



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

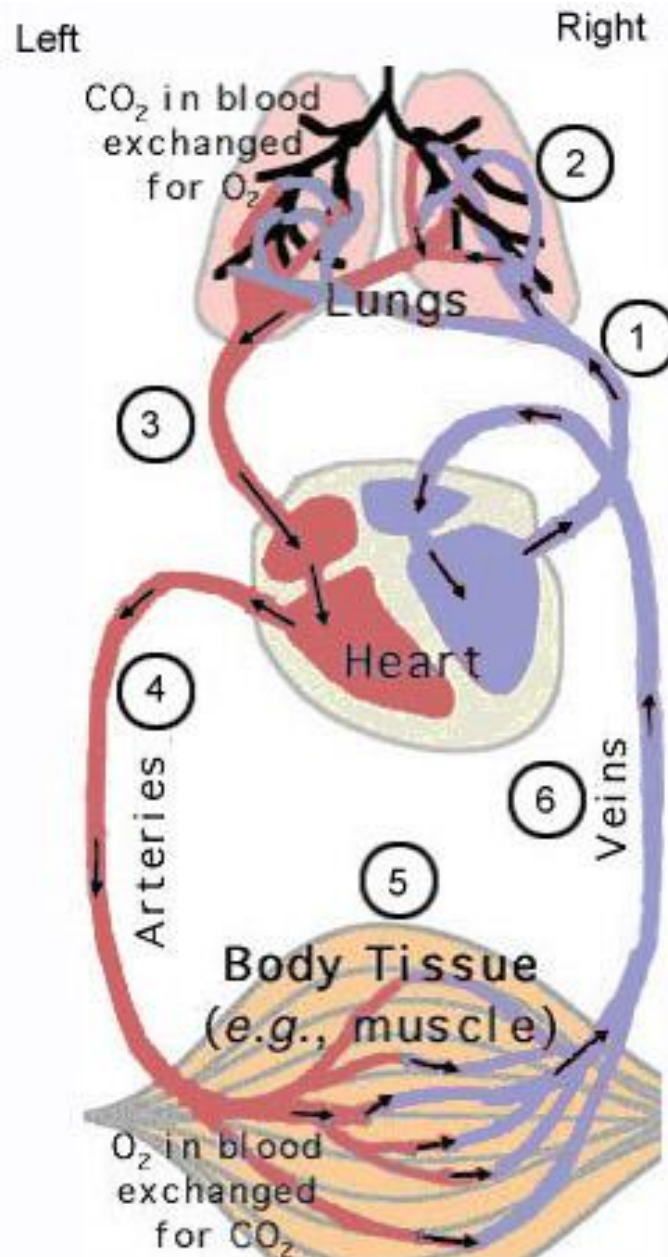


ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

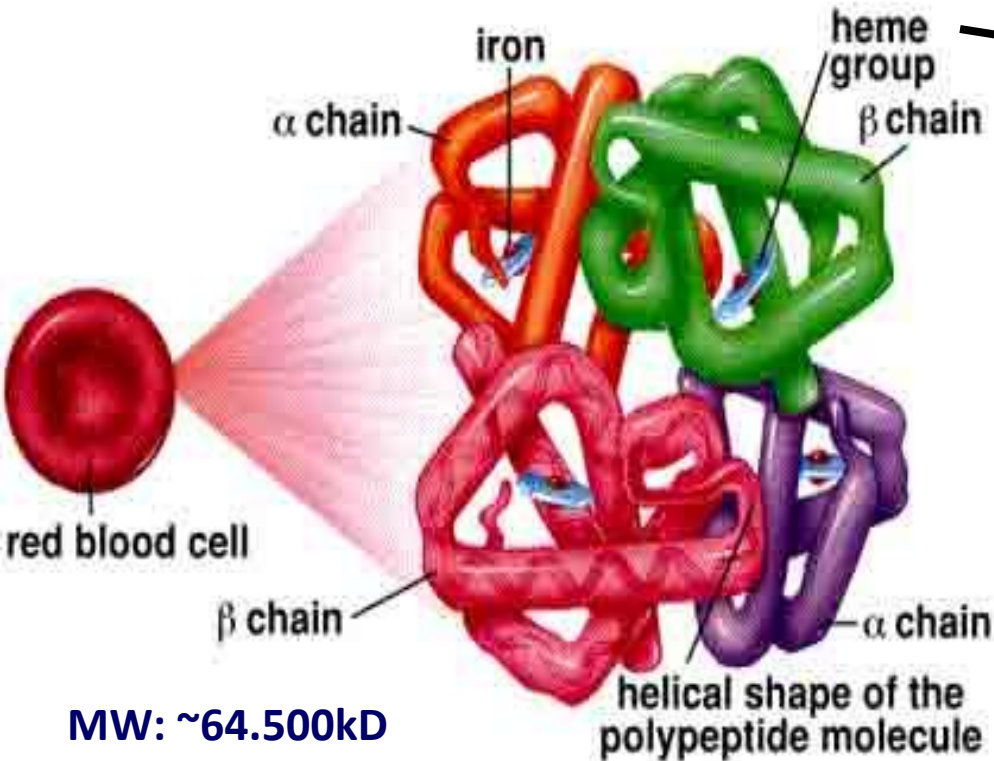
«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

Αιμοσφαιρινοπάθειες



Η κυκλοφορία του αίματος και η ανταλλαγή O_2 - CO_2

Η αιμοσφαιρίνη

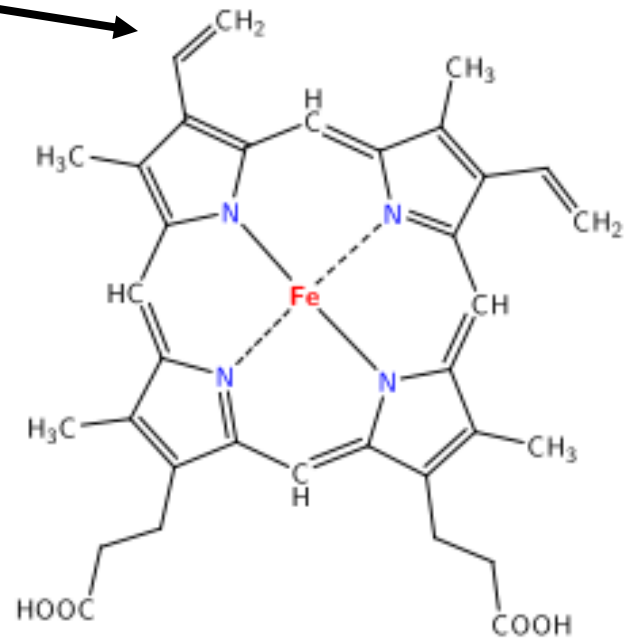


MW: ~64.500kD

Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων (HbA) είναι μία σφαιρική πρωτεΐνη που αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, $\alpha_2\beta_2$

141aa

146aa



- Ετεροκυκλικός οργανικός δακτύλιος-πορφυρίνη
- Παράγεται στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα των ανώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Κάθε αίμη περιλαμβάνει ένα άτομο Fe που συνδέεται με ένα μόριο οξυγόνου

Η αιμοσφαιρίνη



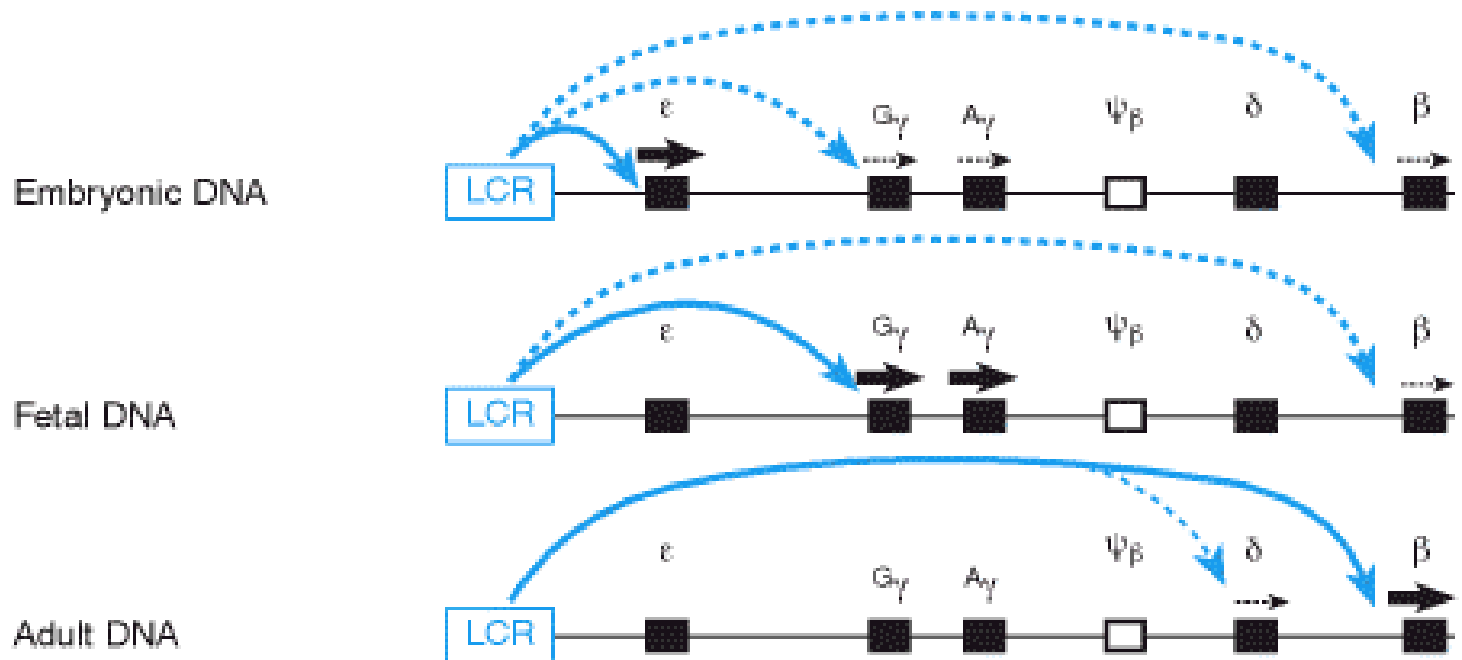
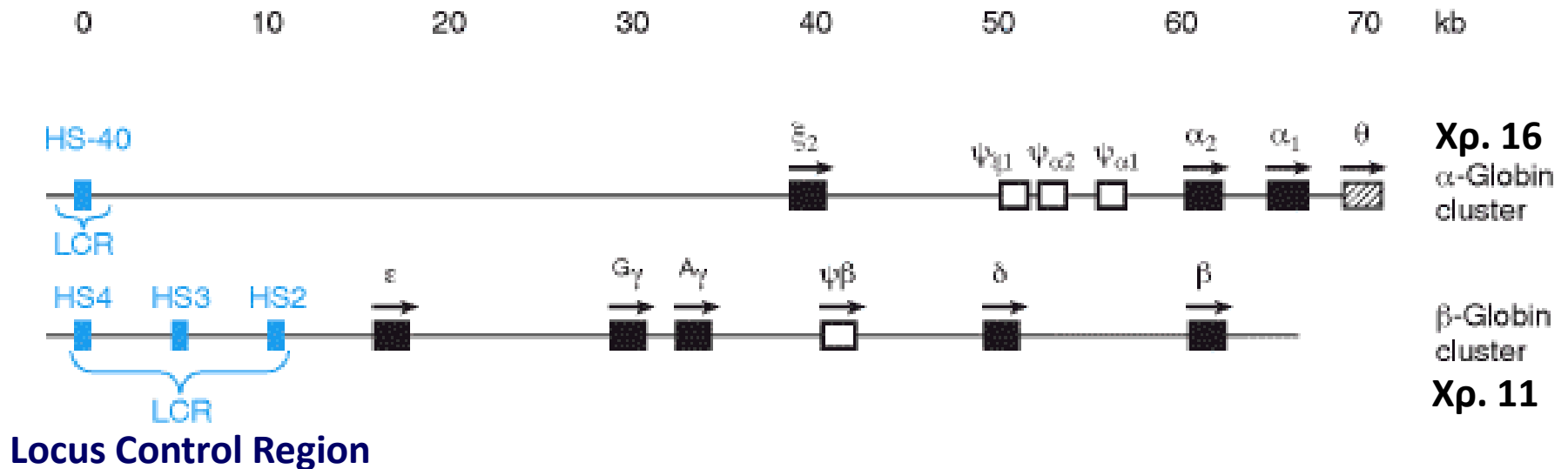
Max Ferdinand
Perutz
(1914 - 2002)



