

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بیوشیمی پایه برای گروه پزشکی

دکتر آذین نوروزی

دانشیار گروه بیوشیمی بالینی

دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرشناسه: نوروزی، آذین، ۱۳۴۳ -
 عنوان و نام پدیدآور: بیوشیمی پایه برای گروه پزشکی / آذین نوروزی.
 مشخصات نشر: تهران: انتشارات احمدی پور، ۱۳۹۶.
 مشخصات ظاهری: ۲۴۴ ص. : مصور، جدول، نمودار ؛ ۲۲ × ۲۹ س.م.
 وضعیت فهرست نویسی: فیا
 موضوع: زیست شیمی بالینی -- راهنمای آموزشی (عالی)
 موضوع: Clinical biochemistry -- Study and teaching (Higher)
 رده بندی کنگره: RB ۵/ن۹۴ب۹ ۱۳۹۶/۱۱۲
 رده بندی دیویی: ۶۱۲/۰۱۵۰۷۶
 شماره کتابشناسی ملی: ۴۸۶۸۰۴۹

نام کتاب:	بیوشیمی پایه برای گروه پزشکی
مؤلف:	دکتر آذین نوروزی
ویراستار:	فرشته احمدی پور
ناشر:	انتشارات احمدی پور
چاپ اول:	1396
تیراژ:	1000
شابک:	9786009741410
بها:	25000 تومان

خرید این کتاب فقط از طریق سایت انتشارات امکان پذیر می باشد

هرگونه چاپ و تکثیر ممنوع است و پیگرد قانونی دارد

[www.http//ahmadipourpub.com](http://www.ahmadipourpub.com)

09024240728 - 09114162350



ستوده باد نام او

سپاس بی‌کران خداوند تبارک و تعالی را که توفیق نگارش این کتاب را به اینجانب ارزانی فرمود

علم بیوشیمی به عنوان پایه و زیربنای اغلب رشته‌های علوم پزشکی و علوم پایه به شمار می‌رود. بنابراین، درک صحیح آن می‌تواند سبب توانمندتر شدن دانشجویان عزیزان در این رشته‌ها شود. لذا در این اثر سعی شده است تا اصول مربوط به بیوشیمی پایه با بیانی ساده و روان توضیح داده شود به طوری که بتواند نیاز دانشجویان را در این زمینه برطرف سازد. امید است که نوشتار این کتاب گامی موثر در جهت ارتقاء و افزایش سطح دانش دانشجویان گرامی باشد.

خرید این کتاب فقط از طریق سایت انتشارات امکان پذیر می‌باشد. جهت کسب هرگونه اطلاعات بیشتر می‌توانید به سایت انتشارات به آدرس زیر مراجعه کنید:

[www.http//ahmadipourpub.com](http://www.ahmadipourpub.com)

در سایت فوق شکل های کتاب به صورت رنگی وجود دارد

دکتر آذین نوروزی

عضو علمی دانشکده پزشکی تهران

فهرست

3	 فصل اول: مقدمه
12	 فصل دوم: آب و بافر
24	 فصل سوم: کربوهیدرات
56	 فصل چهارم: چربی
79	 فصل پنجم: اسید آمینه و پروتئین
116	 فصل ششم: آنزیم
151	 فصل هفتم: ویتامین
194	 فصل هشتم: نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک
218	 منابع

فصل اول

مقدمه

مبانی بیوشیمی

همه عناصری که تاکنون شناخته‌ایم در جدول تناوبی خلاصه و جمع‌بندی شده‌اند. از میان این عناصر حدود 28 عدد در بدن انسان یافت می‌شوند که هر کدام اعمال و فعالیت‌های خاصی را به انجام می‌رسانند. از میان این 28 عنصر، شش عدد از آنها در تشکیل جسم بدن دخالت دارند و عبارتند از کربن، هیدروژن، اکسیژن، سولفور و نیتروژن و فسفر (CHNOPS).

- این عناصر می‌توانند طوری به هم وصل شوند که انواع قند (ساکارید) ساده را بسازند.
- این عناصر می‌توانند طوری به هم وصل شوند که انواع اسید آمینه بسازند.
- این عناصر می‌توانند طوری به هم وصل شوند که انواع مختلف چربی بسازند.
- این عناصر می‌توانند طوری به هم وصل شوند که انواع نوکلئوتید را بسازند.
- این عناصر می‌توانند طوری به هم وصل شوند که انواع مختلف ویتامین ساخته شود.

اینکه این شش عنصر چگونه به هم وصل بشوند تا ملکول‌های قندی ایجاد شود یا هر کدام از ملکول‌های دیگر، در حیطه درس بیوشیمی این ترم هست. یعنی می‌خواهیم ببینیم ساختار شیمیایی قندها یا هر کدام از ترکیبات دیگر چگونه است؟ چه موقع یک ترکیب را عضوی از قندها به حساب می‌آوریم و چه موقع اسید آمینه و الی آخر.

- البته نام هر ترکیب تا حدودی به ماهیت شیمیایی آن اشاره دارد. برای مثال، اکثر قندها شیرین هستند. چربی‌ها در آب نامحلول هستند. نوکلئوتیدها در هسته (nucleous) یافت می‌شوند. اسیدهای آمینه همزمان اسید و قلیا هستند. ویتامین‌ها برای زندگی سالم، ضروری و حیاتی هستند.

بدن موجودات زنده از گل ساخته شده است، یعنی ترکیبی از آب و مصالح؛ با این تفاوت که مصالح بدن (که بیومولکول نیز نامیده می‌شوند) مخلوطی از ترکیبات ساده و پیچیده از جنس قندها، اسیدهای آمینه، چربی‌ها، نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها و املاح (22 عنصر دیگری که به آنها اشاره شد) می‌باشد. در انسان (مردان) آب و مخلوط این مصالح به نسبت حدود 60٪ آب و 40٪ خاک می‌باشد. این نسبت در زنان حدود 50٪ به 50٪ می‌باشد.

اگر به درون هر دسته از ترکیبات مذکور یعنی قندها، اسیدهای آمینه، چربی‌ها، نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها، و املاح پنجره‌ای باز کنیم و جداگانه به درون دنیای هر کدام نگاه کنیم خواهیم دید که هر دسته از ترکیبات از تنوع زیادی برخوردار است. برای مثال، انواع مختلفی از قندها وجود دارند و انواع مختلف اسیدهای آمینه، چربی‌ها، نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها و املاح وجود دارند که اعمال متفاوتی را در بدن موجود زنده ایفا می‌کنند. اینکه در هر دسته از ترکیبات فوق چه انواع مهمی وجود دارد و اعمال آنها چیست بخشی از درس بیوشیمی این ترم می‌باشد. در طول این درس تنها به انواعی پرداخته خواهد شد که در حوزه پزشکی حائز اهمیت می‌باشند. اما چگونه ممکن است بدن موجودات زنده (شامل انسان) از عناصر و اجسام بیجان ساخته شده باشند؟

نکته اینجاست که در یک موجود زنده این مصالح و آب، یک مخلوط تصادفی نیست، بلکه اجزاء آن به صورت پیچیده، سازمان یافته، منظم، هدفمند و در سلسله مراتب خاصی در کنار هم قرار گرفته‌اند.

I. ابتدا عناصر اصلی (CHNOPS) به هم وصل می‌شوند و ملکول‌های آلی ساده از هر نوع (بیومولکول‌ها) تولید می‌شود.

II. سپس بیومولکول‌های ساده - که مونومر (به معنی تک واحد) نیز نامیده می‌شوند - از یک جنس به هم وصل می‌شوند و زنجیرهای طویل چندین واحدی معروف به پلی‌مر سنتز می‌شود.

برای مثال:

- واحدهای قندی به صورت کووالان به هم وصل شده پلی‌مرهایی از جنس قند را می‌سازند؛ اینها پلی‌ساکارید نامیده می‌شوند و خود انواع گوناگون دارند.
- واحدهای اسید آمینه در کنار هم قرار گرفته و با پیوندهای کووالانسی به هم متصل شده و پلی‌مرهای اسید آمینه تولید می‌نمایند که پلی‌پپتید یا پروتئین نامیده می‌شوند.

- واحدهای نوکلئوتیدی در کنار هم اسیدهای نوکلئیک را می‌سازند که پلی‌نوکلئوتید یا اسیدهای نوکلئیک نامیده می‌شوند، DNA و RNA از این جنس می‌باشند.
- واحدهای CH₂ - چربی‌ها یا اسیدهای چرب را تولید می‌نمایند.
- توجه کنید: ویتامین‌ها با یکدیگر پیوند ایجاد نمی‌کنند و پلی‌مریزه نمی‌شوند، بلکه در مرحله بعد (مرحله III)، به ملکول‌های زیستی دیگر مثل پروتئین‌ها (معمولاً، آنزیم‌ها) می‌پیوندند تا در فعالیت آنها کمک کنند.
- این ترکیبات پلی‌مریزه شده، ملکول‌های درشتی هستند که ماکرومولکول نامیده می‌شوند.
- III. در مرحله بعد، ماکرومولکول‌هایی از چند جنس مختلف گرد هم می‌آیند و ساختارهای آبرمولکول را می‌سازند.

برای مثال:

- چربی و پروتئین در یک گردهم‌آیی خاص، غشاء سلول را می‌سازند.
- زنجیرهای DNA همراه با انواعی از پروتئین‌ها (که هیستون نامیده می‌شوند) کروموزوم‌ها را بوجود می‌آورند.
- چند نوع پروتئین گرد هم آمده به همراه ویتامین‌ها و املاح، کمپلکس‌های پروتئینی (یا مجموعه‌های پروتئینی) را تولید می‌نمایند.
- IV. در مرحله بعد ساختارهای آبرمولکول گرد هم می‌آیند و ارگانل‌ها، مثل میتوکندری، را تولید می‌کنند که هم غشاء دارد و هم در غشاء خود پروتئین دارد و هم در درون ماتریکس خود کمپلکس‌های پروتئینی دارد و غیره.
- V. چند نوع ارگانل مختلف، سلول را بوجود می‌آورند.
- VI. وقتی انواع مختلف سلول‌ها در کنار هم قرار بگیرند بافت‌ها تولید می‌شوند.
- VII. انواع مختلف بافت‌ها اندام‌ها، و مجموع اندام‌های مختلف نیز موجود زنده را می‌سازند.

سلول‌های یک موجود زنده (مانند انسان) از انواع مختلف بوده و فعالیت‌های متفاوت دارند. برای مثال، سلول عصبی، سلول کبدی و سلول پوست از لحاظ شکل و نقش و مکان آنها در بدن بسیار متفاوت هستند. با این وجود، شباهت‌های سلول‌ها بیشتر از تفاوت‌های آنها می‌باشد. هر سلول از هر نوع را می‌توان به عنوان یک راکتور شیمیایی در نظر گرفت که همزمان هزاران واکنش شیمیایی در درون آن در جریان است. اگر تفاوت ظاهری سلول‌ها را کنار بزنیم خواهیم دید که در درون همه سلول‌ها کم و بیش واکنش‌های شیمیایی یکسانی انجام می‌شود و برای انجام این وظایف از مکانسیم‌های یکسان استفاده می‌گردد. یعنی واکنش‌های شیمیایی درون سلول‌ها که واکنش‌های بیوشیمیایی نیز نامیده می‌شوند، از نظر موارد ذیل برای همه سلول‌ها یکسان است:

- همه سلول‌ها برای ذخیره اطلاعات از DNA استفاده می‌کنند، به جز بعضی ویروس‌ها که ماده ژنتیکی آنها از جنس RNA می‌باشد. ویروس‌ها سلول واقعی به حساب نمی‌آیند زیرا نمی‌توانند تکثیر مستقل انجام بدهند (برای تکثیر باید از بدن یک موجود زنده دیگر استفاده کنند).
- سرعت واکنش‌های شیمیایی درون سلول‌های زنده بسیار آهسته است، لذا همه سلول‌ها برای سرعت بخشیدن به واکنش‌های بیوشیمیایی از کاتالیزورهای پروتئینی (آنزیم‌ها) استفاده می‌کنند. گرچه البته چند مثال از آنزیم‌های از جنس RNA هم وجود دارد.
- همه سلول‌ها برای تولید غشاء سلول و غشاء ارگانل‌ها از چربی استفاده می‌کنند؛ گرچه، نوع چربی استفاده شده ممکن است از سلولی به سلول دیگر متفاوت باشد.
- همه سلول‌ها برای تولید دیواره سلولی (در گیاهان)، برای تشخیص یکدیگر، و برای تولید انرژی از کربوهیدرات‌ها (قندها) استفاده می‌کنند.
- همه سلول‌ها برای دستیابی به اطلاعات ذخیره شده در درون DNA (ژن‌ها)، از RNA استفاده می‌کنند.
- و بالاخره در همه سلول‌ها، (Central dogma) یعنی جریان اطلاعات از DNA به RNA و سپس به پروتئین یکسان می‌باشد.

موجودات زنده سه ویژگی دارند که اجسام بیجان ندارند:

1. از لحاظ ساختاری پیچیده و بسیار سازمان‌یافته و منظم هستند؛ بدین معنی که در درون بدن آنها تعداد متنوع و زیادی از ساختارهای بسیار ظریف و در عین حال پیچیده وجود دارد (پروتئین، DNA، RNA، نشاسته، چربی‌ها و ...)
2. می‌توانند انرژی را استخراج کنند، تغییر شکل دهند، ذخیره کنند و از ذخایر استفاده کنند.
3. می‌توانند خودشان را تکثیر کنند (تولید مثل نمایند).

همانطور که اشاره شد، واکنش‌های شیمیایی که در درون موجودات زنده رخ می‌دهند را واکنش‌های بیوشیمیایی نیز می‌نامند. بنابراین، بیوشیمی قسمت کوچکی از شیمی است که به زندگی مربوط می‌شود. بیوشیمی یعنی شیمی زندگی و از علوم پایه می‌باشد. در زمان‌های گذشته شیمی به دو بخش زنده (شیمی آلی) و غیرزنده (شیمی معدنی) تقسیم می‌شد. اما امروزه مشخص شده که هم مواد زنده و هم مواد غیرزنده تابع قوانین شیمی و فیزیک یکسان می‌باشند. بنابراین، اصول و قوانین مربوط به واکنش‌های شیمیایی (در محیط غیرزنده) در مورد واکنش‌های بیوشیمیایی (در محیط زنده) نیز کاربرد دارد. قوانین ترمودینامیک، اصل نابود نشدن انرژی و جرم، و قوانین سرعت واکنش‌ها در شیمی و بیوشیمی مشترک است. بیوشیمی سعی دارد، فرایندها و واکنش‌های شیمیایی درون سلول زنده را در سطح مولکول و با استفاده از اصول فیزیکی و شیمیایی توضیح دهد. خوشبختانه، این اصول برای همه موجودات زنده و در انواع مختلف سلول‌ها مشترک می‌باشد.

- مطالعه اصول و انواع واکنش‌های قندها، اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها، چربی‌ها، آب، املاح، و ویتامین‌ها در بدن انسان در حیطه درس بیوشیمی این ترم قرار دارد.

بیوشیمی پزشکی سعی دارد پایه و اساس مولکولی بیماری‌ها را آموزش دهد. زیرا هنگام هر بیماری یا اختلال عمده یا جزئی در بدن یکی از ترکیبات سازنده بدن (قندها، اسیدهای آمینه، چربی‌ها، نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها، املاح و آب) از لحاظ ساختاری و یا عملکردی دچار مشکل شده است و درمان آن بیماری یا اختلال، در گرو داشتن شناخت صحیح از آن ترکیب و واکنش‌های بیوشیمیایی آن خواهد بود. دلیل دیگر تدریس بیوشیمی پزشکی فراهم ساختن یک لغت‌نامه برای دانشجویان و پزشکان می‌باشد که برای مابقی عمر کاری خود برای برقرار کردن ارتباط علمی از آن استفاده خواهند نمود؛ و دلیل سوم آماده سازی دانشجویان و پزشکان برای حل مشکل بیمار از طریق تجزیه و تحلیل و تفکر است.

در روش بازنگری شده، درس بیوشیمی برای دانشجویان رشته پزشکی در دو ترم ارائه خواهد شد.

- در ترم اول، بیوشیمی پزشکی در قالب بلوک مولکول - سلول قرار دارد و به ساختمان و واکنش‌های شیمیایی و عملکرد مونومرها و پلی‌مرها در هر گروه از مواد و فرایند کاتالیز (تسریع) واکنش‌های بیوشیمیایی توسط آنزیم‌ها و چگونگی کمک رسانی ویتامین‌ها به آنزیم‌ها (کاتالیزورها) خواهد پرداخت؛ همچنین، نحوه همانند سازی و سنتز پروتئین از ژن در قالب بیولوژی مولکولی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

- بحث‌های مربوط به انرژی، شامل نحوه استخراج انرژی (ATP) از مواد غذایی و روش‌های ذخیره سازی انرژی، در قالب مبحث متابولیسم در ترم دوم ارائه می‌شود.

- بحث مربوط به تعاملات موجود زنده با محیط اطراف، در بخش هورمون‌ها و در بلوک غدد گنجانده شده، و بحث تنظیم آب بدن و چگونگی تنظیم اسیدیته (pH) خون و گازهای خون سرخرگی (ABG) در بلوک سیستم ادراری قرار گرفته است.

در حاشیه فرایند تدریس سعی خواهد شد به مثال‌هایی از بیماری‌های مرتبط به موضوع درس اشاره شود تا دانشجویان ارتباط بین علم پایه بیوشیمی و طب را لمس کنند ولی از آنجا که مطالب زیاد بوده و وقت کلاس محدود می‌باشد، بیشترین درک این مقوله در ترم‌های بعد رخ خواهد داد.

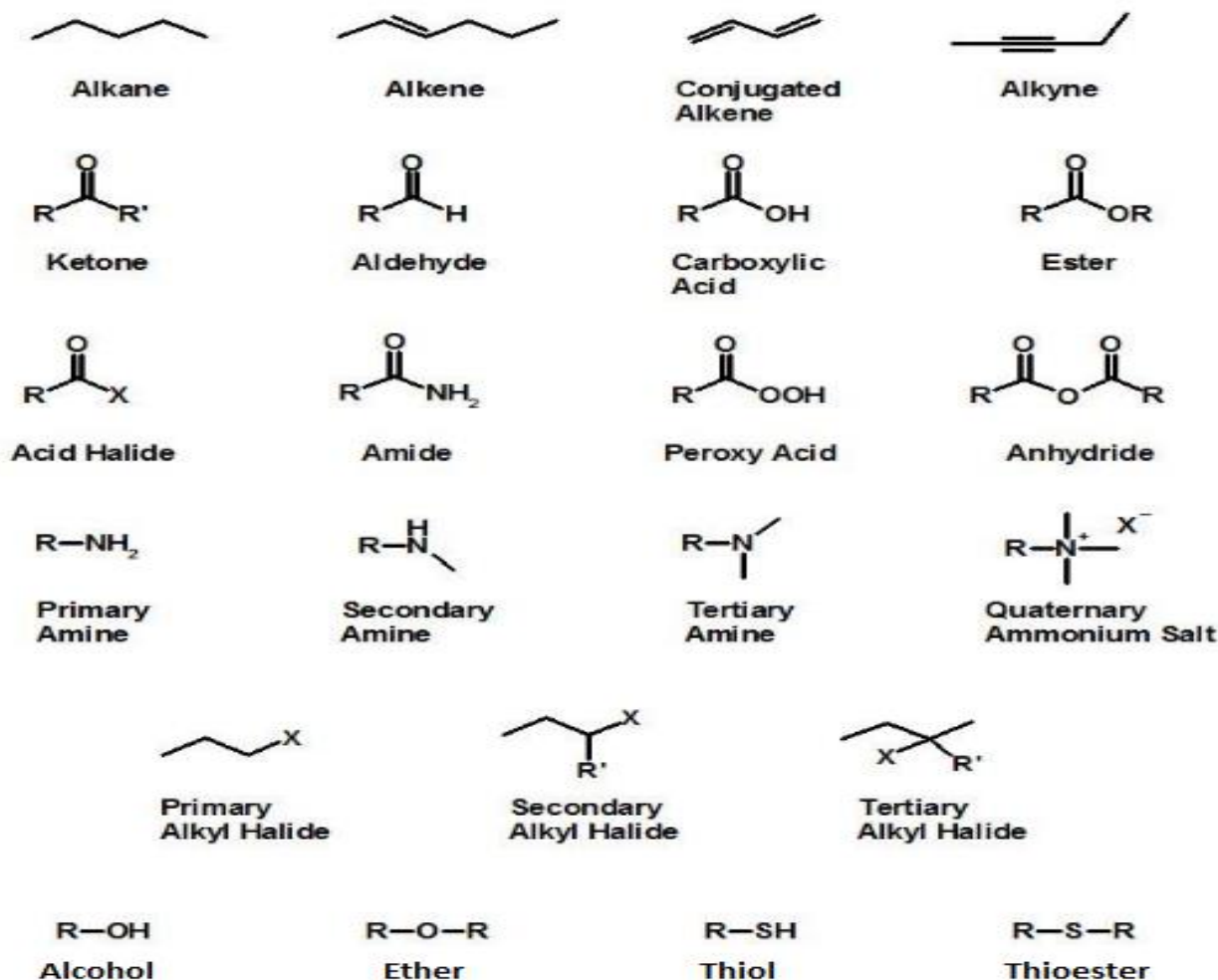
همانطور که پیشتر اشاره شد، ترکیبات آلی موجود در بدن موجودات زنده بیومولکول نامیده می‌شوند و بیومولکول‌های کوچک و درشت را شامل می‌شود.

در ابتدای درس بیوشیمی، برای یادگیری ساختمان قندها، اسیدهای آمینه، چربی‌ها، نوکلئوتیدها، ویتامین‌ها و واکنش‌های بیوشیمیایی آنها، نیاز هست که به اختصار به یادآوری انواع ترکیبات آلی و گروه‌های شیمیایی عملکردی و اتصالات مهم در شیمی آلی بپردازیم. از جمله اینها عبارتند از:

- **گروه‌های شیمیایی مهم:** هیدروکسیل، آمین (یا آمینو)، کربنیل، آسید، کربوکسیل و کربوکسیلات، سولفیدریل (یا تیول)، فسفات و فسفریل، آنیون و کاتیون.
- **ترکیبات مهم در بیوشیمی:** آلدئیدها، کتون‌ها (یا ستون‌ها)، اسیدهای آلی (اسیدهای کربوکسیلیک)، تیول‌ها، الکل‌ها، آمین‌ها، اترها، نیتریل‌ها، ترکیبات فسفردار، ترکیبات پلی‌آل (یا پلی‌الکل).

گروه‌های شیمیایی مهم در جداول زیر آمده است.

Major Organic Chemistry Functional Groups



الکل‌ها، تیول‌ها و آمین‌ها می‌توانند به اشکال درجه اول، دوم و سوم باشند که در کلاس مورد بحث قرار خواهند گرفت. واکنش‌های مهم در بیوشیمی: واکنش تراکم (اتصال دو مولکول به هم از طریق حذف مولکول آب)، واکنش هیدرولیز (شکسته شدن پیوند بین دو مولکول از طریق افزوده شدن مولکول آب). انواع اتصالات یا پیوندهای مهم در ترکیبات بیوشیمیایی: پیوند استری، پیوند اتری (شامل همی استال و استال، همی کیتال و کیتال)، پیوند آمیدی (همان پیوند پپتیدی)، اتصال یا پیوند فسفومونو استر، فسفودی استر و فسفوانیدرید، پیوند گلیکوزیدی (شامل O- گلیکوزید و N- گلیکوزید).

برای اجتناب از تجمع حجم بالایی از اطلاعات در فصل ابتدایی، هر کدام از انواع ترکیبات، پیوندها و واکنش‌ها به تدریج و در طول ترم تحصیلی و در زمان مناسب مورد توجه مجدد قرار خواهند گرفت.

در راستای سیاست دانشگاه برای گسترش روش‌های تدریس مدرن مثل یادگیری مبتنی بر تیم (TBL) و تشویق روش‌های خودآموزی با استفاده از اینترنت و شبکه‌های خارج کلاس درس، موسوم به یادگیری الکترونیکی (e-learning)، یک یا دو فصل از کلاس‌های این

ترم به صورت flipped classroom برگزار خواهد شد. به این صورت که آخرین جلسه آنزیم تحت عنوان "روش‌های تنظیم فعالیت آنزیم‌ها" و/یا آخرین جلسه ویتامین "ویتامین‌های بیوتین، K، اسید فولیک، و B12" که قبلاً به صورت دو فایل صوتی به همراه اسلایدهای مربوطه تهیه شده در اختیار دانشجویان قرار می‌گیرد.

دانشجویان باید قبل از برگزاری کلاس فصل‌های درس مربوطه را بشنوند و تماشا کنند و خود را برای پاسخگویی جمعی و فردی و بحث و تبادل نظر آماده نمایند. روش‌های تیمی و الکترونیکی در دانشگاه ما در ابتدای راه خود می‌باشند و چه بسا کیفیت اجرای آنها با جلسات مطلوب و ایده آل فاصله داشته باشند، اما تا اقدام به کاری نکنیم پیشرفتی نیز در آن کار نخواهیم داشت. برای پیشرفت در این مهم و هرچه بهتر برگزار شدن این جلسات همکاری و مساعدت و بازخورد دانشجویان بسیار مهم می‌باشد.

دانشجویان، قبل از رسیدن زمان کلاس، هر زمان که بخواهند می‌توانند این فایل‌ها را از طریق سامانه یادگیری الکترونیکی دانشگاه تهیه و به مرور مطالعه نمایند.

در انتها یادآوری این مطلب مهم است که وجود حجم زیادی از مباحث و فرمول‌ها، باعث می‌شود که بیوشیمی یک واحد درسی بسیار سخت محسوب شود. کلید موفقیت در این درس، مرور روزانه مباحث می‌باشد و اینکه اجازه ندهیم بحث‌های جلسات بر روی هم انباشته شوند.

فصل دوم

آب و بافر

آب و بافر

همانطور که اشاره شد، آب در مردان 60٪ و در زنان 50٪ از وزن بدن را تشکیل می‌دهد. در نوزادان 80٪ وزن بدن آب می‌باشد. عوامل مختلف می‌توانند مقدار آب بدن افراد را تحت تاثیر قرار دهند. با افزایش سن، مقدار آب کاهش می‌یابد؛ در افراد پیر ممکن است 40٪ از وزن بدن را آب تشکیل دهد. در افراد چاق آب کمتری وجود دارد. مقدار آب بدن تحت تاثیر نوع غذای مصرف شده، دمای محیط، و شرایط فیزیولوژیکی طبیعی مثل حاملگی و شیردهی و بیماری تغییر می‌نماید.

به دلیل وجود مقدار زیادی آب در بدن، مطالعه ساختمان آب، واکنش‌های مولکول‌های آب با هم و با انواع دیگر مواد موجود در بدن، و خواص یونی و خواص اسیدی-قلیایی آب از اهمیت زیادی برخوردار است که در این جلسه به آنها پرداخته می‌شود.

ساختمان مولکول آب

مولکول آب از یک اتم اکسیژن و دو اتم هیدروژن تشکیل شده است. به دلیل اینکه اربیتال‌های مدار آخر مخلوطی از یک اربیتال s و سه اربیتال p است (هیبریدیزاسیون sp^3)، و به دلیل وجود دو جفت الکترون به اشتراک گذاشته نشده، مولکول آب یک ساختار هرمی به خود می‌گیرد. از آنجا که اکسیژن خاصیت الکترونگاتیو بیشتری نسبت به هیدروژن دارد، الکترون‌های شرکت کننده در پیوند کوالانسی اکسیژن-هیدروژن بیشتر به سمت اکسیژن تمایل دارند. به دلیل گرانش الکترون‌ها به سمت اکسیژن و نیز به دلیل وجود دو جفت الکترون بر روی اکسیژن، اتم اکسیژن یک بار نسبی منفی دارد و هیدروژن‌ها بار نسبی مثبت دارند، لذا آب یک مولکول دوقطبی است (و یک طرف مثبت و یک طرف منفی دارد). اما از آنجا که جمع جبری بار مثبت روی اتم‌های هیدروژن و بار منفی روی اکسیژن برابر با صفر است مولکول آب به طور کلی یک ملکول غیر یونی (فاقد بار الکتریکی) می‌باشد.

وجود بارهای الکتریکی مثبت و منفی در درون مولکول آب باعث می‌شود که مولکول‌های آب نسبت به هم واکنش‌های جاذبه و دافعه داشته باشند. نیروی جاذبه بین اتم هیدروژن (مثبت) از یک مولکول و اتم اکسیژن (منفی) از مولکول آب دیگر رخ می‌دهد و اگر فاصله بین اتم‌ها از هم مناسب باشد یک پیوند ضعیف و گذرا بین آنها بوجود می‌آید که عمر کوتاهی دارد و اصطلاحاً **پیوند هیدروژنی** نام گرفته است. در پیوند هیدروژنی، اتم هیدروژن بین دو اتم با الکترونگاتیویته بالا قرار می‌گیرد، پس در هر پیوند هیدروژنی سه اتم شرکت می‌کنند. پیوند هیدروژنی 90٪ ماهیت یونی (الکترواستاتیک) و 10٪ ماهیت کوالانسی دارد. قدرت پیوند هیدروژنی (4 کیلوکالری/مول) تنها 5٪ قدرت یک پیوند کوالانسی (110 کیلوکالری/مول) است. به دلیل ضعیف بودن پیوند هیدروژنی، طول پیوند بلندتر از طول پیوند کوالان است. طول عمر هر پیوند هیدروژنی فقط 1 الی 20 پیکوثانیه ($1\text{ps} = 10^{-12}\text{s}$) می‌باشد. گرچه پیوند هیدروژنی پیوندی از نوع ضعیف است، وجود تعداد زیادی از آن در یک زمان، استحکام و پایداری و قدرت قابل توجهی را می‌تواند ایجاد نماید. هر مولکول آب می‌تواند حداکثر چهار پیوند هیدروژنی با چهار مولکول دیگر آب در اطراف خود را برقرار نماید.

پیوندهای هیدرونی (ساختارهای میکروسکوپی در آب)

در آب منجمد، هر مولکول آب با چهار مولکول آب دیگر پیوند هیدروژنی برقرار کرده و ساختار هندسی منظم بوجود می‌آید که در فضاهای بین مولکول‌های آب، هوا محبوس می‌شود؛ به همین دلیل یخ (شکل جامد آب) سبک بوده و بر روی مایع شناور می‌ماند. در آب مایع، مولکول‌ها در حرکت دائمی و بی نظم می‌باشند. در حالت مایع، هر مولکول آب حداکثر با 3.4 مولکول آب دیگر پیوند هیدروژنی برقرار می‌نماید.

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 فرو پاشند و در عوض در جای دیگری یک مجموعه دیگر تولید شود. به دلیل وجود این مجموعه‌ها، آب حالتی نسبتاً ژله‌ای دارد. گاهی مجموعه‌های مذکور اشکال هندسی ناموزون و نامنظم به خود می‌گیرند و گاهی این اشکال بسیار منظم و متقارن هستند. این اشکال تنها زمانی که منجمد شوند قابل مشاهده خواهند بود. مثال این اشکال هندسی را در دانه‌های برف مشاهده کرده‌ایم. امروزه پیشنهاد شده است که آب بدن حتی در محیط شلوغ درون سلول‌ها در تعداد مختلف می‌تواند به هم ملحق شوند و به صورت لحظه‌ای

اشکال هندسی را تولید کنند؛ حتی وظایفی همچون خاموش یا روشن کردن بعضی از ژن‌ها به آنها نسبت داده شده است! این نوع آب را آب ساختارمند (structured) می‌نامند.

• ساختارهای هندسی مولکول‌های آب تحت چه عواملی قرار می‌گیرند؟

1. مشاهده شده است که مولکول‌های آب تحت تاثیر احساسات و عواطف و افکار انسان قرار می‌گیرند و در شادی و مهربانی اشکال منظم زیبا و در حالت‌های عصبی، ناراحتی و حس انتقام اشکال نامنظم به خود می‌گیرند. اگر قرار باشد شکل آب بدن در بیان بعضی ژن‌ها نقش تعیین کننده داشته باشد، می‌توان توجیه کرد که چرا افراد مهربان و با ایمان سالمتر هستند و عمر طولانی‌تری دارند.

2. آلودگی‌ها می‌توانند ساختارهای میکروسکوپی نامنظم و نازیبا به آب ببخشند و منجر به بیماری شوند.

3. مواد و ترکیبات حل شده در آب نیز می‌توانند ساختارهای میکروسکوپی خاصی را به مولکول‌های آب تحمیل کنند. برای مثال، شیمیدانان هندی در سال 2003 با قرار دادن یک مولکول شیمیایی مارپیچ در آب باعث شدند مولکول‌های آب مجاور آن به شکل یک نخ مارپیچ در طول قسمت وسط آن مرتب شوند. این نوع آب را آب سازمان‌یافته یا مرتب‌شده (organized) می‌نامند.

• همچنین مشاهده شده است که اگر ماده ای را در آب حل کنیم و آب ساختار میکروسکوپی خاصی به خود بگیرد، سپس آنقدر رقیق سازی نماییم که از نظر علم شیمی مقدار آن ماده در آب به صفر برسد، هنوز آب ساختمان ناشی از آن ماده را در خود نگه خواهد داشت. این پدیده به نام "حافظه آب" شناخته می‌شود و اساس قدرت درمانی داروهای هومئوپاتی می‌باشد.

4. دانشمندان دیگر مشاهده نمودند که تعدادی مولکول آب به صورت منظم و قرینه در بین زنجیرهای پروتئینی مثل زنجیرهای هموگلوبین گیر افتاده‌اند و حتی در هنگام خالص سازی پروتئین، در پروتئین باقی می‌مانند. این نوع آب، آب پیوند شده (bound water) نام دارد. امروزه می‌دانیم که همه پروتئین‌ها در درون و سطح خود دارای تعدادی مولکول آب می‌باشند.

• وظایف "آب پیوند شده" یا "آب سازمان یافته" در بیومولکول‌ها چیست؟

از جمله وظایفی که به مولکول‌های آب موجود در ساختار بیومولکول‌ها نسبت داده‌اند:

1. افزایش پایداری بیومولکول

الف- حضور حساب شده و منظم تعداد زیادی آب در سطح و درون هموگلوبین باعث پایداری مولکول نسبت به حالت فاقد آب می‌شود. یک پروتئین پایدار فعالیت بهتری خواهد داشت.

ب- مثال دیگر، مولکول DNA می‌باشد که به سه فرم A، B، و Z می‌تواند در درون سلول وجود داشته باشد اما فرم B پایدارتر است. بیشتر DNA در هسته سلول‌ها به فرم B می‌باشد و دلیل آن شاید ستونی از مولکول‌های آب باشد که به صورت دانه های پشت سر هم در شیار بزرگ ساختار B قرار می‌گیرند.

2. شرکت در فعالیت بیومولکول

مثل فراهم سازی زمینه لازم برای حرکت سریع پروتون (H^+) یا OH^-

همانطور که اشاره شد، مولکول‌های آب موجود در یک پروتئین یا بیومولکول ممکن است فعالیت خاصی را به عهده داشته باشند. برای مثال، پروتئین خاصی به نام سیتوکروم f در کلروپلاست گیاهان یک کانال یا تونل را در عرض غشاء ایجاد می‌کند که محل عبور پروتون می‌باشد. در این شیار پنج مولکول آب قرار دارند که عبور پروتون را تسهیل می‌نمایند. آنچه که اتفاق می‌افتد این است که پروتون در این شیار راه نمی‌افتد تمام طول مسیر را خود طی کند بلکه مولکول‌های آب باعث می‌شوند پروتون از طریق دست به دست شدن با سرعت بیشتری حرکت کند؛ به این ترتیب که به ازای پروتونی که در یک سمت غشاء به آب موجود در آنجا متصل می‌شود، بلادرنگ یک پروتون در سمت دیگر غشاء رها می‌شود. این طرز انتقال پروتون را پَرش پروتون (proton hopping) می‌نامند. این نحوه حرکت پرشی می‌تواند

برای یون هیدروکسیل نیز رخ دهد. این نوع حرکت پرشی، باعث افزایش قابل توجه در سرعت انتقال پروتون یا هیدروکسیل از جایی به جای دیگر می‌شود. به همین دلیل، حتی در یک محلول، سرعت جابجایی پروتون و هیدروکسیل نسبت به یون‌های دیگر بسیار بیشتر است.

حلالیت آب

ماده وارد شده در آب **solute** نامیده می‌شود که اگر در آب حل شود آب **دوست** یا **هیدروفیل** و اگر در آب نامحلول باشد آب **گریز** یا **هیدروفوب** نامیده می‌شوند. قانون حلالیت این است که مواد مشابه یکدیگر را حل می‌کنند. چون آب یک مولکول قطبی است، مواد قطبی را در خود حل می‌نماید. برای حل شدن در آب جاذبه‌های بین **water-solute** باید بیشتر از جاذبه‌های بین **solute-solute** باشد. آب به دلیل داشتن ثابت دی الکتریک بالا (78.5) نیروی جاذبه بین دو ماده باردار یا قطبی قرار گرفته در آب را به شدت کاهش می‌دهد و باعث حل شدن آنها می‌گردد.

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

1. ماده باید بتواند با مولکول‌های آب پیوند هیدروژنی تشکیل دهد.
2. ماده باید در آب یونیزه شود. نمکها و املاح مانند NaCl چنین می‌باشند.

نحوه حل شدن نمک‌ها در آب

نمک‌ها ترکیبات معدنی هستند که در آب یونیزه می‌شوند. وقتی نمک در آب قرار می‌گیرد، به مرور لایه‌هایی از آب دور یون‌های مثبت و منفی را گرفته، آنها را از هم دور کرده و از تعاملات جاذبه ای بین یون‌های مثبت و منفی نمک (معروف به **پیوندهای یونی** یا **الکترواستاتیک**) جلوگیری می‌کنند. لایه‌های آب دور یک یون یا مولکول را **لایه‌های هیدراسیون** (**hydration shell**) می‌نامند. در اولین لایه هیدراسیون (لایه هیدراسیون درونی) به دلیل کشش بار الکتریکی مربوط به یون، مولکول‌های آب بسیار منظم و مرتب (**ordered water**) می‌باشند. در لایه هیدراسیون بیرونی، مولکول‌های آب هنوز منظم هستند ولی نظم آنها نسبت به لایه هیدراسیون درونی کمتر است و حالت شبه-منظم (**semi-ordered water**) دارند. در لایه‌های بعدی، قدرت نفوذ و کشش یون آنقدر کم می‌شود که اثری بر روی نظم آب ندارد و این آب تحت تاثیر یون قرار نمی‌گیرد. این آب حالت معمولی خود را داشته و **bulk water** نامیده می‌شود. دقت کنید که یون مثبت، اکسیژن منفی مولکول‌های آب را به سمت خود جذب می‌کند در حالیکه یک یون منفی هیدروژن‌های مثبت را به طرف خود جذب می‌کند. این نیز یک مثال است از اینکه یک ماده می‌تواند نظم و ترتیب خاصی را به مولکول‌های آب مجاور خود تحمیل کند.

نحوه حل شدن اسیدهای چرب در آب

اسیدهای چرب اسیدهای آلی هستند که یک دُم یا انتهای بزرگ متشکل از کربن و هیدروژن به نام بخش هیدروکربنی دارند و یک سر قطبی کوچک دارند. ترکیباتی که در ساختمان شیمیایی خود همزمان دارای قسمت قطبی و قسمت غیر قطبی می‌باشند، ترکیبات **آمفی‌پاتیک** یا ترکیبات **آمفی‌فیلیک** (آمفی به معنی هر دو؛ فیل به معنی دوست داشتن) نامیده می‌شوند. در چربی‌ها سر قطبی نسبت به بدنه غیرقطبی آنقدر کوچک است که چربی‌ها در آب نامحلول در نظر گرفته می‌شوند.

همانطور که اشاره شد چربی‌ها از بیومولکول‌های مهم در بدن موجودات زنده هستند. از آنجا که قسمت عمده بدن از آب تشکیل شده است، مطالعه رفتار چربی‌ها در آب مهم می‌باشد. وقتی چربی در آب قرار می‌گیرد، مولکول‌های آب اطراف هر مولکول چربی، بی‌نظمی خود را از دست می‌دهند و آنتروپی آنها کاهش می‌یابد و این از لحاظ ترمودینامیکی نامطلوب است. مولکول‌های آب برای اینکه تعداد مولکول‌های بیشتری از آب را از درگیری با چربی و نظم حاکم شده و آنتروپی کاهش یافته نجات بدهند، نیرویی دافعه را به مولکول‌های چربی وارد

می‌کنند و آنها را در یک جا جمع می‌نمایند. از سوی دیگر، چون دُم مولکول‌های چربی از جنس چربی می‌باشند و در یکدیگر حل می‌شوند و جاذبه بین آنها با هم بیشتر از جاذبه بین آنها و آب است، تمایل بیشتری به جمع شدن دور هم دارند. این نیروی جاذبه بین قسمت‌های هیدروفوب که در محیط آبی (مائی) باعث نزدیک شدن آنها به هم می‌شود **نیروی هیدروفوبی** نامیده می‌شود. هنگام گرد هم آیی، مولکول‌های چربی طوری قرار می‌گیرند که یک ساختار کُرّوی تولید می‌شود که سرهای قطبی چربی‌ها در قسمت سطح و دم‌های چرب به دور از آب و در درون کُرّه قرار می‌گیرند. نام این ساختارهای کُرّوی بسته به شکل آنها متفاوت است. اگر کُرّه از یک تک لایه تشکیل شود یک کُرّه ی توپُر خواهد بود و میسل نام می‌گیرد. قطرات روغن روی سطح آب مثالی از ساختارهای میسل است. اگر کُرّه از دولایه چربی تشکیل شده باشد چیزی شبیه غشاء سلول تشکیل می‌شود که سرهای قطبی در دو سمت خارج و درون کُرّه قرار گرفته اند و بیرون کُرّه هر دو حاوی مایع قطبی است، **لیپوزوم** خواهیم داشت. لیپوزوم‌ها ممکن است از چند لایه تشکیل شوند که **لیپوزوم چند لایه‌ای** نامیده می‌شوند. تصور می‌شود که تولید اولین سلول زنده در محیط آبی با همین مکانیسم صورت گرفته است.

تشکیل ساختارهای میسل و لیپوزوم در آب نشان می‌دهد که **مولکول‌های آب نیز به نوبه خود می‌توانند ساختار خاصی به ماده قرار گرفته شده در آب (solute) تحمیل کنند**. بیومولکول‌ها از قبیل پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و چربی‌ها ساختارهای محکم و ثابتی ندارند بلکه ساختمان سه بعدی آنها نسبت به محیط یا حلالی که در آن قرار دارند تغییر می‌کند و فعالیت آنها در صورت تغییر ساختمان سه بعدیشان از دست می‌رود یا تغییر می‌کند. **مولکول‌های آب با اثر بر روی اجزاء قطبی و غیر قطبی موجود در ساختار شیمیایی خام و ابتدایی یک بیومولکول، آن را وادار به کسب ساختمان سه بعدی خاص می‌کنند**. بیومولکول‌های درون بدن موجودات زنده در طول میلیون‌ها سال تکامل، توانسته‌اند بهترین شکل سه بعدی را برای فعالیت مطلوب در شرایط طبیعی بدن به دست آورند.

حل شدن گازهای غیرقطبی در آب:

نوع دیگری از مواد نامحلول در آب که مجبورند در درون بدن وجود داشته باشند، گازهایی همچون گاز اکسیژن، و گاز دی اکسید کربن هستند که هر دو مولکول‌های غیرقطبی بوده و در آب حل نمی‌شوند. لذا بدن برای حمل و نقل آنها در خون و بین بافت‌ها و شش‌ها روش‌های خاصی دارد. اکسیژن به‌صورت متصل به هموگلوبین از ریه‌ها به بافت‌ها حمل می‌شود و 70٪ از دی اکسید کربن، محصول تنفس سلولی که از سلول‌ها خارج شده و به خون می‌ریزد، به‌صورت بیکربنات به ریه‌ها حمل می‌شود که از طریق بازدم به خارج از بدن دفع شود. بیکربنات در عین حال به عنوان بافر مهم در خون عمل می‌کند. به طور کلی، وقتی یک ماده در آب قرار می‌گیرد هم اندرکنش‌هایی بین مولکول‌های آن ماده و مولکول‌های حلال (آب) وجود دارد و هم تعاملاتی بین مولکول‌های ماده با یکدیگر. این نیروها، اندرکنش‌ها، یا تعاملات، شامل موارد زیر است:

- پیوندهای هیدروژنی
- پیوندهای یونی (الکترواستاتیک) که می‌توانند دافعه یا جاذبه باشند
- تعاملات هیدروفوبی
- اندرکنش‌های واندروالس

یونیزاسیون آب (خاصیت اسیدی-بازی آب)

مولکول آب می‌تواند یونیزه شود. آب همزمان یک اسید و یک قلیا است. این چنین ترکیباتی را **آمفوتر** می‌نامند.



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

فرمول فوق نشان می‌دهد که وقتی آب یونیزه می‌شود تعداد مساوی از H^+ و OH^- تولید می‌کند. با توجه به محاسبات زیر، بیشترین و کمترین اسیدیته‌ای که در آب می‌تواند به دست آید، به ترتیب، صفر و 14 می‌باشد. در زندگی روزمره با محلول‌هایی سروکار داریم که

pH آنها در محدوده این مقیاس قرار می‌گیرد. اسید معده، آب لیمو در محدوده‌های پایین مقیاس pH و تمیز کننده‌هایی از قبیل سفید کننده و گاز پاک‌کن در قسمت‌های نزدیک به pH بالا قرار می‌گیرند. آب خالص یک محلول خنثی می‌باشد و pH نزدیک به 7.0 دارد، زیرا غلظت $[H^+]$ و $[OH^-]$ با هم برابر است. در حالت سلامت، pH خون سرخرگی برابر با 7.4 می‌باشد.

$$K_{eq} = K_w = 1.8 \times 10^{-16}$$

$$[H_2O] = 55.5 \text{ M}$$

$$\text{Because } (1000\text{g/L}) / (18.015 \text{ g/mol})$$

$$(55.6)K_{eq} = [H^+][OH^-]$$

$$(55.6)(1.8 \times 10^{-16}) = [H^+][OH^-] = K_w$$

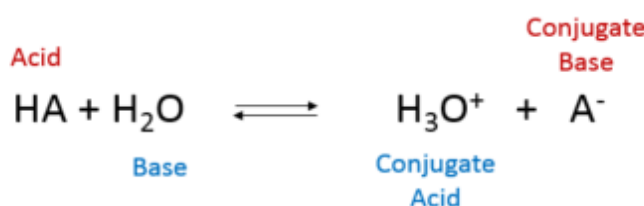
$$K_w = 1.0 \times 10^{-14} = [H^+][OH^-] = [H^+]^2$$

$$[H^+] = 1.0 \times 10^{-7} \text{ M and } [OH^-] = 1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$$

$$pK_H + pK_{OH} = 14$$

یونیزاسیون اسیدهای ضعیف در آب

از آنجا که بسیاری از بیومولکول‌ها، اسیدهای آمینه، پروتئین‌ها، نوکلئوتیدها و ... اسیدهای ضعیف می‌باشند، رفتار اسیدهای ضعیف در محیط آب باید مورد توجه قرار بگیرد. وقتی یک اسید پروتون (H^+) از دست می‌دهد باز مزدوج آن تولید می‌شود. وقتی یک قلیا OH^- از دست می‌دهد یا H^+ می‌گیرد، اسید مزدوج آن تولید می‌شود.



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

وقتی غلظت خاصی از یک اسید ضعیف $[HA]$ در آب قرار می‌گیرد، ثابت آن اسید یعنی K_a نشان می‌دهد که در حالت تعادل، چه غلظتی از H^+ و باز مزدوج تولید خواهد شد. هر چه K_a یک اسید بزرگتر باشد تجزیه شدن آن اسید در آب بیشتر خواهد شد و اسید قوی تری محسوب می‌شود، نسبت به اسیدی که K_a کوچکتری دارد. برای سادگی استفاده از مقادیر عددی K_a اسیدها، pK_a اسیدها را محاسبه می‌کنند که برابر است با $PK_a = -\log K_a$. هر چه ارزش عددی pK_a برای یک اسید کوچکتر باشد، آن اسید قوی‌تر خواهد بود.

هنگام حل شدن در آب، یک اسید محیط آب را اسیدی می‌نماید زیرا pH محلول را به کمتر از حالت خنثی ($pH=7.0$) می‌رساند.

یک قلیا باعث افزایش pH به بالاتر از 7.0 می‌شود و محیط را قلیایی می‌کند.

$$[H^+] = [OH^-] \quad \text{Neutral solution}$$

$$[H^+] > [OH^-] \quad \text{Acidic solution}$$

$$[H^+] < [OH^-] \quad \text{Basic (alkaline) solution}$$

همانطور که می‌دانیم:

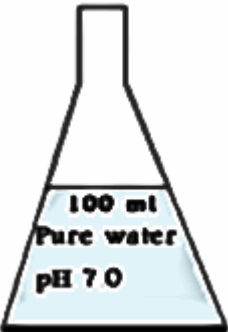
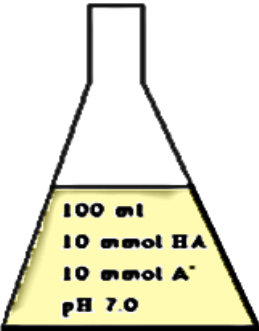
$$pH = -\log [H^+]$$

- هر چه غلظت H^+ بیشتر باشد، آنگاه محیط اسیدی تر و ارزش عددی pH کوچک تر خواهد بود.
- هر چه ارزش عددی pH بزرگ تر باشد، محیط قلیایی تر و غلظت پروتون کمتر است.

بافر ها (تامپون ها)

وقتی یک اسید ضعیف و باز مزدوج آن (نمک اسید) به نسبت خاصی در آب با هم مخلوط شوند، بافر تولید می شود. وظیفه بافر این است که در مقابل تغییرات pH مقاومت کند. اگر بدن ما بافر نداشت، ممکن بود تولید اسیدها و قلیاها از غذاها و منابع دیگر، pH بدن را بسیار دچار نوسان می کرد و بیماری و کوما و مرگ رخ می داد. اما حضور انواع بافرها در بدن، مانع نوسانات شدید در pH بدن می شود. ابتدا ممانعت از تغییرات فاحش در pH را با یک مثال ساده ببینیم.

غلظت خاصی (1 میلی مول) از یک قلیا (NaOH) را یک بار به 100 میلی لیتر از یک محلول بافر نشده (آب خالص، pH=7.0) و بار دیگر به 100 میلی لیتر از یک محلول بافری (محلول حاوی نسبت های مساوی از یک اسید ضعیف و نمک آن اسید، pH=7.0) اضافه کرده و تغییرات pH را ملاحظه نمایید:

	• $[OH^-] = 1.0 \text{ mmol}/100\text{ml}$ = 0.01M (غلظت قلیا در 100 میلی لیتر) • $pOH = -\log [OH^-] = 2.00$ • $pH = 12.0$	pH 5 واحد تغییر می کند و بسیار قلیایی می شود.
	قبل از اضافه کردن قلیا معادله هندرسون-هاسلباخ به صورت زیر بود: $pH = 7.0 + \log 10 / 10$ بعد از اضافه شدن قلیا بافر عمل می کند: 1 میلی مول قلیا با یک میلی مول HA واکنش کرده و باعث می شود 1 میلی مول آب و یک میلی مول A^- تولید شود. بنابراین، غلظت اسید (HA) 1 میلی مول کاهش می یابد و غلظت قلیا (A^-) 1 میلی مول افزایش پیدا می کند. معادله فوق به صورت زیر در می آید: $pH = 7.0 + \log 11 / 9 \quad pH = 7.09$ pH محیط هنوز در حد نزدیک به خنثی حفظ شده است.	

نحوه عمل بافر به این صورت است که اگر به بافر، قلیای قوی (مثل OH^-) افزوده شود، قلیا "به مقدار مساوی با غلظت خودش" از بازوی اسیدی بافر، H^+ خواهد گرفت و باز مزدوج آن اسید را تولید خواهد کرد. گرچه باز مزدوج خود یک باز یا قلیا می باشد ولی به مراتب قلیای ضعیف تری است نسبت به OH^- .

در صورتیکه به یک محلول بافری اسید قوی (H^+) افزوده شود، پروتون اضافه شده با بازوی قلیایی بافر (یعنی باز مزدوج A^-) ترکیب شده و اسید HA تولید خواهد کرد که اسیدی به مراتب ضعیف تر از H^+ می باشد.

بر اساس اصل لوشتاتولیه، اسید معادله زیر را به سمت چپ و قلیا معادله را به سمت راست تشویق می کند.



برای ادامه بحث در مورد بافرها باید به مقوله تیتراسیون اشاره کنیم.

تیتراسیون

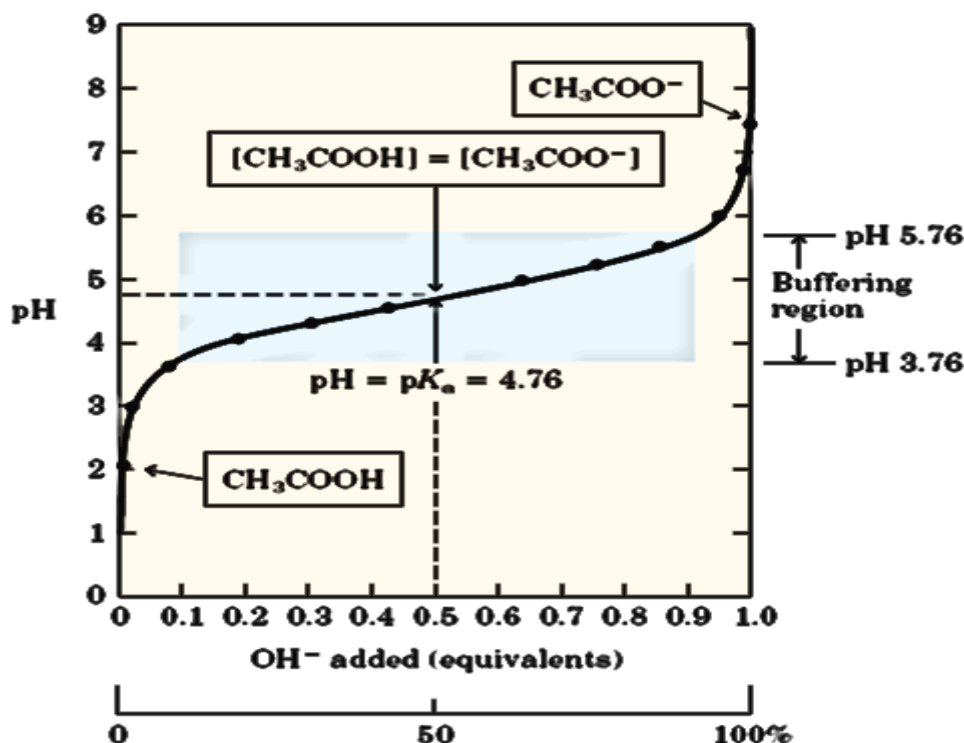
تیتراسیون یعنی افزودن تدریجی یک قلیای قوی (NaOH) به یک اسید ضعیف یا افزودن تدریجی یک اسید قوی (HCl) به باز ضعیف. یک اسید ضعیف (اسید استیک) را در نظر $\text{pH} = 4.76 + \log_{10} \frac{\text{قلیا}}{\text{اسید}}$ بگیرید که در آب حل شده است و باز مزدوج آن (استات) می‌باشد. معادله هندرسون-هاسلباخ برای اسید استیک با $\text{pKa} = 4.76$ عبارتست از:

$$\text{pH} = 4.76 + \log_{10} \frac{\text{استات}}{\text{اسید استیک}}$$

با افزودن قلیا به اسید استیک، به تدریج اسید شروع به تجزیه شدن می‌کند. در زمانی که اسید استیک 10٪ یونیزه شود، آنگاه، 10٪ (یعنی 0.1) از باز مزدوج (استات) و 90٪ (یعنی 0.9) از اسید استیک در محلول خواهیم داشت. با جایگزین کردن آنها در معادله، pH محاسبه می‌شود.

• $\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[0.1]}{[0.9]}$ • $\text{pH} = 4.76 + (-0.95)$ • $\text{pH} = 3.81$	• $\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[0.5]}{[0.5]}$ • $\text{pH} = 4.76 + 0$ • $\text{pH} = 4.76 = \text{pK}_a$	• $\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[0.9]}{[0.1]}$ • $\text{pH} = 4.76 + 0.95$ • $\text{pH} = 5.71$
زمانی که اسید استیک 10٪ یونیزه شود	اگر مقدار بیشتری قلیا اضافه شود طوری که اسید استیک 50 درصد یونیزه شود	تحت شرایطی که 90 درصد اسید استیک یونیزه شود

اگر مقدار حجم یا غلظت NaOH افزوده شده را در هر مرحله به دقت یادداشت نماییم و در مقابل pH در یک نمودار قرار دهیم، نموداری شبیه نمودار زیر به دست می‌آید که **منحنی تیتراسیون** نامیده می‌شود. برای اندازه‌گیری pH در هر مرحله می‌توانیم هم از روش محاسباتی بالا استفاده کنیم و هم می‌توانیم از دستگاهی به نام **pH متر** استفاده کنیم.

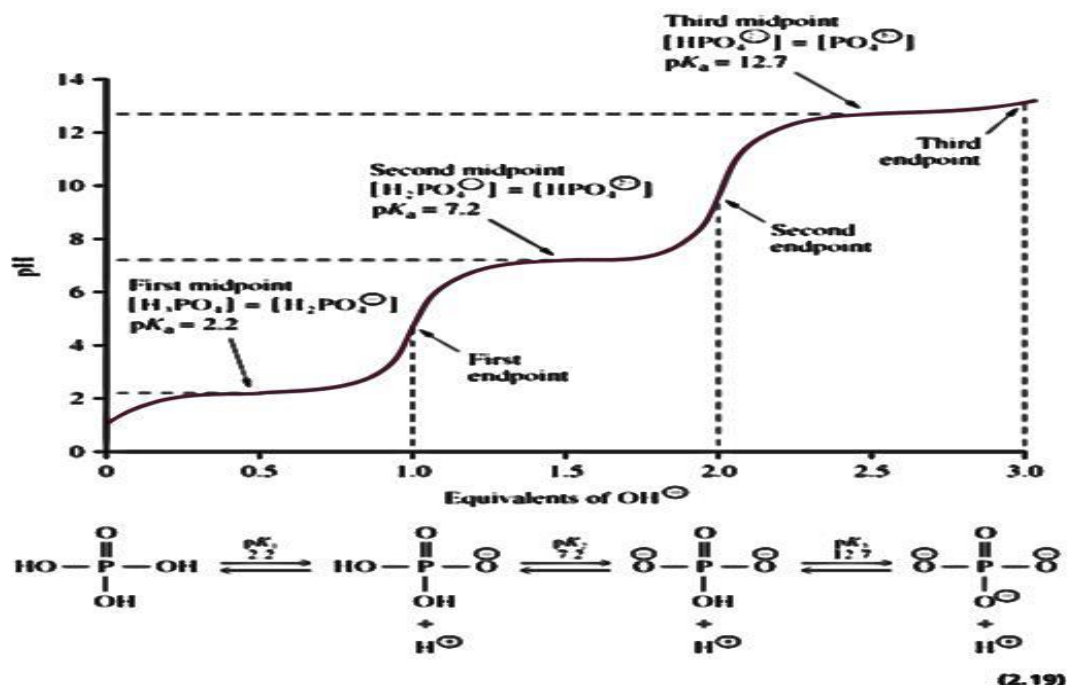


منحنی از سه بخش تشکیل شده است. بخش ابتدایی که در آن pH محلول با شیب تندی افزایش پیدا می‌کند. بخش میانی (منطقه رنگی شده) که در آن شیب افزایش pH ملایم است و یک قسمت انتهایی که دوباره شیب افزایش pH تند است. **موثرترین خاصیت یا وظیفه بافری در منطقه‌ای روی می‌دهد که شیب منحنی کمترین باشد.** شیب ملایم نشان دهنده مقاومت بافر در مقابل قلیای اضافه شده است. در دو منطقه ابتدایی و انتهایی، محلول بافری عمل نمی‌کند و شکست می‌خورد. مهم است بدانیم که کمترین شیب منحنی (که نشانگر بهترین منطقه بافری برای آن اسید خاص است) در وسط منحنی، یعنی در جایی است که $\text{pH} = \text{pK}_a$ و 50٪ اسید و 50٪ باز مزدوج وجود دارد.

با استفاده از ترسیم منحنی تیتراسیون می‌توان به موارد زیر دست یافت:

1. می‌توان pK_a یک اسید مجهول را پیدا کرد.
2. هم از روی شکل منحنی تیتراسیون و هم با استفاده از pK_a یک اسید می‌توان فهمید که بهترین منطقه (یا مناطق) بافری آن اسید در چه محدوده‌ای از pH قرار دارد.
 - بهترین منطقه بافری در محدوده هر کدام از pK_a ها بعلاوه 1 و منهای 1 ($\text{pK}_a \pm 1$) می‌باشد.
 - پس برای اسید استیک این محدوده از pH 3.76 الی 5.76 خواهد بود.
3. با بررسی چند طبقه ای بودن منحنی تیتراسیون می‌توانیم بفهمیم که یک اسید قادر به دادن چند پروتون یا H^+ است و چه نوع اسیدی است.
 - اسیدهایی مثل اسید استیک و یون آمونیوم که حداکثر می‌توانند یک پروتون آزاد کنند، **اسیدهای مونوپروتیک** نامیده می‌شوند.
 - اسیدهایی از قبیل اسید کربنیک و اکثر اسیدهای آمینه دو عدد پروتون آزاد می‌کنند و **اسیدهای دی پروتیک** نامیده می‌شوند.
 - اسیدهایی از قبیل اسید فسفریک و بعضی دیگر از اسیدهای آمینه که قادر به دادن سه عدد پروتون هستند **اسیدهای تری پروتیک** نامیده می‌شوند.

اسیدهای دی پروتیک دو منطقه بافری، و اسیدهای تری پروتیک سه منطقه بافری دارند و لذا منحنی تیتراسیون آنها چند طبقه ای است. منحنی تیتراسیون اسید فسفریک، به عنوان مثال، به شکل زیر و سه طبقه است:

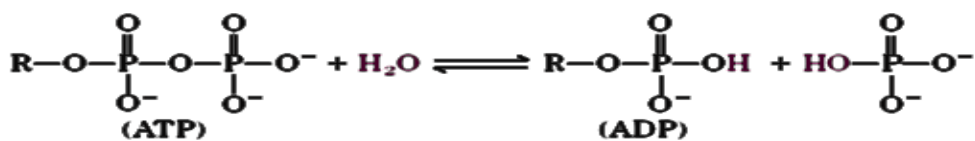


4. در صورتیکه نوع یک اسید مشخص باشد ولی غلظت آن را ندانیم، چون غلظت قلیای قوی استفاده شده را می‌دانیم، با یادداشت کردن حجم قلیای استفاده شده برای تیتراژ کامل آن اسید، می‌توانیم غلظت اسید را محاسبه کنیم.

$$N_1V_1 = N_2V_2 \quad \text{یا} \quad M_1V_1 = M_2V_2 \quad \text{با استفاده از فرمول}$$

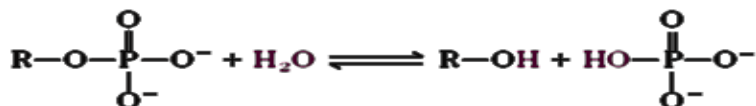
آب به عنوان یک واکنش‌کننده (واکنشگر) در واکنش‌های بیوشیمیایی

یکی دیگر از وظایف مهم آب این است که در بسیاری از واکنش‌ها، عمدتاً در واکنش‌های هیدرولیز، یعنی شکسته شدن اتصال بین دو مولکول با استفاده از آب، مصرف می‌شود؛ بدون آب این واکنش‌ها انجام نمی‌پذیرند. چند مثال در زیر آمده است (نیازی به حفظ این واکنش‌ها نیست):



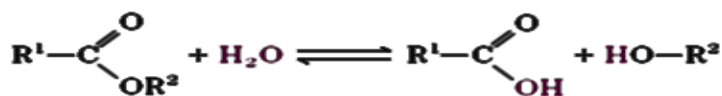
Phosphoanhydride

(a)



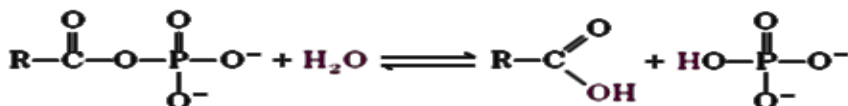
Phosphate ester

(b)



Carboxylate ester

(c)

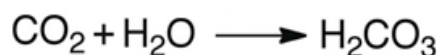


Acyl phosphate

(d)

اسیدهای مهم در بدن:

اسید کربنیک (H_2CO_3): که از واکنش زیر تولید می‌شود:



بنابراین CO_2 یک اسید در نظر گرفته می‌شود.

اسیدها می‌توانند آلی یا معدنی باشند.

اسیدهای آلی: مثل اسید لاکتیک، اسید پیرویک، اسید سیتریک، اسید مالیک، اسید اکسالوآستیک و غیره

اسیدهای معدنی: اسید فسفریک، اسید سولفوریک، اسید هیدروکلریک، اسید فسفریک، اسید کربنیک و غیره

بازهای مهم در بدن: بیکربنات (HCO_3^-)، هموگلوبین (Hb^-)، اکسی هموگلوبین (HbO_2^-)، پروتئین‌ها، فسفات (HPO_4^-)، آنیون‌های

اسیدهای آلی مثل پیرووات، لاکتات، سترات و غیره

بافرهای مهم در بدن

بدن حاوی چند نوع بافر است که هر کدام بخش خاصی را تحت پوشش قرار می‌دهند. به ترتیب اهمیت:

بافرهای خون عبارتند از: بافر بیکربنات، بافر هموگلوبین، بافر فسفات و بافر پروتئین.

بافرهای مایع نخاع: بافر بیکربنات، بافر فسفات، بافر پروتئین.

بافرهای درون سلول (سیتوپلاسم سلول‌ها): بافر پروتئین، بافر فسفات.

بافرهای ادرار: بافر فسفات، بافر آمونیاک.

بافر استخوان: بافر کربنات کلسیم.

بافرها در تنظیم و ثابت ماندن pH محیط بدن نقش مهمی ایفا می‌کنند. چگونگی انجام این عمل توسط بافرها در بلوک سیستم ادراری به تفصیل شرح داده خواهد شد. اگر pH خون سرخرگی کمتر از 7.4 شود، این وضعیت را اسیدوز یا اسیدمی می‌گویند و اگر بیشتر از 7.4 شود، آلكالوز یا آلكالمی می‌گویند.

The Major Body Buffer Systems		
Site	Buffer System	Comment
ISF	Bicarbonate	For metabolic acids
	Phosphate	Not important because concentration too low
	Protein	Not important because concentration too low
Blood	Bicarbonate	Important for metabolic acids
	Haemoglobin	Important for carbon dioxide
	Plasma protein	Minor buffer
	Phosphate	Concentration too low
ICF	Proteins	Important buffer
	Phosphates	Important buffer
Urine	Phosphate	Responsible for most of 'Titratable Acidity'
	Ammonia	Important - formation of NH_4^+
Bone	Ca carbonate	In prolonged metabolic acidosis

فصل سوم

کربوهیدرات

قندها = ساکاریدها = کربوهیدراتها = هیدراتهای کربن = گلوسیدها

کربوهیدراتها

- تعداد کربن‌های آنها باید سه عدد یا بیشتر باشد. یعنی ساده‌ترین و کوچک‌ترین قند 3 عدد کربن دارد.
- حاوی گروه کربونیل هستند که به شکل آلدئید یا ستون (کتون) می‌باشد.
- به کربن‌های غیر کربنیل عوامل هیدروکسیل (-OH) متصل می‌باشد؛ به عبارتی، قندها پلی‌آل یا پلی‌الکل می‌باشند.
 - یا هنگام هیدرولیز چنین ترکیباتی را تولید می‌کنند.
- اغلب کربوهیدراتها فرمول بسته $(\text{CH}_2\text{O})_n$ دارند.
- بعضی حاوی N، S و P نیز می‌باشند.

سه دسته اصلی کربوهیدراتها وجود دارد:

I. مونوساکاریدها

- قندهای ساده (ساده‌ترین قندها)
 - یک آلدئید یا یک کتون منفرد، قند ساده می‌باشد.
 - قند ساده حاوی گروه شیمیایی آلدئید، آلدوز نامیده می‌شود.
 - قند ساده حاوی گروه شیمیایی ستون (یا کتون)، کتوز نامیده می‌شود.
 - گروه‌های -OH به کربن‌های غیر کربنیل متصلند.
 - نام قند همیشه به پسوند -ose ختم می‌شود.
- از به هم پیوستن واحدهای قندی به وسیله پیوند کووالانسی موسوم به پیوند گلیکوزیدی قندهای بزرگ‌تر و پیچیده‌تر ایجاد می‌شود.

II. الیگوساکاریدها

- وقتی تولید می‌شوند که 2 الی 9 عدد واحدهای قندی ساده به هم وصل شوند.
- دی ساکاریدها: در صورتیکه دو واحد قند ساده به هم وصل شده باشند.
- تری ساکاریدها: در صورتیکه 3 واحد قند به هم وصل شوند.
- تتراساکاریدها: در صورتیکه 4 واحد قند به هم وصل شوند.

III. پلی ساکاریدها

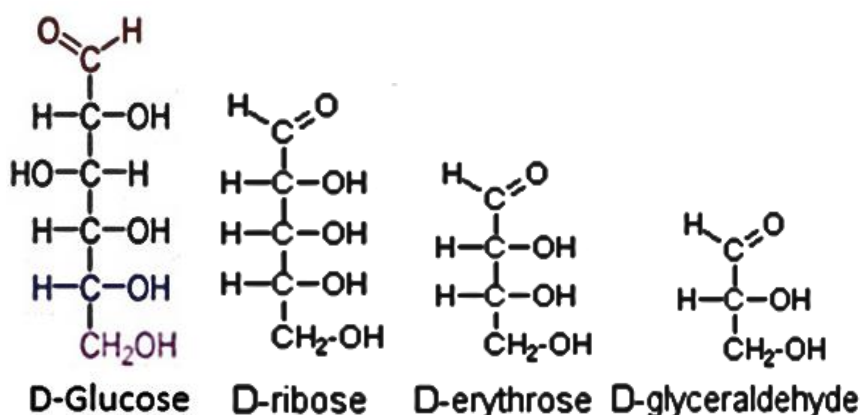
- وقتی تولید می‌شوند که تعداد زیادی واحدهای مونوساکاریدی یا دی ساکاریدی با پیوندهای گلیکوزیدی به هم وصل شده و زنجیرهای طویل قندی را می‌سازند.

- **هوموپلی ساکاریدها:** واحدهای قندی درون یک پلی ساکارید از یک جنس باشند.
- **هتروپلی ساکاریدها:** وقتی انواع مختلف (بیش از یک نوع واحد قندی) در ساختمان پلی ساکارید شرکت نماید.

مثال از مونوساکاریدها:

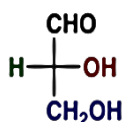
همانطور که اشاره شد ساده‌ترین مونوساکاریدها سه اتم کربن دارند.

- اگر این قند سه کربنه عامل آلدئیدی داشته باشد و یک آلدوز باشد، **گلیسرآلدئید** یا **گلیسرول** نامیده می‌شود.
 - اگر قند سه کربنه عامل کتونی داشته و یک کتوز باشد، **دی هیدروکسی استون** نامیده می‌شود.
- در میان مونوساکاریدهای سه کربنه، چهار کربنه، پنج کربنه و شش کربنه، قندهای مهمی وجود دارد.
- ابتدا به گروه آلدوزها می‌پردازیم:

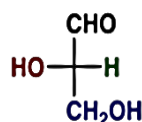


در ساختمان‌های فوق:

- همه آنها گروه‌های شیمیایی آلدئید دارند بنابراین همه آنها آلدوز می‌باشند.
- گلیسر آلدئید که گلیسرئوز نیز نامیده می‌شود، سه عدد کربن دارد و یک تریوز در نظر گرفته می‌شود، می‌توان آن را آلدوتریوز نامید.
- اریترئوز با چهار عدد کربن یک تتروز است و می‌توان آن را یک آلدوتتروز نامید.
- ریبوز با پنج عدد کربن پنتوز است و عضوی از آلدوپنتوزها می‌باشد.
- گلوکز با شش کربن یک هگزوز و عضوی از آلدوهگزوزها است.
- کربن کربنیل، کربن شماره 1 است.
- سیستم D و L برای همه آنها صدق می‌کند.
- دورترین کربن نامتقارن نسبت به کربنیل، تعیین کننده ایزومر فضایی D یا L است. اگر عامل OH- بر روی دورترین کربن نامتقارن نسبت به کربنیل، در سمت راست باشد، ایزومر D را خواهیم داشت. این به شرطی است که گروه کربنیل (CHO-) در بالا و گروه الکل (CH₂OH-) در پایین باشد.
- به عبارت دیگر، اگر آرایش اتم‌ها در اطراف دورترین کربن نامتقارن، شبیه D-گلیسرآلدئید باشد، آنگاه قند مورد نظر نیز D خواهد بود.
- اگر گروه OH- در سمت چپ باشد، آنگاه ایزومر فضایی L را خواهیم داشت. ایزومرهای فضایی D و L تصاویر آینه‌ای یکدیگر می‌باشند و اصطلاح آنانتیومر برای آنها به کار برده می‌شود.



D-glyceraldehyde
R-(+)-glyceraldehyde
(+)-rotation = dextrorotatory = d



L-glyceraldehyde
S-(-)-glyceraldehyde
(-)-rotation = levorotatory = l

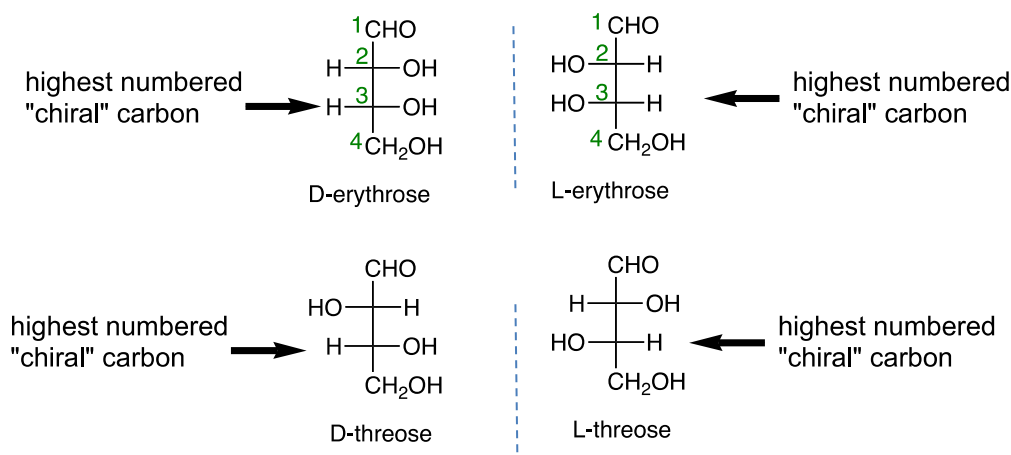
تعداد ایزومرهای فضایی چگونه محاسبه می‌شود؟

همانطور که می‌دانیم، گلیسرآلدئید یک اتم کربن نامتقارن دارد و لذا دو عدد ایزومر فضایی خواهد داشت که نیمی از این دو (یکی از آنها) ایزومر D و دیگری تصویر آینه‌ای آن، ایزومر L می‌باشد.

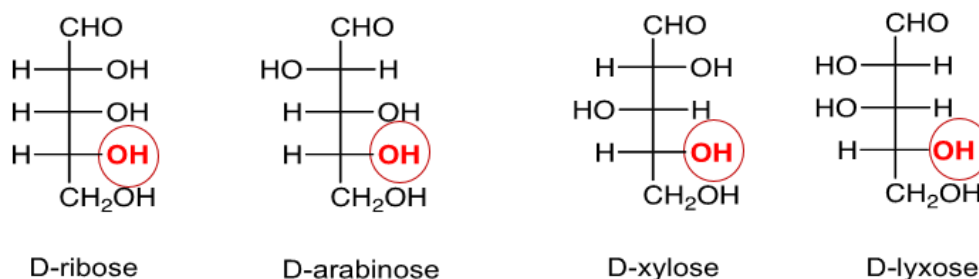
به نظر می‌رسد که برای هر کربن نامتقارن دو ایزومر فضایی وجود دارد. لذا تعداد ایزومرهای فضایی را می‌توان با فرمول 2^n محاسبه نمود که n = تعداد کربن‌های نامتقارن را نشان می‌دهد.

با این روش می‌توان دید که اریتروز (قند چهار کربنه) حاوی 2 کربن نامتقارن و لذا دارای (2^2) یعنی 4 عدد ایزومر فضایی خواهد بود و نیمی (2 عدد) از آنها ایزومرهای D و دو تای دیگر ایزومرهای L خواهند بود.

aldotetroses

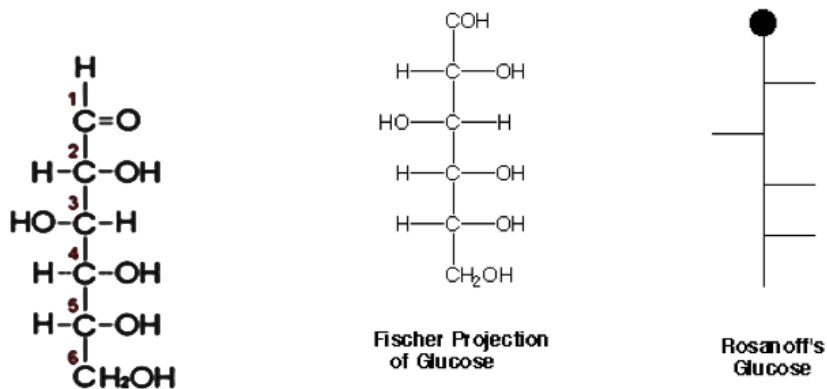


به همین ترتیب، آلدوپنتوزها سه کربن نامتقارن داشته و (2^3) یعنی 8 عدد ایزومرهای فضایی خواهند داشت که دو به دو تصاویر آینه‌ای یا انانتیومر هم خواهند بود. در شکل پایین ایزومرهای D نشان داده شده‌اند. با قرار دادن یک آینه تمام قد در مقابل هر کدام یا با عوض کردن جای OH و H بر روی همه ی کربن‌های نامتقارن ایزومر L هر کدام را رسم کنید.

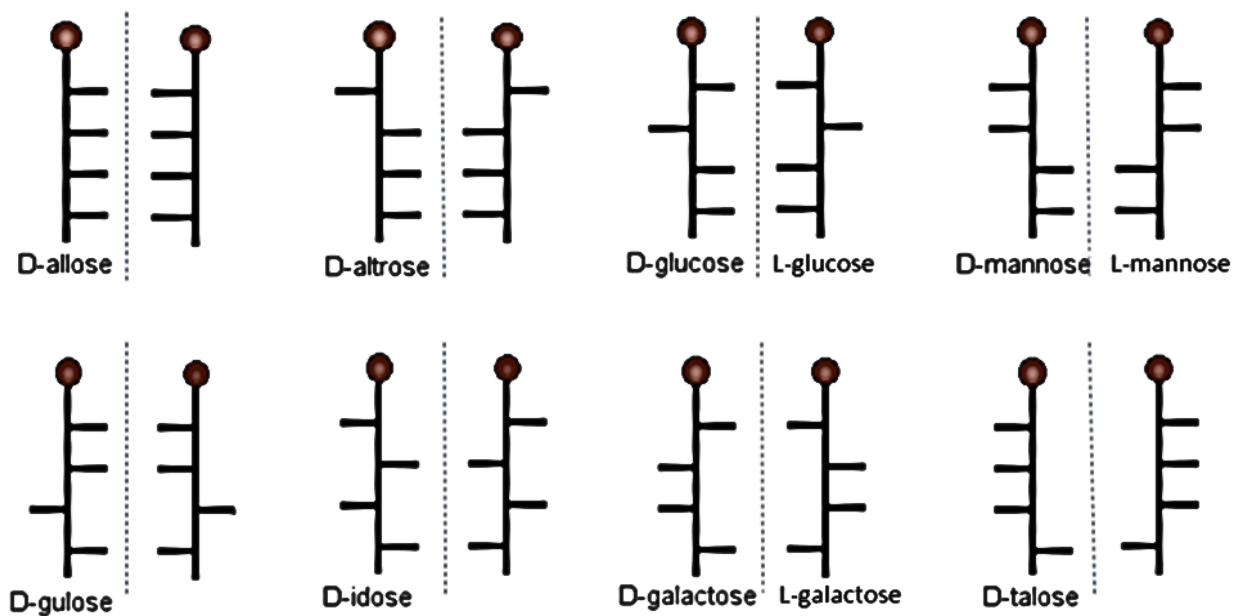


برای آلدوهگوزها، که 4 اتم کربن نامتقارن دارند، 16 (2^4) ایزومر فضایی وجود خواهد داشت که نیمی از آنها (8 عدد) ایزومرهای D و نیم دیگر (8 عدد) ایزومرهای L خواهند بود.

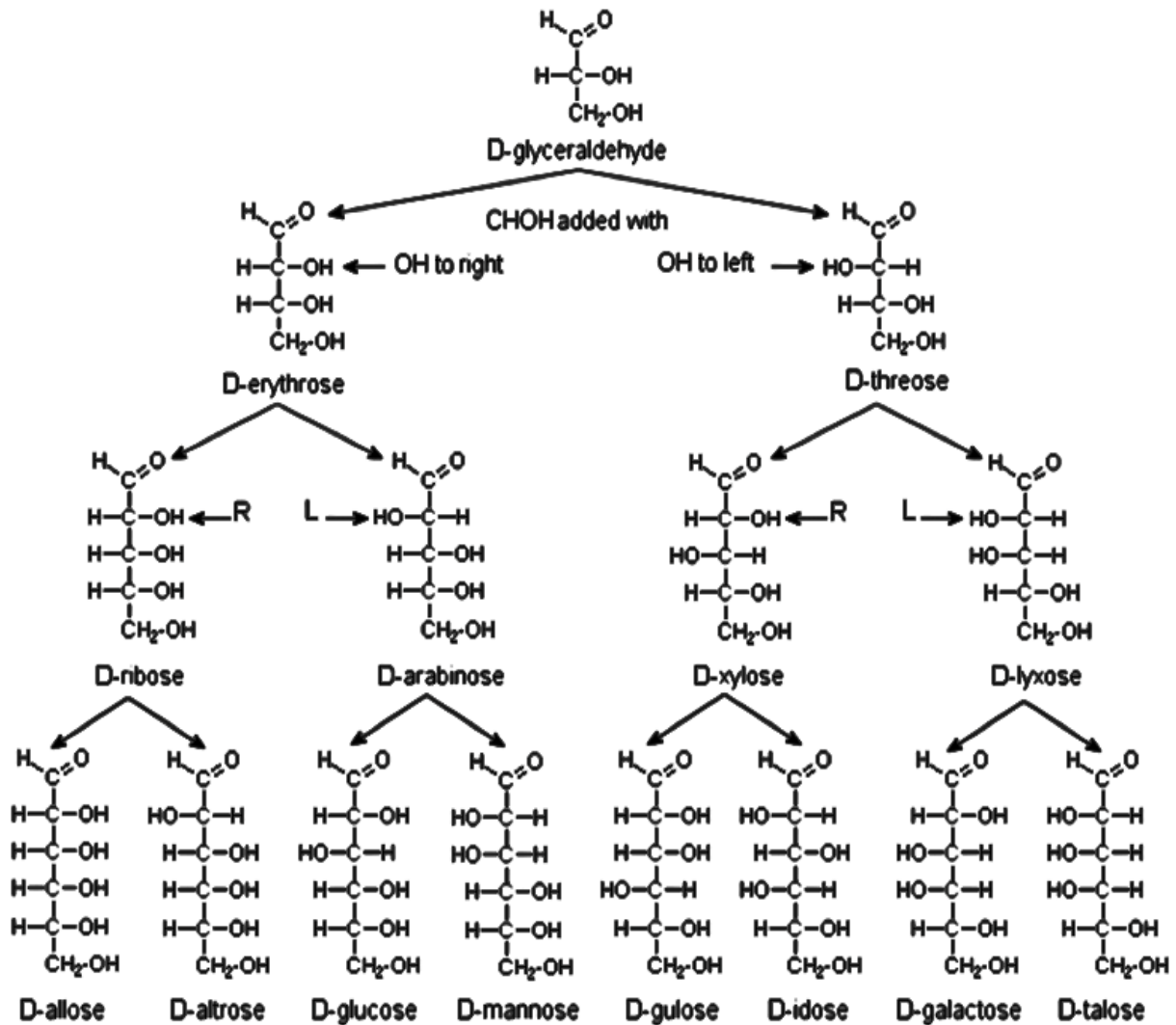
از آنجا که ترسیم ساختمان قندها با H-ها و OH-های زیاد وقت‌گیر است، آقای روزانوف روش ساده‌تری برای رسم این ساختمان‌ها پیشنهاد کرد. به این ترتیب که آنها را به شکل آدمک‌هایی نشان داد که قسمت آلدیدی قسمت سر را تشکیل می‌داد. کربن‌ها را به صورت بدن یا تنه و OH-ها را به صورت دست نشان داد. هیدروژن‌ها را هم در ساختمان ننوشت. برای مثال گلوکز به شکل زیر نوشته شد. روش‌های مختلف نشان دادن ساختمان گلوکز در زیر آمده است:



16 تا ایزومر آلدوهگوزوزها در شکل زیر خلاصه شده است.



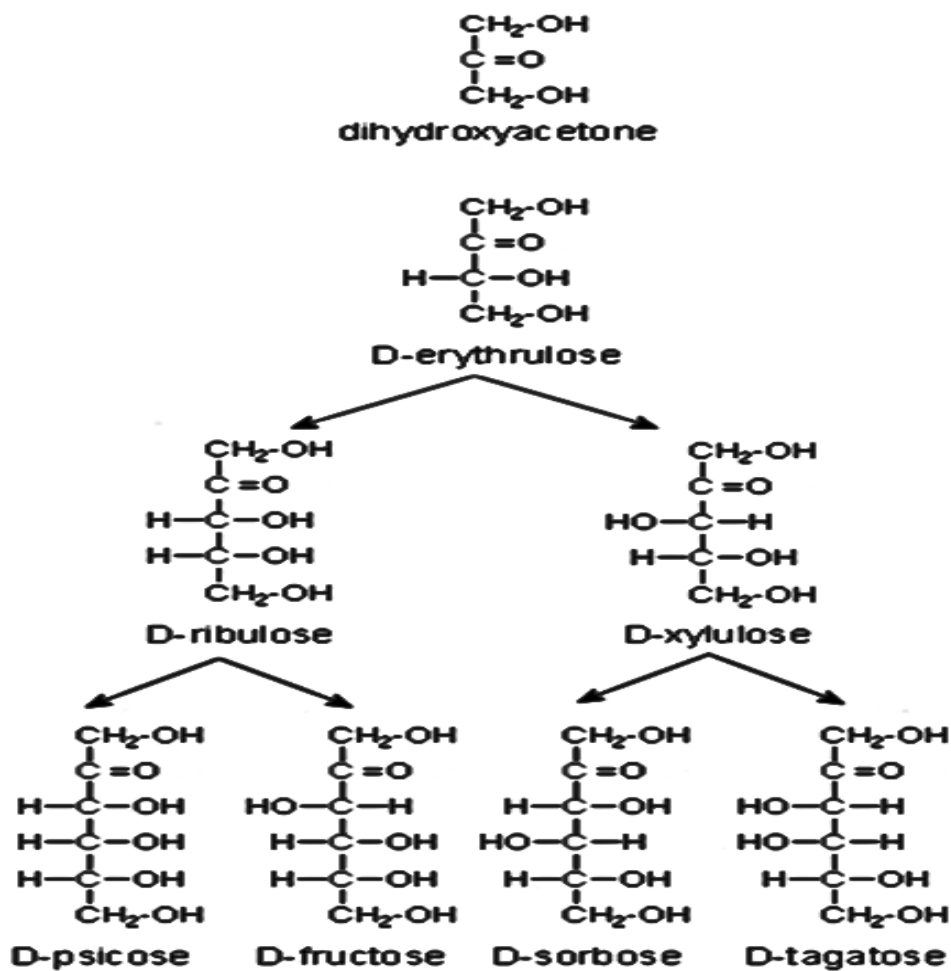
خطوط نقطه چین آینه فرضی است. روبه‌روی هر ساختار D، ساختمان L با همان نام وجود دارد. درخت یا خانواده D-آلدوزها در شکل زیر نشان داده شده است.



کتوزها یا ستوزها

- کربن کربنیل در ستوزها کربن شماره 2 می باشد.
- کربن رفرانس برای تعیین ایزومری های فضایی D- و L- هنوز هم دورترین کربن نامتقارن نسبت به گروه کربنیل می باشد.
- L-کتوزها (L-ستوزها) تصویر آینه ای D-کتوزها می باشد و درست مانند آلدوزها از طریق عوض کردن جای OH- ها و H- ها بر روی همه کربن های نامتقارن ترسیم می شوند.
- ستوز یا کتوز سه کربنه، یک کتوتریوز می باشد و نام آن دی هیدروکسی استون می باشد و ایزومر فضایی ندارد چون کربن نامتقارن ندارد.
- قندهای ستونی پسوند -ولوز می گیرند.
- قند کتونی چهار کربنه یک کتوتتروز خواهد بود و به دلیل داشتن یک کربن نامتقارن دو ایزومر فضایی D-اریتروز و L-اریتروز نامیده می شود.
- قندهای کتونی پنج کربنه (کتوپنتوزها) دو کربن نامتقارن داشته و 4 ایزومر فضایی دارند که دو به دو باهم انانتیومر هستند؛ D-ریبولوز و L-ریبولوز و D-گزیلولوز و L-گزیلولوز.
- از میان قندهای کتونی شش کربنه یا کتوهگزوزها، D-فروکتوز مهم است و باید ساختمان آن را یاد بگیریم.

درخت D-کتوزها:



دیاستریومرها

ایزومرهای فضایی که تصاویر آینه‌ای یکدیگر نباشند، دیاستریومر نامیده می‌شوند.

توضیح در مورد انانتیومرها

انانتیومرهای یک ماده از نظر خواص فیزیکوشیمیایی کاملاً یکسان می‌باشند و تنها از لحاظ یک ویژگی فیزیکی که **فعالیت نوری** نامیده می‌شود از هم متمایزند.

فعالیت نوری = توانایی محلولی از یک انانتیومر در چرخاندن (یا منحرف کردن) نور پلاریزه.

- فعالیت نوری به وسیله پلاریمتر، و میزان فعالیت نوری به عنوان زاویه چرخش اندازه‌گیری می‌شود و علامت آلفا (α) می‌گیرد. واحد فعالیت نوری درجه یا رادیان است.

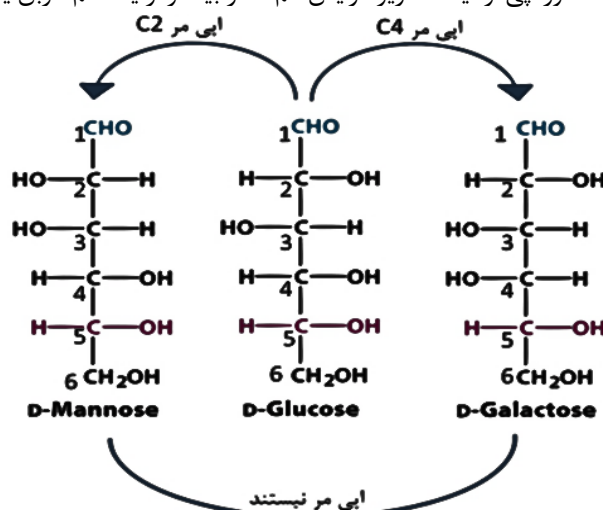
از هر جفت انانتیومر، یکی نور پلاریزه را به سمت راست (در جهت حرکت عقربه‌های ساعت) منحرف می‌کند و علامت (+) می‌گیرد و دیگری نور پلاریزه را به سمت چپ (خلاف جهت حرکت عقربه‌های ساعت) منحرف نموده و علامت (-) می‌گیرد. مثبت یا منفی بودن هر انانتیومر به طور تجربی و با آزمایش تعیین می‌گردد و صرف D یا L بودن نشان دهنده (+) یا (-) بودن نیست. طبق نتایج آزمایش، D-گلیسرآلدئید مثبت می‌باشد و لذا D- (+) گلیسرآلدئید نامیده می‌شود. D-گلوکز نیز راست گردان می‌باشد و D- (+) گلوکز نامیده می‌شود. اما D-اریتروز چپ گردان بوده و D- (-) اریتروز نامیده می‌شود.

اگر یک انانتیومر راست گردان (+) باشد، بدون آزمایش می‌توان مطمئن بود که تصویر آینه‌ای وی چپ گردان یا (-) است. بنابراین، نام L- (-) گلیسرآلدئید درست خواهد بود.

اگر مخلوطی از دو انانتیومر D و L از یک ماده همزمان در محلول حضور داشته باشند، میزان (درجه یا رادیان) و جهت انحراف نور بستگی به نسبت بین انانتیومرها خواهد داشت؛ در نسبت‌های مساوی، انحراف نور صفر خواهد بود. این نوع محلول را محلول **راسمیک** می‌نامند.

اپی‌مرها

نوع دیگری از ایزومری می‌باشد. وقتی دو قند از لحاظ ساختمان فضایی کاملاً شبیه بوده و تنها در آرایش اتم‌های اطراف یک اتم کربن با هم تفاوت دارند، اصطلاحاً اپی‌مر یکدیگر در نظر گرفته می‌شوند. همانطور که در شکل زیر مشاهده می‌شود، D-گلوکز و D-گالاکتوز اپی‌مر یکدیگر می‌باشند زیرا فقط در آرایش اتم‌ها در اطراف کربن شماره 4 با هم فرق دارند؛ به عبارت دیگر گالاکتوز برای گلوکز اپی‌مر C-4 می‌باشد. همچنین، D-گلوکز و D-مانوز نیز اپی‌مر یکدیگر هستند زیرا تنها تفاوت آنها در آرایش اتم‌ها در اطراف کربن شماره 2 می‌باشد؛ D-مانوز اپی‌مر D-گلوکز در C-2 می‌باشد. اما، D-گالاکتوز و D-مانوز اپی‌مر نیستند زیرا آرایش اتم‌ها در بیشتر از یک اتم کربن یعنی C-2 و C-4 با هم فرق دارند.



آنومرها

وقتی تولید می‌شوند که قندها حلقه‌ای شوند.

در محیط مائی، یعنی وقتی مونوساکاریدهای حاوی 4 اتم کربن یا بیشتر در آب حل شوند، تمایل دارند که در شکل حلقه‌ای وجود داشته باشند. وقتی یک قند حلقه‌ای شود، می‌تواند به دو شکل **آلفا-آنومر** و **بتا-آنومر** وجود داشته باشد و کربن متعلق به کربن کربنیل (کربن شماره 1 در آلدوزها و کربن شماره 2 در ستوزها) **کربن آنومریک** نامیده می‌شود.

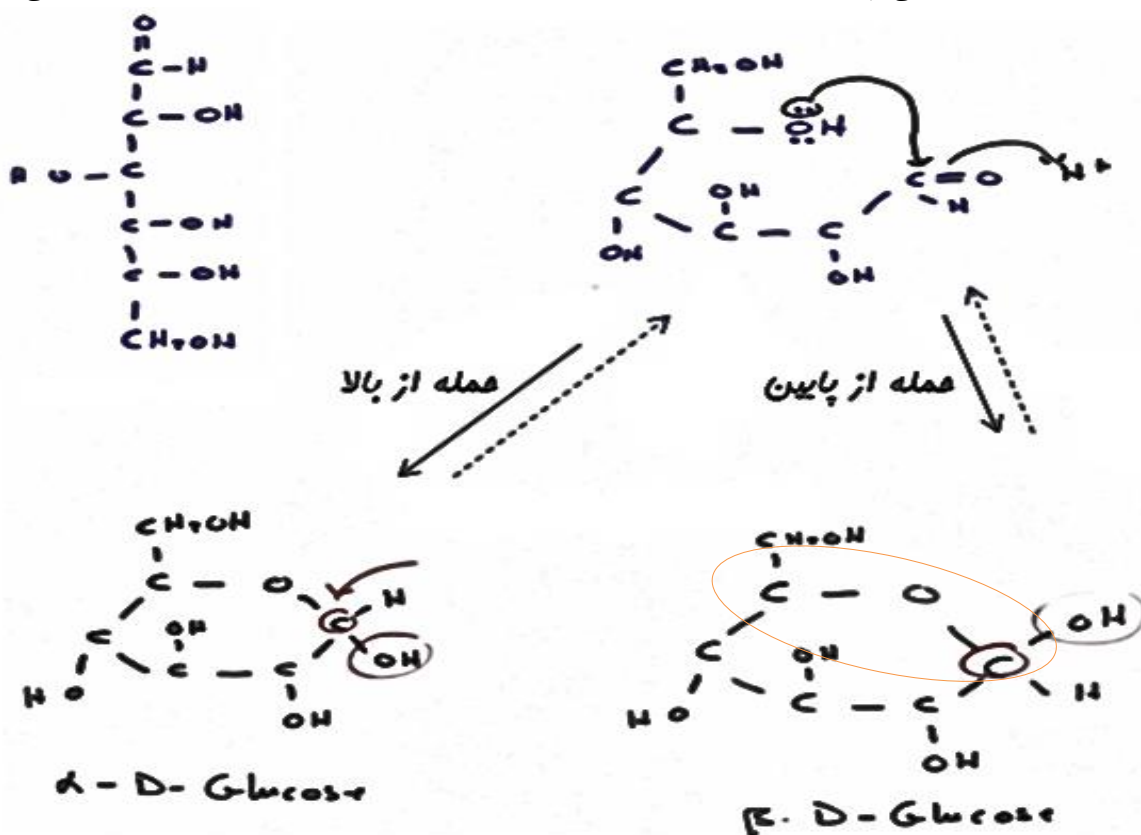
حلقه‌ای شدن قندها

- می‌دانیم که در شیمی آلی حلقه‌های 5-ضلعی و 6-ضلعی پایداری خوبی دارند. بنابراین، قندها وقتی حلقه‌ای می‌شوند، حلقه‌های 5-ضلعی یا حلقه‌های 6-ضلعی تولید می‌نمایند.
- در هر دو نوع حلقه، یکی از اضلاع را اکسیژن تشکیل می‌دهد و مابقی کربن هستند. ترکیبات حلقه‌ای که یک یا بیشتر اتم‌های شرکت کننده در حلقه، اتمی غیر از کربن باشد، ترکیبات هتروسیکلیک نامیده می‌شوند.
- حلقه‌های 5-ضلعی فورانوز نامیده می‌شوند. فوران از حلقه فوران گرفته شده و اوز هم پسوند قندی است.
- حلقه‌های 6-ضلعی پیرانوز نامیده می‌شوند.
- در فرایند حلقه‌ای شدن یک پیوند اتری ایجاد می‌شود.

مثال: حلقه‌ای شدن گلوکز

ابتدا ساختمان زنجیر باز گلوکز را نوشته و آن را به صورت خوابیده (یا افقی) می‌نویسیم یا تصور می‌کنیم.

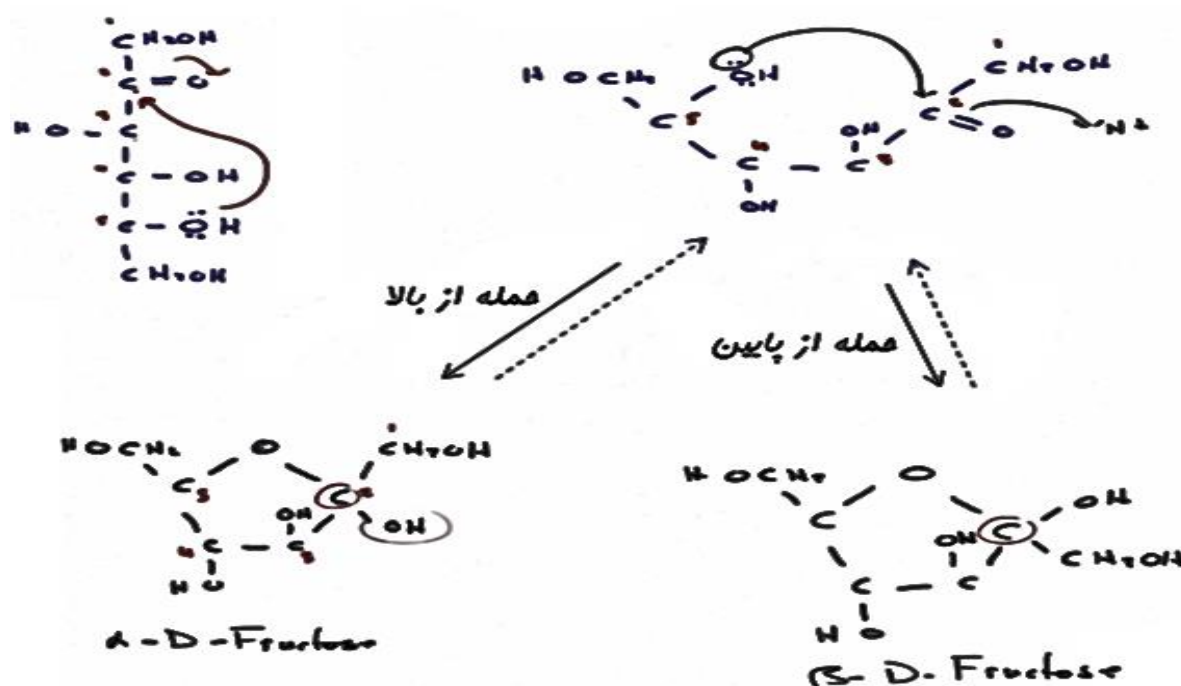
اگر گلوکز بخواهد حلقه 6-ضلعی (پیرانوز) تولید کند، -OH روی کربن شماره 5 (C-5) به کربن شماره 1 (C-1) حمله می‌کند:



- کربن کربنیل به یک **همی استال** (شبه استال) تبدیل می‌شود و **کربن آنومریک** نامیده می‌شود. همی استال به گروهی از ترکیبات گفته می‌شود که گروه شیمیایی $C(OH)OR$ را دارند که در شکل بالا درون بیضی نشان داده شده است.
- دو ایزومر α - و β - از لحاظ آرایش $-OH$ و $-H$ در کربن آنومریک با هم تفاوت دارند و **آنومر** یکدیگر نامیده می‌شوند.
- گرچه α -D-گلوکز و β -D-گلوکز هر دو راست گردان می‌باشند، اما چون **کربن آنومریک یک کربن نامتقارن است** (که تازه و در نتیجه حلقوی شدن تولید شد)، درجه چرخش به راست نور پلاریزه برای دو آنومر متفاوت است.
- برای آنومر بتا درجه چرخش به راست نور پلاریزه $+18.7^\circ$ و برای آنومر آلفا چرخش به راست نور پلاریزه $+112.2^\circ$ می‌باشد.
- چون واکنش‌های حلقه‌ای شدن برگشت‌پذیر می‌باشند، این دو آنومر در محلول به هم تبدیل می‌شوند تا وقتی که به یک حالت تعادل برسند. برای محلول به تعادل رسیده‌ی α -D-گلوکز و β -D-گلوکز، میزان چرخش به راست نور پلاریزه $+52.7^\circ$ می‌باشد. در حالت تعادل، آنومر عمده، پایدارترین آنها می‌باشد که در اینجا β -D-گلوکز است.
- تبدیل شدن آنومرهای مختلف به همدیگر را **موتاروتاسیون** می‌نامند.
- چون حلقه 6-ضلعی با یک اتم اکسیژن، **پیران** نامیده می‌شود، نام کامل‌تر برای دو آنومر گلوکز عبارتند از α -D-گلوکوپیرانوز و β -D-گلوکوپیرانوز.

