لما عملت الملف وخلصته كان في مشكله
ومو راضي ينبعث على شكل pdf عشان
هيك عملت سكرينات وعملته على AI
عشان هيك الجودة والالوان بتختلف شوي

Globular proteins

CamScanner

Hemeproteins

- Hemeproteins are group of specialized proteins that contains heme as tightly bound prosthetic group

HemeProteins هي مجموعة من البروتينات المتخصصة التي تحتوي على الهيم كمجموعة صناعية ملزمة بإحكام

- Function in
  - Oxygen binding
  - Electron transport
  - Oxygen transport
  - Photosynthesis

- The most abundant hemeproteins are Myoglobin and hemoglobin

> الأكثر وفرة hemeproteins هي myoglobin والهيموغلوبين

CamScanner

Structure of heme

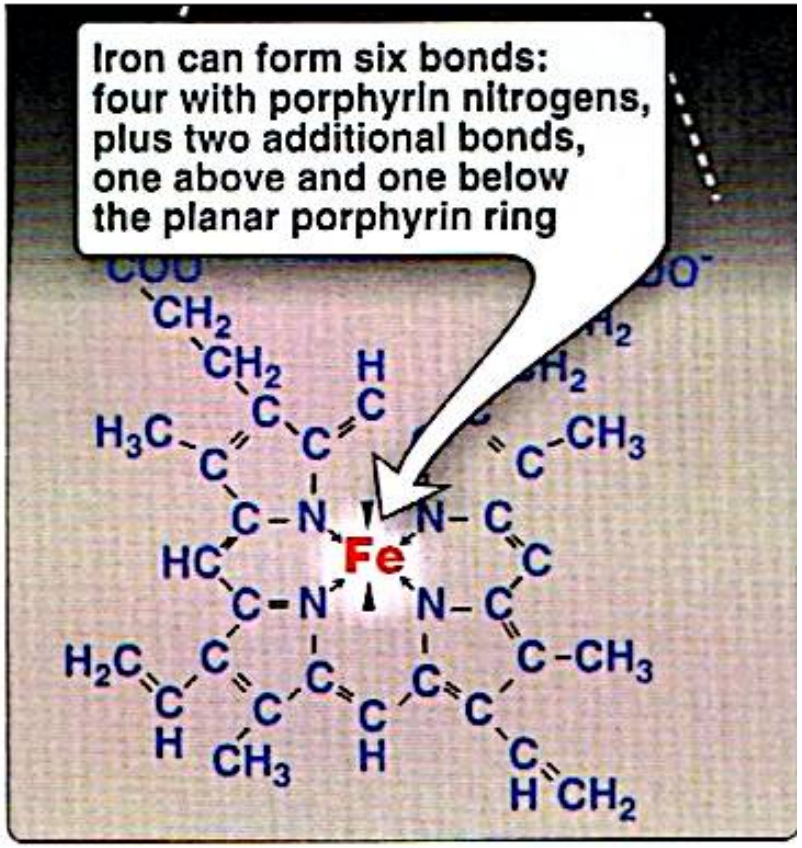
وظيفة وفقا للبروتين يرتبط

- Function according to the protein it binds

- Heme is a complex of protoporphyrin IX and ferrous iron (Fe^{+2}). The iron is held in the center of the heme molecule by bonds to the four nitrogens of the porphyrin ring.

الهيم عبارة عن مجمع من بروتوبورفيرين ليكس والحديد الحديدي (FE +). يقام الحديد في وسط جزيء الهيم من خلال السندات إلى النتروجين الأربعة من حلقة البورفيرين.

- The heme Fe^{+2} can form two additional bonds, one on each side of the planar porphyrin, in myoglobin and hemoglobin, one of these positions is coordinated to the side chain of a histidine residue of the globin molecule, whereas the other position is available to bind oxygen



يمكن أن يشكل الهيم FET2 سندين إضافيين، واحد على كل جانب من جوانب البورفيرين المستوي، في Myoglobin و HemogLobin، يتم تنسيق أحد هذه المواقف في السلسلة الجانبية من بقايا هستيدين من جزيء Globin، في حين أن الاخر موقف متاح لربط الأكسجين

Structure of myoglobin

- In heart and skeletal muscle
  > في قلب العضلات والهيكل العظمي
- Functions as reservoir for oxygen and as oxygen carrier
  > وظائف كمستقبل للأكسجين وناقل الأكسجين
- Consists of single polypeptide that is structurally similar to hemoglobin subunit.
  يتكون من Polypeptide واحد مماثلة بشكل هيكلي لصفحة فرعية هيموغلوبين.
- Consist of eight α-helices which represent 80% of the structure which are ended by proline or β-bends stabilized by ionic and hydrogen bonding
  يتكون من ثمانية رند تمثل 80٪ من الهيكل الذي انتهى به البرولين أو B-Bends استقر بواسطة الترابط الأيوني والهيدروجين
- Polar and charged aa are present on the surface of the molecule which form hydrogen bonding with water
  > القطبية ومشحونة AA موجودة على سطح الجزيء الذي تشكل ترابط الهيدروجين بالماء
- with the exception of two histidines, nonpolar aa's form the interior structure
  باستثناء اثنين من مؤشرتين، فإن نموذج أيا غير بارول

CamScanner

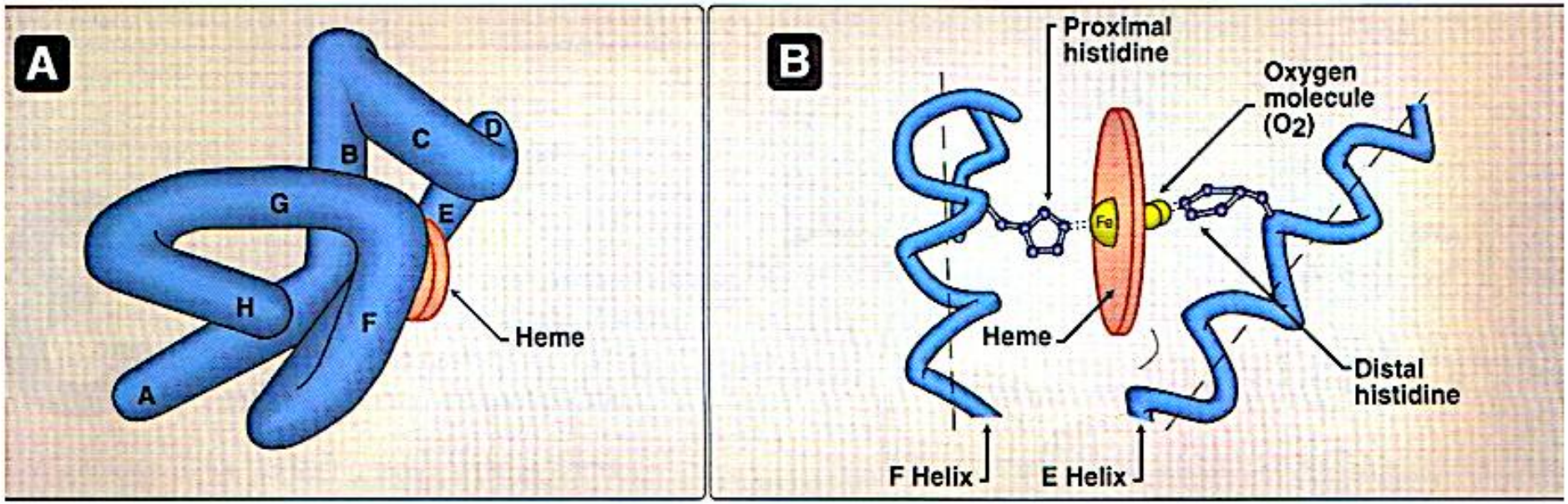
Binding of O2 to myoglobin

- The proximal histidine binds the iron of the heme while the distal histidine helps to stabilize the binding of oxygen to the ferrous iron.

يربط هيستيدين القريب حديد الهيم بينما يساعد الهستيد الدين البعيد على تثبيت ملزمة الأكسجين إلى الحديد الحديدي.

- The globin portion of myoglobin thus creates a special microenvironment for the heme that permits the reversible binding of one oxygen molecule (oxygenation).

وبالتالي فإن جزء Globin من MyogLobin يخلق بيئة صغيرة خاصة لهما الهيم الذي يسمح بربط الجزيء الأكسجين الذي يمكن عكسه (الأوكسجين).



CamScanner

Hemoglobin

في خلايا الدم الحمراء

- In red blood cells

- Transport oxygen from lung to the capillaries of tissues as well as CO_2 in the reverse direction

نقل الأكسجين من الرئة إلى الشعيرات الدموية للأنسجة وكذلك CO، في الاتجاه المعاكس

- Hemoglobin A, mainly in adults, composed of four polypeptide chains (2α and 2β) held together non-covalently

الهيموغلوبين أ، أساسا في البالغين، مؤلف من أربعة سلاسل بوليببتيد (2A و 23) محتجز معا غير قابلة للاستراحة

- Oxygen binding is regulated by interaction with allosteric effectors

يتم تنظيم ربط الأكسجين عن طريق التفاعل مع مسببات المظهر

- The subunits occupy different relative positions in deoxyhemoglobin compared with oxyhemoglobin

> تشغل الوحدات الفرعية مواقع نسبية مختلفة في ديوكسي هيموجلوبين مقارنة بأوكسي هيموجلوبين

CamScanner

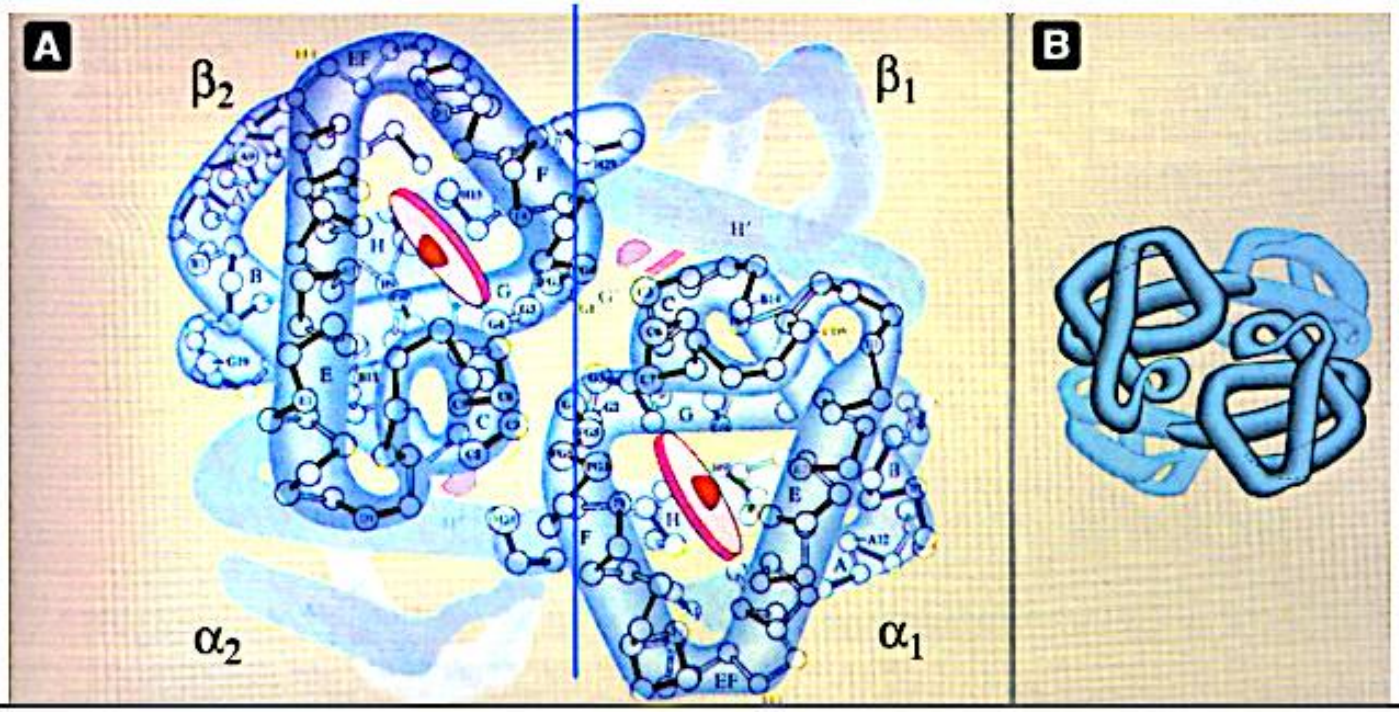
> Tetramer HemogLobin
يتكون من اثنين من الديمر
سلاسل .Aß2) و (Aß1)، متطابقين
داخل كل بيلر تعقد Polypeptide
بإحكام معاً في المقام الأول عن
طريق التفاعلات المسعون

Structure of hemoglobin

➢The hemoglobin tetramer composed of two identical dimers, (αβ1) and (αβ2. The two polypeptide chains within each dimer are held tightly together, primarily by hydrophobic interactions

➢Interchain hydrophobic interactions form strong associations between α-subunits and β-subunits in the dimers, ionic and hydrogen bonds also occur between the members of the dimer.

