وقل رب زدني علما

النادي الطبي

RESPIRATORY SYSTEM

HAYAT BATCH

SUBJECT : Biochemistry

LEC NO. : Lecture 4

DONE BY : Gaith AL-Shawabkeh

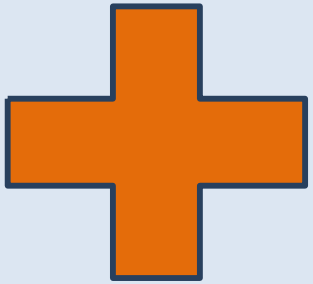
http://www.medclubhu.weebly.com/

Role of hemoglobin in acid base balance

By

Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar

Hemoglobin

Heme  **Globin**

بالبداية احنا اخذنا ملعومات سابقة
عن الهيموغلوبين انه بحتوي على
هيم وغلوبين

Globin

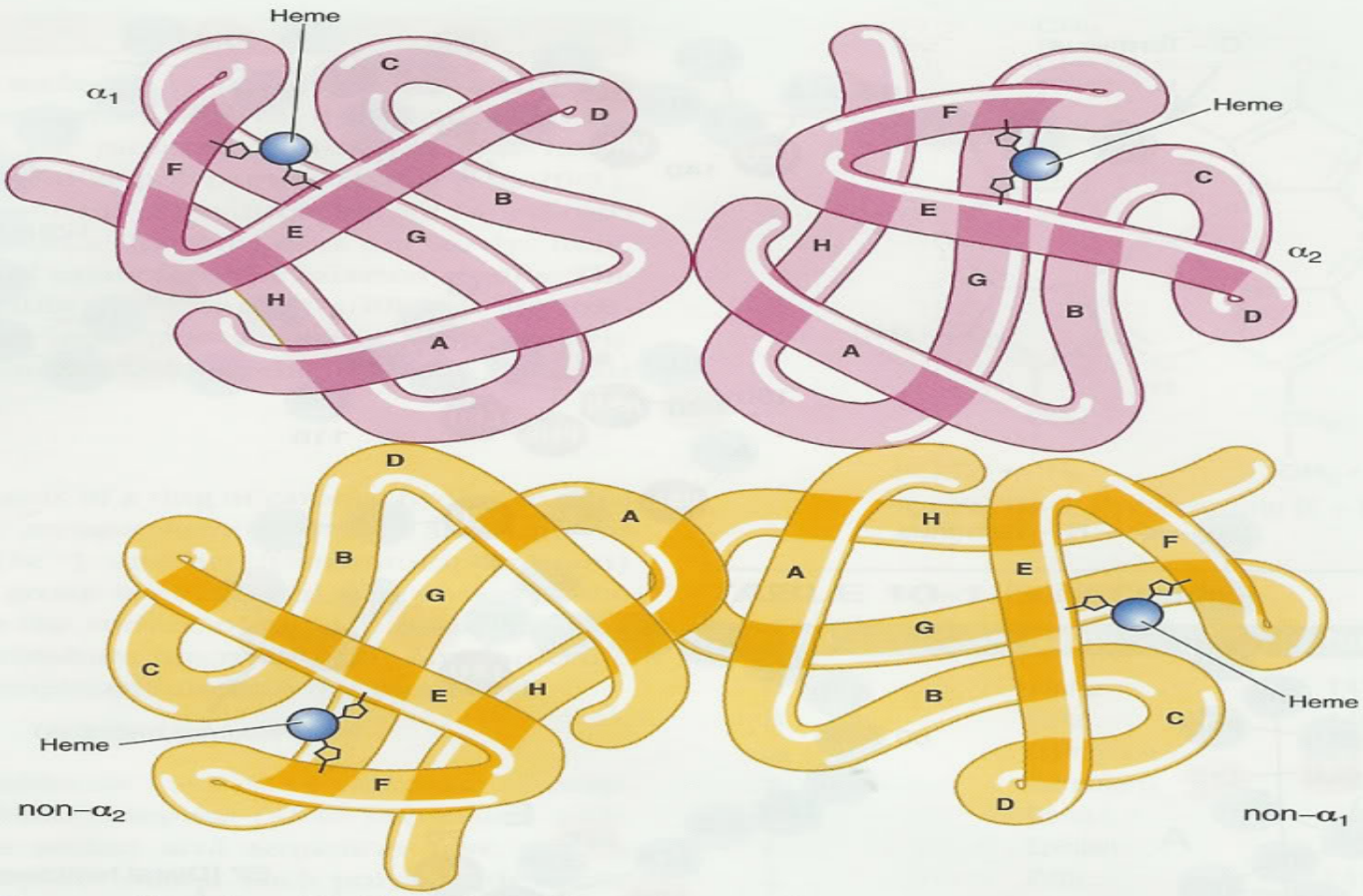


Figure 10-4 Complete Hb molecule. Heme is suspended between the E and F helices of the polypeptide chain. Pink represents α 1 (*left*) and α 2 (*right*); yellow represents non-α 2 (*left*) and non-α 1 (*right*).

Rodak, Hematology, third edtion

quaternary ← Tertiary ← secondary primary في هاي Structure الـ Protein اي هيك *

3D shape of polypeptide chain — α helics or β sheet

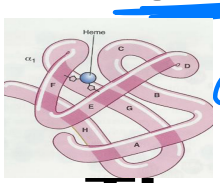
لو عندك اكثر من chain علاقتهم ببعض شو؟! يعني Hb بحتوي على 4 polypeptide chain اوصف علاقة chain ببعض chain منين بجيء & فوق بعض وهيك...

