

جلسه سوم و چهارم

دکتر ثنا تقی یار

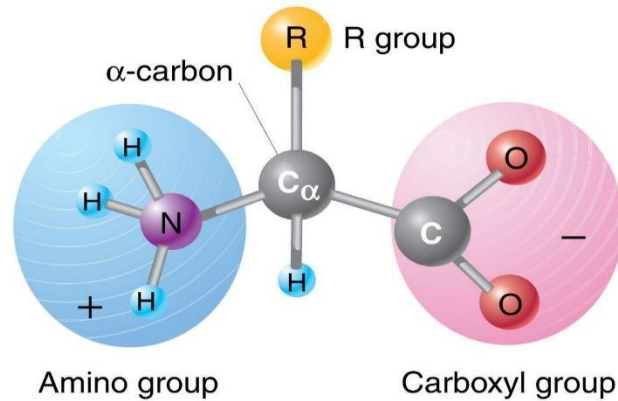
اسید آمینه و پروتئین

پروتئین ها اعمال حیاتی متعددی را بر عهده دارند . این ماکرومولکولها در واکنش بیوشیمیایی به عنوان **آنزیم** ، در ایجاد ساختمان های سلولی و بافتی به عنوان اجزا تشکیل دهنده در هاهنگی بین سلولی به عنوان **هورمون** ، در فعالیت های حرکتی به عنوان **پروتئین انقباضی** در سیستم انعقادی به عنوان **فاکتورهای انعقادی** و در سیستم ایمنی به عنوان **آنتی بادی** نقش ایفا می کند . همچنین پروتئین ها طیف وسیعی از فعالیت ها، از جمله **انتقال ویتامین ها**، مواد معدنی، **اکسیژن** و سوخت را بر عهده دارند.

پروتئین بیوپلی مرهایی هستند که که از **پلی مریزاسیون واحدهای اسید آمینه** به وجود می آیند . **اسیدهای آمینه** علاوه بر نقش در سنتز پروتئین در تولید ترکیبات اختصاصی نظیر هورمون ها ، نوکلئوتیدها و رنگدانه ها نیز شرکت می کنند

حدود ۳۰۰ اسید آمینه در سیستم های مختلف حیوانی، گیاهی و میکروبی وجود دارد، اما تنها ۲۰ اسید آمینه توسط **DNA** کدگذاری می شوند تا در پروتئین ها ظاهر شوند.

اسید آمینه

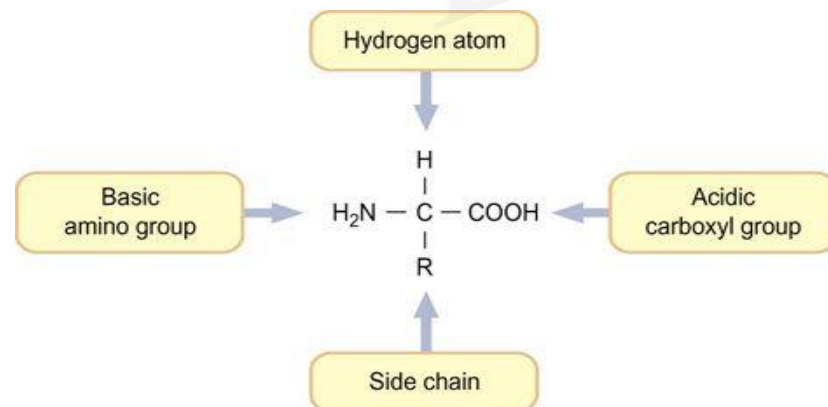


ساختمان اسید آمینه :

در ساختمان اسید آمینه ها هر دو گروه عامل **کربوکسیل** و **آمین** وجود دارد . بخش R یا زنجیره جانبی بخش متغیر در ساختمان اسید آمینه ها است که خواص فیزیکی و شیمیایی آنها را تعیین می کند .

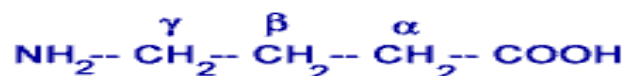
در **PH فیزیولوژیک** ، گروه کربوکسیل به شکل دیپروتونه COO^- و گروه آمین به شکل پروتونه NH_3^+ وجود دارد .

چهار جز متصل به کربن α ، شامل گروه کربوکسیل ، امینو و اتم هیدروژن که این سه مورد در تمامی اسید آمینه ها ثابت است و زنجیره جانبی **R** که **اختصاصی** هر گروه از اسید های آمینه می باشد.



اسید آمینه

یک روش دسته بندی اسید آمینه ها بر اساس موقعیت گروه آمین بر روی اسکلت کربنی است اگر عامل آمین بر روی کربن آلفا باشد (کربن شماره ۲ از سمت کربوکسیل همان کربن الفا) قرار گیرد آنرا آلفا آمینو اسید گویند.



γ - Amino acid

در بدن انسان و حیوانات عالی تنها ۲۰ نوع اسید آمینه اصلی یافت می شود که بیشتر آن ها از نوع آلفا می باشند.

یعنی گروه کربوکسیل و آمین هر دو به کربن α اتصال دارند ولی فقط نوع آلفا در ساختمان پروتئین ها شرکت می کند.

از بتا آمینو اسید می توان به بتا آلانین و بتا آمینو ایزوبوتیریک اسید و از گاما هم می توتن به گاما ایزوبوتیریک اسید (GABA) اشاره کرد

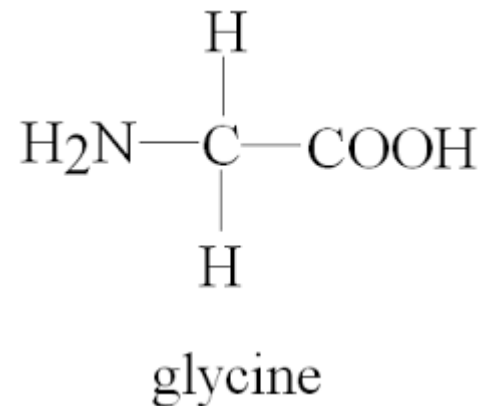
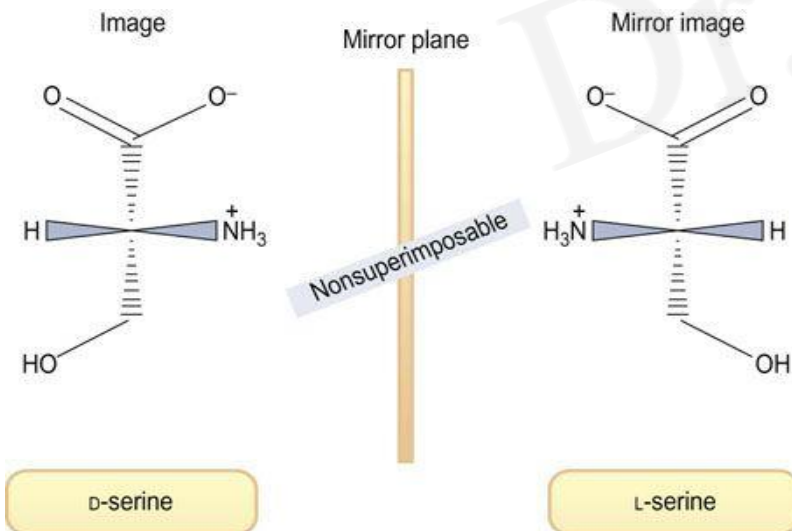
ایزومری اسید آمینه

ایزومر **L** شکل غالب در طبیعت است.

استثنا: اسید آمینه گلیسین که فاقد کربن نامتقارن است و فاقد ایزومر **L** و **D** می باشد.

اسید آمینه شرکت کننده در **سنتز پروتئین** ها فرم **L- α** می باشد. انانتیومر **L** اسید آمینه ها در طبیعت غالب است.

ایزومر **D** اسید آمینه ها عموماً در ساختمان آنتی بیوتیک های پپتیدی و دیواره سلولی باکتری ها حضور دارند. مانند **D** آلانین و **D** گلوتامات.





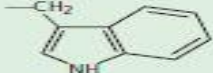
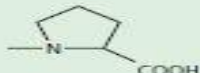
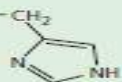
انواع اسید آمینه ها استاندارد

1. اسید آمینه که حاوی **R غیر قطبی و آلیفاتیک** : گلیسین ، آلانین ، والین ، لوسین ، ایزولوسین ، پرولین ، متیونین که در ساختمان پروتئین ها این اسید آمینه در بخش **مرکزی** که دور از آب است مشاهده می گردد.
 2. اسید آمینه حاوی **R غیر قطبی آروماتیک** : فنیل آلانین ، تیروزین ، تریپتوفان ، پروتئین ها به واسطه اسید آمینه آروماتیک توانایی **جذب نور UV** در 280 nm را دارند. از این خاصیت در آزمایشگاه برای تعیین **غلظت پروتئین ها** استفاده می شود.
 3. اسید آمینه حاوی **R قطبی بدون بار** : سرین ، ترئونین ، سیستئین ، آسپارژین و گلوتامین
 4. اسید آمینه حاوی **R اسیدی** (بار منفی) : آسپارتیک اسید و گلوتامیک اسید
 5. اسید آمینه حاوی **R قلیایی** (بار مثبت) : لیزین ، آرژنین و هیستیدین
- **خواص** هر اسید آمینه به زنجیره جانبی آن (**R**) بستگی دارد. زنجیره های جانبی گروه های **عاملی** هستند که ساختار و عملکرد پروتئین ها و همچنین بار الکتریکی مولکول را تشکیل می دهند.
- اسیدهای آمینه با زنجیره های **جانبی باردار**، قطبی یا آبدوست معمولاً روی **سطح** پروتئین ها قرار می گیرند. بقایای **آبگریز** غیرقطبی معمولاً در **داخل** یا هسته آبگریز پروتئین مدفون می شوند و با آب تماس ندارند.
- ۲۰ اسید آمینه در جدول فهرست شده اند که بر اساس گروه های عاملی زنجیره جانبی آنها طبقه بندی شده اند.

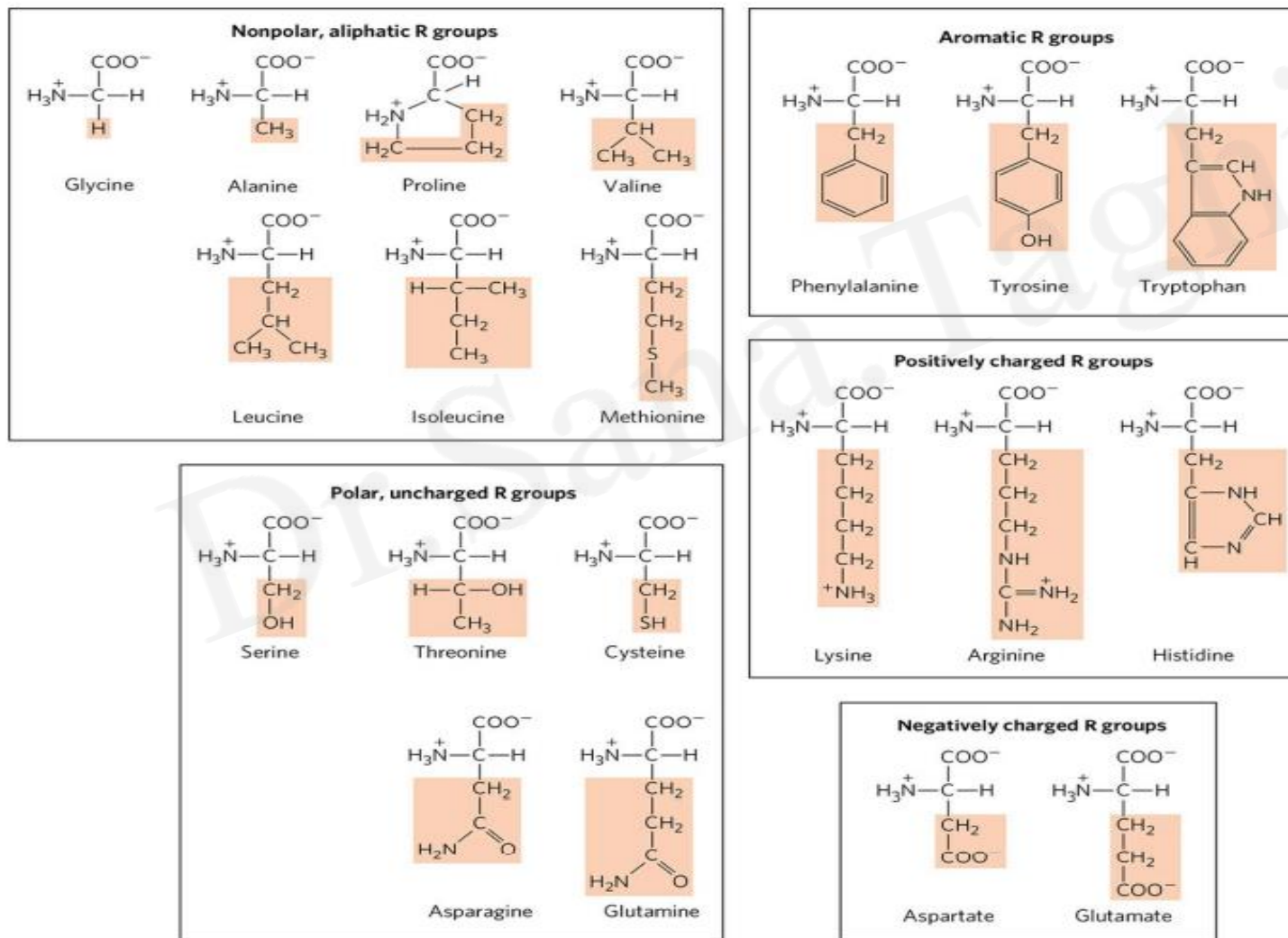
One- and Three-Letter Symbols for the Amino Acids^a

A	Ala	Alanine
B	Asx	Asparagine or aspartic acid
C	Cys	Cysteine
D	Asp	Aspartic acid
E	Glu	Glutamic acid
F	Phe	Phenylalanine
G	Gly	Glycine
H	His	Histidine
I	Ile	Isoleucine
K	Lys	Lysine
L	Leu	Leucine
M	Met	Methionine
N	Asn	Asparagine
P	Pro	Proline
Q	Gln	Glutamine
R	Arg	Arginine
S	Ser	Serine
T	Thr	Threonine
V	Val	Valine
W	Trp	Tryptophan
Y	Tyr	Tyrosine
Z	Glx	Glutamine or glutamic acid

^aThe one-letter symbol for an undetermined or nonstandard amino acid is X.

Amino Acids	Structure of R moiety
Aliphatic Amino Acids	
glycine (Gly, G)	—H
alanine (Ala, A)	—CH_3
valine (Val, V)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
leucine (Leu, L)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH—} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
isoleucine (Ile, I)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{—CH—CH}_2\text{—CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Sulfur-containing Amino Acids	
cysteine (Cys, C)	$\text{—CH}_2\text{—SH}$
methionine (Met, M)	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_3$
Aromatic Amino Acids	
phenylalanine (Phe, F)	$\text{—CH}_2\text{—}$ 
tyrosine (Tyr, Y)	$\text{—CH}_2\text{—}$ 
tryptophan (Trp, W)	$\text{—CH}_2\text{—}$ 
Imino acid	
proline (Pro, P)	
Neutral Amino Acids	
serine (Ser, S)	$\text{—CH}_2\text{—OH}$
threonine (Thr, T)	$\begin{array}{c} \text{—CH—OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
asparagine (Asn, N)	$\text{—CH}_2\text{—C}(=\text{O})\text{—NH}_2$
glutamine (Gln, Q)	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C}(=\text{O})\text{—NH}_2$
Acidic Amino Acids	
aspartic acid (Asp, D)	$\text{—CH}_2\text{—COOH}$
glutamic acid (Glu, E)	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$
Basic Amino Acids	
histidine (His, H)	$\text{—CH}_2\text{—}$ 
lysine (Lys, K)	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$
arginine (Arg, R)	$\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—C}(=\text{NH})\text{—NH}_2$

The 20 common amino acids of proteins.



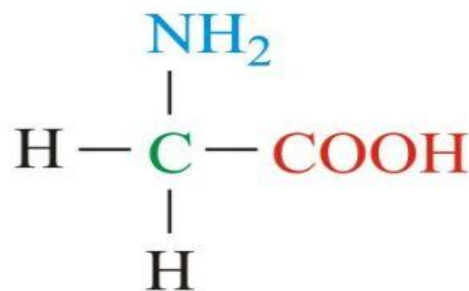
Summary of the functional groups of amino acids and their polarity

Amino acids	Functional group	Hydrophilic (polar) or hydrophobic (nonpolar)	Examples
acidic	carboxyl, $-\text{COOH}$	polar	Asp, Glu
basic	amine, $-\text{NH}_2$	polar	Lys
	imidazole	polar	His
	guanidino	polar	Arg
neutral	glycine, $-\text{H}$	nonpolar	Gly
	amides, $-\text{CONH}_2$	polar	Asn, Gln
	hydroxyl, $-\text{OH}$	polar	Ser, Thr,
	sulfhydryl, $-\text{SH}$	nonpolar	Cys
aliphatic	hydrocarbon	nonpolar	Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro
aromatic	C-rings	nonpolar	Phe, Trp, Tyr

اسید آمینه های حاوی R غیر قطبی و آلیفاتیک

در ساختمان پروتئین های **کروی** این اسید آمینه ها در بخش مرکزی (**دور از آب**) مشاهده می شوند.

