدید، نقش مهمی در ساختار پروتئین‌های ضخیم و حجیم ایفا می‌کند. اختلال در متابولیسم والین می‌تواند منجر به بروز بیماری شربت افرا یا همان MSUD (Maple Syrup Urine Disease) شود (در آن ادرار بیماری بوی قند سوخته می‌دهد)؛ بنابراین وجود و عملکرد صحیح آن ضروری است. در پروتئین‌های کروی، والین معمولاً در داخل مولکول قرار می‌گیرد، اما در پروتئین‌های رشته‌ای یا فیبری ممکن است در سطح مولکول قرار گیرد و در تشکیل پیوندهای واندروالسی مشارکت کند.

## ۲. لوسین (Leu)

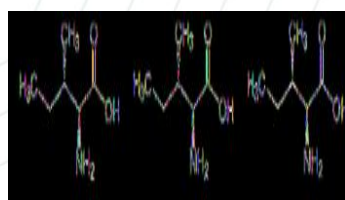


لوسین یک اسید آمینه شاخه‌دار است. این اسید آمینه در ساختار پروتئین‌های بزرگ و هیدروفوب حضور دارد. همانند

والین و ایزولوسین، نقص در متابولیسم لوسین نیز می‌تواند باعث بروز بیماری MSUD شود.



## ۳. ایزولوسین (Ile)

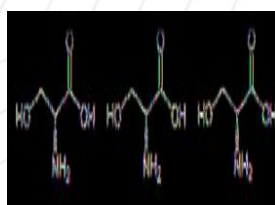


ایزولوسین ایزومر لوسین محسوب می‌شود. تنها تفاوت آن با لوسین در محل قرارگیری شاخه جانبی است. جایگاه این اسید آمینه در پروتئین‌ها، مشابه دو اسید آمینه قبلی است.

نکته: این پنج اسید آمینه گفته شده همگی دارای گروه R غیرقطبی (Non-polar chain) هستند.

## Monoacid – Mono amine – Hydroxylic

(تک‌اسیده، تک‌آمین، دارای گروه هیدروکسیل)



## ۱. سرین (Ser)

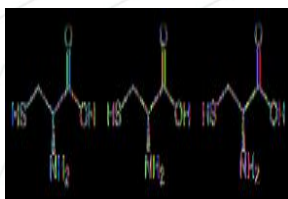
سرین در واقع هیدروکسی آلانین است؛ یعنی روی گروه متیل آن، گروه هیدروکسیل ( $-\text{OH}$ ) وجود دارد. وجود گروه هیدروکسیل باعث می‌شود سرین در ساختار آنزیم‌های آلوستریک (تنظیمی) نقش مهمی داشته باشد؛ زیرا می‌تواند توسط ATP فسفریله شود و فسفات تولید کند.



## Mono acid – Mono amine – Sulfur atom

(تک اسیده، تک آمینه، دارای اتم سولفور)

### ۱. سیستئین (Cys)



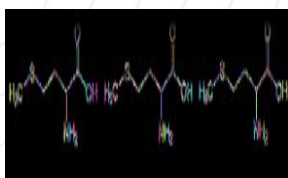
سیستئین در واقع آلانین تیوله شده است و نقش بسیار مهمی در پایداری پروتئین ها دارد. این اسید آمینه مانند نخ و گره عمل می کند و باعث بسته و محکم شدن ساختار پروتئین می شود؛ زیرا دو مولکول سیستئین می توانند در یک زنجیره یا بین دو زنجیره مختلف، از طریق پیوند کووالان دی سولفید (Disulfide bond) به هم متصل شوند.

این پیوند دی سولفیدی می تواند به صورت:

درون زنجیره ای (Intrachain) یا بین زنجیره ای (Interchain) تشکیل شود و عامل مهمی در سختی و استحکام پروتئین محسوب می شود. به ساختار دوتایی حاصل از اتصال دو سیستئین، سیستین (Cystine) گفته می شود. سیستئین یک اسید آمینه نیمه ضروری است.

**نکته (اسیدهای آمینه نیمه ضروری):** اسیدهای آمینه نیمه ضروری در شرایط خاص، توانایی ساخته شدن در بدن را ندارند. در افرادی مانند جوانان، زنان باردار یا در شرایطی با مصرف انرژی بالا، دریافت غذایی سیستئین ممکن است کافی نباشد؛ بنابراین در این شرایط، سیستئین عملاً به صورت اسید آمینه ضروری در نظر گرفته می شود.

### ۲. متیونین (Met)



زنجیره جانبی متیونین دارای اتم گوگرد متصل به گروه متیل است که به آن متیل فعال گفته می شود. متیونین به عنوان منبع و ذخیره متیل در بدن عمل می کند و در واکنش هایی که نیاز به انتقال گروه متیل (Methylation / Transmethylation) دارند، نقش بسیار مهمی دارد. به همین دلیل، متیونین از نظر متابولیکی اهمیت بالایی دارد.

به همین دلیل، سرین یکی از اهداف مهم آنزیم های کیناز محسوب می شود.

در برخی آنزیم ها، اتصال فسفات می تواند باعث تبدیل آنزیم از حالت غیر فعال به فعال یا بالعکس شود. علاوه بر این، سرین در ساختار فسفاتیدیل سرین نیز حضور دارد. آنزیم های سرین پروتئاز، پیوندهای پپتیدی پروتئین ها را در محل اسید آمینه سرین می شکنند.

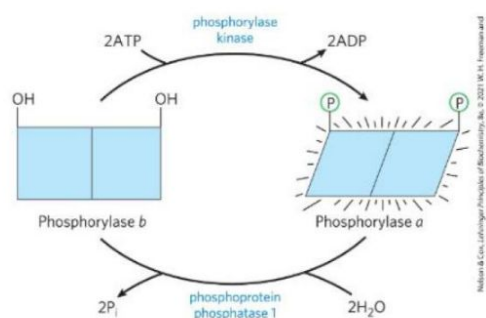
**نکته:**

- کینازها: فسفات اضافه می کنند.

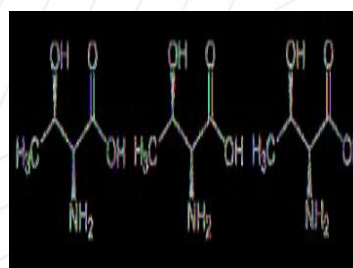
- فسفاتازها: فسفات حذف می کنند.

نکته (آنزیم های آلوستریک یا تنظیمی - Allosteric enzyme regulators)

آنزیم های آلوستریک معمولاً در ابتدای مسیرهای متابولیکی قرار دارند تا بتوانند کنترل کل مسیر را در دست بگیرند. به عنوان مثال، اگر هدف کاهش جریان آب باشد، بستن ابتدای شلنگ بسیار مؤثرتر از بستن انتهای آن است. این آنزیم ها، سرین در جایگاه فعال نقش مهمی ایفا می کند.

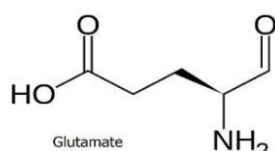


### ۲. ترئونین (Thr)



ترئونین از نظر ساختاری شبیه سرین است، اما به دلیل داشتن یک گروه متیل اضافی، هیدروفوب تر از سرین می باشد. به همین علت، اهمیت کمتری در فعالیت های آلوستریک آنزیم ها نسبت به سرین دارد. با این حال، گروه هیدروکسیل موجود در زنجیره جانبی (R) ترئونین، نقش مهمی در ساختار آنزیم ها دارد؛ زیرا می تواند به فسفات متصل شود و فسفوترئونین ایجاد کند.

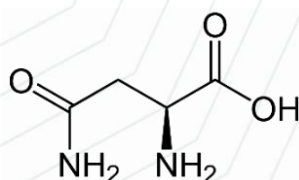




۲. گلوتمات (Glu)

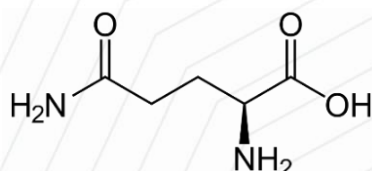
گلوتمات در بسیاری از مکانیسم‌های متابولیکی بدن نقش اساسی دارد و از نظر متابولیکی برای قلب اهمیت ویژه‌ای دارد. محصول نهایی متابولیسم پروتئین‌ها آمونیاک ( $\text{NH}_3$ ) است که ترکیبی بسیار سمی محسوب می‌شود. گلوتمات از مغز به کبد منتقل می‌شود تا در کبد به اوره تبدیل گردد. بنابراین، گلوتمات در واقع ناقل خونی ازت از مغز به کبد است.

**Monoacid – Monoamine – Amidic**  
(تک‌اسیده، تک‌آمین، آمیدی)



۱. آسپاراژین (Asn)

آسپاراژین از آسپارات ساخته می‌شود. در این فرآیند، یون آمونیوم ( $\text{NH}_3$ ) به آسپارات اضافه می‌شود و ساختار آمیدی ایجاد می‌گردد.



۲. گلوتامین (Gln)

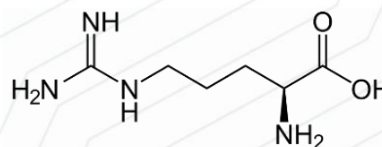
گلوتامین از گلوتمات و با اضافه شدن  $\text{NH}_3$  ساخته می‌شود. آسپاراژین و گلوتامین هر دو ناقل ازت از مغز به کبد هستند و در ساختار خود دارای گروه آمید می‌باشند.

مسیرهای ساخت:

- ✓  $\text{Asp} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{Asn}$
- ✓  $\text{Glu} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{Gln}$

**Monoacid – Diamine – Basic**  
(تک‌اسیده، دی‌آمین، بازی)

۱. آرژنین (Arg)



آرژنین یک اسید آمینه بازی است که در برخی شرایط به صورت نیمه‌ضروری محسوب می‌شود. این اسید آمینه در ساختار خود دارای گروه گوانیدین است که نقش مهمی در سنتز اوره ایفا می‌کند. در تولید آمینواسیدهای آزاد هم نقش دارد.

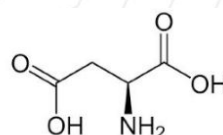
۲. لیزین (Lys)



لیزین از طریق مواد غذایی وارد بدن می‌شود و به‌ویژه در مواد گوشتی به مقدار زیاد وجود دارد. برای تبدیل لیزین به هیدروکسی‌لیزین، وجود آنزیم هیدروکسیلاز (که در ساختار آن لیزین وجود دارد) ضروری است و این واکنش به ویتامین C نیاز دارد.

**نکته:** در هر نقطه‌ای از بدن که آنزیم هیدروکسیلاز فعالیت داشته باشد، وجود ویتامین C الزامی است. در صورت کمبود ویتامین C، بیماری اسکوروی (**Scurvy**) بروز می‌کند که با درد مفاصل همراه است.

**Diacid – Mono amine (Acidic)**  
(دی‌اسیده، تک‌آمین، اسیدی)



۱. آسپارتیک اسید (Asp)

آسپارات یک نوروترنسمیتر تحریکی است. این اسید آمینه غیرضروری محسوب می‌شود. آسپارتیک اسید در عملکرد آنزیم‌های ALT و AST نقش مؤثر دارد و از نظر بالینی اهمیت دارد. به‌ویژه در بررسی‌های مربوط به کبد. این اسید آمینه به‌عنوان پیش‌ساز اوره، پورین و پیریمیدین عمل می‌کند.



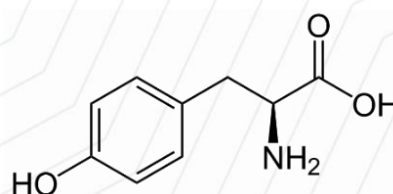
## Monoacid – Monoamine – Cyclic (تک اسیده، تک آمینه، حلقوی)

### ۱. فنیل آلانین (Phe)



فنیل آلانین باید حتماً از طریق مواد غذایی تأمین شود. این اسید آمینه پیش ساز تیروزین است. در بیماری فنیل کتونوری (PKU) نقش بالینی مهمی دارد.

### ۲. تیروزین (Tyr)



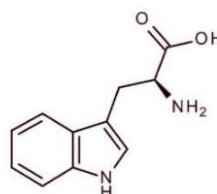
تیروزین پیش ساز رنگدانه پوستی (ملانین) است.

همچنین پیش ساز موارد زیر است:

- نوروترنسمیترها مانند دوپامین
- هورمون‌ها مانند اپی نفرین و نوراپی نفرین
- و هورمون‌های تیروئیدی T3 و T4

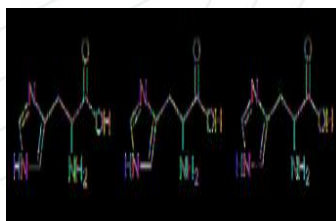
تیروزین دارای حلقه کاتکول (Catechol ring) است که باعث افزایش ATP و افزایش سطح انرژی بدن می‌شود. به همین دلیل، تیروزین در شرایط هایپر تیروئیدی (پرکاری تیروئید) اثر تقویت کننده و مؤثر دارد.

### ۳. تریپتوفان (Trp)



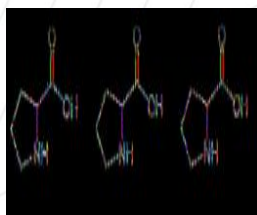
تریپتوفان پیش ساز سروتونین است. سروتونین در مسیر ساخت ملاتونین قرار می‌گیرد که در تاریکی و با اثر بر غده پینه آل (بناکوشی) ترشح می‌شود و موجب ایجاد خواب می‌گردد. بین عمق خواب و میزان سروتونین در بدن، رابطه خطی مستقیم وجود دارد. تریپتوفان از نظر ساختاری دارای دو حلقه است.

### ۴. هیستیدین (His)



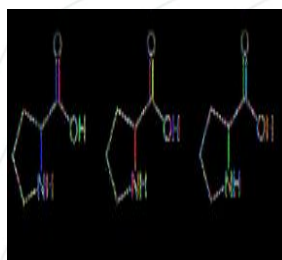
هیستیدین یک اسید آمینه ضروری محسوب می‌شود. این اسید آمینه در بدن به هیستامین تبدیل می‌شود.

### ۵. پرولین (Pro)



پرولین در ساختار پروتئین‌ها باعث ایجاد پیچ خوردگی و چرخش زنجیره پروتئینی می‌شود. مشتق آن، یعنی هیدروکسی پرولین، به طور فراوان در بافت‌های ماهیچه‌ای و تاندون‌ها وجود دارد.

### ۶. سلنوسیسستئین (Sec)



سلنوسیسستئین یک اسید آمینه غیر معمول است. در ساختار خود دارای عنصر سلنیوم (Se) می‌باشد. این اسید آمینه از نظر ساختاری مشتق شده از سرین است.

### مسیر تولید اسیدهای آمینه از گلوکز

گلوکز در سلول‌های بدن طی فرآیند گلیکولیز متابولیزه می‌شود و ترکیباتی ایجاد می‌کند که توانایی ورود به مسیر تولید اسیدهای آمینه را دارند. یکی از این ترکیبات، گلیسرول-۳-فسفات (Glycerol-3-phosphate) است. این مولکول قابلیت آن را دارد که از طریق آمیناسیون به اسید آمینه سرین تبدیل شود. سرین در ادامه می‌تواند به گلیسین و سیستئین تبدیل گردد.



## تولید آلانین در انتهای گلیکولیز

در انتهای مسیر گلیکولیز، پیروویک اسید (Pyruvate) تولید می‌شود. پیرووات یک آلفا-کتواسید است، زیرا بر روی کربن آلفای آن، گروه کتونی قرار دارد. پیرووات به وسیله آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (Alanine aminotransferase) به اسید آمینه آلانین تبدیل می‌شود. این واکنش، یک واکنش تعادلی است؛ به این معنا که در صورت افزایش بیش از حد آلانین، واکنش در جهت معکوس و به سمت تولید پیرووات پیش می‌رود. به این چرخه، چرخه آلانین (Alanine cycle) گفته می‌شود.

## ارتباط با چرخه کربس

پیرووات در میتوکندری اکسید شده و به استیل کوآ (Acetyl-CoA) تبدیل می‌شود و وارد چرخه کربس می‌گردد. در چرخه کربس، دو ترکیب مهم وجود دارند: اگزالوآستات (OAA) و آلفا-کتوگلاتارات (α-KG) که هر دو از نوع آلفا-کتواسید هستند و در مراحل مختلف چرخه کربس حضور دارند.

این ترکیبات می‌توانند از طریق آمیناسیون به اسیدهای آمینه زیر تبدیل شوند:

- اگزالوآستات ← آسپارات
- آلفا-کتوگلاتارات ← گلوآتات

\* آسپارات می‌تواند در ادامه به آسپاراژین تبدیل شود.

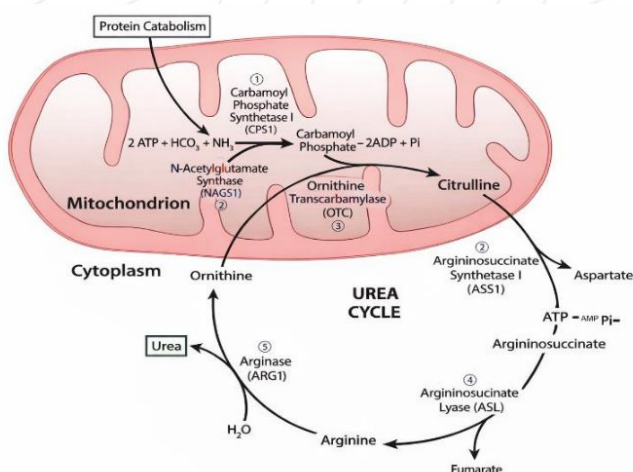
\* گلوآتات نیز قابلیت تبدیل به گلوآمین، آرژنین و پرولین را دارد.

## جمع‌بندی:

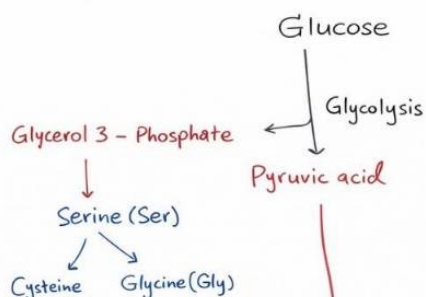
تمام اسیدهای آمینه‌ای که در این مسیرها تولید می‌شوند، از نوع غیر ضروری هستند.

اسیدهای آمینه‌ای که در این مسیر ذکر نشده‌اند، از نوع ضروری محسوب می‌شوند.

استثنا: تیروزین که یک اسید آمینه نیمه‌ضروری است.



## NEAAs (Non-essential - Aminoacids)



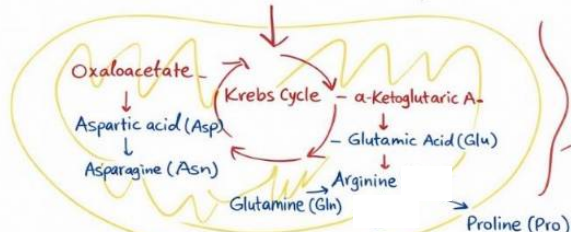
## EAA

(Essential - Aminoacids)

|              |                 |    |
|--------------|-----------------|----|
| (Valine)     | Val             | -1 |
| (Isoleucine) | Ile             | -2 |
| (Leucine)    | Leu             | -2 |
|              | Thr             | -4 |
|              | Met             | -5 |
|              | (Methionine)    |    |
|              | Phe             | -6 |
|              | (Phenylalanine) |    |
|              | Trp             | -7 |
|              | (Lysine)        |    |
|              | Lys             | -8 |
|              | (Histidine)     |    |
|              | His             | -9 |

## Cytosol (Threonine)

Cys ← SEAA  
Tyr ← SEAA





▪ گروه کربوکسیل ( $-\text{COOH}$ )

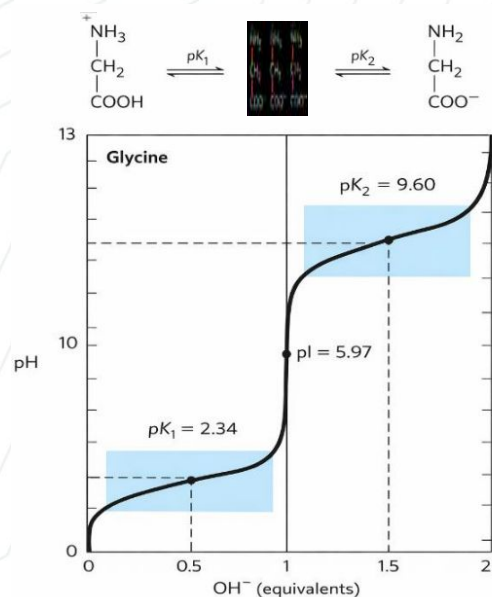
▪ گروه آمینی ( $-\text{NH}_3^+$ )

در فرآیند تیترسیون گلیسین، با افزایش مقدار باز ( $\text{OH}^-$ )، تغییرات pH به صورت مرحله‌ای رخ می‌دهد.

### مرحله اول تیترسیون

در pH پایین، گلیسین به صورت کاملاً پروتون‌دار وجود دارد. با جدا شدن پروتون از گروه کربوکسیل، اولین ناحیه بافری ایجاد می‌شود. مقدار  $\text{pK}_1 \approx 2.34$  است که مربوط به یونیزه شدن گروه کربوکسیل می‌باشد.

نقطه ایزوالکتریک (pI): در نقطه‌ای که بار خالص مولکول صفر می‌شود، اسید آمینه به شکل زوئتریون قرار دارد. برای گلیسین:  $\text{pI} \approx 5.97$  در این pH، گلیسین کمترین تحرک الکتریکی را دارد.



### مرحله دوم تیترسیون

با افزایش بیشتر pH، پروتون از گروه آمینی جدا می‌شود. این مرحله مربوط به  $\text{pK}_2 \approx 9.60$  است. در این ناحیه نیز خاصیت بافری مشاهده می‌شود.

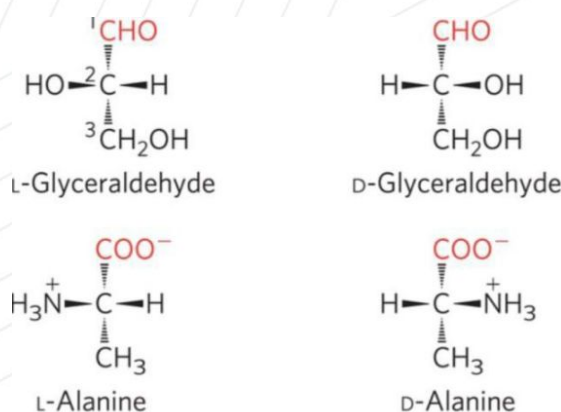
نکته: هر ناحیه‌ای که  $\text{pH} \approx \text{pK}$  باشد، اسید آمینه بیشترین قدرت بافری را دارد. اسیدهای آمینه خنثی (مانند گلیسین) دارای دو  $\text{pK}$  و یک  $\text{pI}$  هستند.

### ایزومری اسیدهای آمینه (Isomeric Amino Acids)

اسیدهای آمینه دارای ایزومری نوری L و D هستند. در بدن انسان، تمام ۲۰ اسید آمینه از نوع L می‌باشند.

(حرف L مخفف Laevorotatory به معنی چپ‌گردان است. حرف D مخفف Dextrorotatory به معنی راست‌گردان می‌باشد.)

ایزومرهای D-آلفا آمینواسیدها (D- $\alpha$  AAs) در بدن انسان وجود ندارند، اما در باکتری‌ها و گیاهان مشاهده می‌شوند.



نکته: مبنای نام‌گذاری L و D در اسیدهای آمینه، مقایسه با گلیسرآلدئید (L-glyceraldehyde و D-glyceraldehyde) است.

\* اگر مشابه D-glyceraldehyde باشد ← اسید آمینه از نوع D

### تیتراسیون و بافرینگ پروتئین‌ها به وسیله اسیدهای آمینه (Amino acid titration & buffering)

اسیدهای آمینه به دلیل داشتن گروه‌های قابل یونیزه شدن، قادر به بافرینگ محیط هستند و می‌توانند تغییرات pH را تا حدی خنثی کنند. بر اساس ماهیت زنجیره جانبی (R)، اسیدهای آمینه به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

- ❖ خنثی: مانند آلانین
- ❖ اسیدی: مانند آسپاراتات
- ❖ بازی: مانند لیزین

### مثال: تیترسیون اسید آمینه گلیسین

گلیسین یک اسید آمینه خنثی است و دو گروه قابل یونیزه شدن دارد:



مقدار  $pI$  برای اسیدهای آمینه:

فرمول‌های  $pI$ :

▪ خنثی ← بین  $pK_1$  و  $pK_2$

اسید آمینه خنثی

▪ اسیدی یا بازی ← وابسته به گروه R

$$pI = \frac{pK(\text{COOH}) + pK(\text{NH}_2)}{2}$$

اسید آمینه اسیدی

$$pI = \frac{pK(\text{COOH}) + pK(\text{COOH of R})}{2}$$

اسید آمینه بازی

$$pI = \frac{pK(\text{NH}_2) + pK(\text{NH}_2 \text{ of R})}{2}$$

جمع بندی مفهومی:

اگر یک اسید آمینه دو  $pK$  داشته باشد (مثلاً یکی اسیدی و یکی بازی)، اسید آمینه خنثی محسوب می‌شود و میانگین آن دو  $pK$ ، مقدار  $pI$  را می‌دهد.

مثال: گلیسین

$$pK_2 = 9.60, pK_1 = 2.34$$

$$pI = \frac{2.34 + 9.60}{2} = \boxed{5.97}$$

اگر یک اسید آمینه سه  $pK$  داشته باشد و ماهیت آن اسیدی باشد، مقدار  $pK$  مربوط به گروه بازی تأثیر چندانی در  $pI$  ندارد؛ زیرا قدرت اسیدی غالب است. (حتی اگر جمع دو  $pK$  اسیدی کمتر از  $pK$  بازی شود) در این حالت، از فرمول اسیدهای آمینه اسیدی استفاده می‌شود.

مثال: آسپارتیک اسید

$$pK_{\text{NH}_3^+} = 9.80, pK_{\text{R-COOH}} = 3.90, pK_{\text{COOH}} = 2.10$$

$$pI = \frac{2.10 + 3.90}{2} = \boxed{3.00}$$

خواص فیزیوشیمیایی اسیدهای آمینه

$pH$  ایزوالکتریک یا  $pI$  (Isoelectric pH)

در نمودارهای تیترسیون اسیدهای آمینه، نقطه‌ای از  $pH$  وجود دارد که در آن بار خالص مولکول صفر می‌شود. به این  $pH$ ، ایزوالکتریک  $pH$  یا  $pI$  گفته می‌شود. پارامتر  $pI$  نقش بسیار مهمی در حرکت الکتروفورزی پروتئین‌ها در میدان الکتریکی دارد.

محاسبه  $pI$  در انواع اسیدهای آمینه

برای محاسبه  $pI$ ، بسته به نوع اسید آمینه، روش محاسبه متفاوت است:

۱. اسیدهای آمینه خنثی

$pI$  برابر است با میانگین  $pK$  گروه کربوکسیل و  $pK$  گروه آمینی.

۲. اسیدهای آمینه اسیدی

$pI$  برابر است با میانگین  $pK$  گروه کربوکسیل بخش ثابت و  $pK$  گروه کربوکسیل زنجیره جانبی (R).

۳. اسیدهای آمینه بازی

$pI$  برابر است با میانگین  $pK$  گروه آمینی بخش ثابت و  $pK$  گروه آمینی زنجیره جانبی (R).

نقش فیزیولوژیک

پروتئین‌ها به دلیل داشتن اسیدهای آمینه آمفوتر، در سیستم بافرینگ بدن نقش مهمی ایفا می‌کنند. این نقش به‌ویژه در خون و در پروتئین‌هایی مانند آلبومین اهمیت بالایی دارد.





اگر یک اسید آمینه سه  $pK$  داشته باشد و ماهیت آن بازی باشد، مقدار  $pK$  مربوط به گروه اسیدی تأثیر کمتری دارد؛ زیرا قدرت بازی غالب است. در این حالت، از فرمول اسیدهای آمینه بازی استفاده می‌شود.

مثال: لیزین

$$pK_{R-NH_3^+} = pK_{NH_3^+} = 8.90 \quad pK_{COOH} = 2.20$$

$$10.50$$

$$pI = \frac{8.90 + 10.50}{2} = \boxed{9.70}$$



# Biochemistry





## پروتئین ها

پروتئین ها مهمترین جزء حامل ازت ( $\text{NH}_3$ ) در بدن اند. نیاز پروتئین روزانه هر فرد با وزن 60-70 Kg بین 80 تا 120 گرم است، اما در روز حدود 400 گرم پروتئین در فرایندهای سنتز و تجزیه مداوم (turnover) شرکت می کنند که این نشان دهنده فعالیت بالای متابولیک بدن و نیاز به جایگزینی مداوم آن است. هضم و جذب پروتئین ها یکی از فرایندهای پرانرژی بدن است. در تمامی فرایندهای زیستی بدن، از جمله بینایی، گفتار و ایمنی، نقش کلیدی دارند. آنها نه تنها عملکرد خود را ایفا کرده، بلکه برای فعالیت مؤثر سایر مولکولهای زیستی نیز ضروری اند.

## وظایف پروتئین ها

- 1. ساختاری:** مثل کلاژن، کراتین و ... که مسئول استحکام و شکل بدن هستند.
- 2. سیستم ایمنی:** مانند سیتوکین و ایمونوگلوبولین.
- 3. انعقاد خون:** تمام فاکتورهای انعقادی (۱۲ تا) پروتئینی اند.
- 4. نقش انتقالی:** پروتئین های انتقالی در خون، مسئول حمل و نقل مواد نامحلول در آن هستند، مانند چربی ها، دارو ها، آلبومین که مسئول انتقال مواد هیدروفوبیک (مانند اسید های چرب و بیلی روبین) در خون است و یا ترانسفرین که آهن را انتقال می دهد.
- 5. آنزیمی:** اغلب آنزیم ها (به جز یک دسته کوچک که عضو RNA ها هستند)، پروتئینی اند، که نقش کاتالیزور در واکنش های متابولیکی بدن دارند.
- 6. تنظیمی:** تنظیم متابولیسم با فرایندهای هورمونی و غیرهورمونی، تنظیم بیان ژن
- 7. ذخیره سازی مواد:** مثل ferritin که در ذخیره آهن در کبد نقش دارد.
- 8. حرکت:** مثل اکتین و میوزین که در حرکت عضلات و سلول ها مشارکت دارند.

## 9. انتقال پیام عصبی (signal transduction): نقش

کلیدی در تشخیص، انتقال و تنظیم پاسخ های سلولی دارد. (مانند گیرنده ها، G protein ها، second messenger ها و کینازها)

- 10. بیماری ها (diseases):** کمبود یا عملکرد غیرطبیعی پروتئین ها می تواند منجر به بیماری های مختلف شود. مثال: Marasmus، آلزایمر، hypertriglyceridemi، a هایپر تری گلیسیریدی

## ساختار پروتئین

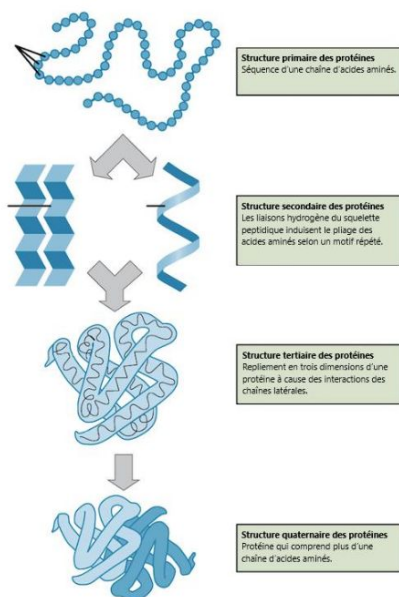
ساختار پروتئین ها سلسله مراتبی دارد که از ساختار اول تا چهارم برخوردار است.

**ساختار ۱:** خطی به شکل زیگزاگ است. از پیوندهای پپتیدی تشکیل شده است.

**ساختار ۲:** به اشکال مختلفی (مارپیچی، صفحه تا شده، ...) یافت می شود. از پیوندهای هیدروژنی سست فراوانی تشکیل می شود.

**ساختار ۳:** شکل کلی سه بعدی پروتئین است. پیوندهای بین گروه های R آمینواسیدها، این ساختار را تشکیل می دهند.

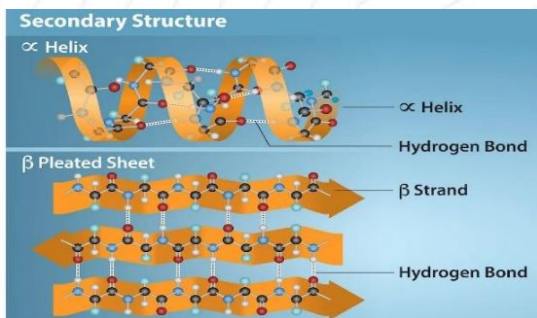
**ساختار ۴:** برخی پروتئین ها دارای این ساختار اند؛ برخلاف ساختار های قبلی پلیمری است و از چندین زنجیره پلی پپتیدی تشکیل می شود.





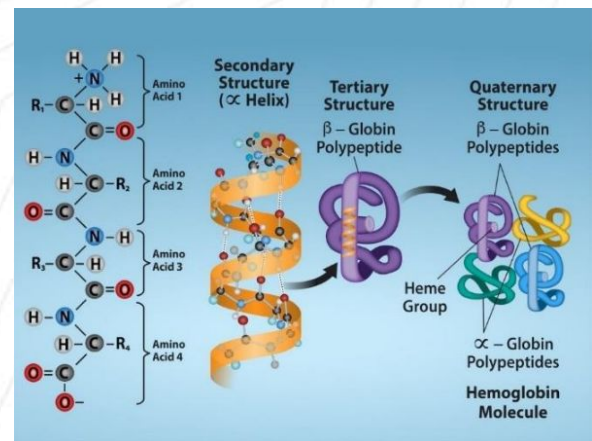
است. آمینواسید های پرولین و گلیسین و همچنین آمینواسیدهای دارای R باردار یا حجیم (مانند گلوتامین ، تریپتوفان و والین) سازگاری کمی با این الگو دارند و شکننده مارپیچ (Helix breaker) هستند.

**$\beta$ -pleated sheet**: به دلیل خارج شدن کربن آلفا از صفحه به صورت یک صفحه تاخورده در می آید. مجموعه ای از خطوط موازی<sup>۲</sup> پپتیدی ( $\beta$ -strands) است که برخلاف ساختار مارپیچی به صورت کشیده در می آیند. مثل گلیسین.



**$\beta$ -turn**: نوع خاصی حلقه است که جهت زنجیره پلی پپتیدی را جابه جا می کند. معمولا از چهار آمینواسید مرتبط با چرخش (که پرولین محتمل ترین آنهاست) تشکیل می شود که با پیوندی هیدروژنی بین آمینواسید اول و چهارم پایدار شده است. پیچ های کوتاهی هستند که باعث تغییر جهت زنجیره می شوند و برای سه بعدی شدن به کار می روند.

1. **ساختار غیر تکراری دوم (Loop)**: حدود نیمی از پروتئین های کروی دارای ساختار دوم الگودار هستند (مثل مارپیچ و صفحه) و نیمه دیگر آنها ساختار حلقوی دارند. به دلیل وجود آمینواسیدهای هم بار زیاد (هیدروفوب/هیدروفیل) و دافعه میان آنها به وجود می آیند. بسیاری از آنزیم ها پیرامون جایگاه فعال خود دارای این ساختار هستند.



## ساختار اول

در فرایند ترجمه بین گروه هیدروکسیل آمینواسید قبلی و آمین آمینواسید جدید، پیوند پپتیدی (ترانس-پپتیدی)<sup>۱</sup> تشکیل می شود که همان پیوند آمیدی است. این پیوندها در نهایت backbone پروتئین یا همان ساختار اول را تشکیل می دهند. آمینواسیدهای یک پروتئین از N یا آمین انتهای به C یا کربوکسیل انتهای شماره گذاری می شوند. این ساختار به دلیل زوایای پیوند، با وجود خطی بودن، به صورت زیگزاگی دیده می شود. در این ساختار گروه های R عملکرد خاصی ندارند.

## ساختار دوم

این ساختمان به دلیل پدید آمدن الگوهای تاخوردگی در ساختار پلی پپتید تشکیل می شود. اغلب الگوهای تاخوردگی بر اساس پیوند هیدروژنی اند. اگرچه ماهیت پیوند هیدروژنی سست است، اما تعداد فراوان آن در این ساختمان منجر به ایجاد استحکام زیاد و همزمان انعطاف پذیری می شود. ساختمان دوم انواعی الگوی تا شدگی دارد که برای هر رشته پلی پپتیدی بر اساس گروه های R تعیین می شود:

**$\alpha$ -Helix**: رایجترین ساختمان دوم است. مارپیچی که در آن گروه R هر آمینواسید در خارج مارپیچ قرار می گیرد. پیوندهای هیدروژنی داخل خود مارپیچ و موازی با محور آن هستند. همچنین هر چرخش حدود ۳.۶ آمینواسید را شامل می شود. کلاژن مجموعه ای از  $\alpha$ -Helix های تو در تو

1. پروتئینهای دارای پرولین میتوانند پیوند پپتیدی سیس داشته باشند.

2. و یا ضد موازی (antiparallel)



## خواص فیزیکوشیمیایی پروتئین ها

### 1. Denaturation & Renaturation

هنگامی که ساختار سه بعدی پروتئین (ساختار دوم و سوم) به گونه ای دچار تغییر بشود که پروتئین ماهیت و کارایی خود را از دست بدهد، آن پروتئین دستخوش Denaturation شده (غیر قابل برگشت) و هنگامی که پروتئین ساختار سه بعدی و کارایی خود را بازیابی می کند، دستخوش Renaturation شده است (قابل برگشت).

این تغییر می تواند به واسطه تغییر دما، pH، مواد شیمیایی مانند شوینده ها رخ دهد. همچنین حلال های آلی مانند اتر و کلروفرم که برهم کنش های هیدروفوب پروتئین را دستکاری می کنند، می توانند منجر به Denaturation شدن آن شوند.

Denaturation بسته به نوع پروتئین می تواند به صورت برگشت پذیر و یا برگشت ناپذیر باشد، برای مثال Denaturation اوره، گوانیدین و پروتئین بنس-جونز برگشت پذیر است.

**پروتئین بنس-جونز:** یک زنجیره سبک ایمینوگلوبولین است. در ادرار یافت شده و در دمای ۴۰ تا ۵۰ درجه دنا توره می شود و رسوب می کند. با بازگشت آن به دمای اتاق مجدداً به حالت قبل خود برمی گردد. PH و تغییر حلال آن (به اوره یا اتانول) نیز می تواند منجر به Denaturation شدن آن شود.<sup>۳</sup>

### 2. حلالیت (Solubility)

حلالیت پروتئین ها به عوامل مختلفی مرتبط است.

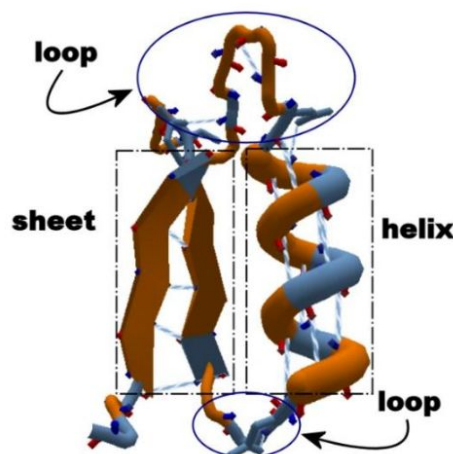
**۱. عوامل داخلی:** توالی آمینواسیدی و میزان آب دوست بودن آنها روی حلالیت تاثیر دارد، برای مثال: پروتئین های دارای آمینواسیدهای دی اسیدی یا دی بازی حلالیت بیشتری دارند و پروتئین های دارای آمینواسیدهای غیرقطبی و آب گریز حلالیت کمتری دارند. همچنین ساختار پروتئین و تاشدگی های آن روی برهم کنش های آن با حلال های مختلف تاثیر دارد. پروتئین های کروی معمولاً محلول و پروتئین های رشته ای معمولاً نامحلولند.

### 2. super secondary structure: موتیف نیز

نامیده می شود. از ترکیب چندین نوع ساختمان دوم به وجود می آید که با ساختارهای Loop به هم مرتبط می شوند و باعث به کار افتادن پروتئین می شوند. مثلاً  $(\alpha-\beta-\alpha)$  جایگاه های فعال و یا مهماری آنزیم ها دارای این ساختمان هستند.

### ساختار سوم

دارای یک زنجیره (Monomer or sub-unit) است. اساس این ساختمان، تشکیل پیوندهای یونی، کووالانسی، هیدروژنی، الکترواستاتیک و واندروالسی میان گروه های R آمینواسید هاست که به پروتئین، ساختار سه بعدی می دهد. از پیوندهای میان آمینواسیدها می توان به پیوندهای دی سولفیدی میان گوگردهای سیستمین و تشکیل سیستمین اشاره کرد. در نتیجه ساختار سوم شکل نهایی عملکردی (Functional) پروتئین است.



### ساختار چهارم

از چندین پلی پپتید تشکیل شده است که با روشهای گوناگونی (مثلاً پیوند هیدروژنی، یونی و برهم کنش های هیدروفوب) در کنار یکدیگر پایدار شده اند.



## طبقه بندی پروتئین ها

### پروتئین های ساده (هوموپروتئین ها)

#### هوموپروتئین های کروی

۱. **آلبومین** : فراوان ترین پروتئین خون است و غلظتی حدود 3.6- 5.2 gr/dl دارد. از آنجایی که در کبد سنتز می شود، یکی از شاخصه های فعالیت درست کبد است. در بیماری های مزمن کبدی میزان آلبومین کم می شود. آلبومین مسئولیت تعادل مایعات و فشار اسمزی در خون را دارد و از نشت کردن پالسمای به بافت ها (که منجر به ادم میشوند) جلوگیری می کند.

همچنین ناقل مولکول های هیدروفوبی است که حالتی زیادی در خون ندارند (مانند اسیدهای چرب، بیلی روبین و هورمون های استروئیدی). خودش ماهیت اسیدی و بار منفی دارد. بیلی روبین ترکیبی سمی برای سیستم عصبی (neurotoxic) است که منجر به زردی می شود.

پدید آمدن ادم (و یا کاهش آلبومین) عوامل مختلفی دارد:

۱. پروتئینوری (دفع پروتئین در ادرار)

۲. سوء تغذیه

۳. سوزش های شدید

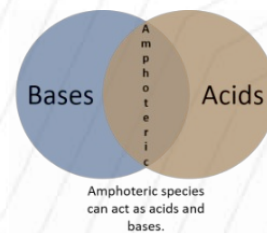
۲. **گلوبولین ها**: غلظت آن در خون حدود 2.5 - 3.5 gr/dl

است. چهار دسته هستند: آلفا ۱، آلفا ۲، بتا و گاما. گلوبولین های آلفا و بتا در کبد سنتز می شوند. گلوبولین های آلفا در عفونت ها افزایش می یابند و در مهار آنزیم ها نقش دارند. گلوبولین های بتا انتقالی هستند. گلوبولین های گاما در خارج از کبد در لنفوسیت های B و یا cell plasma (نوعی لنفوسیت B متمایز شده) تولید می شوند و دارای نقش دفاعی هستند، به همین دلیل immunoglobulin هستند که در تولید آنتی بادی نقش دارند. برای تشخیص نوع گلوبولین ها از الکتروفورز استفاده می کنند. گلوبولین های آلفا منفی تر از بتا و گلوبولین های بتا منفی تر از گاما هستند.

۲. **عوامل خارجی** : دما، PH، قدرت یونی حلالها و سورفاکتانت ها.

۳. **خاصیت آمفوتری (Amphoteric)**

مانند بلوک های سازنده شان (آمینواسیدها) این خاصیت را دارند. به همین دلیل می توانند مانند آمینواسیدها بار مثبت، منفی و خنثی داشته باشند. پس با تکنیک الکتروفورز می توان نوع، خلوص و نقطه ایزوالکتریک آنها را مشخص کرد. در آزمایش الکتروفورز میزان جهت گیری پروتئین را بر اساس میزان بار الکتریکی آن می سنجند.



۴. **خواص آنتی ژنی**

پروتئین ها می توانند در سیستم ایمنی به عنوان آنتی ژن شناخته شوند. پاسخ ایمنی بدن به ساختار، بار الکتریکی، هیدروفوبی و انعطاف پذیری آنتی ژن ها بستگی دارد.



## هوموپروتئین های رشته ای

شامل پروتئین های محلول مانند (فیبرینوژن، اکتین، میوزین، تروپومیوزین و تروپونین) و نامحلول مانند (فیبرین، کالژن، الاستین و کراتین) می شوند.

**۱. فیبرینوژن:** در کبد سنتز شده. دارای شش زنجیره پروتئینی است که در آن سه رشته دوتایی (آلفا، بتا و گاما) متصل به هم شده اند. اولین فاکتور انعقادی است و تبدیل آن به فیبرین (نوعی پروتئین نامحلول) نوعی دنا توره شدن برگشت ناپذیر و نوعی نقش انعقادی است. داروهای فیبرینولیز فیبرین پدید آمده را تجزیه کرده و مجدداً آن را به حالت محلول برمی گردانند و اینگونه لخته های خون که باعث گرفتگی عروق می شوند را از بین برده و احتمال بروز سکته را کاهش می دهند.

**۲. کلاژن:** فراوان ترین پروتئین بدن است که غالباً در بافت پیوندی (ماهیچه ای، استخوانها، تاندون ها و رباط ها) یافت می شود. بیش از ۲۵ نوع دارد که ۱۲ تای آنها اصلی (major) هستند. ساختار کلاژن منطبق با الگوی  $\text{Gly}_X\text{Y}_Z$  می باشد که در آن  $X=\text{Pro}$  و  $Y=\text{Hyp/Hyl}$  هستند. پس از ترجمه لیزین و پرولین زنجیره های آن هیدروکسیله شده و میان گروه های هیدروکسیل شان پیوند هیدروژنی برقرار می شود که منجر به مارپیچی شدن ساختار و تشکیل ساختمان triple helix می شود

همان گونه که گفته شد برای هیدروکسیالسیون پرولین به کوفاکتور ویتامین C نیازمند است. در بیماری اسکرو بوت (scurvy) ویتامین C برای انجام این عمل کافی نیست، بنابراین کالژن کافی تولید نشده و بافت های بدن دچار سستی می شوند. مثال بدن دچار کبودیهای ناشی از سستی رگ ها شده و یا لته ها و دندانها دچار ضعف می شوند. همچنین تاندون ها و عضلات بدن دردناک و ضعیف می شوند.

## پروتئین های پیچیده یا هتروپروتئین

علاوه بر ساختار پلی پپتیدی در خود گروه های غیرپپتیدی (prosthetic) دارند.

**۱. کروموپروتئین ها (chromoproteins):** پروتئین هایی که گروه پروستتیک رنگی دارند؛ مانند هم در هموگلوبین یا سیتوکروم که باعث می شود نور را جذب کند. این جذب نور برای انجام فرایندهای زیستی لازم است.

از کروموپروتئینها می توان به پروتئین های ناقل اکسیژن اشاره کرد:

۱. میوگلوبین (mb) و ۲. هموگلوبین (hb)

### میوگلوبین

نوعی پروتئین مونومر (تک زنجیره) است. در ماهیچه های اسکلتی و عضلات قلب یافت میشود. ذخیره کننده و ناقل اکسیژن در سلول های این نقاط است. در بخش درونی خود غیر قطبی، اما در سطح خود قطبی است. دارای گروه هم است که خود از یک اتم آهن دو مثبت و یک تتراپیرول حلقوی تشکیل شده است. ساختار میوگلوبین به صورت ۸ مارپیچ درهم پیچ خورده (A تا H) است که گروه هم میان مارپیچ های E و F قرار می گیرد. میوگلوبین پروتئینی درون سلولی بوده که اسید های آمینه ناقطبی در بخش داخلی و قطبی در بخش سطحی آن قرار دارند.



## هموگلوبین

در هموگلوبین نسبت به اکسیژن، همکاری مثبت (cooperative binding) وجود دارد، یعنی با اتصال یک اکسیژن به جایگاه هم، اتصال اکسیژن به جایگاه‌های دیگر تسهیل یافته می‌شود و بالعکس اگر یک اکسیژن جدا شود، جدا شدن اکسیژن‌های دیگر هم تسهیل می‌یابند. این موضوع باعث شده تا منحنی اشباع هموگلوبین به صورت سیگموئید (S شکل) دربیاید.

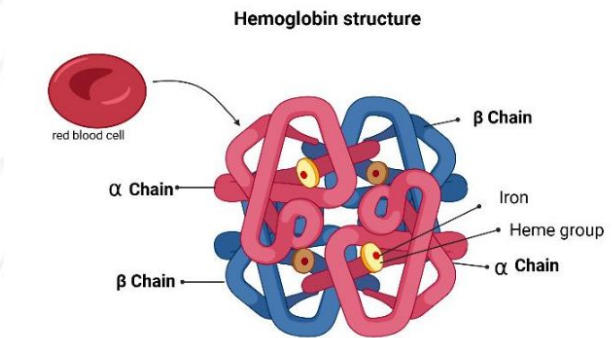
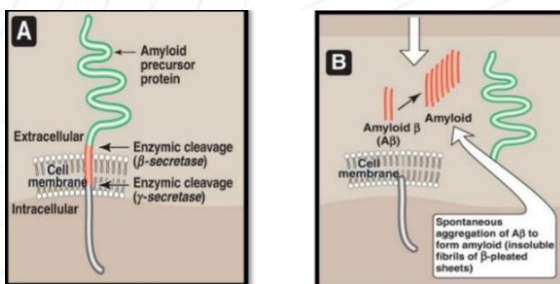
هموگلوبین Hb A دو ساختار دارد. ساختار Taut، فرم با اکسیژن خواهی کم و دئوکسیژنه آن است و ساختار Relaxed با اکسیژن خواهی زیاد و فرم اکسیژنه آن است. پیوند هموگلوبین و اکسیژن باعث تغییر کانفورمری آن از ساختار T به R می‌شود.

**نکته:**

ریه‌ها  $PO_2 \rightarrow$  بالا  $\rightarrow$  فرم R

بافت‌ها  $PO_2 \rightarrow$  پایین  $\rightarrow$  فرم T

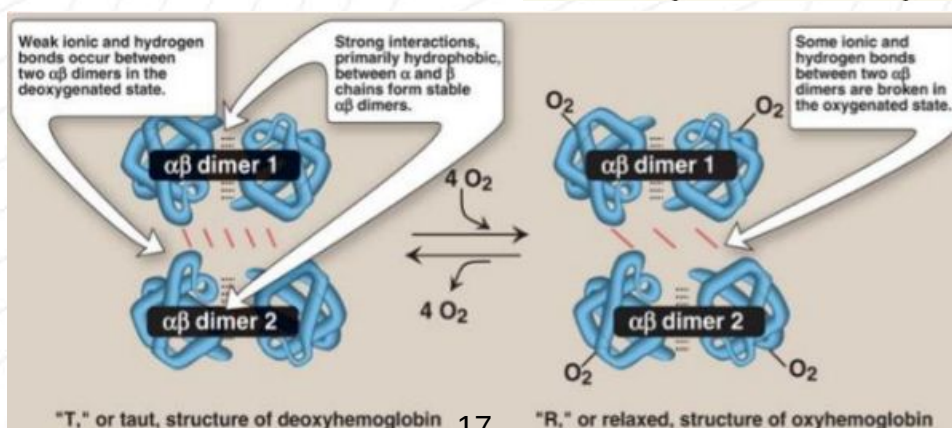
هموگلوبین Hb A<sub>1c</sub> ساختاری مشابه Hb A دارد، با این تفاوت که گلیکولیزه است. گلوکز پس از ورود به گلبول قرمز درصد کمی از آنها را گلیکولیزه می‌کند. در اشخاص مبتلا به دیابت این درصد افزایش می‌یابد، بنابراین از فاکتورهای تشخیص دیابت می‌باشد. از آنجا که طول عمر گلبول قرمز و به تبع آن هموگلوبین حدود ۱۲۰ روز است، میزان این هموگلوبین، متوسط قند خون دو تا سه ماه اخیر را با دقت خوبی تعیین می‌کند.



نوعی پروتئین تترامر (چهار زنجیره ای) است. مونومرهای آن (گلوبین ها) می توانند رشته های  $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \zeta, \xi$  باشند؛ اما غالب هموگلوبین های موجود در یک انسان بالغ به صورت  $\alpha_2\beta_2$  هستند که Hb A نامیده می شود. هر زنجیره آن دارای یک گروه هم است.

توسط گلبولهای قرمز جا به جا شده، برخلاف میوگلوبین خارج سلولی است و به درون سلول های بافت نمی رود. اکسیژن را به وسیله خون از ریه تا بافت های بدن منتقل می کند. غلظت آن در خون حدود  $\frac{g}{dL}$  12 - 14 است. زنجیره آلفا از ۱۴۱ آمینواسید و زنجیره بتا از ۱۴۶ آمینواسید تشکیل شده، بنابراین Hb A از ۵۷۴ آمینواسید تشکیل می شود.

| Form                            | Chain Composition          | Fraction of total hemoglobin |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Hb A <sub>1</sub> (Major adult) | $\alpha_2\beta_2$          | 90%                          |
| Hb A <sub>2</sub> (Minor adult) | $\alpha_2\delta_2$         | 2-3%                         |
| Hb F (Fetal)                    | $\alpha_2\gamma_2$         | <2%                          |
| Hb A <sub>1c</sub> (Glycated)   | $\alpha_2\beta_2$ -glucose | 4-6%                         |





## بیماری های شایع پروتئینی

۱. اختلالات پروتئین - انرژی ناشی از سوء تغذیه (PEM):

مانند Kwashiorkor و Marasmus

۲. اختلالات ناشی از تا شدن غلط (misfolding) پروتئین:

مانند بیماری های آمیلوئید (آلزایمر، ...) و بیماری prion

۳. هموگلوبینوپاتی ها: مانند کم خونی داسی شکل و تالاسمی (آلفا، بتا و ...)

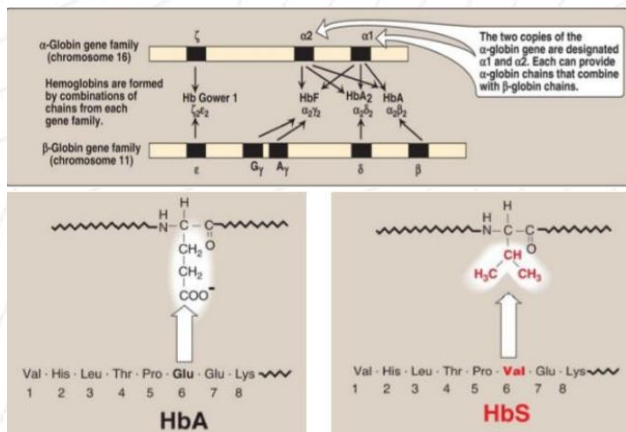
## بیماری های آمیلوئید (Amyloidosis)

در صورتی که پروتئین پیشساز آمیلوئید (APP) دچار اختلال شود پلاکهای آمیلوئیدی تجمع و رسوب می کنند، این موضوع مشخصه بیماری آلزایمر و همچنین سفیدی موی سر است.

### هموگلوبینوپاتی ها

نوعی اختلال ژنتیکی اند که در آن هموگلوبین غیرطبیعی (مانند کم خونی داسی شکل) و یا تعداد غیرکافی از هموگلوبین طبیعی (تالاسمی) ساخته می شود.

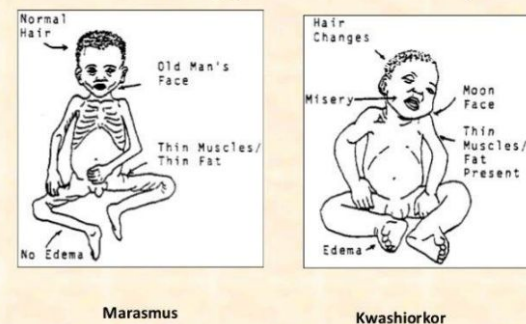
کم خونی داسی شکل (sickle-cell anemia): به دلیل جهش زن بتا گلوبین که واقع در کروموزوم ۱۱ است رخ می دهد. در این جهش کدون ششم (GAG) به GTG تبدیل شده و در نتیجه به جای گلوتامیک اسید در آن نقطه زنجیره پلی پپتیدی والین حضور دارد.



در افرادی که هموزیگوت هستند (دو آلل Hb<sup>A</sup> دارند) این موضوع منجر به داسی شدن شکل گلبول های قرمز می شود و آسیب هایی از جمله بسته شدن راه رگ ها و مرگ اندام ها را به دنبال دارد که به صورت مزمن دردناک است. بسته شدن رگ ها در ریه، کلیه، قلب و ... مرگبار است، به همین خاطر امید به زندگی این گونه افراد کاهش می یابد.

طول عمر گلبول های قرمز در این شرایط به حدود ۱۰-۲۵ روز کاهش می یابد. تخریب گلبول ها منجر به آزاد شدن هموگلوبین می شود که به بیلیروبین شکسته می شود. به دلیل مستمر بودن این اتفاق بیلیروبین در خون تجمع یافته (hyperbilirubinemia) و منجر به زردی و یا آسیب عصبی می شود. همچنین به دلیل حلالیت کم بیلیروبین احتمال سنگ کلیه افزایش می یابد.

### Protein-energy malnutrition (PEM)



### بیماری Marasmus

بدلیل سو تغذیه رخ می دهد (میتواند مادرزادی هم باشد) و از علائم آن، کاهش توده بدنی و تحلیل رفتن بافت بدون چربی و چربی، ضعف، کم خونی، کم آبی و متابولیسم پایین است. در مواردی این افراد به دلیل عفونت های ثانویه دچار مرگ می شوند.

### بیماری Kwashiorkor

با وجود مصرف قند و چربی، مصرف پروتئین بدن این بیماران کم است. در مناطق آفریقایی بدلیل رژیم نامتعارف شایع است. یکی از علائم آن بدلیل کاهش آلبومین دچار شدن به ادم است. از علائم دیگر آن می توان به بزرگی کبد، کم رنگی مو و پوست (بدلیل کمبود ملانین و تیروزین) و همچنین ضایعات پوستی اشاره کرد.



## راههای کنترل این بیماری

۱. **هیدراسیون:** باعث کاهش ویسکوزیته خون میشود و بسته شدن رگها را دشوارتر می کند.
۲. **مسکن:** برای کنترل درد مزمن.
۳. **انتقال خون:** که باعث کاهش درصد گلبول های داسی شکل می شود.
۴. **پیوند مغز استخوان:** تنها درمان احتمالی این بیماری است، باعث جایگزین شدن گلبولهای داسی با سلولهای سالم می شود.

## تالاسمی

به دلیل جهش های به ارث رسیده رخ می دهد و نوعی بیماری همولیتیک است. دو نوع آلفا و بتا دارد که در آنها به ترتیب تولید گلوبین آلفا و بتا دچار اختلال میشوند و سنتزشان از تعادل خارج می شود. این بیماری منجر به کم خونی، خستگی، پدیدن رنگ پوست و در برخی موارد آسیب به اندام ها می شود .



## نمونه سوالات

1- کدام پروتئین زیر در کبد سنتز شده، بیشترین مقدار پروتئین پلاسما را به خود اختصاص می دهد، و ناقل اسید های چرب در خون می باشد ؟

(الف) فیبرین (ب) آلبومین (ج) آلفاگلوبلین (د) ترانسفرین

2- غلظت کدام عامل زیر در جریان خون ، نشان دهنده ی غلظت گلوکز خون در 2-3 ماه گذشته می باشد ؟

(الف) HbA1C (ب) انسولین (ج) HbF (د) آلبومین

3- پیوند مستحکم کننده ساختمان دوم پروتئین ، کدام نوع پیوند زیر است؟

(الف) دی سولفید (ب) واندروالس (ج) هیدروژنی (د) پپتیدی

4-HbA1c دارای کدام نقش تشخیصی و درمانی می باشد ؟

(الف) قندخون ناشتای روزانه

(ب) قند خون شبانه

(ج) قند ادرار

(د) قند خون 2تا 3 ماه گذشته

5- کدام پروتئین محلول در خون در صورت خونریزی

به وسیله فاکتور های انعقادی به صورت غیرمحلول در

آب درآمده و لخته را به وجود می آورد ؟

(الف) تروپونین

(ب) کلاژن

(ج) فاکتور پلاکتی

(د) فیبرینوژن

6- چرا ساختمان دوم پروتئین از پایداری بالایی

برخوردار است؟

(الف) تعداد اسید های آمینه هیدروفوب

(ب) تعداد پیوند هیدروژنی

(ج) شاخه جانبی بلنداسید های آمینه

(د) تعداد اسید های آمینه شاخه دارپ

7- کدام عامل زیر می تواند باعث تغییر ماهیت

برگشت پذیر پروتئین شود ؟

(الف) اسید قوی

(ب) قلیای قوی

(ج) حرارت بالا

(د) اوره

8- کدام پروتئین خون، دارای نقش تنظیم کننده

Oncotic Pressure می باشد؟

(الف) آلفا گلوبلین

(ب) ترانسفرین

(ج) آلبومین

(د) میوگلوبین

9- در اختلال Scurvy کدام عامل زیر دخیل است ؟

(الف) کمبود ویتامین C

(ب) کمبود val

(ج) افزایش سوکسینات

(د) افزایش پیرووات

10- در بیماری اسکوروی که عمدتا در اثر کمبود

ویتامین ث (Vit c) رخ می دهد ، نقص در تکامل کدام

یک از پروتئین های زیر مشاهده می گردد ؟

(الف) فیبرینوژن

(ب) کلاژن

(ج) الاستین

(د) گلوبولین ها

11- تمام گزینه های زیر در مورد آلبومین به عنوان

یکی از فراوان ترین پروتئین های کروی بدن صحیح می

باشد به جز:

(الف) آلبومین نقش مهمی در ایجاد فشار انکوتیک بازی می

کند و کاهش آن در خون منجر به ادم می گردد.

(ب) تعداد زیادی اسید آمینه بازی در ساختار آن وجود

داشته و بار مثبت دارد .

(ج) در کبد سنتز می شود.

(د) نقل و انتقال ترکیبات هیدروفوب مانند اسید های چرب

را در خون بر عهده دارد.



12- کدام یک از جملات زیر در مورد هموگلوبین ها

(Hb) صحیح است ؟

- الف) HbA2 در اوایل دوران زندگی جنینی دیده می شود  
 ب) HbA1c و HbA جایگزینی ژنتیکی یک آمینو اسید منفرد است.  
 ج) ترکیب زنجیرهای گلوبین HbA عبارت است از  $\alpha 2 \delta 2$   
 د) HbA1 فراوان ترین Hb در انسان بالغ نرمال و سالم است

13- کدام یک از گزینه های زیر در مورد فیبرینوژن و

فیبرین صحیح می باشد؟

- الف) فیبرینوژن فاکتور شماره 3 انعقادی است.  
 ب) واکنش تبدیل فیبرینوژن به فیبرین برگشت ناپذیر می باشد.  
 ج) فیبرینوژن در دسته پروتئین های نامحلول در خون قرار دارد .  
 د) فیبرین در برابر سگته قلبی و مغزی نقش محافظتی دارد.