Globin

Amino Acid → مركبات مع بعض

- **Tetramer : 4 polypeptide chains.**

- **Each polypeptide chain is formed of 7 or 8 helices which are termed A-B-C-D…….**

يعني:  عادة 8 بس ممكن تنقسم إلى 7 هيك الـ helices بتشكل helices ماخذين β & α *

- **There are 4 types of the polypeptide chains that may enter in the formation of Hb (α-β-[?]-[?]).**

غاما دلتا

الجلوبين يحتوي على four polypeptide chains ، وانه كل وحدة من الpolypeptie تتكون 8او7 helices واحنا مهم نعرف عن الE و الF helicase راح نحكي عنهم تحت ، وانه في عنا اربع انوع من الجلوبين B (بيتا)، Y)غاما ،δ(دلتا)

- α –chain → 141 amino acids

(α chain gene is on chromosome 16)

- β-[?]-[?] chains → 146 amino acids

(β-[?]-[?] chain genes are on chromosome 11)

- **Hb is composed of 2 α and 2 either β , [?] or [?]**

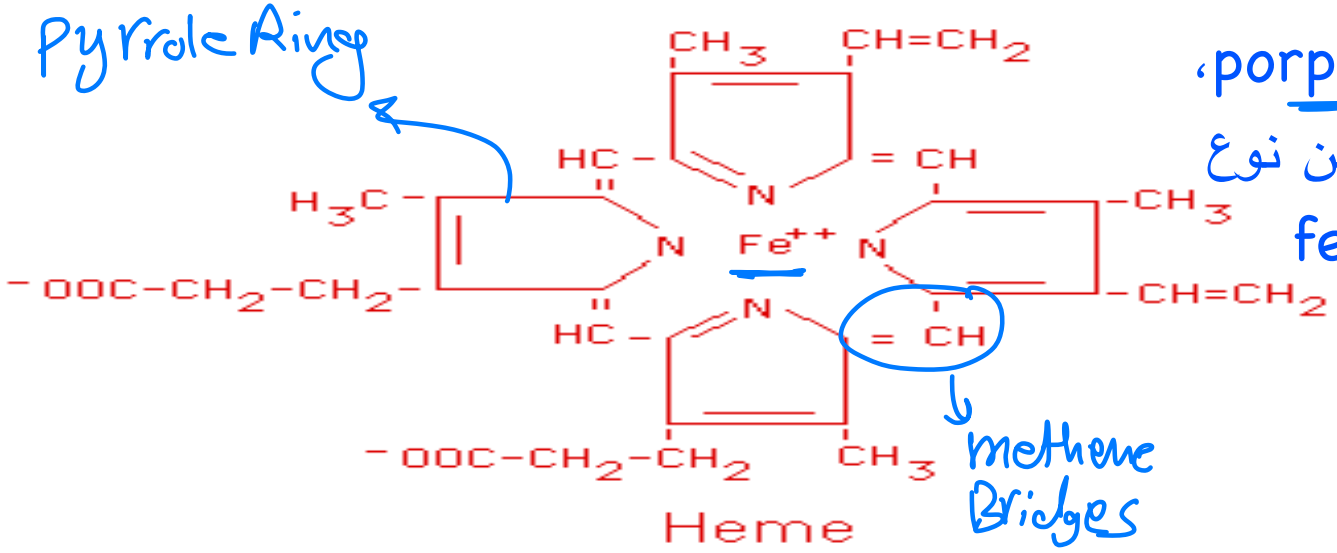
- **Hemoglobin A, the major hemoglobin in adults, is composed of 2 α chains and 2 β chains.** ⇒

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

مهم تعرف انه الهيموغلوبين يحتوي على two identical dimer ، مرتبطين طيب كيف مرتبطين
2α and 2β واذا عندي αβ Dimer الـ Dimer وكاملين β مع α مساكل مع بعض ، identical) 2 Dimer عندي هنا

Heme

الheme يحتوي على حديد موجودة داخل الporphyrin ring، والحديد هاي من نوع ferrus (Fe+2)



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.

يعني انو ليسك بـ 6 different atom.
* ليسك بال N تبع ال 4 pyrrole
* ليسك بال O2
* ليسك