❖ گلايسين :



کوچکترین اسید آمینه در بدن است .

تنها اسید آمینه **فاقد** کربن نامتقارن

پیش ساز بازهای پورین ، هم ، کراتین فسفات و اسیدهای صفراوی

شرکت در **سم زدایی** ترکیبات شیمیایی نظیر بنزوئیک اسید که به عنوان نگه دارنده به مواد غذایی افزوده می شود.

به همراه گابا و تورین (مشتق اسید آمینه سیستئین) جز **نروترانسmitter** مهاری سیستم عصبی می باشد.

❖الانین

به عنوان ناقل آمونیاک از عضلات به کبد در دوران گرسنگی عمل می کند.

❖والین لوسین ، ایزولوسین

معروف به اسید آمینه شاخه دار است .

کتابولیسیم آن با بیماری شربت افرا **MSUD** مختل می شود.

❖پرولین

باعث ایجاد **تاخوردگی** در ساختمان پروتئین ها می شود.

❖متیونین

متیونین پیش ساز هورمون گیاهی گازی به نام **اتیلن** است که رسیدن میوه ها را القا می کند.

متیونین با از دست دادن گروه متیل به **هموسیستئین** تبدیل می شود . افزایش غلظت هموسیستئین خون فاکتور خطر **بیماری قلبی** و **عروقی** است .

اسید آمینه حاوی R غیر قطبی آروماتیک

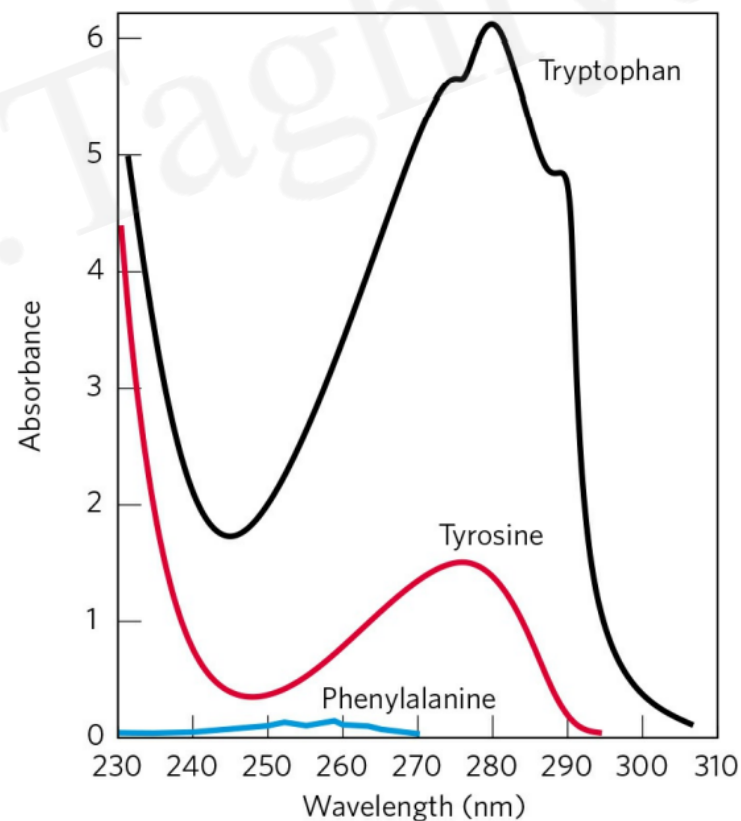
پروتئین به واسطه اسید آمینه های آروماتیک توانایی جذب نور UV در 280 نانومتر را دارند .

از این خاصیت در آزمایشگاه برای تعیین غلظت پروتئین ها و مطالعه شکل فضائی آنها استفاده می شود .

در این بین **تریپتوفان** بیشترین جذب را در 280 نانومتر دارد .

هر **پروتئین** خالص شده دارای ضریب جذب مولی مشخصی در حدود ۲۸۰ نانومتر است که بستگی به **محتوای** اسیدهای آمینه آروماتیک آن دارد.

ضریب جذب مولی پروتئین در تعیین غلظت پروتئین در محلول بر اساس اسپکتروفتومتری مفید است.



❖ فنیل آلانین :

در زنجیره جانبی خود دارای حلقه بنزنی است.
متابولیسم آن در بیماری فنیل کتون اوری PKU مختل می شود.

❖ تیروزین :

در زنجیره جانبی دارای حلقه فنل است.
پیش ساز کاتکول آمین ها (دوپامین ، نور اپی نفرین و اپی نفرین) ، رنگدانه ملانین و هورمون های تیروئید است.

❖ تریپتوفان :

در زنجیره جانبی خود دارای حلقه اندول است .
پیش ساز ویتامین اسید نیکوتینیک (نیاسین) ، نروترانسمیتر سروتونین ، هورمون ملاتونین (عامل القا خواب) و هورمون رشد گیاهی اکسین (اندول استات) است

اسید آمینه حاوی R قطبی بدون بار

این گروه از اسید آمینه ها در ساختمان پروتئین ها غالبا به عنوان جایگاه اتصال **Binding site** عمل می کنند .
سرين :

❖ شرکت در جایگاه فعال بسیاری از آنزیم ها که با فسفریله و دفسفریله شدن نقش مهمی در تنظیم **فعالیت آنزیم ها** دارد. نظیر سرین پروتئازها که جایگاه فعال این پروتئازها ریشه سرین نقش مهمی در کاتالیز دارد .

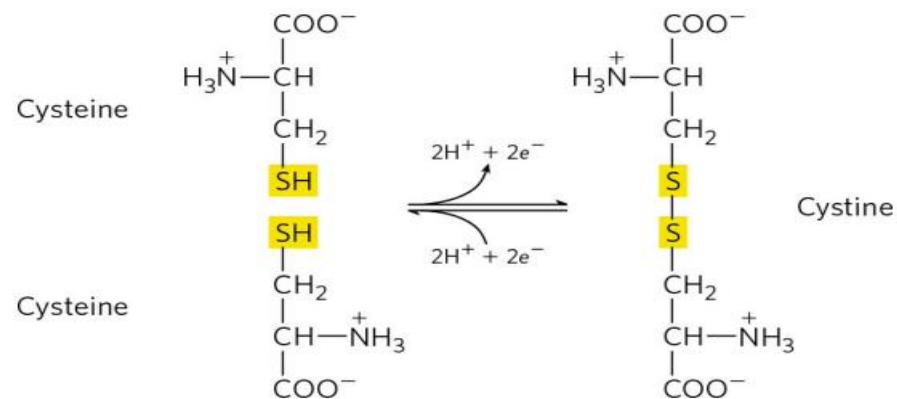
انواع پروتئازهایی که در جایگاه فعال خود دارای اسید آمینه سرین هستند

1. مانند آنزیم های گوارشی : تریپسین ، کموتريپسين، الاستاز

2. فاکتورهای انعقادی مثل ۲-۷-۹-۱۰-۱۱-۱۲- کالیکرئين

3. عوامل فیبرینولیتیک مانند پلاسمین ، اروکیناز ، فعال کننده بافتی پلاسمینوژن وجود دارد.

❖ سرین به عنوان پیش ساز الکل اسفنگوزین و اسید آمینه سیستئين عمل می کند.



ترئونین :

همانند سرین در **جایگاه فعال** آنزیم نقش تنظیمی دارد .

همانند ایزولوسین دارای دو کربن نامتقارن است.

سیستئین:

گروه سولفیدریل آن در جایگاه فعال بسیاری از آنزیم ها نقش عملکردی دارد نظیر پاپائین ، کاسپاز که یک سیستئین پروتئاز است.

این اسید آمینه با ایجاد **اتصالات دی سولفیدی** در ساختمان پروتئین ها موجب افزایش استحکام شکل فضایی آنها می شود .

اتصالات دی سولفیدی از مشخصات پروتئین های ترشحي نظیر **پروتئین های پلاسما ، کلاژن و آلفا کراتین**.... هستند.

اتصال دو سیستئین در شکل آزاد به یکدیگر سیستین بوجود می آید.

شرکت در سنتز **تورین** (در سنتز اسید های صفراوی نقش دارد و یک نوروترانسمیتر مهاری در مغز عمل می کند) و **کوآنزیم A** از دیگر وظایف این اسید آمینه می باشد.

سیستئین نقش مهمی در **تثبیت ساختار پروتئین** ایفا می کند، زیرا می تواند در تشکیل یک پیوند دی سولفیدی با باقی مانده های سیستئین در جهت تشکیل بقایای سیستین شرکت کند ، و از این طریق در **تثبیت** ساختار پروتئین شرکت می کند.

گلوتامین :

شکل ذخیره های آمونیاک در بافت است.

ناقل آمونیاک در گردش خون و فراوان ترین اسید آمینه خون در حالت طبیعی است. پیش ساز باز های پورین و پیریمیدین می باشد.

آسپارژین:

محل اتصال زنجیره قند در گلیکوپروتئین ها می باشد

برخی از سلولهای توموری انرژی خود را از آسپارژین تامین می کنند. از این رو برای درمان برخی از سرطان ها نظیر لوکمی بالغین از تزریق داخل وریدی آنزیم آسپارژیناز استفاده می شود.

اسید آمینه های حاوی R اسیدی

آنها را اسید آمینه دی کربوکسیلیک مونوآمین نیز می نامند .

در PH فیزیولوژیک دارای بار خالص منفی هستند.

❖ اسپارتیک اسید و گلوتامیک اسید:

به عنوان نروترانسمیتر **تحریکی** در سیستم عصبی عمل می کند.

آسپارتیل پروتئاز نظیر رنین ، پپسین ، کاتپسین ، پروتئازهایی هستند که در جایگاه فعال خود دارای اسید آمینه آسپارتات می باشد.

اسید آمینه های حاوی R قلیایی

آنها را اسید آمینه های دی آمینو مونوکربوکسیلیک نیز می نامند .

❖ لیزین ، آرژنین:

به مقدار فراوان در ساختمان پروتئین های هسته ای مانند هیستون ها و پروتامین قرار دارد.

در زنجیره جانبی آرژنین گروه گوانیدو و در زنجیره جانبی لیزین گروه ϵ -آمین وجود دارد.

آرژنین به عنوان پیش ساز **اوره** ، پلی آمین ها ، نیتریک اکسید NO و اورنیتین عمل می کند .

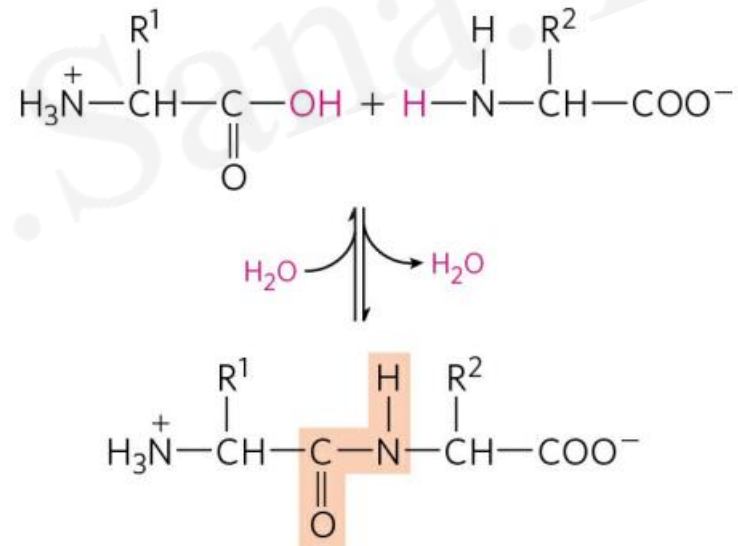
❖ هیستیدین:

تنها اسید آمینه که در PH فیزیولوژیک دارای خاصیت **بافری** است . و به مقدار فراوان در ساختمان پروتئین ها وجود دارد .

در زنجیره جانبی خود دارای **حلقه ایمیدازول** است .

پلیمریزاسیون اسید آمینه ها

اتصال دو اسید آمینه به یکدیگر از طریق ایجاد یک پیوند پپتیدی بین گروه کربوکسیل یک اسید آمینه با گروه آمین اسید آمینه دیگر صورت می گیرد. این نوع واکنش از نوع سنتز آبدهی یا واکنش تراکمی بوده که همراه با برداشت عناصر یک مولکول آب می باشد.



Formation of a peptide bond by condensation

پلیمریزاسیون اسید آمینه ها

پلیمرهای اسید آمینه بر اساس تعداد اسید آمینه به سه دسته تقسیم می شود .

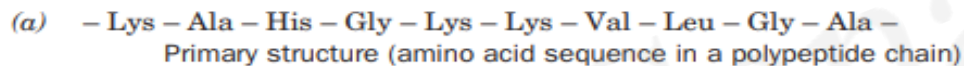
1. **Oligopeptide**: با حداکثر ۱۰ اسید آمینه، مثل تری پتید **گلوتاتیون**، **اکسی توسین** و **وازوپرسین** که حاوی ۹ اسید آمینه می باشد
2. **Polypeptide**: با بیش از ۱۰ اسید آمینه، مثل **گلوکاگون** با ۲۹ اسید آمینه
3. **Protein**: با بیش از ۵۰ اسید آمینه، مثل هورمون **انسولین** با ۵۱ اسید آمینه و هورمون **رشد** با ۱۹۱ اسید آمینه



ساختمان پروتئین ها

چهار سطح ساختمانی در پروتئین ها قابل تعریف است :

1. **ساختمان اول**: ترتیب اتصال اسید آمینه در یک رشته پلی پپتیدی یا به عبارت ساده تر یک رشته پلی پپتیدی بدون هر گونه تاخوردگی را ساختمان اول می نامند .



1. **ساختمان دوم**: ارتباط فضایی اسید آمینه مجاور در زنجیره پلی پپتیدی ، اشکال منظم و تکرار شونده را در بدنه پلی پپتید بوجود می آورد که آنها را ساختمان دوم پروتئین می نامند .انواع ساختمان های دوم نظیر **مارپیچ الفا** و **صفحات بتا** می باشد

2. **ساختمان سوم**: ارتباط فضایی اسیدهای آمینه ای که در فاصله **دورتری** از یکدیگر قرار دارد .

3. **ساختمان چهارم**: ارتباط فضایی **زنجیره های** پلی پپتیدی مجزا در یک پروتئین چند زنجیره ای را گویند .نظیر **هموگلوبین** که دارای چهار زنجیره تترامر است .

ساختمان پروتئین ها

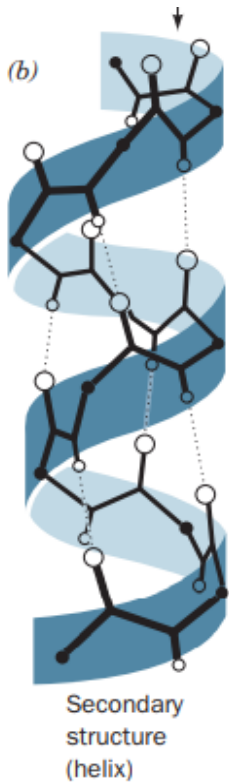
مارپیچ آلفا :

ساده ترین آرایش یک زنجیره پلی پپتیدی ساختار مارپیچی شکلی به نام مارپیچ آلفا است .

که در آن زنجیره جانبی اسید آمینه ها به سمت بیرون امتداد یافته است . مارپیچ آلفا در هر دور آن $\frac{3}{6}$ اسید آمینه وجود دارد .

فرتین ، میوگلوبین و هموگلوبین و آلفا کراتین جز پروتئین های غنی از مارپیچ آلفا هستند .

در مارپیچ آلفا ، پیوند هیدروژنی بین اکسیژن کربونیل ریشه n با هیدروژن آمین ریشه $n+4$ در همان زنجیره پلی پپتیدی تشکیل می شوند.



