الفصل الثالث

الهيموجلوبين Hemoglobin (Hb)

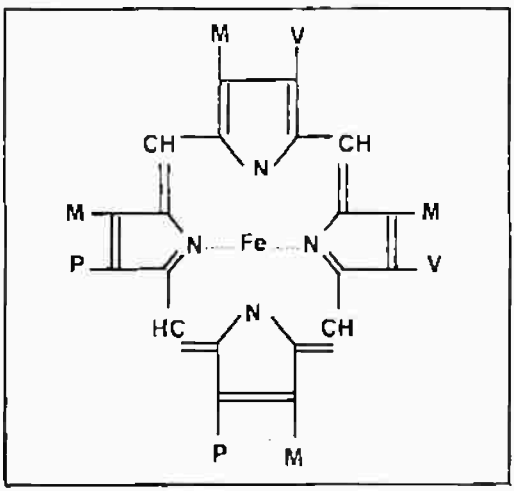
كيمياء الهيموجلوبين:

الهيموجلوبين عبارة عن صبغة تنفسية، تصنف كبروتين مقترن أو مركب، يتألف من جزء بروتينى وهو الجلوبين، ومجموعة بديلة prosthetic group تعرف بالهيم heme ويحتوى التركيب الرباعي للهيموجلوبين على ١٠.٠٠٠ ذرة من عناصر الهيدروجين والكربون والنيتروجين والأكسيجين والكبريت، إضافة إلى ٤ ذرات من الحديد (Fe). ويتألف الجزء الجلوبينى من ٤ سلاسل من عديدات الببتيد، تنتظم تحت نوعين. أما العدد الذى تم تعيينه من جزيئات الهيموجلوبين، فى كرية دم حمراء واحدة، فقد يصل إلى ٢٨٠ مليون جزيء. وبما أن كل ذرة حديد يمكنها الاتحاد بذرتين من الأكسيجين. عند حد التشبع، فإن كرية دم حمراء واحدة يمكنها أن تنقل ما يزيد على ٢ مليار ذرة أكسيجين!

ويعرف جزيء الهيموجلوبين، فى الإنسان الطبيعى البالغ، بالهيموجلوبين A أو: Hb A، ويتألف من سلسلتين من النوع ألفا وسلسلتين من النوع بيتا، و٤ مجموعات من الهيم، ويرمز له بالرمز $\alpha_2\beta_2$. وعلى هذا، فإن جزيء الهيموجلوبين، يتألف من أربعة جزيئات من الهيم، وأربع ذرات من الحديد، وأربع سلاسل تمثل بروتين الجلوبين. أما الهيم فيتألف من الحديد ثنائى التكافؤ Fe^{++} وحلقة البورفيرين porphyrin ring، ويعتبر القاسم المشترك فى تركيب بنية جميع أنواع الهيموجلوبين، وتتركز وظيفته الحيوية فى نقل الصبغات التى تحمل الأكسيجين إلى جميع خلايا الجسم. أما بروتين الجلوبين. فيختلف تركيبه قليلا من هيموجلوبين إلى آخر. وعلى سبيل المثال تتكون السلسلة ألفا (α) من ١٤١ حمضا أمينيا، بينما تتكون السلسلة بيتا (β) من ١٤٦ حمضا أمينيا. هذا. وقد توجد بعض الإحلالات المحدودة أو الواسعة سواء فى السلسلة α أم السلسلة β، فيعطى هذا أنواعا مختلفة من الهيموجلوبين. أما الجزء الثابت، فى جميع أنواع الهيموجلوبين، فيتمثل فى المجموعة البديلة التى تعرف بالهيم.

تركيب الهيموجلوبين:

لقد تم دراسة وفهم كل من التركيب البنائى structure والتركيب الفراغى conformation للهيموجلوبين جيدا، وذلك من خلال الفحص البللورى بواسطة الأشعة السينية، حيث تبين أن جميع أنواع الهيموجلوبين. فى الثدييات، يصل وزنها الجزيئى إلى حوالى ٦٥٠٠٠ وتوجد بشكل أساسى- على هيئة تراكيب رباعية tetramers. أما التركيب الفراغى للهيموجلوبين فمعقد، حيث تنثنى كل سلسلة لكى تتوافق الوحدات الأربعة فيما بينها، حتى تغطى الشكل الكروى العام. وترتبط السلاسل الأربعة عن طريق الروابط الهيدروجينية، والروابط الملحية والروابط الكارهة للماء، بحيث تقل جدا المساحات والفراغات الداخلية. أما مجموعة الهيم فتقع داخل نقرة مرتبطة بجزيئات الحمض الأمينى هيستيدين. فى سلسلة متعددة



شكل (٥): يوضح تركيب الهيم. لاحظ أن:
M- methyl; V- vinyl; & P- propionic acid

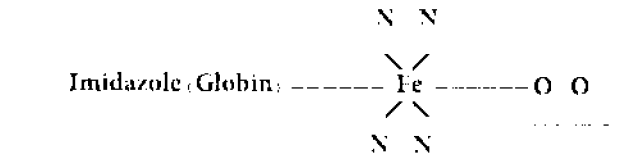
الببتيد (فى الموقع ٩٢ فى السلسلتين بيتا وجاما والموقع ٨٧ فى السلسلة ألفا). أما مجاميع حمض البروبيونيك القطبية فى جزىء الهيم. فتقع فى الجهة الخارجية

للسلسلة، بحيث تكون متاخمة للنيتروجين الموجب الشحنة، في كل من الحمضين الأمينيين: الليسين والأرجينين. أما مجاميع الفينيل اللاقطبية non- polar vinyl groups، فتوجد مطمورة في العمق، في الجزء الداخلي اللاقطبي للجزيء.

وقد اقترح كل من برُتز pertuz ورفاقه، أن المسافة بين الأحماض الأمينية اللاقطبية في المناطق اللولبية للجزيء، ومواقع جزيئات البرولين، في المناطق غير اللولبية، تحدد إلى حد كبير الشكل الفراغي النهائي لجزيء الهيموجلوبين. ويمكن أن يعلل ذلك للتشابه العام، في تراكيب جزيئات الهيموجلوبين المختلفة، على الرغم من اختلافات التتابع في الأحماض الأمينية.

مواصفات الهيموجلوبين:

تتمثل الصفة المهمة للهيموجلوبين في قدرته على الارتباط العكسي بالأكسيجين، حيث تمكنه هذه الخصيصة من القيام بوظيفته الأساسية ألا وهي نقل الأكسيجين خلال الدم. ويعني هذا التفاعل المتفرد، بقاء حديد الهيم في حالته الثنائية (أي على حيئة حديدوز Fe) فيتكون المركب الثابت أوكسيهيموجلوبين HbO2. أما عملية أكسدة الحديد، فيعوقها «غطاء» تصنعه المجاميع الكارهة للماء في مركب الجلوبين. وعلى هذا فيبدو مركب أوكسيهيموجلوبين HbO2 على النحو التالي (شكل ٦):

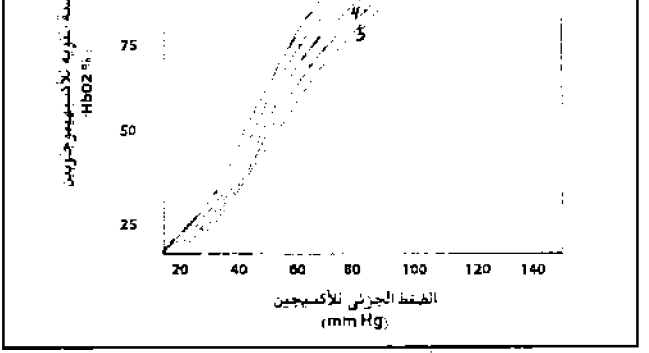


شكل (٦): يوضح تركيب أوكسيهيموجلوبين HbO

هذا، ويتحد الأكسيجين في مركب أوكسيهيموجلوبين HbO2 عن طريق رابطة تساهمية مع الحديد، ويعتبر النمط التشبعي الأكسيجيني للهيموجلوبين نموذجاً للتآزر التفاعلي، بين الوحدات الفرعية Sub units لجزيء البروتين؛ إذ إن كل وحدة فرعية يمكنها الارتباط بجزيء أكسيجين، وأن الجزيئات الأربعة من الأكسيجين ترتبط على هيئة تآزرية.

وتتمثل الوظيفة الأساسية للهيموجلوبين، في نقل الأكسيجين من الهواء، الداخل إلى الرئتين في عملية الشهيق، ثم تسليمه إلى أنسجة الجسم. ويتم إنجاز هذه المهمة من خلال صفته المتفردة، التي تتمثل في الارتباط بالأكسيجين. ويصل الهيموجلوبين إلى أعلى ارتباط له بالأكسيجين حينما يصل الضغط الجزئي (الذي يعبر به عادة عن تركيز الغازات) للأخير إلى ٩٧ مم زئبق ويعني هذا أنه حينما يصل الضغط الجزئي للأكسيجين في الرئتين إلى هذا الحد، فإن طاقة التحمل الأكسيجيني للهيموجلوبين تصل إلى حد التشبع. وعلى الجانب الآخر، فإن الضغط الجزئي للأكسيجين يصل في مواقع كثيرة من أنسجة الجسم إلى ٤٠مم زئبق. وعند هذا التركيز من الأكسيجين فإن طاقة التحمل الأكسيجيني للهيموجلوبين، تصبح فقط حوالي ٧٥٪ (شكل ٧). وفي هذه الحالة فإن حوالي ٢٥٪ من الأكسيجين المحمول على جزيئات الأكسيهيموجلوبين يتفكك لتتسلمه هذه الأنسجة.

ويتحكم في عملية التفكك هذه عاملان آخران، وهما مدى تواجد جزيئات ثاني أكسيد الكربون CO_2، وانخفاض درجة الأس الهيدروجيني pH. وكل من هذين العاملين



شكل (٧): يوضح منحنى الارتباط الأكسيجيني للهيموجلوبين (Hb) عند: (١) درجة أس هيدروجيني (pH)= ٧,٤؛ (٢) درجة أس هيدروجيني= ٧.٢؛ (٣) درجة أس هيدروجيني= ٧.٠؛ (٤) درجة أس هيدروجيني= ٦,٨؛ (٥) درجة تركيز جزئي لثاني أكسيد الكربون (pCO_2)= ٩٠ مم زئبق. فمع انخفاض درجة الأس الهيدروجيني في الأنسجة، حيث يتم إنتاج جزيئات ثاني أكسيد الكربون، تقل طاقة التحمل الأكسيجيني للهيموجلوبين.

يسود عادة فى الأنسجة. وعلى ذلك، فإن منحنى الارتباط الأكسيجينى للهيموجلوبين، يتم إزاحته إلى الناحية اليمنى فى وجود فيض من جزيئات ثانى أكسيد الكربون، وفى المواقع النسيجية التى ينخفض فيها الأس الهيدروجينى (شكل ٧).

وهذه الإزاحة تعنى أنه، عند هذا الضغط الجزئى المنخفض للأكسيجين فى الأنسجة، فإن طاقة التحمل الأكسيجينى للهيموجلوبين تقل؛ وبهذا ينطلق الأكسيجين ليصبح متاحا لهذه الأنسجة، التى تكون فى حاجة ماسة إليه.

هذا، ويندرج منحنى الارتباط الأكسيجينى للهيموجلوبين تحت ما يعرف بالنوع S، أو الشكل السيجمويدى. وهذه الميزة أو الخاصية تميز التفاعلات الخاصة بمواد الارتباط ligands مع البروتينات الألوستيرية، التى تتألف من وحدات فرعية عديدة، كما هو الحال بالنسبة للهيموجلوبين.

الملامح العامة للمنحنى السيجمويدى:

يتميز المنحنى السيجمويدى بجملة من المميزات التى نورد بعضها فيما يلى:

- تقل درجة التفاعل، عند نقطة ما من هذا المنحنى، لتصبح عند أدنى مستوى لها، حينما يقل تركيز مواد الارتباط ligands، وهى هنا جزيئات الأكسيجين.
- ويلاحظ أيضا، من خلال المنحنى السابق، أنه خلال مجال ضيق من تركيز مادة الارتباط، وهى هنا الأكسيجين، تحدث زيادة حادة فى عملية الارتباط تلك.
- كما يلاحظ أيضا أنه فيما وراء تركيز معين لمادة الارتباط، يصل المنحنى إلى وضع الاستقرار plateau حيث لا يبدى زيادة فى عملية الارتباط، مهما زادت مادة الارتباط- أى تركيز جزيئات الأكسيجين.

هذا. وتؤثر الأنسجة الأخرى فى قابلية ارتباط الهيموجلوبين بالأكسيجين أيضا. إن اكتشاف ضعف قابلية ارتباط الهيموجلوبين بالأكسيجين، حينما يكون الهيموجلوبين داخل الخلايا، عنه حينما يكون حرا فى المحلول قد عجل باكتشاف مركب ٢، ٣- ثنائى فوسفو حمض الجليسريك (2, 3- diphosphoglycerate or DPG) كما أوضح بنشز Benesches سنة ١٩٦٧، حيث يقلل مركب DPG من قابلية ارتباط الهيموجلوبين بالأكسيجين بقدر كبير، يصل إلى ٢٦ ضعفا. فعند المناطق

(الجبلية) العالية high altitudes تقل قابلية الشخص للأكسجين بسبب زيادة محتوى خلايا دمه الحمراء لمركب: ٢، ٣- ثنائي فوسفو حمض الجليسريك DPG

وهذا التأثير الذي يقلل من قابلية ارتباط الهيموجلوبين بالأكسجين. يتم بسبب قابلية اتحاد مركب DPG بالهيموجلوبين (Hb)، وليس بالأكسيهيموجلوبين (HbO_2). وقد وجد مؤخرا أن مركب DPG له مواقع ارتباط محددة داخل جزيء الهيموجلوبين. وأن عملية الأكسجة (أي ارتباط الأكسجين بالهيموجلوبين) تدفع بجزيئات مركب DPG خارجا. وذلك لأن حجم الموقع المركزي النشط المخصص للارتباط به يصبح في هذه الحالة صغيرا جدا.

هذا، ويتفاعل الهيموجلوبين والبروتينات الأخرى الشبيهة (أي المرتبطة بالهيم) مع بعض المركبات الأخرى، مثل أول أكسيد الكربون CO، وأيونات السيانيد، وجزيئات أكسيد النيتريك، وأيزوسيانات الإيثيل ethyl isocyanate، لكي تعطي مركبات معقدة complexes؛ ذلك أن للهيموجلوبين قابلية هائلة للارتباط بجزيئات أول أكسيد الكربون، تفوق بكثير قابليته للارتباط بجزيئات الأكسجين (بأكثر من ٢٠٠ مرة)، وعلى هذا فإن تكون مركب كاربوكسيهيموجلوبين carboxyhemoglobin، ينجم عنه إزاحة أو تنحية لجزيئات الأكسجين، وهو ما يعرف بالتسمم الناتج عن أول أكسيد الكربون. وثمة مواد أخرى، يمكن أن تسبب تكون معقدات أو مركبات تشبه الكاربوكسيهيموجلوبين، مما يقلل من كمية المتاح من الهيموجلوبين، الذي يمكنه نقل جزيئات الأكسجين.

وفي التفاعلات المذكورة آنفا، تظل ذرات الحديد الموجودة في الهيموجلوبين في حالة حديدوز Fe^{++}. وهناك أيضا بعض المستحضرات، مثل فريسيانيد ferricyanide، يمكنها أن تؤكسد أيونات الحديدوز إلى أيونات الحديديك Fe^{+++} أما المركب الناتج عن ذلك فيسمى ميتهيموجلوبين methemoglobin وهناك عدد من العقاقير الطبية، مثل حمض أسيتايل سالسيليك acetylsalicylic acid والسلفونامايد، يمكن أن تؤدي إلى هذا التفاعل. هذا، وتصل النسبة الطبيعية لتركيز مركب ميتهيموجلوبين في الدم إلى حوالي ٢٪.

أما الزيادة في هذه النسبة عن ذلك فقد تؤدي إلى مرض يعرف بفرط (أو زيادة) الميتهيموجلوبين في الدم methemoglobinemia الذي يمكن اختزاله إلى الهيموجلوبين عن طريق مادة دايثيونيت dithionite.

ويصف الجدول التالى (جدول رقم ٢) العلاقة بين العمر من ناحية (عمر يوم. عمر سنة. عمر ١٠ سنوات. والبالغون من الذكور والإناث) وبعض القيم الطبيعية لمؤشرات خلايا الدم الحمراء كالهيموجلوبين (معبرا عنه بالجرام/ عشر لتر) ومتوسط حجم الكرية (مقدار بالفمتولتر) والحجم الخلوى المضغوط (الهيماتوكريت) معبرا عنه بالنسبة المئوية.

ومن أهم الخصائص الملاحظة فى هذه القيم هو أنها تقل مع الزمن. ففى أثناء مرحلة البلوغ. فمن الملاحظ بوضوح أن قيم الهيموجلوبين، والحجم الخلوى المضغوط. تقل فى الإناث عند مقارنتها بمثيلاتها فى الذكور.

جدول رقم (٢): يوضح بعض القيم الطبيعية لخلايا الدم الحمراء.

العمر	الهيموجلوبين (جم/ ١٠٠ ميلليلتر)	متوسط الحجم الكرة (فيمتولتر)	الحجم الخلوى المضغوط (٪)
يوم واحد	١٤ - ٢٢	٩٨ - ١٢٠	٥٠ - ٧٠
سنة واحدة	١٠ - ١٣	٧٠ - ٩٥	٣٠ - ٤٠
١٠ سنوات	١١.٥ - ١٥.٥	٧٥ - ٩٥	٣٥ ٤٥
البالغون من الذكور	١٣ - ١٨	٧٥ - ٩٩	٤٠ - ٥٤
البالغات من الإناث	١٢ - ١٦	٧٥ - ٩٩	٣٧ - ٤٨

□□□