

الفصل الثالث

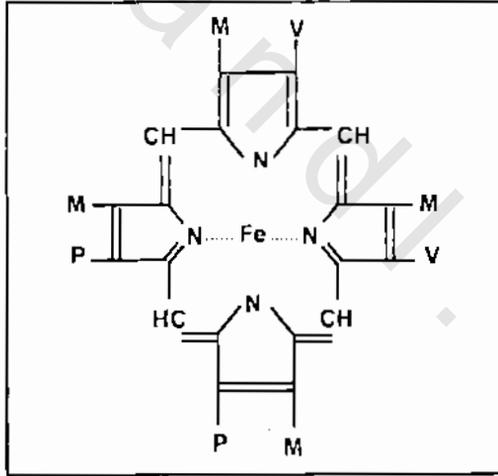
الهيموجلوبين (Hb) Hemoglobin

كيمياء الهيموجلوبين:

الهيموجلوبين عبارة عن صبغة تنفسية. تصنف كبروتين مقترن أو مركب، يتألف من جزء بروتيني وهو الجلوبين، ومجموعة بديلة prosthetic group تعرف بالهيم heme ويحتوي التركيب الرباعي للهيموجلوبين على ١٠.٠٠٠ ذرة من عناصر الهيدروجين والكربون والنيتروجين والأكسجين والكبريت، إضافة إلى ٤ ذرات من الحديد (Fe). ويتألف الجزء الجلوبيني من ٤ سلاسل من عديدات الببتيد. تفتطم تحت نوعين. أما العدد الذي تم تعيينه من جزيئات الهيموجلوبين، في كرية دم حمراء واحدة، فقد يصل إلى ٢٨٠ مليون جزيء. وبما أن كل ذرة حديد يمكنها الاتحاد بذرتين من الأكسجين. عند حد التضيق، فإن كرية دم حمراء واحدة يمكنها أن تنقل ما يزيد على ٢ مليار ذرة أكسجين! ويعرف جزء الهيموجلوبين، في الإنسان الطبيعي 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 جزء الهيموجلوبين، يتألف من أربعة جزيئات من الهيم، وأربع ذرات من الحديد، وأربع سلاسل تمثل بروتين الجلوبين. أما الهيم فيتألف من الحديد ثنائي التكافؤ Fe^{2+} وحلقة البورفيرين porphyrin ring، ويعتق القاسم المشترك في تركيب بنية جميع أنواع الهيموجلوبين، وتتركز وظيفته الحيوية في نقل الصبغات التي تحمل الأكسجين 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 في السلسلة α أم السلسلة β ، فيعطى هذا أنواعا مختلفة من الهيموجلوبين. أما الجزء الثابت، في جميع أنواع الهيموجلوبين، فيتمثل في المجموعة البديلة التي تعرف بالهيم.

تركيب الهيموجلوبين:

لقد تم دراسة وفهم كل من التركيب البنائى structure والتركيب الفراغى conformation للهيموجلوبين جيدا، وذلك من خلال الفحص البلورى بواسطة الأشعة السينية، حيث تبين أن جميع أنواع الهيموجلوبين- فى الثدييات، يص وزنها الجزيئى إلى حوالى ٦٥.٠٠٠ وتوجد- بشكل أساسى- على هيئة تراكيب رباعية tetramers. أما التركيب الفراغى للهيموجلوبين فمعقد، حيث تتثنى كل سلسلة لى تتوافق الوحدات الأربعة فيما بينها، حتى تغطى الشكل الكروى العام. وترتبط السلاسل الأربعة عن طريق الروابط الهيدروجينية، والروابط الملحية والروابط الكارهة للماء. بحيث تقف جدا المساحات والفراغات الداخلية. أما مجموعة الهيم فتقع داخل نقرة مرتبطة بجزيئات الحمض الأمينى هيسثيدين. فى سلسلة متعددة



شكل (٥): يوضح تركيب الهيم. لاحظ أن:

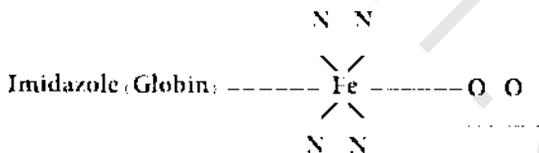
M- methyl; V- vinyl; & p- propionic acid

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

للسلسلة، بحيث تكون مناخمة للنيتروجين الموجب الشحنة، في كل من الحمضين الأمينيين: الليسين والأرجينين. أما بجاميع الفينيل اللاقطبية non-polar vinyl groups، فتوجد مضمورة في العمق، في الجزء الداخلي اللاقطبي للجزء. وقد اقترح كل من برترز pertuz ورفاقه، أن المسافة بين الأحماض الأمينية اللاقطبية في المناطق اللولبية للجزء. ومواقع جزيئات البرولين، في المناطق غير اللولبية، تحدد إلى حد كبير الشكل الفراغي النهائي لجزء الهيموجلوبين. ويمكن أن يعزل ذلك للتشابه العام، في تراكيب جزيئات الهيموجلوبين المختلفة. على الرغم من اختلافات التتابع في الأحماض الأمينية.

