گام کنکور
موسسه علمی آموزشی

گام به گام بیوشیمی

تألیف دکتر محسن محمدی | دکتری تخصصی تغذیه

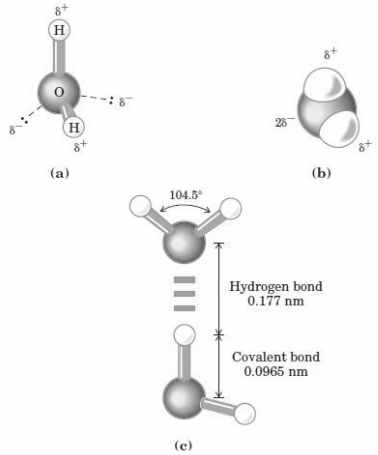
ویرایش ۱۴۰۳ - ۱۴۰۲

فصل ۱: آب و الکترولیت ۱
فصل ۲: ساختمان اسید آمینه و پروتئین ۱۰
فصل ۳: ساختمان کربوهیدرات ۵۳
فصل ۴: ساختمان لیپید ۷۲
فصل ۵: آنزیم ۸۷
فصل ۶: ویتامین‌ها و مواد معدنی ۱۱۰
فصل ۷: غشاء ۱۲۸
فصل ۸: بیوانرژیتیک و زنجیره تنفس سلولی ۱۴۶
فصل ۹: متابولیسم کربوهیدرات ۱۶۱
فصل ۱۰: متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین ۲۰۵
فصل ۱۱: متابولیسم اسید آمینه و پروتئین‌ها ۲۵۱
فصل ۱۲: ارتباطات متابولیکی ۲۸۳
فصل ۱۳: متابولیسم هم ۲۹۰
فصل ۱۴: ساختار اسید نوکلئوکیک ۲۹۷
فصل ۱۵: متابولیسم اسیدهای نوکلئیک ۳۱۳
فصل ۱۶: هورمون‌ها ۳۲۴
فصل ۱۷: بیولوژی مولکولی ۳۵۸
فصل ۱۸: بیوشیمی اختصاصی و بالینی ۳۹۷

آب و الکترولیت

در سلول‌های زنده، اکثر واکنش‌های شیمیایی در محیط مایع انجام می‌شود به‌طوری‌که تقریباً ۷۵ درصد وزن یک سلول زنده آب است. در تمام واکنش‌هایی که در سیستم‌های بیولوژیکی صورت می‌گیرد، آب نقشی اساسی داشته و به‌عنوان شرکت‌کننده و یا محصول در واکنش‌ها شرکت دارد. مولکول آب می‌تواند هم نقش "باز" و هم نقش "اسید" داشته باشد.

اهمیت آب می‌تواند به‌علت دو خاصیت مهم آن باشد: ۱. دوقطبی بودن **۲.** دارای پیوند هیدروژنی



شکل ۱: مولکول آب

خصوصیات آب

ساختمان سه‌بعدی مولکول آب به‌صورت یک مولکول **چهاروجهی نامنظم** است که اکسیژن در مرکز آن قرار گرفته است (زاویه بین دو اتم هیدروژن °۱۰۴/۵، کمی کمتر از چهاروجهی منظم (°۱۰۹/۵)) است.

آب به‌دلیل داشتن دو ناحیه مثبت و منفی نسبی، یک **دوقطبی الکتریکی** است. زمانی‌که دو مولکول آب در کنار هم قرار می‌گیرند، **جاذبه الکترواستاتیکی** بین بار جزئی منفی اتم اکسیژن از یک مولکول آب و بار جزئی مثبت اتم اکسیژن در مولکول آب مجاور، باعث توزیع مجدد بارهای الکتریکی روی هر دو مولکول آب می‌شود که درنتیجه یک جاذبه **الکترواستاتیکی** ایجاد می‌شود که به آن **پیوند هیدروژنی** می‌گویند. هر مولکول آب تا حداکثر ٤ پیوند هیدروژنی ایجاد می‌کند. **پیوند هیدروژنی از پیوند کووالانسی ضعیف‌تر است و همچنین این پیوند از پیوند کووالانسی بلندتر می‌باشد**. اتصالات هیدروژنی به‌طور دائم در حال تشکیل و شکسته‌شدن می‌باشند؛ لذا آب دارای خاصیت روان‌بودن است. انرژی موردنیاز برای شکستن یک پیوند هیدروژنی در محیط آب مایع حدود ۲۰ kJ/mol است، حال آنکه انرژی موردنیاز برای یک پیوند کووالانسی حدود ۳٤۸ kJ/mol است.

در مقایسه با سایر حلال‌ها، آب دارای نقطه ذوب، جوش و حرارت تبخیر بالاتری است. این ویژگی‌های غیرمعمول به‌دلیل وجود **پیوندهای هیدروژنی** موجود در بین مولکول‌های آب مجاور است (چسبندگی زیاد بین مولکول‌های آب).

» **براساس قابلیت انحلال مواد در آب مواد در ۳ گروه قرار می‌گیرند:**

۱. آبدوست یا هیدروفیل: ترکیبات قطبی (باردار یا بدون بار)

مواد قطبی بدون بار مثل گروه هیدروکسیل ازطریق ایجاد پیوند هیدروژنی در آب حل می‌شوند ولی انحلال مواد قطبی باردار مثل کربوکسیل، آمینو و یون‌ها به‌واسطه ایجاد جاذبه‌های الکترواستاتیک بین آن‌ها و مولکول‌های دوقطبی آب است.

۲. آبگریز یا هیدروفوب شامل ترکیبات **غیرقطبی**

ترکیبات غیرقطبی برای فرار از مولکول‌های آب به یکدیگر می‌پیوندند (جاذبه‌های آبگریز). نیروهایی که باعث می‌شود قسمت‌های غیرقطبی مولکول‌های آبگریز در کنار هم قرار گیرند **برهم کنش‌های آبگریز** نامیده می‌شود.

۳. دوگانه دوست یا آمفی پاتیک که دارای **هر دو بخش قطبی و غیرقطبی** هستند. ناحیه قطبی این مولکول‌ها در مجاورت آب و ناحیه غیرقطبی دور از آب قرار می‌گیرد که نتیجه این نوع موضع‌گیری این مولکول‌ها حیات را شکل داده است، برای مثال قرار گیری اسیدهای چرب و مولکول‌های فسفولیپید در آب به‌ترتیب ساختارهای میسل و دو لایه‌ای غشا سلول را ایجاد می‌کند. به‌طور کلی ایجاد ساختمان‌های متفاوتی می‌کنند:

- **تک‌لایه**
- **میسل**: در داخل محیط آبی با سرهای قطبی به سمت محیط آبی خارج و دم‌های غیرقطبی به سمت داخل
- **لیپوزوم**: یک وزیکول دو لایه می‌باشد. لیپوزوم برای انتقال مواد و داروها مناسب است.

ویتامین ها، رنگ دانه ها، فسفولیپیدها، استرول و فسفاتیدیل کولین نمونه‌ای از ترکیبات آمفی پاتیک می‌باشند.

» **خواص کولیگاتیو**

خواصی از حلال که به **غلظت و تعداد ذرات حل‌شده** بستگی دارد و شامل: **نقطه انجماد، فشار بخار، نقطه جوش و فشار اسمزی** است. با افزایش تعداد ذرات، نقطه جوش و فشار اسمزی افزایش ولی فشار بخار و نقطه انجماد کاهش می‌یابد.

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

فشار اسمزی: چنانچه در یک سیستم مثلاً یک ظرف یک غشا نیمه تراوا قرار گیرد که به آب نفوذپذیر ولی به مواد حل‌شده در آب نفوذ ناپذیر باشد، مولکول‌های آب از قسمت دارای غلظت کم به قسمت دارای غلظت بیشتر حرکت می‌کنند به این **پدیده اسمز** می‌گویند و فشار اسمزی عبارت است از مقدار فشار لازم برای جلوگیری از پدیده اسمز که براساس **قانون وانتهوف** محاسبه می‌شود. فشار اسمزی به **تعداد ذرات** ماده حل‌شده در یک محلول بستگی دارد. ضریب وانت هوف معرف مقدار ذرات قابل تجربه حاصل از یک ماده حل‌شده است، **برای مثال برای NaCl برابر با ۲ و برای یک ترکیب غیرقابل تجزیه مثل گلوکز و پروتئین ۱ است.**

$\pi = iCRT$ (π = فشار اسمزی، i = ضریب وانت هوف، C = غلظت، R = ثابت گازها، T = دمای مطلق)

تست: محلول ۱ مولار کدام‌یک فشار اسمزی بیشتری ایجاد می‌کند؟

الف) گلوکز ب) KCl ج) کلرید منیزیم د) بی‌کربنات سدیم

ج/ کلرید منیزیم دارای ۳ ذره است پس فشار اسمزی موثرتری ایجاد می‌کند.

نکته: در میان الکترولیت‌ها سدیم مهم‌ترین عامل در حفظ فشار اسموتیک است. در مایع داخل سلولی یون‌های پتاسیم، منیزیم، پروتئین‌ها و فسفات نقش اصلی را در ایجاد فشار اسمزی بازی می‌کنند.

در سلول‌های زنده، گلوکز به‌شکل پلیمر گلیکوژن یا نشاسته ذخیره می‌شود. این حالت از افزایش فشار اسمزی سلول، تورم و ترکیدن آن جلوگیری می‌کند؛ زیرا فشار اسمزی به **تعداد ذرات** بستگی دارد. **فشار آنکوتیک بخشی از فشار اسمزی است که ذرات بزرگی مثل پروتئین‌ها به‌ویژه آلبومین آن را ایجاد می‌کند.** در بیماری‌هایی که غلظت پروتئین خون کاهش می‌یابد چون فشار اسمزی کم می‌شود، پلاسما از رگ‌ها خارج و ادم ایجاد می‌شود. مولکول‌های آب در ساختار برخی پروتئین‌ها مثل **سیتوکروم f و باکتریوردوپسین با اتصالات محکم به گونه‌ای متصل شده که جزئی از خود پروتئین شده‌اند و خواص معمول آب مثل فعالیت اسمزی را ندارند.**

اسمول (osm): واحد فشار اسمزی است. یک اسمول برابر با یک مول از ذرات ماده محلول است.

مثال: معادل ۲ اسمول بر لیتر محلول حاوی ۱ مول گلوکز در هر لیتر معادل ۱ اسمول بر لیتر و محلول حاوی ۱ مول NaCl در هر لیتر

اسمول = مول × n

اسمولاریته: **تعداد اسمول در یک لیتر** است. حاصل ضرب غلظت مولی ماده در تعداد ذرات قابل تفکیک (یا همان ضریب وانت هوف) است.

اسمولاریته = مولاریته × n

برای نشان‌دادن فعالیت اسمزی ترکیبات حل‌شده در مایعات بدن از واحد میلی‌اسمول (mosm) که ۰/۰۰۱ اسمول است استفاده می‌شود. اسمولالیته طبیعی پلاسما در حدود **۳۰۰ میلی‌اسمول در لیتر** است. اگر بیان غلظت براساس کیلوگرم آب (osm /Kg) باشد به آن **اسمولالیته** می‌گویند.

انواع محلول

- **محلول ایزوتونیک**: محلول‌های دارای اسمولاریته برابر با سلول ← عدم انتقال آب
- **محلول هیپرتونیک**: محلول‌های دارای اسمولاریته بیشتر از سلول ← خروج آب از سلول ← چروکیدگی سلول
- **محلول هیپوتونیک**: محلول‌های دارای اسمولاریته کمتر از سلول ← ورود آب به سلول ← تورم سلول

الکترولیت‌های مایعات بدن

الکترولیت‌های مایعات بدن شامل کاتیون‌ها و آنیون‌هاست. **یون سدیم کاتیون عمده خارج سلولی ولی پتاسیم و منیزیم کاتیون عمده داخل سلولی هستند. کلر و بی‌کربنات آنیون‌های اصلی خارج سلولی ولی پروتئین‌ها و فسفات‌ها آنیون‌های اصلی داخل سلولی هستند.** در مایع داخل سلولی **مقدار کمی سدیم، کلر و مقدار بسیار ناچیزی کلسیم** وجود دارد. سدیم برای حفظ فشار اسموتیک لازم است. آلدسترون، پپتید دهلیزی دفع‌کننده سدیم (ANP) و هورمون ضدادراری (ADH) در تنظیم دفع سدیم بدن ازطریق کلیه نقش دارند. به کاهش سدیم خون، **هیپوناترمی** می‌گویند که در مواردی مثل کاهش آلدسترون، مصرف دیوروتیک‌ها دیده می‌شود. علل **هیپرناترمی** (افزایش سدیم خون) شامل افزایش آلدسترون و دیابت بی‌مزه (کاهش ADH) می‌باشد. **هیپرکالمی (افزایش پتاسیم خون) در موارد نارسایی کلیه، بیماری آدیسون (کاهش آلدسترون)، دیابت و اسیدوز ولی هیپوکالمی در مواردی مثل افزایش آلدسترون، تزریق انسولین یا گلوکز وریدی و آلکالوز دیده می‌شود.**

یونیزاسیون آب و مفهوم pH

شدت کم یونیزاسیون آب و همچنین یونیزاسیون اسیدها و بازهای ضعیف در سیستم‌های بیولوژیک نقش عمده‌ای در شکل‌گیری ماکرومولکول‌هایی نظیر پروتئین و همچنین تعامل آن‌ها با یکدیگر مثل تعامل آنتی‌بادی با آنتی‌ژن، لیگاند با گیرنده و آنزیم با سوبسترا دارد.

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

برای تمامی این واکنش‌ها می‌توان از یک ثابت تعادل برای بیان نقطه تعادل استفاده کرد. معادله کلی یونیزاسیون یک اسید ضعیف به‌شکل زیر است:

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

- ثابت تعادل برای این اسید برابر است با:

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

- به ثابت تعادل واکنش یونیزاسیون اسیدهای ضعیف اغلب ثابت یونیزاسیون یا ثابت تفکیک (Kd) می‌گویند. در مورد بازها و اسیدها ممکن است با Ka نشان داده شود. برای سادگی معمولا فقط از حرف K استفاده می‌شود.
- فرمول تجزیه آب در زیر نشان داده می‌شود: $H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$
- یونیزاسیون مولکول‌های آب هم یک واکنش دوطرفه است و **ثابت یونیزاسیون** آن به‌شکل زیر است:

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

- عبارات داخل کروشه نشان‌دهنده غلظت مولی یون‌های هیدروژن، هیدروکسیل و مولکول‌های تجزیه نشده آب است.
- با حذف H_2O به‌دلیل ثابت‌بودن آن حاصل ضرب یونی یا Kw به‌دست می‌آید. چون غلظت $[H^+]$ و $[OH^-]$ با هم برابر است (هرکدام ۱×۱۰^{-۷} مولار) داریم:

$$K_w = [H^+][OH^-] = 1.0 \times 10^{-14}\ M^2$$

- **برای بیان غلظت یون‌های H^+ و OH^- از pH و pOH استفاده می‌شود.**
- چون بیان غلظت‌های مختلف $[H^+]$ با اعداد توان‌دار مشکل است سورنسن با استفاده از لگاریتم، غلظت هیدروژن را ازطریق دیگری محاسبه کرد و آن را **pH** خواند که عبارت است از: **$pH = -\log [H^+]$**
- با توجه به رابطه فوق می‌توان گفت: **یک واحد تغییر در pH؛ یعنی میزان $[H^+]$ ده برابر تغییر کرده است**. هرچه غلظت یون هیدروژن بیشتر باشد pH کمتر است و برعکس.

نکته: اگر غلظت اسید 10^n برابر شود، pH آن n واحد کمتر می‌شود و اگر غلظت نمک 10^n برابر شود، pH آن n واحد بیشتر می‌شود.

- از طرفی می‌توان غلظت OH را pOH محاسبه کرد:

$$pOH = -\log [OH^-]$$

- چون غلظت $[OH^-] = [H^+]$ است پس pOH نیز برابر با ۷ خواهد بود.

$$pH + pOH = 14$$

- مثال: pH محلول ۰/۱ M اسیدکلریدریک چقدر است؟

$$HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$$

$$pH = -\log [H^+] = -\log 10^{-1} = 1$$

- مثال: pH محلول ۰/۱ M سود را حساب کنید.

$$NaOH \rightarrow Na^+ + OH^-$$

$$pOH = -\log [OH^-] = -\log 10^{-1} = 1 \qquad pH = 14 - 1 = 13$$

- مثال: pH محلول ۰/۱ M اسید سولفوریک را محاسبه نمایید.

$$H_2SO_4 \rightarrow 2H^+ + SO_4^{2-}$$

$$pH = -\log [H^+] = -\log [2 \times 0/1] = -\log [2 \times 10^{-1}] = -\log [2 \times 10^{-1}] = 0/7$$

مفهوم اسید و باز

۱. نظریه برونشتد لوری: "اسید" دهندهٔ پروتون و "باز" گیرنده پروتون است. (یونیزاسیون آب درحقیقت یک انتقال پروتون در داخل مولکول است).

۲. نظریه لوئیس: "اسید" گیرنده الکترون و "باز" دهنده الکترون است.

۳. نظریه آرئیوس: در محلول‌های آب اسید H^+ و باز OH^- تولید می‌کند.

قدرت اسیدی و بازی

- هر اسیدی که تمایل بیشتری به آزادکردن پروتون دارد را اسید قوی و هر بازی که دارای تمایل بالا برای گرفتن پروتون است را باز قوی می‌گویند. اگر برای مثال یک واکنش اسیدی را چنین در نظر بگیریم:

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

- ثابت تجزیه برای این اسید برابر است با:

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

- هرقدر میزان ثابت تفکیک بزرگ‌تر باشد مؤید غلظت بیشتر یون هیدروژن است و درنتیجه اسید مربوطه قوی‌تر است؛ یعنی یونیزاسیون اسید بیشتر است. برای سهولت کار و محاسبات درباره اسید و بازهای ضعیف Ka را pKa بیان می‌کنند که عبارت است از:

$$Pk_a = -\log Ka$$

مهم: هرچه تمایل به تفکیک پروتون یک اسید بیشتر باشد اسید قوی‌تر و لذا Ka بیشتر و pKa کمتر است و برعکس. اسیدها و بازهای قوی، در محلول‌های آبی تقریباً صد در صد یونیزه شده و دارای ثابت تفکیک بزرگ‌تر از یک می‌باشند. اسیدها و بازهای ضعیف، در محلول‌های آبی، به‌مقدار بسیار کمی یونیزه شده و دارای ثابت تفکیک کوچک‌تر از یک هستند.

اسیدهای چند ظرفیتی که بیشتر از یک هیدروژن قابل تفکیک دارند و در مراحل مختلف تفکیک می‌شوند و برای هر مرحله یک ثابت تفکیک وجود دارد به‌طوری که در فسفریک اسید، K_1,K_2,K_3 به‌ترتیب اولین و دومین و سومین ثابت تفکیک اسید نامیده می‌شود و جای تعجب ندارد که جداشدن هیدروژن دوم و سوم مشکل‌تر از هیدروژن اول بوده و ثابت تفکیک هیدروژن اول بزرگ‌تر است. قدرت اسیدهای ضعیف به ساختمان مولکولی آن‌ها وابسته است. با افزایش تعداد اتم‌های کلر در ساختمان اسید استیک مقدار pKa برای استیک کاهش می‌یابد؛ زیرا اتم کلر به‌شدت الکترونگاتیو است؛ بنابراین جداشدن پروتون از گروه کربوکسیل را تسهیل می‌کند و مقدار pKa را کاهش می‌دهد. به‌علاوه، اثر الکترونگاتیویتی اتم کلر با دورشدن از گروه کربوکسیل در ساختمان اسید بوتیریک کاهش می‌یابد و باعث افزایش pka می‌شود.

جدول ۱: اسیدهای ضعیف و pKa آن‌ها			
اسید ضعیف	pKa	اسید ضعیف	pKa
مونوکلرواستات	۲/۸۵	α – کلروبوتیریک اسید	۲/۸۶
دی کلرواستات	۱/۴۸	β – کلروبوتیریک اسید	۲/۰۵
تری کلرواستات	۰/۷	γ – کلروبوتیریک اسید	۴/۵۲

رابطه pH و pK_a

می‌توان نوشت:

$$pH = pK_a + \log([A^-]/[HA])$$

این معادله به معادله هندرسون و هاسلباخ (Henderson – Hasselbalch) معروف است که این معادله را به‌شکل بهتری می‌توان نوشت:

$$pH = pK_a + \log\frac{[base]}{[acid]}$$

تست: اگر در یک محلول تامپون غلظت نمک صد برابر غلظت اسید باشد: (تغذیه ۸٤)

الف) pH با pK برابر است. ب) pH دو واحد بیشتر از pK است. ج) pH دو واحد کمتر از pK است. د) pH دو برابر pK است.

$$pH = pK_a + \log 100 \rightarrow pH = pK_a + 2$$

مثال: pH مخلوطی از ۰/۰۴۲ مولار NaH_2PO_4 و ۰/۰۵۸ مولار Na_2HPO_4 M چقدر است؟

$$pH = pK_a + \log\frac{[\text{باز کونژوگه}]}{[\text{اسید}]}$$

در این مورد، اسید (ترکیبی که پروتون دهد) $H_2PO_4^-$ و باز کنژوگه (ترکیبی که پروتون کسب کند) HPO_4^{2-} است. با جایگزینی عبارات مربوطه در معادله و pka (٦/٦٨) داریم:

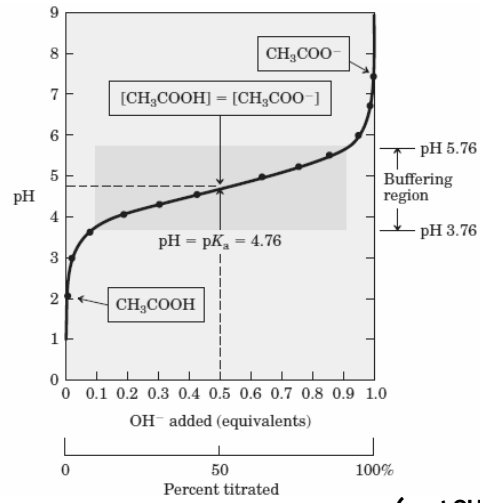
$$pH = 6/86 + \log\left(\frac{0/058}{0/042}\right) = 6/86 + 0/14 = 7/0$$

جدول ۲: اسید و بازهای کونژگه معمول در سیستم بیولوژیکی (صرفا برای یادگیری نه حفظ کردن)		
احدا کننده پروتون (اسید)		گیرنده پروتون (باز)
(lactic acid)$CH_3-CHOH-COOH$	$\rightleftharpoons$	(lactate)$H^+ + CH_3-CHOH-COO^-$
(pyruvic acid)$CH_3-CO-COOH$	$\rightleftharpoons$	(pyruvate)$H^+ + CH_3-CO-COO^-$
(succinic acid)$HOOC-CH_2-CH_2-COOH$	$\rightleftharpoons$	(succinate)$2H^+ + {}^-OOC-CH_2-CH_2-COO^-$
${}^+H_3NCH_2-COOH$ (glycine)	$\rightleftharpoons$	(glycinate)$H^+ + {}^+H_3N-CH_2-COO^-$
H_3PO_4	$\rightleftharpoons$	$H^+ + H_2PO_4^-$
$H_2PO_4^-$	$\rightleftharpoons$	$H^+ + HPO_4^{2-}$
HPO_4^{2-}	$\rightleftharpoons$	$H^+ + PO_4^{3-}$
Glucose $6PO_3H^-$	$\rightleftharpoons$	$H^+ +$ glucose $6PO_3^{2-}$
H_2CO_3	$\rightleftharpoons$	$H^+ + HCO_3^-$
NH_4^+	$\rightleftharpoons$	$H^+ + NH_3$
H_2O	$\rightleftharpoons$	$H^+ + OH^-$

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

منحنی تیتراسیون اسیدها و بازهای ضعیف

وقتی باز قوی در مقادیر مشخص به یک اسید ضعیف افزوده شود و بعد از هر بار افزودن باز، pH اندازه‌گیری شود، می‌توان نمودار pH را در مقابل باز افزوده‌شده ترسیم کرد. در طی عمل تیتراسیون، تغییرات pH به‌وسیله دستگاه pH متر اندازه‌گیری می‌شود و با قراردادن مقدار باز یا اسید مصرفی در محور افقی، منحنی تیتراسیون به‌دست می‌آید. اسیدهای ضعیف در مقابل باز قوی کاملاً تفکیک می‌شوند، از این خاصیت در روش تیتراسیون استفاده می‌شود.



