فعالیت ۱۰ (جمع‌بندی و نتیجه‌گیری)

اکنون یک بار دیگر گروه‌ها، پرسش‌های فعالیت ۵ را بررسی کنند و مشخص کنند پاسخ کدام پرسش‌ها را نمی‌دانند و پرسش‌هایی هم که برایشان مطرح شده را بنویسند. این پرسش‌ها در اختیار همهٔ گروه‌ها قرار گیرد. هر گروه پوشهٔ خود را بررسی و اشکالات و نقاط قوت کار خود را بررسی کند.

فعالیت ۱۱ (تکلیف)

- هر گروه از دانش‌آموزان یکی از پرسش‌های موضوع فعالیت ۱۰ را به‌عنوان موضوع پژوهش انتخاب و با مراجعه به منابع، گزارشی تهیه و (به‌صورت فیزیکی و یا مجازی) در اختیار معلم و در صورت تأیید او در اختیار سایر گروه‌ها قرار دهند و یا فشردهٔ آن را در یکی از جلسه‌های بعدی ارائه بدهند.
- دانش‌آموزان درس را بخوانند و به پرسش‌های صفحهٔ ۸۲ کتاب پاسخ دهند.
- ارتباط با زندگی روزمره: هریک از گروه‌ها با مراجعه به نشانی‌های زیر:

http://www.getbodysmart.com/ap/circulatorysystem/heart/electricalevents/ecg/tutorial.html readmore.html

http://nobelprize.org/educational_games/medicine/ecg/ecg

http://daneshnameh.roshd.ir

دربارهٔ چگونگی ثبت الکتروکاردیوگرام و روش‌های دیگر بررسی سلامت قلب و رگ‌ها گزارش تهیه کنند. دانش‌آموزان می‌توانند با استفاده از کلیدواژهٔ مناسب خود نیز در اینترنت جست‌وجو کنند و منابع مناسب را بیابند و در اختیار دیگران نیز قرار دهند.

- ارتباط با درس بعدی: هریک از گروه‌ها دربارهٔ پاسخ این پرسش فکر و بحث و نتیجه را در جلسهٔ بعد ارائه کند: پزشکان فشار خون کدام رگ‌ها را اندازه‌گیری می‌کنند: سیاهرگ و یا سرخرگ؟

تغییرات کوولانسی در آنزیم‌های تنظیمی

کلیدواژه‌ها: آنزیم‌های تنظیمی، متابولیسم، تغییرات کوولانسی.

سودابه نیکنیا
دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی

در این نوشته به این پرسش‌ها پاسخ می‌دهیم:

- آنزیم تنظیمی چیست؟
- آنزیم‌های تنظیمی از چه راه‌هایی قابل تنظیم‌اند؟
- چه گروه‌هایی در این نوع آنزیم‌ها تغییر می‌کنند؟

آنزیم‌های تنظیمی

در متابولیسم سلول، گروه‌های آنزیمی به‌طور متوالی در مسیرهای مختلف با هم عمل می‌کنند تا فرایندهای متابولیک را به انجام برسانند. در این سیستم‌های آنزیمی محصول واکنش اولین آنزیم، سوبسترای آنزیم بعدی است. در هر مسیر متابولیک حداقل یک آنزیم وجود دارد که به علت کاتالیز آهسته‌ترین واکنش که واکنش محدودکنندهٔ سرعت نیز نامیده می‌شود، جریان کل مسیر را تنظیم می‌کند.

علاوه بر این، فعالیت آنزیم‌های تنظیمی در پاسخ به بعضی پیام‌هـا، افزایش یا کاهش می‌یابد. تنظیم سـرعت واکنش‌های کاتالیزشونده توسط آنزیم‌های تنظیمی و بنابراین تنظیم سرعت کل توالی‌های متابولیک به سلول امکان می‌دهد که نیازهای خود بـه انرژی و بیومولکول‌های لازم برای رشـد و ترمیم را تغییر دهد.

در بیشـتر سیسـتم‌های چند آنزیمی، اولیـن آنزیم توالی، آنزیمی تنظیمی است و آنزیم‌های تنظیمی اغلب پروتئین‌هایی چند زیر واحدی‌اند که در بعضی موارد جایگاه تنظیمی و فعال آن‌ها روی زیر واحدهای مجزا قرار دارد.

آنزیم‌های تنظیمی از چه راه‌هایی قابل تنظیم‌اند؟

ایـن آنزیم‌هـا به چنـد روش تنظیم می‌شـوند، از جمله، کووالانسـی و غیرکووالانسـی. آنزیم‌هایـی که بـا تغییرات کووالانسی تنظیم می‌شـوند به دو صورت‌اند: برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر.

