

Emoglobina e Mioglobina

Trasporto e riserva di Ossigeno

Trasporto dell'ossigeno

- In tutti gli animali superiori, il metabolismo è aerobico
- L'energia che si può estrarre dal glucosio è 15 volte più elevata in presenza di ossigeno che in assenza
- Assunzione diretta di O₂ efficace solo in organismi unicellulari
- Proteine deputate al trasporto e deposito dell'ossigeno

Come viene trasportato l'ossigeno nel sangue?

- 98,5% dell'O₂ del sangue è legato a Hb (Emoglobina)
- 1,5% è fisicamente disciolto nel plasma
- I meccanismi di trasporto devono essere reversibili:
 - legame dell'O₂ a livello polmonare e rilascio a livello tissutale
 - e viceversa per la CO₂

Come viene trasportato l'ossigeno nel tessuto muscolare?

La Mioglobina (Mb) presente all'interno del muscolo ne favorisce il trasporto dell'O₂

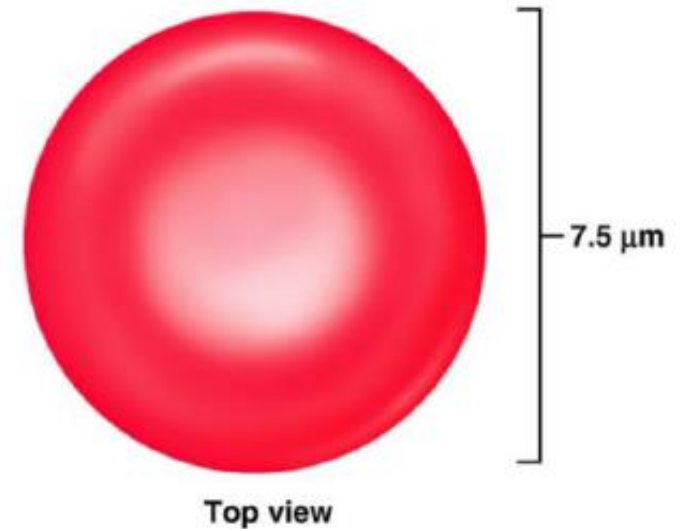
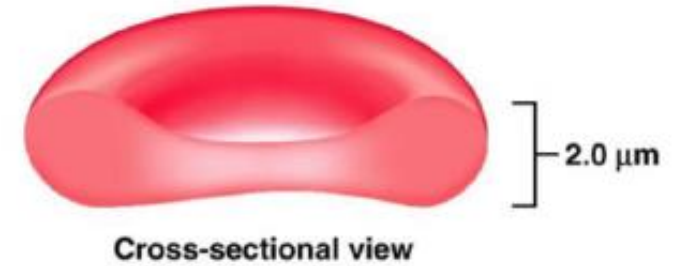
Emoglobina