شکل ۲: منحنی تیتراسیون

طبق نمودار اگر:

$[A^-] = [HA]$ باشد؛ یعنی غلظت اسید و نمک برابر است: PH = PK

$[A^-] > [HA]$ باشد؛ یعنی غلظت نمک بیشتر است: pH > PK

$[A^-] < [HA]$ باشد؛ یعنی غلظت اسید بیشتر است: pH < PK

(HA معادل اسید مثلا اسید استیک یا CH3COOH و -A معادل باز کونژوگه مثلا استات یا -CH3COO است).

بافرها (تامپون)

یک سیستم بافری از یک اسید ضعیف (دهندهٔ پروتون) و باز کونژوگه آن (گیرندهٔ پروتون) تشکیل می‌شود. برای مثال، مخلوطی از غلظت‌های برابر **اسید استیک و یون استات** یک سیستم بافری است. این محلول‌ها (بافر تامپون) در برابر تغییرات pH محیط مقاومت کرده و سعی در نرمال نگه‌داشتن pH دارند. هرچه یک اسید ضعیف‌تر باشد بازِ مزدوج آن قوی‌تر است. **بافرها در pH نزدیک به PKa خود بیشترین خاصیت بافری را نشان می‌دهند** و حداکثر ظرفیت بافری در محدوده PKa±1 می‌باشد. **PKa، pH**ای **است که در آن میزان فرم یونیزه و غیریونیزه اسید با هم برابر است (pHی که در آن ۵۰ درصد اسید یونیزه شده است)؛ یعنی هنگامی‌که PKa= pH است، سیستم در حال تعادل است؛ و ۵۰ درصد ترکیب به‌شکل باز و ۵۰ درصد به‌شکل اسید است؛ لذا** هرچه PKa تامپون به pH محیط موردنظر نزدیک‌تر باشد قدر آن تامپون بیشتر است **و بیشترین خاصیت بافری را از خود نشان می‌دهد**.

با نگاه به منحنی تیتراسیون بالا می‌توان گفت: منحنی تیتراسیون اسید استیک دارای ناحیه نسبتاً پهنی است که حدود یک واحد PH در دوطرف pH= 4/76 امتداد دارد. در این ناحیه میزان H^+ یا OH^- اضافه شده به سیستم دارای اثر کمتری بر روی pH در مقایسه با همین میزان اضافه شده در خارج از این دامنه بافری دارد. این ناحیه پهن، ناحیه بافری (buffering region)، بافر اسید استیک-استات می‌باشد. **در نقطه میانی این ناحیه بافری که غلظت اسید استیک دقیقاً برابر استات است، قدرت بافری سیستم حداکثر است؛ یعنی با افزودن H^+ یا OH^- حداقل تغییرات pH مشاهده می‌شود.**

قدرت تامپون بستگی دارد به:

۱. مقدار PKa: هرقدر PKa کوچک‌تر باشد، اسید قوی‌تری است؛ یعنی اگر pka یک اسید برابر ۳/۵ باشد به این معنی است که در pH=۳/۵ نیمی از آن اسید تفکیک شده است.

۲. غلظت نمک و اسید: قدرت بافر به غلظت اجرای سازنده آن بستگی دارد. هرقدر این نسبت بیشتر باشد pH محلول بیشتر است.

تنظیم تعادل اسید و باز

pH خون: pH خون در محدوده ۷/۳۵ تا ۷/۴۵ است و pH داخل سلول به‌دلیل متابولیسم داخل سلولی اسیدی‌تر از خارج سلول است.

سیستم‌هایی که جهت تنظیم pH خون و مایعات بدن تعبیه شده‌اند عبارت‌اند از: ۱. سیستم بافری ۲. سیستم ریوی ۳. سیستم کلیوی

۱. سیستم بافری: اولین سد دفاعی در برابر تغییرات pH

این سیستم خط دفاعی اول در برابر تغییرات pH است. **به‌طور طبیعی pH خون بین ۷/۴۵ – ۷/۳۵ است. به‌طوری که اگر کمتر از ۷/۳۵ باشد موجب اسیدوز و بالای ۷/۴۵ موجب آلکالوز می‌شود** که در این صورت سیستم‌های بافری وارد عمل شده و مانع تغییرات pH می‌شود. از سیستم‌های بافری بدن می‌توان به بافر **بی‌کربنات** به‌عنوان مهم‌ترین بافر پلاسما (مایع خارج سلولی) و بافر فسفات و پروتئین‌ها به‌عنوان مهم‌ترین بافر داخل سلولی اشاره کرد. قدرت بافرها به غلظت اجزا سازنده بستگی دارد.

به‌طور عمده ٤ سیستم بافری وجود دارند:

الف) بافر بی‌کربنات:

- از زوج HCO_3^- و H_2CO_3 تشکیل شده است و **مهم‌ترین بافر پلاسما** محسوب می‌شود.

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{(Zn^{2+})\ \text{کربنیک انهیدراز}} H_2CO_3 \xrightarrow{\text{خودبه‌خودی}} HCO_3^- + H^+$$

- در شرایط طبیعی در خون $\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 20$ است؛ زیرا PKa=6/1 و pH خون باید در محدوده ۷/٤ حفظ شود پس داریم:

$$7.4 = 6.1 + \log\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} \rightarrow \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = \frac{20}{1}$$

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

- **فشار CO_2 و بی‌کربنات بدین صورت است:**

$[HCO_3^-] = 24$ mmol/lit $\qquad PCO_2 = 40$ mmHg

نکته: دستگاه آنالیز گازهای خون (ABG)، PCO_2، PO_2 و pH را به‌طور مستقیم محاسبه می‌کند ولی HCO_3^- را باید با استفاده از روش محاسباتی به‌دست آورد.

- غلظت اجزای تشکیل‌دهنده این سیستم بافری بالاست که تنظیم این غلظت ازطریق تنفس و کلیه انجام می‌گیرد. ظرفیت بالای سیستم تامپونی بی کربنات-دی‌اکسید کربن به‌واسطه‌ی تنظیم بی‌کربنات توسط کلیه و دی‌اکسید کربن توسط ریه‌ها می‌باشد.
- **اشکال مختلف CO_2 در خون به‌ترتیب افزایش غلظت: محلول CO_2 < کربامینو هموگلوبین < HCO_3^-**

ب) بافر فسفات:

- اجزای این سیستم بافری شامل HPO_4^{2-} و $H_2PO_4^-$ است و **قوی‌ترین بافر داخل سلول** می‌باشد.

$H_2PO_4^- \leftrightarrow HPO_4^{2-} + H^+$ $\qquad$ در حالت سلامت: $\frac{[HPO_4^{-2}]}{HPO_4^-} = ۴$

- تامپون $\frac{HPO_4^{2-}}{H_2PO_4^-}$ دارای PKa برابر ٦/٨ است، این سیستم بافری بهترین بافر خون بوده ولی چون دارای غلظت کمی در پلاسما است از اهمیت کمی برخوردار است **ولی این سیستم بافری در مایعات داخل سلولی دارای اهمیت است.**
- **غلظت تامپون فسفات در مقایسه با تامپون بی‌کربنات در پلاسما ۲۰ برابر کمتر است؛ بنابراین بی‌کربنات تامپون مهم‌تری است، همچنین به‌عنوان بافر در مایعات توبول‌های کلیوی عمل می‌کند. بین بازها مناسب‌ترین pK را دارد.**

ج) سیستم بافری پروتئینی

پروتئین‌ها به‌دلیل داشتن گروه‌های کربوکسیل و آمین می‌توانند به‌عنوان دهنده و گیرنده پروتون عمل کنند. پروتئین‌ها فراوان‌ترین بافرهای بدن هستند؛ زیرا غلظت زیادی به‌خصوص در داخل سلول دارند. **هموگلوبین (Hb) دارای خاصیت تامپونی قابل ملاحظه‌ای است که قدرت تامپونی آن به‌دلیل وجود شاخه جانبی ایمیدازول در اسید آمینه هیستیدین می‌باشد. حلقه ایمیدازولی اسید آمینه هیستیدین با Pk برابر ٦ دارای بیشترین اهمیت است.** آلبومین گردش خون و همچنین هموگلوبین گلبول قرمز دارای اهمیت زیادی هستند. **هیستیدین تنها اسید آمینه‌ای است که در pH فیزیولوژیک از خود خاصیت بافری نشان می‌دهد؛** زیرا pK **اسید موجود در زنجیره جانبی آن ٦ است که نزدیک به pH خون می‌باشد.** (هرچه His بیشتر باشد قدرت بافری پروتئین بیشتر است.) **آلبومین ١٤ ریشه هیستیدین و هموگلوبین ۳۸ ریشه هیستیدین دارد. پروتئین‌های پلاسما** به‌دلیل اینکه pH ایزوالکتریک پروتئین‌ها از pH پلاسما کمتر است در خون دارای بار منفی هستند، این سیستم به‌دلیل غلظت کم بافر مهمی در خون محسوب نمی‌شود ولی به‌دلیل غلظت زیاد در داخل سلول **مهم‌ترین بافر داخل سلول** است.

۲. سیستم ریوی: دومین سد دفاعی در برابر تغییرات pH

این سیستم بافری با دفع CO_2 در تنظیم pH دخالت دارد. ریه‌ها با تنظیم PCO_2 عمل می‌کنند و سریع‌ترین عمل را در تنظیم تعادل اسید و باز دارند ولی اثر آن کوتاه‌مدت است. افزایش سرعت و عمق تنفس (**هیپرونتیلاسیون**) موجب خروج بیش‌ازحد CO_2 ازطریق بازدم می‌شود و ایجاد **آلکالوز تنفسی** می‌کند و کاهش سرعت و عمق تنفس (**هیپوونتیلاسیون**) موجب احتباس CO_2 و افزایش آن در خون می‌شود و ایجاد **اسیدوز تنفسی** می‌کند. الکالوز و اسیدوز در ادامه توضیح داده شده است.

برخی از داروها مثل باربیتورات‌ها (آرام بخش)، مورفین (الکل) با اثر بر مرکز کنترل تنفس در مغز موجب هیپوونتیلاسیون و درنتیجه اسیدوز تنفسی می‌شوند. درحالی که برخی دیگر مثل سالیسیلات‌ها (آسپرین) با اثر بر مرکز کنترل تنفس موجب هایپرونتیلاسیون می‌شود و درنتیجه آلکالوز تنفسی می‌شود.

۳. سیستم کلیوی: سومین سد دفاعی در برابر تغییرات pH

این سیستم بافری ازطریق دفع H^+ و بازجذب HCO_3^- عمل می‌کند. کلیه‌ها هم اسید غیرفرار تولیدشده در بدن را دفع می‌کنند و هم از دفع بی‌کربنات که به‌راحتی به داخل توبول‌های کلیوی فیلتر می‌شود جلوگیری می‌کند. پاسخ‌های کلیوی از سیستم‌های قبلی کندتر است و از چند ساعت تا چند روز طول می‌کشد.

کلیه‌ها از سه طریق به تعادل اسید و باز می‌پردازند:

الف) بازجذب بی‌کربنات: بازجذب بی‌کربنات نیازمند ترشح H^+ از سلول‌های توبولی است که ازطریق جابه‌جایی Na^+/H^+ انجام می‌گیرد. H^+ از این سلول‌ها خارج و سدیم به سلول‌های توبولی وارد می‌شود. بی‌کربنات حاصل از این طریق به‌همراه سدیم از سلول‌های توبولی خارج و به خون وارد می‌شوند.

ب) ترشح یون H^+: تامپون فسفات در توبول‌ها با دریافت H^+ و تبدیل فسفات دی سدیم به مونو سدیم نقش دارد. H_2PO_4 به‌دلیل عدم جذب توسط کلیه‌ها ازطریق ادرار دفع می‌شود.

ج) دفع آمونیوم: کلیه‌ها ازطریق تبدیل آمونیاک حاصل از تجزیه گلوتامین به یون آمونیوم و دفع آن ازطریق کلیه‌ها به تنظیم PH خون می‌پردازند.

اختلالات اسید و باز

اگر pH خون کمتر از ۷/۴۰ شود اسیدوز و اگر بیشتر از ۷/۴۰ شود آلکالوز ایجاد می‌شود. اگر تغییرات pH به‌علت تغییرات فشار CO_2 باشد، اسیدوز یا آلکالوز تنفسی است؛ یعنی اگر PCO_2 افزایش یابد به آن اسیدوز تنفسی و اگر کاهش یابد به آن آلکالوز تنفسی می‌گویند و اگر تغییرات pH به‌علت تغییرات غلظت یون بی‌کربنات باشد، اسیدوز یا آلکالوز متابولیکی است؛ لذا اگر HCO_3^- افزایش یابد به آن آلکالوز متابولیک و اگر کاهش یابد به آن اسیدوز متابولیک می‌گویند. برای جبران اسیدوز یا آلکالوز، جزء تغییریافته اصلاح نمی‌شود بلکه جزء دوم همسو با جزء اول تغییر می‌کند تا نسبت ۲۰ برقرار شود؛ مثلا در اسیدوز تنفسی جبران شده چون CO_2 بالا رفته است پس درجهت جبران بی‌کربنات یا ذخیره قلیایی تام افزایش می‌یابد یا اگر HCO_3^- کاهش یابد به آن اسیدوز متابولیک می‌گویند که برای جبران باید CO_2 نیز کاهش یابد.

معیارهای متابولیکی یا تنفسی بودن

۱. اگر فشار CO_2 بیشتر از ۴۰ میلی لیتر جیوه باشد اسیدوز تنفسی و اگر کمتر از آن باشد آلکالوز تنفسی خواهد بود.

۲. اگر غلظت بی کربنات بیشتر از ۲۴ میلی مول بر لیتر باشد آلکالوز متابولیک و اگر کمتر از آن باشد اسیدوز متابولیک خواهد بود.

نکته مهم: در حالت جبران شده PH خون نزدیک به عدد ۷/۴۰ قرار می‌گیرد. به طور مثال در اسیدوز متابولیک جبرانی، نزدیک ولی کمتر از ۷/۴۰ می‌باشد.

مثال‌هایی از اختلالات اسید و باز

۱. اسیدوز تنفسی: به‌دنبال کاهش دفع CO_2 (**هیپوونتیلاسیون**) و افزایش آن در خون رخ می‌دهد و به علت‌هایی **نظیر آمفیزم یا آسم، محدودیت تنفسی مثلا به‌دنبال تروما، پولیومیلیت و چاقی شدید**، کاهش تهویه، احتقان ادم ریه، **مسمومیت با مورفین، باربیتورات‌ها و الکل**، آسیب مراکز تنفسی در بصل‌النخاع، انسداد و عفونت مجاری هوایی و تروما و... اتفاق می‌افتد. واکنش جبرانی اسیدوز تنفسی، افزایش باز جذب HCO_3^- در کلیه‌ها است. **چون در اسیدوز تنفسی به دلیل بالا رفتن فشار دی اکسید کربن، pH خون به کمتر از ۷/۴۰ کاهش می‌یابد پس برای جبران آن باید میزان بی کربنات افزایش یابد. یعنی آلکالوز متابولیک اتفاق بیفتد.**

۲. الکالوز تنفسی: در این حالت غلظت CO_2 در خون کاهش می‌یابد که به‌علت **افزایش تهویه (هیپرونتیلاسیون)** رخ می‌دهد و به **علت‌هایی همچون، ترس و ناراحتی، صعود به ارتفاعات، مسمومیت با سالیسیلات ها، عفونت‌های CNS، هیپوکسی، مصرف کاتکولامین‌ها، آسم و... می‌باشد**. واکنش جبرانی آلکالوز تنفسی، افزایش دفع HCO_3^- در کلیه است.

۳. اسیدوز متابولیک: در این اختلال کاهش غلظت بی‌کربنات در خون وجود دارد و علل عمده آن عبارت‌اند از: نارسایی کلیوی، **دیابت قندی، مصرف داروهای اسیدی مثل آسپرین، مسمومیت با متانول، اتانول و اتیلن گلیکول، مسمومیت با منوکسیدکربن (CO)**، دفع بی‌کربنات در اسهال، تولید اسیدلاکتیک **فراوان مثلاً در دیابت یا گرسنگی، تولید اجسام کتونی** و **متابولیسم گزنوبیوتیک‌های تولیدکننده اسید**. واکنش جبرانی در این اختلال، افزایش دفع CO_2 ازطریق ریه و افزایش باز جذب HCO_3^- و دفع H^+ از کلیه است. **در کتواسیدوز دیابتی و مسمومیت‌های الکلی شکاف آنیونی افزایش می‌یابد.**

نکته: در مسمومیت با آسپرین، ابتدا به‌علت تحریک مرکز تنفسی و دفع CO_2، آلکالوز تنفسی به‌وجود می‌آید و در ادامه به‌علت تولید اسیدهای آلی، اسیدوز متابولیک حادث می‌شود.

۴. آلکالوز متابولیک: در این اختلال افزایش غلظت بی‌کربنات در خون اتفاق می‌افتد. عمل عمده آن عبارت است از: **افزایش ترشح آلدسترون، استفراغ**، مصرف داروهای قلیایی مثل بی‌کربنات سدیم، خون‌ریزی شدید، انسداد پیلوره معده، انسداد روده و **هیپوکالمی**، هیستری و تب.

واکنش‌های جبرانی در این اختلال: کاهش دفع CO_2 ازطریق ریه و کاهش باز جذب HCO_3^- و کاهش دفع H^+ در کلیه‌ها است. (دقیقاً عکس اسیدوز متابولیک).

جدول ۳: ناهنجاری‌های اسید- باز و تغییرات مربوطه

نوع اختلال	pH اولیه	P CO_2	$[HCO_3^-]$	جبران	PH جبران شده
حدود طبیعی	**۷/۳۵ تا ۷/۴۵**	**۴۰ mmHg**	**۲۴ mmol/L**		
اسیدوز تنفسی	کمتر از ۷/۳۵	**افزایش**	عدم تغییر	افزایش HCO_3^-	کمتر از ۷/۴۰
اسیدوز متابولیک	کمتر از ۷/۳۵	عدم تغییر	**کاهش**	کاهش CO_2	کمتر از ۷/۴۰
آلکالوز تنفسی	بیشتر از ۷/۴۵	**کاهش**	عدم تغییر	کاهش HCO_3^-	بیشتر از ۷/۴۰
آلکالوز متابولیک	بیشتر از ۷/۴۵	عدم تغییر	**افزایش**	افزایش CO_2	بیشتر از ۷/۴۰

شکاف آنیونی (Anion Gap)

تعداد بارهای مثبت و منفی پلاسما با هم برابر است، منظور از **گپ آنیونی** تفاوت کاتیون‌های قابل اندازه‌گیری با آنیون‌های قابل اندازه‌گیری است.

$$\text{Anion gap} = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

چون پتاسیم در پلاسما غلظت کمی دارد و عمدتاً سدیم نقش دارد.

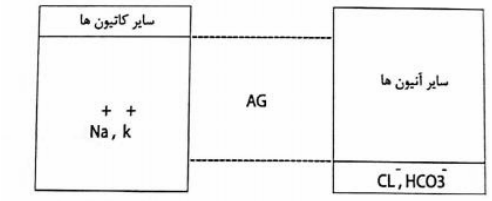
هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

گپ آنیونی = $Na^{+}-[cl^{-}+HCO_3^{-}]) = 142 - 103 - 27 = 12\ ^{mmcl}/_{l}$

شکاف آنیونی معمولا برای شناسایی علت اختلال اسیدوز متابولیک اندازه گیری می‌شود.

به‌طور نرمال گپ آنیونی بین ۸ تا ۱۶ است که افزایش یا کاهش آن به دلایل زیر رخ می‌دهد:

علل افزایش گپ آنیونی: افزایش اسیدهای آلی مثل بتاهیدروکسی بوتیریک اسید در **دیابت کتواسیدوز، افزایش اسیدلاکتیک، افزایش پروتئین‌های پلاسما از جمله آلبومین، افزایش فسفات و سولفات، مسمومیت با سالیسیلات و متانول، هیپوکلسمی و هیپوکالمی.**



شکل ۳: شکاف آنیونی

علل کاهش آنیون گپ:

۱. **کاهش پروتئین‌ها، مسمومیت با لیتیوم و هیپوآلبومینمی، هیپرگاماگلوبینمی در مولتیپل میلوما**

۲. **افزایش کاتیون‌هایی مثل کلسیم، پتاسیم و منیزیوم در پلاسما**

تست: با توجه به یافته‌های زیر anion-gap را محاسبه کنید. (تغذیه ۸۲-۸۱) **Na = 132 mmol/l** **Cl = 90 mmol/l** **HCO_3^{-} = 22 mmol/l**

الف) ۱۲ mmol/l ب) ۲۰ mmol/l ج) ۶۴ mmol/l د) با اطلاعات فوق قابل محاسبه نیست.

