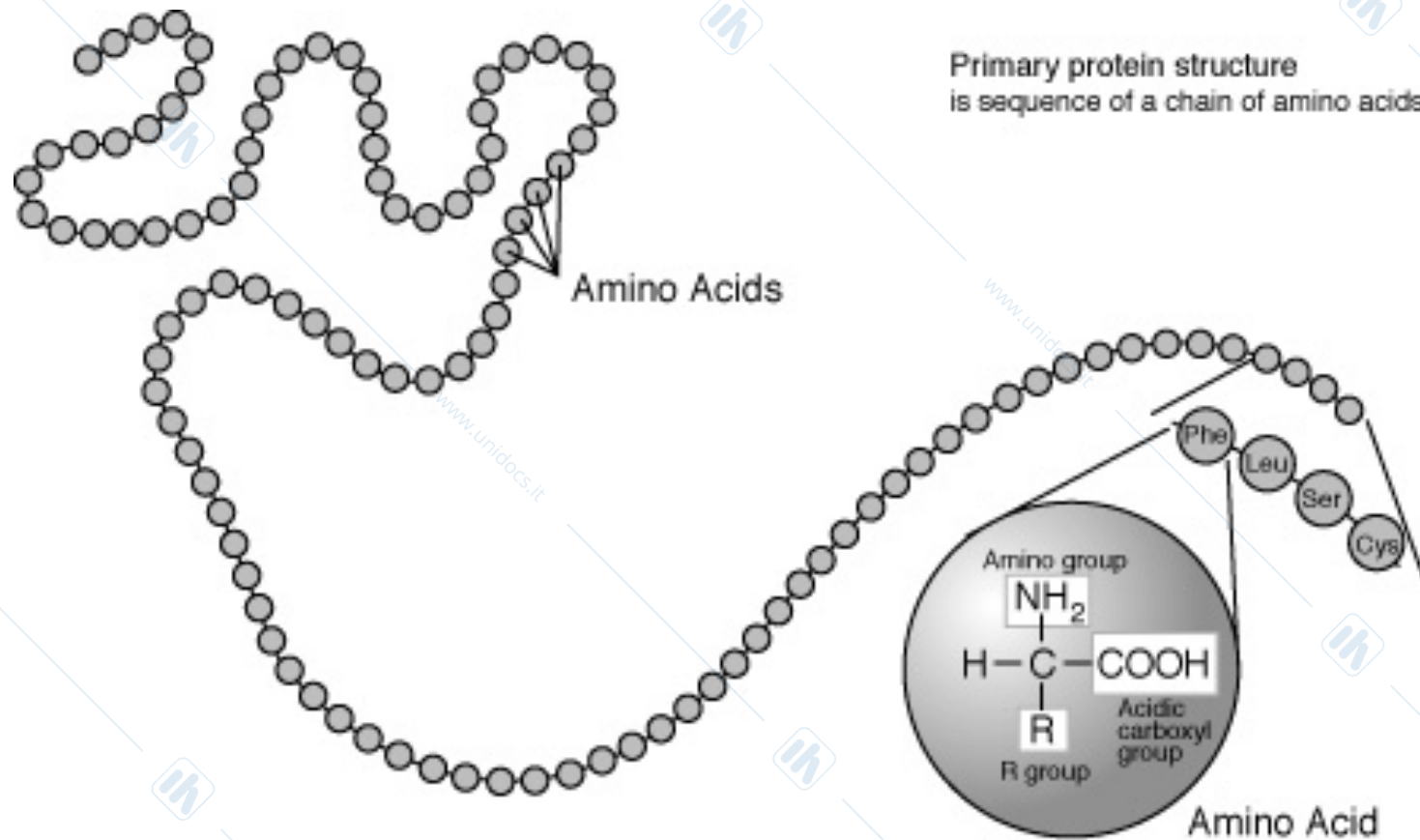


LE PROTEINE SONO DEI POLIMERI LE CUI UNITA' RIPETITIVE SONO GLI -AMMINO ACIDI: ogni proteina possiede una propria struttura, da cui dipende la specifica funzione

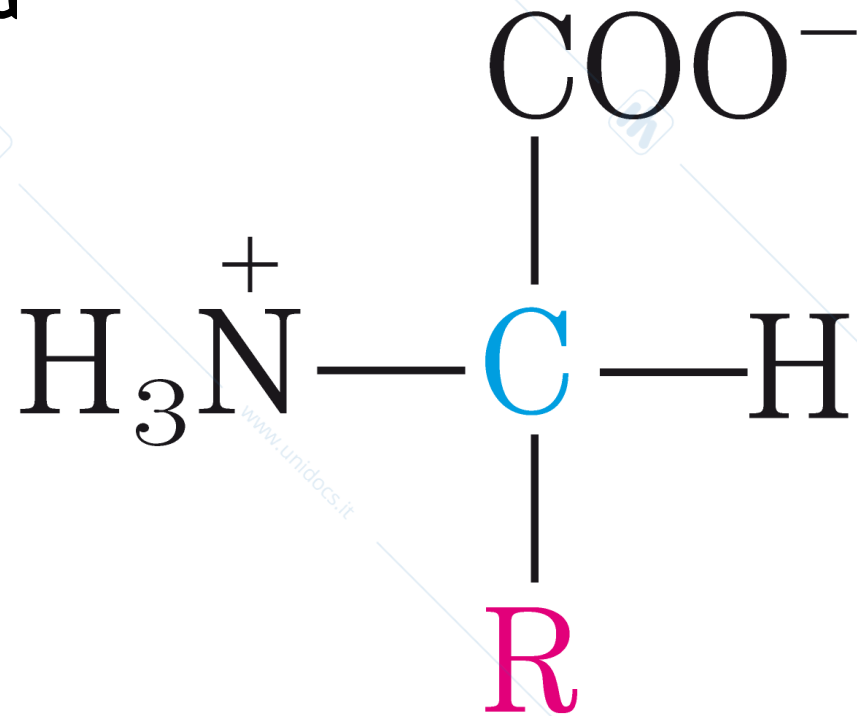


AMMINOACIDI E PROTEINE

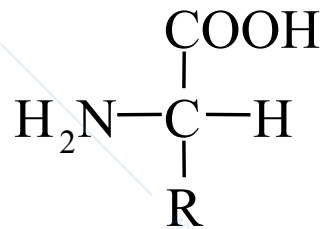
- Le **proteine** rappresentano gli elementi strutturali e funzionali più importanti dei sistemi viventi. Svolgono un' ampia varietà di funzioni. Sono sintetizzate come una sequenza di amminoacidi uniti in una struttura polimerica
- Esistono ca 300 **amminoacidi** in natura; solo 20 di essi sono codificati dal DNA e sono incorporati nelle proteine (**amminoacidi proteici**)

AMMINOACIDI

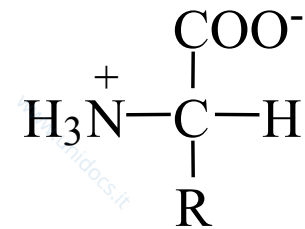
- Ogni amminoacido possiede un **carbonio centrale** detto **α** al quale sono legati 4 gruppi:
 - **gruppo amminico basico**
-NH₂ (o anche -NH₃⁺)
 - **gruppo carbossilico acido**
-COOH (o anche -COO⁻)
 - **un atomo di H**
 - **una catena laterale -R**
diversa per ciascun amminoacido



A pH neutro gli aminoacidi sono prevalentemente in **forma dipolare (anfioni)**



forma indissociata



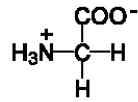
forma dissociata

Classificazione degli amminoacidi

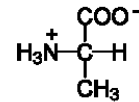
A seconda della natura della loro catena laterale $-R$, gli amminoacidi possono essere classificati in 4 gruppi:

- 1- **Amminoacidi non polari (o idrofobi)**
- 2- **Amminoacidi polari non carichi**
- 3- **Amminoacidi polari acidi**
- 4- **Amminoacidi polari basici**

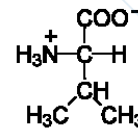
Gruppi R apolari



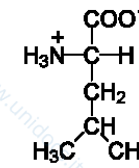
Glicina (G)
(Gly)



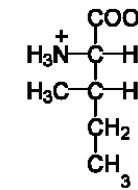
Alanina (A)
(Ala)



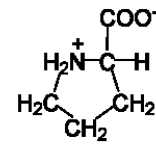
Valina (V)
(Val)



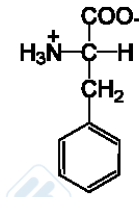
Isoleucina (I)
(Ile)



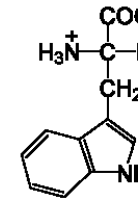
Leucina (L)
(Leu)



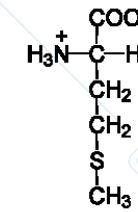
Prolina (P)
(Pro)



Fenilalanina (F)
(Phe)

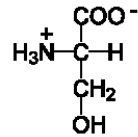


Triptofano (W)
(Trp)

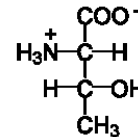


Metionina (M)
(Met)

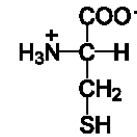
Gruppi R polari non dissociabili



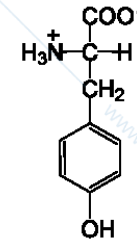
Serina (S)
(Ser)



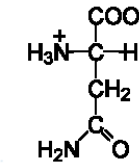
Treonina (T)
(Thr)



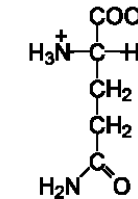
Cisteina (C)
(Cys)



Tirosina (Y)
(Tyr)

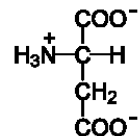


Asparagina (N)
(Asn)

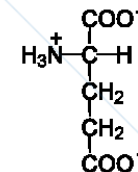


Glutammina (Q)
(Gln)

Gruppi R acidi

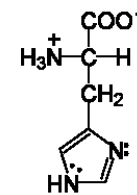


Aspartato (D)
(Asp)

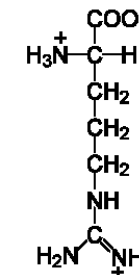


Glutammato (E)
(Glu)

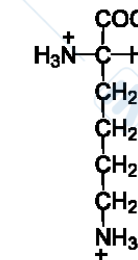
Gruppi R basici



Istidina (H)
(His)

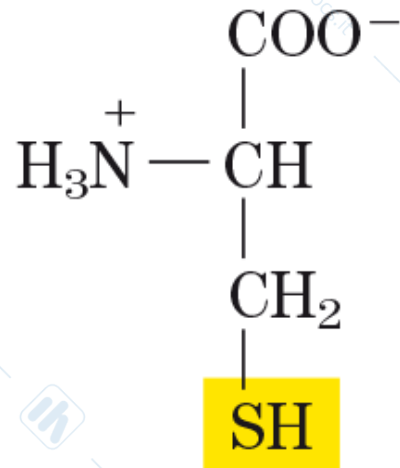


Arginina (R)
(Arg)

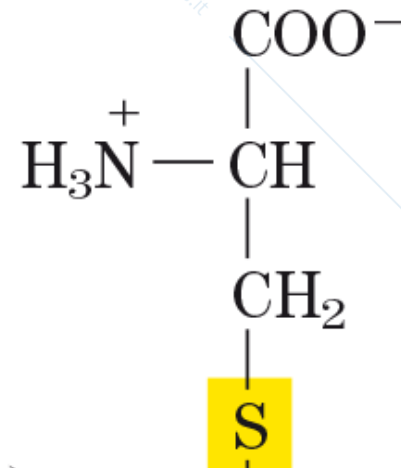
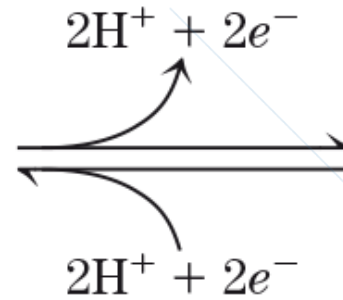
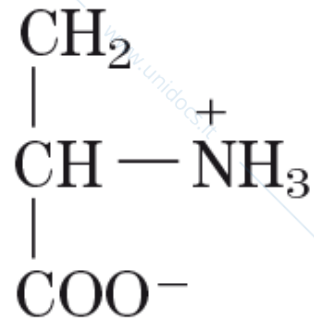


Lisina (K)
(Lys)

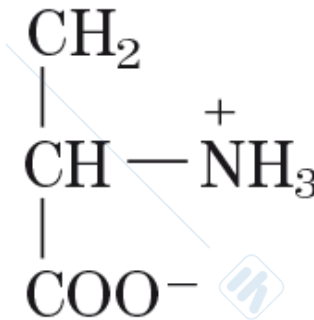
Cisteina



Cisteina

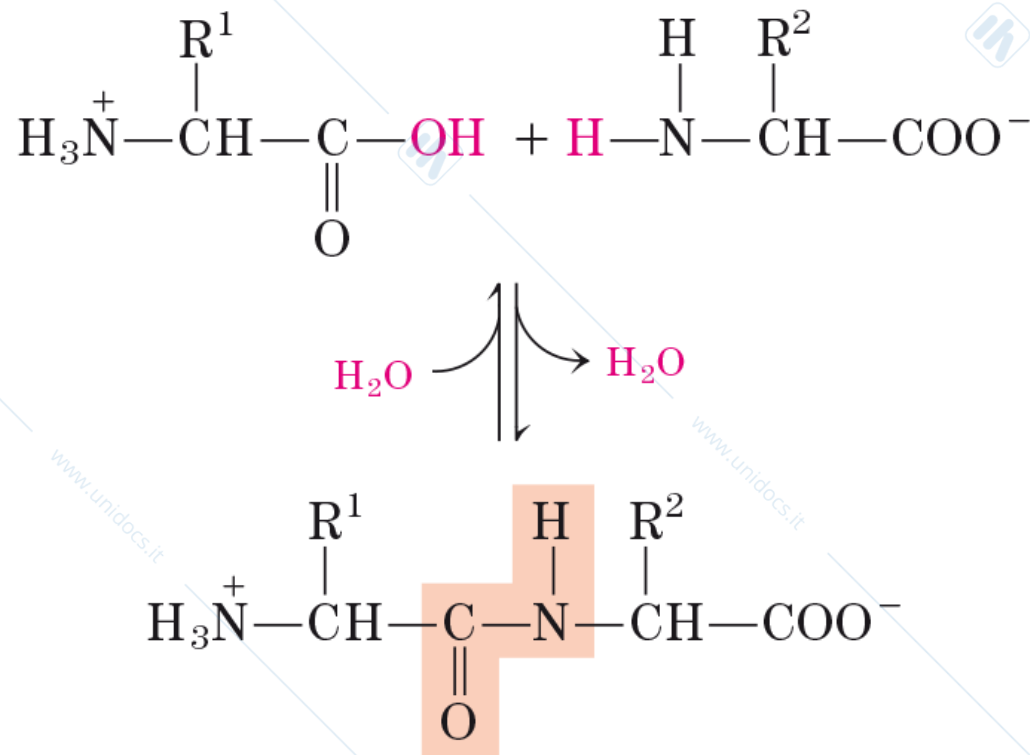


Cistina



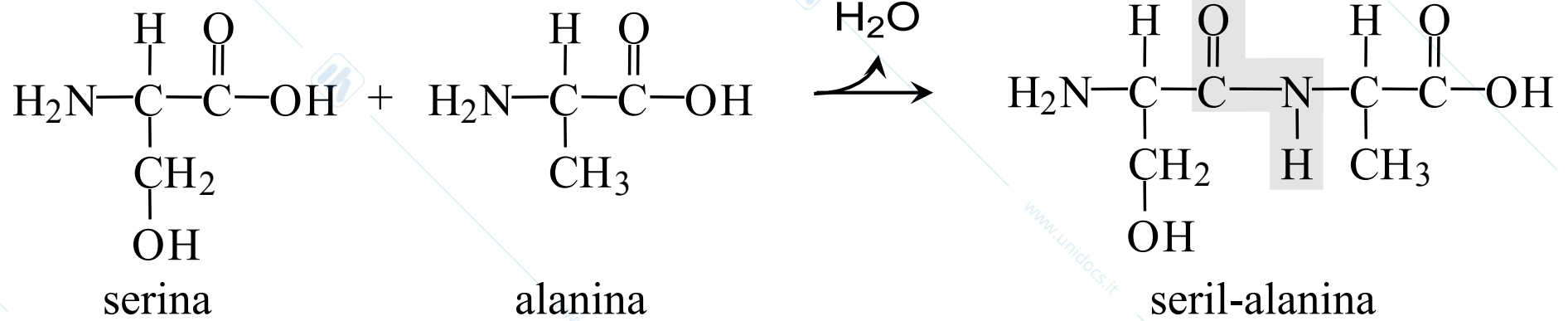
I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

LEGAME PEPTIDICO

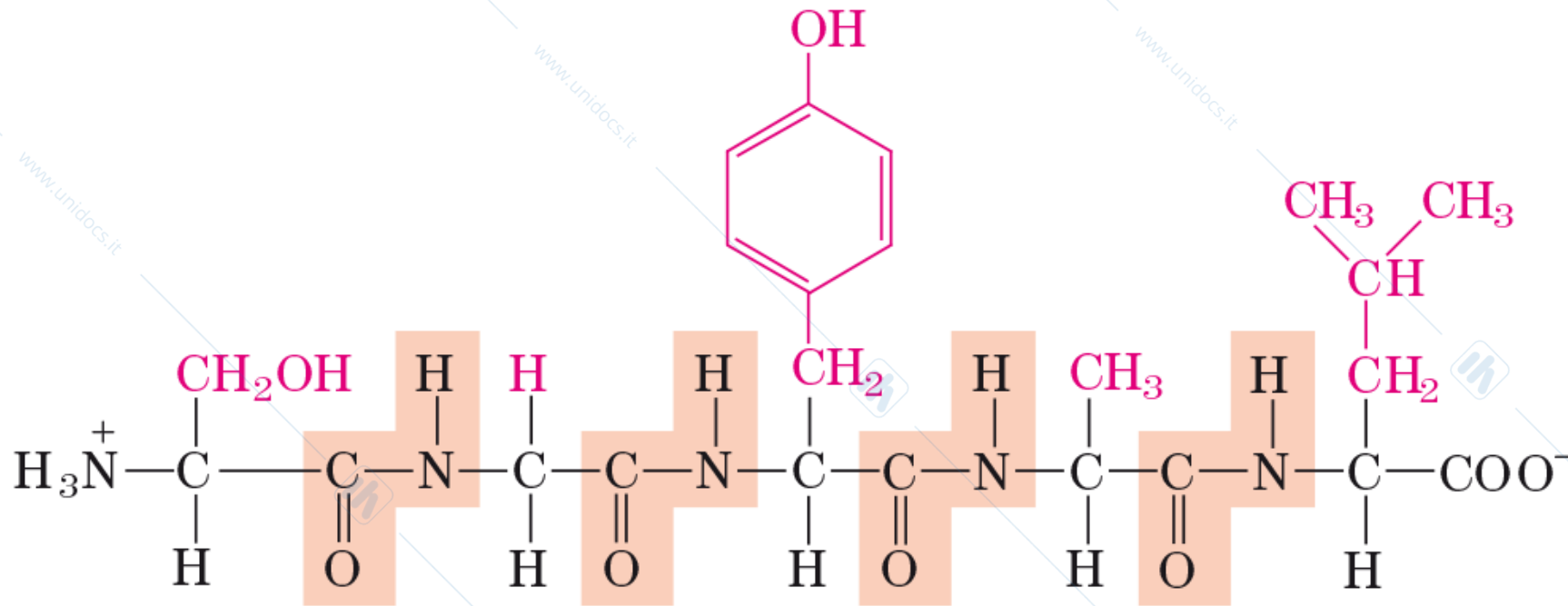


- Le proteine si formano dall'unione di amminoacidi legati con legame peptidico (legame ammidico)

- Il legame peptidico si realizza mediante condensazione del gruppo carbossilico $-\text{COOH}$ del primo amminoacido col gruppo amminico (NH_2) del secondo amminoacido con eliminazione di una molecola d'acqua



Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill

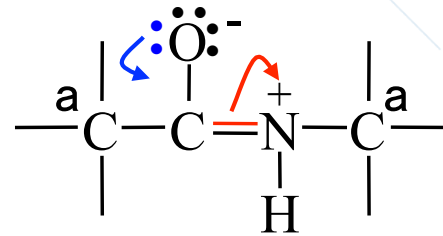
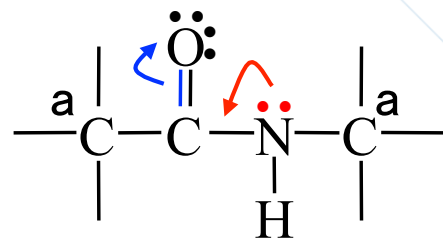


Estremità
amminoterminale

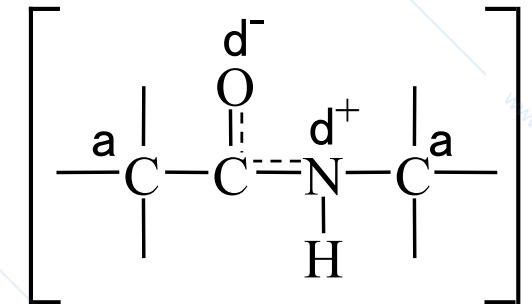
Estremità
carbossiterminale

I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

- Il legame peptidico è un legame ammidico
- Per le ammidi possiamo descrivere il fenomeno della risonanza: l'effetto elettronattrattore dell'O richiama il doppietto elettronico non condiviso presente sull'atomo di N, generando una forma limite di risonanza in cui è presente un doppio legame C=N, una carica positiva sull'N e una negativa sull'O.
- L'ibrido di risonanza presenta elettroni di legame delocalizzati fra N,C,O e frazioni di carica negativa e positiva su O ed N, rispettivamente.



