

→ البروتينات الكروية
→ الغنية بالماء

Globular proteins

→ water proteins

Hemeproteins

الهيموبروتينات هي مجموعة من البروتينات المتخصصة التي تحتوي على الهيم (heme) ك مجموعة مرافقة (prosthetic group) مرتبطة بإحكام.

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

Prosthetic group (الهيم مثل):
هو جزء غير بروتيني مرتبط بشكل ثابت وقوي بالبروتين (مثل الهيموغلوبين)، ويكون ضروري لوظيفته.
حسب المثال:
في الهيموغلوبين:
• الهيم (heme) هو الـ prosthetic group
• لأنه: غير بروتيني مرتبط بقوة بالهيموغلوبين ضروري لربط الأوكسجين

تعمل / وظائف

-
- Oxygen binding ^{ربط الأوكسجين}
 - Oxygen transport ^{نقل الأوكسجين}
 - Electron transport ^{نقل الإلكترونات (في التنفس الخلوي)}
 - Photosynthesis ^{البناء الضوئي (في نباتات وكثيرا)}

oxidative phosphorylation
نتاج ATP, NADH

heme + haptoglobin
+ Catalyze enzyme.

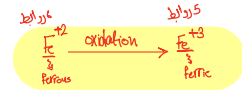
➤ The most abundant hemeproteins are Myoglobin and hemoglobin

أكثر الهيموبروتينات وجودا هي:
الميوغلوبين (Myoglobin)
الهيموغلوبين (Hemoglobin)

Oxygen storage ← Oxygen transport ←

تركيب الهيم

Structure of heme



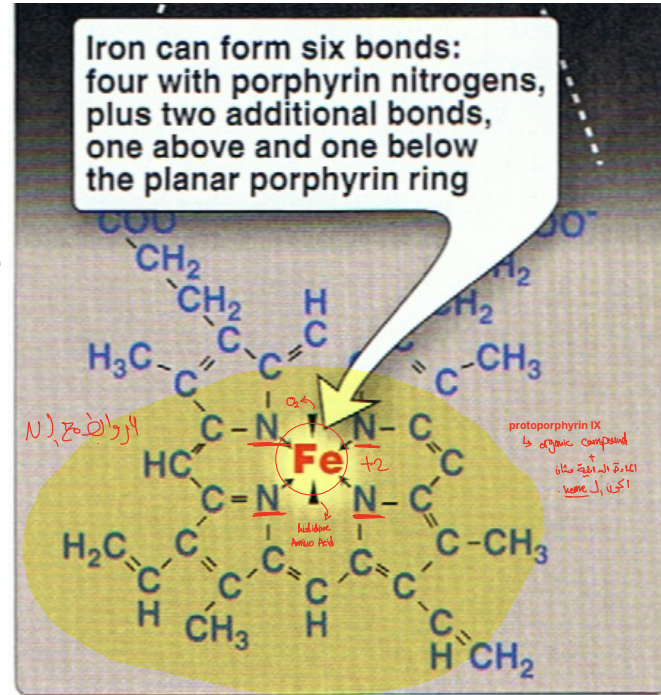
وظيفة الهيم تعتمد على نوع البروتين الذي يرتبط به

➤ Function according to the protein it binds

الهيم (Heme) هو مركب مكون من بروتوبورفيرين IX و حديد ثنائي التكافؤ (Fe+2). ويتم تثبيت الحديد في مركز جزيء الهيم بواسطة روابط مع أربع ذرات نيتروجين موجودة في حلقة البورفيرين

➤ 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.

➤ 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 لحديد الهيم Fe+2 أن يكون رابطتين إضافيتين: واحدة على كل جانب من جوانب حلقة البورفيرين المستوية. وفي الميوغلوبين والهيموغلوبين يكون أحد هذين الموقعين مرتبطاً بالسلسلة الجانبية لحمض أميني اسمه الهيستيدين (Histidine) من بروتين الغلوبين، بينما يبقى الموقع الآخر متاحاً للارتباط بالأكسجين

تركيب الميوجلوبين

Structure of myoglobin

احتوائها على الحديد

يوجد في عضلة القلب و العضلات الهيكلية

➤ In heart and skeletal muscle

وظائفه يعمل ك مخزن للأكسجين وك ناقل للأكسجين

➤ Functions as reservoir for oxygen and as oxygen carrier

يتكون من سلسلة بولي ببتيد واحدة (single polypeptide) وتركيبه يشبه تركيبة وحدة من وحدات الهيموغلوبين

➤ Consists of single polypeptide that is structurally similar to hemoglobin subunit.

يتكون من ثماني حلزونات ألفا (8 α -helices) وتمثل حوالي 80% من تركيبه، وتنتهي هذه الحلزونات غالبًا ب: حمض أميني اسمه بروفولين (Proline) أو الحناضات بيتا (β -bends) وتكون مثبتة بواسطة روابط أيونية و روابط هيدروجينية

➤ 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

الأمينية N-terminus

breakers helix \rightarrow proline + glycine

Acids amino بروتيد (L-lysine), β -bends \rightarrow N-terminus

الاحماض الامينية القطبية والمشحونة تكون موجودة على سطح الجزيء، وتتكون روابط هيدروجينية مع الماء



Polar and charged aa are present on the surface of the molecule which form hydrogen bonding with water

Acids amino من كمان الايونية على سطح الميوجلوبين \rightarrow على سطحه \rightarrow تتكون قطبي \rightarrow الذي من موجود على سطحه



اما داخل البروتين فيتكون من احماض امينية غير قطبية (nonpolar) ما عدا وجود هيمستيدينين (2 Histidines)

with the exception of two histidines, nonpolar aa's form the interior structure

منها الميوجلوبين \rightarrow nonpolar amino acids

polar charged amino acids

في \rightarrow هيمستيدينين \rightarrow من كمان الايونية على سطح الميوجلوبين \rightarrow على سطحه \rightarrow تتكون قطبي \rightarrow الذي من موجود على سطحه

Hemoglobin

➤ In red blood cells يوجد في خلايا الدم الحمراء

يقوم بنقل الأوكسجين من الرئتين إلى شعيرات الأنسجة، وكذلك ينقل ثاني أكسيد الكربون CO2 بالاتجاه المعاكس (من الأنسجة إلى الرئتين)

➤ Transport oxygen from lung to the capillaries of tissues as well as CO2 in the reverse direction

الهيمو غلوبين A (الموجود بشكل أساسي عند البالغين) يتكوّن من أربع سلاسل بولي ببتيد: سلسلتين ألفا (2 α) و سلسلتين بيتا (2 β) وترتبط هذه السلاسل مع بعضها بروابط غير تساهمية (non-covalent)

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

ارتباط الأوكسجين بالهيمو غلوبين يتم تنظيمه من خلال التفاعل مع مؤثرات الألوستيرية (allosteric effectors)

➤ Oxygen binding is regulated by interaction with allosteric effectors

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

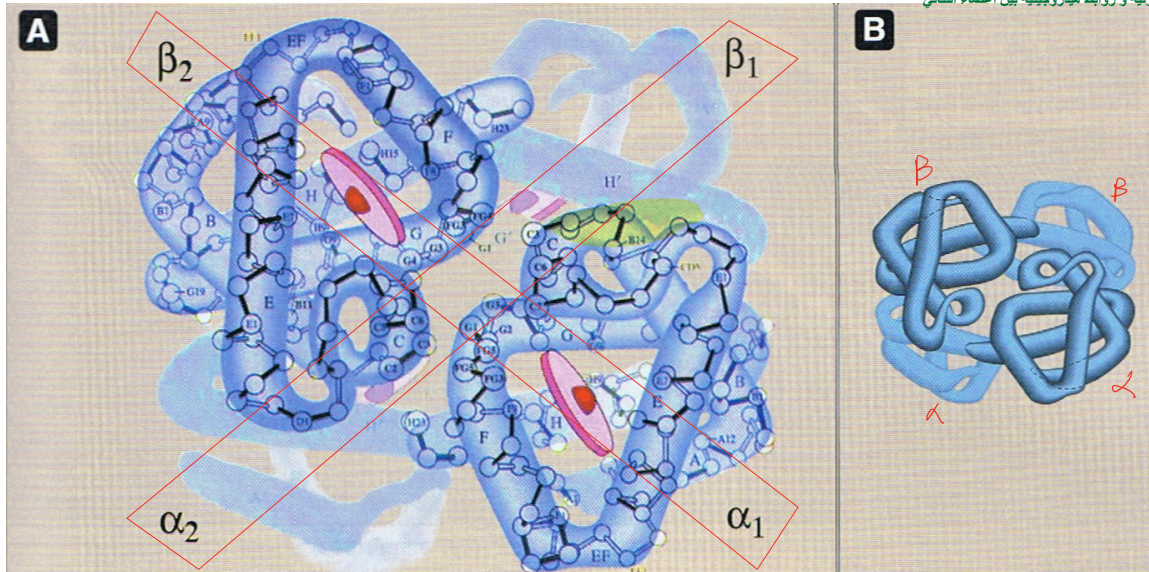
الوحدات الفرعية (subunits) تأخذ مواضع نسبية مختلفة في الهيمو غلوبين (deoxyhemoglobin) مقارنة بـ الأوكسي هيمو غلوبين (oxyhemoglobin)

Structure of hemoglobin

يتكون الهيموجلوبين الرباعي (Hemoglobin tetramer) من تشابين متماثلين (two identical dimers) هما: ($\alpha\beta_1$) و ($\alpha\beta_2$). وترتبط التسلسلات البولي ببتيدية داخل كل تشابي (dimer) مع بعضها بقوة، وبشكل أساسي عن طريق تفاعلات كارهة للماء (hydrophobic interactions)

- The hemoglobin tetramer composed of two identical dimers, ($\alpha\beta_1$) and ($\alpha\beta_2$). 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.

التفاعلات الكارهة للماء بين السلاسل (Interchain hydrophobic interactions) تكون ارتباطات قوية بين الوحدات الفرعية ألفا (α -subunits) و الوحدات الفرعية بيتا (β -subunits) داخل التشابين، كما توجد أيضاً روابط أيونية و روابط هيدروجينية بين أعضاء التشابي



النوع الرباعي
عامة

* شتالي لبرد يكون الايونات الهيدروجينية تكون قوية

- مكان وجودهم على الـ Hb

الهيموغلوبين ليجل ← 4 O₂

Hemoglobin

في سطر طاق احصينا

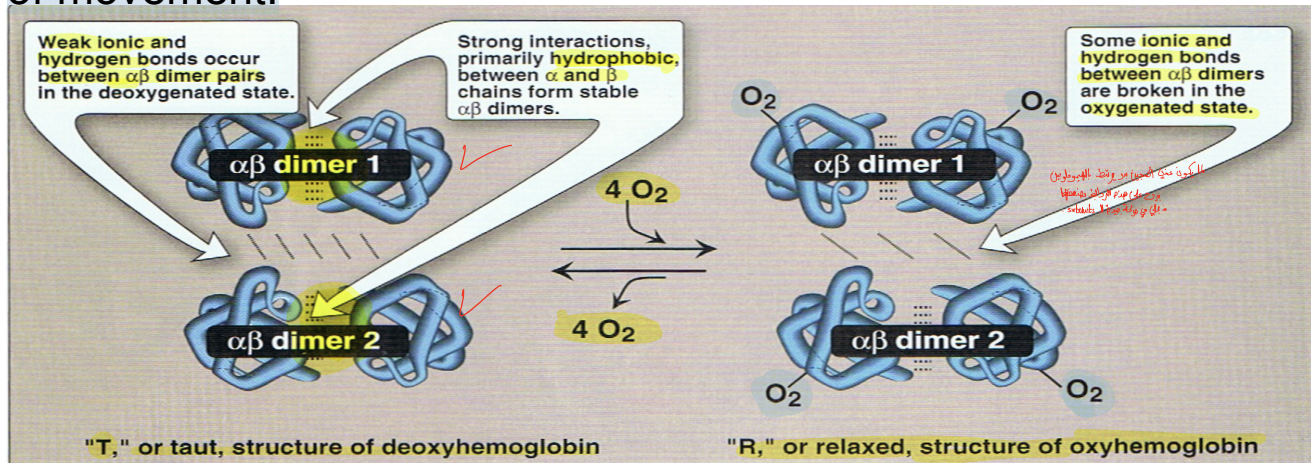
الشكل منزوع الاكسجين من الهيموغلوبين (deoxyhemoglobin) يسمى شكل T أو الشكل المشدود (taut/tense) وهو تركيب مقيد يحد من حركة سلاسل البولي ببتيد، لذلك تكون لديه الفة منخفضة للاكسجين

- 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**.

