

Globular Proteins

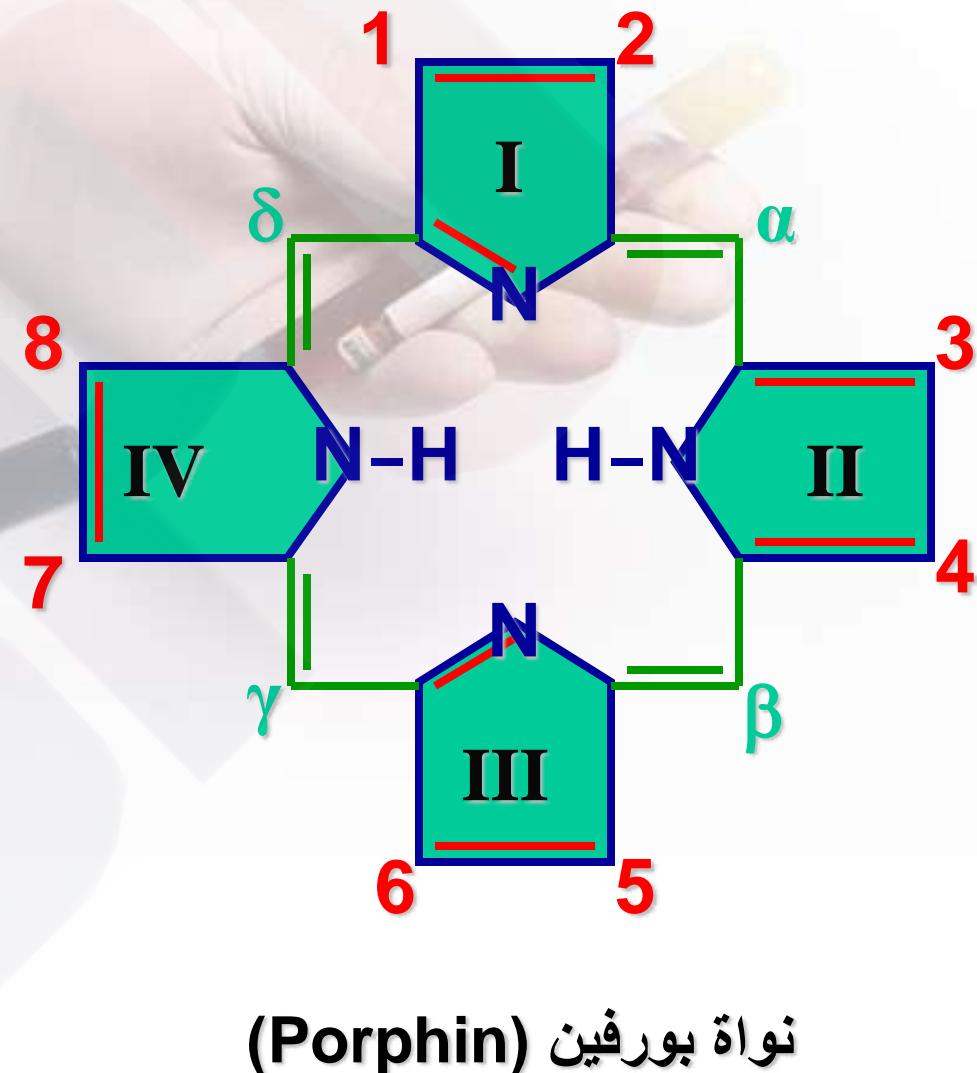
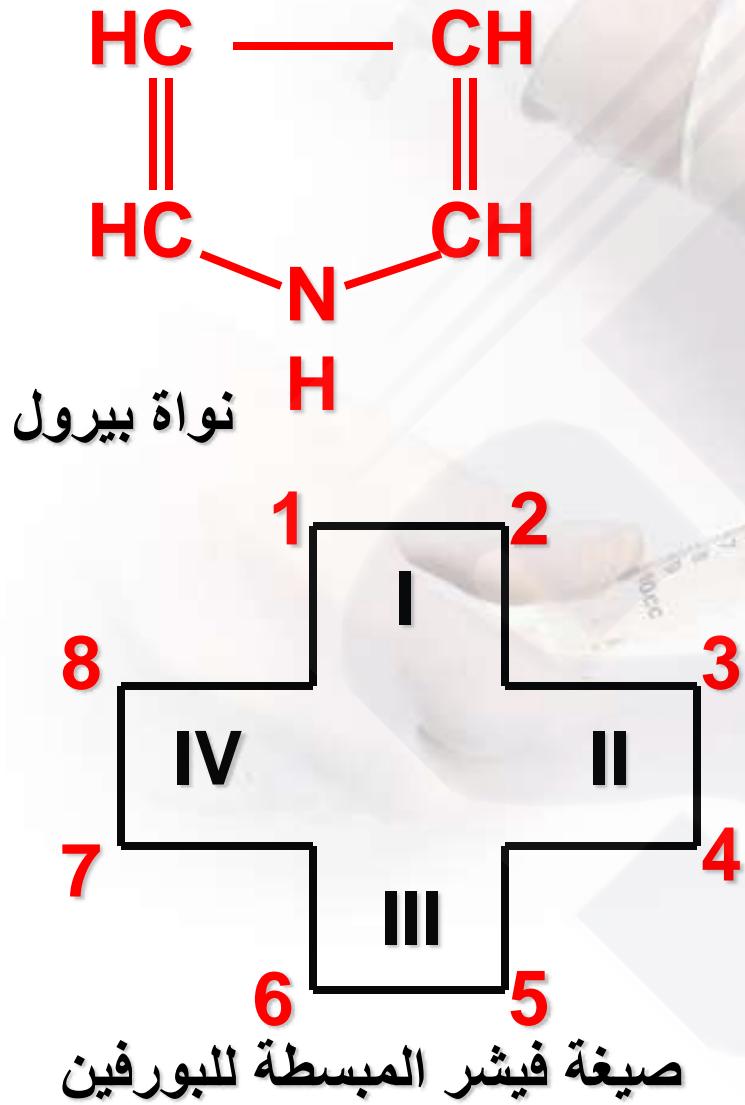
البروتينات الكروية

البروتينات المعدنية

تتألف من وحدات أولية تدعى البورفين + معدن ← البروفيرينات المعدنية
+ جزء بروتيني ← البروتينات المعدنية

البورفينات والبورفيرينات

يترکب البورفين من أربع حلقات بيرولية (IV, III, II, I) تربط بينها جسور ميتينية ($\delta, \gamma, \beta, \alpha$) $\text{CH} =$



أنواع البورفيرينات

١ - البورفيرينات الهيجاء (Etioporphyrin)

لونها أصفر

زمرة الاستبدال هي:

• زمرة الميتييل (M) – CH_3

• زمرة الايتيل (E) – $\text{CH}_2 - \text{CH}_3$

M
M

E
E

M M

M E

IV

II

EE

III

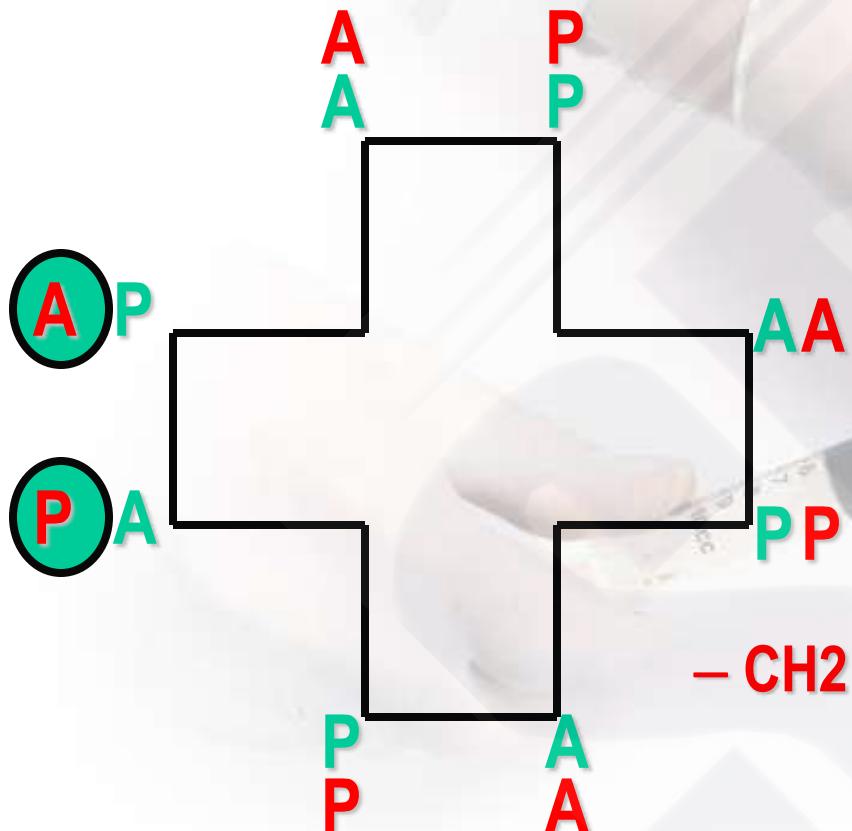
E
E

M
M

Etioporphyrin I

Etioporphyrin III

٢- البورفيرينات البولية : (Uroporphyrins)



Uroporphyrin I
Uroporphyrin III

أول ما عرفت في البول ← اللون الأصفر
زمر الاستبدال هي:

- ثمالة حمض الخل (A) $-\text{CH}_2 - \text{COOH}$
- ثمالة حمض البروبيون (P) $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

٣- البورفيريّات البرازية (Coproporphyrins)



مسؤولة عن لون البراز
زمرة الاستبدال هي:

- زمرة الميتييل (M) – CH_3
- ثمالة حمض البروبيون (P) – $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

٤- البورفيرينات الأولية (Protoporphyrins)

يحتوي على ثلاثة زمر استبدال وهي:

يمكن تشكيل 15 مماكباً، متوفراً في الطبيعة

الممكب IX = الممكب III

(حسب تصنيف فيشر)

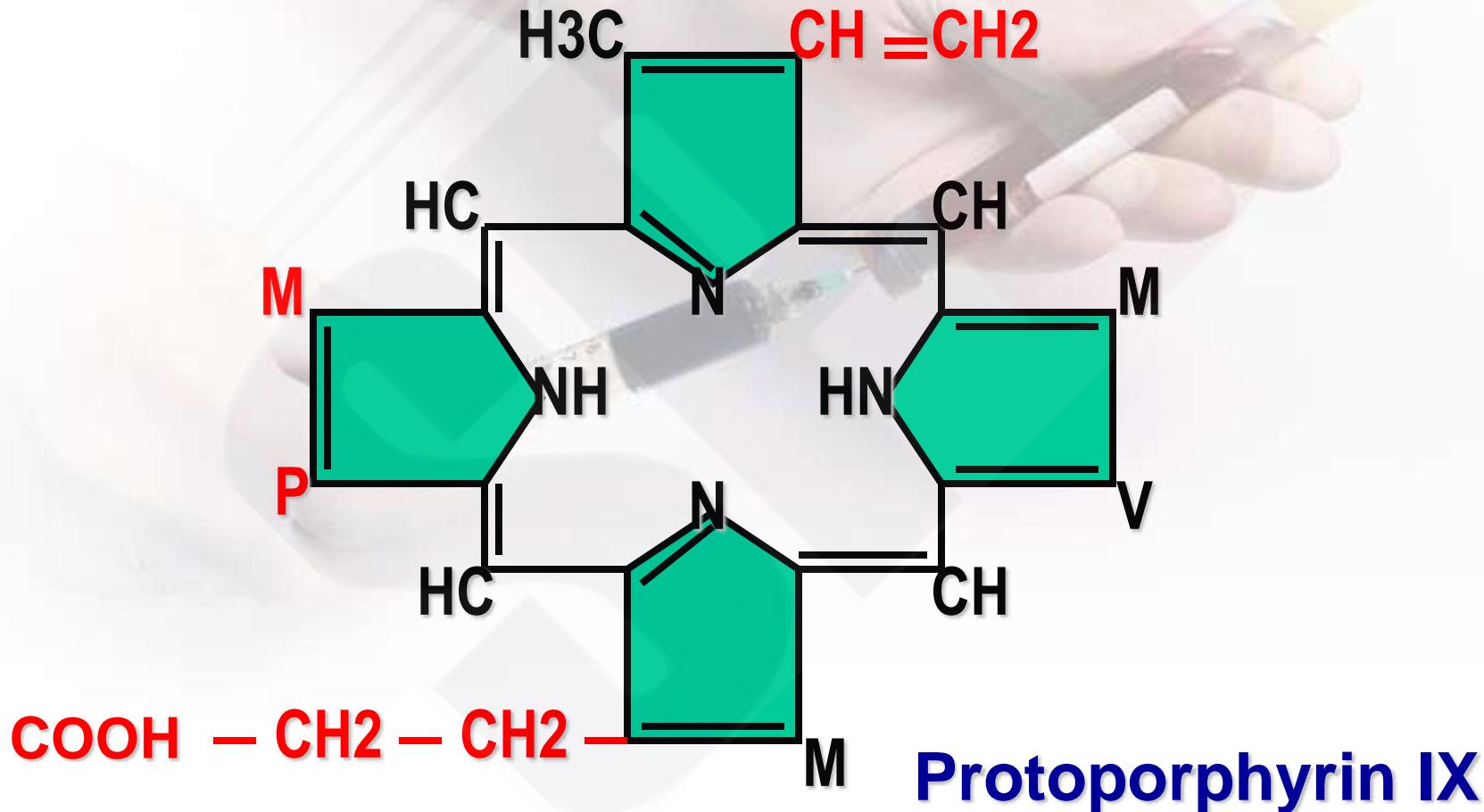


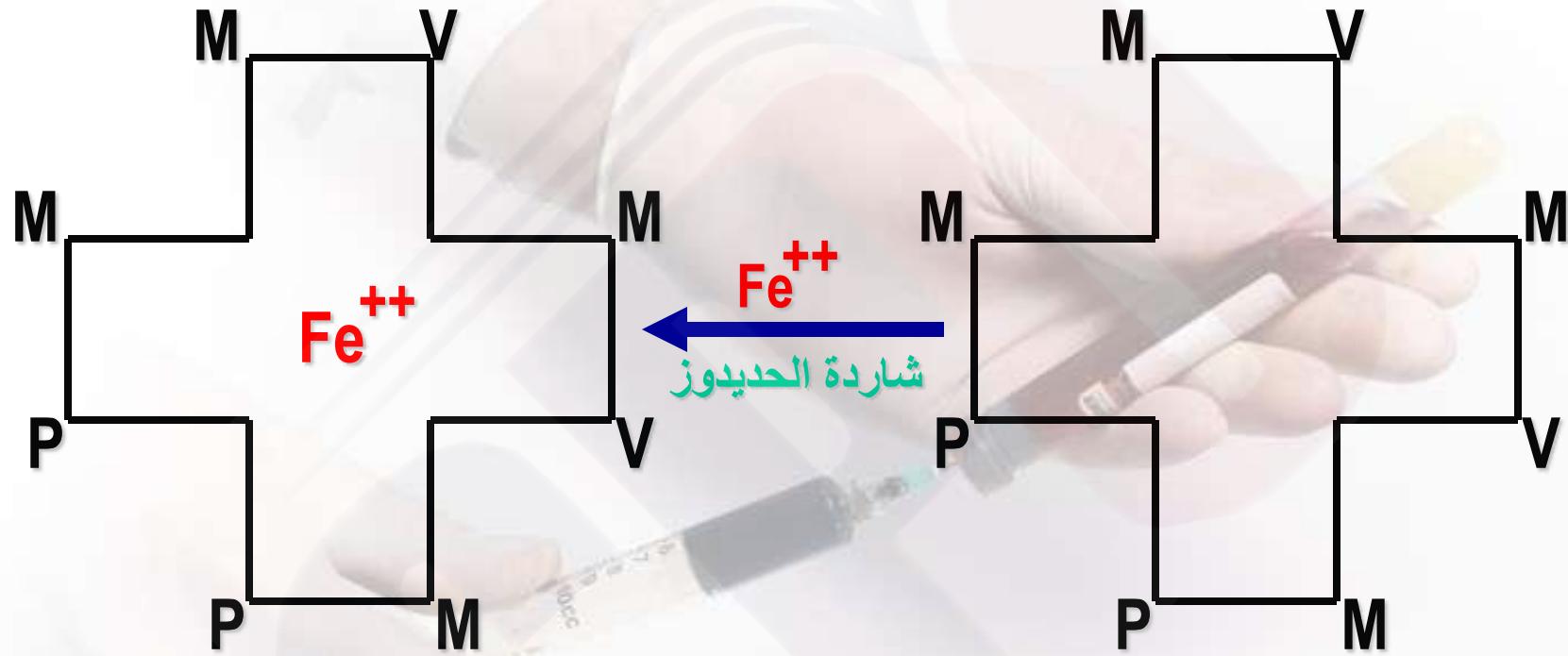
الميتيل (M)

الفينيل (V)

حمض البروبionic (P)

•
•
•



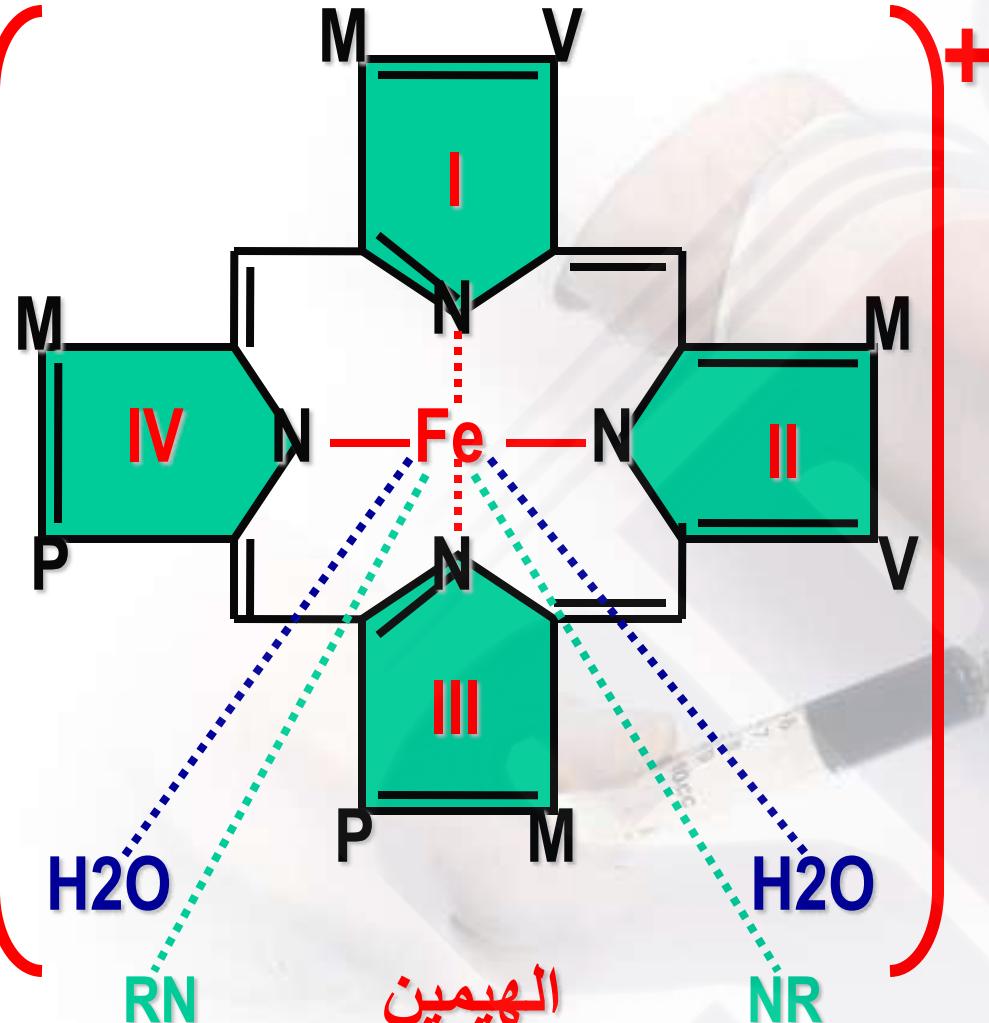


الهيم

Heme

Protoporphyrin IX

البورفيرينات المعدنية

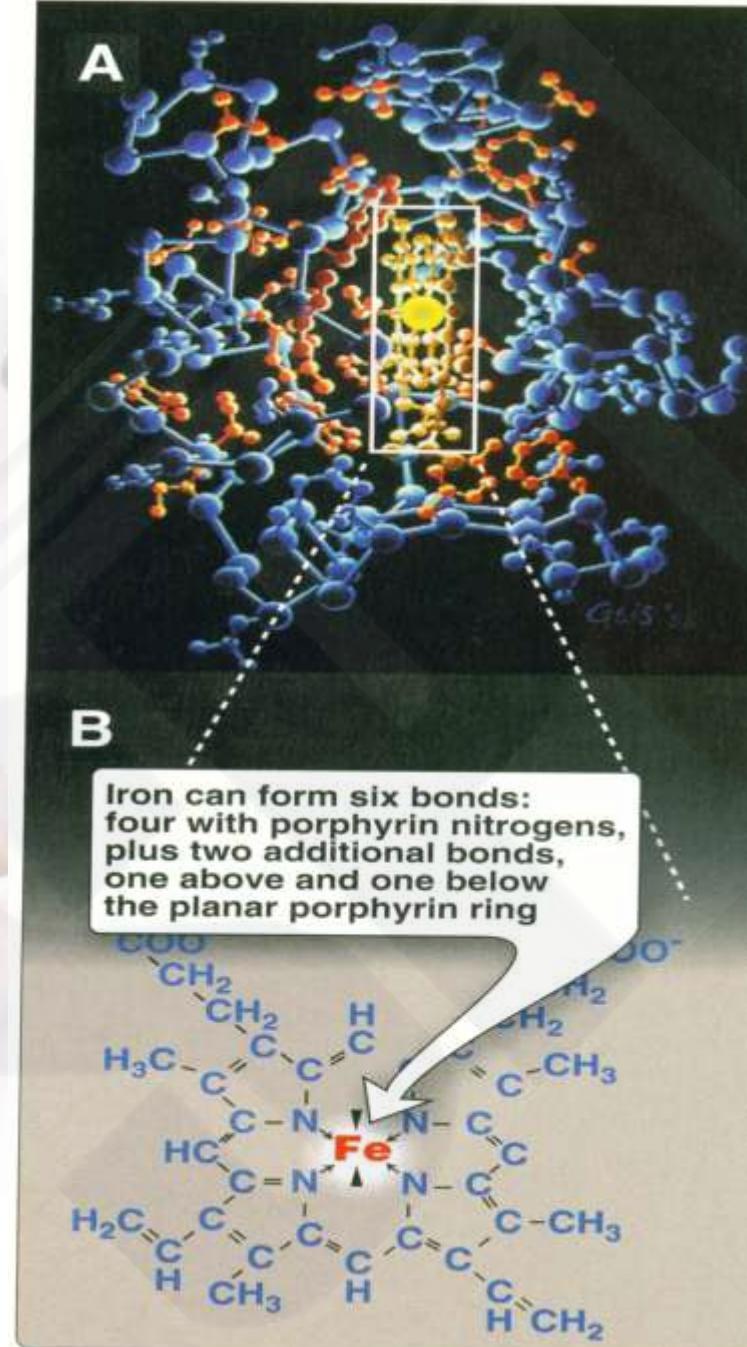


الروابط مع الحديد في الهيم

الروابط مع الماء في الهيم

الروابط مع الأسس الازوتية في الصوabغ الدموية

- تملك القدرة على الاتحاد بالمعادن مثل الحديد وغيره بنوعين من الروابط:
- رابطين قويين بالتبادل مع هيدروجين ذرتي آزوت النواتين II و IV.
- رابطين تسانديين ضعيفين مع آزوت النواتين I و III.
- القرينة التساندية للحديدوz (٦) لذلك يدخل في تركيب الهيم جزيئان من الماء.
- أكسدة شاردة الحديدooz Fe⁺⁺ في الهيم ← شاردة الحديدooz Fe⁺³ ← مركب يحمل شحنة موجبة الهيمين قادر على تشكيل الأملاح.



البروتينات المعدنية ذات الأهمية الحيوية

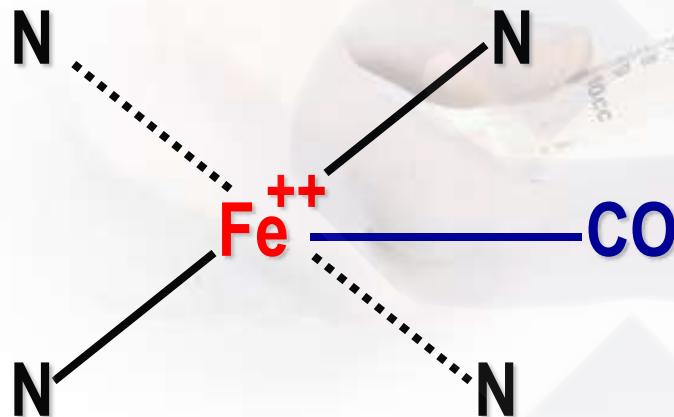
I- خضاب الدم (Hemoglobin Hb)

يشكل البروتين الرئيسي لكريات الدم الحمراء، يربط الأوكسجين $\leftarrow \text{HbO}_2$ أوکسي هيموغلوبين وينقله من الرئتين إلى النسج المختلفة.

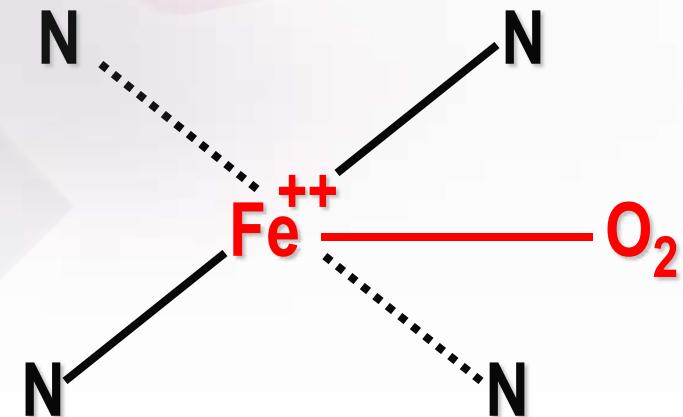
وبالعكس يربط CO_2 من النسج لينقله إلى الرئتين لطرحه في الوسط الخارجي.

- كما أنه جملة دارئة قوية يقوم بتنظيم pH الدم لقدرته على ربط H^+ ليتشكل HHb الهيموغلوبين المرجع.

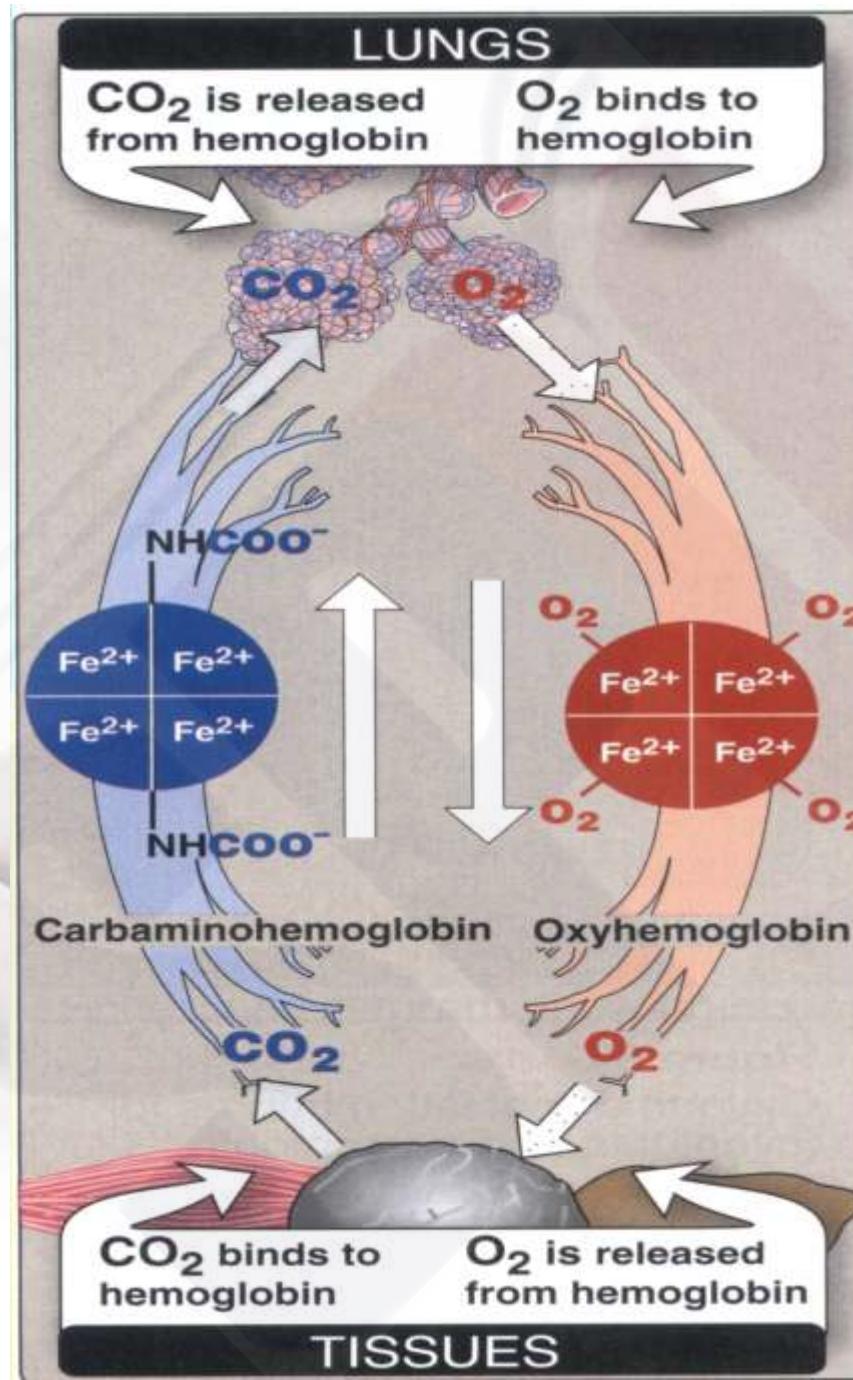
- يتمتع خضاب الدم بألفة عالية تجاه $\text{CO} < \text{CO}_2$ بـ ٢٠٠ مرة من ألفته تجاه الأوكسجين في وجود $\text{CO} \leftarrow$ حدوث الاختناق

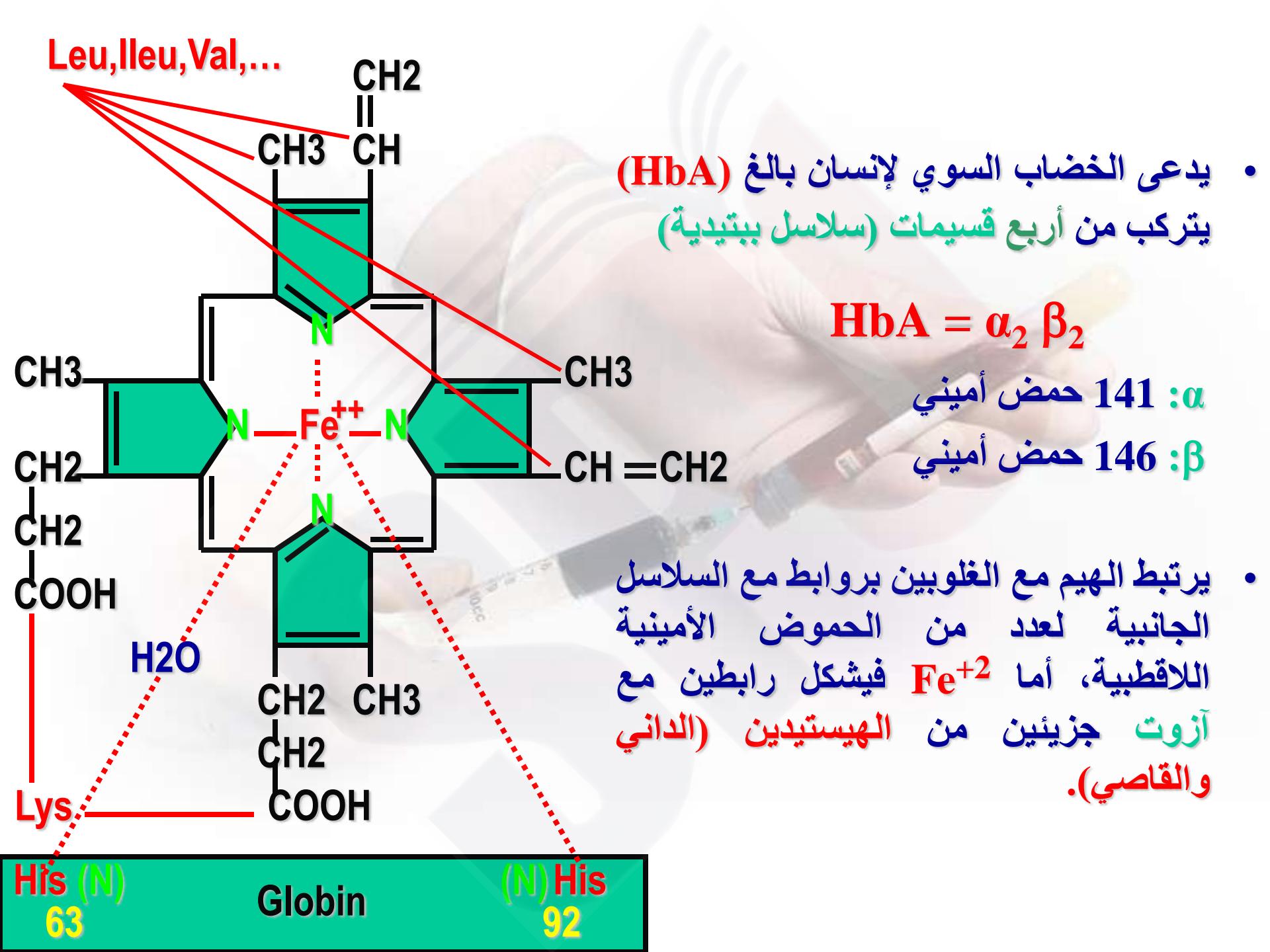


Carboxy Hb

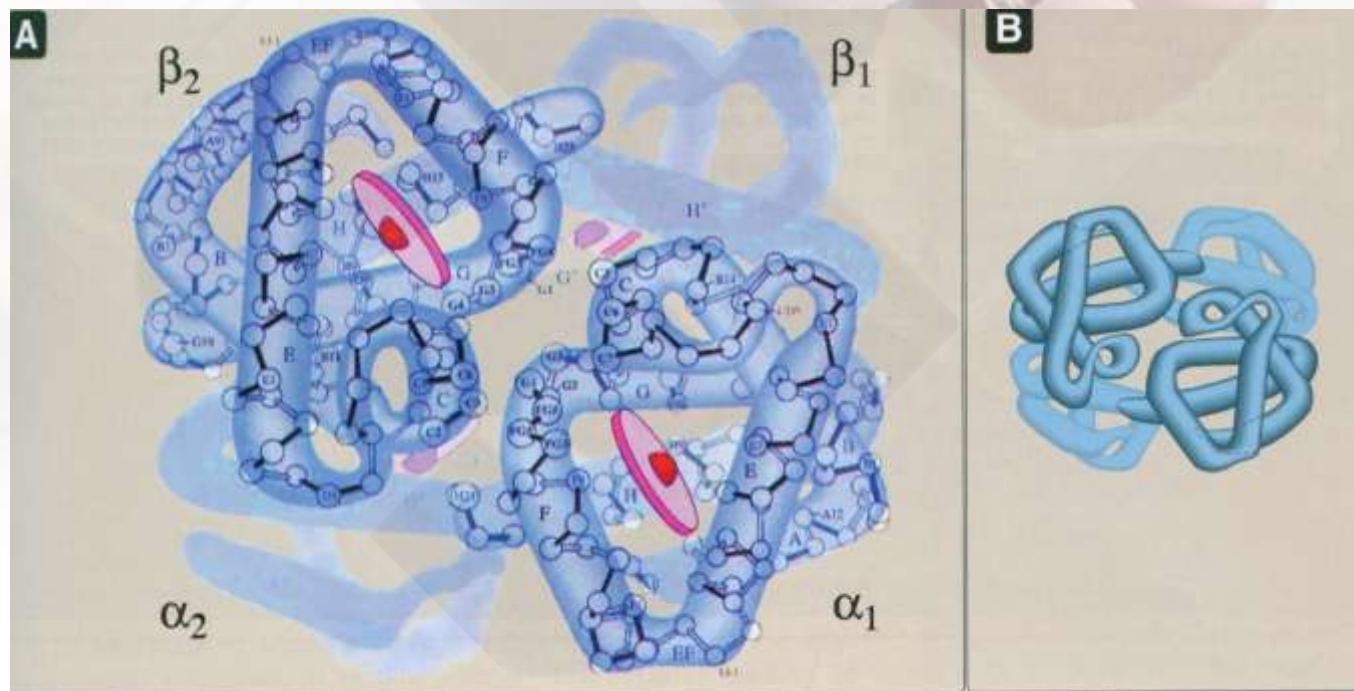


Oxy Hb





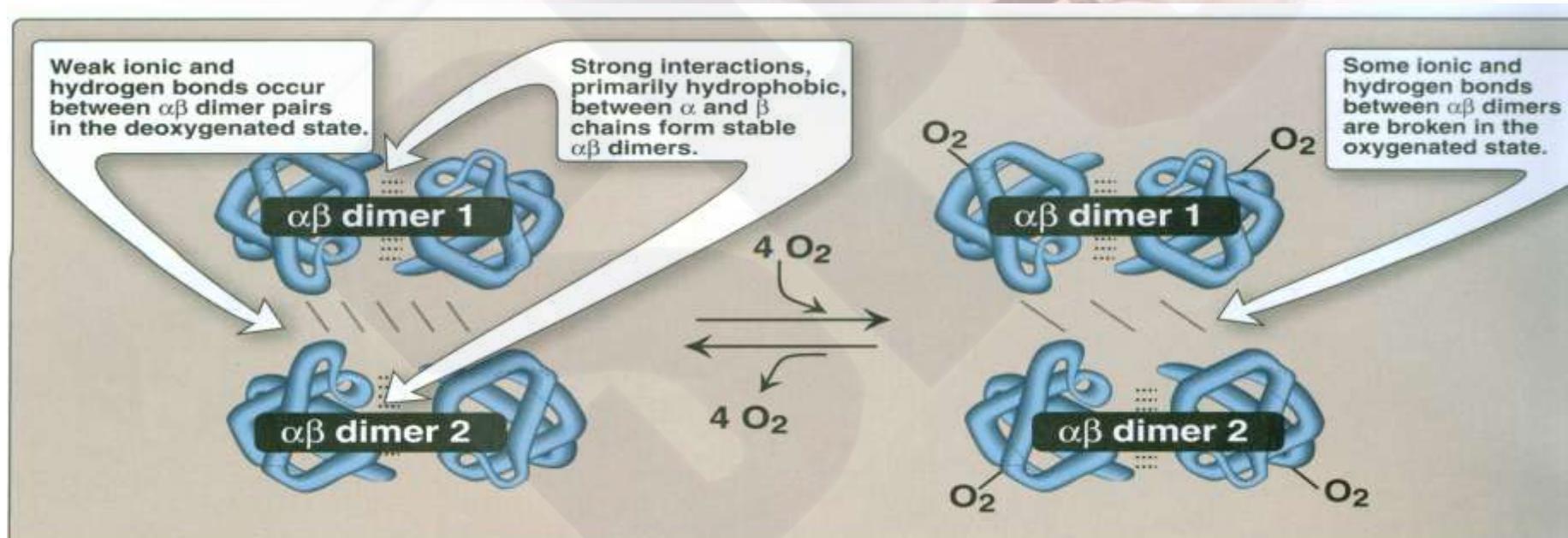
- تلتف كل سلسلة من السلائل الأربع للخضاب حول نفسها بحيث تتوضع الحموض الأمينية الكارهة للماء في الداخل \rightarrow تكسبها خصائص دهنية، بينما الحموض الأمينية المحبة للماء نحو الخارج \rightarrow تكسبها خصائص الصوابين. هذه الطريقة في التوضع يجعل **الخضاب** منحلاً في الماء.
- تساعد الروابط غير المشتركة على تماسك القسيمات الأربع لتعطي لـ **Hb** بنيته الرابعة المتراسدة.



- التركيب الرباعي للهيمو غلوبين:

يتتألف الهيمو غلوبين الرباعي من جزيئين ثائيين (**dimer**) متماثلين $\alpha\beta$ 1 و $\alpha\beta$ 2

إن السلسلتين البروتينيتين في كل ثائي جزيء (**دايمر**) مرتبطتان بعضهما بقوة عن طريق روابط تفاعلاتها كارهة للماء



A. الشكل T (T Form)

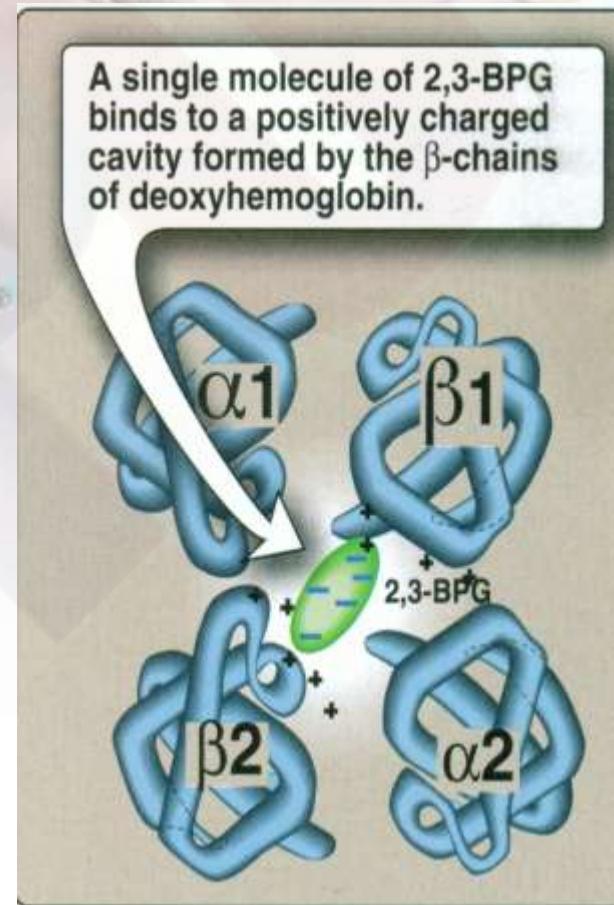
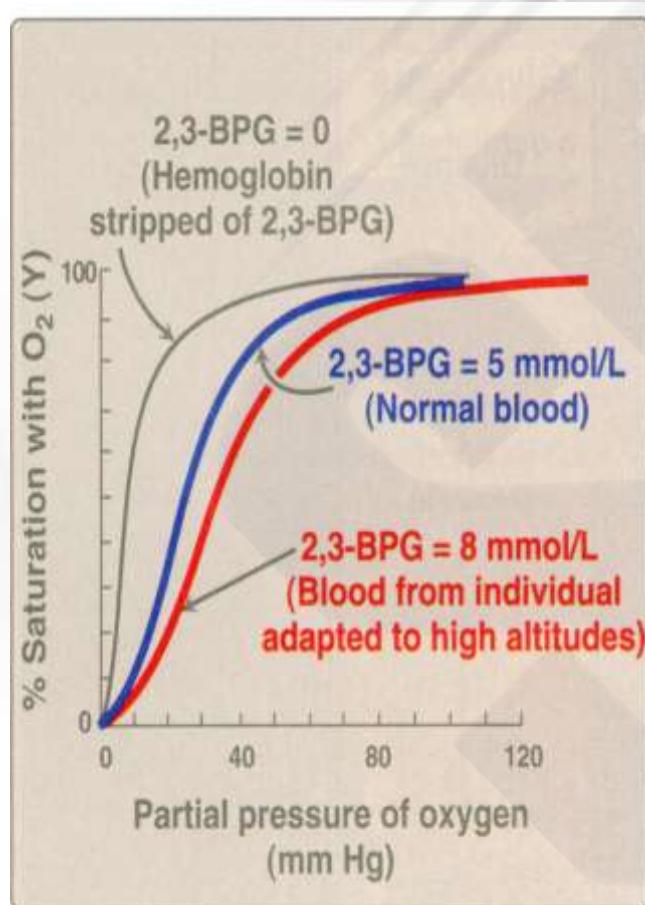
- ديوكسي هيموغلوبين هو الشكل T أو (Taut) أي المشدد.
- في الشكل T يتفاعل الدايمران $\alpha\beta$ بشبكة من الروابط الأيونية والهيدروجينية التي تقييد حركة السلسل متعددة الببتيد.
- الشكل T في الهيموغلوبين هو الأقل ألفة لـ O_2 .

B. الشكل R (R Form)

- إن ارتباط الأوكسجين مع الهيموغلوبين يسبب كسر بعض الروابط الأيونية والهيدروجينية بين الدايمرين $\alpha\beta$ Dimers.
- وهو ما يسمى بالشكل R أو (Relaxed) أي المرخي حيث أن سلسل متعددة الببتيد حرية أكبر للحركة.
- الشكل R في الهيموغلوبين هو الأكثر ألفة لـ O_2 .

Effect of 2.3-bisphosphoglycerate on oxygen affinity

(2.3BPG) هو منظم مهم لارتباط الأكسجين بالهيموغلوبين وهو عبارة عن الفوسفات العضوية في RBCs (كريات الدم الحمراء).



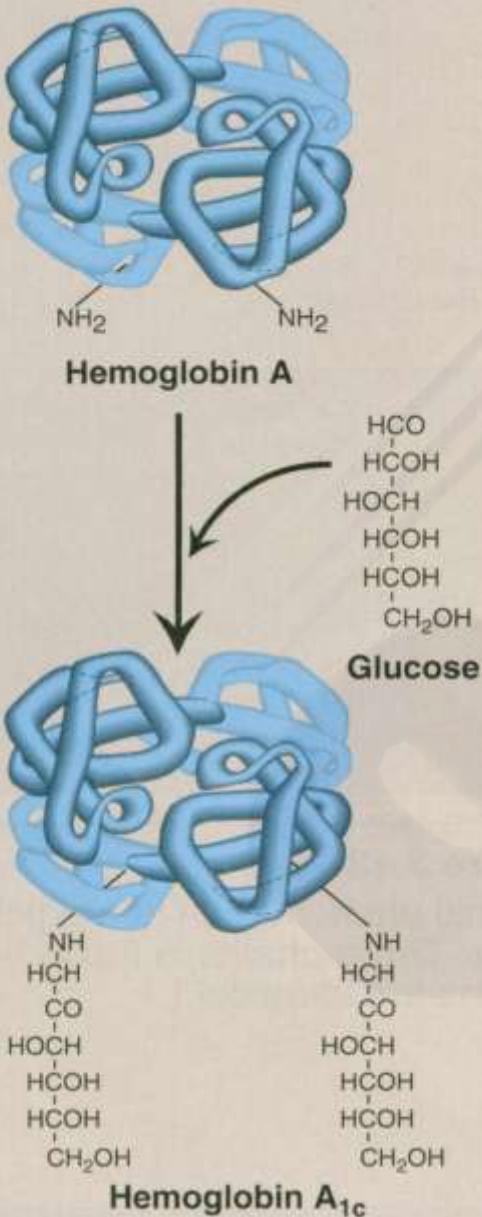
الهيموغلوبينات الناشئة : (Minor hemoglobins)

• الهيموغلوبين الجنيني (HbF) :

هو مركب رباعي مؤلف من سلسلتي α مطابقة للموجودة في HbA بالإضافة إلى سلسلتي γ ($\alpha_2\gamma_2$) (gamma).

خلال الأسابيع الأولى للحمل يتالف الهيموغلوبين الجنيني من سلسلتي ζ (zeta) وسلسلتي ϵ (epsilon) أي (z_2e_2) وهو يصنع في الكيس المحي الجنيني. وبعد ذلك يبدأ الجنين بتصنيع HbF.

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%



• خضاب الدم الغلوكوزي (HbA_{1c}):

يرتبط **الغلوكوز** فزيولوجياً بخضاب الدم بصورة **بطيئة غير إنزيمية** معتمداً على تركيزه المرتفع في **البلاسما**.

حيث يتصل **الغلوكوز** بمجموعة NH_2 في سلسلة $\beta\text{-globin}$.

ارتفاع معدل **HbA_{1c}** في كريات الدم الحمراء عند **مرضى السكري**، كونه ظل بتماس مع تراكيز عالية من **الغلوكوز** طوال مدة ١٢٠ يوماً وهي فترة حياة هذه الخلايا.

الخضابات الطافرة (Hemoglobinopathies)

أي تبدل في البنية الأولية (α و β) ← تغيرات الوظيفة الحيوية للخضاب

١- خضاب الدم (M): (متشبهة اللواعق Homozygotes غير قادرة على الحياة)

يوجد فيه الحديد بشكل Fe^{+3} لا يرتبط مع $\text{HbO}_2 \otimes \text{O}_2$ ← أعراض الزراق

هناك خمسة أنواع {
٤ يتم استبدال Tyr ب His
١ يتم استبدال Val ب Glu (سلسلة β)

٢- خضاب الدم (C): (له نفس أعراض خضاب الدم السابق)

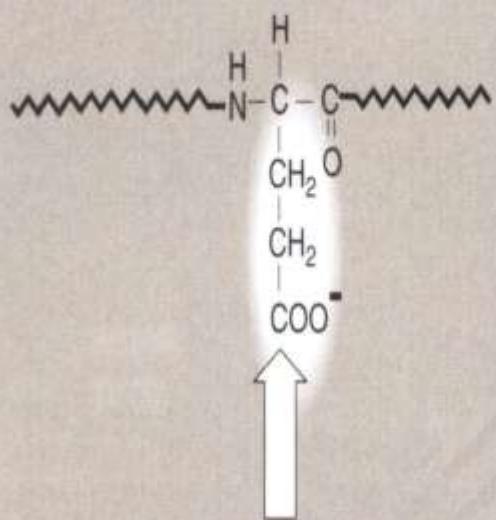
استبدال Lys ب Glu (سلسلة β)

٣- خضاب الدم (S) المنجلي:

استبدال Glu ب Val (سلسلة β) ← تشويف الكريات الحمراء (شكل منجل) ← فقر دم انحلالي

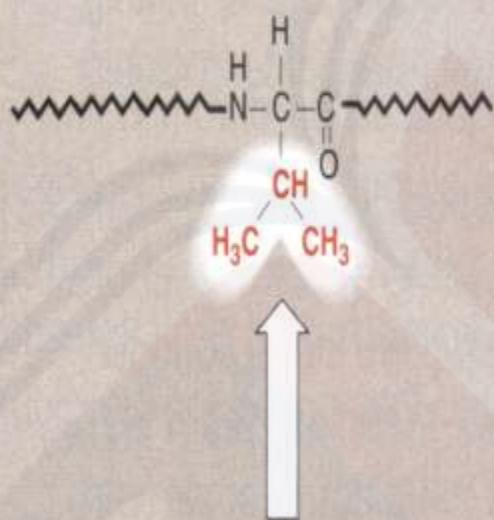
٤- فقر دم البحر المتوسط (Thalassemia):

وهو يسبب عدم إمكانية إنتاج الكمية الطبيعية من الهيموغلوبين الطبيعي أي قلة إنتاجه



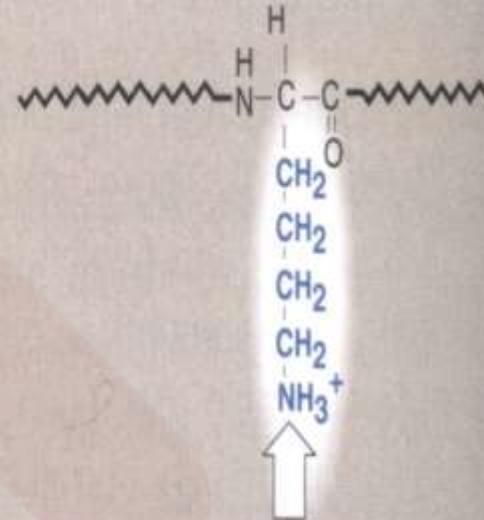
Val · His · Leu · Thr · Pro · **Glu** · Glu · Lys ~~~
 1 2 3 4 5 6 7 8

HbA



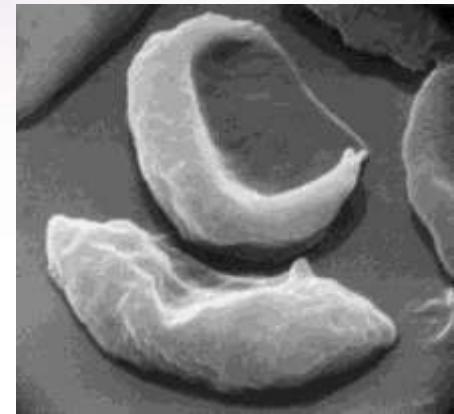
Val · His · Leu · Thr · Pro · **Val** · Glu · Lys ~~~
 1 2 3 4 5 6 7 8

HbS



Val · His · Leu · Thr · Pro · **Lys** · Glu · Lys ~~~
 1 2 3 4 5 6 7 8

HbC



التلسيميا (THALASSEMIA)

- هو مرض وراثي يخص الدم حيث يحصل فيه عدم توازن في تصنيع سلاسل الغلوبين، وهي أكثر اضطرابات الجينات شيوعاً للجنس البشري.
- في التلسيميا يحدث تصنيع معيب إما لسلسلة β -globin أو لسلسلة α -globin بسبب طفرات متعددة تتضمن حذف جين كامل في الـ DNA أو بعض مكوناته.

التلسيميا (THALASSEMIA)

التلسيميا بيتا (β -Thalassemia):

- في هذه الحالة يكون تصنيع سلاسل β -globin قليلاً أو غائباً بينما تصنيع سلاسل α -globin يكون طبيعياً.
- لذلك لا تستطيع سلاسل α -globin تكوين مركبات رباعية مستقرة وبالتالي تترسب وتسبب موت الخلايا مبكراً قبل أن تصبح كريات حمراء ناضجة.

التلسيميا (THALASSEMIA)

- الأشخاص الذين لديهم خلل في جينات الـ β -globin فاما أن يعانون من تلسيميا ثانوية إذا كان لديهم خلل في جين واحد فقط من β -globin أو أن يعانون من تلسيميا أولية إذا كان لديهم خلل في كلا الجينين من β -globin.
- الأفراد الذين يعانون من تلسيميا ثانوية يصنّعون بعض سلاسل بيتا وعادة لا يحتاجون لمعالجة معينة.
- إلا أن المولودين الذين يعانون من تلسيميا أولية فيتحتم عليهم مواجهة قدرهم الحزين، فيبدون طبيعيين ظاهرياً عند الولادة ولكن خلال السنة الأولى أو الثانية من حياتهم يبدؤون بمعاناة من فقر دم شديد، ويحتاجون إلى نقل دم منتظم.

التلسيميا (THALASSEMIA)

التلسيميا ألفا : (α-Thalassemia)

- في هذه الحالة يكون تصنيع سلاسل α -globin قليلاً أو غائباً تماماً.
- كل إنسان يملك 4 نسخ من جينات α -globin (اثنتان على كل شفعة من الكروموسوم 16) فهناك عدة مستويات لاضطرابات سلسلة α -globin

التلسيميا (THALASSEMIA)

- إذا كان هناك خلل في جين واحد فقط فيكون الشخص حامل صامت للـ **α -Thalassemia** دون وجود مظاهر سريرية للمرض.
- وإذا كان هناك خلل في جينين من سلسل **α -globin** فيكون الشخص حامل لصفة التلسيميا الثانوية
- وإذا كان لدى الشخص خلل في ثلاثة جينات من سلسل **α -globin** يكون الشخص لديه **(HbH)** أي فقر دم خفيف إلى متوسط.
- أما إذا حدث خلل في أربع جينات أي كلها فتسمى حينئذ الحالة **Hydrops fetalis** ويكون الشخص غير قادر على الحياة حيث تحدث الوفاة في الحياة الجنينية.

تدرك خضاب الدم : Hb

- يتفكك **Hb** يومياً في الطحال، الكبد، ونقي العظام ← الغلوبين ليعود ويشكل هيموغلوبين جديد.
- أما الهيم : بفعل إنزيم **أوكسجيناز** و **O₂** و **NADPH** ← يتم فتح **الجسر α** ليخرج الحديد و **CO** ويتشكل **البلفردين** حيث يتم إرجاعه ← **بيليروبين**.

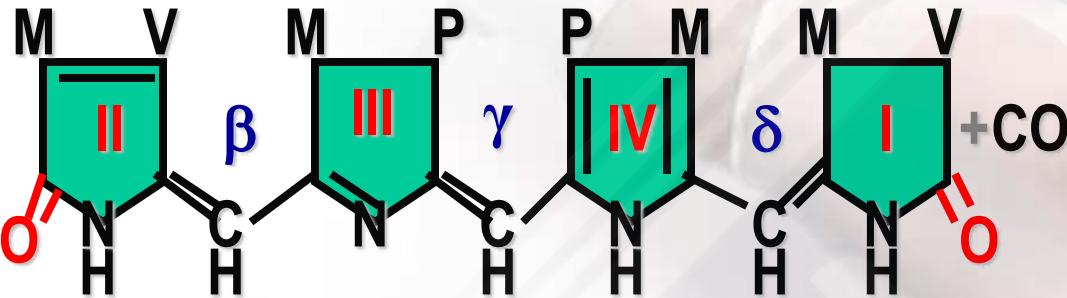
- يتبع بعدها **البيليروبين** استقلابه في الكبد على ثلاثة مراحل:
 - دخوله في الخلايا البرانشيمية للكبد
 - اتحاده في الشبكية الهيولية الباطنة المساء مع **حمض الغلوكوروني**.
 - إفراز **البيليروبين المترد** (المربط) في الصفراء.

Heme (الهيم)

$O_2 + NADPH$

Fe^{+2}

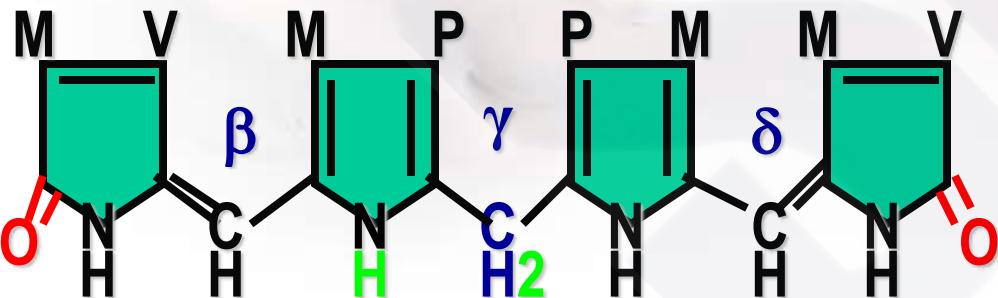
$H_2O + NADP^+$



(الزمردين) Biliverdin

$NADPH + H^+$

$NADP^+$



(الياقوتين) Bilirubin

اليرقان

Jaundice

يتميز اليرقان بتلون الجلد باللون الأصفر، وكذلك الأظافر وقرنية العين، وذلك بسبب ارتفاع معدل البيليروبين في الدم. وفي الحقيقة إن اليرقان ليس مرضًا وإنما ظاهرة وعلامة ناتجة عن بعض الأمراض.



يمكن تصنيف اليرقان إلى ثلاثة أنواع:

١ - اليرقان الانحلالي:

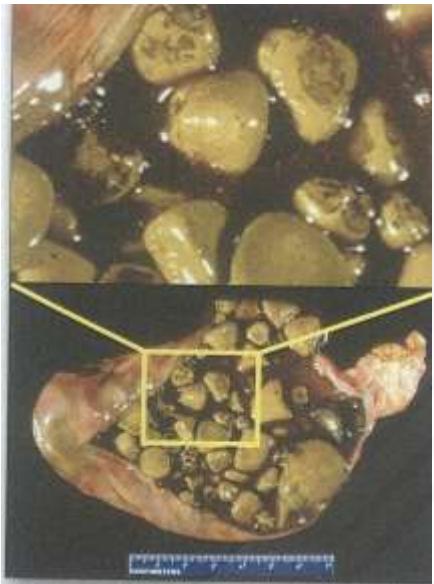
وهو ناتج عن **تزايد فعالية الكبد** التي تؤدي إلى تسريع تقويض الهيم، مما يؤدي إلى ارتفاع معدل **البيليروبين** في الدم.

٢ - اليرقان الكبدي:

ينتج عن **إصابة الخلايا الكبدية** (تشمع الكبد، التهابات الكبد الانتانية) مما يؤدي إلى ارتفاع معدل **البيليروبين** في الدم، يترافق بارتفاع معدلات كلاً من الإنزيمين **الـ ALT** (SGPT) والـ **AST** (SGOT) مع الشعور بالغثيان وفقدان الشهية.

بالإضافة إلى ارتفاع تركيز مركب **اليوروبيلينوجين** في البول، مما يجعل لون البولبني غامق.

٣- اليرقان الانسدادي:



ينتج هذا النوع من اليرقان من انسداد القناة الجامعة للصفراء، إما بسبب ورم في الكبد أو وجود حصيات في الصفراء (المرارة)، مما يمنع تفريغ البيليروبين في الأمعاء وبالتالي ارتفاع معدله في الدم.

وهناك أيضاً **اليرقان الولادي**، وهو يظهر عند بعض حديثي الولادة لتراكم **البيليروبين** بسبب تأثر تمايز فعالية إنزيم غликورونيل ترانسفيراز (الذي يحتاج من ٣-٤ أسابيع لتكتمل فعاليته).

يتم **العلاج** بتعريف هؤلاء المولودين إلى الأشعة فوق البنفسجية لمدة أسبوع إلى أسبوعين لتحويل **البيليروبين** إلى مركب أكثر قطبية وانحللاً في الماء.

II- الغلوبين العضلي (Myoglobin)

153 AA

(153 AA)

- يتالف من سلسلة وحيدة (153 AA)
- المجموعة الهيمية موجودة في وسط نفور من الماء
- مستقر تماماً ويتجدد ببطء
- أكثر ألفة لـ O_2 ويحرره خلال التمارين العضلية الشديدة
- يوجد في العضلات الحمراء أكثر من العضلات الملساء (عضلة القلب،
والعضلات الهيكالية)
- يتناقص بحالات عوز الحديد

III- البيروكسيداز و الكاتالاز:

- البيروكسيداز: جزء بروتيني + زمرة ضميمة (الهيم) الحاوية على Fe^{+3} يدخل في مراحل تشكيل هرمون الدرق، ويحمي الجسم من الجذور الحرة المخربة للأغشية الخلوية. يتواaffer في الحليب، كريات الدم البيضاء والصفائحات الدموية.
- كما أن الكاتالاز يحفز تفاعلات تشبه تفاعلات البيروكسيداز وأهمها تخريب الماء الأوكسجيني H_2O_2 يتواaffer في الدم، نقي العظام، الكلية والكبد.

IV - الصبائغ : (Cytochromes b, c₁, c)

- وهي أنزيمات تنقل الإلكترونات في السلسلة التنفسية، وتسمح للهيدروجين التنفسي بالارتباط مع الأوكسجين التنفسي $\text{H}_2\text{O} \leftarrow$
- تتم عمليات الأكسدة والإرجاع للحديد الذي يتحول من حديدو² Fe^{+2} إلى حديد³ Fe^{+3} وبالعكس (وهذا ما يميزها عن خضاب الدم)

V - أوكسيداز الصبائغ (aa₃) :

جزء بروتيني + وحدتي هيما مرتبطة كل منها بذرة نحاس وهو الحامل الأخير للالكترونات في السلسلة التنفسية، وهو الوحيد الذي تعاد أكسدته بالأوكسجين الجزيئي لأنه يملك ألفة عالية جداً للأوكسجين.

النهاية

THE END