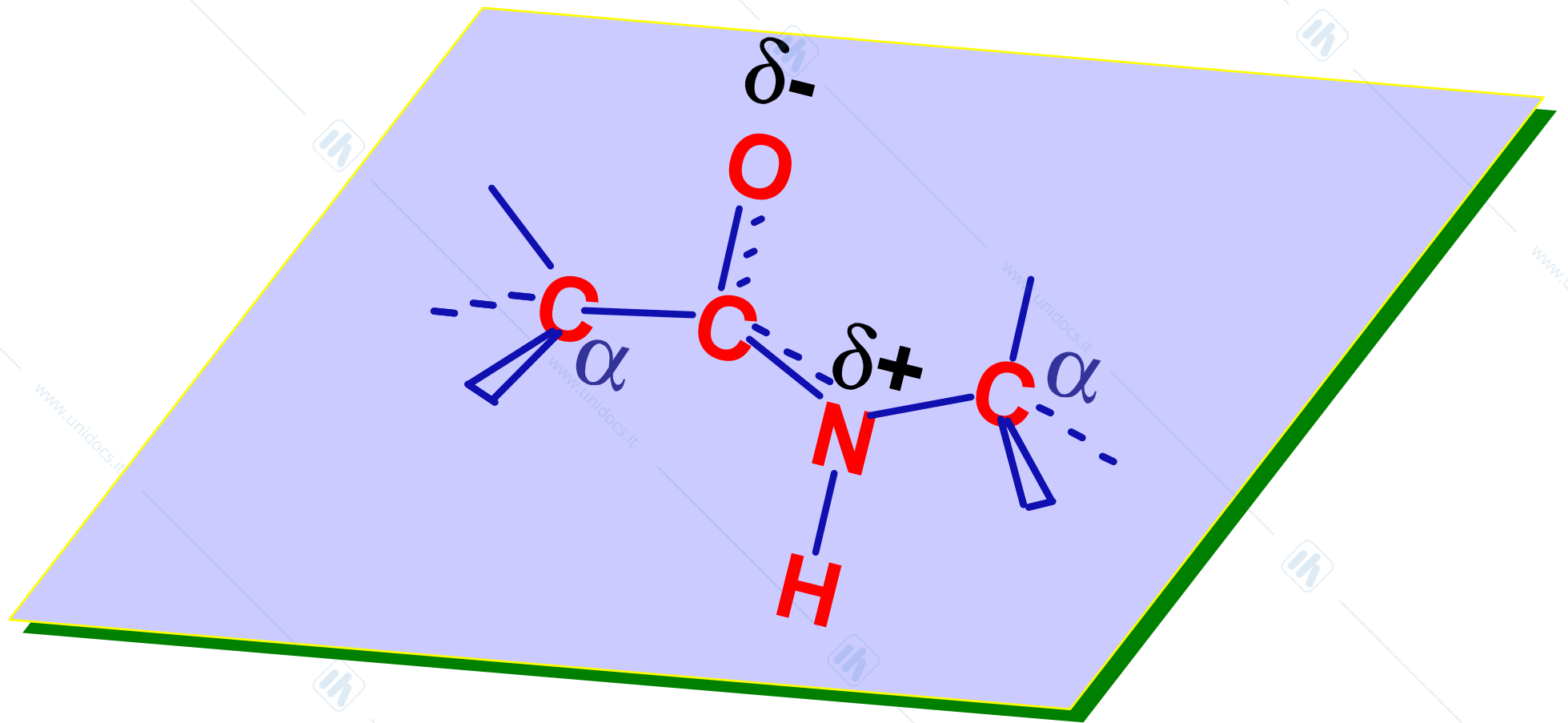
forme limite di risonanza



ibrido di risonanza

L'impossibilità di rotazione attorno al legame C-N determina la coplanarità dei 6 atomi rappresentati.

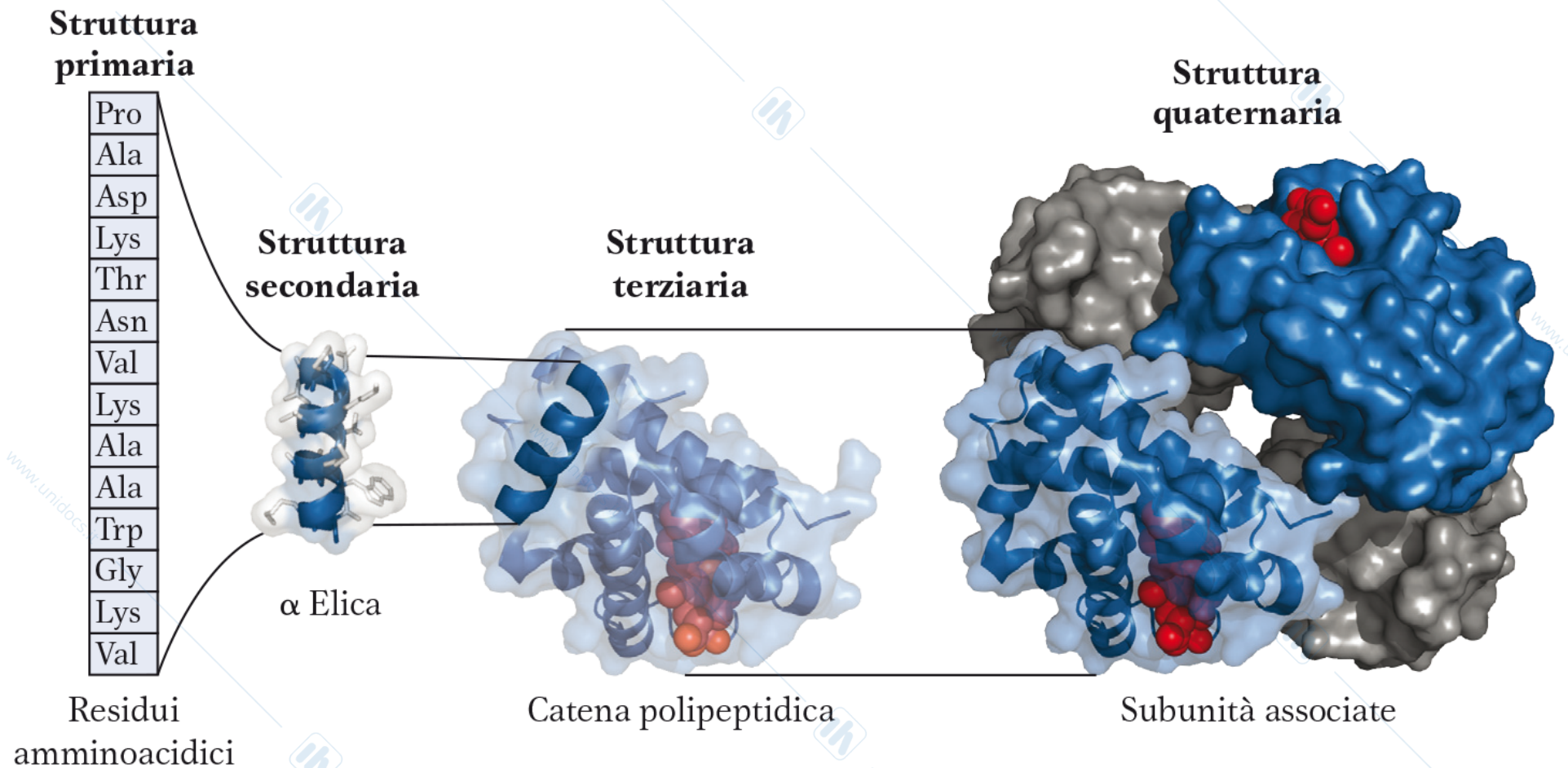
planarità del legame peptidico



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

- La composizione in amminoacidi di una proteina influenza le proprietà chimico-fisiche della proteina stessa
- Amminoacidi non polari (idrofobi) renderanno la proteina poco solubile in H₂O. Infatti nelle **proteine di membrana**, gli amminoacidi *non polari* saranno concentrati nei segmenti di proteina che attraversano le membrane
- In **proteine solubili**, gli amminoacidi *polari* saranno presenti sulla superficie mentre gli amminoacidi *non polari* saranno confinati all'interno della proteina

Struttura tridimensionale delle proteine



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

STRUTTURA PRIMARIA

- E' rappresentata dalla sequenza amminoacidica, per es:

H₂N-Met-Ala-Ala-Gly-Tyr-Trp-Gln-Ala-COOH.

- Tale ordine è determinato dalla sequenza polinucleotidica del DNA del gene corrispondente. Molte malattie genetiche sono dovute alla sintesi di proteine con una sequenza amminoacidica alterata

Sequenza ammino-
acidica (proteina)

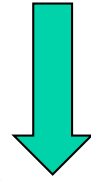
Gln – Tyr – Pro – Thr – Ile – Trp

Sequenza
del DNA (gene)

CAGTATCCTACGATTTGG

I principi di biochimica di Lehninger-Zanichelli, 2014

Struttura tridimensionale o conformazionale



necessaria per l'attività biologica

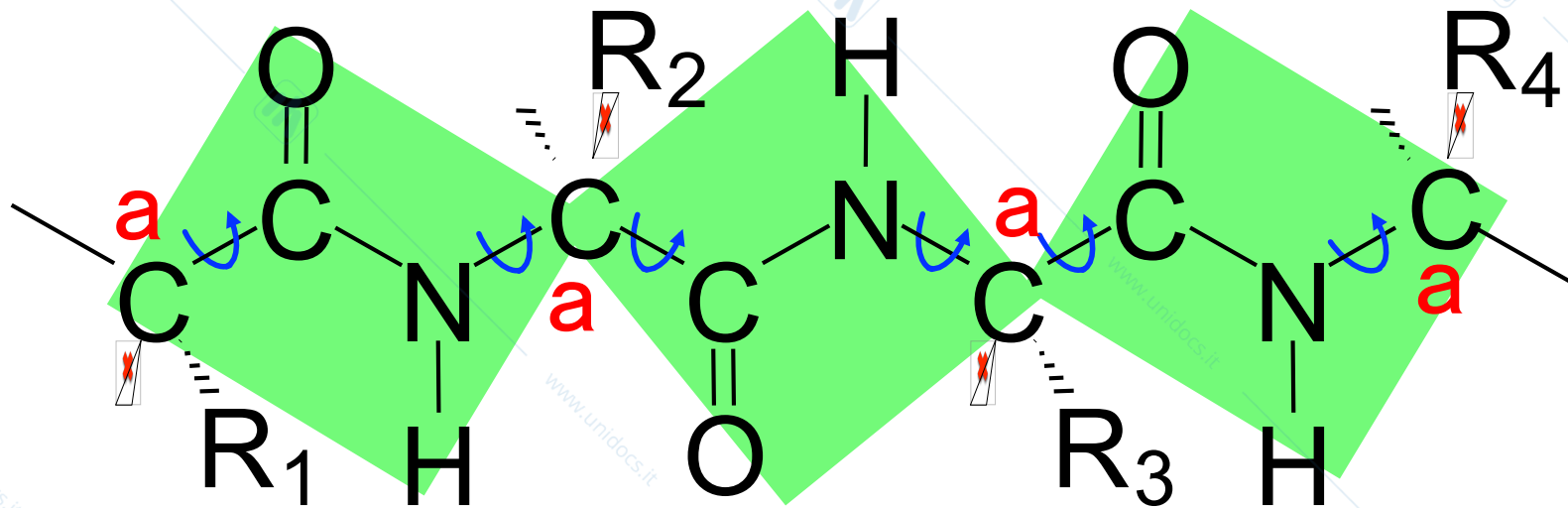
La **conformazione** delle proteine è dovuta alla formazione di legami non covalenti che tengono ripiegate alcune parti di un polipeptide: ***struttura secondaria e terziaria***

STRUTTURA SECONDARIA

- E' rappresentata dalla conformazione assunta da porzioni dello scheletro polipeptidico
- Può essere:
α-elica
foglietto β
- Legame stabilizzante: legame a H tra CO ed NH dei legami peptidici

La catena polipeptidica individua dei piani che contengono gli atomi dei legami peptidici.

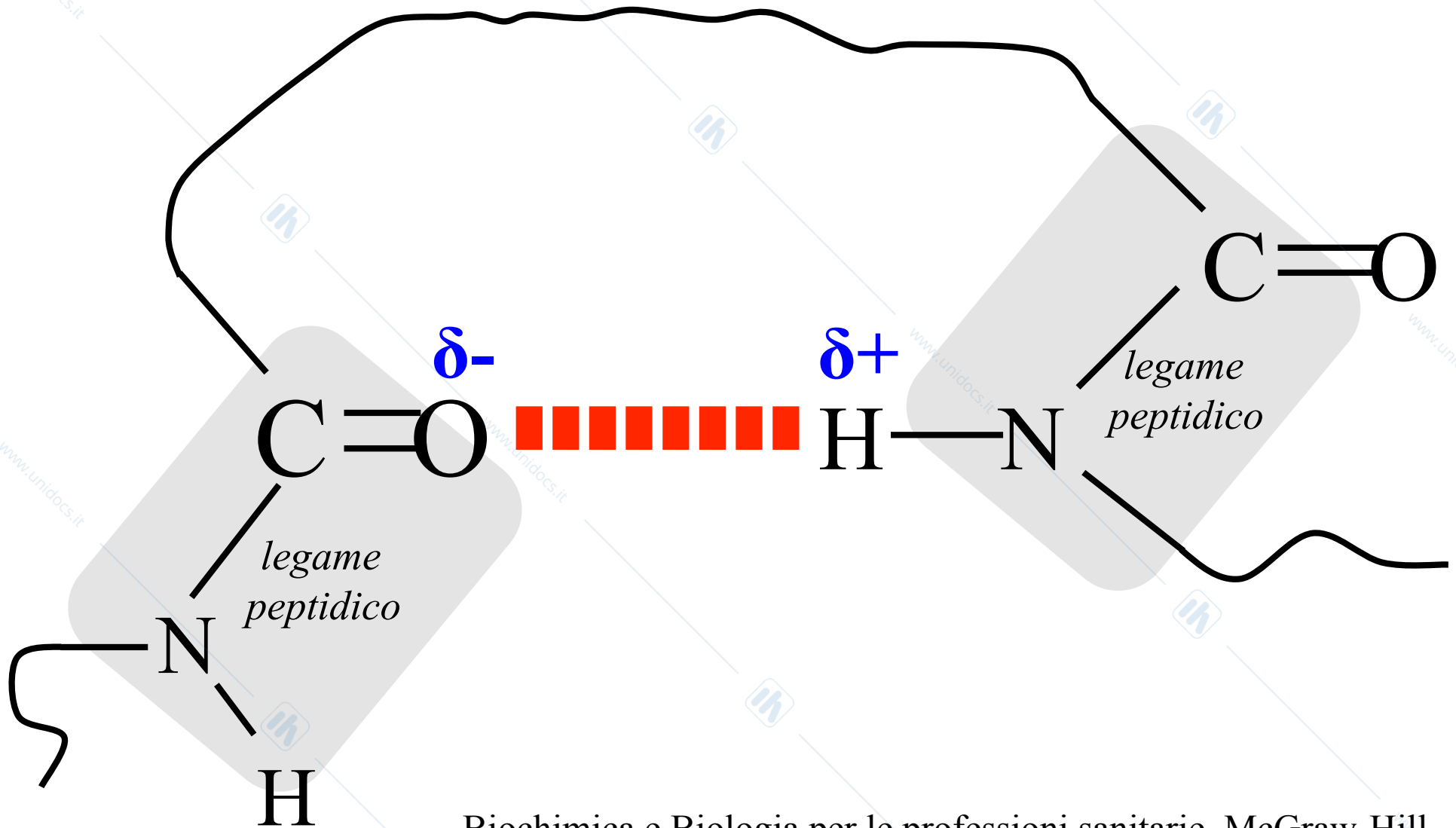
Nei punti di congiunzione tra i piani si trovano i Ca.

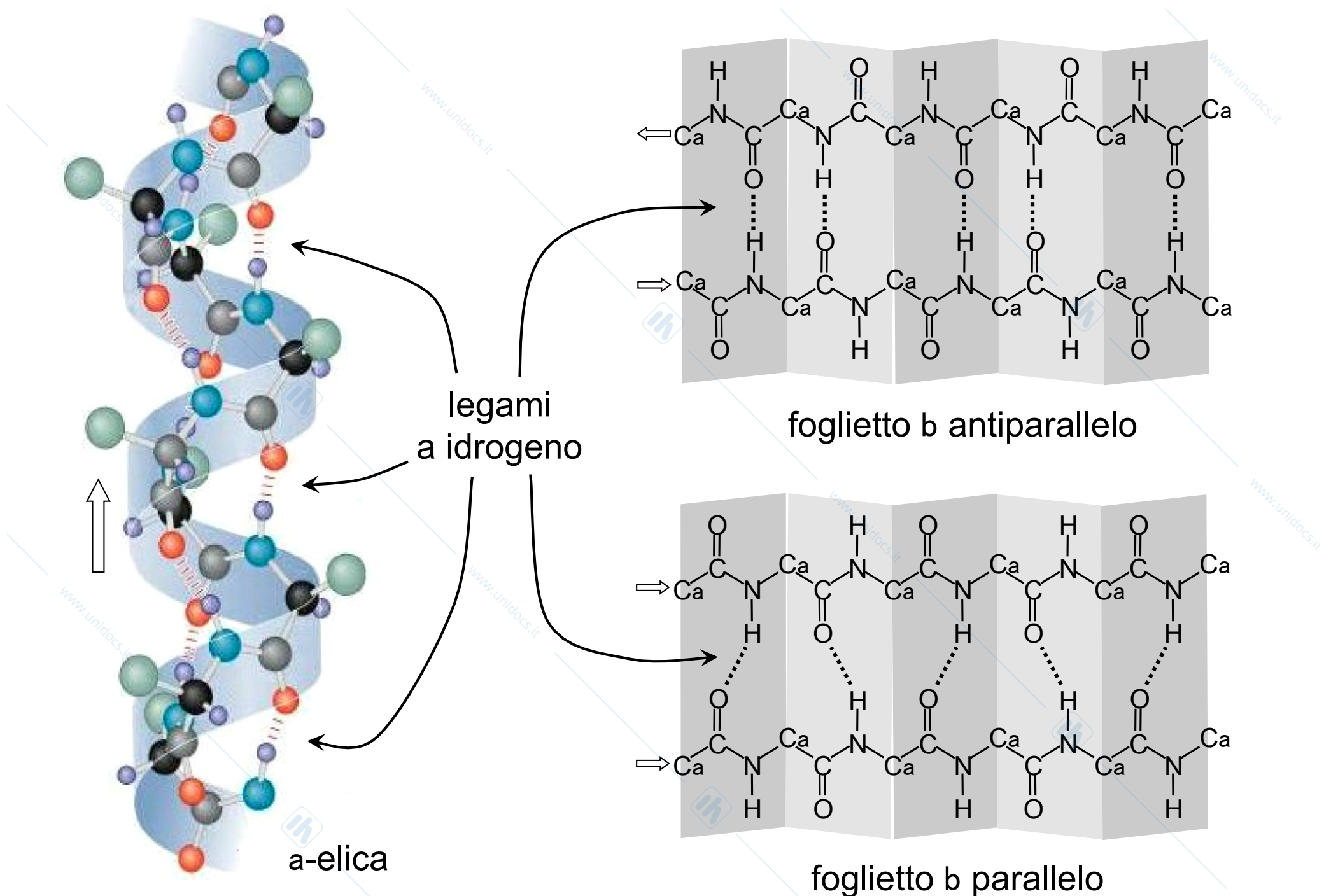


La possibilità di rotazione attorno ai legami indicati dalle frecce determina l'orientamento spaziale dei piani nel ripiegamento della catena polipeptidica per dare l' α -elica.

