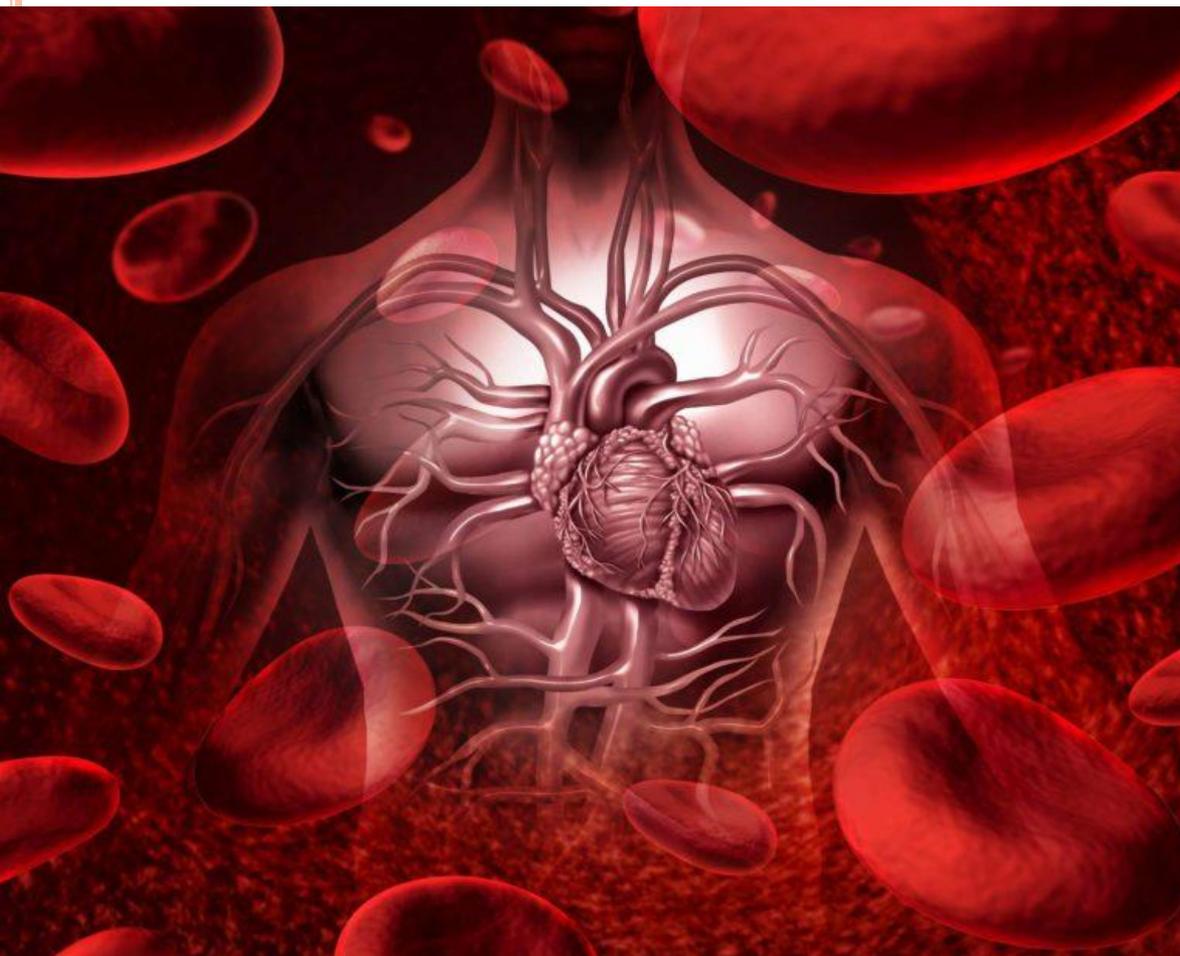


# Гемоглобинозы



Выполнили: Самохвалова В.Р  
Асылгареев В.Р,  
Крестьянинова А.А.

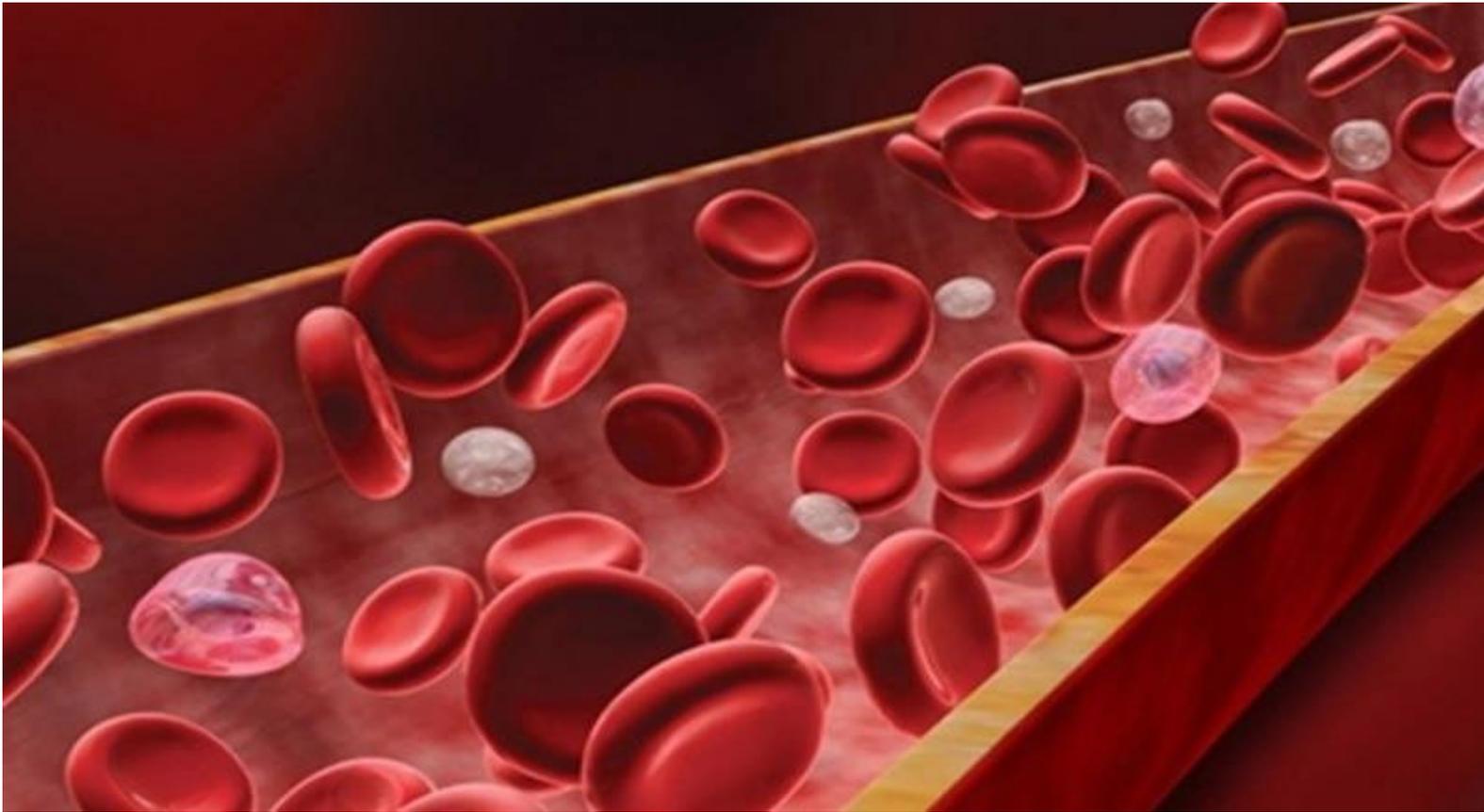


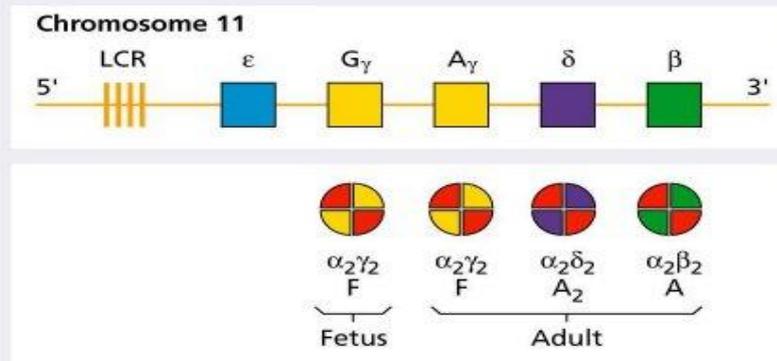
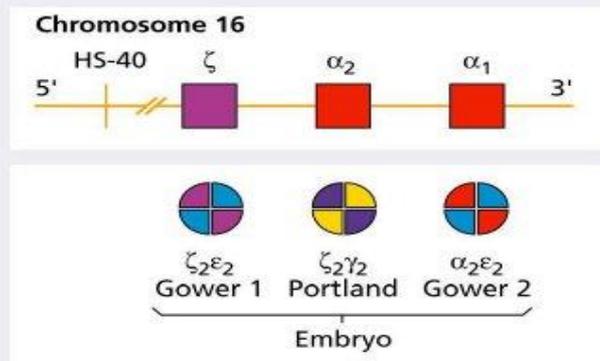
## **План изучения:**

- 1. Синтез гемоглобина**
- 2. Переключение с фетального на взрослый гемоглобин**
- 3. Спектр унаследованных нарушений гемоглобина**
- 4. Талассемия**
- 5.  $\alpha$ -Талассемия**
- 6.  $\beta$ -Талассемия**
- 7. Промежуточная талассемия**
- 8. Серповидноклеточная анемия**
- 9. Пренатальная диагностика генетических нарушений гемоглобина**

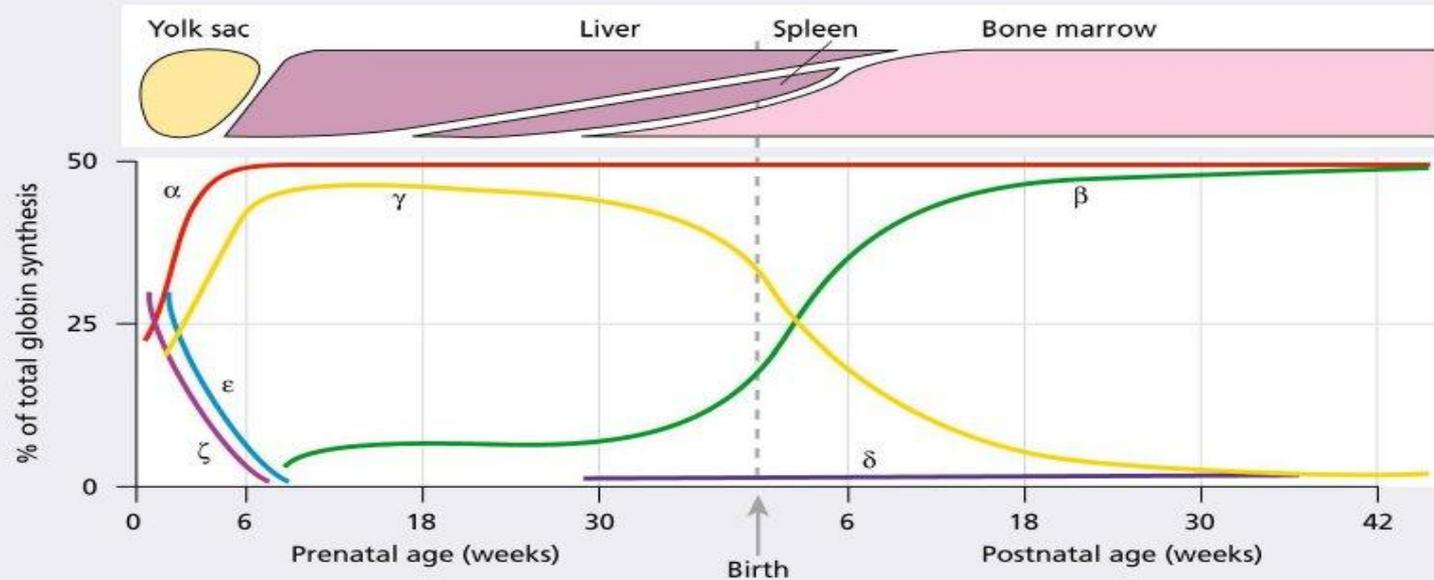


# СИНТЕЗ ГЕМОГЛОБИНА





(a)



(b)

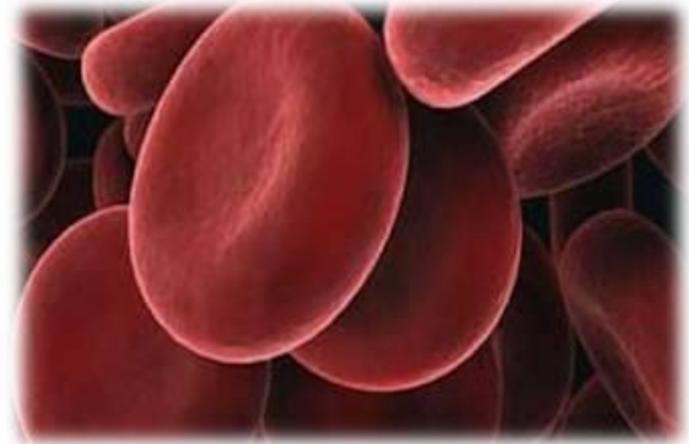
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.1** (a) The globin gene clusters on chromosomes 16 and 11. In embryonic, fetal and adult life different genes are activated or suppressed. The different globin chains are synthesized independently and then combine with each other to produce the different haemoglobins. The  $\gamma$  gene may have two sequences, which code for either a glutamic acid or alanine residue at position 136 ( $G_\gamma$  or  $A_\gamma$ , respectively). LCR, locus control region, HS-40, see text. (b) Synthesis of individual globin chains in prenatal and postnatal life.

