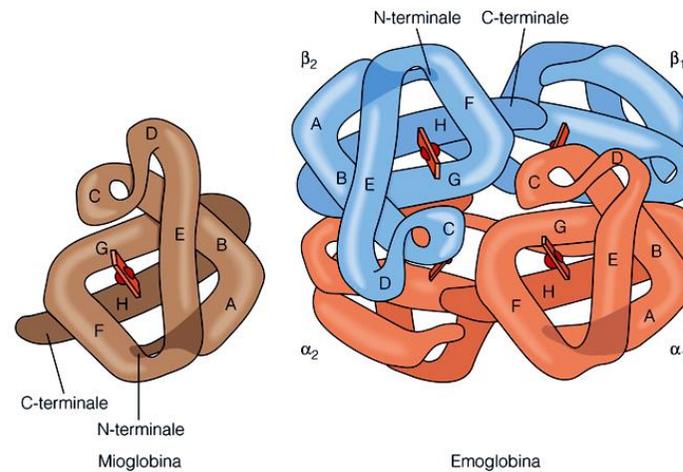


IL TRASPORTO DELLO OSSIGENO



OSSIDAZIONI NEL METABOLISMO

Il **metabolismo aerobio** richiede l'apporto di O_2 ai tessuti



- l'O₂ ha una **bassa solubilità in acqua** ($\sim 10^{-4}$ M nel sangue)

⇒ apposite **proteine trasportatrici** di ossigeno ne **aumentano la solubilità** nei fluidi circolanti

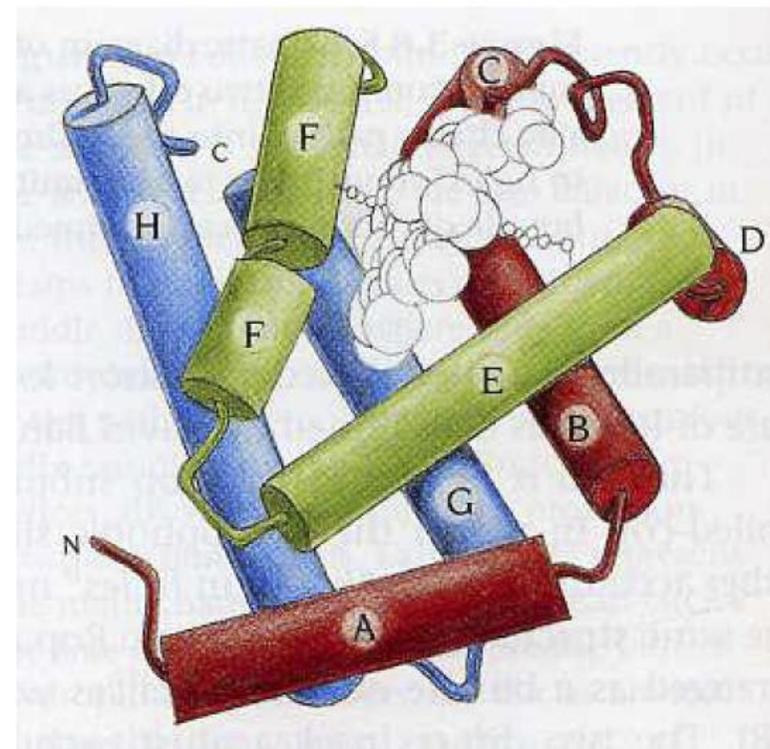
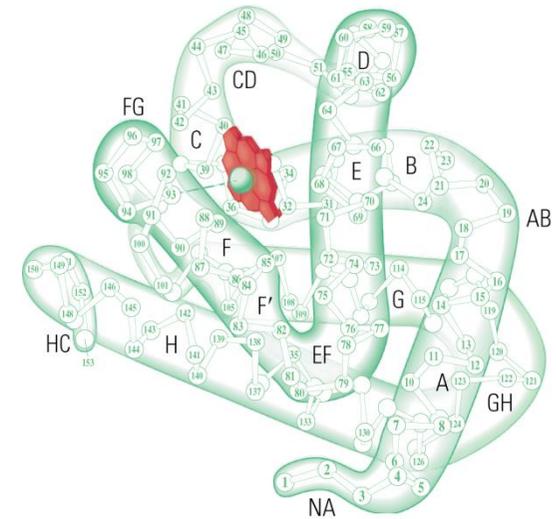
- una sostanza deputata al trasporto di O₂ deve:

- **legarlo e rilasciarlo** in modo opportuno
- **impedire che reagisca con altre sostanze**

Mb: MIOGLOBINA È il Í serbatoioî

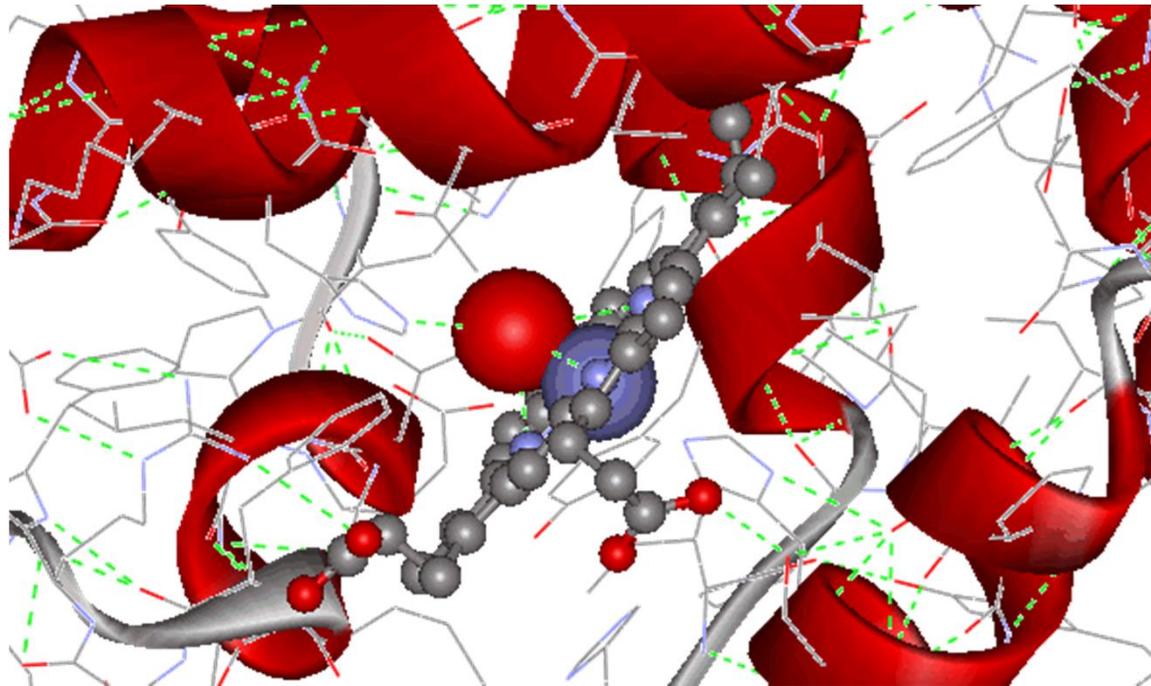
- Proteina citosolica del tessuto muscolare: cuore e muscolo scheletrico rosso (fibrocellule muscolari rosse)
- E' costituita da **1 sola subunità** di 153 amminoacidi (ca 17 kDa), disposti per l' 80% ad α -elica
- E' una proteina globulare (4,5 x 4,5 x 2,5 nm)

La mioglobina funziona da deposito di O₂ a livello muscolare.

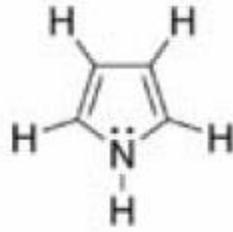


GRUPPI PROSTETICI e COFATTORI PROTEICI

Molte proteine, per poter esplicare la loro funzione, richiedono la presenza di molecole non ammino-acidiche legate covalentemente (**gruppi prostetici**) o non-covalentemente (**cofattori**)



