

Hemoglobiny a jejich dědičnost

Molekula hemoglobinu

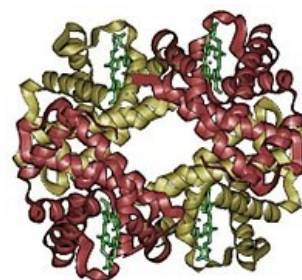
Hemoglobin je metaloprotein, který přenáší kyslík v červených krvinkách obratlovců. Bez něj je (buněčné) dýchání nemožné. Molekula se skládá z **bílkovinné složky (globinu)**, kterou představují 4 polypeptidové řetězce (vždy dva a dva jsou identické), a z prostetické skupiny – **hemu** (= pigment s obsahem železa, který se váže s kyslíkem, a tak podmiňuje schopnost molekuly hemoglobinu přenášet kyslík). Dospělý člověk má v erytrocytech převážně **hemoglobin A (Adult), HbA** (98 % z celkového Hb u dospělého). Hb A obsahuje 2 řetězce alfa a 2 řetězce beta. Globinový řetězec alfa se skládá ze 141 aminokyselin, řetězec beta ze 146 aminokyselin.

Změny struktury hemoglobinu v ontogenezi

V ontogenezi člověka se struktura Hb v erytrocytu mění. Molekuly všech hemoglobinů jsou tetramerní, liší se však skladbou řetězců. Hem je ve všech formách hemoglobinu stejný, genetická variabilita se týká jen struktury globinové složky.

Typy hemoglobinů a jejich složení

Hemoglobin	Označení	Obsažené řetězce
embryonální	Hb Gower 1	zeta 2 epsilon 2
	Hb Gower 2	alfa 2 epsilon 2
	Hb Portland	zeta 2 gama 2
fetální	HbF	alfa 2 gama 2
adultní	HbA	alfa 2 beta 2
	HbA ₂ (2% celk. Hb u dospělého)	alfa 2 delta 2



Struktura hemoglobinu

Změny struktury hemoglobinu v ontogenezi jsou příkladem **regulace genové exprese v ontogenezi**. Změny exprese jednotlivých genů nazýváme jako **tzv. přepínání (switching)** globinů. Nejdříve se syntetizují zeta a epsilon řetězce globinů (Hb Gower 1). Posléze po expresi zeta a epsilon globinů vznikají další dva typy embryonálních hemoglobinů. Později jsou zeta a epsilon geny suprimovány a ve fetálním období se tvoří převážně HbF. Při narození obsahují erytrocyty asi 70% HbF, v následujících měsících zastoupení HbF klesá a v dospělosti obsahují erytrocyty jen nepatrné množství HbF.

Regulace tvorby hemoglobinu v ontogenezi je spjata s lokalizací tvorby červených krvinek. Embryonální hemoglobin se tudíž tvoří ve žloutkovém vaku, fetální v játrech a dospělý v kostní dřeni.

Fetální hemoglobin má vyšší afinitu ke kyslíku, to znamená, že váže a disociuje kyslík při nižším parciálním tlaku než HbA. Tato vlastnost HbF je významná, protože hemoglobin plodu se sytí kyslíkem v placentě, kde je nižší parciální tlak kyslíku než ve vzduchu.

Geny pro globinové řetězce

Skupina (cluster) genů příbuzných alfa genu se nachází na **16. chromozomu** (16p13).

- Lokus pro alfa globin je tetraplikován: geny alfa₁, alfa₂ a 2 pseudogeny – nefunkční kopie alfa₁ a alfa₂ genu (řetězce globinů alfa₁ a alfa₂ jsou identické)
- Gen pro zeta globin je duplikován: zeta + pseudogen zeta

Skupina (cluster) genů příbuzných beta genu se nachází na **11. chromozomu** (11p15.5)

- gen beta, pseudogen beta, gen delta, gen gama G, gen gama A, gen epsilon

Poznatky o struktuře skupin genů pro hemoglobinové řetězce vysvětlují rozdílnou klinickou manifestaci mutací genů pro alfa a beta řetězec. Mutace beta genu postihují u heterozygotů 50% řetězců hemoglobinu (na chromozomu 11 existuje jeden gen beta), mutace alfa genu postihují jen 25% molekul hemoglobinu (na chromozomu 16 jsou 2 kopie genu alfa), ale projevují se již před narozením (řetězec alfa je součástí fetálního Hb). Protože řetězce alfa i beta jsou kódovány geny na odlišných chromozomech (alfa na chromozomu 16 a beta na chromozomu 11), mutace poškozují buď jen jeden, nebo druhý řetězec, nikdy ne oba současně.

Mechanismus přepínání transkripce genů globinu

Na obou chromozomech je 6–20 kb proti směru od globinových genů oblast aktivující lokus (**LAR** – lokus activation region). Transkripce genů pro globinové řetězce je aktivována v erytroidních buňkách vazbou **bílkoviny NF-E1** (je navázána na LAR) se specifickým DNA vázícím faktorem (navázaným na promotor genu). DNA tak vytváří kličky, jejichž velikost rozhoduje o aktivaci lokusů pro tvorbu embryonálního, fetálního a dospělého hemoglobinu. DNA vázící faktory jsou tkáňově specifické a lokalizace krvetvorby tak ovlivňuje typ syntézy hemoglobinu (embryonální vzniká ve žloutkovém vaku, fetální v játrech, dospělý v kostní dřeni).

Odkazy

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.