

مروری بر بیوشیمی

گردآورنده 

منیره ملکی

(دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

هیمن مرادی سردره

(دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران)

سرشناسه	ملکی، منیره، ۱۳۶۲.
عنوان و نام پدیدآور	مروری بر بیوشیمی / منیره ملکی، هیمن مرادی سردره.
مشخصات نشر	تهران: انتشارات علمی سنا، ۱۳۹۷.
مشخصات ظاهری	۳۱۵ ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	۹۷۸-۶۰۰-۷۸۲۷-۹۵-۶
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
موضوع	زیست‌شیمی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	Biochemistry -- Study and teaching (Higher)
موضوع	زیست‌شیمی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی)
موضوع	Biochemistry -- Examinations, questions, etc. (Higher)
موضوع	زیست‌شیمی بالینی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	Clinical biochemistry -- Study and teaching (Higher)
موضوع	زیست‌شیمی بالینی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی)
موضوع	Clinical biochemistry -- Examinations, questions, etc. (Higher)
شناسه افزوده	مرادی سردره، هیمن، ۱۳۶۶.
رده بندی کنگره	QR ۴۱۵/م۷۴پ۹۵ ۱۳۹۷
رده بندی دیویی	۵۷۲/۷۶۰
شماره کتابشناسی ملی	۴۳۹۲۳۹۷



موسسه علمی انتشاراتی سنا
 مروری بر بیوشیمی
 منیره ملکی - هیمن مرادی سردره
 ۹۷۸-۶۰۰-۷۸۲۷-۹۵-۶
 اول - ۱۳۹۷
 سحر زعفرانی عیلام
 علیرضا زمانی
 elmisana@gmail.com
 sanabook.com
 ۱۰۰ نسخه
 برای مشاهده قیمت اسکن کنید.

نام کتاب
 گردآورنده
 شابک
 نوبت چاپ
 صفحه‌آرایی
 طراح جلد
 پست الکترونیک
 سایت انتشارات
 تیراژ
 قیمت



دفتر مرکزی: تهران، میدان انقلاب، خیابان جمالزاده شمالی، خیابان فرصت شیرازی، پلاک ۷۲، طبقه همکف
 تلفن: ۰۲۱۶۶۵۷۴۳۴۵-۶

مقدمه ناشر

به نام هستی بخش عالم

خواننده گرامی؛

مجموعه‌ای که در مقابل شماسنت نتیجه ماه‌ها تلاش و زحمات فراوان مولفین و دست‌اندرکاران مؤسسه علمی انتشاراتی سنا بوده که بر اساس منابع فارسی و لاتین اعلام شده از طرف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه شده است. به‌طوری که داوطلبین کنکور های ارشد بیوشیمی بالینی و دکتری تخصصی سایر رشته‌ها با خواندن این کتاب تا حد بسیار زیادی از خواندن منابع متعدد برای این درس بی‌نیاز می‌گردند.

از آنجایی که تهیه و تدوین این مطالب کاری بسیار مشکل و طاقت‌فرسا بوده و وقت بسیاری صرف شده است، لذا خواهشمندیم به منظور ارج نهادن به تلاش مولفین و دست‌اندرکاران تهیه این کتاب و عدم تضییع حقوق آنها، از تکثیر از آن به هر نحو (بصورت کامل یا بخشی از آن) خودداری نمایید.

مدیریت مؤسسه علمی انتشاراتی سنا

دکتر هادی طغیانی - دکتر منیره ملکی

فهرست مطالب

فصل (۱): آب و تعادل اسید و باز	۱
توزیع آب در بدن	۲
فشار اسمزی	۳
بافر (تامپون)	۴
مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر تغییرات PH	۵
فصل (۲): اسیدهای آمینه، ساختمان سه‌بعدی و عملکرد پروتئین	۱۱
انواع ایزومری	۱۱
نام‌گذاری اسیدهای آمینه	۱۲
خواص فیزیکوشیمیایی اسیدهای آمینه	۱۷
واکنش‌های شیمیایی اسیدهای آمینه	۱۸
ساختمان پپتیدها	۲۲
پروتئین‌ها	۲۴
تقسیم‌بندی کلی پروتئین‌ها	۳۰
فصل (۳): ساختمان و عملکرد آنزیم‌ها	۴۵
ساختمان آنزیم‌ها	۴۵
مکانیسم عمل آنزیم‌ها	۴۷
کینتیک آنزیمی	۴۷
مهار آنزیمی	۴۹
اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی	۵۱
ایزوزیم ها یا ایزوآنزیم ها	۵۳
طبقه‌بندی آنزیم ها	۵۵

تقسیم‌بندی آنزیم‌های پلاسما ۵۷

فصل (۴): ساختمان و نقش کربوهیدرات‌ها ۶۷

طبقه‌بندی کربوهیدرات‌ها ۶۷

کربوهیدرات‌های مرکب ۷۹

فصل (۵): نوکلئوتیدها و اسیدهای نوکلئیک ۸۳

ساختمان نوکلئوتیدها ۸۳

خواص فیزیکوشیمیایی نوکلئوتیدها ۸۵

پلی نوکلئوتیدها ۸۸

توپوایزومرهاى DNA ۹۳

انواع کروماتین ۹۶

انواع کروموزوم ۹۷

فصل (۶): لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها ۱۰۳

اسیدهای چرب ۱۰۵

انواع تقسیم‌بندی اسیدهای چرب (F. A) ۱۰۵

انواع لیپید ۱۰۹

روش‌های جداسازی (طبقه‌بندی) لیپوپروتئین‌ها ۱۱۵

آپوپروتئین‌ها (Apo proteins) ۱۱۶

مشتقات لیپیدی ۱۱۷

فصل (۷): غشاهای انتقال ۱۲۱

اجزاء تشکیل دهندهٔ غشاءها ۱۲۲

خاصیت غشاءها ۱۲۴

حرکت فسفولیپیدهای غشایی ۱۲۵

انواع انتقالات ۱۲۵

غشاء گلبولهای قرمز (RBC) ۱۲۸

فصل (۸): ویتامین‌ها و کوآنزیم‌ها و عناصر معدنی ۱۳۱

الف: ویتامینهای محلول در چربی ۱۳۱

ب: ویتامینهای محلول در آب ۱۳۶

عناصر معدنی ۱۴۱

فصل (۹): بیوانرژی تیك..... ۱۴۷

۱۴۹.....	اكسیداسیون بیولوژیك
۱۵۰.....	زنجیره تنفسی (زنجیره انتقال الكترون)
۱۵۳.....	رادیكال های آزاد

