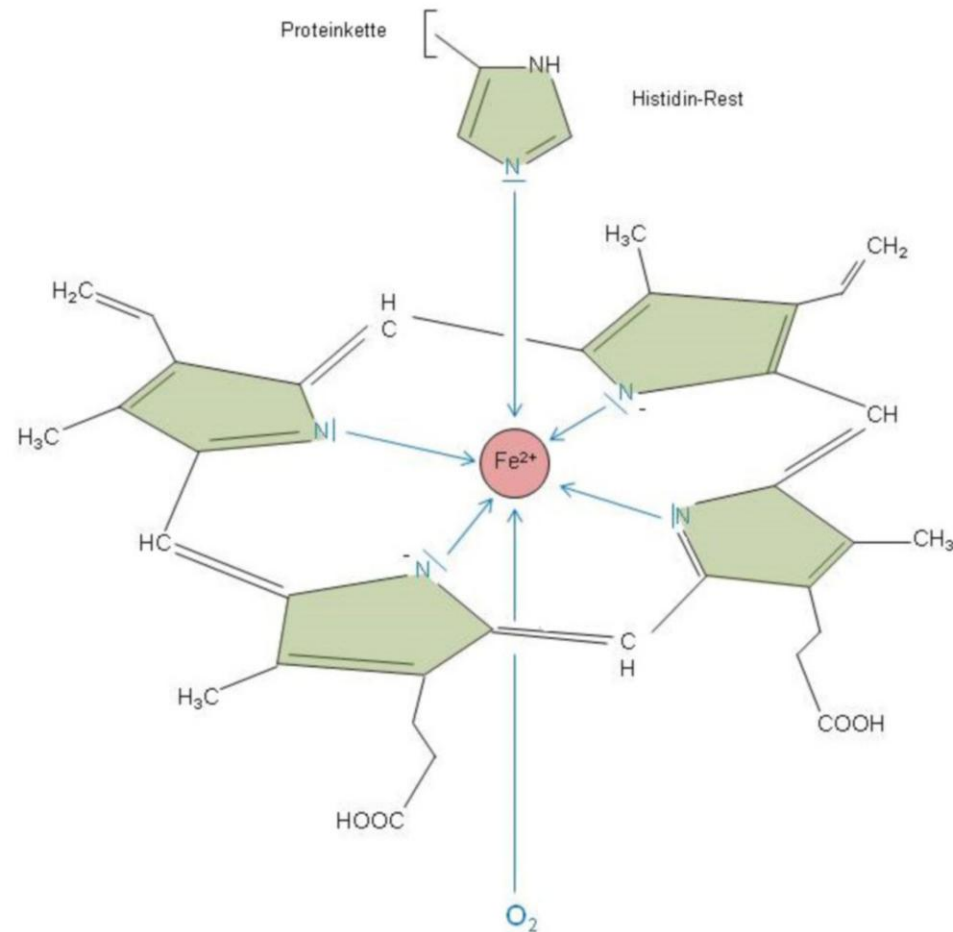


Лекция 2. Гемоглобин: строение и функции.



По имеющимся в настоящее время данным, почти все эукариотические Нб происходят от общего предка, то есть возникновение предкового гена Нб произошло около 1,5 млн. лет назад, еще до расхождения растений и животных.

Обсуждаются самые различные даты возникновения
общего предка всех Hb - от 1,8 млн. до 3 млрд. лет назад.

Hb позвоночных отделился от остальных животных Hb ~650 млн. лет назад

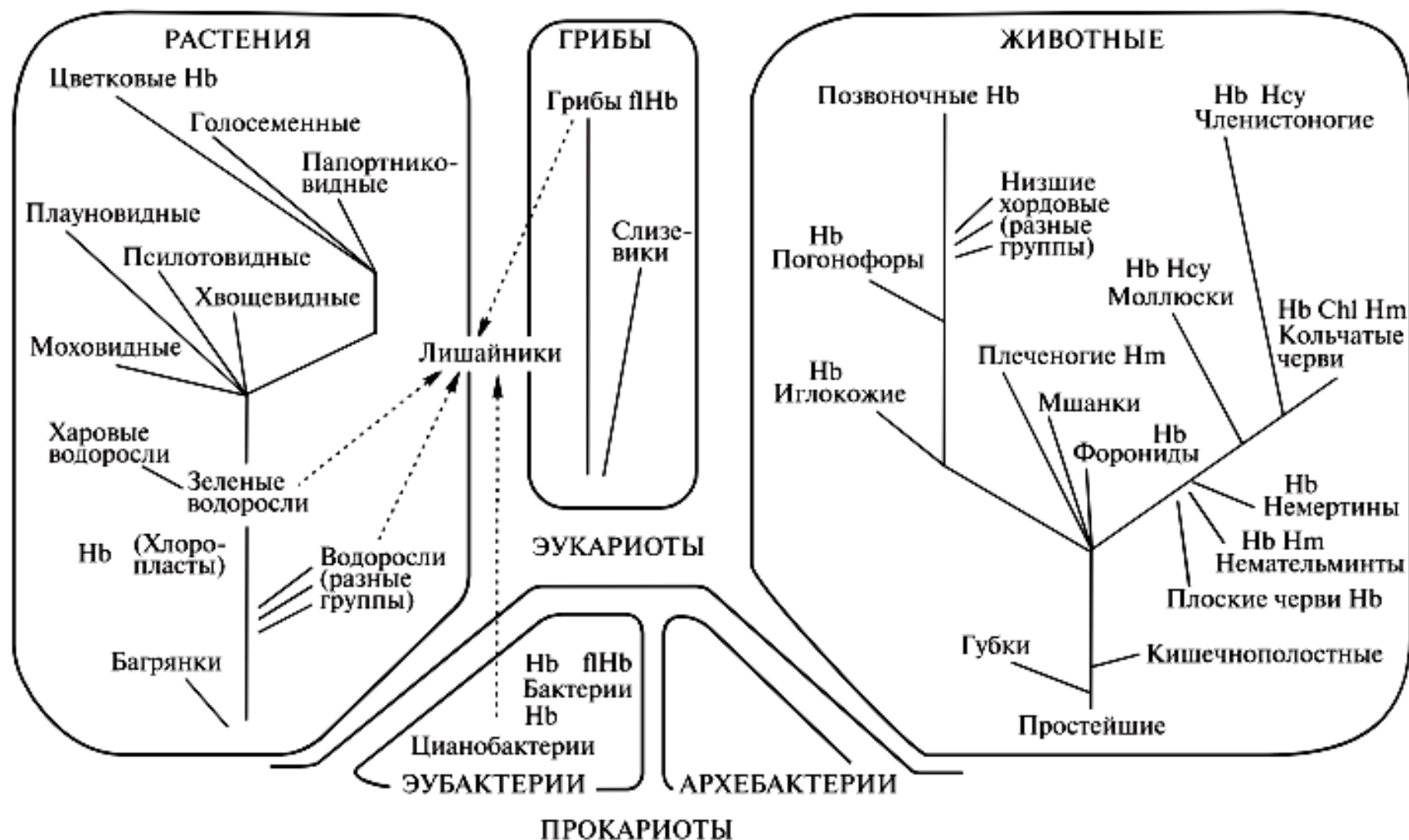


Рис. 1. Распространение гемоглобинов у представителей различных царств живой природы.

Hb — гемоглобин (включая Mb и Lb), fHb — флавогемоглобин, Chl — хлорокруорин, Hm — гемэритрин, Hcy — гемоцианин

Молекулярный кислород плохо растворим
в воде: в 1 л плазмы крови растворяется
всего лишь 3,2 мл O_2

- **Гемоглобин** способен связать в 70 раз
больше - 220 мл O_2 /л.

