



# بیوشیمی تنفس

مدرس : مجید سیرتی ثابت

دانشیار گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



# مطالب مورد بررسی

■ ساختار و عملکرد میوگلوبین و هموگلوبین

■ آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین

■ سورفاکتانت

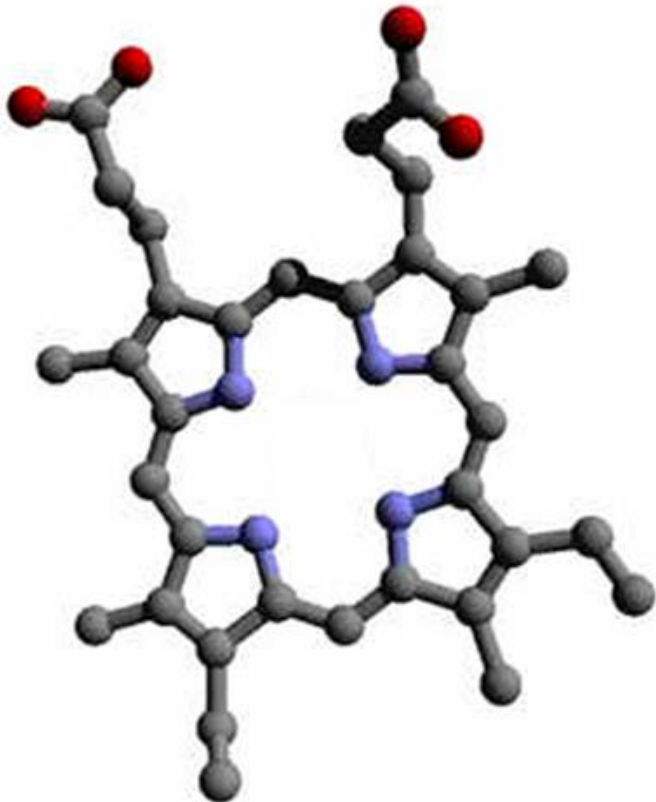
■  $\alpha_1$  - آنتی تریپسین

# میو گلوپین

# حلقه هم (Heme)

■ میوگلوبین و هموگلوبین پروتئین‌های مرکب هستند که دارای گروه الحاقی

(پروستتیک) **هِم** (Heme) می‌باشند.

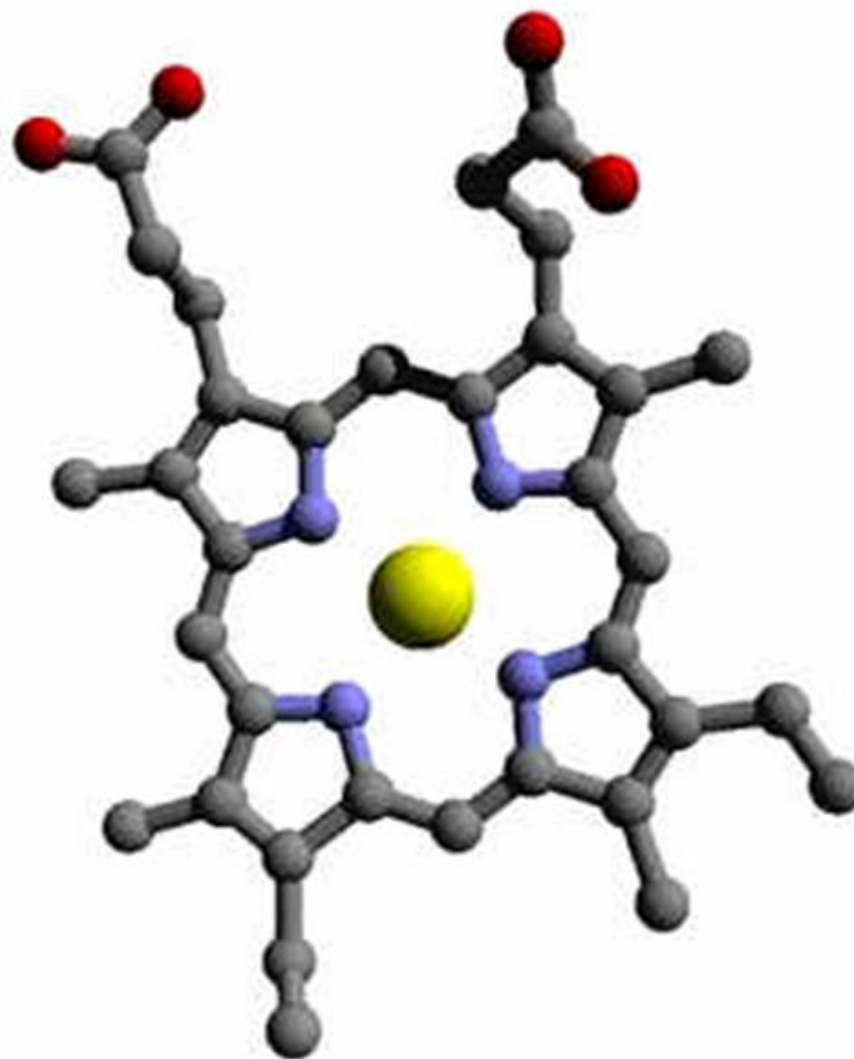


# حلقه هم (Heme)

- میوگلوبین و هموگلوبین پروتئین‌های مرکب هستند که دارای گروه الحاقی (پروستتیک) **هِم** (Heme) می‌باشند.
- حلقه **هِم** یک حلقه تتراپیرولی است که در ساختار آن چهار اتم نیتروژن وجود دارد.
- در وسط این حلقه  $Fe^{2+}$  قرار دارد که با چهار اتم نیتروژن پیوند دارد.



# حلقه هم (Heme)



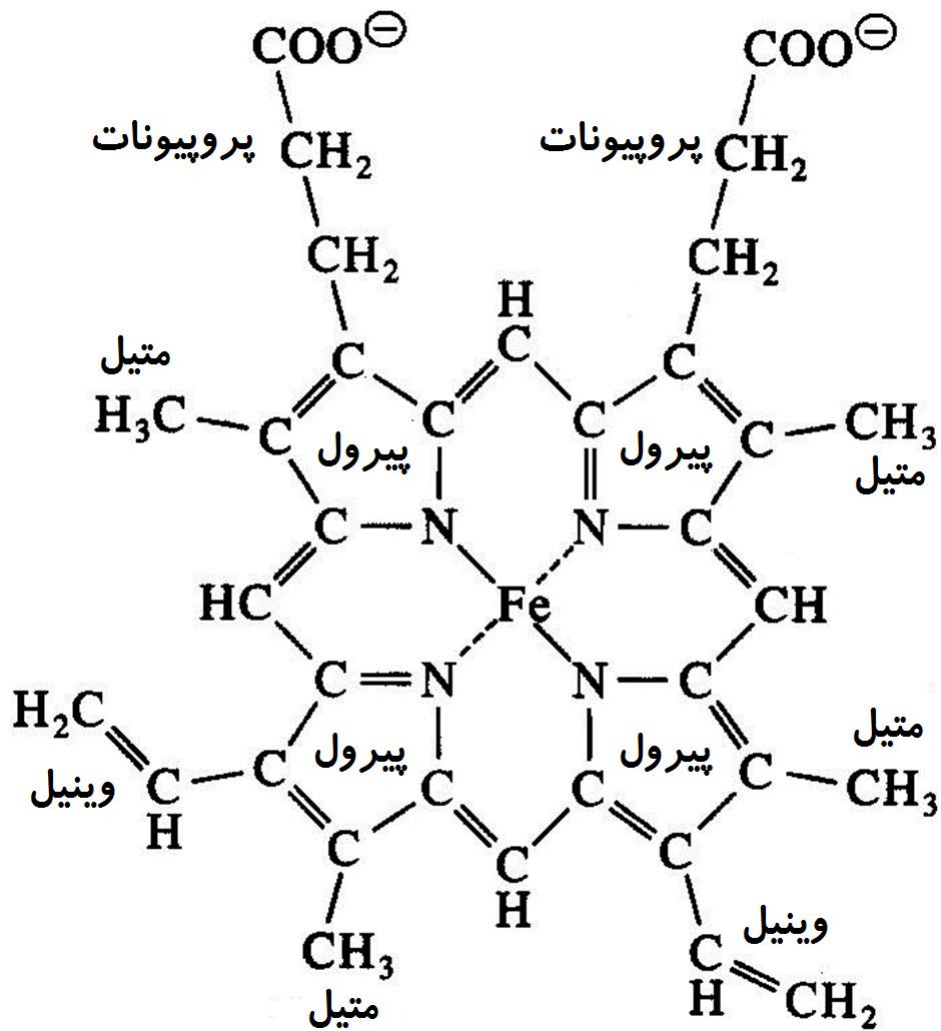
# حلقه هم (Heme)

- میوگلوبین و هموگلوبین پروتئین‌های مرکب هستند که دارای گروه الحاقی (پروستتیک) **هِم** (Heme) می‌باشند.
- حلقه **هِم** یک حلقه تتراپیرولی است که در ساختار آن چهار اتم نیتروژن وجود دارد.
- در وسط این حلقه  $Fe^{2+}$  قرار دارد که با چهار اتم نیتروژن پیوند دارد.
- چهار ریشه **متیل**، دو ریشه **وینیل** و دو ریشه **پروپیونات** به قسمت خارجی حلقه **هِم** موجود در میوگلوبین و هموگلوبین متصل هستند.





# حلقہ ہم (Heme)



# میوگلوبین

■ میوگلوبین پروتئینی کروی با ابعاد  $2/5$ ،  $3/5$  و  $4/5$  نانومتر است.

■ عمل میوگلوبین ذخیره اکسیژن در بافت عضلانی است. قسمت پروتئینی میوگلوبین

یک زنجیر پپتیدی با وزن مولکولی  $17000$  است که دارای  $153$  اسیدآمین

می باشد.

■ سطح داخل زنجیر پپتیدی میوگلوبین از اسیدهای آمینه دارای زنجیر جانبی آب گریز

تشکیل شده است و تنها دو اسید آمینه آب دوست **هیستیدین** که در امر اتصال

اکسیژن مهم هستند در داخل زنجیر پپتیدی میوگلوبین مشاهده می شوند.