فصل (۱۰): متابولیسم كربوهیدراتها..... ۱۵۵

۱۵۷.....	مسیر گلیكولیز
۱۶۰.....	انواع شاتل
۱۶۱.....	متابولیسم فروكٹوز
۱۶۱.....	متابولیسم گالاكٹوز
۱۶۲.....	چرخه كرس
۱۶۴.....	- چرخه گلی اكسیلات
۱۶۴.....	مسیر پنتوزفسفات (PPP)
۱۶۶.....	مسیر اسید اورونيك یا چرخه اسید گلوکوروبونيك
۱۶۶.....	مسیر گلوکونئوژنز
۱۶۸.....	متابولیسم گلیكوزن
۱۷۱.....	بیماری های ذخیره ای گلیكوزن

فصل (۱۱): متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین ها..... ۱۷۳

۱۷۴.....	بناكسیداسیون اسید چرب اشباع و زوج كرس
۱۷۷.....	اكسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع
۱۷۹.....	اكسیداسیون اسیدهای چرب فرد كرسنه
۱۷۹.....	بیوسنتز اسیدهای چرب زوج كرسنه
۱۸۲.....	بیوسنتز اسیدهای چرب فرد كرسنه
۱۸۲.....	بیوسنتز اسیدهای چرب غیراشباع
۱۸۳.....	بیوسنتز تری گلیسریدها (TG) یا (TAG)
۱۸۴.....	اجسام كتونی (Ketone bodies)
۱۸۴.....	فسفولیپیدها
۱۸۶.....	بیوسنتز كلسترویل
۱۸۸.....	لیپوپروتئین ها
۱۹۰.....	اختلالات لیپوپروتئین های پلاسمایی

فصل (۱۲): متابولیسم اسیدهای آمینه و پروتئین ها..... ۱۹۳

۱۹۷.....	متابولیسم اسید آمینه ها
----------	-------------------------

چرخه اوره.....	۱۹۸
سرنوشت اسکلت کربنی حاصل از کاتابولیسم اسیدآمین هـا.....	۲۰۰
بیوسنتز اسیدآمین هـا	۲۱۰

فصل (۱۳): متابولیسم نوکلئوتید ها و پورفیرین

الف- بیوسنتز نوکلئوتیدها.....	۲۱۷
ب: کاتابولیسم نوکلئوتیدها.....	۲۲۱
سنتز هم (Heme)	۲۲۳
اختلالات مربوط به بیوسنتز هم (پورفیری ها)	۲۲۴
کاتابولیسم هم	۲۲۶
انواع یرقان بر حسب جایگاه اختلال.....	۲۲۸

فصل (۱۴): هورمون ها

فصل (۱۵): همانندسازی، رونویسی و ترجمه

سنتز DNA (همانندسازی)	۲۵۳
توپوایزومراز ها	۲۵۵
جهش ها.....	۲۵۹
ترمیم DNA.....	۲۶۰
سنتز RNA (رونویسی)	۲۶۱
سنتز پروتئین، ترجمه	۲۶۶
پردازش بعد از ترجمه	۲۷۲
تنظیم سنتز پروتئین	۲۷۲
اپرون ها.....	۲۷۳

فصل ۱۶: چرخه سلولی، سرطان و مرگ سلولی

چرخه سلولی	۲۸۹
چرخه زندگی سلول ها.....	۲۹۹

فصل ۱

آب و تعادل اسید و باز

آب

اساس حیات وجود آب است. در انسان و سایر میکروارگانیسم‌ها ۶۰ تا ۹۰ درصد وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد.

ضرورت آب در بدن

- برای انجام واکنش‌ها آب ضروری است.
 - در هضم و جذب مواد غذایی نقش مهمی دارد.
 - در دفع مواد ضروری است.
 - در تنظیم حرارت بدن نقش دارد.
 - در ایجاد فشار اسمزی مهم است.
- علاوه بر آبی که در دستگاه گوارش جذب بدن می‌گردد مقداری ناچیز نیز در طی واکنش‌ها تولید می‌شود به آن آب متابولیک می‌گویند.

خواص فیزیکی شیمیایی آب

- مولکول آب غیر باردار است، ساختمان و عمل همواره حرف اول را می‌زند و رمز خواص آب در ساختمان آن است. ساختمان آب غیرخطی و به صورت خمیده (Band) است و یا V شکل بوده و توزیع بار الکترونی روی مولکول آب یکنواخت نیست، از این رو مولکول آب دوقطبی است و به عنوان حلال برای یون‌ها و سایر مواد آلی هست.
- مولکول‌های آب قادر به تشکیل پیوند هیدروژنی هستند که در حالت جامد ۴ پیوند هیدروژنی و در حالت مایع ۳/۴ پیوند وجود دارد. موارد تشکیل پیوند هیدروژنی:
- پیوند هیدروژنی بین عامل هیدروکسیل و مولکول آب
 - پیوند هیدروژنی بین عامل کربونیل و مولکول آب
 - پیوند هیدروژنی موجود در پپتیدهای تک رشته و یا دو رشته

- پیوند هیدروژنی در اسیدهای نوکلئیک (DNA)
پیوند هیدروژنی در هرجایی در صورت داشتن شرایط شکل می‌گیرد و یکی از پیوندهای مهم غیر کوالان است.

شرایط تشکیل پیوند هیدروژنی

۱. وجود گیرنده و دهنده هیدروژن
۲. فاصله پیوند باید فاصله خاصی باشد حدوداً $1/27 \text{ nm}$
- * نکته: قدرت پیوند هیدروژنی به جهت قرار گرفتن اتم‌ها نسبت به هم‌بستگی دارد.
- چنانچه پیوند هیدروژنی توسط مولکول‌هایی باشد که در یک‌جهت‌اند پیوند هیدروژنی قوی‌تر و اگر حالت خمیده باشد پیوند ضعیف‌تر است و از نظر ترمودینامیک حالتی ترجیح داده می‌شود که کمترین مصرف انرژی را داشته باشید.
- نیمه‌عمر پیوند هیدروژنی 10^{-9} ثانیه است.
- آب دارای نقطه ذوب و جوش و نیز گرمای تبخیر و گرمای ویژه بالایی است.

فاکتورهای مؤثر بر میزان آب کل بدن:

- ۱- سلول‌های چربی
- ۲- سن
- ۳- جنس
- چینی‌جاها دارای فعالیت متابولیک بیشتر، آب بیشتری دارند.
- میزان آب بدن با درصد چربی نسبت عکس دارد؛ از این‌رو میزان آب بدن خانم‌ها از آقایان کمتر است.
- بافت مغز: ۸۵-۹۵٪
- بافت عضلانی: ۷۵-۸۰٪
- بافت همبند: ۶۰٪
- گلبول قرمز: ۶۰٪
- بافت استخوانی: ۲۵٪
- بافت چربی: ۲۰٪

توزیع آب در بدن

بخش عمده آب بدن حدود ۷۰٪ (حدود $2/3$ کل آب بدن) در داخل سلول‌ها وجود دارد و $1/3$ باقیمانده در فضای خارج سلولی است. حدود $3/4$ آب مایع خارج سلولی (ECF) در فضای بین سلولی (میان بافتی) و $1/4$ آن در پلاسما (درون رگ‌ها) وجود دارد.

* نکته: مایع میان بافتی نسبت به پلاسما پروتئین کمتر و میزان Cl^- بیشتری دارد.

- هورمون ADH یا وازوپرسین نقش مهمی در حفظ تعادل آب بدن دارد که با اثر بر مجاری جمع‌کننده ادراری در کلیه و باز جذب آب موجب تغلیظ ادرار می‌شود و کمبود در تولید این هورمون باعث بیماری دیابت بی‌مزه شده که از علائم آن افزایش حجم ادرار یا پلی‌یوریا است.

- اِدم: تجمع مایع میان بافتی را گویند.

پدیده اسمز: انتقال آب از محیط با غلظت زیاد آب (مواد محلول کم) به محیط با غلظت کم آب (مواد محلول زیاد) به‌واسطه یک غشا نیمه‌تراوا را گویند.

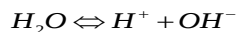
فشار حاصل از حضور آب را فشار اسمزی گویند.

- فشار اسمزی به‌طور مستقیم وابسته به سه مورد زیر است:

۱. تعداد ذرات موجود در محلول

یونیزاسیون آب:

مولکول آب به میزان بسیار کمی یونیزه می‌گردد در نتیجه الکترولیت ضعیفی است.



$$K = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

K ثابت یونیزاسیون است و برابر با $1/80 \times 10^{-16} \text{ mol/lit}$

$$[H^+][OH^-] = 1 \times 10^{-14}$$

تعادل اسید و باز:

اسید و باز

۱- تعریف برونشتد و لوری: اسید دهنده پروتون و باز گیرنده پروتون است.

۲- تعریف لوئیس: اسید گیرنده الکترون و باز دهنده الکترون است.

۳- تعریف آرنیوس: در محلول‌های آبی، اسید تولید H^+ و باز تولید OH^- می‌کند.



باز مزدوج اسید ضعیف

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

ثابت یونیزاسیون

هرچه K_a بیشتر ← اسید قوی‌تر

- نکته: K_a ثابت یونیزاسیون حقیقی است که مستلزم استفاده از فعالیت یونی است؛ اما در بیوشیمی و پزشکی که از mol/lit استفاده می‌شود K_a یک ثابت یونیزاسیون ظاهری (K'_a) است.

$$PH = -\text{Log}[H^+]$$

$$POH = -\text{Log}[OH^-]$$

$$PK = -\text{Log } k_a$$

معادله هندرسن - هاسلباخ:

برای تعیین pH محلول‌های اسید باز استفاده می‌شود.

$$PH = PK_a + \text{Log} \frac{[\text{نمک}]}{[\text{اسید}]}$$

* مثال: PH محلولی با غلظت ۰/۱ مولار اسید و $PK = 5$ را تعیین کنید؟

$$PH = \frac{PK - \text{Log}[HA]}{2} = \frac{5 - \text{Log } 0/1}{2} = 3$$

بافر (تامپون):

بافر محلولی شامل اسید ضعیف و باز مزدوج آن است که در برابر تغییرات PH تا محدوده‌ای (منطقه تامپونی) مقاومت می‌کند.

- دامنه تغییرات هر بافر وابسته است به:

۱. نزدیک بودن PH به PK_a اسید ضعیف

$$PH_I = \frac{P_k'_a + P_k'_b}{2} \quad \text{عامل کربوکسیل} = P_k'_a \quad (\text{خنثی})$$

$$PH_I = \frac{P_k'_a + P_k'_R}{2} \quad \text{عامل آمین} = P_k'_b \quad (\text{اسیدی})$$

$$PH_I = \frac{P_k'_b + P_k'_R}{2} \quad \text{زنجر جانبی} = P_k'_R \quad (\text{قلیایی})$$

۳. تشکیل پیوند پپتیدی:

این پیوند بین گروه ∞ - کربوکسیل یک اسید آمینه و گروه آمین اسید آمینه دوم تشکیل می‌شود. در این واکنش به ازای هر پیوند یک مولکول آب خارج می‌گردد.

* نکته: اسیدهای آمینه به واسطه داشتن گروه‌های کربوکسیل و آمین براساس PH محیط به عنوان اسید ضعیف یا باز ضعیف عمل می‌نمایند که به این خاصیت آمفوتریک گویند و اسید آمینه را آمفولیت نامند.

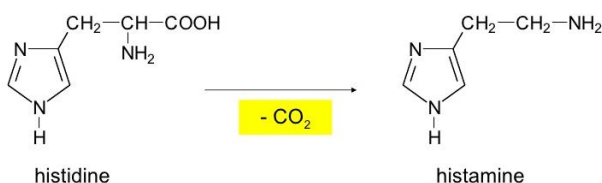
واکنش‌های شیمیایی اسیدهای آمینه:

واکنش‌های شیمیایی موجب افزایش تنوع پروتئین‌ها از طریق تغییر حالیت، تغییر پایداری و تعامل با سایر پروتئین‌ها می‌گردد.

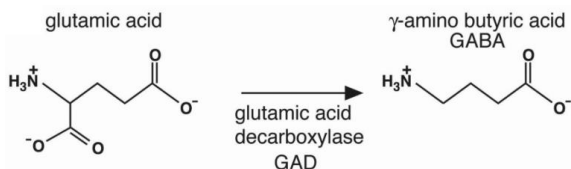
۱. واکنش‌های مربوط به گروه کربوکسیل:

- دکربوکسیلاسیون: اسید آمینه در اثر دگر بوکسیله شدن به آمین تبدیل می‌شوند.

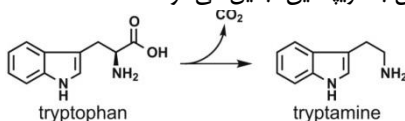
الف. هیستیدین در اثر دکربوکسیلاسیون به هیستامین تبدیل می‌شود:



ب. گلوتمات در اثر دکربوکسیلاسیون به GABA تبدیل می‌شود:



ج. تریپتوفان در اثر دکربوکسیلاسیون به تریپتامین تبدیل می‌شود:



Folding:

در هم پیچیدن زنجیره پروتئینی بعد از سنتز و رهایی از ریپوزوم را گویند تا شکل سه بعدی نهایی خود را بیابد. اولین نیروی مؤثر بر Folding نیروی هیدروفوبیک است و این عمل در محیط آبی رخ می‌دهد.