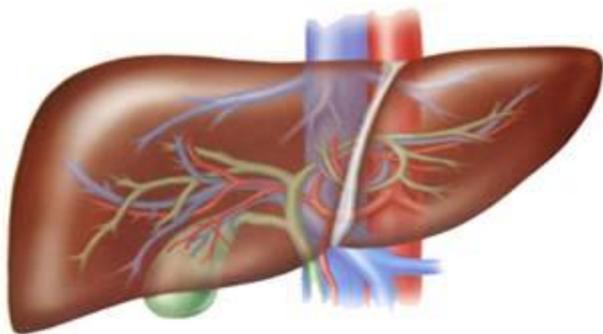
# Синтез гемоглобина в различных органах



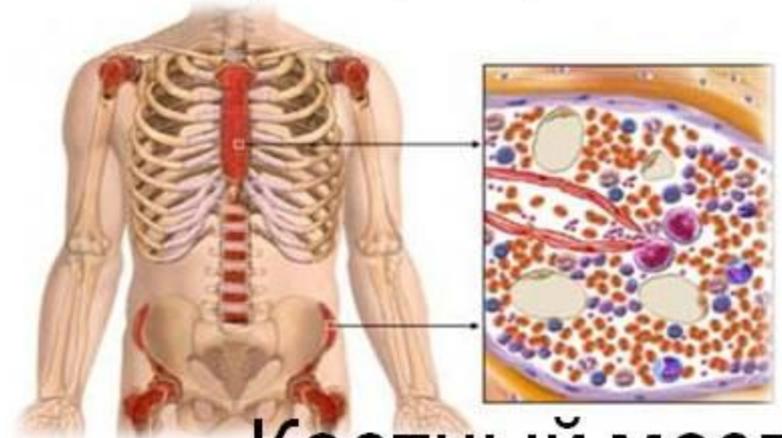
Плод (желточный мешок)



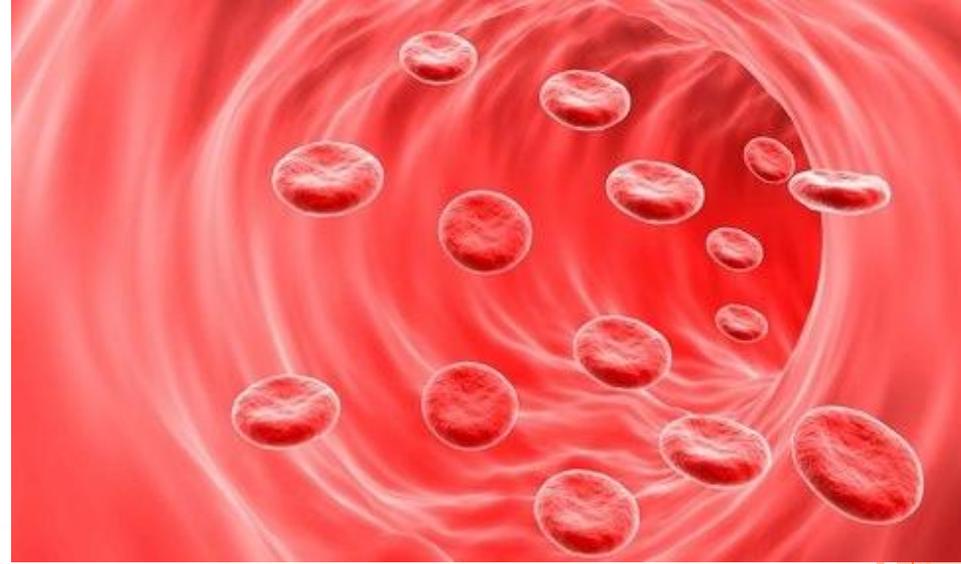
Эритроциты



Печень



Костный мозг



## Болезни гемоглобинов - ГЕМОГЛОБИНОЗЫ

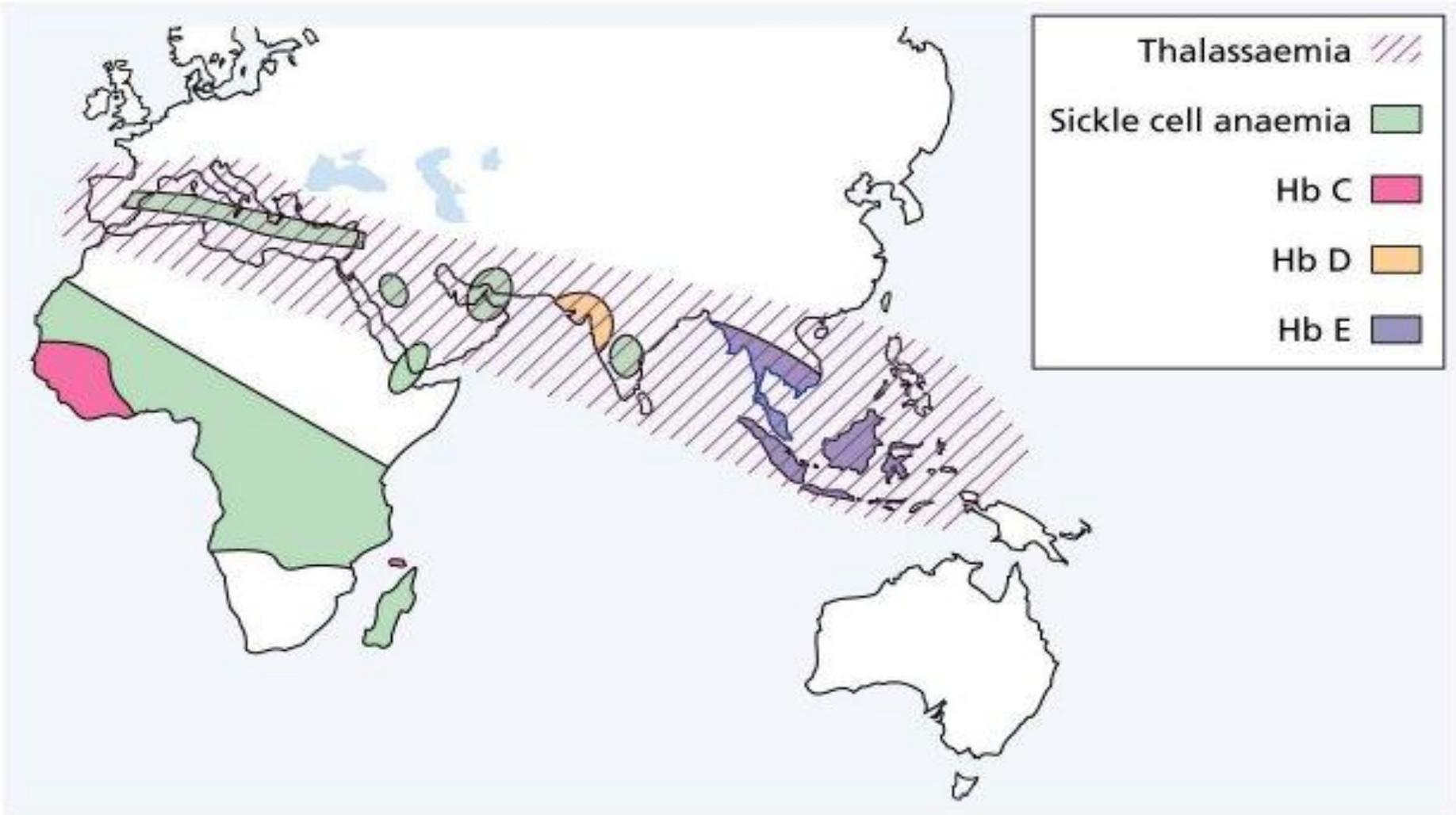
Описано более 200 гемоглобинозов

РАЗЛИЧАЮТ:

**Гемоглобинопатии** - возникают в результате точечных мутаций в структурных генах. В крови появляется аномальный гемоглобин.

**Талассемия** – генетическое заболевание, обусловленное отсутствием или снижением синтеза одной из  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  цепей гемоглобина.





From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
 Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.3** The geographical distribution of the thalassaemias and the more common inherited structural haemoglobin abnormalities.

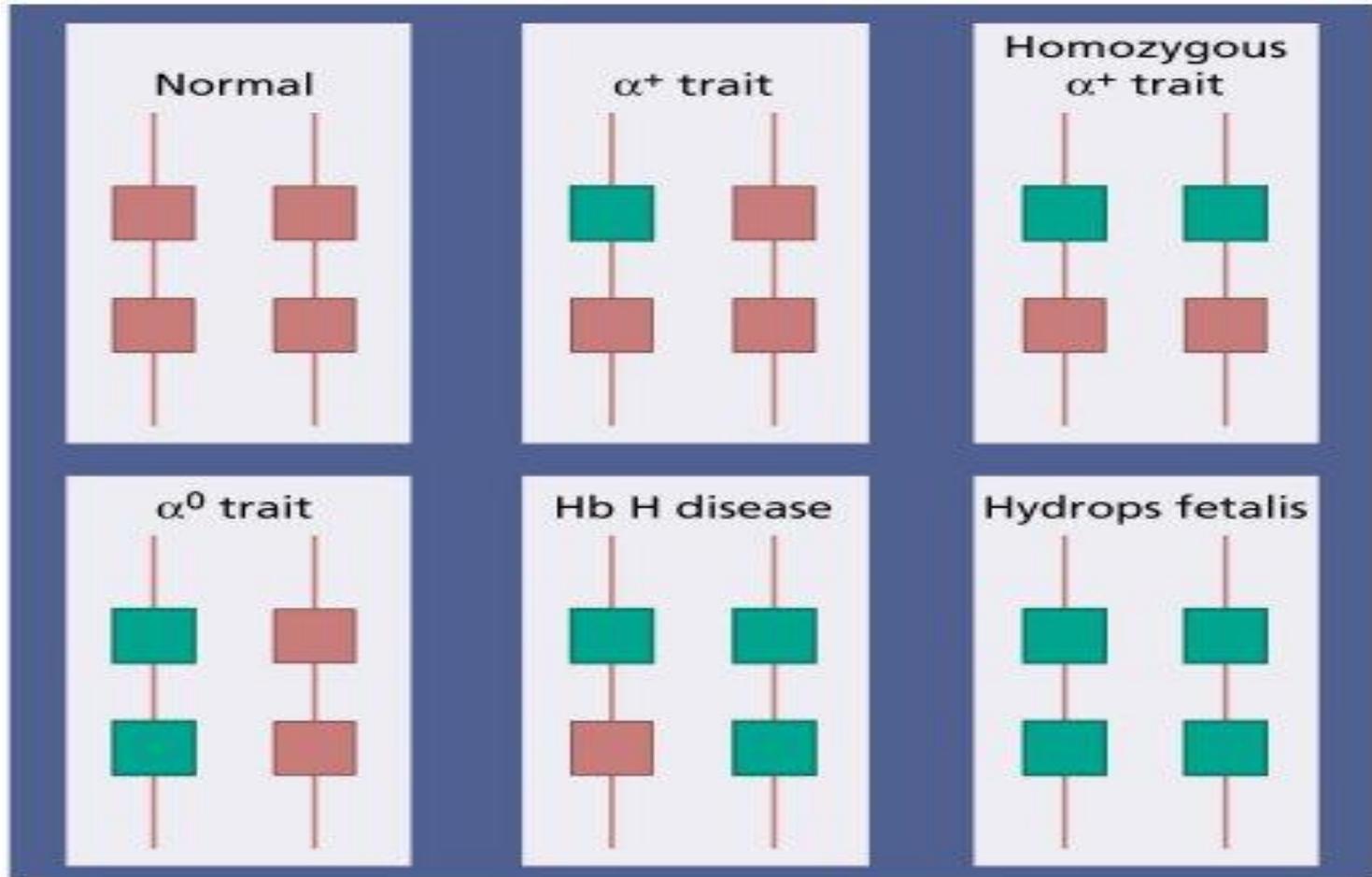


# Талассемия



**Талассемия** – редкое наследственное заболевание крови, характеризующееся нарушением образования гемоглобина – белка эритроцитов, осуществляющего транспорт кислорода в крови. Основным проявлением талассемии является гемолиз – ускоренная гибель эритроцитов.

Заболевание относится к группе наследственных гемолитических анемий. Наиболее часто талассемия встречается в таких регионах Земли, как Средиземноморье, Аравийский полуостров, Турция, Иран, Индия и Юго-Восточная Азия.