у мужчин - 158 г/л,

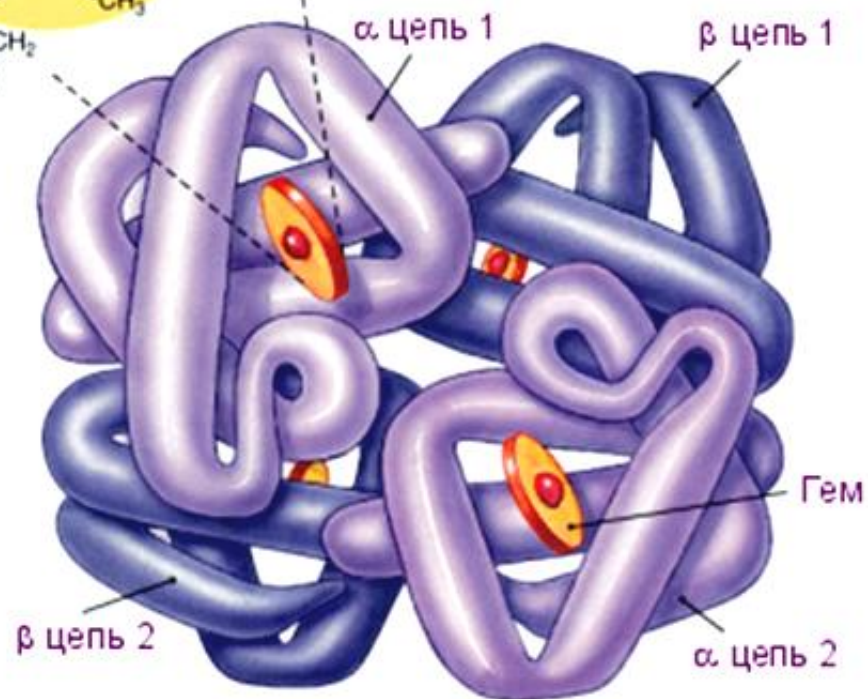
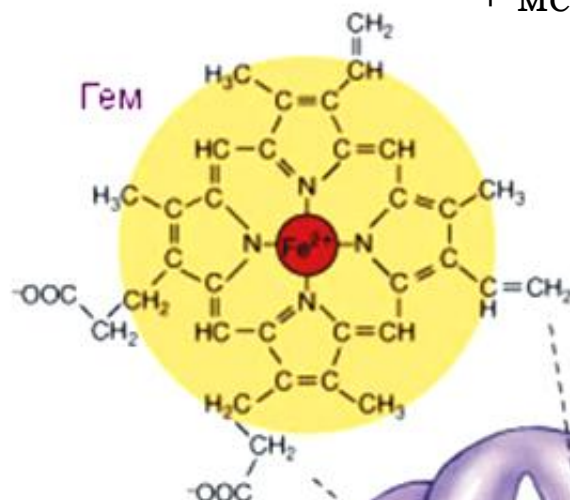
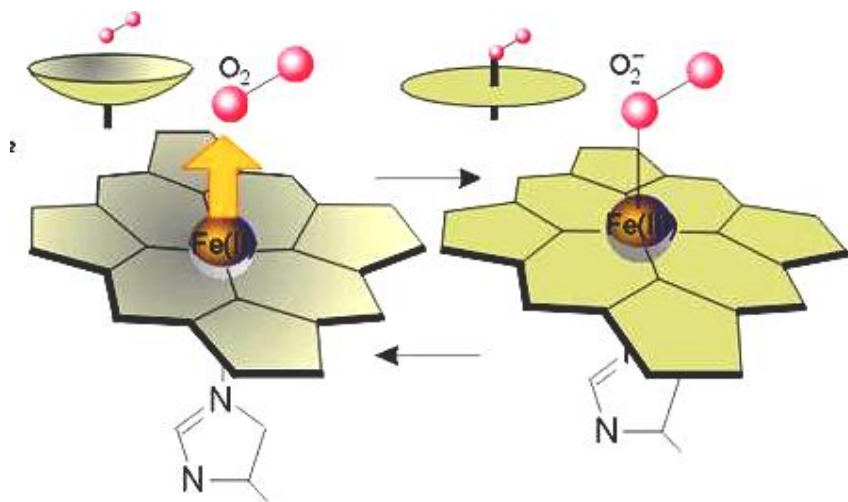
у женщин - 140 г/л

На 1 эритроцит – 26-36 пг (10^{-12}) г

1 гр Hb – 1,36мл O_2

Глобин+гем (протопорфирин IX – Fe^{2+})

4 пиррольных кольца
+ метиновые мостики



Молекула гемоглобина

ТИПЫ ГЕМОГЛОБИНА

- Гемоглобин Р (эмбриональный) до двух месяцев ($\alpha\alpha\epsilon\epsilon$).
- Гемоглобин F ($\alpha\alpha\gamma\gamma$) - (1-2%)

С высоким сродством к кислороду. Эта особенность связана с низким сродством HbF к 2,3-БФГ. 2-8 месяцев беременности, составляет 90-95% всего гемоглобина плода.

После рождения количество HbF снижается

Гемоглобин A1 *adult* ($\alpha\alpha\beta\beta$) - (95-98%)

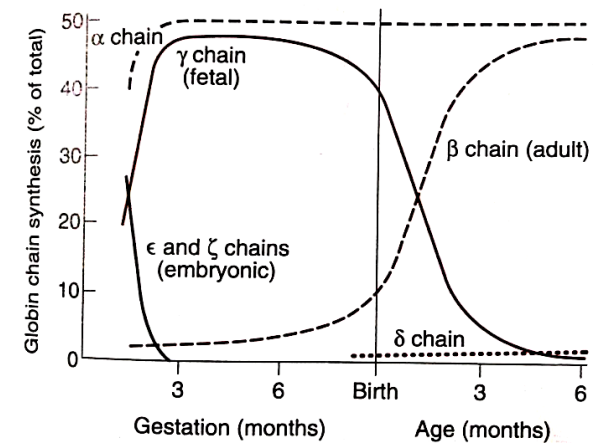
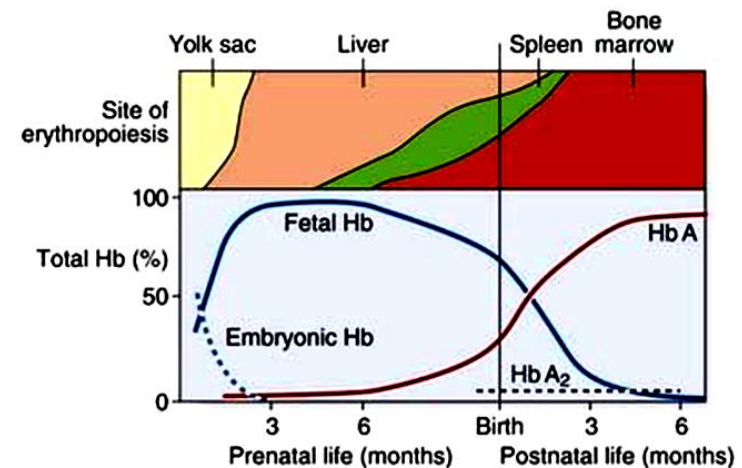
Гемоглобин A2 ($\alpha\alpha\sigma\sigma$) - (1,5-3%)

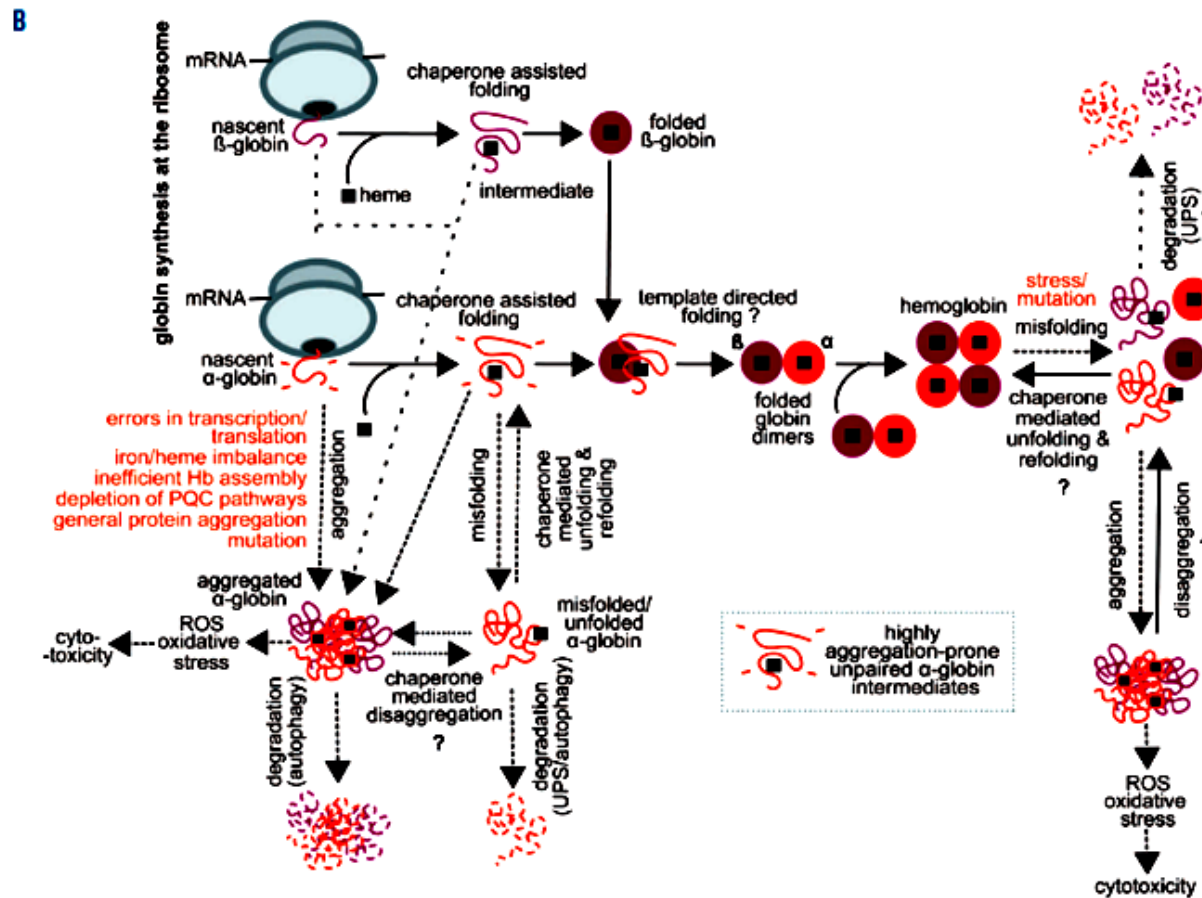
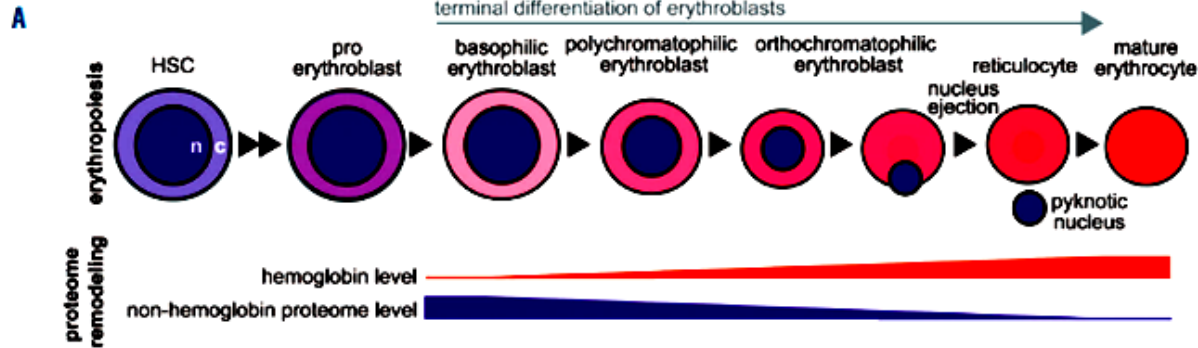
Его содержание в эритроцитах взрослого человека равно 2%.

Гемоглобин A2, также как и гемоглобин F, обладает более высоким сродством к кислороду по сравнению с гемоглобином A1.

Гемоглобин A3 ($2\alpha\ 2\beta$)- образуется

по мере старения эритроцита, при присоединении к цистеину β -цепи глутатиона.





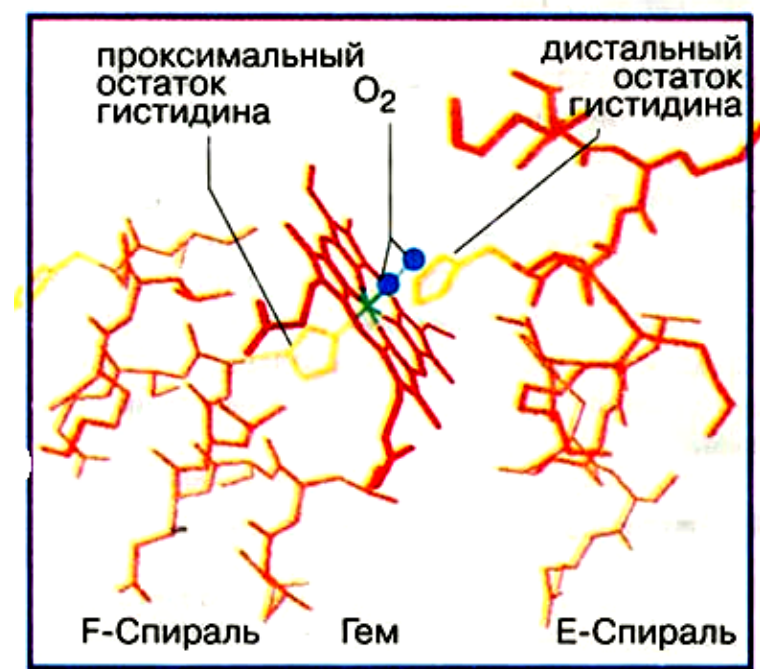
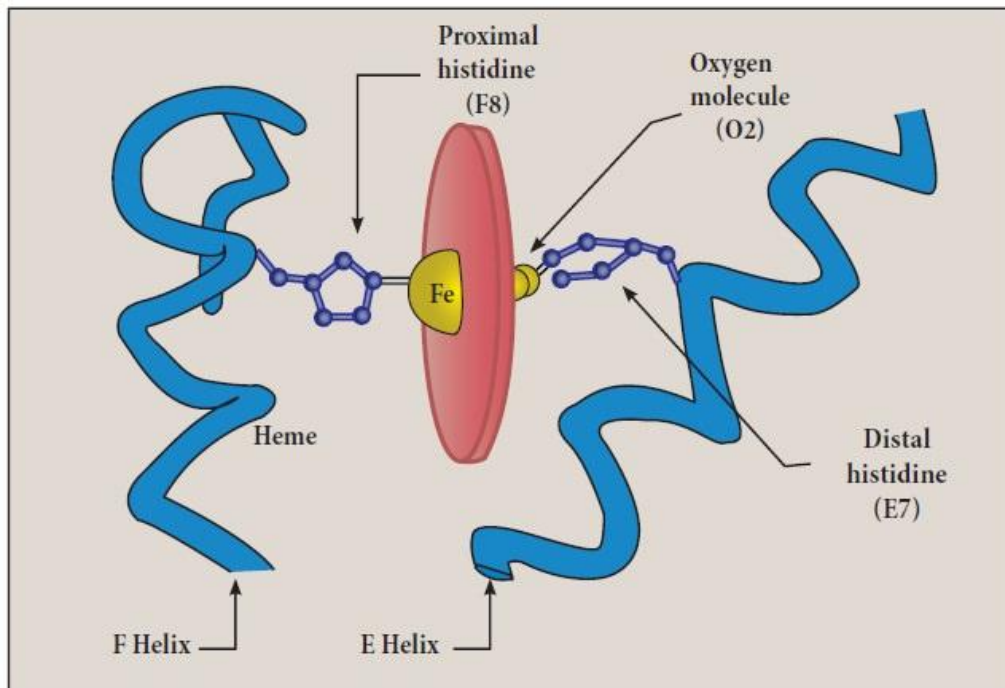
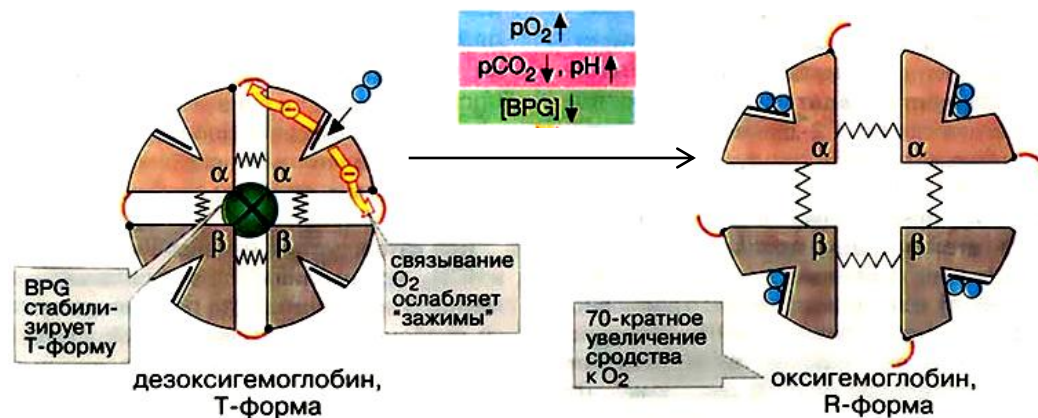
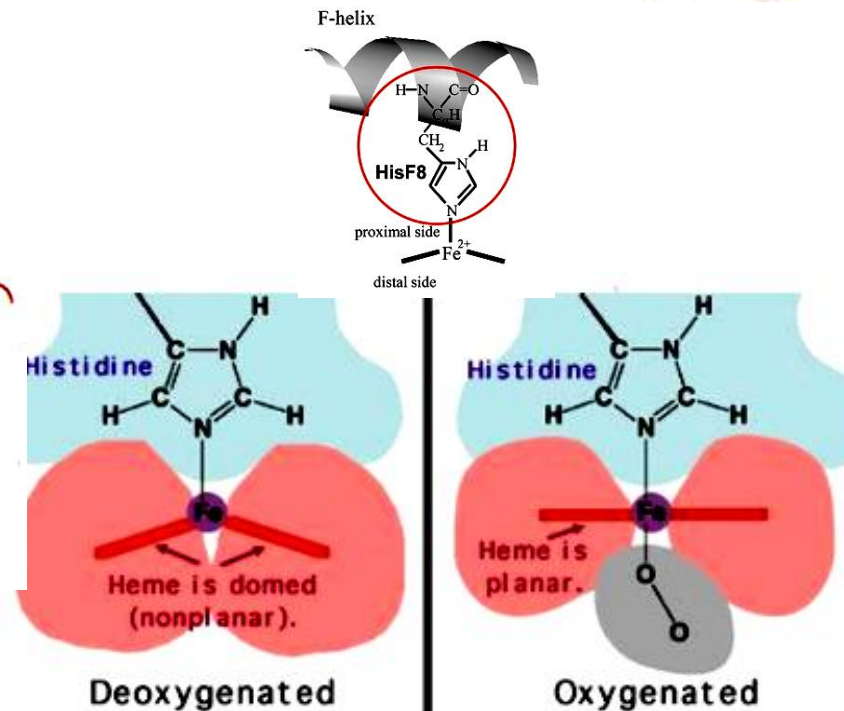
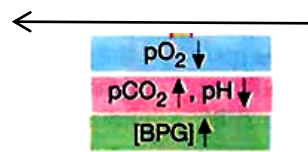


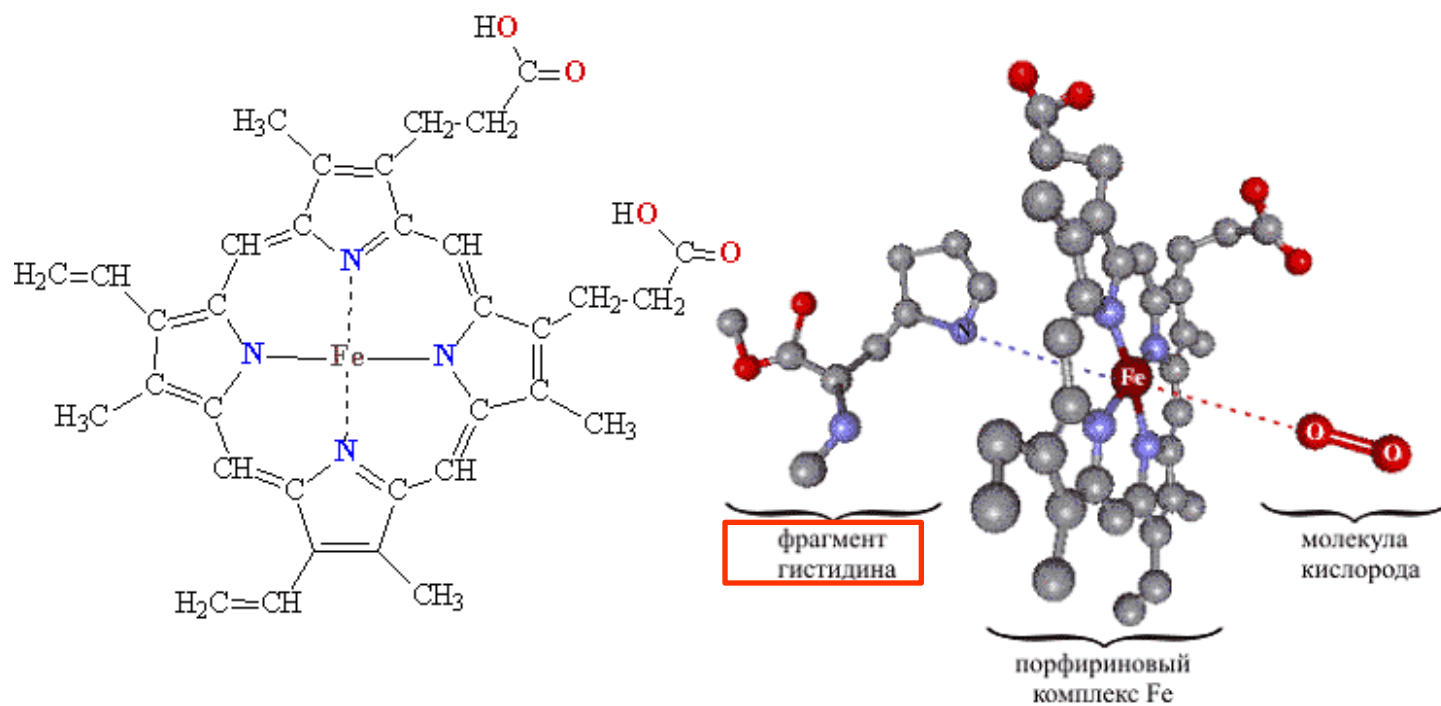
Figure 3.14 Binding of oxygen to heme in hemoglobin



Аллостерические эффекты в гемоглобине

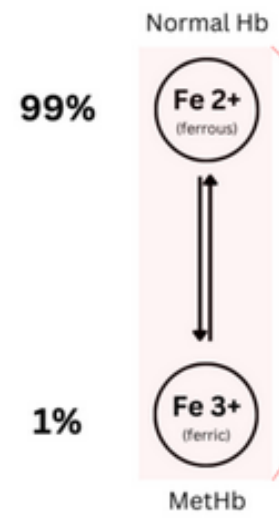


При присоединении кислорода степень окисления атома железа не меняется.



В течение суток до 1-3% гемоглобина может спонтанно окисляться с образованием метгемоглобина: $\text{Hb (Fe}^{2+}) \rightarrow \text{MetHb (Fe}^{3+})$

Восстановление метгемоглобина до гемоглобина осуществляет метгемоглобинредуктазная система. Она состоит из цитохрома b5 и цитохром b5 редуктазы (флавопротеин), донором водорода служит НАДН₂, образующийся в гликолизе.



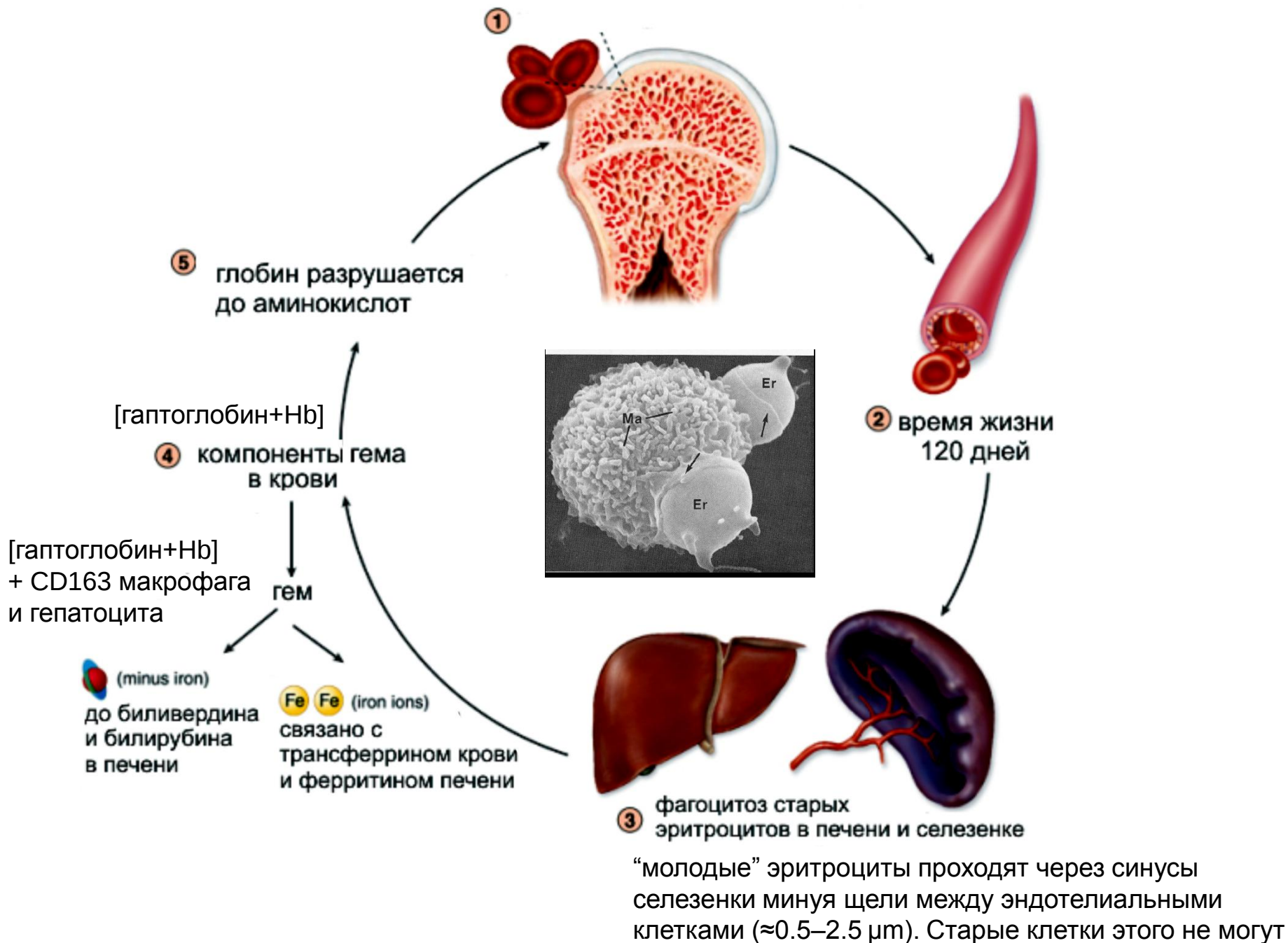
СОЕДИНЕНИЯ ГЕМОГЛОБИНА

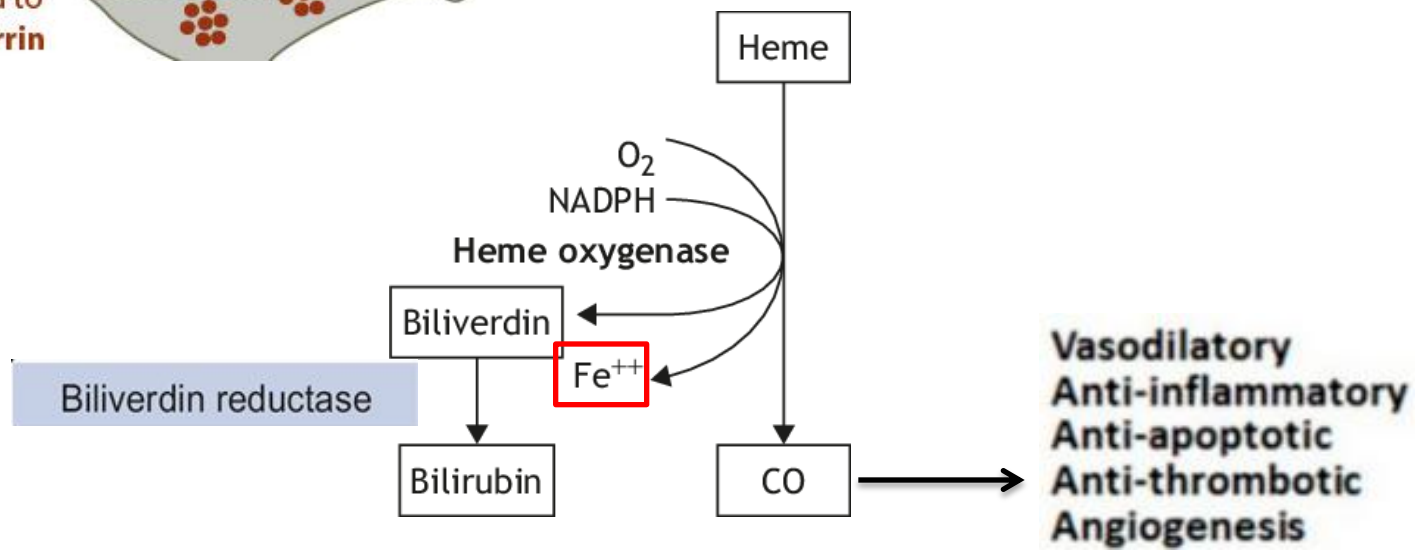
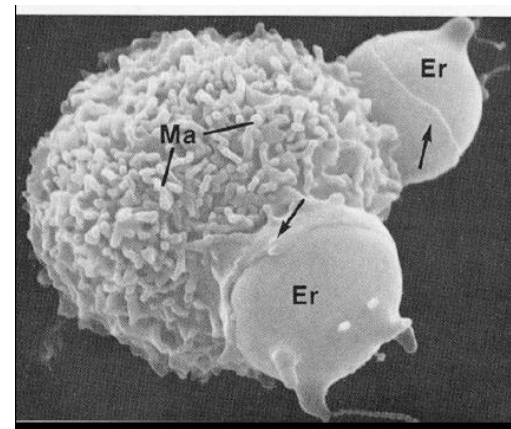
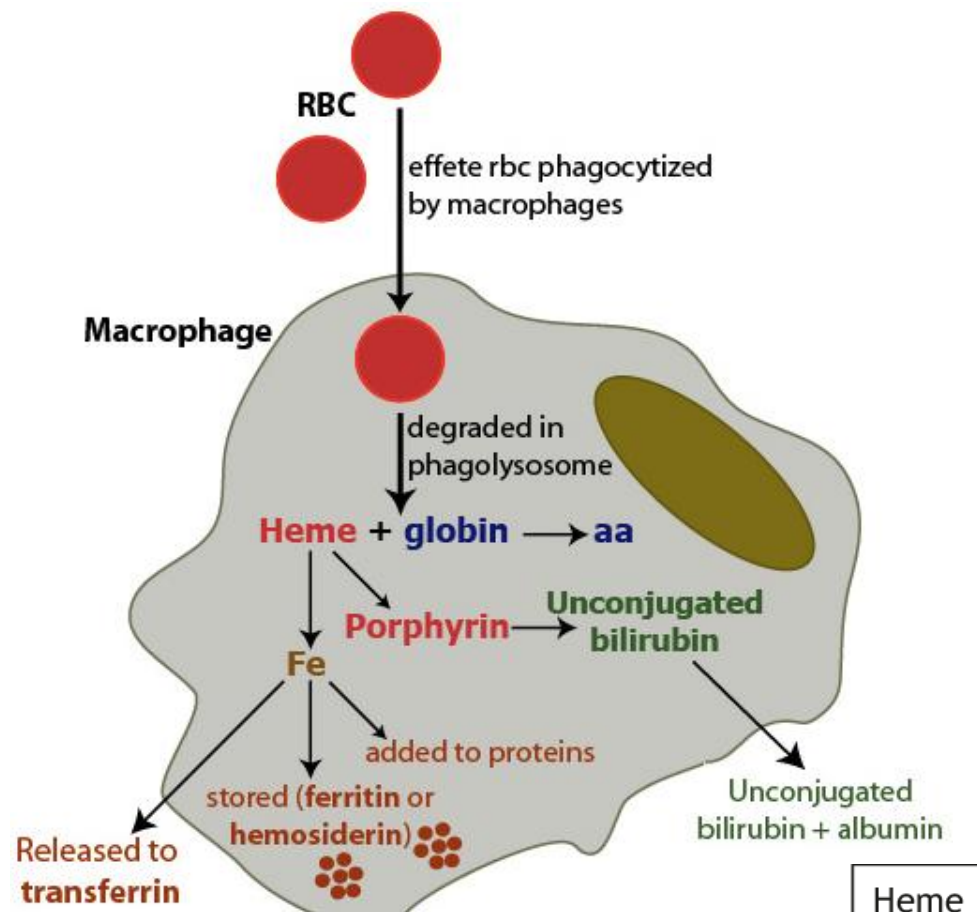
- Оксигемоглобин (HbO_2) Fe^{2+}
- Восстановленный гемоглобин (Hb)
- Карбгемоглобин (HbCO_2).
- Карбоксигемоглобин (HbCO) сродство к CO в 200 раз больше
- Метгемоглобин ($\text{MtHb-Fe}^3 - \text{OH}$).

Гемин ($\text{Fe}^{3+} - \text{Cl}$).

Проявления метгемоглобина могут быть обусловлены **гипоксией и усилением анаэробного метаболизма.**

Распад эритроцитов

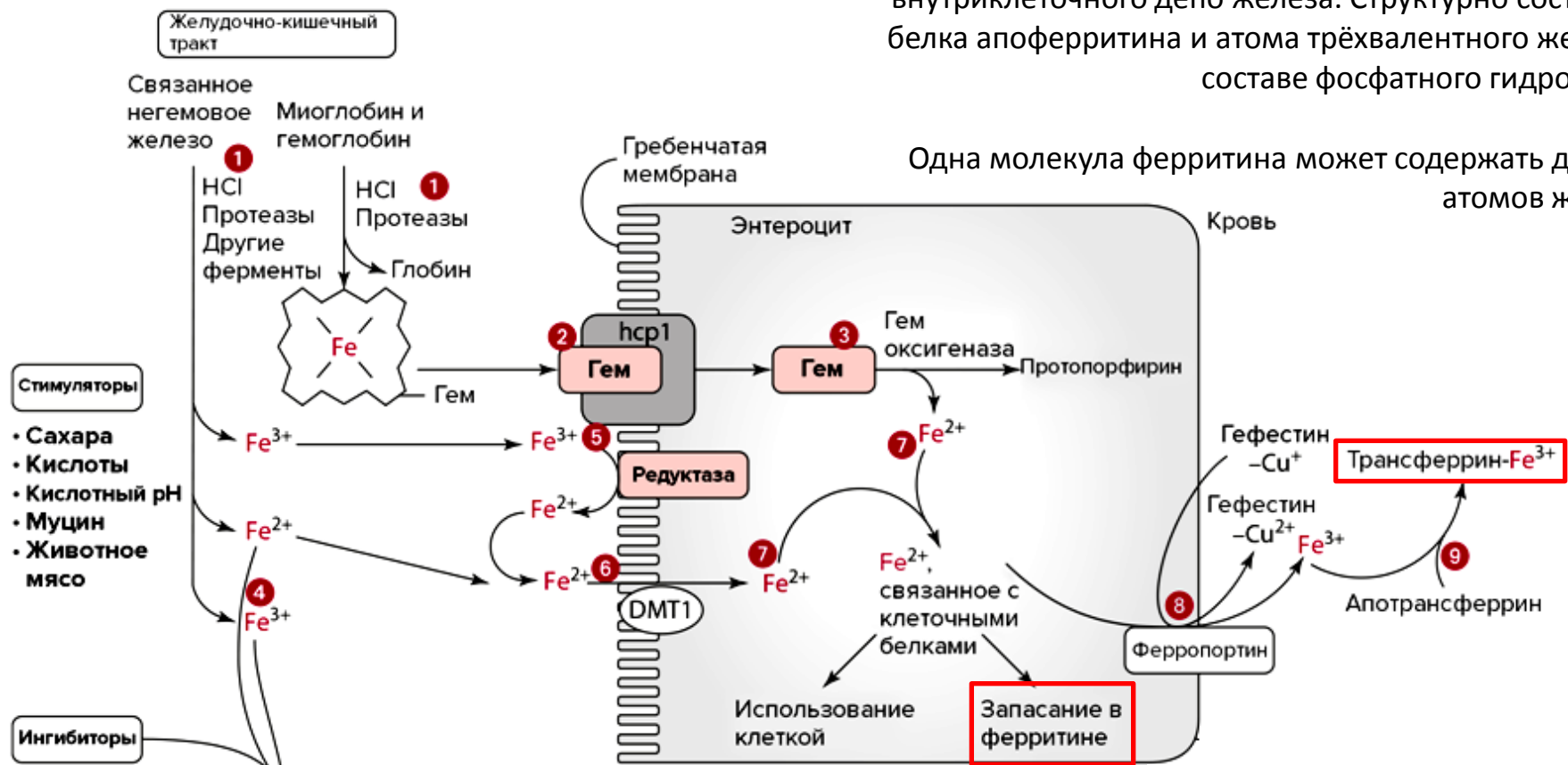




Общее количество Fe у взрослого человека от 3000 до 5000 мг

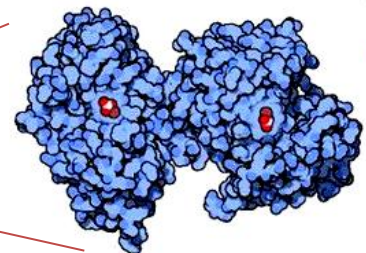
Ферритин – белок выполняющий роль основного внутриклеточного депо железа. Структурно состоит из белка апоферритина и атома трёхвалентного железа в составе фосфатного гидроксида.

