



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

## هاپتوگلوبین سرم خونی در زیست شیمی بالینی : تغییر یک نمونه

### چکیده

هاپتوگلوبین سرم خون (Hp) توسط Max Fernand Jayle در زمانی که یک استاد یار جوان در دپارتمان زیست شیمی دانشکده ی پزشکی پاریس بود، که تحت ریاست پروفیسور مایکل پولونوفسکی بود، کشف شد. Jayle نشان داد که Hp یک گلیکوپروتئین فاز شدید بوده و توانست روند شناسایی روتین این ماده در سروم خونی را مبتنی بر شکل گیری پیچیده اش با هموگلوبین با استفاده از فعالیت افزایش یافته ی پروکسیداز در پیچیده های هموگلوبین - هاپتوگلوبین (Hb-Hp) مشخص کند که برای تعیین عادی در زیست شیمی بالینی برای توصیف روند های التهابی، همراه با دیگر گلیکوپروتئین های فاز شدید مانند اورسوموکوئید مفید میباشد. بعد از آن Smithies کنترل ژنتیکی ایزوفرم های Hp در بدن انسان را توصیف کرد و اخیرا نیز Andersen و همکارانش توصیف ساختار کریستالی پیچیده های Hb-Hp گوشت خوک را گزارش دادند. در آن مقاله هیچ ذکری از کشف Hp وجود نداشت، همچنین در مورد شناسایی آن در زیست شیمی بالینی به عنوان یک نشانگر التهابی نیز اطلاعاتی داده نشده بود. تنها نقش محسوس زیستی که به Hp در این مقاله ها توسط Andersen و همکارانش تخصیص یافته بود، نقش ( فرضی ) آن برای پیش گیری و یا حداقل کردن تاثیر های مضر Hb در طول همولیز های میان عروقی، بود که توسط ایجاد گونه های فعال اکسیژن (ROS) و پیچیده سازی آن، فراهم میشد. این تغییر در نمونه، که حالت استثنا در زیست شیمی پزشکی ندارد، با در نظر گرفتن مشکلات و عواقب این ماده مورد بحث قرار گرفته و توصیف شده است.

**واژگان کلیدی :** هیپوگلوبین، هموگلوبین، فعالیت پراکسیداز، گلیکوپروتئین فاز حاد، التهاب

نشریات اخیر توسط تیم های بین المللی در مورد ساختار های سه بعدی هموگلوبین - هاپتوگلوبین (Hb-Hp) ، مرا به یاد دهه ها تحقیق در دپارتمان زیست شیمی در دانشکده ی پزشکی پاریس انداخت که تحت هدایت کاشف هاپتوگلوبین، M.F. Jayle و Polonovski انجام شده بود. استفاده ی روتین از تعیین Hp به عنوان یک گلیکوپروتئین فاز شدید، همراه با بعضی دیگر از نشانگر های التهابی مانند اورواسومو کوئید یا گلیکوپروتئین آلفا 1 اسید ، دهه ها در زیست شیمی بالینی در آزمایشگاه ها انجام شده است. مشابه با هر ابتکار عمل در زمینه ی زیست شیمی پزشکی، این مورد نیز همراه با ارزیابی هایی در مورد نقش زیستی گلیکوپروتئین های فاز شدید بود. به دلیل کشف انجام شده توسط Jayle و Polonovski در سال 1938 در مورد Hp، و شکل گیری پیچیده ی این ماده همراه با Hb در کنار تعیین آن، ارزیابی هایی به منظور شناسایی ماهیت واکنش های فاز شدید، ارزش تشخیصی آن و همچنین مبدا گلیکوپروتئین های فاز شدید نیز انجام شد. به دلیل این که این مواد از نظر کربوهیدرات ها بسیار غنی هستند، بعضی از نویسنده ها مانند Pirani و Catchpole در دانشگاه Illinois در شیکاگو ، پیشنهاد دادند که ماده ی زمینه ی موکوپلی ساکارید ها تا حد امکان غیر پلیمری شود زیرا این ماده ی زمینه احتمالاً منبع گلیکوپروتئین هایی است که غنی از کربوهیدرات میباشند. بعد از این که منشا کبدی گلیکوپروتئین های فاز شدید توسط miller و Sarcione شناسایی شد، دیگر این فرض اعتباری نداشت. این مباحث تکمیل شد و فرضیه ی Catchpole-Pirani به صورت کامل بعد از طبقه بندی ترکیبات مولکولی ماتریس بافت های پیوندی ، که توسط Hay مجدد به صورت ماتریس خارج سلولی نام گذاری شدند ، رد شد . این ماتریس بعد ها توسط Balazs نام دقیق تری به خود گرفت و با نام ماتریس درون سلولی شناسایی شد. اما سوال مرتبط با کارکرد گلیکوپروتئین های فاز شدید هنوز باقی بود و هنوز اطلاعاتی در مورد اهمیت محتویات کربوهیدرات و اهمیت آسیب شناختی آن ها وجود ندارد. ما یک تحلیل مختصر از این مشکلات را از نظر توصیفات اخیر در مورد ساختار های سه بعدی پیچیده ی Hb-Hp گوشت خوک ، ارائه میدهیم.