Unfold → Secondary.S → Molten Globule → Tertiary.S → ریپوزوم

گُرهِ مذاب (Molten Globule)

یک ساختار حد واسط بین ساختارهای ۲ و ۳ است. در این وضعیت تمام ساختمان دوم پروتئین به‌طور کامل شکل گرفته، ولی اثری از ساختمان سوم وجود ندارد، به عبارتی پیوند هیدروفوب کاملاً تشکیل نشده‌اند.

– اسیدهای آمینه‌ای که گروه R آن‌ها خصوصیت هیدروفوبی بالایی دارند عموماً در قسمت داخلی پروتئین کروی قرار می‌گیرند؛ مانند: Met, Ile, Leu, phe, Val و Trp

– برخی از پروتئین‌ها بعد از رهایی از ریپوزوم خود به خود Fold می‌شوند؛ در حالی که برخی دیگر از پروتئین‌ها نیاز به پروتئین کمکی دارند. ! تذکر: هرچه پروتئینی کوچکتر باشد راحتتر Fold می‌شود.

پروتئین‌هایی که به تاخوردگی کمک می‌کنند شامل:

۱. دی سولفید ایزومراز (PDI): این آنزیم در نوآرایی و تشکیل اتصال دی‌سولفیدی در ساختمان پروتئین نقش دارد.
 ۲. پرولیل سیس – ترانس ایزومراز: ایزومر Cis و Trans پرولین را به یکدیگر تبدیل می‌کند.
 ۳. چاپرون‌های مولکولی (ندیمه، ملازم): این دسته از پروتئین‌ها در برابر طیف وسیعی از استرس‌ها؛ مانند تغییر دما و افزایش تولید رادیکال آزاد القاء می‌شوند و با فراهم کردن محیط مناسب مانع از دنا توره شدن پروتئین می‌گردند.
- یک دسته معروف از آن‌ها به نام HSP (Heat shock Protein) نام‌گذاری شده‌اند زیرا اولین بار در پاسخ به دمای بالا شناسایی شدند و اخیراً به آن‌ها Stress protein گویند.
- HSP ها در تمام بخش‌های سلول مثل سیتوزول، شبکه اندوپلاسمی و میتوکندری‌ها وجود دارند.

طبقه‌بندی HSP ها براساس وزن مولکولی آن‌ها صورت می‌گیرد:

HSP با وزن مولکولی بالا	HSP با وزن مولکولی پایین
HSP ۶۰	HSP ۲۷
HSP ۷۰	HSP ۳۲
HSP ۹۰	
HSP ۱۱۰	α کریستالین لنز

HSP ها با وزن مولکولی بالا وابسته به ATP و Co – Chaprons (چاپرون‌های کمکی) هستند؛ مانند HSP ۶۰ با HSP ۱۰ و HSP ۷۰ با HSP ۴۰ کار می‌کند.

کمک چاپرون‌ها برای اتصال HSP به ATP لازم هستند.

* پروتئین‌های این خانواده هم بیان دائمی و هم بیان تحت استرس دارند.

اعمال و وظایف HSP ها:

۱. کمک به Folding پروتئین‌های نوزاد:

○ روش‌های مطالعه ساختمان سه‌بعدی پروتئین‌ها:

۱. کریستالوگرافی با اشعه X: ساختمان ۳ بعدی پروتئین‌ها را در حالت کریستالیزه بررسی می‌کند.
۲. Nuclear Magnetic Resonance (NMR): ساختمان سه‌بعدی مولکول‌ها را در حالت محلول بررسی می‌کند.
۳. Circular Dichroism (CD): برای تعیین محتوای ساختمان دوم پروتئین استفاده می‌گردد مثلاً چند درصد- α Heilx دارد.
۴. فلوریمتری: پروتئین‌ها به‌واسطه اسیدآمینه آروماتیک خود توانایی جذب نور UV در ۲۸۰ nm و نشر نور در ۳۴۰ nm را دارند. در حالت Native یا طبیعی اسیدآمینه Trp در بخش مرکزی و هیدروفوب پروتئین قرار گرفته که بعد از دناتوره شدن در معرض آب قرار می‌گیرد در این حالت شدت نشر فلورسانس در ۳۴۰ nm ↓ یافته و Max نشر به سمت طول موج بالاتری شیف‌ت پیدا می‌کند.

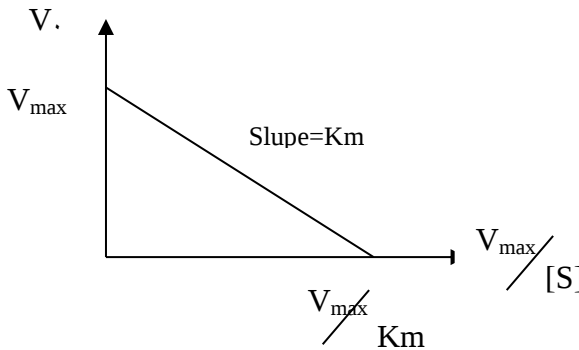
تعیین ساختمان اول پروتئین:

۱. دناتوره شدن (Denaturation): در اغلب موارد فرآیندی برگشت‌پذیر بوده و طی آن پروتئین تغییر ماهیت (unfold) می‌گردد. ضمن دناتوره شدن پروتئین میزان جذب نور زیاد می‌شود که به این پدیده هیپروکرومیسم گویند. دلیل این فرآیند این است که گروه‌های فعال بیشتری در معرض نور قرار می‌گیرند.
- ** نکته: Random coil: ساختار نامنظم باقیمانده بعد از دناتوراسیون را گویند.
- ** نکته: Renaturation: با حذف عوامل دناتوره کننده پروتئین ساختمان طبیعی خود را بازمی‌یابد که به این پدیده رناتوراسیون گویند.
- عوامل دناتوره کننده شامل: دما، pH، دترجنت‌ها مانند: SDS، نمک‌ها، اوره، پرفرمیک اسید، گوانیدینوم کلراید و β مرکاپتواتانول آمین و...
- ! تذکر: اوره پیوندهای هیدروژنی را می‌شکند و β مرکاپتواتانول پیوندهای دی سولفیدی را می‌شکند.
- ! تذکر: با پرفرمیک اسید دناتوره شدن به شکل برگشت‌ناپذیر است.
۲. تبدیل رشته‌های پلی پپتیدی طویل به پپتیدهای کوتاه توسط آنزیم‌ها و ترکیبات شیمیایی که پیوند پپتیدی را به‌طور اختصاصی برش می‌دهند.