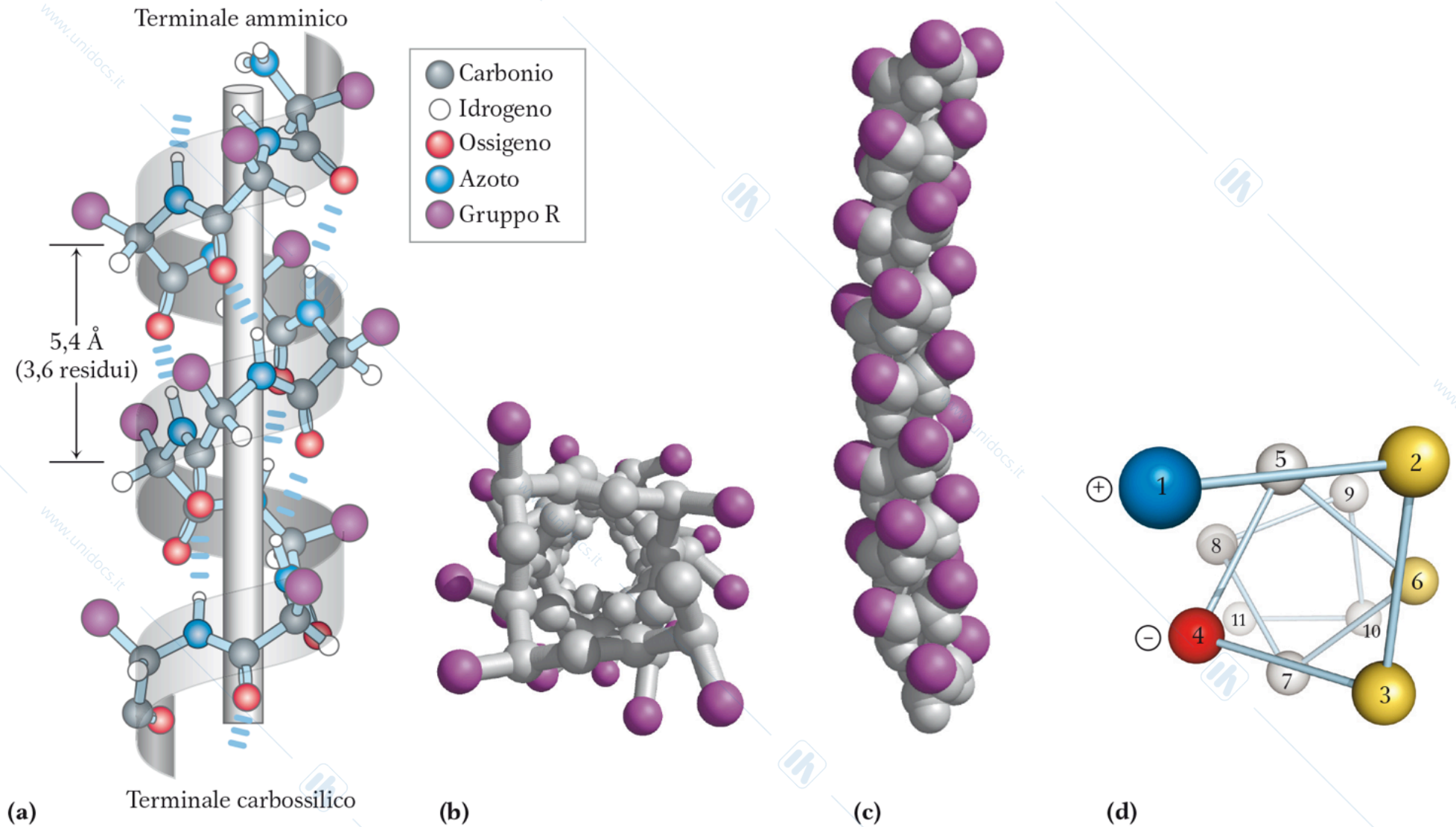
Struttura secondaria delle proteine

il legame a idrogeno





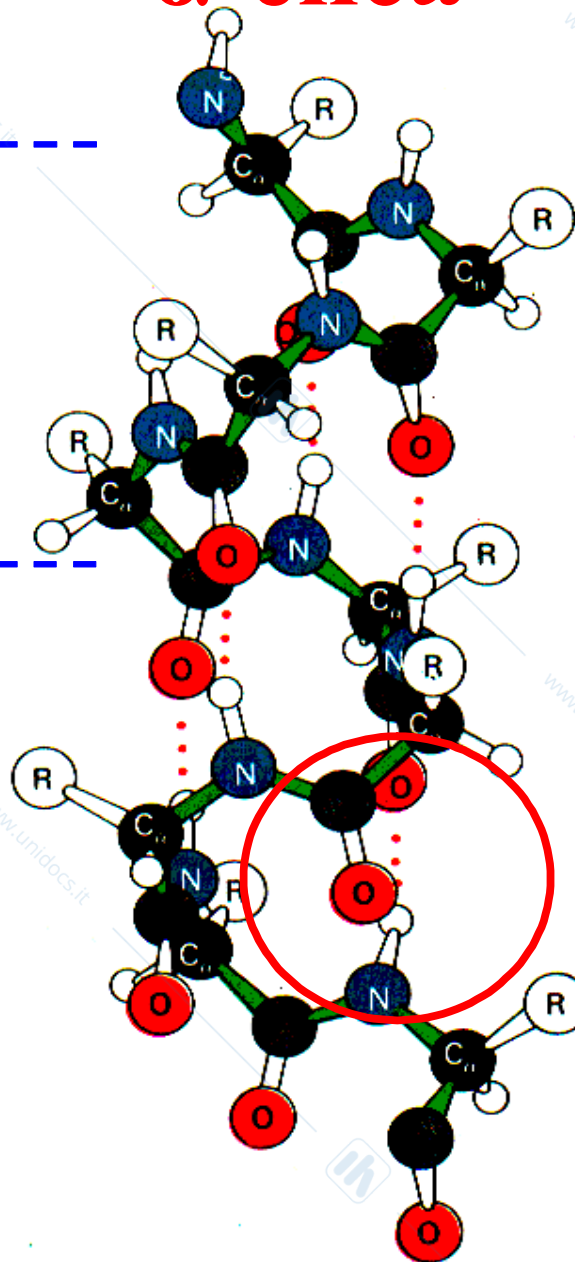
α -elica



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

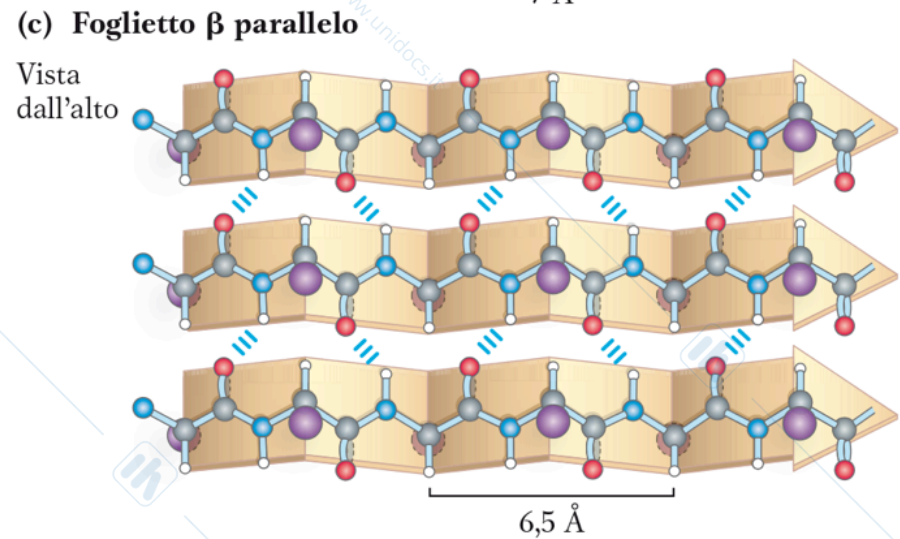
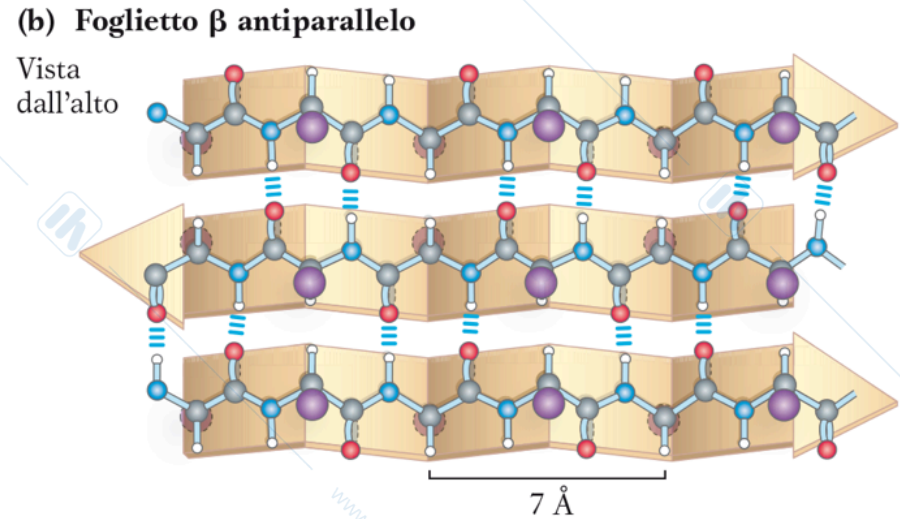
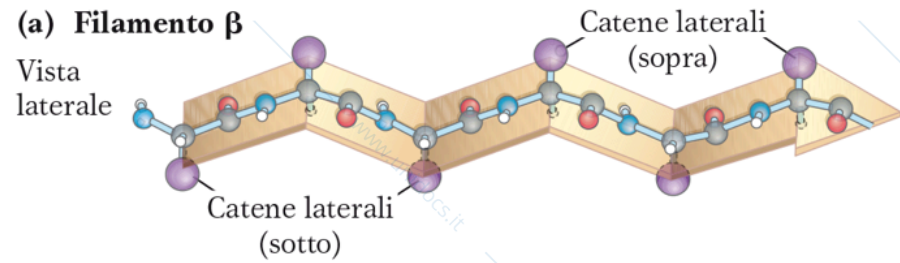
α -elica

Ogni giro dell'elica
comprende mediamente
3.6 residui
amminoacidici.
Il passo dell'elica è di
5,4 Å

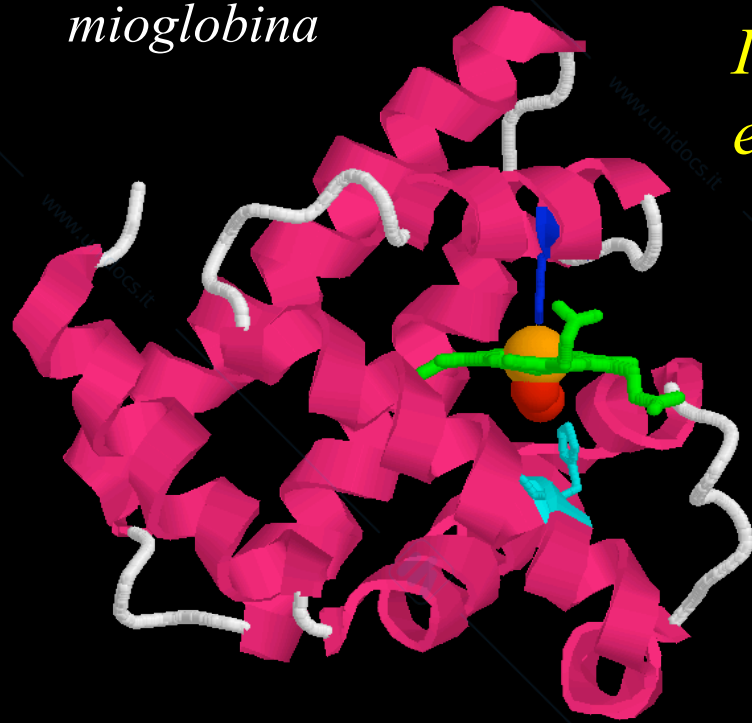


Il legame a H si
stabilisce tra l' N-H di un
amminoacido e il C=O di
quello che lo segue di 4
unità

Foglietto β



mioglobina



In una proteina possono aversi strutture ad α -elica, foglietto β , random

Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi



← *random*

α -elica

foglietto β

STRUTTURA TERZIARIA

È la struttura tridimensionale dell'intero polipeptide

Le interazioni tra i gruppi laterali degli amminoacidi, anche distanti nella sequenza, provocano un ripiegamento della catena polipeptidica

Legami stabilizzanti: interazioni tra le catene laterali che causano il ripiegamento degli elementi di struttura secondaria presenti nel polipeptide

I gruppi laterali R instaurano **interazioni deboli**:

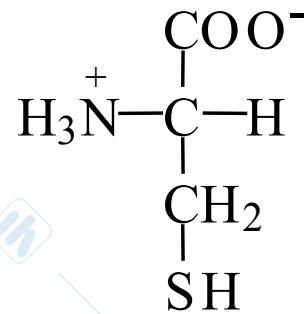
1. Legami ionici se un gruppo con carica negativa interagisce con un gruppo di carica positiva

2. Legami idrogeno

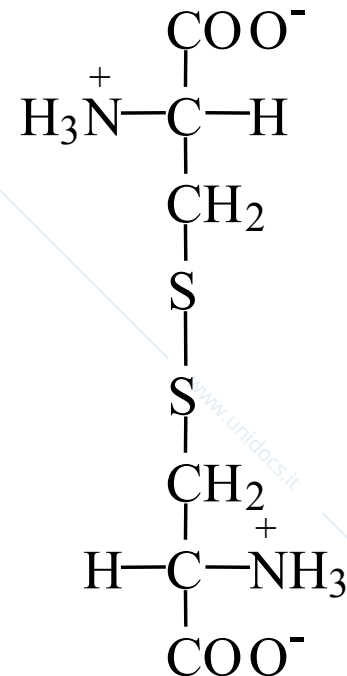
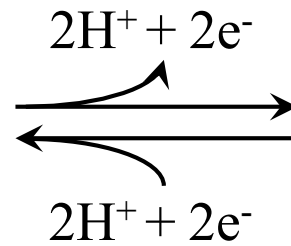
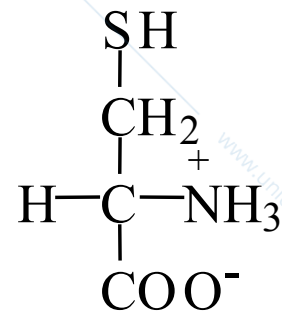
3. Interazioni di van der Waals tra i gruppi idrofobici laterali degli aminoacidi apolari; queste interazioni sono molto deboli ma importanti in quanto gli aminoacidi idrofobici si dispongono all'interno della proteina, contribuendo al suo ripiegamento in ambiente acquoso

Legame disolfuro (detto ponte disolfuro -S-S-) (legame covalente) che si forma per ossidazione dei gruppi -SH di due cisteine che in seguito al ripiegamento della proteina si trovano vicine

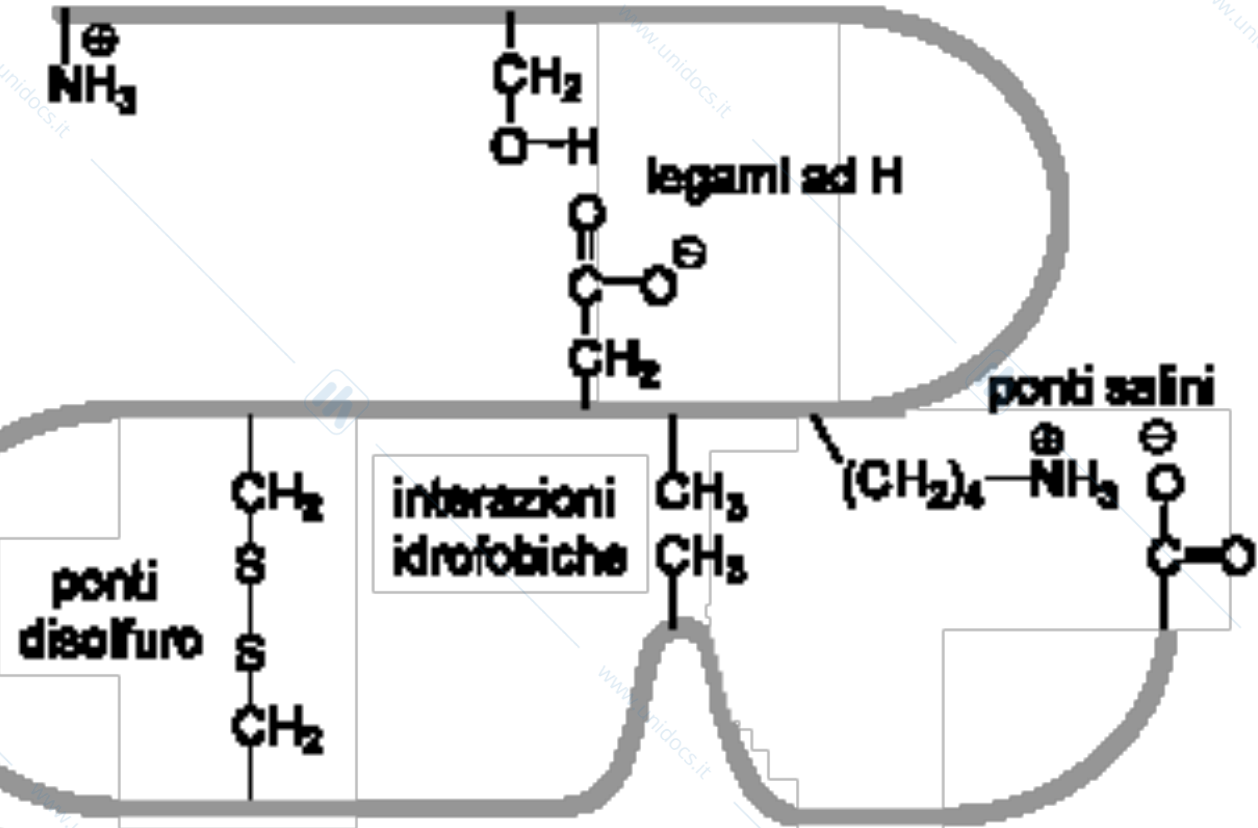
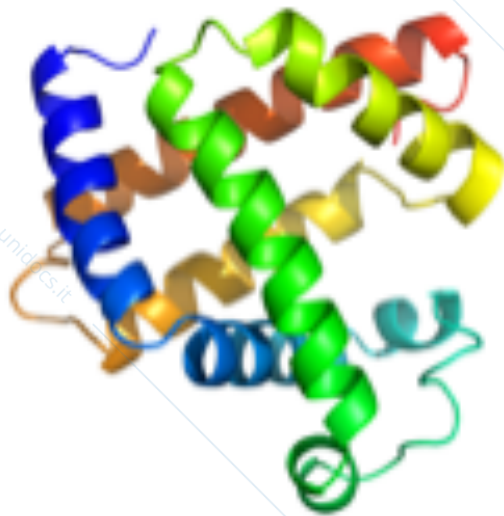
cisteina