تشکیل حلقه 5-ضلعی برای فروکتوز

برای ترسیم حلقه 5-ضلعی مشابه قبل عمل می‌نماییم. این بار $-OH$ از کربن شماره 5 ($C-5$) به کربن دوم ($C-2$)، که گروه کربنیل است، حمله می‌کند.

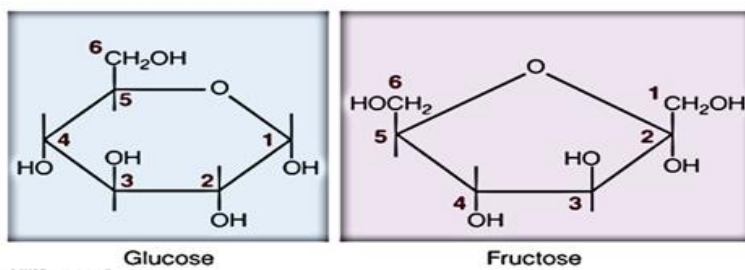


- نام کامل‌تر این آنومرهای فروکتوز عبارتست از α -D-فروکتوفورانوز و β -D-فروکتوفورانوز.
- در اینجا نیز موتاروتاسیون رخ می‌دهد.

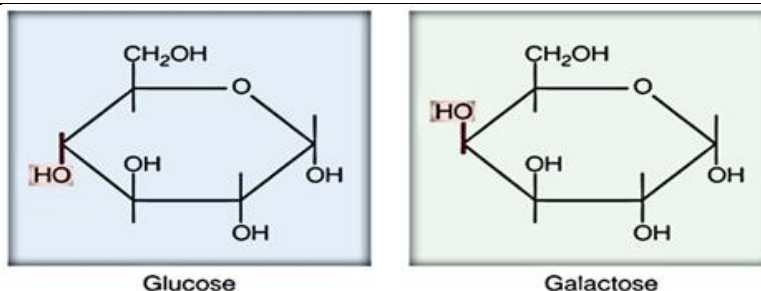
شما نیز:

1. حلقه‌ای شدن D-ریبوز و تبدیل آن به α -D-ریبوفورانوز و β -D-ریبوفورانوز را تمرین کنید.
2. حلقه‌ای شدن D-مانوز و D-گالاکتوز و تبدیل آنها به حلقه‌های 6-ضلعی و 5-ضلعی را تمرین کنید.

3. پنج ضلعی شدن D-گلوکز و نام های آنومرهای حاصل را نیز بنویسید.



اشکال حلقه ای گلوکز (α-گلوکوپیرانوز) و فروکتوز (α-فروکتوفورانوز)



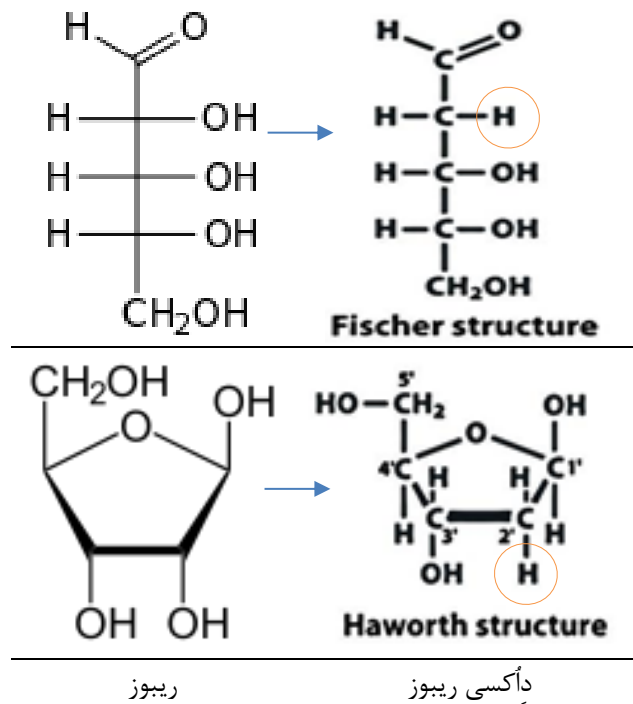
اپی مرها در شکل حلقوی

مشتقات مهم مونوساکاریدها (واکنش هایی که مونوساکاریدها انجام می دهند)
مشتقاتی از قندها که نقش های مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک ایفا می نمایند:

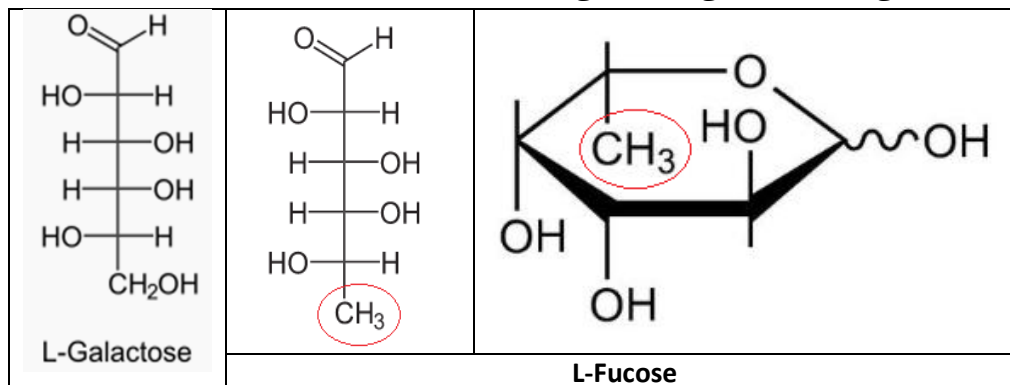
- 1- قندهای داکسی (یا دزکسی) (deoxy sugars)
- 2- قندهای آمینه (آمین دار) (amino sugars)
- 3- قندهای فسفات
- 4- قندهای سولفات
- 5- تبدیل شدن قند به اسید (اسیدهای قندی)
الف) اسیدهای اورونیک
ب) اسیدهای آلدونیک
ج) اسیدهای آلداریک
- 6- احیا شدن عامل آلدئیدی یا کربونیل به الکل (الکل های قندی، آلدیتول ها)
- 7- حلقه ای شدن قندها (تولید همی استال یا همی کیتال)
- 8- قندی شدن قندها (گلیکوزیلاسیون) (تولید استال یا کیتال)
- 9- موتاروتاسیون

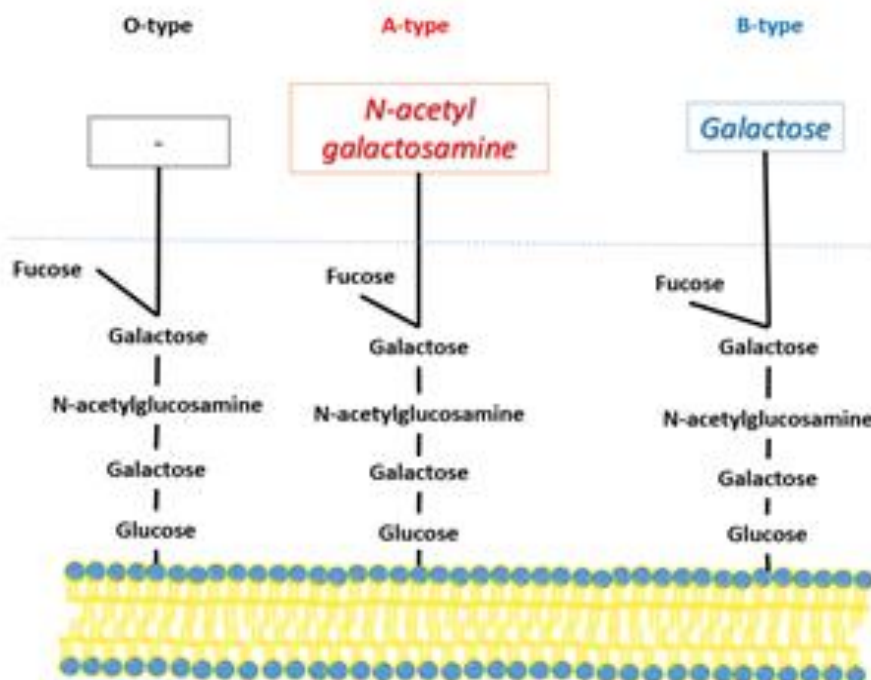
1- قندهای دزکسی:

مثال: D-ریبوز که به D-دزکسی ریبوز تبدیل می شود. دزکسی ریبوز بخش مهمی از DNA، و ریبوز قند اصلی RNA می باشد.

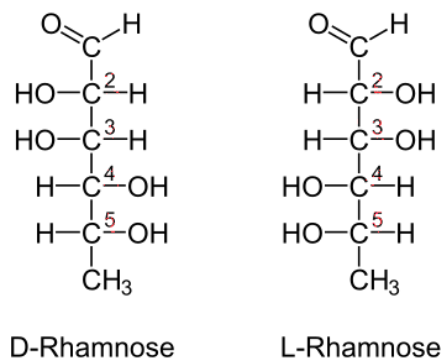


مثال 2: L-گالاکتوز که بر روی کربن 6، عامل -OH- آن با H- جایگزین شده است. این ترکیب 6-دزکسی-L-گالاکتوز یا L-فوکوز نامیده می‌شود. در گروه خونی دخالت دارد. آنتی ژن H را می‌سازد.





مثال 3: 6-دزکسی L-مانوز یا L-رامنوز در صمغ گیاهان وجود دارد.

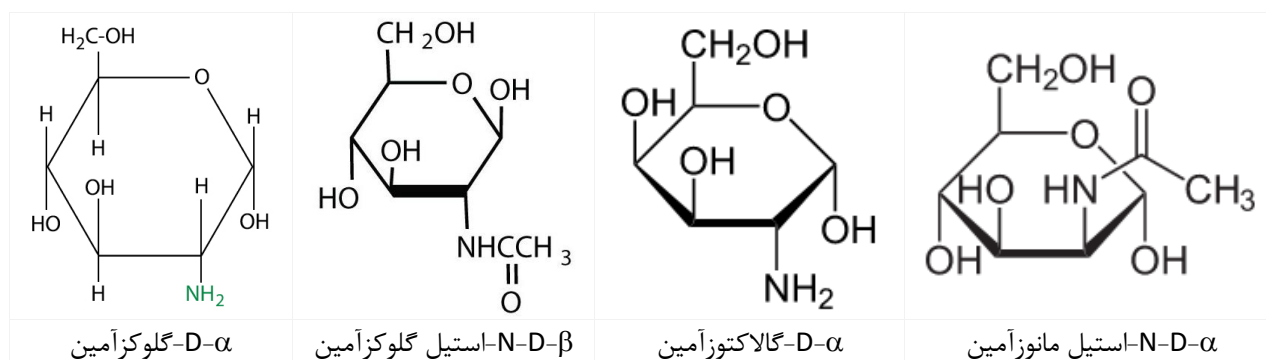


2- قندهای آمینی

در ساختمان پلی ساکاریدهای موسوم به گلیکوزامینوگلیکانها (GAGها) شرکت می کنند و که بخشی از پروتئوگلیکانها هستند و از اجزاء مهم بافت همبند می باشند.

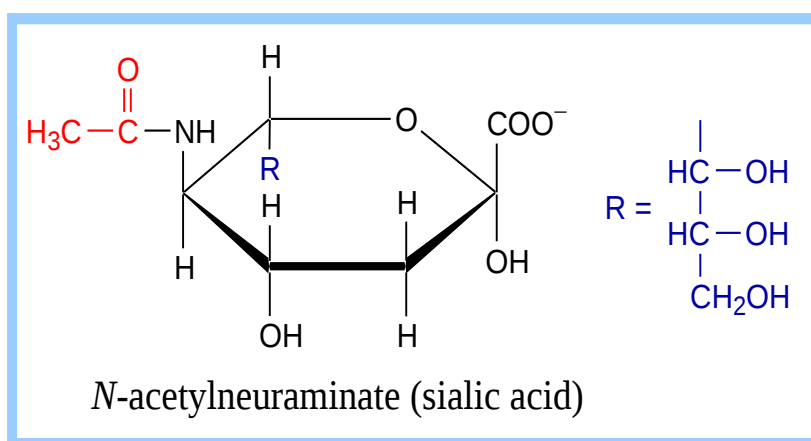
چند مثال:

- آلفا-D-گلوکز آمین (موجود در ساختمان هیپارین و هیپاران سولفات)؛
 - آلفا-N-استیل D-گلوکز آمین
 - بتا-D-گالاکتوز آمین
 - بتا-D-مانوز آمین
 - N-استیل D-گالاکتوز آمین (در ساختمان درماتان سولفات و کندروآتین سولفات)
- قندهای آمینی همچنین در گروه های خونی شرکت دارند (شکل فوق را ببینید).



مثال: N-استیل نورآمینیک اسید که باز مزدوج آن N-استیل نورآمینات خواهد بود همچنین به نام اسید سیالیک مشهور است و یک نانوز است. اسید سیالیک خود که یک مشتق قندی است در انتهای زنجیرهای قندی روی پروتئین‌ها قرار می‌گیرد و باعث منفی شدن بار الکتریکی گلیکوپروتئین‌های غشاء می‌شود زیرا گروه کربوکسیل آن در pH فیزیولوژیک، pH = 7.4، پروتون از دست می‌دهد.

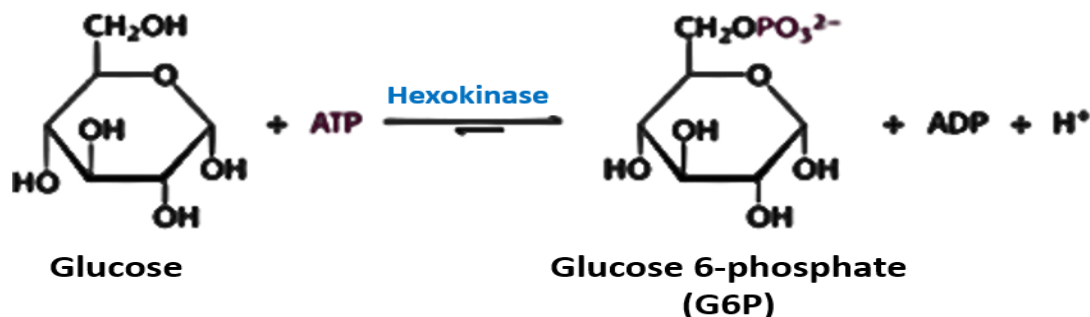
در زمان‌هایی که سلول سرطانی می‌شود، اجزاء قندی روی سطح پروتئین‌ها (از نظر نوع و تعداد واحدهای قندی) تغییر پیدا می‌کنند. از جمله این تغییرات، افزایش تعداد واحدهای اسید سیالیک است که به دلیل دادن بار منفی به غشاء سلول، به جدا شدن سلول از سلول‌های دیگر و متاستاز کمک می‌کند.



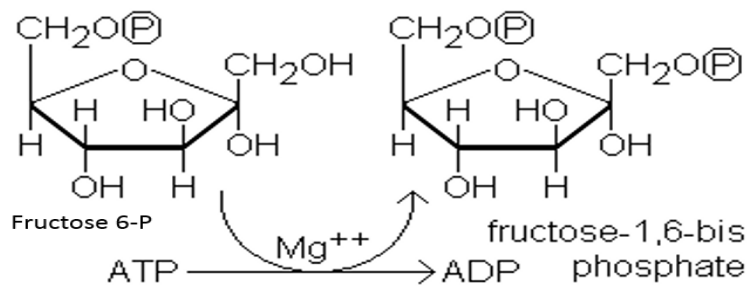
3- قندهای فسفات

در مسیر متابولیسم کربو

مثال: تولید گلوکز 6-فسفات اولین مرحله در استفاده از گلوکز در سلول‌ها است و توسط آنزیم هگزوکیناز کاتالیز می‌شود.



مثال دیگر: فروکتوز 1،6-بیس فسفات یا فروکتوز 1،6-دی فسفات است.

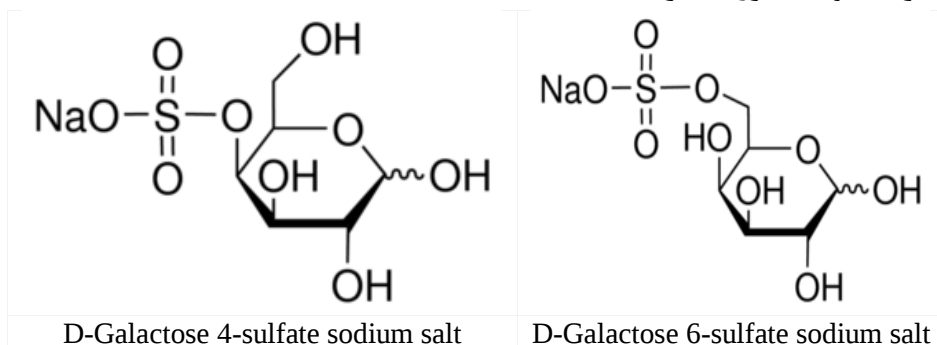


**phosphofructokinase-1
(PFK-1)**

4- قندهای سولفات

قندهای سولفات نیز در ساختمان گلیکوزآمینوگلیکانها (GAGs) شرکت می‌کنند که بخشی از پروتئوگلیکانها هستند و در بافت همبند یافت می‌شوند.

مثال: گالاکتوز 6-سولفات و گالاکتوز 4-سولفات

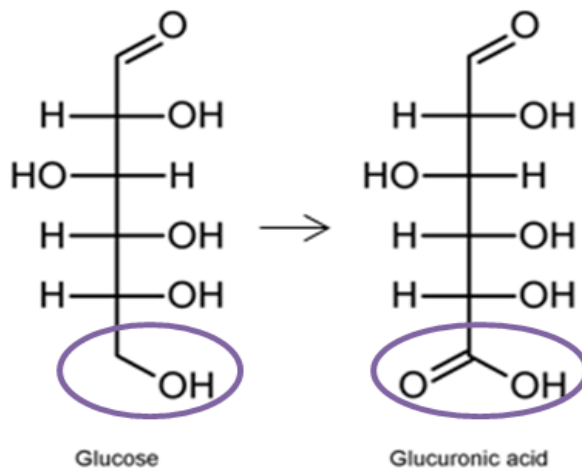


5- تبدیل شدن قند به اسید در اثر اکسید شدن

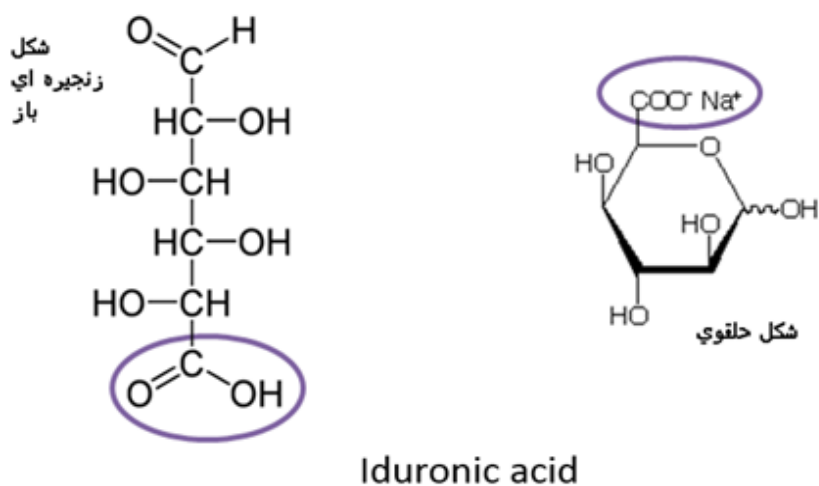
به سه حالت رخ می‌دهد:

الف) اکسید شدن کربن شماره 6 قندها/سیدهای اورونیک تولید می‌کند.

- گلوکز به اسید گلوکورونیک تبدیل می‌شود (باز مزدوج آن گلوکورونات خواهد بود).

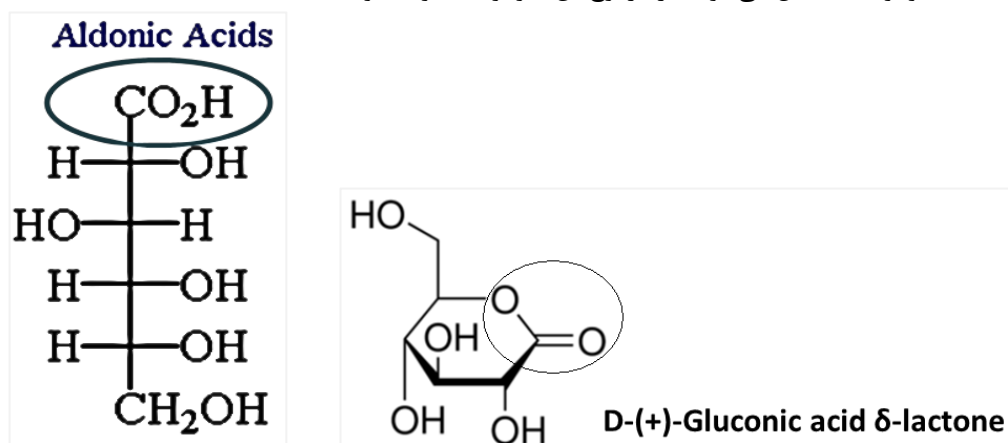


- گالاکتوز به اسید گالاکتورونیک (باز مزدوج آن گالاکتورونات خواهد بود).
- جهت نامگذاری، پسوند -اُوز با -اُورونیک جایگزین می‌شود.
- آیدوز به اسید آیدورونیک (باز مزدوج = آیدورونات). در شکل زیر، شکل زنجیره ای یا باز برای L-اسید آیدورونیک و شکل حلقوی برای D-سدیم آیدورونات رسم شده است.

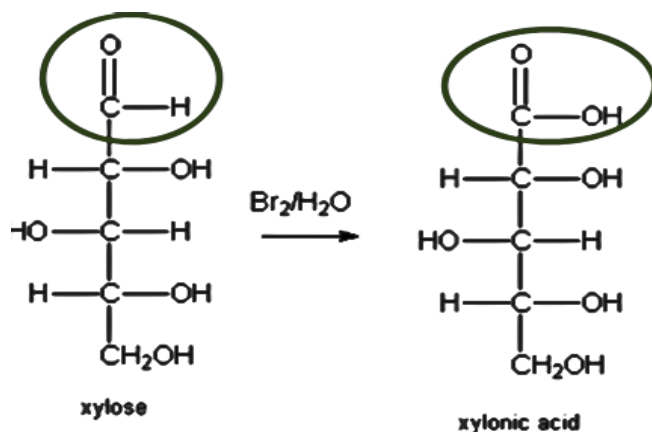


ب) اکسید شدن کربن آلدئیدی (کربن شماره 1) در یک آلدوز منجر به تولید اسیدهای آلدونیک می‌شود. اسیدهای آلدونیک می‌توانند شکل حلقوی داشته باشند.

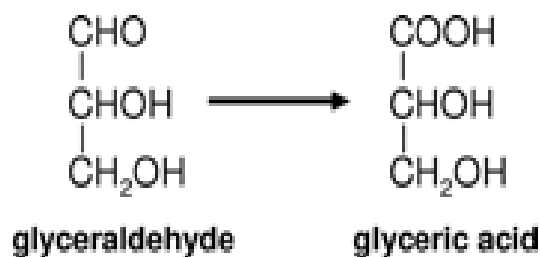
- گلوکز به اسید گلوکونیک تبدیل می‌شود (باز مزدوج آن گلوکونات خواهد بود).



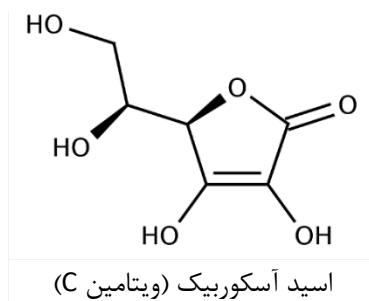
- گزیلوز به اسید گزیلونیک (باز مزدوج آن گزیلونات خواهد بود).



- گلیسروز به اسید گلیسریک تبدیل می‌شود (باز مزدوج گلیسرات می‌باشد).

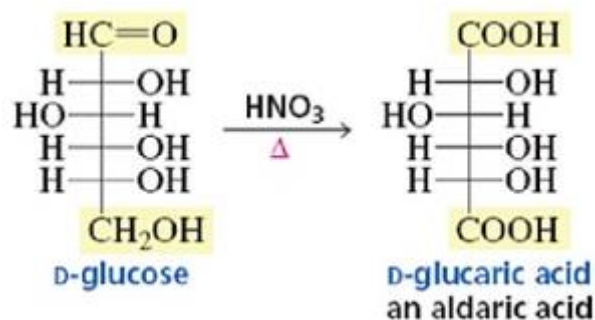


- ویتامین C یا اسید آسکوربیک یک اسید آلدونیک می‌باشد (باز مزدوج آن آسکوربات است).
- پسوند -اوز با -انیک جایگزین می‌گردد.



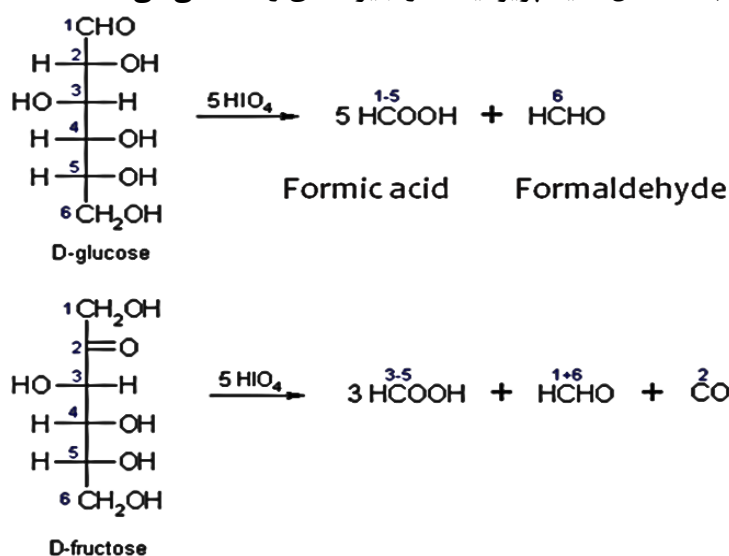
ج) اگر کربن شماره 6 و کربن شماره 1 (آلدئید) هر دو اکسید شده و به اسید کربوکسیلیک تبدیل شوند، اسیدهای آلداریک تولید می‌شوند.

- مانوز به اسید ماناریک تبدیل می‌شود (باز مزدوج آن مانارات خواهد بود)
- پسوند -اوز با -آریک جایگزین می‌گردد.
- گلوکز به اسید گلوکاریک تبدیل می‌شود که اسید ساکاریک نیز نامیده می‌شود و یک ماده سرطان‌زا (کارسینوژن) می‌باشد. نام باز مزدوج گلوکارات یا ساکارات خواهد بود.



• گالاکتوز به اسید گالاکتاریک (باز مزدوج آن گالاکتارات) تبدیل می‌شود.

اگر اکسیدکننده خیلی قوی باشد (مثل اسید پریدیک)، زنجیر قندی را متلاشی می‌کند.

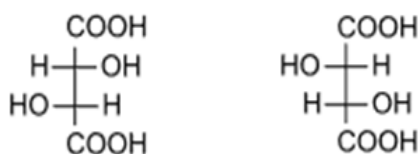


مثالهای دیگر از قندهای اسیده‌ای قندی

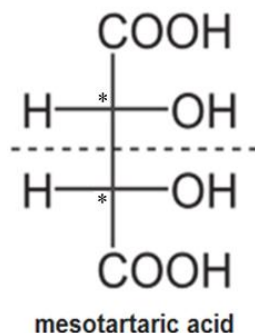
• اکسیدشدن قند 4-کربنه اریتروز و ترئوز

اکسیدشدن هر دو کربن 1 و 4 در ترئوز باعث تولید اسید تارتاریک می‌شود.

(L-(+)-tartaric acid) (D-(-)-tartaric acid)

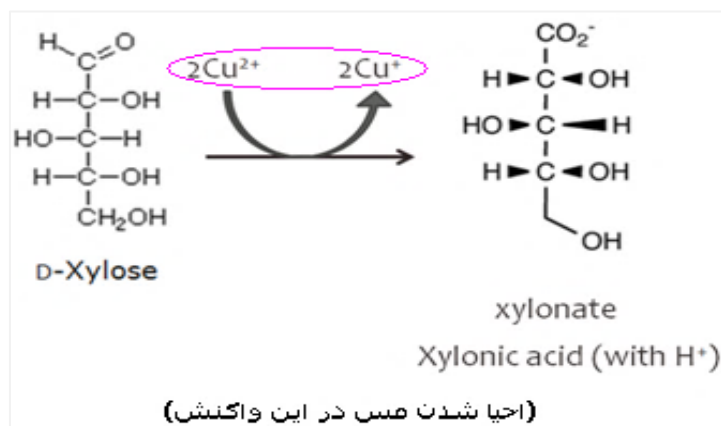


اکسیدشدن اریتروز باعث تولید اسید تارتاریک از نوع مزو (meso) می‌شود. این ماده دو اتم کربن نامتقارن دارد که تصویر آینه ای یکدیگر هستند و نور پلاریزه توسط یکی از آنها به سمت راست و توسط دیگری به همان اندازه به سمت چپ منحرف می‌کنند و در نتیجه کل مولکول نور پلاریزه را منحرف نمی‌کند و فعالیت نوری ندارد.

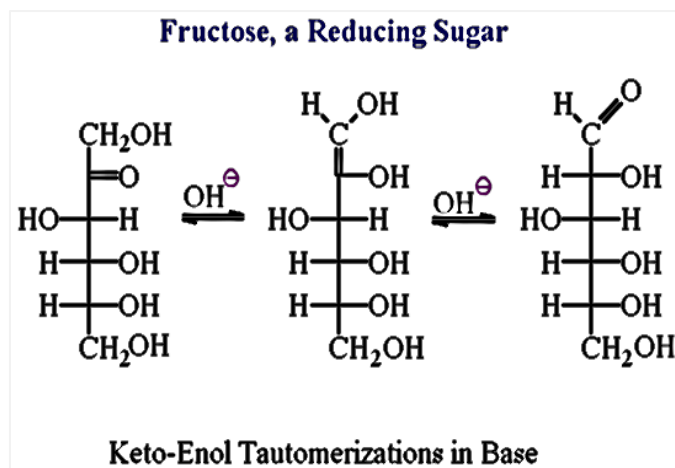


قندها ترکیبات احیاکننده هستند.

از آنجا که قندها می‌توانند خود اکسید شوند پس ترکیب دیگری را می‌توانند احیا کنند. بنابراین، قندها خاصیت احیاکنندگی دارند.



فروکتوز نیز یک قند احیاکننده در نظر گرفته می‌شود به دلیل امکان تبدیل کنونی به عامل آلدئیدی (که اصطلاحاً توتومری کتو و اینول نامیده می‌شود).



6- احیا شدن کربن آنومریک به الکل

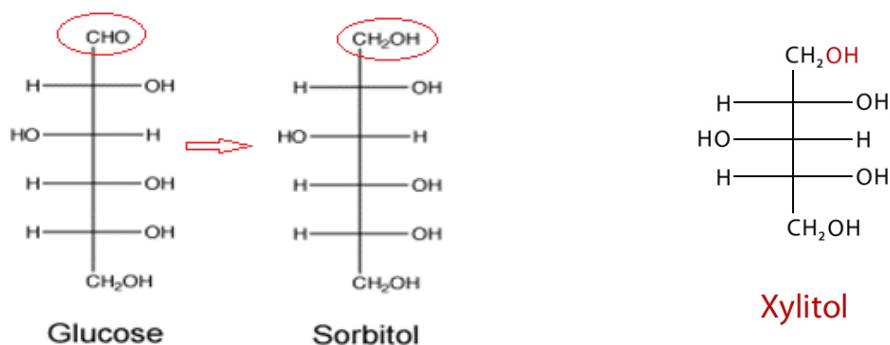
- احیا شدن قندها منجر به تولید آلدیتول ها یا قندهای الکلی می‌شود.
- پسوند -ایتول جایگزین پسوند -اُوز می‌شود.

چند مثال:

- گلیسرآلدئید به **گلیسرول** تبدیل می‌شود.
- مانوز به **مانیتول** تبدیل می‌گردد (فرمول آن را خودتان بنویسید).
- ریبوز به **ریبیتول** تبدیل می‌شود

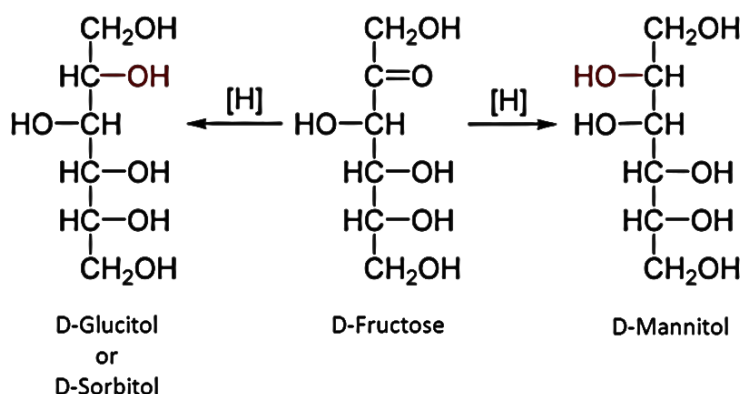
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	?
گلیسرول	مانیتول	ریبیتول

- گالاکتوز به **گالاکتیتول** تبدیل می‌شود، می‌تواند در لنز رسوب و آب مروارید ایجاد نماید. برای درمان از مهارکننده‌های آنزیم **آلدوز ردوکتاز** استفاده می‌شود.
- گلوکز به **گلوکسیتول** که نام دیگر آن **سوربیتول** می‌باشد. در بیماران دیابتی که قند زیاد دارند مقداری از گلوکز در لنز چشم به سوربیتول تبدیل شده و آب مروارید ایجاد می‌کند. مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز اینجا هم مفید هستند. سوربیتول برای درمان یبوست به عنوان دارو استفاده می‌شود.



گزیلوز به **گزلیتول** تبدیل می‌گردد که ترکیب شیرین کننده آدامس‌ها و آب نبات‌های "فاقد قند" می‌باشد. به اندازه ساکارز شیرین است و نمی‌تواند توسط باکتری‌های دهان به اسیدهای پوسیده کننده دندان تبدیل شود. در بعضی میوه‌ها مثل توت، و سبزیجات مثل ذرت، جو و قارچ وجود دارد. گرچه برای انسان‌ها بی‌خطر است، اما در دوزهای کم می‌تواند باعث تشنج، نارسایی کبد، و مرگ در سگ‌ها شود.

در صورت **احیا شدن D-فروکتوز** چه محصولی تولید خواهد شد؟ وقتی کربن کربنیل احیا شود یک کربن نامتقارن تولید می‌شود و بنابراین، عامل OH- می‌تواند یک بار به سمت راست و بار دیگر به سمت چپ نوشته شود و دو محصول **D-گلوکسیتول** (یا D-سوربیتول) و **D-مانیتول** تولید خواهند شد.



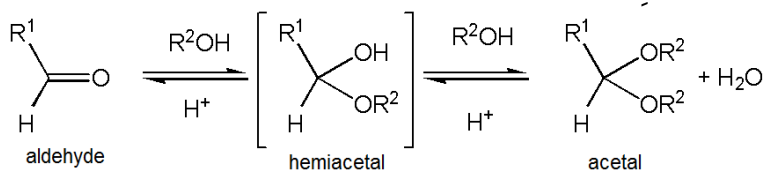
7- حلقه‌ای شدن قندها (تولید همی‌استال یا همی‌کیتال)

قبلاً در صفحه 34 و 35 مطرح گردید.

8- موتاروتاسیون

قبلاً در صفحه 34 و 35 مطرح شد.

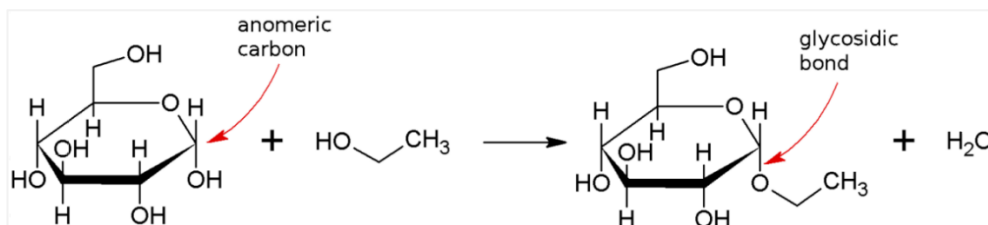
9- گلیکوزیلاسیون (تولید استال یا کیتال)



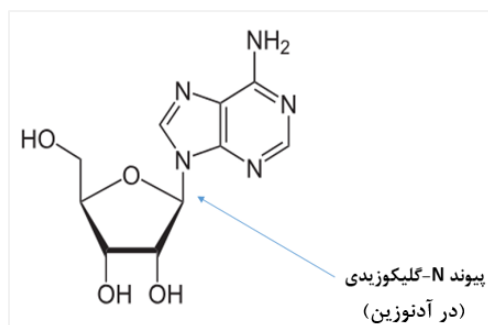
لازم است یادآوری شود که یک عامل آلدئیدی می‌تولند با دو مولکول الکل واکنش کند. پس از پیوند با یک مولکول الکل "همی‌استال" و پس از پیوند با دو مولکول الکل "استال" تولید می‌شود (شکل بالا). همین فرایند در مورد کتونها هم صدق می‌کند. اگر یک عامل کتونی با یک مولکول الکل واکنش کند "همی‌کیتال" تولید می‌شود و اتصال دو مولکول الکل باعث تولید "کیتال" خواهد شد؛ در این فرایند پیوند گلیکوزیدی تشکیل می‌شود.

پیوند گلیکوزیدی:

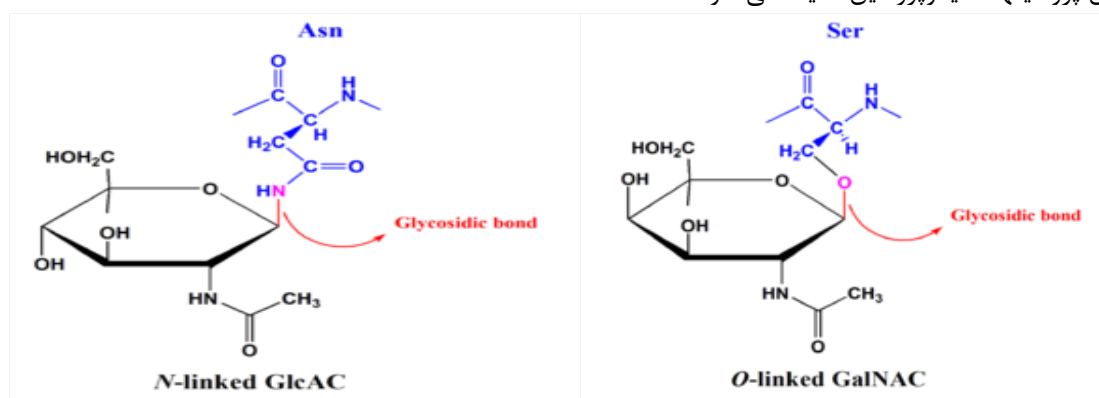
- پیوندی کوالانسی است.
- یک مولکول کربوهیدرات (قند) را از قسمت کربن آنومریک به یک گروه شیمیایی دیگر (الکل یا آمین) وصل می‌کند.
- این الکل ممکن است بخشی از یک کربوهیدرات (قند) دیگر باشد (که در این صورت دی‌ساکارید تولید می‌شود).
- این الکل یا آمین ممکن است زنجیر جانبی یک اسید آمینه (سرین یا آسپاراژین) موجود در ساختمان یک پروتئین باشد.
- در صورت الکل بودن ترکیب دوم، پیوند O-گلیکوزیدی ایجاد می‌شود.



- در صورت آمین بودن ترکیب دوم، پیوند N-گلیکوزیدی حاصل می‌شود.

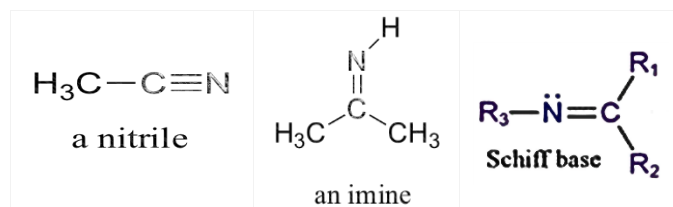


فرایند گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها، بر روی اسیدهای آمینه سرین و آسپاراژین، در دستگاه گلژی و با استفاده از آنزیم‌های اختصاصی انجام می‌شود. این پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین نامیده می‌شوند.



اما نوع دیگری از گلیکوزیلاسیون به صورت غیر آنزیمی رخ می‌دهد که در آن گلوکز به طور خودبخود به انتهای آمین زنجیرهای پروتئینی مثل هموگلوبین پیوند می‌شود. این فرایند به نام گلیکاسیون معروف است. این پیوند از نوع باز شیف می‌باشد و در ابتدا برگشت‌پذیر است اما در نهایت به محصولات آمادوری تبدیل می‌شود که برای همیشه ساختمان پروتئین را تغییر داده و مانع فعالیت‌های طبیعی آن خواهند شد.

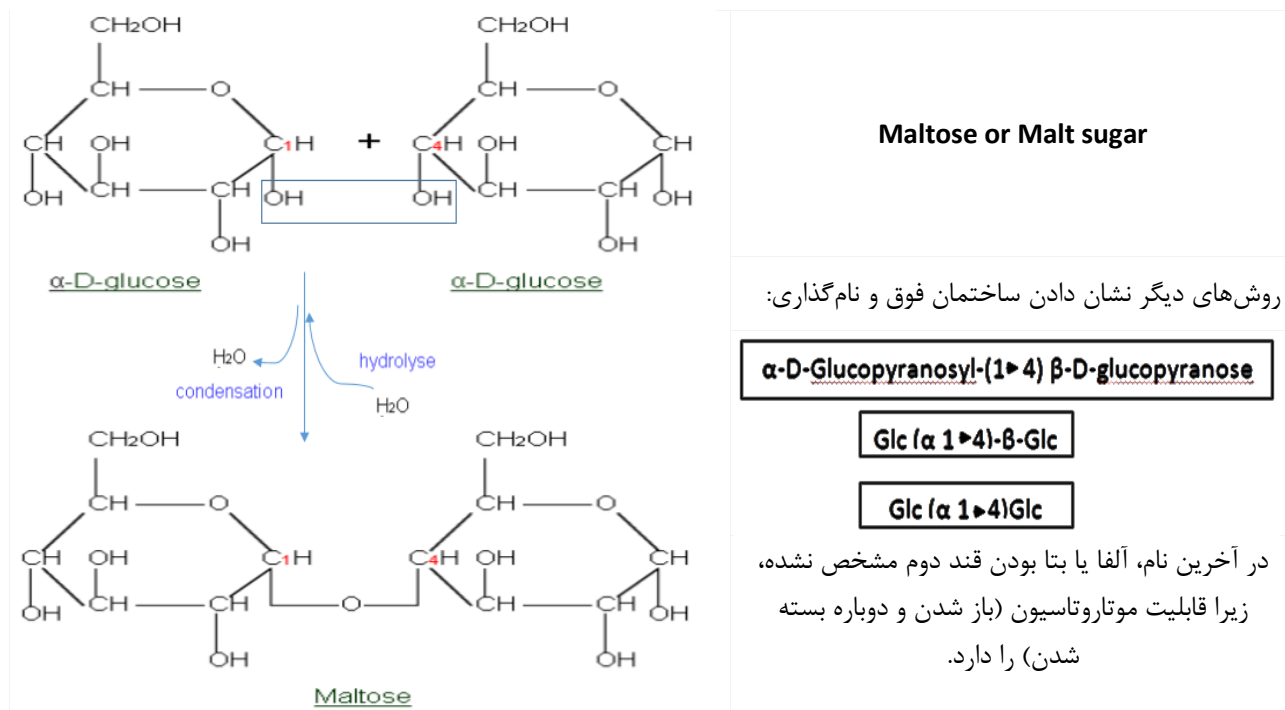
هموگلوبین گلیکوزیله شده به نام **hemoglobin A1c** یا **HbA1c** شناخته می‌شود و مقداری از آن در همه انسان‌ها وجود دارد اما در افراد دیابتی که قند خون آنها دائماً بالا می‌باشد مقدار آن بیشتر است. چون هموگلوبین در درون گویچه‌های قرمز قرار دارد و عمر گویچه‌ها سه ماه (120 روز) است، اندازه‌گیری HbA1c در خون فرد دیابتی نشان‌دهنده کیفیت کنترل قند وی در حدود سه ماه اخیر خواهد بود. آنچه برای هموگلوبین رخ می‌دهد برای همه پروتئین‌ها رخ داده است و می‌تواند نشانگر کیفیت سلامتی فرد باشد. یادآوری گروه‌های فعال شیمیایی:



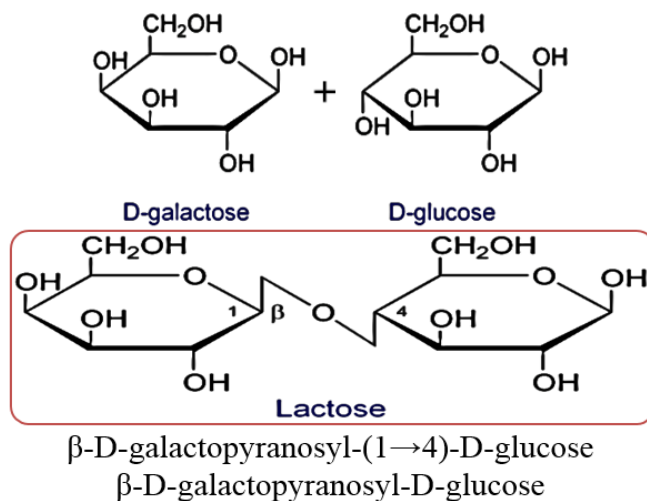
دی ساکاریدها

از دو مونوساکارید تشکیل شده است که توسط "پیوند O-گلیکوزیدی" به هم متصل‌اند. در این پیوند، گروه هیدروکسی از یک قند با کربن آنومریک از یک قند دیگر واکنش انجام داده است.

مثال: **مالتوز یا قند جو**

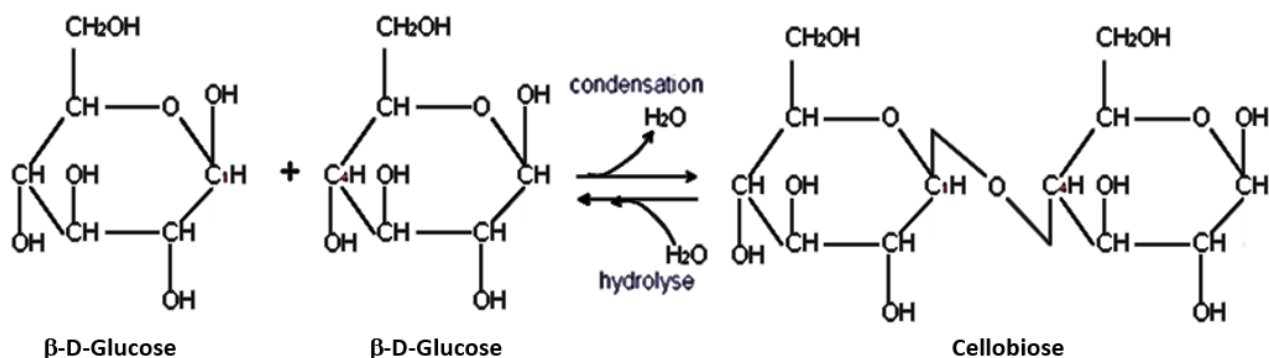


اگر کرین آنومریک روی مونوساکارید دوم آزاد باشد، این انتها، "انتهای احیاکننده" نامیده می شود و این دی ساکارید یک **قند احیاکننده** است. مثال از دی ساکاریدهای احیا کننده: **لاکتوز** (قند شیر)



در نوزادان، ویلوس های روده (intestinal villi) آنزیم **لاکتاز** (بتا-D-گالاکتوزیداز) ترشح می کند تا لاکتوز شیر را هضم کند. تولید این آنزیم به تدریج با بلوغ کاهش می یابد زیرا مصرف شیر کاهش می یابد. اما اکثر انسان ها به ساختن این آنزیم ادامه می دهند. افرادی که این آنزیم را ندارند، نمی توانند لاکتوز را هضم کنند و نمی توانند شیر را هضم کنند. به این حالت بیماری **عدم تحمل لاکتوز** گفته می شود. در این افراد، لاکتوز موجود در شیر در اختیار باکتری روده قرار می گیرد و می تواند منجر به اسهال و گاز روده و سایر مشکلات روده ای شود.

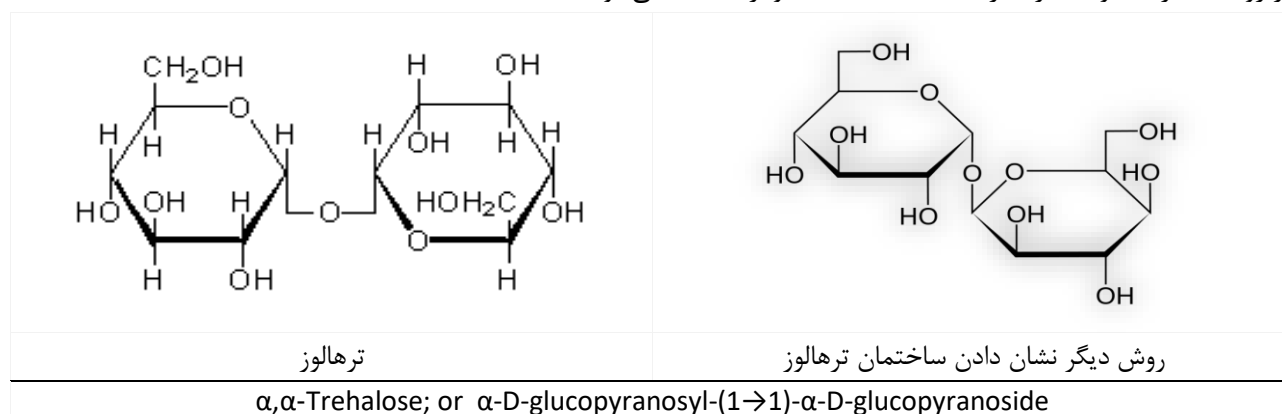
مثال دیگر از دی ساکاریدهای احیا کننده: **سلوبیوز**



یک قند احیاکننده است. اتصال بین دو مولکول گلوکز $\beta(1 \rightarrow 4)$ می‌باشد. عوامل OH^- می‌توانند پیوندهای هیدروژنی بین خودشان و دیگر مولکول‌های سلوبیوز ایجاد کنند. توسط اسید می‌تواند به دو مولکول گلوکز تجزیه شود. سلوبیوز از طریق مجاور کردن اسید سولفوریک با سلولز یا کتان یا کاغذ تولید شود. هیدرولیز آنزیمی هم توسط انواع **سلولازها** رخ می‌دهد. در هنگام تشکیل دی‌ساکاریدها، هر کدام از OH^- های روی مونوساکارید دوم می‌تواند با کربن آنومریک مونوساکارید اول واکنش کند (حتی OH^- روی کربن آنومریک). اگر هر دو کربن آنومریک، از دو مونوساکارید مختلف، در پیوند گلیکوزیدی شرکت کرده باشند، قند از نوع **غیراحیاکننده** خواهد بود.

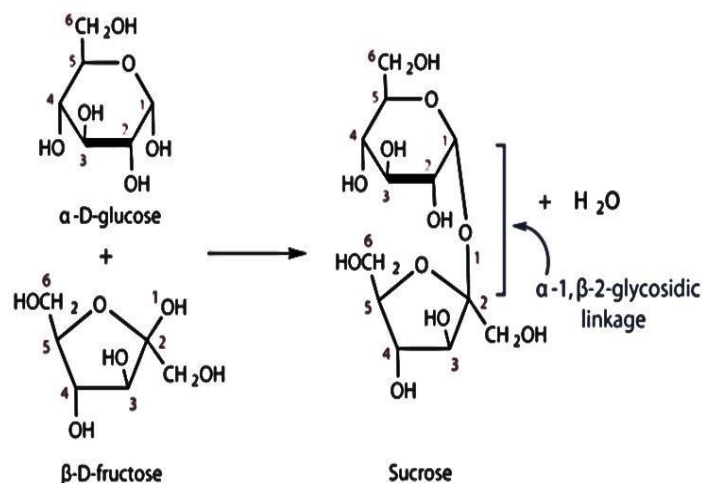
مثال از دی‌ساکاریدهای غیراحیاکننده: ترهالوز

یک دی‌ساکارید غیراحیاکننده است. توسط گیاهان، باکتری‌ها، قارچ‌ها و بی‌مهرگان سنتز می‌شود. در غذاها و مواد آرایشی کاربرد دارد. در روده به سرعت توسط ترهالاز (**Trehalase**) به گلوکز شکسته می‌شود.



مثال دیگر از دی‌ساکاریدهای غیراحیاکننده: ساکارز

قند نیشکر، قند برای نوشیدن چای. یک دی‌ساکارید غیراحیاکننده است. توسط **ساکاراز** هیدرولیز می‌شود.



پلی ساکاریدها

- گلیکان‌ها نیز نامیده می‌شوند.
- ممکن است از نظر طول زنجیر، نوع واحدهای مونوساکاریدی و شاخه‌دار بودن یا نبودن، و نوع پیوندهای گلیکوزیدی متصل‌کننده مونوساکاریدها با هم فرق داشته باشند.

الف- هوموپلی ساکاریدها: فقط یک نوع مونوساکارید تعداد دفعات زیاد تکرار می‌شود و زنجیر پلی‌ساکارید را می‌سازد.

ب- هتروپلی ساکارید: زنجیر مونوساکاریدی از دو یا چند مونوساکارید تشکیل شده است.

پلی ساکاریدها فعالیت‌های متنوع و زیادی انجام می‌دهند.

1. هوموپلی ساکاریدهایی که به عنوان ذخیره انرژی عمل می‌کنند.

• نشاسته (starch)

• گلیکوژن (glycogen)

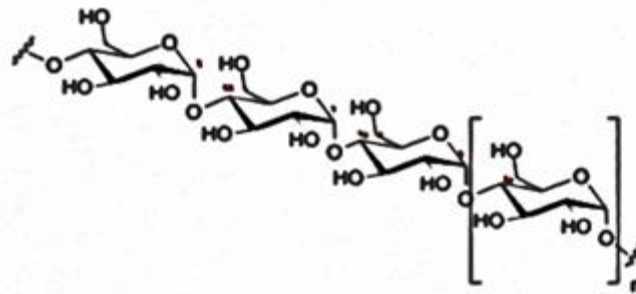
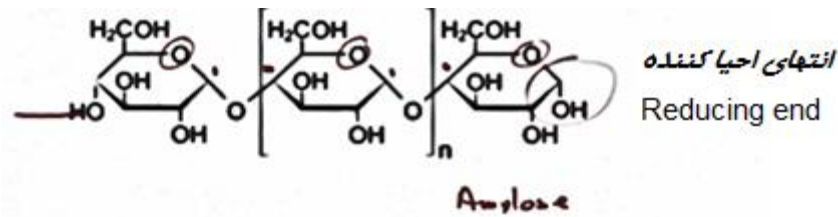
نشاسته و گلیکوژن، هر دو در درون سلول‌ها وجود دارند و هر دو پلی‌مرهای گلوکز هستند.

نشاسته دو نوع پلی‌مر گلوکز دارد:

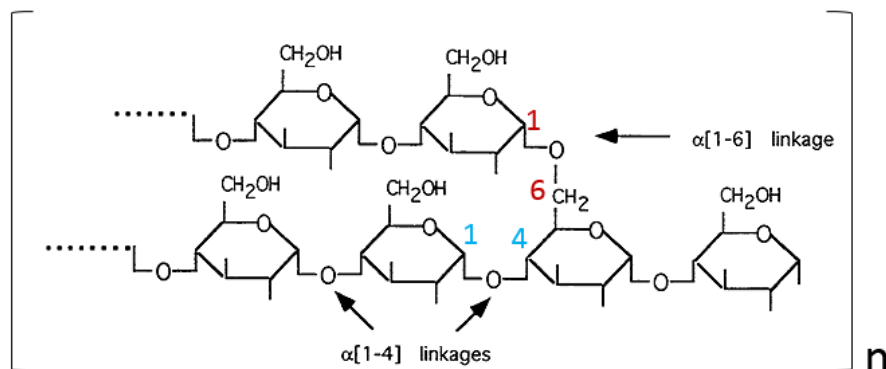
- آمیلوز: گلوکزها با پیوندهای $\alpha(1 \rightarrow 4)$ به هم وصل هستند و شاخه وجود ندارد. آمیلوز توسط آنزیم آمیلاز می‌تواند تخریب و گلوکزهای خود را رها کند.

- آمیلوپکتین: گلوکزها با پیوندهای $\alpha(1 \rightarrow 4)$ به هم وصل هستند و در طول زنجیر شاخه وجود دارد. در محل شاخه پیوند از نوع $\alpha(1 \rightarrow 6)$ می‌باشد.

در پلی ساکاریدها یک انتهای احیاکننده و تعداد زیادی انتهای غیراحیاکننده وجود دارد.



گلیکوژن: شبیه آمیلوپکتین است؛ فقط شاخه‌های بیشتری دارد و بنابراین، تراکم زیادتری دارد.



گلیکوژن هنگام هیدرولیز، از انتهای غیراحیاکننده هیدرولیز می‌شود. از آنجا که تعداد زیادی شاخه وجود دارد، تعداد زیادی مونومر گلوکز همزمان بریده شده و رها می‌شوند تا گلوکز خون را تامین کنند. در سیتوزول، گلیکوژن به صورت گرانول‌های نامحلول ذخیره می‌شود. گرانول‌های نامحلول گلیکوژن، هیچ سهمی در اسمولاریته سیتوزول ندارند. مقدار گلیکوژن ذخیره شده در سلول‌های کبد، معادل 0.4 M گلوکز آزاد است. اگر گلوکز قرار بود به صورت مونومر در سلول ذخیره شود، اسمولاریته سلول زیاد می‌شد و باعث سرازیر شدن مایع (آب) به درون سلول و ترکیدن سلول می‌شد.

2. هوموپلی ساکاریدهایی که برای تزریق به خون استفاده می‌شوند:

- **اینولین (inulin):** زنجیرهای طولانی ساخته شده از مونومرهای فروکتوز (فروکتان) است با اتصالات گلیکوزیدی 1→2. عمدتاً در بخش‌های زیرزمینی گیاهان و به عنوان ذخیره انرژی استفاده می‌شود.
 - اهمیت آن در طب: از آنجا که در بدن انسان نه تولید، نه مصرف و نه در کلیه بازجذب یا ترشح می‌شود، از آن برای تخمین سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) استفاده می‌گردد.

3. هوموپلی ساکاریدهایی که فعالیت ساختاری دارند:

- سلولز

• کیتین

- سلولز: زنجیرهای خطی (بدون شاخه) پلی-گلوکز است که با پیوندهای گلیکوزیدی $\beta(1\rightarrow4)$ به هم وصل شده‌اند. می‌توان گفت از تعداد زیادی سلوبیوز به هم متصل شده تشکیل شده است.
- از طریق پیوندهای هیدروژنی بین زنجیرها دستجات نامحلول ایجاد می‌کنند. موربانه‌ها و حیوانات علف‌خوار به دلیل داشتن باکتری‌های خاص در معده خود، می‌توانند با استفاده از آنزیم سلولاز، سلولز را تجزیه و گلوکز آن را آزاد کنند.
- انسان‌ها فاقد سلولاز هستند.
- سلولز همان فیبر درون مواد غذایی گیاهی و فراوانترین پلی‌مر آلی روی زمین است.
- در دیواره سلولی گیاهان سبز و بعضی جلبک‌ها نقش ساختاری ایفا می‌کند.
- عمدتاً برای تولید کاغذ استفاده می‌شود.
- کیتین (chitin): پلی‌مر یا زنجیر طولیل متشکل از N-استیل گلوکزآمین. جزء اصلی دیواره سلولی قارچ‌ها، و اسکلت خارجی بندپایانی همچون خرچنگ، میگو و حشرات و فلس‌های ماهیان را تشکیل می‌دهد.

هتروپلی‌ساکاریدها

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGها)

هترو پلی‌ساکاریدهای ماتریکس خارج سلولی می‌باشند.

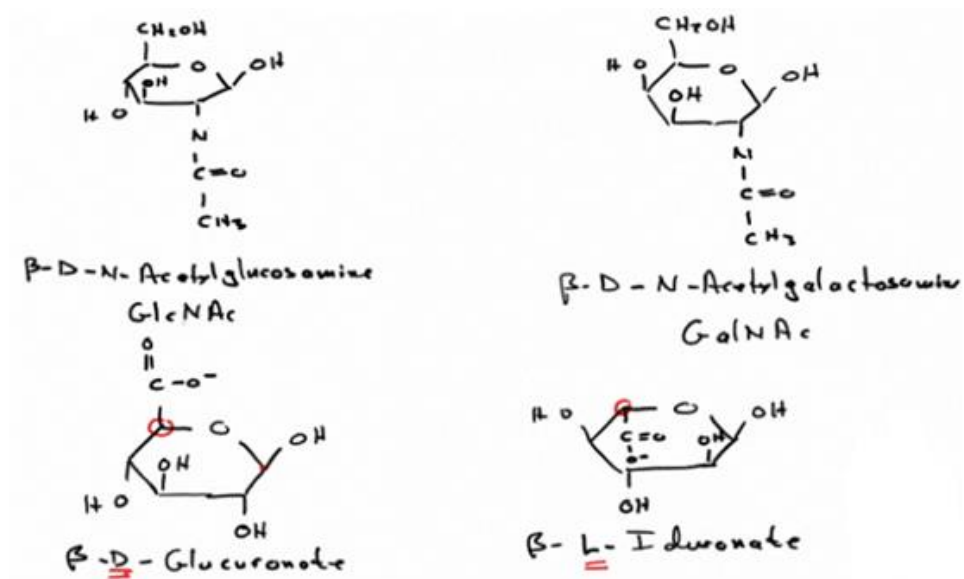
• ماتریکس خارج سلولی

- یک ماده ژله مانند ایجاد می‌کند که باعث حمایت از سلول‌ها در بافت‌های حیوانی می‌شود.
- همچنین یک شبکه پرمنفذ ایجاد می‌کند برای عبور اکسیژن، مواد غذایی، و مواد دفعی سلول.

GAGها

- هتروپلی‌ساکاریدهای خطی (بدون شاخه) هستند.
- از واحدهای تکرار شونده دی‌ساکاریدی تشکیل شده‌اند.
- یکی از مونومرها در این دی‌ساکارید N-Acetylglucosamine یا N-Acetylgalactosamine است.
- مونومر دیگر غالباً یک اسید اورونیک می‌باشد (C-6 به اسید اکسید شده است) مثل اسید D-گلوکورونیک و اسید L-آیدورونیک
- در بعضی از GAGها به یک یا چند گروه هیدروکسیل، گروه سولفات متصل شده است.

مونومرهای شرکت کننده در ساختمان GAGها

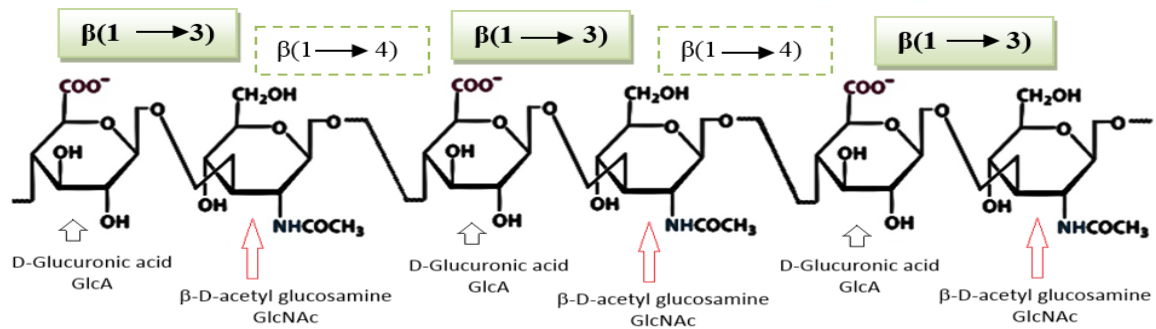
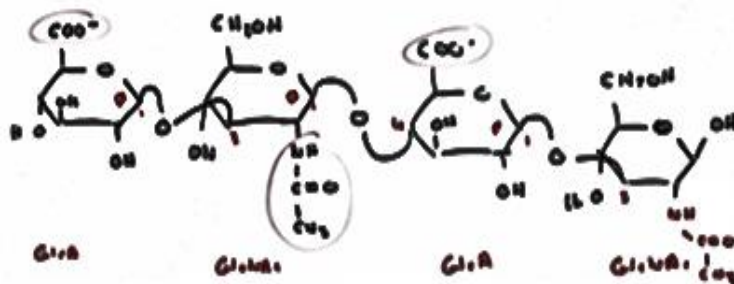


مثال از بعضی GAG ها

• اسید هیالورونیک: تکرار یک در میان GlcNAc و GlcA

○ 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 می باشد.

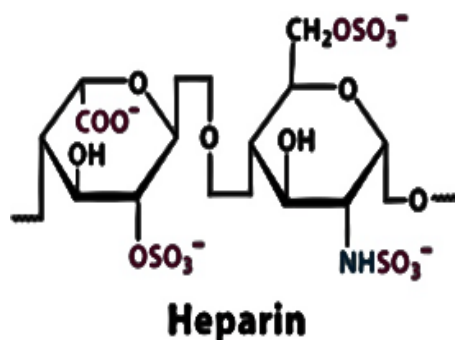
Hyaluronic Acid: Alternating monomers of GlcA & GlcNAc



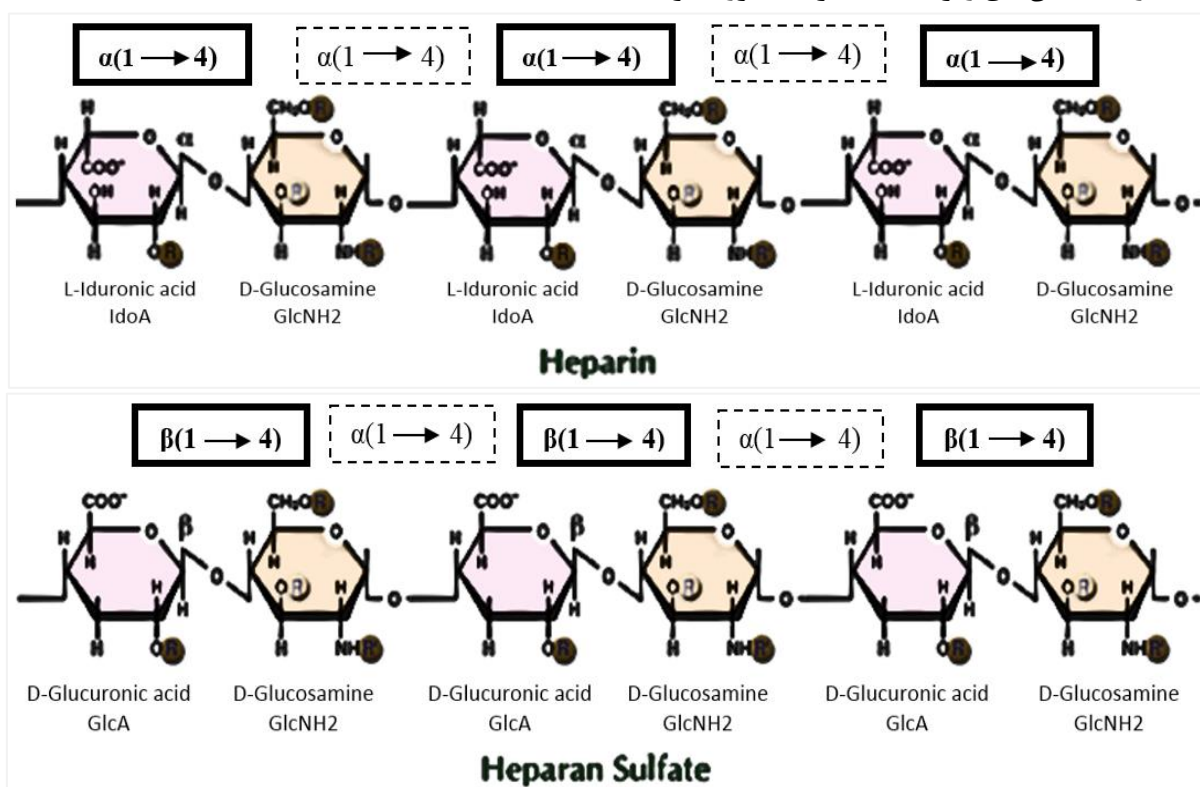
Hyaluronate

GAG های مهم دیگر:

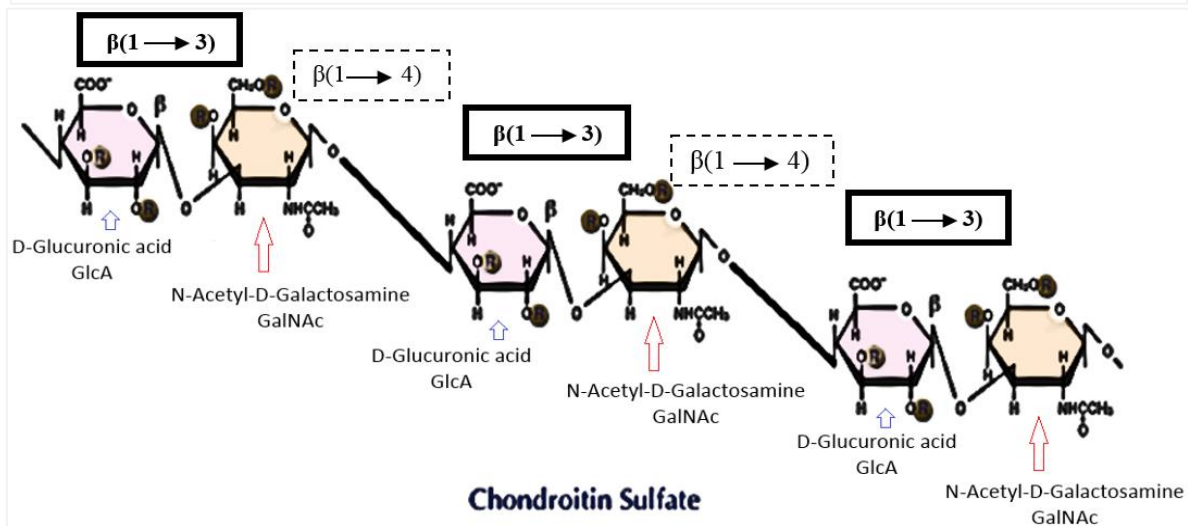
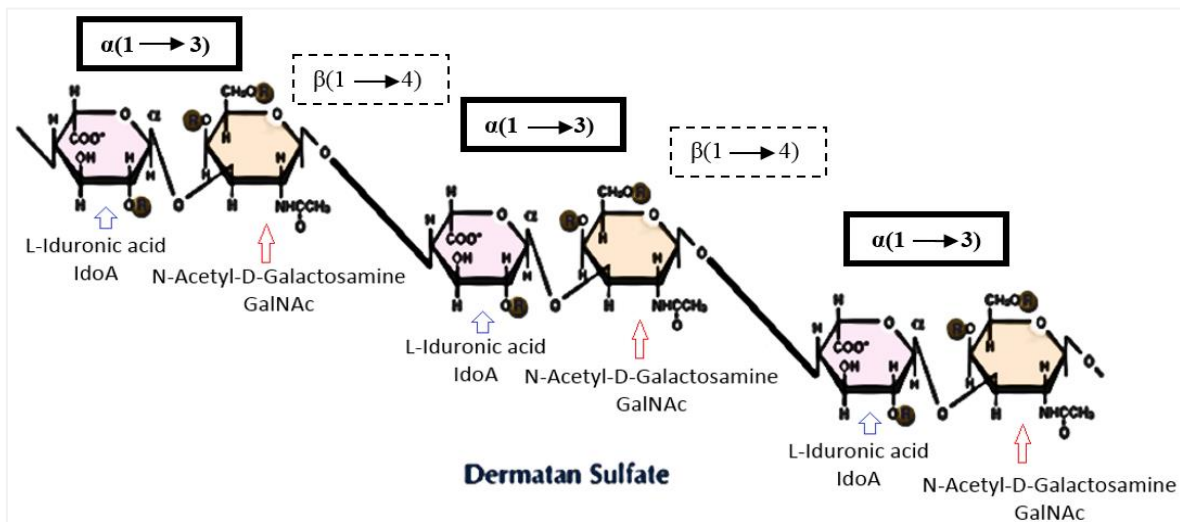
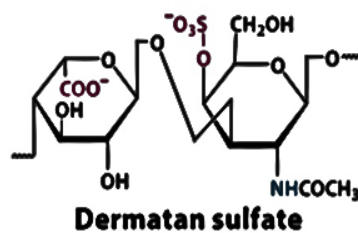
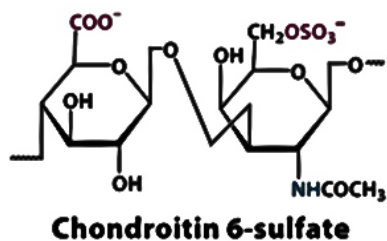
- **کندروآتین سولفات:** تکرار حدود 20 الی 60 (در ساختمان پروتئوگلیکان ها شرکت می کند)
- **هیپارین:** تکرار حدود 20- 90 (یک ماده ضد انعقاد قابل تزریق می باشد، و برای جلوگیری از لخته شدن خون استفاده می شود در آزمایشگاه های بالینی برای تهیه پلاسما از خون کاربرد دارد).
- **درماتان سولفات:** حدود 25 تکرار (در گوشت، رگ های خونی، دریچه های قلب، تاندون ها و ریه ها وجود دارد).
- **کراتان سولفات:** حدود 25 تکرار (در قرنیه، غضروف و استخوان وجود دارد).

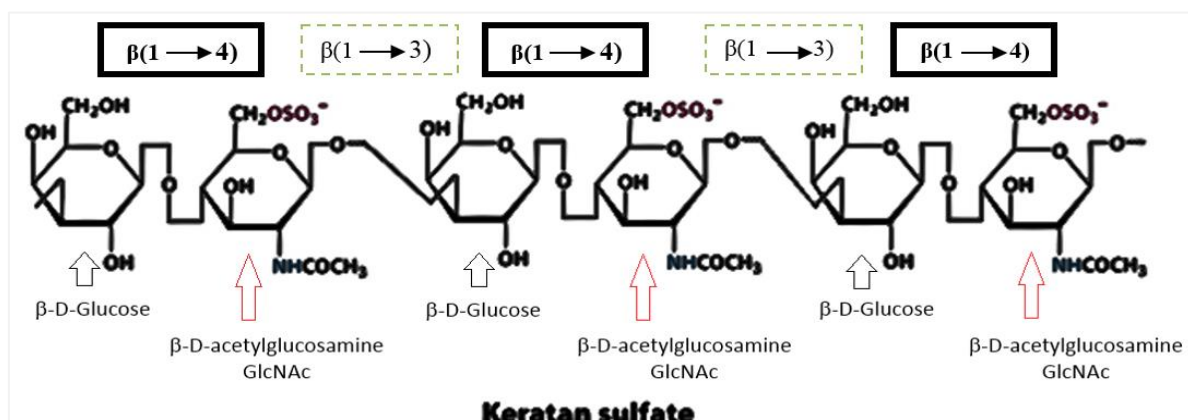


- در ساختمان های زیر R- نشانگر یک گروه سولفات است.



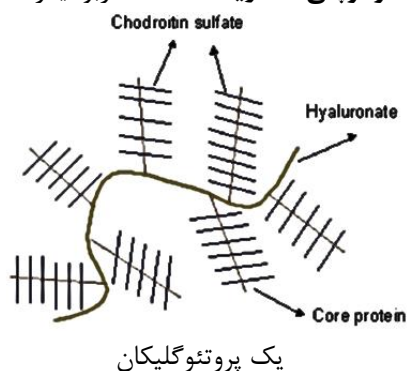
- کندروایتین سولفات و درماتان سولفات:



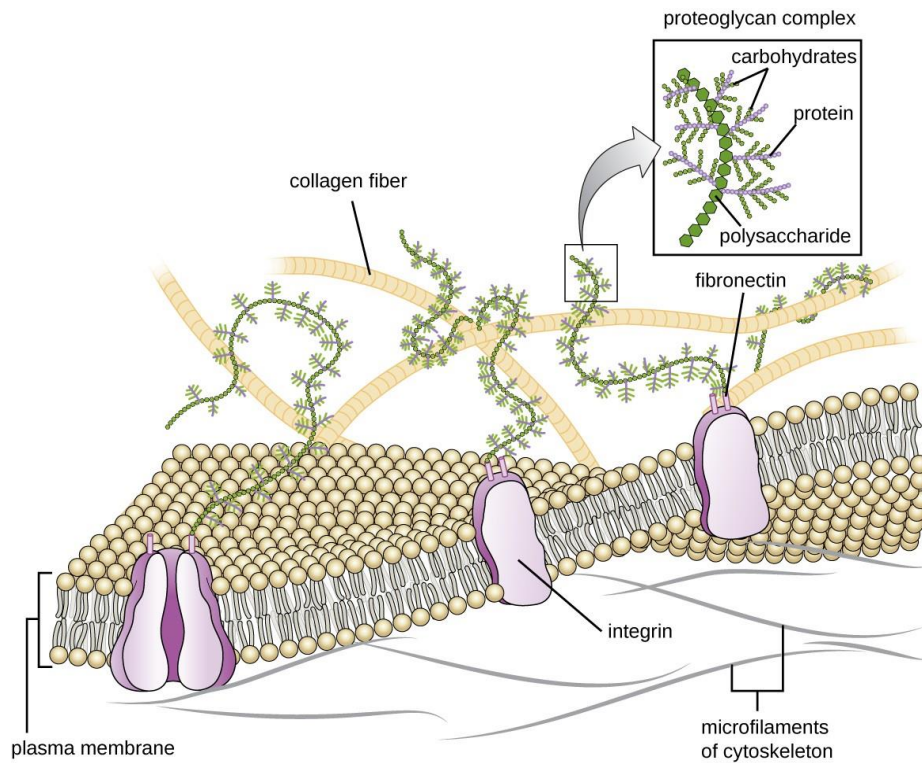


اکثر GAGها تمایل دارند به پروتئین‌ها وصل شوند و پروتئوگلیکان‌ها را تولید کنند. علاوه بر توانمندی‌های ساختاری و ذخیره سوخت، الیگو و پلی‌ساکاریدها همچنین حامل اطلاعات می باشند. این الیگو و پلی‌ساکاریدها در اندرکنش‌های بین سلول-سلول و سلول-ماتریکس خارج سلولی درگیر هستند؛ در این موارد، کربوهیدرات اغلب به یک پروتئین متصل شده است. وقت پروتئین و کربوهیدرات به هم وصل هستند، نام آن با توجه به نسب قند به پروتئین ممکن است متفاوت باشد:

- پروتئوگلیکان‌ها همچنین معروف به موکوپلی‌ساکاریدها عمدتاً کربوهیدرات هستند و پروتئین کمی وجود دارد.



- گلیکوپروتئین‌ها عمدتاً پروتئین هستند و کربوهیدرات کمی وجود دارد.



ماتریکس خارج سلول

گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در ارتباط و اتصال بین سلول و اجزاء ماتریکس خارج سلول (مثل یک پروتئین فیبری یا رشته‌ای یعنی نامحلول به نام کلاژن) دخالت دارد و مهم می‌باشد. 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 به ماتریکس را از دست می‌دهند. این سلول‌ها پس از رها شدن وارد خون شده و خود را به اندام‌های دیگر رسانده و آنجا را سرطانی می‌کنند؛ این فرایند اصطلاحاً متاستاز نامیده می‌شود.

در صورت اتصال قند با چربی گلیکولیپید تولید می‌شود: مثل لیپیدهای سطح غشاء سلول که الیگوساکاریدهای متصل شده دارد.

فصل چہارم

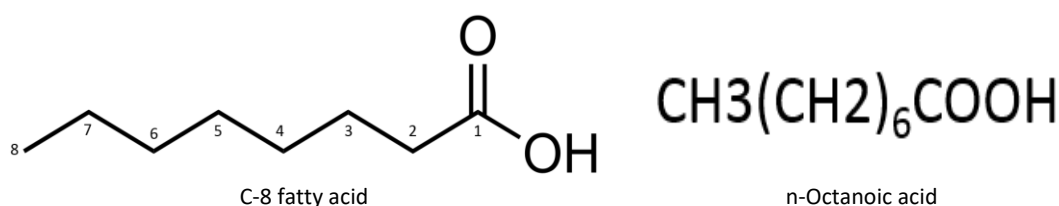
چربی

چربی‌ها

چربی‌ها ماکرومولکول‌های بیولوژیکی هستند که در میان آنها تنوع ساختاری زیادی وجود دارد و به همین دلیل فعالیت بیولوژیکی چربی‌ها نیز متنوع است. یکی از فعالیت‌های اسید چرب و تری‌آسیل‌گلیسرول (TAG) این است که ذخایر بلندمدت منبع انرژی هستند بر خلاف کربوهیدرات‌ها که ذخایر کوتاه‌مدت منبع انرژی می‌باشند.

مشتقات اسیدهای چرب

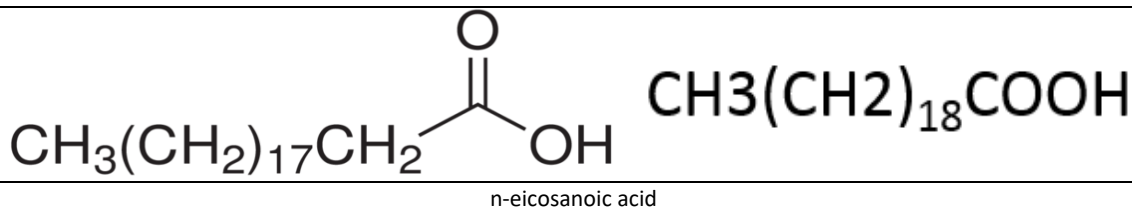
اسید چرب صرفاً یک اسید کربوکسیلیک است که زنجیر هیدروکربنی آن از 4 تا 36 عدد می‌تواند باشد. اسید چرب را می‌توان به صورت زیر نوشت:



انواع اسیدهای چرب

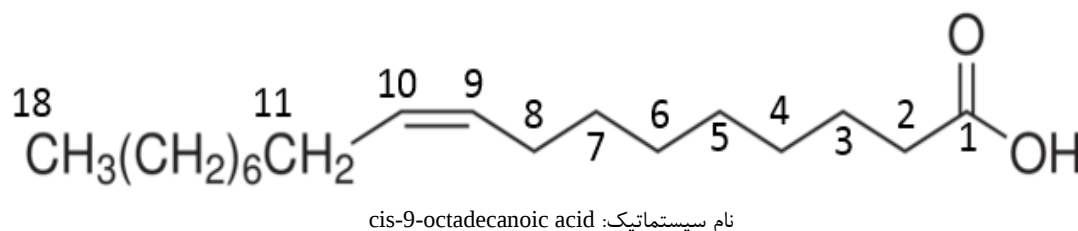
- اسیدهای چرب اشباع: در زنجیر هیدروکربنی پیوند دوگانه وجود ندارد.
- اسید چرب غیراشباع (unsaturated): اسید چرب حاوی یک پیوند دوگانه.
- اسید چرب غیراشباع چند باره (polyunsaturated fatty acid): اسید چرب حاوی بیش از یک پیوند دوگانه.

مثال از اسید چرب اشباع:



حرف n به معنی نرمال (normal) است به این معنی که زنجیر هیدروکربنی فاقد شاخه جانبی است.

مثال از اسید چرب غیراشباع:

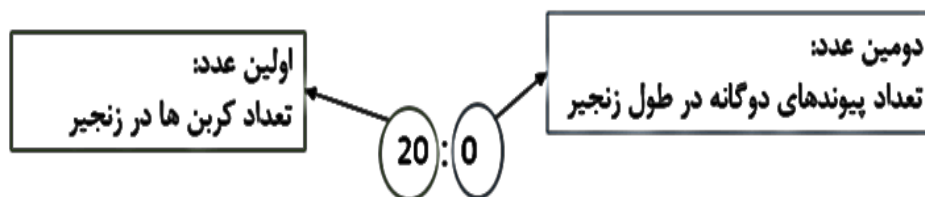


نام عامیانه: اسید اولئیک

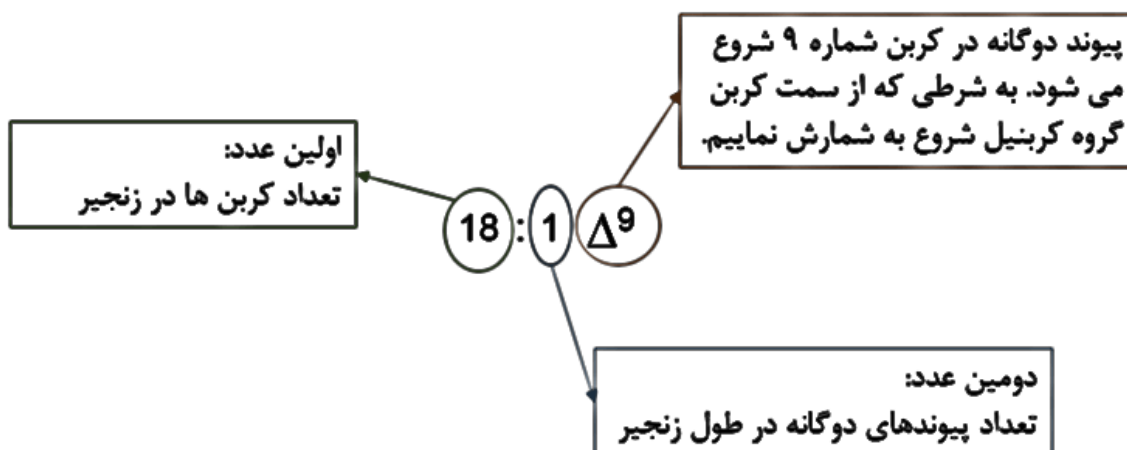
عدد 9 در نام سیستماتیک نشان دهنده این است که پیوند دوگانه از کربن 9 شروع می‌شود.

یک روش شناسایی (نماد مختصرنویسی = shorthand notation) وجود دارد که تمام اطلاعات لازم در مورد اسید چرب – یعنی طول زنجیر هیدروکربنی، درجه غیراشباع بودن و محل پیوند(های) دوگانه را در اختیار شما می‌گذارد:

مثال:



مثال:



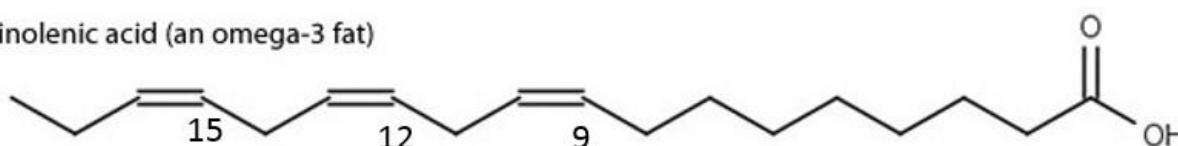
این اطلاعات مربوط به اسید اولئیک است.

تمرین 1: ساختمان $18:3 (\Delta^{9,12,15})$ را رسم کنید.

جواب سوال:

- این اسید چرب 18 عدد کربن در زنجیر خود دارد.
- همچنین 3 عدد پیوند دوگانه دارد.
- پیوندهای دوگانه بر روی کربن های 9، 12 و 15 هستند.

Linolenic acid (an omega-3 fat)

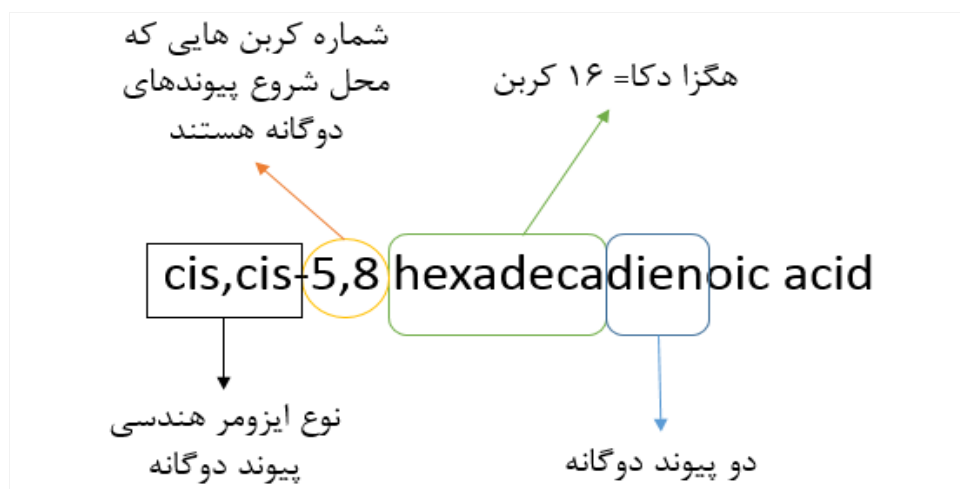


نام سیستماتیک: cis, cis,cis-9,12,15 octadecatrienoic acid

نام عامیانه: اسید لینولنیک

تمرین 2: نماد مختصرنویسی برای نام سیستماتیک زیر را بنویسید.

cis,cis-5,8 hexadecadienoic acid

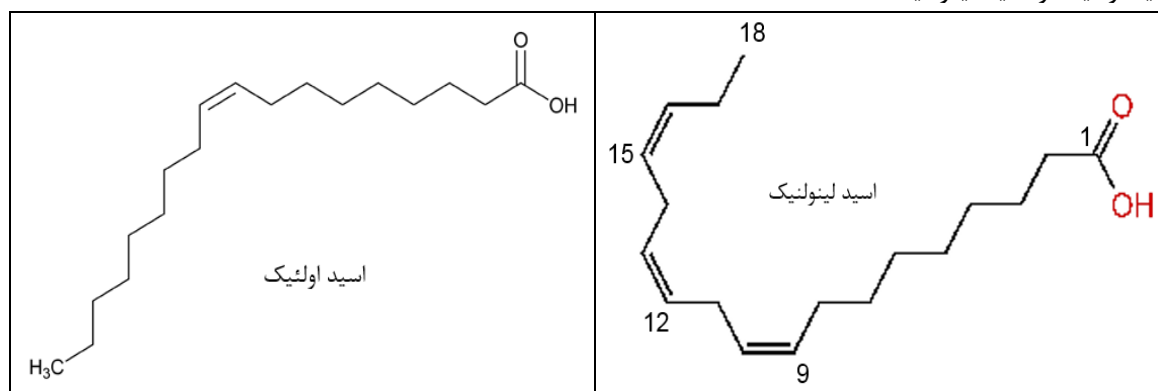


ایزومر هندسی پیوندهای دوگانه اغلب اسیدهای چرب طبیعی سیس (cis=Z) است. در صورتی که پیوند دوگانه ترانس (trans=E) هم در ساختمان اسید چرب باشد، نماد مختصرنویسی برای آن اسید چرب به صورت زیر نوشته می شود. مثال:

14:2(cis Δ^9 , trans Δ^{12})
14:2(cis,trans $\Delta^{9,12}$)
(9Z,12E)-tetradecadienoic acid
cis,trans-9,12 tetradecadienoic acid

حضور پیوند دوگانه با ایزومر هندسی سیس (cis) در زنجیر هیدروکربنی باعث انحراف زنجیر از خط مستقیم می شود اما در مورد ایزومر ترانس (trans) چنین نیست.

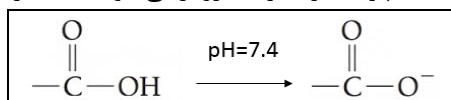
مثال: اسید اولئیک و اسید لینولنیک



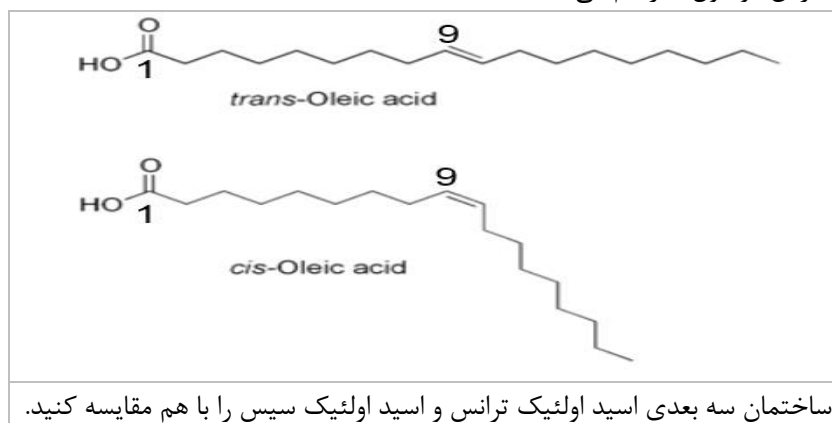
شمارش (شماره گذاری) کربن های زنجیر هیدروکربنی حاوی پیوند دوگانه را می توان از انتهای زنجیر شروع کرد. در این صورت اسیدهای چرب بر حسب شماره اولین کربن حاوی پیوند دوگانه به دسته های آمگا-3، آمگا-6، آمگا-7 و آمگا-9 تعلق می گیرند: مثال:

ω-n	نام عامیانه	تعداد کربن و پیوند دوگانه	Δ ⁿ	فرمول ساختاری	ترانس یا سیس	منبع طبیعی
ω-3	آلفا-اسید لینولنیک	C18:3	Δ ^{9,12,15}	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis	گردو، کتان، دانه چیا
ω-6	اسید لینولنیک	C18:2	Δ ^{9,12}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis	روغن بادام زمینی، چربی مرغ، روغن زیتون
ω-6	گاما-اسید لینولنیک	C18:2	Δ ^{6,9,12}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ COOH	cis	روغن آفتابگردان
ω-6	اسید آراشیدونیک	C18:2	Δ ^{5,8,11,14}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	cis	-
ω-7	اسید پالمیتولیک	C16:1	Δ ⁹	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis	فندق استرالیایی
ω-9	اسید اولئیک	C18:1	Δ ⁹	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	cis	روغن زیتون، روغن کانولا، روغن پکان یا گردوی گرمسیری

طول زنجیر هیدروکربنی و تعداد پیوندهای دوگانه آن مسئول تعیین ویژگی‌های شیمیایی اسیدهای چرب هستند. هر چه زنجیر طولانی‌تر و درجه بالاتر اشباع بودن (تعداد پیوندهای دوگانه کمتر) باشد، حلالیت در آب کمتر خواهد بود. در pH فیزیولوژیکی (pH=7.4) عامل کربوکسیل یونیزه می‌شود و به واسطه آن اسیدهای چرب با زنجیر هیدروکربنی کوتاه تا حد زیادی در آب حل می‌شوند.

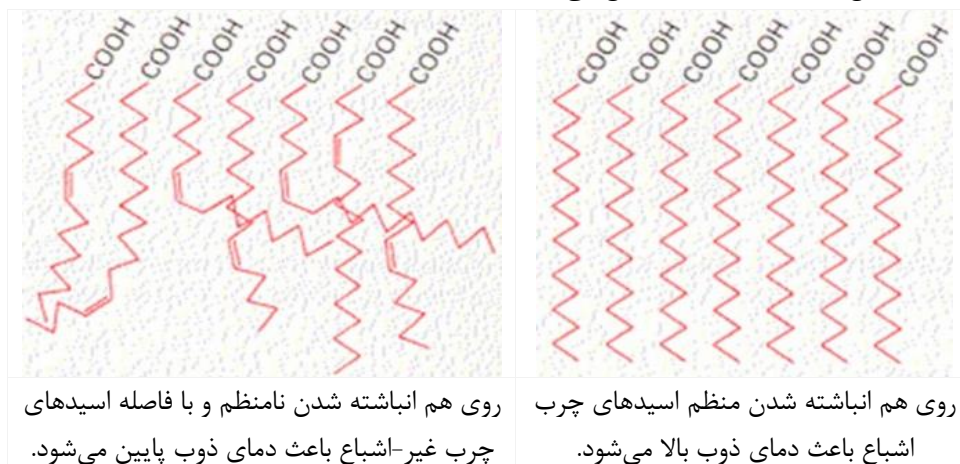


ضمناً، هرچه زنجیر طولانی‌تر باشد و تعداد پیوندهای دوگانه کمتر باشد، نقطه ذوب چربی بالاتر است. نقطه ذوب یا دمای ذوب میزان انرژی مورد نیاز برای جدا کردن مولکول‌ها از هم می‌باشد.



وقتی مولکول‌های اسید اولئیک ترانس روی هم قرار می‌گیرند، می‌توانند بخوبی به هم فشرده و انباشته شوند (شکل سمت راست) و انرژی بیشتری لازم است تا تعداد زیادی تعامل واندروالس بین آنها را از هم باز کنیم؛ اما مولکول‌های اسید اولئیک از نوع سیس به دلیل

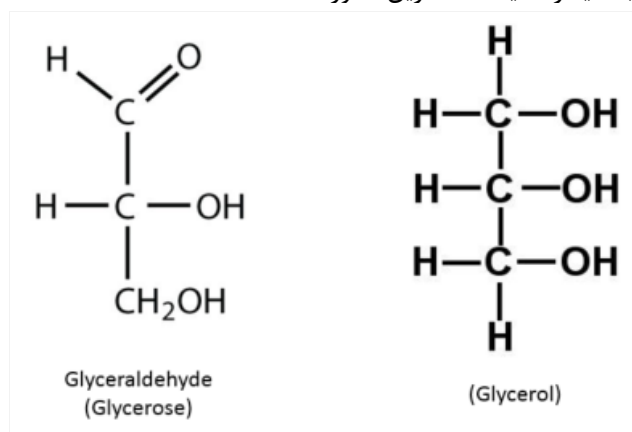
انحرافی که در هر مولکول است، فراز و فرودهایشان بخوبی در هم قفل نمی‌شوند (شکل سمت چپ) و تعامل بین زنجیرهای هیدروکربنیشان قوی نیست و لذا برای ایجاد فاصله بین مولکول‌ها انرژی کمتری مورد نیاز خواهد بود. به همین دلیل، اسیدهای چرب اشباع با طول زنجیر هیدروکربنی 12-کربنه الی 24-کربنه در دمای معمولی اتاق جامد هستند؛ در حالی که اسیدهای چرب غیراشباع با همان طول زنجیر مایع می‌باشند.



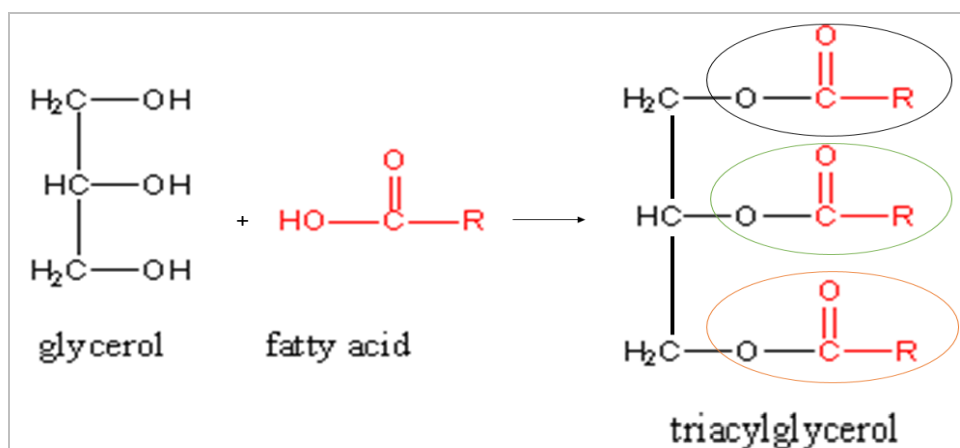
تری آسید گلیسرول ها (TAG)

نام دیگر تری آسید گلیسرول‌ها، تری گلیسرید است.

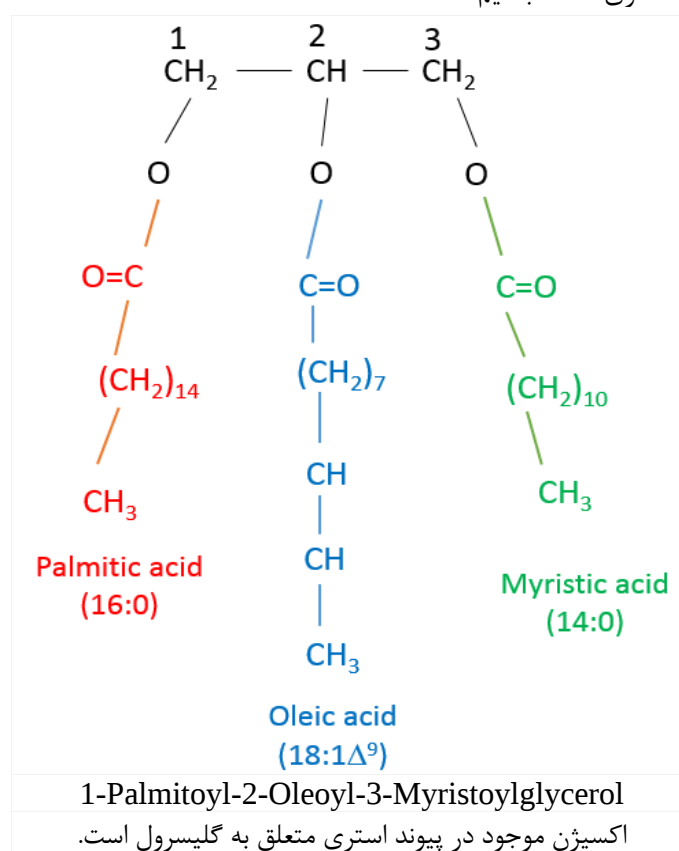
ساده‌ترین نوع چربی که از اسیدهای چرب ساخته شده‌اند، تری آسید گلیسرول‌ها هستند. TAGها عبارتند از استرهای گلیسرول؛ و گلیسرول شکل احیا شده گلیسرول یا گلیسرآلدئید (ساده‌ترین آلدوز) است.



هنگام تشکیل استر گلیسرول، مولکول‌های اسیدهای چرب به جای گروه‌های هیدروکسیل (OH-) قرار می‌گیرند.