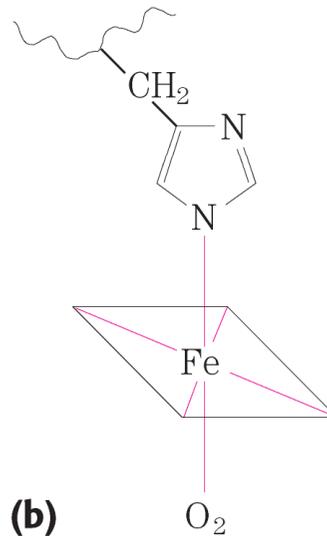
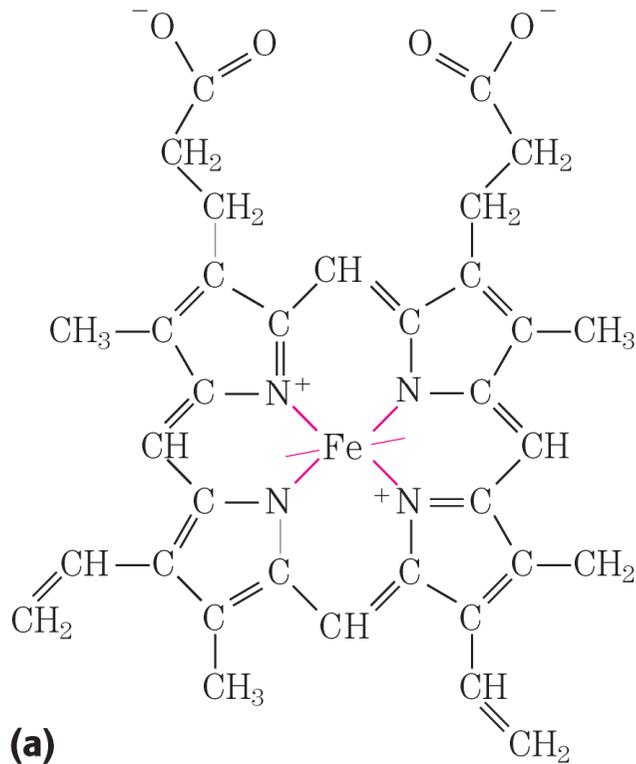
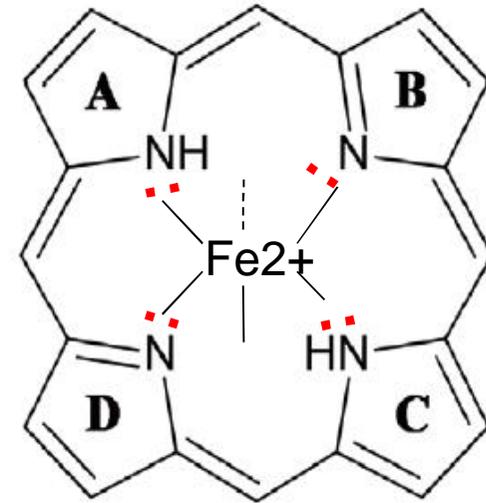
Pirrolo: composto aromatico eterociclico, planare a forma di pentagono quasi regolare.



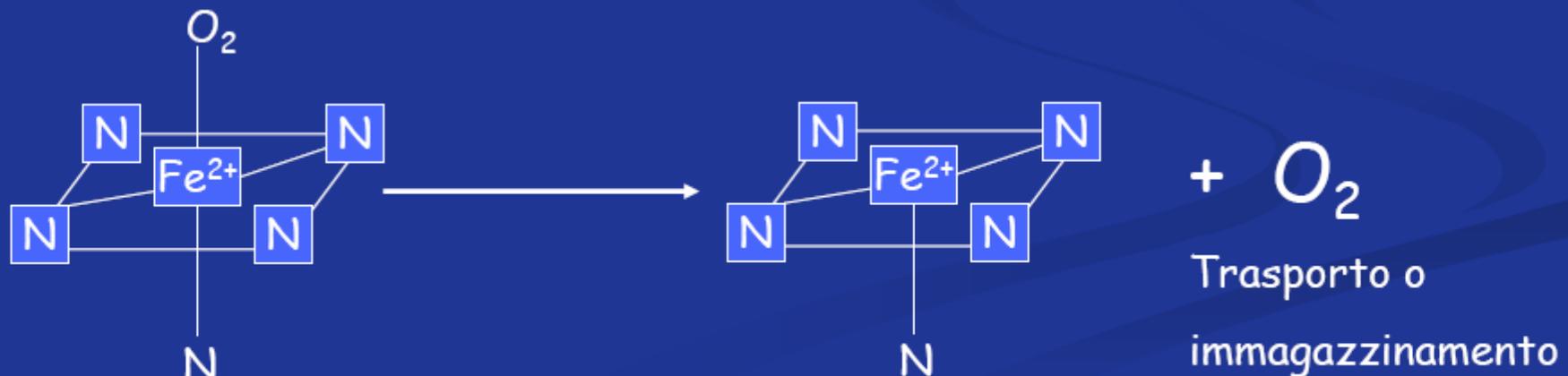
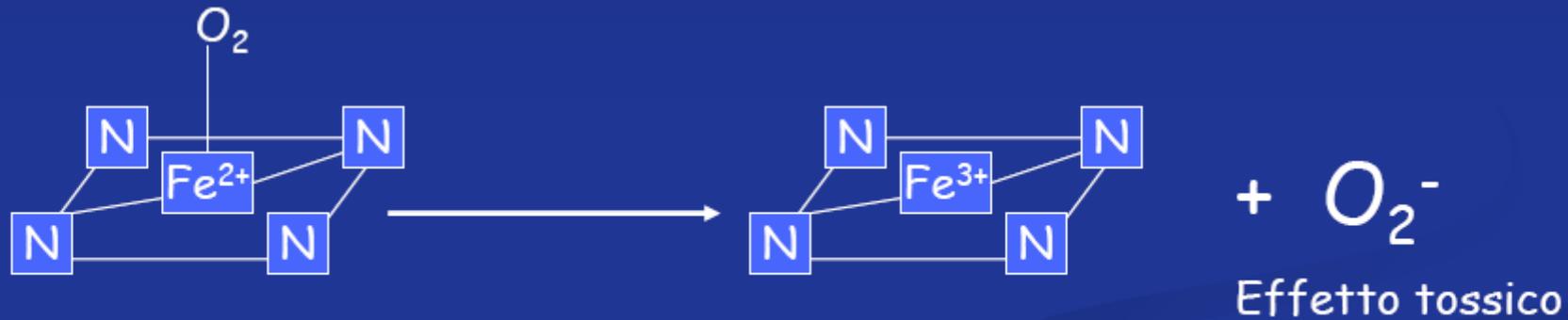
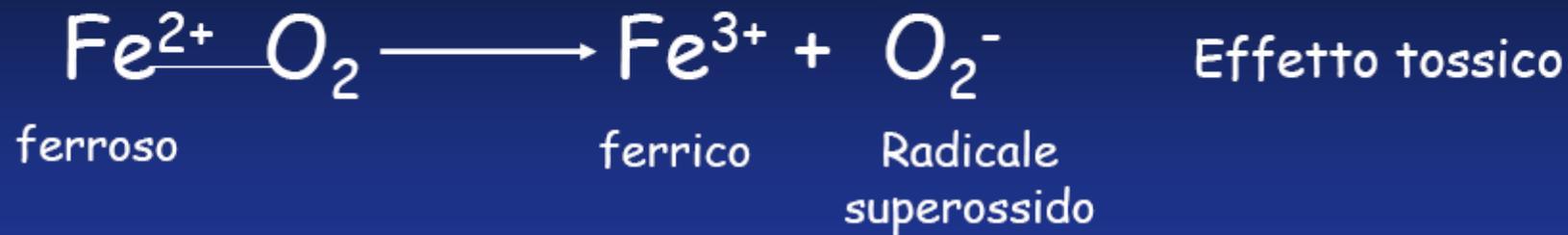
PORFIRINE:

sono costituite da 4 subunità di pirrolo (A-D) unite da ponti -metinici (=CH.)

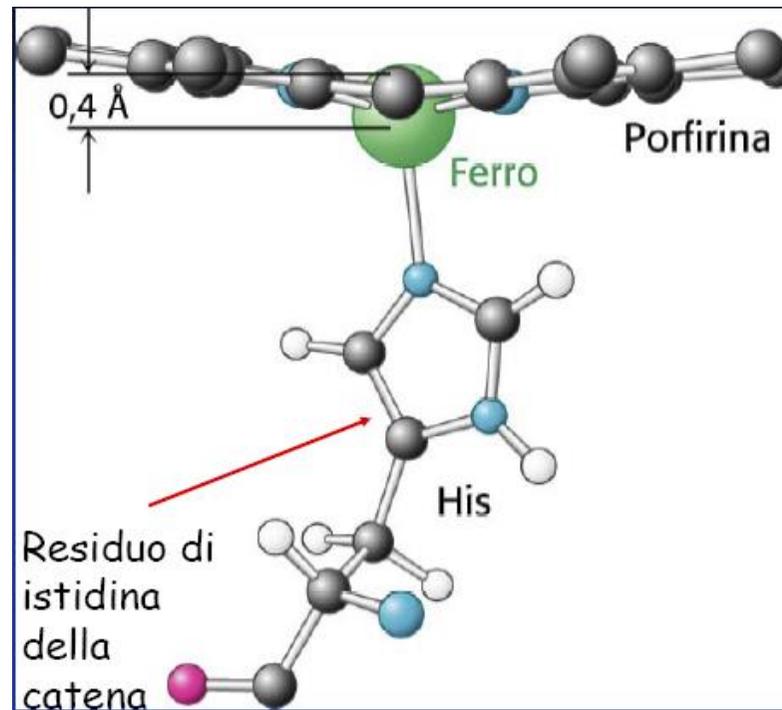
- ciascun N possiede una coppia di e- liberi per formare un legame di coordinazione con il Fe²⁺

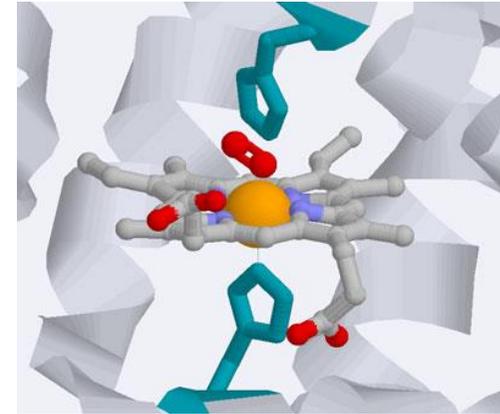


Perché il gruppo eme nella mioglobina e nell'emoglobina



La conseguenza del legame di coordinazione Fe-N(istidina) è che l'azoto dell'istidina funge da elettroattrattore e consente di compensare l'effetto elettronattrattivo dell'ossigeno. In questo modo il Ferro rimane nello stato ridotto.



