المحاضرة الحادية عشرة

البروتينات الكروية

Globular Proteins

(هيموغلوبين وميوغلوبين)

الكيمياء الحيوية لطب الاسنان -١

السنة الاولى

الدكتور غياث سمينه

ghiathsum @gmail.com

البروتينات في الإنسان:

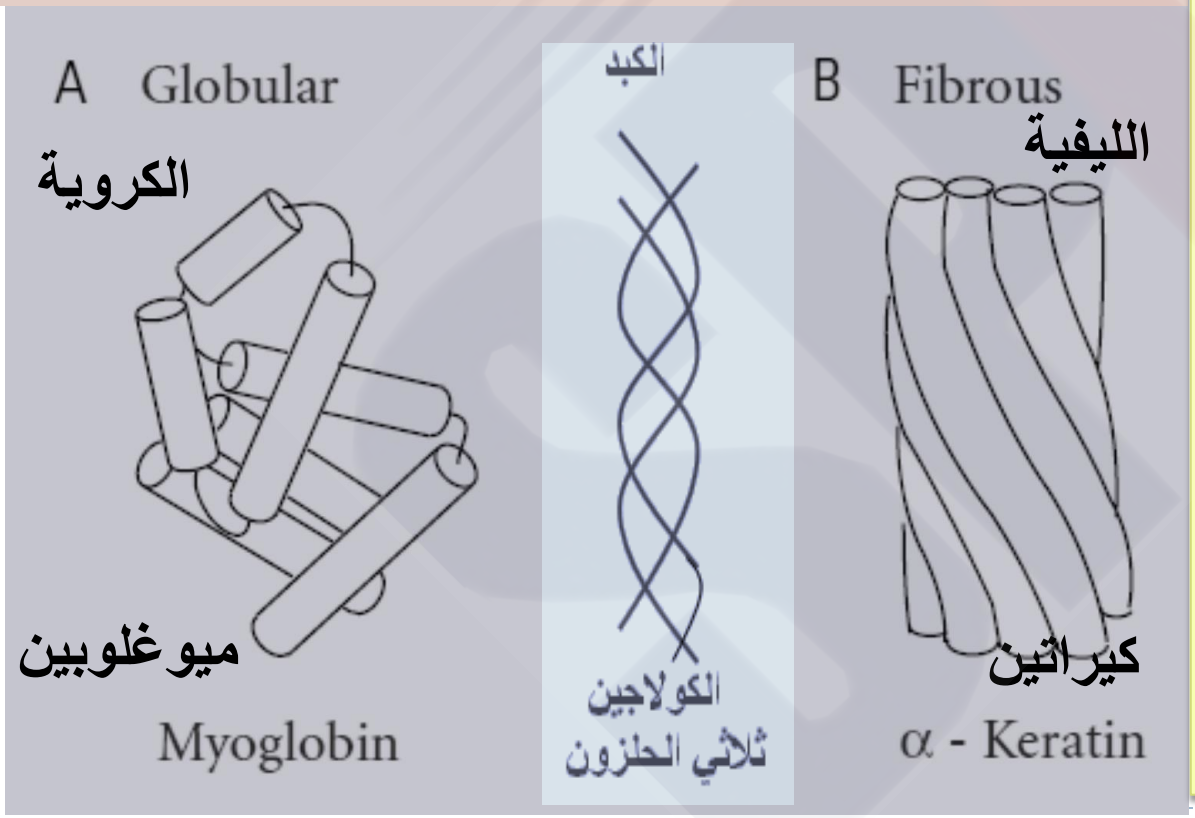
بعد أن وضحنا بنيات البروتينات بسوياتها الأربع نعطي فكرة عن بعض البروتينات التي توجد في الأنسان والتي درست وميزت بنيتها. وقد وجد في البروتينات المدروسة ثلاثة أنواع هي:

البروتينات الكروية

والبروتينات الليفية

والحلزون الفائق المميز للكولاجين

الهيئة في البروتينات : الليفية (كيراتين) و الكروية (ميوغلوبين) وثلاثي الحزون في الكولاجين,

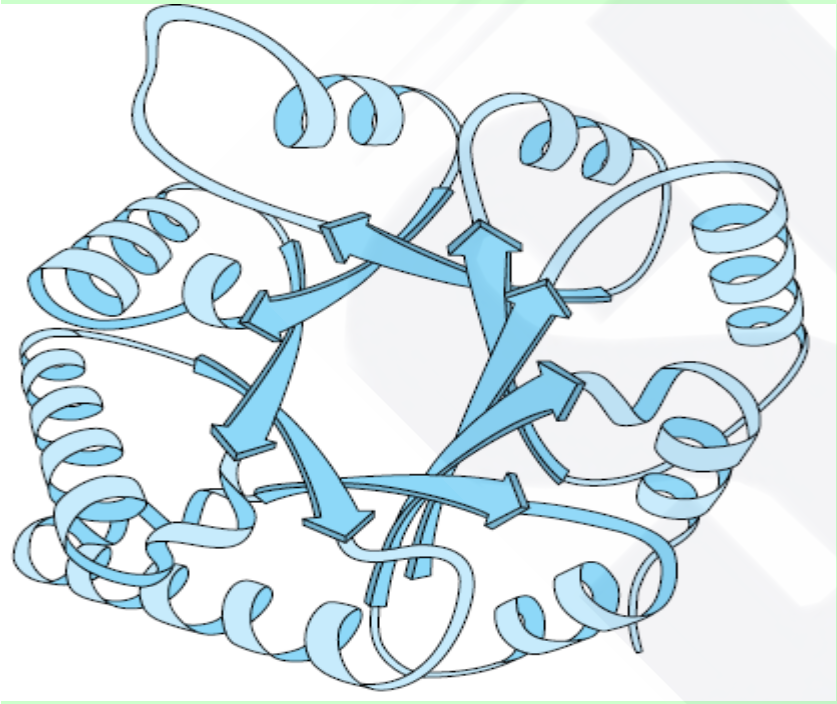


البروتينات الكروية
Globular Protein

- لها شكل كروي مختلف حجمه، وأوزانها الجزيئية مختلفة ، وذوابة في الماء نسبياً، وفي الأملاح المعدنية، ومتجمعة متراصة، لها **لب كاره للماء** ،ويوجد في البروتينات الكروية النوعان الرئيسيان لعناصر البنية الثانوية، أي الحلزونية والصجائفية بنسب مختلفة وتنوع متعدد .
- وتأخذ هذه البروتينات شكلها نتيجة تداخلات معقدة بين عناصر بنياتها الثانوية والثالثية وبعض الأحيان البنية الرابعية.
- وتقوم بوظيفة منظمات لمسارت الاستقلاب، وانزيمات ، وناقلات ، وهي تعبير عن الجينات .
- ومنها ميوغلوبين وهيموغلوبين وبروتينات المناعة (الأضداد) وبروتينات البلاسما وغلايكوبروتين في أغشية الخلايا ،كاتالاز.....الخ
- **تفقد البروتينات** فعاليتها **البيوكيميائية عندما تتقوض بنياتها المنظمة** .

البروتينات الكروية

- بعض البروتينات مثل **السايتوكرومات** تتكون فقط من بنيات α حلزونية متصلة بوصلات قصيرة .
- بروتينات أخرى مثل أنزيم **لاكتيك ديها يدروجيناز**، يوجد فيها كميات معتبرة من نوعي البنية الثانوية .



مثال عن البنية الثالثية لانزيم تريوز فوسفات ديهايدروجيناز لاحظ الترتيب المنتظم لصحائف بيتا وحلزون الفا

السايتوكرومات

- توجد في سلسلة نقل الالكترون، وتقوم بنقل الكترون من مصدر ذو جهد أكسدة وإرجاع منخفض إلى متلقي ذو جهد أكسدة وإرجاع مرتفع.
- الحديد فيها يتغير بين Fe++ و Fe+++
- يحتوي سايتوكروم C منها مجموعة هيم واحدة وسلسلة بولي ببتيدية مكونة من ١٠٤ إلى ١١١ حمضاً أمينياً وبها روابط ثنائية الكبريت.

- بروتين السايتوكروم قلوي. ووجد في جميع السايتوكرومات تتابع واحد هو:

$$Cys_{14} – X\text{-}X\text{-}cys_{17} – His_{18}$$

السايتوكرومات

- يوجد في سلسلة نقل الالكترون، ويقوم بنقل الكترون من مصدر ذو جهد أكسدة وإرجاع منخفض إلى متلقي ذو جهد أكسدة وإرجاع مرتفع.
- الحديد فيها يتغير بين Fe++ و Fe+++
- يحتوي السايتوكروم Cعلى مجموعة هيم واحدة وسلسلة بولي ببتيدية مكونة من ١٠٤ إلى ١١١ حمضاً أمينياً وبها روابط ثنائية الكبريت.

- بروتين السايتوكروم قلوي. ووجد في جميع السايتوكرومات تتابع واحد هو:

$$Cys_{14} – X\text{-}X\text{-}cys_{17} – His_{18}$$

بروتينات البلاسما Plasma Protein

- تحوي البلاسما على أكثر من ٣٠٠بروتين، ولكل منها دور محدد ، ويسودها الألبومين والغلوبولين.
- يتراوح تركيز البروتين الكلي في البلاسما ما بين ٦,٣ – ٨,٠ غ /١٠٠ مل، منها ٣،٤– ٤،٧ غ/١٠٠مل ألبومين ،والغلوبيلينات المناعية ٦و٠ – ٥و١غ /١٠٠مل.
- يزداد تركيز البروتين الكلي في التجفاف لزيادة تركيز الألبومين والغلوبولين مع بقاء نسبتها بدون تغير.
- إن التناقص في التركيز الكلي للبروتين يعود بمعظمه إلى انخفاض تركيز الألبومين، والذي قد يترافق إما مع زيادة الغلوبولين، أو مع عدم زيادته . أحد أسباب الوزمات edema تناقص تركيز البروتين.