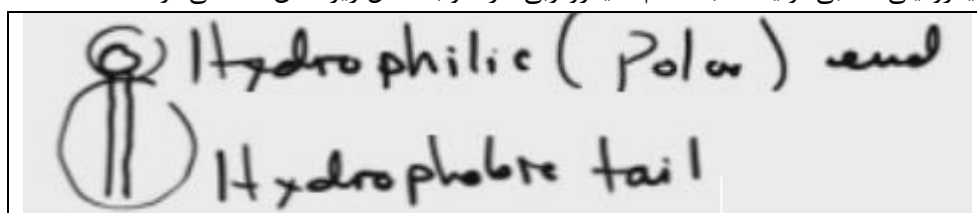


- نیازی نیست که هر سه اسید چرب یکسان باشند. هر نوع ترکیبی امکان پذیر است. اگر هر سه اسید چرب یکسان باشند، تری گلیسرید ساده (simple TAG) خواهیم داشت. اگر مخلوط اسید چرب‌ها باشد، تری گلیسرید مخلوط (mixed TAG) خواهیم داشت.
- اگر یکی از گروه‌های هیدروکسیل اسید چرب گرفته باشد و دو مکان دیگر خالی باشند، مونوگلیسرید (مونو آسیل گلیسرول) نامیده می‌شود.
 - اگر دو گروه هیدروکسیل اسید چرب گرفته باشند و یک مکان دیگر خالی باشد دی گلیسرید (دی آسیل گلیسرول) نامیده می‌شود.
 - و البته اگر هر سه گروه هیدروکسیل با اسید چرب تشکیل استر داده باشد، تری گلیسرید (تری آسیل گلیسرول) نامیده می‌شود.
- بنابراین ممکن است یک چنین ساختاری داشته باشیم:



چربی‌های غشائی:

چربی‌های غشائی چربی‌هایی هستند که غشاء سلول‌ها را می‌سازند یا چربی‌هایی که در لابه‌لای چربی‌های دیگر غشاء قرار گرفته‌اند. آنها یک انتهای هیدروفیلی (قطبی) و یک دنباله (دُم) هیدروفوبی دارند و به شکل زیر نشان داده می‌شوند.



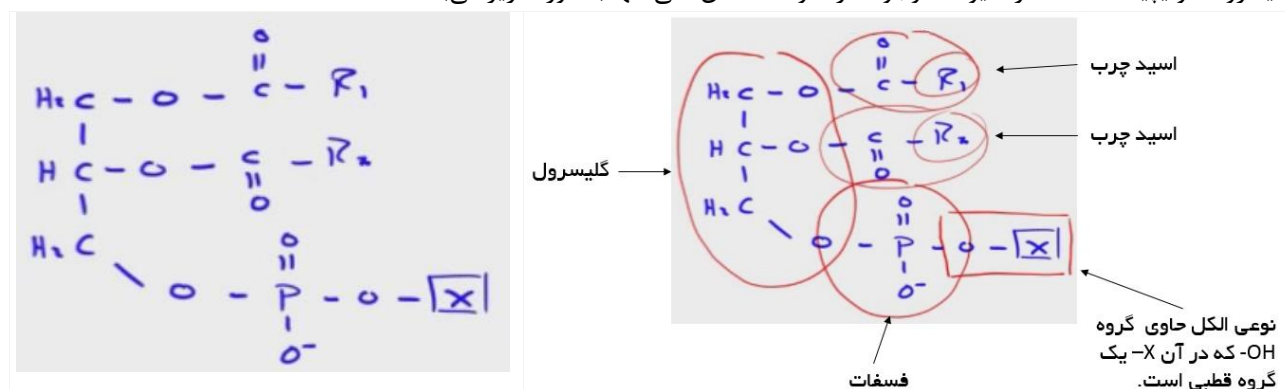
در این درس به 5 دسته اصلی چربی‌های غشایی می‌پردازیم:

1. گلیسروفسفولیپیدها
2. گالاکتولیپیدها
3. لیپیدهای تترایتر
4. اسفنگولیپیدها
5. استرول‌ها

دسته اول لیپیدها

گلیسروفسفولیپیدها (GPL): باید تذکر داده بشود که در بیوشیمی گاهی اسامی مولکول‌ها طولانی هستند و در ضمن برای هر مولکول یا خانواده‌ی مولکول‌ها بیش از یک نام ممکن است وجود داشته باشد. برای مثال، فسفولیپیدها نام دیگر گلیسروفسفولیپیدها است. گرچه نام‌های چندگانه ممکن است گیج‌کننده باشد، اما با تمرین و دقت در ریشه‌های درون نام‌ها و شباهت‌های بین آنها به تدریج با آنها آشنا می‌شوید. دانستن اسامی مختلف یک مولکول یا یک خانواده خوب است زیرا در موقع خواندن و یا شنیدن درباره آنها، متوجه می‌شوید که صحبت از یک خانواده بخصوص است حتی اگر نام‌های متفاوتی به کار برده شود. در مورد گلیسروفسفولیپیدها یا فسفولیپیدها اسم این دسته از چربی‌ها تقریباً کل ساختمان را شرح می‌دهد. یک اسکلت اصلی گلیسرول که فسفر دارد و قسمت گلیسرید هم اسیدهای چربی دارد که به آن وصل هستند.

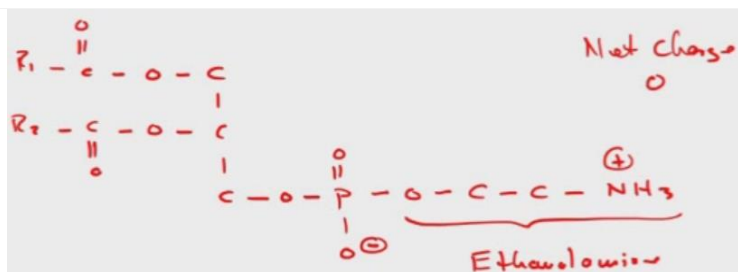
گلیسروفسفولیپیدها عمدتاً در حیوانات وجود دارند و ساختمان کلی آنها به صورت زیر می‌باشد.



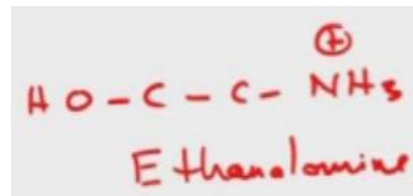
اسید چرب‌ها می‌توانند هر طول و هر درجه اشباع‌شدگی را داشته باشند، و متفاوت یا یکسان باشند. گروه‌های R1 و R2 متغیر هستند، بخش دُم غیرقطبی مولکول را تشکیل می‌دهند، ولی تفاوت زیادی در ویژگی‌های کل گلیسروفسفولیپید ایجاد نمی‌کنند. اما آنچه که تعیین‌کننده اسم و ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی این گلیسروفسفولیپید است، گروه قطبی -X است که یک الکل (X-OH) است. وقتی در ساختمان بالا X=H باشد، نام مولکول اسید فسفاتیدیک خواهد بود.

در pH فیزیولوژیک، گروه فسفات بار منفی 1- خواهد داشت.

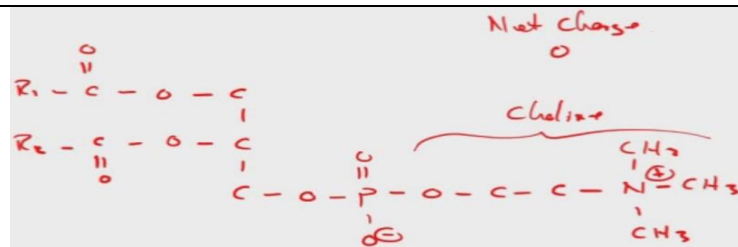
مثال‌های مهم از گلیسروفسفولیپیدها:



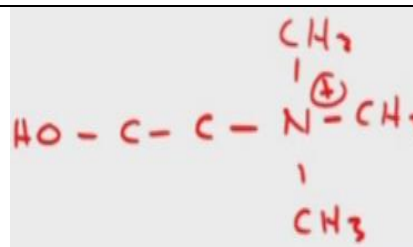
فسفاتیدیل اتانل آمین (برایند بارهای مثبت و منفی یا بارالکتریکی خالص = صفر)



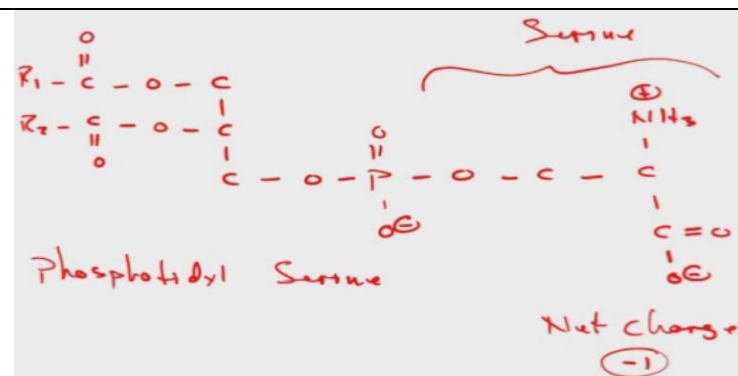
ساختمان اتانل آمین قبل از اتصال به فسفات



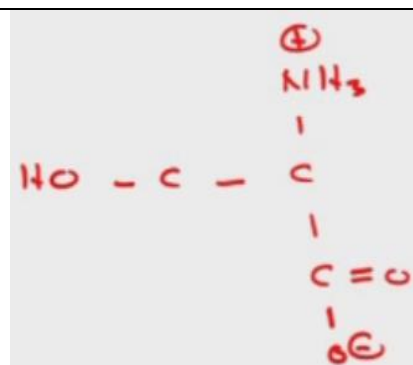
فسفاتیدیل کولین (بارالکتریکی خالص = صفر)



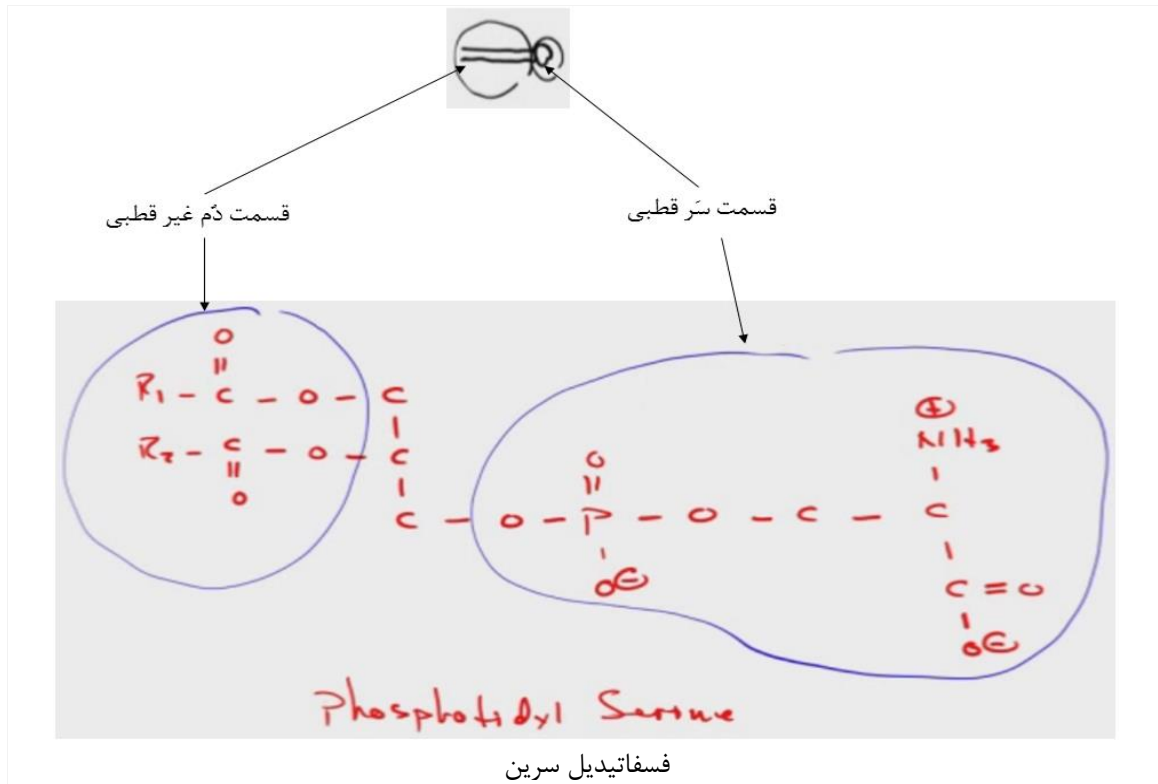
ساختمان کولین قبل از اتصال به فسفات



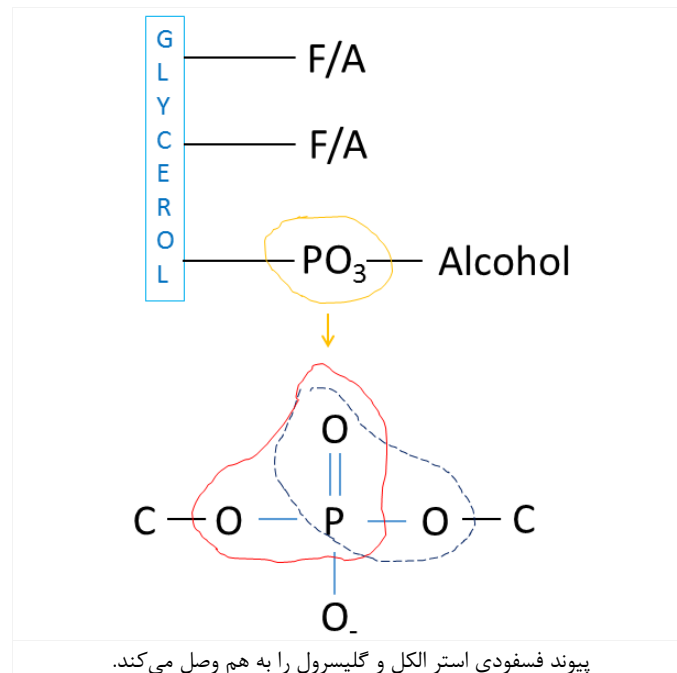
فسفاتیدیل سرین (بارالکتریکی خالص = -1)



سرین (اسید آمینه حاوی عامل الکلی)

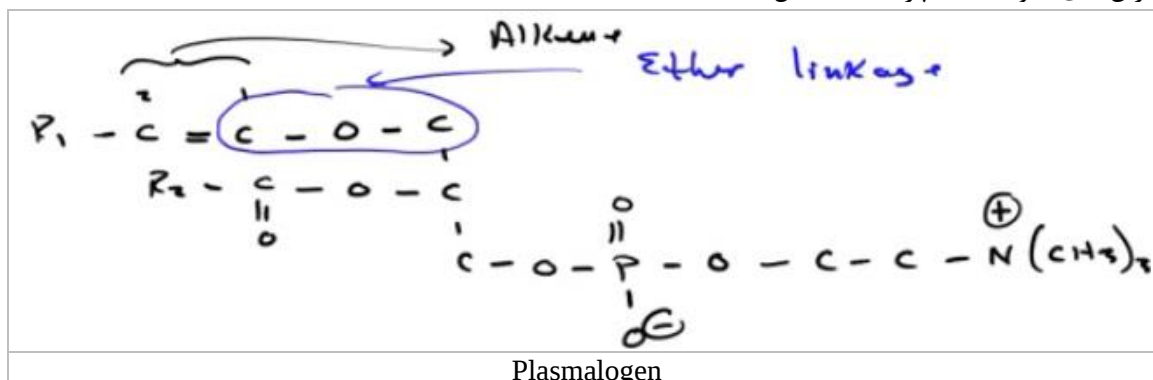


بارهای الکتریکی قسمت سر مهم‌اند و در فاز مشترک بین آب و قسمت سر تأثیراتی را در پی خواهد داشت. بار الکتریکی نحوه تعامل قسمت سر با محیط مائی (مثلاً در سیتوزول یا بیرون سلول) را تعیین می‌کند. پس، از لحاظ ساختاری می‌توانیم فسفولیپید را به شکل زیر نمایش دهیم:



درحالی‌که پیوند بین گلیسرول و الکل از طریق پیوند فسفودی‌استر رخ می‌دهد، در کربن‌های 1 و 2 گلیسروفسفولیپیدها، اتصال بین گلیسرول و اسید چرب از نوع پیوند استر است.

در بعضی از گلیسروفسفولیپیدها یکی از اسیدهای چرب متصل به گلیسرول به جای پیوند استری با پیوند اتری به کربن 1 یا کربن 2 گلیسرول متصل می‌شود. نام کلی برای این نوع گلیسروفسفولیپید، پلاسمالوژن می‌باشد و از ویژگی‌های آن داشتن پیوند آلکن (دوگانه) در بین کربن‌های 1 و 2 اسید چرب است. مثال:

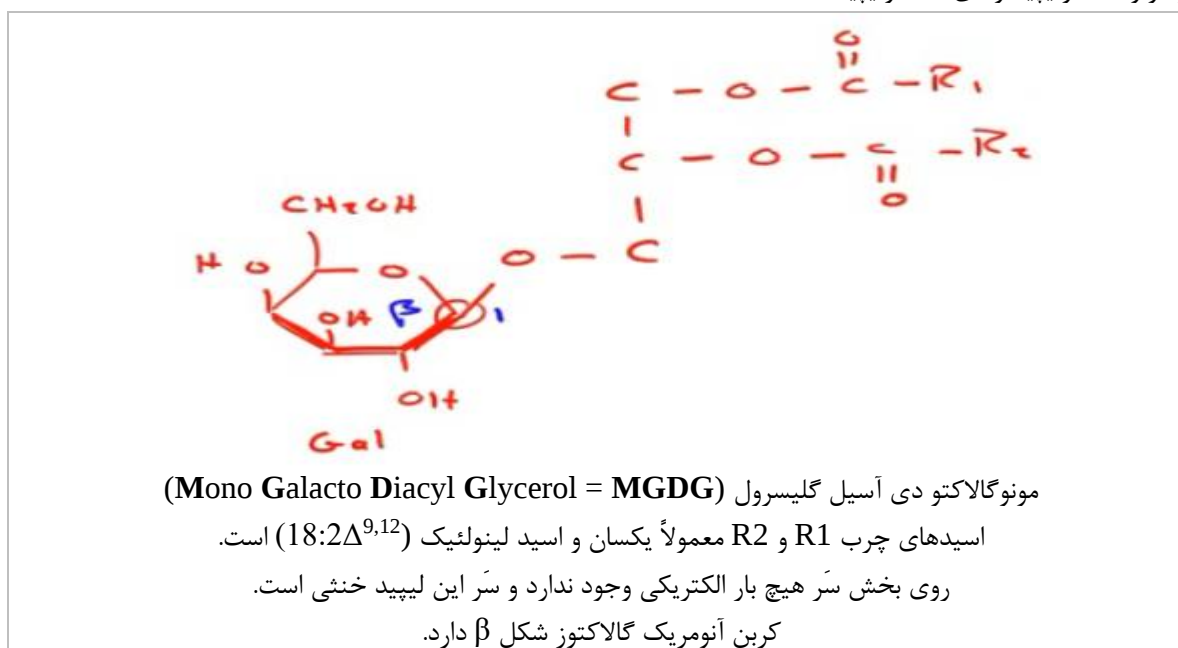


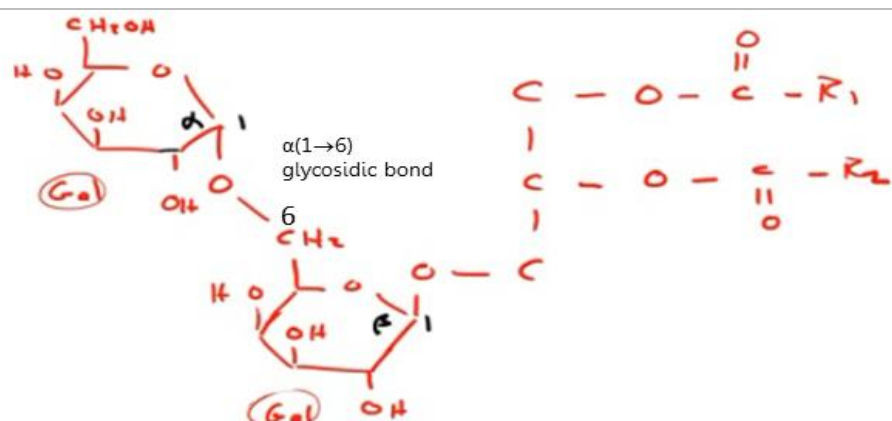
دسته دوم لیپیدها

گالاکتولیپیدها:

عمدتاً در سلول‌های گیاهی وجود دارند.

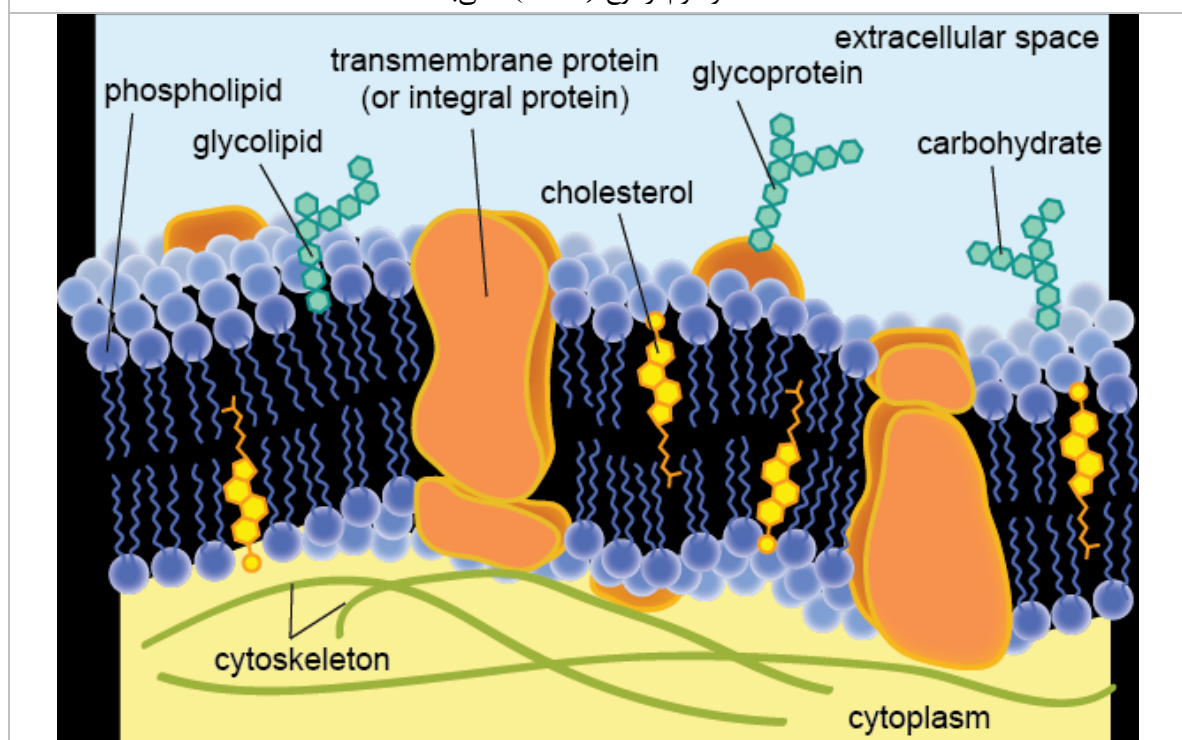
یک یا دو مونومر گالاکتوز به طور مستقیم به کربن 3 در گلیسرول متصل است و دو کربن دیگر گلیسرول به اسید چرب متصل هستند. مثال از مونوگالاکتولیپید و دی‌گالاکتولیپید:

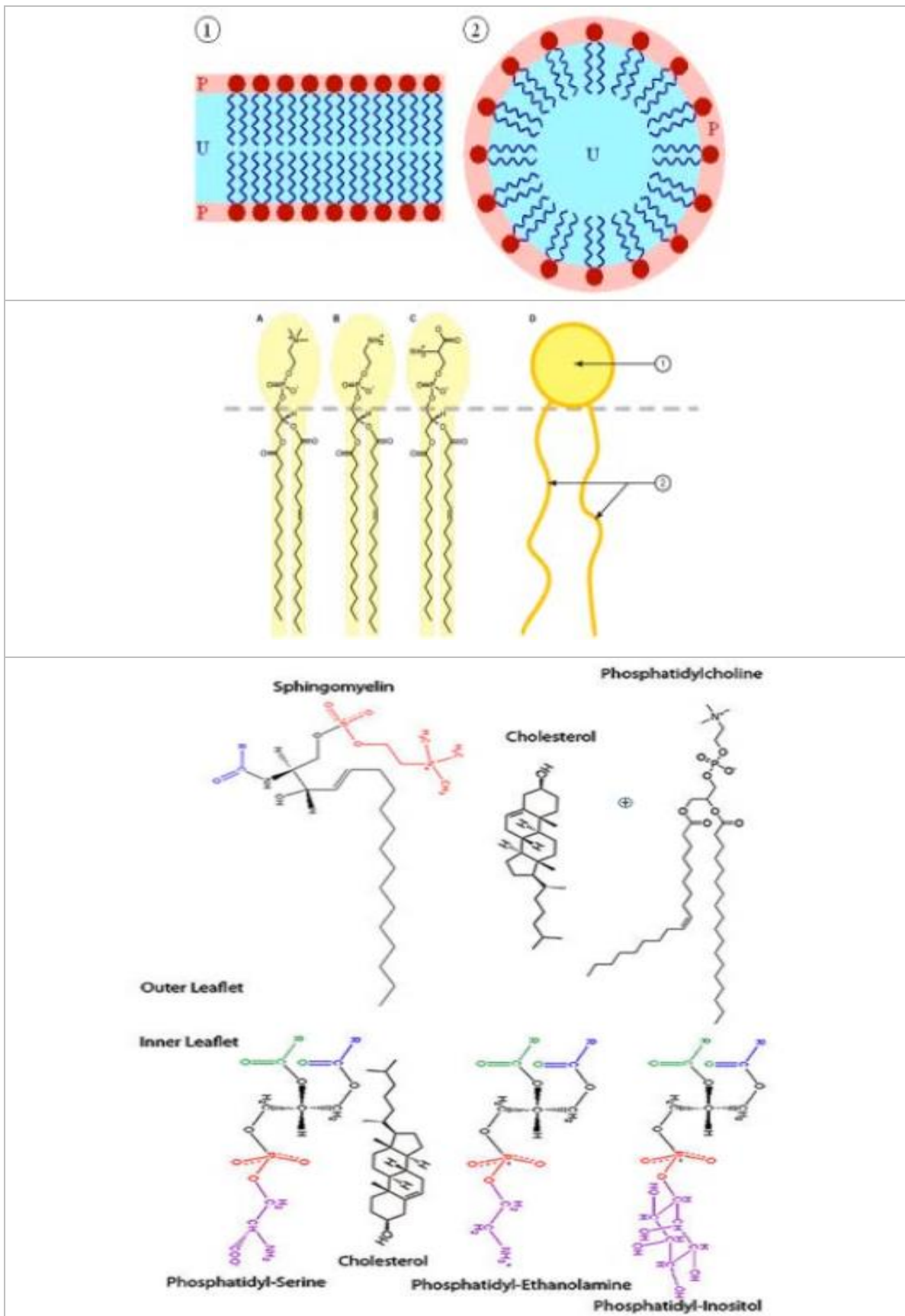




دی گالاکتو دی آسیل گلیسرول (Di Galacto Diacyl Glycerol= DGDG)

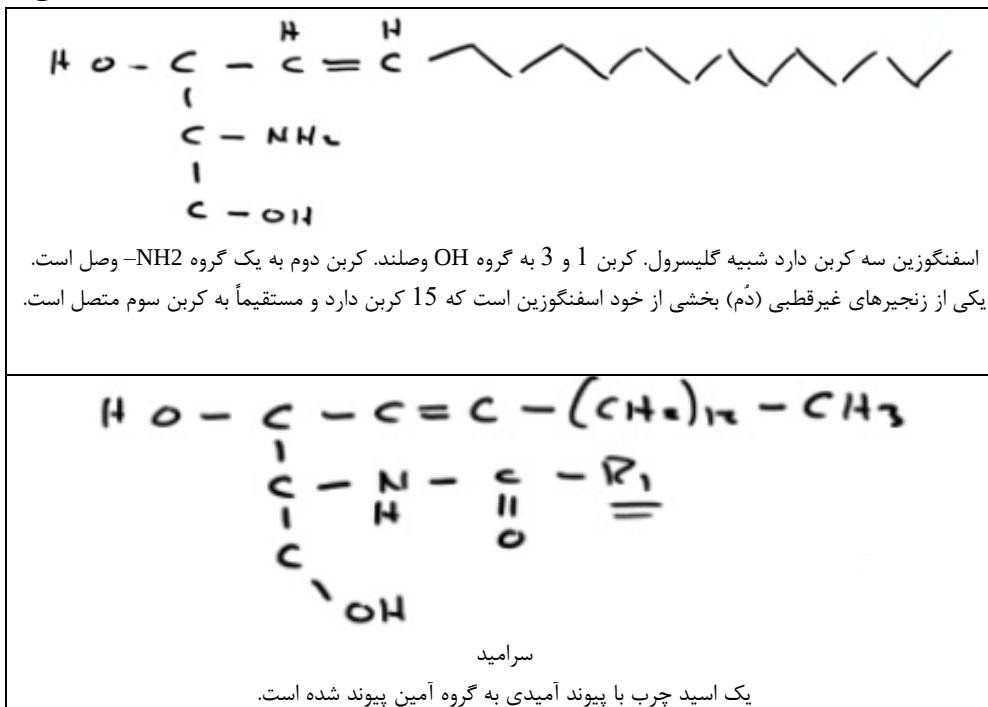
اسیدهای چرب R1 و R2 معمولاً یکسان است. روی بخش سر هیچ بار الکتریکی وجود ندارد و سر این لیپید خنثی است. کربن آنومریک گالاکتوز اول که به گلیسرول متصل است شکل β دارد. پیوند گلیکوزیدی بین گالاکتوز اول و دوم از نوع $\alpha(1 \rightarrow 6)$ می باشد.





دسته چهارم لیپیدها

اسفنگولیپیدها: گلیسرول حضور ندارد. به جای گلیسرول، اسفنگوزین وجود دارد که به آن گروه‌های مختلف وصل می‌شوند.

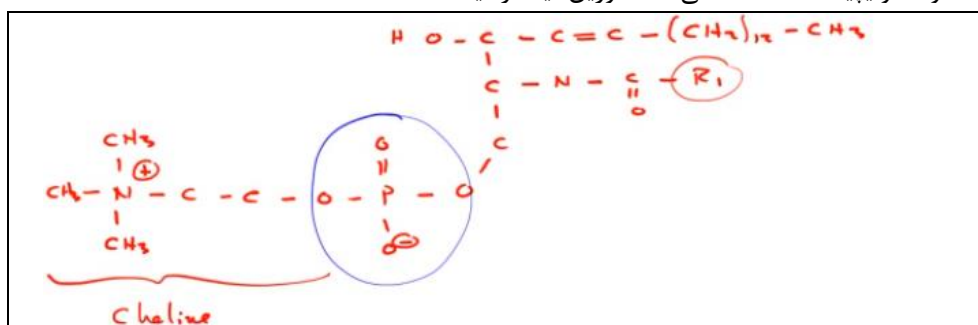


وقتی یک اسید چرب با پیوند آمیدی به گروه آمین متصل شود، ترکیب حاصل سرامید نامیده می‌شود. انواع اسفنگولیپیدها:

اینها از سرامید مشتق می‌شوند و تفاوت آنها در گروهی است که به کربن اول متصل خواهد شد.

- اسفنگومیلین
- گلیکولیپید خنثی
- گانگلیوزید

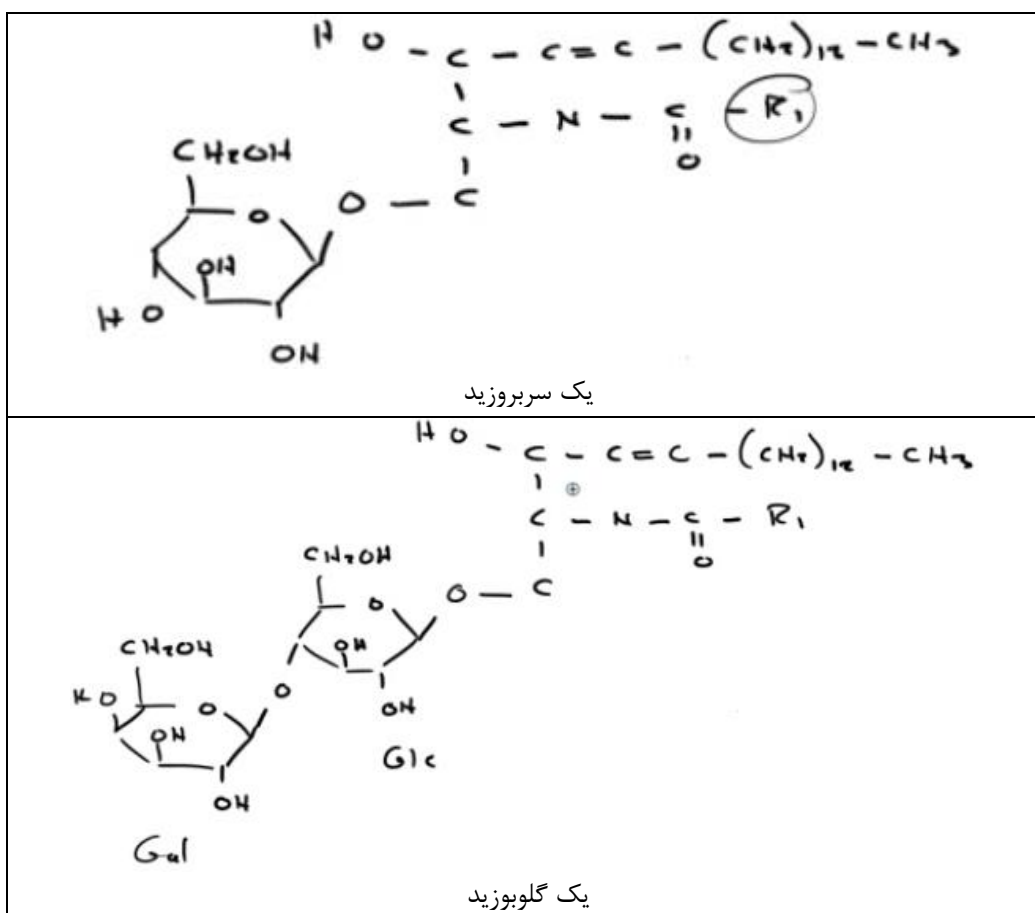
1. اسفنگومیلین ها در قسمت سر حاوی فسفوکولین یا فسفاتانل آمین هستند. در گلیسرولفسفولیپیدها اسکلت اصلی گلیسرول است، در اسفنگوفسفولیپیدها اسکلت اصلی اسفنگوزین (یا سرامید) است.



2. گلیکواسفنگولیپیدها غالباً در لایه بیرونی غشاء دولا به وجود دارند و معمولاً یک یا بیشتر مونومر قندی بدون شرکت فسفات و به طور مستقیم به اسکلت اصلی سرامید متصل هستند.

- دو نوع وجود دارد:

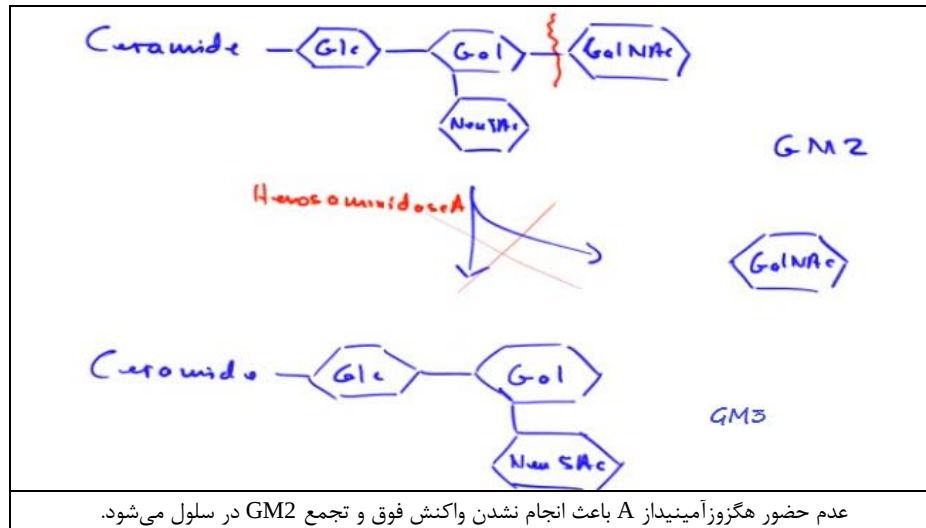
- سربروزیدها: یک مونومر قندی وجود دارد که گلوکز یا گالاکتوز است.
- گلوبوزیدها: دو یا بیشتر مونومر قندی وجود دارد.



3. گانگلیوزیدها:

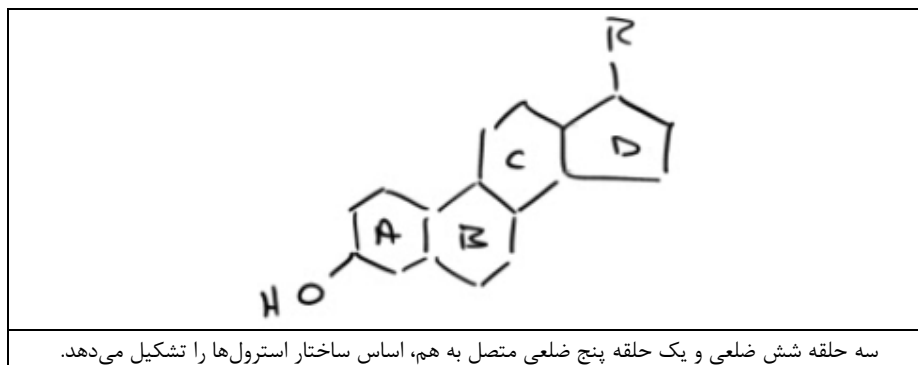
- قسمت سر آنها الیگوساکارید است که به یک یا چند اسید سیالیک (اسید نورآمینیک=Neu5Ac) ختم می‌شود. به خاطر بیاورید که اسید سیالیک در pH فیزیولوژیک دارای یک بار منفی است. بنابراین گانگلیوزیدها بار منفی دارند.
 - گانگلیوزیدهایی که یک عدد اسید سیالیک دارند به نام مونوگانگلیوزید نامیده می‌شوند و به این خانواده سری GMها گفته می‌شود مثل GM1، GM2، GM3 و غیره. اعداد 1، 2، 3 و ... نام اختصاصی آن مونوگانگلیوزید خاص است و حرف M نشان می‌دهد یک جایی از مولکول فقط یک اسید سیالیک وجود دارد.
 - گانگلیوزیدهایی که دو عدد اسید سیالیک دارند، سری دی‌گانگلیوزید یا سری DG هستند.
 - به همین ترتیب خانواده یا سری GT وجود دارد که سه عدد اسید سیالیک در مولکول دارند.
 - سری های کورتو GQ و کوئینتو و... وجود دارند.
- کاربردهای گانگلیوزیدها در طب:
- بیماری Tay-Sacks از تجمع گانگلیوزید GM2 در مغز و طحال ناشی می‌شود.
 - در بدن لیپیدهای غشائی دائم تجزیه و جایگزین می‌شوند. آنزیم‌های خاصی وجود دارد که واحدهای قندی را دانه دانه بریده و سرامید آزاد می‌شود و سلول می‌تواند با آن یک لیپید دیگر بسازد. وقتی گانگلیوزید خاصی نتواند تجزیه شود، شروع به تجمع در

سلول می‌کند. علت تجمع GM2 این است که آنزیم هگزوزآمینیداز-A که مرحله متابولیکی (کاتابولیکی) زیر را کاتالیز می‌کند در بدن وجود ندارد.

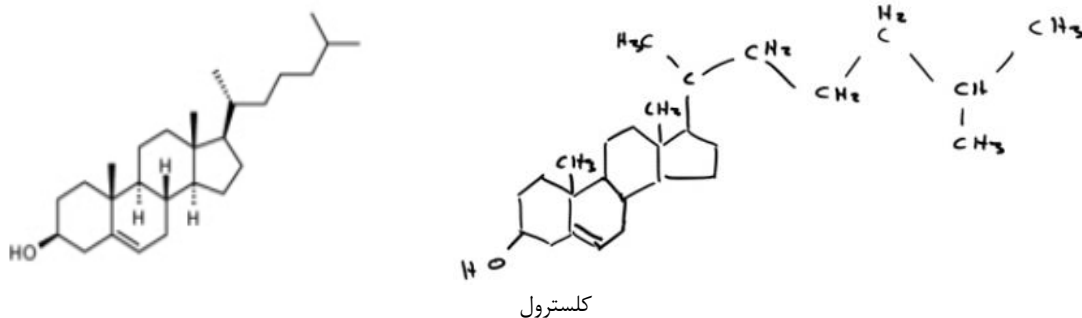


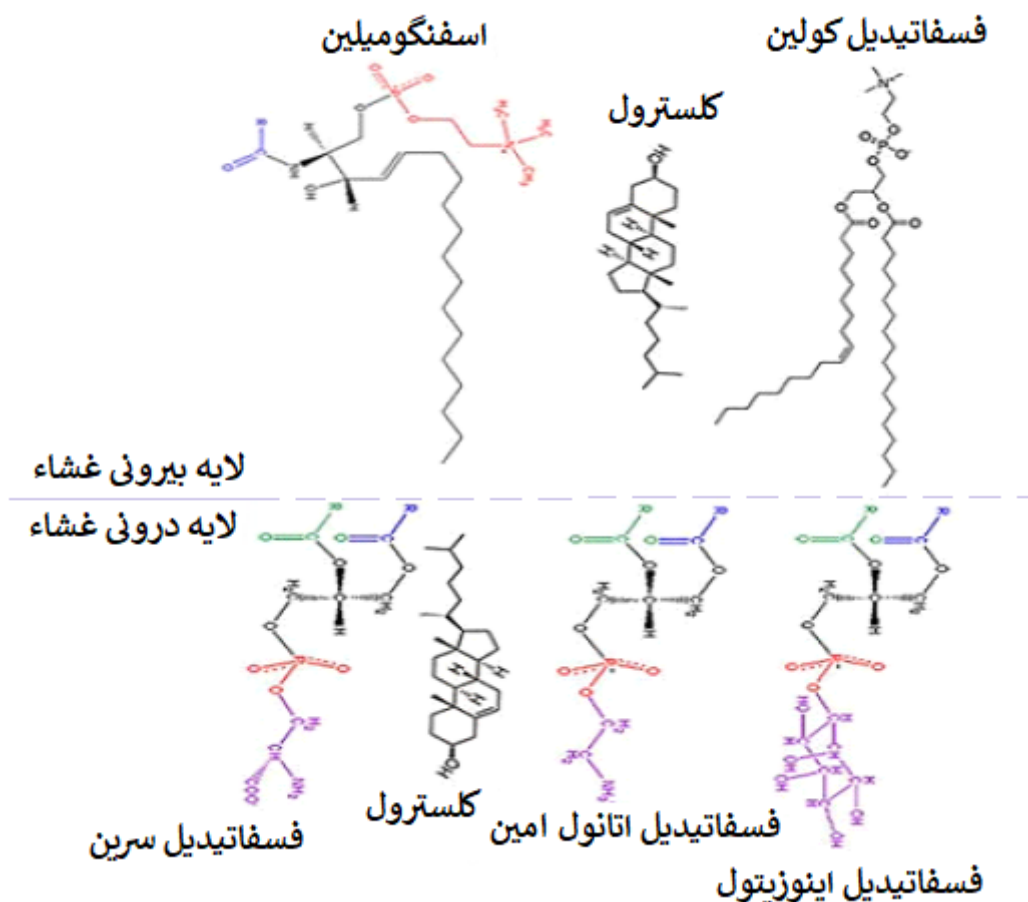
دسته پنجم لیپیدها

استرول‌ها: همه استرول‌ها ساختار حلقه‌ای زیر را دارند.



• مثال مهم کلسترول است.



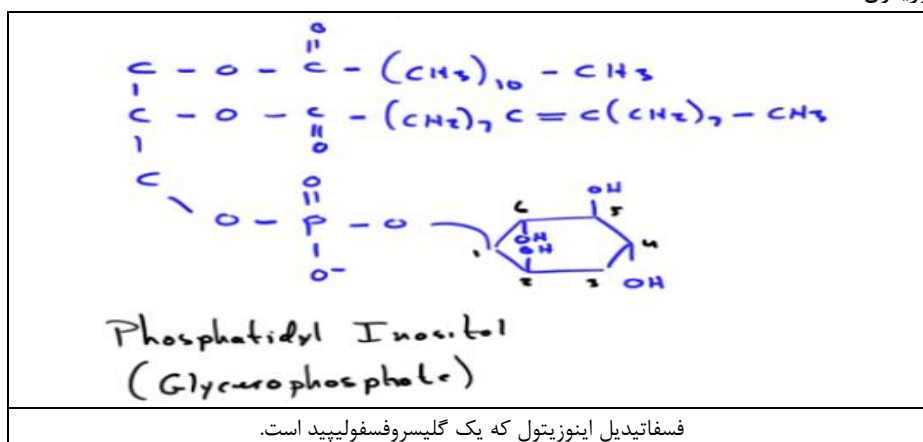


طرز قرار گرفتن کلسترول در غشاء.

کلسترول در هر دو برگه درونی و بیرونی غشاء دولایه قرار دارد با گروه OH خود به همان سمت سرهای قطبی سایر لیپیدها. اسفنگومیلین و فسفاتیدیل کولین بیشتر در لایه بیرونی غشاء و فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اتانول آمین و فسفاتیدیل اینوزیتول در برگه درونی غشاء قرار دارند.

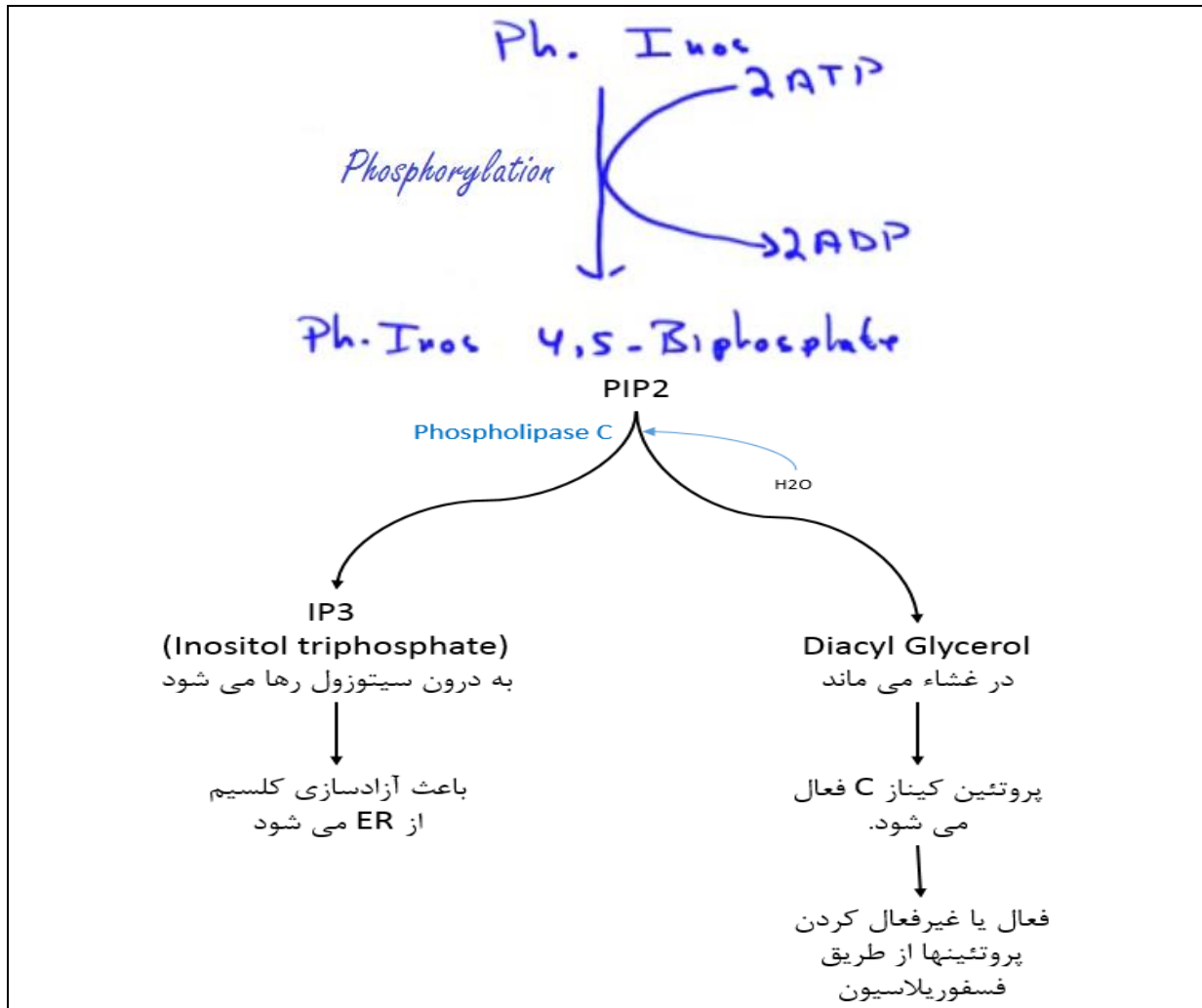
لیپیدهای فعال در غشاء

- فسفاتیدیل اینوزیتول



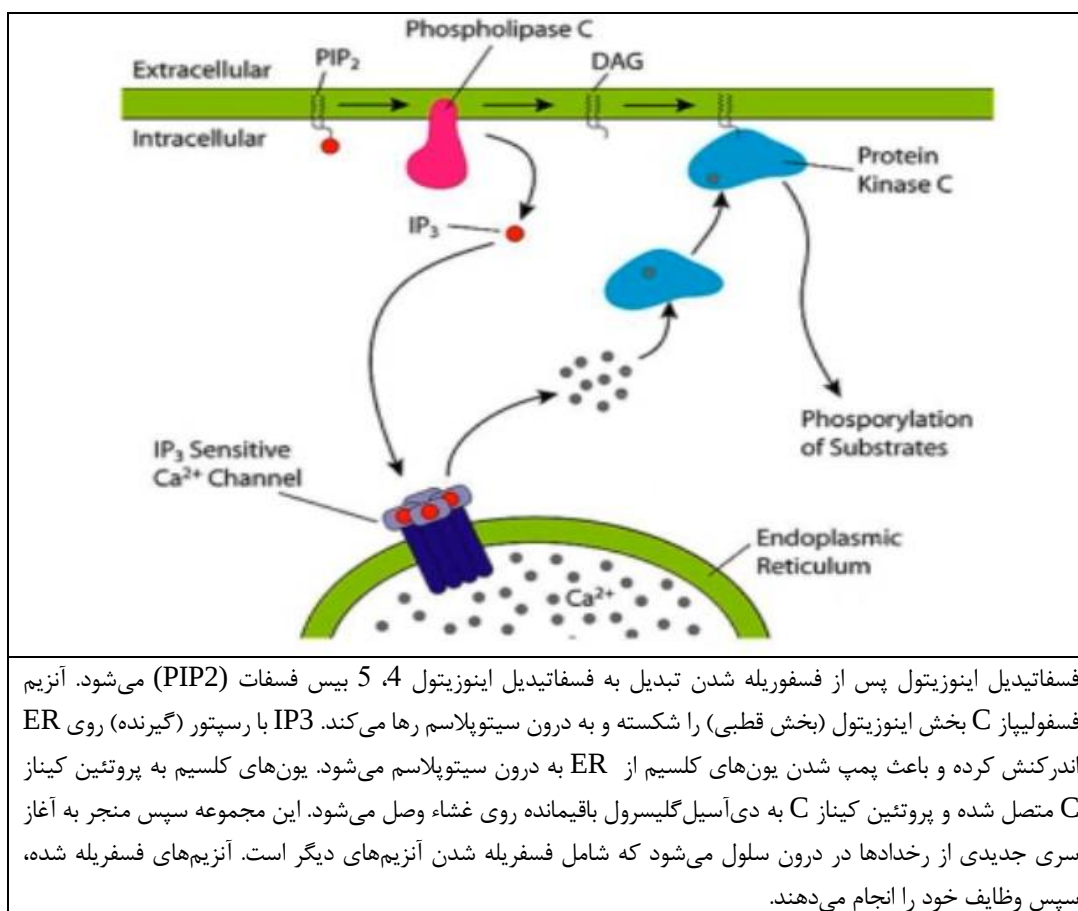
وقتی این مولکول توسط یک محرک خارج سلولی فعال شود، واکنش‌های زیر به ترتیب رخ می‌دهند.

1) فسفوریلاسیون: افزوده شدن دو گروه فسفات به آن روی گروه‌های OH کربن‌های چهارم و پنجم ساختمان فوق که در برگه درونی غشاء سلول قرار دارد و تولید شدن فسفاتیدیل اینوزیتول-4،5 دی (یا بیس) فسفات که آن را PIP2 نیز می‌نامیم.



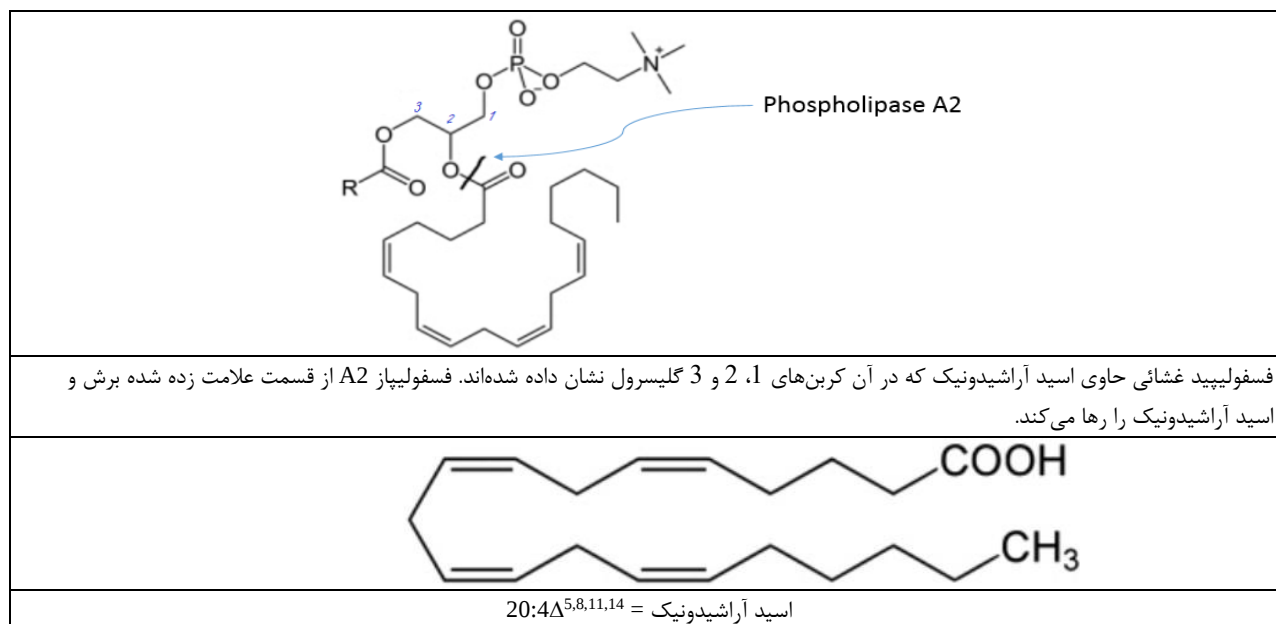
2) در غشا آنزیم فسفولیپاز C پیوند بین فسفات و گلیسرول را هیدرولیز می‌کند. و دو مولکول جدا تولید می‌شود. یکی از آنها اینوزیتول تری فسفات (IP3) است که به سیتوزول رها می‌شود؛ مولکول دیگر دی‌آسیل گلیسرول است که در برگه درونی غشاء سلول باقی می‌ماند.

- اینوزیتول تری فسفات باعث رها سازی یون کلسیم از رتیкулوم اندوپلاسمیک می‌شود.
- دی‌آسیل گلیسرول باعث فعال سازی پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود.
- پروتئین کیناز C فعالیت تنظیم کنندگی خود را بر روی آنزیم‌های مختلف از طریق فسفوریله کردن آنها آغاز می‌کند.



بنابراین، فسفاتیدیل اینوزیتول یک لیپید فعال از نظر بیولوژیکی است.

- یک دسته دیگر چربی‌های فعال از نظر بیولوژیکی اکوزانوئیدها (Eicosanoids) هستند.
 - هورمون‌های پاراکرین هستند.
 - فقط در سلول‌های نزدیک به محل سنتز خود عمل می‌کنند (فعالیت محلی دارند).
 - آنها در خون به سلول‌ها و بافت‌های دوردست منتقل نمی‌شوند.
 - اثرات آنها هم بسیار متنوع و هم بسیار عمیق است.
 - همه آنها مشتقات اسید آراشیدونیک هستند.
 - اسید آراشیدونیک یک اسید چرب است که می‌تواند با گلیسرول تعامل کرده و بخشی از گلیسروفسفولیپید غشائی باشد.
 - فسفولیپیدهای غشائی حاوی اسید آراشیدونیک هنگام نیاز می‌توانند توسط فسفولیپاز A2 هیدورلیز شده و اسید آراشیدونیک رها کنند.



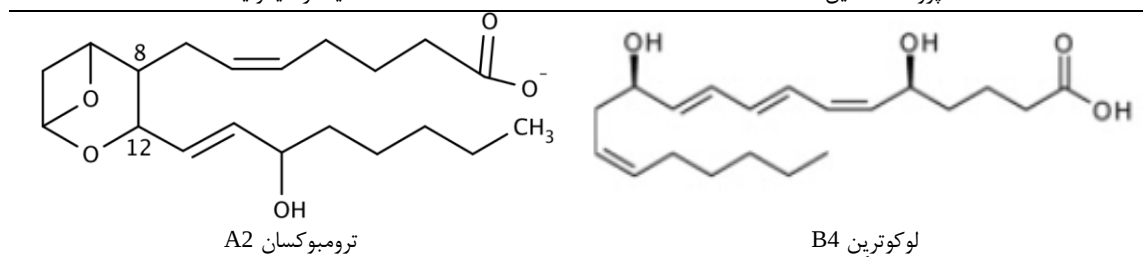
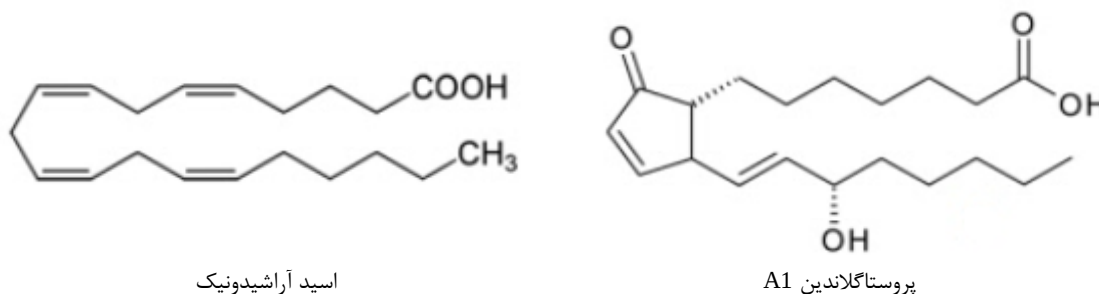
سه دسته از ایکوزانوئیدها وجود دارند و وظایف متفاوت دارند:

I. پروستاگلاندین‌ها

II. ترومبوکسان‌ها

III. لوکوترین‌ها

هر سه گروه از اسید آراشیدونیک مشتق می‌شوند.

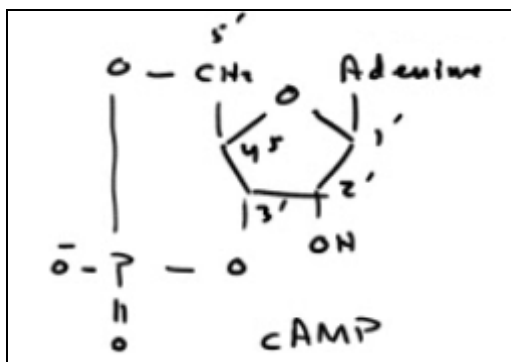


I- پروستاگلاندین‌ها:

یک حلقه‌ی 5-ضلعی دارند.

ابتدا دو گروه وجود داشتند، به نام‌های پروستاگلاندین سری E (PGE) و پروستاگلاندین سری F (PGF). اکنون، گروه‌های دیگری مثل سری A، که شامل پروستاگلاندین‌های A1، A2 و ... نیز وجود دارند.

پروستاگلاندین‌ها اغلب سنتز 3',5'-cyclic AMP که یک پیامبر دوم درون سلولی است را تنظیم می‌کنند.



ترومبوسان‌ها:

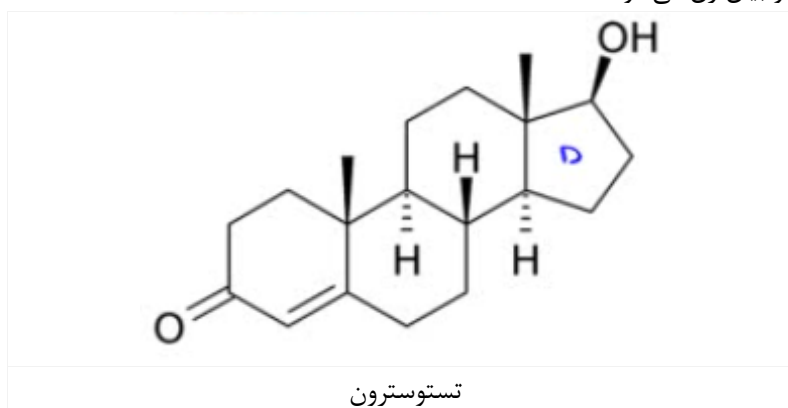
- حلقه‌های 6-ضلعی دارند که حاوی یک اتر هستند.
- توسط پلاکت‌ها ساخته می‌شوند و در انعقاد خون شرکت می‌کنند.
- داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) (مثل آسپرین، ایبوپروفن ...) سنتز پروستاگلاندین‌ها و ترومبوسان‌ها را از طریق مهار آنزیم پروستاگلاندین H2- سنتاز (یا همان سیکلو‌اکسیژناز = COX) بلوکه کرده و مانع از انعقاد خون می‌شوند.

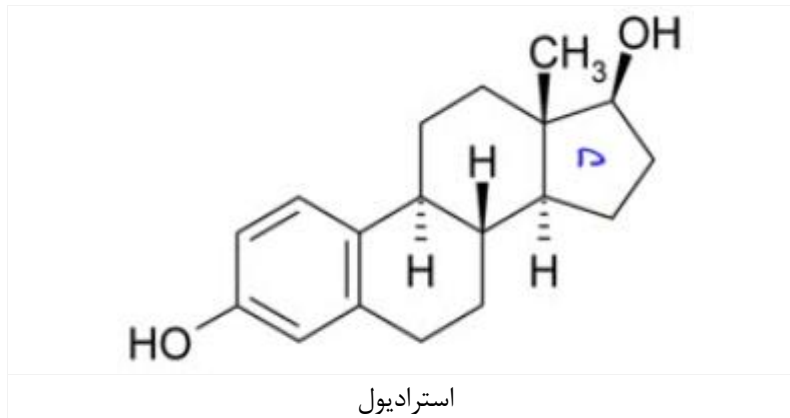
II- لوکوترین‌ها:

- سه تا پیوند دوگانه کونژوگه (یک درمیان) دارند. ممکن است پیوندهای دوگانه بیشتری داشته باشند اما سه تای آنها یک درمیان است.
- در پاسخ‌های التهابی درگیر هستند. مخصوصاً لوکوترین B4 مسئول انقباض راه‌های هوایی در طول حمله آسم یا در طول شک آنافلاکس است.

هورمون‌های استروئیدی:

- دسته دیگری از لیپیدهای فعال از نظر بیولوژیکی هستند.
- دارای ساختار حلقوی استرول هستند، اما فاقد زنجیر آلکیل روی حلقه D هستند.
- بسیار اکسید شده و به اندازه کافی (حداقل در دو انتهای مولکول) قطبی هستند.
- در خون به صورت متصل به پروتئین‌ها حمل می‌شوند و با ورود به درون سلول و تعامل با گیرنده‌های بسیار اختصاصی باعث القا تغییر در متابولیسم و بیان ژن می‌شوند.

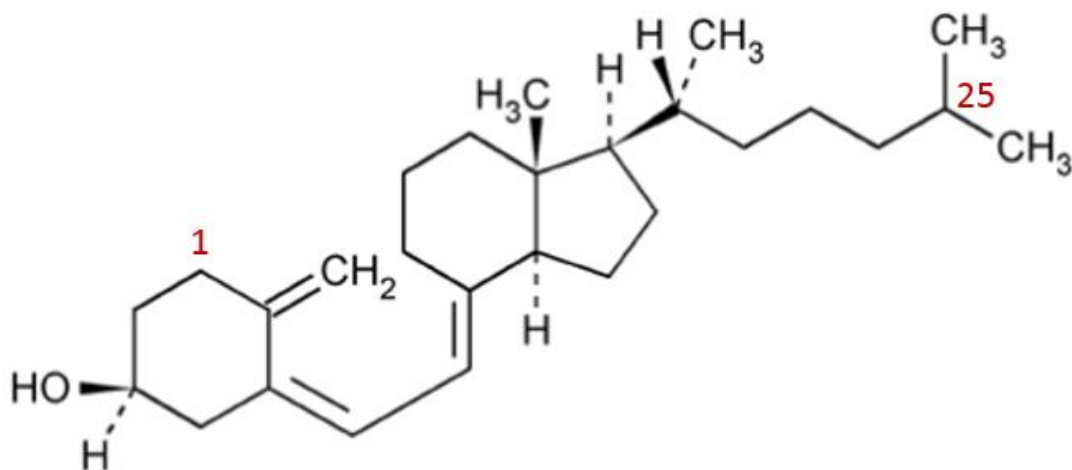
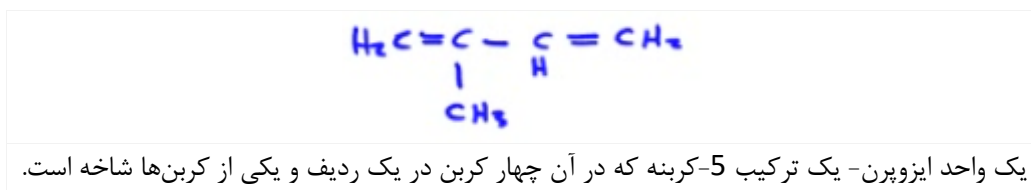




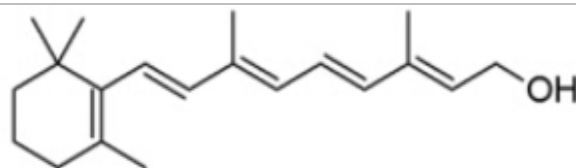
ویتامین‌های محلول در چربی:

ویتامین‌های K, E, D, A

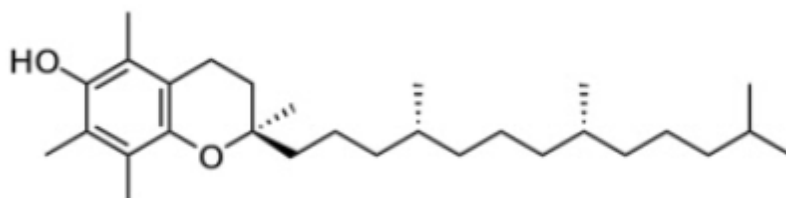
اینها ایزوپرنوئیدهایی هستند که از تجمع و به هم وصل شدن چند واحد ایزوپرن ساخته می‌شوند.



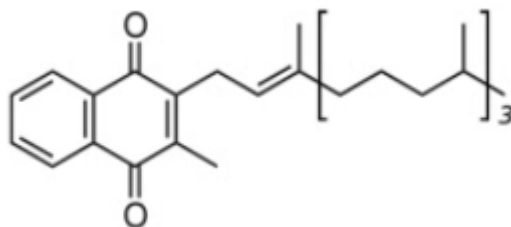
ویتامین D3 کوله کلسیفرول نام دارد و شکل پیش‌ساز و غیر فعال است. بعد از افزوده شدن دو گروه -OH به کربن C-25 و C-1 در دو مرحله در کبد و کلیه (1-25-دی هیدروکسی کوله کلسی فرول = کلسی تریول) تولید می‌شود. فعالیت آن تنظیم سطح کلسیم در خون و جذب آن است.



ویتامین A: یک هورمون و یک رنگدانه بینایی در چشم مهره‌داران است. یک پیش-هورمون (پیش‌ساز هورمون) است. شکل بیوفعال هورمونی آن اسیدرتینوئیک است. وقتی که گروه آلدئیدی به اسید کربوکسیلیک تبدیل می‌شود. در شکل آلدئیدی (رتینال) بخشی از رنگدانه رودوپسین است و در شکل الکلی (رتینول) نیز در بینایی شرکت دارد.



ویتامین E: توکوفرول نامیده می‌شوند. یک سری مولکول‌های مشابه ولی کمی متفاوت هستند که خانواده توکوفرول‌ها نامیده می‌شوند. خاصیت آنتی اکسیدانی قوی دارند که با رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سایر رادیکال‌های آزاد اندرکنش کرده و مانع اکسید شدن لیپیدهای غشا می‌شوند و در نتیجه سلامت غشا سلول‌ها را حفظ می‌کنند. لیپیدهای غشاء در مقابل اکسید شدن بسیار حساس هستند.



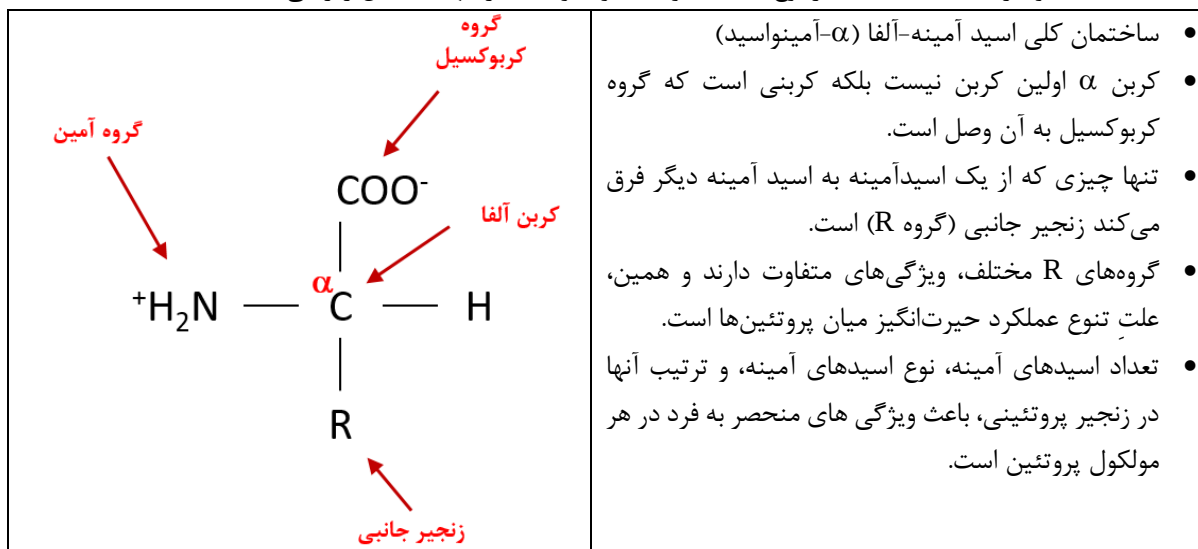
ارتباط نزدیک با پروترومبین دارد. یک پروتئین در پلاسمای خون که در انعقاد خون اهمیت دارد.

فصل پنجم

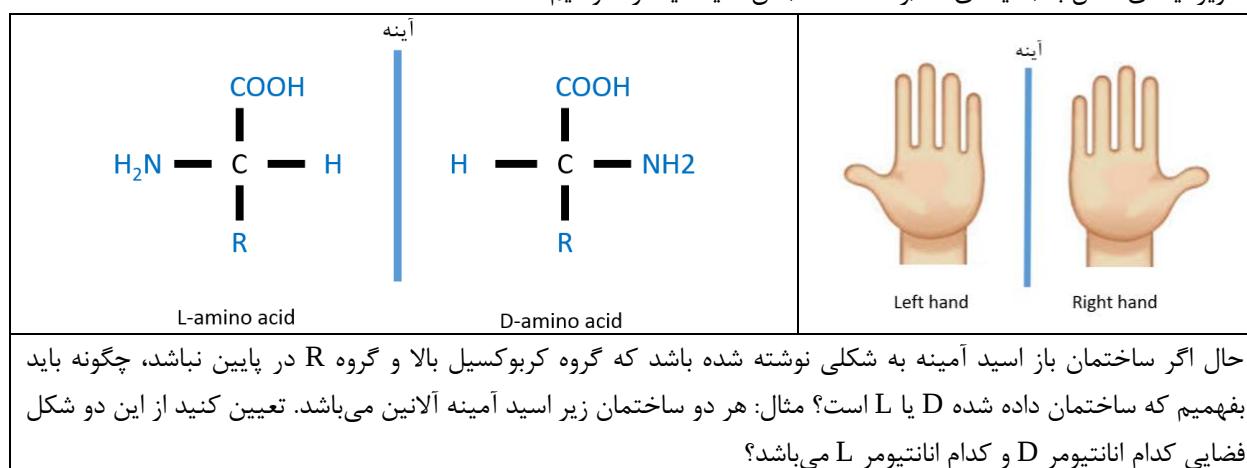
اسید آمینه و پروتئین

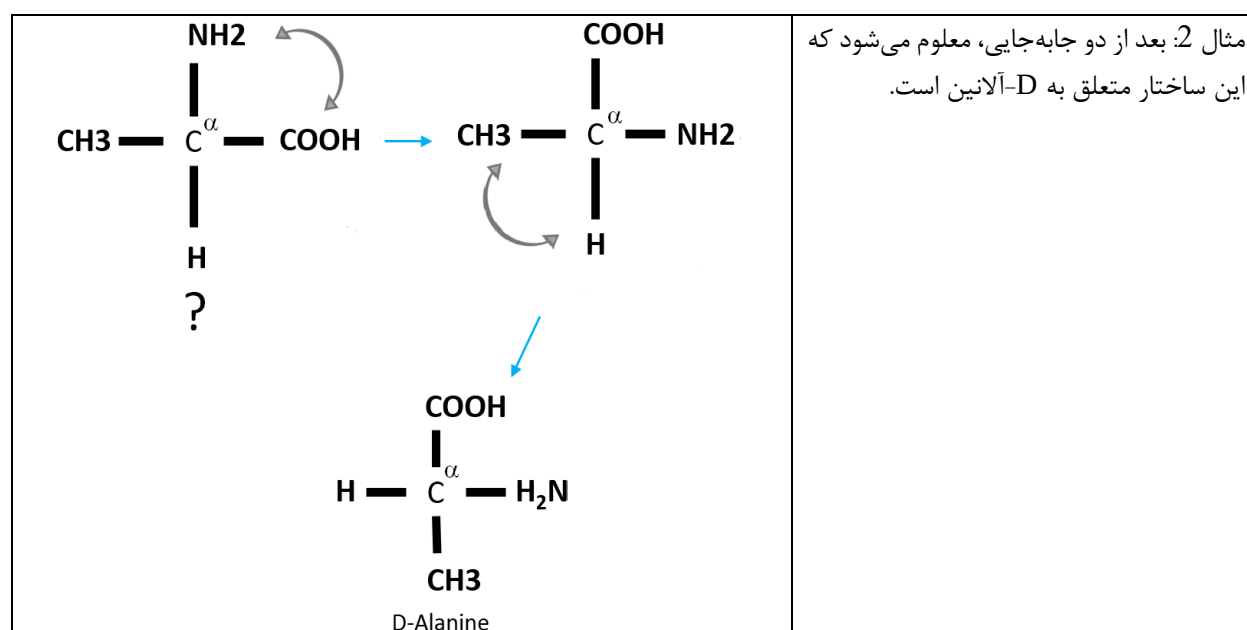
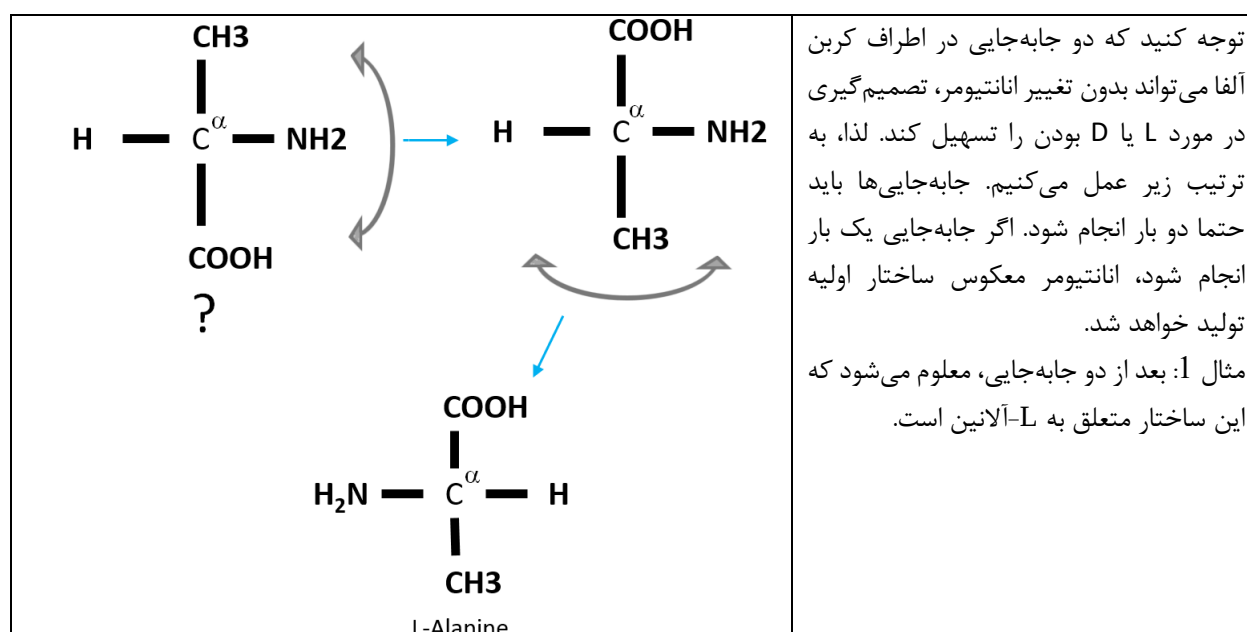
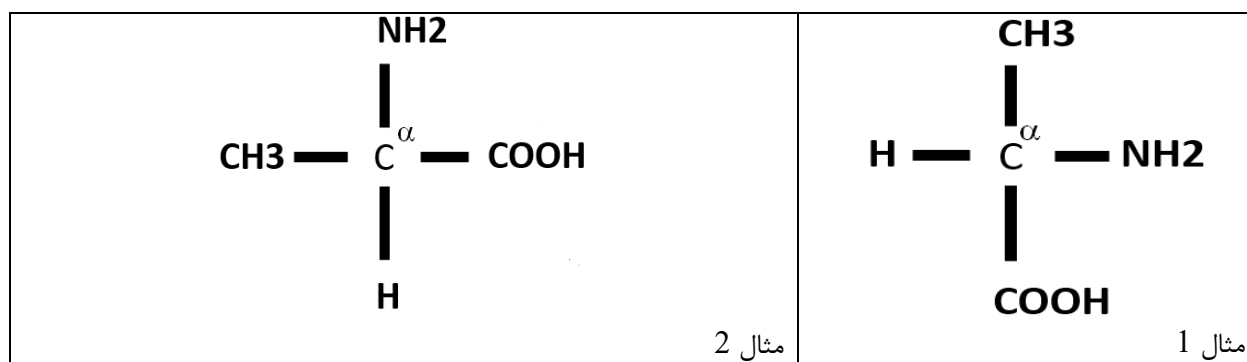
اسیدهای آمینه و پروتئین‌ها

در میان ماکرومولکول‌های بیولوژیکی، پروتئین‌ها فراوان‌ترین و متنوع‌ترین هستند. آنها نیروهای انجام‌دهنده کار در سیستم‌های بیولوژیکی محسوب می‌شوند. پروتئین‌ها از اسیدهای آمینه متصل به هم بوجود می‌آیند. 20 نوع اسید آمینه معمول وجود دارند که همه پروتئین‌ها از آنها ساخته شده‌اند و هر 20 تا اسید آمینه از نوع آلفا-آمینواسید بوده و ساختار آنها به شکل زیر می‌باشد:



توجه کنید که چهار گروه مختلف به کربن α متصل هستند و این باعث می‌شود کربن آلفا یک مرکز نامتقارن باشد. پس در فضا این چهار گروه طوری قرار می‌گیرند که دو ساختار مختلف (راست-دست و چپ-دست) وجود داشته باشد. پس برای همه اسیدهای آمینه به استثنای گلیسین (Gly) یک جفت انانتیومر (تصویر آینه‌ای) وجود دارد. مولکول مرجع برای تعیین D یا L بودن یک اسید آمینه، گلیسرآلدئید است. برای تعیین D یا L بودن، اسید آمینه باید طوری نوشته شود که گروه کربوکسیل بالا و گروه R در پایین باشد. حال اگر گروه آمین (NH_2) در سمت چپ باشد (مثل شکل بالا) قیافه‌ی L (چپ-دست) آن اسید آمینه خواهد بود و اگر گروه آمین در سمت راست باشد (تصویر آینه‌ای شکل بالا) قیافه‌ی D (راست-دست) آن اسید آمینه را خواهیم داشت.

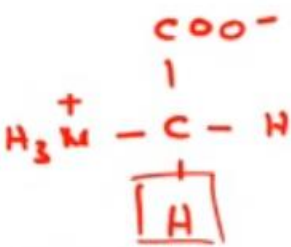
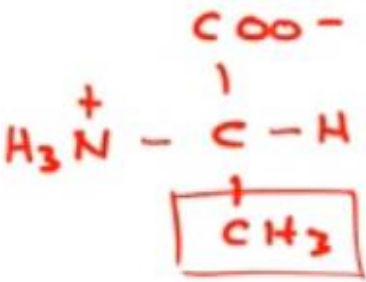
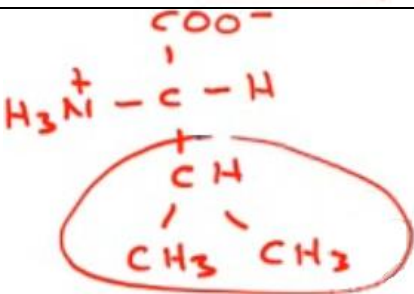




همه الگوهای پروتئینی در سیستم‌های بیولوژیک از اسیدهای آمینه نوع L و α تشکیل شده‌اند. اسیدهای آمینه را برحسب ویژگی‌های گروه R به چند دسته تقسیم می‌کنند. هر آمینواسید یک علامت سه حرفی و یک علامت تک حرفی دارد.

- اسیدهای آمینه با گروه R غیرقطبی
- اسیدهای آمینه با گروه R آروماتیک
- اسیدهای آمینه با گروه R قطبی
- اسیدهای آمینه با گروه R حاوی بار مثبت
- اسیدهای آمینه با گروه R حاوی بار منفی

اسیدهای آمینه با R غیرقطبی:

علامت‌های سه حرفی و تک حرفی	ساختار	اسیدهای آمینه با گروه R غیرقطبی:
Gly (G) Glycine		گلیسین: چون مزه شیرین دارد اینگونه نامیده شده است (glycos = sweet). در زبان یونانی یک نوروترانسمیتر است (برای انتقال پیام عصبی استفاده می‌شود).
Ala (A) Alanine		آلانین: غیر ضروری است. در همه پروتئین‌ها فراوان است.
Val (V) Valine		والین: اسید آمینه ضروری است. مقادیر کمی از آن در پروتئین‌ها وجود دارد.

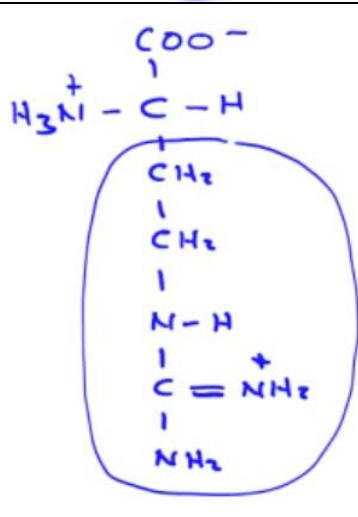
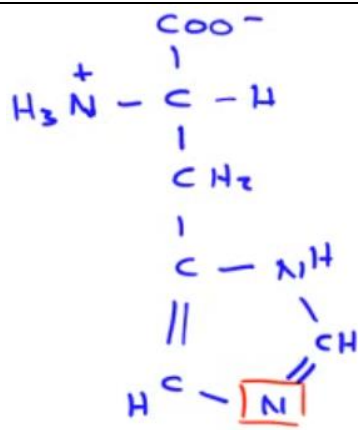
Leu (L) Leucine		لوسین: اسید آمینه ضروری است. مقادیر زیادی از آن در پروتئین‌ها وجود دارد.
Pro (P) Proline		پرولین: تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود. در پروتئین‌های رشته‌ای (فیبری) مثل کلاژن و ابریشم فراوان است. یک ایمینواسید است به این معنی که زنجیر جانبی آن گروه R نیز هست. در کلاژن، هیدروکسیله می‌شود تا 4-هیدروکسی پرولین یا 5-هیدروکسی پرولین تولید شود که در استحکام و سلامتی بافت همبند نقش مهم دارد.
Ile (I) Isoleucine		ایزولوسین: اسید آمینه ضروری است. مقادیر کمی از آن در پروتئین‌ها وجود دارد. مرکز نامتقارن اضافی دارد.
Met (M) Methionine		متیونین: اسید آمینه ضروری است. حاوی سولفور است. نقش مهمی در انتقال گروه متیل در واکنش‌های بیولوژیکی دارد. وقتی گروه متیل خود را از زنجیر جانبی از دست دهد، به هوموسیستئین تبدیل می‌شود. هوموسیستئین برای سنتز پروتئین استفاده نمی‌شود.

اسیدهای آمینه آروماتیک (معطر):

علامت‌های سه حرفی و تک حرفی	ساختمان	اسیدهای آمینه با گروه R آروماتیک:
Phe (F) Phenylalanine		فنیل آلانین: اسید آمینه ضروری است.
Tyr (Y) Tyrosine		تیروزین: تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود. می‌توانیم آن را هیدروکسی فنیل آلانین بنامیم. نام آن از کلمه tyros یونانی به معنی پنیر گرفته شده است چون ابتدا در پنیر یافت شد. حلالیت کمی در آب دارد. در پروتئین‌ها به مقدار زیاد یافت می‌شود.
Trp (W) Tryptophan		تریپتوفان: اسید آمینه ضروری است. مقادیر کمی از آن در پروتئین‌ها وجود دارد. پیش‌ساز نوروترانسمیتری به نام سروتونین است که در مغز در تنظیم خواب نقش دارد.

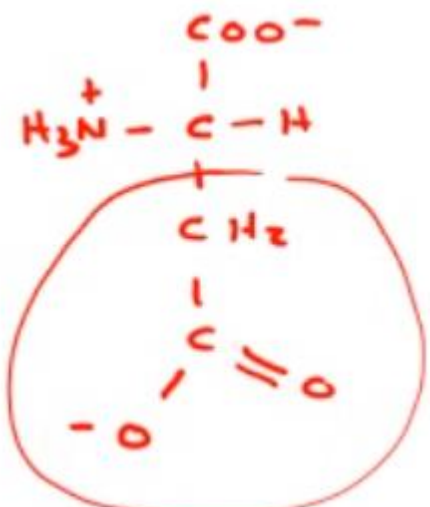
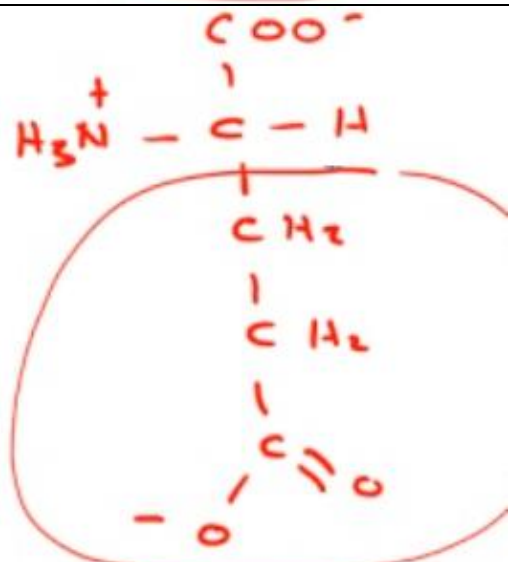
اسیدهای آمینه با زنجیر جانبی مثبت:

علامت‌های سه حرفی و تک حرفی	ساختمان	اسیدهای آمینه با گروه R مثبت در pH خنثی:
-----------------------------	---------	--

Lys (K) Lysine		لیزین: اسید آمینه ضروری است. مقادیر زیادی از آن در هیستون‌ها وجود دارد. همچنین، مشتق هیدروکسیله آن (دلتا-هیدروکسی لیزین) در کلاژن هست. در انتهای زنجیر جانبی، بر روی کربن اپسیلون، عامل آمین دارد.
Arg (R) Arginine		آرژینین: تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود. مقادیر زیادی از آن در هیستون‌ها وجود دارد. در انتهای زنجیر جانبی، یک گروه شیمیایی حاوی 3 نیتروژن وجود دارد که گروه گوانیدین نامیده می‌شود. در چرخه اوره (در کبد) به آرنتین و سیترولین تبدیل می‌شود. پیش‌ساز نیتریک اکساید (NO) نیز هست.
His (H) Histidine		هیستیدین: اسید آمینه ضروری است. در همه پروتئین‌ها یافت می‌شود ولی مقدار آن در هموگلوبین سه برابر بیشتر از سایر پروتئین‌های موجود در خون است. در pH=7.0 گرچه گروه R را خنثی نوشتیم ولی در اکثریت مولکول‌های هیستیدین در حقیقت "N" به شکل پروتونه شده وجود دارد. در زنجیر جانبی هیستیدین، گروه ایمیدازول دارد.

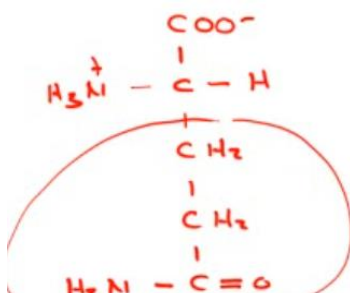
اسیدهای آمینه با زنجیر جانبی منفی:

علامت‌های سه حرفی و تک حرفی	ساختمان	اسیدهای آمینه با گروه R منفی در pH خنثی:
-----------------------------	---------	--

Asp (D) Aspartate		اسید آسپارتیک (آسپارتات): غیرضروری است.
Glu (E) Glutamate		اسید گلوتامیک (گلوتامات): غیرضروری است. در پروتئین گندم به نام گلوتن یافت می‌شود. یک نوروترانسمیتر است.

اسیدهای آمینه غیرباردار ولی قطبی:

علامت‌های سه حرفی و تک حرفی	ساختمان	اسیدهای آمینه غیرباردار ولی قطبی:
Ser (S) Serine		سرین: غیرضروری است. در مقادیر زیاد در ابریشم وجود دارد.
Thr (T) Threonine		ترئونین: اسید آمینه ضروری است. مرکز نامتقارن اضافی دارد.
Cys (C) Cysteine		سیستئین: تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود.
Asn (N) Asparagine		آسپاراژین: غیرضروری است. اولین اسید آمینه که در مارچوبه (Asparagus) یافت شد.

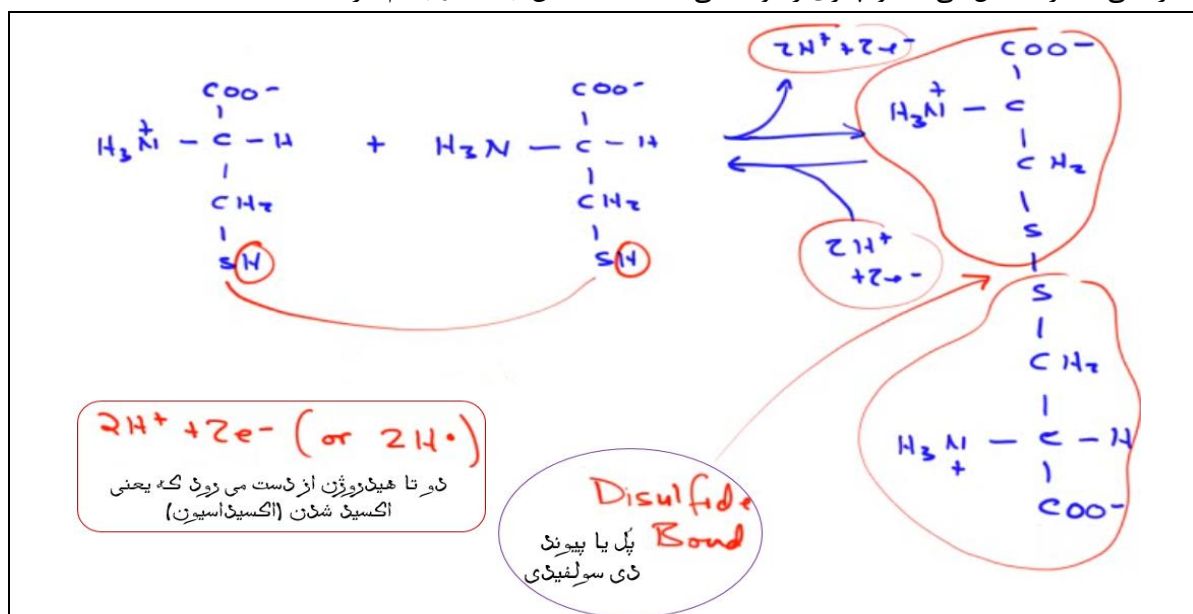
Gln (Q) Glutamine		گلوتامین: تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود. در انتقال کاملاً ایمن و غیرسمی آمونیاک از بافت‌ها به کبد و کلیه نقش مهم دارد.
----------------------	--	--

- منظور از ضروری یا غیرضروری بودن این است که اسیدهای آمینه ضروری را بدن هرگز خود نمی‌تواند بسازد و ضرورتاً باید از طریق رژیم غذایی تأمین شود.
- اسیدهای آمینه غیرضروری را بدن در مقادیر کافی می‌تواند سنتز کند و دچار کمبود آنها نمی‌شود.
- اسیدهای آمینه که تحت شرایطی ممکن است ضروری در نظر گرفته شود، آنهایی هستند که بدن در حالت طبیعی، سلامتی و بزرگسالی، می‌تواند مقادیر کافی از آنها را بسازد اما بعضی مواقع، مثل دوران حاملگی، شیردهی، دوران نقاهت از بیماری، هنگام ورزش سنگین، یا در دوران کودکی که بعضی آنزیم‌ها هنوز بخوبی ساخته نمی‌شوند، باید مقادیری از آن از راه رژیم غذایی کمبوهای بدن را جبران کنند.

بعضی نکات مهم که در مورد آمینواسیدها باید بدانیم:

I. سیستئین:

1. به راحتی دایمر تشکیل می‌دهد و چیزی را تولید می‌کند که سیستین (cystine) نام دارد.



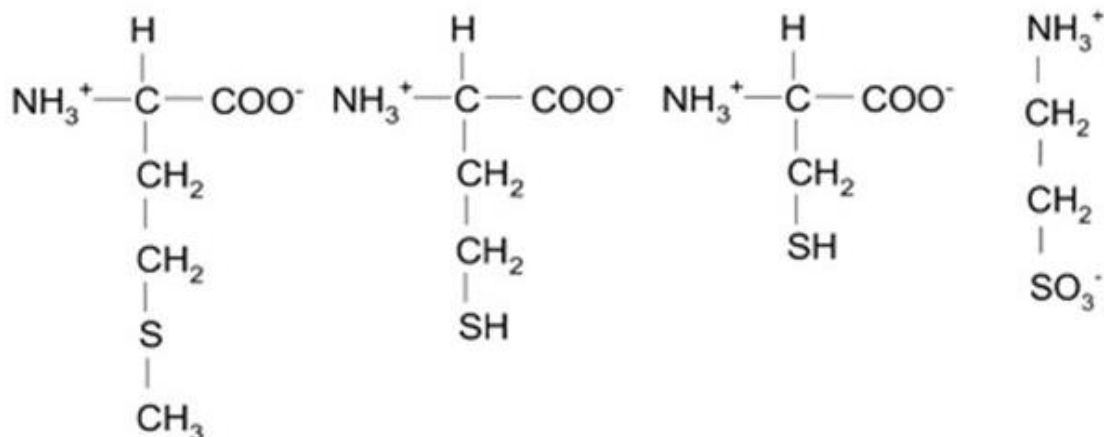
2. سیستئین همچنین، می‌تواند به آسانی اکسید و اسید سیستئیک تولید کند که با از دست دادن گروه کربوکسیل به ترکیبی که تورین نام دارد تبدیل می‌شود. تورین در سلول‌ها وجود دارد ولی در سنتز پروتئین‌ها از آن استفاده نمی‌شود. تورین، در کبد، با سموم ترکیب و به دفع آنها و پاک شدن بدن از آنها کمک می‌کند.

METHIONINE

HOMOCYSTEINE

CYSTEINE

TAURINE



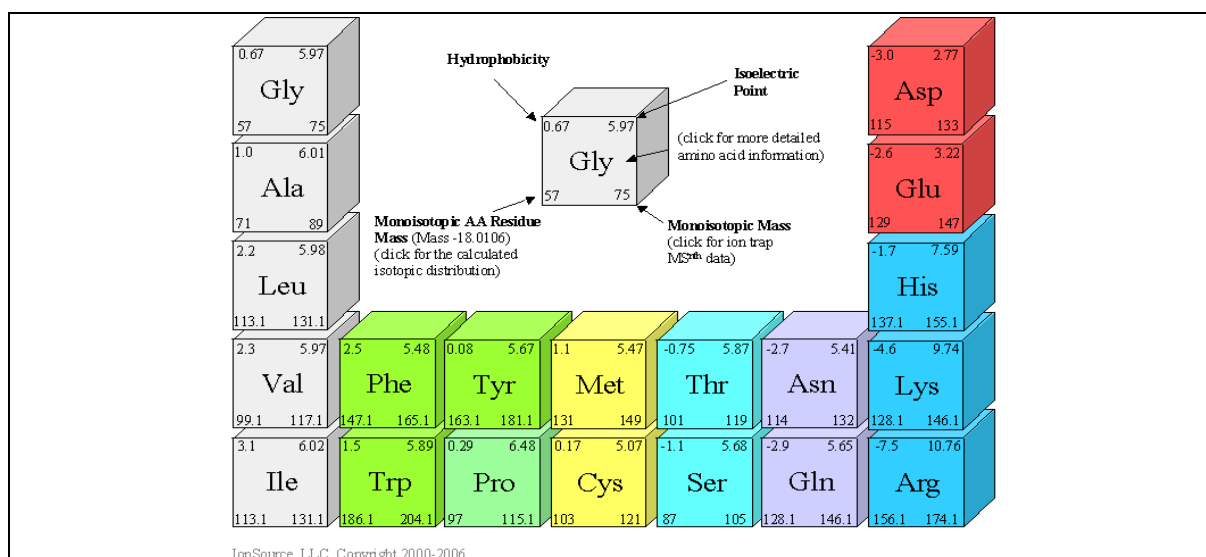
II. تریپتوفان و تیروزین و تا حدودی فنیل آلانین نور ماورای بنفش را در طول موج 280 نانومتر جذب می کنند. و به همین دلیل هست که پروتئین ها نیز در این طول موج جذب دارند.

III. اسیدهای آمینه غیرمعمول هم وجود دارند که از اسیدهای آمینه معمول و متداول مشتق می شوند و در ساختمان پروتئین ها نیز دیده می شوند؛ اما این اسیدهای آمینه پس از سنتز شدن پروتئین دچار تغییرات یا اصلاحات لازم می شوند. مثل 5-هیدروکسی لیزین که در کلاژن که یک پروتئین بافت همبند است وجود دارد. مثال دیگر گاما-کربوکسی گلوتامات است که در پروتئین های انعقادی مثل پروترومبین در زمان انعقاد خون تشکیل می شود.

5-Hydroxy Lysine δ-Hydroxy Lysine	5-هیدروکسی لیزین یا دلتا-هیدروکسی لیزین که در کلاژن که یک پروتئین بافت همبند است وجود دارد.
γ-Carboxy Glutamate	گاما-کربوکسی گلوتامات، همان گلوتامات یا اسید گلوتامیک است که به کربن گاما در آن یک عامل کربوکسیل دیگر اضافه شده است.

در جدول زیر اسیدهای آمینه بر اساس آب گریزی مرتب شده اند و به جدول تناوبی آمینواسیدها شهرت دارد.

جدول تناوبی آمینواسیدها: 20 اسید آمینه مرتب شده بر اساس خاصیت آب گریزی (هیدروفوبیسیته):

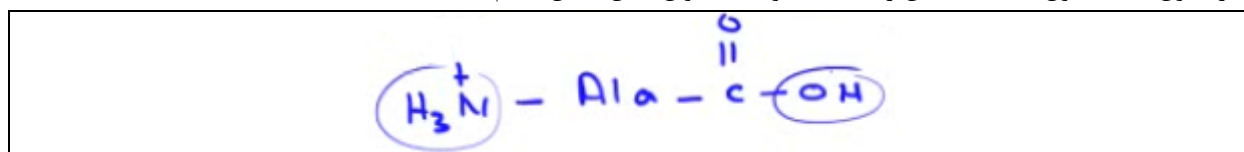


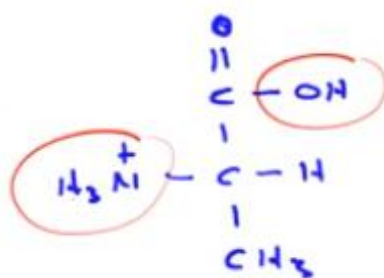
- اسیدهای آمینه غیر قطبی و بسیار آب‌گریز در سمت چپ و به رنگ طوسی شامل گلیسین، آلانین، لوسین، والین، و ایزولوسین است.
- اسیدهای آمینه به رنگ سبز، فنیل آلانین، تریپتوفان و تیروزین حلقه بنزی دارند، معطر و هیدروفوب هستند و در 280 نانومتر نور ماورای بنفش (UV) را جذب می‌کنند.
- اسیدهای آمینه متیونین و سیستئین به دلیل داشتن سولفور در ساختمانشان به رنگ زرد نشان داده شده‌اند. دو اسید آمینه سیستئین باهم پیوندهای دی‌سولفیدی یا پل‌های دی‌سولفیدی تشکیل می‌دهد که این پیوند در شکل‌گیری و پایداری ساختمان سوم پروتئین‌ها نقش مهم ایفا می‌کند.
- ترئونین و سرین در زنجیر جانبی خود حاوی گروه الکل (-OH) می‌باشند.
- آسپاراژین و گلوتامین در زنجیر جانبی گروه آمید (-CONH2) دارند.
- اسیدهای آمینه اسید آسپارتیک و اسید گلوتامیک در زنجیر جانبی حاوی گروه کربوکسیل (-COOH) بوده و هنگام حل شدن در آب با pH خنثی پروتون آزاد کرده و محلول را اسیدی می‌کنند.
- اسیدهای آمینه هیستیدین، لیزین، و آرژنین در زنجیر جانبی گروه‌های قلیایی دارند؛ آنها در آب با pH خنثی با گرفتن پروتون محیط را قلیایی می‌کنند.

