دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

موضوع :

دیابت و اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله شده

پایان نامه :

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته زیست شناسی - بیوشیمی

مولف :

احمد رضا سلیمانی

استاد راهنما :

آقای دکتر رضا حاج حسینی

استاد مشاور :

آقای دکتر سعید عابدیان

اسفند ماه ۱۳۸۵

۱۳۸۷ /۲/ ۱۱۱

۹۶۸۹۷

دانشگاه پیام نور

تصویب نامه

پایان نامه تحت عنوان:

اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله در افراد دیابتی

تاریخ دفاع ۸۶/۰۴/۰۳ نمره: ۱۹ نوزده تمام درجه: عالی

اعضای هیات داوران :

نام و نام خانوادگی	هیات داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- آقای دکترحاجی حسینی	استاد راهنما	استادیار	
۲- آقا ی دکتر عابدین کناری	استاد مشاور	استادیار	
۳- آقای دکتر ناظم	~~استاد داور داخلی~~		
٤- آقای دکتر لامع راد	استاد داور خارجی		
٥- آقای دکتر حاجی حسینی	نماینده گروه		

۱۳۸۷ /۲/ ۱۱

۹۶۸۴۷

بسمه تعالي

نام : احمد رضا سلیمانی

استاد : دکتر سعید عابدیان استاد ایمونولوژی دانشکدهٔ بهداشت

عنوان : مدیریت دیابت و ارتباط آن با مقدار HbA1C , FBS , TG , Chol در افراد دیابتی

خلاصه

دیابت شامل گروهی از بیماریهاست که در آن گلوکز خون بدلیل عدم ترشح انسولین یا ترشح کم انسولین بالاست. گلوکز بطور غیر آنزیماتیک به هموگلوبین خون پیوند برقرار می کند و هر چه مقدار گلوکز خون ناشتا (FBS) بیشتر باشد میزان هموگلوبین گلیکوزیله بیشتر می شود چون عمر RBC، ۱۲۰ روز است اندازه گیری HbA1C مقدار قند خون را در سه الی چهار ماه گذشته شان نشان می دهد. اندازه گیری دقیق میزان FBS و HbA1C بهمراه TG و CHOL در پیش آگهی بیماری و درمان آن از اهمیت فراوان برخوردار است مطالعه اخیر که با تکیه بر تستهای فوق صورت گرفته است. وضعیت درمان مؤثر بیماران دیابتی را در استان مازندران ، نشان می دهد.

لغات کلیدی : دیابت ، انسولین ، دیابت نوع I ، دیابت نوع II ، HbA1C ، TG , CHOL , FBS

به نام خداوند جان و خرد کز این برتر اندیشه بر نگذرد

سپاس خداوند منان را که این توانایی را به من بخشید تا هدیه ای هر چند کوچک و ناچیز به پیشگاه دانش پژوهان تقدیم کنم.

این پایان نامه از کتاب های معتبر بین المللی و آخرین مقالات علمی و جدیدترین یافته ها در بیوشیمی به اضافه تحقیقات و مطالعاتم در زمینه متابولیسم کربوهیدرات ، دیابت و HBA_1C تدوین یافته است.

یکی از دشواری های من نگارش متن پایان نامه می باشد که هر چه در توان دارم بر طبق اخلاص گذشته تا مطالب گردآوری شده عاری از هرگونه قصور و اشتباه باشند.

در اینجا جا دارد از زحمات اساتید عالیقدر، جناب آقای دکتر سعید عابدیان و جناب آقای دکتر حاج حسینی که نهایت بزرگواری را در حق اینجانب روا داشته اند نهایت تشکر و سپاسگذاری را ابراز کنم و خداوند را شاکرم که افتخار شاگردی این اساتید بزرگ را داشته ام و امیدوارم که با این گام کوچک بتوانم پاسخی به زحمات این بزرگواران داده باشم.

همچنین از پرسنل محترم آزمایشگاه دکتر عابدیان و دیگر عزیزانی که در پیشبرد تحقیقاتم نهایت همکاری را در حق اینجانب داشته اند کمال قدردانی و امتنان را تقدیم می دارم.