Cellule prive di nucleo

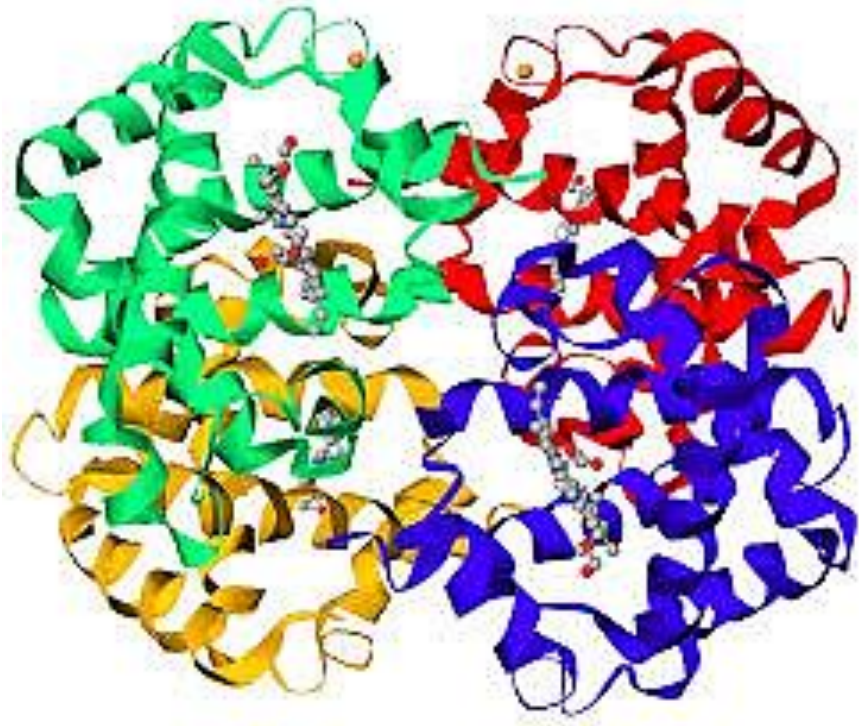
Prodotti dal midollo osseo

Emivita di 120 giorni

Contengono Emoglobina



Emoglobina



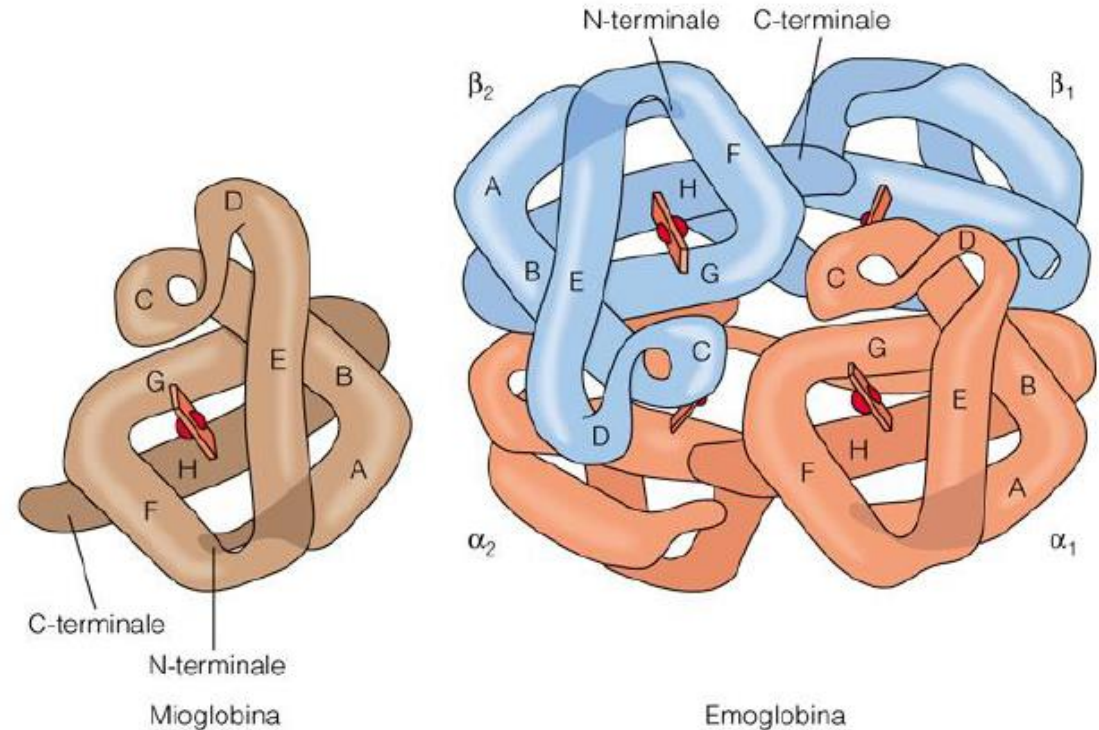
Questa proteina è costituita da **quattro subunità** che circondano quattro ***gruppi eme***, strutture ad anello contenenti ferro che possono legare l'ossigeno.

Emoglobina

- Associazione di più subunità con legami deboli
- Proteina allosterica
- 4 subunità globulari: 2 alfa e 2 beta unite da interazioni non covalenti
- Ogni subunità contiene un gruppo Eme legato covalentemente alla tasca idrofobica

Mioglobina

- Una subunità
- L'unica subunità contiene un gruppo Eme legato covalentemente alla tasca idrofobica

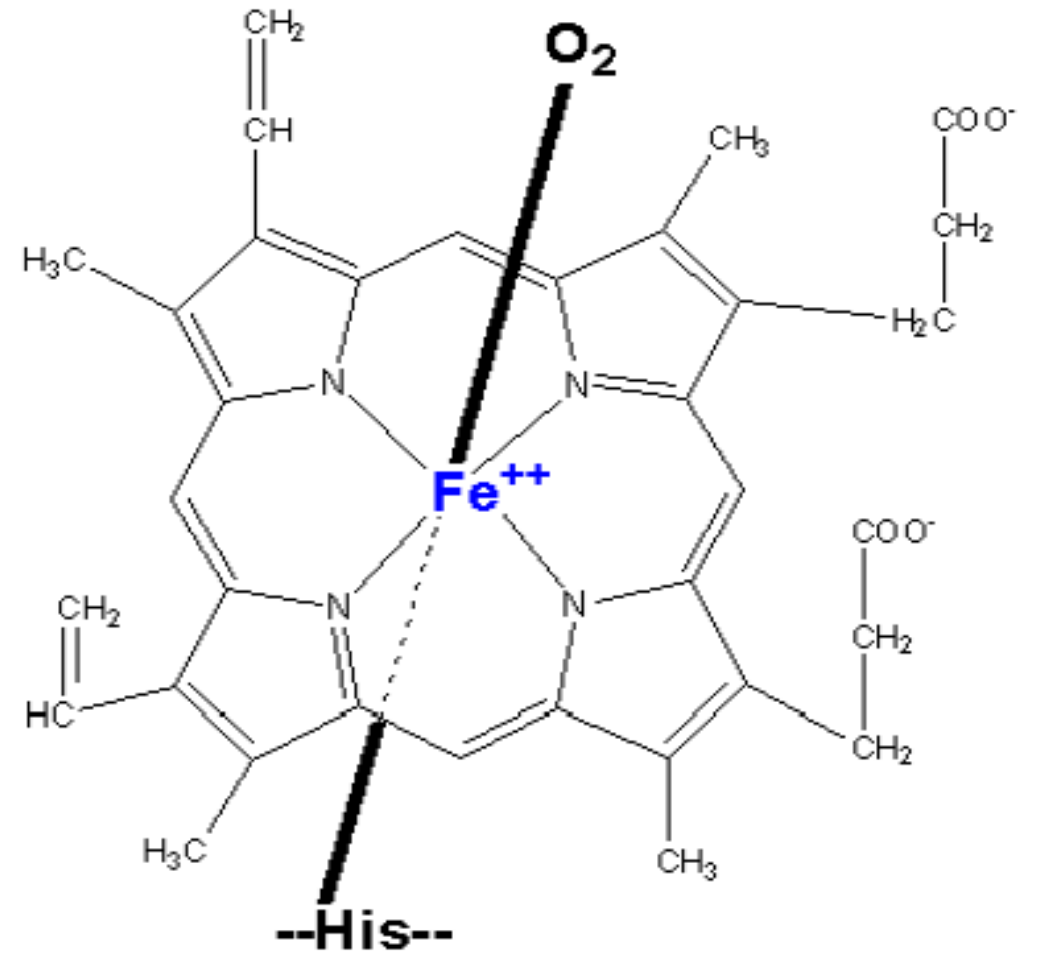


Gruppo Eme o protoporfirina IX:

Anello tetrapirrolico

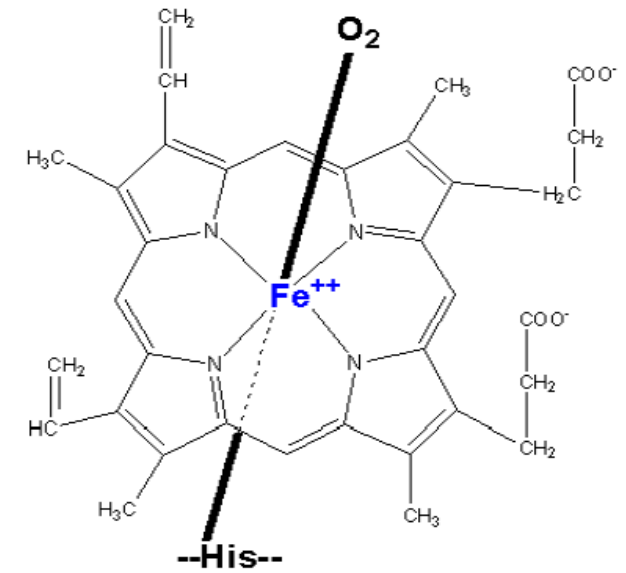
Fe²⁺ forma sei legami di coordinazione:

- Lega i 4 atomi di Azoto (N);
- Legame con O₂;
- Legame con Istidina prossimale



Gruppo Eme o protoporfirina IX:

- Protoporfirina IX legato non covalentemente all'Hb
- Accomodato in un tasca idrofobica
- Non protegge il Fe^{2+} dall'ossidazione dovuta all'elevata concentrazione di O_2 nei globuli rossi



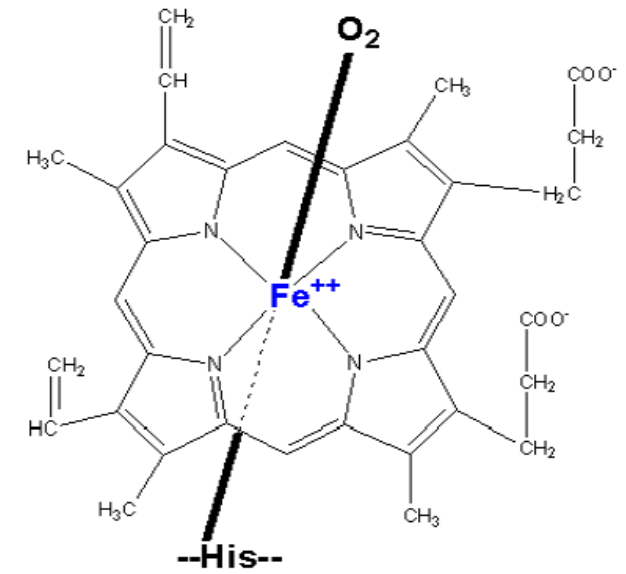
Il Fe^{2+} tende spontaneamente ad ossidarsi a Fe^{3+} : **Metemoglobina**

L' O_2 lega solo il Fe^{2+}

Sistemi enzimatici che evitano l'ossidazione di Ferro

Gruppo Eme o protoporfirina IX:

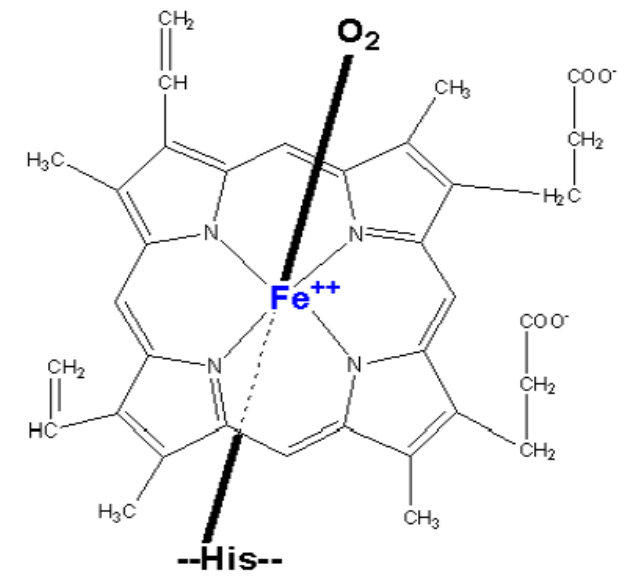
- Protoporfirina IX legato non covalentemente all'Hb
- Accomodato in un tasca idrofobica
- Il Fe^{2+} lega anche la CO con affinità 300 volte superiore rispetto al legame con O_2



Terapia: ventilazione O_2 100%

Fumo di sigaretta: CO occupa il posto dell' O_2

Hb e CO (Monossido di carbonio) = Carbosiemoglobina



- CO sottoprodotto del nostro metabolismo
- Carbosiemoglobina < 1% = condizioni fisiologiche
- Carbosiemoglobina > 10% nei fumatori

