

فصل ۴. گلیکولیز و مسیرهای مرتبط با آن

گلیکولیز (مسیر امبدن میرهوف)

گلیکولیز مسیر اصلی متابولیسم گلوکز و تنها مسیر بی هوازی اکسیداسیون گلوکز و تولید انرژی است. این مسیر را در تمامی سلول های بدن داریم حال آنکه در RBC، مغز، قرنیه، عدسی، بخشی از شبکه، بخش مرکزی کلیه، بیضه و فیبرهای عضله سفید به عنوان تنها منبع انرژی است.

واکنش های مسیر گلیکولیز

این واکنش ها در سیتوزول صورت پذیرفته و در دو فاز آماده سازی و بهره وری قابل بررسی هستند (تصویر ۱-۴).

فاز آماده سازی

این فاز ۵ واکنش آنزیمی را در بر می گیرد که طی آن گلوکز با صرف دو مولکول ATP به دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات مبدل می گردد. واکنش های آن عبارتند از:

۱- فسفریلاسیون گلوکز به گلوکز ۶- فسفات توسط هگزوکیناز

۲- ایزومریزاسیون گلوکز ۶- فسفات به فروکتوز ۶- فسفات توسط فسفو هگزوز ایزومراز

۳- فسفریلاسیون فروکتوز ۶- فسفات به فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات توسط فسفو فروکتو کیناز - ۱ (PFK-1)

۴- تجزیه فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات به دی هیدروکسی استن فسفات (۳ کربن ابتدایی) و گلیسرآلدئید

۳- فسفات (۳ کربن انتهایی) توسط آلدولاز A

۵- ایزومریزاسیون دی هیدروکسی استن فسفات به گلیسر آلدئید ۳- فسفات توسط فسفو تریوز ایزومراز

فاز بهره وری

فازی که دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات را طی ۵ واکنش آنزیمی به دو مولکول پیرووات اکسید و جمعا چهار مولکول ATP و دو مولکول NADH تولید می نماید. واکنش های آن عبارتند از:

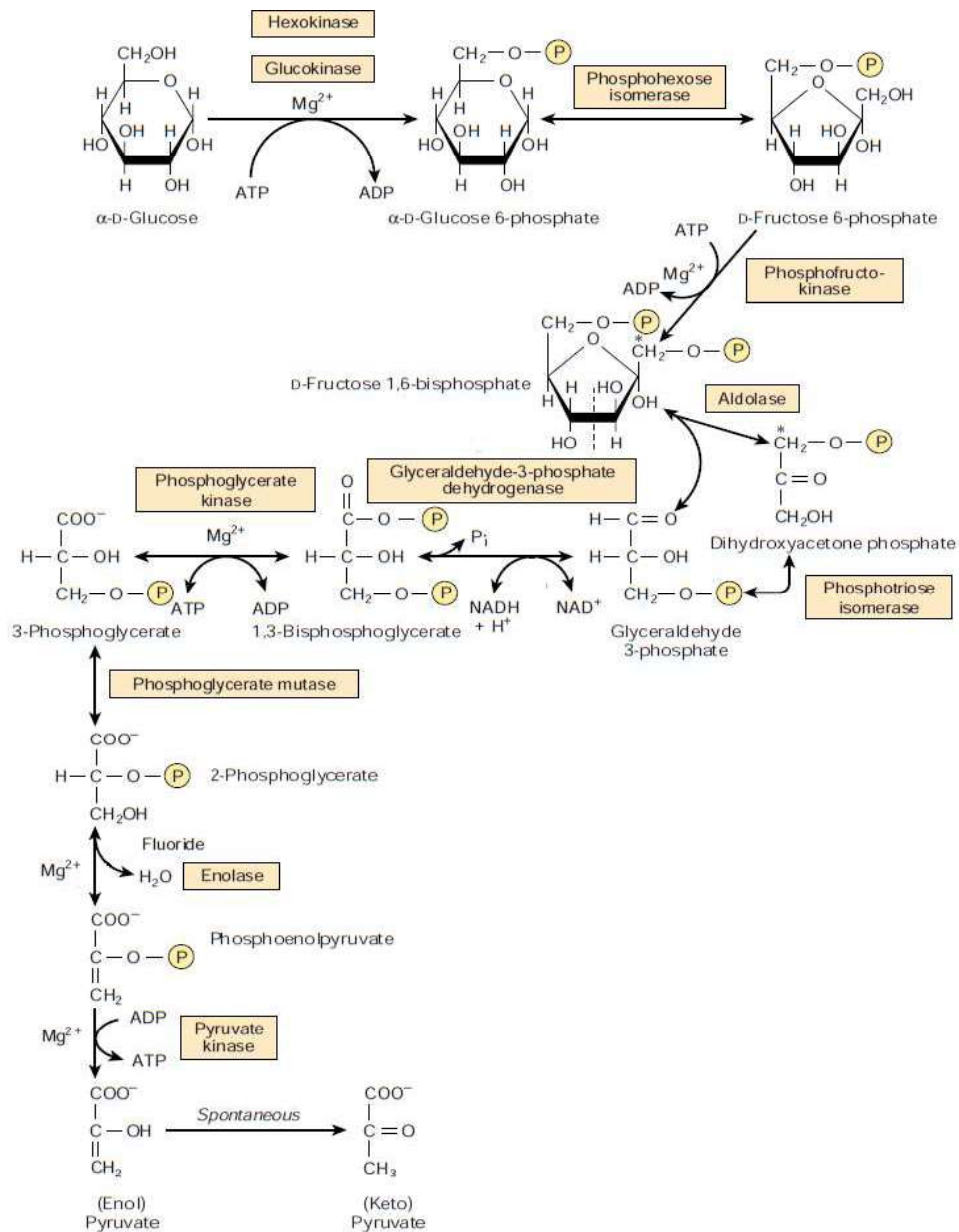
۶- اکسیداسیون و فسفریلاسیون گلیسرآلدئید ۳- فسفات به ۳، ۱- بیس فسفوگلیسرات توسط گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز

۷- تبدیل ۳، ۱- بیس فسفوگلیسرات به ۳- فسفوگلیسرات توسط فسفوگلیسرات کیناز

۸- ایزومریزاسیون ۳- فسفوگلیسرات توسط فسفوگلیسرات موتاز

۹- دهیدراتاسیون ۲- فسفوگلیسرات به فسفوانول پیرووات توسط **انولاز**

۱۰- دفسفریلاسیون فسفوانول پیرووات به پیرووات توسط **پیرووات کیناز**



تصویر ۱-۴. واکنش های مسیر گلیکولیز

بررسی مسیر گلیکولیز:

۱- **هگزوکیناز**. همانند کینازهای دیگر از Mg^{2+} به عنوان کوفاکتور استفاده می کند. ATP نیز کوسوبسترای آنزیم هست. Mg^{2+} با پوشاندن بارهای منفی در ATP زمینه را برای حمله نوکلئوفیلی اتم فسفر انتهایی به گروه -OH- گلوکز مهیا می سازد. برای این آنزیم، چهار ایزوزیم مختلف (I تا IV) شناسایی شده است که غالب آنها دارای میل بالایی برای گلوکز ($K_m < 0.1 \text{ mM}$) هستند و به شدت توسط گلوکز ۶- فسفات مهار می شوند. آنها با فسريله کردن هگزوزها از جمله گلوکز سبب به دام انداختنشان در سیتوزول می گردند چراکه استرهای فسفات باردار و آبدوست بوده و نمی توانند از عرض غشاء سلولی عبور نمایند. مهار آلوستریکی آنزیم توسط **گلوکز ۶- فسفات** از مصرف تمام فسفات معدنی سلول ممانعت می کند.

❖ به سبب مهار آنزیم توسط محصول خود واکنش هگزوکیناز به تعادل نمی رسد.

سلول های پارانشیم کبد و β پانکراس دارای یک ایزوزیم هگزوکیناز به نام **گلوکوکیناز (هگزوکیناز IV یا هگزوکیناز D)** هستند که فقط گلوکز را فسريله کرد و خصوصیات کینتیکی به شدت متفاوت نسبت به مابقی دارد. تمایل آن برای گلوکز پایین بوده و زمانیکه سطوح گلوکز خون به حدود $115 \frac{\text{mg}}{\text{dL}}$ -۱۱۰ ارتقا یابد گلوکز را به گلوکز ۶- فسفات تبدیل می کند. از دیگر ویژگی های این آنزیم به موارد زیر می توان اشاره داشت.