فهرست مطالب

مقدمه ۱

فصل اول: کربوهیدراتها

۱-۱ . کربوهیدراتهای دارای اهمیت فیزیولوژیک ۲

۱-۲ . کربوهیدراتها مشتقات آلدئیدی یا کتونی الکلهای پلی اُل هستند ۲

۱-۳ . ساختمان گلوکز را می توان به سه روش نشان داد

۱-۳-۱ . واکنشهایی که ساختمان خطی گلوکز را تایید می کند ۳

الف . تشکیل اوزازونها ۳

ب . سنتز کلیانی – فیشر ۳

ج . تجزیه راف ۴

د . واکنش با انیدریداستیک ۴

۱-۳-۲ . شواهدی که نشان می دهد، مولکول گلوکز بصورت حلقوی است ۵

الف . آزمون شیف با بی سولفیت واکنش نمی دهد ۵

ب . گلوکز به دو صورت کریستالیزه وجود دارد ۵

ج . تشکیل همی استال ۵

۱-۳-۳ . ساختمان حلقوی فورانوز و پیرانوز ۵

۱-۴ . کاتابولیسم ۶

۱-۴-۱ . گلیکولیز و اکسید اسیدن پیروات ۶

فصل دوم: لیپیدها ۱۰

۲-۱ . اهمیت زیست پزشکی ۱۰

۲-۲ . ساختمان لیپیدها ۱۰

۲-۲-۱ . لیپیدهای ساده ۱۰

۲-۲-۲ . لیپیدهای پیچیده ۱۰

۲-۲-۲-۱ . فسفو لیپیدها ۱۰

۲-۲-۲-۲ . گلیکو لیپیدها ۱۱

۲-۲-۲-۳ . سایر لیپیدها ۱۱

۲-۳ . اسیدهای چرب ۱۱

۲-۳-۱ . نمونه هایی از اسیدهای چرب اشباع ۱۱

۲-۳-۲ . نمونه هایی از اسیدهای چرب غیر اشباع ۱۲

۲-۴ . تری گلیسیرید ۱۲

۲-۵ . کلسترول از اجزای مهم تشکیل دهنده بسیاری از بافتها است ۱۲

۲-۶ . ارگوسترول ماده پیش ساز ویتامین D ۱۲

فصل سوم : متابولیزم واسطه ۱۴

۳-۱ . متابولیزم کربوهیدرات بر روی تهیه و سرنوشت نهایی گلوکز متمرکز است ۱۴
۳-۲ . متابولیزم لیپید عمدتا در ارتباط با اسیدهای چرب و کلسترول است ۱۵

فصل چهارم : چرخه اسید سیتریک و مسیر پنتوزفسفات

۴-۱ . کاتابولیزم استیل کوآنزیم A ۱۶
۴-۲ . به ازای یک دور چرخه اسید سیتریک ۱۲ مولکول ATP تشکیل می شود ۱۸
۴-۳ . ویتامینهایی که در چرخه اسید سیتریک دخالت دارند ۱۸
۴-۴ . محصولات چرخه اسید سیتریک در گلوکونئوژنز، ترانس آمیناسیون و دآمیناسیون شرکت می کند ۱۸
۴-۵ . چرخه اسید سیتریک در سنتز اسید چرب شرکت می کند ۱۹
۴-۶ . مسیر پنتوزفسفات ۲۰
۴-۷ . وجود فرکتوز و سوربیتول در عدسی چشم همراه با کاتاراکت دیابتی است ۲۱

فصل پنجم : متابولیزم گلیکوژن

۵-۱ . گلیکوژن ۲۲
۵-۲ . گلیکوژنز عمدتا در عضلات و کبد صورت می گیرد ۲۲
۵-۳ . سیکل AMP تنظیم گلیکوژنولیز و گلیکوژنز را تکمیل می نماید ۲۴
۵-۴ . فسفریلاز کبد و عضلات با هم فرق می کنند ۲۴
۵-۵ . $Ca2+$ موجب همزمانی فعال شدن فسفریلاز با انقباض عضله می شود ۲۶
۵-۶ . روند گلیکوژنولیز در کبد می تواند مستقل از cAMP باشد ۲۶
۵-۷ . غیر فعال شدن فسفوریلاز، توسط پروتئین فسفاتاز-۱ صورت می گیرد ۲۶
۵-۸ . فعال شدن گلیکوژن سنتاز و فسفوریلاز بصورت متقابل تنظیم می گردد ۲۷

فصل ششم : گلوکونئوژنز و کنترل قند خون ۲۸

۶-۱ . تنظیم آنزیمهای دخیل در کنترل کربوهیدراتها ۲۸
۶-۱-۱ . سنتز و عدم سنتز یک آنزیم چندین ساعت وقت می گیرد ۲۸
۶-۱-۲ . تغییر کووالانسی از طریق فسفوریلاسیون قابل برگشت روندی سریع می باشد ۲۹
۶-۱-۳ . تغییرات آلوستریک نیز روندی سریع می باشد ۲۹
۶-۲ . فرکتوز ۲ و۶ بیس فسفات نقش منحصر بفردی را در تنظیم گلیکولیز و گلوکونئوژنز در کبد بعهده دارد ۳۰
۶-۳ . غلظت گلوکز خون در محدوده باریکی تنظیم می گردد ۳۰
۶-۴ . توانایی بدن در به مصرف رساندن گلوکز را می توان با اندازه گیری تست تحمل به گلوکز معلوم کرد ۳۲

فصل هفتم : متابولیسم اسیدهای چرب ۳۴

۷-۱ . بیوسنتز اسیدهای چرب ۳۴
۷-۲ . تولید مالونیل کوآنزیم A ، مرحله تولید و کنترل کننده در سنتز اسید چرب است ۳۴
۷-۳ . هورمونها نیز روند لیپوژنز را تنظیم می کنند ۳۵
۷-۴ . اکسیداسیون اسیدهای چرب ۳۶
۷-۵ . کتوژنز زمانی روی می دهد که میزان بالای از اکسیداسیون اسید چرب در کبد وجود داشته باشد ۳۸

۶-۷. کتوزها در سه مرحله مهم تنظیم می گردد ۳۸
۷-۷. بیوسنتز کلسترول ۴۰

فصل هشتم : دیابت

۱-۸. دیابت قندی ۴۱
۲-۸. انسولین ترکیب پروتئینی است که توسط پانکراس ترشح می شود ۴۲
۳-۸. انسولین از طریق اثرات زیر موجب تحریک لیپوژنز در بافت چربی می شود ۴۴
۴-۸. اثر انسولین بر روی متابولیسم لیپید ۴۵
۵-۸. مکانیسم اثر انسولین ۴۶
۶-۸. هموگلوبین گلیکوزیله شده (HbA1C) ۴۸