روش‌های جداسازی و تخلیص پروتئین‌ها:

اساس جداسازی	روش جداسازی	توضیحات
حلالیت	Salting out	افزودن مقدار مشخصی نمک برای رسوب دادن پروتئین
	Salting in	افزودن مقدار مشخصی نمک برای افزایش حلالیت نمک مورد استفاده اغلب آمونیوم سولفات
اندازه مولکولی	دیالیز	
	ژل فیلتراسیون	
	التراسانتریفوژ	
	SDS-PAGE	تعیین وزن مولکولی
بار مولکولی	کروماتوگرافی تعویض یونی	تعیین تعداد زیرواحدها
	HPLC	بررسی درجه خلوص پروتئین
	الکتروفورز PAGE و استات	
	سلولز	

- نمودار ولف-اگوستینس-هافستی: در این نمودار سرعت V بر حسب $[S]$ است. چون در حضور مهارکننده رقابتی K_m افزایش می یابد، بنابراین مقدار $\frac{V_{max}}{K_m}$ کاهش می یابد. در این نمودار نقطه تلاقی با محور سرعت: V_{max} و نقطه تلاقی با محور $[S]$: $\frac{V_{max}}{K_m}$ است.



*بیان اتصال تعاونی لیگاند به شکل کمی:

آرچی بالد هیل با بررسی اتصال تعاونی اکسیژن به هموگلوبین برای اولین بار یک روش عمومی برای مطالعه اتصال تعاونی لیگاند به پروتئین های چند زیرواحدی را به دست آورد.

$$\log\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = n \log [L] - n \log K_d \quad \lim_{x \rightarrow \infty}$$

نمودار $\log\left[\frac{\theta}{1-\theta}\right]$ در مقابل $\log [L]$ را نمودار هیل گویند. بر اساس این معادله نمودار هیل می بایست دارای شیب n باشد. که این شیب انعکاسی از تعامل بین جایگاه های اتصال است نه تعداد جایگاه ها، لذا شیب نمودار هیل را با nH یا ضریب هیل نشان می دهد که معیاری از اثر تصادفی می باشد.

$$\log\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right) = n \log pO_2 - n \log_{50}^n$$

معادله هیل در اتصال اکسیژن به هموگلوبین:

- پلی ساکاریدها (گلیکان‌ها): بیش از ۱۰ واحد قندی دارند.
- هتروپلی ساکاریدها: مانند گلیکوآمینوگلیکان‌ها
- هوموپلی ساکاریدها:

✓ ذخیره ای مانند نشاسته، گلیکوژن

✓ ساختمانی مانند کیتین، سلولز

منوساکاریدها:

ترکیبات جامد، کریستالی، بی رنگ، محلول در آب و پلی الکل هایی هستند که یکی از عوامل الکلی آن‌ها به آلدئید یا کتون تبدیل شده است. منوساکارید های طبیعی ۳-۷ کربن دارند. تذکر! منوساکاریدهای ۳-۴ کربنه نمی‌توانند شکل حلقوی داشته باشند.

تعداد اتم کربن	آلدوز	کتوز
تریوز C_3	گلیسرآلدئید	دی هیدروکسی استون (فاقد کربن نامتقارن)
تتروز C_4	اریتروز	اریتروز
پنتوز C_5	ریبوز، آرایینوز، زایلوز	ریبولوز، زایلولوز
هگزوز C_6	گلوکز، گالاکتوز، مانوز	فروکتوز
هپتوز C_7	-	سدوهپتولوز

- ساختمان زنجیری و حلقوی منوساکاریدها

فرم خطی: به‌صورت آزاد وجود دارد و در واکنش‌ها شرکت نمی‌کند.

فرم حلقوی: در پنتوزها و هگزوزها در محیظ مایع ایجاد می‌گردد.

نکته: تولنس فرمول حلقوی منوساکاریدها را پیشنهاد کرد.

هاورث نشان داد که همیشه در ساختمان منوساکاریدها

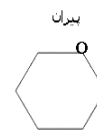
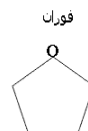
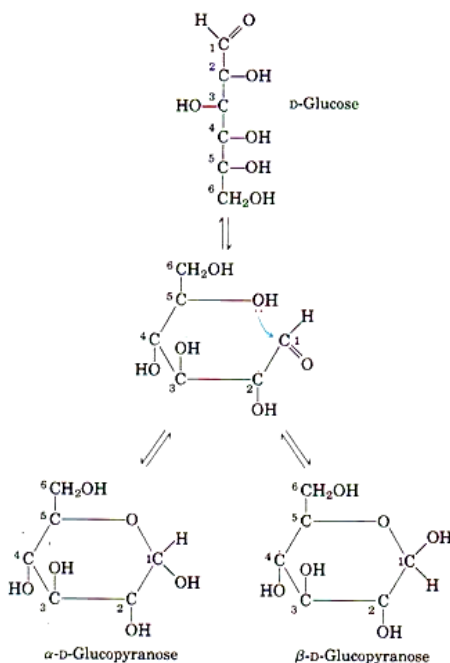
عوامل $(-OH)$ و $(-H)$ در حالت عمود بر سطح کربن و پل

اکسیژن قرار گرفته اند. در این اشکال عوامل H و OH که

در طرف راست فرمول تولنس قرار گرفته اند، در پایین و

عواملی که در طرف چپ قرار گرفته اند، در بالای فرمول

حلقوی هاورث نشان داده می‌شوند.



۳. درماتان سولفات: پوست، رگ های خونی، ریه ها

۴. هیپاران سولفات: کبد، عضله، ریه ها

۵. کراتان سولفات

نوع I: در قرنیه و زنجیره قندی متصل به Asn (N-Linked)

نوع II: در اسکلت و زنجیره قندی به Thr یا ser (O-Linked)

نکات GAG:

- تمام GAG در طبیعت متصل به پروتئین اند به جز اسیدهیالورونیک
 - همه GAG دارای سولفات هستند به جز اسیدهیالورونیک
 - کراتان سولفات فاقد اسیداورونیک است ولی دارای واحد های تکراری لاکتوز است.
 - کندروایتین ۴- سولفات و کندروایتین ۶- سولفات در محل قرار گرفتن سولفات اختلاف دارند.
- *نکته هیپارین بیشترین بار منفی (اسیدیترین) ماکرومولکول در طبیعت است که این به دلیل داشتن مقادیر سولفات زیاد است.

مقایسه هیپارین و هیپاران سولفات

اسیداورونیک	مقدار سولفات	مقدار استات	جایگاه
هیپاران سولفات	کاهش	افزایش	خارج سلول
هیپارین	افزایش	کاهش	داخل سلول

کربوهیدرات های مرکب:

در این گروه از قندها حاملین اطلاعات و مارکرهای شناسایی و چسبندگی سلول ها وجود دارد. مهم ترین آن ها گلیکوپروتئین ها و پروتئوگلیکان ها هستند.