رفتار اسیدی-بازی آمینواسیدها:

همه اسیدهای آمینه بر روی کربن α دو گروه قابل یونیزه دارند که می‌توانند بسته به pH محیط، پروتون آزاد کنند یا پروتون بگیرند. به عبارت دیگر، همه اسیدهای آمینه اسیدهای ضعیف دی پروتیک هستند و می‌توانند 2 عدد پروتون بدهند یا بگیرند (یکی از عامل کربوکسیل و دیگری از عامل آمین).

تیتراسیون یک محلول اسیدی آلانین را با قلیای قوی به عنوان مثال دنبال کنیم:





دو عامل یونیزه‌شونده در آلانین در محلول اسیدی هر دو شکل اسیدی دارند.

گروه کربوکسیل (-COOH) گروه اسیدی قوی‌تری است (pK_a کوچکتری دارد) و لذا زودتر شروع به از دست دادن پروتون خواهد کرد. با افزایش تدریجی قلیا به محیط (افزایش pH)، گروهی که اسید قوی‌تری است (-COOH) شروع به از دست دادن پروتون می‌کند و به باز مزدوج (-COO^-) تبدیل می‌شود.

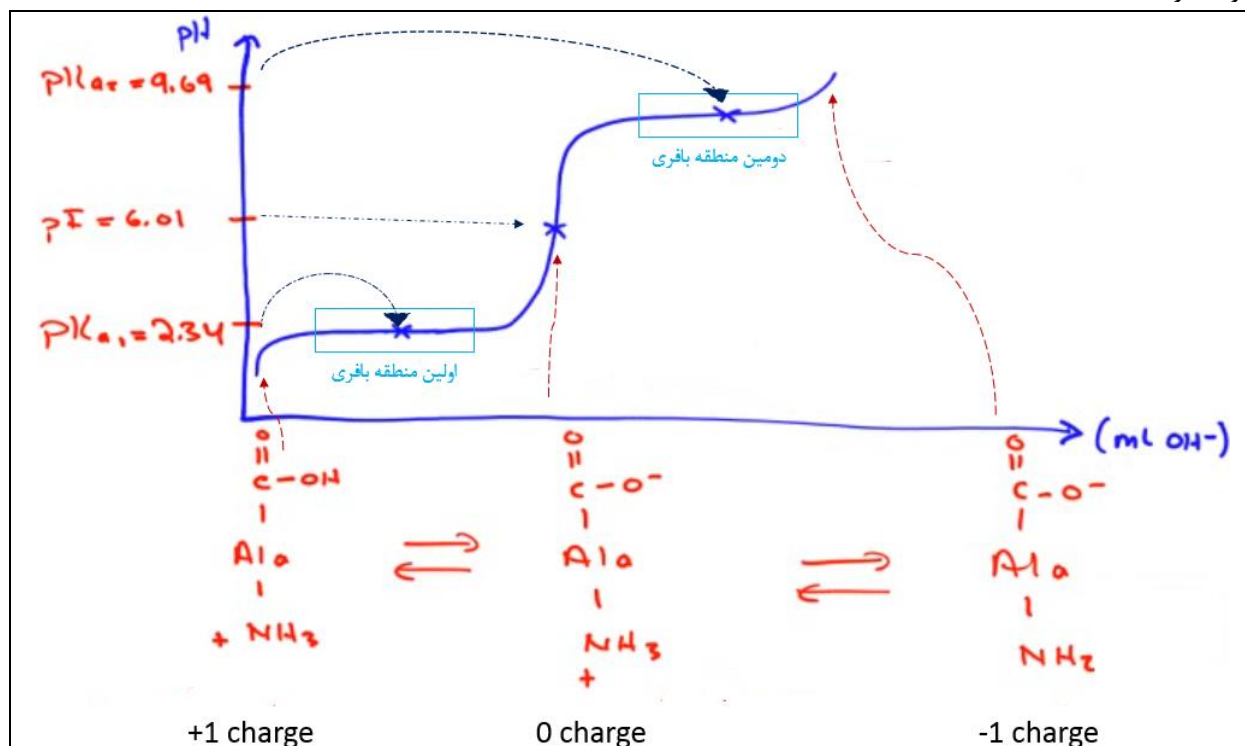
به خاطر بیاورید که pK_a یک گروه، pH ای است که در آن شکل اسیدی و بازی آن گروه غلظت‌های مساوی دارند. وقتی pH محیط برابر با pK_{a1} باشد، در 50٪ از مولکول‌های اسیدآمینه، عامل کربوکسیله به شکل اسیدی (-COOH) و در 50٪ مولکول‌ها به شکل یونیزه یا باز مزدوج (-COO^-) خواهد بود.

زمانی که pH محیط برابر با pI یا همان pH ایزوالکتریک شود، 100٪ از عامل کربوکسیل به شکل یونیزه خواهد بود و دیگر پروتونی برای از دست دادن نخواهد داشت.

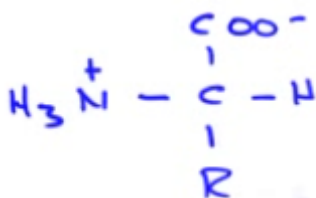
افزایش بیشتر قلیا موجب گنده شدن پروتون از عامل اسیدی بعدی (-NH_3^+) خواهد شد.

وقتی pH محیط برابر با pK_a مربوط به عامل آمین (pK_{a2}) شود، عامل آمین نصف مولکول‌های اسید آمینه موجود در محیط پروتون از دست داده (و به شکل -NH_2 در آمده) و نصف دیگر همچنان پروتون خواهد داشت (-NH_3^+).

در صورتی که پس از افزودن مقدار معین قلیای قوی، pH محیط را اندازه‌گیری کنیم و در نمودار بگذاریم، شکل نمودار به ترتیب زیر خواهد بود.



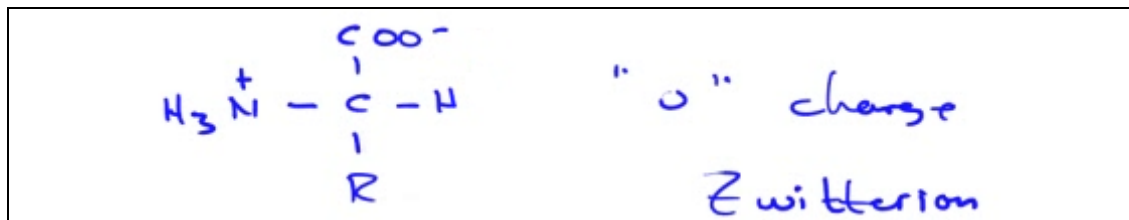
در این منحنی تیتراسیون، دو منطقه بافری وجود دارد که یکی مربوط به گروه کربوکسیل است و بین $1.34 < pK_{a1} < 3.34$ و منطقه بافری دیگر مربوط به عامل آمین و بین $8.69 < pK_{a2} < 10.69$ خواهد بود. اینها مناطقی هستند که با وجود افزودن قلیا، pH تغییر زیادی نمی‌کند و منحنی مثل خط راست است.



هنگامی که در 100 درصد مولکول‌های آلانین، گروه‌های کربوکسیل یونیزه و به باز مزدوج تبدیل شده‌اند، و عوامل آمین در 100 درصد مولکول‌ها هنوز دست نخورده و به شکل پروتونه و مثبت هستند، بار الکتریکی همه مولکول‌های اسید آمینه صفر است؛ به عبارت دیگر هر مولکول اسیدآمینه، یک بار منفی و یک بار مثبت دارد. لذا اگر نمونه‌ای از محلول آمینواسید در میدان الکتریکی قرار داده شود، اسیدهای آمینه به سمت مثبت یا منفی حرکت نخواهند کرد چون جمع جبری بارهای منفی و مثبت (بار خالص) در آنها صفر است.

در این فرم، گروه‌های کربوکسیل می‌توانند H^+ بگیرند و کل اسیدآمینه می‌تواند به عنوان باز عمل کند. عوامل NH_3^+ بر روی تک تک مولکول‌های اسیدآمینه می‌تواند پروتون آزاد کند و لذا کل اسیدآمینه می‌تواند به عنوان اسید عمل کند. یعنی اسیدآمینه در این شکل، در یک زمان، هم خاصیت اسیدی و هم خاصیت بازی دارد و یک آمفوتر یا آمفولیت است. اینکه به عنوان اسید یا به عنوان باز عمل کند، بستگی به شرایط محیط (pH) دارد.

وقتی یک اسیدآمینه به شکل زیر وجود دارد، و هم بار منفی و هم بار مثبت دارد و بار الکتریکی کلی یا خالص آن صفر است، به اصطلاح **زوئتریون (Zwitterion)** نامیده می‌شود.



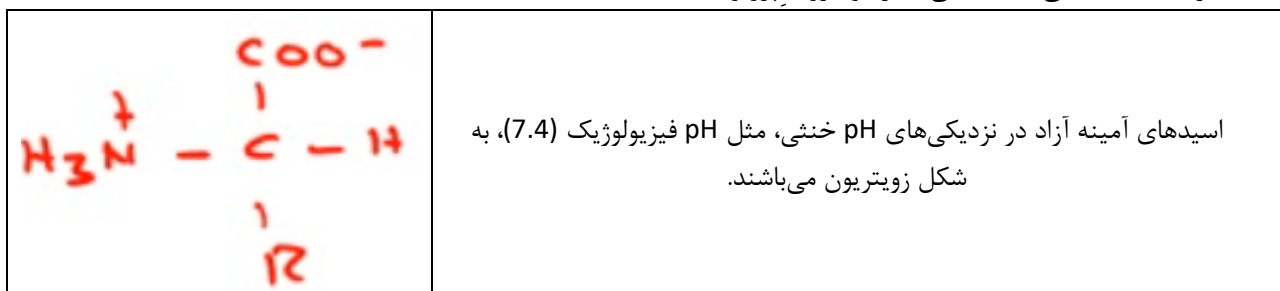
در این شکل، گروه COO^- در صورت نیاز (اگر شرایط ایجاب کند) می‌تواند یک یون هیدروژن (H^+) قبول کند و به عنوان باز عمل کند. گروه NH_3^+ در صورتی که لازم باشد، می‌تواند یک H^+ از دست بدهد و به عنوان اسید عمل کند. به همین دلیل، گفته می‌شود، اسیدهای آمینه **خاصیت آمفوتری** (صفت) دارند یا **آمفولیت** (اسم) هستند.

pH ای که در آن یک اسیدآمینه در حالت **زوئتریون** باشد، **pH ایزوالکتریک (pI)** نامیده می‌شود. ایزوالکتریک به معنی الکتریسیته مساوی (بار منفی = بار مثبت) است.

در اسیدهای آمینه‌ای که دو گروه یونیزه شوند (یک عامل کربوکسیل و یک عامل آمین) دارند، ارزش عددی pI متوسط pK_a های مربوط به این دو عامل خواهد بود (یعنی مجموع آنها تقسیم بر 2).

pI برای آلانین برابر با 6.01 است. برای اکثر اسیدهای آمینه، pI در همین محدوده است. اکنون متوجه می‌شوید چرا در $\text{pH} \approx 7$ یا pH فیزیولوژیک آمینواسیدها را به شکل زوئتریون نوشتیم. اسیدهای آمینه آزاد در محیط:

- در pH های خیلی پایین (اسیدی)، هر دو گروه پروتونه هستند.
- در pH های خیلی بالا (قلیایی)، هر دو گروه دپروتونه هستند.

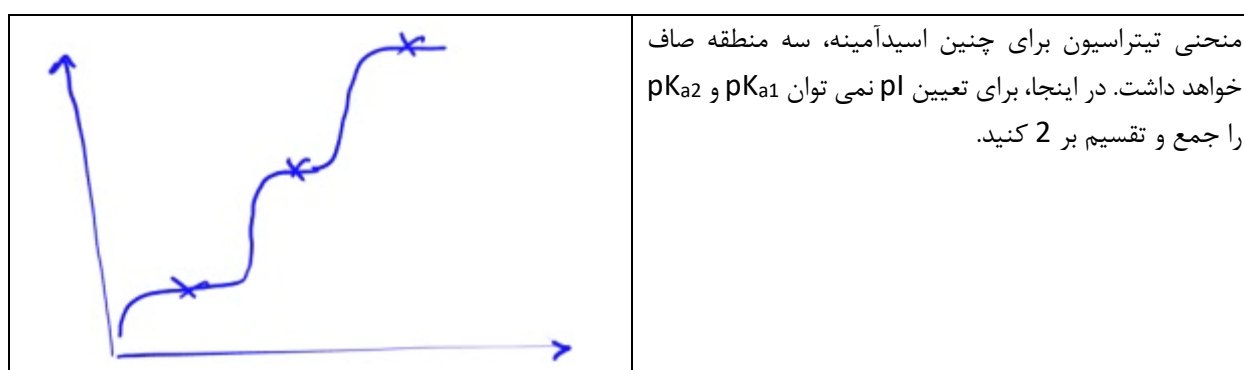


برخی اسیدهای آمینه، سه گروه یونیزه‌شونده دارند.

اینها عبارتند از: تیروزین-سیستئین-لیزین-آرژنین-آسپارتات- و گلوتامات. برای این اسیدهای آمینه 3 تا pK_a وجود دارد. pK_{a1} برای گروه کربوکسیل روی کربن آلفا؛ pK_{a2} برای گروه آمین روی کربن آلفا؛ و pK_{aR} برای گروه یونیزه‌شونده که بر روی زنجیر جانبی (R) وجود دارد.

گروه $COOH$ - متصل به کربن آلفا ($\alpha-C$) همیشه زودتر از بقیه یونیزه می‌شود.

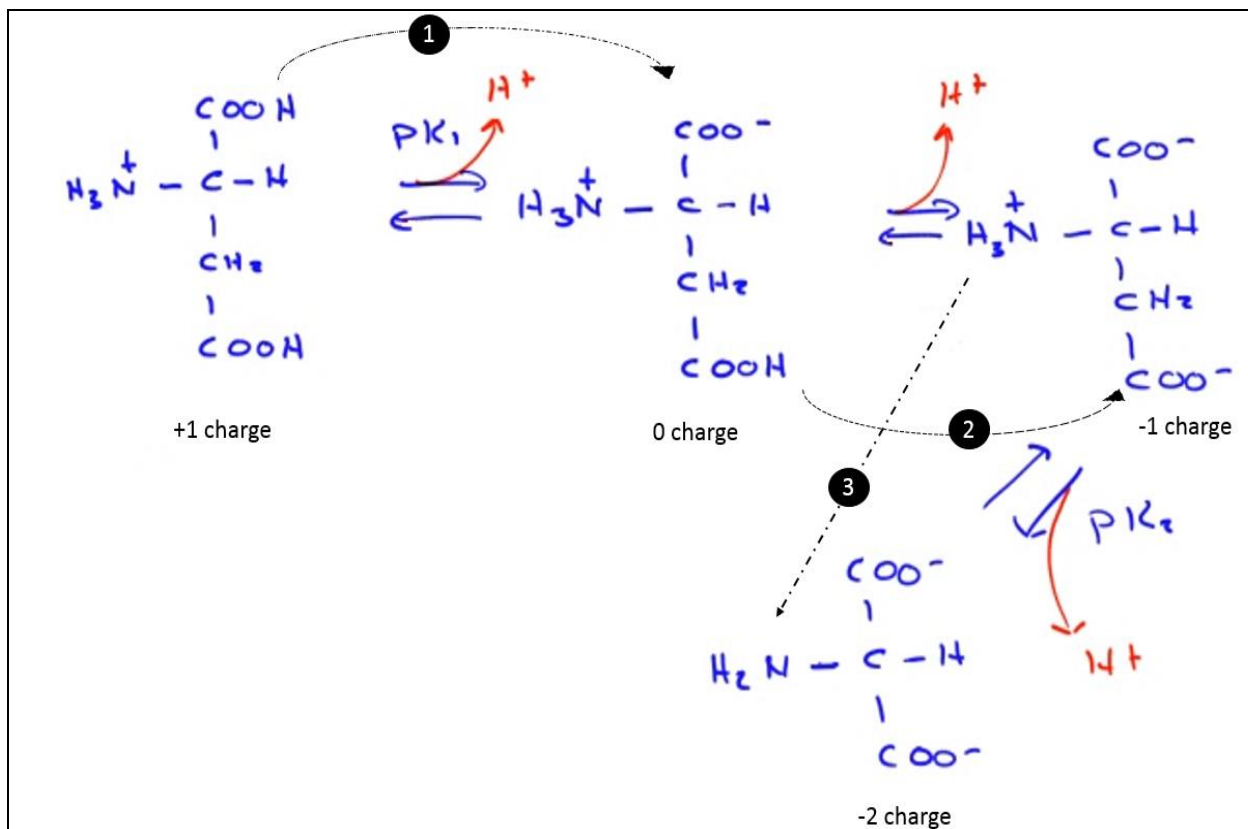
در مورد NH_3^+ - متصل به کربن آلفا، با افزایش pH محیط، گاهی گروه یونیزه‌شونده روی زنجیر جانبی زودتر یونیزه می‌شود و سپس NH_3^+ ، و گاهی NH_3^+ - اول یونیزه می‌شود و سپس گروه R. بستگی دارد کدام pK_a کوچک‌تر باشد.



تیتراسیون آسپارتات:

برای آسپارتات:

$$pK_{a1}=1.88 < pK_{aR}=3.65 < pK_{a2}=9.60$$

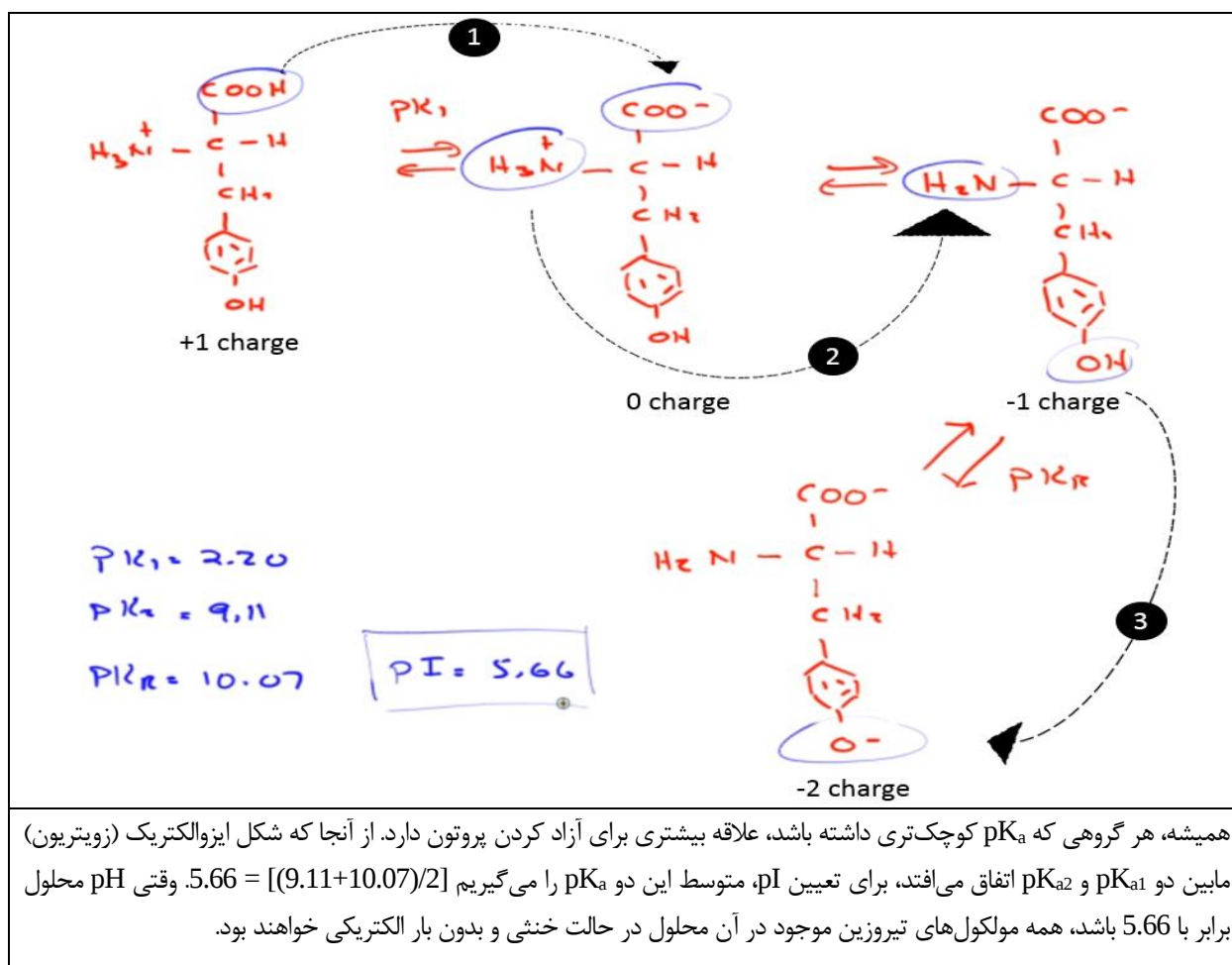


از آنجا که شکل ایزوالکتریک (زویتریون) مابین دو pK_{a1} و pK_{aR} اتفاق می‌افتد، برای تعیین pI ، متوسط این دو pK_a را می‌گیریم $2.77 = [(1.88 + 3.65)/2]$. یعنی وقتی pH محیط برابر با 2.77 باشد، همه مولکول‌های آسپارتات موجود در آن محلول در حالت خنثی و بدون بار الکتریکی خواهد بود. در مقایسه با آلانین، pI آسپارتات بسیار کمتر است؛ آلانین در pH برابر با 6.01 در شکل خنثی خواهد بود.

تیتراسیون تیروزین:

برای تیروزین:

$$\text{pK}_{a1}=2.20 < \text{pK}_{a2}=9.11 < \text{pK}_{aR}=10.07$$



مقدار pK_a هر اسیدآمینو را می‌توان در جداولی که در کتاب‌ها موجود است مشاهده کرد. pK_a هر گروه شیمیایی موجود در هر ساختار شیمیایی، یک عدد ثابت است؛ با تغییر pH محیط، pK_a گروه‌های شیمیایی تغییر نمی‌کند. برای یادگیری بهتر، آمینواسیدهای مختلف را به‌صورت تصادفی از جداول کتاب‌ها انتخاب و بعد از نوشتن ساختمان آنها به‌صورت کاملاً پروتونه شده، هیدروژن‌ها را به ترتیب pK_a های آنها از گروه‌های مربوط بکنید و شارژ یا بار الکتریکی آمینواسید را در هر مرحله تعیین کنید و سپس pI آن را محاسبه کنید. به این صورت، درمی‌یابید که 20 آمینواسیدی که پروتئین‌ها را می‌سازند چقدر متنوع هستند و همه اینها به خاطر متفاوت بودن گروه‌های R می‌باشد.

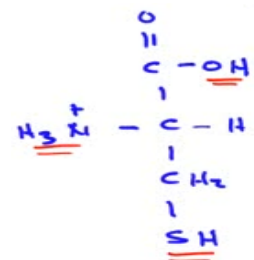
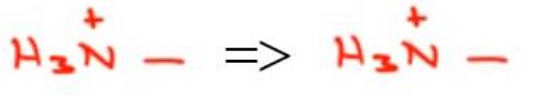
یک قانون ساده: اگر می‌خواهید بدانید، در یک محلول با pH معین، آیا یک گروه شیمیایی یونیزه شونده‌ی روی ساختمان اسیدآمینو در حالت پروتونه (حالت اسیدی) یا در حالت دپروتونه (حالت قلیایی) است:

- اگر $pH < pK_a$ ، آنگاه آن گروه در حالت پروتونه (حالت اسیدی) است.
- اگر $pH > pK_a$ ، آنگاه آن گروه در حالت دپروتونه (حالت قلیایی) است.

معادله هندرسن-هسلباخ اساس این قانون را توجیه می‌کند.

$pH = pK_a + \log \frac{[Base Form]}{[Acid Form]}$	$pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[A]}$
اگر $pH < pK_a$ باشد، آنگاه $\log [B]/[A]$ منفی خواهد بود. اگر لگاریتم یک کسر منفی باشد، به این معنی است که مخرج این کسر بزرگ‌تر از صورت کسر است؛ یعنی $[A]$ بیشتری نسبت به $[B]$ وجود دارد؛ لذا این گروه یونیزه شونده بیشتر در حالت اسیدی است.	

مثال: یک محلول از اسید آمینه سیستئین تهیه و تا $\text{pH}=8.2$ بافر شد. (یعنی pH محلول روی 8.2 تنظیم شد). درجه پروتونه بودن برای هر گروه یونیزه شونده را توضیح دهید. ابتدا ساختمان کاملاً پروتونه برای سیستئین را رسم کنید. سه گروه یونیزه شونده وجود دارد.

	$\text{pK}_1 = 1.96$ $\text{pK}_R = 8.18$ $\text{pK}_2 = 10.28$ توجه کنید که pK_{aR} کوچکتر از pK_{a2} است و زودتر از عامل آمین H^+ خود را رها خواهد کرد.
$8.2 > 1.96$ $\text{pH} > \text{pK}_1 \Rightarrow$	
چون pH محیط یا محلول از pK_{a1} (مربوط به عامل کربوکسیل) بزرگتر است، عامل کربوکسیل روی سیستئین به شکل دیپروتونه (شکل قلیایی) خواهد بود.	
$8.2 = 8.18$ $\text{pH} = \text{pK}_R \Rightarrow$	
چون pH محلول تقریباً برابر با pK_{aR} است ($\text{pH}=\text{pK}_{aR}$)، گروه R به هر دو شکل یونیزه پروتونه و دیپروتونه وجود خواهد داشت و در غلظت‌های مساوی.	
$8.2 < 10.28$ $\text{pH} < \text{pK}_2 \Rightarrow$	
چون pH محیط یا محلول از pK_{a2} (مربوط به عامل آمین) کم‌تر است، عامل آمین روی سیستئین شکل پروتونه (شکل اسیدی) خواهد داشت.	

اسیدآمینه هیستیدین خاص است:

$$\text{pK}_{a1}=1.82 < \text{pK}_{aR}=6.00 < \text{pK}_{a2}=9.16$$

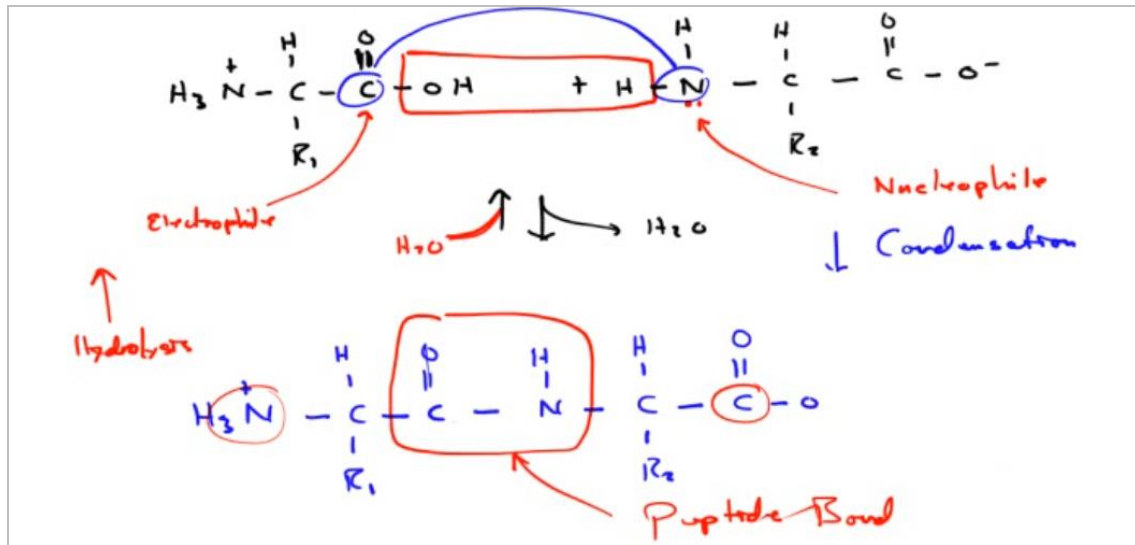
با توجه به pK_a های عوامل یونیزه شونده، هیستیدین (His) تنها اسیدآمینه است که pK_{aR} آن به pH فیزیولوژیکی (pH مایع درون سلولی و مایع برون سلولی) نزدیک است. به همین دلیل، تحت شرایط فیزیولوژیک قابلیت بافری خوبی دارد.

پپتیدها و پروتئین‌ها:

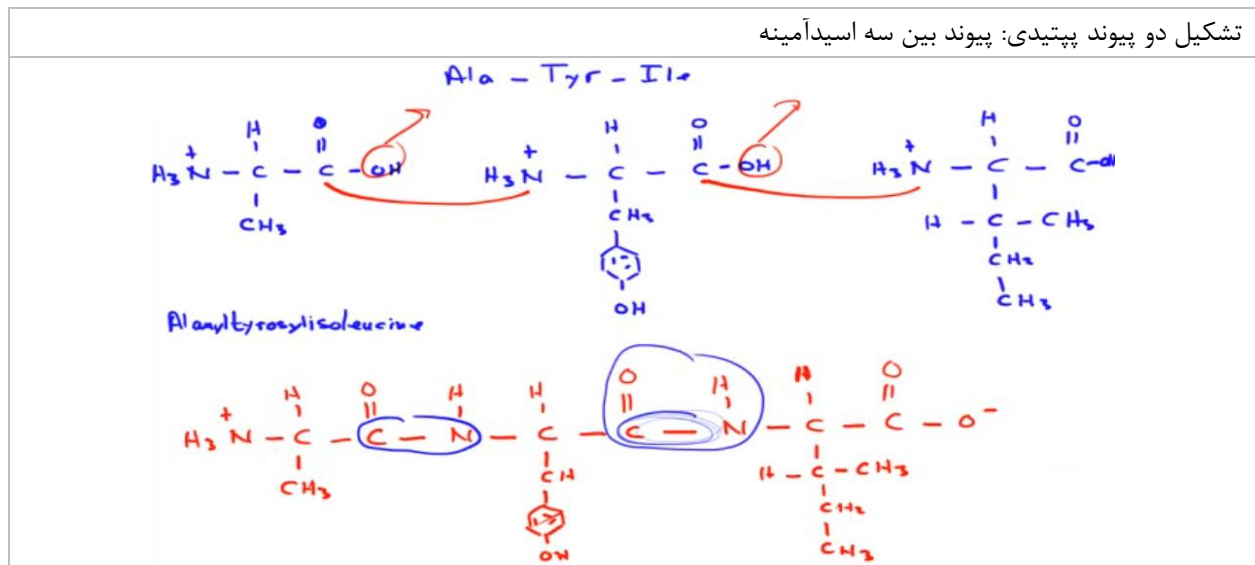
پپتیدها و پروتئین‌ها از اسیدهای آمینه که پشت سر هم به هم وصل هستند ساخته شده‌اند.

عموماً: پپتید جرم مولکولی کمتر از 10000 و پروتئین جرم مولکولی بزرگتر از 10000 دارد.

تشکیل یک پیوند پپتیدی: پیوند بین دو اسیدآمینه

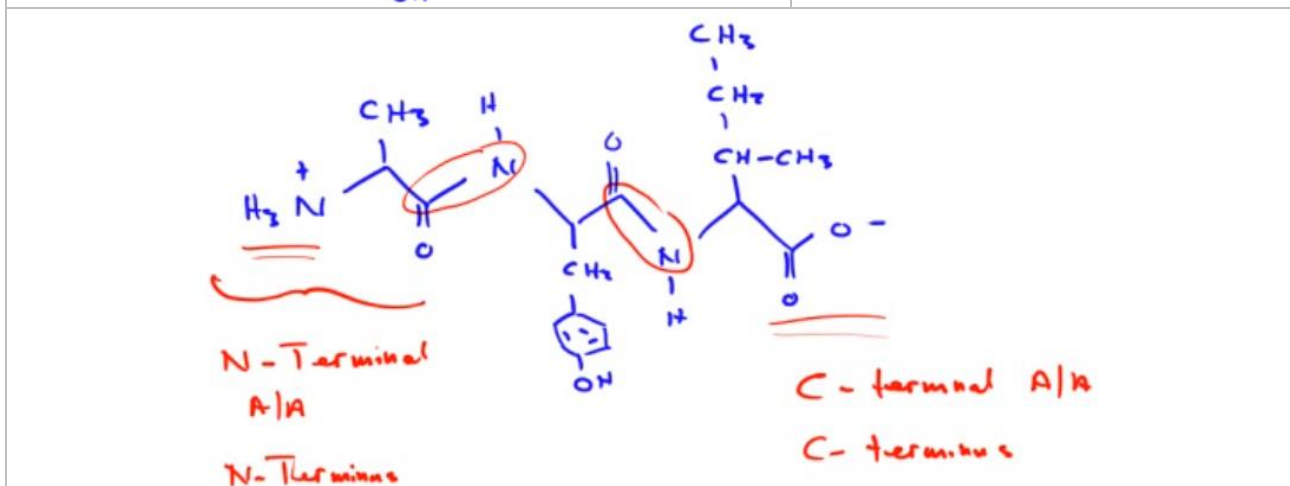
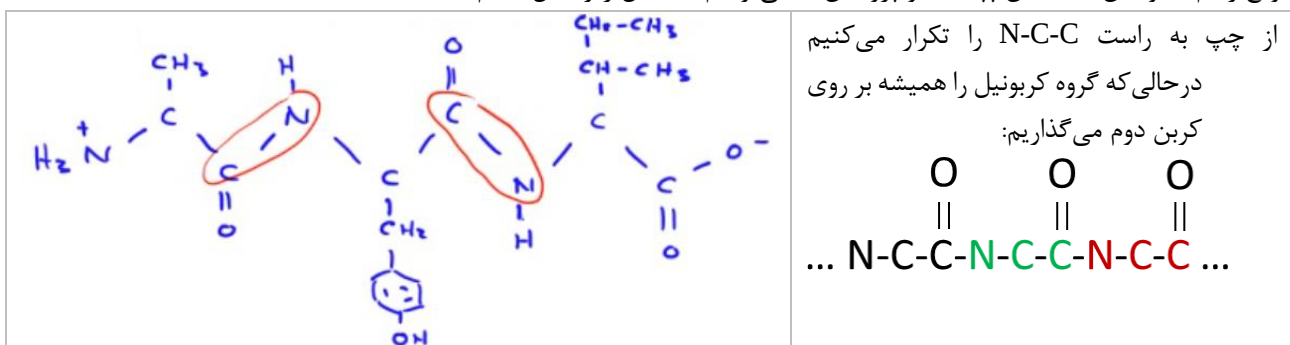


یک گروه OH از کربوکسیل یک اسید آمینه و H از عامل آمین اسید آمینه بعدی جدا شده و یک مولکول آب تولید می کنند. تحت شرایط فیزیولوژیک، تعادل این واکنش به سمت چپ واکنش (اسیدهای آمینه جدا) متمایل است زیرا گروه OH - گروه ترک کننده خوبی نیست و باید ابتدا فعال شود تا تحریک شود که مولکول را ترک کند.



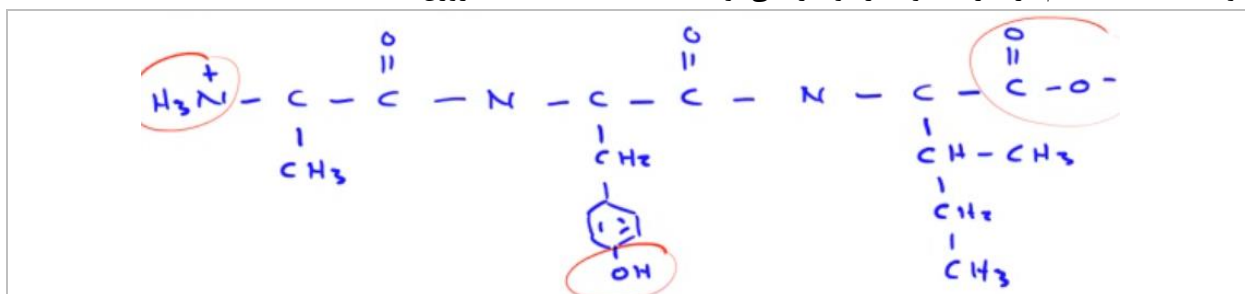
ساختمان پپتیدها و پروتئین‌ها:

موقع رسم یا نوشتن ساختمان پپتیدها و پروتئین‌ها، می‌توانیم به شکل زیر عمل کنیم.

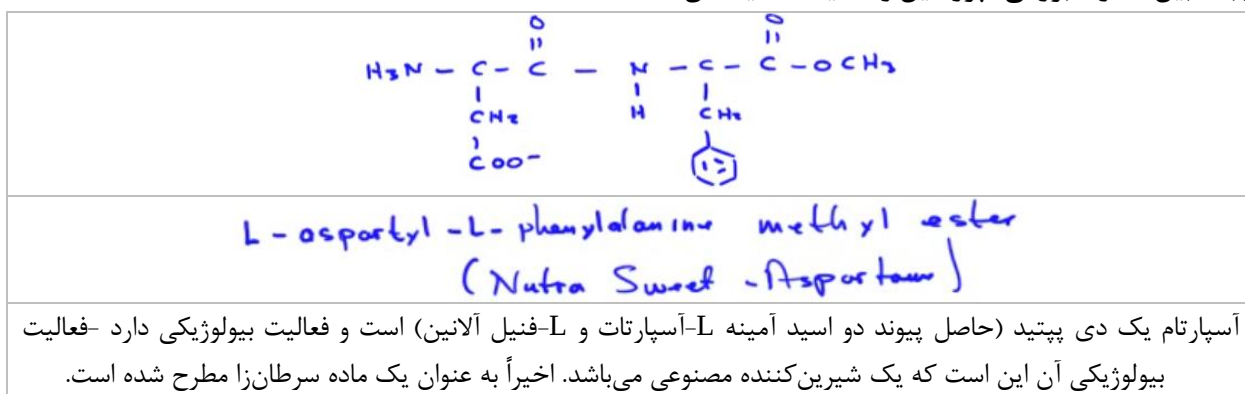


علت زیگزاگ بودن پیوندها، هیبریدیزاسیون SP3 در کربن‌ها است که باعث می‌شود هر کربن به چهار اتم دیگر وصل باشد. در فضا، یک اتم کربن با چهار اتم اطراف خود، شکل سه بعدی هرمی خواهد داشت و مسطح نخواهد بود. اما، برای سادگی اغلب مواقع به شکل مسطح

زیر نوشته می‌شود و نوشتن هیدروژن‌های روی کربن‌ها چندان جدی گرفته نمی‌شود؛ فرض بر این است که همه می‌دانند کربن با پیوندهای یگانه، 4 اتم در اطراف خود دارد و اگر یکی نوشته نشده باشد، حتماً هیدروژن است.



رابطه بین اندازه (بزرگی) پروتئین و اهمیت فعالیت آن:



آسپارتام یک دی پپتید (حاصل پیوند دو اسید آمینه L-آسپاراتات و L-فنیل آلانین) است و فعالیت بیولوژیکی دارد - فعالیت بیولوژیکی آن این است که یک شیرین کننده مصنوعی می‌باشد. اخیراً به عنوان یک ماده سرطان‌زا مطرح شده است.

مثال‌های دیگر از پپتیدها و پروتئین‌هایی که در عین متفاوت بودن اندازه‌هایشان همگی نقش‌های مهمی به عهده دارند:

نام پپتید	تعداد اسیدهای آمینه در ساختار	فعالیت بیولوژیکی
اکسی توسین	9 (نانوپپتید)	در انقباضات لازم برای زایمان و شیردهی نقش دارد.
واژوپرسین (هورمون آنتی دیورتیک ADH)	9 (نانوپپتید)	با جلوگیری از دفع آب از طریق ادرار در حفظ تعادل آب در بدن نقش مهم دارد
انکفالین‌ها	5 (پنتاپپتید)	مسکن (در مغز به‌طور طبیعی وجود دارد و تمایل به گیرنده‌های مواد مخدر دارد)
برادیکینین	9 (نانوپپتید)	از التهاب در بافت‌ها جلوگیری می‌کند
فاکتور آزادکننده تیروتروپین	3 (تری پپتید)	در هیپوتالاموس ساخته شده و باعث رهاسازی هورمون تیروتروپین از هیپوفیز خلفی می‌شود.
آمانیتین	8 (اکتاپپتید)	سم موجود در برخی قارچ‌های سمی

پروتئین‌های مختلف دیگری که با وجود داشتن تعداد متفاوت اسید آمینه و تعداد متفاوت زنجیر در ساختمان، همگی نقش‌های مهم ایفا می‌کنند.

نام پروتئین	تعداد اسیدهای آمینه و تعداد زنجیر در ساختار	تعداد کل اسید آمینه	فعالیت بیولوژیکی
انسولین	دو زنجیر که از یک زنجیر واحد آمده (زنجیرها زیر واحد در نظر گرفته نمی‌شوند)	51	باعث جذب قند از خون به بافت‌ها می‌شود اولین پروتئینی است که ردیف آمینواسیدی آن تعیین شد.

گلوکاگون	یک زنجیر	29	خلاف انسولین عمل می‌کند.
کورتیکوتروپین	یک زنجیر	39	از هیپوفیز قدامی ترشح و کورتکس غده آدرنال را تحریک می‌کند)
سیتوکروم c	یک زنجیر	104	در تنفس میتوکندریایی الکترون منتقل می‌کند.
هموگلوبین	4 زنجیر مجزا یا زیرواحد	574	انتقال اکسیژن در خون
هگزوکیناز	دو زیرواحد	972	فسفوریل کردن قندهای 6-کربنه

پروتئین‌هایی از قبیل هموگلوبین و هگزوکیناز که 2 یا چند زنجیر مجزا دارند که به‌صورت غیر-کووالانسی با هم ارتباط برقرار کرده و پروتئین فعال را می‌سازند، پروتئین‌های چند-زیرواحدی (multi-subunit) نامیده می‌شوند.

پس پروتئین‌ها از چند نظر با هم متفاوتند؟

از نظر طول زنجیر: طول زنجیر بستگی دارد به تعداد واحدها (رزیدوها) ی آمینواسیدی. پس وزن مولکولی زنجیرها نیز با هم متفاوت خواهد بود.

نوع اسیدهای آمینه شرکت کننده در زنجیر: از آنجا که هر واحد اسیدآمینه موجود در زنجیر پروتئینی را "رزیدو" می‌نامند، می‌توانیم بگوییم که پروتئین‌ها از نظر نوع رزیدوهای آمینواسیدی با هم فرق دارند. تقریباً هرگز این اتفاق نمی‌افتد که هر 20 تا اسید آمینه به تعداد دفعات مساوی در یک پروتئین وجود داشته باشند. بعضی آمینواسیدها ممکن است در طول زنجیر یک پروتئین فقط یک بار وجود داشته باشد و ممکن است یک آمینواسید اصلاً در یک پروتئین خاص وجود نداشته باشد. بعضی اسیدهای آمینه به تعداد دفعات بیشتر ممکن است در زنجیر حضور داشته باشند. ردیف آمینواسیدی یک زنجیر با ردیف آمینواسیدی یک زنجیر دیگر متفاوت است.

تعداد زنجیرها: بعضی پروتئین‌ها در شکل تک زنجیری فعالیت کامل دارند مثل میوگلوبین. اما بعضی، مثل هموگلوبین، در صورتی می‌تواند فعالیت داشته باشد که هر چهار زنجیر کنار هم قرار گرفته باشد و مولکول کامل هموگلوبین تشکیل شود.

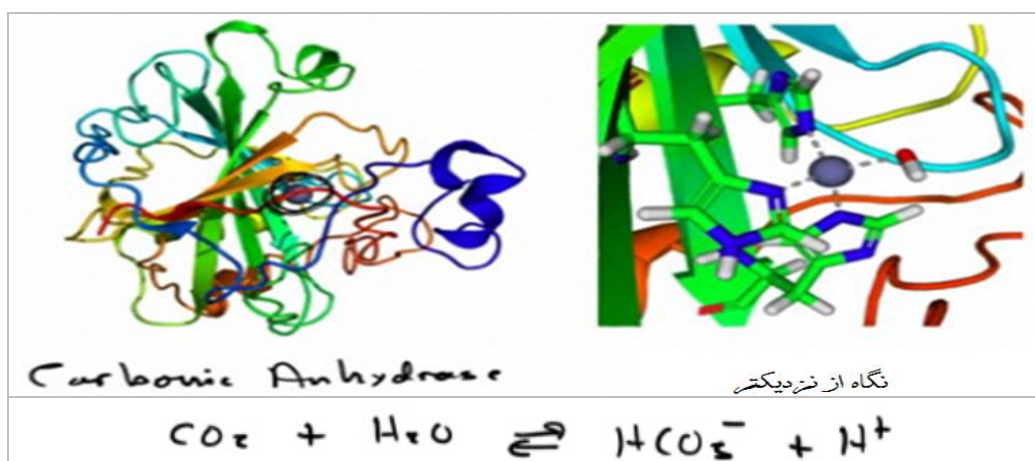
بعضی از پروتئین‌ها در ساختمان خود دارای گروه‌های شیمیایی غیر-آمینواسیدی دائمی هستند- اینها گروه پروستتیک نامیده می‌شوند.

دسته پروتئین‌ها	گروه پروستتیک
لیپوپروتئین‌ها	لیپید - چربی
گلیکوپروتئین‌ها	کربوهیدرات (قند)
هموپروتئین‌ها	پورفیرین هم-آهن
متالوپروتئین‌ها	یون‌های فلزی (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+})

مثال از یک متالوپروتئین:

کربنیک آنیدراز:

یک آنزیم است که یک یون روی دو ظرفیتی (Zn^{2+}) را به عنوان گروه پروستتیک خود دارد. این آنزیم باعث سرعت یافتن واکنش زیر در گلوبول‌های قرمز می‌شود. در جایگاه فعال، یون روی به سه رزیدو هیستیدین و یک $-OH$ کوئوردینه شده است؛ تعامل بین آنها غیرکووالانسی است. هیستیدین‌ها موقعیت خود را طوری تنظیم می‌کنند که بتوانند یون روی را گیر بیندازند.



سطوح مختلف ساختمان پروتئین‌ها:

زنجیرهای پروتئینی در حین و پس از تکمیل سنتز پروتئین بر روی ریبوزوم، شکل سه بعدی خاصی را به خود می‌گیرند. همانطور که در شکل زیر مشاهده می‌شود، ساختمان پروتئین‌ها در چهار سطح تعریف می‌شود:

سطح اول ساختمان یا ساختمان اول همان ردیف اسیدهای آمینه در طول زنجیر است که از انتهای N (n-terminal) به سمت انتهای C نوشته (C-terminal) می‌شود. پیوندهای پپتیدی، پایدارکننده ساختمان اول هستند زیرا رزیدوهای آمینواسیدی با پیوندهای پپتیدی (پیوندهای آمیدی) به هم متصل می‌گردند.

تعاملات ضعیف میان اسیدهای آمینه در زنجیر پپتیدی منجر به ساختمان‌های دوم و سوم می‌شود. این اندرکنش‌های ضعیف عبارتند از پیوندهای هیدروژنی و اندرکنش‌های هیدروفوبی، اندرکنش‌های قطبی و اندرکنش‌های یونی. در میان اندرکنش‌هایی که تاخوردن پروتئین‌ها را تسهیل می‌کنند پیوند کووالانسی دی سولفیدی نیز هست.

تاخوردن زنجیرهای پپتیدی و پروتئینی بر دو اصل استوار است:

1. زنجیرهای جانبی هیدروفوبی در درون یا مرکز یک پروتئین تاخورده و به دور از آب جمع می‌شوند.
2. تعداد پیوندهای هیدروژنی هرچه بیشتر باشد بهتر است (پروتئین طوری تا می‌خورد که بیشترین تعداد پیوندهای هیدروژنی ایجاد شود).

وقتی زنجیر پروتئینی شروع به تاخوردن می‌کند، الگوهای خاصی شکل می‌گیرند.

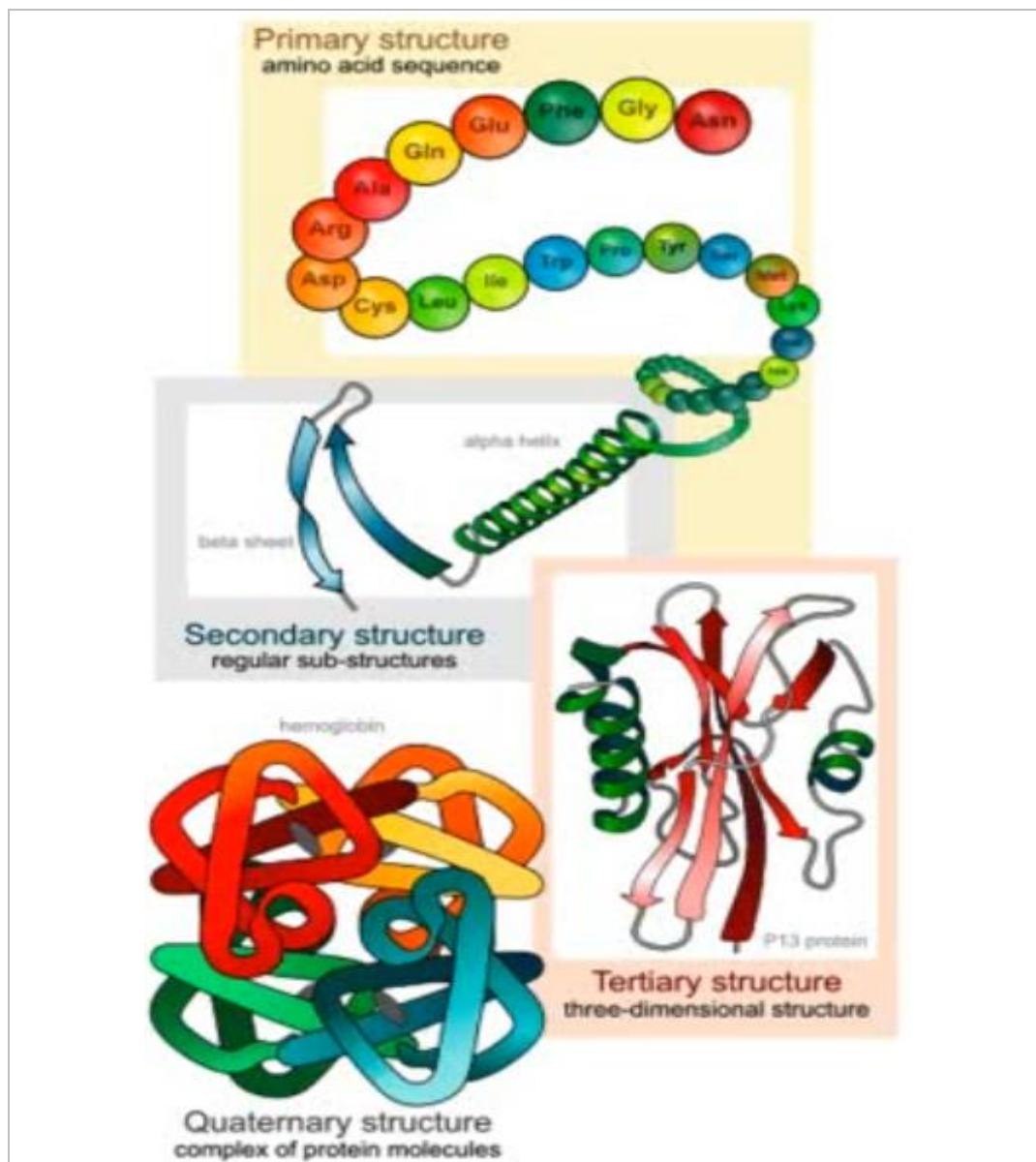
- طبیعت پیوند پپتیدی (مسطح بودن آن به دلیل رزونانس)،
- تعاملاتی که بین زنجیرهای جانبی وجود دارد (که ممکن است جاذبه یا دافعه باشند)، و
- محدودیت‌هایی که در چرخش پیوند پپتیدی وجود دارد،

باعث می‌شوند دو الگوی اصلی رخ دهند؛ لذا، ساختمان دوم به دو شکل است:

1. مارپیچ آلفا (α -helix) یا آلفا-هلیکس

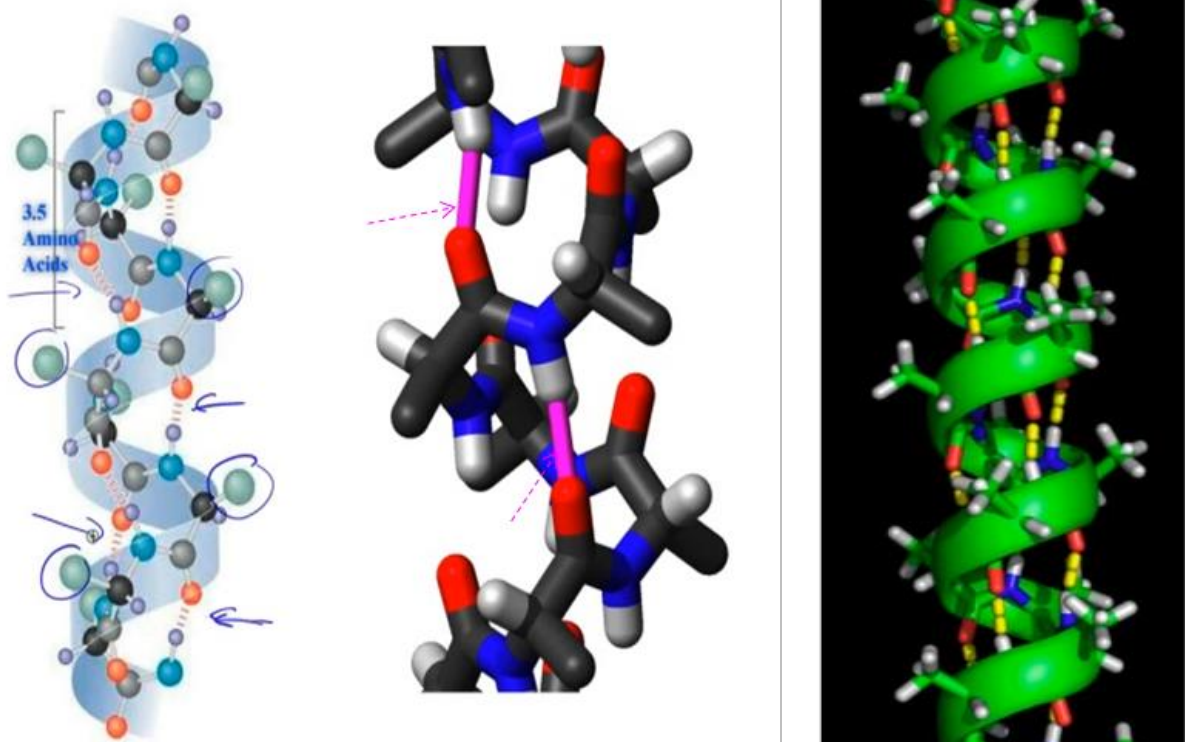
2. صفحات-بتا (صفحات چین‌دار بتا؛ β -sheets)

این دو ساختار در بخش‌های کوچکی از یک زنجیر پروتئینی طویل رخ می‌دهد و عمدتاً با پیوندهای هیدروژنی پایدار می‌گردد. در آلفا-هلیکس، عامل کربوکسیل و عامل آمین شرکت‌کننده در پیوند پپتیدی که به تعداد 4 آمینواسید از هم فاصله داشته باشند با هم پیوند هیدروژنی می‌سازند. با وجود اینکه پیوندهای هیدروژنی از نوع ضعیف هستند، حضور تعداد زیاد آنها در یک مکان باعث پایداری قابل توجه در این ساختار می‌شود.



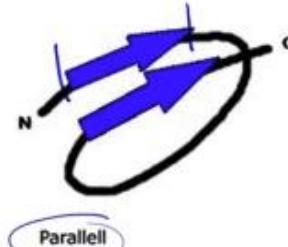
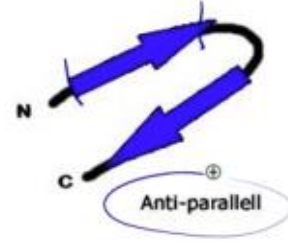
آلفا-هلیکس:

- اسکلت اصلی زنجیر پپتیدی (یعنی $\dots\text{-N-C-C-N-C-C-N-C-C-}\dots$) دور یک محور خیالی که از مرکز مارپیچ می‌گذرد می‌پیچد.
- این پیچش راست گرد است.
- گروه‌های R (زنجیرهای جانبی) به بیرون از مارپیچ امتداد پیدا می‌کنند.
- یک دور کامل از 3.5 اسیدآمینه تشکیل شده است (دو دور کامل شامل 7 اسیدآمینه خواهد بود).
- این نوع ساختمان دوم بسیار شایع است و در خیلی از پروتئین‌ها دیده می‌شود؛ اما اینطور نیست که همه پروتئین‌ها در بخشی از زنجیر خود α -هلیکس داشته باشند.
- اندرکنش‌های بین زنجیرهای جانبی (گروه‌های R) می‌توانند پایدارکننده یا ناپایدارکننده‌ی آلفا-هلیکس باشند. بنابراین، آلفا-هلیکس در بعضی پروتئین‌ها می‌تواند وجود داشته باشد (نه همه پروتئین‌ها).

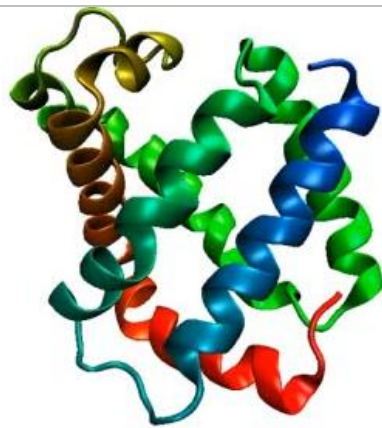
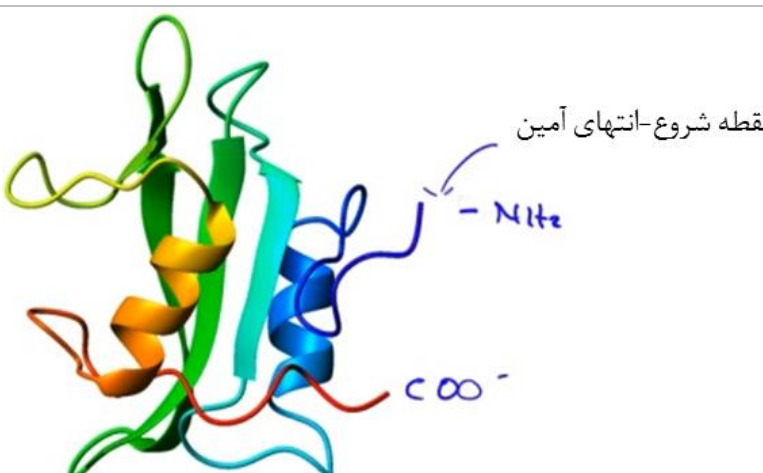
	
پیوندهای نقطه چین که با فلش نشان داده شده‌اند پیوندهای هیدروژنی را نشان می‌دهند که بین گروه $C=O$ از یک پیوند پپتیدی متعلق به اسیدآمینه n و گروه $N-H$ از پیوند پپتیدی دیگر (متعلق به اسیدآمینه $n+4$) ایجاد می‌شود.	برای نشان دادن مارپیچی بودن ساختار اسکلت اصلی از روبان استفاده می‌کنند، که در واقع وجود ندارد. در این شکل، زنجیرهای جانبی را می‌بینیم که از روبان به سمت بیرون امتداد می‌یابند.

صفحات-بتا:

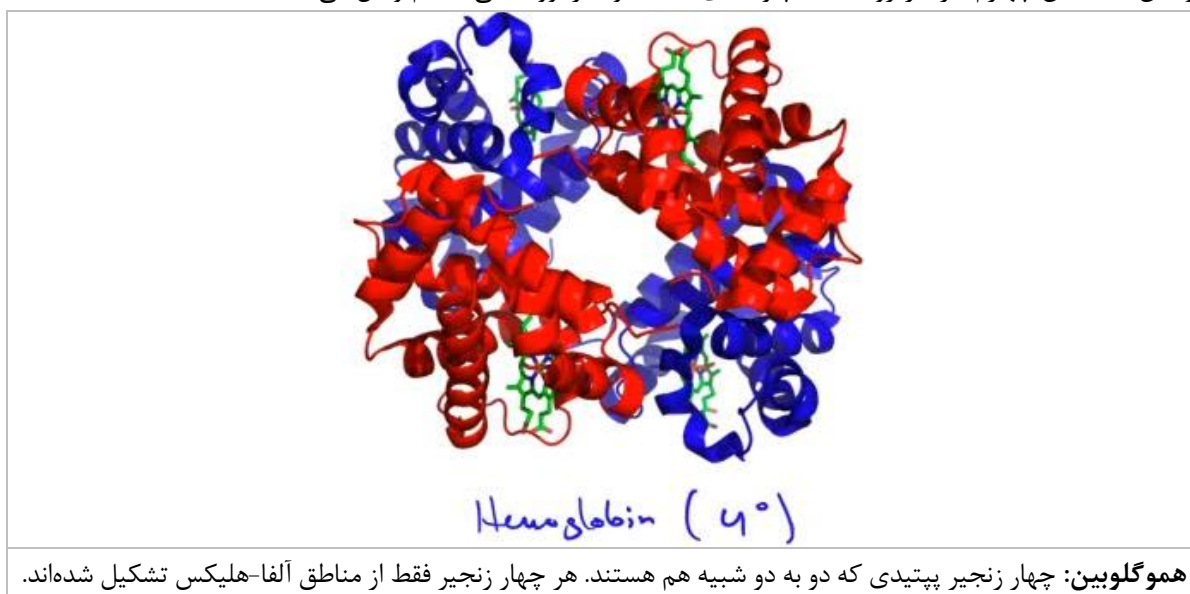
اسکلت‌های اصلی پپتید یا پپتیدها، یک سطح زیگزاگ بوجود می‌آورند. صفحات بتا وقتی شکل می‌گیرد که دو یا چند زنجیر پپتیدی در کنار هم قرار گرفته و با پیوندهای هیدروژنی با هم تعامل می‌کنند. این دو یا چند قطعه از زنجیر پپتیدی که در کنار هم قرار می‌گیرند، می‌توانند هم جهت (موازی) باشند یا جهت‌های متضاد (ناموازی) داشته باشند. در ساختار صفحات- β ، زنجیرهای جانبی اسیدهای آمینه به صورت یک در میان به سمت بالا و پایین صفحه-بتا امتداد می‌یابند.

	
هم جهت (موازی)	جهت‌های متضاد (غیر موازی)
هر زنجیر شرکت‌کننده در صفحات بتا به صورت یک فلش مسطح نمایش داده می‌شود.	

ساختمان سوم: بعد از تشکیل ساختارهای دوم در مناطقی از یک زنجیر منفرد، این ساختارها بر روی هم خم می‌شوند و ساختمان سه بُعدی تری را ایجاد می‌کنند که با پیوندهای ضعیف پایدار می‌گردد. پیوندهای دی سولفیدی، که یک نوع پیوند کووالانسی است، نیز عامل مهمی در پایداری ساختمان سوم است.

 Myoglobin 3°	
میوگلوبین: یک زنجیر پپتیدی که قطعاتی از آلفا-هلیکس دارد که بر روی هم تا خورده‌اند و ساختمان سوم نهایی تولید شده است. این زنجیر فاقد صفحات-بتا است.	یک پروتئین با ساختمان سوم که در آن هر دو نوع ساختمان دوم، آلفا-هلیکس و صفحات-بتا، وجود دارد. قسمتهایی از زنجیر پپتیدی که ساختمان دوم مارپیچ-آلفا به خود گرفته‌اند، به صورت روبان‌های مارپیچ نمایش داده می‌شوند. در صفحات-بتا هر زنجیر به صورت یک پیکان مسطح نمایش داده می‌شود. صفحات-بتا وقتی تشکیل می‌شوند که دو یا چند بخش از زنجیره پپتیدی به صورت هم جهت یا غیرهم جهت به موازات هم در کنار هم قرار بگیرند.

ساختمان چهارم: در پروتئین‌های چند-زیر واحدی وجود دارد. وجود بیش از یک زنجیر در شکل فعال یک پروتئین به این معنی است که پروتئین ساختمان چهارم دارد. زیرواحدها با پیوندهای ضعیف و غیرکووالانسی به هم وصل می‌مانند.



عملکرد (فعالیت) پروتئین:

پروتئین‌ها با مولکول‌های دیگر تعامل می‌کنند.

لیگاند:

- هر مولکولی که به صورت برگشت پذیر به یک پروتئین پیوند می‌شود، لیگاند نامیده می‌شود.
- لیگاند می‌تواند هر نوع مولکولی باشد حتی یک پروتئین دیگر.

جایگاه پیوند:

- مکانی بر روی پروتئین که لیگاند به آن پیوند می‌شود.
- یک پروتئین می‌تواند جایگاه‌های پیوندی مختلف داشته باشد که هر کدام به لیگاند متفاوت پیوند می‌شود.
- هر جایگاه مخصوص پیوند یک لیگاند خاص است.

پروتئین‌ها ساختارهای محکم و بی حرکت نیستند؛ بلکه بسیار انعطاف پذیرند.

وقتی یک پروتئین کنفورماسیون یا شکل فضایی خود را تغییر میدهد تا بهتر بتواند به یک لیگاند پیوند شود، این فرایند **تناسب القا شده (Induced fit)** نامیده می‌شود. در پروتئین‌های چند-زیرواحدی، تغییر در ساختمان فضایی یکی از زیرواحدها منجر به تغییر در ساختمان فضایی یک یا چند تا از زیرواحدهای دیگر آن پروتئین خواهد شد.

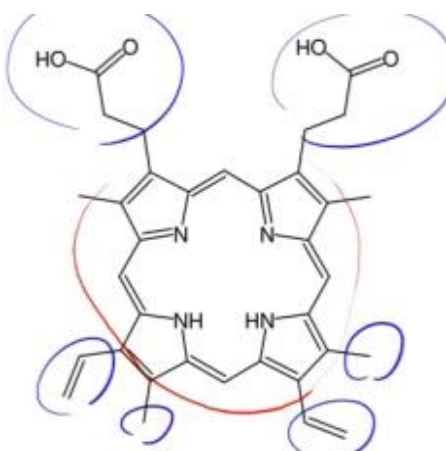
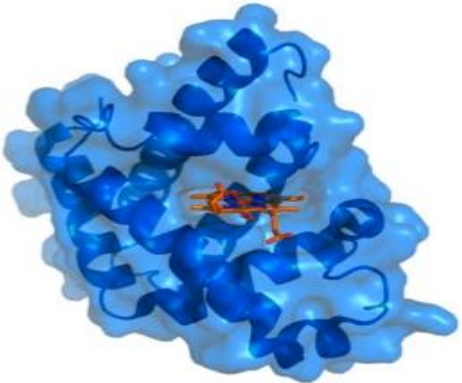
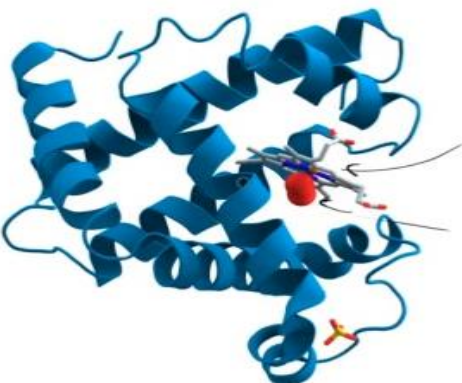
بحث تناسب القا شده برای توضیح رفتار آنزیم‌ها به کار می‌رود. آنزیم یک پروتئین است و برای پیوند به سوبسترای خود دچار تغییر می‌شود تا بهتر بتواند به سوبسترای خود اجازه پیوند شدن بدهد. اما سوبسترای یک آنزیم را لیگاند نمی‌نامیم؛ تفاوت بین لیگاند و سوبسترا در این است که آنزیم‌ها بعد از پیوند سوبسترا به جایگاه فعال، روی سوبسترا کاری انجام می‌دهند، آن را تغییر داده و یک مولکول کاملاً متفاوت (محصول) را به بیرون تُف می‌کنند. اما وقتی لیگاند به یک پروتئین پیوند می‌شود، پروتئین کاری بر روی لیگاند انجام نمی‌دهد و لیگاند را تغییر نمی‌دهد بلکه لیگاند است که کاری بر روی پروتئین انجام می‌دهد (معمولاً فعالیت پروتئین را تنظیم می‌کنند). می‌توان آنزیم‌ها را گروه خاصی از پروتئین‌های متصل-شونده - به- لیگاند دانست.

مثال: O₂ را به عنوان یک لیگاند بررسی کنیم که به دو پروتئین میوگلوبین و هموگلوبین پیوند می‌شود.

بافت‌ها نیاز به اکسیژن دارند، اما O₂ در محلول‌های مائی (مثل خون) تا حد زیادی نامحلول است. لذا، بدن نیاز داشت راهی برای انتقال O₂ در خون بیابد. وجود پروتئین‌های قادر به حمل اکسیژن روش منطقی به نظر می‌رسید. اما زنجیر جانبی هیچکدام از اسیدهای آمینه سازنده پروتئین‌ها نمی‌تواند اکسیژن را به صورت برگشت پذیر منتقل کند. آهن (Fe²⁺) می‌تواند به صورت برگشت پذیر به اکسیژن پیوند شود و در موجودات پیشرفته حمل و نقل O₂ توسط ساختاری به نام هم انجام می‌شود. هم یک مولکول با ساختار حلقوی بزرگ است که به عنوان یک گروه پروستتیک، درون بعضی پروتئین‌ها وجود دارد. گروه پروستتیک نوعی مولکول است که با پروتئین مرتبط شده و پروتئین در غیاب آن قادر به فعالیت مناسب نیست.

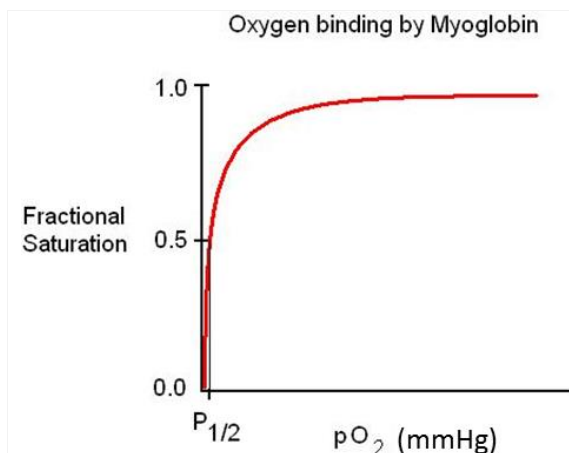
مثال:

- پروتئین مورد نظر میوگلوبین است.
- گروه پروستتیک: هم (پروتوپورفیرین IX + Fe²⁺)
- لیگاند: O₂

	
پروتوپورفیرین IX (پروتوپورفیرین 9) در میوگلوبین وجود دارد. پروتئین‌های مختلف، سیستم پروتوپورفیرینی متفاوت دارند.	گروه‌های متصل به حلقه در پروتوپورفیرین IX از طریق پیوندهای یونی و هیدروفوبی با زنجیرهای جانبی پروتئین (میوگلوبین) ارتباط برقرار می‌کند. هم وقتی تولید می‌شود که آهن (Fe^{2+}) در وسط پروتوپورفیرین IX قرار گیرد. حضور آهن الزامی نیست؛ در سایر پروتوپورفیرین‌ها ممکن است فلز دیگری مورد نیاز باشد. اما در میوگلوبین و هموگلوبین الزاماً آهن در شکل دوظرفیتی وجود دارد.
	
میوگلوبین و گروه هم	میوگلوبین و گروه هم و مولکول اکسیژن (O_2)
مولکول اکسیژن می‌آید و می‌رود.	

آهن (Fe^{2+}) 6 جایگاه کوئوردیناسیون دارد (و باید 6 تا پیوند داشته باشد):

- چهار (4) تا از این جایگاه‌ها در سیستم حلقه‌ای قرار دارد (آهن از چهار طرف به نیتروژن‌های حلقه پروتوپورفیرین کوئوردینه می‌شود).
 - یک (1) جایگاه، مکان ارتباط یکی از هیستیدین‌های پپتید (هیستیدین نزدیک) است.
 - یک (1) جایگاه دیگر به O_2 کوئوردینه می‌شود.
 - اکسیژن (O_2) به Fe^{2+} پیوند می‌شود ولی Fe^{3+} به O_2 پیوند نمی‌شود یا خوب پیوند نمی‌شود.
- میوگلوبین یک پروتئین تک زنجیری با 153 اسیدآمینه است. در صورتی که میزان اشباع شدن میوگلوبین در مقابل غلظت لیگاند (O_2) رسم شود یک منحنی سهمی به دست می‌آید.



نمودار اشباع‌شدگی میوگلوبین (پروتئین) در مقابل فشار اکسیژن (لیگاند):

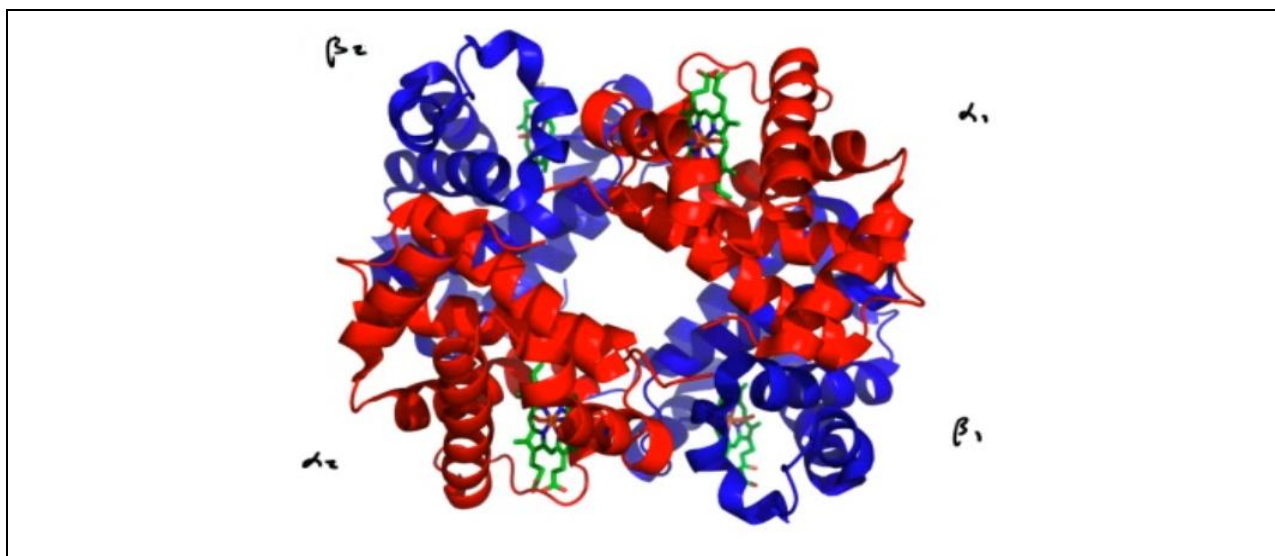
هر میوگلوبین به یک مولکول O_2 پیوند می‌شود. در یک محلول از میوگلوبین با غلظت معین، بخشی (درصدی) از جایگاه‌های اتصال به اکسیژن که در فشارهای مختلف با اکسیژن اشغال شده است، نمودار سهمی تولید می‌کند. شکل سهمی نمودار منطقی است زیرا وقتی شروع به افزودن لیگاند (O_2) به محلول کنید، یک زمانی می‌رسد که $[L]$ (غلظت لیگاند) فراتر از تعداد جایگاه‌های پیوندی روی پروتئین شده و پروتئین اشباع خواهد شد.

فشاری از اکسیژن که در آن نیمی از جایگاه‌ها اشغال شده است با $P_{1/2}$ نشان داده شده است که بسیار نزدیک صفر است و معنی آن این است که تمایل میوگلوبین برای پیوند به اکسیژن آنقدر زیاد است که در فشارهای پایین اکسیژن، حدود 50٪ از جایگاه‌ها اشباع شده‌اند.

فعالیت هموگلوبین (Hb):

اگر میوگلوبین در انتشار اکسیژن در بافت ماهیچه فعالیت می‌کند، هموگلوبین پروتئینی است که در انتقال اکسیژن در خون درگیر است. هموگلوبین چهار زیرواحد دارد که هر کدام گروه هم خود را دارند؛ بنابراین در هر مولکول هموگلوبین، 4 جایگاه پیوندی برای O_2 وجود دارد. اندرکنش‌های زیرواحدها باعث تغییر در ساختمان فضایی شده و تمایل هموگلوبین به پیوند به اکسیژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هموگلوبین از دو زیرواحد آلفا (α , 141 aa) و (β , 146 aa) ساخته شده است و از هر کدام از این زیرواحدها دو تا وجود دارد (aa به معنی اسیدآمین است).

یکی از زنجیرهای آلفا α_1 و دیگری α_2 در نظر گرفته می‌شود، و یکی از زنجیرهای بتا β_1 و دیگری β_2 در نظر گرفته می‌شود. می‌توانیم ساختمان یک مولکول هموگلوبین را به صورت $\alpha_1\beta_1$ و $\alpha_2\beta_2$ بنویسیم زیرا تعاملات ضعیف بین زیرواحدهای غیریکسان ولی هم شماره ($\alpha_1\beta_1$ و $\alpha_2\beta_2$) محکم‌تر و نسبتاً قوی‌تر از تعاملات ضعیف بین زیرواحدهای غیریکسان که شماره مختلف دارند ($\alpha_1\beta_2$ و $\alpha_2\beta_1$) است.



تعامل بین زنجیره‌های α_1 و β_1 و همچنین تعاملات بین زنجیره‌های α_2 و β_2 قوی تر است زیرا حدود 30 اسیدآمینو در این تعاملات شرکت می‌کنند.

تعامل بین زنجیره‌های α_1 و β_2 و همچنین تعاملات بین زنجیره‌های α_2 و β_1 قدرت کمتری دارد زیرا فقط حدود 19 اسیدآمینو در این تعاملات شرکت می‌کنند.

اگر بخواهیم زیرواحدهای مولکول هموگلوبین را با مواد شیمیایی از هم جدا کنیم، تحت شرایط ملایم (ماده شیمیایی ملایم) چهار زنجیر تولید نمی‌شود بلکه دو تا دایمر تولید می‌شود و زیرواحدهای $\alpha_1\beta_1$ و $\alpha_2\beta_2$ دو به دو به هم چسبیده باقی می‌مانند زیرا اندرکنش‌های بین آنها بیشتر است.

هموگلوبین برای فعالیت به عنوان یک ناقل اکسیژن در خون باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

هموگلوبین باید بتواند در ریه‌ها محکم به O_2 پیوند شود، آن را به بخش دیگری از بدن (بافت‌ها) ببرد و در نهایت باید O_2 را آزاد کند.

اگر هموگلوبین قادر به اتصال قوی با O_2 باشد ولی نتواند آن را رها کند مفید نخواهد بود؛ از سوی دیگر اگر نتواند در ریه‌ها اتصال قوی با O_2 ایجاد کند، قادر به بارگیری کافی از اکسیژن نخواهد بود. به عبارت دیگر، برای انتقال O_2 در خون از ریه‌ها به بافت‌ها نیاز به یک پروتئین داریم که انعطاف‌پذیری بالایی در مقابل فشار جزئی اکسیژن داشته باشد. غلظت اکسیژن در ریه‌ها با غلظت آن در بافت‌ها متفاوت است. هموگلوبین باید بتواند در فشار یا غلظت بالای O_2 در ریه‌ها اتصال قوی با O_2 ایجاد کرده و نزدیک به صد درصد اشباع شود و با افت فشار در بافت‌ها اتصال با اکسیژن را شل کند.

انعطاف‌پذیری لازم در نتیجه تغییرات ساختمان فضایی (کنفورماسیونی) بین زیرواحدها محقق می‌شود:

بسته به شرایط فیزیولوژیکی موجود، پیوند یک O_2 باعث می‌شود میزان پیوند یا رهاسازی O_2 های دیگر تغییر کند.

هموگلوبین دو کنفورماسیون (شکل فضایی) اصلی دارد:

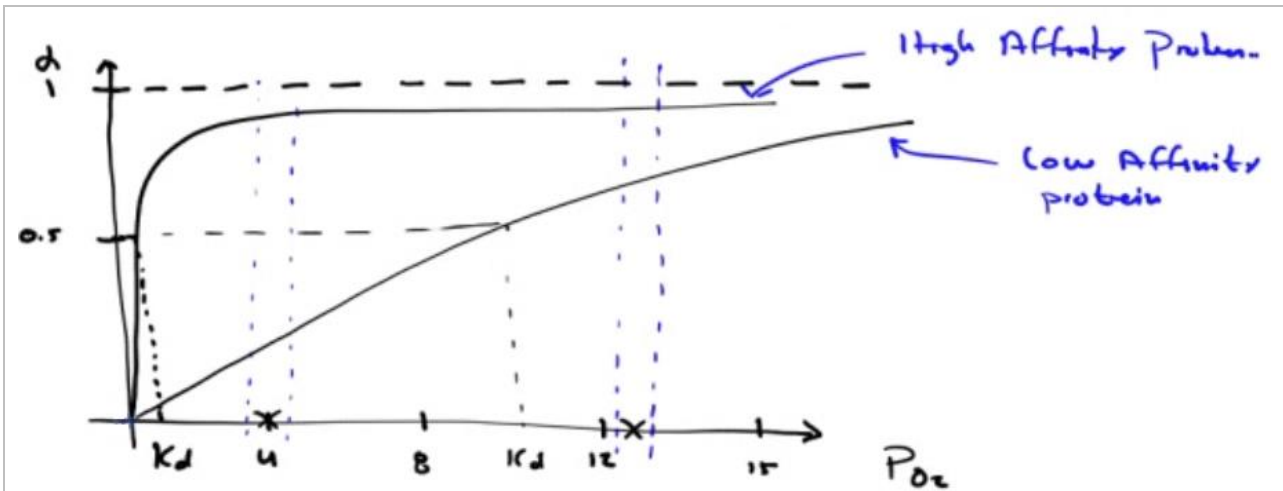
حالت T (تحت فشار) (Tense state) = وقتی اکسیژن 60٪ با اکسیژن اشباع است (دآکسی هموگلوبین یا Deoxy Hb) باعث رنگ بنفش-آبی خون سیاهرگی می‌شود. حالت T تمایل پیوندی کمی به O_2 دارد.

حالت R (آزاد) (Relaxed) = وقتی درجه اشباع‌شدگی هموگلوبین با O_2 حدود 96٪ الی 100٪ است که (آکسی هموگلوبین یا Oxy Hb نامیده می‌شود). حالت R تمایل بالایی برای پیوند به O_2 دارد. وقتی O_2 پیوند می‌شود، هموگلوبین بیشتر حالت R دارد.

وقتی می‌گوییم هموگلوبین دو کنفورماسیون اصلی دارد، منظور این نیست که مستقیم و ناگهان از شکل فضایی T به شکل فضایی R یا بالعکس تبدیل می‌شود، بلکه یک روند انتقالی از یک حالت به حالت دیگر وجود دارد. پیوند یک O_2 به یکی از زیرواحدهای دآکسی هموگلوبین باعث تغییر کنفورماسیونی در هموگلوبین می‌شود که آن را کمی به سمت تمایل بیشتر به O_2 یعنی کمی به طرف حالت R سوق می‌دهد و هموگلوبین شروع به پیوند به O_2 های بیشتری می‌کند. هر چه O_2 های بیشتری پیوند شوند، شکل فضایی هموگلوبین، حالت R بیشتری به خود می‌گیرد. وقتی T به تدریج به R تبدیل می‌شود دایمرهای $\alpha_1\beta_1$ و $\alpha_2\beta_2$ بر روی هم سر می‌خورند.

میوگلوبین به دلیل داشتن یک تک زنجیر، فقط یک تمایل به O_2 دارد و جای بسیار خوبی برای ذخیره اکسیژن است. میوگلوبین به O_2 پیوند می‌شود ولی تغییر در شدت تمایل به O_2 را تجربه نمی‌کند. در ریه‌ها، فشار اکسیژن حدود 13 کیلوپاسکال (kPa) است. هموگلوبین در این فشار باید اتصال قوی با O_2 ایجاد کند؛ سپس در بافت‌ها که فشار اکسیژن حدود 4kPa است، پیوند ضعیف با O_2 داشته باشد (آن را رها کند). میوگلوبین با یک تمایل منفرد برای O_2 نمی‌تواند این نقش را ایفا کند.

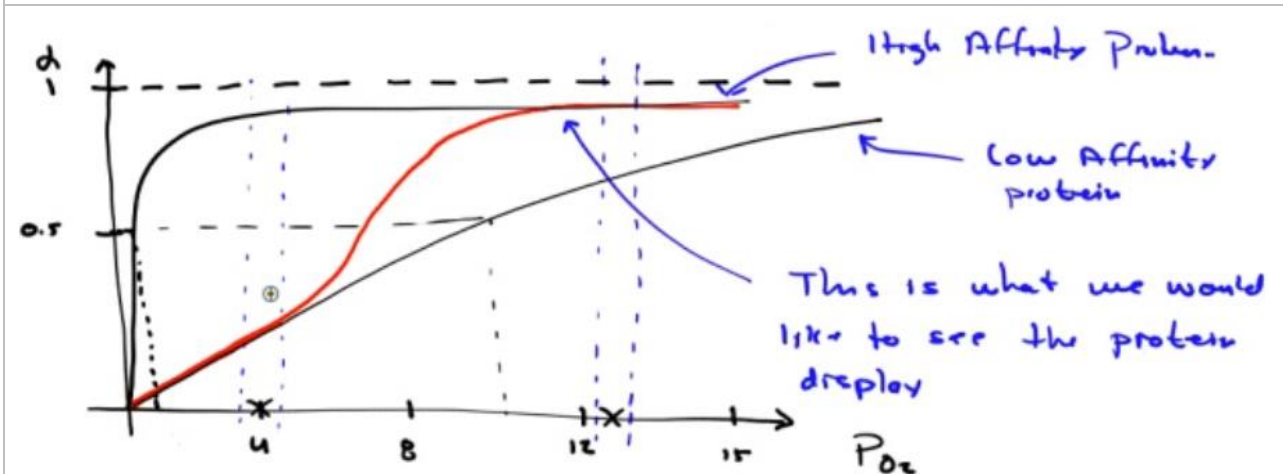
در ریه‌ها ما نیاز به تمایل بالا برای اکسیژن داریم و در بافت‌ها، جایی که اشباع‌شدگی با اکسیژن، غلظت اکسیژن و pH متفاوت است باید O_2 را رها کنیم تا بافت‌ها بتوانند از اکسیژن استفاده کنند. هموگلوبین قادر است با ظرافت کامل تمایل پیوندی خود به O_2 را نسبت به مقدار اکسیژنی که در محیط برای پیوند شدن وجود دارد تنظیم کند و به خوبی از شکل R (96% اشباع) به شکل T (60% اشباع) برمی‌گردد. در حالت T هموگلوبین نه همه اکسیژن خود، بلکه فقط مقدار مورد نیاز بافت‌ها را رها می‌کند. پس هموگلوبین نیاز دارد که در ریه‌ها در حالت R و در بافت‌ها در حالت T باشد.



در ریه: برای داشتن اتصال قوی نیاز به یک پروتئین با تمایل بالا برای O_2 داریم؛ نمودار پیوند برای یک چنین پروتئینی شکل سهمی به خودش می‌گیرد.

در ریه‌ها به یک چنین پروتئینی (high affinity protein) نیاز هست که تمایل بالایی برای اکسیژن داشته باشد. اما یک چنین پروتئینی در فشارهای نزدیک 4kPa قادر به رهاسازی O_2 نیست چون هنوز کاملاً اشباع است. در بافت‌ها: در فشارهای پایین اکسیژن؛ پروتئینی بهتر عمل خواهد کرد که تمایل کمی برای اکسیژن داشته باشد (low affinity protein) اما نخواهد توانست در ریه‌ها (13 kPa) به اندازه کافی اکسیژن بردارد.

آنچه که ما دوست داریم ببینیم، پروتئینی است که در ریه تمایل بالا و در بافت‌ها تمایل پایین داشته باشد، یعنی یک هیبرید یا مخلوطی از منحنی با تمایل بالا و منحنی با تمایل پایین؛ یک جایی وسط بین این دو پروتئین:



در ریه‌ها Hb به اندازه 96٪ از اکسیژن اشباع می‌شود. در خونی که از بافت‌ها به سمت ریه در حال بازگشت است، Hb حدود 60٪ اشباع است (یعنی Hb، 40٪ از اکسیژن خود را به بافت‌ها می‌دهد). هموگلوبین تمایل‌های متفاوت برای O_2 دارد. این یک حالت انتقالی است؛ وقتی که ما دو منحنی را به هم وصل می‌کنیم، یک منحنی سیگموئیدی تولید می‌شود که شکل S دارد. Hb یک چنین رفتاری از خود نشان می‌دهد: تمایل بالا، تمایل پایین، و هر جا مابین این دو حالت.

منحنی سیگموئیدی یک هیبرید بین منحنی تمایل پایین و منحنی تمایل بالا است. وقتی غلظت O_2 پایین باشد، تمایل پایین دارد؛ وقتی غلظت O_2 بالا باشد، تمایل بالا وجود دارد.

هموگلوبین چگونه با استفاده از آنچه که "پیوند تعاونی" نامیده می‌شود این رفتار را به نمایش می‌گذارد؟

با پیوند به یک مولکول O_2 ، Hb شروع به انتقال از حالت T به حالت R کرده و هرچه جلوتر می‌رود با قدرت بیشتری O_2 را بغل می‌کند. پس Hb یک پروتئین آلوستریک است؛ پروتئینی که در آن پیوند یک مولکول تمایل پروتئین برای پیوند به لیگاند طبیعی‌اش را تحت تاثیر قرار می‌دهد (پیوند یک مولکول O_2 پیوند شدن یک مولکول دیگر O_2 را متاثر می‌سازد). این "رفتار آلوستریک" نامیده می‌شود.

رفتار آلوستریک:

اگر شما یک لیگاند داشته باشید که به یک پروتئین پیوند می‌شود ممکن است یک مولکول دیگری نیز باشد که به بخش دیگری از پروتئین متصل شده و باعث شود میزان پیوند پروتئین به لیگاند طبیعی‌اش کم یا زیاد شود. این دو مولکول که به پروتئین پیوند می‌شوند ممکن است دو مولکول متفاوت باشند. در هموگلوبین، لیگاند طبیعی O_2 است و همین لیگاند هم پیوند لیگاند طبیعی را کنترل می‌کند. یعنی O_2 هم لیگاند طبیعی و و هم چیزی است که پیوند را کنترل می‌کند. اما نیازی نیست که الزاماً همیشه اینطور باشد.

O_2 :

- لیگاند طبیعی هموگلوبین است.
- تنظیم‌کننده آلوستریک است (رفتار پروتئین و نحوه پیوند آن به لیگاند طبیعی‌اش را کنترل می‌کند).
- این نوع آلوستری را که در آن لیگاند طبیعی و تنظیم‌کننده آلوستریک هر دو یک مولکول یکسان است "آلوستری هوموترپیک" می‌نامند.
- اگر تنظیم‌کننده آلوستریک و لیگاند طبیعی مولکول‌های متفاوت باشند "آلوستری هتروترپیک" خواهیم داشت.
- کلمه آلوستریک به این معنی است که این مولکول به یک جایگاه متفاوت از جایگاه پیوندشدن لیگاند طبیعی متصل می‌شود.
- اثر این مولکول تنظیم‌کننده ممکن است مثبت یا منفی باشد.
- علت وجود تعاون در هموگلوبین، وجود چند زیر واحد است. در میوگلوبین به دلیل وجود یک زیرواحد، تعاون وجود ندارد.

هموگلوبین همچنین H^+ و CO_2 منتقل می‌کند.

هموگلوبین نه تنها O_2 را از ریه‌ها به بافت‌ها منتقل می‌کند، بلکه H^+ و CO_2 را نیز از بافت‌ها به ریه‌ها منتقل می‌کند. از لحاظ فیزیولوژیکی، این روش منطقی است. شما مولکولی دارید که O_2 را از ریه به بافت می‌آورد و اگر برای انتقال مواد دفعی (H^+ و CO_2) حاصل از فرایند متابولیک از بافت‌ها به ریه‌ها یک مولکول دیگری را در نظر می‌گرفتید، هدررفت انرژی می‌بود. درحالی‌که، می‌توانید کار برگرداندن مواد زائد به ریه را هم به مولکول Hb واگذار کرده و دو کار از آن بکشید.

لیگاندهای دیگر که به هموگلوبین پیوند می‌شوند:

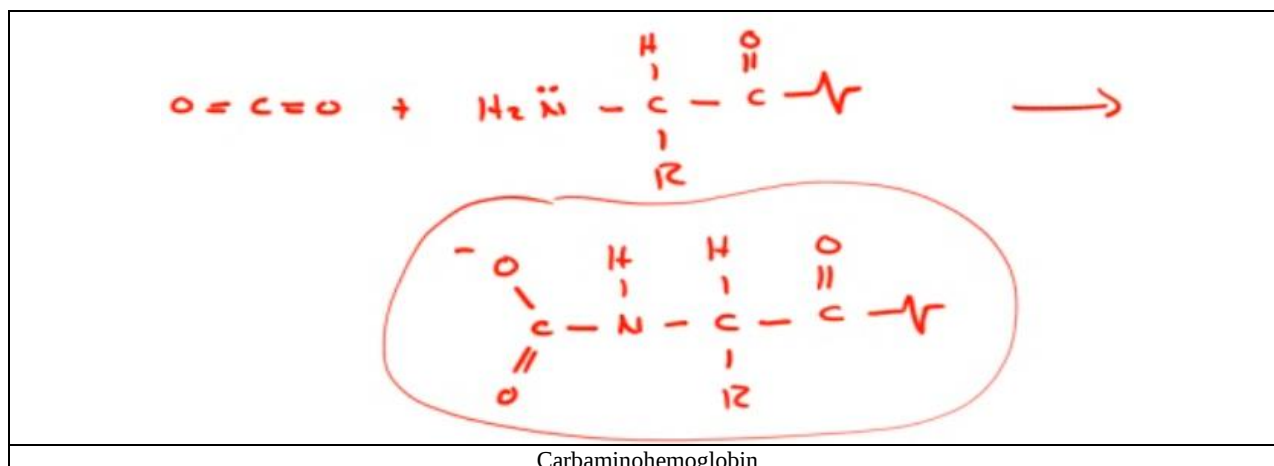
- H^+
- CO_2
- بیس فسفوگلیسرات (BPG)

H^+ و CO_2 به آهن درون هم متصل نمی‌شوند.

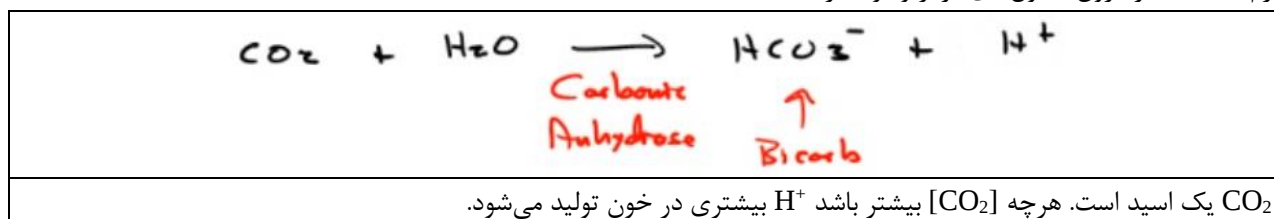
H^+ به یکی از اسیدآمین‌های زیادی که پروتئین را می‌سازند پیوند می‌شود.

CO_2 به گروه $-NH_2$ در انتهای آمین هر زیرواحد پیوند شده و کاربامینوهموگلوبین تولید می‌کند.

همه CO_2 به Hb پیوند نمی‌شود. تنها حدود 25٪ از CO_2 حاصل از متابولیسم بافتی به کمک هموگلوبین و به صورت کاربامینوهموگلوبین به ریه‌ها حمل می‌شود تا در ریه از هموگلوبین رها و از طریق بازدم به بیرون از بدن منتقل شود.



حلالیت CO_2 در آب ناچیز است. اگر حباب‌های گاز CO_2 را وارد آب کنیم، به سطح می‌آیند مگر اینکه فشار بسیار زیادی اعمال کنید، مثل وقتی که نوشابه‌های گازدار تولید می‌کنند. نزدیک به 70 درصد از CO_2 در خون و تحت فشار طبیعی بدن به بیکربنات تبدیل می‌شود تا حلالیت آن در محلول مائی (خون) تحت شرایط فشار جوی طبیعی، افزایش یابد. برای انجام این واکنش، آنزیم کربنیک آنیدراز لازم است که در درون گلبول‌های قرمز وجود دارد.



هموگلوبین مسوول حمل حدود 40٪ از H^+ و حدود 20٪ از CO_2 تولید شده در بافت‌ها در طول فرایندهای متابولیسم است. مابقی در سیستم بافر بیکربنات جذب می‌شود.

پیوند CO_2 و H^+ به هموگلوبین با پیوند شدن O_2 ارتباط معکوس دارد. پیوند این دو احتمال پیوند شدن O_2 را کاهش می‌دهد.

- تحت شرایط pH پایین (یعنی $[\text{H}^+]$ بالا) و غلظت بالای CO_2 تمایل Hb برای O_2 کم است و لذا O_2 خودش را در بافت‌ها از هموگلوبین آزاد می‌کند و این دقیقاً چیزی است که ما می‌خواهیم.

- در ریه‌ها، با رها شدن CO_2 از Hb و افزایش pH تا حد نرمال، تمایل Hb برای O_2 افزایش می‌یابد و Hb به اکسیژن متصل می‌شود.

اثر H^+ و CO_2 بر روی پیوندشدن و رها شدن O_2 با Hb به نام "اثر بوهر" (Bohr effect) معروف است.

پس تنها فشار کم O_2 در بافت‌ها (4 kPa) نیست که تعیین می‌کند چقدر از O_2 به Hb پیوند شده باقی بماند و چقدر از آن آزاد شود، بلکه حضور H^+ و CO_2 و همچنین BPG نیز مهم است.

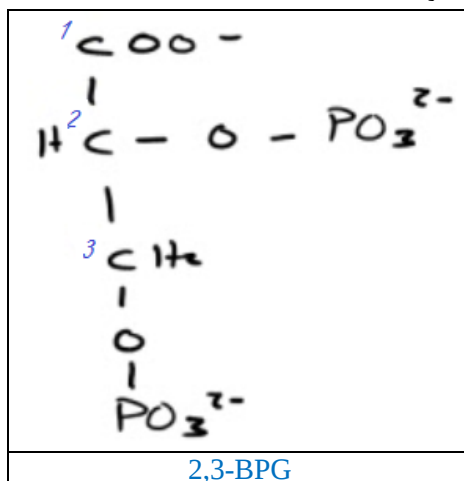
در اثر بوهر توسط H^+ ، رزیدو هیستیدین شماره 146 (His^{146}) در زیر واحد بتا سهم عمده‌ای ایفا می‌کند. تحت شرایط pH پایین (غلظت H^+ بالا)، این رزیدو پروتونه شده و یک جفت یونی با Asp^{94} می‌سازد. این پیوند یونی باعث پایداری حالت T یا همان داکسی هموگلوبین (DeoxyHb) می‌شود.

همچنین، وقتی CO_2 به Hb پیوند می‌شود، یک جفت یونی تولید می‌گردد که حالت داکسی یا T را پایدار می‌کند.

پس پیوند تعاونی (وجود همکاری بین زیرواحدها) در Hb تابع پیچیده‌ای از نه فقط O_2 بلکه همچنین H^+ و CO_2 است.

تنظیم پیوند O_2 به Hb توسط BPG:

کنترل پیوند O_2 به Hb توسط 2,3-بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG) نوعی تنظیم آلوستریک هتروترپیک است. در واقع H^+ و CO_2 نیز تنظیم کننده‌های آلوستریک هتروترپیک بودند.



BPG همیشه حضور دارد. در واقع، منحنی پیوندی استاندارد که برای Hb کشیده می‌شود برای هموگلوبینی است که BPG به آن متصل است. غلظت BPG و تمایل Hb به O_2 ارتباط معکوس با هم دارند. هر قدر غلظت BPG بالا باشد، تمایل Hb به O_2 کاهش می‌یابد. در حضور BPG بیشتر، از اشتیاق Hb به O_2 کاسته می‌شود.

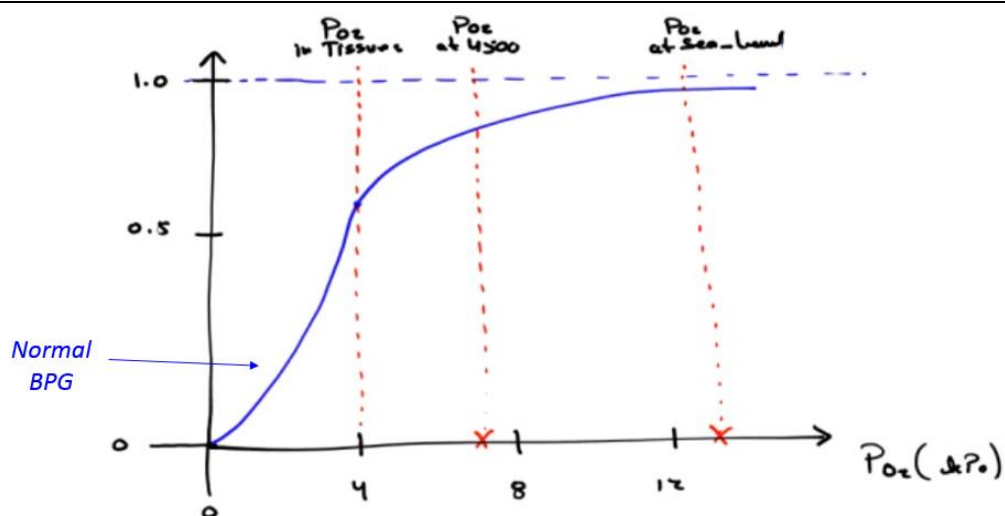
• در سطح دریا: [BPG] = حدود 5mM

• در ارتفاع 4500: [BPG] = حدود 8mM

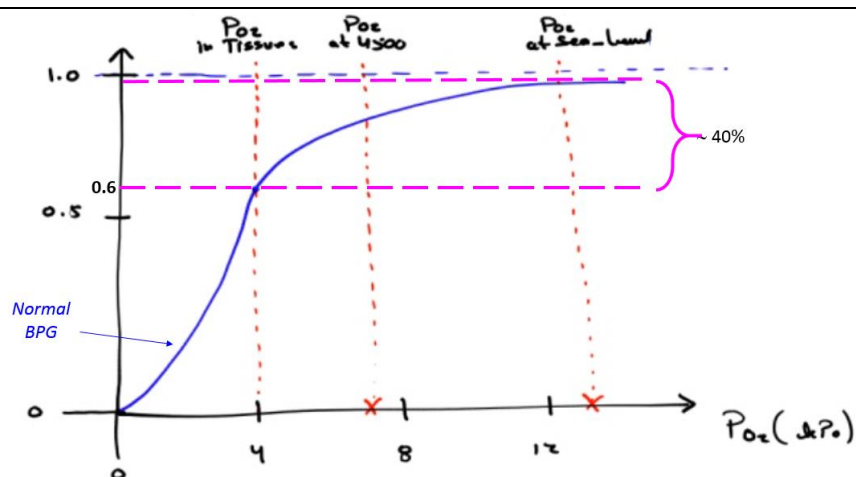
در ریه‌ها BPG روی پیوند O_2 به Hb تاثیر چندانی ندارد، بلکه تاثیر آن بر رهاسازی O_2 از Hb در بافت‌ها بسیار مهم است. در هموگلوبین یک جایگاه دیگر وجود دارد که BPG با آن تعامل می‌کند و پیوند می‌شود و نحوه و میزان پیوند O_2 به Hb را کنترل می‌کند. BPG یک مولکول درشت است و در حفره وسط بین زیرواحدها قرار می‌گیرد.