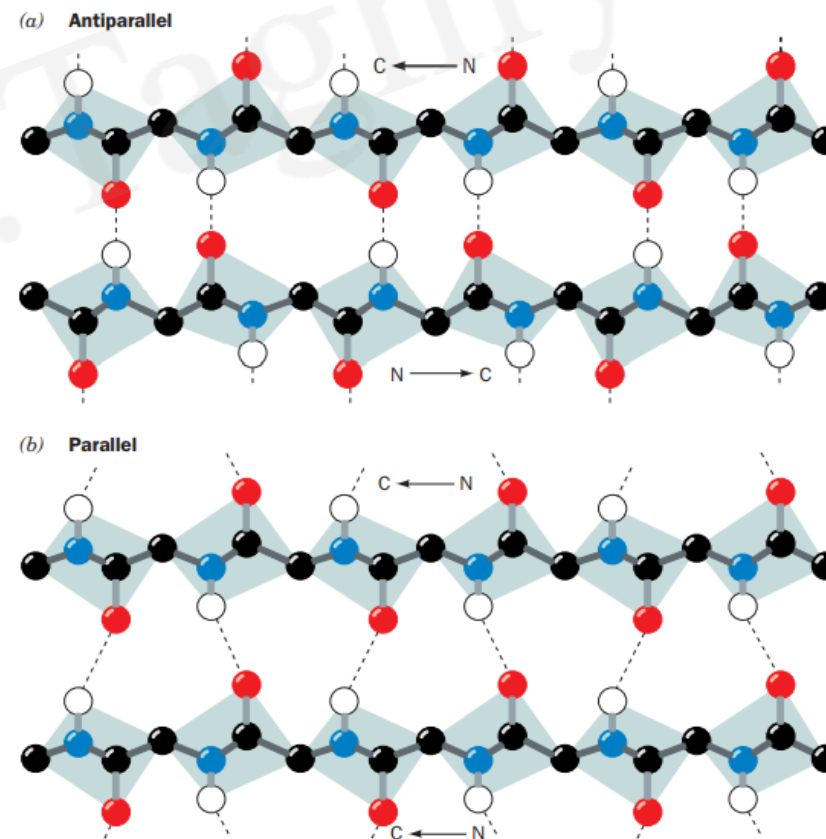
ساختمان پروتئین ها

صفحه چین دار بتا اسکلت زنجیره پلی پپتیدی برخلاف مارپیچ آلفا گسترده شده است.

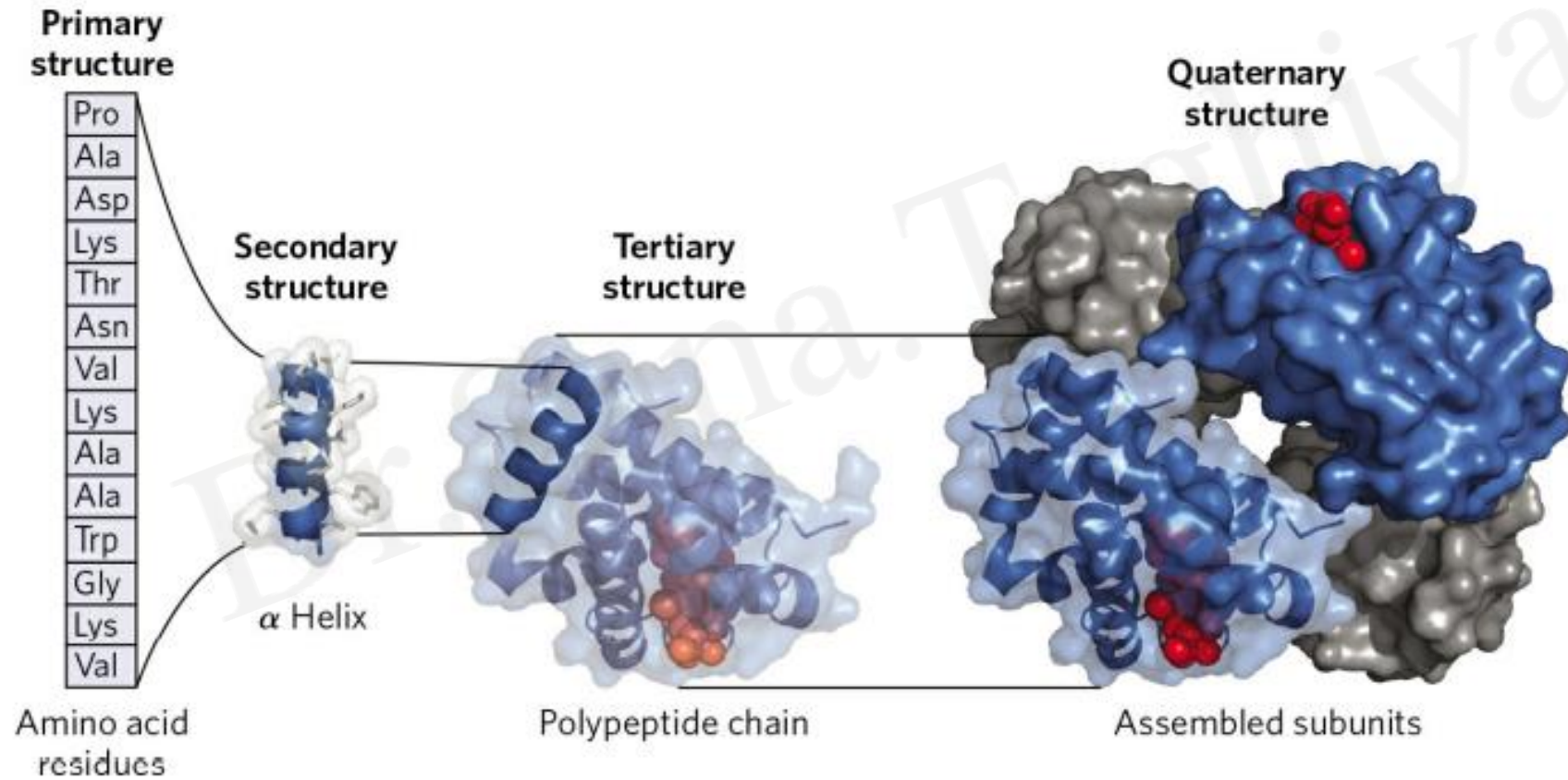
زنجیره پلی پپتیدی زیگزاگ پهلوی به پهلوی آرایش یافته و ساختاری شبیه چین خوردگی را بوجود آورده اند در این آرایش پیوندهای هیدروژنی بین **قطعات مجاور** از زنجیره پلی پپتیدی تشکیل می شوند.

صفحات بتا به دو شکل **همسو** و **ناهمسو** وجود دارند. در صفحات بتا زنجیره جانبی اسید آمینه ها به طور متناوب در **بالا** و **پائین** صفحه قرار می گیرند.

این صفحات که دارای استخوان بندی **پله پله** می باشند، توسط پیوند های **هیدروژنی** به هم متصل شده اند. یعنی اکسیژن عامل کربونیل یک زنجیره با هیدروژن ازت زنجیره دیگر پیوند هیدروژنی ایجاد می کند این ساختار بیشتر در پروتئین های رشته ای مانند **پروتئین فیبروئین** دیده می شود.



Levels of structure in proteins.



بیماری های ساختاری

برخی از بیماری ها نتیجه **تاخوردگی غلط** پروتئین ها هستند.

در اکثر این بیماری های ساختاری یک پروتئین محلول به طور طبیعی از سلول ترشح می شود با **تاخوردگی غلط** ترشح شده و یک فیبر آمیلوئیدی **نامحلول** خارج سلولی تبدیل می شود این بیماریها را در مجموع **آمیلوئیدوزیس** می نامند.
یکی از مشخصات فیبرهای امیلوئیدی وجود **بالای صفحات بتا** است .

پروتئین یا پپتید درگیر شده	بیماری ها آمیلوئیدوزیس
آمیلین (رسوب در سلولهای بتا پانکراس)	دیابت نوع ۲
بتا آمیلوئید	آلزایمر
آلفا سای نوکلئین	پارکینسون

Nonprotein amino acids

برخی از اسیدهای آمینه در حالت آزاد یا ترکیبی وجود دارند، اما در نه در پروتئین ها که به آنها اسید آمینه های غیر پروتئینی گویند و اندازه گیری اسیدهای آمینه غیر طبیعی در ادرار (آمینواسیدوری) برای تشخیص بالینی مفید است.

غلظت اسید آمینه ادرار معمولاً به صورت میکرومول بر گرم کراتینین ($\mu\text{mol/g creatinine}$) بیان می شود.

فراوان ترین اسید آمینه در ادرار **گلیسین** است که به صورت ۴۰۰-۲۰۰۰ میلی گرم بر گرم کراتینین وجود دارد.

در **پلاسما**، اسیدهای آمینه آزاد معمولاً در مرتبه ۱۰-۱۰۰ mmol/L یافت می شوند، از جمله بسیاری از آنها که در پروتئین یافت نمی شوند.

اسید آمینه های غیر پروتئینی می توان به **اورنیتین**، **سیترولین** و **هموسیستئین** اشاره کرد که غالباً به عنوان یک **ترکیب واسطه** در متابولیسم عمل می کنند. نظیر **اورنیتین** و **سیترولین** که در سنتز **اوره** نقش دارند.

➤ یک متابولیت مهم ال-آرژنین و محصولی از نیتریک اکسید سنتاز است، آنزیمی که اکسید نیتریک را تولید می کند، یک مولک **سیترولین** و مهم سیگنالینگ وازواکتیو.

طبقه بندی پروتئینها

پروتئین های **ساده** و **مرکب** هستند .

از انواع پروتئین های ساده می توان به آلبومین ، انسولین ، هورمون رشد و پرولاکتین اشاره کرد.
پروتئین های مرکب یا کونژوگه برای فعالیت خود نیاز به اجزا غیر پروتئینی دارند.

مثال	جز غیر پروتئینی	گروه پروتئینی
کلاژن	الیگوساکاریدها	گلیکوپروتئین
کندروایتین سولفات ، دراماتان سولفات	گلیکوزآمینوگلیکان ها	پروتئوگلیکان
هموگلوبین ، میوگلوبین	هم	هموپروتئین
سوکسینات دهیدرژناز، آسیل کوا دهیدرژناز	نوکلئوتیدهای فلاوینی	فلاوپروتئین
کربنیک انهیدراز ، فریتین	فلز	متالوپروتئین

پروتئین

پروتئین ها از لحاظ شکل به به **کروی** و **رشته ای** تقسیم می شوند .

پروتئین های **کروی** متراکم هستند و گاهی در درون این ساختمان های کروی ، حفراتی با ویژگی های خاص وجود دارد که برای **فعالیت پروتئین ها** مهم می باشند. بر عکس پروتئین های **رشته ای** یک ساختمان امتداد یافته ای دارند.

در یک پروتئین کروی معمولاً قطعات مختلفی از یک زنجیره بر روی یکدیگر تاشده و یک **ساختمان سوم** متراکم را ایجاد می کند که نواحی **آبگریز** در **داخل** و **ابدوست** در **سطح** آن قرار دارد . پروتئین های کروی محلول در آب هستند و تنوع فعالیت را نشان می دهند . **آنزیم ها** ، **پروتئین های انتقالی** (**هموگلوبین و میوگلوبین**) ، **پروتئین های تنظیمی** و **ایمنوگلوبین ها** و **سیستم کمپلمان** دارای ساختمان **کروی** هستند.

انواع پروتئینهای رشته ای می توان **کلاژن، الاستین، آلفا کراتین، فیبرینوژن، اکترین و میوزین** را معرفی کرد. این پروتئین ها بیشتر دارای نقش **ساختمانی** هستند . این پروتئین ها به دلیل داشتن تراکم بالایی از ریشه های اسید آمینه **آبگریز** در **داخل** و در **سطح** خود در آب **نامحلول** می باشند .

از تفاوت این پروتئین ها می توان به موارد زیر اشاره کرد:

1. **حلالیت** پروتئین های **کروی** بیشتر است .
2. **مقاومت** پروتئین های **رشته ای** در برابر آنزیم های پروتئاز **بیشتر** است
3. پروتئین های **کروی** معمولاً مخلوطی از ساختمان های **دوم** را دارند در حالیکه پروتئین های رشته ای معمولاً **یک** نوع ساختمان **دوم** را دارند .

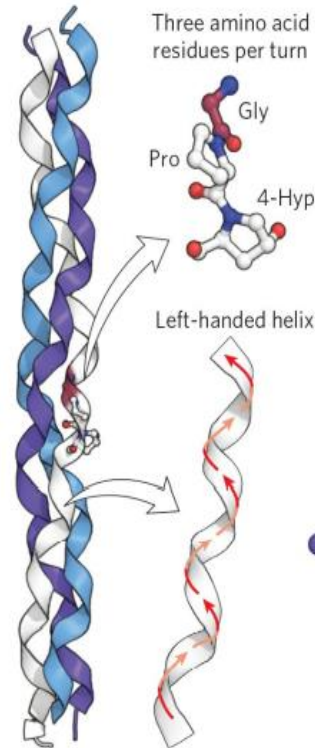
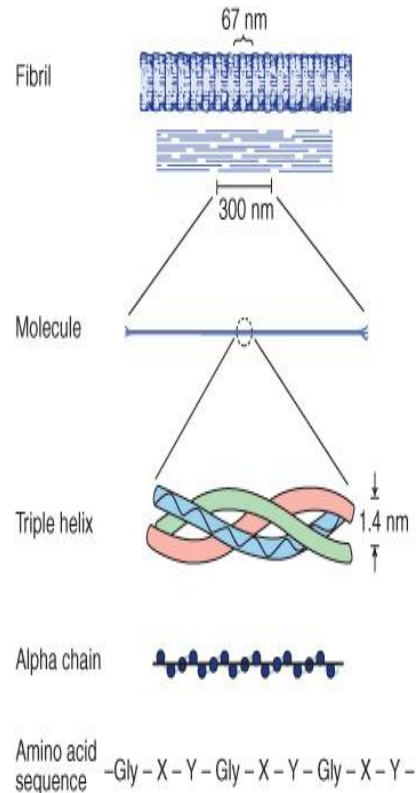
کلاژن

پروتئین اصلی بافت پیوندی است. که ۲۵٪ پروتئین ها بدن پستانداران را تشکیل می دهد. تمام انواع کلاژن از سه زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است که هر زنجیره آن یک مارپیچ چپگرد (آلفا – chain) است. این سه زنجیره پلی پپتیدی چپگرد، مارپیچ سه تایی راستگرد را ایجاد می کنند در هر دور این مارپیچ سه اسید آمینه وجود دارد.

کلاژن توالی اسید آمینه منحصر به فردی دارد (Gly-PRO-X یا Gly-X-Hyp) را دارد در این فرمول X هر اسید آمینه ای می تواند باشد. همان طور که مشخص است از هر سه اسید آمینه موجود در هر دور زنجیره یک اسید آمینه گلیسین است. بنابر این **گلیسین** فراوان ترین اسید آمینه پروتئین کلاژن می باشد.

کلاژن ها جزء اصلی بافت همبند مانند غضروف، تاندون ها، ماتریکس آلی استخوان ها و قریه چشم هستند.

نقایص ژنتیکی انسان شامل کلاژن رابطه نزدیک بین توالی اسید آمینه و ساختار سه بعدی را نشان می دهد. همان طور که اشاره شد گلیسین کوچک و برای عملکرد ساختمان کلاژن لازم است زیرا وقتی گلیسین در اثر جهش با اسید آمینه بزرگتری تعویض شود کلاژن عملکرد خود را از دست می دهد. از این بیماری ژنتیکی می توان به سندرم اهلرز دانلوس و استئوزنایمیرفکتا اشاره کرد



کلاژن

سندرم اهلرز-دانلوس گروهی از نقص های ژنتیکی مرتبط است که همگی به دلیل نقص در سنتز کلاژن ایجاد می شوند.



OSTEOGENESIS IMPERFECTA یک اختلال مادرزادی استخوان است که با استخوان های ترد که مستعد شکستگی هستند مشخص می شود.

