وَقُل رَّبِّ زِدْنِي عِلْمًا

النادي الطبي

RESPIRATORY SYSTEM

HAYAT BATCH

SUBJECT : Biochemistry

LEC NO. : 4

DONE BY : Mofeed&Osama

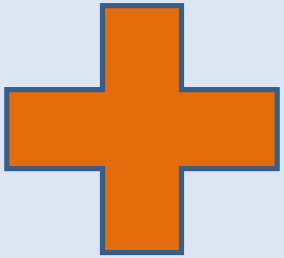
http://www.medclubhu.weebly.com/

Role of hemoglobin in acid base balance

By

Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

Hemoglobin

Heme  Globin

Globin

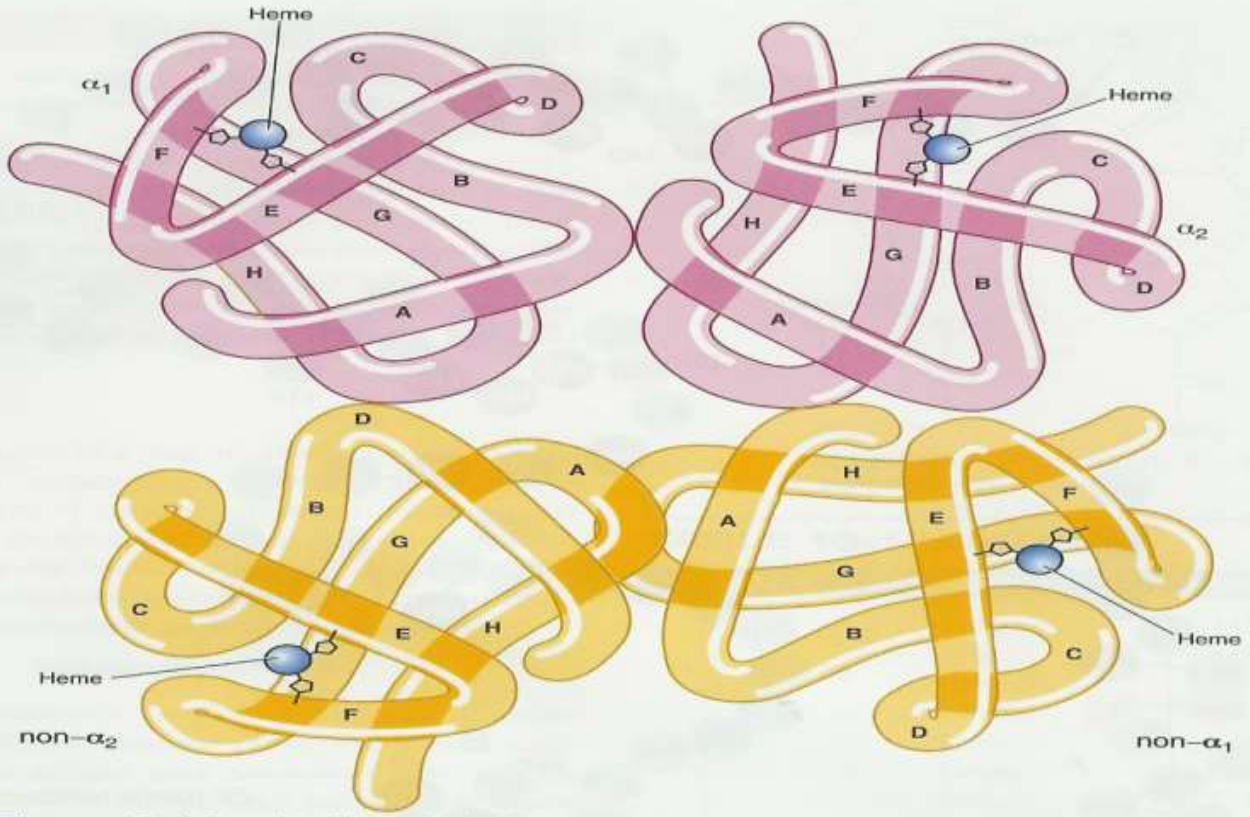


Figure 10-4 Complete Hb molecule. Heme is suspended between the E and F helices of the polypeptide chain. Pink represents α 1 (*left*) and α 2 (*right*); yellow represents non-α 2 (*left*) and non-α 1 (*right*).

Rodak, Hematology, third edtion

Globin

- **Tetramer : 4 polypeptide chains.**
- **Each polypeptide chain is formed of 7 or 8 helices which are termed A-B-C-D…….**
- **There are 4 types of the polypeptide chains that may enter in the formation of Hb (α-β-γ-δ).**

- α –chain → 141 amino acids

(α chain gene is on chromosome 16)

- β-γ-δ chains → 146 amino acids

(β-γ-δ chain genes are on chromosome 11)

- **Hb is composed of 2 α and 2 either β , γ or δ**

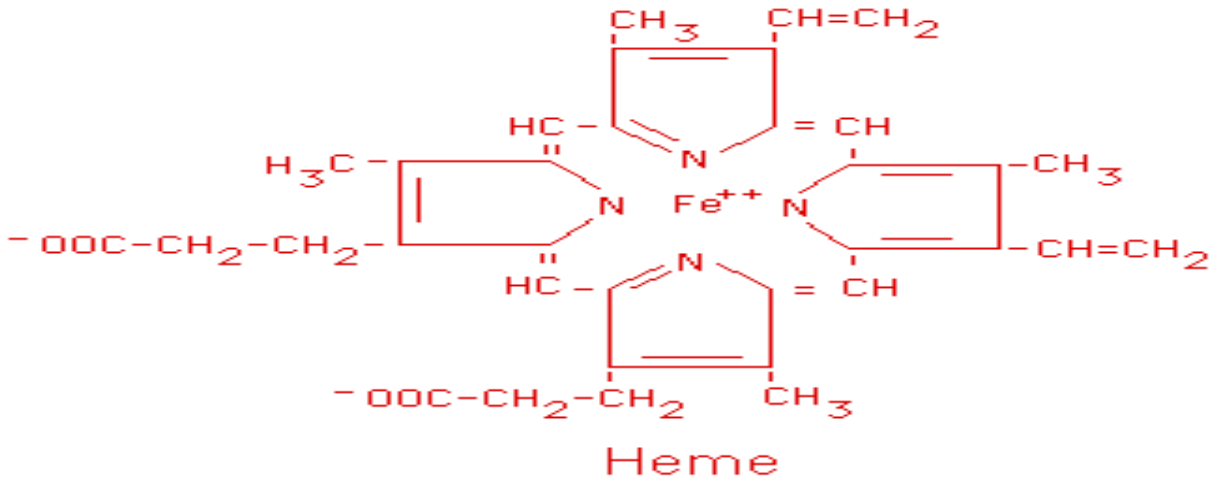
- **Hemoglobin A, the major hemoglobin in adults, is composed of 2 α chains and 2 β chains.**

  (two identical dimers, (αβ)1 and (αβ)2)

بسم الله الرحمن الرحيم اليوم حنحكي عن الRole بتاع الهيموغلوبين في الacid base balance بس قبل ما نحكي عنه تعالو نسترجع الstrcture بتاع الهيموغلوبين من اسمه هو عبارة عن Heme+Globin طيب شو هو الGlobin وشو هو الHeme
الGlobin هو عبارة عن tetramer يعني عبارة عن 4 polypeptide chains كل وحدة منهم عبارة عن ٧ او ٨ helices يعني ايه الكلام هاظ يعني لو نتذكر الprimary وال socandry وال therchary strcture بتاع البروتين اللي اخذناه السنة الي راحت مش كان عنا الpolypiptide chain الsocandry strcture بتاعها ممكن تاخذ شكل helices form فا احنا احنا هون الpolypeptide chain كل وحدة منهم عبارة عن ٧ او ٨ helices وماخذين احرف a,b,c... يعني الa عبارة عن helics كده وهكذا وهظول الhelices مرتبطين مع بعض ب raigon اسنها deconcting raigon بتربط a مع b وb مع c وهكذا

طيب انا في عندي اربع انواع من الpolypeptide chains الفا وبيتا وغاما ودلتا واحنا المفروض عارفينهم يعني
اول نوع هو الalpha chain الجين المسؤول عن تصنيعه موجود على الكروموسوم رقم ١٦ طيب باقي الchains بيتا وغاما ودلتا الجين المسؤول عن تصنيعهم موجود على الكروموسوم رقم ١١ وهطول عدد الA.A اللي موجود فيهم ١٤٦ اما الفا عدد الA.A فيه ١٤١ هسا اي هيموغلوبين بيتكون من ثنتين الفا ومعاه ثنتين من الباقيين بيتا وغاما بدلتا طبعا هاظ معناه انه في عنا انواع من الهيموغلوبين زي محنا المفروض عارفين من HLS 😁 هسا الadult بيكون الmajor form of hemoglobin بيتكون من ثنتين الفا وثنتين بيتا اللي هو HbA الثنتين الفا والثنيتن بيتا ماسكين مع بعض ازاي عاملين two identical dimers يعني كل اثنين ماسكين ببعض عاملين dimer فمكونين الdimer الاولاني alpha-beta1 والثاني alpha-beta2 هاظ بالنسبة للglobin

Heme



Heme

- The iron atom of heme occupies the central position of the porphyrin ring.

- In Hb iron is in the ferrous state (Fe^{++})
- Ferrous iron (Fe^{++}) has 6 valencies.
- Iron carries oxygen.

هسا خلينا نروح على الHeme part نبص عليه كده الring اللي احنا شايفينها الكبيرة هاي اسمها porphyrin ring طيب تفاصيلها ايه هاي الporphyrin ring ديه عبارة عن four rings صغيرين كده اسمهم الpyrole rings يبقى الring الكبيرة جواتها four rings صغار مرتبطات مع بعض بروابط معينة طيب بنص الporphin ring شايفين ferrous iron حديد بالferrous state اللي هو Fe+2 لازم لازم الحديد اللي جوا الهيموغلوبين يكون بالفـferrous state لو كان بformـ ثانية غير الFe+2 الهيموغلوبين رح يفقد وظيفته الاساسية اللي هي transport of oxygen هسا الiron وهو بال ferrous state بيكون اله 6 valencies يعني has the ability to concted to sex defferant atoms or molcules فمثلا قدامنا عنا الربع دراعات احتا عارفين هو ماسك بايه ماسك مع اربعة نايتروجين يعني اربعة من الستة هو قادر يرتبط بالنايتروجين اللي بالpyrole rings بتاعت porphyrin ring بتاعتي يبقى فاضل حاجتين ايه هما واحد منهم الاكسجين مش احنا قلنا انه الهيموغلوبين عشان يقدر يقوم بوظيفته لازم يكون الiron بحالة الferrous مهو الiron هو اللي بيحمل الاكسجين هسا احنا عرفنا بخمس شغلات من الستة اللي الiron بيقدر يمسك فيهم طيب شو هي الحاجة السادسة هاي حنشوفها بعد شوي 😉 هسا عرفنا الglobin والheme هسا بدنا نعرف ازاي الهيم بيمسك بالغلوبين يلا نشوف

Attachment of heme with globin chain

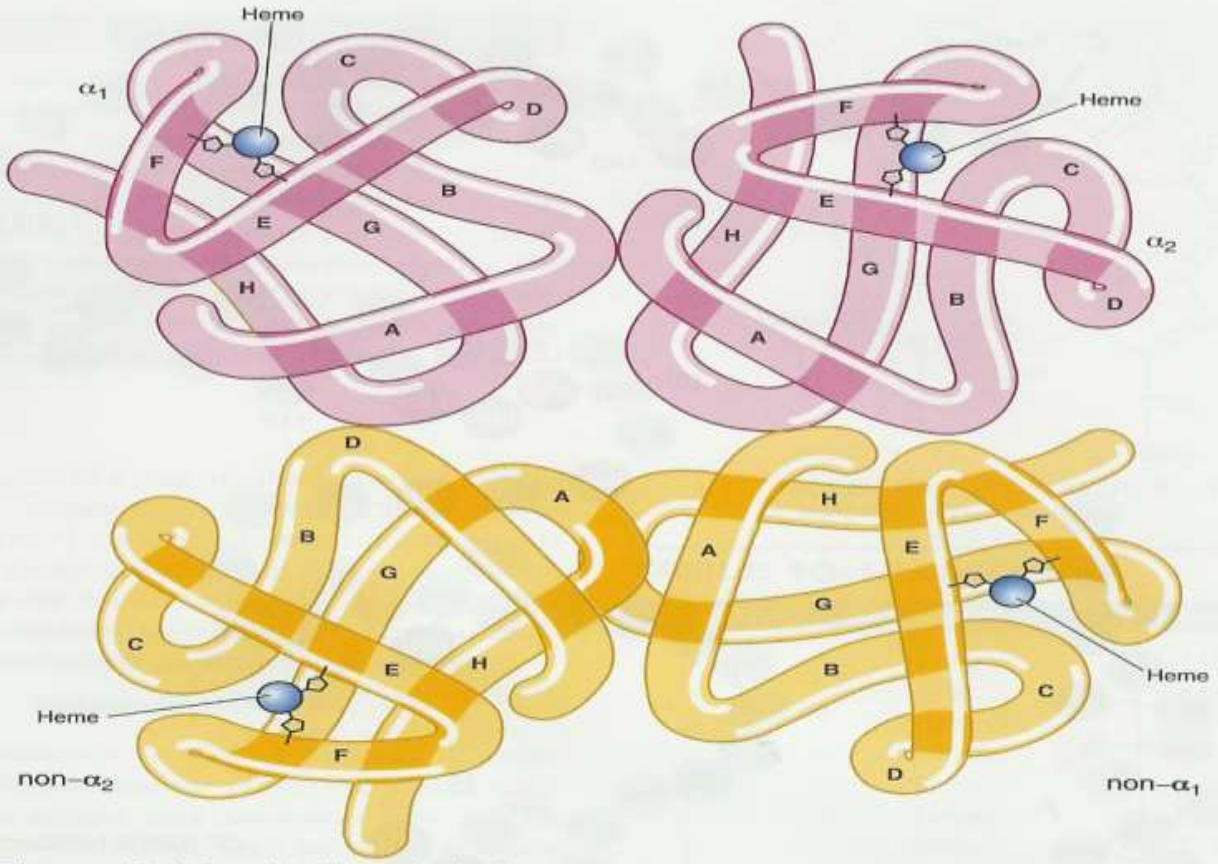
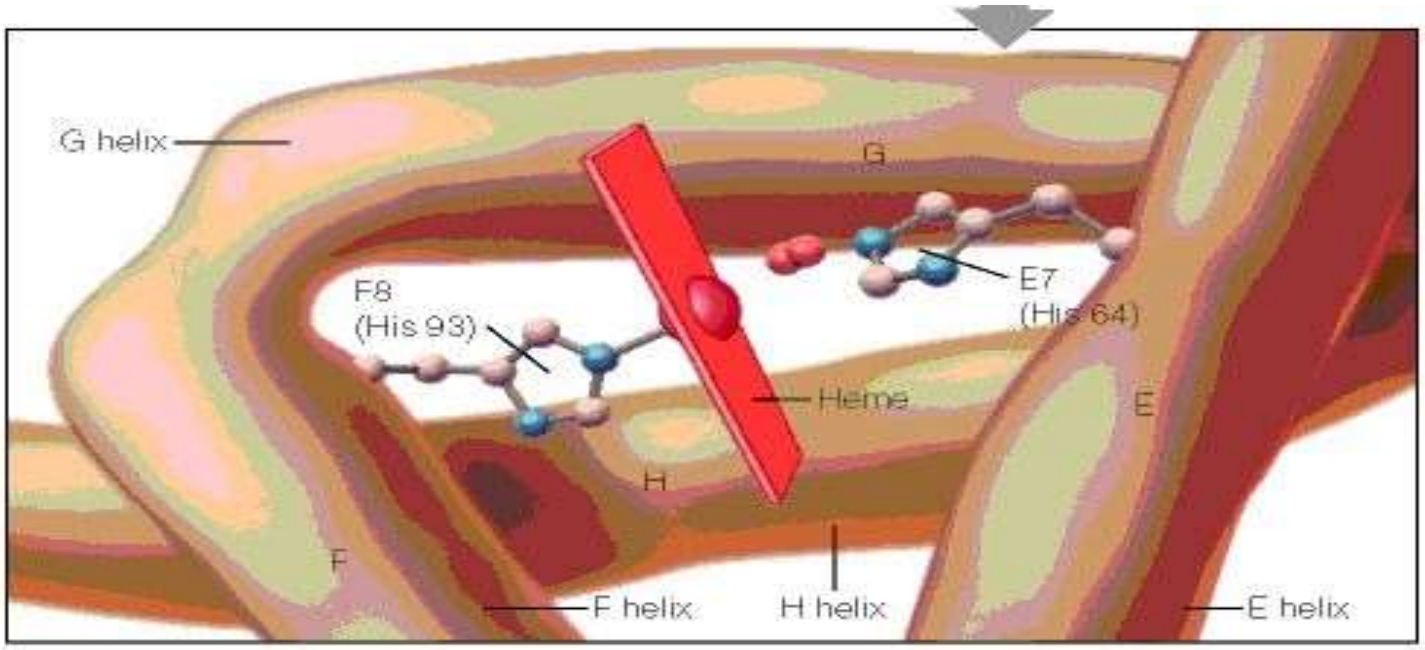


Figure 10-4 Complete Hb molecule. Heme is suspended between the E and F helices of the polypeptide chain. Pink represents α 1 (*left*) and α 2 (*right*); yellow represents non-α 2 (*left*) and non-α 1 (*right*).

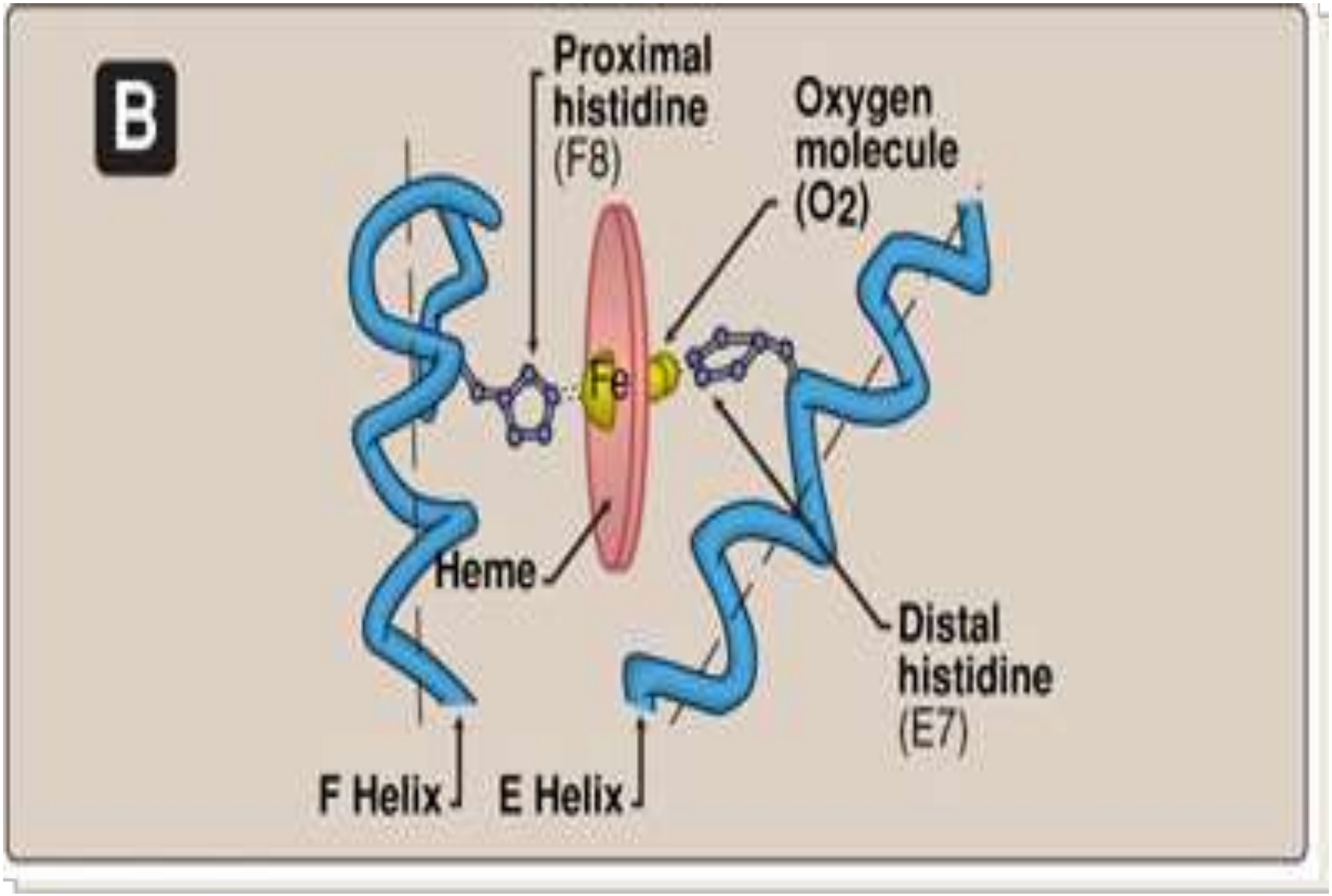
Rodak, Hematology, third edtion

- **Each polypeptide binds a heme molecule at its center. (4 heme residues per Hb molecule)**



- **Heme lies in a pocket (hdrophobic cleft) between E and F helices**

هسا بدنا نعرف الattachmen of heme with globin cahin احنا لو بصينا لكل polypeptide chain مكونة للglobin chain رح نلاقي بقلبها الكرة الزرقة ديه اللي هي عبارة عن الهيم يبقى كل polypeptide chain فيه بقلبه الهيم بتاعي يبقى عندنا كام هيم اكيد اربعة هيك محنا عندنا اربعة polypeptide chain وكل وحدة منهم ماسكة بقلبها هيم طيب لو قربنا لكل polypeptide chain عشان نشوف موقع الهيم بالزبط عامل ازاي حنلاقي ان الهيم موجود ب جيب او بنقول عليه hydrophobic cleft بشق كده ما بين الhelics E والhelics F بالنص كده بينهم بالصورة شايفين الشريحة اللي لونها احمر هي الporphin ring والكرة اللي مخترقاها هي الiron بتاعي ولسا قايلين من شوية ان الiron ماسك مع النايتروجين ب اربع روابط وماسك مع الاكسجين والاكسجين بالصورة هما الكرتين الحمر طيب فين بقى الدراع السادس هو عبارة عن ايه؟ الدراع السادس اولا ماسك زي محنا شايفين ب ring وهاي الring ماسكة ب الhelics F طيب شو الring هاي؟ عبارة عن الA.A اللي اسمه الHistidine لو نفتكر الA.A هاظ كان الstrcture بتاعه بring مشهورة اسمها imidazole ring هي ديه بقى اصل انا عندي الF helics هاظ جزء من الpolypeptide chain يعني عبارة عن A.A مرصوصة جنب بعض من ضمن الA.A الهامة بالF helics اللي سامه Histidine وهاظ الA.A كان بالstrcture بتاعه الring المشهورة اللي اسمها imidazole ring الخلاصة انه الدراع السادس ماسك بال imidazole ring بتاعت الHistidine اللي موجودة بال F helics


B
Proximal histidine (F8)
Oxygen molecule (O_2)
Fe
Heme
Distal histidine (E7)
F Helix
E Helix

- The iron of heme is coordinated with the nitrogen of the imidazole ring of one histidine in the F helix this histidine is called the **proximal histidine**

- The other histidine residue in the E helix is called the **distal histidine** (lies near the heme but is not bonded to it). It stabilizes binding of oxygen to heme and destabilizes binding of carbon monoxide.

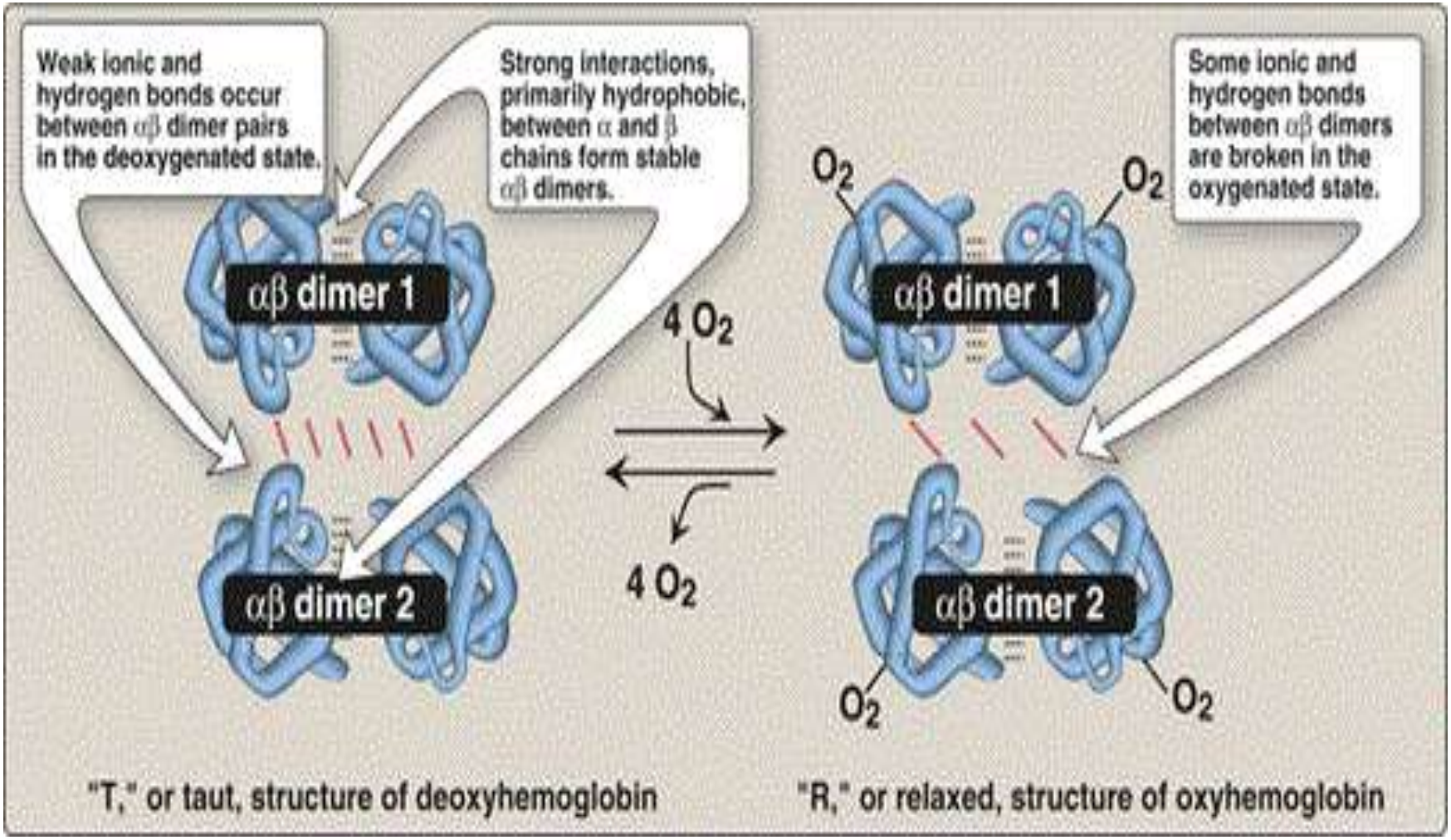
1) الHistidine اللي موجود بالF helics بنسمه اسم ثاني هو proximal histidine الbنقله لانه ماسك بالiron علطول وما دام قلنا priximal اكيد في حاجة distal

2) فين بقى الdistal histidine هاظ histidine موجود بالE helics اللي قباله شوف على الرسمه اذا هو عبارة عن imidazole ring الbتاعت الhistidine اللي ماسكة بالE helics هاي مش ماسكة direct بال iron بتاع الهيم لعاد شو فيربينهاروبين الiron بتاع الهيم في عنا الكرتين الحمر اللي حكينا عنهم انهم اكسجين طيب شو وظيفتها؟ وظيفتها تعمل stabilization لل الاكسجين انه يمسك بالiron وكمان تمنع ال Co انه يمسك بالiron

- The 2 polypeptide chains of each dimer are **tightly** held together, mostly by **hydrophobic bonds.**
- Each dimer is held relatively **loosely** to the other dimer, mostly by **ionic and hydrogen bonds.** This allows movement of the 2 dimers relative to each other, a process that occurs during oxygenation and deoxygenation.
- Thus 2 forms of Hb can be recognized:

1- The “T” form (Hb)

2- The “R” form (Hb)


Weak ionic and hydrogen bonds occur between αβ dimer pairs in the deoxygenated state.
Strong interactions, primarily hydrophobic, between α and β chains form stable αβ dimers.
Some ionic and hydrogen bonds between αβ dimers are broken in the oxygenated state.
αβ dimer 1
αβ dimer 2
4 O2
4 O2
O2
O2
αβ dimer 1
αβ dimer 2
O2
O2
"T," or taut, structure of deoxyhemoglobin
"R," or relaxed, structure of oxyhemoglobin

هسا بدنا نعرف علاقة الpolypeptide chain ببعضيها بقى احنا عارفين انهم هما اربعة polypeptide chains الثنين polypeptide chain بتاع مل dimer محنا عارفين انه احنا عنا dimer1 and dimer2 وكل dimer عبارة عن الفا وبيتا طيب الtwo polypeptide chain بتاع كل dimer تبقى الالفا ماسكة بالبيتا tightly together ممسوكين مع بعض روابط قوية ممسوكين مع بعض ب hydrophopic bonds طيب هسا شو علاقة الdimer ده بالdimer ده هما ماسكين مع بعض loosely والروابط اللي ماسكين بعض فيها نوعها ionic and hydrogen bonds طيب two polypeptide chain tightly held togetherيبقى الdimer ده علاقته ابه مع الdimr ده Each dimer is held relatively loosley مش ماسكين قوي مع بعض هما ماسكين بس مش tightly نوع الروابط ionic و hydrogen bonds وبالتالي ما دام هما weak bonds كده او يعني loosley بتسمح للحركة لل two dimers relative to each other ممكن يتحركوا بالنسبة لبعضيهم انما الفا والبيتا اللي موجودين بالdimer نفسه ما بيتحركوا بالنسبة لبعضيعن لانه ممسوكين بروابط قوية

طيب ما دام الtwo dimers قادرين يتحركوا بالنسبة لبعضيهم دا بيقول انه انا في عندي two forms من الهيموغلوبين ممكن نلاقيهم

١) The “T” form

تعال نشوف الtow dimer بعد ما عملنا الهم oxegenation هي عندنا هيم حطينا
عليه اربعةO2 عشان كل وحدة تمسك بالهيم محنا قلنا عندنا اربعة هيم يعني عندي
اربعة ferrous iron يعني محتاجة اربعة O2 هسا الاربعة O2 لما مسكوا
بالهيموغلوبين بتاعي عملوا هنا ايه؟ الفرق كان بالbonds اللي ما بين الtwo
dimers وما قربنا على الbonds اللي بالdimer نفسه هسا لما حصل
oxegenation لقينا انه الروابط بين الtwo dimers قلت وبالتالي حيتحركوا بسهولة
relative to each other هسا بالحالة هاي انه قلت الروابط بين الtwo dimers
بقول على الهيموغلوبين بالوضع ده hemoglobin in the R form يعني relaxed
form ما في عندي ionic bonds فال two dimers بيتحركوا بسهولة انما لما شلت
الاكسجين منهم ايه الي حصل؟ اللي حصل انه الionic bonds ديه زادت
والhydrogen bonds زادت ما بين الtwo dimers بالحالة هاي بقول على
الهيموغلوبين انه موجود بال T form او بال tense form يبقى عنا حالتين من
الهيموغلوبين وحكينا عنهم هسا ليش بيصير عنا هيك لما يصير oxegenation او

Binding of oxygen to Hb

- The ease with which an oxygen molecule binds to a certain Hb molecule depends upon whether other oxygen molecules are bound to it.
- Binding of oxygen to Hb is facilitated by previous binding of other oxygen molecules **(cooperative binding kinetics).**
- The affinity of Hb for the last oxygen molecule is about 300 times greater than for the first oxygen molecule.

كيف يحدث ارتباط O2 على hemoglobin?

اول O2 بتمسك في الhemoglobin بصعوبة والي بساعدني على التغلب على هاي الصعوبة انو أنا عند الlung ال Po2 بكون عالي فيساعد انو اول oxygen molecule ترتبط ومجرد نا ترتبط اول oxygen molecule رح تسهل ارتباط باقي أل molecule ف الO الثانية بتسهل ارتباط الثالثة والثالثة بتسهل الرابعة لدرجة انو affinity لل O الرابعة is greater than first oxygen molecule

وهاي العملية اسمها cooperative binding kinetics

ليش لما كل ذرة ترتبط بيصير الارتباط على الثانية اسهل ؟

ال Oxygenation

بيعمل pulling لل proximal histidine يعني بشده نحو الهيم والحركة دي بيصاحب ليها deprotonation إيه وهو دا يعني بتفقد ذرة H وال

بيحصل Deprotonation ال

بال imidazole ring of histidine and N-terminal amino groups in the peptide chain

يبقى إل ionic bond بين ال two dimer هتقل

يعني الhemoglobin هيكون في R form

الخلاصة من كل الكلام ال O بيسهل ارتباطه بسبب ال deprotonation فلما يصير عندنا more deprotonation (يعني ارتباط اكثر من o)

بيصير الhemoglobin more relaxed

- This pulls the proximal histidine towards the porphyrin ring and is accompanied by deprotonation of the imidazole ring of histidine and of N-terminal amino groups in the peptide chain.
- This leads to rupture of salt bonds between globin chains, and Hb changes from the T to R state, increasing its affinity for oxygen.
- This is sometimes called **heme-heme interaction.**

هاي العملية الي شرحها فوق بحكي عليها

بتكون ال ionic bond كثيرة وبكون
الhemoglobin more اكثر انو يحرر إلا
oxygen

بتصير عند ال tissue
وبصير هناك protonation

- **The "T" form (Hb):**

- This is the taut (tense) form of hemoglobin. The polypeptide chains are difficult to move relative to each other because of the presence of more ionic bonds between the 2 dimers.

-It is stabilized by protonation due to increased number of charged groups, increasing ionic bonds.

ال co2 يساعد على protonation من خلال ال co2 يتحول مباشرة H2CO3 وهو الي هيديني hydrogen ion و HCO3
فبالتالي زاد عند ال tissue ال H وهيك بكون وفر H لل protonation وبساعد ال hemoglobin يتحول لل T Form

-This occurs when CO2 is added to the blood by the tissues increasing [H^+] in red cells. It is stabilized by deoxygenation, which leads to protonation of Hb.

وهون ال hemoglobin اشتغل ايضاً ك
buffer system بحيث صار ياخد ال H
الزيادة من co2 فصار اله دور بمعادلة ال
PH

-It has a lower affinity for oxygen.

- **The "R" form (Hb):**

deprotonation
More relax hemoglobin
More affinity for oxygen
In lung

هون العكس
Ionic bond اقل

-This is the relaxed form of Hb. There are less ionic bonds between the two dimers, and the polypeptide chains are more free to move relative to each other.

-It is stabilized by deprotonation due to decreased number of charged groups, decreasing ionic bonds.

-This occurs at the lungs when CO2 is lost from the blood. It is stabilized by oxygenation, which leads to deprotonation of Hb.

-It has a higher affinity for oxygen.

Allosteric properties of Hb

قدرة hemoglobin على يمسك أو يفلت ال oxygen

- The ability of Hb to reversibly bind oxygen is affected by:

عند ال lung يكون عالي فيساعد على ارتباط O

1-The pO2 (through heme-heme interactions as described before)

2-The pH of the environment

يعني ال H عند ال tissue زاد فال PH قلت فصار يفلت ال oxygen بسهولة

3-The pCO2 مرتبط بال PH زاد co2 بزيد H2CO3 بزيد H بقل PH فبفلت O بشكل اسهل

4-The availability of 2,3-bisphosphoglycerate.

- These are collectively called allosteric effectors

(allos=other, steros=site) because their interaction at one site on the Hb molecule affects the binding of oxygen to heme groups at other locations on the molecule.

ف بخلي hemoglobin more negative charge فبزيد التحول للform t
فال co2 بيشتغل على اكثر من mechanism على ان يخليك تسيب ال O

Carbon dioxide terminal amino group هسا في 15 ٪ من Co2 بروح بمسك با
of hemoglobin وبصير اسمه carbamate

- Some of the CO2 (15%) delivered by the tissues to the blood is carried by the terminal amino groups of Hb in the form of carbamate.

$$Hb\text{-}NH_2 + CO_2 \longrightarrow Hb\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+$$

This gives Hb a negative charge, increases the formation of ionic bonds, which stabilizes the T-form. The affinity of Hb for oxygen decreases, helping delivery of oxygen to the tissues.

pH (The Bohr Effect):

علاقة ال co2 مع الPH وأنه بتحول H2CO3 وبعدي
HCO3 و H هاي كلها عبارة عن Bohr Effect

- Most of the CO2 delivered by the tissues to the blood is converted to H2CO3 in the red blood cells. H2CO3 liberates hydrogen ions, which protonate the N-terminal amino groups of the α-subunits and the C-terminal histidine of the β-subunits, stabilizing the T-form.

مش مهم تعرف وين ال H بيمسك
هيك الدكتورة حكت

- The affinity of Hb for oxygen decreases, helping delivery of oxygen to the tissues. The reverse occurs at the lungs.

$$Hb\text{-}O_2 + H^+ \longrightarrow Hb\text{-}H^+ + O_2$$

- The influence of pH and pCO_2 to facilitate oxygenation of Hb in the lungs and deoxygenation at the tissues is known as the **Bohr effect.**

2,3- Bisphosphoglycerate

- The 2,3-bisphosphoglycerate (BPG) molecule carries 5 negative charges and is derived from oxidation of glucose (glycolysis) in red cells.
- It binds to a positively charged pocket in Hb between the 2 β chains (small cavity in the center of the four Hb subunits)
- Binding favors the T- form of Hb, reducing affinity for oxygen and helping delivery of oxygen to tissues.
- BPG increases in red blood cells in cases of chronic anemia and in hypoxia. This helps delivery of oxygen to tissues.

المميز فيه انو بيحمل 5 negative charges

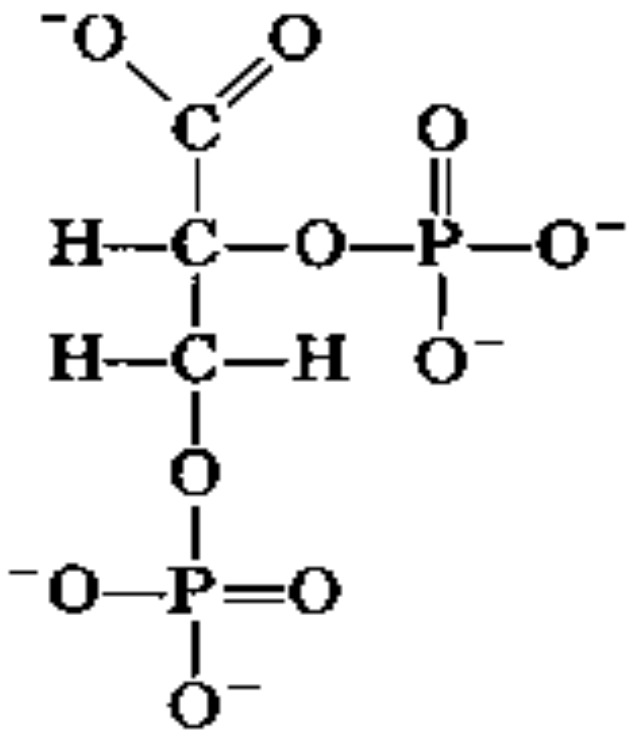
إيه يعني طيب ؟

لقينا انو في positive pocket بين ال 2 beta chain في hemoglobin

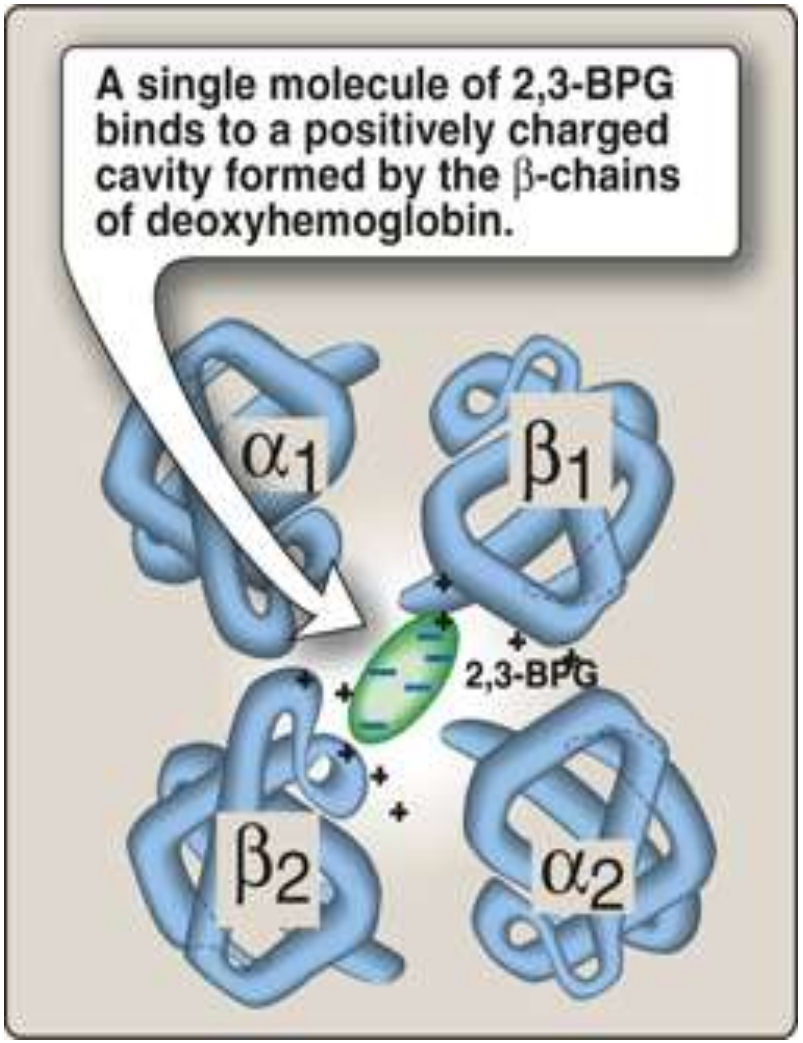
فبروح 2,3 bisphosphoglycerate بيرتبط فيها

فهيك أنا بكون زودت إلا ionic interactions فأنا حولته لل T FORM

فهو بساعدك انو تسلم o2 للجسم بسهولة



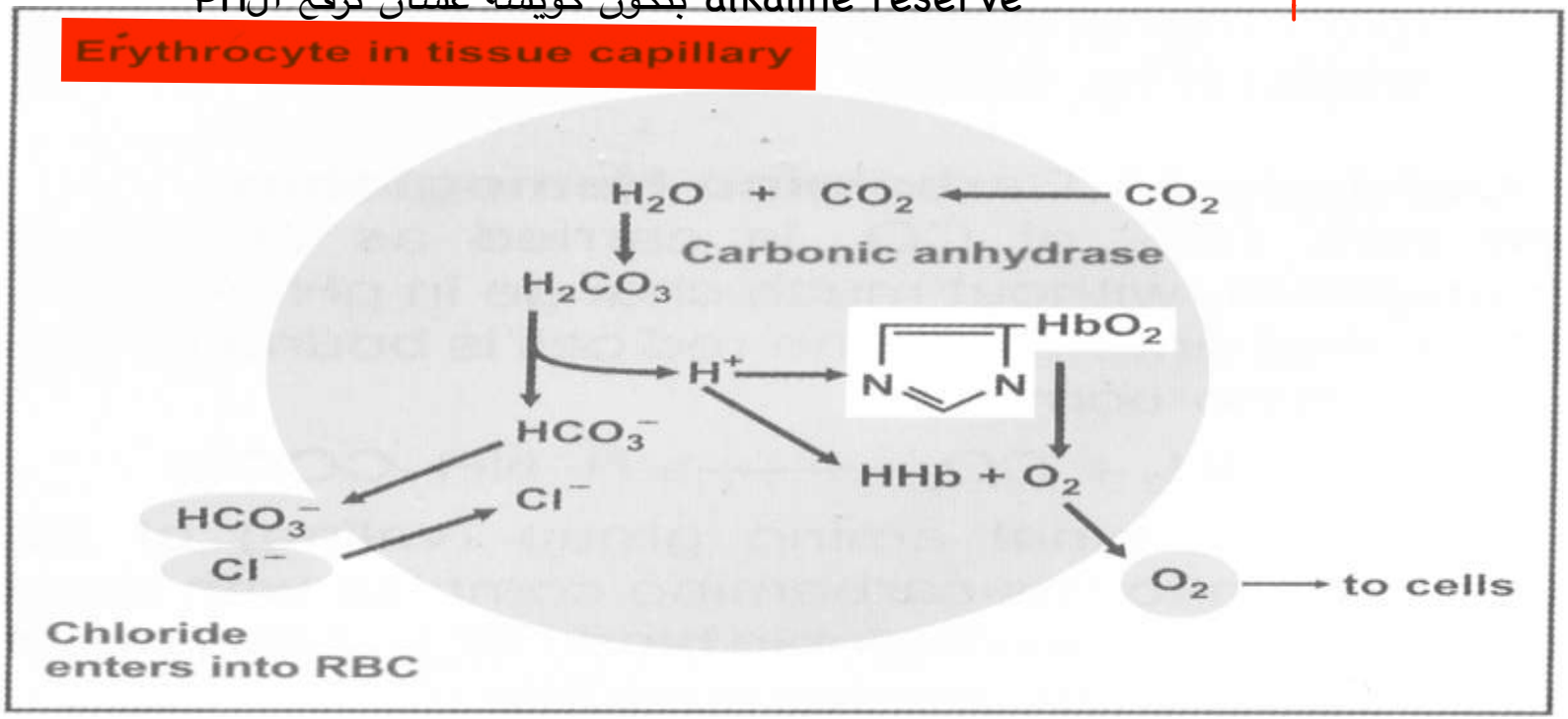
2,3-Bisphosphoglycerate



- BPG decreases in red blood cells upon storage of blood, reducing delivery of oxygen to tissues.
- This can be prevented by adding inosine to the blood collection medium, which keeps the level of BPG normal in red blood cells.

لما صار co2 وتحول ال H2CO3 وبعدين صار H و HCO3
وطلع ال HCO3 على ال plasma فال RBC قاعدة بتخرج
negative فصار جوا RBC نقل بال negative charge
طيب شو الحل ؟ بسيطة بندخل CL وبنسميها chloride
shift or hamburger effect

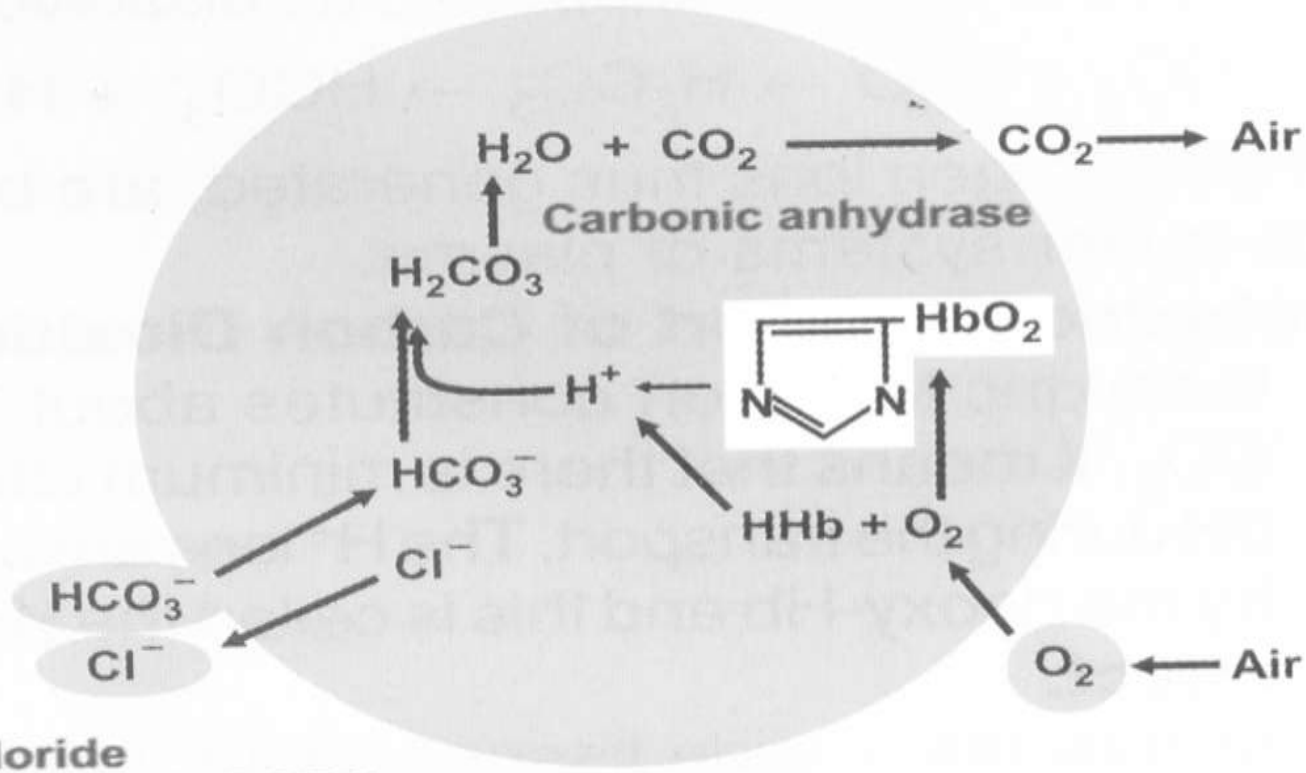
طيب هسا كويس يكون طلعنا HCO3 لبرا و دخلنا CL ؟ أكيد
إنت عند الtissue بتكون حالة من ال acidosis فال HCO3
alkaline reserve بتكون كويسة عشان ترفع الPH



The chloride shift

When CO2 is taken up, the HCO3- concentration within the cell increases. This would diffuse out into the plasma. Simultaneously, chloride ions from the plasma would enter in the cell to establish electrical neutrality. This is called chloride shift or Hamburger effect.

Erythrocyte in lung capillary



Chloride
comes out of RBC

Quiz time

In the Hb molecule, the iron of heme is coordinated with the nitrogen of the imidazole ring of?

A. Proximal histidine.

B. Phenylalanine.

C. Distal histidine.

D. Glycine.

E. Cystien

In the Hb molecule the residue that stabilizes binding of oxygen to heme and destabilizes?

A. Binding of carbon monoxide.

B. Phenylalanine alydine.

C. Distal histidine.

D. Cysteine.

E. Proximal histidine.

The allosteric site of BPG on hemoglobin is positioned on?

A. Space between 2 beta chains.

B. Distal histidineLysine and histidine in alpha chains.

C. Histidine 146 of beta chains.

D. Heme iron.

In the chloride shift, chloride ions exchange place with?

A. Bicarbonate ion.

B. Sodium ions.

C. Potassiumions.

D. Hydrogen ions.

.E Hemoglobin

If we want to increase the unloading of O2 ti tissue?

A. Increase 2,3 BPG,decrease in PH.

B. Decrease 2,3 BPG, decrease ni PH.

C. Increase 2,3 BPG, increase in PH.

Oxygen bind to hemoglobin by..... (That convert T to Rchain.) ?

A. Acetylation.

B. Protonation.

C. Deprotonation

Answer

1A

2C

3A

4A

5A

6C