گفتیم که BPG همیشه حضور دارد و با Hb پیوند دارد. بنابراین، پیوند داشتن یا نداشتن BPG با Hb نیست که اهمیت دارد؛ بلکه زیاد یا کم بودن BPG (مقدار BPG) است که اهمیت دارد.

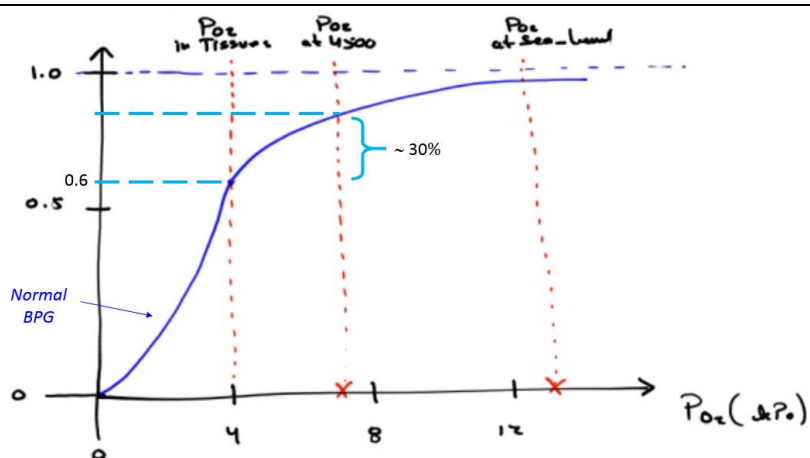
به خاطر بیاورید که در سطح دریا Hb حدود 40٪ از O_2 پیوند شده اش را به بافت‌ها می‌رساند. در ارتفاع زیاد، فشار اکسیژن (PO_2) در هوای اطراف کمتر است و لذا اکسیژن کمتری وارد ریه‌ها شده و O_2 کمتری به Hb پیوند می‌شود. بنابراین، اکسیژن رسانی به بافت‌ها نیز کم می‌شود. تحت این شرایط غلظت BPG افزایش می‌یابد و شروع به پیوند به Hb می‌کند و باعث کاهش تمایل Hb به O_2 می‌شود. اما میزان این اثر، در فشار اکسیژن موجود در ریه‌ها آنقدر چشمگیر نیست که در فشار اکسیژن موجود در بافت‌ها رخ می‌دهد.



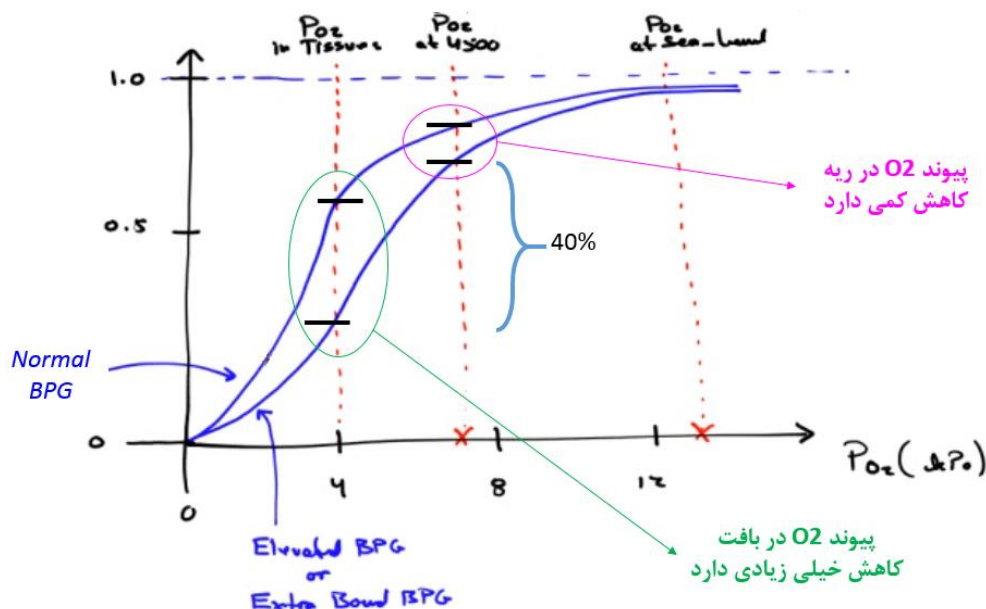
منحنی استاندارد پیوند O_2 به Hb در سطح دریا وقتی $[BPG]=5\text{mM}$ است. فشار اکسیژن (PO_2) ریه‌ها در سطح دریا 13kPa است؛ در بافت‌ها 4kPa و در ارتفاع 4500 پایی حدود 7kPa است.



در شرایط عادی، Hb در ریه 96٪ اشباع می‌شود و در بافت‌ها 40٪ از O_2 خود را آزاد می‌کند. خون سیاهرگی که در حال بازگشت به ریه است 60٪ از O_2 خود را هنوز دارد.



واضح است که اگر کسی به ارتفاع 4500 پایی صعود کند، هموگلوبین وی به اکسیژن کمتری دسترسی خواهد داشت و حدود 90٪ اشباع خواهد شد و اگر قرار باشد همه چیز به همین منوال ادامه یابد، چون فشار اکسیژن بافت‌ها تغییری نکرده، Hb با همان 60٪ اکسیژن به ریه باز می‌گردد. یعنی 30٪ اکسیژن به بافت‌ها می‌رسد در حالی که بافت‌ها به 40٪ اکسیژن عادت دارند.



برای جبران این مشکل، بدن مقدار بیشتری از BPG تولید می‌کند. پیوند مقدار زیادتری از BPG به Hb باعث کاهش تمایل پیوندی Hb به O_2 و جابه‌جا شدن منحنی سیگموئیدی به سمت راست می‌شود. لذا، همانطور که در شکل دیده می‌شود، نقطه‌ی تلاقی منحنی با خط فشار 4kPa پایین‌تر خواهد بود. البته نقطه تلاقی منحنی با خط فشار $PO_2=7kPa$ هم پایین‌تر است، اما در بافت‌ها بیشتر پایین آمده تا در ریه. حضور BPG باعث می‌شود Hb اکسیژن بیشتری در اختیار بافت‌ها قرار دهد طوری که تفاوت Hb اشباع شده در ریه با Hb خون سرخرگی که در حال بازگشت به ریه است همان 40٪ خواهد بود و بدین ترتیب اکسیژن مورد نیاز بافت‌ها تامین خواهد شد.

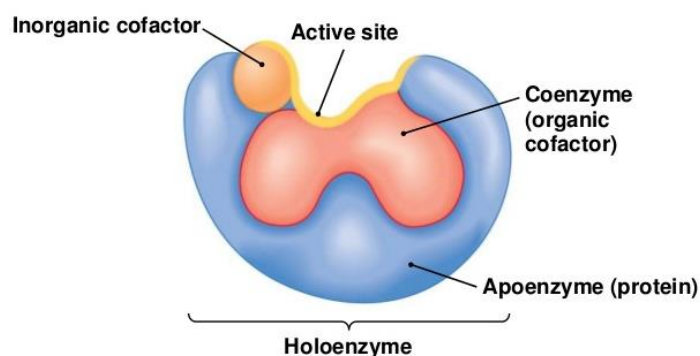
پس، پیوند BPG روی تمایل Hb به O_2 اثر دارد ولی این اثر در هر دو پایانه (ریه و بافت) به یک اندازه نیست. اثر BPG در بافت بیشتر است.

فصل ششم

آنزیم

آنزیم‌ها

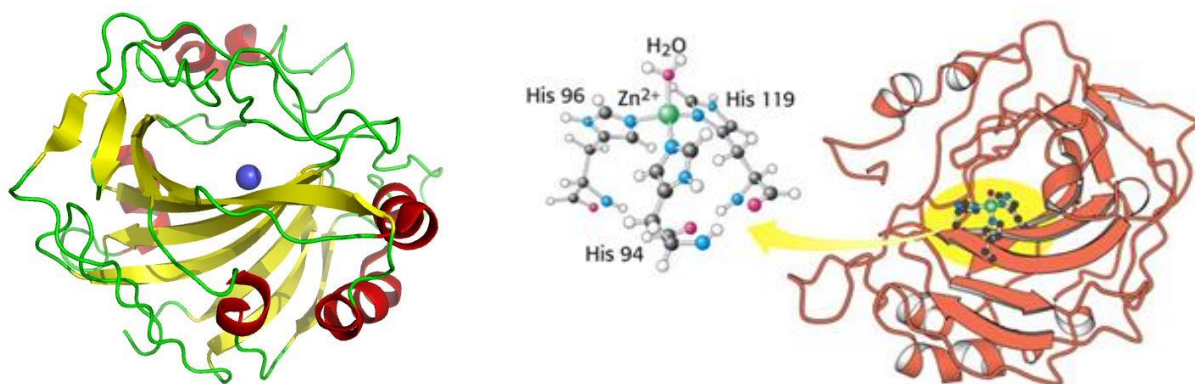
- از جنس پروتئین هستند
- تنها استثنا RNAهای کاتالیزوری می‌باشند که ریبوزیم نامیده می‌شوند.
- بعضی آنزیم‌ها همانطور که هستند و بدون نیاز به گروه‌های شیمیایی دیگر فعالیت می‌کنند.
- آنزیم‌های دیگر (اکثر آنزیم‌ها چنین هستند) به چیزی به نام **کوفاکتور** نیاز دارند تا فعالیت خود را انجام دهند.
- کوفاکتورها انواع مواد می‌توانند باشند.
 - یون‌های معدنی (Fe^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} ,)
 - می‌تواند یک مولکول آلی باشد که در این صورت کوآنزیم نامیده می‌شود.
 - بعضی از آنزیم‌ها به هر دو نیاز دارند؛ یعنی هم یون و هم کوآنزیم
- اگر یک کوفاکتور یا یک کوآنزیم به‌طور محکم، با پیوند کوالان، به آنزیم وصل باشد آن را **گروه پروستتیک** می‌نامیم.
- کل آنزیم به‌علاوه بخش‌های غیر پروتئینی، **هولوآنزیم** نامیده می‌شود و فعال است.
- بخش آمینواسیدی بدون بخش کوفاکتور، **آپوآنزیم** یا **آپوپروتئین** نامیده می‌شود و غیرفعال است.
- اکثر کوآنزیم‌ها از **ویتامین مشتق** می‌شوند.

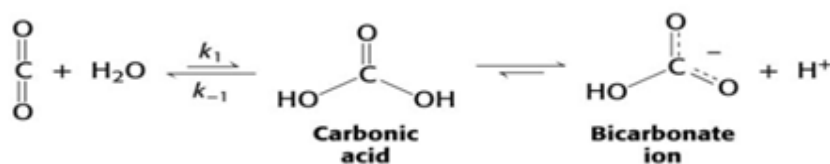


مثال:

آنزیم کربونیک آنیدراز

حاوی Zn^{2+} می‌باشد. این کوفاکتور به 3 تا هیستیدین و 1 یون هیدروکسید کوئوردینه شده است. این آنزیم طبق واکنش زیر، CO_2 را به اسید کربونیک تبدیل می‌کند و بالعکس.





- **Chemical reaction:**
- Initial $[\text{CO}_2]$: 20mmol/L
- At 25°C
- pH 7.2
- Reaction rate: $\approx 0.6 \text{ mmol L}^{-1} \text{ S}^{-1}$

- **Enzyme reaction:**
- Red Blood Cells
- CA: 1-2 g L⁻¹ cell⁻¹
- MW: 30000 g/mol
- $[\text{CA}]$: $\approx 50 \times 10^{-6} \text{ M}$
- Reaction rate: $\approx 50000 \text{ mmol L}^{-1} \text{ S}^{-1}$
- Rate enhancement: 8×10^4

این آنزیم در گلبول‌های قرمز و سلول‌های سازنده دیواره توپول‌های کلیه وجود دارد. گاز CO_2 که نامحلول در آب است، در محیط (85٪ آب) خون نمی‌تواند حل شود؛ این گاز پس از خروج از سلول‌های در حال تنفس، وارد گلبول‌های قرمز شده و پس از تبدیل به اسید کربنیک، به‌صورت یون بیکربنات به خون برمی‌گردد. در مویرگ‌های ریه و کیسه‌های هوایی، بیکربنات وارد گلبول‌های قرمز می‌شود و با هیدروژن مخلوط شده و اسید کربنیک را می‌سازد، آنزیم کربنیک آنیدراز واکنش معکوس را انجام می‌دهد و CO_2 از کیسه‌های هوایی و همراه بازدم از بدن خارج می‌شود. سرعت واکنش بدون آنزیم آهسته بوده و نیاز موجود زنده را تامین نمی‌کند، اما سرعت واکنش با آنزیم، 80000 برابر سریع‌تر از واکنش بدون آنزیم است. حضور آنزیم‌ها در سیستم‌های زنده، باعث می‌شود انجام واکنش‌های بیوشیمیایی در شرایط ملایم سلول، و در نتیجه امکان حیات، فراهم شود.

طبقه‌بندی و نام‌گذاری آنزیم‌ها

آنزیم‌ها بر اساس واکنشی که انجام می‌دهند (یا کاتالیز می‌کنند) طبقه‌بندی می‌شوند.

یک سیستم بین‌المللی مورد توافق عموم وجود دارد، اما توجه کنید که بسیاری از نام‌های عامیانه هنوز در استفاده هستند؛ نام‌های رسمی برای بعضی از آنزیم‌ها پس از نام‌های عامیانه تولید شدند.

طبق این سیستم، به هر آنزیم یک عدد کمیسیون آنزیم (Enzyme Commission or EC number) و یک نام سیستماتیک (رسمی) داده شده است.

شماره EC: 4 عدد دارد.

اولین عدد: طبقه یا گروه آنزیم را تعیین می‌کند.

6 طبقه یا گروه وجود دارد:

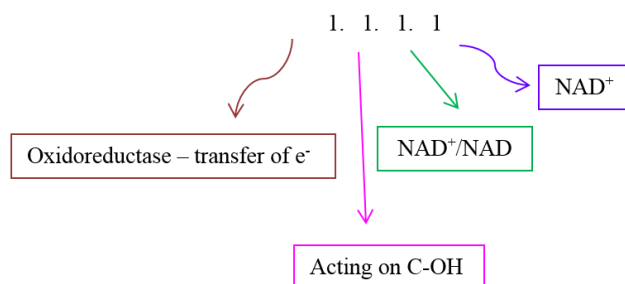
گروه 1: اکسیدوردوکتازها

آنزیم‌هایی هستند که انتقال الکترون، هیدروژن یا اکسیژن از یک ماده به ماده دیگر را کاتالیز می‌کنند.

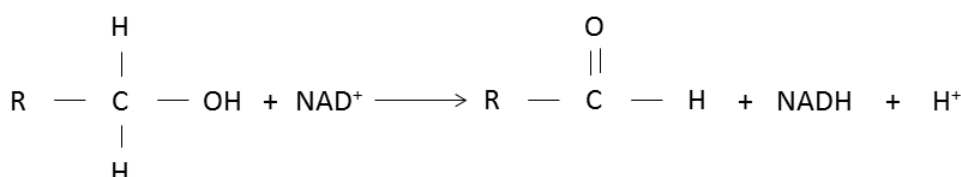
مثال: EC 1.1.1.1

نام سیستماتیک: الکل: NAD^+ اکسیدوردوکتاز

نام عامیانه: الکل دهیدروژناز



واکنشی که این آنزیم کاتالیز می‌کند:



گروه 2: ترانسفرازها

انتقال یا جابه‌جایی یک گروه شیمیایی خاص از یک ماده به ماده‌ای دیگر. مثال: ترانس آمینازها؛ کینازها.

گروه 3: هیدرولازها

هیدرولیز یک ماده از طریق اضافه شدن مولکول آب. مثال: استرازها؛ آنزیم‌های گوارشی مثل پپسین؛ آرژیناز در چرخه اوره.

گروه 4: لیازها

شکستن یک پیوند بدون استفاده از آب. برداشتن یک گروه شیمیایی از یک ماده بدون دخالت آب. مثال: دکربوکسیلازها؛ آلدولازها، فوماراز (فومارات هیدراتاز).

گروه 5: ایزومرازها

تغییر دادن فرم مولکولی یک ماده؛ از ایزومر سیس به ترانس، یا از ایزومر D به L. مثال: متیل مالونیل کوآ موتاز.

گروه 6: لیگازها (سنتتازها)

به هم پیوستن و اتصال دو مولکول از طریق تشکیل پیوندهای جدید معمولاً با استفاده از انرژی ATP. مثال: aminoacyl tRNA synthetase

نام همه آنزیم‌ها پسوند -آز (-ase) می‌گیرد.

مکانیسم عمل آنزیم:

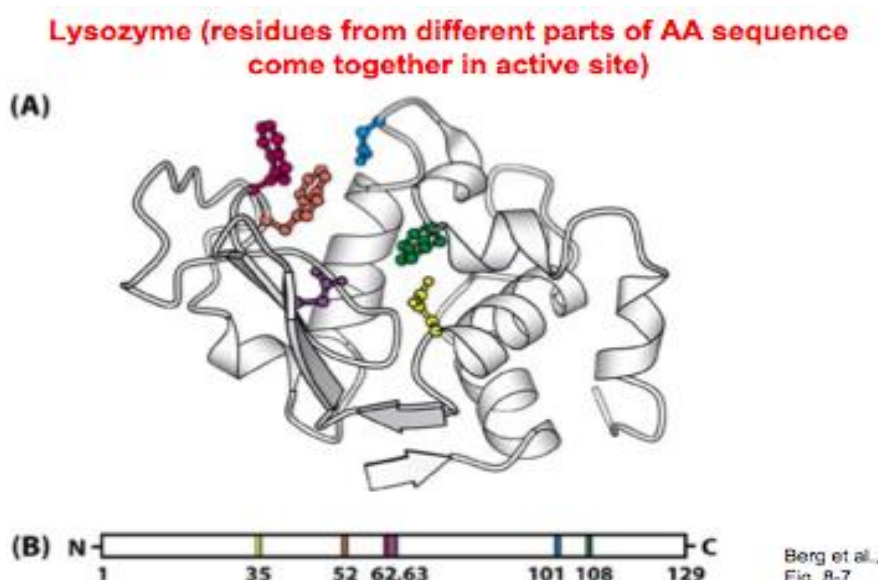
ماده‌ای که آنزیم به آن پیوند می‌شوند و روی آن کار می‌کند، **سوبسترا** (substrate) نامیده می‌شود و با **S** نشان داده می‌شود. **محصول** واکنش product نامیده می‌شود و با **P** نشان داده می‌شود. آنزیم با حرف **E** یا **Enz** نشان داده می‌شود.



آنزیم‌ها **کاتالیزور** هستند زیرا یک **واکنش را سرعت می‌بخشند**. آنزیم‌ها در انتهای واکنش بدون هیچ تغییری آزاد می‌شوند و همچنین سطح انرژی مواد را در ابتدا و انتهای واکنش تغییر نمی‌دهند. در واقع آنزیم‌ها سرعت رسیدن به حالت تعادل را افزایش می‌دهند. تحت شرایط فیزیولوژیک واکنش‌های بیوشیمیایی تمایل ندارند رخ بدهند یا بسیار آهسته انجام می‌شوند.

سرعت بخشیدن به واکنش‌ها توسط آنزیم‌ها به این دلیل است که آنزیم‌ها یک مکان یا زمینه‌ای فراهم می‌کنند تا واکنش اتفاق بیفتد. این مکان جایگاه فعال (active site) نام دارد.

جایگاه فعال اغلب یک پاکت حفره مانند بر روی یا در درون آنزیم است که در هنگام تاخوردن (folding) زنجیره پلی‌پپتیدی، و نزدیک هم آمدن اسیدهای آمینه از بخش‌های مختلف زنجیر بوجود می‌آید. زنجیرهای جانبی (گروه‌های R-) این آمینواسیدها دیواره‌های این حفره را می‌سازند.



جایگاه فعال یک آنزیم را می‌توان به دو بخش تقسیم نمود: **سایت پیوندی** و **سایت کاتالیزوری**.

- فعالیت آمینواسیدهای جایگاه فعال (سایت پیوندی) این است که پیوندهای ضعیف با سوبسترا ارتباط برقرار می‌کنند. این پیوندهای ضعیف گاهی به واسطه کوآنزیم‌های مستقر در جایگاه رخ می‌دهد که اغلب ویتامین هستند. گاهی، در صورت لزوم، سوبسترا کاملاً از محیط مائی اطراف خود بیرون کشیده می‌شود. این اسیدهای آمینه به همراه ویتامین‌های متصل به ریشه جانبی آنها **سایت پیوندی** را می‌سازند.
- پس از اتصال سوبسترا به جایگاه فعال و تشکیل مجموعه یا کمپلکس آنزیم-سوبسترا و جهت‌گیری مناسب آن، برخی دیگر از آمینواسیدهای جایگاه فعال، که مسئول **سایت کاتالیزوری** هستند، واکنش شیمیایی خاصی را بر روی سوبسترا انجام می‌دهند و سوبسترا را به محصول تبدیل می‌کنند.
- محصول تولید شده، که هنوز به آنزیم وصل است، به همراه آنزیم، مجموعه یا کمپلکس آنزیم-محصول (EP complex) نامیده می‌شود.
- مرحله بعدی جدا شدن محصول از آنزیم است. آنزیم نیز بدون هیچ نوع تغییری، به شکل اولیه خود رها می‌شود و می‌تواند به سوبسترای دیگری پیوند شود و مانند قبل عمل کند.

پس، در طی یک دور کامل واکنش آنزیمی، سه مرحله وجود دارد:

1. **مرحله پیوند:** پیوند بین E و S برای تولید کمپلکس ES

2. **مرحله کاتالیز:** تولید کمپلکس EP

3. **مرحله جدا شدن:** آزاد شدن E و P

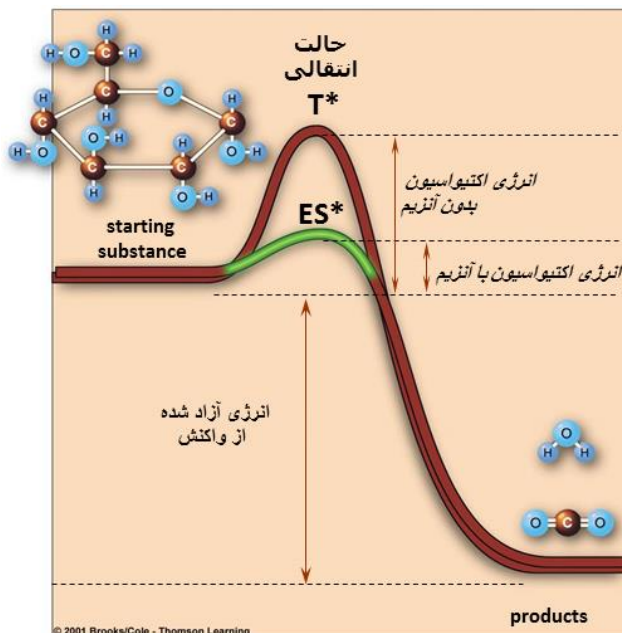


Binding step

Catalytic step

Dissociation step

برای هر واکنش تبدیل S به P، یک سد انرژی وجود دارد و ماده اولیه (سوبسترا) برای تبدیل به محصول باید آنقدر انرژی داشته باشد تا از آن سد انرژی عبور نماید. این سد انرژی، انرژی اکتیواسیون (Ea) یا انرژی فعال سازی نامیده می‌شود. کاتالیزورهای زیستی (آنزیم‌ها) از طریق کاهش انرژی اکتیواسیون کار خود را انجام می‌دهند و مسیر کم انرژی تری را برای واکنش فراهم می‌کنند.



Binding step

Catalytic step

Dissociation step

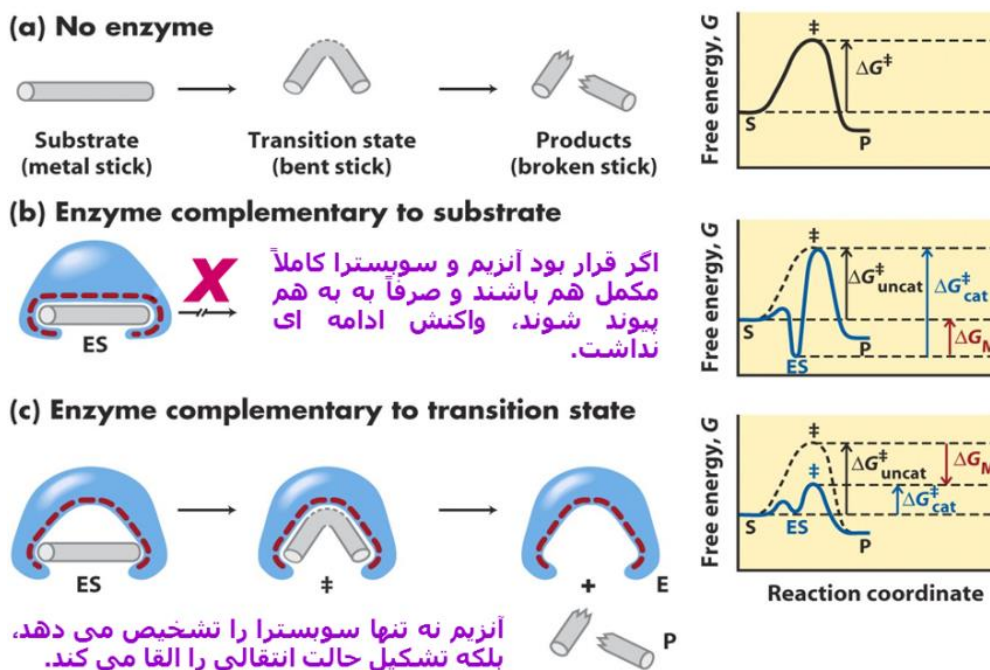
علت کمتر شدن انرژی اکتیواسیون عبارتست از اینکه جایگاه فعال:

- سوبسترا یا سوبستراهایی را که لازم است کنار هم قرار بگیرند تا واکنش انجام شود، به هم نزدیک کرده و احتمال اینکه آنها همدیگر را پیدا کنند را بیشتر می‌کنند.
 - همچنین، کمک می‌کند که سوبسترا یا سوبستراها در موقعیت یا جهت‌گیری مناسب برای واکنش نسبت به همدیگر قرار بگیرند.
 - با ایجاد فشار بر روی پیوندهای موجود در سوبسترای اولیه، کمپلکس ES را ناپایدار کرده و با پایدارسازی (ES*)، تشکیل حالت انتقالی را القا می‌کند.
- جایگاه فعال آنزیم، تناسب بیشتری برای S* دارد تا به S.
- به عبارت دیگر، شکل جایگاه فعال آنزیم، بیشتر مکمل شکل انتقالی سوبسترا (S*) است تا S.
- به عبارت دیگر، وقتی که سوبسترا در جایگاه فعال به دام می‌افتد، مجبور می‌شود به حالت انتقالی واکنش تبدیل گردد.



فرض کنیم واکنش مورد نظر ما شکستن یک تکه چوب باشد. برای شکسته شدن، چوب باید به حالت انتقالی خود تبدیل شود یعنی باید به حالت خمیده درآید. احتمال اینکه چوب به‌خودی‌خود خم شود وجود ندارد و اگر هم بخواهد با دست خالی انجام شود انرژی زیادی

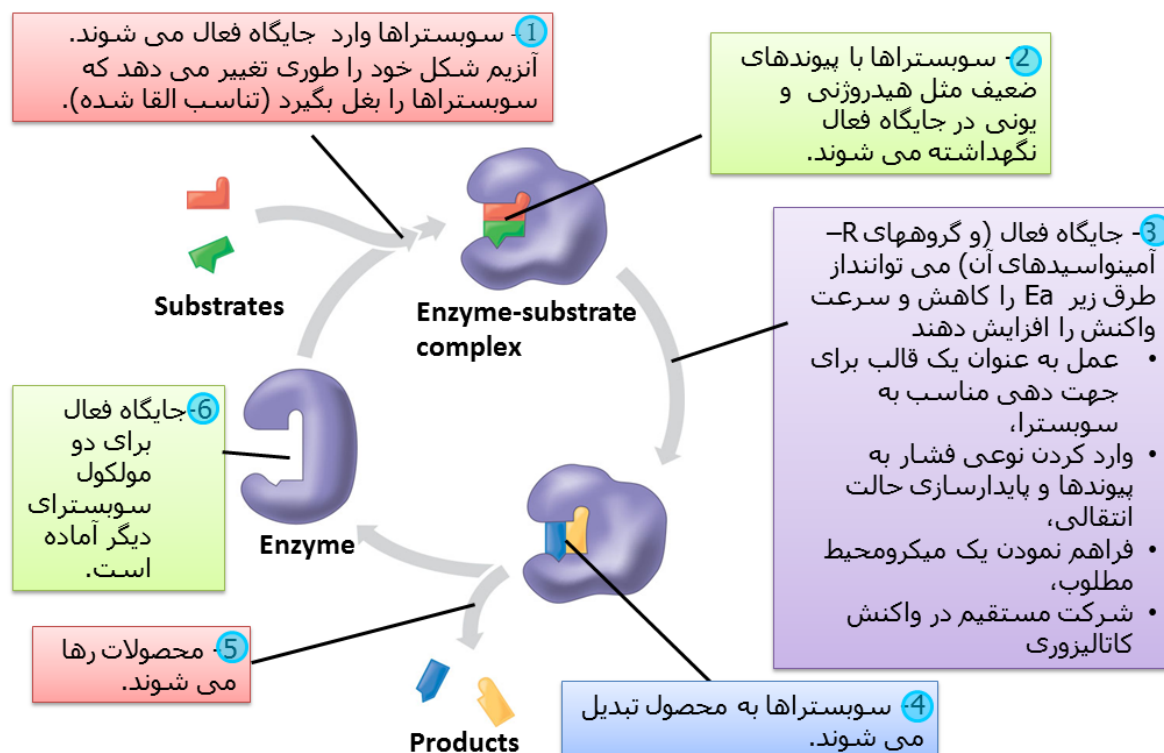
خواهد برد. اما (در حالت c در شکل زیر) اگر یک وسیله خم کننده داشته باشیم با نیروی کمتری می‌توانیم آن را خم کرده و دو تکه کنیم. در این مثال، حالت خمیده شده چوب، حالت انتقالی است و این وسیله که به خم شدن تکه چوب کمک می‌کند نماد آنزیم است. اگر این وسیله (آنزیم) کاملاً متناسب با شکل طبیعی و اصلی سوپسترا باشد (حالت b در شکل زیر)، و پیوند محکم با سوپسترا ایجاد کند، شکستن چوب رخ نخواهد داد زیرا نیرویی به چوب وارد نمی‌شود تا آن را تشویق به شکستن کند.



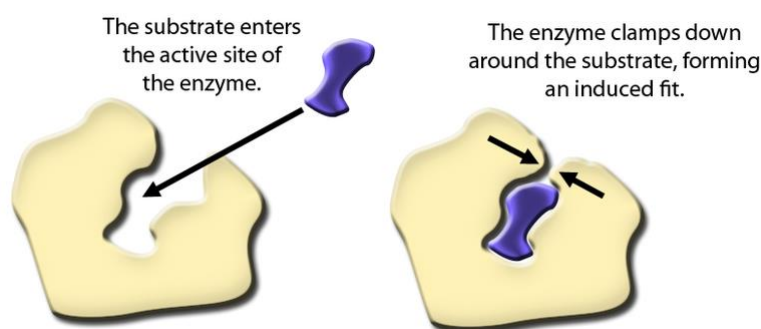
تفاوت انرژی بین "حالت انتقالی بدون آنزیم" و "حالت انتقالی با آنزیم" به دلیل اندرکنش‌ها و تعاملات ضعیف بین سوپسترا و گروه‌های وظیفه‌دار ریشه‌های آمینواسیدی در جایگاه فعال و حمایت آنها از سوپسترا می‌باشد و در بعضی منابع علمی انرژی پیوندی نامیده می‌شود.

همین اندرکنش‌های ضعیف مثل پیوندهای هیدروژنی، تعاملات یونی، تعاملات هیدروفوبی و غیره، همچنین، مسئول ویژگی آنزیم برای سوپسترا و ویژگی آنزیم برای واکنش نیز می‌باشند.

بنابراین، مطلوب‌ترین یا بیشترین ارتباط یا تعامل بین جایگاه فعال آنزیم و سوپسترا وقتی است که سوپسترا در حالت انتقالی باشد.



یک آنزیم بسیار بزرگتر از سوبسترای خود است. گرچه سوبستراها هم می توانند انعطاف پذیری داشته باشند، اما انعطاف پذیری آنزیم بیشتر است. از آنجا که مطلوب ترین اندرکنش ها بین آنزیم و سوبسترا بین E و S نبوده، بلکه بین E و S^* است، آنزیم غالباً دچار تغییر کنفورماسیونی می شود تا این تناسب ایجاد شود. این تغییر کنفورماسیونی برای ایجاد تناسب بهتر برای S^* را تناسب القا شده (induced fit) می نامند.



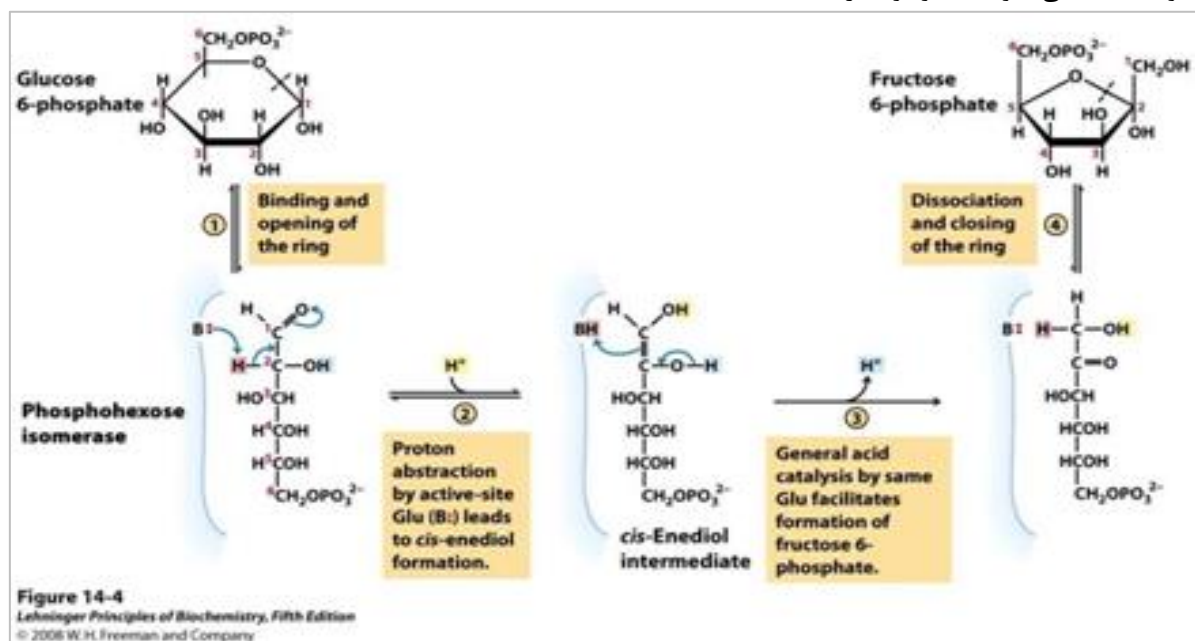
در مرحله کاتالیزوری آنزیم های مختلف از مکانیسم های کاتالیزوری متفاوتی استفاده می کنند.

کاتالیز اسیدی - بازی: وقتی رخ می دهد که گروه های وظیفه دار موجود بر روی زنجیر جانبی آمینواسیدهای جایگاه فعال بتوانند H^+ بدهند یا بگیرند. مثل وقتی که اسید گلوتامیک، اسید آسپارتیک، لیزین، آرژنین، سیستئین، هیستیدین، سرین، و تیروزین در جایگاه فعال شرکت کنند.

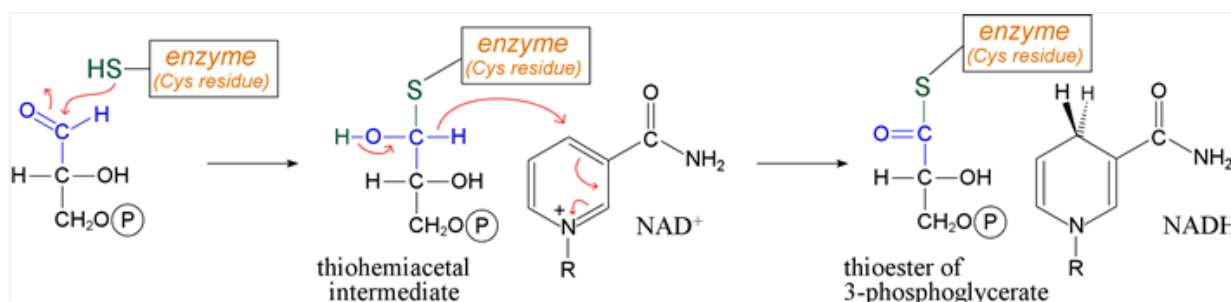
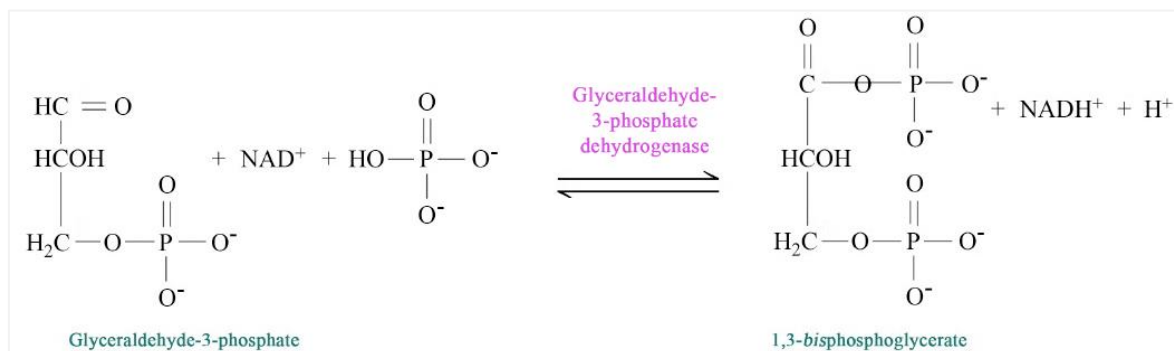
Amino acid	Acid form	Base form
------------	-----------	-----------

Glu; Asp	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}^- \end{array}$
Lys; Arg	$\text{R}-\text{NH}_3^+$	$\text{R}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$
Cys	$\text{R}-\text{SH}$	$\text{R}-\text{S}^-$
His	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{HN} \quad \quad \text{NH}^+ \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{C} \\ \quad \quad \\ \text{HN} \quad \quad \text{N:} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$
Ser	$\text{R}-\text{OH}$	$\text{R}-\text{O}^-$
Tyr	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}^-$

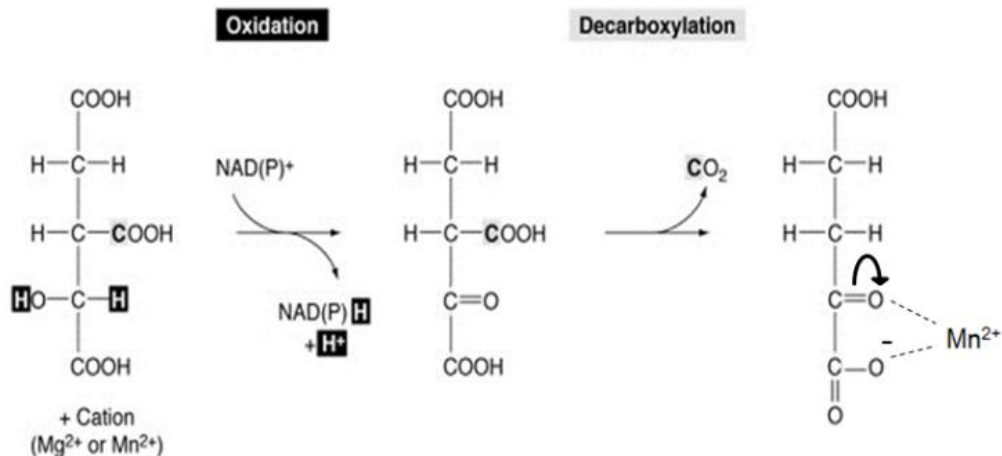
مثال: آنزیم فسفوگلوکز ایزومراز که تبدیل گلوکز-6-فسفات به فروکتوز-6-فسفات را کاتالیز می‌کند؛ در جایگاه فعال این آنزیم باز مزدوج اسید گلوتامیک (یعنی گلوتمات) وجود دارد.



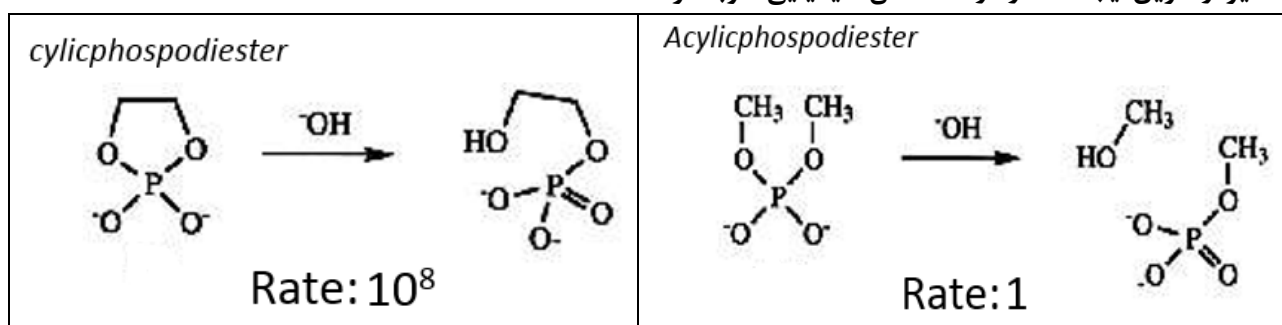
کاتالیز کووالان: وقتی رخ می‌دهد که آنزیم یا کوآنزیم یک پیوند کووالان گذرا با سوبسترا ایجاد کند.
مثال: گلیسرآلدئید 3-فسفات دهیدروژناز؛ در جایگاه فعال این آنزیم سیستئین وجود دارد.



کاتالیز توسط یون فلزی: ایزوسیترات دهیدروژناز. یون منگنز یا منیزیم که در جایگاه فعال حضور دارد، از طریق تعامل با اکسیژن‌ها باعث افزایش قدرت کشش الکترون گروه کربنیل شده و دیکربوکسیلاسیون (از دست دادن CO₂) را تسهیل می‌کند.



کاتالیز از طریق ایجاد فشار در ساختمان شیمیایی سوبسترا:



در شکل دو واکنش شبیه به هم انجام می شود ولی واکنشی که در آن، واکنش کننده شکل حلقوی دارد به دلیل وجود فشار در حلقه سرعت بیشتری دارد نسبت به واکنشی که واکنش دهنده هیچ فشاری بر خود احساس نمی کند. آنزیمها می توانند با گذاشتن فشار بر روی ساختمان سوبسترا سرعت انجام واکنش را زیاد کنند.

نکات مهم در باره آنزیمها:

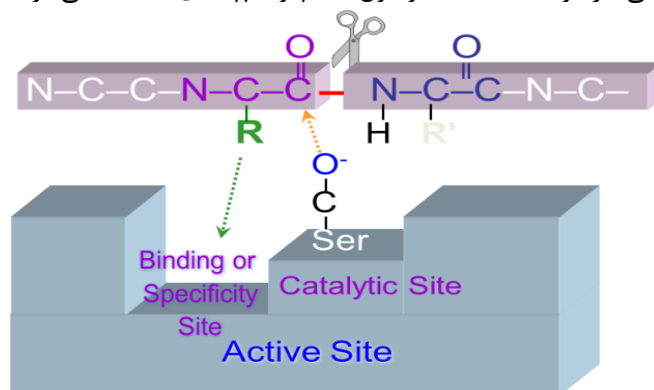
نکته مهم 1: آنزیمها دارای انواع ویژگی هستند (به این معنی که حالت اختصاصی دارند):

الف) ویژگی نسبت به سوبسترا:

آنزیمها نسبت به سوبسترای خود ویژگی دارند. یعنی هر آنزیم بر روی یک سوبسترا یا بر روی یک گروه خاص و محدودی از سوبستراها کار انجام می دهد.

مثال: آنزیمهای **اورئاز** (EC 3.5.1.5) تنها بر روی **اوره** کار می کنند و آن را به دی اکسید کربن و آمونیاک تبدیل می کنند. در بدن انسان اورئاز وجود ندارد. البته باکتریهای طبیعی در روده این آنزیم را دارند و اگر اوره تولید شده در کبد به دلیل مشکلات کلیوی نتواند دفع شود، مقدار اوره در خون بالا می رود (این حالت **اورمی** نام دارد) و از طریق گردش خون، بیشتر به سمت روده ها برده می شود و در اختیار باکتری ها قرار می گیرد. آمونیاک تولید شده در روده به خون بازجذب شده و آمونیاک خون بالا می رود (**آزتمی** یا **آمونمی**) که، مخصوصاً برای مغز، بسیار سمی و خطرناک است.

آنزیمهای گوارشی عضو آنزیمهای هیدرولاز هستند و به گروه سوم تعلق دارند. وظیفه آنها تکه تکه کردن زنجیرهای پلی پپتیدی است که از طریق غذا وارد دستگاه گوارش شده اند. تعدادی از این آنزیمها به دلیل داشتن آمینواسید **سرین** در جایگاه فعال (سایت کاتالیزوری) به نام **سرین پروتئازها** مشهورند. اما از نظر سایت پیوندی با هم تفاوت دارند، و این باعث متفاوت بودن ویژگی آنها برای سوبسترا است. پس از ورود ریشه جانبی یک آمینواسید مناسب به جایگاه پیوندی، پیوند پپتیدی قبل یا بعد از آن اسیدآمینه، مورد حمله گروه هیدروکسیل متعلق به سرین قرار می گیرد و با کمک یک مولکول آب، پیوند پپتیدی شکسته می شود.



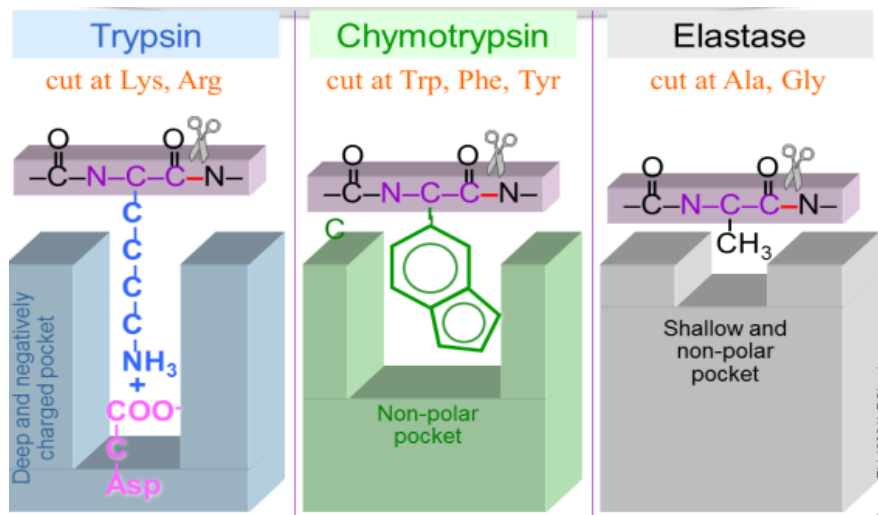
مثال:

تریپسین: در جایگاه پیوندی آسپاراتات وجود دارد و لذا مناسب ورود و پیوند زنجیر جانبی لیزین و آرژنین است. بین گروه قلیایی و مثبت زنجیر جانبی سوبسترا با گروه جانبی منفی از آسپاراتات تعاملات الکترواستاتیک (یونی) رخ می دهد.

کیموتریپسین: جایگاه پیوندی، خاصیت آب گریزی دارد و مناسب ورود و پیوند زنجیرهای جانبی آروماتیک است. وقتی زنجیر جانبی یکی از آمینواسیدهای تریپتوفان، فنیل آلانین، یا تیروزین وارد این جایگاه شود، سرین جایگاه کاتالیزوری به پیوند پپتیدی بعد از اسیدآمینه صاحب این زنجیر جانبی حمله می کند. نقش جایگاه پیوندی، نزدیک کردن و نگهداشتن سوبسترا در موقعیت و جهت مناسب برای حمله OH^- از سرین است.

الاستاز: برای گلیسین، آلانین و والین که زنجیر جانبی کوچک و هیدروفوب دارند مناسب می باشد.

هر سه آنزیم فوق در پانکراس و به صورت غیرفعال (زیموژن یا پروآنزیم) ساخته می‌شوند تا خود پانکراس را هضم نکنند. اسامی اشکال غیرفعال یا زیموژن آنزیم‌های فوق، به ترتیب، **تریپسینوژن**، **کیموتریپسینوژن**، و **پروالاستاز** نام دارند. پس از ورود غذا از معده به دوازدهه، این آنزیم‌ها به همراه شیر پانکراس به دوازدهه ترشح می‌شوند. در دوازدهه بخش یا قطعه‌ای از هر آنزیم از آن جدا شده و آنزیم‌ها فعال می‌شوند. این نوع تنظیم فعالیت، **شکسته شدن پروتئولیتیک** نام دارد.



پپسین: در محیط اسیدی معده بهتر کار می‌کند. از سلول‌های معده به صورت **پپسینوژن** ترشح می‌شود.

(ب) ویژگی نسبت به ساختار فضایی:

جایگاه فعال (سایت پیوندی) در آنزیم‌ها می‌تواند بین ایزومرهای D و L تمایز قائل شود. بنابراین، تنها یکی از ایزومرها را به عنوان سوبسترا می‌پذیرد. برای مثال، آنزیم‌هایی که هضم و مراحل متابولیسم قندها را کاتالیز می‌کنند فقط قندهای D را تشخیص می‌دهند. آنزیم‌های سنتزکننده پروتئین‌ها (مرحله ترجمه در بیان ژن)، صرفاً آمینواسیدهای از نوع L را تشخیص می‌دهند.

(ج) ویژگی نسبت به نوع واکنش:

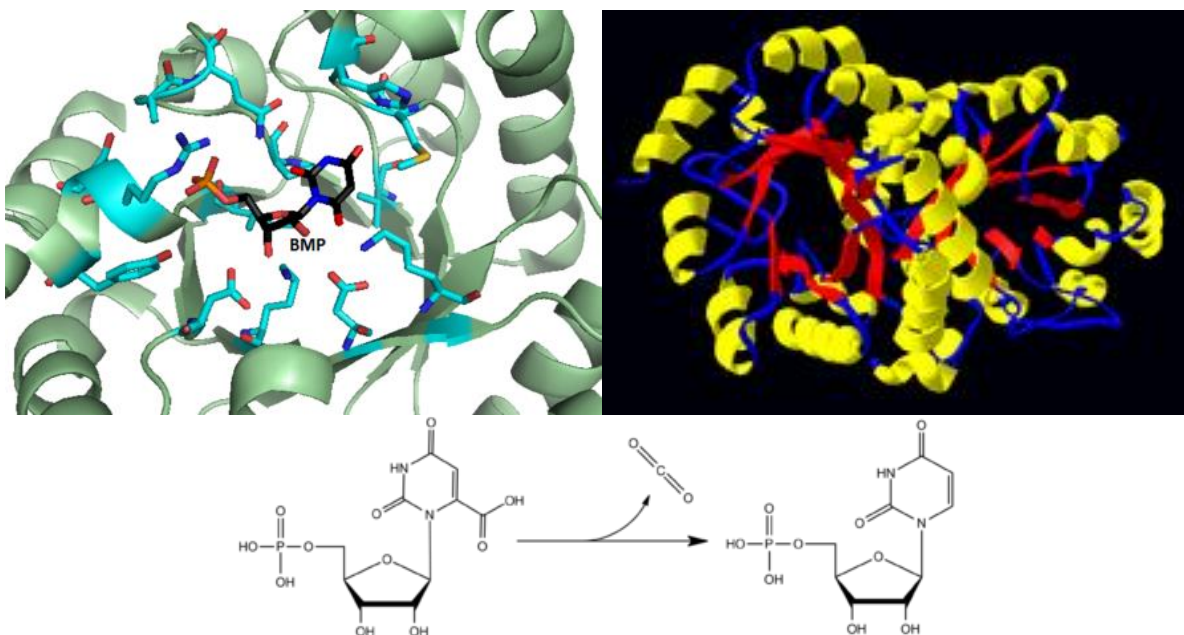
هر آنزیم فقط یک نوع خاصی از واکنش را کاتالیز می‌کند. گروه‌های شش‌گانه آنزیم‌ها نشان می‌دهد که آنزیم چه نوع اصلی واکنش را کاتالیز می‌کند. سپس، برای توصیف هر چه دقیق‌تر نوع واکنش اختصاصی هر آنزیم، هر گروه اصلی به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌شود و این کار (تعریف و تعیین زیرگروه) دو بار دیگر نیز انجام می‌شود تا شماره EC چهار عددی هر آنزیم مشخص شود.

اختصاصی بودن هر آنزیم برای هر واکنش باعث می‌شود در واکنش‌های آنزیمی محصول جانبی ناخواسته تولید نشود و مقدار تولید محصول اصلی صد در صد باشد. بنابراین، در انرژی و مواد صرفه جویی می‌شود.

نکته مهم 2: آنزیم‌ها قدرت کاتالیزوری بالایی دارند.

به این معنی که سرعت واکنش‌ها را 10^3 – 10^{12} افزایش می‌دهند.

مثال: **OMP دیکربوکسیلاز** می‌تواند واکنش، جدا شدن یک گروه CO_2 از **اوروتیدین مونوفسفات** و تبدیل آن به **اوریدین مونوفسفات**، را 10^{17} برابر سرعت بخشد.



آنزیم واکنش را در ۱۸ میلی ثانیه کاتالیز و سوستر را به محصول تبدیل می کند در حالی که واکنش غیرآنزیمی حدود ۷۸ میلیون سال طول می کشد.

نکته جالب دیگر این است که OMP دکربوکسیلاز هیچ گونه کوفاکتور یا گروه پروستتیک ندارد و به همان حالت آپوآنزیم، با تنها تعدادی ریشه های آمینواسیدی باردار که در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته اند، فعالیت آنزیمی را انجام می دهد. در صورتی که این آنزیم دچار مشکل باشد، بیماری اوروتیک اسیدوری (oroticaciduria) ایجاد می شود، به معنی دفع اسید اوروتیک در ادرار.

نکته مهم 3: آنزیم ها وظیفه خود را با کارایی بالا انجام می دهند.

همانطور که قبلاً اشاره شد هر آنزیم در هر دور واکنش یک مولکول سوستر را به محصول تبدیل می کند و سپس به سراغ سوسترای بعدی می رود. هر دور کامل واکنش را یک تبدیل یا **Turnover** می نامند. تعداد دفعات یا تعداد دورهای کاملی که یک مول آنزیم در ثانیه انجام می دهد **Turnover number** یا عدد تبدیل نام دارد. داشتن کارایی بالا به معنی داشتن عدد تبدیل بالا می باشد. آنزیم ها قادرند در هر ثانیه تعداد زیادی سوستر را به محصول تبدیل می کنند.

عدد تبدیل، همچنین ثابت کاتالیزوری (**Kcat**) نامیده می شود که در قسمت کنتیک آنزیم (یا سنتیک آنزیم) به آن اشاره خواهد شد.

عدد تبدیل آنزیم های مختلف متفاوت است. کاتالاز عدد تبدیل بسیار بالایی دارد و هر مول از آن در هر ثانیه چهل میلیون سوستر را به محصول تبدیل می کند. (H_2O_2)

در مقابل، لیزوزیم برای هر دور کامل واکنش نیاز به 2 ثانیه وقت دارد؛ و عدد تبدیل آن 0.5 مولکول سوستر (گلیکان یا پلی ساکاید) در هر ثانیه می باشد.

- واحد بیان کردن عدد تبدیل "بر ثانیه" می باشد.

Values of k_{cat} (Turnover Number) for Some Enzymes:	
Enzyme	K_{cat} (sec^{-1})

Catalase	40,000,000
Carbonic anhydrase	400000-600000
Acetylcholine esterase	$7.4 \times 10^5 \text{ min}^{-1}$
Penicillinase	2,000
Lactate dehydrogenase	1,000
Chymotrypsin	100
DNA polymerase I	15
Lysozyme	0.5

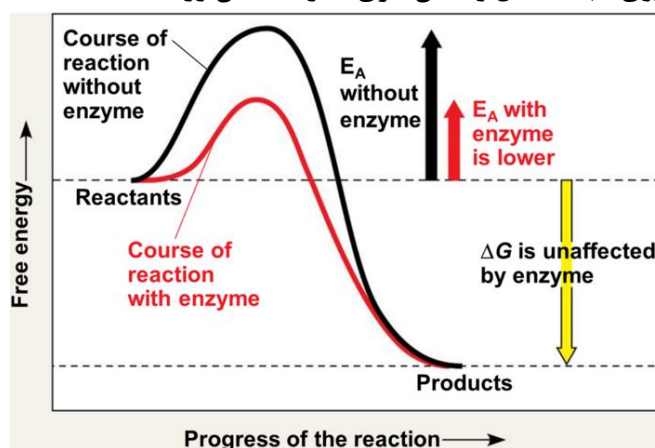
نکته مهم 4: آنزیم‌ها در شرایط ملایم بدن موجودات زنده واکنش‌ها را کاتالیز می‌کنند.

بر خلاف کاتالیزورهای شیمیایی که اغلب نیاز به شرایط سخت مثل حرارت بالا، محیط‌های شدیداً اسیدی یا قلیایی، فشار بالا و یا سطح نسبتاً بزرگی از فلزات دارند، آنزیم‌ها می‌توانند در شرایط ملایم حرارت 37°C و pH ملایم 7.4 و فشار طبیعی بدن (فشار اتمسفر) فعالیت خود را انجام دهند.

نکته مهم 5: آنزیم‌ها قابل تنظیم می‌باشند.

برای حفظ شرایط سالم و طبیعی در سلول، فعالیت آنزیم‌ها باید حساب شده باشد و امکان تنظیم شدن آنها یکی از خصوصیات مهم آنزیم‌ها می‌باشد.

همانطور که قبلاً اشاره شد آنزیم‌ها فقط انرژی اکتیواسیون (انرژی فعال سازی) را تغییر (کاهش) می‌دهند (فلش سیاه و قرمز را با هم مقایسه کنید) و روی ثابت تعادل واکنش اثری ندارند (فلش زرد).



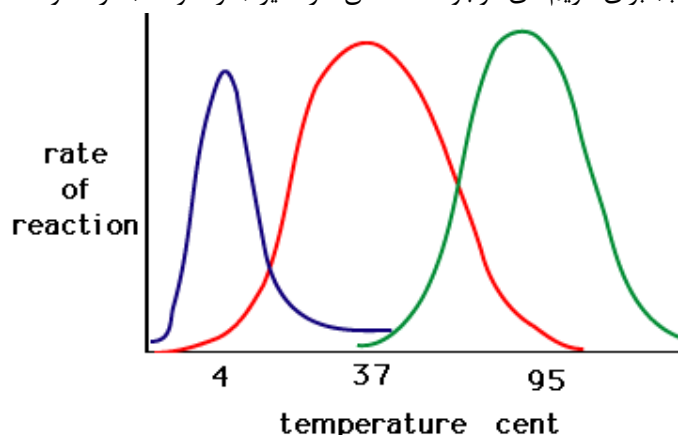
فاکتورهایی که سرعت واکنش را تحت تاثیر قرار می‌دهند:

دما (درجه حرارت)

افزایش دما باعث سریع‌تر شدن واکنش می‌شود (هر 10 درجه افزایش دما منجر به دو برابر شدن سرعت واکنش می‌شود). اما، از آنجا که آنزیم‌ها از جنس پروتئین هستند، حرارت باعث دناتوره شدن و از دست رفتن شکل سه بعدی و فضایی پروتئین و نهایتاً باعث از دست رفتن فعالیت آنها می‌گردد.

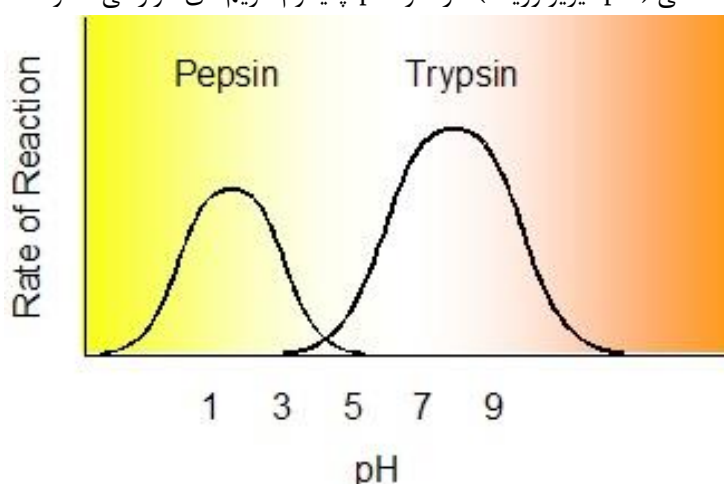
در دماهای خیلی پایین، آنزیم‌ها به دلیل انجماد فعالیت ندارند. پروتئین‌های موجود در نمونه‌های بیولوژیک مثل سرم و غیره در فریزرهای -80°C فعالیت خود را از دست می‌دهند ولی تخریب نمی‌شوند. اگر از فریزر بیرون آورده شوند و حرارت آنها به 37°C برسد، فعالیت برمی‌گردد.

آنزیم‌های بدن انسان، بین 45 الی 55 درجه سانتیگراد پایدار هستند. آنزیم‌های موجودات ترموفیل (گرمادوست) می‌توانند تا 100 درجه را تحمل کنند. دمای اپتیموم (مطلوب) برای آنزیم‌های موجودات مناطق سردسیر (سرمادوست) در حدود دماهای 4 درجه می‌باشد.



غلظت یون هیدروژن (pH)

تغییرات فاحش در pH باعث دناتوره شدن پروتئین و از دست رفتن فعالیت می‌شود. هر پروتئین در pH خاصی (pH اپتیموم یا مطلوب) بهترین فعالیت را از خود نشان می‌دهد. آنزیم پپسین که در معده فعالیت می‌کند، pH مطلوب حدود 2 دارد. آنزیم‌های درون سیتوپلاسم و خون pH های مطلوب حدود خنثی (pH فیزیولوژیک) دارند و pH اپتیموم آنزیم‌های گوارشی حدود 8 می‌باشد.



تغییرات جزئی در pH نیز می‌تواند باعث تغییر فعالیت آنزیم شود مخصوصاً اگر در جایگاه فعال آنزیمی گروه‌های اسیدی یا قلیایی باردار (نظیر COO^- و NH_3^+) وجود داشته باشد (جایگاه فعال تریپسین را در صفحه 156 ببینید).

حلال‌های آلی

حلال‌هایی مثل الکل، استون منجر به دناتوراسیون و از دست رفتن شکل طبیعی و فعال پروتئین‌ها (آنزیم‌ها) می‌شوند.

مواد شوینده (دترجنت‌ها)

از قبیل سدیم دودسیل سولفات (SDS) نیز باعث دناتوراسیون می‌شود. اوره و مرکاپتواتانل باعث احیا شدن پیوندهای دی سولفیدی و از هم باز شدن (دناتوراسیون) پروتئین می‌شود.

سنتیک (کنتیک) آنزیمی

به معنی مطالعه سرعت واکنش‌ها است، زیرا اگر دما و pH تغییر نکنند، تنها اثری که آنزیم‌ها بر روی واکنش دارند همان افزایش سرعت واکنش است نه چیز دیگر.

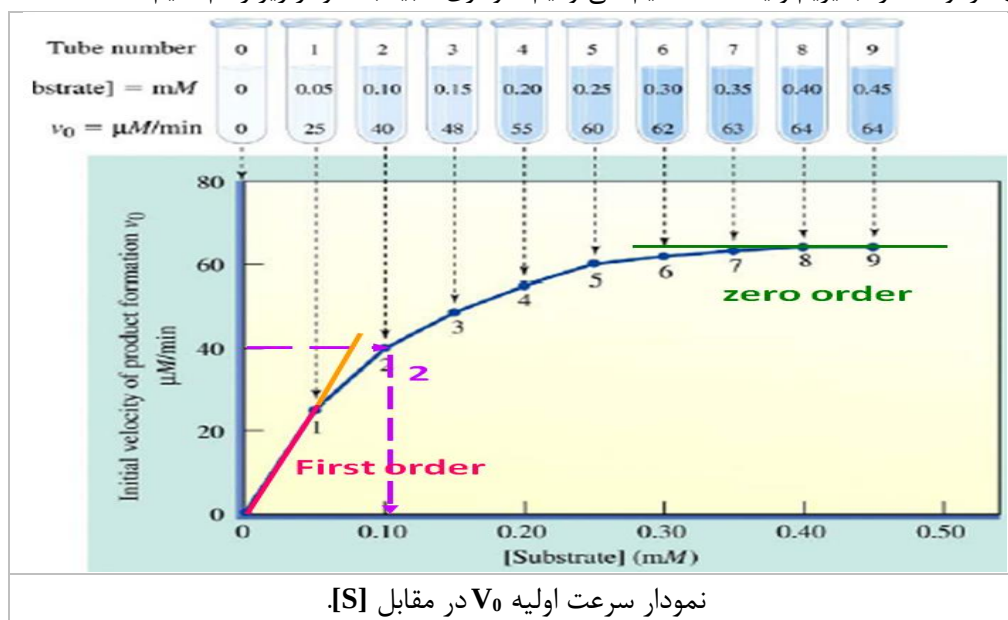
یکی از بهترین راه‌ها برای مطالعه مکانیسم واکنش آنزیمی، این است که ببینیم سرعت واکنش با تغییر غلظت سوبسترا چگونه تغییر می‌کند.

برای اندازه‌گیری سرعت یک واکنش، E و S را با هم مخلوط کرده و میزان تولید محصول را اندازه می‌گیرند. اگر S یک ماده بی‌رنگ و محصول یک ماده رنگی باشد، شدت رنگ به ازای واحد زمان سرعت تولید محصول را نشان خواهد داد. لذا، واحد فعالیت آنزیم مقدار محصول تولید شده به واحد زمان خواهد بود. اگر S رنگی و محصول بی‌رنگ باشد، میزان کاهش رنگ به ازای واحد زمان نشانگر سرعت واکنش خواهد بود.

از آنجا که با ادامه واکنش مقداری S مصرف می‌شود و غلظت آن به تدریج کاهش می‌یابد، همیشه سعی می‌کنیم سرعت‌های بسیار اولیه واکنش را اندازه‌گیری نماییم. یعنی به محض مخلوط کردن آنزیم و سوبسترا؛ این سرعت اولیه یا سرعت در زمان صفر نیز نامیده می‌شود و با V_i یا V_0 نشان داده می‌شود.

در زمان صفر یا در ابتدای واکنش، میزان S مصرف شده قابل اغماض است، و لذا می‌توانیم فرض کنیم که غلظت سوبسترا ($[S]$) ثابت است. این فرض، با هدف کاهش مجهولات در معادلات و ساده‌تر شدن مطالعه کنتیک آنزیم است.

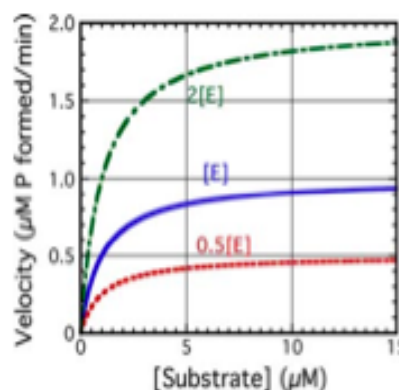
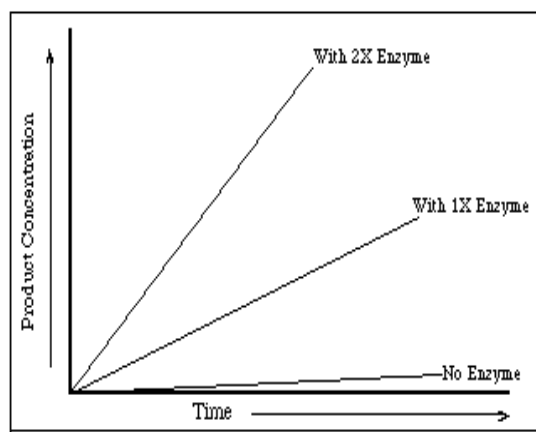
اگر حجم و غلظت معین و مساوی از یک آنزیم را که به صورت یک محلول آماده شده است در لوله‌های آزمایش بریزیم و سپس، یک به یک، به درون هر لوله مقدار متفاوت (خیلی کم تا خیلی زیاد) از سوبسترای آنزیم را اضافه کنیم و سرعت V_0 را (از روی شدت رنگ تولید شده) برای هر لوله اندازه بگیریم و یادداشت کنیم، می‌توانیم نموداری شبیه به نمودار زیر رسم کنیم.



در نمودار فوق سه منطقه را می‌توان مشاهده نمود:

1. در غلظت‌های پایین $[S]$ ، افزایش سرعت تقریباً خطی (روی یک خط راست) می‌باشد. سرعت واکنش وابسته به $[S]$ است؛ یعنی، با افزایش $[S]$ ، سرعت هم به همان نسبت زیاد می‌شود.
2. با افزایش بیشتر $[S]$ ، افزایش سرعت واکنش آهسته می‌شود و نمودار از خط راست منحرف می‌گردد.
3. در یک زمانی به نقطه‌ای می‌رسیم که در آن هر قدر هم $[S]$ بیشتر شود، سرعت تغییر نخواهد کرد. در این نقطه سرعت واکنش به غلظت سوبسترا وابسته نیست. وقتی نمودار صاف (plateau) می‌شود، این نقطه را سرعت ماکزیمم می‌نامند و با V_{max} نشان می‌دهند. در اینجا آنزیم اشباع شده است و همه مولکول‌های آنزیم در حال کار هستند؛ به عبارت دیگر، جایگاه‌های فعال همه آنزیم‌ها اشغال است. غلظت سوبسترا هر قدر هم اضافه شود، سرعت نمی‌تواند بیشتر شود.

سرعت ماکزیمم یا نقطه اشباع آنزیم بستگی به غلظت آنزیم دارد. اگر غلظت آنزیم را تغییر (افزایش) دهیم، مثل این است که نیروی تازه نفس به مخلوط واکنش اضافه کرده‌ایم و تا اشباع شدن همه جایگاه‌های فعال تازه نفس، سرعت افزایش خواهد یافت و به یک plateau جدید (بالا تر) خواهد رسید.



توضیح بیشتر در مورد منطقه‌های 1 و 3 در شکل نمودار سرعت اولیه V_0 در مقابل $[S]$:

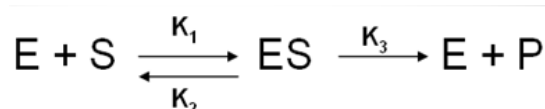
در معادله بالا، مرحله تولید ES، مرحله سریع است و مرحله تبدیل ES به P مرحله آهسته است. وقتی $[S]$ کم است، بسیاری از مولکول‌های آنزیم آزاد و بیکار هستند. به همین دلیل سرعت تابعی از $[S]$ است. در $[S]$ بالا، اکثر آنزیم‌ها درگیر فعالیت هستند و به سوبسترا متصل‌اند، بنابراین، مرحله تبدیل ES به P، غالب می‌شود و اهمیت بیشتری پیدا می‌کند و سرعت از رفتار خطی منحرف می‌شود.

معادله میکائیلیس – منتن

آقای دکتر میکائیلیس و خانم دکتر منتن برای نمودار فوق یک معادله استخراج کردند:

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

برای رسیدن به معادله فوق، ابتدا معادله واکنش آنزیمی را نوشتند:



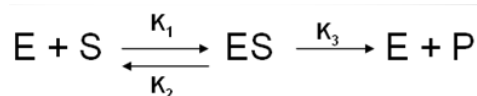
برای سهولت کار و ساده شدن کار از لحاظ ریاضی، چند تا فرض کردند:

فرض اول: مرحله اول، مرحله تولید ES، مرحله سریع است و مرحله دوم، مرحله تبدیل ES به P، مرحله آهسته و تعیین‌کننده سرعت واکنش است.

فرض دوم: حالت پایا وجود دارد. تشکیل کمپلکس ES سریع است و پس از اینکه تشکیل شد، غلظت آن ثابت می‌ماند، زیرا، سرعت تجزیه ES با سرعت تشکیل ES برابر است.

Steady state

Formation of $[ES]$ = Disappearance of ES



فرض سوم: ثابت واکنش برگشت مرحله دوم، k_4 ، را می‌توانیم حذف کنیم زیرا در ابتدای واکنش (سرعت اولیه) هنوز مقدار زیادی از P تولید نشده است که واکنش را به سمت چپ متمایل کند. بنابراین، تعیین کننده سرعت واکنش، سرعت مرحله تبدیل شدن ES به P خواهد بود و ثابت این واکنش، k_3 ، ثابت کاتالیزوری یا K_{cat} نیز نامیده می‌شود.

$$\text{Rate} = V_0 = K_3 [ES] \quad \text{یا} \quad V_0 = K_{cat} [ES]$$

در مخلوط واکنش، در هر لحظه، مقداری آنزیم آزاد $[E]$ و مقداری آنزیم متصل به سوبسترا $[ES]$ وجود دارد. تعیین مقدار ES و استفاده از آن در معادله سرعت، $V_0 = K_{cat} [ES]$ ، به آسانی امکان‌پذیر نیست. پس باید به دنبال جایگزین دیگر برای $[ES]$ باشیم. می‌دانیم که، در هر زمان، آنزیم توتال مساوی خواهد بود با $[E]$ آزاد بعلاوه $[ES]$:

$$\boxed{[E_T] = [E] + [ES]}$$

$$\boxed{[E] = [E_T] - [ES]}$$

در هنگام حالت پایا:



Formation of $[ES]$ = Disappearance of ES

$$K_1[E][S] = K_2[ES] + K_{cat}[ES]$$

در جمله چپ معادله، به جای E از $[E_T] - [ES]$ استفاده می‌کنیم:

$$K_1([E_T] - [ES])[S] = k_2[ES] + K_{cat}[ES]$$

اکنون معادله را برای $[ES]$ حل می‌کنیم؛ $[S]$ را به درون پرانتز ضرب می‌کنیم و الی آخر:

$$K_1[E_T][S] - K_1[ES][S] = K_2[ES] + K_{cat}[ES]$$

$$K_1[E_T][S] = K_2[ES] + K_{cat}[ES] + K_1[ES][S]$$

$$K_1[E_T][S] = [ES] (K_2 + K_{cat} + K_1[S])$$

$$[ES] = \frac{K_1[E_T][S]}{(K_2 + K_{cat} + K_1[S])} = \frac{[E_T][S]}{(K_2 + K_{cat} + K_1[S])} = \frac{[E_T][S]}{(K_2 + K_{cat}) + [S]}$$

با توجه به اینکه $K_m = (K_2 + K_{cat})/K_1$. (توضیحات بیشتر در مورد K_m در پایین).

$$[ES] = \frac{[E_T][S]}{K_m + [S]}$$

$$V = K_{cat} [ES]$$

و چون

$$V = \frac{K_{cat} [E_T][S]}{K_m + [S]}$$

و می‌دانیم که سرعت ماکزیمم وقتی است که همه آنزیم، اشباع و به صورت ES، یعنی $[ET]=[ES]$ ، باشد:

$$V_{max} = K_{cat} [E_T]$$

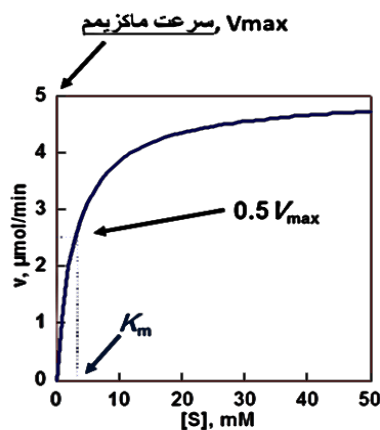
$$V = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

اکنون، هر کدام از متغیرهای V_0 ، V_{max} ، $[S]$ و K_m همه به راحتی از طریق تجربی می‌توانند تعیین شوند. تحت شرایطی که $V_0 = \frac{1}{2} V_{max}$ باشد:

$$\frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m = [S]$$

بنابراین، K_m مساوی است با غلظتی از سوبسترا که سرعتی معادل نصف سرعت ماکزیمم را ایجاد می‌کند.



منحنی سهمی میکائلیس-منتن

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

معادله MM، می‌تواند "منطقه خطی" که می‌گوید " K_m غلظت سوبسترا در نصف سرعت ماکزیمم است"، و "منطقه غیروابسته به $[S]$ " را توضیح دهد.

1. وقتی $[S] = K_m$ ، آنگاه، $V_0 = \frac{1}{2} V_{max}$
2. وقتی $[S]$ خیلی کمتر از K_m باشد ($[S] \ll K_m$)، می‌توانیم از $[S]$ در مخرج صرفنظر کنیم، و بنابراین، معادله تبدیل می‌شود به $V_0 = \frac{V_{max}}{K_m} [S]$ که معادله یک خط راست است با شیب $\frac{V_{max}}{K_m}$ و نشان می‌دهد سرعت واکنش متناسب با $[S]$ می‌باشد.
3. وقتی $[S]$ خیلی بیشتر از K_m باشد ($[S] \gg K_m$)، از K_m در مخرج صرفنظر می‌نماییم و معادله به صورت زیر در می‌آید. که نشان می‌دهد سرعت واکنش وابسته به غلظت سوبسترا نیست. $V_0 = \frac{V_{max} [S]}{[S]} \Rightarrow V_0 = V_{max}$

نکاتی در مورد K_m :

- " K_m " ثابت میکائیلیس نام دارد.
- برای هر آنزیم نسبت به هر سوبسترا عدد ثابتی هست.
- غلظتی از سوبسترا است که سرعتی معادل نصف سرعت ماکزیمم را ایجاد می‌کند.
- می‌تواند نشان‌دهنده تمایل آنزیم به سوبسترا باشد. K_m کوچکتر نشان‌دهنده تمایل بیشتر آنزیم به سوبسترا است زیرا در غلظت پایین‌تری سرعت واکنش به نصف سرعت ماکزیمم می‌رسد. K_m بزرگ نشان‌دهنده تمایل کمتر آنزیم به سوبسترا است زیرا غلظت‌های بالاتری از سوبسترا لازم است تا سرعت آنزیم به نصف سرعت حداکثری برسد.
- اگر یک آنزیم روی دو سوبسترای مختلف اثر کند، ممکن است برای یکی تمایل بیشتر (k_m کوچکتر) داشته باشد.
- اگر دو آنزیم مختلف روی یک سوبسترا اثر کنند، یکی از آنها ممکن است K_m کوچکتر داشته و در غلظت‌های پایین آن سوبسترا فعالیت کند و دیگری با k_m بزرگ مجبور است منتظر بماند تا غلظت سوبسترا به اندازه کافی بالا برود تا فعالیت آغاز شود.
- سه راه برای تعیین ارزش عددی k_m وجود دارد:
 - با استفاده از نمودار سهمی میکائیلیس-منتن
 - با جایگزینی ارزش‌ها در معادله میکائیلیس منتن (در صورتی که V_i ، V_{max} و $[S]$ را بدانیم).

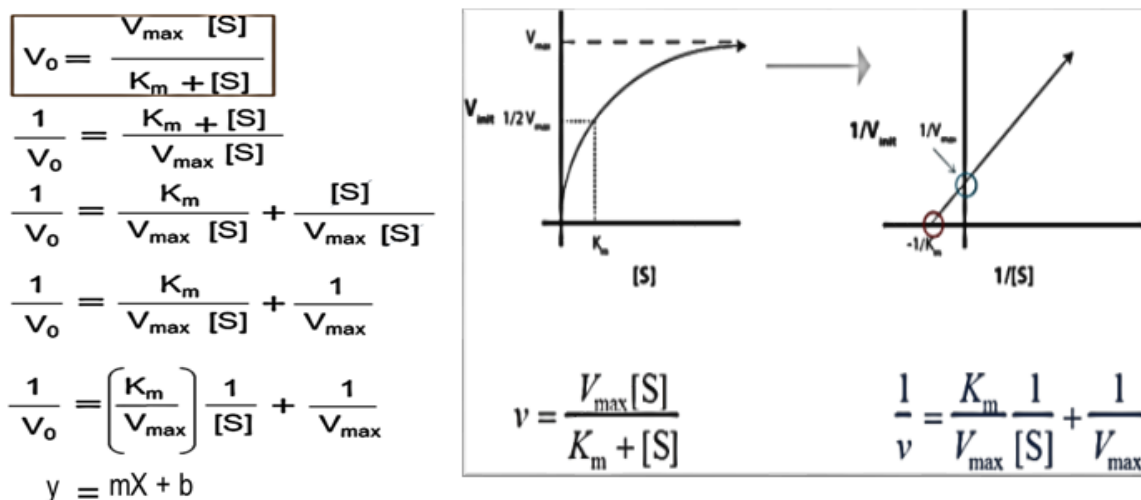
$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

○ از طریق گذاشتن ثابت‌های واکنش‌ها در فرمول زیر:

$$K_m = (K_2 + K_{cat})/K_1$$

معادله لینیویر-برک

برای محاسبه V_{max} و k_m از نمودار میکائیلیس-منتن مشکلاتی وجود دارد، زیرا منطقه صاف (plateau) همیشه واضح نیست. اما اگر هر دو طرف معادله میکائیلیس-منتن را معکوس کنیم، معادله لینیویر-برک به دست می‌آید که فرم یک معادله خطی را دارد. در این روش، نمودار سهمی میکائیلیس-منتن به یک نمودار خطی تبدیل می‌شود، با شیب K_m/V_{max} :



بنابراین، وقتی داده‌هایی به ما داده شود که شامل غلظت‌های سوبسترا $[S]$ و سرعت‌های اولیه V_0 باشد، می‌توانیم با معکوس کردن آنها داده‌های جدیدی به دست بیاوریم: $1/[S]$ و $1/V_0$ ، سپس، می‌توانیم با رسم نمودار $V_{\max}$ و K_m را با دقت زیاد حساب کنیم. نمودارهای لاینویور-برک نقش مهمی خواهند داشت زمانی که بحث مهارکننده‌های آنزیمی را مطرح می‌کنیم. مهم است به خاطر داشته باشیم که K_m و $V_{\max}$ ، در مورد هر مرحله از واکنش، و در مورد اینکه، در یک واکنش آنزیمی در هر مرحله در سطح مولکولی چه اتفاقی می‌افتد، اطلاعات خیلی کم و ناچیزی ارائه می‌کنند.

ثابت K_m می‌گوید که چه غلظتی از سوبسترا نصف سرعت ماکزیمم را ایجاد می‌کند.

سرعت ماکزیمم، $V_{\max}$ ، یک داده کنتیکی است و می‌گوید واکنش با چه سرعتی انجام می‌شود.

اما، از اینها مهم‌تر مکانیسم تک تک مراحل واکنش است.

مهار آنزیمی

مهارکننده‌های آنزیم مولکول‌هایی هستند که با فعالیت آنزیم مداخله می‌کنند. جای تعجب نیست که درصد بالایی از داروها، مهارکننده‌های آنزیم می‌باشند.

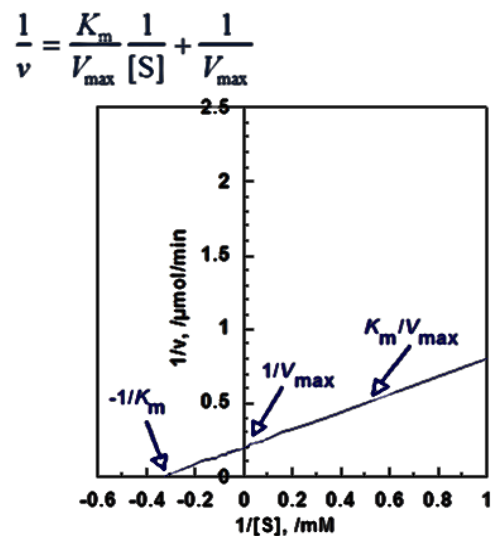
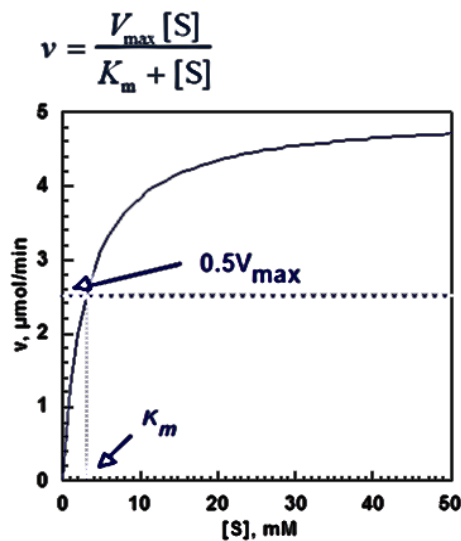
دو دسته گسترده از مهارکننده‌ها عبارتند از:

• مهارکننده‌های برگشت‌پذیر

- مهار رقابتی
- مهار نارقابتی
- مهار مخلوط

• مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر

طبق مباحث قبلی، بدون مهارکننده، نمودارها و معادله‌های MM و LB به‌صورت زیر است



- مهارکننده‌ها باعث تغییر شکل نمودار و تغییر معادله سرعت می‌شوند.
- با مقایسه نمودار لینوایر-برک قبل و بعد از افزودن مهارکننده و با توجه به نحوه تغییر $V_{\max}$ و K_m می‌توان به مکانیسم عمل مهارکننده پی‌برد:
- سه نوع اصلی مهار آنزیم شرح داده خواهد شد:

❖ مهار رقابتی

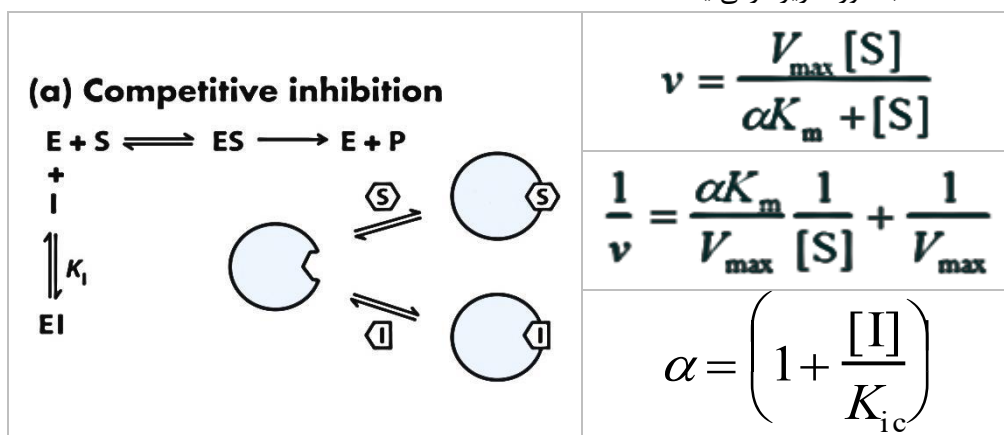
❖ مهار نارقابتی

❖ مهار مخلوط

▪ مهار غیررقابتی، نوع خاصی از مهار مخلوط است.

مهار رقابتی (competitive inhibition)

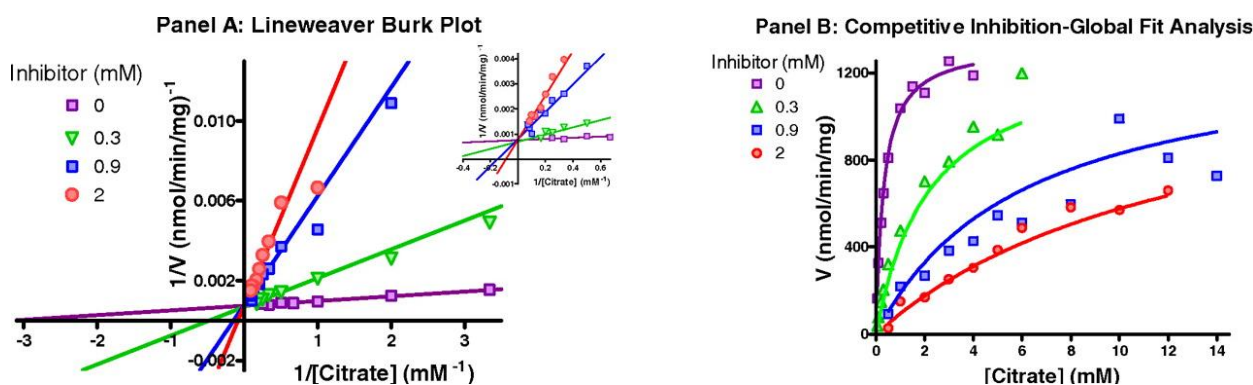
وقتی است که مولکول مهارکننده برای پیوند به جایگاه فعال مستقیماً با سوبسترای طبیعی رقابت می‌کند. مقداری از آنزیم به دلیل تعامل و پیوند به مهارکننده از دسترس واکنش اصلی خارج می‌شود. در این حالت، سرعت واکنش دیرتر به سرعت ماکزیمم خواهد رسید. معادله MM و معادله LB به صورت زیر درمی‌آیند:



- با استفاده از معادله mm می‌توان به این نتیجه رسید که در $[S] \gg K_m$ خیلی بالا، وقتی $V_0 = V_{max}$ ، پس V_{max} تغییر نمی‌کند.
 - K_m به اندازه ضربی از α افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده این است که مقدار بیشتری از سوبسترا لازم است تا نصف سرعت ماکزیمم محقق شود.
 - با استفاده از معادله لینویور-برک می‌بینیم که شیب نمودار تغییر می‌کند.
- در این صورت، یک V_{max} ظاهری ($V_{max}^{app} = V_{max}^{apparent}$) و یک K_m ظاهری (K_m^{app}) خواهیم داشت که:

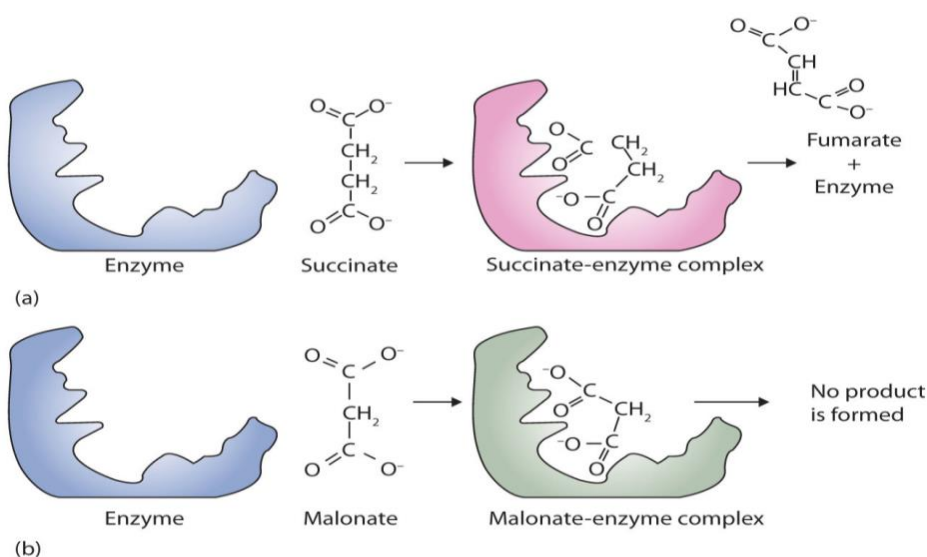
$$V_{max}^{app} = V_{max}$$

$$K_m^{app} = \alpha K_m > K_m$$

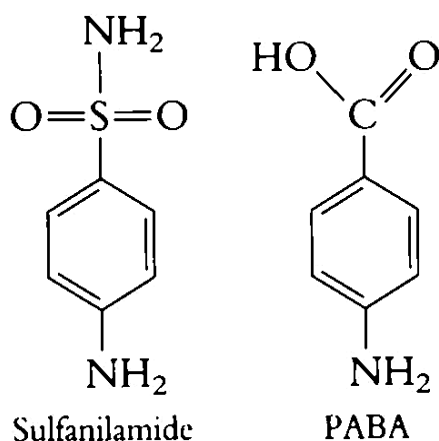


توجه کنید که $1/V_{max}$ برای همه خطوط یکسان است (همه در یک نقطه با محور y را تلاقی می‌کنند)، پس V_{max} تغییر نمی‌کند؛ اما محل تلاقی خطوط با محور x ، متفاوت است و با افزایش غلظت مهار کننده $|1/K_m|$ کاهش پیدا می‌کند که به معنی افزایش K_m است. چون S و I در رقابت مستقیم هستند، برای مقابله با مهار آنزیم، تنها کار لازم این است که $[S]$ را افزایش دهیم تا احتمال تماس یا برخورد بین S و E بیشتر شود.

مثال از مهار رقابتی: سوکسینات به آنزیم سوکسینات دهیدروژناز پیوند می‌شود و یک واکنش دهیدروژنه شدن رخ می‌دهد و محصول، که فومارات است، از آنزیم رها می‌شود. مالونات نیز می‌تواند به جایگاه فعال سوکسینات دهیدروژناز پیوند شود؛ اما تا وقتی مالونات متصل به آنزیم باشد، واکنش متعاقب (دهیدروژناسیون) رخ نمی‌دهد.



مثال از مهار رقابتی: آنتی بیوتیک سولفانیلامید از لحاظ ساختاری شبیه پارا-آمینوبنزواتیک اسید است که برای سنتز اسید فولیک (ویتامین B9) مورد نیاز است. سولفانیلامید می‌تواند به صورت رقابتی، آنزیمی که از PABA به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند را مهار نماید.



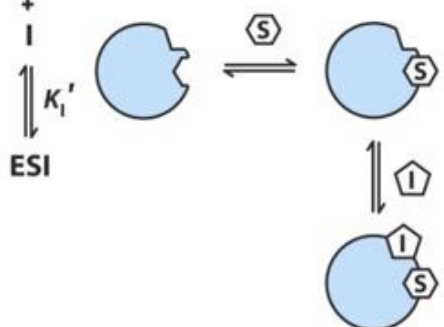
مثال از مهار رقابتی: اتانل در بدن از طریق اکسید شدن به استالدئید متابولیزه می‌شود. استالدئید به نوبه خود، توسط آنزیم‌های آلدئید اکسیداز به اسید استیک تبدیل می‌شود. مرحله دوم چنان سریع است که استالدئید در بدن تجمع پیدا نمی‌کند. یک دارو به نام disulfiram (Antabuse) آلدئید اکسیداز را مهار می‌کند و باعث می‌شود استالدئید در بدن تجمع کند که عوارضی همچون حالت تهوع و استفراغ دارد. این دارو برای کمک به ترک اعتیاد به الکل استفاده می‌شود.

مثال از مهار رقابتی: مسمومیت با متانل به این دلیل رخ می‌دهد که متانل به اسید فرمیک و فرمالدئید اکسید شده و به عصب چشم حمله کرده باعث کوری می‌گردد. اتانل به عنوان دارو استفاده می‌شود زیرا به طور رقابتی اکسیداسیون متانل را مهار می‌کند. آنزیم، اتانل را به متانل ترجیح می‌دهد و اکسیداسیون متانل آهسته می‌شود و وقت کافی در اختیار کلیه‌ها قرار می‌گیرد تا متانل را دفع کنند.

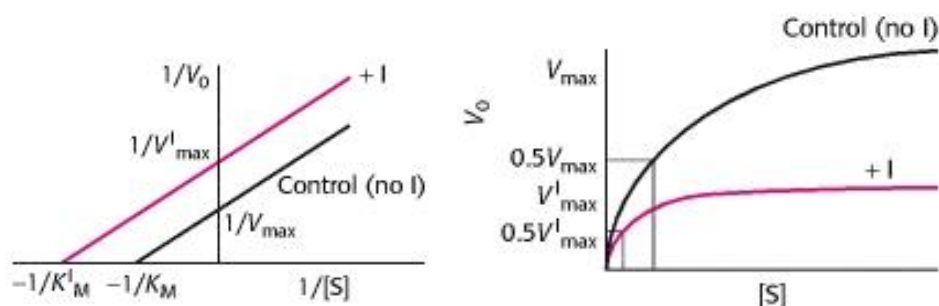
مثال از مهار رقابتی: اتیلن گلیکول (ضد یخ اتومبیل) اگر خورده شود می‌تواند سمی باشد. اتیلن گلیکول توسط همان آنزیم‌های مثال‌های متانل و اتانل اکسید می‌شود. چگونه ممکن است اتانل به عنوان یک دارو برای خنثی کردن اثر اتیلن گلیکول استفاده شود؟

مهار نارقابتی (uncompetitive inhibition)

مولکول مهارکننده به جایگاهی غیر از جایگاه فعال پیوند می‌شود، اما مهارکننده به آنزیم تنها پیوند نمی‌شود بلکه به کمپلکس ES پیوند می‌گردد، یعنی بعد از اینکه سوبسترای طبیعی متصل شد.

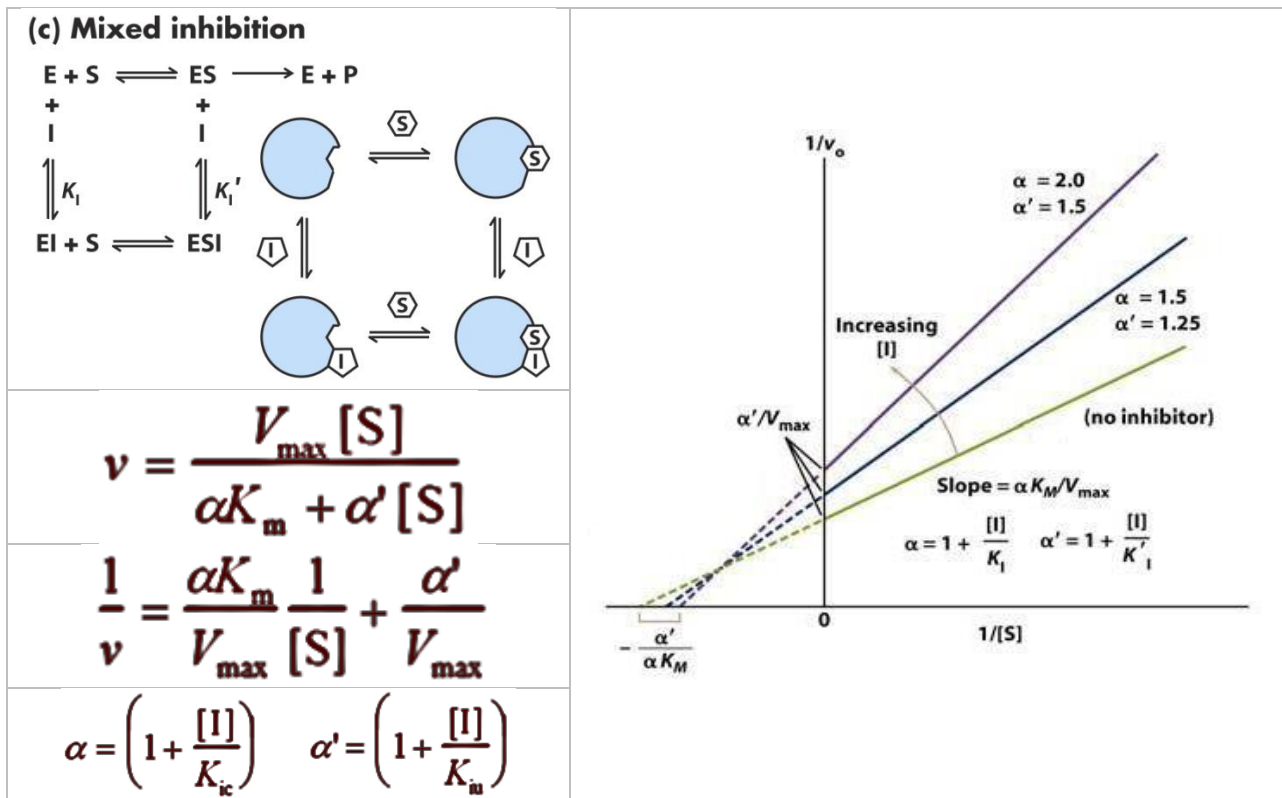
(b) Uncompetitive inhibition $E + S \rightleftharpoons ES \longrightarrow E + P$ $+ I \rightleftharpoons ESI$ (with K_i') 	$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + \alpha' [S]}$
$K_i' = \frac{[ESI]}{[ES] [I]}$	$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max}} \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{\max}}$ $\alpha' = \left(1 + \frac{[I]}{K_{iu}} \right)$
• با استفاده از معادله mm می‌بینیم که در $[S] \gg K_m$، وقتی $V_0 = \frac{V_{\max}}{\alpha'}$، پس $V_{\max}$ تغییر می‌کند. در نمودار لاینویر-برک، توجه کنید که $1/V_{\max}$ افزایش می‌یابد و بنابراین، کاهش $V_{\max}$ را خواهیم داشت. • با استفاده از معادله لاینویر-برک می‌بینیم که شیب نمودار تغییر نمی‌کند. • در نمودار لاینویر-برک، قدر مطلق $1/K_m$ افزایش می‌یابد که به معنی کاهش K_m است.	

در این نوع مهار آنزیمی، هر قدر $[S]$ را زیاد کنیم، مهارکننده قوی‌تر عمل می‌کند، زیرا ES بیشتری تولید می‌گردد.



مهار مخلوط (mixed inhibition)

مولکول مهارکننده می‌تواند هم به جایگاه فعال و هم به جایگاهی غیر از آن پیوند شود. به عبارت دیگر، مولکول مهارکننده می‌تواند هم به E و هم به ES وصل شود. در مهار مخلوط، V_{max} کاهش می‌یابد و K_m به نسبت α/α' تغییر می‌کند.