14- ساختمان HbA2 که حدود 2 تا 5 درصد Hb تام

خون را تشکیل می دهد، کدام است ؟

الف)  $\alpha 2 \beta 2$

ب)  $\alpha 2 \delta 2$

ج)  $\alpha 4$

د)  $\beta 4$

15- کدام عامل اصلی در ساختمان هموگلوبین باعث

می شود منحنی اشباع هموگلوبین از اکسیژن به

صورت سیگموئید باشد؟

الف) آهن فرو

ب) حلقه تتراپیرول

ج) ساختمان سوم رشته ای غیر محلول

د) پیوند های مختلف بی ن زنجیره ها

16- کدام پروتئین در کبد سنتز شده و ناقل FFA در

خون می باشد ؟

الف) فیبرینوژن

ب) فریتین

ج) آلبومین

د) گاماگلوبین

17- یرقان یا زردی در اثر کدام مولکول موجود Hb

حاصل می شود؟

الف) گلوبین الفا

ب) حلقه تتراپیرول

ج) متیل و وینیل

د) آهن فریک

18- مهمترین اسیدهای آمینه که در ساختمان دوم

$\beta - turns$  وجود دارد ، کدام است ؟

الف) Gly

ب) Phe

ج) Arg

د) Ala

19- همه ی بیماری های زیر در اثر تاخوردگی

نادرست پروتئین ها رح می دهد، به جز:

الف) Parkinsons disease

ب) Cretzfeldt-jakob disease

ج) Alzheimers disease

د) Thalassemia

20- کدام ترکیب زیر پرتئین ها را به صورت غیر قابل

برگشت تغییر ماهیت می دهد؟

الف ) اسید استیک

ب) اسید تری کلرواستیک

ج) گوانیدین

د) اوره

| سوال | پاسخ | سوال | پاسخ |
|------|------|------|------|
| 1    | ب    | 11   | ب    |
| 2    | الف  | 12   | د    |
| 3    | ج    | 13   | ب    |
| 4    | د    | 14   | ب    |
| 5    | د    | 15   | د    |
| 6    | ب    | 16   | ج    |
| 7    | ب    | 17   | ب    |
| 8    | ج    | 18   | الف  |
| 9    | الف  | 19   | د    |
| 10   | ب    | 20   | ب    |





# Biochemistry







# MED SCRIPT

آنزیم‌ها ۲

استاد امینیان

فهرست عناوین:

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| تشکیل ماکرومولکول‌ها        | صفحه ۱۸ |
| تغییر کووالانسی بر گشت پذیر | صفحه ۱۸ |
| سنتز آنزیم به عنوان پیش ساز | صفحه ۱۸ |
| عوامل آلوستریک              | صفحه ۱۹ |
| مهارکننده‌های آلوستریک      | صفحه ۱۹ |
| نام گذاری آنزیم‌ها          | صفحه ۲۰ |
| ترانسفرازها                 | صفحه ۲۱ |
| هیدروالزها                  | صفحه ۲۱ |
| لیازها                      | صفحه ۲۱ |
| ایزومرازها                  | صفحه ۲۱ |
| لیگازها                     | صفحه ۲۱ |
| دیگر آنزیم‌ها               | صفحه ۲۲ |

|                                              |         |
|----------------------------------------------|---------|
| تاریخچه آنزیم‌ها                             | صفحه ۱  |
| معرفی آنزیم‌ها                               | صفحه ۱  |
| آنزیم‌ها (از لحاظ ساختار)                    | صفحه ۳  |
| کوآنزیم‌ها                                   | صفحه ۴  |
| جایگاه فعال آنزیم                            | صفحه ۴  |
| جایگاه کاتالیتیک                             | صفحه ۵  |
| سینتیک آنزیم‌ها                              | صفحه ۶  |
| مهارکننده‌های آنزیمی                         | صفحه ۱۰ |
| مقاومت دارویی                                | صفحه ۱۴ |
| مهارکننده آنزیم (ACE) Angiotensin converting | صفحه ۱۴ |
| آنزیم‌های موجود در سیستم گردش خون            | صفحه ۱۴ |
| ایزوآنزیم‌ها                                 | صفحه ۱۶ |
| تروپونین                                     | صفحه ۱۷ |

پدیدآورندگان:

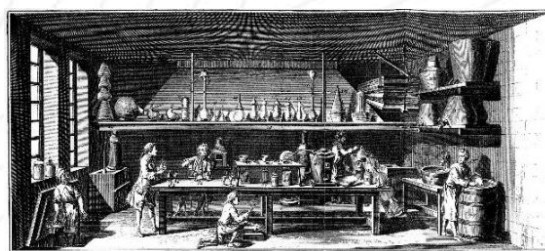
گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## تاریخچه آنزیم‌ها

در قرن ۱۹ دانشمندان فهمیدند که مواد غذایی تحت تأثیرگونه‌ای از مواد بیولوژیک تجزیه می‌شوند، اما اطلاعی از ماهیت آن نداشتند. مثال: تجزیه نشاسته توسط بزاق یا هضم گوشت در معده.



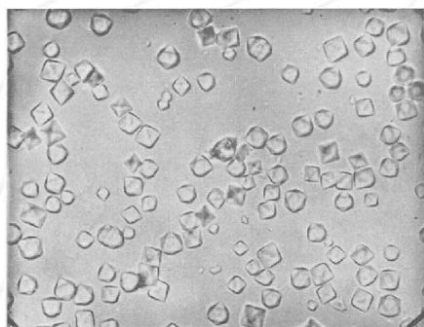
در سال ۱۸۵۰ پاستور متوجه مخمری شد که قند را به الکل تبدیل می‌کرد، اما معتقد بود این فرآیند فقط در سلول زنده رخ می‌دهد و هنوز مفهوم آنزیم به صورت مستقل مطرح نشده بود.



(اصطلاح «آنزیم» بعداً توسط Kühne گونه مطرح شد.)

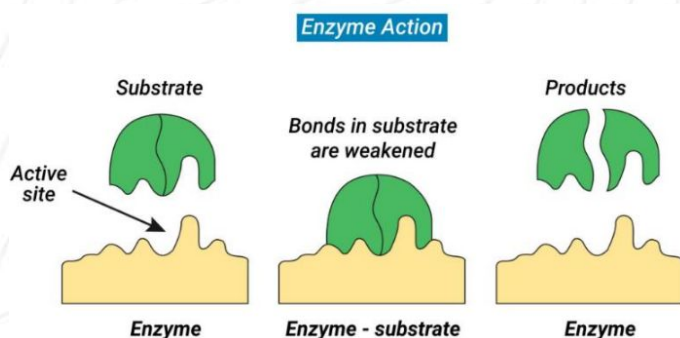
گروهی دیگر از دانشمندان با استفاده از یافته‌های خود بر روی گیاه مارچوبه، برای اولین بار متوجه ترکیبی شدند که هم گروه کربوکسیلی و هم گروه آمینی داشت. این ترکیب آمینواسید آسپاراژین

بود. در سال ۱۹۲۶ اولین آنزیم به صورت کریستالی جدا شد و Urease نام گرفت. اولین آمینواسید شناسایی شده: آسپاراژین (Asn) در اوایل قرن ۱۹ (موجود در مارچوبه).



## معرفی آنزیم‌ها

آنزیم‌ها کاتالیزورهای زیستی هستند که سرعت واکنش‌هایی را که از دیدگاه ترمودینامیکی به خودی خود قابل انجام هستند افزایش می‌دهند. آنزیم‌ها در بیشتر مسیرهای متابولیک بدن نقش دارند.



بحث آنزیم‌ها بحث توالی پروتئین‌ها است (چون بیشتر آنزیم‌ها پروتئینی‌اند) که به ساختار خاصی مشخص می‌شود که آن ساختار برای ما عملکردی مشخص دارد.

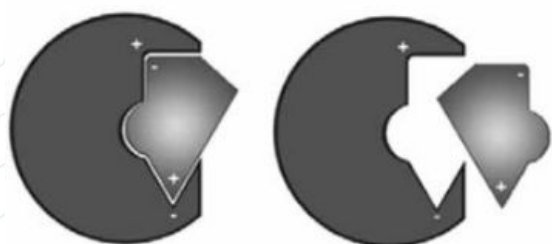
آنزیم‌ها پروتئین‌های بسیار تخصصی با فعالیت کاتالیزوری هستند. آنها می‌توانند واکنش‌ها را با فاکتورهای میلیون‌ها تسریع کنند. همچنین برای



## آنزیم‌ها از دو لحاظ اختصاصی عمل می‌کنند

### ۱. پیش‌ماده یا سوبسترا

مثال: آنزیم هگزوکیناز (آنزیمی که گلوکز را در کربن شماره ۶ فسفریله و به گلوکز-۶-فسفات تبدیل می‌کند تا برای ورود به متابولیسم آماده شود) فقط D-Glc را می‌شناسد و به L-Glc واکنشی نشان نمی‌دهد. اصطلاحاً آنزیم‌ها Stereospecific هستند.



Stereoselectivity

### ۲. نوع واکنش

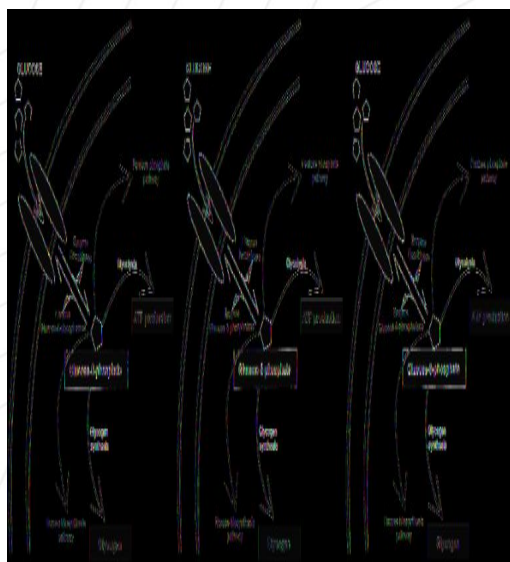
برخی مسیرهای متابولیسمی گلوکز در سلول:

۱. گلیکولیز

۲. تولید گلیکوژن

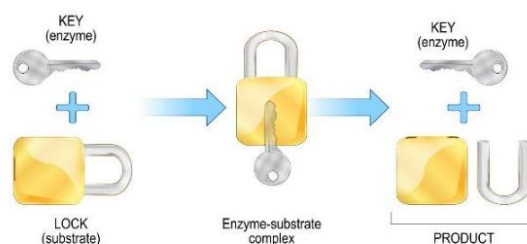
۳. تولید پنتوز فسفات (تولید ریبوز و ساخت RNA)

آنزیم‌های موجود در سلول و Ka آن‌ها تعیین می‌کنند که Glc کدام مسیر را طی کند.



سوبسترای خود ویژه شده‌اند و واکنش‌های شیمیایی را تسریع می‌بخشند. علاوه بر آن می‌توانند سرعت واکنش‌ها را تا میلیون‌ها برابر افزایش دهند. آنزیم‌ها واحد کار در سلول‌اند.

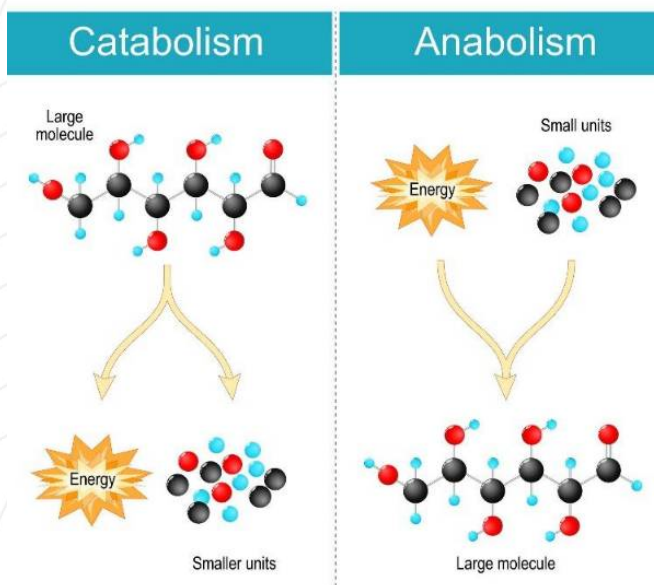
### LOCK and KEY model



برای مثال حین گلیکولیز، آنزیم‌ها برای D-Glc اختصاصی شده‌اند و در صورت وجود L-Glc اثری روی آن ندارند. غذا از نظر بیوشیمیایی اتم‌های احیا شده‌ای هستند که ما آن‌ها را مصرف می‌کنیم.

نکته:

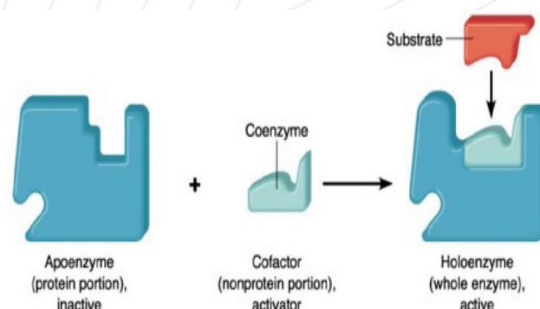
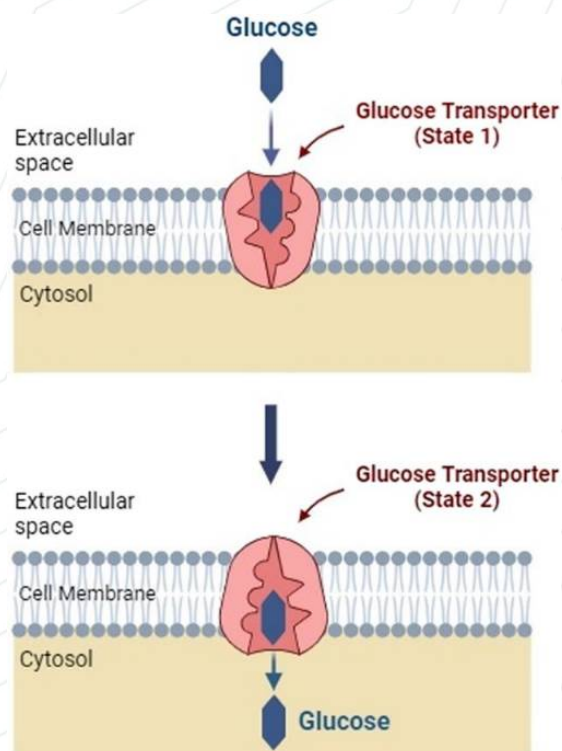
کاتابولیسم: اکسید شدن + رهایی انرژی  
آنابولیسم: احیا شدن + مصرف انرژی





## آنزیم‌ها (از لحاظ ساختار)

۱. آنزیم‌های ساده: فقط از پروتئین ساخته شده‌اند.
۲. آنزیم‌های پیچیده یا **Complex**: از یک جزء پروتئینی (**Apoenzyme**) و یک جزء غیرپروتئینی تشکیل شده‌اند.



به مجموع این دو کنار هم **Holoenzyme** می‌گویند. جزء غیرپروتئینی می‌تواند ارگانیک (آلی) باشد که در آن صورت **Coenzyme** نام دارد (ترکیبات آلی و ویتامین‌ها)، یا غیرارگانیک (غیرآلی) باشد که در این صورت **Co-Factor** نام دارد (یون‌های فلزی مانند منیزیم، کلسیم و ...).

چرا **Glc** پس از وارد شدن به سلول ابتدا فسفریله می‌شود؟

زمانی که غلظت قند در خون بالاست، **Glc** وارد سلول می‌شود زیرا در غشای سلول یک سری پروتئین‌ها وجود دارند که مولکول را از قسمت پرغلظت وارد قسمت کم‌غلظت می‌کنند، اما پس از مدتی غلظت **Glc** در داخل سلول بالا می‌رود و برای جلوگیری از خروج **Glc** توسط این پروتئین‌های غشایی، فسفریله می‌شود تا دیگر توسط این پروتئین‌ها قابل شناسایی نباشد.

پس از فسفریله شدن **Glc**، طی اکسایش آن و چرخه کربس مقداری  $\text{CO}_2$  ایجاد می‌شود که می‌توان از این

| نوع آنزیم | اجزای سازنده                   |
|-----------|--------------------------------|
| ساده      | فقط پروتئین                    |
| پیچیده    | جزء پروتئینی + جزء غیرپروتئینی |

|           |                                                        |                           |
|-----------|--------------------------------------------------------|---------------------------|
| Apoenzyme | بخش پروتئینی آنزیم پیچیده                              | جزء پروتئینی:             |
| Coenzyme  | ترکیبات آلی، معمولاً مشتق از ویتامین‌ها                | جزء غیرپروتئینی (آلی):    |
| Cofactor  | یون‌های فلزی مانند $\text{Ca}^{2+}$ ، $\text{Mg}^{2+}$ | جزء غیرپروتئینی (غیرآلی): |



## کوآنزیم‌ها

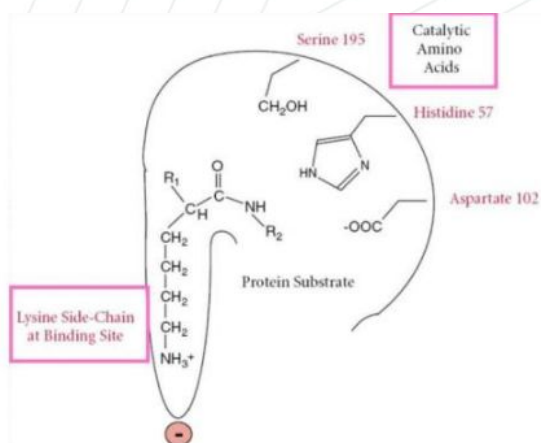
ترکیبات آلی برخلاف آپوآنزیم‌ها، غالباً نسبت به حرارت مقاوم هستند و جرم مولکولی کمی دارند. کوآنزیم‌ها برای فعالیت بعضی از آنزیم‌ها ضروری هستند. کوآنزیم‌ها در ساختار آنزیم‌ها قرار گرفته و به عنوان یک کمک‌کننده باعث تغییراتی در آنزیم می‌شوند تا **Active Site** جایگاه اتصال به سوبسترا را پیدا کند.

اگر کوآنزیم با پیوندی ضعیف و به صورت موقتی به آنزیم متصل شود، **CoSubstrate** (سوبسترای کمکی) نام می‌گیرد که به مقدار کم واکنش داده و دچار تغییر شیمیایی می‌شود و سپس با شکلی تغییر یافته از آنزیم جدا می‌شود و طی واکنش‌هایی مجدداً درست می‌شود، مانند فرم کوآنزیمی ویتامین B3.

اما اگر به صورت دائمی با پیوند قوی و جدانشدنی (عمدتاً کووالانسی) به آنزیم متصل شود، **Prosthetic Group** نام می‌گیرد. این گروه همواره در ساختار آنزیم وجود دارد و در واکنش شرکت می‌کند و مجدداً در همان محل آنزیم‌ها به فرم اولیه تبدیل می‌شود، و تا زمانی که ساختار آنزیم را به هم نریزیم از آنزیم جدا نمی‌شود.

## جایگاه فعال آنزیم: (Active Site)

دارای شکل خاص است. تمام واکنش‌های سلول در آن انجام می‌شود. قسمت نسبتاً کوچکی از کل آنزیم را تشکیل می‌دهد. معمولاً به صورت شکافی سه‌بعدی است که توسط گروه‌های مختلف موجود در توالی آمینواسیدی ایجاد می‌شود. پیش‌ماده با پیوندهای ضعیف متعددی به آنزیم متصل می‌شود.



شکل مربوط به **Active Site** یک آنزیم است. آنزیم تریپسین **Trypsin** این آنزیم از خانواده پروتئازهاست. پروتئازی که از لوزالمعده ترشح شده و پروتئین‌ها را از محل آمینواسیدهای **Arg** و **Lys** قطعه‌قطعه می‌کند، تریپسین نام دارد.

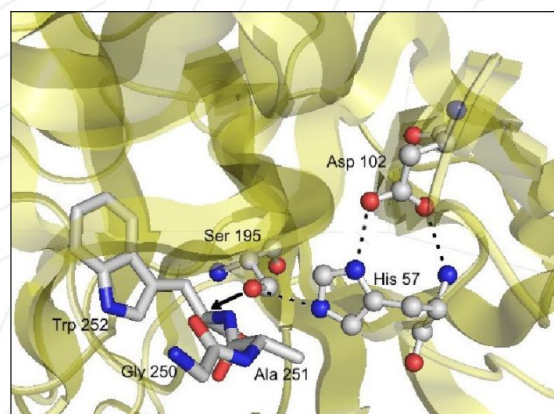
## Binding Site

شکاف بلند با بار منفی در انتهای آن باعث می‌شود که بار الکتریکی مثبت سوبسترا جذب شود. عامل به وجود آمدن بار منفی: بار جانبی اسیدهای آمینه آسپاراتات/گلوتامات. در این بخش گروه‌های هیدرو فوب **CH2** در کنار اسیدهای آمینه هیدرو فوب قرار می‌گیرند.



## جایگاه کاتالیتیک (Catalytic site)

جایگاه کاتالیتیک شامل سرین 195 (Ser195)، هیستیدین 57 (His57) و آسپارتات 102 (Asp102) است. تریپسین (Trypsin) یک سرین پروتئاز (Serine protease) محسوب می‌شود. آمینواسیدهای موجود در این جایگاه بر پیوند پپتیدی (Peptide bond) اثر می‌گذارند و با ایجاد واکنش شیمیایی موجب شکسته شدن پیوند پپتیدی در سوبسترا می‌شوند.

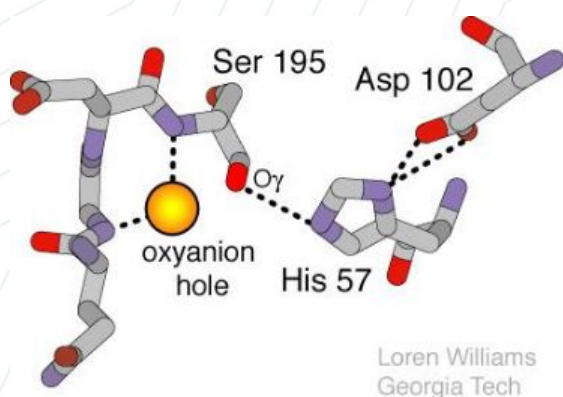


سرین پروتئاز به آن دسته از آنزیم‌ها گفته می‌شود که در جایگاه فعال خود دارای یک سرین هستند و این سرین نقش اصلی را در انجام واکنش کاتالیتیکی بر عهده دارد. در طی واکنش، جفت‌الکترون آزاد سرین به کربن پیوند پپتیدی حمله می‌کند و در نتیجه پیوند پپتیدی شکسته می‌شود. این مکانیسم، الگوی کلی عملکرد سرین پروتئازها برای شکستن پیوند بین آمینواسیدها است.

تعریف و نحوه عملکرد سیستمین پروتئازها (Cysteine proteases) نیز از نظر کلی مشابه سرین پروتئازها می‌باشد، با این تفاوت که در آن‌ها سیستمین به‌عنوان آمینواسید فعال در جایگاه کاتالیتیک عمل می‌کند.

در بیوشیمی حجم اطلاعات بسیار بالاست و کار کردن با این حجم از اطلاعات ما را نیازمند دانش بیوانفورماتیک می‌کند. مثلاً نرم‌افزار Align چهار توالی پروتئین با بالاترین همخوانی را در کنار هم قرار می‌دهد.

به عنوان مثال آنزیم تریپسین و کیموتریپسین که گوارشی هستند و آنزیم ترومبین انعقادی هستند، با استفاده از نرم‌افزار بررسی می‌شوند و متوجه می‌شویم که هر سه دارای سرین حفاظت‌شده در ساختار Active Site خود هستند.



این پروتئازها به مرور زمان می‌توانند در دیگر آمینواسیدها دچار جهش شوند اما سرین حفاظت‌شده باقی می‌ماند، بنابراین این‌ها سرین پروتئاز محسوب می‌شوند.

## تشخیص سرین پروتئاز بودن یک آنزیم

برای تعیین این‌که آیا یک آنزیم از نوع سرین پروتئاز (Serine protease) است یا خیر، می‌توان از چند روش استفاده کرد. یکی از روش‌ها تبدیل آمینواسید سرین به گلیسین (Serine to Glycine mutation) و سپس بررسی حفظ یا از دست رفتن فعالیت آنزیم است که این کار از طریق مهندسی



## سینتیک آنزیم‌ها (The Kinetics of Enzymes)

آنزیم‌ها با اختصاصیت بالا و از طریق کاهش انرژی فعال‌سازی (Activation energy)، سرعت واکنش‌های شیمیایی را افزایش می‌دهند. این افزایش سرعت به این صورت انجام می‌شود که آنزیم مسیر واکنش را تغییر می‌دهد، بدون آن‌که معادله کلی واکنش را عوض کند. این تغییر مسیر می‌تواند از طریق نزدیک کردن واکنش‌دهنده‌ها به یکدیگر و افزایش غلظت موضعی پیش‌ماده (Local substrate concentration) یا از طریق اصلاح زاویه برخورد مولکول‌ها به گونه‌ای که تشکیل محصول تسهیل شود، صورت گیرد.

آنزیم‌ها معادله واکنش را تغییر نمی‌دهند و تنها بر مسیر رسیدن از واکنش‌دهنده به فرآورده اثر می‌گذارند. برای بررسی خودبه‌خودی یا غیرخودبه‌خودی بودن واکنش‌ها از تغییر در انرژی آزاد گیبس ( $\Delta G$ , Gibbs free energy change) استفاده می‌شود. مقدار  $\Delta G$  واکنش برابر است با انرژی آزاد فرآورده‌ها منهای انرژی آزاد واکنش‌دهنده‌ها.

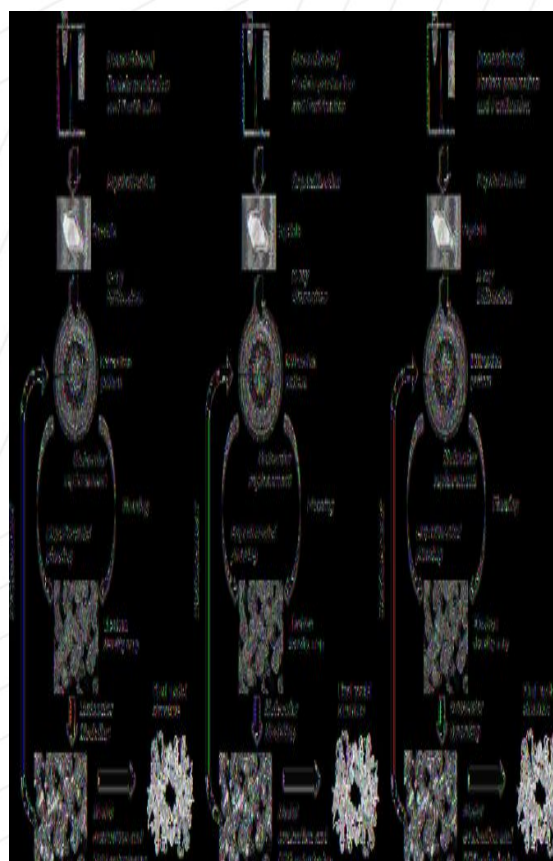
اگر  $\Delta G$  کمتر از صفر باشد ( $\Delta G < 0$ )، واکنش خودبه‌خودی (Spontaneous) بوده و انرژی‌زا یا اگزروگونیک (Exergonic) محسوب می‌شود.

اگر  $\Delta G$  بزرگ‌تر از صفر باشد ( $\Delta G > 0$ )، واکنش غیرخودبه‌خودی (Non-spontaneous) و انرژی‌خواه یا اندرگونیک (Endergonic) است.

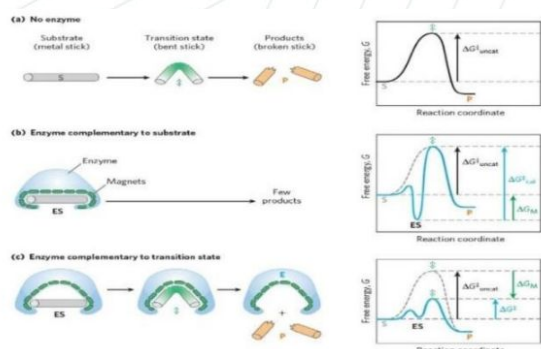
در صورتی که  $\Delta G$  برابر صفر باشد ( $\Delta G = 0$ )، واکنش در حالت تعادل (Equilibrium) قرار دارد.

پروتئین (Protein engineering) انجام می‌شود. اگر پس از این تغییر، فعالیت آنزیم از بین برود، نشان‌دهنده نقش کلیدی سرین در جایگاه فعال (Active site) آنزیم است.

در گذشته و به دلیل محدودیت‌های فنی، از بین رفتن عملکرد آنزیم پس از تغییر یا مهار سرین به‌عنوان شواهدی بر نقش سرین در جایگاه فعال پروتئاز در نظر گرفته می‌شد. روش دیگر که دقیق‌تر اما پرهزینه و دشوار است، استفاده از کریستالوگرافی پرتو ایکس (X-ray crystallography) می‌باشد که با آن می‌توان ساختار سه‌بعدی آنزیم و تصاویر دقیقی از جایگاه فعال (Active site) تهیه کرد.







## عوامل مؤثر بر سرعت واکنش شیمیایی:

حداقل این چهار مورد در سرعت واکنش مؤثر هستند:

1. غلظت پیش ماده
2. دما
3. غلظت آنزیم
4. pH

## دما

افزایش دما تا حدی مطلوب است اما افزایش بیش از اندازه آن باعث دناتوره شدن آنزیم می شود.

افزایش دما به این علت که باعث افزایش جنب و جوش اتم ها می شود، پیوندهای هیدروژنی را سست می کند و ساختار آن را به هم می ریزد.

هر آنزیم یک دمای **Optimum** دارد.

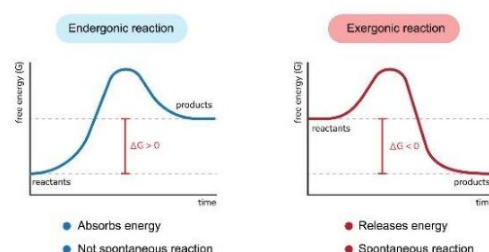
دمای اپتیمم برای اکثر آنزیم های بدن انسان بین 35 تا 40 درجه سانتی گراد است.

آنزیم های انسان در دمای بالای 40 درجه شروع به دناتوره شدن می کنند.

$\Delta G$  به آنتالپی سیستم (Enthalpy) و آنتروپی یا میزان بی نظمی سیستم (Entropy) وابسته است و به مسیر انجام واکنش بستگی ندارد. نکته بسیار مهم این است که  $\Delta G$  هیچ اطلاعاتی درباره سرعت واکنش به ما نمی دهد و منفی بودن  $\Delta G$  به این معنا نیست که واکنش الزاماً با سرعت قابل توجهی انجام می شود. سرعت واکنش به انرژی فعال سازی آن وابسته است و این همان بخشی است که آنزیم ها با کاهش آن، واکنش را تسریع می کنند.

## CHEMISTRY

### Endergonic and Exergonic reaction



## چگونگی افزایش سرعت واکنش از طریق آنزیم

می دانیم برای افزایش سرعت یک واکنش باید احتمال برخورد مولکول ها را افزایش دهیم.

برای این منظور باید غلظت پیش ماده را افزایش دهیم، اما در بدن به دلیل تغییر ساختار و عملکرد پروتئین ها نمی توانیم دما را بیش از حد معینی افزایش دهیم.

آنزیم با قرار دادن سوپسترا در **Active Site** باعث افزایش غلظت موضعی شده و همچنین باعث برخورد مولکول ها با زاویه صحیح می شود و از این طریق انرژی فعال سازی را کاهش داده و موجب افزایش سرعت واکنش می شود.



### واحد SI

(katal) mole/s

مقدار آنزیمی که یک مول را در یک ثانیه به محصول تبدیل می‌کند.

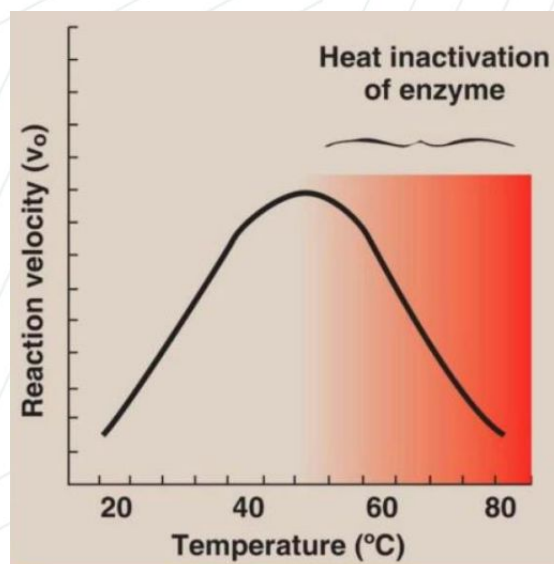
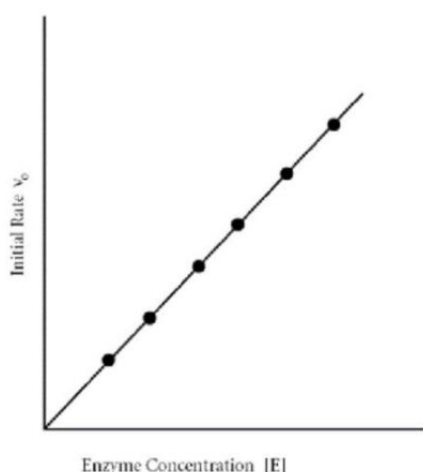
### غلظت پیش‌ماده

با افزایش پیش‌ماده (در حالتی که باقی موارد بی‌تغییر باشد) سرعت واکنش افزایش پیدا می‌کند. اما چون جایگاه فعال آنزیم‌ها از یک غلظتی به بعد اشباع می‌شود، سرعت از حد خاصی فراتر نمی‌رود.

مدل معادله‌ی مایکلیس-منتن اثرات غلظت سوبسترا:

در این معادله سرعت واکنش در زمان خاصی از واکنش ( $V_0$ ) برابر است با ضریب سرعت ماکسیمم ( $V_{max}$ ) در غلظت سوبسترا  $[S]$  در آن زمان به روی  $K_m$  به‌علاوه‌ی غلظت سوبسترا در آن زمان.

$$V_0 = V_{max} [S] / (K_m + [S])$$



### غلظت آنزیم

اگر پیش‌ماده به صورت مازاد وجود داشته باشد، رابطه غلظت آنزیم و سرعت، خطی خواهد بود.

سرعت اولیه‌ی واکنش آنزیمی (سرعتی که قبل از اینکه میزان فرآورده به حدی برسد که واکنش بتواند در جهت برگشت هم انجام گیرد اندازه‌گیری می‌شود یا Initial Rate)، با غلظت آنزیم رابطه مستقیم دارد.

قدرت تبدیل پیش‌ماده به فرآورده نمایانگر فعالیت آن است. بنابراین این واحد اندازه‌گیری آنزیم بر اساس جرم یا غلظت نیست بلکه بر اساس نرخ تبدیل سوبسترا به محصول است.

### واحد رایج‌تر

enzymes unit (units)  $\mu\text{mole}/\text{min}$

مقدار آنزیمی که در مدت زمان یک دقیقه یک میکرومول از سوبسترا را به محصول تبدیل می‌کند.



متفاوت باشد. مثال پی اچ ایده آل آنزیم های لیزوزومی اسیدی است؛ که این پی اچ بوسیله حجره بندی (compartmentalization) سلولی حاصل می شود. این پدیده باعث می شود که پی اچ و غلظت مواد محلول در غشاهای مختلف در سلول متفاوت باشد. غشای لیزوزومی با پمپ های پروتونی موجود در عرض خود باعث اسیدی شدن فضای درون آن و ایجاد پی اچ بهینه برای آنزیم های آن میشود. بنابراین در صورت تجزیه غشای لیزوزومی (مثال در مرگ برنامه ریزی شده سلولی) پی اچ سلول اسیدی شده و سلول بوسیله آنزیم های لیزوزومی خود از بین خواهد رفت. اما اگر به صورت اتفاقی آنزیم های لیزوزومی در سلول آزاد شوند به دلیل تفاوت اسیدیته سیتوزول آنزیم های لیزوزومی نمی توانند اندامک های سلول را تجزیه کنند.

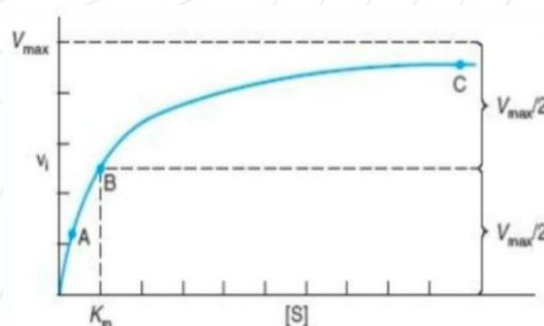
**جمع بندی:** پی اچ اپتیموم نشان دهنده ماهیت واکنش و مکان انجام واکنش است

$K_m$ : به غلظتی از پیش ماده گفته می شود که در آن سرعت واکنش نصف  $V_{max}$  است و به آن ثابت مایکلیس می گویند که واحد آن مول بر لیتر است.

$V_{max}$ : نقطه ای که آنزیم اشباع شده و سرعت واکنش حداکثر است.

$V_{max}/2$ : نقطه ای که در آن نصف مولکول های آنزیم اشباع شده اند و سرعت واکنش نصف سرعت حداکثر آن است.

نکته: هرچه  $K_m$  بالاتر باشد یعنی مقدار بیشتر سوبسترا نیاز است تا به نصف سرعت پیشینه برسیم، پس تمایل آنزیم به سوبسترا کمتر است.



## PH

هر آنزیم یک پی اچ بهینه یا اپتیموم Optimum دارد که در آن بیشترین میزان فعالیت آنزیم مشاهده میشود. در پی اچ های اسیدی تر و بازی تر از این نقطه پی اچ شاهد کاهش فعالیت آنزیم هستیم. زیرا با تغییرات پی اچ از حالت نرمال، وضعیت یونیزاسیون (ionization) گروه های جانبی آمینواسید های باردار (قلیایی و اسید مثل گلوتامات) تغییر یافته و در نتیجه شکل فضایی تغییر کرده و عملکرد پروتئین مختل میشود. میزان پی اچ اپتیموم آنزیم های مختلف بدن الزاما نزدیک به پی اچ مایعات بدن (7.4) نیست و ممکن است تا مقدار زیادی با آن



## مهارکننده‌های آنزیمی (inhibitors)

عواملی که هر آنزیمی را مهار می‌کنند:

1. دمای بالا
2. غلظت اسید بالا
3. غلظت باز بالا

**غیر اختصاصی (non-specific):** در هر صورت ساختار را تخریب می‌کنند و کنترلی بر آن نداریم. مثل pH، دما و... کاربرد دارویی ندارند به دلیل اینکه بر طیف گسترده‌ای از آنزیم‌ها اثر می‌گذارند.

**اختصاصی (specific):** کاربرد دارویی دارند.

## اختصاصی‌ها

**برگشت‌پذیر (reversible)** در صورت اتصال به پروتئین و آنزیم قابل جداسازی است. به دو نوع زیر تقسیم بندی بندی می‌شوند:

- رقابتی (competitive)

- غیررقابتی (non-competitive)

**برگشت‌ناپذیر (irreversible)** در صورت اتصال به راحتی جدا نمی‌شوند مگر اینکه ساختار آنزیم را تخریب کنیم.

## برگشت‌پذیر - رقابتی

در این نوع مهارکننده و پیش‌ماده (substrate) شکل و ساختمان تقریباً مشابهی دارند که مهارکننده در محل catalytic site با پیش‌ماده رقابت می‌کند.

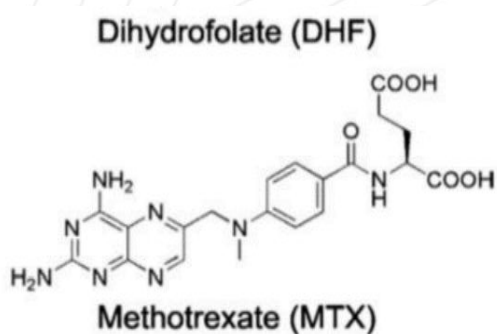
آنزیم به طور همزمان نمی‌تواند به مهارکننده و پیش‌ماده (substrate) متصل شود یعنی Complex enzyme-substrate نمی‌تواند تشکیل دهد.

در حضور مهارکننده رقابتی به دلیل کاهش تمایل آنزیم به پیش‌ماده (substrate)،  $K_m$  آنزیم افزایش می‌یابد یعنی کم‌تر شدن فعالیت آنزیم.

حال اگر غلظت پیش‌ماده (substrate) را بسیار زیاد کنیم، در رقابت بین پیش‌ماده و مهارکننده، پیش‌ماده مهارکننده را از active site خارج کرده و فعالیت آنزیم افزایش می‌یابد. پس آنزیم در حضور مهارکننده به  $V_{max}$  می‌رسد اما در غلظت بالا چون تمایل آنزیم به سوبسترا در حضور مهارکننده کاهش می‌یابد.

با توجه به نمودار Michaelis، منحنی‌ها در نهایت به یک  $V_m$  مشترک خواهند رسید اما با توجه به توضیحات داده شده  $K_m$  متفاوتی خواهند داشت.  $K_m$  آنزیم همراه مهارکننده رقابتی  $K_m >$  آنزیم بدون مهارکننده.

## کاربرد آن به عنوان دارو



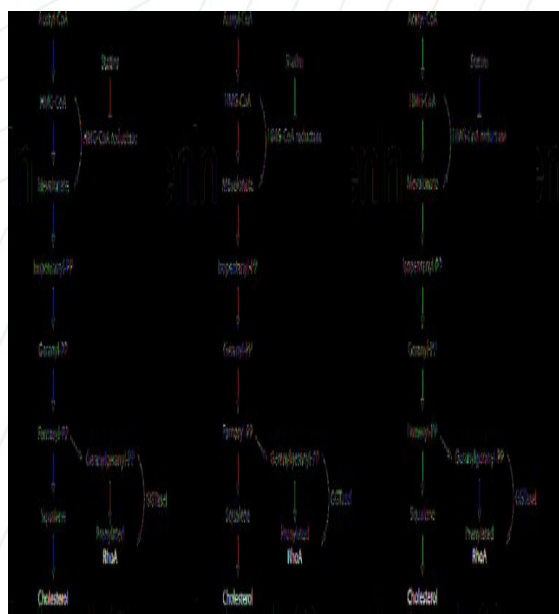
## Methotrexate

برای سنتز بازهای پورینی و پیریمیدینی ترکیبی به نام Tetrahydrofolate (THF) (فرم کوآنزیمی اسید



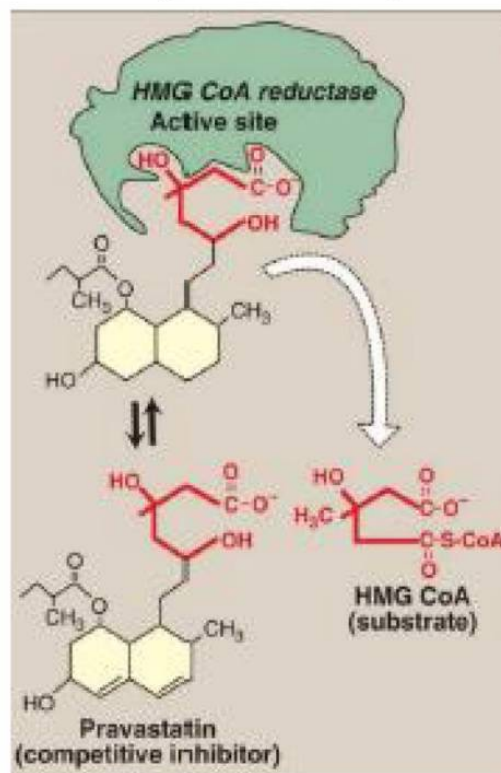
### استاتین‌ها (Statins)

گلوکز پس از طی فرایند گلیکولیز (Glycolysis) به استیل کوآنزیم A یا استیل کوآ (Acetyl-CoA) تبدیل می‌شود که شامل یک واحد دوکربنه استات به همراه کوآنزیم A (Acetate + CoA) بوده و در مرکز متابولیسم سلولی قرار دارد. استیل کوآنزیم A طی چند واکنش متوالی وارد مسیر سنتز کلسترول می‌شود و در نهایت از طریق تبدیل به هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) و با اثر آنزیم HMG-CoA ردوکتاز (HMG-CoA reductase)، کلسترول (Cholesterol) ساخته می‌شود.



استیل کوآنزیم A در طی چند مرحله به HMG-CoA تبدیل می‌شود که پیش ماده مستقیم آنزیم HMG-CoA ردوکتاز است. مولکول HMG-CoA از نظر ساختاری شباهت‌هایی با داروهای استاتینی دارد. به همین دلیل برای کاهش سنتز کلسترول از داروهای استاتین استفاده می‌شود، زیرا استاتین‌ها به صورت رقابتی (Competitive inhibition) آنزیم HMG-CoA

فولیک) با از دست دادن دو H به Dihydrofolate (DHF) تبدیل می‌شود. آنزیمی به نام dihydrofolate reductase (احیاکننده) در این واکنش نقش دارد. علت نیاز کم بدن به ویتامین‌ها، تبدیل شدن مجدد آن‌ها به فرم آماده مصرف است. سلول‌های سرطانی از این مسیر برای افزایش همانند سازی DNA استفاده می‌کنند. برای جلوگیری از رشد بیشتر سلول‌های سرطانی از Methotrexate استفاده می‌شود. این دارو به دلیل شباهت ساختاری به Tetrahydrofolate، مهارکننده آنزیمی Dihydrofolate reductase است. داروی Methotrexate قدرتی 1000 برابری نسبت به THF دارد که باعث کاهش سنتز بازهای آلی و در نتیجه مهار تقسیم سریع سلول‌ها می‌شود که در مهار سرطان مؤثر است.





CoA ردوکتاز را مهار می‌کنند و در نتیجه تولید کلاسترول کاهش می‌یابد.

از جمله داروهای مهم گروه استاتین می‌توان به آتورواستاتین (Atorvastatin) و پراواستاتین (Pravastatin) اشاره کرد.

## CoA چیست؟

کوآنزیم A فرم فعال ویتامین B5 یا اسید پانتوتنیک (pantothenic acid) است و ساختار بزرگی دارد. توجه شود در statine بخش مشخص شده ثابت است و سایر بخش‌ها متغیرند. این بخش‌ها متغیر تعیین می‌کنند جذب دارو در کدام بافت بیشتر باشد (کبد یا ماهیچه یا کلیه). این موضوع به ما کمک می‌کند تا با استفاده از دوز کمتر دارویی بخش مورد نظرممان را تحت درمان قرار دهیم.

کبد مرکز تولید کلاسترول است پس بخش متغیر بین استاتین‌ها را به گونه‌ای تغییر می‌دهیم که بیشتر توسط کبد جذب شوند نه کلیه.

## برگشت‌پذیر - غیررقابتی

این نوع از مهارکننده‌ها می‌توانند از نظر شکل و ساختار شیمیایی با پیش‌ماده (substrate) متفاوت باشند پس محل اتصال این نوع مهارکننده‌ها جایی غیر از active site است و با اتصال به آنزیم ساختار آنزیم را جوری تغییر می‌دهد که Binding site ثابت است. (از نظر تمایل به سوبسترا تغییر محسوسی نمی‌کند) پس تمایل آنزیم به سوبسترا تغییری نمی‌کند ولی ساختار Catalytic site تغییر کرده و آنزیم از لحاظ عملکردی کند می‌کند.

در این نوع، آنزیم می‌تواند به پیش‌ماده و مهارکننده همزمان متصل شود بنابراین enzyme-substrate-inhibitor complex (ESI complex) خواهیم داشت.

در این نوع از مهارکننده‌ها (برگشت‌پذیر غیررقابتی)، برخلاف نوع دیگر هرچقدر هم غلظت پیش‌ماده را افزایش دهیم نمی‌توان به  $V_m$  اولیه رسید ( $V_{max}$ ) کاهش پیدا می‌کند. (با توجه به این موضوع که این مهارکننده active site را خراب نکرده است اما دارای  $K_m$  ثابت است زیرا Binding site تغییری نداشته و تمایل آنزیم به سوبسترا تغییر نکرده ولی مهارکننده Catalytic site را تغییر داده است و باعث کاهش  $V_{max}$  می‌شود.

نمودار: اگر یکی از مسیرها  $K_m$  پایینی داشته باشد، گلوکز وارد این مسیر شده در این مسیر از واکنش استفاده می‌شود بنابراین کاری که سیستم می‌کند استفاده از مهارکننده‌های غیررقابتی است که از یک غلظتی به بعد که غلظت گلوکز تغییر کرد، گلوکز وارد واکنش دیگری می‌شود. دلیل استفاده از مهارکننده‌های غیررقابتی این است که طی متابولیسم شکل substrate تغییر می‌کند و در این مسیر ما از خود محصول آن واکنش به عنوان مهارکننده استفاده می‌کنیم.



## برگشت ناپذیر

این مهارکننده‌ها با پیوندهای بسیار محکم کووالانسی و یا غیره به آنزیم متصل می‌شوند و برای اینکه بخواهیم آن را جدا کنیم باید ساختار آنزیم را تخریب کرد که ناممکن است.

بعضی به عنوان سموم آنزیمی در نظر گرفته می‌شوند که به بدن آسیب‌های بسیاری می‌زنند.

یکی از این سموم آنزیمی که به صورت برگشت ناپذیر به آنزیم متصل می‌شود، سرب است. در مرکز هموگلوبین و میوگلوبین، تتراپیرولی به نام هم قرار دارد که در وسط هم اتم آهنی وجود دارد. اتصال اتم آهنی به گروه هم وظیفه آنزیم *ferrochelatase* است. مس، سرب هنگامی که به این آنزیم متصل می‌شود، عملاً سنتز هم و سایر فرآیندها را متوقف می‌کند.

## بعضی دیگر را به عنوان دارو می‌شناسیم:

### Aspirin

آرآشیدونیک اسید می‌تواند طی مسیرهایی توسط *Cyclooxygenase* به پروستاگلاندین‌ها (که برای پیام التهاب تولید می‌شوند) تبدیل شوند. COX با اضافه کردن یک ساختار حلقوی و یک اکسیژن در آرآشیدونیک اسید ایجاد می‌کند و به تولید پروستاگلاندین‌ها کمک می‌کند.

برای کاهش تولید این ماده و التهاب از آسپیرین استفاده می‌شود که مهارکننده COX است. بنابراین آرآشیدونیک اسید تغییری نمی‌کند و تولید پروستاگلاندین‌ها کاهش می‌یابد. با اضافه کردن یک

ساختار حلقوی و یک اکسیژن به آرآشیدونیک اسید به تولید پروستاگلاندین‌ها کمک می‌کنند.

### Antibiotics

**Penicillin و Amoxicillin** جزو خانواده آنتی‌بیوتیک‌ها با ساختار بتالاکتام (قسمت حلقوی ساختار) هستند که مهارکننده سنتز دیواره باکتریایی به شمار می‌روند.

در دیواره سلولی باکتری پپتیدوگلیکان وجود دارد که پپتیدهایی که می‌خواهند وارد این ساختار شوند توسط آنزیمی به نام ترانس پپتیداز (پیوندهای پپتیدی را می‌شکنند) انجام می‌شوند. در حلقه بتالاکتام پیوند شبه‌پپتیدی وجود دارد که می‌تواند پیش‌ماده این آنزیم باشد.

ترانس پپتیداز قطعات پپتیدی را از جاهای دیگر جدا می‌کند و در ساختار دیواره قرار می‌دهد. (پیوندهای عرضی پپتیدوگلیکان را تشکیل می‌دهد)

این آنزیم از طریق گروه OH سرین به پیوند شبه‌پپتیدی حمله می‌کند و چون ساختار سرین، ساختار طبیعی پیش‌ماده نیست، این مهارکننده از آنزیم جدا نمی‌شود و فعالیت آن مختل و مهار می‌شود. پس ساخت دیواره باکتریایی هم صورت نمی‌گیرد و بدن می‌تواند باکتری را از بین ببرد.



## مقاومت دارویی

باکتری‌ها می‌توانند با بیان ژن  $\beta$ -lactamase دچار مقاومت دارویی شوند.

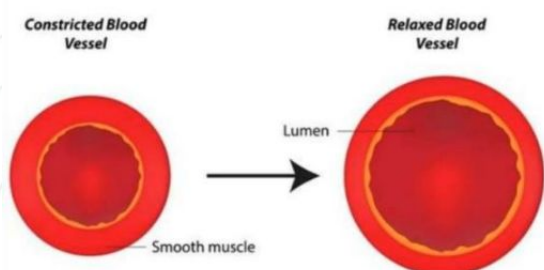
آنزیم  $\beta$ -lactamase با شکستن حلقه بتالاکتام آنتی‌بیوتیک، ساختار آن را تغییر داده و دارو را غیرفعال می‌کند؛ در نتیجه آنتی‌بیوتیک دیگر قادر به مهار آنزیم ترانس‌پپتیداز نیست. در آنتی‌بیوتیک‌های نسل دوم و سوم بتالاکتام، ساختار حلقه بتالاکتام به گونه‌ای اصلاح شده است که کمتر توسط  $\beta$ -lactamase تجزیه شود و بنابراین در برابر این آنزیم مقاوم‌تر باشند. از سوی دیگر، برخی باکتری‌ها با تغییر یا تقویت ترانس‌پپتیداز (PBP)، تمایل اتصال آنتی‌بیوتیک به این آنزیم را کاهش می‌دهند و از این راه نیز مقاومت دارویی ایجاد می‌کنند.

## مهارکننده آنزیم

### Angiotensin converting (ACE)

این آنزیم با تبدیل angiotensin I (غیرفعال) به angiotensin II (فعال) در تنگ شدن عروق نقش دارد. این مکانیسم زمانی صورت می‌گیرد که خون‌رسانی به اندام‌های حیاتی کاهش یافته، اما زمانی که مقدار این آنزیم از حد نرمال خود فراتر رود باعث ایجاد بیماری شده و باید مهار شود. مهارکننده Captopril از تولید آنژیوتانسین II جلوگیری می‌کند و باعث گشاد شدن عروق و کاهش فشار خون می‌شود که به نام ضد فشار خون شناخته می‌شود.

### ACE Inhibitors



**آنزیم‌های موجود در سیستم گردش خون دو دسته‌اند:**  
**دسته اول** آنزیم‌هایی که محل عملکردشان در سیستم گردش خون است (مثل آنزیم‌های مؤثر در فرآیند انعقاد خون).

**دسته دوم** آنزیم‌هایی که در اندام‌ها حضور دارند ولی مقداری از آنها به دلیل تجزیه و تخریب سلولی وارد سیستم گردش خون می‌شود. اگر مقدار آنزیم‌های دسته دوم در خون از حد نرمال فراتر رود نشان‌دهنده وجود اختلالی در بدن ماست.

## آنزیم‌هایی که در پلاسما فعالیت ندارند

### (non-functional plasma enzymes)

آنزیم‌های موجود در خون به چند دسته تقسیم می‌شوند

1- گروهی از آنزیم‌ها در جریان خون افراد طبیعی به طور دائمی حضور داشته و باعث انجام فعالیت‌های فیزیولوژیک خاصی در خون می‌شوند: مانند آنزیم‌های لیپوپروتئین لیپاز و لخته‌کننده خون. غالب این آنزیم‌ها بوسیله کبد سنتز می‌شوند

2- پلاسما علاوه بر گروه فوق حاوی برخی دیگر از انواع پروتئین‌ها است که فعالیت فیزیولوژیک خاصی را در پلاسما برعهده ندارند. این پروتئین‌ها همان **Enzymes Plasma Nonfunctional** هستند که از



تخریب و turnover روزمره سلول ها به خون آزاد میشوند. ولی در حالت آسیب بافتی و نکرور مقدار این پروتئین ها افزایش پیدا میکند که از آن میتوان به عنوان شاخصی در تشخیص بیماری ها کمک گرفت.

▪ طیف گسترده‌ای دارند.

▪ مکان عملکرد اصلی آن‌ها مکان‌های درون سلولی یا بین سلولی است.

▪ مثال: کراتین کیناز، تروپونین، ترانس آمیناز (ALT) آنزیمی که در کبد به میزان زیادی حضور دارد و اگر کبد آسیب ببیند مقدار این آنزیم در پلاسما از حد نرمال فراتر می‌رود.

▪ این آنزیم‌ها عمدتاً از turnover سلول‌ها و بافت‌های مختلف به میزان کم ولی ثابت و مشخص در یک فرد نرمال وارد سیستم گردش خون می‌شود. در یک فرد نرمال در شرایط نرمال میزان کمی از سلول‌ها در مسیر تخریب و نکرور خود قرار گرفته و آنزیم‌های حاصل از این تخریب کم‌سلولی وارد سیستم گردش خون می‌شوند. ولی اگر بافت‌های بدن ما دچار آسیب شدید شوند، این مقادیر آنزیمی به میزان بسیار بیشتری وارد گردش خون می‌شود. بنابراین با اندازه‌گیری میزان این آنزیم‌ها که در فرد نرمال در محدوده مشخصی قرار دارد، می‌توان مشخص کرد وضعیت بافت‌های درون بدن از نظر سلامت و بیماری در چه شرایطی قرار دارد. (این آنزیم‌ها محل اصلی عملکردشان بافت‌هاست نه سیستم گردش خون و در سیستم گردش خون آنزیم‌های عملکردی نیستند).

مثال: آنزیم Alanine aminotransferase (ALT) که عمدتاً در کبد حضور دارد و در سیستم گردش خون هم به میزان کمی وجود دارد که حاصل tear over سلول‌های بافت کبد است. اگر بافت کبد دچار آسیب شود این آنزیم به میزان بسیار زیاد وارد سیستم گردش خون می‌شود. وجود ALT فراوان در خون به معنی آسیب hepatocyte ها است و با اندازه‌گیری ALT می‌توان وضعیت کبد را بررسی کرد.

### جدول آنزیم‌های اصلی سرم در تشخیص بالینی

| کاربرد تشخیصی اصلی                                | آنزیم سرمی                           |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|
| —                                                 | آمینوترانسفرازها (Aminotransferases) |
| انفارکتوس میوکارد (سکته قلبی)                     | آسپاراتات آمینوترانسفراز AST (SGOT)  |
| هپاتیت ویروسی                                     | آلانین آمینوترانسفراز ALT (SGPT)     |
| پانکراتیت حاد                                     | آمیلاز (Amylase)                     |
| دژنراسیون هپاتولنتیکولار (بیماری ویلسون)          | سرولوپلاسمین (Ceruleplasmin)         |
| اختلالات عضلانی و انفارکتوس میوکارد               | کراتین کیناز (Creatine kinase / CK)  |
| انواع بیماری‌های کبدی                             | گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز GGT      |
| انفارکتوس میوکارد                                 | لاکتات دهیدروژناز LDH (ایزوآنزیم‌ها) |
| پانکراتیت حاد                                     | لیپاز (Lipase)                       |
| کارسینوم متاستاتیک پروستات                        | فسفاتاز اسیدی (Acid phosphatase)     |
| بیماری‌های مختلف استخوان و بیماری‌های انسدادی کبد | فسفاتاز قلیایی ALP (ایزوآنزیم‌ها)    |



## ایزوآنزیم‌ها

فرم‌های فیزیولوژیکی متفاوت از یک آنزیم هستند که تغییرات کمی نسبت به هم دارند و واکنش آنزیمی که پیش می‌برند یک نوع واکنش است ولی به خاطر تفاوت خصوصیات آنزیمی سینتیک انجام واکنش در آن‌ها متفاوت است (انرژی فعال‌سازی متفاوت دارند اما  $\Delta G$  یکسان دارند).

ایزوآنزیم‌ها یک بک‌آپ (Back up) هایی از یک آنزیم در یک سلول و حاصل از مکانیزم Duplication gen هستند. پس ایزوآنزیم‌ها هستند که تعیین‌کننده تفاوت واکنش‌های شیمیایی یکسان با تفاوت سینتیک هستند.

ایزوآنزیم‌ها در بعضی اسیدهای آمینه نسبت به هم تفاوت‌هایی دارند. در نتیجه واکنش را با سرعت خاص خود پیش می‌برند. تفاوت‌های ایزوآنزیم‌ها خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوتی ایجاد می‌کند و همچنین  $K_m$  های متفاوتی دارند.

ایزوآنزیم‌ها یک نوع واکنش شیمیایی را کاتالیز می‌کنند ولی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوتی دارند (مانند pH بهینه،  $K_m$  و ...).

ایزوآنزیم‌ها می‌توانند از طریق electrophoresis جداسازی شوند.

## مثال: کراتین کیناز

کراتین کیناز کاربرد زیادی در آزمایشات بالینی از جمله non-functional plasma enzyme دارد. دارای دو زیرواحد بوده که هر کدام از آن‌ها می‌تواند از نوع مغزی (B) یا عضلانی (M) باشد. در مجموع این دو زیرواحد (دایمر) سه ایزوآنزیم ایجاد می‌کنند. این آنزیم فسفات پرنرژی را از ATP می‌گیرد و می‌دهد به کراتین موقعی که غلظت ATP پایین آمد، برعکس عمل می‌کند. غلظت این آنزیم در بافت عضله‌ای، قلب و مغز بالا می‌باشد ولی میزان نیاز و نوع فعالیت آنزیمی متفاوت است.

در فردی که دچار ضایعه قلبی (انفارکتوس - MI) می‌شود، سلول‌های عضله قلبی دچار آسیب می‌شوند و ایزوآنزیم MB به میزان زیاد وارد سیستم گردش خون می‌شود. پس از یک ضایعه MI حدود 4 تا 8 ساعت طول می‌کشد تا MB به میزان زیاد در سیستم گردش خون ظاهر شود. پس از 24 ساعت این MB به بیشترین مقدار (peak) خود می‌رسد و تا 48 تا 72 ساعت طول می‌کشد تا میزان آنزیم به حد پایه اولیه (base line) برسد. با اندازه‌گیری میزان آنزیم فردی به پزشک مراجعه کرده می‌توان:

1. وضعیت قلبی فرد را دریافت و برآورد کرد (برآورد آسیب بافت قلبی)
2. حدوداً چند ساعت قبل این فرد دچار ضایعه قلبی شده است.



## تنظیم فعالیت آنزیم در شرایط مختلف بیولوژیکی

### 1. مقدار آنزیم (Enzyme quantity)

میزان آنزیم یکی از فاکتورهای تعیین کننده سرعت واکنش است که با تنظیم سرعت تولید یا تخریب آنزیم و یا تنظیم ترجمه mRNA ها توسط سلول این امر امکان پذیر است. یعنی با تنظیم بیان ژن و ساخت mRNA مقدار آنزیم مورد نظر را کنترل کنیم.

### 2. قسمت بندی کردن آنزیم ها

#### (Enzyme compartmentation)

قسمت هایی که در آنها آنزیمی فعالیت می کند به صورت کاملاً هدفمندانه و دقیق انتخاب شده اند و اینگونه نیست که آنزیم در تمام سلول غلظت های مختلفی داشته باشد. این کار برای تنظیم سرعت واکنش های آنزیمی در قسمت های مختلف سلول است.

### آنزیم های مولتی مر (Multimeric enzymes)

آنزیم هایی هستند که به صورت چند واحدی وجود دارند، به عنوان مثال آنزیم لاکتات دهیدروژناز که 4 واحدی یا تترامر است. اگر بیشترین فعالیت آنزیمی مدنظر است باید هر 4 واحد کنار هم باشند، در غیر این صورت آنزیم فعالیت بهینه نخواهد داشت.

تروپونین: به طور معمول در عضله اسکلتی ایزوآنزیم های TnI و TnT وجود دارند. عضله قلب حاوی CTN یا Cardiac Troponin است. به دنبال سکته قلبی (MI)، CTN همراه با کراتین کیناز (یک نوع مارکر قلبی) وارد گردش خون می شود. 4 تا 6 ساعت بعد از MI، CTN افزایش زیادی در خون پیدا می کند. طی 24 تا 36 ساعت به بالاترین مقدار خود می رسد. حدود 3 تا 10 روز طول می کشد تا این آنزیم به مقدار اولیه خود برگردد. با استفاده از نتایج آزمایشات می توان وضعیت قلب را بررسی کرد و پی برد که حمله قلبی چه موقع اتفاق افتاده است.

نکته: حفظ اعداد مهم نیست.

تروپونین از آنزیم های بالینی و non-functional plasma enzymes و plasma enzyme است.

نتایج آزمایشات را همراه با نوار قلب بررسی می کنند.

### پنل آنزیم های قلبی:

1. تروپونین

2. CK

3. لاکتات دهیدروژناز

4. AST

(در نظر داشته باشید در منابع علمی تروپونین یک پروتئین ساختمانی-تنظیمی و از مارکرهای بالینی قلبی است، نه یک آنزیم)



## تشکیل ماکرومولکول‌ها

### (Macromolecules formation)

هنگامی که مجموعه‌ای از واکنش‌های متابولیک را داریم، تجمعی از ماکرومولکول‌ها ساخته می‌شود. در این حالت چند آنزیم در کنار هم قرار گرفته و ساختار سه‌بعدی آنها با هم اتصال دارند. تغییر در هر یک از این آنزیم‌ها که یک واکنش شیمیایی خاص را کنترل می‌کند، سبب تغییر در **conformation** و ساختار فضایی آنزیم‌های دیگر در این مجموعه می‌شود. اگر آنزیم اول دچار تغییر و فعالیت آن متوقف شود منجر به توقف سایر آنزیم‌ها نیز می‌شود، مانند لاکتات دهیدروژناز.