اتصال مولکول های قند به پروتئین به دو صورت آنزیمی و غیرآنزیمی انجام می گیرد:

اتصال آنزیمی قند به پروتئین گلیکوزیلاسیون (Glycosylation) نامیده می شود که در شبکه اندوپلاسمیک و دستگاه گلژی انجام می گیرد و تحت کنترل است. در حالی که اتصال غیرآنزیمی قند به پروتئین گلیکاسیون (Glycation) نامیده می شود که به غلظت قند بستگی دارد. به عنوان مثال، در بیماری دیابت شیرین با افزایش غلظت قند خون اتصال قند به پروتئین ها نیز افزایش می یابد. این نوع اتصال قند می تواند ساختار و عملکرد پروتئین های بدن را تغییر دهد که تصور می شود علت بسیاری از مشکلات بیماران دیابتی باشد.

پروتئوگلیکان ها:

ماکرومولکول های موجود در سطح غشا یا ماتریکس خارج سلولی هستند که شامل یک هسته پروتئینی و یک زنجیره GAG می باشند. بخش کربوهیدراتی (GAG) قسمت عمده پروتئوگلیکان را تشکیل داده و عمدتاً محل اصلی فعالیت بیولوژیک مولکول به شمار می رود. این ماکرومولکول ترکیب اصلی بافت همبند مانند غضروف است که به علت واکنش های غیرکووالان با سایر پروتئوگلیکان ها خاصیت استحکامی و ارتجاعی به بافت می دهد و به عنوان روان کننده در مفصل ها و مایع زلایه چشم و ... عمل می کند.

نکته: اگرگان و سین دکان دو نمونه از پروتئوگلیکان ها می باشند که:

اگرگان یک پروتئین هسته ای دارای کندروایتین سولفات و کراتان سولفات است.

سین دکان یک پروتئین هسته ای حاوی سه هیپاران سولفات و دو کندروایتین سولفات است.

گلیکو پروتئین (موکوپروتئین):

بخش کربوهیدراتی این دسته از قندهای متنوع تر و پیچیده تری نسبت به پروتئوگلیکان ها تشکیل شده است.

سه دسته اصلی گلیکوپروتئین ها:

۱. O-گلیکوزیدی (O-linked)

– بین Cyt_c، Cyt_b

– بین Cyta_۳، Cyta

* نکته: تفاوت سیتوکروم ها از نظر طیف سنجی است.

* نکته: آمیل نیترات در درمان مسمومیت با سیانور استفاده می شود. این ماده هم Hb را به فریک اکسید نموده و Met Hb حاصل به سیانور متصل می شود و غلظت آن ها کاهش می دهد.

* نکته: کمپلکس های مولد ATP از زیر واحدهای متعدد که مجموعاً F_۱ نامیده می شود، تشکیل شده اند که به داخل ماتریکس برآمده اند و ATP سنتاز می باشند و به وسیله یک ساقه به کمپلکس غشایی Fo متصل می شود.

* نکته: نظریه شیمیواسموتیک توجیه کننده کنترل تنفسی نیز است و سرعت تنفسی میتوکندری به وسیله غلظت ADP کنترل می شود.

نسبت فسفر به اکسیژن (P / O):

یعنی تعداد فسفر وارد شده به ساختمان ATP به ازای هر مول اکسیژن مصرفی را گویند. این نسبت برای FADH_۲ = ۱/۵ و برای NADH = ۲/۵ است.

برای تولید هر ATP باید ۴ H⁺ پمپ شود و از اکسیداسیون کامل NADH ۱۰ H⁺ پمپ می شود که از نسبت بالا ATP ۲/۵ به دست می آید.

! تذکر: از ۴ H⁺ پمپ شده سه تا برای واکنش ATP سنتاز و یکی برای انتقال فسفات صرف می گردد.

مهار کننده های آنزیم ATP سنتاز:

الف: الیگومايسين: تولید ATP را مستقیماً مهار می کند؛ به زیر واحد Fo متصل و کانال H⁺ را مسدود می کند.

ب: دی سیکلو هگزیل کاربودی ایمید

* نکته: انتقال ADP و ATP توسط آتراکتیلوزید (Atractyloside) مهار می شود.

– ناقلین زنجیره براساس پتانسیل اکسیداسیون – احیاء (E^۰) مرتب شده اند. هر چه ناقلی به اکسیژن نزدیکتر شود قدرت اکسید کنندگی افزایش و E^۰ مثبت تر است.

هر چه ناقلی از اکسیژن دورتر شود احیاء کننده تر و E^۰ منفی تر است. (ابتدا V ۰/۳۲ - و انتها ۰/۸۲۷ -)

رادیکالهای آزاد:

به مولکولهایی گفته می شود که حاوی یک یا چند الکترون جفت نشده اند.

گونه های فعال اکسیژن Reactive oxygen Species (Ros)

انواع ROS: آنیون سوپراکسید O_۲⁻

رادیکال OH[•] (خطرناکترین نوع رادیکال است)

راههای تولید رادیکال آزاد (ROS) در سلول:

۱. نشت الکترون از زنجیره انتقال الکترون (زنجیره تنفسی)

۲. تولید پراکسید هیدروژن H_۲O_۲ در پراکسی زوم ها (محل اکسید شدن اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر) H_۲O_۲ بسیار خطرناک است زیرا با گرفتن یک الکترون از آهن به رادیکال OH تبدیل می شود.

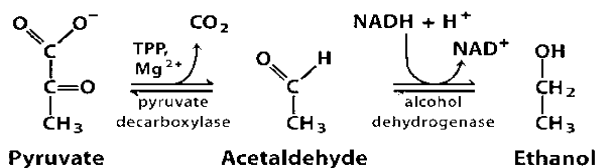
* نکته: واکنش فنتون (Fenton) OH[•] + OH⁻ → Fe^{۲+} + H_۲O_۲

۳. تولید ROS در شبکه اندوپلاسمی (SER) به دنبال فعالیت cyt p۴۵۰ (سم زدایی)

دفاع آنتی اکسیدانی:

یعنی مسیرهای برای از بین بردن ROS

الف: آنزیمی



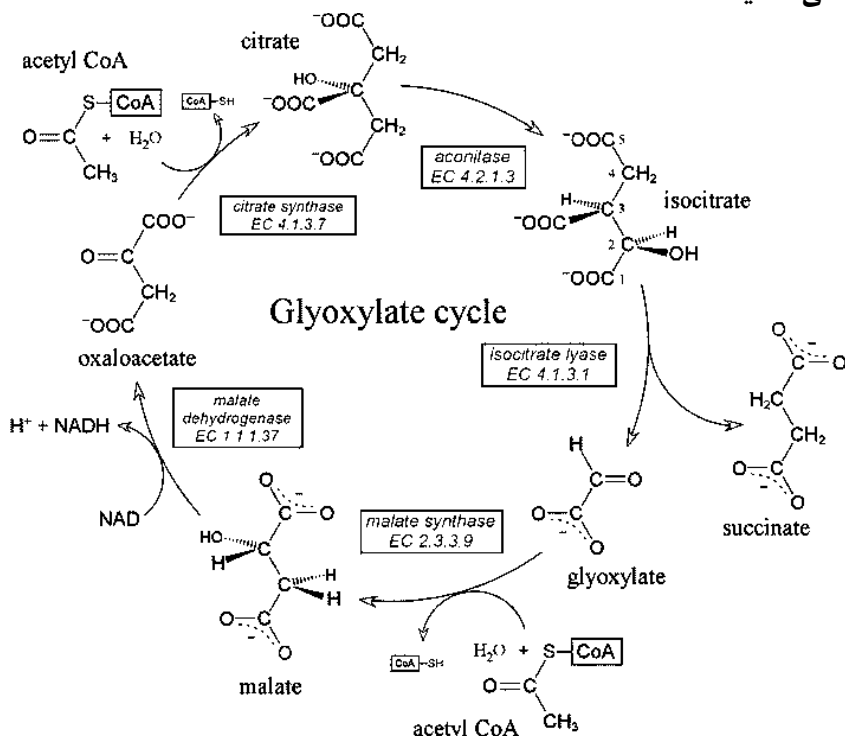
آنزیم های تنظیمی کربس:

سیترات سنتاز، ایزوسیترات دهیدروژناز و α کتوگلوکوتارات دهیدروژناز - نکته مهم: اگر والواستات در چرخه کربس خود نقش کاتالیزوری دارد.

سرنوشت استیل کوآنزیم A:

۱. ورود به چرخه کربس
۲. پیش ساز اسیدهای چرب
۳. پیش ساز کلسترول و سنتز هورمون های استروئیدی
۴. بیوسنتز ترکیبات کتونی
۵. سنتز اسیدهای آمینه

- چرخه گلی اکسیلات:



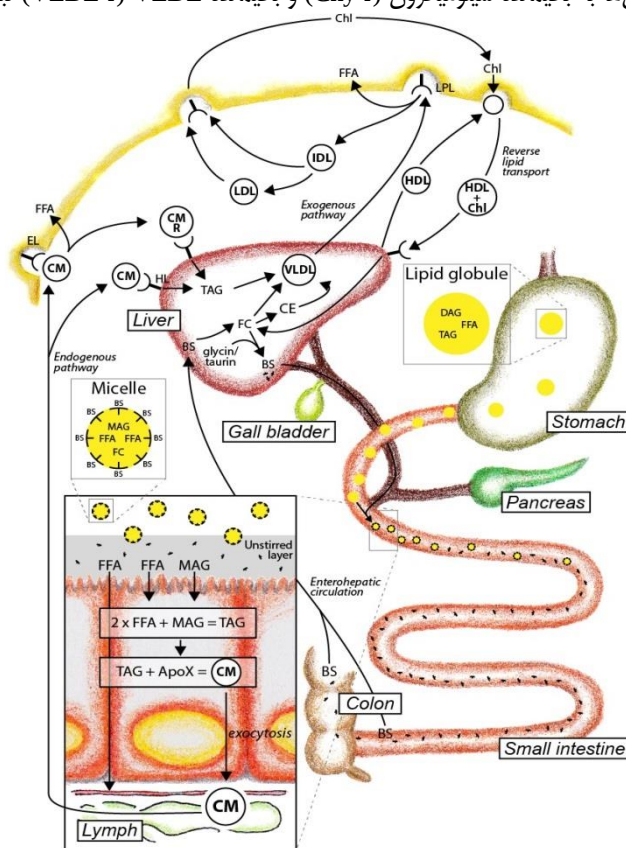
- این چرخه از استات ترکیبات چهار کربنه تولید می نماید و این مسیر در گلی اکسی زوم های سلول های گیاهی و دانه های روغنی در حال جوانه زدن فعال است.

آنزیم های اختصاصی آن: ایزوسیترات لیاز و مالات سنتاز هستند.

در سلول های گیاهی، چربی به واسطه ی این چرخه به گلوکز تبدیل می شود.

به سلول های بافت پوششی روده به اجزاء تشکیل دهنده خود متلاشی می شوند که این اجزاء همراه با پروتئین ساخته شده در سلول های بافت پوششی روده به نام آپوپروتئین B ϕ ۸ (ApoB ϕ ۸) ساختاری به نام شیلو میکرون (Chylomicrone) را تشکیل می دهند. البته ساختار دیگر به نام Very Low Density (VLDLi) Lipoprotein intestine نیز در روده تشکیل می شود.

آنزیم لیپوپروتئین لیپاز واقع در سطح اندوتلیوم مویرگ های بافت اسیدهای چرب موجود در لیپوپروتئین های شیلو میکرون و VLDLi را هیدرولیز می کند و پس از آزاد شدن وارد سلول های مجاور اندوتلیوم و سپس وارد بافت می شوند. در این حالت مابقی لیپوپروتئین ها به باقیمانده شیلو میکرون (Chy-r) و باقیمانده VLDL (VLDL-r) تبدیل می شوند.



بتا اکسیداسیون اسید چرب اشباع و زوج کربن:

اسیدهای چرب پس از ورود به داخل سیتوپلاسم سلول ابتدا فعال شده و به دنبال آن وارد میتوکندری و فرآیند بتا اکسیداسیون می شوند.

فعال شدن اسیدهای چرب:

برای بتا اکسیداسیون ابتدا اسید چرب در سیتوزول به وسیله ATP و کوآنزیم A فعال شده و به آسیل کوآنزیم A تبدیل می شود. در ادامه آسیل کوآنزیم A توسط چرخه کارنیتین وارد میتوکندری می گردد.

چرخه کارنیتین

در این چرخه سه آنزیم زیر شرکت دارند:

۱) Carnitine-Acyl Transferase I (CATI)

۲) Carnitine-Acyl -Transferase II (CATII)

جلوگیری از بیماری های قلبی - عروقی دخالت دارد. لذا طول عمر را معمولاً زیادت می کند.		
بیماران به گزانتوما و بیماری های قلبی - عروقی دچار می شوند.	نقص آنزیم لیپاز کبدی باعث افزایش HDL شده که حاوی TG بوده و نیز افزایش باقیمانده VLDL می شود.	ک) نقص لیپاز کبدی
کاهش غلظت خونی کلسترول استریفیه و لیزولستین دیده می شود. یک نوع LDL غیرطبیعی (لیپوپروتئین X) و همچنین کلستاز در بیماران دیده می شود. VLDL غیرطبیعی (β -VLDL) نیز دیده می شود.	نقص آنزیم باعث اختلال در انتقال کلسترول می شود. چون آنزیم وجود ندارد HDL به صورت دیسک دولایه متراکم درمی آید و لذا قابلیت استریفیه کردن و انتقال کلسترول را از دست می دهد.	گ) نقص فامیلی آنزیم LCAT
بیماری قلبی زودرس به علت آترواسکلروز حاصل می شود. این حالت به علت ترمبوز زیاد حادث می شود.	LP(a) حاوی ۱ مول LDL متصل شده به ۱ مول Apo(a) است. Apo(a) دارای ساختمانی مشابه پلاسمینوژن است.	ل) افزایش فامیلی لیپوپروتئین (a)

