۱ بیوشیمی و پزشکی

اهداف

پس از مطالعه این فصل باید بتوانید:

- اهمیت قابلیت عصاره‌های بی‌سلولی مخمر در تخمیر قندها را درک کنید، یعنی مشاهده‌ای که امکان کشف واسطه‌های تخمیر، گلیکولیز و سایر مسیرهای متابولیک را فراهم ساخت.
- حوزه بیوشیمی و نقش محوری آن را در علوم زیستی بدانید و به رابطه تنگاتنگ نظامهای بیوشیمی و پزشکی واقف شوید.
- بدانید که بیوشیمی دانش تلفیق فرایندهای شیمیایی درون سلولهای زنده با راهکارهای حفظ سلامت، فهم بیماریها، شناسایی درمانهای بالقوه، و ارتقای درک ما از خاستگاه حیات بر روی زمین است.
- دلیل ضرورت رویکردهای ژنتیکی در تبیین بسیاری از جنبه‌های بیوشیمی را بفهمید، و این که چگونه پروژه ژنوم انسان باعث پیشرفت جنبه‌های زیادی از بیولوژی و پزشکی شده است.

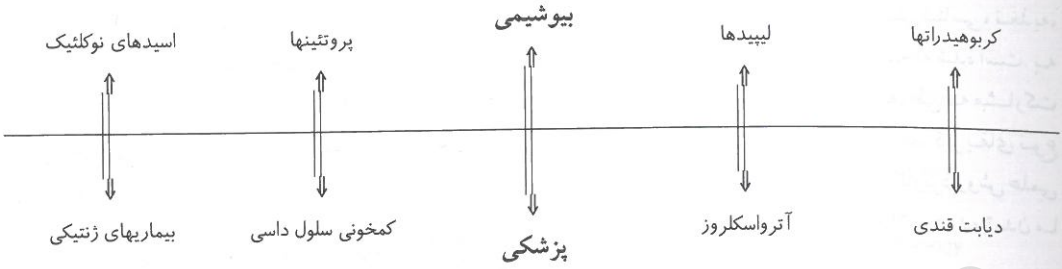
اهمیت زیست‌پزشکی

بیوشیمی و پزشکی از همکاری متقابلی سود می‌برند. مطالعات بیوشیمیایی جنبه‌های زیادی از سلامت و بیماری را روشن ساخته است، و مطالعه جنبه‌های گوناگون سلامت و بیماری هم عرصه‌های تازه‌ای را به روی بیوشیمی گشوده است. در تمام طول این کتاب بر جنبه‌های پزشکی بیوشیمی هم در شرایط طبیعی و هم در شرایط غیرطبیعی تأکید شده است. بیوشیمی سهم چشمگیری در عرصه‌های زیست‌شناسی سلولی، فیزیولوژی، ایمنی‌شناسی، میکرب‌شناسی، فارماکولوژی، سم‌شناسی و اپیدمیولوژی، و نیز حوزه‌های التهاب، آسیب سلولی و سرطان داشته است. این ارتباطات تنگاتنگ حاکی از آنند که حیات، آن گونه که ما می‌شناسیم، به واکنشها و فرایندهای بیوشیمیایی بستگی دارد.