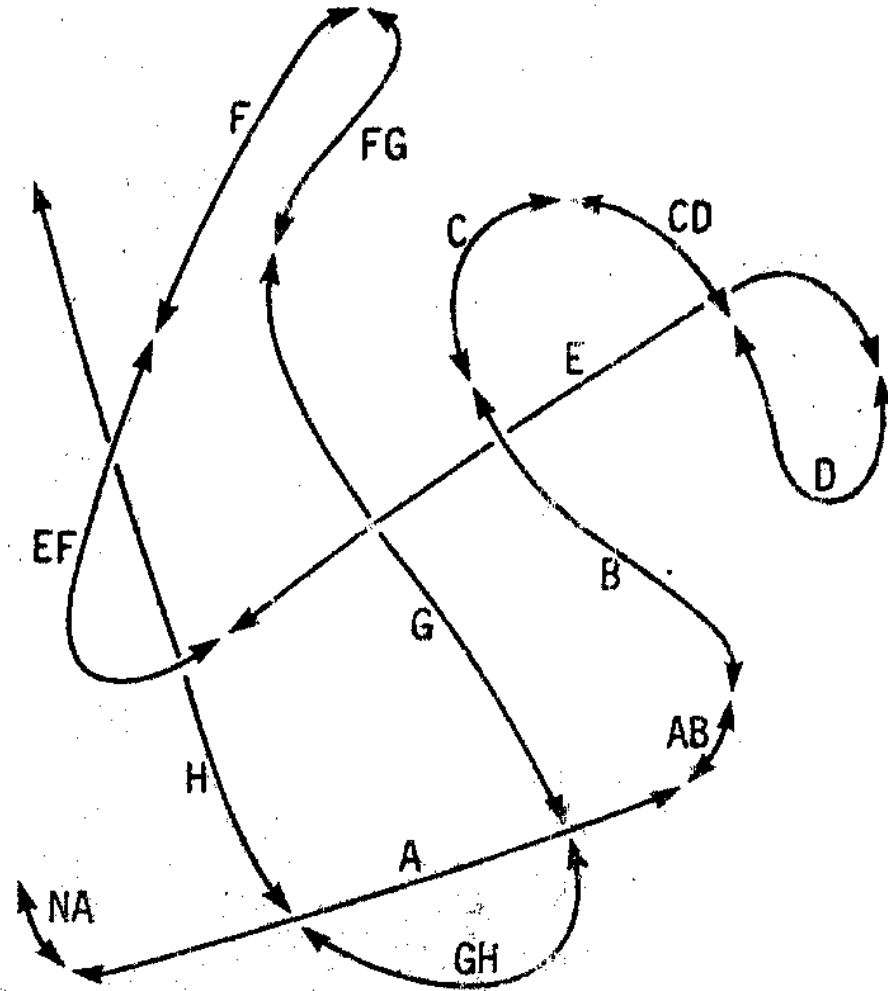


# میوگلوبین

- حدود ۷۵ درصد زنجیر پپتیدی میوگلوبین به صورت **ماریچ آلفا** است که هشت ناحیه ماریچ راست گردان را ایجاد می کند.
- هر کدام از این نواحی حدود ۷ الی ۲۰ اسید آمینه دارند و آن ها را با علامت A تا H نشان می دهند.



# میوگلوبین



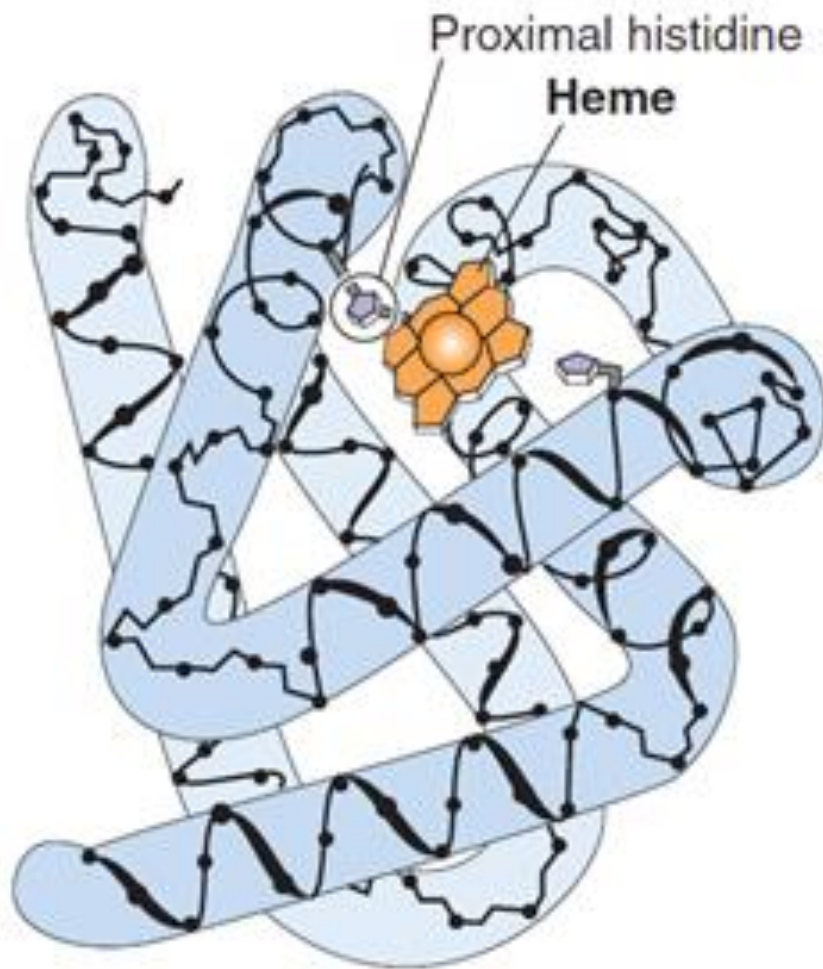


# میوگلوبین

- حدود ۷۵ درصد زنجیر پپتیدی میوگلوبین به صورت **ماریچ آلفا** است که هشت ناحیه ماریچ راست گردان را ایجاد می کند.
- هر کدام از این نواحی حدود ۷ الی ۲۰ اسیدآمینو دارند و آن ها را با علامت A تا H نشان می دهند.
- دو اسیدآمینو **هیستیدین** موجود در داخل مولکول، هیستیدین های **F8** و **E7** می باشند که به ترتیب به آن ها هیستیدین پروکسیمال (HisF8) و دیستال (HisE7) می گویند.



# میوگلوبین



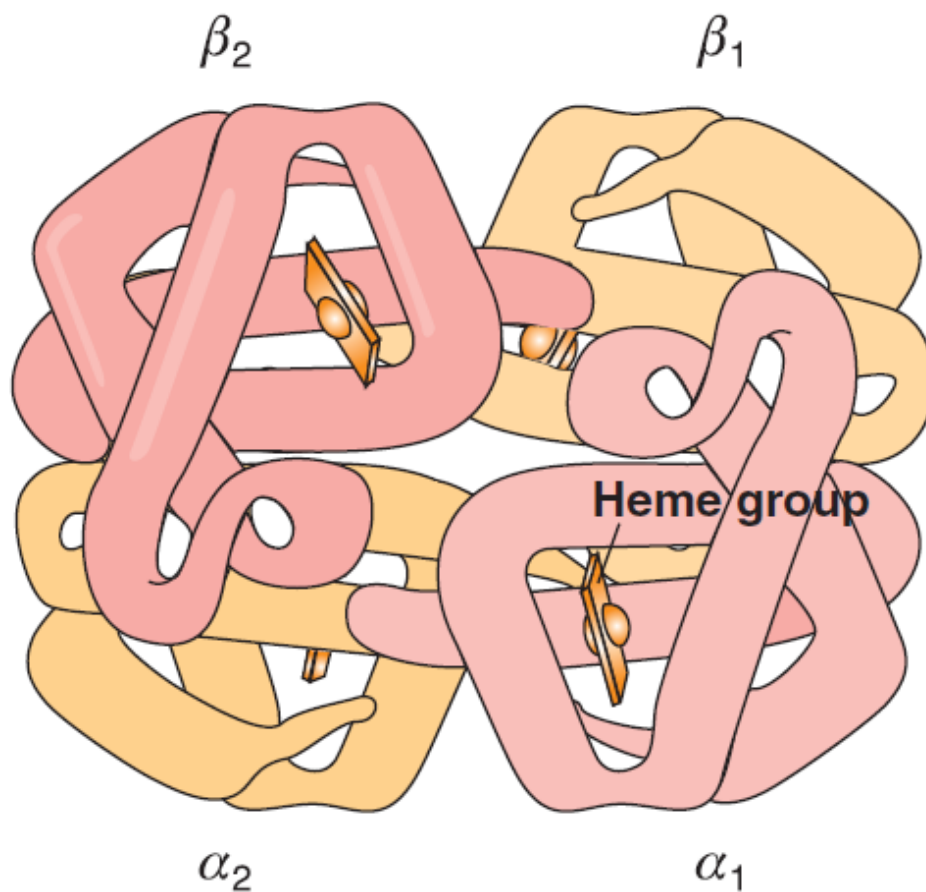
# میوگلوبین

- در میوگلوبین در غیاب اکسیژن یون آهن حلقه هم در جهت هیستیدین F8 به میزان  $0.03$  نانومتر خارج از سطح این حلقه قرار دارد.
- در حضور اکسیژن این فاصله به  $0.1$  نانومتر کاهش می یابد لذا اتصال اکسیژن به میوگلوبین سبب جابجایی اسید آمینه هیستیدین F8 و اسیدهای آمینه دیگر متصل به آن شده که پی آمد آن تغییر شکل فضایی پروتئین میوگلوبین است.

# هموگلوبین



# هموگلوبین



# اعمال هموگلوبین

■ انتقال اکسیژن از ریه‌ها به بافت‌های محیطی

■ انتقال دی‌اکسید کربن از بافت‌ها به ریه‌ها

■ نقش بافری (تامپونی)



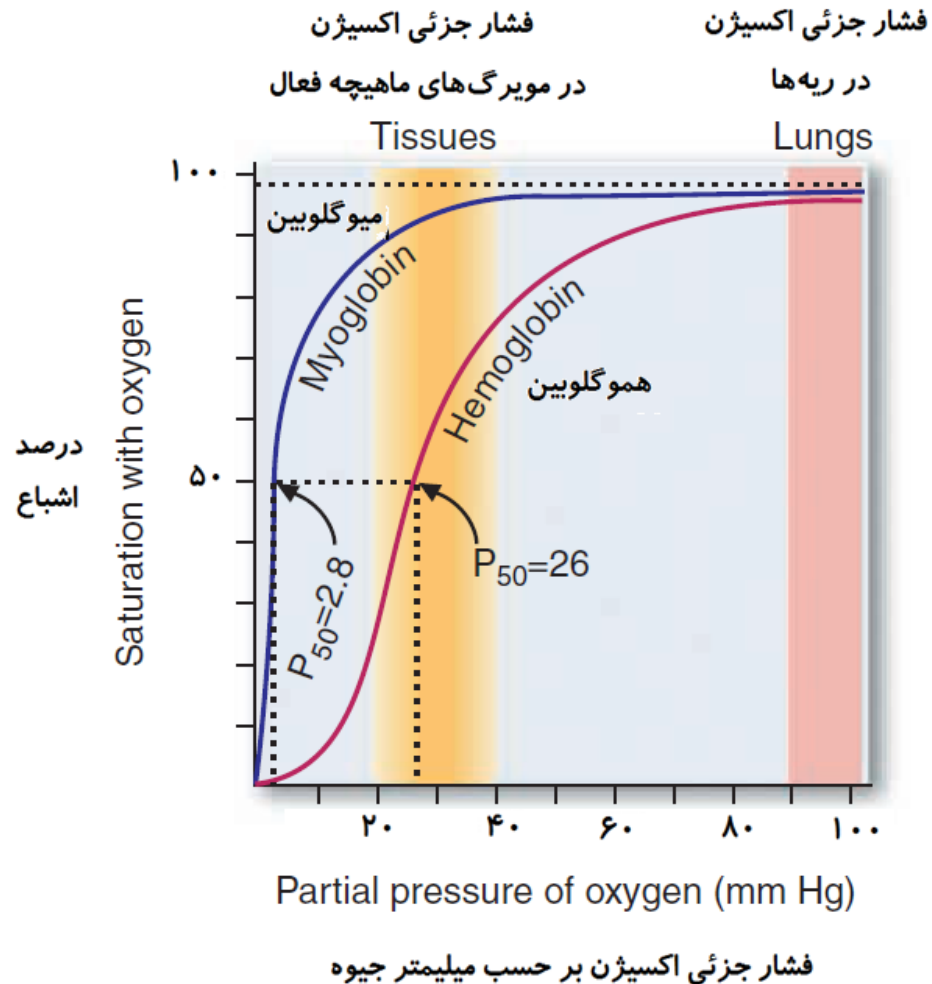
# انواع هموگلوبین‌ها (Hb) در افراد بالغ طبیعی

نوع هموگلوبین	ساختار	خصوصیات
هموگلوبین بالغین (HbA)	$\alpha_2\beta_2$	هموگلوبین غالب در بالغین (بیش از ۹۵ درصد)
هموگلوبین $A_2$ (HbA <sub>2</sub> )	$\alpha_2\delta_2$	مقدار این هموگلوبین در بالغین کمتر از ۳ درصد است
هموگلوبین جنینی (HbF)	$\alpha_2\gamma_2$	هموگلوبین اصلی جنین به هنگام تولد ۷۰ درصد هموگلوبین نوزاد را تشکیل می‌دهد

# اثر تعاونی یا مشارکتی

- شکل فضایی هموگلوبین به هنگام اتصال به اکسیژن تغییر می‌کند چنان که در هموگلوبین A یک جفت زیر واحد  $\alpha/\beta$  نسبت به جفت دیگر کمی چرخش می‌نماید.
- اتصال مولکول‌های ابتدایی اکسیژن به هموگلوبین سبب می‌شود اتصال مولکول‌های دیگر اکسیژن به هموگلوبین راحت‌تر صورت گیرد (اثر تعاونی یا مشارکتی).