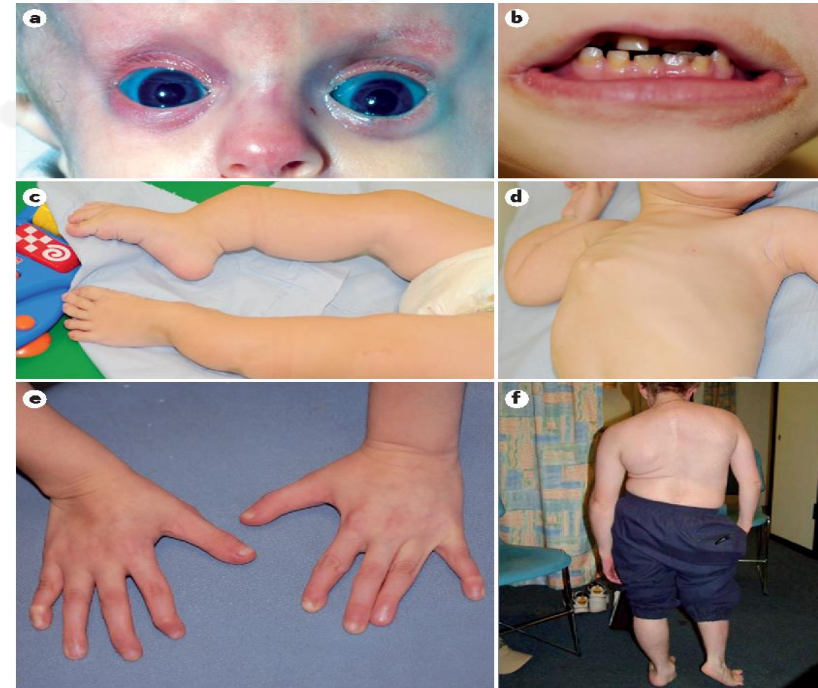


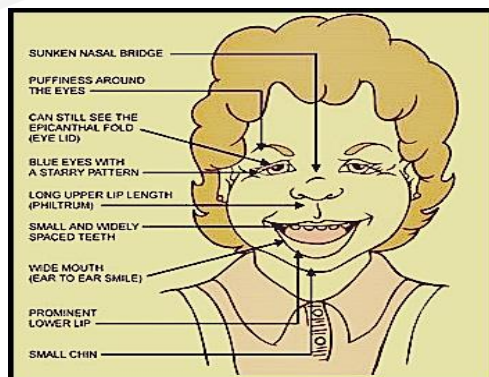
Figure 1 | Clinical features associated with osteogenesis imperfecta. Patients with

الاستین

الاستین پروتئین زرد رنگ بافت همبند است که برای ایجاد قابلیت اتساع و ارتجاع در بافتها تکامل یافته است. این پروتئین عمدتاً در ریه ها ، عروق خونی شریان بزرگ یافت می شود.

الاستین ساختمان فنری دارد و به همین دلیل طی فعالیت خود می تواند افزایش طول پیدا نموده و دوباره به حالت اول برگردد.

الاستین به شکل یک مونومر محلول به نام **تروپوالاستین** ساخته می شود . پس از ترشح آن از سلول برخی از ریشه های لیزین موجود در آن توسط آنزیم لیزیل اکسیداز به طور اکسیداتیو **دآمین** شده و به گروه **آلدئیدی** تبدیل می شود سپس بین **گروه های آلدئیدی** چهار ریشه لیزین **اتصالات متقاطع** تشکیل شده و ساختمان خاصی به نام **دسموزین** (مشتق از چهار ریشه لیزین است) را بوجود می آورد و در نهایت با برقراری پیوند متقاطع و تشکیل ساختمان کامل و خارج سلولی الاستین ، این مولکول کاملاً نامحلول و پایدار می گردد.



جهش در ژن آن منجر به ایجاد سندرم ویلیامز می گردد

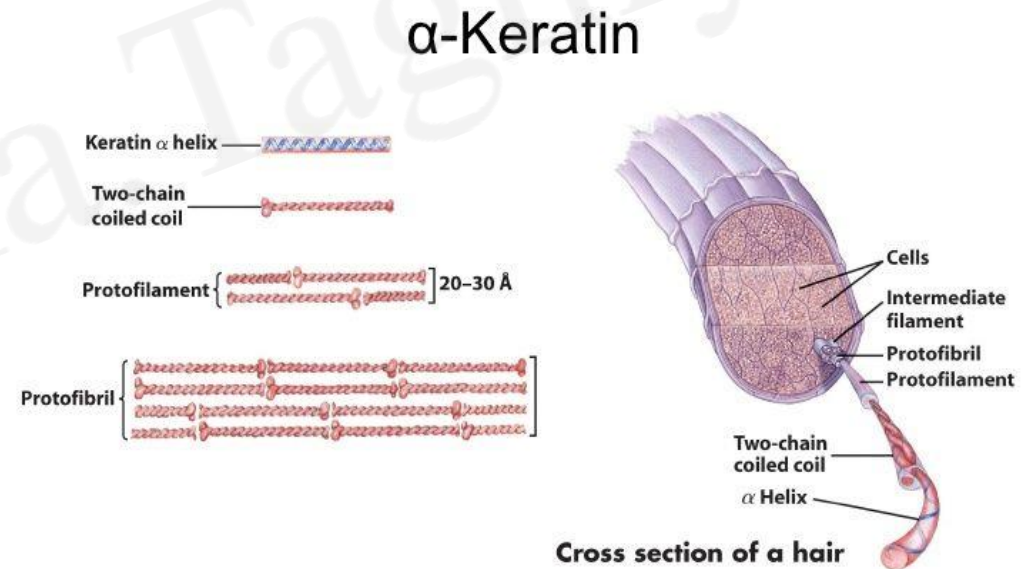
α -کراتین

ساختمان این پروتئین ها دو رشته مارپیچ آلفا موازی همسو و چپ گرد ، دور یکدیگر پیچانده می شود که استحکام و قدرت ساختمان را زیاد کرده و دایمر فنی شده (coil coil) را ایجاد کند.

سطح تماس این دو مارپیچ متشکل از ریشه های آبگریز می باشد. لذا در آلفا کراتین اسید آمینه های آلانین ، والین ، لوسین ، ایزولوسین ، متیونین و فنیل آلانین فراوان می باشد.

در سطوح بعدی آن **پروفیلیمان** ، **پروفیبریل** و نهایتا **فیلمان** **حدواسط** می گردد. این پروتئین در **مو** و **ناخن** و لایه **خارجی پوست** وجود دارد .

در این پروتئین پیوندهای **دی سولفیدی** ، اتصالات متقاطع پایدار کننده ساختمان **چهارم** می باشند.



- Alpha keratins belong to the intermediate filament (IF) protein family.
- An all α -helix protein.
- Rich in hydrophobic amino acids: Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe

هموگلوبین و میوگلوبین

این دو پروتئین جز پروتئین های هم دار هستند . هم در ساختمان این پروتئین ها یک نوع **گروه پروستتیک** محسوب می شود (جز غیر پروتئینی با اتصال محکم به جز پروتئینی متصل می شود) این پروتئین ها را نیز **کرومو پروتئین** می نامند که به ترتیب مسئول رنگ قرمز خون و عضله می باشند.

ساختمان هم :

هم (جز غیر پروتئینی) در اتصال به اکسیژن نقش اصلی را دارد. مولکول هم از آهن Fe^{2+} و **حلقه پروتوپورفیرین** ساخته می شود.

پروتوپورفیرین یک مولکول حلقوی شامل **چهار حلقه پیرول** است که توسط پل متنیلی (CH) بهم متصل می شوند.

هنگامی که هم در داخل یک پاکت آبگریز ایجاد شده توسط پلی پپتید گلوبین چین خورده قرار می گیرد، در یک محیط محافظتی قرار می گیرد. در واقع هم در شکافی به نام پاکت هم قرار دارد که ماهیت **هیدروفوب** دارد و مانع از اکسید شدن اتم آهن شده زیرا آهن در حالت فریک قابلیت اتصال به اکسیژن را ندارد.

رقابت کننده هایی جهت اتصال به Fe^{2+} شامل CO/NO/CN و خود اکسیژن است.

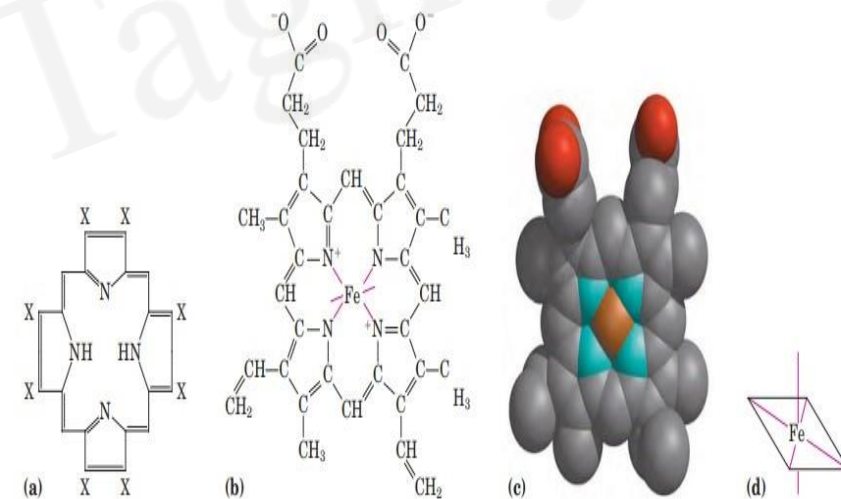


FIGURE Heme. The heme group is present in myoglobin, hemoglobin, and many other proteins, designated heme proteins. Heme consists of a complex organic ring structure, protoporphyrin IX, to which is bound an iron atom in its ferrous (Fe^{2+}) state. (a) Porphyrins, of which protoporphyrin IX is only one example, consist of four pyr-

role rings linked by methene bridges, with substitutions at one or more of the positions denoted X. (b, c) Two representations of heme. (Derived from PDB ID 1CCR.) The iron atom of heme has six coordination bonds: four in the plane of, and bonded to, the flat porphyrin ring system, and (d) two perpendicular to it.

هموگلوبین و میوگلوبین

مشخصات ساختمانی **میوگلوبین** :

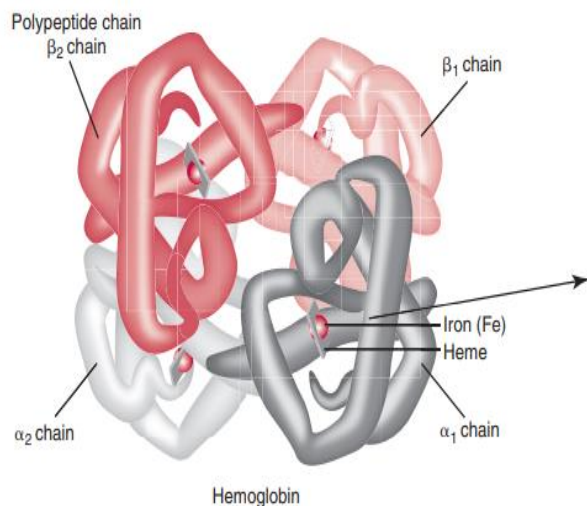
یک زنجیره پلی پپتیدی (دارای ساختمان سوم) شامل ۱۵۳ اسید آمینه است .
در بدنه زنجیره پلی پپتیدی آن ۸ مارپیچ آلفا وجود دارد به طوریکه ۷۸ درصد از ساختمان آن به صورت هلیکس است .

مشخصات ساختمانی **هموگلوبین**:

چهار زنجیره پلی پپتیدی (ساختما چهارم) که دو به دو مشابه هستند.

زنجیره نوع آلفا شامل آلفا α و زتا ζ : شامل ۱۴۱ اسید آمینه و ۷ مارپیچ آلفا است .

زنجیره نوع بتا شامل بتا β و گاما γ و دلتا δ و اپسیلون ϵ : شامل ۱۴۶ اسید آمینه و ۸ مارپیچ آلفا می باشد.



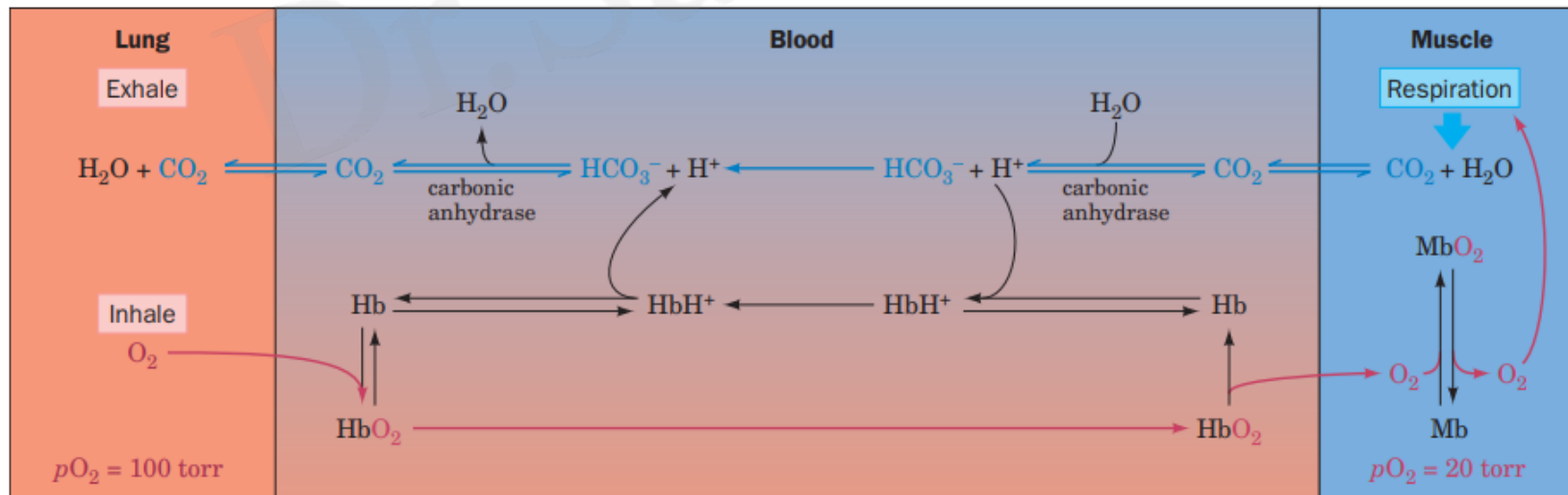
انواع هموگلوبین

نام	دوره	ساختمان	توضیحات
GOWER1	رویانی	$\zeta 2\epsilon 2$	هموگلوبین اصلی سه ماهه اول بارداری
GOWER 2	رویانی	$\alpha 2\epsilon 2$	هموگلوبین اصلی سه ماهه اول بارداری
PORTLAND	رویانی	$\zeta 2\gamma 2$	هموگلوبین اصلی سه ماهه اول بارداری
HbF	جنینی	$\alpha 2\gamma 2$	هموگلوبین اصلی دوران جنینی
HbA2	بلوغ	$\alpha 2\delta 2$	کمتر از ۲ درصد از هموگلوبین تام در بالغین است
HbA	بلوغ	$\alpha 2\beta 2$	هموگلوبین اصلی افراد بالغ می باشد

نقش و مکانیسم هموگلوبین و میوگلوبین

میوگلوبین به عنوان مولکول ذخیره کننده اکسیژن در عضله عمل می کند و هموگلوبین پروتئین اصلی گلبول قرمز است که بخش هم آن در انتقال اکسیژن از ریه ها به بافت ها و بخش گلوبین آن در انتقال CO_2 از بافت به ریه ها عمل می کند .

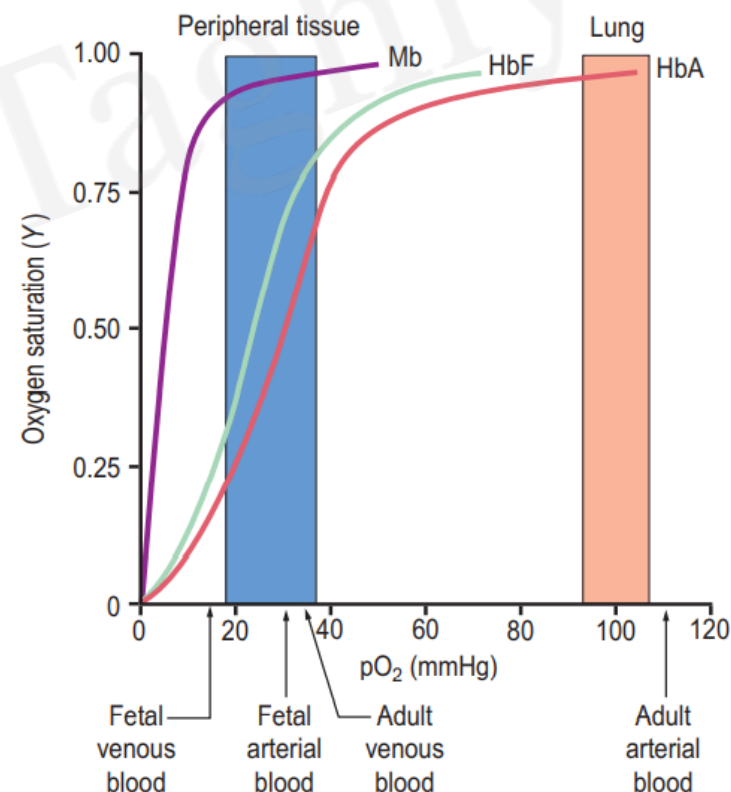
میزان ترکیب اکسیژن با Hb و Mb در فشارهای مختلف اکسیژن متفاوت است . هموگلوبین در فشار نسبتا بالای اکسیژن ریه ها (۱۰۰ میلی متر جیوه) به اکسیژن وصل و در فشارهای پائین (۲۰ میلی متر جیوه) اکسیژن را رها می کند . در حالی که میوگلوبین در فشار ۲۰ میلی متر جیوه به اکسیژن به خوبی متصل می گردد.