Hb vs Mb: come le differenze strutturali incidono su quelle funzionali

Mb

Alta affinità per l'O₂

Proteina di deposito

Localizzata nel muscolo scheletrico

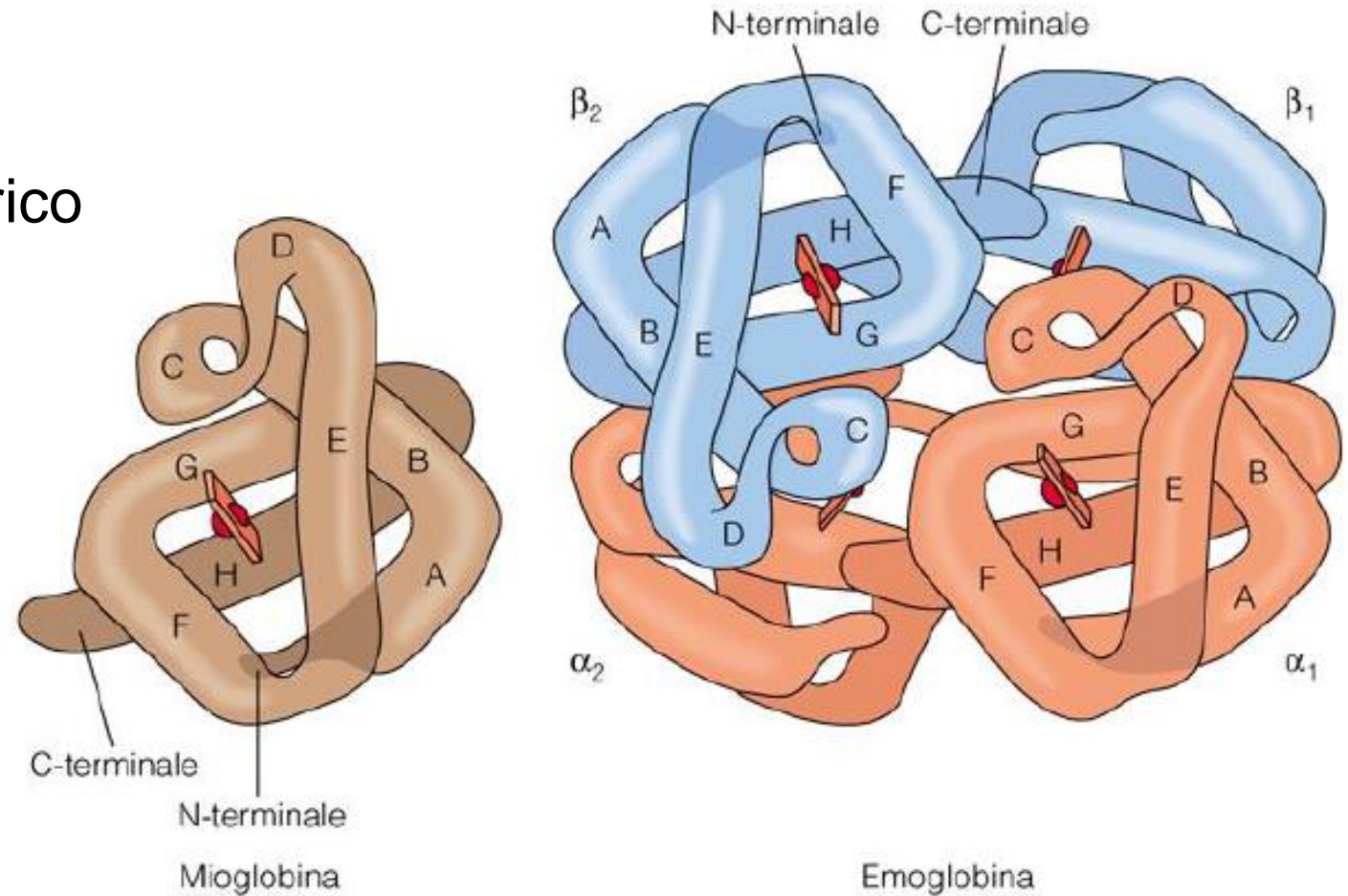
Hb

Bassa affinità per l'O₂

Proteina di trasporto

Localizzata nel globulo rosso

Cooperatività e allosterica



L'aria in cui viviamo

Miscela N₂ (1%), O₂ (20%), CO₂

Pressione di 76mm Hg

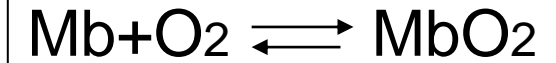
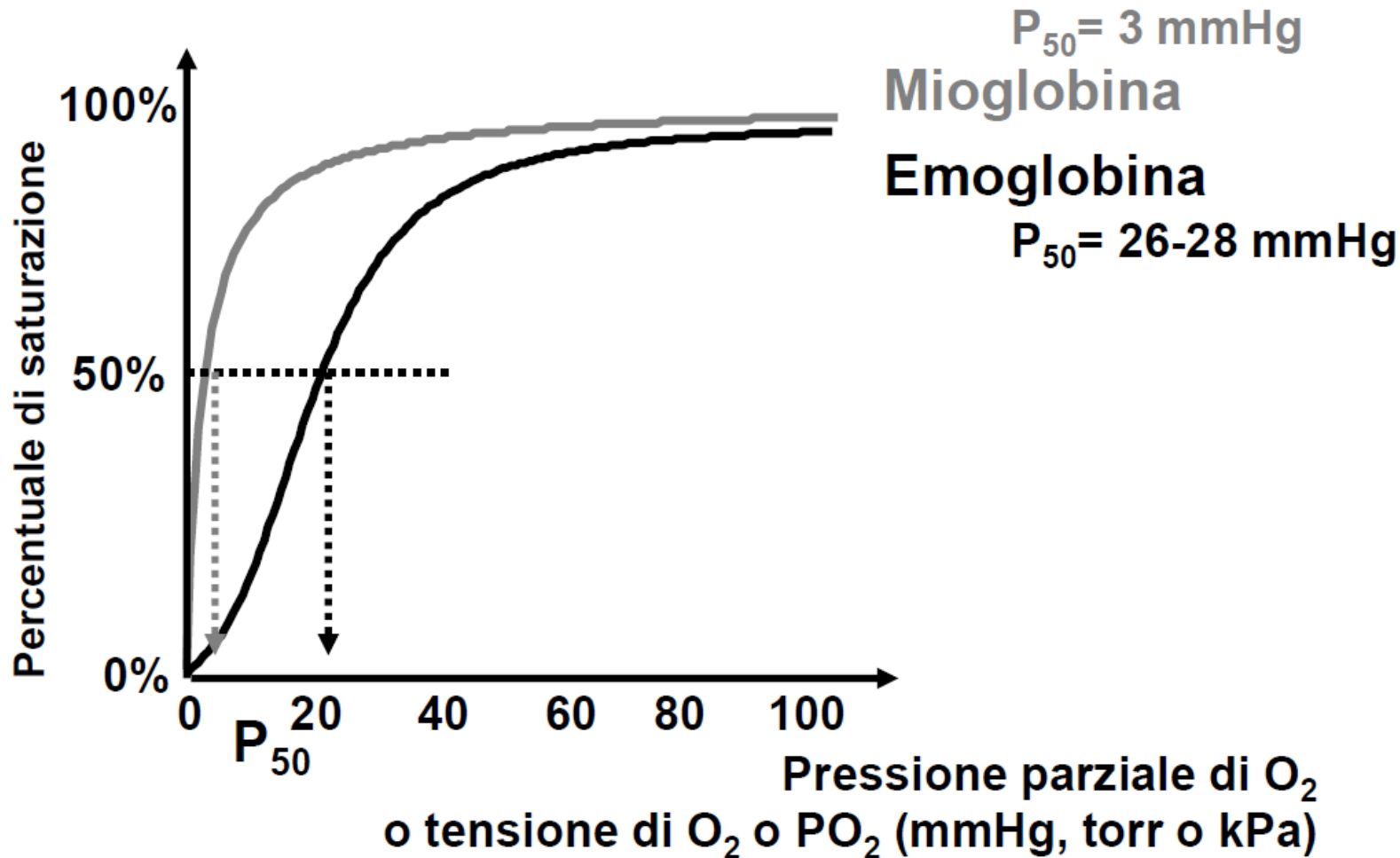
Pressione O₂ circa 150mm Hg (20%)