Одна молекула ферритина может содержать до 4000 атомов железа.



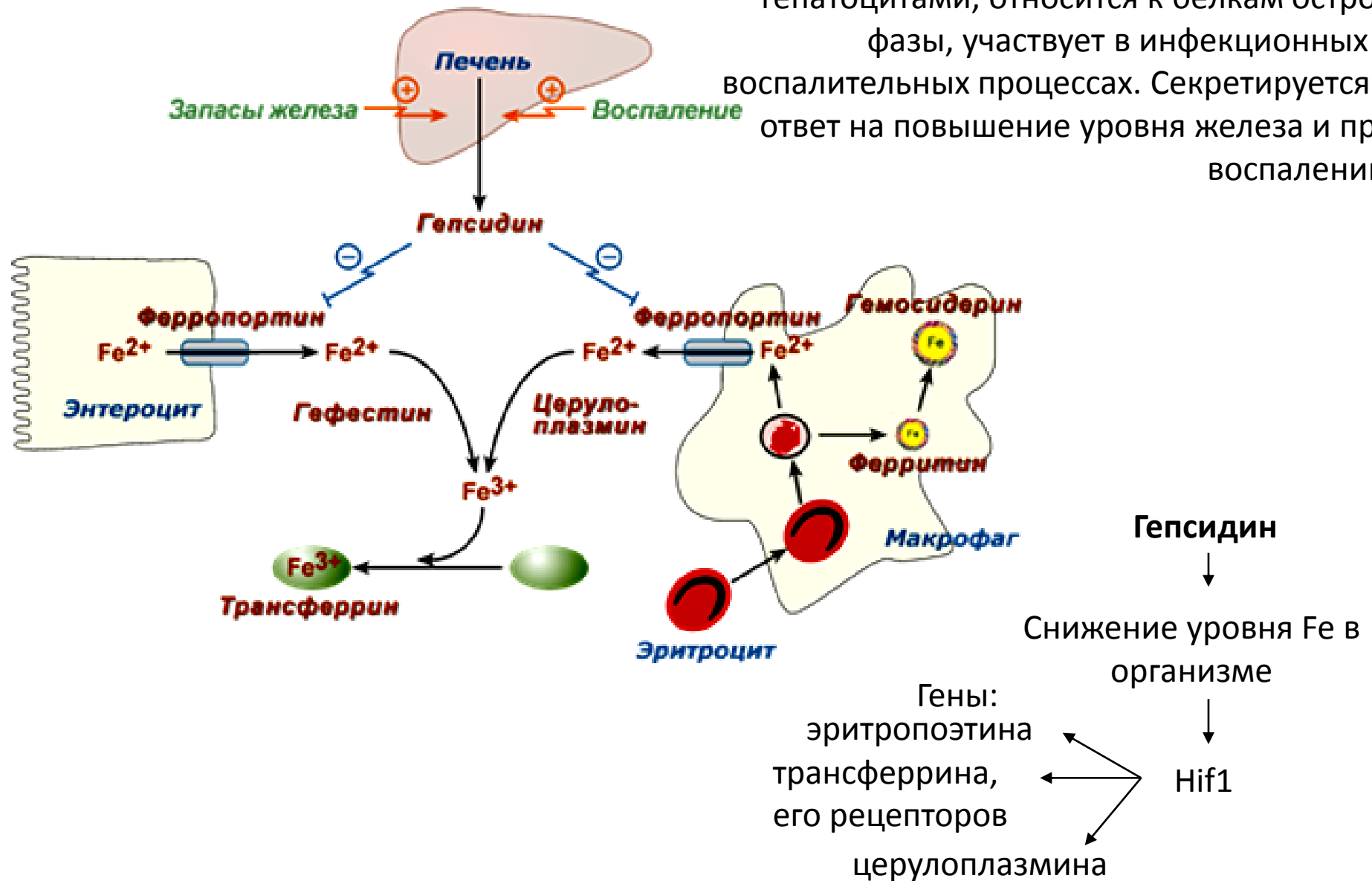
65% Fe в составе Hb
25% в клетках РЭС ККМ
и печени в составе **ферритина**,
3-5% - Mb (мышцы)
0.18% - **трансферрин**

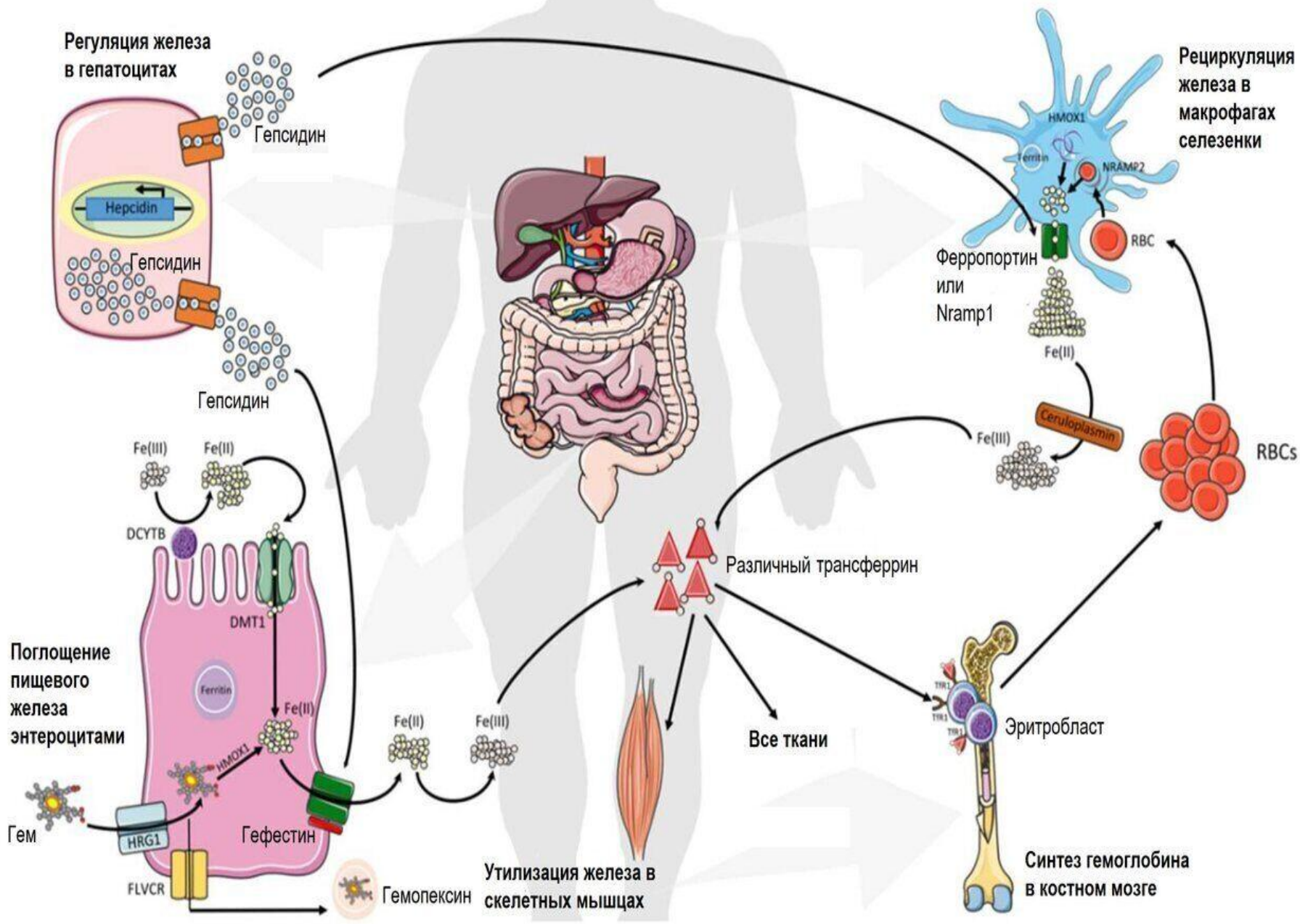
Гликопротеид, 80 kDa,
(β-глобулин)
б/с в печени, сетчатке,
яичках и мозге.



При pH крови = 7.4
трансферрин
связывает 2 атома
Fe³⁺ в присутствии
анионов, обычно
карбоната.

Гепсидин – пептидный гормон, регулятор концентрации железа в плазме и распределения его в тканях. Продуцируется гепатоцитами, относится к белкам острой фазы, участвует в инфекционных и воспалительных процессах. Секретируется в ответ на повышение уровня железа и при воспалении.