کشف این که عصاره بی‌سلول مخمر می‌تواند قند را تخمیر سازد

گرچه بشر هزاران سال می‌دانست که قندهای مختلف را می‌توان به اتانول تبدیل کرد، ولی تنها همین اواخر بود که فرایند مزبور سرآغاز دانش بیوشیمی شد. میکرب‌شناس بزرگ فرانسوی لویی پاستور معتقد بود که فرایند تخمیر تنها در سلولهای سالم می‌تواند صورت پذیرد. اما برادران باخنر در ۱۸۹۹ کشف کردند که وقتی عصاره مخمر به عنوان نگهدارنده به ظرف حاوی محلول غلیظ قندی افزوده شود، تخمیر می‌تواند در عصاره‌های بی‌سلول نیز رخ دهد. محتویات ظرف طی شب تخمیر شد و به میز و کف آزمایشگاه سر ریز کرد تا این واقعیت عجیب ثابت شود که تخمیر می‌تواند در غیاب سلول سالم هم پیش رود. این کشف سرآغاز یک رشته پژوهشهای گسترده شد که دانش بیوشیمی را پدید آورد. این پژوهشها نقش حیاتی فسفات معدنی، ADP، ATP و NAD(H) را نشان داد و نهایتاً قندهای فسفریله و واکنشهای شیمیایی و آنزیمهای مبدل گلوکز به پیروات (گلیکولیز) یا اتانول و CO_2 (تخمیر) را شناسایی کرد. پژوهشهایی که از دهه ۱۹۳۰ شروع شد واسطه‌های چرخه اسید سیتریک و ساخت اوره را شناسایی نمود و وظایف ضروری کوفاکتورهای خاص مشتق از ویتامین یا «کوآنزیمهایی» مثل تیامین پیروفسفات، ریبوفلاوین و سرانجام کوآنزیم A، کوآنزیم Q و کوآنزیم کوبامید را نشان داد. در دهه ۱۹۵۰ روشن شد که چگونه کربوهیدراتهای پیچیده از قندهای ساده ساخته و به آنها تجزیه می‌شوند، و نیز مسیرهای ساخت پنتوزها و

eshraghie.com



شکل ۱ـ۱. جاده دوسویه بین بیوشیمی و پزشکی. شناخت موضوعات بیوشیمیایی آمده در بالای شکل به درک بیماریهای مذکور در پایین شکل انجامیده است؛ متقابلاً آنالیز بیماریها هم بخشهای وسیعی از بیوشیمی را تبیین کرده است. گفتنی است کمخونی سلول داسی نوعی بیماری ژنتیکی است و آترواسکلروز و دیابت قندی هم اجزایی ژنتیکی دارند.

کاتابولیسم اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب مشخص گردید.

پژوهشگران از مدلهای حیوانی، اعضای سالم دارای خونرسانی، برشهای بافتی، هموژنه‌های سلولی و زیربخشهای آنها، و بعدا آنزیمهای تخلیص‌شده استفاده کردند. این پیشرفتها با تکوین اولتراسانتریفوژ آنالیزی و کروماتوگرافی روی کاغذ و غیره و نیز فراهمی رادیوایزوتوپها به ویژه ^{14}C، ^{3}H و ^{32}P پس از جنگ جهانی دوم تسریع شد؛ این رادیوایزوتوپها به عنوان «ردیاب» برای شناسایی واسطه‌های مسیرهای پیچیده مانند ساخت کلسترول بکار رفتند. سپس از بلورنگاری پرتو X برای تعیین ساختمان سه‌بعدی تعداد بیشماری از پروتئینها، پلی‌نوکلئوتیدها، آنزیمها و ویروسها استفاده شد. پیشرفتهای ژنتیکی پیرو کشف دورشته‌ای بودن DNA شامل واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و حیوانات ترانسژنیک بود. روشهای مورد استفاده در تهیه، آنالیز، تخلیص و شناسایی متابولیتها و فعالیت آنزیمهای طبیعی و نوترکیب و ساختمان سه‌بعدی آنها در فصلهای آتی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