Pressione polmonare = 100mm Hg

Pressione altri tessuti = 30-40 mm Hg

Hb vs Mb: come le differenze strutturali incidono su quelle funzionali

Curva di saturazione per O₂



Mb=curva iperbolica

Hb=curva sigmoide

Fattori che influenzano il comportamento allosterico dell' Hb

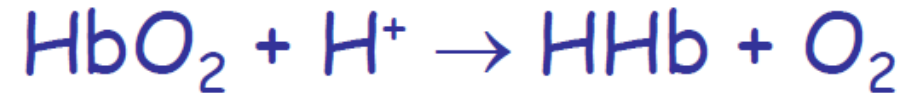
↓ pH fisiologico nei capillari ↓ affinità Hb con O₂ = rilascio
nei capillari ancora più efficiente (Effetto Bohr)

- Rilascio CO₂ abbassa affinità Hb con O₂:
- 2,3-bifosfoglicerato (BGP)
- Temperatura

Effetto Bohr

effetto della variazione del pH sul trasporto dell' O_2

- **A livello dei tessuti periferici:** L'aumento di H^+ favorisce il rilascio di O_2



Es. quando si accumula acido lattico e' favorito il rilascio di O_2

- **A livello dei polmoni:**
- $Hb + O_2$ libera H^+



Effettori allosterici: CO_2

Forme in cui CO_2 si presenta nel sangue

- Bicarbonato (HCO_3^-) 70-80%
 - CO_2 libera
 - Carbammati (CO_2 + amminogruppi N-terminali di Hb) 15-20%
- NB: CO_2 e O_2 NON si legano allo stesso sito di Hb!

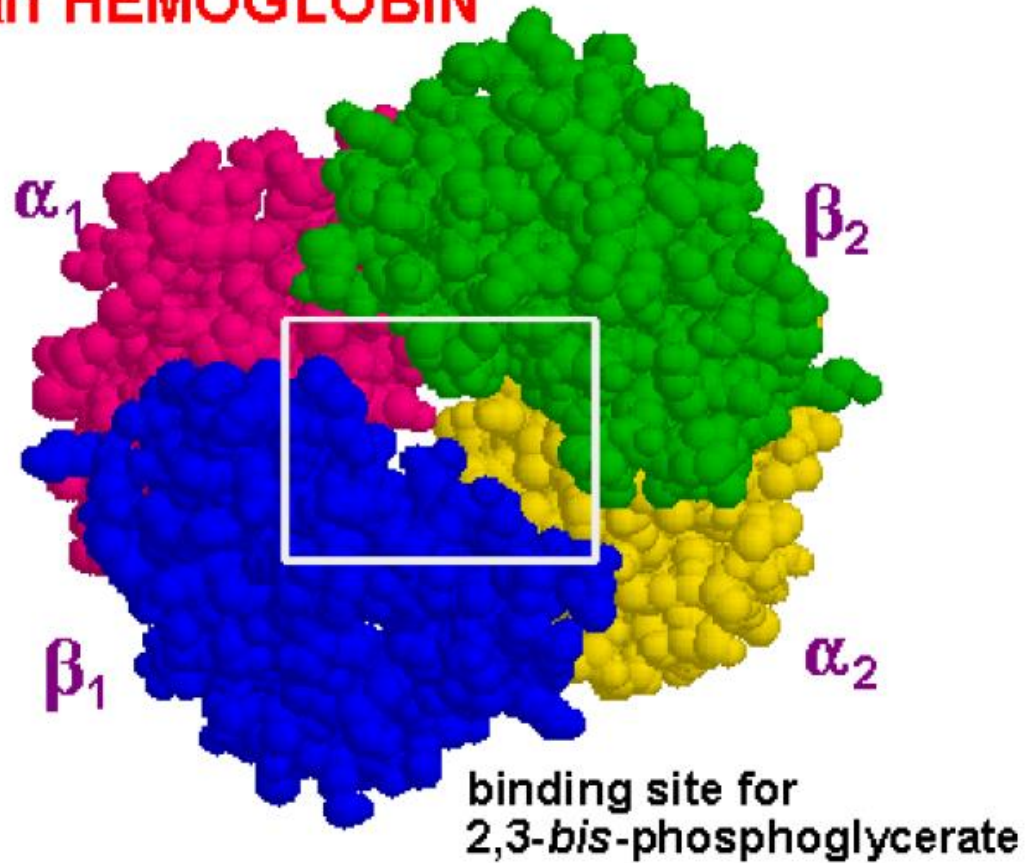
Effetto della temperatura

Nei tessuti dove si ha produzione di calore derivante anche dalla contrazione muscolare, l'aumento della T favorisce la reazione di deossigenazione (desossiemo globina)

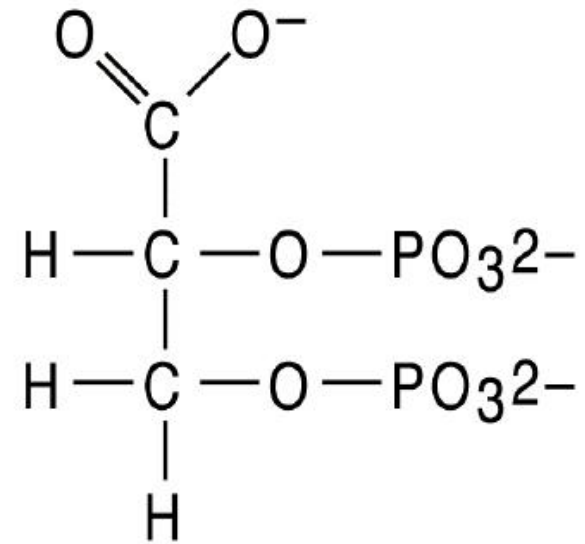
La temperatura più bassa a livello degli alveoli polmonari, dove avvengono evaporazione e ventilazione, favorisce il legame dell'O₂ all' emoglobina (ossiemoglobina)