## سنتز آنزیم به عنوان پیش‌ساز

### (Synthesis of enzyme as precursor)

یک سری آنزیم‌های مهم و حیاتی در سیستم زیستی به صورت پیش‌آنزیم و غیرفعال و به صورت آماده انجام واکنش‌های آنزیمی حضور دارند اما ساختارشان ساختاری نیست که واکنش آنزیمی را پیش‌برد و در پاسخ به یک نیاز ضروری با انجام یک تغییر سریع در ساختار، آنزیم به فرم فعال درآمده و واکنش شیمیایی را برای ما پیش می‌برد.

بارزترین این مثال‌ها، آنزیم‌های پروتئازی هستند که در سیستم گردش خون ما حضور دارند و آنزیم‌هایی که در فرآیند انعقاد خون نقش دارند. آنزیم‌هایی که به صورت غیرفعال هستند با جدا شدن یک قطعه پپتیدی از آنزیم فعال می‌شوند.

از موارد دیگر، آنزیم‌های گوارشی **Trypsinogen** و **Pro chymotrypsin** هستند که به صورت غیرفعال سنتز شده، به مکان عمل خود ترشح می‌شوند، در مکان عمل خود فعال شده و واکنش مورد نیاز را کاتالیز می‌کنند.

## تغییر کووالانسی برگشت‌پذیر

### (Reversible covalent modification)

یکی دیگر از روش‌های تنظیم سرعت واکنش‌های آنزیمی، ایجاد پیوندهای کووالانسی برگشت‌پذیر بر روی آنزیم‌ها است که یکی از بارزترین آنها فسفریله شدن یک آنزیم با استفاده از مولکول **ATP** است. در آنزیم‌ها با فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون واکنش‌ها و سرعت آن‌ها تغییر می‌یابد. بعضی آنزیم‌ها به صورت فسفریلاسیون سرعت بالایی دارند و بعضی آنزیم‌ها با انجام واکنش دفسفریلاسیون سرعت واکنش آن‌ها کاهش می‌یابد. این روش در متابولیسم کاربرد زیادی دارد. در فسفریلاسیون **ATP** مصرف و **ADP** تولید می‌شود و از آنزیم **Kinase** استفاده می‌گردد. در دفسفریلاسیون هیدرولیز صورت گرفته و فسفات از ساختار آنزیم خارج می‌شود و این واکنش توسط آنزیم **phosphatase** صورت می‌گیرد. اضافه



**یادآوری:** مانند تبدیل پروترومبین به ترومبین توسط آنزیم پروترومبیناز یا تبدیل پپسینوژن به پپسین توسط HCl یا پپسین و یا پروتئازهای پانکراس که در روده باریک فعال می‌شوند.

## عوامل آلوستریک (Allosteric effectors)

در سیستم حیاتی تعداد زیادی از واکنش‌های بیولوژیکی در کنار هم در حال انجام است و این واکنش‌ها باید با هم تعامل داشته و سرعت واکنش‌های شیمیایی تنظیم شود.



## Allosteric enzyme

آنزیم‌هایی هستند که از چند زیرواحد تشکیل شده‌اند و در واقع یک effector به یک آنزیم آلوستریک در مکانی غیر از محل اتصال سوبسترا متصل می‌شود که به این مکان اتصال Allosteric site می‌گویند. اتصال یک Allosteric effector به یک زیرواحد نحوه تعامل دیگر زیرواحدها را با effector تنظیم می‌کند.

در هموگلوبین اتصال یک اکسیژن به یک زیرواحد، تمایل دیگر زیرواحدها را در اتصال به اکسیژن افزایش خواهد داد. منحنی اشباع شدن آنزیم غیرآلوستریک تک‌زیرواحدی از substrate منحنی hyperbolic است (مانند میوگلوبین) و منحنی اشباع شدن آنزیم آلوستریک به حالت زیگموئیدی (Sigmoid) است (مانند هموگلوبین).

فرم sigmoid نشان‌دهنده اثر آلوستریک یا همکاری و تعامل است که به طور معمول اثر آن مثبت است.

آنزیم‌هایی که در ابتدای هر مسیر کلیدی قرار دارند عمدتاً Allosteric هستند و چند زیرواحد دارند. زیرواحد اول دارای یک Km برای اتصال به سوبستراست. سوبسترا با ورود به زیرواحد اول ساختار آن را تغییر می‌دهد و این تغییر ساختار قبل از ورود سوبسترا به زیرواحد دوم ایجاد شده است و تمایل به سوبسترا در زیرواحد دوم قبل از ورود سوبسترا بیشتر از زیرواحد اول است و به همین ترتیب برای سایر زیرواحدها ادامه دارد.

## Allosteric Effectors خود به دو دسته تقسیم

می‌شوند.

1. Homotropic
2. Heterorropic

## Homotropic effectors

سوبسترا خود به عنوان یک effector عمل می‌کند سوبسترای آلوستریک به عنوان یک effector مثبت عمل می‌کند. وجود یک مولکول سوبسترا در یک محل باعث افزایش خواص کاتالیتیکی (catalytic properties) به صورت مشترک در دیگر محل‌های اتصال سوبسترا (substrate-binding site) می‌شود.









### ایزومرازها (Isomerases)

ایزومرازها آنزیم‌هایی هستند که واکنش ایزومریزاسیون (Isomerization) را کاتالیز می‌کنند. ایزومریزاسیون فرایندی است که در آن یک مولکول به مولکول دیگری تبدیل می‌شود، بدون آن که تعداد یا نوع اتم‌های آن تغییر کند. در این حالت، یک ایزومر به ایزومر دیگر تبدیل می‌شود.



### لیگازها (Ligases)

لیگازها آنزیم‌هایی هستند که ایجاد پیوندهای کووالانسی را کاتالیز می‌کنند. این واکنش‌ها انرژی‌خواه (Endergonic) هستند و انرژی مورد نیاز آن‌ها از ATP تأمین می‌شود. این ویژگی، لیگازها را به تنها گروهی از آنزیم‌ها تبدیل می‌کند که به‌طور مستقیم از ATP برای تشکیل پیوند کووالانسی استفاده می‌کنند. به‌عنوان مثال، آنزیم پیرووات کربوکسیلاز (Pyruvate carboxylase) با افزودن یک گروه کربوکسیل به پیرووات، در این گروه قرار می‌گیرد.



### ترانسفرازها (Transferases)

ترانسفرازها آنزیم‌هایی هستند که یک گروه شیمیایی یا یک مولکول را از یک پیش‌ماده (Substrate) به پیش‌ماده دیگر منتقل می‌کنند. به‌عنوان مثال، آنزیم هگزوکیناز (Hexokinase) گروه فسفات (P) را از ATP به دی‌گلوکز (D-Glc) منتقل می‌کند. در این واکنش، هر دو مولکول ATP و D-Glc به‌عنوان سوبسترا در نظر گرفته می‌شوند.



### هیدرولازها (Hydrolases)

هیدرولازها آنزیم‌هایی هستند که با مصرف آب (Hydrolysis) پیوندهای کووالانسی موجود در پیش‌ماده خود را می‌شکنند. انواع مختلف پروتئازها در این گروه قرار می‌گیرند. به‌عنوان مثال، کربوکسی‌پپتیداز (Carboxypeptidase) یک پروتئاز است که با شکستن پیوندهای پپتیدی، پروانسولین (Proinsulin) را به انسولین (Insulin) تبدیل می‌کند.



### لیازها (Lyases)

لیازها آنزیم‌هایی هستند که طی انجام واکنش، پیوند کووالانسی را می‌شکنند و یک مولکول را از پیش‌ماده جدا می‌کنند، اما برخلاف هیدرولازها، این کار را بدون مصرف آب انجام می‌دهند. در این واکنش‌ها معمولاً تشکیل یا حذف پیوندهای دوگانه نیز مشاهده می‌شود.



## دیگر آنزیم ها

### آنزیم استرپتوکیناز (Streptokinase)

استرپتوکیناز آنزیمی است که در درمان سکته‌های قلبی و مغزی و همچنین در شرایطی که لخته‌های خونی تشکیل می‌شوند، کاربرد دارد. این آنزیم با فعال‌سازی سیستم فیبرینولیتیک باعث حل شدن لخته‌های خونی می‌شود و به‌صورت تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### آنزیم آسپاراژیناز (Asparaginase)

آسپاراژیناز آنزیمی است که اسید آمینه آسپاراژین (Asparagine) را تجزیه می‌کند. از آن‌جا که آسپاراژین در سنتز بازهای آلی (Nitrogenous bases) نقش دارد، تزریق این آنزیم باعث کاهش سطح آسپاراژین، کاهش سنتز بازهای آلی و در نتیجه کاهش سرعت رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. به همین دلیل، آسپاراژیناز در برخی درمان‌های ضدسرطان کاربرد دارد.



# Biochemistry







# MED SCRIPT

ویتامین ها و ۲

استاد امینیان

فهرست عناوین:

|                                                       |                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| تاریخچه ویتامین ها..... صفحه ۱                        | ویتامین B5 (Pantothenic Acid)..... صفحه ۱۸ |
| ویتامین چیست؟..... صفحه ۱                             | ویتامین B6..... صفحه ۱۹                    |
| تقسیم بندی ویتامین ها صفحه..... صفحه ۱                | ویتامین B7 (Biotin)..... صفحه ۲۰           |
| تفاوت ویتامین های محلول در آب و چربی..... صفحه ۲      | ویتامین B9 (Folic Acid)..... صفحه ۲۲       |
| استراتژی های بدن برای دفع سم..... صفحه ۲              | ویتامین B12..... صفحه ۲۴                   |
| ویتامین های گروه B..... صفحه ۳                        | ویتامین C..... صفحه ۲۵                     |
| ویتامین B1 (Thiamine)..... صفحه ۳                     | ویتامین A..... صفحه ۲۶                     |
| کمبود ویتامین B1 و بری بری..... صفحه ۹                | ویتامین D..... صفحه ۲۷                     |
| کمبود ویتامین B1 و سندرم Wernicke-Korsakoff... صفحه ۹ | ویتامین E..... صفحه ۲۷                     |
| واکنش های ویتامین B1..... صفحه ۱۳                     | ویتامین K..... صفحه ۲۷                     |
| ویتامین B2 (Riboflavin)..... صفحه ۱۶                  |                                            |
| ویتامین B3 (Niacin)..... صفحه ۱۷                      |                                            |

پدید آورندگان:

گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## تاریخچه ویتامین‌ها

در سفرهای دریایی بلندمدت به تدریج با دور ماندن از مواد غذایی تازه، عوارض پوستی، خون‌ریزی، شل شدن دندان‌ها و ... در دریانوردان بروز پیدا کرد که مطالعات نشان دادند که وجود مولکول‌هایی تحت عنوان ویتامین‌ها و کوآنزیم‌ها برای متابولیسم و سلامت بدن ضروری است. اولین ویتامین کشف‌شده هم ویتامین C بود.

## ویتامین چیست؟

ویتامین‌ها مواد آلی هستند که وزن مولکولی کمی داشته و در متابولیسم بدن ضروری‌اند و در مقادیر کم نیازهای بدن را برطرف می‌کنند. نکته‌ی مهم در تعریف ویتامین‌ها آن است که توسط بدن ساخته نمی‌شوند. (اگر چه قانون ۱۰۰٪ در سیستم‌های بیولوژی وجود ندارد).

بعضی ویتامین‌ها با اینکه در بدن انسان هم سنتز می‌شوند، اما در رده‌ی ویتامین‌ها قرار می‌گیرند؛ چون برای پاسخ کامل به نیازهای بدن به مقادیر بیشتری از آنچه بدن سنتز می‌کند نیاز داریم و باید از طریق مواد غذایی وارد بدن شوند. به عنوان مثال:

**ویتامین D:** به دنبال تابش نور خورشید به پوست از کلسترول (که پیش‌ساز ویتامین D است) ساخته می‌شود.

**ویتامین B<sub>3</sub> (نیاسین):** بدن از آمینواسید تریپتوفان (tryptophan) آن را می‌سازد.

**ویتامین K:** البته این ویتامین در بدن انسان توسط باکتری‌های سیستم گوارش ساخته می‌شود.

نکته: بعضی‌ها مانند اسید لیپوئیک (B<sub>4</sub>) به مقدار کافی توسط بدن ساخته می‌شوند، بنابراین امروزه لیپوئیک اسید (B<sub>4</sub>) و امثال آن در دسته ویتامین‌ها قرار نمی‌گیرند.

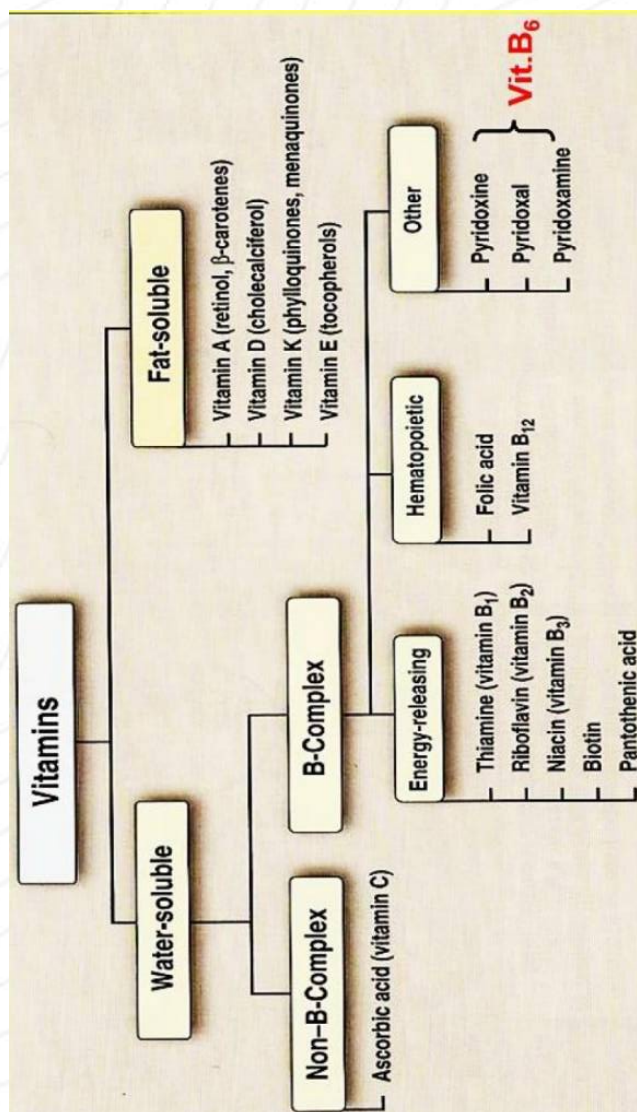
## تقسیم‌بندی ویتامین‌ها

محلول در آب:

ویتامین‌های C, B

محلول در چربی (fat soluble):

ویتامین‌های D, A, K, E





## تفاوت ویتامین‌های محلول در آب و چربی

### (۱) جذب:

ویتامین‌های محلول در آب به طور مستقیم از طریق خون جذب می‌شوند، اما ویتامین‌های محلول در چربی پس از گذر از لنف وارد سیستم گردش خون می‌شوند. متابولیسم ویتامین‌های محلول در چربی به طور زیادی به متابولیسم چربی وابسته است. مثلاً با بروز مشکل در ترشح صفرا یا لیپازهای پانکراس، جذب ویتامین‌های محلول در چربی با مشکل مواجه می‌شود.

### (۲) انتقال:

به دلیل تفاوت سیستم جذب ویتامین‌های محلول در چربی و آب، ویتامین‌های محلول در آب برای حرکت در خون به حامل پروتئینی نیازی ندارند، اما ویتامین‌های محلول در چربی پس از گذر از لنف توسط carrier های مخصوص وارد گردش خون می‌شوند و انتقال می‌یابند.

### (۳) ذخیره و دفع:

ویتامین‌های محلول در آب به راحتی از طریق ادرار دفع می‌شوند، اما ویتامین‌های محلول در چربی به فرم ذخیره‌ای در بدن باقی می‌مانند.

### (۴) نیاز مصرفی:

نیاز به مصرف ویتامین‌های محلول در آب (به دلیل دفع راحت) بیشتر از ویتامین‌های محلول در چربی است. (برای مثال ویتامین‌های محلول در آب را می‌توان روزانه مصرف کرد، اما نیاز بدن به مصرف

ویتامین‌های محلول در چربی به صورت هفتگی یا ماهانه است.)

### (۵) از نظر سمیت (toxicity):

ویتامین‌های محلول در چربی از آنجایی که دفعشان سخت‌تر است، تجمع آن‌ها در بافت‌ها به بدن آسیب می‌رساند؛ اما اضافه ویتامین‌های محلول در آب به صورت روزانه از بدن دفع می‌شود.

## استراتژی‌های بدن برای دفع مواد Toxic

بدن در مواجهه با ورود مواد toxic یا ساخته شدن آن‌ها در فرآیندهای متابولیسمی چندین روش را می‌تواند بسته به نوع ماده به کار بگیرد، برای مثال:

(۱) **تغییر نوع ماده:** با اضافه کردن گروه‌های عاملی مختلف مثل هیدروکسیل، مواد نامحلول را به محلول تبدیل می‌کند که بتوانند توسط ادرار دفع شوند. توکسیفای کردن بیومولکول‌ها عمدتاً توسط کبد صورت می‌گیرد.

(۲) **کونژوگه کردن (Conjugate):** روشی است که برای دفع بیلی‌روبین (bilirubin) استفاده می‌شود.

(بیلی‌روبین حاصل کاتابولیسم حلقه‌ی هم در هموگلوبین است که ماده‌ای نامحلول و toxic برای بافت عصبی است.)

## ویتامین‌های گروه B به ۳ دسته تقسیم می‌شوند

(۱) **Hematopoietic:** این ویتامین‌ها در خون‌سازی ایفای نقش می‌کنند. آن‌ها در سنتز بازهای آلی در هنگام تکثیر پیش‌سازهای خونی (در DNA سازی) نقش دارند که شامل فولیک اسید (Folic Acid, B<sub>9</sub>) و ویتامین B<sub>12</sub> هستند.





## RDA of vitamins

در صورت مراجعه به رفرنس، برای هر ویتامین متوجه عددی به نام RDA یا Recommended Dietary Allowance می‌شویم که به معنای مقدار مورد نیاز توصیه شده است. مقدار ویتامین مصرفی روزانه، دارای یک رنج است. مصرف کمتر از این مقدار ویتامین در درازمدت باعث ایجاد بیماری می‌شود و مصرف بیشتر آن باعث مسمومیت (toxicity) می‌شود.

## غنی‌سازی مواد مغذی

یک دانه برنج در مرکز خود دارای نشاسته و پلیمرهایی از کربوهیدرات‌ها است. بدن انسان برای کاتابولیسم این کربوهیدرات‌ها به انواع بیومولکول‌ها از جمله ویتامین‌ها نیاز دارد و ویتامین‌هایی که در آزادسازی انرژی از مواد غذایی مورد نیاز هستند.

ورود پلیمر آمیلوپکتین و گلیکوژن به بدن ← گلوکز  
← نیاز به انواع ویتامین‌ها

در سبوس برنج و سبوس گندم انواع ویتامین‌ها و مواد معدنی و کوآنزیم‌ها مورد نیاز برای متابولیسم این هسته‌ی کربوهیدراتی وجود دارند.

مصرف مواد غذایی فراوری شده در بلندمدت برای بدن انسان‌ها سم به حساب می‌آید و غنی‌سازی مواد غذایی ← جبران و تأمین کمبودهای ویتامینی.

(۲) **Energy-releasing**: در آزادسازی انرژی مواد

غذایی نقش دارند که شامل ویتامین‌های زیر هستند:

B<sub>1</sub>: Thiamine

B<sub>2</sub>: Riboflavin

B<sub>3</sub>: Niacin

B<sub>5</sub>: Pantothenic acid

B<sub>7</sub>: Biotin (H)

(۳) **سایر**: شکل‌های مختلف ویتامین B<sub>6</sub> عبارتند از:

pyridoxine – pyridoxal – pyridoxamine

ویتامین B<sub>5</sub> در متابولیسم به شکل CoA (فرم فعال B<sub>5</sub>) به کار گرفته می‌شود. (مانند: Acetyl-CoA, Succinyl-CoA و ...). اسیدهای آمینه به دلیل داشتن گروه‌های اسیدی و آمینی در متابولیسم به فرم‌های مختلفی شرکت می‌کنند.

**نکته:** اگر آمینواسیدی برای شرکت در فرآیند متابولیسم به ویتامین یا کوآنزیم نیاز داشت، بدون توجه به واکنش‌های متابولیسم، آن ویتامین B<sub>6</sub> است.

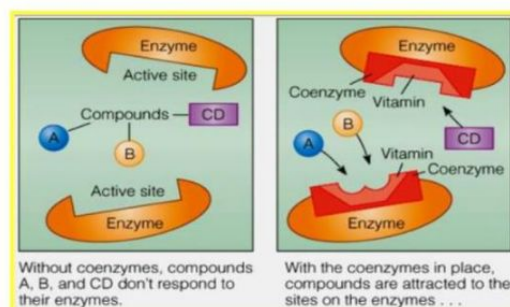
کمبود ویتامین B<sub>6</sub> علاوه بر بروز علائم اختصاصی کمبود این ویتامین، در بلندمدت سبب کمبود نیاسین B<sub>3</sub> می‌شود، چون بدن از اسیدآمینه‌ی tryptophan نیاسین را می‌سازد.

یادآوری: آمینواسیدها در واکنش‌های متابولیسمی دکربوکسیلاسیون (Decarboxylation) و ترانس آمیناسیون (Transamination) و دآمیناسیون (Deamination) شرکت می‌کنند.



## تفاوت ویتامین‌ها و کوآنزیم‌ها چیست؟

فرم فعال شده‌ی ویتامین را کوآنزیم می‌گوییم. بدن ما ویتامین را از خارج جذب می‌کند. وقتی ویتامین وارد بدن می‌شود، در ساختارش نوعی تغییر شیمیایی انجام می‌شود و ویتامین به فرم فعال خودش که همان کوآنزیم است، تبدیل می‌شود.



### مثال

گروه‌های عاملی هیدروکسیل ( $-OH$ ) به تعداد زیاد در گلوکز وجود دارد. وقتی گروه هیدروکسیل وارد متابولیسم می‌شود به چرخه کربس می‌رسد و وارد چرخه‌ای می‌شود که حذف از کربوکسیلیک اسید انجام می‌دهد (زیرا نام دیگر چرخه کربس، تری کربوکسیلیک اسید است). وقتی گروه هیدروکسیل اکسید می‌شود، در انتها به گروه اسیدی می‌رسد.

## مسیر مواد در بدن ما

مواد وقتی وارد بدن ما می‌شوند یکی از دو مسیر زیر را طی می‌کنند:

**آنابولیسم:** احیا شدن و سنتز مولکول‌های بزرگ‌تر  
**کاتابولیسم:** شکسته شدن به مولکول‌های کوچک‌تر و استخراج انرژی

“به مجموع کاتابولیسم و آنابولیسم، متابولیسم گفته می‌شود” (مفهوم متابولیسم از دیدگاه کاتابولیسم، نوعی اکسید شدن است).

## فرم فعال یا کوآنزیم به چه معناست؟

ویتامینی که ساختار شیمیایی آن مقداری تغییر کرده است و آماده‌ی فعالیت می‌باشد، در ساختار آنزیم قرار می‌گیرد. یعنی به ساختاری تبدیل می‌شود که می‌تواند در **active site** آنزیم قرار بگیرد و به آنزیم برای انجام واکنش‌های شیمیایی و متابولیسمی کمک کند.

## ویتامین‌ها و نقش آن‌ها در متابولیسم

تولید کربوهیدرات در گیاهان (اصلی‌ترین منبع غذایی انسان‌ها) ← احیاء شدن غذا ← اتم‌های احیا شده  
 اتم‌های کربنی که در  $CO_2$  هستند ← تولید پیوندهای پراترزی کووالانسی به صورت گلوکز



## ورود گلوکز به کاتابولیسم و مسیرهای آن

پنج مسیر در پیش روی گلوکز وجود دارد:

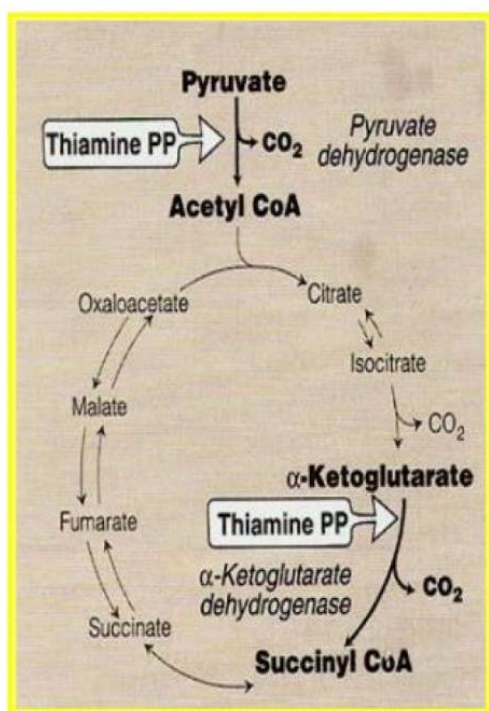
### مسیر اول: A

مجموعه‌ای از واکنش‌ها به نام گلیکولیز که به اسید پیروویک می‌رسد.

اسید پیروویک  $\rightarrow$  نوعی ترکیب ۳ کربنه است  
استیل کوآنزیم A (Acetyl-CoA)

### مسیر سوم: C

در سیکل کربس ترکیبی به نام  $\alpha$ -Ketoglutarate داریم که از خانواده آلفا کتواسیدها است. واکنشی که روی این ترکیب صورت می‌گیرد دقیقاً همان واکنشی است که روی اسید پیروویک نیز انجام می‌شود و در نتیجه  $\alpha$ -Ketoglutarate به Succinyl-CoA تبدیل می‌شود. این ترکیب از دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو (Oxidative Decarboxylation) ایجاد می‌شود و واکنش بسیار مهمی است.



**یادآوری:** کتواسیدها ترکیبات آلی هستند که یک گروه کتون و یک گروه کربوکسیلیک اسید دارند. آلفا کتواسیدها به خصوص در متابولیسم چرخه کربس و گلیکولیز نقش دارند.

اسید پیروویک نیز نوعی کتواسید است؛ یعنی یک گروه اسیدی دارد که روی کربن  $\alpha$  یک گروه کتو دارد  $\rightarrow$  آلفا کتواسید است.

**نحوه تشخیص کربن  $\alpha$ :** کربن اسید را در نظر نمی‌گیریم و به کربن بعدی آلفا می‌گوییم. روش استاندارد شماره‌گذاری کربن‌ها: اولین کربن در گروه اسیدی شماره ۱ است و به همین ترتیب ادامه می‌دهیم. در اسیدهای آمینه هم چون گروه اسیدی و آمینی به کربن  $\alpha$  متصل هستند، به آن‌ها آلفا آمینو اسید می‌گوییم.

### مسیر دوم: B

تیامین پیروفسفات همراه با تعدادی دیگر از ویتامین‌ها اینجا در تبدیل اسید پیروویک به استیل CoA نقش دارد. این واکنش، نوعی دکربوکسیلاسیون است؛ زیرا یک گروه کربن از اسید پیروویک کم می‌شود. از ترکیب ۳ کربنه به ۲ کربنه تبدیل می‌شود.



**Succinyl-CoA** ترکیب بسیار مهمی است که در تشکیل Heme هم نقش دارد. CoA همراه با ۵ آلفا گلايسين طی یک سری واکنش‌های بسیار پیچیده، هم (حلقه تتراپیرول در هموگلوبین) را درست می‌کند.

**نکته:** هر جا آلفا کتواسید را مشاهده کردیم، باید بدانیم که دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو صورت می‌گیرد.

اسیدهای آمینه شاخه‌دار (مانند: والین، لوسین، ایزولوسین) وقتی که گروه آمینی خود را از دست می‌دهند، آنچه باقی می‌ماند یک آلفا کتواسید است. پس در مسیر کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار هم شاهد دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو هستیم. نقص در این آنزیم‌ها منجر به بیماری ادرار شربت افرا (MSUD) می‌شود.

#### مسیر چهارم: D:

یک مسیر متابولیسمی به نام مسیر پنتوز فسفات. در واقع گلوکز وارد یک مجموعه واکنش‌هایی به نام پنتوز فسفات می‌شود. این مسیر برای بدن ما دارای آورده‌های بسیار زیادی است.

(۱) مسیری است که در آن از کربوهیدرات‌های ۶ کربنه، کربوهیدرات‌های ۵ کربنه ساخته می‌شود. کاربرد کربوهیدرات‌های ۵ کربنه ← ساخت DNA و RNA در اصل مسیر پنتوز فسفات تأمین‌کننده قند ریبوزی است که سلول‌های بدن به طور دائم برای سنتز DNA و RNA به آن نیاز دارند.

(۲) اولین واکنش آنزیمی است به نام گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) که در طی این واکنش گلوکوروئیک اسید تولید می‌شود.

#### این آنزیم ۲ کار انجام می‌دهد:

(۱) گلوکوروئیک اسیدها از مشتقات کربوهیدرات‌ها هستند. وقتی که گلوکز در محل کربن ۶ اکسید می‌شود، گلوکوروئیک اسید تولید می‌کند.

این ترکیب همان ترکیبی است که طی اولین واکنش در مسیر پنتوز فسفات تولید می‌شود. گلوکوروئیک اسید یکی از اجزای GAGها است. گلوکوروئیک اسید که در GAGها مشاهده می‌شود و در مفاصل و انواع بافت‌های همبند وجود دارد، طی اولین واکنش در مسیر پنتوز فسفات ایجاد می‌شود.

(۲) NAD و NADP (نیکوتین آمید دی‌نوکلوئوتید) فرم‌های فعال یا مشتقات ویتامین B<sub>3</sub> (نیاسین) هستند. در اولین واکنش مسیر پنتوز فسفات، NADP احیا می‌شود و به NADPH تبدیل می‌شود. در آنابولیسم (احیا شدن)، هر جا که نیاز به H باشد (مانند سنتز کلاسترول)، NADPH که از این واکنش حاصل می‌شود، در واکنش مورد نظر شرکت می‌کند.

#### مسیر پنجم: E:

**بتا اکسیداسیون:** اسیدهای چرب که در بدن ما هستند عمدتاً زوج کربن‌اند. اسیدهای چرب به صورت ۲ کربن ۲ کربن در مسیر کاتابولیسم شکسته می‌شوند و به Acetyl-CoA تبدیل می‌شوند. به این مسیر بتا اکسیداسیون گفته می‌شود.

در این مسیر فرم فعال ویتامین (NAD) B<sub>3</sub> و فرم فعال ویتامین (FAD) B<sub>2</sub> ایفای نقش می‌کنند.



پس ویتامین‌های B<sub>2</sub> و B<sub>3</sub> در بتا اکسیداسیون نقش دارند.

(۱) شکسته شدن اسیدهای چرب

(۲) سنتز اسیدهای چرب در بدن

اسیدهای چرب به Acetyl-CoA شکسته می‌شوند و دوباره از Acetyl-CoA سنتز می‌شوند. این مفهوم به بیوتین مربوط است.

**ویتامین H (بیوتین)** که جزو ویتامین‌های گروه B است را در جاهای زیر نیاز داریم:

(۱) سنتز اسیدهای چرب

(۲) در تبدیل ترکیب ۳ کربنه تولید شده از

کاتابولیسم اسیدهای چرب فرد کربن و اسیدهای آمینه به ترکیب ۴ کربنه

اسیدهای چرب فرد کربن و بعضی از اسیدهای آمینه در مسیر کاتابولیسم خود یک ترکیب ۳ کربنه تولید می‌کنند. بدن انسان‌ها عمدتاً با ترکیب‌های زوج کربنه فعالیت‌های خود را انجام می‌دهد. بنابراین باید این ترکیب ۳ کربنه به ۴ کربنه تبدیل شود.

همان‌طور که ویتامین H از ۳ کربنه به ۴ کربنه یک CO<sub>2</sub> می‌دهد، اینجا هم ترکیب ۳ کربنه را به ۴ کربنه تبدیل می‌کند.

یک ترکیب سه کربنه را در نظر بگیرید؛ ویتامین H این ترکیب ۳ کربنه را کربوکسیله می‌کند، یعنی یک گروه کربوکسیل به آن اضافه می‌کند و ترکیب ۴ کربنه می‌شود.

حالا این ترکیب ۴ کربنه ایجاد شده اگر بخواهد به Succinyl-CoA تبدیل شود (که در سنتز Heme

نقش دارد)، گروه کربوکسیل باید برداشته شود و روی کربن ۲ برود. این ترکیب چون از اسیدهای چرب آمده خودش یک گروه کربوکسیل دارد.

این عمل توسط آنزیمی به نام ایزومراز انجام می‌شود. پس این یک واکنش ایزومری است. ایزومرازی که این واکنش را انجام می‌دهد برای عملکرد خودش نیاز به ویتامین B<sub>12</sub> دارد. در واقع این واکنش ایزومراز-کوآنزیم ویتامین B<sub>12</sub> را نیاز دارد.

کمبود ویتامین B<sub>12</sub> سبب بروز کم‌خونی (پرنیشیوز آنمی) و کمبود فولیک اسید نیز سبب ایجاد کم‌خونی (مگالوبلاستیک آنمی) می‌شود. تفاوت این دو آنمی در این است که در پرنیشیوز آنمی تولید اسیدهای چرب شاخه‌دار آسیب عصبی ایجاد می‌کند.

### کمبود ویتامین‌ها

بعضی از داروها و بعضی از موادی که مصرف می‌کنیم می‌توانند منجر به کمبود ویتامین شوند چون عمدتاً ساختارشان شبیه به ویتامین‌ها است و با ویتامین‌ها رقابت می‌کنند و باعث کمبود ویتامین‌ها در بدن می‌شوند.

**نکته:** در بیوشیمی هر حلقه‌ای که حاوی ازت باشد به آن باز آلی می‌گوییم. اکثر ویتامین‌ها از این گروه هستند. (یعنی حلقه‌های حاوی ازت دارند)



## Vitamin B1 (Thiamine)

RDA: 1 – 1/5 mg/day

**منابع:** در غلات، حبوبات، جگر، گوشت، نان سبوس دار وجود دارد.

گفته شد که ویتامین ها فعال شده و به کوآنزیم تبدیل می شوند. ویتامین B1 در محل گروه کربوکسیل دو گروه فسفات گرفته و به فرم فعال خود یعنی تیامین پیروفسفات (TPP) تبدیل می شود.

### دو فسفات در کنار هم: پیروفسفات

ویتامین B1 یا تیامین پیروفسفات در بیوشیمی در واکنش های دکربوکسیلاسیون شرکت می کند. این واکنش در تبدیل اسید پیروویک به استیل CoA و آلفاکتو اسید به سوکسینیل CoA و در تشکیل اسیدهای آمینه ها نقش دارد.

PA در واکنش دکربوکسیلاسیون شرکت می کند و یک کربن از دست می دهد که یک ترکیب ۲ کربنه ایجاد می شود. به همراه CO<sub>2</sub> ترکیب ۲ کربنه که از PA حاصل شده به TPP متصل می شود TPP در دکربوکسیلاسیون پیرووات، آلفاکتوگلو تارات و اسیدهای آمینه ی شاخه دار نقش دارد.

**یادآوری:** در مبحث مکانیسم تنظیم آنزیم گفته شد که آنزیم ها می توانند به صورت کمپلکس های بزرگ چندتایی کنار هم قرار بگیرند که در اینجا هم همین اتفاق می افتد (یعنی چند تا آنزیم در کنار هم قرار گرفته و واکنش های گفته شده را انجام می دهند).

TPP در active site یک آنزیم بزرگ قرار دارد که این آنزیم همان آنزیمی است که گروه ۲ کربنه را به TPP منتقل می کند. این آنزیم دوباره این گروه کربنی را از TPP-2C برمی دارد (ویتامین ها وقتی در واکنش

شرکت می کنند دوباره بازسازی می شوند به همین علت به مقدار کمی از ویتامین ها نیاز داریم).

لیپوئیک اسید دو گروه سولفیدی دارد که با پیوند دی سولفید به هم متصل شده اند. این همان ترکیبی است که در ابتدا تصور می شد ویتامین B4 است. این ترکیب گروه ۲ کربنه را می گیرد و به LSSH2C تبدیل می شود.

در تبدیل گلوکز به PA واکنش های اکسیداسیون انجام می شود.

### کاتابولیسم: اکسید شدن

**نکته:** NADH , H<sup>+</sup> در زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری ATP تولید می کنند. اگر کوآنزیم های احیا شده به صورت NADH<sub>2</sub> به میتوکندری می روند و ATP تولید می کنند. کوآنزیم های احیا یعنی به ازای هر واکنش احیایی به همان میزان هیدروژن به NAD اضافه شده است.

## دلایل کمبود ویتامین B1

دلایل مشترک با بقیه ویتامین ها:

- 1- مصرف الکل (alcoholism): مصرف الکل می تواند منجر به کمبود انواع ویتامین ها شود به دلیل:

- جلوگیری از جذب ویتامین ها در سیستم گوارش
- جلوگیری از فعال شدن ویتامین به کوآنزیم در کبد

- 2- بارداری و شیردهی (در بارداری و شیردهی به دلیل افزایش متابولیسم نیاز به مصرف ویتامین ها افزایش پیدا می کند).

- 3- رژیم غذایی ناکافی



**4- افزایش مصرف کربوهیدرات**

**5- پرکاری تیروئید**

## کمبود ویتامین B1 و بری‌بری

کمبود این ویتامین به علت دست‌کاری مواد غذایی است. کمبود این ویتامین منجر به بیماری beri beri می‌شود. دو حالت دارد:

### Wet beri beri

یا بری‌بری مرطوب که در این حالت سیستم گردش خون و قلب به علت کمبود B1 و تأمین نشدن انرژی مورد نیاز قلب و سیستم گردش خون و اختلال در این سیستم منجر به ادم می‌شود (یعنی آبی که از عروق بیرون رفته به اندازه کافی به عروق باز نمی‌گردد).

در فرد نرمال اگر پای فرد را فشار بدهیم و دستمان را برداریم سریعاً فضا پر می‌شود ولی در فردی که ادم دارد زمان زیادی طول می‌کشد تا این فضا پر شود.

### Dry beri beri

سیستم عصبی را درگیر می‌کند فرد دچار ادم نمی‌شود ولی دردهای عصبی محیطی دارد.

## کمبود ویتامین B1 و سندرم Wernicke-Korsakoff

در این بیماری به علت مصرف الکل ویتامین B1 کاهش پیدا می‌کند و علائمی مثل گیجی ذهن، مشکلات حافظه و توهم و ناهماهنگی در حرکت عضلات دارد. این سندرم با مصرف مکمل تیامین قابل درمان است اما بازیابی حافظه معمولاً ناقص است. وجود پیرووات در ادرار از نشانه‌های وجود این سندرم می‌باشد.







# B1 (Thiamin):

TPP

Decarboxylation & Transketolase  
(Oxidative)  
(B1, 2, 3, 5)

Beri-Beri

# B2 (Riboflavin):

FMN, FAD

Dehydrogenation & e-chain

Cheilosis  
Glossitis

# B3 (Niacin)

NAD, NADP

Dehydrogenation & e-chain

Pellagra  
(3Ds)

# B5 (Pantothenic acid)

Coenzyme-A, (ACP)  
(HSCoA) FFA

Acyl activation

Burning foot  
syndrom

# B6 (Pyridoxal)

PLP

Amino Acid  
metabolism

Microcytic hypochromic  
anemia

# B7 (Biotin)<sup>with</sup>

Biocytin

Carboxylation

Seborrhea  
(Dermatitis)

# B9 (Folic acid)

THF

one Carbon  
Transferation

Megaloblastic  
anemia  
(spina bifid)

# B12 (Cobalamin)

Methyl  
Cobalamin

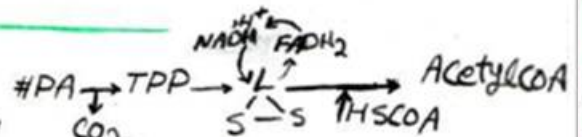
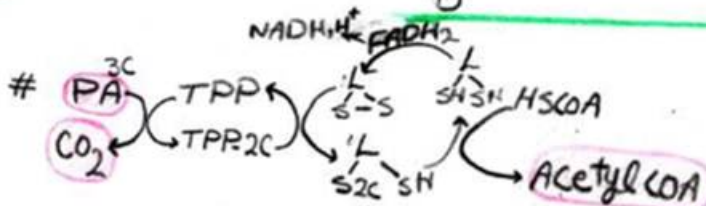
Folate & Isomerase  
metabolism

Megaloblastic  
anemia

● FMN: Flavin  
Rib-P

● FAD: Flavin  
Rib-P-O-P-Rib

● NAD<sup>+</sup> NA  
Rib-P-O-P-Rib





## ویتامین‌های خانواده B

در این بخش ویتامین‌های B1 ، B2 ، B3 ، B5 ، B7 ، B9 ، B12 مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

### Vitamin B1

در ساختار آن یک حلقه تiazول (Thiazole) و یک حلقه پیریمیدینی (باز آلی نیتروژن دار تک حلقه‌ای) وجود دارد. حلقه تiazول دارای گوگرد و نیتروژن است. در تیامین گروه‌های بازی وجود دارد و به طور کلی اکثر ویتامین‌های محلول در آب در خود باز آلی دارند.



برای این که ویتامین‌ها وارد چرخه شیمیایی شوند بایستی فعال شوند و این فعال شدن با تغییراتی همراه است.

برای این ویتامین ضمن فعال شدن گروه هیدروکسیل پیروفسفات می‌شود (به دو فسفات متصل به هم پیرو فسفات گفته می‌شود) و تیامین پیروفسفات یا TPP ساخته می‌شود. (در واقع دو ATP با تیامین واکنش می‌دهند)

همان طور که گفته شد ویتامین‌ها ترکیبات آلی هستند و به دو دسته محلول در چربی و محلول در آب تقسیم می‌شوند. در بدن ما در واکنش‌های آنزیمی نقش کوآنزیم دارند. ویتامین‌ها ترکیبات اولیه‌اند و با تغییراتی به فرم فعال یا کوآنزیمی خود تبدیل می‌شوند.

#### مرور چند نکته:

\* اکثر ویتامین‌های محلول در آب دارای باز آلی در ساختار خود هستند.  
- باز آلی: هر ترکیب حلقوی که دارای اتم نیتروژن (N) باشد.

- نوکلئوزید: قند + باز آلی نیتروژن دار

- نوکلئوتید: قند + باز آلی نیتروژن دار + فسفات

فرم فعال چه ویتامین‌هایی به صورت نوکلئوتید است؟

B12 ، B5 ، B3 ، B2

\* گلوکز علاوه بر گلیکولیز می‌تواند در مسیری به

نام پنتوز فسفات شرکت کند. اهداف این مسیر:

1- تولید قند ۵ کربنه

2- تولید NADPH

\* اهمیت آلفا کتو گلوটারات در این است که به همراه

گلایسین در تشکیل حلقه هم نقش دارد. (۸ عدد از هر کدام نیاز است)

\* نیاز بدن به ویتامین‌ها در روز در حد میلی گرم یا

میکروگرم است و با RDA مشخص می‌شود.



## واکنش‌های B1:

پیروات به صورت استیل به کوآنزیم A متصل می‌شود که لازمه‌ی آن از دست دادن یک مولکول  $\text{CO}_2$  است.

به طور کلی هر جایی که دیدیم مولکول  $\text{CO}_2$  از ترکیب جدا می‌شود، B1 نقش دارد. اهمیت B1 در pyruvate dehydrogenase در گلیکولیز و در transketolase در مسیر پنتوز فسفات است.

1- دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو

2- ترانس کتولاز (در مسیر پنتوز فسفات)

## دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو

### آنزیم‌ها

1- پیروات دهیدروژناز

2- آلفا-کتوگلوکوتارات دهیدروژناز

3- دهیدروژناز کتو اسیدهای شاخه‌دار (مشتقات کتو اسید حاصل از والین، لوسین و ایزولوسین)

کوآنزیم‌های هر سه آنزیم گفته شده

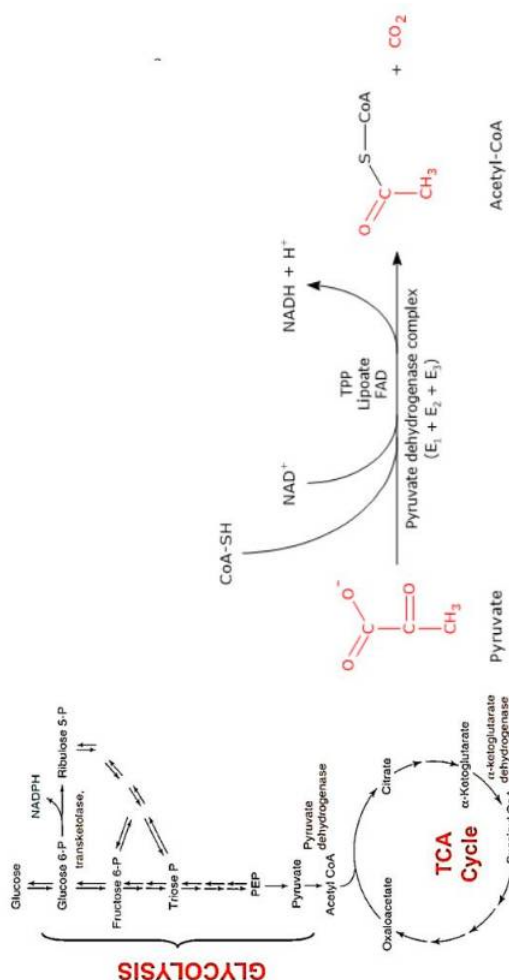
$\text{NAD}^+$ ، FAD، لیبوئیک اسید، TPP و CoA

محصول نهایی این واکنش‌ها  $\text{FADH}_2$  نیست. این سه آنزیم مربوط به متابولیسم کتو اسیدها می‌باشند چون روی یک آلفا کتو اسید اثر می‌گذارند (از جمله پیروات).

نکته: به کربن کنار گروه  $\text{COOH}$ ، کربن  $\alpha$  می‌گوییم. بنابراین  $\alpha$ -keto acid ها دارای ساختار کلی مشابه هستند. (پیروات و آلفا-کتوگلوکوتارات یک آلفا کتو اسید هستند)

یکی از عملکردهای B1 در واکنش‌های متابولیسم کربوهیدرات‌هاست که انرژی در آن آزاد می‌شود.

کربوهیدرات‌ها مثل گلوکز ابتدا وارد گلیکولیز (Glycolysis) شده و بعد وارد چرخه کربس (TCA cycle) می‌شوند. یکی از اجزای مهمی که از هر مولکول گلوکز در گلیکولیز حاصل می‌شود پیروات است.

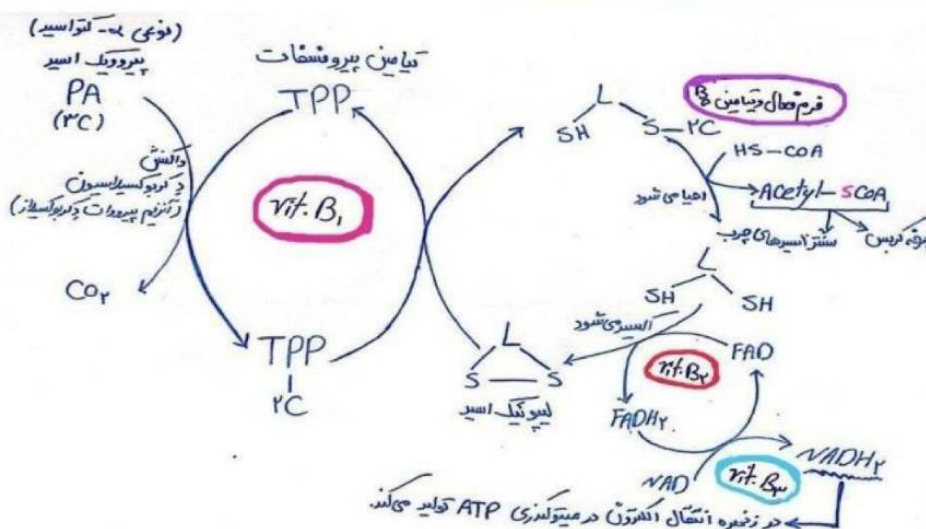


سه آنزیم‌های گفته شده هر سه روی آلفا کتو اسیدها کار می‌کنند و دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو انجام می‌دهند.



در متابولیسم آمینو اسیدها، آمینو اسیدها می توانند به آلفا کتو اسیدی مثل آلفا کتوگلو تارات یا پیرووات تبدیل شوند .

**نکته:** در گذشته تصور بر آن بود که لیپوئیک اسید ویتامین B4 است اما بعدها فهمیدند که بدن خودش آن را می سازد و ویتامین نمی باشد. این ترکیب دارای پیوند دی سولفیدی است .



**متابولیسم آلفا کتو اسیدها:** منظور این سه ترکیب است: پیرووات، آلفا کتوگلو تارات و آلفا کتو اسید آمینو اسیدهای شاخه دار .

اولین کربن بعد از گروه کربوکسیل کربن آلفا است .

آلفا کتو اسیدها یک CO<sub>2</sub> از دست می دهند .

واکنش دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو اتفاق می افتد .

در اینجا شامل تبدیل پیرووات به استیل CoA و آلفا کتوگلو تارات به Succinyl CoA است. کاتابولیسم آلفا کتو اسید حاصل از آمینو اسیدهای شاخه دار هم می باشد .

**یادآوری:** کاتابولیسم مسیر تجزیه مواد بزرگ و آنابولیسم مسیر سنتز مواد بزرگ است .

در کاتابولیسم مواد ورودی به بدن از قبل احیا شده اند و حال بدن آن ها را اکسید می کند ولی در آنابولیسم

در واکنش بالا (تبدیل پیرووات به استیل) دکربوکسیلاسیون توسط آنزیم پیرووات دکربوکسیلاز (گاهی پیرووات دهیدروژناز گفته می شود) انجام می شود، یک CO<sub>2</sub> آزاد شده و در ادامه در بخش دوم چرخه مولکول های حامل انرژی و استیل CoA ساخته می شوند تا وارد چرخه کربس شوند .

اسیدهای آمینه نیز برای متابولیسم خود در اثر ترانس آمیناسیون به یک آلفا کتو اسید تبدیل شده و مسیرهای مشابهی را طی می کنند .

**عوامل لازم برای تبدیل پیرووات به استیل CoA**

آنزیم پیرووات دکربوکسیلاز، لیپوئیک اسید،

B1 ، B2 ، B3 ، B5

در مسیر پنتوز فسفات آنزیم ترانس کتولاز را داریم که کوآنزیم آن B1 است .



### نکات تغذیه‌ای ویتامین B1:

**منابع:** غلات، حبوبات، مخمر، جگر، گوشت، برنج، نان سبوس‌دار، سیب‌زمینی

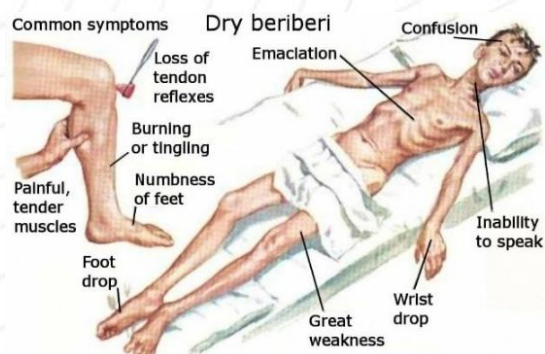
**RDA (recommended dietary allowances):**  
۱ تا ۵/۱ میلی گرم در روز

### کمبود تیامین

به طور کلی هنگام بارداری و شیردهی، به علت افزایش متابولیسم، نیاز به مصرف ویتامین‌ها افزایش پیدا می‌کند. همچنین مصرف الکل باعث کاهش جذب ویتامین‌ها از جمله تیامین می‌شود. علاوه بر این، با آسیب به کبد و بافت‌های مختلف، از تبدیل شدن ویتامین‌ها به فرم فعال آن‌ها جلوگیری می‌کند. به علت رژیم غذایی نامناسب، افزایش مصرف کربوهیدرات‌ها و تب و پرکاری تیروئید نیز امکان بروز کمبود آن وجود دارد.

### Dry beri beri

سیستم عصبی درگیر می‌شود، به خصوص در پاها (peripheral neuropathy)



مواد مورد نظر احیا می‌شوند. مثلاً در گلیکولیز  $NAD^+$  زیاد احیا می‌شود.

ارتباط چرخه کربس با اسیدهای چرب را دیدیم. راه اصلی برای کاتابولیسم اسیدهای چرب، بتا اکسیداسیون است.

### بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب:

بر روی اسیدهای چرب زوج و فرد کربن انجام شده و در هر مرتبه یک استیل CoA از Fatty acyl CoA جدا می‌شود. این اسیدهای چرب برای فعال شدن و ورود به کاتابولیسم به صورت Fatty Acyl CoA درمی‌آیند.

نکته: اسیل یک نام عمومی است و استیل فقط مربوط به دو عدد کربن است.

برای این عمل B2، B3، B5 نیاز است.

اگر اسید چرب زوج کربن باشد در نهایت به Acetyl-CoA ختم می‌شود.

اگر فرد کربن باشد به Propionyl-CoA (۳ کربنه) ختم می‌شود.

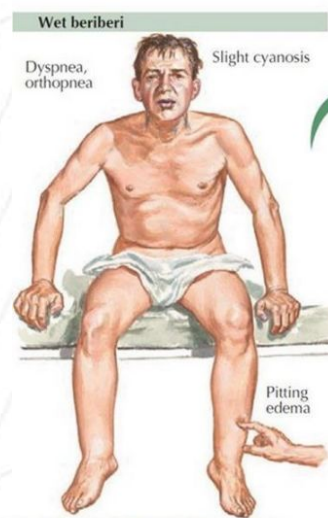
Propionyl CoA دچار کربوکسیلاسیون شده (با کوآنزیم بیوتین B7) و به methyl malonyl CoA (۴ کربنه) تبدیل می‌شود. این ترکیب با کمک کوآنزیم B12 در نهایت به succinyl CoA تبدیل شده که وارد چرخه کربس می‌شود.

اسید چرب ← بتا اکسیداسیون ← استیل CoA  
← پروپیونیل CoA



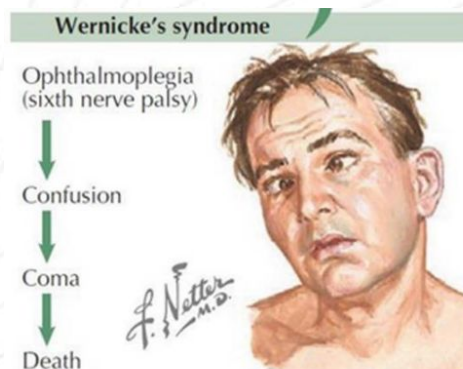
## Wet beri beri

سیستم قلبی-عروقی درگیر می‌شود و حالت ادم ایجاد می‌کند. (cardiomyopathy)



## Wernicke-Korsakoff syndrome

به علت مصرف بالای الکل، فرد دچار کمبود این ویتامین می‌شود. علائم آن شامل: سردرگمی ذهنی، حرکات نامتعادل، پلک زدن سریع و ناخودآگاه، ضعف ماهیچه‌های چشم، مشکلات ذهنی و توهمات است.



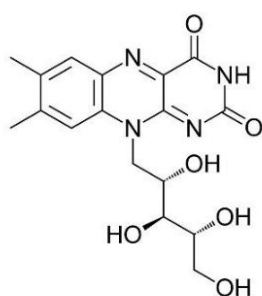
## نشانه‌های کمبود B1:

۱- افزایش دفع پرووات و افزایش پرووات در پلاسما که باعث افزایش لاکتات و در نهایت اسیدوز لاکتیکی می‌شود.

۲- از طریق یکی از شاخص‌های اولیه، یعنی فعالیت ترانس کتولاز در گلبول‌های قرمز: گلبول قرمز بررسی شده و میزان فعالیت ترانس کتولاز در آن اندازه‌گیری می‌شود. سپس همین آزمایش بعد از اضافه کردن TPP انجام می‌گیرد. اگر فعالیت آنزیم به‌طور قابل توجهی افزایش پیدا کند، نشان‌دهنده وجود کمبود است.

## Vitamin B2

**ساختار:** از قند ریبوز و باز آلی فلاوین تشکیل شده است و دو ساختار کوآنزیمی FMN و FAD دارد. خود ریبوفلاوین یک نوکلئوزید است (باز آلی + قند).



Riboflavin  
Vitamin B<sub>2</sub>



با اضافه شدن یک فسفات به آن شکل نوکلئوتیدی گرفته و می‌شود.

AMP: آدنوزین مونو فسفات

FMN: فلاوین مونو نوکلئوتید، که در نیمه ابتدایی زنجیره انتقال الکترون نقش ایفا می‌کند.



زرد رنگ و به همین دلیل جزء افزودنی‌های غذایی است. به نور فرابنفش حساس بوده، پس در افرادی که

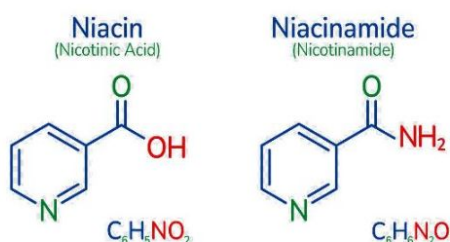


## Vitamin B3

نیاسین یا نیکوتینیک اسید - نیکوتینامید

باز آلی نیتروژن دار است.

فرم کوآنزیمی آن **NAD** است: نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (مثل **FAD** که آن هم دی نوکلئوتید بود).



**تریپتوفان** می تواند با کمک **B6** به نیاسین تبدیل شود.

نیکوتینیک اسید برای درمان بیماری **Hyperlipidemia** استفاده می شود.

**NADP** فرم فسفات NAD می باشد که در کربن شماره 2 قند ریبوز فسفات است و در آنابولیسم کاربرد دارد، در صورتی که **NAD** اصلاً وارد آنابولیسم نمی شود.

**واکنش های NAD:**

- تولید **ATP** در میتوکندری
- متابولیسم قند و لیپید و پروتئین (مثلاً چرخه کربس)



Cheilosis



**Glossitis:** التهاب و تورم زبان

**Cheilosis:** شقاق گوشه لب



Seborrheic

**Seborrheic:** زیر و خشن شدن پوست

فتوتراپی می شوند همراه با درمان تجویز می شود و به گرما مقاوم است.

**واکنش های B2 (هر جا که اکسید و احیا از نوع کربوکسیلاسیون و دکربوکسیلاسیون اتفاق بیفتد):**

- بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب

- چرخه کربس

• نیمه ابتدایی زنجیره انتقال الکترون (در نیمه بعدی **cytochrome** ها نقش ایفا می کنند. آنها شبیه میوگلوبین هستند و گروه هم نیز دارند. تفاوت در این است که **Fe** که در آن قرار دارد مرتباً بین **Fe2+** و **Fe3+** در نوسان است. برخلاف میوگلوبین و هموگلوبین که یون آهن دو بار مثبت نباید اکسید شود).

- گیرنده هیدروژن و الکترون

- اکسیداسیون آمینواسیدها

**کمبود ریبوفلاوین:**

- در روند فتوتراپی چون به نور **UV** حساس است

- بارداری و شیردهی و **alcoholism**

- مصرف داروی کلرپرومازین که نوعی داروی ضدافسردگی است (به علت شباهت ساختاری با ریبوفلاوین منجر به کمبود آن می شود)

**بیماری ها:**

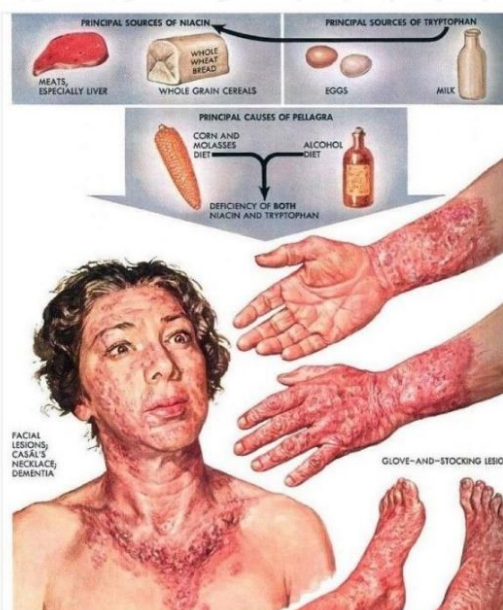


## واکنش‌های NADP:

- در مسیرهای آنابولیسمی برای سنتز اسیدهای چرب و کلسترول
- آنتی‌اکسیدان قوی
- در آنابولیسم هر جا که کوآنزیم‌های احیایی بخواهیم می‌توان از NADPH استفاده کرد.

## کمبود نیاسین:

- بیماری pellagra به علت کمبود B3 ایجاد می‌شود که علائم کمبود ویتامین D3 را دارد، همراه با مشکلات ذهنی و پوستی و diarrhea

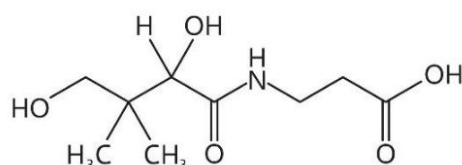


- بارداری و شیردهی و الکلیسم

## Vitamin B5

### (pantothenic acid)

فرم کوآنزیمی آن CoA می‌باشد که در بسیاری از نقاط متابولیسم کاربرد دارد.

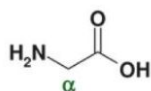


VITAMIN B5  
(Pantothenic Acid)

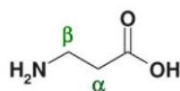
در ساختار آن یک بتا آمینو اسید (بتا آلانین) وجود دارد.

آمینو اسیدهایی که در ساختار پروتئین‌ها هستند از نوع آلفا می‌باشند؛ یعنی گروه آمینی به کربن آلفا (کربن متصل به گروه کربوکسیل) متصل است، در حالی که در بتا آلانین گروه آمینی به کربن بعد از کربن آلفا متصل است.

### Alpha-Amino Acid



### Beta-Amino Acid



CoA در مرکز کاتابولیسم قرار دارد و آن را به صورت HS-CoA نیز می‌نویسند.

## واکنش‌های CoA:

- سنتز اسیدهای چرب و کلسترول
- بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب

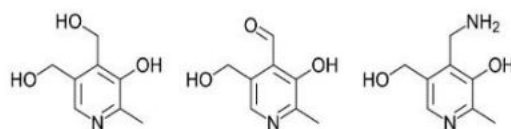


- چرخه کربس (سیتریک اسید)
- متابولیسم چربی، کربوهیدرات و پروتئین

## Vitamin B6

سه فرم مختلف دارد:

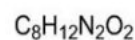
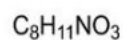
- Pyridoxine
- Pyridoxal
- Pyridoxamine



Pyridoxine  
PN

Pyridoxal  
PL

Pyridoxamine  
PM



تنها تفاوت این سه فرم، گروه عاملی آن‌هاست.

در **pyridoxine** گروه هیدروکسیل

در **pyridoxal** گروه آلدهیدی

در **pyridoxamine** گروه آمینی وجود دارد.

فرم‌های ویتامین B6 با فسفریله شدن در فسفات شماره ۵ به فرم کوآنزیمی تبدیل می‌شوند.

فرآیند فسفریلاسیون برای تمامی فرم‌های B6 درون کبد صورت می‌گیرد.

B6 در بیش از ۱۰۰ واکنش آنزیمی نقش دارد.

هر جا متابولیسم آمینواسیدها را ببینیم، می‌توانیم با چشم بسته بگوییم B6 حضور دارد (اکثر اوقات جواب همینه).

B6 در تبدیل هموسیستئین به سیستئین و تریپتوفان به نیاسین نقش دارد.

در سنتز نوروترانسمیترها نیز نقش دارد، زیرا بسیاری از NTs از مشتقات آمینواسیدها هستند.

**واکنش‌هایی که B6 در آن‌ها نقش دارد:**

### Transamination

واکنش‌هایی که گروه آمین را منتقل می‌کنند.

مثال:

**Oxaloacetate + Glutamate →**

**Aspartate + α-Ketoglutarate**

### Deamination

واکنش‌هایی که در آن گروه آمین برداشته می‌شود.