ب/ ۲: ۲۰ = (۲۲ + ۹۰) - ۱۳۲

۱. نسبت غلظت HPO_4^{2-} به $H_2PO_4^-$ در بافری با pH=7/7 کدام مورد زیر است؟ (pKa=6/7) (ارشد ۹۱)

الف) ۲ ب) ۱۰ ج) ۲۰ د) ۱۰۰

۲. محدوده نرمال اسمولالیته پلاسما چند میلی‌اسمول در کیلوگرم است؟ (دکتری ۹۱)

الف) ۱۲۰ – ۱۰۰ ب) ۲۰۰ - ۱۷۵ ج) ۲۲۰ - ۲۰۰ د) ۳۰۰ - ۲۷۵

۳. چنانچه مقدار مساوی از محلول‌های ۰/۱ مولار سدیم دی هیدروژن فسفات (NaH_2PO_4) و دی سدیم هیدروژن فسفات (Na_2HPO_4) را با یکدیگر مخلوط کنیم. pH محلول حاصل چقدر است؟ (pKaهای اسید فسفریک عبارت‌اند از ۲، ۶/۸ و ۱۲) (ارشد ۹۳)

الف) ۲ ب) ٤/٤ ج) ٦/٨ د) ٩/٤

٤. در افزایش اسمولالیته خون همه موارد زیر اتفاق می‌افتد، بجز: (ارشد ۹۳)

الف) آزادشدن وازوپرسین ب) تشنگی ج) تولید مقدار زیاد ادرار د) افزایش اسمولالیته ادرار

۵. در یک سیستم بافری (تامپونی) کدام عامل کمترین نقش را در ظرفیت بافری دارد؟ (ارشد ۹۴)

الف) pH محیط ب) pK اسید ج) ظرفیت اسید د) غلظت اسید

٦. PH محلول ۰/۰۱ مولار اسید لاکتیک که غلظت لاکتات در آن ۰/۱ مولار است برابر ٤/٨ است، PK اسید لاکتیک چقدر است؟ (ارشد ۹۵)

الف) ۵/۸ ب) ٤/٨ ج) ۳/۸ د) ۲/۸

۷. مسمومیت با اتیلن گلیکول منجر به کدام‌یک از حالات زیر می‌شود؟ (دکتری ۹۶)

الف) آلکالوز تنفسی ب) اسیدوز تنفسی ج) اسیدوز متابولیک د) آلکالوز متابولی

۸. مسمومیت با اسید سالیسیلیک سبب کدام‌یک از حالات زیر می‌شود؟ (ارشد ۹۹)

الف) اسیدوز تنفسی ب) اسیدوز متابولیکی ج) آلکالوز تنفسی د) آلکالوز متابولیکی

۹. در بافر فسفات با pK = 6.7، در pH = 5.7، نسبت HPO_4^{-2} به $H_2PO_4^-$ چقدر است؟ (ارشد ۱۴۰۱)

الف) $\frac{1}{10}$ ب) $\frac{10}{1}$ ج) $\frac{1}{20}$ د) $\frac{20}{1}$

۱۰. در سیستم بافری HPO_4^{2-}/H_2PO4^- در pH:۵/۷ نسبت باز به اسید مزدوج چقدر می‌باشد؟ (pK: ٦/٧) (ارشد ۱۴۰۲)

الف) ۱۰ ب) ۰/۱ ج) ۱ د) ۰/۰۱

۱۱. چنانچه بیماری با کاهش غلظت یون هیدروژن پلاسما روبرو شود و میزان pCO_2 پلاسما نیز کاهش نشان دهد، این بیمار مبتلا به ..... است. (ارشد ۱۴۰۲)

الف) اسیدوز تنفسی ب) اسیدوز متابولیک ج) الکالوز متابولیک د) الکالوز تنفسی

---

۱. **ب/** ازآنجاکه PH یک واحد بزرگتر از pK است؛ بنابراین نسبت HPO_4 به H_2PO_4 باید برابر ۱۰ باشد تا حاصل لگاریتم آن یک شود.

a. PH=pK+ log [A-]/[HA]

۲. **د**

۳. **ج**

٤. **ج/** با افزایش اسمولالیته خون ترشح ADH افزایش می‌یابد و تشنگی تحریک می‌شود. در ضمن به‌دلیل افزایش بازجذب آب اسمولایته ادرار افزایش می‌یابد.

۵. **د**

٦. **ج** PH=pK+ log [A-]/[HA] 4.8= Pk+log 0.1/0.01

۷. **ج**

۸. **ج/ الکالوز تنفسی:** در این حالت غلظت CO_2 در خون کاهش می‌یابد که به‌علت افزایش تهویه رخ می‌دهد و به علت‌هایی همچون، ترس و ناراحتی، صعود به ارتفاعات، مسمومیت با سالیسیلات مثل آسپرین، عفونت‌های CNS، هیپوکسی، مصرف کانکوامین‌ها، آسم و... است. واکنش جبرانی آلکالوز تنفسی، افزایش دفع HCO_3^- در کلیه است. البته گزینه ب نیز می‌تواند صحیح باشد؛ زیرا در مسمومیت با آسپرین، ابتدا به‌علت تحریک مرکز تنفسی و دفع CO_2، آلکالوز تنفسی به‌وجود می‌آید و در ادامه به‌علت تولید اسیدهای آلی، اسیدوز متابولیک حادث می‌شود.

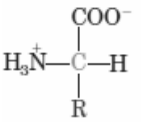
۹. **الف/** PH = PK + Log base/acid 5.7 = 6.7 + log base/acid= 0/1

۱۰. **ب/** PH=Pk+$\log_{10} b/a$

۱۱. **د/** چون غلظت یون هیدروژن و فشار CO_2 کاهش یافته (PH افزایش و سرعت تنفس بالا رفته)، پس بیمار به آلکالوز تنفسی مبتلاست.

ساختمان اسید آمینه و پروتئین

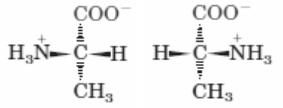
اسیدهای آمینه واحدهای ساختمان پروتئین‌ها هستند و بیش از ۳۰۰ نوع اسید آمینه در طبیعت یافت شده است که فقط ۲۰ نوع در ساختمان پروتئین‌های انسان یافت می‌شود. اسید آمینه‌ها به دو دسته استاندارد و غیراستاندارد تقسیم می‌شوند که ساختار کلی یک اسید آمینه استاندارد در زیر نشان داده شده است. یک کربن مرکزی به اسم کربن آلفا و دو گروه متصل به کربن آلفا (گروه کربوکسیل و آمین). این ساختار در اسید آمینه‌های استاندارد مشترک است و تفاوت فقط در گروه زنجیر جانبی (R) می‌باشد. کربن آلفا در تمامی اسید آمینه‌ها نامتقارن (کایرال) است به‌جز **گلیسین**. چنانچه گروه آمین در سمت چپ کربن آلفا قرار گیرد، ایزومر L و چنانچه در سمت راست قرار گیرد، ایزومر D آمینواسید تشکیل می‌شود.



محلول اسیدهای آمینه به همین علت باعث انحراف نورپلاریزه می‌شوند. اگر نورپلاریزه را به سمت راست منحرف کند راست‌گردان و اگر آن را به سمت چپ متمایل کند چپ‌گردان نامیده می‌شوند که به‌ترتیب با علامت + و - نشان داده می‌شوند.

تمامی اسیدهای آمینه موجود در ساختار پروتئین انسان از نوع آلفا L می‌باشند ولی ایزومرهای D نیز شناسایی شده است. در ساختمان آنتی‌بیوتیک‌های پپتیدی مثل والینومایسین و اکتینومایسین و نیز در دیواره سلول‌های باکتریای گرم مثبت ایزومرهای D آلانین و گلوتامات و در ساختار آنتی‌بیوتیک‌های تیروسیدین و گرامیسیدین اسیدآمینه‌های D فنیل آلانین و اورنیتین وجود دارد، از طرفی در مغز پستانداران ایزومرهای D سرین و آسپارتات نیز شناسایی شده است. در دیواره باکتری ویبروکلرا، D لوسین و D متیونی وجود دارد.

برخی پروتئین‌ها دارای آمینواسیدهای دیگری غیراز آن ۲۰ نوع معمول می‌باشند. (این آمینواسیدهای غیرمعمول بعد از ترجمه و به‌وسیله تغییر شیمیایی در آمینواسیدهای معمول موجود در ساختمان پروتئین به‌وجود می‌آیند؛ مانند هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لیزین در کلاژن)

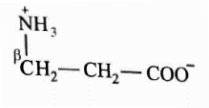


اسیدهای آمینه غیرپروتئینی

این نوع اسیدهای آمینه در ساختمان پروتئین‌ها وجود ندارند و معمولاً به‌عنوان ترکیبات واسط شیمیایی در بدن عمل می‌کنند:

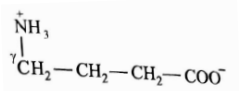
۱. **نوع آلفا (α):** مانند اورنیتین و سیترولین و آرژینوسوکسینات که از مشتقات آرژنین است و در چرخه اوره به‌عنوان واسط عمل می‌کنند.

۲. **نوع بتا (β):** در این اسیدهای آمینه عامل آمین بر روی کربن β قرار دارد، مانند β-آلانین که جزئی از ساختمان پانتوتنیک اسید (ویتامین B_5) می‌باشد (شکل اول) و بتا آمینوایزوبوتیریک اسید که از تجزیه باز تیمین حاصل می‌شود.



شکل ۴: β-Alanine

۳. **نوع گاما:** در این اسیدهای آمینه عامل آمین بر روی کربن گاما قرار دارد، مانند گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) حاصل از **دکربوکسیلاسیون گلوتامات** که یک میانجی عصبی است.



شکل ۵: γ-Amino butyrate

اسیدهای آمینه ازنظر غذایی

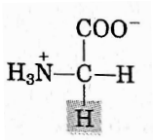
به دو دسته ضروری (Essential) و غیرضروری (Non-Essential) تقسیم می‌شوند.

- اسیدهای آمینه ضروری عبارت‌اند از: هیستیدین، آرژنین، لوسین، لیزین، ایزولوسین، میتونین، تریپتوفان، ترئونین، فنیل آلانین و والین
- آرژنین و هیستیدین در نوزادان ضروری؛ اما در بزرگسالان غیرضروری است.
- اسیدهای آمینه ضروری بدن قادر به سنتز آن‌ها نیستند و باید ازطریق مواد غذایی وارد بدن شوند و مصرف روزانه آن‌ها حیاتی است.
- اسیدهای آمینه غیرضروری شامل: آلانین، پرولین، گلیسین، سرین، تیروزین، آسپارتات، گلوتامات، آسپارژین، سیستئین و گلوتامین. (اسیدهای آمینه‌ای که بدن قادر به سنتز آن‌ها است.)

طبقه‌بندی اسیدهای آمینه براساس ریشه جانبی (R)

الف) مونوآمین مونوکربوکسیل (خنثی) (خطی یا آلیفاتیک)

۱. گلیسین (Gly)

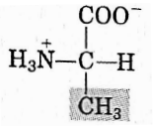


شکل ۶: گلیسین

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

- کوچک ترین اسید آمینه بوده و به گلیکول نیز مشهور است.
- ریشه جانبی آن یک هیدروژن (H) است. (ساده‌ترین اسید آمینه)
- فاقد کربن نامتقارن است و از خود خواص نوری نشان نمی‌دهد.
- این اسید آمینه در **سنتز کراتین، بازهای پورین و پورفیرین‌ها، اسیدهای صفراوی** و سم‌زدایی ترکیبات شیمیایی در بدن شرکت می‌کند.
- در دفع آمونیاک از بدن به‌شکل شرکت در ساختار اسید بنزوئیک و تولید **هیپوریک اسید** نقش دارد.
- **در ساختار پروتئین‌ها عمدتاً در محل تاخوردگی‌های بتا قرار دارد.**
- گلیسین، تورین و گابا جزو ناقل‌های عصبی مهاری هستند.

۲. آلانین (Ala)

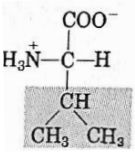


شکل ۷: آلانین

- در آن ریشه جانبی (R) یک گروه متیل است.
- **رایج‌ترین اسید آمینه در ساختار آلفا هلیکس پروتئین‌ها**
- ناقل آمونیاک از عضلات به کبد در زمان گرسنگی

گروهی از اسید آمینه‌های آلیفاتیک خطی شاخه‌دار هستند که شامل والین، لوسین و ایزولوسین می‌شوند.

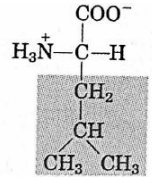
۳. والین (Val)



شکل ۸: والین

- ریشه جانبی (R) آن یک گروه ایزوپروپیل است.
- در **هموگلوبین غیرطبیعی HbS والین جایگزین گلوتامات** می‌شود.
- در انتهای آمین زنجیره بتای هموگلوبین به ۲ و ۳ بیس فسفوگلیسرات متصل می‌شود.

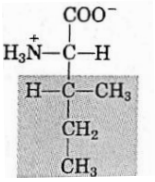
٤. لوسین (Leu)



شکل ۹: لوسین

- یک اسید آمینه شیرین است.
- **گروه جانبی آن ایزوبوتیل است.**
- **فراوان‌ترین اسید آمینه بوده و دارای ٦ کد ژنتیکی است.**
- همانند لیزین، کتوژنیک است (بعضی منابع فقط لوسین را کتوژنیک می‌دانند).

۵. ایزولوسین (Ile)



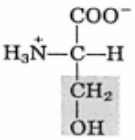
شکل ۱۰: ایزولوسین

- **هیدروفوب‌ترین (غیرقطبی‌ترین) اسید آمینه است.**
- دارای گروه جانبی Sec-بوتیل است.
- **ایزولوسین دارای مثبت‌ترین شاخص هیدروپاتی است (بر اساس رفرنس لنینجر).**
- **دارای ۲ کربن نامتقارن است.**
- جزء اسیدهای آمینه شاخه‌دار است.

نکته: انشعاب ایزولوسین بر روی کربن بتا و در لوسین بر روی کربن گاما می‌باشد.

ب) مونوآمین مونواسید الکل دار

۱. سرین (Ser)



شکل ۱۱: سرین

- دارای عامل الکلی نوع اول
- در ریشه جانبی آن یک گروه هیدروکسی متیل ($HOCH_2$) قرار دارد.
- در ساختمان لیپیدها و پروتئین‌های مرکب نیز شرکت می‌کند؛ مانند فسفوپروتئین که در شیر و زرده تخم‌مرغ یافت می‌شود.
- ازطریق فسفریلاسیون- دفسفریلاسیون در جایگاه فعال **آنزیم‌های سرین پروتئاز** نقش مهمی در تنظیم فعالیت آنزیم‌ها دارد.

سرین پروتئازها شامل:

- آنزیم‌های گوارشی ازجمله: کیموتریپسین، تریپسین، الاستاز
- فاکتورهای انعقادی مثل اوروکیناز، ترومبین، کالکرئین و فاکتورهای II، VII، X، XI، XII
- عوامل فیبرینولیتیک مثل پلاسمین و فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی

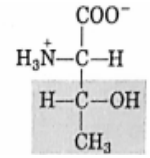
نکته: پلاسمین فاکتوری برای حل‌کردن لخته‌های خون است که خود از پلاسمینوژن تحت اثر آنزیم اوروکیناز و یا فاکتور بافتی فعال‌کننده پلاسمینوژن (t.PA) ایجاد می‌شود.

نکته: آنزیم استرپتوکیناز از باکتری جدا شده و فعال‌کننده پلاسمینوژن است. در بیماران دچار سکته قلبی این آنزیم تزریق می‌شود.

نکته: برای تشخیص سرین پروتئازها در آزمایشگاه از ترکیب دی ایزوپروپیل فلوروفسفات (DIFP) استفاده می‌شود؛ زیرا این ترکیب به اسید آمینه سرین در جایگاه فعال آنزیم متصل و آن را به‌طور برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند.

نکته: بعضی از مهارکننده‌های سرین پروتئازها به‌طور طبیعی در مایعات بدن وجود دارند که به آن‌ها Serpinها می‌گویند. مثل آلفا-۱ آنتی تریپسین، آنتی ترومبین III و آلفا-۲ ماکروگلبولین (در انتهای فصل راجع به آن‌ها صحبت شده است.)

۲. ترئونین (Thr)

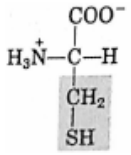


شکل ۱۲: ترئونین

- در ریشه جانبی دارای گروه هیدروکسی اتیل (با عامل الکلی نوع دوم) به کربن آلفا متصل شده است.
- **دارای دو کربن نامتقارن است.**
- همانند سرین در تنظیم فسفریلاسیون- دفسفریلاسیون نقش دارد.

ج) مونوآمین مونواسید گوگرددار

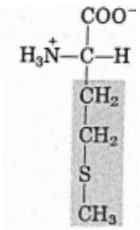
۱. سیستئین (Cys)



شکل ۱۳: سیتئین

- در ریشه جانبی دارای **گروه تیول (سولفیدریل)** است.
- این اسید آمینه برای برقراری پیوندهای دی سولفیدی در استحکام پروتئین‌ها **(پایداری ساختار سوم)** از اهمیت بالایی برخوردار است (اتصالات دی سولفیدی از ویژگی‌های پروتئین‌های خارج سلولی مثل کلاژن، آلفا کراتین و پروتئین‌های پلاسما می‌باشد). انسولین دارای اتصالات دی سولفیدی است. ولی پروتئین‌های داخل سلولی مثل هموگلوبین فاقد این اتصالات هستند. این اتصالات در شبکه آندوپلاسمی ساخته می‌شود (توسط دی سولفید ایزومراز).
- زمانی‌که دو اسید آمینه سیستئین در کنار یکدیگر قرار بگیرند یک پیوند دی سولفیدی تشکیل می‌دهند که به آن سیستین می‌گویند. سیستین درواقع یک دی سیستئین است.
- اسید آمینه Cys مشابه Ser است؛ اما به‌جای OH **دارای سولفیدریل تیول یا SH–** است.
- در جایگاه فعال سیستئین پروتئازهایی مثل **پاپائین و کاسپاز و گلیسرآلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز** وجود دارد. ترکیب سیستاتین C به‌عنوان مهارکننده سیستئین پروتئازها عمل می‌کند.
- داروی **یدواستات** با اتصال به **گروه سولفیدریل سیستئین** در جایگاه فعال آنزیم‌ها باعث مهار آن‌ها می‌شود.
- در **سنتز تیوسیانات، اسیدهای صفراوی با تولید تورین و سنتز کوآنزیم A نقش** دارد.
- ازطریق آنزیم پروتئین دی سولفید ایزومراز باعث فولدینگ (تاخوردگی) مناسب پروتئین‌ها می‌شود.
- در واکنش‌های اکسیداسیون-احیا نقش دارد.
- **تعداد زیادی از مولکول‌های خارج سلولی توسط پیوند دی‌سولفیدی تثبیت شده‌اند. آلبومین، پروتئینی که به عنوان ناقل تعداد زیادی از مولکول‌ها در خون عمل می‌کند، مثالی در این مورد است. فیبرینوژن، پروتئینی که برای تثبت لخته‌های خونی به فیبرین تبدیل می‌شود، مثال دیگر است.**

۲. متیونین (Met)

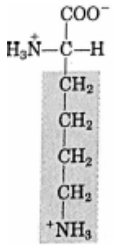


شکل ۱۴: متیونین

- ریشه جانبی آن **اتیل تیواتر (گروه گوگرد در زنجیر جانبی)** است.
- یک اسید آمینه ضروری است که در انتقال گروه‌های متیل به‌شکل S- آدنوزیل متیونین نقش دارد.
- پیش‌ساز اتیلن در گیاهان است که باعث رسیدن میوه‌ها می‌شود.
- متیونین تشکیل **متیونین سولفوکسید** می‌کند.

د) دی آمین مونو کربوکسیلیک دی بازیک (قلیایی): دارای بار مثبت

۱. لیزین (Lys)

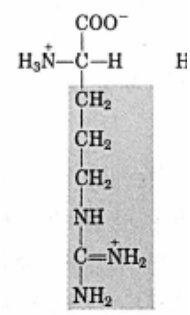


شکل ۱۵: لیزین

- دارای ریشه جانبی **N- بوتیل آمین** است (**گروه آمین متصل به کربن اپسیلون**).
- دارای بار مثبت در pH فیزیولوژیک است.
- در پروتئین‌های **هیستون** به‌مقدار فراوان وجود دارد (استلاسیون و داستیلاسیون لیزین)
- در ساختمان کلاژن به شکل **هیدروکسی لیزین** وجود دارد.
- ازنظر ساختمانی شبیه اورنیتین است.
- نقش در سنتز **کاداورین (Cadaverine)**

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

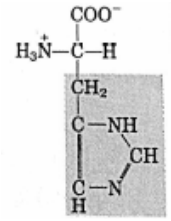
۲. آرژنین (Arg)



شکل ۱۶: آرژنین

- دارای ریشه جانبی **گوانیدین** است که از کربن آلفا به‌وسیله ۳ گروه متیلنی فاصله دارد.
- یک اسید آمینه ضروری (یا نیمه‌ضروری است) که در سنتز اوره نقش دارد.
- در کاهش فشار خون با تولید **نیتریک اکسید و آگماتین (تحت تاثیر دکربوکسیلاسیون آرژنین)** نقش دارد.
- در پروتئین‌های **هیستون و پروتامین‌ها** به فراوانی یافت می‌شود.
- دارای **بیشترین pH ایزوالکتریک** در بین اسیدهای آمینه

۳. هیستیدین (His)

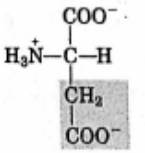


شکل ۱۷: هیستیدین

- در ریشه جانبی خود دارای حلقه **ایمیدازول** است که اهمیت بافری زیادی دارد.
- از دکربوکسیله شدن آن هیستامین به‌وجود می‌آید.
- شکل متیله آن به فرم **متیل هیستیدین** در میوزین عضله وجود دارد.
- **هیستیدین تنها اسید آمینه استانداردی است که زنجیره قابل یونیزه‌ای دارد که pKa آن تقریباً خنثی است و در بسیاری از واکنش‌های آنزیمی، یک ریشه His با عمل به‌عنوان دهنده یا گیرنده یک پروتون، واکنش را تسهیل می‌کند.**
- **تنها در هیستیدین گروه R جانبی دارای pKa = 6 است که نقش قابل توجهی در قدرت بافری نمودن در نزدیکی pH خنثی، pH معمول موجود در مایعات داخل سلولی و خارج سلولی اکثر حیوانات و باکتری‌ها ایفا می‌نماید.**
- **همراه با سیستئین در اتصال به فلزات نقش دارد (مراکز آهن- گوگرد).**

هـ) دی کربوکسیلیک مونو بازیک (اسیدی): دارای بار منفی PH برابر ۷

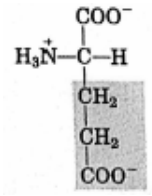
۱. اسید آسپارتیک (Asp)



شکل ۱۸: اسید آسپارتیک

- یک اسید آمینه دی کربوکسیلیک است که گروه کربوکسیل ریشه جانبی توسط یک متیلن از کربن آلفا جدا می‌شود.
- **دارای کمترین pH ایزوالکتریک در بین اسیدهای آمینه**
- یک نوروترانسمیتر تحریکی است و در جایگاه فعال **آسپارتیل پروتئازها** مثلاً **پپسین، کاتپسین، رنین** و **HIV پروتئاز** نقش دارد.