فصل نهم : مواد و روشهای اندازه گیری

۱-۹. روشهای اندازه گیری HbA1c ۴۹
۱-۱-۹. روش کروماتوگرافی تعویض یونی (روش انجام شده) ۴۹
۲-۱-۹. نمونه مورد استفاده ۴۹
۳-۱-۹. تجهیزات مورد استفاده ۵۰
۴-۱-۹. روش کار ۵۰
۵-۱-۹. محاسبات ۵۰
۲-۹. روشهای اندازه گیری گلوکز ۵۱
۱-۲-۹. روش گلوکز اکسیداز (روش انجام شده) ۵۱
۲-۲-۹. نمونه مورد استفاده ۵۲
۳-۲-۹. تجهیزات مورد استفاده ۵۲
۴-۲-۹. روش انجام کار ۵۲
۵-۲-۹. محاسبات ۵۲
۳-۹. روشهای اندازه گیری مقدار لیپیدهای پلاسما ۵۳
۱-۳-۹. روشهای اندازه گیری کلسترول ۵۳
۲-۳-۹. روش اندازه گیری آنزیمی کلسترول (روش انجام شده) ۵۳
۳-۳-۹. معرفها ۵۴
۴-۳-۹. نمونه ها ۵۴
۵-۳-۹. تجهیزات ۵۴
۶-۳-۹. روش انجام آزمایش ۵۵
۷-۳-۹. محاسبات ۵۵
۴-۹. روشهای اندازه گیری تری گلیسیرید ۵۵
۱-۴-۹. روش اندازه گیری آنزیمی تری گلیسیرید (روش انجام شده) ۵۵
۲-۴-۹. معرفها ۵۶
۳-۴-۹. نمونه ها ۵۶
۴-۴-۹. تجهیزات ۵۶

۵-۴-۹ . روش انجام آزمایش ۵۶
۶-۴-۹ محاسبات ۵۷
۵-۹ . روش جمع آوری داده ها ۵۷

فصل دهم : نتایج و بحث
۱-۱۰ . نتایج آزمایش ۵۸
۲-۱۰ . بحث ۶۶

رفرنس مربوط به هر فصل ۷۲

رفرنس ۷۴

مقدمه

مکانیسم و راهکارهای مناسب برای شناسایی دیابت به عهده علم بیوشیمی است. هدف بیوشیمی توضیح و تشریح تمام فرایند های شیمیایی سلولهای زنده در سطح مولکولی است. آگاهی از این علم برای درک تمام علوم حیات ضروری است رابطه متقابل بین دو علم بیوشیمی و علم پزشکی برای هر دو مفیدند. دو موضوع مهم در علوم بهداشت عبارت است از درک سلامتی و حفظ آن، درک بیماریها و درمان مؤثر آن بطوریکه بیوشیمی تاثیر عمیقی بر این دو موضوع دارد.

هم اکنون بیش از ۴٪ افراد جهان مبتلا به دیابت هستند (بیش از ۲۰۰ میلیون نفر) علت اصلی دیابت این است که در بدن یا انسولین ساخته نمی شود و یا اینکه مقدار آن به قدری ناچیز است که نیازهای بدن را برآورده نمی کند.

انسولین هورمونی است که میزان گلوکز وارد شده به خون را کنترل می کند دیابت یک بیماری سیستمیک است و اگر به خوبی درمان نشود با گذشت زمان شخص دچار عوارض بیماری می شود که مهمترین آن شامل عوارض عصبی، بینایی، نارسایی کلیوی، قلبی، سکته مغزی و قطع عضو می باشد. هزینه های درمان دیابت بسیار بالاست طبق آمارهای IDF (international diabet federation) ۱۰٪ از بودجه بهداشت ملی را هزینه های درمان دیابت به خود اختصاص می دهد، بنابراین کنترل و درمان افراد دیابتی در سلامت جامعه و خانواده جایگاه مهمی دارد و لذا اندازه گیری هموگلوبین – گلیکوزیله در این افراد حائز اهمیت می باشد. چون عمر گلبول قرمز ۱۲۰ روز می باشد و هموگلوبین بطور غیر آنزیماتیک و غیر قابل برگشت به گلوکز متصل می شود و هر چه میزان قند خون بالاتر باشد به همان نسبت میزان اتصال نیز بیشتر می شود. لذا اندازه گیری هموگلوبین متصل به قند می تواند نشان دهنده کنترل قند خون در سه الی چهار ماه گذشته باشد و با اندازه گیری HBA_1C وضعیت بیمار در سه الی چهار ماه اخیر مشخص می گردد و بدین طریق با کنترل دیابت و افزایش آگاهی فرد در مورد بیماری ، می توان از بروز عوارض وخیم دیابت و پیامدهای اقتصادی ناهنجار برای جامعه و فرد جلوگیری کرد.

۱و۲ . عوارض دیابت تألیف دکتر اسدا... رحب، سال انتشار ۱۳۷۵

۱ . کربوهیدراتها

۱-۱ . کربوهیدراتهای مهم که در سیستم زنده وجود دارند

هیدراتهای کربن بطور گسترده در گیاهان و حیوانات توزیع شده اند. در گیاهان که طی روند فتوسنتز از آب و CO_2 ، گلوکز ساخته می شوند و در حیوانات قسمت اعظم کربوهیدرات از گیاهان بدست می آید، گلوکز مهمترین کربوهیدرات است و سوخت اصلی بافتهای پستانداران بجز (نشخوار کنندگان) می باشد. بیماریهایی که در ارتباط با کربوهیدرات هستند عبارت انداز: دیابت قندی ، گالاکتوزومی، بیماریهای ذخیره ای گلیکوژن، عدم تحمل به شیر.