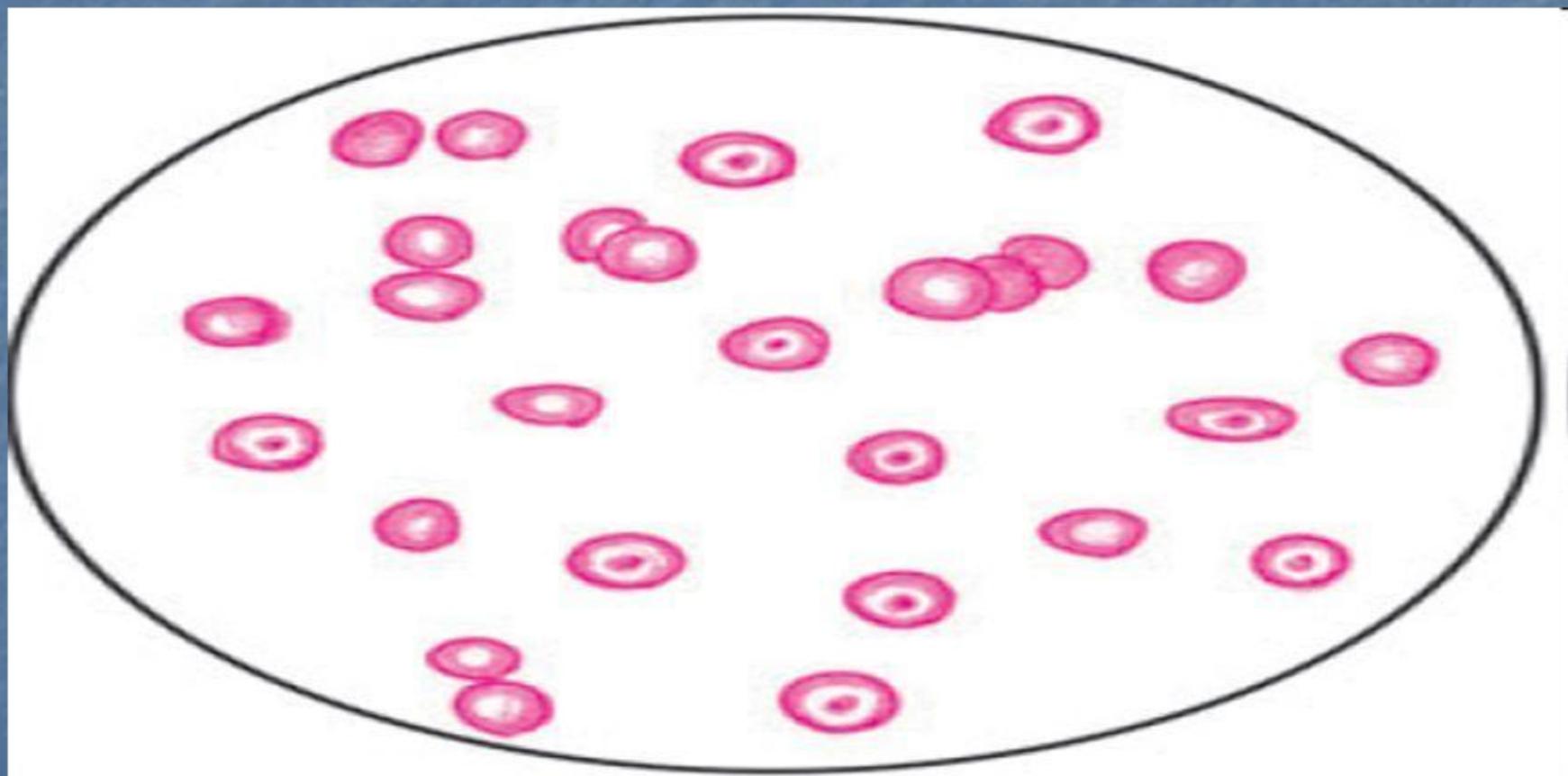


From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

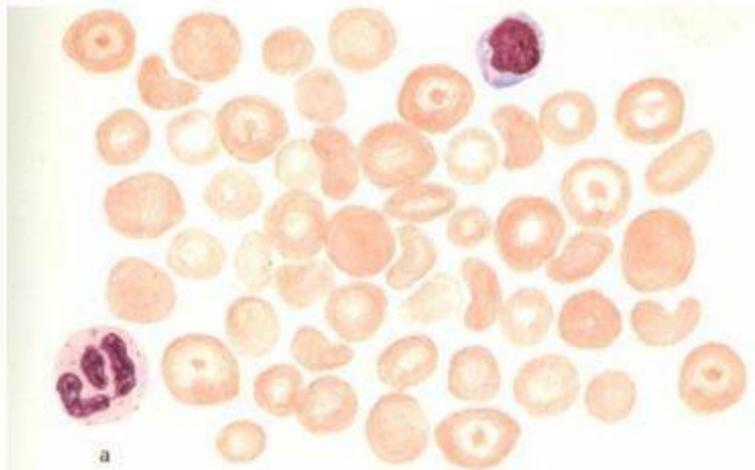
**Figure 7.4** The genetics of  $\alpha$ -thalassaemia. Each  $\alpha$  gene may be deleted or (less frequently) dysfunctional. The orange boxes represent normal genes, and the blue boxes represent gene deletions or dysfunctional genes.



# Мишеневидные эритроциты при талассемии

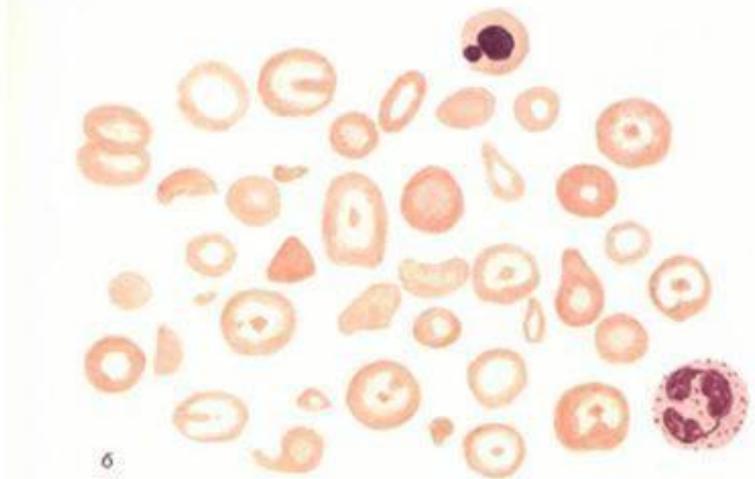


## Картина крови при талассемии



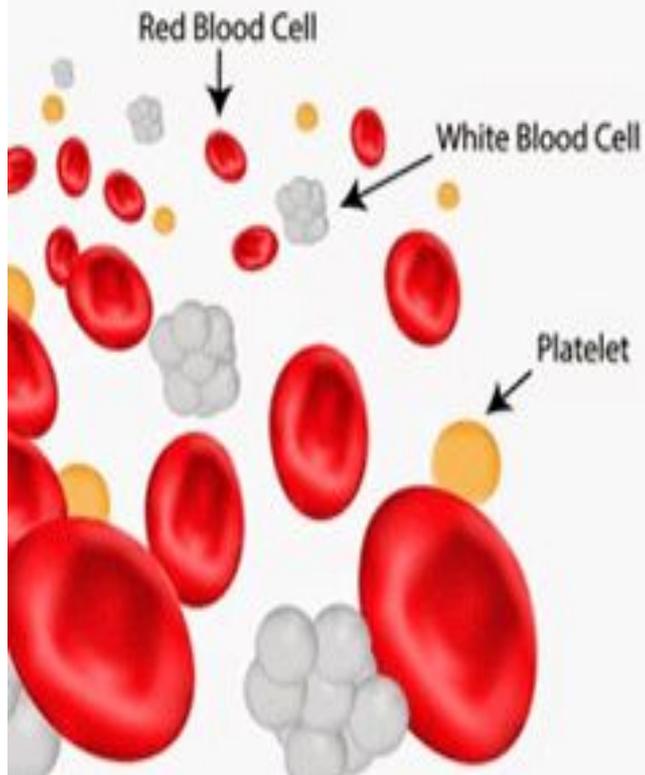
а – при гетерозиготном наследовании

б – при гомозиготном наследовании

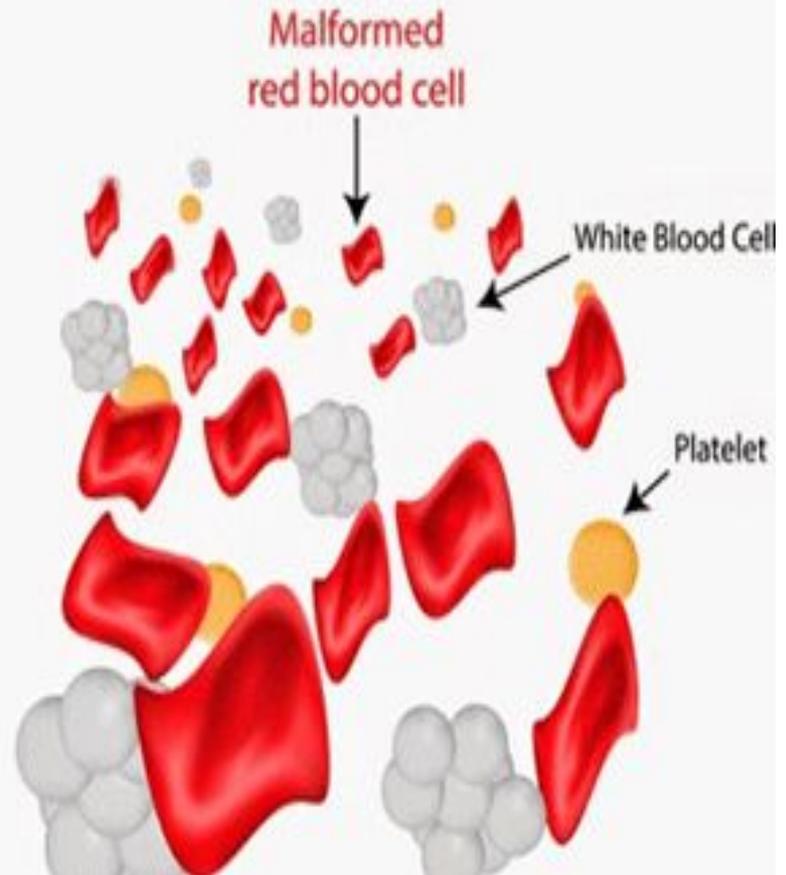


# Thalassemia

Normal



Thalassemia

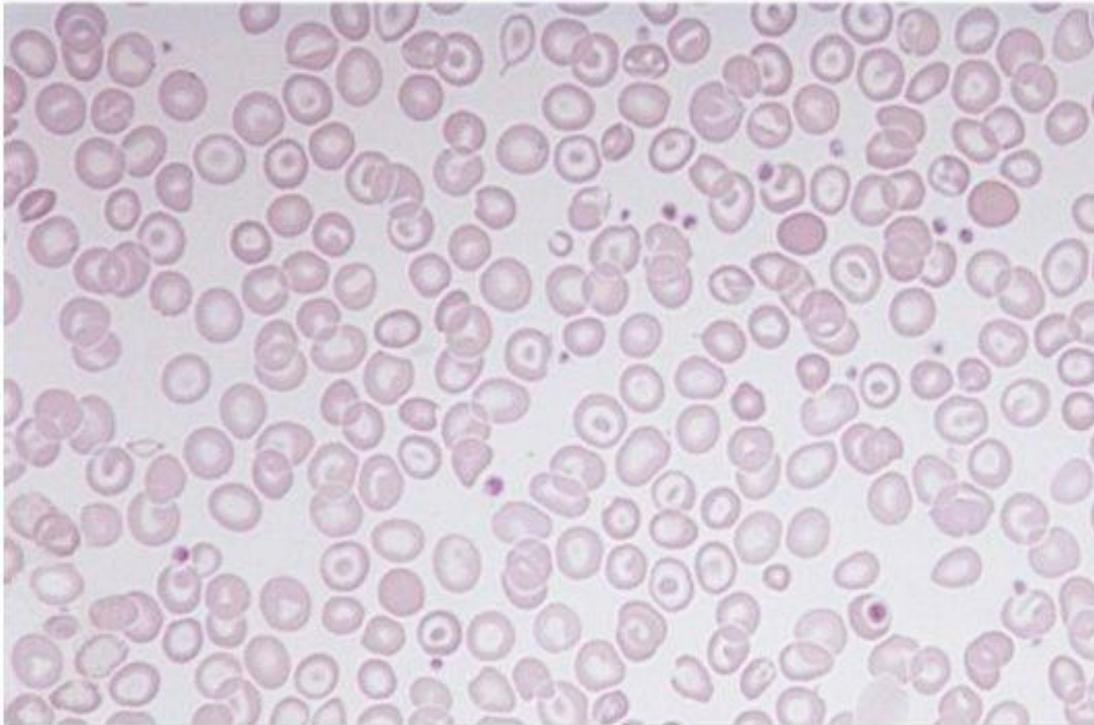




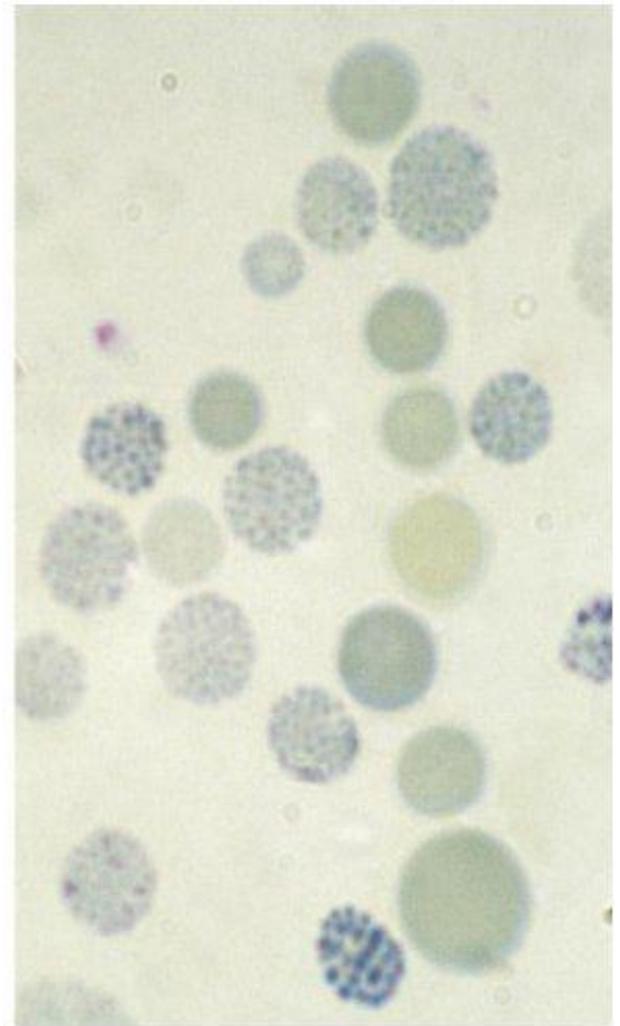
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.5**  $\alpha$ -Thalassaemia: hydrops fetalis, the result of deletion of all four  $\alpha$ -globin genes (homozygous  $\alpha^0$ -thalassaemia). The main haemoglobin present is Hb Barts ( $\gamma_4$ ). The condition is incompatible with life beyond the fetal stage. (Courtesy of Professor D. Todd)





(a)