بیوشیمی و پزشکی به پیشرفت متقابل همدیگر کمک کرده‌اند

دو دغدغه اصلی فعالان علوم تندرستی به ویژه پزشکان عبارتند از درک سلامت و حفظ آن، و درمان مؤثر بیماریها. بیوشیمی بر این هر دو دغدغه اصلی پزشکی تأثیر دارد و رابطه گسترده و دوسویه‌ای بین بیوشیمی و پزشکی وجود دارد. مطالعات بیوشیمیایی، بسیاری از جنبه‌های سلامت و بیماری را روشن کرده، و متقابلاً مطالعه جنبه‌های مختلف سلامت و بیماری هم افقهای جدیدی را پیش روی بیوشیمی گشوده است (شکل ۱ـ۱). یکی از نخستین نمونه‌های بررسی ساختمان و عملکرد پروتئین به شناسایی تک اسید آمینه متفاوت بین هموگلوبین سلول داسی و طبیعی انجامید. متعاقباً آنالیز اشکال متعدد سلول داسی و سایر هموگلوبینها سهم چشمگیری در شناخت ما از ساختمان و عملکرد هم هموگلوبین و هم سایر پروتئینها داشته است. پزشکی انگلیسی به نام آرکیبالد گارود در نخستین سالهای قرن بیستم مبتلایان به اختلالات نادر آلکاپتونوری، آلبینیسم، سیستینوری و پنتوزوری را مورد مطالعه قرارداد و ثابت کرد که منشأ آنها ژنتیکی است. گارود این بیماریها را **خطاهای ارثی متابولیسم**[1] نامید. دیدگاههای او نقش اساسی در ایجاد حوزه ژنتیک بیوشیمیایی انسان داشت. نمونه تازه‌تر آن پژوهشها در مورد اساس ژنتیکی و ملکولی بیماری **هیپرکلسترولمی خانوادگی** است که موجب شروع زودهنگام آترواسکلروز می‌شود. این پژوهشها علاوه بر تبیین جهشهای ژنتیکی مسئول بیماری مزبور، به درک عمیقتر گیرنده‌های سلولی و مکانیسمهای برداشت سلولی کلسترول و نیز نحوه عبور سایر ملکولها از خلال غشای سلول انجامید. مطالعه بر روی **انکوژنها** و **ژنهای سرکوبگر تومور** در سلولهای سرطانی توجه زیادی را به مکانیسمهای ملکولی دخیل در کنترل رشد طبیعی سلولها برانگیخت. این نمونه‌ها نشان می‌دهند که چگونه مطالعه بیماریها می‌تواند عرصه‌های جدیدی را

1- inborn errors of metabolism

asrafie.com

در پژوهشهای بیوشیمی بنیادی بگشاید. علوم پایه، اساسی را برای پزشکان و سایر فعالان حوزه سلامت و بیولوژی فراهم ساخته که بر کار آنها تأثیر می‌گذارد، کنجکاوی را برمی‌انگیزد، و پذیرش رویکردهای علمی برای آموزش مستمر را تسریع می‌سازد.

سلامت انسان بر فرایندهای بیوشیمیایی استوار است

پژوهشهای بیوشیمیایی بر تغذیه و طب پیشگیری تأثیر می‌گذارند

سازمان جهانی بهداشت (WHO) سلامت را چنین تعریف می‌کند: «احساس آسودگی کامل بدنی، روحی و اجتماعی، و نه صرفاً نبود نقص یا بیماری.» اما از دیدگاه بیوشیمیایی، سلامت را می‌توان وضعیتی دانست که در آن تمام هزاران واکنش درون و برون‌سلولی بدن با سرعتی متناسب در حال انجامند، به طوری که شرایط حیات را تحت فشار چالشهای داخلی و خارجی برای جاندار فراهم می‌سازند. حفظ سلامت مستلزم دریافت غذایی بهینه **ویتامینها**، **اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب** خاص، **مواد معدنی** مختلف و **آب** است. شناخت تغذیه تا حدود زیادی به شناخت بیوشیمی بستگی دارد، و علوم بیوشیمی و تغذیه از نظر تمرکز بر این مواد بیوشیمیایی با هم اشتراک دارند. تأکیدات فزاینده اخیر بر تلاشهای سازمان‌یافته در جهت حفظ سلامت و جلوگیری از بیماری یا **طب پیشگیری**[1] شامل رویکردهای تغذیه‌ای به پیشگیری از بیماریهایی همچون آترواسکلروز و سرطان است.

اکثر بیماریها اساس بیوشیمیایی دارند

جدا از جانداران عفونت‌زا و آلاینده‌های محیطی، بسیاری از بیماریها تظاهر اختلالات ژنها، پروتئینها، واکنشهای بیوشیمیایی یا فرایندهای بیوشیمیایی هستند که هریک از آنها می‌تواند بر یک یا چند عملکرد بیوشیمیایی حیاتی بدن تأثیر نامطلوب بگذارد. برخی از نمونه‌های اختلالات بیوشیمیایی انسان که مسئول بیماریها یا سایر اختلالات ناتوانگر هستند عبارتند از عدم تعادل الکترولیتها، بی‌تعادلی هورمونی، عوامل شیمیایی یا زیستی سمی، و اختلالات ژنتیکی مبتنی بر DNA. برای پاسخگویی به این چالشها، پژوهشهای بیوشیمیایی با مطالعات دیگر نظامها مانند ژنتیک، زیست‌شناسی سلولی، ایمنی‌شناسی، تغذیه، آسیب‌شناسی و فارماکولوژی در هم آمیخته شده است. به علاوه، بسیاری از بیوشیمیستها علاقه مفرطی به مشارکت در یافتن راه حل مسائل کلیدی همچون حداکثر بقای نوع بشر، و آموزش عمومی برای حمایت از کاربرد روش علمی در حل مشکلات محیطی و دیگر مشکلات عمده تمدن ما دارند.

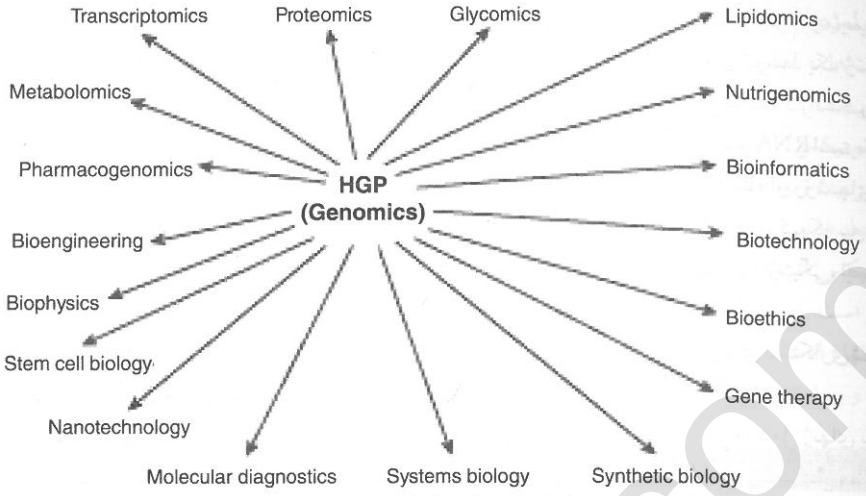
تأثیر پروژه ژنوم انسان (HGP) بر بیوشیمی، بیولوژی و پزشکی

از اواخر دهه ۹۰ پیشرفتهای شگرفی در توالی‌یابی ژنوم انسان حاصل شد که به اعلام توالی‌یابی بیش از ۹۰٪ از ژنوم در اواسط دهه اول قرن بیست و یکم انجامید. پیشگامان این تلاش، کنسرسیوم بین‌المللی توالی‌یابی ژنوم انسان و شرکت سلرا ژنومیکس بودند. به جز چند نقیصه باقیمانده، کل این توالی در سال ۲۰۰۳ کامل شد، یعنی تنها ۵۰ سال پس از تشریح ماهیت دورشته‌ای DNA توسط واتسون و کریک. این کار تأثیرات شگرفی بر بیوشیمی، پزشکی و به واقع تمام بیولوژی داشت. مثلاً قابلیت جداسازی و توالی‌یابی ژنها و بررسی ساختمان و عملکرد آنها با توالی‌یابی و آزمایشهای تخریب ژنی[2] به کشف ژنهای پیشتر ناشناخته و محصولات آنها انجامیده و دیدگاههای تازه‌ای در خصوص تکامل انسان و روشهای شناسایی ژنهای مرتبط با بیماریها حاصل شده است.

پیشرفتهای عمده در بیوشیمی و درک سلامت و بیماری انسان با ایجاد جهش در ژنوم جانداران مدل مانند مخمر، مگس سرکه *دروسوفیلا ملانوگاستر*، کرم گرد *کانورابدیتیس الگانس* و ماهی گورخری ادامه می‌یابد؛ با دستکاری ژنتیکی این جانداران می‌توان به عملکرد تک‌تک ژنها پی برد. این پیشرفتها بصورت بالقوه می‌توانند سرنخهایی برای درمان بیماریهای انسان مثل سرطان و بیماری آلزایمر فراهم سازند. شکل ۲ـ۱ حوزه‌هایی را که مستقیماً بر اثر پیشرفت در پروژه ژنوم انسان (HGP) پدید آمده یا تسریع شده‌اند برجسته ساخته است. حوزه‌های تازه **اومیکس** بر مطالعه جامع درباره ساختمان و عملکرد ملکولهای مربوطه تمرکز کرده‌اند. محصولات ژنها (ملکولهای RNA و پروتئینها) با استفاده از روشهای

1- preventive medicine
2- knockout

esnagine.com



شکل ۲-۱. پروژه ژنوم انسان بر بسیاری از علوم و حوزه‌های تحقیقاتی مؤثر بوده است.