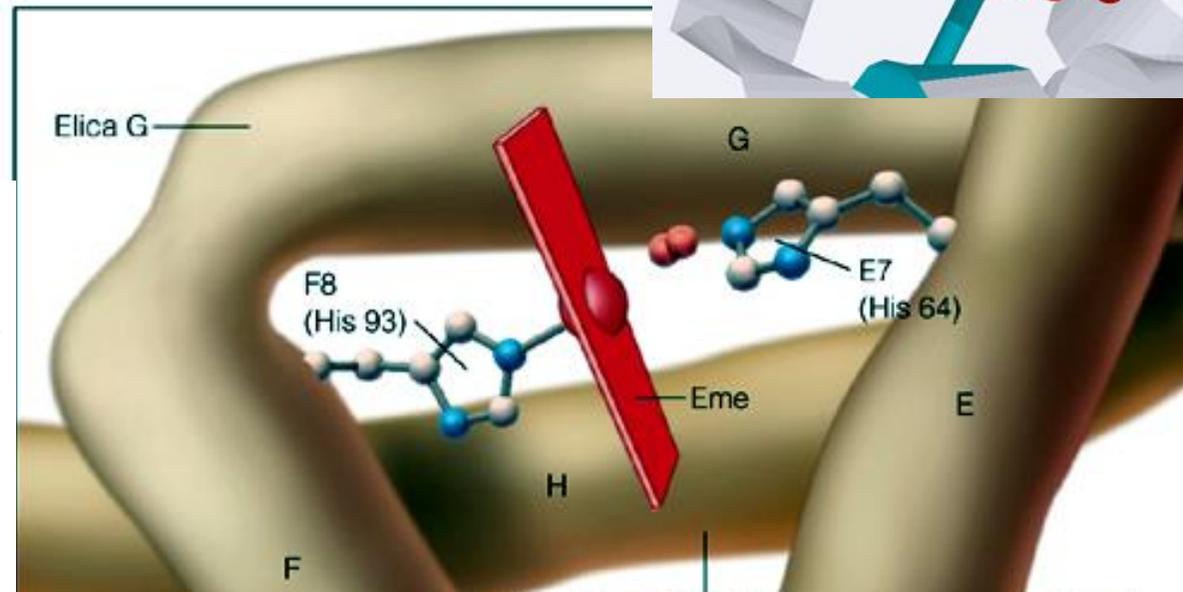
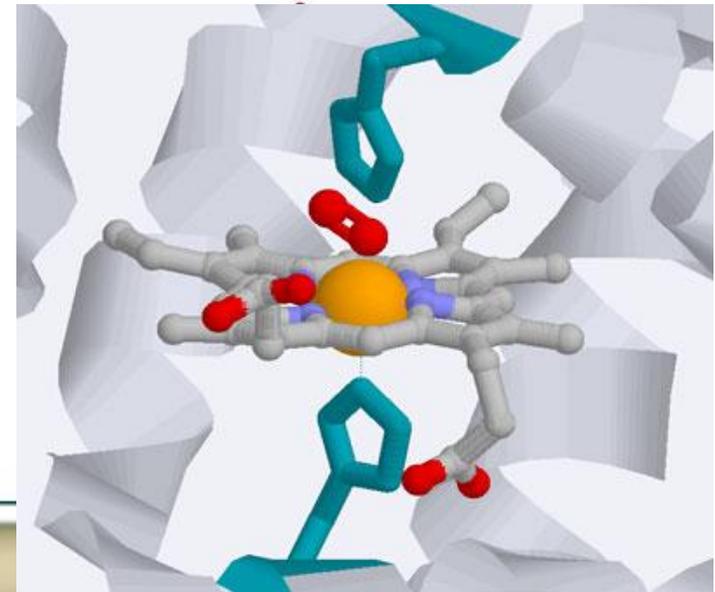
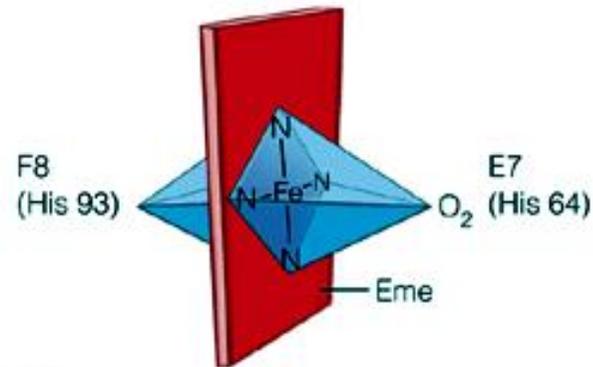
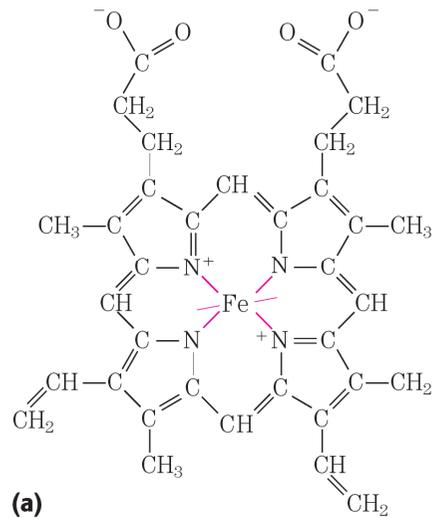


Il Fe^{2+} dell'eme può legare altre piccole molecole nel suo 6° legame di coordinazione, come CO, CN^- , NO e H_2S

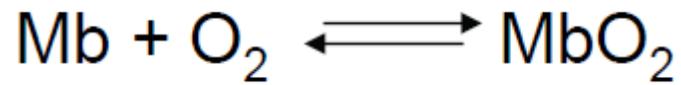
L'affinità dell'eme per tali molecole è molto maggiore che per O_2 .

Per questo, tali molecole sono molto tossiche

Mb: MIOGLOBINA È deposito di O₂ a livello muscolare.



La coordinazione del Fe²⁺ entro la porfirina in una tasca idrofobica permette il legame dell'O₂ senza ossidazione del ferro



$$\theta = \frac{\text{siti di legame occupati}}{\text{totale dei siti di legame}}$$

$$\left\{ \begin{aligned} K_d &= \frac{[\text{Mb}][\text{O}_2]}{[\text{MbO}_2]} = P_{50} \\ &= \frac{\text{MbO}_2}{\text{Mb} + \text{MbO}_2} \end{aligned} \right.$$

$$\theta = \frac{[\text{O}_2]}{[\text{O}_2] + K_d}$$

$$K_d = [\text{O}_2] Y_{0,5}$$

$$\theta = \frac{[\text{O}_2]}{[\text{O}_2] + [\text{O}_2]_{0,5}}$$

Essendo O_2 un gas, esprimeremo $[\text{O}_2]$ come $p\text{O}_2$

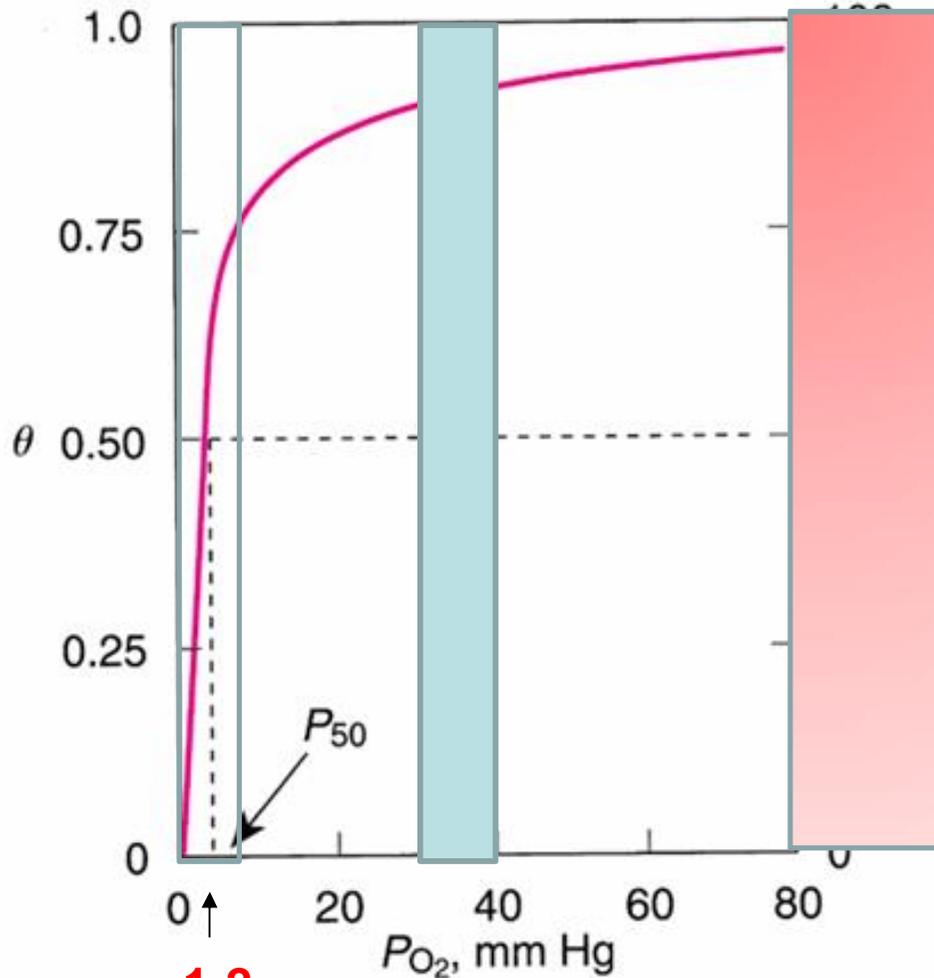
$$\theta = \frac{p\text{O}_2}{p\text{O}_2 + P_{50}}$$

$$\theta = \frac{P_{O_2}}{P_{50} + P_{O_2}}$$

Equazione del tipo

$$y = ax / b+x$$

Il legame dell'O₂ alla Mb è descritto da un'iperbole equilatera



1-2

pO₂ atmosfera = 150 mm Hg

pO₂ alveoli = 100 mm Hg

pO₂ sangue venoso = 30-40 mm Hg

pO₂ tessuti = 0-5 mm Hg

Mb lega l'O₂ con ELEVATA AFFINITÀ e lo cede SOLAMENTE quando pO₂ è molto bassa.

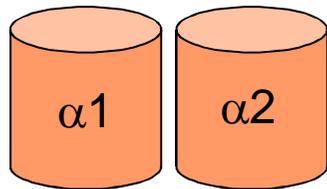
La mioglobina funziona da deposito di O₂ a livello muscolare.

Quando il muscolo è a riposo la mioglobina rimane legata all'O₂;

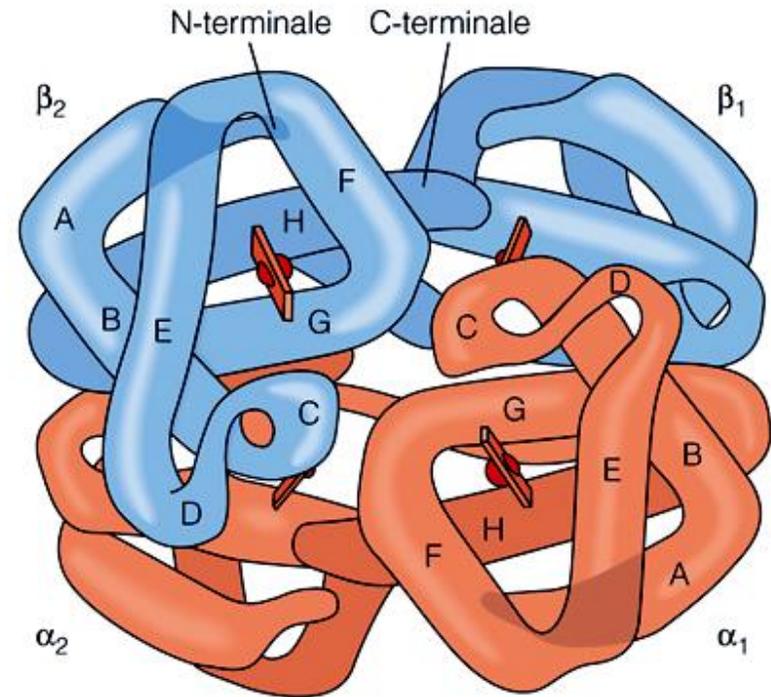
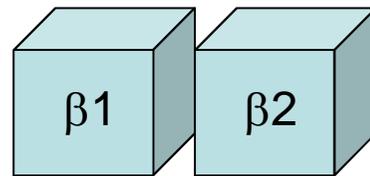
quando il muscolo è attivo viene consumato O₂ e diminuisce la pO₂ la mioglobina rilascia l'O₂

Il trasporto dell'Ossigeno: L'EMOGLOBINA

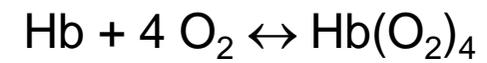
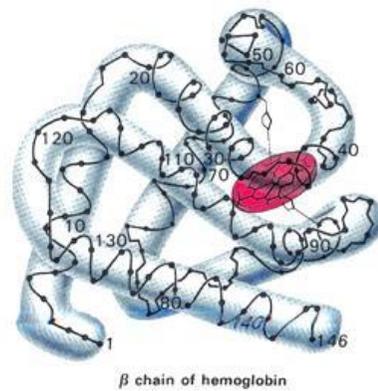
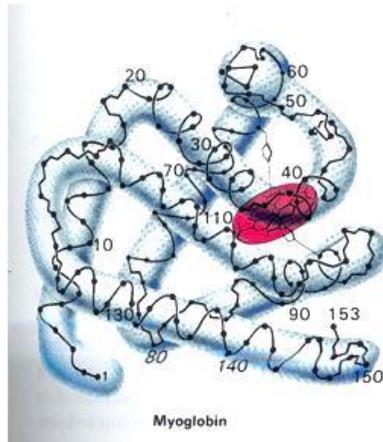
2 subunità α



2 subunità β

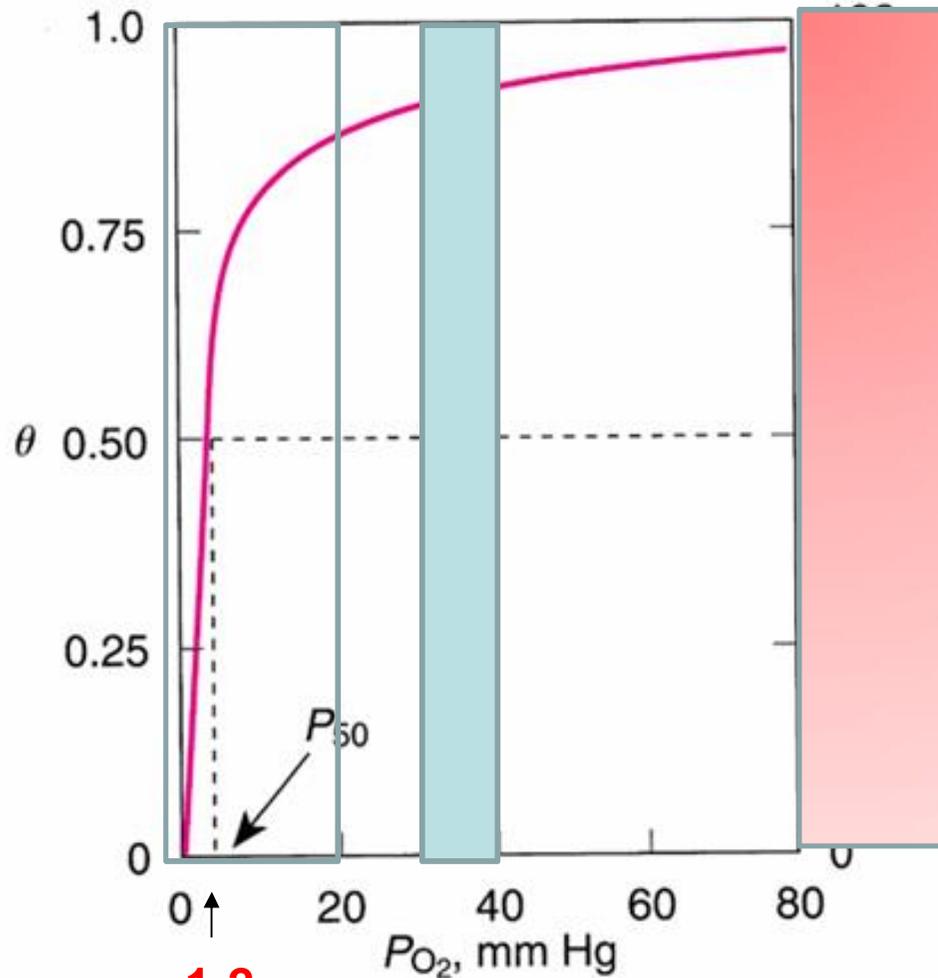


Emoglobina



$$\theta = \frac{P_{O_2}}{P_{50} + P_{O_2}}$$

Il legame dell'O₂ alla Mb è descritto da un'iperbole equilatera



pO_2 atmosfera = 150 mm Hg
 pO_2 alveoli = 100 mm Hg
 pO_2 sangue venoso = 30-40 mm Hg
 pO_2 tessuti = 0-20 mm Hg

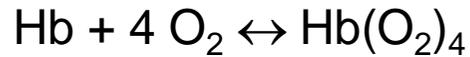
Mb lega l'O₂ con ELEVATA AFFINITA
e lo cede SOLAMENTE quando pO_2
è molto bassa.

**MIOGLOBINA : 1
ligando per molecola
proteica**

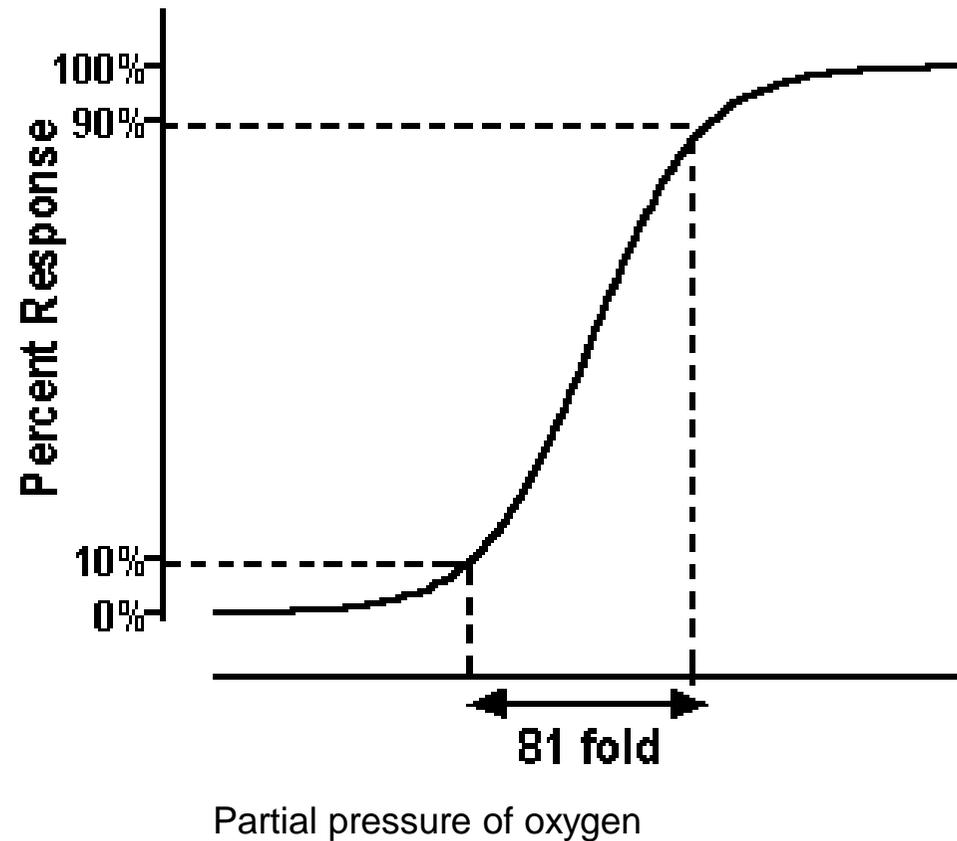
$$\theta = \frac{pO_2}{pO_2 + P_{50}}$$

**Se i siti di legame sono
n, per molecola proteica**

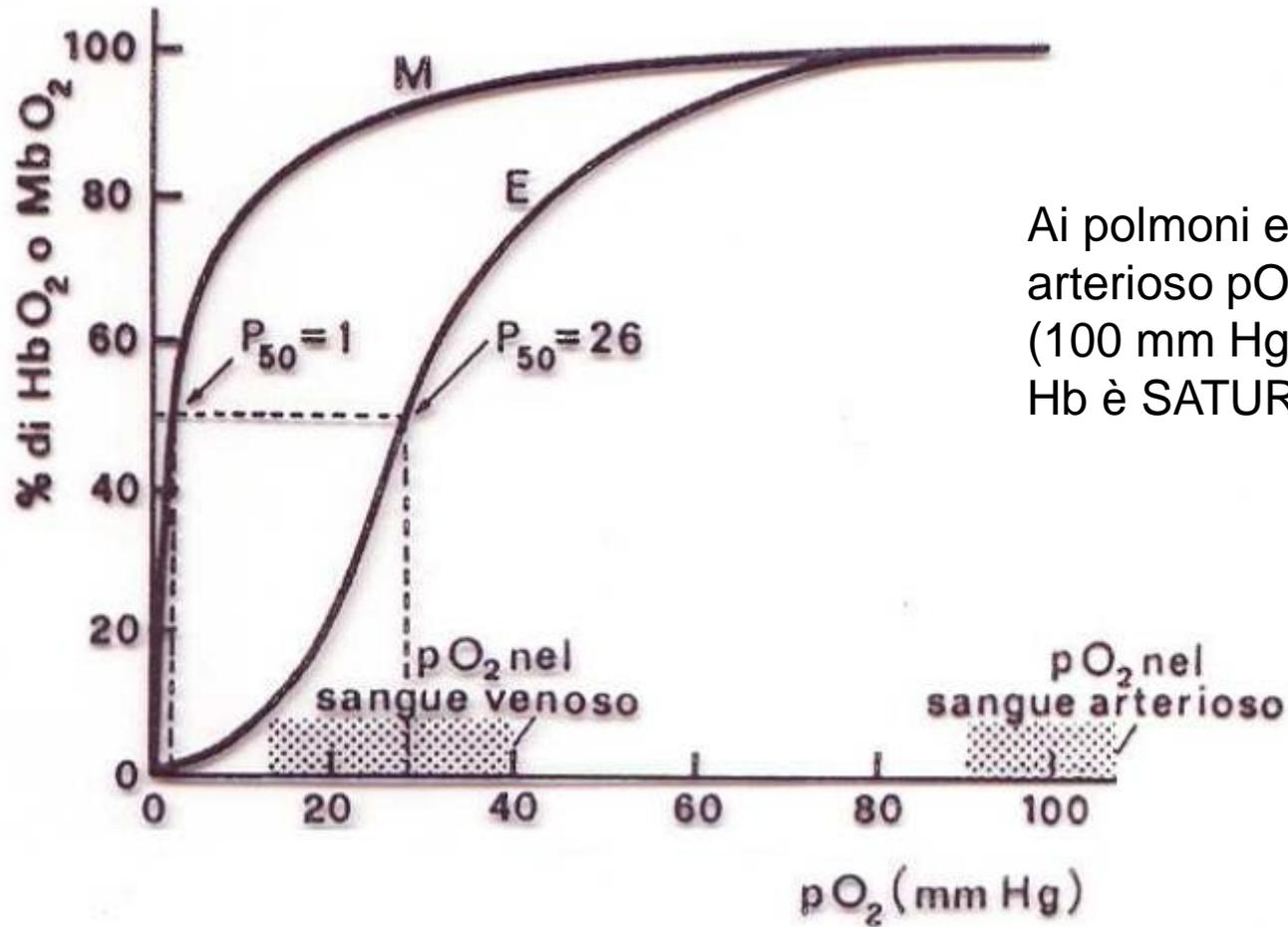
$$\theta = \frac{[pO_2]^n}{P_{50} + [pO_2]^n}$$



**In un piccolo intervallo di pO_2 si
passa dal 10% al 90% di
saturazione**



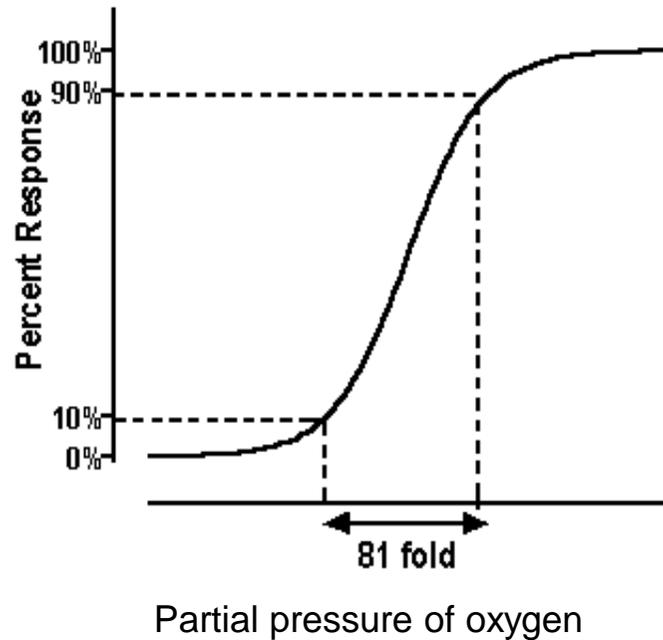
Nel sangue venoso
e nei tessuti, pO_2 è bassa:
Hb cede O_2



Ai polmoni e nel sangue
arterioso pO_2 è alta
(100 mm Hg):
Hb è SATURA di O_2

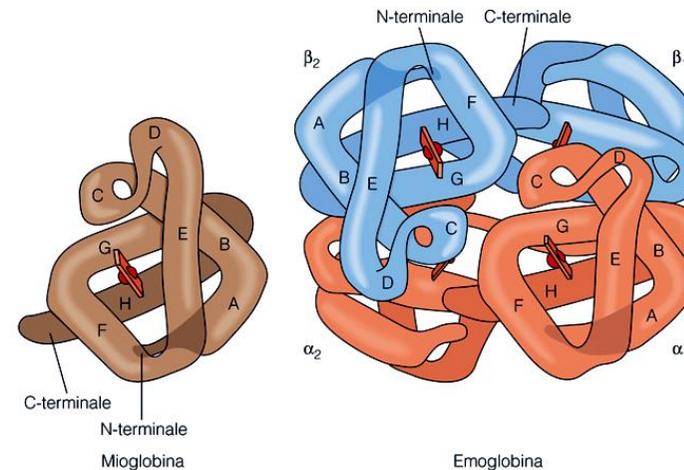
Curve di dissociazione della mioglobina (M) e della emoglobina (E).

Una curva sigmoide descrive un **andamento cooperativo**



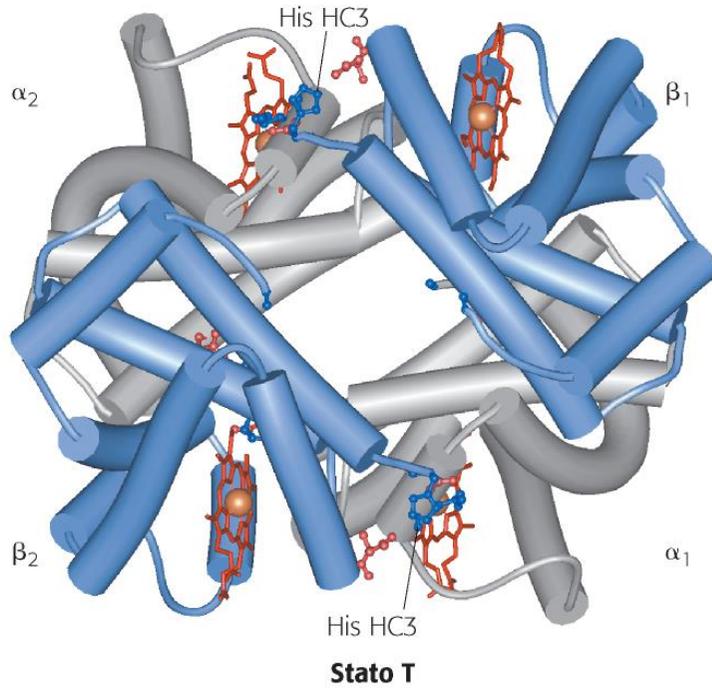
Questo indica che il legame è di tipo **COOPERATIVO**:
Il legame di una molecola di O_2 FAVORISCE il legame delle altre 3 molecole (Hb lega 4 O_2)

Vantaggio garantito dalla struttura IV



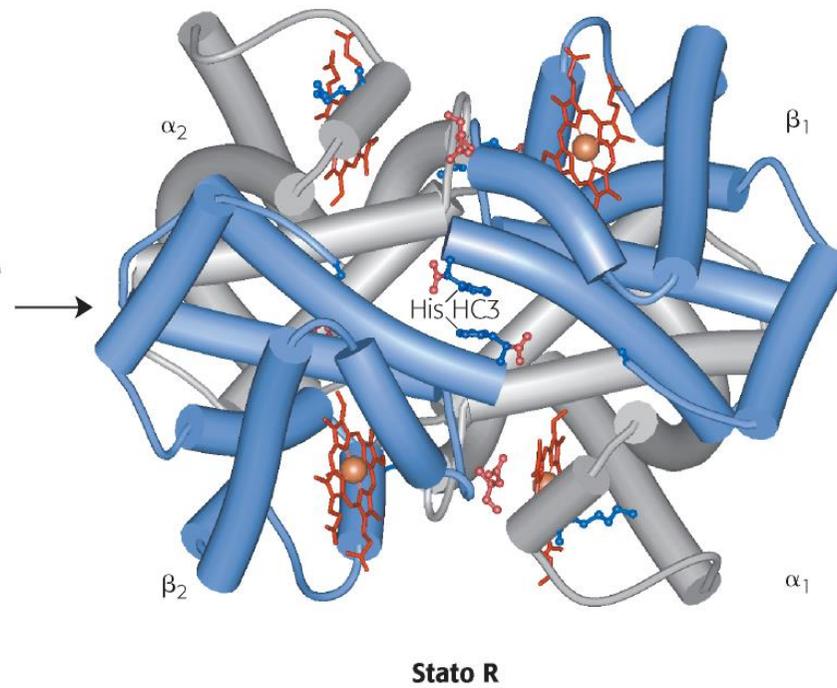
Hb

Desossiemo globina

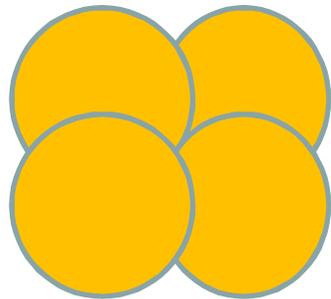


Hb(O₂)₄

Ossiemo globina

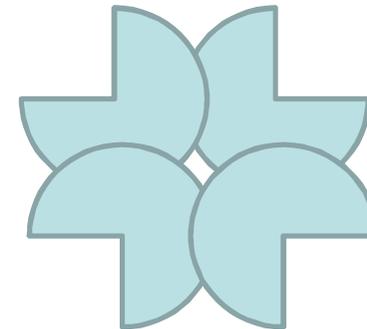


Bassa affinità per O₂

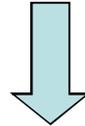


La forma ossi dell'Hb ha un'affinità superiore per l'O₂, giustificando la cooperatività del legame

Alta affinità per O₂



Il legame di un ligando ad un sito MODIFICA le proprietà di un altro sito di legame sulla stessa proteina



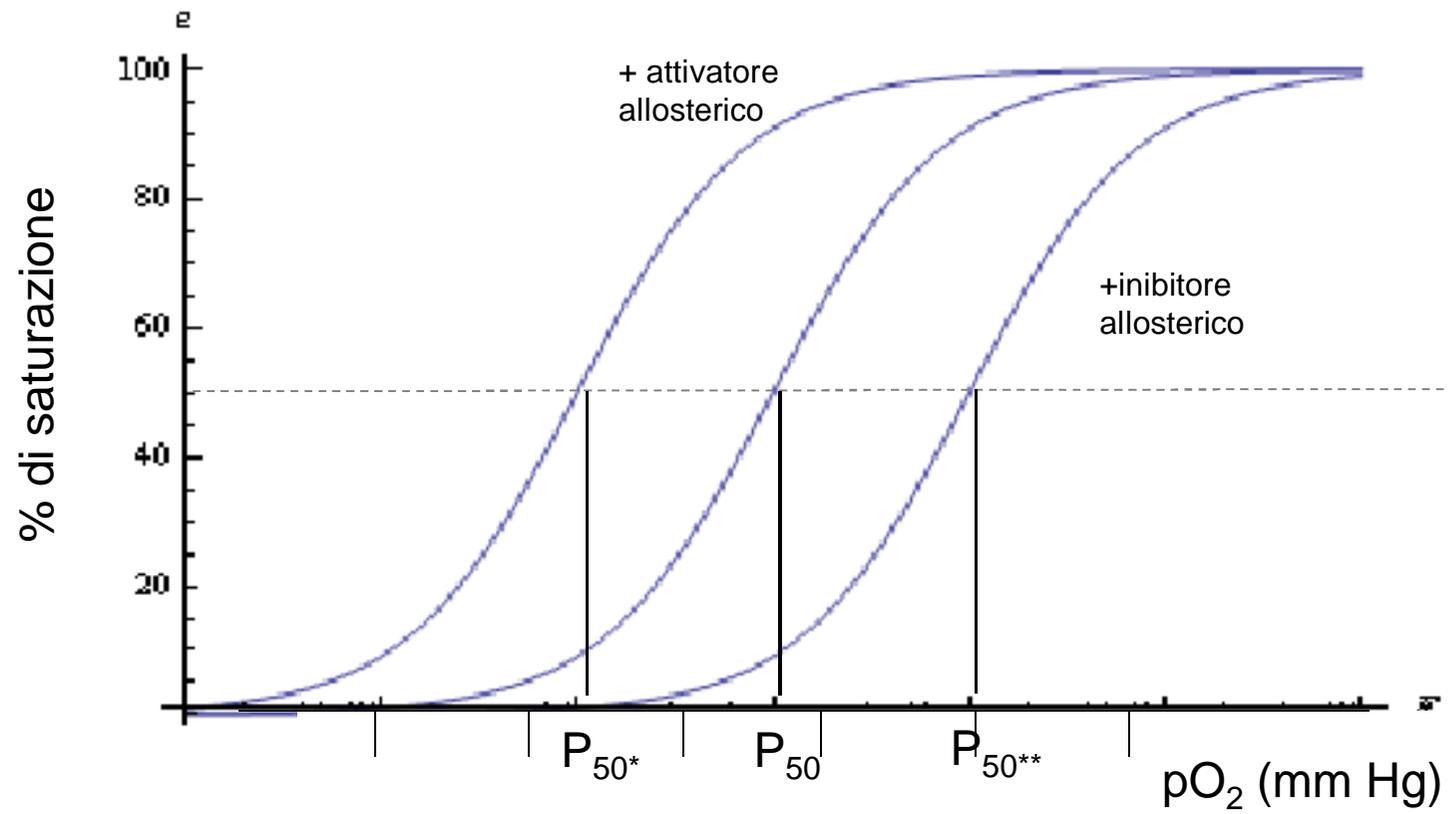
PROTEINA ALLOSTERICA
(dal greco α llos stereos+ σ ltra forma)

PROTEINE ALLOSTERICHE

EFFETTORI ALLOSTERICI:

Molecole che legandosi non covalentemente a proteine, anche ad un sito diverso dal sito attivo, ne modificano la conformazione globale, regolandone quindi la funzione