Attachment of heme with globin chain

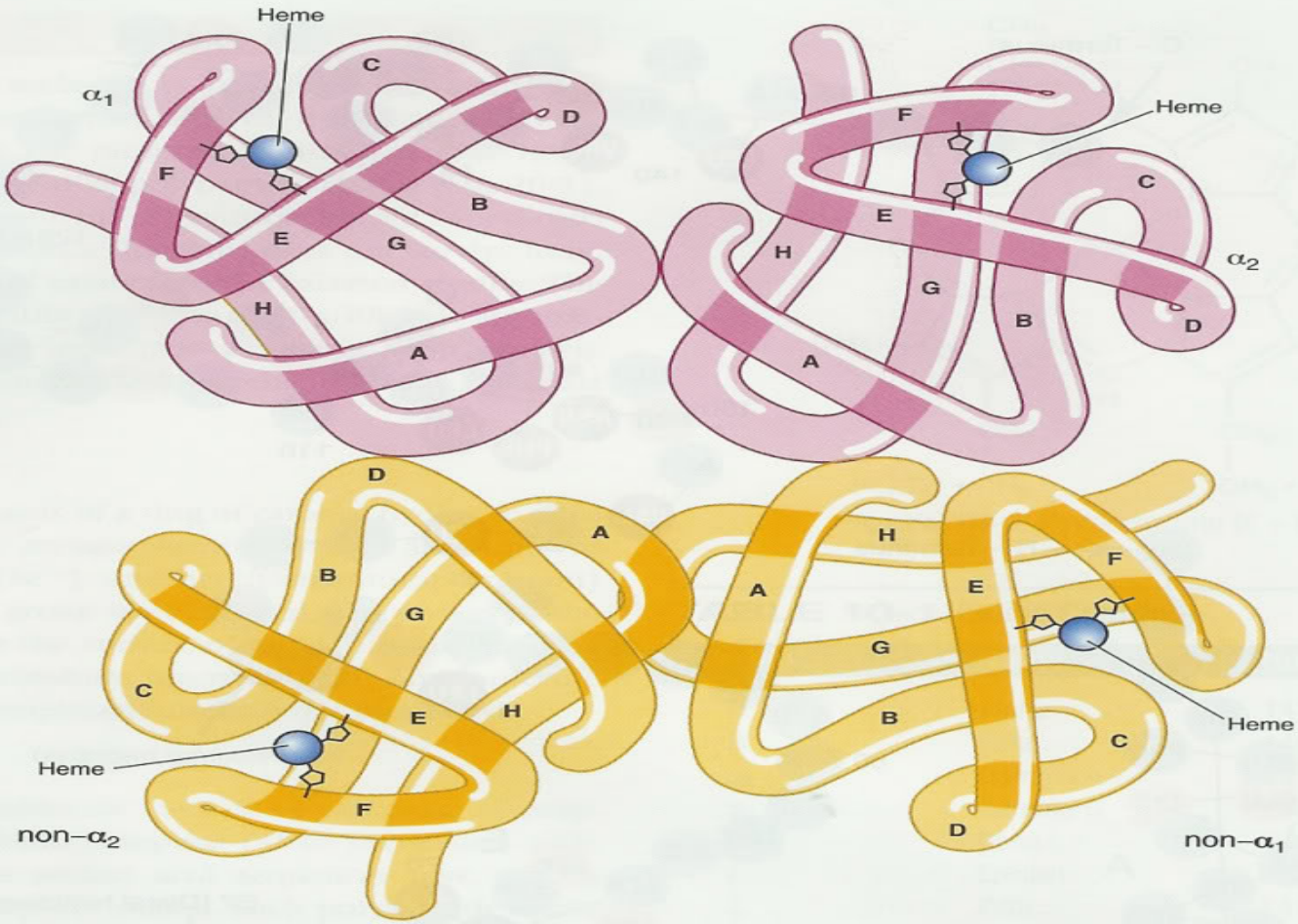
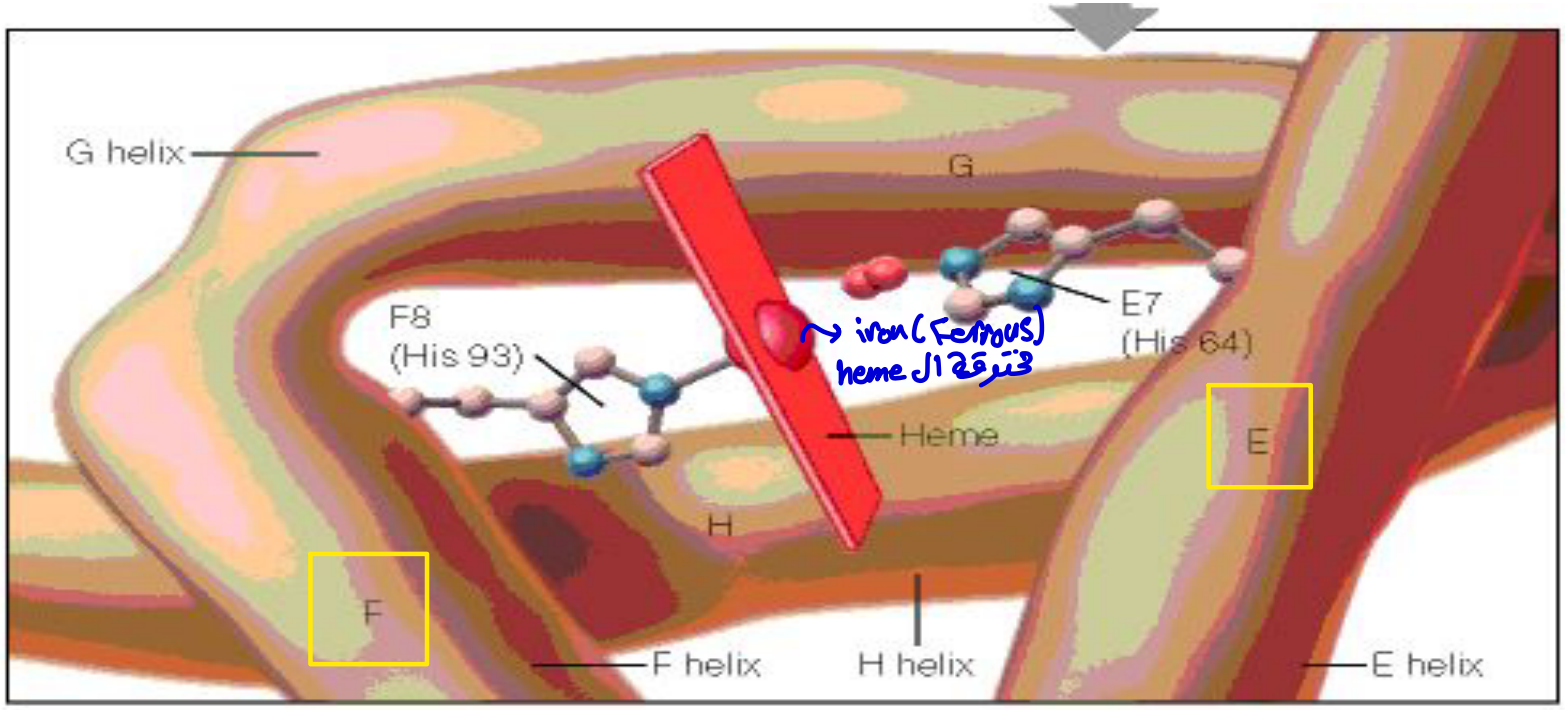


Figure 10-4 Complete Hb molecule. Heme is suspended between the E and F helices of the polypeptide chain. Pink represents α 1 (*left*) and α 2 (*right*); yellow represents non-α 2 (*left*) and non-α 1 (*right*).