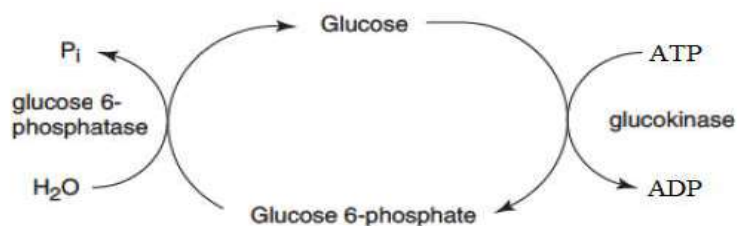
- انسولین باعث افزایش بیان ژن آن می گردد لذا یک آنزیم القاء پذیر (inducible) است.
- فروکتوز محرک گلوکوکیناز کبدی است.
- فروکتوز ۶- فسفات مهار کننده آن است.
- منحنی اشباع گلوکز برای آن سیگموئیدی بوده که مشخص کننده متعاون بودن آن است.

مهار گلوکوکیناز توسط فروکتوز ۶- فسفات به واسطه پروتئینی به نام **پروتئین تنظیم کننده گلوکوکیناز (GK-RP)** صورت می گیرد که به طور اختصاصی در هسته سلول های کبدی وجود دارد. زمانی که سطح گلوکز خون پایین است این پروتئین تنظیمی کمپلکسی با گلوکوکیناز در هسته ایجاد و آن را مهار می کند. افزایش گلوکز سلولی عاملی برای جدایی این کمپلکس و آزاد شدن گلوکوکیناز در سیتوزول است، فروکتوز نیز با تولید **فروکتوز ۱- فسفات** در تحریک جدا شدن آنزیم دخیل است. اما در صورتیکه میزان فروکتوز ۶- فسفات افزایش یابد این متابولیت گلوکوکیناز را به هسته منتقل و زمینه مهار آنرا بواسطه GK-RP فراهم می آورد.

❖ جهت ممانعت گلوکوکیناز از مصرف تمام P_i کبد، مکانیسمی تحت عنوان **چرخه بی ثمر**

(Futile cycling) وجود دارد (تصویر ۲-۴).

نقص ژن کد کننده گلوکوکیناز سبب افزایش قند خون و بروز یک فرم از دیابت ملیتوس نوع ۲ با عنوان **دیابت دیپرس دوره جوانی (MODY)** می شود.



تصویر ۲-۴. چرخه بی ثمر. گلوکز ۶- فسفاتاز از اتمام P_i های درون سلولی توسط گلوکوکیناز جلوگیری می کند.

۲- فسفوهگوز ایزومراز. برای عملکرد خود نیاز به Mg^{2+} دارد. آنزیم از طریق هیستیدین موجود در جایگاه فعال خود سبب شکستن حلقه گلوکز می گردد. در ادامه یک حدواسط cis -انیدوپل تشکیل می گردد که به فروکتوز مبدل می شود.

۳- فسفوفروکتوکیناز ۱ اصلی ترین مکان تنظیمی گلیکولیز می باشد. این آنزیم اولین مرحله محدود کننده گلیکولیز را کاتالیز می کند زیرا واکنش کاتالیز شده توسط فسفوهگوز ایزومراز قابل برگشت بوده و سلول ها می توانند از گلوکز ۶- فسفات در مسیر پنتوز فسفات یا سنتز گلیکوژن استفاده کنند. سیتрат، ATP و یون هیدروژن (pH پایین) اثر کننده های آلوستریک منفی مهم و فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات، AMP و ADP اثر کننده های آلوستریک مثبت مهم فسفوفروکتوکیناز ۱ هستند. ریبولوز ۵- فسفات (واسطه مسیر پنتوز فسفات) نیز این آنزیم را غیر مستقیم فعال می کند.

نکات

- اسید لاکتیک تولید شده در مسیر گلیکولیز غیر هوازی باعث اسیدی شدن سلول می گردد. غشاء پلاسمایی با انتقال لاکتات و H^+ به بیرون از سلول توسط یک انتقال دهند همسو لاکتات/ H^+ از کاهش شدید pH جلوگیری می کند. اما انتقال اسید لاکتیک به خارج سلول ها مستلزم حضور خون برای حمل و دفع آن می باشد. در صورتیکه جریان خون ناکافی باشد مثلاً در قلب طی یک حمله آنژین صدری یا در ماهیچه اسکلتی طی ورزش های سنگین، افزایش $[H^+]$ سلولی با مهار PFK-1، از تولید ATP جلوگیری می کند که عملکرد نامناسب عضلات و بروز خستگی را در پی دارد.
- نیتروگلیسرین و بلوکه کننده های کانال کلسیم با گشاد نمودن عروق قلبی و بلوکه کننده های β -آدرنرژیک با کاهش مصرف اکسیژن در قلب از آنژین صدری جلوگیری می کنند. اثر کلی کاهش نیاز قلب به اکسیژن، رساندن آن به عروق قلبی آسیب دیده است.
- در هیپرترمی بدخیم به علت وجود یک گیرنده ریانودین غیر طبیعی در شبکه سارکوپلاسمی عضلات اسکلتی این افراد، عوامل مختلفی به ویژه بی هوش کننده های هالوتان باعث افزایش زیاد

- دمای بدن، اسیدوز لاکتیک و هیپرکالمی می شوند. در نتیجه سلول های عضلانی به خاطر تولید گرمای بیش از حد، اسیدوز لاکتیک و کاهش شدید ATP به طور برگشت ناپذیری آسیب می بینند.
- **فن فورمین** (دارویی که زمانی برای درمان هیپرگلیسمی دیابت نوع ۲ استفاده می شد) در بعضی بیماران اسیدوز لاکتیک را القاء می کند.
 - فعالیت PFK-1 وابسته به میزان فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات است. یک آنزیم دو کارکردی که فسفوفروکتوکیناز ۲/ فروکتوز ۲، ۶ بیس فسفاتاز می باشد در تولید و تجزیه این ترکیب دخیل است. هورمون گلوکاگون و اپی نفرین با افزایش میزان cAMP سبب فعال شدن PKA می گردند. این آنزیم با فسفریله کردن یک واحد سرین ویژه (Ser32) در دومین کینازی آنزیم دو کارکردی موجب فعال شدن بخش فسفاتازی و مهار بخش کینازی می گردد.
- انسولین در کبد با به راه انداختن یک مسیر انتقال پیام که توسط فعال شدن فعالیت تیروزین کینازی گیرنده اش آغاز می گردد موجبات فعال شدن فسفوپروتئین فسفاتاز و cAMP فسفودی استراز را فراهم و سرعت گلیکولیز را می افزایش دهد.
- **قلب حاوی ایزوآنزیم متفاوتی از فسفوفروکتوکیناز ۲/ فروکتوز ۲، ۶ بیس فسفاتاز است.** PKA فعال شده ناشی از اپی نفرین در قلب سرین ۴۶۶ دومین فسفاتازی ایزوآنزیم قلبی را فعال می کند. فسفریله شدن این جایگاه، کیناز را به جای غیر فعال کردن فعال می سازد.

۴- **آلدولاز A** یا فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات آلدولاز سبب ایجاد شکست بین C3 و C4 می گردد. وقوع این اتفاق به وجود گروه کربونیل در C2 نیاز دارد، چراکه **لیزین** موجود در جایگاه فعال آنزیم به گروه کربونیل موجود در C2 حمله می کند. در نتیجه این حمله ابتدا گلیسرآلدئید ۳- فسفات و سپس دی هیدروکسی استون فسفات از فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات آزاد می گردند.