۲. اسید گلوتامیک (Glu)

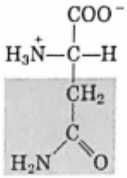


شکل ۱۹: اسید گلوتامیک

- در بعضی از پپتیدها (مثل TRH) یک مولکول آب از دست داده و تبدیل به پیروگلوتامیک می‌شود.
- در ایجاد ساختار دوم (آلفا هلکیس) پروتئین‌ها نقش دارد.
- یک ناقل تحریکی است.
- **با دکربوکسیلاسیون به ناقل مهاری گابا** تبدیل می‌شود.

و) مونواسید مونو آمین آمیدی

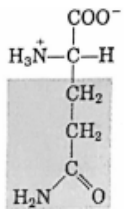
۱. آسپارژین (Asn)



شکل ۲۰: آسپارژین

- در ریشه جانبی آن یک گروه آمیدی است.
- آمونیاک آسپارژین در بافت‌ها ذخیره می‌شود.
- آمینواسیدی شیرین است.
- **چون به‌عنوان منبع انرژی برای سلول‌های سرطانی و توموری استفاده می‌شود در لوسمی کودکان از آنزیم آسپارژیناز استفاده می‌شود.**

۲. گلوتامین (Gln)



شکل ۲۱: گلوتامین

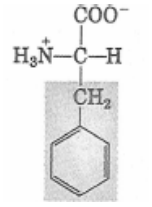
- **در ریشه جانبی آن یک گروه آمیدی (کربوکسامید) هست.**
- **فراوان‌ترین اسید آمینه در گردش خون**
- **به‌عنوان پیش‌ساز بازهای پورین و پیریمیدین است.**
- **در سلول‌های روده به‌عنوان منبع انرژی مصرف می‌شود.**
- **در سنتز پورین‌ها و پیرمیدین‌ها نقش دارد.**
- **به‌عنوان ناقل آمونیاک از مغز و گردش خون به کبد عمل می‌کند.**
- آسپارژین و گلوتامین ← دو اسید آمینه حاوی یک **کربوکسامید انتهایی**

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

ز) اسید آمینه‌های حلقوی

که شامل حلقوی آروماتیک فنیل آلانین، تریپتوفان و تیروزین است و حلقوی آلیفاتیک مثل پرولین

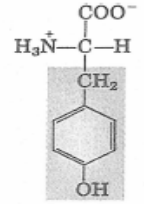
۱. فنیل الانین (PHe)



شکل ۲۲: فنیل آلانین

- در ریشه جانبی دارای حلقه بنزن است.
- غیر قطبی است.
- **به روش آزمایشگاهی گوتری تشخیص داده می‌شود.**
- یک اسید آمینه ضروری است که در بیماری فنیل کتونوری (PKU) مقدار آن افزایش می‌یابد.
- در سنتز تیروزین نقش دارد.
- **در پروتئین‌هایی که تاخوردگی نامناسب دارند (بیماری‌های آمیلوئیدوزیس مثل آلزایمر) در مرکز صفحات بتا تجمع می‌یابد.**

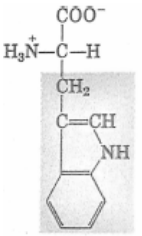
۲. تیروزین (Tyr)



شکل ۲۳: تیروزین

- در ریشه جانبی دارای گروه فنلی است.
- یک اسید آمینه غیرضروری است که از فنیل آلانین به‌دست می‌آید (اسم دیگر آن پاراهیدروکسی فنیل آلانین است).
- **بیشترین خاصیت فلوروسانس و نشر نور را در پروتئین‌ها دارد.**
- **در سنتز کاتکولامین‌ها، ملانین و هورمون‌های تیروئیدی نقش دارد.**
- از واکنش این اسید آمینه با معرف فولین سیوکالتو برای اندازه‌گیری مقدار پروتئین‌ها استفاده می‌شود.
- **بین آروماتیک‌ها تیروزین قطبی‌تر است. از نظر قطبیت: Tyr > Trp > pHe**

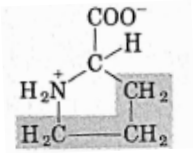
۳. تریپتوفان (Trp)



شکل ۲۴: تریپتوفان

- بزرگ ترین اسید آمینه است.
- در ریشه جانبی دارای **حلقه هتروسیکلیک اندولی** است.
- نقش مهم در تعیین ساختار سه بعدی پروتئین‌ها
- **دارای بیشترین خاصیت جذب نور ماوراء بنفش:** Trp > Tyr > pHe
- در سنتز سروتونین نقش دارد و متابولیت‌های این اسید آمینه در بیماری‌های کارسینوئید افزایش می‌یابد.
- در پروتئین‌هایی که تاخوردگی نامناسب دارند (بیماری‌های آمیلوئیدوزیس مثل آلزایمر) در **مرکز صفحات بتا** تجمع می‌یابد.
- پیش‌ساز ملاتونین، سروتونین، هورمون رشد گیاهی **اکسین** است.
- کمبود آن در بیماری **هارت ناپ** نقش دارد.

۴. پرولین (Pro)



شکل ۲۵: پرولین

- گروه آمین آلفا در ریشه جانبی درگیر است و آزاد یافت نمی‌شود.
- پرولین جزو **آلفا- ایمینواسیدها** محسوب می‌شود؛ زیرا عامل آمینی ($-NH_2$) آلفا از نوع دوم است. دارای حلقه آلیفاتیک ۵ ضلعی می‌باشد.
- پرولین در ساختمان کلاژن به صورت **هیدروکسی پرولین** یافت می‌شود.
- **پرولین در ساختمان مارپیچ آلفا باعث ناپایداری پروتئین می‌شود.**
- باعث ایجاد **تاخوردگی پروتئین‌ها** می‌شود (در محل تاخوردگی‌ها بتا به فراوانی وجود دارد.)
- گروه آمینو دوم (ایمینو) ریشه‌های پرولین دارای کونفورماسیون سختی بوده که انعطاف پذیری ساختمانی نواحی پلی پپتیدی حاوی پرولین را کاهش می‌دهد.
- **در معماری پروتئین‌ها (تعیین ساختمان فضایی پروتئین ها) به‌علت ایجاد محدودیت فضایی زیاد ناشی از ساختمان حلقوی نقش دارد.**

اسیدهای آمینه را براساس آنکه ریشه جانبی (R) متصل به کربن آلفا قطبی (polar) باشد یا غیرقطبی به دو گروه تقسیم می‌کنند: **قطبی‌ها** شامل: اسید آمینه‌های اسیدی (گلوتامات و آسپارتات)، بازی‌ها (لیزین، آرژنین و هیستیدین)، گلوتامین، سیستئین، سرین، آسپارژین، ترئونین و تیروزین

نکته: بر خلاف اسید آمینه غیرقطبی (گلیسین، آلانین، والین، لوسین، ایزولوسین، متیونین، فنیل آلانین، تریپتوفان و پرولین) که در قسمت داخلی پروتئین‌های کروی و پروتئین‌هایی که در ساختمان سوم خود قرار دارند و همین طور **در بخش غشا گذر پروتئین‌های سرتاسری قرار دارند. اسید آمینه‌های قطبی (بقیه اسید آمینه ها)** در **بخش بیرونی پروتئین‌های کروی** قرار دارند.

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

جدول ۴: اختصارات اسامی آمینواسیدها					
آمینواسید	اختصار ۳ حرفی	اختصار تک حرفی	آمینواسید	اختصار ۳ حرفی	اختصار تک حرفی
آلانین	Ala	A	لیزین	Lys	K
آرژنین	Arg	R	متیونین	Met	M
آسپارژین	Asn	N	فنیل آلانین	PHe	F
آسپارتیک اسید	Asp	D	پرولین	Pro	P
سیستئین	Cys	C	سرین	Ser	S
گلوتامین	Gln	Q	ترئونین	Thr	T
گلوتامیک اسید	Glu	E	تریپتوفان	Trp	W
گلیسین	Gly	G	تیروزین	Tyr	Y
هیستیدین	His	H	والین	Val	V
ایزولوسین	Ile	I	آسپاراژین یا اسید آسپارتیک	Asx	B
لوسین	Leu	L	گلوتامین یا گلوتامیک اسید	Glx	Z

شاخص هیدروپاتی (HI): معیاری از تمایل زنجیر جانبی اسیدهای آمینه به محیط قطبی یا غیرقطبی است. هرچه این شاخص مثبت‌تر باشد تمایل اسید آمینه به محیط غیرقطبی بیشتر است و برعکس مطابق جدول ۵.

اسیدهای آمینه آبگریز که تغیرانرژی آزاد نامساعد مثبت (ΔG>۰) دارند. بر این اساس ترتیب اسیدهای آمینه آبگریز زیر است:

Ile > Val > Leu > PHe > Cys > Met > Ala > Pro

نکته: طبق رفرنس لنینجر ایزولوسین غیرقطبی‌ترین اسید آمینه بوده و شاخص هیدروپاتی آن مثبت‌تر است ولی بر اساس رفرنس دولین (شکل ۲۶) تریپتوفان به علت جرم مولکولی بیشتر آبگریزترین است و شاخص هیدروپاتی مثبت تری دارد و فنیل آلانین و ایزولوسین در رتبه‌های بعدی قرار دارند.

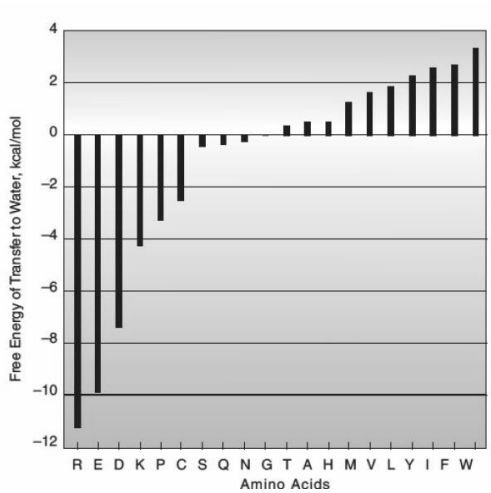
نکته: آرژنین قطبی‌ترین اسید آمینه است؛ لذا منفی‌ترین شاخص را دارد. بقیه باردارها هم شاخص هیدروپاتی منفی دارند یعنی آبدوست‌تر هستند. بر اساس رفرنس لنینجر به ترتیب: آرژنین، لیزین، آسپارتات= گلوتامات و هیستیدین. بر اساس رفرنس دولین: آرژنین، گلوتامات، آسپارتات، لیزین، پرولین، سیستئین، سرین، گلوتامین و آسپارژین قبل از گلیسین قرار دارند یعنی شاخص هیدروپاتی منفی دارند (شکل ۲۶)

در کتاب دولین هیدروفوبیسته گلیسین صفر در نظر گرفته می‌شود و بقیه با آن مقایسه می‌شوند. پس اگر در سوال کنکور پرسیده شد که اگر هیدروفوبیسیته گلیسین صفر در نظر گرفته شود کدامیک شاخص هیدروپاتی منفی تری دارد جواب آرژنین است.

در مورد اسید آمینه‌های قطبی بدون بار، سرین، ترئونین، آسپارژین و گلوتامین همگی شاخص هیدروپاتی منفی دارند ولی سیستئین هیدروپاتی مثبت دارد. این یک استثناء می‌باشد که سیستئین با وجود قطبی بودن شاخص دهیدروپاتی مثبت دارد. گروه سولفیدریلی در سیستئین به عنوان یک اسید ضعیف عمل می‌کند.

جدول ۵: خواص و قراردادهایی در رابطه با اسیدهای آمینه رایج موجود در پروتئین‌ها (رفرنس لنینجر)								
شیوع در پروتئین ٪	ایندکس هیدروپاتی	pHi	pK_R گروه R	pk_2 (NH_3^+)	pK_1 (-COOH)	وزن مولکولی	نماد / مخفف	اسید آمینه
گروه‌های R آلیفاتیک غیرقطبی								
۷/۲	- ۰/۴	۵/۹۷		۹/۶۰	۲/۳۴	۷۵	Gly G	گلیسین
۷/۸	۱/۸	۶/۰۱		۹/۶۹	۲/۳۴	۸۹	Ala A	آلانین
۵/۲	- ۱/۶	۶/۴۸		۱۰/۹۶	۱/۹۹	۱۱۵	Pro P	پرولین
۶/۶	۴/۲	۵/۹۷		۹/۶۲	۲/۳۲	۱۱۷	Val V	والین
۹/۱	۳/۸	۵/۹۸		۹/۶۰	۲/۳۶	۱۳۱	Leu L	لوسین
۵/۳	۴/۵	۶/۰۲		۹/۶۸	۲/۳۶	۱۳۱	Ile I	ایزولوسین
۲/۳	۱/۹	۵/۷۴		۹/۲۱	۲/۲۸	۱۴۹	Met M	متیونین
گروه‌های R آروماتیک								
۳/۹	۲/۸	۵/۴۸		۹/۱۳	۱/۸۳	۱۶۵	PHe F	فنیل آلانین
۳/۲	- ۱/۳	۵/۶۶	۱۰/۱	۹/۱۱	۲/۲۰	۱۸۱	Tyr Y	تیروزین
۱/۴	- ۰/۹	۵/۸۹		۹/۳۹	۲/۳۸	۲۰۴	Trp W	تریپتوفان
گروه‌های R بدون بار، قطبی								

سرین	Ser S	۱۰۵	۲/۲۱	۹/۱۵	**۱۳**	۵/۶۸	- ۰/۸	۶/۸
ترئونین	Thr T	۱۱۹	۲/۱۱	۹/۶۲	**۱۳**	۵/۸۷	- ۰/۷	۵/۹
سیستئین	Cys C	۱۲۱	۱/۹۶	۱۰/۲۸	**۸/۳**	۵/۰۷	۲/۵	۱/۹
آسپارژین	Asn N	۱۳۲	۲/۰۲	۸/۸۰		۵/۴۱	- ۳/۵	۴/۳
گلوتامین	Gln Q	۱۴۶	۲/۱۷	۹/۱۳		۵/۶۵	- ۳/۵	۴/۲
گروهای R با بار مثبت								
لیزین	Lys K	۱۴۶	۲/۱۸	۸/۹۵	**۱۰/۸**	۹/۷۴	- ۳/۹	۵/۹
هیستیدین	His H	۱۵۵	۱/۸۲	۹/۱۷	**۶/۰۰**	۷/۵۹	- ۳/۲	۲/۳
آرژنین	Arg R	۱۷۴	۲/۱۷	۹/۰۴	**۱۲/۵**	۱۰/۷۶	- ۴/۵	۵/۱
گروه‌های R با بار منفی								
آسپارتات	Asp D	۱۳۳	۱/۸۸	۹/۶۰	**۳/۹**	۲/۷۷	- ۲/۵	۵/۳
گلوتامات	Glu E	۱۴۷	۲/۱۹	۹/۶۷	**۴/۱**	۳/۲۲	- ۳/۵	۶/۳



شکل ۲۶: از رفرنس دولین

بررسی چند اسید آمینه غیرمعمول

سلنو سیستئین و پیرولیزین دو اسید آمینه‌ای هستند که به‌تازگی شناسایی شده‌اند و مستقیماً در سنتز پروتئین شرکت می‌کنند یعنی **دارای tRNA اختصاصی** هستند و توسط کدون‌های خاتمه کد می‌شوند. کدون پایان UAG به پیرولیزین و کدون UGA به سلنوسیستئین.

سلنو سیستئین: در طول سنتز پروتئین ایجاد می‌شود و نه بعد از سنتز پروتئین. **درواقع مشتقی از سرین است (سلنیوم جایگزین اکسیژن سرین می‌شود)** و در ساختمان بعضی از پروتئین‌های شناخته شده مشاهده می‌شود. این اسید آمینه در ساختار آنزیم‌های **گلوتاتیون پراکسیداز، تیوردوکسین ردوکتاز و دیدیناز** وجود دارد **و توسط یک tRNA اختصاصی به طور مستقیم در سنتز پروتئین شرکت می‌کند. سلنوسستئین یک اسید آمینه تغییر یافته نمی باشد.**

پیرولیزین: در پاسخ به کدون ختم UAG در ساختمان پروتئین وارد می‌شود و در باکتری‌های متاتوژنیک (آرکوباکترها) شناسایی شده است.

چند نکته:

۱. **ایزولوسین و ترئونین دارای ۲ کربن نامتقارن هستند، درصورتی‌که گلیسین فاقد کربن نامتقارن است.**

۲. **در pH فیزیولوژیک زنجیره جانبی اسیدهای آمینه اسیدی (آسپارتات و گلوتامات) دارای بار منفی و زنجیره جانبی اسیدهای آمینه بازی (Arg و Lys) و هیستیدین (His) دارای بار مثبت هستند.**

۳. **گروه‌های R اسیدآمینه‌های غیرقطبی از جمله آلانین، والین، لوسین، ایزولوسین، تریپتوفان، تیروزین و فنیل آلانین به طور عمده در قسمت‌های داخلی پروتئین‌های سیتوزولی یافت می‌شوند.**

٤. **گروه‌های R اسیدآمینه‌های باردار بازی و اسیدی از طریق برهمکنش‌های یونی یا پیوندهای نمکی باعث تثبیت شکل فضایی پروتئین‌ها می‌شوند.**

۵. **گروه الکلی نوع اول سرین و گروه تیوالکل سیستئین نوکلئوفیل‌های بسیار خوبی هستند. از طرفی سلنوسیستئین نسبت به سیستئین نوکلئوفیل بهتری می‌باشد چون PK3 آن ۳ واحد کمتر است.**

٦. **سرین، ترئونین و تیروزین به دلیل گروه OH می‌توانند در تنظیم فعالیت آنزیم‌ها از طریق فسفریلاسیون شرکت کنند.**

۷. اسید آمینه‌های **حاوی R قطبی بدون بار** در ساختمان پروتئین‌ها اغلب به‌عنوان جایگاه **Binding site** عمل می‌کنند، به‌عنوان مثال در ساختمان گلیکوپروتئین‌ها زنجیره‌های قند به یکی از اسید آمینه‌های **سرین، ترئونین و آسپارژین** متصل می‌شوند و یا در فسفوپروتئین‌ها گروه فسفات به گروه الکل سرین، ترئونین و تیروزین متصل می‌شوند و یا فلزات معمولاً به اسید آمینه سیستئین متصل می‌شوند.

۸. آمینواسیدهای سرین، ترئونین و تیروزین چون عامل الکی OH دارند می‌توانند پیوند هیدروژنی تشکیل دهند.

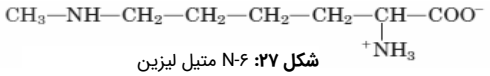
اسید آمینه‌های غیراستاندارد یا حاصل تغییرات پس از ترجمه (بسیار مهم)

- در ساختمان پروتئین‌ها اسیدآمینه‌هایی وجود دارند که فاقد tRNA اختصاصی بوده و حاصل تغییراتی بر روی اسید آمینه‌های استاندارد بعد از سنتز پروتئین‌ها هستند و در واقع حاصل **تغییرات پس از ترجمه** (post-translational modification) می‌نامند. **تغییرات متعددی شامل هیدروکسیله شدن، کربوکسیله شدن، متیله شدن، استیله شدن و فسفریله شدن جزو تغییرات بعد از ترجمه است که دو مورد آخری جزو تغییرات تنظیمی هستند.**

- **هیدروکسی پرولین**: با ایجاد پیوندهای هیدروژنی باعث افزایش استحکام کلاژن می‌شوند و افزایش دفع آن شاخص تحلیل استخوانی است.
- **هیدروکسی لیزین:** محل اتصال زنجیره‌های قند در ساختار کلاژن است.

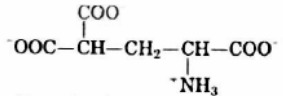
نکته: هیدروکسیلاسیون این دو اسید آمینه توسط آنزیم‌های هیدروکسیلاز مثل لیزیل هیدروکسیلاز صورت می‌گیرد که نیاز به مس، آهن و ویتامین C دارند. **کمبود ویتامین C باعث اختلال در این فرایند و عدم بلوغ کلاژن و ایجاد تغییر در ساختار آن خواهد شد که باعث بیماری اسکوروی و خونریزی در لثه‌ها می‌شود.**

- **N-متیل لیزین و متیل هیستیدین:** در ساختار پروتئین میوزین عضلات شرکت می‌کنند. **افزایش دفع ادراری متیل هیستیدین شاخص تحلیل بافت عضلانی است. تری متیل لیزین در کالمودولین وجود دارد.**



شکل ۲۷: N-۶ متیل لیزین

- **گاما کربوکسی گلوتامات: حاصل از کربوکسیله شدن برخی از ریشه‌های گلوتامات است و در تعدادی از فاکتورهای انعقاد خون از جمله پروترومبین، فاکتورهای ۷، ۹ و ۱۰ (II, VII, IX, X)، پروتئین‌های S و C، پروتئین استخوانی استئوکلسین و نیز در پروتئین GaS6 که در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد یافت می‌شود.** این تغییرات به پروتئین‌ها توانایی اتصال به یون کلسیم را می‌دهد. **گاما کربوکسی گلوتامات برای اتصال استئوکلسین به هیدروکسی آپاتیت استخوانی لازم است.**



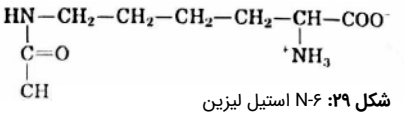
شکل ۲۸: گاما کربوکسی گلوتامات

نکته: آنزیم گلوتامات کربوکسیلاز باعث کربوکسیله کردن گلوتامات می‌شود؛ که برای فعالیت نیاز به ویتامین K دارد (نقش ویتامین K در تشکیل فاکتورهای انعقادی و استئوکلسین استخوان)

نکته: معمولاً برای فعالیت آنزیم‌های کربوکسیلاز نیاز به ویتامین بیوتین است درحالی‌که گلوتامات کربوکسیلاز نیاز به ویتامین K دارد.

