

L'Hb è una proteina allosterica che presenta:

- regolazione omotropica

$O_2$  è sia il normale ligando

sia il modulatore omotropico

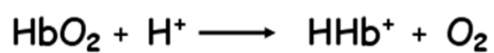
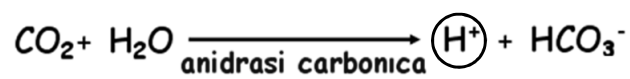
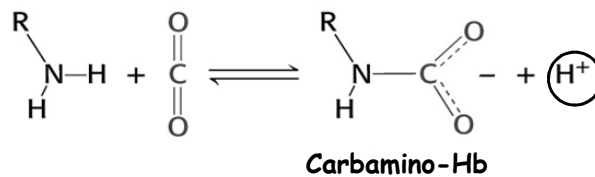
- regolazione eterotropica

$H^+$ ,  $CO_2$  e BPG sono modulatori eterotropici

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

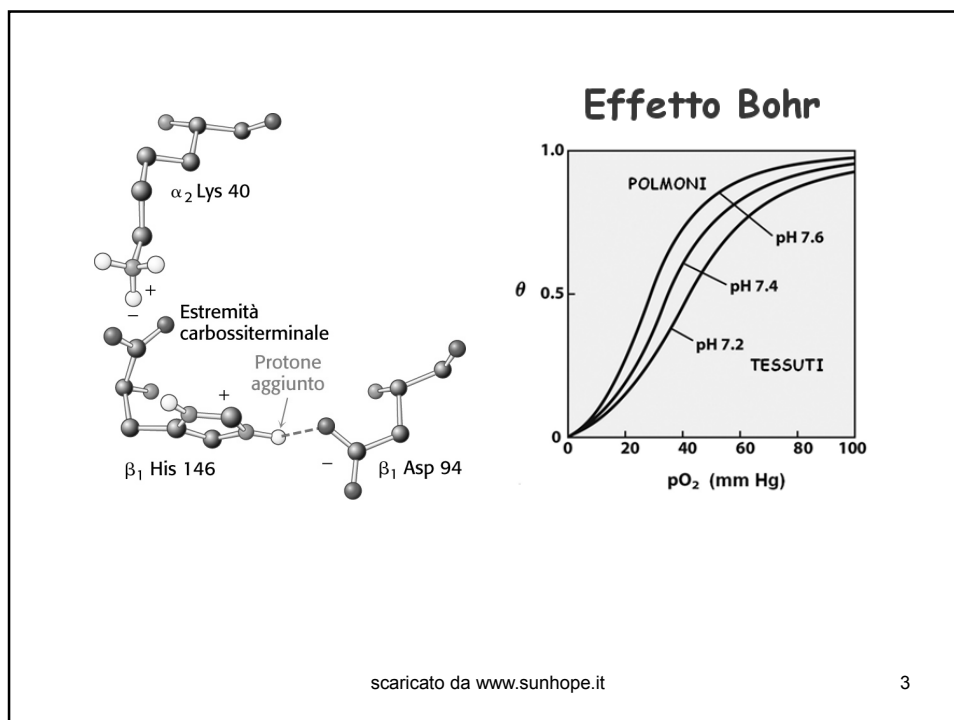
1

## TESSUTI



scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

2



**Il BPG è un importante modulatore dell'affinità di Hb per l'O<sub>2</sub>.**

**Se [BPG] fosse 0**

- curva iperbolica
- P50 = 1 mm Hg

scariato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

4

**La normale [BPG] è 5 mM.**

**Essa aumenta in varie situazioni:**

- **anemie**
- **fumatori**
- **ipossia grave (enfisema polmonare)**
- **adattamento alle alte quote**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

5

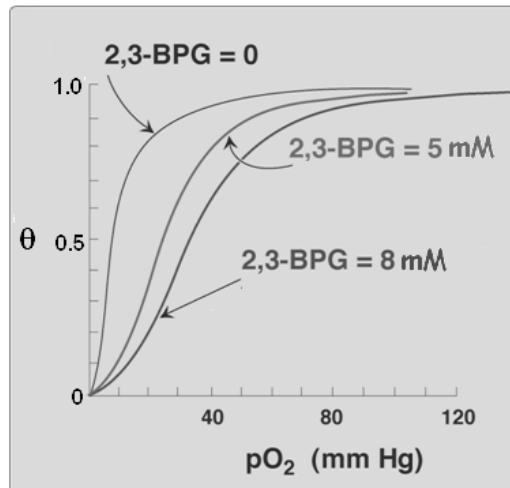
**Se si sale ad alta quota, dove vi è una bassa  $pO_2$ ,  
il trasferimento di  $O_2$  ai tessuti si riduce.**

**Nel giro di qualche ora [BPG] comincia ad aumentare  
(potendo arrivare fino a 8 mM), con la  
conseguenza che l'affinità di Hb per l' $O_2$  diminuisce.**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

6

Ciò provoca solo un piccolo effetto sul legame dell'O<sub>2</sub> a livello dei polmoni, ma ha un effetto molto evidente sul rilascio dell'O<sub>2</sub> a livello dei tessuti.



scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

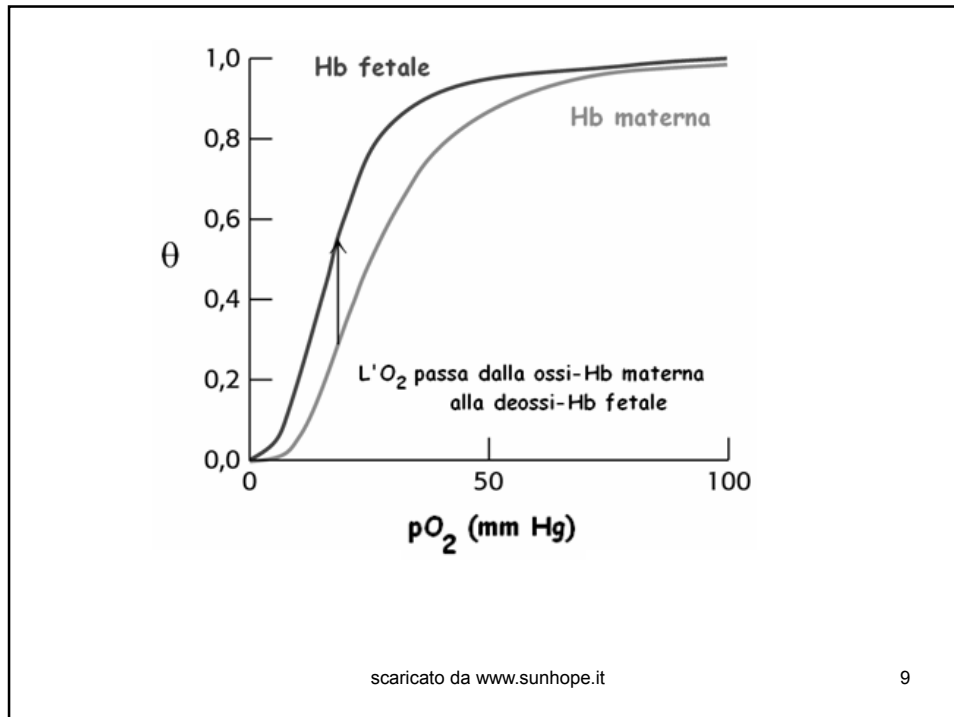
7

**Il ruolo operato dal BPG è essenziale nello sviluppo fetale.**

Dato che il feto deve ottenere l'O<sub>2</sub> dal sangue materno, l'Hb fetale deve avere un'affinità per l'O<sub>2</sub> superiore a quella dell'Hb materna: ciò accade perché nelle catene  $\gamma$  l'aa 143 non è His, ma Ser che fa legare meno bene il BPG.

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

8

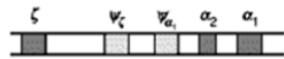


## Emoglobine patologiche

**Mutazioni o delezioni geniche portano a:**

- » difettosa sintesi
- » alterata struttura

**I geni di  $\alpha$  e  $\zeta$  sono  
sul cromosoma 16**



**Le catene  $\alpha$  sono  
sintetizzate da  
2 coppie di geni**

**I geni di  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  sono  
sul cromosoma 11**



**Le catene  $\beta$  sono  
sintetizzate da  
1 coppia di geni**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

11

### **Varianti genetiche dell'Hb**

**Se ne conoscono oltre 500**

- **benigne**
  - la funzione è conservata
- **non benigne**
  - la funzione è alterata

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

12

## **EMOGLOBINE ANOMALE**

- Parziale o totale difetto di sintesi delle catene polipeptidiche:

$\alpha$  e  $\beta$  talassemie

- Alterata struttura in seguito a mutazione genica puntiforme

HbS - anemia falciforme

Queste emoglobine anomale, benché deleterie, si riscontrano in interi gruppi etnici.

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

13

## **TALASSEMIE**

Gruppo di anemie frequenti in:

- area del Mediterraneo  
(anemia mediterranea)
- Africa equatoriale
- Sud-Est asiatico

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

14

### **$\alpha$ -Talassemia**

**È causata dalla mancanza o da una difettosa produzione delle catene  $\alpha$ , come conseguenza si ha un accumulo di catene non  $\alpha$  e si formano tetrameri anomali:**

**$\gamma_4$ , Hb Bart, nei neonati**

**$\beta_4$ , HbH, negli adulti**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

15

### **$\beta$ -Talassemie**

**La difettosa sintesi delle catene  $\beta$  si traduce nella formazione di tetrameri  $\alpha$  i quali formano aggregati insolubili che precipitano all'interno degli eritrociti immaturi.**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

16

## **$\beta$ -Talassemia**

- minor (eterozigote)
- maior (omozigote)

**In Italia (Sardegna, Sicilia, Delta padano)**

- 2,5 milioni di portatori sani
- 7000 omozigoti

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

17

## **Talassemia minor (microcitemia)**

- globuli rossi più piccoli
- lieve anemia

## **Talassemia maior (morbo di Cooley)**

- grave anemia dell'età pediatrica
- terapia trasfusionale (ogni 20 giorni)
- sovraccarico marziale
- terapia chelante

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

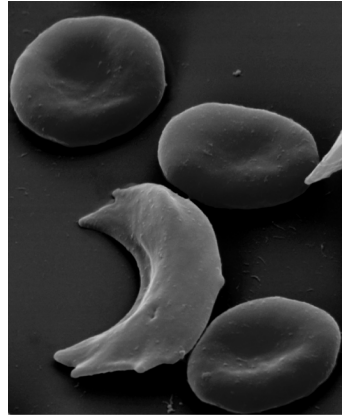
18

**Sostituzione di un singolo aa  
delle catene  $\beta$  in seguito  
a mutazione genica puntiforme**



**Hb S (sickle = falce)**

- eritrociti falciformi
- anemia falciforme

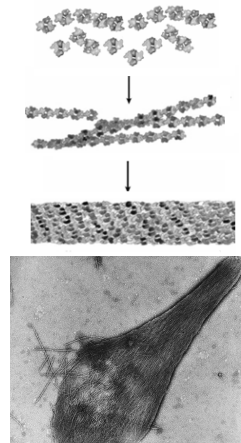


scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

19

**Per effetto della mutazione Glu- $\rightarrow$ Val  
la deossi-Hb S presenta una zona  
idrofobica "appiccicosa",  
che ne causa l'aggregazione e la  
formazione di fibre,  
le quali distorcono i globuli rossi  
rendendoli più facilmente emolizzabili.**

**Vita media di un globulo rosso  
normale                    120 giorni  
falciforme                20 giorni**



scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

20

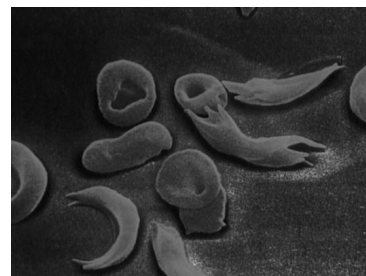
### Favoriscono la falcizzazione

- salite ad alta quota
- viaggi in aerei non pressurizzati
- attività fisica intensa
- anestesia

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

21

Sostituzione Glu- >Val



scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

22

**Omozigoti**

- **malattia conclamata**
- **50% eritrociti falciformi**

**Eterozigoti (Tratto falciforme)**

- **asintomatici**
- **1% eritrociti falciformi**

**Tratto falciforme**

**Alta incidenza nella popolazione nera**

- **1:10 neri americani**
- **1:4 neri africani**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

23

**Alta incidenza in zone (ex)malariche di**

- **$\beta$ -talassemia**
- **anemia falciforme**
- **anemia da carenza di G6PD**

**In eterozigosi queste forme di anemia conferiscono un vantaggio selettivo nei confronti della malaria.**

**I portatori sani offrono un habitat sfavorevole al plasmodio malarico.**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

24

**Polimorfismo bilanciato**  
**Un gene altamente deleterio in**  
**un omozigote persiste perché lo stato**  
**eterozigote è vantaggioso.**

scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

25