

# 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 <sub>2</sub> (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. Nejříve 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 žlutkovém 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 alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub> a 2 pseudogeny – nefunkční kopie alfa<sub>1</sub> a alfa<sub>2</sub> genu (řetězce globinů alfa<sub>1</sub> a alfa<sub>2</sub> 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 žlutkovém 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>>.