فهرست

جلد اول

پیشگفتار ۹
فصل اول: مبانی بیوشیمی ۱۵

بخش اول ـ ساختار و کاتالیز ۷۱

فصل دوم: آب ۷۳
فصل سوم: اسیدهای آمینه، پپتیدها و پروتئین‌ها ... ۱۰۸
فصل چهارم: ساختار سه‌بعدی پروتئین‌ها ۱۵۹
فصل پنجم: عملکرد پروتئین ۲۱۳
فصل ششم: آنزیم‌ها ۲۵۳
فصل هفتم: کربوهیدرات‌ها و زیست‌شناسی قندها... ۳۲۳
فصل هشتم: نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک ۳۷۲
فصل نهم: فناوری‌های اطلاعاتی متکی بر DNA ۴۲۱
فصل دهم: لیپیدها ۴۷۲
فصل یازدهم: غشاهای زیستی و انتقال مواد..... ۵۰۶
فصل دوازدهم: انتقال پیام‌های زیستی..... ۵۶۸

بخش دوم ـ انرژی زیستی و متابولیسم..... ۶۳۵

فصل سیزدهم: انرژی زیستی و انواع واکنش‌های بیوشیمیایی ۶۴۰
فصل چهاردهم: گلیکولیز، گلوکونئوژنز و مسیر پنتوزفسفات..... ۶۸۷
فصل پانزدهم: اصول تنظیم متابولیسمی ۷۳۷

واژه‌نامه..... ۷۹۲

نمایه ۸۳۷

جلد دوم

فصل شانزدهم: چرخه سیتریک اسید ۱۵
فصل هفدهم: کاتابولیسم اسید چرب..... ۵۳
فصل هجدهم: اکسیداسیون اسیدآمینه و تولید اوره .. ۸۸
فصل نوزدهم: فسفریلاسیون اکسیداتیو و فوتوفسفریلاسیون ۱۳۱
فصل بیستم: بیوسنتز کربوهیدرات در گیاهان و باکتری‌ها..... ۱۸۸
فصل بیست و یکم: بیوسنتز لیپید ۲۵۸
فصل‌بیست و دوم: بیوسنتز اسیدهای آمینه، نوکلئوتیدها و مولکول‌های مرتبط ۳۱۶
فصل بیست و سوم: تنظیم هورمونی و یکپارچگی متابولیسم پستانداران..... ۳۷۵

بخش سوم ـ مسیرهای اطلاعات..... ۴۳۹

فصل بیست و چهارم: ژن‌ها و کروموزوم‌ها..... ۴۴۱
فصل بیست و پنجم: متابولیسم DNA ۴۷۸
فصل بیست و ششم: متابولیسم RNA ۵۴۰
فصل بیست و هفتم: متابولیسم پروتئین..... ۵۹۵
فصل بیست و هشتم: تنظیم بیان ژن ۶۶۱

راه‌حل خلاصه مسائل ۷۲۰

واژه‌نامه ۷۷۹

نمایه..... ۸۲۴

مقدمه

تلاش برای دستیابی به قطعیت علمی در علوم تجربی به زیبایی توانسته است تا سبب پویایی مستمر و انگیزشی پایدار در تحقیقات گردد. در این عرصه، علم بیوشیمی به دلیل نقش محوری در علوم زیستی و ماهیت کاربردی در علوم دیگر، به شیوه‌ای خیره کننده نظم و عظمت آفرینش را در بعد ملکولی نمایان تر می‌سازد. پیشرفت‌های شگفت‌انگیز در فن‌آوری‌های نوین همراه با ایده‌پردازی‌های بکر علمی سبب شده است که دستیابی به حجم وسیعی از اطلاعات در زمانی کوتاه فراهم شود و انتظار بعیدی نیست که فرضیه‌های کنونی در نتیجه تفسیر چنین حجمی از داده‌های تجربی به کلی دگرگون شوند. نگارش کتب مرجع در چنین شرایطی دشوارتر از قبل شده و ویراست‌های جدید بناچار در فواصل کوتاهی چاپ شده و همواره دارای تغییرات و به‌روزرسانی‌های قابل توجهی هستند که ارزش استفاده از ویراست جدید را صد چندان می‌سازد.

کتاب اصول بیوشیمی به تألیف پروفسور آلبرت لنینجر از جمله اولین کتاب‌هایی مرجعی است که بدلیل ارزش علمی، متن سلیس و تنوع مطالب، توسط جمعی از اساتید بنام ترجمه شد. تألیف ویراست‌های جدید این کتاب بر عهدهٔ پرفسور نلسون و پروفسور کاکس است که از مدرسین و محققین برجسته بیوشیمی بوده و به دلیل تجارب ارزشمند در تدریس درس بیوشیمی برای دانشجویان مقاطع مختلف در دانشکده‌های متفاوت، توانسته‌اند کتابی با کاربرد فرارشته‌ای را تألیف نمایند.

علاوه بر جایگاه کلیدی اصول بیوشیمی لنینجر برای دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی رشته بیوشیمی با گرایش‌های مختلف، این کتاب به دلیل داشتن نکات کاربردی پزشکی یکی از مراجع در آزمون‌های علوم پایه پزشکی در کشور است و همچنین برای دانشجویان گرایش‌های مختلف علوم زیستی و علوم بین رشته‌ایی نیز بسیار مفید می‌باشد. ویراست هفتم این کتاب نیز همانند ویراست‌های قبلی متنی ساده و شیوا داشته و با توضیحات جامع به همراه طرح مسأله و حل آنها، آموزش مؤثر مفاهیم دشوار را میسر ساخته است و با بهره گیری از بروز ترین یافته‌ها، مجموعه‌ای جذاب و با ارزش از اصول مهم بیوشیمی را بدون پرداختن به حواشی اضافی در اختیار خواننده قرار می‌دهد.

اگرچه مطالعه کتب علمی به زبان اصلی یکی از مهارت‌های لازم برای فراگیران دانشگاهی است، ولی ترجمه کتب علمی نیز کاری بسیار ارزشمند است که امکان دسترسی و مطالعه به زبان رسمی کشور را برای دانشجویان و علاقه‌مندان علم فراهم می‌سازد. در یک ترجمه علمی می‌بایست امانت در ترجمه و روانی متن ترجمه شده محقق گردد که حصول توام آنها کار را برای مترجمین دشوار می‌سازد.

در ترجمه حاضر که به کوشش انتشارات فاخر ارجمند و توسط مترجمین محترم به زینت طبع آراسته شده است ضمن حفظ امانت در ترجمه و دقت در صحت متون ترجمه شده، سعی شده است تا نثری روان نیز فراهم شود. لذا ضمن توصیه مطالعه این کتاب به جمیع دانشجویان و علاقه مندان آموزش بیوشیمی، امید است که این ترجمه رضایت‌مندی خوانندگان آن را نیز کسب نماید.

بی‌شک، ترجمه حاضر نیز ممکن است ایراداتی داشته باشد که رفع و اعتلای آن نیازمند دریافت نظرات ارزنده صاحب‌نظران است.

دکتر سیامک سلامی

دانشیار گروه بیوشیمی بالینی

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سخنی درباره مؤلفین

دیوید ال. نلسون در شهر فرمونت مینسوتا به دنیا آمد. وی در سال ۱۹۶۴ لیسانس خود را در رشته‌های شیمی و زیست‌شناسی از کالج سنت اُلاف دریافت کرد و دکترای خود را در رشته بیوشیمی از دانشکده پزشکی استانفورد زیر نظر آرتور کورنبرگ دریافت نمود. او تحصیلات خود را پس از دکترا در دانشگاه پزشکی هاروارد به همراهی اوگن پ. کندی که یکی از اولین دانشجویان فارغ التحصیل آلبرت لنینجر بود ادامه داد. نلسون در سال ۱۹۷۱ عضو هیأت علمی دانشگاه ویسکانیسن- مادیسون شد و در سال ۱۹۸۲ به درجه استاد تمامی بیوشیمی نائل شد. او هشت سال سرپرست مرکز آموزش زیست‌شناسی در دانشگاه ویسکانسین- مادیسون بوده است. او در سال ۲۰۱۳ استاد بازنشسته شد.

پژوهش‌های نلسون بر روی فرآیندهای تبدیل پیامی که حرکت مژک‌ها و اگزوستیوز را در تک یاخته پارامسی تنظیم می‌کنند، متمرکز بوده است. دیوید نلسون سابقه درخشانی به عنوان سخنران و ناظر تحقیقاتی دارد. وی به مدت ۴۳ سال (به همراه مایک کاکس) مطالعهٔ بیوشیمی برای دانشجویان لیسانس بیوشیمی پیشرفته در علوم طبیعی را تدریس کرده است. او هم چنین به تدریس بیوشیمی برای دانشجویان پرستاری و دوره‌های فارغ‌التحصیلی با موضوعات ساختمان و عملکرد غشا و زیست‌شناسی مولکولی اعصاب پرداخته است. او جایزه‌هایی از جمله جایزه بورسیه معلمین دریفوس، جایزه استادی متمایز آتوود و جایزه تعالی تدریس Unterkofler از دانشگاه ویسکانسین را نیز به دلیل تدریس متمایزش دریافت نموده است. وی از سال ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۲ در کالج اسپلمن به عنوان استاد مهمان به تدریس شیمی و زیست‌شناسی پرداخته است. علاقهٔ دیگر وی تاریخ است و به همین دلیل شروع به تدریس تاریخ بیوشیمی برای دانشجویان لیسانس و جمع‌آوری ابزارهای علمی عتیقه و قدیمی کرده است تا در موزه علوم مادیسون که خود مؤسس آن است، به کار گرفته شود.

میکائیل ام. کاکس در شهر ویلمینگتنِ دلاور به دنیا آمد. در اولین دوره مطالعه بیوشیمی وی، نخستین ویرایش کتاب بیوشیمی لنینجر باعث شد علاقه وی در جهت زیست‌شناسی متمرکز شود و الهام‌بخش وی در انتخاب شغل

David L.Nelson and Michael M.Cox

در زمینه بیوشیمی بود. پس از فارغ‌التحصیلی از دانشگاه دلاوِر در سال ۱۹۷۴، کاکس به دانشگاه برانديس رفته و مدرک دکترای خود را زیر نظر ویلیام پ. جنکس دریافت نمود و تحصیلات پس از دکترای خود را زیر نظر آی. رابرت لهمان در دانشگاه استانفورد در سال ۱۹۷۹ گذراند. او سپس در سال ۱۹۸۳ به دانشگاه ویسکانسین- مادیسون نقل مکان نمود و در سال ۱۹۹۲ به درجه استاد تمامی بیوشیمی نائل شد.

پژوهش دکترای کاکس در مورد کاتالیز عمومی اسید و باز، به عنوان مدلی برای واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم‌ها بود. در دانشگاه استانفورد وی بر روی آنزیم‌های دخیل در نوترکیبی ژنتیکی کار می‌کرد. کار وی عمدتاً بر روی پروتئین RecA، طراحی روش‌های تخلیص و تعیین عیار که هم اکنون مورد استفاده‌اند و توضیح فرآیند مهاجرت شاخه‌های DNA متمرکز بوده است. کشف آنزیم‌های دخیل در نوترکیبی ژنتیکی هم‌چنان موضوع اصلی پژوهش وی باقی مانده است.

مایک کاکس تیم پژوهشی بزرگ و فعالی در ویسکانسین گردهم آورده است که به تحقیق درباره آنزیم‌شناسی، توپولوژی و انرژتیک ترمیم شکست‌های دورشته‌ای در DNA، به روش نوترکیبی DNA می‌پردازند. تمرکز اصلی بر روی پروتئین باکتریایی RecA (طیف

گسترده‌ای از پروتئین‌ها که در ترمیم نوترکیبی DNA نقش‌های کمکی ایفا می‌کنند)، اساس مولکولی مقاومت بسیار در مقابل تشعشع یونیزه‌کننده، تکامل هدایت‌شدهٔ فنوتیپ‌های جدید در باکتری‌ها، و کاربردهای تمام این کار در بیوتکنولوژی متمرکز است.

وی به مدت بیش از سه دهه به تدریس بیوشیمی به دانشجویان لیسانس پرداخته و سخنرانی‌هایی درباره ساختمان و توپولوژی DNA، تعاملات پروتئین- DNA و بیوشیمی نوترکیبی در دوره‌های فارغ‌التحصیلی ارائه کرده است. یکی از جدیدترین پروژه‌های وی تبیین دوره‌ای جدید با موضوع نقش و مسئولیت استادان در قبال دانشجویان فارغ‌التحصیل سال اول و نیز تدوین برنامه‌ای نظام‌مند جهت جذب دانشجویان با استعداد دورهٔ لیسانس به آزمایشگاه در مراحل اولیهٔ دوران دانشجویی‌شان می‌باشد. او هم‌چنین به دلیل فعالیت‌های آموزشی و پژوهشی جایزه‌های متعددی از جمله جایزه بورسیه معلمین دریفوس، جایزه اِلی لیلی در شیمی زیستی را در سال ۱۹۸۹، و جایزهٔ تعالی تدریس Regents را از دانشگاه ویسکانسین در سال ۲۰۰۹ دریافت نموده است. او در زمینهٔ تلاش‌های ملّی جهت ارائهٔ دستورالعمل‌های جدید برای آموزش بیوشیمی در دورهٔ لیسانس نیز بسیار فعال است. علائق وی شامل تبدیل ۱۸ هکتار از زمین‌های کشاورزی ویسکانسین به باغ گیاه‌شناسی، جمع‌آوری مشروبات الکلی و همکاری در طراحی ساختمان‌های آزمایشگاه‌ها می‌باشند.

