بسم الله الرحمن الرحيم

Physiology

﴿ وَقُل رَّبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَل لِّي مِن لَّدُنكَ سُلْطَانًا نَّصِيرًا ﴾

ربنا آتنا من لدنك رحمة وهيئ لنا من أمرنا رشدًا

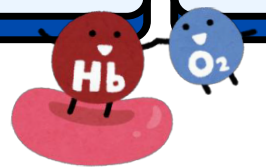
MID | Lecture 3

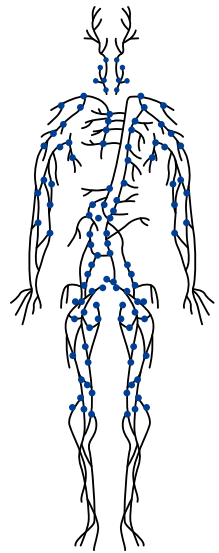
Erythropoiesis Requirements (Pt.1)

Written by: Almothana Khalil
Abdulrahman Khw

Reviewed by: Almothana Khalil

فريق دوبامين العلمي - THE SCIENTIFIC TEAM OF DOPAMINE - APPROVED 0500371





Erythropoietin (EPO)

1) ما هو الإريثروبويتين (EPO)؟
- هو هرمون دوري يحفّز تكوّن الكريات الحمر (erythropoiesis).
- الوزن الجزيئي ~ 34,000 دالتون (غليكوبروتين).

- **Circulating hormone, mw ~34,000**
- **Necessary for erythropoiesis in response to hypoxia, so if erythropoietin production is disturbed, hypoxia will not affect erythropoiesis.**
- **~90% made in the kidney**
- **Cells of origin not established, but some references suggest that they are interstitial cells or epithelial tubular cells.**

2) لماذا هو ضروري؟
- عند حدوث نقص أكسجة (Hypoxia)، الجسم يحتاج يرفع إنتاج RBCs. هذا لا يحدث إلا إذا كان EPO موجود ويُنتَج طبيعيًا

3) أين يُصنع؟
- حوالي 90% في الكُلية (خلايا بينية حول الأنابيب – fibroblast-like interstitial/peritubular cells).
- الباقي في الكبد (مهم جدًا في الجنين، ودور صغير في البالغين)

4) الخلايا المنتِجة بالضبط؟
- لم تكن محدَّدة بدقة تاريخيًا؛ كثير من المراجع تشير إلى الخلايا البينية الكلوية وربما بعض الخلايا الظهارية الأنبوبية

ملاحظة مهمة في الشريحة: إذا اختلّ إنتاج EPO فلن تؤثّر نقص الأكسجة على تكوّن الكريات الحمر ⇒ مثال سريري: الفشل الكلوي المزمن؛ حتى لو المريض ناقص أكسجة، يبقى عنده فقر دم لأن الكلية

5. ↑ EPO ⇒ يرتبط بمستقبل EPO في الدم ⇒ في نخاع العظم ⇒ JAK2/STAT5 ⇒ تتنشّط ⇒ تمايز وتكاثر الأورومات الحمراء

6. لما يرتفع الأكسجين، يتحلّل HIF-1 ⇒ ينخفض نسخ EPO (تغذية راجعة سلبية).

كيف تُنظَّم وراثيًا استجابةً لنقص الأكسجة؟ (السطر الأحمر أسفل الشريحة)
1. Hypoxia (نقص الأكسجين)
2. ↑ تفعيل HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1؛ عامل نسخ)
3. HIF-1: يرتبط بعناصر استجابة نقص الأكسجة (HRE) في DNA
4. ⇒ يزيد نسخ جين EPO

Hypoxia ⟹ *HIF-1* ⟹ binds hypoxia response element ⟹ *Epo* transcription

- HIF-1: Hypoxia-induced factor 1 (a transcription factor)

7) لماذا تفريق مهمة
- منخفض ⇒ فكّر في كلية EPO + منخفض Hb.
- مرتفع EPO + Hb ⇒ منخفض (نقص حديد، التهاب مزمن، MDS...) ⇒ النخاع لا يستجيب.
- مرتفع EPO + Hb ⇒ نقص أكسجة مزمن أو إفراز ورميّ.

6) نقاط سريرية وامتحانية سريعة
- فقر الدم في الفشل الكلوي: Normocytic غالبًا بسبب نقص EPO؛ العلاج: EPO صناعي + تعويض الحديد.
- آثار EPO العلاجية: ↑ ضغط الدم، ↑ خطورة الخثار إن رُفع Hb بسرعة، استهلاك مخازن الحديد ⇒ راقب Ferritin/TSAT.
- نقص الأكسجة المزمن (مرتفعات، أمراض رئة، رقاة قلبية): ↑ EPO ⇒ ↑ HIF-1 ⇒ Polycythemia ثانوية.
- أورام مُفرِزة لـ EPO (مثل بعض أورام الكلية/الكبد/السربلوم) ⇒ EPO مرتفع + Hb مرتفع دون نقص أكسجة حقيقي.
- تعاطي EPO رياضيًا (doping): يزيد كتلة RBC لتحسين الأداء.
- أدوية مُثبّطات إنزيمات HIF-prolyl hydroxylase (مثل roxadustat) تحافظ على HIF-1 مفعّل ⇒ ↑ EPO لعلاج فقر الدم الكلوي.

Erythropoietin (cont'd)

- **Extra-renal hypoxia can stimulate Epo production.**

الفكرة: لما يصير نقص أكسجة خارج الكِلية (في الرئة، الأنسجة...)، هذه الأنسجة "تستنجد" بالكِلية كي ترفع تصنيع الـEPO.

In response to hypoxia, extra-renal tissues signal the kidneys to produce erythropoietin; some signaling mediators are the hormones below.

كيف توصل الإشارة؟ عبر وسطاء هرمونيين/عصبيين أهمّهم:
•Epinephrine & Norepinephrine (تنشيط سمبثاوي في نقص الأكسجة).
•بعض البروستاغلاندينات (خاصّة الكلوية منها).

- **epinephrine, norepinephrine, and some prostaglandins can promote Epo production.**

النتيجة: ↑ EPO من الكِلية ⇒ ↑ تمايز وتكاثر الأورومات الحمر في النخاع ⇒ يساعد على تعويض نقص الأكسجة.
أمثلة سريرية: الارتفاعات الشاهقة، COPD، أمراض قلب خلقية مزرِّقة ⇒ الجسم يفعّل المسار أعلاه ليرفع الكتلة الكرية.

2) في غياب الكِليتين (Anephric) أو في فشل كلوي: أنيميا شديدة ⇒ ينخفض EPO بشدة.
•السبب المباشر: حوالي 90% من EPO يُصنَّع في الكِلى؛ فإذا دمّرت أو فشلت وظيفيًا

النتيجة الدموية: فقر دم Normocytic Normochromic مع شبكيات منخفضة (المشكلة إنتاجية)، حتى لو كان هناك نقص أكسجة حقيقي.
•أهمية علاجية: هؤلاء المرضى يستجيبون عادةً لـ EPO صناعي (+ تعويض الحديد) لرفع Hb

- **In anephric or in kidney failure → severe anemia (low RBCs) because 90% of Epo is made in the kidneys.**

3) ما الذي يبقى بدون كِلى؟ (Residual EPO ≈ 10%)
•يبقى تقريبًا 10% من EPO مصدره الأساسي الكبد (عنده دور أكبر في الجنين، ويبقى دور صغير في البالغ).
•هذا القدر القليل لا يكفي: يدعم فقط 30–50% من الإنتاج الطبيعي المطلوب للكريات الحمر ⇒ تبقى أنيميا واضحة.
•الترجمة على التحاليل: الهيماتوكريت يتراوح تقريبًا 23–25% بدلًا من 40–45% الطبيعي.

- **In anephric individuals, 10% residual Epo (mainly from liver), supports 30-50% needed RBC production (not enough).**
  - **Hematocrit (packed cell volume) ~23-25% rather than 40- 45%**

لُمّاز سريعة تفيدك في الحلول والامتحان

•EPO منخفض + Hb منخفض ⇒ فكّر بقوة في سبب كلوي.
•EPO مرتفع + Hb لا يستطيع الاستجابة ⇒ النخاع منخفض (نقص حديد/التهاب مزمن/MDS...).
•في مرضى الديال المزمن: لا تعتمد على نقص الأكسجة وحده؛ أعطِ EPO + حديد وراقب Ferritin/TSAT، وانتبه لارتفاع الضغط/الخثار إن ارتفع Hb بسرعة.
•Catecholamines & PGs = كلمات مفتاحية تربط نقص الأكسجة الطرفية بتنشيط تصنيع EPO الكلوي.

الشرح في الشريحة يتعلق بـ استجابة الجسم لنقص الأكسجة (Hypoxia) وكيفية تفاعل الجسم مع هذه الحالة لزيادة إنتاج كريات الدم الحمراء. دعني أشرح لك كل سطر بالترتيب:

Response to Hypoxia

1) الوقت اللازم لإنتاج استجابة نقص الأكسجة
•من دقائق إلى ساعات:
عند حدوث نقص أكسجة، تكون الاستجابة سريعة جدًا، حيث يبدأ الجسم في زيادة مستوى الإريثروبويتين في الدم خلال دقائق إلى ساعات

- **Minutes to hours** ⬆ **Erythropoietin**
- **New circulating reticulocytes ~ 3-5 days**
- **Erythropoietin (2 roles in erythropoiesis)**
  - **drives production of proerythroblasts from HSCs**
  - **accelerates their maturation into RBCs**
- **Can increase RBC production up to 10-fold**
- **Erythropoietin remains high until normal tissue oxygenation is restored, which inhibits further Epo production by negative feedback through blocking renal and extra-renal pathways that induce Epo production.**

2) ظهور الشبكيات الجديدة في الدورة الدموية
•الشبكيات الجديدة في الدورة الدموية تظهر بعد 3-5 أيام من حدوث نقص الأكسجة.
•الشبكيات هي خلايا دم حمراء غير ناضجة يتم إنتاجها في نخاع العظم.
•في استجابة الجسم لنقص الأكسجة، يبدأ النخاع في إنتاج المزيد من الشبكيات التي تطلق إلى الدم لتعويض نقص كريات الدم الحمراء

3) دور الإريثروبويتين في تكوين الكريات الحمر (دوران الدم)
•الإريثروبويتين له دوران في تكوين الكريات الحمر:
1.التحفيز لإنتاج البروإريثروبلاست من الخلايا الجذعية (HSCs):
•الإريثروبويتين يحفز الخلايا الجذعية في النخاع لتوليد البروإريثروبلاست، وهي الخلايا السلفية للكريات الحمر.
2.تسريع نضوج الخلايا إلى كريات دم حمراء:
•يساعد الإريثروبويتين أيضًا في تسريع عملية نضوج البروإريثروبلاست إلى خلايا دم حمراء ناضجة (RBCs)

4) زيادة إنتاج كريات الدم الحمراء
•يمكن للإريثروبويتين أن يزيد إنتاج كريات الدم الحمراء حتى 10 أضعاف:
•في حالة نقص الأكسجة الشديد، يُضاعف الإريثروبويتين الإنتاج ليصل إلى 10 أضعاف العدد الطبيعي من خلايا الدم الحمراء في الدورة الدموية

5) التنظيم السالب للإريثروبويتين
•يبقى مستوى الإريثروبويتين مرتفعًا حتى يتم استعادة الأوكسجين الطبيعي:
•بعد تحسن مستوى الأوكسجين في الأنسجة، يحدث تثبيط للإريثروبويتين عن طريق التغذية الراجعة السلبية.
•التغذية الراجعة السلبية تعني أن الجسم يوقف إنتاج الإريثروبويتين عند العودة للأوضاع الطبيعية، لمنع الإنتاج المفرط لـ EPO.
•تثبيط المسارات الكلوية والمجاورة التي تحفز إنتاج EPO يمنع زيادته بعد استعادة الأوكسجين في الأنسجة