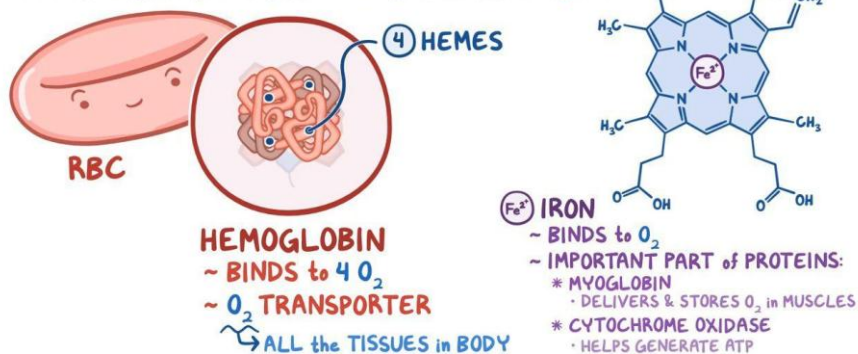




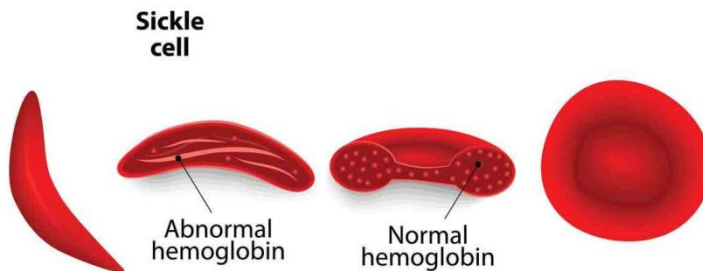
Анемии – «мало эритроцитов и/или гемоглобина»

Железодефицитная анемия

IRON DEFICIENCY ANEMIA



Серповидноклеточная анемия (генетическое заболевание)

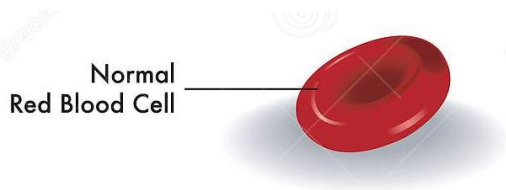


Патологическая форма - гемоглобин S

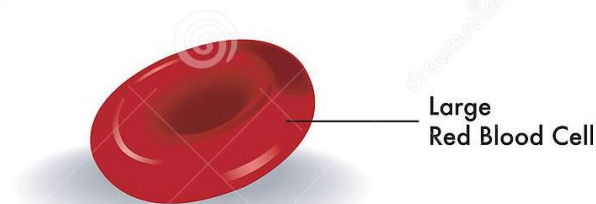
Гемоглобин S возникает при замене аденина на тимин в цепи ДНК, приводящей к замене глутаминовой кислоты на валин в 6-й позиции бета-цепи глобина

Мегалобластическая анемия

Недостаток B12, B9 (фолиевой кислоты)



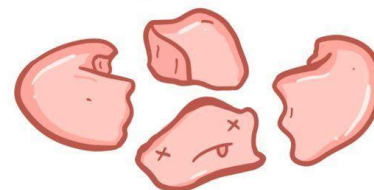
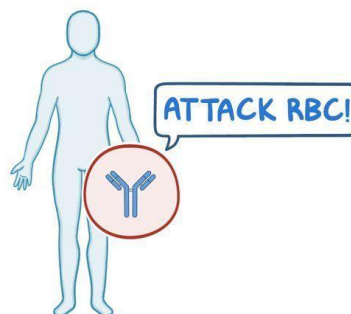
Megaloblastic Anemia Cells



Гемолитическая анемия

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

* ↑ RBC HEMOLYSIS
↳ ↓ RBCs than NORMAL



- * IDIOPATHIC
- * CAN be RELATED to:
 - ↳ MEDICATION SIDE EFFECT
 - ↳ UNDERLYING DISEASE PROCESS

Некоторые аномальные гемоглобины

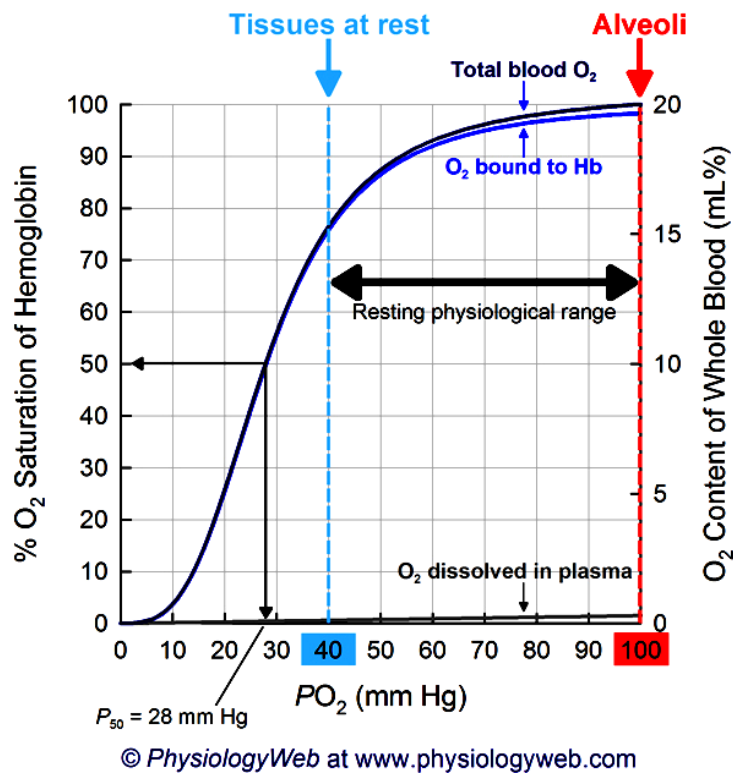
Обозначение	Мутация	Распространение	Основные клинические проявления
HbS	$\beta^{6}\text{Глу} \rightarrow \text{Вал}$	Африка	Гемолитическая анемия, инфаркты различных органов
HbC	$\beta^{6}\text{Глу} \rightarrow \text{Лиз}$	Африка	Легкая гемолитическая анемия
HbE	$\beta^{26}\text{Глу} \rightarrow \text{Лиз}$	Юго-Восточная Азия	Микроцитарная гипохромная анемия, иногда со спленомегалией
Hb Köln	$\beta^{98}\text{Вал} \rightarrow \text{Мет}$	Отдельные случаи	Гемолитическая анемия, после спленэктомии появляются тельца Гейнца
Hb Yakima	$\beta^{99}\text{Асп} \rightarrow \text{Гис}$	Отдельные случаи	Эритроцитоз
Hb Kansas	$\beta^{102}\text{Асн} \rightarrow \text{Тре}$	Отдельные случаи	Легкая анемия

Hb — гемоглобин.



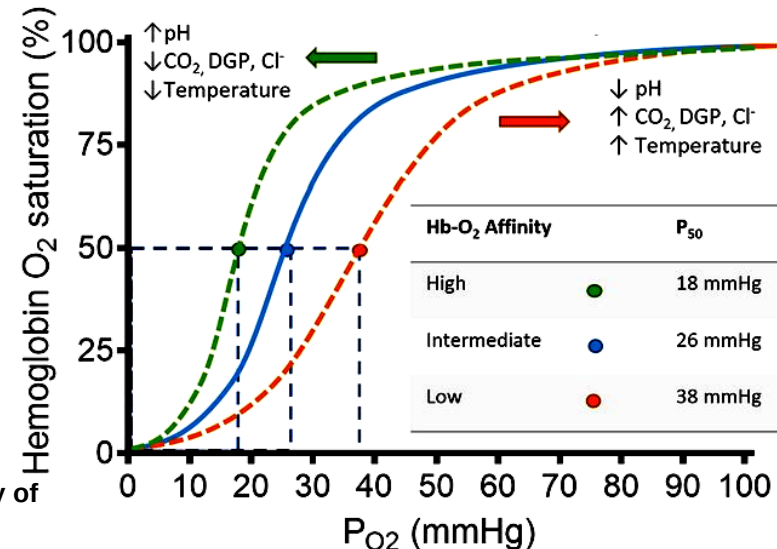
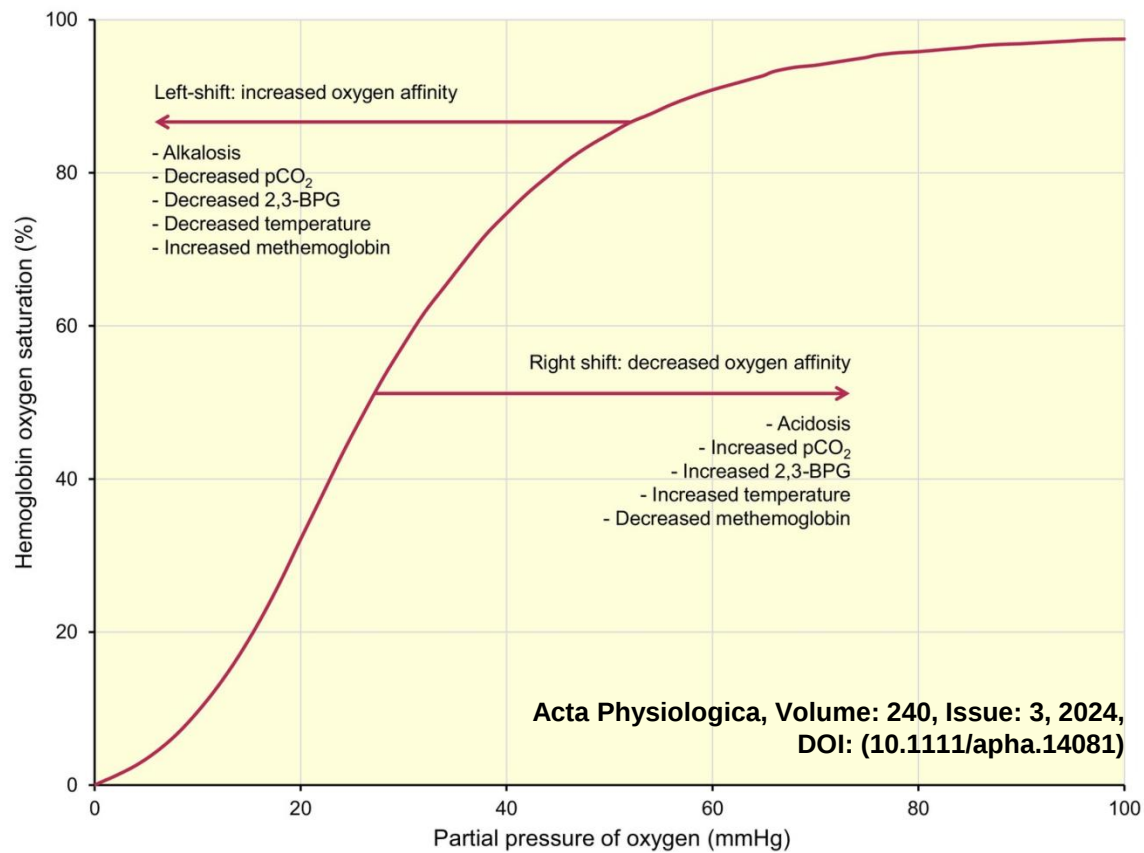
CSFA