# منحنی اشباع هموگلوبین



# P<sub>50</sub> هموگلوبین

■ به فشار جزئی اکسیژن هنگامی که میزان اشباع هموگلوبین ۵۰ درصد باشد P<sub>50</sub>

گفته می شود.

# $P_{50}$ هموگلوبین

■ به فشار جزئی اکسیژن هنگامی که میزان اشباع هموگلوبین ۵۰ درصد باشد  $P_{50}$

گفته می شود.

■  $P_{50}$  برای HbA برابر ۲۶mmHg و برای HbF برابر ۲۰ mmHg است.

■ این اختلاف باعث می شود که HbF موجود در جنین اکسیژن را از HbA مادر بگیرد.

# عوامل موثر روی تمایل هموگلوبین به اکسیژن

■ غلظت  $H^+$

■ میزان  $CO_2$

■ مقدار ۲ و ۳ - بیس فسفو گلیسرات (2,3-BPG)

■ دما



# عوامل موثر روی تمایل هموگلوبین به اکسیژن

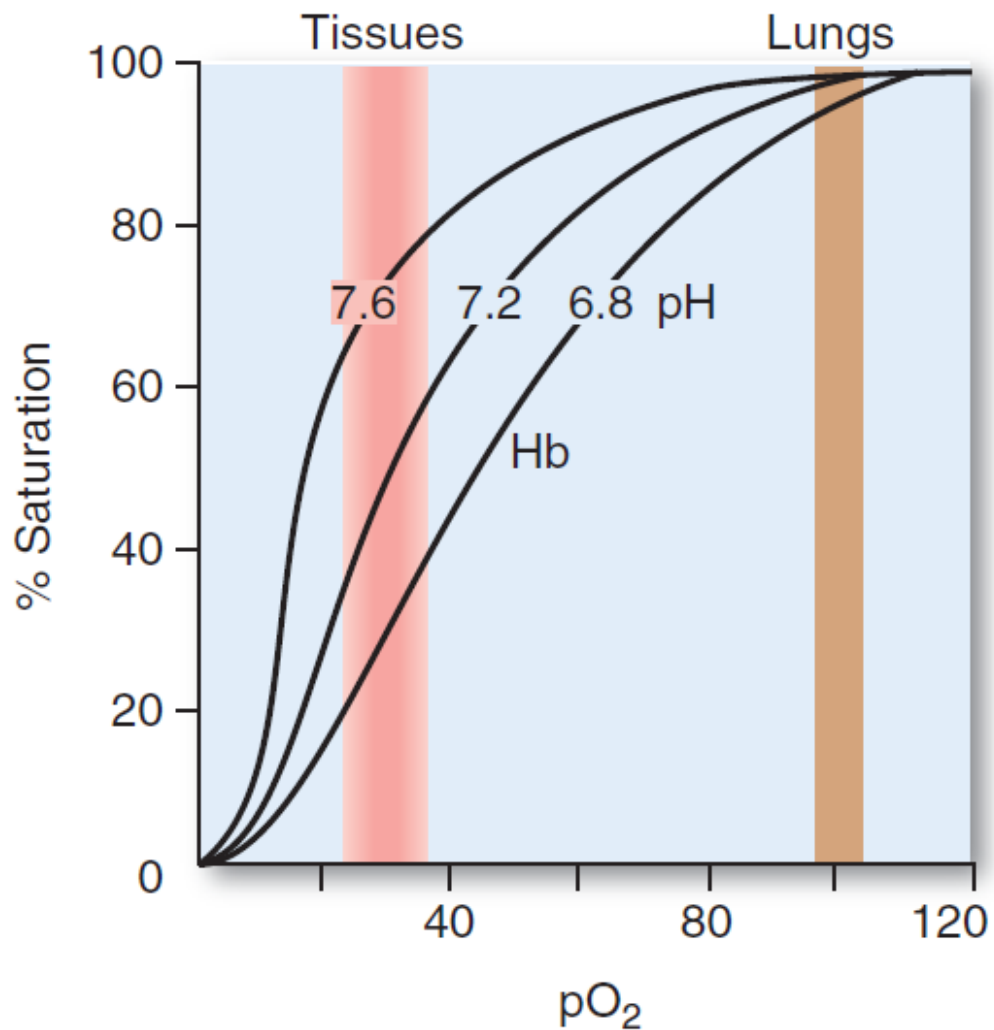
■ افزایش غلظت  $H^+$  (کاهش pH)، افزایش غلظت  $CO_2$ ، افزایش غلظت ۲ و ۳ -

بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG) و افزایش دما  $P_{50}$  را افزایش می دهند و تمایل

هموگلوبین به اکسیژن را کم می کنند.



# اثر pH روی منحنی اشباع هموگلوبین



# حالت T و R هموگلوبین

- معمولاً ساختمان چهارم هموگلوبینی که به مقدار جزئی اکسیژن گرفته را به صورت T نشان داده و ساختمان هموگلوبین اکسیژن دار را به صورت R مشخص می کنند.

# حالت T و R هموگلوبین

- معمولاً ساختمان چهارم هموگلوبینی که به مقدار جزئی اکسیژن گرفته را به صورت T نشان داده و ساختمان هموگلوبین اکسیژن دار را به صورت R مشخص می کنند.
- حالت T و R در تعادل با یکدیگر می باشند.

# حالت T و R هموگلوبین

- معمولاً ساختمان چهارم هموگلوبینی که به مقدار جزئی اکسیژن گرفته را به صورت T نشان داده و ساختمان هموگلوبین اکسیژن دار را به صورت R مشخص می کنند.
- حالت T و R در تعادل با یکدیگر می باشند.
- افزایش غلظت  $H^+$  (کاهش pH)، افزایش غلظت  $CO_2$ ، افزایش غلظت ۲ و ۳ - بیس فسفو گلیسرات (2,3-BPG) و افزایش دما سبب پایداری حالت T شده ( $P_{50}$  را افزایش می دهند) و تمایل هموگلوبین به اکسیژن را کم می کنند.

# جابجایی دی اکسید کربن توسط هموگلوبین

- هموگلوبین در جابجایی دی اکسید کربن نیز مشارکت می نماید.
- به هنگام آزاد شدن اکسیژن در بافتها، هموگلوبین می تواند به  $\text{CO}_2$  متصل شود.
- حدود ۲۳ درصد از  $\text{CO}_2$  به این صورت به طور مستقیم به هموگلوبین متصل شده و از بافت های محیطی به ریه ها منتقل می شود.
- در این حالت  $\text{CO}_2$  با گروه آمین انتهایی زنجیر آلفا واکنش داده و ایجاد کربومات را می نماید.

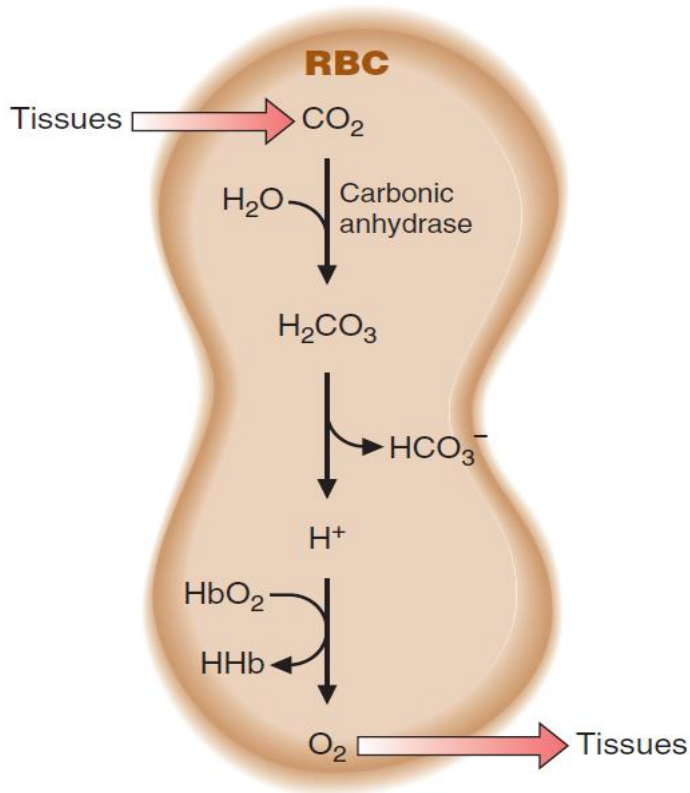


# اثر بوهر

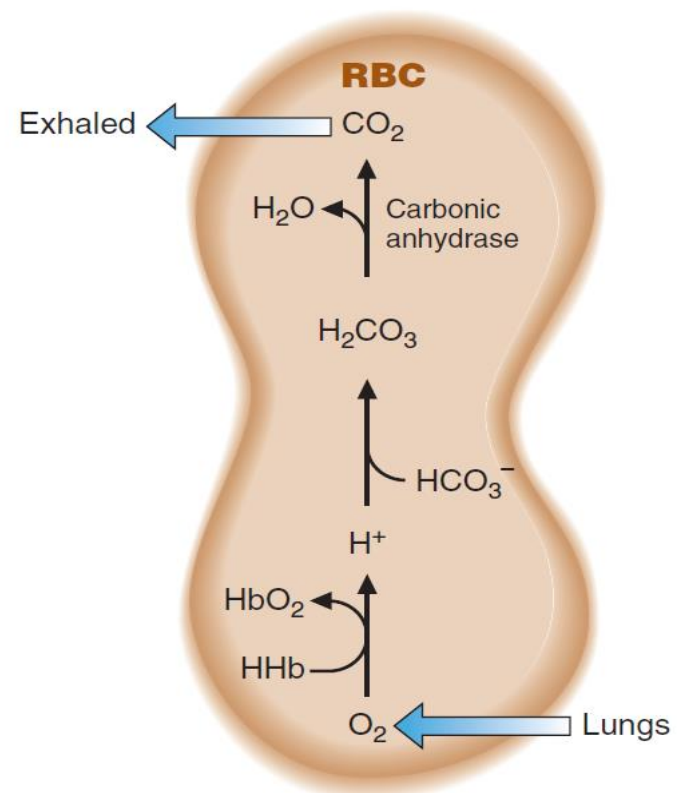
■ در اثر بوهر در مجاورت بافتها پروتون به اتم نیتروژن اسیدآمینه هیستیدین موجود در انتهای کربوکسیل زنجیر بتا متصل می‌گردد که همراه با آزادسازی اکسیژن توسط هموگلوبین است.