6) أهمية هذه الآلية
•عندما يحدث نقص أكسجة في الجسم، الإريثروبويتين هو العامل الرئيس في تحفيز إنتاج كريات الدم الحمراء لتعويض النقص في الأوكسجين.
•التنظيم الدقيق من خلال التغذية الراجعة السلبية يحافظ على التوازن بين الحاجة إلى الكريات الحمر والتخلص من الزيادة في الإنتاج

خلاصة:
•عندما يكون الأوكسجين منخفضًا (مثلًا في حالات ارتفاعات أو مشاكل تنفسية)، يتم تحفيز الكلى لإنتاج EPO، مما يعزز تكوّن كريات الدم الحمراء.
•بعد فترة، عند تحسن الأوكسجين، يتوقف إنتاج EPO لتنظيم هذه العملية ومنع الإنتاج الزائد

الشرح في هذه الشريحة يتعلق بتكوين الهيموغلوبين وكيفية حدوثه في مراحل تطوّر خلايا الدم الحمراء. دعني أشرح لك بالتفصيل:

Formation of Hemoglobin

يبدأ تكوين الهيموغلوبين في البروإريثروبلاست (مرحلة سابقة لخلايا الدم الحمراء)، ويستمر أثناء تطور الخلايا إلى مرحلة الشبكية، وهي مرحلة متقدمة من الخلايا التي تخرج من النخاع ولكنها لا تزال تحتفظ ببعض الخصائص

- **Occurs from proerythroblast through reticulocyte stage.**

2) المرحلة الشبكية (Reticulocytes) تحتفظ بجزء من الشبكة الإندوبلازمية وmRNA:
•في مرحلة الشبكية، تحتفظ الخلايا بجزء من الشبكة الإندوبلازمية و الـmRNA، وهذا يساعد في استمرار تكوين الهيموغلوبين.
•الشبكة الإندوبلازمية هي بنية خلوية مهمة للمساعدة في تصنيع البروتينات.
•mRNA هو النسخة التي تحتوي على التعليمات الوراثية لبناء البروتينات مثل الهيموغلوبين.
الهدف من ذلك: استمرار تصنيع الهيموغلوبين في هذه المرحلة لأن الخلايا الشبكية لا تزال بحاجة إلى مزيد من الهيموغلوبين قبل أن تصبح ناضجة وتدخل الدورة الدموية

- **Reticulocytes retain a small amount of endoplasmic reticulum and mRNA, supporting continued hemoglobin synthesis.**

- **Mature RBCs do NOT produce new hemoglobin.**

3) خلايا الدم الحمراء الناضجة (Mature RBCs) لا تنتج الهيموغلوبين:
•بمجرد أن تصبح خلايا الدم الحمراء ناضجة، فإنها تفقد القدرة على تصنيع الهيموغلوبين.
•السبب: خلايا الدم الحمراء الناضجة تكون بلا نواة أو أي عضيات خلوية حيوية، مثل الشبكة الإندوبلازمية أو الميتوكوندريا، التي تُستخدم في تصنيع البروتينات.
•الخلايا الناضجة تكون ببساطة محملة بالفعل بالهيموغلوبين الذي تم تكوينه في مراحل سابقة، ولا تحتاج لإنتاج هيموغلوبين جديد بعد النضوج.

الخلاصة:
•تكوين الهيموغلوبين يحدث في المراحل السابقة من الخلايا الحمراء (البروإريثروبلاست والشبكيات).
•الشبكيات تبقى قادرة على إنتاج الهيموغلوبين بفضل احتفاظها ببعض المواد اللازمة مثل mRNA.
•بعد أن تصبح الخلايا ناضجة، لا يمكنها تصنيع الهيموغلوبين مجددًا، وهي ببساطة تحمل الهيموغلوبين الذي تم تكوينه في مراحلها المبكرة

الشرح في هذه الشريحة يتناول أشكال خلايا الدم الحمراء (RBCs) و جزيء الهيموغلوبين الموجود فيها. دعني أشرح كل جزء من الصورة بالتفصيل

1) أشكال خلايا الدم الحمراء (RBCs)
•في الجزء الأول من الصورة (الجزء العلوي):
•رؤية سطحية (Surface view) و رؤية مقطعية (Sectioned view) لشكل خلايا الدم الحمراء.
•حجم الخلية: قطر الخلية حوالي 8 ميكرومتر.
•الخصائص: خلايا الدم الحمراء تتميز بشكلها المقعر من الجانبين، وهو ما يساعد على زيادة المساحة السطحية ويسهل التبادل الغازي (الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون).
•الغرض: الشكل المقعر يمكن الخلية من التنقل بسهولة عبر الأوعية الدموية الصغيرة (الشعيرات الدموية) ويساعد على زيادة القدرة على نقل الأوكسجين

2) جزيء الهيموغلوبين
•في الجزء الثاني من الصورة (الجزء الأيمن):
•تركيب جزيء الهيموغلوبين: جزيء الهيموغلوبين يتكون من 4 سلاسل بولي ببتيدية، منها 2 سلسلة ألفا و 2 سلسلة بيتا.
•المجموعة الهيمية: تحتوي كل سلسلة من سلاسل الهيموغلوبين على مجموعة هيم، وهي تتكون من ذرة حديد (Fe^{2+})، وهذه الذرة هي المسؤولة عن ارتباط الأوكسجين.
•رابط الأوكسجين: كل ذرة حديد في المجموعة الهيمية قادرة على الارتباط بجزيء أوكسجين واحد (O_2).
•عدد الأوكسجين المرتبط: بما أن جزيء الهيموغلوبين يحتوي على 4 سلاسل (كل واحدة تحتوي على مجموعة هيمية)، فإن كل جزيء هيموغلوبين يمكنه حمل 4 جزيئات من الأوكسجين.
•التفاعل الكيميائي: في الشكل (c)، نرى هيكل المجموعة الهيمية (التي تحتوي على الحديد) وهي ترتبط بالأوكسجين

3) التفاصيل الكيميائية المتعلقة بالهيموغلوبين:
•الهيموغلوبين هو بروتين موجود في خلايا الدم الحمراء ويقوم بنقل الأوكسجين من الرئتين إلى الأنسجة المختلفة في الجسم.
•التفاعل الأساسي هو أن كل جزيء هيموغلوبين يمكنه حمل 4 جزيئات من الأوكسجين، مما يجعلها فعّالة جدًا في نقل الأوكسجين في الدم

Shapes of RBC and Hemoglobin

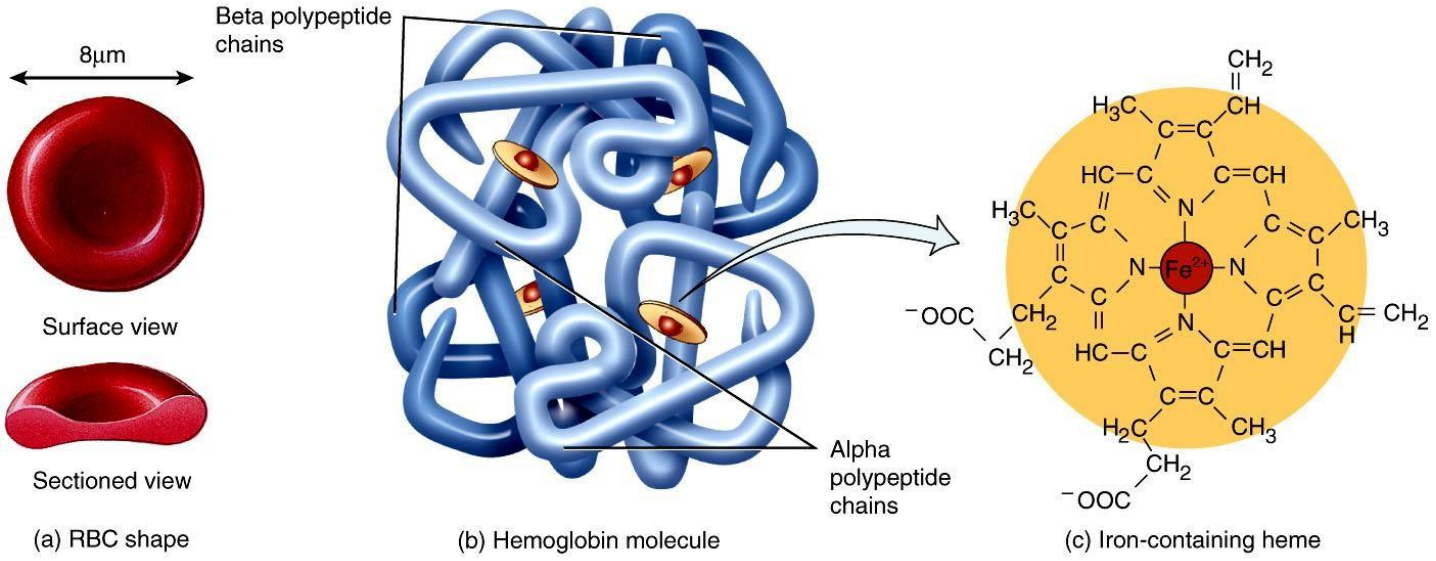


Figure 19.04 Tortora - PAP 12/e
Copyright © John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

- Similar details as we took in biochemistry – hemoglobin is stored in RBCs, and each hemoglobin molecule has 4 chains, 2 alpha and 2 beta, and each chain has a heme group, which contains one iron atom, which can bind one O_2, so each hemoglobin can carry 8 oxygen atoms in the form of 4 molecular oxygens (O_2).

الخلاصة:
•خلايا الدم الحمراء (RBCs) تأخذ شكل قرص مقعر يساعدها على النقل الفعّال للأوكسجين.
•الهيموغلوبين داخل خلايا الدم الحمراء يحتوي على 4 سلاسل بولي ببتيدية (2 ألفا و2 بيتا)، وكل سلسلة تحتوي على مجموعة هيم التي ترتبط بجزيء أوكسجين واحد.
•كل جزيء هيموغلوبين يمكنه حمل 4 جزيئات من الأوكسجين

الشرح في هذه الشريحة يتناول تكوين الهيموغلوبين من البداية حتى نهايته. دعني أشرح لك الخطوات بالتفصيل

Formation of Hemoglobin

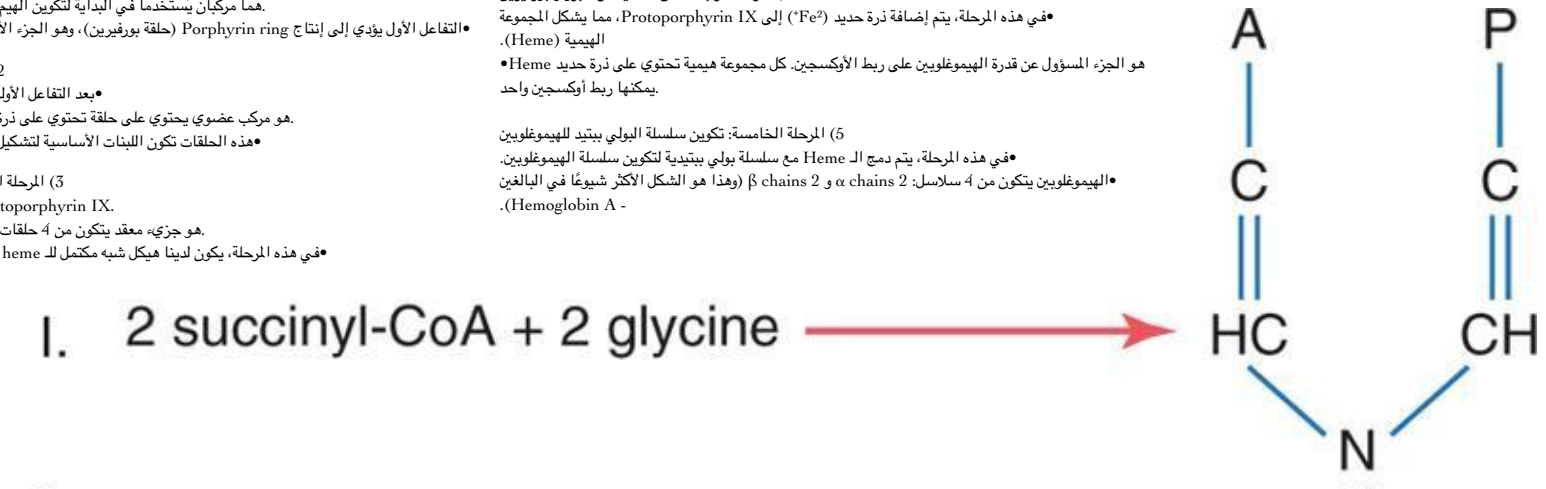
1) المرحلة الأولى: التفاعل الأولي بين Succinyl-CoA 2 و Glycine 2
•Succinyl-CoA و Glycine هما مركبان يُستخدما في البداية لتكوين الهيم.
•التفاعل الأول يؤدي إلى إنتاج Porphyrin ring (حلقة بورفيرين)، وهو الجزء الأساسي في تكوين الهيموغلوبين.

2) المرحلة الثانية: تكوين Pyrole
•بعد التفاعل الأولي، يتم تكوين 4 Pyrole rings.
•Pyrole هو مركب عضوي يحتوي على حلقة تحتوي على ذرة نيتروجين في مركزها.
•هذه الحلقات تكون اللبنات الأساسية لتشكيل الهيكل الأكبر في الهيموغلوبين.

3) المرحلة الثالثة: تكوين بروتو بورفيرين IX
•Pyrole يتم دمجه لتكوين Protoporphyrin IX.
•Protoporphyrin IX هو جزيء معقد يتكون من 4 حلقات بيرول.
•في هذه المرحلة، يكون لدينا هيكل شبه مكتمل لـ heme الذي يتكون من مجموعة الحديد.

4) المرحلة الرابعة: دمج الحديد مع البروتو بورفيرين
•في هذه المرحلة، يتم إضافة ذرة حديد (Fe^{2+}) إلى Protoporphyrin IX، مما يشكل المجموعة الهيمية (Heme).
•Heme هو الجزء المسؤول عن قدرة الهيموغلوبين على ربط الأوكسجين. كل مجموعة هيمية تحتوي على ذرة حديد يمكنها ربط أوكسجين واحد.

5) المرحلة الخامسة: تكوين سلسلة البولي ببتيد للهيموغلوبين
•في هذه المرحلة، يتم دمج الـ Heme مع سلسلة بولي ببتيدية لتكوين سلسلة الهيموغلوبين.
•الهيموغلوبين يتكون من 4 سلاسل: 2 α chains و 2 β chains (وهذا هو الشكل الأكثر شيوعًا في البالغين - Hemoglobin A).



I. 2 succinyl-CoA + 2 glycine → (pyrrole)

II. 4 pyrrole → protoporphyrin IX

III. protoporphyrin IX + Fe^{++} → heme

IV. heme + polypeptide → hemoglobin chain (α or β)

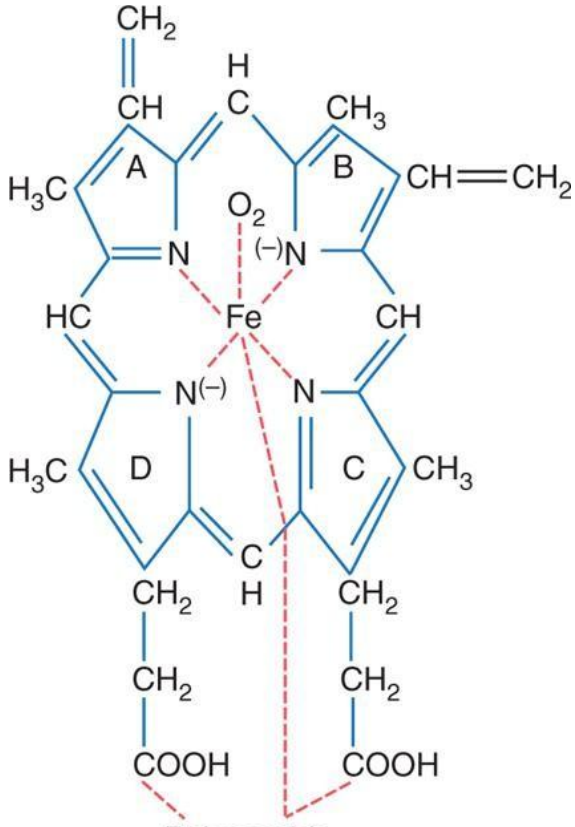
V. 2 α chains + 2 β chains → hemoglobin A (most common adult form)

Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

الخلاصة:
•عملية تكوين الهيموغلوبين تتضمن تكوين سلسلة من التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تبدأ بتفاعل Succinyl-CoA و Glycine، وتنتهي بتكوين الهيموغلوبين الذي يتكون من 4 سلاسل (2 ألفا و 2 بيتا) مع مجموعة هيمية تحتوي على ذرة حديد قادرة على ربط الأوكسجين

الشرح في هذه الشريحة يتعلق بـ الوحدات الهيكلية للهيموغلوبين وكيفية ارتباط الأوكسجين مع مجموعة الهيم. دعني أشرح كل جزء بالتفصيل

Hemoglobin Structural Units



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

- Notice the heme group on the left.
- The bond between the oxygen (one of the oxygens of O_2) and Fe is a coordinate covalent bond, not an ionic bond.

- Recall chemistry 101:

A coordinate covalent bond is a bond where one atom shares a pair of electrons, and the other atom accepts the pair in a vacant orbital. In this case, O_2 is the electron donor and Fe^{2+} (ferrous iron) is the acceptor.

1) مجموعة الهيم (Heme group)
•في الجزء الأيسر من الصورة نلاحظ مجموعة الهيم، التي تمثل جزءًا حيويًا من جزيء الهيموغلوبين.
•مجموعة الهيم هي التي تحتوي على ذرة حديد (Fe^{2}) وهي المسؤولة عن الارتباط بالأوكسجين.
•الحديد في هذه المجموعة يرتبط بالأوكسجين بشكل وثيق، مما يسمح للهيموغلوبين بنقل الأوكسجين في جميع أنحاء الجسم

2) الارتباط بين الأوكسجين والحديد:
•كما نلاحظ في الصورة، يتم الربط بين الأوكسجين (O_2) و الحديد (Fe^{2}) بواسطة رابطة تساهمية منسقة (Coordinate covalent bond).
•رابطة تساهمية منسقة تعني أن الأوكسجين (O_2) يشارك زوجًا من الإلكترونات مع الحديد (Fe^{2}).
•الحديد (Fe^{2}) يقبل هذا الزوج من الإلكترونات في مدار فارغ، مما يسمح له بالارتباط بالأوكسجين.
ملاحظة مهمة: هذه الرابطة التساهمية المنسقة ليست رابطة أيونية، بل هي رابطة كيميائية تتمثل في مشاركة الإلكترونات بدلاً من نقلها بالكامل

3) ما هي الرابطة التساهمية المنسقة؟
•رابطة تساهمية منسقة هي نوع من الروابط الكيميائية حيث يشارك أحد الذرات زوجًا من الإلكترونات مع ذرة أخرى التي تقبل هذا الزوج في مدارها الفارغ.
•في هذه الحالة:
•الأوكسجين هو المانح للإلكترونات (يُعطي زوج الإلكترونات).
•الحديد (Fe^{2}) هو المستقبل للإلكترونات (يقبل زوج الإلكترونات).

4) هيكل الهيموغلوبين:
•الهيموغلوبين يتكون من سلاسل بولي ببتيدية (سواء سلسلة ألفا أو بيتا)، ويحتوي كل جزيء هيموغلوبين على 4 سلاسل بولي ببتيدية و 4 مجموعات هيم.
•كل مجموعة هيم تحتوي على ذرة حديد يمكنها ربط جزيء أوكسجين واحد.
•بذلك، يمكن لجزيء الهيموغلوبين الواحد حمل 4 جزيئات من الأوكسجين

الخلاصة:
•مجموعة الهيم في الهيموغلوبين تحتوي على ذرة حديد (Fe^{2}) التي ترتبط بـ جزيء الأوكسجين من خلال رابطة تساهمية منسقة.
•هذه الرابطة تسمح للهيموغلوبين بنقل الأوكسجين عبر الجسم بشكل فعال، حيث يمكن لكل جزيء هيموغلوبين حمل 4 جزيئات من الأوكسجين

الشرح في هذه الشريحة يتعلق بـ أنواع سلاسل الجلوبين وكيفية تكوين جزيء الهيموغلوبين. دعني أشرح كل جزء من الشريحة بالتفصيل:

Types of Globin Chains

- **Several types of globin chains resulting from gene duplication – α, β, γ, δ; MW ~ 16,000**
- **Predominant form in adults is Hemoglobin A, with 2 α and 2 β chains; MW 64,458**
- **Each globin chain is associated with one heme group containing one atom of iron**
- **Each of the four iron atoms can bind loosely with one molecule (2 atoms) of oxygen**
- **Thus, each hemoglobin molecule can transport 8 oxygen atoms.**

1) أنواع سلاسل الجلوبين
•هناك عدة أنواع من سلاسل الجلوبين التي نتجت عن تكرار الجينات.
السلاسل الرئيسية هي:
•α (ألفا)
•β (بيتا)
•γ (غاما)
•δ (دلتا)
•الوزن الجزيئي (MW) للسلسلة الجلوبينية يبلغ تقريبًا 16,000

4) ارتباط الحديد بالأوكسجين
•كل ذرة حديد في كل سلسلة من سلاسل الجلوبين قادرة على الارتباط بجزيء واحد من الأوكسجين، حيث يحتوي جزيء الأوكسجين على ذرتين من الأوكسجين (O_2).
•لذلك، كل جزيء هيموغلوبين يحتوي على 4 سلاسل، وبالتالي يمكنه نقل 8 ذرات من الأوكسجين في المجموع (لأن كل ذرة حديد يمكنها حمل 2 ذرة من الأوكسجين).