نکاتی در رابطه با بیماری Abetalipoproteinemia: کمبود ژنتیکی پروتئین Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) وجود دارد که در تولید لیپوپروتئین های حاوی apo-B نظیر شیلومیکرون در سلول های روده و VLDL و LDL در سلول های کبد نقش دارد. در این بیماری تری گلیسرید در روده و کبد تجمع می یابد. به عبارتی جذب لیپیدهای غذا شامل تری گلیسرید و ویتامین های محلول در چربی نظیر ویتامین E مختل می شود. همچنین با کاهش تولید LDL سطح کلسترول پلاسما کاهش می یابد. Acanthocytosis یکی از نشانه های این بیماری است که در آن گلبول های قرمز به شکل خاردار مشاهده می شوند. تشکیل این سلول ها به علت تغییر ترکیب لیپیدی و سیالیت غشا گلبول های قرمز است. این نوع سلول ها همچنین در Spur Cell Anemia مرتبط با سیروز کبد ناشی از مصرف الکل مشاهده می شود.

✓ پروتئین MTP در شکل گیری لیپوپروتئین های حاوی آپولیپوپروتئین B (Apo-B) شرکت می کند، در نتیجه سنتز لیپوپروتئین های حاوی این آپوپروتئین نظیر شیلومیکرون در روده و VLDL در کبد مختل شده و تری آسید گلیسرول در سلول های روده و کبد تجمع می یابد.

تذکر: تنها برخی از این اختلالات که بیشتر مورد سؤال هستند را می بایست به خاطر بسپارید.

- گیرنده های لیپوپروتئینی

حذف انواع لیپوپروتئین ها از جریان خون توسط گیرنده های مختلفی صورت می گیرد...

• انواع گیرنده های لیپوپروتئین ها

الف) گیرنده LDL: دو نوع آپوپروتئین E و B_{100} را شناسایی می کند. این نوع گیرنده پس از تولید در سلول به سطح غشاء منتقل می شود و به دنبال اتصال با LDL به ناحیه Coated pit مهاجرت کرده و متعاقباً با آندوسیتوز وارد سلول می شود.

ب) گیرنده های باقیمانده لیپوپروتئین ها (Remnant Receptors): این گیرنده ها آپوپروتئین E را شناسایی می کنند؛ از این رو می توانند به β -VLDL (مجموعه Chylomicron remnant و VLDL remnant) و HDL حاوی ApoE متصل می شوند.

ج) گیرنده های جاروگر یا SR (Scavenger Receptors): در سطح ماکروفاژها و برخی از سلول ها مانند سلول های عضلانی یافت می شوند. این گیرنده ها موجب حذف LDL تغییر یافته (Modified LDL) می شوند. گیرنده های جاروگر برعکس گیرنده های اصلی LDL توسط کلسترول داخل سلولی تنظیم نمی شوند و در نتیجه مازاد کلسترول در داخل سلول ها تجمع یافته و موجب تشکیل سلول کفی (Foam cell).

- تنها هورمون پپتیدی دارای ناقل، IGF-۱ است.
- ! تذکر: سرعت پاکسازی متابولیک، هورمون های استروئیدی با میل اتصال آن ها به SHBG نسبت معکوس دارد. پس سرعت پاکسازی استرون بیشتر از استرادیول است و استرادیول بیشتر از تستوسترون یا DHT پاکسازی می شود.
- مقایسه گیرنده های هورمونی با ناقل های هورمونی:

ویژگی	گیرنده ها	پروتئین های ناقل
غلظت	بسیار کم	بسیار زیاد
میل اتصال	زیاد	کم
ویژگی اتصال	بسیار زیاد	کم
اشباع پذیری	دارد	ندارد
برگشت پذیری	دارد	دارد
انتقال پیام	دارد	ندارد

- انواع دیابت قندی:
- در دیابت قندی کمبود ترشح یا عملکرد انسولین وجود دارد که فعالیت تنظیمی انسولین مختل می شود.

دیابت تیپ I (شیرین)	دیابت تیپ II
وابسته به انسولین (IDDM)	غیروابسته به انسولین (NIDDM)
فقدان ترشح انسولین	فقدان گیرنده انسولین
۱۰٪ موارد	۹۰٪ موارد
معمولاً در سنین جوانی	معمولاً در سنین پیری
پیشرفت سریع	پیشرفت آهسته تر

- عنصر روی (Zn^{2+}) باعث پلیمریزه شدن (ذخیره سازی) انسولین می شود.
- افزایش هورمون رشد (سوماتوتروپین)، در سنین رشد منجر به ژیگانتیسم (غول آسای) و در سنین بعد از رشد منجر به اکرومگالی می گردد.
- در اثر یانسگی در زنان و آتروفی بیضه در مردان، میزان FSH و LH سرم افزایش می یابد.
- هورمون تروفیک:
- به هورمون های مترشحه از هیپوفیز قدامی گفته می شود که روند رشد و عملکرد سایر غدد را تنظیم می کنند؛ مانند پرولاکتین
- هورمون های تیروئیدی علاوه بر افزایش ساخت پمپ $Na^+ / K^+ ATPase$ باعث ساخت پروتئینی به نام، ترموژن می شوند که ترموژن نوعی uncoupler است (جداکننده فسفریلاسیون از اکسیداسیون در زنجیره ی انتقال الکترون). به همین جهت است در افرادی که دچار پرکاری تیروئید هستند، افزایش اتلاف حرارت وجود دارد.
- بیماری فئوکروموسیتوم: تومور مدولای آدرنال است که همراه با افزایش تولید کاتکول آمین ها بوده و متعاقباً افزایش دفع ادراری VMA را خواهیم داشت.
- استروژن در مرحله فولیکولی افزایش می یابد و در مرحله لوتئال نیز در حدود اواسط مرحله به حداکثر می رسد (حضور در هر دو مرحله).
- نام دیگر LH، ICSH است.
- چهار خاصیت سیستم های انتقال پیام:
- الف- ویژگی: مولکول های پیام و گیرنده از نظر خصوصیات دقیقاً مکمل مولکولی یکدیگرند.
- ب- تقویت: آبشارهای آنزیمی موجب تقویت اثر مولکول پیام می شوند.
- ج- حساسیت زدایی: فعال شدن گیرنده همراه با ایجاد یک اثر پس نوردی است تا گیرنده را خاموش نموده و یا آن را از