cisteina

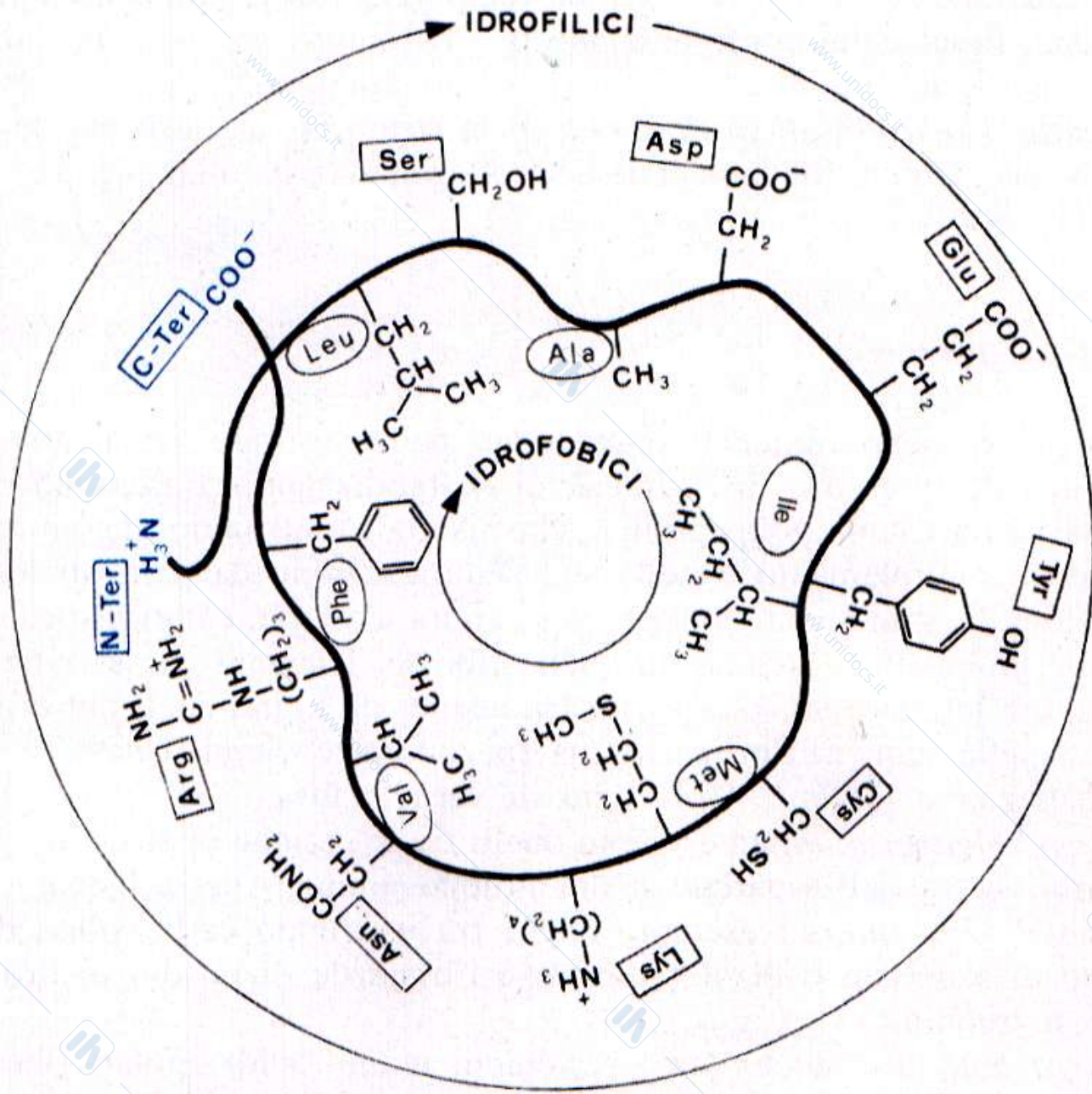


cistina



Rappresentazione della struttura terziaria di una proteina (mioglobina) con i vari tipi di interazioni che la stabilizzano

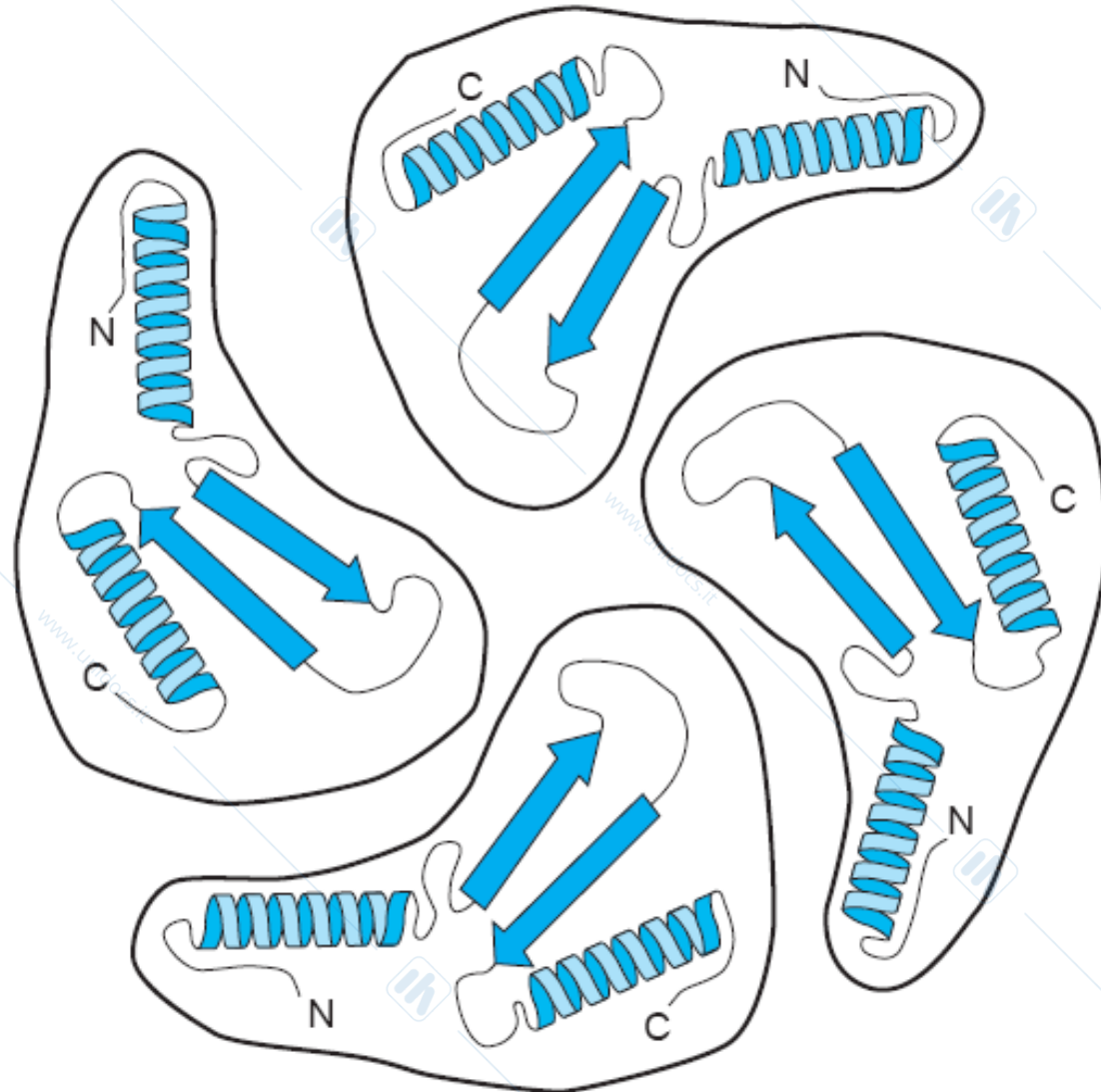
Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill



STRUTTURA QUATERNARIA

- E' presente nelle proteine costituite da più di una catena polipeptidica, ciascuna detta subunità
- Le proteine costituite da 1, 2, 3 o più subunità sono dette monomeriche, dimeriche, trimeriche, oligomeriche, polimeriche
- Legami: Interazioni tra le subunità

Fig. 4.16 *Struttura quaternaria di una proteina tetramerică, formata cioè da 4 subunità.*



struttura primaria

-Ser-Ala-Gly-Tyr-Pro-Ala-

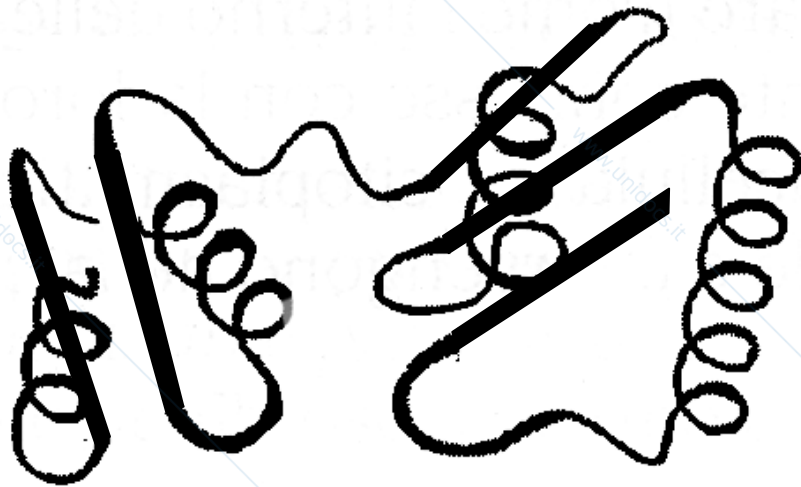
struttura secondaria



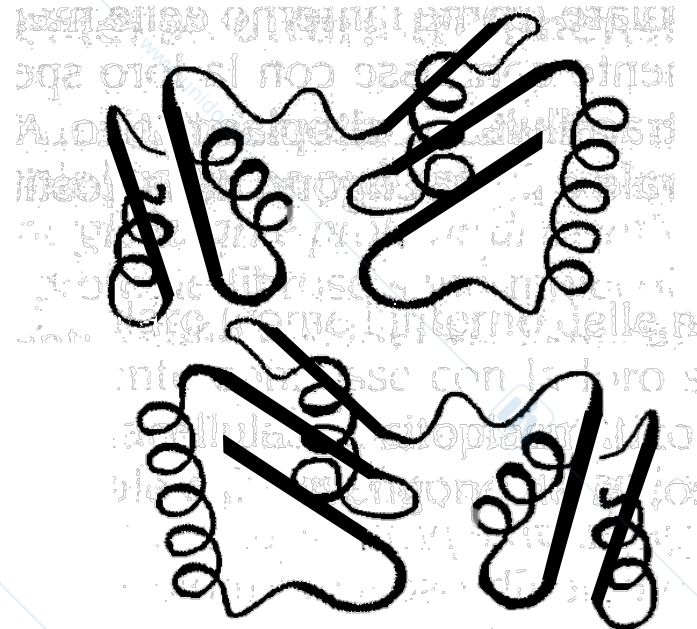
α -elica

foglietto β

struttura terziaria



struttura quaternaria

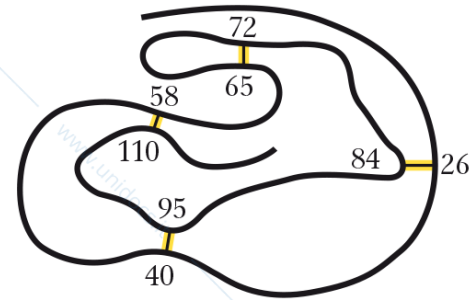


DENATURAZIONE DELLE PROTEINE

- Una proteina nella sua conformazione 3D fisiologica è detta **NATIVA**. Se ha perso tale conformazione è detta **DENATURATA**

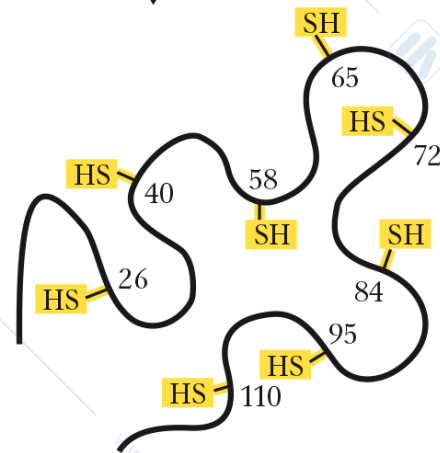
Denaturazione di una proteina perdita della sua conformazione nativa tale da indurre la perdita della funzione biologica

- La denaturazione può essere:
 - irreversibile**: può essere indotta dal calore (come con la cottura dei cibi, es. coagulazione irreversibile del bianco d' uovo), da solventi organici, detergenti, variazioni estreme del pH
 - reversibile**: dovuta ad agenti chimici (es. urea, mercaptoetanololo). Si può ottenere la rinaturazione della proteina se tali agenti chimici vengono rimossi.



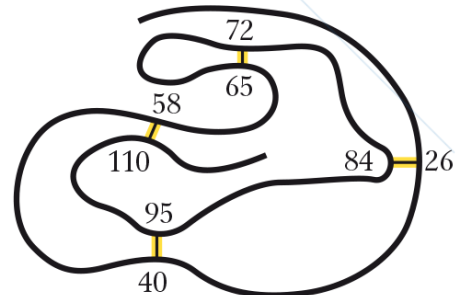
Stato nativo,
cataliticamente attivo.

aggiunta di urea
e di mercaptoetanolo



Stato srotolato, inattivo.
I ponti disolfuro sono
stati ridotti a residui
di Cys.

allontanamento
dell'urea
e del mercaptoetanolo



Stato nativo,
cataliticamente attivo.
I ponti disolfuro si
sono riformati
correttamente.

CLASSIFICAZIONE DELLE PROTEINE

Non esiste una classificazione universalmente accettata delle proteine

- **In base alla loro forma** si possono avere:
 - **Proteine globulari**, di struttura compatta sferica (es. molti enzimi, mioglobina, emoglobina)
 - **Proteine fibrose**, di struttura allungata (es. proteine strutturali come il collagene, elastina e cheratina)

In base alle loro funzioni biologiche, le proteine possono essere classificate in:

- **Enzimi**
- **Proteine di trasporto:** emoglobina, albumina, transferrina
- **Proteine di deposito:** mioglobina, ferritina
- **Proteine contrattili:** actina, tubulina
- **Proteine regolatorie:** fattori di trascrizione, ormoni peptidici
- **Proteine protettive:** anticorpi, fattori della coagulazione
- **Proteine strutturali:** collagene, elastina, cheratina

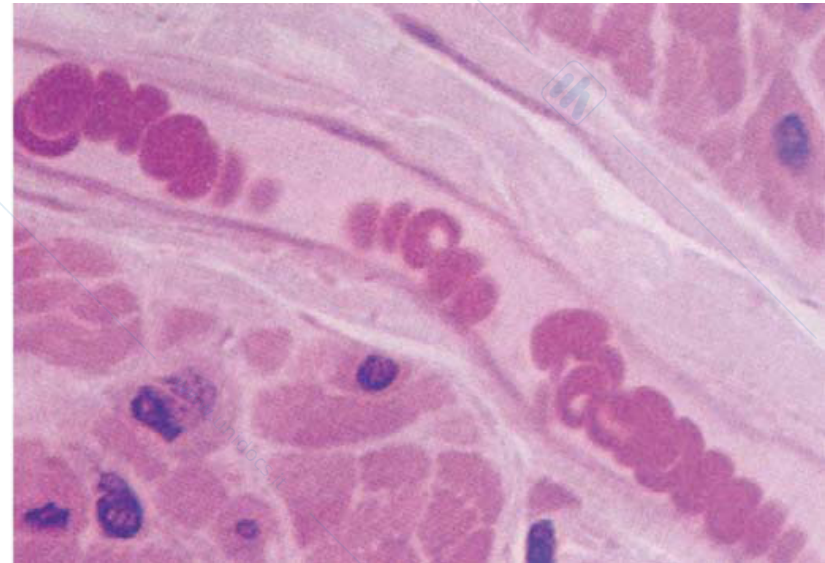
PROTEINE SEMPLICI E CONIUGATE

semplici: contengono solo amminoacidi

coniugate: contengono altri composti chimici (gruppo prostetico) lipidi, carboidrati, gruppi fosfati, metalli.