■ در ریه‌ها اتصال اکسیژن به هموگلوبین سبب شکستن پیوند الکترواستاتیکی بین اسیدهای آمینه انتهایی شده که این امر سبب آزاد شدن  $H^+$  نیز می‌گردد.

# اثر $H^+$ روی اتصال اکسیژن به هموگلوبین



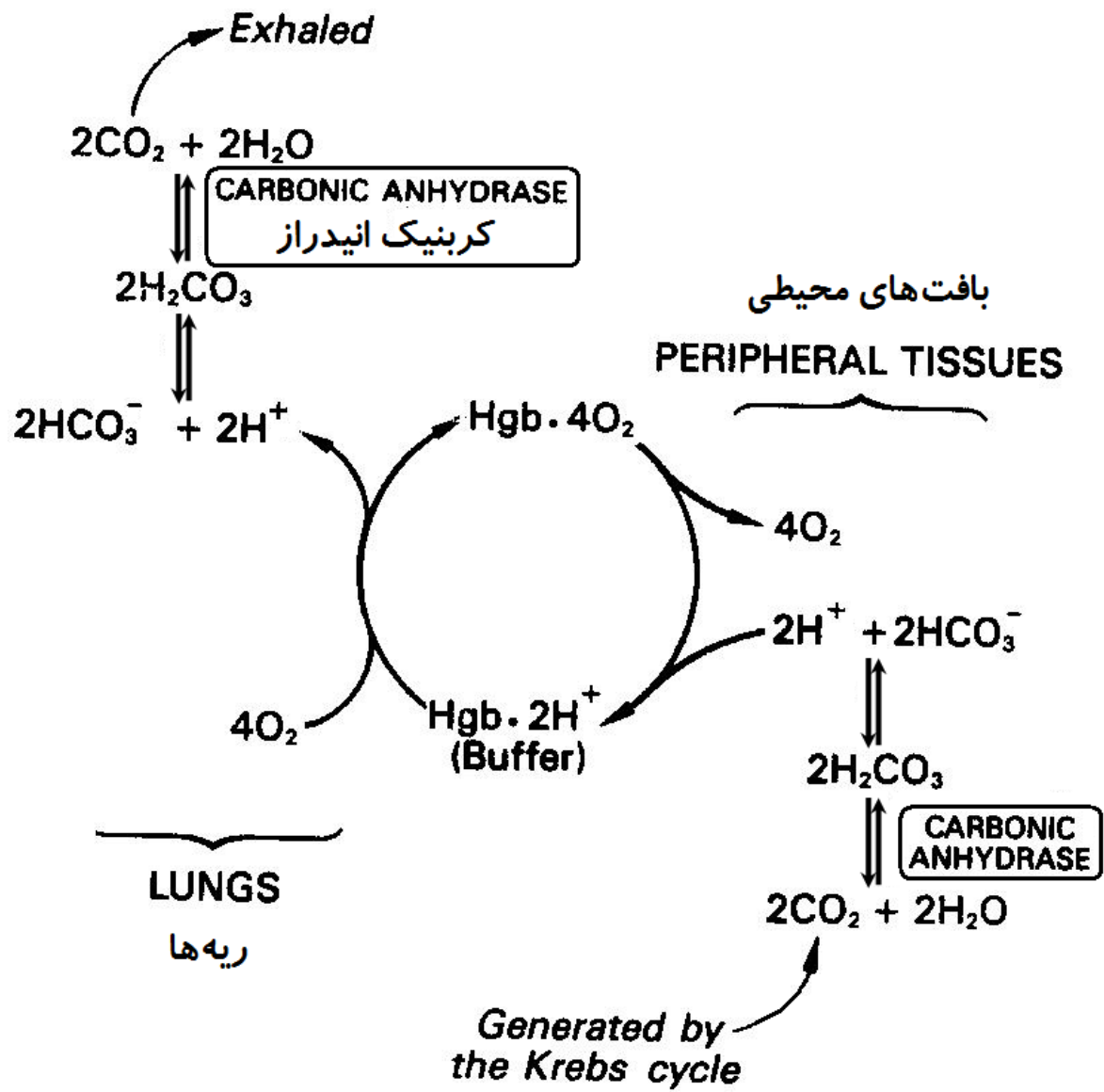
بافت



ریه



# اثر بوهر



## ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات

■ مولکول ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG) نیز می تواند روی تمایل هموگلوبین به اکسیژن اثر بگذارد.

■ این مولکول از ترکیب ۱ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات موجود در مسیر گلیکولیز ساخته می شود. این مولکول در شکافی که بین چهار زیر واحد مولکول هموگلوبین وجود دارد قرار می گیرد.



## ۲ و ۳ - بیس فسفو گلیسرات

- مولکول ۲ و ۳ - بیس فسفو گلیسرات تنها در حالت T می تواند در شکافی بین چهار زیر واحد مولکول هموگلوبین مستقر گردد.
- اتصال این مولکول به هموگلوبین سبب **پایداری** حالت T یا بدون اکسیژن هموگلوبین می شود.
- این مولکول با داکسی هموگلوبین میل ترکیبی بیش تری دارد.

## ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات

■ تمایل HbF موجود در جنین به اکسیژن از HbA مادر بیش‌تر است و یکی از دلایل آن تمایل کم‌تر HbF نسبت به HbA برای مولکول ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات است.

■ مولکول ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات به سازگاری بدن در مکان‌های دارای ارتفاع زیاد نیز کمک می‌نماید.

## ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات

- نگهداری خون در بانک خون سبب می‌شود خون توانایی آزادسازی اکسیژن و تأمین اکسیژن مورد نیاز بیمار را تا حدودی از دست بدهد.
- برای رفع این اشکال به خون‌های نگه‌داری شده در بانک خون اینوزین اضافه می‌کنند که قابل نفوذ به داخل اریتروسیت‌ها بوده و باعث تسریع یک سری واکنش و تولید 2,3-BPG می‌گردد.



# اتصال منوکسیدکربن به هموگلوبین

■ منوکسیدکربن (CO) نیز می‌تواند به هموگلوبین متصل گردد.

■ مشاهده شده است که منوکسیدکربن حدود ۲۵۰۰۰ مرتبه محکم‌تر نسبت به اکسیژن به حلقه هم آزاد متصل می‌شود در حالی که در هموگلوبین این نسبت به ۲۰۰ مرتبه کاهش می‌یابد. این امر به دلیل ممانعت فضایی حاصل از وجود زنجیر جانبی هیستیدین E7 است لذا تنها مقدار ناچیزی از هموگلوبین به منوکسیدکربن متصل می‌گردد.

■ کاهش میل ترکیبی منواکسید کربن با هموگلوبین دارای اهمیت بسزایی است. منواکسیدکربن در اثر کاتابولیسم حلقه پورفیرین مولکول هم در بدن تولید می‌شود و به طور طبیعی فقط یک درصد از هموگلوبین بدن آن ترکیب می‌شود.

# مت هموگلوبین

■ هنگامی که به دلیلی  $Fe^{2+}$  به  $Fe^{3+}$  در حلقه همِ هموگلوبین تبدیل شود

مت هموگلوبین به وجود می آید.

■ مت هموگلوبین به اکسیژن متصل نشده و نقشی در انتقال اکسیژن ندارد.

# هموگلوبین پاتی

■ موتاسیون در ژن کدکننده زنجیرهای آلفا و بتا می تواند بر روی عمل بیولوژیکی

هموگلوبین اثر بگذارد.

■ به حالتی که در اثر موتاسیون فعالیت زیستی هموگلوبین تغییر می یابد

هموگلوبین پاتی می گویند.

# اتصال نیتریک اکسید به هموگلوبین

■ نیتریک اکسید (NO) از جمله موادی است که می‌تواند به هموگلوبین متصل شود و

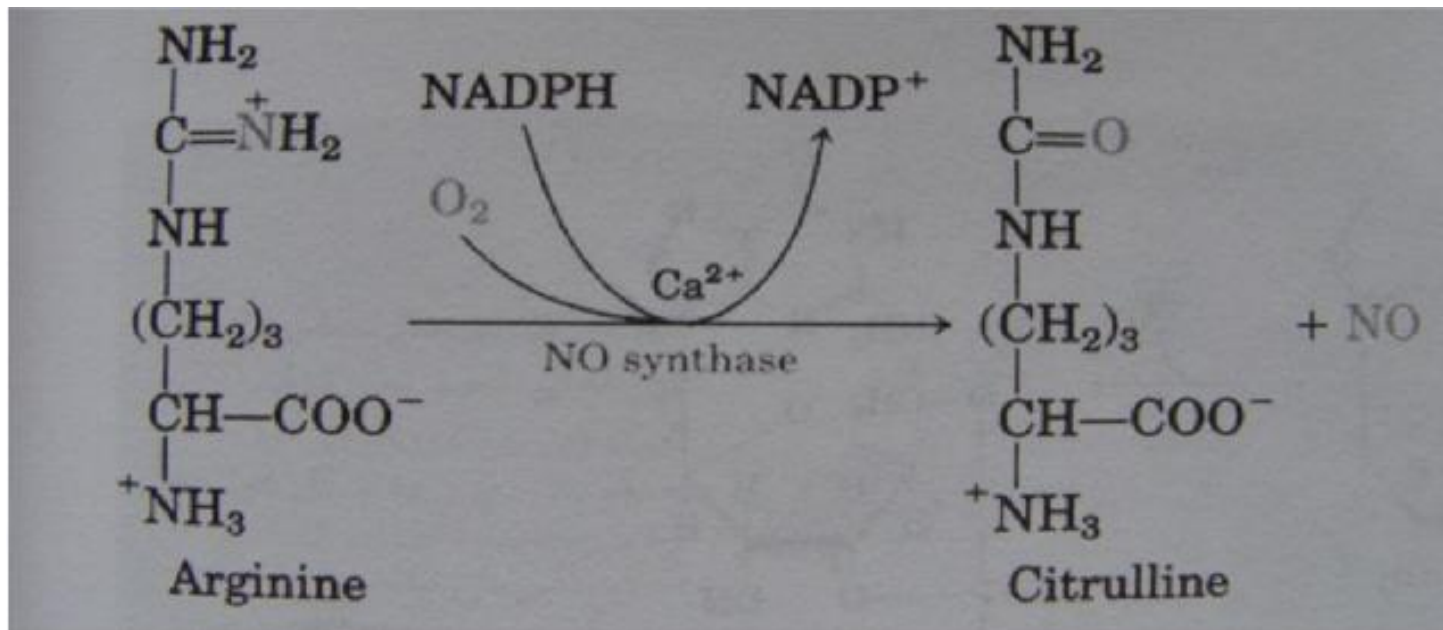
توسط آن انتقال یابد.

■ نیتریک اکسید دارای خاصیت گشادکنندگی عروق می‌باشد و در بدن از اسید آمینه

آرژینین ساخته می‌شود.



# بیوسنٹز اکسید نیٹریک



# آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین

# سامانه رنین – آنژیوتانسین – آلدوسترون

به هنگام کاهش حجم خون سامانه رنین – آنژیوتانسین – آلدوسترون فعال شده که

سعی می نماید به وسیله احتباس  $\text{Na}^+$  در بدن سبب افزایش حجم خون شود.