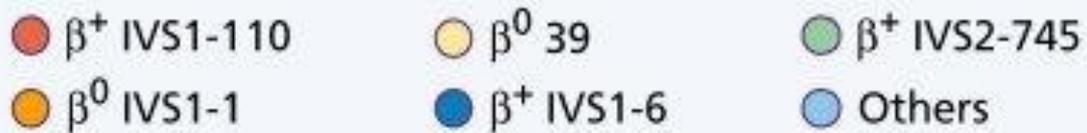
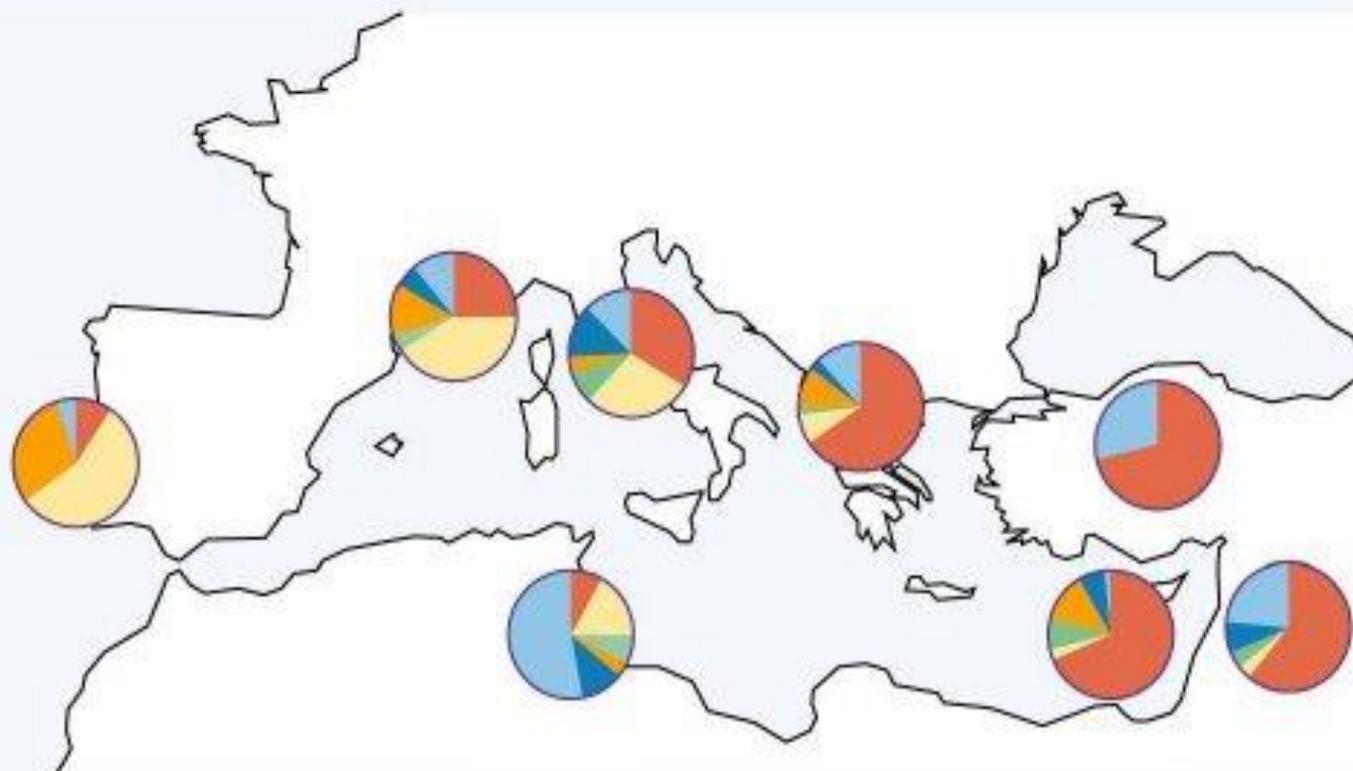


(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.6** (a)  $\alpha$ -Thalassaemia: haemoglobin H disease (three  $\alpha$ -globin gene deletion). The blood film shows marked hypochromic microcytic cells with target cells and poikilocytosis. (b)  $\alpha$ -Thalassaemia: haemoglobin H disease. Supravital staining with brilliant cresyl blue reveals multiple fine, deeply stained deposits ('golf ball' cells) caused by precipitation of aggregates of  $\beta$ -globin chains. Hb H can also be detected as a fast-moving band on haemoglobin electrophoresis (Fig. 7.12).

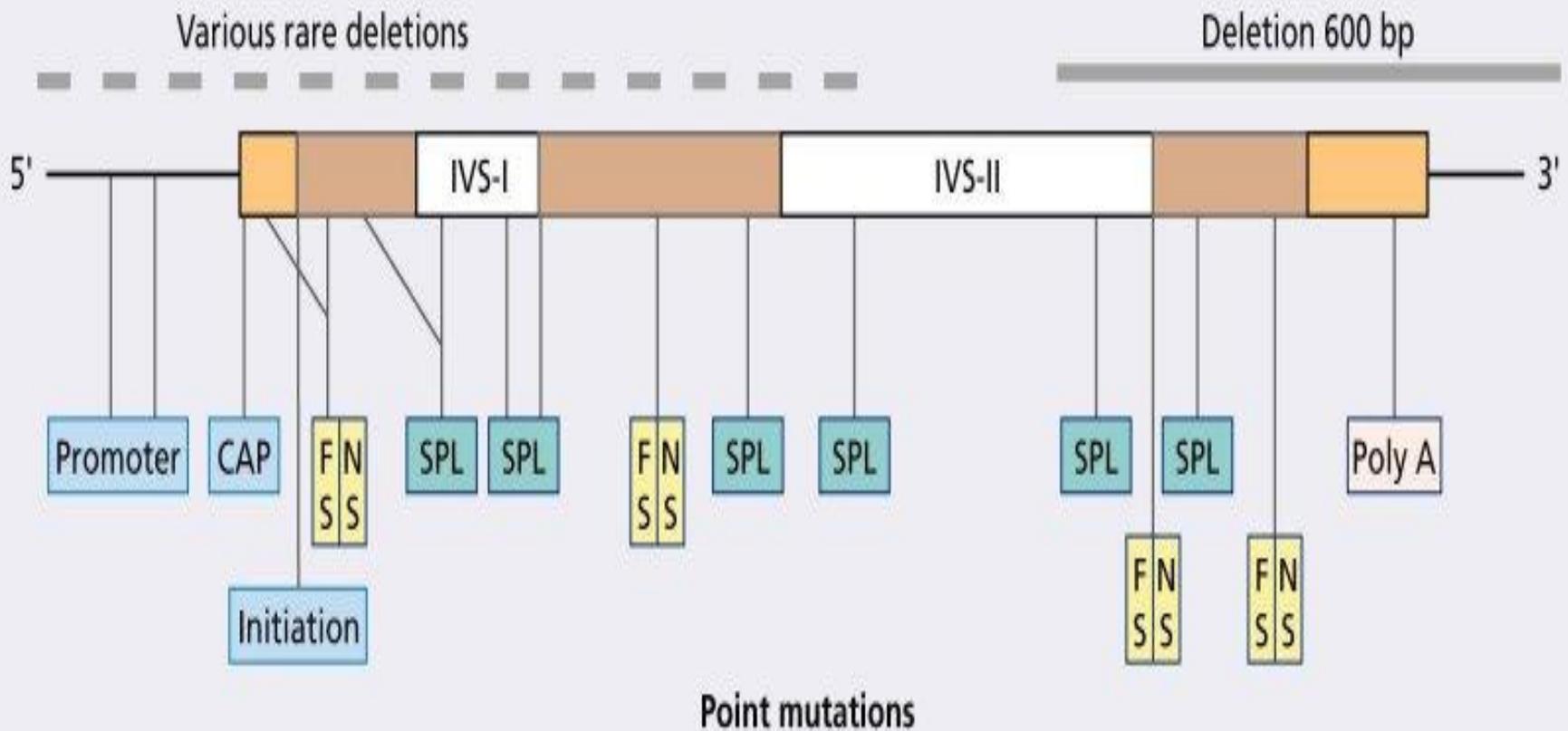




From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
 Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.7** Distribution of different mutations of  $\beta$ -thalassaemia major in the Mediterranean area. IVS1, IVS2 intervening sequences; 1, 6, 39, 110, 745 are mutations of corresponding codons. (Courtesy of Professor A. Cao.)

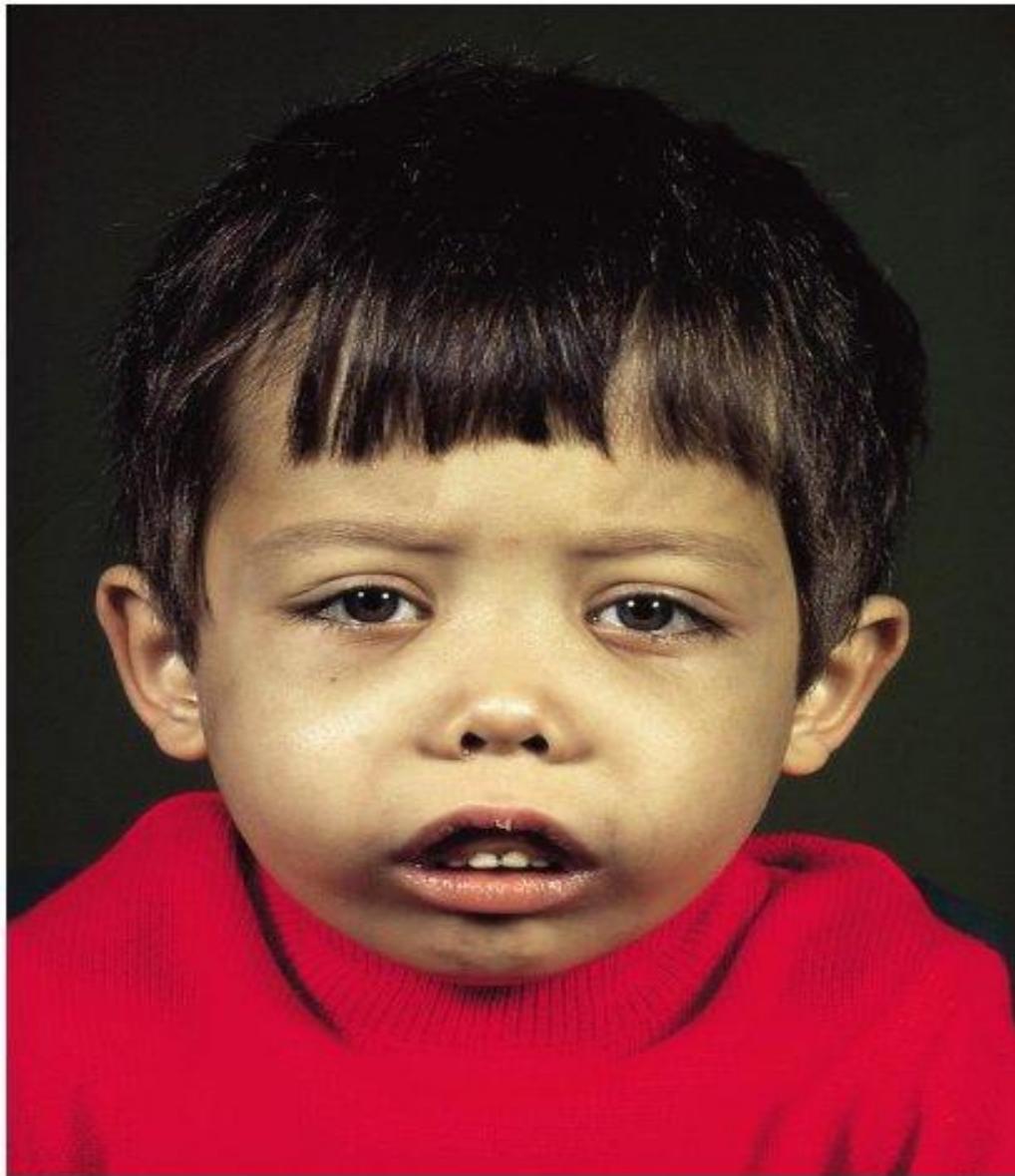




From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
 Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.8** Examples of mutations that produce  $\beta$ -thalassaemia. These include single base changes, small deletions and insertions of one or two bases affecting introns, exons or the flanking regions of the  $\beta$ -globin gene. FS, 'frameshifts': deletion of nucleotide(s) that places the reading frame out of phase downstream of the lesion; NS, 'non-sense': premature chain termination as a result of a new translational stop codon (e.g. UAA); SPL, 'splicing': inactivation of splicing or new splice sites generated (aberrant splicing) in exons or introns; promoter, CAP, initiation: reduction of transcription or translation as a result of lesion in promoter, CAP or initiation regions; Poly A, mutations on the poly A addition signal resulting in failure of poly A addition and an unstable mRNA.

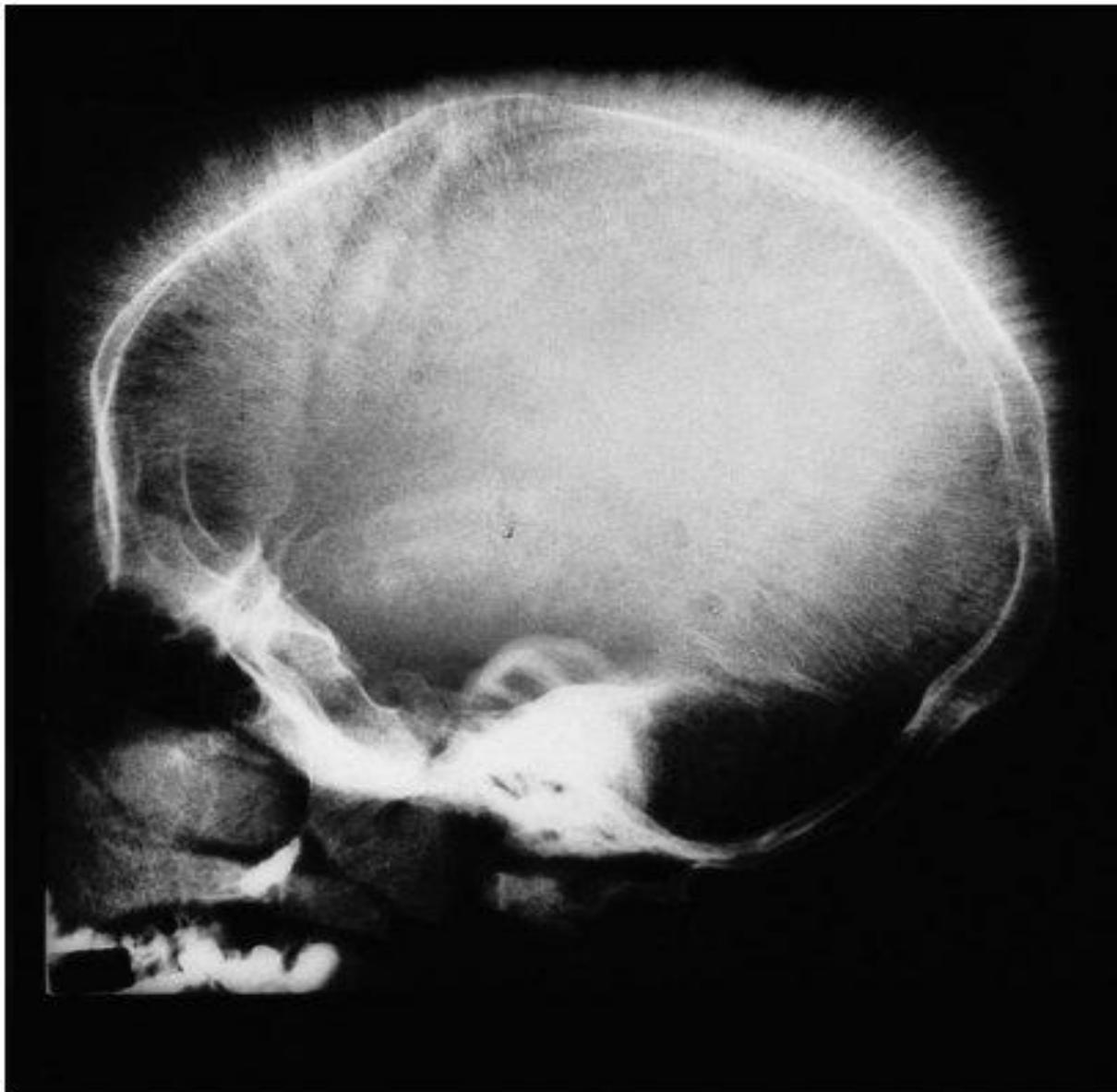




From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.9** The facial appearance of a child with  $\beta$ -thalassaemia major. The skull is bossed with prominent frontal and parietal bones; the maxilla is enlarged.