Effettori allosterici: 2,3-Bifosfoglicerato

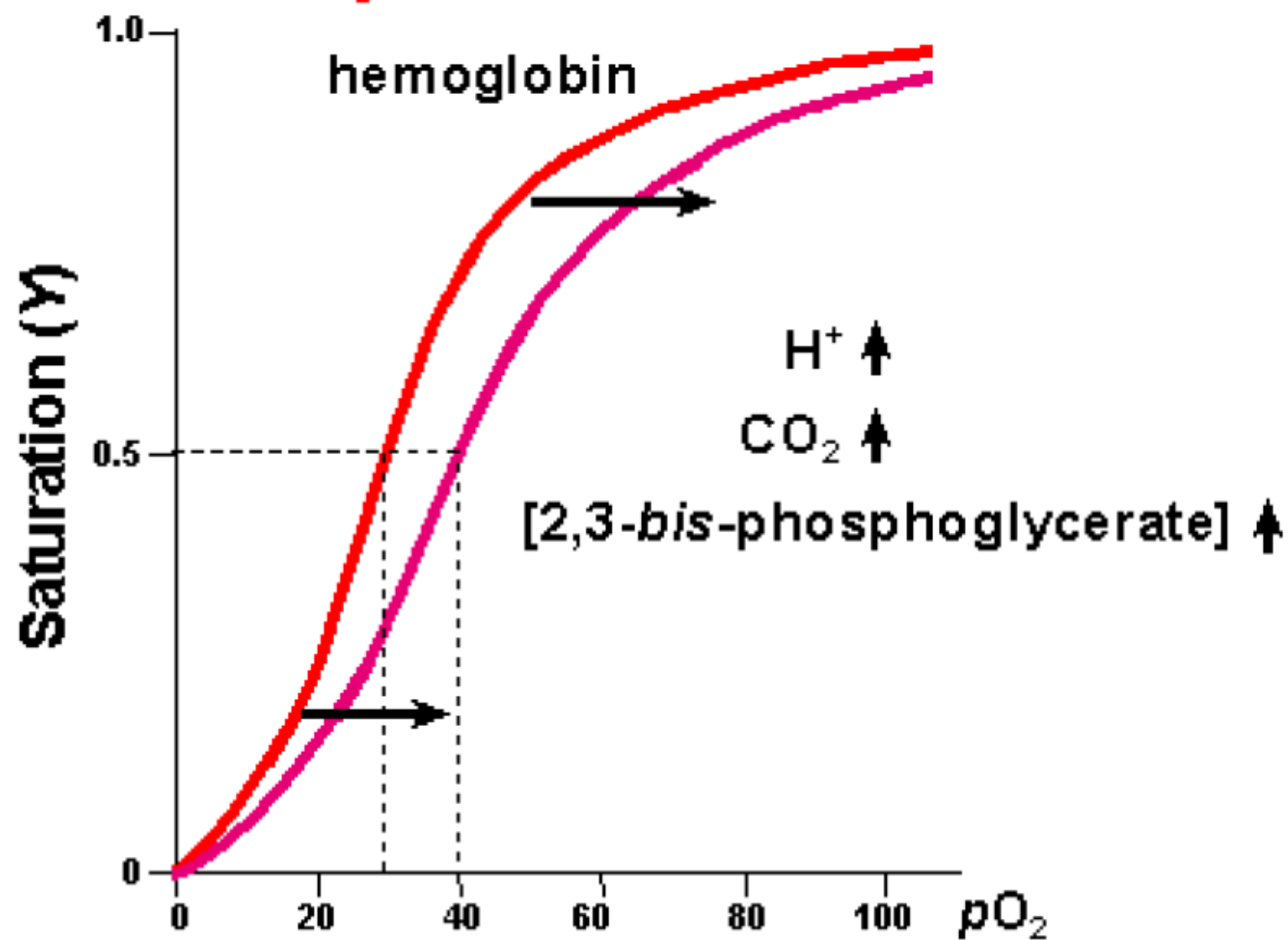
human HEMOGLOBIN



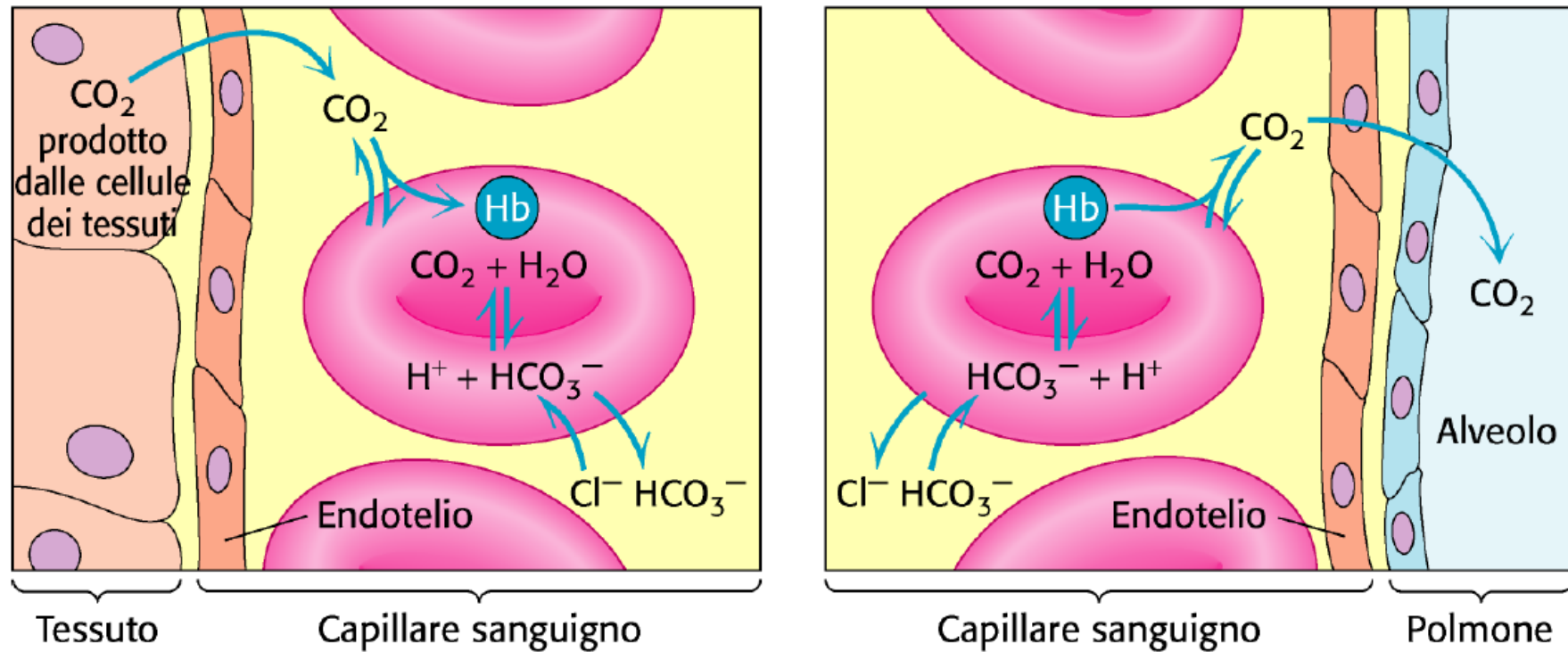
2,3-Bifosfoglicerato



Summary of Allosteric Interactions



HB - CO₂ - pH



PRINCIPALI SISTEMI TAMPONE DEL SANGUE

- tampone bicarbonato ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$)
- emoglobina (eritrociti)
- proteine plasmatiche