بروتينات البلاسما Plasma Proteins

- تقسم بروتينات البلاسما إلى قسمين رئيسيين البروتينات الخالية من الكربوهيدرات والغلايكوبروتين(بروتينات سكرية).
- **ألبومين السيروم (المصل):** من البروتينات الخالية من الكربوهيدرات وتبلغ نسبته أكثر من ٥٠% من مجموع بروتينات المصل. **وهو بروتين شديد القطبية ويذوب بسهولة في الماء. وله زمن نصف حياة نحو ٢٠ يوم.**
- يبلغ وزنه الجزيئي ٦٩٠٠٠ وهو بروتين كروي مثالي له بنية حلزونية ألفا وبنية رابعية مكونة من أربع تحت وحدات
- يحافظ الالبومين على الضغط الأسموزي للدم وعلى تنظيم درجة حموضة الدم.
- .

وظائف بروتينات البلاسما
Function of plasma Protein

- تقوم بروتينات البلاسما بأدوار نوعية خاصة وبوظائف واسعة المجال منها ما يلي :
- ١- وظائف النقل Transport Functions
- بعض أنواع بروتينات البلاسما لها المقدرة على ربط (Ligand) جزيء معين بألفة وتخصص نوعي، منها الألبومين، فيريتين، سيرولوبلاسمين Ceruloplasmin، حيث تعمل هذه البروتينات كمستودع وتساعد على توزيع الجزيء المخزّن وإتاحته إلى نسج ا لبدن . يُخفض انضمام المادة السامة إلى البروتين من سميتها ويجعلها أقل ضرراً لنسج البدن. ويعطينا الجدول التالي البروتينات الناقلة الرئيسة والمواد التي تنقلها.
- ٢ – المحافظة على الضغط الاسموزي

وهذه أساساً وظيفة الألبومين. تحافظ بروتينات البلاسما وهي في الأوعية الدموية على إبقاء الماء في الجسم، وتراقب حجم الدم عبر حمل الماء من وإلى الأوعية الشعرية في عملية توازن مع الماء المحيط بها. لذلك تقوم بروتينات البلاسما بدورغرويات Colloids .

جدول يبين البروتينات الناقلة في بلاسما الدم والجزيئات المرتبطة بها (الجزيئات المنقولة) لألفتها العالية لبروتينات البلاسما ا

البروتينات	الجزيء المرتبط
ألبومين	الكاتيونات الثنائية و الثلاثية مثل Fe^{+3}, Cu^{+2} ، الهيم ، بيليروبين ، ستيرويدات ، الحموض الدهنية غير المؤسترة
سيرولوبلاسمين	النحاس
ترانسفيرين، فيريتين، هيموسيدرين	الحديد
غلوبولين مرتبط بالغده الدرقية	هرمونات الغدة الدرقية
غلوبولين مرتبط بالكورتيزول	كورتيزول
غلوبولين مرتبط بالهرمونات الجنسية ----------	أندروجينات ، استروجينات - ----------
هابتوغلوبين	هيموغلوبين

وظائف بروتينات البلاسما-٣-

- ٣ – تفاعلات دفاع

تعتمد هذه الوظائف على غلو لينات المناعة والنظام المتمم لها.

- ٤ – التخثر Coagulation

ويدخل في التخثر بعض البروتينات التي تدور في البلاسما مثل عوامل التخثر المختلفة.

- ٥ – التحفيز (الوساطة) Catalysis

يقوم عدد من بروتينات البلاسما بوساطة تفاعلات بيوكيميائية وتعمل كأنزيمات، ومثالها : سيرولوبلاسمين وجميع البروتينات الأنزيمية الأخرى.

- ٦ – هرمون

كثير من بروتينات البلاسما تنضم إلى مستقبلاتها وتتوسط نقل الإشارة، مثل الأنسولين، برولاكتين Prolactin

الألبومين Albumin

- يمثل الألبومين تقريباً أكثر من ٥٠ % من بروتينات بلاسما الإنسان، ويوجد في تركيز سوي ٣,٤ – ٤,٧ غ / دل.
- له وزن جزيئي نحو ٦٩ KD وهو شديد القطبية ويذوب بسهولة في الماء. وله زمن نصف حياة نحو ٢٠ يوم.
- **يقوم الألبومين بعدد من الوظائف**
- ١ – يخدم كاحتياطي بروتين عند نقص البروتين.
- ٢ ـ يعمل الألبومين كمنظم للأسموزية، فيقوم بتوليد ضغط اسموزي غروي محافظاً على حجم الدم، ويساعد بذلك على دوران طبيعي في سوائل النسج وتدفق الدم في الشعيرات الدموية. ويعد الألبومين بحق أهم مساهم في المحافظة على الضغط الاسموزي الغروي في البلاسما. وعلى ذلك فان تناقص الألبومين قد يقود إلى تطور وزمة edema بينما زيادته تعني الجفاف.
- الألبومين: بروتين رئيسي في البلاسما مسؤول عن نقل عدد كبير من المواد، ومنها الحموض الدهنية طويلة السلسلة، ستيرويدات، بيليروبين غير المقترن، وعدد كبير من الأدوية منها السالسيلات، باربيتورات، سلفاميدات، بنسلين، وارفارين.
- تعمل البروتينات كحامل للعناصر الغذائية عبر البدن، ومنها الليبوبروتينات التي تنقل الدهون عبر الدم.

نقص ألبومين الدم Hypoalbuminemia

قد ينشأ نقص ألبومين نتيجة لعدد من الأسباب .

١-خفض الاصطناع، نتيجة لإصابة الكبد بأمراض شديدة ومزمنة، أو سوء تغذية أو سوء إمتصاص من الأمعاء، وهي كلها عوامل تسهم في خفض اصطناع الألبومين في الكبد.

٢ – الفقد الشديد

يحدث نقص الألبومين عند الفقد الشديد للألبومين في البول، وكمثال، حالة تنازرات أمراض الجهاز الهضمي، و الحروق و بعض أمراض الجلد.

٣ – زيادة النفوذية الشعرية

يحدث نقص في ألبومين البلاسما نتيجة زيادة النفوذية الشعرية، التي تمكن البلاسما من التسرب إلى الحجرات خارج الأوعية، مثل ، الحروق الشديدة أو الانصباب effusion الاستيسقائي.

نقص الألبومين Hypoalbuminemia

٤ – زيادة هدم الألبومين

قد يحدث نقص في ألبومين البلاسما نتيجة تدركه كما في الإصابات الراجعة إلى الجراحات الكبرى أو الرضوض (الصدمة)Trauma أو الأعداء من الانتانات .

٥ – حدوث تجفاف من أسباب مفتعلة

أخذ عينة دم من موقع قريب من تسريب لوريد داخلي، أو من أسباب فيزيولوجية (الحمل)اومن اسباب مرضية.

غلايكوبروتينات
بروتينات سكرية Glycoprotein

- واسعة الانتشار، ومكونة من بروتين مرتبط برابطة مشتركة إلى بوليمر من الكربوهيدرات عبر أكسجين أسيل غلوكوزيل أو نتروجين أسيل غلوكوزيل. وتتميز عن بعضها حسب نوعية تركيب الكربوهيدرات فيها ونوعية الرابطة التي تصل الكربوهيدرات بالبروتين. وتقسم إلى ثلاثة أنواع رئيسية:
- ـ غلايكوبروتينات البلاسما وتشكل أكثر من ٤٠%.
- ـ موسين غلايكوبروتين، Mucin وتترافق مع اللعاب، وتكون الزمرالدموية المعروفة، وتترافق مع سطوح أغشية الخلايا.
- ـ غلايكوزأمينو غلايكان، هي عديدات سكر مخاطية، مكونة من سلسلة ببتيدية صغيرة متصلة بعديد سكر غير متشعب وطويل(حمض هيالورونيك) وتوجد متوزعة في النسج الضامة والغضاريف والعيون والأوتار والجلد بالإضافة إلى الدم.

