

## **ГЕМОГЛОБИН ЧЕЛОВЕКА**

**Научный руководитель: Акбарходжаева Х.Н.**

доцент кафедры медицинская и биологическая химия, медицинская биология,  
общая генетика

**Автор: Нуруллаева Б.З.**

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

**Соавторы: Саидова М.Д.**

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

**Абдухакимова Э.А.**

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

### **АННОТАЦИЯ**

*Живые организмы развили сложные структуры, которым для роста и размножения требуются источники энергии и строительные материалы. Однако основные питательные вещества, такие как белки, липиды и углеводы, не могут быть непосредственно использованы для клеточных реакций. Чтобы преодолеть это, необходимы более простые органические соединения, и кислород является идеальным веществом для этой цели из-за его распространенности, высокой электроотрицательности и растворимости в воде. В многоклеточных организмах гемоглобин служит транспортной системой для кислорода.*

**Ключевые слова.** Гемоглобин, эритроцит, хромосома, ген, белок, кислород, электрон, концентрация.

### **ABSTRACT**

*Living organisms have developed complex structures that require energy sources and building materials for growth and reproduction. However, essential nutrients such as proteins, lipids, and carbohydrates cannot be directly used for cellular reactions. To overcome this, simpler organic compounds are needed, and oxygen is an ideal substance for this purpose because of its prevalence, high electronegativity and solubility in water. In multicellular organisms, hemoglobin serves as a transport system for oxygen.*

**Keywords.** Hemoglobin, erythrocyte, chromosome, gene, protein, oxygen, electron, concentration.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Содержащийся в 100 мл крови гемоглобин способен присоединить 20 мл кислорода, что в 4 раза больше чем если бы он был растворен в жидкой части крови. Важной особенностью этого транспортера в том, что он способен

обратимо связываться с кислородом при чем в ареалах с гипоксией отдача кислорода повышена. У некоторых беспозвоночных и у всех позвоночных Hb находится в эритроцитах (Э). У человека содержание гемоглобина в 1 эритроците в среднем примерно 13-18 мкмкг [1,2]. Гемоглобин (от греч. haemo – кровь и лат. globus – шар), представляет собой красный железосодержащий пигмент позвоночных и некоторых беспозвоночных животных. Относится к группе хромопротеидов. Основная функция Hb это транспортно-дыхательная и буферная [3]. Молекулярная масса основных типов гемоглобина колеблется в пределах 64.500-68.000 Д, размер 6,8 нм [4].

Глобин-белковая часть гемоглобина содержит много остатков гистидина, что придает сильную буферную емкость при pH около 7 [5]. Богатые РНК базофильные эритробласты способствуют синтезу глобина еще на ранней стадии эритропоэза. Число аминокислот в разных типах цепей колеблется от 140 до 150. Цепь  $\alpha$  (альфа) содержит 141 аминокислотный остаток и кодируется генами HBA1 и HBA2 11 хромосомы. Цепи  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  (бетта, гамма, сигма) содержат 146 аминокислот, кодируется HBB 16 хромосомы [6,7].

Синтез небелковой части гемоглобина-гема осуществляется на более поздних стадиях эритропоэза, в момент превращение базофильного нормобласта в полихроматофильный нормобласт. И по мере созревания эритроцита повышается и содержания железа в нем [8]. Тетрапиррольная ароматическая структура протопорфирина IX- протогем (гем), с обязательным включение в него иона железа 2 валентного ( $Fe^{2+}$ ). Специфическая структура C и N обеспечивают его плоскостную структуру [4,7]. Гем является простетической группой гемсодержащих белков, обеспечивающий такие функции как транспорт кислорода, участие в цепи переноса электронов, восстановление кислорода до воды, микросомальное окисление и др. Окраска гема связана с присутствием  $Fe^{2+}$  и ароматической природой тетрапиррольного ядра [9]. Именно 2 валентное железо может связываться с кислородом.  $Fe^{2+}$  в составе гема без глобина может связывать кислород, но быстро окисляется до гематина, поэтому такой путь транспорта не может быть оптимальным [10].

## **ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ**

На X Международном гематологическом конгрессе в Стокгольме в 1964 г. была установлена современная система обозначения типов гемоглобина. Типы гемоглобинов обозначаются латинскими буквами от A до G и S. Не рекомендуется использовать оставшиеся буквы алфавита для обозначения новых гемоглобинов, а вместо этого их следует называть по месту открытия. Полипептидные цепи гемоглобина следует обозначать греческими буквами.

Гемоглобин можно разделить на постоянно присутствующий в крови человека, появляющийся лишь на определенных этапах развития организма и патологические формы. Наиболее значимые и изученные типы человеческого гемоглобина включают взрослый гемоглобин (HbA), фетальный гемоглобин (HbF) и примитивный гемоглобин (HbP) [5,6,12].

Гемоглобин A1 является основным типом в крови взрослых, на его долю приходится до 98% общего гемоглобина. Это тетрамер, состоящий из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -протомеров, причем  $\alpha$ -полипептидная цепь заканчивается комбинацией аминокислот валин-лейцин, а  $\beta$ -полипептидная цепь заканчивается комбинацией валин-гистидин-лейцин. Гемоглобин A2 обнаруживается в более низких концентрациях у взрослых и имеет более высокое сродство к кислороду, чем HbA1. Это тетрамер, состоящий из двух  $\alpha$ - и двух  $\delta$ -протомеров. Изоэлектрическая точка как для HbA, так и для HbA2 различается [6,11].

При  $\beta$ -талассемии, мегалобластной и гипохромной анемиях, серповидноклеточной анемии отмечается достоверное повышение уровня HbA2 (до 5%, 9% и 4% соответственно). Наоборот, снижение уровня HbA2 наблюдается при эритролейкозе, дефиците железа, гемоглобинопатии H (до 0,4%),  $\delta$ -талассемии,  $\beta\delta$ -талассемии, наследственной персистенции фетального гемоглобина [7,12].

Гемоглобин P, также известный как эмбриональный гемоглобин, имеет более высокое сродство к кислороду, чем HbA1, и синтезируется в раннем эмбриогенезе. Синтезируется еще в раннем эмбриогенезе, в эмбриональном желточном мешке и присутствует в эритроцитах с 4 по 12 недели внутриутробного развития. Он существует в подтипах Gower I, Gower II, Hb-Portland и т. д. и структурно подобен фетальному гемоглобину, но имеет более низкую электрофоретическую подвижность [13,14,15,16].

Гемоглобин F является основным гемоглобином плода и составляет 50-80% общего гемоглобина при рождении. Он представляет собой тетрамер, состоящий из двух  $\alpha$ - и двух  $\gamma$ -цепей и начинает синтезироваться через 2 недели после формирования печени плода. По мере созревания эритроцитов происходит постепенное снижение продукции  $\gamma$ -цепей и постепенное увеличение синтеза  $\beta$ -цепей, что приводит к замещению HbF в качестве основного гемоглобина. У взрослых HbF составляет не более 1,5% от общего гемоглобина. Изоэлектрическая точка – 6,9–7,15 [5,1,9,17].

Помимо физиологических типов, в настоящее время известно около 200 патологических вариаций гемоглобина. Существование этих аномальных или патологических гемоглобинов в эритроцитах человека ответственно за развитие

гемоглинопатий или гемоглинозов. Это генетические аномалии развития клеток крови, вызванные мутировавшими молекулами гемоглобина, имеющими измененную структуру. Такие состояния классифицируются как тип молекулярного заболевания [18]. Гены, регулирующие синтез  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\epsilon$  цепей гемоглобина, повреждаются, что приводит к продукции патологического гемоглобина. В отличие от нормального гемоглобина, эти патологические изменения затрагивают структуру глобина, а не протопорфиринового кольца. Наиболее важные патологические типы Hb включают HbS(B), HbC, HbD, HbE, HbG, HbH, HbI, HbJ, HbK, HbL, HbM, HbN, HbO, HbP, HbQ, Hb-Barts, в дополнение к их потенциальной комбинации [3,19].