قدرته لويرتبط مع الاكسجين

ارتباط الاكسجين بالهيموغلوبين يؤدي الى انكسار/تفكك بعض الروابط الأيونية والروابط الهيدروجينية. وهذا يؤدي الى تكون تركيب يسمى شكل R أو الشكل المرنخي (relaxed)، حيث تصبح سلاسل البولي ببتيد أكثر حرية في الحركة.

- 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.



Hemoglobin

الشكل R هو الشكل ذو الألفة العالية للأكسجين في الهيموغلوبين.

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

> منحنى انفصال الأكسجين عن الهيموغلوبين (oxygen-dissociation curve) يكون سيغمويدي (S-shaped) (بعكس منحنى الميوغلوبين الذي يكون مفرط التحذب/Hyperbolic) وهذا يدل على أن الوحدات الفرعية تتعاون في ارتباطها بالأكسجين

- 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.

> الارتباط التعاوني للأكسجين بواسطة الوحدات الأربع للهيموغلوبين يعني أن ارتباط الأكسجين في مجموعة هيم واحدة يزيد من ألفة الهيموغلوبين للأكسجين في بقية المجموعات

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

> الميل الحاد لمنحنى انفصال الأكسجين يسمح للهيموغلوبين أن يحمل ويوصل الأكسجين بكفاءة من الأماكن ذات الضغط الجزئي العالي للأكسجين (pO2) إلى الأماكن ذات الضغط الجزئي المنخفض.

- 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.

> أما الجزيء الذي يملك منحنى انفصال Hyperbolic (مثل الميوغلوبين) فلا يستطيع تحقيق نفس كمية تحرير الأكسجين ضمن هذا المجال من الضغوط الجزئية للأكسجين. بدلا من ذلك، سيكون لديه ألفة عالية جدًا للأكسجين طوال هذا المجال، وبالتالي لن يسلم الأكسجين للأنسجة

- 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.

Sigmoidal O₂-dissociation curve

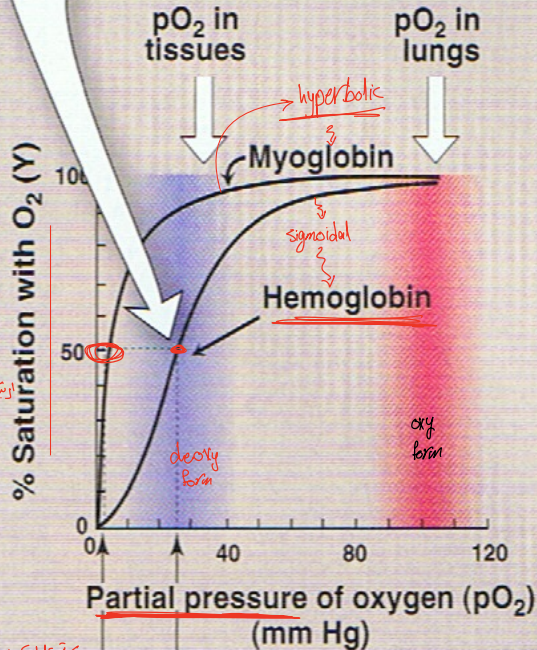
منحنى الهيموغلوبين يكون أشد الحاد عند pO_2 الموجودة في الأنسجة نتيجة:

أي نقص بسيط في أكسجين الأنسجة

... يؤدي لتحرر كمية كبيرة من الأكسجين من Hb

وهذا يجعل توصيل الأكسجين حساسا جدا لتغيرات الأنسجة

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 .



ارتباط الأكسجين

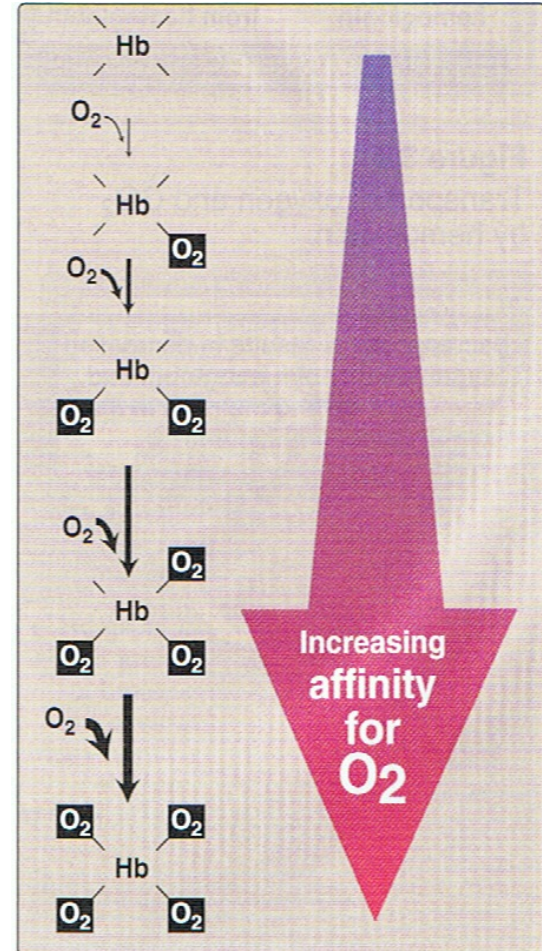
سعة قابلية

الأكسجين

$P_{50} = 1$

$P_{50} = 26$

Cooperative binding



أولاً: شو يعني الرسم؟

الرسم يبين العلاقة بين:

X = Partial pressure of oxygen (pO_2) المحور الأفقي

يعني كمية/ضغط الأكسجين المتوفر

المحور العمودي مع O_2 % Saturation with O_2 Y =

يعني كم نسبة البروتين مشبوك عليه أكسجين

كلما زاد pO_2 → زاد ارتباط الأكسجين بالبروتين

لكن طريقة الزيادة تختلف بين: Myoglobin Hemoglobin
ثانياً: المنحنيين في الصورة

1) Myoglobin curve

منحناه Hyperbolic = شكله يشبه المنحنى البسيط

يرتبط بالأكسجين بقوة عالية جداً

يتشبع بسرعة حتى عند pO_2 قليل

هذا يعني:

الميوغلوبين يمسك الأكسجين بسهولة جداً

لذلك هو مناسب لـ تخزين الأكسجين في العضلة

2) Hemoglobin curve

منحناه Sigmoidal = على شكل S

السبب: لأنه عنده cooperative binding

يعني شو cooperative binding؟

يعني لما يرتبط أول O_2 ، يصير ارتباط الثاني والثالث والرابع أسهل

كل جزئية أكسجين يساعد دخول اللي بعده

ولهذا منحنى الهيموغلوبين مش hyperbolic، بل sigmoid

ثالثاً: ليش Myoglobin hyperbolic و Hemoglobin sigmoidal؟

Myoglobin

فيه subunit واحدة فيه heme واحد يربط O_2 واحد فقط ما عنده

cooperativity

لذلك منحناه hyperbolic

Hemoglobin

فيه 4 subunits فيه 4 heme groups يربط O_2 4 لما يمسك أول أكسجين، تتغير

البنية ويصير مسك الباقي أسهل

لذلك منحناه sigmoidal

رابعاً: المناطق المهمة في الصورة

رابعاً: المناطق المهمة في الصورة
الصورة موضحة منطقتين أساسيتين:

pO_2 in lungs

هاي منطقة الرئتين

هناك الأكسجين عالي، تقريباً 100 mmHg

ماذا يحدث؟ الهيموغلوبين يصبح تقريباً مشبع بالكامل

الميوغلوبين أيضاً مشبع

يعني في الرئة: Hb loads oxygen

يعني يحمل أكسجين

pO_2 in tissues

هاي منطقة الأنسجة

هناك الأكسجين أقل، تقريباً 40–20 mmHg

ماذا يحدث؟ الهيموغلوبين يبدأ يفرغ الأكسجين

الميوغلوبين يبقى ماسك الأكسجين أكثر

Hb مناسب للنقل ثم التسليم

Mb مناسب للتخزين

خامساً: ليش منحنى الهيموغلوبين مهم جداً في الأنسجة؟

أعلى الصورة مكتوب:

The oxygen-dissociation curve is steepest at the oxygen concentrations that occur in the tissues.

منحنى الهيموغلوبين يكون أشد انحداراً عند قيم الأكسجين الموجودة في الأنسجة
شو الفائدة؟

هذا يسمح بأن:

أي تغير صغير في pO_2 داخل الأنسجة يؤدي إلى تغير كبير في تشبع Hb

يعني لو الأنسجة احتاجت أكسجين أكثر وصار pO_2 أقل شوي →

الهيموغلوبين يحرر كمية أكبر من الأكسجين بسرعة

هاي نقطة مهمة جداً:

الهيموغلوبين مصمم حتى يستجيب لحاجة الأنسجة

سادساً: معنى P50 في الصورة

في الصورة مكتوب: P50 = 1 تقريباً للميوغلوبين P50 = 26 للميوغلوبين

شو هو P50؟

هو:

الـ pO_2 اللازم حتى يصبح البروتين مشبع 50% بالأكسجين

الـ pO_2 اللازم حتى يصبح البروتين مشبع 50% بالأكسجين

تفسيره: إذا كان P50 منخفض

يعني البروتين يحتاج كمية قليلة من الأكسجين حتى يتشبع 50%

→ يعني Affinity عالية

إذا كان P50 مرتفع

يعني يحتاج pO_2 أعلى حتى يصل 50%

→ يعني Affinity أقل

لذلك: Myoglobin

منخفض جداً P50

إذن عنده affinity عالية جداً للأكسجين

Hemoglobin

أعلى P50

إذن affinity أقل من myoglobin

سابعاً: ليش affinity الميوغلوبين أعلى؟

لأن وظيفته التخزين داخل العضلات

فلازم يمسك الأكسجين بقوة وما يتركه بسهولة

أما الهيموغلوبين، لو كان يمسك الأكسجين بنفس قوة الميوغلوبين، ما كان ستمه

للأنسجة

لذلك:

بقوة O_2 يمسك Myoglobin

يمسكه لكن يقدر يحرره في الأنسجة Hemoglobin

ثامناً: deoxy form و oxy form

أنت كاتبة على الرسم: deoxy form على اليسار oxy form على اليمين

وهذا صحيح جداً

اليسار:

لما pO_2 منخفض

يكون البروتين غالباً deoxygenated

يعني غير مرتبط كثير بالأكسجين

اليمين:

لما pO_2 عالي

يكون البروتين غالباً oxygenated

يعني محمل بالأكسجين

المؤثرات الألوستيرية

Allosteric effector

> درجة الحموضة (pH) للبيئة:

انخفاض الـ pH يزيد من تحرير الأكسجين O₂ من الهيموغلوبين.