تشكل التفاعلات
المائية التبادوية
تشكل جمعيات قوية
بين الفروع الفرعية
والوحدة الفرعية B
في DILMER، كما
تحدث روابط
الأيونية
والهيدروجين بين
أعضاء DILER.



CamScanner

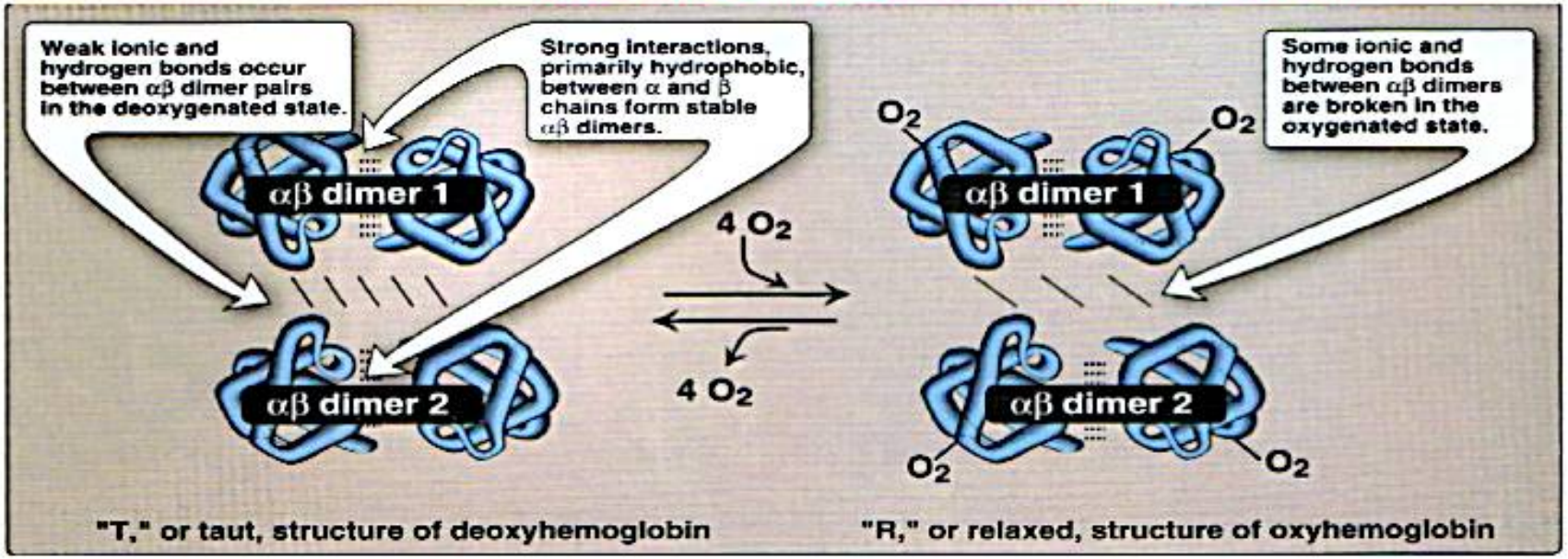
Hemoglobin

- The deoxy form of hemoglobin is called the "T or taut (tense) form, a constrained structure that limits the movement of the polypeptide chains, has a low oxygen-affinity.

يسمى الشكل Deoxy من Hemoglobin نموذج "T" أو Taut (Tense)، وهي هيكل مقيد يحد من حركة سلاسل Polypeptide، لديه تقارب منخفض الأكسجين.

- The binding of oxygen to hemoglobin causes rupture of some of the ionic and hydrogen bonds. This leads to a structure called the 'R' or relaxed form, in which the polypeptide chains have more freedom of movement. high affinity

يسبب ربط الأكسجين في الهيموغلوبين تمزق بعض سندات الأيونية والهيدروجين. هذا يؤدي إلى هيكل يسمى الشكل "R" أو الاسترخاء، حيث سلاسل البيتيد لديها المزيد من حرية الحركة.



CamScanner

Hemoglobin

شكل R هو شكل تقارب الأكسجين العالي من الهيموغلوبين.

- The R form is the high oxygen affinity form of hemoglobin.

- The oxygen- dissociation curve for hemoglobin is sigmoidal in shape (in contrast to that of myoglobin, which is hyperbolic), indicating that the subunits cooperate in binding oxygen.

إن منحنى تفكك الأكسجين ل Hermoglobin هو Sigmoidal في الشكل (على النقيض من ذلك من Myoglobin، وهو القطعي)، مما يشير إلى أن الفرديون تتعاونون في الأكسجين الملزم.

- Cooperative binding of oxygen by the four subunits of hemoglobin means that the binding at one heme group increases the oxygen affinity

ربط التعاونية للأكسجين من قبل الفرديون الأربع في الهيموغلوبين يعني أن الربط في مجموعة واحدة هيئة تزيد من تقارب الأكسجين

- The steep slope of the oxygen-dissociation curve permits hemoglobin to carry and deliver oxygen efficiently from sites of high to sites of low pO2.

يتيح المنحدر الحاد من منحنى تفكك الأكسجين الهيموغلوبين لحمل وتقديم الأكسجين بكفاءة من مواقع عالية إلى مواقع PO2 المنخفضة.

ن جزيء مع منحنى تفكك الأكسجين القطعي لا يمكن أن يحقق نفس درجة الإصدار الأكسجين ضمن هذا النطاق من الضغوط الجزئية للأكسجين.
بدلا من ذلك، سيكون لها أقصى حد من التقارب للأكسجين في جميع أنحاء نطاق ضغط الأكسجين، وكذلك لن تقدم أي أكسجين إلى الأنسجة.

- A molecule with a hyperbolic oxygen-dissociation curve could not achieve the same degree of oxygen release within this range of partial pressures of oxygen. Instead, it would have maximum affinity for oxygen throughout this oxygen pressure range and so would deliver no oxygen to the tissues.

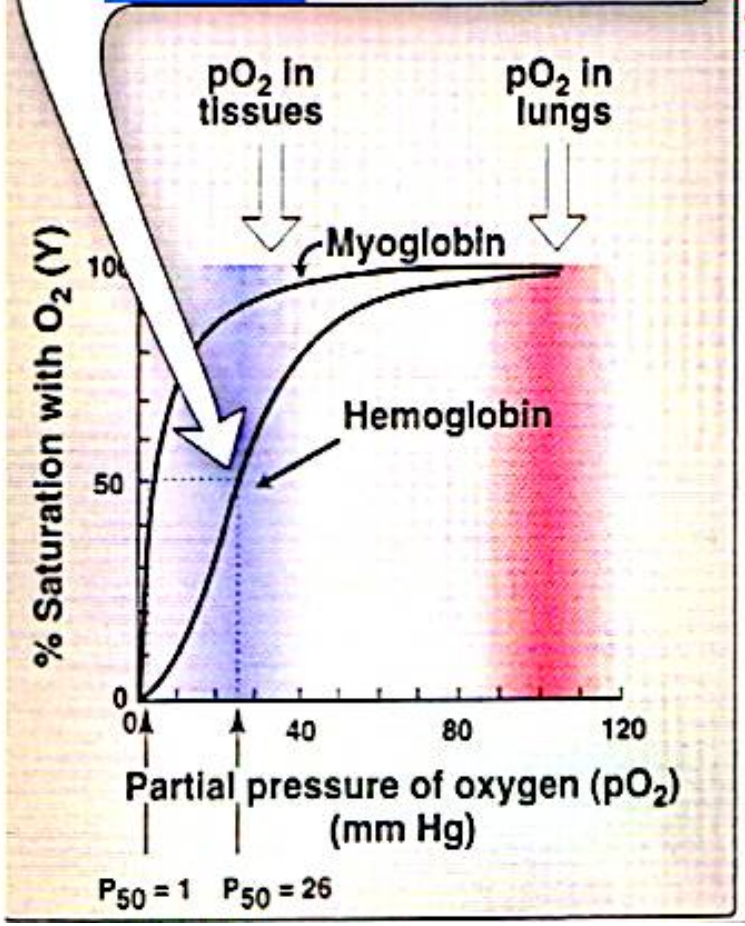
CamScanner

increase affinity = more O2 binding to hemoglobin

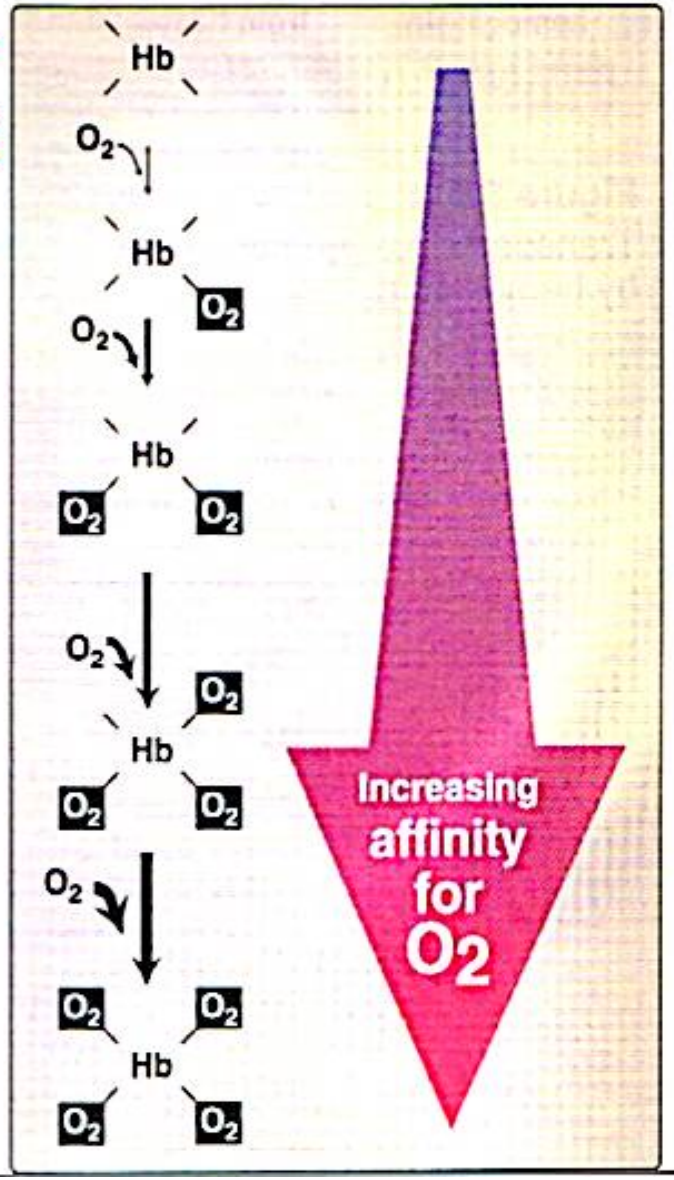
decrease affinity= more releasing for O2

Sigmoidal O_2-dissociation curve

The oxygen-dissociation curve is steepest at the oxygen concentrations that occur in the tissues. This permits oxygen delivery to respond to small changes in pO_2.



منحنى تفكك الأكسجين أكثر حدوثا على تركيزات الأكسجين التي تحدث في الأنسجة. هذا يسمح بتسليم الأكسجين للاستجابة للتغيرات الصغيرة في pO2.



CamScanner

Allosteric effector

- The pH of the environment (the decrease in the pH enhances the release of O_2 from Hb)

درجة الحموضة من البيئة (النقص في درجة الحموضة يعزز الإفراج عن O، من HB)

- The pCO_2 (increase in pCO_2 enhances the release of O_2 (Bohr effect)

PCO، (الزيادة في PCO، يعزز الإصدار O، (تأثير BOHR)

- The availability of 2,3-bisphosphoglycerate. 2,3-BPG binds to the Hb and decreases its oxygen affinity and shifts the oxygen-dissociation curve to the right

توافر 2،3-BPG-2،3 bisphosphoglycerate. يربط إلى HB ويقلل
من تقارب الأكسجين وتتحول منحنى تفكك الأكسجين إلى اليمين

- The oxygen-dissociation curve of Hb is shifted to the right to cope long-term with the effects of chronic hypoxia or anemia

تحول منحنى تفكك الأكسجين من HB إلى اليمين في التعامل معه على المدى الطويل مع آثار نقص الأكسجة المزمنة أو فقر الدم المزمن

- Carbon monoxide (CO) binds tightly (but reversibly) to the hemoglobin iron, forming carbon monoxyhemoglobin, HbCO.

يرتبط أول أكسيد الكربون (CO) بإحكام (ولكن عكسها) إلى الحديد الهيموغلوبين، وتشكيل monoxyhemoglobin الكربون، HBC0.