۱-۲ . کربوهیدراتها مشتقات آلدئید یاکتونی الکلهای پلی ال هستند

کربوهیدراتها به چند دسته تقسیم می شوند:

الف . مونوساکارید : کربوهیدرات هایی که به قندهای ساده تر تقسیم نمی شوند و بسته به تعداد کربن به تریوز، تتروز، پنتوز، هگزوز، هپتوز و برحسب وجود گروه آلدئید یا کتون به آلدوز یا کتوز تقسیم بندی می شوند. نمونه هایی از این کربوهیدراتها در جدول زیر آورده شده است.

کتوز	آلدوز	فرمول شیمیایی	
دی هیدروکسی استن	گلیسروز	$C_3H_6O_3$	تریوز
اریترولوز	اریتروز	$C_4H_8O_4$	تتروز
ریبولوز	ریبوز	$C_5H_{10}O_5$	پنتوز
فرکتوز	گلوکز	$C_6H_{12}O_6$	هگزوز

ب . دی ساکاریدها : در هنگام هیدرولیز، دو مولکول مونو ساکارید یکسان یا متفاوت را تولید می کنند که می توان سوکروز ، لاکتوز و مالتوز را نام برد.

ج . اولیگوساکاریدها: که از هیدرولیز آن بین ۱۰-۲ مونوساکارید بدست می آید مثل مالتوتریوز که دارای سه رشته آلفا گلوکز است.

د . پلی ساکارید: که بیشتر از ۱۰ مونوساکارید ساخته شده است مثل نشاسته ، دکسترین.

از لحاظ زیست پزشکی گلوکز مهمترین مونوساکارید است

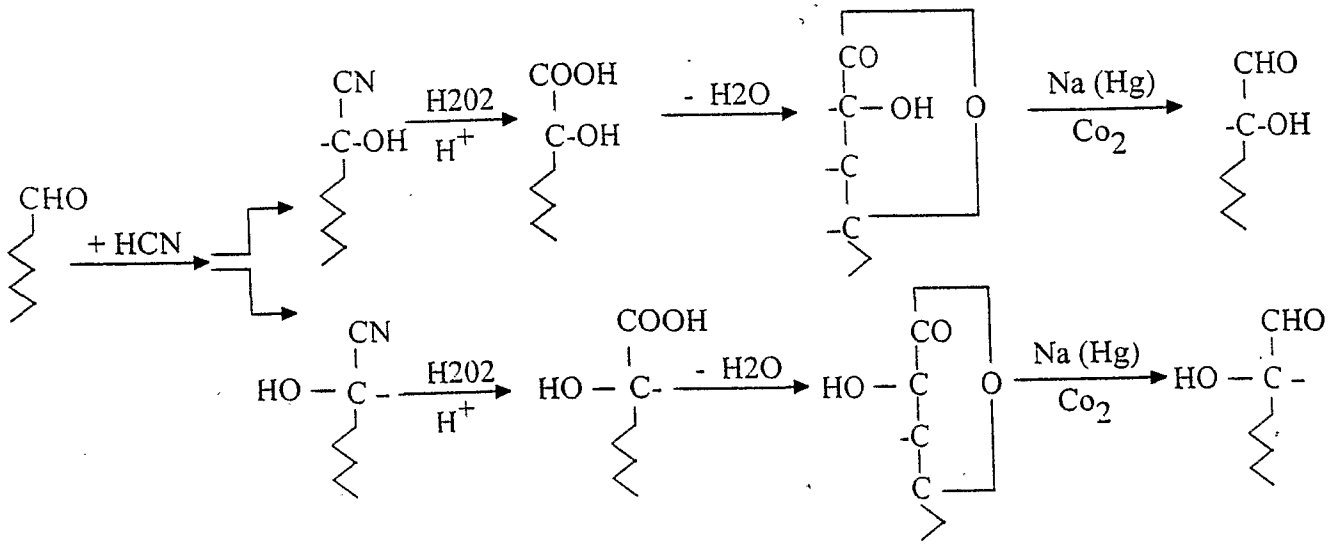
۳-۱ . ساختمان گلوکز را به سه روش می توان نشان داد.

فرمول ساختمانی گلوکز بصورت یک زنجیره مستقیم که مسئول بعضی از ویژگی های آن است، ولی ساختمان حلقوی بر اساس اصول ترمودینامیک ساختمان مناسبتر بوده و مابقی ویژگیهای شیمیایی گلوکز است. آنالیز انکساری با اشعه ایکس نشان می دهد که حلقه عملاً به شکل یک صندلی است.

۱-۳-۱ . واکنشهایی که ساختمان خطی گلوکز را تائید می کنند شامل واکنشهای زیر هستند:

الف. آلدئید توسط مقدار زیاد فنیل هیدرازین به فرآورده های نظیر اوزازونها ، ترکیبهای با دو واحد فنیل هیدرازین به ازای هر مولکول گلوکز تولید می کند.

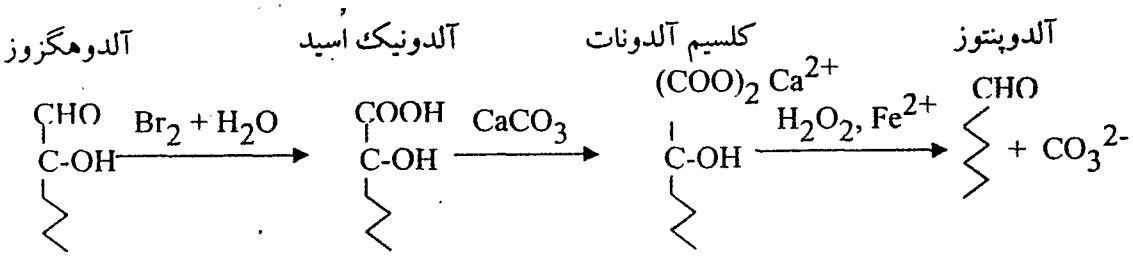
ب . بلندتر کردن زنجیر کربن آلدوزها (سنتز کلیانی – فیشر)



این واکنش ثابت می کند که مونوساکاریدی مثل گلوکز یک آلدوز در حالت خطی است.