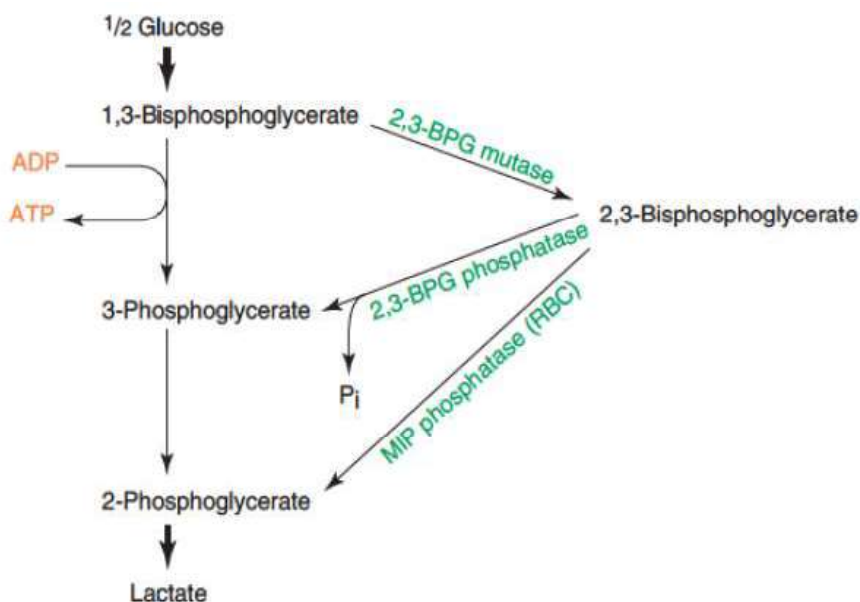
۵- **گلیسرآلدئید ۳ فسفات دهیدروژناز.** این آنزیم ضمن تبدیل گلیسرآلدئید به ۱، ۳- بیس فسفوگلیسرات تنها واکنش اکسیداسیون- احیا مسیر گلیکولیز را رقم می زند. گلیسرآلدئید ۳- فسفات به صورت کووالانسی به گروه SH- ریشه سیستئین موجود در جایگاه فعال آنزیم متصل می شود. نتیجه این امر تشکیل یک تیوهیمی استال است. در گام بعد NAD^+ به تیوهیمی استال حمله می کند. این NAD^+ با تبدیل شدن به NADH، تیوهیمی استال را به تیواستر اکسید می کند. تیواستر حاصله برای جداسازی از آنزیم متحمل فسفرولیز می شود. بدین صورت که یک فسفات معدنی به محل اتصال سوبسترا به Cys مربوط به آنزیم حمله می کند و ۱، ۳- بیس فسفوگلیسرات از آنزیم جدا می گردد.

نکات:

- شکل ۵ وجهی آرسنیک (آرسنات یا $HASO_4^{2-}$) با فسفات معدنی جهت اتصال به آنزیم رقابت می کند، از این رو بدون مهار گلیکولیز سبب کاهش تولید ATP می شود.

- یدواستات، یدواستامید، معرف های سولفیدریلی و فلزات سنگین نظیر جیوه و سرب با مهار SH (Cys-SH) موجود در جایگاه فعال سبب مهار آنزیم می شوند.
- متعاقب افزایش قند خون، گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز و گلیکولیز مهار می گردد. با افزایش قند خون تولید O_2^- در میتوکندری افزایش می یابد. در پاسخ به این افزایش آنزیم **پلی (ADP-ریبوز) پلیمراز** فعال می گردد. ADP ریبوزیلات ناشی از عملکرد این آنزیم باعث آزاد شدن گروه های سولفیدریلی بسیاری از آنزیم ها مثل رزیدوی سیستمین جایگاه فعال گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز می شود.

۶- فسفوگلیسرات کیناز با تبدیل ۱، ۳- بیس فسفوگلیسرات به ۳- فسفوگلیسرات نوعی واکنش فسفریلاسیون در سطح سوبسترا را موجب می شود. اما در RBC و تحت شرایط هیپوکسی تولید ۳، ۲- بیس فسفو گلیسرات در مسیری به نام راپوپورت یا **شانت راپوپورت** افزایش می یابد. این ترکیب تحویل اکسیژن به بافت ها توسط هموگلوبین را تنظیم می کند. تولید و تجزیه آن توسط یک آنزیم دو کارکردی با فعالیت های ۳، ۲- بیس فسفو گلیسرات موتاز و فسفاتازی صورت می پذیرد (تصویر ۳-۴).



تصویر ۳-۴. واکنش های شانت راپوپورت (بوسیله آنزیم دو کاره ۳، ۲- بیس فسفو گلیسرات موتاز/ فسفاتازی) و MIP فسفاتاز

آنزیم دیگری تحت عنوان **اینوزیتول پلی فسفات فسفاتاز چند گانه (Multiple inositol polyphosphate phosphatase)** نیز ۳، ۲- بیس فسفو گلیسرات را در RBC هیدرولیز می کند. این

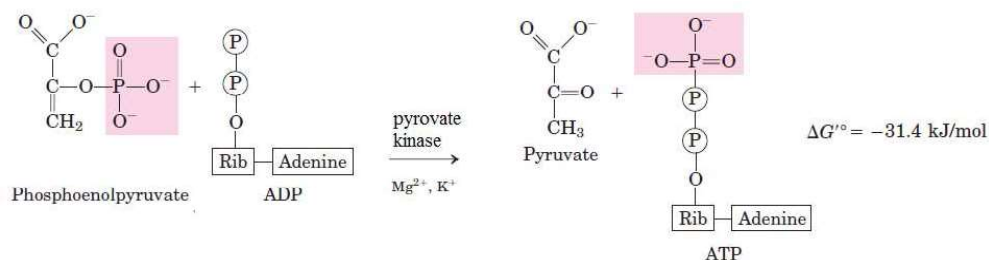
آنزیم با همکاری PFK-1 میزان ۳،۲- بیس فسفو گلیسرات را در pH های مختلف تنظیم می کنند. کاهش pH، کاهش فعالیت PFK-1 و افزایش فعالیت MIP را در پی دارد حال آنکه در آکالوز (بواسطه خونریزی یا هیپرونتیلیسیون منجر به هیپوکسی) عکس این وضعیت صورت می پذیرد.

۷- فسفوگلیسرات موتاز جابجایی برگشت پذیر گروه فسفریل بین C2 و C3 گلیسرات را کاتالیز می کند. موتاز با کمک **هیستیدین** موجود در جایگاه فعال خود این امر را رقم می زند. برای انجام این واکنش حضور Mg^{2+} ضروری است.

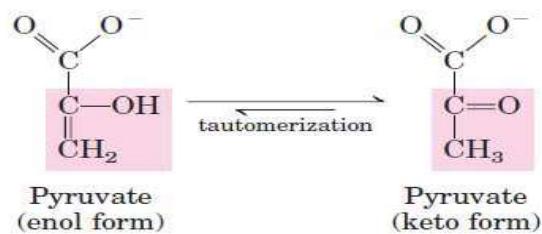
۸- انولاز از دسته لیاها بوده و به Mg^{2+} نیاز دارد.

❖ **فلوراید** (F^-) با Mg^{2+} و P_i یک کمپلکس یونی تشکیل داده و بدین ترتیب انولاز را مهار می کند.

۹- پیرووات کیناز به K^+ ، Mg^{2+} و Mn^{2+} نیاز دارد. واکنش آن فسفریلاسیون در سطح سوپسترا است.



محصول پیرووات ابتدا به شکل انول خود ظاهر شده و در ادامه به سرعت و به صورت غیر آنزیمی به شکل کتونی خود که در pH برابر با ۷ غالب است توتومریزه می شود. واکنش کلی دارای تغییر انرژی آزاد استاندارد بسیار بزرگی است که دلیل عمده آن تبدیل خود به خودی شکل انول به کتو می باشد. تقریباً نیمی از انرژی آزاد شده توسط هیدرولیز PEP ($\Delta G'^{\circ} = -61/9 \text{ kJ/mol}$) در شکل پیوند فسفوانیدیدی ATP ($\Delta G'^{\circ} = -30/5 \text{ kJ/mol}$) حفظ شده و بقیه ($-31/4 \text{ kJ/mol}$) نیروی پیش برنده واکنش برای سنتز ATP را فراهم می آورد.