ترانسکریپتومیکس و **پروتئومیکس** بررسی می‌شوند. نمونه درخشانی از سرعت پیشرفت در ترانسکریپتومیکس، انفجار اطلاعات درباره ملکولهای کوچک RNA بعنوان تنظیم‌کننده‌های فعالیت ژنی است. سایر حوزه‌های اومیکس عبارتند از **گلیکومیکس**، **لیپیدومیکس**، **متابولومیکس**، **نوتریژنومیکس**، و **فارماکوژنومیکس**. برای عقب نماندن از اطلاعات تولیدی، **بیوانفورماتیک** توجه زیادی را بخود جلب کرده است. سایر حوزه‌هایی که از اثرات HGP بهره‌مند بوده‌اند عبارتند از **بیوتکنولوژی (زیست‌فناوری)**، **مهندسی زیستی**، **بیوفیزیک**، و **اخلاق زیستی**. تعاریف این حوزه‌های اومیکی و سایر اصطلاحات در واژه‌نامه پایان این فصل خواهد آمد. **نانوتکنولوژی** حوزه‌ای فعال است که مثلاً می‌تواند روشهایی نوین برای تشخیص و درمان سرطان و سایر اختلالات ارائه کند. **بیولوژی سلولهای بنیادی** در کانون بسیاری از تحقیقات کنونی است. **ژن‌درمانی** ظاهراً هنوز قابلیتهای خود را بخوبی بروز نداده، ولی این اتفاق سرانجام خواهد افتاد. **آزمایشهای تشخیص ملکولی** جدیدی در حوزه‌هایی مانند آزمایشهای ژنتیکی، میکروبیولوژی، ایمنولوژی و تشخیصی ابداع شده‌اند. **بیولوژی سیستمها** نیز در حال تکوین است. سرانجام پژوهش در حوزه‌های مختلف مذکور تأثیری شگرف بر آینده بیولوژی، پزشکی و علوم سلامت خواهد گذاشت. **بیولوژی صناعی** با تولید بالقوه جانداران (ابتدا از باکتریهای کوچک) از ماده ژنتیکی در خارج موجود زنده سر و کار دارد؛ اینها می‌توانند وظایف خاصی مانند پاکسازی لکه‌های نفتی را بر عهده بگیرند. تمام موارد فوق باعث خواهند شد تا قرن ۲۱ زمان شکوهمندتری از نظر مسائل مرتبط با بیولوژی و پزشکی باشد.

خلاصه

* بیوشیمی دانشی است که با ملکولهای موجود در جانداران، تک تک واکنشهای شیمیایی و کاتالیزورهای آنها، و بیان و تنظیم هر فرایند متابولیک سر و کار دارد. بیوشیمی به صورت زبان پایه همه علوم زیستی درآمده است.
* گرچه در این کتاب بر بیوشیمی انسانی تمرکز می‌کنیم، ولی بیوشیمی با کلیه اشکال حیات، از ویروسها، باکتریها و گیاهان تا یوکاریوتهای پیچیده‌ای همچون انسان سر و کار دارد.
* رابطه نزدیکی میان بیوشیمی و پزشکی و سایر نظامهای مراقبت از سلامت وجود دارد. سلامت در همه گونه‌ها به تعادل موزون واکنشهای بیوشیمیایی درون بدن بستگی دارد، در حالی که بیماریها بازتاب اختلالات بیوملکولها، واکنشهای بیوشیمیایی یا فرایندهای بیوشیمیایی هستند.
* پیشرفتهای دانش بیوشیمی بخشهای وسیعی از دانش پزشکی را روشن کرده است و مطالعه بیماریها هم غالباً جنبه‌هایی از بیوشیمی را تبیین کرده که قبلاً بدانها فکر نمی‌شد.

eshraghie.com