مثال:

**Serine → Pyruvate + NH<sub>3</sub>**

**یادآوری:** برداشتن گروه آمین می‌تواند ماده را وارد مسیر کاتابولیسم کند.

### Decarboxylation

واکنش‌هایی که گروه کربوکسیل در آن‌ها برداشته می‌شود.

مثال:

**Histidine → Histamine + CO<sub>2</sub>**

**یادآوری:** از دست دادن گروه کربوکسیل می‌تواند ماده را وارد آنابولیسم کند.

### Condensation

واکنش‌هایی که در آن چند مولکول کوچک به هم متصل می‌شوند و مولکول بزرگ‌تری پدید می‌آورند.

**Glycine + Succinyl-CoA → δ-Aminolevulinic Acid**



**نکته:** واکنش فوق در روند تولید گروه هم نقش دارد؛ بنابراین در صورت کمبود B6 واکنش فوق مختل می شود و تولید هم کاهش پیدا می کند و سبب کم خونی می گردد که علامت آن کاهش اندازه ی RBC و کم رنگ شدن گلبول قرمز است.

از قبل میدانیم که نحوه عملکرد هورمون های استروئیدی به این نحو است که از غشای سلول رد می شوند سپس با تمایل بالا و اتصال محکم، به پروتئین های گیرنده متصل می شوند، سپس مجموعاً این کمپلکس به DNA وصل شده و سبب تغییر در رونویسی و بیان ژن می شود.

ویتامین B6 اتصال این کمپلکس به دنا را تضعیف می کند.

#### اهمیت این موضوع:

هورمون های استروئیدی می توانند بعضی از انواع سرطان را تشدید کنند (مانند سرطان پستان، رحم و پروستات)، لذا در طی روند درمان این بیماری ها ویتامین B6 هم به عنوان داروی کمکی به بیماران تجویز می شود.

#### کمبود B6

کمبود B6 نادر است ولی در افراد زیر مشاهده می شود:

- نوزادانی که غذای آن ها فقیر از B6 است
- در موارد مصرف الکل
- خانم هایی که به صورت خوراکی داروهای ضد بارداری مصرف می کنند

**Isoniazid:** یک داروی آنتی بیوتیک ضد سل است که شکل آن شبیه B6 است، لذا می تواند سبب کمبود B6 شود.

- افراد حساس به غلظت کم استروژن، آندروژن، کلسترول و ویتامین D؛ کمبود آن غلظت مواد فوق را تغییر می دهد.

- همچنین کمبود آن باعث تشدید برخی از سرطان ها از جمله پستان، مثانه، رحم و پروستات می شود.

#### Vitamin B7

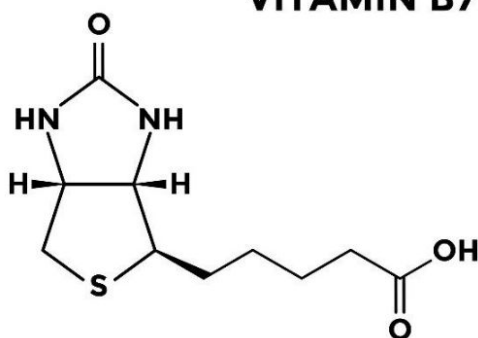
متشکل از:

**Thiophene:** حلقه ۵ ضلعی دارای یک اتم S

**Imidazole:** حلقه ۵ ضلعی دارای دو اتم N

**Valeric acid:** اسید ۵ کربنه

#### BIOTIN VITAMIN B7



**یاد آوری:** می دانیم که کوآنزیم ها دو نوع هستند

**Co substrate , prostetic**

**Co substrate:** که موقتاً به آنزیم وصل می شود و پس از واکنش جدا می شود.



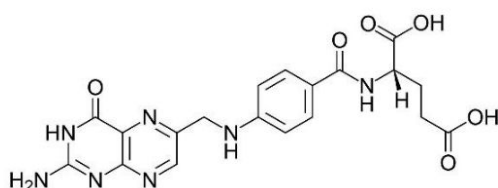
### عوامل کمبود B7

- 1- استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک
- 2- Avidin : گلیکوپروتئینی درون سفیده تخم مرغ است که تمایل بسیار بالایی برای اتصال به Biotin دارد. در نتیجه مصرف زیاد تخم مرغ خام، از جذب Biotin ممانعت می کند.

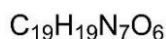
### علائم و بیماری ها

ورم پوست - ریزش مو - کاهش اشتها - حالت تهوع

### Vitamin B9 (اسید فولیک)



Folic acid  
Vitamin B<sub>9</sub>



فرم کوآنزیمی اسید فولیک Tetrahydrofolate (THF) می باشد که اشکال مختلفی دارد.

- 5-Formyl THF
- 10-Formyl THF
- 5-Formimino THF
- 5,10-Methylene THF
- 5-Methyl THF
- 5,10-Methenyl THF

نکته : فرم های مختلف ویتامین را ویتامر می گویند.

**Prostetic** : این نوع کوآنزیم ها به طور دائمی و با پیوند کووالانسی به آنزیم متصل می شوند.

\* ویتامین B7 گوگرددار بوده و از نوع Prostetic است.

\* از طریق گروه کربوکسیل خود با آمین گروه R لیزین واکنش می دهد و متصل می شود.

\* فرم اتصال یافته ی بیوتین : Biotin → Biocytin

با توجه به اینکه بیوتین با پیوند آمیدی به پروتئین متصل شده است، برای اینکه در دستگاه گوارش هضم و جذب شود، به پروتئازهای پانکراس نیاز دارد.

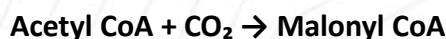
نکته: میکروارگانیسم های درون بدن هم می توانند Biotin تولید کنند.

### عملکرد

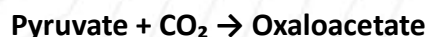
### Carboxylation

مثال:

**Carboxylation of Acetyl CoA**  
(Biosynthesis of FA)



**Carboxylation of Pyruvate**  
(Gluconeogenesis & TCA)



پس Biotin در فرآیند سنتز زنجیره اسید چرب مؤثر است. همچنین در فرآیند تبدیل ترکیب سه کربنه (حاصل تجزیه زنجیره اسید چرب فرد کربن) به چهار کربنه نقش دارد.



## عملکرد

- همانند بیوتین، گروه یک کربنه اضافه می‌کند، با این تفاوت که این گروه یک کربنه، کربوکسیل نیست بلکه متیل است.

- در مسیر سنتز بازهای آلی (که بعدها در ساختار DNA , RNA قرار می‌گیرند) به B9 و B12 کمک می‌کند.

به عبارتی فولیک اسید گروه متیل را از دهنده‌هایی چون (Serine, glycine, histidine, ...) می‌گیرد و به گیرنده‌هایی چون آمینواسیدها، پورین‌ها و ... می‌دهد.

## علل کمبود B9

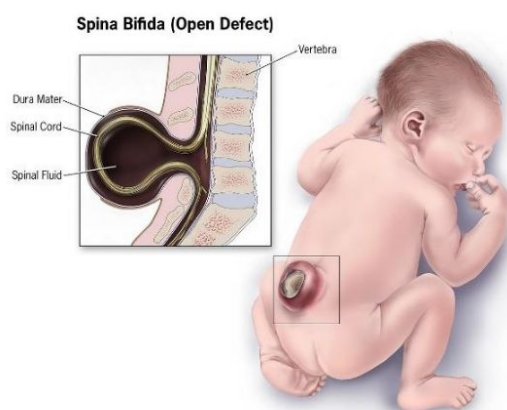
- 1- مصرف کم B9
- 2- عملکرد نامناسب B9 (مثل عدم حضور B12 کافی)
- 3- افزایش نیاز بدن (مثلاً هنگام بارداری و شیردهی)
- 4- عوارض دارو (داروی Methotrexate مهارکننده آنزیم dihydrofolate reductase است)
- 5- مصرف الکل
- 6- رژیم غذایی فقیر از B9 ، در عرض چند هفته می‌تواند علائم کمبود را نشان دهد.
- 7- در محل عملکرد B9 ، حضور B12 الزامی است. اگر B12 کم باشد، B9 در محل واکنش تبدیل به متیل‌فولات می‌شود و عملاً در همان مرحله قفل می‌شود. یعنی فولات در یک دام می‌افتد. لذا معمولاً پزشکان B9 و B12 را با هم تجویز می‌کنند.

## بیماری‌ها

ایجاد نوعی کم‌خونی که در آن اندازه گلبول قرمز بزرگ و هسته‌دار می‌باشد. علت این است که این گلبول‌های قرمز نشده کرده و مسیر تکثیر و همانندسازی را حدودی پیش رفته و سپس متوقف شده است (به دلیل ناکافی بودن باز آلی) و به همان شکل نابالغ وارد خون می‌شود.

## عارضه Spina bifida

در مادرانی که در دوران بارداری کمبود فولیک اسید داشته‌اند، نوزاد در انتهای کانال عصبی دچار یک ضایعه می‌شود. در واقع کانال به طور کامل بسته نمی‌شود. در شکل برآمدگی پشت نوزاد، در واقع بیرون‌زدگی و نشت مایع مغزی‌نخاعی است به علت بسته نشدن کانال عصبی.



این نشت سبب ورود برخی پروتئین‌ها به خون مادر هم می‌شود که می‌توان آن‌ها را در خون تشخیص داد و متوجه این عارضه نوزاد شد.

در مراقبت‌های بارداری، مصرف فولیک اسید برای مادر تجویز می‌شود و از بروز عارضه جلوگیری می‌کند.



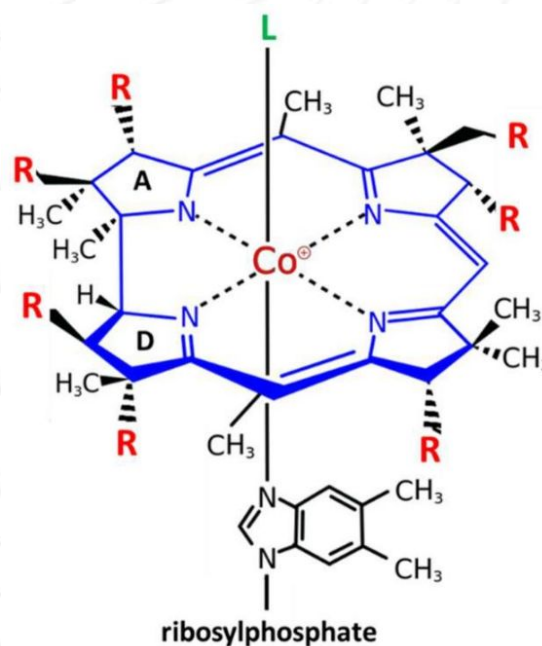
## Anencephaly

نوعی مشکلات مادرزادی است که در اثر کمبود فولیک اسید، مغز، جمجمه و پوست سر نوزاد رشد نمی‌کند.

نوزادانی که این‌گونه متولد می‌شوند در عرض چند ساعت یا روز می‌میرند. مصرف B9 در دوران بارداری از این عارضه جلوگیری می‌کند.

## Vitamin B12

حاوی یک سیستم حلقوی (Corrin ring) می‌باشد؛ شبیه حلقه موجود در هم (تترا پیرول) در مرکز **corrin** یک **cobalt** قرار گرفته است.



در فرم فعال خود به فرم نوکلئوتیدی است؛ یک آدنین + ریبوز + فسفات در ساختار کامل B12 وجود دارد.

در غذاهای جانوری یافت می‌شود البته باکتری روی سطح گیاهان هم تولید می‌کند که بدن می‌تواند آن را جذب کند.

## جذب

B12 در محیط اسیدی معده از ترکیبات غذایی دیگر جدا می‌شود. علاوه بر آن B12 به نوعی گلیکوپروتئین (R-protein) اتصال می‌یابد و به شکل متصل شده با R وارد روده می‌شود.

در دوازدهه به واسطه پروتئازهای پانکراس گلیکوپروتئین‌ها تجزیه شده و B12 آزاد می‌گردد. سپس در دوازدهه به یک گلیکوپروتئین دیگر به نام **intrinsic factor (IF)** یا همان فاکتور داخلی وصل می‌شود.

(این ماده در معده ترشح شده و همراه با B12 متصل به R به دوازدهه رسیده است)

این کمپلکس B12 + IF به **receptor** اختصاصی خود (**cubilin**) در سطح غشای سلول متصل می‌شود و از این طریق حتی کمترین B12 نیز جذب می‌شود.

B12 وارد سلول شده و بعد به جریان خون وارد می‌شود و در آنجا به پروتئین (**trans cobalamin**) متصل می‌شود.

بعد وارد کبد شده و B12 در آنجا ذخیره می‌شود. (برخلاف بقیه خانواده B مقداری در کبد ذخیره می‌شود)

اگر پانکراس دچار مشکل باشد و پروتئازهای آن نباشد یا درست عمل نکنند، در این حالت جذب B12 با اختلال روبه‌رو شده و از طریق مدفوع دفع می‌شود (به صورت B12 + R).



## عملکرد

**1-** در اثر کاتابولیسم اسیدهای چرب فرد کربن و آمینواسیدهای شاخه‌دار ← ایجاد ترکیب ۳ کربنه  $\text{propionyl-CoA}$  ← در اثر Biotin یک  $\text{CO}_2$  به آن اضافه شده و به ترکیب ۴ کربنه  $\text{D-methyl-malonyl-CoA}$  تبدیل می‌شود.

این ترکیب نیز تحت اثر یک واکنش ایزومراسیون که کوآنزیم آن B12 است، به  $\text{succinyl-CoA}$  تبدیل می‌شود ← در سیکل کربس می‌تواند شرکت کند یا در واکنش ترانس‌آمین با  $\text{glycine aa}$  هم را بسازد.

**2-** تبدیل  $\text{methyl-THF}$  به THF در تولید فولیک اسید.

## علل کمبود

- سیستم جذب B12 کارآمد و قوی است ← احتمال کمبود کم است.
- عمدتاً ایجاد نقص در فاکتور داخلی معده عامل کمبود B12 است. علت می‌تواند نوعی بیماری خودایمنی باشد.
- سلول‌های  $\text{parietal gastric}$  مورد هدف قرار می‌گیرند و تخریب می‌شوند ← تولید IF کاهش می‌یابد.

برخی افراد برای درمان چاقی یا به علت بیماری مجبور به برداشتن کل معده یا قسمتی از آن می‌شوند. در این حالت با کمبود IF مواجه می‌شوند و به تبع آن کمبود B12 نیز ایجاد می‌شود. چنین افرادی باید دوزهای بالای B12 به صورت مکمل دریافت کنند.

## بیماری‌ها

واکنش خودایمنی ← (autoimmune) حمله به سلول‌های کناری معده ← کمبود IF  
کمبود ← B12 تله فولات ← (folate trap) فرد دچار کم‌خونی pernicious anemia از نوع megaloblastic anemia می‌شود و با ادامه یافتن این حالت آسیب شدید به سیستم عصبی وارد می‌شود. علت این آسیب تجمع اسیدهای چرب شاخه‌دار است که به کمک B12 کاتابولیزه می‌یابند. این اسیدهای چرب بر روی غشای سلول‌های عصبی قرار می‌گیرند و می‌توانند به دستگاه عصبی آسیب برسانند.

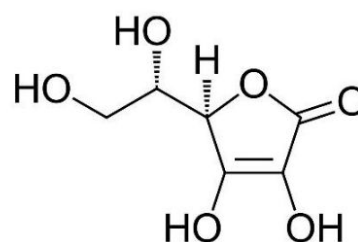
اگر megaloblastic بر اثر کمبود فولیک اسید باشد، مصرف فولیک اسید مشکل را حل می‌کند، اما اگر بر اثر کمبود B12 باشد با مصرف فولیک اسید به صورت موقت درمان رخ می‌دهد و فقدان B12 پوشیده می‌شود که به مرور مشکلات عصبی ایجاد می‌کند. به همین دلیل هم‌زمان هم فولیک اسید و هم B12 را مصرف می‌کنند.



## Vitamin C

جز خانواده B نمی‌باشد ولی محلول در آب است؛ از نظر ساختار مشابه قندها و مونوساکاریدها می‌باشد  
 ← بدن قادر نیست ویتامین C مورد نیاز خود را بسازد و باید از طریق غذا وارد بدن شود.

ویتامین C فرم فعال و احیا شده ویتامین E را می‌سازد.



Vitamin C  
Ascorbic acid  
 $C_6H_8O_6$

## عملکرد

1- افزودن شدن (Hydroxylation) (OH): ویتامین C کوآنزیم واکنشی است که در Collagen synthesis با افزوده شدن (OH-) به کلاژن، این رشته استحکام کافی خود را به دست می‌آورد. از آنجا که دیواره سلول‌ها مقدار زیادی کلاژن دارد، Vit C برای سلامت عروق بسیار ضروری است و در ترمیم زخم‌ها نیز مؤثر است.

2- در عملکرد سیستم ایمنی و در متابولیسم چربی‌ها (LDL) بسیار مهم است و از اکسید شدن لیپوپروتئین‌ها مانند LDL جلوگیری می‌کند ←

بهبود عملکرد سیستم ایمنی و جلوگیری از سکتة قلبی (MI).

3- آهن برای جذب طی فرایند متابولیسم بارها به  $Fe^{2+}$  و  $Fe^{3+}$  اکسید و احیا می‌شود. ویتامین C برای این فرایند ضروری است. گاهی کمبود آن ← microcytic anemia گلبول‌ها کوچک‌تر از حد نرمال.

## بیماری‌ها

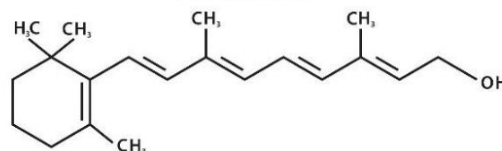
- عمدتاً مرتبط با کلاژن می‌شود. بیماری‌های ناشی از ← scurvy پوست تغییر می‌کند، ترک استخوان‌ها، کم‌خونی، پوسیدگی لثه‌ها، از دست رفتن دندان، ظریف و نازک شدن مویرگ.
- اگر رژیم غذایی از C و E و  $\beta$ -carotene باشد باعث کاهش برخی بیماری‌های مزمن مثل بیماری‌های قلبی-عروقی (CUD) و سرطان‌های خاص می‌شود.



## ویتامین های محلول در چربی

### ویتامین A (Vitamin A)

#### Retinol



ویتامین A یک ویتامین محلول در چربی است که به سه فرم وجود دارد:

(1) رتینول (Retinol)

(2) رتینال (Retinal)

(3) رتینوئیک اسید (Retinoic acid)

- **رتینول** فرمی از ویتامین A است که در سیستم گردش خون دیده می شود.

- **رتینال** فرم آلدئیدی است که از اکسیداسیون رتینول به دست می آید.

- **رتینوئیک اسید** از اکسیداسیون رتینال ایجاد می شود. این فرم مانند هورمون عمل می کند، وقتی دو ساختار قبلی به این فرم تبدیل شوند، قابل برگشت نیستند.

به این سه فرم به طور کلی **رتینوئیدها (Retinoids)** گفته می شود که در **منابع حیوانی** وجود دارند.

پیش ویتامین A (Provitamin A)

Pro Vitamin A به صورت کاروتنوئیدها (Carotenoids) در منابع گیاهی وجود دارد.

این ترکیبات در بدن به رتینوئید تبدیل می شوند.

## انتقال ویتامین A در بدن

کبد پروتئینی به نام Retinol Binding Protein (RBP) می سازد. پس از ورود ویتامین A به خون، رتینول به RBP متصل می شود. این کمپلکس رتینول را به بافت های مختلف بدن منتقل می کند.

### نقش های رتینوئیدها (Functions of Retinoids)

1. بینایی (وابسته به رتینال)

2. رشد

3. تولید مثل

4. سیستم ایمنی

در بافت های محیطی فرم رتینوئیک اسید وجود دارد. همچنین رتینوئیک اسید در نسخه برداری از DNA داخل هسته نقش دارد.

### 11-cis Retinal

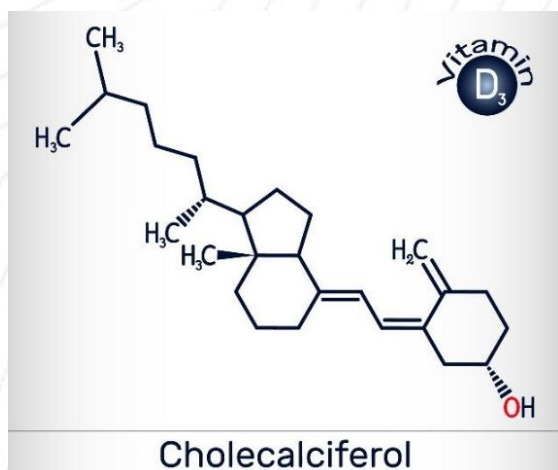
- در سیستم بینایی، 11-cis retinal به پروتئین اپسین (Opsin) از طریق لیزین (Lys) متصل می شود.

- با برخورد نور، این مولکول ایزومریزه شده و به all-trans retinal تبدیل می شود.

- این تغییر باعث تغییر ساختار پروتئین و ایجاد پالس الکتریکی می شود که به مرکز بینایی مغز منتقل می گردد.

- رتینوئیک اسید به عنوان یک هورمون به گیرنده داخل سلول متصل می شود، به DNA اثر می گذارد و بیان ژن ها را تنظیم می کند؛ در نتیجه عملکرد صحیح سیستم باروری و ایمنی تضمین می شود.





**ویتامین D باید به فرم فعال خودش تبدیل شود:**

اولین واکنشی که روی Vit D اتفاق می افتد واکنش 25 هیدروکسیلاسیون در کبد است؛ در این واکنش Vit D در محل کربن 25 هیدروکسیله شده و تبدیل به 25 هیدروکسی ویتامین D (فرم ذخیره ای ویتامین D که در سیستم گردش خون می چرخد) می شود. با کمبود کلسیم، هورمون پاراتیروئید سنتز می شود؛ این هورمون در کلیه آنزیم  $\alpha$  هیدروکسیلاز را فعال کرده و بیان آن را زیاد می کند؛ این آنزیم، 25 هیدروکسی ویتامین D3 را در محل کربن 1 هیدروکسیله می کند و در نتیجه ما فرم فعال ویتامین D به نام 1-25 دی هیدروکسی D3 را خواهیم داشت.

امروزه برای تشخیص کمبود ویتامین D از آزمایش خون استفاده می کنیم، به طوری که در نمونه ی خون 25 هیدروکسی D3 را اندازه می گیریم.

ویتامین D در محل هیدروکسیله شده و به 1-25 دی هیدروکسی D3 که یک هورمون استروئیدی (هورمون ویتامینی) است تبدیل می شود.

## کمبود ویتامین A (Vitamin A Deficiency)

1. ایجاد بیماری های عفونی
  2. تضعیف سیستم ایمنی
  3. نابینایی (مهم ترین عامل نابینایی در جهان)
- کمبود ویتامین A ابتدا باعث کاهش حساسیت به رنگ سبز می شود.

در مراحل بعد شب کوری ایجاد می شود.

در نهایت کراتینه شدن قرنیه و نابینایی رخ می دهد.

## مسمومیت با ویتامین A

مصرف بیش از حد ویتامین A باعث آسیب به پوست، کبد و سیستم عصبی می شود. همچنین می تواند موجب ایجاد ناهنجاری های جنینی در مادران باردار شود.

## Vitamin D

ساختار این ویتامین استروئیدی هست و از کلسترول سنتز می شود، به طوری که ساختار کلسترول در اثر تابش نور خورشید (UV) به ویتامین D تبدیل می شود و به کبد می رود. مهم ترین نقش این ویتامین در متابولیسم کلسیم و فسفات است.

کلسیم خون که پایین می آید، غدد پاراتیروئید (۴ غده کوچک بر روی تیروئید) هورمون پاراتیروئید را سنتز می کند.



این هورمون در 3 نقطه فعالیت انجام می‌دهد (برای جبران کمبود کلسیم خون):

**1- 1-25 دی‌هیدروکسی D3** به‌عنوان **transcription factors** در سلول متصل می‌شود و بیان ژن‌هایی را زیاد می‌کند که در نتیجه با بیان پروتئین‌های بازجذب کلسیم از ادرار افزایش می‌یابد؛ اگر کلسیم بازجذب نشود از ادرار دفع می‌شود و پروتئین‌های **carrier** از جذب ادراری جلوگیری می‌کنند.

**2- در روده باریک و سیستم گوارشی 1-25 OH D3** به‌عنوان **transcription factors** متصل می‌شود و بیان ژن‌هایی را زیاد می‌کند که در نتیجه با بیان پروتئین‌هایی، برداشت کلسیم از مواد غذایی در سیستم گوارش افزایش می‌یابد.

**3- 1-25 OH D3** در استخوان موجب می‌شود کلسیمی که در استخوان وجود دارد رهاساز شود و به سیستم گردش خون وارد شود.

غلظت کلسیم کاملاً در یک ناحیه‌ی باریک در سیستم گردش خون تنظیم می‌شود، چون نقش خیلی مهمی در سیستم عصبی، سیستم قلبی-عروقی، سیستم انعقادی دارد و با این مکانیسم تنظیم کلسیم در بدن صورت می‌گیرد.

## بیماری‌ها

کمبود کلسیم و در واقع کمبود ویتامین D می‌تواند موجب راشیتیس در کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان شود.

**راشیتیس:** در کودکان هنوز بافت استخوانی شکل نگرفته است؛ در این حالت اگر کمبود ویتامین D

وجود داشته باشد، بافت استخوانی نرم شده و منجر به این بیماری می‌شود.

**استئومالاسی:** در این بیماری افراد تا سنین بزرگسالی، وضع میزان ویتامین D و کلسیم خوبی دارند و بافت استخوانی شکل خودش را گرفته است، اما زمانی که دچار کمبود ویتامین D می‌شوند ذخیره کلسیم در استخوان دچار آسیب می‌شود و در اصل دچار پوکی استخوان می‌شوند.

**Renal osteodystrophy:** مشکلات استخوانی ناشی از بد عمل کردن کلیه (عدم پاسخ به هورمون).

اگر ویتامین D زیاد شود مقدار کلسیم افزایش می‌یابد و مقدار زیاد کلسیم باعث انقباض عروق و افزایش فشار خون می‌شود، همچنین کلسیم در بافت‌های نرم رسوب می‌کند. (**calcinosis**)

## Vit.D toxic

فشار خون بالا - انقباض عروق - رسوب کلسیم در بافت‌های نرم

## تابش نور خورشید

اگر در هفته به مدت 15 دقیقه سطح کافی از بدن در معرض مقدار کافی از نور خورشید قرار بگیرد ویتامین D برای هفته تأمین می‌شود.

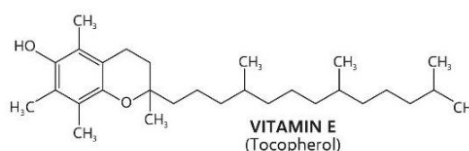
در پوست **Dehydrocholesterol-7** به **Vit.D3** تبدیل می‌شود و به کمک **Vit.D-Binding protein** به کبد منتقل می‌شود.





## Vitamin E

مهم‌ترین نقشی که این ویتامین دارد این است که همانند ویتامین C به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند.



در زمان قدیم به دلیل مشکلات حمل‌ونقل و جابه‌جایی روغن‌های مایع، آن‌ها را تبدیل به روغن‌های جامد می‌کردند (هیدروژنه کردن روغن‌های مایع و احیا کردن پیوندهای دوگانه آن‌ها). ولی در این زمان روغن‌های مایع به‌طور مستقیم مصرف می‌شوند و چون پیوند دوگانه دارند در معرض اکسیداسیون و free radical هستند (اسیدهای چرب به‌صورت مایع هستند)؛ این رادیکال‌های آزاد برای سیستم قلبی و عروقی آسیب‌زننده است، به همین علت به روغن‌های مایع ویتامین E برای جلوگیری از اکسید شدن اضافه می‌کنند. البته به این روغن‌ها علاوه بر Vit.E، Vit.D هم برای خنثی‌سازی اضافه می‌کنند. چون این ویتامین محلول در چربی است، بهترین ماتریکسی هست که افزوده می‌شود و کمبود ویتامین D را جبران می‌کند.

یک مطالعه وسیع در سطح بین‌الملل انجام شده و مشخص شده است که اگر ما مواد غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان مثل ویتامین E و C مصرف کنیم، مشکلات قلبی-عروقی بسیار کاهش می‌یابد. پس تصمیم گرفته شد ویتامین E و C به‌صورت مجزا به‌طور مکمل مصرف شود. وقتی این ویتامین‌ها در سطح بالا مصرف شدند نشان داده شد که مصرف این

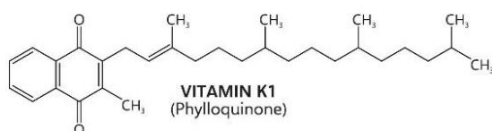
ویتامین‌های خالص شده به‌صورت مکمل اثری در محافظت از سیستم قلبی-عروقی ندارند؛ پس بهتر است که این‌ها از طریق مواد غذایی وارد بدن شوند.

از اکسید شدن LDL و UFAs و رسوب آن در عروق جلوگیری می‌کند (Vit.C+).

Vit.E در منابع گیاهی و حیوانی وجود دارد؛ هرچه در غذا UFA بیشتر باشد به ویتامین E بیشتر نیاز است. شیر مادر مقادیر زیادی ویتامین E دارد. کمبود ویتامین E در بالغین به علت مشکلات گوارشی است. زیادی ویتامین E سبب سکنه مغزی می‌شود.

## Vitamin K

این ویتامین منابع و ویتامین‌های مختلف با اسامی مختلف دارد و جزء چند حلقه‌ای‌هاست. مهم‌ترین نقش آن در سیستم انعقاد خون است.



در بین پروتئین‌های انعقادی که در کبد سنتز می‌شوند آمینواسیدی به نام گلوتامیک اسید وجود دارد که کربن‌های  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  دارد. ویتامین K یک واکنش گاما کربوکسیلاسیون انجام می‌دهد.





در این واکنش در کنار کربن گاما، به یک گروه کربوکسیل، گروه کربوکسیل دیگری اضافه می‌شود. وقتی که پروتئین را می‌سازند بعضی از پروتئین‌های سیستم انعقادی دچار یک **post translation modification** می‌شوند و وقتی **translate** می‌شوند یک تغییری در آن ایجاد شده است.

بنابراین با این واکنش پروتئین‌ها با گاما کربوکسیله شدن می‌توانند به کلسیم متصل شوند و پیوند کلسیم با این پروتئین، ساختار فضایی ایجاد می‌کند که می‌تواند عملکرد طبیعی‌اش را داشته باشد و مسیرهای انعقادی ادامه می‌یابد. این فرایند علاوه بر سیستم گردش خون در سیستم اعصاب، عملکرد قلب و مهم‌تر از همه در سیستم استخوانی انجام می‌شود.

در بافت استخوانی رسوب و تجمع کلسیم را داریم، به همین دلیل پروتئین‌هایی که در استخوان وجود دارند بیشترشان گاما کربوکسیله هستند که بتوانند به کلسیم متصل شوند و باعث نگهداری بیشتر کلسیم در استخوان می‌شود.

**Vitamin K** در سیستم گوارشی انسان هم توسط باکتری‌های این سیستم در روده بزرگ سنتز می‌شود و کسانی که در طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک‌تراپی

می‌شوند باید به کمبود این ویتامین توجه داشته باشند.

**Cephalosporin** نوعی آنتی‌بیوتیک است که هم میکروب‌های دستگاه گوارش را نابود و هم به علت شباهت به وارفارین، **VKOR** را مهار می‌کند، در نتیجه باعث کاهش **Vit.K** می‌شود. افزایش ویتامین **K** در نوزادان به‌صورت تزریقی باعث زردی می‌شود.

### کمبود ویتامین K

کمبود واقعی ویتامین **K** نادر است زیرا به‌طور کلی مقدار کافی آن از طریق رژیم غذایی به دست می‌آید. همچنین توسط باکتری‌های روده‌ای تولید می‌شود.

### جدول مقایسه انواع ویتامین‌ها

| ویژگی                       | ویتامین‌های محلول در چربی<br>(A, D, E, K)                   | ویتامین‌های محلول در آب<br>(گروه B و ویتامین C)            |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| جذب<br>(Absorption)         | ابتدا وارد لثف، سپس وارد خون می‌شوند                        | مستقیماً وارد خون می‌شوند                                  |
| انتقال<br>(Transport)       | بسیاری از آن‌ها به ناقل‌های پروتئینی نیاز دارند             | آزادانه در خون جابه‌جا می‌شوند                             |
| ذخیره<br>(Storage)          | در سلول‌ها و بافت‌های مرتبط با چربی ذخیره می‌شوند           | در بخش‌های پر از مایع بدن آزادانه در گردش‌اند              |
| دفع<br>(Excretion)          | به‌سختی دفع می‌شوند و تمایل به ماندن در بافت چربی دارند     | کلیه‌ها مقدار اضافی را شناسایی و از طریق ادرار دفع می‌کنند |
| سمیت<br>(Toxicity)          | در مصرف مکمل‌ها احتمال رسیدن به سطح سمی بیشتر است           | در مصرف مکمل‌ها می‌توانند به سطح سمی برسند                 |
| نیاز مصرف<br>(Requirements) | نیاز به مصرف دوره‌ای دارند (گاهی هر چند هفته یا حتی ماه‌ها) | نیاز به مصرف مکرر دارند (تقریباً هر ۱ تا ۳ روز)            |



# Biochemistry





# MED SCRIPT

نوکلئیک اسیدها  
استاد دینا

فهرست عناوین:

– ساختار نوکلئیک اسیدها

– بازها

– قندهای ۵ کربنه

– گروه های فسفات

– نام گذاری

Sequencing & PCR-

– ساختار DNA

– نوکلئوزوم

– اپی ژنتیک

– همانند سازی

پدید آورندگان:

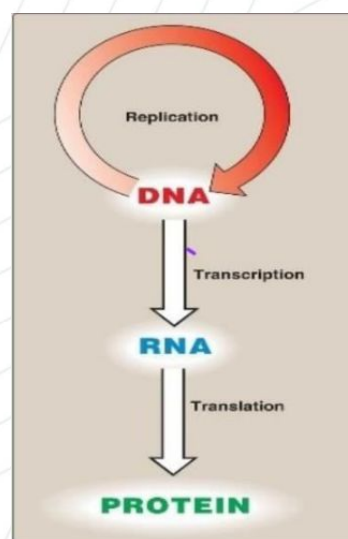
گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## ساختار اسیدهای نوکلئیک

نوکلئیک اسیدها از مهم‌ترین مولکول‌های زیستی بدن به شمار می‌آیند، زیرا در کانون فعالیت‌های زیستی سلول قرار دارند. این مولکول‌ها هم در واکنش‌های متنوع سلولی مشارکت می‌کنند و هم خود هدف انجام واکنش‌هایی هستند که تقریباً به صورت یکسان در اغلب موجودات زنده مشاهده می‌شود. مجموعه این واکنش‌های مشترک که در آن اطلاعات از دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسیدها به پروتئین‌ها منتقل می‌گردد، دوگمای مرکزی (Central Dogma) نامیده می‌شود.



این واکنش‌ها به‌طور کلی شامل موارد زیر هستند:

همانندسازی (Replication): فرایندی که طی آن مولکول‌های دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) به‌منظور انتقال اطلاعات ژنتیکی به سلول‌های جدید حاصل از تقسیم سلولی، تکثیر می‌شوند.

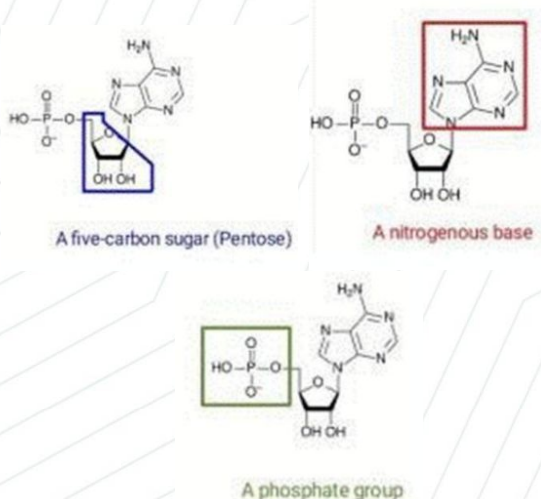
رونویسی (Transcription): فرایندی که در آن یک نسخه از اطلاعات ژنتیکی موجود در DNA به‌صورت ریبونوکلئیک اسید (RNA) ساخته می‌شود. این مرحله برای انتقال اطلاعات ژنتیکی از هسته به سیتوپلاسم ضروری است.

ترجمه (Translation): فرایندی که طی آن اطلاعات موجود در RNA به زبان پروتئینی تبدیل شده و منجر به سنتز پروتئین می‌شود.

نوکلئوتیدها از سه جزء اصلی تشکیل شده‌اند:

- باز نیتروژن دار آلی
- قند پنج کربنه
- گروه فسفات

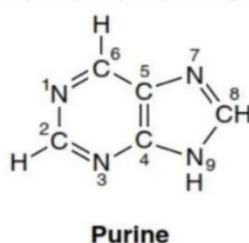
در صورت نیاز می‌توانم برای هر بخش توضیح تکمیلی ساختار، انواع و تفاوت در DNA و RNA نیز اضافه کنم.



## بازها

### 1) بازهای آلی پورینی (Purines):

بازهای آلی نیتروژن دار به‌طور کلی به دو گروه تقسیم می‌شوند. یکی از این گروه‌ها بازهای پورینی (Purines) هستند که شامل دو باز آدنین (Adenine) و گوانین (Guanine) می‌باشند.



از نظر ساختاری، بازهای پورینی دارای دو حلقه به‌هم پیوسته هستند که شامل یک حلقه پنج‌ضلعی و یک حلقه شش‌ضلعی می‌باشند. در مجموع، این دو حلقه دارای چهار اتم نیتروژن در ساختمان خود هستند.



## (2) بازهای آلی پیریمیدینی (Pyrimidines):

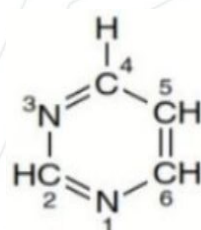
بازهای پیریمیدینی شامل سه نوع هستند:

تیمین (Thymine)

سیتوزین (Cytosine)

یوراسیل (Uracil)

این بازها فقط یک حلقه 6 ضلعی دارند. درون حلقه 2 اتم نیتروژن وجود دارد.

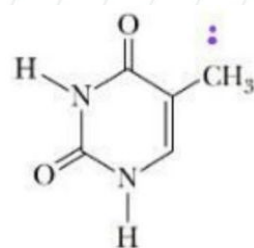


Pyrimidine

**شماره گذاری:** از پایین‌ترین اتم نیتروژن در حلقه (یعنی نیتروژن شماره 1 شروع می‌کنیم و سپس به صورت ساعت‌گرد سایر اتم‌ها را شماره‌گذاری می‌کنیم؛ بنابراین اتم کربنی سمت راست نیتروژن، کربن شماره 6 نام‌گذاری می‌شود.

**\* نکته مهم:** پایین‌ترین اتم نیتروژن حلقه (N1) به دلیل ایجاد پیوند N-glycoside با قند 5 کربنه اهمیت زیادی دارد.

در ساختار اختصاصی باز آلی تیمین (Thymine) روی کربن‌های شماره 2 و 4 دارای گروه کتون است. علاوه بر این، روی کربن شماره 5 دارای گروه متیل ( $-CH_3$ ) می‌باشد. بنابراین نام دیگر تیمین 5-methyl-2,4-dioxypyrimidine یا 2-oxy-4-oxy-5-methyl pyrimidine است.

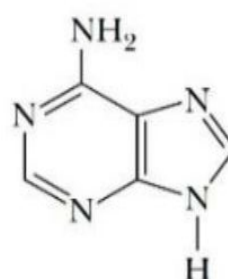


Thymine  
(2-oxy-4-oxy  
5-methyl pyrimidine)

شماره‌گذاری اتم‌ها در ساختار پورین از اتم نیتروژن موجود در سمت چپ حلقه شش‌ضلعی آغاز می‌شود که به‌عنوان اتم شماره 1 در نظر گرفته می‌شود. شماره‌گذاری در این حلقه به‌صورت پادساعت‌گرد ادامه یافته و تا اتم کربنی قبل از همان اتم نیتروژن (که اتم شماره 6 نامیده می‌شود) پیش می‌رود. سپس برای شماره‌گذاری اتم‌های موجود در حلقه پنج‌ضلعی، سه اتم باقی‌مانده از بالا به پایین به‌ترتیب با شماره‌های 7، 8 و 9 نام‌گذاری می‌شوند. بر این اساس، پایین‌ترین اتم در حلقه پنج‌ضلعی، اتم نیتروژن شماره 9 است.

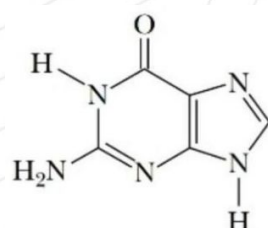
این اتم نیتروژن به دلیل شرکت در تشکیل پیوند N-گلیکوزیدی با قند پنج‌کربنه، از اهمیت زیستی ویژه‌ای برخوردار است.

**ساختار اختصاصی باز آلی آدنین** به این صورت است که بر روی کربن شماره 6 آن یک گروه عاملی آمین قرار گرفته است. به همین دلیل، آدنین از نظر نام‌گذاری شیمیایی با عنوان 6-آمینوپورین (6-Aminopurine) نیز شناخته می‌شود.



Adenine  
(6-amino purine)

و در ساختار اختصاصی باز آلی گوانین روی کربن شماره 6 گروه عاملی کتون ( $Oxo / =O$ ) قرار دارد. روی کربن شماره 2 گروه عاملی آمین ( $Amino / -NH_2$ ) اضافه شده است. بنابراین نام دیگر گوانین 2-Amino-6-oxopurine یا Purine-2-amino-6-oxy است.

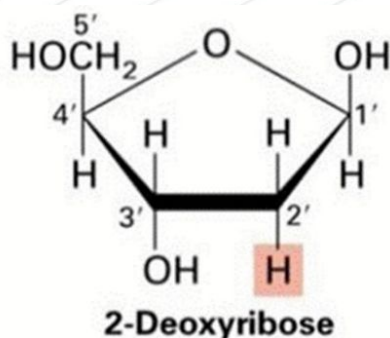


Guanine  
(2-amino-6-oxy purine)



**دئوکسی ریبوز (Deoxyribose):** قند 5 کربنه‌ای که در دئوکسی ریبونوکلیک اسیدها (DNA) وجود دارد.

در این قند، روی کربن شماره 2 یک واکنش کاهشی رخ داده و اتم اکسیژن گروه -OH حذف شده است.



### مزیت حذف اکسیژن در کربن 2'

- افزایش پایداری مولکول‌های DNA: زیرا اکسیژن (گروه -OH) روی کربن 2' در ریبوز ناپایدارتر است و می‌تواند باعث به هم ریختن ساختار دو رشته‌ای شود.
- پیوند قند با باز (N-glycosidic bond): در این قندها، کربن شماره 1' توسط پیوند N-glycoside به بازهای آلی نیتروژن دار متصل می‌شود:

\* در پورین‌ها اتصال با نیتروژن شماره 9 (N9) است.

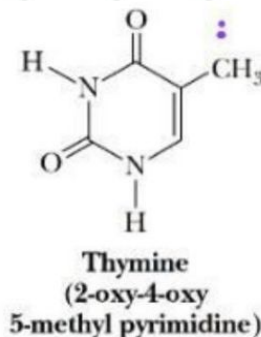
\* در پیریمیدین‌ها اتصال با نیتروژن شماره 1 (N1) است.

### شماره گذاری اتم‌ها در قندهای 5 کربنه

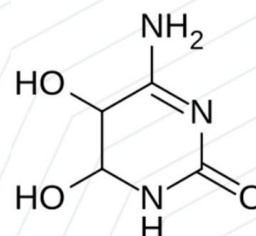
شماره گذاری اتم‌های کربن در قندهای حلقوی مثل کربوهیدرات‌ها انجام می‌شود (از کربن درگیر در پیوند با باز شروع می‌کنیم). برای تفکیک این شماره گذاری از شماره گذاری بازهای آلی نیتروژن دار، به شماره‌های کربن قند علامت پریم (') داده می‌شود:

'5, '4, '3, '2, '1

ساختار اختصاصی باز آلی یوراسیل (Uracil) روی کربن‌های شماره 2 و 4 دارای گروه کتون است. بنابراین نام دیگر یوراسیل 2,4-dioxypyrimidine یا: pyrimidine-2,4-dioxy است.



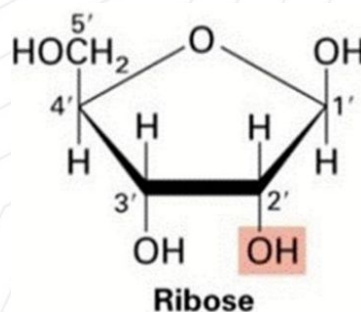
در ساختار اختصاصی باز آلی سیتوزین (Cytosine)، روی کربن شماره 2 یک گروه کتون (=O) وجود دارد و روی کربن شماره 4 یک گروه آمین (-NH<sub>2</sub>) قرار گرفته است. بنابراین سیتوزین از نظر ساختمانی یک پیریمیدین 2-اکسو و 4-آمینو محسوب می‌شود. به همین دلیل نام دیگر سیتوزین 4-aminopyrimidine یا 2-oxy-4-amino pyrimidine است.



### قندهای 5 کربنه

قندهای 5 کربنه موجود در ساختار نوکلئیک اسیدها دو نوع هستند:

**ریبوز (Ribose):** قند 5 کربنه‌ای که در ریبونوکلیک اسیدها (RNA) وجود دارد.





## گروه‌های فسفات

اولین گروه فسفات با ایجاد پیوند فسفواستری (phosphoester bond) به کربن شماره 5' قند (کربن بیرون از حلقه) متصل می‌شود و نوکلئوزید مونوفسفات ایجاد می‌کند. فسفات‌های دوم و سوم از طریق پیوند فسفوانیدریدی (phosphoanhydride bond) به فسفات اول و به یکدیگر متصل می‌شوند.

### تفاوت نوکلئوزید و نوکلئوتید

نوکلئوزید = (Nucleoside) قند + باز

نوکلئوتید = (Nucleotide) قند + باز + فسفات

## نام‌گذاری (Nomenclature)

هر باز نام علمی مشخص دارد:

Adenine – Guanine – Cytosine – Thymine – Uracil

با اضافه شدن قند (تشکیل نوکلئوزید) نام تغییر می‌کند:

برای پورین‌ها پسوند **osine** اضافه می‌شود:

Adenosine – Guanosine

برای پیریمیدین‌ها پسوند **idine** اضافه می‌شود:

Cytidine – Uridine – Thymidine

### تفکیک نوع قند در نوکلئوزیدها:

نوکلئوزیدهای دارای دئوکسی‌ریبوز پیشوند **Deoxy-** می‌گیرند.

نوکلئوزیدهای دارای ریبوز معمولاً این پیشوند را ندارند.

با اضافه شدن فسفات (تشکیل نوکلئوتید)

به انتهای نام نوکلئوزید اضافه می‌شود:

mono/di/tri + phosphate

در نتیجه هر کدام از 5 نوکلئوزید می‌توانند 3 حالت فسفات

بگیرند ← در مجموع 15 نوع نوکلئوتید خواهیم داشت.

مثال:

|     |   |     |   |     |
|-----|---|-----|---|-----|
| ATP | – | ADP | – | AMP |
| GTP | – | GDP | – | GMP |

## تفکیک نوکلئوتیدهای RNA و DNA

برای تفکیک نوع قند در این 15 نوکلئوتید:

نوکلئوتیدهای دارای ریبوز در گروه NTP قرار می‌گیرند.

نوکلئوتیدهای دارای دئوکسی‌ریبوز در گروه dNTP قرار می‌گیرند و در ابتدای نام اختصاری پیشوند **d-** می‌گیرند.

NTP منظور نوکلئوتیدهای مربوط به RNA است.

dNTP منظور نوکلئوتیدهای مربوط به DNA است.

این 15 نوع نوکلئوتید، **Common** هستند و در سلول به مقدار زیاد دیده می‌شوند.

\* نوکلئوتیدهای **Uncommon / Minor** در سلول به مقدار کمتر وجود دارند. مثال‌ها:

کافئین: دارای ساختار نوکلئوتیدی با 3 گروه متیل

تئوفیلین (در چای): دارای ساختار نوکلئوتیدی با 2 گروه متیل

تئوبرومین (کاکائو): دارای ساختار نوکلئوتیدی با 2 گروه متیل

هر سه مورد فوق به عنوان انرژی‌زا مصرف می‌شوند.

متیل‌سیتوزین (مشتقی از سیتوزین): روی یکی از کربن‌ها متیله شده است.

هایپوگزانتین و گزانتین: در متابولیسم، تجزیه و دفع پورین‌ها و پیریمیدین‌ها تولید می‌شوند.

مرکاپتوپورین (مشتقی از گوانین):

گروه آمین کربن شماره 2 را از دست داده است.

گروه کتونی کربن شماره 4 به تیول (–SH) تبدیل شده است.

به علت تشابه ساختمانی با گوانین، هنگام همانندسازی DNA یوکاریوتی می‌تواند جایگزین شود، در مقابل سیتوزین قرار گیرد و با



## Sequencing و PCR

در سال 2010 روش جدیدی برای Sequencing معرفی شد که هزینه انجام آن حدود 10 میلیون دلار بود و به افتخار کشف ساختار DNA، اولین بار این آزمایش روی واتسون انجام شد



پهنای DNA حدود 20 آنگستروم (2 نانومتر) است. به ازای هر چرخش 360 درجه حدوداً 10 جفت باز وجود دارد. ژنوم انسان حدود 3 میلیارد جفت باز (یا 6 میلیارد باز) دارد. ژنوم: در تعریف ساده یعنی کل محتوای DNA داخل سلول. طول ژنوم در موجودات مختلف متفاوت است و لزوماً با پیچیدگی رابطه مستقیم ندارد. مثال:

برخی ویروس‌ها: حدود 10 هزار جفت باز

ویروس کرونا: حدود 30 هزار جفت باز

باکتری اشریشیاکلی: حدود 6 میلیون جفت باز

بزرگ‌ترین ژنوم کشف‌شده مربوط به نوعی سرخس است: حدود 600 میلیارد جفت باز

### اولین Sequencing مهم:

Sequencing پروتئین انسولین در سال 1955 اولین کار بزرگ بود (اولین پروتئینی که توالی‌اش مشخص شد) و این موضوع زمینه تولید انسولین دارویی را فراهم کرد.

Sequencing یعنی توالی‌یابی (تعیین ترتیب نوکلئوتیدها در DNA/RNA یا ترتیب آمینواسیدها در پروتئین)

ایجاد توقف و اختلال در همانندسازی باعث از بین رفتن سلول‌ها شود. بنابراین از این مشتق می‌توان به عنوان یک داروی ضدسرطان (anti-cancer) برای نابودی سلول‌های یوکاریوتی مضر استفاده کرد. همچنین از این روش در ساخت برخی آنتی‌بیوتیک‌ها هم می‌توان استفاده کرد.

### عملکردهای اصلی نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی

-حضور در ساختار مولکول‌های DNA و RNA

-حضور در ساختار کوآنزیم‌های مختلف

-استفاده از ATP به عنوان منبع انرژی قابل انتقال و مصرف در تمام سلول‌ها (مثل «پول نقد»)

-نقش به عنوان پیامبرهای ثانویه درون‌سلولی مثل cAMP و cGMP

فرم حلقوی دارند (حلقه با ایجاد پیوند بین هیدروکسیل کربن 3' و فسفات کربن 5' تشکیل می‌شود).

برخی هورمون‌ها به دلیل عدم توان عبور از غشا فقط پیامبر اولیه هستند و با اتصال به گیرنده غشایی، پیامبرهای ثانویه را داخل سلول تولید می‌کنند.

در بین پیامبرهای ثانویه، cAMP مهم‌ترین است و افزایش آن در سلول پیام‌دهنده میزان گرسنگی سلول‌ها است.

### نقش در ساخت بیومولکول‌ها:

GTP: در ساخت پروتئین‌ها

UDP: در ساخت گلیکوژن و سایر کربوهیدرات‌ها

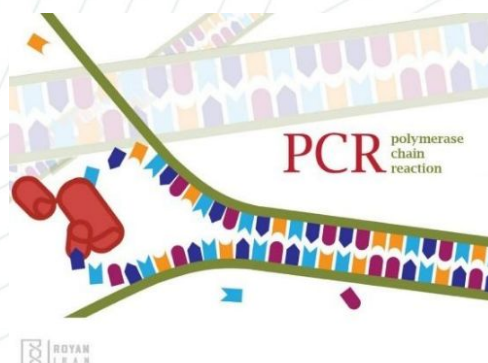
CDP: در ساخت لیپیدها و فسفولیپیدها





## روش PCR

Kary Mullis در سال 1983 روش PCR را کشف کرد که با آن می‌توان DNA را در محیط آزمایشگاهی تکثیر کرد. روش‌هایی مثل ژن‌ترایی امروزه بر مبنای همین روش PCR هستند. این پیشرفت‌ها نهایتاً باعث توالی‌یابی نقشه ژنوم انسان شد. اولین کروموزومی که کامل توالی‌یابی شد: کروموزوم 22 و سپس سایر کروموزوم‌ها.



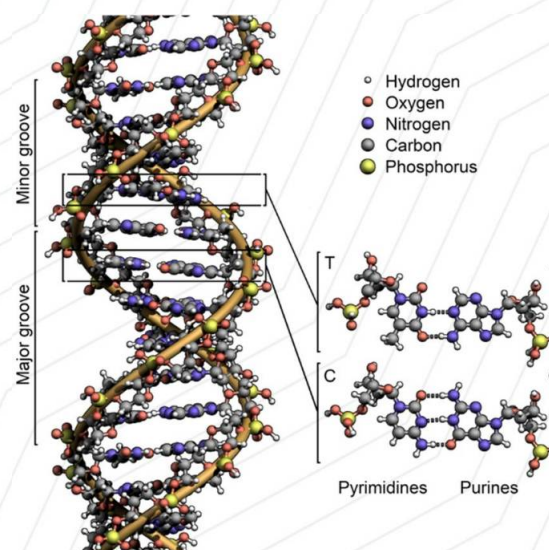
## ساختار DNA

DNA به شکل یک مارپیچ دو رشته‌ای پیچ‌خورده است که دو نوع شیار ایجاد می‌کند:

شیار بزرگ (Major groove)

شیار کوچک (Minor groove)

این شیارها به صورت تکراری در ساختار دیده می‌شوند و اهمیت زیادی دارند.



## نقش شیارها:

فاکتورهای رونویسی (Transcription factors) از طریق این شیارها به DNA متصل می‌شوند و تنظیم رونویسی را انجام می‌دهند.

شیارهای بزرگ توالی‌های جنرال‌تر دارند و فاکتورهای عمومی‌تر هم به آن‌ها متصل می‌شوند.

شیارهای کوچک توالی‌های اختصاصی‌تر دارند و فاکتورهای اختصاصی‌تر به آن‌ها متصل می‌شوند.

برخی داروها با اتصال به شیارها ساختار DNA را به هم ریخته و مانع رونویسی و همانندسازی می‌شوند.

## قانون چارگاف (Chargaff)

$$\text{مقدار } A = \text{مقدار } T \quad \text{مقدار } G = \text{مقدار } C$$

بین A و T دو پیوند هیدروژنی برقرار است.

بین G و C سه پیوند هیدروژنی برقرار است.

این قانون برای RNA صادق نیست.

ژنوم انسان‌ها حدود 98 تا 99٪ مشابه است و می‌توان نسبت بازها را تقریباً برابر در نظر گرفت.

## اسکلت و جهت‌داری رشته DNA

DNA مثل نردبان/پلکان است و اسکلت اصلی آن قند و فسفات (Backbone) است.

در یک رشته DNA:

فسفات آزاد در سمت 5'

هیدروکسیل آزاد در سمت 3' وجود دارد.

DNA زمانی می‌شکند که پیوند بین قند و فسفات قطع شود. وقتی پیوندهای بین بازها باز شوند می‌گوییم DNA باز شده / دناتوره (Denatured) شده است.



## اصطلاحات باز شدن DNA

DNA Opening = Unwinding = Denaturation = Melting

### منطق جفت شدن بازها و قطر یکنواخت

تعداد پیوندهای هیدروژنی فقط به مکمل بودن بازها وابسته نیست؛ به توپولوژی (نحوه قرارگیری) هم وابسته است. اگر دو پورین روبه‌روی هم قرار گیرند قطر رشته خیلی زیاد (too wide) می‌شود. اگر دو پیریمیدین روبه‌روی هم قرار گیرند قطر رشته خیلی کم (too narrow) می‌شود.

حالت ایده‌آل: یک پورین مقابل یک پیریمیدین.

### اضافه شدن نوکلئوتیدها در رشته

نوکلئوتیدهای جدید هنگام اضافه شدن به رشته، از سمت فسفات خود به قند نوکلئوتید قبلی وصل می‌شوند.

### بار منفی DNA و کاربرد آن

DNA به علت داشتن گروه‌های فسفات بار منفی بسیار زیاد دارد (highly negative charge) و این ویژگی در عملکرد و اتصال به پروتئین‌ها مهم است.

### آنتی‌پارالل بودن (Antiparallel)

رشته مقابل DNA توالی برعکس رشته دیگر را دارد (antiparallel chain). در رسم معمول DNA غالباً فقط یک رشته را نشان می‌دهیم چون از روی آن می‌توان رشته مکمل را نوشت.

طول DNA انسان حدود 2 متر است (محاسباتی بر اساس فاصله بازها و تعداد آن‌ها).

اندازه سلول‌ها متغیر است:

بزرگ‌ترین سلول: تخمک (Ovum) حدود 200 میکرون

کوچک‌ترین: گلبول قرمز حدود 7-8 میکرون

اغلب سلول‌ها 30-40 میکرون

DNA فقط با فشردگی (Packaging) می‌تواند در فضای کوچک هسته جا بگیرد.

### فرم‌های مختلف DNA

DNA در سه فرم دیده می‌شود:

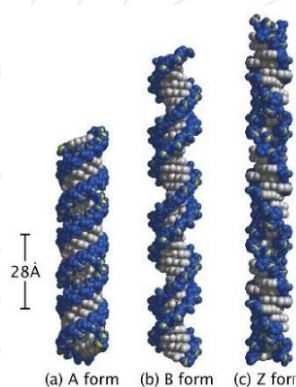
A-DNA

B-DNA

Z-DNA

فرم A: زمانی که قطعات DNA کوتاه باشند هم دیده می‌شود.

در شرایط دهیدراته شدن ممکن است بسته به شرایط، DNA به فرم‌های دیگر هم دیده شود.



| خصوصیات                                    | نوع A              | نوع B        | نوع Z                                      |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------------|
| چرخش مارپیچ                                | راست‌گردان         | راست‌گردان   | چپ‌گردان                                   |
| قطر (Å)                                    | ۲۶                 | ۲۰           | ۱۸                                         |
| جفت باز موجود در هر دور مارپیچ             | ۱۱                 | ۱۰٫۵         | ۱۲                                         |
| افزایش طول مارپیچ (Å) به‌ازاء هر دور       | ۲۹                 | ۳۶           | ۴۴                                         |
| افزایش طول مارپیچ (Å) به‌ازاء هر نوکلئوتید | ۲٫۶                | ۳٫۴          | ۳٫۷                                        |
| شیار بزرگ (اصلی)                           | باریک‌تر و عمیق‌تر | پهن و عمیق   | نامحسوس                                    |
| شیار کوچک (فرعی)                           | نامحسوس            | باریک و عمیق | عمیق                                       |
| کونفورماسیون پیوند گلیکوزیدی               | آنتی               | آنتی         | آنتی برای پیریمیدین‌ها و سین برای پورین‌ها |



## دمای ذوب (Tm = Melting Temperature)

نواحی A-T rich راحت تر باز می شوند (پیوند هیدروژنی کمتر).  
نواحی G-C rich سخت تر باز می شوند و Tm بالاتری دارند (پیوند هیدروژنی بیشتر).

دانستن Tm اهمیت دارد چون می توان محل شروع همانندسازی (نواحی با A و T بیشتر) را شناسایی کرد.

## DNA در پروکاریوت و یوکاریوت

در پروکاریوت ها DNA معمولاً دایره ای (circular) است.

در یوکاریوت ها کروموزوم ها خطی (linear) هستند.

Supercoiled helix: DNA دو رشته ای دوباره مانند سیم تلفن دور خود پیچ می خورد (تحت فشار پیچ خوردگی ثانویه ایجاد می شود).

## تعریف ssDNA و dsDNA

ssDNA = Single stranded DNA (تک رشته ای)

dsDNA = Double stranded DNA (دو رشته ای)

## کاریوتیپ (Karyotype)

کاریوتیپ روش مطالعه کروموزوم هاست.

قبلاً بررسی کاریوتیپ بیشتر چشمی و توسط متخصص انجام می شد، اما امروزه با دستگاه و نرم افزار به شکل اتوماتیک انجام می شود. سندرهای مثل:

Down – syndrome, Klinefelter-syndrome

با کاریوتیپ قابل تشخیص اند.

## سطوح ساختاری DNA :

### Primary structure (Linear sequence):

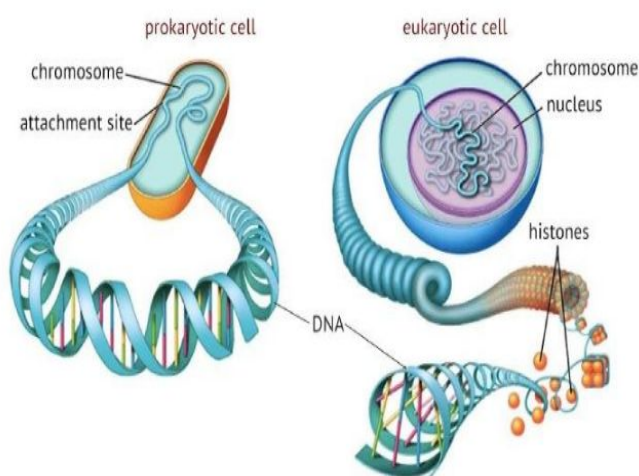
توالی خطی نوکلئوتیدها

### Secondary structure (Right-handed double helix):

مارپیچ دو گانه راست گرد

### Tertiary/Quaternary structure:

فشرده سازی و پک شدن DNA در سلول که در پروکاریوت و یوکاریوت متفاوت است





## فشرده‌سازی DNA با هیستون‌ها و نوکلئوزوم

قطر DNA دو رشته‌ای حدود 2 نانومتر است، اما در کروموزوم به حدود 1400 نانومتر می‌رسد و نیاز به فشرده‌سازی دارد.

اندازه هسته سلول حدود 10 میکرومتر است ولی طول DNA حدود 2 متر؛ پس فشرده‌سازی ضروری است.

ساختار کروموزوم در سلول شبیه تسبیح است:

DNA مثل نخ

هیستون‌ها مثل دانه‌های تسبیح

DNA به جای عبور از وسط هیستون‌ها، به دور آن‌ها می‌پیچد.