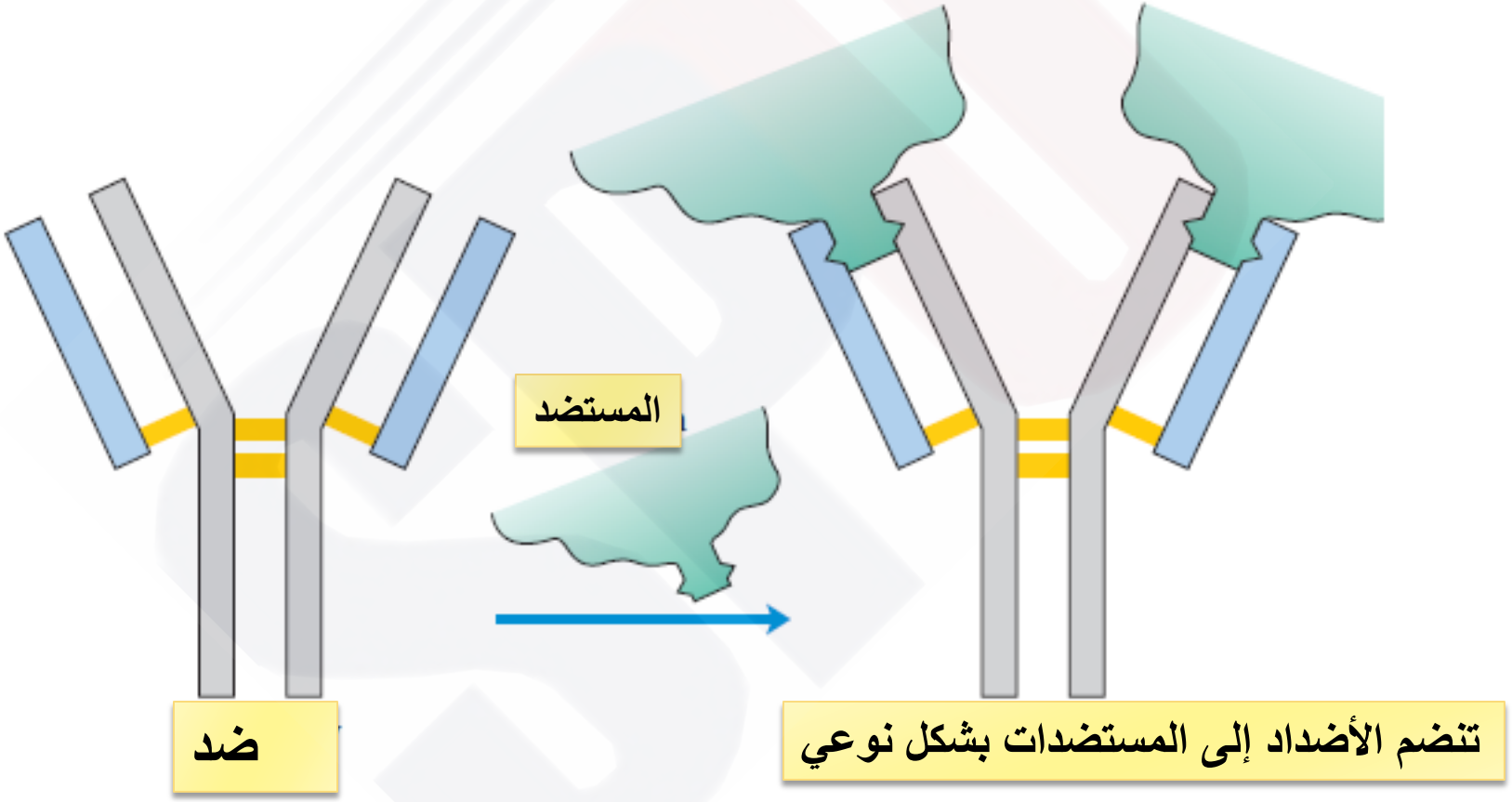
بروتينات المناعة (الأضداد):

- مجموعة كبيرة من الغلايكوبروتينات (حوالي ٢-١٢% كربوهيدرات) توجد في بلاسما الدم وبعضها ينتج في الطحال والخلايا الليمفاوية كرد فعل لوجود مادة غريبة تسمى مستضد. تنضم الأضداد إلى المستضدات بشكل نوعي.

- تصنف الأضداد إلى خمس فئات رئيسية IgG, IgD،، IgA وIgM، IgE، ولكل فئة عدد من تحت الفئات تنتجها خلايا خاصة في الأشخاص الطبيعيين. ويقدر أن الإنسان قادر على إنتاج $1x10^6$ بنية مختلفة من بروتينات المناعة، ولها جميعها ملامح بنيوية أساسية مشتركة .

شكل يبين ارتباط الضد IgG مع مستضد .

يجري علي الضد تغيرات بسيطة في هيئته الفراغية حتى تتلائم وترتبط بالمستضد. وهذه التغيرات عادة شائعة في كثير من البروتينات عندما تتأثر مع الجزيئات المرتبطة معها



الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

كلية طب الأسنان
Faculty of Dentistry

الميوغلوبين و الهيموغلوبين
(نواقل الأكسجين)
Myoglobin & Hemoglobin

الكيمياء الحيوية لطب الاسنان -1
السنة الأولى
الدكتور غياث سمينه

البروتينات الناقلة للاكسجين

- **هيموغلوبين**
- بروتين ناقل للأكسجين .موجود في كريات الدم الحمراء
- يضم الأكسجين ويحرره حسب حاجة الخلايا.
- **ميوغلوبين**
- بروتين يخزن الأكسجين. موجود في خلايا العضلات الحمراء
- يضم الأكسجين بشدة ويحرره عندما يقل تركيزه إلى مستوى منخفض جدا

حقائق تؤكد اهمية دور الهيموغلوبين في نقل الأكسجين

- ١-يستهلك جسم الإنسان نحواً من ٥٠٠غ أكسجين في اليوم. وهذه الكمية من الأكسجين لا يمكن نقلها من خلال إذابة الاكسجين في البلاسما الدموية.
- ٢-يبلغ الضغط الجزئي للأكسجين داخل الأوعية الشعرية في الرئتين ٩٠تور* ، وفي هذه الشروط
- يذوب من الاكسجين في كل ليتر بلاسما ٢,٨ مل او ما يساوي ٤,١مغ .
- ٣- يضخ القلب يوميا الى النسج ٨٠٠٠ليتر دم . اذا فرضنا ان الدم لا يحوي هيموغلوبين الذي يربط الأكسجين فانه يزود الجسم بحوالي ٣٠ غ أكسجين فقط ، وهذه تمثل ٦% من الاحتياجات الكلية للجسم . لذلك بدون وجود البروتين الذي يربط الأكسجين وهو الهيموغلوبين لا يمكن ملاقاة احتياجات الجسم من الأكسجين
- ٤- ليتر واحد من الهيموغلوبين قادر على إذابة ٢٨٠ مع أكسجين، أي نحو ٧٠ مرة أكثر من البلاسما الخالية من الهيموغلوبين

٥-يحتوي الدم في الإنسان ١٥٠غ بروتين يربط الاكسجين، هو الهيموغلوبين، في الليتر، في كريات الدم الحمراء.

- 760 torr = 1 atm of pressure

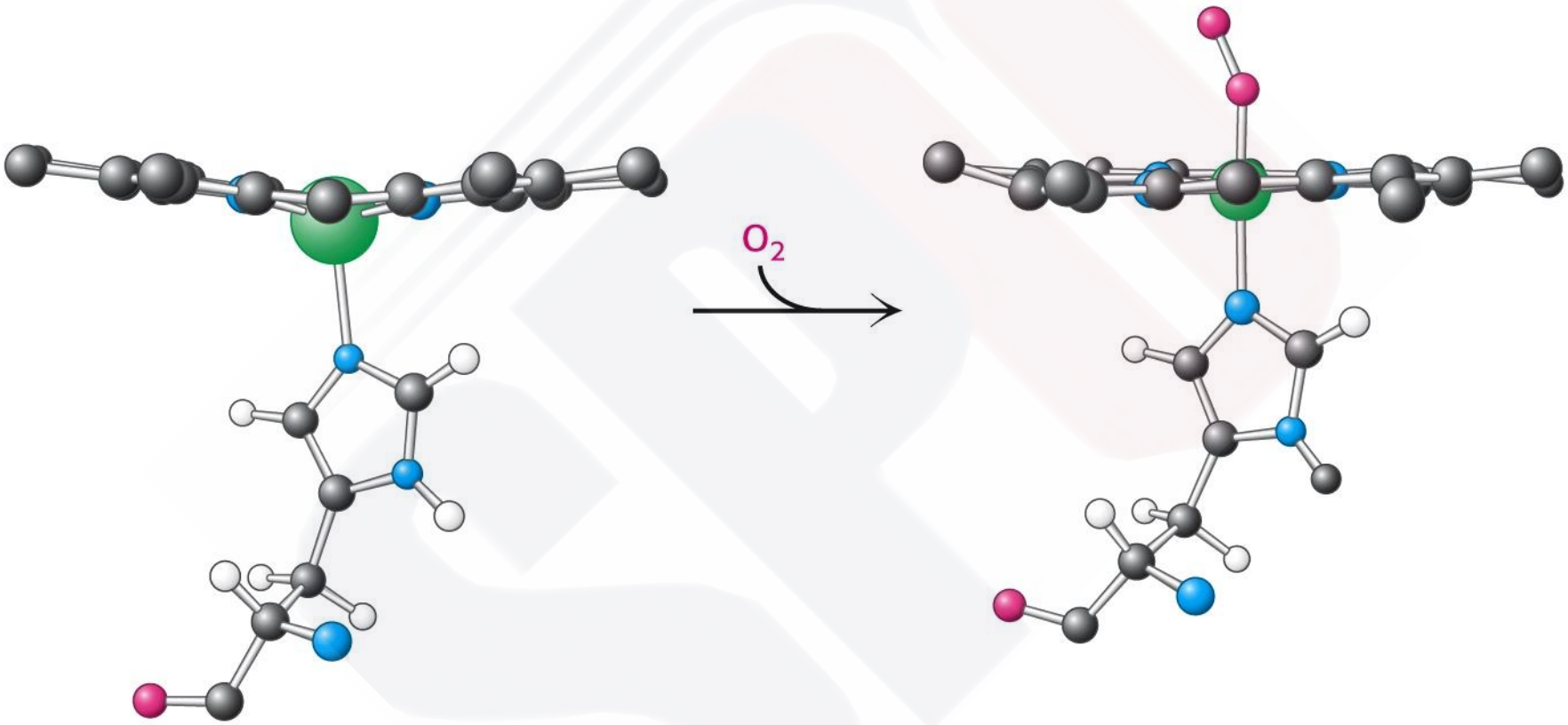
1 torr = 1 mm Hg = 0.133 kPa

تسمى عملية ارتباط الأوكسجين بالهيموغلوبين الأكسجة، وهي عملية عكوسة:

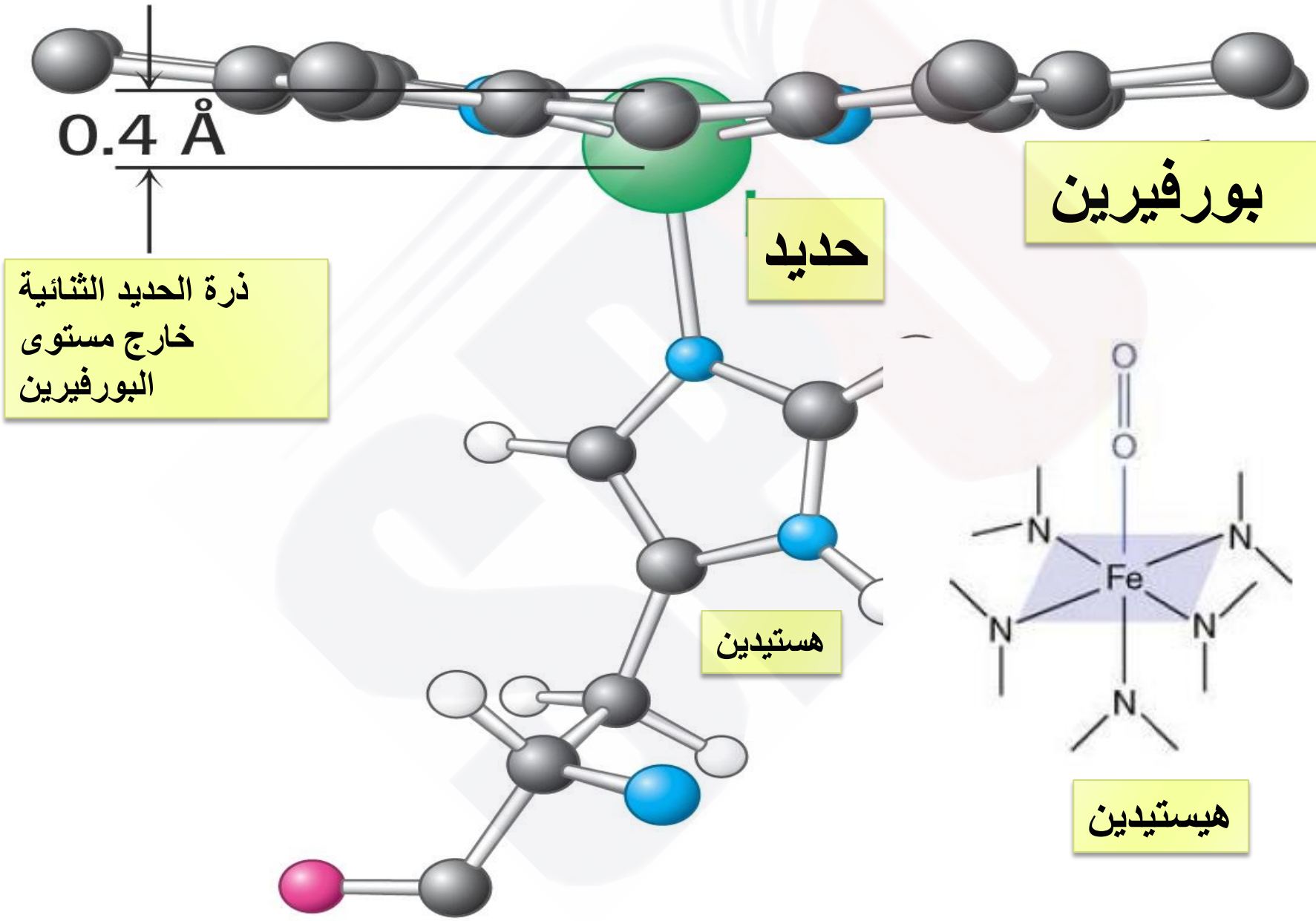
اين يتصل الاكسجين في الهيموغلوبين وماذا يُحدث من تغيرات ؟

عند انضمام الاكسجين الى الهيم في بروتين الغلوبين يتحرك الحديد الى المستوى الذي يحتوي البورفيرين ويسحب معه الهستيدين .

مع انضمام الاكسجين يحدث تغير في الهيئة الفراغية فيتحرك الحديد نحو المستوى البورفيرين ويسحب معه الهيستيدين



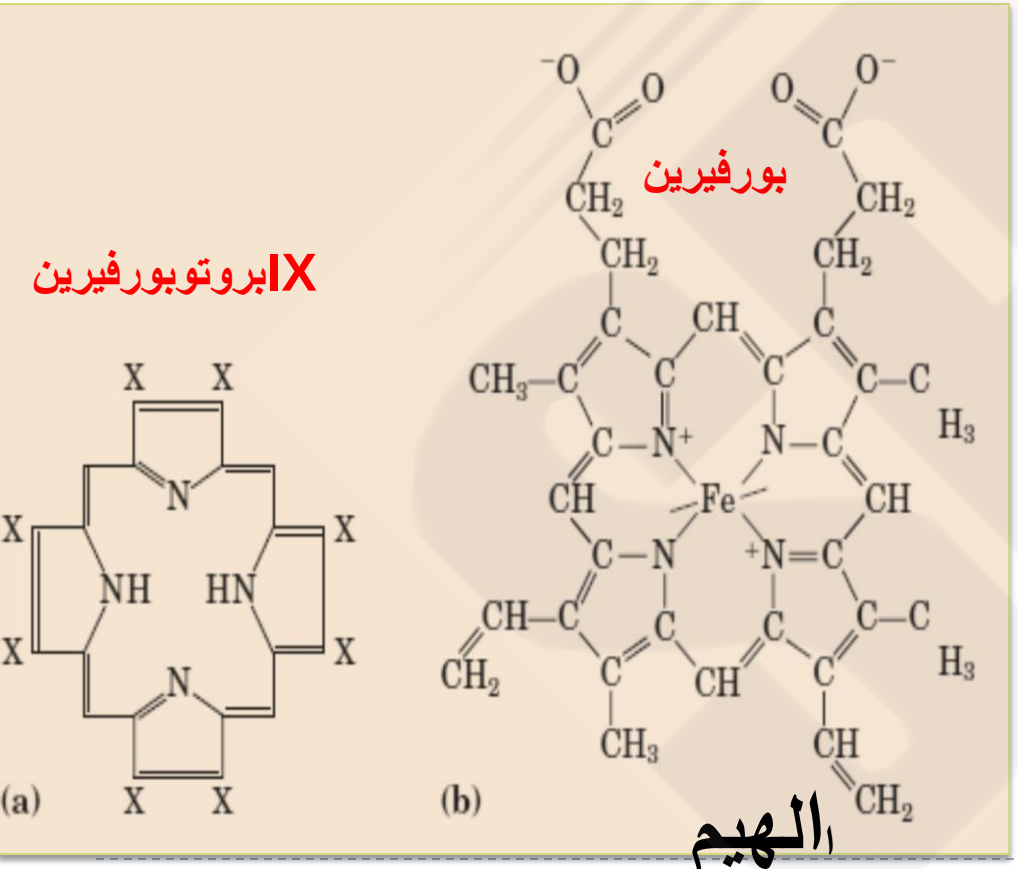
وضع الحديد في ديوكسي غلوبين



بروتوبورفيرين والبورفيرين والهيم

الشكل a. تكون البورفيرينات من بروتوبورفيرين IX واحدة تضم بدورها أربع حلقات بيرول متصلة مع بعضها بجسور ميثينية (=CH --) (Methene). ويجرى على هذه الحلقات استبدال في المواقع التي تحمل الحرف X.

الشكل b .تتألف زمرة الهيم من معقد عضوي حلقي البنية يسمى بورفيرين ينضم اليه ذرة حديد ثنائية التكافؤ. لاحظ الزمر المستبدلة ونوعها

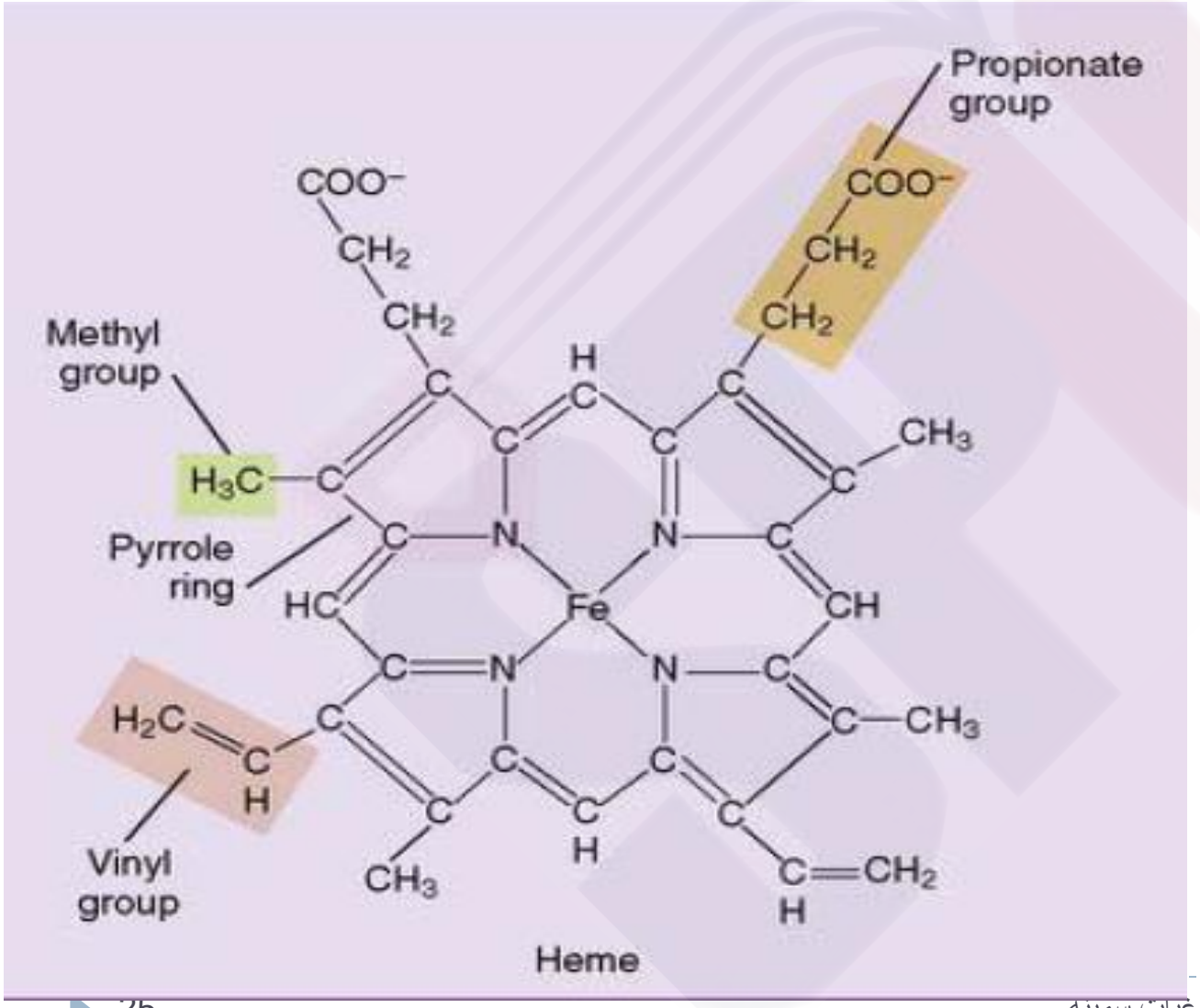


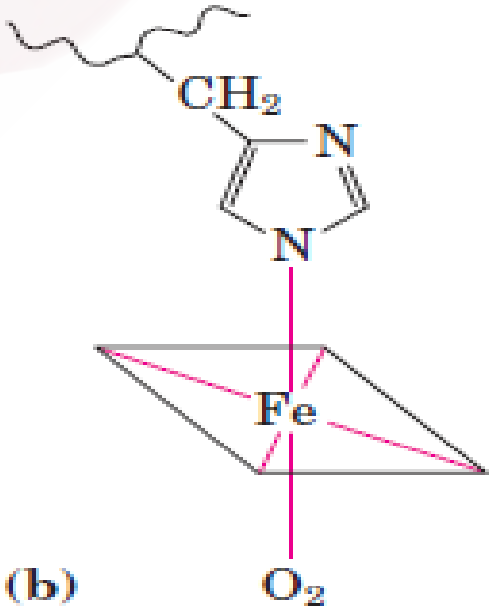
الهيم

الزمر المستبدلة في البورفيرين

لذرة الحديد ستة روابط كيميائية؛ أربعة روابط في مستوى جزيء البورفيرين ومرتبطة به، ورابطتان عموديتان على هذا المستوي

- ترتبط احدى الروابط العمودية الى ذرة نتروجين الهيستيدين. وتبقى الرابطة الثانية شاغرة لربط جزيء الأوكسجين 02.

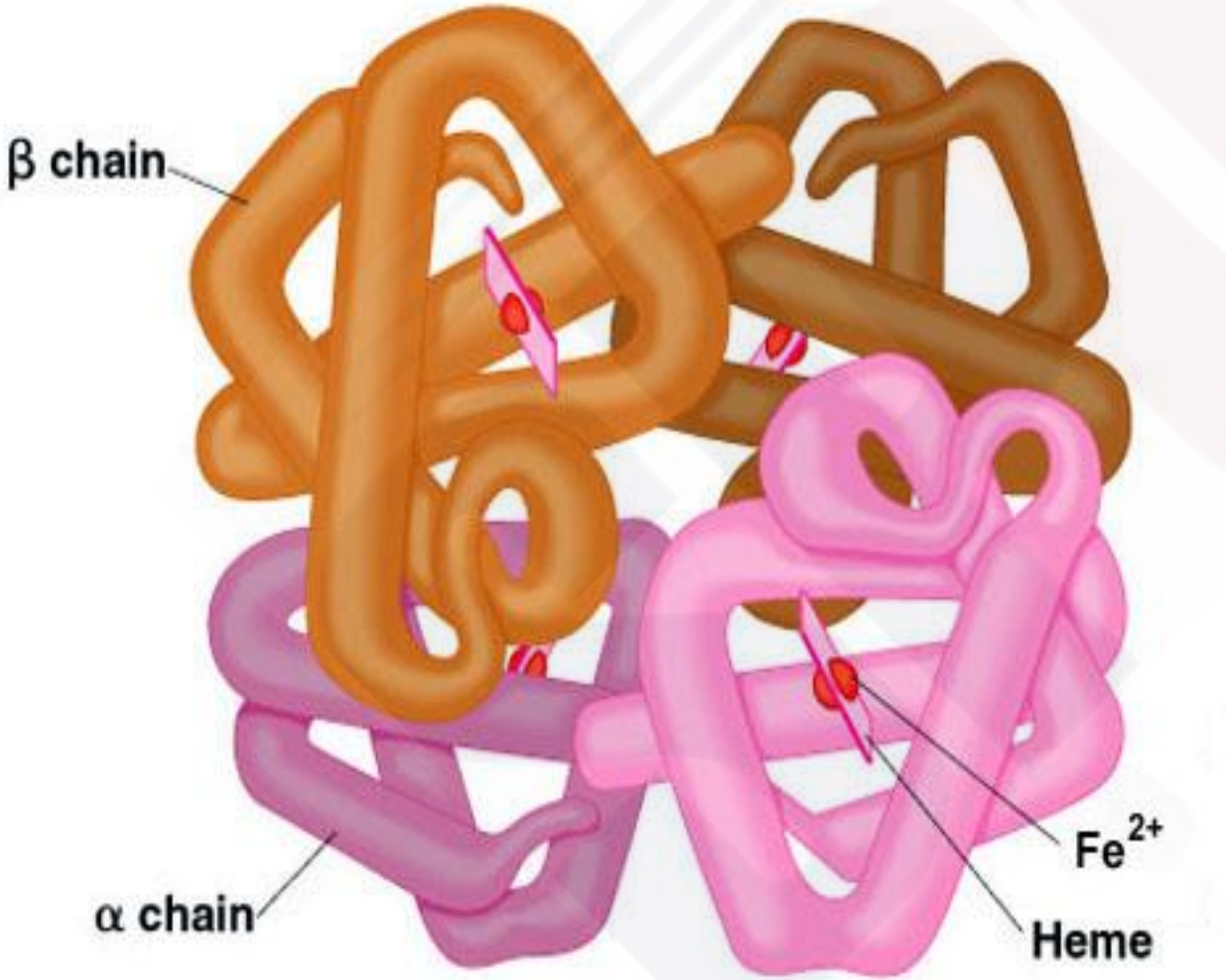




تركيب وحالتي الهيموغلوبين

- هيموغلوبين بروتين له مجموعة ضميمة تسمى هيم مكونة من بورفيرين و ذرة واحدة من Fe^{+2} مرتبط بالبورفيرين.
- ينضم الأكسجين إلى الحديد الثنائي ضما عكوسا.
- يتكون هيموغلوبين السوي للبالغ من أربع وحدات ، تحوي كل منها الهيم ، وحدتان α ووحدتان β، وهما متماثلتان في البنية.
- يوجد الهيموغلوبين في حالتين بنيويتين متبادلتين، الحالة T والحالة R.
- الحالة T، (taut ، المشدودة) هي الحالة الأكثر ثباتا عندما لا يكون الأوكسجين منضما الي الهيموغلوبين
- يعطي ضم الأكسجين الحالة R.(مرخ relaxed ا)
- اوكسي هيموغلوبين يكون في الحالة R
- ديوكسي هيموغلوبين يكون في الحالة T

الوحدات الأربعة المكونة لجزيء الهيموغلوبين



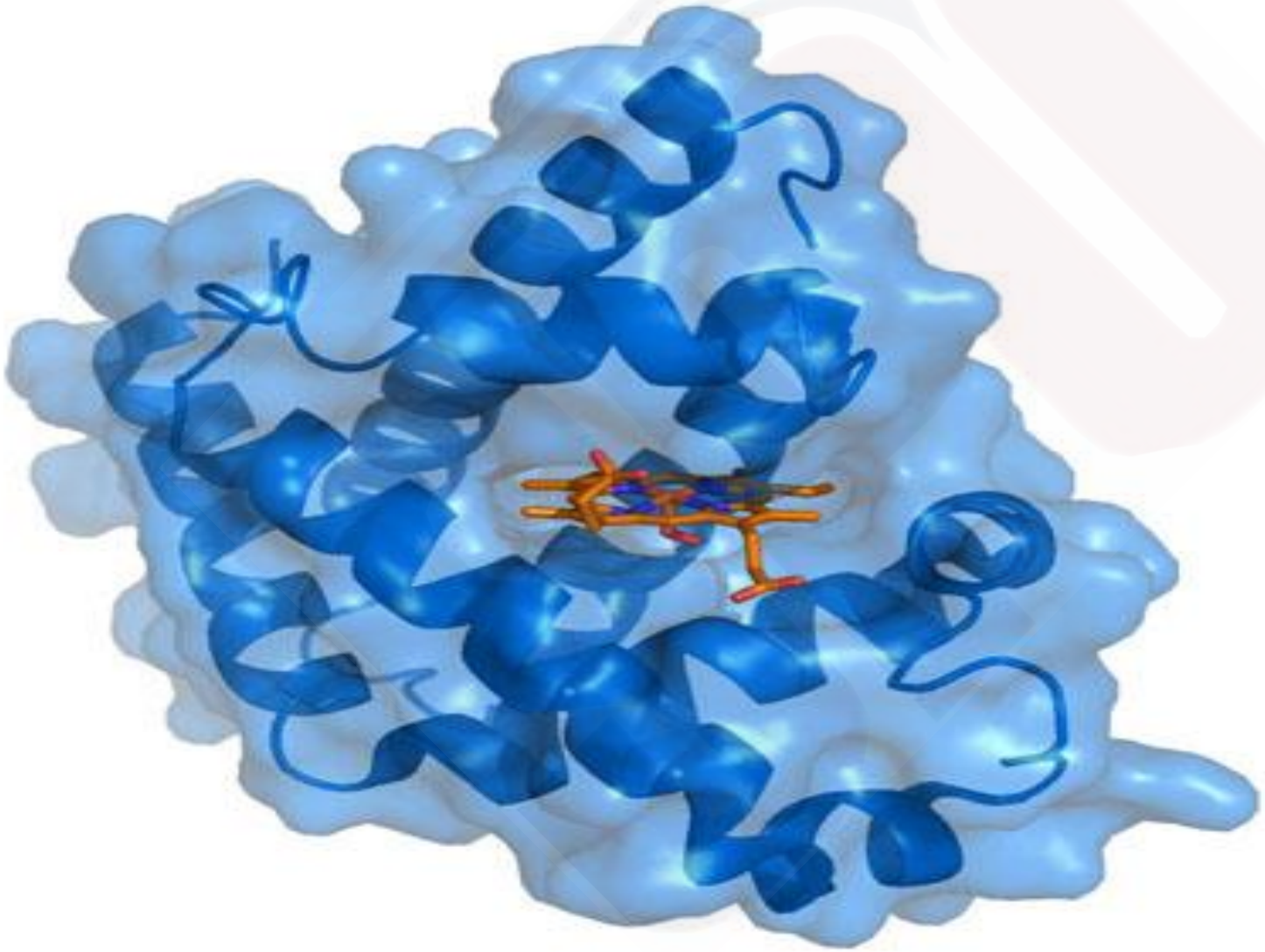
انواع الهيموغلوبين الرئيسية في الإنسان البالغ السوي والجنين

النوع	البنية	الأهمية
رئيسي في البالغ (HbA)	$\alpha_2\beta_2$	97% من هيموغلوبين البالغ
فرعي في البالغ (HbA_2)	$\alpha_2\delta_2$	2%–3% من هيموغلوبين البالغ
الجنين (HbF)	$\alpha_2\gamma_2$	الهيموغلوبين الرئيسي في فترة الثلاثة أشهر الثانية والثالثة من الحمل

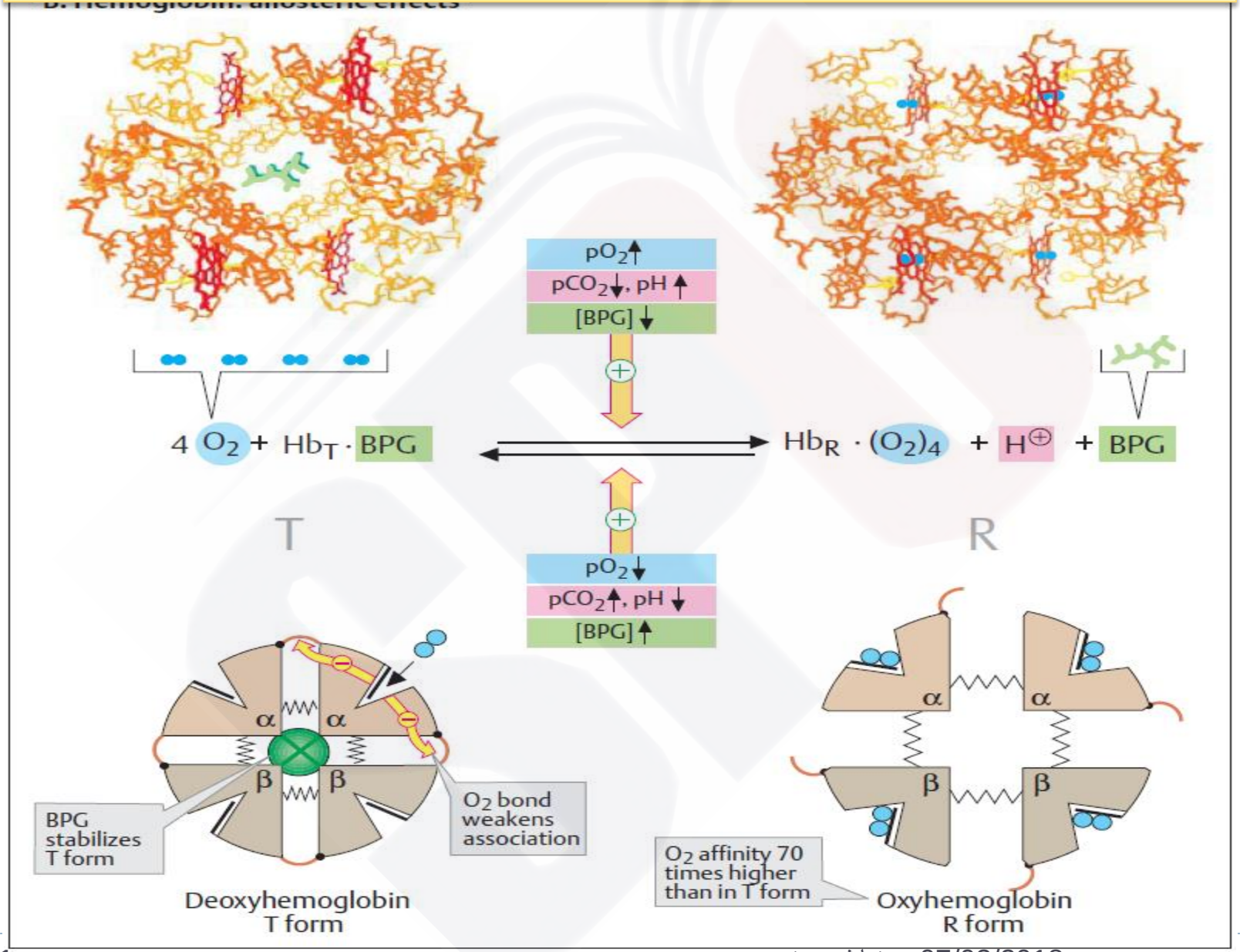
ميوغلوبين

- **الميوغلوبين بروتين احادي الحد (مونومير) مكون من وحدة β تشبه الموجود في الهيموغلوبين ، فالبنية الثانوية والثالثية فيهما تقريبا متماثلة**
- **الميوغلوبين يحوي زمرة ضميمه واحدة هي الهيم يضم حديدها الاكسجين .**
- **يتكون الهيم من ذرة واحدة Fe^{2} ترتيط تساندیا مع البورفيرين .**
- **ينضم الاكسجين الى الميوغلوبين ضما عكوسا بسيطا يعبر عنه ثابت التفكك K_d.**
- **يأخذ منحى ضم الاكسجين المرتبط به شكل قطع زائد.**
- **ينطلق اكسجين ميوغلوبين العضلات خلال الحرمان (التمارين الشديدة) لتستعمله الميتوكوندريا لانتاج ATP**
- في الميوغلوبين بروتين وحيد فيه ١٥٣ ثمالة حمض اميني، وزنه ١٧ كيلو دالتون، ابعاده
- (4.5x3.5x2.5)ن م

الميوغلوبين ويشاهد انه مكون من وحدة واحدة من البروتين التي تضم بورفيرين يحتوي ذرة حديد ثنائي التكافؤ

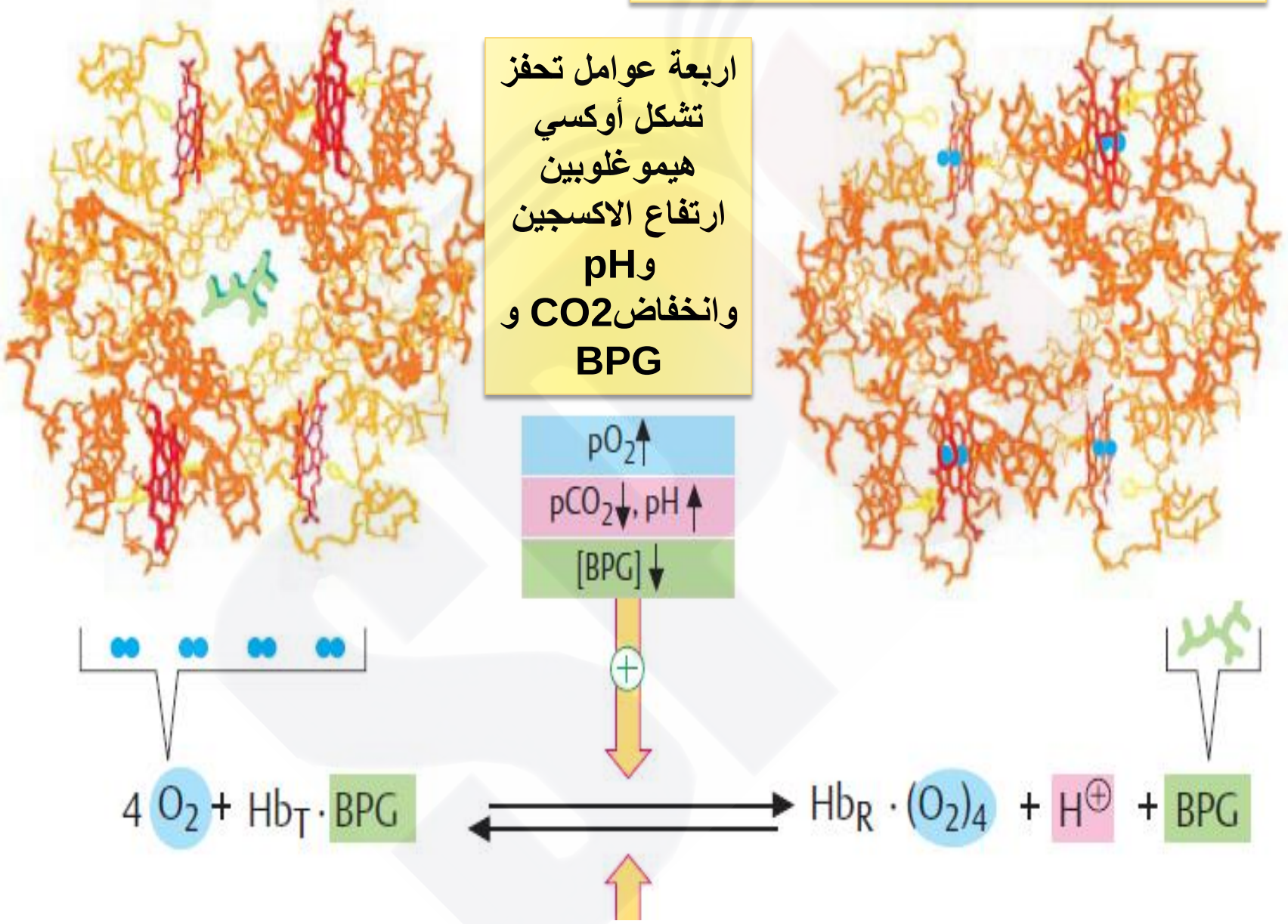


ضم الاكسجين الي الهيموغلوبين

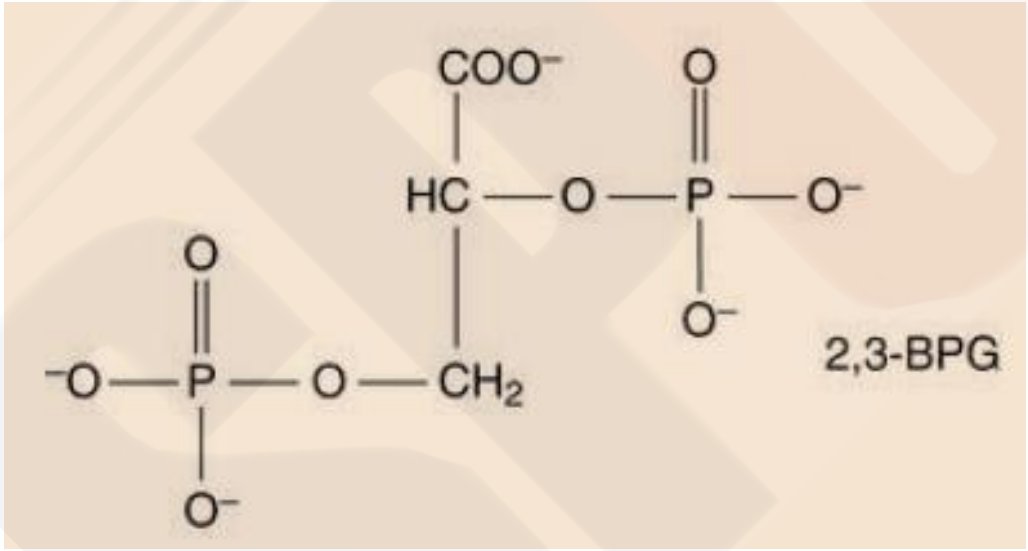


ضم الاكسجين الي الهيموغلوبين

B. Hemoglobin: allosteric effects



۲،۳-بیس فوسفات غلیسیرات



2,3-Bisphosphoglycerate (BPG)

تأثير بور Bohr

- تعطى نسج الجسم ثاني أكسيد الكربون الذي ينضم مع الماء ويكون حمض كربونيك ثم يتفكك بوجود كربونيك انهيدراز إلى بروتون وأيون ثاني كربونات.

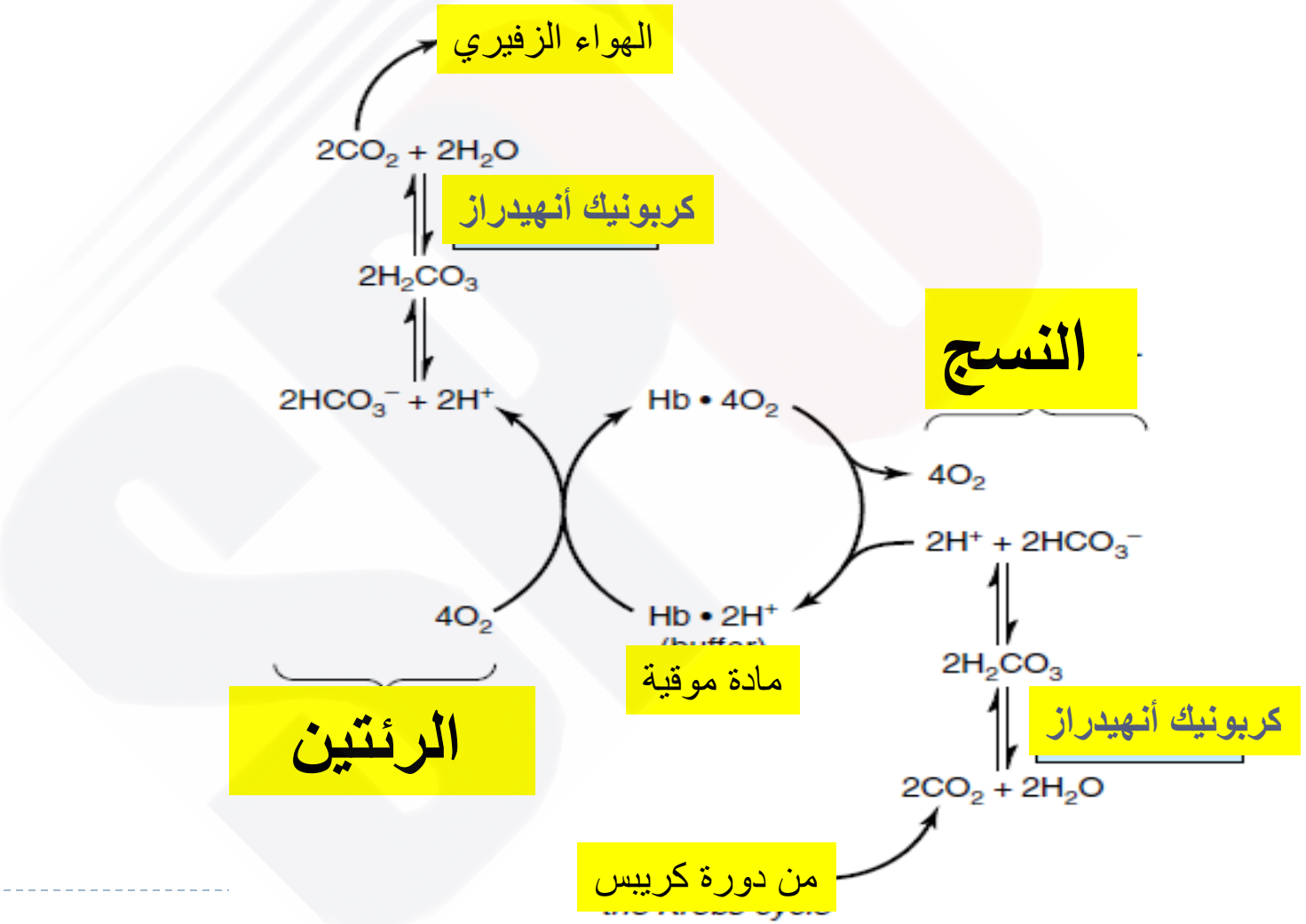
$$CO_2 + H_2O \text{ ===== } H_2CO_3 \text{ ======= } H^+ + HCO_3^-$$

كربونيك أنهيدراز

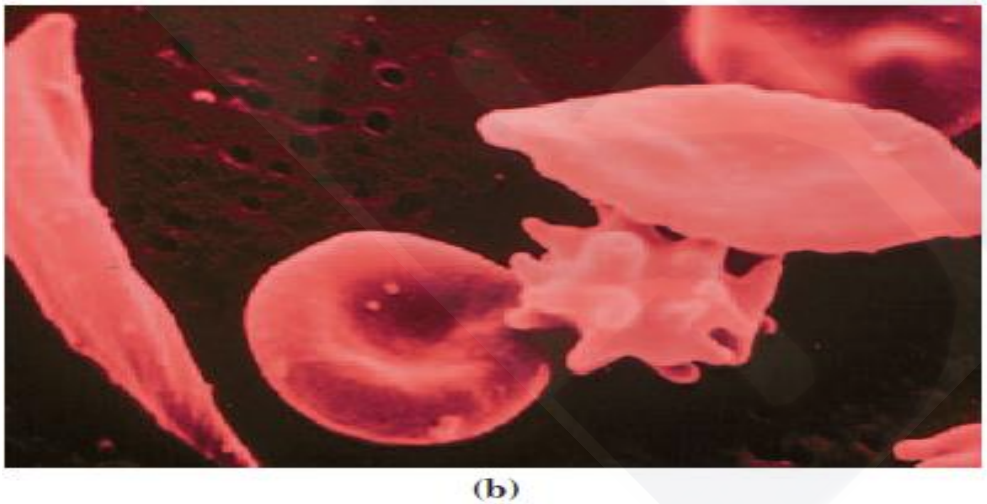
البروتون ينضم الى ديوكسي هيموغلوبين الذي يعمل كنظام موقي .

وفي الرئتين ينضم الأكسجين الى الهيموغلوبين ويتحرر البروتون الذي ينضم الى أيون ثاني كربونات مكونا حمض الكربون، الذي يعمل عليه أنزيم كربونيك أنهيدراز، ويتحرر ثنائي أكسيد الكربون الذي يخرج من هواء الزفير

تأثير بورBohr وتحرير CO2

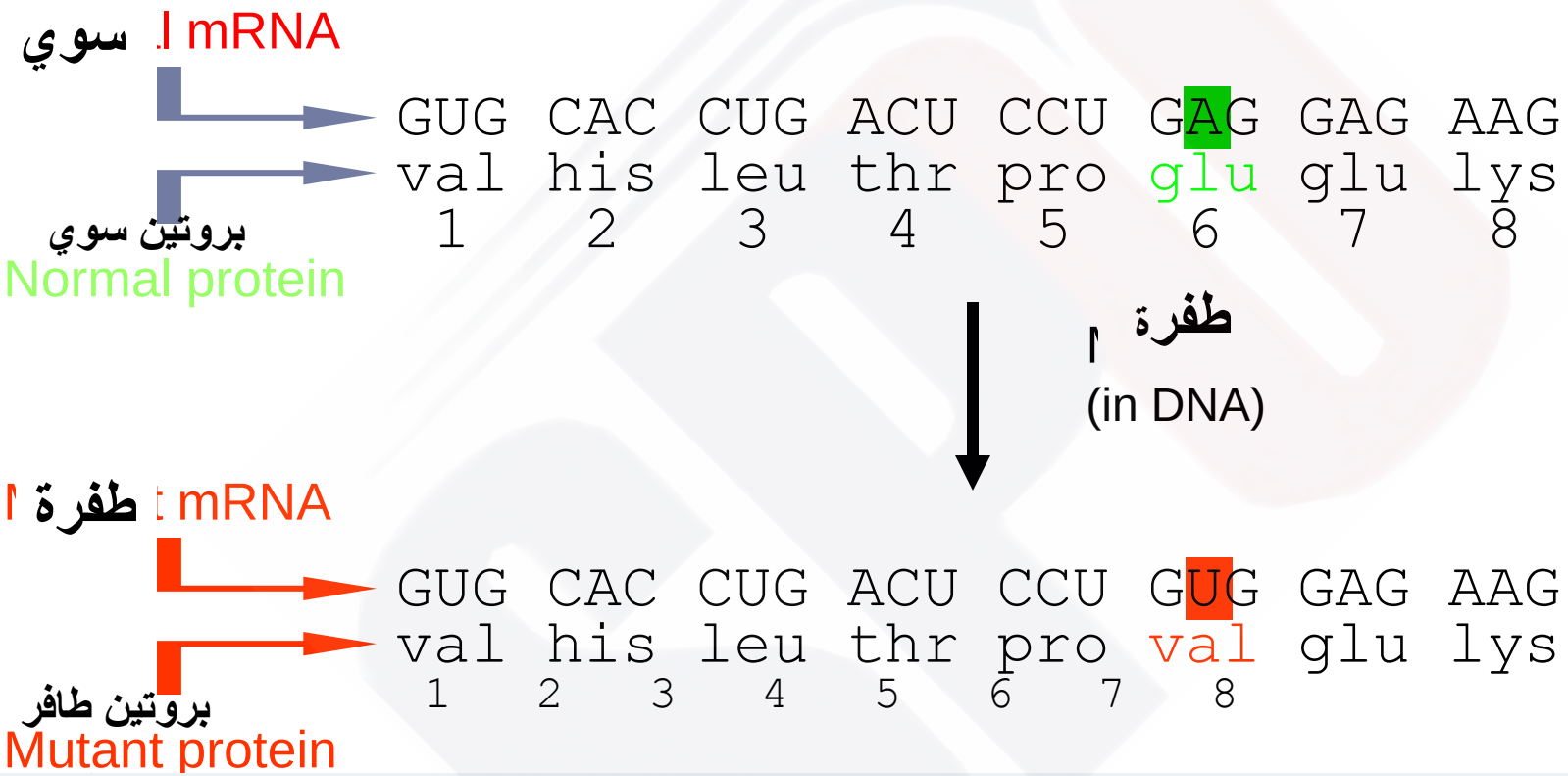


شكل كريات الدم الحمراء
في فقر الدم المنجلي والحالة السوية



مقارنة الشكل السوي (a)لكريات الدم الحمراء مع الاشكال المختلفة للكريات الحمراء المصابة (b)بفقر الدم المنجلي مع مجال من الاشكال الذي يتراوح بين الشكل الطبيعي الى الشوكي الى المنجلي

هيموغلوبين الخلية المنجلية
Sickle Cell Hemoglobin



داء الهيموغلوبين المنجلي مرض وراثي يسببه حمض أميني واحد عندما يستبدل غلوتامين (الاخضر، المشحون)بالفالين،(الاحمر، غير المشحون) في سلسلتي β الهيموغلوبين

Sickle Cell Hemoglobin

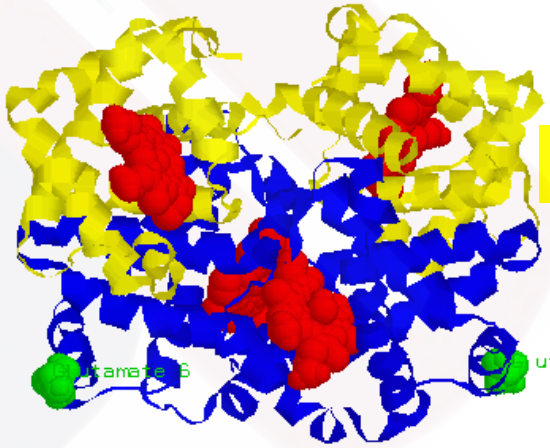
هيموغلوبين الخلية المنجلية

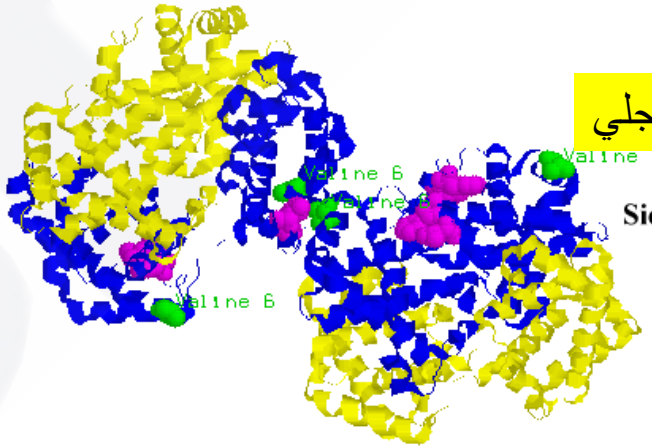
تحدث تغيرات بنيوية واضحة ومهمة نتيجة

حدوث طفرة واحده.. .

إن فقر الدم الخبيث **Sickle-cell** مرض وراثي، يسببه حمض أميني واحد عندما يستبدل غلوتامين بالفالين، في سلسلتي β في الهيموغلوبين.

يؤدي هذا التغيير إلى تكوين حالة كارهة للماء على سطح الهيموغلوبين مما يسبب في تجمع الجزيئات إلى حزم من الألياف. تشكل هذه الظروف تعقيدات طبية خطيرة





ملاحظة صورة الهيموغلوبين المنجلي
مرسومة على مقياس ٥٠% من حجم الهيموغلوبين السوي

http://webpub.alleg.edu/dept/bio/bio221/Discussion/hbBoth.gif

الأهمية الحيوية الطبية لبروتينات الهيم
(الخلاصة)

- تعمل بروتينات الهيم Heme على ربط الأكسجين ونقله، ونقل الإلكترونات.

- الأهمية الطبية تأتي من المعلومات التي تشرح العلاقة بين البنية البروتينية والوظيفية، لأنها تعطينا تبصيراً بالأساس الجزيئي للأمراض الوراثية (الخلية المنجلية، حيث تتغيرفيها الصفات السطحية لتحت الوحده بيتا من الهيموغلوبين) .

- وأمراض التلاسيمية، وهي أمراض انحلال الدم العائلي المزمن ، ناجمة عن عيب في اصطناع الهيموغلوبين.

- السيانيد وأول أوكسيد الكربون (CO) مميتين ، الأول يخرب سايتوكروم أوكسيداز، والثاني يخرب الهيموغلوبين.