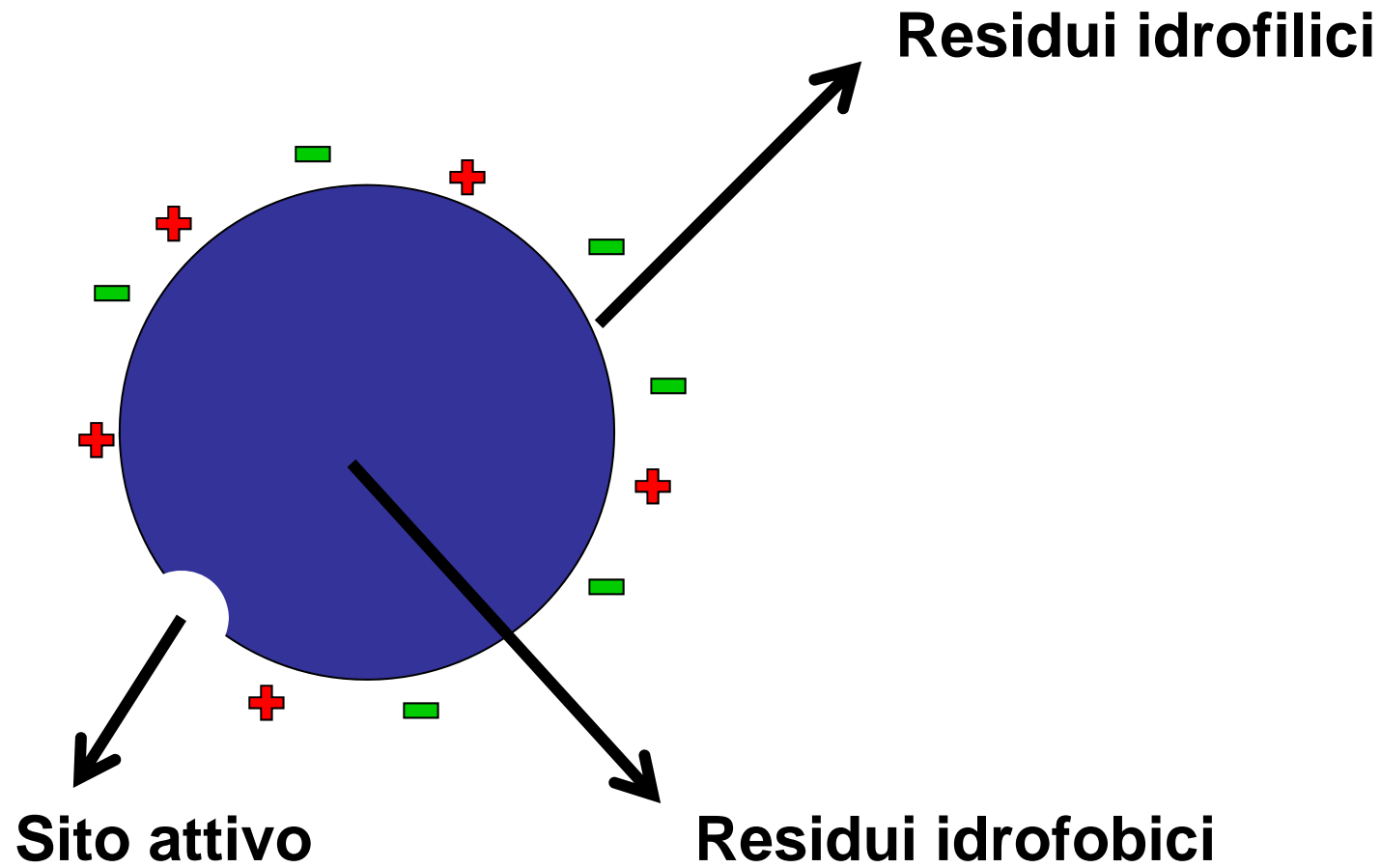


Emoglobine patologiche

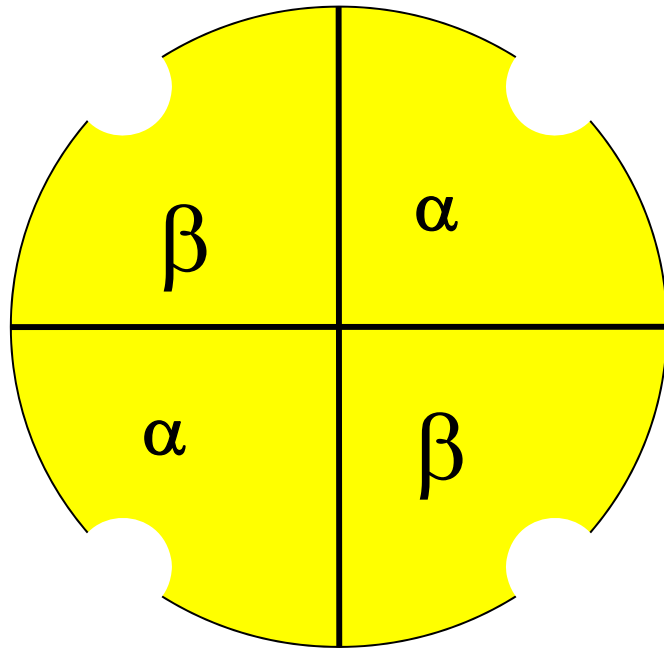
Piu' di 950 varianti

<http://globin.cse.psu.edu>

