

Lidské hemoglobiny a jejich dědičnost

- **hemoglobin** přenáší kyslík v **červených krvinkách** obratlovců a některých nižších živočichů
- jeho molekula tvoří **tetramer** čtyř řetězců **globinu** doplněného o **hem**
- **hemová skupina** pomocí obsaženého železa váže kyslík a tak umožňuje jeho transport
- **dospělý člověk**
 - má převážně **hemoglobin A** (adult – HbA)
 - tvoří asi **98%** hemoglobinu dospělého
 - je tvořen dvěma podjednotkami **alfa** a dvěma **beta**
 - **alfa řetězec** se skládá ze **141 amk**
 - **beta řetězec** se skládá ze **146 amk**
- v **ontogenezi** se struktura hemoglobinu v erytrocytech **mění**
- molekuly všech **hemoglobinů** jsou **tetramerní**, liší se však **typem řetězců** a celkově pak svými **vlastnostmi** (HbF má vyšší afinitu ke kyslíku než HbA a podobně)

Typy hemoglobinů

Hemoglobin	Označení	Zastoupení řetězců
embryonální	Hb Gower 1	2x zeta, 2x epsilon
	Hb Gower 2	2x alfa, 2x epsilon
	Hb Portland	2x zeta, 2x gamma
fetální	HbF	2x alfa, 2x gamma
adultní	HbA	2x alfa, 2x beta
	HbA2	2x alfa, 2x delta

- **změny struktury** hemoglobinu v průběhu ontogeneze jsou klasickým příkladem **regulace genové exprese v ontogenezi**
- změny v expresi jednotlivých genů jsou označovány jako **přepínání (switching) globinů**
 - nejprve je zahájena syntéza **globinů zeta a epsilon** (Hb Gower 1)
 - po expresi **globinů alfa a gamma** vznikají i další dva typy embryonálních hemoglobinů
 - současně je **potlačena exprese** genů **zeta a epsilon** a ve fetálním období se vytváří zejména hemoglobin **HbF**
 - u **novorozence** obsahují erytrocyty asi 70% HbF
 - zastoupení HbF **po narození** klesá a v dospělosti obsahují erytrocyty asi jen 1% hemoglobinu HbF
- **regulace tvorby** hemoglobinu v ontogenezi souvisí s **lokalizací tvorby** červených krvinek
- **embryonální hemoglobin** se tvoří ve žloutkovém vaku, **fetální** v játrech a **dospělý** v kostní dřeni
- z **funkčního hlediska** je podstatné, že **HbF** váže kyslík při nižším **parciálním tlaku** než HbA – může tak snadněji vázat kyslík uvolňující se z hemoglobinu matky (HbA) v placentě a zásobovat jím **tkáň plodu**
- **lokalizace rodiny genů pro globinové řetězce**
 - skupina (cluster) genů **příbuzných genu alfa** (alfa-like) je lokalizována na **16. chromosomu (16p13)**
 - lokus pro **globin alfa** je tetraplikován
 - geny pro globin alfa1 a alfa2
 - pseudogeny pro globin alfa1 a alfa2 – nefunkční kopie předešlých genů
 - mohou se vyskytovat i chromosomy jen s jedním nebo třeba třemi alfa geny
 - gen pro **globin zeta** je duplikován
 - gen pro globin zeta
 - pseudogen pro globin zeta
 - struktura řetězců globinů **alfa1 a alfa2** je **identická** a kóduje proto identické polypeptidy
 - do skupiny patří také **gen theta**, jehož funkce je ale neznámá
 - skupina genů **příbuzných genu beta** je lokalizována na **11. chromosomu (11p15.5)**
 - lokus pro **gen beta** je duplikován
 - gen pro globin beta
 - pseudogen pro globin beta
 - lokus pro **gen delta**
 - lokus pro **gen gamma**
 - gen pro gamma A a gamma G
 - liší se v jednom nukleotidu
 - lokus pro **gen epsilon**
 - řetězce gamma a beta globinu se liší celkem v **38 amk**
- **mechanismus přepínání** transkripce genů globinu v průběhu vývoje je intenzivně studován
- na obou chromosomech je v určité vzdálenosti proti proudu (upstream) od globinových genů oblast, **koordinující expresi genů globinové struktury – LCR (locus control region)**
 - ukázalo se, že v **oblasti LCR** jsou místa **hypersenzitivní** na DNAasu I
 - sekvence DNA u těchto míst připomíná **sekvence enhancerů** obsahující vazebná místa pro běžně se vyskytující a tkáňově specifické **transkripční faktory**, které mohou ovlivnit expresi **globinového genu**

- další místa hypersensitivní na DNAasu I se nacházejí v **promotorech globinových genů**
- mechanismus **specifického přepínání** exprese se pravděpodobně uskutečňuje **kompeticí** mezi globinovými geny, interakcí jejich **LCR** a specifickou aktivací **genově specifických silencerů**
- mechanismus však stále není příliš jasný – **dřívější modely** předpokládající tvorbu **smyček** a přímý kontakt **LCR a promotorů** genů není ve světle současných poznatků příliš **pravděpodobný**
- poznatky o **struktuře skupin genů** a o aktivaci transkripce jednotlivých lokusů v ontogenezi vysvětlují **rozdílnou klinickou manifestaci mutací genů** pro **alfa a beta řetězec**
 - mutace genu beta postihují u **heterozygotů 50%** řetězců hemoglobinu
 - mutace některého z alfa genů postihují jen **25% molekul** hemoglobinu, ale projevují se už **před narozením**
- **dědičné choroby** hemoglobinu (hemoglobinopatie) rozdělujeme na choroby se **změnou struktury řetězce** globinu a choroby s **poruchou syntézy** řetězce globinu (tzv. thalasemie)