یادداشتی درباره طبیعت علم

در قرن بیست و یکم، در تدریس علم یا زیربنای فلسفه‌ای علم ناگفته می‌ماند و یا تعاریف بیش از حد ساده‌ای ارائه می‌شوند. اگر در اندیشه یافتن شغلی مرتبط با علم هستید باید یک بار دیگر به اصطلاحات **علم**، **دانشمند** و **روش علمی** فکر کنید.

علم هم روشی از تفکر درباره جهان طبیعی و هم مجموع اطلاعات و تئوری‌های حاصل از این تفکر است. قدرت و موفقیت علم مستقیماً از تکیه آن بر روی ایده‌هایی که قابل آزمایش‌اند نشأت می‌گیرد: اطلاعات درباره پدیده‌های طبیعی که می‌توان آن‌ها را مشاهده، اندازه‌گیری و مجدداً شبیه‌سازی کرد و تئوری‌هایی که ارزش پیش‌بینی‌کنندگی دارند. پیشرفت علم معلول مفروضه‌ای اساسی است که معمولاً ناگفته می‌ماند اما حیاتی است: قوانین حاکم بر نیروها و پدیده‌های موجود در جهان متحمل تغییر نمی‌شوند. برنده جایزه نوبل ژاک موناد از این مفروضهٔ اساسی به عنوان «شرط لازم برای بی‌طرف بودن» یاد می‌کند. بنابراین جهان طبیعی را می‌توان با استفاده از فرآیند جستجو یا روش علمی درک کرد. اگر جهان طبیعی ما راگول می‌زد، علم در توضیح پدیده‌ها موفق نمی‌شد. علاوه بر شرط لازم برای بی‌طرفی، علم هیچ مفروضهٔ مصون از خطایی درباره جهان طبیعی ارائه نمی‌کند. یک ایده علمی مفید ایده‌ای است که (۱) هر بار قابل اثبات باشد، (۲) بتوان از آن جهت پیش‌بینی پدیده‌های جدید استفاده نمود و (۳) بر روی دنیای طبیعی یا عالم طبیعی متمرکز باشد.

ایده‌های علمی اشکال مختلفی به خود می‌گیرند. اصطلاحاتی که دانشمندان برای توصیف این اشکال بکار می‌برند با اصطلاحاتی که توسط افراد غیر دانشمند استفاده می‌شود کاملاً متفاوت است. یک فرضیه، ایده یا مفروضه‌ای است که توضیحی منطقی و قابل آزمایش برای یک یا چند مشاهده فراهم می‌کند و ممکن است در آزمایشات گسترده قابل اثبات نباشند. یک تئوری علمی بیش از یک احساس است. تئوری علمی ایده‌ای است که تا حدی اثبات شده است و توضیحی برای تعدادی از مشاهدات آزمایشی فراهم می‌کند. تئوری را می‌توان آزمایش نمود و آن را پایه‌ای برای پیشرفت‌های بیشتر و نوآوری قرارداد. هنگامی که یک تئوری علمی مکرراً مورد آزمایش قرارگرفته و تأیید شود، آن را می‌توان به عنوان یک حقیقت (fact) پذیرفت.

آنچه علم یا یک ایده علمی را پایه‌گذاری می‌کند این است که آیا پس از بررسی دقیق توسط سایر دانشمندان وارد ادبیات علمی شود یا خیر. تا اواخر سال ۲۰۱۴، حدود ۳۴,۵۰۰ مجله علمی که به دقت بررسی شده‌اند حدود ۲/۵ میلیون مقاله را سالانه در کل جهان به چاپ می‌رسانند که منبعی غنی از اطلاعات است که دسترسی به آن حق طبیعی هر انسانی است.

دانشمندان افرادی هستند که موشکافانه از روش‌های علمی برای درک دنیای طبیعی استفاده می‌کنند. تنها داشتن مدرکی در زمینه علوم کسی را دانشمند نمی‌کند و به همین ترتیب نداشتن مدرک باعث نمی‌شود کسی نتواند سهمی مهمّ در علم داشته باشد. یک دانشمند باید آماده باشد زمانی‌که یافته‌های جدید اقتضا می‌کنند هر ایده‌ای را به چالش بکشاند. ایده‌هایی که یک دانشمند می‌پذیرد باید بر پایه مشاهدات قابل اندازه‌گیری و تکرارپذیر باشند و دانشمند باید این مشاهدات را با صداقت کامل گزارش نماید.

روش علمی در واقع مجموعه‌ای از مسیرهاست که تمامی آن‌ها می‌توانند به یک کشف علمی منجر شوند. در مسیر فرضیه و آزمایش دانشمند فرضیه‌ای را بیان کرده و سپس آن را در معرض آزمایشات گوناگون قرار می‌دهد. بسیاری از فرآیندهایی که بیوشیمی‌دان‌ها هر روزه با آن‌ها سروکار دارند به همین منوال کشف شدند. ساختار DNA که توسط جیمز واتسون و فرانسیس کریک آشکار شد، به این فرضیه منجر شدکه جفت شدن بازها اساس انتقال اطلاعات در سنتز پلی نوکلئوتیدهاست. این فرضیه منجر به کشف DNA و RNA پلی‌مرازها شد.

واتسون و کریک از طریق فرآیند ساخت مدل و محاسبه، ساختار DNA را ایجاد کردند. آن‌ها از هیچ آزمایشی استفاده نکردند، البته در ساخت مدل و محاسبه از اطلاعات جمع‌آوری شده توسط سایر دانشمندان استفاده کردند. بسیاری از دانشمندان ماجراجو از فرآیند اکتشاف و مشاهده به عنوان مسیری که به کشف منجر می‌شود استفاده می‌کنند. سفرهای اکتشافی تاریخی (نظیر سفر چارلز داروین به *Beagle* H. M. S در سال ۱۸۳۱) به تعیین شدن نقشهٔ زمین، دسته‌بندی موجودات زنده ساکن آن و تغییر در دیدگاه

ما نسبت به جهان کمک کرد. دانشمندان امروزی از مسیر مشابهی برای اکتشاف اعماق اقیانوس‌ها و یا فرستادن رهگیر به سایر سیارات استفاده می‌کنند. فرضیه و استنتاج نیز مشابه فرضیه و آزمایش است. کریک به این نتیجه رسید که یک مولکول تنظیم‌کننده باید وجود داشته باشد تا ترجمه اطلاعات موجود در RNA پیامبر را به پروتئین تسهیل کند. این فرضیه مولکول تنظیم کننده، منجر به کشف RNA ناقل (tRNA) توسط ماهلون هوگلاند و پاول زامکنیک شد.

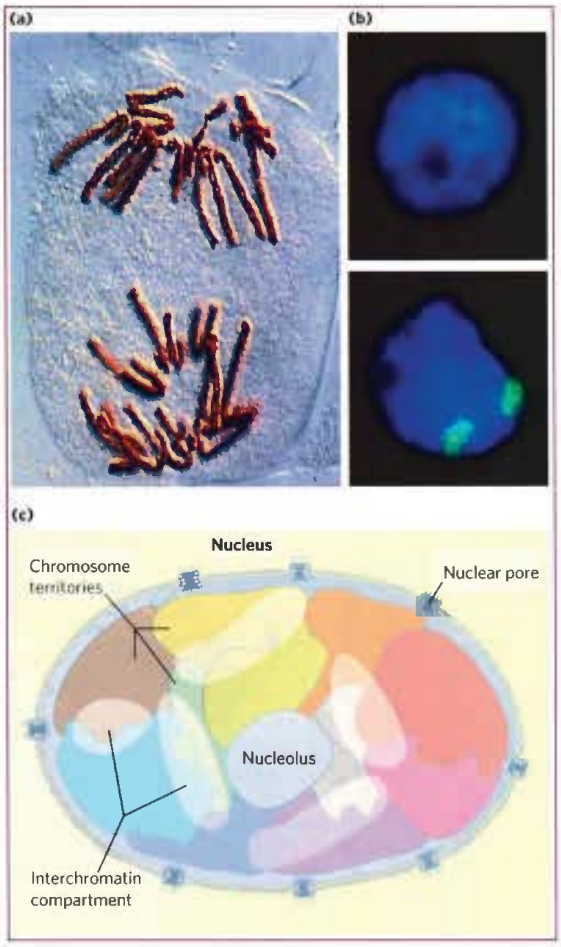
اما تمامی مسیرهای اکتشاف مستلزم برنامه‌ریزی نیستند. خوش اقبالی نیز اغلب در این میان نقش دارد. کشف پنی‌سیلین توسط الکساندر فلمینگ در سال ۱۹۲۸ و کاتالیست‌های RNA[۱]ای توسط توماس کخ در اوایل دههٔ ۱۹۸۰ هر دو بر پایه شانس بودند، البته توسط دانشمندانی که می‌دانستند چگونه از این شانس استفاده کنند. الهام نیز می‌تواند به پیشرفت‌های مهمی منجر شود. واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) که امروزه بخش مهمی در بیوتکنولوژی است، توسط کری‌مولیس پس از یک سفر جاده‌ای در شمال کالیفرنیا در سال ۱۹۸۳ به وجود آمد.

این مسیرهای گوناگون در اکتشافات علمی ممکن است تا حدودی متفاوت به نظر بیایند اما نقاط مشترک مهمی با هم دارند. آن‌ها بر روی جهان طبیعی متمرکزند. آن‌ها بر روی مشاهدات یا آزمایشات تکرارپذیر تکیه می‌کنند. تمامی ایده‌ها، دیدگاه‌ها و واقعیت‌های آزمایشی که حاصل این تلاش‌ها هستند، می‌توانند توسط دانشمندان دیگر در سرتاسر دنیا مورد آزمایش قرار گرفته یا مجدداً تکرار شوند. آن‌ها می‌توانند مورد استفاده سایر دانشمندان قرار بگیرند تا فرضیه‌های جدید و اکتشافات جدیدی پایه‌ریزی شوند. همگی منجر به اطلاعاتی می‌شوند که در قلمرو علم قرار می‌گیرند. درک جهان مستلزم تلاش سخت است. در همین حال، هیچ بخشی از تلاش‌های انسان لذت‌بخش‌تر و بالقوه ارزشمندتر از تلاش و گهگاه موفقیت در جهت درک بخشی از جهان طبیعی نیست.

۱ـ تسریع گره‌های واکنش یا آنزیم‌هایی از جنس RNA

با ظهور فزایندهٔ تکنولوژی‌های نیرومند که نماهای سلولی و ارگانیسمی از فرآیندهای مولکولی را فراهم می‌آورند، پیشرفت در بیوشیمی با شتاب ادامه می‌یابد و موجب پیدایش شگفتی‌ها و چالش‌های جدید می‌شود. عکس روی جلد یک اسپلیسئوزوم[1] فعال را به تصویر می‌کشد، یکی از بزرگترین ماشین‌های مولکولی در سلول یوکاریوتی و تنها موردی که اکنون آنالیز ساختار امروزی‌اش به دست آمده است. این مورد نمونه‌ای از درک جاری ما از حیات در سطح ساختار مولکولی است. این عکس یک تصویر لحظه‌ای از مجموعه‌ای بسیار پیچیده از واکنش‌ها می‌باشد که در فوکوسی بهتر از قبل گرفته شده است. اما در سلول، این تنها یکی از گام‌های بسیاری است که به شکل اختصاصی و موقت به بسیاری از فرآیندهای پیچیده دیگر مرتبط هستند و احتمالاً در ویراست‌های بعدی کشف و توصیف می‌شوند. هدف ما در ویرایش هفتم اصول بیوشیمی لنینجر، مثل همیشه، ایجاد یک تعادل است: تا [کتاب] بدون اینکه برای دانشجویان خسته‌کننده باشد، یافته‌های جدید و هیجان‌انگیز پژوهشی را دربر گیرد. معیار اولیه ورود یک پیشرفت [به کتاب] آن است که یافته جدید به تشریح یک اصل مهم بیوشیمی کمک کند.