پیرووات کیناز آنزیمی آلوستریک بوده و افکتورهای آن به قرار زیر است:

- افکتورهای مثبت شامل AMP، F1,6 BP و F2,6 BP.
 - افکتورهای منفی شامل ATP، آلانین، استیل کوآنزیم A و اسیدهای چرب.
- ایزوزیم کبدی پیرووات کیناز (نوع L) و نه ایزوزیم عضلانی (نوع M1) تحت تنظیم فسفریلاسیون-دفسفریلاسیون قرار می گیرد. گلوکاگون در کبد با افزایش cAMP سبب فعالسازی PKA می گردد. این آنزیم، ایزوزیم نوع L را فسفریله و غیر فعال می سازد. این عمل زمینه کاهش مصرف گلوکز در کبد و انتقال آن به بافت های دیگر نظیر مغز را مهیا می سازد. در عضلات میزان cAMP در پاسخ به اپی نفرین افزایش می یابد که فعال سازی ایزوزیم M1 و گلیکولیز را در پی دارد.
- پیرووات کیناز در کبد به مانند گلوکوکیناز توسط مصرف بالای کربوهیدرات و سطح بالای انسولین تحریک می شود. این موضوع یکی از دلایلی است که چرا کبد افراد با تغذیه خوب ظرفیت بالاتری برای مصرف کربوهیدرات ها نسبت به افراد گرسنه یا دیابتی دارد.
- اختلال ژنتیکی پیرووات کیناز کاهش تولید ATP را در پی دارد. کاهش سنتز گلوکوتاتیون و البته افت در عملکرد پمپ Na^+/K^+ ATPase متعاقب کمبود ATP، لیز شدن RBC و کم خونی همولیتیک را در پی دارد.

تنظیم ژن های دخیل در گلیکولیز

تغییر در بیان ژن های گلوکوکیناز، فسفوفروکتوکیناز ۱ و پیرووات کیناز در تنظیم بلند مدت مسیر دخیل اند.

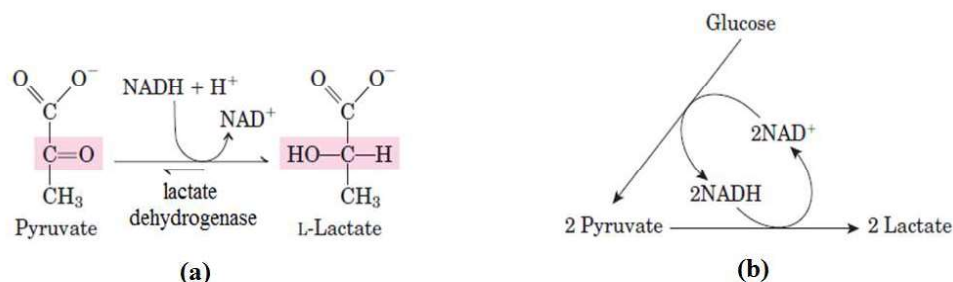
سرنوشت های پیرووات در شرایط بی هوازی

تحت شرایط بی هوازی تخمیرهای لاکتیکی و الکلی را خواهیم داشت. تخمیر (Fermentation) یک اصطلاح عمومی برای فرآیندهایی است که در طی آنها انرژی استخراج می گردد ولی اکسیژن مصرف نمی شود. وقوع تخمیر به دو دلیل است؛ اولاً در محیط سلول ها اکسیژنی وجود نداشته باشد یا میزان اکسیژن محیط بسیار اندک (هیپوکسی) باشد و ثانیاً سلول فاقد میتوکندری باشد چراکه این اندامک برای سوخت پیرووات در شرایط هوازی ضروری است.

تخمیر لاکتیکی

در برخی از سلول های حیوانی نظیر اریتروسیت ها و سلول های عضلانی که تحت فعالیت شدید قرار گرفته اند تخمیر لاکتیکی داریم. در این سلول ها پیرووات توسط لاکتات دهیدروژناز به L- لاکتات احیاء می گردد. تعادل کلی این واکنش به نفع تولید لاکتات است (تصویر ۴-۴a).

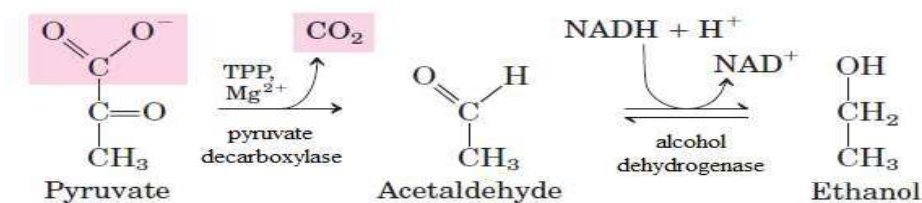
با تبدیل پیرووات به لاکتات، NADH های تولیدی در مسیر گلیکولیز مجدد به NAD^+ تبدیل می گردد که برای ادامه فعالیت گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز و در جریان بودن مسیر ضروری است (تصویر ۴-۴b).



تصویر ۴-۴. (a) واکنش لاکتات دهیدروژناز، (b) تعامل تخمیر لاکتیکی با مسیر گلیکولیز

تخمیر الکلی (اتانولی)

مخممر و برخی دیگر از میکروارگانیسم های دیگر پیرووات را به جای لاکتات به اتانول و CO_2 تخمیر می کنند. این امر در طی دو مرحله صورت می پذیرد (تصویر ۴-۵):

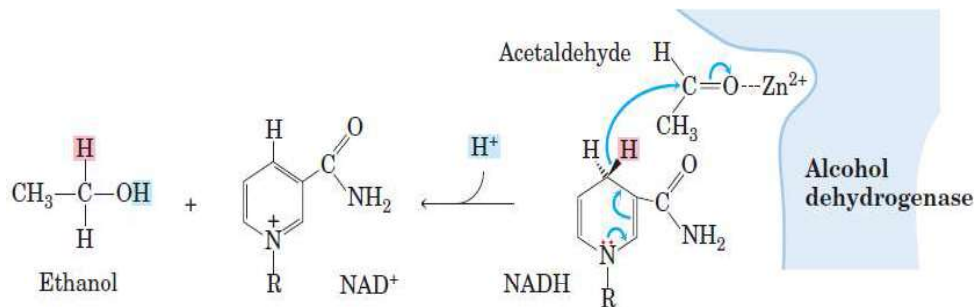


تصویر ۴-۵. واکنش های تخمیر الکلی

در مرحله اول پیرووات دکربوکسیلاز با کمک Mg^{2+} و کوآنزیم TPP، پیرووات را به CO_2 و استالدئید تبدیل می کند. در مرحله دوم، استالدئید بوسیله الکل دهیدروژناز به اتانول احیاء می شود. در این واکنش، قدرت احیائی توسط NADH مشتق از دهیدروژناسیون گلیسرآلدئید ۳- فسفات فراهم می آید. معادله کلی تخمیر اتانولی به قرار زیر است:



الکل دهیدروژناز از طریق Zn^{2+} موجود در جایگاه فعال خود به اکسیژن گروه کربونیل استالدئید متصل می شود. در ادامه این آنزیم یک یون هیدرید و یک پروتون را به استالدئید منتقل می کند تا اتانول تهیه گردد (تصویر ۴-۶).



تصویر ۶-۴. فرآیند تولید اتانول در تخمیر الکلی

مصرف زیاد الکل باعث اسیدوز لاکتیک شدید و حتی مرگ شخص می گردد. علل آن عبارتند از:

(۱) عمده NAD^+ سلولی توسط الکل دهیدروژناز مصرف می شود. لذا NAD^+ مورد نیاز گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز تامین نشده و مسیر گلیکولیز مهار می گردد.

(۲) NADH های تولید شده موجب فعال شدن لاکتات دهیدروژناز و تولید شدید اسید لاکتیک می شوند.