Ниже в таблице даны некоторые типы гемоглобина с замещением аминокислот:

| Аномальный Hb | Замещение                | Исход изменения                                                                       |
|---------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| M Iwate       | His F8(87) $\alpha$ →Tyr | $\alpha$ -Цепи окислены, $\beta$ -цепи имеют малое сродство к кислороду               |
| M Hyde Parc   | His F8(92) $\beta$ →Tyr  | $\alpha$ - Цепи имеют малое сродство к кислороду, $\beta$ -цепи окислены              |
| M Boston      | His E7(58) $\alpha$ →Tyr | $\alpha$ -Цепи окислены, $\beta$ -цепи имеют малое сродство к кислороду               |
| M Saskatoon   | His E7(63) $\beta$ →Tyr  | $\alpha$ -Цепи имеют малое сродство к кислороду, $\beta$ -цепи окислены               |
| Zurich        | His E7(63) $\beta$ →Arg  | Очень высокое сродство, уменьшенная кооперативность                                   |
| M Mivaukee    | Val E11(67) $\beta$ →Glu | $\alpha$ -Цепи окислены, COO- может образовывать солевой мостик с Fe(III)             |
| Bristol       | Val E11(67) $\beta$ →Asp | Низкое сродство; COO- может закрыть лигандный карман, образуя солевой мостик с His E7 |

*Транспортно-дыхательная функция.* Гемоглобин является наиболее важным и распространенным белком эритроцитов, составляющим 90% от общего белка. Он составляет 35% от общей массы эритроцита, и считается, что каждый эритроцит содержит около 340 000 000 молекул гемоглобина, каждая из которых состоит примерно из 103 атомов. Средняя суточная потребность человека в газообразном кислороде составляет примерно 600 литров, при этом взрослому мужчине в состоянии полного покоя требуется около 375 литров

чистого кислорода в день. Во время спортивных соревнований скорость потребления кислорода может быть в 10 раз выше, чем в состоянии покоя. Средний объем циркулирующей крови составляет около 70 мл на кг массы тела, а количество циркулирующих эритроцитов составляет 350 миллиардов на кг. Почти весь гемоглобин в артериальной крови связан с кислородом, причем 95-98% находится в оксигенированной форме. Оставшийся гемоглобин в венозной крови составляет около 67-75% оксигемоглобина, а остальное составляет свободный гемоглобин. Каждая единица Swedberg молекулы гемоглобина содержит один гем и, следовательно, один активный сайт связывания лиганда, подобно молекуле миоглобина [20]. Гем содержит  $Fe^{2+}$ , что облегчает добавление  $O_2$ . Этот процесс можно обратить вспять, и он зависит от парциального давления  $O_2$ . При высоких уровнях  $O_2$  в легких гемоглобин соединяется с  $O_2$ , образуя оксигемоглобин. В тканевых капиллярах с более низким уровнем  $O_2$  оксигемоглобин диссоциирует на гемоглобин и  $O_2$ , который поступает в органы и ткани с еще более низким уровнем  $O_2$ . Гемоглобин также переносит углекислый газ и катионы водорода, перенося около 20% общего количества углекислого газа и ионов  $H^+$  в крови. Гемоглобин связывает два протона на каждые четыре молекулы кислорода, которые он высвобождает [4,14].

*Концентрация гемоглобина.* У взрослых нормальный диапазон концентрации гемоглобина составляет от 130 до 185 г/л. Среднее значение составляет 160 г/л. У женщин обычно немного меньше гемоглобина, чем у мужчин. Нормальный уровень гемоглобина у мужчин колеблется от 13 до 170 г/л, а у женщин — от 120 до 150 г/л. Концентрация гемоглобина в эритроцитах обычно составляет от 32,7% до 35,5% при среднем содержании 26,7-33,7 пг. Гемоглобин в плазме крови в норме присутствует на уровне ниже 10 мг%. Повышение концентрации гемоглобина в плазме может происходить при определенных заболеваниях, таких как гемолитическая анемия или гемоглобинурия. В пуповинной крови при рождении содержится 140-190 г/л гемоглобина, который повышается до 165-225 г/л в первые часы жизни, затем постепенно снижается и к концу первого месяца достигает взрослого уровня. У недоношенных детей уровень гемоглобина обычно ниже, чем у доношенных. В первые месяцы жизни у младенцев мужского и женского пола наблюдается временное постепенное снижение уровня гемоглобина, называемое трименоредукцией. К третьему месяцу концентрация гемоглобина обычно достигает 63-82% и постепенно увеличивается, пока не достигнет уровня взрослого человека в период полового созревания. Это временное снижение

концентрации гемоглобина у детей раннего возраста не следует считать патологическим состоянием, требующим лечения, если оно находится в пределах 60-65% [3,21,9].