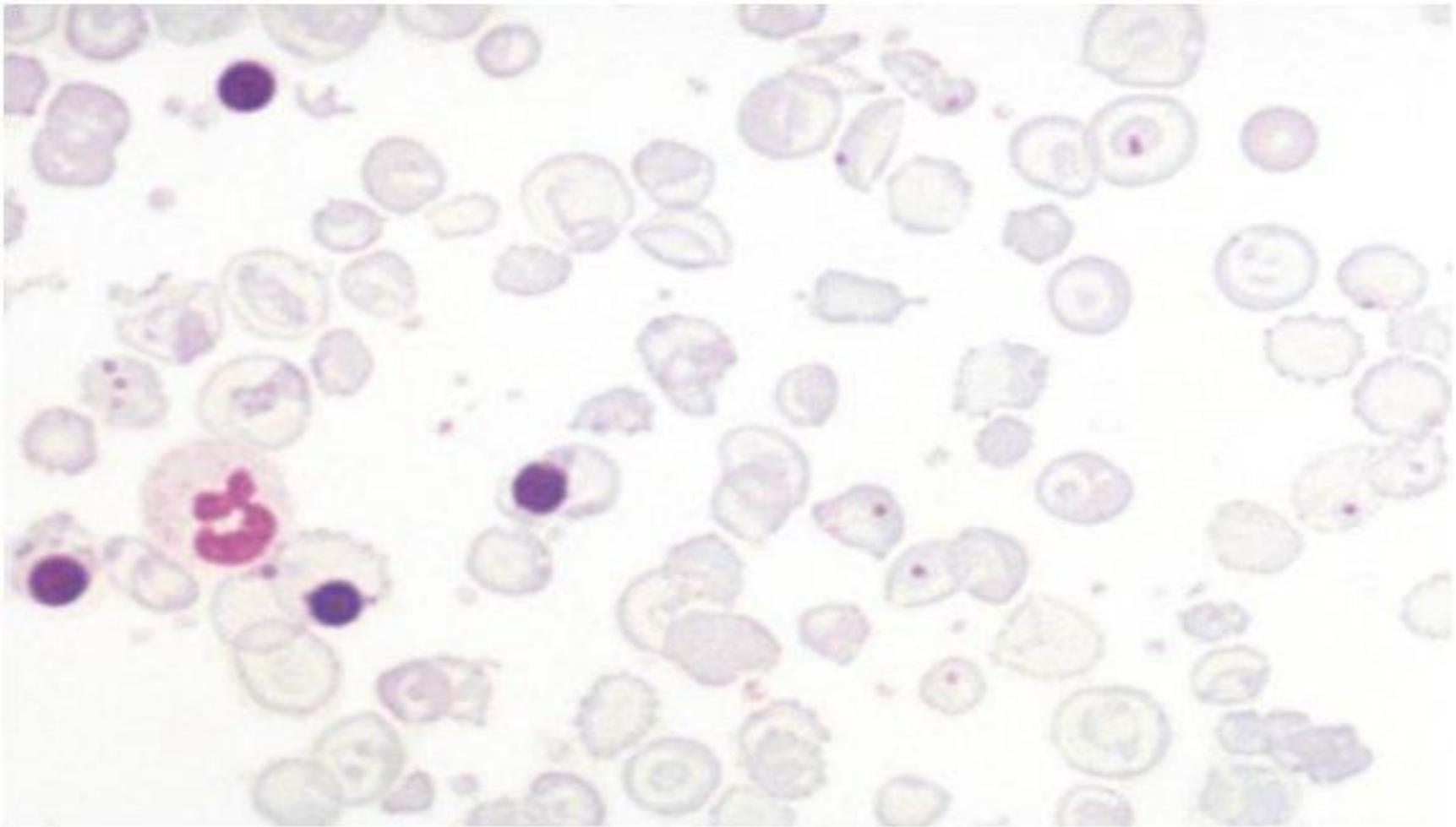




From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.10** The skull X-ray in  $\beta$ -thalassaemia major. There is a 'hair-on-end' appearance as a result of expansion of the bone marrow into cortical bone.

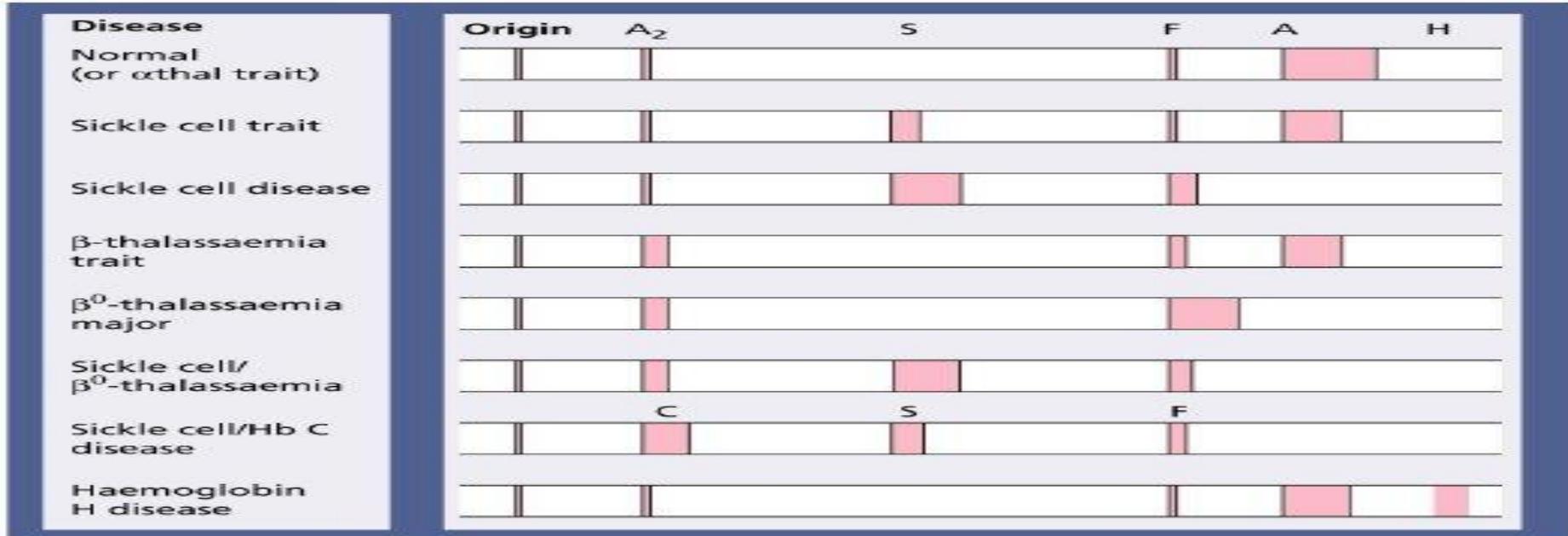




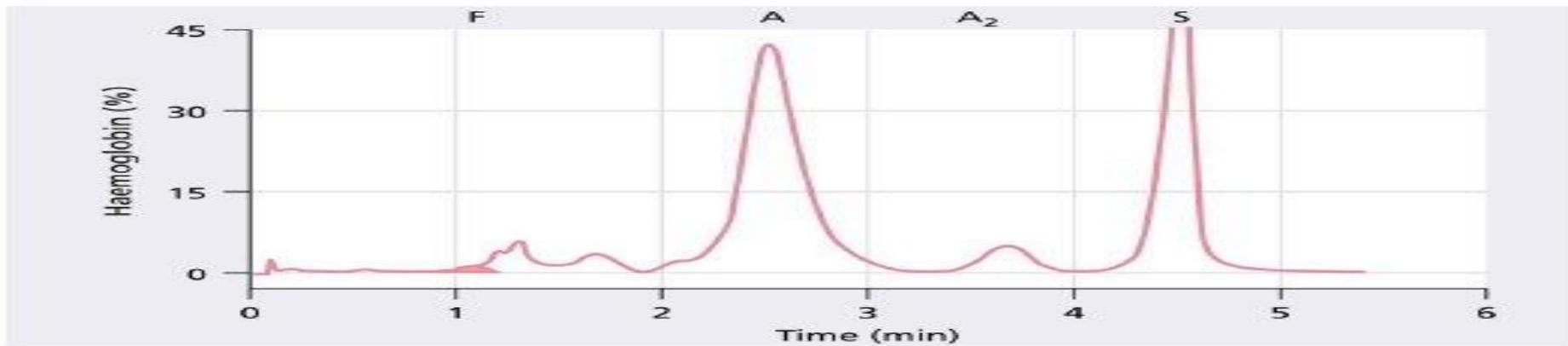
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.11** Blood film in  $\beta$ -thalassaemia major post-splenectomy. There are hypochromic cells, target cells and many nucleated red cells (normoblasts). Howell-Jolly bodies are seen in some red cells.





(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.12 (a)** Haemoglobin electrophoretic patterns in normal adult human blood and in subjects with sickle cell (Hb S) trait or disease,  $\beta$ -thalassaemia trait,  $\beta$ -thalassaemia major, Hb S/ $\beta$ -thalassaemia or Hb S/Hb C disease and Hb H disease. **(b)** High performance liquid chromatography. The different haemoglobins elute at different times from the column and their concentrations are read automatically. In this example, the patient is a carrier of sickle cell disease.



# Серповидно-клеточная анемия

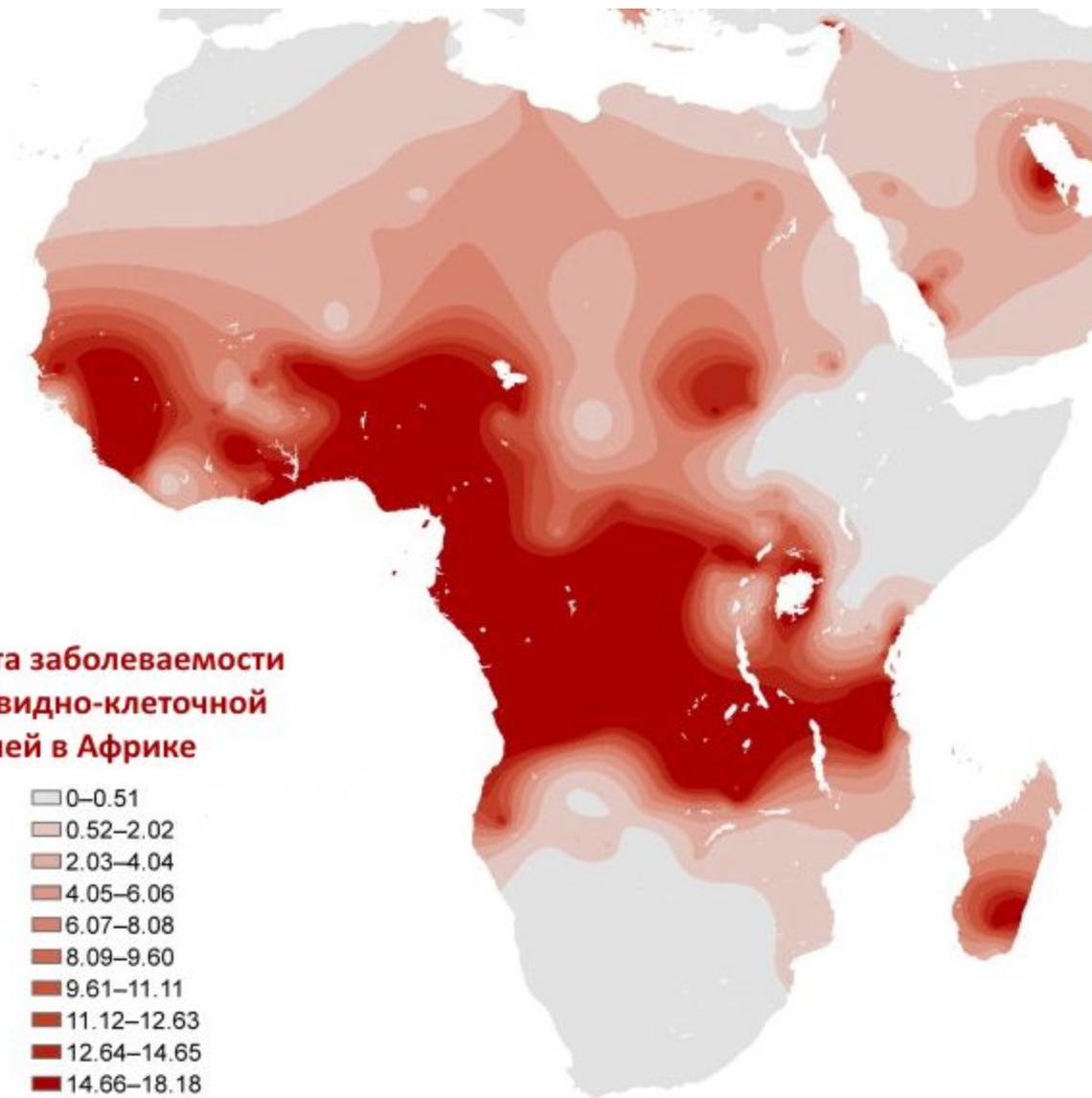
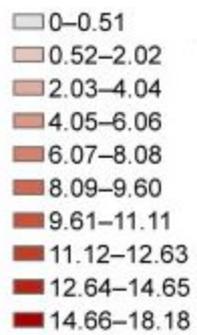
Normal $\beta$ -chain	Amino acid	pro	glu	glu
	Base composition	CCT	GAG	GAG
Sickle $\beta$ -chain	Base composition	CCT	G <b>T</b> G	GAG
	Amino acid	pro	<b>val</b>	glu

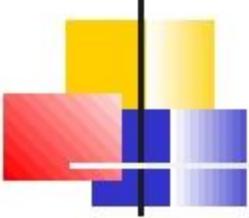
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.14** Molecular pathology of sickle cell anaemia. There is a single base change in the DNA coding for the amino acid in the sixth position in the  $\beta$ -globin chain (adenine is replaced by thymine). This leads to an amino acid change from glutamic acid to valine. A, adenine; C, cytosine; G, guanine; glu, glutamic acid; pro, proline; T, thymine; val, valine.



