جامعة حماه

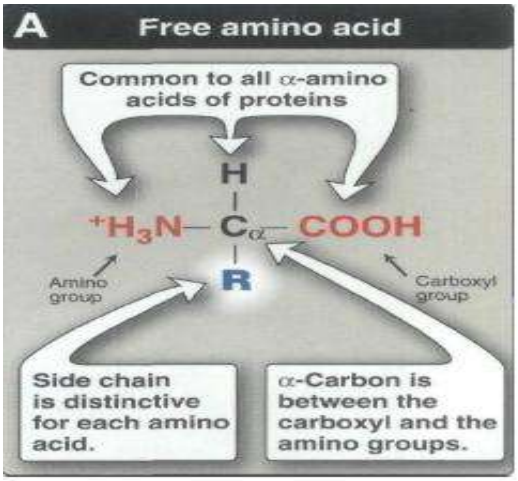
كلية الطب البيطري

السنة الثانية **الدكتور عدنان الحموي**

المادة : الكيمياء حيوية 1 محاضرات البروتينات 2019-2018

الحموض الأمينية والبروتينات

الحموض الأمينية : هي حموض عضوية حيث تشتمل صيغتها العامة على : الزمرة الكربوكسيلية – الزمرة الامينية و السلسلة الجانبية R و الهيدروجين. والزمر السابقة ترتبط بذرة الكربون α لـــذلك تسمى الزمرة الكربوكسيلية المرتبطة بذرة الكربون αبالزمرة الكربوكسيلية αو الزمرة الأمينية α.

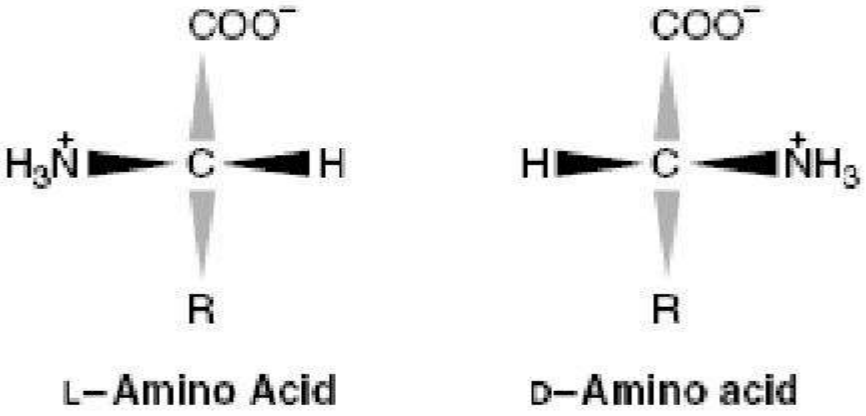


من جهة أخرى تم اكتشاف اكثر من 300 حمض أميني في الطبيعة لكن الحموض الأمينية الداخلة في تركيب البروتينات هي فقط 20 حمض أميني،

السؤال المطروح *ما هي خصائص الحموض* الأمينية العشرون ؟

1- بما أن هذه الحموض تحتوي على ذرة كربون لا متناظرة هذا يؤدي لوجود المماكبات فإذا كانت الزمرة الأمينية إلى يسار ذرة الكربون α نكون أمام المماكب مـــن النـــوع اليســـاري L

ويكون خيالها في المرآة من النوع اليميني D لذلك تكون للحموض الأمينية الداخلة بتركيب أجسامنا هي *α,L-Amino Acids*



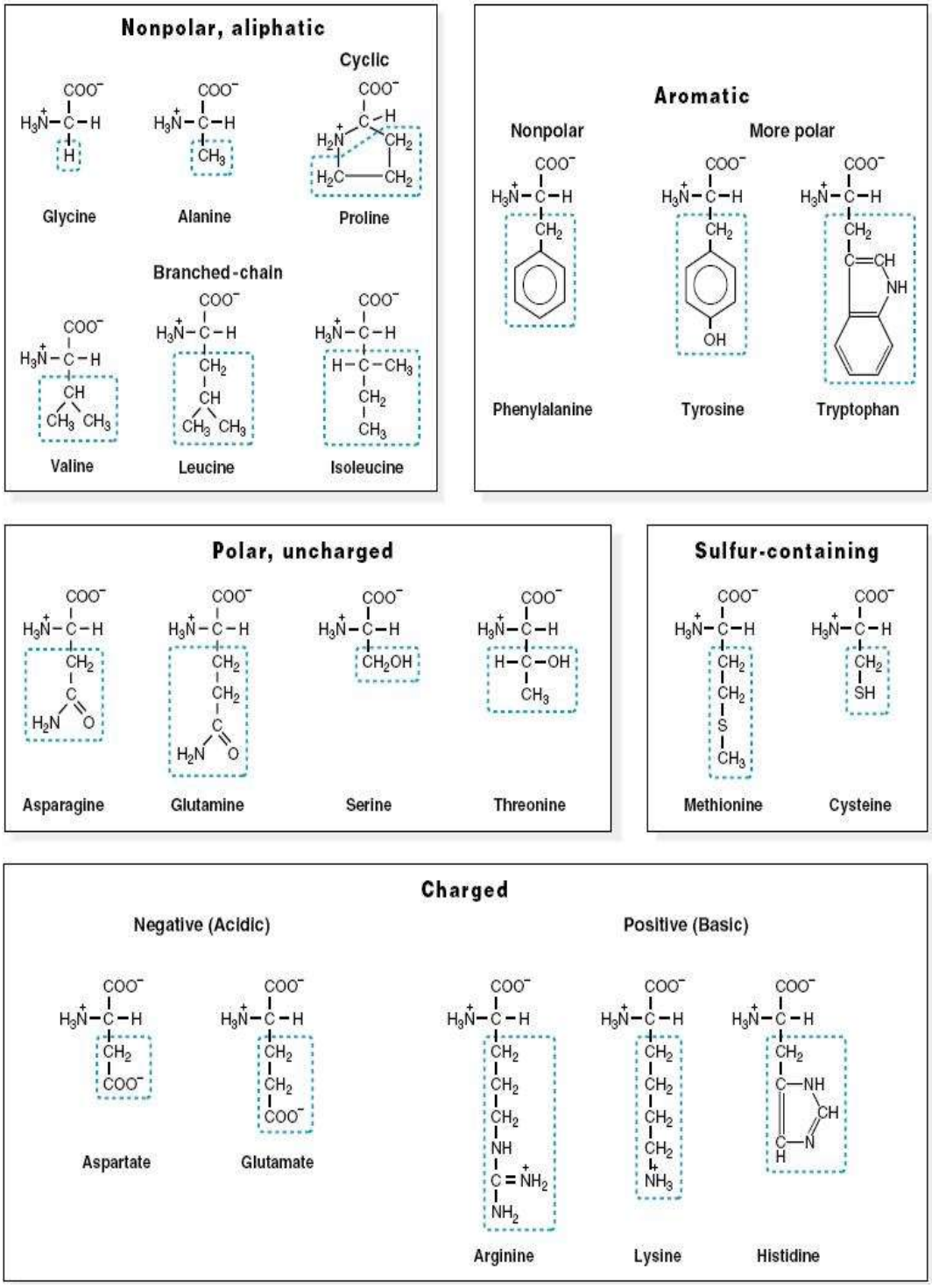
2- نظرا لاحتوائها على ذرة الكربون لا متناظرة فهي تتمتع بفعالية بصرية(ضوئية) لذلك يمكن لهذه الحموض الأمينية أن تقوم بتدوير الضوء المستقطب (له طول موجة وحيدة) إما نحو اليمين ونعطيها الإشارة (+) أو نحو اليسار ونعطيها الإشارة (-) وهذا غير متعلق

3- بالتماكب الفراغي ويعبر عنه بالأحرف الآتية: (L , L – D , D) وبصورة اخرى تسمى الحموض الأمينية العشرون بالحموض الأمينية المعيارية المياسرة. تتشابه الحموض الامينية السابقة بثلاث زمر و تختلف عن بعضها البعض بالجذر R (السلسلة الجانبية) . يوضح الجدول الأتي الحموض الأمينية العشرون) :

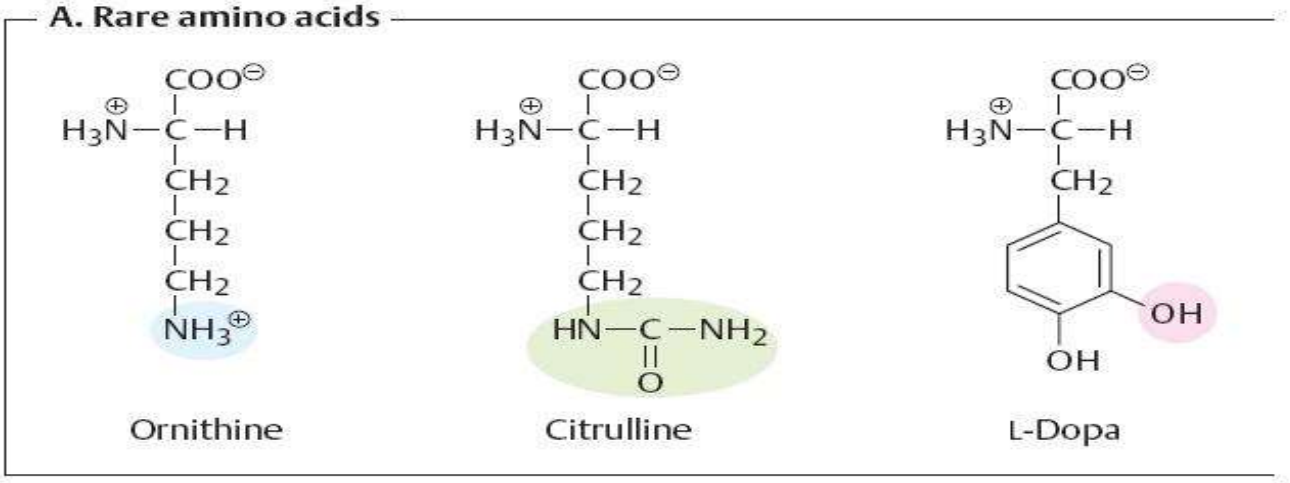
Table 6.1. Abbreviations for the Amino Acids

Name	Abbreviations*	
	Three-Letter	One-Letter
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Aspartate	Asp	D
Cysteine	Cys	C
Glutamate	Glu	E
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Methionine	Met	M
Phenylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

الجدول الأتي يوضح صيغة الحموض الأمينية العشرون المياسرة.



بالأضافة لذلك هناك مايسمى بالحموض الامينية الغير شائعة مثل : السيترولين–الأورنيتين – ادوبا



تصنيف الحموض الأمينية

بالرغم من كون الحموض الأمينية لها نفس الصيغة العامة لكنها تختلف عن بعضها البعض بالسلسلة الجانبية (من حيث الشحنة، وبحجمها، و الزمرة الوظيفية التي تحملها).

صنفت الحموض الأمينية إلى أربعة صفوف وهي:

1. **الحموض الأمينية اللاقطبية:**

الغلسين– الانين– الفالين– اللوسين– ايزولوسين– فينيل الانين– التربتوفان– المثيونين– البرولين.

2. **الحموض الأمينية القطبية غير المشحونة:**

الأسباراجين– الغلوتامين– السيستئين– السيرين– التريونين– التيروزين.

3. **الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الحمضية:**

الأسبارتات– الغلوتامات.

4. **الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الأساسية:**

الليزين– الارجينين– الهيستيد ين.

- ***التصنيف الآخر*** *اعتمد على كون الحموض الأمينية كارهة للماء Hydrophobic (الميل الى تجنب الماء وتفضيل الاوساط غيرالقطبيةاكثر) أو محبة له Hydrophilic (الميل الى التفارق بالماء) وهي :*

*1- **الكارهة للماء:***

2- *الالانين- الايزولوسين- اللوسين- الميثيونين- الفينيل الانين- البرولين- التربتوفان- التيروزين- الفالين.*

3- ***المحبة للماء:***

الارجنيين- الأسباراجين- الأسبارتات- الغلوتامات- الغلوتامين- السيتئين- الغليسين- الهستيدين- الليزين- السيرين- التريونين .

يوجد حمض أميني يسمى السيستين لا ينتمي للحموض الأمينية العشرون ينتج من أرتباط حمضين أمينين من نوع السيستيئين .

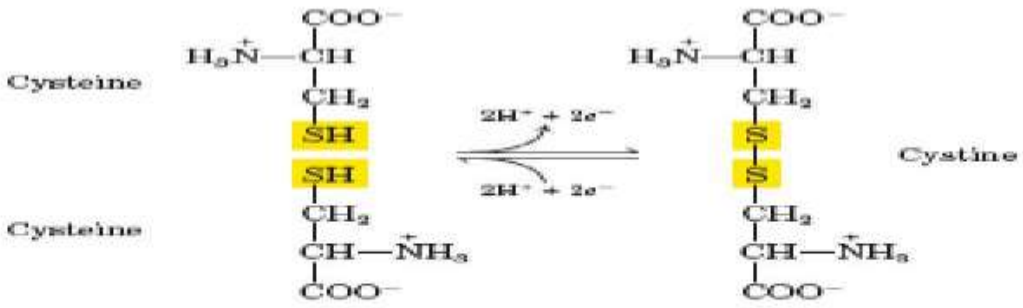


FIGURE 3–7 Reversible formation of a disulfide bond by the oxidation of two molecules of cysteine. Disulfide bonds between Cys residues stabilize the structures of many proteins.

الخصائص المميزة للحموض الأمينية

1. الانحلالية ، بشكل عام تكون الحموض الأمينية الكارهة للماء غير ذوابة به لعدم قدرته على تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء.
2. الحموض الأمينية الحرة المتواجدة في البلازما الدم تكون متشردة .
3. الحموض الأمينية هي كهرليتات مذبذبة أو مركبات ثنائية القطب وذلك لاحتوائها زمرة حمضية سالبة وزمرة امينية موجبة.
4. عديمة اللون أي أنها لاتمتص الضوء المرئي ، فقط الحموض الأمينية العطرية(التيروزين- فينيل الانين- التربتوفان) تستطيع بامتصاص الأشعة فوق البنفسجية ضمن مجال معين من اطوال الموجات ويعود ذلك لوجود الروابط المضاعفة .ونلاحظ من خلال المنحنيات البيانية من المخطط رقم 4-6 إن أكثر الحموض الأمينية قدرة على امتصاص الأشعة هو التربتوفان واقلها هو الفينيل الانين.

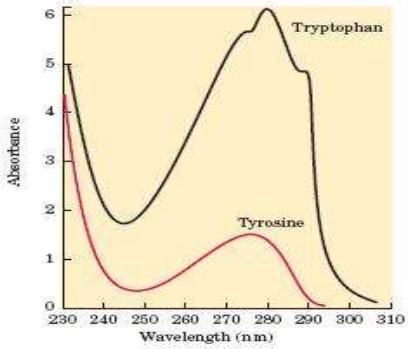


FIGURE 3–6 Absorption of ultraviolet light by aromatic amino acids. Comparison of the light absorption spectra of the aromatic amino acids tryptophan and tyrosine at pH 6.0. The amino acids are present in equimolar amounts (10^{-3} M) under identical conditions. The measured absorbance of tryptophan is as much as four times that of tyrosine. Note that the maximum light absorption for both tryptophan and tyrosine occurs near a wavelength of 280 nm. Light absorption by the third aromatic amino acid, phenylalanine (not shown), generally contributes little to the spectroscopic properties of proteins.

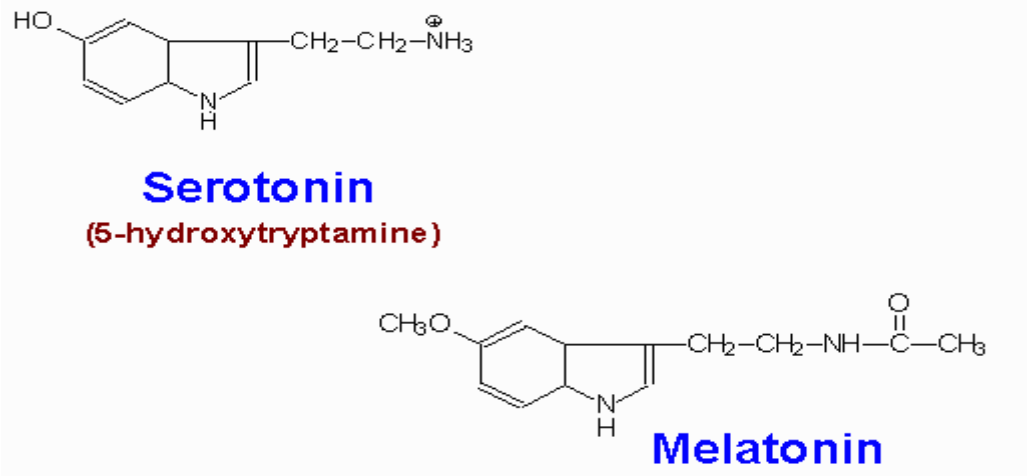
الأدوار الحيوية للحموض الأمينية:

تؤدي الحموض الأمينية دورها على الشكل الاتي :

1- **الدور الأول بشكلها الحر** بكونها تشكل طلائع للكثير من المركبات البيولوجية: مثل :الحموض الامينية العطرية (التيروزين- الفينيل الانين) هي طلائع مباشرة لهرمونات لب الكظر (الادرينالين – نور ادرينالين).

2- السيروتونين Serotonin يتشكل التربتوفان.

3- الهستامين يتشكل من الهستيدين .



الدور الثاني للحموض الأمينية :

كونها تشكل وحدات بنيوية للكثير من لمركبات البيولوجية (البروتينات – البيبتدات)

البروتينات :مركبات حيوية ذات أوزان جزيئية مرتفعة ، تقوم بوظائف متعددة (بنيوية – وسائط حيوية – هرمونات)

2- بنية البروتينات :

نظرا لتعقد بنية الجزيئ البروتيني وللتبسيط من حيث الدراسة يمكن ان نضعه وفق اربع بنى تنظيمية هي

1- البنية الأولية Primary structure .
2- البنية الثانويةSecondary structure .
3- البنية الثالثيةTertiary structure .
4-البنية الرابعيةQuaternary structure .

1- البنية الأولية Primary structure :

نعني به تتالي اوترتيب ثمالات الحموض الامينية وفق سلسلة مستقية (خطية) .لـــذلك فـــأن ارتباط حمضين امينين برابطة بيتيديه يؤدي لتشكل مايسمى بالبيبتدات ، وحسب عدد الثمالات الداخلة نسمي البيتيد بـــ ثنائي اوثلاثي اورباعي وهكذا حتى نصل الى البيتيد الـــذي يتألف من 9 ثمالات وبعد ذلك نكون مع مركبات حيوية هي عديدات البيتيدات ومن ثم السلسلة البروتينية (البروتينات).

خصائص البيتيدات :

1- لكل سلسلة زمرتين حرتين (أمينية وكربوكسيلية –الفا).
2- الشحنة الاجمالية تعود اى السلاسل الجانبية .
3- قراءة السلسلة البيتيدية تبدأمن اليسار نحو اليمين .
4- تتغير تسمية الحمض الاميني الى الثمالة .
5- تتغبر النهاية ين الى ايل (فقط يحافظ الحمض الاميني المطرافي الحامل للزمـــرة الكربوكسيلية الحرة على التسمية الاسمية.

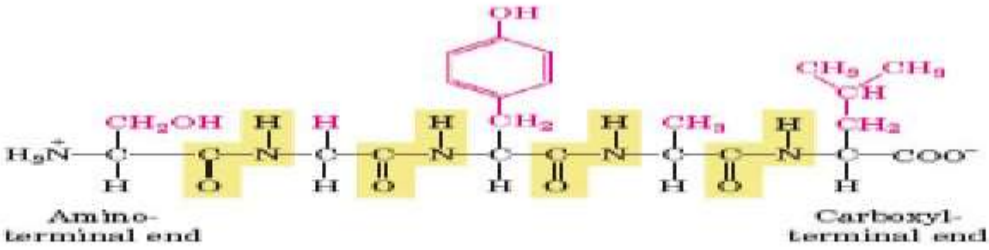


FIGURE 3–14 The pentapeptide serylglycyltyrosylalanylleucine, or Ser–Gly–Tyr–Ala–Leu. Peptides are named beginning with the amino-terminal residue, which by convention is placed at the left. The peptide bonds are shaded in yellow; the R groups are in red.

إن البنية الأولية للجزيئات البروتينية هي التي تحدد توجه انطواء والتواء السلاسل عديدة الببتيد أي أن تتالي الحموض الأمينية في البنية الأولية هو الذي يوجه الانثناء والانطواء للسلاسل حتى تأخذ الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد ومن ثم لتظهر الفعالية الحيوية والبيولوجية الخاصة بها .

أهم الامثلة عن البيتيدات:

1- الغلوتاثيون يدخل في تركيبه كلا من الغلوتامات و السيتئين و الغليسين ، هو ثلاثي الببتد يساهم في في حماية الاغشية الحيوية من تأثير الجذور الحرة .

البنية الثانوية *Secondary Structre*

كان من المتطلبات الأولية تحديد البنية الأولية للجزيئات البروتينة و لكن الجزيء البروتيني ليس ببساطة مجموعة من الثمالات الحمضية الامينية متصلة مع بعضها البعض بخط مستقيم في سلسلة طويلة و إنما له شكل فعلي ثلاثي الأبعاد (شكل فراغي *Conformation*)

لذلك لفهم بقية الخواص فإن الجزيئة البروتينة تلتوي (تتطوي) وفق بنى أكثر تعقيداً .

-الرابطة البيتيدية

تتشكل مابين حمضين أمينين بحيث يساهم الحمض الاول بزمرته الكربوكسلية الفا ويقدم الحمض الاميني الثاني زمرته الامينية الفا مع خروج جزئية ماء .

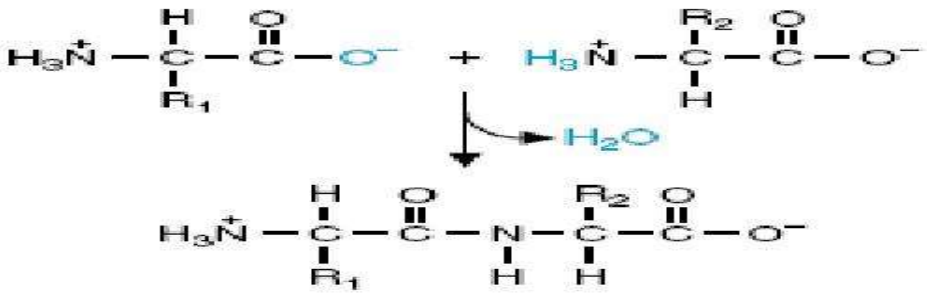


Fig. 6.4. Peptide bonds. Amino acids in a polypeptide chain are joined through peptide bonds between the carboxyl group of one amino acid and the amino group of the next amino acid in the sequence.

-خصائصها

تمتاز الرابطة البتيدية بكونها ذات طبيعة مسطحة قد أعطى الأمكانية في قياس المسافات بين ذراتها المختلفة ، و أيضا فإن هذه الرابطة في حالة قياس المسافات بين ذراتها المختلفة، فهي في حالة رنين ما بين الرابطتين (المضاعفة) والأحادية ،

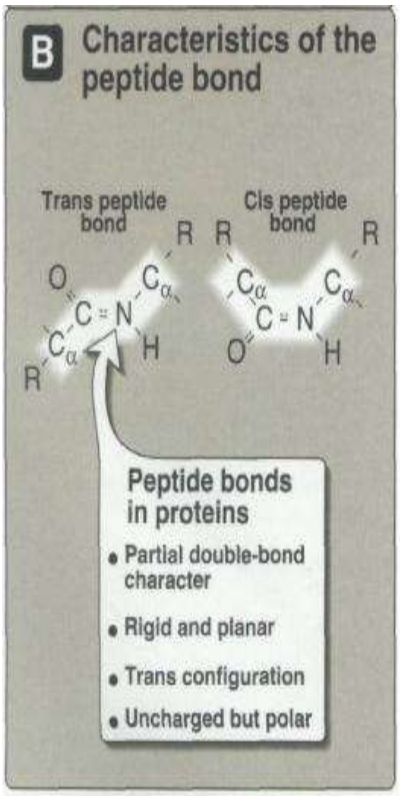


Figure 2.2
A. Formation of a peptide bond, showing the structure of the dipeptide valylalanine.
B. Characteristics of the peptide bond.

والنتيجة المباشرة لهذا الرنين هو أن كربون الكربونيل والآزوت الأميدي يتوضعان في مستوى واحد ترافق بالأوكسجين الكربونيلي والهيدروجين الأميدي .

أيضا فإن توجه أوكسجين الكربونيل وهيدروجين الأميدي ، حول الرابطة البيتيدية يكون من الشكل *Trans* (مفروق)

أيضا فإن كل وحدتين مسطحتين متجاورتين تتصلان بذرة الكربـــون α (ألفـــا) ، و نظـــرا لإمكانية هذه الروابط الأحادية (C-N , C-C) بحرية تامة لذلك يمكن لعـــدد كبيـــر مـــن العلاقات الزاوية أن توجد بصورة يمكن تصورها .

وقد تم إثبات وجود البنية الثانوية عن طريق تحليل البنية البلورية للبروتين بالأشعة السينية .

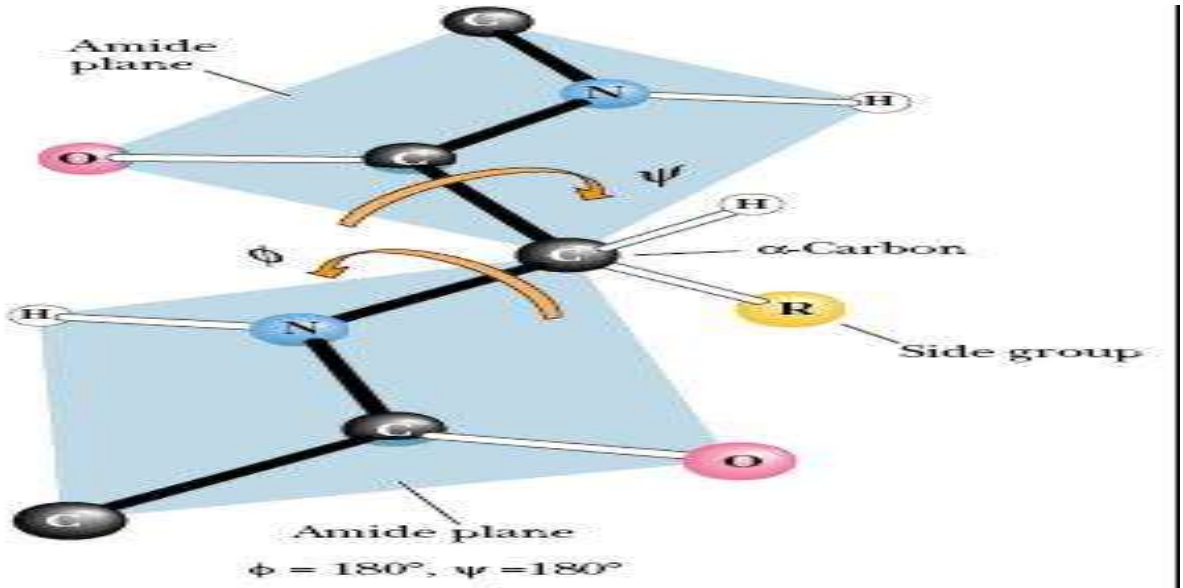


FIGURE 6.2 • The amide or peptide bond planes are joined by the tetrahedral bonds of the α-carbon. The rotation parameters are ϕ and ψ. The conformation shown corresponds to $\phi = 180°$ and $\psi = 180°$. Note that positive values of ϕ and ψ correspond to clockwise rotation as viewed from C_α. Starting from 0°, a rotation of 180° in the clockwise direction (+180°) is equivalent to a rotation of 180° in the counterclockwise direction (−180°). *(Irving Geis)*

فالبنية الثانوية تشمل على بنيتين أساسيتين هما :

- الحلزون α *α - Helix* .
- البنية β (الملاءات المنطوية) .

الحلزون α (ألفا) :

يشبه بنية الحلزون α العصا ، حيث أن السلسلة عديدة الببتيد يمكن ان تنطـــوي أو تلتـــف بشكل حلزوني، بمعنى إذا التف الهيكل الأساسي للسلسلة عديدة الببتيد بمقادير متساوية حـــول كل كربون فإنه يشكل وشيعة او حلزوناً .

خصائصـــــه :

- ☑ يحتوي هذا الحلزون على 3.6 ثمالة حمضية أمينية في كل دورة من دوراته.
- ☑ تمتد السلاسل الجانبية R خارجا من المحور المركزي للسلسلة عديدة الببتيد .
- ☑ تمتد الزمر الكربونيلية بصورة موازية للمحور الحلزوني .

القوى الداعمة للحلزون α :

هي الروابط الهيدروجينية

يكون الحلزون α اليمني الاتجاه ثابتاً بسبب إمكانية تشكل روابط هيدروجينية ما بين هيدروجين الآزوت الاميدي (الأول) والأوكسجين الكربونيلي للحمض الأميني الرابع الواقع ما بعد ذرة الآزوت المذكور في الحلزون .

ملاحظة : تمتد الروابط الهيدروجينية أسفل الحلزون من كربونيل الأوكسجين لارتباط ببتيدي إلى زمر NH – رابط ببتيدي آخر تقدم أربع ثمالات إلى الأمام في التسلل الأولي (البنية الأولية)

وبالتالي تم تثبيت الحلزون α بروابط هيدروجينية بين أميد زمره مسطحة أولى و أوكسجين الكربونيلي للوحدة المسطحة االرابعة .

وبالتالي تساهم كل رابطة ببتيدية واحدة بتشكل رابطة هيدروجينية واحدة فقط . وهذه الروابط تتشكل داخل الحلزون α للسلسلة الببتيدية .كما أن هذه الروابط ضعيفة إذا ما أخذت بشكل مفرد ولكنها بشكل إجمالي قوية وتؤدي إلى ثبات بنية الحلزون في الوسط الخلوي .

أهم الثمالات التي تعيق تشكل الحلزون السابق (اليمني) ثمالات البرولين لذلك وجودها يؤدي إلى تشكل روابط ببتيدية قاسية ، لذلك إذا ما وجد البرولين فهو يتواجد في اللفة الأولى من هذا الحلزون.

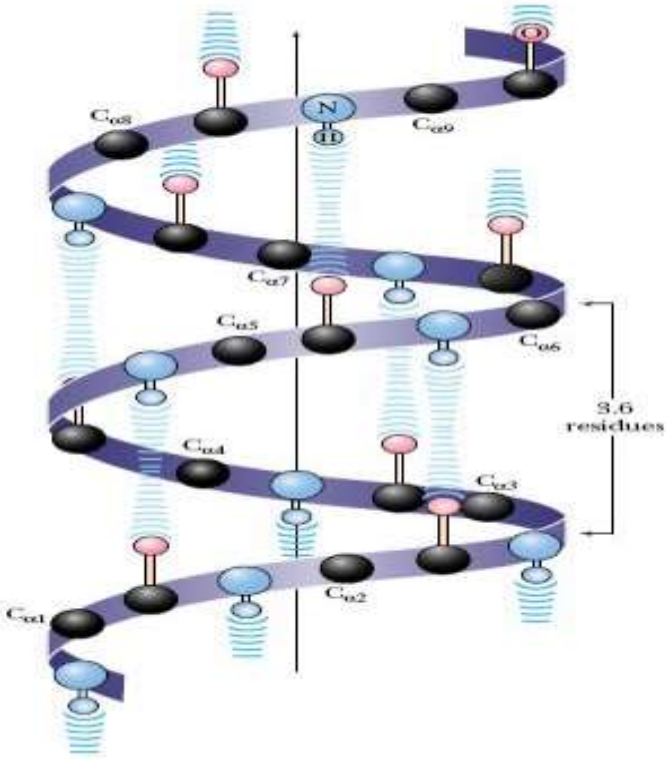


FIGURE 6.9 • Four N—H groups at the N-terminal end of an α-helix and four C=O groups at the C-terminal end cannot participate in hydrogen bonding. The formation of H-bonds with other nearby donor and acceptor groups is referred to as **helix capping**. Capping may also involve appropriate hydrophobic interactions that accomodate nonpolar side chains at the ends of helical segments.

هناك بعض الحلزونات α تكون متقابله حيث يلاحظ أن البنى الحلزونية توجد على السطح البروتيني بشكل عام و يمكن أن تنطمر كليا أو جزئياً ضمن الجزيئة البروتينة .

البنية الثانية :البنية β – (الملاءات المنطوية) :

تمثل البنية β – (الصفيحة β) الهيئة الفراغية النظامية الثانية الموجودة في معظم البروتينات ويشير الحرف β إلى أن هذه البنية كانت الثانية اكتشافا بعد الحلزون α .

كما لاحظنا في الحلزون α يمكن للحمض الأميني الأول ان يقابل الحمض الأميني 4 اما في البنية β فإنه يمكن لخمس أو حتى عشرة حموض أمينية أن تتقابل مع بعضها البعض .

أيضا فإن الزمر المرتبطة مع ذرة الكربون α يمكن أن تكون أخفض أو أعلى من مستوى السلسلة الأساسية .

أيضا للبنية β زويا التواء فاي ، سي متكررة لذلك فإن سلسلة عديدة الببتيد تمتد بشكل كامل بدلا من التفافها .

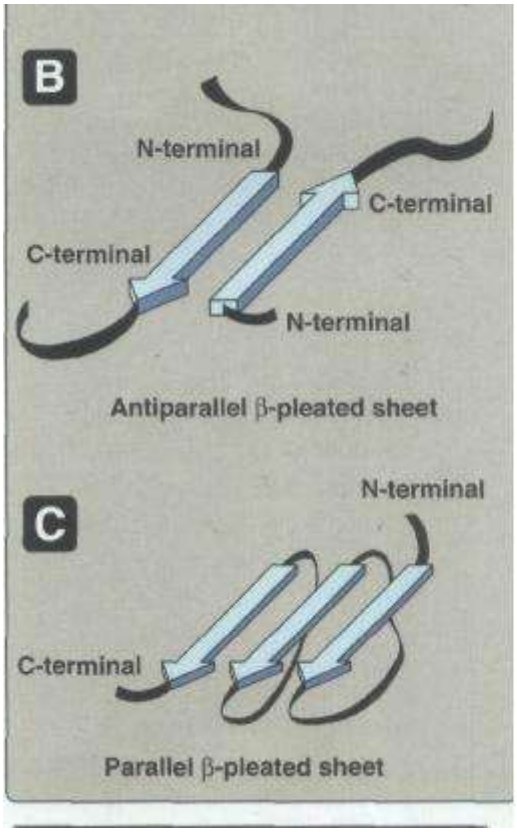
<u>القوى الداعمة للبنية β</u> :

الروابط الهيدروجينية بين السلاسل عديدة الببتيد على عكس الروابط الهيدروجينة التي كانـــت داخل الحلزون α .

إن ترتيب السلاسل عديدة الببتيد في هذه البنية يتجلى بطريقتين :

- المتوازية
- متعاكسة التوازي .

ففي ***الطريقة الأولى (المتوازية)*** تكون السلاسل الببتيدية متوضعة جنباً إلى جانب وتمتـــد بنفس الاتجاه حيث تكون الثمالات الطرفية *N* في نفس الاتجاه وتتشكل الروابط الهيدروجيـــة بين هيدروجين أميدي مسطح ببتيدي في السلسلة الأولى وأوكسجين كربونيلي متوضعة فـــي السطح المقابل .



أما في ***الطريقة الثانية (متعاكسة التوازي)*** حيث يمكن للسلسلة عديدة الببتيد أن تمتد باتجاهين متعاكسين بحيث تكون النهاية المطرفية *N* الحرة متقابلة مع النهاية *C* المطرفية الحرة للسلسلة الثانية .

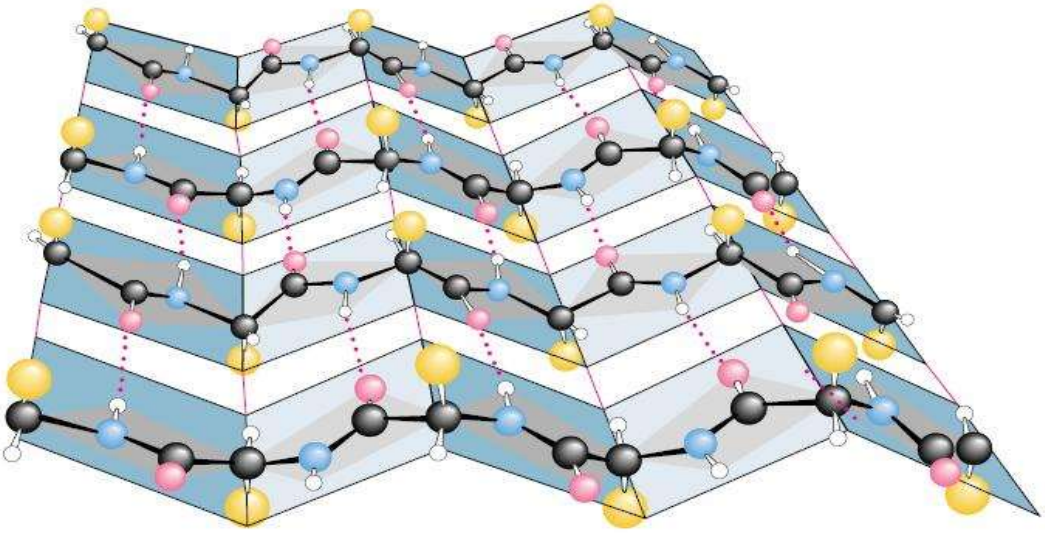


FIGURE 6.10 • A "pleated sheet" of paper with an antiparallel β-sheet drawn on it. *(Irving Geis)*

إذاً بشكل عام إن شكل الجزيئة البروتينية يمكن أن يكون ليفي أو كروي حسب نسب الحلزون α إلى β .

الحلزونات α والصفائح B هي نماذج لبنى نظامية ذات عنصر متكرر، وهي الصفة المميزة للحلزون أو الصفيحةB .

البنية الثالثية للجزيئة البروتينية :

لاحظنا من خلال دراسة البنية الثانوية للجزيئات السابقة بأنها فاقدة للفعالية البيولوجية لذلك فإن الوظيفة الحيوية، تتوقف على بنية جديدة، بالإضافة للبنية الثانوية هي الثالثية وهي بنية عشوائية مما يعطي للجزيئة البروتينية الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد ، (الاشكال السابقة تكون مضبوطة بشكل دقيق من خلال المعلومات الوراثية الموجودة في *DNA*)

لذلك نلاحظ عند اصطناع البروتين على سبيل المثال في الخلية الكبدية فإن هذا البروتين يكون قادراً على الانطواء أو الالتواء بسرعة وبدقة متناهية بحيث ينتج شكلاً فراغياً ثلاثي الابعاد يجعل البروتين قادراً على تأدية وظيفته الحيوية النوعية .

لذلك يتم طمر أو دفن للسلاسل الجانبية اللاقطبية إلى داخل الجزيئة بحيث يتشكل لب كارهـــا للماء .

وبالعكس فإن السلاسل الجانبية *R* تتكشف نحو الخارج (السطح) فتتأثر مع جزيئات المـــاء وهذه التأثيرات الأساسية التي تسير عملية الانطواء لذلك تكون هذه البنيـــة المنجـــزة بهـــذه الصورة أكثر ثبوتية .

الخلية . أخيراً البروتين يجب أن يملك بنية يمكن أن تدرك عند تخربها أو عدم الحاجة إليها بالخلية

القوى الداعمة للبنية الثالثية :

هناك عدة روابط و قوى داعمة للبنية الثالثية وهي :

- **التأثيرات الكارهة للماء** *Hydrophobic Forces* : تساهم هذه التـــأثيرات فـــي ربط الثمالات الداخلة (داخل لب الجزيئة البروتينية) اللاقطبية .

  مثـــــال : لوسين – لوسين . لوسين – فالين .

  جميع الحموض الأمينية الأليفاتية تساهم في تشكيل التأثيرات السابقة .

- **الروابط الكهربائية الساكنة** *Eleclro stalic Force* .

وتحدث ما بين الزمر المتعاكسة الشحنة للجذور والثمالات *R* وأيضاً للزمر النهائية (الأمينية ، الكربوكسيلية)

مثـــــال : الأسبارتات (السالبة) والغلوتامات والليزين الحامل للشحنة الموجبة .

لذلك تصل هذه الروابط ما بين الثمالات السطحية للبروتينات السكرية .

- **الروابط الهيدروجينية :**

إن الهيدروجين الموجود في السلاسل الجانبية للحموض الأمينية والمرتبطة بـــروابط ضعيفة كما هو الحال في زمرة الكحول أو الغول للحمضـــين الأساســـيين الســـيرين والتريونين يمكن أن تشكل روابط هيدروجينية مع ذرات غنية بالالكترونـــات مثـــل آزوت الهستيدرين / زمرة أميد الروابط الببتيديـــة / أوكســـجين كربونيـــل الزمـــرة الكربوكسيلية .

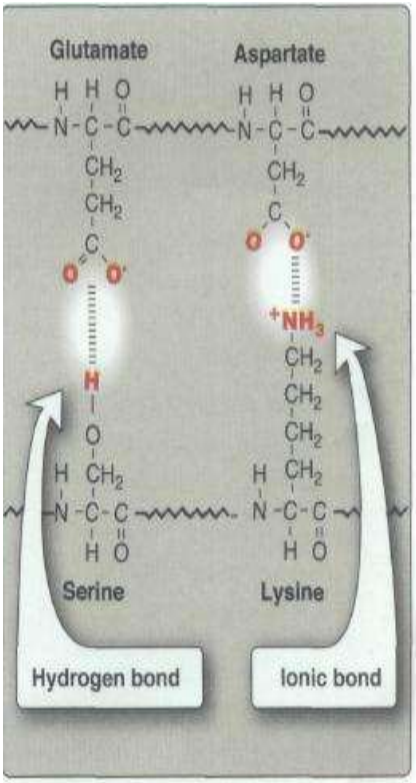


Figure 2.11
Interactions of side chains of amino acids through hydrogen bonds and ionic bonds.

- الرابطة ثنائية الكبريت المتشكلة مابين الحمضين الامينين السستئين .إذاً بشكل عام كل سلسلة عديدة الببتيد تشمل على البنية الأولية والثانوية والثالثية والأخيرة مسؤولة عن الوظيفة الحيوية وإن الشكل النهائي للجزيئة البروتينية هو الذي يملئ الوظيفة الحيوية .
- **البنية الرابعيـــــة :**

لكي تحتوي الجزيئة البروتينية على البنية الرابعية بحيث يتوفر الشـــرط الأساســـي وهـــو احتوائها على أكثر من سلسلة بيبتيدية أو سلسلتين ببتيديتين .

وبالتالي كل سلسلة من هذه السلاسل السابقة لها البنية الأولية، الثانوية ، الثالثية .

وبالتالي ترتبط السلاسل السابقة مع بعضها البعض بروابط ضعيفة وهذا ما يجعلهـــا تكتســـب الوظيفة الحيوية .

مثـــــال : الهيموغلوبين يحتوي على أربع سلاسل عديدة الببتيد (تحت وحدات) .

الشكل الأتي يوضح بنية البروتينات :

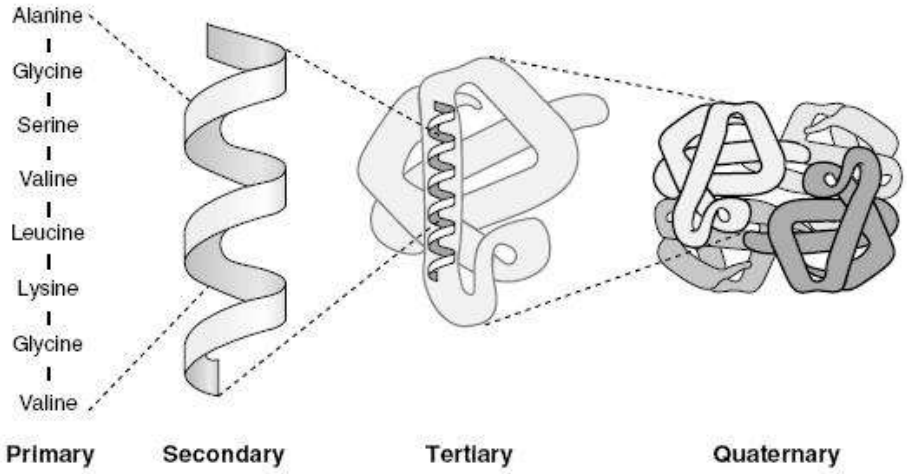


Fig. 7.1. Levels of structure in a protein.

تمسخ البروتينات *Denaturation of proteins* :

إن التمسخ هي خاصة تميز البروتينات ، والمقصود بالتمسخ هو تعريض البروتينات لعوامل ماسخة ذات شدة معينة ولفترة محددة مما يؤدي إلى التأثير على البنى الثانوية والثالثية والرابعية للبروتين بدون التأثير على البنية الاولية حيث تتحطم الروابط غير التكافئية التي كانت تدعم هذه البنى ويزول الشكل الفراغي للبروتين وبالتالي نحصل على بروتين يسمى البروتين المتمسخ ويكون هذا البروتين فاقداً لوظيفته الحيوية والبيولوجية .

تقسم العوامل الماسخة إلى قسمين :

- **العوامل الفيزيائية** : تسخين ، تبخير ، ضغط ، رج .....
- **العوامل الكيميائية** : حموض ، أسس ، عوامل مرجعة محطمة للروابط ثنائية الكبريت .

ويوجد للتمسخ نوعان : تمسخ عكسي وتمسخ غير عكسي .

التمسخ غير العكوس :

عندما يتعرض البروتين لعوامل ماسخة شديدة ولفترة طويلة فإن هذا سيؤدي إلى تخرب البنى الفراغية للبروتين بشكل كامل وفي هذه الحالة لن يكون البروتين قادراً على العودة إلى شكله الطبيعي بعد إزالة عوامل التمسخ ، **ومن أهم العوامل الماسخة غير العكوسة** :

- المذيبات العضوية .

- الحموض والأسس القوية وبشروط قاسية .المنظفات .شوارد المعادن الثقيلة كـــالزئبق والرصاص .

التمسخ العكسي :

في هذا النوع من التمسخ يكون البروتين قادراً على الانطواء من جديد مستعيداً بنيته الفراغية الأصلية وذلك بعد إزالة العوامل الماسخة وتعود معها الفاعلية البيولوجية للبـــروتين بمقـــدار 90-95 % .

من العوامل الماسخة العكسية :

- اليوريا .
- بيتا مركابتو إيتانول .

Urea

Guanidinium chloride

β-Mercaptoethanol

مثـــــال : (على بروتين تعرض لعوامل ماسخة عكسية) .

إن أنزيم الريبونوكلياز *Ribonuclease* (وهو الأنزيم المحلمه للـــــ *RNA*) يتـــألف مـــن سلسلة عديدة ببتيد تحتوي على أربع روابط ثنائية الكبريت *S-S* وبوجود العوامل الماســـخة كاليوريا وبيتا مركابتو إيتانول يتم إرجاع الروابط السابقة إلى الشكل *SH-SH* وتصبح بنيـــة الأنزيم الممسوخ بنية عشوائية ويفقد فعاليته الأنزيمية .

عند إزالة العوامل الماسخة السابقة وبوجود الهواء (لكي تتأكسد زمن الســـلفهدريل) تحـــدث عودة للانطواء بشكل تلقائي حتى الوصول إلى البنية الأصلية ، و هذا المثال موضـــح فـــي الأشكال التالية :

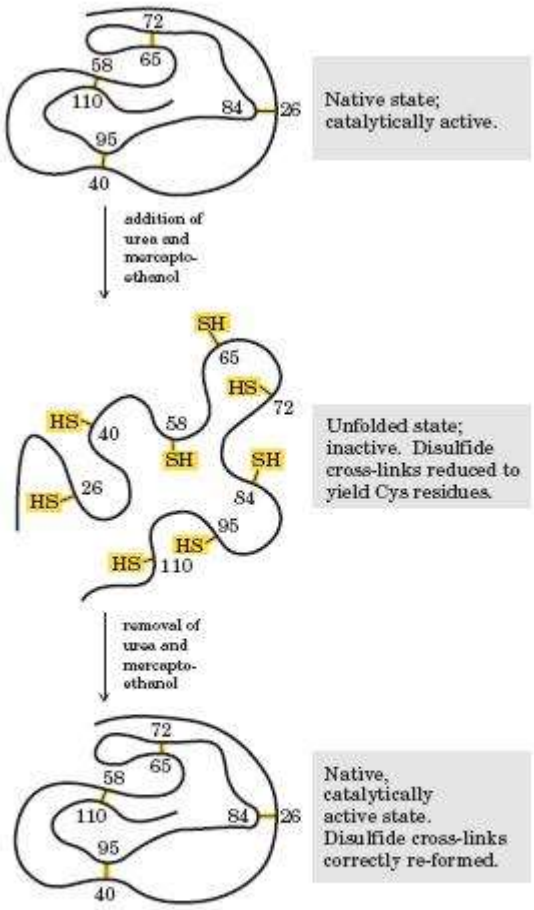


FIGURE 4-27 Renaturation of unfolded, denatured ribonuclease. Urea is used to denature ribonuclease, and mercaptoethanol ($HOCH_2CH_2SH$) to reduce and thus cleave the disulfide bonds to yield eight Cys residues. Renaturation involves reestablishment of the correct disulfide cross-links.

تؤدي الجزيئات البروتينية وظائفها ضمن الجسم اعتبارا من الخلية الحية وخارج الخلية (مابين النسج والبلازما) :

الطرق المتبعة لتصنيف البروتينات:

يتم تصنف البروتينات حسب عدة مبادىء منها :

1- <u>حسب تركيبها تصنف الى</u> :

-**البروتينات البسيطة** التي تتكون فقط من حموض أمينية .

-**البروتينات المعقدة أو مختلطة** حيث يدخل في تركيبها بالاضافة للجزيئ البروتيني جزيء غير بروتين كالسكاكر أو الشحوم أو الهيم .

2-<u>حسب الشكل النهائي للجزيئة البروتينية تصنف إلى</u> :

-**بروتينات كروية** *Globular* (كالهيموغلوبين والميوغلوبين) .

-**بروتينات ليفية** *Fibrous* (كالكولاجين) .

3- بحسب الدور الفيزيولوجي.

سنقوم بدراسة بعض الأمثلة التي تربط مابين الشكل المورفولوجي والوظيفية الحيوية

!ولا - البروتنيات الكروية Globular Proteins:

الميوغلوبين والهيموغلوبين. :

إن هذين البروتينين يمتلكان بنية منفردة وهما ينتميان إلى البروتينات الكروية المختلطة او المعقدة لأنهما يحتويان على جزأين أساسيين هما :

- **جزء بروتيني** : يسمى الغلوبين .
- **جزء لا بروتيني** : هو الهيم (الزمرة الملحقة) ومن هنا جاءت تسميتها بالبروتينات الهيمية *Hemeproteins* أو البروتينات الملونة .

الميوغلوبين *Myoglobin* :

- الميوغلوبين عبارة عن جزيئة كروية مكتنزة ، يتألف من سلسلة عديدة الببتيد واحدة، عدد الثمالات فيها هو 153 ثمالة حمض أميني ولهذه السلسلة البنى الأولية والثانوية والثالثية .إذاً البنية الثالثية هي التي تعطي جزيئة الميوغلوبين الشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد وبالتالي تملي عليها الوظيفة الأساسية التي تقوم بها .
- هو بروتين منحل ، يوجد بداخل الخلايا العضلية الهيكلية و عضلة القلب ، ويكون ذا لون أحمر
- تبين بشكل عام أن حوالي 75 % من ثمالات الحموض الأمينية في السلسلة عديدة الببتيد تكون متوضعة داخل بنية الحلزونات ألفا ذات الاتجاه اليمين .
- نلاحظ أن الثمالات الأمينية المشحونة تكون متوضعة على السطح ، أما الثمالات الأمينية الكارهة للماء تكون متوضعة في لب جزيئة الميوغلوبين . وبمعنى آخر إن التآثرات التي تقوم بتثبيت هذه البنية في الداخل هي تآثرات كارهة للماء أما في الخارج فتكون عبارة عن الروابط الهيدروجينية وما شابهها .
- لايحتوي الميوغلوبين على الروابط ثنائية الكبريت التكافؤية لذلك فان بنيته الثالثة تثبت بواسطة الروابط الغير تساهمية .

<u>البنية الأولية لجزيئة الميوغلوبين</u> :

☑ **دراسة الجزء البروتيني الغلوبين :**

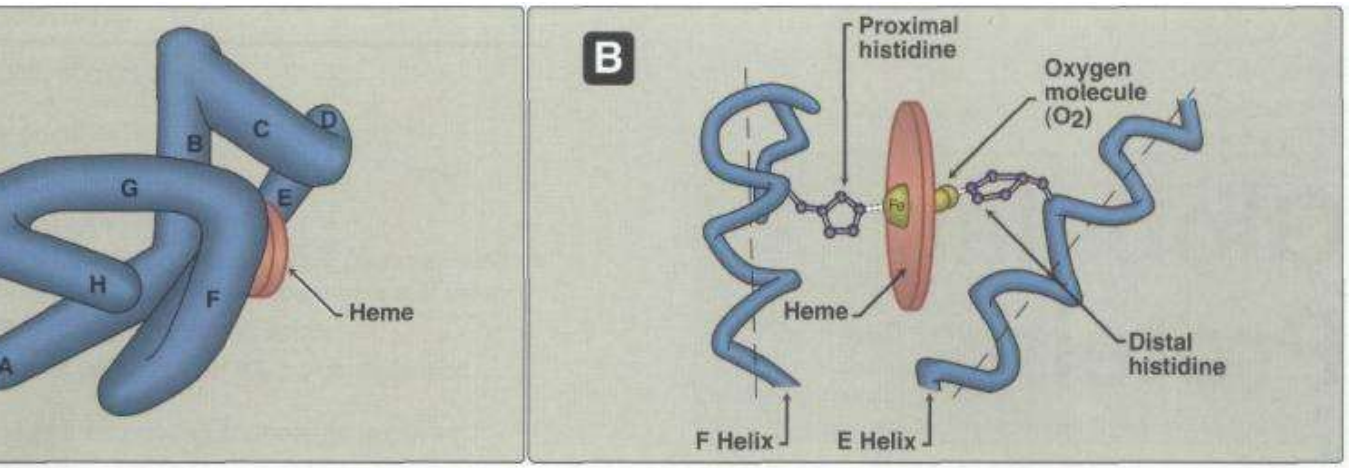
تم تقسيم جزيئة الميوغلوبين إلى حلزونات حيث إن حوالي 75% من ثمالات الحموض الأمينية تكون داخلة في تركيب الحلزونات ألفا وهذه الحلزونات هي عبارة عن 8 حلزونات

وهي مسماة بالأحرف الإنكليزية : *A , B , C , D , E , F , G , H* وهذه الحلزونات تكون متعاقبة وطبعاً بدأنا التسمية من طرف السلسلة الببتيدية الحاوي على النهاية الأمينية الحرة .

- لقد قلنا سابقاً إن ثمالات الحموض الأمينية الموجودة في اللب تكون كارهة للماء مثل : لوسين ، الانين ، فالين ، ايزولوسين . بينما الموجودة على السطح تكون مشحونة (محبة للماء) ، الذي يجعل الجزئي منحلا في الماء ، **ولكن يوجد شذوذ بسيط** على هذه القاعدة حيث وجد أن هناك ثمالتين مشحونتين أيجابيا تكون متوضعتين داخل الجزيئة الميوغلوبينية (في المركز) وهما الهيستيدين *F8* His والمسمى الهيستيدين الداني الذي يتوضع في البنية الاولية في الموضع 93 اما الثمالة المشحونة الثانية هي الهيستيدين *E7* المسمى الهيستيدين القاصي .

حيث إن الحرف *F* أو *E* يدل على الحلزون الذي توجد فيه الثمالة ، أما الرقمان 7 ، 8 فيدلان على موقع الثمالة في الحلزون ، مع مراعاة أن العد يكون من جهة الزمرة الأمينية المطرافية الحرة .

وبسبب وجود القوى غير التكافؤية ، يجعل البنية الثالثة عرضة للتغيرات وعلى سبيل المثال تغيرات درجة PH .



2
of myoglobin showing helices A to H. B. Schematic diagram of the oxygen-binding site of myoglobin.

☑ **دراسة الجزء اللابروتيني في الميوغلوبين :**

الهيم Hemme :

جزيئة الهيم عبارة عن مركب مؤلف من أربع حلقات من البيرول ويسمى بـــ البرفيرين الاولي Protoporphyrin IX .

وإن حلقات البيرول تكون متوضعة في مستو واحد حيث تكون كل حلقتين على تقابل مع الأخريتين.

- ترتبط حلقات البيرول مع بعضها البعض بزمر الميتيلين =CH – أي روابط مضاعفة و احادية متكررة وبالتالي فان الروابط المضاعفة تمتص الضوء المرئي ، وهي المسئولة عن لون الدم
- يتوضع في مركز حلقة الهيم شاردة الحديدي التي يتم تثبيتها في موقعها بواسطة أربع روابط تتشكل فيما بينها وبين ذرات الآزوت الأربعة التابعة لحلقات البيرول . وتشكل شاردة الحديدي رابطتين أخريين إحداهما تكون في الأعلى بالنسبة للحلقة الهيمية والثانية تكون في الأسفل بالنسبة لها وهاتان الرابطتان هما :
  1. في الأعلى رابطة ما بين شاردة الحديدي والحمض الأميني الهيستيدين الثامن في الحلزون F .
  2. في الأسفل رابطة ما بين شاردة الحديدي مع الأكسجين وهذا الارتباط يتم بفضل مساهمة الهيستيدين E7 حيث يقوم بعملية ربط الأكسجين مع شاردة الحديدي .

ملاحظـــــة : إن كل حلقة بيرولية تحمل مستبدلين وترمز لمكان وجودهما بالرمز β كما يوجد مكانان فيها للارتباط مع الحلقات الأخرى في جزيئة الهيم ونرمز لهذين المكانين بالرمز α .

وبذلك يكون لكل حلقة بيرولية مستبدلين ، وللجزيئة الهيمية ثمان مستبدلات ، وهذه المستبدلات هي : $-CH_3$ ، $-CH=CH_2$, CH_2-CH_2-COOH , تكون منتظمة على ا لشكل التالي :

ميثيل ــ فينل (حلقة I) .

ميثيل ــ فينل (حلقة II) .

ميثيل ــ بروبونيل (حلقة III) .

بروبونيل ــ ميثيل (حلقة IV) .

والشكل التالي يوضح لكم بنية جزيئة الهيم والمستبدلات الثمانية :

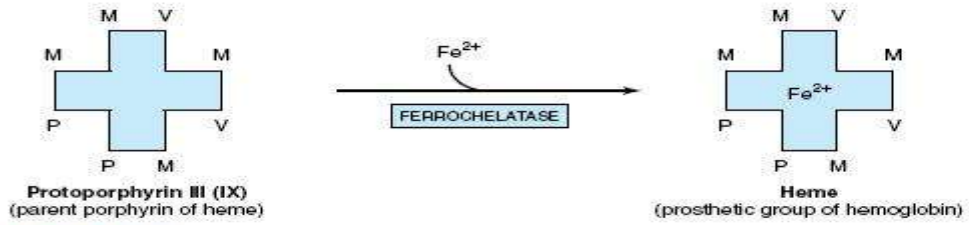


Figure 32–4. Addition of iron to protoporphyrin to form heme.

نلاحظ ايضا من خلال بنية الهيم في الهيموغلوبين والميوغلوبين بان الجزء الاعلى من الزمرة هو هيدروفيليك (محبة) (وذلك بسبب المستبدلات التابعة لـــ البروبيونات – شحنة المستبدلات في حين ان الجزء الاسفل هو هيدروفوبيك (كاره)

ومن الملاحظ بأن جميع هذه المستبدلات كارهة للماء ما عدا مستبدلين اثنين هما البروبونيل حيث ينتهيان بالزمرة الكربوكسيلية ولذلك يكون البروبونيل دائماً متجهاً نحو السطح والمستبدلات الأخرى تكون متوضعة داخل الجزيئة الميوغلوبينية .

كما أن جزيئة الهيم تتوضع داخل جيب كاره للماء متوضع ما بين الحلزونين *E & F* ، وهذا الجيب يكفي فقط لتوضع جزيئة الهيم كروية الشكل ، والشكل التالي يوضح لكم جزيئة الميوغلوبين وتوضع حلقة الهيم فيها :

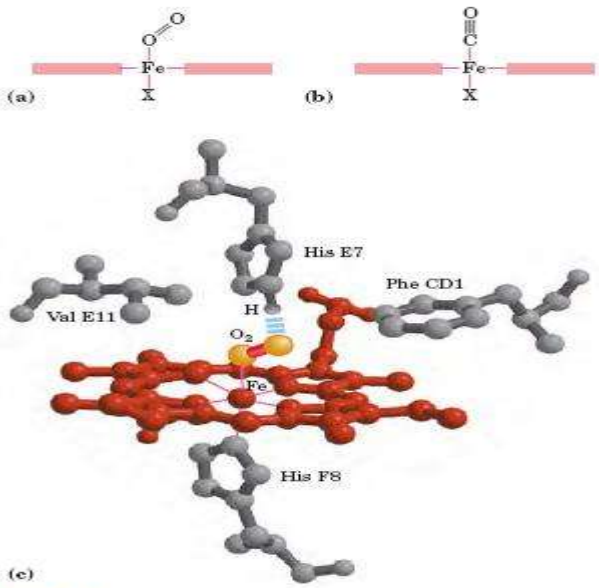


FIGURE 5–5 Steric effects on the binding of ligands to the heme of myoglobin. (a) Oxygen binds to heme with the O_2 axis at an angle, a binding conformation readily accommodated by myoglobin. (b) Carbon monoxide binds to free heme with the CO axis perpendicular to the plane of the porphyrin ring. When binding to the heme in myoglobin, CO is forced to adopt a slight angle because the perpendicular arrangement is sterically blocked by His E7, the distal His. This effect weakens the binding of CO to myoglobin. (c) Another view (derived from PDB ID 1MBO), showing the arrangement of key amino acid residues around the heme of myoglobin. The bound O_2 is hydrogen-bonded to the distal His, His E7 (His^{64}), further facilitating the binding of O_2.

الهيموغلوبين *Hemoglobin* :

- الهيموغلوبين يوجد حصراً في كريات الدم الحمراء ، بينما الميوغلوبين يوجد في العضلات الهيكلية بشكل منحل .
- يصطنع الهيموغلوبين في طلائع الكريات الحمر ، وليس في الكريات الحمر الناضجة، ويصطنع في نقي العظام .تحرر الى الدوران لمدة 120 يوم .
- كريات الدم الحمراء هي غير منواة.

– يشابه كثيراً **الميوغلوبين** ولكن الفرق بينهما هو أن الثاني يتألف من الهيم والغلوبين ، والغلوبين يكون مؤلفاً من سلسلة عديدة ببتيد أو تحت وحدة *Subunit* واحدة فقط بينما الغلوبين في الهيموغلوبين يكون مؤلفاً من أربع تحت وحدات وهذه تحت الوحدات تكون على شكلين : اثنتان α ، واثنتان β

ولكل سلسلة من هذه السلاسل الأربعة يوجد جيب واحد يسمح بوجود جزيئة هيم واحدة فقط .

أي : ☑ الهيموغلوبين يحتوي على أربع جزيئات من الهيم .

☑ الميوغلوبين يحتوي على جزيئة واحدة من الهيم .

- يفصل بين الجيوب الأربعة التي تحتوي على الهيم في الهيموغلوبين مسافة تقدر بـــ 2.5 نانو متر .

- إن الجيب الموجود في السلسلة β في الهيموغلوبين يكون مشابهاً للجيب الموجود في الميوغلوبين .
- بعد أن تأخذ السلاسل الأربعة ($\alpha 1$ ، $\alpha 2$ ، $\beta 1$ ، $\beta 2$) شكلها الفراغي المثالي ترتبط مع بعضها البعض بروابط غير تساهمية غير تكافؤية حيث ترتبط السلسلة ألفا 1 ، مع السلسلة بيتا 1 ، وألفا 2 مع بيتا 2
- إن عدد الثمالات الحمضية في السلسة ألفا هو 141 ثمالة .
- إن عدد الثمالات الحمضية في السلسلة بيتا هو 146 ثمالة .
- يقدر الوزن الجزيئي للهيموغلوبين بحوالي 64.5 كيلو دالتون .

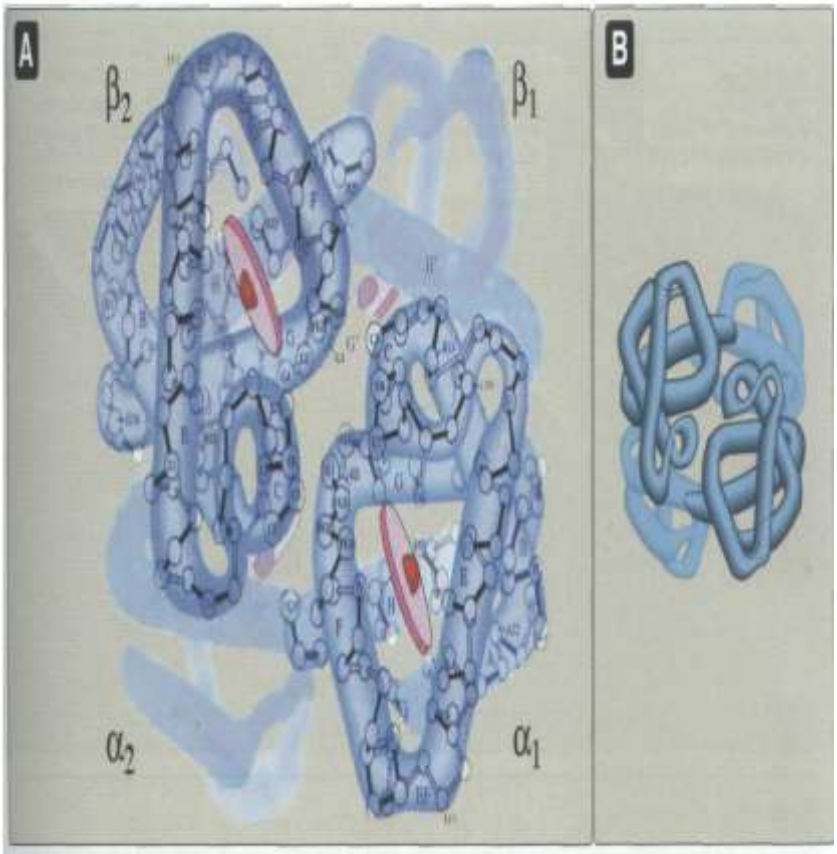


Figure 3.3
A. Structure of hemoglobin showing the polypeptide backbone. B. Simplified drawing showing the helices.

☑

ملاحظـــــة : إن الوصف السابق كان للهيموغلوبين الطبيعي السوي الذي يرمز له بـــ *HbA* .

وظائف الميوغلوبين والهيموغلوبين :

إن الميوغلوبين يقوم بوظيفة خزن الأكسجين داخل الخلايا العضلية بينما الهيموغلوبين يقوم بوظيفة خزن ونقل للأكسجين مابين الأنسجة .

والآن سنقوم بدراسة منحني إشباع كل من الميوغلوبين والهيموغلوبين بالأكسجين ، الذي يأخذ الشكل التالي :

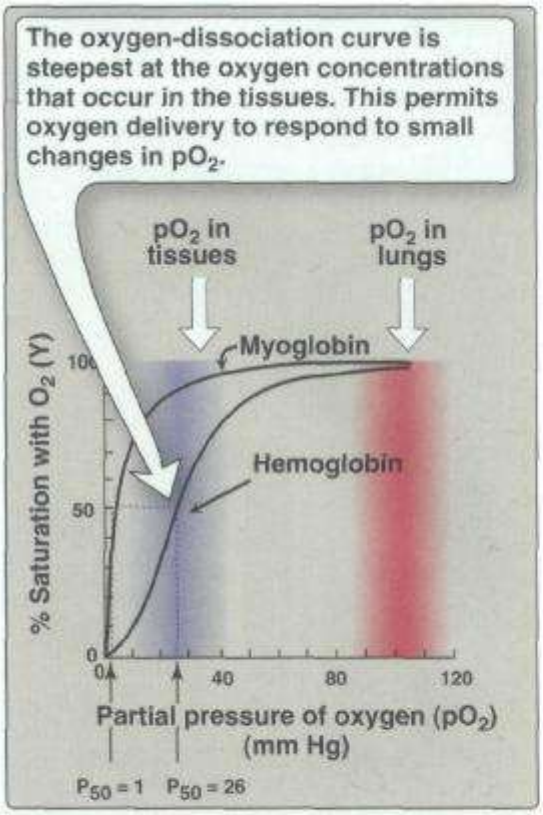


Figure 3.5
Oxygen dissociation curves for myoglobin and hemoglobin.

نلاحظ في الشكل السابق أن المحور *X* يمثل الضغط الجزيئي للأكسجين P_{O2} بينما المحور *Y* يمثل نسبة إشباع كل من الميوغلوبين والهيموغلوبين بالأكسجين .

نلاحظ في الرسم السابق أن ألفة *Affinity* الميوغلوبين للأكسجين كبيرة جداً ، حيث إنه بضغوط جزيئية منخفضة للأكسجين يتم إشباع المواقع الرابطة للأكسجين في الميوغلوبين كافة .

نلاحظ أن الخط البياني العائد للميوغلوبين هو قطع زائد (فرع من قطع زائد) أي *Hyperbolic Shape* .

من الشكل السابق نلاحظ أنه حتى يتم إشباع نصف الجزيئات الميوغلوبينية بالأوكسجين فإننا بحاجة إلى ضغط جزيئي للأكسجين يعادل 1 مم زئبقي ، بينما نحتاج إلى ضغط يعادل 26 مم زئبقي حتى يتم إشباع نصف الجزيئات الهيموغلوبينية .

ومما سبق نلاحظ أن ألفة الميوغلوبين للأكسجين أكبر من ألفة الهيموغلوبين للأكسجين ، وإن هذا الاختلاف في الألفة يعود إلى بنية كل من الميوغلوبين والهيموغلوبين ، فالميوغلوبين

يحتوي فقط على سلسلة عديدة الببتيد واحدة وعلى جزيئة هيم واحدة وبالتالي فهو لا يربط إلا جزيئة أكسجين واحدة .

بينما الهيموغلوبين فهو يحتوي على أربع سلاسل عديدة الببتيد وعلى أربع جزيئات من الهيم وبالتالي فهو يربط 4 جزيئات أكسجين ، ولذلك يكون المنحني البياني التابع للهيموغلوبين ذا شكل سيني *Sigmoidal shape* (أي مثل الحرف *S*).

إن عملية ارتباط الأكسجين إن كان بالميوغلوبين أو بالهيموغلوبين تحدث في الرابطة السادسة لشاردة الحديدي تحت مستوى حلقة الهيم ما بين الهيستيدين الواقع في الموقع السابع في الحلزون E وبين شاردة الحديدي وإن هذا الارتباط يتم من دون تغير رقم الأكسدة لشاردة الحديدي فدائماً يحافظ الحديدي على تكافؤه الثنائي Fe^{2+} وهذا ما يطلق عليه اسم **عملية الأكسجة .**

إذاً الأكسجة تحصل بارتباط الأكسجين مع شاردة الحديدي ودون تغير رقم الأكسدة .

إذا ما تغير رقم الأكسدة فسنكون أمام حالة مرضية هي الميتا هيموغلوبين أو الهيموغلوبين *M* (*HbM*) وهي حالة غير طبيعية يحدث فيها أكسدة الحديدي إلى حديد .

ملاحظـــــة : إن الأشكال الأخرى للبروتينات الهيمية تتم فيها عملية الأكسدة والإرجاع ولا يتم فيها عملية الأكسجة ، فمثلاً : السيتوكروم *C* الذي يساهم بعملية نقل الإلكترونات في السلسلة التنفسية يقوم بذلك من خلال الأكسدة والإرجاع ، و السيتوكروم P_{450} يساهم بعملية تقويض الأجسام الغريبة عن طريق تغير في رقم الأكسدة .

وهذا الاختلاف ما بين السيتوكرومات والهيموغلوبين والميوغلوبين يعود إلى كون جزيئة الهيم في السيتوكرومات غير مرتبطة مع الهيستيدين *E7* وإنما تكون مرتبطة مع ثمالات أخرى ..

لماذا يعتبر الميوغلوبين خازناً وليس ناقلاً للأكسجين ؟

لاحظنا في الخط البياني أن الميوغلوبين ذو ألفة كبيرة جداً للأكسجين وهو لا يتخلى عن أكسجينه إلا في ضغوط جزيئية منخفضة جداً ، ويحصل ذلك في التمارين الشديدة والشاقة والجهود الكبيرة فعندها يقوم الميوغلوبين بالتخلي عن أكسجينه في العضلات ويعطيه للميتوكوندريا حتى يتم أكسدة الغلوكوز أو الجزيئات الحاملة للطاقة لاصطناع الـــ *ATP* .

إذاً الميوغلوبين لا يتخلى عن أكسجينه إلا في ضغوط جزئية منخفضة جداً .

نلاحظ في الرسم البياني السابق أن الهيموغلوبين وفي الضغط الكائن في الرئتين يكون حوالي 97% من جزيئاته مشبعاً بالأكسجين وإن هذا الهيموغلوبين عندما يخرج من الرئتين إلى الأنسجة المحيطة فإنه يتخلى عن أكسجينه حسب ضغوط جزيئية معينة (مرتفعة ــ متوسطة ثم منخفضة) .

ولاحظ أن الهيموغلوبين يكون ذا ألفة صعبة نوعاً ما بالنسبة للأكسجين ، وقد لوحظ أن أول جزيئة هيم من الجزيئات الأربعة الموجودة في الهيموغلوبين لا ترتبط مع الأكسجين إلا بصعوبة كبيرة ، ولكن ما إن ترتبط أول جزيئة هيم مع الأكسجين حتى تصبح أكسجة الجزيئات الهيمية المتبقية سهلة وتتم بسرعة كبيرة ، وإن هذا ما يسمى **بالعمل التعاوني أو التشاركي** .

والشكل التالي يوضح لكم ازدياد الألفة لجزيئات الهيم بمجرد أكسجة أول جزيئة .

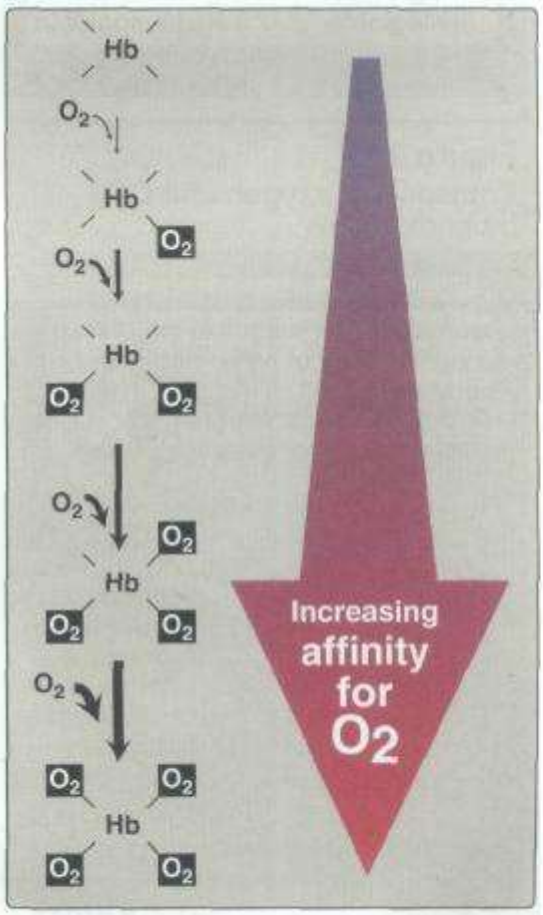


Figure 3.6
Hemoglobin binds oxygen with increasing affinity.

إذاً نتيجة لوجود أربع جزيئات هيمية ولكل جزيئة شكل فراغي معينة وألفة معينة للأكسجين فتستطيع هذه الجزيئات أن تتخلى عن أكسجينها عندما تصبح في ضغوط جزيئية للأكسجين متدرجة ما بين المرتفعة إلى المتوسطة إلى المنخفضة .

إن كلا من جزيئة الهيموغلوبين والميوغلوبين هي جزيئات حساسة وخاصة الشكل الفراغي لها ،والسؤال المطروح هل يحدث تغير في شكلها الفراغي عندما تأخذ الشكلين : المؤكسج ، وغير المؤكسج :

:

الجواب : نعم ، حيث تبين أن كلا من الهيموغلوبين والميوغلوبين عندما يكونان غير مؤكسجين فإن بنيتهما تكون **مشدودة** ، وعندما يكونان مؤكسجين فإن بنيتهما تكون **مرنة رخوة** :

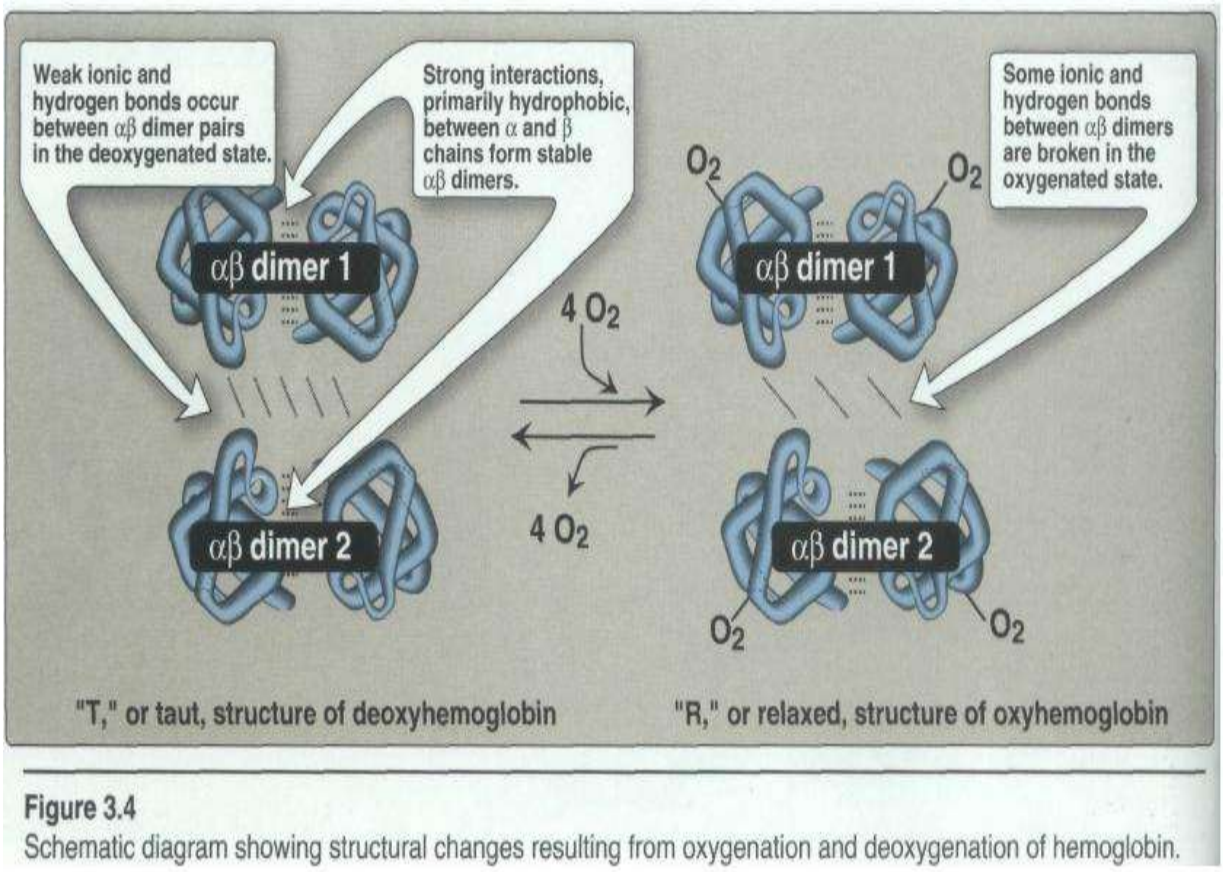


Figure 3.4
Schematic diagram showing structural changes resulting from oxygenation and deoxygenation of hemoglobin.

يساهم الهيموغلوبين بالوظائف الأتية وهي :

1) نقل الأكسجين .

2) نقل CO_2 .

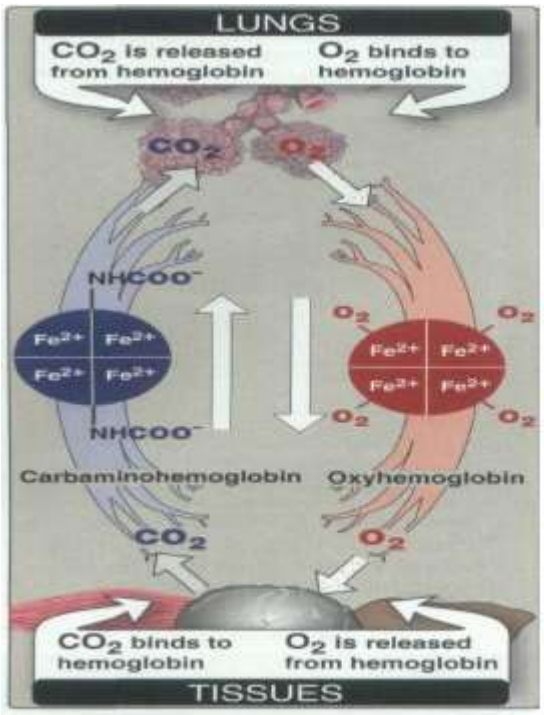


Figure 3.7
Transport of oxygen and CO_2 by hemoglobin.

يقوم بنقل الأكسجين وغاز ثاني أكسيد الكربون ، ويقوم كذلك بدور جملة دارئة كما يلي

يدخل إغاز ثاني أكسيد الكربون إلى الكريات الحمراء بشكل منحل ، وعندما يدخل تتم إماهته بوساطة أنزيم Anhydras-Carbonic الذي يحول CO_2 بوجود الماء إلى حمض الكربون ، وعندما يتشرد حمض الكربون فإنه يتحول إلى بروتون وشاردة البيكربونات :

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

وجود البروتون في الوسط يؤدي إلى أنخفاض درجة الـــ PH وحتى نحافظ على ثبات PH الدم فإن الهيموغلوبين يطلق أكسجينه ويربط بروتونات ، وتبين أن كل جزيئة هيموغلوبين تحرر أربع جزيئات من الأكسجين وتربط إليها بروتونين .

$$4O_2 + Hb \text{ <- - - - - - - - -> } nH^+ + Hb(O_2)_4 :$$

عندما تصل الجزيئة الهيموغلوبينية إلى مستوى الرئتين تحدث عملية معاكسة حيث يتم إطلاق البروتون المرتبط مع البيكربونات لتشكل حمض الكربون ومن ثم حمض الكربون يعطي غاز ثاني أكسيد الكربون الذي ينطلق مع هواء الزفير .

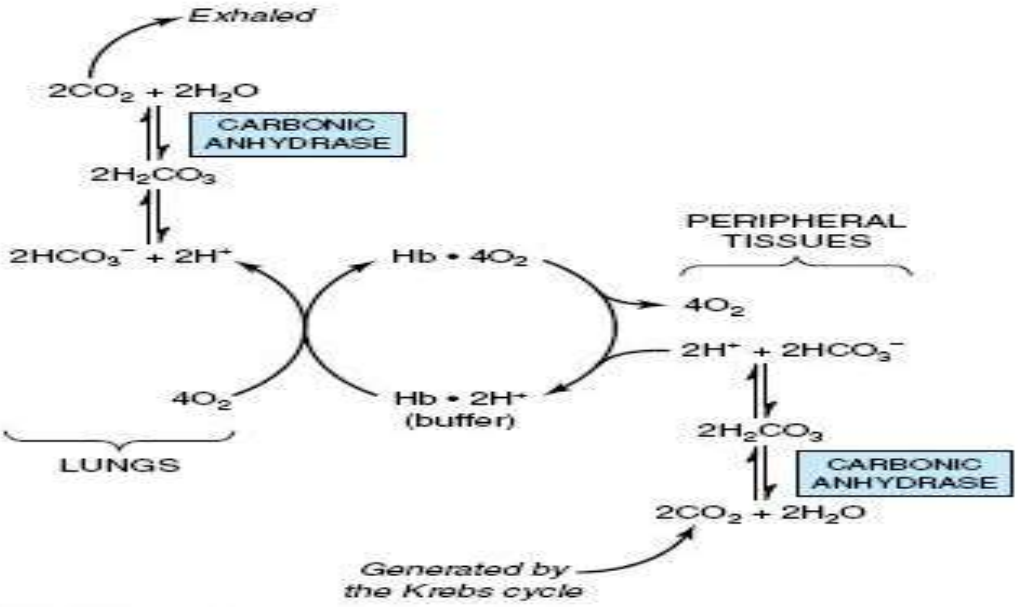


Figure 6–9. The Bohr effect. Carbon dioxide generated in peripheral tissues combines with water to form carbonic acid, which dissociates into protons and bicarbonate ions. Deoxyhemoglobin acts as a buffer by binding protons and delivering them to the lungs. In the lungs, the uptake of oxygen by hemoglobin releases protons that combine with bicarbonate ion, forming carbonic acid, which when dehydrated by carbonic anhydrase becomes carbon dioxide, which then is exhaled.

ـــ **الميوغلوبين** : هو فعال في تخزين الأكسجين داخل الخلاياوليس نقله.

حيث إن منحني الإشباع أو الارتباط أو التفارق بالنسبة للميوغلوبين له شكل قطع زائد .

ـــ P_{50} هو الضغط الجزيئي للأكسجين الذي يشبع نصف الجزيئات ، وهو كالتالي :

1) P_{50} للميوغلوبين = 1 مل زئبقي .

2) P_{50} للهيموغلوبين = 26 مل زئبقي .

ـــ منحني الإشباع للأكسجين بالنسبة للهيموغلوبين هو من النوع الأسي S أي أن ألفة الهيموغلوبين تجاه الأكسجين تكون منخفضة في الضغوط الجزيئية المنخفضة (ارتباط الجزيء الأول من الأكسجين مع تحت الوحدة الأولى للهيموغلوبين يكون ضعيفاً ، لكن ارتباط الجزيئات الأكسجينية الثلاثة المتبقة تكون بألفة أعلى) وتسمى هذه العملية بالتآثرات التعاونية (العمل التعاوني المشترك) ما بين تحت الوحدات ، وبالتالي فالهيموغلوبين له صفة تعاونية موجبة .

الهيموغلوبينات الثانوية:

إن الهيموغلوبين الطبيعي الموجود في أجسامنا هو الهيموغلوبين A(HbA) المكون من سلسلتين الفا وسلسلتين بيتا مع العلم خلال الأسابيع الأولى من الحمل تتم عملية أصطناع الخضاب الجنيني (Hb Gower) حيث يتكون من سلسلتين أيتا وسلسلتين أيبسلون في الكيس المحي الجنيني . وخلال عدة أسابيع يبدا الكبد الجنيني يحدث أصطناع الهيموغلوبين الجنيني HbF ومن ثم بنقي العظام :

1-الهيموغلوبين الجنيني Fetal Hb :

ـــ يتألف من سلسلتين ألفا ، وسلسلتين غاما .

ـــ يشكل 60% من الهيموغلوبين الطبيعي خلال الأشهر الاخيرة من الحمل و عند الولادة .

هو الهيموغلوبين الأكثر وفرة عند الأجنة .

واعتباراً من الشهر الثامن يبدأ الهيموغلوبين الطبيعي HbA بالحلول محل الهيموغلوبين الجنيني

2-الهيموغلوبين السكري HbA_{1C} :

ـــ يشكل الهيموغلوبين الغلوكوزي 5% بالحالة السوية من الهيموغلوبين الكلي في الكريات الحمراء

، بينما تصل هذه النسبة إلى نسبة عالية عند مرضى السكري ، ويعتبر مؤشراً هاماً لمراقبة الداء السكري طويل الأمد ،

ـــ معدل اصطناع الهيموغلوبين الغلوكوزي يتناسب طرداً مع تركيز الغلوكوز في الدم .تتم إضافة الغلوكوز للهيموغلوبين بشكل لا أنزيمي عندما يدخل الغلوكوز الدم

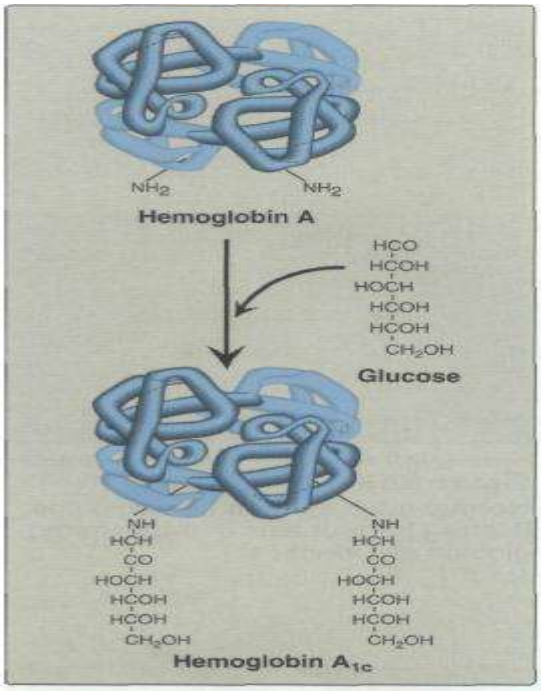


Figure 3.15
Nonenzymic addition of glucose to hemoglobin.

❖

ــ ارتباط الغلوكوز مع الهيموغلوبين غير عكوس ، لذلك يعكس معدل تركيز الغلوكوز على مدى 6 – 8 أسابيع سابقاً .

ــ يستخدم كمؤشر لمراقبة ارتفاع سكر الدم طويل الأمد خلال معالجة داء السكري .

ويتم الكشف عن هذا الهيموغلوبين في المخابر كل شهرين إلى ثلاثة أشهر لمراقبة مرضى السكر .

الاعتلالات الهيموغلوبينية Hemoglobinopthies :

اضطرابات ناتجة عن اصطناع جزيء الهيموغلوبين المضطرب بنيوياً أو اصطناع كميات غير كافية من الهيموغلوبين .

فقر الدم المنجلي : Sckill Cell anemia – HbS :

في حالة فقر الدم تصل كمية الخضاب إلى 7–8 غ / 100 مل ، بدلاً من 15 +– 2 غ /100 مل أو 14 +– 2 غ / 100 مل في الحالة الطبيعية

ــ هنا يحصل استبدال أحد الحموض الأمينية (طبعاً قد يكون ذا موقع هام) في بنية الهيموغلوبين الطبيعي بحمض أميني آخر مما يؤدي إلى حالة مرضية قد تكون خطيرة جداً .

مثال : تبين أنه في السلاسل بيتا في الهيموغلوبين وفي الموقع السادس (اعتباراً من النهاية الأمينية الحرة) يحصل استبدال حمض أميني ذو شحنة سالبة هو الغلوتامات Glu بحمض

أميني كاره للماء هو الفالين Val ، وإن الغلوتامات يتوضع على سطح الهيموغلوبين ، وذلك لأنه حمض أميني حمضي يشكل روابط هيدروجينية وبالتالي عندما يتم استبداله بالفالين فإن هذا سيؤدي إلى تغير في بنية الهيموغلوبين وسنكون أمام ما يسمى بالهيموغلوبين S (HbS) ونكون أمام فقر الدم المنجلي .

ملاحظة : فقر الدم ينجم عن طفرة وراثية .

ــ إن فقر الدم يؤدي إلى انخفاض كميات الخضاب في الدم مما ينتج عنه عواقب وخيمة ، وفي حالات فقر الدم المنجلي يتم تغير شكل الكرية الحمراء من الشكل القرصي إلى الشكل المنجلي وايضا فان تتغير خصائصها

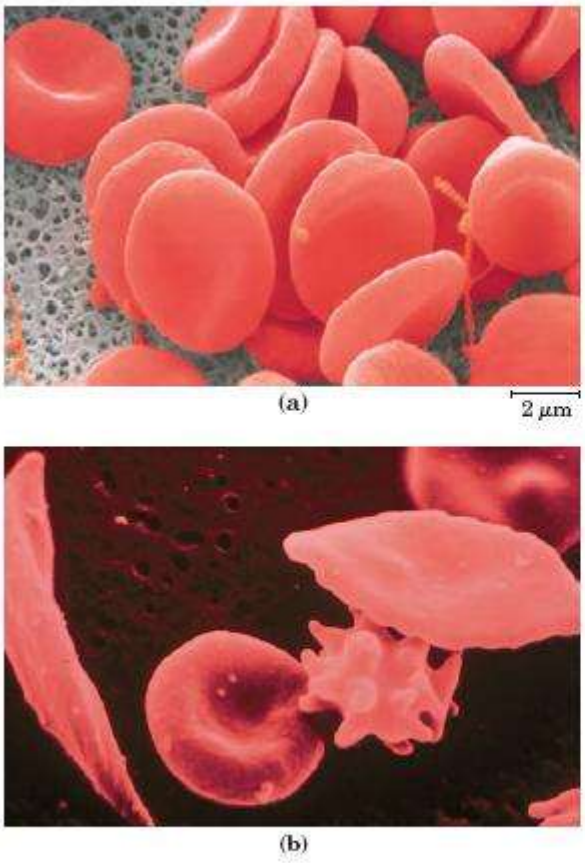


FIGURE 5–19 A comparison of uniform, cup-shaped, normal erythrocytes (a) with the variably shaped erythrocytes seen in sickle-cell anemia (b), which range from normal to spiny or sickle-shaped.

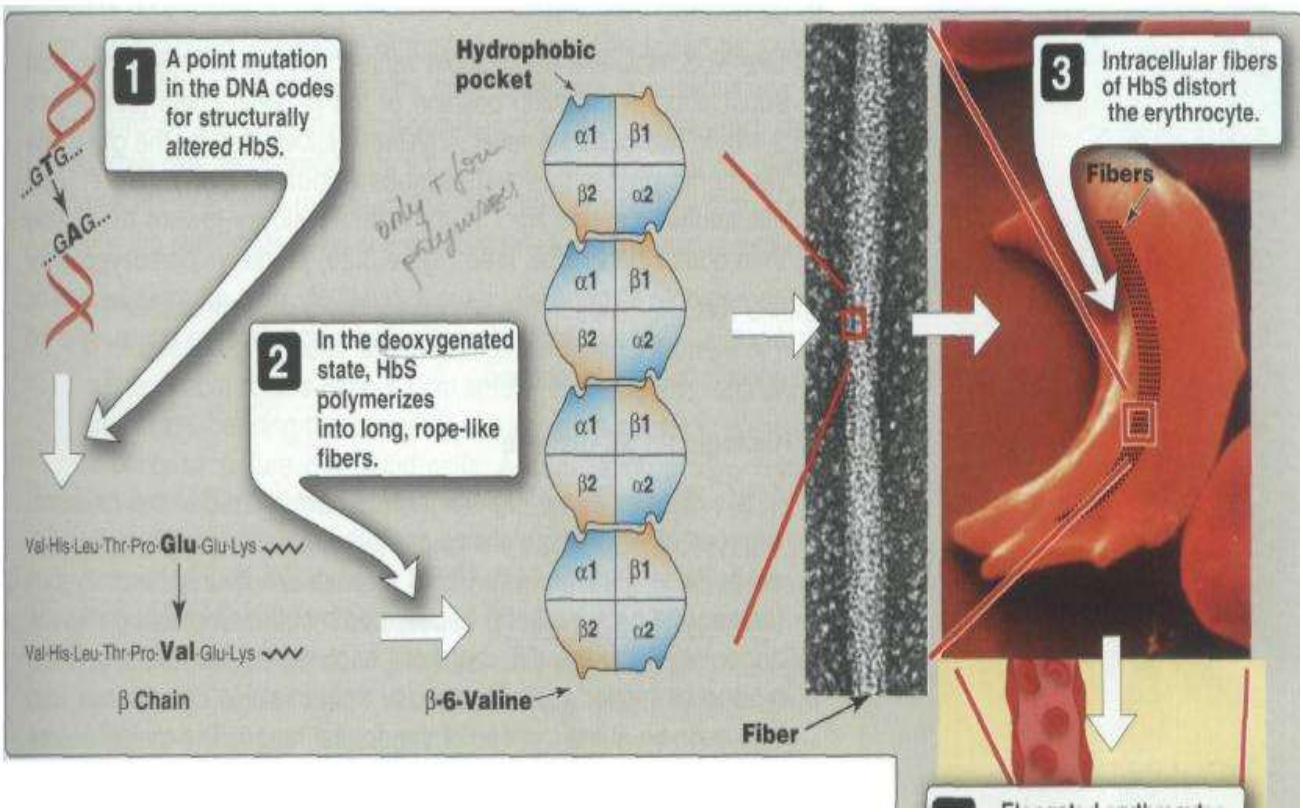
نتيجة تغير خصائص الخضاب حيث إن الكرية الحمراء تخذ سكلا منحياً متطاولاً أقرب لشكل المنجلة ، ويكون الغشاء هشاً ..

والسبب في ذلك يعود إلى أن استبدال الغلوتامات بالفالين في جزيئة الهيموغلوبين S يؤدي إلى تشكل ما يسمى باللطخة الدبقة ، ويوجد في هذه الجزيئة الهيموغلوبينية أيضاً ما يسمى بمتممة اللطخة الدبقة :

وإن الهيموغلوبين S غير المؤكسج يحتوي على اللطخة الدبقة ، وعلى متممتها ، وتكونان فعالتين ، أما المؤكسج فتكون فيه اللطخة الدبقة فعالة دون متمتها التي تكون مقنعة وغير فعالة ــ وبالتالي وبسبب وجود اللطخة الدبقة ومممتها ، ووجود جزيئات HbS بجانب بعضها البعض يحصل (تبلمر)ارتباط ما بين هذه الجزيئات داخل الكريات الحمراء مشكلة بالبداية هلام ومن ثم يتجمع ليشكل شبكة ليفية متبلمرة يؤدي إلى تغير شكل الكرية الحمراء إلى الشكل الإهليلجي أو الليفي القاسية ، والصورة التالية توضح لكم الفرق في الشكل ما بين الكرية الحمراء الطبيعية والمنجلية:

والشكل التالي يوضح لكم كيفية ارتباط الهيموغلوبينات S لتشكل أليافاً ، و نلاحظ في الشكل أن الهيموغلوبينات المرتبطة هي من النوع Deoxyhenoglubin S ، ونلاحظ أيضاً أن لكل جزيئة S لطختان دبقتان ، والشكل منزوع الأكسجين يحتوي على متممتين لهاتين اللطختين .

جريان كريات الدم الحمراء المنجلية : تتجمع مع بعضها البعض وفق سلاسل طويلة تعيق هذا الجريان ، ويؤدي ذلك إلى أن المريض لا يستطيع السير لمسافات طويلة أو العدو ، ويصاب كذلك بالدوار .



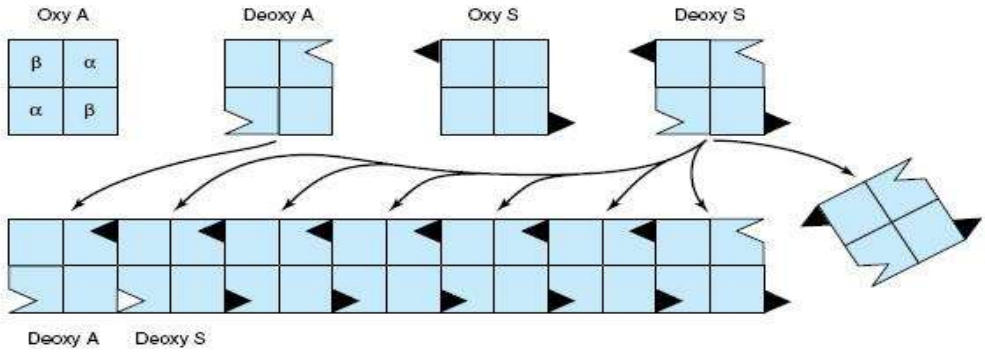


Figure 6–11. Representation of the sticky patch (▲) on hemoglobin S and its "receptor" (△) on deoxyhemoglobin A and deoxyhemoglobin S. The complementary surfaces allow deoxyhemoglobin S to polymerize into a fibrous structure, but the presence of deoxyhemoglobin A will terminate the polymerization by failing to provide sticky patches. (Modified and reproduced, with permission, from Stryer L: *Biochemistry,* 4th ed. Freeman, 1995.)

ملاحظة

إن فقر الدم المنجلي من الممكن أن يكون متماثل اللواقح أو متخالف اللواقح (أي قد تكون المورثتان طافرتين ، أو إحداهما طافرة فقط) وعندما يكون متخالف اللواقح فإن دم الطفل يكون حاوياً على الـــ HbS و HbA . ـــ متماثل الزيجوت : يشتمل فقط على HbS .

. ونستطيع معرفة أن دم الطفل حاوي على HbS فقط أو عليه وعلى الطبيعي عن طريق أخذ عينة من الدم ووضعها في الرحلان الكهربائي وسيكون المخطط الناتج كما يلي (حسب نوع المورثات) :

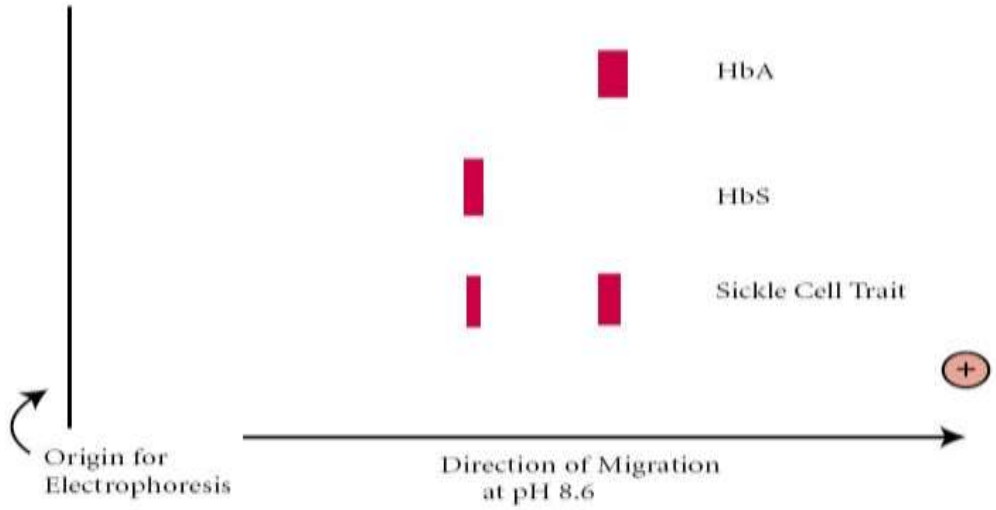


Figure 5–14 Migrations of normal and sickle cell hemoglobins. In electrophoresis at pH 8.6, normal hemoglobin (HbA) migrates more quickly to the positive pole than does the HbS found in sickle cell anemia. HbS has two fewer glutamate residues than does HbA (the two β^s-subunits each have a valine instead of a glutamate at position 6). Thus, HbS has a smaller negative overall charge, compared with HbA. Heterozygotes with the sickle cell trait can produce both HbA and HbS, and two bands are visible for these individuals.