### 3. هاپتوگلوبین ، کشف آن، تعیین آن و اهمیت زیستی آن

جدا سازی و شناسایی Hb توسط M.F. Jayle در آزمایشگاه M. Polonovski در سال 1938 منتشر شد. توصیف آن، به عنوان یک گلیکوپروتئین سرم خون که از کربوهیدرات غنی است، از خون انسان جدا شد که این کار بر اساس کشف شباهت بسیار بالای آن با هموگلوبین و شکل گیری پیچیده Hb-Hp میباشد ( برای مقالات اولیه، میتوان مونوگرافی مرتبط با کار Jayle و همکارانش را بررسی کرد). از این زمان به بعد، نویسندگان های فرانسوی، فعال سازی مهم فعالیت های پروکسیداز Hb را شناسایی کردند که پیش از این توسط تیم M. Polonovski نیز مورد بررسی قرار گرفته بود در طول آزمایش هایش برای شناسایی Hp، Jayle، متوجه اهمیت بستر مورد استفاده برای تعیین غلظت سرم Hp از طریق تخمین فعالیت پروکسیداز پیچیده های Hb-Hp شد. او نشان داد که اتیل - پروکسیداز نسبت به هیدروژن پروکسیداز بستری بسیار بهتر برای شناسایی Hp میباشد، اما این ماده به صورت تجاری در دسترس نبود و باید به صورت ترکیبی در آزمایشگاه ساخته میشد. یک روز در طول این روند، اتیل پروکسیداز در دستان Jayle منفجر شد که این موضوع موجب کور شدن هر دو چشم وی شد. این اتفاق خاص موجب نشد که وی کارش را رها کند و در نهایت بعد از مرگ M. Polonovski در سال 1953، وی تبدیل به رییس بخش زیست شیمی دانشکده ی پزشکی پاریس شد و تحقیقات خودش را با تیم خودش ادامه داد و در این زمان من نیز به تیم او ملحق شدم، زیرا در زمینه ی سوژه های چالش بر انگیز آنزیمی در کنار کاربرد های آن در روند های التهابی و اهمیت آسیب شناسی آن نیز علاقه مند بودم. در یک تیم کوچک و با تماس مستقیم با Jayle، ما توانستیم بعضی از ابعاد روابط عملکرد- ساختار در شکل گیری پیچیده های Hb-Hp، کارایی های آنزیمی و نقش آسیب شناختی به عنوان گلیکوپروتئین فاز شدید را شناسایی کنیم. ما همچنین توانستیم رابطه ی واکنش های فاز شدید و تخریب بافت های پیوندی در مدل و روند های آسیب شناختی را شناسایی کنیم تا بتوانیم یک رابطه بین روند های التهابی در بافت های پیوندی و افزایش Hp ( غیر مستقیم) را در سیستم گردش خون، ایجاد کنیم.