EMOGLOBINA (Hb)

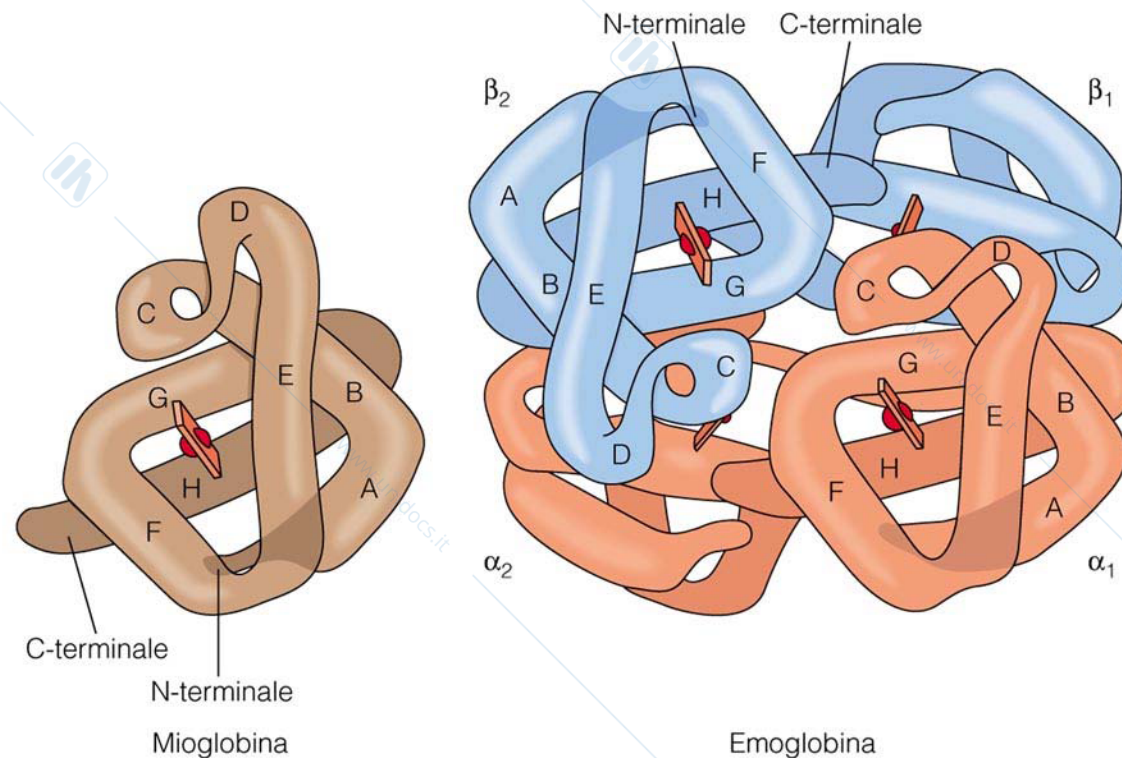
- L' Hb è una proteina legante l' O₂ che si trova esclusivamente nei globuli rossi (GR, o eritrociti)
- La sua funzione principale è di trasportare l' O₂ dai polmoni ai tessuti
- Ogni GR contiene ca 300×10^6 molecole di Hb
- I GR hanno una vita media di 120 giorni



Mathews, Van Holde e Ahern "Biochimica" (2004, Casa Ed. Ambrosiana)

L' Hb è un tetramero

- E' costituita da 4 subunità, 2 di tipo α (141 aa) e 2 di tipo β (146 aa), molto simili fra di loro e simili anche alla Mb

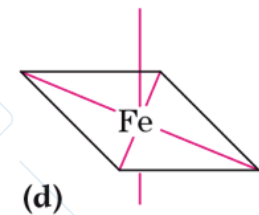
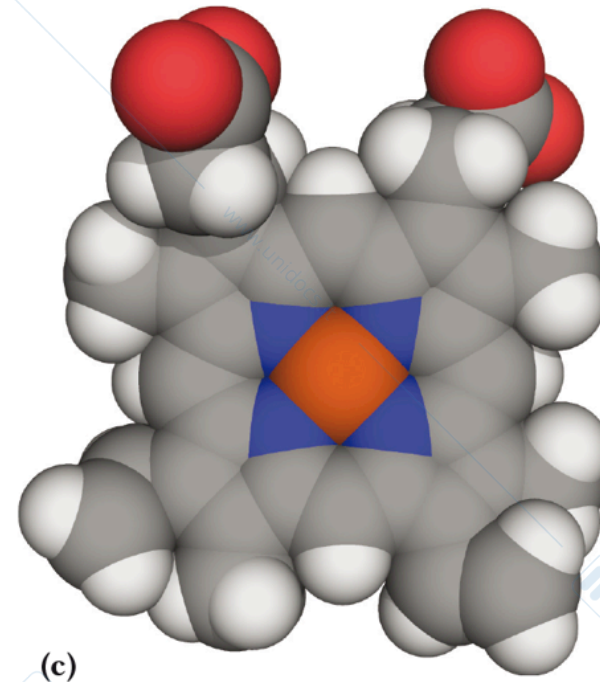
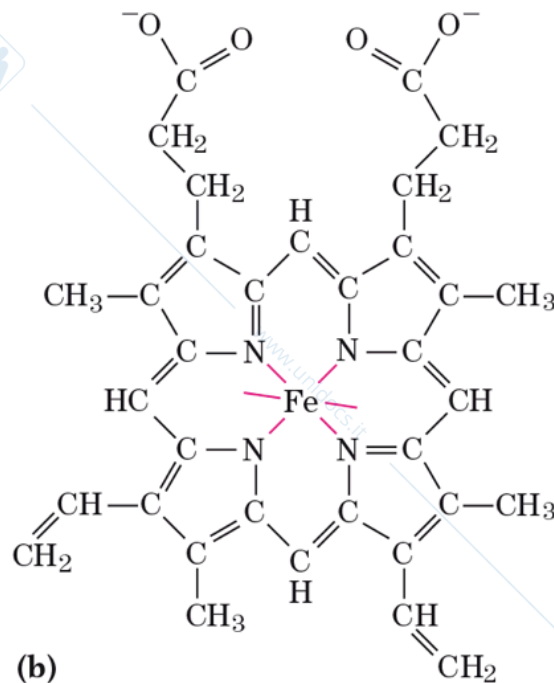
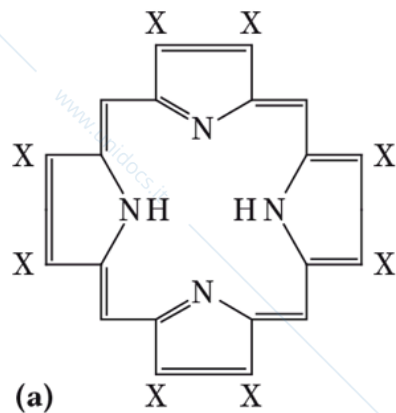


Mathews, Van Holde e Ahern "Biochimica" (2004, Casa Ed. Ambrosiana)

- Ciascuna subunità dell' Hb contiene un gruppo eme legato covalentemente. Ciascun eme con il suo ione Fe^{2+} può legare una molecola di O_2
- L' ossigenazione risulta in un cambiamento di *colore* da rosso scuro a rosso scarlatto, responsabile della differenza di colore fra sangue venoso e arterioso

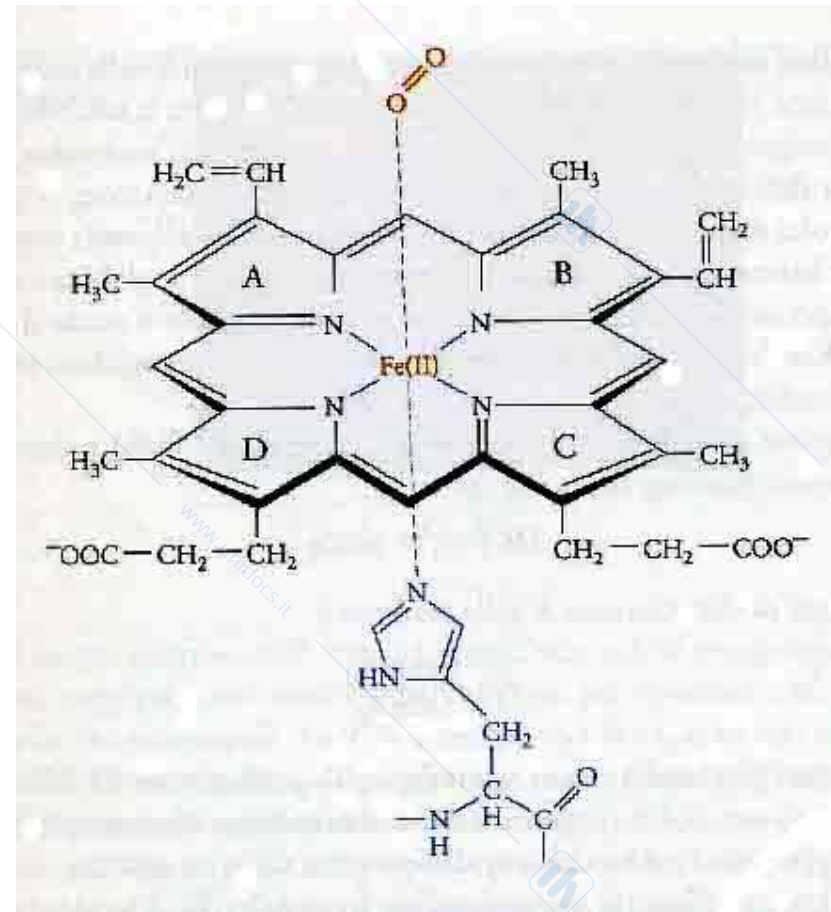
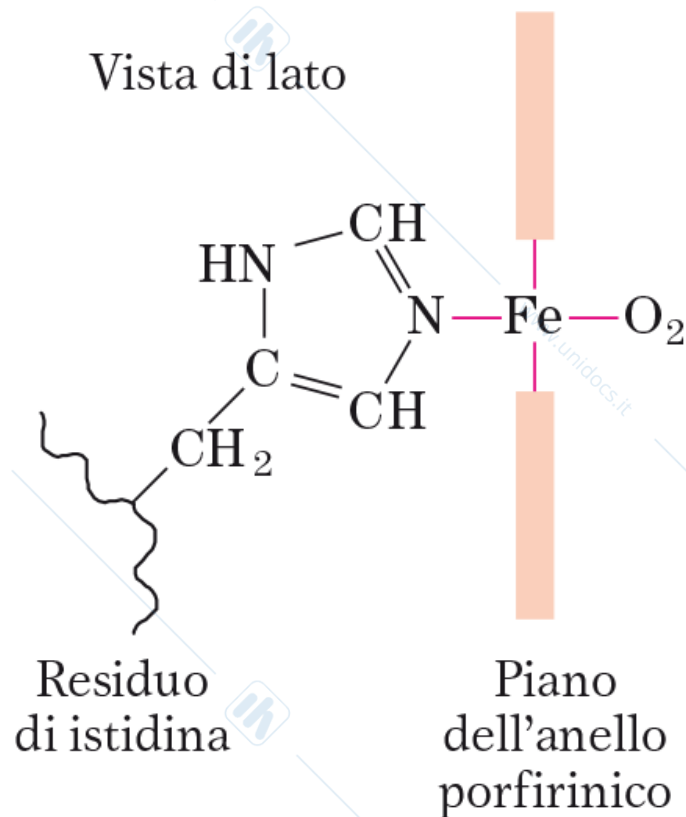
L' EME

L' eme è costituito dalla **protoporfirina IX**, formata da 4 molecole di pirrolo legate insieme ad anello (anello tetrapirrolico) e da uno **ione Fe^{2+}** , che si trova al centro

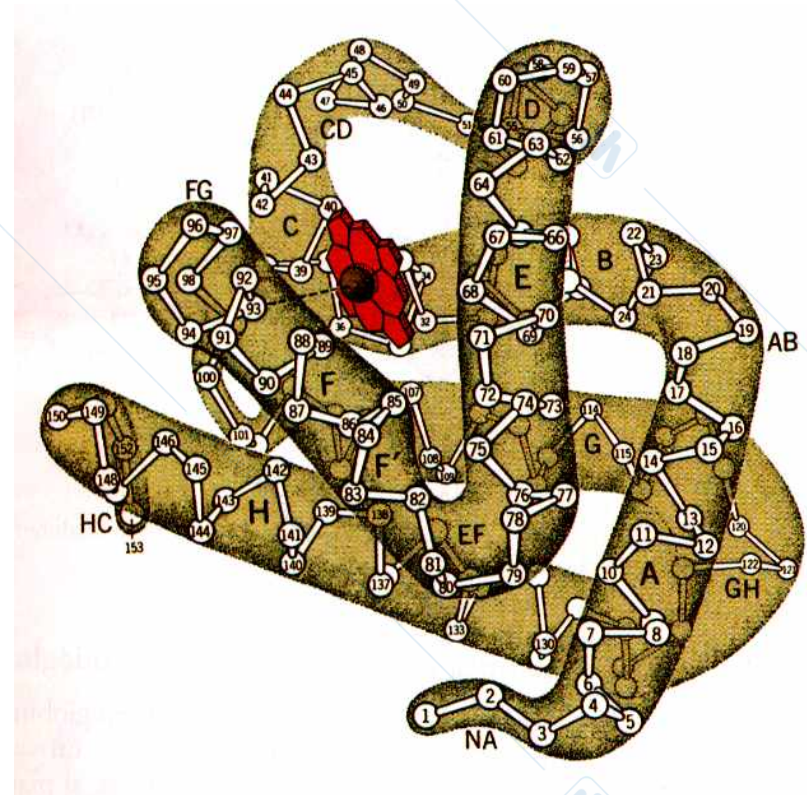
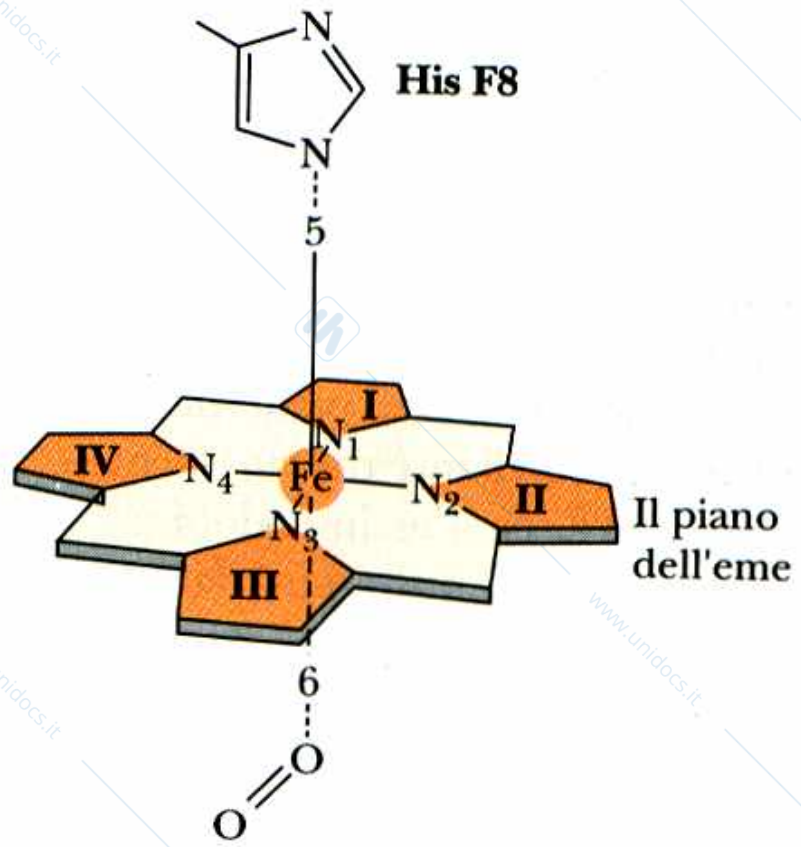


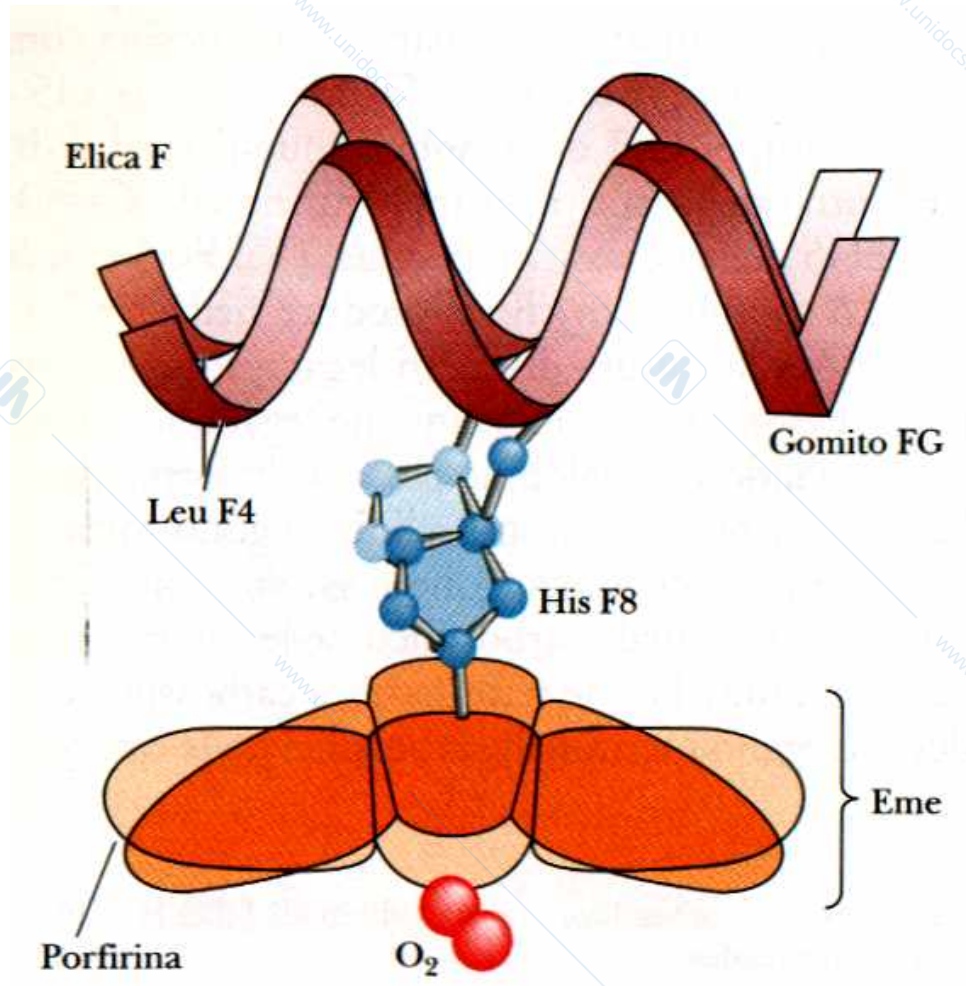
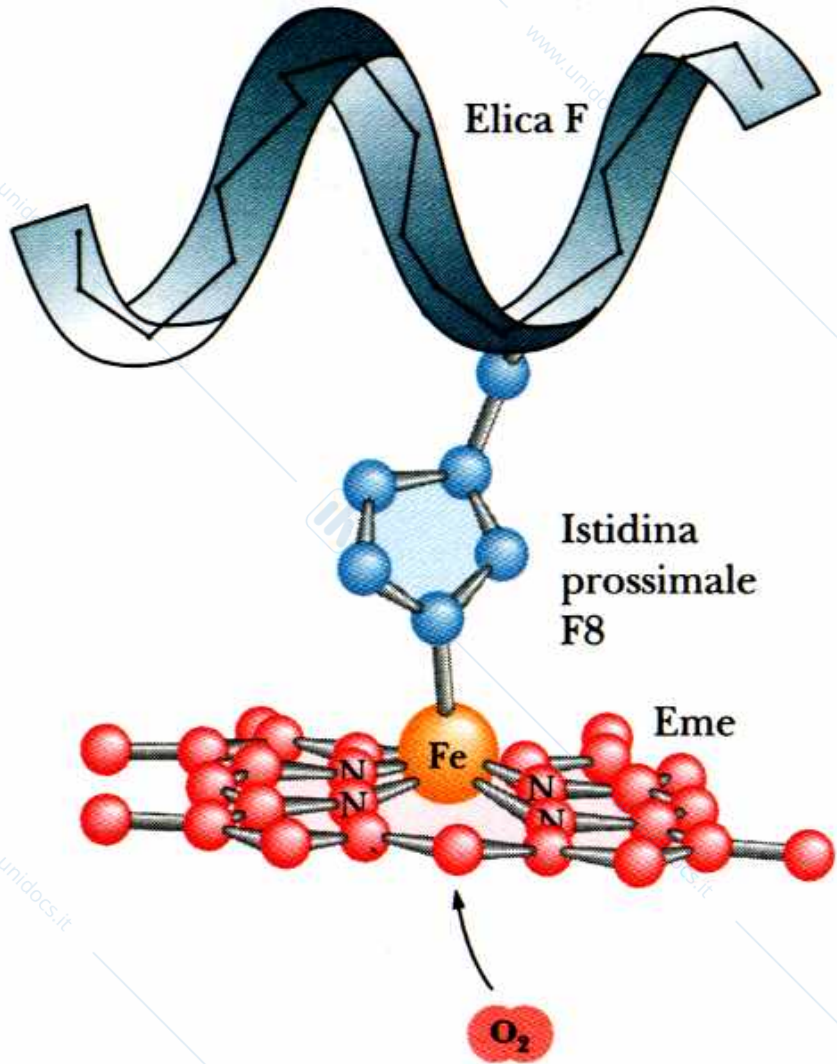
L'EME LEGA L'O₂

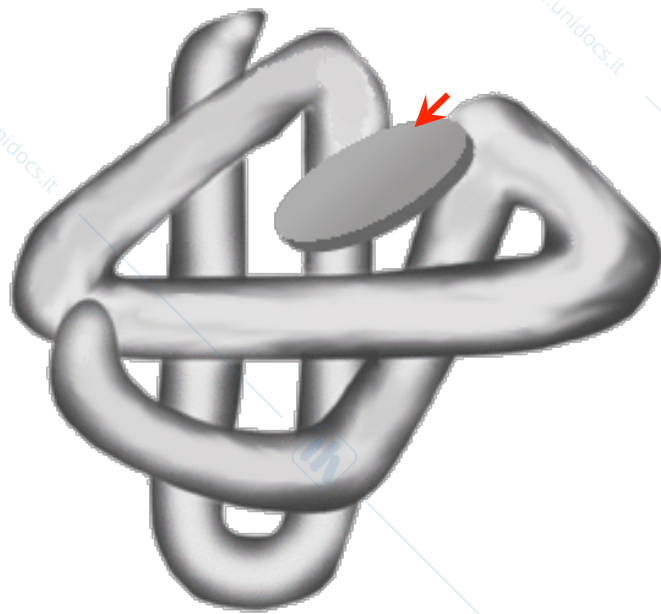
- Nella forma ossigenata, lo ione ferro ferroso, Fe²⁺ dell'eme lega reversibilmente una molecola di O₂



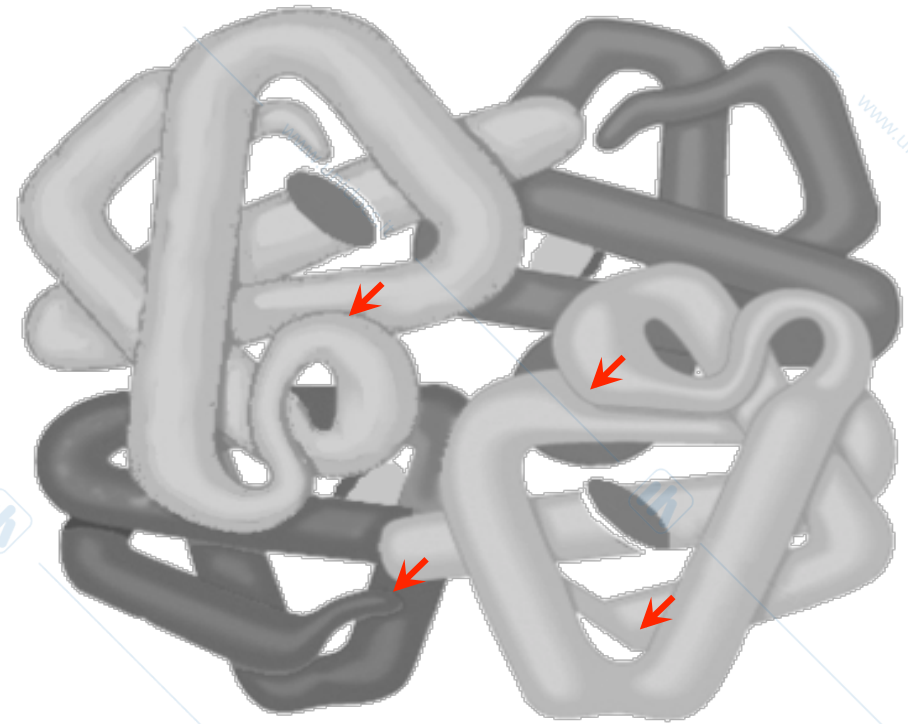
I principi di biochimica di Lehninger-Zanichelli, 2014







mioglobina



emoglobina

Le frecce indicano i gruppi eme alloggiati in una tasca idrofobica della globina.

Nell'emoglobina, ognuna delle quattro subunità lega un gruppo eme

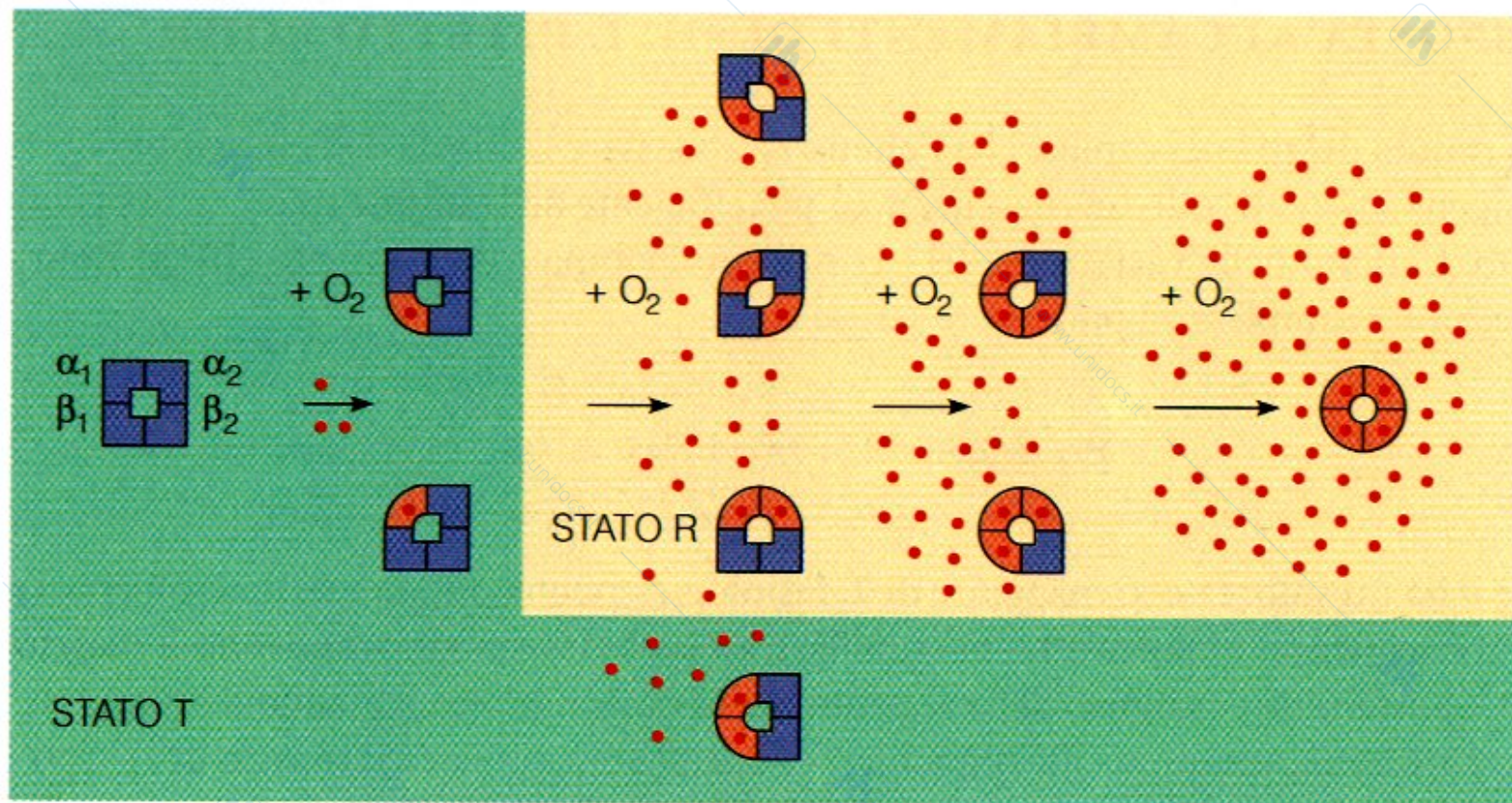
Legame cooperativo dell' O₂

- Quando una molecola di O₂ si lega all'eme di una delle 4 subunità della Hb, aumenta l'affinità per l'O₂ delle rimanenti subunità. La prima molecola di O₂ si lega con difficoltà ma le successive molecole si legano con affinità crescente, come dimostrato dalla ripida pendenza della curva intorno a 20-30 mmHg. L'ultimo O₂ si lega con un'affinità 300 volte superiore alla prima

L'emoglobina può esistere in due conformazioni principali

- Lo stato T e lo stato R

- L'ossigeno può legarsi in entrambi gli stati; l'affinità dello stato R per l' O_2 è molto più elevata



Il legame dell' O_2 alla Hb stabilizza lo stato R

L' Hb è il trasportatore perfetto di O₂ fra i polmoni e i tessuti

- La pO₂ è alta negli alveoli e capillari polmonari, (~100 mmHg) alla quale l' Hb è satura al 90%
- La pO₂ è invece bassa nei capillari dei tessuti (~20-30 mmHg) alla quale l' Hb è satura al 50%
- Nel muscolo sotto sforzo, la pO₂ è ancora più bassa (fino a ~5 mmHg) con l' Hb satura al 10%
- Queste notevoli variazioni della saturazione dell' Hb indicano che l' Hb cede grosse quantità di O₂ nei tessuti.
- La Mb invece rimarrebbe quasi completamente satura fra 100 e 20-30 mmHg, e quindi non sarebbe un buon trasportatore di O₂

Curva di saturazione dell' Hb

E' molto diversa da quella della

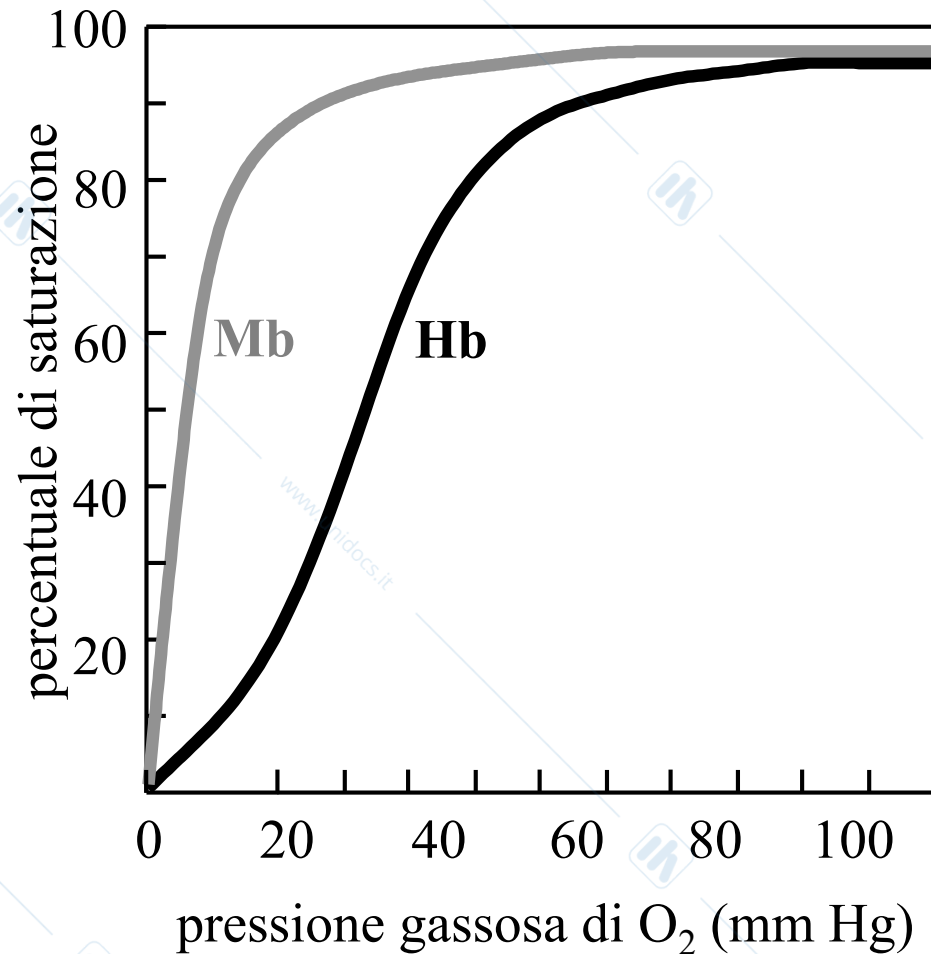
Mb:

1- è spostata verso destra, indicando quindi una minore affinità per l' O₂

Hb p₅₀= 26 mmHg

Mb p₅₀= 3 mmHg

2- ha una forma diversa: è a SIGMOIDE (invece che ad iperbole), indicando che le subunità interagiscono nel legare l' O₂

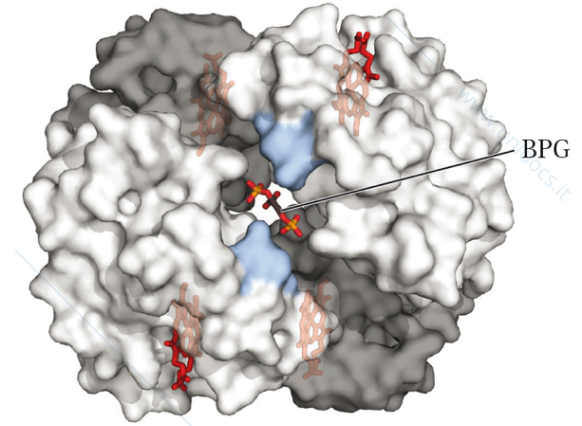


FATTORI CHE MODIFICANO L'AFFINITA' DELL'Hb PER L'O₂

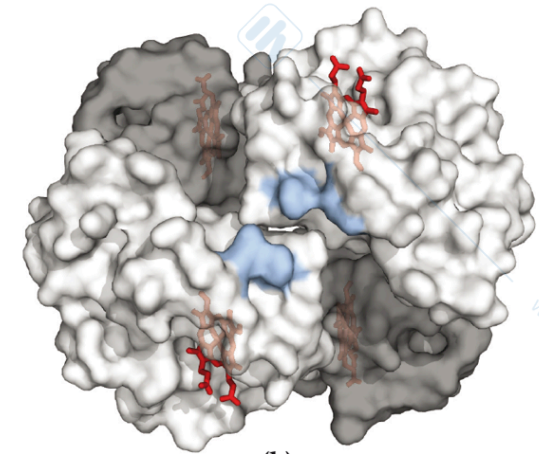
- Il comportamento allosterico è alla base della regolazione dell'attività biologica dell'Hb.
- I più importanti effettori allosterici dell'emoglobina sono l'acido 2,3 bisfosfoglicerico (BPG), gli ioni idrogeno e la CO₂.

2,3 bisfosfoglicerato (BPG)

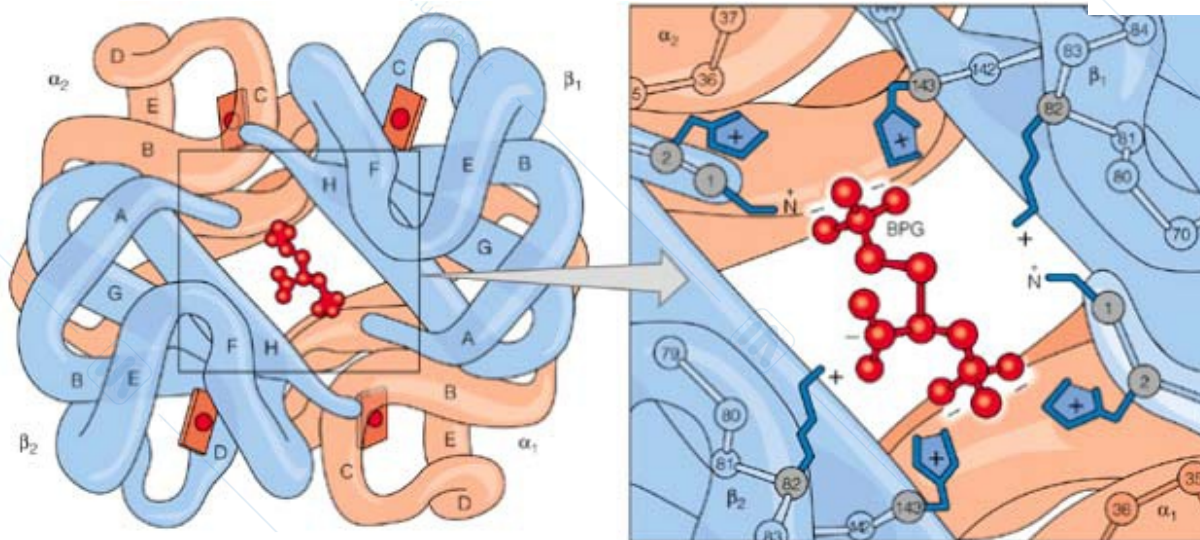
- Il BPG, sintetizzato nei GR da un intermedio della glicolisi, si lega in una cavità interna della deossiHb tra le due subunità β inducendo una diminuzione dell'affinità dell'Hb per l' O_2 : aumenta la quantità di O_2 rilasciata nei capillari
- La concentrazione del BPG aumenta in condizioni di ipossia (diminuita pO_2), in alta montagna e nei fumatori



(a)



(b)



Il rilascio di O₂ deve essere modulato in base a specifiche necessità:

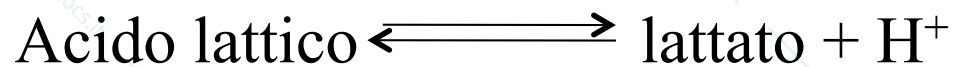
- Alcuni prodotti del metabolismo quali **CO₂** e **acido lattico** facilitano il rilascio dell'O₂ dall'Hb; questo è un meccanismo attraverso il quale il muscolo in attività aumenta il suo rifornimento di O₂.

Un muscolo che lavora attivamente:

-Aumento della temperatura corporea

-Aumento della produzione di CO₂

-Un aumento degli H⁺ dovuta alla produzione di CO₂ e di acido lattico

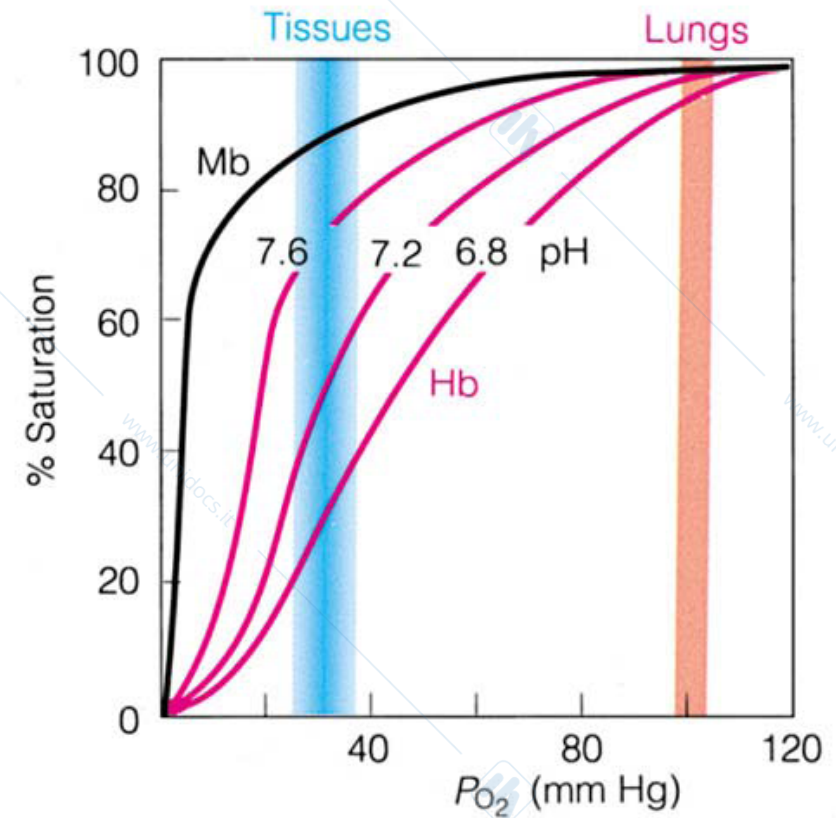


-L'Hb è in grado di percepire questi cambiamenti ambientali e di aumentare la quantità di O₂ rilasciato

L'Hb è in grado di percepire questi cambiamenti ambientali e di aumentare la quantità di O₂ rilasciato

Effetto della CO₂ e del pH: *Effetto Bohr*

- **EFFETTO BOHR:** l'aumento della CO₂ e la riduzione del pH (che si manifestano nei tessuti metabolicamente attivi) determinano una riduzione dell'affinità dell'Hb per l'O₂, che viene così rilasciato
- Graficamente si ha uno spostamento a destra della curva di saturazione dell'Hb
- **L'effetto Bohr ha lo scopo di regolare il rilascio di O₂ nei vari tessuti in base all'attività metabolica dei tessuti stessi**



Trasporto della CO₂

- La CO₂ prodotta dai tessuti viene trasportata ai polmoni nei seguenti modi:

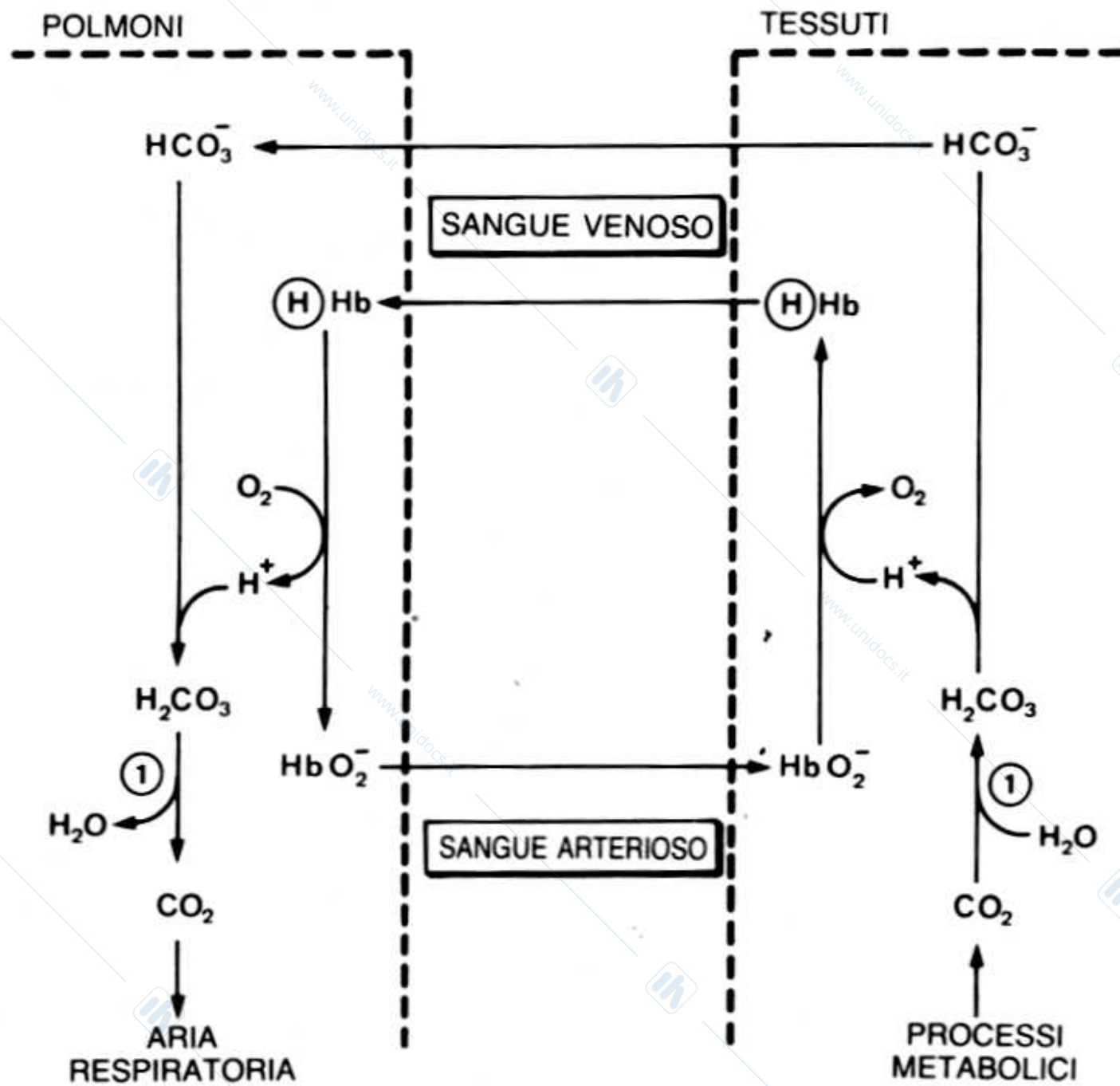
-ione bicarbonato



- **carbammato**, legato agli amminogruppi delle proteine ematiche, inclusa l' Hb:



- Gli ioni H⁺ si legano all' Hb e hanno l'effetto di **diminuire l'affinità dell' Hb per l' O₂**
- Quindi anche una riduzione del pH causa un maggiore rilascio di O₂ nei tessuti metabolicamente attivi

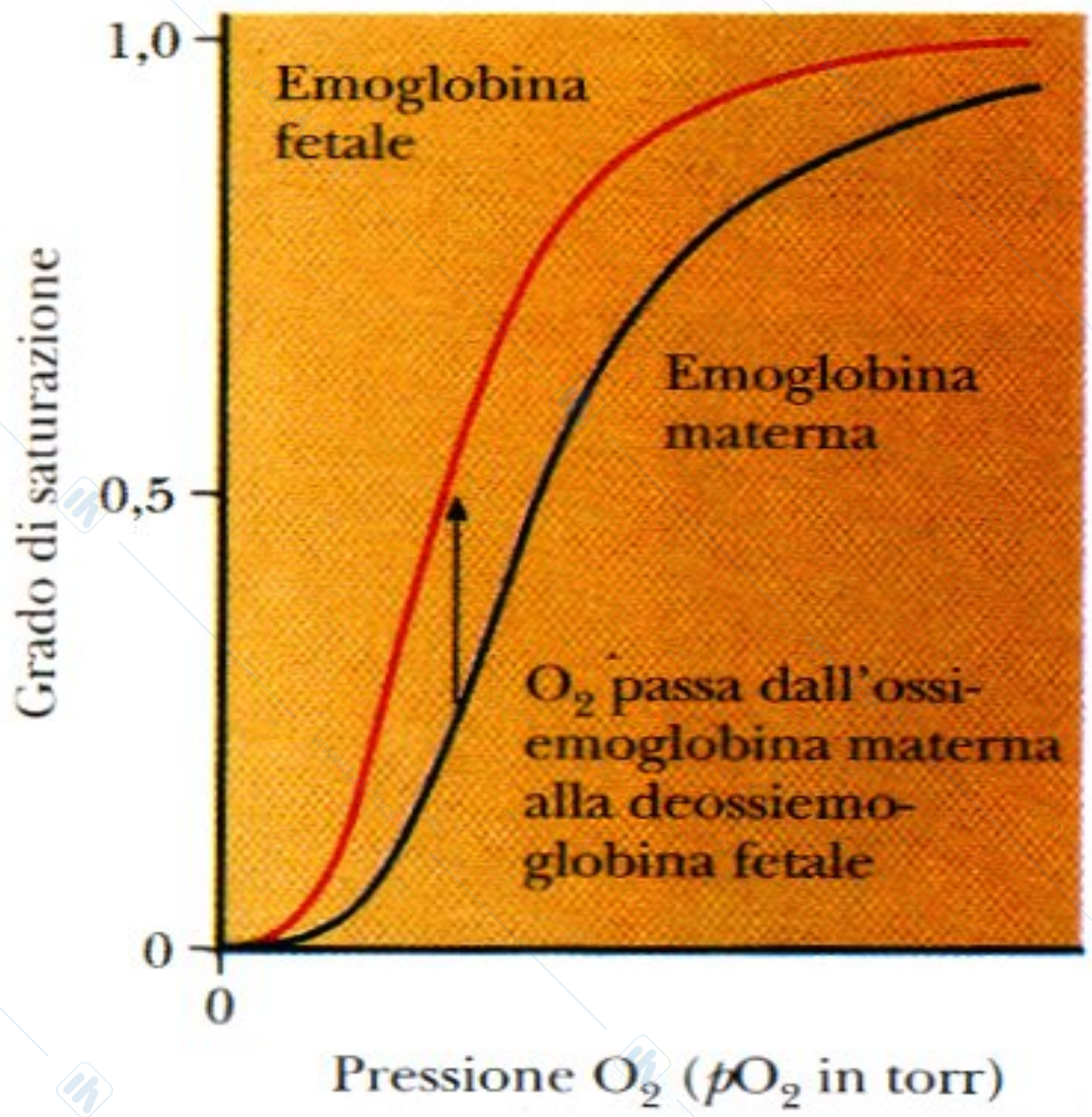


Varianti fisiologiche dell'emoglobina

Hb-E ($\alpha_2\text{-}\epsilon_2$) o emoglobina embrionale: forma prevalente embrione (4a-10a settimana)

Hb-E ($\alpha_2\text{-}\gamma_2$) o emoglobina fetale: caratteristica del feto (3°-9° mese). Non legando il BPG ha un'affinità per l'O₂ superiore all'Hb adulta. **Ciò consente il trasferimento dell'O₂ dal sangue materno a quello fetale.**

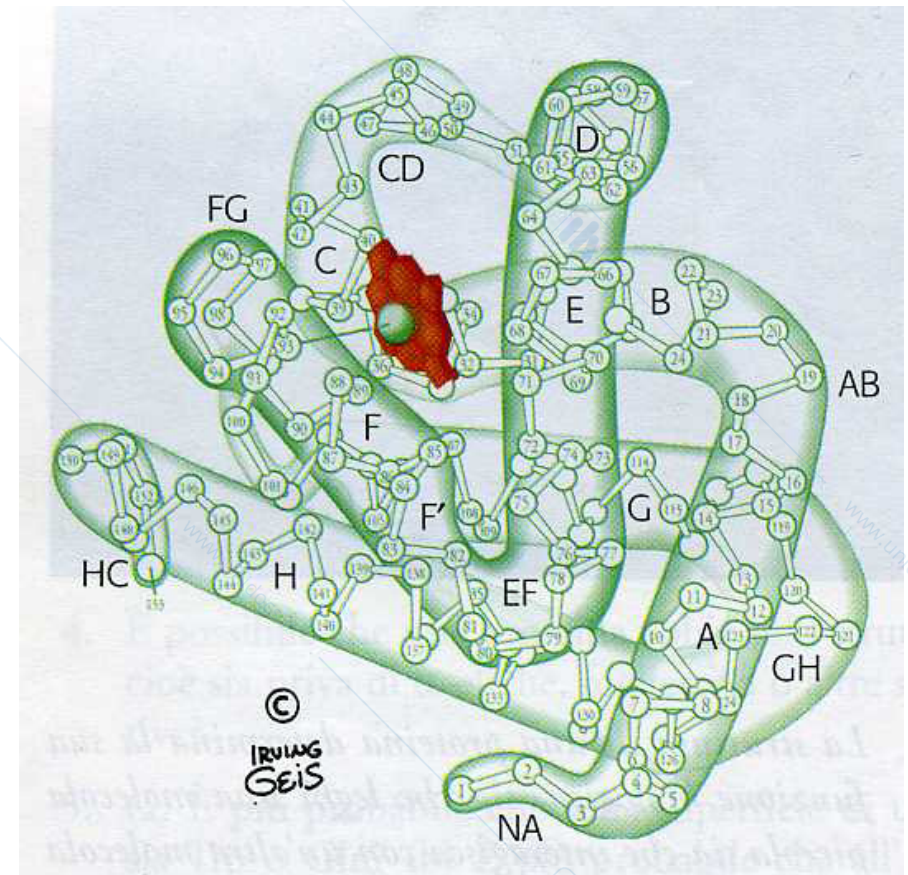
Hb-A1 ($\alpha_2\text{-}\beta_2$): 90% dell'Hb tot della vita postnatale (dopo i 7 mesi), insieme alla **Hb-A2 ($\alpha_2\text{-}\delta_2$):** 2,5%



MIOGLOBINA (Mb)

- La Mb è una proteina legante l' O_2 che si trova nel **tessuto muscolare**: cuore, muscoli scheletrici e muscolatura liscia
- Ha la funzione di:
 - **serbatoio di O_2** : l' O_2 libero non è molto solubile nelle soluzioni acquose. La Mb, legandolo, ne aumenta la concentrazione effettiva nelle cellule muscolari rendendolo disponibile al momento della contrazione
 - **trasportatore dell' O_2** all' interno delle cellule muscolari: ne facilita la diffusione verso i mitocondri

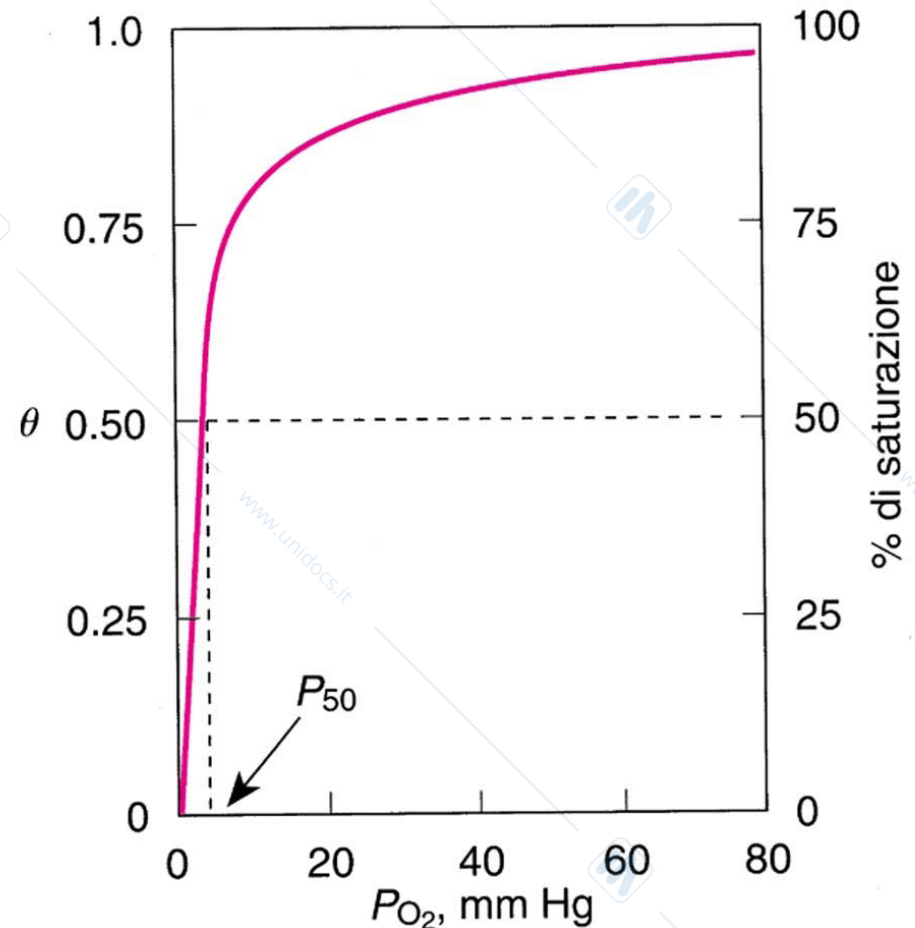
- E' una proteina globulare
- E' costituita da 1 sola subunità di 153 amminoacidi, disposti per l'80% ad α -elica
- Le α -eliche sono 8 (A-H)
- La Mb lega covalentemente un gruppo **eme** (rosso nella figura), in una tasca idrofobica interna



Voet, Voet e Pratt "Fondamenti di Biochimica" (2001, Zanichelli Ed.)

Curva di saturazione della Mb

- La curva di legame dell'O₂ alla Mb ha una forma **ad iperbole**, con alti livelli di saturazione raggiunti già a basse concentrazioni di O₂
- Pressione parziale di O₂ alla quale la Mb è saturata al 50% = **P₅₀ ≈ 3 mmHg**



Mathews, Van Holde e Ahern "Biochimica" (2004, Casa Ed. Ambrosiana)

- Sangue arterioso: $pO_2 = 100$ mmHg
saturazione Mb = 98%
- Sangue venoso: $pO_2 = 20-30$ mmHg
saturazione Mb = 91%
- Quindi nell'ambito dei valori fisiologici della pO_2 nel sangue sia arteriosi che venosi, la Mb è praticamente sempre satura: la Mb è quindi molto efficace nel favorire il passaggio di O_2 dai capillari alle cellule muscolari

Esercizio fisico e Mb

- ***Muscolo a riposo:*** $pO_2 = 20$ mmHg
saturazione Mb = 90 %
- ***Muscolo al lavoro:*** $pO_2 = 5$ mmHg
saturazione Mb = 60%
- Quando il muscolo lavora (e consuma O_2 per ricavare l'energia necessaria per la contrazione), la pO_2 nelle cellule muscolari diminuisce e la Mb cede il suo O_2
- Vista la grande concentrazione della Mb nel muscolo, la Mb è in grado di rilasciare grosse quantità di O_2 al muscolo. Questo è specialmente importante all' **inizio dell' esercizio**

Effetto tossico del monossido di carbonio (CO)

- Il CO si lega **fortemente** seppure **reversibilmente** al Fe^{2+} dell'eme. Quando il CO si lega ad una subunità dell' Hb, causa un' aumento dell' affinità per l' O_2 delle altre subunità. La carbon-monossi-Hb (HbCO) diventa così incapace di rilasciare l' O_2 nei tessuti.
- L' affinità della Hb per il CO è circa 200 volte superiore a quella per l' O_2 . Quindi bastano piccolissimi quantitativi di CO nell' ambiente per produrre concentrazioni tossiche di HbCO.
- L' avvelenamento da CO si tratta con la ossigeno terapia (in camera iperbarica se possibile), che facilita il distacco del CO dalla Hb

Hb glicosilata

- In condizioni *fisiologiche*, l' Hb viene glicosilata lentamente e in maniera non enzimatica nei suoi 120 giorni di vita
- L' Hb glicosilata più abbondante è l' HbA1c, in cui molecole di glucosio si legano alle catene β
- Nei soggetti diabetici l' HbA1c aumenta. I livelli di Hb glicosilata sono considerati un indicatore biochimico di esposizione prolungata ad iperglicemie, e quindi di cattivo controllo metabolico
- Le forme glicate dell'emoglobina tendono ad avere una maggiore affinità per l'O₂ e quindi a rilasciarlo meno facilmente a livello periferico

- L'HbA_{1c} e l'albumina glicata sono due importanti indicatori biochimici nel controllo metabolico del paziente diabetico
- albumina glicata segnala l'insorgenza di stati iperglicemici in tempi recenti (1-2 settimane); l'HbA_{1c}, in tempi più lontani (1-2 mesi)
- Alla glicazione delle proteine viene attribuito un ruolo importante nella patogenesi delle complicanze diabetiche (opacizzazione del cristallino; ispessimento della membrana basale glomerulare, lesione dei nervi periferici)

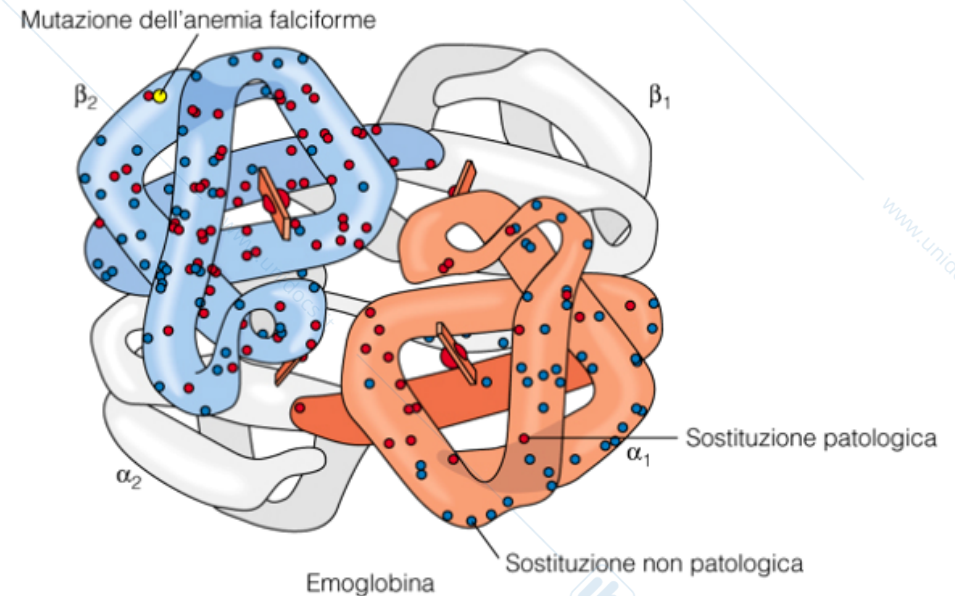
TABELLA 7.2 Elenco di alcune mutazioni missense nelle emoglobine umane