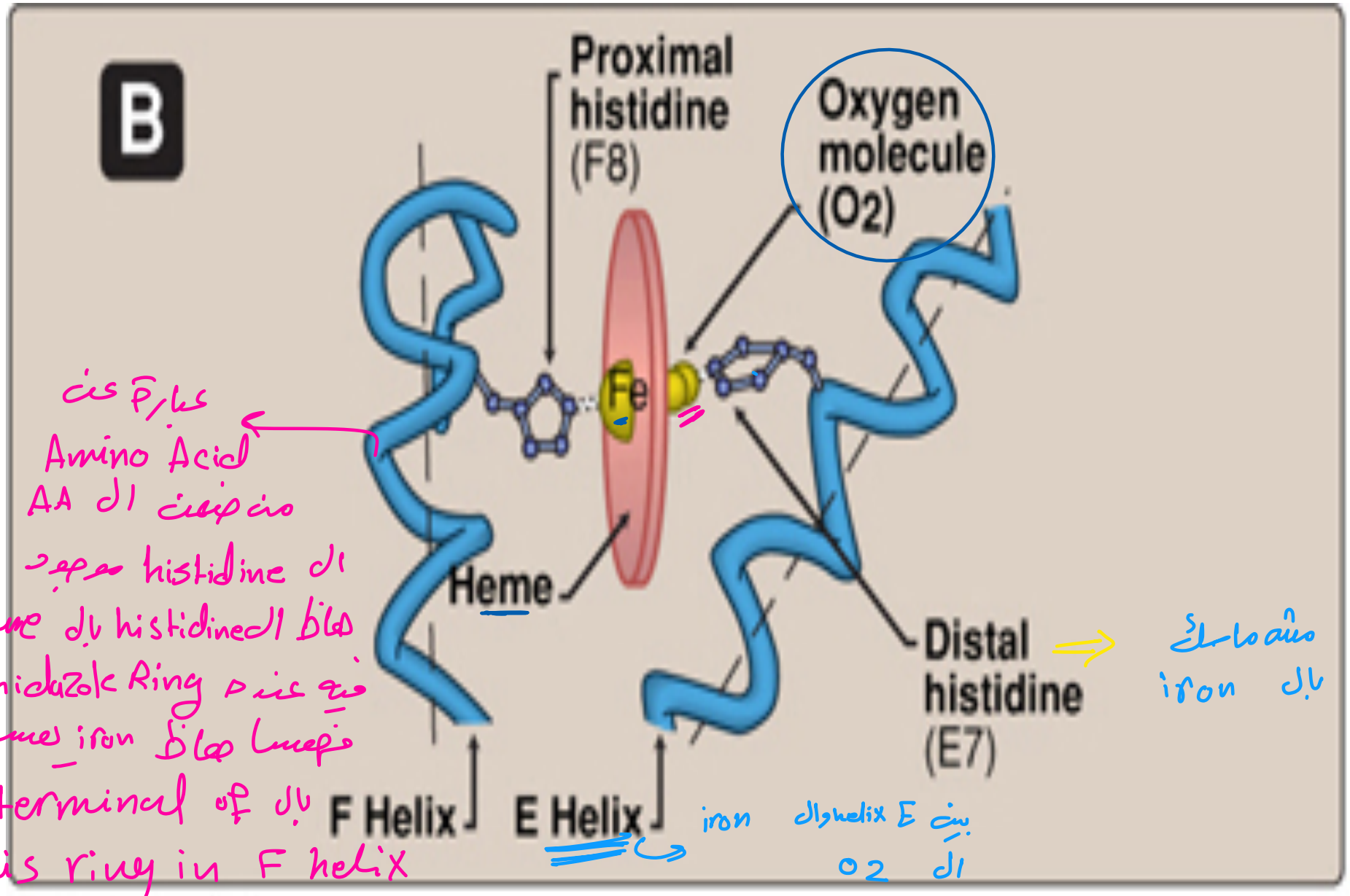
Rodak, Hematology, third edtion

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



- **Heme lies in a pocket (hdrophobic cleft) between Eand Fhelices**

الهيموغلوبين يحتوي على four polypeptide chain ، وfour heme ، وال heme موجود في مكان يسمى (hdrophobic cleft) بين الFو ال helicase E



كيف يكون Amino Acid AA ال جزء من histidine ال موجود في structure ال histidine ال بال imidazole Ring و هي اللي iron بال Nitrogen ال N-Terminal of ال this ring in F helix

بتعمل 6 connection ال بال ferrous.

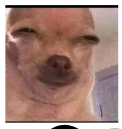
iron ال بين E helix ال O2 ال

ال iron

- **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**

الheme مرتبط بس مع الF helix ومش مرتبط مع E helix طيب كيف مرتبط ؟ الheme مرتبط مع ال
نيتروجين الموجودة في الimidazole ring وهي الimidazole ring موجودة في الhistadin ،و الhistadin
موجود داخل الF helix، والhistadin الموجودة داخل الF helix الها اسم ثاني وهو الproximal histadin

- **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.**



طبب شو فايدة الE helix ؟ ال E heix يحتوي برضوا على histadin بس هاي الhistadin
مش مرتبطة مع ال heme, طيب شو بتساوي هاي الhistadin ؟ بتأثر على الheme عشان
برتبط مع الأوكسجين وعشان يتفكك من الco2

كل Dimer يحتوي على polypeptide 2 و heme 2 ، هاي الpolypeptide2 مرتبطات مع بعضهم البعض بشكل قوي من خلال الhydrophobic bonds

- The 2 polypeptide chains of each dimer are **tightly** held together, mostly by **hydrophobic bonds.**

اما الهيموغلوبين يحتوي على dimer 2 وهذول الdimer مرتبطات مع بعضهم البعض بشكل خفيف من خلال الhydrogen 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) → 2dimer الbetween ionic & hydrogen bonds

2- The "R" form (Hb) → قلة الروابط عكسه اللي فوق

هيك الاتزيد الbond أقل movment تكون ال

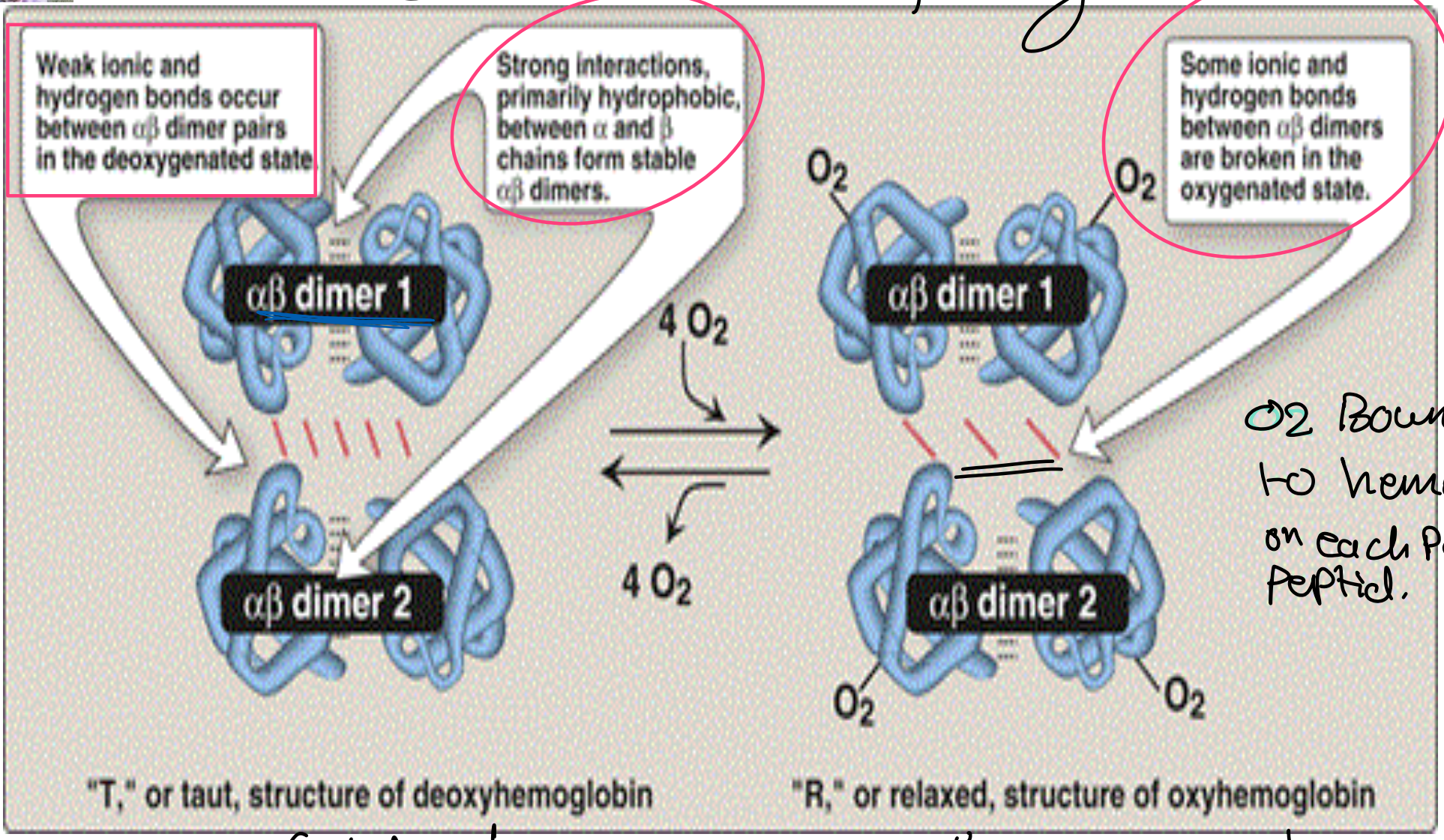
عنا شكلين من الHb :

١) T form (taut): هذا بكون موجود حولين الTissu وعنده high affenity لل co2 و low affenity لل O2

٢) وال R form(relaxed): بتكون موجودة حولين الlung وعنده high affenity لل O2 و low affenity لل co2

tissue

lung



O2 Bound to heme on each Poly-Peptid.

لـ عشان تقدر تسيب ال tissue ال O2

لـ عشان اقدر اخلّي ال O2 أو استقبل

ركز معي في الي بدي أكتبه

عندما يكون الهيموغلوبين حولين الlung تتحول الهيموغلوبين من الT form الى الR form عن طريق :

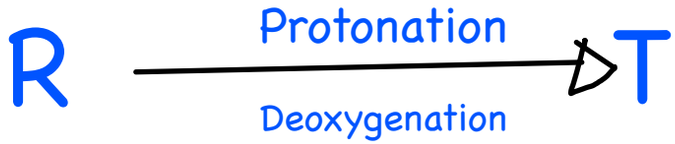
١)oxygenation : سهلة يعني اضافة الأكسجين الى الهيموجلوبين بصير اسمه أوكسهيموغلوبين (oxyhemoglobin)

٢) وبصير عنا deprotonation : هسا احنا حولين الlung وبالتالي راح نخرج الco2 من الدم وندخل o2 ولما يخرج الco2 راح نخسر proton(H+), وبالتالي راح تتكسر بعض الرابط الهيدروجينة وراح تتحول الهيموغلوبين من T الى R

طيب اذا كنا حولين الtissu , راح تتحول الهيموغلوبين من الR form الى الT form من خلال :

١) deoxygenation : يعني نشيل الأكسجين من الأوكسيهيموغلوبين وبصير اسمه deoxyhemoglobin .

٢) والprtonation : عشان احنا حولين الtissu بالتالي راح يزداد الCo2 وراح يقل الo2, ولما تزداد الco2 راح يزداد الproton (+H) وراح تزداد الروابط الهيدروجينية واخيرا راح يعطينا الهيموغلوبين الي من Tform .



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.

يعتمد سهولة ارتباط الأكسجين بالهيموجلوبين على وجود أكسجين مرتبط من قبل، يعني اذا كان في أكسجين مرتبط للهيموجلوبين هذا الأكسجين راح يخلي الهيموجلوبين عنده high affenity للo2 بالتالي لما يجي أكسجين ثاني راح يرتبط بسهولة

- 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.

عشان هيك الأكسجين الأول هو الأصعب في الإرتباط مع الهيموجلوبين و الهيموجلوبين راح يكون عنده low affenity to o2، اما الأكسجين الرابع (الأخير) راح يكون ارتباطه اسهل واحد وبالتالي راح يكون عنده 300times affenity higher than the first one

- 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.**

deprotonation كل ما تزيد ارتباط الهيموجلوبين بالأكسجين راح يزداد ال
cooperative) وكل الي صار اسمه R form وبالتالي راح تتكون ال
heme -heme interacton وعندها اسم ثاني وهو (binding kinetics

Deoxygenation → protonation.

$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$

- **The "T" form (Hb):** T – tissue.

- 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.

ال dimer 2 الوجودة داخل الهيموجلوبين الT form قريبين من بعض ومتلاصقين بشكل اكثر من الR form ليه؟ لانه قلنا فوق في سلايد14 انه الروابط الهيدروجينية بين الdimers في الT form تزداد

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

لأنه عند الtissue بنسلم الo2 وبنوخذ co2 ال

-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.

كل الكلام قلنا فوق عند سلايد14 انه لما يكون الهيموجلوبين عند ال tissus راح يتكون الهيموجلوبين من T form والي راح يترك الo2 لانه عنده low affenity to o2 وراح يتمسك بالco2 وراح تزداد الco2 وبالتالي راح يزداد البروتون (+h) وبالتالي زيادة الروابط الهيدروجينية وراح يصير عنا prtonation

-It has a lower affinity for oxygen. → on tissue.