HbCC
HbS (with 10% HbF)
HbF + HbA (newborn)
HbAA



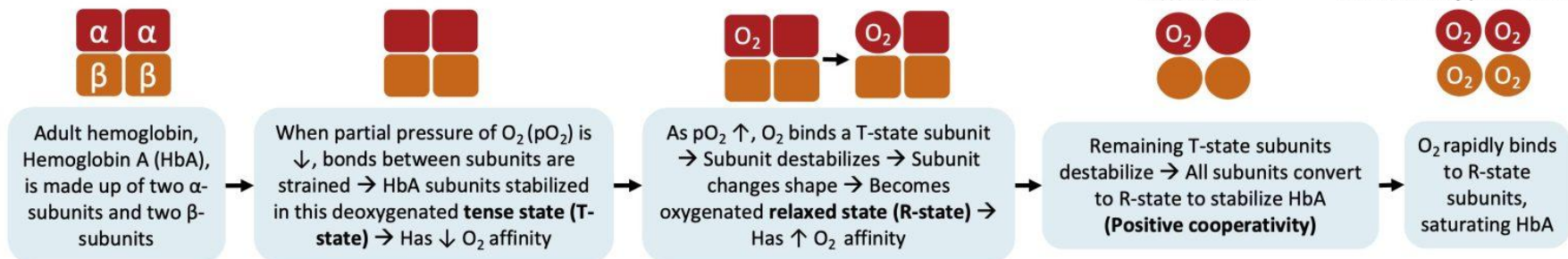
Гемоглобин присоединяет O₂ последовательно, по одной молекуле на каждый гем.

При присоединении каждой последующей молекулы O₂, из-за конформационных изменений в геме, возрастает сродство к следующей молекуле O₂. - кооперативные взаимодействия. Четвертая молекула кислорода присоединяется к гемоглобину в 300 раз легче, чем первая молекула.



Physiology of Oxygen-Hemoglobin Dissociation Curve

Normal physiology of hemoglobin:

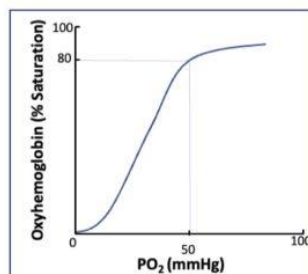
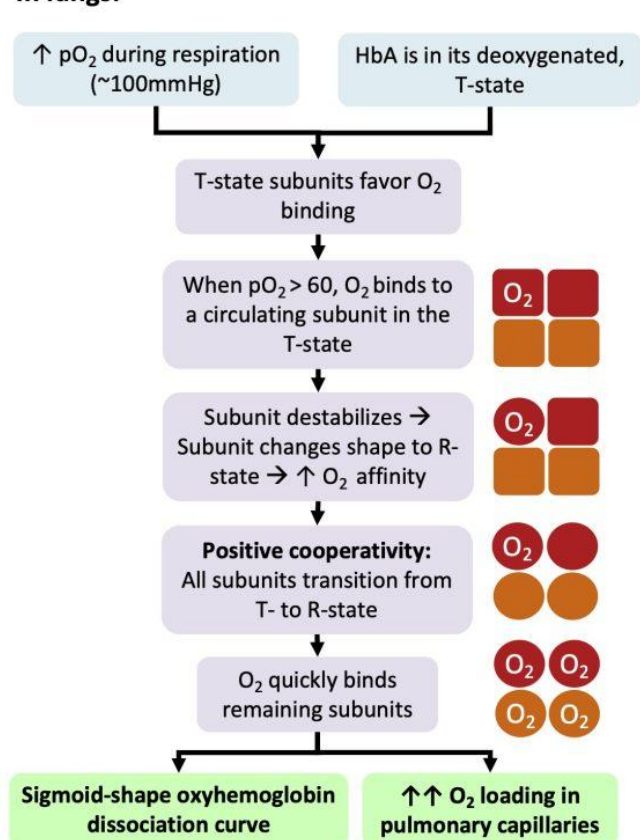


Authors:
 Sravya Kakumanu
 Kayleigh Yang
 Victoria Silva

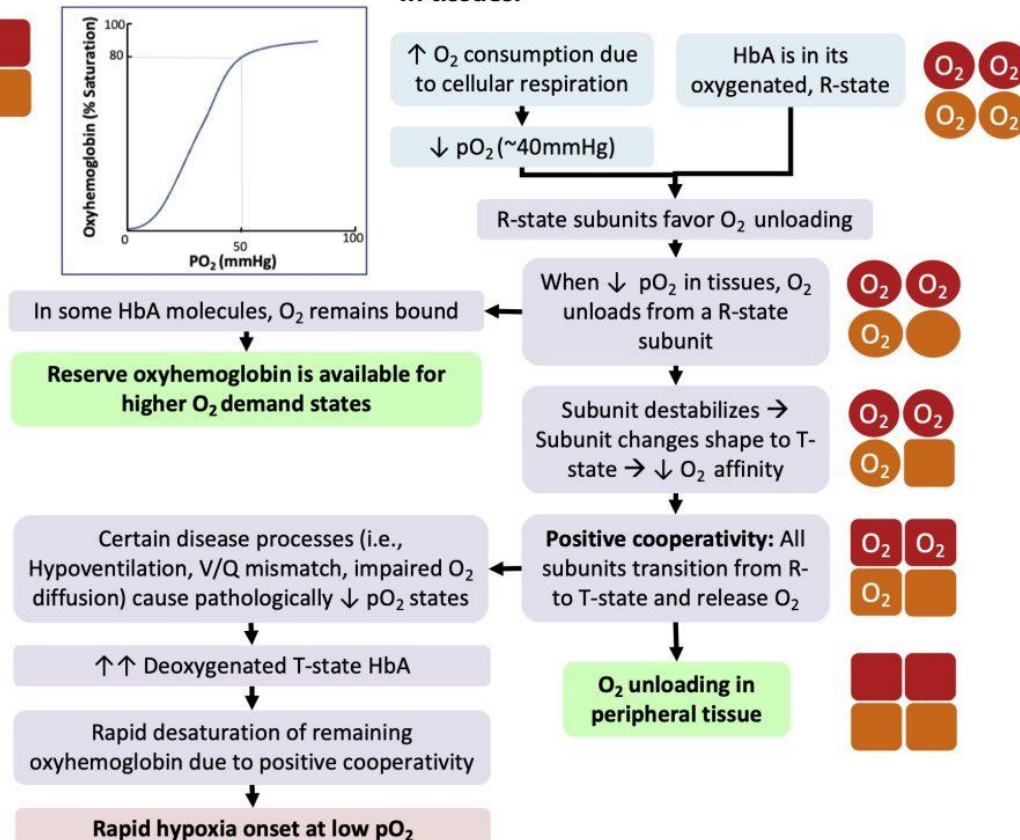
Reviewers:
 Parker Lieb, Sunawer Aujla,
 Marissa Zhang, Tara Lohmann*
 * MD at time of publication

Normal physiology of hemoglobin in the body:

In lungs:



In tissues:



Морской пескожил (*Arenicola marina*)



В кровяном русле червя гемоглобин (Hb) находится внеклеточно, а размеры молекулы гемоглобина червя в 250 раз меньше человеческого эритроцита.

Статья «Гемоглобин крови морского червя как потенциальный биологический газотранспортный кровезаменитель» (Писаренко Л.В. и др.) -

“Одна его молекула переносит в 40 раз больше кислорода (156 молекул), чем Hb человека (4 молекулы). Будучи больше молекулы Hb (5nm) человека, молекула Hb червя (15-25nm) не должна блокировать структуры клубочковой фильтрации почек”.



Крокодиловая белокровка (*Chaenoscephalus aceratus*). Глубоководные рыбы обитающие в холодных водах, у которых нет гемоглобина.