نقش و مکانیسم هموگلوبین و میوگلوبین

با مشاهده منحنی اتصال اکسیژن این دو پروتئین ملاحظه می شود که منحنی اتصال اکسیژن **هموگلوبین** برخلاف میوگلوبین **سیگموئیدی** است و منحنی اتصال **میوگلوبین**، **سهمی** یا **هایپربولیک** است. این این اختلاف به ساختمان **چهارم** هموگلوبین مربوط می شود.

P50 فشار اکسیژنی که در آن هموگلوبین یا میوگلوبین نیمه اشباع می شود. معیاری از تمایل آنها به اکسیژن است. هر چي **p50** کمتر، تمایل به اکسیژن بیشتر و در فشارهای کمتری اشباع شده.



عوامل موثر در اتصال اکسیژن به هموگلوبین

اتصال اکسیژن به هموگلوبین یک فرایند **تعاونی** است یعنی اتصال یک مولکول اکسیژن اتصال سه مولکول بعدی را تسریع می کند و جدا شدن یک مولکول اکسیژن نیز جدا شدن مولکولهای بعدی را تقویت می کند.

از این رو می توان هموگلوبین را یک مولکول تنظیمی **آلوستریک** نامید. رفتار آلوستریک مختص پروتئین هایی است که **چندین جایگاه اتصال** دارند و اتصال لیگاند به یکی از جایگاهها خصوصیت اتصال سایر جایگاهها را تحت تاثیر قرار می دهد

هموگلوبین دارای دو فرم **T** و **R** است در فرم **T** تمایل هموگلوبین به اکسیژن **کم** و در فرم **R** تمایل آن به اکسیژن **زیاد** است.

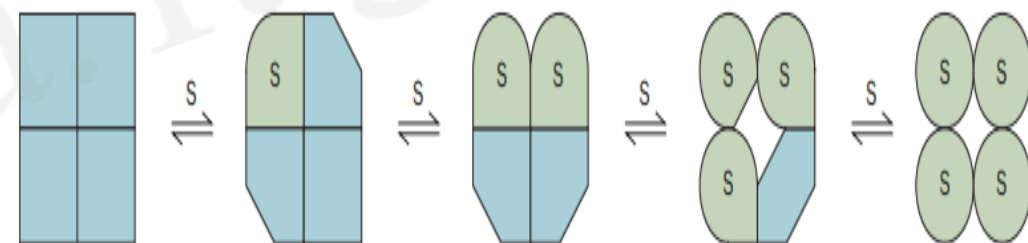
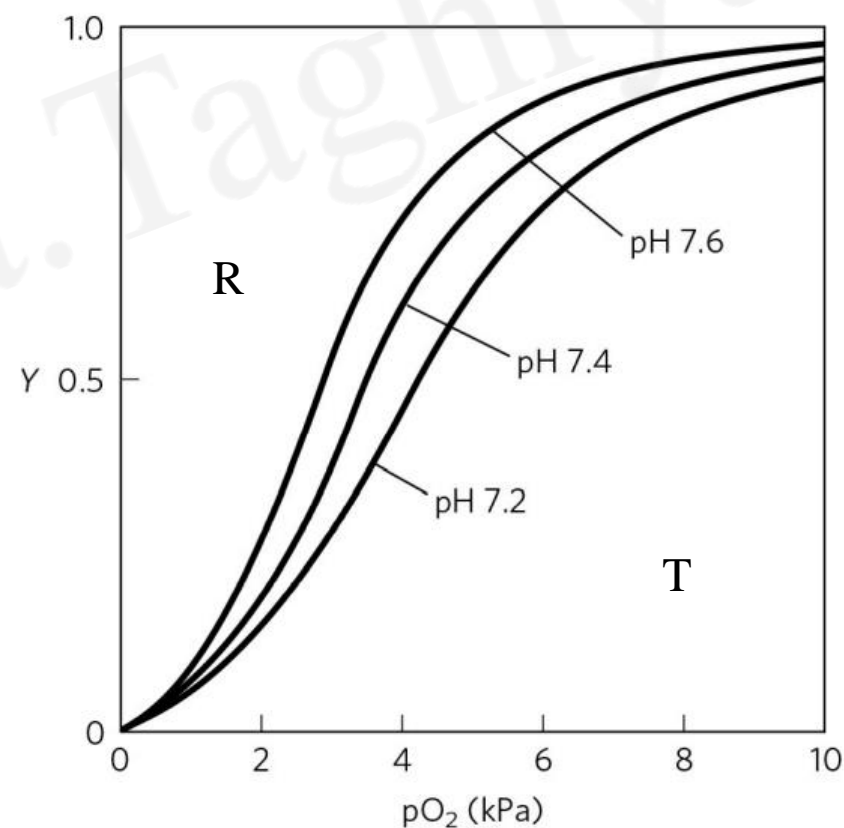
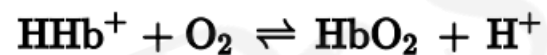
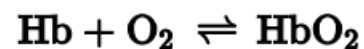


FIG. 7-16 The sequential model of allosterism. Ligand binding progressively induces conformational changes in the subunits, with the greatest changes occurring in those subunits that have bound ligand. The symmetry of the oligomeric protein is not preserved in this process as it is in the symmetry model.

Bohr effect اثر بوهر

تأثیر PH بر تمایل اتصال اکسیژن به هموگلوبین را نشان می دهد.



عوامل موثر در اتصال اکسیژن به هموگلوبین

مولکول هموگلوبین از لحاظ میل ترکیبی به اکسیژن دو شکل متفاوت دارد. در حالت **داکسی هموگلوبین** شکل فضایی چهارم هموگلوبین دارای وضعیت **T** یا **بسته** است در حالی که با اتصال اولین مولکول اکسیژن و تغییرات القا شده در ساختمان هموگلوبین شکل فضایی چهارم هموگلوبین در وضعیت **R** یا **آزاد** قرار می گیرد.

تبدیل این دو شکل به یکدیگر تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله غلظت های **پروتون H^+** ، در اکسید کربن **CO_2** و هم چنین **۲-۳ بیس فسفو گلیسرات و کلر** می باشد. هر چه غلظت این ترکیب بیشتر باشد، برای شروع انتقال این دو شکل به یکدیگر، اکسیژن بیشتری مورد نیاز است.

افزایش غلظت این ترکیبات باعث کاهش میل ترکیبی **O_2** به هموگلوبین شده و موجب شیفت منحنی اشباع هموگلوبین به سمت **راست** می گردد.

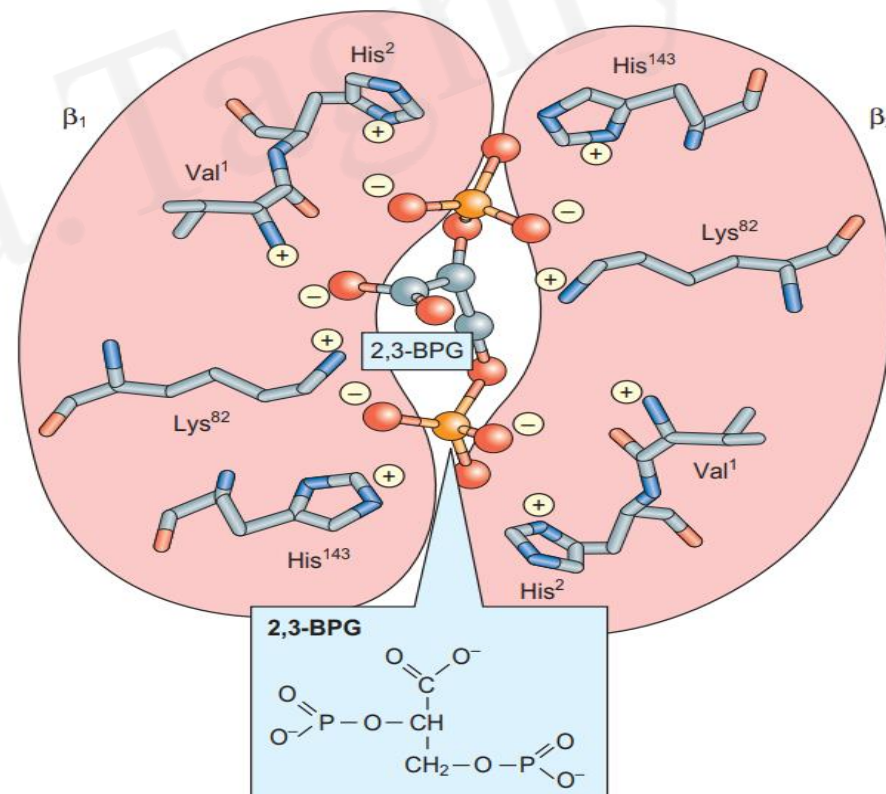
کاهش **PH**، افزایش دی اکسید کربن، کاهش اکسیژن، افزایش کلر، افزایش دما و افزایش بیس فسفو گلیسرات منحنی اشباع را به راست حرکت داده و **شکل T** را تثبیت می کند.

افزایش **PH**، کاهش دی اکسید کربن، افزایش فشار اکسیژن، کاهش کلر، کاهش دما و کاهش بیس فسفو گلیسرات و مسمومیت با مونواکسید کربن منحنی را به سمت **چپ** و **شکل R** تثبیت می کند.

2,3-Bisphosphoglycerate

۲-۳ بیس فسفو گلیسرآت که از گلوکز توسط شنت راپاپورت در گلوبول قرمز سنتز شده در شرایط هیپوکسی، ارتفاعات و کم خونی های مزمن افزایش می یابد.

این ترکیب در حفره مرکزی هموگلوبین با اتصالات یونی با زنجیره بتا واکنش می دهد.



CLINICAL BOX

یک خانم باردار ۲۲ ساله که حامل جنین ۳۱ هفته ای بود به دلیل مشکوک شدن به مسمومیت با CO به زایشگاه بیمارستان منتقل شد. بیمار دچار سردرد، حالت تهوع و اختلالات بینایی بود.

وی اظهار داشت که محل کارش در طی ۲ هفته گذشته تحت تعمیرات سیستم های گرمایش و تهویه قرار گرفته است، و در روز بازدید از بیمارستان، آتش نشانی پس از تشخیص میزان بالای CO 200 ppm در مقایسه سطح شهری 10 ppm بود، ساختمان را تخلیه کرده است.

فشار خون او ۱۱۶/۶۸ میلی متر جیوه با ضربان نبض ۱۰۰ و تعداد تنفس ۲۴ در دقیقه بود. نکته قابل توجه در ارزیابی بیمار یک جزء کربوکسی هموگلوبین HbCO ۱۵ درصد کل هموگلوبین در زمان بستری بود (طبیعی ۳ درصد، اما در افراد سیگاری شدید ممکن است از ۱۰ درصد بیشتر شود).

بیمار در اتاقک O2 هیپرباریک بیمارستان تحت درمان قرار گرفت.

HYPERBARIC O2 THERAPY FOR ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING

مونوکسید کربن محصول طبیعی کاتابولیسم هم است و دارای طیف وسیعی از فعالیت های فیزیولوژیکی در سیستم های عروقی، عصبی و ایمنولوژیک است. مانند O₂، CO نیز به صورت پروستتیک به گروه هم متصل می شود. از آنجایی که میل ترکیبی هم متصل به گلوبین برای CO حدود ۲۵۰ برابر O₂ است، مواجهه طولانی مدت هموگلوبین با CO اگزوزن عملاً غیرقابل برگشت خواهد بود و منجر به سطوح بسیار سمی می شود.

هموگلوبینو پاتی

با توجه به اهمیت هموگلوبین در انتقال گازهای تنفسی هر گونه اختلال در ساختمان هموگلوبین باعث اختلال در عملکرد آن خواهد شد که می تواند مشکلات بالینی عمده ای را بوجود بیاورد در زیر به برخی از اختلالات شایع و مهم هموگلوبین اشاره شده است .

1. کیفی : در اثر تغییر و جهش اسید آمینه ، ساختمان و عملکرد هموگلوبین تحت تاثیر قرار می دهد این جهش ها پیامدهای متنوعی را بر عهده دارد.

2. کمی: در این بیماری های ژنتیکی اختلال در سنتز زنجیره هموگلوبین وجود دارد با توجه به اینکه بر روی ژنوم انسان برای زنجیره آلفا چهار ژن و برای زنجیره بتا دو ژن وجود دارد بتا تالاسمی شایع تر است . در جدول بعدی انواع آن اشاره شده است.

هموگلوبینو پاتی

1. کیفی : در اثر تغییر و جهش اسید آمینه ، ساختمان و عملکرد هموگلوبین تحت تاثیر قرار می دهد این جهش ها پیامدهای متنوعی را بر عهده دارد.

Classification	Common name	Mutation	Frequency	Biochemical changes	Clinical consequences
Abnormal solubility	HbC	Glu ^{60(β)} →Lys	Common	Cellular crystallization of oxygenated protein; increased fragility	Mild hemolytic anemia; splenomegaly (enlarged spleen)
Decreased O ₂ affinity	Hb Titusville	Asp ^{94(α)} →Asn	Very rare	Heterodimer interface altered to stabilize T state; decreased cooperativity	Mild cyanosis (blue-purple skin coloration from deoxygenated blood)
Increased O ₂ affinity	Hb Helsinki	Lys ^{82(β)} →Met	Very rare	Reduced binding of 2,3-BPG in T state	Mild polycythemia (increased erythrocyte count)
Ferric heme (methemoglobin)	HbM Boston	His ^{58(α)} →Tyr	Occasional	Altered heme pocket (mutation of distal His)	Cyanosis of skin and mucous membranes; decreased Bohr effect
Unstable protein	Hb Gun Hill	Δβ91–95	Very rare	Misfolding caused by loss of Leu in heme pocket and shorter helix	Formation of Heinz bodies (inclusions of denatured Hb); jaundice (yellow coloration of integument and sclera); pigmented urine
Abnormal synthesis	Hb Constant Spring	Tyr ^{142(α)} →Gln	Very rare	Loss of termination codon; decreased mRNA stability	α-Thalassemia (hemolytic anemia, splenomegaly and jaundice)

Classification and examples of hemoglobinopathies

Classification	Common name	Mutation	Frequency	Biochemical changes	Clinical consequences
Abnormal solubility	HbC	Glu ^{6(β)} →Lys	Common	Intracellular crystallization of oxygenated protein; increased erythrocyte fragility	Mild hemolytic anemia; splenomegaly (enlarged spleen)
Decreased O ₂ affinity	Hb Titusville	Asp ^{94(α)} →Asn	Very rare	Heterodimer interface altered to stabilize T state; decreased cooperativity	Mild cyanosis (blue-purple skin coloration from deoxygenated blood)
Increased O ₂ affinity	Hb Helsinki	Lys ^{82(β)} →Met	Very rare	Reduced binding of 2,3-BPG in T state	Mild polycythemia (increased erythrocyte count)
Ferric heme (methemoglobin)	HbM Boston	His ^{58(α)} →Tyr	Occasional	Altered heme pocket (mutation of distal His)	Cyanosis of skin and mucous membranes; decreased Bohr effect
Unstable protein	Hb Gun Hill	Δβ91–95	Very rare	Misfolding caused by loss of Leu in heme pocket and shorter helix	Formation of Heinz bodies (inclusions of denatured Hb); jaundice (yellow coloration of integument and sclera); pigmented urine
Abnormal synthesis	Hb Constant Spring	Tyr ^{142(α)} →Gln	Very rare	Loss of termination codon; decreased mRNA stability	α-Thalassemia (hemolytic anemia, splenomegaly and jaundice)

Hemoglobinopathies are usually classified according to the most prominent change to the protein's structure, function, or regulation. Initial identification of a mutation often involves electrophoretic or chromatographic analysis, as shown in Fig. 5.9 for HbSC, a double heterozygous genotype associated with a sickle cell disease-like phenotype. Δ, deletion mutant.

حاملین خاموش	در این حالت یک ژن معیوب است . این افراد زندگی طبیعی دارند
الفا تالاسمی مینور	در این حالت دو ژن معیوب است این افراد کم خونی میکروسیتیک و هیپوکرومیک ملایم دارند.
بیماری HbH	در این حالت سه ژن معیوب است . نوعی هموگلوبین به نام H که از ۴ زنجیره بتا تشکیل شده در خون بیماران وجود دارد تمایل آن به اکسیژن به طور غیر طبیعی بالا است
Hydrops fetalis	در این حالت هر چهار ژن معیوب است و نوعی هموگلوبین به نام Barts که از چهار زنجیره گاما تشکیل شده است در خون این بیماران وجود دارد . تمایل آن به اکسیژن به طور غیر طبیعی بالا است.
بتا تالاسمی مینور	در این حالت یک ژن بتا معیوب است و غلظت هموگلوبین F و A2 افزایش می یابد و مقداری هموگلوبین A وجود دارد.
بتا تالاسمی ماژور	در این حالت هر دو ژن معیوب است . غلظت هموگلوبین های F و A2 افزایش و هموگلوبین A وجود ندارد.