گلیکولیز در سلول های سرطانی

مصرف گلوکز به صورت غیر هوازی تا زمانیکه سلول های سرطانی طی فرآیند آنژیوژنز از رگ های خونی بهره مند شوند به عنوان مسیر انتخابی است. از آنجاییکه میزان ATP خالص حاصل از گلیکولیز تنها ۲ عدد می باشد سلول های غیر نرمال جهت تامین انرژی خود به استفاده شدید از گلیکولیز روی می آورند. افزایش سنتز آنزیم های گلیکولیز، GLUT1 و GLUT3 از تغییراتی هستند که دستیابی به این امر را میسر می نمایند. فاکتور نسخه برداری قابل القاء توسط هیپوکسی-۱ (HIF-1) سنتز شماری از آنزیم ها و ناقلین در زمان محدود بودن منبع اکسیژنی را تحریک می کند. البته این فاکتور القاء گر بیان VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) جهت رگزایی به سمت توده سرطانی نیز می باشد. محققان از این وابستگی شدید سلول های توموری به گلیکولیز به عنوان فرصتی جهت شناسایی و درمان سلول های سرطانی نیز استفاده کرده اند. در این قسمت مروری بر تغییرات غیر معمول به همراه دستاوردهای مهم تشخیصی و درمانی مسیر خواهیم داشت.

۱- بیان آنزیم هگزوکیناز II در سلول های سرطانی نسبت به سلول های طبیعی بالاتر است. از طرفی دیگر اتصال محکم این آنزیم به غشاء خارجی میتوکندری باعث دسترسی آن به ATP تولید شده توسط فسفریلاسیون اکسیداتیو می شود.

- داروی ایماتینیب یک تیروزین کیناز اختصاصی را مهار و بدین ترتیب از افزایش سنتز هگزوکینازی جلوگیری می کند. همچنین از ۳ مهار کننده هگزوکینازی شامل ۲- داکسی گلوکز، لونیدامین و ۳- برومو پیرووات به عنوان عوامل شیمی درمانی استفاده می شود.

- از **توموگرافی گسیل پوزیترون (PET)** در تشخیص متاستازهای انواع سرطان استفاده می شود. در این روش ۲- داکسی گلوکز نشاندار با ^{18}F به فردی که مشکوک به سرطان است تزریق می شود. مقادیر بالای آن توسط سلول های سرطانی برداشت، توسط هگزوکیناز فسفریله و به صورت ۶- فسفو ۲- فلوئورو ۲- داکسی گلوکز (۶ فسفو- FdG) تجمع می یابد. عدم حضور گروه هیدروکسیل در موقعیت ۲- داکسی گلوکز از متابولیسم بیشتر این ترکیب جلوگیری می کند. شناسایی پوزیترون حاصل از واپاشی ^{18}F توسط دستگاه PET محل دقیق تومورها را نشان می دهد.

۲- در شرایط هیپوکسی، سلول های سرطانی ایزوفریم خاصی از فسفوفروکتوکیناز ۱/۲ فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفاتاز را بیان می کنند. در واقع این ایزوفریم زمانی فسفریله می شود خصلت کینازی اش فعال می گردد. تولید فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفات، فعالیت فسفوفروکتوکیناز ۱ را تحریک و سرعت گلیکولیز را بالا نگه می دارد.

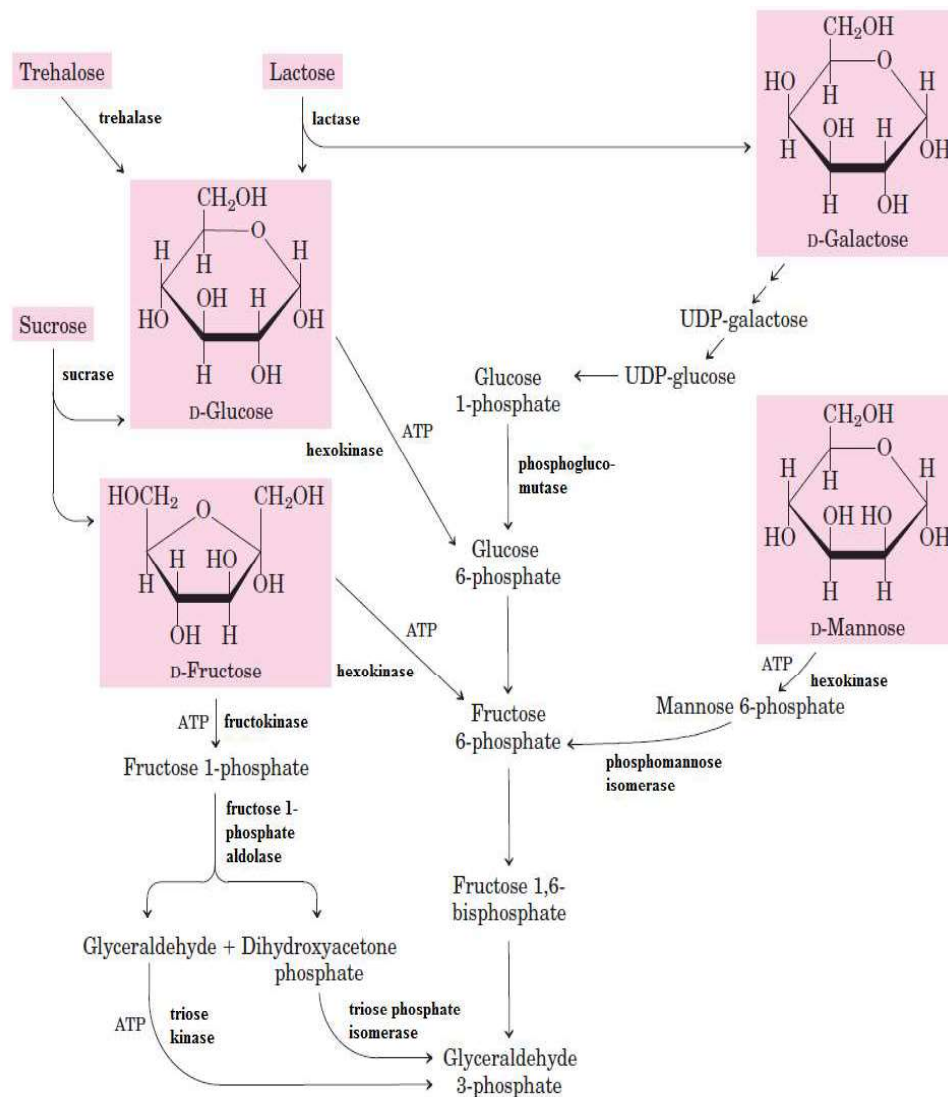
- افزایش AMP در سلول های سرطانی، AMP کیناز (AMPK) را فعال و این آنزیم ایزوفریم را فسفریله می کند.

ژن TP_{53} ، پروتئین P_{53} را کد می کند. این پروتئین یک فاکتور رونویسی است که بیان چندین پروتئین سرکوب کننده تومور از جمله **TIGAR** را تنظیم می کند. نام TIGAR از TP_{53} القاء کننده گلیکولیز و تنظیم آپوپتوزیس (TP₅₃- induced glycolysis and apoptosis regulator) گرفته شده است. TIGAR از نظر ساختاری با دومین بیس فسفاتاز آنزیم فسفوفروکتوکیناز ۱/۲ فروکتوز ۲، ۶- بیس فسفاتاز ارتباط دارد. از دست رفتن این مکانیسم کنترلی به دلیل جهش در ژن TP_{53} در سرطان شایع بوده و افزایش مصرف گلوکز را در پی دارد.

۳- بیان نوع خاصی از پیرووات کیناز به نام **PKM₂ (PK M/M)** نیز امکان مصرف بالای گلوکز و رشد بیشتر سلول های سرطانی نسبت به غیر سرطانی را ایجاد می کند.

مسیر گلیکولیز و متابولیسم کربوهیدرات های دیگر

گالاکتوز، فروکتوز و مانوز نیز با کمک شماری از آنزیم ها به مسیر گلیکولیز پیوسته و مورد استفاده سلول ها قرار می گیرند (تصویر ۷-۴).



تصویر ۴-۷. الحاق کربوهیدرات های دیگر به مسیر گلیکولیز

متابولیسم گالاکتوز (تصویر ۴-۸)

گالاکتوز در کبد و با سه واکنش آنزیمی گالاکتوکیناز، گالاکتوز ۱- فسفات یوریدیل لیل ترانسفراز (GALT) و اپیمراز به گلوکز ۱- فسفات تبدیل می شود. این ترکیب در ادامه به مسیر گلیکولیز می پیوندد. نقص در هر کدام از این سه آنزیم خصوصا GALT، گالاکتوزومی یا گالاکتوزوری را در پی

دارد که با نارسایی کبدی همراه است. یکی از مشخصات نارسایی کبد افزایش غلظت بیلی روبین در گردش خون و زرد شدن بافت های مخاطی می باشد.

