

Hemeproteins

* Hemeproteins: group of specialized proteins that contains heme as tightly bound prosthetic group.

مجموعة متخصصة من البروتينات التي تحتوي الـ heme كـ prosthetic group
معنى

Healing of prosthetic group :-

جزء يكون جزء أساسي من البروتين ويكون ما يشغل
قاع البروتين ويتكون مرتبطة ارتباطاً قوياً بالبروتين مثل Fe
ويتكون من عدد كبير يفتيد يعني أي شيء يساهم في حوضه أي شيء

مهمة الـ heme group :- نقل الأكسجين من الرئة للأنسجة ونقل الإلكترونات كما في
تيار الدم والسيارة عبارة عن إلكترونات في ياتر على الجسم
ترتفع درجة الحرارة فينقلها الـ heme group

Most abundant hemeprotein: → Myoglobin
→ hemoglobin

Structure of heme :-

* Function according to the protein it binds:

* Heme Component:- 1. protoporphyrin 2. Ferrous iron (Fe^{+2})

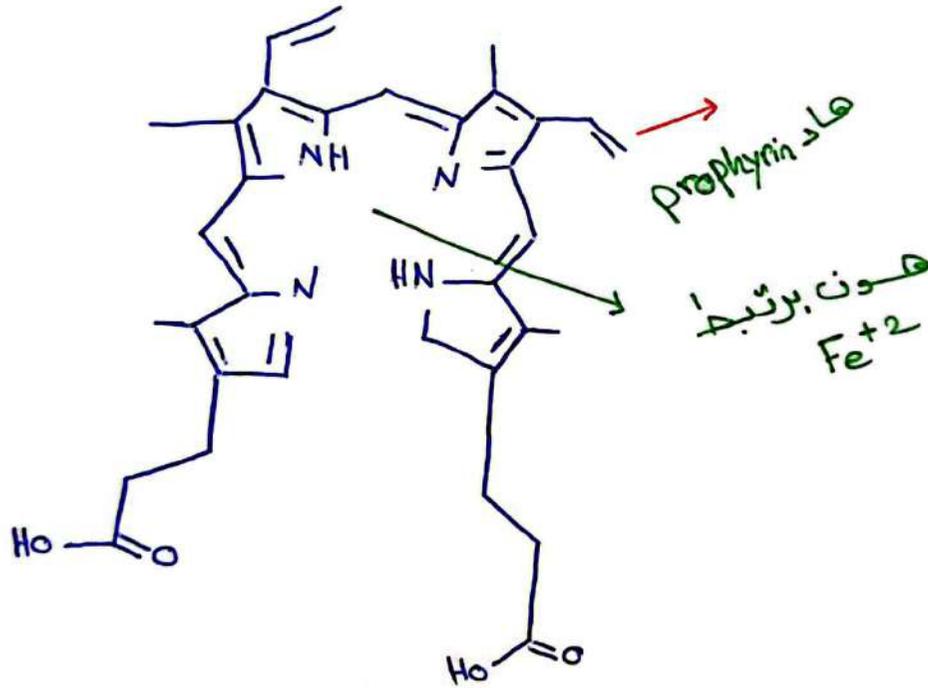
معلومة للفهم فقط (معرفة)

مركب عضوي يرتبط بالحديد وعندما يرتبط مع الحديد
يشكل ال heme ويلعب دور مهم في بقاء الكائنات
الحية ~~التي~~ يكون محيوية من المركبات الهامة مثل
Hemoglobin

* iron is held in the center of the heme by bonds to the four nitrogens of the porphyrin ring..

برتبط الأوكسجين في المركز بوحدة من الأوكسجين يعني كل وحدة يرتبط بأوكسجين واحدة
 يعني وحدات بالهيم في Heme protein

للمع فقط والعرفه
 +++ معلومه افانيه

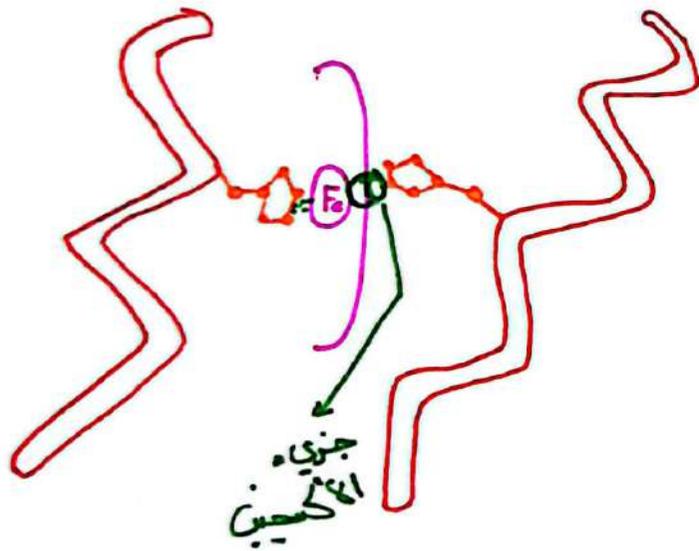


* Fe^{+2} →

قادر يعيد 7 روابط و 4 روابط
 مع N وارتباط وحدة
 مع histidine والمختر مع O_2

The heme Fe^{+2} can form two additional bonds (each side of the planar porphyrin one of these position is coordinated to the side chain of a histidine ~~residue~~ residue of the globin molecule, whereas the other position is available to bind oxygen..

في ال Porphyrin المستوي من المعكفة أن تشكل الحديد رابطين إكسافينين
 واحدة مع ال histidine التي يكون على ~~سلسلة~~ ال . globin في حين أن الأخرى تكون
 متاحة لربط الأوكسجين ..



Structure of myoglobin →

place → heart, skeletal muscle ...

Function → as reservoir for oxygen and as oxygen carrier

بستقل كستودع للأكسجين وبخزن أكثر من الهيموجلوبين لعائنه
عني الأكسجين بتحرر من Myoglobin ..

Component → 8 α helices (represent 80% of the structure)

ended by proline / β bends stabilized by ionic and hydrogen bonding

بخلو يلف يلف حتى يلاقي proline وينقطع ويكون α helix 1 ويرجع يلف وينقطع

وهيك حتى يكون 8 α helices ... او β bends ... بتكون على شكل حلقة

هاي الحلقة تستقر من خا ل H bond او ionic bond ...

* يتكون من عددٍ ببتيد واحد يشبه بتركيبه الهيموغلوبين *

* single subunit (one polypeptide) structurally similar to hemoglobin

* polar, charge aa at the surface form H-bond with water...

* nonpolar aa, low histidine form interior structure ...

ببريطو الهيم ←

* Binding of O_2 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...

الهيم الهستيدين واحد يتكون مربوطة وملتهقة من جهة الـ Fe^{+2} من جهة الهيم
والأخرى تساعد على تثبيت O_2 بكونه على Fe^{+2} ..

* the globin portion of myoglobin thus creates a special microenvironmental for the heme that permits the reversible binding of one oxygen molecule...

لـ الجلوبيين يهيئ بيئة حتى يرتبط الأكسجين ويتحرر...

Hemoglobin

Place :- Red blood cells ...

Function :- Transport Oxygen from the Lung then to the Capillaries of the tissue / and CO_2 in the opposite direction ..

ما يدخل بجوان واحد بروج لا كثر من مكان حتى ينقل الأوكسجين فيروج للورثة للشعيرات بعدد بها للرائحة ...

Component :- Composed of four polypeptide chain (2 α , 2 β) held together non-covalently.

معلومة للعقم للعرقه

الروابط غير التساهمية ما يكون فيها اشتراك
إلكترونات لكن تكون الرابطة نتيجة عوامل
مختلفة مثل التأثر الكهرومغناطيسي ...

* Oxygen binding is regulated by interaction with allosteric effectors.

pH
 CO_2
 PO_2

مثل

← allosteric effectors يتم تنظيم ارتباط الأوكسجين من خلال

hemoglobin has two faces \rightarrow deoxy hemoglobin \rightarrow ما يكون مرتبط مع الأوكسجين
 \rightarrow oxyhemoglobin \rightarrow يكون في الأوكسجين
 صر مرتبط مع الأوكسجين

* Structure of hemoglobin

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

▲ The hemoglobin tetramer: معنى tetramer يعني! انه يتكون من 4 وحدات

▲ identical dimers :- $(\alpha\beta_1)$ $(\alpha\beta_2)$ يعني وحدتين نسخة بعض التي هم

* The two polypeptide chains held tightly by hydrophobic interactions

كل من عديد الببتيد التي يشعرو بعض يرتبطوا! ارتباط قوي برابطة كارهة للماء..

between $\underline{\underline{2\alpha}}$ \rightarrow hydrophobic interaction (α_1, α_2)
 $\underline{\underline{2\beta}}$ (β_1, β_2)

between (αB_1) \rightarrow ionic, Hydrogen bonds ..
(αB_2)

كلما كانت قوة الروابط عالية كلما كان ارتباطها بالأكسجين
أضعف وأقصر ...

* deoxyhemoglobin Called T, Taut Form :- الهيموغلوبين غير المؤكسد يكون ارتباطه
قوي جدًا ببعض الروابط قوية وبالتالي يكون قدرته على الارتباط بالأكسجين ضعيفة
ومنخفضة

السبب

Constrained structure that limits the movement of the polypeptide chain.

بنية الـ deoxyhemoglobin تكون مقيدة نتيجة الروابط القوية التي فيه فبمناح حركة عديدة
السيئة وكذا تمنع الحركة كلما قل الارتباط بالأكسجين ...

binding of oxygen to hemoglobin break of some ionic and Hydrogen bonds → this lead to R, relaxed form → polypeptide in this form can move more freedom.

Relaxed form
أولما يرتبط الأوكسجين مع ال Hemoglobin مع يحير ال hemoglobin ب
لأنه تكسرت عندي الروابط الهيدروجينية والأيونية وبالتالي عبيد الببتيد
سقدر يتحرك براحة أكبر.

Hemoglobin:

The R Form has high oxygen affinity

Taut Form قدرة
Form على الارتباط بالأكسجين بتكون عالية وأعلى من
Relax Form

oxygen dissociation curve for →

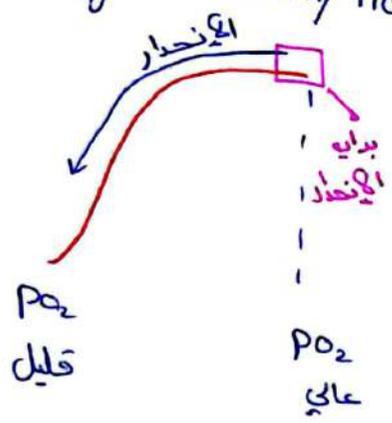
hemoglobin (sigmoidal in shape) → يكون شكلياً مثل الجرس

Myoglobin (hyperbolic in shape) < يكون شكلياً

دلالة التفرع
→ indicating that the subunits cooperate in binding oxygen...

دلالة على ارتباط الوحدات بالأكسجين

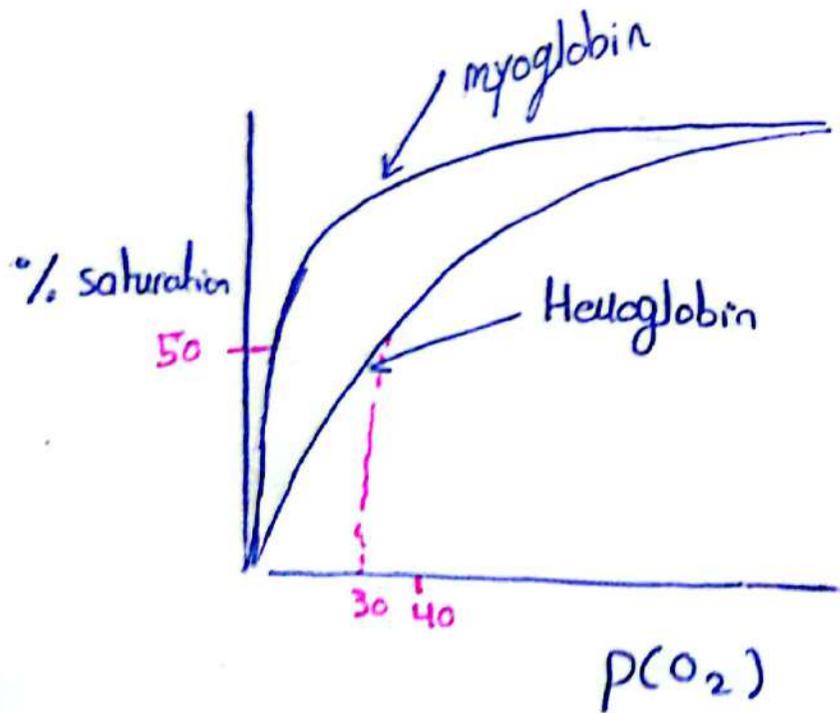
The steep slope of the oxygen dissociation curve permits hemoglobin to carry and deliver oxygen efficiently from sites of high to sites of low P_{O_2} ..



لما يكون الانحدار قليل معناها P_{O_2} عالي
 وهون بقدر الهيموغلوبين يرتبط بالأكسجين
 بمعنى ثاني في بداية الانحدار الـ P_{O_2} يكون
 عالي الأكسجين يرتبط مع الهيموغلوبين
 لما يزيد الانحدار معناها قل P_{O_2}
 الأكسجين رح يتحرر من الهيموغلوبين
 وهنا تعلمنا اللي يحدث في جسم الإنسان
 في الرئة P_{O_2} يكون عالي فيرتبط مع الأكسجين
 في حين لما يوصل للأنسجة رح يتحرر لانه
 P_{O_2} اقل قليل ..

على عكس الـ Myoglobin اللي حتى لو وصل
 لنفس الانحدار اللي بوصول الـ hemoglobin
 ما بحد الأكسجين لانه ارتبط بالأكسجين
 عالي وبخلو على طول فترة الضغط اللي
 لو وصل لنفس درجة الـ hemoglobin
 ما بحدو فها ينتقل للأنسجة الأكسجين

*the 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 tissue.....
 شرحها بالصفحة السابقة →



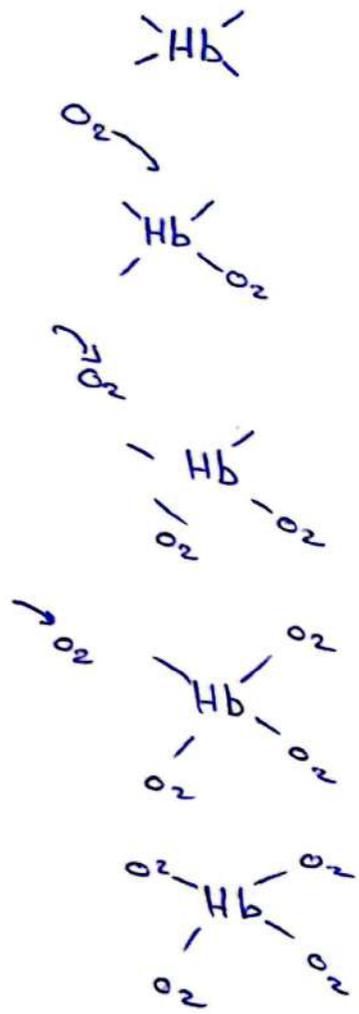
تلاحظوا! :-

* Myoglobin :- وحمل 100% بـ PO_2 قليل
 Saturation
 على عكس hemoglobin التي بدو PO_2 عالي
 حتى يوصل 100% saturation ...

* hemoglobin لو زدت الو PO_2 نجد

ما صار Full saturation مارح يرتج بالأكسجين

لأنو صار Full saturation



increasing
affinity
for O₂



يتكون أصعب ارتباطاً للأكسجين
ارتباط الأكسجين الأولى
مع أول subunit بعدها
يجر أسهل ارتباط الأكسجين
لأنه بتغير Conformation
لل subunit الأولى يجرها
بغير أسهل...

Allosteric effector... ⇒ العوامل التي تؤثر على ارتباط الأكسجين وتحريره

1 pH → pH of the environment (↓ pH, O₂ release ↑)

2 pCO₂ → (pCO₂ ↑, O₂ release ↑) ⇒ Bohr effect..

3 The availability of 2,3-bisphosphoglycerate. → Binds to the Hb ↑, O₂ affinity ↓
shift curve to the right..

4 Carbon monoxide → (binds to the Hb ↑, O₂ affinity ↓)

Carbon monoxyhemoglobin
سماويته Co مع ال Hb يكون

1 Effect of pH :-

*The concentration of both CO_2 and H^+ in the capillaries of metabolically active tissues is higher than the observed in alveolar capillaries of the lungs where CO_2 is released into expired air..

السَّعِيرَاتِ الرَّمْوِيَّةِ الَّتِي بِالرَّئِصَةِ بِكُونِ نِسْبَةٍ H^+ وَ CO_2 عَالِيَةٍ لِأَنَّهُ بَصِيرٌ فِي عُنُقِي عُولِيَاتِ
أَنْفِيهِ وَسِنَادٍ ... وَمُقَارَنَةً بِالسَّعِيرَاتِ الَّتِي بِتَكُونُ بِأَلْوِيلَارِ بِالرَّئِصَةِ نِسْبَةُ CO_2
بِتَكُونُ alveolar قَلِيلَةً عَشَانِ هَيْكَلِ بِجَمَلِ CO_2 بِالزُّفِيرِ ..

* Organic acids such as lactic acid, are produced during anaerobic metabolism in rapidly contracting muscle..

لِغَايِرِي أَنْتَبَاهِنَا سَرِيعٍ لِلْعُضَلَانِ رَجِيحِي فِي عُنُقِي تَنْفَسِي كَأَهْوَاثٍ وَهُوَ يَنْتَجِ
الـ Lactic acid ..

- Carbonic
anhydrase

على الأنسجة CO_2 يتحول لـ Carbonic acid

اللفظ المعروف
لانتزيم بعقز تحويل
 CO_2 لـ Carbonic
acid



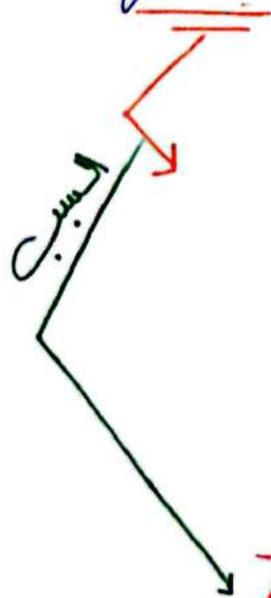
الـ Carbonic acid
على تحويل يتحول لـ bicarbonate (من خلايا خضبان H^+)



* فرق الـ pH بين الرئة (عالية pH) والأنسجة (قليلة pH)
The differential pH gradient (Lung having a higher pH, tissues a lower pH)

* كما يوجد الأكسجين للأنسجة مع يتحرك بسبب قلة pH ولما يوجد للرئة مع يتحول
الأكسجين.. فالرئة لأن الـ pH لها عالية مع تندي من ارتفاع الـ الهيدروجين ...

Bohr effect reflect the fact that the deoxy form of Hb has a greater affinity for protons than does oxyhemoglobin...



oxyform
يكون مرتبطاً
فيه الهيموجين

الـ deoxyform يكون تقاربه عالي للبروتون من الـ
لما يكون مرتبط
فيه الهيموجين

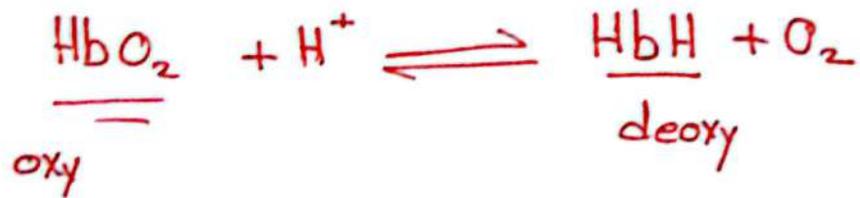
This effect is caused by ionizable groups such as the N-terminal α amino group and specific histidine side chains that have higher pK_a in deoxyform than in oxyform..

يكون بسبب الـ N-terminal الهيموجين الـ N- terminal هي الامينية والـ R group
اللي يتكون بالـ histidine لانهم متاينات يكون لهم pK_a عالي ويتكون التقارب والارتباط
مع الهيدروجين عالي....

increase concentration of protons resulting in decrease in pH causes these groups to become protonated and able to form ionic bonds (salt bridges) these bonds preferentially stabilize deoxyform producing a decrease in oxygen affinity...

لما يقل ال pH مع تزايد عدد البروتونات فعاد بخليجي ال N- و R group في histidine terminal

يكتسبوا بروتونات ارتباطهم مع البروتونات بعد روابط هيدروجينية بتخلي في اشكال في deoxyform وبذلك الارتباط بالأكسجين... ~~...~~

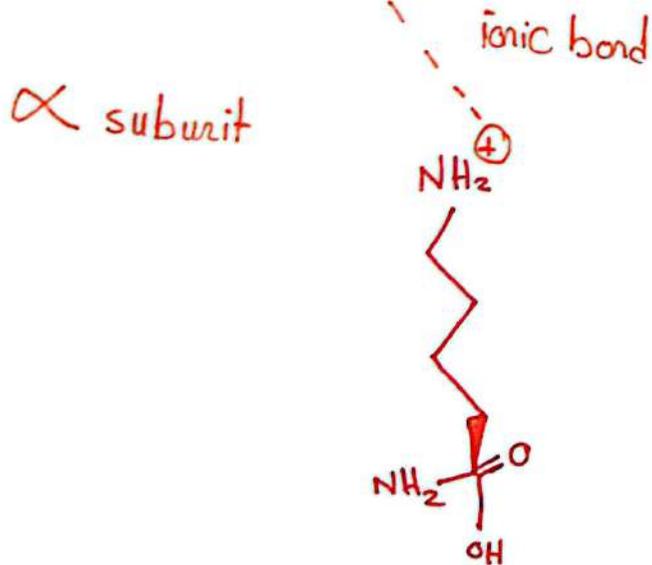
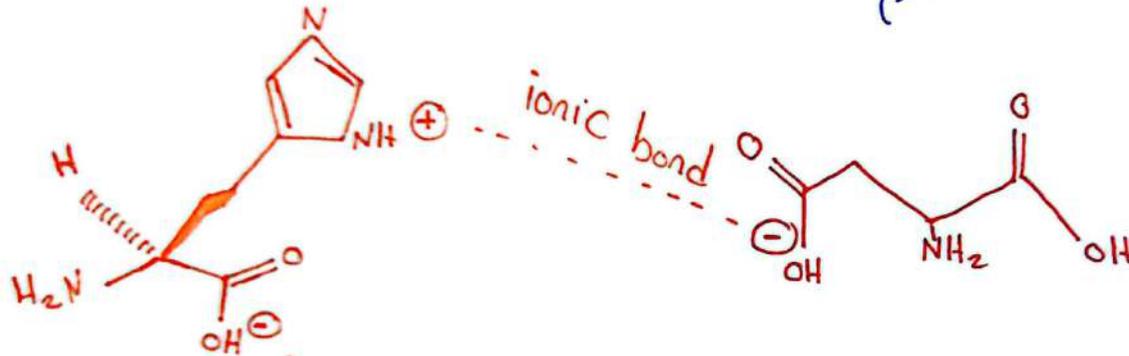


لما يزيد ال pH مع يتحرر الأكسجين ومع يرتبط بالهيموغلوبين H

شرح ال salt bridge :- بالبرية هي رابطة بتكون نتيجة وجود شحنات مختلفة على
 الوحدات للهيوجلوبين في حالة قلت ال pH . . .

الشكل للفهم فقط (معرفة والتوضيح)

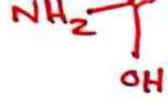
β subunit in hemoglobin:



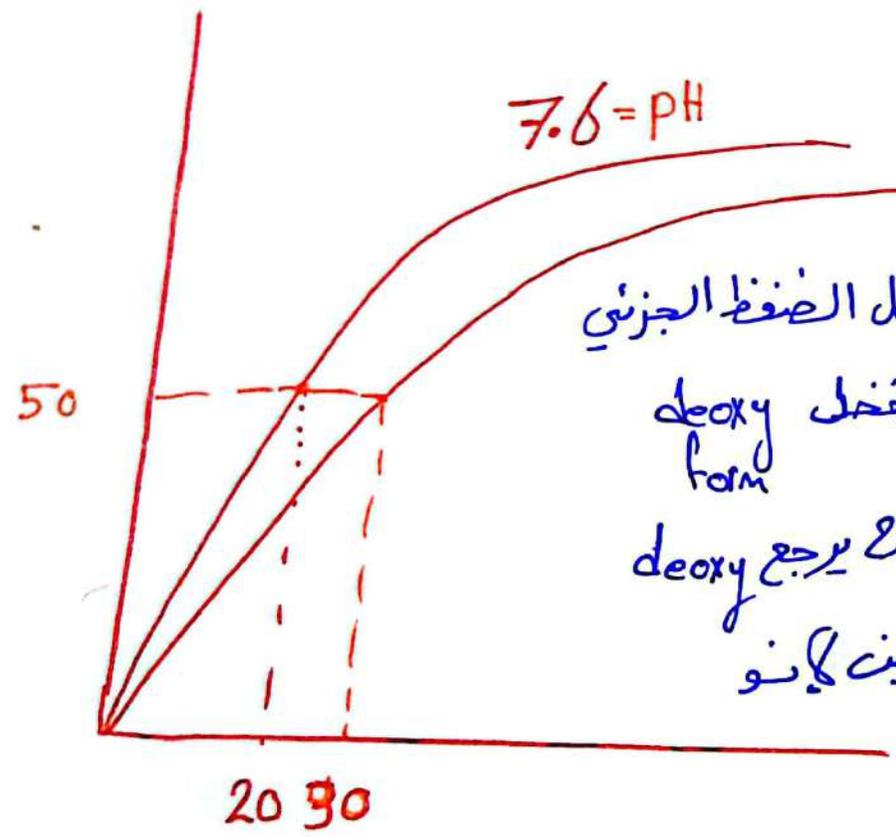
هول ال ionic bond التي تكونو بينهم
 Salt bridges

ويتعمل استقرار لل deoxy form

متي بتكون موجودة بسبب اذا قلت pH



علاقة PO₂ مع PH مع ال Saturation



* كلما انزاد عدد البروتينات يعني قل ال PH او قل الضغط الجزئي للأكسجين و يروح الضعيف لليمين يعني و يغير يفتحل deoxy form فإذا كان عندي oxy form و يتحرر الأكسجين منها و يرجع deoxy form مثل تقطعها ما بحير بار blood يتحرر الأكسجين إنو ال PH هناك قليلة $PH=7.35$ و يروح لك ... tissue

هناك تأثير pH أديزيو PO_2 أو تقل H^+ تزيد ارتباط الـ O_2 يعني ويتحول الـ deoxy form لـ oxyform فبجربدي PO_2 قليل حتى تحقق نفس saturation اللي

بحققو بالوسط الحوضي... عشان هيك بالـ lung مع زيادة ارتباط الأوكسجين في الهيموغلوبين

لأنوال pH أعلى من pH of blood ≤ 7.45 pH_{lung} ... ويتحرك المنحنى للشعاع...

ملاحظة :- لما يتحرك المنحنى للشعاع يعني زادت affinity للأوكسجين فالـ deoxy
* يرتبط بالأوكسجين ويصير oxy ...

The effect of CO_2

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





برتبط ثاني أكسيد الكربون مع المجموعة الأمينية غير المشحونة ما عليها + أو - charge في الهيموغلوبين ويتكون

Carbaminohemoglobin

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

الـ CO_2 لها يرتبط مع يخلى في استقرار في deoxy form و يقلل الارتباط للأكسجين...

يعني لها يرتبط مع CO_2 مع Hb و يقلل الارتباط بتحفز deoxyform ..

The effect of 2,3-bisphosphoglycerate on oxygen affinity :-

2,3-bpg → مركب ينتج من تحلل السكر في خلايا الدم الحمراء ..

2,3-BPG → is important regulator of the binding of oxygen to hemoglobin ...

هو منظم مهم بنظمي إرتباط الأوكسجين بالهيموغلوبين

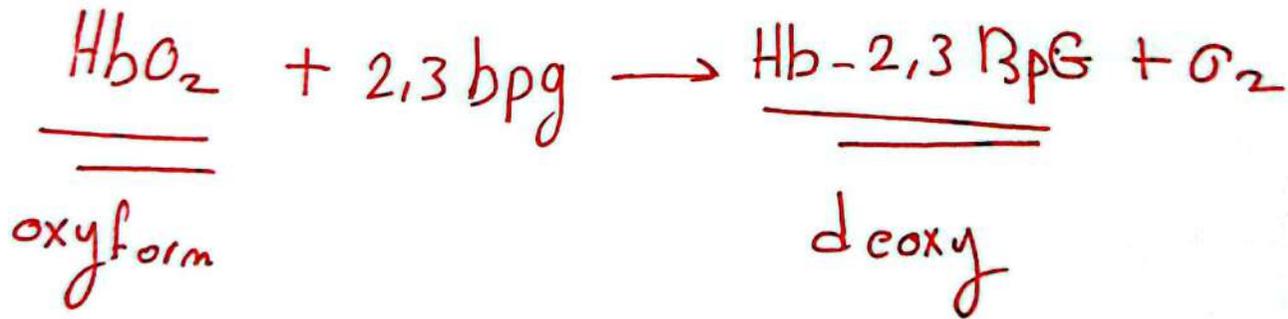
it is the most abundant organic phosphate in the red blood cell, where its concentration is approximately that of hemoglobin ..

هو أكثر مركب عضوي يحتوي على فوسفات موجود بالخلايا الدم الحمراء وتقريباً كل تركيزه يكون في الهيموغلوبين ..

هو أكثر مرتب عضوي يحتوي على فوسفات موجود بالخلايا الدم الحركه وتقريبًا كل تركيزه يكون في الهيموغلوبين ..

2,3 BPG decrease the oxygen affinity of Hb by binding to deoxyform but not oxyhemoglobin..

2,3 bpg يرتبط مع ال deoxy form وبخلافه مستقر بقلل ارتباطه من الأوكسجين
وإذا ارتبط مع deoxy form مع يسهل خروج الأوكسجين لل tissue



هنا 2,3 bpg عليها شحنة سالبة لوموجودة هاي الشحنة ال affinity مع نضرعاليه وال here ما ينفك عن الأوكسجين ..

كيف يرتبط 2,3-bpg مع الهيموغلوبين؟
one molecule of 2,3 BPG binds to pocket formed by the two β -globin chains, in the center of the deoxy hemoglobin tetramer...

في الفراغ الذي يتكون في وسطه يرتبط 2,3 bpg للـ deoxy form

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

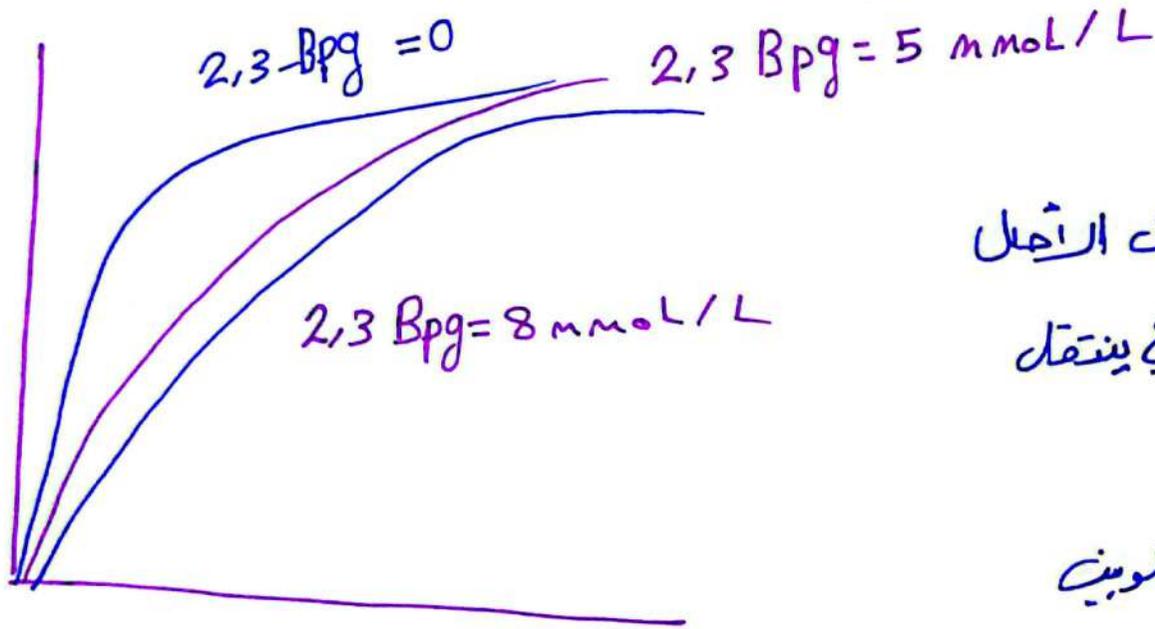
هنا الفراغ في الألفا الأيسية موجبة الشحنة يرتبط مع 2,3 bpg ويتكون رابطة أيونية .

Mutation of one of these residues can result in hemoglobin variants with abnormally oxygen affinity :-

حذف في هياي المكونات ويحطفي ارتباطا عالي للأكسجين
وبالتالي ما رايه ينخفض عن الأكسجين فقد لو كانت
مع تكون الـ affinity عالية ...
مثبت 2,3-bpg مثبت الـ الشحنة

2,3 bpg is expelled on oxygenation of the hemoglobin.

لما يهيري عني! جفانة للاكسجين مع يحلج 2,3 bpg لبرا...
الهيموغلوبين



* إذا زادت كمية 2,3-Bpg عن الأجل
مع تقل تقارب الأكسجين فرع ينتقل
المنحنى للجهة اليمين

* إذا قلت التقارب والبريد الهيموغلوبين
مع يحمر الأكسجين لا تسجدة

* إذا زادت كمية 2,3-Bpg فهاد دليل على أمراض في التنفس أو السام اللى بيكنو بفاضة

عالية بواجو شعوبة في كسب الأكسجين عشان هلك ال 2,3 Bpg يتزيد حتى تحمر الأكسجين

storing blood in acid-citrate-dextrose, leads to a decrease of 2,3 Bpg in red cells.

الدم الذي يكون مخزن في acid-citrate-dextrose يكون ناقص 2,3 Bpg في خلايا الدم

+++ معلومة للفهم والعرفه

هي مادة مضادة للتخثر يحفظ فيها الدم ...

blood with high oxygen affinity, and fails to unload its bound oxygen properly in the tissue ...

لها يكون الارتباط بالأكسجين عالي وتكون الترابيط قوية مع الأكسجين وبالتالي ما ع يتحرر إلا كمجيد من الدم للأنسجة

Hemoglobin deficient in 2,3 Bpg act as an oxygen trap rather than as oxygen transport system ...

الهيموغلوبين الذي فيه نقصات بال 2,3 Bpg ويكون زي سجن دماغ يحترق كمجيد للأنسجة وبالتالي إي شأنه يقتنقه

* الدم المنقول قادر على تحويل 2,3 Bpg في غضون 24 - 48 ساعة إذا كانت كمية الدم المنقولة قليلة مثل وحدات ثلاث ..

لأما إذا كانت وحدات الدم كبيرة التي يدي أنقلها للحرجين وكان أملاً فيها نقصاً فمما يقدر يعوضها لذلك بتنخيف مادة دكيزة مثل inosine للمكان التي يتخزن فيه وهذا ان الدم ..

معنى :-

uncharged molecule, can enter the RBC where its ribose moiety is released phosphorylated and enters the hexose monophosphate pathway eventually being converted to 2,3 Bpg.

الـ *inosine* جزيء غير مشحون يدخل لخلايا الدم الحمر. الـ Ribose الخاص به
مع يتحرر ويتفسر ليأخذ شكل يتحول بعد عدداً عدة 2,3-Bpg

Binding of CO

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

الـ مكان يرتبط بدل الأوكسجين على الهيموغلوبين ويكون الهيموغلوبين المرتبط فيه

CO و O₂ كما أن وجوده في الدم يوجب كبح كفاءة الدم يكون فيها نقص الأوكسجين

ويتحفر الكلية إفراز مادة يتورع للنخاع الفقاعي حتى ينتج خلايا دم حمراء جديدة

قادرة على الارتباط مع الأوكسجين

(CO) binds to one or more of the four heme sites, hemoglobin shifts to relaxed form causing the remaining heme sites to bind with oxygen with high affinity.

لحما يرتبط CO مع الهيموغلوبين مع تغير تقارب وارتباطه مع الأوكسجين عالي ...

* مع ينتقل المنحنى للشمال فال Sigmoidal مع يتحول ل hyperbola shape ويصبح الهيموغلوبين غير قادر على تحرير الأوكسجين للأنسجة <

* toxicity (CO) → result from 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..)

لصحة CO تكون في نقص الأوكسجين في الأنسجة وأمن الرال CO على مستوى الخلية وتتم معالجتها باستخدام الأوكسجين بنسبة 100% حتى يسيل تفكك CO من Hg