#### 4. یک انفجار کوتاه در دانش پزشکی : حقایق آزمایشی و تفسیر های آن ها

در توصیف های بیان شده ی مهم توسط تیم Andersen و همکارانش در مورد ساختار کریستالی Hb-Hp گوشت خوک، هیچ اطلاعاتی در مورد کشف Hp و اهمیت زیست پزشکی آن وجود ندارد، علاوه بر این بیان نشده است که این ماده یک گلیکوپروتئین فاز شدید میباشد. به دلیل کشف Hp و مطالعه ی شدید بر روی آن به عنوان یک شناساگر روند التهابی، در طول دهه ی 1950 و 1960 ، تاکید بیشتر بر روی تفسیر این مطالعه ها بود که منجر به شناسایی روند آسیبی و التهابی این ماده شد که توسط پزشک های رومی - یونانی شد که سپس آن ها نشانه های اصلی آن را نیز توصیف کردند : گرما، قرمزی، متورم شدن، درد و عدم عملکرد مناسب که این روند در درک مکانیزم های مولکولی این ماده اهمیت بسیار زیادی داشت. نقش سیتئکین ها، رسپتور ها، سلول های تک هسته ای و دیگر جزییات منجر به تعریف اخیر در مورد کروموزوم های التهابی گشت که این موضوع تبدیل به سوژه ی مورد علاقه ی محققین شد. همچنین باید به این موضوع اشاره کرد که اهمیت روند های التهابی در آسیب های قلبی عروقی، مانند سکنه ی میوکاردی، همراه با بعضی از تومور های بد خیم نیز در این روند با استفاده از شناسایی گلیکوپروتئین های فاز شدید، در زمان Jayle شناسایی و توصیف شد. اما میخواهیم دوباره به فعالیت پروکسیداز Hb-Hp بازگردیم . کار بر روی رادیکال ها، و یا کار بهتری در مورد اکسیژن های واکنشی و گونه های نیتروژن (ROS و RNS) و کاربرد های پزشکی آن ها در دهه ی 1950 شروع شد که این موضوع توسط نظریه ی رادیکال های آزاد توسط هارمان در 1955، مشخص میشود و از آن زمان تا کنون نیز این موضوعات مورد مطالعه قرار گرفته و در کتاب هایی مانند کتاب Ingrid Emerit و Britton Chance در مورد پیر شدن و نقش رادیکال های آزاد، به آن پرداخته شده است. اهمیت آسیب شناختی این نمونه های مولکولی واکنشی بالا در انقباض های شدید همراه با نقش آن ها در واسط های سیگنال دهی بسیار مهم در سیستم های تنظیمی فیزیولوژیک مانند اتساع عروق توسط تولید No و دیگر واکنش های زیستی مانند ROS ها یا RNS ، مورد بررسی قرار گرفته است. اصطلاح این بعد، با نام ویژگی Jeekyll-Hyde در این خانواده از گونه های مولکولی به شدت واکنشی منجر شد، که اهمیت بسیار زیادی دارد اما به شدت نیز مخرب میباشد. یک نمونه از این شرایط متضاد که به صورت گسترده در مطالعات قلب و عروق بالینی و آزمایشی مورد بررسی قرار گرفته است، نقش ROS و RNS در بیماری های قلبی عروقی میباشد که بر اساس نقش زانتین اکسیدورداکتاز میباشد که مسئول

آزاد سازی آن ها میباشد. Allopurinol که یک سرکوب کننده ی این آنزیم است، برای درمان بعضی از این بیماری ها مفید میباشد.

اکنون میخواهیم ارتباط فیزیولوژیک Hp مرتبط با شباهت بالای آن به Hb پردازیم. فعالیت پروکسیداز و کارایی های پتانسیل آن در آسیب شناسی که پیش از این نیز بیان شد، از زمان کشف Hp مورد بررسی قرار گرفته است و شباهت قوی آن با Hb به صورت کمی نیز از نظر کارایی در زیست شیمی بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. بیانیه ی مطرح شده در گزارش Andersen و همکارانش در مورد نقش مهم Hp برای محافظت علیه فعالیت پروکسیداز Hb در طول همولیز های میان عروقی را میتوان مورد بررسی قرار داد. کار انجام شده توسط تیم Polonovski-Jayle، که تا حدی جزئیات آن در بالا مطرح شد، فعالیت پروکسیداز را پوشش میدهد. این گزارش به صورت واضح نشان میدهد که پیچیده ی Hb-Hp دارای فعالیت افزایش یافته ی پروکسیداز در مقایسه با خود Hb به تنهایی میباشد. از این رو، به سختی میتوان قانع شد که نقش بسیار مهم زیستی Hp تنها محافظت نسبت به فعالیت های پروکسیداز Hb باشد که این محافظت در مقایسه با محافظت بسیار قوی تر پیچیده های Hb-Hp بسیار کمتر میباشد که این موضوع در مطالعه های تیم Paris نیز نشان داده شد. این موضوع یک نمونه ی دیگر از سختی بررسی نقش های زیستی برای واکنش هایی است که بیشتر بر اساس سرنوشت این واکنش ها است که توسط شباهت انطباقی آن ها هدایت میشود، و همچنین بر اساس محدودیت ها بدون هیچ قصد کاربردی برای ارگانسیم، میباشد. همانطور که توسط Francois Jacob گزارش داده شده است، طبیعت بدون هیچ پیش فرض در مورد نتایج از نظر کارایی، روند هایی را سر هم کرده است. هدف و نقش زیستی نتایج غیر مستقیم از محدودیت های تکاملی هستند که نتیجه ی انتخاب داروینی میباشد. ما همچنین در این زمینه باید یک مشکل دیگر را هم بیان کنیم. Hp بدن انسان در ایزوفرم های مختلف دیده میشود، که در اصل این موضوع توسط Smithies با استفاده از الکتروفورز ژل نشاسته شناسایی شد. این ناهمگونی ژنتیکی در ایزوفرم های Hp در بدن انسان باید منجر به ناهمگونی در پیچیده های Hb-Hp شود که موجب تغییر فعالیت پروکسیداز آن ها میشود، که این موضوع پیش از این توسط تیم Jayle با استفاده از روش های در دسترس آن زمان، به خصوص ایمونوالکتروفورز و پلیاروگرافی مورد بررسی قرار گرفته است. در میان بسیاری از موضوعات، هنوز باید

سیستم های رتیکولو اندوتلیال در حذف پیچیده های Hb-Hp شکل گرفته بعد از همولیز های میان عروقی، مورد بررسی قرار گیرد. این موضوع نیز میتواند به خوبی نشان دهنده ی نقش زیستی Hb-Hp و شکل گیری آن باشد. به صورت واضح، میتوان گفت که هنوز کار بسیاری مورد نیاز است تا بتوان جزئیات مولکولی و رخداد ها در طول همولیز میان عروقی را تشخیص داد.

اکنون با بیان کردن اصول حیاتی فلسفه ی Karl Popper برای علوم آزمایشی، جمع بندی را ارائه میکنیم : هر آزمایش باید بتواند دیدگاه هایی جدید برای کنترل و در نهایت بهبود نتایج قبلی را فراهم کند و این روند باید ادامه داشته باشد. توصیف بیشتر پیچیده های Hb-Hp در بدن انسان در سطح مولکولی و با در نظر داشتن ناهمگونی ژنتیکی آن ها، آن گونه که توسط Andersen و همکارانش برای Hb-Hp گوشت خوک انجام شد، بسیار مفید و جالب میباشد. این مطالعه ها میتواند نسبت به تفاوت های فعالیت پروکسیداز در انواع ژنتیکی Hp های انسان در ترکیب با Hb اطلاعات خوبی را فراهم کند و همچنین سوژه ی کنترل ژنتیکی و اهمیت زیستی آن ها، میتواند در مطالعه های بعدی در نظر گرفته شود.

## References

- [1] Andersen CBF, Torvund-Jensen M, Nielsen MJ, de Oliveira CLP, Hersleth H-P, Andersen NH, et al. Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex. *Nature* 2012;489:456-9.
- [2] Winzler RJ. Characterization of mucoproteins from plasma of normal individuals and cancer patients. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1951;7:391-3.
- [3] Baumann P, Chin BE, Müller WE, Tillement J-P, editors. *Alpha1-Acid Glycoprotein. Genetics, biochemistry physiological functions and pharmacology*. New York: Alan R. Liss; 1988.
- [4] Polonovski M, Jayle MF. Existence dans le plasma humain, d'une substance activant l'action peroxydasique de l'hémoglobine. *C R Soc Biol* 1938;129:457-60.
- [5] Polonovski M, Jayle MF. Sur la préparation d'une nouvelle fraction des protéines plasmatiques, l'haptoglobine. *C R Acad Sci* 1940;211:517-9.
- [6] Carchpole HR. Serum and tissue glycoproteins in mice bearing transplantable tumors. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950;75:221-3.