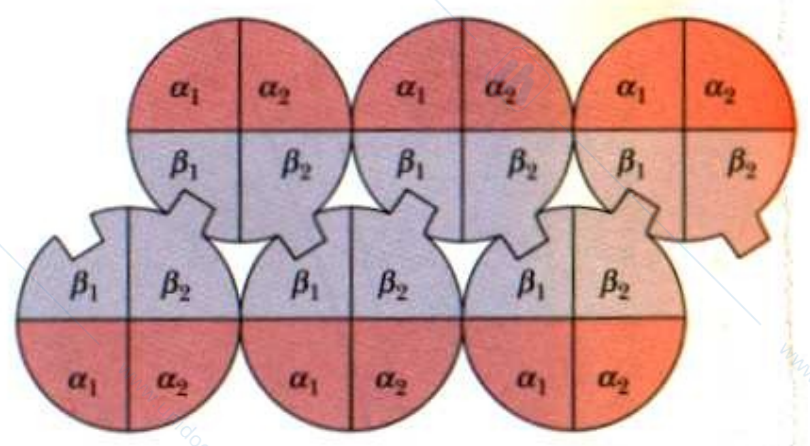
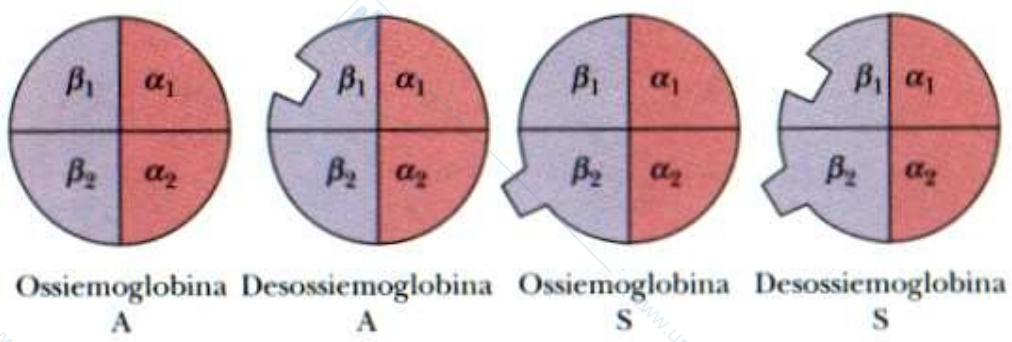
Effetto	Residuo cambiato	Cambiamento	Nome	Conseguenze della mutazione	Spiegazione
Falcizzazione	$\beta 6$ (A3)	Glu \rightarrow Val	S	Falcizzazione	Val si adatta nella tasca EF della catena di un'altra molecola di emoglobina.
	$\beta 6$ (A3)	Glu \rightarrow Ala	G Makassar	Non significative	Ala probabilmente non si adatta altrettanto bene nella tasca
	$\beta 121$ (GH4)	Glu \rightarrow Lys	O Araba, Egitto	Stimola la falcizzazione in eterozigoti S/O	$\beta 121$ si trova vicino al residuo $\beta 6$; Lys aumenta l'interazione tra molecole.
Cambiamento di affinità per l'O ₂	$\alpha 87$ (F8)	His \rightarrow Tyr	M Iwate	Determina la formazione di metemoglobina, diminuisce l'affinità per l'O ₂	L'istidina normalmente legata a Fe è stata sostituita da Tyr.
	$\alpha 141$ (HC3)	Arg \rightarrow His	Suresnes	Aumenta l'affinità per l'O ₂ favorendo lo stato R	La sostituzione elimina il legame tra Arg 141 e Asn 126 nello stato deossi.
	$\beta 74$ (E18)	Gly \rightarrow Asp	Shepherds Bush	Aumenta l'affinità per l'O ₂ diminuendo il legame del BPG	A carica negativa in questa posizione diminuisce l'affinità per il BPG.
	$\beta 146$ (HC3)	His \rightarrow Asp	Hiroshima	Aumenta l'affinità per l'O ₂ , riduce l'effetto Bohr	Distrugge un ponte salino nello stato deossi ed elimina His, che fornisce il protone dell'effetto Bohr.
Perdita di eme	$\beta 92$ (F8)	His \rightarrow Gln	St. Etienne	Perdita dell'eme	Il legame che normalmente unisce F8 a Fe è assente, e la glutammina polare tende a determinare l'apertura della tasca dell'eme.
	$\beta 42$ (CD1)	Phe \rightarrow Ser	Hammersmith	Instabile, perde l'eme	La sostituzione di una Phe idrofobica con Ser attira acqua all'interno della tasca dell'eme.
Dissociazione del tetramero	$\alpha 95$ (G2)	Pro \rightarrow Arg	St. Lukes	Dissociazione	Alterata geometria nella regione di contatto tra subunità.
	$\alpha 136$ (H19)	Leu \rightarrow Pro	Bibba	Dissociazione	Pro interrompe l'elica H.

EMOGLOBINOPATIE:

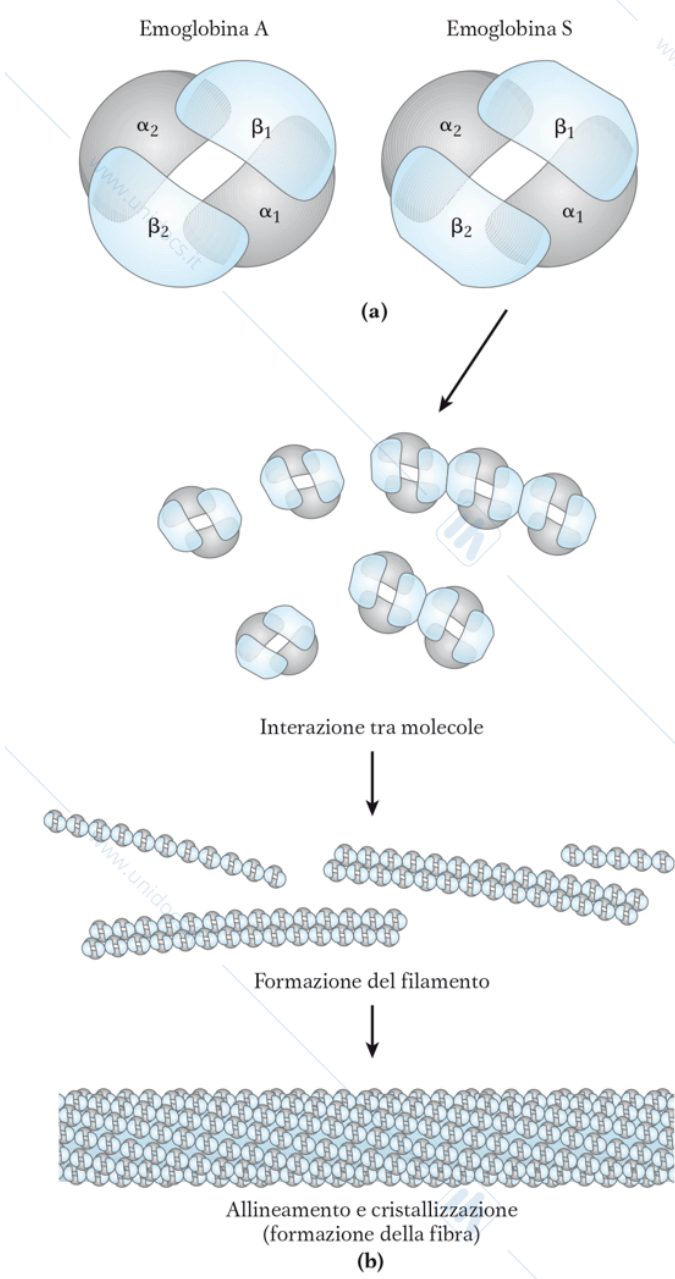
1- L' anemia falciforme

- L'emoglobina presenta 300 varianti genetiche (sostituzione di uno o più amminoacidi) che provocano solo piccoli effetti strutturali e funzionali
- Un'eccezione è l'ANEMIA FALCIFORME, in cui un glutammato (posizione 6 della catena β) è sostituito con una valina, producendo una zona idrofobica "appiccicosa" sulla superficie di tale emoglobina mutata (HbS)





La desossiemoglobina S polimerizza formando filamenti



• Quando la concentrazione di ossigeno si abbassa (nei capillari), le molecole di emoglobina si legano fra di loro a livello di tali zone “appiccicose”, formando aggregati fibrosi lineari che modificano la forma della cellula

• Gli eritrociti assumono allora una forma a falce



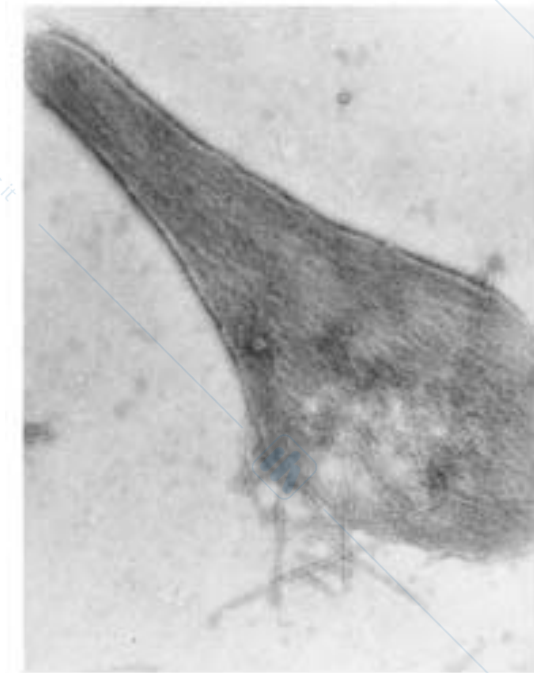
Eritrociti sani



- Questi globuli rossi sono rigidi → blocco della circolazione nei capillari → anossia localizzata con dolore → morte delle cellule che non ricevono O_2
- Condizioni che aumentano la forma deossigenata della Hb aumentano la gravità della malattia (es. alta montagna, volare in aeroplani non pressurizzati, $\uparrow CO_2$ e $\downarrow pH$ ematico come anche l'esercizio fisico)
- Gli OMOZIGOTI mostrano anemia emolitica, crisi di dolore, \uparrow suscettibilità alle infezioni ed altri sintomi di cattiva circolazione. Gli ETEROZIGOTI non mostrano normalmente segni clinici



(a)



(b)

HbS e malaria

- Fra gli “african americans” 1 su 10 è eterozigote. Tale alta frequenza del gene HbS sembra essere dovuta al fatto di **conferire resistenza alla malaria**. Il parassita causa della malattia (il *plasmodium falciparum*) spende una fase del suo ciclo vitale nei GR. Negli individui con HbS, i GR hanno un vita media più corta e il parassita non riesce a completare tale fase del suo sviluppo e quindi la sua patogenicità è minore.
- L' HbS quindi conferisce un vantaggio in regioni (Africa) in cui la malaria è endemica ed è un'importante causa di morte.

PROTEINE FIBROSE

- **Collagene ed elastina**, le due principali proteine del tessuto connettivo, sono tipici esempi di proteine fibrose. L'unità fondamentale del **collagene** è il tropocollagene, struttura a tripla elica allungata. Più molecole di tropocollagene, ordinate tra loro testa coda costituiscono una fibrilla di collagene.
- **Cheratine** sono proteine fibrose tipiche del citoscheletro delle cellule epiteliali. Due catene polipeptidiche con struttura α -elicizzata si avvolgono tra di loro a costituire un protofilamento, e due protofilamenti si avvolgono tra loro in senso destrorso costituendo il filamento di cheratina.

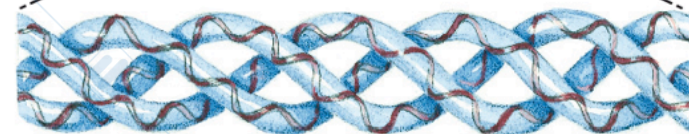
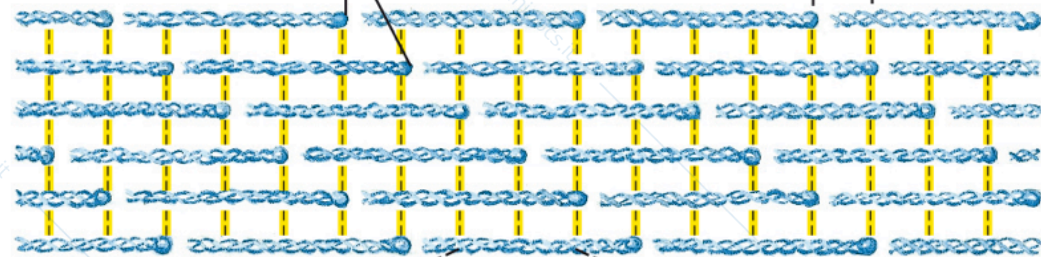
collageno



250 nm

Teste delle molecole
di collageno

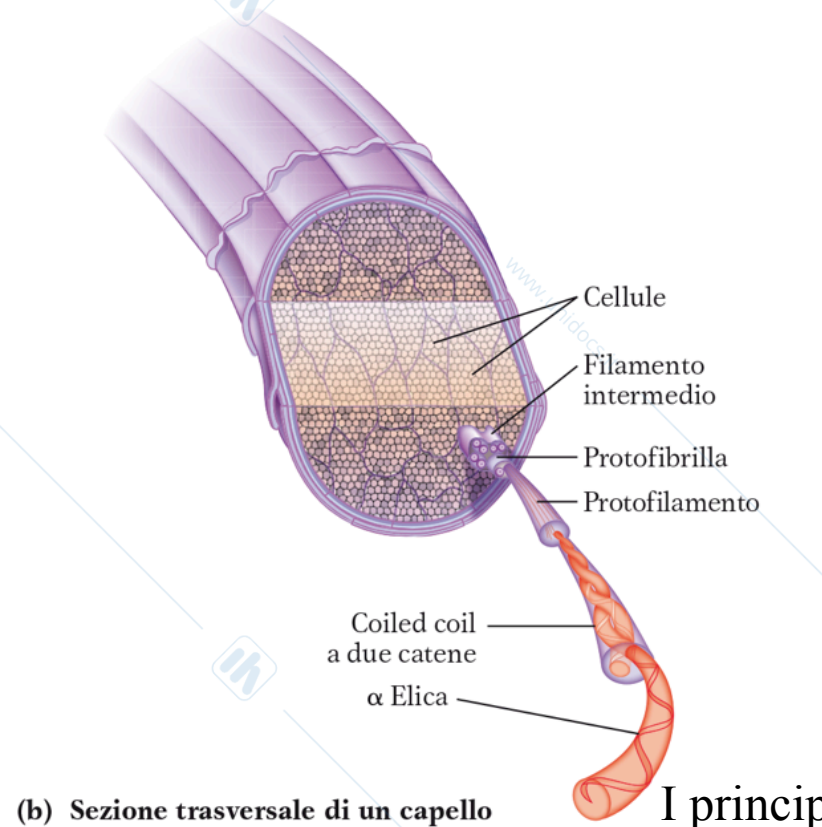
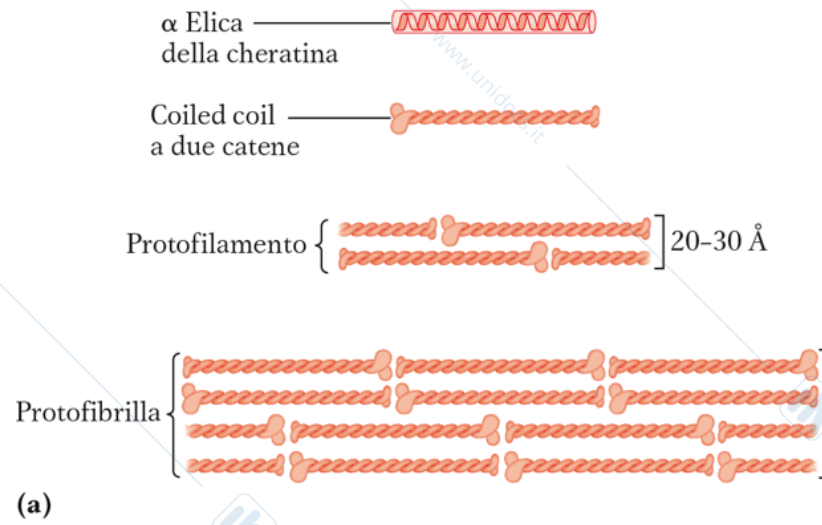
Striature trasversali
640 Å (64 nm)



Porzione di una molecola di collageno

I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

α -cheratina



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

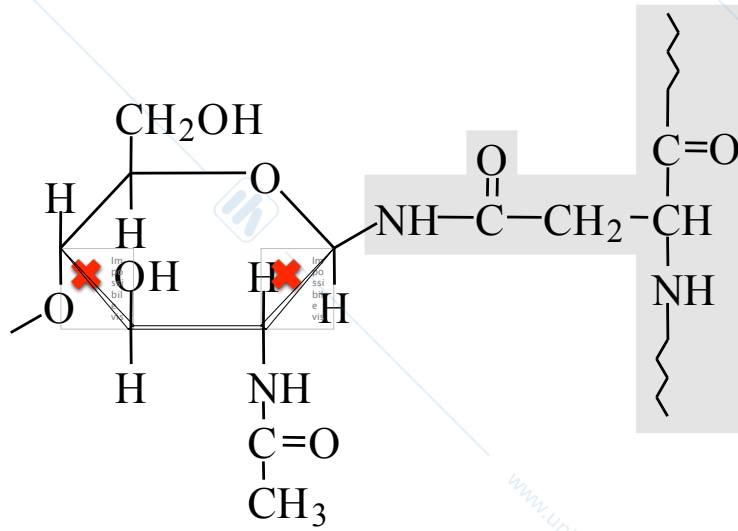
PROTEINE CONIUGATE

Molte proteine sono legate, covalentemente o non, a componenti non proteici. Queste comprendono: **glicoproteine, fosfoproteine, lipoproteine, cromoproteine e nucleoproteine**

Glicoproteine: derivano dall'unione mediante legami covalenti di una porzione proteica con una o più sequenze glucidiche.

- ***Importanza biologica:*** Le glicoproteine di membrana svolgono funzioni importanti per la coesione tissutale, per il riconoscimento intercellulare e per i fenomeni immunotari

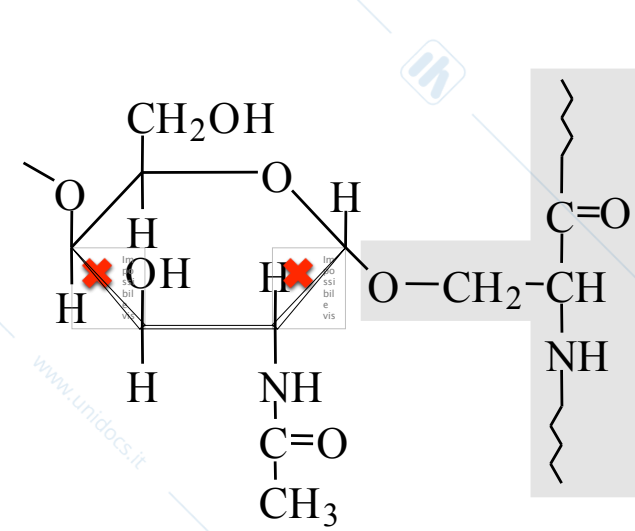
legame *N*-glicosidico



N-acetil
glucosammina

Asn

legame *O*-glicosidico



N-acetil
galattosammina

Ser