نکات

(۱) آزمون مثبت مواد احیاء کننده (بندیکت) و منفی گلوکز اکسیداز ادرار، گالاکتوزوری در نوزادان را مطرح می کند

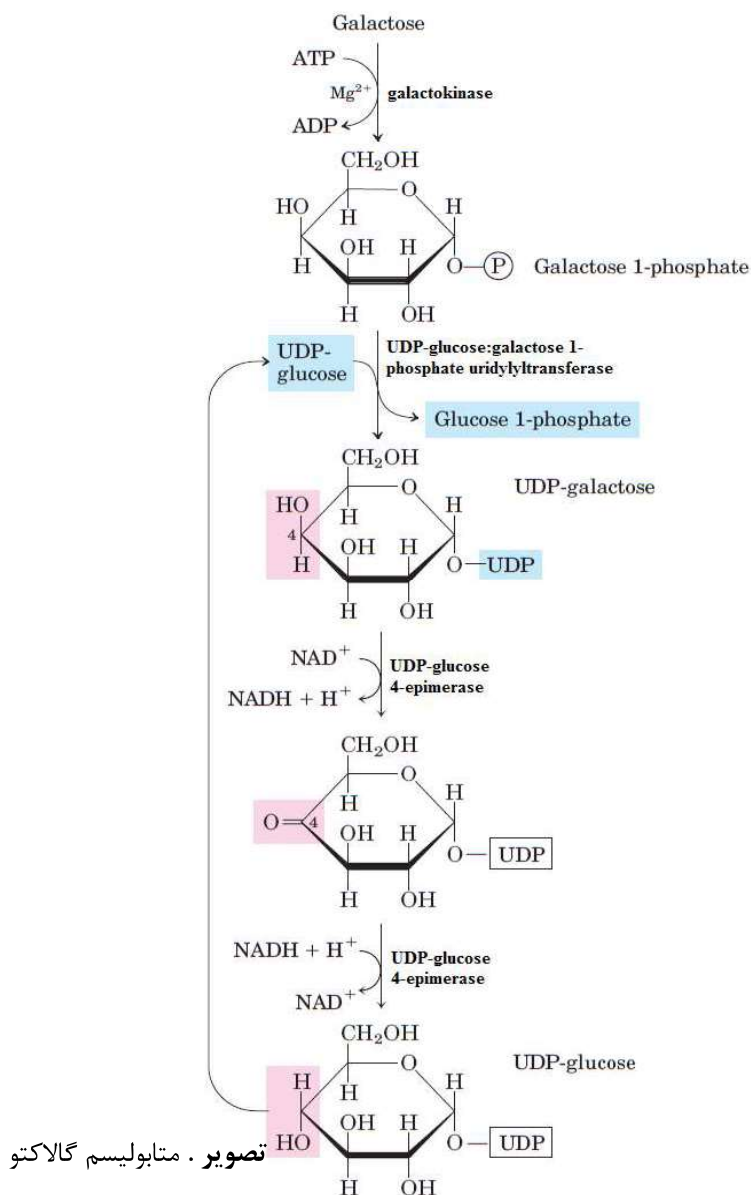
(۲) احیاء گالاکتوز به گالاکتیتول یا **دولسیتول** علت کاتاراکت زودرس در نوزادان مبتلا به گالاکتوزومی است.

(۳) کبد قدرت بالایی در برداشت گالاکتوز دارد، لذا **تست تحمل گالاکتوز** در بررسی فعالیت کبد به کار می رود.

(۴) آنزیم اپیمرز با اینکه ایزومراز است ولی نیازمند کوآنزیم NAD می باشد.

(۵) چون واکنش اپیمرز برگشت پذیر است، گلوکز هم می تواند به گالاکتوز تبدیل شود و به همین دلیل گالاکتوز یک ماده غذایی ضروری محسوب نمی شود.

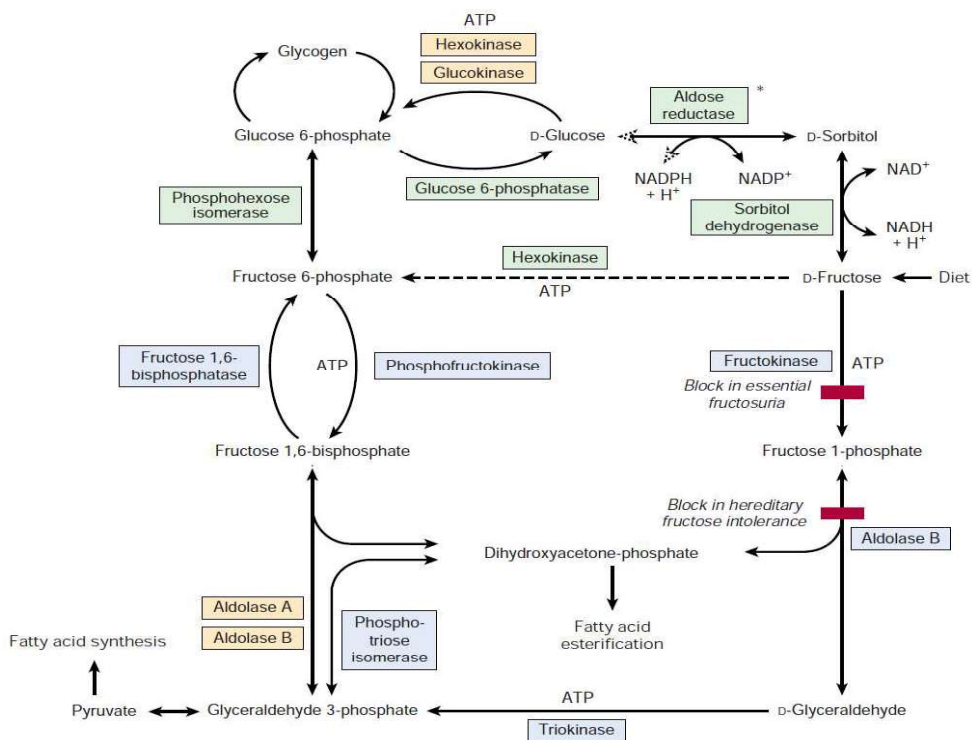
(۶) آنزیم گالاکتوزیل ترانسفراز با انتقال UDP-گالاکتوز به گلوکز در حضور **α -لاکتالبومین** سبب تولید لاکتوز در غدد شیر ساز می شود. پرولاکتین تولید گالاکتوزیل ترانسفراز و α -لاکتالبومین را بالا می برد.



تصویر ۸-۴. متابولیسم گالاکتوز

متابولیسم فروکتوز (تصویر ۹-۴)

متابولیسم اصلی فروکتوز در کبد و با آنزیم فروکتوکیناز آغاز می گردد. فروکتوز ۱- فسفات حاصله طی چند واکنش به مسیر گلیکولیز می پیوندد. فروکتوز در بافت های غیر کبدی توسط هگزوکیناز مستقیماً به فروکتوز ۶- فسفات تبدیل می گردد.



تصویر ۹-۴. متابولیسم فروکتوز

نکات

- در بافت های خارج کبدی، گلوکز چون سوبسترای بهتری برای هگزوکیناز است فسفریلاسیون فروکتوز را مهار می کند. لذا عمده متابولیسم فروکتوز در کبد انجام می پذیرد.
- فروکتوکیناز برخلاف گلوکوکیناز، فعالیتش تحت تاثیر گرسنگی یا انسولین نیست. همین امر باعث می گردد تا فروکتوز با سرعت طبیعی از خون بیماران دیابتی پاکسازی شود.
- خوردن مقادیر زیاد فروکتوز می تواند سبب چاقی و بروز آترواسکلروز شود. متعاقب مصرف بالای فروکتوز، بخش عمده ای از آن جهت متابولیزه شدن توسط کبد برداشت می شوند. از آنجاییکه متابولیسم فروکتوز در کبد مرحله فسفوفروکتوکیناز I را ندارد، میزان ATP تولید شده ناشی از آن به نسبت گلوکز بیش تر است. بنابراین مصرف فروکتوز بالا توسط شخص، ضمن اینکه سبب تولید

پیرووات و استیل CoA بالایی می گردد تولید ATP زیادی را هم به همراه دارد که باعث افزایش لیپوژنز، سنتز تری آسیل گلیسرول و ترشح VLDL از کبد می شود و می تواند به هیپرتری آسیل گلیسرولمی و افزایش کلسترول LDL منجر گردد. لذا می توان آنرا بالقوه آتروژنیک دانست. از طرفی دیگر سلول های بافت چربی نیز با استفاده از انرژی حاصل شده در بدن، استیل CoA های حاصل از فروکتوز را برای ساخت اسیدهای چرب به کار می گیرند که بروز چاقی را به همراه دارد.