- The pH of the environment (the decrease in the pH enhances the release of O₂ from Hb)

> الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون (pCO₂):

زيادة pCO₂ تزيد من تحرير الأكسجين O₂

(وهذا يُسمى تأثير بوهر Bohr effect).

- The pCO₂ (increase in pCO₂ enhances the release of O₂ (Bohr effect))

> توفر مادة 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG):

ترتبط 2,3-BPG بالهيموغلوبين وتقلل من لفته للأكسجين، وتزيح منحنى انفصال الأكسجين نحو اليمين.

- 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

> منحنى انفصال الأكسجين للهيموغلوبين يتحرك نحو اليمين للتكيف على المدى الطويل مع تأثيرات:

نقص الأكسجين المزمن (chronic hypoxia) أو فقر الدم (anemia)

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

> أول أكسيد الكربون (CO) يرتبط بقوة (ولكن بشكل قابل للعكس) مع حديد

الهيموغلوبين، مكوناً كربوكسي هيموغلوبين (HbCO).

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

Effect of pH

مصدر البروتونات (H+) التي تُخفض درجة الحموضة pH:

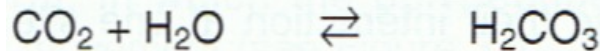
> تركيز كل من ثاني أكسيد الكربون CO₂ و أيونات الهيدروجين H⁺ في الشعيرات الدموية للأنسجة النشطة أيضاً يكون أعلى من التركيز الموجود في الشعيرات المتخية في الرئتين، حيث يتم طرح CO₂ مع هواء الزفير.

- Source of the protons that lower the pH:
- The concentration of both CO₂ and H⁺ in the capillaries of metabolically active tissues is higher than that observed in alveolar capillaries of the lungs, where CO₂ is released into the expired air.

- Organic acids, such as lactic acid, are produced during anaerobic metabolism in rapidly contracting muscle
- In the tissues, CO₂ is converted by carbonic anhydrase to carbonic acid:

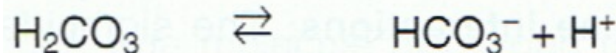
يتم إنتاج الأحماض العضوية مثل حمض اللاكتيك (lactic acid) أثناء الأيض اللاهوائي في العضلات التي تنقبض بسرعة.

> في الأنسجة، يتحول CO₂ بواسطة إنزيم الأنهيدراز الكربوني (carbonic anhydrase) إلى حمض الكربونيك (carbonic acid)



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

> ثم يقوم هذا الحمض بفقد بروتون (H⁺) تلقائياً، ويتحول إلى بيكربونات (bicarbonate)، وهي أهم نظام عازل (buffer) في الدم:



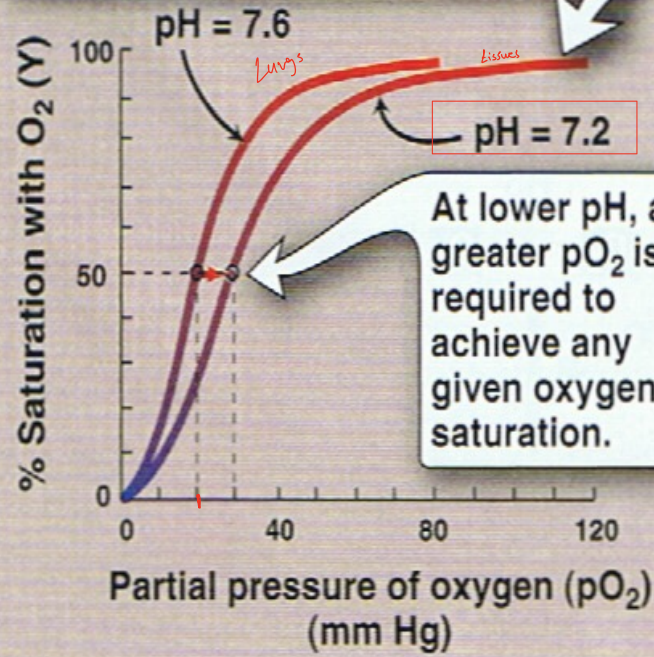
- This differential pH gradient (lungs having a higher pH, tissues a lower pH) favors the unloading of oxygen in the peripheral tissues, and the loading of oxygen in the lung which makes hemoglobin a more efficient transporter of oxygen.

هذا الاختلاف في تدرج الـ pH (حيث تكون الرئتان ذات pH أعلى والأنسجة ذات pH أقل) يُفضل تفريغ الأكسجين في الأنسجة الطرفية، وتحميل الأكسجين في الرئتين، مما يجعل الهيموغلوبين ناقلاً أكثر كفاءة للأكسجين.

Effect of pH

التخفيض الـ pH يؤدي إلى التخفيض ألفة (affinity) الهيموغلوبين للأكسجين، وبالتالي يحدث انزياح إلى اليمين في منحنى ارتباط الأكسجين

Decrease in pH results in decreased oxygen affinity of hemoglobin and, therefore, a shift to the right in the oxygen dissociation curve.



At lower pH, a greater pO_2 is required to achieve any given oxygen saturation.

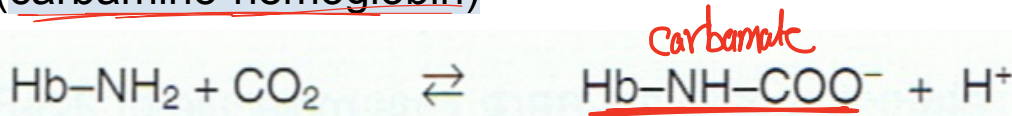
عند التخفيض pH، نحتاج إلى ضغط جزائي أكبر للأكسجين (pO_2) للوصول إلى أي نسبة تشبع معينة.

Effect of CO2

* في بيت ما يرتبط على مكان الاكسجين
 uncharged a-amino groups of hemoglobin (carbamino-hemoglobin).

يتم نقل جزء من ثاني أكسيد الكربون (CO2) على شكل كاربامات (carbamate) مرتبط بمجموعات الأمين α غير المشحونة في الهيموغلوبين، مكونًا ما يُسمى كاربامينو-هيموغلوبين (carbamino-hemoglobin).

➤ some CO2 is carried as carbamate bound to the uncharged a-amino groups of hemoglobin → *N-terminal* يرتبط على N-terminus
 (carbamino-hemoglobin)

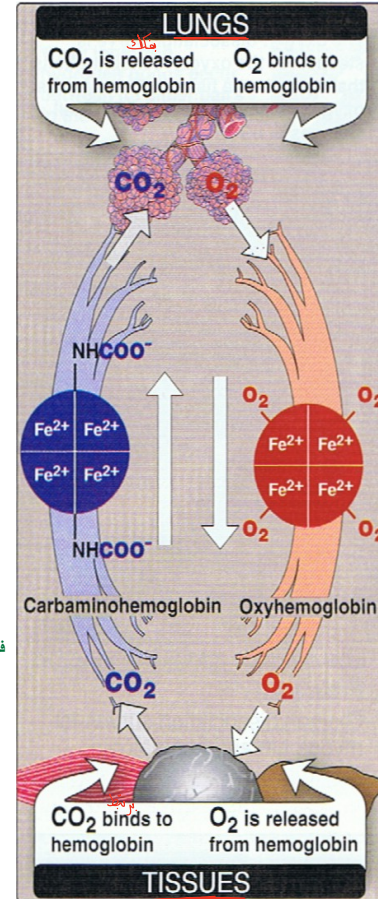


> ارتباط ثاني أكسيد الكربون (CO2) بثبتت شكل T (المشدود) أو الشكل منزوع الأكسجين من الهيموغلوبين (deoxyhemoglobin)، مما يؤدي إلى انخفاض القته للأكسجين.

➤ The binding of CO2 stabilizes the T (taut) or deoxy form of hemoglobin, resulting in a decrease in its affinity for oxygen.

* في الدم تحليله < form T stabilizes
 * ويرتبط على دوائر ربط ح uncharged a-amino groups of hemoglobin (carbamino-hemoglobin) form

➤ In the lungs, CO2 dissociates from the hemoglobin, and is released in the breath. في الرئتين، ينفصل ثاني أكسيد الكربون (CO2) عن الهيموغلوبين، ويتم طرحه مع هواء الزفير.



تأثير BPG-2,3

Effect of 2,3-BPG

> ترتبط جزيئة واحدة من BPG-2,3 بجيب (pocket) يتكون من سلسلتي بيتا (β -globin chains) في مركز رباعي الهيموغلوبين منزوع الأوكسجين (deoxyhemoglobin tetramer).

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

> يحتوي هذا الجيب على عدة أحماض أمينية موجبة الشحنة، تقوم بتكوين روابط أيونية مع مجموعات الفوسفات سالبة الشحنة في BPG-2,3.

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

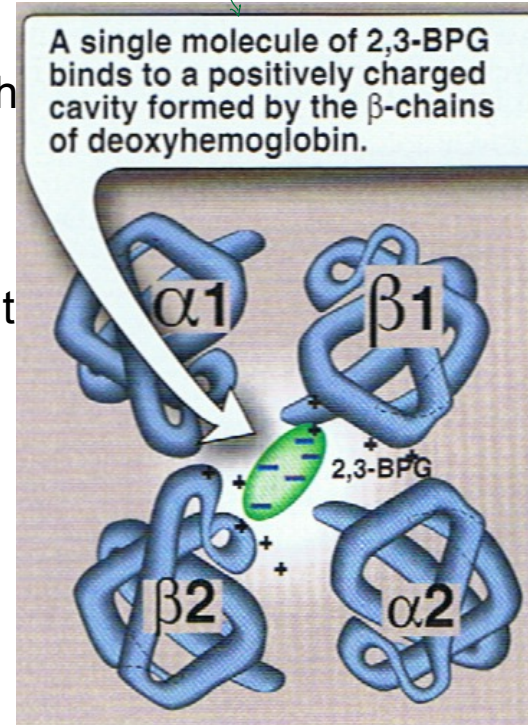
> حدوث طفرة (mutation) في أحد هذه الأحماض الأمينية قد يؤدي إلى ظهور أنواع من الهيموغلوبين ذات ألفة مرتفعة بشكل غير طبيعي للأوكسجين

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

> يتم طرد BPG-2,3 عند أكسجة الهيموغلوبين (أي عند ارتباطه بالأوكسجين).

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

جزء واحد من BPG-2,3 يرتبط بتجويف موجب الشحنة يتكون بواسطة السلاسل β (بيتا) للهيموغلوبين غير المرتبط بالأوكسجين (deoxyhemoglobin).