ما در تمامی بازنگری‌های این کتاب، کوشیده‌ایم کیفیت‌هایی که درسنامهٔ اولیهٔ لنینجر را به یک کتاب کلاسیک تبدیل ساخته‌اند ـ یعنی مطالب روشن، توضیحات دقیق دربارهٔ مفاهیم دشوار، و برقراری ارتباط خردمندانه با دانشجویان دربارهٔ نحوهٔ درک بیوشیمی و به‌کارگیری آن در عصر کنونی ـ را حفظ کنیم. نویسندگان کتاب، حدود سه دهه است که با یکدیگر به تألیف پرداخته و بیوشیمی مقدماتی را تدریس کرده‌اند. هزاران دانشجوی ما در دانشگاه ویسکانسین ـ مدیسون در طول این سال‌ها، منبعی پایان‌ناپذیر از ایده‌هایی بوده‌اند که نحوهٔ ارائهٔ شفاف‌تر مطالب بیوشیمی را بیان می‌کرده‌اند؛ آنان مایهٔ الهام و چراغ راه ما بوده‌اند. ما امیدواریم کتاب حاضر که ویراست هفتم لنینجر است نیز متقابلاً مایهٔ الهام و چراغ راه دانشجویان کنونی رشتهٔ بیوشیمی در سرتاسر جهان باشد، و شاید بتواند سبب شود آنان نیز همانند ما، به بیوشیمی عشق بورزند.



Photos: (a) Pr. G. Giménez-Martín/Science Source. (b) Karen Meaburn and Tom Misteli/National Cancer Institute.

Chromosomal organization in the eukaryotic nucleus

سازماندهی کروموزومی در هسته یوکاریوتی

جدید مرزهای دانش

عناوین جدید یا عناوینی که به طور قابل ملاحظه‌ای به روزرسانی شده‌اند عبارتند از:

- سلول‌های صناعی و ژنوم بیمار (فصل ۱)
- قطعات پروتئینی ذاتاً نامنظم (فصل ۴) و اهمیت آن‌ها در پیام‌رسانی (فصل ۱۲)
- کینتیک آنزیم پیش از رسیدن به حالت پایدار (فصل ۶)

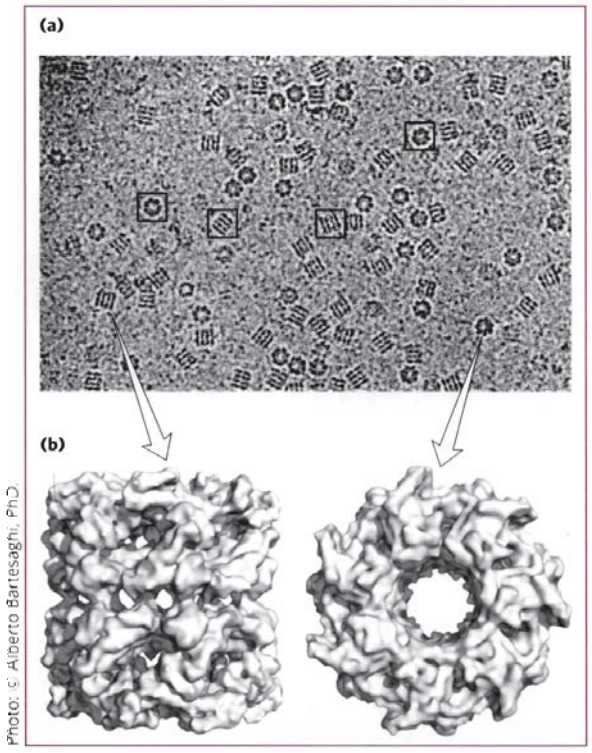
1- spliceosome

- تفسیر ژن (فصل ۹)
- ویرایش ژن با CRISPR (فصل ۹)
- دینامیک و نقل و انتقال غشایی (فصل ۱۱)
- نقش‌های اضافی NADH (فصل ۱۳)
- مجموعه سلولز سنتاز (فصل ۲۰)
- میانجی‌های تخصص‌یافتهٔ پیش از حل[1] (فصل ۲۱)
- هورمون‌های پپتیدی: اینکرتین‌ها[2] و گلوکز خون؛ ایریزین[3] و ورزش (فصل ۲۳)
- قلمروهای کروموزوم (فصل ۲۴)
- جزئیات جدید از همانندسازی DNAی یوکاریوتی (فصل ۲۵)
- ربودن کلاهک؛ ساختار اسپلیسئوزوم (فصل ۲۶)
- نجات ریبوزوم؛ به روزرسانی ویرایش RNA (فصل ۲۷)
- نقش‌های جدید RNAهای غیرکدکننده (فصل‌های ۲۶ و ۲۸)
- جایگاه تشخیص RNA (فصل ۲۸)

جدید ابزارها و تکنولوژی

ابزارهای در حال ظهور سیستم‌های زیست‌شناسی به تغییر شکل درک ما از بیوشیمی ادامه می‌دهند. این‌ها شامل روش‌های جدید آزمایشگاهی و نیز پایگاه‌های بزرگ و عمومی داده‌ها می‌شوند که برای پژوهشگران غیرقابل چشم‌پوشی هستند. موارد جدید در این ویرایش اصول بیوشیمی لینجر عبارتند از:

- نسل بعدی توالی‌یابی DNA اینک شامل توالی‌یابی نیمه رسانای یونی (Ion Torrent) و پلت‌فرم‌های توالی‌یابی تک‌مولکولی هم‌زمان[4] (SMRT) می‌باشد و بحث موجود در کتاب توصیف توالی‌یابی کلاسیک Sanger را دنبال می‌کند (فصل ۸).
- ویرایش ژن توسط CRISPR یکی از به روزرسانی‌های فراوان بحث ژنومیک است (فصل ۹).
- پایگاه داده LIPID MAPS و سیستم طبقه‌بندی لیپیدها در بحث لیپیدومیک‌ها گنجانده شده است (فصل ۱۰).
- میکروسکوپ کرایوالکترون در کادری جدید توصیف شده است (فصل ۱۹).
- نیم‌رخ‌نگاری ریبوزوم جهت مشخص کردن اینکه در هر لحظه معین کدام ژن‌ها در حال ترجمه هستند، و بسیاری تکنولوژی‌های مرتبط، برای توصیف تنوع و قدرت توالی‌یابی عمیق DNA به کار گرفته می‌شوند (فصل ۲۷).
- منابع اطلاعاتی آنلاین [بر خط] مانند NCBI، PDB، SCOP2، KEGG، و BLAST که در متن به آن‌ها اشاره شده است، در پشت صفحه‌های پایانی برای مراجعه آسان فهرست شده‌اند.



Structure of the GroEL chaperone protein, as determined by cryo-EM

ساختار پروتئین چپرون GroEL، به شکلی که توسط cryo-EM جزئیاتش مشخص شد.

جدید ادغام متابولیسم گیاهی

اینک تمامی متابولیسم گیاهی در غالب یک فصل (فصل ۲۰) گردآوری شده است و از بحث فسفریلاسیون اکسیداتیو در فصل ۱۹ جدا شده است. فصل ۲۰ شامل این مباحث می‌باشد؛ سنتز ATP مشتق از نور، تثبیت کربن، تنفس نوری، چرخه گلیکوزیلات، سنتز نشاسته و سلولز، و مکانیسم‌های تنظیمی که از یکپارچگی تمامی این فعالیت‌ها در گیاه اطمینان حاصل می‌کنند.

1- pro-resolving
2- incretins
3- irisin
4- single molecule real-time

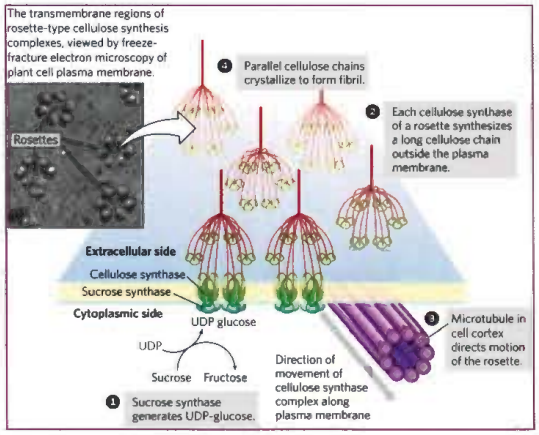


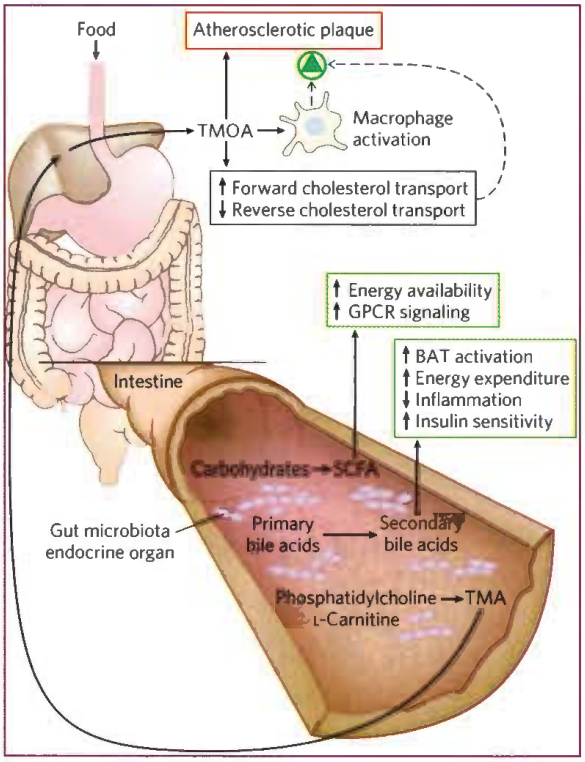
Photo: © Courtesy Dr. Candace H. Haigler, North Carolina State University and Dr. Mark Grimson, Texas Tech University.

الگوی سنتز سلوز

کاربُردهای جدید در پزشکی

از این علامت در سرتاسر کتاب برای اشاره به مطالبی استفاده می‌شود که به‌لحاظ پزشکی، اهمیت ویژه‌ای دارند. هدف ما به عنوان استاد، آن است که دانشجویان، بیوشیمی را بیاموزند و ارتباط آن با زندگی سالم‌تر و کرهٔ زمین سالم‌تر را درک کنند. بسیاری از گفتارهای کتاب، به بررسی دانسته‌های ما دربارهٔ سازوکارهای مولکولی بیماری می‌پردازند. برخی از کاربُردهای پزشکی جدید یا بازنگری شدهٔ مندرج در این ویراست عبارت‌اند از:

- **به‌روزرسانی شده:** لاکتاز و عدم تحمل لاکتوز (فصل ۷)
- **جدید:** سندرم گیلن‌باره و گانگلیوزیدها (فصل ۱۰)
- **جدید:** پروژهٔ Golden Rice جهت پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با کمبود ویتامین A (فصل ۱۰)
- **به روزرسانی شده:** ناقل‌های مقاومت چند دارویی و اهمیت آن‌ها در طب بالینی (فصل ۱۱)
- **جدید:** نگرش به سیستیک فیبروزیس و درمان آن (فصل ۱۱)
- **به روزرسانی شده:** سرطان کولورکتال: پیشرفت چند مرحله‌ای (فصل ۱۲)
- **جدید:** غربالگری نوزادان از نظر اسیل ـ کارنیتین جهت تشخیص بیماری میتوکندریایی (فصل ۱۷)
- **جدید:** بیماری‌های میتوکندریایی، اهدای میتوکندریایی، و «بچه‌های سه والدی» (فصل ۱۹)
- **به روزرسانی شده:** متابولیسم کلسترول، تشکیل پلاک، و آترواسکلروز (فصل ۲۱)
- **به روزرسانی شده:** آنزیم‌های سیتوکروم P-450 و برهم‌کنش‌های دارویی (فصل ۲۱)



Effects of gut microbe metabolism on health

تأثیر متابولیسم میکروب روده بر سلامتی

- **به روزرسانی شده:** سمیت آمونیاک در مغز (فصل ۲۲)
- **جدید:** زنوبیوتیک‌ها[1] به عنوان اخلالگران اندوکرین (فصل ۲۳)

مضمون ویژه: یکپارچگی متابولیسم، چاقی، و دیابت

چاقی و عواقب طبی آن ـ یعنی بیماری قلبی ـ عروقی و دیابت ـ به‌سرعت در حال تبدیل شدن به همه‌گیری در جهان صنعتی بوده، و ما در سرتاسر این ویراست، مطالب جدیدی دربارهٔ ارتباطات بیوشیمیایی بین چاقی و سلامتی را گنجانده‌ایم. تأکید ما بر دیابت، مضمونی یکپارچه‌ساز در سرتاسر فصل‌های مربوط به متابولیسم و کنترل آن را فراهم خواهد آورد. برخی از عناوینی که در آنها بر روابط متقابل بین متابولیسم، چاقی، و دیابت تأکید شده است، عبارت‌اند از:

- اسیدوز در دیابت درمان نشده (فصل ۲)
- تاخوردگی معیوب پروتئین، رسوب آمیلوئید در پانکراس، و دیابت (فصل ۴)