## نوکلئوزوم

هر نوکلئوزوم از 8 پروتئین تشکیل شده است: (octamer)

H2A, H2B, H3, H4 از هر کدام 2 عدد

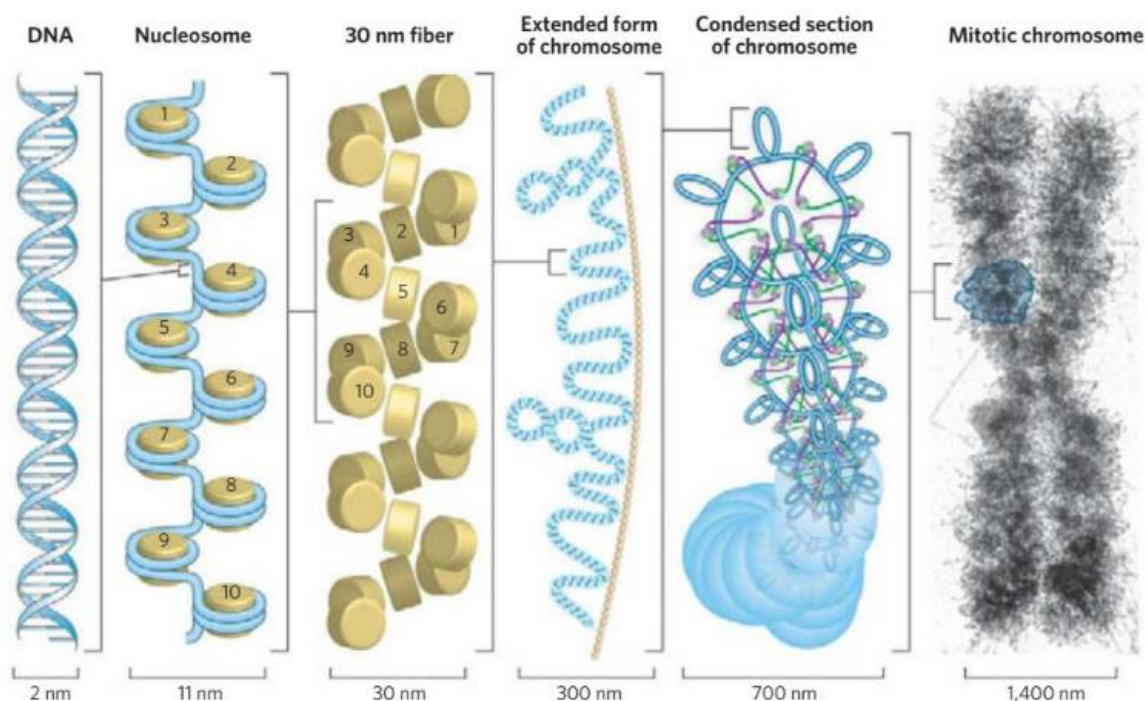
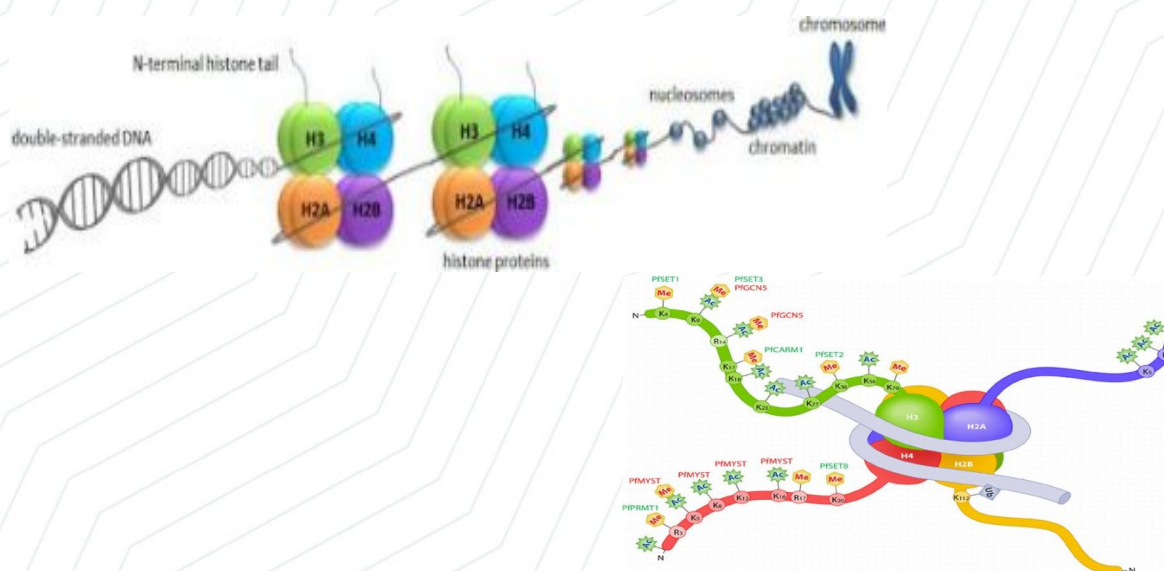
DNA حدود 2 تا 2.5 دور به دور این اکتامر می‌چرخد.

هیستون‌ها غنی از اسیدآمین‌های بازی هستند:

Arginine, Lysine, Histidine

در هیستون‌ها معمولاً لیزین و آرژنین بیشترین و هیستیدین کمتر

است؛ و شایع‌ترین آمینواسید در آن‌ها لیزین است.





## اپی ژنتیک (Epigenetics)

این دانش حدود 20 سال اخیر پررنگ تر شده و به بررسی تغییرات مؤثر بر بیان ژن می پردازد.

بازهای DNA ثابت اند اما گاهی تغییرات تنظیمی رخ می دهد. از جمله تغییرات مهم روی هیستون ها متیلاسیون و استیلاسیون است که می تواند روی بیان ژن بسیار مؤثر باشد. هیستون ها به دلیل بار مثبت به راحتی به DNA با بار منفی متصل می شوند. برای رونویسی باید این ساختار باز شود؛ بنابراین باید با اضافه کردن گروه هایی مثل متیل و استیل، اتصال هیستون به DNA کاهش یابد.

### متیلاسیون (Methylation)

متیلاسیون به فرایندی گفته می شود که در آن یک گروه متیل به یک مولکول اضافه می شود. در زیست مولکولی و ژنتیک، متیلاسیون معمولاً به افزوده شدن گروه متیل به DNA یا پروتئین ها (به ویژه هیستون ها) اطلاق می شود.

### نقش اصلی

- کاهش یا خاموش سازی بیان ژن  
- تنظیم اپی ژنتیکی بدون تغییر توالی DNA  
- متیلاسیون DNA معمولاً باعث فشرده تر شدن کروماتین و مهار رونویسی می شود.

### استیلاسیون (Acetylation)

استیلاسیون فرایندی است که در آن یک گروه استیل به یک مولکول اضافه می شود. در زیست مولکولی، این فرایند عمدتاً روی هیستون ها انجام می شود. محل اصلی استیلاسیون اسید آمینه لیزین در دم های هیستونی است.

### نقش اصلی:

- کاهش بار مثبت هیستون  
- کاهش اتصال هیستون به DNA که بار منفی دارد  
- باز شدن کروماتین (یوکروماتین)  
- افزایش بیان ژن و تسهیل رونویسی

## جمع بندی:

- متیلاسیون ← معمولاً مهار بیان ژن
- استیلاسیون ← معمولاً افزایش بیان ژن

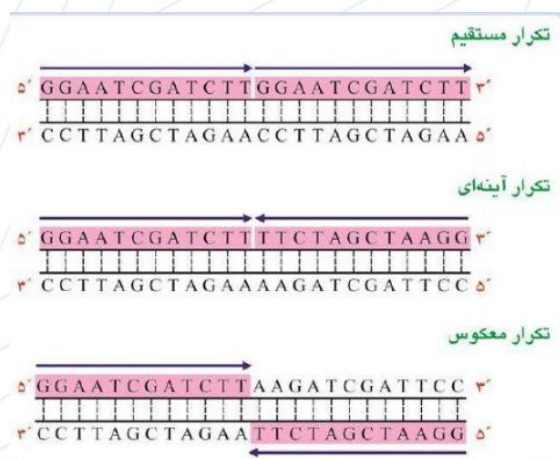
این دو فرایند از مهم ترین مکانیسم های تنظیم اپی ژنتیکی در سلول های یوکاریوتی محسوب می شوند.

## نقش هیستون H1

فضای خالی Linker DNA بین نوکلئوزوم ها توسط هیستون H1 پوشیده می شود. نقش اصلی H1 در فشرده سازی است و با چسباندن نوکلئوزوم ها، فشرده سازی را افزایش می دهد.

## توالی های DNA

- تکرار مستقیم
- تکرار آینه ای
- تکرار معکوس (در مهندسی ژنتیک کاربرد زیاد دارد)





## هماندسازی (DNA Replication)

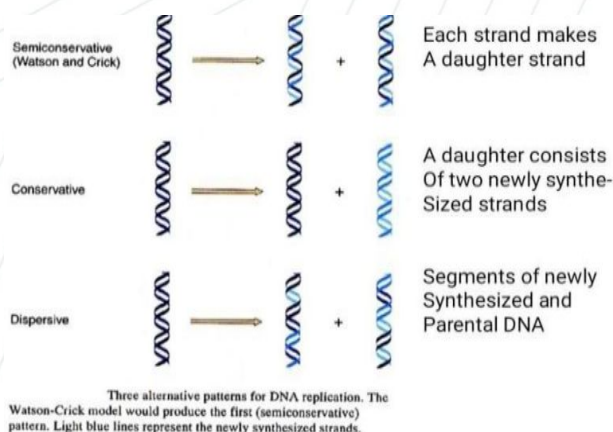
هماندسازی DNA را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد:

- Initiation (1)
- Elongation (2)
- Termination (3)

### سه قانون مهم همانندسازی

#### قانون اول: Semiconservative (نیمه‌محافظتی)

دو رشته مادری داریم و از روی آن‌ها رشته‌های جدید ساخته می‌شود. هر مولکول DNA جدید شامل یک رشته مادری و یک رشته‌دختری است. (رشته‌های محافظتی و غیرمحافظتی رد شده‌اند.)



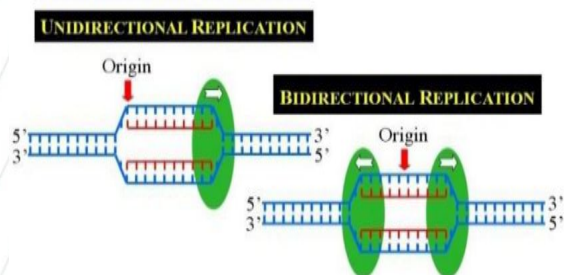
**دلیل رد روش محافظتی:** در همانندسازی خطا رخ می‌دهد؛ اگر الگو نداشته باشیم خطا باقی می‌ماند و به نسل بعد منتقل می‌شود. در روش محافظتی، سلول جدید می‌تواند فقط رشته‌های دختر را داشته باشد و رشته مادری/الگو وجود نداشته باشد، بنابراین خطاها قابل اصلاح نیستند.

#### قانون دوم: همانندسازی دو جهته است (Bidirectional)

از مبدأ همانندسازی در دو جهت پیش می‌رود. (در برخی ویروس‌ها به دلیل کوچک بودن ژنوم، ممکن است همانندسازی یک جهته باشد.)

#### قانون سوم: جهت ساخت همیشه 5' به 3' است

هماندسازی همیشه در جهت 5' prime به 3' prime انجام می‌شود.



#### چنگال همانندسازی (Replication fork)

به آن حباب همانندسازی هم گفته می‌شود. در دو طرف پیش می‌رود و نهایتاً دو DNA دو رشته‌ای تولید می‌کند.

**نکته:** بعضی ویروس‌ها همانندسازی تک‌جهتی دارند.

#### زمان همانندسازی در یوکاریوت و پروکاریوت

چرخه سلولی در یوکاریوت‌ها معمولاً 24 ساعت است و همانندسازی حدود 6 تا 8 ساعت طول می‌کشد. در پروکاریوت‌ها همانندسازی حدود 20 دقیقه طول می‌کشد. پروکاریوت‌ها حدود 4 میلیون باز را در 20 دقیقه همانندسازی می‌کنند. انسان حدود 3 میلیارد باز را باید همانندسازی کند؛ اگر با سرعت پروکاریوت‌ها پیش می‌رفت حدود 500 ساعت (نزدیک 20 روز) زمان می‌برد. بنابراین در یوکاریوت‌ها همانندسازی از نقاط شروع متعدد آغاز می‌شود تا سرعت بالا برود.

#### کمپلکس تشخیص مبدأ همانندسازی (ORC complex)

تقریباً 9 آنزیم مختلف با هم همکاری می‌کنند تا تشخیص مبدأ و شروع همانندسازی انجام شود.

| پروتئین         | فعالیت                                             |
|-----------------|----------------------------------------------------|
| پروتئین DnaA    | شناسایی مبدأ و بازنمون مارپیچ در این محل           |
| پروتئین HU      | کمک به پروتئین DnaA در بازنمون مارپیچ              |
| پروتئین DnaB    | به‌عنوان هلیکاز مارپیچ DNA را باز می‌کند           |
| پروتئین DnaC    | به DnaB کمک می‌کند                                 |
| پروتئین SSB     | سبب پایداری تک رشته می‌شود                         |
| DNA ژیراز       | به‌عنوان توپوایزومراز مسئول حذف آب‌قنرهای مثبت است |
| پروتئین DnaG    | به‌عنوان پرایماز، پرایمر را سنتز می‌کند            |
| DNA پلیمراز III | مسئول همانندسازی (پلیمریزاسیون) هر دو رشته DNA است |



# Biochemistry







# MED SCRIPT

نوکلئیک اسیدها ۲

استادپناه

فهرست عناوین:

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| عوامل آسیب‌رسان به DNA                | صفحه ۸  |
| سیستم‌های ترمیم DNA (Repair pathways) | صفحه ۹  |
| ترمیم (BER) Base Excision             | صفحه ۱۰ |
| ترمیم (NER) Nucleotide Excision       | صفحه ۱۱ |
| ترمیم (DSB) Double-Strand Break       | صفحه ۱۲ |
| Homologous Recombination (HR)         | صفحه ۱۳ |
| Non-Homologous End Joining (NHEJ)     | صفحه ۱۳ |
| مقایسه BER و NER                      | صفحه ۱۴ |
| DNA Structure & Replication           | صفحه ۱۴ |

|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| مقدمه                                         | صفحه ۱ |
| انواع نوکلئازها                               | صفحه ۱ |
| SSBP (Single Stranded Binding Protein)        | صفحه ۱ |
| Topoisomerase                                 | صفحه ۱ |
| DNA Polymerase                                | صفحه ۲ |
| دقت همانندسازی DNA                            | صفحه ۳ |
| پایان همانندسازی DNA (Termination)            | صفحه ۳ |
| ویژگی‌های یوکاریوت و پروکاریوت                | صفحه ۴ |
| DNA Polymerase در یوکاریوت‌ها                 | صفحه ۴ |
| کنترل چرخه سلولی و سرطان                      | صفحه ۵ |
| مشکل انتهای رشته‌ها (Problem Replication End) | صفحه ۵ |
| تلومر (Telomere)                              | صفحه ۵ |
| تلومراز (Telomerase)                          | صفحه ۶ |
| تلومراز و سرطان                               | صفحه ۶ |
| جهش (Mutation)                                | صفحه ۶ |
| پایه‌های جهش در سطح پروتئین                   | صفحه ۷ |
| جهش‌ها در مقیاس بزرگ کروموزومی                | صفحه ۸ |

پدیدآورندگان:

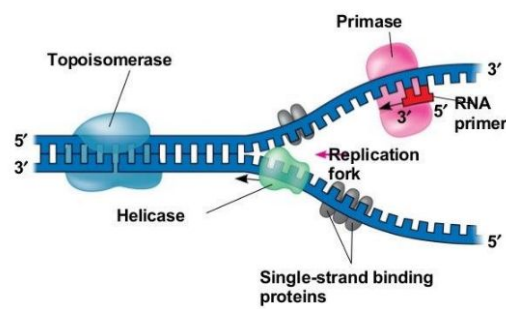
گروه جزوه‌نویس مهر ۱۴۰۴





می شود .

Figure 13.12



© 2014 Pearson Education, Inc.

## مقدمه

هرگاه پسوند **-ase** در انتهای واژه‌ها به کار رود، نشان‌دهنده‌ی یک آنزیم است؛ برای مثال لیپاز و پروتئاز. آنزیم‌هایی که موجب تجزیه‌ی اسیدهای نوکلئیک می‌شوند، نوکلئاز (Nuclease) نام دارند.

## انواع نوکلئازها

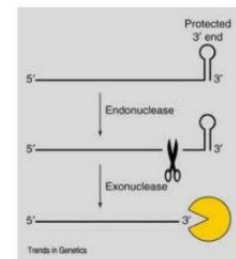
1. **RNase**: آنزیم‌هایی که RNA را تجزیه می‌کنند.

2. **DNase**: آنزیم‌هایی که DNA را تجزیه می‌کنند.

نوکلئازها از نظر محل اثر به دو دسته تقسیم می‌شوند

## Restriction enzyme

- **Endonuclease** – cleave the nt in the middle of DNA molecule
- **Exonuclease** - cleave the nt from the end of DNA molecule



## SSBP (Single Stranded Binding Protein)

پروتئین **SSBP** دو وظیفه‌ی اصلی دارد:

1. جلوگیری از اتصال مجدد دو رشته‌ی DNA به یکدیگر
2. محافظت از DNA تک‌رشته‌ای در برابر نوکلئازها

در هنگام پیشروی هلیکاز به سمت جلو، در ناحیه‌ی جلویی DNA پیچ‌خوردگی‌هایی ایجاد می‌شود که به آن‌ها سوپرکویل (Supercoil) گفته می‌شود.

این سوپرکویل‌ها مانع حرکت هلیکاز شده و در نتیجه، فرآیند همانندسازی DNA را متوقف می‌کنند.

## Topoisomerase

آنزیم توپوایزومراز دارای دو فعالیت اصلی است: در یک مرحله، محل ایجاد گره یا پیچ‌خوردگی DNA را با خاصیت نوکلئازی برش می‌دهد و در مرحله‌ی بعد، دو قطعه‌ی DNA را مجدداً به یکدیگر لیگاز می‌کند.

این آنزیم به دو کلاس تقسیم می‌شود:

### 1. توپوایزومراز نوع I

- تنها یکی از رشته‌های DNA را برش می‌دهد.
- نیازی به ATP ندارد.
- با عبور دادن رشته‌ی دیگر از محل برش، گره‌ها و تنش‌های پیچشی DNA را برطرف می‌کند.

### 2. توپوایزومراز نوع II

- هر دو رشته‌ی DNA را به‌طور هم‌زمان برش می‌دهد.
- برای فعالیت خود به ATP نیاز دارد.
- نمونه‌ی مهم آن توپوایزومراز II است.

### 1. اگزونوکلئاز: (Exonuclease)

فعالیت خود را از یکی از دو انتهای مولکول اسید نوکلئیک آغاز می‌کند؛ بر این اساس، اگزونوکلئازها به دو گروه 3' و 5' تقسیم می‌شوند.

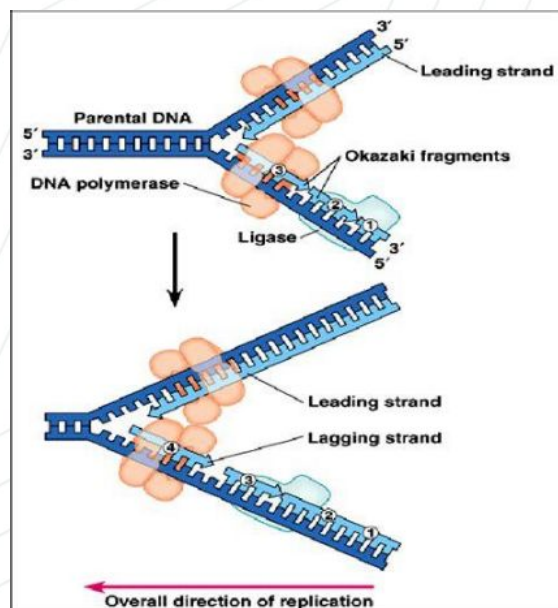
### 2. اندونوکلئاز: (Endonuclease)

عملکرد خود را از نواحی داخلی مولکول اسید نوکلئیک انجام می‌دهد.

- دو رشته‌ی DNA توسط آنزیم هلیکاز از یکدیگر باز می‌شوند.
- عملکرد هلیکاز در باز کردن دو رشته‌ی DNA مشابه باز کردن زیپ است. زمانی که DNA به‌صورت دو رشته‌ای و متصل باقی بماند، نوکلئازها تأثیر چندانی بر آن ندارند و DNA در برابر آن‌ها مقاوم است. اما پس از باز شدن دو رشته‌ی DNA و تشکیل تک‌رشته‌ای (Single Stranded DNA – ssDNA)،
- مولکول DNA در برابر اندونوکلئازها حساس‌تر و آسیب‌پذیرتر



یوکاریوت‌ها حدود ۱۵۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید است. در مراحل پایانی همانندسازی، پیش از جدا شدن رشته‌ی جدید DNA از رشته‌ی قدیمی، باید پرایمرها حذف شوند.



## DNA polymerase در یوکاریوت‌ها

در یوکاریوت‌ها ۵ نوع DNA polymerase وجود دارد که سه نوع از آن‌ها اهمیت بیشتری دارند:

**\*DNA polymerase α (آلفا)**

در کنار primase عمل می‌کند

نقش آن در شروع سنتز DNA است

**\*DNA polymerase β (بتا)**

عمدتاً در فرآیند ترمیم DNA (Repair) نقش دارد

**\*DNA polymerase δ (دلتا)**

پلی‌مراز اصلی در همانندسازی DNA است

DNA polymerase α پس از برداشتن پرایمر، ناحیه‌ی مربوطه را با DNA پر می‌کند. در ادامه، آنزیم DNA ligase قطعات DNA را به یکدیگر متصل می‌کند.

## DNA ligase

در یوکاریوت‌ها، آنزیم DNA ligase با مصرف ATP رشته‌های DNA را به هم متصل می‌کند. در پروکاریوت‌ها، این آنزیم از NAD<sup>+</sup> به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند.

در صورت مهار فعالیت توپوایزومراز، فرآیند همانندسازی DNA نیز متوقف می‌شود. از این مکانیسم در طراحی داروهای آنتی‌بیوتیک و ضدسرطان استفاده می‌شود. گروه مهمی از آنتی‌بیوتیک‌ها به نام کینولون‌ها (مانند سیپروفلوکساسین و نالیدیکسیک اسید) با مهار توپوایزومراز باکتریایی عمل می‌کنند. همچنین داروهای مانند دوکسوروبیسین با مهار توپوایزومراز انسانی (یوکاریوتی) در درمان سرطان کاربرد دارند.

## DNA Polymerase

برای سنتز DNA مجموعه‌ای از آنزیم‌ها به نام DNA polymerase وجود دارد که وظیفه‌ی آن‌ها افزودن نوکلئوتیدها در جهت ۵' به ۳' است.

نوکلئوتیدها باید به صورت تری‌فسفات وارد واکنش شوند؛ به گونه‌ای که یک گروه فسفات در ساختار DNA باقی مانده و دو گروه فسفات آزاد می‌شوند. هیچ DNA polymerase ای قادر به شروع سنتز DNA از نقطه‌ی صفر نیست؛ بنابراین برای آغاز فعالیت خود به یک قطعه‌ی آغازگر (Primer) نیاز دارد. این آغازگر توسط آنزیمی به نام Primase ساخته می‌شود که نوعی RNA polymerase است.

پرایمر یک قطعه‌ی RNA کوتاه با طول تقریبی ۱۰ تا ۳۰ نوکلئوتید می‌باشد. در حباب همانندسازی، یکی از رشته‌ها در جهت ۵' به ۳' به طور پیوسته سنتز می‌شود، اما رشته‌ی مقابل که جهت آن ۳' به ۵' است، به صورت ناپیوسته ساخته می‌شود. برای حل این مشکل، سنتز DNA در این رشته به شکل قطعه‌قطعه و از سمت ۵' انجام می‌گیرد.

به این رشته، Lagging strand (یا رشته‌ی عقب‌مانده / اوکازاکی‌دار) گفته می‌شود. در مقابل، رشته‌ای که سنتز آن پیوسته و در جهت صحیح انجام می‌شود، Leading strand نام دارد. آنزیم DNA polymerase دارای دو بازو است که با دربرگرفتن دو رشته‌ی DNA، آن را در مسیر خود نگه می‌دارد. برای حرکت روان و پایدار روی DNA، این آنزیم نیاز به یک حلقه‌ی نگه‌دارنده دارد که به آن Clamp گفته می‌شود؛ این ساختار در پروکاریوت‌ها نیز وجود دارد. آنزیم DNA polymerase دارای ۱۱ زیرواحد است. زیرواحد گاما (γ) به اتصال صحیح clamp به DNA کمک می‌کند. طول قطعات اوکازاکی در پروکاریوت‌ها حدود ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ نوکلئوتید و در



## دقت همانندسازی DNA

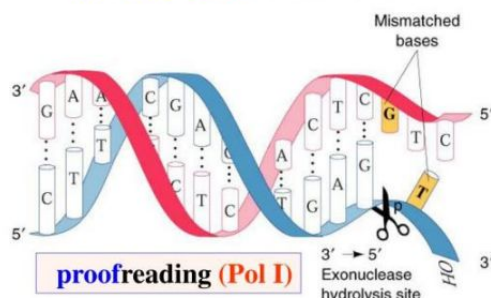
به دلیل سرعت بالای همانندسازی، احتمال بروز خطا وجود دارد؛ به طور متوسط حدود یک خطا در هر  $10^6$  باز آلی رخ می‌دهد.

DNA polymerase 6 بیشترین سرعت همانندسازی را دارد و می‌تواند حدود ۲۵۰ تا ۱۰۰۰ نوکلئوتید در ثانیه اضافه کند. در صورت بروز خطا، DNA polymerase به عقب بازمی‌گردد و نوکلئوتید اشتباه را با فعالیت اگزونوکلازی  $3' \rightarrow 5'$  حذف کرده و نوکلئوتید صحیح را جایگزین می‌کند. به این فرآیند Proofreading گفته می‌شود.

## ویرایش (Proofreading)

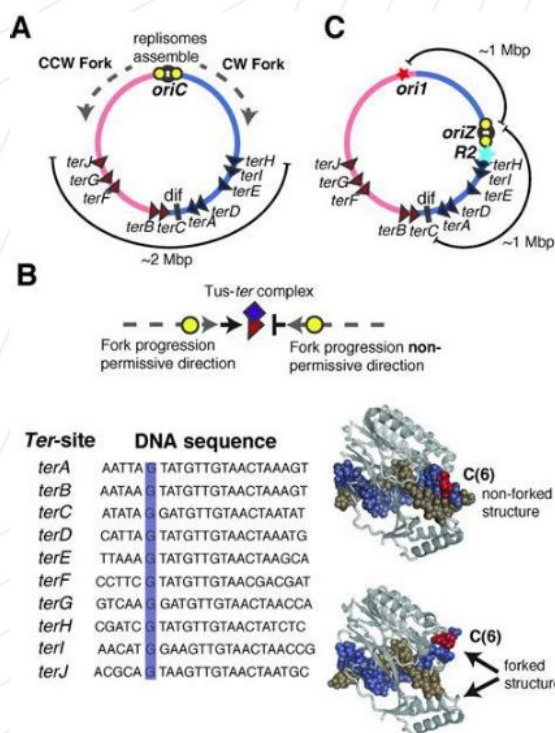
وجود مکانیسم ویرایش (Proofreading) دقت همانندسازی DNA را به طور چشمگیری افزایش می‌دهد. در یوکاریوت‌ها، احتمال خطا پس از ویرایش حدود ۱ خطا در هر  $10^9$  باز است. با توجه به این که ژنوم انسان حدود ۶ میلیارد باز دارد، در صورت نبود ویرایش، تعداد خطاها بسیار زیاد می‌بود. در پروکاریوت‌ها، ژنوم کوچک‌تر است (حدود ۶ میلیون باز) و به طور میانگین در هر هزار چرخه همانندسازی، یک خطا ممکن است رخ دهد؛ که این خطاها عمدتاً توسط مکانیسم ویرایش اصلاح می‌شوند. ویرایش توسط فعالیت اگزونوکلازی  $3' \rightarrow 5'$  DNA polymerase انجام می‌شود و نوکلئوتید اشتباه حذف و با نوکلئوتید صحیح جایگزین می‌گردد.

## $3' \rightarrow 5'$ exonuclease



## Termination (پایان همانندسازی)

Termination مرحله‌ی پایانی همانندسازی DNA در پروکاریوت‌ها است. در این مرحله، دو حباب همانندسازی که از مبدأ شروع شده‌اند، به یکدیگر می‌رسند و باید متوقف شوند. پروتئین‌هایی به نام Tus (Terminus Utilization Substance) به توالی‌های خاصی از DNA به نام ter sites (replication termination sites) متصل می‌شوند و باعث توقف حرکت چنگال همانندسازی می‌گردند. توالی‌های ter جهت‌دار هستند؛ برخی فقط حرکت چنگال را در جهت عقربه‌های ساعت و برخی در جهت خلاف آن متوقف می‌کنند، به طوری که هر چنگال همانندسازی حتماً در یکی از این نواحی متوقف می‌شود. پس از پایان همانندسازی در پروکاریوت‌ها، دو مولکول DNA حلقوی جدید اغلب به صورت به هم پیوسته باقی می‌مانند که به این ساختار Catenane گفته می‌شود. جدا کردن این ساختار بر عهده‌ی آنزیم Topoisomerase IV (Catenase) است که مولکول‌های DNA را از یکدیگر تفکیک می‌کند.





#### • دارای فعالیت Proofreading

در منابع مختلف، نقش  $\delta$  و  $\epsilon$  ممکن است کمی متفاوت گزارش شود، اما هر دو پلی‌مرازهای اصلی همانندسازی در یوکاریوت‌ها محسوب می‌شوند.

#### $\beta$ DNA polymerase (ز)

- نقش اصلی در ترمیم (DNA repair) DNA دارند
- در همانندسازی طبیعی شرکت نمی‌کنند

#### $\gamma$ DNA polymerase (گاما)

- مسئول همانندسازی DNA میتوکندریایی
- از نظر عملکردی شبیه DNA polymerase III باکتریایی است

| ویژگی               | یوکاریوت                                  | پروکاریوت                     |
|---------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| محل انجام           | داخل هسته                                 | سیتوپلاسم                     |
| مبدأ همانندسازی     | چندین مبدأ به ازای هر DNA                 | یک مبدأ به ازای هر DNA        |
| طول مبدأ            | حدود ۱۵۰ نوکلئوتید                        | ۱۰۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید یا بیشتر |
| ماده آغازگر         | ORC (Origin Recognition Complex)          | DnaA و DnaB                   |
| DNA polymerase اصلی | $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$ | I, II, III                    |

سرعت همانندسازی DNA در پروکاریوت‌ها به مراتب بیشتر از یوکاریوت‌هاست؛ در یوکاریوت‌ها سرعت حدود ۲۰/۱ پروکاریوت‌ها است. به همین دلیل، همانندسازی ژنوم بزرگ یوکاریوت‌ها بدون استفاده از مبدأهای متعدد (multiple origins) امکان‌پذیر نیست. وجود تعداد زیاد origin و آغاز هم‌زمان همانندسازی از چندین نقطه باعث می‌شود فرآیند همانندسازی در زمان مناسب به پایان برسد. در یوکاریوت‌ها، مجموعه‌ای به نام Origin Recognition Complex (ORC) نقش مشابه DnaA را در پروکاریوت‌ها ایفا می‌کند و آغاز همانندسازی را تنظیم می‌نماید.

### Eukaryotic DNA Polymerase

#### $\alpha$ DNA polymerase (آلفا)

- در آغاز همانندسازی نقش دارد
- همراه با Primase عمل می‌کند
- مسئول سنتز پرایمر RNA-DNA اولیه است
- در ادامه‌ی همانندسازی نقشی ندارد

#### $\delta$ DNA polymerase (دلتا)

- یکی از پلی‌مرازهای اصلی همانندسازی DNA
- عمدتاً مسئول سنتز Lagging strand
- دارای فعالیت Proofreading (اگزونوکلاز  $3' \rightarrow 5'$ )

#### $\epsilon$ DNA polymerase (اپسیلون)

- پلی‌مراز اصلی دیگر در همانندسازی DNA
- عمدتاً مسئول سنتز Leading strand

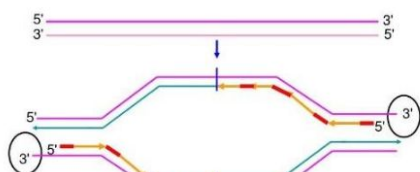
### Primer removal (برداشتن پرایمر)

در یوکاریوت‌ها، حذف پرایمرها بر عهده‌ی RNase H و FEN1 است. این فرآیند معادل عملکرد DNA polymerase I در پروکاریوت‌ها می‌باشد. پس از حذف پرایمر و پر شدن فاصله‌ها با DNA ligase، قطعات باقی‌مانده توسط DNA ligase به یکدیگر متصل می‌شوند.



### The End Replication Problem:

Telomeres shorten with each S phase



DNA replication is bidirectional  
Polymerases move 5' to 3'  
Requires a labile primer

### تلومر (Telomere)

در یوکاریوت‌ها، ساختاری به نام تلومر در انتهای کروموزوم‌ها قرار دارد که نقش حفاظتی دارد و می‌توان آن را به سرپوش یا ضربه‌گیر DNA تشبیه کرد. هرچه تلومرها طولانی‌تر باشند، سلول توانایی تقسیم بیشتری دارد. با افزایش سن و تکرار تقسیم سلولی، تلومرها کوتاه‌تر می‌شوند و در نهایت، کوتاه شدن بیش از حد تلومر باعث مرگ سلولی (senescence) یا آپوپتوز (apoptosis) می‌گردد. به‌طور میانگین، سلول‌های بدن انسان حدود ۱۰۰ بار توانایی تقسیم دارند.

### تلومراز (Telomerase)

آنزیم تلومراز مسئول افزایش طول تلومرهاست. این آنزیم در سلول‌های بنیادی، سلول‌های جنسی و بسیاری از سلول‌های سرطانی فعال است، اما در اغلب سلول‌های سوماتیک فعالیت کمی دارد یا غیرفعال است. تلومراز یک آنزیم نوکلئوپروتئینی است که دارای بخش پروتئینی TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) و یک RNA داخلی به نام TRC (Telomerase RNA Component) می‌باشد.

تلومراز با استفاده از RNA داخلی خود، توالی تکراری AGGGTT را به انتهای ۳' DNA اضافه می‌کند و باعث طولانی‌تر شدن تلومر می‌شود. به دلیل این مکانیسم، تلومراز نوعی Reverse Transcriptase محسوب می‌شود؛ زیرا DNA را بر اساس قالب RNA می‌سازد.

### تنظیم چرخه سلولی

فرآیند همانندسازی DNA در یوکاریوت‌ها تحت کنترل دقیق Cyclins و Cyclin-Dependent Kinases (CDKs) انجام می‌شود تا همانندسازی فقط یک‌بار در هر چرخه سلولی رخ دهد.

| عملکرد          | پروکاریوت                   | یوکاریوت                          |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| محافظت از ssDNA | SSB (ssDNA binding protein) | RPA                               |
| سنتز پرایمر     | Primase (RNA polymerase)    | DNA polymerase $\alpha$ / Primase |
| فعالیت هلیکازی  | Helicase (DnaB)             | MCM complex                       |
| Sliding clamp   | $\beta$ subunit             | PCNA                              |
| حذف پرایمر      | DNA polymerase I            | RNase H و FEN1                    |
| Clamp loader    | $\gamma$ complex            | RFC                               |
| کمک به هلیکاز   | DnaC                        | Cdc6 و Cdt1                       |

### کنترل چرخه سلولی و سرطان

سیستم‌های کنترلی چرخه سلولی مانند یک ایست بازرسی (Checkpoint) عمل می‌کنند؛ DNA سلول را بررسی کرده و در صورت وجود آسیب یا نقص، اجازه ورود به مرحله تقسیم را نمی‌دهند. در بسیاری از سرطان‌ها، این مراحل کنترلی به‌درستی عمل نمی‌کنند؛ در نتیجه سلول‌های دارای DNA معیوب وارد تقسیم شده و تکثیر غیرقابل کنترل رخ می‌دهد.

### مشکل انتهای رشته‌ها (End Replication Problem)

در هر بار همانندسازی DNA، در انتهای رشته‌های خطی یوکاریوتی مشکل ایجاد می‌شود؛ زیرا برای شروع سنتز DNA به پرایمر نیاز است و پس از حذف آخرین پرایمر، امکان جایگزینی آن با DNA وجود ندارد. از آن‌جا که DNA یوکاریوت‌ها خطی (linear) است و نه حلقوی (circular)، انتهای کروموزوم‌ها به تدریج کوتاه می‌شود. بنابراین لازم است ساختاری وجود داشته باشد که از انتهای DNA محافظت کند و مانع از آسیب یا حذف اطلاعات ژنتیکی شود.



## تلومراز و سرطان

در سلول‌های سرطانی، تلومراز اغلب فعال می‌شود و در نتیجه سلول‌ها توانایی تقسیم نامحدود پیدا می‌کنند. به همین دلیل، یکی از راهبردهای مهم در درمان سرطان، مهار فعالیت تلومراز است.

## جهش (Mutation)

به هر تغییری در DNA که اصلاح (repair) نشود، جهش گفته می‌شود.

### عوامل ایجادکننده جهش:

#### 1. خطاهای همانندسازی DNA

در طی همانندسازی ممکن است خطاهایی رخ دهد که اگر توسط سیستم‌های ترمیم اصلاح نشوند، به جهش پایدار تبدیل می‌شوند.

#### 2. تغییرات خودبه‌خودی (Spontaneous mutations)

برخی بازها به‌طور طبیعی دچار تغییر شیمیایی می‌شوند (مانند دآمیناسیون یا از دست رفتن بازها). این تغییرات به‌طور مداوم و روزانه در سلول‌ها رخ می‌دهند.

#### 3. عوامل شیمیایی و فیزیکی (Mutagens)

موادی مانند اشعه UV، نیتروز اسید، آلودگی‌های شیمیایی و دود می‌توانند به DNA آسیب زده و احتمال جهش را افزایش دهند.

نکته: بخش بزرگی از این آسیب‌ها و تغییرات، توسط سیستم‌های ترمیم DNA در بدن اصلاح می‌شوند.

نکته: بین میزان جهش‌ها و کارایی سیستم‌های ترمیم باید تعادل برقرار باشد؛ در غیر این صورت، تجمع جهش‌ها می‌تواند منجر به بیماری‌های ژنتیکی یا سرطان شود.

## مقیاس واقعی نگرانی ما چقدر است؟

بدن انسان حدود  $10^{14}$  سلول دارد و بخشی از این سلول‌ها هر روز دچار همانندسازی می‌شوند. ژنوم انسان حدود  $6 \times 10^9$  باز دارد و حتی با وجود دقت بسیار بالای همانندسازی، به‌طور متوسط حدود چند خطا در هر چرخه همانندسازی رخ می‌دهد. اگر فرض کنیم تنها بخش کوچکی از سلول‌ها در هر روز وارد همانندسازی شوند، باز هم میلیاردها خطای بالقوه در سطح کل بدن ایجاد می‌شود. این واقعیت نشان می‌دهد که سیستم‌های ترمیم DNA نقشی حیاتی در بقای سلول‌ها و جلوگیری از بیماری دارند. حتی اگر هر سلول به‌طور متوسط فقط یک‌بار در سال همانندسازی انجام دهد، با در نظر گرفتن حدود  $10^{14}$  سلول در بدن انسان و حدود ۶ خطا به ازای هر همانندسازی، تعداد کل خطاهای بالقوه در سال در مقیاس  $6 \times 10^{14}$  خواهد بود. این عدد بسیار بزرگ است، اما بخش عمده‌ای از این خطاها توسط سیستم‌های ترمیم DNA اصلاح می‌شوند.

- هر سلول انسانی دارای ۴۶ کروموزوم و حدود  $6 \times 10^9$  جفت‌باز DNA (bp) است.
- به‌طور میانگین، پس از proofreading و repair، یک خطا در هر  $10^9$  bp کپی‌شده باقی می‌ماند.
- بنابراین، در هر تقسیم سلولی حدود ۶ خطا رخ می‌دهد.
- بدن انسان حدود  $10^{14}$  سلول دارد که حداقل یک‌بار در سال تقسیم می‌شوند.
- در نتیجه، حدود  $6 \times 10^{14}$  خطای بالقوه در سال ایجاد می‌شود.

\* این اعداد نشان می‌دهند که بقای ما کاملاً وابسته به repair است.

## چگونه جهش‌ها اصلاح یا خنثی می‌شوند؟

### 1- دورشته‌ای بودن DNA

DNA دورشته‌ای و مکمل است؛ بنابراین اگر در یک رشته خطایی رخ دهد، رشته‌ی مقابل به‌عنوان الگوی صحیح برای ترمیم استفاده می‌شود.

### 2- داشتن چند مجموعه کروموزومی

داشتن دو یا چند مجموعه کروموزومی (دپلوئیدی یا پلی‌پلوئیدی) باعث می‌شود اگر جهشی در یکی از نسخه‌ها رخ دهد، نسخه‌ی سالم بتواند اثر آن را جبران یا پنهان کند.

### 3- اصلاح تغییرات شیمیایی بازها (مثال: یوراسیل)



## پیامدهای جهش در سطح پروتئین

اثر جهش‌های ژنتیکی در ماده ژنتیکی می‌تواند به چهار شکل عملکردی بروز کند:

### 1- جهش خاموش (Silent mutation)

تبدیل یک کدون به کدونی دیگر که همان اسیدآمینه را کد می‌کند؛ در نتیجه، ساختار و عملکرد پروتئین تغییر نمی‌کند.

### 2- جهش دگر معنا (Missense mutation)

تبدیل یک کدون به کدونی که اسیدآمینه متفاوتی را کد می‌کند؛ اثر آن می‌تواند خفیف تا شدید باشد، بسته به جایگاه و نوع اسیدآمینه.

### 3- جهش بی‌معنا (Nonsense mutation)

تبدیل یک کدون به کدون توقف (Stop codon)؛ که باعث تولید پروتئین کوتاه و معمولاً غیرعملکردی می‌شود.

### 4- جهش تغییر چارچوب (Frameshift mutation)

در اثر حذف یا اضافه شدن نوکلئوتیدهایی غیرمضرب ۳ رخ می‌دهد؛ که باعث تغییر چارچوب خوانش و دگرگونی گسترده توالی اسیدهای آمینه می‌شود. جهش‌های فریم‌شیفت در اثر حذف یا اضافه شدن نوکلئوتیدهایی که مضرب ۳ نیستند رخ می‌دهند و باعث تغییر چارچوب خوانش (reading frame) می‌شوند. در نتیجه، توالی اسیدهای آمینه از محل جهش به بعد به‌طور اساسی تغییر کرده و اغلب یک کدون توقف زودرس ایجاد می‌شود؛ بنابراین پروتئین حاصل معمولاً غیرعملکردی است.

عوامل ایجادکننده جهش و انواع تغییرات نوکلئوتیداز عوامل ایجادکننده جهش می‌توان به اشعه‌های یونیزان (مانند اشعه ایکس)، اشعه فرابنفش (UV) و برخی داروهای ضدسرطان اشاره کرد. این عوامل می‌توانند باعث تغییر در توالی نوکلئوتیدی DNA شوند؛ به‌صورت حذف، اضافه شدن یا جایگزینی یک نوکلئوتید که در نهایت منجر به جهش می‌گردد Transitions و Transversions دو نوع اصلی جایگزینی بازها هستند.

نکته:

- \* پیامد جهش به نوع تغییر کدون بستگی دارد.
- \* Frameshift معمولاً شدیدترین اثر را دارد.
- \* Silent جهش است، اما بدون اثر فنوتیپی.

نکته:

\* جهش‌های Frameshift معمولاً شدیدترین اثر را دارند.

در DNA، دآمیناسیون سیتوزین می‌تواند باعث تبدیل آن به یوراسیل شود. یوراسیل یک باز طبیعی در RNA است، اما حضور آن در DNA به‌عنوان خطا شناسایی می‌شود. سیستم‌های ترمیم (به‌ویژه Base Excision Repair) یوراسیل را تشخیص داده، آن را حذف می‌کنند و مجدداً سیتوزین صحیح را جایگزین می‌نمایند.

نکته:

اگر به‌جای تیمین، در DNA از یوراسیل استفاده می‌شد:

- امکان تمایز بین یوراسیل طبیعی و یوراسیل حاصل از دآمیناسیون وجود نداشت
- خطاهای ژنتیکی به‌شدت افزایش می‌یافت
- پایداری ژنوم کاهش پیدا می‌کرد

به همین دلیل، در روند انتخاب طبیعی، تیمین به‌عنوان باز مکمل آدنین در DNA انتخاب شده است. عوامل ایجادکننده جهش و انواع تغییرات نوکلئوتیدی از عوامل ایجادکننده جهش می‌توان به اشعه‌های یونیزان (مانند اشعه ایکس)، اشعه فرابنفش (UV) و برخی داروهای ضدسرطان اشاره کرد. این عوامل می‌توانند باعث تغییر در توالی نوکلئوتیدی DNA شوند؛ به‌صورت حذف، اضافه شدن یا جایگزینی یک نوکلئوتید که در نهایت منجر به جهش می‌گردد. به‌طور کلی، از نظر نوع جایگزینی بازها، دو نوع اصلی جهش نقطه‌ای وجود دارد:

## Transitions (ترانزیشن‌ها)

در این نوع جهش:

- پیریمیدین به پیریمیدین دیگر تبدیل می‌شود ( $T \leftrightarrow C$ )
- یا پورین به پورین دیگر تبدیل می‌شود ( $A \leftrightarrow G$ )
- \* یعنی جایگزینی در همان گروه شیمیایی انجام می‌شود.

## Transversions (ترانزورژن‌ها)

در این نوع جهش:

- پورین به پیریمیدین
- یا پیریمیدین به پورین تبدیل می‌شود
- \* این نوع جهش تغییر ساختاری بزرگ‌تری ایجاد می‌کند و معمولاً اثر مخرب‌تری نسبت به ترانزیشن‌ها دارد.



- \* جهش‌های Silent از نظر مولکولی جهش محسوب می‌شوند، اما معمولاً اثر فنوتیپی ندارند.
- \* جهش‌های Nonsense اغلب منجر به از دست رفتن عملکرد پروتئین می‌شوند.

## جهش‌ها در مقیاس بزرگ کروموزومی

علاوه بر جهش‌های نوکلئوتیدی در مقیاس کوچک، ممکن است تغییرات بزرگ‌تری در ساختار کروموزوم‌ها رخ دهد.

## انواع جهش‌ها (Types of Mutations)

### تغییرات ساختاری کروموزومی

در مقیاس بزرگ‌تر از جهش‌های نقطه‌ای، ممکن است ساختار کروموزوم‌ها دچار تغییر شود:

#### 1. Deletion (حذف)

از دست رفتن یک قطعه از کروموزوم که می‌تواند باعث حذف یک یا چند ژن شود.

#### 2. Duplication (مضاعف شدن)

تکرار یک قطعه‌ی کروموزومی که منجر به افزایش دوز ژنی می‌شود.

#### 3. Inversion (وارونگی)

جدا شدن یک قطعه از کروموزوم و اتصال مجدد آن به صورت معکوس؛ این جهش معمولاً تعداد ژن‌ها را تغییر نمی‌دهد اما می‌تواند تنظیم بیان ژن را مختل کند.

#### 4. Insertion (درج)

اضافه شدن یک قطعه‌ی DNA به داخل یک کروموزوم (گاهی از کروموزوم دیگر).

#### 5. Translocation (جابجایی)

انتقال یک قطعه از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر؛ می‌تواند متقابل (reciprocal) یا غیرمتقابل باشد و در برخی موارد کروموزوم‌های مشتق (derivative chromosomes) ایجاد می‌کند.

## عوامل آسیب‌رسان به DNA (DNA Damaging agents)

عوامل مختلفی می‌توانند به DNA آسیب وارد کنند، از جمله:

- اشعه‌های یونیزان (X-ray)
- اشعه فرابنفش (UV)

- رادیکال‌های آزاد اکسیژن
- مواد آلکیل‌کننده
- هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای
- داروهای ضد تومور (مانند cisplatin)
- خطاهای همانندسازی

این عوامل می‌توانند انواع آسیب‌های مولکولی ایجاد کنند، مانند:

- یوراسیل در DNA در اثر دآمیناسیون سیتوزین
- سایت‌های بدون باز (abasic sites)
- 8-oxo-guanine
- دیم‌های پیریمیدینی (CPD و 4-6 photoproduct)
- اتصال عرضی بین‌رشته‌ای (interstrand cross-link)
- شکست تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای DNA
- عدم تطابق بازها (mismatch)
- حذف یا درج نوکلئوتید

## سیستم‌های ترمیم DNA (DNA Repair pathways)

برای مقابله با این آسیب‌ها، چندین مسیر ترمیمی در سلول وجود دارد:

### 1- Base Excision Repair (BER)

برای اصلاح آسیب‌های کوچک شیمیایی بازها مانند یوراسیل

### 2- Nucleotide Excision Repair (NER)

برای حذف آسیب‌های حجیم مانند دیم‌های پیریمیدینی ناشی از UV

### 3- Recombinational Repair

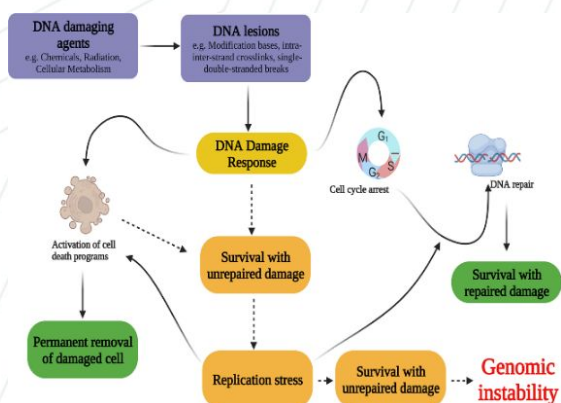
شامل Homologous Recombination (HR) و End Joining (EJ/NHEJ) برای ترمیم شکست‌های دورشته‌ای DNA

### 4- Mismatch Repair (MMR)

برای اصلاح عدم تطابق بازها و خطاهای درج/حذف کوچک پس از همانندسازی







## Mismatch Repair (MMR)

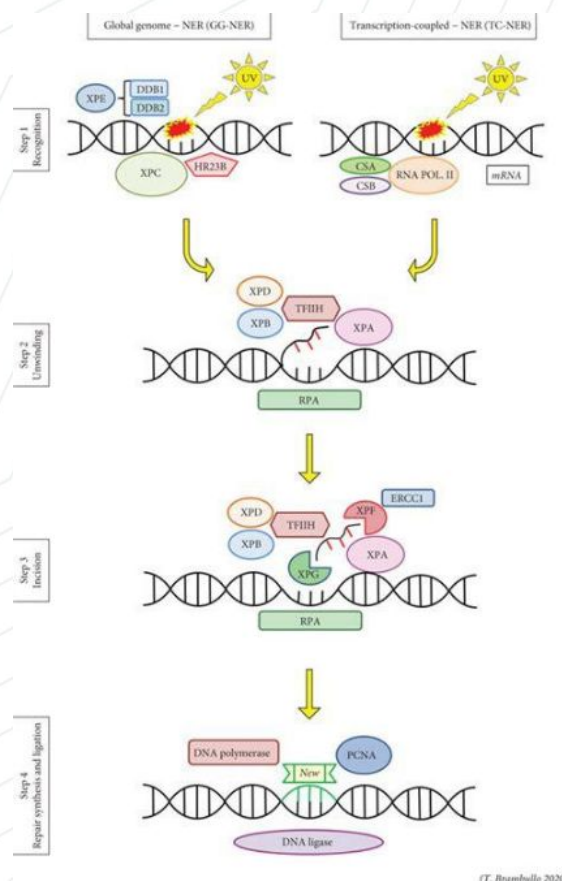
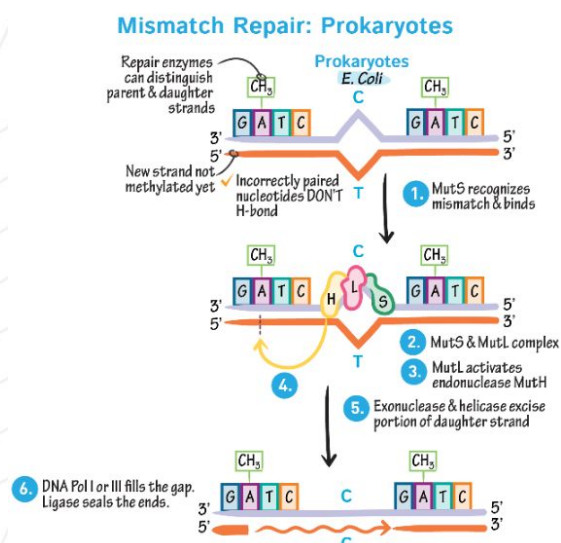
سیستم Mismatch Repair وظیفه‌ی ترمیم خطاهای باقی‌مانده پس از همانندسازی DNA را بر عهده دارد؛ خطاهایی مانند:

- عدم تطابق بازها (مثلاً A-G یا T-C mismatch)
- Deletion/Insertion های کوچک (indel)

این سیستم در پروکاریوت‌ها توسط پروتئین‌های Mut و در یوکاریوت‌ها (از جمله انسان) توسط پروتئین‌های هم‌ارز آن‌ها انجام می‌شود.

## اهمیت سیستم MMR

Mismatch repair باعث کاهش نرخ جهش از حدود  $10^{-7}$  به حدود  $10^{-9}$  می‌شود. در صورت نقص این سیستم در انسان، خطر ابتلا به سرطان کولون ارثی غیرپولیپی (HNPCC / Lynch syndrome) به شدت افزایش می‌یابد.



(T. Brambilla 2020)

## پیامدهای آسیب DNA (Consequences)

اگر آسیب به‌طور مؤثر ترمیم شود سلول به چرخه‌ی طبیعی بازمی‌گردد.

اگر ترمیم نشود یا شدید باشد:

-توقف موقت چرخه‌ی سلولی

- مهار رونویسی، همانندسازی یا جدایش کروموزومی

- آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول)

در صورت تجمع جهش‌ها و ناهنجاری‌های کروموزومی:

سرطان، پیری و بیماری‌های مادرزادی

می‌توانند بروز پیدا کنند.



## اصل تشخیص خطا

وقتی دو باز غیرمکمل روبه‌روی هم قرار می‌گیرند:

- پیوند هیدروژنی پایدار تشکیل نمی‌شود
- سیستم MMR این ناحیه را به‌عنوان خطا شناسایی می‌کند

## Base Excision Repair (BER)

مسیر Base Excision Repair برای ترمیم آسیب‌های کوچک

و غیر حجیم بازها به‌کار می‌رود، از جمله:

- یوراسیل در DNA ناشی از دآمیناسیون سیتوزین
- 8-oxo-guanine
- Abasic (AP) sites
- شکست‌های تک‌رشته‌ای DNA
- این آسیب‌ها معمولاً در اثر:
- رادیکال‌های آزاد اکسیژن
- عوامل قلیایی
- عوامل دآمین کننده (مانند نیتروز اسید)
- واکنش‌های خودبه‌خودی سلولی
- ایجاد می‌شوند.

## مکانیسم BER (مرحله به مرحله)

### 1-شناسایی باز غیرطبیعی

آنزیم‌های اختصاصی DNA glycosylase باز آسیب‌دیده (مثلاً یوراسیل) را شناسایی کرده و پیوند بین باز و قند دئوکسی‌ریبوز را قطع می‌کنند.

### 2- ایجاد AP site

با حذف باز، ناحیه‌ای بدون باز به نام AP (apurinic/apyrimidinic) site ایجاد می‌شود.

### 3- برش ستون قندی-فسفاتی

آنزیم AP endonuclease ستون قندی-فسفاتی DNA را در محل AP site می‌برد.

### 4- حذف قند-فسفات باقی‌مانده

آنزیم deoxyribose phosphate lyase باقی‌مانده‌ی قند-فسفات را حذف می‌کند.

### 5- جایگزینی نوکلئوتید صحیح

DNA polymerase با استفاده از رشته‌ی سالم مقابل، نوکلئوتید مناسب (مثلاً سیتوزین) را جایگزین می‌کند.

### 6- اتصال نهایی

DNA ligase پیوند فسفودی‌استر را برقرار کرده و ترمیم کامل می‌شود.

## مکانیسم تمایز رشته قدیمی و جدید (در پروکاریوت‌ها)

در پروکاریوت‌ها، تمایز دو رشته بر اساس متیلاسیون DNA انجام می‌شود:

- رشته‌ی والدی در توالی‌های خاص (مانند GATC) متیله شده است
- رشته‌ی جدید (دختر) در لحظات اولیه پس از همانندسازی هنوز متیله نشده است
- پروتئین‌های Mut با استفاده از این تفاوت، رشته‌ی جدید را شناسایی می‌کنند.

در یوکاریوت‌ها، تشخیص رشته‌ی جدید به‌صورت دقیق مشابه متیلاسیون باکتریایی نیست و احتمالاً بر اساس nickها، ساختار کروماتین و فاکتورهای همراه همانندسازی انجام می‌شود.

## مراحل ترمیم در Mismatch Repair

### 1- شناسایی mismatch

پروتئین‌های شناسایی‌کننده (MutS و هم‌ارزهای یوکاریوتی) ناحیه‌ی عدم تطابق را تشخیص می‌دهند.

### 2- برش رشته‌ی جدید

اندونوکلیازها بخش حاوی خطا را در رشته‌ی تازه‌سنتز شده برش می‌دهند.

### 3- حذف قطعه‌ی معیوب

بخش شامل mismatch از رشته‌ی دختر حذف می‌شود.

### 4- پر شدن شکاف

DNA polymerase با استفاده از رشته‌ی والد به‌عنوان الگو، توالی صحیح نوکلئوتیدی را سنتز می‌کند.

### 5- اتصال نهایی

DNA ligase پیوند فسفودی‌استر را برقرار کرده و رشته ترمیم می‌شود.

نکته:



## جمع بندی:

| مسیر ترمیم                          | نوع آسیب                  | مثال ها                             | نکته بالینی                |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| BER<br>(Base Excision Repair)       | آسیب های کوچک (non-bulky) | یوراسیل،<br>8-oxoG،<br>AP site      | —                          |
| NER<br>(Nucleotide Excision Repair) | آسیب های حجیم (bulky)     | دیمر تیمین،<br>UV آسیب bulky adduct | Xeroderma: نقص pigmentosum |

## Nucleotide Excision Repair (NER)

مسیر Nucleotide Excision Repair برای ترمیم آسیب های

حجیم و ساختار بهم زن DNA استفاده می شود، از جمله:

- دیمر های تیمین ناشی از اشعه ی فرابنفش (UV)
- 6-4 photoproducts
- اتصال ترکیبات حجیم مانند هیدروکربن های

آروماتیک چندحلقه ای به DNA

این آسیب ها باعث توقف همانند سازی و رونویسی می شوند.

## مکانیسم NER (مرحله به مرحله)

### 1- شناسایی تغییر ساختاری DNA

پروتئین های شناسایی کننده، تغییر در شکل مارپیچ DNA را تشخیص می دهند.

### 2- برش دوطرفه ی DNA

اندونوکلاز های حساس به UV، در دو طرف ناحیه ی آسیب دیده برش ایجاد می کنند و یک الیگونوکلوئید کوتاه حاوی آسیب حذف می شود.

### 3- حذف قطعه ی معیوب

الیگونوکلوئید آسیب دیده از DNA جدا می شود.

### 4- پر شدن شکاف

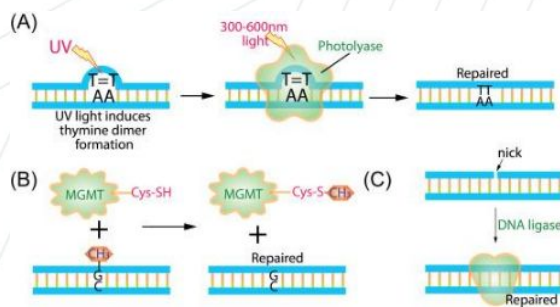
DNA polymerase با استفاده از رشته ی سالم مقابل، نوکلئوتید های صحیح را جایگزین می کند.

### 5- اتصال نهایی

DNA ligase شکاف باقی مانده را می بندد.

### ترمیم مستقیم (Direct Repair / Photoreactivation)

علاوه بر مسیر های BER و NER، یک سیستم ترمیم مستقیم نیز برای اصلاح دیمر های تیمین وجود دارد که به آن Photoreactivation گفته می شود. در این مسیر، آنزیم فتولیز (Photolyase) با استفاده از انرژی نور مرئی، پیوند کووالانسی بین دو تیمین مجاور را مستقیماً می شکند و ساختار طبیعی DNA را بازی می گرداند.



## نکته

این سیستم در باکتری ها، گیاهان و بسیاری از یوکاریوت ها وجود دارد، اما در انسان فعال نیست. به همین دلیل، انسان برای ترمیم دیمر های تیمین عمدتاً به NER وابسته است.

## تفاوت کلیدی BER و NER

BER ← آسیب های کوچک شیمیایی یک باز  
NER ← آسیب های حجیم که ساختار مارپیچ DNA را تغییر می دهند

BER یک باز را حذف می کند

NER یک قطعه ی چند نوکلئوتیدی را برمی دارد



## پیامد نقص در ترمیم دیمرهای تیمین

در صورت اختلال در مسیر Nucleotide Excision Repair در انسان، بیماری Xeroderma Pigmentosum (XP) ایجاد می‌شود.

این بیماری با:

- حساسیت شدید پوست به نور UV
  - ایجاد زخم‌های پوستی
  - افزایش شدید خطر سرطان پوست
- مشخص می‌شود.

## Double-Strand Break Repair

### (ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA)

این نوع ترمیم برای جبران شکست‌های دو رشته‌ای DNA به کار می‌رود؛ شکست‌هایی که معمولاً در اثر:

- اشعه‌های یونیزان (X-ray, γ-ray)
- داروهای ضدسرطان
- استرس‌های شدید سلولی

ایجاد می‌شوند. ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA به دو مسیر اصلی انجام می‌شود:

### Homologous Recombination (HR) – 1

- یک مسیر دقیق و بدون خطا
- از رشته همولوگ سالم (معمولاً کروماتید خواهری) به عنوان الگو استفاده می‌کند
- عمدتاً در فازهای S و G2 چرخه سلولی رخ می‌دهد
- مسئول حدود ۹۵٪ ترمیم‌های دقیق شکست دو رشته‌ای در این مسیر اتفاقات ذیل می‌افتد:
  - ✓ انتهای شکسته پردازش می‌شود.
  - ✓ پروتئین‌هایی مانند RAD51 باعث جفت‌شدن رشته‌ها می‌شوند.
  - ✓ اطلاعات از رشته سالم کپی می‌شود.

### NHEJ – Non-Homologous End Joining – 2

- یک مسیر سریع ولی مستعد خطا
- در تمام مراحل چرخه سلولی فعال است
- بدون نیاز به الگوی همولوگ انجام می‌شود

### مکانیسم:

- پروتئین‌های شناسایی‌کننده (مانند Ku70/Ku80) به انتهای شکسته متصل می‌شوند
  - انتهاها اصلاح و پردازش می‌شوند
  - سپس توسط DNA ligase IV به هم متصل می‌گردند
- در این فرآیند معمولاً چند نوکلئوتید از دست می‌رود یا نوکلئوتید اضافی وارد می‌شود به همین دلیل، خطاپذیر است.

### اهمیت بالینی NHEJ

نقص در آن باعث:

- ناپایداری ژنومی
- نقص ایمنی به‌ویژه اختلال در V(D)J recombination
- افزایش خطر سرطان

### جمع‌بندی:

| مکانیسم / مسیر | ویژگی‌های اصلی                  | نکته مهم            |
|----------------|---------------------------------|---------------------|
| Photolyase     | ترمیم مستقیم دیمر تیمین         | در انسان وجود ندارد |
| XP             | نقص در NER                      | حساسیت به UV        |
| HR             | ترمیم دقیق، نیازمند رشته همولوگ | فاز S/G2            |
| NHEJ           | سریع، خطاپذیر                   | تمام چرخه سلولی     |

### ترمیم از طریق اتصال انتهای غیرهمولوگ (NHEJ)

در این نوع ترمیم، زمانی که بین دو قطعه از یک کروموزوم شکست دورشته‌ای ایجاد می‌شود، انتهای DNA به‌صورت نسبتاً تصادفی و بدون نیاز به توالی همولوگ به یکدیگر متصل می‌شوند. در این فرآیند ممکن است حذف یا اضافه شدن چند نوکلئوتید رخ دهد. با وجود این عدم دقت، این مسیر معمولاً برای بقا و ادامه حیات سلول ضروری است. در واقع، تغییرات تصادفی ایجادشده در توالی DNA باعث افزایش تنوع ژنتیکی می‌شوند و همین موضوع می‌تواند زمینه‌ساز انتخاب طبیعی باشد. به همین دلیل، یکی از عوامل افزایش تنوع آنتی‌بادی‌ها در سیستم ایمنی، استفاده از همین نوع ترمیم است.



### HR – Homologous Recombination (ترکیب همولوگ)

این مسیر ترمیمی عمدتاً در اواخر فاز S و فاز G2 چرخه سلولی فعال است؛ زیرا در این مراحل، کروماتید خواهری در دسترس قرار دارد.

