

**Regulacja syntezy hemu:**

- nieobecność hemu zwiększa znacznie szybkość gromadzenia ALA-S
- hem działa jako ujemny regulator gromadzenia się syntazy ALA (ALA-S)
- być może zachodzi również hamowanie aktywności ALA-S przez hem
- żelazo i liczne ksenobiotyki (metabolizowane w wątrobie przez cyt. P450) indukują syntezę ALA-S
- steroidy ułatwiają gromadzenie ALA-S wywołane *in vivo* lekami
- glukoza i hematyna zapobiegają indukowanemu przez leki gromadzeniu ALA-S

Enzym	Nazwa porfirii	Częstość	objawy		mocz		kał
			neuroł.	skórne	PBG	uro-	kopro- lub proto-
syntaza porfobilinogenowa	porfiria z niedoborem dehydratazy ALA	4 przyp.	+	-	-	-	-
syntaza uroporfirynogenowa I	porfiria ostra przerywana	50-100 /mln	+	-	+	+	-
kosyntaza uroporfirynogenowa III	wrodzona porfiria erytropoetyczna	< 200 przyp.	-	+	-	+	-
dekarboksylaza uroporfirynogenowa	porfiria skórna późna (nabyta i dziedziczna)	prawdop. najczęs.	-	+	-	+	-
oksydaza kopro-porfirynogenowa	koproporfiria wrodzona	<< 50-100/mln	+	+	+	+	+
oksydaza proto-porfirynogenowa	porfiria mieszana	13/mln	+	+	+	+	+
ferrechelataza (syntaza hemowa)	protoporfiria erytropoetyczna	300 przyp. do 1976r.	-	+	-	-	+

**Efekt homotropowy**

- efekt wywołany oddziaływaniami allosterycznymi między identycznymi ligandami. Przykładem takiego efektu jest kooperatywne wiązanie O<sub>2</sub> z hemoglobina.

**Efekt heterotropowy**

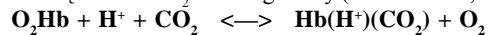
- efekt wywołany oddziaływaniami allosterycznymi między różnymi ligandami. Przykładem takiego efektu jest wywołane obecnością H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub> i BPG zmniejszenie powinowactwa hemoglobiny do tlenu.

**Efekt Bohra**

- sprzężenia występujące między wiązaniem O<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> i CO<sub>2</sub>.

- obecność większych ilości CO<sub>2</sub> i H<sup>+</sup> w naczyniach włosowatych czynnych metabolicznie tkanek sprzyja uwalnianiu tlenu z utlenowanej hemoglobiny (Christian Bohr, 1904)

- duże stężenie tlenu w pęcherzykach płucnych powoduje usunięcie H<sup>+</sup> i CO<sub>2</sub> z hemoglobiny (J.S. Haldane, 1914)



**Talasemie**

- grupa przewlekłych, wrodzonych, mikrocytowych niedokrwistości charakteryzujących się wadliwą syntezą Hb i nieefektywną erytropoezą. Są jednymi z najczęstszych wrodzonych zaburzeń u człowieka.

**α-thalassaemia** - brak lub upośledzona synteza łańcuchów α => nadmiar łańcuchów (β i γ => tworzenie HbH (β<sub>4</sub>) i Hb<sub>Bart</sub> (γ<sub>4</sub>))

maior		- „brak” 4 genów- letalna; zgon płodu lub noworodka (u noworodka 80% Hb <sub>Bart</sub> )
		- „brak” 3 genów - przewlekła niedokrwistość hemolityczna (u noworodka 20-40% Hb <sub>Bart</sub> , później „przejście” w HbH)
minor		- „brak” 2 genów- bezobjawowa łagodna lub umiarkowana niedokrwistość (1-10% Hb <sub>Bart</sub> , później HbH)
		- „brak” 1 genu - bezobjawowo

**β-thalassaemia** - heterogenna etiologicznie grupa chorób;

na ogół zaburzenie na etapie obróbki mRNA i transportu do cytoplazmy => wyrównawcza synteza łańcuchów δ i γ => tworzenie HbA<sub>2</sub> i HbF

- **maior** (homozygota) - ciężka niedokrwistość mikrocytowa niedobarwliwa (HbF nawet do 90%, HbA<sub>2</sub>>3%; zgon w ciągu kilku miesięcy lub kilku lat)

- **minor** (heterozygota) - bezobj. łag. lub umiark. niedokrw. mikrocytowa niedobarwliwa (podwyższona HbA<sub>2</sub> ok. 2x; HbF 2-5%, rzadko 20-30%)

**Porfirie**

- grupa zaburzeń syntezy hemu spowodowanych zmniejszeniem lub brakiem aktywności enzymów katalizujących poszczególne etapy jego biosyntezy. W rezultacie wytwarzane są w nadmiernych ilościach porfiryne lub ich prekursorzy (ALA i PBG), które gromadzą się w tkankach lub są wydalane z moczem i kałem.

Nie występują powszechnie, ale należy brać pod uwagę przy diagnostyce różnicowej ostrego brzucha lub różnorodnych zaburzeń o charakterze neuropsychicznym.

Podstawowe objawy kliniczne (mechanizm powstawania):

- nagromadzenie ALA i PBG => hamujący wpływ na aktywność ATPazy w tk. nerwowej i/lub wychwytywanie ALA przez mózg toksyczny wpływ na nn. brzuszne i OUN => bóle brzucha i objawy neuropsychiczne Obraz kliniczny: nudności, wymioty, bóle brzucha, zakłócona

motoryka jelit (biegunki i zaparcia, niedrożność jelit), dyzuria, hipotonia mięśniowa i niewydolność oddechowa często prowa-dząca do zgonu, neuropatia czuciowa, napady padaczkowe

nagromadzenie porfiryngenów => utlenienie do porfiryne, które pod wpływem światła widzialnego o dł. fali ok. 400 nm przechodzą w stan wzbudzenia i reagują z O<sub>2</sub> wytwarzając wolne rodniki => uszkodzenie lizosomów i innych organelli => uwolnienie enzymów zmiany w skórze aż do powstawania blizn

Obraz kliniczny: łamliwość skóry, pęcherze, strupy, powstawanie blizn, zmiany twardzinopodobne, przebarwienia i odbarwienia, hypertrychoza