تغییرات کووالانسـی برگشـت‌پذیر در آنزیم‌های تنظیمی

مهم‌ترین تغییرات در این نوع آنزیم‌ها شـامل این مواردند: فسفریلاسـیون، استیلاسیون، گلیکوزیلاسـیون، متیلاسیون و یوبی‌کویتیناسیون.

این تغییرات در ریشه‌های آمینواسیدهای خاصی مطابق این جدول انجام می‌شود:

تغییرات کووالانسـی برگشـت‌پذیر، آنزیم‌هـای کلیدی پسـتانداران را تنظیـم می‌کننـد و از میـان آن‌هـا تغییـرات فسفریلاسـیون ـ دفسفریلاسیون معمول‌ترین است. معمول‌تر بودن فسفریلاسیون ـ دفسفریلاسیون به این علت‌هاست:

- تبدیل متقابل آنزیم‌ها بین اشکال فسفو و دفسفو ساده است و فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون این امکان را فراهم می‌کنند تا خصوصیات عملکردی آنزیم موردنظر تا زمان مورد نیاز تغییر کند.
- گروه فسـفریل خصوصیات شـیمیایی مطلوبی دارد، یعنی چگالی بالای بار گروه فسفریل متصل به پروتئین که معمولاً در pH فیزیولوژیک ۲- است و تمایل‌اش برای ایجاد پل نمکی با ریشـه‌های آرژنیل، گروه فسفریل را به عاملی قوی برای ایجاد تغییر در ساختار و فعالیت پروتئین تبدیل می‌کند که این تغییرات کنفورماسیونی روی کارایی کاتالیتیک و دیگر خصوصیات آنزیم اثر می‌گذارد.

واکنش	ریشهٔ آمینواسیدی که تغییر کووالانسی را می‌پذیرد	مثال
فسفریلاسیون	Asp	پروتئین تیروزین فسفاتاز
	Ser	پروتئین سرین کیناز، فسفاتاز
	Thr	پروتئین ترئونین کیناز/فسفاتاز
	Tyr	تیروزین کیناز/فسفاتاز
	His	سنسور پروتئین کینازها در اجزای دو سیستم تنظیمی
متیلاسیون	Glu	پروتئین گیرنده شیمیوتاکسی
	His	متیل CoM ردوکتاز
	Lys	متیلاسیون هیستون
	Arg	متیلاسیون هیستون
N-گلیکوزیلاسیون	Asn	N-گلیکوپروتئین‌ها
O-گلیکوزیلاسیون	Ser Thr	
یوبی کویتیناسیون	Lys	یوبی کویتین لیگاز

در هر سلول پستاندار بیشتر از ۱۰۰۰ پروتئین فسفریله و صدها پروتئین کیناز و پروتئین فسفاتاز وجود دارد که باعث تبدیل متقابل آن‌ها می‌شوند. یک سوم تا یک دوم همهٔ پروتئین‌های یک سلول یوکاریوتی فسفریله‌اند. بعضی دارای یک ریشهٔ فسفریله و بعضی دارای چندین ریشهٔ فسفریله‌اند.

اتصال گروه فسفریل به ریشه‌های اختصاصی آمینواسید پروتئین توسط پروتئین کینازها انجام می‌شود و برداشت این گروه‌ها توسط پروتئین فسفریلازها صورت می‌گیرد.

پروتئین کینازها با انتقال گروه فسفریل انتهایی از گروه ATP به گروه‌های هیدروکسیل ریشه‌های سریل، ترئونیل و تیروزیل و ایجاد (به ترتیب) ریشه‌های O فسفوسریل، O فسفوترئونیل و O فسفوتیروزیل، فسفریلاسیون پروتئین‌ها را کاتالیز می‌کنند.

یکی از مثال‌های مهم تنظیم توسط فسفریلاسیون در **گلیکوژن فسفریلاز** است. گلیکوژن فسفریلاز به دو شکل a و b وجود دارد. در شکل فعال‌تر، یعنی فسفریلاز a یکی از ریشه‌های اختصاصی سرین، در هر زیر واحد فسفریله می‌شود. با برداشت آنزیمی این گروه‌های فسفریل، توسط گلیکوژن فسفاتاز، فسفریلاز a به فسفریلاز b که فعالیت کمتری دارد، تبدیل می‌شود. فسفریلاز b می‌تواند با عمل فسفریلاز کیناز دوباره به فسفریلاز a تبدیل شود، یعنی گروه فسفریل از ATP به گروه‌های هیدروکسیل سرین در فسفریلاز b به صورت کووالان متصل می‌شوند.