5) الوظيفة في نقل الأوكسجين
•نتيجة لذلك، يمكن لجزيء الهيموغلوبين أن ينقل 8 ذرات من الأوكسجين بفضل الأربعة ذرات الحديد الموجودة في كل مجموعة هيم

الخلاصة:
•الهيموغلوبين A هو الشكل السائد في البالغين ويتكون من سلسلتي ألفا وسلسلتي بيتا.
•كل سلسلة من الجلوبين تحتوي على مجموعة هيمية، وهي المسؤولة عن ربط الأوكسجين.
•كل جزيء هيموغلوبين يمكنه نقل 8 ذرات من الأوكسجين (2 لكل ذرة حديد)

الشرح في هذه الشريحة يتناول التنوع في سلاسل الجلوبين وكيفية تأثير الطفرات الوراثية على قدرة الهيموغلوبين على حمل الأوكسجين. دعني أشرح لك كل جزء بالتفصيل

Clinical Perspective Variation in Globin Chains

1) الاختلافات الطفيفة في القدرة على ربط الأوكسجين
•هناك اختلافات طفيفة في قدرة سلاسل الجلوبين المختلفة على ربط الأوكسجين.
•هذه الاختلافات تتعلق بكيفية تكوّن الهيموغلوبين وكيف يتفاعل مع جزيئات الأوكسجين، لكن هذه الفروق ليست كبيرة جدًا في الظروف الطبيعية

- **Modest differences in O_2 binding affinities; wait for slide 13.**

- **Sickle hemoglobin:**
  Glutamic acid ➡ Valine at AA 6

2) الهيموغلوبين المنجلي (Sickle Hemoglobin)
•الهيموغلوبين المنجلي (HbS) هو حالة ناتجة عن طفرة وراثية:
•في الموقع رقم 6 من السلسلة بيتا، يتم استبدال حمض الجلوتاميك (Glutamic acid) بـ الفالين (Valine).
•هذه الطفرة تؤدي إلى تغيير في الشكل الطبيعي لجزيء الهيموغلوبين، حيث يصبح الهيموغلوبين في شكل منجلي (أو هلالي) عندما يتعرض الأوكسجين لمستويات منخفضة

- **Hemoglobin of homozygous individuals (“SS”) forms elongated crystals when exposed to low O_2.**

3) الهيموغلوبين في الأفراد المتنحيين (Homozygous)
•الأفراد الذين يحملون الصفة المتنحية (الذين لديهم جينات SS) يعانون من الهيموغلوبين المنجلي بشكل كامل.
•عندما يتعرض هؤلاء الأفراد لـ نقص الأوكسجين، تتكون بلورات طويلة من الهيموغلوبين المنجلي.
•هذه البلورات تجعل خلايا الدم الحمراء تفقد مرونتها، ما يمنعها من التحرك بسهولة عبر الأوعية الدموية الضيقة

- **The crystals makes RBCs lose their flexibility**

➡ hemolysis, vascular occlusion

4) العواقب الطبية للهيموغلوبين المنجلي
•البلورات الناتجة عن الهيموغلوبين المنجلي تؤدي إلى:
•تحلل الخلايا الحمراء (Hemolysis).
•انسداد الأوعية الدموية (Vascular occlusion).
هذه العواقب تؤدي إلى نقص الأوكسجين في الأنسجة والأعضاء المختلفة، مما يسبب ألمًا حادًا وأحيانًا تلفًا دائمًا في الأنسجة (مثل الجلطات أو السكتات)

الخلاصة:
•الهيموغلوبين المنجلي (HbS) هو نتيجة طفرة وراثية تؤدي إلى استبدال حمض الجلوتاميك بالفالين في الموقع 6 من السلسلة بيتا.
•هذه الطفرة تتسبب في تشكيل بلورات من الهيموغلوبين المنجلي عندما ينخفض مستوى الأوكسجين، مما يجعل خلايا الدم الحمراء تفقد مرونتها وتؤدي إلى تحلل الدم و انسداد الأوعية

الشرح في هذه الشريحة يتناول كيفية ارتباط الأوكسجين مع الهيموغلوبين. دعني أشرح لك التفاصيل

Oxygen Binding to Hemoglobin

- **Must be loosely bound – binding in settings of higher O_2 concentration, releasing in settings of lower concentration.**
- **Binds loosely with one of the coordination bonds of iron.**
- **Carried as molecular oxygen (not as ionic oxygen).**

1) الارتباط غير المحكم (Loose Binding)
•يجب أن يكون ارتباط الأوكسجين بـ الهيموغلوبين غير محكم، وذلك لأن الهيموغلوبين يجب أن يربط الأوكسجين في البيئات التي تحتوي على تركيز عالي من الأوكسجين، ويجب أن يفرج عن الأوكسجين في البيئات التي تحتوي على تركيز منخفض من الأوكسجين

مثال: في الرئتين حيث الأوكسجين مرتفع، يرتبط الهيموغلوبين بالأوكسجين بشدة ليحمله. وعند وصوله إلى الأنسجة حيث الأوكسجين منخفض، يترك الهيموغلوبين الأوكسجين ليصل إلى الخلايا.

2) الارتباط مع الحديد
•الهيموغلوبين يرتبط بالأوكسجين بشكل غير محكم من خلال أحد الروابط التناسقية لذرة الحديد في مجموعة الهيم.
•الرابط التناسقي هو نوع من الروابط الكيميائية حيث يشارك أحد الذرات زوجًا من الإلكترونات مع ذرة أخرى التي تقبل الإلكترونات في مدارها الفارغ.
•الحديد (Fe^{2+}) في مجموعة الهيم هو الذي يقوم بعملية الربط بالأوكسجين من خلال هذه الروابط

3) كيفية حمل الأوكسجين
•يتم حمل الأوكسجين في الدم كـ أوكسجين جزيئي (O_2)، وليس على شكل أوكسجين أيوني.
•الأوكسجين الجزيئي (O_2) هو الشكل الذي يمكن أن يرتبط به الهيموغلوبين، حيث يحتوي كل جزيء أوكسجين على ذرتين من الأوكسجين

الخلاصة:
•الارتباط غير المحكم للأوكسجين مع الهيموغلوبين يسمح للهيموغلوبين ب التقاط الأوكسجين في الرئتين (حيث الأوكسجين مرتفع) و إطلاقه في الأنسجة (حيث الأوكسجين منخفض).
•يرتبط الأوكسجين بـ الحديد في مجموعة الهيم عبر رابط تناسقي.
•الهيموغلوبين يحمل الأوكسجين على شكل جزيئي (O_2) وليس على شكل أيوني

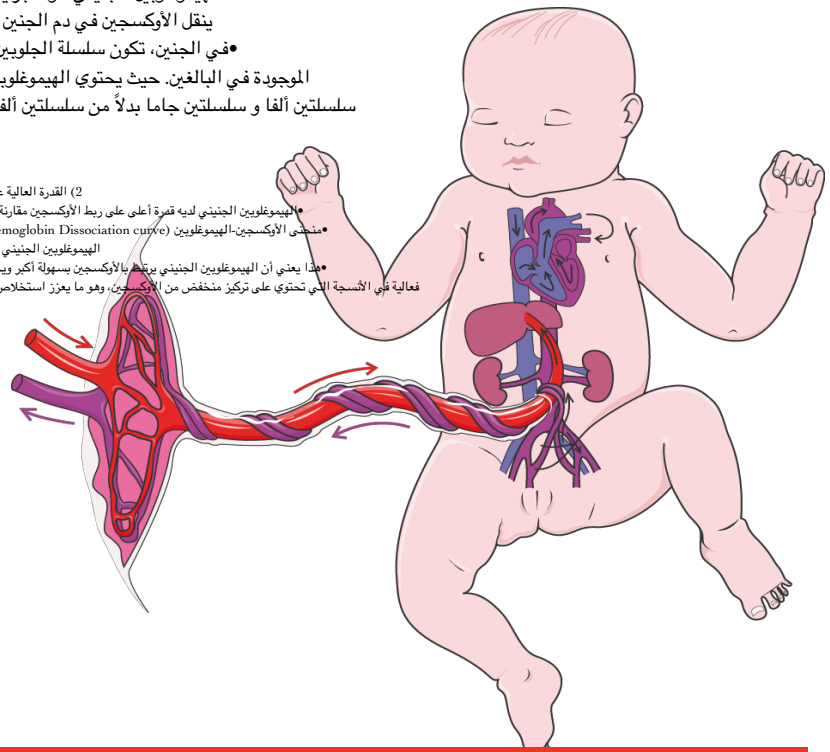
الشرح في هذه الشريحة يتناول الهيموغلوبين الجنيني وكيفية استخدامه في نقل الأوكسجين للجنين خلال فترة الحمل. إليك التفاصيل:

Fetal hemoglobin

- Fetal hemoglobin is a principal oxygen carrier in blood in fetus and neonates.
- It has higher affinity to oxygen and the OHD curve is shifted to the left. (efficient extraction of oxygen from the mother's circulation).
- It is composed of 2 alpha and 2 gamma (not beta) subunits.

1) الهيموغلوبين الجنيني
•الهيموغلوبين الجنيني هو الجزيء الرئيسي الذي ينقل الأوكسجين في دم الجنين وحديثي الولادة.
•في الجنين، تكون سلسلة الجلوبين مختلفة عن تلك الموجودة في البالغين. حيث يحتوي الهيموغلوبين الجنيني على سلسلتين ألفا و سلسلتين جاما بدلاً من سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا كما في البالغين

2) القدرة العالية على ربط الأوكسجين
•الهيموغلوبين الجنيني لديه قدرة أعلى على ربط الأوكسجين مقارنة بهيموغلوبين البالغ.
•منحنى الأوكسجين-الهيموغلوبين (Oxygen-Hemoglobin Dissociation curve) في الهيموغلوبين الجنيني متحول إلى اليسار.
•هذا يعني أن الهيموغلوبين الجنيني يرتبط بالأوكسجين بسهولة أكبر ويحتفظ به بشكل أكثر فعالية في الأنسجة التي تحتوي على تركيز منخفض من الأوكسجين، وهو ما يعزز استخلاص الأوكسجين من دم الأم



3) التركيب
•يتكون الهيموغلوبين الجنيني من سلسلتين ألفا (α) و سلسلتين جاما (γ).
•هذا يختلف عن الهيموغلوبين البالغ الذي يحتوي على سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا.

4) دور الهيموغلوبين الجنيني في الجنين
•لأن دم الجنين يحتوي على الهيموغلوبين الجنيني، فهو يستطيع استخراج الأوكسجين بشكل أكثر كفاءة من دم الأم عبر المشيمة.
•هذا يُعد أمرًا حيويًا للجنين في بيئة منخفضة الأوكسجين مثل البيئة في الرحم

الخلاصة:
•الهيموغلوبين الجنيني هو الشكل السائد في دم الجنين ويتميز بقدرة أعلى على ربط الأوكسجين مقارنة بالهيموغلوبين البالغ.
•يتكون الهيموغلوبين الجنيني من سلسلتين ألفا وسلسلتين جاما، مما يسمح له باستخلاص الأوكسجين من دم الأم بشكل أكثر فعالية، وهو أمر حاسم للجنين الذي يعيش في بيئة منخفضة الأوكسجين

الشرح في هذه الشريحة يتعلق بـ منحنى ارتباط الأوكسجين بالهيموغلوبين (OHD curve) لكل من الهيموغلوبين البالغ والهيموغلوبين الجنيني. دعني أشرح لك كل جزء بالتفصيل

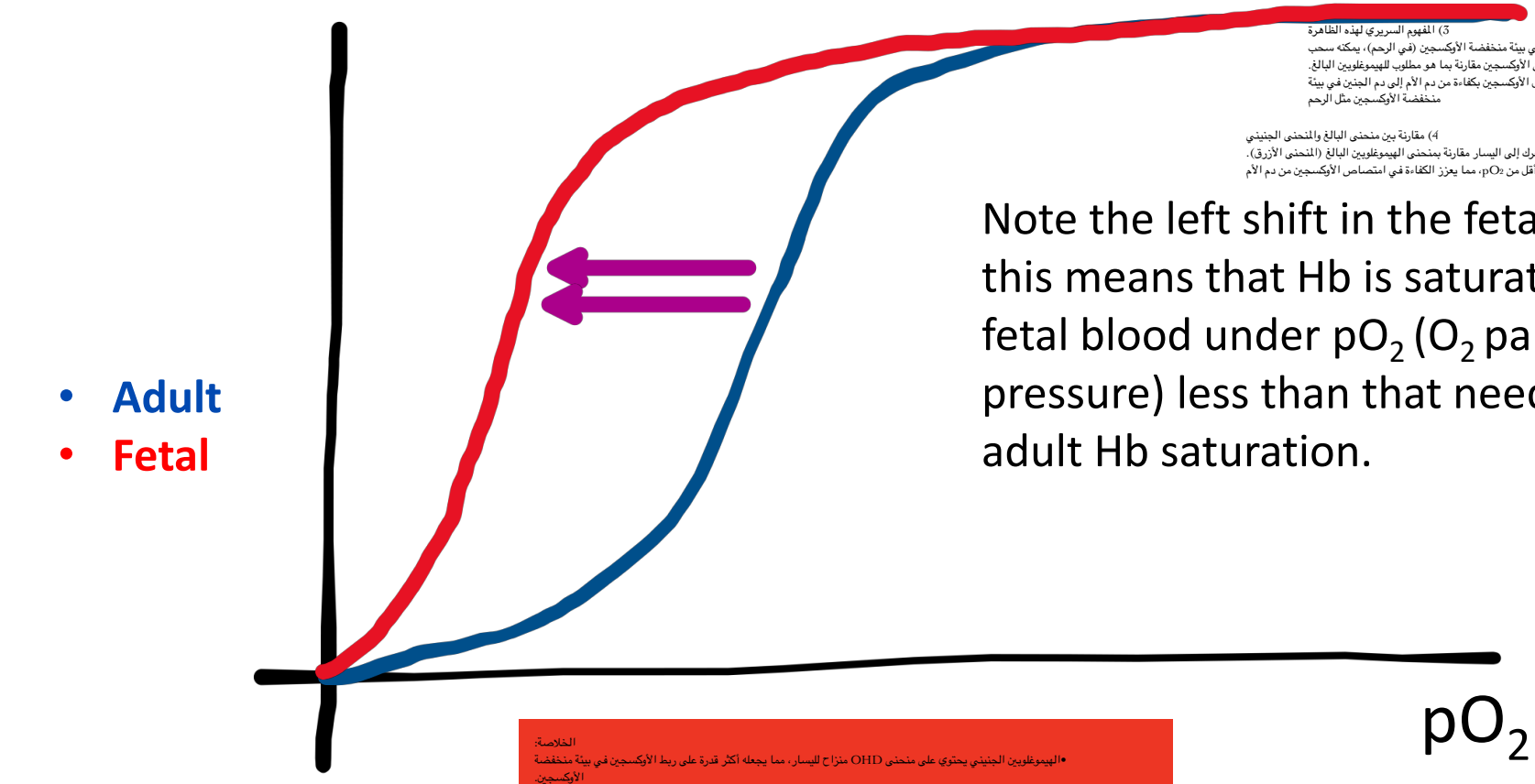
OHD curve (extra slide)