CamScanner

Effect of pH

- Source of the protons that lower the pH:
  - The concentration of both CO_2 and H^+ in the capillaries of metabolically active tissues is higher than that observed in alveolar capillaries of the lungs, where CO_2 is released into the expired air.
  - Organic acids, such as lactic acid, are produced during anaerobic metabolism in rapidly contracting muscle
  - In the tissues, CO_2 is converted by carbonic anhydrase to carbonic acid:

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$$

- which spontaneously loses a proton, becoming bicarbonate (the major blood buffer):

$$H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$$

- This differential pH gradient (lungs having a higher pH, tissues a lower pH) favors the unloading of oxygen in the peripheral tissues, and the loading of oxygen in the lung which makes hemoglobin a more efficient transporter of oxygen.

> تركيز كل من CO2، و H+ في الشعيرات الدموية للأنسجة النشطة بشكل مستقل هو الأثير من ذلك الذي لوحظ في الشعيرات الدموية السنخية في الرئتين، حيث يتم إصدار شركة CO، في الهواء منتهي الصلاحية.

> الأحماض العضوية، مثل حمض اللبنيك، يتم إنتاجها خلال عملية التمثيل الغذائي اللاهوائي في العضلات المتعاقدة بسرعة

تفضل هذا التدرج الفاضي التدرج (الرئتين وجود درجة الحموضة أعلى، الأنسجة درجة الحموضة أقل) تفريغ الأكسجين في الأنسجة الطرفية، وتحميل الأكسجين في الرئة مما يجعل عملية نقل أكثر كفاءة من الأكسجين Hemmoglobin

يعكس تأثير BOHR حقيقة أن الشكل Deoxy للهيموغلوبين لديه تقارب أكبر للبروتونات أكثر من oxyhemoglobin. يحدث هذا التأثير بسبب المجموعات القابلة للتأوين، مثل مجموعات N-Terminal A-Amino، والسلاسل الجانبية الهستيدين المحددة التي تحتوي على أعلى PKAS في Oxyhemoglobin من Deoxyhemoglobin.

Effect of pH

Mechanism of the Bohr effect

- The Bohr effect reflects the fact that the deoxy form of hemoglobin has a greater affinity for protons than does oxyhemoglobin. This effect is caused by ionizable groups, such as the N-terminal α-amino groups, and specific histidine side chains that have higher pKas in deoxyhemoglobin than in oxyhemoglobin.

لذلك، تؤدي الزيادة في تركيز البروتونات (الناتجة إلى انخفاض في درجة الحموضة) هذه المجموعات إلى أن تصبح البروتونات (مشحونة) وعلى شكل سندات أيونية (تسمى أيضا جسور الملح). تستقر هذه السندات بشكل تفضيلي الشكل Deoxy من الهيموغلوبين، مما يؤدي إلى انخفاض في تقارب الأكسجين.

- Therefore, an increase in the concentration of protons (resulting in a decrease in pH) causes these groups to become protonated (charged) and able to form ionic bonds (also called salt bridges). These bonds preferentially stabilize the deoxy form of hemoglobin, producing a decrease in oxygen affinity.

$$HbO_2 + H^+ \rightleftarrows HbH + O_2$$

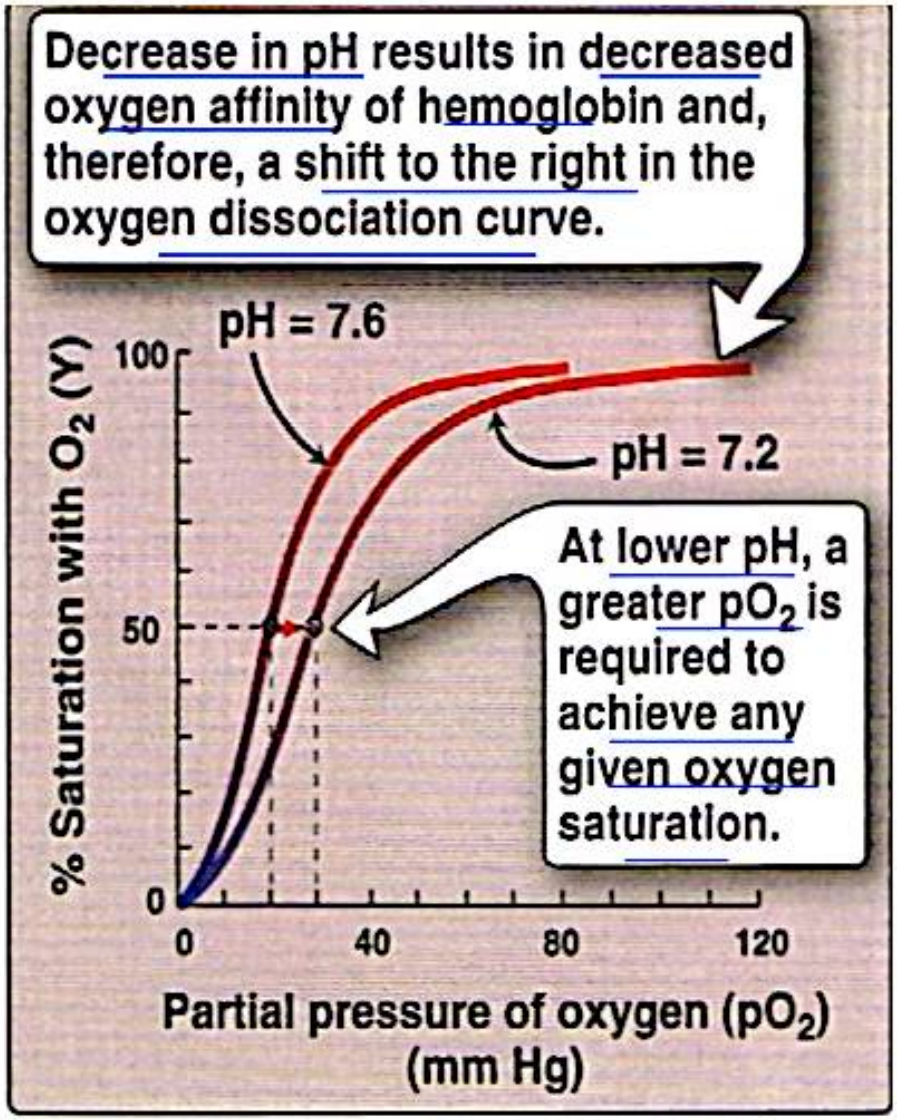
oxyhemoglobin — deoxyhemoglobin

- where an increase in protons (or a lower pO2) shifts the equilibrium to the right (favoring deoxyhemoglobin), whereas an increase in pO2 (or a decrease in protons) shifts the equilibrium to the left.

عندما تنفذ الزيادة في البروتونات (أو أقل P02) التوازن إلى اليمين (تفضيل deoxyhemoglobin)، في حين أن زيادة في P02 (أو انخفاض في البروتونات) تحريز التوازن إلى اليسار.

CamScanner

Effect of pH



انخفاض في درجة الحموضة يؤدي إلى انخفاض تقارب الأكسجين من الهيموغلوبين، وبالتالي، تحول إلى اليمين في منحنى تفكك الأكسجين.

عند انخفاض درجة الحموضة، عشرة أكبر، مطلوب لتحقيق أي تشبع من الأكسجين.

CamScanner

Effect of CO_2

- some CO_2 is carried as carbamate bound to the uncharged a-amino groups of hemoglobin (carbamino-hemoglobin)

يحمل بعض ثاني أكسيد الكربون على شكل كربامات مرتبط بمجموعات ألفا-أمينو غير المشحونة للهيموجلوبين (هيموجلوبين كربامينو)

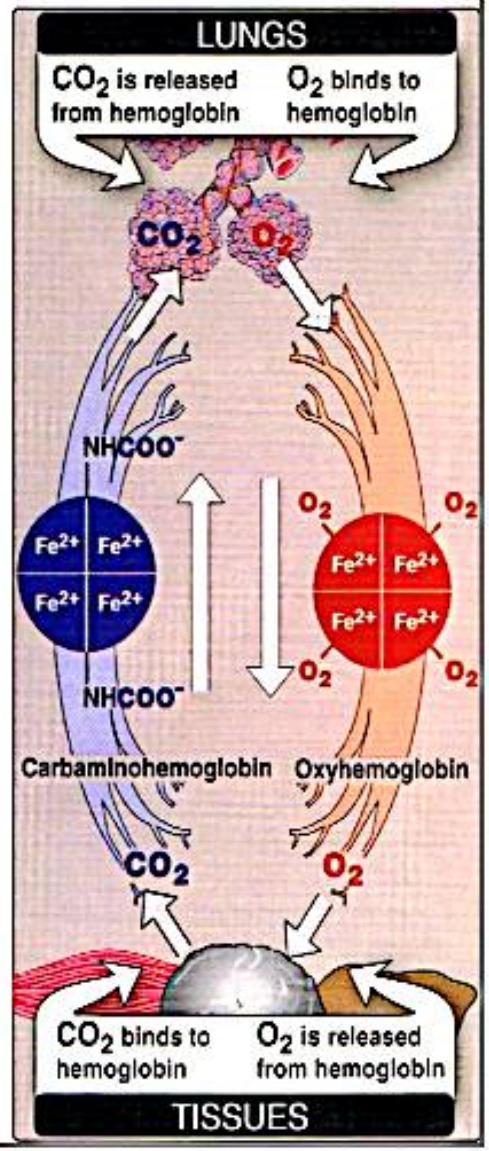
$$Hb\text{–}NH_2 + CO_2 \rightleftarrows Hb\text{–}NH\text{–}COO^- + H^+$$

- The binding of CO_2 stabilizes the T (taut) or deoxy form of hemoglobin, resulting in a decrease in its affinity for oxygen.

يؤدي ارتباط CO إلى استقرار شكل T (المتوتر) أو شكل ديوكسي للهيموجلوبين، مما ينتج عنه انخفاض في ألفته للأكسجين.

- In the lungs, CO_2 dissociates from the hemoglobin, and is released in the breath.

في الرئتين، ينفصل CO، من الهيموغلوبين، ويتم إصداره في التنفس.



CamScanner

Effect of 2,3-bisphosphoglycerate on oxygen affinity

- 2,3- Bisphosphoglycerate (2,3-BPG) is an important regulator of the binding of oxygen to hemoglobin.

2,3- ثنائي الفوسفوجليسرات (BPG-2,3) هو منظم مهم لربط الأكسجين بالهيموجلوبين.

- It is the most abundant organic phosphate in the red blood cell, where its concentration is approximately that of hemoglobin.

وهو أكثر الفوسفات العضوي وفرة في خلايا الدم الحمراء، حيث يكون تركيزه مساويًا تقريبًا لتركيز الهيموجلوبين.

- 2,3-BPG decreases the oxygen affinity of hemoglobin by binding to deoxyhemoglobin but not to oxyhemoglobin.

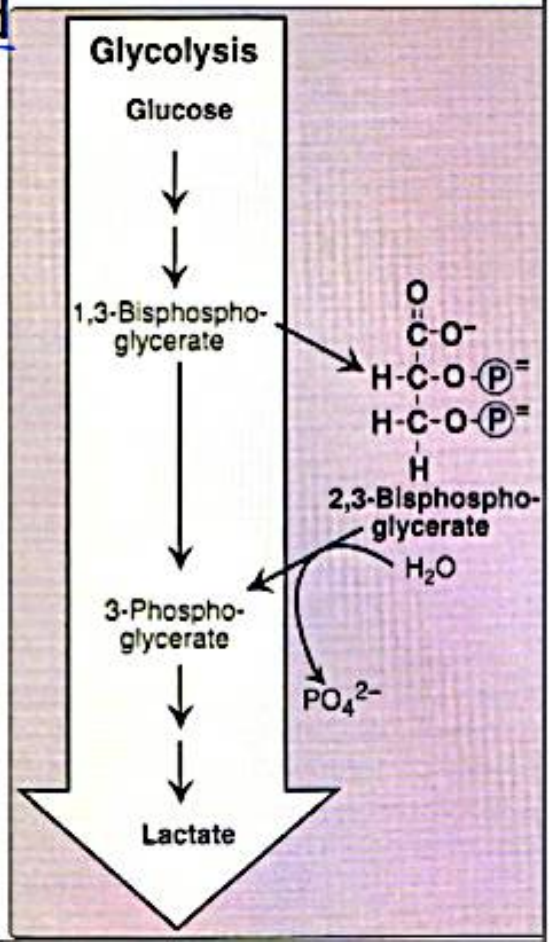
يقلل BPG-2,3 من ألفة الهيموجلوبين للأكسجين عن طريق الارتباط بالهيموجلوبين منزوع الأكسجين وليس بالهيموجلوبين المؤكسج.

- This preferential binding stabilizes the taut conformation of deoxyhemoglobin.