Una proteina generica



Emoglobina: possibili mutazioni patologiche

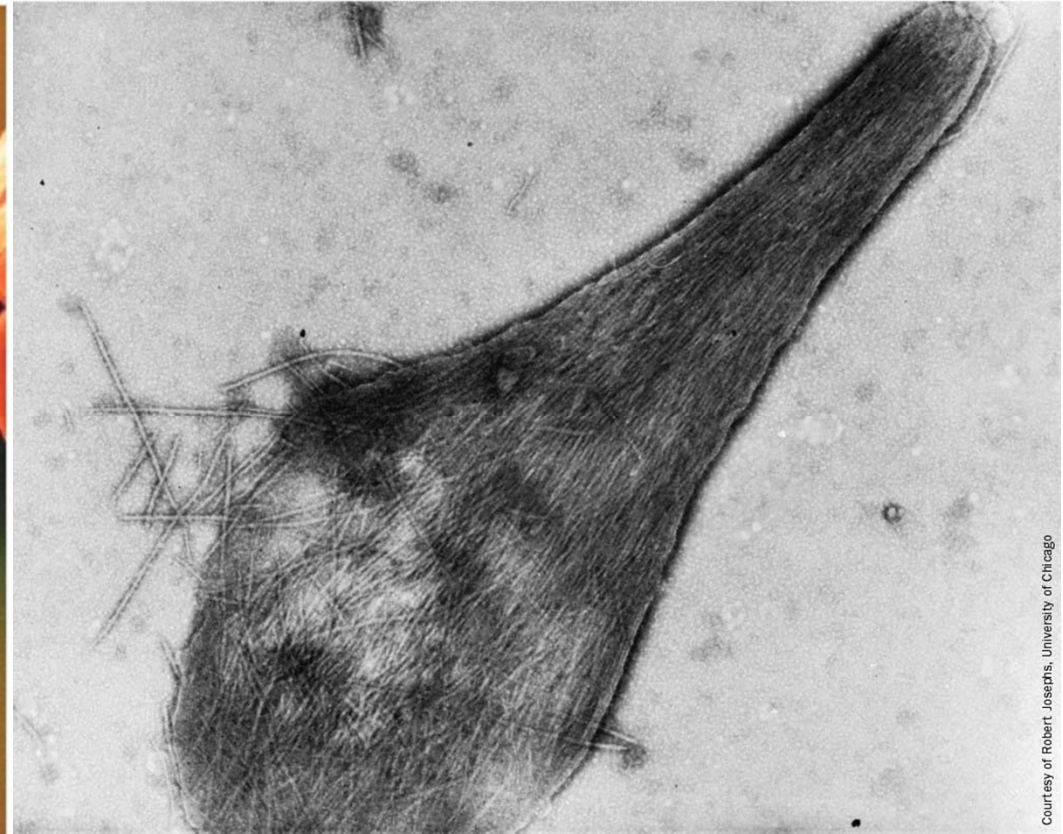
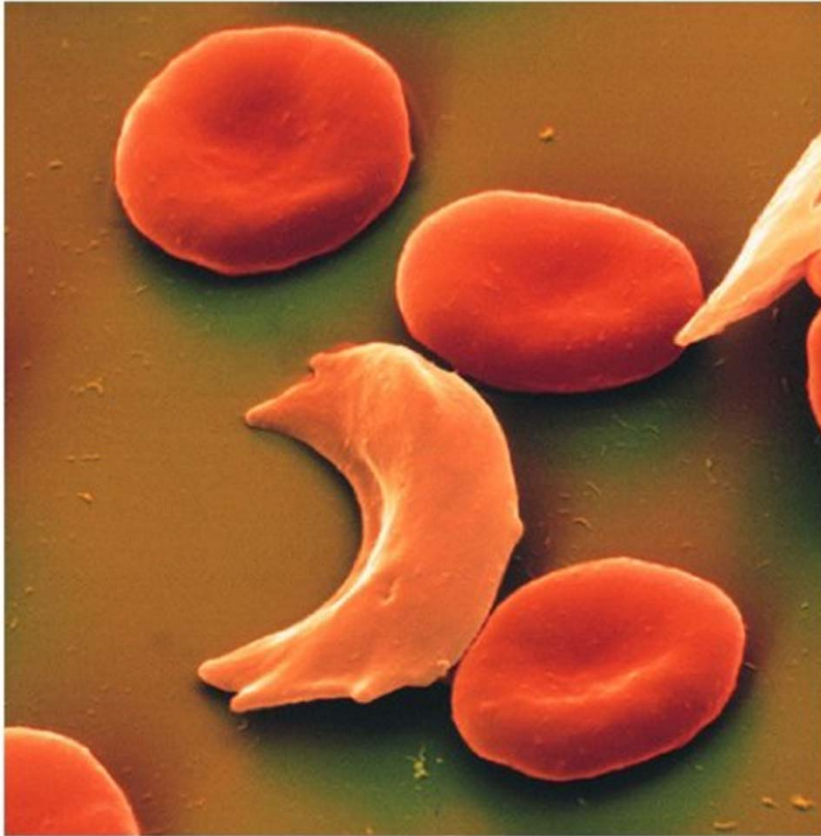


