

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	13
2.	Die Strukturen normaler Hämoglobine	14
2.1.	Die verschiedenen Hämoglobintypen des Menschen	14
2.2.	Das Häm	16
2.3.	Das Globinmonomere	18
2.4.	Die Häm-Globin-Bindung	18
2.5.	Das Hämoglobintetramere	21
3.	Funktion des Hämoglobins	23
3.1.	Sauerstofftransport	27
3.1.1.	Oxygenierung und Desoxygenierung des Hämoglobins	27
3.1.2.	Einfluß physiologischer Faktoren auf die Sauerstoffaffinität	30
3.1.2.1.	2,3-Diphosphoglycerinsäure	30
3.1.2.2.	Bohr-Effekt	32
3.2.	Kohlendioxidtransport	34
3.3.	Kohlenmonoxydbindung	35
3.4.	Funktionelle Bedeutung der einzelnen Aminosäuren der α - und β -Globinketten	35
4.	Strukturvarianten des Hämoglobins	44
4.1.	Genmutationen und ihre molekularen Konsequenzen für das Polypeptid	45
4.2.	Hämoglobinvarianten der verschiedenen Polypeptidketten	47
4.3.	Molekulargenetik der Hämoglobinvarianten	57
4.3.1.	Basenpaarsubstitutionen in Aminosäure-spezifischen Codonen	57
4.3.2.	Mutationen im Terminationscodon	59
4.3.3.	Intragenische Segmentmutationen	60
4.3.3.1.	Intragenische Deletionen	60

4.3.3.2.	Intragenische Additionen	64
4.3.4.	Frameshift-Mutationen	64
4.3.5.	Intergenische Mutationen	66
4.3.5.1.	$\delta\beta$ - und $\beta\delta$ -Fusionshämoglobine (Lepore- und Anti- lepore Hämoglobine)	66
4.3.5.2.	$\gamma\beta$ -Fusionshämoglobine (Hb Kenya, Hb Steinheim)	69
4.4.	Genetik der Hämoglobinvarianten	70
5.	Pathophysiologie der Hämoglobinvarianten	73
5.1.	Hämoglobine mit Aggregationsneigung	74
5.1.1.	HbS (β 6 Glu \rightarrow Val)	74
5.1.1.1.	Sichelzellanämie, Sichelzellmerkmal	74
5.1.1.2.	Das Sichelphänomen	75
5.1.1.3.	Klinik	78
5.1.2.	HbC (β 6 Glu \rightarrow Lys)	80
5.2.	Hämoglobine mit Präzipitationsneigung (instabile Hämoglobine)	81
5.2.1.	Molekularpathologie	81
5.2.1.1.	Aminosäuresubstitutionen in der Nachbarschaft zum Häm	82
5.2.1.2.	Störungen in der Sekundärstruktur der Globin- ketten	82
5.2.1.3.	Aminosäuresubstitutionen im Inneren der Globin- monomere	83
5.2.1.4.	Aminosäuredeletionen	83
5.2.1.5.	Kettenverlängerung	83
5.2.2.	Pathophysiologie	84
5.3.	Hämoglobine mit veränderter O ₂ -Affinität	85
5.3.1.	Hämoglobine mit erniedrigter O ₂ -Affinität	85
5.3.2.	Hämoglobine mit erhöhter O ₂ -Affinität	86
5.3.2.1.	Varianten mit Aminosäuresubstitutionen in der $\alpha_1\beta_2$ -Kontaktzone	87
5.3.2.2.	Varianten mit Aminosäuresubstitutionen im C- terminalen Ende der β -Kette	88
5.3.2.3.	Varianten mit Aminosäuresubstitutionen im Häm- Kontaktbereich	89
5.3.2.4.	Varianten mit Aminosäuresubstitutionen an der Oberfläche	89
5.4.	Methämoglobinämien	90

5.4.1.	Enzymopathische Methämoglobinämie	90
5.4.2.	Hämoglobinopathische Methämoglobinämie	91
6.	Molekulargenetik der Hämoglobinsynthese	94
6.1.	Ontogenese der Hämoglobinbildung	94
6.1.1.	Synthese der Polypeptidketten	96
6.1.2.	Die Umschaltung vom fetalen zu adultem Hämoglobin	98
6.2.	Die Globingene	99
6.2.1.	Anzahl der Globingene	99
6.2.1.1.	Duplikation der α -Globingene	100
6.2.1.2.	Anzahl der γ -Globinloci	102
6.2.2.	Chromosomale Lokalisierung der Globingene	104
6.2.2.1.	Kopplungsbeziehungen	104
6.2.2.2.	Lage und Struktur der Globingene	105
6.3.	Nukleotidsequenzen der Globin mRNAs	105
6.3.1.	Struktur der α - und β -Globin mRNAs	106
6.3.2.	Sequenzaufklärung von Globin mRNAs	107
6.3.2.1.	Methodik	107
6.3.2.2.	Nukleotidsequenz der α - und β -Globin mRNAs	108
6.3.2.3.	Die mRNAs von Hb Cranston, Hb Tak und Hb S	109
7.	Thalassämien	110
7.1.	α -Thalassämien	110
7.1.1.	Molekularpathologie und Genetik	111
7.1.2.	Klinik	113
7.1.3.	Pathophysiologie	115
7.2.	β -Thalassämien	115
7.2.1.	Molekularpathologie und Klinik	116
7.2.2.	Pathophysiologie	118
7.3.	“Interacting thalassemia”	119
7.4.	Häufigkeit von α - und β -Thalassämien	119
7.5.	γ -Thalassämie	120
7.6.	δ -Thalassämie	121
7.7.	$\beta\delta$ -Thalassämien und Lepore-Hämoglobine	121
7.8.	Hereditäre Persistenz von HbF und Hb Kenya	122
8.	Evolution der Polypeptidketten des Hämoglobins	124
9.	Literatur	127
10.	Sachregister	131