هذا الارتباط التفضيلي يثبت البنية المشدودة للهيموجلوبين منزوع الأكسجين.

$$HbO_2 + \text{2,3-BPG} \rightleftarrows \text{Hb–2,3-BPG} + O_2$$

oxyhemoglobin — deoxyhemoglobin



Effect of 2,3-BPG

- One molecule of 2,3-BPG binds to a pocket, formed by the two β-globin chains, in the center of the deoxyhemoglobin tetramer .

ترتبط جزيئة واحدة من BPG-2,3 بجيب يتكون من سلسلتي بيتا غلوبين، في مركز رباعي ديوكسي هيموغلوبين.

- This pocket contains several positively charged amino acids that form ionic bonds with the negatively charged phosphate groups of 2,3-BPG.

يحتوي هذا الجيب على العديد من الأحماض الأمينية موجبة الشحنة التي تشكل روابط أيونية مع مجموعات الفوسفات سالبة الشحنة في BPG-2,3.

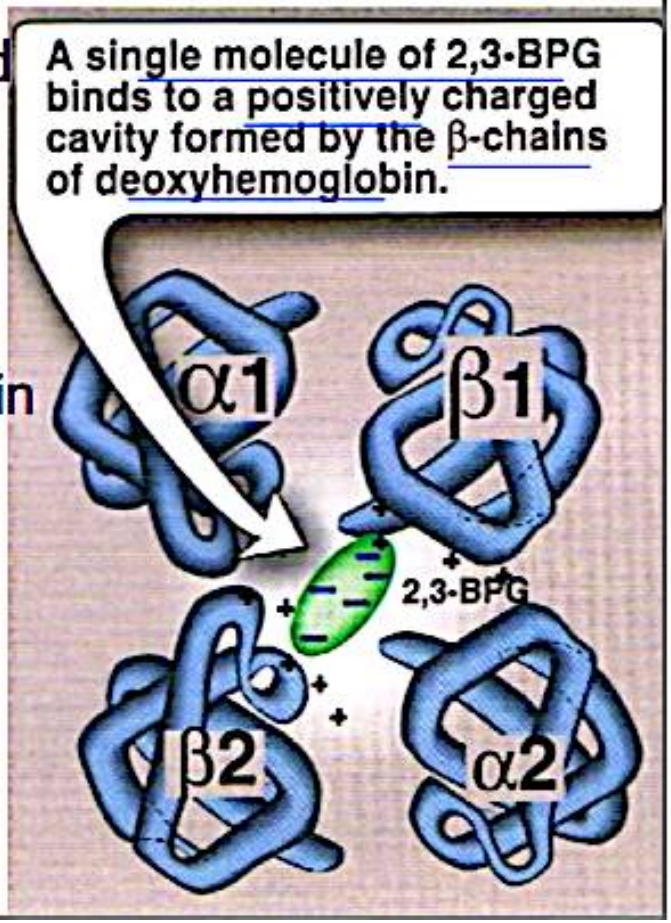
- A mutation of one of these residues can result in hemoglobin variants with abnormally high oxygen affinity

يمكن أن تؤدي طفرة في أحد هذه البقايا إلى متغيرات هيموجلوبين ذات ألفة عالية بشكل غير طبيعي للأكسجين

- 2,3-BPG is expelled on oxygenation of the hemoglobin.

يتم طرد BPG-2,3 عند أكسجة الهيموجلوبين

ترتبط جزيئة واحدة من BPG-2,3 بتجويف موجب الشحنة يتكون من السلاسل بيتا لـ deoxyhemoglobin.



CamScanner

Effect of 2,3-BPG

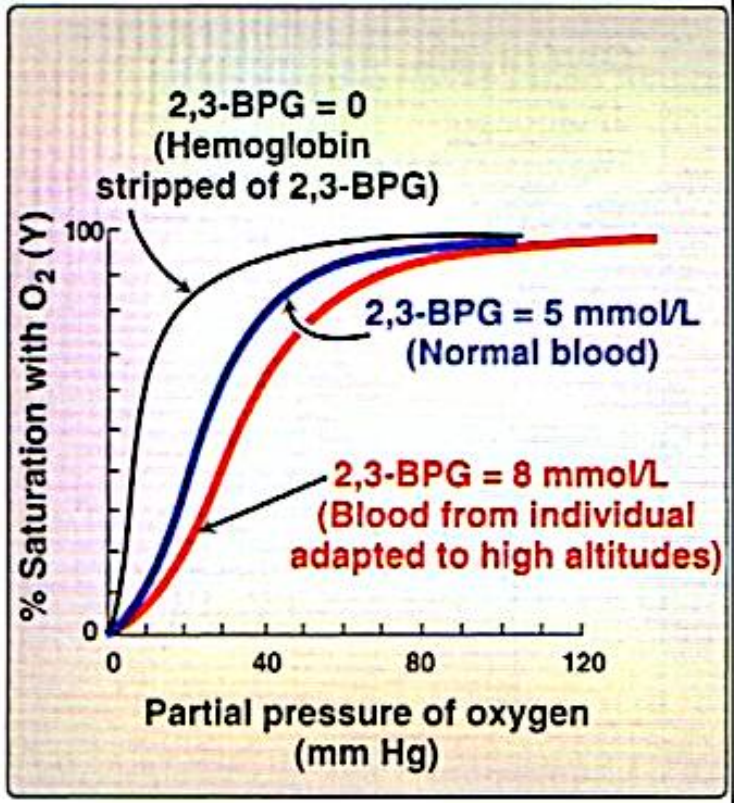
في خلايا الدم الحمراء، يقلل وجود BPG-2,3 بشكل كبير من ألفة الهيموجلوبين للأكسجين، مما يؤدي إلى إزاحة منحنى تفكك الأكسجين إلى اليمين.

- In RBC's, the presence of 2,3- BPG significantly reduces the affinity of hemoglobin for oxygen, shifting the oxygen-dissociation curve to the right.

- This reduced affinity enables hemoglobin to release oxygen efficiently at the partial pressures found in the tissues.

تمكن هذه الألفة المنخفضة الهيموجلوبين من إطلاق الأكسجين بكفاءة عند الضغوط الجزئية الموجودة في الأنسجة.

- The concentration of 2,3-BPG in the red blood cell increases in response to chronic hypoxia (obstructive pulmonary emphysema, or at high altitudes), where circulating hemoglobin may have difficulty receiving sufficient oxygen



يزداد تركيز BPG-2,3 في خلايا الدم الحمراء استجابةً لنقص الأكسجة المزمن (انتفاخ الرئة الانسدادي، أو على ارتفاعات عالية)، حيث قد يواجه الهيموجلوبين المتداول صعوبة في الحصول على كمية كافية من الأكسجين

CamScanner

يؤدي تخزين الدم في محلول حمض الستريك والدكستروز إلى انخفاض مستوى BPG-2,3 في خلايا الدم الحمراء. يُظهر هذا الدم ألفة عالية غير طبيعية للأكسجين، ويفشل في إطلاق الأكسجين المرتبط به بشكل صحيح في الأنسجة. وبالتالي، يعمل الهيموجلوبين الذي يعاني من نقص BPG-2,3 كـ"مصيدة" للأكسجين بدلاً من كونه ناقلاً لنقل الأكسجين.

2,3-BPG in transfused blood

- storing blood in acid-citrate-dextrose, leads to a decrease of 2,3-BPG in the red cells. Such blood displays an abnormally high oxygen affinity, and fails to unload its bound oxygen properly in the tissues. Hemoglobin deficient in 2,3-BPG thus acts as an oxygen "trap" rather than as an oxygen transport system.

- Transfused red blood cells are able to restore their depleted supplies of 2,3-BPG in 24 to 48 hours. However, severely ill patients may be seriously compromised if transfused with large quantities of such 2,3-BPG-"stripped" blood. The decrease in 2,3-BPG can be prevented by adding substrates such as inosine to the storage medium.

تستطيع خلايا الدم الحمراء المنقولة استعادة مخزونها المستنفد من BPG-2,3 في غضون 24 إلى 48 ساعة. ومع ذلك، قد يتعرض المرضى المصابون بأمراض خطيرة لمخاطر جسيمة إذا تم نقل كميات كبيرة من هذا الدم "المجرد" من BPG-2,3 إليهم. يمكن منع انخفاض BPG-2,3 عن طريق إضافة ركائز مثل الإينوزين إلى وسط التخزين.

- Inosine, an uncharged molecule, can enter the red blood cell, where its ribose moiety is released, phosphorylated, and enters the hexose monophosphate pathway eventually being converted to 2,3-BPG.

يمكن للإينوزين، وهو جزيء غير مشحون، أن يدخل خلية الدم الحمراء، حيث يتم إطلاق جزء الريبوز منه، ثم يُفسفر، ويدخل مسار أحادي فوسفات الهكسوز، ليتحول في النهاية إلى BPG-2,3.

CamScanner

smoker Binding of CO

يرتبط أول أكسيد الكربون (CO) بقوة (ولكن بشكل عكسي) بحديد الهيموجلوبين (HbCO) بألفة تزيد 220 مرة عن O2.

- Carbon monoxide (CO) binds tightly (but reversibly) to the hemoglobin iron (HbCO) with affinity 220 times more than O_2.

- When carbon monoxide binds to one or more of the four heme sites, hemoglobin shifts to the relaxed conformation, causing the remaining heme sites to bind oxygen with high affinity.

عندما يرتبط أول أكسيد الكربون بواحد أو أكثر من مواقع الهيم الأربعة، يتحول الهيموجلوبين إلى التكوين المريح، مما يتسبب في ارتباط مواقع الهيم المتبقية بالأكسجين بألفة عالية.

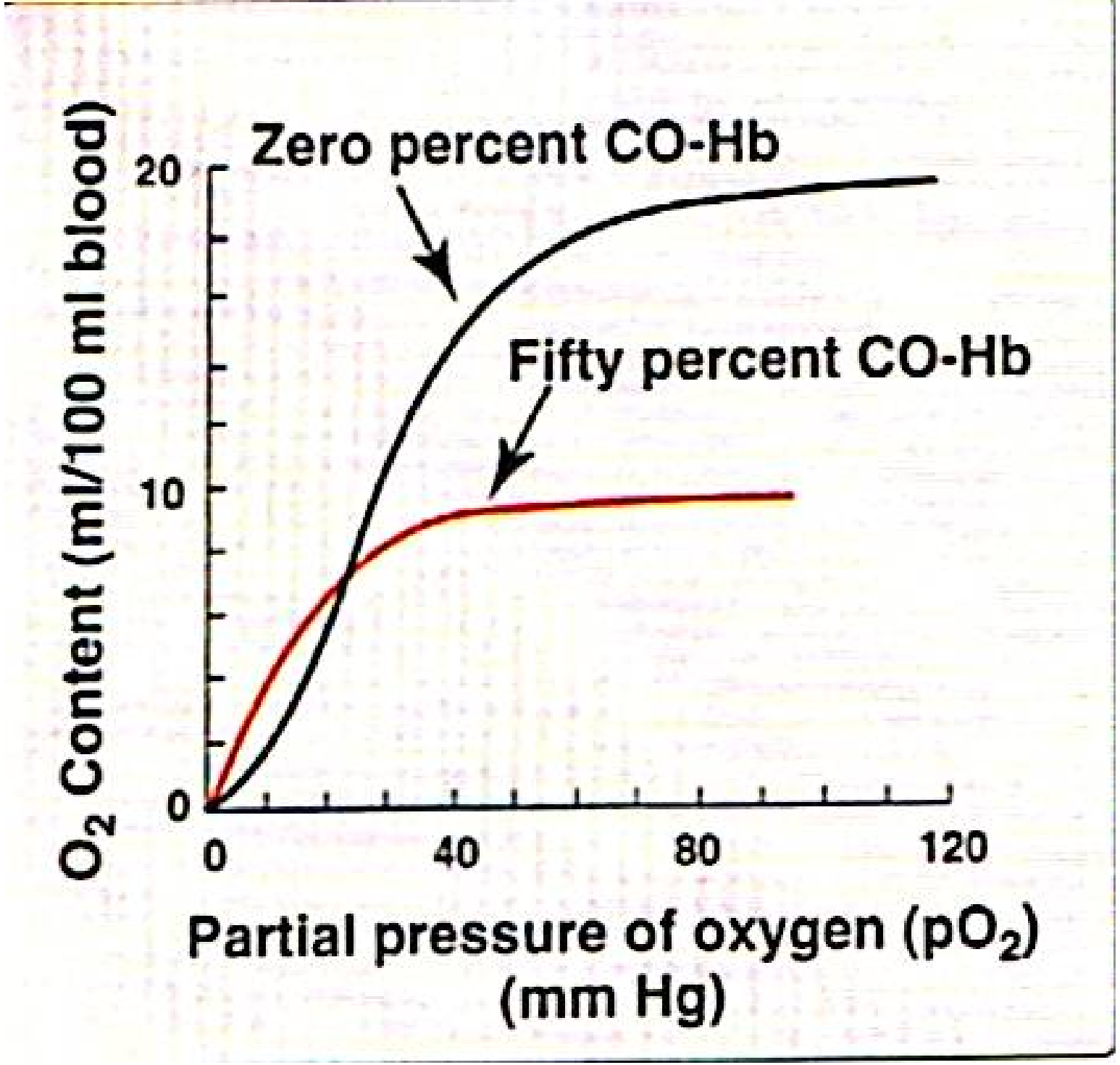
- This shifts the oxygen saturation curve to the left, and changes the normal sigmoidal shape toward a hyperbola makes hemoglobin unable to release oxygen to the tissues

يؤدي هذا إلى إزاحة منحنى تشبع الأكسجين إلى اليسار، وتغيير الشكل السيني الطبيعي نحو قطع زائد، مما يجعل الهيموجلوبين غير قادر على إطلاق الأكسجين إلى الأنسجة

- Carbon monoxide toxicity appears to result from a combination of tissue hypoxia and direct CO-mediated damage at the cellular level which is treated with 100 percent oxygen therapy (facilitates the dissociation of CO from the hemoglobin).