John Cowdery
Kendrew
(1917 - 1997)

Βραβείο Νόμπελ Χημείας (1962) για τις μελέτες τους στη δομή της αιμοσφαιρίνης

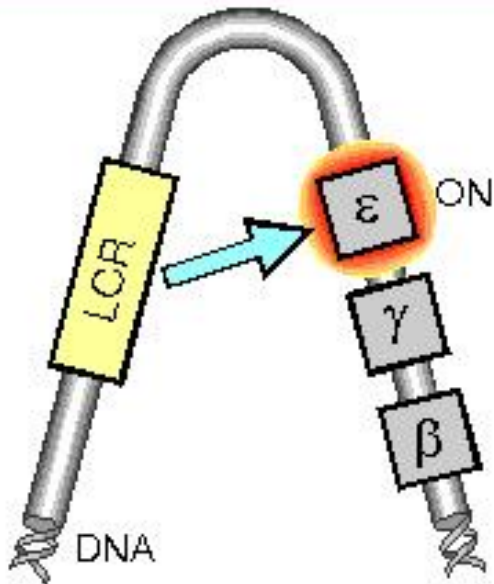
Τα συμπλέγματα γονιδίων των σφαιρινών



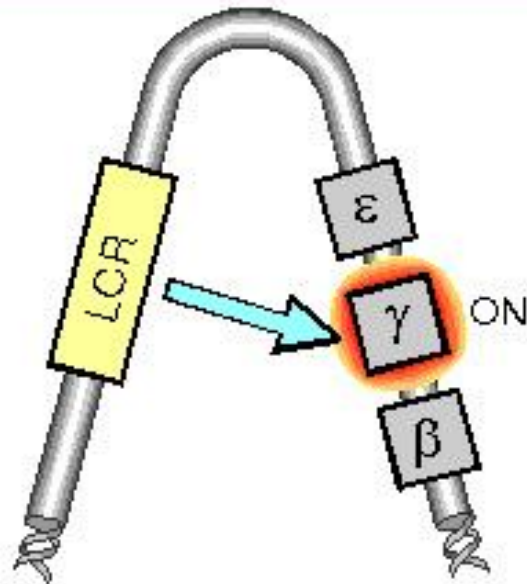
Έκφραση των γονιδίων των σφαιρινών

Locus Control Region

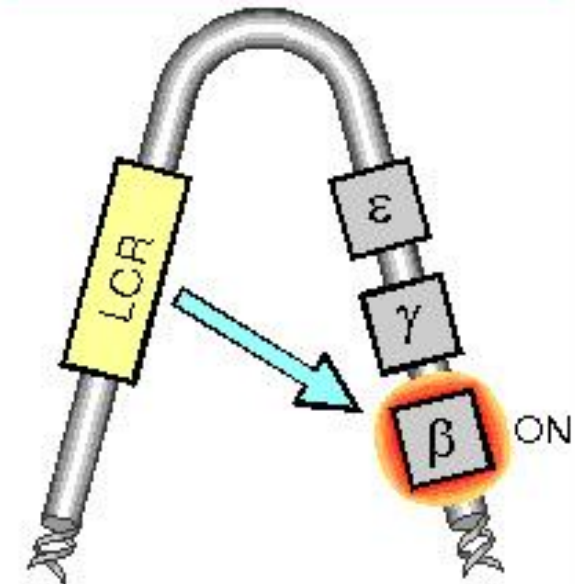
Embryonic (yolk sac)



Fetal liver

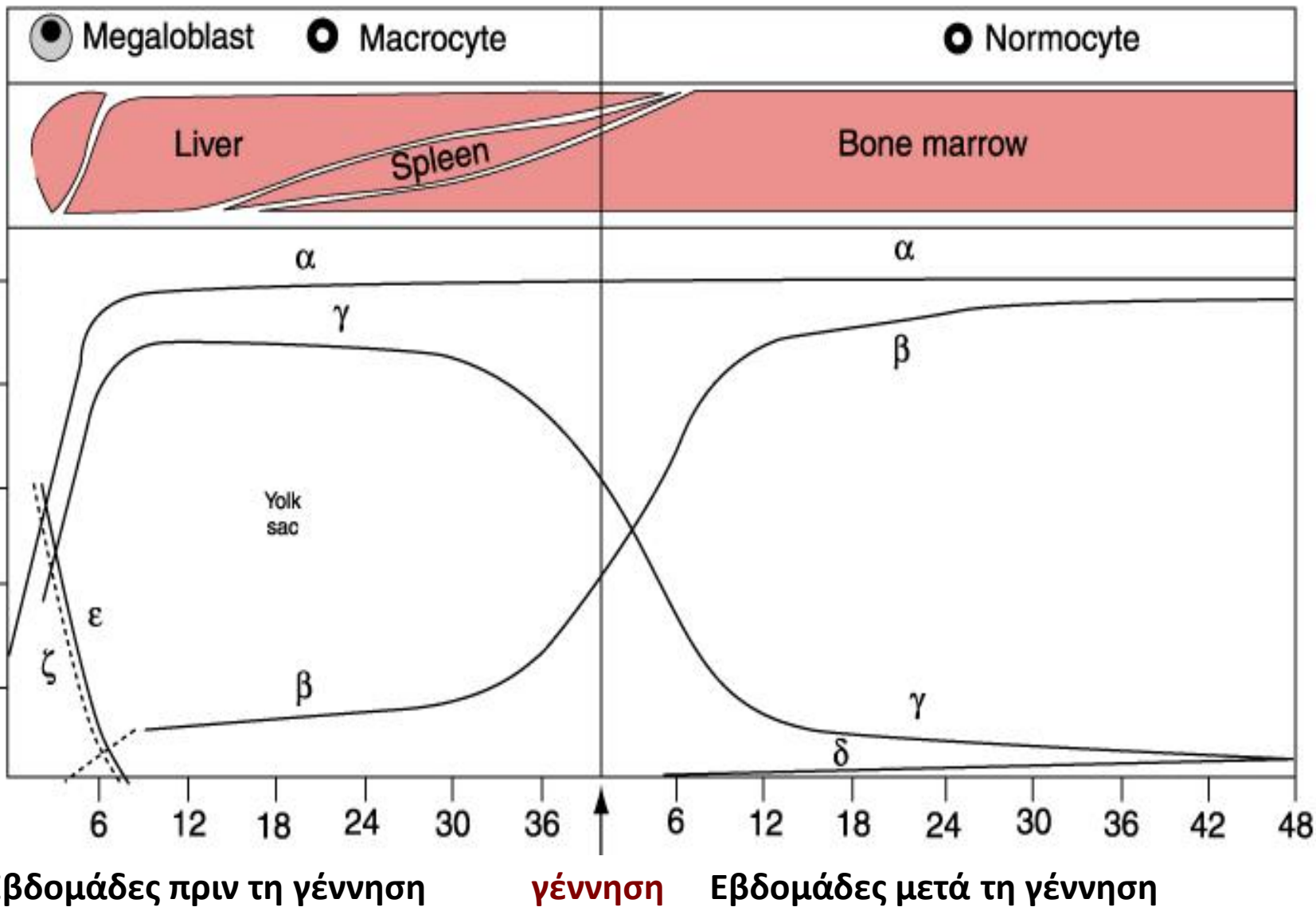


Adult bone marrow



Έκφραση των γονιδίων των σφαιρινών

Τόπος παραγωγής

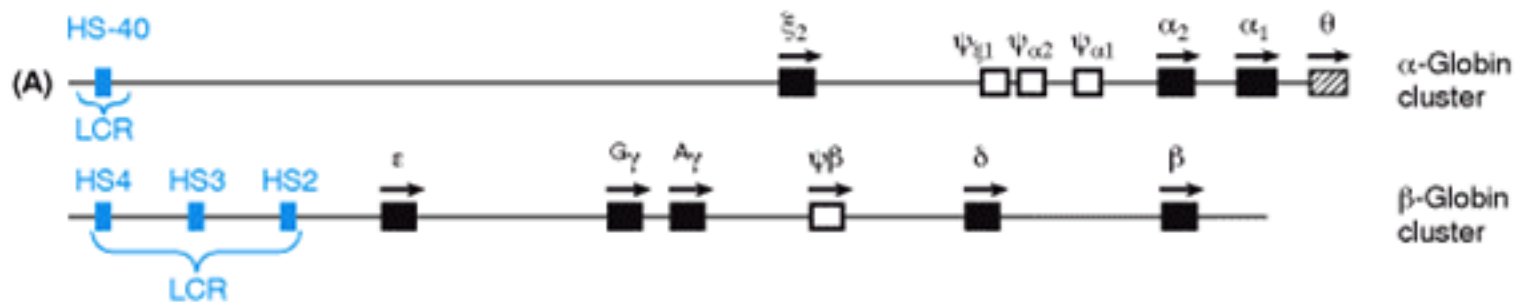


Έκφραση των γονιδίων των σφαιρινών

Globin Chains Hemoglobin Stage of Development

$\alpha_2\epsilon_2$	Gower 2	Embryo
$\zeta_2\epsilon_2$	Gower 1	
$\zeta_2\gamma_2$	Portland	
$\alpha_2^A\gamma_2$	F	Fetus
$\alpha_2^G\gamma_2$	F	
$\alpha_2\beta_2$	A	Adult
$\alpha_2\delta_2$	A ₂	

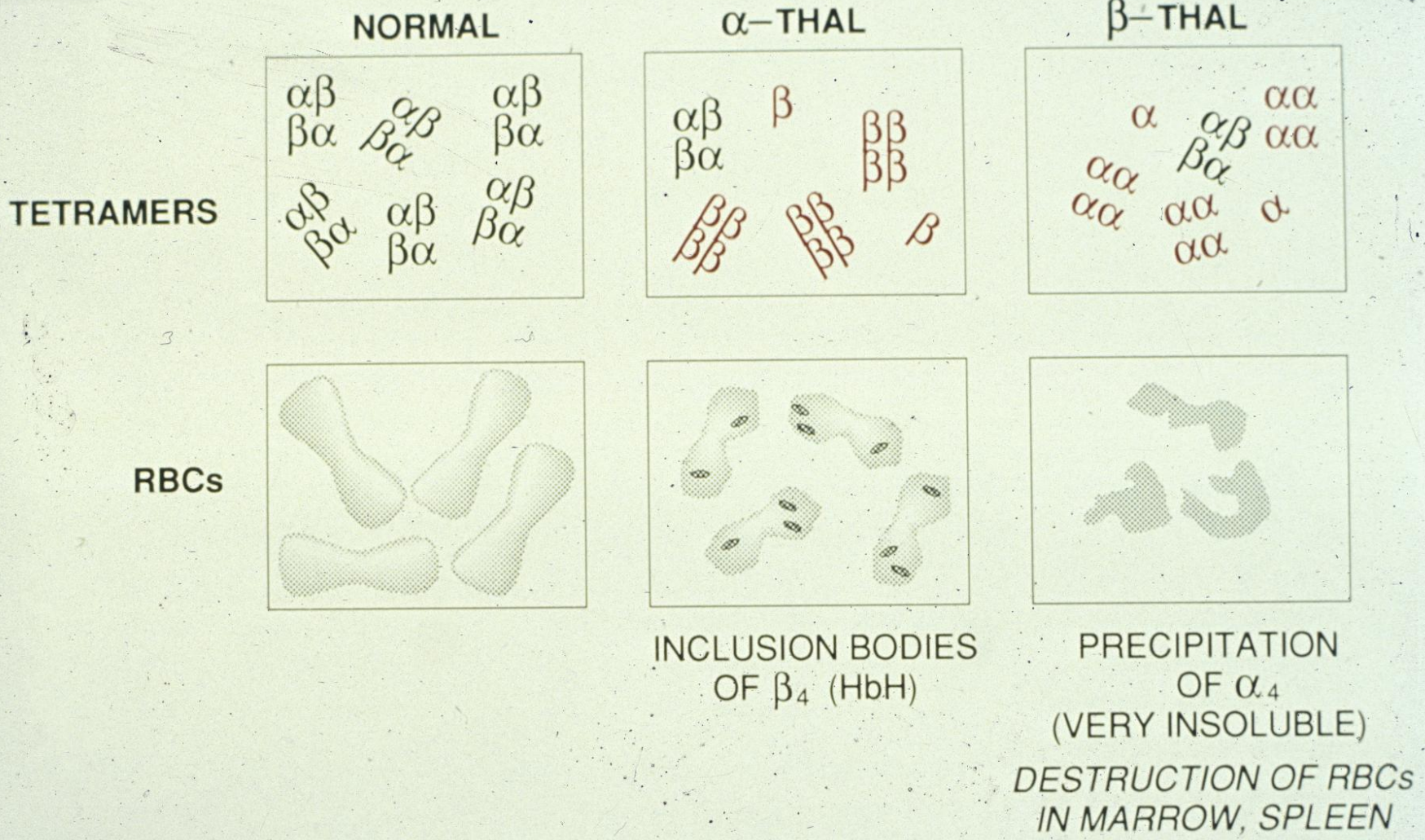
0 10 20 30 40 50 60 70 kb



ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

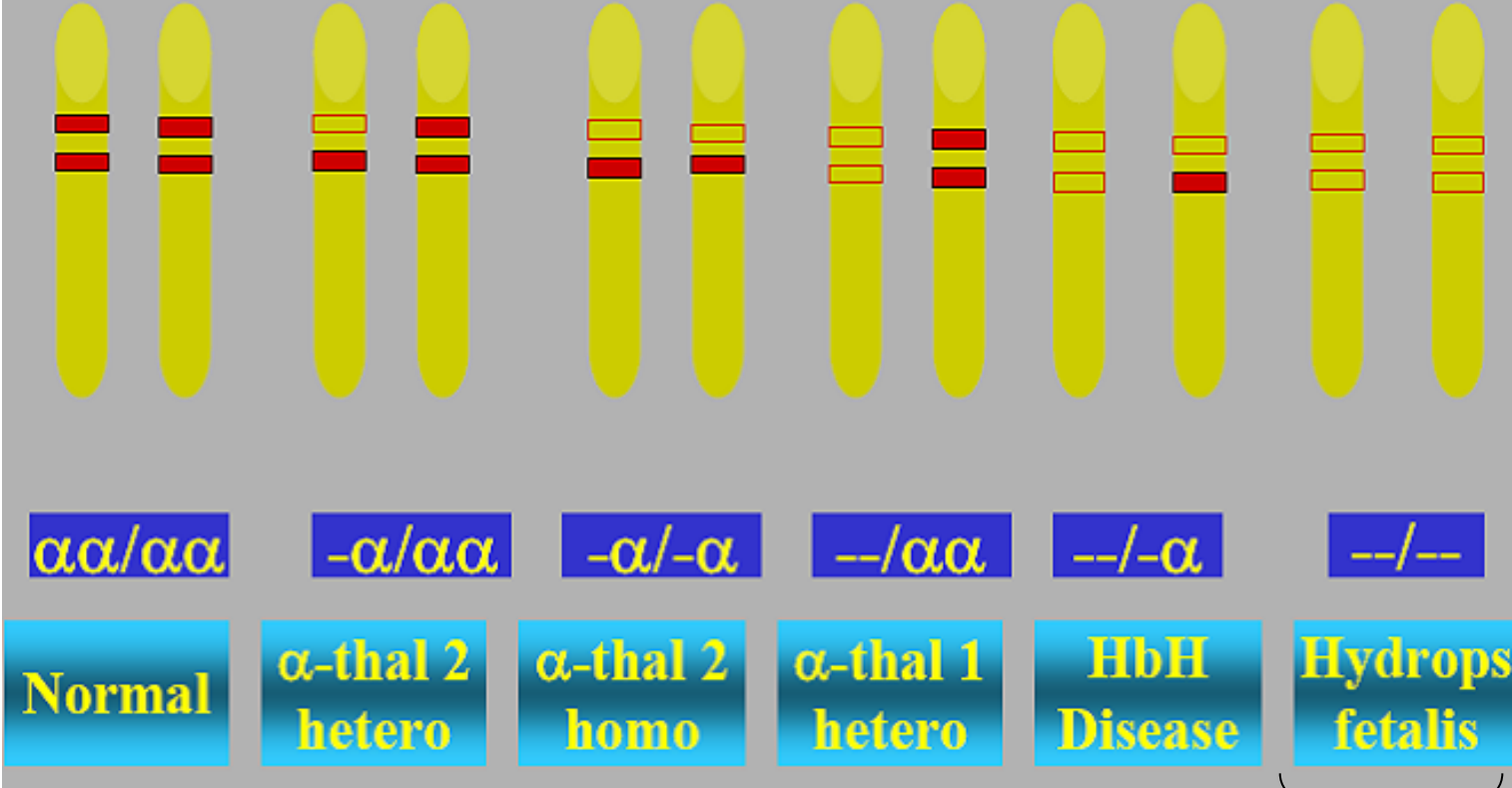
- 1. Δομικά παραλλάγματα αιμοσφαιρίνης (ποιοτικές ανωμαλίες)**
- 2. Θαλασαιμίες (ποσοτικές ανωμαλίες)**

Ανισορροπία στη σύνθεση των σφαιρινικών αλυσίδων (Θαλασσαιμίες)



α-Θαλασσαιμία

Χρ. 16



Ασυμπτωματικά
(σιωπηλός φορέας)

Σχεδόν
ασυμπτωματικά
(φορέας α-
θαλασσαιμίας)