تأثير BPG-2,3 Effect of 2,3-BPG

➤ في خلايا الدم الحمراء (RBC's)، وجود 2,3-BPG يقلل بشكل واضح الفعالية الهيموغلوبينية للأكسجين، مما يؤدي إلى تحريك منحنى انفصال الأكسجين نحو اليمين.

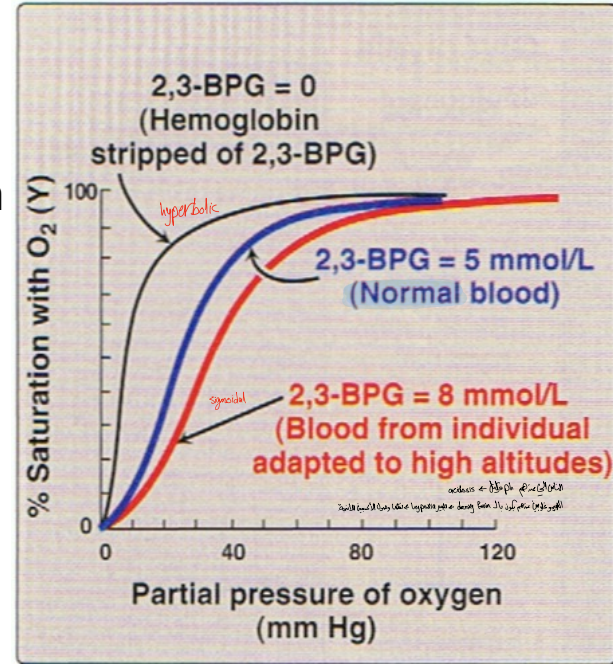
➤ In RBC's, the presence of 2,3-BPG significantly reduces the affinity of hemoglobin for oxygen, shifting the oxygen-dissociation curve to the right.

هذا الانخفاض في الفعالية يمكن الهيموغلوبين من تحرير الأكسجين بكفاءة عند الضغوط الجزئية للأكسجين الموجودة في الأنسجة.

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

➤ 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 2,3-BPG داخل خلايا الدم الحمراء استجابةً لحالات نقص الأكسجين المزمن (مثل النفاخ الرئوي الاستدادي أو العيش في المرتفعات العالية)، حيث قد يواجه الهيموغلوبين الذي يدور في الدم صعوبة في الحصول على كمية كافية من الأكسجين



أولاً: الرسم يوضح تأثير 2,3-BPG على منحنى ارتباط الأكسجين بهيموغلوبين أثناء: المحور الأفقي يمثل pO₂ (ضغط الأكسجين) والمحور العمودي يمثل % saturation (شدة الارتباط). BPG = 0-2,3 (منحنى الأيسر) تكون الفعالية الهيموغلوبينية للأكسجين عالية جداً لذلك المنحنى يكون لليسار ويحتمل hyperbolic طبيعة. BPG = 5 mmol/L (منحنى الأزرق) هذا الوضع الطبيعي في الدم ويكون المنحنى sigmoidal طبيعي. خامساً: عند زيادة 2,3-BPG = 8 mmol/L (منحنى الأحمر) كما في المرتفعات العالية يحدث انزياح اليمين (right shift) مما يساهم في زيادة قدرة الهيموغلوبين على إطلاق الأكسجين عند الحاجة. سادساً: كما زاد BPG-2,3 تحتاج pO₂ أعلى للوصول لنفس نسبة التشبع. ثانياً: BPG-2,3 يرتبط بـ deoxyhemoglobin ويثبت الشكل T (tense form) مما يقلل ارتباط الأكسجين. لذا: في المرتفعات العالية يزيد BPG-2,3 لمساعدة الجسم على إيسال الأكسجين لتلبية رغبة قلة الأكسجين. عشاراً: العلاقة زيادة 2,3 oxygen release → ↑ affinity → right shift BPG

2,3-BPG in transfused blood

التلخيص:
• 2,3-BPG
→ Activity للممولجين
→ لا تكتسب
→ الدم ما يوصل الأكسجين لتأخذ بشكل جيد

> تخزين الدم في محلول acid-citrate-dextrose يؤدي إلى انخفاض كمية 2,3-BPG داخل كريات الدم الحمراء. هذا النوع من الدم يصبح لديه ألفة عالية بشكل غير طبيعي للأكسجين، ويفشل في تحرير الأكسجين المرتبط به بشكل صحيح داخل الأنسجة. وبالتالي فإن الهيموغلوبين الذي يكون ناقصًا في 2,3-BPG يعمل كـ "مصدبة للأكسجين" بدلاً من أن يكون نظامًا لنقل الأكسجين.

➤ 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. → (هيموغلوبين) يترك الأكسجين يتركه

➤ 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.

> كريات الدم الحمراء بعد نقلها للمريض تستطيع إعادة تكوين مخزونها الناقص من 2,3-BPG خلال 24 إلى 48 ساعة. لكن المرضى شديدي المرض قد يتأثرون بشكل خطير إذا تم نقل كميات كبيرة لهم من دم منزوع 2,3-BPG. ويمكن منع انخفاض 2,3-BPG بإضافة مواد (substrates) مثل الإينوزين (inosine) 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.

> (الإينوزين) هو جزيء غير مشحون يستطيع الدخول إلى كريات الدم الحمراء، حيث يتم تحرير الجزء الخاص به (الريبوز) (ribose)، ثم يتم فسفرته (phosphorylation)، ويدخل في مسار الهكسوز أحادي الفوسفات (hexose monophosphate pathway)، وفي النهاية يتحول إلى 2,3-BPG.

ارتباط أول أكسيد الكربون (CO)

يرتبط على الأثر

Binding of CO

ليس دم المتخمين مرتفع ؟
أولاً: التخمين يؤدي إلى تحول غاز (CO) Carbon monoxide إلى الجسم
ثانياً: CO يرتبط بالهيموغلوبين بقوة أعلى من الأكسجين ويكون Carboxyhemoglobin
ثالثاً: هذا يمنع ارتباط الأكسجين بالهيموغلوبين ويقلل نقل الأكسجين في الدم
رابعاً: يحدث Hypoxia (نقص الأكسجين في الأنسجة)
خامساً: الجسم يعوض هذا النقص بزيادة إنتاج كريات الدم الحمراء
سادساً: يؤدي ذلك إلى زيادة (Hemoglobin Hematocrit)
سابعاً: تسمى هذه الحالة Secondary polycythemia

> يرتبط أول أكسيد الكربون (CO) بقوة (ولكن بشكل قابل للعكس) مع الحديد الهيموغلوبين مكوناً HbCO، وبألفة أعلى من الأكسجين بحوالي 220 مرة.

- Carbon monoxide (CO) binds tightly (but reversibly) to the hemoglobin iron (HbCO) with affinity 220 times more than O2.

> عندما يرتبط CO بواحد أو أكثر من مواقع الهيم الأربعة، ينتقل الهيموغلوبين إلى الشكل المرتخي (R form)، مما يجعل مواقع الهيم المتبقية ترتبط بالأكسجين بألفة عالية جداً.

- 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.

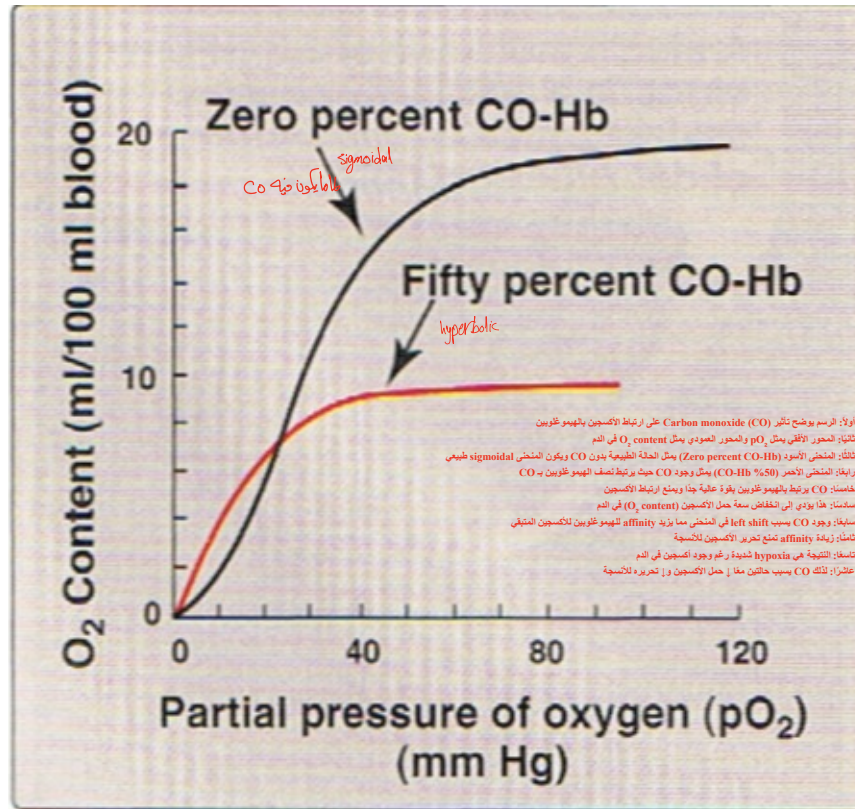
> هذا يؤدي إلى تحريك منحنى تشبع الأكسجين نحو اليسار، ويفتقر الشكل السيقمودي الطبيعي للمنحنى باتجاه شكل Hyperbola، مما يجعل الهيموغلوبين غير قادر على تحرير الأكسجين للأنسجة.

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

يبدو أن سمية أول أكسيد الكربون (CO) تنتج من مزيج بين نقص الأكسجين في الأنسجة (tissue hypoxia) وضرر مباشر يسببه CO على مستوى الخلايا. ويتم علاج هذه الحالة باستخدام علاج الأكسجين بنسبة 100%، لأنه يساعد على تفكيك/تحرير CO من الهيموغلوبين.

- 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).

Effect of CO

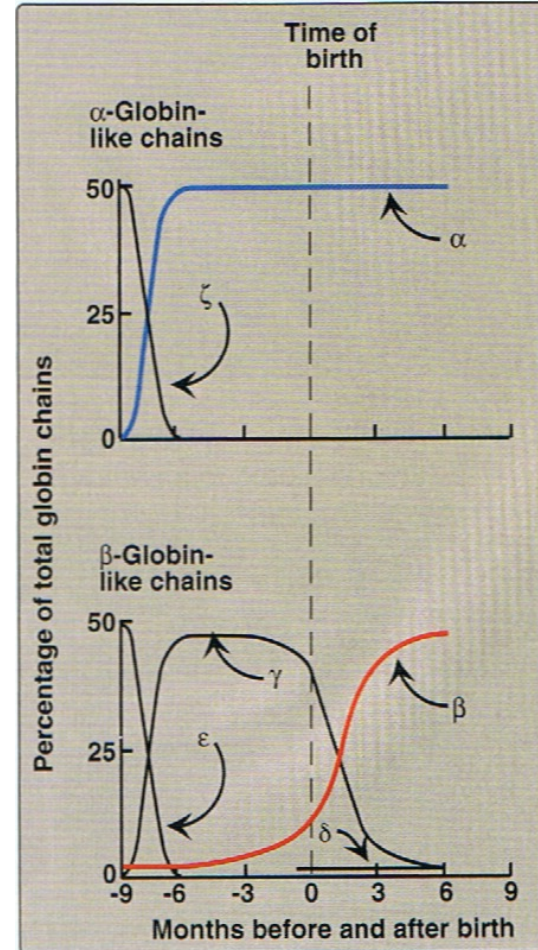


Minor Hemoglobins

أخضع كائناً ما كان الهيموغلوبين

- **HbF**: in infants
- **HbA₂**: After 12 weeks after birth تتواجد في الشهرين
- **HbA_{1c}**: under unphysiologic conditions (glycosylated) يرتفع عند ضيق السكر التراكمي

Form	Chain composition	Fraction of total hemoglobin
<u>HbA</u>	$\alpha_2\beta_2$ بيتا ألفا	<u>90%</u> الأكثر ديمر
HbF	$\alpha_2\gamma_2$ بيتا ألفا	<u><2%</u> أعلى
<u>HbA₂</u>	$\alpha_2\delta_2$ دلتا ألفا	<u>2-5%</u>
HbA _{1c}	$\alpha_2\beta_2$ -glucose نسخة HbA لأن رابط عليه سكر	3-9%

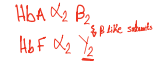


الهيموغلوبين الجنيني (HbF)

Fetal hemoglobin (HbF)

تتكون من (tetramer) هو هيموغلوبين رباعي HbF.
سلسلتين ألفا (α) متطابقتين للسلسلتين الموجودة في HbA
موازنة إلى سلسلتين غاما (γ)
لأنه يكون ترتيبه: α₂γ₂
كما أن سلسلتين ألفا (α) تختلف جزئياً من عائلة جينات الغلوبين (globin gene family).

4 سلسلتين



HbF is a tetramer consisting of two α chains identical to those found in HbA, plus two gamma (γ) chains (α₂γ₂). The γ chains are members of the globin gene family

تصنع HbF أثناء التطور الجنيني:
في الأسابيع الأولى بعد حدوث الحمل، يتم تصنيع الهيموغلوبين الجنيني المبرك (embryonic hemoglobin) الذي يتكون من:
سلسلتين زيتا (ζ)
وسلسلتين إpsilon (ε) أي: ζ₂ε₂
و يتم تصنيعه بواسطة كيس الصفح الجنيني (embryonic yolk sac)

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.

power 2

معدن الحديد
HbC chain

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.

خلال بضعة أسابيع، يبدأ كبد الجنين بتصنيع HbF في نخاع العظم الذي يكون في طور التطور. و HbF هو الهيموغلوبين الرئيسي الموجود في الجنين وحدث الولادة، إذ يشكل حوالي 60% من إجمالي الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء خلال الأشهر الأخيرة من الحياة الجنينية.

HbA synthesis starts in the bone marrow at about the eighth month of pregnancy and gradually replaces HbF

يبدأ تصنيع HbA في نخاع العظم تقريبا عند الشهر الثامن من الحمل، ثم يقوم تدريجياً باستبدال 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 الظروف الفسيولوجية الطبيعية، يمتلك HbF ألفة أعلى للاكسجين مقارنةً بـ HbA، ولذلك فإن HbF يرتبط بشكل ضعيف فقط مع 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 العكس، إذا تم إزالة 2,3-BPG من كل من HbA و HbF، فإنهما يصبحان عندها يمتلكان ألفة متشابهة للاكسجين.
كما أن الألفة الأعلى للاكسجين في HbF تساعد على انتقال الأكسجين من الدورة الدموية للأم عبر المشيمة إلى كريات الدم الحمراء لدى الجنين.

الهيموغلوبين A2 (HbA2)

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.

> يُعتبر HbA2 مكوناً ثانوياً (minor component) من الهيموغلوبين الطبيعي عند البالغين. ويبدأ بالظهور لأول مرة تقريباً بعد 12 أسبوعاً من الولادة، وفي النهاية يشكّل حوالي 2% من إجمالي الهيموغلوبين.

- It is composed of two α -globin chains and two delta- (δ) globin chains ($\alpha_2\delta_2$)

> يتكوّن من:
سلسلتين ألفا غلوبين (α -globin)
سلسلتين دلتا غلوبين (δ -globin)
أي تركيبه: $\alpha_2\delta_2$.

$\alpha_2\delta_2$
 β Hc chain

A1c (HbA1c) الهيموغلوبين

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.

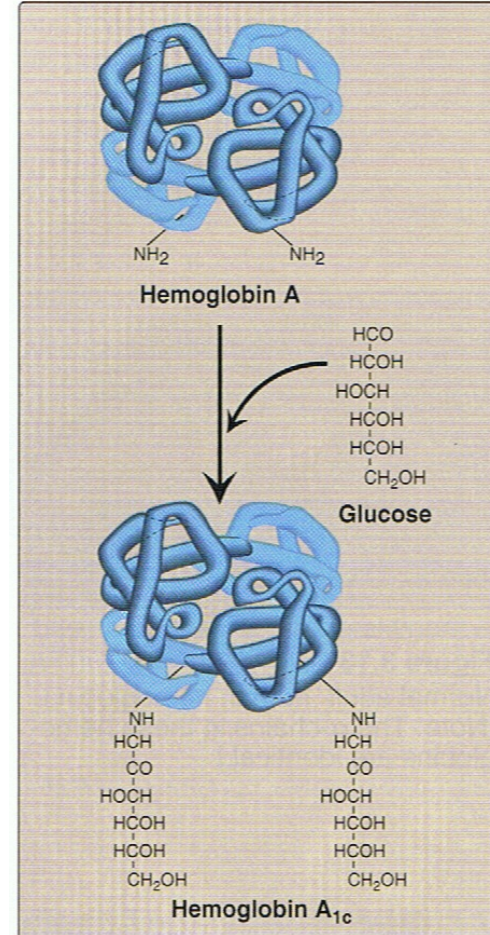
> في الظروف الفسيولوجية الطبيعية، يتعرض HbA لعملية غلكزة (glycosylation) ببطء وبشكل غير إنزيمي (nonenzymic). وتعتمد درجة الغلكزة على تركيز نوع معين من السكريات (hexose) في بلازما الدم. وأكثر شكل وفرة من الهيموغلوبين الغلكز هو HbA1.

➤ It has glucose residues attached predominantly to the NH₂ groups of the N-terminal valines of the β-globin chains

> يكون عليه بقايا من الجلوكوز مرتبطة بشكل رئيسي مع مجموعات NH₂ الموجودة على القالين الطرفي في سلاسل β-globin

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

> يوجد HbA1c في كريات الدم الحمراء عند مرضى داء السكري (diabetes mellitus).



تتميز ببقايا الجلوكوز في الطرف N من سلاسل بيتا-غلوبين

يكتسبها ما يقارب 10% من المرضى مع داء السكري
 - 10% من المرضى مع داء السكري
 - 7% من المرضى مع داء السكري
 - 7% من المرضى مع داء السكري

Organization of the globin genes

Gene family

> الجينات التي تُشفَّر (coding) الوحدات الشبيهة بـ α -globin والوحدات الشبيهة بـ β -globin في سلاسل الهيموغلوبين توجد ضمن مجموعتين منفصلتين من الجينات (gene families أو gene clusters)، وتقع على كروموسومين مختلفين.

- 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

> مجموعة جينات الألفا (α -gene cluster) الموجودة على الكروموسوم 16 تحتوي على:

مجينين لسلاسل α -globin

كما تحتوي أيضًا على جين زيتا (ζ)

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

> يوجد جين واحد لسلسلة β -globin على الكروموسوم 11.

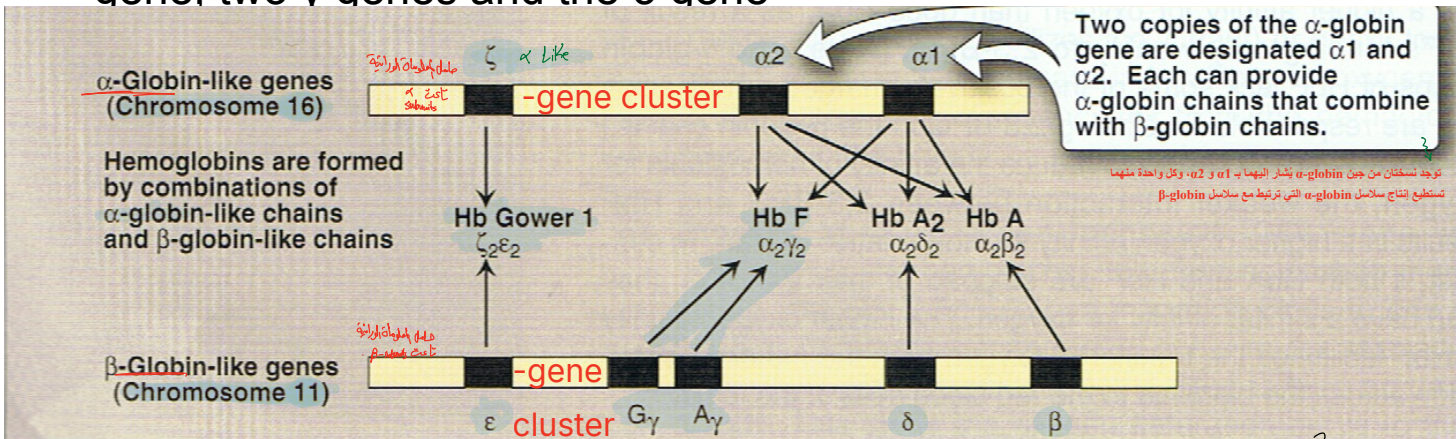
كما توجد أربعة جينات إضافية شبيهة بـ β -globin وهي:

مجين إبسيلون (ϵ)

مجين غاما (γ)

مجين دلتا (δ)

- 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





الفكرة الأساسية:

الجسم عنده عدة جينات للهيموغلوبين
بس ما يشتغلوا كلهم مع بعض كل مرحلة من العمر تستخدم نوع معين
تخليها هيك:

عندك عدة مفاتيح 🔑

بس كل وقت بتستخدمي مفتاح مختلف

أول إشي: شو مكونات الهيموغلوبين؟

الهيموغلوبين دائماً:

(شي ثاني) $2\alpha + 2$

هذا "الشي الثاني" هو اللي يتغير مع العمر

المرحلة 1: الجنين المبكر 🍼

الجسم يستخدم: ζ و ϵ

هذا نوع مؤقت جداً

المرحلة 2: الجنين 🍼

الجسم يغير: $\alpha + \gamma$

يصير: $HbF (\alpha_2\gamma_2)$

هذا مهم لأنه يمسه الأكسجين بقوة (عشان ياخذ من الأم)

المرحلة 3: بعد الولادة 🍼➡️👶

الجسم يغير مرة ثانية: $\alpha + \beta$

يصير: $HbA (\alpha_2\beta_2)$ ← الطبيعي

وفي قليل: $\alpha + \delta \rightarrow HbA_2$

🔥 أهم فكرة:

الجسم يعمل switch (تبديل): $\epsilon \rightarrow \gamma \rightarrow \beta$

طيب الرسم شو بيوضح؟

الأسهم في الرسم = كيف الجسم ينتقل من نوع Hb لنوع ثاني مع الوقت

الخط العلوي = جينات α

الخط السفلي = جينات β -like

ليش في $\alpha 1$ و $\alpha 2$ ؟

لأنه في نسختين من جين α وكلهم يشتغلوا مع بعض عادي

أنواع الهيموغلوبين حسب العمر:

المرحلة	التركيب	الاسم
الجنين المبكر	$\zeta_2\epsilon_2$	Hb Gower 1
الجنين	$\alpha_2\gamma_2$	Hb F
البالغ (الأساسي)	$\alpha_2\beta_2$	Hb A
البالغ (قليل)	$\alpha_2\delta_2$	Hb A ₂

القاعدة المهمة:

• دائماً في $\alpha 2$

• اللي يتغير هو: $\beta \rightarrow \gamma \rightarrow \epsilon$

Steps in globin chain synthesis

> يبدأ التعبير عن جين الغلوبين داخل نواة الخلايا السلفية لكريات الدم الحمراء (red cell precursors) حيث يتم نسخ (transcription) تسلسل الـ DNA الذي يحمل معلومات الجين.