يبدو أن سمية أول أكسيد الكربون تنتج عن مزيج من نقص الأكسجة في الأنسجة والتلف المباشر الذي يسببه أول أكسيد الكربون على المستوى الخلوي، والذي يعالج بالعلاج بالأكسجين بنسبة 100% (يسهل انفصال أول أكسيد الكربون عن الهيموجلوبين).

CamScanner


Zero percent CO-Hb
Fifty percent CO-Hb
O_2 Content (ml/100 ml blood)
20
10
0
0
40
80
120
Partial pressure of oxygen (pO_2)
(mm Hg)

CamScanner

Minor Hemoglobins

Goure 1 only on first three moths of pregnancy

$\zeta_2\varepsilon_2$

هيموجلوبين F عند الرضع

- HbF: in infants

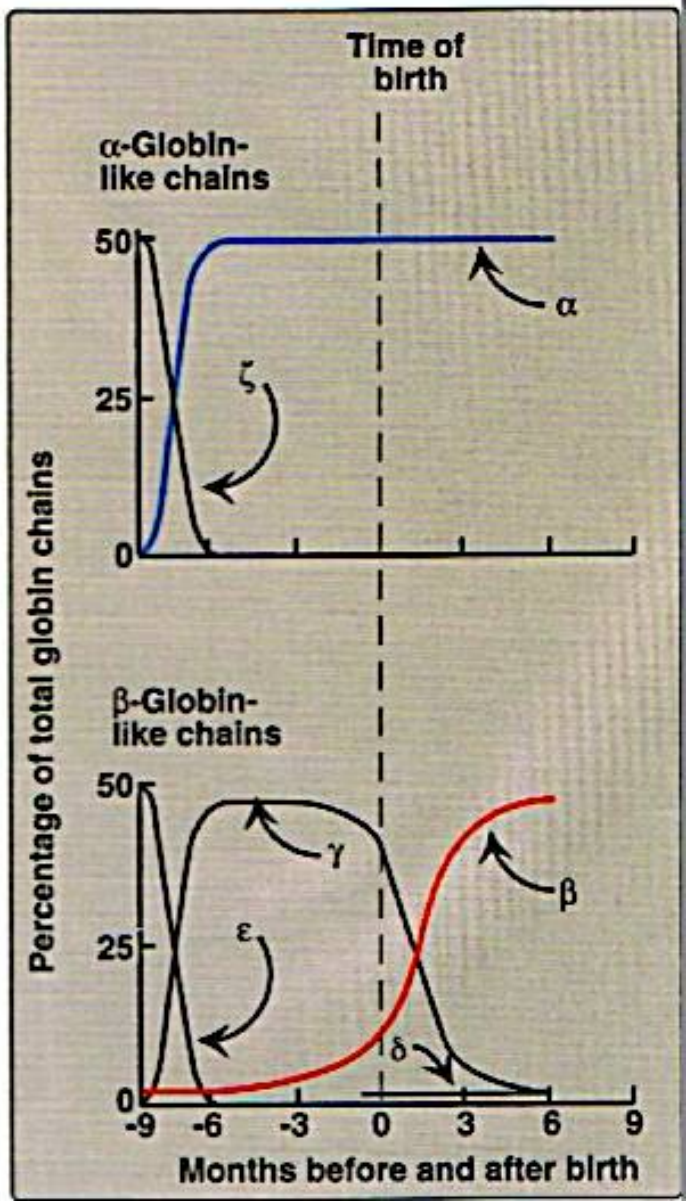
هيموجلوبين أ2: بعد 12 أسبوعا من الولادة

- HbA2: After 12 weeks after birth

- HbA1c: under unphysiologic conditions (glycosylated)

هيموجلوبين أ1 ج: في ظل ظروف غير فيزيولوجية (ڤفليكوزيل)

Form	Chain composition	Fraction of total hemoglobin
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	2–5%
HbA_{1c}	$\alpha_2\beta_2$-glucose	3–9%



Fetal hemoglobin (HbF)

تخليق HbF أثناء النمو: في الأسابيع القليلة الأولى بعد الإخصاب، يتم تخليق هيموجلوبين الجنين المكون من سلسلتين زيتا وسلسلتين إبسيلون (ζ2ε2) بواسطة صفار الجنين

> HbF عبارة عن رباعي يتكون من سلسلتين مماثلتين لتلك الموجودة في HbA، بالإضافة إلى سلسلتين غاما (γ2). هي أعضاء في γ السلاسل عائلة جينات الجلوبين

- HbF is a tetramer consisting of two α chains identical to those found in HbA, plus two gamma (γ) chains (αγ2). The γ chains are members of the globin gene family
- HbF synthesis during development: In the first few weeks after conception, embryonic hemoglobin composed of two zeta chains and two epsilon chains (ζ2ε2), is synthesized by the embryonic yolk sac.

في غضون أسابيع قليلة، يبدأ كيد الجنين في تصنيع الهيموجلوبين الجنيني (HbF) في نخاع العظم الثاني. يعد HbF الهيموجلوبين الرئيسي الموجود في الجنين والوليد، ويمثل حوالي 60% من إجمالي الهيموجلوبين في كريات الدم الحمراء خلال الأشهر الأخيرة من حياة الجنين.

- Within a few weeks, the fetal liver begins to synthesize HbF in the developing bone marrow. HbF is the major hemoglobin found in the fetus and newborn, accounts for about 60% of the total Hb in the erythrocytes during the last months of fetal life.
- HbA synthesis starts in the bone marrow at about the eighth month of pregnancy and gradually replaces HbF

> يبدأ تصنيع HbA في نخاع العظم في الشهر الثامن من الحمل تقريبًا ويحل تدريجيًا محل HbF

- Under physiologic conditions, HbF has a higher affinity for oxygen than does HbA, so HbF's binding only weakly to 2,3-BPG.

في ظل الظروف الفسيولوجية، يتمتع HbF بألفة أعلى للأكسجين من HbA، لذلك يرتبط HbF بشكل ضعيف فقط بـ 2،3-BPG

- In contrast, if both HbA and HbF are stripped of their 2,3-BPG, they then have a similar affinity for oxygen. The higher oxygen affinity of HbF facilitates the transfer of oxygen from the maternal circulation across the placenta to the red blood cells of the fetus.

على النقيض من ذلك، إذا تم تجريد كل من الهيموجلوبين A2 (HbA2) والهيموجلوبين الجنيني (HbF) من 2،3-BPG، فإنهما يتمتعان بألفة مماثلة للأكسجين. تسهل ألفة الهيموجلوبين الجنيني (HbF) العالية للأكسجين نقل الأكسجين من الدورة الدموية للأم عبر المشيمة إلى خلايا الدم الحمراء للجنين

CamScanner

Hemoglobin A2 (HbA2)

- HbA2 is a minor component of normal adult hemoglobin, first appearing about twelve weeks after birth and, ultimately, constituting about two percent of the total hemoglobin.

يعد HbA2 مكونًا ثانويًا من هيموجلوبين البالغين الطبيعي، حيث يظهر لأول مرة بعد حوالي اثني عشر أسبوعًا من الولادة، ويشكل في النهاية حوالي 2% من إجمالي الهيموجلوبين.

- It is composed of two α-globin chains and two delta- (δ) globin chains (α2δ2)

> يتكون من سلسلتين من ألفا غلوبين وسلسلتين من دلتا غلوبين (α252)

CamScanner

Hemoglobin A1c

- Under physiologic conditions, HbA is slowly and nonenzymically glycosylated, the extent of glycosylation being dependent on the plasma concentration of a particular hexose. The most abundant form of glycosylated hemoglobin is HbA1.

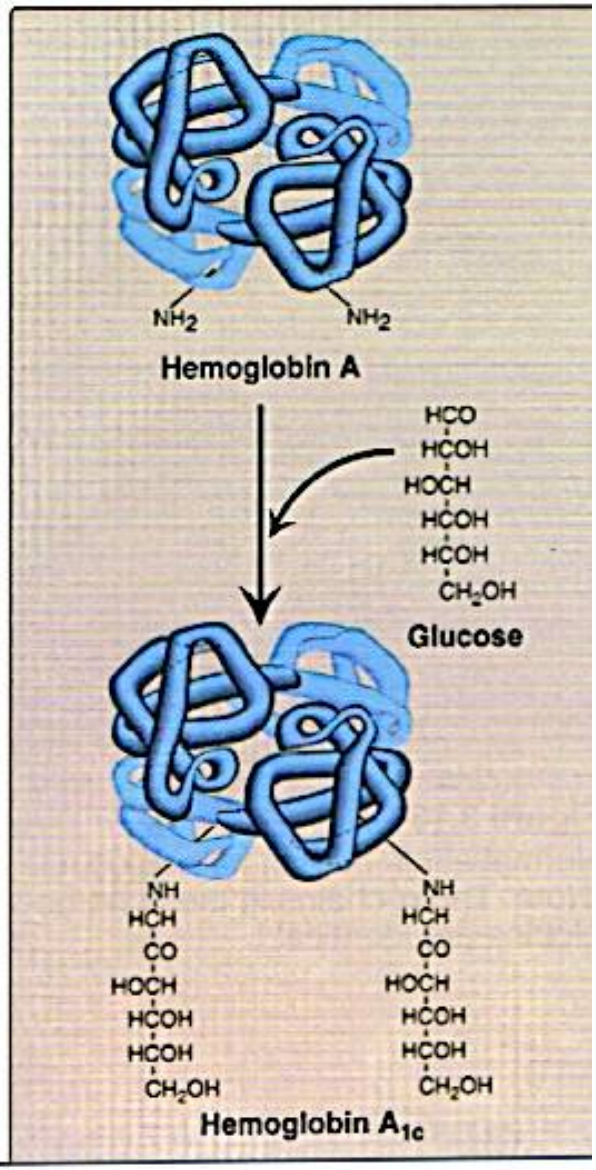
  في الظروف الفيزيولوجية، يتم غلكزة HbA ببطء وبشكل غير إنزيمي، ويعتمد مدى الغلكزة على تركيز الهكسوز في البلازما. الشكل الأكثر وفرة من الهيموجلوبين المغلكز هو HbA1.