ج . تجزیه راف

آلدئیدها در طی این واکنش با از دست دادن یک مولکول Co_2 از کربن عامل آلدئیدی به یک مولکول دارای یک اتم کربن کمتر تبدیل می شود.که مونوساکاریدی مثل گلوکز نیز همین واکنش را انجام می دهد.



د . واکنش با انیدریداستیک

انیدریداستیک با عامل هیدروکسید وارد واکنش شده و در مورد گلوکز تولید پنج پیوند استری می کند ولی کربن عامل آلدئیدی استری نمی شود.

پنتا- O- استیل گلوکز

$$C_6H_{12}O_6 + AC_2O \longrightarrow C_6H_7O\ (OAC)_5$$

۲-۳-۱ . شواهدی در دست است که نشان می دهد مولکول گلوکز بصورت حلقوی است

الف . D- (+) گلوکز نمی تواند بعضی از واکنشهای ویژه آلدئیدها را انجام دهد گر چه به آسانی اکسید می شود پاسخ آن به آزمون شیف منفی است و فرآورده افزایشی بی سولفیت تشکیل نمی دهد.

ب . D- (+)- گلوکز به صورت دو فرم ایزومری وجود دارد که متحمل تغییر گردش نوری می شود بلور D- (+)- گلوکز با دمای ذوب ۱۴۶ C° در آب حل می شود چرخش ویژه از ۱۱۲+ به ۵۲/۷ کاهش می یابد. از سوی دیگر بلور D- (+)- گلوکز با دمای ذوب ۱۵۰ C° وقتی در آب حل گردد چرخش ویژه بتدریج از ۱۹°C به ۵۲/۷ C° بالا می رود. فرم دارای چرخش مثبت بزرگتر را α و دیگری را β گویند.

ج . آلدهیدها با الکلها در حضور HCL یک استال تشکیل می دهند ولی گلوکز با الکل در مقابل HCL یک همی استال تشکیل می دهد ولی این ترکیب خواص کامل یک استال را داراست.

۳-۳-۱ . ساختمان حلقوی فورانوز و پیرانوز

در مورد گلوکز بیش از ۹۹٪ مولکول بصورت پیرانوز و ۱٪ بصورت فورانوز است. به همین خاطر ساختمان حلقوی یک آلدوز مثل گلوکز یک همی استال است و ساختمان حلقوی یک کتوز مثل فرکتوز یک همی کتال است.

در محلول قند گلوکز، نزدیک به ۳۸٪ بصورت آلفاگلوکوپیرانوز ، ۶۲٪ بتاگلوکوپیرانوز، کمتر از ۰/۳ ٪ بصورت آنومرها α و β گلوکوفورانوز و پولاروگرافی نشان داده است که گلوکز فقط به میزان ۰/۰۰۲۵ ٪ به شکل غیر حلقوی است.این درصدها بعلت موتاروتاسیون در کربن آنومریک ایجاد می شود.

۴-۱. کاتابولیسم

۱-۴-۱. گلیکولیز و اکسید اسیدن پیروات

اکثر بافتها یک نیاز جدی به گلوکز دارند. مغز نیاز قابل ملاحظه ای دارد و گلبول قرمز بطور کامل به گلوکز وابسته است. گلیکولیز مسیر اصلی برای مصرف گلوکز است که نیازی به اکسیژن ندارد. واکنشهای گلیکولیز مسیر اصلی به مصرف رسیدن گلوکز را تشکیل می دهد.

معادله کلی گلیکولیز از گلوکز تا لاکتات به قرار زیر است:

$$\alpha - D - (+) \text{] glucose } + 2ADP + 2P_i \longrightarrow 2L\text{-}(+) - Lactate + 2ATP + 2H2O$$

تمامی آنزیمهای دخیل در مسیر گلیکولیز در سیتوسول سلول قرار دارد. در ابتدا گلوکز از طریق فسفوریلاسیون به گلوکز- ۶ – فسفات (توسط آنزیم هگزوکیناز) وارد مسیر گلیکولیتیک می شود. در سلولهای پارانشیمی کبدی و سلولهای جزایر B لانگرهانس این عمل توسط گلوکوکیناز صورت می گیرد (که فعالیت آن قابل تحریک است) انجام می پذیرد. ATP بعنوان دهنده فسفات مورد نیاز است.

$$\text{Glucose} + ATP \xrightarrow[Mg^{2+}]{\text{هگزوکیناز}} ADP + \text{Glucose} - 6 - \text{phosphate}$$

هگزوکیناز دارای Km پایین (تمایل زیاد) به گلوکز برخوردار است ولی گلوکوکیناز دارای Km بالا (تمایل پایین) نسبت به گلوکز داراست. هگزوکیناز روی هر دو آنومر α و β گلوکز اثر می کند و از طریق فسفریله کردن تمامی گلوکز وارد شده به سلول مانع خروج گلوکز به خارج از سلول می شود.

مرحله بعد تبدیل گلوکز-۶- فسفات به فرکتوز-۶- فسفات توسط آنزیم فسفوهگزوز ایزومراز است

$$\alpha\text{-D-Glucose-6-phosphate} \xleftarrow[\text{فسفوهگزوزایزومراز}]{} \alpha\text{-D-Fructose-6-phosphate}$$

بدنبال این واکنش، واکنش زیر توسط آنزیم فسفوفرکتوکیناز ۱ صورت می گیرد.

$$\text{D-Fructose-6-phosphate} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{فسفو فرکتوکیناز ۱}} \text{D-Fructose-1,6-bisphosphate}$$

یک آنزیم آلوستریک و غیر قابل برگشت

فرکتوز ۱-۶ بیس فسفات توسط آنزیم آلدولاز (فرکتوز ۱- ۶ بیس فسفات آلدولاز) به گلیسر آلدئید -۳- فسفات و دی هیدروکسی استن فسفات تبدیل می شود.

$$\text{D-Fructose-1,6-bisphosphate} \longleftrightarrow \begin{cases} \text{D-Glyceraldehyde 3 -phosphate} \\ \text{Dihydroxyacetone phosphate} \end{cases}$$

گلسیر آلدئید ۳ فسفات و دی هیدروکسی استن فسفات توسط فسفوتریوز ایزومراز بهم دیگر تبدیل می شود.

$$\text{D-Glyceraldehyde 3 -phosphate} \xleftrightarrow{\text{فسفوتریوزایزومراز}} \text{Dihydroxyacetone phosphate}$$

گلسیر آلدئید ۳ فسفات توسط آنزیم گلسیر آلدئید ۳ فسفات دهید روژناز به ۱ و ۳ بیس فسفو گلسیرات تبدیل می شود.

$$\textbf{D-Glyceraldehyde 3 -phosphate} + \textbf{NAD}^+ + \textbf{Pi} \longleftrightarrow \textbf{1,3 Bisphospho Glycerate} + \textbf{NADH,H}^+$$

گلسیر آلدئید ۳ فسفات دهید روژناز

این فسفات پر انرژی در واکنش بعدی به ADP منتقل می شود این عمل توسط آنزیم فسفو گلسیرات کیناز صورت می گیرد.

$$\text{1,3 Bisphospho Glycerate} + \text{ADP} \xleftrightarrow{\text{فسفو گلسیرات کیناز}} \text{3-phosphoglycerate} + \text{ATP}$$

مرحله بعد توسط آنزیم فسفو گلسیرات موتاز صورت می گیرد.

$$\text{3-phosphoglycerate} \xleftrightarrow{\text{فسفو گلسیرات موتاز}} \text{2-phosphoglycerate}$$

مرحله بعد توسط انولاز کاتالیز می شود و شامل دهیدروتاسیون و توزیع مجدد انرژی در مولکول است که فسفات را در موقعیت ۲ به حالت پرانرژی ترفیع می بخشد و تولید فسفوانول پیروات می کند انولاز توسط ترکیب فلوراید مهار می شود که از این خاصیت برای اندازه گیری قند خون بمنظور جلوگیری از روند گلیکولیز استفاده کرد.

انولاز

2- Phosphoglyerate ⟷ phospho enol pyruvate + H_2O

مرحله بعد توسط آنزیم پیروات کیناز صورت می گیرد و تولید ATP می کند.

پیروات کیناز

phosphorenol pyruvate + ADP ⟷ pyruvate + ATP

اگر شرایط بی هوازی باشد پیروات توسط NADH بوسیله آنزیم لاکتات دهیدروژناز احیا شده و تولید لاکتات می کند.

لاکتات دهیدروژناز

Pyravate + $NADH,H^+$ ⟷ L(+) lactate + NAD^+

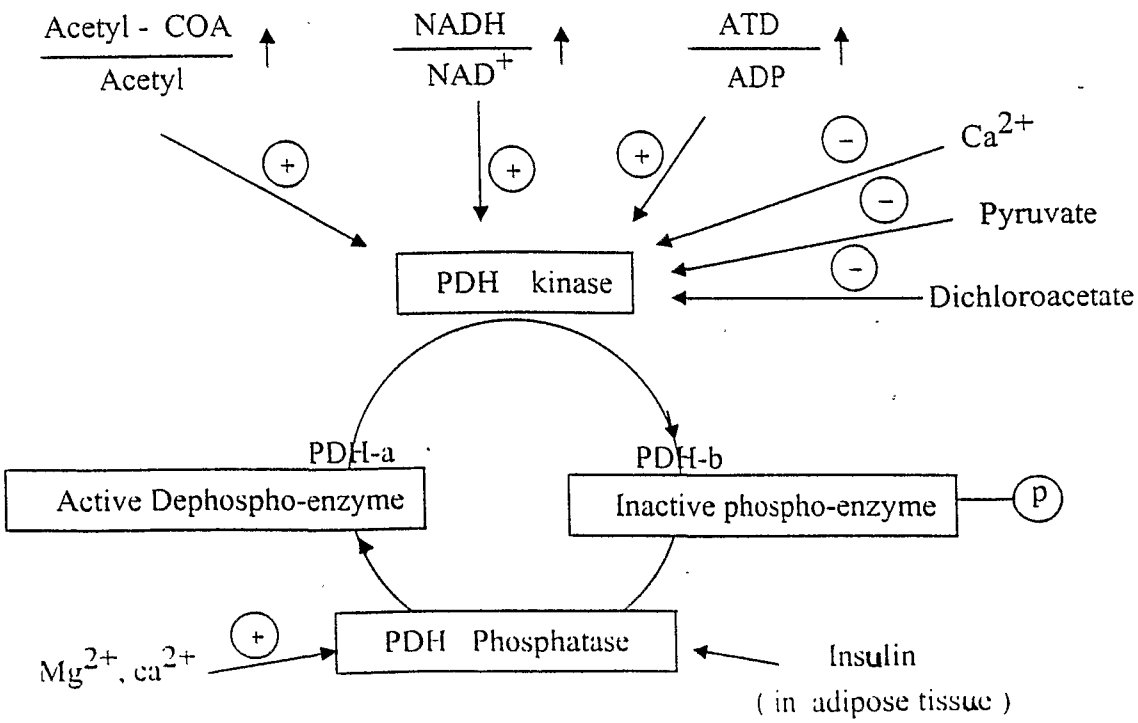
با تولید NAD^+ گلیکولیز ادامه می یابد و آنزیم گلسیر آلدئید ۳ فسفات دهیدروژناز به عمل خود ادامه می دهد.

مرحله نهایی، اکسیداسیون پیروات است. ابتدا پیروات توسط یک سیستم انتقالی هم به درون میتوکندری منتقل می شود سپس توسط یک کمپلکس آنزیمی بنام پیروات دهیدروژناز بصورت اکسیدایتو دکربوکسیله شده و به استیل کو آنزیم A تبدیل می شود. کمپلکس پیروات دهیدروژناز شامل سه آنزیم که به ترتیب شامل ۱- پیروات دهیدروژناز ۲- دی هیدرولیپوتیل ترانس استیلاز ۳- دی هیدرو لیپوئیل دهیدروژناز است که بطور خلاصه واکنش بصورت زیر است.

کمپلکس پیروات دهیدروژناز

Pyravate + NAD^+ + COA ⟶ Acetyl – COA + $NADH, H^+$ + Co_2

تنظیم پیروات دهیدروژناز بصورت شماتیک در زیر نمایش داده شده است.



آنزیم پیروات دهیدروژناز و در نتیجه روند گلیکولیز تحت شرایط اکسیداسیون اسید چرب مهار می گردد، علت آن بخاطر افزایش فعالیت PDH kinase است که می تواند موجب فسفریله کردن PDH شده و آنرا غیر فعال نماید. اما انسولین در بافت چربی موجب فعال کردن فسفاتاز ها شده که گروه فسفات را از آنزیم PDH جدا کرده و آنرا فعال می کند و بنابراین روند گلیکولیز ادامه می یابد.

۲ . لیپیدها

لیپیدها ترکیباتی هستند که بصورت بالفعل یا بالقوه با اسیدهای چرب در ارتباط هستند لیپیدها دارای ویژگیهای مشترک زیر می باشند ۱) در آب نسبتا نامحلولند. ۲) در حلالهای غیر قطبی نظیر اتر، کلروفرم و بنزن حل می شوند بنابراین لیپیدها شامل چربیها، مومها و روغنها هستند.

۲-۱ . اهمیت زیست پزشکی

در بدن انسان چربی که در بافت چربی ذخیره شده هم بطور مستقیم و هم بصورت بالقوه بعنوان منبع انرژی بکار گرفته می شود همچنین بعنوان عایقهای حرارتی و عایقهای الکتریکی عمل می کند که موجب انتشار سریع امواج پولاریزاسیون می گردد. لیپوپروتئینها از اجزاء مهم سلولی هستند که هم در غشا سلول و هم در سیتوپلاسم و میتوکندریها قرار دارند و نیز بعنوان وسیله ای برای انتقال لیپیدها در خون مورد استفاده قرار می گیرند. بنابراین اطلاعات در زمینه بیوشیمی لیپیدها در درک بسیاری از شاخه های جالب بیو شیمیایی امروزی نظیر چاقی ، آرترواسکلروز ، دیابت و همچنین نقش اسیدهای چرب غیر اشباع در تغذیه و سلامتی اهمیت دارد.

۲-۲ . ساختمان لیپیدها

لیپیدها را به دو دسته لیپیدهای ساده و لیپیدهای پیچیده تقسیم بندی می کنند.

۱-۲-۲ . لیپیدهای ساده شامل:

الف . چربیها : استراسیدهای چرب با گلسیرول

ب . مومها: استراسیدهای چرب با الکلهای مونوهیدریک دارای وزن مولکولی بالا

۲-۲-۲ . لیپیدهای پیچیده شامل:

۱-۲-۲-۲ . فسفو لیپیدها: علاوه بر الکل و اسید چرب دارای ریشه اسید فسفوریک هستند که شامل

الف . گلسیروفسفولیپید : که الکل از نوع گلسیرول است.

ب . اسفنگو فسفو لیپید: الکل از نوع اسفنگوزین است.

۲-۲-۲-۲ . گلیکولیپید (گلیکو-اسفنگو لیپید) لیپیدهای که دارای یک اسید چرب، اسفنگوزین و کربوهیدرات هستند.

۲-۲-۲-۳ . سایر لیپیدهای پیچیده : مثل لیپو پروتئین ، آمینو لیپید.

آسیل گلسیرول (گلسیریدها)، کلسترول بعلت غیر باردار بودن لیپیدهای خنثی نیز می نامند.