1) منحنى OHD (منحنى ارتباط الأوكسجين بالهيموغلوبين)
•المنحنى الأحمر يمثل الهيموغلوبين الجنيني (Fetal Hemoglobin).
•المنحنى الأزرق يمثل الهيموغلوبين البالغ (Adult Hemoglobin).
•يُظهر المنحنى العلاقة بين ضغط الأوكسجين الجزئي (pO_2) و نسبة تشبع الهيموغلوبين بالأوكسجين (O_2 saturation in Hb)

2) الانزياح لليسار في المنحنى الجنيني
•الانزياح لليسار في منحنى الهيموغلوبين الجنيني يعني أن الهيموغلوبين الجنيني لديه قدرة أكبر على ربط الأوكسجين مقارنة بالهيموغلوبين البالغ.
•هذا يعني أنه حتى في مستويات منخفضة من الأوكسجين الجزئي (pO_2) في الدم الجنيني، يمكن للهيموغلوبين الجنيني أن يكون مُشبعًا بالأوكسجين بشكل أكثر فعالية.
•الهيموغلوبين الجنيني يمكنه استخلاص الأوكسجين من دم الأم في ضغط أكسجين جزئي أقل من ذلك المطلوب للهيموغلوبين البالغ

3) المفهوم السريري لهذه الظاهرة
•الهيموغلوبين الجنيني، بفضل قدرته العالية على ربط الأوكسجين في بيئة منخفضة الأوكسجين (في الرحم)، يمكنه سحب الأوكسجين من دم الأم الذي يحتوي على مستويات أقل من الأوكسجين مقارنة بما هو مطلوب للهيموغلوبين البالغ.
•هذا الانزياح لليسار في منحنى الأوكسجين-الهيموغلوبين يعزز نقل الأوكسجين بكفاءة من دم الأم إلى دم الجنين في بيئة منخفضة الأوكسجين مثل الرحم

4) مقارنة بين منحنى البالغ والمنحنى الجنيني
•منحنى الهيموغلوبين الجنيني (المنحنى الأحمر) يتحرك إلى اليسار مقارنة بمنحنى الهيموغلوبين البالغ (المنحنى الأزرق).
•هذا يترجم إلى أن الهيموغلوبين الجنيني يشبع بالأوكسجين في مستوى أقل من pO_2، مما يعزز الكفاءة في امتصاص الأوكسجين من دم الأم



Note the left shift in the fetal curve; this means that Hb is saturated in fetal blood under pO_2 (O_2 partial pressure) less than that needed for adult Hb saturation.

الخلاصة:
•الهيموغلوبين الجنيني يحتوي على منحنى OHD منزاح لليسار، مما يجعله أكثر قدرة على ربط الأوكسجين في بيئة منخفضة الأوكسجين.
•هذه الميزة تساعد الجنين على استخلاص الأوكسجين بشكل أكثر فعالية من دم الأم أثناء وجوده في الرحم

الشرح في هذه الشريحة يتناول استقلاب الحديد ودوره المهم في الجسم. إليك التفاصيل

Iron Metabolism

1) الحديد كمكون أساسي
•الحديد هو عنصر حيوي في تركيب العديد من المركبات الهامة في الجسم، مثل:
•الهيموغلوبين (في خلايا الدم الحمراء): ينقل الأوكسجين في الجسم.
•الميتوغلوبين (في خلايا العضلات): يخزن الأوكسجين في العضلات.
•الإنزيمات التي تحتوي على الحديد مثل السايتوكرومات و السايتوكروم أوكسيجينيز و كاتالاز: هذه الإنزيمات تلعب دورًا في عمليات الأوكسدة داخل الخلايا

- **Iron is a key component of hemoglobin, myoglobin, and multiple oxidation enzymes (cytochromes, cytochrome oxidase, peroxidase, catalase)**
- **Thus, iron stores are critically regulated**
- **Total body iron ~ 4 – 5 g**
  - **65% in hemoglobin in RBCs**
  - **4% in myoglobin in muscle cells**
  - **1% in intracellular heme compounds**
  - **0.1% associated with circulating transferrin**
  - **15 – 30% stored mainly as ferritin in RES**

2) تنظيم مخزون الحديد
•بما أن الحديد يلعب دورًا حيويًا في الجسم، يتم تنظيم مخزون الحديد بشكل دقيق للحفاظ على توازن الحديد في الجسم

3) إجمالي كمية الحديد في الجسم
•إجمالي الحديد في الجسم يتراوح بين 4 إلى 5 غرامات.
65% من الحديد يتم تخزينه في الهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء (RBCs).
4% من الحديد يتم تخزينه في الميتوغلوبين في خلايا العضلات.
1% من الحديد يوجد في مركبات الهيم داخل الخلايا.
0.1% من الحديد يرتبط بـ الترانسفيرين المتداول في الدم (وهو بروتين ينقل الحديد في البلازما).
15% إلى 30% من الحديد يتم تخزينه بشكل رئيسي كـ فيريتين في النظام الشبكي البطانة (RES)، الذي يشمل الطحال والكبد ونخاع العظام

4) الترانسفيرين
•الترانسفيرين هو بروتين متخصص ينقل الحديد في البلازما.
•يتحد الترانسفيرين مع الحديد في الأمعاء لنقله إلى الأنسجة المختلفة حيث يتم استخدامه أو تخزينه

- Transferrin is a specialized protein that transports iron in plasma

5) التنظيم الدقيق للحديد
•يتم تنظيم مستوى الحديد في الجسم بدقة، حيث أن الجسم يحافظ على مستوى ثابت للحديد داخل خلايا الدم الحمراء والعضلات وغيرها من الأنسجة.
•زيادة الحديد أو نقصه يمكن أن يؤدي إلى مشاكل صحية، مثل فقر الدم بسبب نقص الحديد أو التسمم بالحديد

الخلاصة:
•الحديد هو عنصر أساسي في الهيموغلوبين و الميتوغلوبين وبعض الإنزيمات، ويجب أن يتم تنظيمه بعناية في الجسم.
•الترانسفيرين هو البروتين المسؤول عن نقل الحديد في الدم، في حين أن الفيريتين يخزن الحديد في الخلايا والأعضاء مثل الكبد.
•كمية الحديد في الجسم يتم تنظيمها بشكل دقيق من خلال عملية معقدة لضمان استخدامه بشكل فعّال

RES: Reticuloendothelial system

الشرح في هذه الشريحة يتناول نقل الحديد في الجسم و استقلاب الحديد. دعني أشرح لك كل جزء من الرسم البياني بالتفصيل

Iron Transport and Metabolism

1) عملية تكسير الهيموغلوبين في الماكروفاجات
•عندما تتكسر خلايا الدم الحمراء (RBCs)، يتم تكسير الهيموغلوبين في الماكروفاجات (الخلايا البلعمية) في الطحال والنخاع العظمي.
•أثناء تكسير الهيموغلوبين، يتم تحرير الحديد (free iron) من مجموعة الهيم

Explanation in the next slide

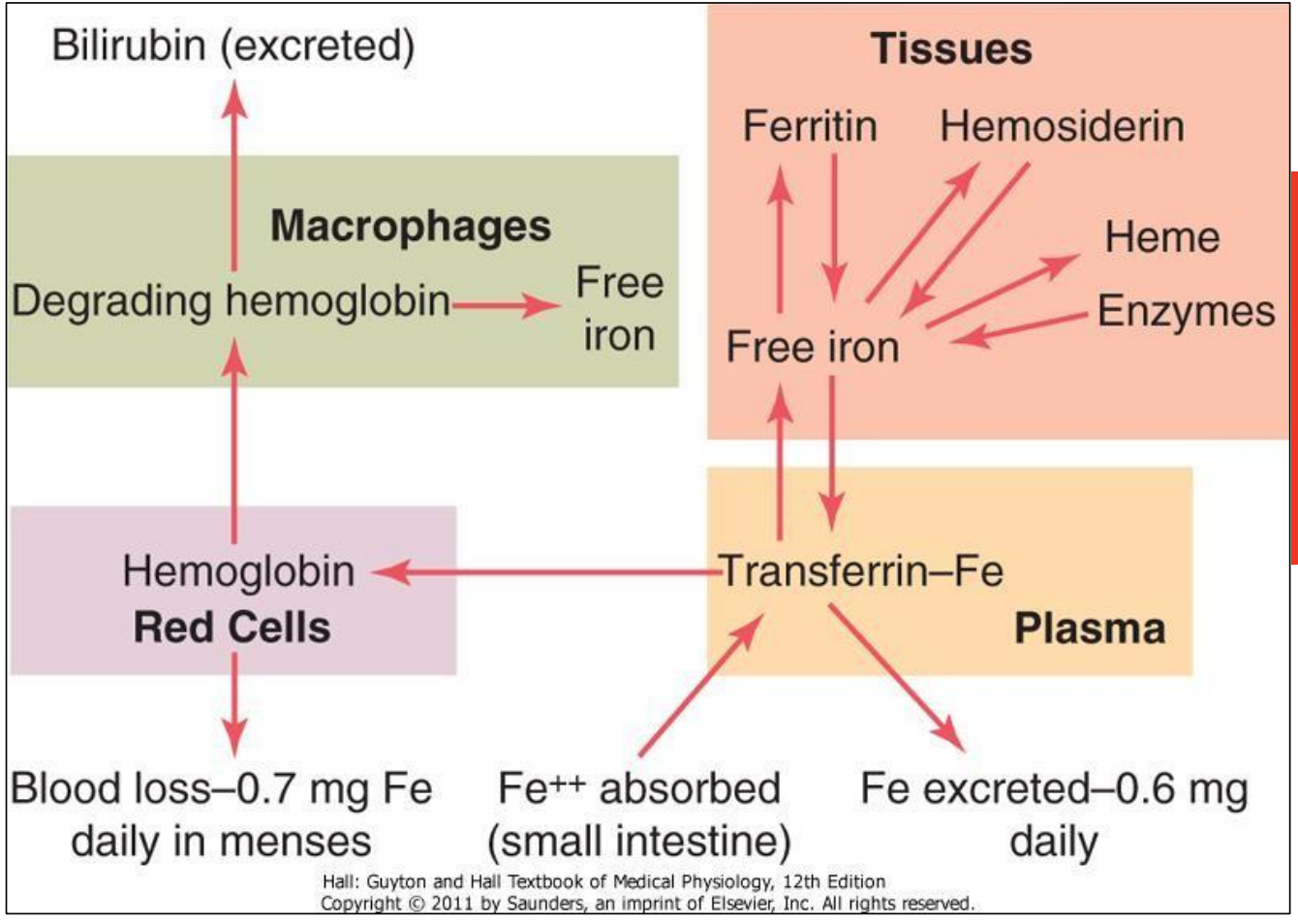
2) الحديد في الأنسجة
•الحديد الحر الذي يتم تحريره من الهيموغلوبين يتم تخزينه في الأنسجة بعد نقله بواسطة الترانسفيرين (Transferrin)، وهو بروتين ينقل الحديد في البلازما.
•في الأنسجة، يمكن تخزين الحديد في فيريتين (Ferritin) و هموسيديرين (Hemosiderin) أو يمكن استخدامه في إنتاج الإنزيمات أو في تكوين مركبات الهيم

3) الانتقال إلى البلازما
•الحديد الحر الموجود في الأنسجة يُنقل إلى البلازما بواسطة الترانسفيرين (Transferrin)، الذي يحمل الحديد إلى الأماكن التي يحتاج إليها الجسم.
•الترانسفيرين-حديد ينتقل في البلازما ويصل إلى الأنسجة التي تحتاج إلى الحديد مثل نخاع العظم لتصنيع خلايا الدم الحمراء.

4) الامتصاص والإفراز
•الحديد الممتص من الأمعاء (أي الحديد الذي يدخل الجسم عن طريق الغذاء) يتم امتصاصه في الأمعاء الدقيقة على شكل حديد ثنائي التكافؤ (Fe^{2+}).
•الإفراز اليومي: يتم إفراز حوالي 0.6 ملغ من الحديد يوميًا في البول أو في الإفرازات الأخرى

5) فقدان الحديد
•فقدان الدم يعتبر أحد الطرق الرئيسية لفقدان الحديد في الجسم، حيث يُفقد حوالي 0.7 ملغ من الحديد يوميًا في الدورة الشهرية (الطمث) لدى النساء

6) البيليروبين
•عند تكسير الهيموغلوبين، ينتج البيليروبين الذي يتم إفرازه لاحقًا عبر الكبد



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

الخلاصة:
•الحديد يتم نقله في الجسم عبر الترانسفيرين ويخزن في الفيريتين و هموسيديرين في الأنسجة.
•عملية تكسير الهيموغلوبين تطلق الحديد الحر الذي يُستخدم في الأنسجة أو يُخزن في الجسم.
•يتم امتصاص الحديد في الأمعاء و إفرازه في البول أو الإفرازات الأخرى.
•الجسم ينظم مستويات الحديد بشكل دقيق لضمان توازن هذه العناصر الهامة

Iron transport and metabolism

1. Forms of Iron in Tissues

Iron is present in tissues bound to the storage protein **ferritin**.
When ferritin becomes saturated, the excess iron binds to **hemosiderin** (seen as clusters of iron inside cells).
Iron can also be bound to **heme** in various cells and enzymes.

1) أشكال الحديد في الأنسجة
•الحديد في الأنسجة يوجد بشكل رئيسي مرتبط بالبروتين الفيريتين (Ferritin)، الذي يعمل كمخزن للحديد.
•عندما يصبح الفيريتين مشبعًا بالحديد، يتم ربط الحديد الزائد بـ هموسيديرين (Hemosiderin)، الذي يظهر على شكل عناقيد من الحديد داخل الخلايا.
•يمكن أيضًا ربط الحديد بـ مجموعة الهيم (Heme) في خلايا وأنزيمات مختلفة. هذا يشير إلى أن الحديد يمكن أن يكون جزءًا من الهيموغلوبين أو الميوغلوبين أو حتى في الإنزيمات التي تحتوي على الهيم

2. Iron in the Blood

Free iron outside cells must be bound to **transferrin**.
This iron is continuously renewed by **hemoglobin** that breaks down during the RBC life cycle.

2) الحديد في الدم
•الحديد الحر الذي يوجد خارج الخلايا يجب أن يكون مرتبطًا بـ الترانسفيرين (Transferrin)، وهو البروتين الذي ينقل الحديد عبر البلازما إلى الأماكن التي يحتاجها الجسم.
•يتم تجديد هذا الحديد باستمرار عبر الهيموغلوبين الذي يتكسر أثناء دورة حياة خلايا الدم الحمراء (RBCs)

3. Breakdown of Hemoglobin

When **hemoglobin** is degraded from aged RBCs in the **bone marrow, spleen, or liver**, free iron released from it is carried in **plasma** to where it should be used or stored.

3) تكسير الهيموغلوبين
•عندما يتم تكسير الهيموغلوبين من خلايا الدم الحمراء المتقادمة في نخاع العظم أو الطحال أو الكبد، يتم إطلاق الحديد الحر.
•هذا الحديد الحر يُنقل في البلازما بواسطة الترانسفيرين إلى الأنسجة المناسبة حيث يتم استخدامه أو تخزينه

4. Iron Loss and Absorption

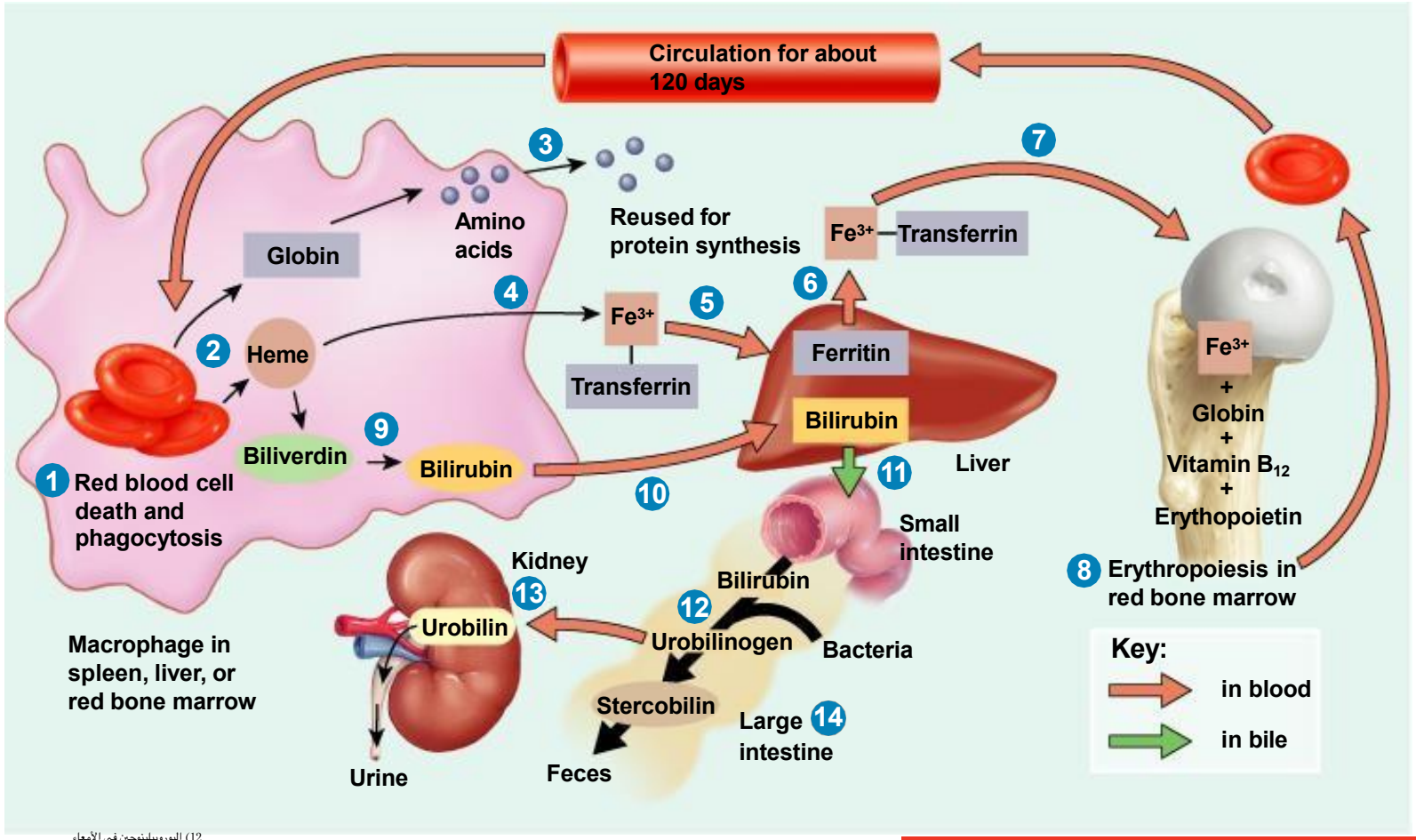
Around **0.6 mg** of iron is excreted daily through the **GI system**.
In females, about **0.7 mg** is lost during **menses**.
Iron absorption from the diet occurs in the **small intestine**, and only the needed amount is absorbed. The rest is excreted.

4) فقدان الحديد وامتصاصه
•يتم إفراز حوالي 0.6 ملغ من الحديد يوميًا عبر الجهاز الهضمي (GI system).
•لدى النساء، يُفقد حوالي 0.7 ملغ من الحديد يوميًا أثناء الدورة الشهرية (الطمث).
•امتصاص الحديد من الغذاء يحدث في الأمعاء الدقيقة، ويتم امتصاص الكمية المطلوبة فقط من الحديد.
•ما تبقى من الحديد يتم إفرازه

الخلاصة:
•الحديد في الجسم يتواجد في عدة أشكال:
•فيريتين و هموسيديرين للتخزين.
•الهيم في الهيموغلوبين والميوغلوبين.
•الحديد في الدم مرتبط بـ الترانسفيرين لنقله إلى الأنسجة المختلفة.
•يتم إفراز الحديد بشكل طبيعي من الجسم، ويُمتص الحديد من الغذاء في الأمعاء الدقيقة

Explanation in the next couple of slides

Formation and Destruction of RBC's



1) موت خلايا الدم الحمراء والبلعمية
•خلايا الدم الحمراء تموت بعد حوالي 120 يومًا من الدوران في الدم.
•يتم تدميرها بواسطة الماكروفاجات في الطحال أو الكبد أو نخاع العظام، حيث يتم ابتلاع الخلايا الميتة وتكسيرها

2) تحرير الهيم
•عند تكسير الخلايا، يتم تحرير الهيم من الهيموغلوبين

3) تحويل الهيم إلى بيليفيردين
•الهيم يُحول إلى بيليفيردين (Biliverdin) في الماكروفاجات

4) تحويل البيليفيردين إلى بيليروبين
•البيليفيردين يُحول إلى بيليروبين (Bilirubin)، وهو مركب أصفر اللون يُفرز بعد ذلك

5) نقل الحديد بواسطة الترانسفيرين
•الحديد (Fe^3) يُفصل عن الهيم ويُربط بـ الترانسفيرين في البلازما، ليتم نقله إلى الأنسجة التي تحتاجه مثل نخاع العظام

6) تخزين الحديد كفيريتين
•الحديد الذي لا يتم استخدامه يتم تخزينه في الكبد على شكل فيريتين، وهو البروتين الذي يخزن الحديد في الخلايا

7) إعادة استخدام الحديد في تكوين خلايا الدم الحمراء
•الحديد يُعاد استخدامه في نخاع العظام حيث يتم دمجه مع الغلوبين و فيتامين B12 و الإريثروبويتين لتكوين خلايا الدم الحمراء الجديدة

8) إنتاج خلايا الدم الحمراء في نخاع العظام
•الإريثروبويتين، الذي يتم إنتاجه في الكلى، يحفز نخاع العظام لإنتاج خلايا الدم الحمراء الجديدة