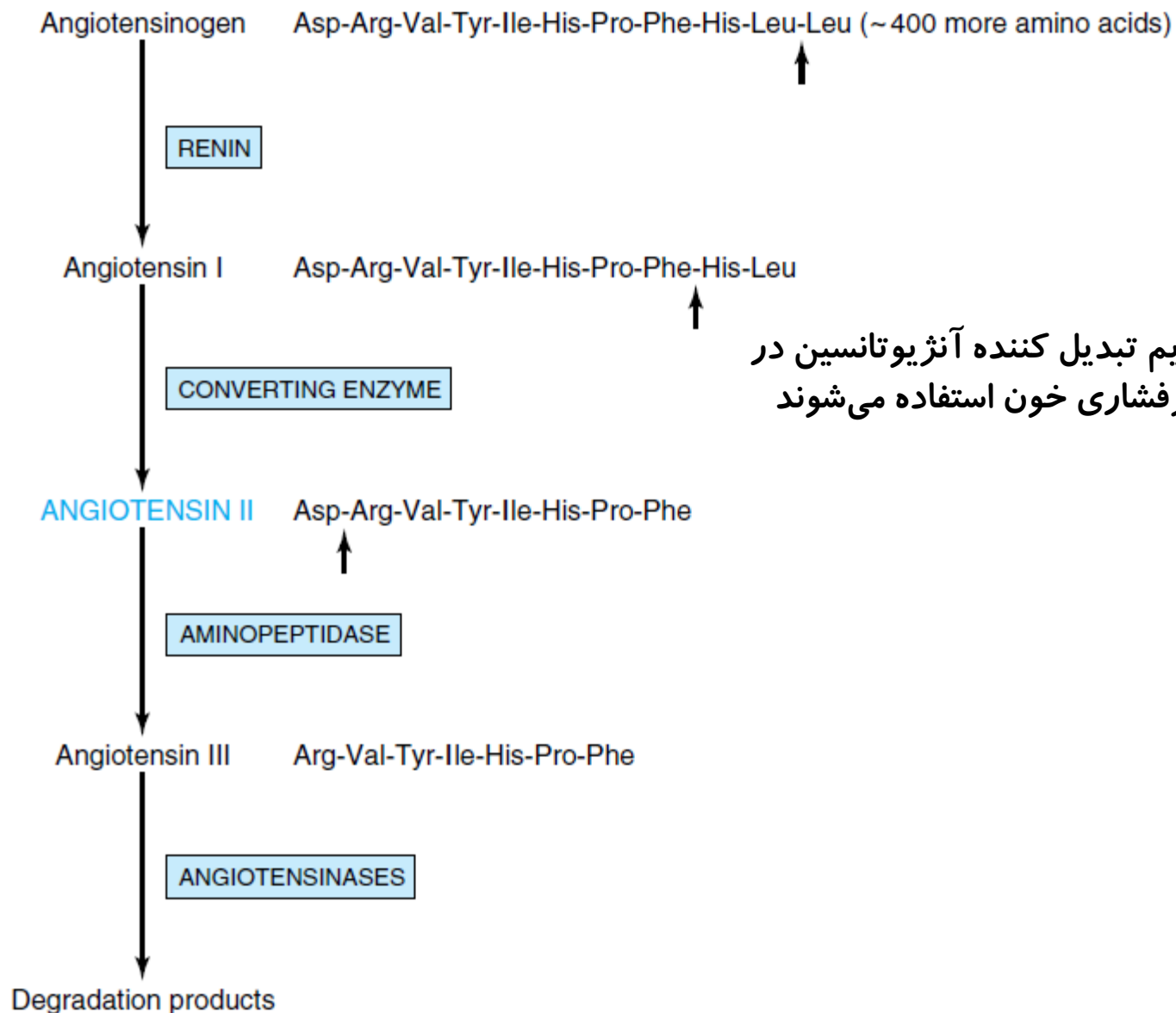
# سامانه رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون



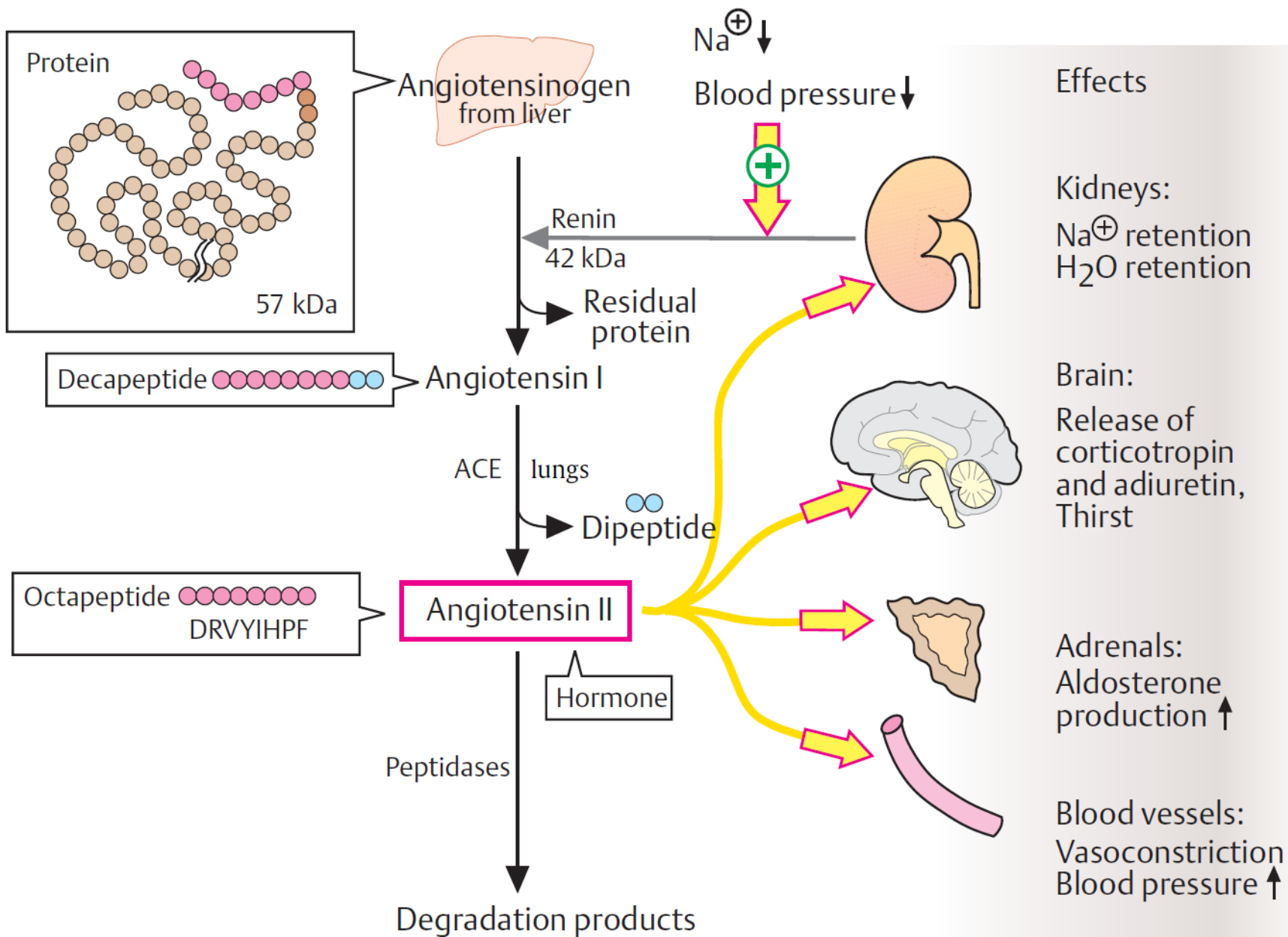




# بیوسنتز آنژیوتانسین



مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین در برخی از موارد پرفشاری خون استفاده می‌شوند

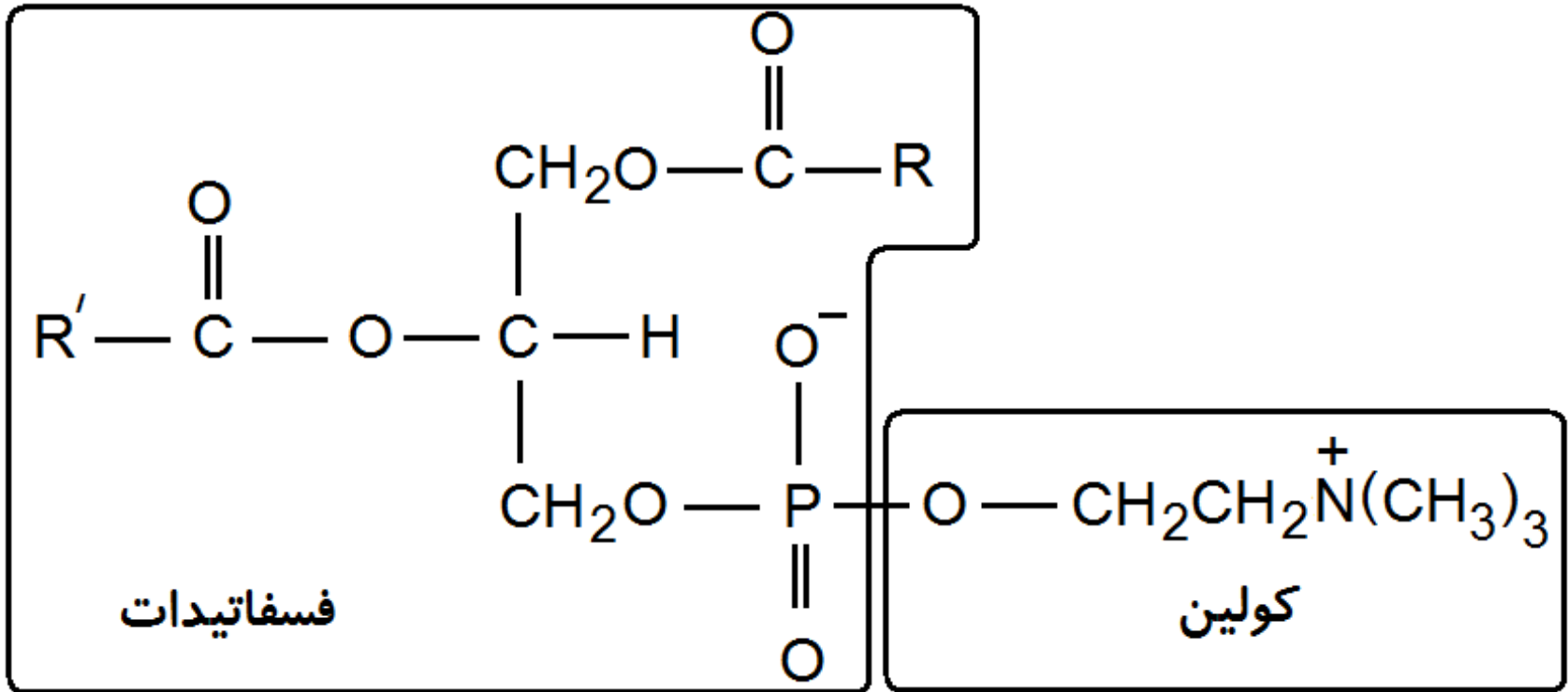


# سورفاکتانت

# سورفاکتانت

- سورفاکتانت (کاهنده کشش سطحی) یک ترکیب کمپلکس است که شامل چربی، پروتئین و کم‌تر از ۵ درصد کربوهیدرات است.
- قسمت چربی آن بیش‌تر به صورت فسفولیپید است که قسمت اعظم آن را لسیتین (فسفاتیدیل کولین) تشکیل می‌دهد.
- در بخش پروتئینی آن چهار پروتئین مخصوص سورفاکتانت وجود دارد که شامل SP-A، SP-B، SP-C و SP-D است.

# ساختمان فسفاتیدیل کولین (لسیتین)



# سورفاکتانت

■ SP-A و SP-D پروتئین‌های آبدوست (هیدروفیل) و SP-B و SP-C آب‌گریز

(هیدروفوب) هستند اما تا حدودی اثرات همپوشان دارند.