الفا تالاسمی

بتا تالاسمی

Classification of Thalassemia Syndromes

Thalassemias are a group of inherited hemoglobinopathies

Absence or reduced
synthesis of α chains of Hb



α thalassemias

- α thalassemia silent carrier (single α gene deletion)
- α thalassemia trait – minor (double α gene deletion)
- Hb constant spring (reduced output of α globin)
- Hb H disease (triple α gene deletion)
- Hb Barts Hydrops (absence of α genes)

Hb, hemoglobin

Absence or reduced
synthesis of β chains of Hb



β thalassemias

- β thalassemia major
- β thalassemia intermedia
- β thalassemia minor
- β thalassemia with Hb anomalies
 - Hb C/ β thalassemia
 - Hb E/ β thalassemia
 - Hb S/ β thalassemia
- Hereditary Hb F and β thalassemia
- β -thalassemia associated with
 - Trichothiodystrophy
 - X-linked thrombocytopenia

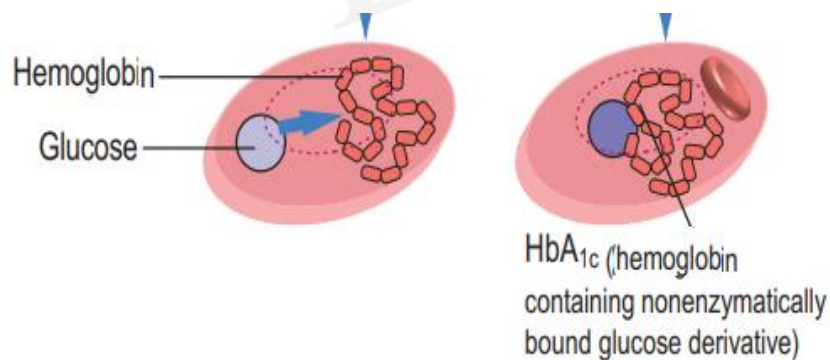
هموگلوبین گلیکوزیله HbA1c

HbA1c هموگلوبین A است که پس از ترجمه توسط Nonenzymatic glycation تغییر یافته است.

در افراد سالم ۵ درصد هموگلوبین تام را HbA1c تشکیل می دهد. تولید این هموگلوبین طی یک واکنش غیر آنزیمی با گلوکز خون صورت می گیرد. مقدار HbA1c با غلظت گلوکز خون متناسب است. به همین دلیل در بیماران دیابتی غلظت آن افزایش می یابد.

هموگلوبین گلیکوزیله نشان دهنده تغییرات قند خون بیماران در ۶ الی ۸ هفته گذشته است که از آن برای کنترل بیماران دیابتی استفاده می شود.

استفاده از هموگلوبین گلیکوزیله HbA1c، hemoglobinA1c در تشخیص و پایش درمان دیابت است.



HbA1c هموگلوبین گلیکوزیله

غربالگری و تشخیص	واحد %
طبیعی	کمتر از 5/7
پیش دیابت	5/7-6/4
دیابتی	بیشتر از 6/4

پایش درمان دیابت	واحد %
کنترل خوب	کمتر از ۷
مرزی	۸-۷
کنترل ضعیف	بیشتر از ۸

پروتئین های پلاسما

تمام پروتئین های پلاسما به جز آنتی بادی ها (که توسط لنفوسیت ها تولید شده) توسط کبد سنتز می شوند. تمامی این پروتئین ها به جز **آلبومین** ساختمان **گلیکوپروتئینی** دارند. و همانند سایر پروتئین های ترشحی توسط ریبوزوم های متصل به شبکه آندوپلاسمی سنتز می شوند.

در شرایط **التهاب حاد** ناشی از عفونت ، جراحت غلظت برخی از پروتئین های پلاسما افزایش می یابد که آنها را **پروتئین های فاز حاد** می نامند. نظیر CRP ، الفای یک آنتی تریپسین ، الفای یک-اسید گلیکوپروتئین ، هاپتوگلوبین ، سروپلاسمین ، فریتین و فیبرینوژن .

در حالیکه غلظت برخی دیگر نظیر **آلبومین** ، **پره آلبومین** ، و **ترانسفرین** کاهش می یابد که آنها را **پروتئین های فاز حاد منفی** می نامند .

تغییرات پروتئین های پلاسما

❖ کاهش پروتئین ها تام پلاسما (هیپوپروتئینمیا):

1. کاهش سنتز : بیماری های کبدی ، سوء تغذیه
2. افزایش دفع : بیماری های کلیوی مانند سندرم نفروتیک ، خونریزی ، بیماری های التهابی دستگاه گوارش
3. افزایش کاتابولیسم : استرس ، تب ، کورتن درمانی ، سندرم کوشینگ
4. افزایش حجم پلاسما (رقیق شدن) : بارداری

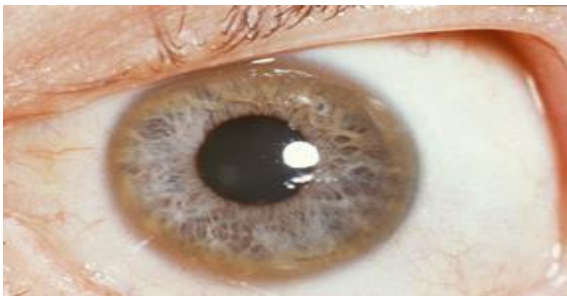
یکی از مهمترین علایم کاهش پروتئین های پلاسما ادم است.

❖ افزایش پروتئین های پلاسما (هیپرپروتئینمیا):

1. افزایش سنتز : افزایش سنتز آنتی بادی ها در مالتیپل میولما
2. کاهش حجم پلاسما (غلظت شدن) : دهیدراتاسیون ناشی از اسهال ، استفراغ ، تعریق ،
3. هیپوآلدسترونیزم

پروتئین های پلاسما

1. **آلبومین** : فراوان ترین پروتئین پلاسما است . نقش مهمی در حفظ فشار اسمزی پلاسما دارد در جا به جایی پلاسمایی اسید چرب ، بیلی روبین ، هورمون های استروئیدی و تیروئیدی ، یون کلسیم و مس و داروها نظیر سالیسیلاتها ، سولفانامیدها و آسپرین شرکت می کند.
2. **آلفا یک آنتی تریپسین** : وظیفه اصلی این پروتئین در پلاسما مهار آنزیم سرین پروتئاز بخصوص الاستاز نوتروفیلی است و کمبود این پروتئین در برخی موارد در بیماری آمفیژم ریوی نیز مشاهده می شود.
3. **سروپلاسمین** : حدود ۹۰ درصد مس پلاسما را در خود ذخیره می کند دارای فعالیت **فرو اکسیدازی** می باشد . در بیماری **ویلسون** به دلیل جهش در ژن **Copper binding P-type ATPase** وجود دارد که در دفع مس مازاد به صفرا و اتصال مس در ساختمان سروپلاسمین وجود دارد در نتیجه مس به طور پیس رونده در بدن بویژه کبد ، گلبول قرمز و کلیه ها تجمع می یابد . و رسوب مس در در قرنیه این بیماران حلقه کیزر- فلشر **Kayser–Fleischer rings** را ایجاد می کند.



متابولیسم اسید آمینه

اسید آمینه ها به همراه کربوهیدراتها و لیپیدهای غذا می توانند سهم عمده ای در تولید انرژی متابولیک عهده دار باشند. برحسب نوع موجود زنده و شرایط متابولیکی ، مقدار انرژی حاصله از اسید آمینه ها متفاوت می باشد .

بعد از صرف یک وعده از غذا تا حدود ۹۰ درصد از انرژی یک جاندار گوشتخوار از اکسیداسیون اسیدآمینه بدست می آید در حالیکه گیاهخواران تنها مقدار اندکی از انرژی مورد نیازشان از این مسیر تامین می گردد.

در یک فرد بالغ روزانه ۱-۲ درصد از کل پروتئین های بافتی وارد روند سوخت و ساز می شود . میزان تجزیه پروتئین های مختلف متفاوت است و سرعت تجزیه در پاسخ به نیازهای فیزیولوژیک متغیر است. به عنوان مثال بسیار از آنزیم های تنظیمی نیمه عمر کوتاهی در حدود ۰.۵ تا ۲ ساعت دارند ، پروتئین های پلازما در مدت ۱۵ روز کاملاً تعویض می شوند ، پروتئین های ساختمانی نظیر کلاژن نیمه عمری در حدود چند ماه دارند و پروتئین های کریستالین عدسی چشم نیمه عمری به اندازه عمر موجود زنده دارد.

در سلولهای یوکاریوتی تجزیه پروتئین های درون سلولی از دو مسیر متفاوت صورت می گیرد : پروتئین های ترشحی ، پروتئین های غشا پلاسمایی و پروتئین های داخل سلولی با عمر طولانی توسط پروتئازهای لیزوزومی نظیر آمینوپتیدازها ، کربوکسی پتیدازها و کاتپسین تجزیه می شود.

در حالیکه پروتئین های غیر طبیعی و پروتئین های درون سلولی با عمر کوتاه از طریق مسیرهای وابسته به ATP و پروتئین های کوچک سیتوزولی به نام یوبی کوئیتین Ubiquitin انجام می گیرد.

هضم و جذب و انتقال اسید آمینه های غذا

برای اینکه پروتئین رژیم غذایی انرژی یا مجموعه ای از اسیدهای آمینه ضروری فراهم کند، پروتئین باید تا سطح اسیدهای آمینه آزاد یا پپتیدهای کوچک هضم شود و در سراسر روده جذب شود.

هضم پروتئین در معده با عمل پپسین، که یک کربوکسیل پروتئاز که در pH بسیار پایین موجود در محیط معده فعال است؛ آغاز می شود.

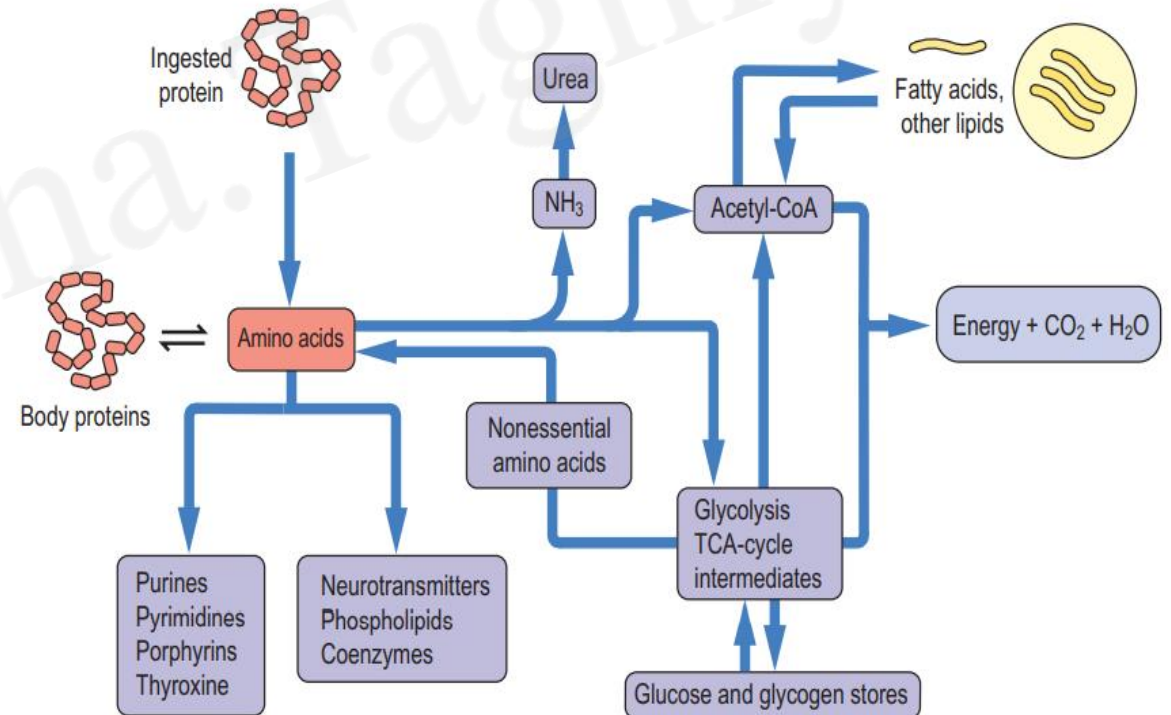
هضم با تخلیه محتویات معده به روده کوچک و مخلوط شدن با ترشحات پانکراس ادامه می یابد. این ترشحات پانکراس قلیایی هستند و حاوی پیش سازهای غیرفعال چندین پروتئاز سرین از جمله تریپسین، کیموتریپسین و الاستاز همراه با کربوکسی پپتیدازها هستند. این فرآیند توسط آنزیم های موجود در روده کوچک تکمیل می شود.

پس از شکسته شدن دی و تری پپتیدهای باقیمانده در انتروسیت ها، اسیدهای آمینه آزاد جذب شده و به ورید باب منتقل می شوند، که آنها را برای متابولیسم انرژی، بیوسنتز یا توزیع به بافت های دیگر برای رفع نیازهای مشابه به کبد می برد.

روابط متابولیک بین اسیدهای آمینه

مجموعه ای از اسیدهای آمینه آزاد ، از تخریب و تبدیل پروتئین های بدن و از رژیم غذایی به دست می آید.

اسیدهای آمینه پیش ساز مولکول های زیستی مهم از جمله هورمون ها، انتقال دهنده های عصبی و پروتئین ها هستند و همچنین به عنوان منبع کربن برای متابولیسم مرکزی از جمله گلوکونئوژنز، لیپوژنز و تولید انرژی عمل می کنند.



کاتابولیسم اسید آمینه ها

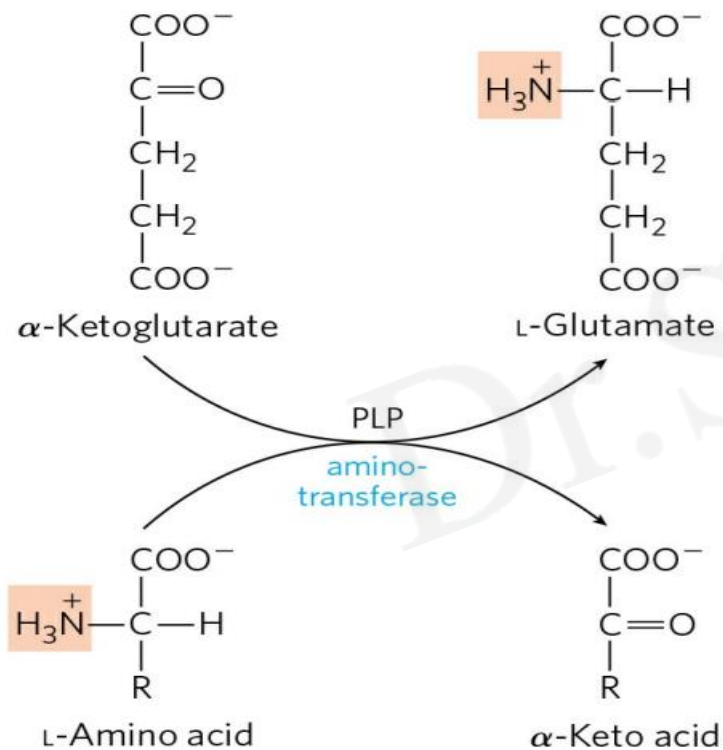
آمینو اسیدهایی که برای متابولیسم انرژی در نظر گرفته شده اند، باید برای تولید اسکلت کربن، دامینه شوند. سه مکانیسم برای حذف گروه آمینو از اسیدهای آمینه وجود دارد.

1. Transamination: فرایند ترانس آمیناسیون : فرایند برگشت پذیری است که طی آن گروه آلفا آمین از یک اسید آمینه به یک آلفا کتو اسید منتقل شده و منجر به تشکیل یک اسید آمینه و یک آلفا کتو اسید جدید می شود. آنزیم هایی که واکنش ترانس آمیناز ها را کاتالیز می کنند عموماً ترانس آمیناز یا آمینوترانسفرازها نامیده می شود. کوانزیم این آنزیم ها **پیرودوکسال فسفات PLP** است.

2. Oxidative deamination: د آمیناسیون فرایندی است که طی آن آلفا آمین اسید آمینه ها به صورت آمونیاک خارج می شود . دامیناسیون اکسیداتیو اولین و مهمترین مسیر که توسط **L-گلوتامات دهیدروژناز میتوگندریایی** در سلولهای **کبدی** کاتالیز می شود ، گلوتامات یکی از مهمترین محصولات واکنش ترانس آمیناسیون می باشد، دامینه شده و به آلفا کتوگلوتارات تبدیل می شود . کوانزیم این واکنش **NAD⁺ , NADP⁺** است. **L-گلوتامات دهیدروژناز** یک هگزامر بوده و به یک یون روی به عنوان کوفاکتور متصل می گردد. این دامیناسیون هم چنین توسط **L-آمینو اسید اکسیداز** که یک مسیر فرعی برای تجزیه اسید آمینه ها است انجام می گیرد.

3. Removal of a molecule of water by a dehydratase: دامیناسیون غیر اکسیداتیو گویند که برخی از اسید آمینه ها به طور غیر اکسیداتیو دامینه شده نظیر سرین و ترئونین که توسط آنزیم های خاص به نام آمینو اسید دهیدراتاز دامینه می شوند. این آنزیم ها جهت فعالیت خود به **پیرودوکسال فسفات** نیاز دارند.

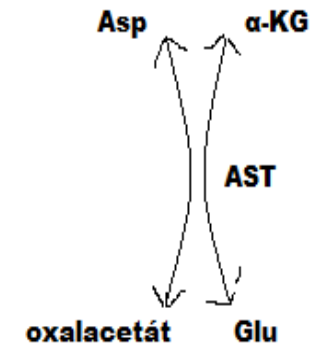
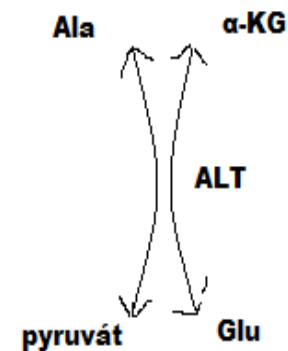
Transamination



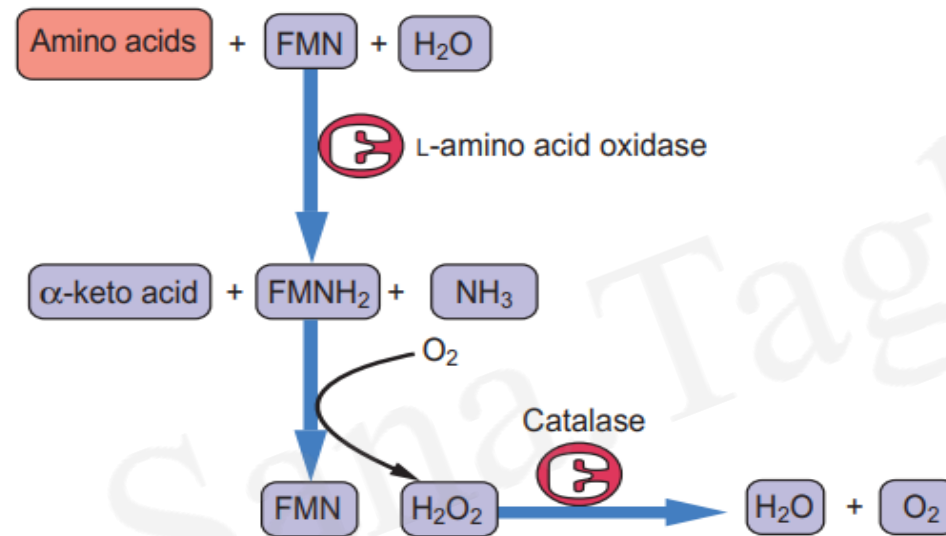
ALT و AST: این دو آنزیم درون سلولی انتقال گروه آمین از آسپاراتات یا الانین، به گروه α کتو در آلفا کتوگلو تارات را کاتالیز کرده و به ترتیب منجر به تشکیل پیرووات یا اگزالو استات می شود.

Serum glutamic pyruvic transaminase:(ALT)SGPT

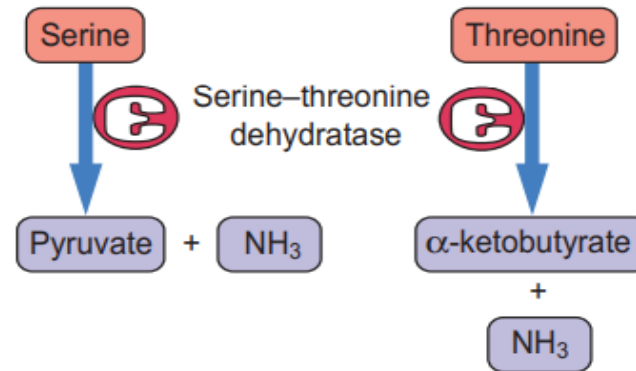
Serum glutamic oxaloacetic transaminase:(AST)SGOT



A Oxidative deamination



B Nonoxidative deamination



کاتابولیسم اسید آمینه ها

بخش عمده آمونیاک حاصله از کاتابولیسم اسید آمینه ها ، مربوط به عملکرد هماهنگ ترانس آمیناز ها و L - گلوتامات دهیدروژناز است.

یکی از وظایف اصلی واکنش های ترانس آمیناسیون جمع آوری گروه های آمین از اسید آمینه ها به صورت L- گلوتامیک اسید می باشد، تا سرانجام این ترکیب در میتوکندری سلول های کبدی توسط گلوتامات دهیدروژناز دآمیننه و به صورت آمونیاک آزاد می گردد. یکی از ویژگی مهم که تجزیه اسید آمینه ها را از فرایندهای کاتابولیکی متمایز می سازد ، وجود گروه آمین در ساختمان این ترکیبات است لذا تجزیه اسید آمینه ها شامل یک مرحله اختصاصی است که طی آن گروه آمین از اسکلت کربنی جدا می شود.

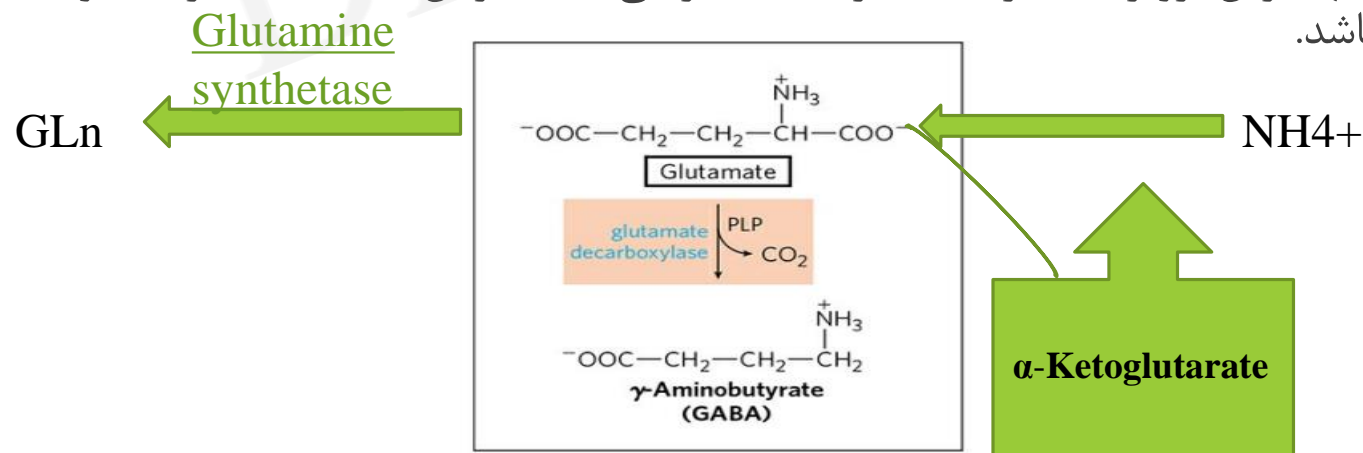
اسیدهای آمینه می توانند به کمک آنزیمی به نام ترانس آمیناز (کوآنزیم آن پیریدوکسال فسفات می باشد) و در حضور یک اسیدآلفا کتونیک، عامل آمین خود را از دست داده و خود به یک اسیدآلفاکتونیک مبدل شود، در حالی که اسیدآلفاکتونیک اول با گرفتن عامل آمین به یک اسیدآمینه تبدیل می شود. این واکنش انتقال عامل آمین را ترانس آمیناسیون می نامند.

اثرات سمی آمونیاک

اثرات سمی آمونیاک بر روی بافت مغز شناخته شده است . که افزایش آن سبب کوما شده . دو فرضیه در مورد اثرات سمی آن مطرح شده است:

در صورت افزایش بیش از حد آمونیاک در خون مقادار گلوتامات موجود برای تشکیل گلوتامین در مغز کفایت نکرده بنابراین لازم است مغز گلوتامات را از آلفا کتوگلوئارات (حد واسط سیکل کربس) سنتز کند ، که این فرایند با کاهش فعالیت چرخه کربس و تولید ATP همراه است .

تخلیه اسید گلوتامیک در واکنش گلوتامین سنتتاز ممکن است اثرات دیگری روی مغز داشته زیرا اسید گلوتامیک و مشتق آن گاما آمینوبوتیریک اسید GABA از مهمترین نروترانسمیتر های مغزی به شمار می آید بنابراین حساسیت مغز به آمونیاک می تواند بازتاب از تخلیه نروترانسمیترها باشد.



کاتابولیسم اسید آمینه ها و اسکلت کربنی

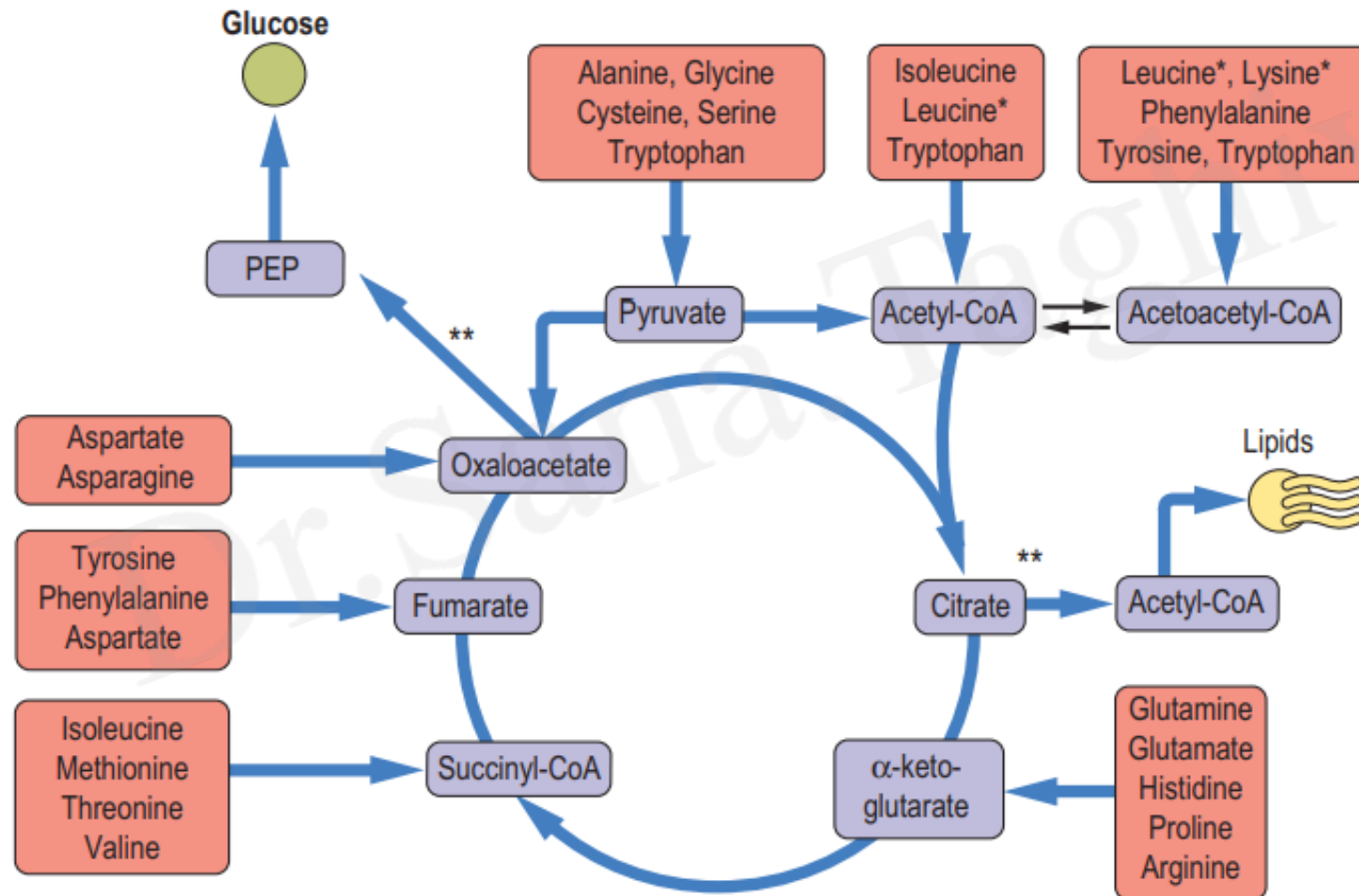
کاتابولیسم اسید آمینه ها در دو بخش مربوط به کاتابولیسم گروه آمین و کاتابولیسم اسکلت کربنی قابل بررسی است .

کاتابولیسم عامل آمین : یون آمونیوم به شکل آزاد سمی است . افزایش مقادیر خونی یون آمونیوم منجر به اختلالات سیستم عصبی ، اغما و نهایتا مرگ می شود. لذا لازم است در هنگام کاتابولیسم اسید آمینه ها در بافت‌هایی نظیر مغز عامل آمین به شکل غیر سمی برداشت و بعد از تبدیل به یک ماده غیر سمی از بدن دفع گردد این فرایند طی سه مرحله شامل برداشت عامل آمین ، انتقال عامل آمین به کبد و تبدیل عامل آمین به اوره صورت می پذیرد.

کاتابولیسم اسکلت کربنی هر اسید آمینه در مسیر اختصاصی خود انجام می شود . بر اساس سرنوشت نهایی ، اسید آمینه در سه گروه قرار می گیرند.

- 1. اسید آمینه گلوکوژنیک :** که تولید پیرووات یا یکی از متابولیت های چرخه کربس (آلفا کتوگلوئارات ، سوکسینیل کوا ، فومارات و اگزالواستات) می کنند قابلیت تبدیل به گلوکز را دارند . شامل ۱۴ اسید آمینه ، گلیسین ، آلانین ، والین ، سرین ، ترئونین ، سیستئین ، متیونین ، گلوتامات ، گلوتامین ، آسپارتات ، آسپارژین ، پرولین ، آرژنین ، هیستیدین می باشند.
- 2. اسید آمینه کتوژنیک :** که تولید استیل کوا می کنند و شامل دو اسید آمینه لوسین و لیزین است
- 3. اسید آمینه گلوکوکتوژنیک** که هر دو محصول گلوکوژنیک و کتوژنیک را تولید می کنند و شامل ۴ اسید آمینه ایزولوسین ، تریپتوفان ، فنیل آلانین ، تیروزین می باشند.

سرنوشت اسکلت کربنی اسید آمینه ها



کاتابولیسم عامل آمین

یون آمونیوم به شکل آزاد سمی است و افزایش آن در خون منجر به اختلالات سیستم عصبی ، اغما و مرگ می شود.
لذا لازم است در هنگام کاتابولیسم اسید آمینه در بافتهایی نظیر مغز ؛ عامل آمین به شکل غیر سمی برداشت و بعد از تبدیل به به یک ماده غیرسمی از بدن دفع گردد. این فرایند شامل سه مرحله است :

1. برداشت عامل آمین
2. انتقال عامل آمین به کبد
3. تبدیل عامل آمین به اوره

سرنوشت عامل آمین:

عامل آمین که در طی واکنش های دآمیناسیون، ترانس آمیناسیون و یا از دست دادن عامل آمید اسیدها ی آمینه تولید می شود، به مصرف ساختن سایر اسیدهای آمینه رسیده و مازاد آن به صورت یون آمونیوم و اوره از راه کلیه ها دفع می گردد.

سنتز اسیدهای آمینه:

اسیدهای آلفا کتونیک به ویژه اسیدآلفا کتوگلوئاریک به کمک آنزیم L-گلوتمات دهیدروژناز که کوآنزیم آن NADH است به اسیدگلوئامیک تبدیل می شود. اسیدگلوئامیک تحت اثرآنزیمی به نام گلوئامین سنتتاز با آمونیاک ترکیب شده و تولید گلوئامین می کند این واکنش انرژی خواه بوده و با مصرف یک ملکول ATP همراه است.

بدین ترتیب با توجه به اینکه آمونیاک ماده ای بسیار سمی است، آمونیاک تولید شده در سلول ها به ویژه سلول های عصبی به صورت گلوئامین وارد خون شده، به کبد و کلیه ها انتقال می یابد. گلوئامین ناقل آمونیاک در بدن است. گلوئامیک به صورت گلوئامین وارد سلول می گردد زیرا قابلیت نفوذ گلوئامین از غشاء سلولی بیشتر از اسید گلوئامیک می باشد.

سنتز کربامیل فسفات

مقدار زیادی آمونیاک به صورت گلوئامین وارد کبد شده و در آنجا تحت اثر آنزیم گلوئامیناز به اسید گلوئامیک و آمونیاک تبدیل می شود. آمونیاک در میتوکندری سلول های کبدی تحت اثر آنزیمی به نام کربامیل فسفات سنتتاز I و در حضور دو ملکول ATP با انیدریدکربنیک ترکیب شده و کربامیل فسفات را به وجود می آورد که یکی از ترکیبات مهم سنتز اوره می باشد.

دفع آمونیاک به صورت یون آمونیوم: آمونیاک که در سلول های مختلف تولید میگردد به صورت گلوئامین وارد کلیه ها شده و در آنجا تحت اثر آنزیم گلوئامیناز به اسیدگلوئامیک و آمونیاک مبدل می شود. آمونیاک تولید شده با یک پروتون از منشاء اسیدکربونیک ترکیب شده و به صورت یون آمونیوم توسط ادرار دفع می گردد.

سیکل اوره

اوره طی پنج مرحله آنزیمی از آمونیاک تولید می گردد .

چرخه اوره در داخل میتوکندری کبد آغاز شده ولی سه مرحله بعدی آن در داخل سیتوزول صورت می پذیرد. اولین گروه آمین برای ورود به چرخه در میتوکندری ، از آمونیاک گرفته می شود. بعلاوه مقداری آمونیاک نیز توسط اکسیداسیون اسیدهای آمینه به وسیله باکتری ها در روده تولید شده و به کبد می رسد. بنابراین آمونیاک وارد شده به کبد می تواند چندین منبع داشته باشد.

1. ۱ آمونیاک وارد شده به کبد ، به میتوکندری منتقل شده بلافاصله با CO حاصل از تنفس میتوکندریایی و دو ملکول ATP ترکیب و تولید کربامیل فسفات را می نماید. این واکنش توسط آنزیم **کربامیل فسفات سنتاز I**، که یک آنزیم تنظیمی است، کاتالیز میگردد.

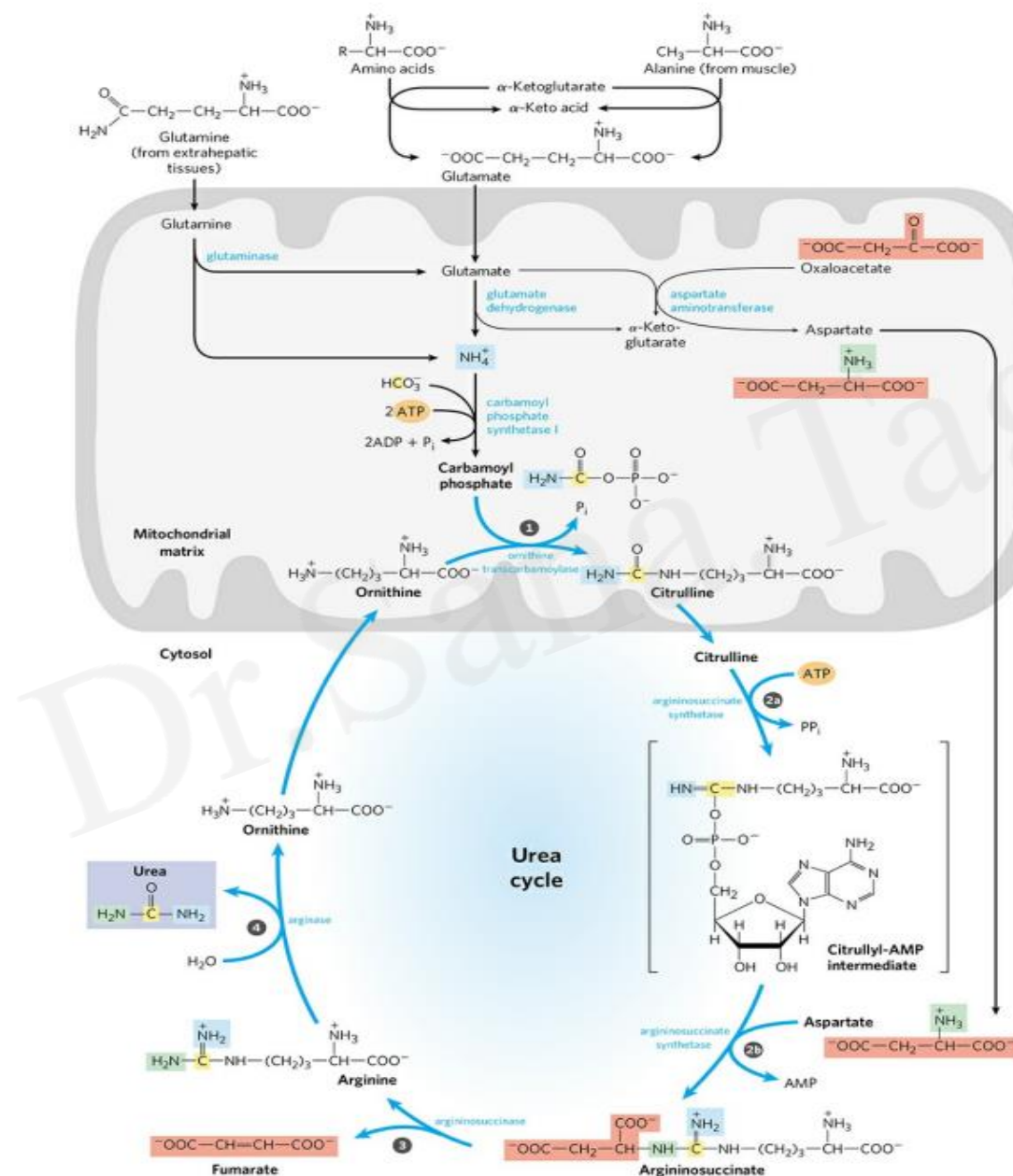
2. ابتدا، کربامیل فسفات گروه کربامیل خود را به اورنیتین داده و تولید سیترولین میکند . این واکنش توسط اورنیتین ترانس کربامیلاز کاتالیز شده و سیترولین حاصل از میتوکندری وارد سیتوزول می گردد.

3. دومین گروه آمین توسط آسپاراتات داده می شود. این واکنش سیتوزولی توسط آرژینینوسوکسینات سنتاز کاتالیز شده و نیاز به ATP دارد.

4. در مرحله سوم، آرژینینوسوکسینات به طور برگشت پذیر توسط آرژینینوسوکسیناز تجزیه شده و تولید آرژینین و فومارات می کند.

5. در آخرین واکنش، آنزیم سیتوزولی آرژیناز سبب هیدرولیز آرژینین به اورنیتین و اوره می شود. اورنیتین به داخل میتوکندری منتقل شده تا دور بعدی چرخه اوره را آغاز نماید.

سیکل اوره



سیکل اوره

Urea synthesis		
Component reactions in urea synthesis		
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 2 \text{ATP}$	→	Carbamoyl phosphate + 2 ADP + Pi
Carbamoyl phosphate + ornithine	→	Citrulline + Pi
Citrulline + aspartate + ATP	→	Argininosuccinate + AMP + PPi
Argininosuccinate	→	Arginine + fumarate
Arginine	→	Urea + ornithine
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 3 \text{ATP} + \text{aspartate}$	→	Urea + 2 ADP + AMP + 2 Pi + PPi + fumarate

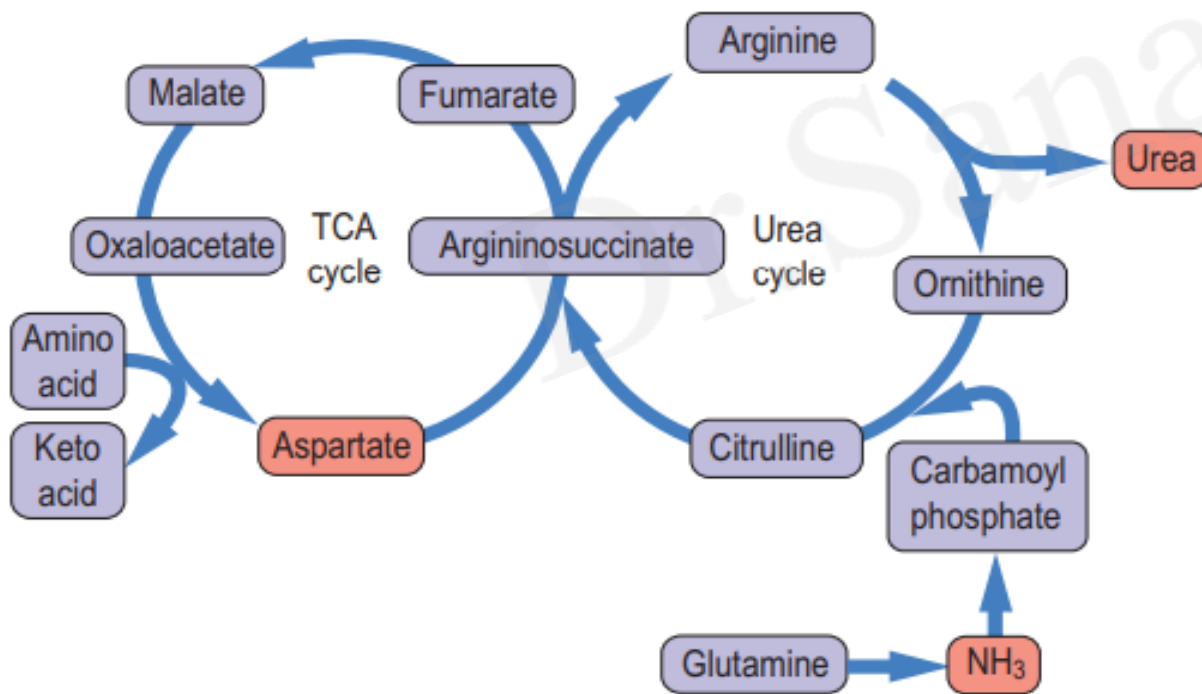
Enzymes of the urea cycle

Enzyme	Reaction catalyzed	Remarks	Reaction product
Carbamoyl phosphate synthetase	Formation of carbamoyl phosphate from ammonia and CO ₂	Fixes ammonia released from amino acids, uses 2 ATP, located in the mitochondrion , deficiency leads to high blood concentrations of ammonia and related toxicity	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P}(\text{O}^-)-\text{O}^-$ <p style="text-align: center;">carbamoyl phosphate</p>
Ornithine transcarbamoylase	Formation of citrulline from ornithine and carbamoyl phosphate	Releases Pi, an example of a transferase, located in the mitochondrion , deficiency leads to high blood concentrations of ammonia and orotic acid, as carbamoyl phosphate is shunted to pyrimidine biosynthesis	$\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{NH}_3^+}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{COO}^-$ <p style="text-align: center;">citrulline</p>
Argininosuccinate synthetase	Formation of argininosuccinate from citrulline and aspartate	Requires ATP, which is cleaved to AMP + PPi – an example of a ligase, located in the cytosol , deficiency leads to high blood concentrations of ammonia and citrulline	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{NH}_3^+}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{COO}^- \end{array}$ <p style="text-align: center;">argininosuccinate</p>
Argininosuccinase	Cleavage of argininosuccinate to arginine and fumarate	An example of a lyase, located in cytosol , deficiency leads to high blood concentrations of ammonia and citrulline	$\begin{array}{c} ^-\text{OOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ \text{NH}_2 \quad \text{NH}_2^+ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COO}^- \end{array}$ <p style="text-align: center;">fumarate + arginine</p>
Arginase	Cleavage of arginine to ornithine and urea	An example of a hydrolase, located in the cytosol and primarily in the liver, deficiency leads to moderately increased blood ammonia and high blood concentrations of arginine, urea is excreted and ornithine reenters the urea cycle	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array} \quad \text{NH}_3^+ \\ \text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^-$ <p style="text-align: center;">urea + ornithine</p>

Five enzymes catalyze the urea cycle in the liver. The first enzyme, CPS I, which fixes NH₄⁺ as carbamoyl phosphate, is the regulatory enzyme and is sensitive to the allosteric effector, N-acetylglutamate.

The tricarboxylic acid and urea cycles.

تجزیه و تحلیل چرخه اوره نشان می دهد که این چرخه واقعاً دو چرخه است، با جریان کربن بین فرآیند سنتز اولیه اوره و بازیافت فومارات به آسپارات تقسیم می شود.

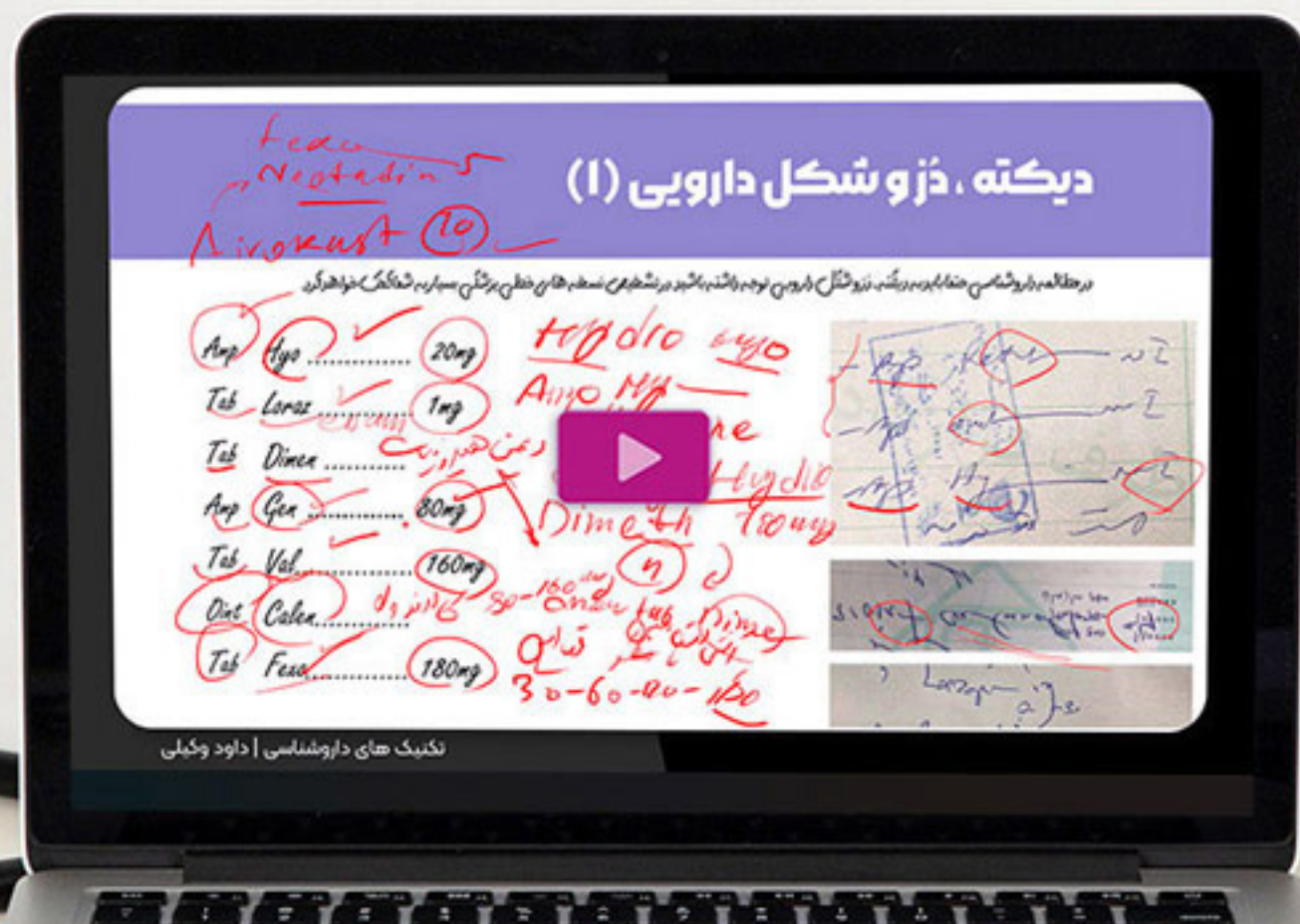


آگهی
تبلیغاتی

کد را
اسکن
کنید



<https://iehe.ir/1091>



بیش از ۸ ساعت ویدئوی آموزشی شامل مقدمات و تکنیک ها
جزوه های داروشناسی به همراه تکنیک های پیشرفته
جزوه ویژه و اختصاصی داروشناسی پلاس
بیش از ۲۰۰۰ نمونه نسخه داروخانه دارای راهنما و ...

نسخه پیج برتر

کد بالا را اسکن و وارد سایت شوید و یا در واتساپ / تلگرام به ۰۹۲۱۱۰۵۴۲۴۵ پیام ارسال نمایید.