**Частота заболеваемости  
серповидно-клеточной  
анемией в Африке**





# Серповидно-клеточная анемия

---

**Мутация:** замена тимина на аденин в 11 хромосоме, что ведет к синтезу аномальной формы гемоглобина (серповидной)

**Основные симптомы:**  
анемия, нарушения кровообращения, подверженность инфекциям



# Гемоглобин

**Серповидноклеточная анемия** – это “молекулярная болезнь” гемоглобина, наследственная генетическая аномалия.

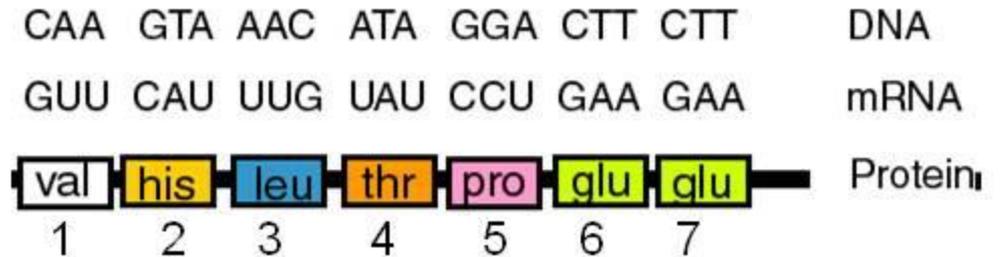
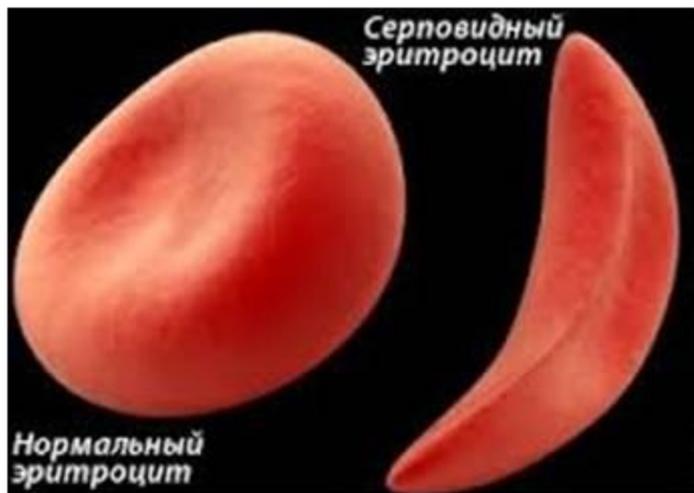
Серповидные эритроциты очень хрупкие, легко разрываются – низкий уровень гемоглобина в крови, а также эритроцитами неправильной формы блокируются кровеносные капилляры.

**Аномальный гемоглобин** – гемоглобин S: замена Glu (6) → Val (6) (2 а.к. из 574 !!!)

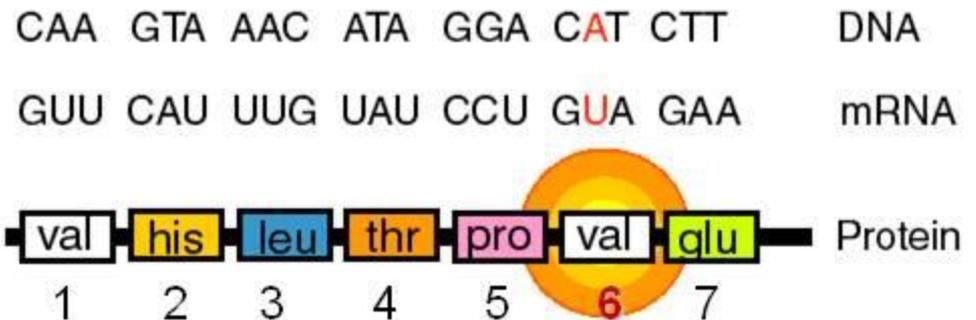


# Пример сбалансированного полиморфизма – серповидно-клеточная анемия

**Серповидно-клеточная анемия** — это качественная гемоглобинопатия, обусловленная миссенс-мутацией в  $\beta$ -глобиновых генах, при которой образуется аномальный гемоглобин (*HbS*). Эритроциты, несущие *HbS* вместо нормального *HbA*, имеют серповидную форму.



**Белок нормального человеческого гемоглобина (HbA)**



**Белок мутировавшего человеческого гемоглобина (HbS)**

# Мутация эритроцитов.



*Нормальные  
эритроциты*



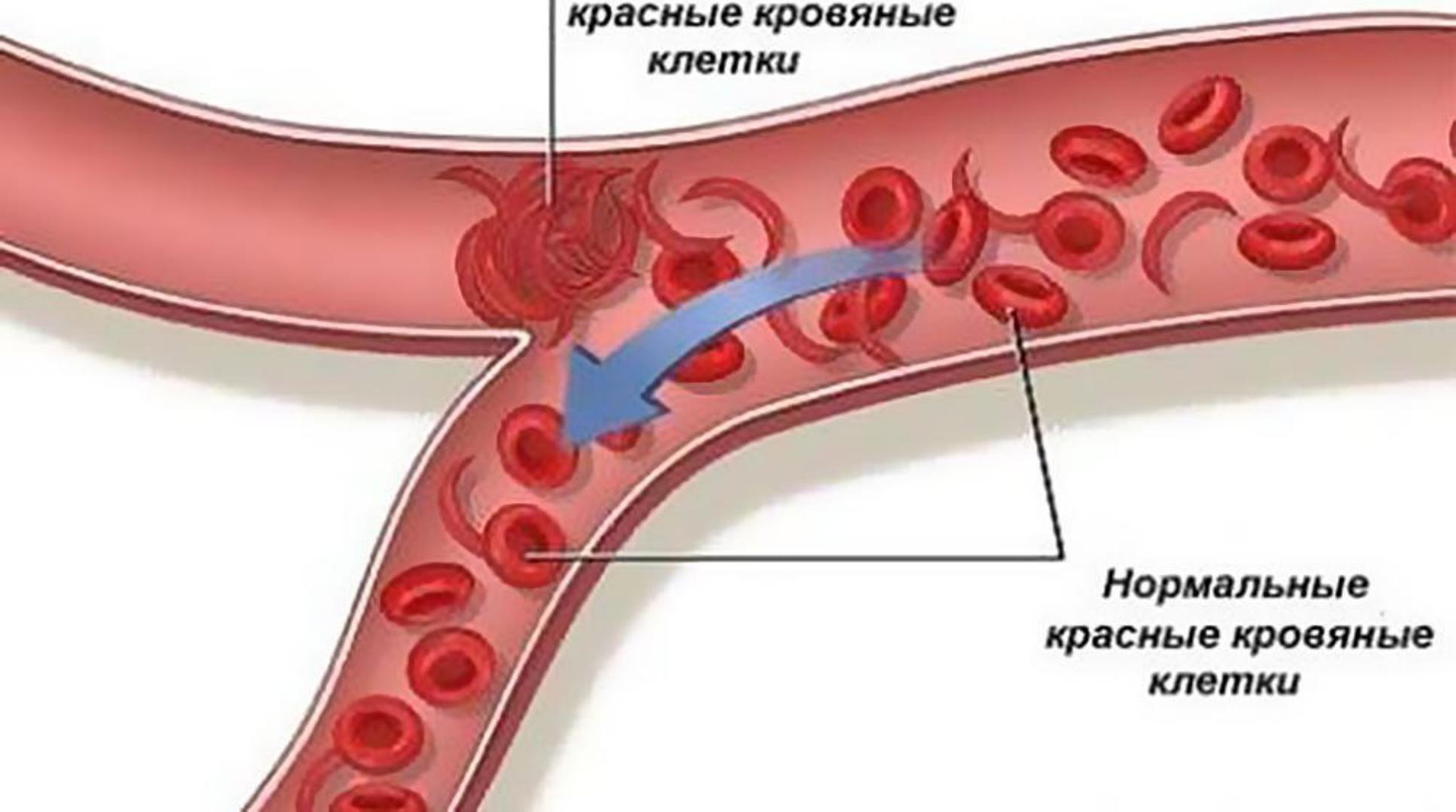
*Формирование серповидных  
эритроцитов*



*Серповидные  
эритроциты*



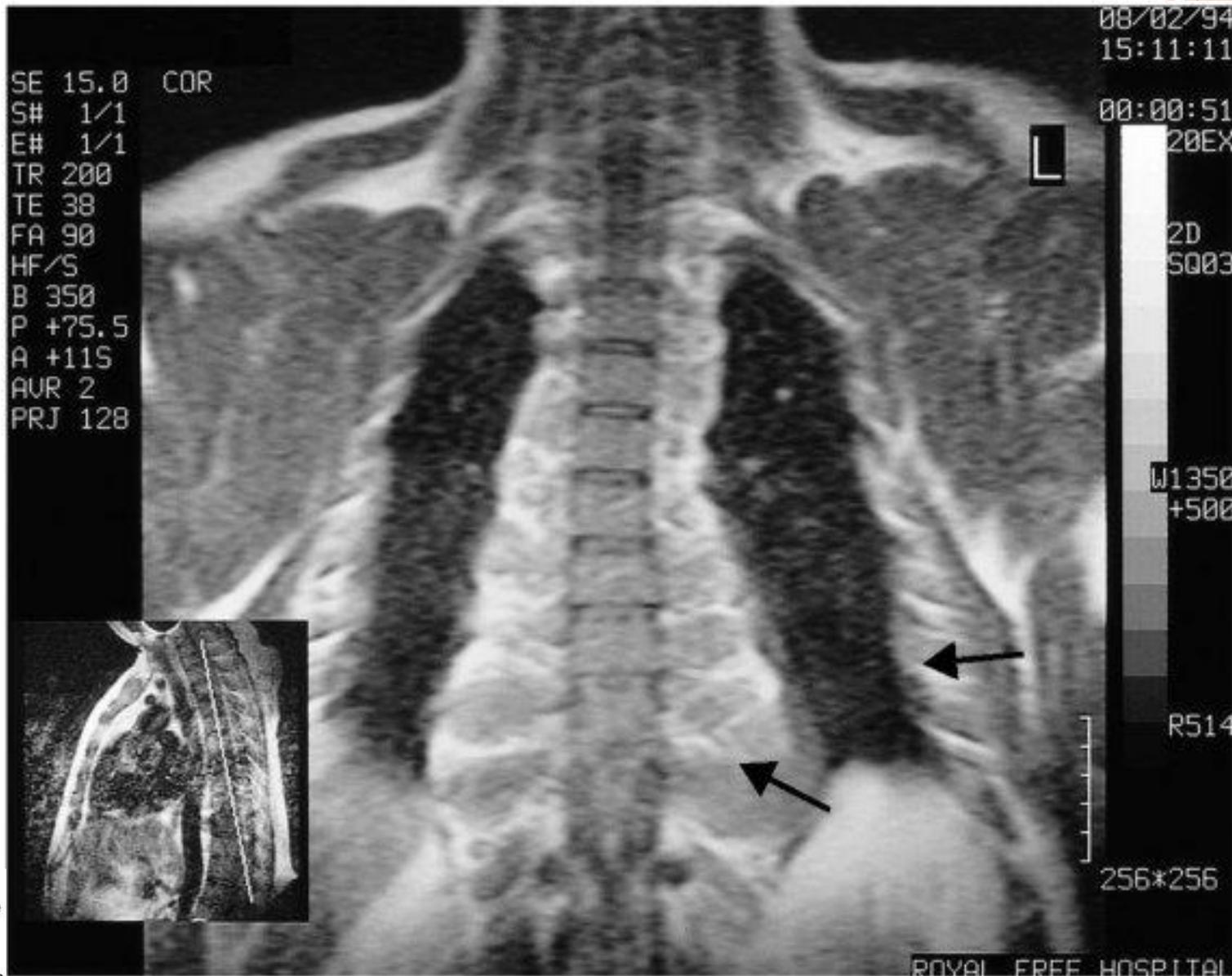
**Серповидные  
красные кровяные  
клетки**



**Нормальные  
красные кровяные  
клетки**



- Нормальные и серповидные эритроциты

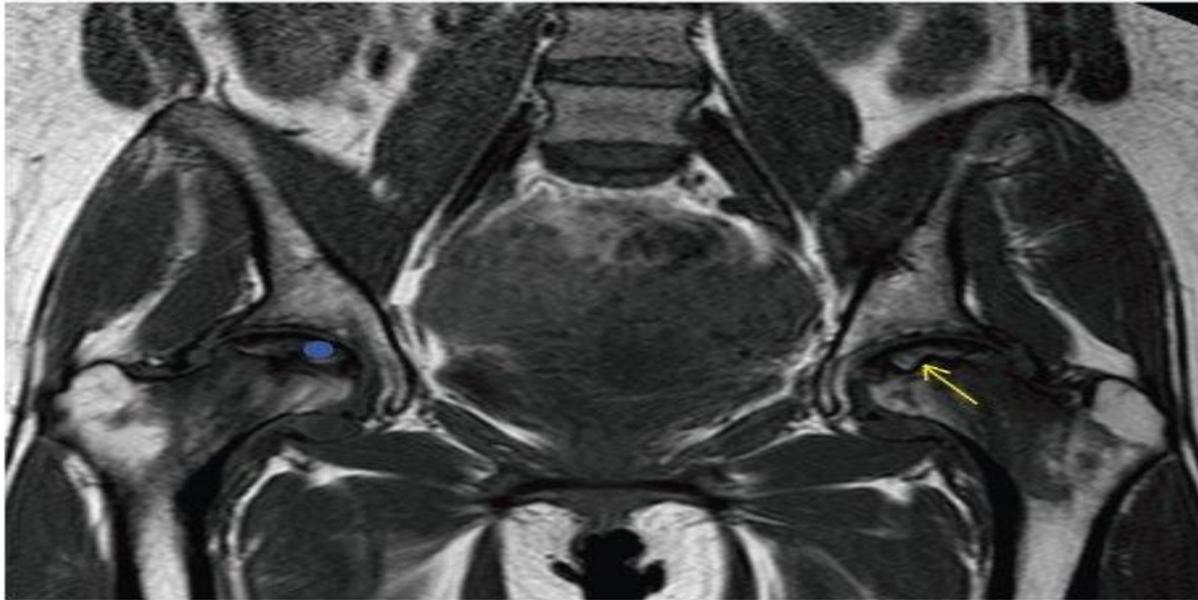


**Figure 7.13**  $\beta$ -Thalassaemia intermedia: magnetic resonance imaging (MRI) scan showing masses of extramedullary haemopoietic tissue arising from the ribs (arrowed) and in the paravertebral region (arrowed) without encroachment of the spinal cord.