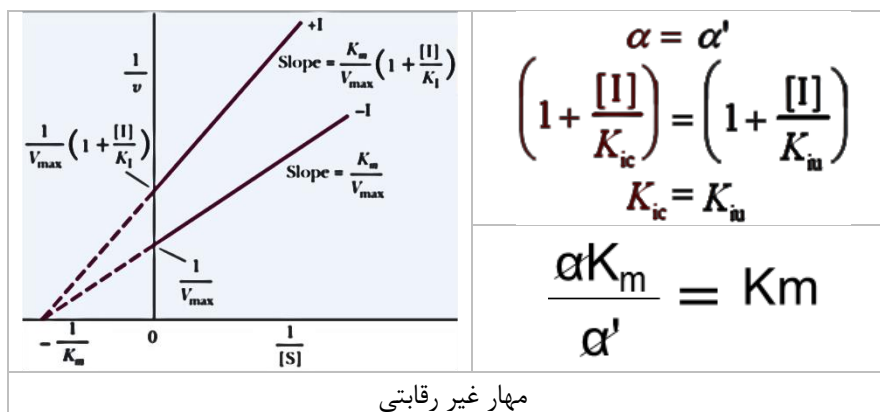


خلاصه انواع رفتارهای مهار برگشت پذیر:

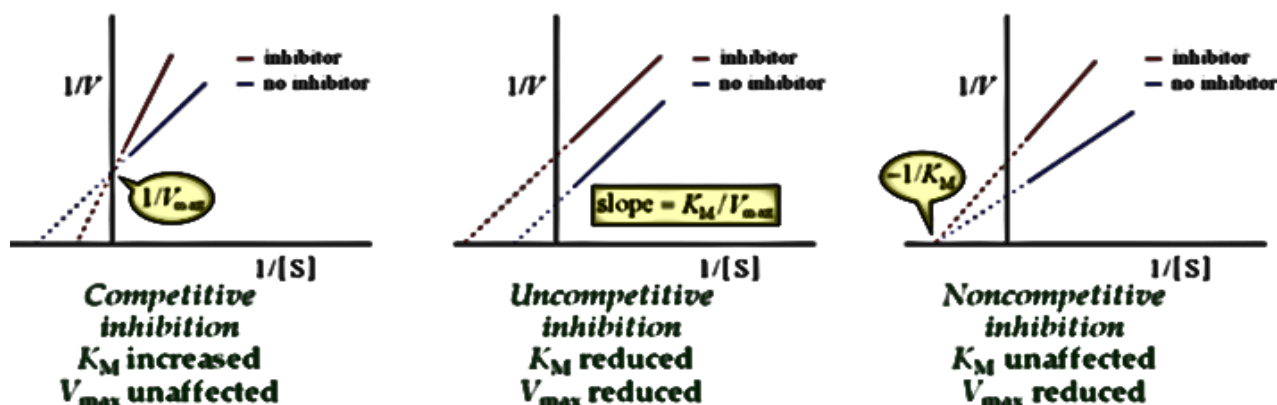
مهار کننده	V_{max} مشاهده شده	K_m مشاهده شده
0	V_{max}	K_m
رقابتی	V_{max}	αK_m
2	$\frac{V_{max}}{\alpha'}$	$\frac{K_m}{\alpha'}$
مخلوط	$\frac{V_{max}}{\alpha'}$	$\frac{\alpha K_m}{\alpha'}$
3	$\frac{V_{max}}{\alpha'}$	K_m
غیر رقابتی	$\frac{V_{max}}{\alpha'}$	K_m

مهار غیررقابتی (non-competitive inhibition)

در جدول بالا توجه کنید که اگر $\alpha' = \alpha$ باشد، K_m تغییر نمی‌کند. پس، مهار غیررقابتی نوع خاصی از مهار مخلوط است که در آن ثابت سرعت اتصال مهارکننده به E با سرعت اتصال مهارکننده به ES مساوی و برابر است. در مهار غیررقابتی، V_{max} کاهش می‌یابد و K_m تغییر نمی‌کند.



The Lineweaver-Burk plots for inhibition



مهار برگشت‌ناپذیر

در این نوع مهار، مولکول مهارکننده با پیوند کووالان به جایگاه فعال یا جایگاه دیگر در آنزیم متصل می‌شود و به‌طور دائمی آنزیم را ناکار می‌کند.

مثال از مهار برگشت‌ناپذیر: پنی‌سیلین‌ها مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر هستند که به آنزیم ترانس‌پپتیداز باکتری پیوند شده و اتصال عرضی نهایی زنجیرهای آمینواسیدی در تشکیل دیواره سلولی باکتری را مختل می‌کند. پنی‌سیلین، به‌صورت دائمی به $-OH$ سرین در جایگاه فعال پیوند می‌شود و از پیوند D-Ala به این جایگاه جلوگیری می‌کند. در این زمان، اتصال عرضی نمی‌تواند رخ دهد و دیواره سلولی باکتری ضعیف و متزلزل خواهد بود.

مثال از مهار برگشت‌ناپذیر: از آنجا که خیلی از آنزیم‌ها در جایگاه فعال خود حاوی گروه‌های $-SH$ (سولفیدریل)، الکل و اسید هستند، هر نوع ماده شیمیایی که بتواند با آنها تعامل کند می‌تواند به عنوان مهارکننده برگشت‌ناپذیر عمل کند. فلزات سنگین، مثل جیوه (Hg^{2+})، نقره (Ag^+)، و سرب (Pb^{2+}) تمایل زیادی به گروه‌های $-SH$ دارند.

مثال از مهار برگشت ناپذیر: گازهای اعصاب مانند دی/ایزوپروپیل فلوروفسفات (DFP) از طریق اندرکنش با گروه OH- از سرین در جایگاه فعال، آنزیم استیل کولین استراز را مهار می کند.

مثال از مهار برگشت ناپذیر: اسید/گزالیک (oxalic acid) و اسید سیتریک از طریق ایجاد کمپلکس با یون های کلسیم، که برای فعالیت آنزیم لازم است، از لخته شدن خون جلوگیری می کنند.

مثال از مهار برگشت ناپذیر: آسپرین در دوزهای مختلف اثرات متفاوت دارد.

در دوزهای پایین (75-81 میلیگرم در روز) سرین 530 را در سیکلواکسیژناز-1 (COX-1) استیله کرده و از تولید ترومبوکسان-2 از پلاکت ها جلوگیری می کند.

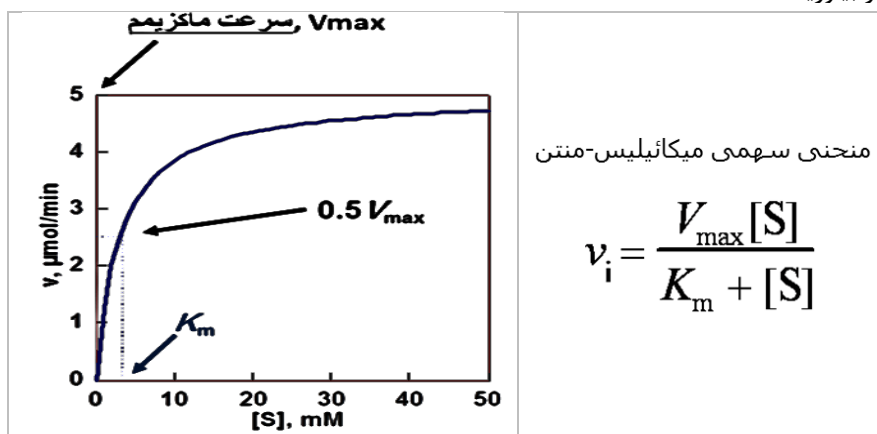
در دوزهای متوسط (650 میلی گرم الی 4 گرم در روز) هر دو سیکلواکسیژناز 1 و 2 (COX-1 and COX-2) و در نتیجه تولید پروستاگلاندین (PG) را بلوکه می کند و اثرات ضد تب و تسکین دهنده دارد.

در دوزهای بالا (بین 4 تا 8 گرم در روز) به عنوان ترکیب ضد التهاب در اختلالات روماتیسم عمل می کند. استفاده از دوزهای بالا به دلیل ایجاد مسمومیت، صدای وز وز در گوش ها، از دست دادن شنوایی و عدم تحمل معده، محدود است.

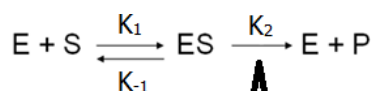
نکاتی در مورد K_m و K_{cat} (صرفاً جهت اطلاع)

در مورد K_m :

معادله MM را به خاطر بیاورید:



و به خاطر بیاورید که این معادله از فرایند دو مرحله ای زیر مشتق شد وقتی فرض کردیم که مرحله دوم مرحله آهسته و تعیین کننده سرعت است:

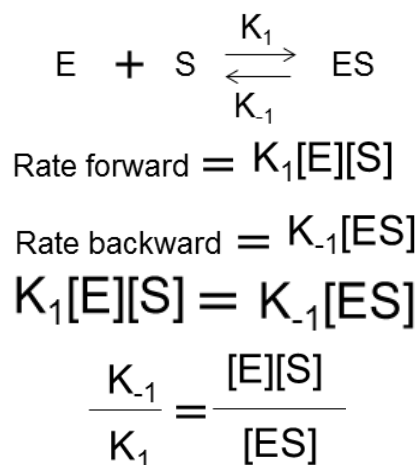


مرحله آهسته
مرحله تعیین کننده سرعت

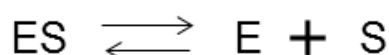
از K_m ، اغلب به عنوان معیار عددی تمایل و گرایش آنزیم به سوبسترای خود تعبیر می شود. دلیل آن به ترتیب زیر است:

$$K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$$

اگر K_2 واقعاً تعیین کننده سرعت باشد، آنگاه $K_2 \ll K_{-1}$ خواهد بود؛ بنابراین، $K_m = K_{-1}/K_1$ ، و این به چه معنی است؟



و این همان ثابت تعادل برای واکنش زیر است:



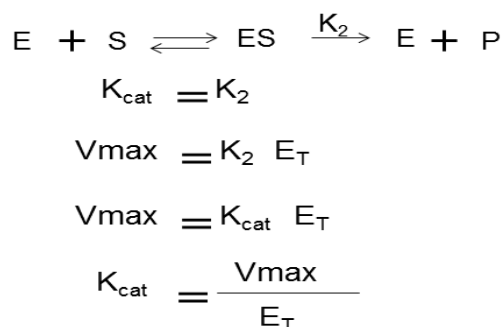
وقتی تمایل آنزیم به سوبسترای خود زیاد است، آنگاه آنزیم بیشتر در حالت $[ES]$ خواهد بود، بنابراین، $[ES]$ بسیار بالا خواهد بود. بنابراین، طبق فرمول زیر، K_m پایین خواهد بود.

$$K_m = \frac{K_{-1}}{K_1} = \frac{[E][S]}{[ES]}$$

حال، بسیاری از آنزیم‌ها رفتار MM از خود نشان می‌دهند ولی از فرایند دو مرحله فرضی ما که در آن مرحله دوم تعیین کننده سرعت است پیروی نمی‌کنند. اغلب مواقع، K_m یک تابع پیچیده تری از انواع ثابت‌های سرعت برای مراحل مختلف می‌باشد. در موارد پیچیده، K_m یک "معیار ساده" از تمایل آنزیم به سوبسترا نیست. تحت کنتیک MM ، K_m معیاری است از اینکه چقدر $[S]$ ، V_0 را به $1/2V_{max}$ خواهد رسانید.

در مورد K_{cat} :

برای یک واکنش با چندین مرحله، K_{cat} ثابت سرعت برای آهسته‌ترین مرحله، یعنی مرحله تعیین کننده سرعت می‌باشد. برای MM .



و می‌دانیم که V_{max} به راحتی از نمودار لاینویور-برک به دست می‌آید، و $[E_T]$ نیز غلظت توتال آنزیم است. واحدها: واحد V_{max} برابر است با مولار بر ثانیه (مول بر لیتر بر ثانیه).

$$\frac{M}{s} = \frac{\text{mol/L}}{s} = \frac{\text{mol}}{L \cdot s}$$

غلظت $[E_T]$ به M ، یا مولار (مول بر لیتر) است؛ بنابراین، واحد K_{cat} ، بر واحد زمان (بر ثانیه) می‌باشد.

$$K_{cat} = \frac{\frac{M}{s}}{M} = \frac{M}{M \cdot s} = \frac{1}{s}$$

ثابت کاتالیزوری (K_{cat})، همچنین عدد تبدیل (turnover number) نامیده می‌شود؛ K_{cat} تعداد دورهای واکنش در ثانیه است. در هر دور واکنش، یک مولکول سوبسترا به یک مولکول محصول تبدیل می‌گردد. بنابراین، K_{cat} یک معیار مستقیم است از اینکه در هر ثانیه چند مولکول سوبسترا به محصول تبدیل می‌شود. گفتیم که:

بنابراین، معادله MM ، در غلظت‌های پایین سوبسترا، وقتی $[S] \ll K_m$ ، به فرمول زیر تبدیل می‌گردد:

$$V_{max} = K_{cat} E_T$$

$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \rightarrow v_0 = \frac{K_{cat} [E_T] [S]}{K_m}$$

برای واکنش $E + S \leftrightarrow ES$ ، سرعت واکنش درجه 2 (2nd order) می‌باشد که منطقی است زیرا سرعت اولیه قبل از اشباع شدن آنزیم بستگی به غلظت‌های هر دو واکنش کننده، یعنی $[ET]$ و $[S]$ دارد. با نزدیک شدن به اشباع، $[S] \gg K_m$ ، بنابراین،

$$V_0 = \frac{K_{cat} [E_T] [S]}{[S]} = V_{max}$$

K_{cat}/K_m یک عدد است که به ما در مورد **کارایی** (efficiency) آنزیم‌ها می‌گوید.

اگر K_{cat}/K_m بزرگ باشد، یعنی K_{cat} بزرگ و K_m کوچک است. به این معنی که عدد تبدیل بالا است و مقدار $[S]$ کمتری برای رسیدن به $\frac{1}{2} V_{max}$ لازم است. این خوب است و نشان می‌دهد آنزیم **کارایی بالا** دارد.

یک K_{cat} پایین، به معنی عدد تبدیل پایین؛ و یک K_m بالا، به معنی نیاز به مقدار زیاد سوبسترا برای رسیدن به $\frac{1}{2} V_{max}$ می‌باشد و این خوب نیست. این موقعی است که K_{cat}/K_m کوچک است، آنزیم کارایی خوبی ندارد و خیلی موثر نیست.

تحت شرایط فیزیولوژیک، $[S]$ نسبتاً کم است، بنابراین، به آنزیم‌های موثر با کارایی بالا نیاز داریم؛ آنزیم‌هایی که بالا داشته باشند.

یک میزان ماکزیمم برای K_{cat}/K_m وجود دارد که برابر است با $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

یک چیز خوب در مورد K_{cat}/K_m این است که می‌تواند برای مقایسه کارایی آنزیم‌های مختلف استفاده شود، یا برای مقایسه کارایی یک آنزیم منفرد اگر بیش از یک سوبسترا را می‌پذیرد.

بنابراین، مشاهده می‌کنیم که واکنش‌های مختلف، سرعت‌های کاتالیز نشده متفاوت دارند و همچنین مکانیسم‌های مختلف؛ به همین دلیل، K_{cat} تنها، یا K_m تنها نمی‌توانند، اما K_{cat}/K_m می‌تواند مرجعی برای مقایسه باشد.

فعالیت آنزیم‌ها (Enzyme activity) به صورت‌های زیر بیان می‌شود (یادگیری این قسمت ضروری است):

یک واحد آنزیمی (one unit): **(تعریف الف)** مقدار آنزیمی که، تحت شرایط استاندارد، بتواند **1 میکرومول سوبسترا را در یک دقیقه** به محصول تبدیل نماید،

$$\text{One unit} = 1 \text{ micromol/min} = 1 \mu\text{mol/min}$$

یک واحد آنزیمی (one unit): (تعریف ب) مقدار آنزیمی که، تحت شرایط استاندارد، بتواند 1 نانومول سوبسترا را در یک دقیقه به محصول تبدیل نماید،

One unit = 1 nanomol/min = 1nmol/min

فعالیت ویژه (specific activity): تعداد واحدهای آنزیم در هر میلی لیتر تقسیم بر غلظت پروتئین بر حسب mg/ml.

$$\text{Specific activity} = \frac{\text{Enzyme activity}}{[\text{Protein}]} = \frac{\frac{\text{Units}}{\text{ml}}}{\frac{\text{mg}}{\text{ml}}} = \frac{\text{Units of enzyme}}{\text{mg Protein}}$$

مثال: در یک محلول با غلظت پروتئین برابر 4 g/dl، میزان فعالیت آنزیم برابر 60 IU/ml می باشد. فعالیت ویژه آنزیم چقدر است؟

1.5 IU/ml
15 IU/ml
150 IU/ml
1500 IU/ml

کاتال (katal): واحد فعالیت کاتالیزوری در سیستم SI می باشد. یک کاتال به معنی یک مول از واکنش بر ثانیه است. برای مثال، یک کاتال تریپسین یعنی مقداری از آنزیم تریپسین که یک مول پیوند پپتیدی را در هر ثانیه، تحت شرایط مشخص، می شکند.

$$1 \text{ katal} = 1 \text{ mol/s}$$

فواید مطالعه سرعت واکنش ها (فواید مطالعه کنتیک)

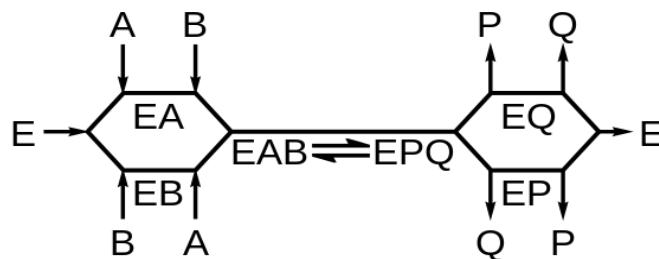
1. سنجش غلظت آنزیم در یک مخلوط (یا نمونه) مثل سرم (سنجش فعالیت کاتالیزوری)
2. سنجش خلوص آنزیم (فعالیت ویژه)
3. تعیین کارایی آنزیم یا ویژگی آنزیم برای سوبستراهای مختلف
4. مقایسه شکل های مختلف یک آنزیم در بافت های مختلف یا در موجودات زنده مختلف
5. تعیین اثر مهارکننده ها (کسب اطلاعات در مورد مکانیسم کاتالیزوری، ساختمان جایگاه فعال، و ترکیبات دارویی احتمالی)

آنزیم های چند سوبسترای:

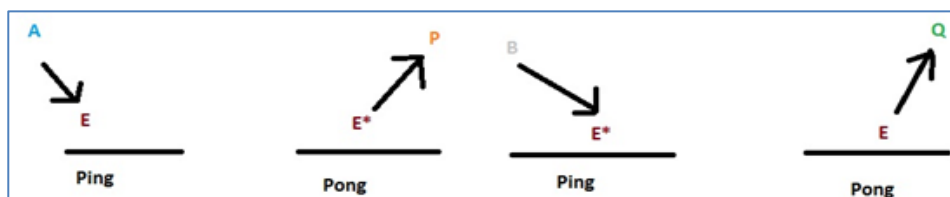
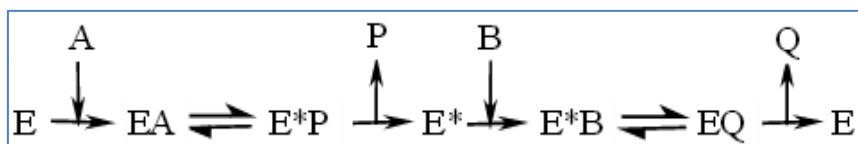
برای آنزیمی که دو سوبسترا A و B را دارد و آنها را به دو محصول P و Q تبدیل می کند، دو مکانیسم وجود دارد که عبارتند از:

- کمپلکس سه تایی
- پینگ پونگ

در مکانیسم کمپلکس سه تایی (ternary complex)، هر دو سوبسترا و آنزیم باید با هم ارتباط بگیرند تا واکنش انجام شود. پیوند A و B به آنزیم ممکن است تصادفی (random) باشد (یعنی هر کدام اول روی آنزیم نشست مهم نیست و هر دو منجر به واکنش می شود) یا ممکن است ترتیبی (sequential) باشد یعنی اول باید یکی از این دو سوبسترا به آنزیم وصل بشود تا دیگری نیز بتواند به آنزیم متصل بشود.



در مکانیسم پینگ پونگ، سوبسترای اول (A) بر روی آنزیم می‌نشیند و یک تکه از آن به آنزیم متصل شده و مابقی بلند شده و آنزیم را به عنوان محصول اول (P) ترک می‌کند. سپس، سوبسترای دوم (B) می‌نشیند، تکه ای که بر روی آنزیم مانده بود را می‌گیرد و بلند شده به عنوان محصول دوم (Q) آنزیم را ترک می‌کند. در انتهای واکنش، مثل همیشه، آنزیم دست نخورده رها می‌شود. آنزیم‌های آمینواسید ترانسفراز (آمینواسید ترانسفرازها) به شکل پینگ پونگ عمل می‌کنند.

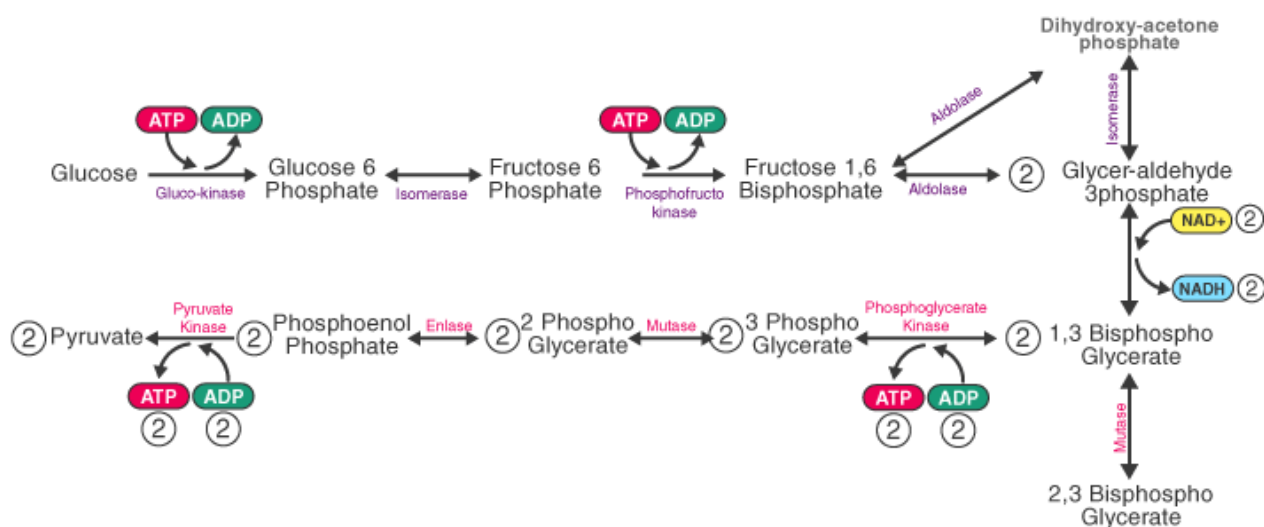


اندازه‌گیری مقدار یا فعالیت آنزیم‌های پلاسمای خون و تشخیص بیماری‌ها

بعضی آنزیم‌ها در خون بخشی از هویت خون بوده و اعمال مهمی را انجام می‌دهند، از قبیل اجزاء آبشار انعقاد خون. اما بعضی دیگر به دلایل آسیب به سلول‌ها و مرگ طبیعی سلول‌ها به خون می‌ریزند. گرچه، آنزیم‌های رها شده از بافت‌ها کاری در خون انجام نمی‌دهند، اما می‌توان از آنها به عنوان نشانگر یا بیومارکر استفاده نمود. اگر آسیب به سلول‌ها یا مرگ آنها فراتر از حد طبیعی و روزمره باشد، مقدار بیشتری به خون رها می‌شوند و اندازه‌گیری آنها می‌تواند به تشخیص بیماری و اینکه کدام اندام دچار مشکل شده است کمک نماید.

آنزیم‌های ناظم

در متابولیسم (آنابولیسم و کاتابولیسم) گروه‌هایی از آنزیم‌ها به صورت پشت سر هم و به ترتیب در ردیف‌های خاصی که مسیرهای متابولیکی نام دارند کار می‌کنند تا به یک هدف مشخص برسند. محصول یک آنزیم در این توالی به عنوان سوبسترای آنزیم بعدی عمل می‌کند. می‌توان مثال گلیکولیز را در نظر گرفت: در این مسیر، یک گلوکز به 2 مولکول پیروات شکسته می‌شود.



مسیر گلیکولیز

یک یا بیشتر از یک آنزیم در طی یک مسیر قادرند سرعت عبور سوبسترا از مسیر را تحت تاثیر قرار بدهند و این کار را از طریق افزایش یا کاهش فعالیت کاتالیزوری در پاسخ به بعضی سیگنال‌های خاص، مثل حرارت، pH، استرس، انجام می‌دهند. آنزیم‌های ناظم یا تنظیمی درست همان کاری را انجام می‌دهند که اسمشان می‌گوید: سرعت کلی ظهور یک محصول، یا مصرف/ناپدید شدن یک سوبسترا را تنظیم می‌کنند.

آنزیم تنظیمی آلوستریک: آنزیمی که نیاز به پیوند برگشت‌پذیر یک مولکول دوم به جایگاه آلوستریک (جایگاهی متفاوت از جایگاه فعال) دارد. این مولکول‌های دوم، تنظیم‌کننده‌ها یا افکتورهای آلوستریک نامیده می‌شوند. اینها ممکن است متابولیت (واسطه‌های تولید شده در مسیر، شامل سوبسترا و محصول)، کوفاکتور، مولکول‌های کوچک، و غیره باشند. حتی سوبسترا می‌تواند کنترل کند که چگونه آنزیم کارش را انجام می‌دهد.

تنظیم آلوستریک:

- ممکن است بیش از یک جایگاه آلوستریک وجود داشته باشد.
- اگر modulator خود سوبسترا باشد، آنزیم **هوموتروپیک** نامیده می‌شود.
- اگر modulator متفاوت از سوبسترا باشد، آن را **هتروتروپیک** می‌نامند.
- تنظیم‌کننده‌های آلوستریک (**allosteric modulators**) از طریق القا تغییرات کنفورماسیونی در آنزیم عمل می‌کنند و فعالیت را کاهش یا افزایش می‌دهند.

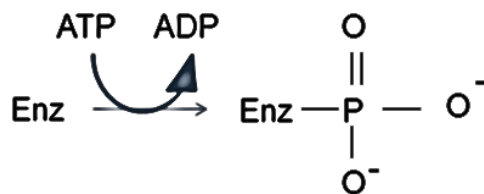
وقتی آنزیم توسط محصول نهایی مسیر متابولیک مهار شود، **مهار پس‌نورد** نامیده می‌شود.

یک روش تنظیم دیگر تنظیم فعالیت آنزیم‌ها:

تغییر یا اصلاح شدن کوآلان: افزودن یا برداشتن یک گروه مولکولی به‌صورت کوآلان، مثل گروه فسفات.

در هر دو حالت (آلوستریک و کوآلان) آنزیم‌های تنظیمی احتمالاً پروتئین‌های چند-زیرواحدی و پیچیده‌تری هستند، زیرا امکان کنترل ظریف‌تری را فراهم می‌کنند.

اصلاح کوآلانسی: فعالیت آنزیمی از طریق افزودن/برداشتن کوآلانسی یک گروه مولکولی خاص تنظیم (تغییر داده) می‌شود. از گروه‌های متعددی که به عنوان تغییردهنده‌های کوآلان عمل می‌کنند، فسفریل ($-PO_3^{2-}$) به نظر شایع‌تر است.

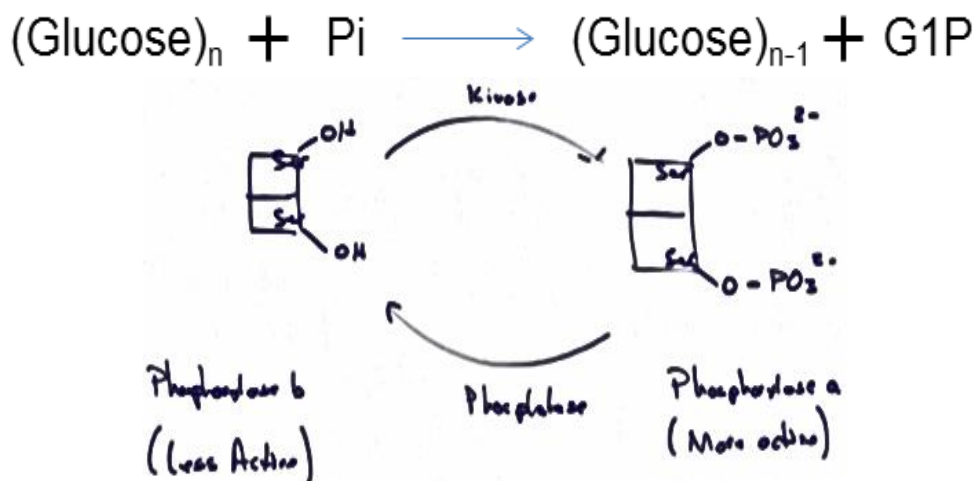


آمینواسیدهای سرین، تیروزین، ترئونین، هیستیدین آمینواسیدهای معمول روی آنزیم‌های تنظیمی هستند برای متصل شدن گروه فسفات.

آنزیم‌هایی که گروه فسفات را متصل می‌کنند، پروتئین کینازها هستند. خود کیناز تنظیمی نیست، بلکه یک گروه فسفریل بر روی "آنزیم تنظیمی یا ناظم" می‌نشانند.

آنزیم‌هایی که گروه فسفریل را برمی‌دارند پروتئین فسفاتاز نام دارند.

اتصال یا برداشته شدن گروه فسفریل می‌تواند آنزیم تنظیمی را به طرق مختلف تحت تاثیر قرار دهد؛ اتفاق‌های زیادی ممکن است رخ دهد. مثال: آنزیم تنظیمی به نام گلیکوژن فسفوریلاز



فسفریله شدن یک آنزیم ناظم (آنزیم تنظیمی) می‌تواند در یک جایگاه یا چند جایگاه، یا تعداد زیادی جایگاه‌ها انجام شود. اغلب مواقع، یک جایگاه باید فسفریله شود تا یک جایگاه دیگر بتواند فسفریله شود، یا فسفوریلاسیون سایت‌های بعدی القا شود. بنابراین، فسفوریلاسیون به صورت تصادفی انجام نمی‌شود. اگر یک آنزیم نیاز دارد سایت 5 فسفریله شود، باید سایت‌های 1، 2، و 3 ابتدا فسفریله بشوند.

دو نوع تنظیم دیگر وجود دارد:

افزوده شدن یک پروتئین تنظیمی. یک پروتئین دیگر با آنزیم اندرکنش می‌کند.

قطع شدن بخشی از آنزیم. آنزیم وقتی فعالیت می‌کند که قطعات پپتیدی خاصی از آنزیم حذف شوند. این فرایند برگشت‌ناپذیر است. برای یک آنزیم معین، ممکن است بیشتر از یک فرایند تنظیمی رخ دهد.

قطع یا برش پروتئولیتیک:

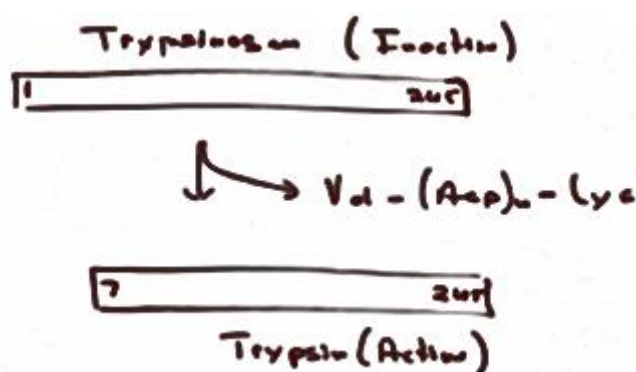
بعضی آنزیم‌های تنظیمی، فقط وقتی فعال می‌شوند که یک یا چند قطعه از آنزیم غیرفعال بریده و حذف شود. پیش‌ساز غیر فعال آنزیم، زیموژن نام دارد. کیموتریپسین و تریپسین دو مثال خوب هستند. زیموژن‌های آنها به ترتیب عبارتند از کیموتریپسینوژن و تریپسینوژن.

- برای کیموتریپسینوژن:



این سه قطعه با پیوندهای دی سولفیدی به هم متصل باقی می‌مانند.

- برای تریپسینوژن:



خیلی از آنزیم‌ها بیش از یک عدد از این روش‌ها یا فرایندهای تنظیمی را استفاده می‌کنند. گلوتامین سنتاز باکتری از آلوستری چندگانه، تغییر یا اصلاح کووالان، و regulatory protein association استفاده می‌نماید. ولی چرا اینقدر پیچیدگی وجود دارد؟ جواب: برای کنترل بسیار دقیق.

فصل هفتم

ویتامین

ویتامین‌ها

تاریخچه: حدود 30 سال قبل از ظهور واژه "**ویتامین**" دانشمندان مشاهده کرده بودند که اگر مواد غذایی اصلی (کربوهیدرات، پروتئین و چربی و مواد معدنی) را به صورت خالص برای حیوان یا انسان فراهم کنند، سلامتی آن حیوان یا انسان به خطر می‌افتد. درحالی‌که اگر مقدار کمی شیر به غذای فوق افزوده شود، بیماری برطرف می‌شود. آنان مشاهده کرده بودند که "**بری بری**" در کسانی ایجاد می‌شود که برنج بدون سبوس غذای اصلی آنها را تشکیل می‌دهد؛ مصرف سبوس برنج یا جوشانده آن می‌توانست بری بری را درمان کند. ابتدا تصور کردند که برنج حاوی یک **سم** (توکسین) است و سبوس برنج **ضد-سم** (آنتی-توکسین) را در خود دارد. اما تلاش برای استخراج و شناسایی آن سم فرضی بدون نتیجه بود و ثابت شد سمی وجود ندارد؛ و پیشنهاد شد که شاید یک "**ماده محافظتی**" در سبوس برنج وجود داشته باشد. بعدها، این نام به **فاکتورهای یدکی** (accessory factors) تغییر داده شد. بالاخره، در سال 1911، اوایل قرن بیستم، یک بیوشیمیست لهستانی عصاره‌ای از سبوس برنج را تهیه نمود و با خالص‌سازی نسبی ماده شیمیایی اصلی آن را به عنوان یک آمین (ترکیب حاوی عامل آمین) شناسایی نمود. ایشان به دلیل آمین بودن ترکیب اصلی و اینکه برای زندگانی ضروری و حیاتی (vital for life) بود، آن را **Vital amine** (یا ویتالامین) نامید که بعدها به **Vitamin** تبدیل شد.

تعریف:

ویتامین‌ها

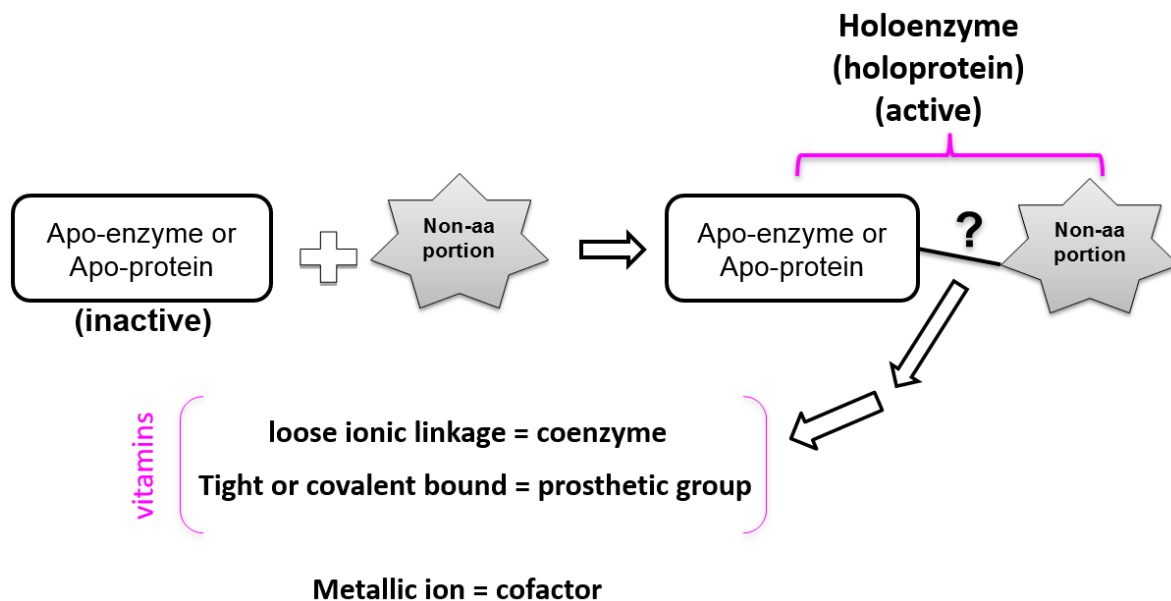
- ترکیبات آلی هستند.
 - از نظر غذایی بسیار مهم‌اند.
 - در مقادیر خیلی کم مورد نیاز بدن هستند (جزء ریز مغذی‌ها هستند).
 - نمی‌توانند توسط بدن انسان سنتز شوند (یا در حد بسیار کم و ناکافی) و به همین دلیل، باید از راه غذا وارد بدن بشوند.
- ویتامین‌ها عمدتاً توسط میکروارگانیسم‌ها و گیاهان و در طی مسیر زندگی عادی آنها سنتز می‌شوند. اغلب پستانداران قادرند ویتامین C را بسازند، چون آنزیم لازم را دارند؛ اما انسان‌ها و پستانداران کمی پست‌تر، از قبیل شامپانزه و خفاش و ... قادر به سنتز ویتامین C مورد نیاز خود نیستند و باید از منابع غذایی آن را به دست بیاورند.

فعالیت ویتامین‌ها:

ویتامین‌ها مثل کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها و پروتئین‌ها نمی‌توانند برای تولید انرژی در بدن تجزیه بشوند و مثل آنها در سلول‌ها به عنوان مصالح ساختمانی استفاده نمی‌شوند. بلکه در مسیرهای متابولیکی به عنوان کمک آنزیم‌ها، **کوآنزیم** یا **گروه پروستتیک**، عمل می‌کنند. اغلب پروتئین‌ها و آنزیم‌ها، **پروتئین‌های مرکب** (conjugated proteins) می‌باشند؛ یعنی علاوه بر بخش پروتئینی که از جنس اسید آمینه می‌باشد، و **آپوپروتئین** یا **آپوآنزیم** نام دارد، برای فعالیت خود به بخش غیرپروتئینی هم نیاز دارند. بخش غیرپروتئینی ممکن است یک ترکیب آلی باشد یا یک یون فلزی.

آنزیم کامل (بخش پروتئینی متصل به بخش غیرپروتئینی) **هولوپروتئین** یا **هولوآنزیم** نامیده می‌شود و فعال است.

- اگر بخش غیرپروتئینی از جنس فلز باشد؛ آن را **کوفاکتور** می‌نامند.
- اغلب ترکیبات آلی که به عنوان بخش غیرپروتئینی آنزیم‌ها عمل می‌کنند، **مشتقات ویتامین‌ها** هستند.
- اگر پیوند بین ترکیب آلی و آپوپروتئین پیوند ضعیف باشد؛ بخش غیرپروتئینی **کوآنزیم** نامیده می‌شود.
- اگر این پیوند از نوع قوی و کووالان باشد، بخش غیرپروتئینی **گروه پروستتیک** نامیده می‌شود.



طبقه‌بندی ویتامین‌ها:

دو دسته اصلی ویتامین‌ها عبارتند از:

1. ویتامین‌های محلول در آب

الف) ویتامین‌های B-کمپلکس

ب) ویتامین C

2. ویتامین‌های محلول در چربی

الف) ویتامین A

ب) ویتامین D

ج) ویتامین E

د) ویتامین K

در مورد ویتامین‌های محلول در آب:

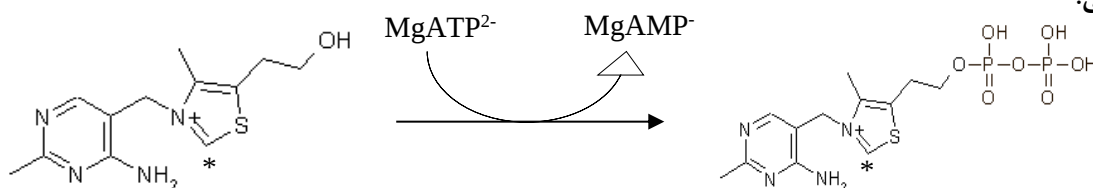
- هنگام جذب از روده مستقیماً وارد خون می‌شوند.
- برای اکثر این ویتامین‌ها، اضافه‌های ویتامین به راحتی از طریق ادرار از بدن دفع می‌شوند؛ بنابراین، مسمومیت با آنها کمتر اتفاق می‌افتد، و روزانه باید جایگزین شوند.

در مورد ویتامین‌های محلول در چربی:

- برای جذب، نیاز به حضور چربی و نمک‌های صفراوی، در روده، دارند. و به‌صورت شیلومیکرون ابتدا جذب لنف و سپس وارد گردش خون می‌شوند. مسمومیت با آنها شایع‌تر است زیرا به راحتی از بدن دفع نمی‌شوند.

ویتامین B₁ (تیامین):

ساختار شیمیایی:

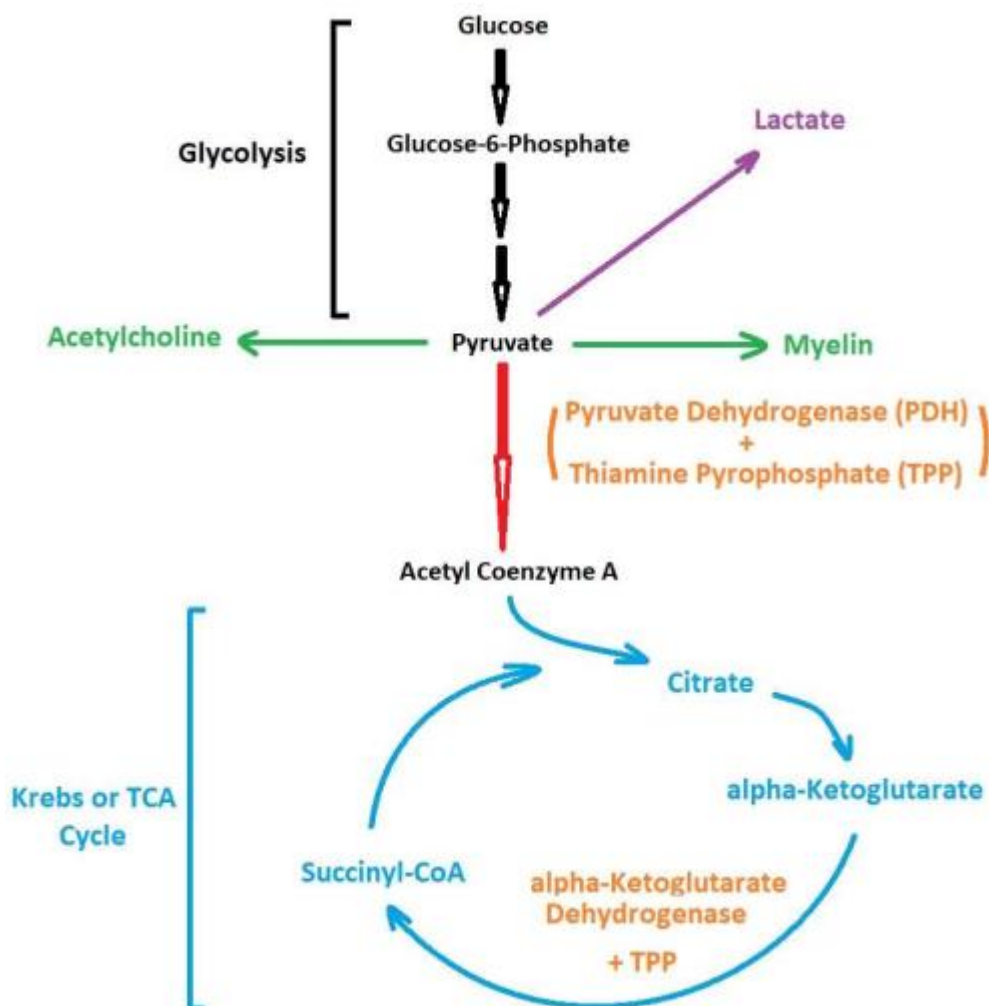


از یک حلقه پیریمیدین و یک حلقه تiazول تشکیل شده است که با یک پُل متیلن ($-\text{CH}_2-$) به هم وصل‌اند. در حلقه تiazول، کربن بین اتم نیتروژن و سولفور، خاصیت اسیدی داشته و به راحتی H^+ از دست می‌دهد و به جای آن گروه استیل می‌گیرد. این ویتامین حاوی سولفور است.

محل فعالیت این ویتامین همین کربن اسیدی است که در شکل علامت * دارد.

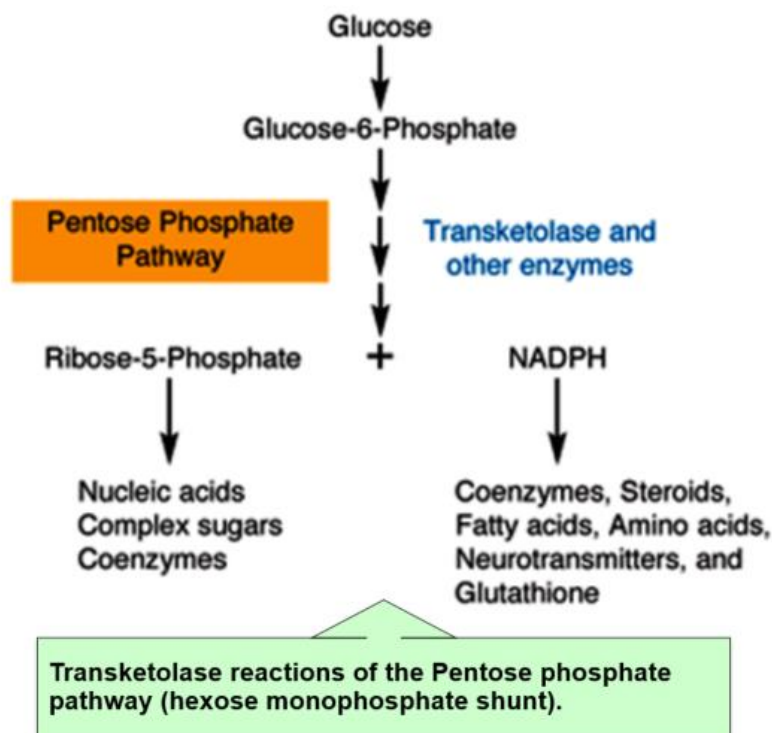
شکل فعال: تیامین در الکل درجه اول خود یک پیروفسفات (PPi) می‌گیرد و فعال می‌شود؛ از طریق همین فسفات به آنزیم خود وصل می‌شود. شکل فعال تیامین، **تیامین پیروفسفات (TPP)** یا **تیامین دی فسفات (ThDP)** نام دارد. برای فعال شدن تیامین یک ATP مصرف می‌شود و آنزیم کاتالیز کننده واکنش، تیامین دی فسفوترانسفراز یا تیامین پیروفسفات سنتتاز نام دارد. مکان‌های اصلی فعالیت:

- آنزیم پیرووات دهیدروژناز برای دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات
- آنزیم آلفا-کتوگلوکوتارات دهیدروژناز برای دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو آلفا-کتوگلوکوتارات
- آنزیم‌های ترانس کیتولاز برای مسیر پنتوزفسفات



مسیر گلیکولیز و چرخه کربس

در هر دو مرحله، علاوه بر CO_2 ، یک NADH نیز تولید می‌گردد که پس از جدا شدن از آنزیم به درون میتوکندری رفته و هیدروژن خود را در زنجیر انتقال الکترون و تولید ATP استفاده می‌کند. پس، هیدروژن‌های NADH در مسیر کاتابولیسم مصرف می‌شوند.



مسیر پنتوز فسفات که به نام شانت هگزوز مونوفسفات نیز معروف است، برای تولید قند ریبوز مهم است. در سلول‌ها، قبل از تقسیم میتوز، ابتدا باید همانند سازی DNA انجام شود؛ برای این کار باید نوکلئوتیدهای کافی سنتز شوند و می‌دانیم نوکلئوتیدها از سه بخش بازآلی، قند پنج کربنه (ریبوز یا داکسی ریبوز) و فسفات تشکیل شده‌اند.

همچنین، مسیر پنتوز فسفات، منبع اصلی کوآنزیم NADPH می‌باشد. هیدروژن‌های این کوآنزیم برای مراحل آنابولیسم (سنتز مواد) استفاده می‌شود؛ مخصوصاً برای سنتز چربی‌های شیر و هورمون‌های جنسی.

در سلول‌ها، تیامین مونوفسفات (ThMP) و تیامین تری فسفات (ThTP) هم وجود دارد؛ فعالیت ThMP کاملاً مشخص نیست؛ ThTP شاید در سیستم عصبی نقش مهم داشته باشند که ممکن است ارتباطی به فعالیت کوآنزیم نداشته باشد.

کمبود تیامین یا ویتامین B_1

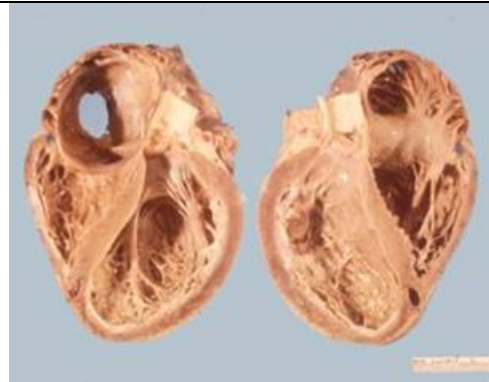
1. بری بری بیماری ناشی از کمبود تیامین است؛ سمپتوم‌های آن عبارتند از:

- مشکلات و سمپتوم‌های دستگاه گوارش: بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، تب، کاهش حرکت‌های معده و روده
- ضعف عضلانی: به دلیل تجمع اسید لاکتیک
- تظاهرات نورولوژیکی: اختلال عصبی پیش‌رونده، سندرم ورنیکه
- تظاهرات قلبی-عروقی: تپش قلب، بزرگ شدن (هیپرتروفی) و انقباض قلب، و نارسایی احتقانی قلب.

سه نوع اصلی بری بری، بری بری خشک (dry beri beri)، بری بری مرطوب (wet beri beri) و بری بری نوزادی ($\text{infantile beri beri}$) می‌باشد.



در نوع **خشک**، کمبود B_1 ، متابولیسم کربوهیدرات‌ها را در نوروں‌ها مختل می‌کند. اعصاب محیطی تحت تاثیر قرار می‌گیرند، و نوروپاتی پریفرال از ویژگی‌های این بری بری است. اختلال در فعالیت‌های حسی، حرکتی و رفلکس وجود دارد که اندام‌های حرکتی تحتانی را بیشتر از اندام‌های حرکتی فوقانی تحت تاثیر قرار می‌دهد و فلج نسبی وجود دارد.



نوع **مرطوب**، علاوه بر نوروپاتی پریفرال، همراه است با سردرگمی ذهنی، تحلیل ماهیچه، ادم، بالا بودن ضربان قلب، بزرگ شدن قلب (کاردیومگالی) و نارسایی احتقانی قلب.

بری بری نوزادی در بچه‌هایی که توسط مادران مبتلا به کمبود تیامین (که ممکن است علائم کمبود را نشان ندهند) شیر داده می‌شوند، رخ می‌دهد. در بچه‌ها، اشکال **قلبی**، **بی صدا** (aphonic)، یا **شبه مننژیت** (pseudomeningitis) مشاهده شود. در نوع قلبی، گریه با صدای بلند و تیز به همراه استفرغ و ضربان قلب بالا وجود دارد. اگر تیامین فوراً تجویز نشود، تشنج و مرگ ممکن خواهد بود. همچنین، به دلیل مشکلات مغزی، انقباض ماهیچه‌های خلفی، معروف به **opisthotonos** وجود دارد، که در نوزادان شایع‌تر است (چون سیستم اعصاب به طور کامل بلوغ نیافته است).



پس از تجویز تیامین، معمولاً بهبودی سریع در 24 ساعت اول رخ می‌دهد. بهبودی نوروپاتی پریفرال ممکن است ماه‌ها طول بکشد.

2- بیماری‌های مغزی در افراد الکلی مشکل دیگر ناشی از کمبود تیامین است که شامل سندرم ورنیکه – کورساکف می‌شود. سلول‌های عصبی و سلول‌های حمایت‌کننده آنها (مثل سلول‌های گلیال) نیاز به تیامین دارند و در صورت کمبود تیامین، دچار اختلال در تولید ATP می‌شوند. این سندرم در جامعه غرب بیشتر شایع است. تظاهرات این بیماری عبارتند از:

- آتاکسی (ataxia)، عدم هماهنگی در حرکات. تلو تلو خوردن هنگام راه رفتن و ...
- سردرگمی و گیجی و دمانس ناگهانی (Sudden dementia, confusion)
- از دست دادن حافظه (memory loss, confabulation)
- فلج چشم (عدم توانایی در دنبال کردن منبع نور) (ophthalmoplegia)
- پرش غیرارادی چشم (nystagmus)

در صورت عدم درمان فوری، همه این اختلالات می‌توانند برگشت ناپذیر شوند.

چه کسانی به کمبود B₁ مبتلا می‌شوند:

- خوردن ماهی خام باعث کمبود B₁ می‌شود؛ زیرا در ماهی آنزیم‌های تیامیناز وجود دارد، آنزیمی که تیامین را تخریب می‌کند. در طول پخته شدن، این آنزیم‌ها در اثر حرارت، دنا توره و غیرفعال می‌شوند.
- رژیم غذایی که عمدتاً از چای و بیسکویت (از آرد تصویه شده و بدون سبوس) تشکیل شده باشد. چای حاوی فاکتورهای آنتی تیامین است. قهوه نیز همین اثر را دارد.
- نوزادانی که از شیر فاقد تیامین کافی تغذیه می‌شوند.
- افرادی که داروهای مدر (دیورتیک) مصرف می‌کنند. از آنجا که تیامین حلالیت بالایی در آب دارد، ادرار زیاد منجر به دفع تیامین بیشتر، و کمبود آن خواهد شد.
- افراد معتاد به الکل: در این افراد مصرف تیامین کم است، جذب تیامین از روده دچار اختلال شده است، به کارگیری تیامین در بدن مختل شده و ذخایر بدنی نیز کاهش دارد. الکل از لحاظ کالری غنی ولی از لحاظ ویتامین فقیر است.

هر قدر رژیم غذایی کربوهیدرات بیشتری داشته باشد، تیامین بیشتری لازم خواهد بود.

در ماکیان و چهارپایان کمبود ویتامین B₁ شایع می‌باشد و انقباضات عضلات خلفی (opisthotonos) باعث حالتی به نام stargazing (دید زدن ستارگان) می‌شود.



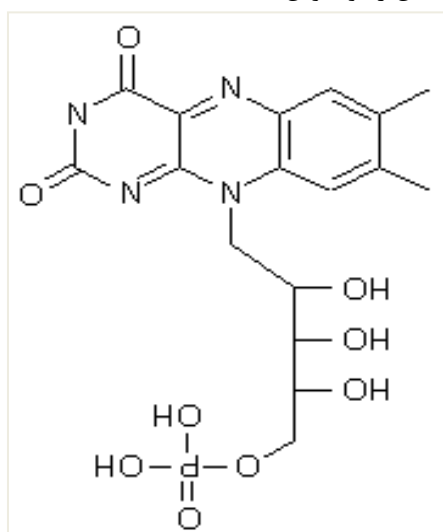
مکانیسم آسیب به سلول‌های سیستم اعصاب مرکزی ناشی از کمبود تیامین:

- کاهش در فعالیت آلفا-کتوگلو تارات دهیدروژناز، منجر به آسیب به میتوکندری می‌شود؛ چون میتوکندری بیشترین انرژی را برای فعالیت سلول تولید می‌کند، آسیب به میتوکندری باعث مرگ نکرز سلول می‌گردد (مرگی که سلول در آن می‌ترکد).
- اختلال در تیامین می‌تواند منجر به مرگ آپوپتوز (خودکشی) بشود؛ سلول بی‌سر و صدا تکه تکه می‌شود.

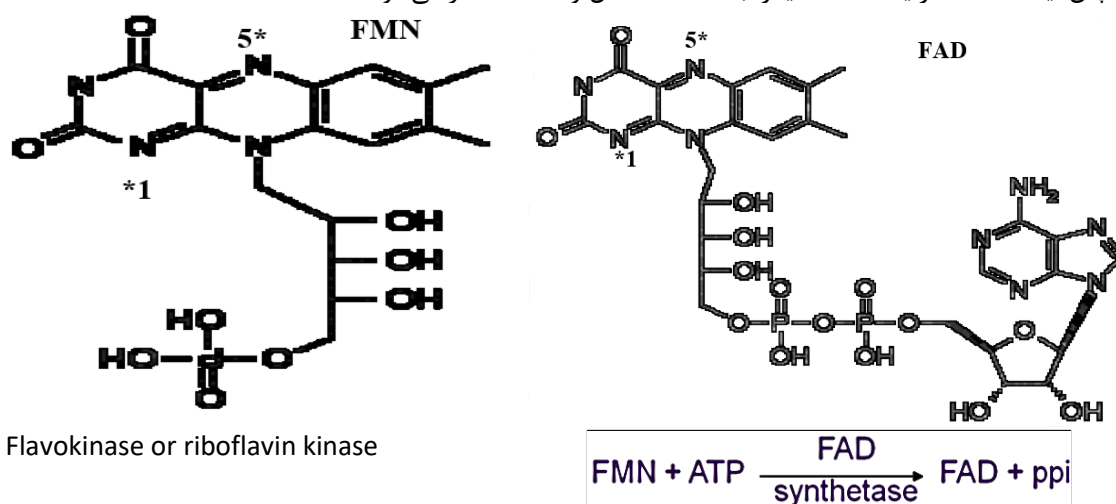
- اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، همچنین، باعث استرس اکسیداتیو (افزایش مقدار رادیکال‌های آزاد) و آسیب و مرگ سلولی ناشی از آن می‌شود.
- منابع تیامین، غلات با سبوس، گوشت، و جبوبات است.

ویتامین B₂ (ریبوفلاوین)؛ ویتامین G

ساختمان شیمیایی: یک سیستم حلقه ای ایزوآلکوسازین که فلاوین هم نامیده می‌شود. به نیتروژن شماره 10، ریبیتول (ریبوز احیا شده) متصل می‌باشد و به همین دلیل نام ویتامین ریبوفلاوین است.



شکل فعال: ریبوفلاوین، پیش‌ساز کوآنزیم‌های FMN (فلاوین مونو نوکلئوتید) و FAD (فلاوین آدنین دی نوکلئوتید) می‌باشد. ریبوفلاوین، به کمک آنزیم ریبوفلاوین کیناز (فلاوکیناز)، فسفریله می‌شود و FMN تولید می‌شود. منشا گروه فسفات، مولکول ATP می‌باشد. سپس، یک AMP، از یک ATP دیگر، به FMN منتقل و FAD سنتز می‌شود.



وظیفه FMN و FAD:

در طول واکنش‌های آنزیمی، هر دو قادرند به صورت برگشت پذیر دو اتم هیدروژن بگیرند و به FMNH₂ و FADH₂ تبدیل شوند. در واکنش‌های redox (اکسیداسیون/احیا) شرکت می‌کنند.

آنزیم‌هایی که به عنوان کوفاکتور به FMN یا FAD نیاز دارند، فلاوپروتئین یا فلاوانزیم نامیده می‌شوند. برخی فلاوپروتئین‌ها، حاوی یون‌های فلزی نیز هستند، که در این صورت، متالوفلاوپروتئین نامیده می‌شوند.

محل کار: در متابولیسم چربی، پروتئین و کربوهیدرات شرکت می‌کند. در گلیکولیز، برای آنزیم **پیرووات دهیدروژناز**، و در چرخه کربس برای **آلفا-کتوگلو تارات دهیدروژناز** کوآنزیم محسوب می‌شود.

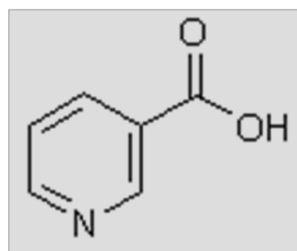
اتصال FMN و FAD به آنزیم‌های اکسیدوردوکتاز، اغلب به صورت محکم و با پیوند کووالان می‌باشد، بنابراین، در اصل **گروه پروستتیک** می‌باشند. بعد از گرفتن اتم‌های هیدروژن بر روی N_1 و N_5 ، قادر به ترک آنزیم نیستند.

کمبود ریبوفلاوین: حالتی است معروف به ariboflavinosis که پیشوند "a" به معنی "فاقد" می‌باشد. کمبود این ویتامین به ندرت رخ می‌دهد. افراد الکلی بیشتر دچار کمبود این و سایر ویتامین‌ها می‌شوند. همچنین، از آنجا که ریبوفلاوین تحت تاثیر اشعه ماورای بنفش خورشید تخریب می‌شود، فوتوتراپی برای نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی، منجر به کمبود ویتامین B_2 می‌شود. سمپتوم‌های (نشانه‌های) ناشی از این حالت عبارتند از:

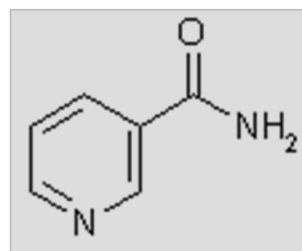
- بی‌اشتهایی، رشد کم، استفراغ
 - درماتیت (التهاب پوست)، پوست فلسی و روغنی، مخصوصاً در کنار گوش‌ها و بینی.
 - شقاق گوشه لب (chelositis).
 - التهاب زبان (glossitis).
 - اختلال در چشم (photophobia یا ترس از نور)، آب ریزش چشم‌ها، کدر شدن قرنیه، آب مروارید.
 - در پرندگان و جوجه، باعث فلج ناشی از فر خوردن انگشتان پا (curled toe paralysis) می‌شود.
- منابع ویتامین B_2 ، تخم مرغ، جگر و برگ‌های سبز سبزیجات می‌باشد.

ویتامین B_3 (نیاسین) یا اسید نیکوتینیک

ساختمان شیمیایی: حلقه پیریدین که بر روی آن یک **گروه کربوکسیل** (در این صورت اسید نیکوتینیک نامیده می‌شود) یا یک **گروه آمید** (در این صورت نیکوتینامید نامیده می‌شود) قرار گرفته است. نیکوتینامید به راحتی در بدن دزآمین می‌شود (آمین خود را از دست می‌دهد) و بنابراین، از نظر غذایی معادل اسید نیکوتینیک می‌باشد. اگر یک ویتامین بتواند بیش از یک ساختار شیمیایی داشته باشد و آنها در بدن قابل تبدیل به هم باشند و از نظر غذایی فعالیت ویتامینی داشته باشند، این ترکیبات مشابه را ویتامین‌های آن ویتامین می‌نامند.



Nicotinic acid



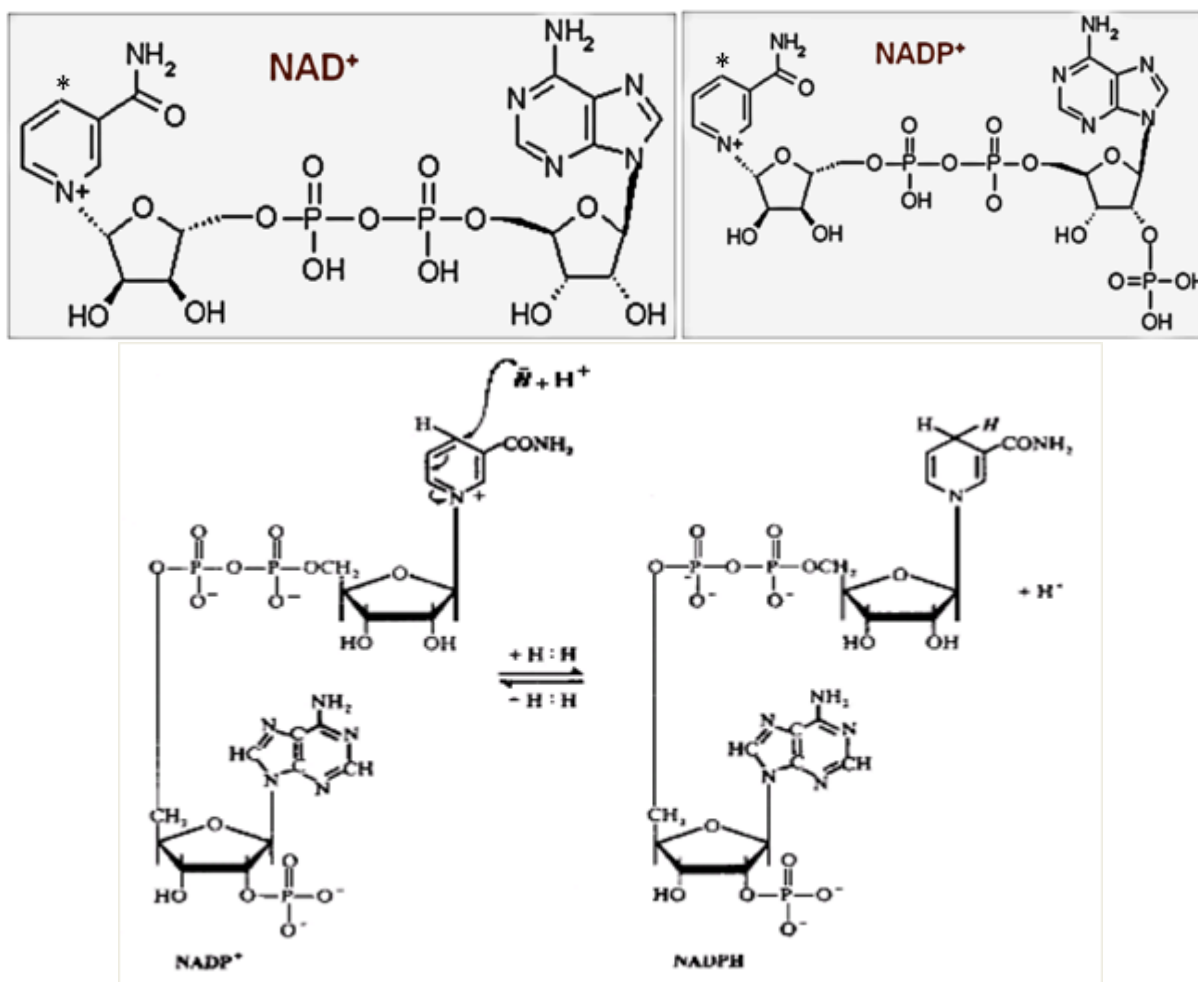
Nicotinamide

اشکال کوآنزیمی (فعال):

نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+)

نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید فسفات ($NADP^+$)

هر دو شکل کوآنزیمی در واکنش‌های اکسیداسیون/احیا شرکت می‌کنند و هیدروژن می‌گیرند؛ در این واکنش‌ها حلقه پیریدین (علامت ستاره) با گرفتن یک یون هیدروژن (به شکل یون هیدرید، H^-) احیا و اتم هیدروژن دیگر به صورت پروتون (H^+) به داخل محیط رها می‌گردد.



بر خلاف FAD و FMN، اتصال این کوآنزیم به آنزیم مربوط به خود، از نوع ضعیف می‌باشد، و پس از گرفتن هیدروژن، می‌تواند آنزیم را ترک کند.

کوآنزیم، NADH، هیدروژن خود را در زنجیر انتقال الکترون و برای تولید ATP (مراحل کاتابولیسم) استفاده می‌کند. درحالی‌که، NADPH، هیدروژن خود را در مسیر سنتز و آنابولیسم مصرف می‌نماید.

کمبود: کسانی که غذایشان اساساً از ذرت تشکیل شده است ممکن است دچار کمبود ویتامین B₃ بشوند؛ زیرا، نیاسین در ذرت کم است، نیاسین ذرت سخت هضم می‌شود، و ذرت از نظر اسیدهای آمینه لیزین و تریپتوفان هم فقیر است.

لازم به یادآوری است که **ویتامین نیاسین می‌تواند در بدن از اسیدآمینه تریپتوفان سنتز شود**؛ اما این مسیر بسیار هزینه‌بر بوده و نیاز به ویتامین‌های دیگر از قبیل ویتامین B₁، B₂، B₆ دارد، که خود در رژیم غذایی محدود می‌باشد. کارایی این مسیر هم کم است، به‌طوری‌که برای هر واحد نیاسین، 60 برابر تریپتوفان مورد نیاز است. به همین دلیل، مقدار محدودی سنتز می‌شود که کفاف نیاز بدن را نمی‌کند؛ لذا، علی‌رغم توانایی سنتز در بدن، نیاسین همچنان ویتامین محسوب می‌گردد.

داروی **نیازید** که برای **شیمی درمانی بیماری سل** مصرف می‌شود می‌تواند منجر به کمبود ویتامین نیاسین شود.

بعضی بیماری‌ها، مثل *Hurtup disease*، جذب تریپتوفان را مختل و باعث کمبود ویتامین B₃ می‌شوند. سمپتوم‌های کمبود: بیماری پلاگر (*pellagra*) می‌باشد که با تظاهرات بالینی درماتیت، دمانس، و اسهال (معروف به 3Ds) همراه است. در صورت درمان نشدن مرگ (*Death*) رخ می‌دهد.

ضایعات پوستی شامل مناطقی از پوست می‌شود که در معرض خورشید، فشار، یا گرما یا سایر انواع ضربه یا اذیت قرار بگیرند. این مناطق شامل صورت، گردن، پشت بازوها، آرنج، سینه و مناطق حساس می‌شود. به همین دلیل زخم‌ها شبیه پوتین، دستکش، و گردنبند هستند. پوست ابتدا قرمز و سپس ضخیم و پوسته پوسته و فلسی می‌شود. التهاب لثه و زبان (زبان آتشین) مشکلات ذهنی و سردرد، بیخوابی، و افسردگی وجود دارد.

منابع ویتامین B₃ حبوبات و دانه‌های همراه با سبوس و تصفیه‌نشده، شیر، و گوشت می‌باشد.

استفاده دارویی از اسید نیکوتینیک:

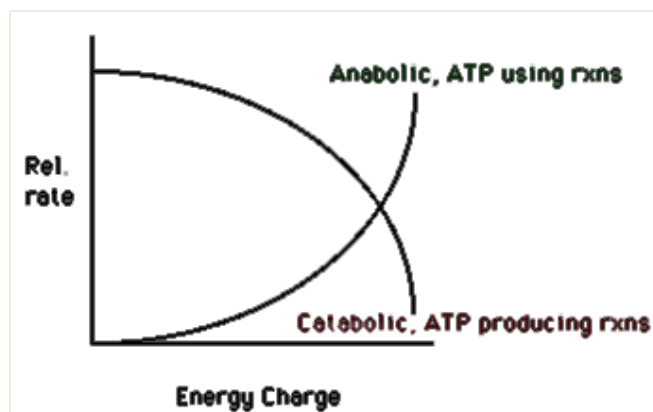
در دوزهای فارماکولوژیک سطوح کلسترول خون را پایین می‌آورد؛ یک روش درمان هیپرکلسترولمی می‌باشد. عمل اصلی آن جلوگیری از آزاد شدن چربی از بافت چربی است. گرچه اسید نیکوتینیک کلسترول خون را کاهش می‌دهد، اما باعث تخلیه ذخایر گلیکوژن در ماهیچه‌های قلب و اسکلتی می‌شود؛ این باعث افزایش میزان قند و اسید اوریک خون می‌شود. بنابراین، این دارو برای افراد دیابتی و مبتلا به نقرس مناسب نیست.

ویتامین B₄ (آدنین)

دیگر به عنوان ویتامین مطرح نیست زیرا بدن مقادیر کافی از آن را می‌سازد. آدنین در شکل ATP انرژی رایج سلول را تشکیل می‌دهد. با اندازه‌گیری ATP، ADP و AMP سلول و گذاشتن آنها در فرمول زیر، می‌توان شارژ سلول (*energy charge*) را حساب نمود که نشانگر وضعیت متابولیکی سلول است.

$$\frac{[ATP] + \frac{1}{2} [ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]}$$

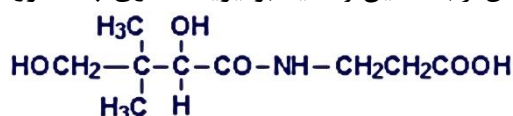
حداکثر این کسر عدد 1 می‌باشد و به معنی این است که شارژ سلول کامل است و همه آدنین به شکل ATP می‌باشد. حداقل این کسر 0 است و به معنی این است که همه آدنین به شکل AMP است و سلول شارژ ندارد. سلول‌ها وقتی شارژ صفر دارند که مرده باشند. برعکس وسایل الکتریکی که می‌توانند شارژ کامل داشته و یا کاملاً فاقد شارژ باشند، سلول‌های موجودات زنده قادرند شارژ خود را در یک حد ثابت حفظ کنند که برابر با 0.8-0.95 می‌باشد. علت این توانایی این است که در درون سلول‌ها دو مسیر متابولیسم یعنی کاتابولیسم و آنابولیسم وجود دارد. برخورد منحنی سرعت انجام دو مسیر کاتابولیسم و آنابولیسم در نمودار سرعت در مقابل شارژ انرژی همان نقطه 0.8-0.95 می‌باشد. در صورتی که شارژ سلول به کمتر از 0.8 متمایل شود، منحنی کاتابولیسم افزایش و منحنی آنابولیسم کاهش خواهد یافت و ATP لازم از مسیرهای کاتابولیسم مهیا خواهد شد. برعکس؛ اگر شارژ سلول به بالاتر از 0.95 متمایل شود، سلول با کاهش سرعت کاتابولیسم و افزایش سرعت آنابولیسم انرژی اضافی را برای سنتز مواد ذخیره‌ای به کار خواهد گرفت و شارژ اضافه را مصرف خواهد نمود.



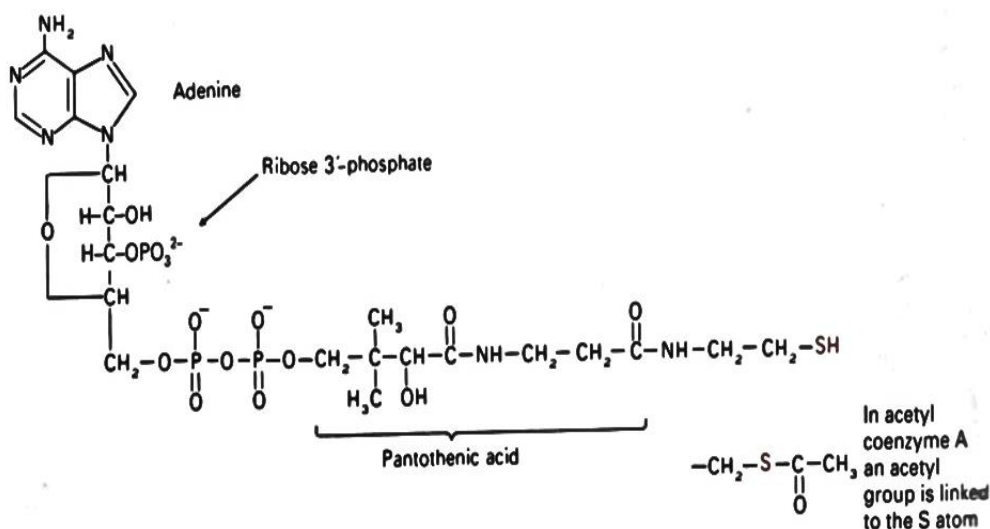
گرچه آدنین خود یک ویتامین نیست، در ساختمان و شکل کوآنزیمی فعال بسیاری از ویتامین‌ها حضور دارد، از قبیل، شکل فعال ویتامین B₃، شکل فعال ویتامین B₂، شکل فعال ویتامین B₅ [کوآنزیم آ (CoA)].

ویتامین B₅ (اسید پانتوتنیک یا پانتوتنات)

ساختمان شیمیایی: یک دی پپتید مشتق از بتا آلانین و اسید بوتیریک حاوی چند گروه اضافی (اسید پانتوئیک) می‌باشد.



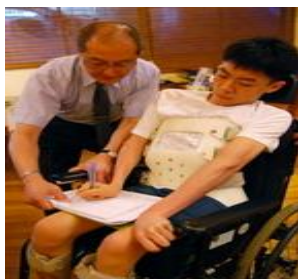
شکل فعال کوآنزیمی: برای سنتز شدن کوآنزیم آ (Coenzyme A or CoA or CoASH) لازم است. در ساختمان کوآنزیم آ شرکت می‌نماید.



نقش کوآنزیم آ: گرفتن گروه‌های آسیل یا استیل بر روی اتم سولفور و انتقال آن است.

کمبود ویتامین B₅ به ندرت رخ می‌دهد زیرا در همه حبوبات، سبزیجات، و گوشت توزیع وسیع دارد. مطالعه سمپتوم‌های بیماری دشوار است زیرا بسیار ظریف و شبیه کمبود سایر ویتامین‌های گروه B می‌باشد.

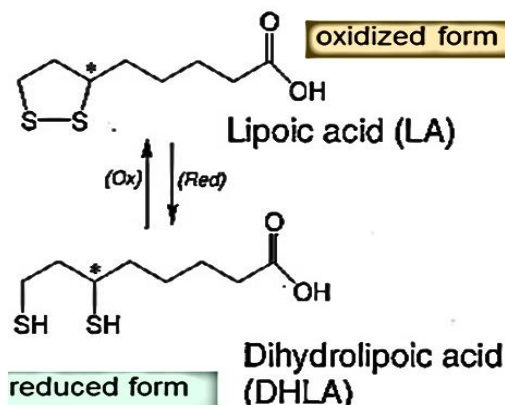
القای عمدی کمبود در حیوانات نشان داده است که در خوک‌ها، باعث کاهش رشد، اسهال، ریختن مو و راه رفتن بدون خم کردن زانو می‌شود. در پرندگان و جوجه‌ها باعث عدم توسعه مناسب پرها می‌شود. در انسان‌ها، باعث سردرد، خستگی، عدم هماهنگی عضلات، استفراغ و دردهای انقباضی شکم می‌شود.



در یک بیماری به نام **Hallervorden Spatz Syndrome**، ژن آنزیم پنتوتانات کیناز دچار نقص می‌باشد؛ که در آن، بیمار قادر به استفاده از ویتامین B5 نیست. این سندرم می‌تواند، غیرمستقیم، نشان‌دهنده عوارض ناشی از کمبود شدید ویتامین B5 باشد.

اسید لیپوئیک:

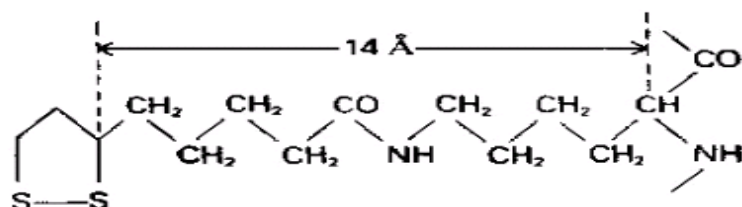
یک ویتامین نیست، اما کوآنزیم مهمی می‌باشد. بدن قادر به سنتز مقادیر کافی از آن می‌باشد. **ساختمان شیمیایی:** اسید اکتانوئیک است که در کربن 6 و کربن 8 حاوی گروه -SH می‌باشد (6، 8-دی تیو اکتانوئیک اسید) و می‌تواند به صورت **redox pair**، یعنی هم به حالت اکسید شده و احیا شده وجود داشته باشد؛ به همین دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و خنثی کننده رادیکال‌های آزاد را دارد.



آلفا-اسید لیپوئیک دارای خواص مفید است از قبیل:

- به راحتی از غذا جذب می‌شود.
 - آنتی اکسیدان است. با اهدا دو هیدروژن از DHLA می‌تواند رادیکال‌های آزاد را خنثی کند بدون اینکه خود به رادیکال آزاد تبدیل شود.
 - ضد-گلیکاسیون است (از اتصال واحدهای قندی به پروتئین‌ها و اختلال در عملکرد آنها جلوگیری می‌کند).
 - نرمال کننده قند خون است.
 - ضد پیری است.
 - به حفاظت از میتوکندری و DNA کمک می‌کند.
 - به افزایش سطح گلوکوتایون (یکی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن) کمک می‌کند.
 - همکاری نزدیک با ویتامین C و ویتامین E و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها دارد و باعث بازیافت آنها و موثرتر شدن آنها می‌شود.
 - یک عامل شلاته کننده است و در نتیجه، در مقابل اثرات سمی فلزات آرسنیک، جیوه و غیره کمک می‌نماید.
- دوز لازم:** 50 الی 100 میلی گرم در روز برای عموم توصیه می‌شود.
- دوزهای بالاتر، 600 میلی گرم در روز، برای جلوگیری از عوارض قند بالا، برای افراد دیابتی توصیه می‌شود.
 - دوزهای حدود 1200 میلی گرم به صورت وریدی، برای درمان **مسمومیت با قارچ آمانیتا** استفاده می‌شود.
- عوارض:** جزئی و شامل اثرات دستگاه گوارش، حالت تهوع و استفراغ، و مشکلات خفیف پوستی می‌باشد.

لیپوئیک اسید در میتوکندری به عنوان کوآنزیم برای کمپلکس پیروات دهیدروژناز و کمپلکس آلفا-کتوگلوئارات دهیدروژناز عمل می‌کند. این کوآنزیم از طریق عامل کربنیل خود با ریشه جانبی یک لیزین به آنزیم‌های فوق متصل می‌شود و یک بازوی 14 آنگسترومی را برای پروتئین فراهم می‌سازد. اسید لیپوئیک، مانند کوآنزیم آ، از طریق سولفور خود به گروه آسیل یا استیل متصل و آن را جابه‌جا می‌نماید.



خلاصه جلسه در یک مثال: نقش همه ویتامین‌ها و کوآنزیم‌هایی که تاکنون مورد بحث قرار گرفتند، را می‌توان در یک واکنش مشاهده و خلاصه نمود.

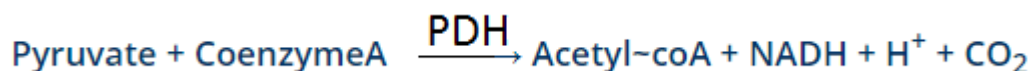
کمپلکس پیروات دهیدروژناز (PDH) یک مجموعه از سه آنزیم است که نام‌های آنها عبارتند از:

E1 = Pyruvate dehydrogenase

E2 = Dihydrolipoamide acyltransferase

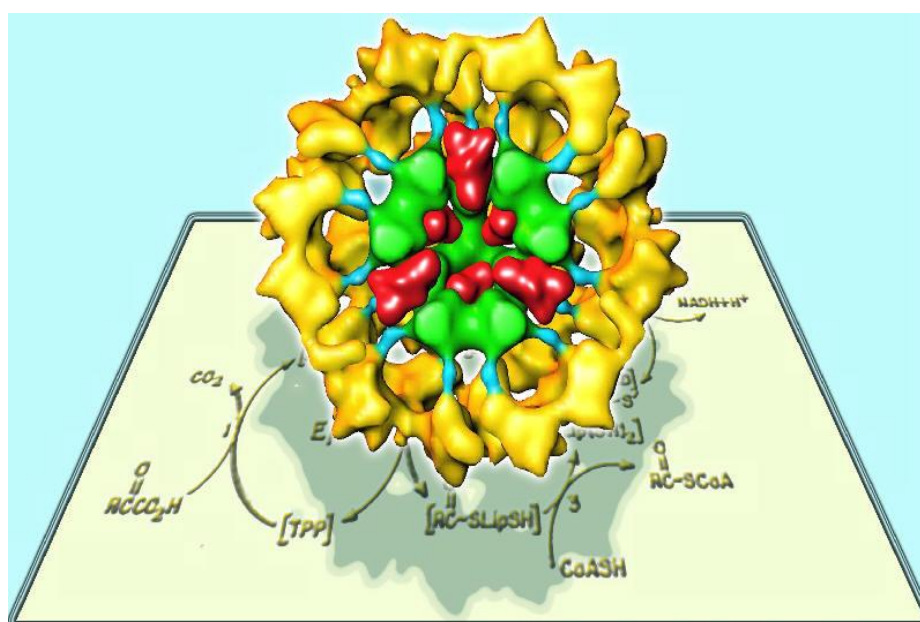
E3 = Dihydrolipoamide dehydrogenase

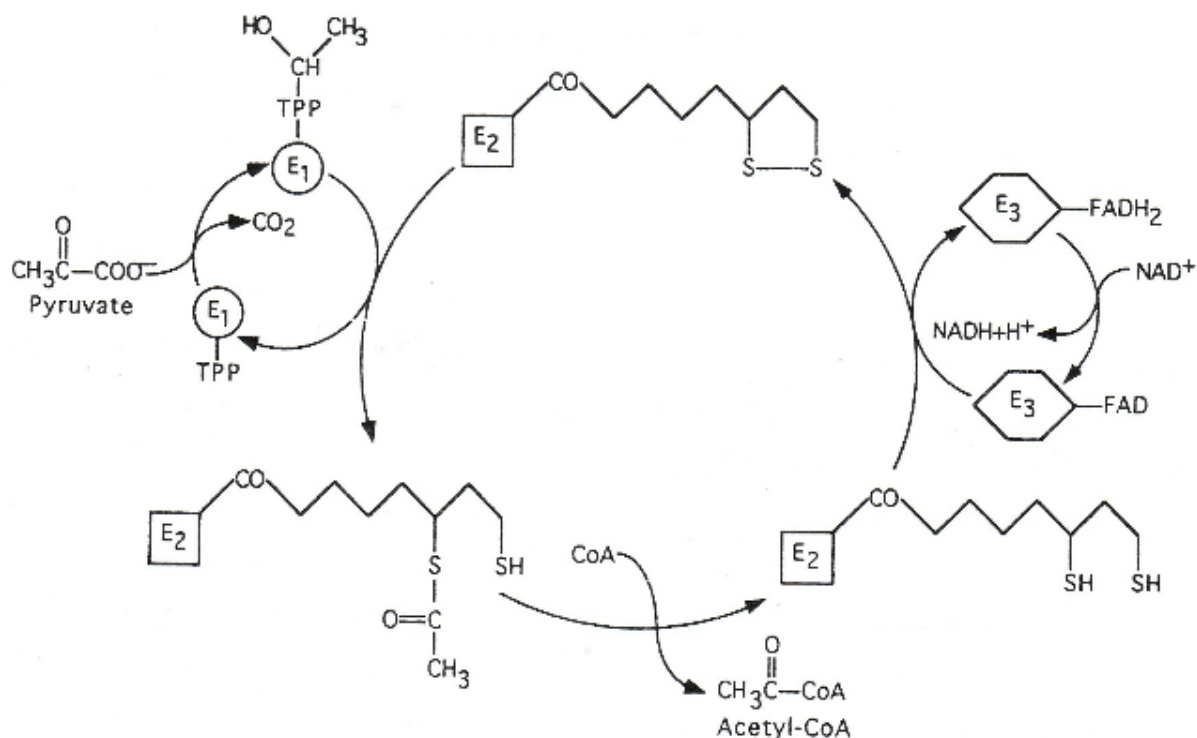
این مجموعه آنزیمی واکنش زیر را کاتالیز می‌کند:



در این واکنش پیروات به استیل کوآنزیم تبدیل می‌شود. یک NAD⁺ احیا و به NADH تبدیل می‌گردد و یک CO₂ نیز رها می‌شود. در این واکنش، حضور ویتامین B₃، به شکل NAD، و حضور ویتامین B₅ در ساختمان کوآنزیم آ، و حضور آدنین در ساختمان NAD، و کوآنزیم آ، واضح است. اما حضور ویتامین B₁، به شکل TPP، و حضور ویتامین B₂، به صورت FAD، و نقش اسید لیپوئیک، پنهان است.

در شکل زیر نقش این کوآنزیم‌ها و ویتامین‌ها، به زیبایی، قابل مشاهده می‌باشد:



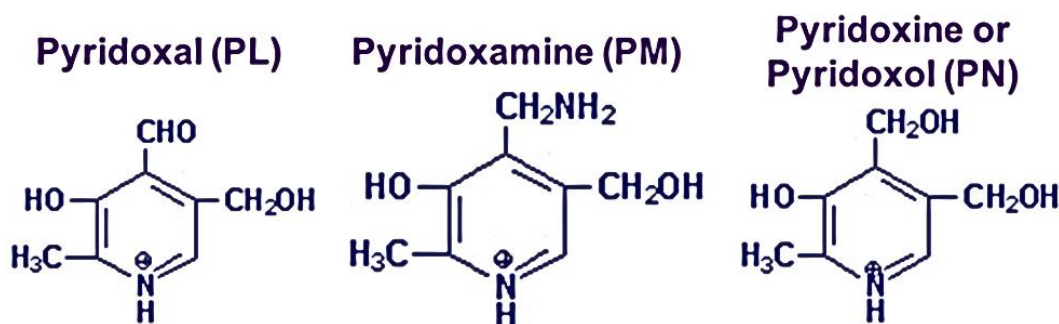


طبق شکل بالا:

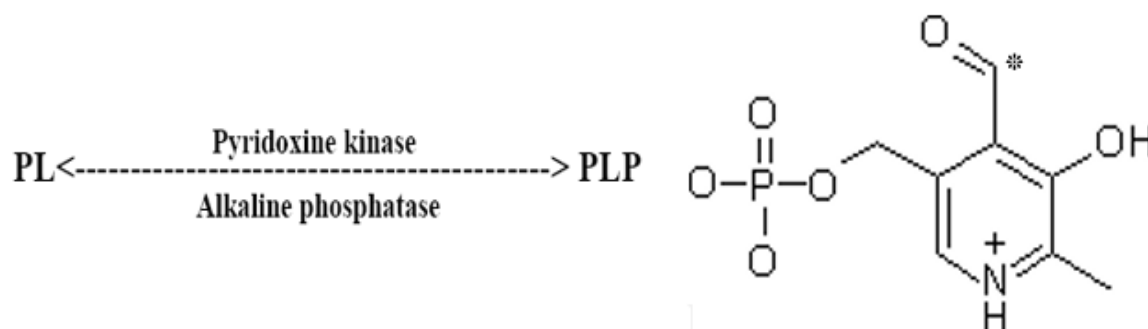
1. آنزیم اول، E1، شکل فعال تیامین را بر روی خود دارد؛ تیامین از پیرووات گروه استیل را گرفته و CO_2 آزاد می‌کند.
2. آنزیم دوم، E2، با اسید لیپوئیک سوار بر خود، گروه استیل را از E1 می‌گیرد و E1 به شکل اولیه خود احیا می‌شود (همه آنزیم‌ها بعد از انجام واکنش باید به شکل اولیه و فعال رها شوند).
3. گروه استیل به یکی از سولفورهای اسید لیپوئیک وصل می‌شود. بازوی 14 آنگسترمی اسید لیپوئیک از سمت E1 به طرف E3 حرکت می‌کند با این هدف که اسید لیپوئیک آن مجدداً اکسید شود. در میانه راه، کوآنزیم A را ملاقات و گروه استیل را به وی می‌دهد (و محصول واکنش تولید می‌گردد).
4. بازوی اسید لیپوئیک روی E2، راه خود را به سوی E3 ادامه می‌دهد و توسط ویتامین B₂، یعنی FAD موجود بر روی E3، اکسید می‌شود؛ هیدروژن‌های آن به FAD منتقل و FADH₂ تولید می‌گردد.
5. از آنجا که E3 نیز، در انتهای یک دور کامل واکنش، باید به حالت اولیه خود بازگردد، ویتامین B₃، به شکل NAD^+ آمده و روی E3 می‌نشیند و پس از گرفتن هیدروژن بلند شده و راهی میتوکندری و چرخه انتقال الکترون می‌شود.

ویتامین B₆ (پیریدوکسین)

ساختمان شیمیایی: مشتقات پیریدین هست؛ تنها یکی از گروه‌های جانبی شده فرق دارد. ویتامین B₆، سه شکل قابل تبدیل به هم دارد: پیریدوکسین یا پیریدوکسول (شکل الکلی)، پیریدوکسال (شکل آلدئیدی)، و پیریدوکسامین (شکل آمینی). اینها سه ویتامر مختلف ویتامین B₆ می‌باشند.



شکل فعال: شکل فعال، اشکال فسفات می‌باشند: پیریدوکسال فسفات، پیریدوکسامین فسفات، و پیریدوکسول فسفات. گروه فسفات به الکل درجه اول پیوند می‌شود؛ اتصال این فسفات توسط پیریدوکسین کیناز کاتالیز می‌شود که نیازمند ATP است و در همه بافت‌ها وجود دارد.



آنزیم آلکان فسفاتاز (ALP) می‌تواند فسفات را بردارد. هنگام مصرف گوشت و سایر منابع، ویتامین‌های B₆، به همراه فسفات در روده رها می‌شود و به دلیل بار منفی روی فسفات نمی‌توانند جذب شوند. آنزیم ALP فسفات آنها را برمی‌دارد و پس از جذب، آنزیم پیریدوکسین کیناز فسفات را بر روی ویتامین باز می‌گرداند. مقدار ویتامین B₆ در خون کم است و آنچه وجود دارد، به شکل PL یا عمدتاً PLP و PMP است. هنگامی که ویتامین B₆ می‌خواهد وارد سلول شود، فسفات آن بریده می‌شود و در سلول یک فسفات به آن وصل می‌گردد. بنابراین، فرایند گذاشتن و برداشتن فسفات بارها انجام می‌پذیرد.

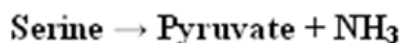
نقش ویتامین B₆: یک کوآنزیم مهم است برای آنزیم‌هایی که در متابولیسم (سنتز و کatabولیسم) اسیدهای آمینه فعالیت می‌کنند. پیریدوکسال فسفات از طریق فسفات متصل به الکل درجه اول خود به آنزیم پیوند می‌شود و در واقع به عنوان گروه پروستتیک عمل می‌نماید. فعالیت اصلی ویتامین B₆ این است که از طریق عامل آلدئیدی خود به عامل آمین یک اسید آمینه متصل و اسید آمینه (که همان سوبسترای آنزیم است) را به نزدیک آنزیم می‌آورند و سپس آنزیم کار اختصاصی خود را بر روی سوبسترا انجام می‌دهد.

- اگر آنزیم یک آمینواسید دکربوکسیلاز باشد، عامل کربوکسیل را از اسیدآمینه خواهد داشت. مثال از دکربوکسیلاسیون:

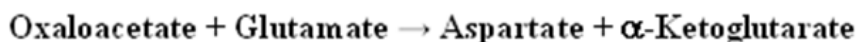


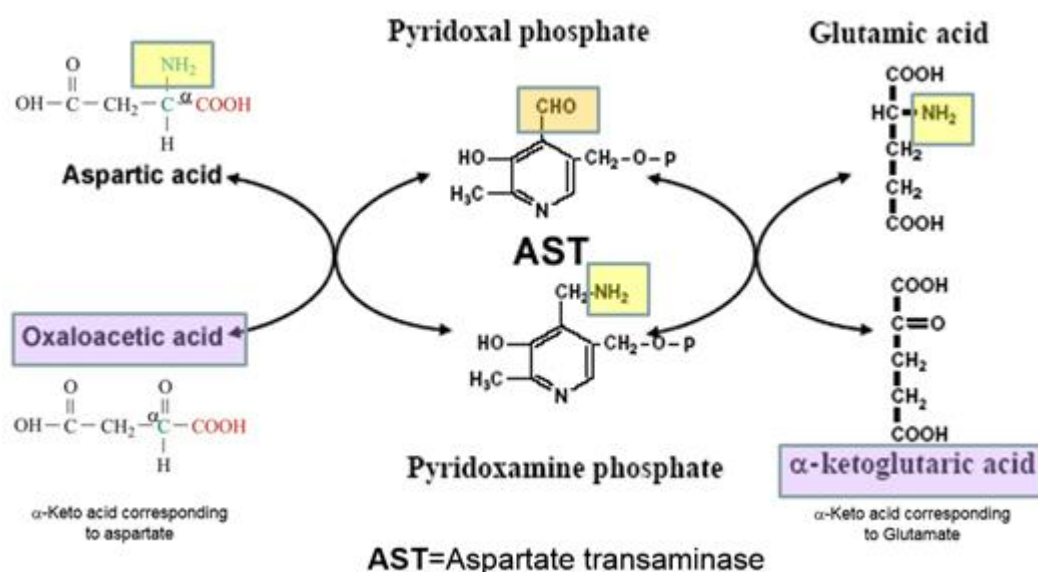
○ همچنین تولید اپی نفرین (آدرنالین) و نوراپی نفرین (نورآدرنالین) از تیروزین نیاز به دکربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین B₆ دارد.

- اگر آنزیم یک دآمیناز (یا دآمیناز) باشد، عامل آمین اسیدآمینه را به شکل آمونیاک رها خواهد کرد. مثال از دآمیناسیون (یا دآمیناسیون):



- اگر آنزیم یک ترانس آمیناز باشد، عامل آمین را از یک اسید آمینه می‌گیرد و این اسید آمینه را به آلفا-کتواسید تبدیل می‌کند و عامل آمین را سپس به آلفا-کتواسید دیگر می‌دهد و یک اسیدآمینه جدید تولید می‌گردد. مثال از ترانس آمیناسیون:

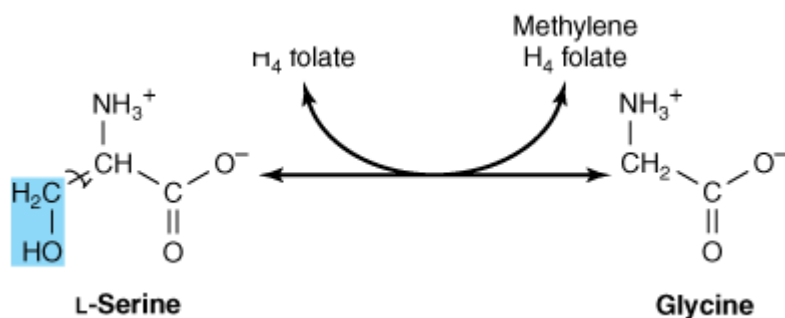




- ویتامین B6 در واکنش‌های تراکم نیز به عنوان کوآنزیم عمل می‌نماید. مثال از واکنش تراکم: تولید اسید دلتا-ل‌ولینیک در مسیر سنتز پروتوپورفیرین (حلقه تتراپیرول در حلقه هم) است، که در این ارتباط کمبود B6 منجر به نوعی آنمی میکروسیتیک به نام آنمی سیدروبلاستیک خواهد شد.



- برداشته شدن ریشه جانبی اسیدهای آمینه:



- ویتامین B6 در گلیکوژنولیز (رها شدن واحدهای گلوکز از ذخایر گلیکوژن) برای آنزیم گلیکوژن فسفوریلاز یک کوآنزیم مهم می‌باشد.

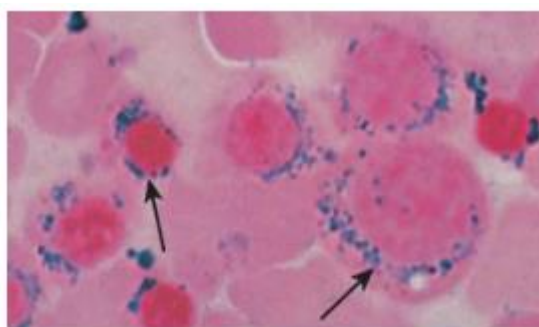
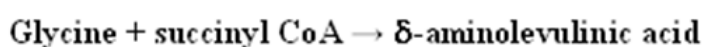
- در فعالیت هورمون‌های استروئیدی مهم است. همچنین، برای سنتز شدن ویتامین B3 از تریپتوفان نیز مهم است.

مقدار مورد نیاز:

- مقدار مورد نیاز، متناسب با مقدار مصرف پروتئین است.
- در طول حاملگی و شیردهی میزان مورد نیاز بیشتر می‌شود.

کمبود:

- نادر است و معمولاً همراه با کمبود سایر انواع ویتامین‌های B رخ می‌دهد.
- داروهای **ایزونیازید** (برای درمان سل) و **پنی‌سیلامین** (برای درمان رماتیسم مفصلی و سیستینوری) با پیریدوکسال و پیریدوکسال فسفات تولید کمپلکس کرده و منجر به کمبود می‌شوند.
- کمبود در الکلی‌ها و نوزادانی که مادرانشان قرص‌های ضدبارداری مصرف می‌کردند رخ می‌دهد.
- کمبود B6 می‌تواند نوع خاصی از کم‌خونی (یا آنمی) ایجاد کند که آنمی سیدروبلاستیک نامیده می‌شود. علت این بیماری عدم انجام واکنش زیر است. محصول این واکنش (اسید دلتا-لوولینیک) پس از چند مرحله منجر به سنتز پورفیرین می‌شود که با ورود اتم آهن به مرکز آن گروه پروستتیک هم تولید می‌شود. در صورت عدم تولید پورفیرین کافی، آهن در گلبولهای قرمز به صورت رها بوده و دور هسته سلول رسوب می‌کنند و باعث می‌شوند گلبولهای قرمز در زیر میکروسکوپ به شکل حلقه ای دیده شوند که سیدروبلاست نامیده می‌شوند. این نوعی از آنمی میکروسیتیک (سلول کوچک) هم در نظر گرفته شود.



آنمی سیدروبلاست با سیدروبلاست‌های حاوی حلقه‌های آهن
(سیدروبلاست = سلول سیدروبلاست)

مصارف دارویی و عوارض ناشی از مصرف زیاد (سمیت):

- مگادوزهای (دوزهای بیش از 500 میلی‌گرم در روز) ویتامین B6 می‌تواند برای درمان سندرم پیش از قاعدگی (premenstrual syndrome) موثر باشد.
- دوزهای خیلی بالا (بیش از 2 گرم در روز) در بعضی از افراد باعث حساسیت به نور و مسمومیت عصبی می‌شود.
- قطع مصرف باعث بهبودی قابل توجه می‌شود اما این بهبودی کامل نخواهد بود.
- گرچه در صورت زیاد بودن به شکل 4-پیریدوکسیک اسید در ادرار دفع می‌شود، اما ویتامین B6 می‌تواند در بافت ماهیچه ذخیره شود؛

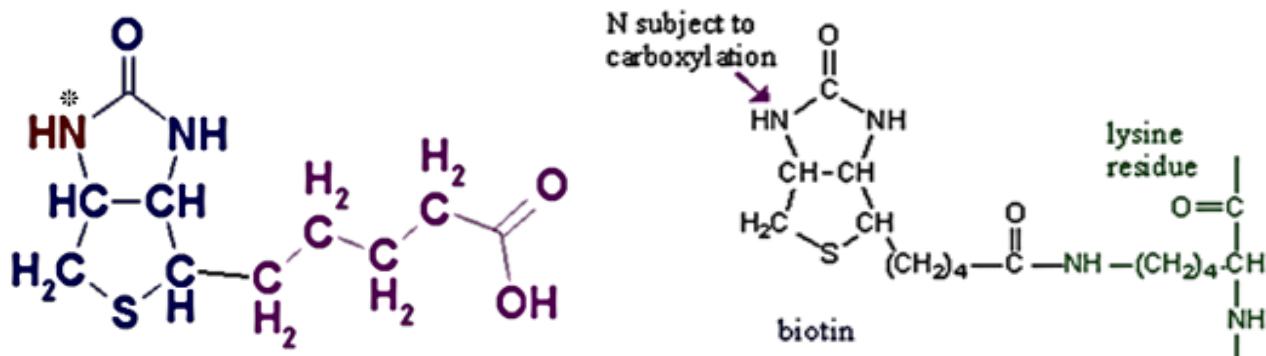
منابع: موز، عدس، آووکادو، گوشت، سبزیجات، تخم مرغ، لبنیات، سویا، ماهی، گردو، حبوبات و دانه‌های با سبوس.