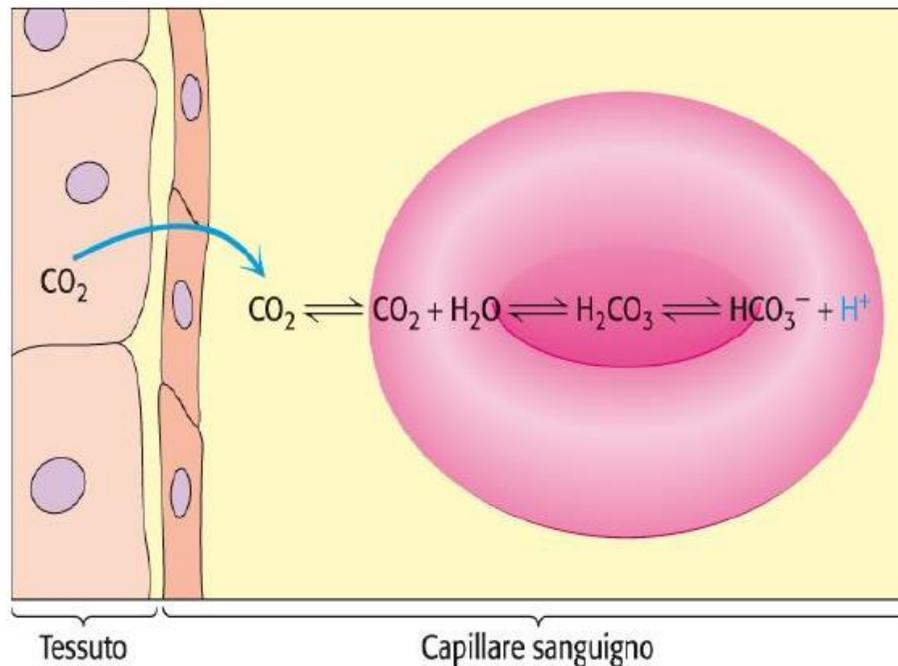
ATTIVATORI e **INIBITORI** allosterici



L'anidride carbonica (CO_2), prodotta dal metabolismo diffonde all'esterno, raggiunge i globuli rossi, dove reagisce con l'acqua producendo acido carbonico

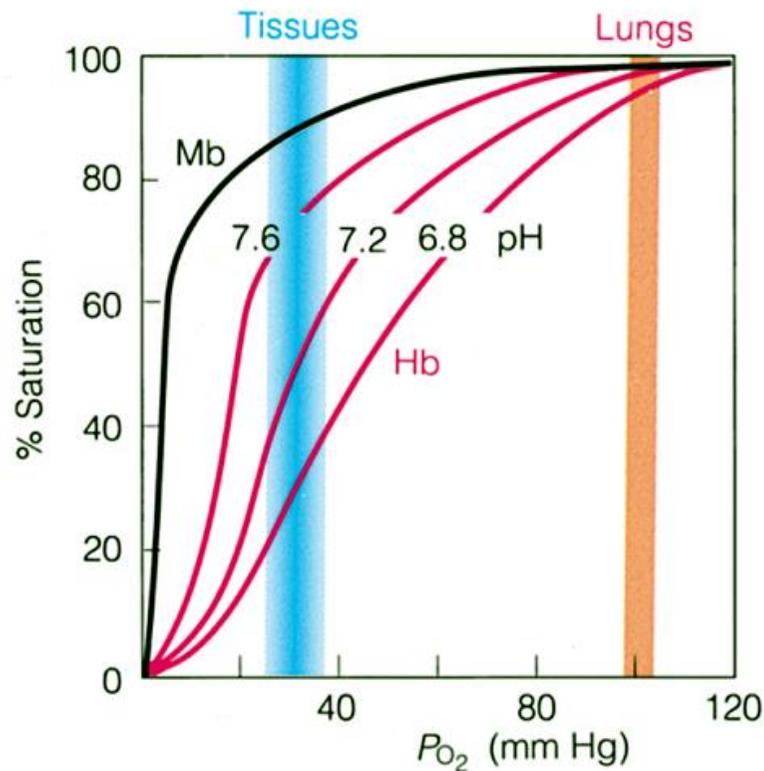
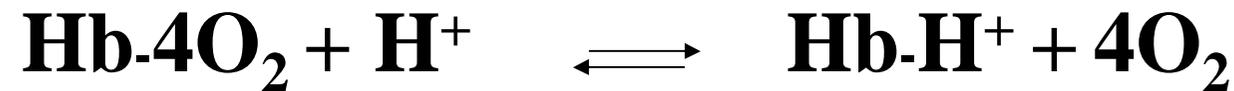


L'acido carbonico si dissocia parzialmente:



L'emoglobina cede più facilmente O₂ in tessuti metabolicamente attivi

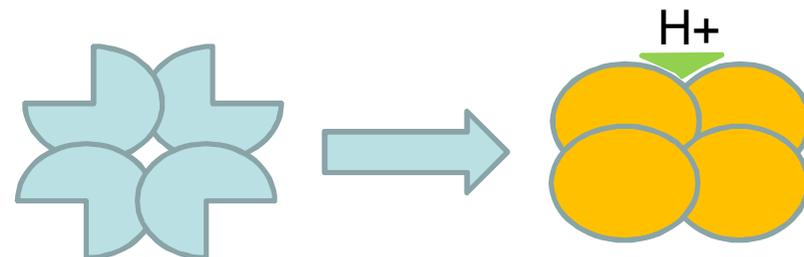
EFFETTO BOHR

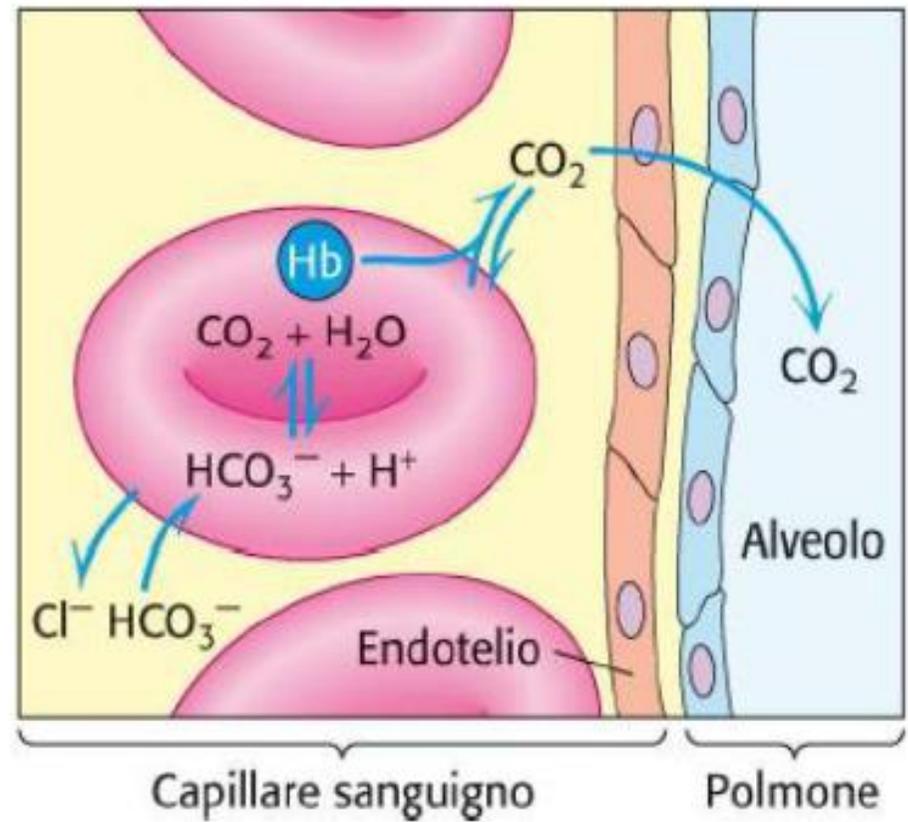
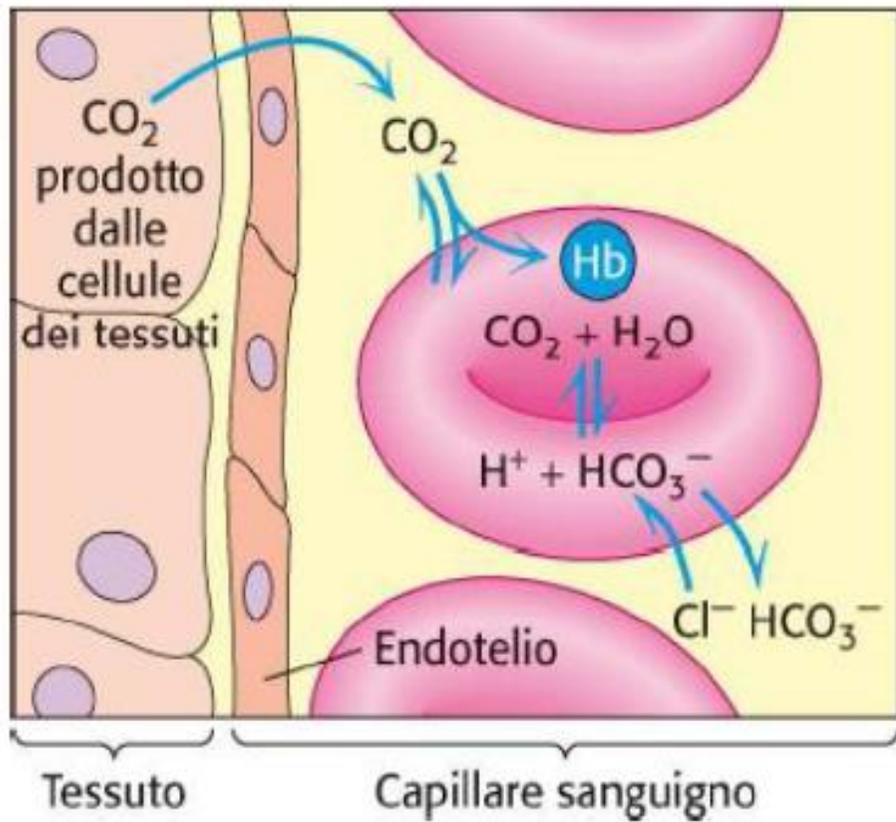