(۴) مصرف زیاد فروکتوز سبب به دام افتادن فسفات غیر آلی در فروکتوز ۱- فسفات شده و سنتز ATP را می کاهد. در نتیجه، مهار سنتز پورین در بدن که بوسیله ATP انجام می شود کاهش می یابد و تولید اسید اوریک بیش تر می شود. این حالت به هیپراوریسمی منجر می شود که یکی از علل نقرس است.

(۵) نقص آنزیم های این مسیر شماری از اختلالات را به همراه دارد، شامل:

- فروکتوزوری اصلی بواسطه کمبود فروکتوکیناز
 - عدم تحمل ارثی فروکتوز بواسطه کمبود آلدولاز کبدی (آلدولاز B)
- افزایش فروکتوز ۱- فسفات ناشی از کمبود آلدولاز B و البته فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات به سبب نقص فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفاتاز موجبات بروز هیپوگلیسمی را فراهم می آورند. چراکه فروکتوز ۱- فسفات و فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفات، فعالیت گلیکوژن فسفریلاز کبدی را به صورت آلوستریک مهار می سازند.
- (۶) در بیماری عدم تحمل ارثی فروکتوز، فروکتوز ۱- فسفات در کبد تجمع یافته و فسفات آزاد کبدی را تخلیه می کند. تخلیه فسفات کبد با بروز نارسایی کبد همراه است.
- (۷) فروکتوز در مسیری به نام مسیر سوربیتول یا پلی آل (Polyol) می تواند از احیاء گلوکز به سوربیتول و سپس اکسیداسیون آن تولید گردد. تامین فروکتوز اسپرماٹوزوئید از این مسیر است. ضمناً در دیابت شیرین افزایش گلوکز خون، تجمع سوربیتول در عدسی چشم و به دنبال آن افزایش فشار اسمزی را به همراه دارد. افزایش فشار اسمزی موجب دناتوره شدن پروتئین های عدسی و ایجاد آب مروارید می شود.
- (۸) به فرآیند تبدیل فروکتوز به لاکتات، فروکتولیز گفته می شود. در شرایط گرسنگی از دی هیدروکسی استن فسفات حاصل از شکست فروکتوز برای تولید گلوکز استفاده می شود. این امر به فرآیند گلوکونئوژنز جهت تنظیم گلوکز خون در شرایط گرسنگی کمک می کند.

سوالات

- ۱- در واکنش های گلیکولیز کدام یک از آنزیم های زیر جزء آنزیم های آلوستریک می باشد؟
الف) فسفوفروکتوکیناز (ب) انولاز (ج) آلدولاز (د) تریوز فسفات ایزومراز
- ۲- کدام آنزیم راه گلیکولیز می تواند محصولی تولید نماید که بدون نیاز به زنجیره تنفسی قادر به تولید ATP باشد؟
الف) هگزوکیناز (ب) آلدولاز (ج) انولاز (د) فسفوفروکتوکیناز
- ۳- در مسیر متابولیسم کدام یک از مونوساکاریدهای زیر هگزوکیناز وجود ندارد؟
الف) فروکتوز (ب) مانوز (ج) گلوکز (د) گالاکتوز
- ۴- علت فعال شدن خصلت کینازی فسفوفروکتوکیناز ۲/ فروکتوز ۲، ۶ بیس فسفاتاز بواسطه اپی نفرین در قلب چیست؟
الف) فسفریلاسیون Ser₃₂ در دومین فسفاتازی (ب) فسفریلاسیون Ser₃₂ در دومین کینازی
ج) فسفریلاسیون Ser₄₆₆ دومین فسفاتاز (د) فسفریلاسیون Ser₄₆₆ دومین کینازی
- ۵- بیماری عدم تحمل فروکتوز به علت نقص کدام یک از آنزیم های زیر است؟
الف) فروکتوز ۱، ۶- بیس فسفاتاز (ب) فروکتوکیناز (ج) اپی مراز (د) آلدولاز B
- ۶- نخستین آنزیم در مسیر پلی آل جهت تبدیل گلوکز به فروکتوز کدام است؟
الف) آلدوز (ب) هگزوکیناز
ج) سوربیتول دهیدروژناز (د) گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز
- ۷- هیپرگلاسیسمی گلیکولیز را مهار می کند، کدام مورد دلیل این امر می باشد؟
الف) پلی ADP- ریبوزیلاسیون سیستمین در جایگاه فعال آنزیم گلیسرآلدئید ۳- فسفات دهیدروژناز
ب) مصرف نیکوتین آمید به عنوان سوبسترای پلی ADP ریبوز پلیمراز
ج) غیر فعال شدن آنزیم پلی ADP ریبوز پلیمراز
د) کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن
- ۸- در واکنش هگزوکیناز، نقش ATP عبارتست از:
الف) کوسوبسترا (ب) افکتور آلوستریک (ج) کوآنزیم (د) کوفاکتور
- ۹- در رابطه با تنظیم گلیکولیز توسط هورمون ها کدام گزینه درست است؟
الف) افزایش سطح خونی اپی نفرین باعث تحریک گلیکولیز در عضله قلب می گردد.
ب) افزایش سطح خونی گلوکاگون باعث تحریک گلیکولیز در کبد می گردد.
ج) افزایش سطح خونی اپی نفرین باعث مهار گلیکولیز در عضله قلب می گردد.
د) افزایش سطح خونی گلوکاگون باعث مهار گلیکولیز در عضله قلب می گردد.

۱۰- کدام یک از آنزیم های زیر از انجام گلیکولیز در سلول های سرطانی جلوگیری به عمل می آورند؟

الف) فسفوفروکتوکیناز II (ب) پیرووات کیناز M2 (ج) TIGAR (د) AMP کیناز

۱۱- اتصال گروه فسفات به واسطه های مسیر گلیکولیز دارای همه مزایای زیر است، بجز:

الف) باعث افزایش انرژی حاصل از اکسیداسیون از گلوکز می شود.

ب) مانع خروج این واسطه ها از سلول می شود.

ج) به انتقال انرژی از گلوکز به ATP کمک می کند.

د) باعث کاهش انرژی اکتیواسیون واکنش های بعدی می شود.

۱۲- وقتی قند خون بالا است:

الف) آنزیم هگزوکیناز در کبد مهار و آنزیم گلوکوکیناز فعال است.

ب) هگزوکیناز و گلوکوکیناز هر دو فعال می باشند.

ج) هگزوکیناز و گلوکوکیناز هر دو مهار می باشند.

د) هگزوکیناز فعال ولی گلوکوکیناز مهار می باشد.