■ سورفاکتانت در بین مایع درون آلوئل قرار گرفته و آن‌ها را می‌پوشاند و باعث کم

شدن کشش سطحی مایع آلوئل‌ها گشته و از کلاپس ریه پس از بازدم جلوگیری

می‌کند.

# $\alpha_1$ - آنتی تریپسین

# $\alpha_1$ - آنتی تریپسین

■  $\alpha_1$  - آنتی تریپسین ( $\alpha_1$  - آنتی پروتئیناز) مهارکننده سرین پروتئازها در پلاسما

است و دارای خاصیت آنتی الاستازی می باشد.

■ کمبود این پروتئین با بیماری های کبدی و ریوی همراه است.  $\alpha_1$  - آنتی تریپسین

یکی از پروتئین های فاز حاد است.



# پروتئین‌های فاز حاد

■ پروتئین‌های فاز حاد پروتئین‌های پلاسمایی هستند که به هنگام التهاب حاد مانند

جراحی، انفارکتوس، عفونت، تومورها و ... مقدارشان در خون به نحوی چشم‌گیر بالا

می‌رود.

■ این پروتئین‌ها مختص هیچ بیماری خاصی نیستند. سرعت، زمان و مقدار بالا رفتن

این پروتئین‌های فاز حاد در پلازما از یک‌دیگر متفاوت است.

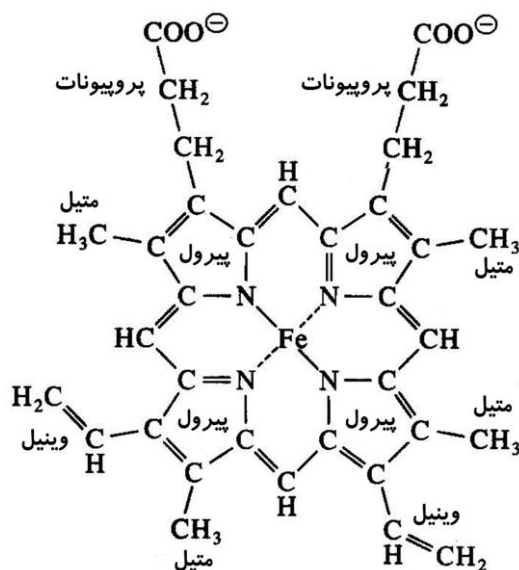
# پروتئین‌های فاز حاد

- پروتئین واکنش‌گر C (CRP)،  $\alpha_1$  - آنتی‌تریپسین،  $\alpha_1$  - اسید گلیکوپروتئین، هاپتوگلوبین، فیبرینوژن و سرولوپلاسمین از مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد هستند.
- اندازه‌گیری مقدار این پروتئین‌ها در خون کمکی به تشخیص علت التهاب نمی‌کند ولی می‌تواند برای پی‌گیری روند پیشرفت بهبود التهاب و یا ارزیابی جواب بیمار به درمان مفید باشد.



## بیوشیمی تنفس

### مقدمه



شکل ۱ - ساختار حلقه هم

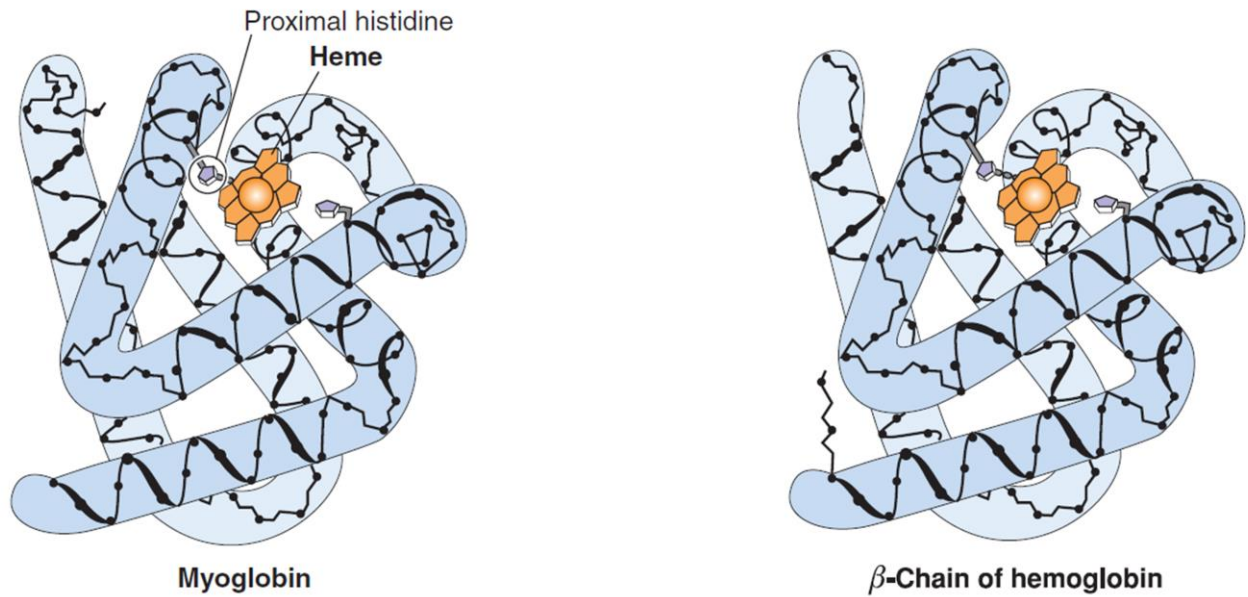
میوگلوبین و هموگلوبین پروتئین‌های مرکب هستند که دارای گروه الحاقی (پروستتیک) هم<sup>۱</sup> می‌باشند. حلقه هم یک حلقه تتراپیرولی است که در ساختار آن چهار اتم نیتروژن وجود دارد. در وسط این حلقه  $Fe^{2+}$  قرار دارد که با چهار اتم نیتروژن پیوند دارد. چهار ریشه متیل، دو ریشه وینیل و دو ریشه پروپیونات به قسمت خارجی حلقه هم موجود در میوگلوبین و هموگلوبین متصل هستند. میوگلوبین از یک رشته پپتیدی و هموگلوبین از چهار رشته پپتیدی تشکیل شده است. ساختار میوگلوبین تا حدودی مشابه رشته‌های پپتیدی موجود در هموگلوبین است.

### میوگلوبین

میوگلوبین پروتئینی کروی با ابعاد ۲/۵، ۳/۵ و ۴/۵ نانومتر است. عمل میوگلوبین ذخیره اکسیژن در بافت عضلانی است. قسمت پروتئینی میوگلوبین یک زنجیر پپتیدی با وزن مولکولی ۱۷۰۰۰ است که دارای ۱۵۳ اسیدآمینو می‌باشد. سطح داخل زنجیر پپتیدی میوگلوبین از اسیدهای آمینو دارای زنجیر جانبی آب‌گریز تشکیل شده است و تنها دو اسید آمینو آب‌دوست هیستیدین که در امر اتصال اکسیژن مهم هستند در داخل زنجیر پپتیدی میوگلوبین مشاهده می‌شوند.

حدود ۷۵ درصد زنجیر پپتیدی میوگلوبین به صورت مارپیچ آلفا است که هشت ناحیه مارپیچ راست‌گرد را ایجاد می‌کند. هر کدام از این نواحی حدود ۷ الی ۲۰ اسیدآمینو دارند و آنها را با علامت A تا H نشان می‌دهند. دو اسیدآمینو هیستیدین موجود در داخل مولکول، هیستیدین‌های E7 و F8 می‌باشند که به ترتیب به آنها هیستیدین پروکسیمال (HisF8) و دیستال (HisE7) می‌گویند.

مکان حلقه هم در پروتئین میوگلوبین در شکافی بین مارپیچ E و F به صورتی است که گروه‌های قطبی پروپیونات (P) حلقه هم در طرف سطح پروتئین میوگلوبین قرار می‌گیرند. یون آهن دو ظرفیتی موجود در وسط حلقه هم به هیستیدین F8 متصل بوده و ریشه جانبی هیستیدین E7 در مقابل آن قرار دارد.



شکل ۲ - ساختار میوگلوبین و رشته بتای هموگلوبین

در میوگلوبین در غیاب اکسیژن یون آهن حلقه هم در جهت هیستیدین F8 به میزان  $0.03$  نانومتر خارج از سطح این حلقه قرار دارد. در حضور اکسیژن این فاصله به  $0.1$  نانومتر کاهش می‌یابد لذا اتصال اکسیژن به میوگلوبین سبب جابجایی اسیدآمینه هیستیدین F8 و اسیدهای آمینه دیگر متصل به آن شده که پی‌آمد آن تغییر شکل فضایی پروتئین میوگلوبین است.

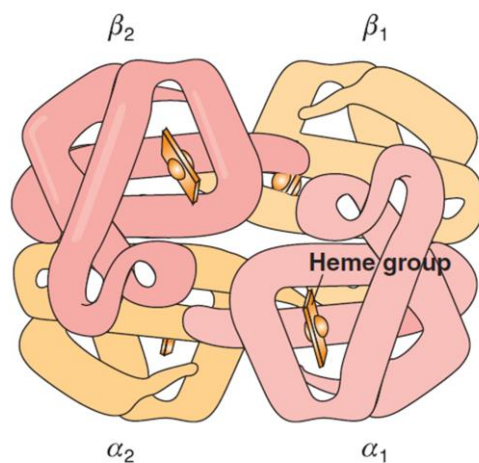
## هموگلوبین

هموگلوبین (Hb) پروتئینی کروی است که دارای اعمال متعددی است از جمله:

۱ - انتقال اکسیژن از ریه‌ها به بافت‌های محیطی

۲ - انتقال دی‌اکسیدکربن از بافت‌ها به ریه‌ها

۳ - نقش بافری (تامپونی)



شکل ۳ - ساختار هموگلوبین بالغین

هموگلوبین از چهار زنجیر پلی‌پپتیدی ساخته شده است (تترامر) و دارای ساختار چهارم می‌باشد. زنجیرهای پلی‌پپتیدی موجود در هموگلوبین بسیار مشابه زنجیر پلی‌پپتیدی میوگلوبین هستند. هموگلوبین‌های مختلفی در افراد بالغ وجود دارد. هموگلوبین A که به آن هموگلوبین بالغین (HbA) نیز گفته می‌شود بیش‌ترین مقدار را در بالغین دارد و از دو رشته پپتیدی (زنجیر) آلفا و دو رشته پپتیدی (زنجیر) بتا ساخته شده است.