Gli ioni H⁺ determinano una perdita di affinità per O₂ agendo come

INIBITORI ALLOSTERICI

Stabilizzano la conformazione a bassa affinità

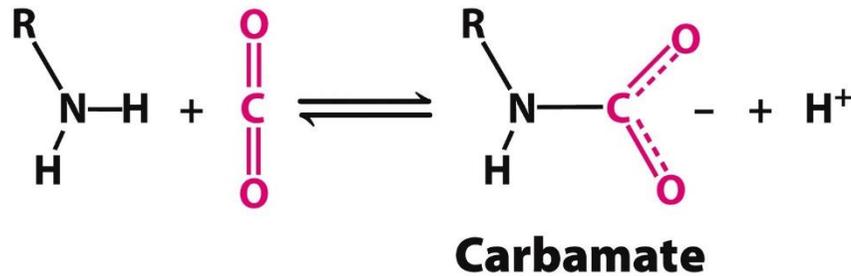
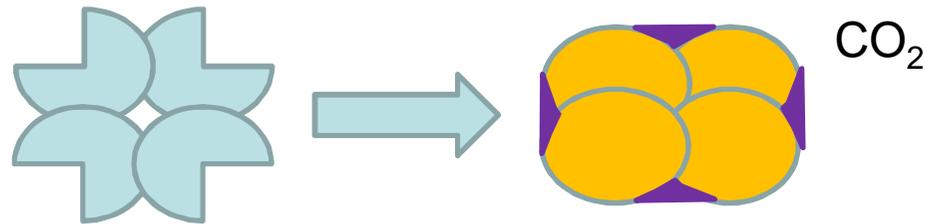




86% della CO₂ eliminata

Trasporto di anidride carbonica

L~~o~~Hb T (bassa affinità) lega 4 CO₂
Il legame stabilizza la forma a bassa affinità



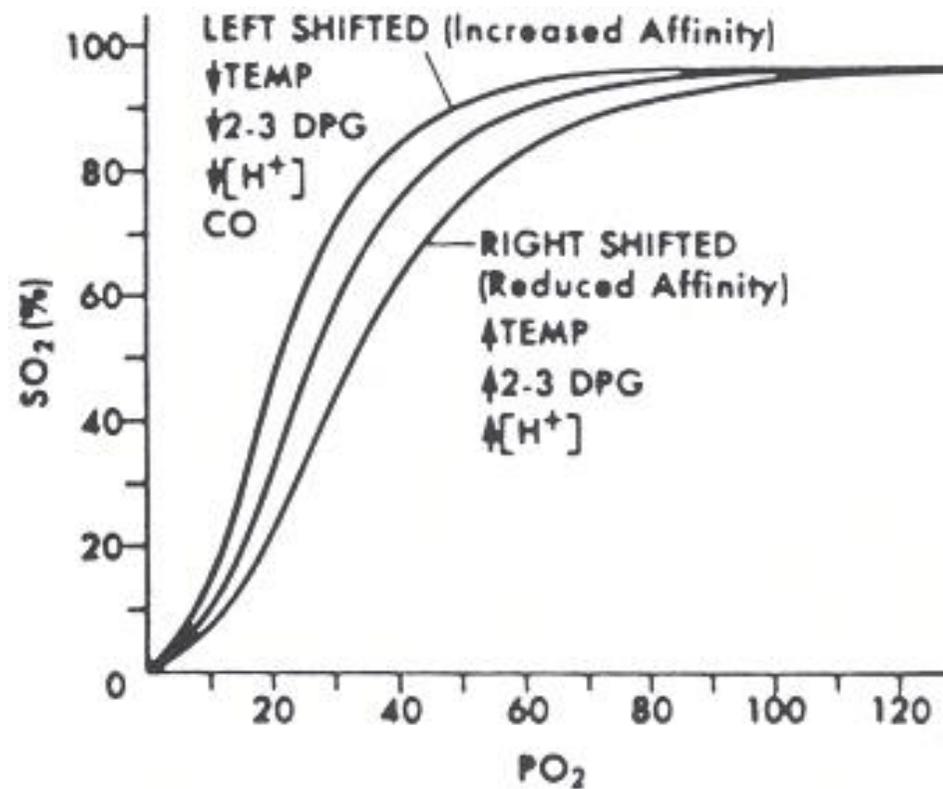
5-14% della CO₂ eliminata

Unnumbered 7 p208
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company



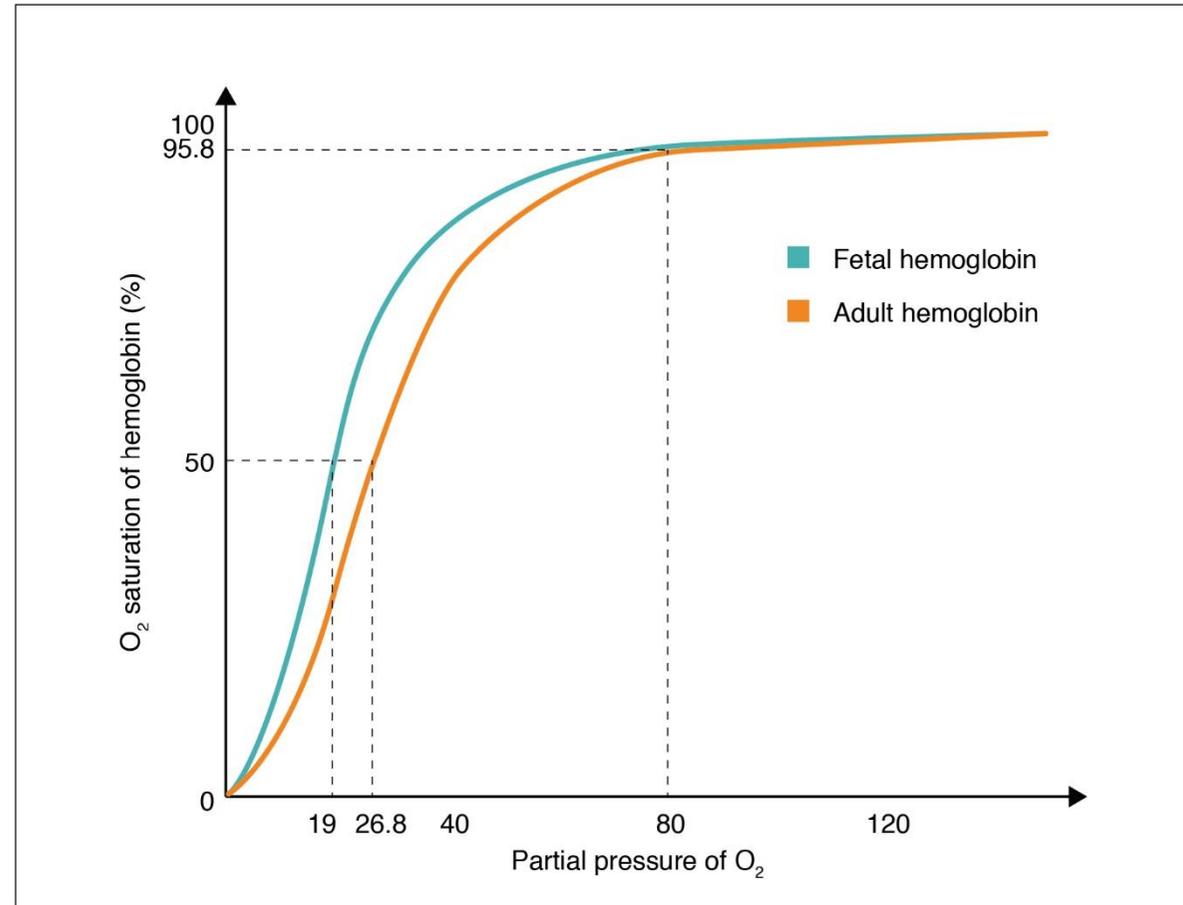
La CO₂ è un inibitore allosterico dell'emoglobina

H⁺, CO₂ e BPG sono INIBITORI ALLOSTERICI dell'EMOGLOBINA



Hb fetale
($2\alpha, 2\gamma$)

Hb materna
($2\alpha, 2\beta$)



1) **Emoglobina fetale (HbF)** è meno sensibile al 2,3-DPG, di conseguenza la sua affinità per l'O₂ risulta complessivamente superiore a quella dell'uomo adulto (HbA). È un effetto benefico per il feto che ha un PO₂ arteriosa bassa.