مواصفات الهيموجلوبين:

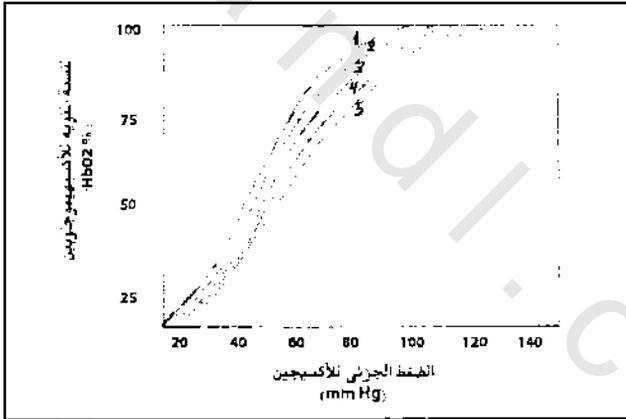
تتمثل الصفة المهمة للهيموجلوبين في قدرته على الارتباط العكسي بالأكسجين، حيث تمكنه هذه الخصيصة من القيام بوظيفته الأساسية ألا وهي نقل الأكسجين خلال الدم. ويعني هذا التفاعل المنفرد، بقاء حديد الهيم في حالته الثنائية (أي على هيئة حديدوز Fe) فيتكون المركب الثابت أو كسيهيموجلوبين HbO₂. أما عملية أكسدة الحديد، فيعوقها غطاء تصنعه المجاميع الكارهة للماء في مركب الجلوبيين. وعلى هذا فيبدو مركب أو كسيهيموجلوبين HbO₂ على النحو التالي (شكل ٦):



شكل (٦): يوضح تركيب أو كسيهيموجلوبين HbO₂

هذا، ويتحد الأكسجين في مركب أو كسيهيموجلوبين HbO₂ عن طريق رابطة تساهمية مع الحديد، ويعتبر النمط التشبعي الأكسيجيني للهيموجلوبين نموذجاً للتأزر التفاعلي. بين الوحدات الفرعية Sub units لجزء البروتين، إذ إن كل وحدة فرعية يمكنها الارتباط بجزء أكسيجين، وأن الجزيئات الأربعة من الأكسيجين ترتبط على هيئة تأزرية.

وتتمثل الوظيفة الأساسية للهيموجلوبين، في نقل الأوكسجين من الهواء، الداخل إلى الرئتين في عملية الشيق، ثم تسليمه إلى أنسجة الجسم. ويتم إنجاز هذه المهمة من خلال صفته المفردة، التي تتمثل في الارتباط بالأوكسجين. ويصل الهيموجلوبين إلى أعلى ارتباط له بالأوكسجين حينما يصل الضغط الجزئي (الذي يعبر به عادة عن تركيز الغازات) للأخير إلى ٩٧ مم زئبق ويعنى هذا أنه حينما يصل الضغط الجزئي للأوكسجين في الرئتين إلى هذا الحد، فإن طاقة التحمل الأوكسيجيني للهيموجلوبين تصل إلى حد التشبع. وعلى الجانب الآخر، فإن الضغط الجزئي للأوكسجين يصل في مواقع كثيرة من أنسجة الجسم إلى ٤٠ مم زئبق. وعند هذا التركيز من الأوكسجين فإن طاقة التحمل الأوكسيجيني للهيموجلوبين، تصبح فقط حوالى ٧٥٪ (شكل ٧). وفي هذه الحالة فإن حوالى ٢٥٪ من الأوكسجين المحمول على جزيئات الأوكسيميوجلوبين يتفكك لتسلمه 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 الأوكسيجيني 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 الأوكسيجيني للهيموجلوبين.

يسود عادة في الأنسجة. وعلى ذلك، فإن منحني الارتباط الأكسيجيني للهيموجلوبين، يتم إزاحته إلى الناحية اليمنى في وجود فيض من جزيئات ثاني أكسيد الكربون، وفي المواقع النسيجية التي ينخفض فيها الأس الهيدروجيني (شكل ٧).

وهذه الإزاحة تعني أنه، عند هذا الضغط الجزئي المنخفض للأكسيجين في الأنسجة، فإن طاقة التحمل الأكسيجيني للهيموجلوبين تقل؛ وبهذا ينطلق الأكسيجين ليصبح متاحا لهذه الأنسجة، التي تكون في حاجة ماسة إليه.

هذا، ويندرج منحني الارتباط الأكسيجيني للهيموجلوبين تحت ما يعرف بالتنوع S، أو الشكل السيجمويدي. وهذه الميزة أو الخاصية تميز التفاعلات الخاصة بمواد الارتباط ligands مع البروتينات الألوستيرية، التي تتألف من وحدات فرعية عديدة، كما هو الحال بالنسبة للهيموجلوبين.

الملاحظات العامة للمنحنى السيجمويدي:

يتميز المنحنى السيجمويدي بجملة من المميزات التي نورد بعضها فيما يلي:

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

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

(الجبلية) العائية high altitudes تقل قابلية الشخص للأوكسجين بسبب زيادة محتوى خلايا دمه الحمراء لمركب: ٢، ٣- ثنائي فوسفو حمض الجلبيريك DPG وهذا التأثير الذي يقلل من قابلية ارتباط الهيموجلوبين بالأوكسجين. يتم بسبب قابلية اتحاد مركب DPG بالهيموجلوبين (Hb)، وليس بالأوكسيهيموجلوبين (HhO). وقد وجد مؤخرا أن مركب DPG له مواقع ارتباط محددة داخل جزيء الهيموجلوبين. وأن عملية الأكسجة (أى ارتباط الأوكسجين بالهيموجلوبين) تدفع بجزيئات مركب DPG خارجا، وذلك لأن حجم الموقع المركزى النشط المخصص لارتباطه يصح في هذه الحالة صغيرا جدا.

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

وفى التفاعلات المذكورة آنفا. تظل ذرات الحديد الموجودة فى الهيموجلوبين فى حالة حديدوز Fe²⁺. وهناك أيضا بعض المستحضرات، مثل فريسيانيد ferricyanide. يمكنه أن تؤكسد أيونات الحديدوز إلى أيونات الحديدك Fe³⁺ أما المركب الناتج عن ذلك فيسمى ميتهموجلوبين methemoglobin وهناك عدد من العقاقير الطبية. مثل حمض أسيتايل ساليسيليك acetylsalicylic acid والسلفوناميد، يمكن أن تؤدي إلى هذا التفاعل. هذا، وتصل النسبة الطبيعية لتركيز مركب ميتهموجلوبين فى الدم إلى حوالى ٢٪.

أما الزيادة فى هذه النسبة عن ذلك فقد تؤدي إلى مرض يعرف بقرط (أو زيادة) الميتهموجلوبين فى الدم methemoglobinemia الذى يمكن اختزاله إلى الهيموجلوبين عن طريق مادة دايثيونيت dithionite.

ويصف الجدول التالي (جدول رقم ٢) العلاقة بين العمر من ناحية (عمر يوم .
 عمر سنة . عمر ١٠ سنوات . وبالبلوغ من الذكور والإناث) وبعض القيم الطبيعية
 لؤشرات خلايا الدم الحمراء كالهيموجلوبين (معبرا عنه بالجرام/ عشر لتر) ومتوسط
 حجم الكرية (مقدار بالمقدونتر) والحجم الخلوي المظغوط (الهيماتوكريت) معبرا عنه
 بالنسبة المئوية.

ومن أهم الخصائص الملاحظة في هذه القيم هو أنها تقل مع الزمن. ففي أثناء مرحلة
 البلوغ. فمن الملاحظ بوضوح أن قيم الهيموجلوبين، والحجم الخلوي المظغوط. تقل في
 الإناث عند مقارنتها بمثيلاتها في الذكور.

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

| العمر | الهيموجلوبين (جم/ ١٠٠ ميليلتر) | متوسط الحجم الكرية (فيمتولتر) | الحجم الخلوي المظغوط (%) |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| 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 |
| البلوغ من الذكور | ١٣ - ١٨ | ٧٥ - ٩٩ | ٤٠ - ٥٤ |
| البلغات من الإناث | ١٢ - ١٦ | ٧٥ - ٩٩ | ٣٧ - ٤٨ |

□□□