.Com



- [7] Miller LL, Bale WF. Synthesis of all plasma protein fractions except gamma-globulins by the liver. *J Exp Med* 1954;99:125-32.
- [8] Sarcione EJ, Bohne M. Synthesis of alpha-2 (acute phase) globulin by fetal and neonatal rat liver in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969;131:1454-6.
- [9] Hay ED, editor. *Cell biology of extracellular matrix*. New York: Plenum Press; 1981.
- [10] Endre A. In: Balazs, editor. *Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix*. London and New York: Academic Press; 1970 [Vol. I, II and III].
- [11] Jayle MF. *Les haptoglobines : étude biochimique, génétique et physiopathologique*. Paris: Masson & C<sup>ie</sup>; 1962.
- [12] Robert L, Bajic V, Jayle MF. Action de certains glucides et polyélectrolytes sur la combinaison de l'hémoglobine avec l'haptoglobine sérique et son activité catalytique. *C R Acad Sci* 1956;242:2868-70.
- [13] Robert L, Boussier G, Jayle MF. Groupements sulfhydriques de l'haptoglobine et de sa combinaison hémoglobinique. *Experientia* 1957;13:111-3.
- [14] Robert L, Serpicelli J. Mécanisme de la combinaison de l'hémoglobine avec l'haptoglobine et cinétique de l'activité peroxydasique du complexe. In: *Protides of the biological fluids*. Amsterdam: Elsevier; 1959: 154-60.
- [15] Robert B, Robert L, Jayle MF. Les glycoprotéines sériques dans le granulome expérimental provoqué par la carragénine. *Experientia* 1959;15:385-90.
- [16] Robert B, Robert L. Extraction of glycopeptides from granulation tissue. *Fed Proc* 1960;19:143.
- [17] Franchi L, Nunez G. Orchestrating inflammosomes. *Science* 2012;337:1299-300.
- [18] Mueller K. Inflammation. Inflammation's yin-yang. *Science* 2013;339:155.
- [19] Harman D. Aging - a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
- [20] Ingrid Emerit, Britton Chance, editors. *Free radicals and aging*. Basel: Birkhäuser Verlag; 1992.
- [21] Brown JM, Terada LS, Grosso MA, Whitmann GJ, Velasco SE, Patt A, et al. Xanthine oxidase produces hydrogen peroxide which contributes to reperfusion injury of ischemic, isolated, perfused rat hearts. *J Clin Invest* 1988;81:1297-301.
- [22] Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:699-705.
- [23] Robert AM, Robert L. Xanthine oxido-reductase, free radicals and cardiovascular disease. A critical review. *Pathol Oncol Res* 2013 [In print].
- [24] Jayle MF. *Etude biochimique et physiopathologique des peroxydases animales*. Thèse Paris 1939.
- [25] Jayle MF. Sur la constitution, le mécanisme d'action, le rôle biologique des peroxydases et des catalases. *Bull Soc Chim Biol* 1941;23:162-82.
- [26] François J. Evolution and tinkering. *Science* 1977;196:1161-6.
- [27] Smithies O. Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins. *Advances in protein chemistry* 1959;14:65-113.
- [28] Smithies O, Connell GE. Biochemical aspects of the inherited variations in human serum haptoglobins and transferrins. In: *Ciba foundation symposium on biochemistry of human genetics*. Boston: Litter Brown et Co; 1959 178-88.
- [29] Robert B, De Vaux St Cyr Ch, Robert L, Grabar P. Étude comparative par immunoelectrophorèse et par polarographie des extraits trichloracétique et perchlorique du serum humain normal. *Clin Chim Acta* 1959;4:828-40.
- [30] Robert L, Serpicelli J, Jayle MF. Intérêt de la réaction polarographique du sérum dans la détection du cancer et d'autres maladies. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1956;1:976-89.
- [31] Popper KL. *The logic of scientific discovery*. Paris: Payot; 1959.



برای خرید فرمت ورد این ترجمه، بدون واتر مارک، اینجا کلیک نمایید.





این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی