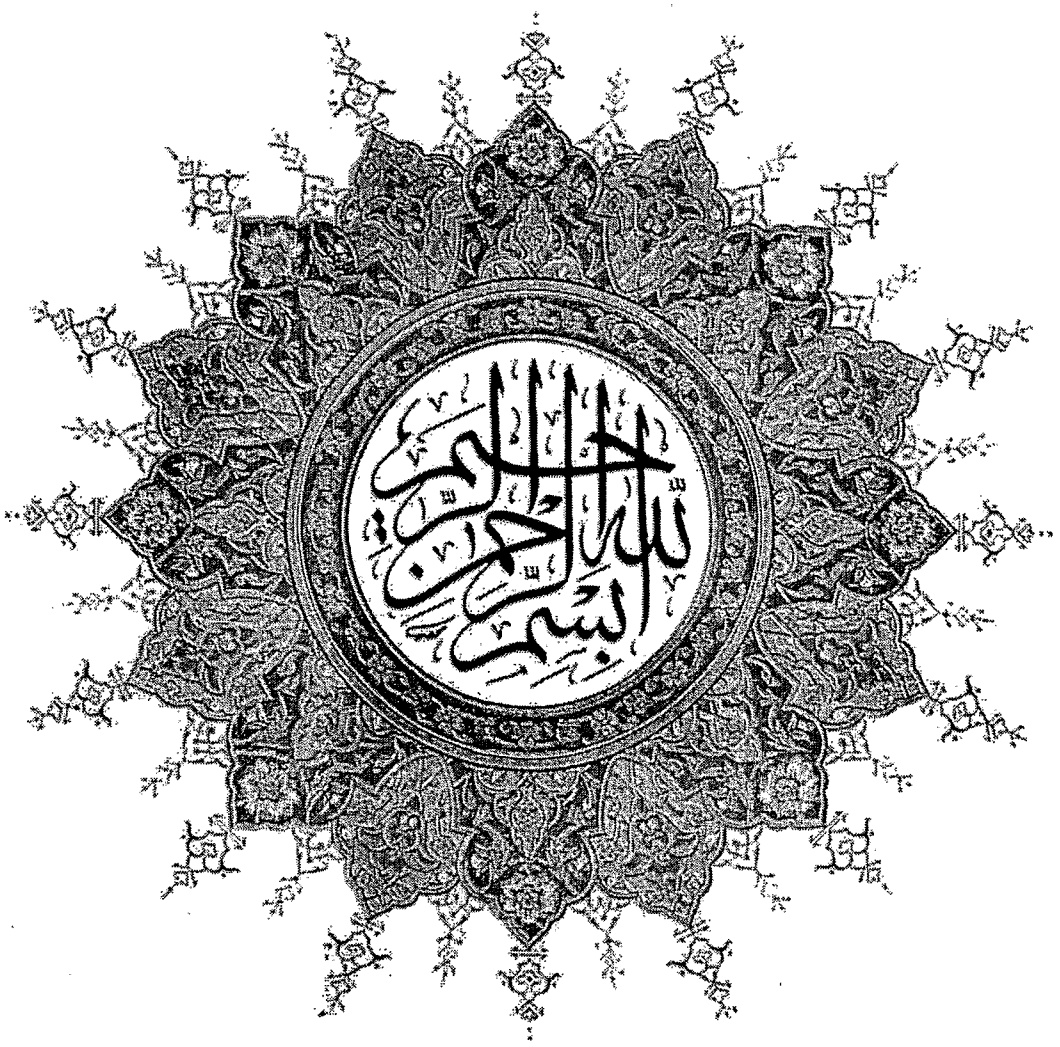


٩٥٨٠٥

دانشگاه پیام نور مرکز تهران

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی

موضوع:

غربالگری جهش‌های ژن بتاگلوبین در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور در استان خوزستان

پژوهشگر:

بهناز اندشتی

شماره دانشجویی: ۸٤۷۱۰۱۱۹۸۸

اساتید راهنما:

دکتر حمید گله داری

دکتر بهزاد لامع راد

۱۳۸۷ /۲/ ۱۱

شهریور ۸٦

۹۵۸۰۵

دانشگاه پیام نور

تصویب نامه

پایان نامه تحت عنوان:

غربالگری جهش های ژن بتاگلوبین در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در استان خوزستان

تاریخ دفاع: ۸۶/۰۶/۲۹ **نمره:** ۱۹/۶ **درجه:** عالی

اعضای هیات داوران :

نام و نام خانوادگی	هیات داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- آقای دکتر حمید گله داری	استاد راهنما		
۲- آقای دکتر بهزاد لامع راد	استاد راهنمای همکار		
۳- آقای دکتر رضا حاج حسینی	استاد داور داخلی		
٤- آقای دکتر عبدالحسین باستانی	استاد داور خارجی		
۵- خانم فرشته شامحمدی	استاد نماینده گروه		

تقدیم به عزیزانم :

پدر و مادرنازنینم

که به من زندگی بخشیدند

و چگونه زیستن را به من آموختند

وهمسر مهربانم

که سعادت و خوشبختی را به من هدیه نمود.

پروردگار بزرگ را سپاس می‌گویم که به من قدرت اندیشیدن و فرصت آموختن عطا کرد تا بکوشم و در پی آن باشم که شاید قطره‌ای از اقیانوس بی کران شگفتی‌های آفرینشش را فرا بگیرم. از درگاه حضرتش می‌خواهم مرا توفیقی عطا کند که لحظه‌ای از کسب علم و معرفت فروگذار نباشم.

به ثمر رسیدن این تحقیق را مدیون زحمات همه عزیزانی هستم که مرا در این راه یاری نمودند:

با سپاس و قدردانی از زحمات اساتید بزرگوارم جناب آقای دکتر گله داری و جناب آقای دکتر لامع راد که در مراحل مختلف این تحقیق همواره با صبر و اشتیاق راهنمای بنده بودند.

تشکر فراوان از جناب آقای دکتر حاجی حسینی که با ارائه نظرات و پیشنهادات ارزنده شان مرا یاری نمودند.

سپاس فراوان از جناب آقای دکتر پدرام ریاست محترم مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی و بیمارستان شفا اهواز که در جمع آوری اطلاعات بیماران مساعدت بسیار نمودند.

تشکر فراوان از جناب آقای مهندس حقیقی زاده که در بررسی‌های آماری این تحقیق بنده را راهنمایی کردند.

تشکر و قدردانی از پرسنل محترم بخش هماتولوژی و آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفا اهواز که در امر نمونه گیری از بیماران، با بنده همکاری کردند.

تشکر فراوان از سرکار خانم مساح که در انجام مراحل عملی تحقیق بنده را بسیار یاری نمودند.

در پایان بر خود لازم می‌دانم از زحمات بی دریغ خانواده‌ام به ویژه پدر و مادر و خواهرم و همچنین همسر عزیزم قدردانی کنم که یار و یاوران همیشگی و مشوقان اصلی من در امر تحصیل بودند و از خداوند متعال برای آنها آرزوی سلامتی و سربلندی دارم.

با تشکر

بهناز اندشتی

نام خانوادگی: اندشتی	**نام:** بهناز
عنوان پایان‌نامه: غربالگری جهش‌های ژن بتاگلوبین در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور در استان خوزستان	
اساتید راهنما: دکتر حمید گله داری، دکتر بهزاد لامع راد	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد	**رشته:** زیست شناسی **گرایش:** بیوشیمی
دانشگاه: پیام نور مرکز تهران	**دانشکده: علوم پایه**
تاریخ فارغ التحصیلی: شهریور ۸۶	**تعداد صفحه:** ۹۳
واژه‌های کلیدی: بتاتالاسمی، HBB، ARMS-PCR	

چکیده:

بتاتالاسمی یکی از اختلالات خونی ارثی است که در آن سنتز زنجیره بتای هموگلوبین کاهش یافته و موجب کم خونی هیپوکروم میکروسیتیک می‌شود. در گسترش خون محیطی بیماران سلول‌های قرمز هسته دار دیده شده و میزان هموگلوبین A (HbA) نیز کاهش می‌یابد. بیماران تالاسمی ماژور دارای کم خونی شدید و تورم کبد و طحال می‌باشند و معمولاً در دو سال اول زندگی تشخیص داده می‌شوند و در صورت عدم درمان زندگی کوتاهی خواهند داشت.

درمان مؤثر با خون‌گیری‌های مکرر و مهار تجمع آهن ناشی از خون‌گیری، موجبات رشد و تمایز طبیعی بیماران را تا دهه سوم الی پنجم زندگی فراهم می‌آورد.بتاتالاسمی با الگوی اتوزمی مغلوب به ارث می‌رسد. ژن HBB در این بیماری اغلب درگیر می‌باشد و تا امروز بیش از ۲۰۰ نوع جهش منجر به بتاتالاسمی در این ژن کشف شده است.

تالاسمی شایع‌ترین اختلال تک ژنی در سطح جهان است و در ایران نیز بتاتالاسمی شایع‌ترین بیماری وراثتی است. با توجه به چند قومی بودن جمعیت ایرانیان و وجود طیف وسیع انواع جهش‌های بتاتالاسمی در کشور، میزان فراوانی و توزیع این جهش-ها در هر منطقه بالا و متنوع خواهد بود. بنابراین تعیین فراوانی و توزیع جهش‌ها در مناطق مختلف کشور جهت برنامه‌های غربالگری و پیشگیری، ضروری می‌باشد.

در این تحقیق فراوانی و انتشار جهش‌ها در استان خوزستان بررسی شد. پس از جمع آوری اطلاعات و نمونه گیری از ۲۰۲ بیمار تالاسمی ماژور، DNA ژنومی از خون آنها استخراج شد. پس از غربالگری اولیه جهش‌ها با استفاده از تکنیک ARMS-PCR ، ژن بتاگلوبین برا ی همه نمونه‌ها تکثیر و تعیین توالی شد.

طبق نتایج حاصل از تعیین توالی جمعاً ۲۹ نوع جهش تشخیص داده شد که جهش IVSII-1(G>A) با ۲۱/۳٪ فراوانی (۸۶/۴۰۴ آلل) شایع‌ترین جهش در این منطقه می‌باشد و جهش‌های IVSI-110(G>A) (۱۷/۸٪)، cd36/37(-T) (۱۶٪)، IVSI-5(G>C) (۶/۹٪)، cd5(-CT) (۵/۵٪)... به ترتیب جهش‌های شایع بعدی بودند. همچنین جهش‌های نادری که یافت شد عبارت بودند از: IVSI-2(T>G) (۰/۲۵٪)، cd50(ACT>CCT) (۰/۲۵٪)، cd15(G>A) (۰/۲۵٪)، cd41(C>G)(۰/۲۵٪)، CD6(-A) (۰/۲۵٪)، CD31(-C) (۰/۲۵٪) و IVSI del24nt که همگی برای اولین بار در استان خوزستان گزارش شده‌اند.

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که جهش‌های بتاتالاسمی در استان خوزستان توزیع گسترده‌ای دارند و این نتایج در تشخیص‌های پیش از تولد و برنامه‌های غربالگری کاربرد بسیاری خواهد داشت.

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

پیشگفتار..... ۱
مشتقات تشکیل دهنده‌ی خون..... ۳
مشخصات گلبول‌های قرمز..... ٤
ساختمان و عملکرد هموگلوبین..... ٥
تولید گلبول‌های قرمز..... ۷
سرعت رسوب گلبول‌های قرمز..... ۸
همولیز..... ۹
کم خونی..... ۹
هموگلوبینوپاتی‌ها..... ۱۰
تالاسمی..... ۱۲
انواع تالاسمی..... ۱۲
بتاتالاسمی مینور..... ۱٦
بتاتالاسمی ماژور..... ۱۸
ژنتیک و تالاسمی..... ۱۹
سبب شناسی تالاسمی..... ۲۰
پراکندگی جغرافیایی بتاتالاسمی..... ۲۱
چرا باید از بروز بتاتالاسمی ماژور پیشگیری شود؟..... ۲٥
راههای درمان بتاتالاسمی..... ۲۷
انتقال خون..... ۲۷
پیوند مغز استخوان..... ۳۰
ژن درمانی و آینده‌ای روشن..... ۳۱
تاریخچه مبارزه با بیماری تالاسمی در ایران..... ۳۳

عنوان صفحه

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱) جمع آوری نمونه..... ۳۷

۲-۲) مواد و وسایل مورد نیاز جهت استخراج DNA ۳۸

روش کار..... ۳۹

۲-۳) مواد و وسایل مورد نیاز جهت PCR ٤٠

روش کار..... ٤٢

اصول کار..... ٤٢

کنترل‌ها در PCR ٤٦

روش ARMA PCR ٤٦

۲-٤) مواد و وسایل مورد نیاز جهت الکتروفورز ژل آگارز..... ٤٧

روش کار..... ٤٨

اصول کار..... ٤٩

۲-۵) تعیین ترادف ژن بتاگلوبین..... ۵٠

فصل سوم: نتایج

۳-۱) بررسی جمعیت مورد مطالعه..... ۵۳

۳-۲) نتایج حاصل از استخراج DNA ۵٤

۳-۳) نتایج حاصل از PCR ۵۵

۳-٤) نتایج حاصل از ARMS PCR ۵٦

۳-۵) نتایج حاصل از تعیین ترادف..... ۵۹

فصل چهارم: بحث

بررسی نتایج حاصل از تعیین ترادف..... ٦۹

نتیجه گیری..... ۸۲

پیشنهادات..... ۸۳

عنوان صفحه

فصل پنجم: منابع

منابع..... ۸٤

پیوست

واژگان اختصاری..... ۹۳

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۱) جهش‌های بتاتالاسمی..... ۱٤
جدول ۱-۲) علایم بالینی بتاتالاسمی با توجه به پارامترهای خونی..... ۱٦
جدول ۱-۳) مقایسه فراوانی ناقلین بتاتالاسمی در کشورهای مختلف..... ۲۳
جدول ۲-۱) مواد لازم جهت تهیه مخلوط PCR ٤۱
جدول ۲-۲) برنامه حرارتی PCR ٤۲
جدول ۲-۳) پرایمرهای به کار رفته درPCR ٤۳
جدول ۲-٤) پرایمرهای به کار رفته در ARMS PCR ٤۷
جدول ۲-۵) پرایمرهای به کار رفته در تعیین ترادف..... ۵۱
جدول ۳-۱) توزیع فراوانی جمعیت بیماران بر اساس قومیت..... ۵۳
جدول ۳-۲) نتایج حاصل از ARMS PCR ۵۹
جدول ۳-۳) توزیع فراوانی کل جهش‌های یافت شده در بیماران مورد مطالعه..... ٦۲
جدول ۳-٤) توزیع فراوانی جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت..... ٦٤
جدول ۳-۵) توزیع فراوانی هموزیگوتی و هتروزیگوتی در جهش‌های شایع..... ٦۵
جدول ۳-٦) توزیع فراوانی جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت..... ٦٦
جدول ۳-۷) توزیع فراوانی جهش‌های شایع بر اساس قومیت بیماران..... ٦۷
جدول ٤-۱) جهش‌های شایع در جمعیت‌های پرخطر..... ٦۹
جدول ٤-۲) جهش‌های ملایم و خاموش در ژن بتاگلوبین..... ۷۱

فهرست نمودارها

نمودار ۳-۱) توزیع فراوانی جمعیت بیماران بر اساس قومیت..... ٥٤
نمودار ۳-۲) توزیع فراوانی کل جهش‌های یافت شده در بیماران مورد مطالعه..... ٦٣
نمودار ۳-۳) توزیع فراوانی جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب..... ٦٤
نمودار ۳-٤) توزیع فراوانی هموزیگوتی و هتروزیگوتی در جهش‌های شایع..... ٦٥
نمودار ۳-٥) توزیع فراوانی جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت..... ٦٦
نمودار ۳-٦) توزیع فراوانی جهش‌های شایع بر اساس قومیت بیماران..... ٦٧

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱) خون از دو بخش جامد و مایع تشکیل شده است..... ۳
شکل ۱-۲) گلبول‌های قرمز مقعرالطرفین..... ٥
شکل ۱-۳) نمایی از موقعیت مولکول هم در هموگلوبین..... ٦
شکل ۱-٤) گسترش خونی بیمار سیکل سل..... ۱۰
شکل ۱-٥) نمایی از موقغیت ژن بتا و دلتاگلوبین بر روی کروموزم ۱۱ انسان..... ۱۷
شکل ۲-۱) استراتژی تعیین ترادف کامل ژن بتاگلوبین..... ٤۳
شکل ۲-۲) نمایی شماتیک از مراحل PCR ٤٥
شکل ۳-۱) الکتروفورز ژنوم‌های استخراج شده برروی ژل آگارز..... ٥٥
شکل ۳-۲) الکتروفورز محصولات PCR ۱۸۲٤ جفت باز بر روی ژل آگارز..... ٥٦
شکل ۳-۳) الکتروفورز محصولات PCR پرایمر IVSII-1M,N بر روی ژل آگارز..... ٥٧
شکل ۳-٤) الکتروفورز محصولات PCR پرایمر 36/37(-T)M,N بر روی ژل آگارز..... ٥٧
شکل ۳-٥) الکتروفورز محصولات PCR پرایمر IVSI-110M,N بر روی ژل آگارز..... ٥٨
شکل ۳-٦) الکتروفورز محصولات PCR پرایمر IVSI-5M,N بر روی ژل آگارز..... ٥٨
شکل ۳-۷) دیاگرام جهش هموزیگوت IVSII-1(G>A) ٦۰
شکل ۳-۸) دیاگرام جهش هموزیگوت cd36/37(-T) ٦۰
شکل ۳-۹) دیاگرام جهش هموزیگوت 5UTR28(A>C) ٦۰
شکل ۳-۱۰) دیاگرام جهش هموزیگوت IVSI-6(T>C) ٦۰

فصل اول :

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

پیشگفتار

بسیاردردناک است که بدانید کودک شما به یک بیماری لاعلاج مبتلا شده است و دردناکترآنکه متوجه شوید خود شما مسئول رنج ودرد او هستید.

بتاتالاسمی یک بیماری ارثی وخیم است که ده‌ها هزار نفر را مبتلا کرده و شایع‌ترین بیماری اتوزومی تک ژنی در کل دنیاست. این بیماری در ایالات متحده بسیار نادر است با این حال اولین‌بار یک پزشک اطفال آمریکایی به نام توماس بی کولی[1] در سال۱۹۲۵ این بیماری را کشف کرد (۱). او متوجه کودکانی شد که در سال اول زندگی دچار کم خونی شدید و تورم طحال پیش رونده بودند و پس از آن بیماری را آنمی کولی نامیدند (۱).

سپس در سال ۱۹۳٦ دو نفر به نام‌های جورج ویپل[2] و لسلی بردفورد[3] هر دو از آمریکا کشف کردند تمام اختلالاتی که به عناوین مختلف از جمله آنمی وان جاکسون، آنمی طحالی، آنمی کولی، آنمی مدیترانه‌ای و اریتروبلاستوز همگی ماهیت یکسانی داشته و اغلب در بیمارانی دیده می‌شوند که از منطقه مدیترانه آمده‌اند. بنابراین بیماری تالاسمی نامیده شد که از نام یونانی تالاسا[4] به معنی دریا گرفته شده است.

تالاسمی شایع‌ترین اختلال ژنتیکی در دنیاست. حدود ۳٪ جمعیت جهان (۱۵۰ میلیون نفر) ناقل جهش‌های بتاتالاسمی هستند (۲).

تالاسمی در ٦۰ کشور جهان با شیوع بالا یافت شده است و هر جمعیت پرخطر طیف جهش‌های خاص خود را دارد که معمولاً بین ۵ تا ۱۰ نوع می‌باشند و این بررسی جهش‌ها در هر منطقه را آسانتر کرده است (۲).

---

[1] Thomas B cooley
[2] George whipple
[3] Lesley Bradford
[4] θαλασσα

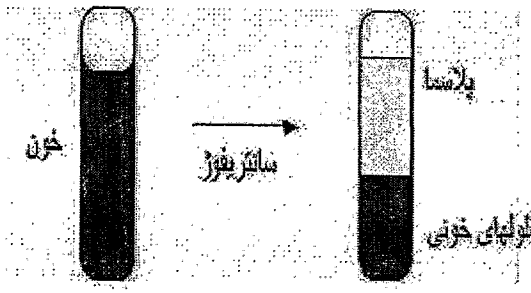
در مناطق مدیترانه‌ای، قسمت‌هایی از شمال و غرب افریقا، جنوب شرقی آسیا، خاورمیانه، شبه قاره هند و خاور دور جنوبی شیوع بالایی دارد به طوری که این مناطق را با هم کمربند تالاسمی[1] می‌نامند. در کشورهای غربی تالاسمی اغلب در افرادی دیده می‌شود که منشأ خانوادگی آن‌ها از مناطق تالاسمی خیز بوده است (۶-۳). به عنوان مثال حدود هزار مورد بتاتالاسمی ماژور در ایالات متحده وجود دارد و اغلب آن‌ها کودکانی هستند که مُنشأ خانوادگی‌شان به مناطق مدیترانه‌ای، آسیایی هندی، جنوب آسیایی یا چینی تعلق دارد. این تعداد حتی کمتر از نصف تعداد بیماران بتاتالاسمی در استان فارس در جنوب ایران می‌باشد.

بتاتالاسمی شایع‌ترین بیماری وراثتی در ایران است (۷). بیش از دو میلیون ناقل بتاتالاسمی در ایران زندگی می‌کنند (۷). به دلیل این که جمعیت ایران مخلوطی از قومیت‌های متفاوت است ضروریست که فراوانی و نحوه‌ی توزیع جهش‌ها در قسمت‌های مختلف کشور تعیین شود. طیف جهش‌های بتاتالاسمی در اغلب نقاط دنیا تعیین شده و در ایران نیز این طیف در برخی قومیت‌ها تعیین شده اما اغلب این مطالعات بر روی تعداد کمی از بیماران بوده است (۱۲-۸). در این تحقیق سعی بر آن شده تا با بررسی طیف جهش‌های بتاتالاسمی در یک جمعیت بزرگتر فراوانی و توزیع جهش‌ها به طور دقیق‌تری تعیین گردد. به‌کارگیری نتایج این‌گونه تحقیقات در غربالگری زوج‌های پرخطر و تشخیص‌های پیش از تولد می‌تواند کمک شایانی در غلبه بر این مشکل بالینی بزرگ باشد.

[1] Thalassemia belt

مشتقات تشکیل دهنده‌ی خون

خون مایعی لزج است که بخشی از آن را مایعی به نام پلاسما و بخش دیگر را عناصر جامد معلق تشکیل می‌دهد. بخش جامد خون شامل اریتروسیت‌ها[1] یا گلبول‌های قرمز خون، لوکوسیت‌ها[2] یا گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها است (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱) خون از دو بخش مایع (پلاسما) و جامد (سلول‌های خونی) تشکیل شده است. پلاسما را می‌توان با رسوب سلول‌های خونی به‌دست آورد.

گلبول‌های قرمز یا اریتروسیت‌ها سلول‌هایی هستند که در انسان‌ها و جانوران خونگرم دارای پروتوپلاسم همُوژن اما بدون هسته هستند. غشای آن‌ها از مجموعه‌ای از لیپو پروتئین‌ها تشکیل یافته که به مواد کلوئیدی و یون پتاسیم یا یون سدیم غیر قابل نفوذ است اما به یون کلر و بی‌کربنات و H^+ و OH^- نفوذپذیر است. ترکیب مواد معدنی اریتروسیت‌ها و پلاسما مشابه هم نیستند. مقدار پتاسیم گلبول‌های قرمز انسان بیشتر از سدیم می‌باشد در حالی که نسبت این نمک‌ها در پلاسما برعکس است. هموگلوبین ۹۰ درصد ماده خشک گلبول‌های قرمز را تشکیل می‌دهد. در حالی که پروتئین‌ها ، لیپیدها و گلوکز و نمک‌های معدنی ده درصد بقیه را به خود اختصاص می‌دهند. تعیین تعداد

[1] Erythrocytes
[2] Leukocytes

لیپیدها و گلوکز و نمک‌های معدنی ده درصد بقیه را به خود اختصاص می‌دهند. تعیین تعداد اریتروسیت‌ها در خون اهمیت زیادی در فیزیولوژی و در کلینیک دارد. در حدود ۵/۵ میلیون گلبول قرمز در میلی‌متر مکعب خون یک مرد سالم و ٤/۵ میلیون در میلی‌متر مکعب خون در یک زن سالم وجود دارد.

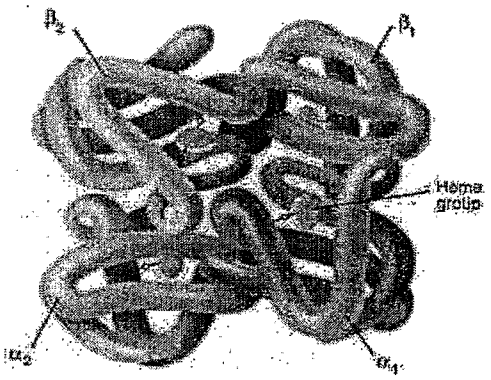
مشخصات گلبول‌های قرمز

قطر گلبول‌های قرمز بین ۷/۵ – ۷/۲ میکرون و حجم متوسط هریک از آنها ۹۰ – ۸۸ میکرون مکعب است. ضخامت آن‌ها در ضخیم‌ترین قسمت ۲ میکرون و در وسط یک میکرون است. از روی اندازه‌ی هر اریتروسیت و تعداد کل آن‌ها می‌توان مساحت کلی گلبول‌های قرمز در بدن را محاسبه نمود. چون جذب و آزاد شدن اکسیژن یعنی تبادلات آن در این سطح صورت می‌گیرد از این نظر این رقم واجد اهمیت است. زیرا تبادل اکسیژن عمل اصلی فیزیولوژیک گلبول‌های قرمز است. مجموع کل مساحت گلبول‌های قرمز در خون انسان به‌طور متوسط ۳۵۰۰ – ۳۰۰۰ متر مربع است که این مقدار ۱۵۰۰ برابر سطح بدن می‌باشد. شکل خاص گلبول قرمز به وسیع بودن این سطح کمک می‌کند. گلبول‌های قرمز انسان پهن و در مرکز مقعرالطرفین هستند (شکل ۱-۲). بدین ترتیب هیچ نقطه‌ای از سلول بیشتر از ۸۵ درصد میکرون از سطح آن فاصله ندارد در صورتی که یک شکل کروی ۲/۵ میکرون از سطح فاصله دارد و کل سطح ۲۰ درصد کمتر می‌شود. این نسبت واقعی بین سطح و حجم اجزای گلبول‌های قرمز عمل انتقال اکسیژن را از اندام‌های تنفسی به سلول‌ها آسان‌تر می‌سازد.

شکل ۱-۲) گلبول‌های قرمز مقعرالطرفین

ساختمان و عملکرد هموگلوبین

هموگلوبین یک مولکول پیچیده شیمیایی (با وزن مولکولی ۶۸۰۰۰ دالتون) است. این مولکول تترامر بوده و هر زیر واحد آن حاوی یک گروه هِم آهن‌دار و یک زنجیره‌ی پپتیدی به‌نام گلوبین می‌باشد. هِم یک تتراپیرول حلقوی است. شبکه گسترده پیوندهای دوگانه مزدوج در مولکول هِم موجب جذب نور سرپایین طیف مرئی می‌شود و لذا آن را قرمز پررنگ می‌سازد. تتراپیرول‌ها از چهار مولکول پیرول ساخته شده‌اند که با چهار پل α- متیلن در یک صفحه به هم وصلند. یک اتم آهن فرو در مرکز این حلقه‌ی مسطح قرار دارد. اتم آهن می‌تواند با اکسیژن ترکیب شده و یا آن را از دست بدهد. ظرفیت آهن (Fe^{+2}) بعد از ترکیب با اکسیژن تغییر نمی‌کند و همچنان دو ظرفیتی باقی می‌ماند (۱۳) (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳) نمایی از موقعیت مولکول هم در هموگلوبین. هموگلوبین حامل اکسیژن در خون مهره‌داران است و از چهار زنجیره‌ی پپتیدی که دو به دو عیناً مثل هم هستند تشکیل شده است. هر زیرواحد دارای یک زنجیره‌ی پپتیدی و یک گروه هِم حاوی آهن است که توسط آن به حمل اکسیژن می‌پردازد. زنجیره‌های پپتیدی دارای دو خانواده آلفا و شبه بتا هستند و هر مولکول هموگلوبین از دو زیر واحد از خانواده آلفا و دو زیر واحد از خانواده شبه بتا تشکیل می‌شود.

زنجیره‌های پلی پپتیدی هموگلوبین بسته به نوع آن متفاوت هستند. از انواع آن‌ها می‌توان آلفا، بتا، گاما و دلتا را نام برد. ساختمان تترامر هموگلوبین‌های شایع عبارتنداز: HbA (هموگلوبین اصلی بالغین) به صورت $\alpha_2\beta_2$, HbF (هموگلوبین جنینی) به صورت $\alpha_2\gamma_2$ و HbA2 (هموگلوبین فرعی بالغین) به صورت $\alpha_2\delta_2$.

اگرچه طول کلی پلی‌پپتیدهای آلفا (۱٤۱ اسیدآمینه) و بتا (۱٤٦ اسیدآمینه) شبیه هم هستند ولی ژن حامل رمز آنها و نیز ساختمان اول آن‌ها متفاوت است. در صورتی که ساختمان اول زنجیره‌های بتا، گاما و دلتا در هموگلوبین انسانی بسیار حفظ شده و مشابه هستند.

ژن کدکننده‌ی زنجیره‌ی α بر روی کروموزوم ۱٦ قرار داشته در حالی که ژن بتاگلوبین انسانی بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. این ژن دارای طول ۱/٦ کیلوباز بوده و حاوی سه اگزون و دو اینترون است.

هموگلوبین نقش مهمی در حمل و نقل گازهای خون به ویژه اکسیژن در موجود زنـده را دارد. هموگلوبین گلبول‌های قرمز مهره داران دو عمل اصلی انتقالی دارد:

۱- حمل اکسیژن مولکولی از اندام تنفسی به بافت‌های محیطی

۲- حمل دی اکسیدکربن و پروتون‌ها از بافت‌های محیطی به اندام تنفسی جهت دفع

به هر مولکول هموگلوبین چهار مولکول اکسیژن (یکی به هرِهم) متصل می‌شود. منحنی اشباع اکسیژن سیگموئیدی است زیرا اتصال هر مولکول اکسیژن باعث سهولت اتصال مولکول‌هـای اکـسیژن بعـدی می‌شود. یعنی کینتیک هموگلوبین از نوع اتصال مشارکتی است. این خاصـیت بـه هموگلـوبین اجـازه می‌دهد تا در اندام تنفسی به حداکثر مقدار اکسیژن متصل شود و در بافت‌هـای محیطـی نیـز حـداکثر مقدار اکسیژن را آزاد نماید. هموگلـوبین پـس از آزادسـازی اکـسیژن در بافـت‌هـا مـستقیماً بـه دی-اکسیدکربن متصل شده و آن را به ریه‌ها منتقل می‌کند. حدود ۱۵٪ دی اکسیدکربن با هموگلوبین و بـه نام کربوهموگلوبین در خون حمل می‌شود (۱۳).

تولید گلبول‌های قرمز

عمر متوسط گلبول‌های قرمز خون ۱۲۰ روز است. برای این که میزان گلبول‌های قرمز در خون ثابت بماند باید در هر ثانیه حدود یک میلیون گلبول قرمز در مغز استخوان ساخته شود. گلبول‌های قرمز در دوره جنینی در کبد و طحال و گره‌های لنفاوی ساخته می‌شوند. اما در ماه‌های آخر دوره جنینی و پس از تولد تنها در مغز استخوان به‌وجود می‌آیند. در سال‌های اول پس از تولد همه استخوان‌ها گلبول قرمز می‌سازند ولی از حدود پنج سالگی به بعد تولید گلبول قرمز در استخوان‌های دراز کاهش می‌یابد و سپس متوقف می‌شود و از آن به بعد بیشتر گلبول‌های قرمز در مغز استخوان‌های ستون مهره‌ها ، سر ، سینه و لگن تولید می‌شوند.

در مغز استخوان بافت زاینده‌ای وجود دارد که با چند تقسیم سلولی گلبول‌های قرمز را می‌سازد. سلول‌های زاینده در ضمن این تغییرات هسته خود را از دست می‌دهند و مقدار زیادی هموگلوبین در سیتوپلاسم خود می‌سازند. فعالیت ماهیچه‌ای ، صعود به ارتفاعات و گرم شدن هوا ، تولید گلبول‌های قرمز را افزایش می‌دهند. سلول‌های مولد گلبول‌های قرمز در مغز استخوان نسبت به عواملی مانند اشعه‌های زیان آور مانند اشعه ایکس بسیار حساس می‌باشند. و بافت مغز استخوان نخستین بخش بدن است که در مقابل اشعه ایکس از کار می‌افتد. کمبود ویتامین B12 و آهن نیز باعث کاهش تولید گلبول‌های قرمز می‌شود.

سرعت رسوب گلبول‌های قرمز

اگر به خون ماده ضد انعقاد اضافه شود و در ظرفی بی‌حرکت باقی بماند گلبول‌های قرمز آن پس از مدتی رسوب خواهند کرد. سرعت رسوب با روش‌های خاصی اندازه‌گیری می‌شود که بر حسب میلی‌متر در ساعت اندازه‌گیری می‌شود و این سرعت در مردان، زنان، اطفال و زنان حامله متفاوت است. بدین ترتیب اندازه‌گیری آن ارزش تشخیصی دارد. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز و چسبیدن آن‌ها به یکدیگر به شکل منظم است. در اندازه‌گیری آن عواملی چون تغییر محتوای پروتئین‌های خون، تغییر گلوبولین و غیره بر سرعت رسوب آن‌ها اثر می‌گذارد.

همولیز

همولیز یعنی تخریب یا شکسته شدن غشای گلبول‌های قرمز و آزاد شدن هموگلوبین به پلاسمای خون که سبب قرمز و شفاف شدن پلاسما می‌شود. غشای تخلیه شده از هموگلوبین را شبه خونی یا اجسام فانتومی می‌نامند. همولیز ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلفی مثل فشار اسمزی، مواد شیمیایی مانند الکل، سم مارها و همولیزین[1] و تزریق نامتجانس انجام شود.

کم‌خونی

کم خونی به معنای کاهش مقدار گلبول‌های قرمز یا هموگلوبین در خون است. کم‌خونی‌های شایع بر اثر اختلال در ساخت هموگلوبین (مثل فقرآهن) یا اختلال در تولید گلبول‌های قرمز (مثل کمبود اسیدفولیک یا ویتامین B_{12}) ایجاد می‌شوند.

کم‌خونی همولتیک عمدتاً به دنبال تشکیل هموگلوبین‌های ناپایدار ایجاد می‌شود (۱۳). در مواردی خاص مثل کم‌خونی داسی شکل و HbC هموگلوبین‌های پایدار نیز منجر به کم‌خونی همولتیک می‌گردند (شکل ۱-٤).

[1] Hemolysin