- It has glucose residues attached predominantly to the NH_2 groups of the N-terminal valines of the β-globin chains

  يحتوي على بقايا الجلوكوز المرتبطة في الغالب بـ NH. ومجموعات من فالينات الطرف N في سلاسل B-globin

- HbA1c are found in red blood cells of patients with diabetes mellitus

  > يوجد HbA1c في خلايا الدم الحمراء لمرضى السكري



CamScanner

Organization of the globin genes
Gene family

- The genes coding for the α-globin-like and β -globin-like subunits of the hemoglobin chains occur in two separate gene clusters (or families) located on two different chromosomes

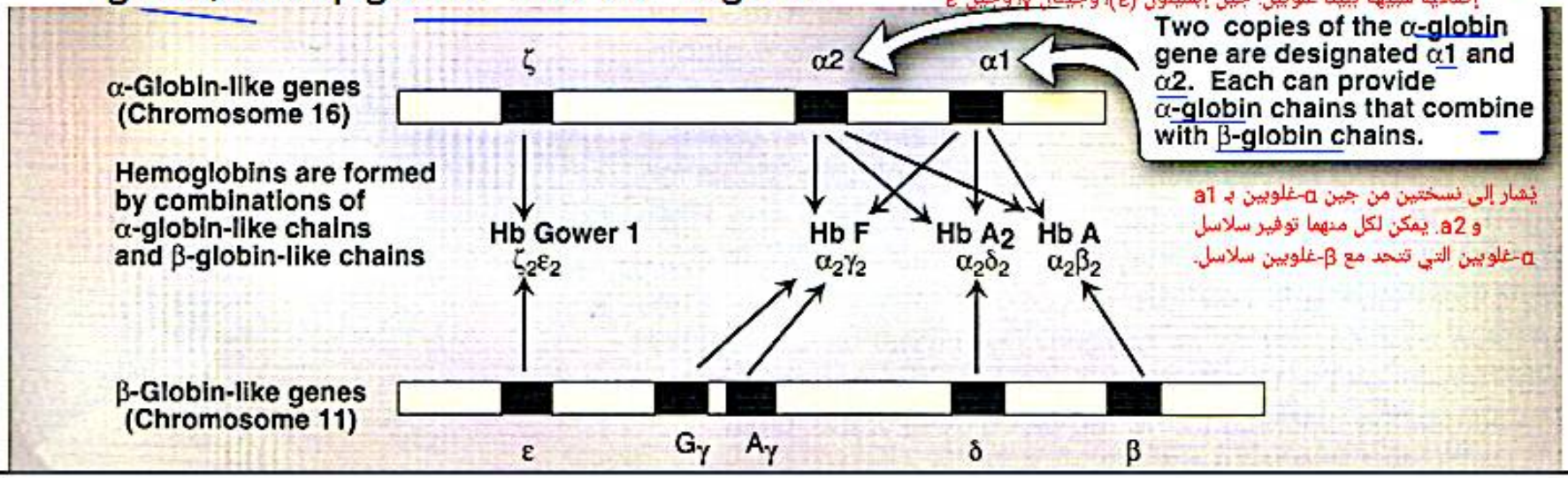
توجد الجينات المشفرة للوحدات الفرعية الشبيهة بـ α-غلوبين والشبيهة بـ β-غلوبين لسلاسل الهيموغلوبين في مجموعتين جينيتين منفصلتين (أو عائلتين) تقعان على كروموسومين مختلفين

- The α -gene cluster on chromosome 16 contains two genes for the α -globin chains. It also contains the zeta (ζ) gene

> تحتوي مجموعة جينات α على الكروموسوم 16 على جينين لسلاسل α-غلوبين. كما تحتوي على جين زيتا (ζ)

- A single gene for the β -globin chain is located on chromosome 11. There are an additional four β -globin-like genes: the epsilon (ε) gene, two γ genes and the δ gene

يوجد جين واحد لسلسلة بيتا غلوبين على الكروموسوم 11. وهناك أربعة جينات إضافية شبيهة ببيتا غلوبين: جين إبسيلون (ε)، وجينان γ، وجين ε



يُشار إلى نسختين من جين α-غلوبين بـ a1 و a2. يمكن لكل منهما توفير سلاسل α-غلوبين التي تتحد مع β-غلوبين سلاسل.

CamScanner

Steps in globin chain synthesis

- Expression of a globin gene begins in the nucleus of red cell precursors, where the DNA sequence encoding the gene is transcribed.

> يبدأ التعبير عن جين الغلوبين في نواة طلائع خلايا الدم الحمراء، حيث يتم نسخ تسلسل الحمض النووي الذي يشفر الجين.

- The RNA produced by transcription is actually a precursor of the messenger RNA (mRNA) that is used as a template for the synthesis of a globin chain.

> الحمض النووي الريبوزي الناتج عن النسخ هو في الواقع طليعة الحمض النووي الريبوزي الرسول (mRNA) الذي يُستخدم كقالب لتخليق سلسلة الغلوبين.

- Before it can serve this function, two noncoding stretches of RNA (introns) must be removed from the mRNA precursor sequence, and the remaining three fragments (exons) reattached in a linear manner

> قبل أن يتمكن من أداء هذه الوظيفة، يجب إزالة جزأين غير مشفرين من الحمض النووي الريبوزي (الإنترونات) من تسلسل طليعة الحمض النووي الريبوزي الرسول، وإعادة ربط الأجزاء الثلاثة المتبقية (الإكسونات) بطريقة خطية

- The resulting mature mRNA enters the cytosol, where its genetic information is translated, producing a globin chain

> يدخل mRNA الناضج الناتج إلى السيتوسول، حيث تُترجم معلوماته الوراثية، مما ينتج سلسلة غلوبين.

CamScanner

اعتلالات الهيموجلوبين

hemoglobinopathies

> إنتاج جزيء هيموجلوبين غير طبيعي بنيويًا،

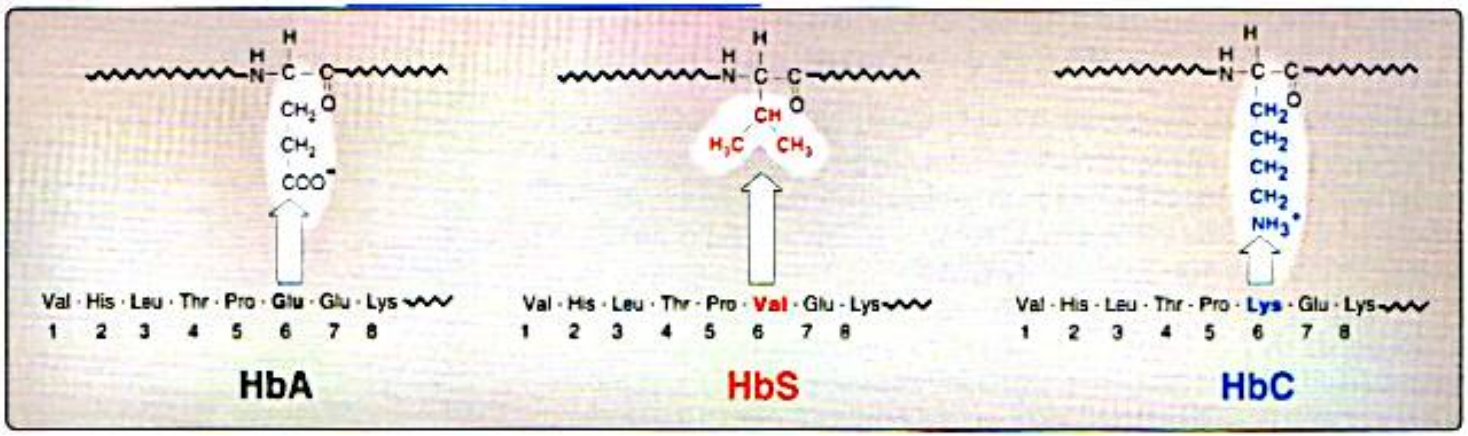
تخليق كميات غير كافية من وحدات الهيموجلوبين الطبيعية > أو نادرًا، كلاهما.

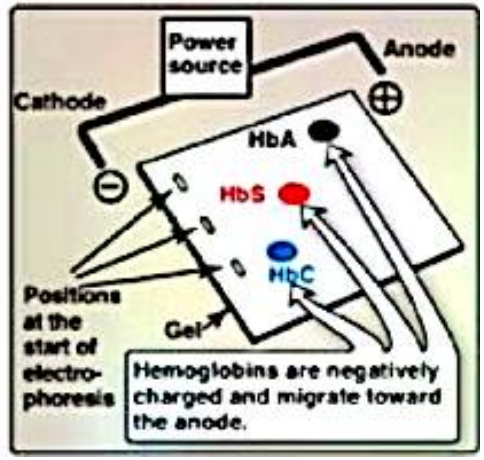
- Hemoglobinopathies are disorders caused by:
  - Production of a structurally abnormal hemoglobin molecule
  - Synthesis of insufficient quantities of normal hemoglobin subunits
  - or, rarely, both.

> مرض فقر الدم المنجلي (مرض HbS) طفرة نقطية في سلسلة بيتا (E6V)
> مرض الهيموجلوبين C (مرض HbC) طفرة في سلسلة بيتا (E6K)
> متلازمات الثلاسيميا (ثلاسيميا ألفا وبيتا)
ميتهيموجلوبينية

Examples:

- Sickle cell disease (HbS disease) point mutation in β chain (E6V)
- hemoglobin C disease (HbC disease) mutation in β chain (E6K)
- thalassemia syndromes (α and β thalassemia)
- methemoglobinemia





CamScanner

Sickle cell anemia

يؤدي استبدال الفالين غير القطبي ببقايا الغلوتامات المشحونة إلى تشكيل نتوء على الجلوبين B

- The substitution of the nonpolar valine for a charged glutamate residue forms a protrusion on the β-globin

- At low oxygen tension, HbS polymerizes inside the red blood cells, first forming a gel, which assembled later to fibrous polymers producing rigid, misshapen erythrocytes.

عند انخفاض ضغط الأكسجين، يتجمع الهيموغلوبين المنجلي داخل خلايا الدم الحمراء، مكونًا في البداية هلامًا، والذي يتجمع لاحقًا إلى بوليمرات ليفية منتجًا كريات دم حمراء صلبة مشوهة.

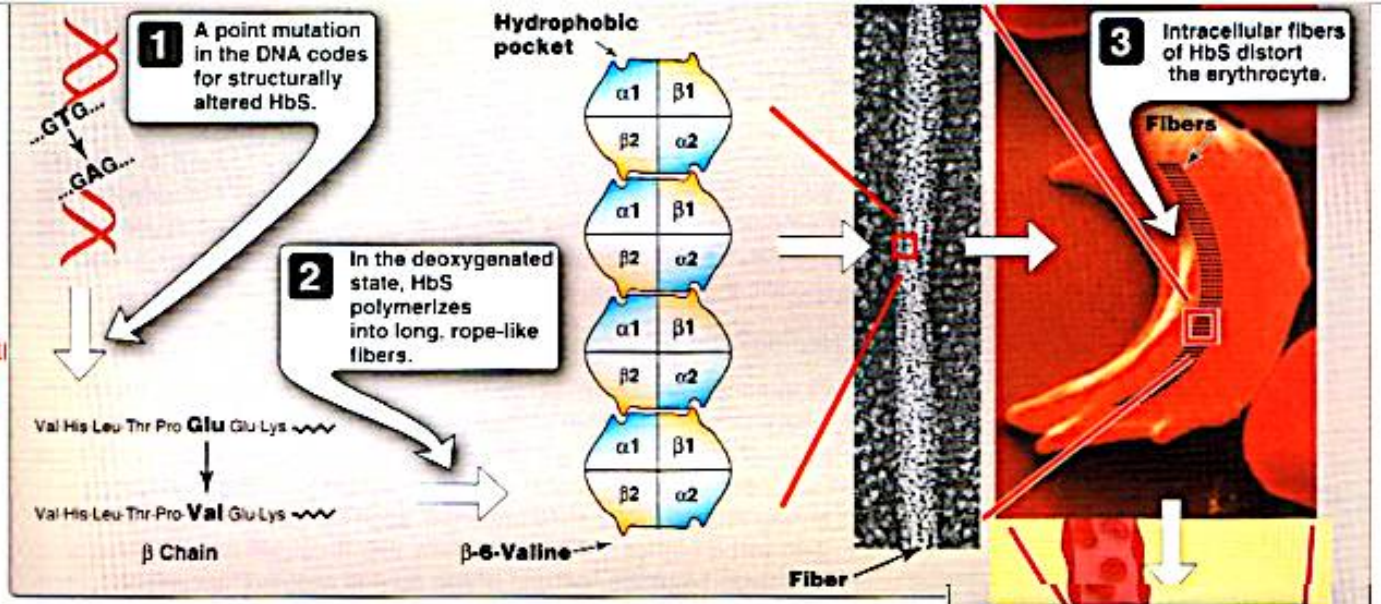
- Sickled cells block the flow of blood in the narrow capillaries leading to localized anoxia (oxygen deprivation) in the tissue, causing pain and eventually death (infarction) of cells in the vicinity of the blockage.

> تسد الخلايا المنجلية تدفق الدم في الشعيرات الدموية الضيقة مما يؤدي إلى نقص الأكسجين الموضعي في الأنسجة، مما يسبب الألم وفي النهاية موت (احتشاء) الخلايا في محيط الانسداد.

CamScanner

طفرة نقطية في الحمض النووي تشفر هيموجلوبين معدل بنيويًا.

في الحالة منزوعة الأكسجين، يتجمع HbS في ألياف طويلة تشبه الحبل.



الألياف داخل الخلايا من HbS تشوه كريات الدم الحمراء.

تسد كريات الدم الحمراء المطولة تدفق الدم في الشعيرات الدموية.

تؤدي الاحتشاءات الدقيقة إلى نقص الأكسجين في الأنسجة، مما ينتج عنه ألم شديد.

CamScanner

factors increase sickling

يتفاقم التنجل وشدة المرض بسبب:

- Sickling and the severity of disease is enhanced by:
  - decreased oxygen tension as a result of high altitudes or flying in a nonpressurized plane
    > انخفاض ضغط الأكسجين نتيجة الارتفاعات العالية أو الطيران في طائرة غير مضغوطة
  - increased pCO2
    > زيادة pCO2
  - decreased pH
    > انخفاض الرقم الهيدروجيني
  - An increased concentration of 2,3-BPG in erythrocytes.
    > زيادة تركيز BPG-2,3 في كريات الدم الحمراء.