- 1- mutazioni dei residui idrofilici di superficie
- 2- mutazioni dei residui idrofobici interni
- 3- mutazioni del "sito attivo"
- 4- mutazioni dei residui di interfaccia tra subunita'
- 5- difetti nell'espressione (thalassemie)

1- mutazioni dei residui idrofilici di superficie

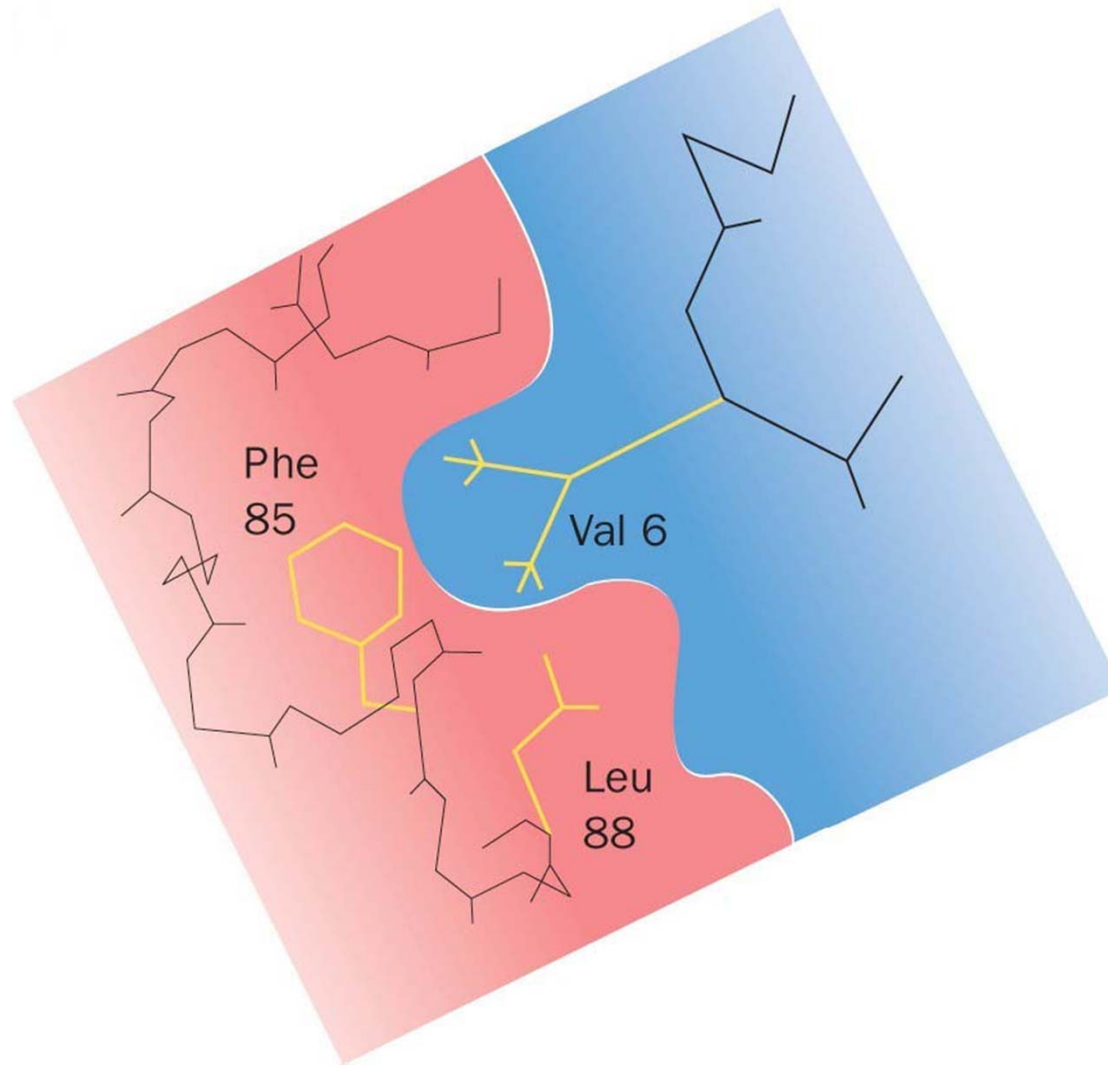
- Di solito non patologiche
- Eccezione HbS (GluA3(6) β in Val)
- 10% in African Americans and 25% black Africans
- Comune perche' vantaggio degli eterozigoti contro plasmodium falciparum
- In omogozigosi anemia emolitica e blocchi circolatori
- Polimerizzazione di HbS nella forma T

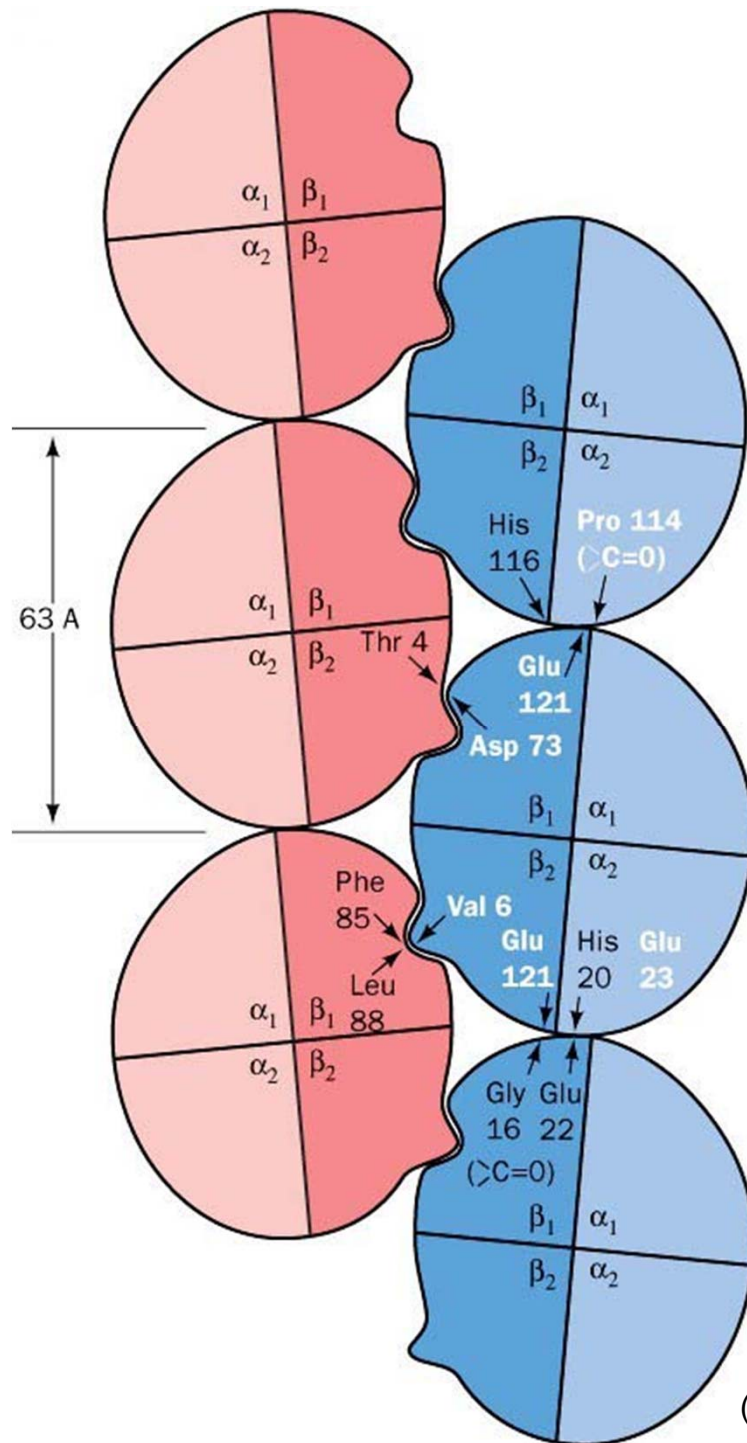
ANEMIA FALCIFORME



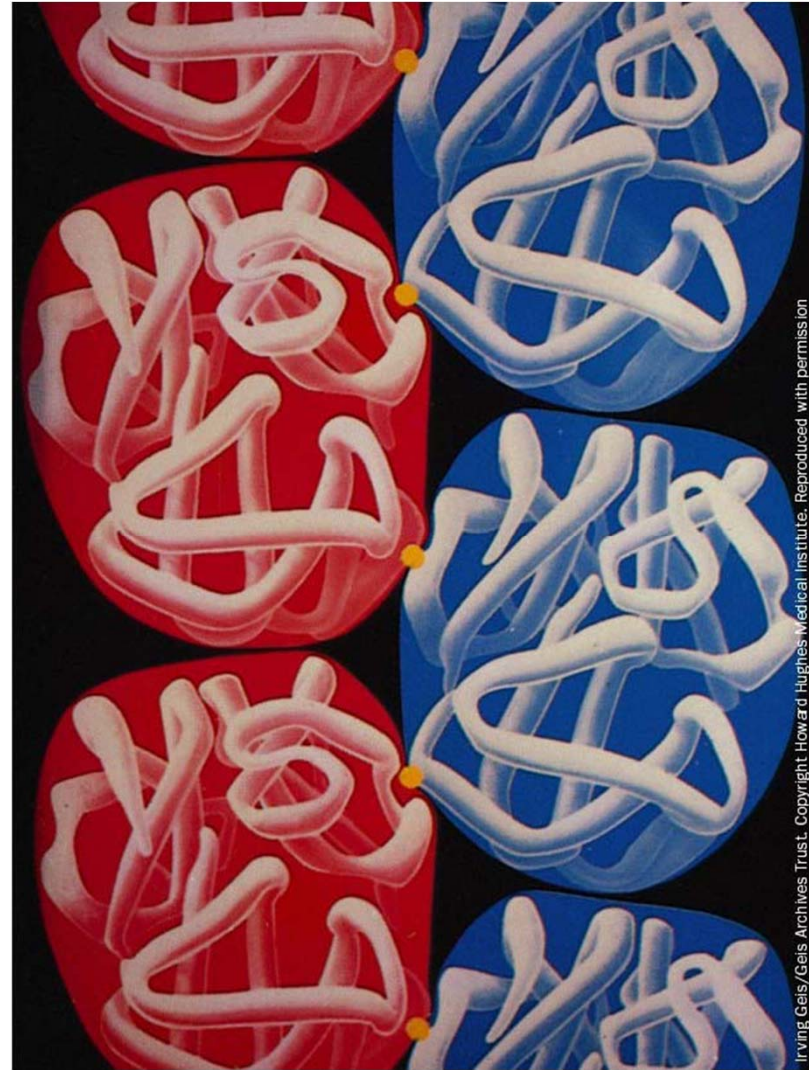
Courtesy of Robert Josephs, University of Chicago

(D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, 