للتوضيح إنما في : – هيما اصلا بتعرف انه ال co2 مجال H2o ⇐ H2co3 اللي تتفكك T form وبالتالي زاد ال H+ بدوره زاد ال Protonation فلازم أعون بال H+ و HCO_3^- لـ

تذكير هما ال Buffer system ك Bicarbonate

ال Buffering حقه ك H_2CO_3 حيث التعامل مع H_2CO_3 ماعدا :- متروك لل Hb زي ما شفنا فوق

حاجتي بردو اعيدها عشان :-

عند ال tissue او ضد ال CO_2 اهو ها H_2CO_3 اللي تتفكك لـ

$H^+ + HCO_3$

هذي H^+ اوضدها واركبها على Hb بالروابط اللي بين ال 2Dimer

T-form هاني عكس ←

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

R form الـ2 dimers في الهيموجلوبين. في الـ
بتكون الروابط الهيدرجيني فيها ضعيفة وقليلة

-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.

قلنا لما يكون الهيموجلوبين حولين الlung راح يزداد الo2 ويقل الco2 بالتالي راح يقل الـ(h+)
proton وراح تقل الروابط الهيدروجينية وراح يصير عنا deprotonation وراح تتحول الى الR

-It has a higher affinity for oxygen. form

Allosteric properties of Hb

العوامل الي بتأثر على ارتباط الهيموجلوبين مع الأكسجين:

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

1-The pO2 (through heme-heme interactions as described before) (R form كل مازاد الpo2، يزداد الهيموجلوبين)

2-The pH of the environment (T form وكلما قلت الph راح يزداد الacid وراح يزداد الco2 وبالتالي راح يزداد)

3-The pCO2 (T formكل مازاد الpco2 راح يزداد الـ)

4-The availability of 2,3-bisphosphoglycerate.
(T formالBpg 2,3 بزداد في حالات معينة لما يزداد بزيد الـ)

- 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.

H2CO3 عند وصلة & Protonation.

١٥٪ من الco2 الموجود بالدم يتم تحميله على الهيموجلوبين ، ال co2 والHb راح يكونوا مركب اسمه carbamate وال co2 راح تعطينا بروتون(+H)

Carbon dioxide

لما co2 يرتبط على الهيموجلوبين بيصير في تأثير على ارتباط الأكسجين فكمية الأكسجين المرتبطة بالهيموجلوبين بتقل. Binding of co2 affects how iron binds to O2 (Allostric effect).

- 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.

هسا هذا الcarbamate عنده negative charge ، فراح يزيد تكون الروابط بين الdimers وراح يتكون عنا الT form ومن خصائصه انه عنده low affinity للO2، وبالتالي راح يزداد وصول الأكسجين للجسم

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

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

معظم الco2 الموجودة في الدم تتحول الى carbonic acid وهي ال carbonic acid راح تقدملنا البروتون (+H) والذي سيؤدي الى protonation لكل من ال **N terminal of a subunite** و لل **terminal histadin of B subunite** وراح يتكون الهيموجلوبين T form وقلنا خصائصه فوق ارجعوا الها 😊.

- The influence of pH and pCO2 to facilitate oxygenation of Hb in the lungs and deoxygenation at the tissues is known as the **Bohr effect.**

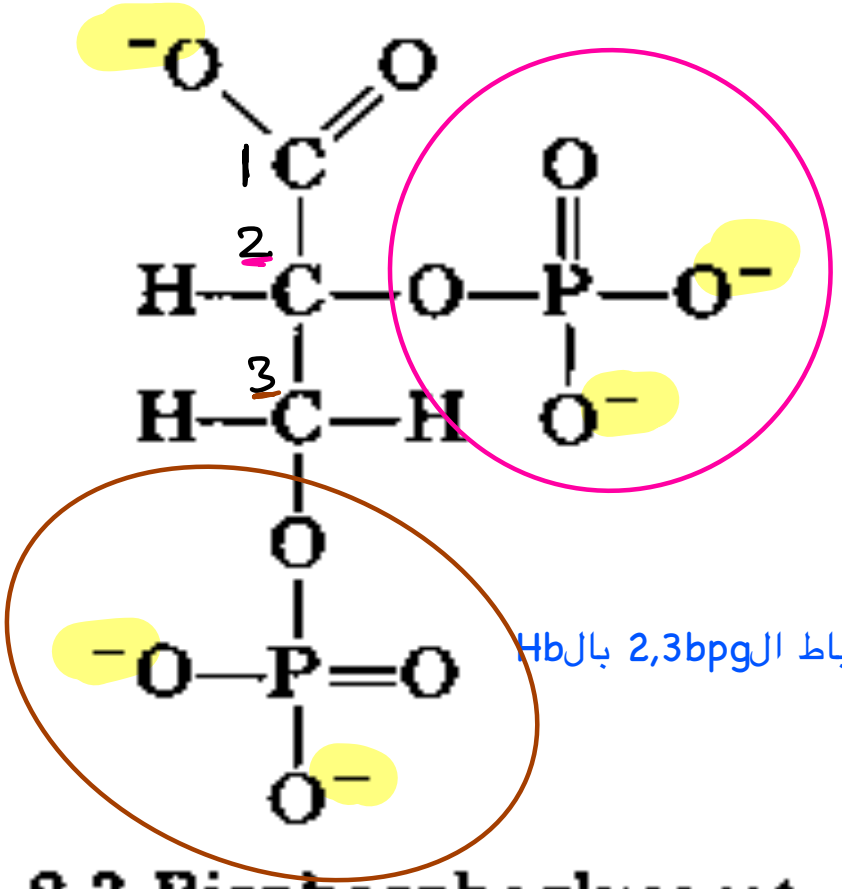
تأثير كل من ال**pCo2** وال **pH** بسمى (**bohr**) (**effect**)

was discovered by two scientists: Herman Kalckar and Hugo Theorell

2,3- Bisphosphoglycerate → (B PG shunt)

- 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.