9) إفراز البيليروبين في الدم
•البيليروبين يُنقل إلى الكبد، حيث يُفرز في الصفراء

10) إفراز البيليروبين عبر الكلى
•البيليروبين في الصفراء يُفرز إلى الكلى حيث يُحول إلى يوروبيلين (Urobilin) ويُفرز مع البول

11) تحول البيليروبين إلى يوروبيلينوجين في الأمعاء
•في الأمعاء، البيليروبين يُحول إلى يوروبيلينوجين بواسطة البكتيريا

12) اليوروبيلينوجين في الأمعاء
•يوروبيلينوجين يتم امتصاصه جزئيًا إلى الدم أو يُفرز في البراز حيث يُحول إلى ستيركوبيلين (Stercobilin)، الذي يعطي البراز لونه البن

13) إفراز اليوروبيلين في البول
•اليوروبيلين يُفرز عبر الكلى ويعطي البول لونه الأصفر

4) الستركوبيلين في البراز
•الستركوبيلين يُفرز في البراز ويعطيه اللون البني

الخلاصة:
•تدمير خلايا الدم الحمراء يؤدي إلى تحرير الهيم، الذي يتحول إلى بيليروبين، والحديد يُعاد استخدامه لتكوين خلايا دم حمراء جديدة.
•البيليروبين يُفرز عبر الكبد، حيث يُنتج يوروبيلين و ستيركوبيلين، ويُفرز عبر البول والبراز

RBC Breakdown and Iron Recycling

1. Destruction of Aged RBCs

1) تدمير خلايا الدم الحمراء القديمة
•خلايا الدم الحمراء التي انتهت صلاحيتها أو تضررت يتم ابتلاعها بواسطة الماكروفاجات في الطحال و الكبد و نخاع العظام.
•في الكبد، تُعرف هذه الماكروفاجات بـ خلايا كوبفر (Kupffer cells)

Aged and damaged RBCs in the **spleen, liver, or bone marrow** are **engulfed by macrophages**.
In the **liver**, these macrophages are known as **Kupffer cells**.

2. Reuse of Hemoglobin Components

2) إعادة استخدام مكونات الهيموغلوبين
•بعد أن يتم بلع خلايا الدم الحمراء وتكسيرها، يتم إعادة استخدام المكونات المرتبطة بالهيموغلوبين.
•الهيموغلوبين يتكون من غلوبين (البروتين) و هيم (المجموعة الهيمية التي تحتوي على الحديد).

After being **phagocytosed**, the components related to **hemoglobin** are **reused**.

3. Breakdown of the Globin Part

3) تفكيك الجزء البروتيني (غلوبين)
•يتم تفكيك جزء الغلوبين إلى أحماض أمينية، والتي يتم إعادة استخدامها في تركيب البروتينات في الجسم

The **globin** portion is **converted into amino acids**, which are **reused for protein synthesis**.

4. Handling of the Heme Part (Iron Transport)

4) التعامل مع جزء الهيم (نقل الحديد)
•الحديد الذي يتم تحريره من مجموعة الهيم يتم نقله بواسطة الترانسفيرين (Transferrin)، وهو البروتين المسؤول عن نقل الحديد في الدم.
•يبقى الحديد مرتبطًا بـ الترانسفيرين أثناء انتقاله عبر البلازما إلى الأنسجة المختلفة

The **iron** from the heme is **transported by transferrin**, a protein responsible for iron transport.
Iron remains **bound to transferrin in the plasma** during transport.

5. Iron Storage in the Liver

5) تخزين الحديد في الكبد
•الحديد الذي يتم نقله بواسطة الترانسفيرين يمكن أن يُؤخذ من قبل الكبد ويتم تخزينه في الفيريتين (Ferritin)، وهو البروتين المسؤول عن تخزين الحديد في الكبد

Iron transported by **transferrin** can be **taken up by the liver** and **stored in ferritin**, the main iron-storage protein.

6 & 7. Iron Release and Erythropoiesis

6) و 7) إطلاق الحديد وإنتاج خلايا الدم الحمراء
•عندما يكون هناك حاجة إلى خلايا دم حمراء جديدة أو إنتاج الهيموغلوبين، يتم إطلاق الحديد من الفيريتين.
•الحديد الذي يتم إطلاقه يُنقل بواسطة الترانسفيرين إلى نخاع العظام حيث يتم استخدامه مع الأحماض الأمينية و فيتامين B12 و حمض الفوليك و الإريثروبويتين (EPO) لإنتاج خلايا الدم الحمراء الجديدة.

When there is a **need for new RBC or hemoglobin production**,
Iron is **released from ferritin** and transported by **transferrin** to the **bone marrow**.
In the **bone marrow**, **iron**, **amino acids**, **vitamin B12**, **folic acid**, and **erythropoietin (EPO)** are all used for **erythropoiesis** (new RBC formation).

الخلاصة:
•تدمير خلايا الدم الحمراء يتم في الطحال والكبد حيث يتم تكسير الهيموغلوبين.
•الغلوبين يُحول إلى أحماض أمينية تُستخدم لإنتاج البروتينات.
•الحديد يتم نقله بواسطة الترانسفيرين وتخزينه في الفيريتين في الكبد.
•عند الحاجة، يتم إطلاق الحديد وتوجيهه إلى نخاع العظام لإنتاج خلايا دم حمراء جديدة.

RBC Breakdown and Iron Recycling

8. RBC Life Cycle

8) دورة حياة خلايا الدم الحمراء (RBC)
•كل خلايا الدم الحمراء تدور في الدم لمدة حوالي 120 يومًا قبل أن يتم تدميرها بواسطة الماكروفاجات (خلايا بلعمية) في الطحال أو الكبد أو نخاع العظام.
•بعد تدميرها، يتم إعادة استخدام مكوناتها بشكل مستمر

Each **RBC circulates for about 120 days**, then is **engulfed again by macrophages**, repeating the same cycle.

Fate of the Heme (Non-Iron Part)

9) مصير جزء الهيم (غير الحديد)
•بعد إزالة الحديد من الهيموغلوبين، يتم تحويل الجزء المتبقي من الهيم إلى بيليفيردين (Biliverdin) ثم إلى بيليروبين (Bilirubin) داخل الماكروفاجات

9. Conversion of Heme to Biliverdin and Bilirubin

After **iron** is removed, the remaining part of the **heme** is converted to **biliverdin**, then to **bilirubin** inside the macrophage.

10. Transport of Bilirubin

10) نقل البيليروبين
•بعد تكوين البيليروبين، يتم نقله عبر الدم إلى الكبد

Bilirubin is transported through the **blood to the liver**.

11. Excretion of Bilirubin

11) إفراز البيليروبين
•في الكبد، يتم إفراز البيليروبين مع الصفراء إلى الاثني عشر (الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة)

In the **liver**, bilirubin is **excreted with bile** into the **duodenum**.

12. Conversion in the Intestine

12) تحويل البيليروبين في الأمعاء
•في الأمعاء الدقيقة، يتم تحويل البيليروبين بواسطة البكتيريا إلى يوروبيلينوجين (Urobilinogen).
•اليوروبيلينوجين يتم تحويله بشكل إضافي إلى ستيركوبيلين (Stercobilin)، وهو ما يعطي البراز لونه البني

In the **small intestine**, bilirubin is **converted by bacteria** into **urobilinogen**.
Urobilinogen is further converted to **stercobilin**, which gives **feces** their **brown color**.

13. Urobilin Formation and Urinary Excretion

13) تشكيل اليوروبيلين والإفراز في البول
•بعض اليوروبيلينوجين يُعاد امتصاصه إلى الدم ويتم إفرازه في البول على شكل يوروبيلين.
•اليوروبيلين يعطي البول لونه الأصفر.

Some **urobilinogen** is reabsorbed into the blood and **excreted in urine as urobilin**, giving **urine** its **yellow color**.

الخلاصة:
•الحديد في الهيم يتم استخدامه وإعادة تدويره في الجسم.
•البيليروبين يتم إنتاجه بعد تكسير الهيموغلوبين ويتم نقله إلى الكبد، حيث يتم إفرازه مع الصفراء.
•في الأمعاء، يتحول البيليروبين إلى يوروبيلينوجين و ستيركوبيلين الذي يفرز في البراز.
•اليوروبيلين الذي يُفرز في البول يعطيه لونه الأصفر

Iron Absorption, Transport & Storage

- **Absorbed from small intestine, combines with *apotransferrin* ⟶ *transferrin* (transport iron)**

1) امتصاص الحديد من الأمعاء الدقيقة
•الحديد يُمتص من الأمعاء الدقيقة ويُربط بـ البروتين أبتو ترانسفيرين (apotransferrin) الذي يتحول إلى الترانسفيرين (Transferrin)، وهو البروتين المسؤول عن نقل الحديد عبر الجسم

- **Iron can be released to any cell for intracellular use.**

2) إطلاق الحديد للاستخدام داخل الخلايا
•بعد امتصاص الحديد، يمكن إطلاقه إلى أي خلية لاستخدامه داخل الخلايا في عمليات حيوية مثل تخليق الهيموغلوبين و الإنزيمات التي تحتوي على الحديد

- **RBC precursors have transferrin receptors and actively accumulate iron because iron is essential for erythropoiesis, especially for hemoglobin synthesis.**

3) الخلايا السابقة لخلايا الدم الحمراء (RBC)
•الخلايا السلفية لخلايا الدم الحمراء تحتوي على مستقبلات للترانسفيرين، مما يساعدها على تراكم الحديد بنشاط لأنها تحتاجه بشكل خاص في عملية إنتاج الهيموغلوبين (خلايا الدم الحمراء)

- **Particularly in hepatocytes and reticulo-endothelial cells, iron combines with *apoferritin* ⟶ *ferritin* (Large protein: MW 460,000)**

4) تخزين الحديد في الكبد وخلايا النظام الشبكي البطانة (RES)
•الحديد، خصوصًا في الكبد و خلايا النظام الشبكي البطانة (RET)، يتحد مع أبوتفيريتين (Apoferretin) ليُشكل الفيريتين (Ferritin)، وهو بروتين كبير يعمل على تخزين الحديد.
•الفيريتين هو بروتين كبير يبلغ وزنه الجزيئي 460,000 ويخزن الحديد في الجسم بشكل آمن

➢ When apoferritin binds iron, it is called ferritin.

5) تشبع الفيريتين بالحديد
•الفيريتين يمكن أن يكون مشبعًا بالحديد أو غير مشبع، وهذا يعتمد على كمية الحديد في الجسم.
•عند امتلاء الفيريتين بالكامل بالحديد، يُخزن الحديد بشكل آمن داخل الخلايا.
•في حالات أخرى، قد يكون الفيريتين مشبعًا جزئيًا بالحديد حسب حاجة الجسم.

- **Ferritin is variably saturated (storage iron)**

➢ Sometimes it is fully saturated, other times only partially.

6) الهموسيديرين (Hemosiderin)
•عندما يتم تخزين الحديد الزائد الذي يتجاوز قدرة الفيريتين على تخزينه، فإن الحديد يتم تخزينه على شكل هموسيديرين.
•الهموسيديرين هو شكل من أشكال الحديد الذي يكون غير قابل للذوبان في الجسم.
•يتم ملاحظة عناقيد الحديد الناتجة عن الهموسيديرين تحت المجهر الضوئي (LM)، ويتم تسميتها صبغة الهموسيديرين.
•يتم التعرف على الفيريتين فقط باستخدام المجهر الإلكتروني (EM).

- ***Hemosiderin* is quite insoluble excess iron over the capacity of ferritin.**

➢ The clusters of iron can be apparent under LM as a pigment called hemosiderin, while ferritin can only be seen with an EM.