CamScanner

Treatment

1. Adequate hydration

1. ترطيب كافٍ

2. Analgesics

2. مسكنات الألم

3. Aggressive antibiotic therapy if infection is present

3. علاج مكثف بالمضادات الحيوية في حالة وجود عدوى

4. transfusions in patients at high risk for fatal vasocculsions. Intermittent transfusions with packed red cells reduce the risk of stroke

4. عمليات نقل الدم للمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بانسداد الأوعية الدموية المميت. تقلل عمليات نقل الدم المتقطعة بخلايا الدم الحمراء المكدسة من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية

5. Hydroxyurea (an anti- tumor drug) decreases the frequency of painful crises and reduces mortality. The mechanism of action is not understood, but it may increase HbF that decreases sickling

5. يقلل الهيدروكسي يوريا (دواء مضاد للأورام) من وتيرة النوبات المؤلمة ويقلل من معدل الوفيات. آلية العمل غير مفهومة، لكنها قد تزيد من الهيموجلوبين الجنيني الذي يقلل من التمنجل

CamScanner

Sickle cell anemia

- The high frequency of the HbS gene among black Africans, despite its damaging effects in the homozygous state

التردد العالي لجين Hbs بين الأفارقة السود على الرغم من آثاره الضارة في الحالة المتماثلة

- heterozygotes for the sickle cell gene are less susceptible to malaria, caused by the parasite *Plasmodium falciparum*.

الأفراد غير المتماثلين لجين فقر الدم المنجلي أقل عرضه للإصابة بالملاريا، التي يسببها طفيل المتصورة المنجلية.

- This organism spends an obligatory part of its life cycle in the red blood cell. Because these cells have a shorter life span than normal, the parasite cannot complete the intracellular stage of its development

يقضي هذا الكائن الحي جزءا إلزاميا من دورة حياته في خلايا الدم الحمراء. نظرًا لأن هذه الخلايا لها عمر أقصر من المعتاد، لا يستطيع الطفيل إكمال المرحلة داخل الخلوية من تطوره

- This fact may provide a selective advantage to heterozygotes living in regions where malaria is a major cause of death.

قد توفر هذه الحقيقة ميزة انتقائية للأفراد غير المتماثلين الذين يعيشون في مناطق تكون فيها الملاريا سببا رئيسيا للوفاة.

CamScanner

Hemoglobin C disease

> مثل الهيموجلوبين S، فإن الهيموجلوبين ج هو نوع من الهيموجلوبين يحتوي على استبدال حمض أميني واحد في الموضع السادس من سلسلة بيتا غلوبين

- Like HbS, HbC is a hemoglobin variant that has a single amino acid substitution in the sixth position of the β-globin chain

- In this case, however, a lysine is substituted for the glutamate (as compared with a valine substitution in HbS

> في هذه الحالة، يتم استبدال حمض الجلوتاميك بالليسين (مقارنةً باستبدال الفالين في الهيموجلوبين

- Patients homozygous for hemoglobin C generally have a relatively mild, chronic hemolytic anemia. These patients do not suffer from infarctive crises, and no specific therapy is required.

). > يعاني المرضى المتماثلون للجينات للهيموجلوبين ج عمومًا من فقر دم انحلالي مزمن خفيف نسبيًا. لا يعاني هؤلاء المرضى من أزمات احتشاء، ولا يلزم علاج محدد.

CamScanner

Hemoglobin SC disease

في هذا المرض، تحمل بعض سلاسل بيتا غلوبين طفرة فقر الدم المنجلي، بينما تحمل سلاسل بيتا غلوبين أخرى الطفرة الموجودة في مرض الهيموجلوبين C

- In this disease, some β-globin chains have the sickle cell mutation, whereas other β-globin chains carry the mutation found in HbC disease

- Patients with HbSC disease have both of their β-globin genes abnormal, although different from each other

يعاني مرضى الهيموجلوبين C من خلل في كلا جيني بيتا غلوبين، على الرغم من اختلافهما عن بعضهما البعض

- Compared to sickle cell disease, hemoglobin levels tend to be higher in HbSC disease (may be at the low end of the normal range)

بالمقارنة مع مرض فقر الدم المنجلي، تميل مستويات الهيموجلوبين إلى أن تكون أعلى في مرض الهيموجلوبين SC (قد تكون في الطرف الأدنى من النطاق الطبيعي)

- Patients with HbSC disease to remain well (and undiagnosed) until they suffer an infarctive crisis (beginning in childhood)

يبقى مرضى داء HbSC بصحة جيدة (وغير مشخصين) حتى يصابوا بأزمة احتشاء (تبدأ في مرحلة الطفولة)

- This crisis often follows childbirth or surgery and may be fatal.

> غالبًا ما تتبع هذه الأزمة الولادة أو الجراحة وقد تكون قاتلة.

CamScanner

Methemoglobinemias

يؤدي أكسدة مكون الهيم في الهيموغلوبين إلى حالة الحديديك (Fe*3) إلى تكوين الميثيموغلوبين، الذي لا يستطيع الارتباط بالأكسجين.

- Oxidation of the heme component of hemoglobin to the ferric (Fe^{+3}) state forms methemoglobin, which cannot bind oxygen.

- caused by:
  - The action of certain drugs, such as nitrates
  - Endogenous products, such as reactive oxygen intermediates
  - Inherited defects, for example, certain mutations in the α- or β-globin chain promote the formation of methemoglobin (HbM)
  - Deficiency of NADH-cytochrome b_5 reductase which is responsible for the conversion of methemoglobin (Fe^{+3}) to hemoglobin (Fe^{+2}), leads to the accumulation of methemoglobin

- newborns are particularly susceptible to the effects of methemoglobin-producing compounds

حديثو الولادة معرضون بشكل خاص لتأثيرات المركبات المنتجة للميثيموغلوبين

> تأثير بعض الأدوية، مثل النترات

> المنتجات الداخلية، مثل وسائط الأكسجين التفاعلية. العيوب الوراثية، على سبيل المثال، بعض الطفرات في سلسلة ألفا أو بيتا غلوبين، تعزز تكوين الميثيموغلوبين (HbM).

> نقص إنزيم NADH-سيتوكروم ب المختزل، المسؤول عن تحويل الميثيموغلوبين (Fe+3) إلى هيموغلوبين (Fe*)، يؤدي إلى تراكم الميثيموغلوبين

CamScanner

Methemoglobinemias

- The methemoglobinemias are characterized by “chocolate cyanosis” (a brownish-blue coloration of the skin and membranes) and chocolate colored-blood, as a result of the dark-colored methemoglobin

تتميز ميتهيموغلوبينية الدم بـ "الزرقة الشوكولاتية" (تلون بني مزرق للجلد والأغشية) ودم بلون الشوكولاتة، نتيجة للميثيموغلوبين ذي اللون الداكن

- Symptoms are related to tissue hypoxia, and include anxiety, headache, and dyspnea. In rare cases, coma and death can occur.

ترتبط الأعراض بنقص الأكسجة في الأنسجة، وتشمل القلق والصداع وضيق التنفس. في حالات نادرة، يمكن أن تحدث غيبوبة ووفاة.

CamScanner

Thalassemia

- The thalassemias are hereditary hemolytic diseases in which an imbalance occurs in the synthesis of globin chains (either the α- or β-globin is defective)

الثلاسيميا هي أمراض انحلالية وراثية يحدث فيها خلل في تركيب سلاسل الجلوبين (إما أن يكون الجلوبين a أو B معيبا)

- As a group, they are the most common single gene disorders in humans

كمجموعة، فهي أكثر اضطرابات الجين المفرد شيوعًا لدى البشر

- Normally, synthesis of the α- and β-globin chains are coordinated, so that each α-globin chain has a β-globin chain (formation of α2β2 (HbA)

عادة، يتم تنسيق تخليق سلاسل الجلوبين a وB، بحيث تحتوي كل سلسلة الجلوبين على سلسلة B-globin (تكوين a2ß2 (HbA

- A thalassemia can be caused by a variety of mutations, including entire gene deletions, or substitutions or deletions of one to many nucleotides in the DNA.

> يمكن أن يكون سبب مرض الثلاسيميا مجموعة متنوعة من الطفرات، بما في ذلك حذف الجينات بالكامل، أو استبدال أو حذف واحد إلى العديد من النيوكليوتيدات في الحمض النووي.

- It can be classified as either a disorder in which no globin chains are produced (α°- or β°-thalassemia), or one in which some chains are synthesized, but at a reduced rate (α+- or β+-thalassemia)

يمكن تصنيفه إما على أنه اضطراب لا يتم فيه إنتاج سلاسل الجلوبين (a°- أو B°-ثلاسيميا)، أو اضطراب يتم فيه تصنيع بعض السلاسل، ولكن بمعدل منخفض (a+- أو B+-ثلاسيميا).

CamScanner

β-Thalassemias

- In these disorders, synthesis of β -globin chains is decreased or absent, whereas α-globin chain synthesis is normal

» في هذه الاضطرابات، ينخفض أو ينعدم تخليق سلاسل بيتا غلوبين، بينما يكون تخليق سلاسل ألفا غلوبين طبيعيًا

- α-Globin chains cannot form stable tetramers which precipitate, causing the premature death of cells initially destined to become mature red blood cells

لا تستطيع سلاسل ألفا غلوبين تكوين رباعيات مستقرة تترسب، مما يتسبب في موت مبكر للخلايا التي كان من المفترض أن تصبح خلايا دم حمراء ناضجة

- Accumulation of α2γ2 (HbF) and γ_4 (Hb Bart's) also occurs. There are only two copies of the β-globin gene in each cell (one on each chromosome 11)

يحدث أيضًا تراكم ألفا 2 γ2 (هيموغلوبين الجنين) و γ (هيموغلوبين بارت). يوجد نسختان فقط من جين بيتا غلوبين في كل خلية (واحدة على كل كروموسوم 11)

- Individuals with β-globin gene defects have either β-thalassemia trait (β-thalassemia minor) if they have only one defective β-globin gene, or β-thalassemia major if both genes are defective

الأفراد الذين يعانون من عيوب في جين بيتا غلوبين إما أن يكون لديهم سمة بيتا ثلاسيميا (بيتا ثلاسيميا الصغرى) إذا كان لديهم جين بيتا غلوبين واحد معيب فقط، أو بيتا ثلاسيميا الكبرى إذا كان كلا الجينين معيبين

CamScanner

β-Thalassemias

نظرًا لأن جين بيتا غلوبين لا يُعبّر عنه إلا في وقت متأخر من الحمل، فإن المظاهر الجسدية لبيتا ثلاسيميا لا تظهر إلا بعد الولادة. يُنتج الأفراد المصابون ببيتا ثلاسيميا الصغرى بعض سلاسل بيتا، وعادةً لا يحتاجون إلى علاج محدد

- Because the β-globin gene is not expressed until late in fetal gestation, the physical manifestations of β-thalassemias appear only after birth. Those individuals with β-thalassemia minor make some β-chains, and usually do not require specific treatment

- Infants born with thalassemia major have the sad fate of being seemingly healthy at birth, but becoming severely anemic during the first or second year of life (require regular transfusions of blood)

الأطفال الذين يولدون مصابين بالثلاسيميا الكبرى لديهم مصير محزن حيث يبدو أنهم يتمتعون بصحة جيدة عند الولادة، ولكنهم يصابون بفقر الدم الشديد خلال السنة الأولى أو الثانية من العمر (يتطلب ذلك عمليات نقل دم منتظمة)

- Although this treatment is lifesaving, the cumulative effect of the transfusions is iron overload (a syndrome known as hemosiderosis), which typically causes death between the ages of 15 and 25 years

على الرغم من أن هذا العلاج ينقذ الأرواح، إلا أن التأثير التراكمي لعمليات نقل الدم هو زيادة الحديد (متلازمة تُعرف باسم داء ترسب الأصبغة الدموية)، والذي يتسبب عادة في الوفاة بين سن 15 و 25 عامًا

- The increasing use of bone marrow replacement therapy has been a boon to these patients

لقد كان الاستخدام المتزايد لعلاج استبدال نخاع العظم نعمةً لهؤلاء المرضى

CamScanner

α-Thalassemia

هذه هي العيوب التي ينخفض فيها أو يغيب فيها تركيب سلاسل الجلوبين.

- These are defects in which the synthesis of α-globin chains is decreased or absent.