۲-۳ . اسیدهای چرب

اسیدهای چرب اسیدهای کربوکسیلیک خطی هستند و عمدتا بصورت استر در چربیها یافت می شوند ولی بفرم غیر استریفیه بصورت اسیدهای چرب آزاد نیز یافت می شوند اسیدهای چرب معمولا دارای زنجیره مستقیم بوده و دارای چندین زوج اتم کربن هستند. نمونه های از اسیدهای چرب اشباع شده شامل :

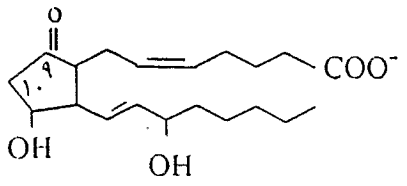
فورمیک اسید	۱ کربن	کاپرونیک اسید	۶ کربن	استارئیک اسید	۱۸ کربن
پروپیونیک اسید	۳ کربن	لوریک اسید	۱۲ کربن	آراشیدونیک اسید	۲۰ کربن
بوتریک اسید	۴ کربن	مریستیک اسید	۱۴ کربن	لیگنوسریک	۲۴ کربن
والریک اسید	۵ کربن	پالمیتیک اسید	۱۶ کربن		

۲-۳-۲ . مثالهایی از اسیدهای چرب غیر اشباع

الف . مونوانوئیک مثل: پالمیتولئیک اسید۱۶ کربن با یک پیوند دوگانه در کربن ۱۰-۹ (Δ^9)

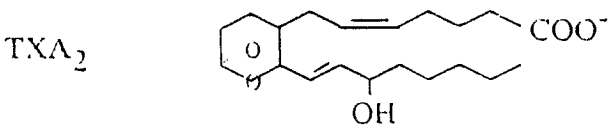
ب . پلی انوئیک مثل: لینولئیک اسید ۱۸ کربن و پیوند دوگانه در موقعیتهای $\Delta^{2,9,12}$

ج . ایکوزانوئیدها : مشتقات ۲۰ کربنه پلی انوئیک هستند مثل پروستانوئیدها و لوکوترینها پروستانوئید شامل پروستاگلاندین،پروستاسایکلین و ترمبوکسان (Tx) پروستاگلاندینها در داخل بدن از طریق حلقوی شدن مرکز زنجیره کربنی اسیدهای چرب غیر اشباع ۲۰ کربنی (نظیر اسید آراشیدونیک) برای تشکیل حلقه سیکلوپنتان سنتز می شود.

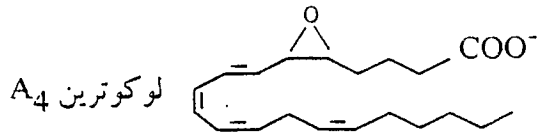


PGE_2

ترمبوکسان که در پلاکتها یافت می شود دارای یک حلقه سیکلو پنتان است که توسط یک اتم اکسیژن قطع می شود.

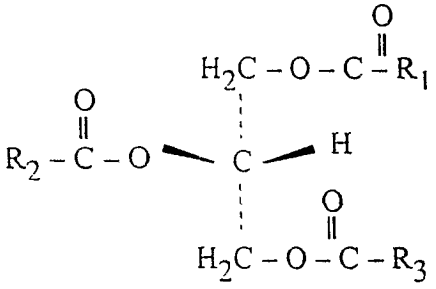


لوکوترینها مشتقات ایکوزانوئیدها هستند که از طریق مسیر لیپواکسیژناز تشکیل می شود.



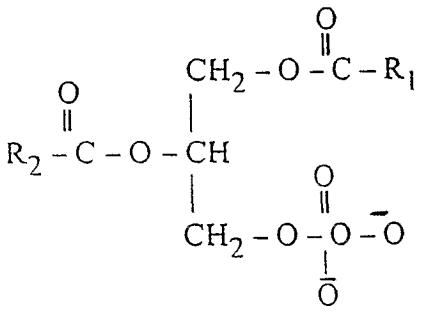
۲-۴ . تری آسیل گلسیرول (تری گلسیریدها): اشکال ذخیره ای اصلی اسیدهای چرب هستند که می تواند تری آسیل گلسیرول ساده و یا تری آسیل گلسیرول مخلوط باشد.

ساختمان تری آسیل گلسیرول



شکل ۲-۴ الف

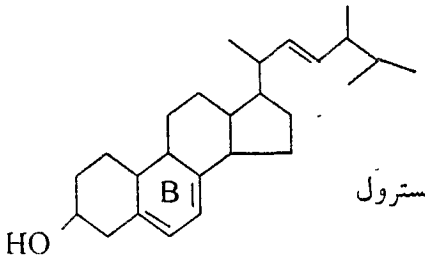
ساختمان اسید فسفاتیدیک



شکل ۲-۴ ب

۲-۵ . کلسترول از اجزاء مهم تشکیل دهنده بسیاری از بافتها است.

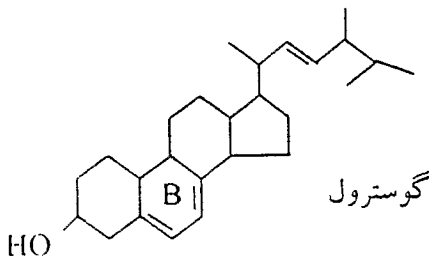
کلسترول در تمامی سلولهای بدن بویژه در بافت عصبی پخش شده است کلسترول جزء اصلی تشکیل دهنده غشا پلاسمایی و لیپوپروتئینهای پلاسما است این ترکیبات اغلب بحالت ترکیب با اسیدهای چرب بصورت استرکلسترید یافت می شود. کلسترول در چربیهای حیوانی وجود دارد ولی در چربیهای گیاهی یافت نمی شود.



کلسترول

شکل۵ـ ۲

۲-۶ . ارگوسترول



ارگوسترول

شکل ۲-۶