3^o ed., John Wiley & Sons, 2004)

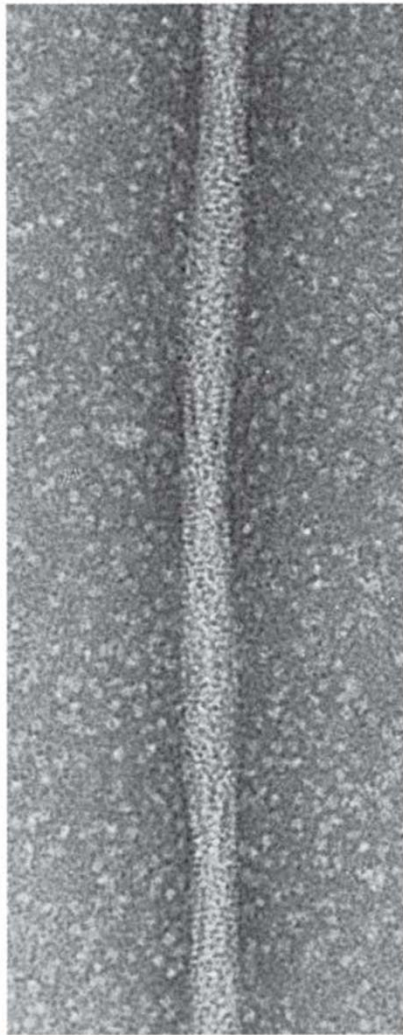




(D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, 3^o ed., John Wiley & Sons, 2004)



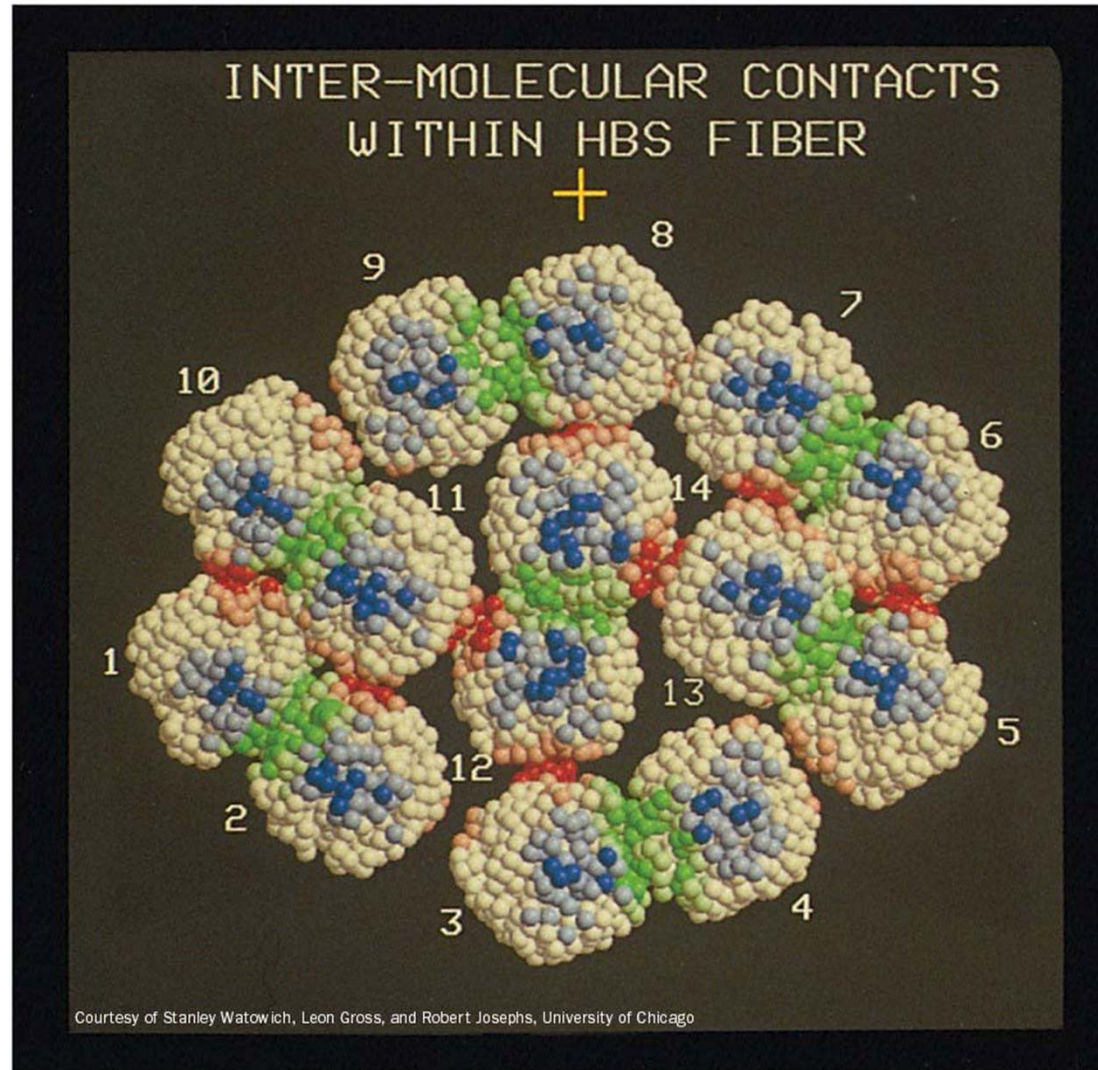
(D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, 3^o ed., John Wiley & Sons, 2004)



(a)

Courtesy of Stuart Edelstein, University of Geneva



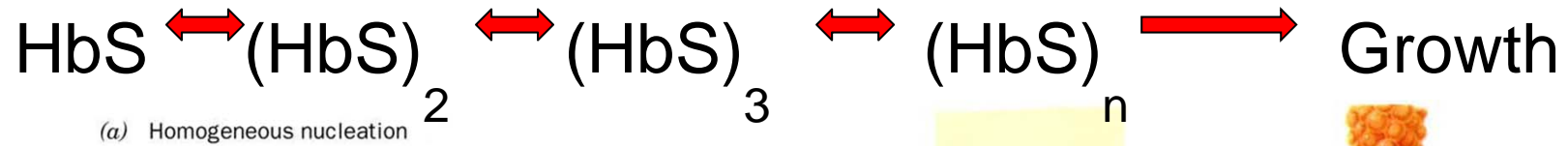


Diametro della fibra ca. 220 Angstrom

(D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, 3° ed., John Wiley & Sons, 2004)

Delay time

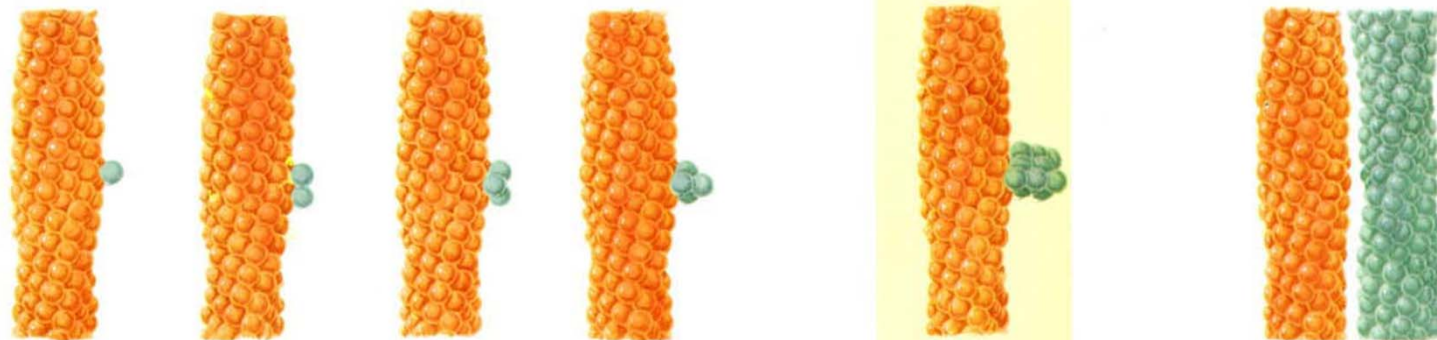
$$1/t_d = k(C_t/C_s)^n$$



(a) Homogeneous nucleation



(b) Heterogeneous nucleation



Growth of thermodynamically unstable aggregates

Critical nucleus

Increasing stability and rapid growth

(D. Voet, J.G. Voet, Biochemistry, 3^o ed., John Wiley & Sons, 2004)

2-mutazioni dei residui idrofobici interni

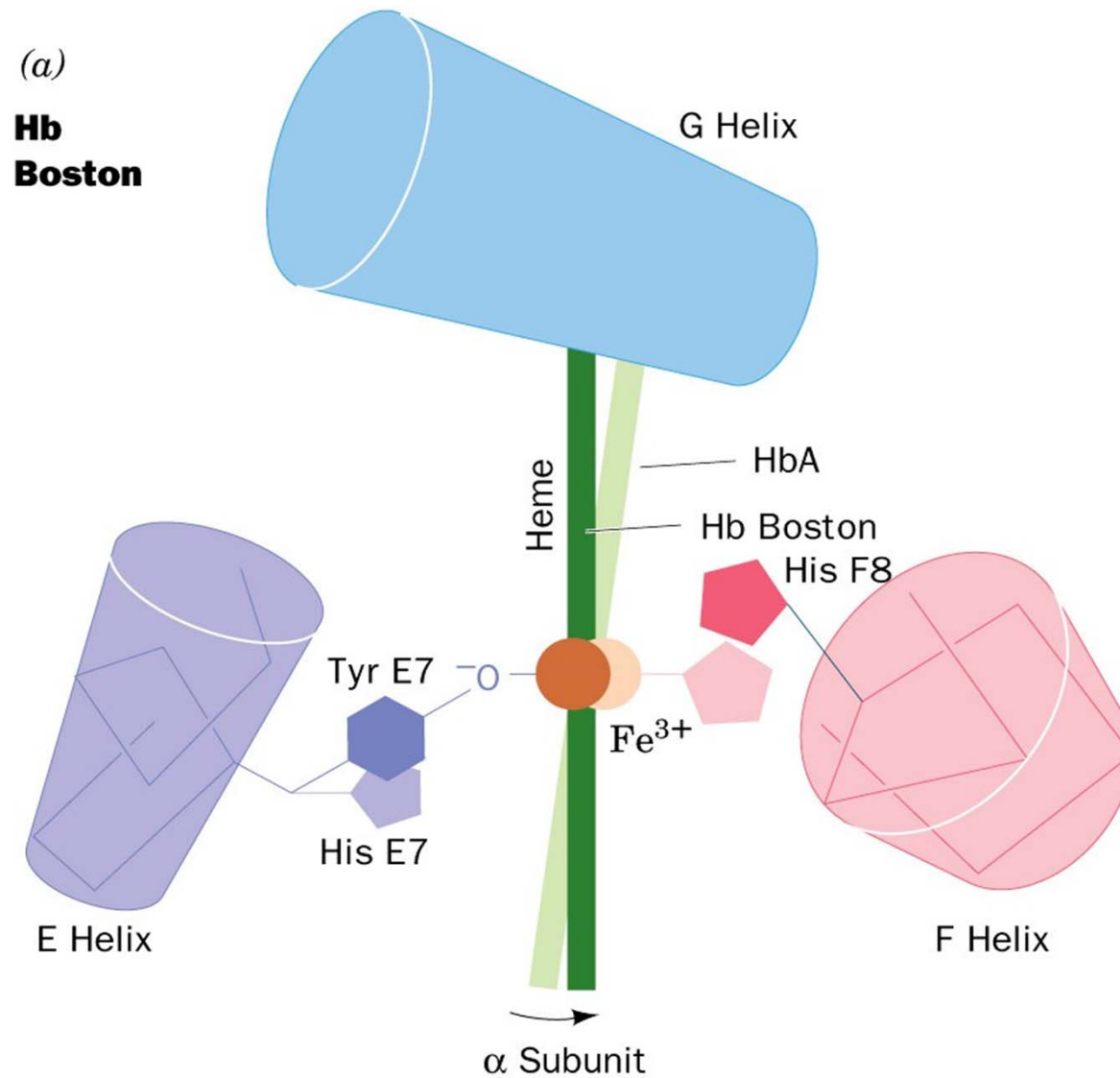
- I prodotti di degradazione di queste Hb danno precipitato granulare ... lisi prematura
- Anemia emolitica
- PheCD1(42) in Ser

3- mutazioni del “sito attivo” (stabilizzazione del Fe(III): methemoglobinemie

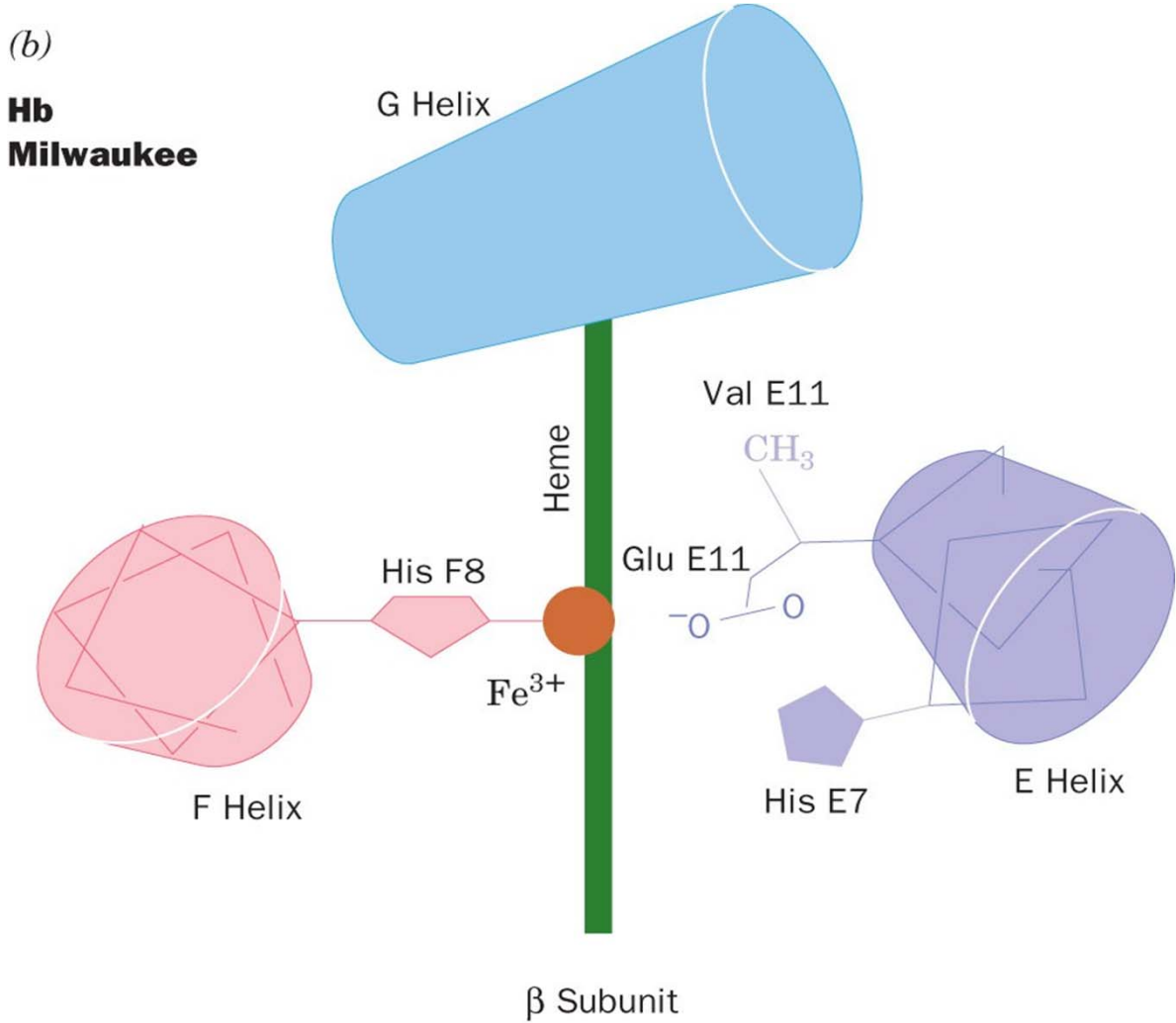


Aspetto
cianotico
dei tessuti

Mutazioni che stabilizzano la forma Fe(III) del'eme nella Hb-Boston (HisE7 α \rightarrow Tyr)



Mutazioni che stabilizzano la forma Fe(III) del'eme nella Hb-Milwaukee (ValE11β → Glu)



4- mutazioni dei residui di interfaccia tra subunita'

- Tipicamente queste Hb hanno affinita' maggiore per ossigeno
- Polycythemia
- T \longleftrightarrow R (favorito R e sfavorito il rilascio di ossigeno)