در این روش ترمیم به وسیله پروتئین‌های دخیل در نوترکیبی همولوگ انجام می‌شود و برخلاف NHEJ، این مسیر بسیار دقیق و کم‌خطا است.

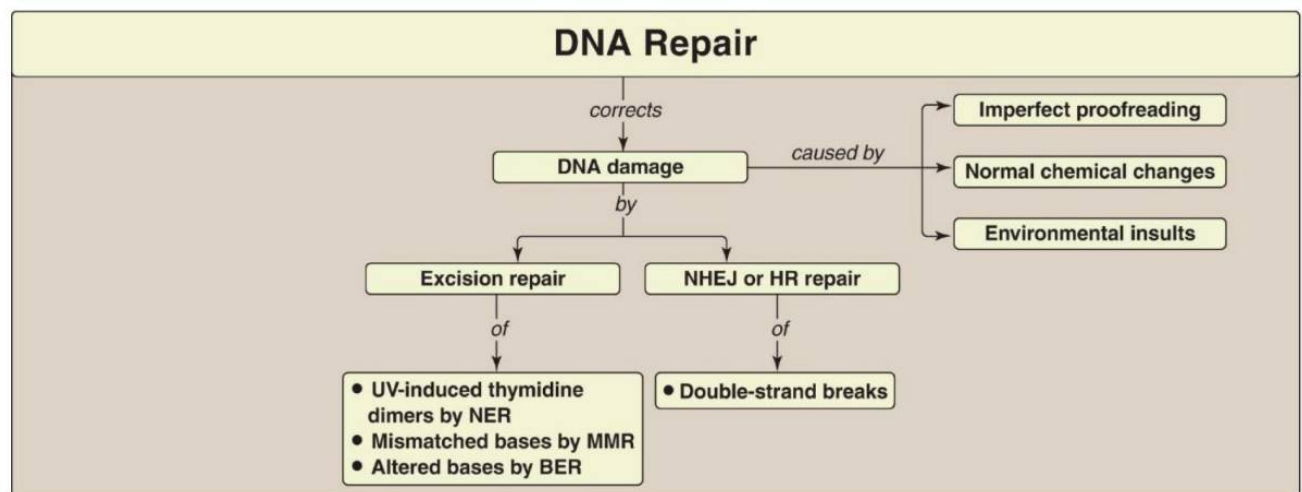
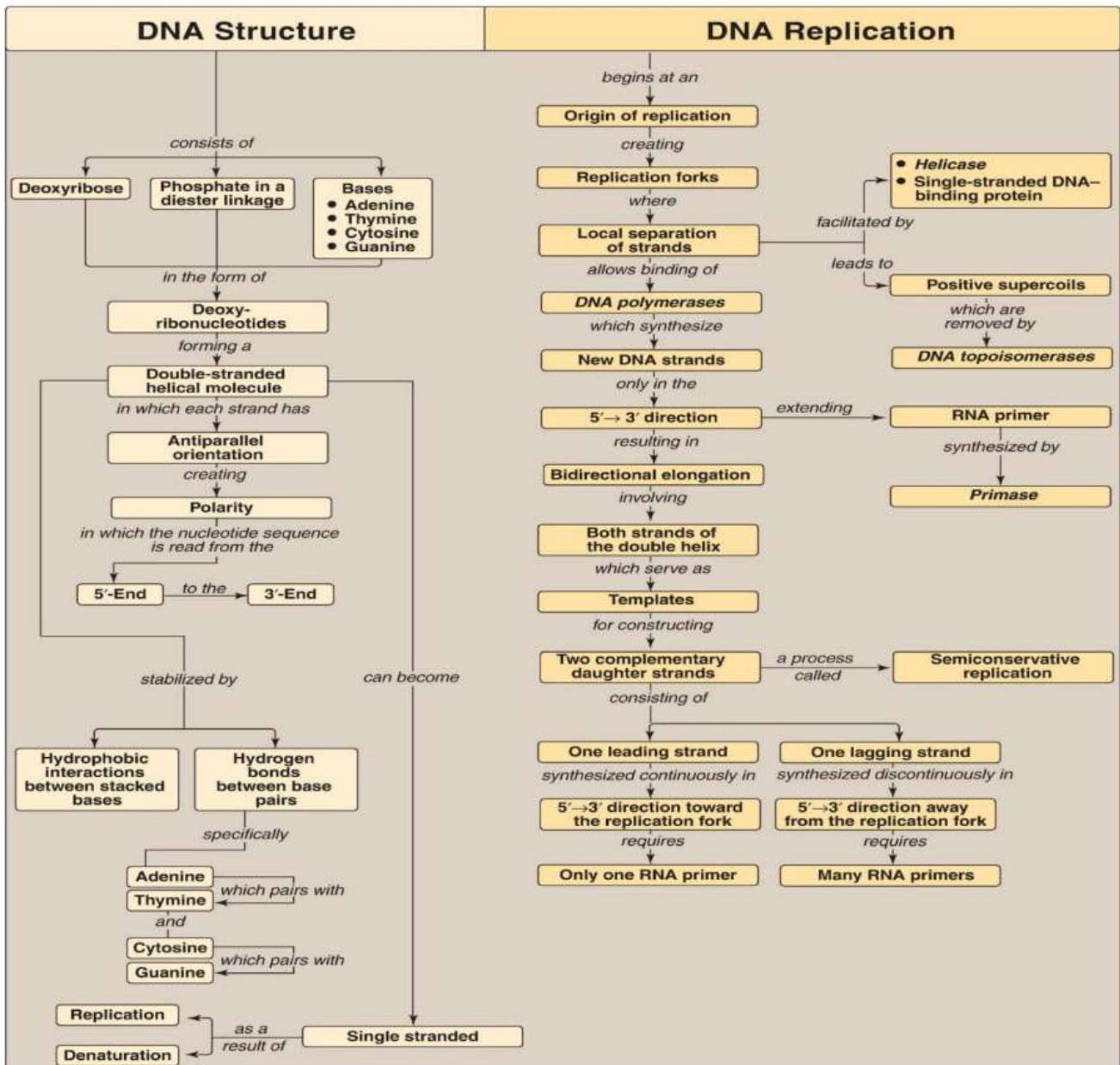
در صورت نقص در این سیستم خطر بروز سرطان افزایش می‌یابد به ویژه سرطان پستان و تخمدان که معمولاً با جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 مرتبط هستند. در چنین شرایطی، درمان‌های تهاجمی مانند ماستکتومی پیشگیرانه ممکن است توصیه شود.

در HR، توالی DNA از کروموزوم همولوگ یا کروماتید خواهری سالم به عنوان الگو استفاده می‌شود. به همین دلیل، این مسیر در سلول‌هایی که تقسیم فعال ندارند یا در فاز G1 هستند، کارایی چندانی ندارد.

### جمع بندی

| مکانیسم ترمیم                    | نوع آسیب                                | روش ترمیم                                      |
|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| Mismatch Repair (MMR)            | خطاهای همانندسازی (۱ تا ۵ باز جفت نشده) | برش رشته جدید، حذف توسط اگزونوکلاز و سنتز مجدد |
| Nucleotide Excision Repair (NER) | آسیب شیمیایی گسترده به یک ناحیه         | حذف قطعه‌ای ۳۰~ نوکلئوتیدی و جایگزینی صحیح     |
| Base Excision Repair (BER)       | آسیب شیمیایی به یک باز منفرد            | حذف باز توسط DNA glycosylase و جایگزینی        |
| Double-Strand Break Repair       | اشعه، رادیکال‌های آزاد                  | HR (دقیق) یا NHEJ (سریع ولی خطاپذیر)           |







# Biochemistry





# MED SCRIPT

نوکلئیک اسیدها ۳

استادپناه

## فهرست عناوین:

|                                                                           |         |
|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| مراحل آغاز رونویسی در پروکاریوتها                                         | صفحه ۱۳ |
| مرحله طولی شدن (Elongation)                                               | صفحه ۱۴ |
| واحد رونویسی (Unit Transcription)                                         | صفحه ۱۵ |
| مرحله خاتمه رونویسی (Termination)                                         | صفحه ۱۶ |
| خاتمه رونویسی در پروکاریوتها                                              | صفحه ۱۶ |
| مقایسه خاتمه رونویسی در پروکاریوتها و یوکاریوتها                          | صفحه ۱۷ |
| خاتمه وابسته به رو (p) و خاتمه مستقل از رو (p)                            | صفحه ۱۷ |
| رونویسی در یوکاریوتها (Eukaryotic transcription)                          | صفحه ۱۸ |
| مراحل پایان رونویسی و عوامل دخیل در یوکاریوتها                            | صفحه ۱۸ |
| تفاوت های رونویسی در پروکاریوتها و یوکاریوتها                             | صفحه ۱۹ |
| فاکتورهای رونویسی (TFs)                                                   | صفحه ۱۹ |
| تفاوت های رونویسی در پروکاریوتها و یوکاریوتها (تأثیر فاکتورهای رونویسی)   | صفحه ۲۰ |
| مهارکننده های رونویسی                                                     | صفحه ۲۰ |
| مراحل پردازش و تغییرات پس از رونویسی (Post-transcriptional modifications) | صفحه ۲۱ |
| تغییرات پس از رونویسی (RNA)                                               | صفحه ۲۲ |
| مکانیسم های تغییرات در mRNA و tRNA                                        | صفحه ۲۲ |
| تغییرات rRNA                                                              | صفحه ۲۳ |
| تغییرات tRNA                                                              | صفحه ۲۳ |
| مهارکننده های رونویسی                                                     | صفحه ۲۴ |



|                                              |         |
|----------------------------------------------|---------|
| رونویسی (Transcription)                      | صفحه ۱  |
| مقایسه DNA و RNA                             | صفحه ۱  |
| مهم RNA های کدکننده و غیرکدکننده             | صفحه ۲  |
| Transcriptome                                | صفحه ۲  |
| طبقه بندی RNA ها                             | صفحه ۲  |
| ریبونوکلئیک اسیدهای کدکننده و غیرکدکننده     | صفحه ۳  |
| rRNA (ریبوزومال RNA)                         | صفحه ۳  |
| tRNA (انتقال RNA)                            | صفحه ۴  |
| ساختار tRNA                                  | صفحه ۵  |
| ساختار mRNA و فرآیندهای تشکیل آن             | صفحه ۶  |
| ناحیه کدکننده (CDS)                          | صفحه ۶  |
| طول عمر mRNA (پایداری)                       | صفحه ۷  |
| رونویسی (Transcription)                      | صفحه ۷  |
| تفاوت های اساسی Replication با Transcription | صفحه ۸  |
| ویژگی های مهم رونویسی (transcription)        | صفحه ۸  |
| نیاز مندی های رونویسی                        | صفحه ۹  |
| رونویسی در پروکاریوتها                       | صفحه ۹  |
| رونویسی در یوکاریوتها                        | صفحه ۱۰ |
| ساختار RNA polymerase پروکاریوتی             | صفحه ۱۰ |
| رونویسی در پروکاریوتها: آغاز (Initiation)    | صفحه ۱۳ |

پدیدآورندگان:

گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴

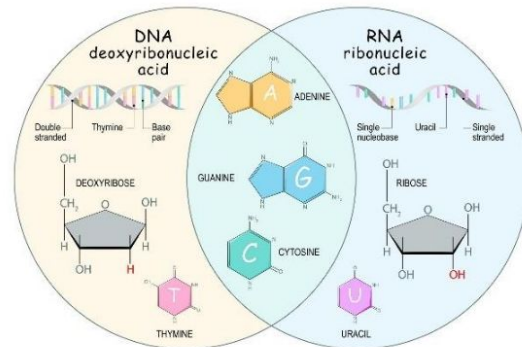




## رونویسی (Transcription)

برای درک فرآیند رونویسی (تولید RNA از روی DNA)، ابتدا باید تفاوت‌های ساختاری و شیمیایی بین RNA و DNA را بشناسیم.

### DNA vs RNA



## مقایسه DNA و RNA

### 1- محل قرارگیری

- RNA عمدتاً در سیتوپلاسم مشاهده می‌شود (هرچند سنتز آن در هسته انجام می‌شود).
- DNA تقریباً به‌طور کامل در هسته قرار دارد.

### 2- طول مولکول

- RNA معمولاً کوتاه‌تر است و اغلب بین ۱۰۰ تا ۵۰۰۰ نوکلئوتید طول دارد.
- DNA بسیار بلند است و شامل میلیون‌ها جفت باز می‌باشد.

### 3- ساختار رشته‌ای

- RNA معمولاً تک‌رشته‌ای است.
- DNA به‌صورت دورشته‌ای وجود دارد.

### 4- نوع قند

- قند RNA، ریبوز است.
- قند DNA، دئوکسی‌ریبوز است.

### 5- بازهای نیتروژنی

- RNA: آدنین، گوانین، سیتوزین، اوراسیل
- DNA: آدنین، گوانین، سیتوزین، تیمین

### 6- قانون برابری بازها

- در RNA الزاماً نسبت بازها برابر نیست.
- در DNA، طبق قانون چارگاف: آدنین = تیمین و گوانین = سیتوزین

### 7- پایداری شیمیایی

- RNA به دلیل وجود گروه OH در کربن ۲' ریبوز نسبت به قلیا ناپایدار است.
- DNA در برابر محیط قلیایی مقاوم‌تر است.

## جمع‌بندی:

- RNA معمولاً تک‌رشته‌ای بوده و عملکردهای متنوعی در سلول دارند، در حالی که DNA دورشته‌ای و مخزن پایدار اطلاعات ژنتیکی است.
- DNA از نظر طول به مراتب بلندتر از RNA است؛ برای مثال، یک کروموزوم انسانی می‌تواند صدها میلیون جفت باز داشته باشد، در حالی که RNA ها معمولاً کوتاه هستند.
- در DNA باز تیمین و قند دئوکسی‌ریبوز وجود دارد، اما در RNA به جای آن‌ها اوراسیل و ریبوز دیده می‌شود.
- تنها DNA از قانون چارگاف پیروی می‌کند؛ RNA چنین الزام ساختاری ندارد.
- حساسیت بالاتر RNA به قلیا، به دلیل وجود گروه هیدروکسیل اضافی در قند ریبوز است که باعث ناپایداری شیمیایی آن می‌شود.

## نکته:

این تفاوت‌های ساختاری، دلیل اصلی پایداری بالای DNA و انعطاف‌پذیری عملکردی RNA در سلول هستند و مبنای درک فرآیند رونویسی محسوب می‌شوند.

## سهم RNA های کدکننده و غیرکدکننده

از کل ماده ژنتیکی موجود در هسته، تنها حدود ۲٪ به ژن‌هایی اختصاص دارد که mRNA کدکننده پروتئین تولید می‌کنند. در مقابل، حدود ۹۷ تا ۹۸٪ از ژنوم محصولاتی تولید می‌کند که



## طبقه‌بندی RNA ها

برای دسته‌بندی RNA ها می‌توان از روش‌های مختلفی استفاده کرد؛ یکی از رایج‌ترین روش‌ها، تقسیم‌بندی بر اساس گدکننده بودن یا نبودن است:

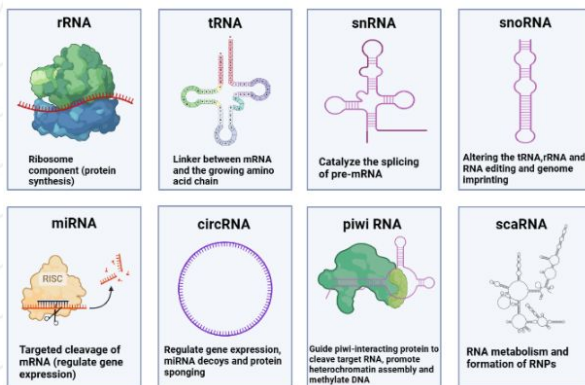
### 1. Coding RNA

mRNA (messenger RNA)

حامل اطلاعات برای سنتز پروتئین

### 2. Non-coding RNA (ncRNA)

این گروه خود به دو زیرگروه اصلی تقسیم می‌شود:



#### Housekeeping ncRNA-

- rRNA
- tRNA

#### Regulatory ncRNA-

- microRNA
- siRNA
- snoRNA
- snRNA
- lncRNA

مجموع این RNA ها به همراه mRNA، total RNA (transcriptome) را تشکیل می‌دهند.

نکته :

برخلاف تصور قدیمی، بخش اعظم ژنوم انسان فعال و دارای خروجی RNA است، هرچند این خروجی‌ها الزاماً به پروتئین تبدیل نمی‌شوند

## ریبونوکلئیک اسیدهای گدکننده و غیر گدکننده

ریبونوکلئیک اسیدهای گدکننده شامل mRNA هستند که الگوی ساخت پروتئین‌ها را فراهم می‌کنند. علاوه بر این، برخی

غیر گدکننده هستند و نقش‌های ساختاری، تنظیمی یا هنوز ناشناخته دارند.

## کارکردهای اصلی بخش غیر گدکننده

### 1. تولید RNA های ساختاری

- rRNA
  - در یوکاریوت‌ها: ۴۰ نوع
  - در پروکاریوت‌ها: ۳۰ نوع
- tRNA
  - در یوکاریوت‌ها: حداقل ۲۰ نوع
  - در پروکاریوت‌ها: حدود ۶۰ نوع

### 2. ایفای نقش‌های تنظیمی

- RNA های تنظیمی مانند:
  - microRNA
  - lncRNA (long non-coding RNA)

### 3. RNA های با عملکرد ناشناخته

- بخشی از RNA ها هنوز به طور کامل شناسایی نشده‌اند و نقش دقیق آن‌ها مشخص نیست.

## Transcriptome (ترنسکریپتوم)

به مجموعه تمام RNA های تولید شده از روی ماده ژنتیکی یک سلول، Transcriptome یا Total RNA گفته می‌شود. مطالعه این مجموعه در قالب یک حوزه علمی مستقل، Transcriptomics نام دارد.

یادآوری :

- Genomics → مطالعه کل ژنوم (DNA)
- Transcriptomics → مطالعه کل رونویسی‌ها (RNA)



## Long regulatory RNAs

- طول بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید
- عمدتاً شامل: lncRNA

این RNA ها می‌توانند به‌عنوان scaffold، تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک، یا تعدیل‌کننده رونویسی عمل کنند.

| نوع RNA        | نقش اصلی                                    |
|----------------|---------------------------------------------|
| mRNA           | انتقال اطلاعات ژنتیکی برای ساخت پروتئین     |
| rRNA           | تشکیل ساختار ریبوزوم و کاتالیز سنتز پروتئین |
| tRNA           | انتقال اسیدهای آمینه به ریبوزوم             |
| Telomerase RNA | الگوی RNA برای افزایش طول تلومر             |
| snRNA          | شرکت در اسپلیسینگ pre-mRNA                  |
| snoRNA         | پردازش و اصلاح شیمیایی rRNA                 |
| lncRNA         | تنظیم فرآیندهای متنوع سلولی                 |
| miRNA          | مهار ترجمه یا تخریب mRNA هدف                |
| siRNA          | خاموش‌سازی ژن‌ها                            |
| piRNA          | حفاظت از سلول‌های زایشی در برابر عناصر پرشی |

## rRNA (Ribosomal RNA)

rRNAها اسیدهای نوکلئیک غیرکدکننده (non-coding)

هستند و در تمام قلمروهای حیات وجود دارند، اما نوع و تعداد آن‌ها در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها متفاوت است.

انواع rRNA در پروکاریوت‌ها:

| نوع rRNA | زیرواحد ریبوزومی |
|----------|------------------|
| 28S      | بزرگ (60S)       |
| 5.8S     | بزرگ (60S)       |
| 5S       | بزرگ (60S)       |
| 18S      | کوچک (40S)       |

انواع rRNA در یوکاریوت‌ها:

| نوع rRNA | زیرواحد ریبوزومی |
|----------|------------------|
| 23S      | بزرگ (50S)       |
| 5S       | بزرگ (50S)       |
| 16S      | کوچک (30S)       |

lncRNA ها نیز می‌توانند در شرایط خاص به تولید پپتیدها یا پروتئین‌های غیرکلاسیک منجر شوند؛ هرچند این نقش‌ها هنوز به‌طور کامل تثبیت نشده‌اند و در منابع پایه به‌صورت محدود ذکر می‌شوند.

نکته:

**lncRNA ها به‌طور کلاسیک «non-coding» محسوب می‌شوند؛ گزارش‌های مربوط به کدکنندگی آن‌ها هنوز اجماعی و قطعی نیستند و بیشتر در منابع پژوهشی مطرح می‌شوند، نه کتاب‌های پایه.**

## ریبونوکلئیک اسیدهای غیرکدکننده (ncRNA)

rRNAهای غیرکدکننده وظایف حیاتی متعددی در سلول دارند و به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

### 1. rRNAهای خانه‌داری (Housekeeping ncRNA)

این RNA ها برای بقای سلول ضروری‌اند و معمولاً به‌طور دائمی بیان می‌شوند:

- rRNA
- tRNA

این گروه نقش مستقیم در فرآیند ترجمه و سنتز پروتئین دارند.

### 2. rRNAهای تنظیمی (Regulatory ncRNA)

این RNA ها در تنظیم بیان ژن، کنترل فعالیت‌های سلولی و پاسخ به شرایط محیطی نقش دارند.

## Regulatory ncRNA

### Short regulatory RNAs

طول کمتر از ۲۰۰ نوکلئوتید

مثال:

microRNA (معمولاً ۱۹-۲۲ نوکلئوتید)

siRNA  
snoRNA  
snRNA

نکته:

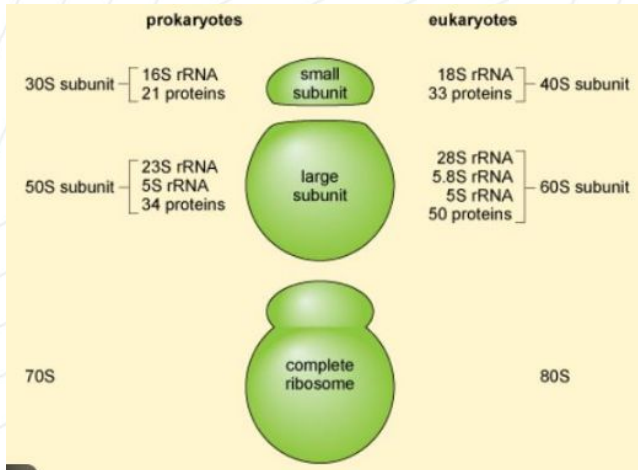
microRNA ها از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیان ژن هستند. این مولکول‌ها با فعال یا غیرفعال کردن ژن‌های مختلف و پاسخ به شرایط جدید درون سلولی، باعث تنظیم فعالیت‌های سلول می‌شوند؛ به همین دلیل گاهی از آن‌ها با عنوان "کلیدهای تنظیمی سلول" یاد می‌شود.



یادآوری: اگرچه  $80 = 30 + 50$  است، اما ریبوزوم 70S نامیده می‌شود، چون S نشان‌دهنده جرم ساده نیست، بلکه به شکل فضایی نیز وابسته است.

### ریبوزوم یوکاریوتی

- ضریب رسوب پذیری کل: 80S  
زیر واحد بزرگ: 60S / زیر واحد کوچک: 40S



### اهمیت rRNA در سلول

حدود ۸۰ تا ۸۵ درصد کل RNA موجود در سلول را rRNA تشکیل می‌دهد (چه در پروکاریوت‌ها و چه در یوکاریوت‌ها). برخلاف تصور قدیمی، rRNA فقط نقش ساختاری ندارد؛ بخشی از واکنش‌های کاتالیتیکی ریبوزوم (Catalytic activity) توسط rRNA انجام می‌شود (ریبوزیم بودن ریبوزوم).

### ترکیب ریبوزوم‌ها

علاوه بر rRNA ها، ریبوزوم‌ها دارای پروتئین نیز هستند:

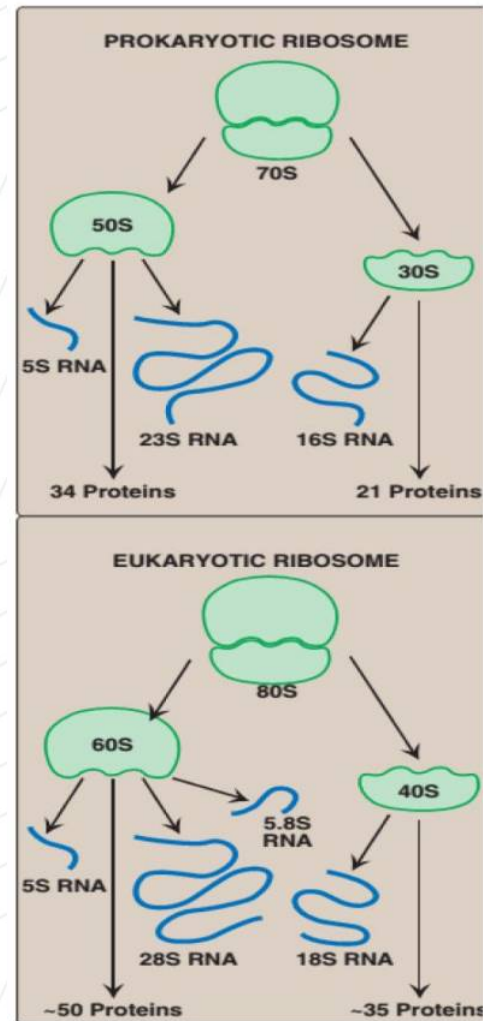
حدود ۲۱ پروتئین در ریبوزوم پروکاریوتی

حدود ۳۵ پروتئین در ریبوزوم یوکاریوتی

نکته: تفاوت تعداد و نوع rRNA ها یکی از شاخص‌های اصلی تمایز ریبوزوم‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی است.

### tRNA (Transfer RNA)

tRNA ها ریبونوکلیک اسیدهای غیرکدکننده (non-coding RNA) هستند و حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد RNA های سلول را تشکیل می‌دهند. در مجموع، حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد RNA های سلول از نوع housekeeping RNA (مانند rRNA و tRNA) هستند.



### واحد S چیست؟

حرف S در نام‌گذاری rRNA ها و ریبوزوم‌ها نشان‌دهنده واحد سودبرگ (Svedberg unit) است. این واحد شاخص میزان رسوب پذیری (Sedimentation rate) مولکول‌ها در سانتریفیوژ است. به جرم، شکل فضایی و چگالی مولکول بستگی دارد

نکته مهم: قابل جمع جبری نیست.

### ساختار ریبوزوم‌ها

#### ریبوزوم پروکاریوتی

ضریب رسوب پذیری کل: 70S

از دو زیر واحد تشکیل شده است

زیر واحد بزرگ: 50S / زیر واحد کوچک: 30S



## ساختار کلی tRNA

ساختار tRNA به صورت برگ شبدر (cloverleaf structure) توصیف می شود و دارای ۴ بازو یا حلقه (arm / loop) اصلی است:

### ۱. بازوی آمینواسیدی (Amino acid arm)

- شامل توالی CCA در انتهای 3'

- محل اتصال اسید آمینه به tRNA

### ۲. بازوی آنتی کدون (Anticodon arm)

- دارای توالی آنتی کدون (Anticodon)

- مکمل کدون های mRNA بوده و در هر tRNA متفاوت است

### ۳. بازوی DHU (DHU arm)

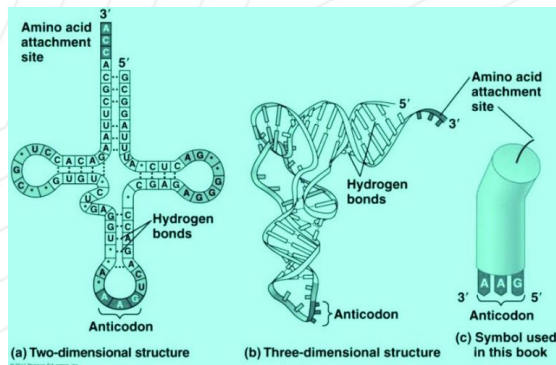
- حاوی باز غیر معمول دهیدرو-یوریدین (Dihydrouridine)

- در شناسایی tRNA توسط آنزیم ها نقش دارد

### ۴. بازوی TΨC (TΨC arm)

- شامل توالی Thymine-Pseudo-uridine-Cytosine

- تنها RNA ای که باز تیمین (Thymine) دارد



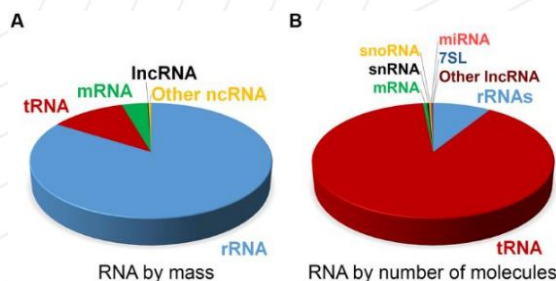
نکته:

توالی tRNA ها حاوی بازهای تغییر یافته (Modified bases)

و مشتقات بازهاست که پایداری و دقت عملکرد tRNA را افزایش می دهند.

## mRNA (Messenger RNA)

mRNA کمتر از ۵٪ (حدود ۲ تا ۴ درصد) کل RNA های سلول را تشکیل می دهد. تعداد پروتئین های سلولی بیش از ۳۰۰ هزار است، در حالی که تعداد انواع mRNA حدود ۱۰۰ هزار می باشد. به همین دلیل، mRNA ها بیشترین تنوع عملکردی را در میان RNA ها دارند.



نکته:

توالی tRNA ها علاوه بر تعیین ساختار فضایی، مشخص می کند که هر tRNA به کدام اسید آمینه متصل شود. همچنین شامل بازهای تغییر یافته (Modified bases) و مشتقات بازهاست که پایداری و دقت عملکرد را افزایش می دهند

## ساختار فضایی tRNA

ساختار اولیه tRNA تک رشته ای است. ساختار ثانویه آن به شکل برگ شبدر (Cloverleaf structure) دیده می شود. پس از تاخوردگی فضایی، ساختار سوم tRNA به صورت



## ساختار mRNA و فرایند هاس تشکیل آن

### pre-mRNA

mRNA در ابتدا به صورت پیش ساز (pre-mRNA) ساخته می شود که شامل اگزون ها (Exons) و اینترون ها (Introns) است.

### Splicing

در فرایندی به نام اسپلیسینگ (Splicing):

- اینترون ها حذف می شوند،
- اگزون ها به یکدیگر متصل می گردند.

پس از این فرایند، مولکول mRNA بالغ (Mature mRNA) تشکیل می شود.

### اجزای mRNA بالغ (Mature mRNA)

1. کلاهک 5' (5' cap)
2. دم پلی-آدنین در انتهای 3' (Poly-A tail)

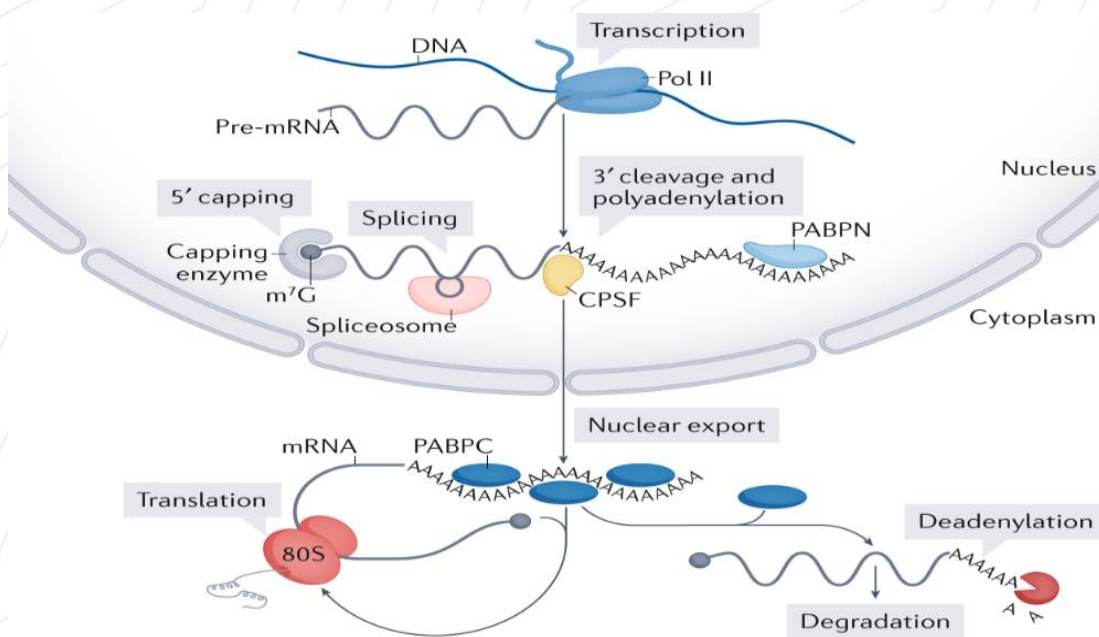
در انتهای 5' مولکول mRNA، یک کلاهک (5' cap) از نوع 7-methyl guanosine قرار می گیرد که از اتصال GTP (guanosine triphosphate) حاصل می شود. این کلاهک نقش مهمی در پایداری mRNA، شناسایی توسط ریبوزوم و آغاز ترجمه دارد.

در انتهای 3' رشته، یک دم پلی آدنین (Poly-A tail) اضافه می شود که موجب افزایش طول عمر mRNA و محافظت در برابر تخریب آنزیمی می گردد.

### نواحی UTR در mRNA

پس از حذف اینترون ها و اتصال اگزون ها:

بخش نزدیک به انتهای 5' (نزدیک ترین اگزون به 5') به نام 5' UTR (5' untranslated region) شناخته شده و بخش نزدیک به انتهای 3' (نزدیک ترین اگزون به 3') به نام 3' UTR (3' untranslated region) نامیده می شود.





## رونویسی (Transcription)

از نظر مکانیزم بیوشیمیایی، رونویسی از بسیاری جهات شبیه همانندسازی (Replication) است، زیرا:

از یک الگوی نوکلئوتیدی (Template) استفاده می‌شود و شامل سه مرحله است:

- آغاز (Initiation)
- طویل شدن (Elongation)
- پایان (Termination)

نکته: هر دو ناحیه غیرکدکنده (Non-coding) هستند، اما طی فرایند رونویسی ساخته می‌شوند؛ در تنظیم پایداری، مکان‌یابی و کارایی ترجمه mRNA نقش دارند و مستقیماً در کُد کردن پروتئین شرکت نمی‌کنند.

## ناحیه کدکنده (Coding Region / ORF)

بین نواحی 5' UTR و 3' UTR، ناحیه‌ای قرار دارد که مسئول کُد کردن اسیدهای آمینه پروتئین است، به آن ORF (Open Reading Frame) یا Coding region گفته می‌شود.

## طول عمر mRNA (Stability)

طول عمر mRNA ها در سلول ثابت نیست و به نوع پروتئینی

که تولید می‌کنند بستگی دارد:

### 1. پروتئین‌های با نیمه عمر کوتاه

(مثل پروتئین‌های مسیرهای پیام‌رسانی یا سیگنالینگ):

- از mRNA هایی با طول عمر کوتاه ساخته می‌شوند.

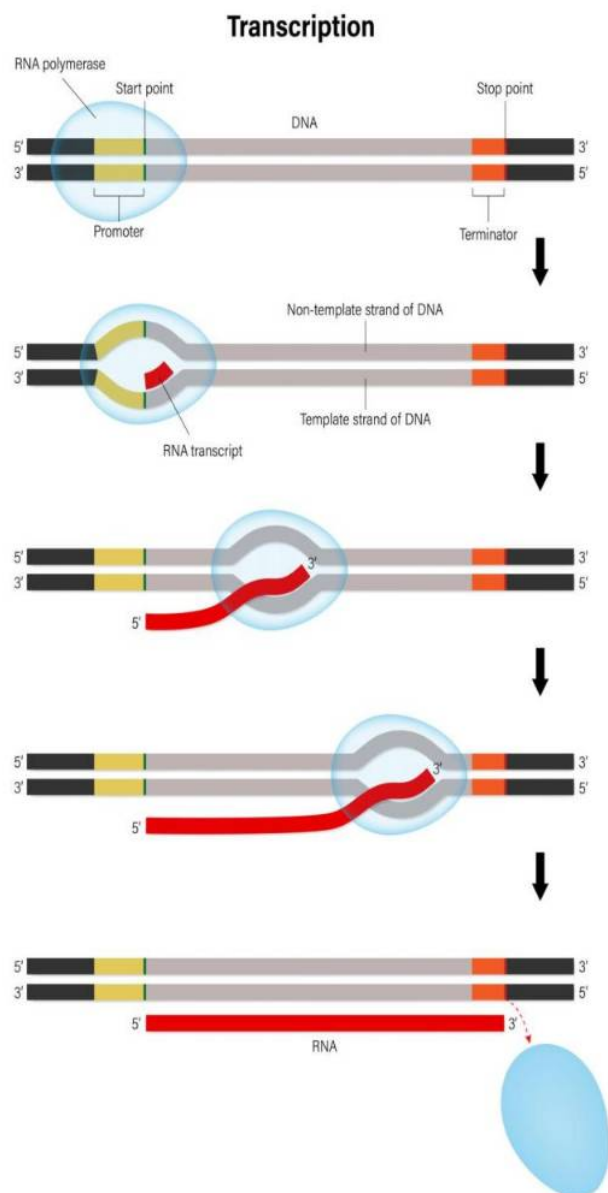
- این mRNA ها معمولاً بلافاصله پس از ترجمه تخریب می‌شوند.

### 2. پروتئین‌های با نیمه عمر طولانی

(مانند پروتئین‌های ساختاری مثل کلاژن):

- از mRNA هایی با پایداری بالا ساخته می‌شوند،

- یک mRNA می‌تواند بارها و بارها ترجمه شود.





## تفاوت‌های اساسی Replication با Transcription

1. در رونویسی، فقط بخشی از ماده ژنتیکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، در حالی که در همانندسازی کل ژنوم کپی می‌شود.
2. در هر زمان مشخص، فقط یک ژن یا گروهی از ژن‌ها رونویسی می‌شوند، نه همه ژن‌های ژنوم.
3. رونویسی به (ORI) (Origin of replication) نیاز ندارد، اما حتماً به پروموتور (Promoter) نیازمند است.

## ویژگی‌های مهم رونویسی (Transcription)

- 1- استفاده از یک رشته DNA در فرایند رونویسی: فقط یکی از دو رشته DNA به‌عنوان رشته الگو (Template strand) مورد استفاده قرار می‌گیرد و رشته مقابل رونویسی نمی‌شود.

- 2- نبود ویرایش (Proofreading) واقعی در رونویسی: برخلاف همانندسازی، خاصیت ویرایش اگزونوکلازی  $3' \rightarrow 5'$  (exonuclease proofreading) وجود ندارد. علت این موضوع آن است که:

- RNAها به مقدار زیاد ساخته می‌شوند،
  - در صورت بروز خطا، mRNA معیوب به راحتی تخریب می‌شود،
- بنابراین نیازی به سیستم ویرایشی دقیق مانند همانندسازی وجود ندارد.

- 3- میزان خطا در رونویسی: میزان خطا در رونویسی بیشتر از همانندسازی است، اما عدد دقیق‌تر به صورت زیر بیان می‌شود:
  - خطای رونویسی  $\approx 10^{-4}$  تا  $10^{-5}$
  - (تقریباً یک خطا در هر  $10^4$  -  $10^5$  نوکلئوتید)
  - خطای همانندسازی  $\approx 10^{-7}$  تا  $10^{-9}$

- 4- تولید پیوسته: RNAها به صورت پیوسته (Continuous synthesis) ساخته می‌شوند، بنابراین برخلاف همانندسازی به پرایمر (Primer) نیاز ندارند، و نیازی به DNA ligase وجود ندارد.

## نیازمندی‌های رونویسی

### 1- پروموتور به جای اوریجین در رونویسی:

به (ORI) (Origin of replication) نیازی نیست، اما هر ژن دارای پروموتور اختصاصی (Promoter) است. پروموتور: ناحیه‌ای با توالی‌های محافظت‌شده و مشترک (Consensus sequences) است، اغلب غنی از آدنین و تیمین (A/T-rich) می‌باشد، محل اتصال RNA polymerase محسوب می‌شود.

## طبقه‌بندی ژن‌ها بر اساس تعداد ژن‌های تحت

### کنترل یک پروموتور

#### الف) پروکاریوت‌ها (Prokaryotes)

در پروکاریوت‌ها پدیده‌ای به نام Polycistronic transcription وجود دارد، یعنی چند ژن پشت سرهم، تحت کنترل یک پروموتور واحد، در قالب یک mRNA مشترک (Polycistronic mRNA) رونویسی می‌شوند.

#### مثال

در مسیر گلیکولیز (Glycolysis) اگر ۱۰ آنزیم لازم باشد هر ۱۰ آن می‌توانند در یک polycistron قرار بگیرند، و هم‌زمان بیان شوند.

#### مثال کلاسیک: اپرون لاکتوز (Lac operon)

ژن‌های lacA، lacY، lacZ

تحت کنترل یک Promoter و یک Operator

به صورت یک mRNA پلی‌سیسترونیک رونویسی می‌شوند.

## تفاوت بیان ژن در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها

### (Polycistronic vs Monocistronic transcription)

#### پروکاریوت‌ها (Prokaryotes)

در پروکاریوت‌ها، معمولاً چند ژن مرتبط با یک مسیر متابولیک، تحت کنترل یک پروموتور (Promoter) قرار می‌گیرند و به صورت هم‌زمان رونویسی می‌شوند. به این حالت، رونویسی پلی‌سیسترونیک (Polycistronic transcription) گفته می‌شود.

محصول رونویسی یک mRNA پلی‌سیسترونیک (Polycistronic mRNA) است. این mRNA شامل چند ناحیه دکندنده (Multiple ORFs) است.



## هر ORF:

کدون آغاز مخصوص خود (Start codon، معمولاً AUG) و کدون پایان مستقل (Stop codon: UAA / UAG / UGA) دارد.

در مرحله ترجمه، از یک mRNA، چند پروتئین مجزا ساخته می‌شود.

## مثال کلاسیک:

اپرون لاکتوز (Lac operon) شامل ژن‌های:

- lacZ
- lacY
- lacA

که همگی، تحت کنترل یک Promoter و یک Operator قرار دارند و به صورت یک واحد رونویسی می‌شوند.

## (ب) یوکاریوت‌ها (Eukaryotes)

در یوکاریوت‌ها هر ژن دارای پروموتر اختصاصی (Gene-specific promoter) است. یعنی هر ژن یک mRNA مجزا تولید می‌کند.

بنابراین رونویسی به صورت رونویسی مونوسیسترونیک (Monocistronic transcription) انجام می‌شود.

ویژگی‌ها:

- هر mRNA فقط یک ORF (Open Reading Frame) دارد.
- هر mRNA فقط یک پروتئین را کد می‌کند.
- ساختار اپرونی (Operon) در یوکاریوت‌ها وجود ندارد.

## مراحل کلی بیان ژن در یوکاریوت‌ها

### 1- رونویسی (Transcription)

#### 2- پردازش RNA (RNA processing) شامل:

- اضافه شدن کلاهک ۵' (5' cap; 7-methylguanosine cap)
- پلی آدنیلایسیون انتهای ۳' (Poly-A tail)
- حذف اینترون‌ها (Intron splicing)

#### 3- ترجمه (Translation)

## طبقه‌بندی پروموتورها بر اساس فاصله از ژن

بر مبنای نزدیکی یا دوری از ژن (Distance-based classification) (الف) پروموتر نزدیک (Proximal promoter) به نواحی نزدیک به محل شروع رونویسی (Transcription start site) اطلاق می‌شود.

(ب) پروموتر دور (Distal promoter) به نواحی دورتر گفته می‌شود که معمولاً محل اتصال فاکتورهای تنظیمی (Transcription factors) هستند.

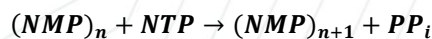
## شیمی سنتز RNA (RNA synthesis chemistry)

در فرایند رونویسی فقط نوکلئوتیدهای ریبونوکلئوتیدی (NTPs) استفاده می‌شوند:

ATP/CTP/ GTP/UTP

dNTPs استفاده نمی‌شوند (برخلاف همانندسازی DNA)

معادله کلی طویل شدن RNA:



که در آن زنجیره RNA از انتهای ۳' (3' end) طویل می‌شود و پیروفسفات (PPi) آزاد می‌گردد.

## موقعیت پروموتر نسبت به محل شروع رونویسی

معمولاً هسته پروموتر یا Core promoter در حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ نوکلئوتید بالادست (Upstream) از نقطه شروع رونویسی قرار دارد. اما نواحی تنظیمی می‌توانند تا ۳۰۰۰ نوکلئوتید قبل از TSS گسترش داشته باشند.

این نواحی محل اتصال Transcription factors و همچنین Enhancers و repressors هستند و شدت رونویسی را تنظیم می‌کنند.

## RNA polymerase در پروکاریوت‌ها (Prokaryotes)

در پروکاریوت‌ها تنها یک نوع آنزیم RNA polymerase وجود دارد که مسئول انجام تمام انواع رونویسی است و سنتز mRNA، rRNA، و tRNA برخی RNA های کوچک دیگر را بر عهده دارد.

نکته: برخلاف یوکاریوت‌ها، در پروکاریوت‌ها تفکیک آنزیم RNA polymerase بر اساس نوع RNA وجود ندارد. بنابراین عبارت چند نوع RNA polymerase برای mRNA، rRNA و tRNA در پروکاریوت‌ها نادرست است.





## ساختار RNA polymerase پروکاریوتی

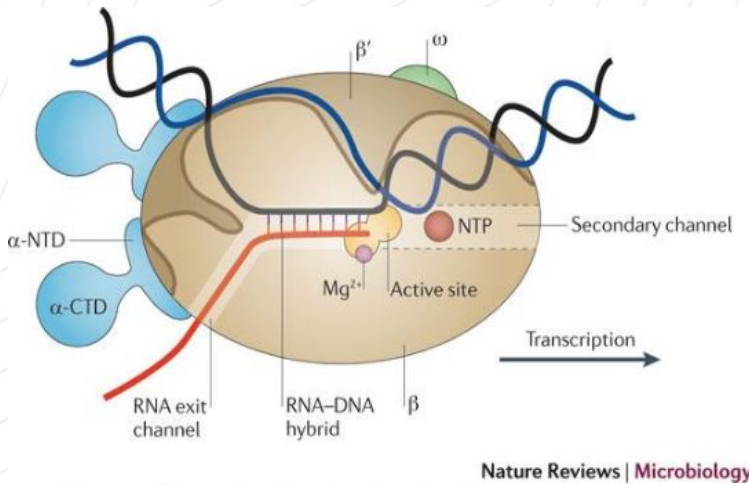
### هسته آنزیم (Core enzyme)

آنزیم RNA polymerase پروکاریوتی از دو بخش اصلی تشکیل شده است. هسته آنزیم (Core enzyme) شامل پنج زیرواحد است که عبارتند از دو زیرواحد آلفا ( $\alpha_2$ )، زیرواحد بتا ( $\beta$ )، زیرواحد بتا پرایم ( $\beta'$ ) و زیرواحد امگا ( $\omega$ ). این مجموعه به صورت  $\alpha_2\beta\beta'\omega$  نوشته می شود.

**وظیفه Core enzyme:** هسته آنزیم توانایی کاتالیز سنتز RNA را دارد اما به تنهایی قادر به شناسایی پروموتور (Promoter recognition) نیست.

### فاکتور سیگما (Sigma factor, $\sigma$ )

برای اینکه RNA polymerase بتواند پروموتور را شناسایی کند، زیرواحد  $\sigma$  (سیگما) به Core enzyme متصل می شود. با اتصال سیگما، Holoenzyme تشکیل می گردد.



### جمع بندی:

- پروکاریوت ها یک RNA polymerase دارند.
- Core enzyme قادر به سنتز RNA است ولی نمی تواند پروموتور را شناسایی کند.
- $\sigma$  factor مسئول شناسایی پروموتور است.
- Holoenzyme آغاز رونویسی را انجام می دهد.
- RNA polymerase دارای proofreading ضعیف است.
- باز شدن DNA بدون نیاز به helicase مستقل صورت می گیرد.

### عوامل رونویسی (Transcription Factors, TFs)

در فرایند رونویسی، مجموعه ای از پروتئین ها با عنوان فاکتورهای رونویسی (Transcription Factors; TFs) نقش تنظیمی دارند. این فاکتورها به ویژه در یوکاریوت ها به دو گروه اصلی تقسیم می شوند.

#### 1- عوامل رونویسی عمومی یا General Transcription Factors (GTFs)

**Factors (GTFs):** برای تمام ژن ها و برای شروع پایهای رونویسی ضروری اند. بدون حضور GTF ها، RNA polymerase قادر به آغاز رونویسی نیست. وظیفه اصلی این عوامل کمک به اتصال RNA polymerase به پروموتور (Promoter) و تشکیل کمپلکس آغازین رونویسی یا Pre-initiation complex است. نکته امتحانی این است که GTF ها

### نقش زیرواحدهای اصلی

زیرواحد  $\alpha$  (آلفا) در مونتاژ آنزیم و تنظیم بیان ژن نقش دارد. زیرواحدهای  $\beta$  و  $\beta'$  مسئول فعالیت کاتالیتیک آنزیم و اتصال به DNA هستند. زیرواحد  $\omega$  موجب پایداری ساختار آنزیم می شود. زیرواحد  $\sigma$  (سیگما) وظیفه شناسایی پروموتور و آغاز رونویسی را بر عهده دارد.

## ویژگی های عملکردی RNA polymerase

### Proofreading-1

RNA polymerase فاقد proofreading قوی به صورت فعالیت  $5' \leftarrow 3'$  exonuclease مشابه DNA polymerase است، بنابراین میزان خطا در رونویسی بیشتر از همانندسازی DNA می باشد. نکته تکمیلی: در برخی منابع به اصلاح محدود خطا (Limited proofreading) اشاره می شود، اما این مکانیسم ضعیف است و قابل مقایسه با proofreading در DNA polymerase نیست.



همیشه حضور دارند و مستقل از شرایط فیزیولوژیک خاص عمل می‌کنند.

## 2- عوامل رونویسی اختصاصی یا Specific Transcription

**Factors (STFs):** مختص برخی ژن‌ها هستند و در پاسخ به شرایط خاص سلولی یا محیطی فعال می‌شوند. این عوامل با اثرگذاری بر فرایند Gene regulation می‌توانند باعث افزایش یا کاهش بیان ژن‌ها شوند.

### مثال مفهومی:

پس از غذا خوردن → افزایش انسولین → فعال شدن برخی DNA های خاص → اتصال آن‌ها به توالی‌های تنظیمی STF → افزایش بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز

در حالت گرسنگی → فعال شدن STF های متفاوت → افزایش بیان ژن‌های مرتبط با تولید گلوکز (gluconeogenesis)

**نکته: اصطلاح GTF و STF به‌طور دقیق مربوط به یوکاریوت‌ها است.** در پروکاریوت‌ها نقش معادل عمدتاً توسط **Sigma factors ( $\sigma$  factors)** انجام می‌شود. بنابراین بیان این تقسیم‌بندی برای پروکاریوت‌ها باید با احتیاط انجام شود.

## فعالیت هلیکازی RNA polymerase

باز شدن موضعی دو رشته DNA در طی رونویسی انجام می‌شود. این فعالیت در حضور GTF ها ممکن می‌شود ولی STF ها نیز به‌طور غیرمستقیم می‌توانند مؤثر باشند.

## تفاوت اساسی رونویسی با همانندسازی (Replication)

از نظر مقدار DNA مورد استفاده، در همانندسازی (Replication) کل ژنوم کپی می‌شود. در رونویسی (Transcription) فقط بخش‌های خاصی از DNA (ژن‌های هدف) رونویسی می‌شوند و از یک ژن ممکن است هزاران RNA و پروتئین تولید شود. نتیجه مهم این است که هیچ رابطه خطی و ثابت ۱ به ۱ بین ژن، RNA و پروتئین وجود ندارد و میزان بیان کاملاً وابسته به نیاز سلول است.

## سایر عوامل مورد نیاز برای رونویسی

توپویزومرازاها (Topoisomerases): به دلیل ایجاد ابرمارپیچ‌ها (Supercoiling) در DNA برای کاهش تنش ساختاری DNA ضروری هستند. 5- یون‌های معدنی (Metal ions): یون‌های دوظرفیتی برای فعالیت آنزیمی لازم‌اند، از جمله  $Mg^{2+}$  و  $Zn^{2+}$ .

## مراحل رونویسی در پروکاریوت‌ها

### مرحله شروع (Initiation)

مرحله آغاز رونویسی شامل دو بخش اصلی است.

#### 1. اتصال (Binding)

پروموتورهای پروکاریوتی دارای توالی‌های اجماعی (Consensus sequences) هستند. Pribnow box (TATAAT) در موقعیت -10 قرار دارد و -35 sequence در موقعیت -35 قرار دارد. این توالی‌ها توسط  $\sigma$  factor شناسایی می‌شوند و محل دقیق Transcription start site (+1) را مشخص می‌کنند.

#### 2. آغاز (Initiation)

اتصال  $\sigma$  factor + RNA polymerase به پروموتور باعث تشکیل کمپلکس آغازین می‌شود و شروع سنتز RNA از نقطه +1 انجام می‌گیرد.

### جمع‌بندی

TF ها تنظیم‌کننده رونویسی هستند. GTF ضروری برای شروع همه ژن‌ها (یوکاریوت) است. STF تنظیم اختصاصی بیان ژن است. پروکاریوت‌ها بیشتر وابسته به  $\sigma$  factor هستند. Pribnow box در موقعیت -10 است. -35 sequence افزایش دقت شروع رونویسی را ایجاد می‌کند.



## ناحیه پروموتور در پروکاریوت‌ها

### (Prokaryotic Promoter Region)

در پروکاریوت‌ها، پروموتور شامل توالی‌هایی است که توسط RNA polymerase holoenzyme (هسته آنزیم به همراه  $\sigma$  factor) شناسایی می‌شوند. مهم‌ترین این توالی‌ها عبارت‌اند از توالی 35- یا -35 sequence که توالی اجماعی (Consensus sequence) آن TTGACA است، حدود 35 نوکلئوتید بالادست از محل شروع رونویسی قرار دارد و نقش اصلی آن کمک به شناسایی پروموتور توسط  $\sigma$  factor است. جعبه پری‌بنو یا Pribnow box (-10 box) توالی اجماعی TATAAT دارد، در موقعیت حدود -10 قرار دارد و نقش اصلی آن باز شدن موضعی دو رشته DNA و تسهیل آغاز رونویسی (Transcription initiation) است. فاصله استاندارد بین -35 sequence و Pribnow box حدود 19 جفت باز ( $\approx 19$  bp) است که برای عملکرد صحیح پروموتور اهمیت زیادی دارد.

### نقطه شروع رونویسی

#### Transcription Start Site (TSS)

نقطه شروع رونویسی با عدد +1 مشخص می‌شود. نکته بسیار مهم امتحانی این است که در نام‌گذاری نوکلئوتیدها عدد صفر (0) وجود ندارد، بازهای قبل از +1 با اعداد منفی (-1، -2، ...) و بازهای بعد از +1 با اعداد مثبت (+2، +3، ...) نام‌گذاری می‌شوند.

#### Downstream و Upstream

نواحی بالادست ژن Upstream (اعداد منفی) و نواحی پایین‌دست ژن Downstream (اعداد مثبت) هستند. پروموتور همیشه در ناحیه upstream نسبت به +1 قرار دارد.

### جهت رونویسی (Direction of Transcription)

RNA polymerase رشته الگو را در جهت 3'  $\rightarrow$  5' می‌خواند و RNA را در جهت 5'  $\rightarrow$  3' سنتز می‌کند. فقط یکی از دو رشته DNA به عنوان Template strand استفاده می‌شود.

## نقش $\sigma$ factor در آغاز رونویسی

Holoenzyme (Core RNA polymerase ابتدا به صورت enzyme +  $\sigma$  factor به DNA متصل می‌شود. آنزیم حدود 10 جفت باز از DNA را باز می‌کند و رونویسی را آغاز می‌کند. پس از آغاز  $\sigma$  factor جدا می‌شود و ادامه رونویسی فقط توسط Core enzyme انجام می‌گیرد.

### جابجایی $\sigma$ factor بین آنزیم‌ها

تعداد  $\sigma$  factor ها معمولاً کمتر از تعداد Core enzyme هاست. به همین دلیل  $\sigma$  factor پس از جدا شدن می‌تواند به یک Core enzyme دیگر متصل شود. این ویژگی باعث می‌شود RNA polymerase بتواند پروموتورهای مختلف را شناسایی کند و رونویسی ژن‌های گوناگون تنظیم شود. نکته نمره‌آور این است که  $\sigma$  factor تمایل RNA polymerase به اتصال غیراختصاصی به DNA را حدود  $10^4$  برابر کاهش می‌دهد و اتصال اختصاصی به پروموتور را ممکن می‌سازد.

### جمع‌بندی

35 sequence -برابر TTGACA است. -10 (Pribnow box) برابر TATAAT است. فاصله -35 تا  $\approx 10$  bp است +1 TSS، است و عدد صفر نداریم = upstream. منفی است و downstream مثبت است  $\sigma$  factor. شناسایی پروموتور را انجام می‌دهد و Core enzyme طویل شدن (elongation) را انجام می‌دهد.





## مراحل آغاز رونویسی در پروکاریوت‌ها

### Transcription Initiation in Prokaryotes

فرایند آغاز رونویسی (Transcription initiation) در پروکاریوت‌ها به‌طور کلی شامل دو بخش اصلی است: اتصال به پرموتر (Binding) و شروع واقعی سنتز RNA (Initiation).

#### 1- جست‌وجوی پرموتر (Promoter Search)

آنزیم RNA polymerase holoenzyme (هسته آنزیم + فاکتور سیگما  $\sigma$ ) به‌صورت تصادفی روی DNA حرکت می‌کند. هدف این مرحله شناسایی ناحیه پرموتر (Promoter region) شامل توالی -35 (TTGACA) و توالی -10 یا Pribnow box (TATAAT) است. نکته مهم این است که در این مرحله DNA هنوز باز نشده است.

#### 2- تشکیل کمپلکس بسته

##### (Closed Promoter Complex)

پس از شناسایی پرموتر، RNA polymerase به DNA متصل می‌شود. در این حالت دو رشته DNA کاملاً سالم و دورشته‌ای هستند و هیچ بازشدگی (Unwinding) اتفاق نیفتاده است. اصطلاح امتحانی این است که Closed complex = DNA intact (دو رشته هنوز باز نشده‌اند).

#### 3- تشکیل کمپلکس باز

##### Open Promoter Complex

RNA polymerase باعث باز شدن موضعی DNA می‌شود. این بازشدگی عمدتاً در اطراف -10 (Pribnow box) رخ می‌دهد و حدود 10-12 جفت باز از DNA باز می‌شوند. اصطلاح امتحانی این است که Open complex = DNA partially unwound near -10.

## 4- آغاز سنتز RNA

### Initiation of RNA Synthesis

اولین نوکلئوتید RNA در موقعیت +1 (Transcription start site) اضافه می‌شود. سنتز RNA در جهت 5' → 3' انجام می‌شود. نوکلئوتیدهای مورد استفاده ATP, GTP, CTP, UTP (NTPs) هستند. نکته بسیار مهم این است که RNA polymerase به Primer نیاز ندارد اما به Promoter نیاز دارد.

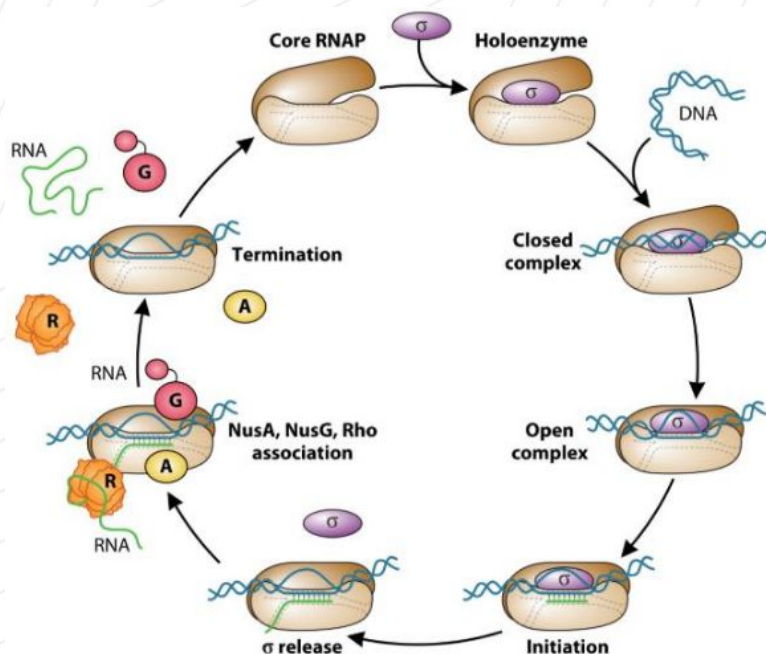
## 5- تغییر ساختاری و جدا شدن $\sigma$ factor

### Promoter Clearance & Sigma Release

پس از سنتز چند نوکلئوتید اولیه ساختار کمپلکس تغییر می‌کند (Conformational change) و فاکتور  $\sigma$  (Sigma factor) از آنزیم جدا می‌شود. آنزیم وارد مرحله طویل شدن (Elongation) می‌شود و ادامه رونویسی فقط توسط Core enzyme انجام می‌گیرد. نکته امتحانی این است که Core enzyme به‌تنهایی قادر به شروع رونویسی از پرموتر نیست ولی برای Elongation کاملاً کافی است.

### جمع‌بندی

- Binding → Closed complex → Open complex → Elongation
- Initiation یعنی DNA بسته است.
- Open complex یعنی DNA نزدیک -10 باز می‌شود.
- Start site = +1 است و عدد 0 وجود ندارد.
- $\sigma$  factor فقط برای Initiation است و Core enzyme برای Elongation است.





## مرحله طولیل شدن (Elongation)

در مرحله طولیل شدن (Elongation)، آنزیم RNA polymerase پس از عبور از پروموتور وارد فاز تولید پیوسته RNA می‌شود. Elongation = سنتز پیوسته RNA است.

## حباب رونویسی

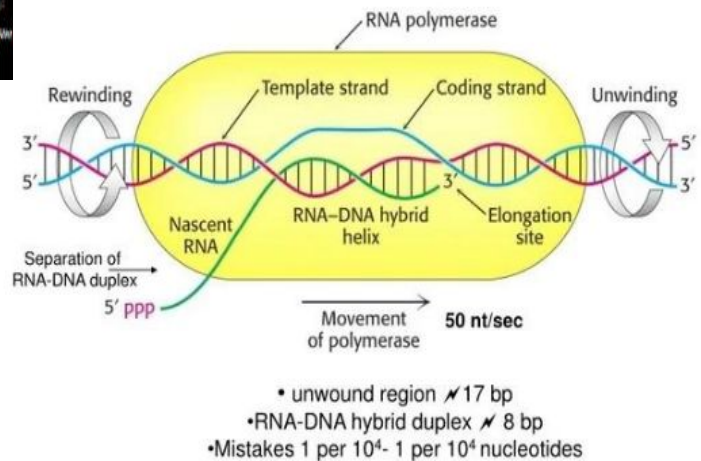
### Transcription bubble

در این مرحله یک ناحیه باز به نام حباب رونویسی (Transcription bubble) ایجاد می‌شود. طول این حباب معمولاً حدود ۱۲-۱۷ جفت‌باز است. DNA در این ناحیه به‌طور موقت دو رشته‌ای نیست.

## جهت حرکت و سنتز

RNA polymerase روی رشته الگو (Template strand) در جهت ۵' → ۳' حرکت می‌کند و RNA را در جهت ۳' → ۵' می‌سازد. نکته بسیار مهم امتحانی این است که همیشه سنتز RNA از ۵' به ۳' است.

### Elongation phase: Transcription bubble



## ارتباط RNA با رشته‌های DNA

توالی RNA ساخته‌شده مکمل (Complementary) رشته الگو است و به‌جز جایگزینی U به جای T، تقریباً مشابه رشته غیرالگو می‌باشد. به همین دلیل رشته غیرالگو را Coding strand یا Sense strand می‌نامند و رشته الگو را Template strand یا Non-coding strand یا Antisense strand می‌نامند.