1- xenobiotics

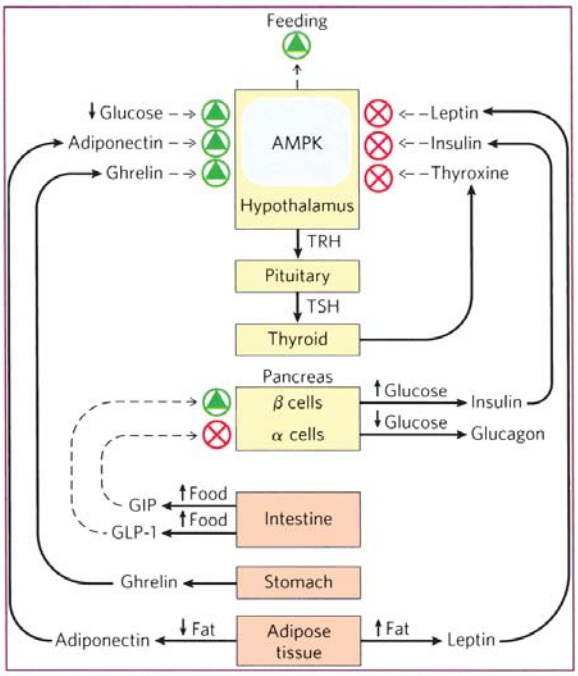
- **به روزرسانی شده:** گلوکز خون و هموگلوبین گلیکوزیله در تشخیص و درمان دیابت (کادر ۱-۷)
- گلیکاسیون پیشرفته و محصولات [آن] (AGEs): نقش آن‌ها در آسیب‌شناسی دیابت پیشرفته (کادر ۱-۷)
- انتقال معیوب گلوکز و آب در دو شکل دیابت (کادر ۱-۱۱)
- **جدید:** ناقل Na^+ـ گلوکز و کاربرد گلیفلوزین‌ها[1] در درمان دیابت نوع ۲ (فصل ۱۱)
- نقص برداشت گلوکز در دیابت نوع ۱ (فصل ۱۴)
- MODY: شکل نادری از دیابت (کادر ۳-۱۵)
- تولید بیش از حد اجسام کتونی در دیابت و ناشتایی (فصل ۱۷)
- **جدید:** در هم شکستن اسیدهای آمینه: متیل‌گلیوکزال[2] به عنوان مشارکت‌کننده در دیابت نوع ۲ (فصل ۱۸)
- شکل نادری از دیابت که در نیجه نقص در میتوکندری‌های سلول‌های β پانکراسی ایجاد می‌شود (فصل ۱۹)
- گلیسرونئوژنز تحریک‌شده توسط تیازولیدین‌دیون در دیابت نوع ۲ (فصل ۲۱)
- نقش انسولین در مقابله با گلوکز بالای خون (فصل ۲۳)
- ترشح انسولین توسط سلول‌های β پانکراسی در پاسخ به تغییرات گلوکز خون (فصل ۲۳)
- انسولین چگونه کشف و خالص سازی شد (کادر ۱-۲۳)
- **جدید:** پروتئین‌کیناز فعال شده با AMP در هیپوتالاموس در یکپارچگی با ورودی‌های هورمونی از بافت‌های روده، عضله و چربی (فصل ۲۳)
- **به روزرسانی شده:** نقش mTORC1 در تنظیم رشد سلول (فصل ۲۳)
- **جدید:** چربی قهوه‌ای و بژ به عنوان بافت‌های گرمازا (فصل ۲۳)
- **جدید:** ورزش و تحریک رهایی ایریزین و کاهش وزن (فصل ۲۳)
- **جدید:** رفتار کوتاه مدت خوردن که توسط گرلین[3]، PYY_{3-36}، و کانابینوئیدها تحت تأثیر قرار می‌گیرد (فصل ۲۳)
- **جدید:** نقش همزیست‌های میکروبی درون روده در تحت تأثیر قراردادن متابولیسم انرژی و ادیپوژنز (فصل ۲۳)
- عدم حساسیت بافتی به انسولین در دیابت نوع ۲ (فصل ۲۳)
- **به روزرسانی شده:** مدیریت دیابت نوع ۲ با کمک رژیم غذایی، ورزش، دارو، و جراحی (فصل ۲۳)

مضمون ویژه: تکامل

هربار که متخصص بیوشیمی، نوعی مسیر رشد و نمو را در کرم‌های گرد مطالعه می‌کند، بخش‌های کلیدی یک جایگاه فعال آنزیمی را با تعیین بخش‌های حفظ شده در بین گونه‌ها شناسایی می‌کند، و یا به جستجوی ژنی می‌پردازد که زمینه‌ساز یک بیماری ژنتیکی انسانی است، در واقع بر نظریهٔ تکامل تکیه می‌کند. حامیان مالی، با آگاهی از این نکته که یافته‌های حاصل از مطالعه بر روی کرم‌های گرد ممکن است ارتباطی با بدن انسان نیز داشته باشند، از این مطالعات حمایت می‌کنند. حفظ واحدهای عملکردی در یک جایگاه فعال آنزیمی، ما را از تاریخچهٔ مشترک تمامی موجودات کرهٔ زمین آگاه می‌سازد. جستجوی ژن مربوط به یک بیماری، در اغلب موارد اقدامی پیچیده در فیلوژنتیک است. لذا تکامل، مفهومی بنیادین در رشتهٔ ما به شمار می‌رود. برخی از گفتارها و کادرهای پرشماری که به بیشویمی از منظر تکامل می‌پردازند، عبارت‌اند از:

- تغییر در دستورالعمل‌های وراثتی که امکان بروز تکامل را فراهم می‌کنند (فصل ۱)
- منشأ بیومولکول‌ها در تکامل شیمیایی (فصل ۱)
- RNA یا پیش‌سازهای RNA به عنوان نخستین ژن‌ها و کاتالیست‌ها (فصل‌های ۱ و ۲۶)
- جدول زمانی تکامل زیست‌شناختی (فصل ۱)
- استفاده از سوخت‌های غیرآلی به وسیله سلول‌های اولیه (فصل ۱)
- تکامل یوکاریوت‌ها از سلول‌های ساده‌تر (تئوری اندوسیمبیونت) (فصل‌های ۱ و ۱۹ و ۲۰)
- توالی‌های پروتئین و شجره‌نامه‌های تکاملی (فصل ۳)
- نقش نظریه تکاملی در مقایسه‌های ساختار پروتئین (فصل ۴)
- تکامل مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها (فصل ۶)
- تشریح تکاملی اینکه [چرا] نوکلئوتیدهای آدنین اجزای بسیاری از کوآنزیم‌ها هستند (فصل ۸)
- ژنومیک تطبیقی و تکامل انسان (فصل ۹)
- استفاده از ژنومیک جهت درک دودمان انسان غارنشین (نئاندرتال) (کادر ۳-۹)
- ارتباطات تکاملی بین ATP آزهای نوع V و نوع F (فصل ۱۱)
- جنبه‌های جهانی سیستم‌های GPCR

1- gliflozins
2- methylglyoxal
3- ghrelin



Regulation of feeding behavior

تنظیم رفتار تغذیه‌ای

- واگرایی تکاملی آنزیم‌های β-اکسیداسیون (فصل ۱۷)
- تکامل فتوسنتز اکسیژنی (فصل ۲۰)
- **جدید:** وجود اندامک‌هایی، از جمله هسته، در باکتری‌های پلانکتومایست (کادر ۱-۲۲)
- نقش ترانسپوزون‌ها در تکامل سیستم ایمنی (فصل ۲۵)
- منشأ تکاملی مشترک ترانسپوزون‌ها، رتروویروس‌ها، و اینترون‌ها (فصل ۲۶)
- بحث تلفیقی دربارهٔ نظریه جهانی RNA (فصل ۲۶)
- تفاوت‌های طبیعی در رمز ژنتیکی ـ استثناهایی که قانون را ثابت می‌کنند (کادر ۱-۲۷)
- گسترش طبیعی و آزمایشگاهی رمز ژنتیکی (کادر ۲-۲۷)
- ژن‌های تنظیمی در پیشرفت و گونه‌زایی (کادر ۱-۲۸)

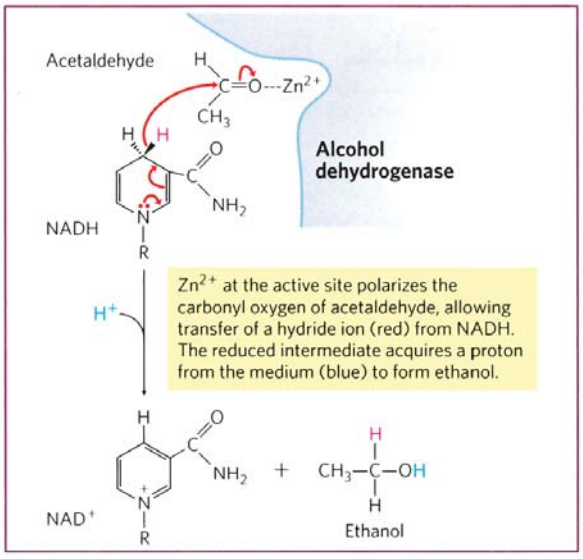
ویژگی‌های بارز تدریس در لنینجر

دانشجویانی که برای نخستین بار با بیوشیمی روبرو می‌شوند، اغلب با دو جنبه از این درس مشکل دارند: برخورد با مشکلات کمّی و استفاده از آموخته‌های خود در شیمی آلی جهت کمک به یادگیری بیوشیمی. همان دانشجویان، باید زبان پیچیده‌ای را نیز بیاموزند (آن هم با قواعدی ذکر نشده).

ما برای کمک به دانشجویان در راستای مقابله با این چالش‌ها، موارد زیر را به‌عنوان روش‌های کمک به مطالعه ارائه می‌کنیم:

تمرکز بر منطق شیمیایی

- در گفتار ۲-۱۳، **منطق شیمیایی و واکنش‌های رایج بیوشیمیایی**، انواع رایج واکنش‌های بیوشیمیایی که زیربنای تمامی واکنش‌های متابولیک هستند، مورد بحث قرار گرفته است تا دانشجویان را یاری دهد ارتباطی را میان شیمی آلی و بیوشیمی برقرار سازند.
- در **تصاویر منطق شیمیایی**، بر حفظ سازوکار تأکید شده و الگوهایی شرح داده شده‌اند که مسیرهای یادگیری را تسهیل می‌سازند. برای هر یک از مسیرهای محوری متابولیک، و از جمله گلیکولیز (شکل ۳-۱۴)، چرخهٔ اسیدسیتریک (شکل ۷-۱۶)، و اکسیداسیون اسید چرب (شکل ۹-۱۷)، تصاویر منطق شیمیایی ارائه شده‌اند.
- در **تصاویر سازوکار**، توضیحاتی مرحله به مرحله ارائه شده‌اند تا در درک فرآیند واکنش به دانشجویان کمک کنند. در این تصاویر، از مجموعه قواعد ثابتی استفاده می‌شود که در هنگام معرفی نخستین سازوکار آنزیمی، معرفی شده و به تفصیل توضیح داده می‌شوند (کیموتریپسین، شکل ۶-۲۳).
- **مطالعهٔ بیشتر**، دانشجویان و آموزگاران می‌توانند درباره عناوین مطرح شده در متن، مطالب بیشتری را در فهرست مطالعهٔ بیشتر در هر فصل بیابند، که از طریق



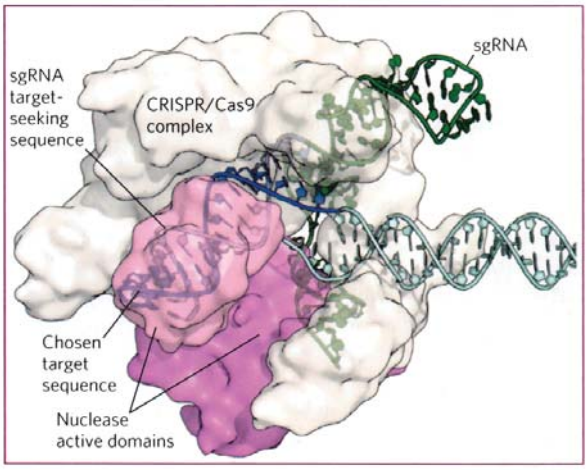
Alcohol dehydrogenase reaction mechanism

مکانیسم واکنش الکل دهیدروژناز

www.macmillanlearning.com/LehningerBiochemistry7e و همچنین Sapling Plus for *Lehninger* platform قابل دستیابی است. هر فهرست به مجموعه‌ای از مقالات مروری، مقالات کلاسیک و مقالات پژوهشی در دسترس استناد می‌کند و به استفاده کنندگان کمک می‌کند تا به اعماق بیشتری از تاریخچه و وضعیت فعلی بیوشیمی پی ببرند.

هنر روشن

- **ارائه هوشمندانه‌تر تصاویر کلاسیک**، باعث شده است که تفسیر و یادگیری آن‌ها ساده‌تر باشد.