فسفریلاسیون همیشه باعث فعال شدن آنزیم نمی‌شود و این تغییر در بعضی از آنزیم‌ها باعث مهار آن آنزیم می‌شود، به‌طور مثال در آنزیم گلیکوژن سنتاز، فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز باعث غیرفعال شدن این آنزیم می‌شود. مثال دیگری برای غیرفعال شدن آنزیم‌ها توسط فسفریلاسیون، فسفریلاسیون کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدروژناز توسط پیروات دهیدروژناز کیناز است. این کمپلکس آنزیمی، پیروات حاصل از گلیکولیز را به استیل کوآنزیم A تبدیل می‌کند و هنگامی که غلظت ATP، NADH یا استیل کوآنزیم A بالا باشد، پیروات دهیدروژناز کیناز کمپلکس آنزیمی فوق را فسفریله می‌کند و فعالیت آن را کاهش می‌دهد. آنزیم پیروات دهیدروژناز فسفاتاز در هنگام کاهش غلظت ATP، NADH یا استیل کوآنزیم A کمپلکس آنزیمی پیروات دهیدروژناز را دفسفریله و فعال می‌کند.

تغییرات کووالانسی برگشت‌ناپذیر در آنزیم‌های تنظیمی

چرخهٔ حیات هر پروتئین در بخش‌های درون سلولی و بین‌سلولی در یک موجود زنده با عملکردهای هموستاتیک پروتئازها که اسکلت پپتیدی کووالانسی را می‌شکنند تا باعث حذف بعضی از آمینواسیدها شوند، تنظیم می‌شوند. این شکست‌های پروتئولیتیک در توالی‌های پپتیدی خاص رخ می‌دهند. هر پروتئین که در سلول‌های یوکاریوتی به شبکهٔ آندوپلاسمی وارد می‌شود، تحت شکست N– ترمینال آمینواسیدهای ۲۵ تا ۳۰ قرار می‌گیرد. اولین گام در بلوغ پروتئینی با عمل کانورتازها در شبکهٔ گلژی دنبال می‌شود.

شکست پروتئولیتیک باندهای پپتیدی باعث تنظیم برگشت‌ناپذیر آنزیم‌ها می‌شود. از آنزیم‌هایی که بدین شکل تنظیم می‌شوند، می‌توان به انسولین، تریپسین، کیموتریپسین و پپسین اشاره کرد که همگی در ابتدا به صورت غیرفعال (زیموژن) ترشح می‌شوند و پس از شکست پروتئولیتیک در انتهای آمین به صورت فعال در می‌آیند. در مورد آنزیم تریپسین، هنگامی که فرم پروآنزیم تریپسین (تریپسینوژن) به روده ترشح می‌شود، یک قطعهٔ شش آمینواسیدی از انتهای آمین آن جدا می‌شود؛ انتهای آمین جدید تاخوردگی می‌یابد و بدین ترتیب شکل فضایی آنزیم دچار تغییر می‌شود و فعال می‌گردد.

منابع

۱. برگ، جرمی مارک. بیوشیمی استرایر، ۱۳۸٤، گروه مترجمان خانهٔ زیست‌شناسی، تهران
۲. لنینجر، آلبرت. اصول بیوشیمی لنینجر، ۱۳۸۲، آییژ، تهران
۳. مورایی، گرانر و مایز، رودول، بیوشیمی پزشکی هارپر، ۱۳۸٤، آییژ، تهران
٤. کلبی، دایان (پاسالار، پروین: مترجم)، چکیدهٔ بیوشیمی، ۱۳۸۱، انتشارات دانشگاه تهران

5. Walsh, C. T. et al *Protein Posttranslational Modifications: TheChemistry of Proteome Diversifications* (2005). Chem. Int. Ed. 44. 7342-7342
6. http://dwb.unl.edu/Teacher/NSF/C11/C11Links/web.indstate.edu/thcme/mwking/enzyme-kinestics.html
7. http://www.tamu.edu/classes/bich/mullins/bich303/lectures/printversion/Enzyme%20CatReg.pdf
8. http://www.cliffsnotes.com/WileyCDA/CliffsReviewTopic/Covalent-Modification.TopicArticleId-24998, articleId-24974.html
9. http://www.med.unibs.it/~marchesi/enzymes2.html