pH sangue arterioso 7.40

pH sangue venoso 7.37

Il controllo del pH nel sangue è fondamentale per salvaguardare il pH intracellulare che influenza: la conformazione delle proteine, l'attività degli enzimi, la forma chimica dei substrati e dei prodotti delle reazioni.

Il **tampone fosfato** ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$) è il maggiore tampone intracellulare.

EmoglobinaE

Embrione

HbE

- Gower 1 e 2
- Portland



Fetale

HbF

- $2\alpha + 2\gamma$



Adulta

HbA

- $2\alpha + 2\beta$

HbF > affinità per l'O₂ rispetto a HbA

HbF < affinità per BGB rispetto a HbA

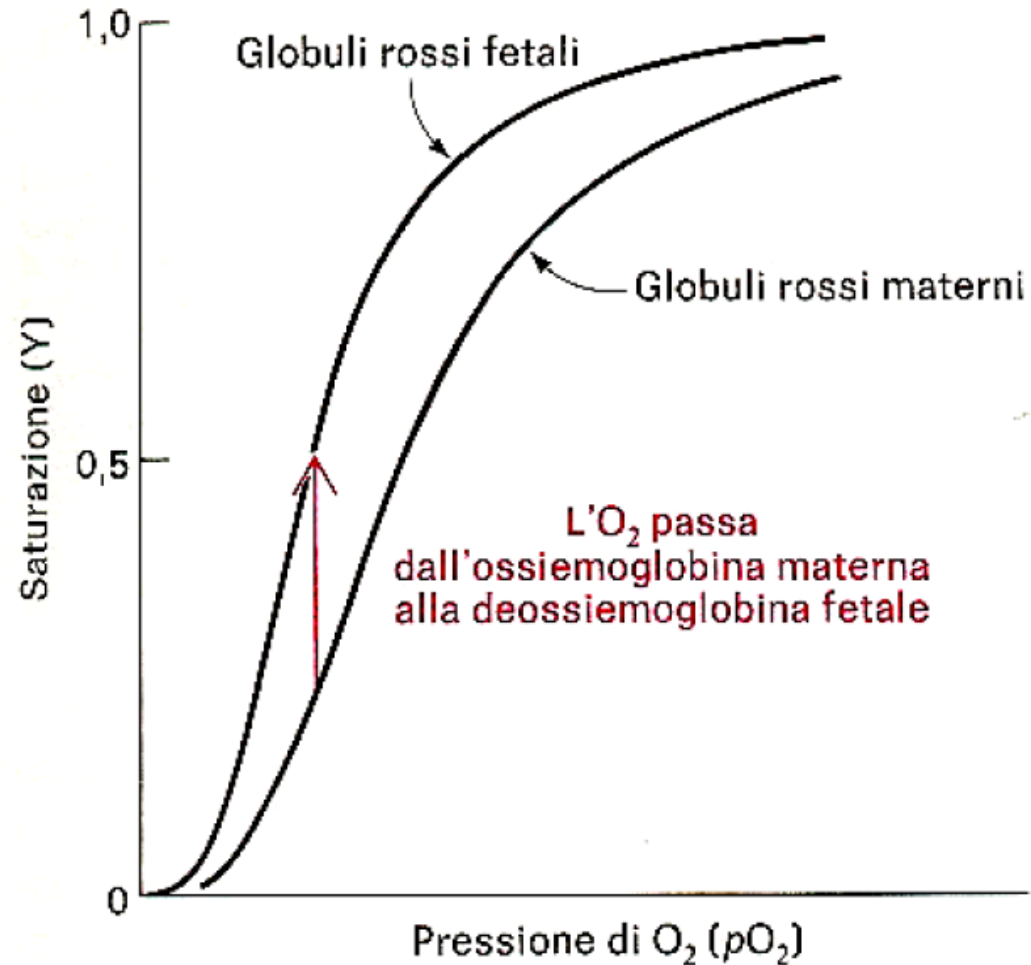
➤ HbA lega

- O₂ = Ossiemoglobina
- CO₂ = Carbo-emoglobina
- CO = Carbossemoglobina
- Glucosio = **Hb glicosilata**. Indice di **glicemia** nei diabetici

Emoglobina fetale e 2,3-DPG

His catena β (HbA)
VS
Ser catena γ (HbF)

- HbF, presente nei globuli rossi del feto, ha una maggiore affinità per l'O₂ rispetto alla HbA
- L'HbF riceve ossigeno dall'emoglobina materna nella circolazione placentare.



Il catabolismo dell'Hb

1. MILZA

- Distruzione dei globuli rossi
- Separazione della porzione proteica dall'EME dell'Hb
- Degradazione dell'EME con formazione di bilirubina

Eme → Biliverdina → Birilubina



*La birilubina, poco solubile, viene veicolata al Fegato tramite l'**albumina plasmatica***

2. FEGATO

Birilubina coniugata con acido glucuronico, diventa solubile per essere secreta con la bile