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

> الـ RNA الناتج عن عملية النسخ يكون في الحقيقة شكلاً أولياً (precursor) من الـ mRNA (الحمض النووي الريبوزي الرسول)، والذي يُستخدم كقالب لتصنيع سلسلة الغلوبين.

- 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.

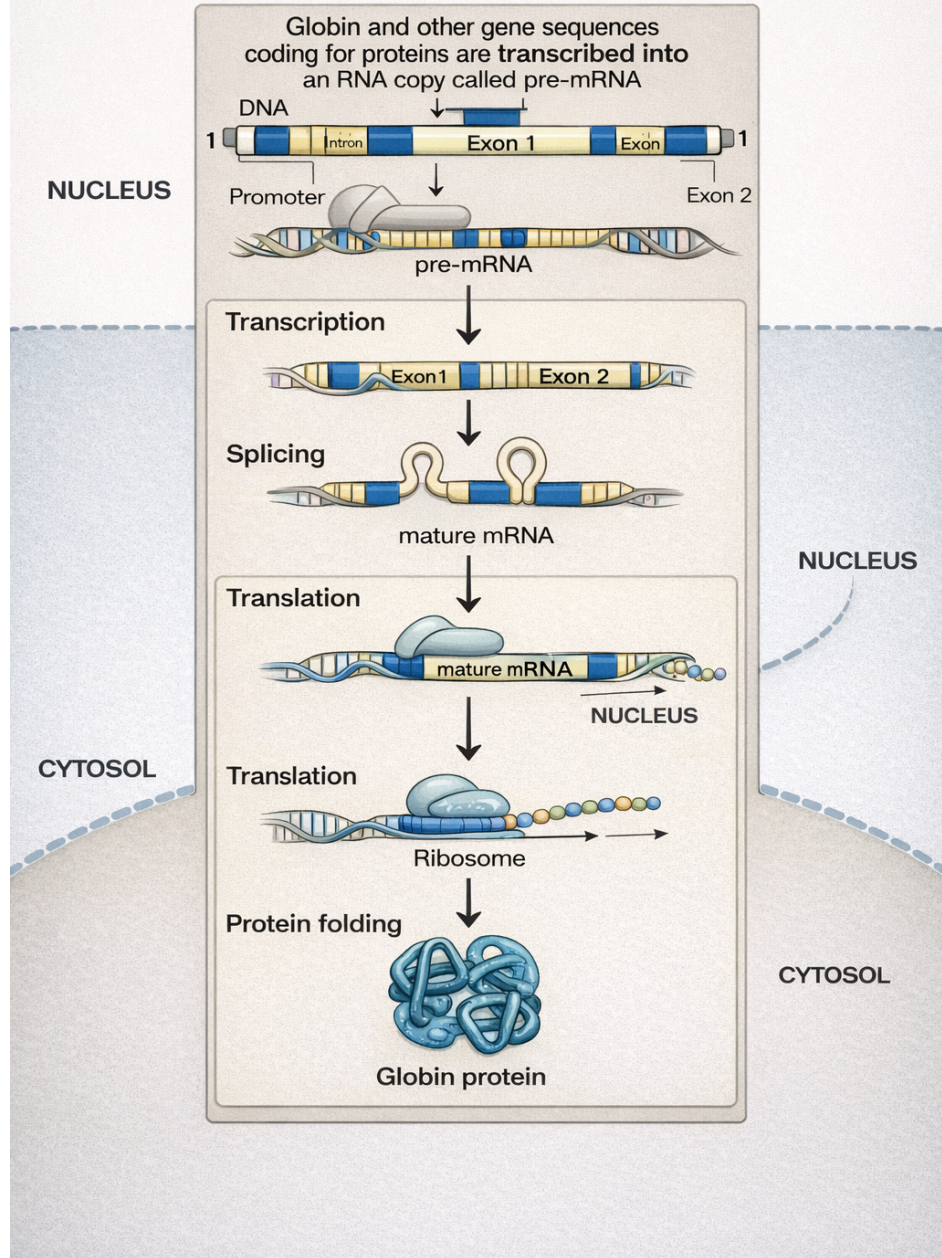
> قبل أن يصبح قادراً على أداء هذه الوظيفة، يجب إزالة مقطعين غير مشفرين من الـ RNA (introns) من تسلسل الـ mRNA الأمامي، ثم يتم إعادة وصل المقطع الثلاثة المتبقية (exons) معاً بشكل خطي.

- 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

> بعد ذلك يدخل الـ mRNA الناضج إلى السيتوسول (cytosol)، حيث يتم ترجمة (translation) معلوماته الوراثية لإنتاج سلسلة الغلوبين.

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

Globin chain synthesis



4. الـ DNA الحامل للجين
يتم نسخ الـ DNA إلى الـ pre-mRNA
في النواة (NUCLEUS).
الـ pre-mRNA يحتوي على
Exons و Introns.
يتم إزالة الـ Introns
وإضافة الـ Exons
لتكوين الـ mature mRNA.
يتم نقل الـ mature mRNA
إلى السيتوسول (CYTOSOL).
في السيتوسول، يتم
ترجمة الـ mature mRNA
إلى بروتين الـ Globin.
يتم طي الـ Globin
لتكوين الـ Globin protein.

أولاً: داخل النواة (NUCLEUS)
1. الـ DNA (الجين)
الجين يحتوي على:

Exons = أجزاء يتكوّن البروتين
Introns = أجزاء غير مهمة لإزيم تنشال

2. النسخ (Transcription)
يتم نسخ الـ DNA إلى pre-mRNA
هذا النسخ لسا فيه:

exons ✓
introns ✗ (لسا موجودة)

3. التضفير (Splicing)
يتم قص وإزالة الـ introns ويتم ربط الـ exons مع بعض
النتائج: mature mRNA (RNA ناضج)
هاي أهم خطوة تنظيف
4. خروج الـ mRNA

الـ mRNA الناضج يطلع من النواة → السيتوسول
ثانياً: في السيتوسول (CYTOSOL)
5. الترجمة (Translation)
يجي الـ ريبوسوم (Ribosome) يقرأ الـ mRNA ويحوّله إلى سلسلة
أحماض أمينية
كل 3 قواعد = حمض أميني
6. تكوين البروتين
السلسلة تلفت → Protein folding
يتكوّن بروتين الـ Globin (Globin protein)

اعتلالات الهيموغلوبين hemoglobinopathies

اعتلالات الهيموغلوبين هي اضطرابات تحدث بسبب:

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

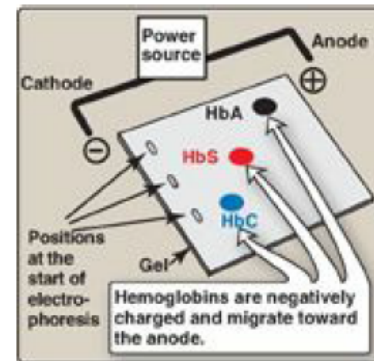
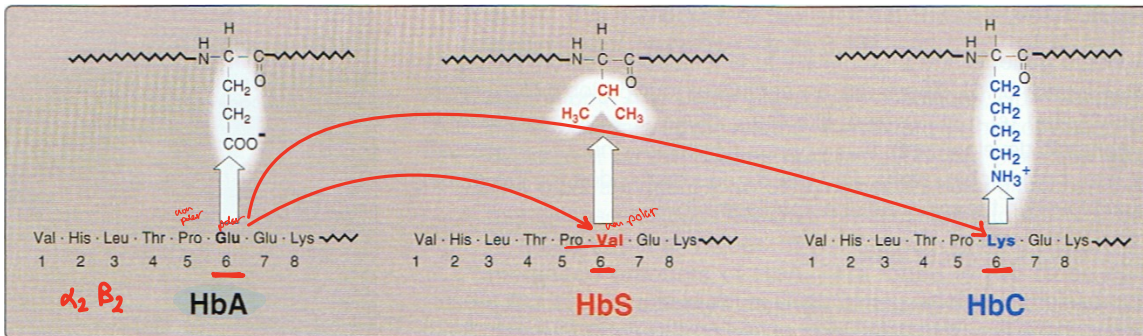
إنتاج هيموغلوبين غير طبيعي في تركيبه

أو تصنيع كميات غير كافية من الوحدات الفرعية الطبيعية للهيموغلوبين (normal hemoglobin subunits)
أو (تنادراً) كلا الأمرين معاً.

Examples:

من الأمثلة على اعتلالات الهيموغلوبين: فقر الدم المنجلي (HbS disease) الذي يحدث بسبب طفرة نقطية في سلسلة بيتا (β) (E6V)، ومرض الهيموغلوبين C (HbC disease) الناتج عن طفرة في سلسلة بيتا أيضاً (E6K)، بالإضافة إلى متلازمات التلاسيميا التي تشمل ألفا تلاسيميا وبيتا تلاسيميا، وكذلك الميثيموغلوبينية (Methemoglobinemia).

- 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



فقر الدم المنجلي ✓

Sickle cell anemia

➤ إن استبدال الحمض الأميني فالين (valine) غير القطبي بدلاً من الحمض الأميني غلوتامات (glutamate) المشحون يؤدي إلى تكوين بروز (protrusion) على سلسلة بيتا-غلوبين (β -globin)

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

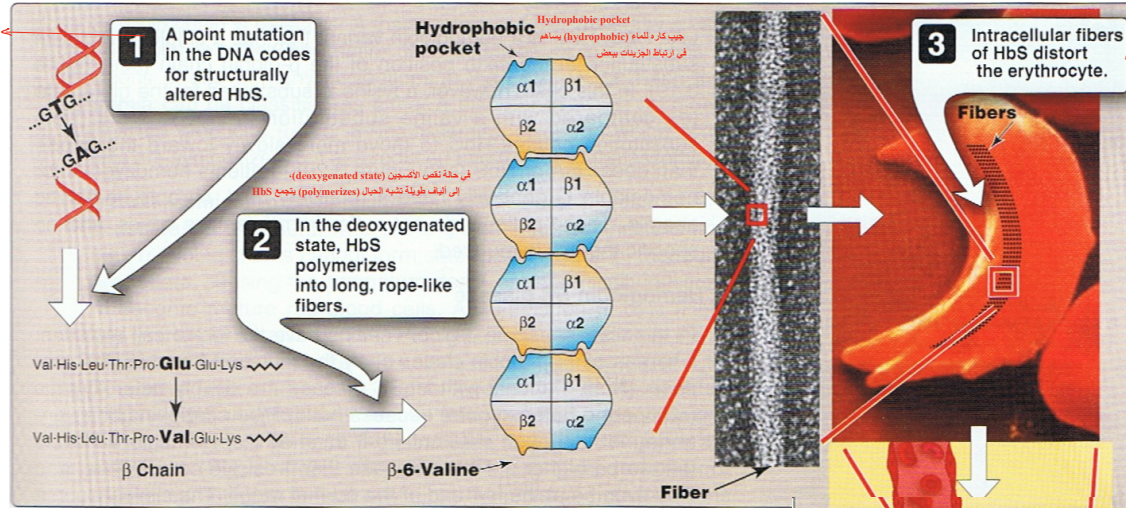
عند انخفاض ضغط الأوكسجين (low oxygen tension)، يقوم HbS بالتجمع (polymerizes) داخل كريات الدم الحمراء، حيث يتكون أولاً على شكل هلام (gel)، ثم يتحول لاحقاً إلى بوليمرات ليفية تؤدي إلى تكون كريات دم حمراء صلبة ومشوهة الشكل.

- 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.

- 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.

تقوم الخلايا المنجلية بسد تدفق الدم في الشعيرات الدموية الضيقة، مما يؤدي إلى حدوث نقص أوكسجين موضعي في الأنسجة (localized anoxia / oxygen deprivation). ويسبب ذلك ألماً وقد يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا (infarction) القريبة من مكان الانسداد.

طفرة نقطية (point mutation) في الـ DNA تؤدي إلى تكوين هيموغلوبين S (HbS) ذو تركيب غير طبيعي (تبادل: GAG → GTG في الـ β) في المسلسلة (β) (Glutamic acid → Valine)



الألياف داخل الخلية (HbS fibers) تشبه شكل كريات الدم الحمراء

كريات الدم الحمراء الممتدة (المنجلية) تسد تدفق الدم في الشعيرات الدموية

احتشاءات صغيرة (microinfarcts) تسبب نقص الأكسجين في الأنسجة مما يؤدي إلى ألم شديد

Hemoglobin S (HbS) أوّل: تحدث طفرة نقطية في جين β-globin حيث يتم استبدال Valine بـ Glutamic acid مما يؤدي إلى تكوين HbS (HbS) ثانياً: الفالين مادة كارهة للماء (hydrophobic) مما يسبب تكون منطقة لزجة (hydrophobic patch) في الهيموغلوبين ثالثاً: عند انخفاض الأكسجين (deoxygenated state) يبدأ HbS بالارتباط مع بعضه البعض رابعاً: يتجمع HbS ويكون الليف طويلة (polymerization into fibers) داخل كريات الدم الحمراء خامساً: هذه الألياف تغير شكل كريات الدم الحمراء إلى شكل منجلي (sickle shape) سادساً: كريات الدم المنجلية تكون صلبة وغير مرنة ولا تستطيع المرور بسهولة في الشعيرات الدموية سابعاً: يؤدي ذلك إلى انسداد الأوعية الدموية (vaso-occlusion) ثامناً: يقل تدفق الدم ويحدث نقص في الأنسجة (tissue hypoxia) تاسعاً: ينتج عن ذلك احتشاءات صغيرة (microinfarcts) وألم شديد

العوامل التي تزيد حدوث التمنجل factors increase sickling

> يزداد حدوث التمنجل (sickling) وتزداد شدة المرض بسبب:

➤ Sickling and the severity of disease is enhanced by:

انخفاض ضغط الأوكسجين نتيجة العيش في المرتفعات العالية أو الطيران في طائرة غير مضغوطة.

➤ decreased oxygen tension as a result of high altitudes or flying in a nonpressurized plane

زيادة الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون (pCO₂)

➤ increased pCO₂

انخفاض pH (زيادة الحموضة)

➤ decreased pH

زيادة تركيز 2,3-BPG داخل كريات الدم الحمراء

➤ An increased concentration of 2,3-BPG in erythrocytes.

العلاج Treatment

1. ترطيب كافٍ / سوائل
Adequate hydration

2. مسكنات للألم
Analgesics

3. علاج قوي بالمضادات الحيوية إذا وجدت عدوى
Aggressive antibiotic therapy if infection is present

4. نقل دم للمرضى المعرضين لخطر انسدادات وعائية قاتلة (fatal vasocclusions).
كما أن نقل الدم المتقطع باستخدام كريات دم حمراء مركزة يقلل خطر الإصابة بـ السكتة الدماغية (stroke).
transfusions in patients at high risk for fatal vasocclusions.
Intermittent transfusions with packed red cells reduce the risk of stroke

5. هيدروكسي يوريا (Hydroxyurea) وهو دواء مضاد للأورام، يقلل تكرار نوبات الألم ويقلل معدل الوفاة.
آلية عمله غير مفهومة تمامًا، لكن يُعتقد أنه قد يزيد نسبة HbF مما يقلل حدوث التمنجل.
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

فقر الدم المنجلي

Sickle cell anemia

Heterozygous (هتروزوغوت)	Homozygous (هوموزوغوت)	الخاصية
تسبب من ممرضتين مختلفتين (HbA+HbS)	تسبب من نفس الممرض (HbS+HbS)	الحياتية
حامل للمرض	مرضى	الحالة
مخيفه أو بدون أعراض	مشددة وواضحة	الأعراض
Sickle cell trait	Sickle cell disease	المرض
شبهى غالباً	مشكلة كثيرة في الفقل	الأشخاص
حماية جزئية من الملقاريا	لا يوجد حماية	الملقاريا

> إن الانتشار العالي لجين HbS بين الأفارقة ذوي البشرة السوداء، رغم تأثيره الضار في حالة التماثل الجيني (homozygous state).

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

> يعود ذلك إلى أن الأشخاص غير متماثلتي الزوجات (heterozygotes) لجين فقر الدم المنجلي يكونون أقل عرضة للإصابة بالملايا، التي يسببها طفيلي *Plasmodium falciparum*.

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

هذا الطفيلي يقضي جزءاً إلزامياً من دورة حياته داخل كريات الدم الحمراء. وبما أن هذه الكريات عند حملها الجين تعيش مدة أقصر من الطبيعي، فإن الطفيلي لا يستطيع إكمال مرحلة نموه داخل الخلية (intracellular stage).

- 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

> هذه الحقيقة قد تمنح غير متماثلتي الزوجات ميزة انتقائية (selective advantage) في المناطق التي تُعد فيها الملاريا سبباً رئيسياً للوفاة.

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

Hemoglobin C disease

ملحوظة: إيسر له لا يسر.

> مثل HbS، يعتبر HbC نوعاً مختلفاً من الهيموغلوبين (hemoglobin variant) يحدث فيه استبدال حمض أميني واحد في الموقع السادس من سلسلة بيتا-غلوبين (β -globin chain).

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

> لكن في هذه الحالة يتم استبدال اللايسين (lysine) بدلاً من الغلوتامات (glutamate) (بينما في HbS يكون الاستبدال بفالين (valine)).

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

> المرضى الذين يكونون متماثلين الزوجات لمرض HbC (homozygous) غالباً يعانون من فقر دم انحلاي مزمن خفيف نسبياً. وهؤلاء المرضى لا يعانون من أزمات احتشائية (infarctive crises)، ولا يحتاجون إلى علاج محدد.

- 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.

مرض الهيموغلوبين SC

Hemoglobin SC disease

« في هذا المرض، تكون بعض سلاسل بيتا-غلوبين (β -globin) تحمل طفرة فقر الدم المنجلي (sickle cell mutation) بينما تحمل سلاسل بيتا أخرى الطفرة الموجودة في مرض HbC.

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

يكون لدى مرضى HbSC كلا جينتي β -globin غير طبيعيين، لكن كل واحد مختلف عن الآخر.

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

مقارنة بمرض فقر الدم المنجلي، تميل مستويات الهيموغلوبين إلى أن تكون أعلى في مرض HbSC (وقد تكون في الحد الأدنى من المعدل الطبيعي).

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

غالبًا يبقى مرضى HbSC بحالة جيدة (وقد لا يتم تشخيصهم) إلى أن تحدث لديهم أزمة احتشائية (infarctive crisis) والتي قد تبدأ منذ الطفولة.

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

هذه الأزمة غالبًا تحدث بعد الولادة أو بعد العمليات الجراحية، وقد تكون قاتلة.

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

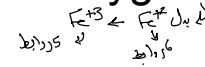
Hb c Hb sc
 Hb 3
 ↳
 up normal
 structure
 hemoglobin.

الميتهموغلوبينيميا

Methemoglobinemias

> أكسدة جزء الهيم (heme) في الهيموغلوبين إلى الحالة الحديدية الثلاثية (Fe+3) تؤدي إلى تكون الميتهموغلوبين (methemoglobin)، وهو شكل 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: الأسباب

- The action of certain drugs, such as nitrates تأثير بعض الأدوية مثل النترات (nitrates)
- Endogenous products, such as reactive oxygen intermediates نواتج داخلية في الجسم مثل وسائط الأكسجين التفاعلية (reactive oxygen intermediates)
- Inherited defects, for example, certain mutations in the α - or β -globin chain promote the formation of methemoglobin (HbM) عيوب وراثية، مثل طفرات معينة في سلسلة α -globin أو β -globin تؤدي إلى زيادة تكوين الميتهموغلوبين (HbM)
- Deficiency of NADH-cytochrome b5 reductase which is responsible for the conversion of methemoglobin (Fe+3) to hemoglobin (Fe+2), leads to the accumulation of methemoglobin نقص إنزيم NADH-cytochrome b5 reductase المسؤول عن تحويل الميتهموغلوبين (Fe+3) إلى هيموغلوبين طبيعي (Fe+2)، مما يؤدي إلى تراكم الميتهموغلوبين.



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

> الأطفال حديثو الولادة يكونون أكثر عرضة لتأثير المواد التي تؤدي إلى تكوين الميتهموغلوبين.

Fe⁺³
↓
brown

Fe⁺²
↓
red

الميتهموغلوبينيميا

Methemoglobinemias → Fe⁺³ brown

تمتيز الميتهموغلوبينيميا بظهور ما يسمى «الزرقة الشوكولاتية» (chocolate cyanosis)، وهي تغير لون الجلد والأغشية إلى لون أزرق مائل للبني، بالإضافة إلى ظهور دم بلون الشوكولاتة، وذلك بسبب لون الميتهموغلوبين الداكن.

- 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

تكون الأعراض مرتبطة بنقص الأكسجين في الأنسجة (tissue hypoxia)، وتشمل:

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

القلق

صداع الصدغ

تعب وإعياء ناتج عن نقص الأكسجين

تعب

الوفاة

النتيجة

Thalassemia

•HbS + HbC + MetHb → structure problem

•Thalassemia → quantity problem

> الثلاسيميا هي أمراض وراثية انحلالية (hereditary hemolytic diseases) يحدث فيها خلل وعدم توازن في تصنيع سلاسل الغلوبين، بحيث يكون هناك خلل في تصنيع α -globin أو β -globin.

- 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)

> ومجموعة، تُعتبر الثلاسيميا من أكثر اضطرابات الجين الواحد شيوعاً عند البشر.

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

> في الحالة الطبيعية، يتم تصنيع سلاسل α و β بشكل متناسق، بحيث ترتبط كل سلسلة α مع سلسلة β لتكوين (HbA) $\alpha_2\beta_2$.

- Normally, synthesis of the α - and β -globin chains are coordinated, so that each α -globin chain has a β -globin chain (formation of $\alpha_2\beta_2$ (HbA))

> يمكن أن تحدث الثلاسيميا بسبب أنواع متعددة من الطفرات، مثل: محذف جين كامل (entire gene deletions)

أو استبدال أو حذف عدد من النيوكليوتيدات في الـ DNA (من واحد إلى عدة نيوكليوتيدات)

- 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.

> ويمكن تصنيف الثلاسيميا إلى:

منوع لا يتم فيه إنتاج أي سلاسل غلوبين: α^0 -thalassemia أو β^0 -thalassemia

أو نوع يتم فيه تصنيع بعض السلاسل ولكن بمعدل أقل: α^{+} -thalassemia أو β^{+} -thalassemia

- It can be classified as either a disorder in which no globin chains are produced (α^0 - or β^0 -thalassemia), or one in which some chains are synthesized, but at a reduced rate (α^{+} - or β^{+} -thalassemia)

بيتا ثلاسيميا

β -Thalasseмииs

> في هذه الاضطرابات، يكون تصنيع سلاسل β -globin منخفضا أو غائبا، بينما يكون تصنيع سلاسل α -globin طبيعيا.

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

> سلاسل α -globin لا تستطيع تكوين رباعيات مستقرة (stable tetramers)، لذلك تترسب (precipitate)، مما يؤدي إلى موت مبكر للخلايا التي كان من المفترض أن تتحول إلى كريات دم حمراء ناضجة.

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

> يحدث أيضا تراكم لـ $\alpha_2\gamma_2$ (HbF) و γ_4 (Hb Bart's) كما أنه يوجد فقط نسختان من جين β -globin في كل خلية (واحدة على كل كروموسوم رقم 11).

- Accumulation of $\alpha_2\gamma_2$ (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)

> الأشخاص الذين لديهم خلل في جين β -globin يكون لديهم أحد نوعين: مصفة بيتا ثلاسيميا (β -thalassemia trait / β -thalassemia minor) إذا كان لديهم جين β واحد فقط معيب. أو بيتا ثلاسيميا كبرى (β -thalassemia major) إذا كان كلا الجينين معيبين.

- 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

β -Thalassemias

➤ لأن جين β -globin لا يبدأ بالتعبير عنه (expression) إلا في أواخر فترة الحمل، فإن العلامات والأعراض الجسدية لبيتا ثلاسيميا تظهر فقط بعد الولادة.

أما الأشخاص المصابون بـ β -thalassemia minor فإنهم يصنعون بعض سلاسل β ، وغالبًا 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

الأطفال الذين يولدون بـ β -thalassemia major يكونون ظاهريًا بصحة جيدة عند الولادة، لكنهم يصابون بـ فقر دم شديد خلال السنة الأولى أو الثانية من الحياة، ولذلك يحتاجون إلى نقل دم منتظم.

- Infants born with β -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)

رغم أن هذا العلاج ينفذ الحياة، إلا أن التأثير التراكمي لنقل الدم يؤدي إلى زيادة الحديد في الجسم (iron overload)، وهي حالة تُسمى الهيموسيديروزيس (hemosiderosis)، والتي غالبًا تسبب الوفاة بين عمر 15 إلى 25 سنة.

- 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

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

إن الاستخدام المتزايد لعلاج زرع/استبدال نخاع العظم (bone marrow replacement therapy) كان نعمة كبيرة لهؤلاء المرضى.

ألفا ثلاسيميا

α -Thalassemia

- These are defects in which the synthesis of α -globin chains is decreased or absent. بعض > هي عيوب يحدث فيها انخفاض أو غياب في تصنيع سلاسل α -globin.

نظرًا لأن جينوم الإنسان يحتوي على 4 نسخ من جين α -globin

(تسختان على كل كروموسوم رقم 16)، فإن هناك عدة مستويات من نقص سلاسل α -globin:

- 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:

إذا كانت نسخة واحدة معطوبة، يُسمى الشخص حامل صامت لألفا ثلاسيميا (silent carrier)

(ولا تظهر عليه أعراض واضحة للمرض).

- If one is defective, the individual is termed a silent carrier of α -thalassemia (no physical manifestations of the disease)

- If two are defective, the individual is designated as having α -thalassemia trait لأنه إذا كانت تسختان معطوبتين، يُشخص الشخص بأنه مصاب بـ صفة ألفا ثلاسيميا (α -thalassemia trait).

- If three α -globin genes are defective, the individual has hemoglobin H (HbH) disease, a mildly to moderately severe hemolytic anemia بعض

إذا كانت 3 جينات α -globin معطوبة، يصاب الشخص بمرض الهيموغلوبين H (HbH disease).

وهو فقر دم انحلاي 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 تصنيع سلاسل γ -globin (ثم لاحقًا سلاسل β -globin) غير المتأثرة، مما يؤدي إلى تراكم:

مرباعيات γ عند حديثي الولادة: (γ_4 , Hb Bart's)

أو

مرباعيات (β_4 , HbH)

ألفا ثلاثيميا

α -Thalassemia

> رغم أن هذه الرباعيات (tetramers) تكون قابلة للتكوين نسبيًا، إلا أن الوحدات الفرعية فيها لا تظهر تفاعل هيم-هيم (heme-heme interaction).

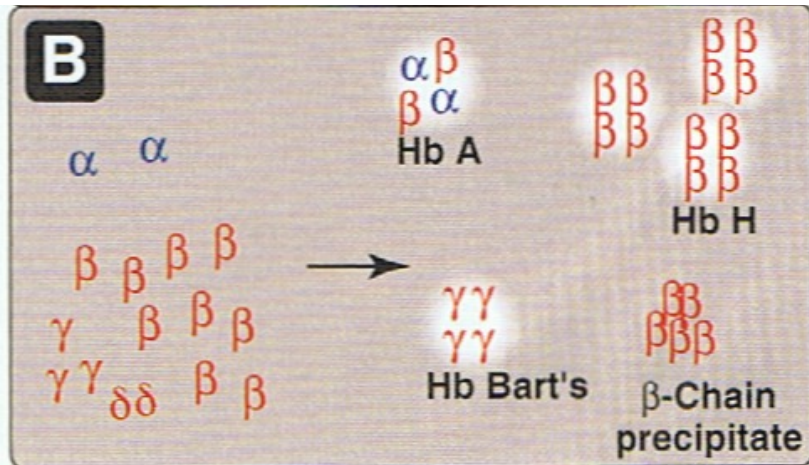
- Although these tetramers are fairly soluble, the subunits show no heme-heme interaction.

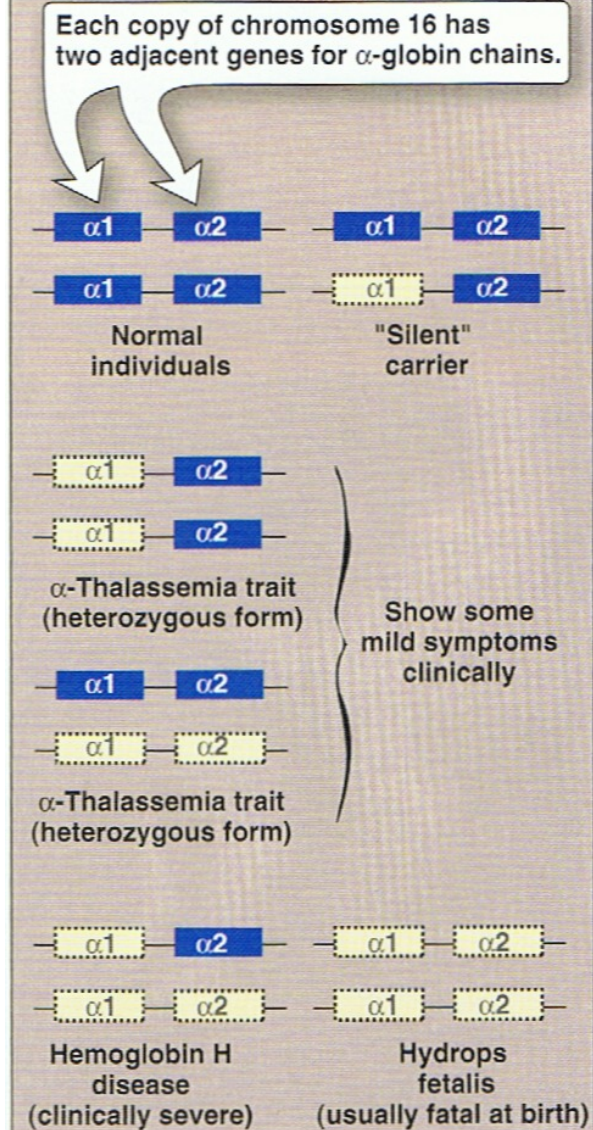
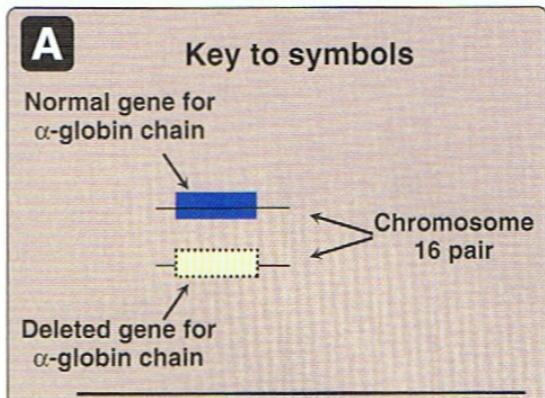
تكون منحنيات انفصال الأكسجين الخاصة بها قريبة من الشكل Hyperbolic، وهذا يدل على أن هذه الرباعيات تمتلك ألفة عالية جدًا للأكسجين (وبالتالي فهي غير مفيدة في توصيل الأكسجين للأنسجة).

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

إذا كانت جميع جينات α -globin الأربعة معطوبة، فإن ذلك يؤدي إلى موت الجنين، لأن سلاسل α -globin ضرورية لتصنيع HbF.

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





Hemoglobinopathies

Synthesis of structurally abnormal hemoglobins

for example

Hb S

caused by

Point mutation in both genes coding for β chain

composed of

$\beta_6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$

leads to

Decreased solubility in deoxy form

leads to

Polymer formation

leads to

Vascular occlusion

leads to

Pain ("crises")

for example

Hb C

caused by

Point mutation in both genes coding for β chain

composed of

$\beta_6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$

leads to

Hemolytic anemia

for example

Hb SC

caused by

Different point mutations in each gene coding for β chain

composed of

$\beta_6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$
 $\beta_6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$

leads to

Often asymptomatic

occasional episodes of

Decreased solubility in deoxy form

leads to

Polymer formation

leads to

Vascular occlusion

leads to

Pain ("crises")

Synthesis of insufficient quantities of normal hemoglobin

for example

α -thalassemias

caused by

Decreased synthesis of α chains

leads to

Anemia

leads to

Accumulation of γ_4 (Hb Bart's) and β_4 (Hb H), and β -chain precipitation

for example

β -thalassemias

caused by

Decreased synthesis of β chains

leads to

Anemia

leads to

Accumulation of γ_4 (Hb Bart's) and α -chain precipitation

Other

for example

Methemoglobinemia

characterized by

$\text{Fe}^{++} \rightarrow \text{Fe}^{+++}$

leads to

Inability to bind O_2

leads to

Chocolate cyanosis