الخلاصة:
•الحديد يتم امتصاصه من الأمعاء الدقيقة ويرتبط بالبروتين الترانسفيرين لنقله في الدم.
•الحديد المخزن في الكبد وخلايا النظام الشبكي البطانة يرتبط بـ الفيريتين لتخزينه.
•عند وجود حديد زائد، يتم تخزينه في شكل هموسيديرين الذي يُعد غير قابل للذوبان.

Iron Exchange

1) إطلاق الحديد عندما يكون في البلازما منخفضًا
•عندما يكون مستوى الحديد في البلازما منخفضًا، يتم إطلاق الحديد من الفيريتين (البروتين المخزن للحديد) ويتم ربطه بـ الترانسفيرين (البروتين الذي ينقل الحديد)

- When iron in the plasma is low, iron is released from ferritin and bound to transferrin for transport.

2) نقل الحديد إلى نخاع العظام
•يتم نقل الحديد عبر الدم إلى نخاع العظام.
•في نخاع العظام، يتصل الحديد بـ مستقبلات الترانسفيرين الموجودة على الخلايا السلفية لخلايا الدم الحمراء (إريثروبلاست)، مما يساعد على دخول الحديد داخل الخلية.
•بعد ذلك، يُنقل الحديد إلى الميتوكوندريا داخل الخلية، حيث يتم استخدامه في إنتاج الهيم (وهو جزء من الهيموغلوبين).

- It is delivered to the bone marrow, bound by transferrin receptors on erythroblasts, internalized, and delivered directly to the mitochondria (the place of heme production) for incorporation into heme.

3) أهمية الحديد في إنتاج الهيموغلوبين
•الحديد ضروري لإنتاج الهيم داخل الميتوكوندريا، حيث يُدمج مع الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين الذي ينقل الأوكسجين في خلايا الدم الحمراء

- Deficiency of transferrin or apotransferrin can result in severe *hypochromic* anemia due to lack of iron.

4) نقص الترانسفيرين أو أبتو ترانسفيرين
•إذا كان هناك نقص في الترانسفيرين أو أبتو ترانسفيرين (البروتين غير المرتبط بالحديد)، يمكن أن يؤدي ذلك إلى فقر دم مفرط اللون (Hypochromic Anemia) بسبب نقص الحديد اللازم لإنتاج الهيموغلوبين

5) إعادة استخدام الحديد من خلايا الدم الحمراء القديمة
•عندما تنتهي صلاحية خلايا الدم الحمراء (RBCs)، يتم ابتلاع الهيموغلوبين المحطم بواسطة الماكروفاجات في الطحال والكبد.
•الحديد الذي يتم تحريره من الهيموغلوبين يُخزن في الكبد على شكل فيريتين لاستخدامه لاحقًا

- Hemoglobin released from senescent RBCs is ingested by macrophages and stored as ferritin in the liver.

الخلاصة:
الحديد يتم نقله من خلال الترانسفيرين إلى نخاع العظام حيث يتم استخدامه في إنتاج الهيموغلوبين.
•نقص الترانسفيرين يؤدي إلى فقر الدم بسبب نقص الحديد.
•الهيموغلوبين من خلايا الدم الحمراء المتقادمة يُعاد استخدامه وتخزين الحديد في الكبد

Iron Balance

1) فقدان الحديد اليومي
•فقدان الحديد اليومي في الجسم هو حوالي 0.6 ملغ في الرجال عبر الجهاز الهضمي، بينما في النساء (بسبب الدورة الشهرية) يبلغ الفقد حوالي 1.3 ملغ في اليوم

- **Daily iron loss of ~ 0.6 mg/day in men (GI) or ~1.3 mg/day in women (GI and menses)**

2) امتصاص الحديد
•يتم امتصاص الحديد عبر الأمعاء الدقيقة. الحديد يتم نقله بعد امتصاصه إلى الجسم بشكل فعال من خلال آلية معقدة

- **Iron is absorbed throughout the small intestine**

4) نقل الحديد عبر الدم بواسطة الترانسفيرين
•الحديد المرتبط بـ الترانسفيرين يتم نقله عبر الدم، حيث يُستخدم الحديد في الأنسجة المختلفة أو يُخزن في أماكن مثل الكبد

3) إفراز الأبوترانسفيرين من الكبد
•الكبد يقوم بإفراز أبوترانسفيرين (apotransferrin) في الصفراء، والذي يرتبط بالحديد الحر وبعض المركبات الحديدية الموجودة في الوجبات، مثل الميغوغلوبين (myoglobin) الموجود في اللحوم، ليشكل الترانسفيرين

- **Liver secretes *apotransferrin* into the bile, which binds with free iron and some iron compounds present in meals (e.g, myoglobin in meat) to become *transferrin***

5) ربط الحديد بمستقبلات الترانسفيرين على الخلايا الظهارية للأمعاء
•الحديد يرتبط بـ الترانسفيرين في الصفراء، ثم يتشكل مركب الحديد مع الترانسفيرين الذي يلتصق بـ مستقبلات الترانسفيرين الموجودة على الخلايا الظهارية للأمعاء.
•هذا المركب يُمتص بواسطة الخلايا في الأمعاء الدقيقة ويدخل إلى الدم عبر عملية النقل الخلوي

- **Iron binds to transferrin and the complex binds to *transferrin receptors* on intestinal epithelium**

The doc. said iron binds to transferrin receptors, but it is the complex that binds.

6) نقل الحديد إلى الدم
•يتم نقل الحديد بعد ارتباطه بالترانسفيرين إلى الدم ليتم توزيعه في الجسم عبر الترانسفيرين البلازمي

- **Transcytosed into the blood as plasma transferrin**

7) امتصاص الحديد يوميًا
•أقصى امتصاص للحديد يكون حوالي 5-6 ملغ يوميًا، ويمكن أن يتغير هذا حسب احتياجات الجسم و مخازن الحديد.
•زيادة احتياج الجسم للحديد (مثل في حالات فقر الدم) تؤدي إلى زيادة الامتصاص.
•إذا كان احتياج الجسم للحديد أقل، مثل عندما يكون الحديد كافيًا، يتم تقليل الامتصاص.

- **Maximal absorption of a few mg per day (5-6mg), modulated over 5 – 6-fold range based on body stores**

More iron needed = more absorption
Less iron needed = less absorption

الخلاصة:
•فقدان الحديد في الجسم يحدث يوميًا عبر الجهاز الهضمي (خاصة في النساء).
•الحديد يُمتص في الأمعاء الدقيقة ويُربط بـ الترانسفيرين لنقله في الدم.
•الترانسفيرين يحمل الحديد ويُعيد توزيعه إلى الأنسجة أو يخزنه في الكبد.
•أقصى امتصاص للحديد يتراوح بين 5-6 ملغ يوميًا ويتغير حسب احتياج الجسم للحديد

RBC Senescence & Destruction

- **RBC life span is ~120 days**

1) دورة حياة خلايا الدم الحمراء
•خلايا الدم الحمراء (RBCs) تعيش لمدة حوالي 120 يومًا في الجسم قبل أن تبدأ في الشيخوخة والتدمير

2) خلايا الدم الحمراء تفتقر إلى النواة والميتوكندريا والشبكة الإندوبلازمية
•بالرغم من أن خلايا الدم الحمراء تفتقر إلى النواة و الميتوكوندريا و الشبكة الإندوبلازمية، إلا أنها تحتوي على إنزيمات قادرة على استقلاب الجلوكوز بشكل لا هوائي (بدون أكسجين) لإنتاج كميات صغيرة من أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP)

- **Though lacking a nucleus, mitochondria, and endoplasmic reticulum, RBCs have enzymes that can metabolize glucose anaerobically and make small amounts of ATP. These enzymes…**
  - **Maintain membrane pliability**
  - **Support ion transport**
  - **Keep iron in the ferrous form (rather than ferric)**
  - **Inhibit protein oxidation**

3) وظائف الإنزيمات في خلايا الدم الحمراء
•الحفاظ على مرونة الغشاء الخلوي: تساعد الإنزيمات في الحفاظ على مرونة غشاء الخلايا الحمراء حتى تتمكن من المرور عبر الأوعية الدموية الضيقة.
•دعم نقل الأيونات: تساعد الخلايا في الحفاظ على التوازن الأيوني داخل الخلية.
•الحفاظ على الحديد في شكل الحديد الثنائي (Fe^{2+}): الحديد في خلايا الدم الحمراء يجب أن يبقى في الشكل القابل للاستخدام (Fe^{2+})، وليس في الشكل الثلاثي (Fe^{3+})، وذلك لضمان فعاليته في نقل الأوكسجين.
•منع أكسدة البروتينات: الإنزيمات تمنع أكسدة البروتينات التي قد تؤدي إلى تلف الخلايا.

- **As enzymes deplete with age, RBCs become fragile and rupture in small passages of the RES, often in the spleen.**

4) تدهور الإنزيمات مع تقدم العمر
•مع تقدم عمر خلايا الدم الحمراء، تبدأ الإنزيمات في التدهور.
•تصبح خلايا الدم الحمراء هشة بسبب فقدان الإنزيمات، مما يؤدي إلى تمزقها عندما تمر عبر الممرات الضيقة في الجسم، وخاصة في الطحال.
•هذه العملية هي جزء من شيخوخة الخلايا الحمراء حيث يتم تدميرها في الطحال أو في الكبد

الخلاصة:
•خلايا الدم الحمراء تعيش حوالي 120 يومًا وتفتقر إلى العديد من العضيات الحيوية.
•تحتوي على إنزيمات تحافظ على مرونتها وتدعم عملها، مثل نقل الأيونات و الحفاظ على الحديد.
•مع تقدم العمر، تفقد خلايا الدم الحمراء إنزيماتها، مما يجعلها هشة وتؤدي إلى تدميرها في الطحال

الشرح في هذه الشريحة يتعلق بـ تكسير الهيموغلوبين وإعادة استخدام مكوناته بعد موت خلايا الدم الحمراء. إليك تفاصيل كل نقطة

Degradation of Hemoglobin

- **When RBCs rupture, hemoglobin is phagocytosed by macrophages, particularly in the liver and spleen**

1) تكسير خلايا الدم الحمراء (RBCs)
•عندما تنفجر خلايا الدم الحمراء (عندما تصل إلى نهاية عمرها)، يتم ابتلاع الهيموغلوبين بواسطة الماكروفاجات (الخلايا الكبيرة التي تبلع الخلايا الميتة) الموجودة بشكل رئيسي في الكبد و الطحال.

2) إطلاق الحديد
•يتم إطلاق الحديد من الهيموغلوبين الذي تم تكسيره، ويتم إعادة ربطه بالترانسفيرين في الدم.
•هذا الحديد يمكن استخدامه لإنتاج خلايا دم حمراء جديدة (في عملية الإريثروبويسيس) أو تخزينه كفيريتين في الجسم لاستخدامه لاحقًا

- **Iron is released back to transferrin in the blood to support erythropoiesis or be stored as ferritin**

3) تحويل البورفيرين إلى بيليروبين
•الماكروفاجات تقوم بتحويل جزء البورفيرين (الجزء غير الحديدي من الهيموغلوبين) إلى بيليروبين.
•البيليروبين يُفرز في الدم، ومن ثم ينتقل إلى الكبد حيث يتم إفرازه مع الصفراء إلى الأمعاء

- **Macrophages convert the porphyrin portion, stepwise, into bilirubin, which is released into the blood and secreted by the liver into the bile**

الخلاصة:
•بعد تكسير خلايا الدم الحمراء، يتم إعادة استخدام الحديد في الجسم إما لإنتاج خلايا دم حمراء جديدة أو تخزينه.
•الجزء غير الحديدي من الهيموغلوبين يُحول إلى بيليروبين، الذي يتم إفرازه في الصفراء ويساهم في لون البراز

Physiology Quiz 3

For any feedback, scan the code or click on it.

Corrections from previous versions:

Versions	Slide # and Place of Error	Before Correction	After Correction
V0 → V1			
V1 → V2			