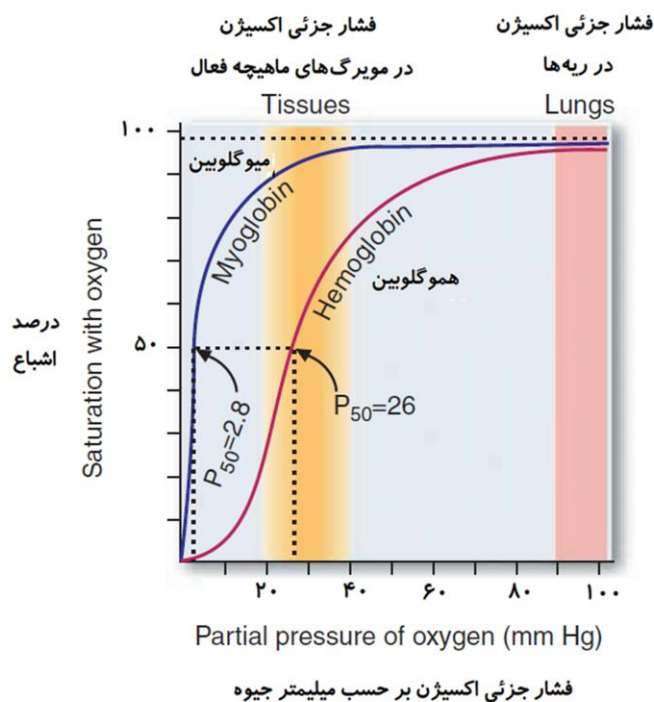
جدول ۱ - انواع هموگلوبین‌ها (Hb) در افراد بالغ طبیعی

نوع هموگلوبین	ساختار	خصوصیات
هموگلوبین بالغین (HbA)	$\alpha_2\beta_2$	هموگلوبین غالب در بالغین (بیش از ۹۵ درصد)
هموگلوبین A <sub>2</sub> (HbA <sub>2</sub> )	$\alpha_2\delta_2$	مقدار این هموگلوبین در بالغین کمتر از ۳ درصد است
هموگلوبین جنینی (HbF)	$\alpha_2\gamma_2$	هموگلوبین اصلی جنین به هنگام تولد ۷۰ درصد هموگلوبین نوزاد را تشکیل می‌دهد

زنجیر  $\alpha$  از ۱۴۱ اسیدآمینه ساخته شده و دارای هفت ناحیه ماریچ آلفا است و ژن آن روی کروموزوم شماره ۱۶ قرار دارد. زنجیر  $\beta$  دارای ۱۴۶ اسیدآمینه بوده و از هشت ناحیه ماریچ آلفا تشکیل شده است. زنجیرهای  $\delta$  و  $\gamma$  تشابه ساختمانی زیادی با زنجیر  $\beta$  دارند. ژن زنجیر  $\beta$ ,  $\delta$  و  $\gamma$  روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارد. با استفاده از روش الکتروفورز می‌توان انواع مختلف هموگلوبین را شناسایی نمود.

شکل فضایی هموگلوبین به هنگام اتصال به اکسیژن تغییر می‌کند چنان که در هموگلوبین A یک جفت زیرواحد  $\alpha/\beta$  نسبت به جفت دیگر کمی چرخش می‌نماید. اتصال مولکول‌های ابتدایی اکسیژن به هموگلوبین سبب می‌شود اتصال مولکول‌های دیگر اکسیژن به هموگلوبین راحت‌تر صورت گیرد (اثر تعاونی یا مشارکتی).

به فشار جزئی اکسیژن هنگامی که میزان اشباع هموگلوبین ۵۰ درصد باشد  $P_{50}$  گفته می‌شود. برای HbA برابر ۲۶ mmHg و برای HbF برابر ۲۰ mmHg است. این اختلاف باعث می‌شود که HbF موجود در جنین اکسیژن را از HbA مادر بگیرد.



شکل ۴ - منحنی اشباع میوگلوبین و هموگلوبین

عوامل مختلفی روی تمایل هموگلوبین به اکسیژن ( $P_{50}$ ) موثر هستند از جمله:

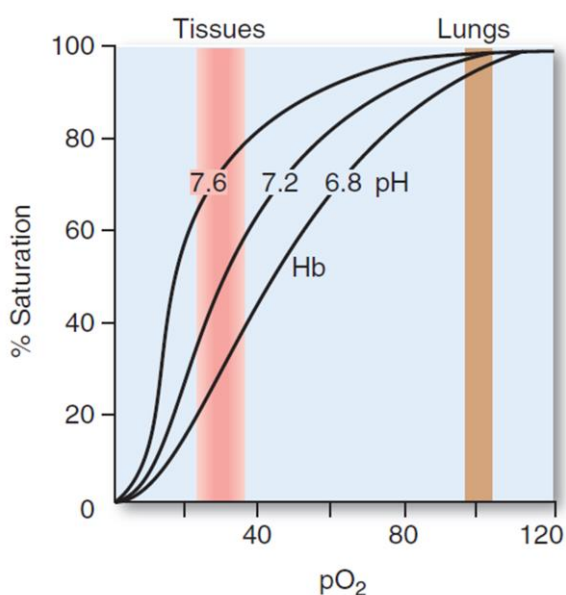
- غلظت  $H^+$

- میزان  $CO_2$

- مقدار ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرآت (2,3-BPG)

- دما

افزایش غلظت  $H^+$  (کاهش pH)، افزایش غلظت  $CO_2$ ، افزایش غلظت ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرآت (2,3-BPG) و افزایش دما  $P_{50}$  را افزایش می دهند و تمایل هموگلوبین به اکسیژن را کم می کنند.

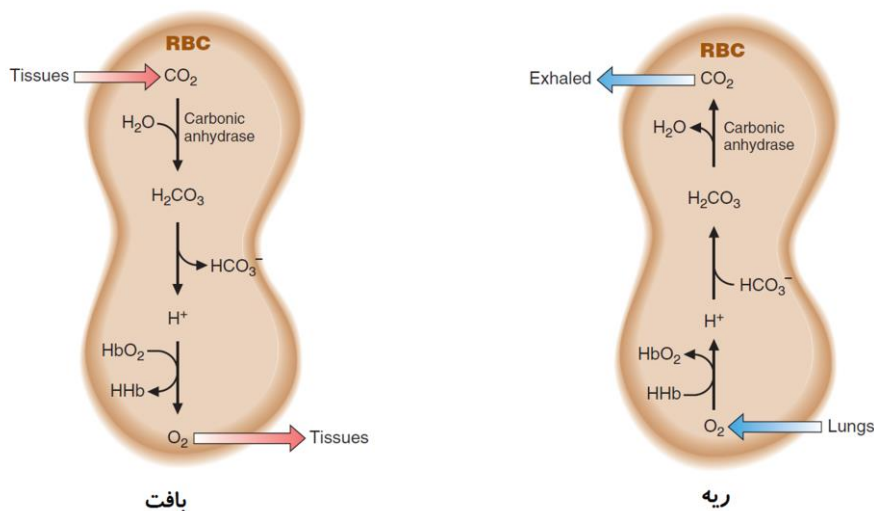


شکل ۵ - اثر pH روی منحنی اشباع هموگلوبین

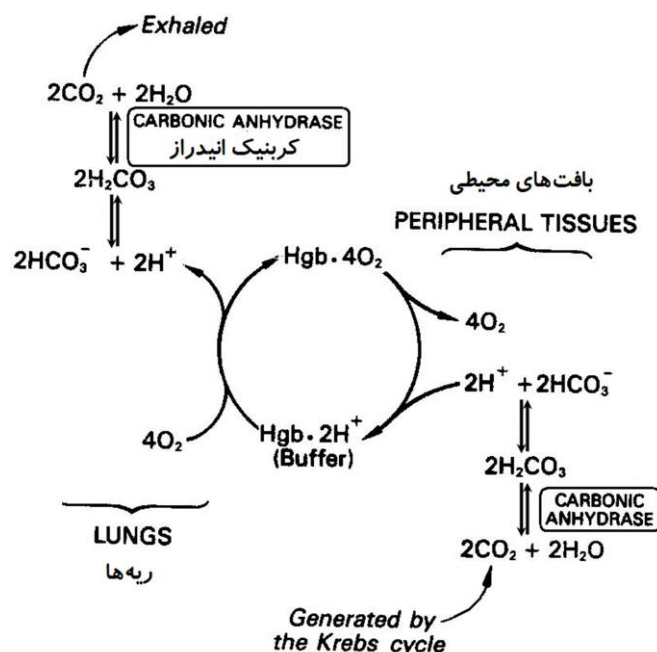
معمولاً ساختمان چهارم هموگلوبینی که به مقدار جزئی اکسیژن گرفته را به صورت T نشان داده و ساختمان هموگلوبین اکسیژن دار را به صورت R مشخص می کنند. حالت T و R در تعادل با یکدیگر می باشند. افزایش غلظت  $H^+$  (کاهش pH)، افزایش غلظت  $CO_2$ ، افزایش غلظت ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرآت (2,3-BPG) و افزایش دما سبب پایداری حالت T شده ( $P_{50}$ ) را افزایش می دهند و تمایل هموگلوبین به اکسیژن را کم می کنند. این عوامل سبب جابجایی منحنی اشباع هموگلوبین به سمت راست می شوند.

هموگلوبین در جابجایی دی اکسیدکربن نیز مشارکت

می نماید. به هنگام آزاد شدن اکسیژن در بافت ها، هموگلوبین می تواند به  $CO_2$  متصل شود. حدود ۲۳ درصد از  $CO_2$  به این صورت به طور مستقیم به هموگلوبین متصل شده و از بافت های محیطی به ریه ها منتقل می شود. در این حالت  $CO_2$  با گروه آمین انتهایی زنجیر آلفا واکنش داده و ایجاد کربومات را می نماید. در پی این واکنش بار مثبت روی گروه



شکل ۶ - اثر  $H^+$  روی اتصال اکسیژن به هموگلوبین



شکل ۷ - چرخه بوهر

آمین به بار منفی موجود در گروه کربوکسیل تبدیل می‌گردد که سبب ایجاد پیوندهای الکترواستاتیکی بین زنجیرهای آلفا و بتا می‌شود. بقیه CO<sub>2</sub> تولید شده به وسیله اثر بوهر انتقال می‌یابد. در اثر بوهر در مجاورت بافت‌ها پروتون به اتم نیتروژن اسیدآمین هیستیدین موجود در انتهای کربوکسیل زنجیر بتا متصل می‌گردد که همراه با آزادسازی اکسیژن توسط هموگلوبین است. در ریه‌ها اتصال اکسیژن به هموگلوبین سبب شکستن پیوند الکترواستاتیکی بین اسیدهای آمینه انتهایی شده که این امر سبب آزاد شدن H<sup>+</sup> نیز می‌گردد.

مولکول ۲ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG) نیز می‌تواند روی تمایل هموگلوبین به اکسیژن اثر بگذارد. این مولکول از ترکیب ۱ و ۳ - بیس فسفوگلیسرات موجود در مسیر گلیکولیز ساخته می‌شود. این مولکول در شکافی که بین چهار زیر واحد مولکول هموگلوبین وجود دارد قرار می‌گیرد. 2,3-BPG تنها در حالت T می‌تواند در این مکان مستقر گردد. اتصال این مولکول به هموگلوبین سبب پایداری حالت T یا بدون اکسیژن هموگلوبین می‌شود. این مولکول با داکسی هموگلوبین میل ترکیبی بیشتری دارد.

تمایل HbF موجود در جنین به اکسیژن از HbA مادر بیشتر است و یکی از دلایل آن تمایل کم‌تر HbF نسبت به HbA برای مولکول 2,3-BPG است. مولکول 2,3-BPG به سازگاری بدن در مکان‌های دارای ارتفاع زیاد نیز کمک می‌نماید.

برای جلوگیری از انعقاد خون در خون‌هایی که در بانک خون نگهداری می‌شود محلول سیترات، اسید سیتریک و دکستروز اضافه می‌کنند. غلظت 2,3-BPG در خون‌های نگهداری شده در بانک خون به دلیل متابولیسم شدن آن کاهش می‌یابد و بعد از چهار روز مقدار آن از ۴/۵ میلی‌مولار به ۰/۵ میلی‌مولار یا کم‌تر می‌رسد. اگر چنین خونی به بیمار تزریق شود سبب بالا رفتن غلظت هموگلوبین می‌گردد اما خون توانایی آزادسازی اکسیژن و تأمین اکسیژن مورد نیاز بیمار را تا حدودی از دست می‌دهد. برای رفع این اشکال به خون‌های نگهداری شده در بانک خون اینوزین اضافه می‌کنند که قابل نفوذ به داخل اریتروسیت‌ها بوده و باعث تسریع یک سری واکنش و تولید 2,3-BPG می‌گردد. اضافه



کردن 2,3-BPG به خون مفید نخواهد بود چون از غشای اریتروسیت عبور نمی‌کند.

منوکسیدکربن (CO) نیز می‌تواند به هموگلوبین متصل گردد. مشاهده شده است که منوکسیدکربن حدود ۲۵۰۰۰ مرتبه محکم‌تر نسبت به اکسیژن به حلقه هم آزاد متصل می‌شود در حالی که در هموگلوبین این نسبت به ۲۰۰ مرتبه کاهش می‌یابد. این امر به دلیل ممانعت فضایی حاصل از وجود زنجیر جانبی هیستیدین E7 است لذا تنها مقدار ناچیزی از هموگلوبین به منوکسیدکربن متصل می‌گردد. کاهش میل ترکیبی منواکسید کربن با هموگلوبین دارای اهمیت بسزایی است. منواکسیدکربن در اثر کاتابولیسم حلقه پورفیرین مولکول هم در بدن تولید می‌شود و به طور طبیعی فقط یک درصد از هموگلوبین بدن آن ترکیب می‌شود.

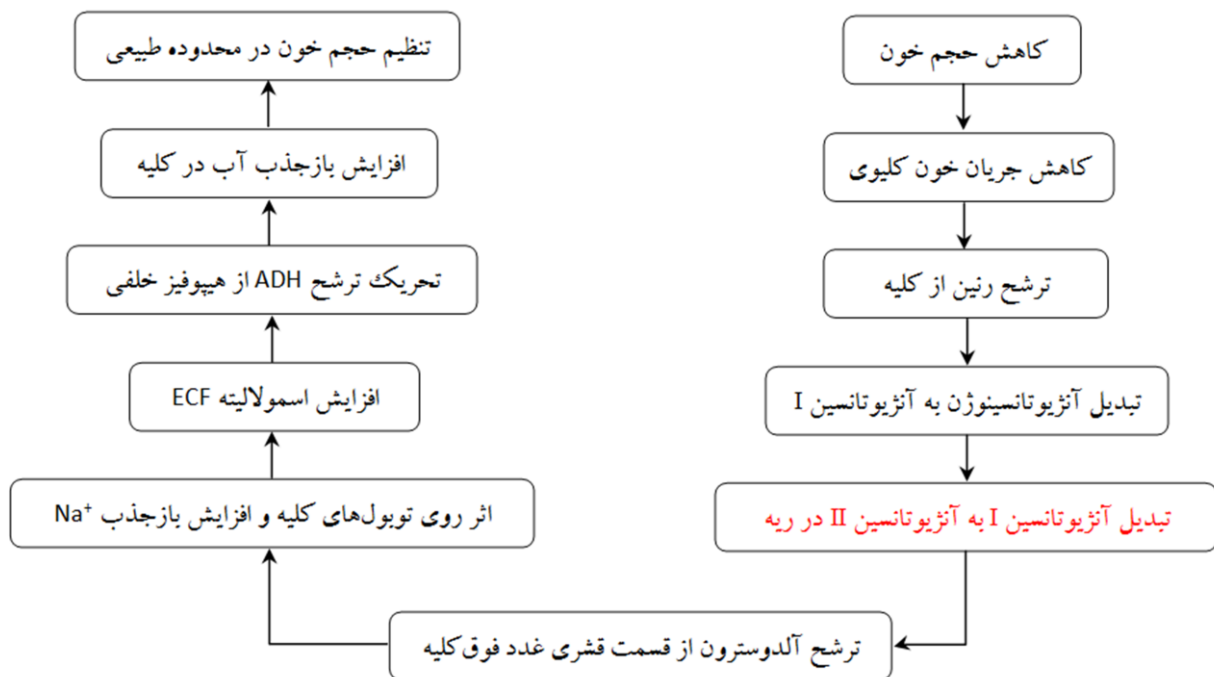
هنگامی که به دلیلی  $Fe^{2+}$  به  $Fe^{3+}$  در حلقه هم هموگلوبین تبدیل شود مت‌هموگلوبین به وجود می‌آید. مت‌هموگلوبین به اکسیژن متصل نشده و نقشی در انتقال اکسیژن ندارد.

موتاسیون در ژن کدکننده زنجیرهای آلفا و بتا می‌تواند بر روی عمل بیولوژیکی هموگلوبین اثر بگذارد. به حالتی که در اثر موتاسیون فعالیت زیستی هموگلوبین تغییر می‌یابد هموگلوبین پاتی می‌گویند.

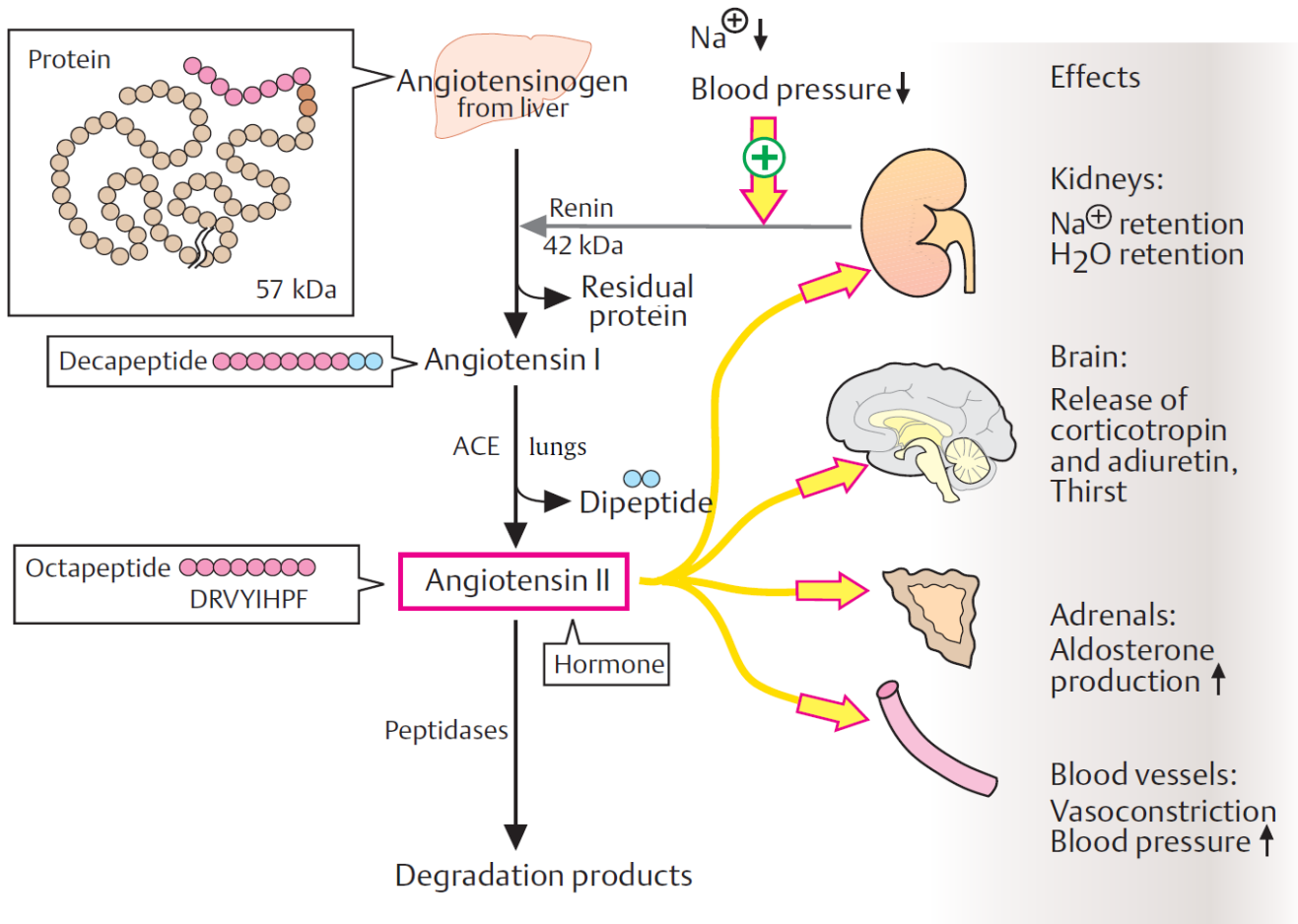
نیتریک اکسید (NO) از جمله موادی است که می‌تواند به هموگلوبین متصل شود و توسط آن انتقال یابد. نیتریک اکسید دارای خاصیت گشادکنندگی عروق می‌باشد و در بدن از اسید آمینه آرژینین ساخته می‌شود.

## آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین

به هنگام کاهش حجم خون سامانه رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون فعال شده که سعی می‌نماید به وسیله احتباس  $Na^+$  در بدن سبب افزایش حجم خون شود.



رنین آنزیمی است که از کلیه ترشح شده و آنژیوتانسینوزن را در خون به آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین I در ریه توسط آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) به آنژیوتانسین II تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین II یک ماده منقبض



کننده عروق (وازاکتیو) قوی است که سبب افزایش ترشح آلدوسترون نیز می‌گردد.

### سورفاکتانت

سورفاکتانت (کاهنده کشش سطحی) یک ترکیب کمپلکس است که شامل چربی، پروتئین و کم‌تر از ۵ درصد کربوهیدرات است. قسمت چربی آن بیشتر به صورت فسفولیپید است که قسمت اعظم آن را لسیتین (فسفاتیدیل کولین) تشکیل می‌دهد. در بخش پروتئینی آن چهار پروتئین مخصوص سورفاکتانت وجود دارد که شامل SP-A، SP-B، SP-C و SP-D است.

SP-A و SP-D پروتئین‌های آب‌دوست (هیدروفیل) و SP-B و SP-C آب‌گریز (هیدروفوب) هستند اما تا حدودی اثرات همپوشان دارند.

سورفاکتانت در بین مایع درون آلوئل قرار گرفته و آن‌ها را می‌پوشاند و باعث کم شدن کشش سطحی مایع آلوئل‌ها گشته و از کلاپس ریه پس از بازدم جلوگیری می‌کند.

### α<sub>1</sub> - آنتی‌تریپسین

α<sub>1</sub> - آنتی‌تریپسین (α<sub>1</sub> - آنتی‌پروتئیناز) مهارکننده سرین پروتئازها در پلاسما است و دارای خاصیت آنتی‌الاستازی می‌باشد. کمبود این پروتئین با بیماری‌های کبدی و ریوی همراه است. α<sub>1</sub> - آنتی‌تریپسین یکی از پروتئین‌های فاز حاد

است.

پروتئین‌های فاز حاد پروتئین‌های پلاسمایی هستند که به هنگام التهاب حاد مانند جراحی، انفارکتوس، عفونت، تومورها و ... مقدارشان در خون به نحوی چشم‌گیر بالا می‌رود. این پروتئین‌ها مختص هیچ بیماری خاصی نیستند. سرعت، زمان و مقدار بالا رفتن این پروتئین‌های فاز حاد در پلازما از یکدیگر متفاوت است. پروتئین واکنش‌گر C (CRP)،  $\alpha_1$  - آنتی‌تریپسین،  $\alpha_1$  - اسید گلیکوپروتئین، هاپتوگلوبین، فیبرینوژن و سرولوپلاسمین از مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد هستند. اندازه‌گیری مقدار این پروتئین‌ها در خون کمکی به تشخیص علت التهاب نمی‌کند ولی می‌تواند برای پی‌گیری روند پیشرفت بهبود التهاب و یا ارزیابی جواب بیمار به درمان مفید باشد.