## **ВЫВОД**

Известно, что генетические мутации приводят к летальному исходу во время эмбрионального развития, например, гемоглобин Барта-Нб у Брата, или приводят к развитию «врожденного иммунитета» к малярии через серповидноклеточную анемию (Hb S), которая когда-то вызывала замешательство в научном сообществе. Однако обширные научные исследования последних 50-60 лет решили эти вопросы. Продолжаются испытания генетических методов лечения моногенных гемоглобинопатий с использованием CRISPR/Cas9. Этот метод включает в себя идентификацию пораженной области, ее удаление и воспроизведение правильной, заранее определенной последовательности [22]. Таким образом дальнейшие открытия новых методов лечения гемоглобинопатий позволит решить даже мутационные болезни на уровне генов.

## **REFERENCES**

1. Блюменфельд Л. А. Гемоглобин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 4. – С. 33–38.
2. Перутц М. Молекула гемоглобина // Молекулы и клетки. – М., 1966. – С. 7–29.
3. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. Т. 1. – М.: Мир, 1993. – С. 52–62, 71, 98–100, 123–124, 335–366.
4. Ленинджер А. Основы биохимии / Под ред. В. А.Энгельгарда. – М.: Мир, 1985. – Т. 1–3. – С. 27–123, 187–225, 768–771
5. Стародуб Н. Ф., Назаренко В. И. Гетерогенная система гемоглобина: структура, свойства, синтез, биологическая роль. – Киев: Наук. думка, 1987. – 198 с.
6. Hardison, Ross C. (2012-12-01). “Evolution of hemoglobin and its genes”. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2 (12): a011627.
7. Валкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. – М.: Медицина, 1980
8. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф. Регуляция эритропоэза: Физиологические и клинические аспекты. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.
9. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии // София: Медицина и физкультура, 1968. – С. 278–310.

10. Branden C., Tooze J. Introduction to a protein structure // Garland Publishing, 1991
11. Иржак Л. И., Гладилов В. В., Моисеенко Н. А. Дыхательная функция крови в условиях гипероксии. – М.: Медицина, 1985. – 176 с
12. Определение свободного гемоглобина в сыворотке крови реактивом азопираму больных после протезирования аортального клапана / В. В. Гриценко, В. В. Давыденко, П. И. Орловский и др. // Лабораторное дело. – М.: Медицина. – 1988. – № 7. – С. 34–37.
13. Биохимия / Под ред. Е. С. Северина. – М.: Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД», 2003. – С. 46–55.
14. Wintrob's Clinical Hematology / G. R. Lee, T. C. Bithell, J. Foerster et al. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1993
15. Postnatal changes in oxygen affinity of rat blood / D. S. Dhindsa, J. Netcalf, D. W. Blackmore, R. D. Koler // Comp. Biochem. and Physiol. A. – 1981. – 69 (2). – P. 279–293.
16. Иммунохимический анализ продукции эмбрионального гемоглобина в раннем эмбриогенезе человека / Ю. А. Кривенцев, Р. А. Бисалиева, Д. М. Никулина и др. // Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины: Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Астрахань – Волгоград – Москва, 2006. – С. 58–62.
17. Даштаянц Г. А. Клиническая гематология. – Киев: Здоровье, 1973. – С. 45–72
18. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. – СПб.: Элби-СПб., 2000.
19. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В. В. Меншикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 108–111.
20. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. – М.: Изд-во НИИ биомедицинской химии РАМН, 2000. – С. 311–321.
21. Даштаянц Г. А. Клиническая гематология. – Киев: Здоровье, 1973. – С. 45–72
22. Кривенцев, Юрий Алексеевич, Рината Альбкалиевна Бисалиева, and Андрей Игоревич Носков. "Гемоглобины человека." *Вестник Астраханского государственного технического университета* 6 (2007): 34-41.