شکل الکلی (پیریدوکسین یا پیریدوکسول) در منابع گیاهی وجود دارد. منابع حیوانی، حاوی اشکال آلدئیدی و آمینی می‌باشد.

ویتامین B8 (بیوتین)

نام‌های دیگر: ویتامین H و کوآنزیم R

ساختمان شیمیایی:



این کوآنزیم از طریق عامل کربوکسیل زنجیر اسید والریک با پیوند پپتیدی به ریشه‌های جانبی لیزین در آنزیم‌های وابسته به بیوتین متصل می‌شود.

کمبود:

کمبود این ویتامین به ندرت رخ می‌دهد زیرا توزیع وسیع در همه غذاها وجود دارد. جگر و زرده تخم مرغ منابع خوبی برای بیوتین هستند. کلیه، اغلب سبزیجات سبز رنگ نیز منابع دیگر می‌باشند. همچنین درصد بالایی از نیاز بیوتین در انسان‌ها توسط باکتری‌های روده ای تامین می‌شود. سفیده تخم مرغ پخته نشده حاوی یک گلیکوپروتئین است به نام **آویدین** که محکم به بیوتین می‌چسبد و از جذب آن در روده جلوگیری می‌کند. اما، با یک رژیم غذایی طبیعی و نرمال، تخمین زده شده که حدود 20 عدد تخم مرغ در روز لازم است تا سندرم کمبود ظاهر شود. بنابراین، گنجاندن یک تخم مرغ نپخته گهگاه در رژیم غذایی منجر به کمبود بیوتین نمی‌شود.

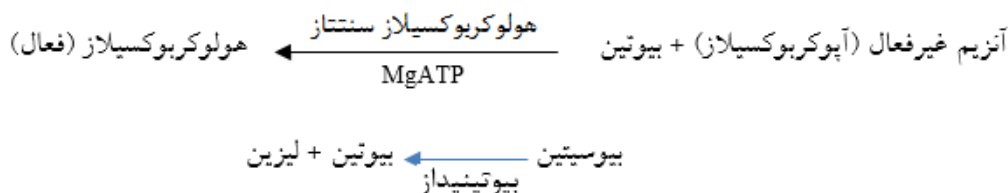
علائم کمبود:

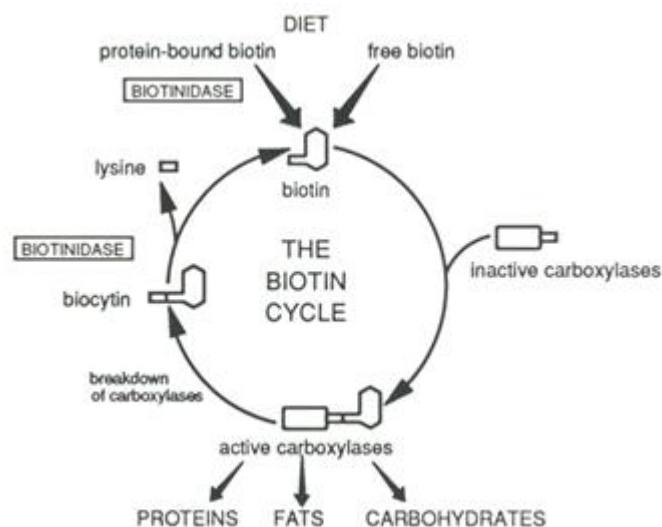
درماتیت، التهاب زبان (glossitis)، بی‌اشتهایی، حالت تهوع، آنمی. در حیوانات و انسان، کچلی سکه‌ای (شبیه عینک یا چشم)، کم پشتی موها، خاکستری شدن موها، فلج شدن دو پای عقب.

چرخه بیوتین:

در درون سلول‌ها، بیوتین کوآنزیم (گروه پروستتیک) آنزیم‌هایی است که در واکنش‌های کربوکسیلاسیون (تثبیت CO₂) شرکت می‌کنند. مانند

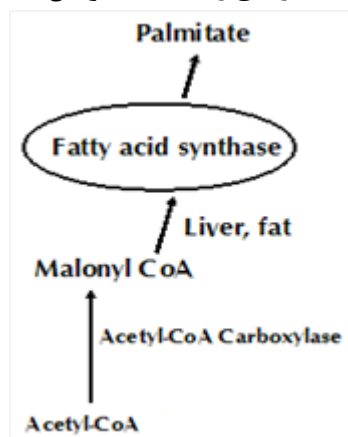
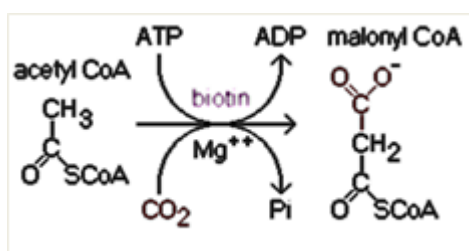
- استیل کوآ کربوکسیلاز
- پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز
- پیرووات کربوکسیلاز ...



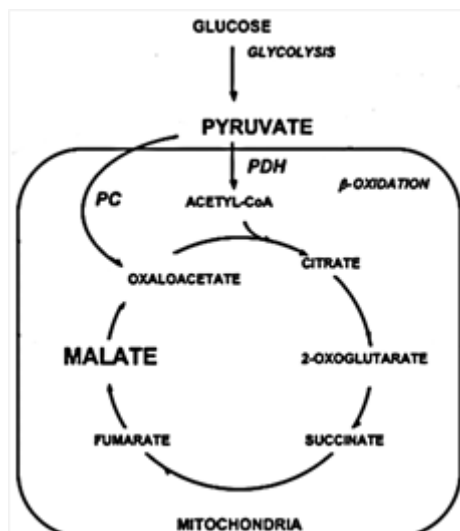
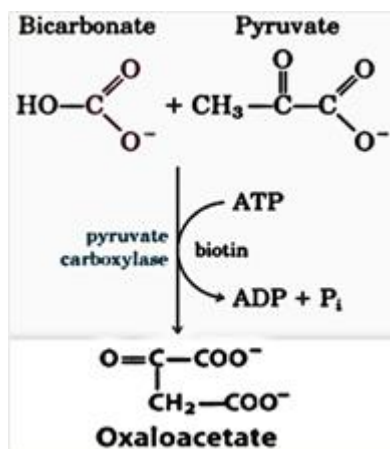


بیوتین موجود در پروتئین‌های غذا هنگام هضم، و بیوتین موجود در پروتئین‌های کهنه ی درون سلولی، هنگام تخریب و تجزیه، به صورت متصل به لیزین (بیوسیتین) رها می‌شود. جذب بیوتین از روده منوط به جدا شدن لیزین از بیوتین دارد که توسط بیوتینیداز انجام می‌شود؛ همچنین، استفاده مجدد از بیوتین رها شده در سلول نیز منوط به عمل بیوتینیداز است. آنزیم بیوتینیداز به بدن امکان می‌دهد که بیوتین را بازیافت کرده و بارها از آن استفاده نماید. بنابراین، مصرف مقادیر زیادی از این ویتامین لازم نیست. در کمبود بیوتینیداز، که یک اختلال ژنی است، بدن نمی‌تواند ویتامین بیوتین را به‌صورت نرمال پردازش نماید. این بیماری قابل درمان است و کفایت مقادیر بیشتری از این ویتامین مصرف شود. بیوتین می‌تواند تا حد محدودی در کبد و کلیه ذخیره شود.

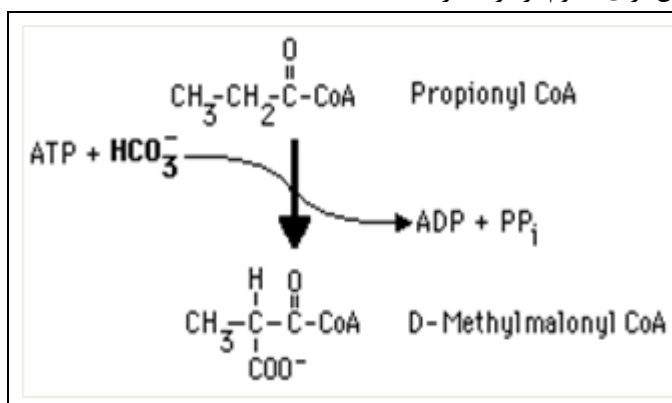
واکنش‌های مهم کربوکسیلازهای وابسته به بیوتین:



تشکیل مالونیل کوآ، اولین مرحله در مسیر سنتز چربی می‌باشد، و توسط آنزیم استیل کوآ کربوکسیلاز کاتالیز می‌شود.



در صورتی که استیل کوآ تجمع کند و چرخه کربس به دلیل کمبود آگزالواستات آهسته شود، پیروات می تواند تحت تاثیر آنزیم **پیروات کربوکسیلاز (PC)** به آگزالواستات تبدیل شود و نیاز چرخه کربس برای تداوم برطرف گردد.



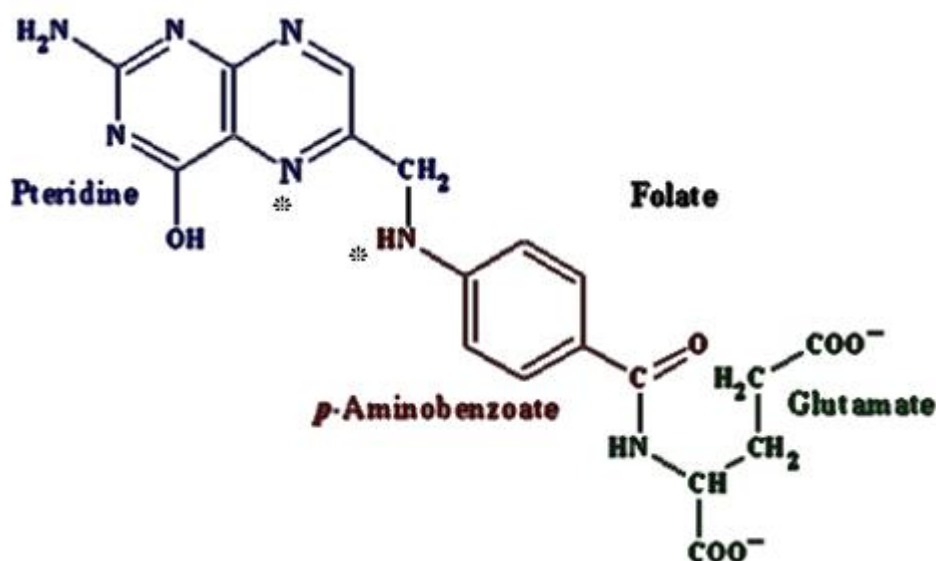
در کاتابولیسم چربی های حاوی تعداد فرد اتم های کربن، و در کاتابولیسم آمینواسیدهای اسیدآمینو های شاخه دار، محصول نهایی یعنی پروپیونیل کوآ (سه کربنه) است. تبدیل آن به ترکیب چهار کربنه در سه مرحله صورت می گیرد که اولی توسط پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز کاتالیز می شود و محصول D-متیل مالونیل کوآ می باشد. مرحله دوم تبدیل ایزومر D به ایزومر L است. مرحله سوم در قسمت ویتامین B₁₂ بحث خواهد شد.

آنزیم های کربوکسیلاز وابسته به بیوتین، از مجموع سه آنزیم تشکیل شده اند. اولی، صرفاً یک پروتئین است که بیوتین را بر روی خود دارد (پروتئین حامل بیوتین). دومی، یک آنزیم است که یک CO₂ به نیتروژن شماره 1 (N1) در بیوتین وصل می کند (بیوتین کربوکسیلاز) و سومی آنزیمی است که CO₂ را روی سوبسترا منتقل می کند (ترانس کربوکسیلاز).

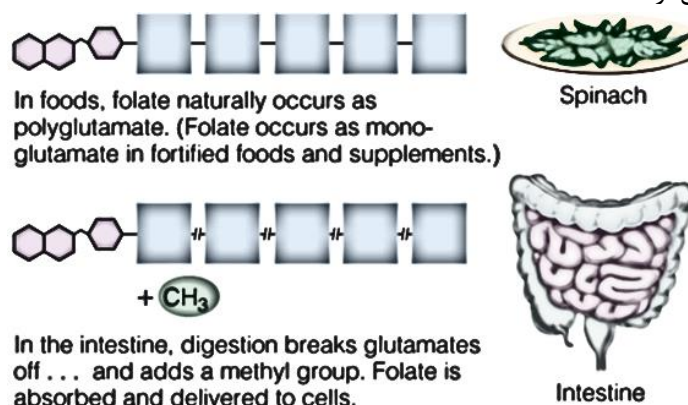
ویتامین B₉ (اسید فولیک یا باز مزدوج آن فولات) (فولاسین)

اولین بار در اسفناج پیدا شد. ویتامرهای اسید فولیک، خانواده فولاسین نامیده می شود.

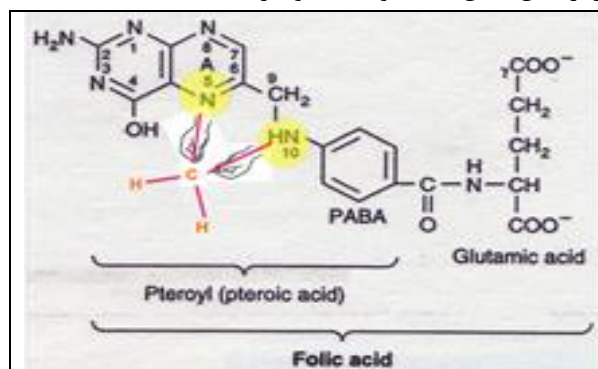
ساختمان شیمیایی: از باز آلی (پتریدین)، پارا- آمینو بنزوئیک اسید، و یک عدد اسید آمینه گلوتامات تشکیل شده است. حیوانات قادر به متصل کردن این سه بخش به هم نیستند.



در مواد غذایی فولات به صورت پلی گلوتمات وجود دارد، و لذا هنگام رها شدن از مواد غذایی در روده قادر به جذب نیست (به دلیل بارهای منفی روی شکل پلی گلوتمات)؛ یک آنزیم به نام کونژوگاز (conjugase) همه ریشه‌های گلوتمات را حذف می‌کند غیر از یکی. به این صورت، ویتامین جذب می‌گردد.

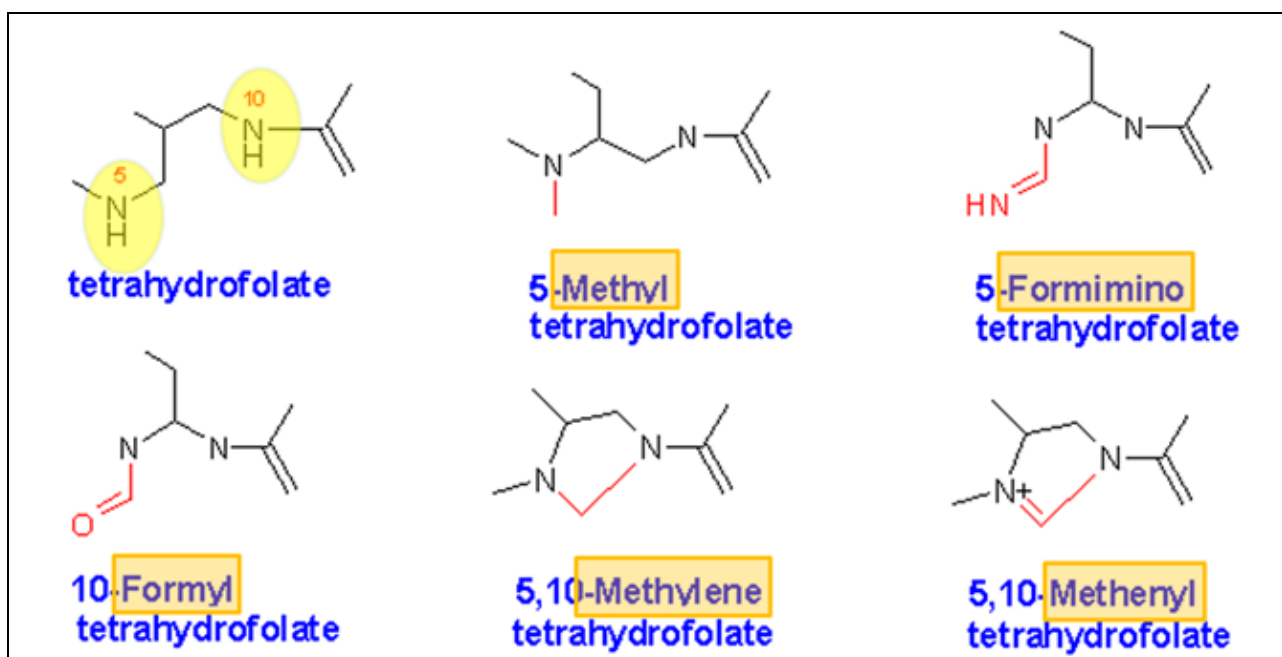


شکل فعال: تتراهیدروفولات (H4-folate or THF) شکل فعال است. به عبارت دیگر، فولات ابتدا دو اتم هیدروژن گرفته به دی هیدروفولات تبدیل می‌شود و سپس دو هیدروژن دیگر می‌گیرد و به THF تبدیل می‌گردد. آنزیم کاتالیزکننده این مراحل، **فولات ردوکتاز** می‌باشد. داروهایی از قبیل **متوترکسات** و **تری متوپریم** می‌توانند از این مراحل و از فعال شدن اسید فولیک جلوگیری کنند.

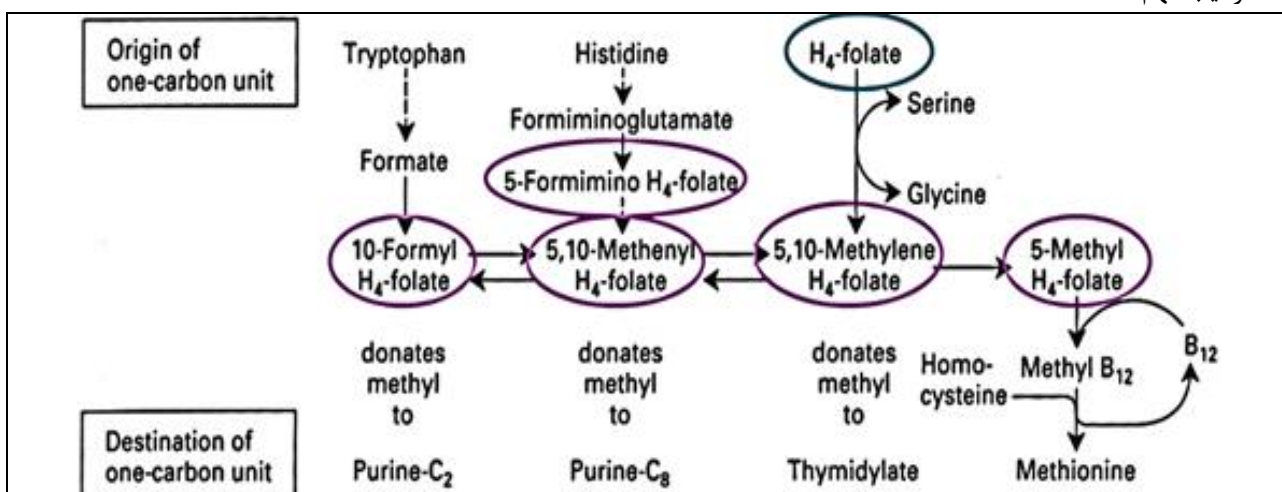


محل کار THF: نیتروژن 5 و نیتروژن 10 می‌باشد که به صورت دو دست عمل کرده و واحدهای تک کربنه را از اهداکنندگان گرفته و به دریافت کنندگان تحویل می‌دهند.

نقش THF: واحدهای تک کربنه مورد نظر عبارتند از میتیل ($-\text{CH}_3$)، میتیلین ($-\text{CH}_2-$)، میتیل ($=\text{CH}-$)، فرمیل ($-\text{CHO}$)، و فرم ایمنو ($-\text{CH}=\text{NH}$) که بر روی نیتروژن‌های پنجم یا دهم و یا هر دو مستقر می‌شود.



در شکل زیر نیز می‌بینیم که پنج حالت فوق قابل تبدیل به هم هستند و هر کدام قادر است واحد کربن روی خود را در سنتز شدن یک ترکیب مهم اهدا کند.

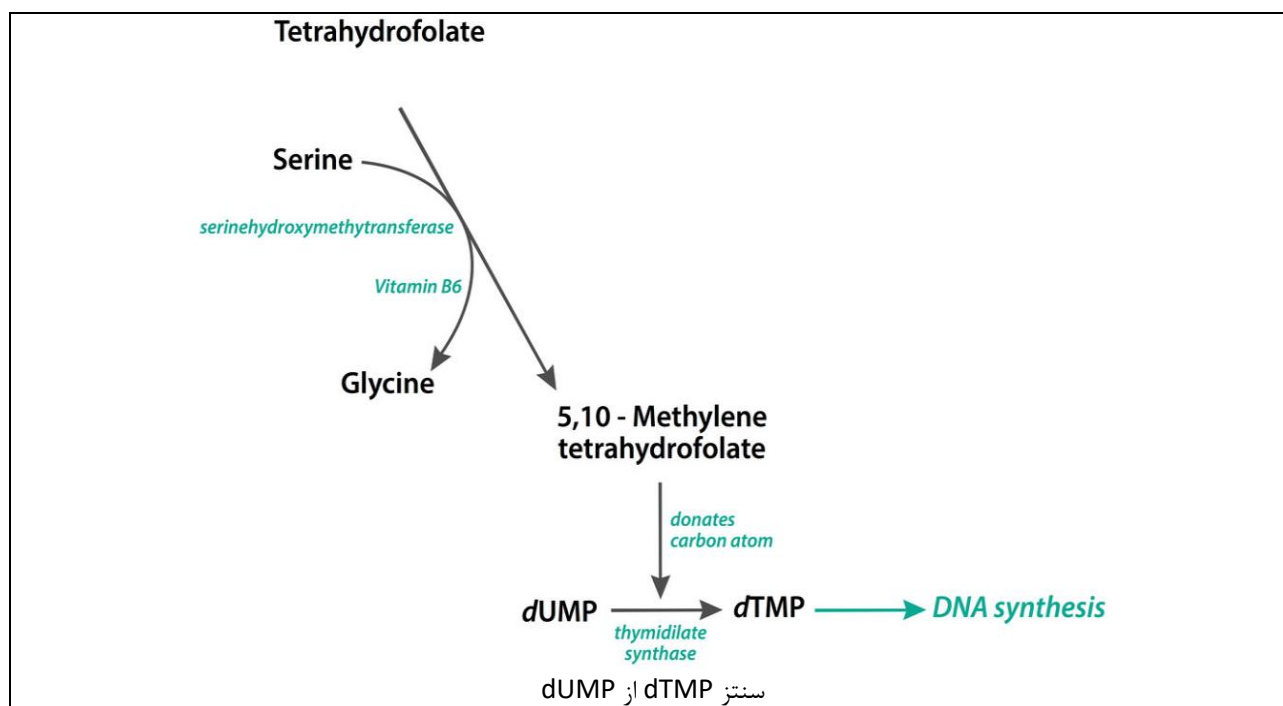


سرین منبع عمده واحد یک کربنه است. تتراهیدروفولات، $-CH_2-$ را از سرین می‌گیرد و به متیلین-THF تبدیل می‌شود. این ترکیب می‌تواند متیل خود را برای سنتز داکسی تیمیدین مونوفسفات (dTMP) اهدا نماید.

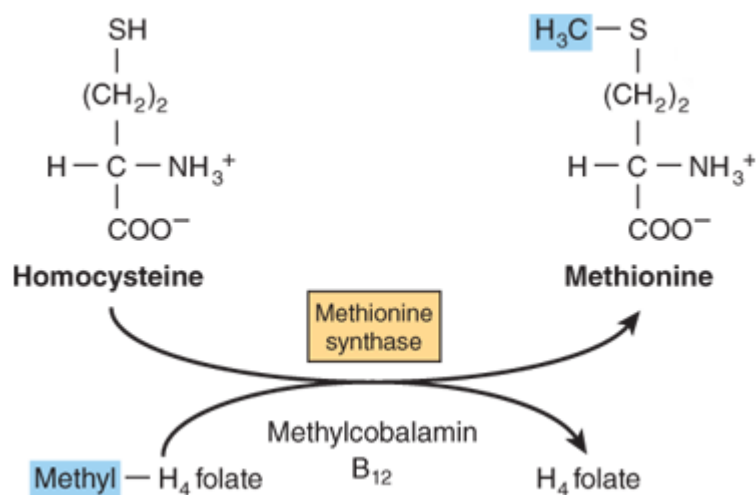
متیلین-THF، می‌تواند اکسید شده و به متیل-THF تبدیل شود که به نوبه خود تک-کربن خود را در اختیار سنتز پورین‌ها (آدنین و گوانین) گذاشته و کربن C_8 آنها را تامین کند.

متیل-THF می‌تواند هیدراته شده و فرمیل-THF را تولید نماید که تک-کربن خود را برای سنتز C_2 پورین‌ها (آدنین و گوانین) اهدا می‌کند.

پس مشاهده می‌کنیم که شکل فعال اسید فولیک برای سنتز آدنین، گوانین، اوراسیل، سیتوزین و تیمین ضروری است. یک واکنش در شکل بالا، یعنی تبدیل شدن متیلین-THF به متیل-THF، یک طرفه و غیرقابل برگشت می‌باشد. اما بدن به منظور بازیافت THF این واکنش را از طریق زیر معکوس می‌نماید.



یک واکنش در شکل قبلی، یعنی تبدیل شدن متیلین-THF به متیل-THF، یک طرفه و غیرقابل برگشت می‌باشد. اما بدن به منظور بازیافت THF این واکنش را از طریق زیر معکوس می‌نماید.



در این واکنش سیتوپلاسمی، هموسیستئین یک گروه متیل دریافت و به متیونین تبدیل می‌شود. در عوض، گروه متیل از روی متیل-THF برداشته می‌شود. این واکنش بستگی به حضور ویتامین B_{12} دارد. در صورت کمبود B_{12} ، و انجام نشدن این واکنش، همه THF در سلول‌ها به شکل متیل-THF در می‌آید که قادر به بازیافت نیست و اصطلاحاً گفته می‌شود که THF در دام متیل-فولات گرفتار شده است. آنزیم کاتالیزکننده این واکنش، **متیونین سنتاز** نام دارد و این واکنش یکی از دو واکنش مهم نیازمند ویتامین B_{12} است. بنابراین، کمبود ویتامین B_{12} منجر به کمبود ویتامین فولات می‌شود.

کمبود:

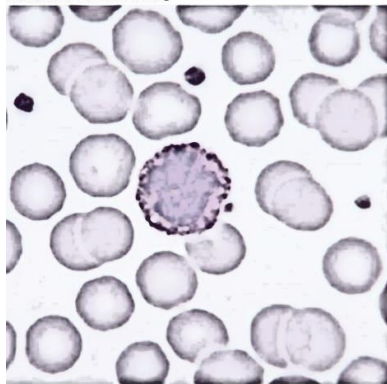
مقادیر کافی فولات در غذاها وجود دارد. همچنین باکتری‌های روده بزرگ مقداری سنتز می‌کنند. کمبود هنگامی رخ می‌دهد که

- رژیم غذایی مرتب و کافی وجود ندارد مثل افراد الکلی.
 - هنگامی که متابولیسم و جذب فولات مختل است؛ مثل زمانی که از داروهای ضد تشنج، ضد بارداری، و متوترکسات استفاده می‌شود. متوترکسات که برای درمان لوسمی کودکان استفاده می‌شود، یک آنالوگ اسید فولیک است و به‌طور رقابتی دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند. عاقبت استفاده از قرص‌های ضد بارداری، تخلیه بدن از فولات است.
 - زمانی که تقاضا و نیاز بدن بیشتر است، مثل زمان بارداری.
- داروهای سولفانیامید و مشتقات آن، آنالوگ‌های PABA می‌باشند. این داروها به‌طور رقابتی سنتز اسید فولیک را مهار می‌کنند و در نتیجه، سنتز نوکلئوتیدهای مهم برای همانندسازی DNA و RNA را مهار می‌کنند. داروهای سولفا (sulfa drugs)، اثری روی سنتز DNA و RNA انسانی ندارند، زیرا سلول‌های پستانداران اصلاً قادر به سنتز اسید فولیک نیستند.

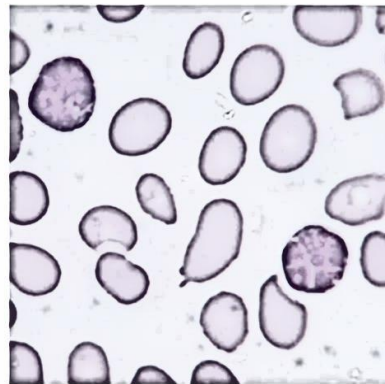
علائم کمبود:

شبیه کمبود ویتامین B₁₂ است. سنتز DNA به دلیل در اختیار نبودن نوکلئوتیدهای کافی مختل می‌شود. زیرا سنتز dTMP و سنتز پورین‌ها و پیریمیدین‌ها مختل شده است و لذا چرخه سلولی در فاز سنتز DNA، یعنی فاز S، متوقف می‌گردد. چون در سلول‌ها کار پروتئین‌سازی و فعالیت‌های دیگر ادامه دارند، ولی سلول‌ها قادر به تقسیم نیستند، سلول بزرگ‌تر از حد عادی می‌شود. مخصوصاً در سلول‌های خون‌ساز مغز استخوان، این حالت منجر به گلبول‌های سفید بزرگ و بیماری **لوسمی مگالوبلاستیک** و در گلبول‌های قرمز باعث **آنمی ماکروسیتیک** یا **آنمی مگالوبلاستیک** (آنمی که در آن گلبول‌های قرمز در زیر میکروسکوپ بزرگ‌تر از حد طبیعی و با اشکال متنوع و غیرطبیعی دیده می‌شوند).

© Wadsworth - Thomson Learning

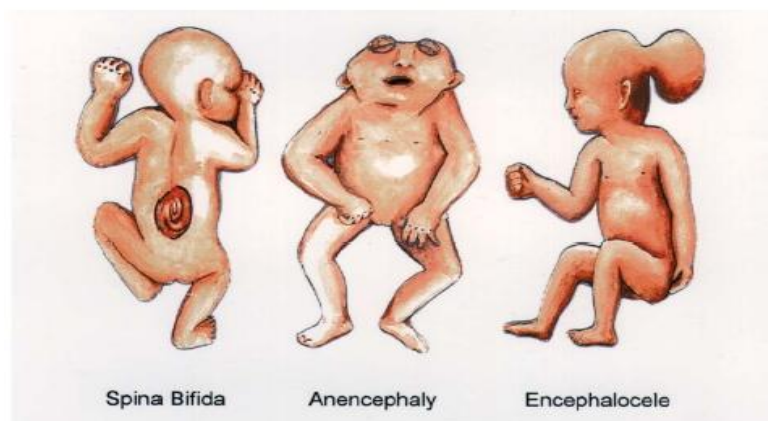


Normal blood cells. The size, shape, and color of the red blood cells show that they are normal.



Blood cells in pernicious anemia (megaloblastic). Megaloblastic blood cells are slightly larger than normal red blood cells, and their shapes are irregular.

کمبود اسید فولیک در دروان حاملگی باعث اختلالات در لوله عصبی (neural tube) نوزاد خواهد شد که بیماری "مهره شکاف" یا spina bifida یک مثال از این نوع است، که در آن ستون فقرات جوش نمی‌خورد و موقع تولد نخاع در بیرون قرار دارد و باعث فلج قسمت‌های تحتانی بدن می‌شود. این افراد زمانی که در رحم هستند باید جراحی و شکاف مهره آنان ترمیم شوند.



داروهای ضد سرطان:

داروهای شیمی درمانی که با فعال شدن اسید فولیک مداخله می کنند، **آنتی متابولیت** می باشند. هدف از استفاده از این داروها این است که سلول های سرطانی از بازهای آلی، مورد نیاز برای سنتز نوکلئوتیدها، محروم شوند و چرخه سلولی در آنها متوقف گردد و نتوانند تکثیر پیدا کنند. گرچه سلول ها سرطانی به دلیل رشد سریع، بیشتر تحت تاثیر قرار می گیرند، این داروها همچنین به طور غیراختصاصی عمل کرده و باعث اختلال در تکثیر سلول های عادی و سالم بدن نیز می شوند (مخصوصاً سلول هایی که رشد و تکثیر بالایی دارند)؛ به همین دلیل موها می ریزند، لثه ها و داخل دهان و پوست زخم می شوند، سلول های اپیتلیال روده زودتر از موعد تخریب می شوند و گلبول های قرمز نیز به صورت نارس به خون وارد شده باعث کم خونی می شوند.

منابع غذایی اسید فولیک:

قارچ، آب پرتقال، سبزیجات با برگ های بزرگ و پهن.

مصرف اسید فولیک در روز باید بیشتر از 0.4 میلی گرم و کمتر از 1 میلی گرم باشد.

ویتامین B12 (کوبالامین)

ساختمان شیمیایی: یک حلقه تتراپیرول خاص به نام **کورین** و یک **یون کوبالت** در وسط آن دارد. کوبالت، از چهار طرف به چهار نیتروژن تتراپیرول کوئوردینه شده و از یک طرف به یک نوکلئوتید متصل می باشد. ظرفیت ششم کوبالت متنوع است و با R- نشان داده می شود. نام ویتامین بسته به نوع R- متفاوت است:

- **هیدروکسی کوبالامین:** در صورتی که گروه R- یک OH- باشد.
- **متیل کوبالامین:** R- یک گروه CH₃- است.
- **سیانو کوبالامین:** گروه R- یک سیانید (CN-) می باشد. این شکل تجاری کوبالامین است.
- **داکسی آدنوزیل کوبالامین:** گروه R- یک آدنین به علاوه قند دزکسی ریبوز است.

بدن نمی تواند یون کوبالت را به درون حلقه کورین بگذارد و باید ویتامین حاوی کوبالت مصرف شود.

ویتامین B12 **ویتامین سرخ (red vitamin)** نیز نامیده می شود زیرا بلور آن قرمز رنگ است.

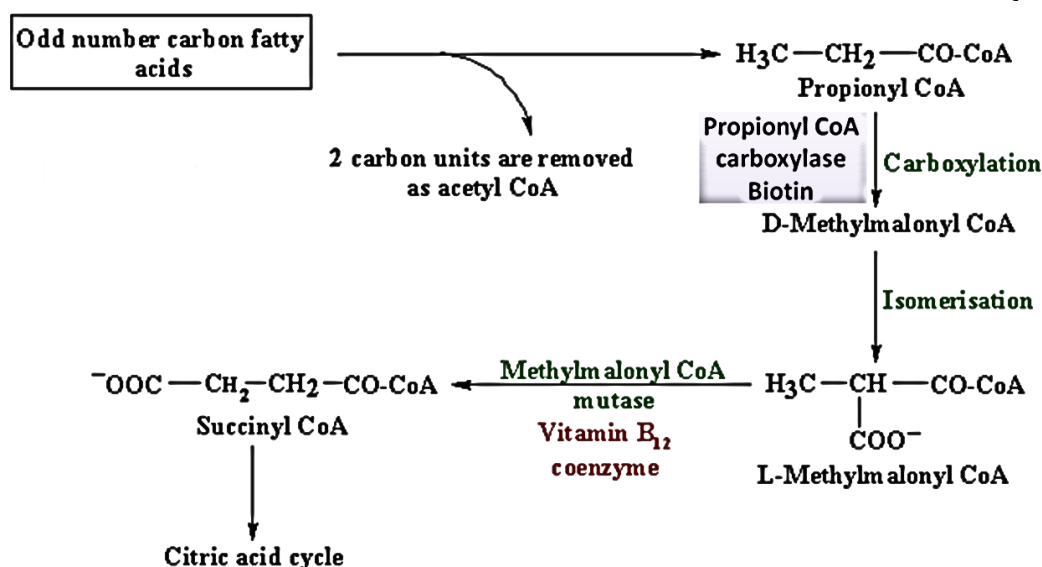
برای اینکه فعال باشد، هنگام هیدرولیز پروتئین آزاد می شود. هنگام مصرف مواد غذایی حیوانی، ویتامین B₁₂ در معده رها می شود و بسیار حساس به محیط اسیدی معده می باشد. برای جلوگیری از تخریب ویتامین B₁₂ در معده، سلول های پاریتال معده یک فاکتور به نام **فاکتور درونی (intrinsic factor)** را می سازند که در معده از ویتامین حفاظت می نماید و در روده باریک به جذب آن کمک

می‌کند. پس از جذب، ویتامین از طریق خون و به صورت متصل به ترانس کوبالامین II به کبد برده می‌شود. در خون نیز به همین شکل به بافت‌های دیگر منتقل می‌گردد. در کبد، به صورت متصل به ترانس کوبالامین I ذخیره می‌شود.

نقش ویتامین B₁₂:

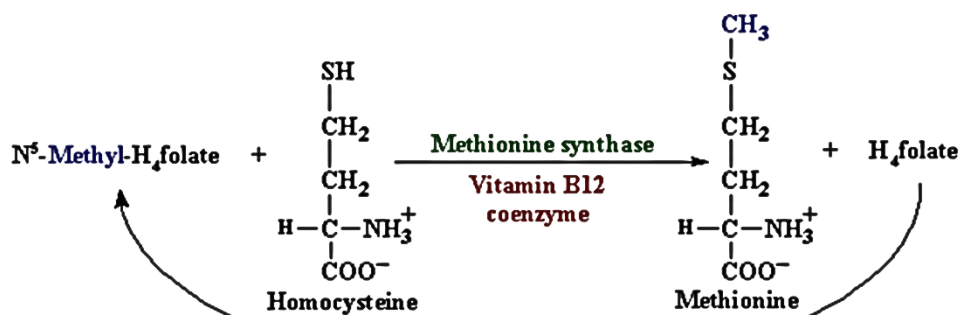
در بدن دو واکنش وجود دارد که نیاز به کوآنزیم ویتامین B₁₂ دارند.

1. در طول کاتابولیسم اسیدهای چرب حاوی تعداد فرد کربن و آمینواسیدهای شاخه‌دار، والین، لوسین، ایزولوسین، محصول نهایی یک ترکیب سه کربنه است به نام پروپیونیل کوآ. بدن پروپیونیل کوآ را به سوکسینیل کوآ تبدیل کرده و آن را وارد چرخه کربس می‌کند. بخشی از این کار توسط کربوکسیلاز وابسته به بیوتین انجام می‌شود که در بخش بیوتین تحت عنوان پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز مطرح شد و محصول آن D-متیل مالونیل کوآ بود. مرحله آخر توسط متیل مالونیل کوآ موتاز صورت می‌گیرد که CO₂ افزوده شده در مرحله اول را در درون مولکول به کربن دیگری منتقل کرده و سوکسینیل کوآ تولید می‌نماید. سوکسینیل کوآ از مواد چرخه کربس است و متابولیزه می‌شود.



این واکنش در میتوکندری رخ می‌دهد و شکل کوآنزیمی ویتامین B₁₂، شرکت کننده در این واکنش، داکسی آدنوزیل کوبالامین می‌باشد.

2. واکنش دوم که نیازمند B₁₂ است، قبلاً در بخش اسید فولیک بررسی شد که باعث نجات فولات از دام متیل-فولات می‌شد و آن تبدیل شدن هموسیستئین به متیونین توسط آنزیم متیونین سنتاز بود. شکل کوآنزیمی ویتامین B₁₂ برای این واکنش، متیل کوبالامین می‌باشد. این واکنش در سیتوپلاسم رخ می‌دهد.



H₄folate accepts methyl groups in a number of different reactions and is converted back to N⁵-Methyl-H₄folate

کمبود: در افرادی که به سبب نقص ژنتیکی قادر به ساختن فاکتور درونی در معده نیستند، کمبود شدید رخ می‌دهد و منجر به آنمی خطرناک pernicious anemia می‌شود که شبیه آنمی مگالوبلاستیک است. این افراد پس از تشخیص نقص ژنتیکی، فاکتور درونی را به صورت دارو مصرف می‌کنند.

افراد گیاهخوار دچار کمبود ویتامین B₁₂ می‌شوند زیرا گیاهان منبع خوبی برای این ویتامین نیستند.

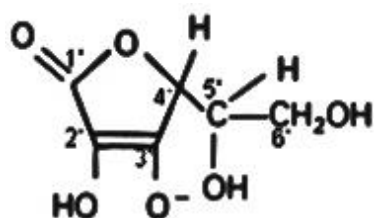
تنها میکروارگانیسم‌ها می‌توانند این ویتامین را بسازند. حیوانات بیوتین را از طریق خوردن غذاهای حاصل از سایر حیوانات به دست می‌آورند.

منابع: جگر، شیر کامل، تخم مرغ، صدف، میگو تازه، مرغ.

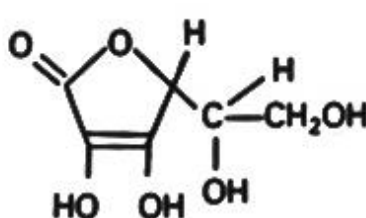
بر خلاف سایر ویتامین‌های محلول در آب، مقادیر قابل توجهی از B₁₂ (4-5 میلی گرم) در بدن ذخیره می‌شود. بنابراین، علائم بالینی کمبود آن ممکن است بعد از چند سال مشاهده شود.

ویتامین C (اسید آسکوربیک)

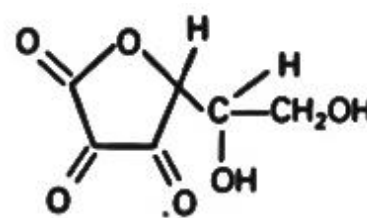
ساختمان شیمیایی: از گلوکز و از مسیر اسید اورونیک تولید می‌گردد. آنزیم مسئول تبدیل گلوکونولاکتون به اسید آسکوربیک، L-گلوکونولاکتون اکسیداز است که در انسان و پستانداران کمی پست‌تر مثل شامپانزه، خوکچه هندی، برخی خفاش‌ها، پرندگان، ماهی‌ها و بی‌مهرگان وجود ندارد. بنابراین، وجود این ویتامین در رژیم غذایی الزامی می‌باشد. **شکل فعال:** خود اسید آسکوربیک شکل فعال ویتامین می‌باشد.



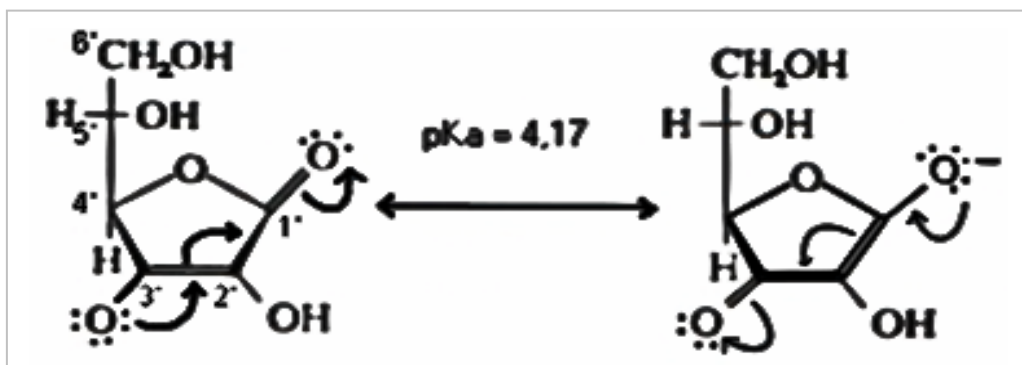
Ascorbate



Ascorbic acid



Dehydroascorbic acid



نقش ویتامین C:

- عمل اصلی ویتامین C این است که در واکنش‌های مختلف به عنوان **عامل احیاکننده** می‌باشد و در طی این فرایند، اکسید و به هیدرواسید اسکوربیک تبدیل می‌شود. ویتامین C توانایی دارد که سیتوکروم‌های a و C زنجیر تنفسی، و همچنین اکسیژن مولکولی و نیترات را احیا کند.
- مهم‌ترین واکنش نیازمند به ویتامین C، واکنش **هیدروکسیله شدن رزیدوهای آمینواسیدی پرولین در کلاژن** است، که اصلاح پس از ترجمه‌ای نامیده می‌شود. پس، ویتامین C برای حفظ حالت طبیعی و نرمال بافت همبند و برای ترمیم زخم مهم است زیرا در ترمیم زخم، اولین گام remodeling بافت زخم شده است. همچنین در remodeling بافت استخوان لازم است زیرا کلاژن در ماتریکس استخوان‌ها وجود دارد.
- در **کاتابولیسم تیروزین و سنتز اپی نفرین و نوراپی نفرین** از تیروزین و اسیدهای صفراوی و تولید استروئیدها دخالت دارد. باعث **بازبافت ویتامین E** می‌شود.
- به دلیل داشتن اشکال احیا و اکسید شده، ویتامین C یک جفت redox تشکیل می‌دهد و طبق معمول می‌تواند با دادن الکترون، **خاصیت آنتی‌اکسیدانی** و خنثی‌کنندگی رادیکال‌های آزاد را داشته باشد. به این دلیل، ضد سرطان و ضد بیماری‌های قلبی نیز می‌باشد.
- جذب آهن را از روده افزایش می‌دهد.
- کورتکس غده فوق کلیوی سطوح بالای ویتامین C دارد که هنگام تحریک با هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) تخلیه و احتمالاً وارد خون می‌شود. به همین دلیل، گمان می‌برند که ویتامین C برای مقابله بدن با شرایط پُراسترس کمک می‌کند.

کمبود:

- در فقدان ویتامین C، سه اتفاق می‌افتد:
- پرولین‌ها در کلاژن هیدروکسیله نمی‌شوند و در نتیجه پیوندهای هیدروژنی بین زنجیرها و دستجات کلاژن رخ نمی‌دهد و ساختمان سه رشته‌ای کلاژن ضعیف خواهد بود.
- گلیکوزیله شدن، افزوده شدن قندهای گالاکتوز به هیدروکسی لیزین انجام نمی‌شود.
- از میزان اتصالات عرضی بین مولکول‌های کلاژن بالغ کاسته می‌شود. بیشتر زنجیرهای کلاژن غیرهیدروکسیله، در سلول، تجزیه شده و از بین می‌روند.
- در بسیاری از این فرایندها، اسید اسکوربیک مستقیماً دخالت ندارد، بلکه برای حفظ یا نگهداری برخی کوفاکتورها، مثل Fe^{2+} و Cu^{2+} ، ضروری می‌باشد که در مونواکسیژنازاها و در دی اکسیژنازاها حائز اهمیت هستند.
- همه اینها، منجر به **بیماری اسکوروبوت (scurvy)** می‌شود. ویژگی‌های بیماری اسکوروبوت:
- پوستی که راحت کبود می‌شود
- خستگی عضلانی

- لته‌های نرم و متورم و همراه با خونریزی
- کاهش ترمیم زخم و خونریزی
- استئوپورز (پوکی استخوان) و آنمی و عفونت

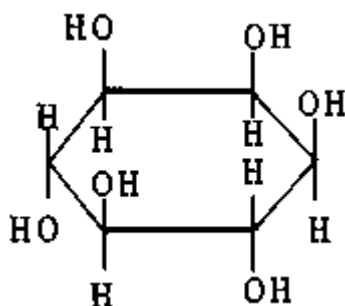
ویتامین C به راحتی جذب می‌شود، بنابراین، علت کمبود آن، رژیم غذایی فقیر و یا افزایش نیاز بدن است. حالت فیزیولوژیک عمده‌ای که منجر به افزایش نیاز بدن به ویتامین C می‌شود، استرس شدید یا تروما (آسیب شدید) است.

منابع ویتامین C: میوه‌ها، خصوصاً، مرکبات.

ویتامین B₇ (اینوزیتول)

نام‌های دیگر: **ویتامین Bh**

در گروه ویتامین‌های B-کمپلکس قرار می‌گیرد اما از آنجا که در بدن به اندازه کافی ساخته می‌شود، و حضور آن در منابع غذایی الزامی نیست، یک ویتامین در نظر گرفته نمی‌شود.



منابع: اینوزیتول در غذاهای غنی از فیبر (گندم، جو، سبزی خوردن و غیره) وجود دارد.

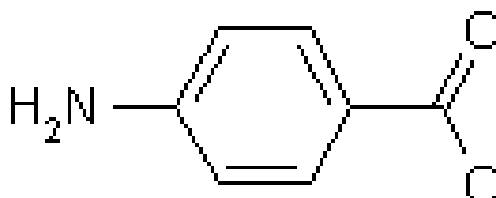
نقش ویتامین B₇: برای شکل‌گیری صحیح غشاهای سلول، و تولید لسیتین (فسفاتیدیل کولین) فعال است. گرچه خود یک ویتامین در نظر گرفته نمی‌شود، اما همراه با ویتامین‌های و مواد مغذی دیگر، از قبیل اسید فولیک، ویتامین B₆، و ویتامین B₁₂، فعالیت می‌کند. برای فعالیت صحیح اعصاب، مغز، و ماهیچه‌ها لازم است و اغلب برای مقابله با افسردگی استفاده می‌شود. حضور اینوزیتول، برای فعالیت مناسب سروتونین لازم است. در همه سلول‌های انسان وجود دارد و در تکثیر و تمایز سلولی نقش ایفا می‌کند.

کمبود: مقادیر کم اینوزیتول منجر به افسردگی می‌شود.

مصارف دارویی: تحقیقات نشان داده‌اند که سطوح بالاتر اینوزیتول درمان امیدبخشی برای افسردگی است.

پارا-آمینو بنزوئیک اسید یا PABA (ویتامین Bx)

در بسیاری از موجودات، برای سنتز اسید فولیک لازم است.



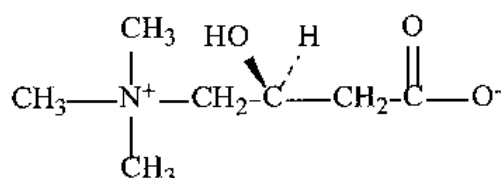
برای بعضی باکتری‌ها به عنوان ماده مغذی ضروری مطرح است.

گرچه انسان‌ها توانایی سنتز کردن فولات را از PABA ندارند، ولی این ماده به عنوان یک ماده مغذی مهم تجویز می‌شود با این ذهنیت که باکتری‌های روده را تحریک و تشویق کند تا اسید فولیک بسازند.

همچنین اشعه ماورای بنفش را جذب می‌کند، و اسید آمینوبنزوتیک تحت نام‌های PAB یا PABA به عنوان **ضد آفتاب** مطرح است. نمک‌های پتاسیم آن برای درمان اختلالات پوستی فیبروتیک مصرف می‌شود.

L-کارنیتین (ویتامین B11)

در بدن از دو آمینواسید **لیزین** و **متیونین** سنتز می‌شود.



برای **انتقال اسیدهای چرب به درون میتوکندری** استفاده می‌شود؛ میتوکندری نیروگاه و محل تولید انرژی از اسیدهای چرب است، در نوزادی، و در مواقعی که به تولید زیاد انرژی نیاز وجود دارد مثل دوران حاملگی و شیردهی، نیاز برای کارنی تین ممکن از بیش از توان تولید بدن باشد.

به همین دلیل، L-کارنیتین یک ماده مغذی محسوب می‌شود که **گاهی و تحت شرایط خاصی ضروری** (conditionally essential) می‌باشد.

به نظر می‌آید که نقش کارنیتین برای قلب مهم است: در یک مطالعه، به بیماران مبتلا به دیابت و فشار خون، 4 گرم در روز کارنیتین تجویز شد. بعد از 45 هفته، ضربان نامنظم قلب و فعالیت غیرطبیعی قلب کاهش قابل توجهی نشان داد نسبت به کسانی که کارنیتین برایشان تجویز نشده بود.

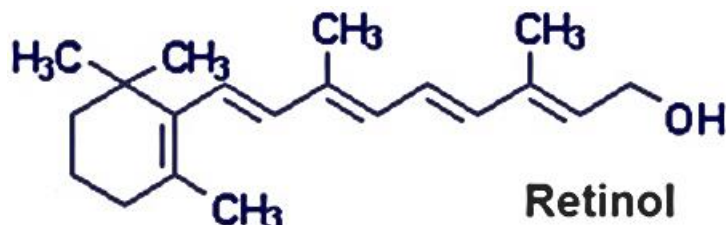
ویتامین‌های محلول در چربی

ویتامین A

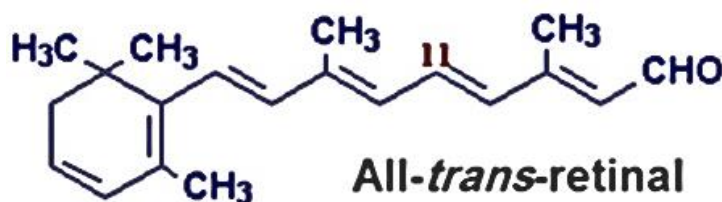
اغلب به عنوان یک واژه کلی به کار می‌رود برای چندین مولکول مرتبط و فعال. اصطلاح رتینوئیدها (Retinoids) شامل ویتامرها و اشکال طبیعی و اشکال مصنوعی ویتامین A می‌شود.

ساختمان شیمیایی:

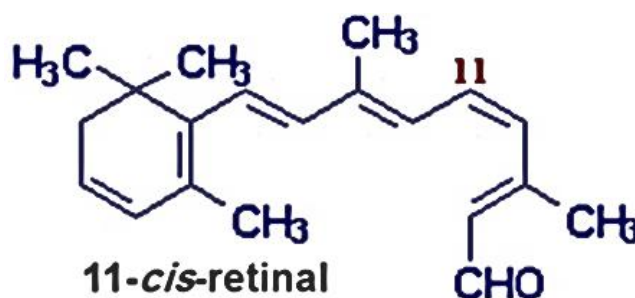
رتینول: یک الکل درجه اول است حاوی حلقه β -ionone و با یک زنجیر جانبی غیراشباع. در بافت‌های حیوانی، رتینول به صورت استریفیه شده با زنجیرهای طولیل اسید چرب یعنی به صورت رتینیل استر (retinyl ester) یافت می‌شود.



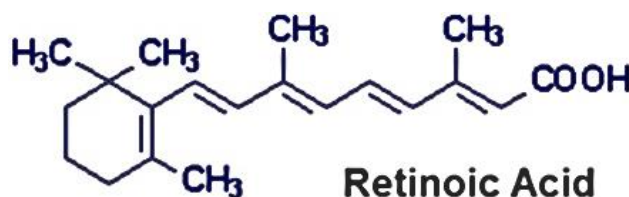
رتینال: آلدئید است و از اکسید شدن رتینول به دست می‌آید. رتینال و رتینول می‌توانند به راحتی به هم تبدیل شوند.



در شکل فوق همه پیوندهای دوگانه حالت ترانس دارند و این مولکول رتینال تمام ترانس نامیده می‌شود. اگر یکی از پیوندهای دوگانه حالت سیس داشته باشد زنجیر جانبی از حالت زیگزاگ کشیده و صاف منحرف می‌گردد.
مثال: 11-سیس رتینال:



اسید رتینوئیک: اسید است و از اکسیداسیون رتینال ایجاد می‌شود. اسید رتینوئیک نمی‌تواند در بدن احیا شود و بنابراین نمی‌تواند رتینول و رتینال تولید کند.



بتا-کاروتن: غذاهای گیاهی حاوی β -کاروتن هستند. بتا-کاروتن ها می‌توانند به‌طور اکسیداتیو در روده شکسته شوند و دو مولکول رتینال تولید کنند. در بتا-کاروتن و سایر غذاهای گیاهی، ویتامین A به‌صورت پیش - ویتامین (provitamin) می‌باشد. در انسان‌ها این تبدیل بی‌کفایت است و فعالیت ویتامین A ی موجود در بتا-کاروتن فقط 1/6 رتینول است.
جذب و انتقال ویتامین A:

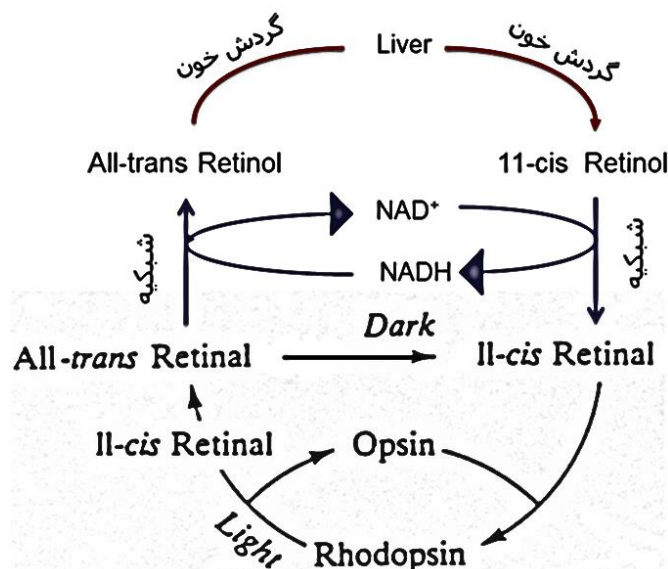
الف - انتقال به کبد: استرهای رتینول موجود در رژیم غذایی، در موکوس روده، توسط **کلسترول استراز**، هیدرولیز می‌شوند و رتینول و اسیدهای چرب آزاد تولید می‌شود. رتینول حاصل از استرها و شکسته و احیا شدن کاروتن‌ها، در موکوس روده مجدداً با اسیدهای چرب استریفیه می‌شوند و به‌صورت بخشی از شیلومیکرون‌ها به سیستم لنفاوی ترشح می‌شوند. استرهای رتینول موجود در شیلومیکرون‌ها توسط کبد جذب و در آنجا، به‌صورت **استر پالمیتات**، ذخیره می‌شوند. هر 100 گرم کبد 10 الی 20 میلی‌گرم ویتامین A دارد.

ب - آزاد شدن از کبد: موقع نیاز رتینول از کبد آزاد می‌شود و توسط **پروتئین متصل‌شونده به رتینول** (retinol binding protein) یا **RBP** به بافت‌های خارج از کبد منتقل می‌شود. کمپلکس رتینول-RBP به رسپتورها (گیرنده‌ها) ی ویژه‌ای بر روی سطح سلول‌های بافت‌های محیطی متصل می‌شود که به رتینول اجازه ورود به سلول را می‌دهند.
بسیاری از بافت‌ها حاوی یک **RBP درون سلولی** هستند که رتینول را به جایگاه‌هایی از هسته منتقل می‌کنند که در آنجا ویتامین به‌صورت چیزی شبیه به هورمون‌های استروئیدی عمل می‌کند.

اعمال ویتامین A:

الف - در چرخه بینایی Wald's visual cycle:

- ویتامین A جزئی از رنگدانه‌های بینایی سلول‌های مخروطی و استوانه‌ای است. رودوپسین، که رنگدانه بنفش نیز نامیده می‌شود، رنگدانه بینایی در سلول‌های استوانه‌ای شبکیه است و از بخش پروتئینی آپسین و بخش غیرپروتئینی 11-سیس رتینال تشکیل شده است. در معرض نور یک سری ایزومریزاسیون فوتوشیمیایی رخ می‌دهد. رنگدانه بینایی رنگ پریده می‌شود و آزاد شدن و جدا شدن رتینال تمام ترانس و آپسین رخ می‌دهد. این فرایند یک پیام عصبی ایجاد می‌کند که توسط عصب بینایی به مغز منتقل می‌شود.



رتینال تمام ترانس، پس از آزاد شدن از رودوپسین در تاریکی به 11-سیس رتینال ایزومریزه می‌شود که خودبه‌خود با آپسین ترکیب می‌شود و رودوپسین را بازتولید می‌نماید. واکنش‌های مشابهی در سلول‌های مخروطی شبکیه، مسئول دید رنگی هستند. مسیر دیگر، احیا شدن در شبکیه، ورود به گردش خون و تبدیل شدن به ایزومر سیس در کبد و برگشت به شبکیه است که پس از تبدیل به رتینال (اکسید شدن) مجدد به آپسین می‌پیوندد.

ب- رشد و تمایز

- حیواناتی که از ویتامین A محروم مانده باشند، اشتهاى خود را از دست می‌دهند که شاید به دلیل کراتینه شدن پرزهای چشایی باشد.
- رشد استخوان آهسته است و نمی‌تواند با رشد سیستم عصبی همراه شود و آسیب به مغز می‌رسد.
- اسید رتینوئیک، به عنوان یک هورمون عمل می‌کند و به‌صورت ترکیب "پروتئین-رسپتور" با ورود به هسته سلول‌ها و پیوند به ردیف‌های خاصی از DNA به عنوان تنظیم‌کننده رونویسی (transcription regulator) بعضی ژن‌ها عمل می‌نماید. سلول‌های متأثر شونده عبارتند از اپیتلیوم، پوست، روده، استخوان، تخمدان، و بیضه.
- اسید رتینوئیک مخصوصاً یک تنظیم‌کننده مهم تمایز سلول رویانی embryonic می‌باشد.
- در درون سلول‌ها، هم رتینول و هم رتینوئیک اسید به پروتئین‌های گیرنده‌ی ویژه متصل می‌شوند و سپس کمپلکس رسپتور-ویتامین با سکانس‌های خاصی از چندین ژن درگیر در رشد و تمایز اندرکنش می‌کند و بیان این ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این قابلیت، رتینول و رتینوئیک اسید هورمون در نظر گرفته می‌شوند. ژن‌های متعدد که الگوی بیان آنها توسط اسید رتینوئیک تغییر پیدا می‌کند در فرایندهای embryogenesis درگیر هستند از قبیل تمایز سه لایه، تولید اعضا و توسعه دست‌ها و پاها.

ج- تولید مثل:

- ویتامین A در شکل رتینال و رتینول برای تولید مثل طبیعی ضروری است. اسپرماتوژنز را در مردان حمایت می‌کند. از بازجذب جنین در زنان جلوگیری می‌کند. اسید رتینوئیک در حفظ تولید مثل و در چرخه بینایی غیرفعال است؛ اما رشد و تمایز سلول‌های اپیتلیال را افزایش می‌دهد. بنابراین، حیواناتی که ویتامین A را فقط به شکل اسید رتینوئیک دریافت کنند، در موقع تولد نابینا و عقیم خواهند بود.

د- رتینول همچنین در سنتز برخی گلیکوپروتئین‌ها و موکوپلی‌ساکاریدهای لازم برای تولید موکوس و تنظیم رشد طبیعی فعالیت می‌کند. این از طریق فسفوریلاسیون رتینول به رتینول-فسفات امکان‌پذیر می‌شود.

منابع:

جگر، کلیه، خامه، کره، روغن‌های ماهی و تخم مرغ منابع خوبی از ویتامین A آماده و فعال هستند. سبزیجات زرد و سبز پررنگ منبع خوبی از کاروتن‌ها می‌باشند. که به عنوان پیش ویتامین یا پیش‌ساز ویتامین A عمل می‌کنند.

نیاز برای ویتامین A:

مقدار مجاز روزانه برای مردان 1000 RE و برای زنان 800 RE می‌باشد.

1 RE = 1 میکروگرم رتینول

1 RE = 6 میکروگرم بتا-کاروتن

1 RE = 12 میکروگرم از سایر کاروتن‌ها

کمبود: حدود 90٪ از ویتامین A بدن در کبد به‌صورت استر، عمدتاً رتینیل استر، ذخیره می‌شود. این ذخیره‌سازی برای دوره‌های کمبود غذایی این ویتامین مهم است. بنابراین، در صورت کمبود این ویتامین در رژیم غذایی، اثرات آن ممکن است تا ماه‌ها بروز نکند.

علائم کمبود:

- شب کوری؛ آستانه بینایی افزایش می‌یابد و دیدن در نور کم سخت می‌شود.
- در صورت کمبود طولانی مدت، تعداد سلول‌های بینایی کم می‌شود (کاهش برگشت‌ناپذیر). کمبود شدید منجر به **گزیروفتالمی (Xerophthalmia)** می‌شود که خشکی پاتولوژیک در قرنیه است و در عدم درمان باعث زخم شدن قرنیه و نهایتاً کوری می‌شود چون ترمیم زخم باعث **کدر شدن جای زخم** می‌شود.
- پوست بدن نیز ممکن است کراتینه و شاخی شود.
 - علت کراتینه شدن: ویتامین A در شکل اسید رتینوئیک، پس از ورود به سلول به RBP درون سلولی متصل شده و به هسته می‌رود. در هسته، ژن پروتئینی به نام آلفاکراتین را خاموش می‌کند. (آلفاکراتین: پروتئین رشته‌ای نامحلول در آب که در پوست و مو وجود دارد باعث می‌شود پوست بدن در مقابل ورود آب مقاوم (واترپروف) باشد). در صورت کمبود ویتامین A، این ژن خاموش نمی‌شود و به بیان شدن ادامه می‌دهد و باعث کراتینه و سخت شدن می‌شود.
- اختلالات مادرزادی در نوزاد.
- مستعد شدن بدن در مقابل سرطان و بیماری‌های غفونی و آنمی (شبیه آنمی کمبود آهن).

مصارف فارماکولوژیک ویتامین A:

گرچه اسید رتینوئیک و رتینول از نظر شیمیایی به هم مربوطند، ولی کاربردهای درمانی متفاوت دارند. ویتامین A به‌صورت استرهای رتینال یا رتینول به عنوان ویتامین مکمل برای افراد مبتلا به کمبود ویتامین A استفاده می‌شود.

• جوش و آکنه و psoriasis:

○ رتینوئیک اسید و اشکال مختلف آن در درماتولوژی مفید هستند. مشکلات پوستی می‌توانند به‌طور موثر با اسید رتینوئیک یا مشتقات آن درمان شوند.

○ موارد خفیف آکنه (Darier's disease) و پیر شدن پوست با مصرف موضعی ترتینوئین (tretinoin)، (اسید رتینوئیک تمام ترانس) و همچنین با بنزوئیل پراکسید و آنتی‌بیوتیک‌ها درمان شوند. چون ترتینوئین برای تجویز سیستمیک سمی است به مصرف موضعی، به‌صورت پماد، محدود می‌شود.

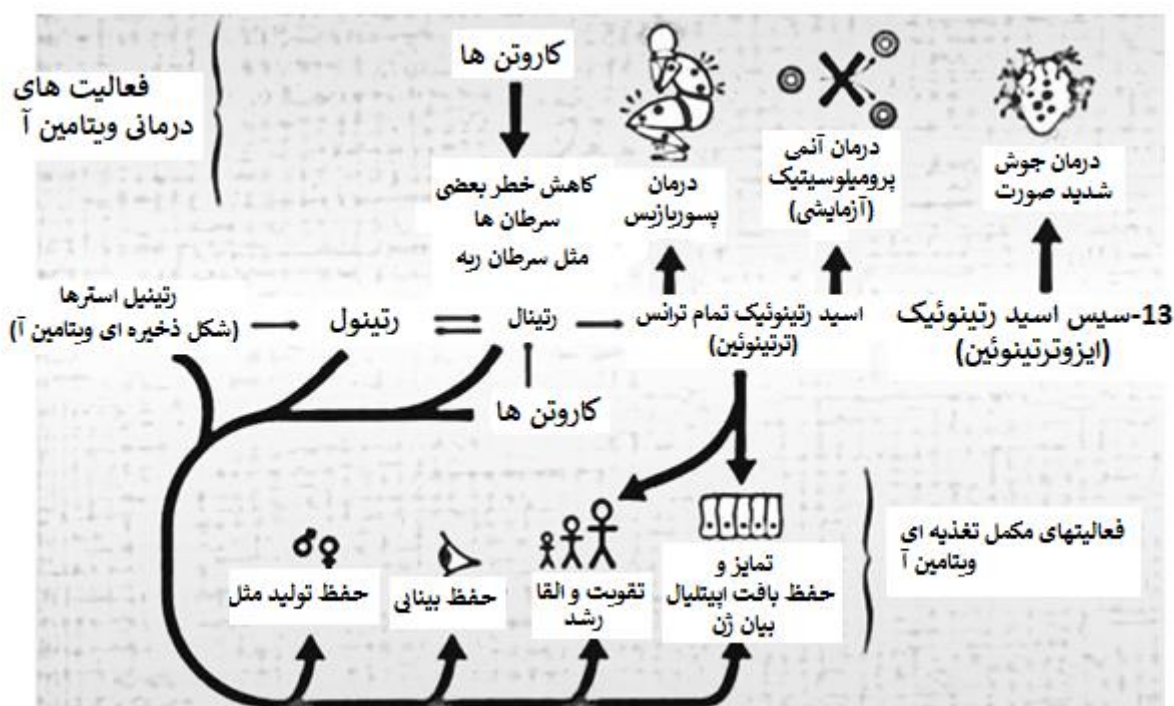
○ برای موارد شدید آکنه چرکی و مقاوم به درمان‌های قراردادی و معمول، داروی منتخب ایزوترتینوئین (isotretinoin) (13-سیس رتینوئیک اسید) است که به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود. باید توجه کرد که این دارو تراژون (teratogenic) می‌باشد، یعنی در جنین باعث اختلالات مادرزادی می‌شود. در خانم‌هایی که احتمال و توانایی حاملگی دارند مطلقاً توصیه نمی‌شود. قبل از استفاده عدم حامله بودن باید ثابت شود و در طول مصرف ایزوترتینوئین، داروهای ضد حاملگی باید مصرف شوند.

○ درمان طولانی مدت با این دارو منجر می‌شود به چربی بالای خون (هیپرلیپیدمی) و افزایش نسبت LDL (کلسترول بد) به HDL (کلسترول خوب) و خطر بیماری‌های قلبی افزایش می‌یابد.

• پیشگیری از بیماری‌های مزمن:

○ جمعیت‌هایی که رژیم‌های غذایی غنی از بتا-کاروتن مصرف می‌کنند وقوع پایینی از بیماری‌های قلبی و سرطان پوست و ریه و خطر کمتری از آب مروارید دارند. عمل حفاظتی بتا-کاروتن ممکن است ناشی از ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی آن باشد یا ناشی از سایر اعمال مثل فعالیت تقویت سیستم ایمنی باشد.

○ ویتامین A برای درمان سرطان ریه و سرطان خون نیز مفید است.



مسمومیت با ویتامین A:

هم کمبود و هم زیادی ویتامین A مشکلات جدی برای سلامت موجود زنده ایجاد می‌کند. مصرف بیش از حد ویتامین A یک سندرم ایجاد می‌کند به نام هیپرویتامینوز A. انعکاس اولیه این هیپرویتامینوز مزمن، پوست خشک و فلسی و با خارش زیاد است. علائم سیستم عصبی دارد (افزایش فشار داخل جمجمه intracranial pressure ممکن است شبیه تومور مغزی باشد).

از مصرف بیش از 7.5 میلی گرم رتینول در روز باید پرهیز کرد. به علت ایجاد اختلالات مادرزادی در جنین در حال رشد، زنان حامله نباید ویتامین A زیاد مصرف کنند.

پوست نارنجی: کاروتنوئیدهایی که از تبدیل شدن به رتینول در روده جان سالم به در می‌برند، می‌توانند جذب شده و در بعضی از بافت‌ها مثل بافت چربی ذخیره شوند. در انسان، اسب، گاو، مصرف کاروتنوئید زیاد منجر می‌شود به چربی با رنگدانه زرد و می‌تواند باعث رزد یا نارنجی شدن پوست شود.



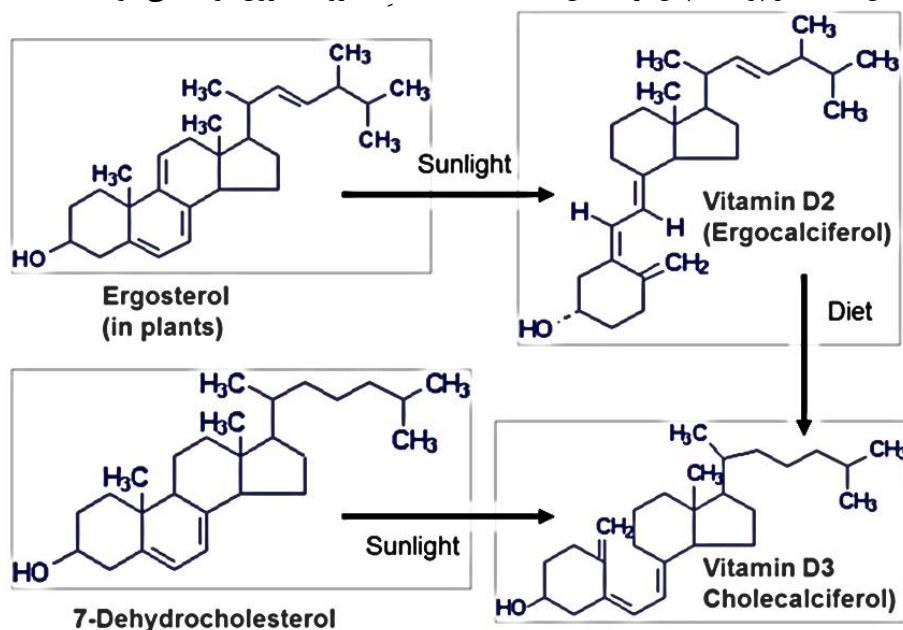
توسعه غیرطبیعی استخوان‌ها و دندان‌ها و اسکلت؛ شکستگی‌های خودبه‌خود، خونریزی‌های داخلی، کم‌اشتهایی. مسمومیت با ویتامین A در جوامع غربی به دلیل استفاده خودسرانه از ویتامین A تکمیلی است. و در کاشفان قطبین که جگر خرس قطبی و خوک دریایی (فوک) را خوردند دیده شده است.

ویتامین D

ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که پس از تعامل با رسپتور یا گیرنده پروتئینی درون سلولی خود برای تنظیم بیان ژن‌های خاص عمل می‌کند.

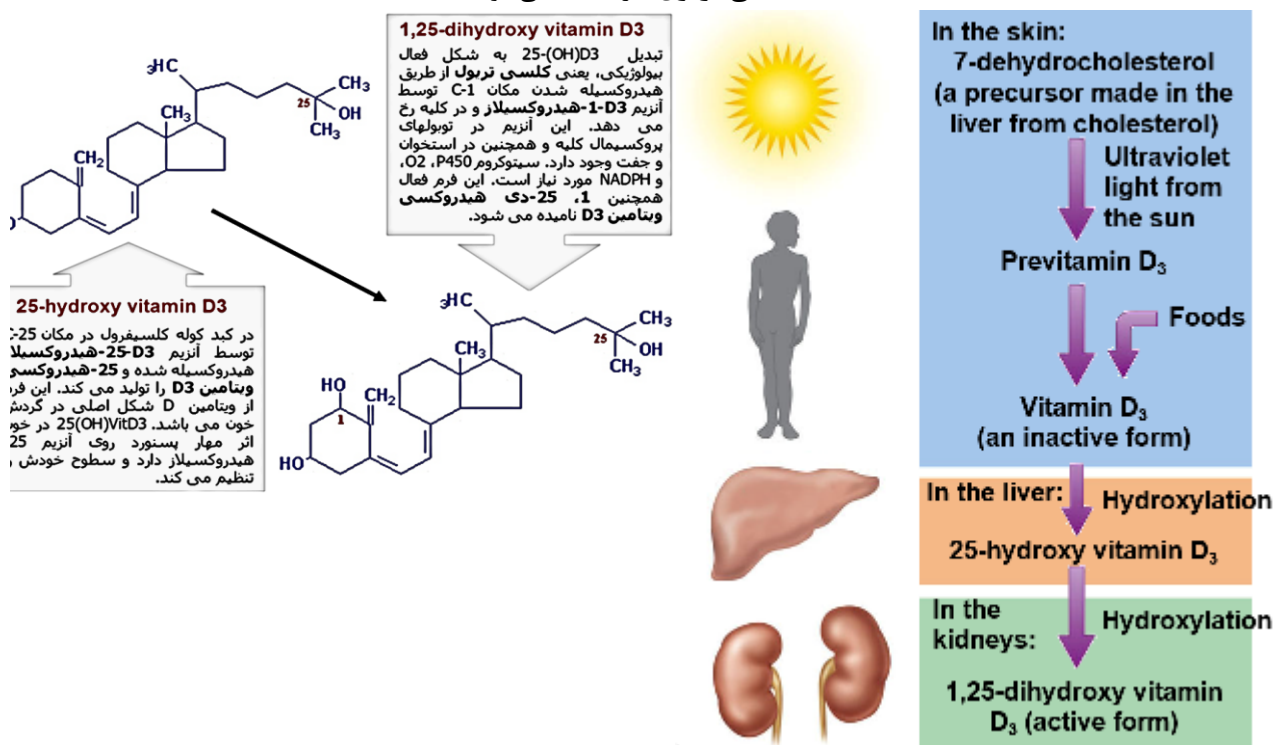
ساختمان شیمیایی:

ارگوکلسیفرول (ویتامین D₂) از طریق تابش اشعه ماورای بنفش (UV) به ارگوسترول تولید می‌شود. کوله کلسیفرول (ویتامین D₃)، در پوست، پس از تابیدن اشعه UV به 7-دهیدروکولسترول تولید می‌شود.



شکل فعال بیولوژیکی:

1,25-dihydroxy Vit D₃ یا 1,25(OH)₂D₃ که کلسی تریول نیز نامیده می‌شود.



شکل 25-هیدروکسی-ویتامین D₃ می‌تواند می‌تواند در کلیه، روده، جفت و غضروف در مکان C-24 نیز هیدروکسیله شود و 24,25-dihydroxyvitamin D₃ تولید کند که البته به عنوان یک هورمون غیرفعال است. معلوم نیست که در بدن نقشی نیز به عهده دارد ولی به نظر می‌رسد ویتامین D هست که برای دفع شدن آماده شده است.

نقش ویتامین D:

شکل فعال ویتامین D، کلسی تریول به طور هماهنگ با هورمون پاراتیروئید (PTH) و کلسیتونین فعالیت می‌کند تا سطوح کلسیم و فسفر سرم را تنظیم کند. هورمون پاراتیروئید در پاسخ به کمبود کلسیم در سرم از غده پاراتیروئید رها می‌شود و تولید شدن کلسی تریول را القا می‌کند. برعکس، سطوح کم PTH، سنتز 24,25-dihydroxyvitamin D₃ غیر فعال را تحریک می‌کند. در اپیتلیوم روده، کلسی تریول به عنوان یک هورمون استروئیدی عمل می‌کند در اینکه وارد سلول روده‌ای می‌شود و به یک گیرنده سیتوزولی متصل می‌شود و کمپلکس رسپیور- کلسی تریول به هسته می‌رود و به‌طور انتخابی با DNA سلولی واکنش کرده و بیان شدن یک پروتئین متصل شونده به کلسیم (calbindin D28K) را القا می‌کند، پروتئینی که در جذب روده‌ای کلسیم درگیر است. افزایش جذب یون‌های کلسیم نیاز دارد که همزمان یک یون بار منفی نیز جذب شود تا خنثی بودن الکتریکی (electroneutrality) حفظ شود. این یون مخالف (counter ion) عمده، فسفات معدنی است. وقتی سطوح کلسیم پلاسما افت می‌کند، جایگاه‌های عمده دیگر برای عمل کلسی تریول، استخوان است که در آنجا جابه‌جا شدن و آزاد شدن (تحلیل) استخوان را تحریک می‌کند که این فعالیت نیاز به سنتز پروتئین و حضور PTH دارد؛ همچنین کلیه‌ها که از طریق بازجذب کلسیم توسط توبول‌های دیستال از دفع آن جلوگیری می‌کنند.

نقش کلسی تونین مخالف نقش ویتامین D فعال (کلسی تریول) است که وقتی کلسیم سرم از حد نرمال بیشتر شود از غده تیروئید رها شده و از تحلیل استخوان جلوگیری می‌کند.

بنابراین، عمل کلی ویتامین فعال حفظ سطوح مناسب کلسیم پلاسمایی است:

کلسی تریول این فعالیت را از طرق زیر انجام می‌دهد:

- جذب روده‌ای کلسیم و فسفر را تحریک می‌کند.
- دفع کلسیم از طریق کلیه را به حداقل می‌رساند.
- تحلیل استخوان را موقع لزوم تحریک می‌کند.

منابع: زرده تخم مرغ، ماهی چرب، شیر (در صورتی که غنی شده باشد).

کمبود ویتامین D

الف - راشی تیسیم تغذیه ای: کمبود ویتامین D منجر به دیمینرالیزه شدن استخوان می‌شود که در کودکان منجر به راشی تیسیم و نرمی استخوان (استئومالاسی) می‌شود. از مشخصات راشی تیسیم این است که ماتریکس کلاژن استخوان ادامه می‌یابد، اما مینرالیزه شدن (معدنی شدن) ناکامل آن باعث می‌شود استخوان‌ها نرم و قابل انعطاف باشند. در استئومالاسی، دیمینرالیزه شدن استخوان‌ها موجود از قبل، استعداد (احتمال) شکستگی را افزایش می‌دهد. در بزرگسالان کمبود ویتامین D باعث استئوپورز (پوکی استخوان) می‌گردد. کمبود ویتامین D در مناطقی که آفتاب کم وجود دارد در مناطقی که پوست بدن به اندازه کافی در معرض آفتاب قرار نمی‌گیرد بیشتر شایع است.



Bowed legs. In rickets, the poorly formed long bones of the legs bend outward as weight-bearing activities such as walking begin.

Beaded ribs. In rickets, a series of "beads" develop where the cartilages and bones attach.

ب- راشی تیسیم کلیوی: این اختلال ناشی از از کار افتادگی کلیه و در نتیجه، توانایی کم برای ساختن شکل فعال ویتامین D رخ می‌دهد. تجویز کلسی تریول (شکل فعال ویتامین) یک درمان جایگزین مناسب است.

ج- هیپوپاراتیروئیدسم: کم‌کاری غده پاراتیروئید منجر می‌شود به کمبود یا فقدان هورمون پاراتیروئید و باعث هیپوکالسمی و هیپرفسفاتی می‌شود. این بیماران می‌توانند با استفاده از هر شکلی از ویتامین D همراه با هورمون پاراتیروئید درمان شوند. کمبود ویتامین D بدن را مستعد بسیاری از بیماری‌ها خواهد نمود که در کادر آمده است.

مسمومیت با ویتامین D:

سمی‌تر از همه ویتامین‌ها می‌باشد. مثل همه ویتامین‌های محلول در چربی، می‌تواند در بدن ذخیره شود و به آهستگی متابولیزه می‌شود. دوزهای بالا (100,000 واحد بین‌المللی برای هفته‌ها یا ماه‌ها) می‌تواند باعث موارد زیر بشود:

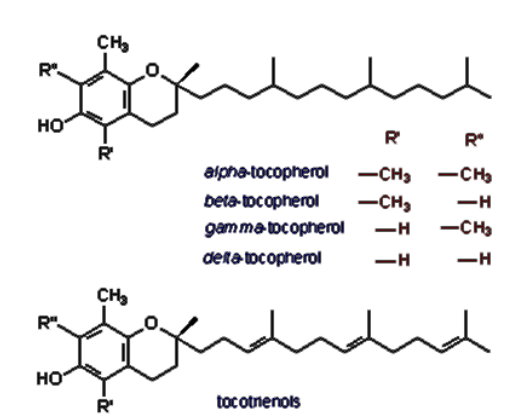
- کاهش اشتها
- حالت تهوع (nausea)
- تشنگی
- رفتارهای احمقانه (stupor)

هنگام بالا بودن سطح ویتامین D فعال در بدن، افزایش جذب کلسیم و تحلیل استخوان منجر به هیپروکالسمی می‌شود که می‌تواند باعث رسوب کلسیم در بسیاری از اعضا مخصوصاً رگ‌ها و کلیه‌ها و باعث تصلب شرائین و سنگ کلیه شود.

• High blood pressure • Tuberculosis • Cancer • Periodontal disease • Multiple sclerosis • Chronic pain • Depression • Schizophrenia • Several autoimmune diseases	اخيراً ارتباط کمبود ویتامین D با دیابت نوع 2 مشاهده شده است. مادرانی که کمبود ویتامین D دارند، در شیر خود نیز ویتامین D کمی دارند و نوزاد آنان کمبود خواهند داشت. در بعضی کشورها، ویتامین D به صورت قطره دهانی از بدو تولد تا دو سالگی به مقدار 200 واحد بین المللی در روز (5µg/day) تجویز می شود تا از مستعد شدن بدن به بیماری‌های بی‌شمار در کودکی و برزگسالی جلوگیری شود. کمبود ویتامین D باعث بیماری‌های لته نیز می‌شود.
--	---

ویتامین E

مجموعه‌ای از چندین ترکیب مرتبط به نام توکوفرول‌ها است. مولکول آلفا-توکوفرول قوی‌ترین توکوفرول‌ها است. ساختمان شیمیایی:



نقش ویتامین E:

- مهم‌ترین عمل ویتامین E عمل آن به عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی است که از طریق خوردن (scavenge کردن) انواع مختلف رادیکال‌های آزاد این کار را انجام می‌دهد. ویتامین E از پراکسیداسیون اسیدهای چرب غشائی که حاوی چند باند دوگانه هستند جلوگیری می‌کند. ویتامین‌های E و C در قابلیت آنتی‌اکسیدانی خود به هم مرتبط هستند. پس از خنثی کردن یک رادیکال آزاد پراکسی، آلفا-توکوفرول فعال می‌تواند از طریق میانکشی با ویتامین C مجدداً تولید شود. راه دیگر برای ویتامین E این است که آلفا توکوفرول می‌تواند دو عدد رادیکال آزاد پراکسی را بخورد یا خنثی کند و سپس به گلوکورونات کونژوگه شده و برای دفع وارد صفرا می‌شود.

- ویتامین E باعث حفاظت از غشاهای سلولی می‌شود.
- ویتامین E، از به هم چسبیدن پلاکت‌ها و تولید لخته جلوگیری می‌کند.
- ویتامین E، از اکسید شدن بخش چربی LDL (کلسترول بد) و از بدتر شدن آن جلوگیری می‌کند و بنابراین، شاید بتوان فعالیت کاهش کلسترول بد را هم به آن نسبت داد.

کمبود:

سمپتوم عمده کمبود ویتامین E در انسان، افزایش شکنندگی سلول‌های قرمز و چین خوردن غشاء آنها است که باعث آنمی همولیتیک مخصوصاً در نوزادان نارس می‌شود. از آنجا که ویتامین E از روده در شیلومیکرون‌ها جذب می‌شود، هر نوع اختلال در جذب چربی می‌تواند منجر به کمبود ویتامین E شود. اختلالات عصبی با کمبود ویتامین E ناشی از اختلالات جذب چربی مرتبط شناخته شده

است. کمبود ویتامین E در نوزادان نارس به دلیل نارس بودن روده‌های آنها و عدم جذب مناسب چربی‌ها و ویتامین E می‌باشد. لذا، ویتامین E در فرمول غذایی نوزادان نارس توصیه می‌شود. همچنین در کسانی که رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب پلی - غیراشباع (poly unsaturated) مصرف می‌کنند، نیز ویتامین E توصیه می‌شود؛ اسیدهای چرب پلی - غیراشباع، هنگام قرار گرفتن در معرض اکسیژن، تمایل به تولید رادیکال‌های آزاد دارند و این ممکن است منجر به افزایش خطر برخی سرطان‌ها شود. کمبود ویتامین E، همچنین، باعث دیستروپی عضلانی، و نکروز غذایی کبد (dietary hepatic necrosis) می‌شود.

منابع: روغن‌های گیاهی، سبزی‌های سبز و پُربُرج، تخم مرغ، جوانه گندم، دانه های کامل، آجیل، جگر.

ذخایر ویتامین E: ویتامین E، عمدتاً در بافت چربی، غده هیپوفیز و غدد فوق کلیوی ذخیره می‌شود. ذخایر کوچک و گذرا از ویتامین E در کبد وجود دارد.

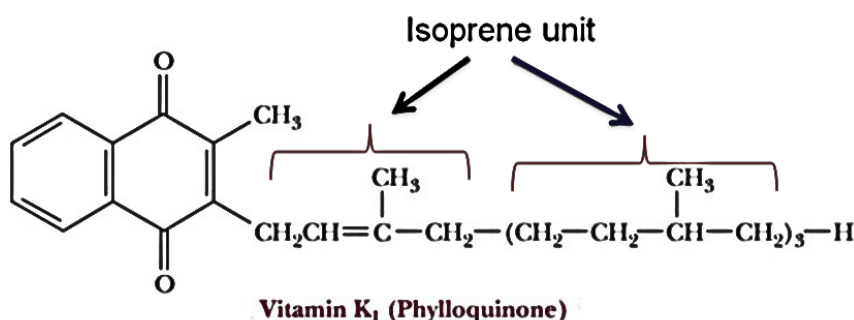
ویتامین K:

ویتامین ضد خونریزی (ضد هموراژ) یا ویتامین انعقاد هم نامیده می‌شود.

ساختمان شیمیایی:

به‌صورت طبیعی به عنوان ویتامین K₁ (فیلوکینون) در سبزیجات سبز رنگ، و K₂ (مناکینون) که توسط باکتری‌های روده‌ای سنتز می‌شود، و K₃ (منادیون) که مصنوعی است وجود دارد.

ویتامین K₁ (فیلوکینون): به دلیل داشتن زنجیر جانبی طویل هیدروفوب صرفاً در حضور نمک‌های صفراوی و چربی‌های دیگر و به‌صورت شیلومیکرون جذب می‌شود. مشکلات روده‌ای در جذب چربی می‌تواند منجر به کمبود K₁ بشود. زنجیر جانبی از واحدهای ایزوپرن تشکیل شده است.

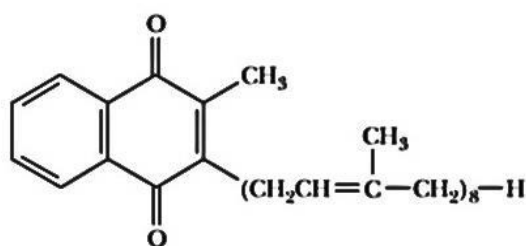


منابع ویتامین K₁:

سبزیجات سبز و پُربُرج مثل کاهو، براكلی، جعفری، اسفناج، چغندر، خردل، روغن‌های گیاهی مثل سویا، روغن دانه کتان، و زیتون.

ویتامین K₂ (مناکینون):

عمدتاً توسط باکتری‌های روده‌ای سنتز می‌شود. می‌تواند 6، 7، یا 9 واحد ایزوپرن داشته باشد. تعداد واحدهای ایزوپرن در زنجیر جانبی، نوع ترکیب مناکینون را مشخص می‌کند؛ مثلاً، مناکینون 4-(MK-4) در زنجیر جانبی ویتامین K₂، چهار واحد ایزوپرن دارد. مناکینون-7 (mk-7)، در زنجیر جانبی 7 واحد ایزوپرن دارد.

Vitamin K₂ (Menaquinone)**منابع ویتامین k₂:**

از لحاظ بیولوژیکی فعال‌ترین ویتامین k است. در زرده تخم مرغ، کره، جگر، ماست و پنیر چدار (cheddar cheese) وجود دارد. حتی، ماست می‌تواند باکتری‌های مفید روده را فعال‌تر کند.

ویتامین K₃ (منادیون):

یک ترکیب مصنوعی و ساخت بشر است که زنجیر جانبی هیدروفوب طولی را ندارد و بنابراین، محلول در آب است و برای جذب نیاز به حضور چربی و نمک صفراوی ندارد. برای کسانی که جذب روده‌ای آنها برای مواد چرب مشکل دارد تجویز می‌شود که بعد از جذب به یکی از اشکال ویتامین K₂ آلکیل می‌گردد.

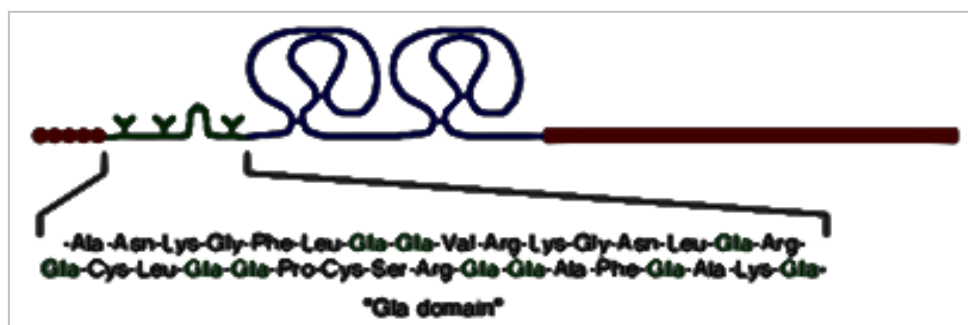
نقش ویتامین K:

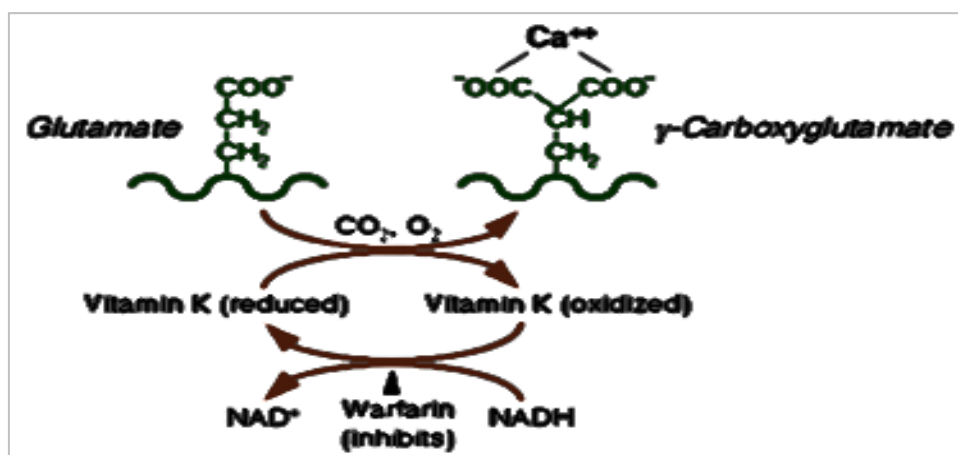
- فعالیت عمده ویتامین‌های K، حفظ سطوح طبیعی پروتئین‌های انعقاد خون، فاکتورهای II، VII، IX، و X می‌باشد که در کبد به‌صورت پروتئین‌های پیش‌ساز و غیرفعال سنتز می‌شوند. تبدیل از حالت غیرفعال به فاکتور انعقادی فعال نیاز به **اصلاح پس-از-ترجمه‌ای** ریشه‌های بعضی آمینواسیدهای خاص گلوتامات (Glu) دارد. این تغییر یا اصلاح، در واقع یک نوع کربوکسیلاسیون است معروف به **گاما-کربوکسیلاسیون** و آنزیم مسئول به عنوان کوآنزیم یا کوفاکتور نیاز به ویتامین K دارد. رزیدوهای گلوتامات اصلاح شده، **γ-کربوکسی گلوتامات (Gla)** نامیده می‌شوند.

❖ شکل فعال و کوآنزیمی ویتامین k برای واکنش گاما-کربوکسیلاسیون، شکل احیا شده ویتامین K یعنی **هیدروکینون** می‌باشد.

❖ از میان ویتامین‌های محلول در چربی، تنها ویتامینی است که نقش کوآنزیمی دارد.

مثال: فاکتور II انعقاد خون (پروترومبین): در قسمت N-ترمینال یک قطعه‌ای از پروتئین که حاوی 10 رزیدو گلوتامات است وجود دارد. هر 10 گلوتامات در این منطقه باید گاما-کربوکسیله بشوند تا پروتئین بتواند فعالیت لخته‌سازی خون را انجام دهد. این عوامل کربوکسیل اضافی باعث می‌شوند پروتئین بهتر بتواند یون کلسیم دو ظرفیتی را شلاته کند.





- پروتئین‌های دیگری هم وجود دارد که در انعقاد خون شرکت نمی‌کنند ولی آنها نیز گاما-کربوکسیله می‌شوند زیرا با کلسیم سروکار دارند؛ از قبیل

○ پروتئین‌های متصل شونده به کلسیم

○ پروتئین استئوکلسین (Osteocalcin) در استخوان که نقش فیزیولوژیک آن روشن نیست

- ویتامین K همچنین نقشی در فسفوریلاسیون اکسیداتیو دارد.

در مثال پروترمبین، ویتامین K احیا شده بعد از واکنش به ویتامین K اکسید شده تبدیل می‌شود و برای نقش آفرینی مجدد به عنوان کوآنزیم، باید به شکل احیا شده تبدیل بشود و برای این کار از شکل فعال شده ویتامین B₃ (نیاسین) استفاده می‌کند. بعضی ترکیبات مثل داروی **وارفارین** (مرگ موش) از این مرحله، یعنی فعال شدن مجدد ویتامین K ممانعت کرده و باعث می‌شوند خون نتواند منعقد گردد و لخته بشود. این دارو در حیوان باعث خونریزی و مرگ می‌شود. در انسان دوزهایی از این دارو برای افرادی که مستعد لخته شدن خون و سکتة هستند تجویز می‌شود. این افراد برای استفاده از تاثیرگذاری دارو نباید مواد غذایی که منبع خوبی برای ویتامین K هستند مصرف کنند زیرا اثر دارو خنثی خواهد شد.

کمبود:

کسانی دچار کمبود ویتامین K می‌شوند که:

- جذب چربی در روده های آنان دچار اشکال باشد.
- به دلیل استفاده طولانی مدت از آنتی بیوتیک‌های خوراکی، جمعیت باکتری‌های روده‌ای کاهش یافته باشد.
- بخشی از روده آنها به دلیل زخم یا تومور برداشته شده باشد که این هم جمعیت باکتری‌ها را کاهش می‌دهد و هم سطح جذب روده را کوچک می‌نماید.
- در نوزادان بلافاصله بعد از تولد، معمولاً کبودی و خونریزی ممکن است رخ بدهد و این به بیماری **هموراژی نوزادان** معروف است و به این دلیل است که روده‌ها موقع تولد استریل هستند و فلور طبیعی وجود ندارد و طول می‌کشد تا تعداد کافی باکتری در روده تثبیت گردد، مضاف بر اینکه شیر مادر منبع خوبی برای ویتامین K نیست. به همین دلیل، فقط یک تزریق از ویتامین K در موقع تولد، نوزاد را از ابتلا به این بیماری حفاظت می‌کند.
- در حیواناتی که علوفه فاسد شده (Spoilt sweet-clover hay) بخورند نیز کمبود دیده می‌شود که به دلیل تولید شدن یک ماده به نام **دیکومارول** (dicumarol) است که آنتاگونیست یا ضد ویتامین K است و باعث شیرین شدن مزه علوفه هم می‌شود.

تعریف واحد بین‌المللی:

نکته‌ای مهم در مورد واحد بین‌المللی (International Unit; IU) که در فاماکولوژی برای اندازه‌گیری مقدار یک ماده استفاده می‌شود.

جرم یا حجمی از یک ماده که به عنوان یک واحد بین‌الملل از آن ماده در نظر گرفته می‌شود از ماده‌ای به ماده دیگر متفاوت است و بر اساس فعالیت بولوژیکی یا اثر بیولوژیکی تعیین می‌گردد. هدف از استفاده از واحد بین‌المللی سهولت مقایسه بین اشکال متفاوت مواد بوده است.

واحد‌های بین‌المللی بیشتر برای مشخص کردن کمیت ویتامین‌ها، هورمون‌ها، داروها، واکسن‌ها، محصولات خونی و دیگر مواد بیولوژیکی فعال مشابه آنها استفاده می‌شود.

بیشتر مواد بیولوژیکی در اشکال مختلف وجود دارند (مثلاً، ویتامین A، در شکل رتینول یا بتا-کاروتن). هدف IU قابل مقایسه کردن آنهاست طوری که همه شکل‌ها و فرم‌ها با فعالیت بیولوژیکی یکسان، IU های یکسان داشته باشند.

عدد IU برای مواد مختلف متفاوت است؛ برای هر ماده با توافق بین‌المللی تعیین می‌شود که یک IU چند گرم یا چند میلی‌لیتر از آن ماده باشد. برای مثال، یک IU از ویتامین E همان مقدار ماده را ندارد که یک IU از ویتامین A دارد.

مثال‌های بیشتر:

انسولین: یک واحد بین‌المللی (1 IU) عبارتست از فعالیت بیولوژیکی که در داخل حدود 45.5 میکروگرم از انسولین خالص و بلوری (دقیقاً 1/22 mg) (یک بیست و دوم میلی گرم) وجود دارد. یا معادل 0.0347 میلی گرم از انسولین انسانی (28.8 IU/mg).

ویتامین A: یک واحد بین‌المللی (1 IU) عبارتست از فعالیت بیولوژیکی که در داخل حدود 0.3 میکروگرم رتینول یا 0.6 میکروگرم بتا-کاروتن وجود دارد.

ویتامین C: یک واحد بین‌المللی (1 IU) عبارتست از 50 میکروگرم اسید آسکوربیک.

ویتامین D: یک واحد بین‌المللی (1 IU) عبارتست از فعالیت بیولوژیکی که در داخل حدود 0.025 میکروگرم کوله کلسیفرول یا ارگوکلسیفرول وجود دارد.

ویتامین E: یک واحد بین‌المللی (1 IU) عبارتست از فعالیت بیولوژیکی که در داخل حدود 0.667 میلی گرم (دقیقاً 2/3 mg دو سوم میلی گرم)

D-آلفا-توکوفرول یا 1 میلی گرم از مخلوط α -DL-توکوفرل استات وجود دارد.

بر خلاف آنچه که از نام واحد بین‌المللی برداشت می‌شود، IU بخشی از سیستم بین‌المللی واحدها، یعنی سیستم SI units نیست که در شیمی و فیزیک استفاده می‌شود. همچنین، نباید آن را با واحد آنزیمی (enzyme unit) اشتباه کرد که با U نشان داده می‌شود و به عنوان **واحد بین‌المللی فعالیت آنزیمی** International unit of enzyme activity تفسیر می‌شود.

نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک

اسیدهای نوکلئیک

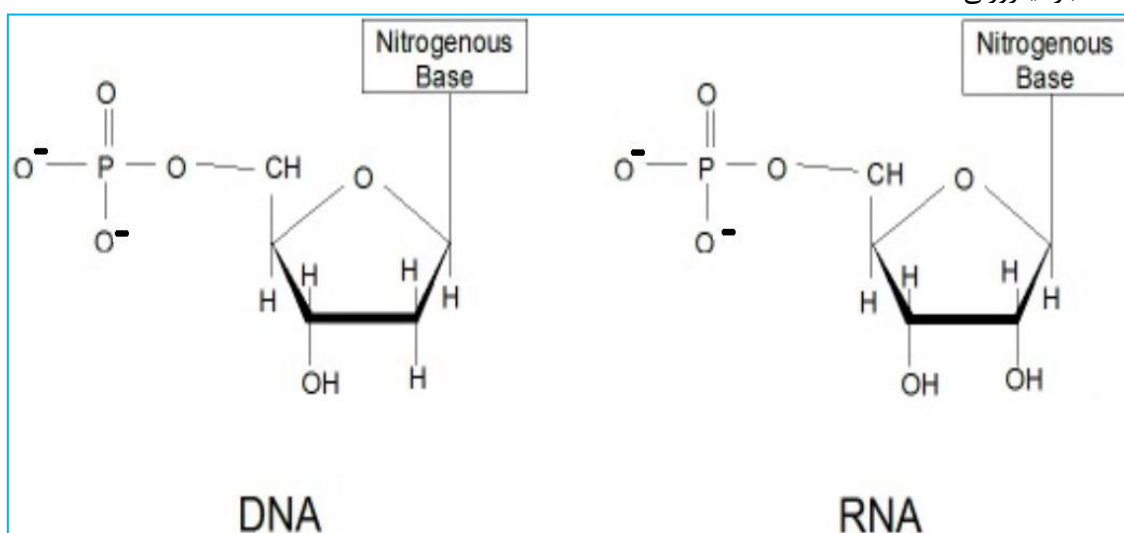
دو نوع اسیدهای نوکلئیک عبارتند از DNA و RNA.

DNA: حاوی اطلاعات ژنتیکی است که از والدین به فرزندان و از یک سلول به سلولهای دختر منتقل می شود. از روی این اطلاعات ژنتیکی، پروتئین ساخته می شود.

DNA و RNA هر دو از واحدهای نوکلئوتید ساخته شده اند. به عبارت دیگر مونومرهای نوکلئوتید واحد های سازنده DNA و RNA هستند.

نوکلئوتیدها: هر نوکلئوتید از سه بخش تشکیل شده است:

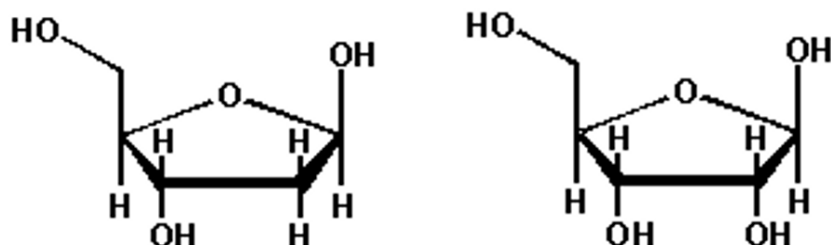
1. قند
2. فسفات
3. باز نیتروژنی



نوکلئوتیدهای شرکت کننده در ساختار DNA و RNA.

• ویژگی های قند

هم در DNA و هم در RNA بخش قندی یک قند پنج کربنه (پنتوز) به نام ریبوز است. در ساختمان نوکلئوتید، قند از یک طرف به باز آلی و از سمت دیگر به فسفات متصل می شود. قند موجود در ساختمان RNA ریبوز نام دارد؛ قند موجود در ساختمان DNA دئوکسی ریبوز نامیده می شود زیرا در مقایسه با ریبوز یکی از اکسیژنهای خود را از دست داده است.



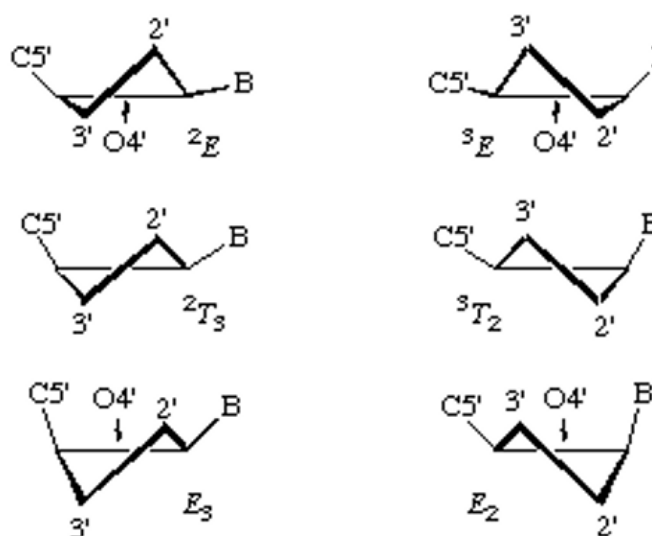
D-2-Deoxyribose

دئوکسی ریبوز برای DNA

D-Ribose

ریبوز برای RNA

همانطور که می دانید، حلقه های پنج ضلعی مسطح نیستند و حالت سه بعدی دارند و لذا در فضا، دو قند فوق حالت پاکت نامه (Envelope, E) یا پیچ خورده (Twisted, T) به خود خواهند گرفت. این حالتها (یا شکلهای فضایی) با کمی چرخش در فضا قابل تبدیل به هم بوده و باعث انعطاف پذیری زنجیرهای پلی نوکلئوتیدی می شوند. در حالت پاکت نامه یکی از اتمهای حلقه بالاتر یا پایینتر از چهار اتم دیگر قرار گرفته و برای مثال 2E به معنی حالت پاکت نامه ای است که کربن 2 بالاتر از چهار اتم دیگر قرار گرفته است. در حالت پیچ خورده دو تا از اتمهای موجود در حلقه که همسایه هستند یکی بالاتر و دیگری پایینتر از سه اتم دیگر قرار می گیرد. مثلاً، 3T_2 به معنی شکل فضایی پیچ خورده است که اتم شماره 2 در بالا و اتم شماره 3 در پایین سه اتم دیگر که در یک راستا هستند قرار گرفته اند.



اشکال فضایی متفاوت برای قند پنتوز

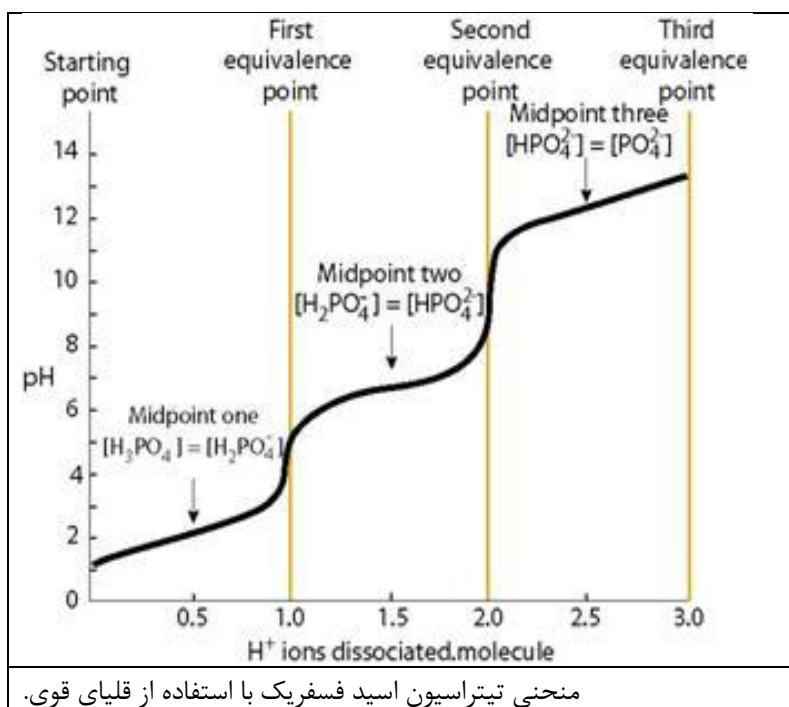
• ویژگی های فسفات

اسید فسفریک (H_3PO_4) یک اسید معدنی و قوی است، و یک اسید تری پروتیک می باشد به این معنی که می تواند 3 اتم هیدروژن آزاد نماید و بنابراین، 3 ثابت اسیدی (K_a) دارد.

Equilibrium	Disassociation constant, pK_a
$H_3PO_4 \rightleftharpoons H_2PO_4^- + H^+$	$pK_{a1} = 2.14^{[a]}$
$H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-} + H^+$	$pK_{a2} = 7.20$
$HPO_4^{2-} \rightleftharpoons PO_4^{3-} + H^+$	$pK_{a3} = 12.37$

یونیزاسیون اسید فسفریک

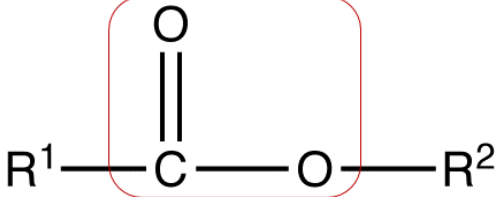
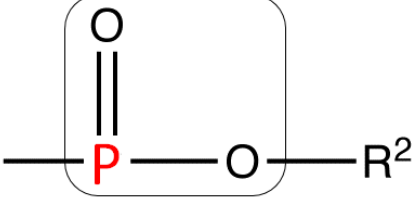
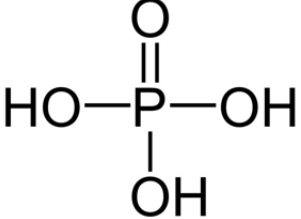
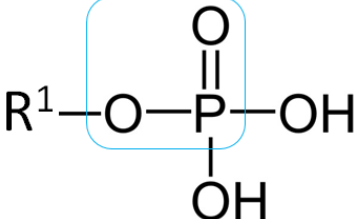
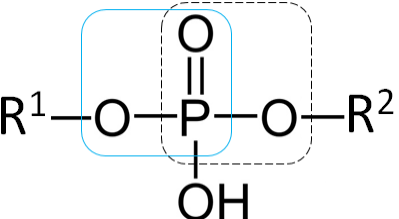
و لذا، طبق منحنی تیتراسیون اسید فسفریک با قلیای قوی، 3 منطقه بافری برای اسید فسفریک وجود دارد:



اینکه در یک محیط مثل داخل سلول، ادرار یا در خون کدام شکل یونیزه از فسفات وجود داشته باشد و چند درصد از هر کدام، بستگی به pH آن محیط خاص دارد. برای مثال، در داخل سلول که pH برابر با 7.0 است و در خون (pH=7.4) دو شکل H_2PO_4^- و HPO_4^{2-} حضور دارند زیرا $\text{pK}_{a2} = 7.2$ که بسیار به pH سلول و خون نزدیک است در وسط بین این دو شکل شیمیایی قرار گرفته است.

مقایسه بین پیوند استری و پیوند فسفو استری:

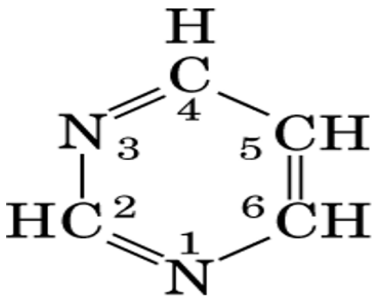
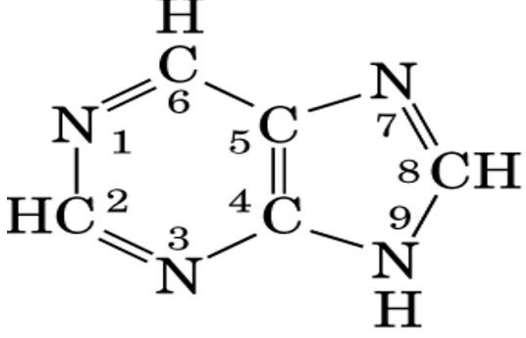
نوکلئوتیدهای تشکیل دهنده DNA و RNA به کمک پیوند فسفودی استر به هم وصل می شوند تا این پلی مرها را بسازند.

		
پیوند استری که کربن در آن شرکت دارد. کربن فقط یک پیوند استری می سازد.	پیوند فسفواستر که در آن به جای کربن فسفر قرار دارد. فسفر قادر به برقراری دو پیوند فسفواستری است.	
		
اسید فسفریک	فسفو مونواستر (فسفر با یک پیوند استری)	فسفودی استر (فسفر با دو پیوند استری)
همانطور که از نام و شکل این ترکیبات مشخص است، این ترکیبات خاصیت اسیدی دارند (می توانند H^+ آزاد کنند و لذا در pH های نزدیک به خنثی به شکل یونیزه خواهند بود.		

ویژگی های بازهای آلی نیتروژنی

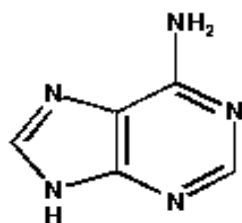
- بازهای نیتروژنی حلقوی هستند و اصطلاحاً گفته می شود که حلقه های هتروسیکلیک دارند (یعنی حلقه هایی که حداقل یکی از اضلاع آن اتمی غیر از کربن است). در بازهای آلی، این اتم غیر کربن، اتم نیتروژن است و خاصیت قلیایی به این ترکیبات می بخشد و لذا آنها را بازها یا قلیاهای آلی می نامند. علت قلیا (باز) بودن آنها حضور نیتروژن در حلقه است.
- بازهای آلی پیوندهای دوگانه یک در میان یه به اصطلاح پیوندهای دوگانه کونژوگه (conjugated double bonds) دارند. حضور پیوندهای دوگانه کونژوگه باعث می شود ساختار مسطح داشته باشند و زاویه بین اضلاع نزدیک به 120° است.
- ضمناً، بازهای آلی به واسطه همین پیوندهای دوگانه نور فرابنفش را در طول موج 260 nm جذب می کنند.
- بازهای آلی خاصیت قلیایی ضعیف دارند و به طور کلی بازهای آلی آب گریز (هیدروفوب) می باشند.

پنج نوع باز نیتروژنی در DNA و RNA وجود دارند که به دو دسته تقسیم می شوند. پورینها و پیریمیدینها. پورینها از یک حلقه 6 ضلعی و یک حلقه 5 ضلعی در هم ادغام شده تشکیل شده اند. پیریمیدینها حاوی تنها یک حلقه 6 ضلعی هستند. همانطور که می دانیم، گوانین با سیتوزین ($G \equiv C$) و تیمین با آدنین ($A = T$) جفت می شوند.

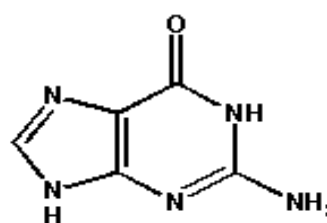
 Pyrimidine	 Purine
نحوه شماره گذاری حلقه پیریمیدین: از نیتروژن پایین شروع و به سمت نیتروژن بعدی ادامه می دهیم تا شماره گذاری همه اتمها تکمیل شود.	نحوه شماره گذاری حلقه پورین: از نیتروژن بالایی شروع شده و به سمت نیتروژن بعدی رفته و حلقه اول کامل می شود و سپس در حلقه بعدی از نیتروژن بالایی به سمت نیتروژن پایین.

انواع بازهای پورینی (pu)

- آدنین (6-آمینو پورین) یعنی روی کربن شماره 6 در حلقه پورین یک عامل آمین NH_2 قرار گرفته است.
- گوانین (2-آمینو 6-اکسی پورین)



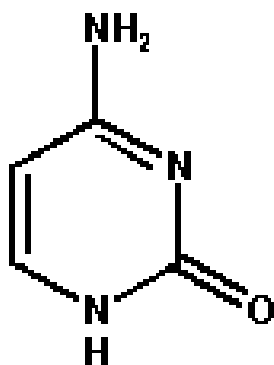
Adenine



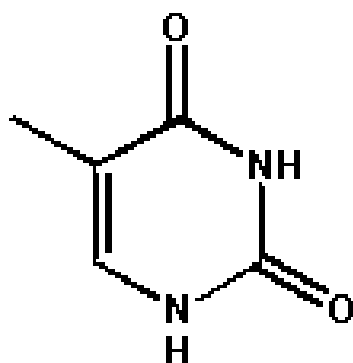
Guanine

انواع بازهای پیریمیدینی (py)

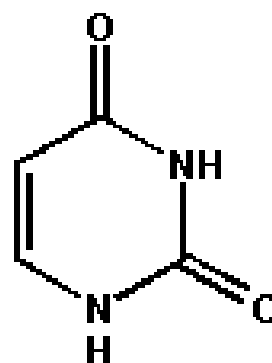
- اوراسیل (2،4-دی اکسی پیریمیدین)
- تیمین (2،4-دی اکسی 5-متیل پیریمیدین) یا (5-متیل اوراسیل)
- سیتوزین (2-اکسی 4-آمینو پیریمیدین)



Cytosine



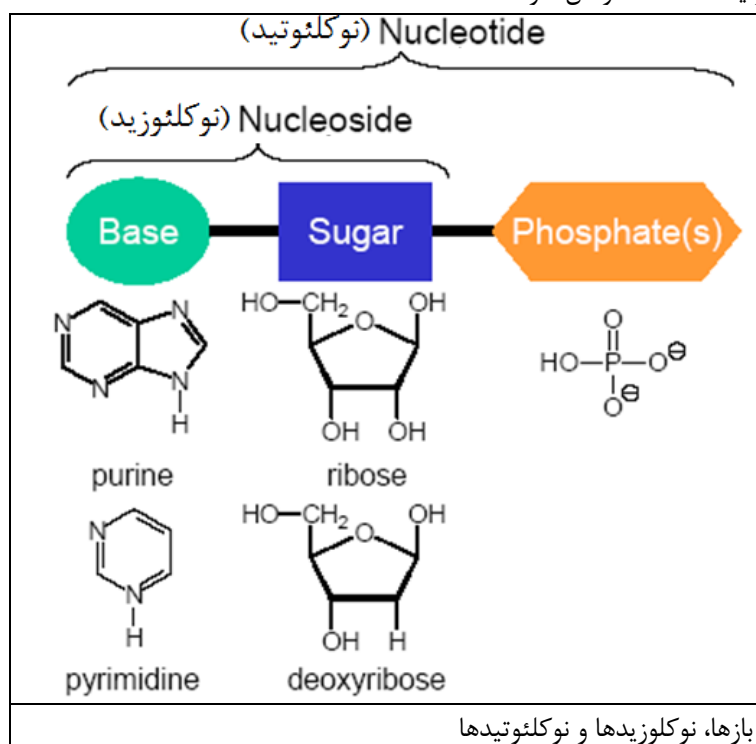
Thymine



Uracil

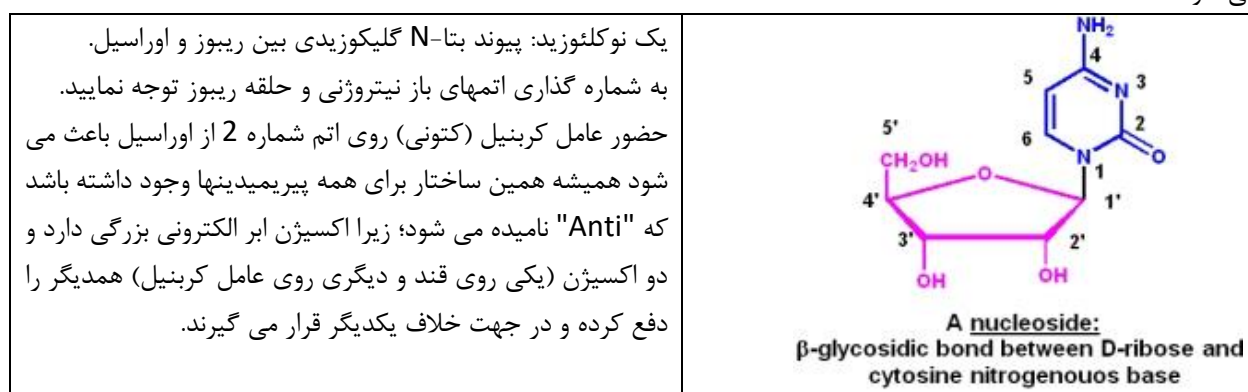
در هر سه نوع پیریمیدین، کربن شماره 2 دارای یک عامل کتونی (C=O) است.

وقتی هر کدام از بازهای نیتروژنی به قند (ریبوز یا دئوکسی ریبوز) وصل شود، نوکلئوزید تولید می شود. نوکلئوتید وقتی تولید می شود که نوکلئوزید به یک، دو یا سه فسفات وصل شود.

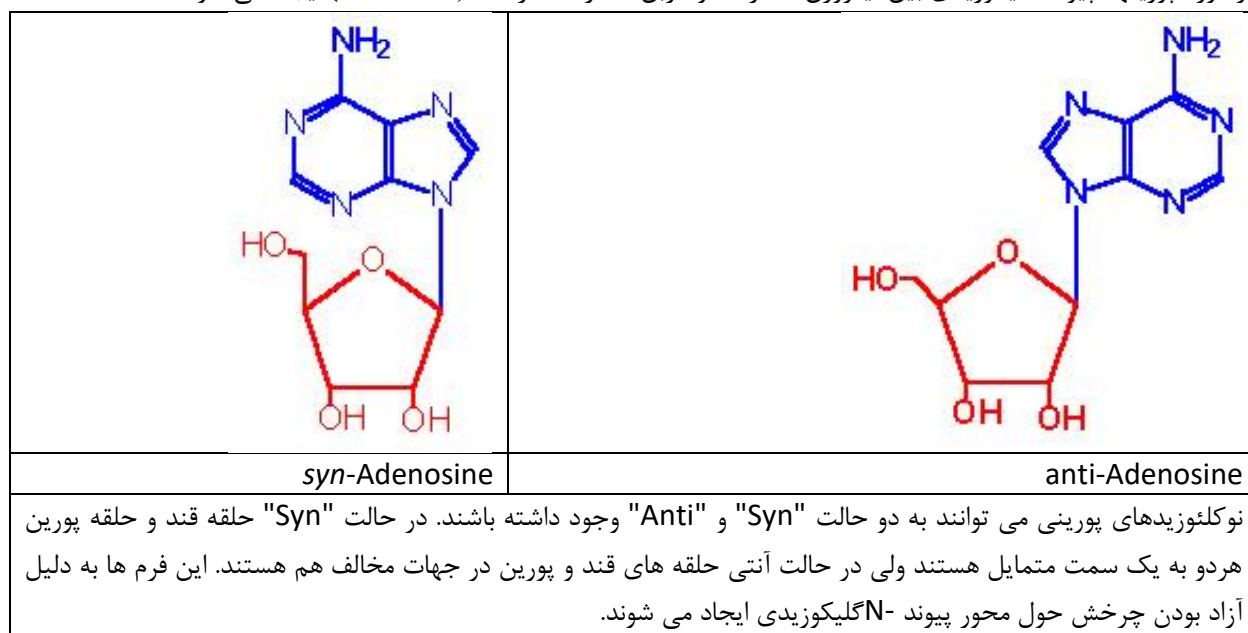


نحوه اتصال بین بازهای نیتروژنی و قند

اتصال بین باز نیتروژنی و قند، پیوند گلیکوزیدی (پیوند بتا-N-گلیکوزیدی) نامیده می شود. در مورد پیریمیدینها، پیوند گلیکوزیدی بین نیتروژن شماره 1 با کربن 1' از قند (N1→C1') رخ می دهد. برای اینکه شماره گذاری حلقه های بازهای نیتروژنی و حلقه های قند را بتوان به راحتی از هم تفکیک نمود، حلقه قند (که آن نیز هتروسیکلیک است) با اعداد 1', 2', 3', 4' و 5' شماره گذاری می شوند.

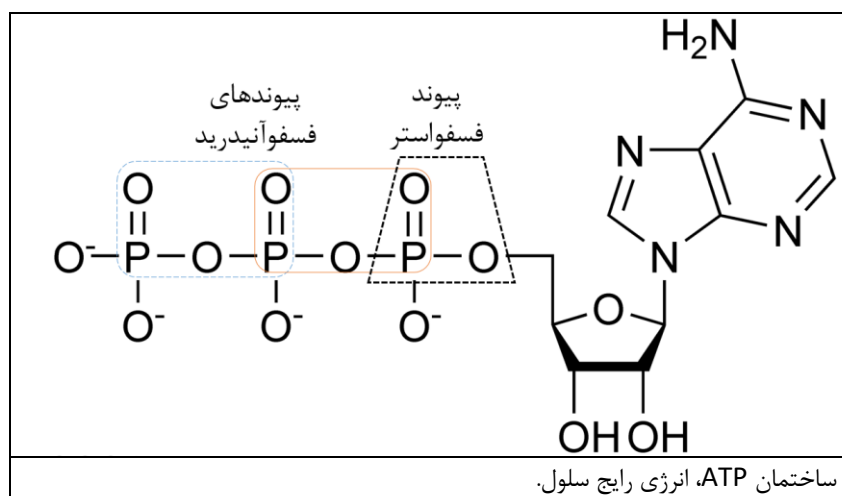


در مورد پورینها، پیوند گلیکوزیدی بین نیتروژن شماره 9 و کربن شماره 1' از قند (N9→C1') ایجاد می شود.



پیوند بین قند و فسفات:

پیوند فسفومونواستر اکثراً بین الکل درجه 1 روی کربن شماره 5' از قند (C5') و فسفات برقرار می شود. یک یا دو و یا سه گروه فسفات می توانند پست سر هم به این کربن وصل شوند. گروه (های) فسفات می توانند با کربن های دیگر قند نیز پیوند تشکیل بدهند (که در مثال های بعدی در این فصل خواهیم دید). پیوندهای بین گروههای فسفات پیوند فسفوآنیدرید یا پیروفسفات نامیده می شود و نوعی پیوند پُرانرژی است که هنگام هیدرولیز 7 کیلوکالری بر مول انرژی تولید می کند. به همین دلیل است که مثلاً ATP یا GTP یا حتی UDP و CTP به عنوان منبع انرژی در فرایندهای بیوشیمیایی نیازمند به انرژی مورد استفاده قرار می گیرند؛ و انرژی رایج در سلولها ATP است.

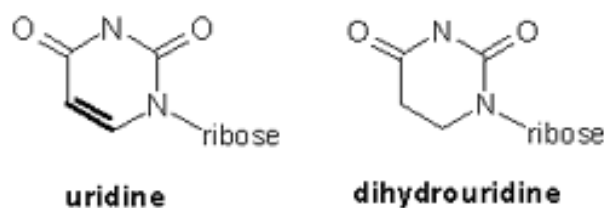
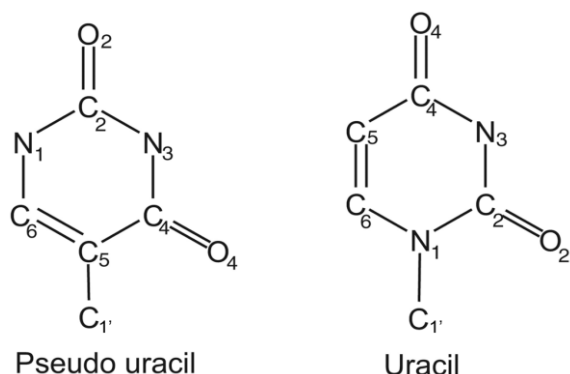


نام بازها، نوکلئوزیدها و نوکلئوزیدهای حاصل.

باز نیتروژنی	قند	نوکلئوزید	فسفات	نوکلئوتید
آدنین	ریبوز	آدنوزین	1	آدنوزین مونوفسفات (AMP) (اسید آدنیلک)*
	دئوکسی ریبوز	دئوکسی آدنوزین		دئوکسی آدنوزین مونوفسفات (dAMP) (اسید دئوکسی آدنیلک)
گوانین	ریبوز	گوانوزین	1	گوانوزین مونوفسفات (GMP) (اسید گوانیلک)
	دئوکسی ریبوز	دئوکسی گوانوزین		دئوکسی گوانوزین مونوفسفات (dGMP) (اسید دئوکسی گوانیلک)
سیتوزین	ریبوز	سیتیدین	1	سیتیدین مونوفسفات (CMP) (اسید سیتیدیلک)
	دئوکسی ریبوز	دئوکسی سیتیدین		دئوکسی سیتیدین مونوفسفات (dCMP) (اسید دئوکسی سیتیدیلک)
اوراسیل	ریبوز	اوریدین	1	اوریدین مونوفسفات (UMP) (اسید اوریدیلک)
	دئوکسی ریبوز	دئوکسی اوریدین		دئوکسی اوریدین مونوفسفات (dUMP) (اسید دئوکسی اوریدیلک)
تیمین	ریبوز	تیمیدین	1	تیمیدین مونوفسفات (TMP) (اسید تیمیدیلک)
	دئوکسی ریبوز	دئوکسی تیمیدین		دئوکسی تیمیدین مونوفسفات (dTMP) (اسید دئوکسی تیمیدیلک)
*همه نوکلئوتیدها اسید هستند زیرا فسفات خاصیت اسیدی دارد و H^+ رها می کند.				

پنج نوع باز نیتروژنی بررسی شده انواع اصلی بازهای نیتروژنی هستند اما، انواع دیگری از بازهای نیتروژنی نیز جود دارند که تحت بعضی شرایط، در ساختمان های DNA و RNA جود می آیند و یا به دلیل شباهت ساختمانی با بازهای آلی طبیعی، به عنوان دارو در درمان بیماری هایی مثل سرطان مورد استفاده قرار می گیرند.

از نوکلئوزیدهای طبیعی (natural) غیر عادی (unusual) می توان به سوداواراسیل (pseudouracil) اشاره کرد. اوراسیل وقتی است که پیوند گلیکوزیدی بین ریبوز و اوراسیل از طریق $N1 \rightarrow C1'$ باشد. اوراسیل کاذب یا سوداواراسیل وقتی است که این اتصال از طریق کربن 5 در باز اوراسیل و کربن $1'$ از ریبوز باشد ($C5 \rightarrow C1'$). سوداواراسیل در بازوی و همچنین تیمین با قند ریبوز در بازوی T ψ C در tRNA حضور دارند.



دی هیدرواوریدین، اوراسیل که پیوند دوگانه اش احیا شده بعلاوه یک ریبوز است. دی هیدرواوریدین مونوفسفات، در بازوی D (D arm) در tRNA حضور دارد.

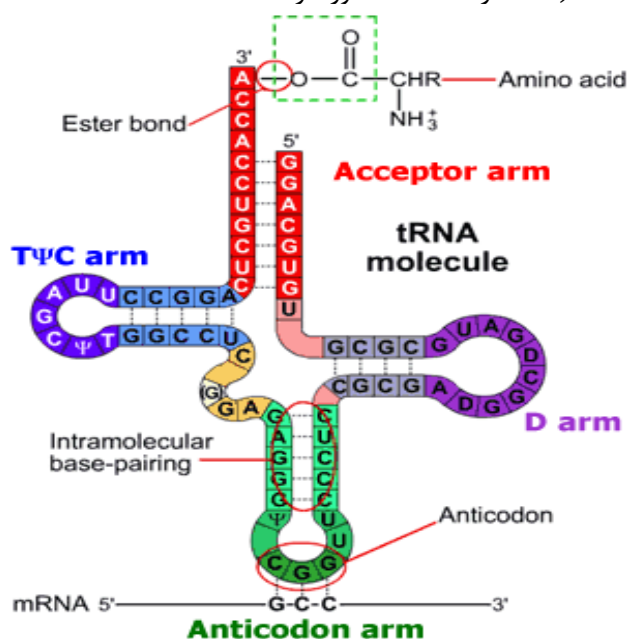
بازوهای tRNA:

بازوی متغیر: انتهای 3' زنجیر tRNA است و حاوی توالی 5'CCA3' می باشد، اسیدهای آمینه مختلف را در طول فرایند ترجمه به عهده دارد.

بازوی آنتی کدون: سه بازایی این منطقه در طول فرایند ترجمه mRNA به پروتئین، با کدون سه حرفی روی mRNA جفت میشود و اسیدآمینه خود را در ساختمان پروتئین قرار می دهد.

بازوی D: حاوی دی هیدرواوریدین است.

بازوی TΨC: حاوی سوداوراسیل و تیمین می باشد.

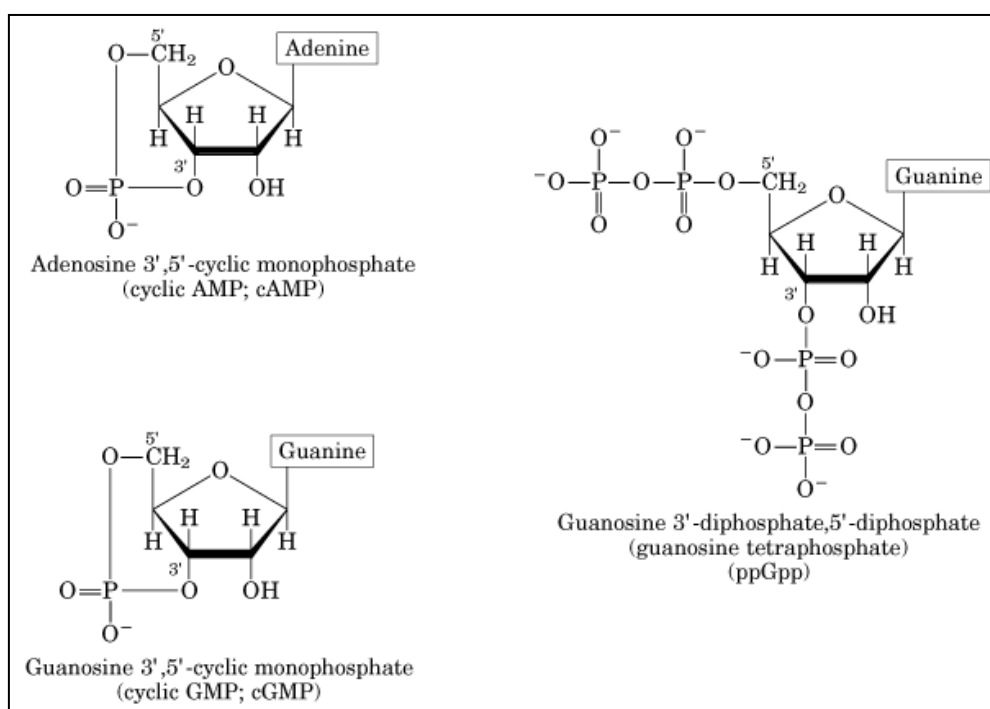


نقشهای مختلف نوکلئوتیدها:

نوکلئوتیدها علاوه بر اینکه واحدهای سازنده اسیدهای نوکلئیک، DNA و RNA، هستند وظایف دیگری نیز به عهده دارند. همانطور که در مبحث ویتامینها اشاره شد، در ساختمان ویتامینها و کوآنزیمها شرکت می کنند (ریبوفلاوین و نیاسین و شکل فعال هر دو اینها و کوآنزیم A). انرژی رایج سلول ATP است. نوکلئوتیدها در واکنشهای مسیرهای متابولیسم می توانند اهدا کننده گروههای فسفر (مثل ATP و GTP)، اهدا کننده انواع قند (مثل UDPs-sugars و GDP-sugars) و همچنین اهدا کننده لیپید (مثل CDP-acyl glycerol) باشند. نوکلئوتیدها می توانند نقش تنظیمی داشته باشند؛ مثل هنگامی که به عنوان پیامبر دوم (مثل cAMP و cGMP) عمل می کنند. از نقشهای تنظیمی دیگر می توان به کنترل یا تنظیم فسفوریلاسیون اکسیداتیو (تولید ATP در میتوکندری) توسط ADP و تنظیم آلوستریک فعالیت آنزیمی توسط ATP اشاره نمود. اندازه گیری مقدار نوکلئوتیدها در خون یا ادرار ممکن است ارزش تشخیصی داشته باشد. پورینها و پیریمیدینهای سنتتیک (مصنوعی ساخت دست بشر) در شیمی درمانی سرطان و ایدز و سایر بیماریها کاربرد دارند.

اینوزین یک نوکلئوزید است که در آن باز نیتروژنی به نام هیپوگزانتین به ریبوز پیوند شده است. بدن انسان می تواند هر پنج باز آلی اصلی را در بدن بسازد. هنگام سنتز آدنین مونوفسفات و گوانین مونوفسفات، ابتدا اینوزین مونوفسفات (IMP) سنتز می شود و سپس به AMP و GMP تبدیل می گردد.

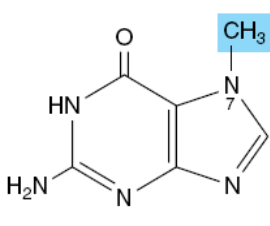
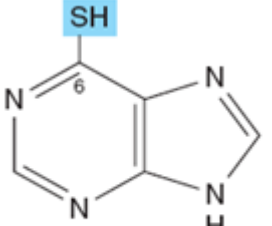
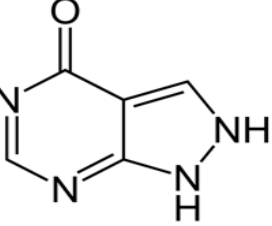
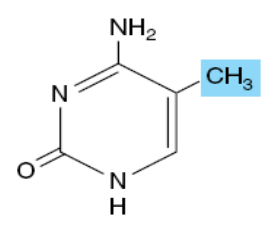
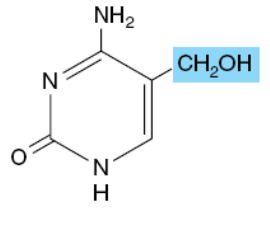
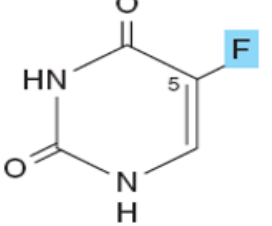
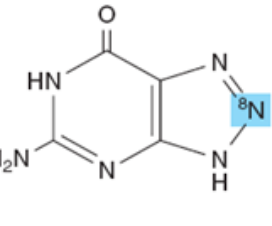
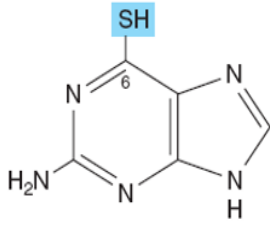
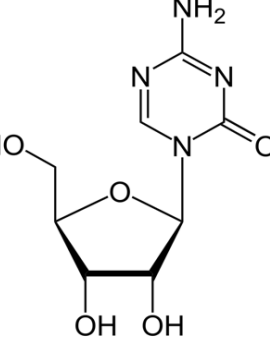
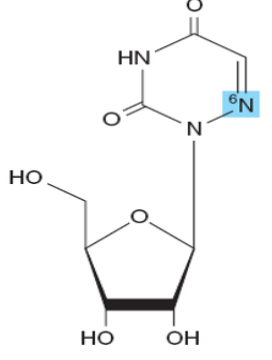
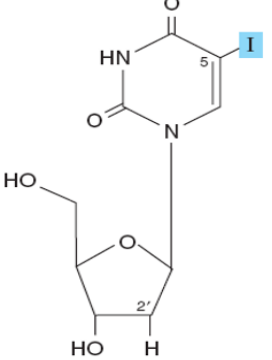
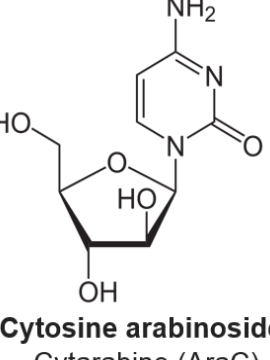
باز نیتروژنی	قند	نوکلئوزید	فسفات	نوکلئوتید
هیپوگزانتین (هیپوزانتین)	ریبوز	اینوزین	1	اینوزین مونوفسفات (IMP)



گوانوزین تترافسفات در باکتری تولید می شود هنگامی که محیط کشت باکتری فاقد اسید آمینه باشد. تحت این شرایط، آماده سازی ابزارهای (پروتئینهای) لازم برای سنتز پروتئین های جدید در باکتری اتلاف انرژی محسوب میشود، لذا ppGpp تولید شده و تولید این ابزارها را متوقف می کند تا وقتی که اسیدهای آمینه مجدد در اختیار باکتری قرار بگیرد.

ماده ای به نام 7-متیل گوانین در ادرار افراد سیگاری بیشتر است. 5-متیل سیتوزین در تنظیم رونویسی ژنها و در توسعه و تکوین موجودات زنده پیشرفته مهم است و در سرکوب بعضی ژنهای ویروسی دخالت می کند. 5-هیدروکسی متیل سیتوزین در توسعه انواع سرطانها دخالت دارد و گروه هیدروکسی میتل روی آن ممکن است در روشن و خاموش کردن بیان ژن دخالت داشته باشد.

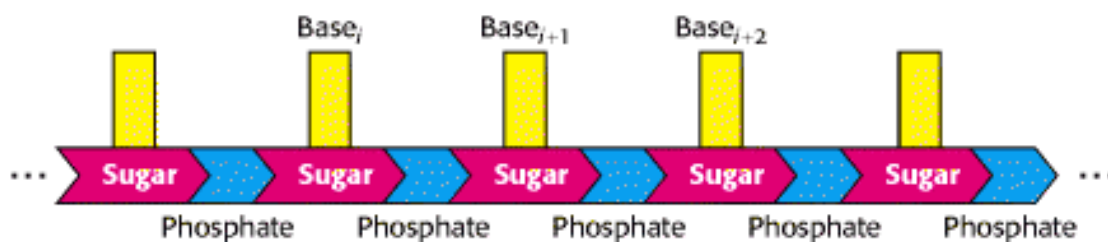
داروهای ساخته شده توسط انسان (سنتتیک) همچون 6-مرکاپتوپورین، که یک آنتاگونیست یا ضد پورین است، برای درمان سرطان خون (لوسمی) استفاده می شود؛ آلپورینول که یک آنالوگ پورین است (یعنی ساختمان شبیه به پورین دارد) برای درمان نقرس (اسید اوریک بالای خون) تجویز می شود. 5-فلورواوراسیل، 6-آزاسیتیدین، 6-تیوگوانین، 6-آزاوریدین، 8-آزاگوانین، و 5-یودوداکسی اوریدین نیز در درمان سرطانها مصرف می شوند و همگی آنالوگهای بازهای آلی هستند. سیتارابین (AraC) هنگام اتصال سیتوزین به قند آرابینوز تولید می شود و یک داروی ضد سرطان است.

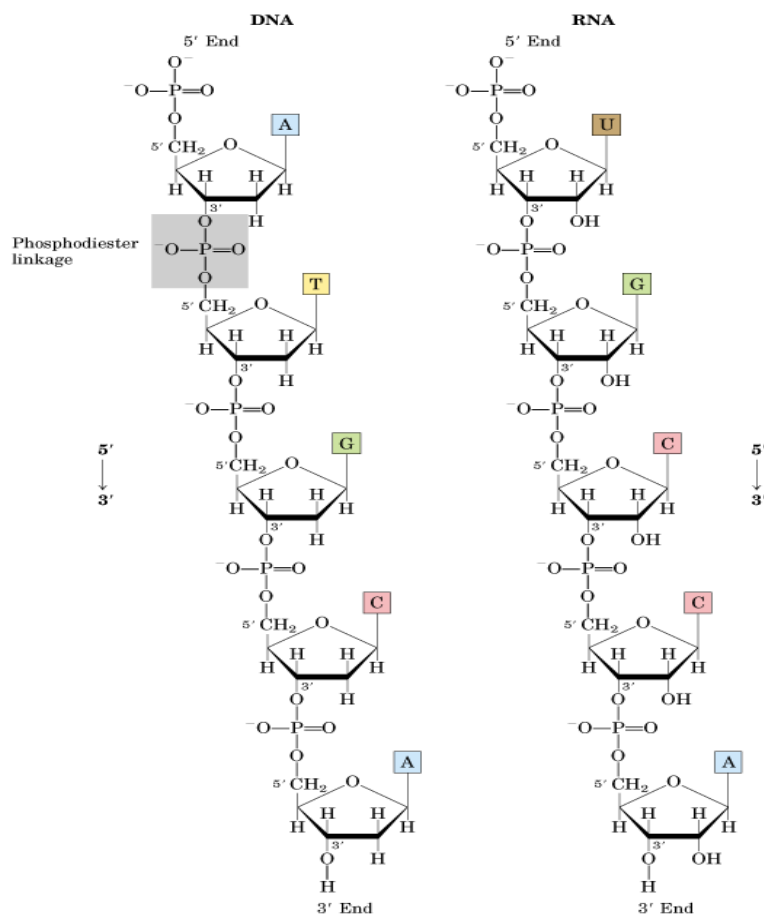
 7-Methylguanine	 6-Mercaptopurine	 Allopurinol	 5-Methylcytosine
 5-Hydroxymethylcytosine	 5-Fluorouracil	 8-Azaguanine	 6-Thioguanine
 Azacitidine (AZC)	 6-Azauridine	 5-Iodo-2'-deoxyuridine	 Cytosine arabinoside Cytarabine (AraC)

ساختمانهای شیمیایی ترکیبات فوق صرفاً جهت مشاهده بوده و نیازی نیست که به خاطر سپرده شوند.

ویژگیهای RNA و DNA

DNA و RNA حدود 15٪ از وزن خشک هر سلول را تشکیل می دهد. اطلاعات ژنتیکی در بازهای آلی نهفته است در صورتیکه قند و فسفات نقش ساختمانی ایفا می کنند. زنجیرهای DNA و RNA جهت-دار می باشند (یک انتهای آنها کربن 5' آزاد دارد و انتهای-5' نامیده می شود و انتهایی دیگر، با کربن 3' آزاد، انتهای-3' نامیده می شود). توالی بازها، بنا بر قرارداد، در جهت 5' به 3' نوشته می شوند.





روشهای مختلف برای نشان دادن توالی بازهای آلی در DNA و RNA وجود دارد.

در این روش قند به صورت یک خط راست که فقط کربنهای 1'، 3 و 5' آن مشخص شده اند نشان داده می شود و بازهای آلی روز کربن 1' نوشته می شوند و پیوند های فسفودی استری که نوکلئوتیدهای را به هم وصل می کنند، در واقع کربن 3' یک قند را به کربن 5' وصل می نماید. همانطور که می بینیم یک طرف C-5' و در طرف دیگر C-3' آزادند. نوکلئوتید در انتهای 5' فسفات دارد ولی نوکلئوتید انتهای 3' فسفات ندارد. راههای ساده تر و خلاصه تر نشان دادن همین ساختمان به صورت های زیر می تواند باشد. pApCpGpTpA or pA-C-G-T-AOH or pAGCTA

DNA پایداری بیشتری نسبت به RNA دارد، زیرا DNA دورشته ای است؛ همچنین قند در DNA دئوکسی ریبوز می باشد. در محیط های قلیایی، عامل OH^- روی $\text{C}-2'$ قند ریبوز با حمله به فسفر در پیوند فسفودی استر می تواند باعث متلاشی شدن این پیوند و تکه تکه شدن RNA شود.

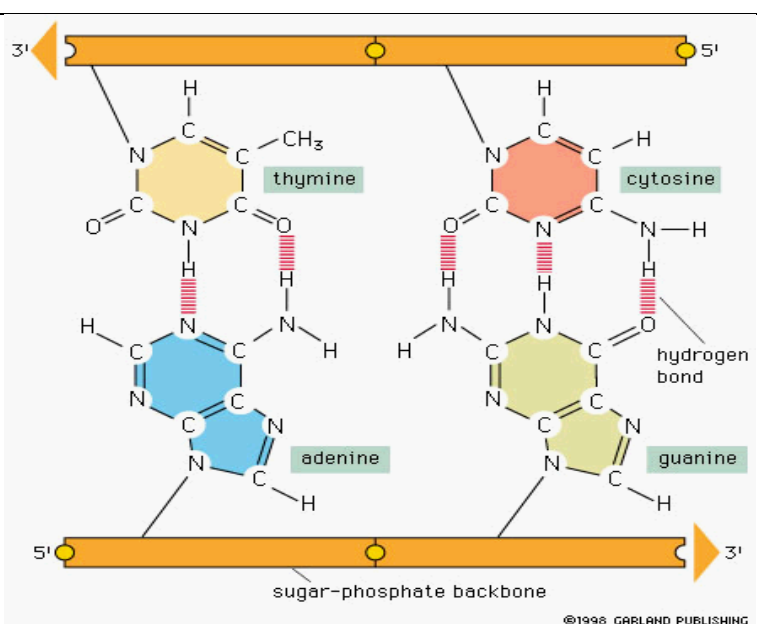
در RNA هم بخشهایی از زنجیر که می توانند جفت-باز تشکیل دهند به شکل دورشته ای در می آیند. مثل ساختمان tRNA که به همین دلیل شکل برگ شبدر به خود می گیرد. ساختمان اول در اسیدهای نوکلئیک همان توالی بازهای آلی در یک زنجیر است. قسمتهای دورشته ای ساختمان دوم نامیده می شود. پس ساختمان دوم DNA وقتی تولید می شود که ساختار دورشته ای ایجاد شود. پیوندهای هیدروژنی واتسون-کریک، سه پیوند هیدروژنی بین $\text{C}\equiv\text{G}$ و دو پیوند هیدروژنی بین $\text{T}=\text{A}$ ، باعث ایجاد ساختمان دوم در رشته های DNA و بخشهایی از زنجیرهای RNA می شوند. در قسمتهای دورشته ای جهت دو زنجیر که به هم جفت شده اند متضاد است و اصطلاحاً گفته می شود که دو زنجیر DNA با هم ناموازی یا ضد موازی (antiparallel) هستند. یعنی یک زنجیر جهت $5' \rightarrow 3'$ و زنجیر روبروی آن جهت $3' \rightarrow 5'$ دارد.

5' ...CCGTA ACT... 3'
3' ...GGCATTGA... 5'

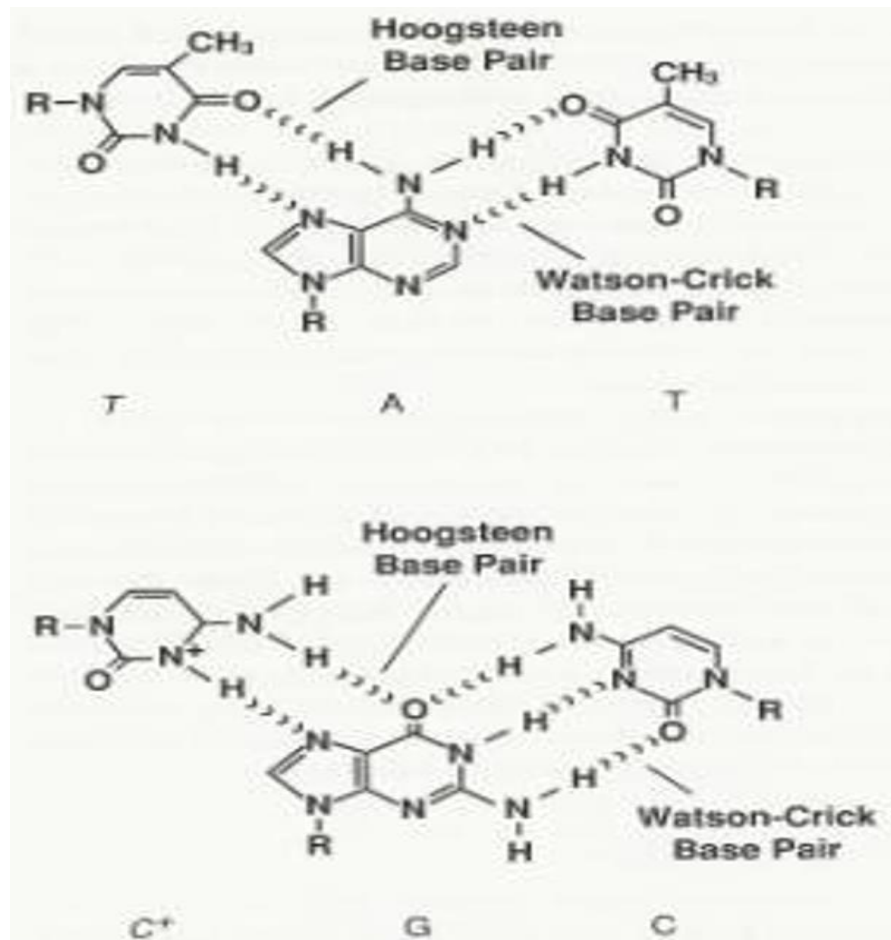
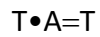
جهت های امتداد زنجیرهای DNA در DNA دورشته ای ناموازی است. ناموازی بودن زنجیرها در DNA لازمه ی ایجاد مارپیچ دورشته ای در DNA است. مارپیچ شدن DNA باعث خروج مولکولهای آب از لابلای بازهای آلی هیدروفوب شده و پایداری بیشتر DNA را باعث می شود.

پیوندهای هیدروژنی واتسون-کریک.

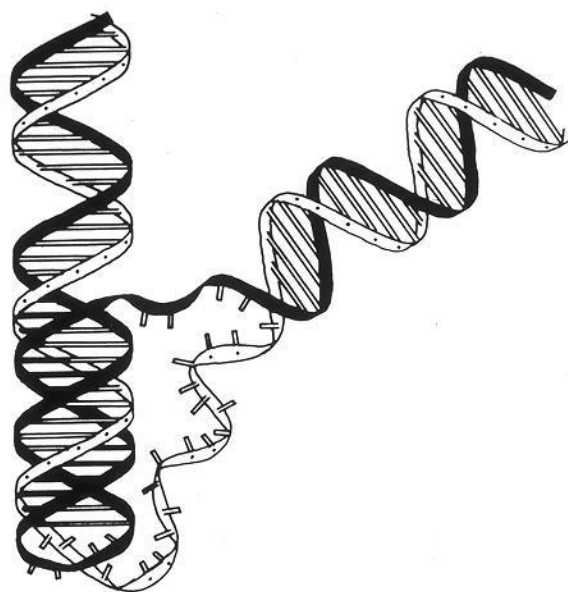
به دلیل دورشته ای بودن DNA مقدار بازهای آلی C و G مساوی خواهد بود و تعداد بازهای آدنین نیز با تعداد بازهای تیمین برابر می باشد و این قانون چارگوف (Dhargoff's rule) نام دارد. ضمناً، به دلیل وجود تعداد بیشتری پیوند هیدروژنی بین گوانین و سیتوزین، پیوند $\text{G}\equiv\text{C}$ استحکام بیشتری نسبت به پیوند $\text{A}=\text{T}$ دارد و دیرتر شکسته می شود. DNA حاوی مقداری زیاد GC دمای ذوب بالاتری خواهد داشت نسبت به DNA غنی از AT.



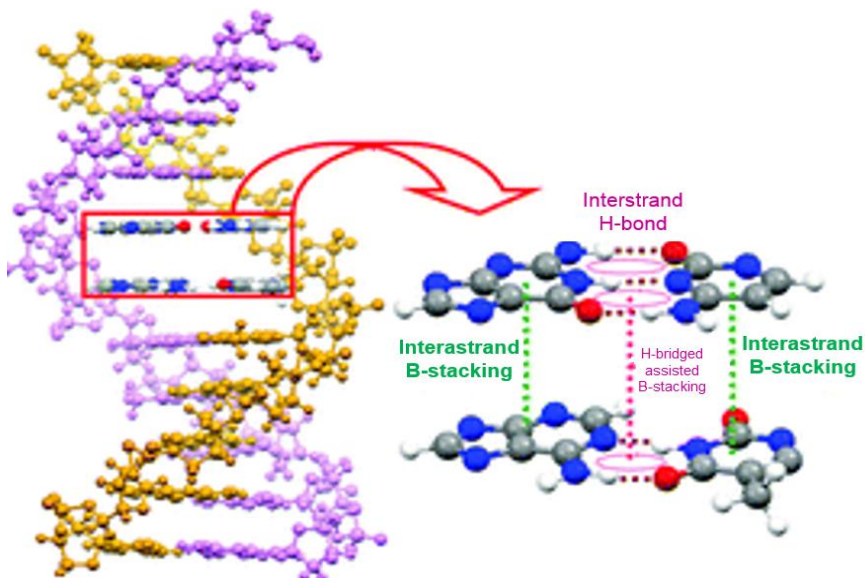
علاوه بر پیوندهای هیدروژنی واتسون-کریک، بازهای آلی می توانند با پیوندهای هیدروژنی از نوع هوگستین، جفت بازهای هوگستین ایجاد نمایند.



این ساختمان وقتی تشکیل می شود که توالی مناسب زنجیرها وجود داشته باشد. در مورد $C \equiv G \bullet C^+$ محیط باید تا حدودی اسیدی باشد. پس از تشکیل این ساختار، بخشی از DNA سه رشته ای و بخشی تک رشته ای می ماند و به نظر می رسد این بخشهای تک رشته ای مکانهایی برای شروع همانند سازی یا رونویسی DNA باشند چون امکان باز شدن آنها بیشتر است.

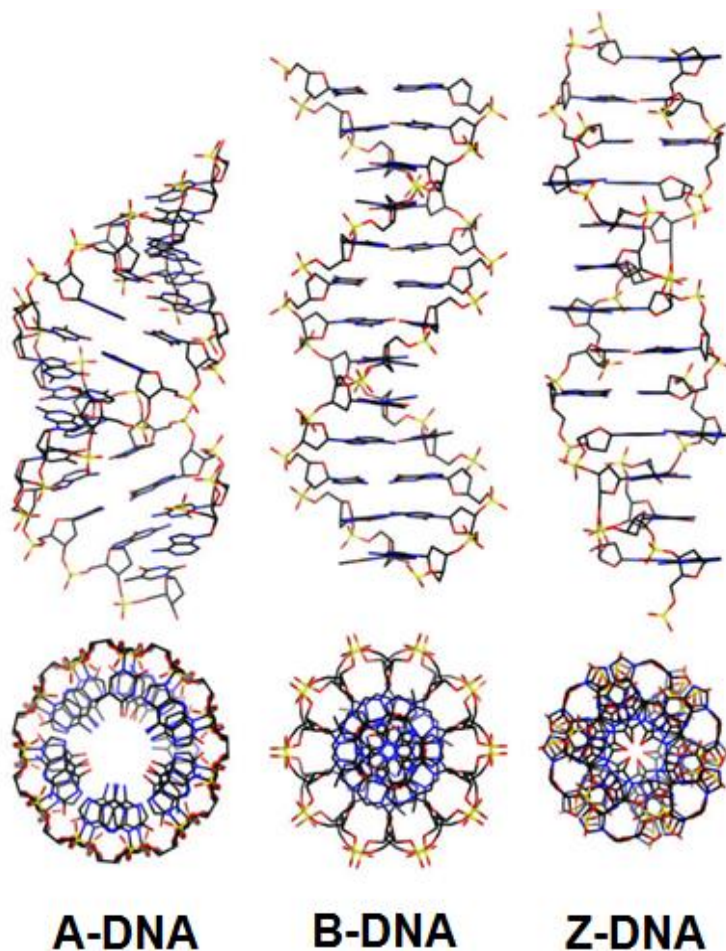


علاوه بر پیوندهای هیدروژنی که بازهای آلی روبروی هم باهم ایجاد می کنند و باعث دورشته ای شدن مولکول DNA می شوند، بین جفت-بازهای آلی که بالای هم یا روی هم قرار گرفته اند پیوندهای هیدروفوبی و واندروالس ایجاد شده و باعث پایداری بیشتر DNA می شوند.

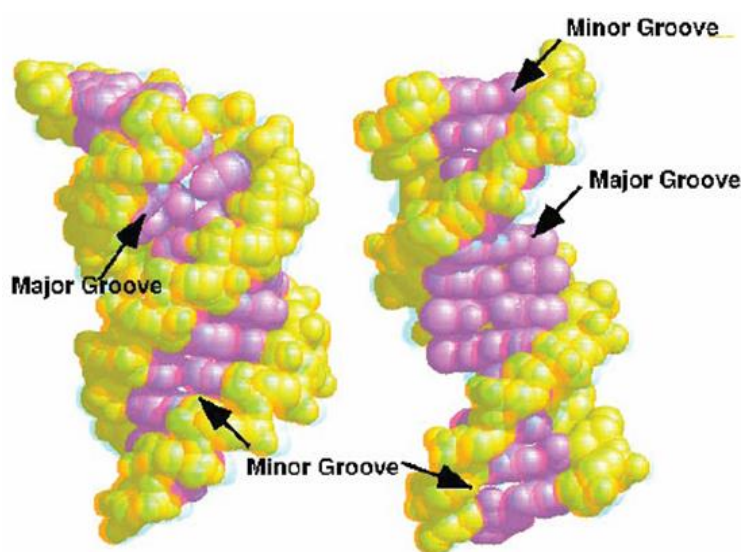


پیوندهای ضعیف هیدروفوبی بین یک جفت باز با جفت باز بالا یا زیر خودش به این دلیل ایجاد می شود که بازهای آلی مسطح بوده و بخوبی روی هم می خوابند و هیدروفوب هستند. این انباشته شدن جفت بازها روی هم که مخلوطی از نیروهای هیدروفوب و واندروالس در آن شرکت می کنند را Base stacking می نامند. Base-stacking، نسبت به پیوندهای هیدروژنی واتسون-کریک، سهم بیشتری در پایداری ساختمان دوم DNA بازی می کنند.

بر حسب شرایط و به دلیل انعطاف پذیر بودن زنجیرهای DNA، ساختمان مارپیچ دو-رشته ای DNA می تواند سه ساختمان متفاوت به خود بگیرد که عبارتند از A-DNA، B-DNA و Z-DNA که هر سه از لحاظ بیولوژیکی فعال هستند. اینها جزء ساختمان سوم DNA در نظر گرفته می شوند زیرا شکل سه بعدی در ساختمان DNA ایجاد می شود.

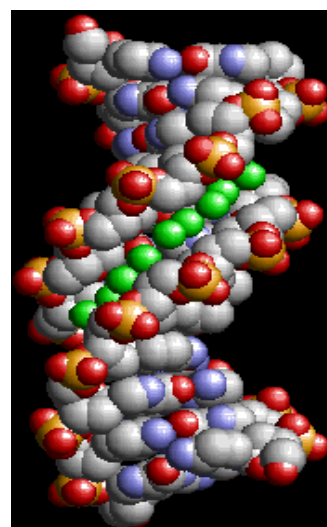


نمای انواع DNA از کنار و از بالا کاملاً نشان می دهد که این ساختارها با هم تفاوت دارند. A-DNA و B-DNA هر دو راست گرد هستند در حالیکه Z-DNA چپ گرد است. A-DNA کوتاهتر و فشرده تر از B-DNA است؛ در هر دور کامل از A-DNA 11 جفت باز وجود دارد، این تعداد برای B-DNA، 10 جفت باز و برای Z-DNA، 12 جفت باز می باشد. جفت بازهای A-DNA به محور طولی فرضی، که از وسط مارپیچ می گذرد، عمود نیستند؛ درجه زاویه انحراف جفت بازها نسبت به این محور طولی فرضی در A-DNA حدود 20 درجه، در B-DNA حدود 6- درجه و در Z-DNA حدود 7- درجه می باشد. در هر ساختمان DNA دو شیار بزرگ و کوچک وجود دارد اما عمق و گشادی آنها باهم تفاوت دارد. در A-DNA، شیار بزرگ عمیق ولی تنگ است. در B-DNA، شیار بزرگ عمیق و گشاد است. در Z-DNA، شیار بزرگ صاف است و تقریباً دیده نمی شود. شیار کوچک در A-DNA کم عمق و گشاد است، در B-DNA عمیق و تنگ است، و در Z-DNA نیز عمیق و تنگ است. با اضافه شدن هر جفت باز به زنجیر A-DNA ارتفاع آن به اندازه 2.6 آنگستروم افزایش می یابد. این افزایش ارتفاع به ازای هر جفت باز در B-DNA حدود 3.4 Å و در Z-DNA حدود 3.7 Å می باشد. با افزوده شدن هر دور کامل به A-DNA، B-DNA و Z-DNA میزان افزایش ارتفاع آنها به ترتیب 35.7 Å و 45.6 Å خواهد بود.

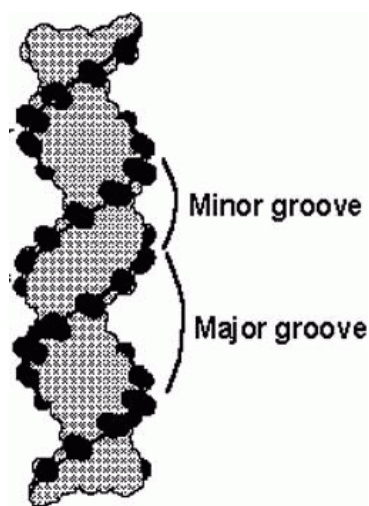


A-form RNA

B-form DNA



B-DNA with a spine of water molecules

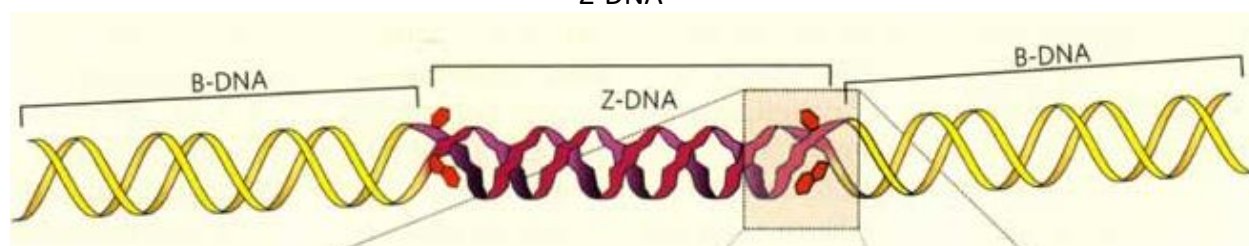


B-DNA



Z-DNA

جهت گیری پیوندهای گلیکوزیدی بین همه بازهای آلی (پورینها و پیریمیدینها) و قند دئوکسی ریبوز در A-DNA و B-DNA همه شکل آنتی دارد؛ ولی در Z-DNA برای بازهای پیریمیدین آنتی (Anti) و برای بازهای پورینی سین (Syn) می باشند؛ به همین دلیل هست که اسکلت بیرونی Z-DNA (که از قند-فسفات تشکیل شده است) حالت زیگ زاگ به خود می گیرد. این شکل از DNA در مناطقی از DNA دیده می شود که در طول یا امتداد آن منطقه بازهای آلی پیریمیدین و پورین به صورت یک در میان قرار گرفته باشند.

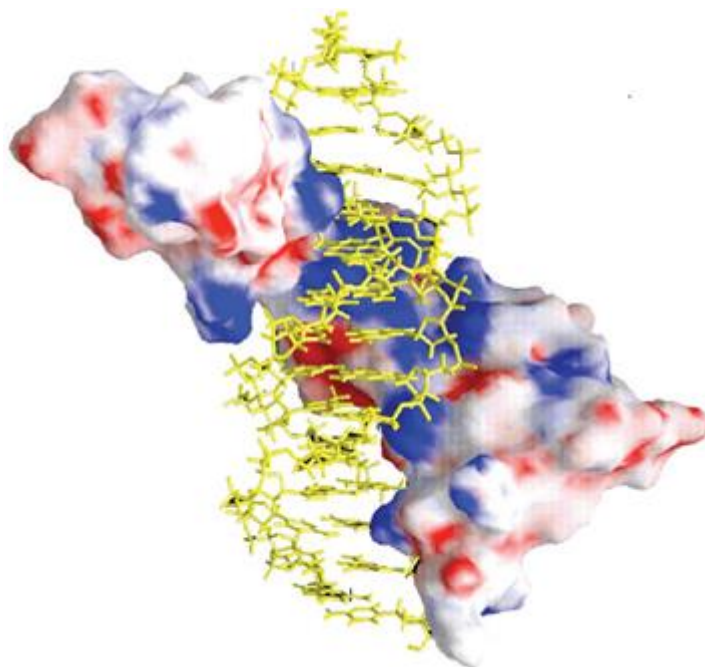


بیشتر DNA موجود در سلولها از نوع B-DNA می باشد زیرا، احتمالاً به دلیل وجود یک لایه از دانه های آب مثل دانه های تسبیح در شیار بزرگ، پایداری بیشتری دارد. اما قطعاتی از DNA ممکن شکل Z-DNA به خود بگیرد. A-DNA زمانی دیده می شود که مارپیچ دو رشته ای از هیبریدیژاسیون یک زنجیر DNA با یک زنجیر RNA ساخته شود. این حالت در زمان رونویسی، یعنی نسخه برداری از DNA به صورت RNA، رخ می دهد. همچنین، هنگامی که دو زنجیر RNA با هم جفت باز تشکیل دهند و وقتی که میزان رطوبت پایین باشد، DNA شکل A-DNA به خود میگیرد.

Parameter	A-form of DNA	B-form of DNA	Z-form of DNA
-----------	---------------	---------------	---------------

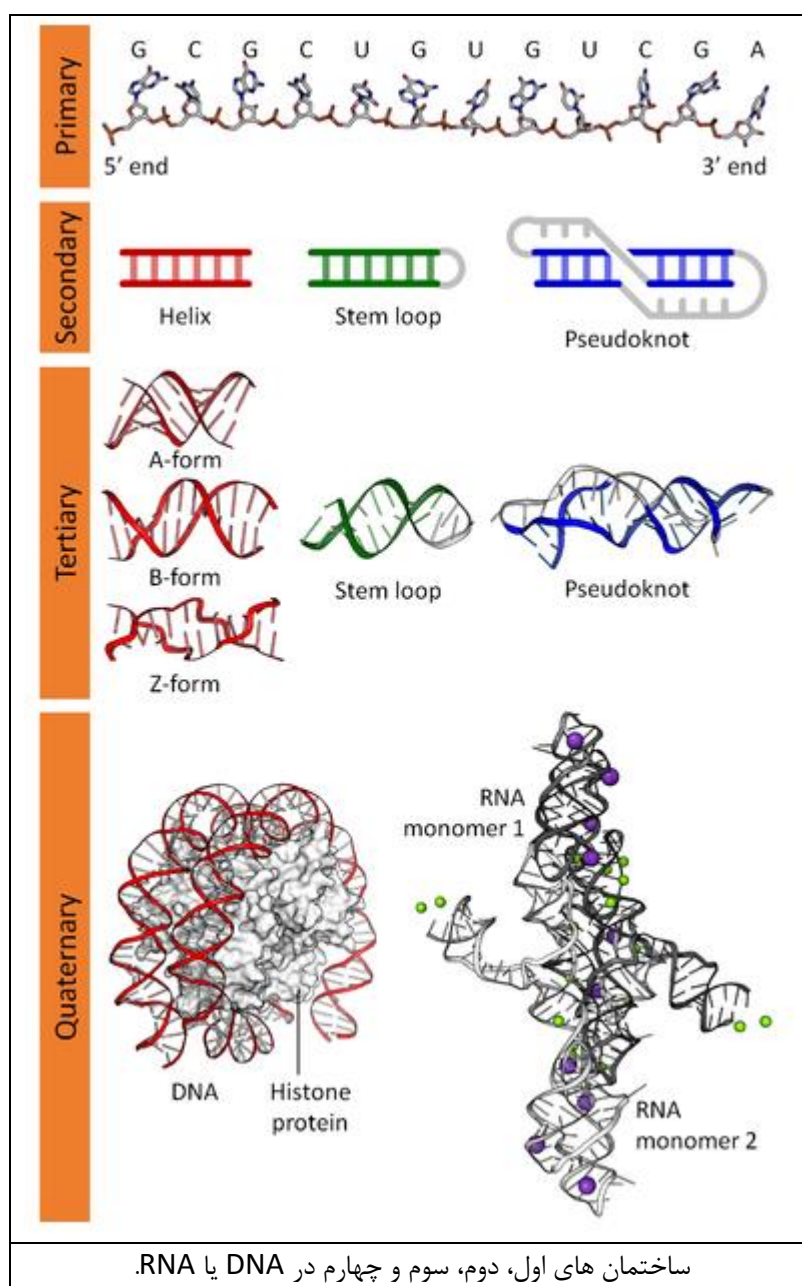
Helix sense	Right-handed	Right-handed	Left-handed
Diameter	23 Å (2.3 nm)	20 Å (2.0 nm)	18 Å (2.0 nm)
Helix rotation on per base pair	32.7°	34.3°	9° or 51°
Base pair tilt to axis	+20°	-6°	-7°
Helix pitch (rise per turn)	28.6 Å (2.86 nm)	34 Å (3.4 nm)	44 Å (4.4 nm)
Helix rise per base pair	2.6 Å (0.26 nm)	3.4 Å (0.34 nm)	3.8 Å (0.38 nm)
Base pairs per turn	11	10.5	12
Glycosyl bond angle	Anti	Anti	Pyrimidine: anti, Purine: syn
Sugar pucker	C3'-endo	C2'-endo	C2'-endo for pyrimidines C3'-endo for purines
Major groove	Narrow and Deep	Wide and Deep	Flat
Minor groove	Wide and Shallow	Narrow and Deep	Narrow and Deep

علاوه بر اشکال مختلفی که مولکول DNA به خود می گیرد، تعامل پروتئینها (مثل هیستونها) با ساختمان DNA می تواند باعث تغییر شکل ساختمان آن شود. پس از تعامل با پروتئینها و تشکیل کمپلکس، ساختمان چهارم DNA ایجاد می شود. مجموعه پروتئین و اسید نوکلئیک (مثل کروماتین) را نوکلئوپروتئین می نامند. همچنین، پروتئینهای تنظیم کننده رونویسی، از طریق شیارهای بزرگ و کوچک DNA با آنها به صورت گذرا تعامل کرده و زنجایی را روشن یا خاموش می کنند.



در این شکل پروتئینی را می بینیم که از طریق شیار بزرگ با DNA را بغل کرده و نه تنها ساختمان آن را تا وقتی آنجاست تغییر می دهد بلکه احتمالاً بیان یک ژن را تنظیم خواهد کرد. بسیاری از پروتئینهای تنظیمی از طریق انگشتان روی (zinc fingers) با DNA تعامل می نمایند.

ساختمانهای مختلف اسیدهای نوکلئیک:



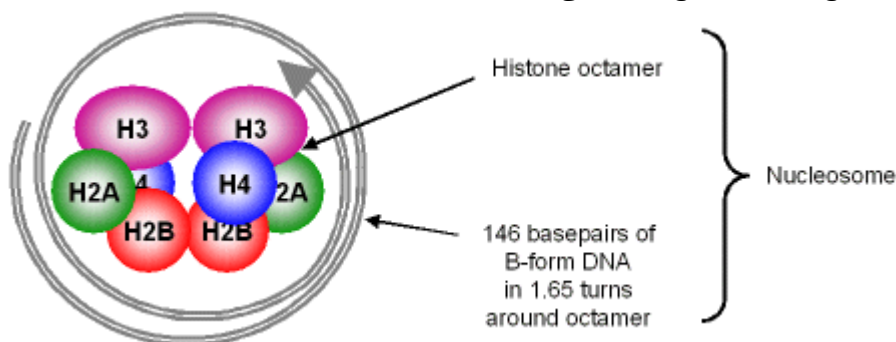
ذوب شدن DNA

گرچه مارپیچ دو رشته ای DNA تحت شرایط فیزیولوژیک نسبتاً پایدار است، اما ممکن است ساختمان دوم (مارپیچ دو رشته ای) خود را از دست بدهد و اصطلاحاً دناتوره شود. دناتوراسیون (denaturation) می تواند توسط برخی عوامل القا شود مثل بعضی آنزیمها (مثل هلیکازها، RNA پلیمرازها)، pH های خیلی پایین یا خیلی بالا (که باعث تغییر بار الکتریکی روی گروههای فسفات و گاهی بار الکتریکی روی بازها می شوند)، مواد شیمیایی (مثل فرمامید، که انرژی base stacking را در مارپیچ دورشته ای کاهش می دهد) و حرارت (چون در دمای بالا آنتروپی یا بی نظمی بیشتر می شود که از لحاظ ترمودینامیکی مطلوب است). اگر دو رشته DNA تا حد 50% از هم باز شوند، این دما را دمای ذوب آن مولکول DNA می نامند. DNA هایی که G و C بیشتری دارند، دمای ذوب بالاتری دارند زیرا سه پیوند هیدروژنی بینشان وجود دارد. در یک مولکول DNA، قسمتهای حاوی A=T زودتر از بخشهای حاوی G≡C ذوب

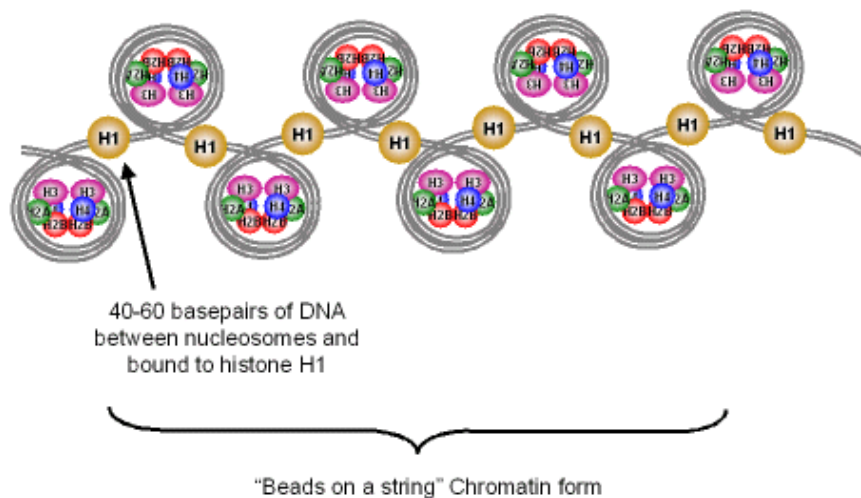
می شوند. ذوب شدن DNA به صورت برگشت پذیر است و پس از حذف عامل القاکننده ی ذوب، مجدد شکل مارپیچ دو تایی بر می گردد. اگر هنگام ذوب، رشته ها کاملاً از هم جدا نشوند، ساختمان دورشته ای عیناً دوباره تشکیل می شود ولی اگر زنجیرها کاملاً جدا شوند، ممکن است به طور صحیح یکدیگر را پیدا نکنند و مارپیچ اشتباهی به دست آید. دوباره جفت شدن بازها با هم برای تشکیل مجدد مارپیچ دورشته ای را اصطلاحاً annealing می نامند. این فرایند همچنین هیبریدزاسیون (hybridization) نامیده می شود.

اندازه DNA و چگونگی جا شدن آن در داخل هسته سلول

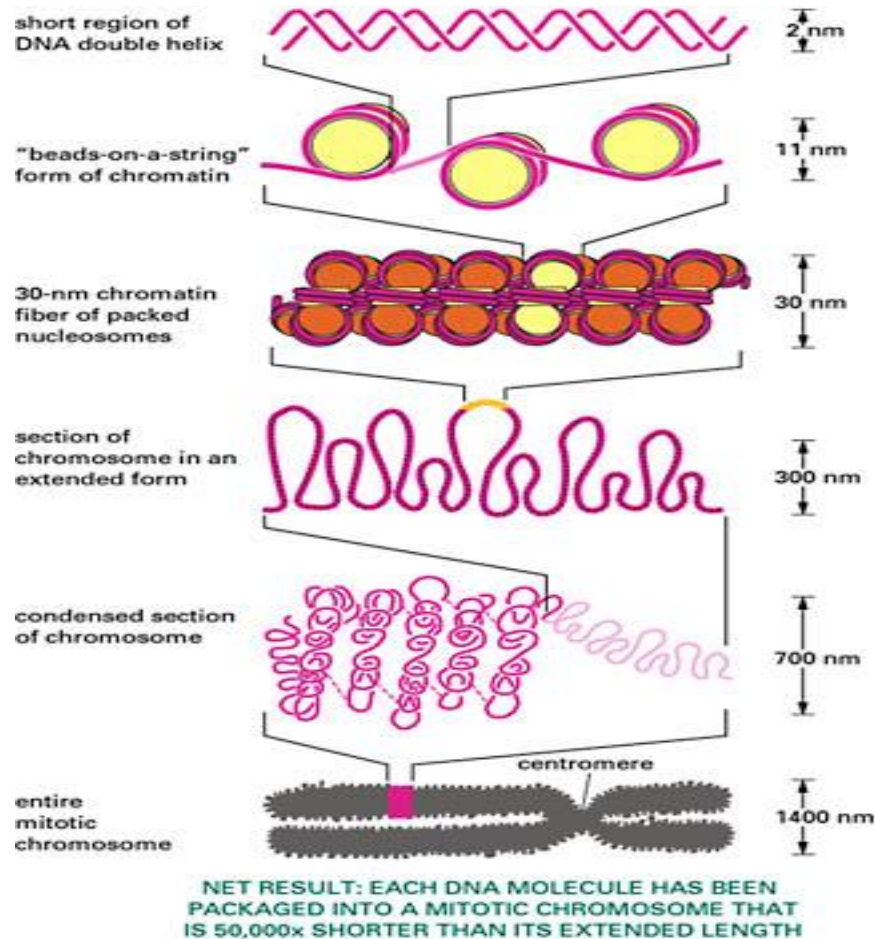
DNA یک مولکول درشت و به اصطلاح ماکرومولکول است. اگر اندازه DNA را با اندازه mRNA مقایسه کنیم، mRNA فقط نسخه رونویسی شده از بخش کوچکی از مولکول DNA است که ژن نامیده می شود و لذا بسیار کوچکتر است. DNA متعلق به ویروس polyoma که باعث تولید تومور می شود، از حدود 5100 جفت باز تشکیل شده و 17000 Å طول دارد. این درحالی است که طول بلندترین پروتئین، یعنی کلاژن، حدود 3000 Å است. گرچه طول مولکولهای DNA بلند است، اما عرض یا قطر آنها بسیار کوچک و حدود 2 نانومتر می باشد و لذا DNA به چشم دیده نمی شود. برای جا دادن DNA در درون سلولها سیستم بسته بندی خاصی وجود دارد که "دانه های روی نخ" (شبه تسبیح) نامیده می شود.



برای بسته بندی شدن، مارپیچ دو رشته ای DNA، ابتدا دور یک مجموعه از پروتئینها به نام هیستونها پیچانده می شوند. هیستونها علاوه DNA پیچیده شده دور آن، همه با هم، نوکلئوزوم نامیده می شود. هیستون ها حاوی مقدار زیادی اسیدهای آمینه دارای بار مثبت مثل آرژینین هستند تا بتوانند با گروههای منفی فسفات DNA تعامل کنند. هیستونها 4 نوع می باشند با نامهای H1، H2، H3 و H4. نوع H2 به دو شکل H2A و H2B وجود دارد. غیر از H1، دو تا از هر کدام از پروتئینها کنار هم قرار گرفته و یک اکتامر ایجاد می کنند که دور هر اکتامر، 146 جفت باز (یا 1.65 دور) از مارپیچ DNA قرار می گیرد.



اُکتامرهای هیستونی و DNA پیچیده شده به دور آن (نوکلئوزومها) توسط یک هیستون دیگر به نام H1 به هم متصل می شوند. هر H1 حدود 40-60 جفت باز از DNA را در خود دارد. قطر این ساختار 11 نانومتر می باشد. ساختارهای DNA تولید شده، مرحله به مرحله روی خود تا می خورند و ساختمانهایی با قطر 30 نانومتر، سپس 300 نانومتر، و بعد 700 و در نهایت کروموزومهای 1400 نانومتری را می سازند که در هسته سلول جا می شوند.

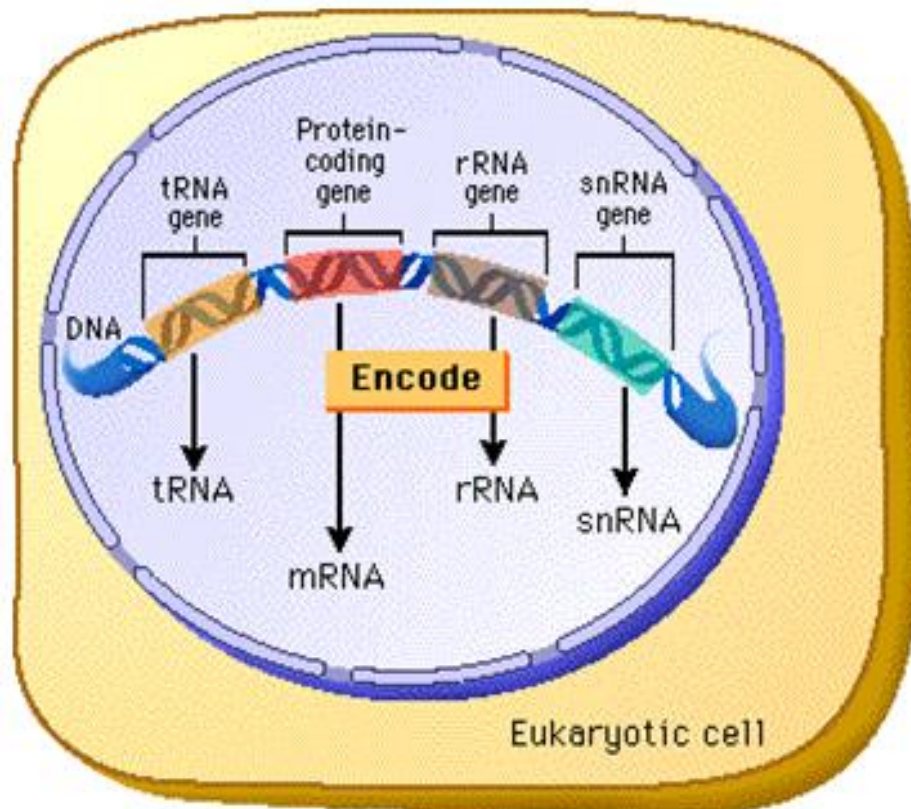


انواع RNA

کل ماده ژنتیکی (همه DNA) در یک سلول یک موجود زنده ژنوم وی نامیده می شود. گرچه هر سلول هسته-دار انسان حاوی کل ژنوم آن فرد است، اما هر سلول فقط بخشی از ژنهای موجود در ژنوم را بیان می کند. بیان ژن به معنی نسخه برداری از آن به صورت RNA است. بر اساس هدف و عملکردی که دارند، انواع زیادی از RNA وجود دارد که هر کدام توسط نوع خاصی از ژن رمزدهی می شود. 4 نوع بیشتر مطالعه شده ی RNA عبارتند از:

- mRNA یا RNA پیامبر: ردیف و توالی آمینواسیدهای موجود در یک پلی پپتید را رمزدهی می کند.
- tRNA یا RNA ناقل: در طول ترجمه، هر tRNA مسوول آوردن یک آمینواسید خاص به ریبوزوم است.
- rRNA یا RNA ریبوزومی: به همراه پروتئینهای ریبوزومی، ریبوزوم را تشکیل می دهند، که اندامکهای هستند که mRNA را ترجمه می کنند.
- snRNA یا small nuclear RNA (های کوچک هسته): به همراه پروتئینها کمپلکسها یا مجموعه هایی را تشکیل می دهند که در یوکاریوتها در پردازش RNA شرکت می کنند.

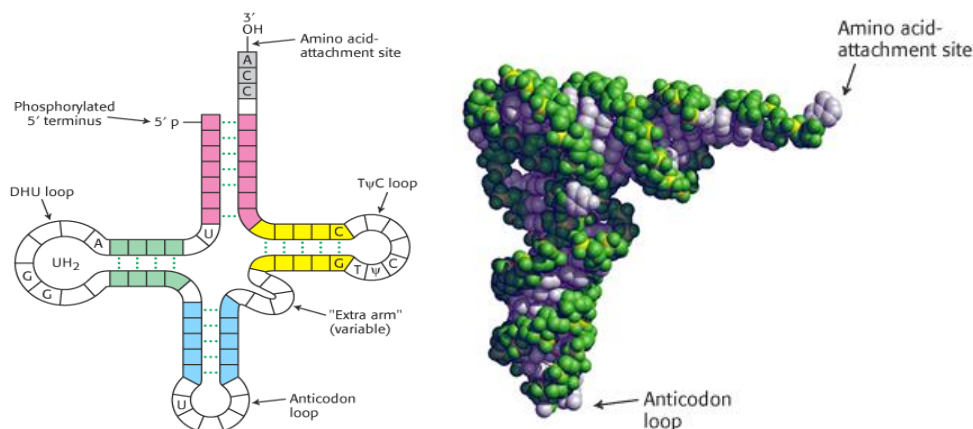
- miRNA یا میکرو RNA: RNA کوچک متشکل از حدود 22 نوکلئوتید که در گیاهان، حیوانات و برخی ویروسها وجود دارد و از طرق ایجاد جفت باز با ردیفهای مکمل خود بر روی انواع mRNA، به یکی یا ترکیبی از سه روش مختلف، یعنی بریدن مولکول RNA به دو نیم، ناپایدار کردن mRNA، و اختلال در ترجمه صحیح و کامل، منجر به ساکت شدن و غیرفعال شدن آن mRNA می شود. miRNA همچنین نقش مهمی در تنظیم بیان ژن بازی می کنند.

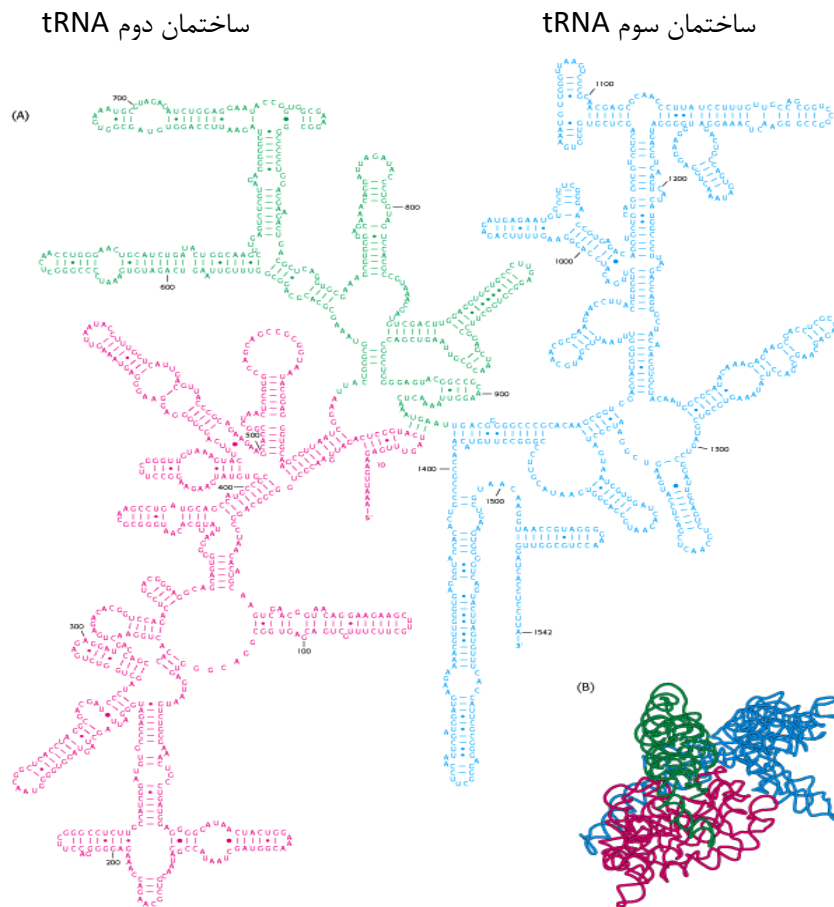


برای هر نوع RNA، یک نوع ژن متفاوت وجود دارد.

ساختمان سوم در RNA

همانطور که قبلاً دیدیم ساختمان دوم وقتی ایجاد می شود که مارپیچ دورشته ای تشکیل می شود و ساختمان دوم tRNA به شکل برگ شبدر می باشد. اما در درون سلول، tRNA ساختمان سوم به خود می گیرد که از خم شدن بازوها روی هم ایجاد می شود و یک شکل "L" وارونه تولید می شود.

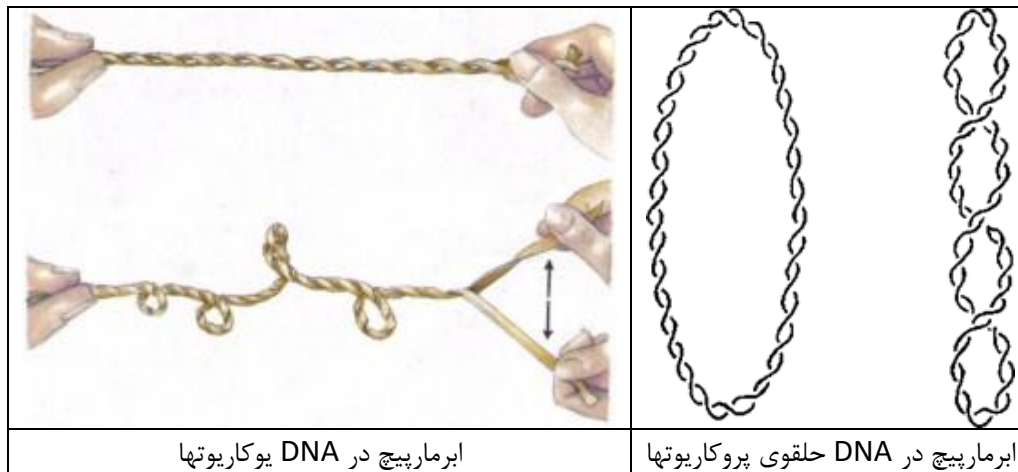




ساختمان دوم (A) و ساختمان سوم (B) مربوط به 16S rRNA از باکتری *E. coli*.

ساختارهای آبرمارپیچ در DNA

اگر در یک DNA با طول خاص رشته‌ها را از هم جدا کنیم طوری که انتهای دیگر را محکم نگه داشته ایم، (مثل اتفاقی که هنگام همانندسازی یا رونویسی رخ می‌دهد)، DNA به صورت ابرمارپیچ در می‌آید که به معنی مارپیچ شدن دوباره مارپیچ. حالت ابرمارپیچ در DNA پروکاریوتها نیز رخ می‌دهد. خم شدن محور فرضی که از وسط مارپیچ دو رشته‌ای می‌گذرد روی خودش باعث ایجاد ابرمارپیچ می‌شود که ساختمان سوم را ایجاد می‌کند و در بسته بندی شدن DNA حلقوی مهم است.

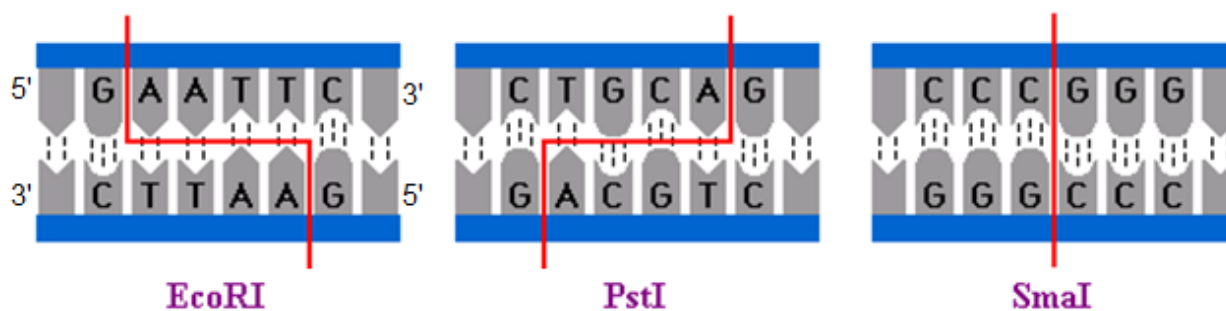


نوکلئازها

آنزیم‌هایی هستند که می‌توانند پیوندهای فسفودی استر را در اسیدهای نوکلئیک هیدرولیز کنند. نوکلئازهایی که اختصاصاً روی DNA عمل می‌کنند DNase، و آنهایی که برای RNA اختصاصی هستند RNase نامیده می‌شوند. اِگزونوکلئازها، نوکلئوتیدها را یک به یک از انتهای 3' یا انتهای 5' از زنجیر جدا می‌کنند، در حالیکه اِندونوکلئازها قادرند پیوندهای فسفودی استر درون زنجیر را هیدرولیز کنند.

اِندونوکلئازهای محدود کننده

ویروس‌هایی که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند "فاژ" یا "باکتریوفاژ" نامیده می‌شوند و از اسیدنوکلئیک و پروتئین ساخته شده‌اند. بعضی فاژها در درون بعضی گونه‌های باکتری خوب رشد می‌کنند ولی در باکتری‌های دیگر ممکن است نتوانند به خوبی رشد کنند. علت خوب رشد نکردن آنها در بعضی باکتری‌ها این است که این باکتری‌ها حاوی آنزیم‌هایی هستند که مولکولهای DNA آن فاژها را تکه تکه می‌کنند. این یک سیستم دفاعی میزبان (باکتری) در مقابل DNA بیگانه است. تخریب DNA با محدود کردن رشد فاژ، قدرت رشد فاژ را از وی سلب می‌کند؛ لذا این آنزیم‌ها "آنزیم‌های محدود کننده" یا "اِندونوکلئازهای محدود کننده" نامیده می‌شوند. بیش از 1000 نوع آنزیم محدود کننده شناخته شده است که نسبت به توالی بازهای آلی محل برش خود حساس هستند و اختصاصی عمل می‌کنند. برای مثال آنزیم EcoRI از اِشریشیا کولی می‌تواند توالی 5'GAATTC را در DNA تشخیص و برش دهد. بیشتر جایگاه‌های برش یک نوع قرینگی دوبعدی دارند؛ به این معنی که توالی آنها در دو رشته پالندروم (palindromic) یا معکوس هم است. DNA خود سلول به دلیل متیله شدن (داشتن گروه‌های متیل CH₃- روی برخی بازهای آلی) در مقابل این آنزیم‌های محدود کننده محافظت شده‌اند.

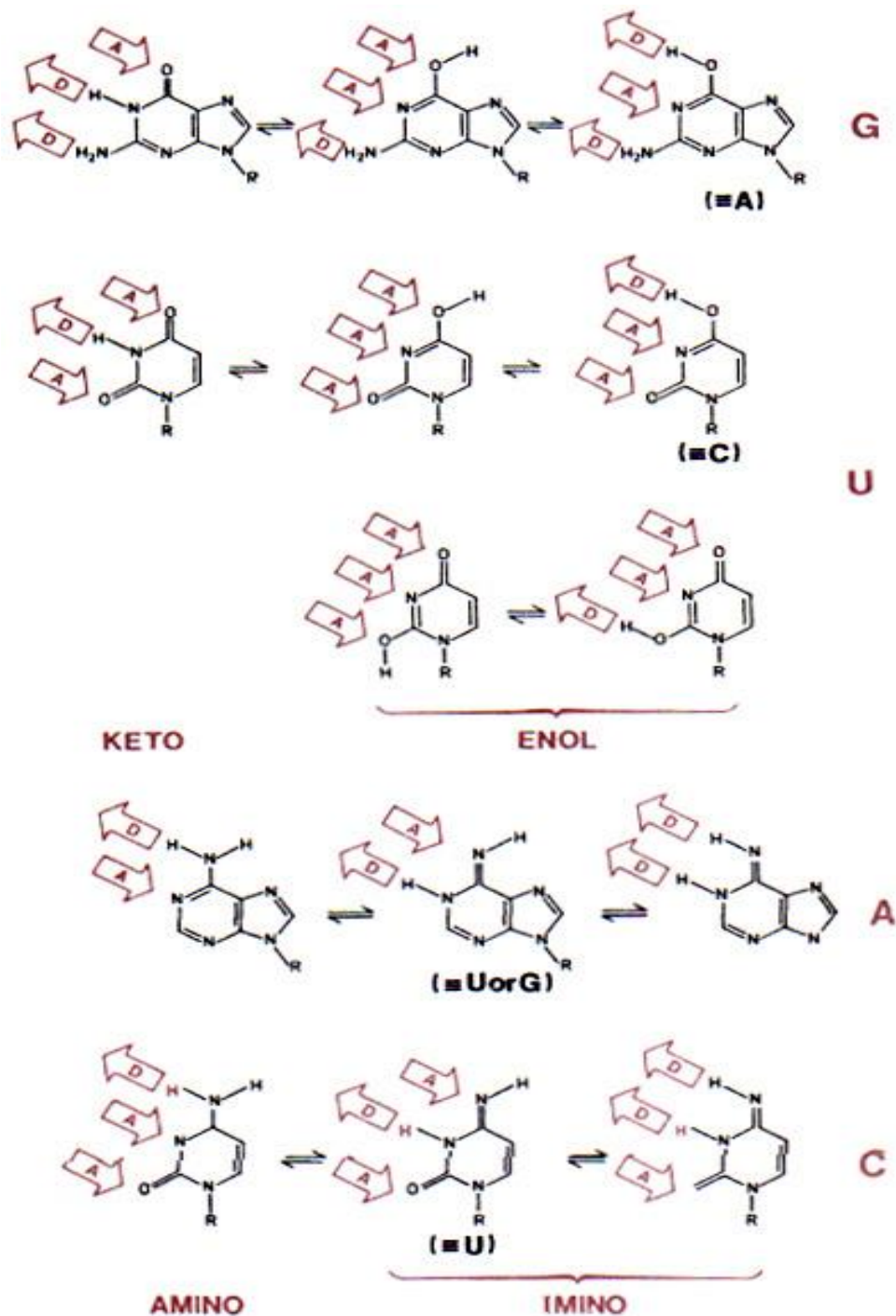


محل برش برای بعضی آنزیم‌های محدود کننده صاف و برای بعضی به صورت غیرصاف (چسبنده یا sticky) است. نام آنزیم محدود کننده شامل یک علامت اختصاری سه حرفی است که از نام میزبان گرفته شده (مثل Eco که از E. coli گرفته شده است) + علامتی برای گونه این باکتری (در این مورد گونه RY13 مد نظر بوده) + یک عدد رومی (وقتی که باکتری بیش از یک نوع آنزیم محدود کننده تولید می‌کند این عدد نشان می‌دهد چندمین آنزیم محدود کننده کشف شده از این باکتری بوده است). محل برش در هر سه مکان بالا توالی پالندرومیک دارند یعنی رشته بالا را اگر از 5' به 3' بخوانیم 5'GAATTC می‌شود و اگر رشته پایین را هم از سمت 5' به 3' بخوانیم همان می‌شود. جملات یا کلماتی هم که از راست به چپ یا از چپ به راست یکسان باشند، پالندروم نامیده می‌شوند (مثل کلمه گُرگ).

ساختارهای توتومری بازهای آلی

بروز اشتباه در جفت شدن بازها در DNA هنگام همانندسازی یا رونویسی می‌تواند منجر به سرطان یا بیماری‌های متابولیک جدی شود. می‌دانیم که گروه شیمیایی کتون می‌تواند هم به صورت کتون (گروه کربونیل) و هم به صورت اینول (گروه الکل) وجود داشته باشد و این‌ها دائماً به هم تبدیل می‌شوند. شرایط محیط می‌تواند باعث شود یکی از آنها پایدارتر و شکل غالب باشد. اما شکل دیگر

نیز به صورت لحظه ای رخ می دهد. این اشکال را ساختارهای توتومری می نامند. اگر در هنگام جفت شدن بازهایی که روبروی هم قرار گرفته اند، شکل بازآلی تغییر کند ممکن است با باز اشتباه جفت شود. و لذا الگوی پیوندهای هیدروژنی تغییر می کند.



همانطور که مشاهده می کنید برای گوانین سه حالت (یا ساختمان شیمیایی) مختلف وجود دارد بسته به اینکه گروه کربنیل روی C-6 شکل کتونی دارد یا شکل اینول. زیرا اکسیژن این عامل کربنیل ممکن است در پیوند هیدروژنی به عنوان گیرنده (A) یا اهدا کننده (D) عمل کند. و سایر بازهای آلی هم به همین ترتیب. D= donor, A= acceptor.

منابع

- 1.Biochemistry Tutorial Biochemistry with Educator.com –You Tube. Feb 2013 (including the hand written pictures)
- 2.Schaum' outline of theory and problems of biochemistry. 2nd edition, Philip W. Kuchel and Gregory B. Ralston. McGRAW-Hill. 1998
- 3.Lehninger Principles of Biochemistry, 4th edition, Nelson D. and Cox M. 2005
- 4.Lippincott's Illustrated reviews: Biochemistry, 5th edition. Richard Harvey and Denise Ferrier. Lippincott Williams & Wilkins. 2011
- 5.Harper's Illustrated Biochemistry 30th edition. Victor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly and P. Anthony Weil, MacGRAW-Hill. 2015