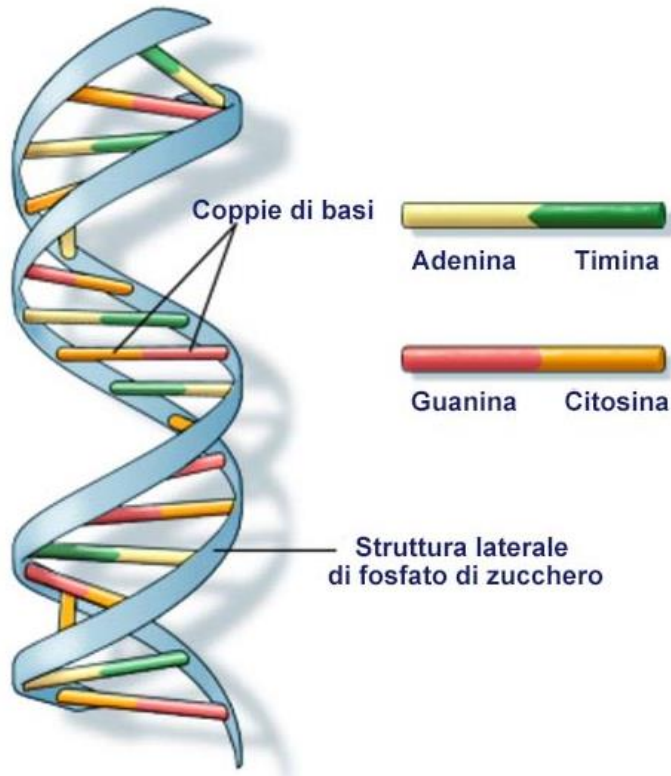
3. INTESTINO

Birilubina → Urobilinogeno → **FECI**

4. RENI

Urobilinogeno → Urobilina → **URINA**

Le mutazioni



Lettura del codice genetico



		Second Position							
		U	C	A	G				
U	UUU	Phe / F	UCU UCC UCA UCG Ser / S	UAU	Tyr / Y	UGU UGC UGA UGG Cys / C Trp / W	U		
	UUC			UAC			C		
	UUA	Leu / L		UAA	STOP		UGA	STOP	A
	UUG			UAG	STOP		UGG		G
C	CUU	Leu / L	CCU CCC CCA CCG Pro / P	CAU	His / H	CGU CGC CGA CGG Arg / R	U		
	CUC				CAC			C	
	CUA				CAA		Gln / Q	CGA	A
	CUG				CAG			CGG	G
A	AUU	Ile / I	ACU ACC ACA ACG Thr / T	AAU	Asn / N	AGU AGC AGA AGG Ser / S Arg / R	U		
	AUC				AAC			C	
	AUA				AAA		Lys / K	AGA	A
	AUG			Met / M	AAG			AGG	G
G	GUU	Val / V	GCU GCC GCA GCG Ala / A	GAU	Asp / D	GGU GGC GGA GGG Gly / G	U		
	GUC				GAC			C	
	GUA				GAA		Glu / E	GGA	A
	GUG				GAG			GGG	G

DNA: GCG – GGA – GTG – CCG – TGG



Proteina: Ala – Gly – Val – Pro – Trp

DNA: GCG – GGA – GAG – CCG – TGG

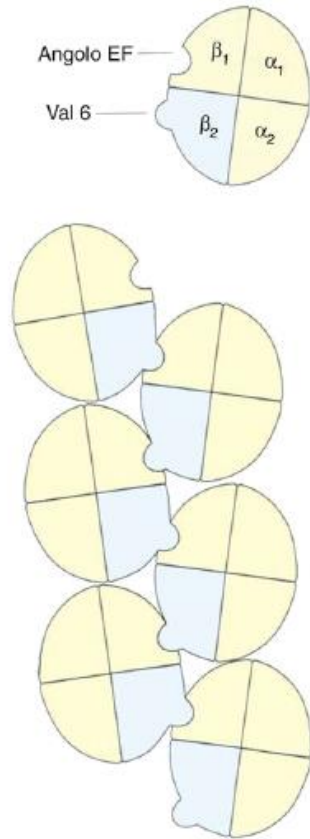
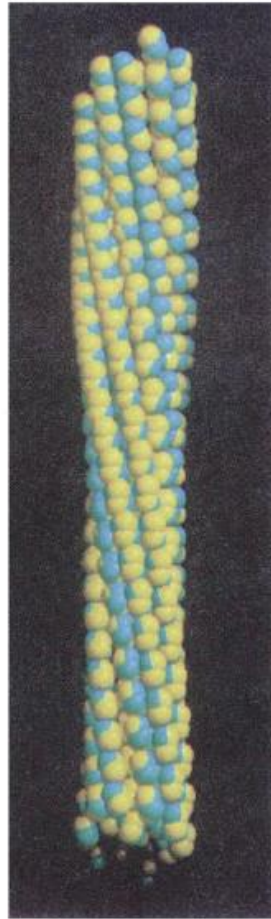
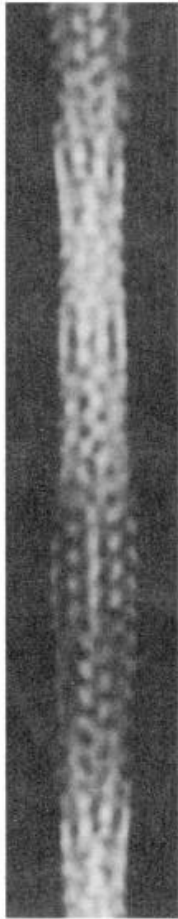


Proteina: Ala – Gly – Glu – Pro – Trp

} Mutazione

Patologie dell'Emoglobina- difetti qualitativi (1)

Anemia falciforme o *sickle cells*



Emoglobina S
un solo aminoacido mutato
(Glu β_6 \rightarrow Val)



Talassemie "difetti quantitativi"

Sono le malattie monogeniche piu' frequenti

assente o ridotta sintesi di catene globiniche

sintesi di catene globiniche non bilanciata

ridotta sintesi di emoglobina

globuli rossi ipocromici e microcitici

Patologie dell'Emoglobina - "difetti quantitativi" (2) es. **Talassemie**

- **β -talassemia**: mancata (β^0) o ridotta (β^+) sintesi delle catene β
 - Forma molto grave nell'omozigote (Morbo di Cooley)
 - Per compensazione, i pazienti esprimono la catena γ (persistenza ereditaria dell'Hb fetale)
 - Eccesso catene alpha che precipitano
- **α -talassemia**: mancata o ridotta sintesi delle catene α
 - Forma molto grave omozigote: produzione di β_4 (HbH) o γ_4 (Hb Bart), ma senza transizioni allosteriche né effetto Bohr.
HbH precipita, distruzione cellule mature