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.



**(a)**



**(b)**

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.15** Sickle cell anaemia. **(a)** Radiograph of the pelvis of a young man of West Indian origin which shows avascular necrosis with flattening of the femoral heads, more marked on the right hip, coarsening of the bone architecture and cystic areas in the right femoral neck caused by previous infarcts. **(b)** Coronal hip MRI image revealing established osteonecrosis of femoral heads bilaterally (yellow arrow) with crescentic sclerotic margin (blue dot) as a consequence of sickle cell. (Courtesy of Dr A. Malhotra.)





(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

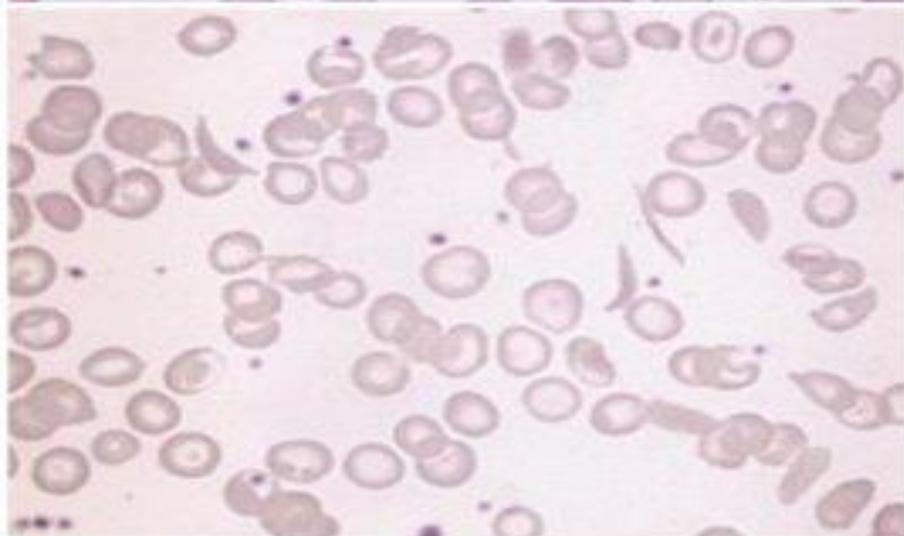
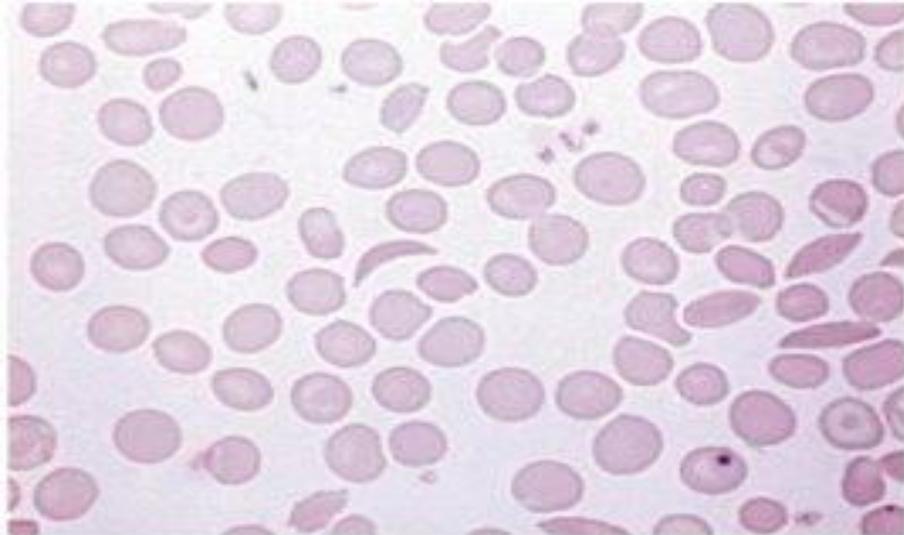
**Figure 7.16** Sickle cell anaemia: (a) painful swollen fingers (dactylitis) in a child; and (b) the hand of an 18-year-old Nigerian boy with the 'hand-foot' syndrome. There is marked shortening of the right middle finger because of dactylitis in childhood affecting the growth of the epiphysis.



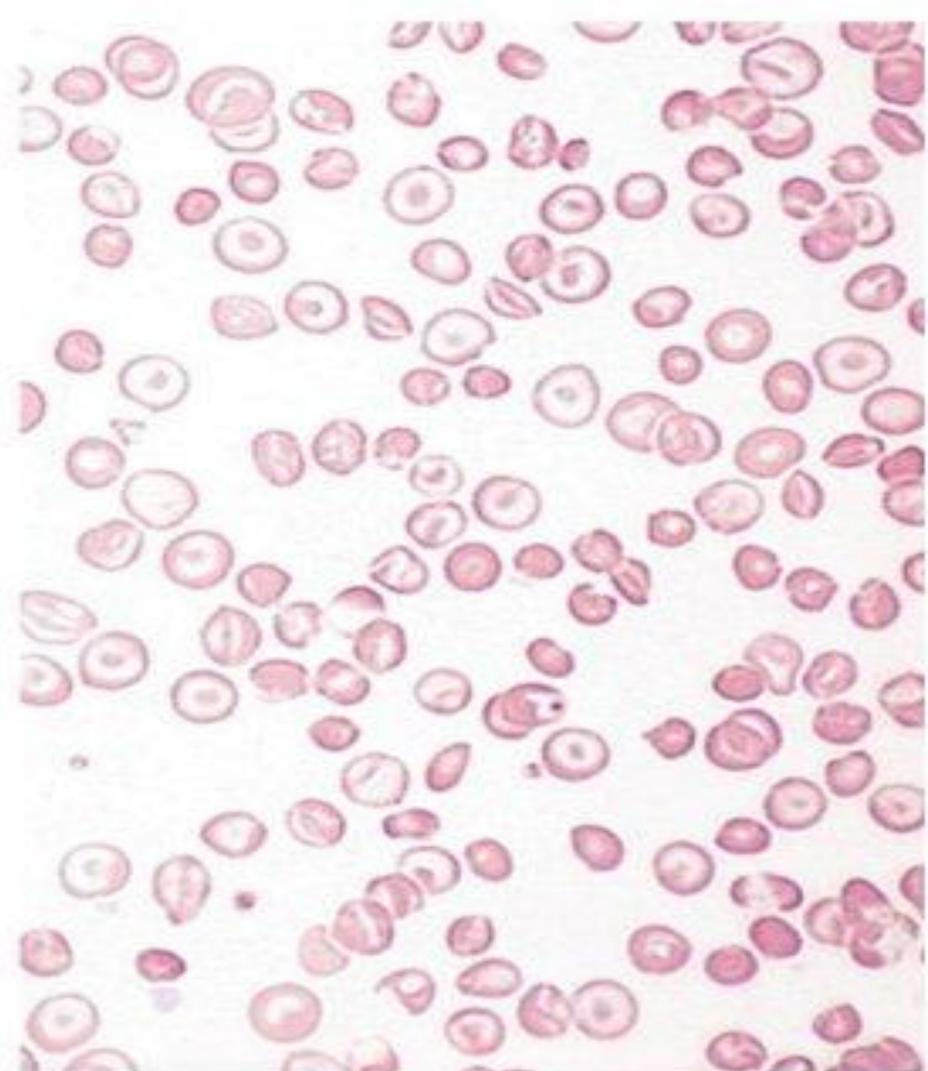
**Figure 7.17** Sickle cell anaemia: medial aspect of the ankle of a 15-year-old Nigerian boy showing necrosis and ulceration.



**Figure 7.18** *Salmonella* osteomyelitis: lateral radiograph of the lower femur and knee. The periosteum is irregularly raised in the lower third of the femur.



(a)



(b)

From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.19** (a) Sickle cell anaemia: peripheral blood films showing deeply staining sickle cells, target cells and polychromasia. (b) Homozygous Hb C disease: peripheral blood film showing many target cells, deeply staining rhomboidal and spherocytic cells.



- **Клиника**

Серповидноклеточная болезнь протекает очень тяжело. Обычно к пятимесячному возрасту у ребенка, наследовавшего от своих родителей гены HbS, появляются первые гемолитические кризы, болезненная припухлость стоп, кистей, голеней, суставов. Эти кризы, возникая нередко на фоне инфекций, протекают очень тяжело. В начале отмечаются озноб, повышение температуры тела, гемоглобинурия, прогрессирующая анемия, затем появляется иктеричность видимых слизистых оболочек и кожных покровов, повышается свободная фракция билирубина сыворотки крови, уробилин в моче и стеркобилин в кале.



# ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА

Образуется в связи с усиленным распадом эритроцитов

Причины:

- серповидно-клеточная анемия,
- малярия,
- талассемия,
- аутоимунные расстройства,
- массивное кровотечение