نظرًا لأن جينوم كل فرد يحتوي على أربع نسخ من جين الأغلوبين (اثنتان على كل كروموسوم 16)، فهناك عدة مستويات من نقص سلسلة ألفا غلوبين:

- Because each individual's genome contains four copies of the α-globin gene (two on each chromosome 16), there are several levels of α-globin chain deficiencies:
  - If one is defective, the individual is termed a silent carrier of α-thalassemia (no physical manifestations of the disease)
    - إذا كان أحدها معيبًا، يطلق على الفرد اسم حامل صامت للأثلاسيميا (لا توجد مظاهر جسدية للمرض)
  - If two are defective, the individual is designated as having α-thalassemia trait
    - إذا كان اثنان معيبين، يُصنف الفرد على أنه مصاب بصفة الأثلاسيميا
  - If three α-globin genes are defective, the individual has hemoglobin H (HbH) disease, a mildly to moderately severe hemolytic anemia
    - إذا كانت ثلاثة جينات ألفا غلوبين معيبة، فإن الفرد مصاب بمرض الهيموغلوبين H (HbH)، وهو فقر دم انحلالي خفيف إلى متوسط الشدة

- The synthesis of unaffected γ- and then β-globin chains continues, resulting in the accumulation of γ tetramers in the newborn (γ_4, Hb Bart's) or β tetramers (β_4, HbH)

يستمر تخليق سلاسل غلوبين غاما غير المتأثرة، ثم سلاسل غلوبين بيتا، مما يؤدي إلى تراكم رباعيات غاما في حديثي الولادة (Ya، هيموغلوبين بارت) أو رباعيات بيتا (B، هيموغلوبين H)

CamScanner

α-Thalassemia

- Although these tetramers are fairly soluble, the subunits show no heme-heme interaction.

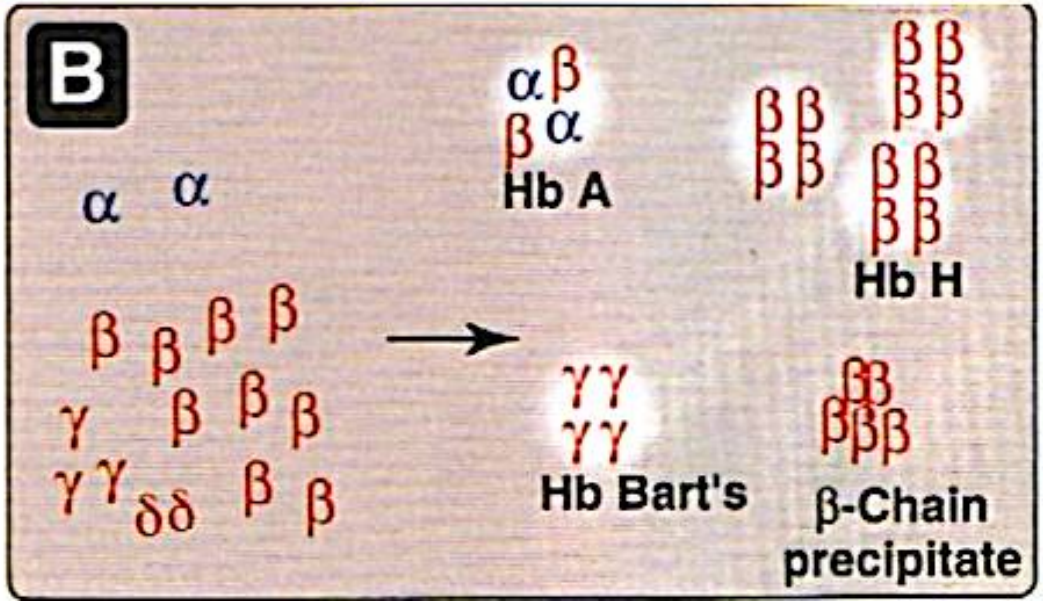
على الرغم من أن هذه الرباعيات قابلة للذوبان إلى حد ما، إلا أن الوحدات الفرعية لا تظهر أي تفاعل هيم-هيم.

- Their oxygen dissociation curves are almost hyperbolic, indicating that these tetramers have very high oxygen affinities (useless as oxygen delivers to the tissues)

منحنيات تفكك الأكسجين الخاصة بها شبه زائدية، مما يشير إلى أن هذه الرباعيات لديها تقارب عالٍ جدًا للأكسجين (غير مجدٍ حيث يتم توصيل الأكسجين إلى الأنسجة)

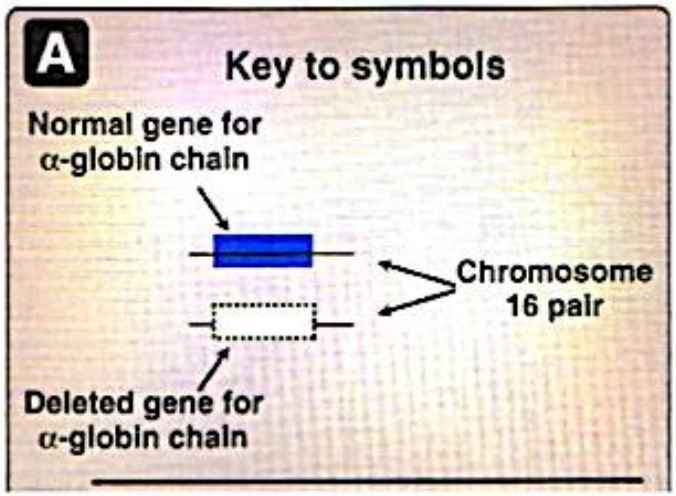
- If all four α -globin genes are defective, fetal death result, because α-globin chains are required for the synthesis of HbF.

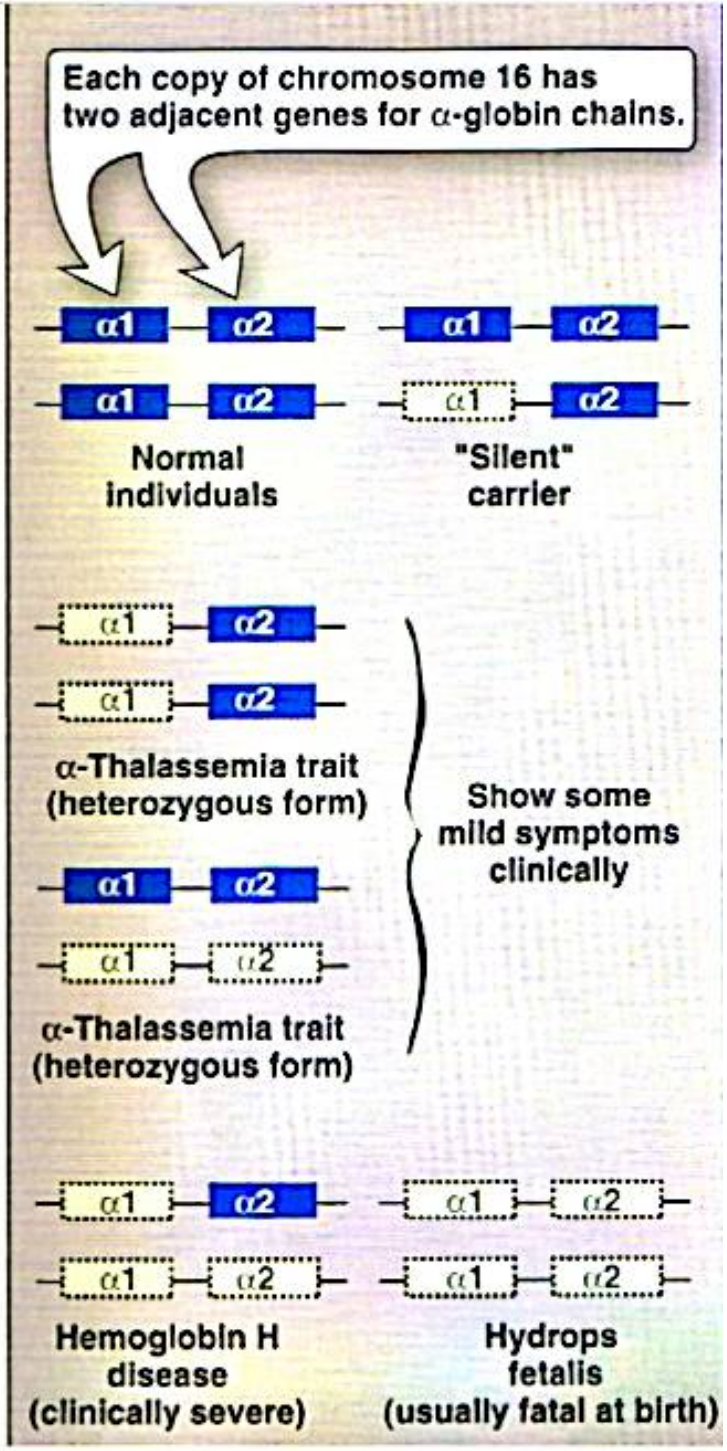
إذا كانت جميع جينات ألفا غلوبين الأربعة معيبة، فسيؤدي ذلك إلى موت الجنين، لأن سلاسل ألفا غلوبين مطلوبة لتخليق هيموجلوبين الجنين.



CamScanner

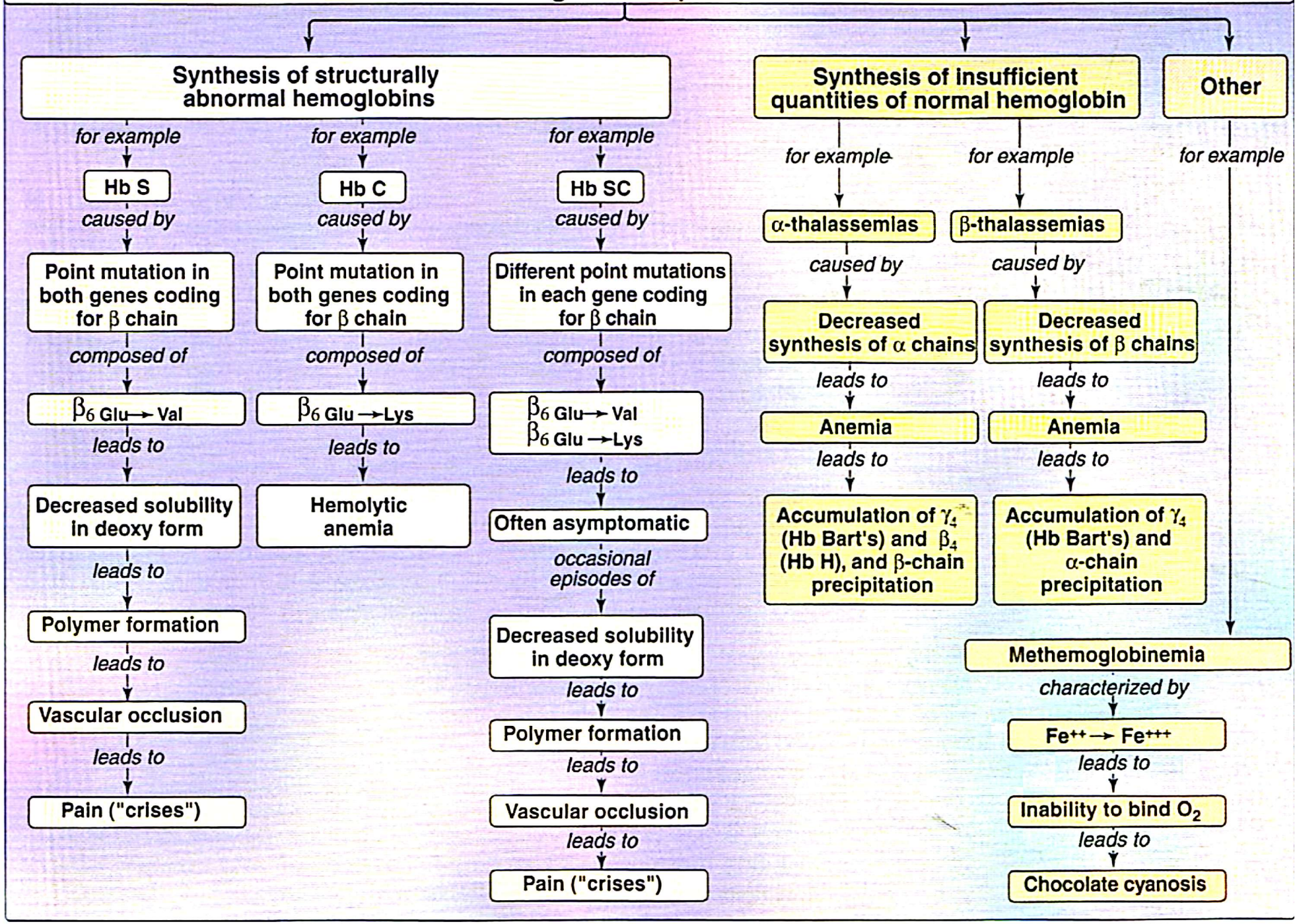
تحتوي كل نسخة من الكروموسوم 16 على جينين متجاورين لسلاسل ألفا غلوبين.





ملخص

Hemoglobinopathies



CamScanner