CRISPR/Cas9 structure

ساختار CRISPR/Cas9

- **ساختارهای مولکولی** به شکل اختصاصی برای این کتاب طراحی شده‌اند، از اشکال و طرح‌های رنگی استفاده شده است که دارای ثبات درونی هستند.
- تصاویر دارای **مراحل شماره‌دار و تفسیر شده** به تشریح فرآیندهای پیچیده کمک می‌کنند.
- **تصاویر خلاصه** به دانشجویان کمک می‌کنند تا در حین یادگیری جزئیات اختصاصی، تصویر بزرگ را در ذهن خود نگه دارند.

ابزارهای حل مسئله

- **مثال‌های عملی درون متن**، به دانشجویان کمک می‌کنند تا مهارت‌های کمّی حل مسئلهٔ خود را ارتقا بخشیده، و آنان را با برخی از دشوارترین معادلات آشنا می‌سازند.
- **بیش از ۶۰۰ مسئلهٔ انتهای فصل**، فرصت بیشتری را در اختیار دانشجویان قرار می‌دهند تا آموخته‌های خود را تمرین کنند.
- **مسائل تحلیل داده‌ها** (یک مسئله در انتهای هر فصل) که توسط برایان وایت از دانشگاه ماساچوست ـ واحد بوستون تدوین شده‌اند، دانشجویان را تشویق می‌کنند تا آموخته‌های خود را سنتز کرده و معلومات خود را در راستای تفسیر داده‌های به‌دست آمده از متون علمی به کار گیرند.

قواعد کلیدی

بسیاری از قواعدی که برای درک هر موضوع بیوشیمیایی و متون بیوشیمیایی بسیار ضروری هستند، از داخل متن خارج شده و بر آنها تأکید شده است. این **قواعد کلیدی**، شامل عباراتی شفاف در مورد قواعد و مفروضه‌های پرشماری هستند که اغلب انتظار می‌رود دانشجویان آنها را بدون آنکه ذکر شوند، درک کنند (برای مثال، توالی‌های پپتیدی از انتهای آمینی به انتهای کربوکسیلی، از چپ به راست نوشته می‌شوند؛ توالی‌های نوکلئوتیدی از انتهای ′۵ به انتهای ′۳، از چپ به راست نوشته می‌شوند).

فصل ۱۶

چرخه اسید سیتریک

ابزارهای خودآموزی که به شما در تمرین مطالب آموخته شده در این فصل کمک می‌کنند و موجب تقویت مفاهیم این فصل می‌شوند به صورت آنلاین در دسترس هستند. به www.macmillanlearning.com/LehningerBiochemistry7e مراجعه نمایید.

۱۶.۱ تولید استیل ـ کوآ (استات فعال) ۱۶
۱۶.۲ واکنش‌های چرخه اسید سیتریک ۲۱
۱۶.۳ تنظیم چرخه اسید سیتریک ۴۲

همان‌گونه که در فصل ۱۴ ملاحظه نمودید، برخی از سلولها، انرژی (ATP) مورد نیاز خود را از طریق تخمیر بدست می‌آورند. تخمیر به معنای تجزیه گلوکز در غیاب اکسیژن است. در اکثر سلول‌های یوکاریوت و بسیاری از باکتری‌ها که تحت شرایط هوازی زیست می‌کنند و سوخت‌های آلی خود را اکسید کرده و به دی‌اکسیدکربن و آب تبدیل می‌نمایند، گلیکولیز نخستین مرحلهٔ اکسیداسیون کامل گلوکز می‌باشد. پیروات حاصل شده از گلیکولیز، بیش از آن که به لاکتات، اتانول و دیگر محصولات تخمیر تبدیل شود، به میزان بیشتری اکسید شده و به H_2O و CO_2 تبدیل می‌گردد. این مرحلهٔ هوازی از کاتابولیسم، تحت عنوان تنفس[1] خوانده می‌شود. در مفهوم گسترده‌تر ماکروسکوپیک و فیزیولوژیک، تنفس به جذب اکسیژن و دفع CO_2 در موجودات پرسلولی اشاره دارد. با این حال، بیوشیمیدان‌ها و زیست‌شناسان سلولی، از این اصطلاح در مفهومی ظریف‌تر استفاده می‌کنند. این مفهوم به یک سری فرایندهای مولکولی اشاره دارد که طی آن سلول‌ها اکسیژن را مصرف کرده و CO_2 تولید می‌کنند. این فرآیندها به طور دقیق‌تر، تحت عنوان **تنفس سلولی** خوانده می‌شوند.

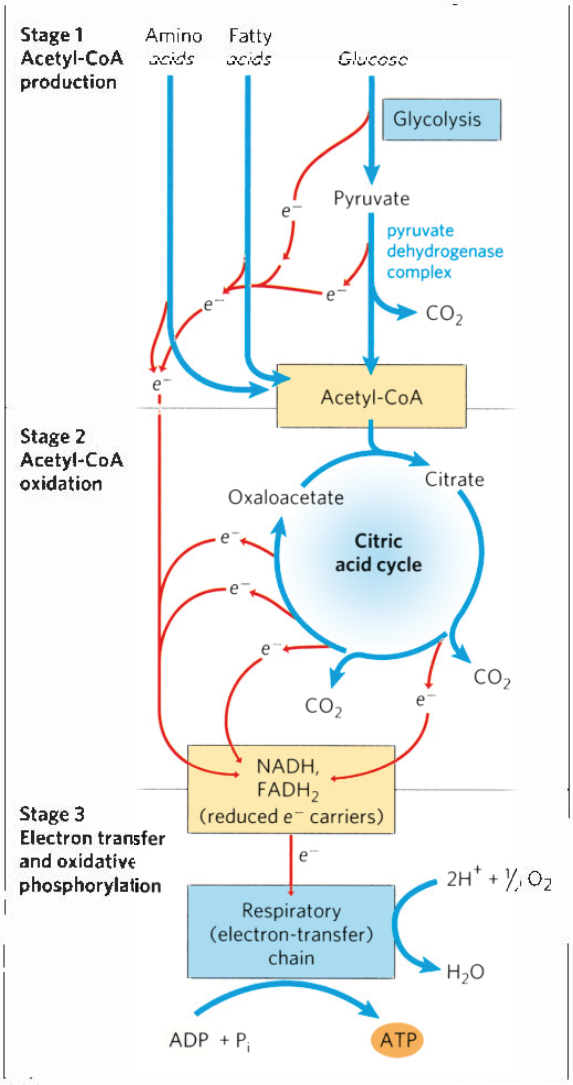
تنفس سلولی طی سه مرحله اصلی صورت می‌گیرد (**شکل ۱ـ۱۶**). درنخستین مرحله، مولکول‌های سوختی آلی (نظیر گلوکز، اسیدهای چرب و برخی اسیدهای آمینه)، اکسید شده و به ترکیبات دو کربنه به شکل گروه استیل مولکول استیل ـ کوآنزیم A (استیل ـ کوآ) تبدیل می‌شوند. در مرحلهٔ دوم، گروه‌های استیل وارد چرخهٔ اسید سیتریک شده و در آن‌جا اکسیدشده و به CO_2 تبدیل می‌گردند. انرژی آزادشده طی این فرآیند در ناقلین احیاشدهٔ الکترون نظیر NADH و $FADH_2$ حفظ می‌شود. در مرحله سوم تنفس، این کوآنزیم‌های احیاشده، خود اکسید شده و پروتون‌ها (H^+) و الکترون‌ها را حاصل می‌کنند. الکترون‌ها از طریق زنجیره‌ای از مولکول‌های ناقل الکترون که تحت نام زنجیرهٔ تنفسی نیز شناخته می‌شوند، به O_2 منتقل می‌گردند و موجب تشکیل آب (H_2O) می‌شوند. طی فرآیند انتقال الکترون مزبور، مقادیر زیادی از انرژی آزاد شده از واکنش‌های ردوکس[2] طی فرآیندی به نام فسفریلاسیون اکسیداتیو (فصل ۱۹) به صورت ATP ذخیره می‌شود. تنفس از گلیکولیز پیچیده‌تر بوده و اعتقاد بر این است که بسیاربعدتر، پس از افزایش سطوح اکسیژن موجود در جو زمین تکامل یافته است؛ این افزایش اکسیژن در نتیجه تکامل فتوسنتز در سیانوباکتری‌ها رخ داد. همان طور که در فصل ۱ بحث شد، افزایش سطوح اکسیژن نقطه عطفی در تاریخ تکامل بود.

در این فصل نخست به تبدیل پیروات به گروه‌های استیل و

Hans Kreba, 1900-1981

1- respiration

2- redox اکسیداسیون ـ احیا



شکل ۱-۱۶ کاتابولیسم پروتئین‌ها، چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها طی سه مرحله تنفس سلولی. مرحله ۱: اکسیداسیون اسیدهای چرب، گلوکز و برخی از اسیدهای آمینه، به تولید استیل ـ کوآ منجر می‌گردد. مرحله ۲: اکسیداسیون گروه‌های استیل در چرخهٔ اسید سیتریک، طی چهار مرحله صورت می‌گیرد که در این چهار مرحله، الکترون‌ها جدا می‌شوند. مرحله ۳: الکترون‌های حمل شده توسط NADH و $FADH_2$ به زنجیره‌ای از ناقلین الکترون میتوکندریایی (یا در باکتری‌ها، ناقلین متصل به غشا) منتقل می‌شوند، این الکترون‌ها نهایتاً O_2 را احیا کرده و به H_2O تبدیل می‌کنند. این جریان الکترونی، انرژی مورد نیاز برای تولید ATP را فراهم می‌سازد.

آن‌گاه ورود این گروه‌ها به چرخه اسید سیتریک که **چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) یا چرخه کربس**[1] نیز خوانده می‌شود خواهیم پرداخت (نامگذاری اخیر، به دلیل کشف چرخه مذکور توسط هانس کربس می‌باشد). آنگاه واکنش‌های این چرخه و آنزیم‌های کاتالیزکنندهٔ این واکنش‌ها را مورد بررسی قرار خواهیم داد. از آنجایی که ترکیبات حدواسط چرخهٔ اسیدسیتریک به صورت پیش‌سازهای بیوسنتز نیز مورد مصرف قرار می‌گیرند، در ادامه، برخی از راه‌های تجدید این ترکیبات نیز بررسی خواهد شد. چرخه اسیدسیتریک، دارای نقشی محوری درمتابولیسم است که مسیرهای تجزیه‌ای به آن منتهی شده و مسیرهای آنابولیک نیز از آن آغاز می‌شوند. این چرخه، هماهنگ با سایر مسیرها مورد تنظیم قرار می‌گیرد.

۱۶.۱ تولید استیل ـ کوآ (استات فعال)

در موجودات هوازی، گلوکز و سایر قندها، اسیدهای چرب و اکثر اسیدهای آمینه، نهایتاً از طریق چرخه اسیدسیتریک و زنجیره تنفسی اکسید شده و به CO_2 و H_2O تبدیل می‌گردند. اسکلت کربنی مونوساکاریدها و اسیدهای چرب پیش از ورود به چرخه اسیدسیتریک به گروه‌های استیل مولکول استیل ـ کوآ تجزیه می‌شود. چرخه اسید سیتریک قسمت اعظم سوخت ورودی خود را به این شکل دریافت می‌کند. بسیاری از کربن‌های اسیدهای آمینه، به شکل استات وارد چرخه می‌شوند، هرچند تعدادی از اسیدهای آمینه به سایر ترکیبات حد واسط چرخه مانند سوکسینات و مالات که بعداً وارد چرخه می‌شوند، تجزیه می‌گردند.

پیرووات تولید شده در سیتوزول طی گلیکولیز، گره‌ای در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، و پروتئین‌ها ایجاد می‌کند. پیرووات وارد شده به میتوکندری ممکن است به وسیله چرخه اسید سیتریک اکسیده شود تا انرژی تولید کند، یا ممکن است بعد از تبدیل به استیل ـ کوآ به عنوان ماده آغازین ساخت اسیدهای چرب و استرول‌ها مورد استفاده قرار بگیرد. سومین سرنوشت ممکن برای پیرووات این است که به عنوان پیش‌ساز سنتز اسیدهای آمینه عمل کند (فصل ۲۲). در **گلیکولیز هوازی** حتی اگر اکسیژن کافی نیز وجود داشته باشد، پیرووات تحت اکسیداسیون بیشتری از طریق چرخه اسید سیتریک قرار نمی‌گیرد؛ در عوض پیرووات به سادگی در سیتوزول به لاکتات احیا می‌شود و موجب بازتولید NAD^+ برای ادامه یافتن تولید ATP به وسیله گلیکولیز می‌شود.

مشاهده شده است که در بسیاری از انواع سرطان‌ها، گلوکز از طریق گلیکولیز هوازی در سیتوزول، لاکتات را به عنوان یک محصول جانبی تولید می‌کند (اثر Warburg؛ کادر ۱-۱۴ را ببینید). از آن جایی که ورود پیرووات به میتوکندری (و در ادامه اکسیداسیون آن) در تومورها کند می‌شود، فرآیند ورود پیرووات به میتوکندری بسیار مورد توجه است. برای ورود به ماتریکس،

1- Krebs cycle

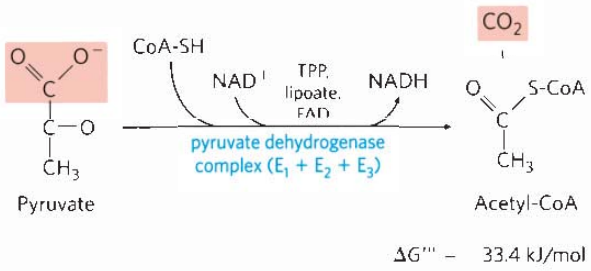
پیرووات ابتدا از میان دریچه‌های بزرگ موجود در غشای بیرونی میتوکندری، منتشر می‌گردد و سپس از طریق **ناقل میتوکندریایی پیرووات**[1] **(MPC)** که یک ناقل غیرفعال[2] اختصاصی پیرووات است از خلال غشای داخلی عبور می‌کند. MPC توسط دو ژن رمزگذاری می‌شود: MPC1 و MPC2؛ که در سرطان‌های خاصی از جمله گلیوما (تومور سلول‌های گلیال مغز) به میزان بسیار زیادی (۸۰٪) دچار جهش می‌شوند. این جهش‌ها نسبت به پیرووات سیتوزولی که در چرخه اسید سیتریک دچار اکسیداسیون می‌شود را کاهش می‌دهند و این کاهش احتمالاً اثر Warburg را توجیه می‌کند.

در سلول‌های طبیعی (غیرتوموری)، پیرووات در ماتریکس میتوکندریایی به وسیله **کمپلکس پیرووات دهیدروژناز (PDH)** به استیل ـ کوآ و CO_2 اکسیده می‌شود. این مجموعه بسیار منظم آنزیم‌ها (چندین نسخه از هر سه آنزیم)، در میتوکندری‌های تمام سلول‌های یوکاریوتی و سیتوزول باکتری‌ها وجود دارد.

بررسی دقیق این کمپلکس آنزیمی، از چندین جنبه مفید می‌باشد. کمپلکس PDH یک نمونه کلاسیک و مطالعه شده از کمپلکس‌های آنزیمی است که در آن یک سری از ترکیبات حدواسط واکنش، حین تبدیل سوبسترا به محصول نهایی، متصل به آنزیم باقی می‌مانند. پنج کوفاکتور (که چهارتای آن از ویتامین‌ها مشتق شده است) در مکانیسم واکنش شرکت می‌کنند. هم‌چنین چگونگی تنظیم این آنزیم، نشان‌دهندهٔ آن است که چگونه ترکیبی از تغییر کووالان و تنظیم آلوستریک، به تنظیم دقیق جریان یک مرحله از واکنش منجر می‌گردد. در نهایت کمپلکس PDH پروتوتایپ دو کمپلکس آنزیمی مهم دیگر نیز می‌باشد: α–کتوگلوتارات دهیدروژناز (آنزیم چرخه اسید سیتریک) و α–کتواسید دهیدروژناز زنجیره‌های شاخه‌دار (آنزیم مسیرهای اکسیداتیو مربوط به چندین اسید آمینه) (شکل ۲۸ـ۱۸ را ببینید). شباهت قابل توجه ساختار پروتئینی و شباهت کوفاکتورهای مورد نیاز و نیز مکانیسم‌های واکنش این سه کمپلکس، بی‌شک منعکس‌کنندهٔ منشأ تکاملی مشترک می‌باشد.

پیرووات به استیل ـ کوآ و CO_2 اکسید می‌گردد

واکنش کلی که توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود، یک **دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو** می‌باشد. این فرآیند، یک واکنش اکسیداسیون برگشت‌ناپذیر است که طی آن گروه کربوکسیل به شکل یک مولکول CO_2 از روی پیرووات برداشته می‌شود و دو اتم کربن باقی‌مانده، گروه استیل مولکول استیل ـ کوآ را حاصل می‌نمایند (شکل ۲ـ۱۶). NADH تشکیل شده در این واکنش یک یون هیدرید (:H⁻) را به زنجیره تنفسی تحویل



شکل ۲ـ۱۶ واکنش کلی کاتالیز شده توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز. پنج کوآنزیمی که در این واکنش شرکت دارند به همراه سه آنزیمی که کمپلکس آنزیمی را تشکیل می‌دهند، در داخل متن مورد بحث قرار گرفته‌اند.

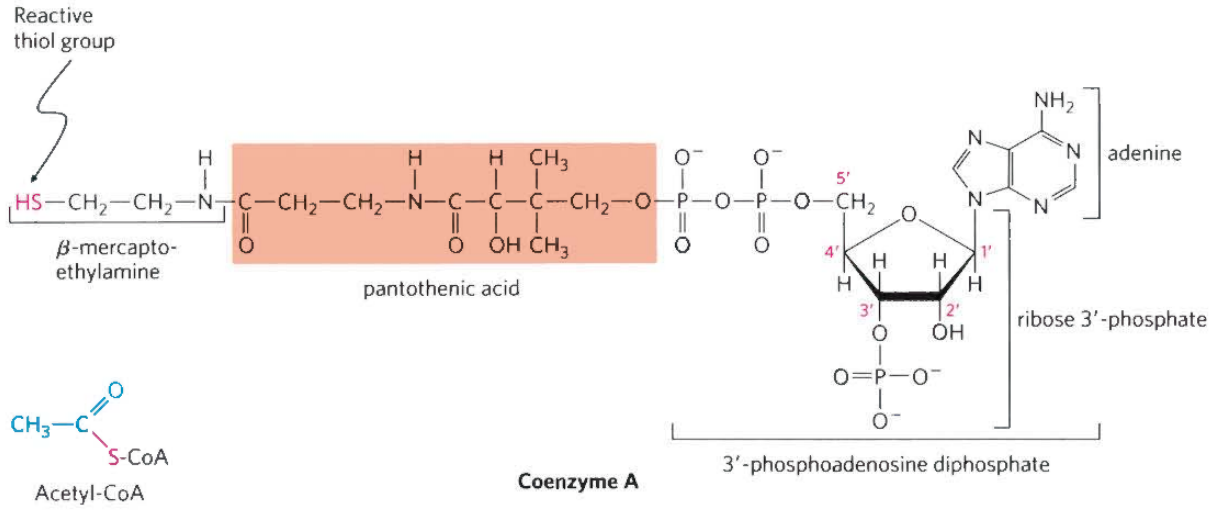
می‌دهد (شکل ۱ـ۱۶). زنجیره تنفسی، این دو الکترون را به اکسیژن یا در موجودات بی‌هوازی به یک پذیرنده الکترون دیگر مانند نیترات یا سولفات منتقل می‌نماید. انتقال الکترون از NADH به اکسیژن در نهایت ۲/۵ مولکول ATP را به ازای هر جفت الکترون تولید می‌کند. برگشت‌ناپذیری واکنش کمپلکس PDH طی آزمایشات نشان‌دارسازی با مواد ایزوتوپ اثبات شده است. این کمپلکس قادر نیست CO_2 نشاندار با مواد رادیواکتیو را مجدداً به استیل‌کوآ متصل کرده و پیرووات دارای گروه کربوکسیل نشاندار را حاصل نماید.

کمپلکس پیرووات دهیدروژناز به پنج کوآنزیم نیازمند است

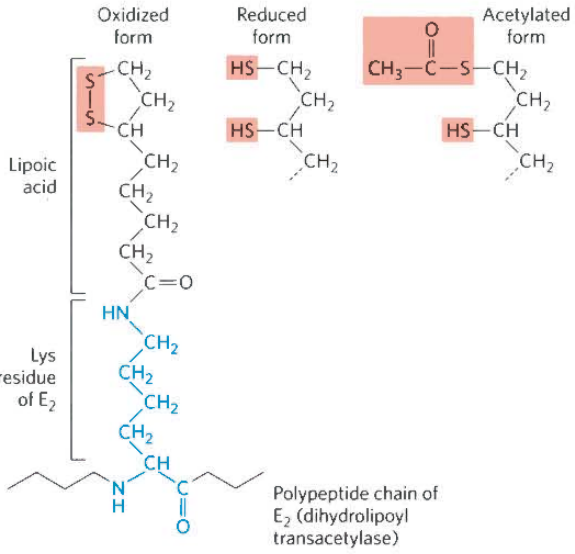
دهیدروژناسیون و دکربوکسیلاسیون توأم پیرووات و تبدیل آن به گروه استیل مولکول استیل ـ کوآ (شکل ۲ـ۱۶)، به فعالیت پی‌درپی سه آنزیم و پنج کوآنزیم یا گروه‌های پروستتیک نیاز دارد. این پنج کوآنزیم عبارتند از: تیامین پیروفسفات (TPP)، فلاوین‌آدنین دی‌نوکلئوتید (FDA)، کوآنزیم A (CoA؛ گاهی برای تأکید بر روی نقش گروه SH—به صورت CoA-SH نشان داده می‌شود)، نیکوتین‌آمیدآدنین دی‌نوگلئوتید (NAD) و لیپوآت. چهار ویتامین مختلف که وجود آنها در رژیم غذایی ضروری است از اجزای حیاتی این سیستم به شمار می‌روند. این ویتامین‌ها عبارتند از: تیامین (در TPP)، ریبوفلاوین (در FAD)، نیاسین (در NAD) و پانتوتنات (در CoA). پیش از این، نقش FAD و NAD را به عنوان ناقلین الکترون مورد بحث قرار دادیم (فصل ۱۳) و TPP را به عنوان کوآنزیم پیرووات دکربوکسیلاز بررسی نمودیم (شکل ۱۵ـ۱۴ را ببینید).

1- mitochondrial pyruvate carrier

2- passive



شکل ۳-۱۶ کوآنزیم A (CoA). گروه هیدروکسیل اسید پانتوتنیک ، توسط یک پیوند فسفات استر به قسمت ADP تغییر یافته متصل می‌گردد. گروه کوبوکسیل اسید پانتوتنیک نیز از طریق یک اتصال آمیدی به β- مرکاپتواستیل‌آمین ، اتصال می‌یابد. گروه هیدروکسیل موجود در موقعیت ۳′ قسمت ADP ، دارای یک گروه فسفریل است که در ADP آزاد وجود ندارد. گروه SH — قسمت مرکاپتواستیل‌آمین با استات موجود در استیل کو ـ آنزیم A یک تیواستر را تشکیل می‌دهد (پایین و چپ)



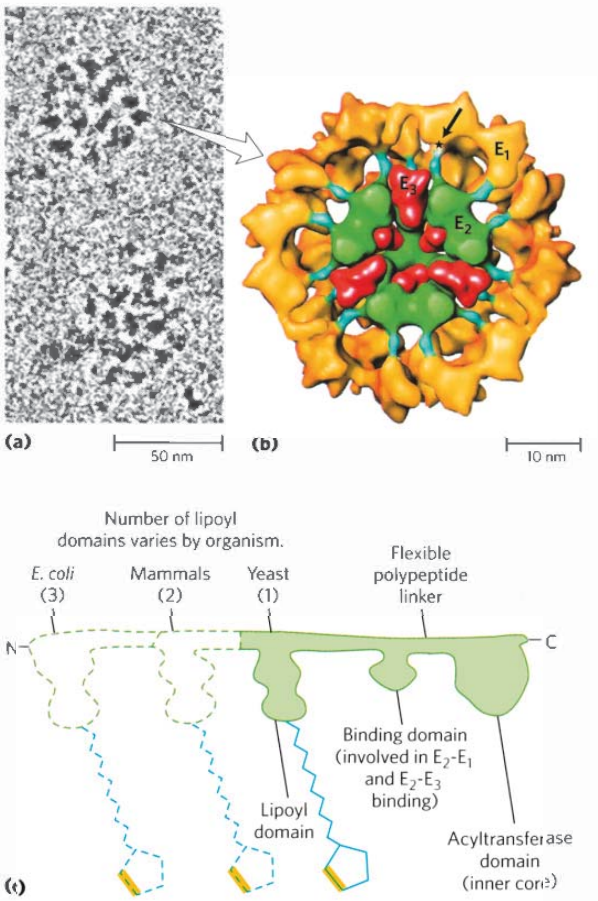
شکل ۳-۱۶ اسید لیپوئیک (لیپوآت) در اتصال آمیدی با ریشه Lys . قسمت لیپولیزیل ، گروه پروستتیک دی هیدرولیپوئیل ترانس‌استیلاز (E_2 کمپلکس PDH) می‌باشد. گروه لیپوئیل به اشکال اکسیدشده (دی سولفید) و احیاشده (دی تیول) وجود داشته و به عنوان ناقل هیدروژن و ناقل گروه استیل (یا یک اسید دیگر) ایفای نقش می‌نماید.

کوآنزیم A (شکل ۳-۱۶) دارای یک گروه تیول (—SH) فعال است. این گروه تیول در نقش CoA، به عنوان ناقل گروه اسیل در تعدادی از واکنش‌های متابولیک حائز اهمیتی حیاتی می‌باشد. گروه‌های اسیل به صورت کووالانسی به گروه تیول متصل شده و ترکیبات تیواستر را تشکیل می‌دهند. از آنجایی که تیواسترها انرژی آزاد استاندارد هیدرولیز نسبتاً بالایی دارند (اشکال ۱۶-۱۳ و ۱۷-۱۳ را ببینید) دارای پتانسیل بالایی برای انتقال گروه اسیل بوده و می‌توانند گروه اسیل خود را به انواع گوناگونی از مولکول‌های پذیرنده منتقل نمایند. از این رو می‌توان گروه اسیل متصل به کوآنزیم A را جهت انتقال گروه، به شکل "فعال‌شده" در نظر گرفت.

کوفاکتور پنجم کمپلکس PDH، یعنی لیپوات (شکل ۴-۱۶) دارای دو گروه تیول می‌باشد که می‌توانند دستخوش اکسیداسیون برگشت‌پذیر شده و یک پیوند دی‌سولفید (—S—S—) را تشکیل دهند. این پیوند مشابه پیوند موجود بین دو واحد Cys در پروتئین‌ها می‌باشد. از آن جایی لیپوات قادر است درواکنش‌های اکسیداسیون ـ احیا شرکت کند، می‌تواند هم به عنوان ناقل الکترون (هیدروژن) و هم به عنوان ناقل اسیل عمل نماید.

کمپلکس پیرووات دهیدروژناز از سه آنزیم مختلف تشکیل یافته است

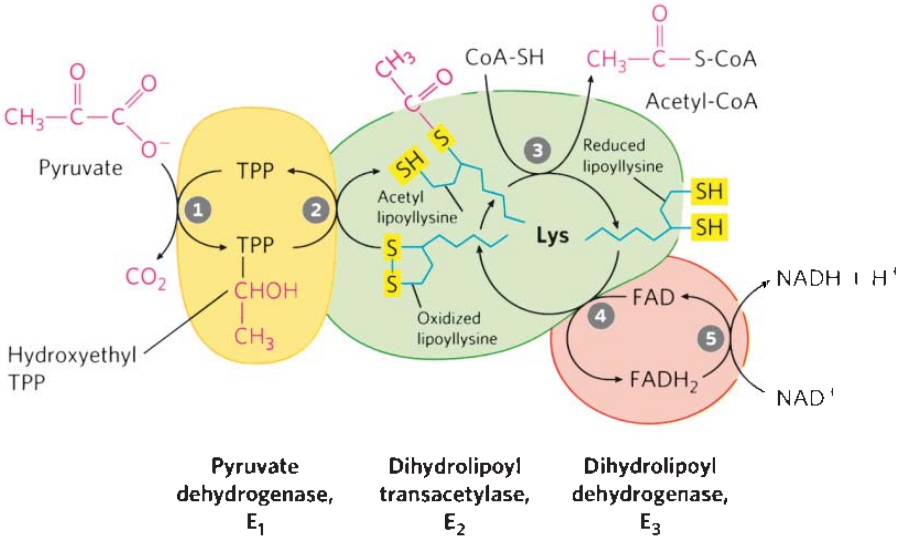
کمپلکس PDH از سه آنزیم مختلف تشکیل شده است. این سه آنزیم عبارتند از: پیرووات دهیدروژناز (E_1)، دی‌هیدرولیپوئیل ترانس‌استیلاز (E_2) و دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز (E_3). نسخه‌های متعددی از هر یک از این سه آنزیم، در کمپلکس PDH موجود می‌باشد. تعداد نسخه‌های هر



شکل ۵-۱۶ کمپلکس پیرووات دهیدروژناز. (a) کمپلکس PDH جداشده از کلیه گاو. این تصویر توسط کرایو الکترون میکروسکوپی تهیه شده است. در کرایو الکترون میکروسکوپی، نمونه‌های زیستی در دماهای بسیار پایین مورد مشاهده قرار می‌گیرند. به این ترتیب از آرتیفکت‌های احتمالی که ممکن طی فرآیندهای معمول نظیر دهیدراته کردن نمونه، تثبیت نمونه و رنگ‌آمیزی آن ایجاد شود (کادر ۱-۱۹ را ببینید)، اجتناب می‌گردد. (b) تصویر سه‌بعدی از کمپلکس PDH که ساختار زیرواحدهای آن را نشان می‌دهد: E_1، پیرووات دهیدروژناز؛ E_2، دی هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز و E_3، دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز می‌باشد. این تصویر، از طریق آنالیز تعداد زیادی از تصاویری نظیر تصویر (a) و نیز مطالعات کریستالوگرافیک هر زیرواحد، بازسازی شده است. قسمت هسته (سبز)، از ۶۰ مولکول E_2 تشکیل شده است که این ۶۰ مولکول، به صورت ۲۰ تریمر آرایش یافته‌اند و یک دوازده ضلعی پنج وجهی را تشکیل می‌دهند. ناحیه لیپوئیل E_2 (آبی) به سمت بیرون نیل می‌کند تا به جایگاه مولکول E_1 (زرد) که بر روی هسته E_2 آرایش یافته است، اتصال یابد. همچنین چندین زیرواحد E_3 (قرمز) نیز به هسته متصل می‌شوند. در این جا بازوهای متحرک E_2 قادرند به جایگاه فعال آنها دست یابند. علامت ستاره جایگاهی را نشان می‌دهد که یک گروه لیپوئیل به دمین لیپوئیل E_2 متصل شده است. برای وضوح بیشتر این ساختار، حدود نیمی از این کمپلکس از قسمت جلوی آن برداشته شده است. (c) E_2 از سه دمین مختلف تشکیل شده است که توسط رابطهای پلی‌پپتیدی کوتاه به هم متصل‌اند. این سه دمین عبارتند از: دمین کاتالیزی استیل ترانسفراز؛ یک دمین اتصالی که در اتصال E_2 به E_1 و E_3 نقش دارد و یک یا چند ناحیه لیپوئیل (تعداد آن بستگی به نوع گونه دارد).

آنزیم و به این ترتیب اندازه کمپلکس در میان گونه‌های مختلف متفاوت است. کمپلکس PDH پستانداران حدود ۵۰ نانومتر قطر دارد. این اندازه، حدوداً پنج برابر اندازه ریبوزوم بوده و آن قدر بزرگ است که می‌توان آن را توسط میکروسکوپ الکترونی مشاهده نمود (**شکل a ۵-۱۶**). در کمپلکس آنزیمی گاوی، ۶۰ نسخه یکسان از E_2، یک قسمت دوازده ضلعی پنج وجهی (هسته) را تشکیل می‌دهند که حدود ۲۵ nm قطر دارد (شکل b ۵-۱۶). (هسته کمپلکس اشریشیا کلی دارای ۲۴ نسخه از E_2 می‌باشد.) E_2 محل اتصال گروه پروستتیک لیپوآت است. لیپوآت از طریق یک پیوند آمیدی به گروه ε-آمین یک ریشه Lys اتصال یافته است (شکل ۴-۱۶). E_2 از نظر عملکردی، دارای سه دمین مجزا می‌باشد. (شکل c ۵-۱۶) دمین لیپوئیل موجود در انتهای آمینی که حاوی ریشه لیپوئیل - Lys است؛ دمین مرکزی متصل‌شونده به E_1 و E_3 و دمین اسیل ترانسفرازی موجود در هسته داخلی، که واجد جایگاه فعال اسیل ترانسفراز می‌باشد. کمپلکس PDH مخمر دارای یک دمین لیپوئیل است که یک لیپوآت به آن اتصال یافته است. اما کمپلکس PDH پستانداران دارای دو و کمپلکس *E.coli* دارای سه دمین لیپوئیل می‌باشد (شکل c ۵-۱۶). دمین‌های E_2 توسط رابطهایی از هم جدا شده‌اند. این رابطها توالی‌هایی از ۲۰ تا ۳۰ اسید آمینه می‌باشند که غنی از Ala و Pro بوده و در فاصله آنها اسید آمینه‌های باردار قرار گرفته‌اند. این رابطها تمایل دارند اشکال طویلی به خود بگیرند. این مسأله موجب دورشدن دمین‌ها از یکدیگر می‌گردد.

TTP به جایگاه فعال E_1 و FAD به جایگاه فعال E_3 اتصال یافته‌اند. علاوه بر این، دو پروتئین تنظیمی (یک پروتئین کیناز و یک فسفوپروتئین فسفاتاز) نیز بخشی از آنزیم را تشکیل می‌دهند که در زیر در مورد آنها بحث خواهد شد. این ساختار پایه‌ای E_1-E_2-E_3 طی تکامل حفظ شده است و در تعدادی از واکنش‌های متابولیکی مشابه از جمله اکسیداسیون α-کتوگلوتارات در چرخهٔ اسیدسیتریک (در ادامه شرح داده شده) و اکسیداسیون α-کتواسیدهای مشتق شده از تجزیه اسید آمینه‌های شاخه‌دار والین، ایزولوسین و لوسین شرکت دارد (شکل ۲۸-۱۸ را ببینید) در برخی گونه‌ها، E_3ی کمپلکس PDH



شکل ۶-۱۶ دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات به استیل ـ کوآ توسط کمپلکس PDH. سرنوشت پیرووات با رنگ قرمز دنبال شده است. در مرحله ① پیرووات با تیامین پیروفسفات (TPP) که به پیرووات دهیدروژناز متصل است ، واکنش کرده، دستخوش دکربوکسیلاسیون شده و به هیدروکسی استیل تبدیل می‌گردد (شکل ۱۵ـ۱۴ را ببینید). پیرووات دهیدروژناز مرحله ②را نیز انجام می‌دهد. این مرحله شامل انتقال دو الکترون و گروه استیل از TPP به فرم اکسیدشده گروه لیپوئیل‌لیزیل آنزیم مرکزی (دی هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز ، E_2) و تولید استیل تیواستر گروه لیپوئیل احیاشده می‌باشد. مرحله ③یک واکنش ترانس استریفیکاسیون است که طی آن گروه SH — کوآنزیم A جایگزین گروه SH — در E_2 شده و استیل ـ کوآ و فرم کاملاً احیاشدهٔ گروه لیپوئیل (دی تیول) حاصل می‌گردد. در مرحله ④ دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز (E_3) موجب انتقال دو اتم هیدروژن از گروه‌های لیپوئیل احیاشده E_2 به گروه پروستتیک FAD آنزیم E_3 می‌گردد. متعاقب این امر ، فرم اکسید شده گروه لیپوئیل لیزیل E_2 مجدداً ایجاد می‌شود. در مرحله⑤ $FADH_2$احیاشده E_3 ، یک یون هیدرید را به NAD^+ منتقل نموده و سبب تولید NADH می‌گردد. اینک کمپلکس آنزیمی آماده است تا چرخهٔ کاتالیزی دیگری را آغاز نماید (رنگ زیرواحدها مطابق با رنگ‌های مورد استفاده در شکل b ۵ ـ۱۶ می‌باشد).

مشابه E_3 موجود در دو کمپلکس آنزیمی دیگر می‌باشد. اتصال لیپوآت به انتهای زنجیرهٔ جانبی Lys در E_2 موجب ایجاد یک بازوی انعطاف‌پذیر بلند می‌شود که می‌تواند از جایگاه فعال E_1 به جایگاه فعال E_2 و E_3 جابجا شود. فاصله این جابجایی در حدود ۵ nm یا بیشتر است.

در هدایت کانالی سوبسترا، ترکیبات حدواسط هرگز سطح آنزیم را ترک نمی‌کنند

شکل ۶-۱۶، چگونگی انجام پنج واکنش متوالی دکربوکسیلاسیون و دهیدروژناسیون پیرووات توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز را نشان می‌دهد. مرحله ①اساساً مشابه واکنشی است که توسط پیرووات دکربوکسیلاز کاتالیز می‌شود (شکل c ۱۵ـ۱۴ را ببینید)؛ کربن ۱ پیرووات به صورت CO_2 آزاد می‌شود و کربن ۲ (که در پیرووات دارای حالت اکسیداسیون یک آلدهید می‌باشد)، به صورت یک گروه هیدروکسی‌اتیل به TPP متصل است. نخستین مرحله، آهسته‌ترین مرحله بوده و به این ترتیب سرعت کل واکنش را محدود می‌سازد. همچنین این مرحله نقطه‌ای است که کمپلکس PDH اختصاصیت خود را نسبت به سوبسترا اعمال می‌نماید. در مرحله ② گروه هیدروکسیل‌اتیل تا سطح یک اسیدکربوکسیلیک (استات) اکسید می‌گردد. دو الکترونی که طی این واکنش حاصل می‌شوند، پیوند —S—S— موجود در گروه لیپوئیل E_2 را احیا نموده و دو گروه تیول (SH—) ایجاد می‌گردد. استیلی که طی این واکنش اکسیداسیون ـ احیا تولید می‌شود، نخست با یکی از گروه‌های SH— لیپوئیل استریفیه شده و سپس به کوآنزیم‌اً ترانس‌استریفیه می‌گردد تا یک استیل ـ کوآ تشکیل شود (مرحله ③). بنابراین انرژی اکسیداسیون، موجب پیشبرد تشکیل یک تیواستر پرانرژی استات می‌گردد. بقیه واکنش‌هایی که توسط کمپلکس PDH کاتالیز می‌شود (در مراحل ④ و ⑤توسط E_3) شامل انتقالات الکترونی می‌باشند که برای تولید مجدد فرم اکسید (دی سولفید) گروه لیپوئیل E_2 ضروری هستند. این مراحل، موجب آماده‌سازی آنزیم برای دور دیگری از اکسیداسیون می‌گردند. الکترون‌های برداشت شده از گروه هیدروکسی‌اتیل مشتق از پیرووات، از FAD به NAD^+ منتقل می‌شوند.

بازوهای متحرک لیپوئیل‌لیزیل E_2 دارای نقشی محوری در مکانیسم عمل کمپلکس PDH می‌باشند. این بازوها، از E_1، دو الکترون و نیز گروه استیل مشتق شده از پیرووات را دریافت کرده

و آنها را به E_3 منتقل می‌نماید. تمام این آنزیم‌ها و کوآنزیم‌ها به صورت مجتمع عمل می‌کنند. این مسأله به ترکیبات حدواسط این امکان را می‌دهد که پیش از آنکه از سطح کمپلکس آنزیمی پراکنده شوند، سریعاً وارد واکنش شوند. به این ترتیب، سلسلهٔ پنج واکنشی که در شکل ۶-۱۶ نشان داده شده است نمونه‌ای از **هدایت کانالی سوبسترا**[1] می‌باشد. ترکیبات حدواسط این توالی واکنشی چند مرحله‌ای، هرگز کمپلکس را ترک نمی‌نمایند و غلظت موضعی سوبسترای E_2 در حد بالایی حفظ می‌شود. علاوه بر این هدایت کانالی از سرقت گروه استیل فعال توسط سایر آنزیم‌هایی که از این گروه به عنوان سوبسترا استفاده می‌کنند جلوگیری می‌نماید. همان‌گونه که خواهیم دید، در برخی دیگر از آنزیم‌ها که در آنها لیپوآت، بیوتین یا قسمت‌های شبه CoA به عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند از مکانیسم کنترلی مشابهی برای هدایت کانالی سوبسترا بین جایگاه‌های فعال استفاده می‌گردد.

همان‌طور که قابل پیش‌بینی است جهش در ژن‌های مربوط به زیرواحدهای کمپلکس PDH یا کمبود تیامین در رژیم غذایی می‌تواند نتایج وخیمی را به بار بیاورد. حیواناتی که دچار کمبود تیامین باشند، قادر نیستند پیروووات را به طور نرمال اکسید کنند. این مسأله بخصوص برای مغز مهم است، زیرا به طور معمول مغز تمام انرژی خود را از اکسیداسیون هوازی گلوکز و طی مسیری بدست می‌آورد که مستلزم اکسیداسیون پیروووات می‌باشد. بری‌بری، یک بیماری است که از کمبود تیامین ناشی می‌شود. مشخصهٔ این بیماری کاهش عملکردهای عصبی است. بری‌بری عمدتاً در جوامعی بروز می‌کند که رژیم غذایی آنها به طور عمده از برنج سفید (پوست‌کنده) تشکیل شده است. قسمت اعظم تیامین برنج در پوسته آن یافت می‌شود. افرادی که اعتیاد به نوشیدن مقادیر زیادی الکل دارند نیز می‌توانند دچار کمبود تیامین شوند، زیرا قسمت عمده دریافت غذایی آنها را مشروبات الکلی "تهی از کالری" و فاقد تیامین تشکیل می‌دهد. افزایش سطح پیروووات در خون، اغلب نشانگر نقص اکسیداسیون پیروووات به دنبال یکی از این علل می‌باشد. ■

خلاصه ۱۶.۱ تولید استیل ـ کوآ (استات فعال)

■ پیروووات (محصول گلیکولیز) به وسیله ناقل میتوکندریایی پیروووات به ماتریکس میتوکندریایی منتقل می‌شود.

■ پیروووات به استیل ـ کوآ تبدیل می‌شود. استیل ـ کوآ ماده آغازین چرخه اسید سیتریک می‌باشد. تبدیل پیروووات به استیل‌ـ کوآ توسط کمپلکس پیروووات دهیدروژناز صورت می‌گیرد.

■ کمپلکس PDH شامل نسخه‌های متعددی از سه آنزیم می‌باشد: پیروووات دهیدروژناز (E_1، به همراه کوفاکتور اتصال یافته خود یعنی TPP)؛ دی هیدرو لیپوئیل‌ترانس‌استیلاز (E_2، به همراه لیپوئیلی که به طریق کووالانسی به آن متصل است)؛ و دی هیدرو لیپوئیل‌دهیدروژناز (E_3، به همراه کوفاکتورهای خود یعنی FAD و NAD).

■ E_1، نخست دکربوکسیلاسیون پیروووات را کاتالیز می‌کند که حاصل آن تولید هیدروکسی‌اتیل ـ TPP می‌باشد. سپس این آنزیم اکسیداسیون گروه هیدروکسی‌اتیل به گروه استیل را کاتالیز می‌نماید. الکترون‌های ناشی از این اکسیداسیون، پیوند دی‌سولفید لیپوآت متصل به E_2 را احیا می‌کند و گروه استیل، با اتصال تیواستری به یکی از گروه‌های SH— لیپوآت احیاشده متصل می‌شود.

■ E_2، انتقال گروه استیل به کوآنزیم A و تشکیل استیل ـ کوآ را کاتالیز می‌نماید.

■ E_3، تولید مجدد فرم دی‌سولفیدی (اکسیدشده) لیپوآت را کاتالیز می‌کند. الکترون‌ها، نخست به FAD و سپس به NAD^+ منتقل می‌شوند.

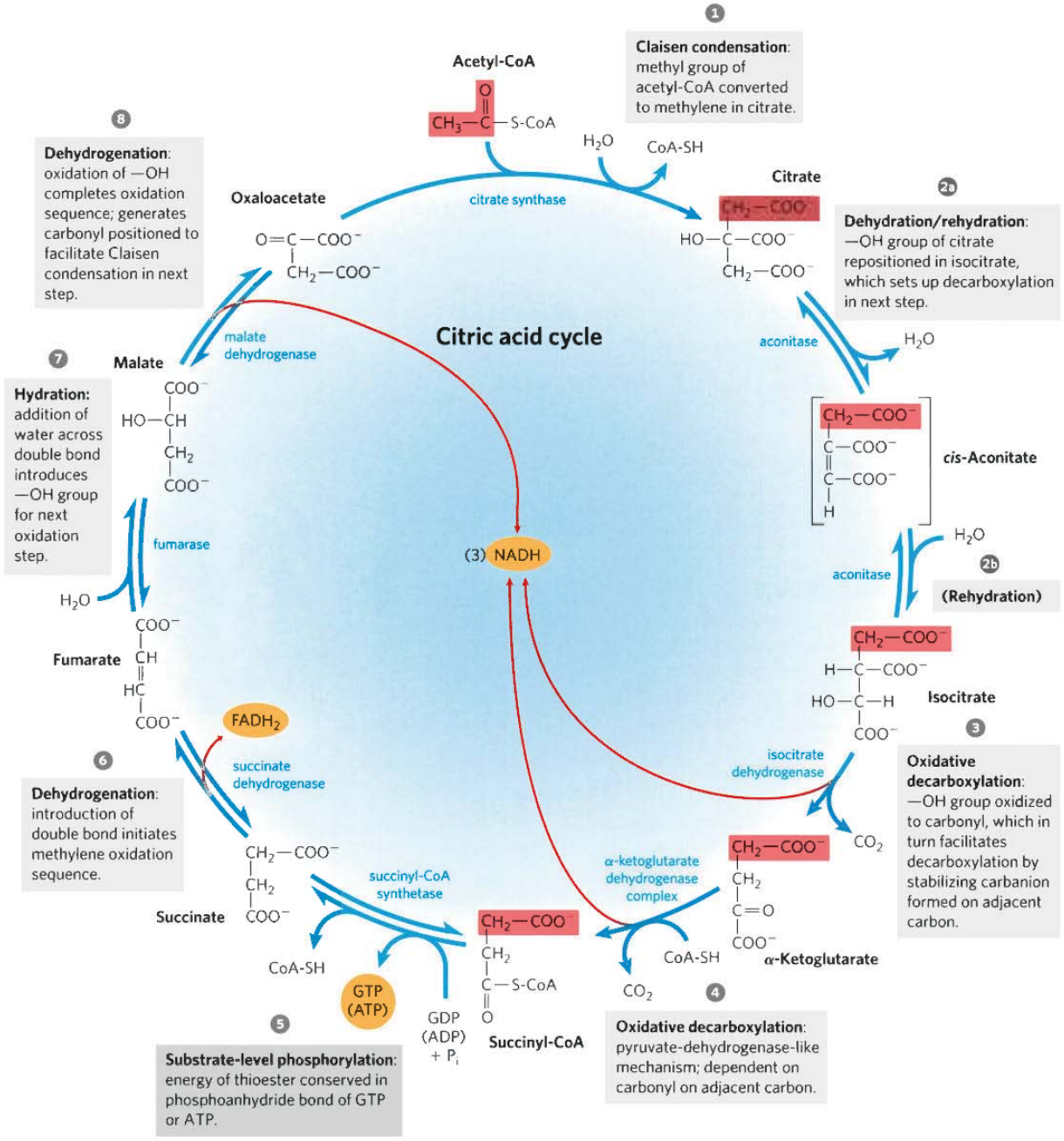
■ بازوی بلند لیپوئیل‌لیزیل، از جایگاه فعال E_1 به جایگاه فعال E_2 و E_3 جابه‌جا می‌شود تا ترکیبات حدواسط را در محدوده کمپلکس آنزیمی حفظ کرده و امکان هدایت کانالی سوبسترا را فراهم سازد.

■ سازماندهی کمپلکس PDH بسیار شبیه سازماندهی آن دسته از کمپلکس‌های آنزیمی است که اکسیداسیون α-کتوگلوتارات و α-کتواسیدهای شاخه‌دار را کاتالیز می‌نمایند.

۱۶.۲ واکنش‌های چرخه اسید سیتریک

ما هم‌اکنون به فرآیندی که طی آن استیل‌ـ کوآ دستخوش اکسیداسیون می‌گردد خواهیم پرداخت. این فرآیند شیمیایی توسط چرخه اسید سیتریک انجام می‌گیرد. این چرخه نخستین چرخه‌ای است که مورد بررسی قرار خواهیم داد (**شکل ۷-۱۶**). در آغاز چرخه، استیل ـ کوآ گروه استیل خود را به یک ترکیب چهارکربنه به نام اگزالواستات می‌دهد. حاصل این واکنش ایجاد یک ترکیب شش کربنه به نام سیترات است. سپس سیترات تغییر یافته و تبدیل به ایزوسیترات می‌شود. ایزوسیترات نیز ترکیبی شش کربنه می‌باشد. این ترکیب با از دست دادن CO_2 دهیدروژنه شده و ترکیب پنج کربنه α-کتوگلوتارات را حاصل می‌کند. α-کتوگلوتارات، اکسوگلوتارات هم خوانده می‌شود. این ترکیب یک مولکول CO_2 دیگر نیز از دست داده و نهایتاً ترکیبی چهار کربنه به نام سوکسینات را حاصل می‌نماید. آنگه سوکسینات به طور آنزیمی و در سه مرحله به ترکیب چهارکربنه

1- substrate channeling



شکل ۷-۱۶ واکنش‌های چرخه اسید سیتریک. اتم‌های کربنی که دارای سایه صورتی می‌باشند ، آنهایی هستند که در نخستین مرحله چرخه از استات مولکول استیل ـ‌کوآ مشتق شده‌اند؛ اینها ،کربن‌هایی نیستند که در نخستین دور چرخه به صورت CO_2 آزاد گردیده بود. توجه داشته باشید که در فومارات و سوکسینات ، دیگر نمی‌توان گروه دوکربنه مشتق از استات را به صورت اختصاصی نشان داد؛ زیرا سوکسینات و فومارات ، مولکول‌هایی متقارن می‌باشند و در آنها C-1 و C-2 از C-3 و C-4 غیرقابل افتراق می‌باشند. شماره‌های کنار هر مرحله از واکنش ، مطابق با شماره سرتیترها در صفحات آتی می‌باشد. پیکان‌های قرمز، مکان‌هایی را نشان می‌دهند که انرژی با انتقال الکترون به FAD یا NAD^+ و تشکیل $FADH_2$ یا $NADH+H^+$ حفظ می‌گردد. مراحل ① ، ③ و ④اساساً در سلول برگشت‌ناپذیرند. تمام مراحل دیگر برگشت‌پذیرند. نوکلئوزیدتری‌فسفات محصول مرحله ⑤ ممکن است ATP یا GTP باشد. این مسأله به نوع ایزوزیم سوکسینیل ـ‌کوآ سنتتاز بستگی دارد.