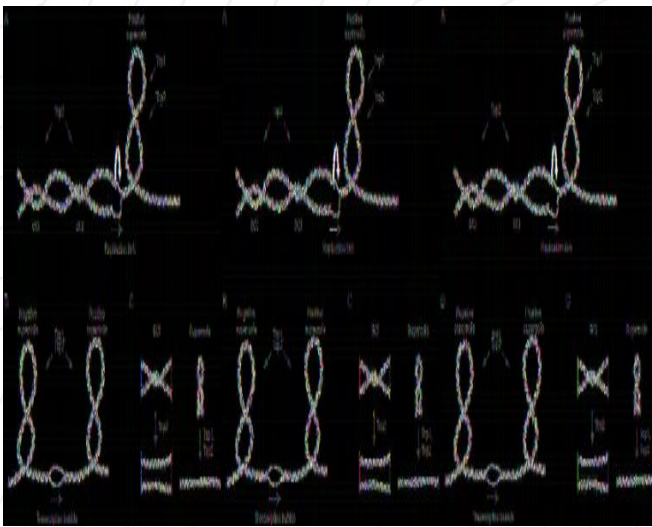
## RNA-DNA هیبرید

### RNA-DNA hybrid helix

در داخل RNA polymerase بخشی از RNA تازه سنتز شده با رشته الگو یک مارپیچ RNA-DNA (RNA-DNA hybrid helix) کوتاه تشکیل می‌دهد. RNA جدید به‌سرعت از DNA جدا می‌شود و DNA دوباره دورشته‌ای می‌گردد.

## سوپرکویل‌ها Supercoiling

جلو آنزیم سوپرکویل مثبت (Positive supercoils) ایجاد می‌شود و پشت آنزیم سوپرکویل منفی (Negative supercoils) ایجاد می‌شود. برای رفع این تنش‌ها آنزیم‌های Topoisomerase ضروری هستند.



## مثال توالی

DNA coding (non-template): 5' CGCTATAGCGTTT 3'.  
 DNA template: 3' GCGATATCGCAA 5'. RNA transcript: 5' CGCUAUAGCGUUU 3'.  
 نکته طلایی این است که RNA از نظر توالی شبیه coding strand است، نه template strand.

## نقش $\sigma$ فاکتور

در مرحله elongation،  $\sigma$  factor معمولاً جدا شده است و ادامه رونویسی توسط Core enzyme انجام می‌شود.

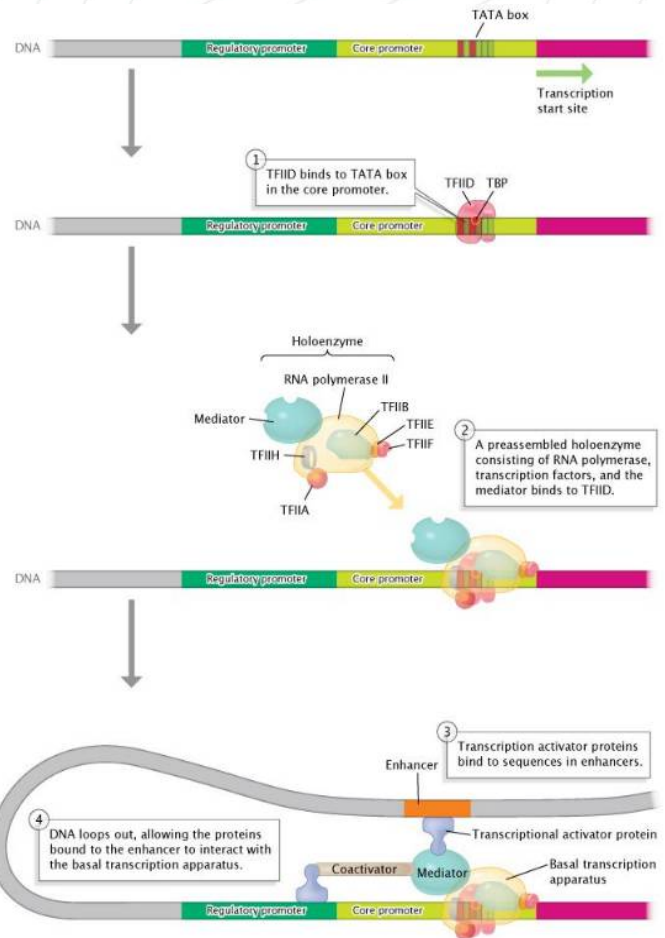
## جمع‌بندی

- حرکت پلیمر از روی ۳' ← ۵' template است.
- رشد ۵' ← ۳' RNA است.
- RNA  $\approx$  coding strand (با U به جای T) است.
- وجود RNA-DNA hybrid مطرح است.
- ایجاد positive supercoils و negative supercoils رخ می‌دهد.
- نیاز به Topoisomerase وجود دارد.



## واحد رونویسی (Transcription Unit)

واحد رونویسی (Transcription unit) به ناحیه‌ای از DNA گفته می‌شود که از پروموتور (Promoter) آغاز شده و تا



## اجزای اصلی Transcription Unit

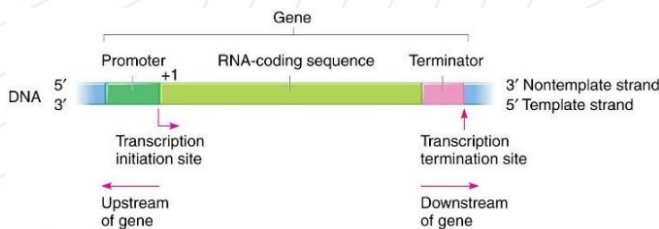
- Promoter:** ناحیه‌ای در بالادست ژن که RNA polymerase به آن متصل می‌شود و نقطه شروع رونویسی را مشخص می‌کند.
- Transcription Start Site (TSS):** اولین نوکلئوتیدی که رونویسی از آن آغاز می‌شود، با عدد +1 نشان داده می‌شود و هیچ «صفر»ی در شماره‌گذاری وجود ندارد.
- Transcribed region:** ناحیه‌ای که واقعاً رونویسی می‌شود و RNA از روی آن ساخته می‌شود.
- Termination signals:** توالی‌هایی که باعث توقف رونویسی و جدا شدن RNA polymerase می‌شوند.

## رشته‌ها در رونویسی

**Coding strand (Sense strand)** رشته‌ای است که توالی آن (به جز جایگزینی U به جای T) شبیه RNA است. **Template strand (Antisense strand)** رشته‌ای است که RNA polymerase آن را می‌خواند و RNA مکمل آن ساخته می‌شود. نکته مهم امتحانی این است که رونویسی همیشه از روی رشته template انجام می‌شود، ولی اطلاعات ژنتیکی معمولاً بر اساس رشته coding بیان می‌شود.

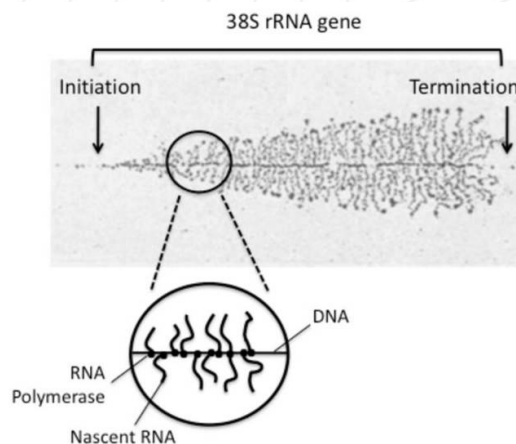
## توالی‌های تنظیمی (Regulatory sequences)

نکته مهم این است که اغلب توالی‌های تنظیمی روی رشته coding قرار دارند. به همین دلیل در بسیاری از دیاگرام‌ها، پروموتور و عناصر تنظیمی روی coding strand نمایش داده می‌شوند، حتی اگر خوانده نشوند.



## رونویسی هم‌زمان از یک ژن

از یک ژن واحد می‌توان چندین RNA به‌طور هم‌زمان تولید کرد. در ژن‌های بسیار فعال (**Highly expressed genes**) چندین RNA polymerase به‌صورت هم‌زمان روی یک ژن حرکت می‌کنند. در تصاویر میکروسکوپ الکترونی، این حالت به شکل درخت کریسمس (**Christmas tree-like structure**) دیده می‌شود: تنه = DNA و شاخه‌ها = RNAهای در حال رشد و هرچه RNA بلندتر باشد، پلیمر جلوتر رفته است. این تصویر نشان‌دهنده شدت بالای بیان ژن است، نه افزایش طول ژن.





## جمع بندی

Transcription unit = promoter → TSS → transcribed region → termination

شروع رونویسی از +1 است.

upstream = اعداد منفی و downstream = اعداد مثبت است.

RNA از روی template strand ساخته می‌شود.

coding strand ≈ RNA است.

امکان رونویسی هم‌زمان چند RNA از یک ژن وجود دارد.

ساختار درخت کریسمسی = بیان ژنی بالا است.

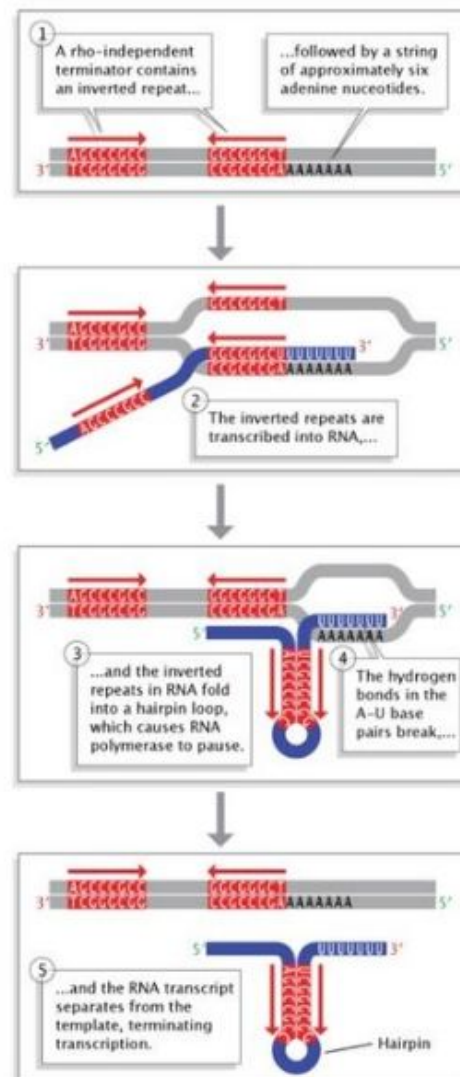
## مرحله خاتمه رونویسی (Termination)

در مرحله خاتمه (Termination)، فرآیند رونویسی متوقف

می‌شود، RNA ساخته‌شده از DNA جدا می‌گردد و RNA

polymerase نیز از قالب DNA رها می‌شود. در پروکاریوت‌ها،

دو نوع مکانیسم خاتمه رونویسی وجود دارد.

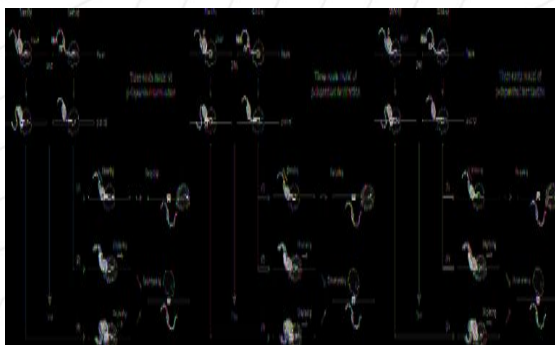


## خاتمه مستقل از رو (p-independent termination)

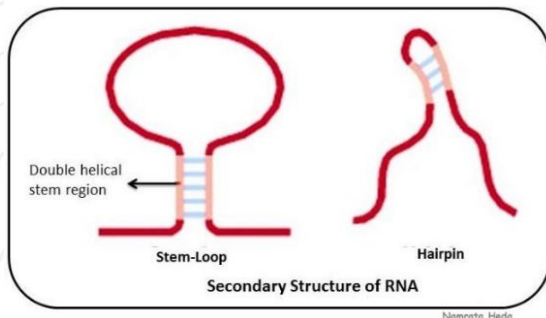
این نوع خاتمه که با نام خاتمه ذاتی (Intrinsic termination) نیز شناخته می‌شود، شایع‌ترین نوع خاتمه رونویسی در ژن‌های پروکاریوتی است. این مکانیسم وابسته به پروتئین رو (Rho) نیست و اساس آن بر تشکیل ساختار ثانویه RNA استوار می‌باشد. در انتهای ژن و روی رشته گدگنده DNA (Coding strand, توالی‌هایی با تکرارهای وارونه غنی از GC (GC-rich strand), inverted repeats قرار دارند که در ادامه آن‌ها یک ناحیه غنی از تیمین (Poly-T) دیده می‌شود. RNA حاصل از این ناحیه، در بخش GC-rich به‌صورت یک ساختار سنجاق‌سری یا هیرپین (Hairpin) تا می‌خورد و پس از آن دارای یک دنباله غنی از یوراسیل (Poly-U) می‌باشد. تشکیل این ساختار سنجاق‌سری باعث توقف موقت RNA پلی‌مراز (RNA polymerase) و تضعیف پیوند بین RNA و DNA می‌شود، به‌ویژه به این دلیل که پیوند A-U ضعیف‌تر از پیوند G-C است. در نهایت RNA آزاد می‌شود، RNA پلی‌مراز از DNA جدا می‌گردد و فرایند رونویسی خاتمه می‌یابد. نکته بسیار مهم امتحانی این است که ضعف پیوند A-U نقش کلیدی در جدا شدن RNA و خاتمه رونویسی دارد.

## خاتمه وابسته به رو (p-dependent termination)

در این نوع خاتمه، پروتئینی به نام رو یا فاکتور رو (Rho factor) نقش اصلی را ایفا می‌کند. این پروتئین به ناحیه‌ای خاص روی RNA به نام rut site متصل می‌شود و با مصرف ATP در امتداد RNA حرکت می‌کند. زمانی که Rho به RNA پلی‌مراز متوقف‌شده می‌رسد، با جدا کردن هیرپید RNA-DNA (RNA-DNA hybrid) موجب آزاد شدن RNA و خاتمه رونویسی می‌شود. این نوع خاتمه در مقایسه با خاتمه مستقل از رو کمتر شایع‌تر، پیچیده‌تر و وابسته به یک پروتئین اضافی و مصرف انرژی است.







### محل تشکیل Hairpin

این ساختارهای سنجاق سری معمولاً ۱۵ تا ۲۰ نوکلئوتید قبل از نقطه پایان رونویسی و در انتهای RNA تشکیل می‌شوند. ویژگی‌های اختصاصی خاتمه **p-independent** (نکته امتحانی) دو مشخصه اصلی این نوع خاتمه عبارتند از ۱- وجود ساختار hairpin پایدار و ۲- وجود یک دنباله غنی از آدنین در DNA (poly-A) که در RNA متناظر آن به صورت poly-U (چند یوراسیل پشت سر هم) دیده می‌شود. ضعف پیوند A-U در RNA نقش مهمی در جدا شدن RNA از DNA دارد و فرآیند خاتمه را تسهیل می‌کند.

### نکته مهم

از آن‌جا که RNA می‌تواند دورشانه‌ای (double-stranded) شود، در برخی آزمایش‌ها برای جلوگیری از تشکیل این ساختارها دمای محیط افزایش داده می‌شود تا از تشکیل hairpin جلوگیری گردد.

### رونویسی در یوکاریوت‌ها (Eukaryotic transcription)

برخلاف پروکاریوت‌ها که فقط یک نوع RNA polymerase دارند، در یوکاریوت‌ها سه نوع RNA polymerase وجود دارد.

#### انواع RNA polymerase در یوکاریوت‌ها

1- RNA Polymerase I: محل Nucleolus است و محصول rRNA های 5S، 5.8S، 18S و 28S است و rRNA را سنتز نمی‌کند.

2- RNA Polymerase II: محل Nucleoplasm است و محصول mRNA (pre-mRNA) و برخی snRNA ها است.

3- RNA Polymerase III: محل Nucleoplasm است و محصول tRNA و rRNA 5S و برخی RNA های کوچک دیگر است. نکته بسیار مهم (اصلاح علمی) این است که عبارت «در

**تذکر:** در برخی منابع ذکر شده است که «خاتمه مستقل از رو کمی پیچیده‌تر است»، اما این عبارت از نظر علمی نادرست می‌باشد. در واقع خاتمه مستقل از رو ساده‌تر است، در حالی که خاتمه وابسته به رو پیچیده‌تر محسوب می‌شود، زیرا به پروتئین Rho و مصرف ATP نیاز دارد. این نکته برای پاسخ صحیح به سوالات امتحانی اهمیت زیادی دارد.

### جمع‌بندی

**Termination** = پایان رونویسی و جدا شدن RNA است. در پروکاریوت‌ها، **p-independent (intrinsic)** شایع‌تر و بدون پروتئین است و **p-dependent** نیازمند Rho و ATP است. **p-independent** مبتنی بر **GC-rich inverted repeats** و **hairpin structure** و **poly-U tail** است و ضعف پیوند A-U نقش کلیدی دارد.

### تکمیل مکانیسم خاتمه مستقل از رو

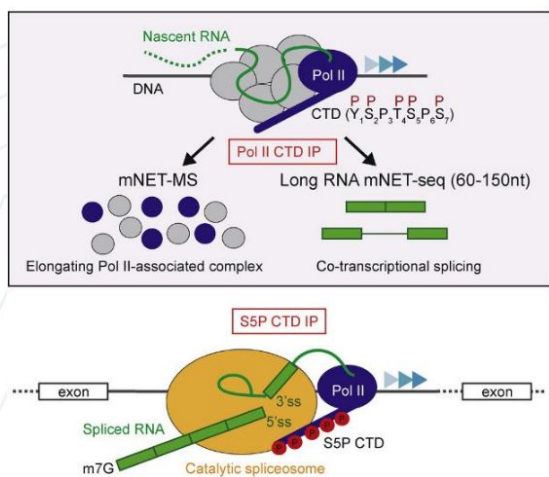
#### (p-independent / intrinsic termination)

در این نوع خاتمه، در انتهای ژن روی رشته گدکننده DNA (coding strand) توالی‌هایی مانند ... GCGGGCT AGCCCGC وجود دارند که به آن‌ها توالی‌های پالین دروم (Palindromic sequences) گفته می‌شود. پالین دروم یعنی توالی‌ای که از دو طرف مکمل یکدیگر است و می‌تواند در RNA تا بخورد.

### تشکیل ساختار سنجاق سری (Hairpin formation)

پس از رونویسی این ناحیه، RNA حاصل به دلیل مکمل بودن دو طرف توالی به خودش متصل می‌شود و این اتصال باعث تشکیل یک ساختار سنجاق سری (Hairpin / Stem-loop) در RNA می‌شود. این ساختار یک حفره یا مانع فیزیکی در مسیر RNA polymerase ایجاد می‌کند، حرکت رو به جلوی پلی‌مراز را متوقف می‌کند و باعث ناپایداری کمپلکس RNA-DNA می‌شود. در نتیجه RNA polymerase متوقف شده، RNA تازه ساخته شده از DNA جدا می‌شود و فرآیند رونویسی خاتمه می‌یابد.





### پروموتورهای یوکاریوتی (Eukaryotic promoters)

در برخی ژن‌های یوکاریوتی، در فاصله حدود ۳۰-۲۵ نوکلئوتید بالادست (upstream) از جایگاه آغاز رونویسی، توالی زیر دیده می‌شود. TATA box (TATAAT). این توالی یک consensus sequence محسوب می‌شود. وجود TATA box برای همه ژن‌ها الزامی نیست و در اکثر ژن‌های یوکاریوتی وجود ندارد. علاوه بر TATA box، عناصر تنظیمی دیگری نیز در پروموتورها دیده می‌شوند GC box (حدود -75) و CAAT box (حدود -90). این توالی‌ها به افزایش کارایی اتصال فاکتورهای رونویسی کمک می‌کنند.

### ناحیه 5' UTR

پس از پروموتور و قبل از (AUG) start codon، ناحیه‌ای وجود دارد که رونویسی می‌شود اما ترجمه نمی‌شود و این ناحیه را 5' UTR (5' Untranslated Region) می‌نامند. نکته اصلاحی مهم این است که گاهی کل اگزون اول یا بخشی از آن جزو 5' UTR است و در ترجمه شرکت نمی‌کند.

### فاکتورهای رونویسی (Transcription Factors - TF)

رونویسی در یوکاریوت‌ها بدون فاکتورهای رونویسی امکان‌پذیر نیست.

### طبقه‌بندی فاکتورهای رونویسی

#### 1- از نظر عملکرد

Repressor (مهارکننده) و Activator (فعال‌کننده).

#### 2- از نظر اختصاصیت

GTF (General Transcription Factors) برای تمام ژن‌ها ضروری‌اند (مثل TFIID، TFIIB و ...). STF (Specific Transcription Factors) فقط در شرایط خاص یا برای ژن‌های خاص عمل می‌کنند. نکته امتحانی این است که RNA

پروکاریوت‌ها سه نوع RNA polymerase داریم» نادرست است و سه نوع RNA polymerase مربوط به یوکاریوت‌هاست.

### RNAهای کوچک تنظیمی

بیشتر microRNA ها توسط RNA polymerase II سنتز می‌شوند و برخی RNA های کوچک دیگر ممکن است توسط RNA polymerase III ساخته شوند.

### نیازمندی‌های اضافی رونویسی در یوکاریوت‌ها

علاوه بر RNA polymerase، رونویسی در یوکاریوت‌ها به شرایط زیر نیاز دارد.

- 1- دسترسی به DNA: DNA در حالت فشرده (Heterochromatin) قابل رونویسی نیست، بنابراین باید به حالت بازتر (Euchromatin) تبدیل شود و این فرآیند را Chromatin remodeling می‌نامند.
- 2- فاکتورهای رونویسی (Transcription factors): بدون فاکتورهای رونویسی، RNA polymerase II قادر به شروع رونویسی نیست.

### RNA Polymerase II

در یوکاریوت‌ها، RNA Polymerase II آنزیمی بزرگ و پیچیده است که از ۱۲ زیرواحد (subunits 12) تشکیل شده و مسئول سنتز mRNA (messenger RNA) و برخی snRNA می‌باشد.

### CTD (Carboxyl Terminal Domain)

ویژگی بسیار مهم RNA Polymerase II وجود بخشی خاص در بزرگ‌ترین زیرواحد آن است که به آن CTD (Carboxyl Terminal Domain) گفته می‌شود. CTD از تکرارهای متوالی توالی هفت تایی زیر تشکیل شده است: YSPTSPS (Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser). این بخش به صورت یک دم انعطاف‌پذیر (unstructured tail) از بدنه اصلی آنزیم خارج شده است. CTD محل اتصال بسیاری از پروتئین‌های دخیل در شروع رونویسی (initiation)، طویل شدن (elongation) و پردازش RNA (RNA processing) می‌باشد. نکته امتحانی مهم این است که فسفریلاسیون (phosphorylation) اسیدهای آمینه Ser در CTD، تعیین‌کننده تغییر فازهای رونویسی است.



**Polymerase II** به تنهایی قادر به اتصال به پروموتور نیست و حتماً به **GTF** نیاز دارد.

## جمع بندی

**RNA Polymerase II** دارای **CTD** با توالی تکراری **YSPTSPS** است و نقش کلیدی در تنظیم مراحل رونویسی دارد. پروموتورهای یوکاریوتی ممکن است **TATA box** داشته باشند یا نداشته باشند. **5' UTR** رونویسی می شود ولی ترجمه نمی شود. فاکتورهای رونویسی به دو دسته **GTF** و **STF** تقسیم می شوند.

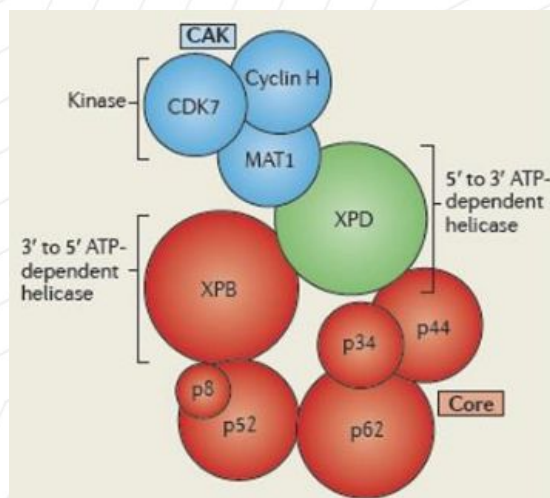
### فاکتورهای رونویسی عمومی

#### (General Transcription Factors – GTF)

فاکتورهای رونویسی عمومی (**GTF**) نقش اساسی در اتصال **RNA Polymerase II** به پروموتور (**promoter binding**) دارند. برخلاف هولوآنزیم پروکاریوتی (**holoenzyme**), در یوکاریوتها **RNA Polymerase II** به تنهایی قادر به شناسایی پروموتور نیست و حتماً به **GTF** نیاز دارد.

### نقش فاکتورهای اصلی **GTF**

**TFIID** شامل **TBP (TATA-Binding Protein)** و تعدادی **TAFs (TBP-associated factors)** است. وظیفه اصلی آن شناسایی و اتصال به **TATA box** و اتصال به سایر عناصر اصلی پروموتور (**core promoter elements**) است. **TFIID** اولین فاکتوری است که به پروموتور متصل می شود. **TFIIF RNA Polymerase II** را به کمپلکس آغاز رونویسی می آورد و باعث افزایش پایداری اتصال پلی مرز به **DNA** می شود.



**TFIIH** یکی از مهم ترین و چندکاره ترین فاکتورهای رونویسی است و دو عملکرد کلیدی دارد:

1- فعالیت هلیکازی (**Helicase activity**) که با مصرف **ATP** کمپلکس را از حالت **closed complex** به **open complex** تبدیل می کند و باعث باز شدن دو رشته **DNA** در محل شروع رونویسی می شود.

2- فعالیت کینازی (**Kinase activity**) که **TFIIH** باعث فسفریلاسیون **RNA Polymerase II** می شود و این فسفریلاسیون به پلی مرز کمک می کند از پروموتور جدا شود (**promoter clearance**) و وارد مرحله **elongation** گردد. نکته مقایسه ای مهم این است که در پروکاریوتها باز شدن **DNA** توسط زیرواحد  $\sigma$  و بدون مصرف **ATP** انجام می شود، اما در یوکاریوتها این کار وابسته به **TFIIH** و **ATP** است.

### فاکتورهای رونویسی اختصاصی

#### (Specific Transcription Factors – STF)

فاکتورهای رونویسی اختصاصی (**STF**) در تنظیم بیان ژن ها نقش دارند و به عناصر پروگزیمال (**proximal elements**) و عناصر دیستال (**distal elements**) مانند **enhancer** ها و **silencer** ها متصل می شوند. این فاکتورها می توانند **Activator** (افزایش دهنده رونویسی) یا **Repressor** (مهارکننده رونویسی) باشند.

### نقش **STF** ها در تنظیم بیان ژن

**STF** ها معمولاً به عناصر تنظیمی دور از پروموتور متصل می شوند، سیگنال های سلولی (مثل هورمون ها) را دریافت می کنند و از طریق واسطه ها (**mediator complex**) بر کمپلکس آغاز رونویسی اثر می گذارند. نتیجه این است که فاصله زیاد **enhancer** از ژن مانع اثرگذاری آن نمی شود.

### عناصر تنظیمی پروگزیمال و دیستال

**Proximal promoter elements** نزدیک به پروموتور اصلی هستند و مانند **CAAT box** و **GC box** می باشند. **Distal regulatory elements** دور از پروموتور هستند و مانند **Enhancers** می باشند.

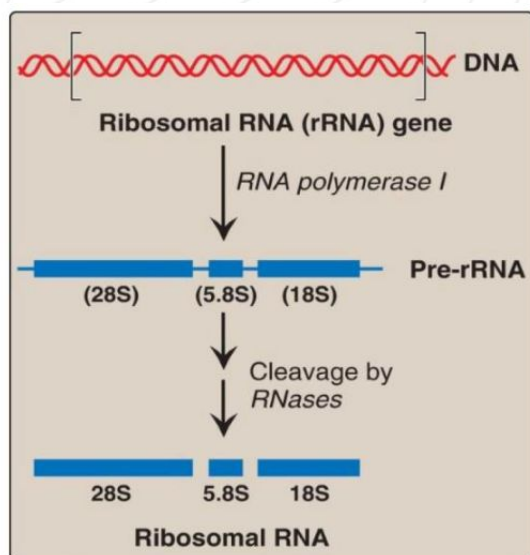


### (Post-transcriptional modification)

رونویس‌های اولیه tRNA و rRNA چه در پروکاریوت‌ها و چه در یوکاریوت‌ها، پس از رونویسی توسط آنزیم‌های مختلف پردازش و اصلاح (processing & modification) می‌شوند. در این میان، tRNA بیشترین میزان اصلاحات پس‌رونویسی را تجربه می‌کند. در مقابل، mRNA پروکاریوتی معمولاً ساختاری مشابه رونویس اولیه خود دارد و اصلاحات گسترده‌ای روی آن انجام نمی‌شود، در حالی که mRNA یوکاریوتی هم در حین رونویسی (co-transcriptional) و هم پس از آن (post-transcriptional) به‌طور گسترده پردازش می‌شود.

### تغییرات rRNA

در یوکاریوت‌ها، در ابتدا یک ژن rRNA توسط RNA Polymerase I رونویسی می‌شود که محصول آن یک مولکول بزرگ به نام Pre-rRNA است. این Pre-rRNA شامل توالی‌های مربوط به 5.8S، 18S و 28S rRNA می‌باشد. سپس این مولکول توسط ریبونوکلازها (RNases) دچار برش (Cleavage) شده و rRNAهای بالغ تولید می‌شوند.

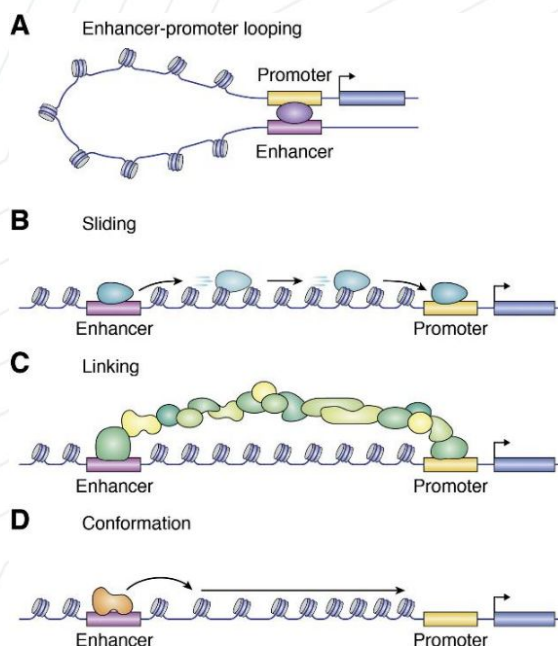


### نکته

در متن اولیه گفته شده بود «تعداد این rRNAها به صورت تئوری برابر است» که از نظر بیولوژیکی دقیق نیست. بیان صحیح‌تر این است که میزان تولید این rRNAها یکسان است.

سؤال: اگر enhancer ها از ژن خیلی دور هستند، چگونه بر رونویسی اثر می‌گذارند؟

پاسخ: به دلیل خم شدن (DNA looping) DNA، enhancerها می‌توانند از طریق STF ها و mediator با کمپلکس آغاز رونویسی تماس فیزیکی برقرار کنند و بیان ژن را تنظیم نمایند.



### جمع‌بندی

RNA Polymerase II بدون GTF قادر به شروع رونویسی نیست. شناسایی TATA box را انجام می‌دهد TFIIF. آوردن RNA pol II را انجام می‌دهد TFIIF. باز کردن DNA + فسفریلاسیون CTD را انجام می‌دهد STF. تنظیم اختصاصی بیان ژن از طریق enhancer ها را انجام می‌دهند.

### نقش enhancer و silencer در تنظیم رونویسی

با خم شدن DNA و تشکیل لوپ (DNA looping)، اکتیوتورها (activators) به نواحی enhancer متصل شده و از طریق برهم‌کنش با کمپلکس آغاز رونویسی باعث افزایش سرعت رونویسی (increased transcription rate) می‌شوند. در مقابل، نواحی ای به نام silencer وجود دارند که مهارکننده‌ها (repressors) به آن‌ها متصل می‌شوند و در نتیجه باعث کاهش یا مهار رونویسی (transcription repression) می‌گردند.

### تغییرات پس از رونویسی



حدود 14 نوکلئوتید است و توسط نوکلئازها (Nucleases) حذف می‌شوند.

#### تغییر بازها (Base modifications)

علاوه بر برش‌ها، بسیاری از بازهای نیتروژنی tRNA دچار تغییرات شیمیایی می‌شوند و بازهای غیرمعمول (Unusual bases) ایجاد می‌گردند.

دی‌هیدرواوریدین (Dihydrouridine یا D) به جای پیوند دوگانه دارای دو اتم هیدروژن است و باعث افزایش انعطاف‌پذیری (Flexibility) ساختار tRNA می‌شود.

پسودواوریدین (Pseudo uridine یا Ψ) یک پیریمیدین کاذب (Pseudo-pyrimidine) است که در آن اتصال ریبوز به جای نیتروژن شماره 1 به کربن شماره 5 برقرار می‌شود و این ویژگی موجب افزایش پایداری ساختاری RNA می‌گردد. اینوزین (Inosine یا I) نقش مهمی در جفت‌شدن لغزشی یا وابل (Wobble pairing) در ناحیه آنتی‌کدون دارد و امکان جفت‌شدن با چند باز مختلف را فراهم می‌کند.

#### سایر بازهای تغییر یافته

شامل ریبوتیمیدین (Ribothymidine یا T)، فور-تیواوریدین (Thiouridine-4 یا s<sup>4</sup>U)، یک-متیل‌گوانوزین (1-Methyl guanosine یا m<sup>1</sup>G) و ان-۶-ایزوپنتیل‌آدنوزین (N<sup>6</sup>-Isopentenyladenosine یا i<sup>6</sup>A) هستند.

Thiouridine (s<sup>4</sup>U) یک پیریمیدین اصلاح‌شده است که در آن به جای اتم اکسیژن گروه تیول (S-) قرار گرفته است. Inosine (I) مشتق‌شده از آدنوزین (adenosine) است که گروه آمین خود را از دست داده و نقش مهمی در wobble pairing در ناحیه آنتی‌کدون دارد. Methyl guanosine (m<sup>1</sup>G) یک گوانین متیله‌شده است که با افزودن گروه متیل در پایداری و تنظیم ساختار tRNA نقش دارد. Ribothymidine (T) تیمین موجود در RNA است که قند آن ریبوز می‌باشد (برخلاف DNA که تیمین به دئوکسی‌ریبوز متصل است). نکته مهم علمی (اصلاح مفهومی) این است که ممکن است در RNA واژه «تیمین» دیده شود، اما این تیمین از نظر باز نیتروژنی مشابه DNA است و تفاوت اصلی در نوع قند (ribose vs deoxyribose) است، نه خود باز.

اما غلظت نهایی آن‌ها در سلول می‌تواند متفاوت باشد؛ زیرا طول عمر (half-life) هر کدام ممکن است فرق داشته باشد و برخی سریع‌تر یا دیرتر تجزیه شوند.

#### 5S rRNA در یوکاریوت‌ها

باید توجه داشت که 5S rRNA یوکاریوتی توسط RNA Polymerase III سنتز می‌شود، به‌طور جداگانه پردازش می‌شود و جزء ساختار Pre-rRNA نیست.

#### نکته مقایسه‌ای (پروکاریوت‌ها)

در پروکاریوت‌ها، مولکول Pre-rRNA شامل 23S، 16S و 5S می‌باشد که همگی از یک رونویس اولیه تولید و سپس پردازش می‌شوند.

#### تغییرات tRNA

##### (tRNA post-transcriptional modifications)

tRNAها بیشترین میزان تغییرات پس از رونویسی (post-transcriptional modifications) را در میان RNAها دارند. این تغییرات برای پایداری ساختار، تشخیص صحیح کدون و اتصال دقیق آمینواسید ضروری‌اند.

#### تغییرات انتهای 3' (end processing 3')

در انتهای 3' تمام tRNAهای بالغ، توالی CCA وجود دارد که در بسیاری از یوکاریوت‌ها به‌صورت پس از رونویسی اضافه می‌شود. این توالی محل اتصال آمینواسید (Amino acid attachment site) است و جایگزین نوکلئوتیدهای اولیه انتهای 3' می‌گردد.

#### تغییرات انتهای 5' (end processing 5')

در انتهای 5' یک توالی اضافی با طول تقریبی 16 نوکلئوتید وجود دارد که توسط آنزیم RNase P بریده و حذف می‌شود. RNase P یک ریبوزیم (Ribozyme) است، یعنی مولکول RNA با فعالیت آنزیمی.

#### حذف اینترون (Intron removal)

برخی tRNAها دارای اینترون هستند که معمولاً در ناحیه لوپ آنتی‌کدون (Anticodon loop) قرار دارد. طول این اینترون‌ها



## جمع بندی

همه mRNA های یوکاریوتی دارای دم پلی-A نیستند و نمونه مهم آن mRNA های هیستونی (Histone mRNAs) هستند که فاقد Poly-A tail می باشند.

### پیرایش یا اتصال دهی (Splicing)

در طی فرایند اسپلایسینگ (Splicing)، اینترون ها (Introns) از رونوشت اولیه حذف می شوند و اگزون ها (Exons) به یکدیگر متصل می گردند. این فرایند توسط یک کمپلکس بزرگ ریبونوکلئوپروتئینی به نام اسپلایسوزوم (Spliceosome) انجام می شود که از مولکول های snRNA و کمپلکس های snRNP (Small nuclear ribonucleoproteins) تشکیل شده است.

## جمع بندی

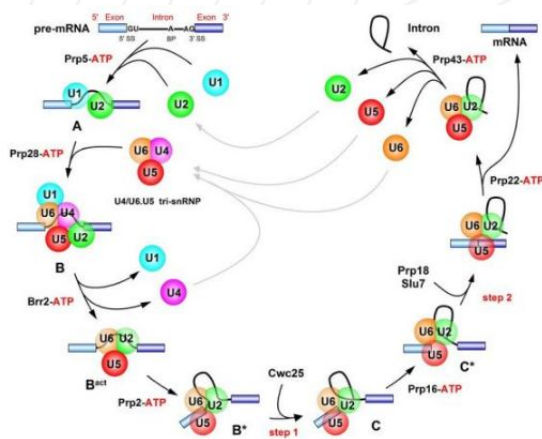
محصول اولیه RNA Pol II = hnRNA است mRNA بالغ شامل 1. Poly-A tail 2. Cap (m<sup>7</sup>G) 3. Splicing است. Cap 5' و Poly-A tail باعث محافظت از mRNA، کمک به اتصال ریبوزوم و افزایش عبور از منافذ هسته ای می شوند.

### اسپلایسینگ (Splicing) و نقش snRNP ها

مولکول های snRNA پس از اتصال به پروتئین ها کمپلکس هایی به نام snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) یا snurp را تشکیل می دهند.

### انواع snRNP ها

snRNP های اصلی دخیل در حذف اینترون ها عبارتند از U1، U2، U4، U5 و U6. نکته مهم این است که برخلاف برخی برداشت ها، U3 در اسپلایسینگ mRNA نقش ندارد و بیشتر در پردازش rRNA شرکت می کند.

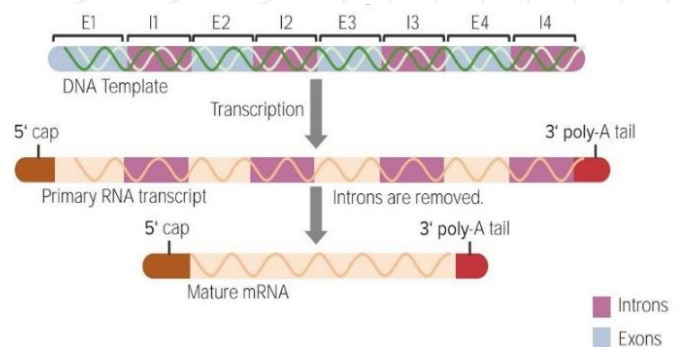


tRNA بیشترین میزان اصلاحات پس از رونویسی را در میان RNA ها دارد. انتهای 3' همیشه دارای توالی CCA و محل اتصال آمینواسید است. انتهای 5' توسط آنزیم RNase P بریده می شود. اینترون ها در صورت وجود حذف می گردند. بازهای غیرمعمول موجب افزایش دقت ترجمه، پایداری ساختاری و انعطاف پذیری tRNA می شوند.

## تغییرات mRNA

### (mRNA post-transcriptional modifications)

تمام رونوشت های اولیه ای که توسط RNA Polymerase II ساخته می شوند، تحت عنوان hnRNA (Heterogeneous Nuclear RNA) شناخته می شوند. این مولکول ها پس از انجام تغییرات پس از رونویسی به mRNA بالغ (mature mRNA) تبدیل می گردند.



### کلاهک گذاری انتهای 5' (5' Capping)

در انتهای 5' مولکول mRNA یک کلاهک (Cap 5') اضافه می شود که ساختار آن 7-متیل گوانوزین (7-methylguanosine یا m<sup>7</sup>GTP) است. این کلاهک از طریق یک پیوند غیرمعمول پنج به پنج تری فسفات (5'-5' triphosphate linkage) به اولین نوکلئوتید متصل می شود و همزمان با این فرایند، فسفریلاسیون نوکلئوتید ابتدایی نیز رخ می دهد.

### پلی آدنیلایسیون انتهای 3' (Polyadenylation)

در انتهای 3' مولکول mRNA یک دنباله پلی آدنین یا دم پلی-A (Poly-A tail) اضافه می شود که شامل چند ده تا چند صد آدنین است. این دنباله نقش مهمی در افزایش پایداری (Stability)، انتقال mRNA از هسته به سیتوپلاسم (Nuclear export) و کارایی ترجمه دارد. نکته امتحانی مهم این است که

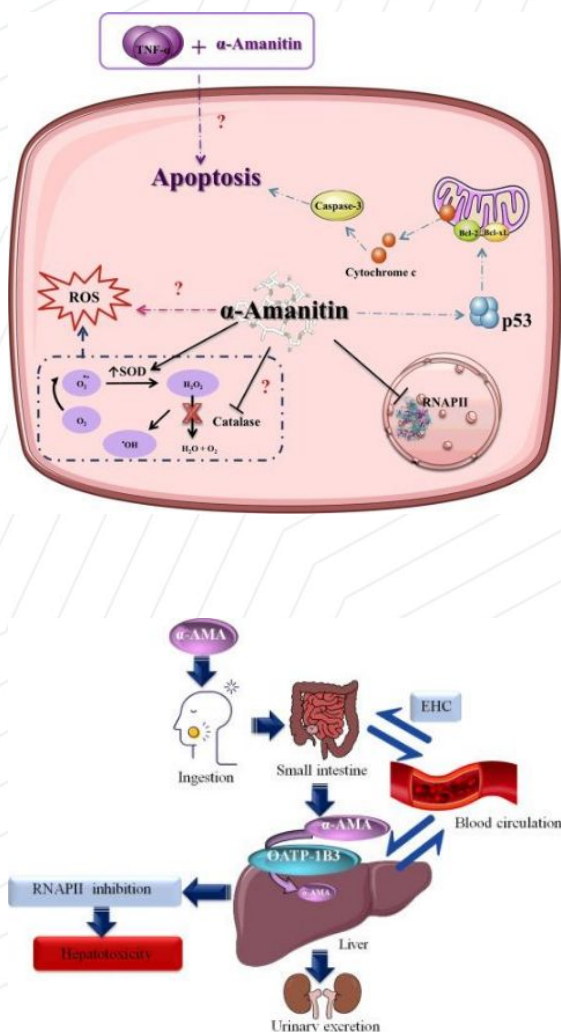


## مهارکننده‌های رونویسی منبع و مکانیسم اثر

برخی مولکول‌ها می‌توانند در مراحل مختلف رونویسی یا همانندسازی دخالت کرده و آن‌ها را مهار کنند.

### آلفا-آمانیتین ( $\alpha$ -Amanitin)

آلفا-آمانیتین سمی با منشأ قارچ‌های سمی کوهی، به‌ویژه جنس آمانیتا (*Amanita*)، *mushroom toxin* است. هدف اصلی این سم RNA پلی‌مراز (RNA Polymerase II) می‌باشد. مکانیسم اثر آن به‌صورت غیرفعال‌سازی مستقیم RNA پلی‌مراز (Inactivation) است که در نتیجه آن رونویسی mRNA در یوکاریوت‌ها متوقف می‌شود. پیامد بالینی این مهار، وارد شدن بیشترین آسیب به کبد (Liver) است، زیرا سلول‌های کبدی بالاترین میزان رونویسی را دارند. توقف سنتز mRNA منجر به توقف ساخت پروتئین شده و در نهایت می‌تواند باعث نارسایی کبدی و در موارد شدید منجر به مرگ شود.



### توالی‌های اجماعی اینترون‌ها (Consensus sequences)

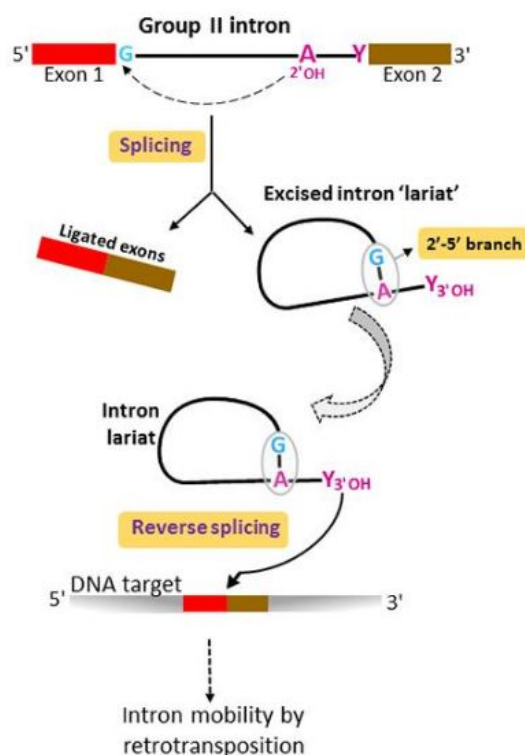
اغلب اینترون‌ها در ابتدای خود (5' splice site) GU دارند و در انتهای خود (3' splice site) AG دارند. در ناحیه میانی اینترون یک آدنین بسیار حفاظت‌شده (Branch point A) وجود دارد.

### مکانیسم مولکولی اسپلایسینگ

#### (دو واکنش ترانس استریفیکاسیون)

**مرحله اول:** snRNPها به نواحی GU، AG و Branch point متصل می‌شوند. گروه 2'-OH آدنین Branch point به فسفات انتهایی 5' اینترون حمله می‌کند. در نتیجه یک ساختار Loop یا Lariat تشکیل می‌شود و پیوند بین اگزون اول و اینترون شکسته می‌شود.

**مرحله دوم:** در انتهای 3' اگزون اول یک گروه OH آزاد ایجاد می‌شود. این گروه OH به فسفات ابتدای اگزون دوم حمله می‌کند. نتیجه این است که اینترون به‌طور کامل جدا می‌شود، دو اگزون به هم متصل می‌شوند و mRNA بالغ تشکیل می‌گردد.





## اکتینومايسين D

(Actinomycin D یا Dactinomycin) یک آنتی‌بیوتیک حاصل از باکتری‌های استرپتومایسس (*Streptomyces*) است که با قرارگیری بین بازهای DNA به صورت اینترکالیشن (Intercalation)، به ویژه در نواحی غنی از G-C، مانع حرکت RNA پلی‌مراز و DNA پلی‌مراز (RNA/DNA polymerase) می‌شود.

## ریفامپيسين (Rifampicin)

یک داروی نیمه‌سنتزی (Semisynthetic) با منشأ باکتری‌های استرپتومایسس (*Streptomyces*) است. مکانیسم اثر این دارو به صورت اتصال به RNA پلی‌مراز پروکاریوتی (Prokaryotic RNA polymerase) می‌باشد که در نتیجه آن مرحله آغاز رونویسی (Initiation) مهار می‌شود. از نظر بالینی، ریفامپیسین یک آنتی‌بیوتیک بسیار مهم در درمان بیماری سل (*Tuberculosis*) محسوب می‌شود. نکته بالینی مهم این است که RNA پلی‌مراز میتوکندری در یوکاریوت‌ها از نظر تکاملی شباهت زیادی به RNA پلی‌مراز پروکاریوتی دارد، بنابراین ریفامپیسین می‌تواند بر میتوکندری نیز اثر بگذارد و به همین دلیل دارای عوارض جانبی بالقوه است.

## تری-دئوکسی آدنوزین (3'-deoxyadenosine)

یک آنالوگ سنتزی (Synthetic analog) است که با ورود نادرست به زنجیره نوکلئوتیدی باعث قطع زنجیره (Chain termination) می‌گردد.

## نکته

ریفامپیسین مخصوص پروکاریوت‌ها است و زیرواحد  $\beta$  RNA پلی‌مراز را هدف قرار می‌دهد، در حالی که آلفا-آمانیتین مهارکننده اختصاصی RNA پلی‌مراز II در یوکاریوت‌ها محسوب می‌شود.

## جمع‌بندی

$\alpha$ -Amanitin = مهارکننده اختصاصی RNA Polymerase II است. توقف mRNA → توقف پروتئین → آسیب شدید کبد. تمایز مهم امتحانی با Rifampicin (پروکاریوتی).

مهارکننده‌های مهم شامل اکتینومايسين (Actinomycin D) است که با مکانیسم اینترکالیشن (Intercalation) هم در پروکاریوت‌ها و هم در یوکاریوت‌ها عمل می‌کند.

snRNPها کمپلکس‌هایی متشکل از snRNA و پروتئین هستند. فرایند اسپلایسینگ (Splicing) دارای توالی GU در ابتدای اینترون (5' splice site)، توالی AG در انتهای اینترون (3' splice site) و یک آدین بسیار حفاظت‌شده به عنوان نقطه شاخه‌ای (Branch point A) می‌باشد و از طریق دو واکنش ترانس‌استریفیکاسیون (Transesterification reactions) انجام می‌شود.



# Biochemistry







# MED SCRIPT

نوکلئیک اسید

استادپناه

فهرست عناوین:

|                                            |         |
|--------------------------------------------|---------|
| جمع بندی تغییرات پس از ترجمه               | صفحه ۹  |
| تنظیم بیان ژن                              | صفحه ۱۰ |
| تنظیم بیان ژن در پروکاریوت ها              | صفحه ۱۰ |
| نوع عملکرد اپرون ها                        | صفحه ۱۱ |
| مکانیسم کلی کنترل اپرون ها                 | صفحه ۱۱ |
| تنظیم بیان ژن در یوکاریوت ها               | صفحه ۱۴ |
| تنظیم بیان ژن توسط گیرنده های شیمیایی      | صفحه ۱۴ |
| تغییرات پس از رونویسی                      | صفحه ۱۵ |
| تنظیم بیان ژن توسط گیرنده گلوکوکورتيكوئیدی | صفحه ۱۵ |
| مسیر گیرنده های سطح سلول                   | صفحه ۱۶ |
| تنظیم پس از ترجمه و تغییرات mRNA           | صفحه ۱۷ |
| تنظیم بیان ژن در سطح DNA                   | صفحه ۱۷ |
| DNA بازآرایی (Gene Rearrangement)          | صفحه ۱۸ |
| نوع در ناحیه متغیر آنتی بادی               | صفحه ۱۸ |

|                                         |        |
|-----------------------------------------|--------|
| کد ژنتیکی                               | صفحه ۱ |
| یادآوری انواع جهش ها                    | صفحه ۲ |
| بیماری های مرتبط با به هم خوردن کدون ها | صفحه ۳ |
| بیماری های ناشی از افزایش تکرار سه تایی | صفحه ۳ |
| ترجمه پروتئین                           | صفحه ۴ |
| جمع بندی ترجمه                          | صفحه ۴ |
| نقش و عملکرد synthetase tRNA—Aminoacyl  | صفحه ۵ |
| شروع ترجمه در پروکاریوت ها              | صفحه ۵ |
| ترتیب وقایع در آغاز ترجمه پروکاریوتی    | صفحه ۶ |
| مرحله طولیل شدن ترجمه                   | صفحه ۶ |
| مرحله پایان ترجمه                       | صفحه ۷ |
| داروها / سم ها، هدف و مکانیسم اثر       | صفحه ۸ |
| جمع بندی داروها                         | صفحه ۸ |
| تغییرات پس از ترجمه                     | صفحه ۹ |

پدیدآورندگان:

گروه جزوه نویسی مهر ۱۴۰۴





## تعریف کد ژنتیکی (Genetic Code)

کدهای ژنتیکی سه نوکلئوتیدی (Triplet codons) هستند. دلیل سه حرفی بودن کدها این است که با چهار باز نوکلئوتیدی (A, U, G, C)، کدهای یک حرفی یا دو حرفی توانایی رمزگذاری برای ۲۰ اسید آمینه را ندارند، اما کدهای سه حرفی مجموعاً ۶۴ کدون ایجاد می کنند. با وجود این، حفظ کردن تمام ۶۴ کدون ضروری نیست و فقط چند مورد کلیدی اهمیت بالایی امتحانی دارند.

## کدون های مهم و پر کاربرد

### ۱) کدون آغاز (Start codon)

کدون آغاز AUG است. در یوکاریوت ها اسید آمینه آغازین متیونین (Methionine, Met) و در پروکاریوت ها اسید آمینه آغازین فرمیل متیونین (N-formyl methionine, fMet) است.

### ۲) کدون های پایان (Stop codons)

سه کدون پایان داریم که هیچ اسید آمینه ای را کد نمی کنند و شامل UAA، UGA و UAG هستند.

### ۳) کدون های تک کدونی

در میان اسید آمینه ها فقط دو اسید آمینه دارای یک کدون هستند. متیونین (Met) با AUG و تریپتوفان (Trp) با UGG کد می شوند. نکته حفظی مهم این است که تریپتوفان فقط یک کدون (UGG) دارد.

## عوامل لازم برای ساخت پروتئین

### (Translation components)

برای ترجمه (Translation) به mRNA، tRNA، rRNA، اسید آمینه ها (amino acids)، ATP (برای شارژ tRNA) و GTP (برای مراحل آغاز، طویل شدن و جابه جایی ریبوزوم) نیاز داریم.

## نواحی غیر قابل ترجمه در mRNA

همیشه در ابتدا و انتهای mRNA بخش هایی وجود دارند که ترجمه نمی شوند و شامل 5' UTR (5' untranslated region) و 3' UTR (3' untranslated region) هستند. این نواحی نقش تنظیمی و حفاظتی دارند، نه کد کنندگی.

## طول متوسط پروتئین ها و mRNA

به طور میانگین پروتئین ها حدود ۴۳۰ اسید آمینه و mRNA حدود ۱۳۰۰ کدون هستند. بخش هایی از mRNA شامل UTR ها و کدون های توقف هستند.

## ویژگی های کد ژنتیکی

### (Properties of the Genetic Code)

Triplet یعنی کد ژنتیکی سه تایی است و هر کدون از ۳ نوکلئوتید تشکیل می شود. Specificity یعنی هر کدون فقط یک اسید آمینه مشخص را کد می کند. Degeneracy یعنی بیشتر اسید آمینه ها بیش از یک کدون دارند و معمولاً دو باز اول کدون اهمیت بیشتری دارند و تغییر باز سوم اغلب اسید آمینه را عوض نمی کند. Comma less یعنی کدون ها در mRNA پشت سرهم و بدون فاصله یا علامت جدا کننده خوانده می شوند. Universality یعنی کد ژنتیکی در اغلب موجودات تقریباً جهانی (Universal) است، هر چند استثنای محدودی مانند برخی میتوکندری ها و باکتری ها وجود دارد. Non-overlapping یعنی هر نوکلئوتید فقط در یک کدون شرکت می کند و هم پوشانی بین کدون ها وجود ندارد و هیچ نوکلئوتیدی هم زمان متعلق به دو کدون نیست.

### جمع بندی

Start: AUG

Stop: UAA – UGA – UAG

تک کدونی ها (AUG) Met و (UGG) Trp

کد ژنتیکی: Triplet، Degenerate، Non-overlapping.

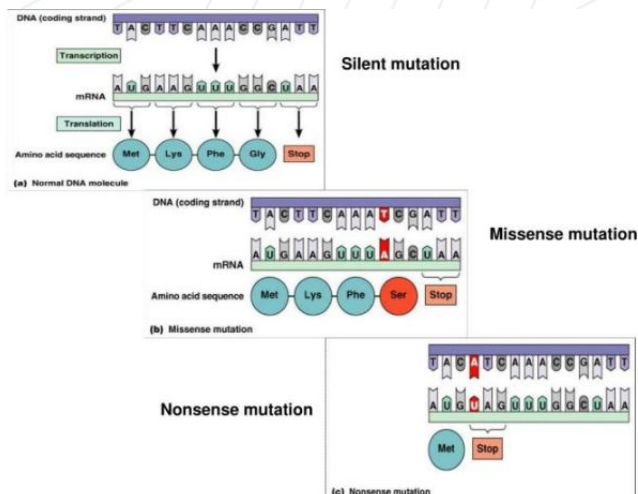
Comma less، (تقریباً) Universal





## یادآوری انواع جهش‌ها

### (Types of Mutations)



### Frameshift mutation (جهش جابه‌جایی چارچوب) در

اثر حذف (Deletion) یا اضافه شدن (Insertion) نوکلئوتیدها رخ می‌دهد، مشروط بر اینکه تعداد آن‌ها مضرب ۳ نباشد. این جهش از مهم‌ترین و خطرناک‌ترین نوع جهش‌ها محسوب می‌شود زیرا چارچوب خواندن (Reading frame) کاملاً به هم می‌خورد، تمام کدون‌های بعد از محل جهش تغییر می‌کنند و معمولاً خیلی زود یک کدون پایان تصادفی ایجاد می‌شود. نکته امتحانی: در mRNA طبیعی به‌طور میانگین بعد از هر ۵۰ تا ۶۰ کدون یک stop codon وجود دارد، اما بعد از Frameshift mutation ممکن است هر ۱۰ تا ۱۵ کدون یک stop codon ایجاد شود. نتیجه این است که پروتئین کاملاً بی‌ساختار و غیرعملکردی خواهد بود.

### بیماری‌های مرتبط با به هم خوردن کدون‌ها

**Neurodegenerative diseases (بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی):** در برخی بیماری‌های عصبی، تعداد زیادی تکرار از کدون CAG (کدکننده گلوتامین) ایجاد می‌شود. نتیجه این تکرارها تشکیل پلی‌گلوتامین (Polyglutamine)، تاخوردگی نادرست پروتئین (Misfolding)، تجمع پروتئین‌ها در نورون‌ها، و مرگ سلول‌های عصبی است. نمونه‌ها شامل Huntington disease، برخی آتاکسی‌ها و آلزایمر هستند.

### جمع‌بندی

- Silent یعنی بدون تغییر اسید آمینه.
- Missense یعنی تغییر اسید آمینه.
- Nonsense یعنی ایجاد Frameshift.
- stop codon یعنی به هم ریختگی کامل چارچوب (خطرناک‌ترین).

### Silent mutation (جهش خاموش) جهشی است که در آن

تغییر کدون (Codon change) باعث تغییر اسید آمینه ترجمه شده نمی‌شود؛ بنابراین ساختار و عملکرد پروتئین تغییری نمی‌کند. مثال: کدون UCA که برای سرین (Serine) کُد می‌کند، اگر به UCU تغییر یابد، همچنان سرین ترجمه می‌شود و در نتیجه پروتئین بدون تغییر باقی می‌ماند.

### Missense mutation (جهش جانشینی) جهشی است که

در آن تغییر کدون باعث جایگزینی یک اسید آمینه با اسید آمینه‌ای دیگر می‌شود. اثر این جهش بسته به محل جهش و نوع اسید آمینه جایگزین می‌تواند خفیف یا شدید باشد.

**مثال:** اگر کدون UCA (Ser) به CCA (Pro) تبدیل شود، اسید آمینه سرین به پرولین تغییر می‌کند که ممکن است عملکرد پروتئین را مختل کند. مثال بالینی مهم: در Sickle cell anemia (کم‌خونی داسی‌شکل) یک missense mutation باعث جایگزینی گلوتامیک اسید (Glu) با والین (Val) می‌شود که منجر به تغییر شکل هموگلوبین و گلبول قرمز می‌گردد.

### Nonsense mutation (جهش بی‌معنی) جهشی است که

در آن تغییر کدون باعث ایجاد کدون پایان (Stop codon) می‌شود. نتیجه این است که ترجمه زودتر از حد طبیعی متوقف می‌شود، پروتئین کوتاه‌تر (Truncated protein) ساخته می‌شود و معمولاً پروتئین غیرفعال یا بسیار کم‌کار خواهد بود.

### مثال مهم Apolipoprotein B :

دو نوع آپولیپوپروتئین B داریم که ApoB100 در LDL و ApoB48 در کیلومیکرون‌ها است. اگر در ژن سازنده ApoB100 یک nonsense mutation رخ دهد (مثلاً در موقعیت 48٪ طول ژن)، ترجمه زودتر متوقف شده و ApoB48 به جای ApoB100 ساخته می‌شود.

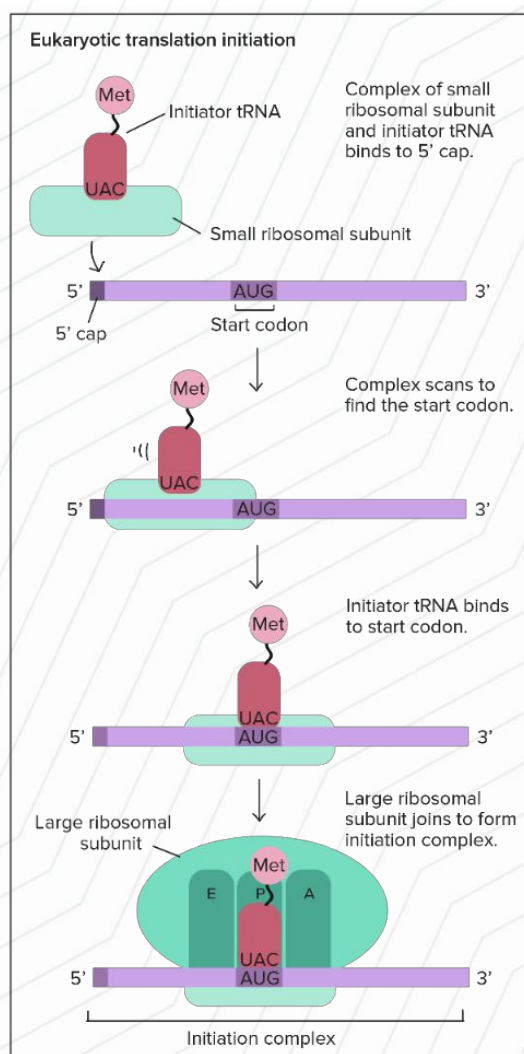




نکته ساختاری mRNA : mRNA دارای یک انتهای 5'، یک انتهای 3' و بخشی شامل کدون آغاز (AUG) است.

### مرحله آغاز ترجمه (Translation Initiation Stage)

در یوکاریوت‌ها mRNA دارای کلاهک 5' (Cap) است، ریبوزوم از طریق شناسایی Cap به mRNA متصل می‌شود و این اتصال برای یافتن کدون آغاز (AUG) ضروری است. در پروکاریوت‌ها Cap 5' وجود ندارد و به جای آن توالی خاصی به نام Shine-Dalgarno sequence وجود دارد که یک Ribosome-binding site است و باعث اتصال دقیق ریبوزوم به mRNA و شروع ترجمه می‌شود.



## بیماری‌های ناشی از افزایش تکرار سه‌تایی (Triplet Repeat Expansion Diseases)

**Fragile X syndrome** (سندرم ایکس شکننده): در این بیماری تکرار بیش از حد کدون CGG (معمولاً بیش از 200 بار) در ژن مربوطه رخ می‌دهد. این افزایش تکرار باعث اختلال در بیان ژن، تولید پروتئینی که درست تا نمی‌خورد (misfolding) و در نهایت از دست رفتن عملکرد پروتئین می‌شود.

**Myotonic dystrophy (type 1)**: در این بیماری تکرار کدون CUG به تعداد حدود 100 تا 1000 بار اتفاق می‌افتد. در نتیجه RNA یا پروتئین حاصل تجمع پیدا می‌کند، پروتئین نمی‌تواند به درستی تا بخورد و عملکرد طبیعی سلول مختل می‌شود.