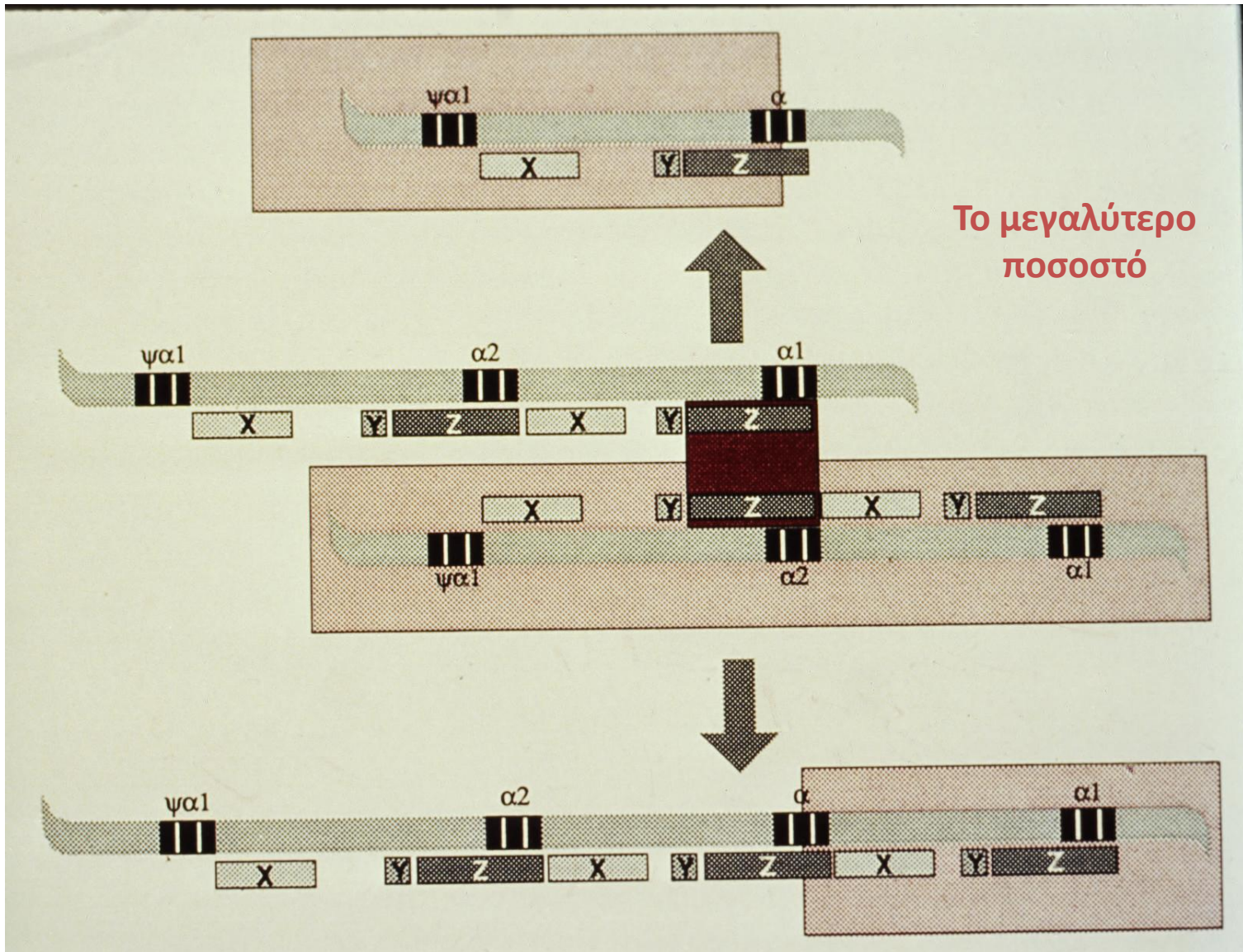
Μέτρια-σοβαρή
αναιμία

Βαρύ μπάτο με τη ζωή

- Αιμοσφαιρίνη Bart: τετραμερές γ-αλυσίδων με ελάχιστη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου-βαριά αναιμία
- Καρδιακή ανεπάρκεια, οίδημα

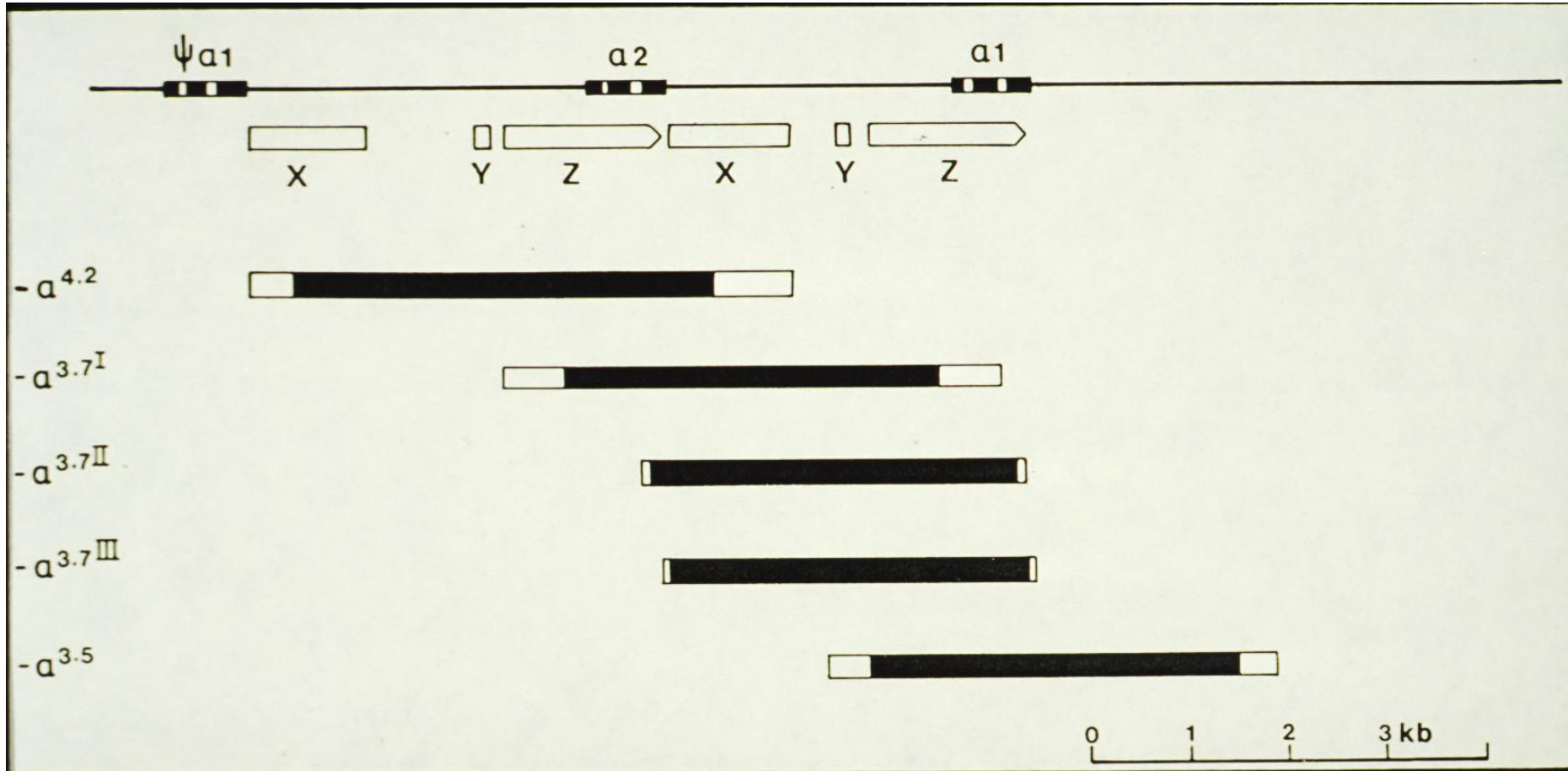
α-Θαλασσαιμία

Ελλείμματα γονιδίων α-σφαιρίνης λόγω άνισου επιχιασμού



α-Θαλασσαιμία

Ελλείμματα γονιδίων α-σφαιρίνης λόγω χρωσωματικού ελλείματος



α-Θαλασαιμία

Μη λειτουργικά γονίδια α-σφαιρίνης λόγω σημειακών μεταλλαγών

Table 1. Point Mutations in α-Thalassem

Mutant Class	Origin
I. Nonfunctional mRNA	
a. Nonsense mutants:	
1) codon 116 (G-T)	Black
b. Frameshift mutants:	
1) codon 30/31 (- 4nts)	Black
c. Initiator codon mutants:	
2) ATG-ACG	Mediterranean
3) CCCACCATG- CCCCATG	Mediterranean
4) ATG-GTG	Mediterranean, Black
d. Terminator codon mutants	
5) α ^{CS} of HB Constant Spring (TAA-CAA)	Black
6) α ^{KD} of Koya Dora (TAA-TCA)	Indian
7) α ^{IC} of Hb Icaria (TAA-AAA)	Mediterranean
8) α ^{SR} of Hb Seal Rock (TAA-GAA)	Black

σπάνιο

II. RNA Processing mutants

a. Splice junction

changes:

- 1) IVS-1 donor site
(GGTGAGGCT-
GGCT)

Mediterranean

b. RNA cleavage and

polyadenylation site

- 1) AATAAA-AATAAG

Arab

III. Unstable globins

- 1) α^{Quong Sze} (codon
125 Leu-Pro)

SE Asian

- 2) α^{Suan Dok} (codon
209, Leu-Arg)

SE Asian

- 3) α^{Petah Tikwah} (codon
110, Ala-Asp)

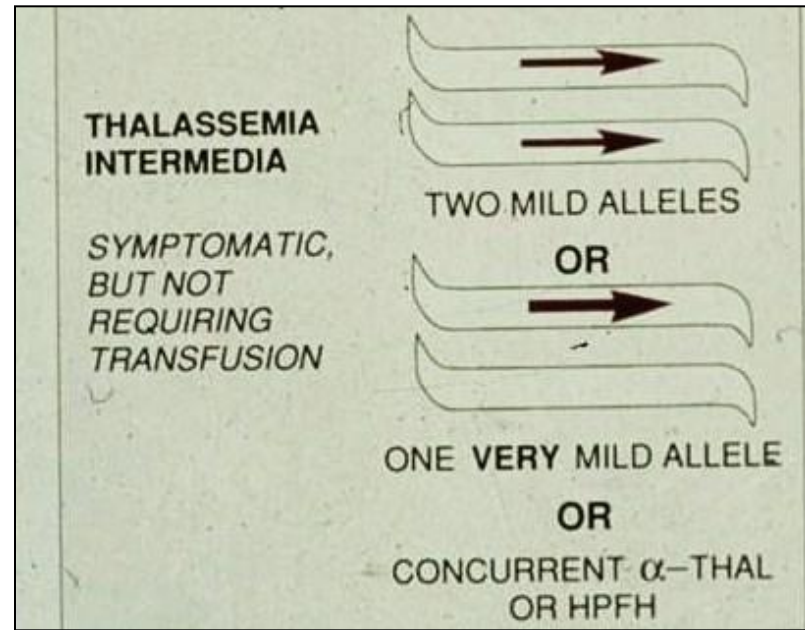
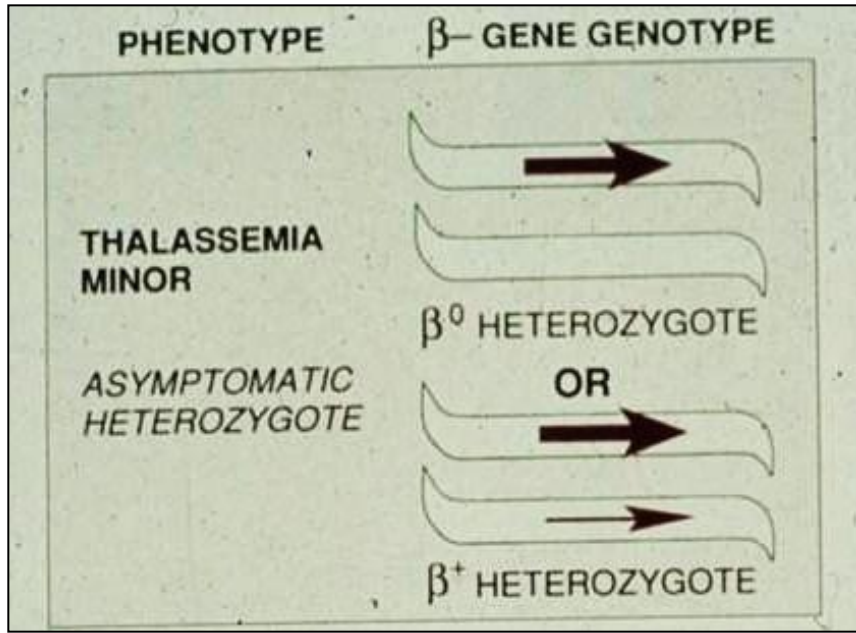
Middle East

- 4) α^{Evanston} (codon 14,
Trp-Arg)

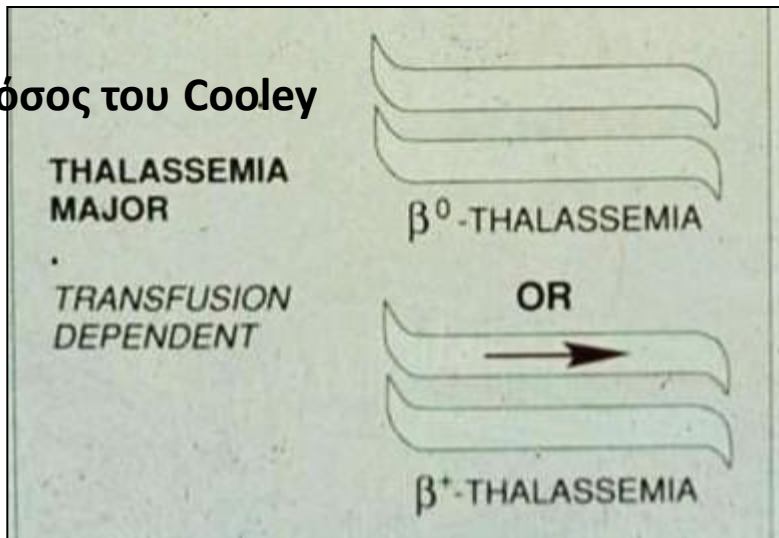
Black

β-Θαλασσαιμία

- Κυρίως σημειακές μεταλλαγές
- Φορείς: ήπια αύξηση της HbA₂ και HbF



Νόσος του Cooley

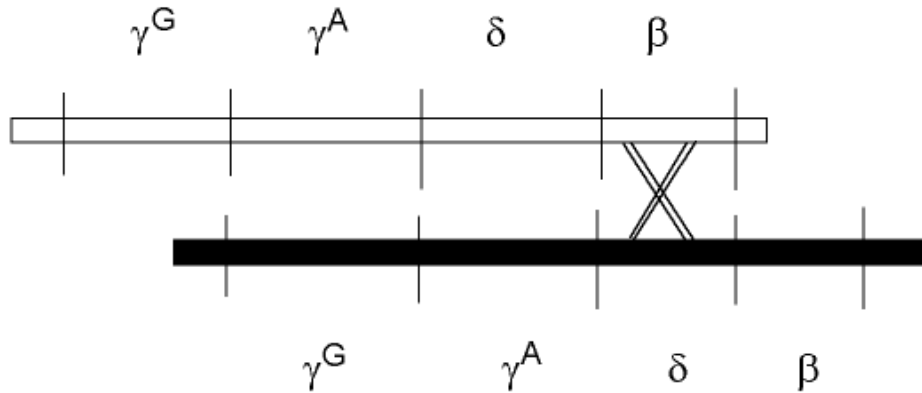


Σύνθετοι ετεροζυγώτες

8% Ελλήνων ετεροζυγώτες β-MA

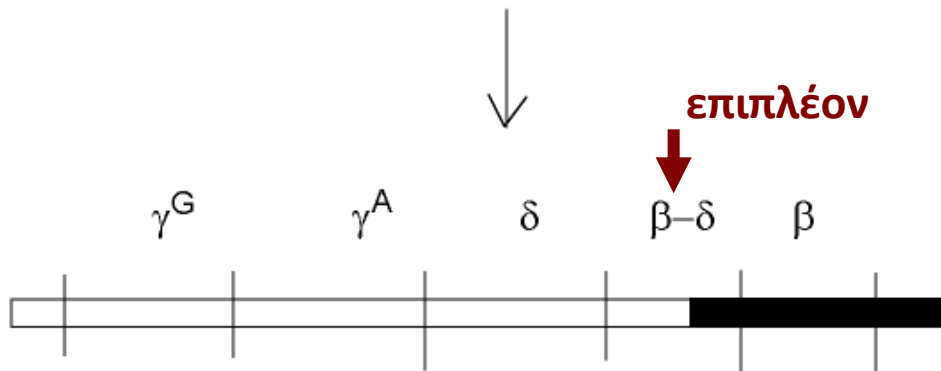
1-1,5% Ελλήνων ετεροζυγώτες Hb S

Παθολογικές αιμοσφαιρίνες λόγω άνισου επιχιασμού



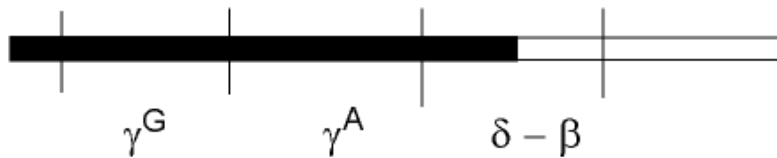
Λάθος στοίχιση των ομολόγων
Άνισος επιχιασμός μεταξύ των
γονιδίων β και δ (90% ομολογία)

δ : χαμηλά επίπεδα έκφρασης



Αντι-Lepore

➤ Ποσοτική και
ποιοτική ανωμαλία



Lepore

Υβριδική & σε χαμηλά επίπεδα (υποκινητής δ)

Θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας

- Εμφανή συμπτώματα το πρώτο έτος (έχει ελαττωθεί η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη):
- Βαριά αναιμία, διόγκωση ήπατος και σπλήνα (προσπάθεια αύξησης παραγωγής αίματος), λέπτυνση οστών (κατάγματα και στρέβλωση οστών προσώπου και κρανίου)

- Μετάγγιση αίματος με αποτέλεσμα όμως την υπερφόρτωση του οργανισμού σε σίδηρο
- Δεσφεριοξαμίνη: Δέσμευση σιδήρου και απέκκριση στα ούρα

Αιμολυτικές αναιμίες

Μεταλλαγές του κωδικονίου 6 της β – αλυσίδας

β^A	CCT ⁵	GAG ⁶	GAG ⁷	DNA
β^S	CCT	GTG	GAG	
β^C	CCT	AAG	GAG	
β^A	Pro	Glu	Gln	Πρωτεΐνη
β^S	Pro	Val	Glu	
β^C	Pro	Lys	Gln	

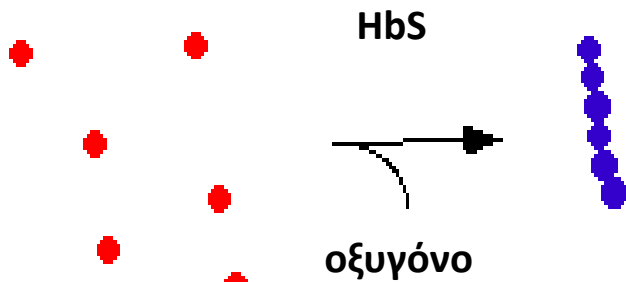
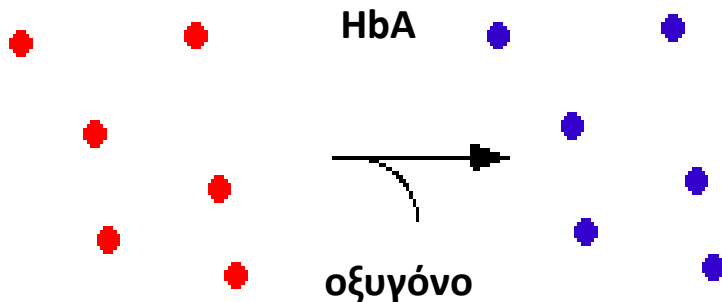
Αιμολυτικές αναιμίες

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Glu → Val

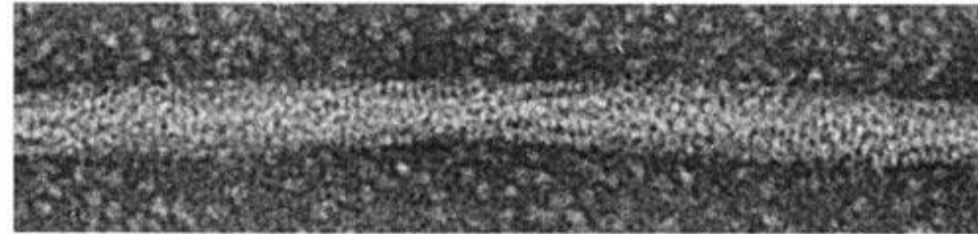
1:500 στους μαύρους

H-W: φορείς ~8%



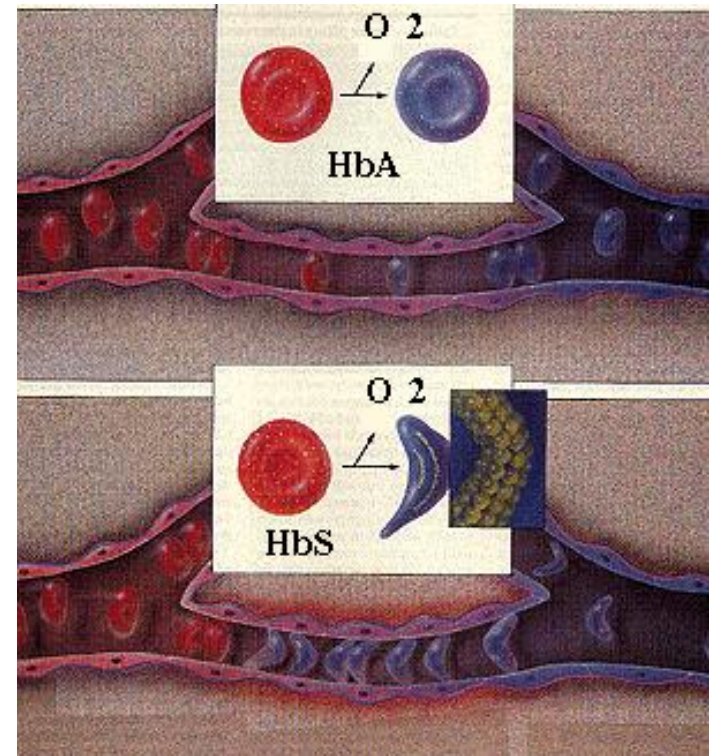
• Όταν η αιμοσφαιρίνη αποξυγονώνεται σχηματίζει συσσωματώματα, κρυσταλλικά στη δομή που καθιζάνουν

• Δρεπάνωση κυττάρων, μερικές φορές μη αντιστρεπτά, απόφραξη κυκλοφορίας στα τριχοειδή



50 nm

Ενδοκυτταρικός σχηματισμός ινιδίων της HbS (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)

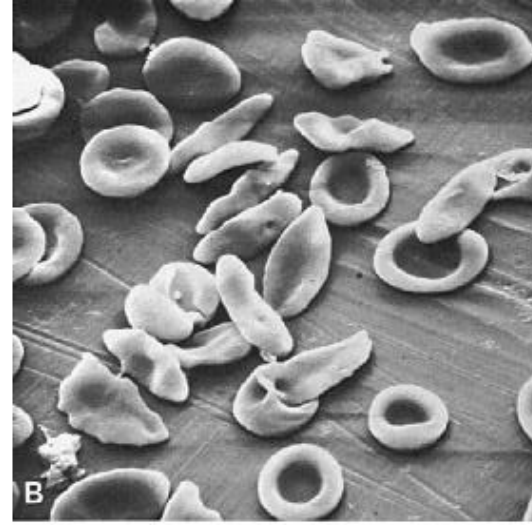
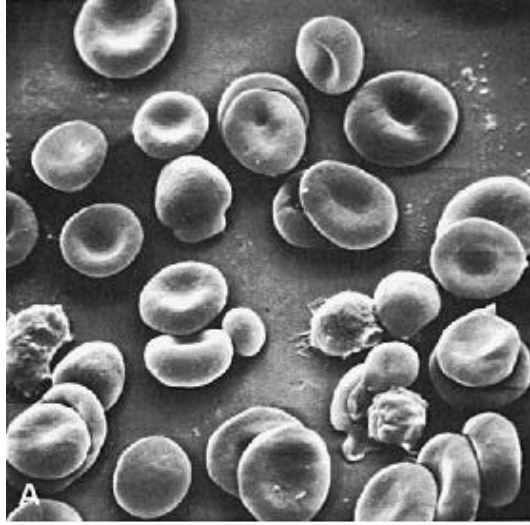


Αιμολυτικές αναιμίες

Δρεπανοκυτταρική αναιμία

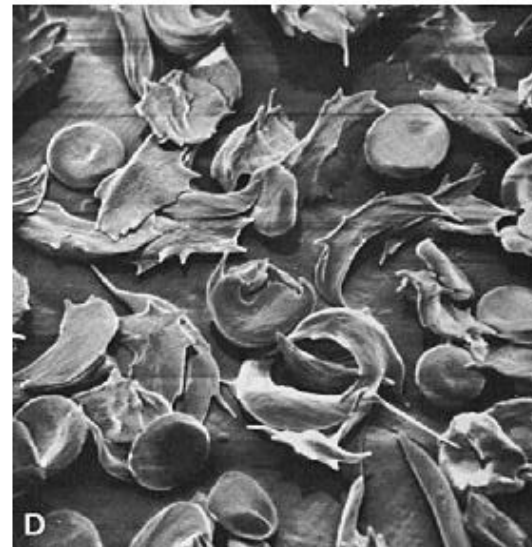
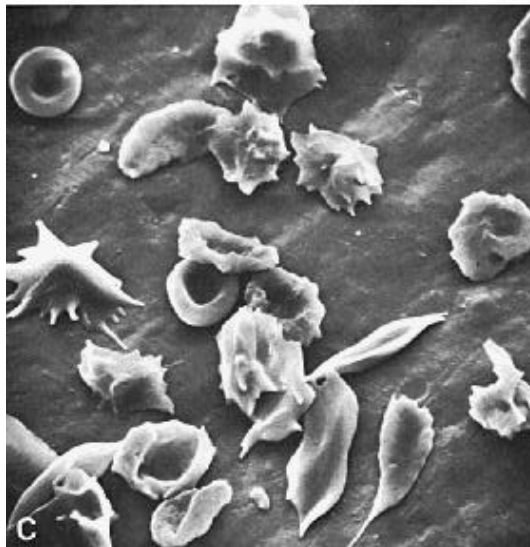
Ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενούς με δρεπανοκυτταρική αναιμία

Οξυγονωμένο



Οξυγονωμένο αλλά αρκετά κύτταρα έχουν υποστεί μη αντιστρεπτή δρεπάνωση

Μερική αποξυγονοποίηση



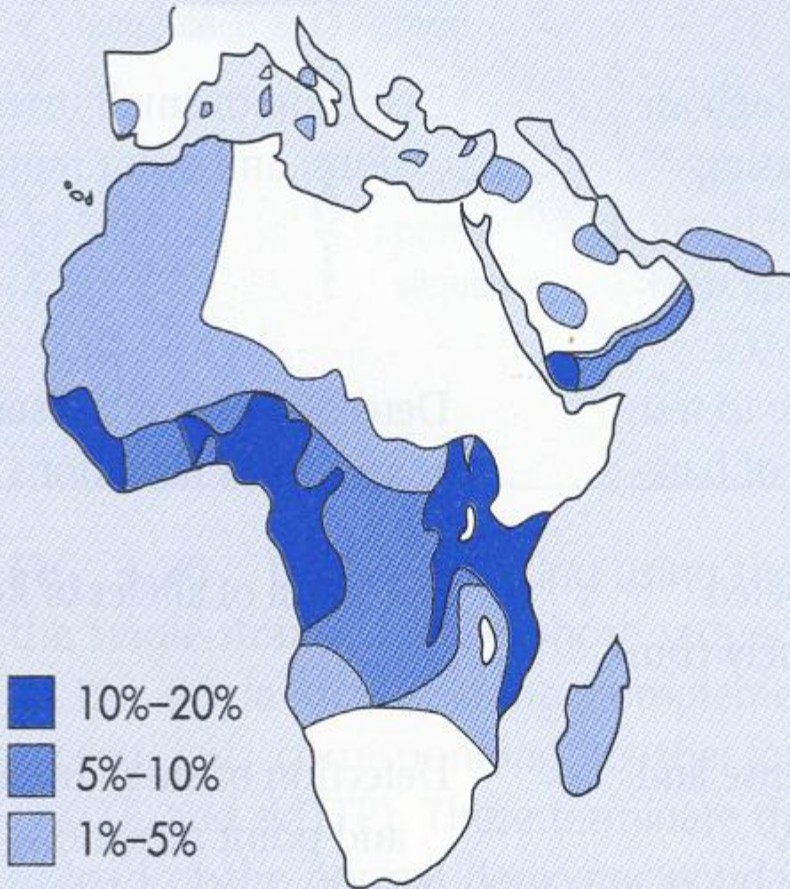
Περισσότερη αποξυγονοποίηση

(ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης)

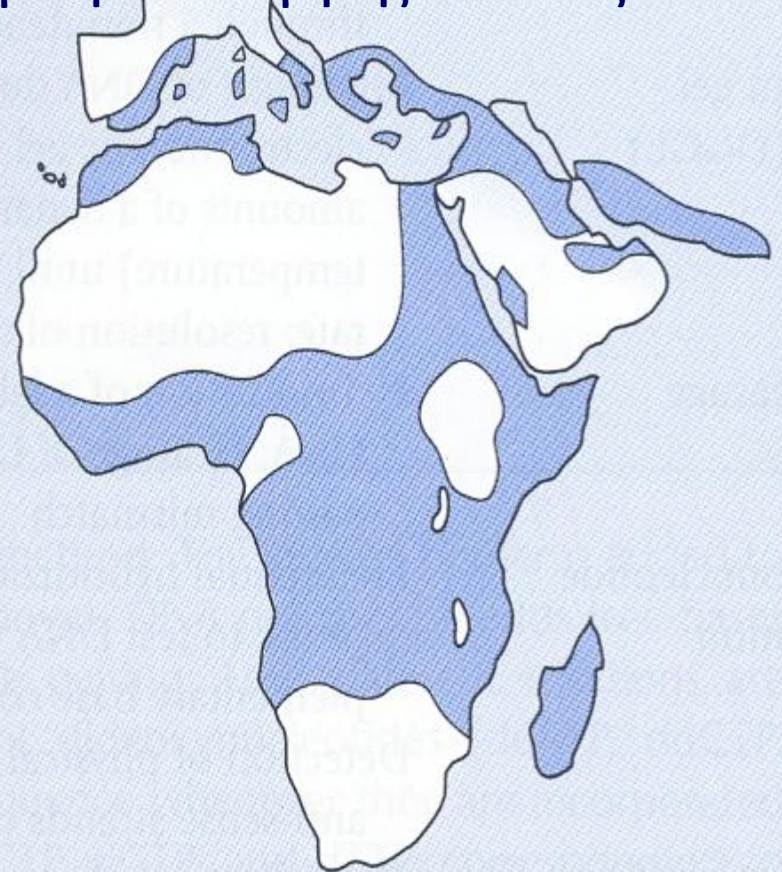
Αιμολυτικές αναιμίες

Συχνότητα δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (β^s)

σε σχέση με την κατανομή της ελονοσίας



Frequency of sickle cell gene



Distribution of falciparum malaria

Αιμολυτικές αναιμίες

Διάγνωση

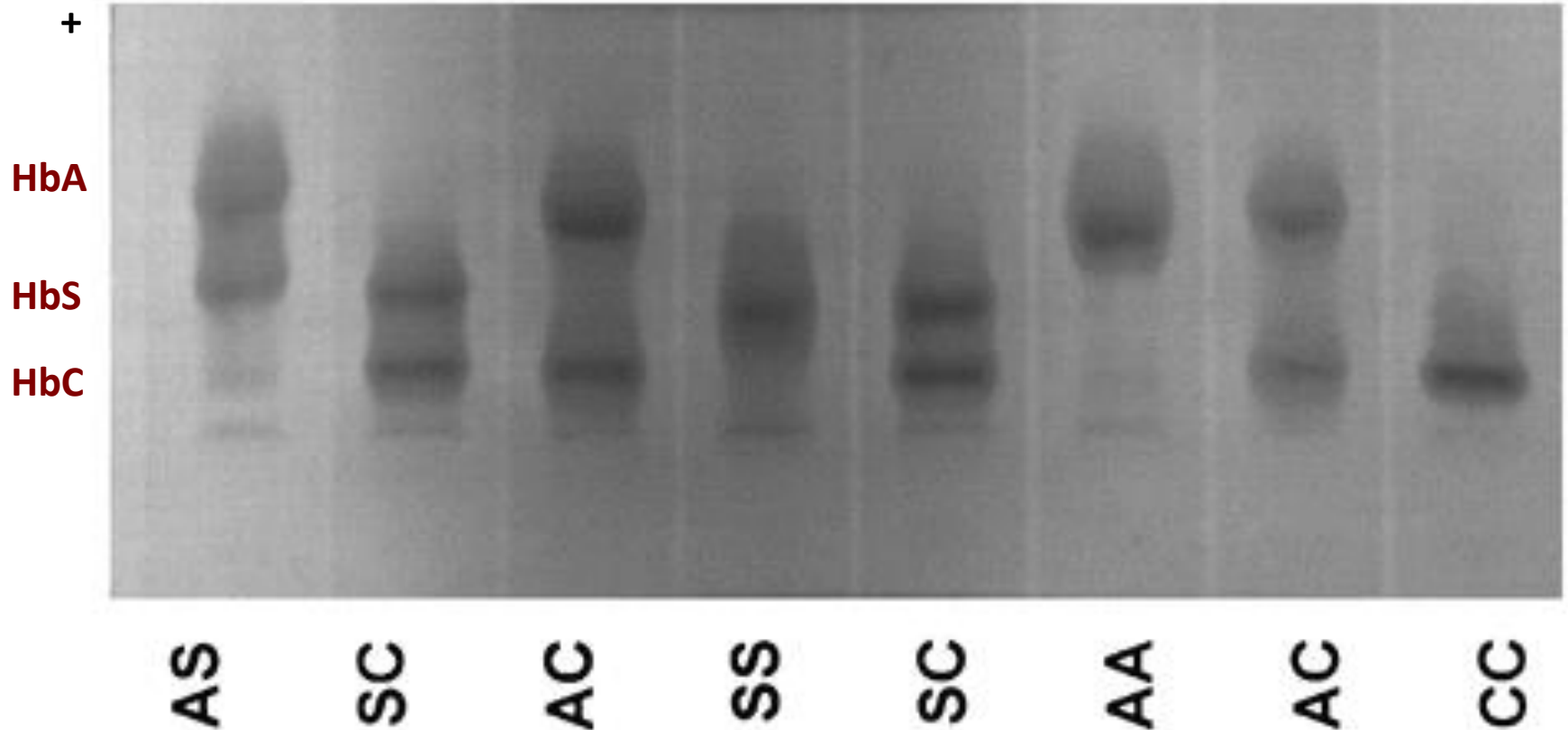
Ηλεκτροφόρηση-διαχωρισμός βάσει φορτίου

HbS: γλουταμικό οξύ (αρνητικά φορτισμένο)

HbC: γλουταμικό οξύ (αρνητικά φορτισμένο)

βαλίνη (ουδέτερο)

λυσίνη (θετικά φορτισμένο)

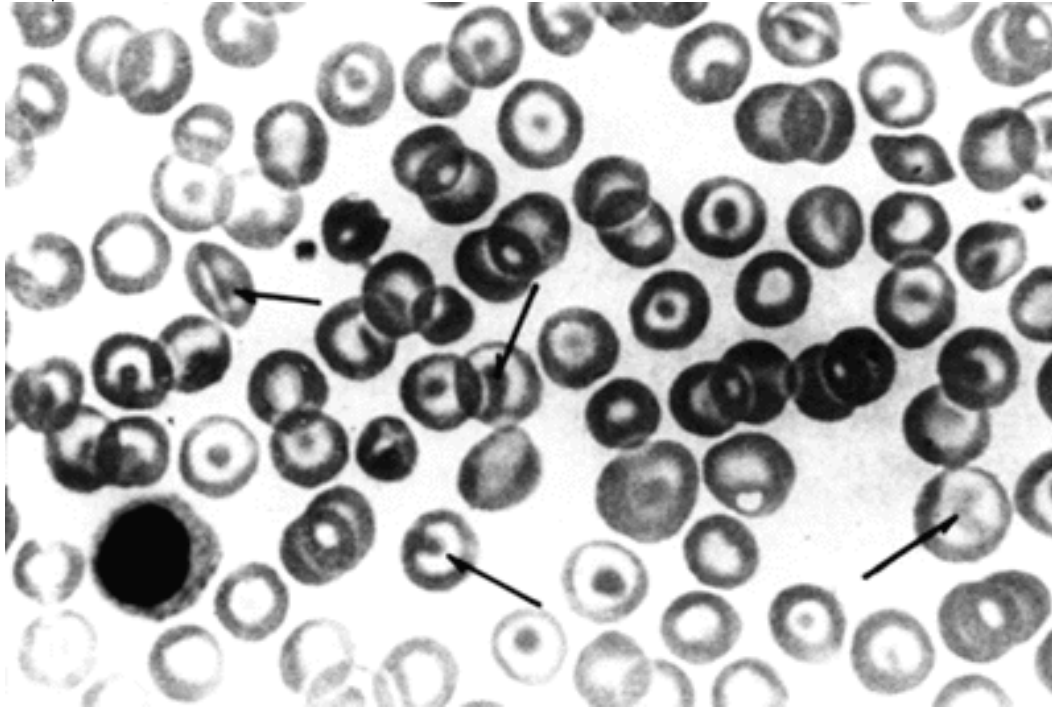


Αιμολυτικές αναιμίες

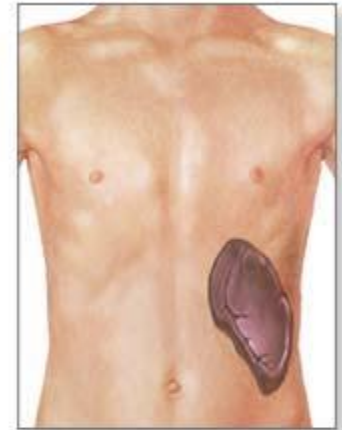
Αιμοσφαιρίνη C

Glu → Lys

- Η HbC έχει μικρότερη διαλυτότητα από την HbA και σχηματίζει μικρούς κρυστάλλους
- Μείωση ελαστικότητας και χρόνου ζωής (~35 μέρες) των RBCs
- Ήπια αιμολυτική νόσος και σπληνομεγαλία (CC)



Normal spleen

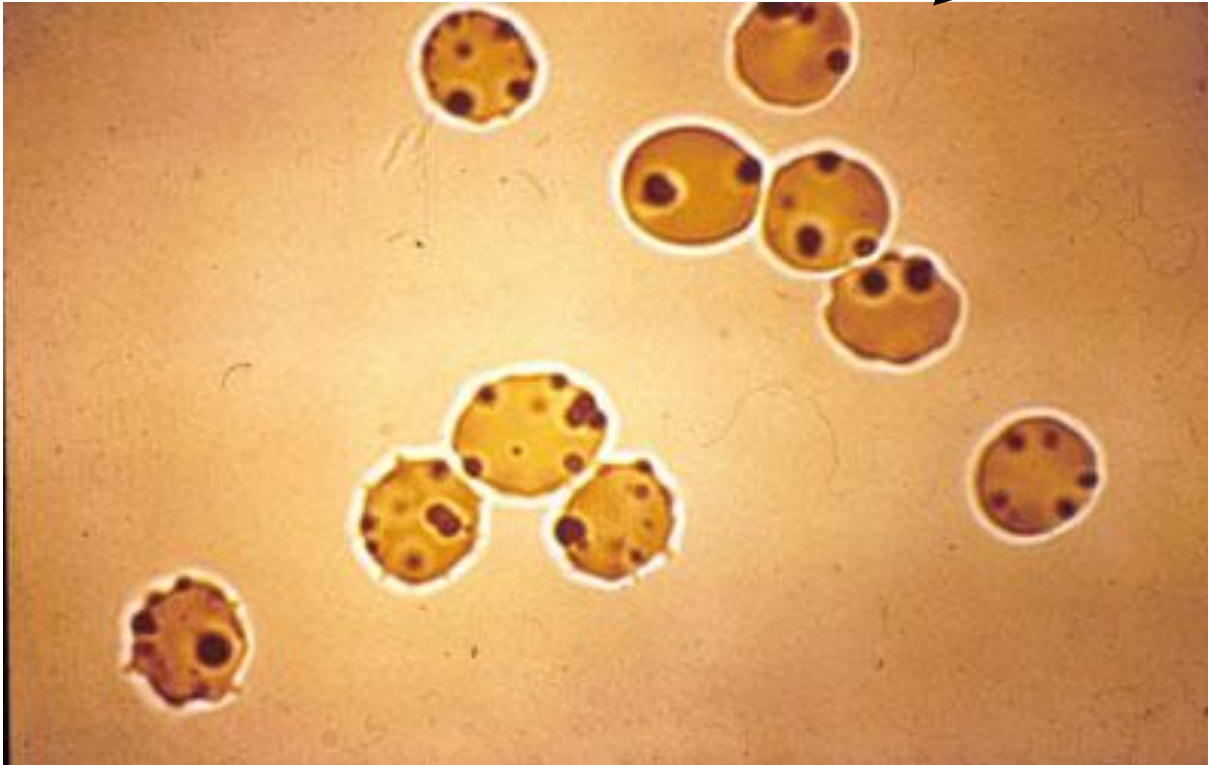


Splenomegaly

Αιμολυτικές αναιμίες

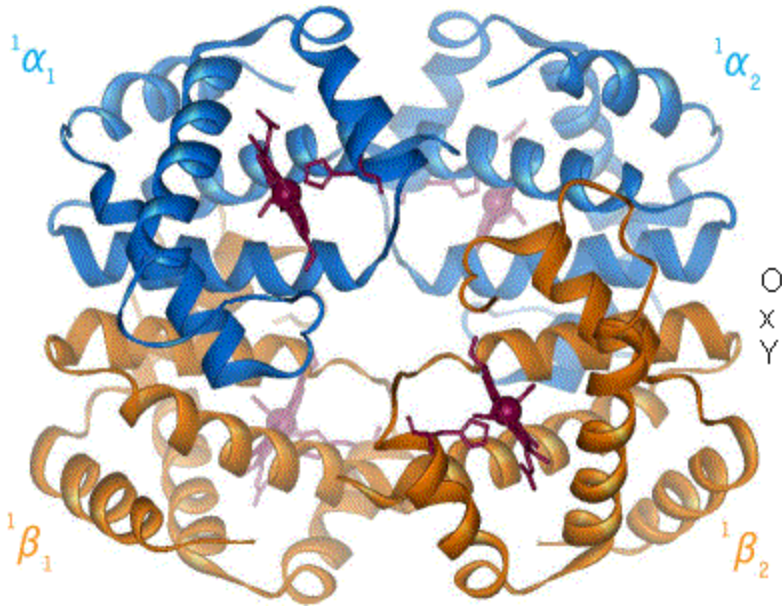
Αιμοσφαιρίνη Hammersmith

Σημειακή μεταλλαγή (αντικατάσταση συντηρημένης Phe 42 με σερίνη)
Αποδιάταξη πρωτεΐνης, σχηματισμός συσσωματωμάτων (Heinz bodies), καταστροφή
μεμβράνης RBC, ελαφριά αιμόλυση
Ασταθής αιμοσφαιρίνη
Μειωμένη συγγένεια με το οξυγόνο-κυάνωση



Μεθαιμοσφαιρίνες HbM

Μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου



- Αιμοσφαιρίνες στις οποίες ο σίδηρος της αίμης είναι Fe³⁺ αντί Fe²⁺ (φυσιολογικό)-δεν μπορούν να μεταφέρουν οξυγόνο
- Η αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης (NADH-dependent) είναι υπεύθυνη για την τροποποίησή της σε αιμοσφαιρίνη
- Μεταλλαγές (α και β αλυσίδες) που καθιστούν το σίδηρο ανθεκτικό στην αναγωγή, π.χ. **Hb Hyde Park: β 92 His Tyr**

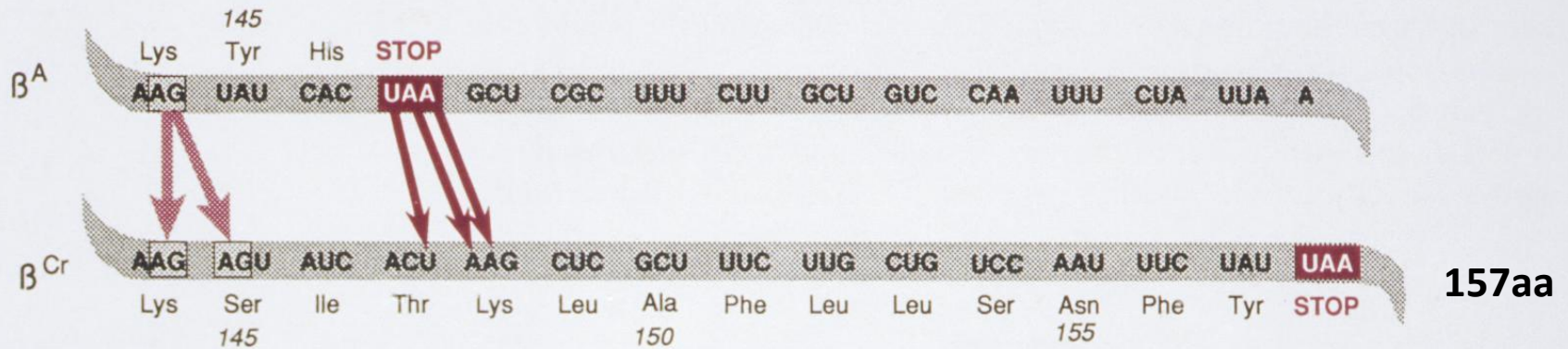


Υψηλές ποσότητες μεθαιμοσφαιρίνης προκαλούν κυάνωση



(Ιδιος φαινότυπος και από μεταλλαγή στην αναγωγή)

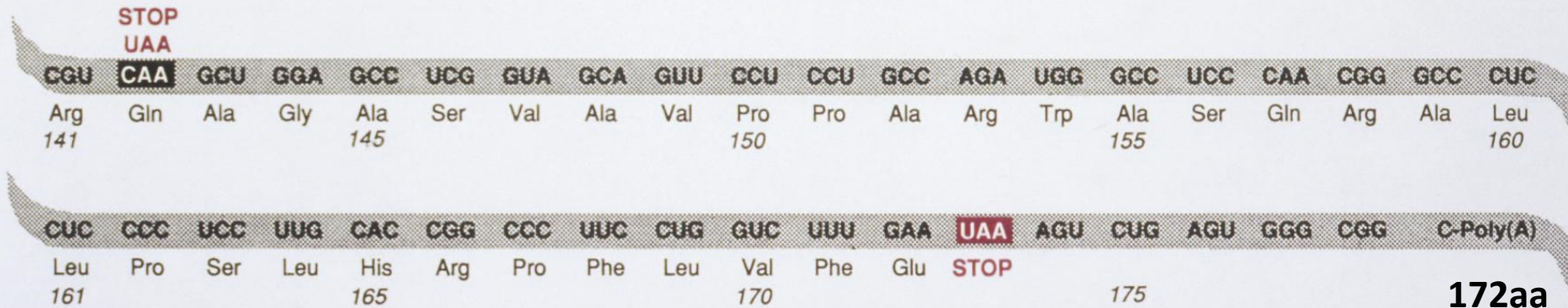
Παθολογικές αιμοσφαιρίνες λόγω μετατόπισης πλαισίου ανάγνωσης



Αιμοσφαιρίνη Cranston:

Ένθεση 2nt μεταξύ των κωδικονίων 144-145 στο γονίδιο β

Ποιοτική ανωμαλία



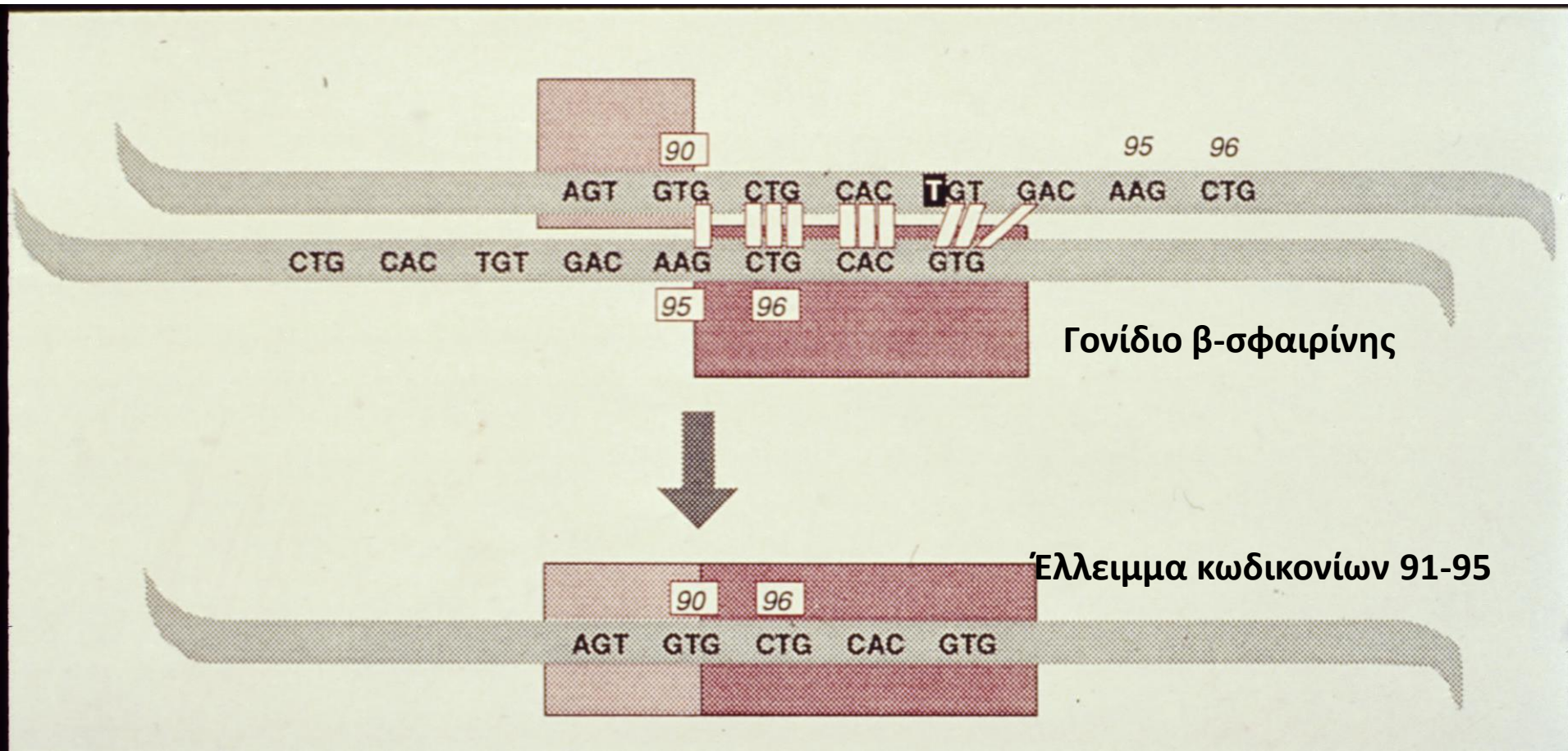
Αιμοσφαιρίνη Constant Spring:

Νουκλεοτιδική αντικατάσταση στο κωδικόνιο λήξης στο γονίδιο α

Πιο ασταθής αιμοσφαιρίνη

Ποιοτική και ποσοτική ανωμαλία

Παθολογικές αιμοσφαιρίνες λόγω άνισου επιχιασμού



Αιμοσφαιρίνη Gun Hill

Αμινοξύ 92: σύνδεση με αίμη

Οι β-αλυσίδες της Hb Gun Hill στερούνται αίμης