- **فسفوریلاسیون ریشه‌های سرین، ترئونین و تیروزین:** در پروتئین‌ها و آنزیم‌ها باعث تنظیم فعالیت آن‌ها می‌شوند.
- **استیلاسیون و داستیلاسیون ریشه‌های لیزین:** در پروتئین‌های هیستون منجر به کاهش فشردگی کروماتین و افزایش بیان ژن می‌شود. **درحقیقت استیلاسیون لیزین باعث کاهش بار مثبت در هیستون‌ها و جداشدن DNA و کاهش فشردگی کروموزوم و درنتیجه افزایش بیان ژن‌ها می‌شود.**

نکته: تنظیم بیان ژن توسط عواملی غیراز توالی‌های DNA را اپی ژنتیک می‌گویند. تغییراتی مثل استیلاسیون و فسفریلاسیون هیستون‌ها که باعث بیان ژن می‌شوند.



شکل ۲۹: N-۶ استیل لیزین

خواص فیزیک و شیمیایی اسیدهای آمینه

۱. فعالیت نوری: در ساختمان تمام اسیدهای آمینه به‌جز گلایسین، کربن نامتقارن وجود دارد، به همین دلیل دارای ایزومر نوری است و قادر به انحراف نور پلاریزه به چپ یا راست می‌باشد. اسیدهای آمینه طبیعی به فرم L می‌باشند (L یا D بودن جهت نور پلاریزه را تعیین نمی‌کند.) اگر اسید آمینه نور را به سمت راست منحرف کند در کنار D یا L بودن علامت (+) گذاشته می‌شود و اگر اسید آمینه نور پلاریزه را به سمت چپ منحرف کند در کنار D یا L بودن علامت (-) گذاشته می‌شود.

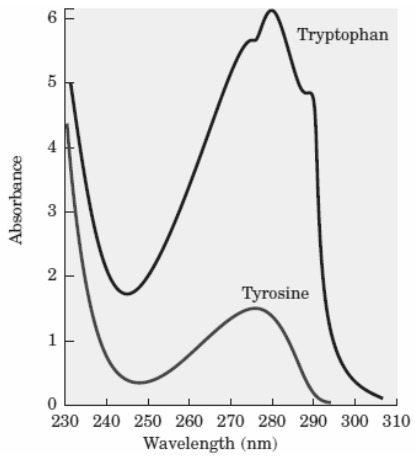
۲. حلالیت و تبلور: اسیدهای آمینه در اسیدها و بازهای رقیق، آب و اتانول محلول بوده و نقطه ذوب آن‌ها به‌دلیل پیوندهای یونی بالا می‌باشد (بیش از $200^{\circ}C$).

۳. جذب نوری: **آمینواسیدهای آروماتیک نور ماوراء بنفش** در طول موج **۲۸۰ نانومتر** جذب می‌کنند. قسمت اعظم توانایی پروتئین‌ها برای جذب به‌علت وجود آمینواسید **تریپتوفان** (به‌علت پیوندهای دوگانه کونژوگه بیشتر) می‌باشد. این خاصیت برای تعیین غلظت پروتئین‌ها و مطالعه شکل فضایی آن‌ها استفاده می‌شود. **ترتیب آمینواسیدهای آروماتیک ازنظر جذب طول موج‌های بالاتر ۲۸۰ نانومتر عبارت‌اند از: Phe < Tyr < Trp**

نکته: در پروتئین‌ها پیوند پپتیدی نیز توانایی جذب نور UV در محدوده ۲۱۰ تا ۲۵۰ نانومتر را دارند. به‌علاوه اسید آمینه‌های آروماتیک خاصیت فلورسانس دارند. اگرچه تیروزین بیشترین خاصیت فلورسانس را دارد ولی به دلیل همپوشانی اساساً فلورسانس تریپتوفان مشاهده می‌شود. با افزایش قطبیت حلال و نیز با دناتوره شدن پروتئین‌ها قدرت فلوروسانس تریپتوفان زیاد می‌شود.

برخی آلفا -L آمینواسیدها می‌توانند برای سلامتی مضر باشند:

اسیدآمینه‌های ال- هموآرژنین، بتا ان اگزالیل و بتا دی آمینوپروپیونیک اسید در بیماری نورولوژیک لاتیریسم نقش دارند. دانه‌های نخود شیرین دارای استئولاتیروژن، گاما گلوتامیل بتا آمینوپروپیونیتریل می‌باشد که در لاتیریسم نقش دارند. همچنین آلفا گاما دی آمینوبوتیریک در برخی از گونه‌های لاتیروس دیده می‌شود که مهارکننده آنزیم اورنیتین ترانس کربامویلاز چرخه اوره می‌باشد. همچنین بتا ال متیل آمینو آلانین یک اسید آمینه نوروتوکسیک در دانه‌های سرخس ریسک فاکتوری برای بیماری‌های عصبی می‌باشد.



شکل ۳۰: جذب نور ماوراء بنفش توسط اسیدهای آمینه

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

یونیزاسیون اسیدهای آمینه و محاسبه pH ایزوالکتریک (pHi)

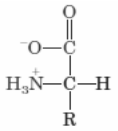
اسیدهای آمینه حداقل دو گروه قابل یونیزاسیون دارند. **گروه کربوکسیل و گروه آلفا آمین**. به میزان یونیزاسیون گروه‌های **آلفا کربوکسیل pK1** و به یونیزاسیون **آلفا آمین pK2** می‌گویند که به pH محیط بستگی دارد. R-COOH و $R\text{-}NH^{3+}$ هردو اسیدهای ضعیفی هستند ولی قدرت اسیدی R-COOH هزاران بار قوی‌تر است؛ بنابراین pK آن بسیار کمتر است (pK2> pK 1). **هر اسیدی در pH معادل ۲ واحد کمتر از pK خود ۹۹ درصد پروتونه است**؛ به عبارت دیگر اگر گروه کربوکسیل دارای pK=3 باشد و در pH برابر ۱ قرار بگیرد ۹۹ درصد آن به فرم پروتونه COOH- می‌باشد ولی اگر در pH برابر ۵ قرار بگیرد ۹۹ درصد آن به فرم COO^-– خواهد بود.

اگر اسید آمینه در محیط اسیدی قرار گیرد، اسیددهنده پروتون است (به اسید آمینه پروتون می‌دهد) و به‌شکل روبه‌رو در می‌آید: $NH_3^+ - CH_2 - COOH$

و اگر در محیط بازی قرار گیرد، بازگیرنده پروتون است و از اسید آمینه پروتون می‌گیرد: $H_2N - CH_2 - COO^-$

و اما در محیط خنثی (**۵۰ درصد به فرم اسید و ۵۰ درصد به فرم باز وجود دارد**) داریم: $NH_3^+ - CH_2 - COO^-$

درحالت سومی مثلا در pH فیزیولوژیک خون، گروه‌های کربوکسیل و آمین COO^- و NN_3^+ است و بار اسید آمینه صفر می‌باشد. به‌طور کلی pHی که در آن دو عامل قابل یونیزه‌شدن در یک ماده به یک اندازه یونیزه شود و بار خالص آن ترکیب صفر باشد (جمع بارهای مثبت و منفی) را نقطه‌ایزوالکتریک pHi (PI) می‌گویند. درحقیقت در pH برابر PK یا همان pH ایزوالکتریک در اسیدهای آمینه بار خالص مولکول صفر است و ۵۰ درصد به فرم اسید و ۵۰ درصد به فرم باز وجود دارد. زوئیتریون (zwitterion) یا **آمفولیت** مولکولی است که در محلول‌های آبی دارای تعداد مساوی از بارهای (+) و (-) بر روی اتم‌های متفاوت بوده و درنتیجه هیچ بار خالصی ندارد و در میدان الکتریکی به سمت کاتد یا آند حرکت نمی‌کند پس **اسیدهای آمینه در pH ایزوالکتریک خود زوئیتریون هستند.**



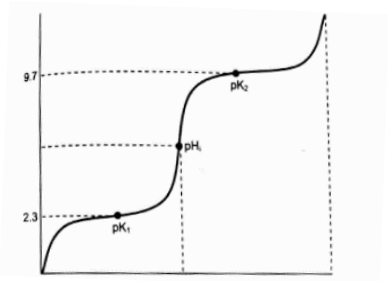
شکل ۳۱: فرم زویترون

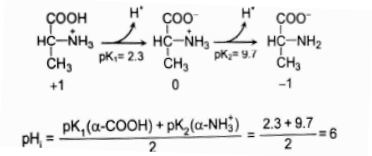
در **pHi** اگر اسید آمینه در میدان الکتریکی قرار گیرد به هیچ سو حرکت نمی‌کند. **اسید آمینه در محیطی که pH آن کمتر از pHi باشد، دارای بار مثبت است و خاصیت اسیدی پیدا می‌کند (فرم COOH و NH_3^+ غالب است و در میدان الکتریکی به سمت کاتد (قطب منفی) حرکت می‌کند). در محیطی که pH آن بیشتر از pHi باشد دارای بار منفی بوده و خاصیت بازی پیدا می‌کند (فرمول‌های COO^- و NH_2 غالب است) و در میدان الکتریکی به سمت آند (قطب مثبت) حرکت می‌کند.**

محاسبه pHi اسیدهای آمینه

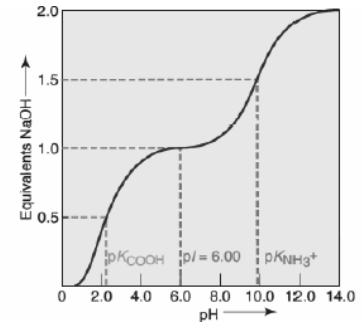
- برای محاسبه pHi باید اسید آمینه را در یک محیط کاملاً اسیدی قرار دهیم و سپس به‌تدریج محیط را قلیایی کنیم، در این فرایند، **pHای که در آن بار خالص اسید آمینه صفر شود همان pHi خواهد بود.**
- برای محاسبه pHi اسیدهای آمینه دارای زنجیره جانبی غیریونی (خنثی) مثل آلانین، pK عامل کربوکسیل را با pK عامل آمین جمع و بر ۲ تقسیم می‌کنیم:

$$pH_i = \frac{pK_1(\alpha - COOH) + pK_2(\alpha - NH_3^+)}{2}$$



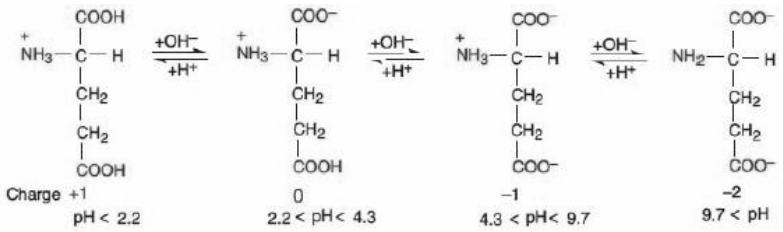


شکل ۳۲: بالا: منحنی تیتراسیون آلانین (خنثی)، پایین: منحنی تیتراسیون لوسین



شایان ذکر است درخصوص اسیدهای آمینه که گروه R آن‌ها قابلیت یونیزه‌شدن را دارند محاسبه pH نقطه‌ایزوالکتریک متفاوت است.

اسید آمینه‌های اسیدی و بازی: درمورد اسیدی‌ها اگر آن را در محیط اسیدی با باز تیتر نماییم ابتدا عامل آلفا کربوکسیل و سپس عامل کربوکسیلی گروه R و نهایتاً عامل آمینی پروتون خود را از دست می‌دهد و به‌ترتیب از حالت کاتیونی به حالت خنثی و سپس به‌صورت اسید آمینه با یک بار منفی و نهایتاً به‌صورت دو بار منفی در آورده می‌شود. تعادلات زیر نمایانگر این موضوع است.

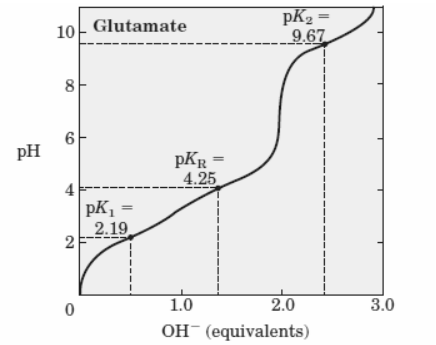


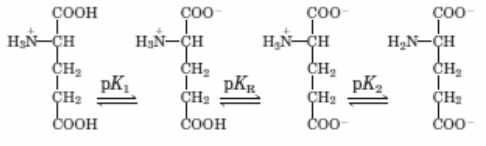
$$pI = \frac{PK'_aCOOH + PK'_aNH_3^+}{2} = \frac{2/4 + 9/6}{2} = 6$$

در اسید آمینه‌های اسیدی برای محاسبه PI، دو pK پایین را جمع و تقسیم بر ۲ می‌کنیم (PK_R و PK_1).

طبق شکل بالا برای محاسبه گلوتامات: $pI = \frac{2/2+4/3}{2} = 3/25$

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.





مثال: ۱. محاسبه pHi اسید آمینه آسپارتیک اسید (ASP) داریم:

PK_1=۱/۸۸ ،PK_2 =۳/۵۲۰ ،PK_3=۹/٦

$$\mathbf{pHi} = \frac{PK_{a1} + PK_{a2}}{2} = \frac{1/88 + 3/52}{2} = 2/7$$

نکته: در اسید آمینه‌های اسیدی pK1 <pKR <pK2

در اسید آمینه‌های قلیایی برای محاسبه PI، دو pK بالا را جمع و تقسیم بر ۲ می‌کنیم (PK_2 و PK_R).

۲. محاسبه PHi اسید آمینه لیزین (Lys) داریم:

PK_1=۲/۱۸ ،PK_2 =۸/۹۵ ،PK_3=۱۰/۵

$$\mathbf{pHi} = \frac{PK_{b1} + PK_{b2}}{2} = \frac{8/95 + 10/5}{2} = 9/7$$

نکته: در اسید آمینه‌های بازی PK_1 <PK_2 <PK_R ولی در هیستیدین PK_1 <PK_R <PK_2 (در هیستیدین بر خلاف بقیه بازی‌ها PK_R کمتر از PK گروه آمین است).

نکته بسیار مهم: تنها اسید آمینه‌ای که از قواعد بالا پیروی نمی‌کند سیستئین است که اگرچه خنثی است ولی مثل اسید آمینه‌های اسیدی با آن برخورد می‌شود.

PK_3=۱۰/۲۸ ،PK_R =۸/۱۸ ،PK_1 =۱/۹

$$PI_{cys} = \frac{PK_1 + PK_R}{2} = \frac{1/9 + 8/18}{2} = 5/07$$

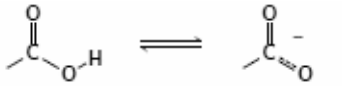
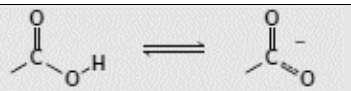
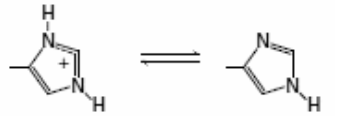
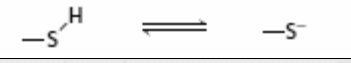
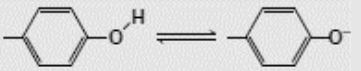
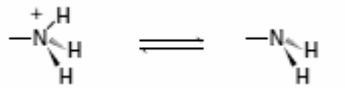
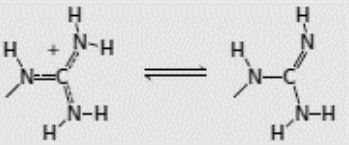
سیستئین یک اسید آمینه خنثی می‌باشد و در pH فیزیولوژیک مجموع بارش صفر است ولی در pH=8 چون زنجیره جانبی حاوی گروه سولفیدریل دپروتونه می‌شود بعد از این pH بار آن منفی می‌شود. در واقع PKR آن حدود ۸/۳ است و بعد از آن منفی می‌شود.

نکته مهم: به‌طور کلی سه pHi اسیدهای آمینه براساس نوع آن داریم:

۱. اسیدهای آمینه اسیدی: ۲/۲۵ تا ۳ **۲.** اسیدهای آمینه خنثی: ۵/۵ تا ٦/۳ **۳.** اسیدهای آمینه بازی: ۹ تا ۱۰

- **طبق نکته مشخص می‌شود که اسید آمینه‌های بازی بیشترین pHi (آرژنین بیشترین) و اسیدی‌ها کمترین pHi (آسپارتات کمترین) را دارند.**
- **Arg بیشترین PKa** بعد تیروزین و **کمترین برای Glu و Asp** است. **به‌ترتیب می‌توان گفت: Arg > Tyr > Lys > Cys > گروه α آمین > His > Asp و Glu > گروه آلفا کربوکسیل انتهایی**

جدول ۶: مقادیر pKa معمول در گروه‌های قابل یونیزاسیون در پروتئین

گروه	Acid ⇌ Base	pKa معمول
ترمینال گروه آلفا کربوکسیل		۳/۵ تا ٤
اسپارتیک اسید گلوتامیک اسید		٤ تا ٤/۸
ایمیدازول هیستیدین		۶/۰ (٦/۵ تا ۷/٤)
ترمینال گروه آلفا آمینو		۸ تا ۹
گروه SH سیستئین		۸/۵ تا ۹
تیروزین		۹/۵ تا ۱۰/۵
لیزین		۹/۸ تا ۱۰/٤
آرژنین		۱۲

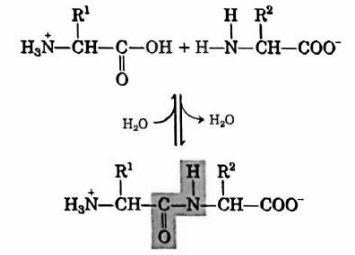
هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

کاربرد بالینی: انسولین با عملکرد طولانی‌تر و آهسته‌تر با جایگزینی اسیدهای آمینه ایجاد می‌شود

انسولین **glargine** اولین بار در سال ۲۰۰۰ برای استفاده در ایالت متحده تایید شد. این یک فرم از انسولین با عمکرد آهسته‌تر است که در **آزمایشگاه با جایگزینی آسپاراژین که به‌طور طبیعی در موقعیت ۲۱ زنجیر A قرار دارد با گلیسین و همچنین با اضافه کردن دو اسیدآمینه آرژنین در انتهای کربوکسیل ایجاد می‌شود**. نتیجه این تغییرات یک فرم با حلالیت کمتر در آب از انسولین است که بارخالص دارد که ۰/۲+ دارد که به صفر نزدیک‌تر است و باعث جذب آهسته تر انسولین glargine از محل تزریق می‌شود. **جایگزینی با گلیسین از دآمینه شدن آسپاراژین در pH اسیدی در فضای زیر جلدی خنثی جلوگیری می‌کند.** آرژنین‌های اضافی pH ایزوالکتریک را از ۵/۵ به ۶/۷ تغییر می‌دهند که باعث می‌شود مولکول در pH اسیدی محلول‌تر باشد و در pH خنثی حلالیت کمتری داشته باشد. بنابراین انسولین glargine یک فرم از انسولین است که آهسته‌تر عمل می‌کند فعالیت طولانی‌تر دارد و به تعداد دفعات تزریق کمتری نیاز دارد. این فرم از انسولین می‌تواند در درمان دیابت ملیتوس مفید باشد و به بیماران کمک می‌کند که به تنظیم قند بهتری دست یابند.

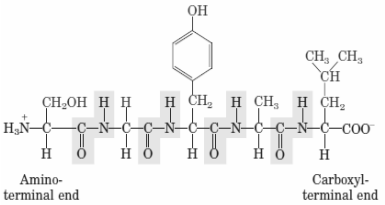
ساختمان‌های پروتئین‌ها

دو اسید آمینه در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و یک پیوند کوالان آمیدی که به آن **پیوند پپتیدی** می‌گویند را تشکیل می‌دهند (تشکیل CONH).

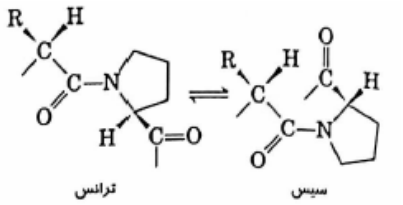


شکل ۳۳: تشکیل پیوند پپتیدی

- پس پیوند پپتیدی، پیوندی است که بین یک گروه آلفا آمین از یک اسید آمینه با یک گروه آلفا کربوکسیل از اسید آمینه دیگر با از دست دادن مولکول آب تشکیل می‌شود (شکل ۳۳)
- برای تشکیل پیوند پپتیدی حداقل نیاز به **ATP ٤** است.
- در یک پپتید، ریشه اسید آمینه موجود در انتهای دارای گروه α- آمینو آزاد را ریشه انتهای آمینو یا (انتهای N) و ریشه موجود در انتهای دیگر دارای یک گروه کربوکسیل آزاد را ریشه انتهای کربوکسیل یا (انتهای C) می‌گویند.

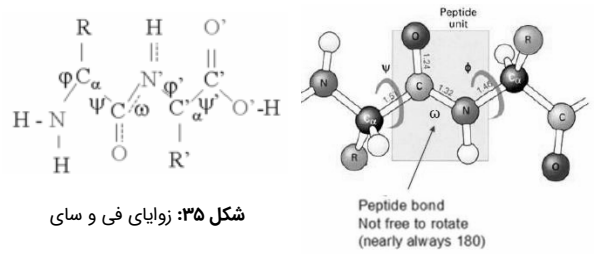


پیوند پپتیدی ازنظر طول و انرژی **حد واسط پیوند تکی و دوگانه** است. پیوند پپتیدی در یک صفحه قرار گرفته و ساختار سخت و مسطحی را به‌وجود می‌آورد. **به‌طور طبیعی پیوند پپتیدی دارای کانفیگوراسیون ترانس (trans) است و تنها در ٦ درصد موارد به‌دلیل حضور اسید آمینه پرولین می‌تواند سیس (cis) باشد.** درحالت سیس، دو کربن α از دو اسید آمینه درگیر در پیوند پپتیدی در یک جهت و درحالت ترانس، درجهت مخالف یکدیگر قرار دارند (شکل ۳۴). درنهایت اینکه پیوند پپتیدی ماهیت دوقطبی دارد؛ یعنی اکسیژن بار جزئی منفی و ازت باز جزئی مثبت پیدا می‌کند.



شکل ۳۴: ایزومرهای پرولین

- اسکلت پیوند پپتیدی شامل ترتیب اتمی Cα-C-N-Cα است که به آنBack Bone نیز می‌گویند. پیوند N-Cα و C-Cα که به‌ترتیب **زوایای فی (Φ) و سای (Ψ)** نامیده می‌شوند آزادی چرخش دارند؛ اما پیوند C-N پپتیدی آزادی چرخش ندارد. زوایای فی و سای هنگامی‌که زنجیر کاملاً گسترده است در دامنه ۱۸۰ ± درجه تعریف می‌شوند.
- اکسیژن گروه کربنیل نسبت به H گروه N-H به حالت ترانس است.
- حول باند دوگانه چرخش وجود ندارد.
- باند پپتیدی تا حدودی خاصیت باند دوگانه را دارد.



شکل ۳۵: زوایای فی و سای

- **همانند اسید آمینه‌ها پپتیدها و پروتئین‌ها نیز دارای pHi هستند که در آن pH به سمت میدان الکتریکی حرکت نمی‌کنند. پروتئین‌ها در pHi خود حلالیت کمی دارند و رسوب می‌کنند.**

خصلت اسیدی و بازی پپتیدها

در پپتیدها ما یک انتهای N ترمینال داریم یا آمینو ترمینال که همیشه دست چپ قرار دارد و دست راست C ترمینال قرار دارد. انتهاهای N- terminal و C-terminal آزاد هستند پس در pH فیزیولوژیک باردار خواهند بود. انتهای آمینی را مثبت و انتهای کربوکسیلی منفی در نظر گرفته می‌شود. چون گروه آمینو در pH= ۱۰ دپروتونه می‌شود و گروه کربوکسیلی در pH=٤ دپروتونه می‌شود. آمینواسیدهای درگیر در پیوند پپتیدی هیچکدام باردار نیستند یعنی آن بخش درگیر صفر هستند. نیتروژن مثبت با کربونیل منفی واکنش داده است منفی و مثبت همدیگر را خنثی کرده‌اند. می‌ماند آمینواسیدهایی که گروه R باردار مثبت یا منفی دارند که ۵ آمینواسید بودند. دو آمینواسید اسیدی و سه آمینواسید بازی. در pH فیزیولوژیک به زنجیره جانبی آمینواسیدهای اسیدی درگیر در پیوند یک بار منفی و به زنجیره جانبی آمینواسیدهای قلیایی درگیر در پیوند یک بار مثبت می‌دهیم.

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

نکات محاسبه بار پپتید

۱. به تمامی آمینواسیدها به جز آسپارتات، گلوتامات، لایزین، آرژنین و هیستیدین صفر می‌دهیم.

۲. به آمینو اسیدهای آسپارتات و گلوتامات و انتهای C در pH کمتر از ۳/۵ صفر و بیشتر از آن ۱- می‌دهیم.

۳. به آمینو اسیدهای لیزین، آرژنین و انتهای N در pH کمتر از ۸/۵ تا ۹/۵، ۱+ و بیشتر از آن صفر می‌دهیم.

۴. به آمینو اسید هیستیدین در pH کمتر از ٦، ۱+ و بیشتر از آن صفر می‌دهیم.

۵. به آمینو اسید سیستئین بالای ۸ منفی یک و کمتر از آن صفر می‌دهیم

مثال‌هایی از پپتیدهای بیولوژیک

۱. گلوتاتیون:

- یک تری پپتید است که نام دیگر آن **گاماگلوتامیل- سیستئیل گلیسین** می‌باشد. دارای **٤ گروه کربوکسیل** بوده و برای تشکیل نیاز به ۳ مولکول ATP دارد. **سنتز آن با مقدار سیستئین تنظیم می‌شود.**
- دو مولکول گلوتاتیون احیا (GSH) به‌شکل اکسید (SG-GS) تبدیل می‌شود.
- به‌دلیل داشتن گروه تیول یا سولفیدریل سیستئین **خاصیت آنتی‌اکسیدانی و احیا کننده** دارد.
- در داخل سلول‌ها خصوصاً RBC به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند. **گلوتاتیون ردوکتاز در RBC در مسیر پنتوز فسفات از NADPH استفاده کرده و باعث احیای گلوتاتیون اکسیدشده، می‌شود.** در RBC برای احیای آب اکسیژنه (H_2O_2) به‌عنوان سوبسترای آنزیم **گلوتاتیون پراکسیداز** است. در RBC گلوتاتیون احیا ۵۰۰ برابر گلوتاتیون اکسیده است. **کاهش گلوتاتیون احیا باعث لیزشدن گلبول‌های قرمز و آنمی همولیتیک می‌شود**؛ لذا می‌تواند مانع اکسیداسیون هموگلوبین شود و **از طرفی در تبدیل مت هموگلوبین به هموگلوبین طبیعی نقش دارد.**
- در سم‌زدایی داروها و گزنوبیوتیک‌ها، جذب و بازجذب اسیدآمینه در روده و کلیه، ساخت **لکوترین‌ها** نقش دارد.
- **گیرنده نیتریک اکساید (NO) از مولکول هموگلوبین** است.

۲. آسپارتام:

- یک دی پپتید است که نام دیگر آن L- آسپارتیل یا L- فنیل آلانین می‌باشد.
- یک نوع شیرین‌کننده سنتتیک است.
- در رژیم غذایی بیماران دیابتی تجویز می‌شود.
- اگر L- فنیل آلانین به D- فنیل آلانین تبدیل شود آسپارتام تلخ می‌شود.
- از مصرف آن در بیماران فنیل کتونوری باید خودداری شود.

۳. TRH:

- یک تری پپتید است که **کوچک‌ترین هورمون پپتیدی** نیز می‌باشد.
- هورمون رهاکننده تیروتوپ است.
- **اسید آمینه پیروگلوتامیک** در ساختار آن نقش دارد.
- از هیپوتالاموس ترشح شده و موجب تحریک TSH از هیپوفیز می‌شود.
- از سه اسید آمینه **هیستیدین، گلوتامات و پرولین** تشکیل شده است.

٤. آنژیوتانسین II:

- یک **اکتاپپتید** است.
- **محرک اصلی تولید و ترشح هورمون آلدسترون** است و منقبض‌کننده عروق می‌باشد.

۵. وازوپرسین:

- یک **نانو پپتید** است.
- در بازجذب آب از کلیه نقش دارد و نقص در عملکرد آن موجب دیابت بی‌مزه می‌شود.

٦. اکسی توسین:

- یک نانو پپتید است.
- در انقباض عضلات صاف رحم و القای زایمان نقش دارد.

۷. برادی کنین:

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

- یک نانو پپتید است که مانع التهاب بافت‌ها می‌شود.

۸. تیروتروپین:

- یک تری پپتید است که در هیپوتالاموس ساخته شده و رهاسازی هورمون دیگری، به‌نام تیروتروپین، از غده هیپوفیز قدامی را تحریک می‌کند.
- تعدادی از سموم قارچی، نظیر آمانتین و همچنین بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها نظیر پپتیدهای کوچک هستند.

۹. انسولین:

از دو زنجیره پلی پپتیدی A و B ساخته شده که زنجیره A دارای ٤ سیستئین که دوتای آن‌ها به‌وسیله پل‌های دی سولفیدی به دو سیستئین زنجیره Bمتصل شده‌اند و دوتای دیگر بین خود **دی سولفیدی** می‌سازند.

۱۰. ریبونوکلئاز: از یک زنجیره شامل ۱۲٤ اسید آمینه و ۸ مولکول سیستئین تشکیل شده است که در ساختمان آن ٤ پیوند دی سولفیدی تشکیل می‌شود.

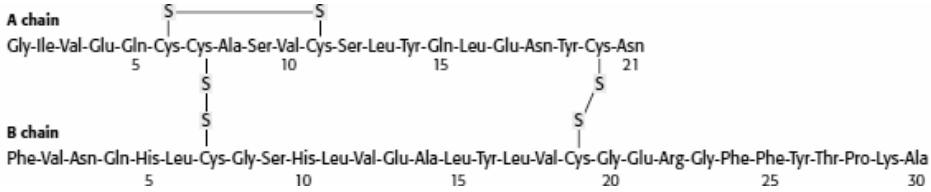
ساختمان سه‌بعدی پروتئین‌ها

نیروهای متعددی نظیر پیوندهای هیدروژنی، یونی، هیدروفوب و واندروالس در پایداری ساختمان پروتئین‌ها شرکت می‌کنند. به‌طور مثال **پیوندهای هیدروژنی** نقش کلیدی در ایجاد **ساختار دوم پروتئین‌ها** دارد یا **واکنش‌های هیدروفوب** در ساختار پروتئین‌های کروی (**ساختار سوم**). در ساختمان پروتئین‌های کروی، اسید آمینه‌های غیرقطبی از آب فرار می‌کنند و در بخش مرکزی با یکدیگر پیوند هیدروفوب می‌دهند. میان کنش‌های یونی و الکترواستاتیک بین زنجیر جانبی باردار مثل اسید آمینه‌های اسیدی و قلیایی در سطح پروتئین‌ها و یون‌های حلال به‌وجود می‌آید. انواع پیوندها به دو نوع کوالانسی (اتصالات دی سولفیدی و پیوند پپتیدی) و غیرکوالانسی (هیدروژنی مثلاً در ساختار دوم، هیدروفوب در ساختار سوم، الکترواستاتیک (یونی) و وان دروالس) تقسیم می‌شود. ساختار سه‌بعدی (کونفورماسیون) پروتئین‌ها در چهار سطح سازمان بندی توصیف می‌شود که راجع به آن‌ها مفصل صحبت می‌شود.

۱. ساختمان اول پروتئین‌ها (Primary Structure)

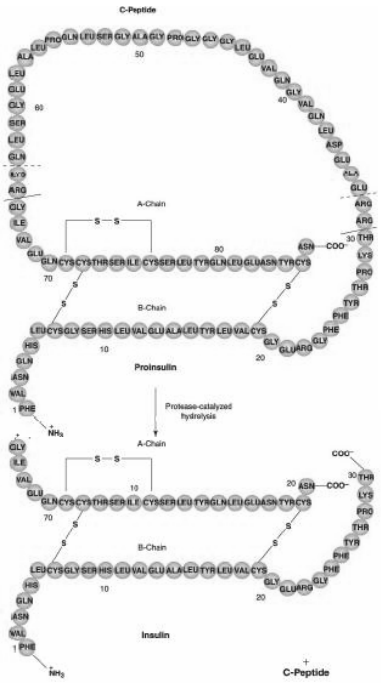
در یک زنجیره پلی پپتیدی، به‌ترتیب قرار گرفتن پی‌درپی اسیدهای آمینه ازطریق پیوندهای پپتیدی، ساختمان اول می‌گویند که بیانگر ساختار کوالانسی است. ممکن است در ساختمان اول پروتئین‌ها، بین دو اسید آمینه سیستئین **پیوند دی سولفیدی** (-S-S-) ایجاد شود که باعث استحکام بیشتر زنجیره می‌شود. قطع‌کردن پیوندهای دی سولفیدی در ساختمان اول پروتئین‌ها به کمک مواد اکسیدکننده مانند، اسید پرفرمیک و همچنین مواد احیاکننده مانند مرکاپیتواتانول، سیستئین را آزاد می‌کند. **دراثر دناتوره شدن پروتئین، ساختمان اول و پیوندهای پپتیدی حفظ می‌شوند.**

انسولین دارای ساختمان اول است.



شکل ۳۶: توالی اسیدآمینه انسولین گاو زنجیره A و B انسولین

انسولین در ابتدا پروانسولین سنتز می‌شود که یک زنجیر پلی پپتیدی با ۸۶ اسید آمینه و سه پیوند سیستینی بین زنجیری است. این شکل هورمون متشکل از دو زنجیر پلی پپتیدی (A و B) است که ازطریق پیوند سیستینی به یکدیگر اتصال دارند و زنجیر A یک سیستین درون‌زنجیری دارد.



۲. ساختمان دوم پروتئین‌ها (Secondray Structure)

دراثر پیوندهای هیدروژنی اسید آمینه‌های مجاور در زنجیره پلی پپتیدی اشکال منظم و نامنظم تکرارشونده‌ای به‌وجود می‌آید که به ساختمان دوم معروف است. **به اشکالی که دارای زوایای فی و سای یکسانی هستند اشکال منظم تکراری می‌گویند که شامل مارپیچ آلفا (آلفا هلیکس)، صفحات چین‌دار بتا (β-sheet) و پیچ β (βturn) هستند.** به اشکالی که زوایای فی و سای یکسانی ندارند **اشکال نامنظم** می‌گویند مثل **قوس‌ها (loops) و خمیدگی ها (Coils or Bends). قوس‌ها به دلیل شباهت به حرف امگا به آن‌ها لوپ امگا نیز گفته می‌شود و به Coilها Random coil نیز گفته می‌شود. این دو در محل اتصال آنتی بادی به آنتی ژن (اپی‌توپ‌ها) یافت می‌شوند.**

شروع تشکیل ساختمان دوم از Initiation site صورت می‌گیرد.

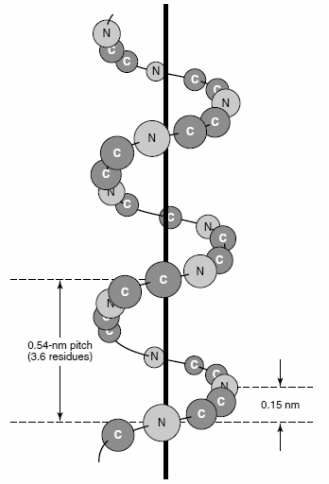
این ساختمان از ۳ حالت تشکیل شده است:

۱. ساختمان مارپیچی آلفا (α -Helix) پایدارترین ساختمان فضای یک زنجیره پلی پپتیدی موقعی است که پیوندهای هیدروژنی بین عوامل -CO– و -NH– از دو پیوند قرار گیرد که راست‌گرد بوده و در آن زنجیر جانبی اسیدهای آمینه به سمت بیرون قرار می‌گیرد.

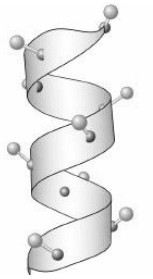
هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

نکته: پیوندهای هیدروژنی بین اکسیژن کربونیل **ریشه n و هیدروژن آمین ریشه n+4** در همان زنجیر پلی پپتیدی تشکیل می‌شود (به ازای n اسید آمینه در ساختار آلفا هلیکس n-4 پیوند هیدروژنی تشکیل می‌شود).

- **هر دور پیچ مارپیچ آلفا از محیط ۵/۴A° و هر دور ۳/۶ اسید آمینه ساخته شده است (شکل ۳۷).**
- یک مارپیچ آلفا ممکن است از اسیدهای آمینه D و یا L تشکیل شده باشد ولی نمی‌تواند از زنجیری که حاوی مخلوطی از نوع D و L باشد تشکیل شود.
- **در مارپیچ آلفا فاصله هر اسید آمینه با اسیدآمینه بعدی ۱/۵ آنگستروم است. این فاصله را انتقال (Translation) نیز می‌گویند.**
- **گام (Pitch) در مارپیچ آلفا برابر با حاصل ضرب یک انتقال (۱/۵ انگستروم) در تعداد اسیدآمینه‌های هر دور (۳/۶) است که ۵/۴ انگستروم طول دارد.**
- به اشکال شماتیک مارپیچ آلفا **روبان‌های پیچ‌دار (Twisted Ribbon)** یا میله‌ها می‌گویند.
- **پروتئین‌های فریتین، آلفا کراتین، میوگلوبین و هموگلوبین غنی از مارپیچ آلفا هستند و فاقد صفحات بتا هستند.** فریتین حاوی ۷۵ درصد مارپیچ آلفا می‌باشد. حدود ۲۵ درصد تمام پروتئین‌های محلول از مارپیچ‌های آلفا تشکیل شده است.
- **وجود ریشه پرولین و گلیسین بر روی مارپیچ α اثر منفی دارد.** درحالی‌که **آلانین سازگاری زیادی** برای حضور در مارپیچ آلفا دارد. در پرولین، اتم نیتروژن قسمتی از یک حلقه محکم بوده و چرخش حول پیوند N-Cα غیرممکن است (درحقیقت زاویه فی آن به‌دلیل قرارگرفتن در حلقه، چرخش محدودی دارد)؛ بنابراین، یک ریشه پرولین منجر به ایجاد یک خمیدگی در یک مارپیچ α و ناپایداری آن می‌شود. از طرفی نیز نیتروژن یک ریشه پرولین موجود در اتصال پپتیدی، فاقد هیدروژن برای شرکت در ایجاد پیوندهای هیدروژنی با سایر ریشه‌ها می‌شود؛ بنابراین دلایل پرولین به‌ندرت در مارپیچ αمشاهده می‌گردد. گلیسین نیز به دلایل متفاوتی، کمتر در مارپیچ‌های α مشاهده می‌شود: گلیسین دارای انعطاف‌پذیری کونفورماسیونی بیشتری نسبت به سایر اسیدهای آمینه است (به‌دلیل زنجیر جانبی کوچک کمترین ممانعت فضایی را داشته و انعطاف‌پذیری بالایی از خود نشان می‌دهد).



شکل ۳۷: جهت‌گیری اتم‌های زنجیره اصلی پپتید در محور مارپیچ آلفا



شکل ۳۸: مارپیچ آلفا

جدول ۷: نسبت تقریبی مارپیچ α و کونفورماسیون β در بعضی از پروتئین‌های تک زنجیره‌ای

	رزیدوها (%)	
پروتئین (کل رزیدوها)	مارپیچ α	کونفورماسیون β
کیموتریپسین (۲۴۷)	۱۴	۴۵
ریبونوکلئاز (۱۲۴)	۲۶	۳۵
کربوکسی پپتیداز (۳۰۷)	۳۸	۱۷
سیتوکروم C (۱۰۴)	۲۹	۰
لیزوزیم (۱۲۹)	۴۰	۱۲
میوگلوبین (۱۵۳)	۷۸	۰

- **آلفا هلیکس یک ساختار دوقطبی است به‌طوری که در انتهای آمین بار جزئی مثبت و در انتهای کربوکسیل بار جزئی منفی دیده می‌شود. لذا وجود اسید آمینه‌های با بار مثبت در انتهای آمین و یا با بار منفی در انتهای کربوکسیل باعث ناپایدارشدن آن می‌شود. پس باید در انتهای آمین اسید آمینه‌های با بار منفی (آسپارتات و گلوتامات) و در انتهای کربوکسیل اسید آمینه‌های با بار مثبت (آرژنین و لیزین) قرار بگیرند.**
- قرارگیری چند اسید آمینه اسیدی و بازی پشت سرهم (به‌دلیل دافعه بارهای همنام) مانع تشکیل مارپیچ آلفا می‌شود.

نکته: اسید آمینه اسیدی در pH اسیدی و بازهای در pH بازی قادر به تشکیل مارپیچ آلفا هستند.

- وجود اسید آمینه‌های با **گروه جانبی بزرگ** مثل **سرین، ترئونین، آسپارژین و سیستئین** پی‌درپی باعث ناپایداری مارپیچ آلفا می‌شوند.
- حضور اسید آمینه‌های شاخه‌دار **والین و ایزولوسین** که باعث **ممانعت فضایی** می‌شوند.
- عوامل پایدارکننده بیشتر به حضور **آلانین، گلوتامات، لوسین و متیونین** وابسته است. **سازگارترین اسید آمینه آلانین** است.
- آلفا هلیکس به‌مقدار زیادی در هموگلوبین، میوگلوبین، فریتین، سیتوکروم C و آلفا کراتین وجود دارد.

جدول ۸: ΔΔG اسیدهای آمینه

اسید آمینه	G° ΔΔ(KJ/mol)	اسید آمینه	G° ΔΔ(KJ/mol)
آلانین	۰	لوسین	۰/۷۹
آرژنین	۰/۳	لیزین	۰/۶۳
آسپارژین	۳	متیونین	۰/۸۸
آسپارتات	۲/۵	فنیل آلانین	۲/۰
سیستئین	۳	پرولین	>۴
گلوتامین	۱/۳	سرین	۲/۲
گلوتامات	۱/۴	ترئونین	۲/۴
گلیسین	۴/۶	تیروزین	۲/۰
هیستیدین	۲/۶	تریپتوفان	۲/۰
ایزولوسین	۱/۴	والین	۲/۱

ΔΔG° (KJ/mol) اختلاف در تغییر انرژی آزاد است که این مقدار انرژی نسبت به‌مقدار مربوط به رزیدوآلانین برای اتخاذ کونفورماسیون مارپیچ – α درنظر گرفته می‌شود. هرچه اعداد بزرگ‌تر شوند تمایل آن‌ها به شرکت در ایجاد کونفورماسیون مارپیچ – α کمتر می‌شود.

بنابراین پایداری یک مارپیچ α تحت فشار پنج عامل قرار می‌گیرد:

۱. دفع یا جذب الکترواستاتیک بین ریشه‌های اسیدهای آمینه متوالی دارای گروه‌های R باردار

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

۲. حجم گروه‌های R مجاور

۳. واکنش‌های متقابل بین زنجیرهای جانبی اسیدهای آمینه که به فاصله سه یا چهار ریشه از یکدیگر قرار گرفته‌اند.

۴. وجود ریشه‌های پرولین و گلیسین

۵. واکنش متقابل بین ریشه‌های موجود در دو انتهای قطعه مارپیچی و دوقطبی ذاتی موجود در مارپیچ α

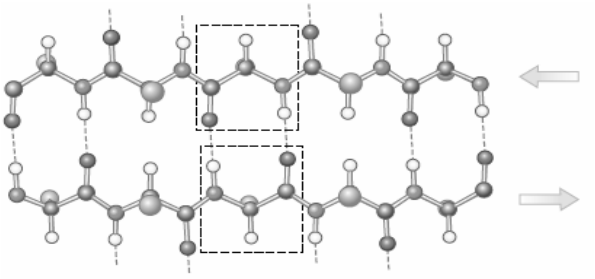
بنابراین تمایل یک قطعه خاص از یک زنجیر پلی پپتیدی در ایجاد مارپیچ α بستگی به هویت و توالی ریشه‌های اسید آمینه موجود در آن قطعه دارد.

منبع لنینجر: اگرچه سازگارترین اسید آمینه آلانین است ولی ازنظر تمایل نسبی برای حضور در مارپیچ آلفا گلوتامات، متیونین، آلانین و لوسین به‌ترتیب قرار دارند. کمترین تمایل نسبی هم گلیسین، پرولین و تیروزین

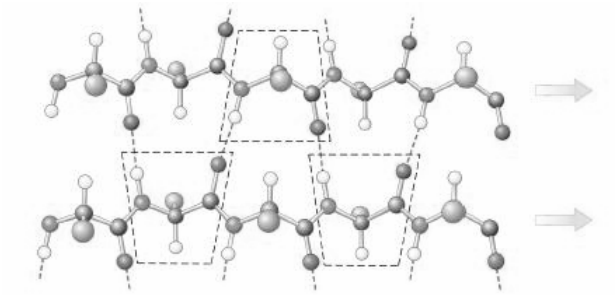
۲. ساختمان چین‌دار بتا (β-Plated sheet)

- در کونفورماسیون β اسکلت پلی پپتیدی به‌شکل یک ساختمان **زیگزاگی** است.
- این زنجیره‌های زیگزاگی می‌توانند پهلوبه‌پهلو در کنار یکدیگر قرار گیرند و ایجاد ساختمانی مشابه یک‌سری چین کنند، در این آرایش که **صفحه β** نامیده می‌شود، پیوندهای هیدروژنی بین قطعات مجاور زنجیر پلی پپتیدی برقرار می‌شود.
- در صفحات بتا فاصله بین اسید آمینه‌ّهای مجاور ۳/۵ آنگستروم است (برخلاف آلفا هلیکس که ۱/۵ انگستروم است).
- گروه‌های R اسیدآمینه‌های مجاور در جهت‌های مختلف از این ساختمان زیگزاگی خارج شده و همانند تصویر یک الگوی متناوب ایجاد می‌کنند.
- برعکس α هلیکس که باندهای هیدروژنی درون یک زنجیره هستند در صفحات چین‌دار بتا باند هیدروژنی بین دو رشته پلی پپتیدی است.
- زنجیره‌های پلی پپتیدی مجاور در یک صفحه β می‌توانند به‌صورت موازی همسو و موازی ناهمسو (به‌ترتیب دارای جهت‌های آمینو به کربوکسیل یکسان و مخالف) باشند. این ساختمان‌ها کمی مشابه هستند، هرچند کونفورماسیون موازی همسو، دوره تکراری کوتاه‌تر و الگوهای پیوندهای هیدروژنی متفاوتی دارد. برای هردو شکل زاویه فی منفی و سای مثبت است.

نکته: **پیوندهای موجود در صفحات ناهمسو پایدارتر هستند. در ناهمسو هر اسید آمینه در یک زنجیر با یک اسید آمینه در زنجیر مقابل پیوند می‌دهد (شکل ۴۰) ولی در همسو هر اسید آمینه در یک زنجیر با دو اسید آمینه در زنجیر مقابل پیوند هیدروژنی می‌دهد (شکل ۴۱).** از طرفی در ناهمسو پیوندهای هیدروژنی عمود و قوی هستند. در همسو طول پیوندهای هیدروژنی برابر ولی در ناهمسو طول پیوند هیدروژنی یک در میان کم و زیاد می‌شود.

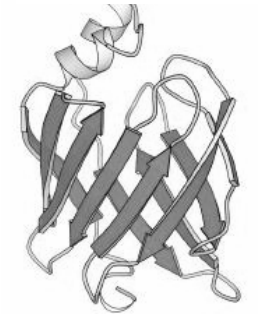


شکل ۴۱: صفحه β غیرموازی. رشته‌های بتا مجاور نسبت به یکدیگر به صورت معکوس قرار می‌گیرند. پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های NH و CO سبب اتصال هر آمینواسید به یک آمینواسید دیگر در رشته مجاور می‌شوند، که به این ترتیب ساختار صفحات بتا تشکیل می‌شود.



شکل ۴۰: صفحه β موازی. رشته‌های بتا مجاور نسبت به یکدیگر هم جهت هستند. پیوندهای هیدروژنی سبب اتصال هر آمینو اسید به دو آمینواسید متفاوت در رشته مجاور می‌شوند.

- وقتی دو یا چند صفحه β در نزدیکی هم در داخل یک پروتئین قرار می‌گیرند، گروه‌های R ریشه‌های اسید آمینه موجود در سطوح تماسی می‌بایست نسبتاً کوچک باشند.
- **β کراتین‌ها نظیر فیبروئین** ابریشم و فیبروئین تارهای عنکبوت، غنی از **ریشه‌های گلیسین و آلانین** هستند. این دو اسید آمینه با **کوچک‌ترین R** هستند که درحقیقت گلیسین و آلانین موجود در فیبروئین ابریشم، یک در میان در قسمت‌های بزرگی از توالی آن وجود دارند.
- **والین، فنیل آلانین، ایزولوسین و تریپتوفان تمایل نسبی بالایی به حضور در صفحات بتا دارند (با رمز وفات یاد بگیرید).**



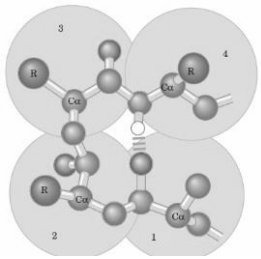
شکل ۳۹: پروتئین غنی از صفحات بتا. ساختار یک پروتئین متصل شونده به اسید چرب (FABP)

نکته: بتا کراتین‌ها فاقد سیستئین ولی آلفا کراتین‌ها غنی از سیستئین هستند.

- **پروتئین‌های متصل‌شونده به اسیدهای چرب (fatty acid-binding proteins) به‌طور کامل از صفحات بتا ساخته شده‌اند. بسیاری از پروتئین‌های غشا حاوی مارپیچ آلفا هستند.**

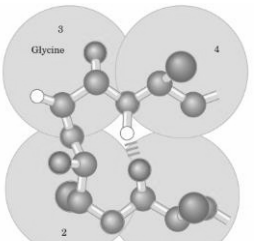
هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

۳. خصوصیات پیچ β (β turn):



شکل ۴۲: نوع I

- **β turn** یک تاخوردگی °۱۸۰ است که به‌مقدار زیاد در **پروتئین‌های کروی** دیده می‌شود (اغلب در نزدیکی سطح پروتئین ها).
- نام دیگر β – turn (بتا ترن) **پیچش وارونه (reverse turn) یا پیچش سنجاق‌سری** (hairpin turn) است.
- برای تشکیل این ساختار **حضور ٤ اسیدآمینه** لازم است و بیشتر حاوی **گلیسین، پرولین** و معمولاً آسپارژین می‌باشد.
- پیوندهای هیدروژنی در این خمیدگی بین اکسیژن کربونیل **ریشه n و هیدروژن آمین ریشه n+3** در همان زنجیر پلی پپتیدی تشکیل می‌شوند.
- **در β turn نوع I (که فراوان تر است) در موقعیت ۲ ایزومر Cis اسیدآمینه پرولین قرار دارد و در نوع II در موقعیت ۳ اسید آمینه گلیسین وجود دارد.**

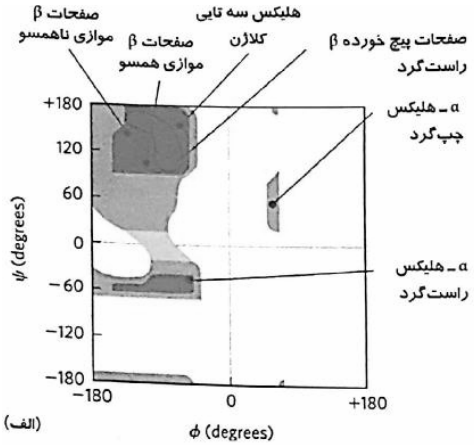


شکل ۴۳: نوع II

٤. پیچ گاما:

- نوعی خمیدگی است که کمتر در پروتئین‌ها دیده می‌شود و در **تشکیل آن ۳ اسید آمینه** حضور دارند که پیوند هیدروژنی بین اسیدآمینه **n و اسیدآمینه n+2** تشکیل می‌شود.

» نمودار راماچاندران



شکل ۴۴: نمودار راماچاندران

- به‌طور قراردادی زاویه پیوندی حاصل از چرخش حول کربن آلفا (Cα -C) در یک پیوند پپتیدی را با Ψ (سای) و برای پیوند N-Cα را با Φ (فی) نشان می‌دهند. اگرچه دامنه چرخش زوایای Φ و Ψ از ۱۸۰- تا ۱۸۰+ است ولی به‌دلیل تداخل فضایی بین اتم‌ها در اسکلت پلی پپتیدی و زنجیره‌های جانبی اسید آمینه‌ها مقدار زوایا محدود می‌شود. نمودار راماچاندران مقادیر مجاز برای زوایایی فی و سای اسید آمینه را در انواع ساختمان‌های دوم پروتئین‌ها نشان می‌دهد.
- گلیسین به‌دلیل زنجیره جانبی کوچک، کمترین ممانعت فضایی را داشته؛ بنابراین زوایای Φ و Ψ آن دامنه وسیعی دارد.
- پرولین به‌دلیل قرارگرفتن زاویه Φ آن در حلقه، انعطاف‌پذیری کمی دارد و در دامنه ۸۵- تا ۳۵- محدود می‌شود.
- والین، لوسین و ترئونین به‌دلیل انشعاب در کربن بتا دامنه محدودتری دارند.
- مثلاً طبق شکل: آلفا هلیکس راست‌گردان هردو زاویه Φ و Ψ منفی، در کلاژن Φ منفی و Ψ مثبت، در مارپیچ چپ‌گرد Φ و Ψ هردو مثبت، β_sheet همسو و ناهمسو Φ منفی و Ψ مثبت در کلاژن، صفحات بتا موازی همسو و ناهمسو Φ منفی و Ψ مثبت است.

جدول ۹: زاویه پیوند بر اساس ساختار

ساختار	زاویه تقریبی پیوند		باقی‌مانده در هر نوبت	پیچ هلیکس (Å)
	ϕ	ψ		
Right-handed α-helix (3.16_{13}-helix)	-۵۷	-۴۷	۳/۶	۵/۴
3_{10} -helix	+۴۹	-۲۶	۳/۰	۶/۰
Parallel β-strand	-۱۱۹	+۱۱۳	۲/۰	۶/۴
Anitparallel β-strand	-۱۳۹	+۱۳۵	۲/۰	۶/۸
Polyproline type II	-۷۸	+۱۴۹	۳/۰	۹/۴

طبقه‌بندی ساختمان‌های پروتئینی به کلاس‌های مختلف براساس ساختمان دوم غالب موجود در پروتئین است، بر این اساس پروتئین‌ها به ٤ گروه تقسیم می‌شوند:

جدول ۱۰: طبقه‌بندی ساختمان پروتئینی بر اساس ساختمان دوم غالب موجود در پروتئین

کلاس	ساختمان دوم غالب	مثال
all - α	مارپیچ α	میوگلوبین، هموگلوبین، لیزوزیم
α/β	مارپیچ α و رشته β متناوب (beta sheet twisted)	لاکتات دهیدروژناز، فسفوگلیسرات کیناز
β + α	مارپیچ α و رشته β غیرمتناوب	تریوز فسفات ایزومراز، پیرووات کیناز
all -β	**رشته β (رشته بتای ناهمسو روی هم پیچ خورده است و Greek key نام دارد بخصوص در سوپراکسید دیس موتاز و در کانکاوالین یه آن Jelly roll گفته می‌شود)**	Cu، Zn – سوپراکسید دیس‌موتاز، کانکاناوالین A، ایمنوگلوبولین ها

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

اسیدآمینه‌های گلوتامات، آلانین، و لوسین به ترتیب تمایل به حضور در مارپیچ آلفا دارند (طبق رفرنس لنینجر: گلوتامات، متیونین، آلانین و لوسین) ولی والین، ایزولوسین و تیروزین تمایل بیشتر به حضور در رشته‌های بتا دارند و در بتا ترن گلیسین، آسپارژین و پرولین پراکنش بیشتری دارند. سرین، آسپارتات و آسپارژین تمایل به برهم زدن مارپیچ آلفا دارند. پرولین تمایل به برهم زدن هر دو ساختار آلفا و بتا دارد؛ زیرا فاقد گروه NH است و ساختار حلقوی آن مقدار زاویه سای به حدود ۶۰ درجه محدود می‌کند.

جدول ۱۱: فرکانس‌های نسبی اسیدآمینه‌های باقی‌مانده در ساختار ثانویه

آمینو اسید	α helix	β sheet	Reverse turn
Glu	**۱/۵۹**	۰/۵۲	۱/۰۱
Ala	**۱/۴۱**	۰/۷۲	۰/۸۲
Leu	۱/۳۴	۱/۲۲	۰/۵۷
Met	۱/۳۰	۱/۱۴	۰/۵۲
Gln	۱/۲۷	۰/۹۸	۰/۸۴
Lys	۱/۲۳	۰/۶۹	۱/۰۷
Arg	۱/۲۱	۰/۸۴	۰/۹۰
His	۱/۰۵	۰/۸۰	۰/۸۱
Val	۰/۹۰	**۱/۸۷**	۰/۴۱
Ile	۱/۰۹	**۱/۶۷**	۰/۴۷
Tyr	۰/۷۴	**۱/۴۵**	۰/۷۶
Cys	۰/۶۶	۱/۴۰	۰/۵۴
Trp	۱/۰۲	۱/۳۵	۰/۶۵
PHe	۱/۱۶	۱/۳۳	۰/۵۹
Thr	۰/۷۶	۱/۱۷	۰/۹۶
Gly	۰/۴۳	۰/۵۸	**۱/۷۷**
Asn	۰/۷۶	۰/۴۸	**۱/۳۴**
Pro	۰/۳۴	۰/۳۱	**۱/۳۲**
Ser	۰/۵۷	۰/۹۶	۱/۲۲
Asp	۰/۹۹	۰/۳۹	۱/۲۴

ساختارهای فوق ثانویه یا Motif

از چندین ساختار دوم با شکل فضایی خاصی تشکیل شده‌اند که در برخی پروتئین‌ها مشاهده می‌شوند.

۱. **موتیف Helix-Loop-Helix یا EF-hand**: در ساختمان‌های **پروتئین‌های اتصالی به یون کلسیم** مانند **پاروآلبومین، تروپونین C، کلسی کوئسترین و کالمودولین** است.

۲. **موتیف Helix-turn-Helix:** در ساختمان **پروتئین‌های اتصالی به DNA** نظیر **پروتئین‌های سرکوبگر** (respressor) وجود دارد.

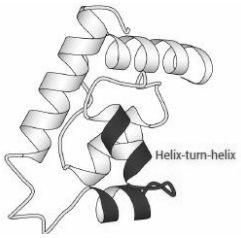
۳. **موتیف Zinc finger یا انگشت روی:** در ساختمان برخی **پروتئین‌های متصل به DNA مانند گیرنده هورمون‌های استروئیدی، تیروئیدی و ویتامین‌های محلول در چربی (A و D)** وجود دارند. در ساختمان این موتیف اتم روی با ٤ سیستئین و یا ۲ سیستئین و ۲ هیستدین متصل می‌شود؛ که مورد دومی در **فاکتورهای رونویسی مثل TF II A** وجود دارد.

٤. **موتیف Zipper Leucine:** در ساختمان پروتئین‌های اتصالی به DNA مانند فاکتورهای رونویسی وجود دارد، در این ساختار هر لوسین با لوسین بعدی ٦ اسیدآمینه فاصله دارد. غلظت بالایی از لیزین و آرژنین دارد.

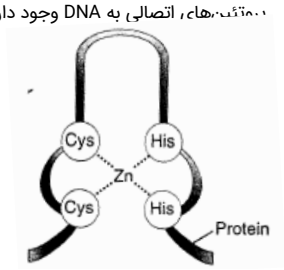
۵. **موتیف Rossman:** حاوی ٤ هلیکس و یک β sheet ٦ رشته‌ای است. در ساختمان آنزیم‌های **دهیدروژناز** وابسته به NAD^+ (**کلاس آنزیمی اکسیدوردوکتازها**) وجود دارد؛ مانند **لاکتات دهیدروژناز، مالات دهیدروژناز و گلیسرآلدهید ۳ فسفات دهیدروژناز**

٦. **موتیف β Barrel یا بشکه بتا:** ساختار استوانه‌ای است که بدنه آن از β sheet تشکیل شده است. در ساختمان پورین‌ها مانند **آکواپورین‌ها** وجود دارد که پورین‌ها در **غشاء بیرونی باکتری‌های گرم منفی** و میتوکندری دیده می‌شوند و فضای داخلی آن‌ها برای عبور این مواد کانالی است. همچنین در ساختار آنزیم **فسفوهگزوز ایزومراز** وجود دارد.

۷. **موتیف کلید یونانی (Greek key motif): چهار رشته بتای ناهمسو روی هم پیچ خورده** است.



شکل ۴۵: موتیفHelix-turn-helix ، یک ساختار فوق ثانویه است که در بسیاری از پروتئین‌های اتصالی به DNA وجود دارد.



شکل ۴۶: انگشت روی

۳. ساختمان سوم پروتئین‌ها (Teriary structure)

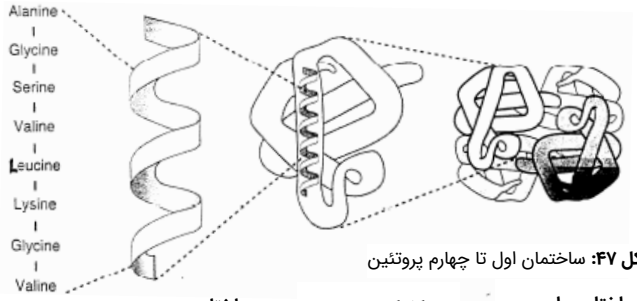
- دراثر ارتباط فضایی آمینواسیدهایی که در ساختمان اول و دوم در فاصله دورتری از یکدیگر قرار دارند ایجاد می‌شود؛ و مهم‌ترین پیوند در تشکیل این ساختار **پیوندهای هیدروفوب یا آبگریز** است. درحقیقت بعد از ایجاد ساختمان دوم یک پروتئین محلول، تمایل دارد که به فرم کروی در آید، برای این امر، نواحی هیدروفوب زنجیر پلی پپتیدی به داخل حرکت کرده و از آب دور می‌شوند و نواحی آبدوست هیدروفیل در سطح بیرونی تجمع می‌یابند که این پدیده را تاخوردگی یا **folding** می‌گویند. **این جاذبه‌های آبگریز نقش مهمی در مولکول‌های نظیر میوگلوبین برای ایجاد ساختار کروی دارد.**
- دراثر تشکیل ساختمان سوم، آمینواسیدهایی که در ساختار اول در فاصله دورتری نسبت به یکدیگر قرار گرفته بودند در مجاورت هم قرار می‌گیرند؛ مثلاً در جایگاه فعال تمامی **سرین پروتئازها**، **هیستدین، آسپارتات و سرین** وجود دارد که این ۳ اسیدآمینه در ساختار اول به‌ترتیب در موقعیت‌های ۵۷، ۱۰۲ و ۱۹۵ بودند که بعد از تشکیل ساختمان سوم در مجاورت هم قرار گرفته و تشکیل **تریاد کاتالیتیک** می‌دهند.
- **به طور کلی ٤ نوع پیوند در پایداری ساختمان سوم پروتئین ها نقش دارند: آبگریز (مهمترین)، هیدروژنی، یونی (مثل پیوند گلوتامات منفی با لیزین مثبت) و دی سولفیدی**

نکته: Domain بخشی از یک رشته پلی پپتیدی است که به‌طور **مستقل** پایدار است، دارای **ساختمان سوم** بوده و عملکرد خاصی دارد و گاهی اوقات با جداشدن از باقیمانده پلی پپتیدی ساختار و عملکرد خود را حفظ می‌کند. **یک دومن حاوی چند موتیف است. لیزوزیم، میوگلوبین و تریوزفسفات ایزومراز دارای یک دومن ولی لاکتات دهیدروژناز دارای دو دومن می باشد.**

٤. ساختمان چهارم پروتئین (Quaernary Structure)

- ارتباط فضایی زنجیرها ازطریق **پیوندهای غیرکوالانسی** است. **پس پیوند پپتیدی نقشی در این ساختمان ندارد.** مثل **هموگلوبین، آسپارتات ترانس کربامیلاز، یا لاکتات دهیدروژناز**. در انسولین و آنتی‌بادی‌ها که پیوندهای دی سولفیدی کوالانسی وجود دارد، ساختمان چهارم وجود ندارد. **پروتئین متصل‌شونده به DNA به‌نام Cro، رینو ویروس، پوشش پروتئینی پولیوویروس و ویروس موزائیک تنباکو دارای ساختار چهارم است.**
- به هر زنجیر پلی پپتیدی مونومر یا زیرواحد می‌گویند. پروتئین متشکل از حداقل دو زیرواحد را **اولیگومر یا مولتیمر** می‌نامند. ساختمان فضایی پروتئین‌های مولتیمری با اتصال به لیگاند تغییر می‌کند که این اساس تغییر فعالیت آن‌ها به‌واسطه تنظیم آلوستریک است. درحقیقت در تنظیم آلوستریک، اتصال یک لیگاند به یک زیرواحد تمایل زیرواحدهای دیگر را برای اتصال افزایش می‌دهد که به این **اثر تعاونی** می‌گویند. مثال: هموگلوبین از ٤ زنجیره پلی پپتیدی؛ یعنی از ۲ زنجیره α و ۲ زنجیره β تشکیل شده است، این چهار زنجیره با یکدیگر پیوند یافته و مولکول هموگلوبین را می‌سازند. اتصال O_2 به زیرواحدهای هموگلوبین تمایل زیرواحدهای دیگر را برای اتصال به اکسیژن افزایش می‌دهد **(اثر تعاونی).**

آنزیم هایی چون مالات دهیدروژناز، گلیکوژن فسفریلاز، پیروات کیناز، سوپراکسید دیس موتاز، فسفوگلیسرات موتاز و آسپارتات ترانس کربامویلاز نیز دارای ساختمان چهارم هستند.

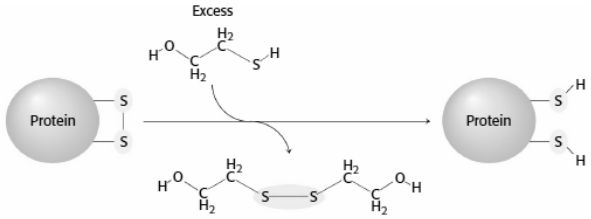


شکل ۴۷: ساختمان اول تا چهارم پروتئین

ساختار اول **ساختار دوم** **ساختار سوم** **ساختار چهارم**

تعیین توالی زنجیر پلی پپتیدی

برای تعیین توالی زنجیر پلی پپتیدی ابتدا لازم است که ساختمان‌های دوم، سوم و چهارم باز شوند. برای این منظور می‌توان از عوامل دناتوره کننده مثل **اوره، سدیم دودسیل سولفات، گوانیدین هیدروکلراید (هر سه تداخل با پیوندهای آبگریز)** و سایر حلال‌های آلی بهره برد. معرف‌هایی مثل اوره و **گوانیدین هیدروکلراید** به‌طور موثری پیوندهای غیرکوالان را می‌شکنند. برای **احیای اتصالات دی سولفیدی و شکست آن‌ها** از **مرکاپتواتانول** یا **دی تیوتریتول** استفاده کرد. **برای جلوگیری از تشکیل مجدد اتصالات سولفیدی از یدواستات استفاده می‌شود. در حضور مقادیر زیاد مرکاپتواتانول، دی سولفیدها (سیستین ها) به‌طور کامل به سولفیدریل‌ها (سیستئین ها) تبدیل می‌شوند.**



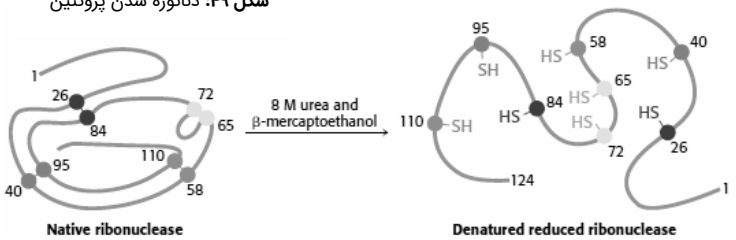
شکل ۴۸: نقش بتا-مرکاپتواتانول در احیای پیوندهای دی سولفید. وقتی که دی سولفیدها احیا شدند، بتا-مرکاپتواتانول اکسیده می‌شود و دایمرها را تشکیل می‌دهد.

- **در حضور مرکاپتواتانول و اوره، محصول یک زنجیر پلی پپتیدی کاملا احیا شده با پیچ‌های نامنظم و فاقد فعالیت آنزیمی (دناتوره) است.**
- در مرحله بعد باید از آنزیم‌هایی که پیوندهای پپتیدی را به‌طور اختصاصی می‌شکنند برای تبدیل زنجیره‌های طویل به پپتیدهای کوتاه استفاده کرد؛ یعنی پروتئولیز آنزیمی با استفاده از آندوپپتیدازها و یا هیدرولیز شیمیایی
- **تریپسین**: شکستن پیوند پپتیدی از **انتهای کربوکسیل** اسیدآمینه‌های بازی: **لیزین، آرژنین**
- **کیموتریپسین**: شکستن پیوند پپتیدی از انتهای **کربوکسیل اسید آمینه‌های آروماتیک**

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

- **پپسین**: از **انتهای آمین اسید آمینه‌های آروماتیک**
- **پروتئاز V8 استاف اوروئوس**: شکستن پیوند پپتیدی از انتهای کربوکسیل اسیدآمینه‌های اسیدی

شکل ۴۹: دناتوره شدن پروتئین



هیدرولیز شیمیایی ازطریق:

- **سیانوژن بروماید** (CNBr): از **انتهای کربوکسیل متیونین**
- **هیدروکسیل آمین**: **بین آسپارژین و گلیسین**
- **یدوزبنزن:** بعد از کربوکسیل تریپتوفان

جدول ۱۲: برش‌های خاص پلی‌پپتیدها	
معرف	**محل برش**
برش شیمیایی	
Cyanogen bromide	**کربوکسیل سمت باقی‌مانده میتونین**
O-Iodosobenzoate	کربوکسیل سمت باقی‌مانده تیریپتوفان
Hydroxylamine	باند گلایسین - آسپاراژین
2-Nitro-5-thiocyanobenzoate	آمینواسید سمت باقی‌مانده سیستئین
برش آنزیمی	
Trypsin	کربوکسیل سمت باقی‌مانده لیزین و آرژنین
Clostripin	کربوکسیل سمت باقی‌مانده آرژنین
StapHylococcal protease	کربوکسیل سمت باقی‌مانده آسپارتات و گلوتامات (گلوتامات در شرایط خاص)
Thrombin	کربوکسیل سمت باقی‌مانده آرژنین
Chymotrypsin	کربوکسیل سمت **تیروزین، تریپتوفان، فنیل آلانین، لوسین و متیونین**
Carboxypeptidase A	**آمینواسید سمت C-ترمینال (آرژنین، لیزین یا پرولین شامل نمی‌شود.)**
Carboxypeptidase B	**آمینواسید سمت C-ترمینال آرژنین، لیزین**

تعیین اسید آمینه پپتیدهای کوتاه: روش سانگر و ادمن که در هردو روش معرف‌ها به‌طور اختصاصی به اسید آمینه انتهای آمینی پپتید متصل و آن را جدا می‌کند. کروماتوگرافی، اسید آمینه جداشده را شناسایی می‌کند.

الف) سانگر (Sanger) ← با استفاده از **۲ و ٤- دی نیترو فلوئور بنزن** (واکنش با گروه اپسیلون آمین لیزین)

ب) ادمن (Edman): با استفاده از معرف ادمن (**فنیل ایزوتیوسیانات**) برای شناسایی آمینواسید انتهایی

- N- انتهایی زنجیره پلی پپتیدی با **ایزوتیوسیانات** در محیط قلیایی وارد واکنش شده و سپس در یک محیط اسیدی، اسید آمینه N- انتهایی مشتق فنیل تیوهیدانتوئین جدا می‌شود.
- برخلاف روش قبلی پروتئین هیدرولیز نمی‌شود و می‌توان تعیین توالی را ادامه داد. به همین خاطر برای تعیین توالی کل پلی پپتید مورداستفاده قرار می‌گیرد.
- **روش دانسیل کلراید**: توسط معرف دانسیل کلراید. بهتر از روش سانگر است و با **گروه هیدروکسیل اسید آمینه‌های الکل‌دار** نیز واکنش می‌دهد.

ج) تعیین اسید آمینه C- انتهایی

به‌وسیله آنزیم‌های کربوکسی پپتیداز اسید آمینه C- انتهایی را جدا و سپس به‌وسیله کروماتوگرافی اسید آمینه را تعیین می‌کنند.

پروتئین‌های بزرگ را می‌بایست در قطعات کوچک‌تر تعیین توالی کرد.

جدول ۱۳: واکنش‌های بیوشیمایی مهم زنجیر جانبی اسیدهای آمینه (ویژه دکتری).		
واکنش	**معرف**	**جزء اسید آمینه واکنش‌دهنده**
ارلیخ	پاردای متیل آمینوبنز آلدئید در HCL	حلقه اندول تریپتوفان
هاپکن و کل	اسید گلی اکسالیک در H_2SO_4	حلقه اندول تریپتوفان
گزانتوپروتئیک	اسید نیتریک	حلقه بنزنی تیروزین، فنیل آلانین، تریپتوفان
میلون	نیترات جیوه در اسید نیتریک	حلقه فنلی تیروزین
پاولی	اسید سولفانیلیک دیازوته	حلقه‌های ایمیدازولی هیستیدین و فنلی تیروزین
نیتروپروسیات	نیتروپروسیات سدیم	گروه تیول سیستئین
سالوان	سولفونات نفتوکینون و هیدروسولفیت سدیم	گروه تیول سیستئین
ساکاگوچی	α – نفتول و هیپوکلریت سدیم	گروه گوانیدینی آرژنین

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

نکته مهم: واکنش اسیدهای آمینه با نین هیدرین:

- جهت تشخیص اسیدهای امینه دارای اهمیت است.
- واکنش اسیدهای امینه با نین هیدرین ایجاد رنگ بنفش می‌کند.
- نین هیدرین باعث دکربوکسیله شدن اسیدهای آمینه می‌شود.
- **سایر اسیدهای آمینه به استثناء پرولین و هیدروکسی پرولین با نین هیدرین وارد واکنش شده و ایجاد رنگ بنفش می‌کنند که در طول موج ۵۷۰ nm دارای حداکثر جذب نوری می‌باشند. درصورتی‌که پرولین و هیدروکسی پرولین در واکنش با نین هیدرین ایجاد رنگ زرد می‌کنند و در طول موج ٤٤٠nm دارای حداکثر جذب نوری می‌باشند.**
- **سایر آمین‌ها با واکنش نین هیدرین، رنگ آبی تولید می‌کند.**
- **واکنش اسیدهای آمینه با نین هیدرین موجب تولید گاز CO_2 می‌شود درصورتی‌که سایر آمین‌های دیگر این چنین نیست.**

جدول ۱۴: واکنش‌های بیوشیمیایی مهم زنجیر جانبی اسیدهای آمینه (ویژه دکتری)		
گروه واکنشگر	**مصرف یا واکنش**	**محصول**
گروه‌های آمین ($NH_۲$)	**نین هیدرین** **فلورسکامین**	**محصول آبی‌رنگی که در ۵٤۰ nm جذب نوری دارد.** **محصولی که فلورسانس دارد.**
گروههای اسید کربوکسیلیک	الکل‌ها آمین‌ها کریو دی آمید	محصولات استر محصولات آمینی واکنش با نوکلئوفیل‌ها را فعال می‌کند
NH2 لیزین	۲، ۳، ٦- تری نیتروبنزن سولفونات انیدریدها آلدئیدها	محصولی که در ۳۶۶ nm جذب دارد. استیل آمین‌ها تولید اداکت‌های باز شیف
گروه گوانیدینو آرژنین	**واکنش ساکاگوچی**	**محصول صورتی- قرمز** که می‌تواند برای سنجش آرژینین به‌کار رود.
فنول تیروزین	I_2 استیک انهیدرید	یدیناسیون موقعیت‌های اورتو متصل به گروه هیدروکسیل بر روی حلقه آروماتیک استیلاسیون OH
اتم گوگرد زنجیر جانبی متیونین	۱- CH_3I (O^-) ۲- H_2O_2	محصول متیل سولفونیوم **متیونین سولفوکسید** با متیونین سولفون
سولفیدریل سیستئین	**یدواستات** **N - اتیل مال ایمید** **مواد معدنی جیوه** **اسید پرفورمیک** **دی تیونیترو بنزوئیک اسید**	محصول کربوکسی متیل تیو اتر افزودن محصول با S **با کمپلکس‌های حاوی جیوه** اسید سیستئینیک ($-SO_3H$) محصول زردی که از آن می‌توان برای تعیین مقدار گروه‌های - SH استفاده کرد.
فنل تیروزین و ایمیدازول هسیتیدین	**معرف پائولی**	محصول زرد تا مایل به قرمز

تاخوردگی پروتئین‌ها

فرایندی که پروتئین پس از تولد طی می‌کند تا شکل سه‌بعدی خود را به دست آورد. در داخل سلول پروتئین‌هایی وجود دارد که می‌توانند تاخوردگی صحیح پروتئین‌ها را تسهیل کنند. **مثل پروتئین دی سولفید ایزومراز (PDI) که به تشکیل پیوندهای دی سولفیدی صحیح بین رشته‌های سیستئین حین تاخوردگی کمک می‌کند. پرولیل سیس ترانس ایزومراز (PPI) که با تبدیل ایزومرهای سیس و ترانس به هم در تاخوردگی شرکت می‌کند. از آنجایی که عمده سولفیدریل اکسیدازهای یوکاریوت‌ها وابسته به ویتامین ریبوفلاوین هستند، کمبود ریبوفلاوین با افزایش احتمال تاخوردگی نامناسب پروتئین‌های دی سولفیدی همراه می‌باشد.**

تمامی پروتئین‌ها طی سنتز در داخل سلول، به‌طور خودبه‌خودی تا نمی‌شوند، تاشدن بسیاری از پروتئین‌ها با عمل پروتئین‌های اختصاصی تسهیل می‌گردد. چاپرون‌های مولکولی، پروتئین‌هایی هستند که با پلی پپتیدهایی واکنش می‌دهند که به‌طور نسبی و یا به‌طور غلط تا شده‌اند. **بدین‌ترتیب چاپرون‌ها مسیرهای صحیح تاشدن را تسهیل می‌کنند و یا محیط‌های کوچکی فراهم می‌کنند که در آن تاشدن قابل انجام است.** اولین کلاس خانواده‌ای پروتئین‌ها به‌نام Hsp70, عموماً با وزن مولکولی در حدود ۷۰,۰۰۰ دالتون است و در سلول‌هایی فراوان‌تر هستند که تحت اثرات ناشی از حرارت‌های بالا قرار دارند (به همین دلیل به آن‌ها پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat shock protein) با وزن مولکولی ۷۰,۰۰۰ یا Hsp70 می‌گویند). **Hsp70 به نواحی از پلی پپتیدهای بازنشده متصل می‌گردد که غنی از ریشه‌های آبگریز (هیدروفوب) بوده و بدین‌ترتیب مانع از تجمع نامناسب آن‌ها می‌شود.** از این‌رو، این چاپرون‌ها سبب (حفاظت) پروتئین‌هایی می‌شوند که با حرارت دناتوره شده‌اند و یا پپتیدهایی را محافظت می‌کنند که در حال سنتز هستند و هنوز تا نشده‌اند. پروتئین‌های Hsp70 تاشدن بعضی از پروتئین‌ها را تا زمانی مهار می‌کنند که از غشاء عبور نکرده‌اند. بعضی از چاپرون‌ها همایش ساختمان چهارم پروتئین‌های اولیگومری را نیز تسهیل می‌کنند. **پروتئین‌های Hsp70 در چرخه‌ای که نیاز به همکاری پروتئین‌های متعدد دیگر و هیدرولیز ATP دارد به پلی پپتیدها متصل شده و**

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

آن‌ها را آزاد می‌نمایند. طبق کتاب دولین تمامی چاپرون‌ها به ATP نیاز ندارند. با وجود این برخی پروتئین‌ها نمی‌توانند درحضور چاپرون‌های hsp70 فرایند تاشدن خود را تکمیل کنند و به خانواده hsp60 تحت عنوان چاپرونین‌ها، تحویل داده می‌شوند. چاپرونین‌ها ساختمان‌های چند زیرواحدی استوانه‌ای هستند که به پلی پپتیدهای تاشده درحالت گلبول-گداخته (molten-golbule) در نزدیکی حفره آبگریز مرکزی آن‌ها متصل می‌شوند. چاپرونین‌ها فعالیت ATPase دارند و با هیدرولیز ATP فرایند تاشدن را تسهیل می‌کنند. گلبول گداخته دارای ساختار دوم مشابه ساختار طبیعی بوده اما ساختار سوم آن نسبت به ساختار طبیعی پروتئین متفاوت می‌باشد. گلبول گداخته انعطاف‌پذیری بالایی نسبت به حالت طبیعی دارد ولی فاقد عملکرد می‌باشد. پروتئین‌های چاپرونی همچنین برای تاشدن مجدد پروتئین‌ها بعد از عبور آن‌ها از عرض غشاءهای سلولی موردنیاز هستند. یک سیستم از چاپرون‌ها انتقال پروتئین به داخل میتوکندری‌ها و به داخل و میان شبکه آندوپلاسمی را تسهیل می‌کنند. پروتئین‌ها با کونفورماسیون تانشده از میلان دولایه لیپیدی غشاءهای مربوط به میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی عبور می‌کنند و اغلب برای تسهیل تاشدن آن‌ها در داخل این اندامک‌های داخل سلولی نیاز به چاپرون‌های موضعی می‌باشد.

جدول ۱۵: چاپرون‌های موجود در شبکه آندوپلاسمی (ER)	
خانواده چاپرونی	**عملکرد**
HSP ۴۰	کمک به HSP ۷۰
HSP ۷۰	**تاشدن عمومی پروتئین در ER**
HSP ۹۰	**تاشدن عمومی پروتئین در ER**
HSP ۱۰۰	نامشخص
GrpE- مانند	کمک به HSP ۷۰
لکتین‌ها	تاشدن گلیکوپروتین
افساربند به ریبوزوم	کمک به HSP ۷۰
GRP94	پروتئین تنظیم‌شونده توسط گلوکز
PDI (پروتئین دی سولفید ایزومراز)	تولید پیوند دی سولفیدی
PPI (پرولیل سیس ترانس ایزومراز)	ایزومریزاسیون سیس ترانس پرولین
Calnexin (کالنکسین)	
Calreticulin (کالرتیکولین)	
Bip	پروتئین اتصال دهنده زنجیر سنگین ایمونوگلوبولین در شبکه آندوپلاسمی

برای چاپرون‌های Hsp70 و Hsp40 یوکاریوتی همولوگ‌های مشابه DnaK و DnaI در E. Coli وجود دارد. پروتئین‌های DnaK و DnaI اولین بار به‌عنوان پروتئین‌هایی شناسایی شدند که برای همانندسازی بعضی از مولکول‌های DNA ویروسی لازم بودند. (به همین دلیل با مخفف (Dna) نمایش داده می‌شوند.)

در Ecoli حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد پروتئین‌های سلولی برای تاشدن تحت شرایط طبیعی نیاز به سیستم چاپرونی، به‌نام **GroEL/GroES** دارند (وقتی سلول‌ها در استرس حرارتی هستند تا ۳۰ درصد نیاز به این کمک دارند) این پروتئین‌ها برای اولین بار زمانی شناخته شدند که مشخص شد برای رشد بعضی ویروس‌های باکتریایی لازم هستند به همین دلیل با (Gro) مشخص می‌شوند. پروتئین‌های تانشده در داخل پاکت‌هایی از کمپلکس GroEL قرار دارند که به‌طور موقتی با (سرپوش) GroES کلاهک‌دار می‌شوند. GroEL متحمل تغییرات کونفورماسیونی اساسی شده که همراه با هیدرولیز ATP و اتصال و رهاسازی GroES است و تاشدن پلی پپتید احاطه‌شده را تسهیل می‌کند. هرچند ساختمان چاپرونین GroEL/GroES شناخته شده می‌باشد، بسیاری از جزئیات مکانیسم آن هنوز نامشخص باقی مانده است.

بیماری ساختاری (Conformational disease)

برخی از بیماری‌ها نتیجه تاخوردگی غلط پروتئین‌ها هستند. در اکثر این بیماری‌ها، یک پروتئین محلول که به‌طور طبیعی از سلول ترشح می‌شود با تاخوردگی غلط ترشح شده و به یک آمیلوئید با تجمع صفحات بتا تبدیل می‌شود.

نکته: در بخش مرکزی صفحات بتا تجمع اسیدهای آمینه آروماتیک مشاهده می‌شود که ظاهراً در پایداری رسوبات نقش دارند.

نکته: علت اصلی این بیماری‌ها جهش و تغییر اسیدهای آمینه‌ها است که باعث تغییر کانفورماسیون پروتئین‌ها می‌شود.

نکته: رسوبات آمیلوئیدی نسبت به پروتئازها مقاوم می‌شوند، به همین دلیل با تجمع در بافت‌ها باعث نابودی آن‌ها می‌شوند.

- **بیماری‌های پریونی نظیر آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (جنون گاوی)، scrapie (اسکرابی) در گوسفندان و کروتزوفیلد-جاکوب در انسان‌ها نوع دیگری از بیماری‌های ساختاری هستند که دراثر تاخوردگی غلط پروتئین پریون (PrP) به‌وجود می‌آیند. پریون از پروتئین‌های طبیعی مغز است که تصور می‌شود در پیام‌رسانی سلولی مؤثر می‌باشد. کانفورماسیون طبیعی این پروتئین (PrPc) غنی از مارپیچ آلفا است که دراثر تغییر کانفورماسیون و تاخوردگی اشتباه (PrPc) میزان صفحات بتا افزایش می‌یابد شکل بیمار این پروتئین از نواحی هیدروفوب به یکدیگر متصل شده و رسوبات رشته‌ای نامحلولی را به‌وجود می‌آورند که با تخریب سلول‌ها همراه است.**
- برخی از بیماری‌های آمیلوئیدوزیس سیستیمیک است و بسیاری از بافت‌ها را درگیر می‌کند. آمیلوئیدوزیس سیستیمیک به‌علت رسوب فیبریل‌های حاوی زنجیر سبک ایمونوگلبولین‌ها با تاخوردگی غلط ایجاد می‌شود. میانگین سنی شروع این بیماری ٦٥ سال می‌باشد. بیماران دارای علائمی نظیر خستگی، گرفتگی صدا، التهاب و کاهش وزن بوده و بسیاری از آن‌ها یک سال پس از شروع علائم می‌میرند. این بیماری عمدتاً قلب و کلیه‌ها را تحت

هرگونه کپی یا واگذاری به غیر، از نظر شرعی و قانونی غیرمجاز و ناقض حقوق مؤلفان است.

کلاس‌ها			
نام	**روز و ساعت/ صفحه**	**تخفیف**	**توضیحات / هدیه**
کلاس گام برتر تغذیه	پنجشنبه و جمعه	۱۰ درصد یا ۴ قسط	سری گام به گام تغذیه، بیوشیمی و فیزیولوژی + جزوه و فیلم‌ّها + (**هدیه رایگان:** ۱۴ مرحله آزمون آنلاین)
کلاس گام به گام تغذیه	پنجشنبه و جمعه	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه و فیلم‌ها
کلاس گام به گام بیوشیمی	پنجشنبه	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه و فیلم‌ها
کلاس گام به گام فیزیولوژی	جمعه	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه و فیلم‌ها
فیلم‌ها			
فیلم گام برتر تغذیه	۳۲۰ ساعت	۱۰ درصد یا ۴ قسط	سری گام به گام تغذیه، بیوشیمی و فیزیولوژی + جزوه + (**هدیه رایگان:** ۱۴ مرحله آزمون آنلاین)
فیلم گام به گام تغذیه	۱۴۰ ساعت	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه
فیلم گام به گام بیوشیمی	۹۵ ساعت	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه
فیلم گام به گام فیزیولوژی	۸۰ ساعت	۱۰ درصد یا ۲ قسط	+ جزوه
جزوات			
جزوه گام برتر تغذیه	۴ جلد	۱۰ درصد	سری گام به گام تغذیه، بیوشیمی و فیزیولوژی
جزوه گام به گام تغذیه	۲ جلد	-	درسنامه کامل + تست
جزوه گام به گام بیوشیمی	۱ جلد	-	درسنامه کامل + تست
جزوه گام به گام فیزیولوژی	۱ جلد	-	درسنامه کامل + تست
سری میکروگام	تک جلدی	-	مجموعه تست‌های تالیفی با پاسخنامه تشریحی
بسته گام آخر تغذیه	۳ جلد	۱۰ درصد	سری گام آخر تغذیه، بیوشیمی و فیزیولوژی
جزوه گام آخر تغذیه	تک جلد	-	خلاصه درسنامه
جزوه گام آخر بیوشیمی	تک جلد	-	خلاصه درسنامه
جزوه گام آخر فیزیولوژی	تک جلد	-	خلاصه درسنامه
آزمون			
آزمون‌های مرحله‌ای	۱ تا ۱۴ مرحله	۱۰ درصد	آزمون آنلاین + کارنامه تکمیلی + پاسخنامه تشریحی
مشاوره			
مشاوره	۳، ۶ و ۹ ماه	تا ۲۰ درصد	مشاوره تلفنی + برنامه‌ریزی شخصی + مشاوره انگیزشی

جهت کسب اطلاعات بیشتر و قیمت دقیق محصولات به سایت ما به نشانی GamKonkur.com مراجعه فرمایید.