۱۳- زمانی که میزان گلوکاگون خون افزایش می یابد، فعالیت کدام یک از آنزیم های کبدی

زیر کاهش می یابد؟

الف) آدنیلات سیکلاز (ب) پروتئین کیناز

ج) فروکتوز ۱ و ۶- بیس فسفاتاز (د) ۶- فسفوفروکتو- ۲ - کیناز

۱۴- واسطه عمل کدام آنزیم در گلیکولیز، تولید یک باز شیف (Schiff base) است؟

الف) آلدولاز (ب) ایزومراز (ج) هیدرولاز (د) دهیدروژناز

۱۵- علاوه بر کبد کدام یک از بافت های زیر به طور عمده فروکتوز را متابولیزه می کنند؟

الف) روده کوچک، کلیه (ب) روده بزرگ، کلیه

ج) بافت چربی، کلیه (د) عضله اسکلتی، کلیه

۱۶- نوزادی بعد از تولد و مصرف شیر مبتلا به اسهال، استفراغ و زردی می شود. به نظر شما

اختلال در فعالیت کدام یک از آنزیم های زیر می باشد؟

الف) فسفوفروکتوکموٹاز (ب) فسفوفالاکتواتوریدیلل ترانسفراز

ج) فسفوفالاکتواتوریدیلل دهیدروژناز (د) فسفوفروکتوکیناز

۱۷- فاکتور رونوشت برداری القاء شونده توسط هیپوکسی (HIF-1) کدام یک از مسیرهای

متابولیسمی را در تومورهای سرطانی القاء می نماید؟

الف) زنجیره انتقال الکترون (ب) شکستن اسیدهای چرب

ج) سنتز اسیدهای چرب (د) گلیکولیز

۱۸- منحنی تنظیمی فسفوفروکتوکیناز-۱ (PFK-1) به چه شکلی است و در صورت حضور

ATP چه تغییری می کند؟

(الف) سیگموئیدی- جا به جایی (شیفت) به

(ب) هذلولی- جا به جایی (شیفت) به راست

(ج) سیگموئیدی- جا به جایی (شیفت)

(د) هذلولی- جا به جایی (شیفت) به چپ

۱۹- کدام گزینه دلیل اصلی استفاده از ^{18}F - 2- دزوکسی گلوکز در تصویرنگاری متابولیک

سلول های سرطانی به روش PET است؟

(الف) وجود فلوئور ۱۸ سبب مهار گلیکولیز و تجمع این ترکیب می شود.

(ب) سلول های سرطانی این ترکیب را با سرعت بیشتری نسبت به گلوکز متابولیزه می کنند.

(ج) ۲- دزوکسی بودن این قند سبب مهار متابولیسم آن در سلول می شود.

(د) هگزوکیناز II موجود در سلول های سرطانی به این سوپسترا تمایل بیش تری نسبت به گلوکز دارد.

۲۰- در سلول های سرطانی فعالیت آنزیم دوکاره ۶- فسفوفروکتو ۲- کیناز / فروکتوز ۲ و ۶- بیس فسفاتاز نسبت به سلول های عادی متفاوت است. با توجه به نیاز این سلول ها به انرژی

کدام تغییر به نفع سلول سرطانی است؟

(الف) افزایش فعالیت کینازی- کاهش فعالیت فسفاتازی

(ب) کاهش فعالیت کینازی- افزایش فعالیت فسفاتازی

(ج) افزایش فعالیت کینازی- عدم تغییر فعالیت فسفاتازی

(د) افزایش فعالیت کینازی و فسفاتازی

۲۱- در تمام بافت های زیر مکانیسم اصلی تولید ATP مسیر گلیکولیز است، بجز:

(الف) قرنیه چشم (ب) فیبرهای سفید عضلات (ج) بیضه ها (د) سلول های روده

۲۲- همه موارد زیر به رفع اسیدوز لاکتیک کمک می کنند، بجز:

(الف) تزریق بی کربنات (ب) اکسیژن رسانی کافی به بیمار

(ج) درمان با تیامین (د) درمان با بیوتین

۲۳- افزایش فعالیت آنزیم multiple inositol polyphosphate phosphatase (MIP) در

گلبول های قرمز منجر به کاهش 2,3-DPG در کدامیک از شرایط زیر می شود؟

(الف) آلکالوز متابولیک (ب) آلکالوز تنفسی

(ج) اسیدوز متابولیک (د) اسیدوز تنفسی جبران شده

۲۴- غلظت بالای اسید لاکتیک باعث مهار کدامیک از آنزیم های ماهیچه ای می شود؟

(الف) هگزوکیناز (ب) فسفوفروکتوکیناز I (ج) پیرووات کیناز (د) لاکتات دهیدروژناز

۲۵- بیان انرژی در کدام یک از واکنش های آنزیمی مسیر گلیکولیز بالاترین مقدار است؟

(الف) تبدیل گلیسرآلدئید به ۱ و ۳- بیس فسفوگلیسرات

(ب) تبدیل دی هیدروکسی استن فسفات به گلیسرآلدئید ۳- فسفات

- (ج) تبدیل ۲ و ۳- بیس فسفو گلیسرات به ۳- فسفوگلیسرات
(د) تبدیل فسفوانول پیرووات به پیرووات
- ۲۶- دلیل ایجاد کاتاراکت دیابتی کدام مورد است؟
(الف) افزایش فعالیت گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز
(ب) افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز
(ج) کاهش غلظت گلوکز در عدسی چشم
(د) عدم تشکیل سوربیتول
- ۲۷- در ارتباط با تحریک متابولیسم در سلول عضلانی قلبی، کدام گزینه صحیح است؟
(الف) گلیکوژنز توسط گلوکاگون
(ب) گلیکوژنولیز از طریق گیرنده α -آدرنرژیک
(ج) گلیکولیز توسط گلوکاگون
(د) گلیکولیز توسط اپی نفرین
- ۲۸- نوزادی با تغذیه از شیر مادر با علائم خواب آلودگی، اسهال، استفراغ، زردی و بزرگ شدن کبد به مرکز درمانی آورده می شود. با قطع شیر مادر و جایگزینی آن با شیر خشک حاوی سوکروز به عنوان تنها کربوهیدرات، علائم بیمار در چند روز مرتفع می گردد. کدام تشخیص محتمل تر است؟
(الف) نقص یکی از آنزیم های مسیر متابولیسم پنتوزها
(ب) نقص یکی از آنزیم های مسیر گلوکونئوژنز
(ج) گالاکتوزومی
(د) عدم تحمل فروکتوز
- ۲۹- در فردی که به دلیل کمبود آنزیم پیرووات کیناز دچار آنمی همولیتیک شده است، کدامیک از ترکیبات زیر افزایش یافته و بر جبران نسبی وضعیت بیمار تأثیر گذار است؟
(الف) استیل کوآنزیم A
(ب) اگزوالواستات
(ج) ۲ و ۳- بیس فسفو گلیسرات
(د) پیرووات
- ۳۰- فردی به دلیل مصرف بیش از حد الکل دچار هیپوگلیسمی شده است. کدامیک از عوامل مرتبط با متابولیسم اتانول عامل این وضعیت است؟
(الف) افزایش مقدار استات
(ب) افزایش تولید استالدئید
(ج) کاهش سطح NAD
(د) کاهش تولید ATP
- ۳۱- هیپوکسی در سلولهای سرطانی با القای کدام آنزیم سبب افزایش گلیکولیز می شود؟
(الف) هگزوکیناز
(ب) ۶ فسفو فروکتو کیناز-۲
(ج) تریوز فسفات ایزومراز
(د) پیرووات کیناز
- ۳۲- نوع خفیف گالاکتوزومی به علت نقص در کدام آنزیم ایجاد می شود؟
(الف) گالاکتوکیناز
(ب) گالاکتوز ۱- فسفات یوریدیل ترانسفراز
(ج) UDP- گالاکتوز ۴- اپی مراز
(د) پیروفسفریلاز

۳۳- نقص ژنتیکی کدام یک از آنزیم های مسیر گلیکولیز باعث آنمی همولیتیک می شود؟

الف) هگزوکیناز ب) پیرووات کیناز ج) انولاز د) تریوز فسفات ایزومراز

۳۴- همه موارد زیر در مورد هگزوکیناز و گلوکوکیناز صحیح هستند، بجز:

الف) K_m هگزوکیناز برای گلوکز نسبت به گلوکوکیناز کمتر است.

ب) برخلاف گلوکوکیناز، هگزوکیناز توسط محصول خود مهار می شود.

ج) منحنی اشباع هر دو آنزیم سیگموئیدی است.

د) گلوکوکیناز منحصر در کبد و پانکراس عمل می کند.

۳۵- در هنگام فعالیت شدید عضلانی، فعالیت کدامیک از آنزیم های زیر تحت تاثیر افزایش

یون H^+ در داخل سلول مهار می شود؟

الف) انولاز ب) آلدولاز

ج) فسفوفروکتوکیناز- ۱ د) فسفوگلیسرات کیناز

۳۶- به طور معمول افزایش بیان کدام آنزیم در سلول های سرطانی، مبنای روش تشخیص

PET- Scan در ارزیابی بیمار می باشد؟

الف) هگزوکیناز II ب) هگزوکیناز IV ج) پیرووات کیناز د) پیرووات کربوکسیلاز