**نکته:** اسم کدون‌ها مهم نیست (CGG یا CUG)، آنچه اهمیت دارد افزایش غیرطبیعی تکرار سه‌تایی و مکانیسم ایجاد بیماری (misfolding / aggregation) است.

## Translation (ترجمه پروتئین)

فرایند ترجمه شامل سه مرحله اصلی Initiation (شروع)، Elongation (طویل شدن) و Termination (خاتمه) است.

### Translation Factors (عوامل ترجمه)

**Initiation Factors (IF)**: در مرحله آغاز ترجمه، در پروکاریوت‌ها IF و در یوکاریوت‌ها eIF نام دارند و سه گروه initiation factor شامل IF1، IF2 و IF3 وجود دارد (در یوکاریوت‌ها معادل‌های eIF وجود دارد).  
**Elongation Factors (EF)**: در مرحله طویل شدن، در یوکاریوت‌ها eEF و در پروکاریوت‌ها EF هستند و در یوکاریوت‌ها سه factor اصلی EF-Tu، EF-Ts و EF-G وجود دارد (این‌ها معادل عملکردی eEFها در یوکاریوت‌ها هستند).  
**Releasing Factors (RF)**: در مرحله خاتمه، در یوکاریوت‌ها eRF و در پروکاریوت‌ها RF هستند و سه releasing factor مهم RF1، RF2 و RF3 داریم.



## جمع بندی

Myotonic dystrophy و Fragile X- مربوط به افزایش تکرار سه تایی هستند.

Translation شامل Initiation، Elongation و Termination است.

IF / EF / RF- به ترتیب عوامل شروع، طولیل شدن و خاتمه هستند.

Shine-Dalgarno- فقط در پروکاریوت‌ها و 5' Cap فقط در یوکاریوت‌ها وجود دارد.

## ریبوزوم و شناسایی کدون آغاز

ریبوزوم از دو زیرواحد کوچک و بزرگ تشکیل شده است. در یوکاریوت‌ها زیرواحدهای 60S و 80S و در پروکاریوت‌ها زیرواحدهای 30S و 50S هستند.

## شروع ترجمه در پروکاریوت‌ها

در پروکاریوت‌ها زیرواحد کوچک 30S ابتدا به mRNA متصل می‌شود و این زیرواحد روی mRNA اسکن (scan) می‌کند تا کدون آغاز را پیدا کند. زیرواحد کوچک ریبوزوم دارای rRNA 16S است که دارای توالی‌ای مکمل توالی Shine-Dalgarno روی mRNA می‌باشد و هر زمان این دو توالی با هم جفت‌پایه (base pairing) شوند، ریبوزوم می‌تواند کدون آغاز (AUG) را شناسایی کند.

## Open Reading Frame (ORF)

ریبوزوم می‌تواند mRNA را در سه چارچوب خوانش مختلف بخواند که ORF، ORF+1 و ORF+2 نام دارند. در ریبوزوم بدون رد کردن هیچ نوکلئوتیدی، سه‌تا سه‌تا شروع به خواندن می‌کند. در ORF+1 ریبوزوم نوکلئوتید اول را رد می‌کند و سپس از نوکلئوتید دوم، سه‌تا سه‌تا می‌خواند. در ORF+2 ریبوزوم دو نوکلئوتید اول را رد می‌کند و سپس از نوکلئوتید سوم، سه‌تا سه‌تا می‌خواند. نکته بسیار مهم امتحانی این است که تمام روش‌های خواندن ناحیه گدکننده پروتئین به همین سه چارچوب ORF محدود می‌شوند. ریبوزوم در نهایت چارچوبی را انتخاب می‌کند که زودتر AUG مناسب داشته باشد و دیرتر به

کدون پایان (Stop codon) برسد (مثلاً بلافاصله بعد از AUG به Stop نرسد).

## جایگاه‌های عملکردی ریبوزوم

ریبوزوم دارای سه جایگاه اصلی است. A site (Amino acid site) محل ورود tRNA حامل آمینواسید جدید است. P site (Peptide site) محل قرارگیری زنجیره پپتیدی در حال رشد است. E site (Exit site) محل خروج tRNA بدون آمینواسید است. نکته ساختاری این است که E site معمولاً در زیرواحد کوچک ریبوزوم (30S) به صورت واضح دیده نمی‌شود و بیشتر مربوط به ساختار کلی ریبوزوم کامل است.

## جمع بندی

30S همراه Shine-Dalgarno باعث شناسایی AUG در پروکاریوت می‌شود.

ORF فقط سه حالت دارد: ORF / ORF+1 / ORF+2.

انتخاب چارچوب معمولاً زودترین AUG مناسب و دیرترین Stop است.

جایگاه‌ها به ترتیب A سپس P سپس E هستند.

## آنزیم Aminoacyl-tRNA synthetase

هر tRNA دارای دو ناحیه عملکردی مهم است: بازوی آنتی‌کدون (anticodon arm) برای شناسایی کدون روی mRNA و بازوی پذیرنده آمینواسید (acceptor arm) برای اتصال آمینواسید. برای آغاز ترجمه، tRNA باید شارژ (charged) شود؛ یعنی آمینواسید مناسب به آن متصل گردد و این مرحله به کمک آنزیم Aminoacyl-tRNA synthetase انجام می‌شود.





## نقش و عملکرد Aminoacyl-tRNA synthetase

این آنزیم آمینواسید درست را شناسایی می‌کند، tRNA اختصاصی همان آمینواسید را تشخیص می‌دهد و با مصرف ATP، آمینواسید را به انتهای 3'-OH tRNA متصل می‌کند. واکنش کلی شامل دو مرحله است: مرحله اول آمینواسید + ATP به Aminoacyl-AMP تبدیل می‌شود و مرحله دوم انتقال آمینواسید به tRNA و تشکیل Aminoacyl-tRNA است. در این فرایند ATP به AMP + PPi تبدیل می‌شود، یعنی دو پیوند پرانرژی مصرف می‌شود (نکته مهم امتحانی).

**نکته:** برای هر آمینواسید یک tRNA synthetase اختصاصی وجود دارد و در مجموع ۲۰ نوع Aminoacyl-tRNA synthetase داریم.

**نکته:** شناسایی tRNA توسط synthetase بر اساس کد ژنتیکی مستقیم نیست، بلکه بر اساس ساختار و توالی‌های ویژه tRNA انجام می‌شود.

**نکته:** اتصال آمینواسید به tRNA یک پیوند استری پرانرژی (high-energy ester bond) ایجاد می‌کند که انرژی لازم برای تشکیل پیوند پپتیدی را فراهم می‌سازد.

**نکته ویژه پروکاریوت‌ها:** در پروکاریوت‌ها اولین آمینواسید متیونین (Met) است و این متیونین ابتدا یک گروه فرمیل (formyl group) می‌گیرد و (fMet) Formyl-Methionine تشکیل می‌شود. بنابراین متیونین آغازین با متیونین‌های داخلی زنجیره پروتئینی تفاوت ساختاری دارد و در یوکاریوت‌ها این فرمیل شدن وجود ندارد.

## شروع ترجمه در پروکاریوت‌ها

### (نقش فاکتورهای آغاز)

IF1 به A site متصل می‌شود و مانع ورود tRNA به این جایگاه می‌گردد. IF3 از اتصال زودهنگام زیرواحد بزرگ جلوگیری می‌کند. IF2 همراه با GTP، tRNA آغازگر (fMet-tRNA<sup>fMet</sup>) را به P site هدایت می‌کند.

### ترتیب وقایع در Initiation (پروکاریوت)

ابتدا IF1 و IF3 روی زیرواحد S30 قرار می‌گیرند. سپس کدون AUG در جایگاه P site تنظیم می‌شود. بعد IF2-GTP، tRNA آغازگر را به P site می‌آورد. سپس زیرواحد بزرگ S50 متصل می‌شود. بعد GTP هیدرولیز می‌شود و IF1، IF2 و IF3 جدا می‌شوند. اکنون P site حاوی tRNA آغازگر است و A site خالی و آماده ورود tRNA بعدی است. از این مرحله به بعد، همیشه tRNA جدید از A site وارد می‌شود.

## جمع‌بندی

اتصال آمینواسید به tRNA توسط Aminoacyl-tRNA synthetase انجام می‌شود. مصرف ATP به صورت  $ATP \rightarrow AMP$  است. هر آمینواسید یک synthetase اختصاصی دارد. در پروکاریوت‌ها fMet داریم. در initiation، tRNA آغازگر مستقیم وارد P site می‌شود.

## مرحله طویل شدن ترجمه

### (Translation Elongation Stage)

در مرحله ورود آمینواسید بعدی به جایگاه A، فاکتور EF-Tu-GTP (در یوکاریوت‌ها eEF1A-GTP) آمینواسیل-tRNA صحیح را به A site ریبوزوم می‌آورد. اگر آنتی‌کدون tRNA با کدون mRNA تطابق داشته باشد، GTP هیدرولیز می‌شود و EF-Tu به صورت GDP آزاد می‌شود و در صورت عدم تطابق، کمپلکس جدا می‌شود (کنترل دقت ترجمه). در مرحله بازبایی EF-Tu، فاکتور EF-Ts (در یوکاریوت‌ها eEF1B) به EF-Tu-GDP متصل می‌شود، GDP را جدا می‌کند و امکان اتصال مجدد GTP را فراهم می‌سازد؛ در نتیجه EF-Tu دوباره فعال می‌شود. در مرحله تشکیل پیوند پپتیدی (Peptide bond formation)، وقتی هر دو جایگاه A و P پر باشند، واکنش اتصال آمینواسیدها رخ می‌دهد که Peptidyl transferase activity نام دارد. این واکنش آنزیمی پروتئینی نیست و توسط rRNA انجام می‌شود و در پروکاریوت‌ها این فعالیت توسط S rRNA23 از زیرواحد بزرگ S50 کاتالیز می‌شود. در مرحله جابجایی ریبوزوم (Translocation)، پس از تشکیل پیوند پپتیدی، ریبوزوم باید یک کدون روی mRNA جلو برود و این مرحله با کمک EF-G-GTP (در یوکاریوت‌ها eEF2-GTP) انجام می‌شود. با هیدرولیز GTP، ریبوزوم روی mRNA حرکت می‌کند، tRNA حامل زنجیره پپتیدی از A site به P site منتقل می‌شود، tRNA بدون





آمینواسید از P site به E site می‌رود و tRNA موجود در E site خارج می‌شود.

**یادآوری:** همیشه اولین آمینواسید در جایگاه P قرار می‌گیرد. تمام آمینواسیدهای بعدی ابتدا وارد جایگاه A می‌شوند. این چرخه ورود به A، تشکیل پیوند پپتیدی و ترانسلوکیشن تا رسیدن به کدون پایان تکرار می‌شود.

## مرحله پایان ترجمه

### (Translation Termination Stage)

با رسیدن ریبوزوم به کدون پایان، یکی از کدون‌های توقف (UAA – UAG – UGA) وارد جایگاه A می‌شود. فاکتورهای رهاساز به جای tRNA به A site متصل می‌شوند. RF1 کدون‌های UAA و UAG را تشخیص می‌دهد. با اتصال RF، پیوند بین زنجیره پپتیدی و tRNA موجود در P site شکسته شده و پروتئین آزاد می‌شود. سپس RF3-GTP با مصرف GTP باعث جدا شدن RF1 و RF2، آزاد شدن mRNA و تفکیک زیرواحدهای ریبوزومی می‌شود.

**نکته:** فرایند Protein synthesis می‌تواند ۷۰ تا ۹۰٪ انرژی سلول را مصرف کند، یکی از پیچیده‌ترین فرایندهای سلولی است و در مجموع حدود ۳۰۰ فاکتور مختلف (مستقیم یا غیرمستقیم) در آن نقش دارند.

### فهرست فاکتورهای اصلی هر مرحله

در Initiation فاکتورهای اصلی IF-1، IF-2-GTP و IF-3 هستند. در Elongation فاکتورهای اصلی EF-Tu-GTP، EF-Ts و EF-G-GTP هستند. در Termination فاکتورهای اصلی RF-1، RF-2 و RF-3 هستند.

### مقایسه عملکردی برخی فاکتورها در پروکاریوت و یوکاریوت

- اتصال tRNA آغازگر به P site در پروکاریوت با IF-2-GTP و در یوکاریوت با eIF-2-GTP انجام می‌شود.
- جلوگیری از اتصال زود هنگام زیرواحدها در پروکاریوت با IF-3 و در یوکاریوت با eIF-3 انجام می‌شود.
- اشغال A site در شروع در پروکاریوت با IF-1 و در یوکاریوت با eIF-1 یا eIF-1A انجام می‌شود.

- آوردن aminoacyl-tRNA به A site در پروکاریوت با EF-Tu-GTP و در یوکاریوت با eEF-1A-GTP انجام می‌شود.
- تعویض GDP با GTP در پروکاریوت با EF-Ts و در یوکاریوت با eEF-1B انجام می‌شود.
- ترانسلوکیشن (حرکت ریبوزوم) در پروکاریوت با EF-G-GTP و در یوکاریوت با eEF-2-GTP انجام می‌شود.
- شناسایی کدون پایان در پروکاریوت با RF-1 و RF-2 و در یوکاریوت با eRF-1 انجام می‌شود.
- آزادسازی کمپلکس در پروکاریوت با RF-3-GTP و در یوکاریوت با eRF-3-GTP انجام می‌شود.

**نکته:** نام‌ها یکی نیستند ولی عملکردها کاملاً مشابه‌اند. هر جا E دیدی یعنی یوکاریوت. هر جا eEF-2 دیدی یعنی هدف سم دیفتری.

### دارو / سم، هدف و مکانیسم اثر

**Streptomycin** هدف S30 دارد و از اتصال دو زیرواحد جلوگیری می‌کند.

**Tetracycline** هدف A site در S30 دارد و مانع ورود aminoacyl-tRNA می‌شود.

**Chloramphenicol** هدف S50 دارد و peptidyl transferase را مهار می‌کند.

**Puromycin** هدف A site دارد و شبیه aminoacyl-tRNA عمل می‌کند و باعث پایان زودرس می‌شود.

**Erythromycin** هدف S50 دارد و translocation را مهار می‌کند.

**Diphtheria toxin** هدف eEF-2 در یوکاریوت را دارد و طویل‌سازی را متوقف می‌کند.

**تفاوت خیلی مهم:** Chloramphenicol مستقیماً پپتیدیل ترانسفراز را مهار می‌کند. پیرومایسین تقلید tRNA است و مستقیم آنزیم را مهار نمی‌کند.

**نکته:** داروهایی که روی eEF-2 اثر می‌گذارند یوکاریوتی‌اند. داروهای کلاسیک آنتی‌بیوتیکی عمدتاً پروکاریوتی هستند.



### ریسین (Ricin)

نوع ریسین سم پروتئینی بسیار قوی است. هدف آن rRNA 28S از زیرواحد بزرگ ریبوزوم یوکاریوتی (S60) است. مکانیسم آن این است که با دپوری ناسیون S rRNA28 باعث از بین رفتن جایگاه عملکردی ریبوزوم می شود و در نتیجه ساختار ریبوزوم تخریب و ترجمه کاملاً متوقف می شود. نکته این است که Ricin مستقیماً ترجمه را می خواباند، نه از طریق فاکتور ترجمه.

### سیکلوهگزامید (Cycloheximide)

هدف آن ریبوزوم S 80 یوکاریوتی است. مرحله مهار Peptidyl transferase است و نتیجه آن مهار تولیدسازی زنجیره پلی پپتیدی و توقف ترجمه در یوکاریوت ها است. نکته امتحانی بسیار مهم این است که Cycloheximide فقط یوکاریوت است و روی پروکاریوت اثر ندارد.

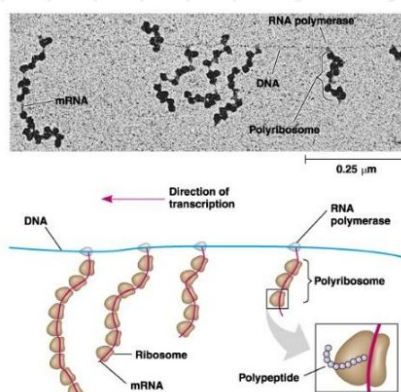


## جمع بندی داروها

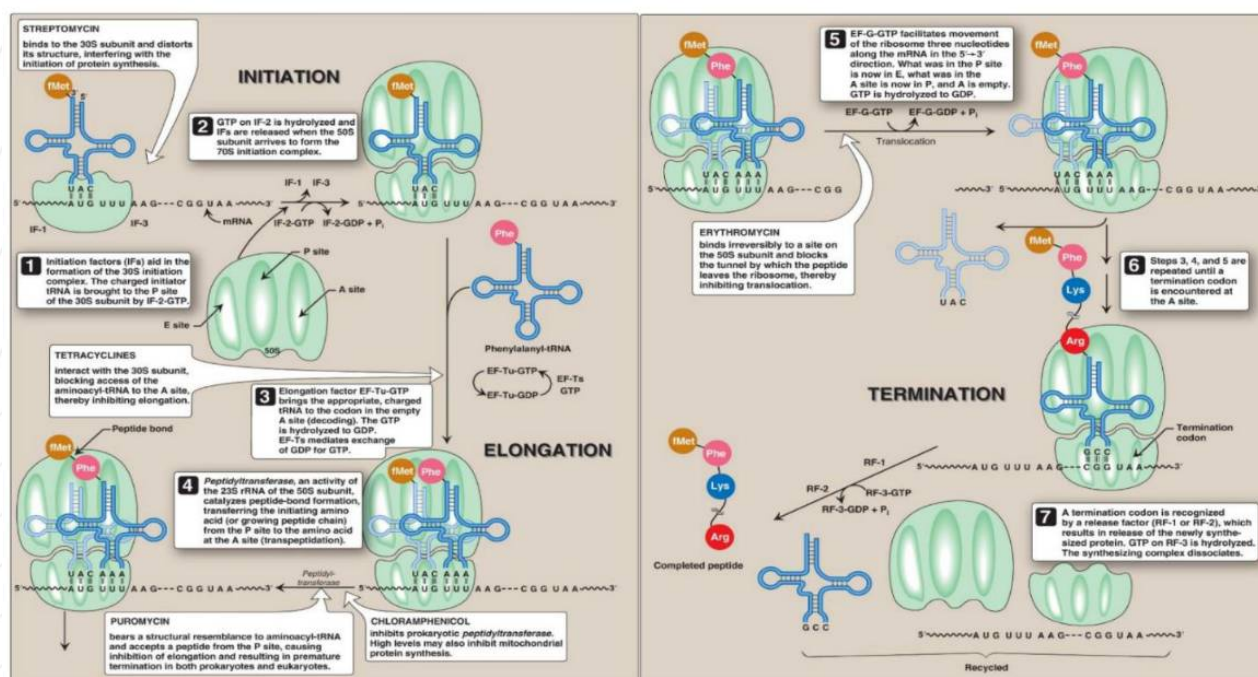
| دارو / سم        | مرحله                | هدف            |
|------------------|----------------------|----------------|
| Ricin            | تخریب ریبوزوم        | 28S rRNA (60S) |
| Cycloheximide    | Peptidyl transferase | 80S            |
| Diphtheria toxin | Elongation           | eEF-2          |
| Chloramphenicol  | Peptidyl transferase | 50S            |
| Puromycin        | Termination          | A site         |
| Erythromycin     | Translocation        | 50S            |

## Polysome (پلی زوم)

وقتی چند ریبوزوم همزمان روی یک mRNA ترجمه انجام می دهند، polysome تشکیل می شود. هدف آن افزایش سرعت تولید پروتئین است. نکته مهم این است که بعضی mRNA ها نیمه عمر بسیار کوتاه دارند (حتی کمتر از ۱ دقیقه) و برای همین سلول از polysome استفاده می کند. **نکته:** اگر سؤال گفت کدام سم با تخریب rRNA ساختار ریبوزوم را از بین می برد پاسخ Ricin است و اگر گفت کدام دارو ترجمه یوکاریوتی را با مهار peptidyl transferase متوقف می کند پاسخ Cycloheximide است.



Reprinted with permission from O. L. Miller, Jr., B. A. Hankala, and C. A. Thomas, Jr., Science 186 (1975) 382. Copyright © 1975 American Association for the Advancement of Science. (Small Adapted: Wiley-Liss, Inc.)



این تصویر کل Initiation تا Elongation تا Termination را یکجا نشان می دهد. در Initiation فاکتورهای IF1، IF2 و IF3 حضور دارند و tRNA آغازگر در P site قرار می گیرد.

در Elongation فاکتور EF-Tu ورود tRNA به A site را انجام می دهد، EF-G ترانسلوکیشن را انجام می دهد و Peptidyl



(Proteolytic cleavage) آنزیم فعال شود و این نوع فعال سازی معمولاً برگشتناپذیر است.

## دسته بندی تغییرات پس از ترجمه

**1- تغییرات برگشت پذیر (Reversible)** تغییراتی هستند که قابل اضافه و حذف هستند و برای تنظیم سریع استفاده می شوند و شامل Disulfide bridge, N-Acylation, Phosphorylation, Glycosylation و acetylation و ADP-ribosylation هستند.

**2- تغییرات برگشتناپذیر (Irreversible)** تغییراتی هستند که معمولاً باعث تغییر دائمی عملکرد یا سرنوشت پروتئین می شوند و شامل Ubiquitination, Proteolysis (علامت گذاری برای تخریب پروتئین)، Lysine Methylation و Proline hydroxylation هستند.

## جمع بندی

Phosphorylation برگشت پذیر است.

Proteolysis برگشتناپذیر است.

Ubiquitination علامت گذاری برای تخریب پروتئین است.

Hydroxylation پرولین و لیزین برای کلاژن مهم است.

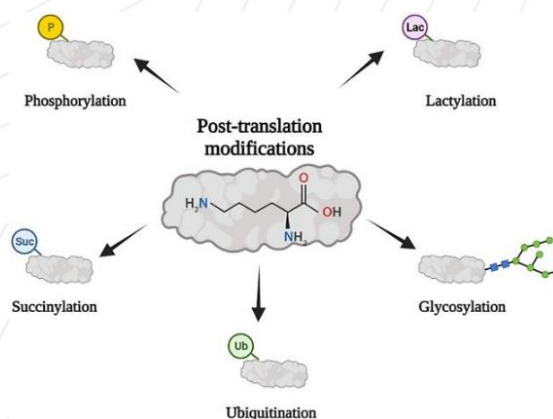
تنظیم سریع معمولاً با تغییرات برگشت پذیر انجام می شود و فعال سازی نهایی آنزیم ها معمولاً برگشتناپذیر است.

transferase تشکیل پیوند پپتیدی را کاتالیز می کند. در Termination فاکتورهای RF1 و RF2 کدون پایان را شناسایی می کنند و RF3 باعث جدا شدن کمپلکس می شود.

## تغییرات پس از ترجمه

### (Post-translation modifications)

پس از پایان ترجمه، بسیاری از پروتئین ها برای اینکه فعال، غیر فعال، پایدار، قابل هدایت به محل خاص یا قابل تخریب شوند دچار تغییرات شیمیایی می شوند که تغییرات پس از ترجمه نام دارد. انواع اصلی شامل فسفریلاسیون (Phosphorylation)، گلیکوزیلاسیون (Glycosylation)، هیدروکسیلاسیون (Hydroxylation) و سایر تغییرات کووالانسی (Other covalent modifications) است.



## اهمیت فسفریلاسیون

فسفریلاسیون یکی از مهم ترین و شایع ترین تغییرات پس از ترجمه است و نقش کلیدی در فعال سازی (activation) و غیر فعال سازی (inactivation) پروتئین ها دارد. این تغییر با افزودن یا حذف گروه فسفات انجام می شود و یک راه سریع و قابل تنظیم برای کنترل عملکرد پروتئین هاست.

### مثال فیزیولوژیک

برخی آنزیم ها (مثلاً آنزیم های گوارشی) اگر همیشه فعال باشند باعث تجزیه سلول های خود بدن می شوند و از طرفی بدن نمی تواند بعد از غذا منتظر سنتز جدید آن ها بماند. راه حل بدن این است که آنزیم به صورت غیر فعال (inactive precursor / zymogen) ساخته شود و سپس با حذف یک پپتید کوتاه



## تنظیم بیان ژن

### (Regulation of Gene Expression)

ما در بدن بیش از ۲۰۰ نوع سلول داریم. با اینکه تمام سلول‌ها ژنوم یکسانی دارند، اما همه ژن‌ها در همه سلول‌ها فعال نیستند و تفاوت ساختار و عملکرد سلول‌ها فقط به دلیل تنظیم بیان ژن‌ها است.

### ژن‌های Housekeeping (Constitutive genes)

ژن‌هایی هستند که در همه سلول‌ها فعال‌اند و برای بقا و عملکرد پایه‌ای سلول ضروری‌اند. بیان آن‌ها ثابت (constitutive) و مستقل از شرایط محیطی است. ساختار تنظیمی آن‌ها ساده است و فاقد کنترل پیچیده است. مثال شامل ژن‌های مربوط به متابولیسم پایه، ریبوزوم‌ها و آنزیم‌های اصلی سلول است.

## ژن‌های قابل کنترل

### (Controllable genes)

فقط در شرایط خاص یا در سلول‌های خاص بیان می‌شوند. بیان آن‌ها وابسته به شرایط محیطی، سیگنال‌ها و نیاز سلول است. ساختار تنظیمی آن‌ها پیچیده است و دارای عناصر تنظیمی متعدد (enhancer, silencer و ...) است.

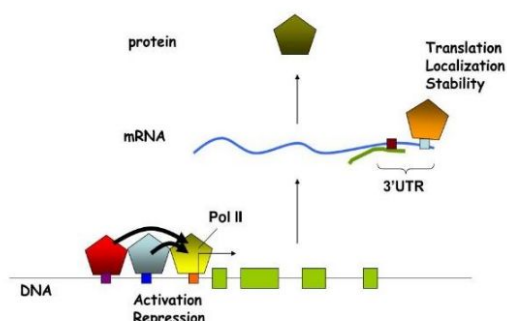
تفاوت تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها در پروکاریوت‌ها سیستم تنظیمی ساده‌تر است و تقریباً تمام تنظیم بیان ژن در سطح رونویسی (Transcription) انجام می‌شود و DNA فاقد هسته است و مراحل کمتر است. در یوکاریوت‌ها سیستم تنظیمی بسیار پیچیده است و تنظیم بیان ژن در چندین سطح انجام می‌شود.

### سطوح مختلف تنظیم بیان ژن در یوکاریوت‌ها

تنظیم در سطح DNA شامل تغییر در دسترس‌پذیری DNA است و مثال آن Chromatin remodeling و تبدیل heterochromatin به euchromatin و بالعکس است. تنظیم در سطح رونویسی (Transcriptional regulation) شامل کنترل شروع یا عدم شروع رونویسی است و مهم‌ترین سطح تنظیم محسوب می‌شود. تنظیم در سطح پس از رونویسی (Post-transcriptional regulation) شامل پردازش RNA مانند Splicing، Alternative splicing و RNA stability

است. تنظیم در خروج RNA از هسته (Nuclear export regulation) مربوط به این است که mRNA باید از هسته خارج شود و فقط mRNA بالغ اجازه خروج دارد. تنظیم در سطح ترجمه (Translational regulation) شامل کنترل اینکه mRNA ترجمه بشود یا نشود است و مثال آن مهار ترجمه توسط miRNA است. تنظیم پس از ترجمه (Post-translational regulation) شامل فعال یا غیرفعال شدن، تغییر عملکرد، تخریب یا پایداری پروتئین پس از ساخته شدن است.

### Transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression



## جمع‌بندی

تفاوت سلول‌ها با ژنوم یکسان فقط به دلیل Regulation of gene expression است. Housekeeping genes همیشه فعال و ساده‌اند. Controllable genes وابسته به شرایط پیچیده‌اند. پروکاریوت‌ها تنظیم عمدتاً در transcription دارند و یوکاریوت‌ها تنظیم را در چندین سطح انجام می‌دهند (۶ سطح اصلی).

### تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها

#### (Regulation of prokaryotic gene expression)

اپرون (Operon) در پروکاریوت‌ها وجود دارد (مثل lac operon و trp operon). اپرون شامل چند ژن ساختمانی، یک پروموتور (promoter) و معمولاً یک اپراتور (operator) است. تمام ژن‌های اپرون تحت کنترل یک پروموتور واحد هستند و با هم رونویسی می‌شوند. نکته خیلی مهم امتحانی این است که در پروکاریوت‌ها اپرون داریم، در یوکاریوت‌ها اپرون وجود ندارد و در یوکاریوت‌ها هر ژن یک پروموتور مستقل دارد.



## نوع عملکرد اپرون‌ها

اپرون‌ها از نظر عملکرد متابولیکی دو نوع‌اند. اپرون‌های کاتابولیک (Catabolic operons) مسیرهای تجزیه‌ای هستند و معمولاً القایی (inducible) هستند و مثال آن lac operon است. اپرون‌های آنابولیک (Anabolic operons) مسیرهای سنتزی هستند و معمولاً سرکوب‌شونده (repressible) هستند و مثال آن trp operon است.

## مکانیسم کلی کنترل اپرون‌ها

کنترل بیان ژن معمولاً از طریق Transcription factors, Ligands و متابولیت‌ها انجام می‌شود.

## Attenuation (آتنوئیشن)

Attenuation مکانیسمی برای تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها است که به دلیل هم‌زمانی رونویسی (Transcription) و ترجمه (Translation) اتفاق می‌افتد. این مکانیسم فقط در پروکاریوت‌ها وجود دارد زیرا در پروکاریوت‌ها رونویسی و ترجمه هر دو در سیتوپلاسم و هم‌زمان انجام می‌شوند، اما در یوکاریوت‌ها رونویسی در هسته و ترجمه در سیتوپلاسم انجام می‌شود و attenuation نداریم. ایده اصلی attenuation این است که اگر مقدار کافی از محصول پروتئینی وجود داشته باشد، ترجمه سریع‌تر انجام می‌شود، ساختار RNA به شکلی تغییر می‌کند و رونویسی متوقف می‌شود.

## عناصر سیس‌اکتینگ

### (Cis-acting elements / response elements)

cis-acting elements توالی‌های DNA هستند که روی همان مولکول DNA قرار دارند و محل اتصال فاکتورهای تنظیمی هستند. مثال‌های مهم شامل Promoter, Operator و سایر response elements است. پروموتور یکی از مهم‌ترین cis-acting elements است.

## فاکتورهای ترانس‌اکتینگ

### (Trans-acting factors)

Trans-acting factors معمولاً پروتئین هستند، به cis-acting elements متصل می‌شوند و محصول ژن‌هایی هستند که ممکن است در جای دیگری از ژنوم باشند. تمام transcription factors ترانس‌اکتینگ هستند.

## نحوه شناسایی DNA توسط Transcription factors

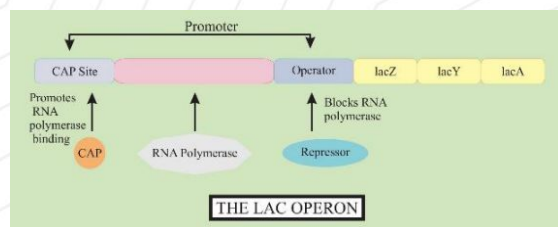
Transcription factors دارای DNA-binding domain هستند. انواع رایج شامل Zinc finger, Helix-turn-helix و Leucine zipper (در مباحث بعدی) است. در Zinc finger اسیدآمینه‌هایی مثل Cys و His وجود دارد، یون  $Zn^{2+}$  بین آن‌ها قرار می‌گیرد و باعث پایداری ساختار و اتصال اختصاصی به DNA می‌شود.

## جمع‌بندی

اپرون فقط در پروکاریوت‌ها وجود دارد. اپرون برابر است با چند ژن به همراه یک پروموتور. اپرون‌های کاتابولیک inducible و اپرون‌های آنابولیک repressible هستند. attenuation فقط در پروکاریوت‌ها و وابسته به هم‌زمانی transcription و translation است. cis-acting توالی DNA است و trans-acting پروتئین (transcription factors) است. DNA-binding motifs مانند zinc finger برای شناسایی توالی خاص DNA به کار می‌روند.

## اپرون لاکتوز (Lac operon)

تعریف کلی این است که اپرون لاکتوز یک اپرون کاتابولیک در پروکاریوت‌ها است که فقط وقتی فعال می‌شود که لاکتوز وجود داشته باشد و گلوکز وجود نداشته باشد.



## ساختار اپرون لاکتوز (Its Structure)

اپرون لاکتوز شامل ۳ ژن ساختمانی (cistrons) است که همگی با یک پروموتور مشترک کنترل می‌شوند. ژن lacZ محصول  $\beta$ -galactosidase را می‌سازد که لاکتوز را به گلوکز و گالاکتوز



## نکات مهم

-اپرون لاکتوز کاتابولیک و inducible است.

-Operator نقش منفی و CAP binding site نقش مثبت دارد.

-آلولاکتوز «مهارکننده مهارکننده» است.

-بیشترین بیان ژن زمانی است که لاکتوز باشد و گلوکز نباشد.

## اصل ترجیح متابولیکی در پروکاریوت‌ها

قند ترجیحی باکتری گلوکز است چون فراوان تر است، سریع تر وارد سلول می‌شود و تجزیه‌اش ساده تر است. بنابراین اگر گلوکز وجود داشته باشد، حتی با وجود لاکتوز، اپرون لاکتوز خاموش یا کم فعال است.

سؤال: اپرون لاکتوز چگونه خاموش و روشن می‌شود؟

کنترل اپرون لاکتوز دو لایه دارد: کنترل منفی (-Repressor Operator) و کنترل مثبت (CAP site-CAP-CAMP).

## کنترل منفی: نقش Repressor (خاموش کننده)

ژن *lacI* ژنی جدا از اپرون است، همیشه بیان می‌شود و محصولش Repressor است. در نبود لاکتوز، Repressor فعال است، به Operator (cis-acting element) متصل می‌شود، مسیر RNA polymerase بسته می‌شود و رونویسی انجام نمی‌شود و اپرون خاموش است. در حضور لاکتوز، لاکتوز وارد سلول می‌شود، به آلولاکتوز تبدیل می‌شود، آلولاکتوز به Repressor می‌چسبد، Repressor تغییر شکل می‌دهد و دیگر نمی‌تواند به Operator متصل شود، مهار برداشته می‌شود و اپرون از نظر کنترل منفی آزاد می‌شود. تا اینجا اپرون فقط «آزاد» شده و هنوز حداکثر فعال نیست.

## کنترل مثبت: نقش گلوکز، cAMP و CAP

ارتباط گلوکز با cAMP این است که گلوکز زیاد باعث ATP زیاد و cAMP کم می‌شود و گلوکز کم باعث کاهش ATP و افزایش AMP و افزایش cAMP می‌شود. cAMP سیگنال گرسنگی سلول است. وقتی گلوکز کم است، cAMP افزایش می‌یابد، به

تبدیل می‌کند. ژن *lacY* محصول permease را می‌سازد که ورود لاکتوز به سلول را انجام می‌دهد. ژن *lacA* محصول transacetylase را می‌سازد که نقش فرعی دارد (امتحانی نیست). نکته مهم این است که ژن‌ها به ترتیب Z سپس Y سپس A رونویسی می‌شوند.

## عناصر تنظیمی اپرون لاکتوز (Its Regulators)

عناصر سیس‌اکتینگ روی خود DNA قرار دارند. Promoter (P) محل اتصال RNA polymerase است. Operator (O) نقش منفی دارد و محل اتصال Repressor است. CAP binding site نقش مثبت دارد و محل اتصال کمپلکس cAMP-CAP است. استادها معمولاً تفکیک «منفی / مثبت» را مستقیم سؤال می‌دهند. فاکتورهای ترنس‌اکتینگ پروتئین هستند و شامل Repressor، RNA polymerase (مهارکننده، negative regulator) و CAP (Catabolite Activator Protein، فعال کننده، positive regulator) هستند.

## نقش لاکتوز و گلوکز (مهم)

در مورد لاکتوز، خود لاکتوز مستقیماً اثر ندارد و به آلولاکتوز (Allolactose) تبدیل می‌شود. آلولاکتوز به Repressor متصل می‌شود، Repressor را غیرفعال می‌کند و اپرون از مهار خارج می‌شود. در مورد گلوکز، وقتی گلوکز کم است cAMP افزایش می‌یابد، کمپلکس cAMP-CAP تشکیل می‌شود، CAP به CAP site متصل می‌شود و اتصال RNA polymerase تقویت می‌شود. بنابراین cAMP سیگنال گرسنگی سلول است.

## جمع بندی

| گلوکز | لاکتوز | وضعیت اپرون لاک | شدت بیان          |
|-------|--------|-----------------|-------------------|
| هست   | نیست   | خاموش           | —                 |
| نیست  | نیست   | خاموش           | —                 |
| هست   | هست    | روشن            | ضعیف              |
| نیست  | هست    | روشن            | قوی / حداکثر بیان |

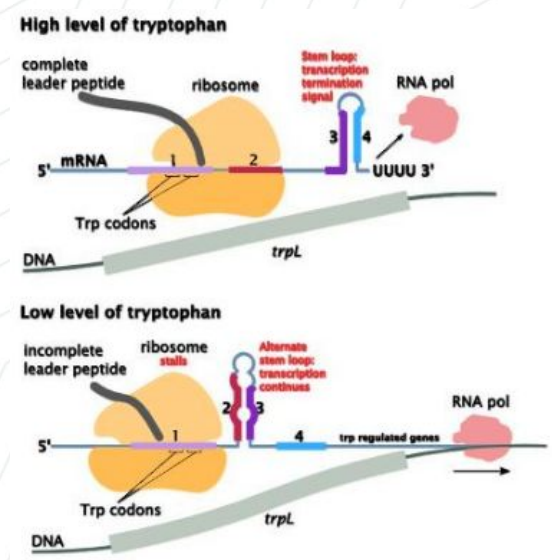


## اپرون تریپتوفان (Trp operon)

نکته‌ی مفهومی مهم این است که تریپتوفان برای انسان ضروری است، اما باکتری‌ها خودشان تریپتوفان می‌سازند، بنابراین این اپرون آنابولیک و repressible است (برعکس لاکتوز).

### ساختار اپرون تریپتوفان

ژن‌های ساختاری  $trpA - trpB - trpC - trpD - trpE$  هستند و قبل از آن‌ها  $Promoter$  و  $Operator$  و  $Leader$   $(trpL)$  sequence وجود دارد که برای attenuation مهم است. ژن  $trpR$  جدا از اپرون است، همیشه بیان می‌شود و محصولش Repressor است.



### کنترل اصلی اپرون تریپتوفان (کنترل منفی)

وقتی تریپتوفان زیاد است، تریپتوفان نقش co-repressor دارد، به Repressor متصل می‌شود، Repressor فعال می‌شود، به Operator می‌چسبد، RNA polymerase عبور نمی‌کند و اپرون خاموش می‌شود. وقتی تریپتوفان کم است، Repressor بدون تریپتوفان غیرفعال است، نمی‌تواند به Operator متصل شود، رونویسی انجام می‌شود و اپرون روشن است. این دقیقاً برعکس لاکتوز است.

### تفاوت مهم Lac vs Trp

Lac operon کاتابولیک است، حالت پایداری خاموش است، حضور ماده (لاکتوز) آن را روشن می‌کند و ماده مؤثر inducer

CAP متصل می‌شود، کمپلکس cAMP-CAP تشکیل می‌شود، این کمپلکس به CAP binding site (قبل از پروموتور) می‌چسبد و RNA polymerase را به سمت پروموتور جذب و پایدار می‌کند و رونویسی قوی انجام می‌شود.

### جمع‌بندی

اگر لاکتوز نباشد و گلوکز باشد، Repressor فعال و cAMP-CAP غیرفعال است و اپرون خاموش است. اگر لاکتوز نباشد و گلوکز نباشد، Repressor فعال و cAMP-CAP فعال است ولی اپرون خاموش می‌ماند. اگر لاکتوز باشد و گلوکز باشد، Repressor غیرفعال و cAMP-CAP غیرفعال است و اپرون روشن ضعیف است. اگر لاکتوز باشد و گلوکز نباشد، Repressor غیرفعال و cAMP-CAP فعال است و اپرون روشن قوی و حداکثر بیان دارد.

### نکات مهم

lac operon برابر inducible + catabolic است. Repressor کنترل منفی است. CAP-cAMP کنترل مثبت است. آلولاکتوز inducer است. بیشترین بیان ژن‌ها وقتی است که لاکتوز باشد و گلوکز نباشد.

### جمع‌بندی نهایی اپرون لاکتوز (Lac operon)

اگر CAP کمک نکند، شدت رونویسی حدود یک پنجاهم حالت فعال کامل است. یعنی فقط برداشته شدن Repressor کافی نیست و برای بیان قوی ژن‌ها کنترل مثبت (CAP-cAMP) هم لازم است. چهار حالت کلاسیک لاکتوز این است که وقتی گلوکز مثبت و لاکتوز مثبت باشد، Repressor غیرفعال و cAMP-CAP غیرفعال است و وضعیت خاموش یا بسیار ضعیف است. وقتی گلوکز مثبت و لاکتوز منفی باشد، Repressor فعال و cAMP-CAP غیرفعال است و اپرون خاموش است. وقتی گلوکز منفی و لاکتوز منفی باشد، Repressor فعال و cAMP-CAP فعال است و اپرون خاموش است. وقتی گلوکز منفی و لاکتوز مثبت باشد، Repressor غیرفعال و cAMP-CAP فعال است و اپرون روشن قوی و حداکثر است. فقط در حالت لاکتوز باشد و گلوکز نباشد اپرون ON واقعی است.



## اساس attenuation چیست؟

در ابتدای اپرون تریپتوفان بخشی به نام leader (trpL) داریم که کد تریپتوفان دارد و همزمان رونویسی و ترجمه می‌شود. بنابراین سرعت ترجمه شاخص میزان واقعی تریپتوفان است.

### دو حالت attenuation

در حالت تریپتوفان زیاد، tRNA-Trp فراوان است، ریبوزوم سریع leader را ترجمه می‌کند، ساختار hairpin پایانی (terminator) تشکیل می‌شود، RNA polymerase جدا می‌شود و رونویسی متوقف می‌شود و اپرون خاموش می‌شود، حتی اگر Repressor کامل هم عمل نکرده باشد. در حالت تریپتوفان کم، tRNA-Trp کم است، ریبوزوم روی کدهای Trp گیر می‌کند، ساختار terminator تشکیل نمی‌شود، RNA polymerase ادامه می‌دهد و ژن‌های trpE تا trpA رونویسی می‌شوند و اپرون روشن می‌ماند. جمع‌بندی attenuation در یک جمله حفظی این است که سرعت ترجمه leader peptide، میزان واقعی تریپتوفان سلول را گزارش می‌دهد.

### Regulation of eukaryotic gene expression (تنظیم

بیان ژن در یوکاریوت‌ها): در یوکاریوت‌ها اپرون نداریم و تنظیم چندلایه است.

### تنظیم به کمک گیرنده‌های شیمیایی

#### (Chemical receptors)

گیرنده‌های داخل سلولی (Intracellular receptors) مخصوص مولکول‌های چربی‌دوست هستند مانند هورمون‌های استروئیدی، کورتیزول، استروژن و تستوسترون. مکانیسم کلی این است که مولکول از غشا عبور می‌کند، به گیرنده داخل سلول متصل می‌شود، کمپلکس Ligand-Receptor وارد هسته می‌شود، به DNA در Hormone Response Element متصل می‌شود و بیان ژن افزایش یا کاهش می‌یابد.

#### مثال: دکزامتازون (Dexamethasone)

دکزامتازون مشتق مصنوعی کورتیزول است و قدرتش از کورتیزول بیشتر است و باعث افزایش متابولیسم و کاهش التهاب می‌شود و به همین دلیل هم دارویی است و هم متأسفانه سوءمصرف در ورزشکاران دارد. نکته امتحانی این است که

یعنی Allolactose است. Trp operon آنابولیک است، حالت پایه‌اش روشن است، حضور ماده (تریپتوفان) آن را خاموش می‌کند و ماده مؤثر co-repressor یعنی Tryptophan است.

### مقدمه attenuation

در اپرون تریپتوفان چون رونویسی و ترجمه همزمان‌اند، مقدار واقعی تریپتوفان با سرعت ترجمه leader peptide سنجیده می‌شود. اگر تریپتوفان زیاد باشد، توقف زودهنگام رونویسی رخ می‌دهد و به این مکانیسم attenuation می‌گویند. attenuation فقط در پروکاریوت‌ها ممکن است.

### جمع‌بندی

در لاکتوز، اپرون inducible است و نیاز به برداشته شدن مهار به همراه CAP دارد. در تریپتوفان، اپرون repressible است و حضور محصول نهایی باعث خاموشی می‌شود. در Trp operon، Repressor همیشه هست، بدون تریپتوفان اپرون روشن است و با تریپتوفان اپرون خاموش می‌شود.

### سلول از کجا می‌فهمد تریپتوفان «به اندازه کافی»

#### ساخته شده؟

سلول دو مکانیسم مستقل ولی مکمل دارد. مکانیسم اول کنترل کلاسیک با Repressor (کنترل منفی) است که وقتی تریپتوفان زیاد است، تریپتوفان به Repressor متصل می‌شود، Repressor فعال می‌شود، به Operator می‌چسبد، RNA polymerase عبور نمی‌کند و اپرون خاموش می‌شود. این مکانیسم فقط می‌گوید «تریپتوفان هست یا نیست؟» اما دقیق و ظریف نیست. مکانیسم دوم Attenuation است که تنظیم بسیار هوشمند و ظریف محسوب می‌شود. attenuation لازم است چون در سلول اپرون‌های تریپتوفان زیادند و لازم نیست همه را با مقدار کم تریپتوفان خاموش کنیم و باید بفهمیم واقعاً ترجمه تریپتوفان چقدر روان است.





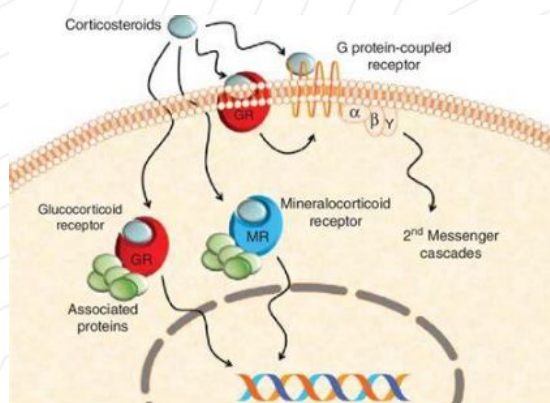
دگزامتازون از راه گیرنده‌های داخل سلولی بیان ژن را تغییر می‌دهد.

## جمع بندی

در **Trp operon** کنترل با **Repressor (粗)** و **Attenuation** (دقیق و لحظه‌ای) انجام می‌شود و **attenuation** فقط در پروکاریوت‌ها است. در یوکاریوت‌ها اپرون نداریم و تنظیم چندسطحی است. هورمون‌های استروئیدی از غشا رد می‌شوند و مستقیم روی DNA اثر می‌گذارند.

## تنظیم بیان ژن توسط گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (GR)

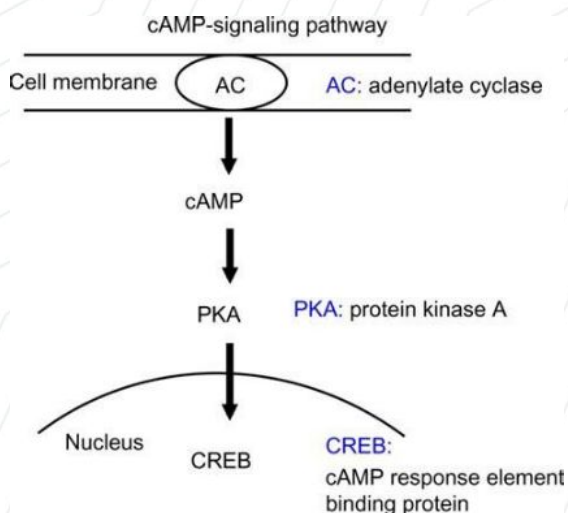
مراحل به ترتیب منطقی این است که کورتیزول یا دگزامتازون (هورمون استروئیدی، چربی دوست) وارد سلول می‌شود، به **Glucocorticoid receptor (GR)** در سیتوپلاسم متصل می‌شود، اتصال لیگاند باعث تغییر ساختاری گیرنده می‌شود و ناحیه **zinc finger** آشکار می‌شود، دو گیرنده به هم متصل شده و **dimer** تشکیل می‌دهند، دایمر وارد هسته می‌شود، به توالی خاص DNA به نام **GRE (Glucocorticoid Response Element)** متصل می‌شود و با جذب **co-activator** ها و کمپلکس پایه رونویسی، فعالیت **RNA polymerase II** افزایش می‌یابد و رونویسی ژن‌های هدف افزایش می‌یابد. نتیجه عملکردی افزایش بیان ژن‌های مرتبط با تولید انرژی، متابولیسم و پاسخ به استرس است. نکته بسیار مهم امتحانی این است که مصرف طولانی مدت و بیش از حد دگزامتازون می‌تواند اختلال پایدار در الگوی بیان ژن‌ها ایجاد کند.



## مسیر گیرنده‌های سطح سلول

### cAMP (CREB pathway)

این مسیر با مسیر استروئیدی فرق دارد. هورمون‌ها آب دوست‌اند و نمی‌توانند وارد سلول شوند و به گیرنده غشایی متصل می‌شوند. مراحل شامل اتصال لیگاند به گیرنده غشایی، فعال شدن **Adenylyl cyclase**، افزایش **cAMP**، فعال شدن **Protein kinase A (PKA)**، فسفریلاسیون **CREB**، اتصال **CREB** فعال به **CRE (cAMP Response Element)** روی DNA و افزایش رونویسی ژن‌های هدف است. مقایسه کلیدی این است که در مسیر استروئیدی (**GR**) گیرنده داخل سلول است و ورود به هسته مستقیم است، اما در مسیر **cAMP/CREB** گیرنده غشای سلول است و ورود به هسته غیرمستقیم است.



## تنظیم پس رونویسی

### (Alternative splicing)

مفهوم پایه این است که یک ژن می‌تواند چند **mRNA** متفاوت بسازد و در نهایت چند پروتئین متفاوت ایجاد کند. این اتفاق در مرحله **splicing** رخ می‌دهد که در آن بعضی اگزون‌ها حذف یا نگه‌داشته می‌شوند و ترکیب اگزون‌ها تغییر می‌کند. مثال ساده این است که از ژن **Exon 1-2-3-4-5** می‌توان **splice** نوع **A** برابر **5-4-2-1** و **splice** نوع **B** برابر **4-3-1** ساخت و پروتئین‌های نهایی از نظر طول و عملکرد متفاوت‌اند. نتیجه بسیار مهم این است که در یوکاریوت‌ها تعداد پروتئین‌ها بسیار بیشتر از تعداد ژن‌ها است.



## جمع بندی

GR همراه استروئید دایمر می شود، zinc finger فعال می شود، به GRE متصل می شود و رونویسی افزایش می یابد. گیرنده غشایی باعث CREB و cAMP می شود و CREB به CRE متصل می شود و رونویسی افزایش می یابد. Alternative splicing یک تنظیم پس رونویسی است و از یک ژن چند پروتئین ایجاد می کند.

## Alternative splicing (اسپلایسینگ متغیر)

تعریف دقیق این است که از یک ژن واحد بتوان چند mRNA متفاوت و در نهایت چند پروتئین متفاوت تولید کرد. نکته کلیدی این است که تفاوت پروتئین ها به دلیل حذف یا باقی ماندن اجزونی های متفاوت است و این تفاوت می تواند باعث تغییر عملکرد، تغییر محل فعالیت و تغییر پایداری پروتئین شود. جمله امتحانی این است که Alternative splicing یکی از مهم ترین دلایل این است که تعداد پروتئین ها بسیار بیشتر از تعداد ژن هاست.

## Nonsense mutation

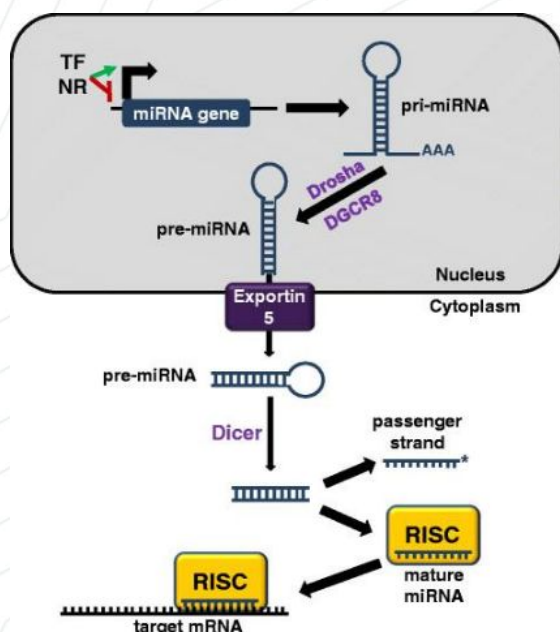
### به عنوان سطحی از تنظیم بیان ژن

Nonsense mutation جهشی است که یک کدون معنی دار را به کدون پایان (Stop codon) تبدیل می کند. نتیجه آن توقف زودتر ترجمه و تولید پروتئین کوتاه تر و اغلب غیرعملکردی است. مثال کلاسیک و بسیار مهم Apolipoprotein B است که ApoB100 در LDL و ApoB48 در کیلومیکرون است و در ApoB48 به علت یک nonsense mutation ترجمه زودتر متوقف می شود. نکته امتحانی مهم این است که Nonsense mutation می تواند عملاً مثل یک «خاموش کننده بیان ژن» عمل کند.

## MicroRNAs (miRNA)

miRNA ها RNA های کوچک تنظیمی هستند که بیان ژن را بعد از رونویسی کنترل می کنند. مراحل عملکرد این است که در هسته ساخته می شوند (دو رشته ای)، از هسته خارج می شوند، به شکل تک رشته ای درمی آیند، به mRNA هدف متصل می شوند و یکی از دو کار را انجام می دهند: تخریب mRNA یا مهار ترجمه. نتیجه این است که پروتئین ساخته نمی شود. نکته

بسیار مهم مفهومی این است که یک miRNA می تواند چند mRNA را مهار کند و یک mRNA می تواند تحت کنترل چند miRNA باشد. ارتباط با سرطان این است که اگر miRNA هایی که ژن های سرطانی را مهار می کنند کم یا غیرفعال شوند سرطان رخ می دهد و اگر miRNA هایی که ژن های مهارکننده سرطان را مهار می کنند زیاد شوند نیز سرطان رخ می دهد. تاکنون حدود ۲۵۰۰ miRNA شناسایی شده است.



## پایداری mRNA (mRNA stability)

اصل کلی این است که اگر سلول به یک پروتئین خیلی نیاز داشته باشد، mRNA آن را پایدارتر می کند و اگر نیاز کم شود، mRNA سریع تر تخریب می شود. مثال امتحانی بسیار مهم Transferrin (Tf) است. پروتئین Tf انتقال آهن به داخل سلول را انجام می دهد و گیرنده آن TfR است. mRNA گیرنده Tf در ناحیه 3' UTR دارای توالی هایی به نام IRE (Iron Responsive Element) است که به پروتئین های تنظیمی متصل می شوند. وقتی آهن کم است، IRE ها به پروتئین های تنظیمی متصل می شوند، mRNA پایدار می شود، گیرنده Tf افزایش می یابد و ورود آهن افزایش می یابد. وقتی آهن زیاد است، اتصال به IRE انجام نمی شود، mRNA ناپایدار می شود، گیرنده Tf کاهش می یابد و ورود آهن کاهش می یابد. جمع بندی امتحانی این است که تنظیم پایداری mRNA راهی بسیار سریع و مؤثر برای کنترل میزان پروتئین است.



## جمع بندی

**Hyper-methylation** یعنی متیلاسیون زیاد در **promoter** که باعث می شود فاکتورهای رونویسی نتوانند متصل شوند و رونویسی خاموش شود (**Gene silencing**) و یکی از اصلی ترین راه های خاموش سازی ژن ها در بدن است. **Hypo-methylation** یعنی کاهش متیلاسیون که باعث اتصال آسان تر فاکتورهای رونویسی و افزایش بیان ژن می شود. **CpG Islands** نواحی غنی از **CG** هستند که معمولاً در **promoter** ژن ها قرار دارند و محل اصلی متیلاسیون هستند.

## کاربردهای بالینی

در تالاسمی، ژن هموگلوبین جنینی در بزرگسالی معمولاً متیله و خاموش است و در درمان با هیپومتیلاسیون دوباره فعال می شود. در سرطان، الگوی متیلاسیون ژن ها تغییر می کند و ابزار مهمی در تشخیص زودهنگام سرطان است. جمله امتحانی مهم این است که تغییر الگوی متیلاسیون **DNA** یکی از شاخص های مهم در بیماری های ژنتیکی و سرطان است.

## جمع بندی

تنظیم در سطح پس رونویسی می تواند با **IRE/IRP** و پایداری **mRNA** انجام شود. تنظیم در سطح **DNA** با **methylation** انجام می شود. در **Iron** کم، **IRP** متصل می شود و **mRNA** پایدار می شود. در **Iron** زیاد، **IRP** تجزیه می شود و **mRNA** تخریب می شود.

## DNA / Gene Rearrangement (بازآرایی ژن)

مسئله اصلی این است که در بدن انسان حدود ۲۰ هزار ژن وجود دارد اما بدن قادر است حدود  $10^9$  تا  $10^{11}$  آنتی بادی متفاوت بسازد. سؤال مهم این است که چطور با تعداد ژن محدود این همه آنتی بادی مختلف تولید می شود و پاسخ کلیدی به کمک **DNA rearrangement** (بازآرایی **DNA**) است.

## تنوع در ناحیه متغیر آنتی بادی

تنوع آنتی بادی ها فقط در **Variable region** (ناحیه متغیر) ایجاد می شود و **Constant region** (ناحیه ثابت) تغییر نمی کند.

**Alternative splicing** تنظیم پس رونویسی است. **miRNA** تنظیم در سطح ترجمه است. پایداری **mRNA** تنظیم پس ترجمه ای در متن شما آمده بود و منظور همان کنترل پس از رونویسی از طریق **stability** است. **Nonsense mutation** یک تنظیم ژنتیکی محسوب می شود.

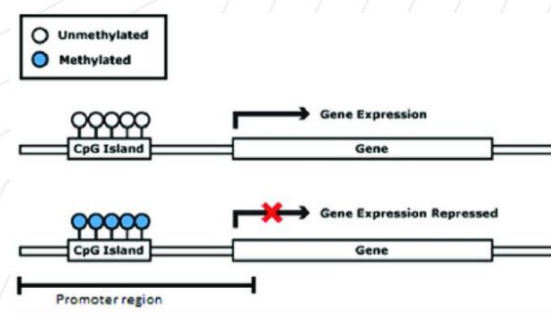
## تنظیم پایداری mRNA با IRE/IRP (Iron Responsive Element / Iron Regulatory Protein)

تنظیم بیان ژن می تواند با تغییر پایداری **mRNA** انجام شود نه با کم و زیاد شدن رونویسی. مثال کلاسیک گیرنده ترانسفرین (**Transferrin receptor = TfR**) است که **mRNA** مربوط به **TfR** در ناحیه **UTR'3** دارای چند توالی **IRE** است و پروتئینی به نام **IRP** می تواند به این **IRE** ها متصل شود. وقتی آهن کم است (**Low iron**)، **IRP** به **IRE** متصل می شود، **mRNA** پایدار می شود، تخریب نمی شود، ترجمه ادامه پیدا می کند، **TfR** ساخته می شود و ورود آهن افزایش می یابد. وقتی آهن زیاد است (**High iron**)، **IRP** تجزیه می شود (**IRP degraded**)، **IRE** ها بدون اتصال باقی می مانند، **mRNA** ناپایدار می شود، **mRNA degraded** می شود، **TfR** ساخته نمی شود و ورود آهن کاهش می یابد. جمله امتحانی طلایی این است که اتصال **IRP** به **IRE** باعث افزایش پایداری **mRNA** و افزایش ترجمه می شود و عدم اتصال باعث تخریب **mRNA** می گردد.

## تنظیم بیان ژن در سطح DNA:

### متیلاسیون (DNA Methylation)

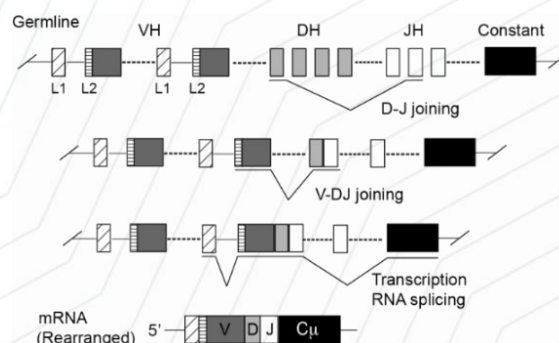
تنظیم بیان ژن در سطح **DNA** معمولاً با متیله شدن سیتوزین ها انجام می شود. آنزیم **DNA methyltransferase** است، دهنده متیل (**S-adenosyl methionine**) **SAM** است و محصول **5-Methyl cytosine** است.





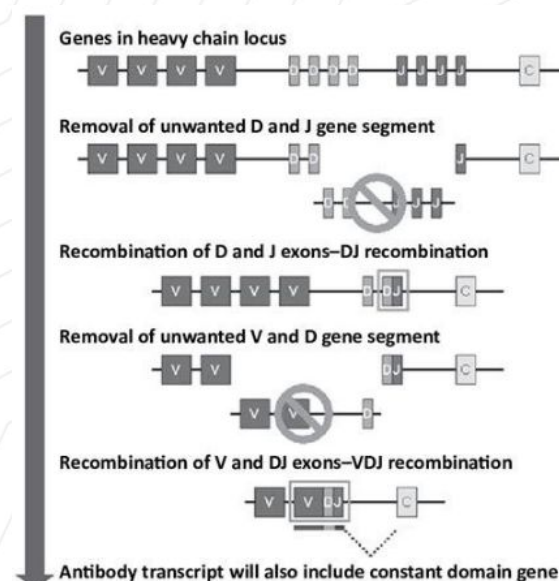
## ساختمان ژن های آنتی بادی (Immunoglobulin genes)

زنجیره سنگین (Heavy chain) از سه قطعه (Variable) V، D (Diversity) و J (Joining) ساخته می شود و این فرایند V(D)J recombination نام دارد. زنجیره سبک (Light chain) فقط شامل V و J است و D ندارد.



## مراحل DNA rearrangement

در وضعیت Germline، ژن های V، D و J به صورت جدا از هم روی DNA قرار دارند و هنوز آنتی بادی خاصی ساخته نشده است. در مرحله بازآرایی (Recombination)، در هر لنفوسیت B فقط یک V، فقط یک D و فقط یک J به صورت تصادفی انتخاب و به هم وصل می شوند. این انتخاب غیرقابل برگشت و منحصر به همان سلول است. در مرحله ساخته شدن ژن عملکردی، پس از اتصال V-D-J ژن کامل ساخته می شود، رونویسی انجام می شود، mRNA تشکیل می شود و ترجمه انجام می شود و آنتی بادی با specificity خاص ساخته می شود.



## Colony Expansion (تکثیر کلونی)

وقتی یک لنفوسیت B یک rearrangement موفق انجام دهد و آنتی بادی خاصی بسازد، آن سلول تکثیر می شود و همه سلول های حاصل دقیقاً همان آنتی بادی را تولید می کنند و به این فرایند clonal expansion گفته می شود.

**نکته:** DNA rearrangement فقط در لنفوسیت های B اتفاق می افتد و در سایر سلول های بدن چنین بازآرایی ای نداریم. این تغییر در DNA است اما به نسل بعد منتقل نمی شود (somatic).

## انواع آنتی بادی در بدن

در انسان ۵ کلاس آنتی بادی داریم: IgG، IgE، IgM، IgA و IgD (در اسلاید به صورت A G M E D). این تنوع مربوط به Constant region است، نه Variable region.

## جمع بندی

- تنوع آنتی بادی به DNA rearrangement مربوط است.
- محل تغییر Variable region است.
- مکان وقوع لنفوسیت B است.
- مکانیسم V(D)J recombination است.
- نتیجه تولید میلیاردها آنتی بادی متفاوت با ژن های محدود است.