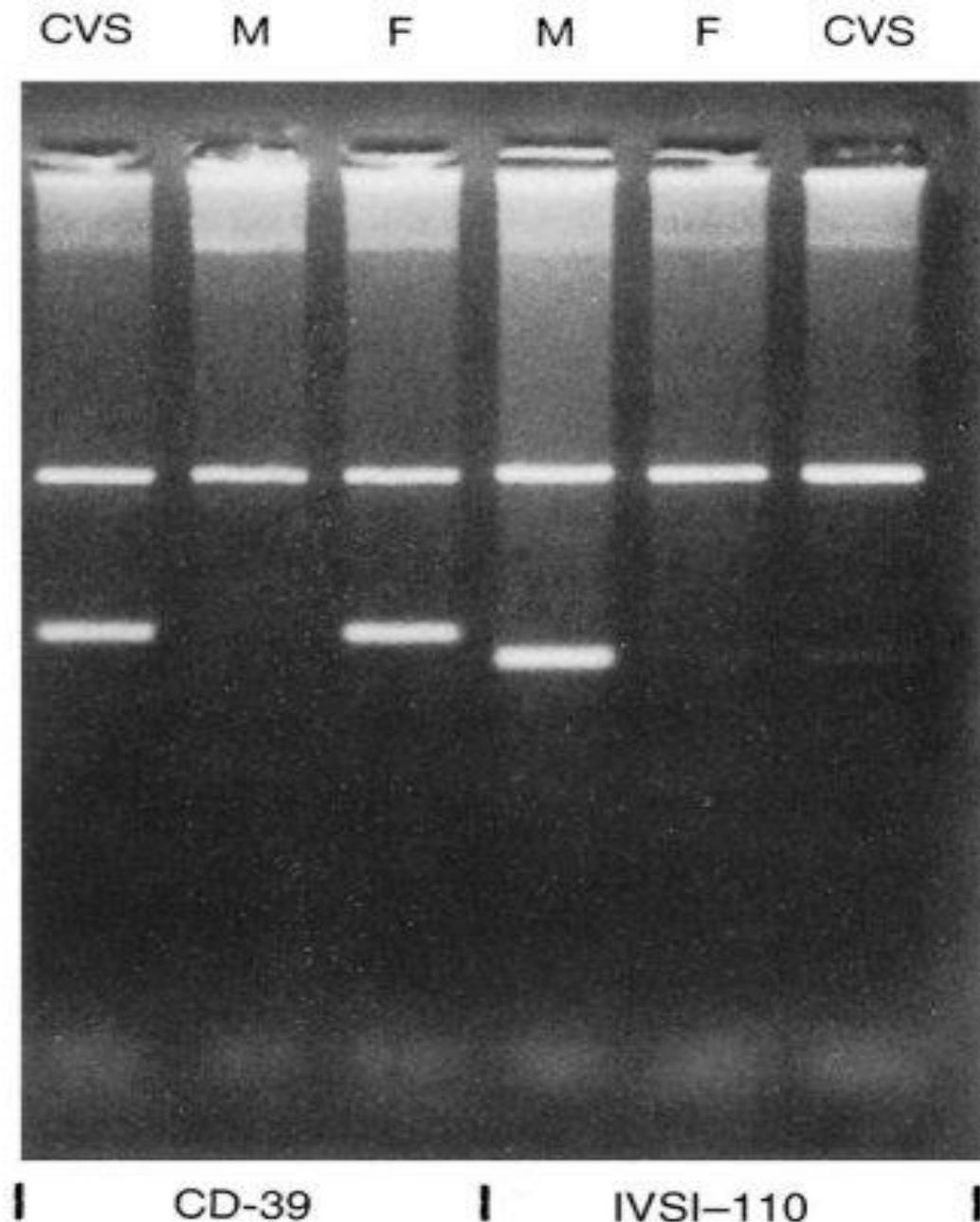
# Биохимический метод



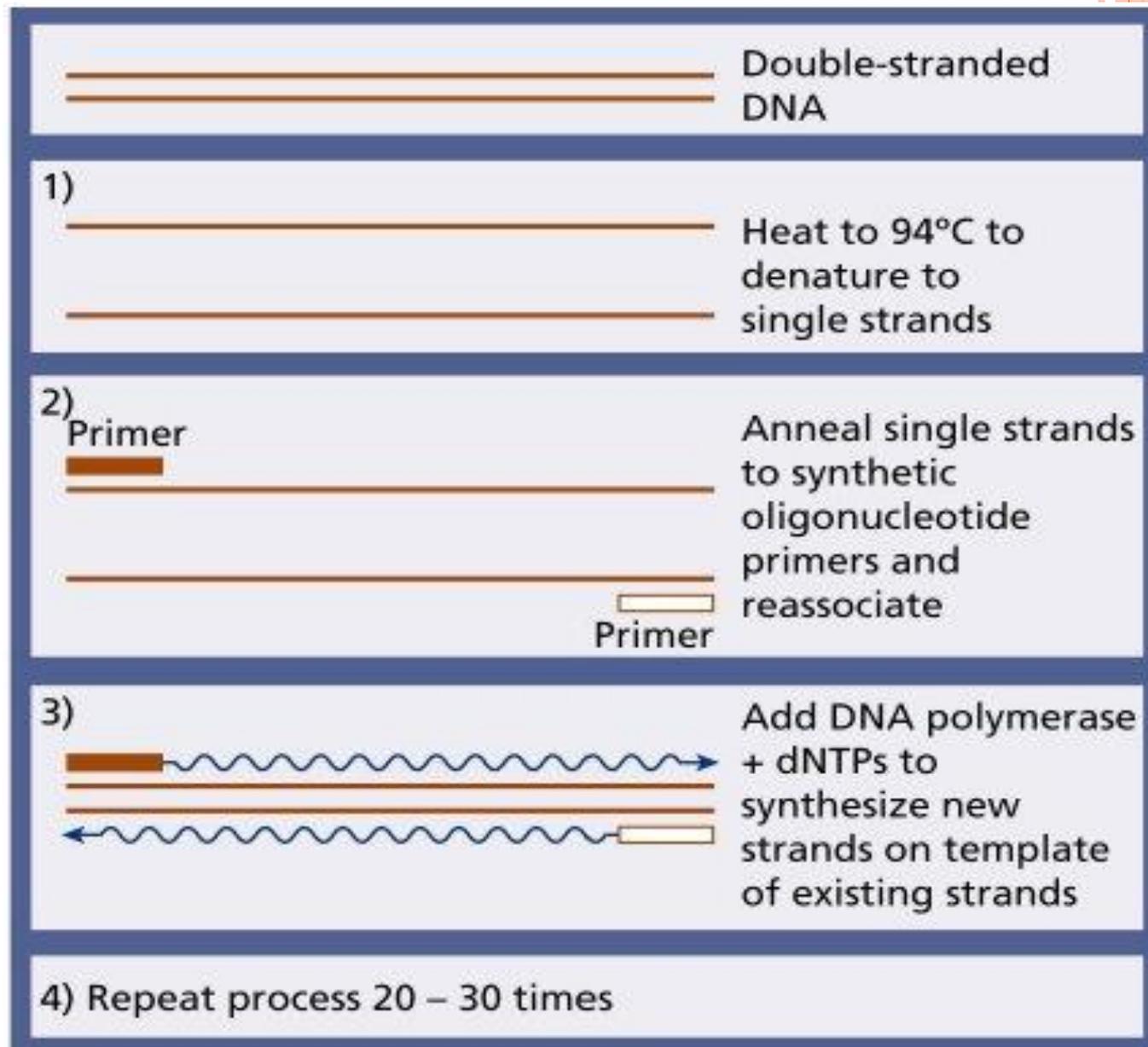
**Замена всего одной аминокислоты в огромной молекуле гемоглобина вызывает наследственное заболевание - серповидную анемию, при котором эритроциты принимают форму полумесяца.**

# Пренатальная диагностика генетических нарушений гемоглобина

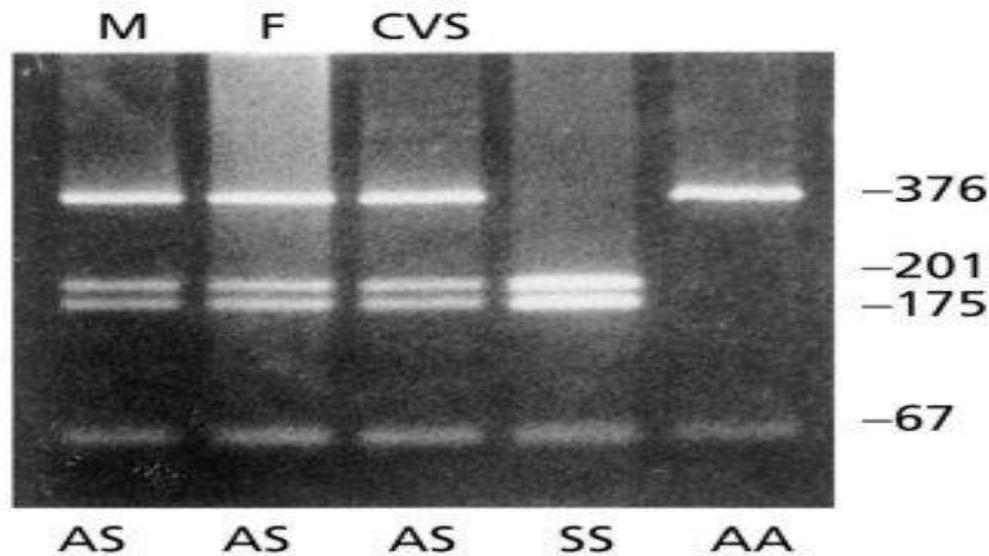
Control —  
ARMS =



**Figure 7.21** The rapid prenatal diagnosis of  $\beta$ -thalassaemia by amplification refractory mutation system (ARMS). The father has the common Mediterranean codon 39 (CD39) mutation, the mother the IVS1-110 G→A mutation. The fetus is heterozygous for the CD39 mutation. CVS, fetal DNA from chorionic villus sampling; F, father; M, mother. (Courtesy of Dr J. Old and Professor D.J. Weatherall.)

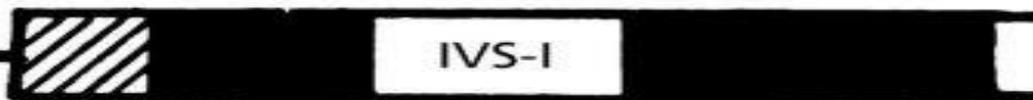


**Figure 7.20** Polymerase chain reaction (PCR). The primers hybridize to DNA on either side of the piece of DNA to be analysed. Repeated cycles of denaturation, association with the primers, incubation with a DNA polymerase and deoxyribonucleotides (dNTPs) results in amplification of the DNA over a million times within a few hours.



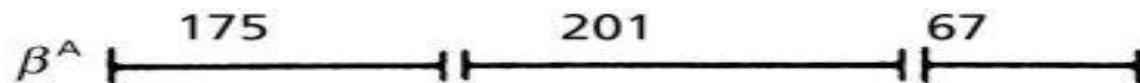
AS AS AS SS AA

$\beta^S$ : CD6 A>T

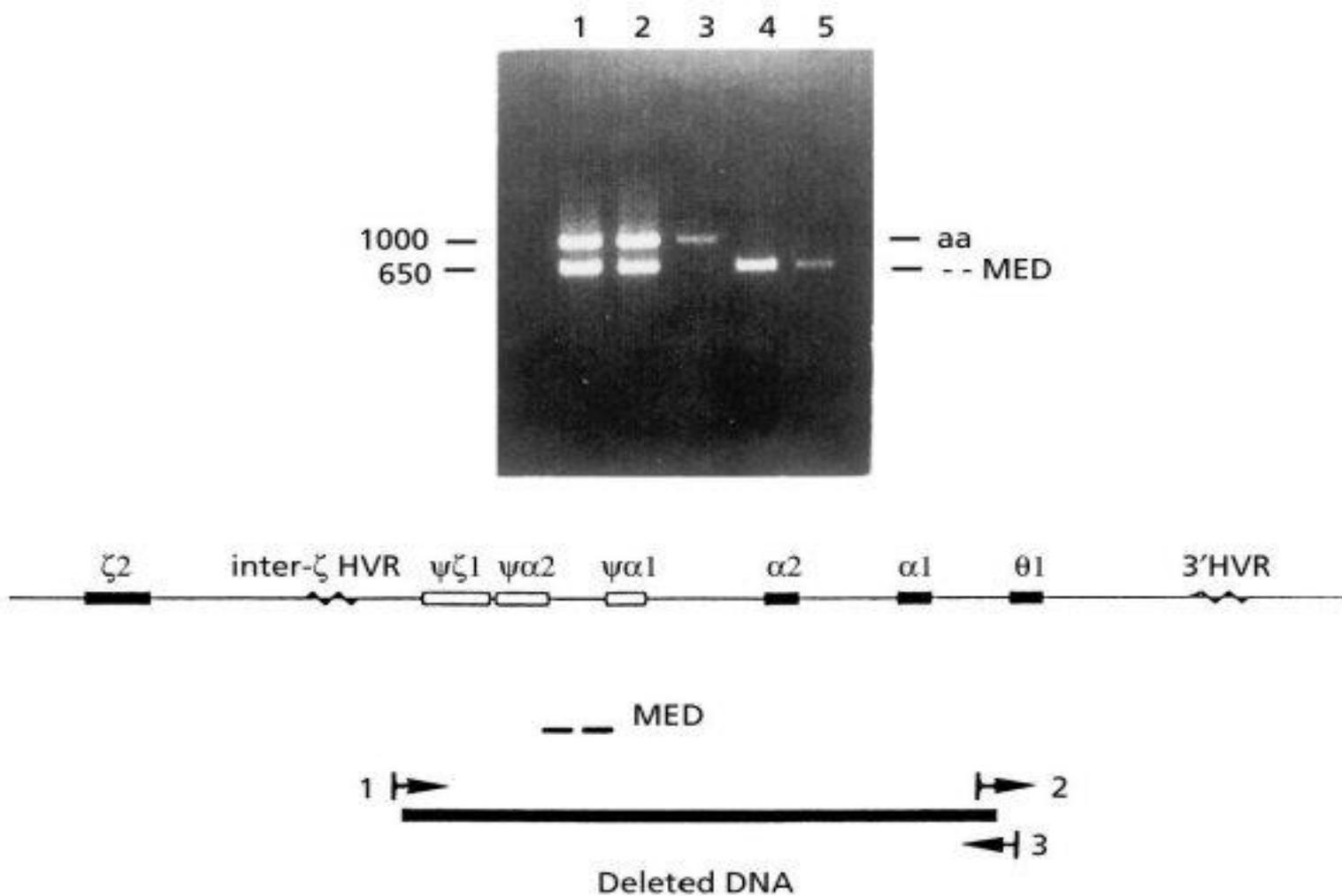


Dde I

Dde I



**Figure 7.22** Sickle cell anaemia: antenatal diagnosis by DdeI-PCR analysis. The DNA is amplified by two primers that span the sickle cell gene mutation site and produces a product of 473 base pairs (bp) in size. The product is digested with the restriction enzyme DdeI and the resulting fragments analysed by agarose gel electrophoresis. The replacement of an adenine base in the normal  $\beta$ -globin gene by thymine results in Hb S and removes a normal restriction site for DdeI, producing a larger 376bp fragment than the normal 175 and 201 bp fragments in the digested amplified product. In this case, the chorionic villus sample (CVS) DNA shows both the normal fragments and the larger sickle cell product and so is AS. The gel shows DNA from the mother (M), father (F), fetal DNA from a CVS, a normal DNA control (AA) and a homozygous sickle cell DNA control (SS). (Courtesy of Dr. J. Old.)



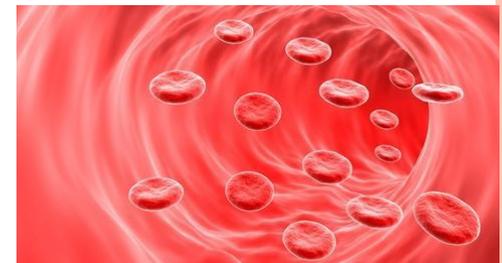
From: *Essential Haematology*, 6th Edn. © A. V. Hoffbrand & P. A. H. Moss.  
 Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

**Figure 7.23**  $\alpha^0$ -Thalassaemia: antenatal diagnosis by gap-PCR analysis. The common  $\alpha^0$ -thalassaemia deletion mutations are diagnosed using primers which bind to flanking sequences on either side of the deletion breakpoint. For the -MED deletion, the primer pair (1 & 2) produce an amplified product of 650 base pairs (bp) in size. The primers are too far apart to amplify the normal DNA sequence, so a third primer (3) is included that is complementary to the deleted sequence near one of the breakpoints. This produces a normal fragment of 1000 bp. The gel electrophoresis photograph shows the mother's DNA (lane 1, heterozygous), father's DNA (lane 2, heterozygous), CVS DNA (lane 3, normal) and two homozygous control DNAs (lanes 4 & 5). (Courtesy of Dr. J. Old.)



# Вывод:

- Нарушения структуры гемоглобина являются наиболее распространенными заболеваниями, относящимися к одиночным дефектам генов.
- Унаследованные нарушения гемоглобина
  - 1) Структурные варианты гемоглобина
  - 2) Снижение скорости синтеза нормальных  $\alpha$ - или  $\beta$ -глобиновых цепей талассемии, вызванные дефектным производством глобина
- Талассемия - это гетерогенная группа генетических расстройств, которая возникает в результате сокращения скорости синтеза цепочек  $\alpha$  или  $\beta$ .
- Серповидноклеточная анемия — это наследственная гемоглобинопатия, характеризующаяся своеобразным измененным кристаллическим строением белка гемоглобина
- При соответствующей терапии многие дети могут выжить и быть здоровыми, несмотря на то, что они нуждаются в пожизненном лечении.



**Спасибо за внимание!**