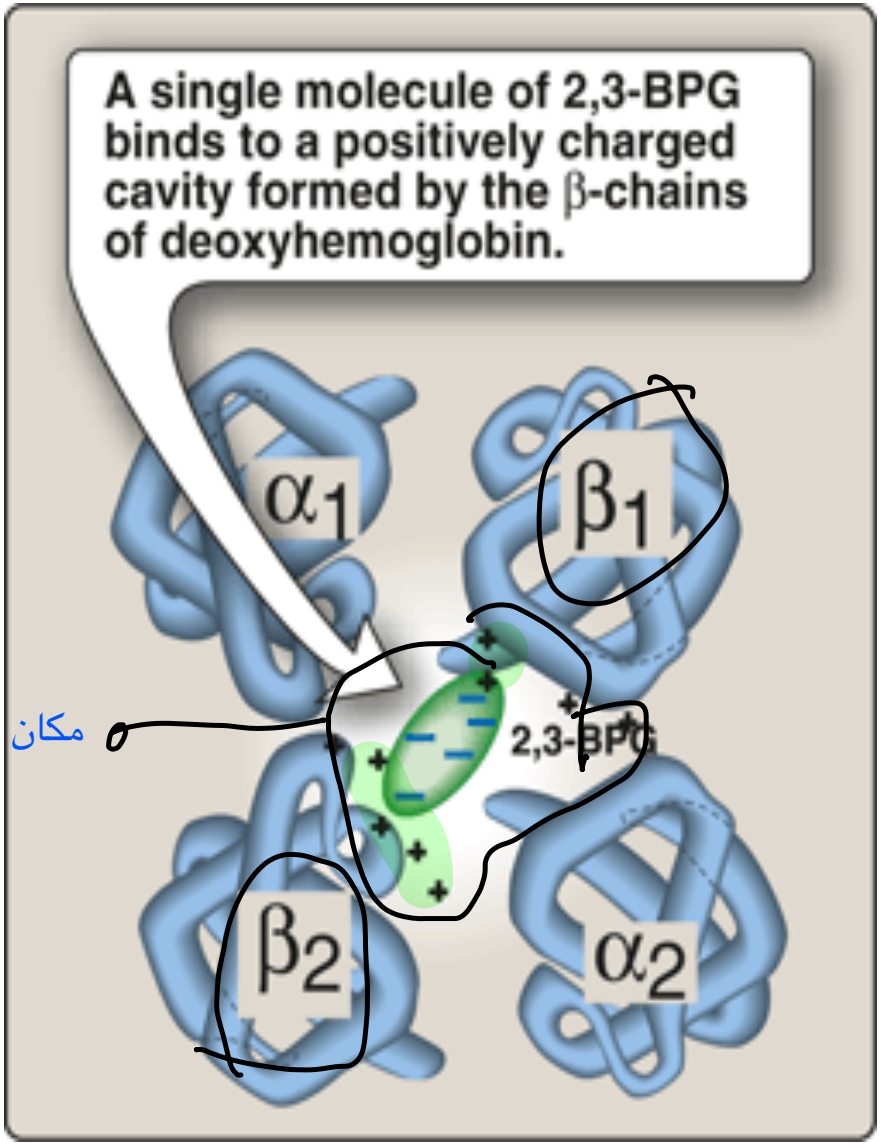
ال2,3 bpg بحتوي على ٥شحنات سالبة ويتم تكونيه من خلال الglycolysis, عشان شحنته السالبة برتبط مع الHb في مكان شحنته موجبه موجود بين الB chains، مما يؤدي الى تكوين T form Hb، طيب متى بتزداد الـ2,3bpg ؟ بتزيد في حالات ال hypxia وال chronic anemia



2,3-Bisphosphoglycerate

negative molecule

مكان ارتباط الـ2,3bpg بالHb



الدم المخزن بأكياس عشان نقل الدم

- BPG decreases in red blood cells upon storage of blood, reducing delivery of oxygen to tissues.

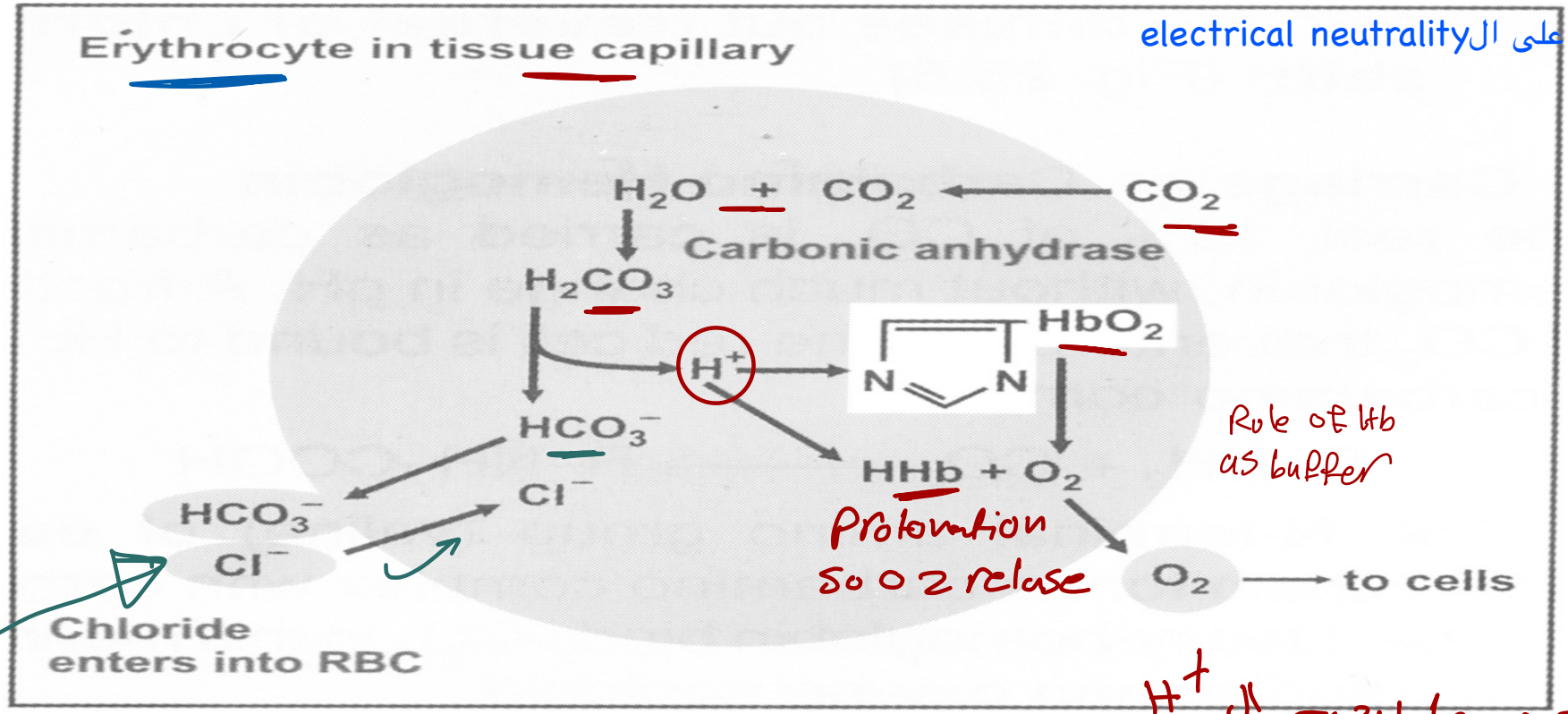
BPG ال يكون عالي لما استفيد من نقل الدم لازم
لانه لما نقل ال BPG بتقل كمية توصيل ال O2 للـ tissues

- This can be prevented by adding inosine to the blood collection medium, which keeps the level of BPG normal in red blood cells.

طالنا شي
دعوة ليه وكيف

عند نقل الدم اذا تركنا الدم في بنك الدم لوقت كثير راح تبلش
ال2,3bpg تقل ، فعشان نحافظ على ال2,3bpg نضع محلول
اسمه inosine فالتالي راح يمنع نقصان ال2,3bpg

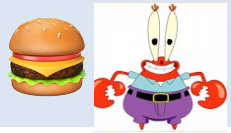
عند الtissus قلنا يزداد الco2 ومعضم الco2 يدخل على شكل carbnic acid
وراح يعطينا بروتون (+H) وبتحول الcarbonic acid من H2co3 الى Hco3-
وممكن تزيد تركيزها داخل الخلية فراح تخرج من الخلية ويدخل بدالها الCl- عشان
يحافظ على الelectrical neutrality



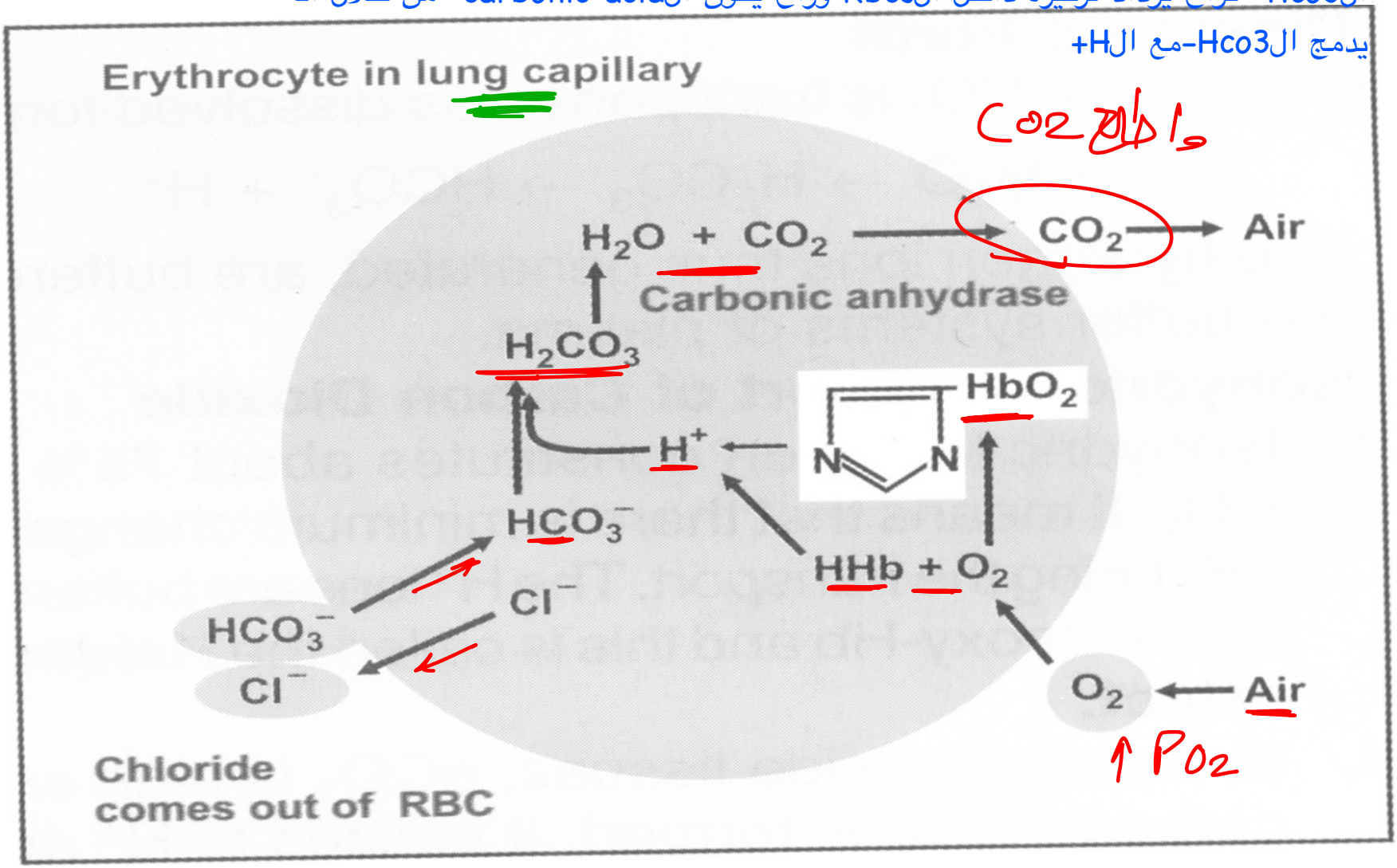
ال O2 ما بيحب ال H^+
وال H^+ ما بيحب ال O2

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.



العكس تماما عند الlung راح تقل الcl- داخل الخلية وراح يحصل shift بين الcl-و
الHco3- فراح يزداد تركيزه داخل الRbcs وراح يكون الcarbonic acid من خلال انه
يدمج الHco3-مع الH+



هيك خلصنا تفريغ البيوكيم للسستم ، يا رب ما نكون قصرنا معكم وسامحونا على اي تقصير 👉👈، لا تنسونا من صالح دعاكم وتدعو لأهلنا في غزة والسودان وللمسلمين عامة 🤲🏻

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا