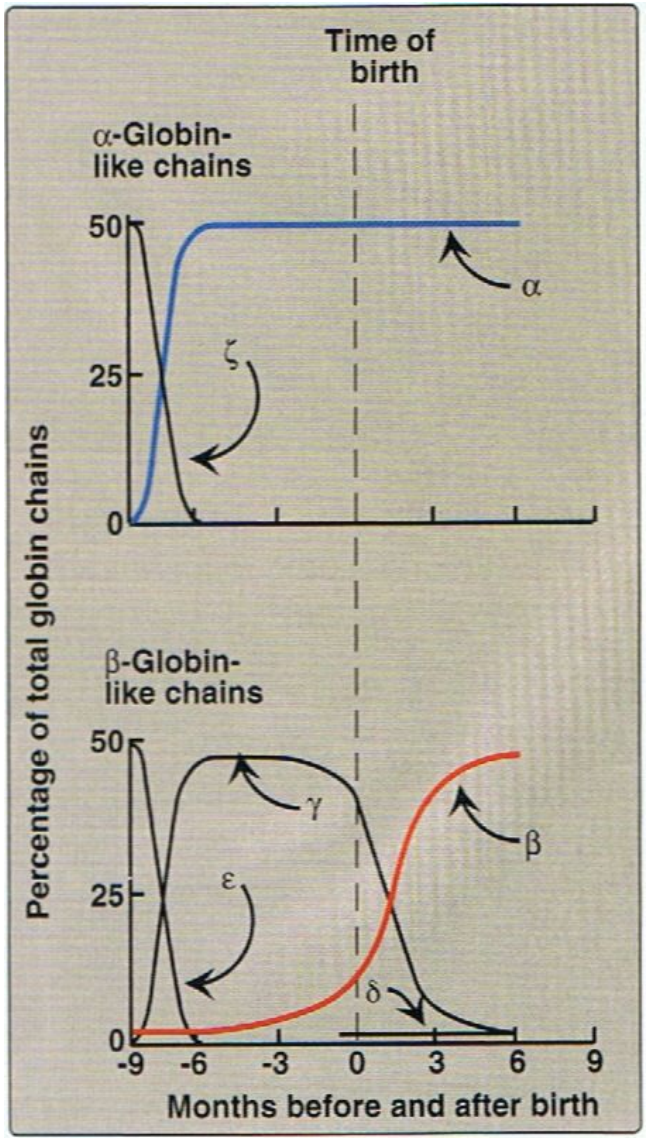
Minor Hemoglobins

- HbF: in infants
- HbA2: After 12 weeks after birth
- HbA1c: under unphysiologic conditions (glycosylated)

Form	Chain composition	Fraction of total hemoglobin
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	2–5%
HbA_{1c}	$\alpha_2\beta_2$-glucose	3–9%



Fetal hemoglobin (HbF)

- HbF is a tetramer consisting of two α chains identical to those found in HbA, plus two gamma (γ) chains (αγ2). The γ chains are members of the globin gene family
- HbF synthesis during development: In the first few weeks after conception, embryonic hemoglobin composed of two zeta chains and two epsilon chains (ζ2ε2), is synthesized by the embryonic yolk sac.
- Within a few weeks, the fetal liver begins to synthesize HbF in the developing bone marrow. HbF is the major hemoglobin found in the fetus and newborn, accounts for about 60% of the total Hb in the erythrocytes during the last months of fetal life.
- HbA synthesis starts in the bone marrow at about the eighth month of pregnancy and gradually replaces HbF
- Under physiologic conditions, HbF has a higher affinity for oxygen than does HbA, so HbF's binding only weakly to 2,3-BPG.
- In contrast, if both HbA and HbF are stripped of their 2,3-BPG, they then have a similar affinity for oxygen. The higher oxygen affinity of HbF facilitates the transfer of oxygen from the maternal circulation across the placenta to the red blood cells of the fetus.

HbF → الهيموغلوبين الذي ينقل الأكسجين في الجنين ويتكون من وحدتي α ووحدتي γ ونرمز لهم ($\alpha_2\gamma_2$) ونسبته بتكون أقل من 2% من نسبة الأكسجين الكلي

HbA → من أكثر الهيموغلوبين انتشاراً في كليات الدم الحمراء ويشكل 90% من نسبة الهيموغلوبين الكلي... ويتكون من وحدتي α ووحدتي β ....

HbA_2 → يتكون من وحدتي α ووحدتي دلتا δ ويوجد في الدم بنسبة 2-5% ....

HbA_{1C} → نوع من الهيموغلوبين يستخدم لكشف السكر إذا كانت نسبة السكر عالية فارتباطه بالسكر عالي وهاد بكشف إنو ما عند تحكم بالسكر إذا كانت نسبته أكثر 6.5% وإذا ارتبطت السكر في الهيموغلوبين وكونتلي HbA1c ما برجع بنقله ... ويتكون من وحدتي α ووحدتي β وجلوكوز

Scanned with CamScanner

HbF =>

يتم تصنيعه بالكبد بتكون من وحدتين من نوع α ووحدتين من نوع γ الـ γ بكونو
جزء من جينات الهيموغلوبين قدرته على ربط الأكسجين عالية لأنو 2,3 Bpg بتكون قليلة

* بعد (كيفية تكوينه) أسابيع قليلة من الحمل رح يتكون عندي embryonic hemoglobin وبتكون من سلسلتين من نوع Zeta وسلسلتين من نوع epsilon وبتصنع بواسطة الكيس الجنيني (embryonic sac) ....

* بعدها كبد الجنين رح يبلش يصنع HbF وهو نسبتو بتكون عالية في الأجنة والمولودين حديثاً نسبتو بتكون في الجنين 60% .... (بآخر أشهر وأسابيع بكون الجنين في قبل الولادة)

* لحاي بصير المرأة بالشهر الثامن ببلش عندي تصنيع HbA وهو ببلش يحل مكان HbF ...

* بما إنو إلو إرتباط بالأكسجين عالي مفروض يكون مسؤول عن نقل الأكسجين من الأم للجنين عبر المشيمة وبعدها لكريات الدم الحمراء في الجنين...

* هسا الأم بكون عندها HbA والطفل HbF الإرتباط HbF أعلى فهو اللي بسحب الدم..

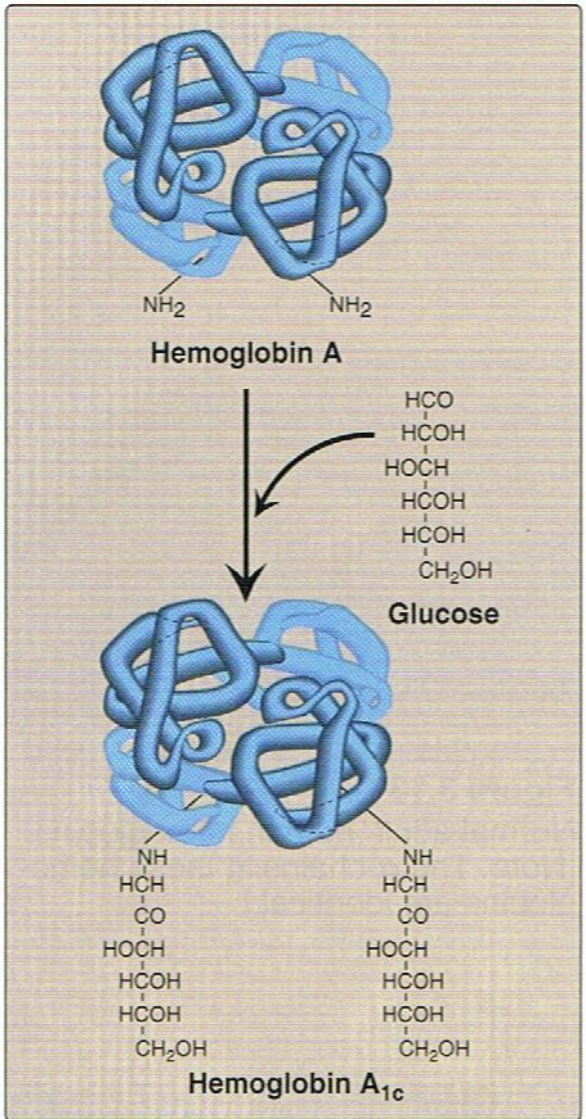
Hemoglobin A2 (HbA2)

- HbA2 is a minor component of normal adult hemoglobin, first appearing about twelve weeks after birth and, ultimately, constituting about two percent of the total hemoglobin.

- It is composed of two α-globin chains and two delta- (δ) globin chains (α2δ2)

Hemoglobin A1c

- Under physiologic conditions, HbA is slowly and nonenzymically glycosylated, the extent of glycosylation being dependent on the plasma concentration of a particular hexose. The most abundant form of glycosylated hemoglobin is HbA1.
- It has glucose residues attached predominantly to the NH_2 groups of the N-terminal valines of the β-globin chains
- HbA1c are found in red blood cells of patients with diabetes mellitus



HbA_2 ⟹ بتكون نسبته قليلة عن البالغين ويبدأ يتكون بعد 12 شهر من الولادة ونسبته 2% من كامل الهيموغلوبين اللي بالدم

بتكون من 2α و 2δ ..delta

HbA_{1C} ⟹ ارتباطة بالجلوكوز بكون كبير وبعرف الحالة لتشريم بترتبط بالجلوكوز بعد تواجدة بفترة طويلة بالدم بتكون نسبته بالدم قليلة في الإنسان الطبيعي أما إذا زاد نسبة السكر بالدم لـ6 تزيد نسبته عن الطبيعي..

والنوع الأكثر انتشاراً منه بالدم بكون HbA1

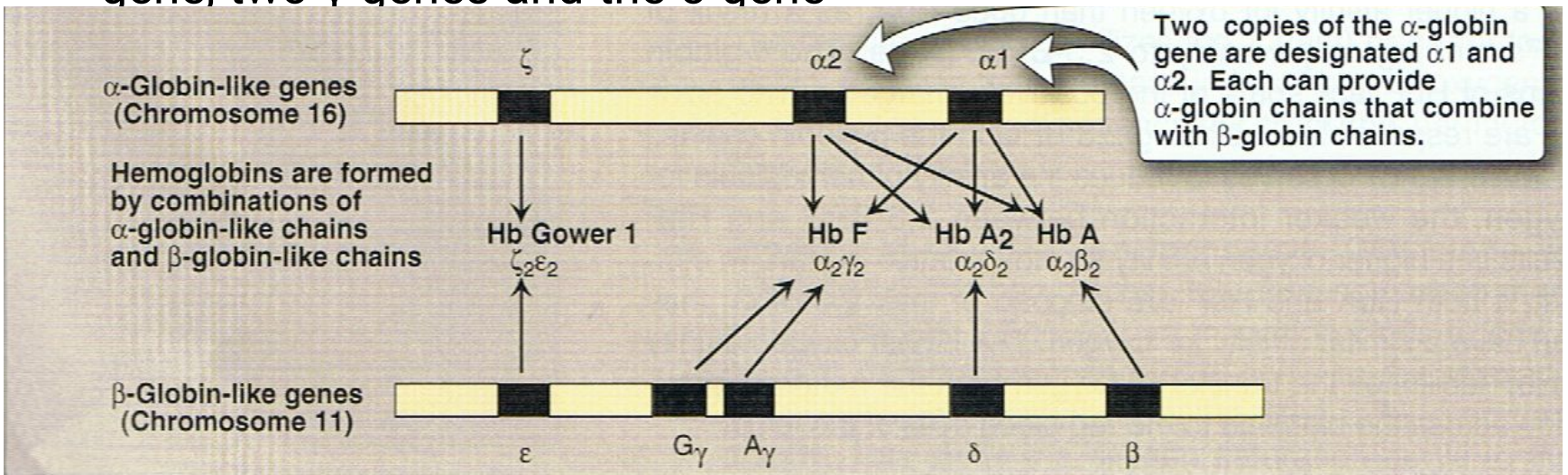
ال Beta chain بتحتوي على Valine وهي ال Valine اللي N-terminal بترتبط مع الجلوكوز

* اللي دخل بالكشف عن مرض السكري هو كل ماذا السكر لـ6 يزيد الارتباط منه..

Scanned with CamScanner

Organization of the globin genes
Gene family

- The genes coding for the α-globin-like and β-globin-like subunits of the hemoglobin chains occur in two separate gene clusters (or families) located on two different chromosomes
- The α -gene cluster on chromosome 16 contains two genes for the α -globin chains. It also contains the zeta (ζ) gene
- A single gene for the β -globin chain is located on chromosome 11. There are an additional four β -globin-like genes: the epsilon (ε) gene, two γ genes and the δ gene



Steps in globin chain synthesis

- Expression of a globin gene begins in the nucleus of red cell precursors, where the DNA sequence encoding the gene is transcribed.
- The RNA produced by transcription is actually a precursor of the messenger RNA (mRNA) that is used as a template for the synthesis of a globin chain.
- Before it can serve this function, two noncoding stretches of RNA (introns) must be removed from the mRNA precursor sequence, and the remaining three fragments (exons) reattached in a linear manner
- The resulting mature mRNA enters the cytosol, where its genetic information is translated, producing a globin chain

organization of the globin genes Gene family =>

عشي نوعين من الجينات α و B الـ α gene بكون على الكروموسوم رقم 16 وبحتوي

الكروموسوم على جينين من نوع α globin وبحتوي على جين من نوع Zeta ζ ....

-: B-globin Like genes الجينات من نوع B بتكون على الكروموسوم رقم 11 بتكون في ع من الـ

ε epsilon 1 ، γ 2 ، δ 1 ...

Scanned with CamScanner

هسا الطفل بورث ٢ كروموسوم من الام و ٢ كروموسوم من الاب ....

إذا كانو ٢ B فيهم خلل بعيش أول سنة طبيعي لكن بداية السنة الثانية رح ينخفض الدم كتير بالسنة الأولى لسا بكون في HbF لكن بالسنة الثانية ما بكون فيه فرح ينخفض الدم 5/6 فبنعطيه وحدات دم كل أسبوع / شهر حسب الحدة ..

إذا كان ١ B فيه خلل رح يكون عندو أنيميا ودموبكون ١٢ / ١٣ مش أكتر من هيك..

هسا الخلل في ٢ B بنسميه الثلاسيميا وما بموت من المرض نفسه بموتو من iron Metabolism كتير بكون فيه خلل فيه...

Scanned with CamScanner

Steps in globin chain synthesis :-

بتبدأ عملية التصنيع في النواة لخلايا الدم الحمراء وبصير لل unfolding DNA
بعرفها عملية الترجمة ال RNA اللي طلع رح يستخدم لتصنيع ال globin Chain

هال mRNA بحتوي على = non coding stretches
- introns ← لازم ينقطع ويصير له إزالة
- exons ← رح يرجع يرتبط بال mRNA

* الخطأ بصير بصير بال Mutation بالترجمة لل أمينو أسيد فبصير خلل أو يدخل البنترون كلو فرع يصير في قطعة زيادة وال folding بكون غلط

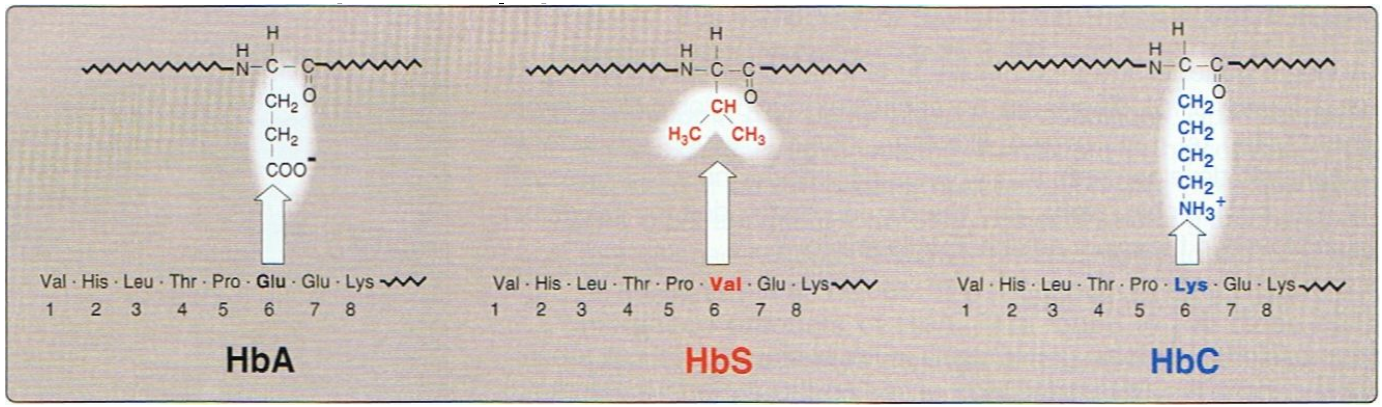
Scanned with CamScanner

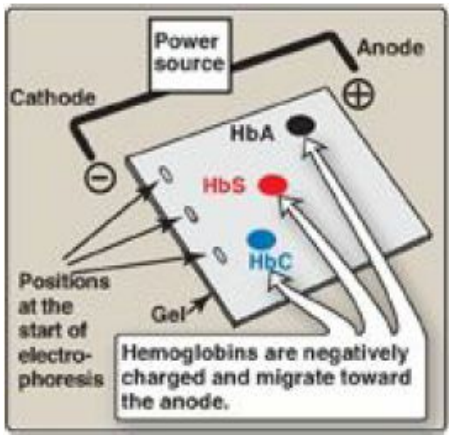
hemoglobinopathies

- Hemoglobinopathies are disorders caused by:
  - Production of a structurally abnormal hemoglobin molecule
  - Synthesis of insufficient quantities of normal hemoglobin subunits
  - or, rarely, both.

Examples:

- Sickle cell disease (HbS disease) point mutation in β chain (E6V)
- hemoglobin C disease (HbC disease) mutation in β chain (E6K)
- thalassemia syndromes (α and β thalassemia)





hemoglobinopathies :-

الأسباب إما بتكون :- ١. إنتاج هيموغلوبين غير طبيعي ٢. أو كمية غير كافية ٣. أو الاثنين مع بعض (حالة نادرة)

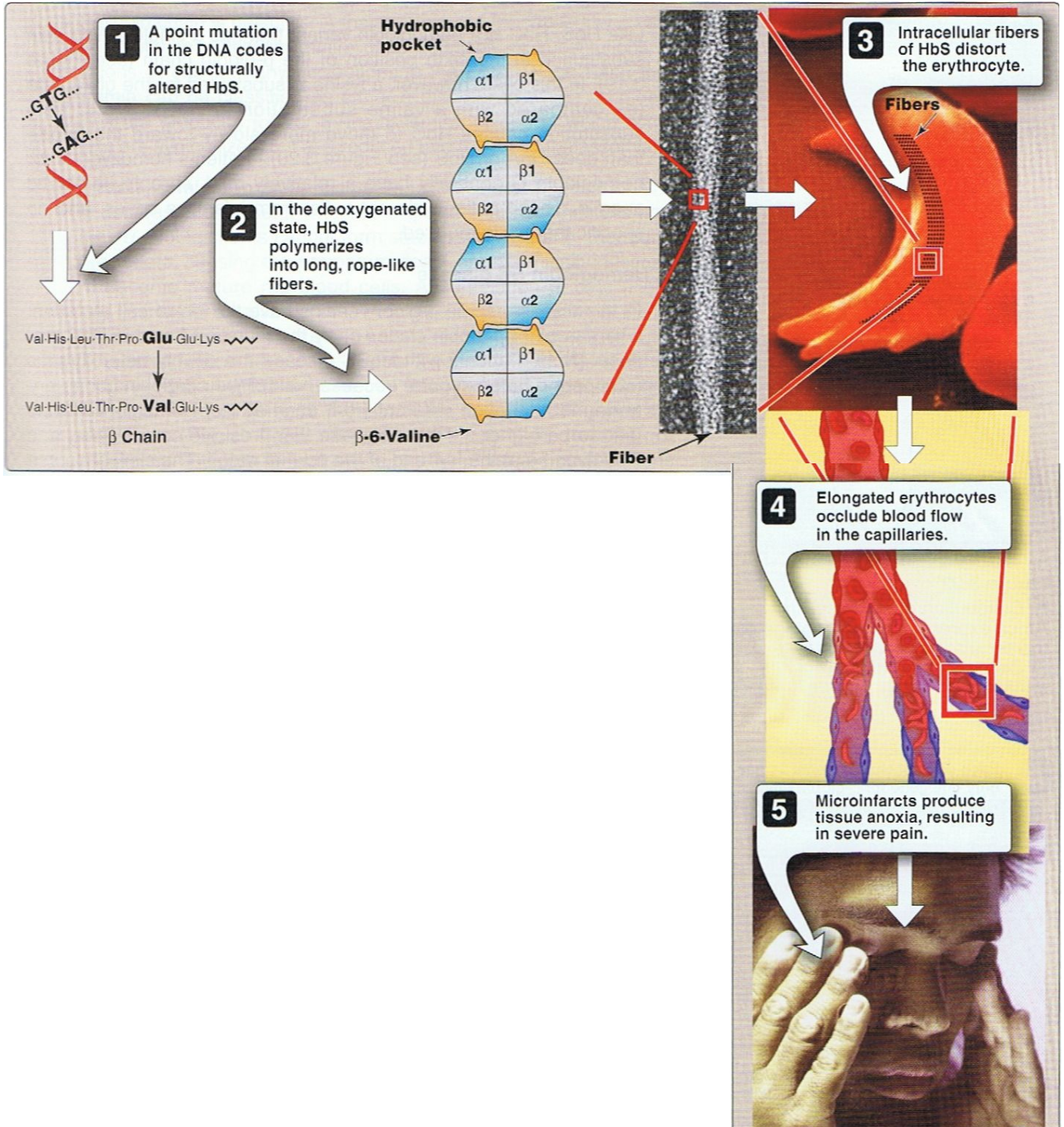
أمثلة :-

1. sickle cell
2. hemoglobin C disease
3. Thalassemia syndromes
4. Methemoglobinemia →

Scanned with CamScanner

Sickle cell anemia

- The substitution of the nonpolar valine for a charged glutamate residue forms a protrusion on the β-globin
- At low oxygen tension, HbS polymerizes inside the red blood cells, first forming a gel, which assembled later to fibrous polymers producing rigid, misshapen erythrocytes.
- Sickled cells block the flow of blood in the narrow capillaries leading to localized anoxia (oxygen deprivation) in the tissue, causing pain and eventually death (infarction) of cells in the vicinity of the blockage.


1
A point mutation in the DNA codes for structurally altered HbS.
...GTG...
...GAG...
2
In the deoxygenated state, HbS polymerizes into long, rope-like fibers.
Val·His·Leu·Thr·Pro·Glu·Glu·Lys
Val·His·Leu·Thr·Pro·Val·Glu·Lys
β Chain
Hydrophobic pocket
α1 β1 β2 α2
β-6-Valine
Fiber
3
Intracellular fibers of HbS distort the erythrocyte.
Fibers
4
Elongated erythrocytes occlude blood flow in the capillaries.
5
Microinfarcts produce tissue anoxia, resulting in severe pain.

Sickle Cell anemia →

(E6V) → بتم إستبدال الجلوتاميك (−) بالـ Valine (صفر) .....

بكون الشخص طبيعي بتظهر عليه الأعراض لما تقل كمية الأكسجين بزيد الحمض في الدم

أو إذا كان طالع على مكان عالي مفتوح أو بطير بمنطاد

Valine بكون nonpolar برتبط مع Hydrophopic area فلما يرتبطو بصير في تغير في

الـ folding وبعمل polymer على شكل Sickle Fibers فبتتحول الـ RBC من بناء حلوة

إلى قاسي هسا الـ RBC الطبيعية لما تروح للـ Cappillaries بتعمل squeezing

لكن اللي RBC اللي فيها خلل ما بتعمل squeezing فبتعمل clot فبنقطع

الأكسجين عن الخلايا . . .

Scanned with CamScanner

factors increase sickling

- Sickling and the severity of disease is enhanced by:
  - decreased oxygen tension as a result of high altitudes or flying in a nonpressurized plane
  - increased pCO_2
  - decreased pH
  - An increased concentration of 2,3-BPG in erythrocytes.

factors increase sickling →

pH↓, pCo2↑, o↓, 2,3BpG↑

treatmeat →

1. مسكن قوي
2. مسكن اذا بقاي من ألم
3. infection إذا كان عند كانو بزيد استهلاك الأكسجين
4. بنقلو وحدات من برا قدر تقاعلى حمل الأكسجين الطبيعية
5. لسا ما بعرفو كيف فعاليتو لكن احتمال بزيد Hbf

Scanned with CamScanner

Treatment

- Adequate hydration
- Analgesics
- Aggressive antibiotic therapy if infection is present
- transfusions in patients at high risk for fatal vasocculsions. Intermittent transfusions with packed red cells reduce the risk of stroke
- Hydroxyurea (an anti- tumor drug) decreases the frequency of painful crises and reduces mortality. The mechanism of action is not understood, but it may increase HbF that decreases sickling

Sickle cell anemia

- The high frequency of the HbS gene among black Africans, despite its damaging effects in the homozygous state
- heterozygotes for the sickle cell gene are less susceptible to malaria, caused by the parasite *Plasmodium falciparum*.
- This organism spends an obligatory part of its life cycle in the red blood cell. Because these cells have a shorter life span than normal, the parasite cannot complete the intracellular stage of its development
- This fact may provide a selective advantage to heterozygotes living in regions where malaria is a major cause of death.

ال sickle cell anemia بجيب الأفريقيين اللي بتكون بشرتهم داكنة ...

الحلـ ربالها دورة حياة بال RBC الـ RBC الطبيعية بكون دورة حياتها 120 يوم لما بصير في sickle cell anemia رح تقل دورة حياة RBC فبتيجي الحلـ ربا بيها تكمل دورة حياتها بال RBC اللي فيها خلل فبتنفجر قبل ما يكمل دورة حياته وعشان هيك بتكون نسبة إصابتهم قليله

Hemoglobin C disease →

بيصير في تبديل بين الـ glutamate مع Lysine فبتصير الشحنة من - إلى +
ديهاي الحاله ما بكون في خطأ بال polymer لكن بكون في defective Hb (~~HbS~~).
خال RBC رح تصير دورة حياتها اقل من 120 يوم ودموما بزيد عن 12 , 13
دما عندو لا infarction ولا بحاجه لأي علاج ...

Hemoglobin C disease

- Like HbS, HbC is a hemoglobin variant that has a single amino acid substitution in the sixth position of the β-globin chain
- In this case, however, a lysine is substituted for the glutamate (as compared with a valine substitution in HbS
- Patients homozygous for hemoglobin C generally have a relatively mild, chronic hemolytic anemia. These patients do not suffer from infarctive crises, and no specific therapy is required.

Hemoglobin SC disease

- In this disease, some β-globin chains have the sickle cell mutation, whereas other β-globin chains carry the mutation found in HbC disease
- Patients with HbSC disease have both of their β-globin genes abnormal, although different from each other
- Compared to sickle cell disease, hemoglobin levels tend to be higher in HbSC disease (may be at the low end of the normal range)
- Patients with HbSC disease to remain well (and undiagnosed) until they suffer an infarctive crisis (beginning in childhood)
- This crisis often follows childbirth or surgery and may be fatal.

Hemoglobin SC disease

في هاي الحاله B globin بحتويلي على sickle cell mutation أما Bglobin التاني بتحمل الخطأ

اللي موجود في HbC ... باختصار بكون عندهم 2 Beta مش طبيعيات

وبختلفوا عن بعض

يعني الـglutamate بتبدل مع الـ lysine في وحدة من B chain ...

هما المريض بعيش حياة طبيعية لكن لما تيجيه حمة بموت أو مثلاً يحس بنقص

أكسجين ...

Scanned with CamScanner

Methemoglobinemias

- Oxidation of the heme component of hemoglobin to the ferric (Fe^{+3}) state forms methemoglobin, which cannot bind oxygen.

- caused by:
  - The action of certain drugs, such as nitrates
  - Endogenous products, such as reactive oxygen intermediates
  - Inherited defects, for example, certain mutations in the α- or β-globin chain promote the formation of methemoglobin (HbM)
  - Deficiency of NADH-cytochrome b_5 reductase which is responsible for the conversion of methemoglobin (Fe^{+3}) to hemoglobin (Fe^{+2}), leads to the accumulation of methemoglobin

- newborns are particularly susceptible to the effects of methemoglobin-producing compounds

Methemoglobinemias

- The methemoglobinemias are characterized by “chocolate cyanosis” (a brownish-blue coloration of the skin and membranes) and chocolate colored-blood, as a result of the dark-colored methemoglobin

- Symptoms are related to tissue hypoxia, and include anxiety, headache, and dyspnea. In rare cases, coma and death can occur.

Methemoglobinemias :-

لما يصير في oxidation لـ Fe^{+2} يتحول لـ Fe^{+3} وهو الـ Ferric

لما يتحول لـ Ferric بصير بدل ما يربط ٦ روابط بعمل ٥ فقط الرابطة اللي بتروح هي الرابطة اللي رابطة الأكسجين مع الـ heme فما بصير عندو إرتباط مع الأكسجين

هسا في إنزيم إسمو NADH-cytochrome b5 reductase هاد بكون مسؤول عن تحويل Ferric لـ Fe^{+2}

إذا كان في خلل بهاد الإنزيم فبأدي إلى تراكمه ... الأطفال معرضون أكثر للإصابة

الـ Fe^{+2} مسؤول عن اللون الأحمر للدم إذا تحول Fe^{+3} لبني محمر..

ونتيجة نقص الأكسجين بصير brownish colored في البشرة والأغشية ~~blood~~

Scanned with CamScanner

Thalassemia

- The thalassemias are hereditary hemolytic diseases in which an imbalance occurs in the synthesis of globin chains (either the α- or β -globin is defective)
- As a group, they are the most common single gene disorders in humans
- Normally, synthesis of the α- and β-globin chains are coordinated, so that each α-globin chain has a β-globin chain (formation of α2β2 (HbA)
- A thalassemia can be caused by a variety of mutations, including entire gene deletions, or substitutions or deletions of one to many nucleotides in the DNA.
- It can be classified as either a disorder in which no globin chains are produced (α°- or β°-thalassemia), or one in which some chains are synthesized, but at a reduced rate (α+- or β+-thalassemia)

Thalassemia →

أجينات ـ ٣ deffective بتبين كل الأعراض

ـ ٢ " مابتبين الأعراض

الـ deffective الـ B بتكون أكثر انتشاراً من الـ ∝ وزواج الأقارب يزيد من نسب الإصابة ...

بالحالة الطبيعية بكون تكون ∝ و B بتناسق فكل ∝ إلها B وحدة وهاد اللي بكونلي HbA ... بتحدث الثلاسيميا إما بحذف gene أو إستبدال أو خرق nucleotides في الـ DNA ....

تصنيفهم بكون حسب الـ globin اللي صار فيها disorder
chains

B° , α°

Scanned with CamScanner

β-Thalassemias

- In these disorders, synthesis of β -globin chains is decreased or absent, whereas α-globin chain synthesis is normal
- α-Globin chains cannot form stable tetramers which precipitate, causing the premature death of cells initially destined to become mature red blood cells
- Accumulation of α2γ2 (HbF) and γ_4 (Hb Bart's) also occurs. There are only two copies of the β-globin gene in each cell (one on each chromosome 11)
- Individuals with β-globin gene defects have either β-thalassemia trait (β-thalassemia minor) if they have only one defective β-globin gene, or β-thalassemia major if both genes are defective

β-Thalassemias

- Because the β-globin gene is not expressed until late in fetal gestation, the physical manifestations of β-thalassemias appear only after birth. Those individuals with β-thalassemia minor make some β -chains, and usually do not require specific treatment

- Infants born with thalassemia major have the sad fate of being seemingly healthy at birth, but becoming severely anemic during the first or second year of life (require regular transfusions of blood)

- Although this treatment is lifesaving, the cumulative effect of the transfusions is iron overload (a syndrome known as hemosiderosis), which typically causes death between the ages of 15 and 25 years

- The increasing use of bone marrow replacement therapy has been a boon to these patients

B - Thalassemias

في هاي الحالة ما بكون في تصنيع لل B أو بكون التصنيع قليل لـ اليها بالمقابل بكون تصنيع α طبيعي فال α ما بتكون ال stable structure فبترسب وبأدي لموت الخلايا بدل خلايا ناضجة ..

→ في أول شي أو سنتين بكون طبيعي بعدها بنقلو دم هسا ال iron overload بصير ← يتراكم بالكبد والكبد بفشل عشان هيك بموتو أو بنزرعلهم نخاع عظم بنتج RBC طبيعي ..

α - thalassemia

α thalassemias نفس ال B - Thalassemia اما بكون في خلل في إنتاجها فبنقص أو ما بنتج أصلاً ...

في عندي أنواع من α globin Thalassemia :- (عندي 4 α 2 من الأب 2 من الأم) فالخلل بصير إما

إذا بس كان 1 ما بكون عنده امراض فبنسميه silent

اذا كان 2 بكون حامل للمرض

إذا كان 3 بكون أعراضه متوسطة د يقدر يصنع HbA وهو صغير

إذا كان 4 بموت قبل الولادة لأنو ال α ضروري لصناعة Hbf

Scanned with CamScanner

α-Thalassemia

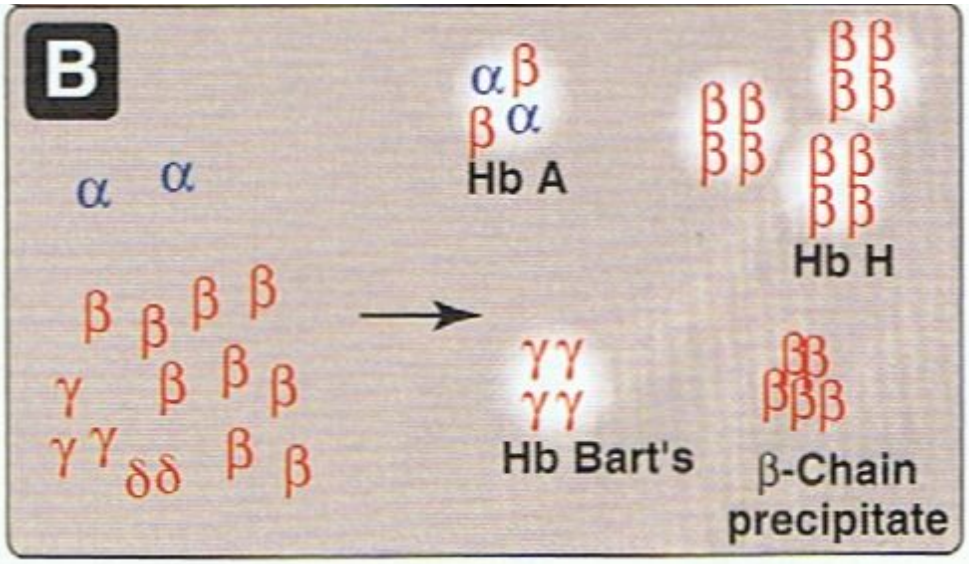
- These are defects in which the synthesis of α-globin chains is decreased or absent.

- Because each individual's genome contains four copies of the α-globin gene (two on each chromosome 16), there are several levels of α-globin chain deficiencies:
  - If one is defective, the individual is termed a silent carrier of α-thalassemia (no physical manifestations of the disease)
  - If two are defective, the individual is designated as having α-thalassemia trait
  - If three α-globin genes are defective, the individual has hemoglobin H (HbH) disease, a mildly to moderately severe hemolytic anemia

- The synthesis of unaffected γ- and then β-globin chains continues, resulting in the accumulation of γ tetramers in the newborn (γ_4, Hb Bart's) or β tetramers (β_4, HbH)

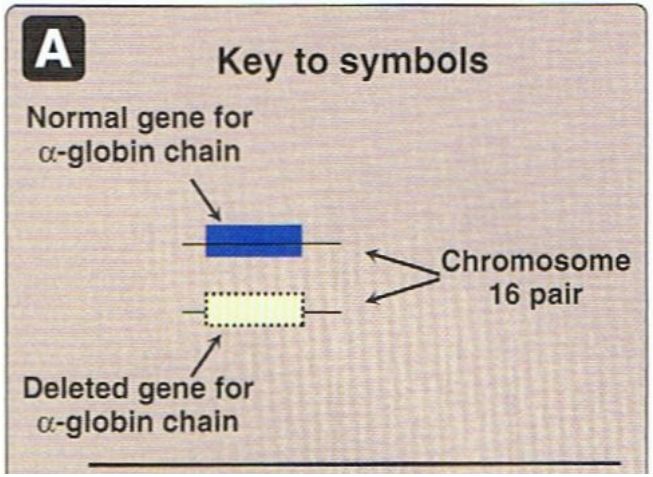
α-Thalassemia

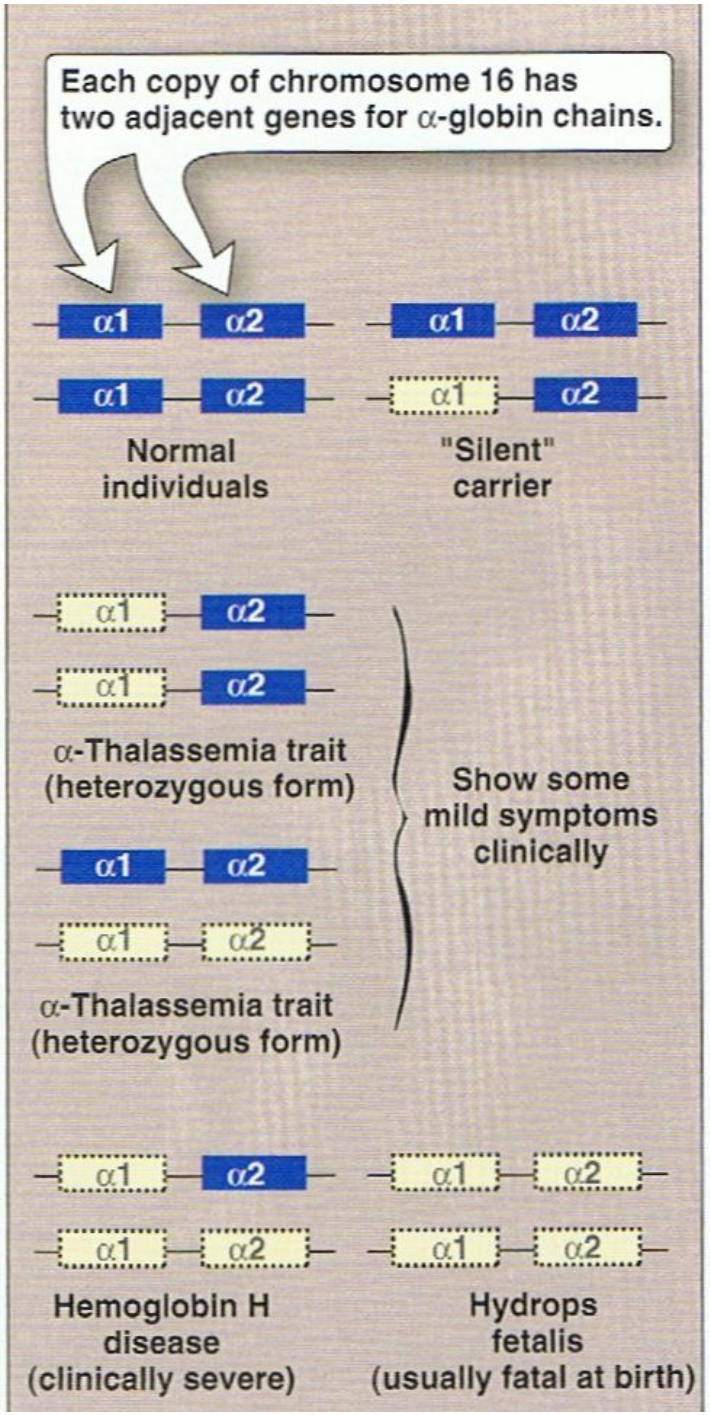
- Although these tetramers are fairly soluble, the subunits show no heme-heme interaction.
- Their oxygen dissociation curves are almost hyperbolic, indicating that these tetramers have very high oxygen affinities (useless as oxygen delivers to the tissues)
- If all four α -globin genes are defective, fetal death result, because α -globin chains are required for the synthesis of HbF.



high affinity ← فبكون الو ← hyperbolic ← oxyger dissociation curve بكون ← بال thalassemia

حفظ


A
Key to symbols
Normal gene for α-globin chain
Chromosome 16 pair
Deleted gene for α-globin chain


Each copy of chromosome 16 has two adjacent genes for α-globin chains.
α1 α2
α1 α2
Normal individuals
α1 α2
α1 α2
"Silent" carrier
α1 α2
α1 α2
α-Thalassemia trait (heterozygous form)
α1 α2
α1 α2
α-Thalassemia trait (heterozygous form)
Show some mild symptoms clinically
α1 α2
α1 α2
Hemoglobin H disease (clinically severe)
α1 α2
α1 α2
Hydrops fetalis (usually fatal at birth)

Hemoglobinopathies

Synthesis of structurally abnormal hemoglobins

for example

Hb S

caused by

Point mutation in both genes coding for β chain

composed of

β_6 Glu → Val

leads to

Decreased solubility in deoxy form

leads to

Polymer formation

leads to

Vascular occlusion

leads to

Pain ("crises")

for example

Hb C

caused by

Point mutation in both genes coding for β chain

composed of

β_6 Glu → Lys

leads to

Hemolytic anemia

for example

Hb SC

caused by

Different point mutations in each gene coding for β chain

composed of

β_6 Glu → Val
β_6 Glu → Lys

leads to

Often asymptomatic

occasional episodes of

Decreased solubility in deoxy form

leads to

Polymer formation

leads to

Vascular occlusion

leads to

Pain ("crises")

Synthesis of insufficient quantities of normal hemoglobin

for example

α-thalassemias

caused by

Decreased synthesis of α chains

leads to

Anemia

leads to

Accumulation of γ_4 (Hb Bart's) and β_4 (Hb H), and β-chain precipitation

for example

β-thalassemias

caused by

Decreased synthesis of β chains

leads to

Anemia

leads to

Accumulation of γ_4 (Hb Bart's) and α-chain precipitation

Other

for example

Methemoglobinemia

characterized by

$Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$

leads to

Inability to bind O_2

leads to

Chocolate cyanosis

حفظ