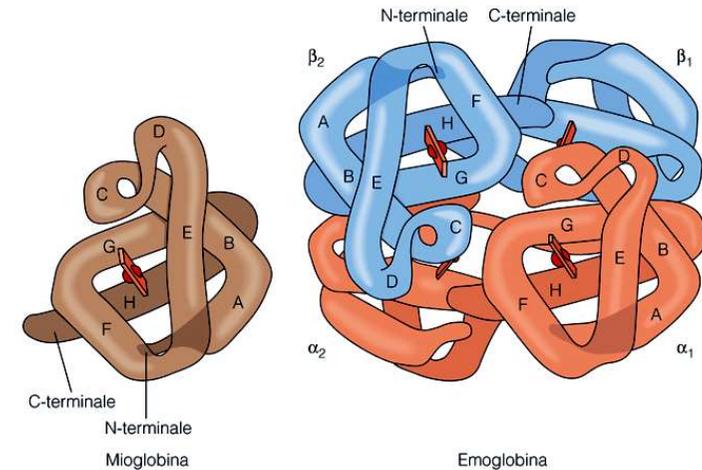


# IL TRASPORTO DELL'OSSIGENO



- il **metabolismo aerobico** richiede l'apporto di  $O_2$  ai tessuti
- l' $O_2$  ha una **bassa solubilità in acqua** ( $\sim 10^{-4}$  M nel sangue)

$\Rightarrow$  apposite **proteine trasportatrici** di ossigeno ne **aumentano la solubilità** nei fluidi circolanti

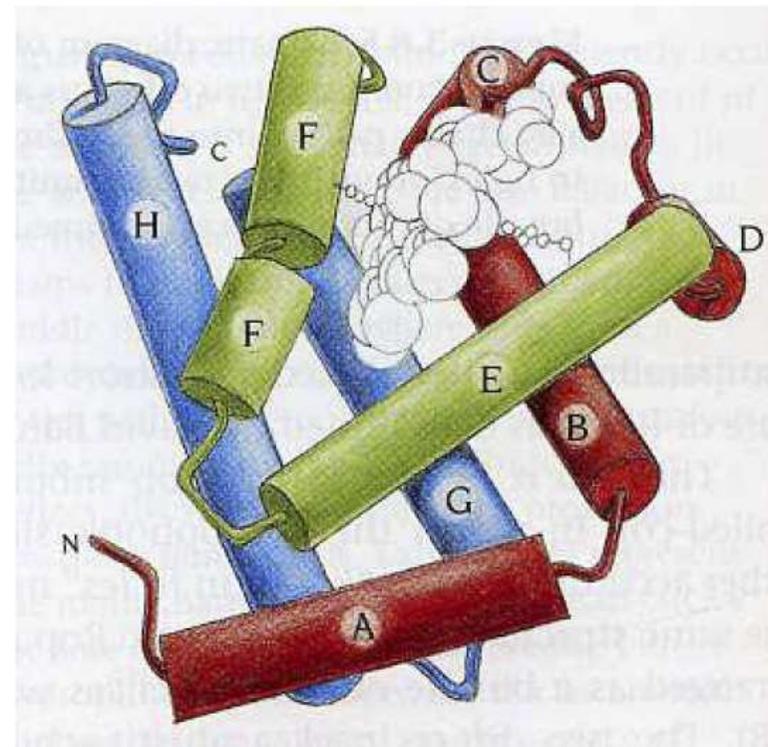
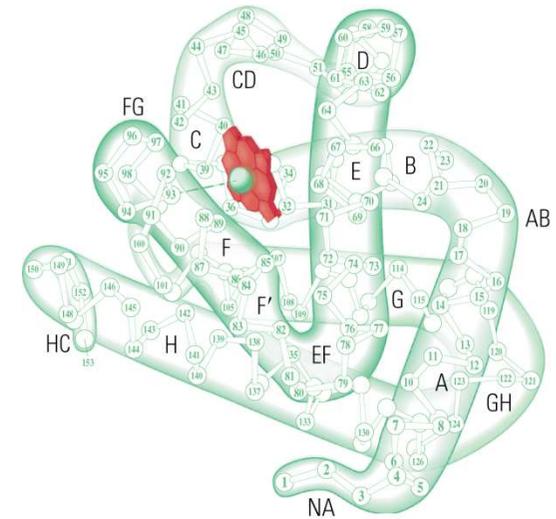
- una sostanza deputata al trasporto di  $O_2$  deve:

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

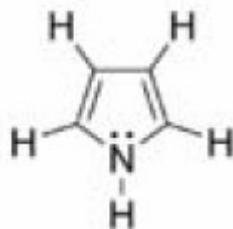
## Mb: MIOGLOBINA – il “serbatoio”

- 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  $\alpha$ -elica
- E' una proteina globulare (4,5 x 4,5 x 2,5 nm)

**La mioglobina funziona da deposito di O<sub>2</sub> a livello muscolare.**



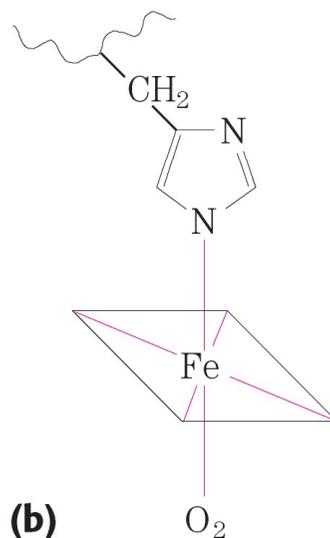
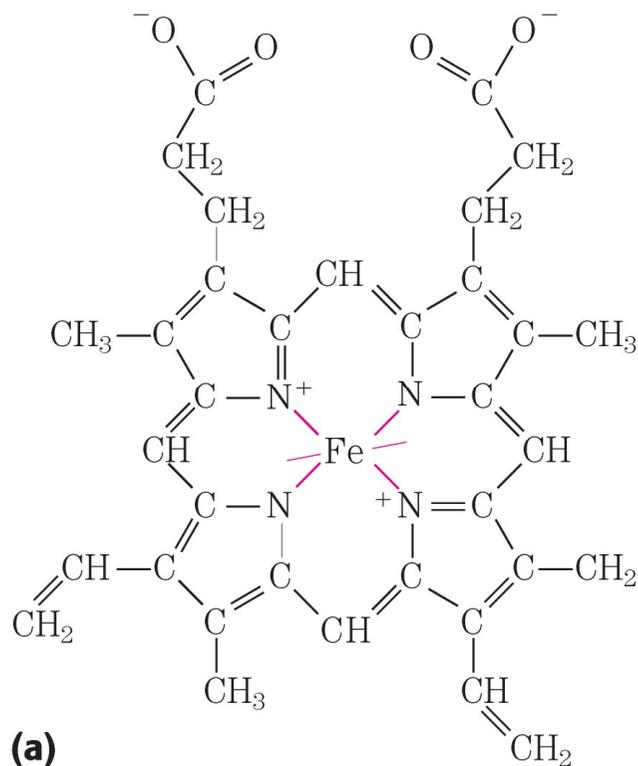
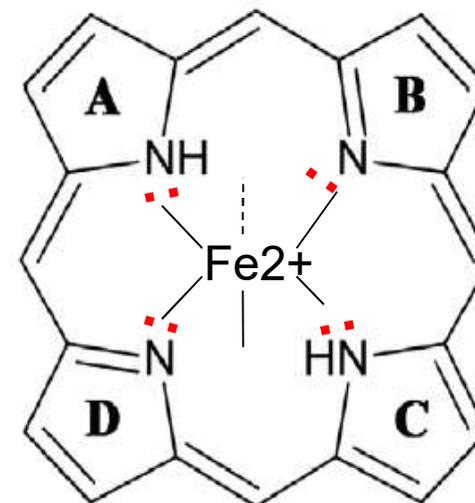
**Pirrolo:** composto aromatico eterociclico, planare a forma di pentagono quasi regolare.



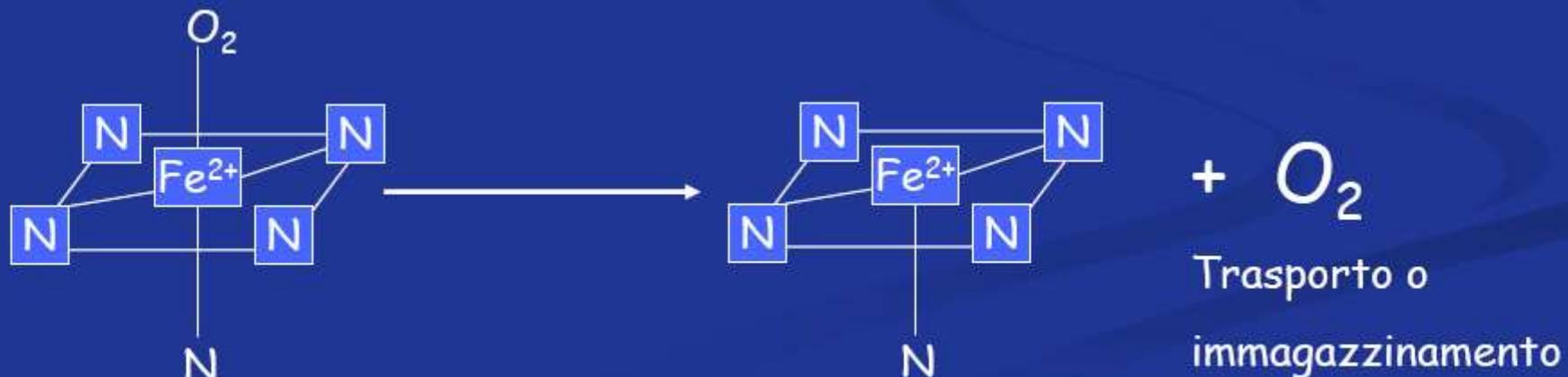
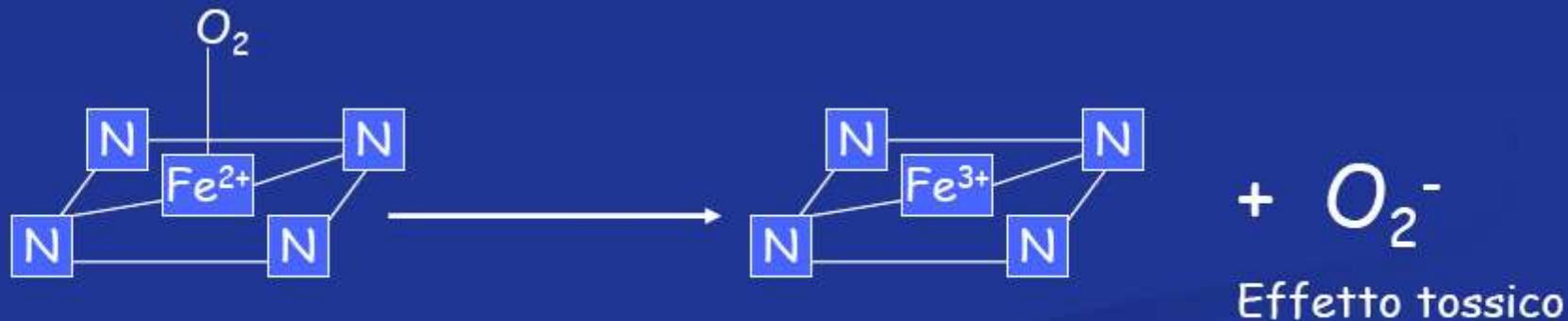
**PORFIRINE:**

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

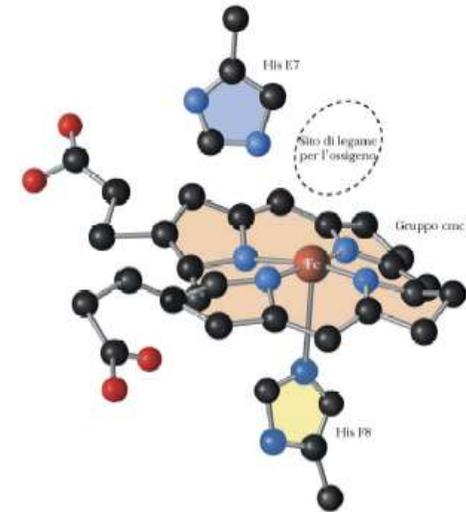
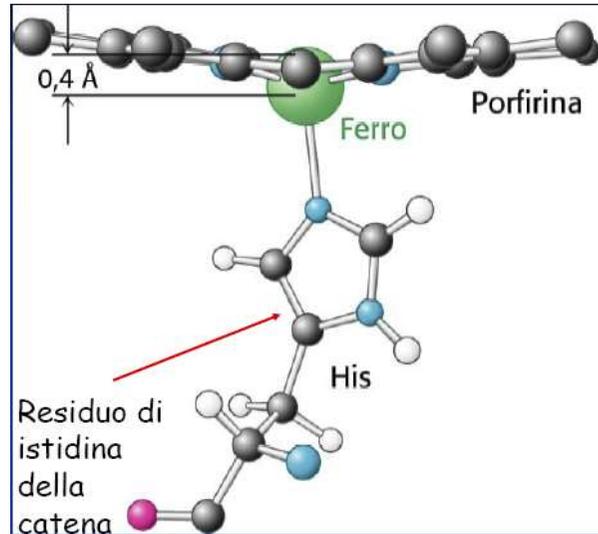
- ciascun N possiede una coppia di e- liberi per formare un legame di coordinazione con il Fe<sup>2+</sup>



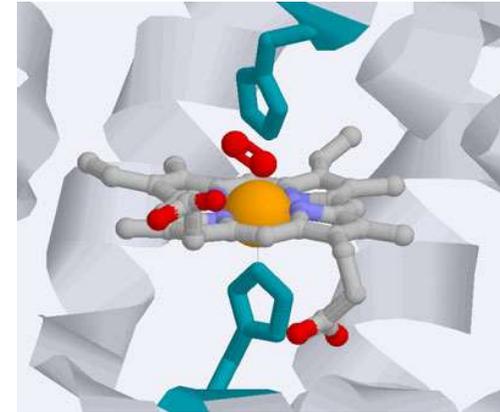
# Perché il gruppo eme nella mioglobina e nell'emoglobina



**La funzione dell'interazione Fe-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.**



**La coordinazione del  $\text{Fe}^{2+}$  entro la porfirina in una tasca idrofobica permette il legame dell' $\text{O}_2$  senza ossidazione del ferro**



Il  $\text{Fe}^{2+}$  dell'eme può legare altre piccole molecole nel suo 6° legame di coordinazione, come  $\text{CO}$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{NO}$  e  $\text{H}_2\text{S}$

**L'affinità dell'eme per tali molecole è molto maggiore che per l' $\text{O}_2$ .**

**Per questo, tali molecole sono molto tossiche**



$$K_d = \frac{[\text{Mb}][\text{O}_2]}{[\text{MbO}_2]} = P_{50}$$

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

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

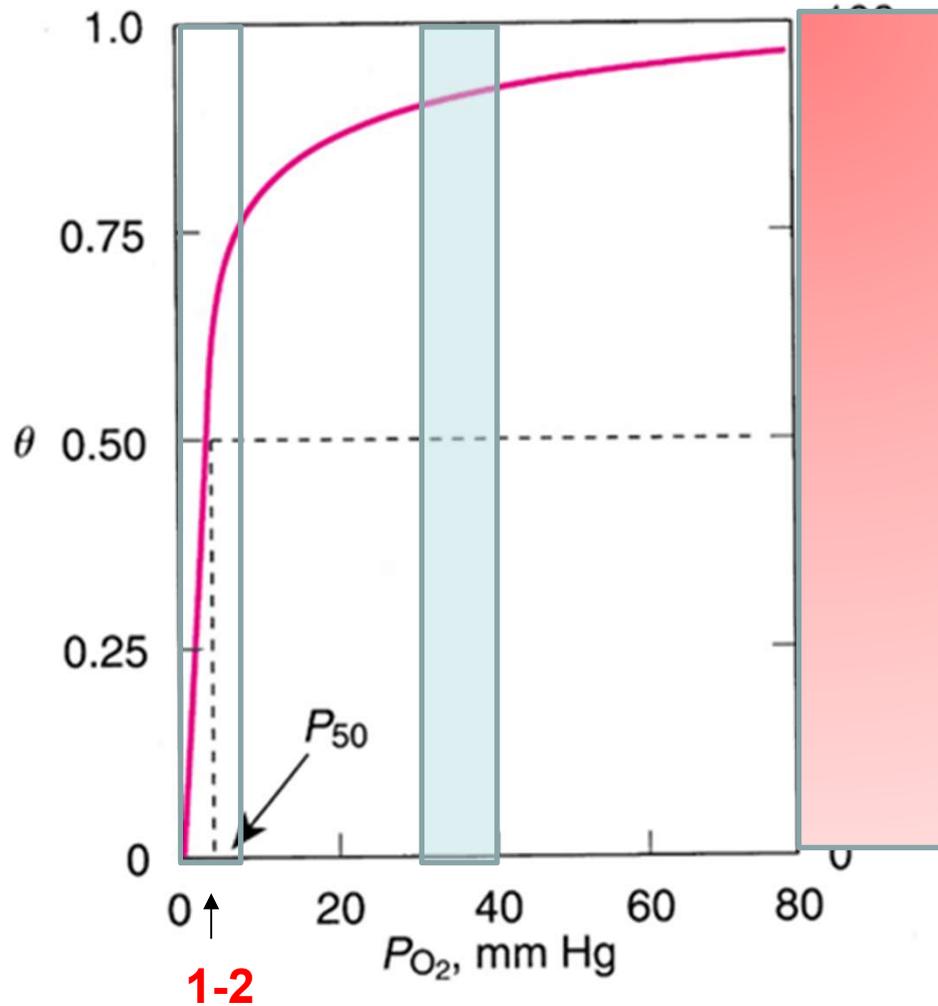
$$\theta = \frac{[\text{O}_2]}{[\text{O}_2] + [\text{O}_2]_{0,5}}$$

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

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

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

## Il legame dell'O<sub>2</sub> alla Mb è descritto da un'iperbole equilatera



pO<sub>2</sub> atmosfera = 150 mm Hg

pO<sub>2</sub> alveoli = 100 mm Hg

pO<sub>2</sub> sangue venoso = 30-40 mm Hg

pO<sub>2</sub> tessuti = 0-5 mm Hg

**Mb lega l'O<sub>2</sub> con ELEVATA AFFINITA' e lo cede SOLAMENTE quando pO<sub>2</sub> è molto bassa.**

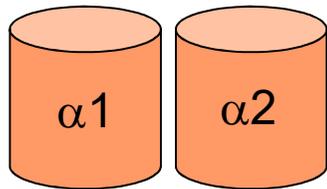
La mioglobina funziona da deposito di O<sub>2</sub> a livello muscolare.

Quando il muscolo è a riposo la mioglobina rimane legata all'O<sub>2</sub>;

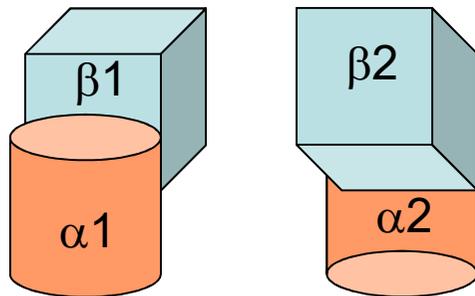
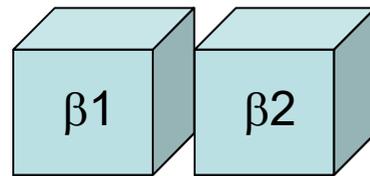
quando il muscolo è attivo viene consumato O<sub>2</sub> e diminuisce la pO<sub>2</sub> la mioglobina rilascia l'O<sub>2</sub>

# Il trasporto dell'ossigeno: l'EMOGLOBINA

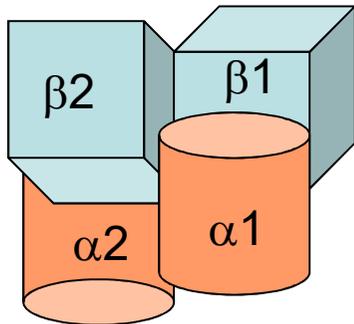
2 subunità  $\alpha$



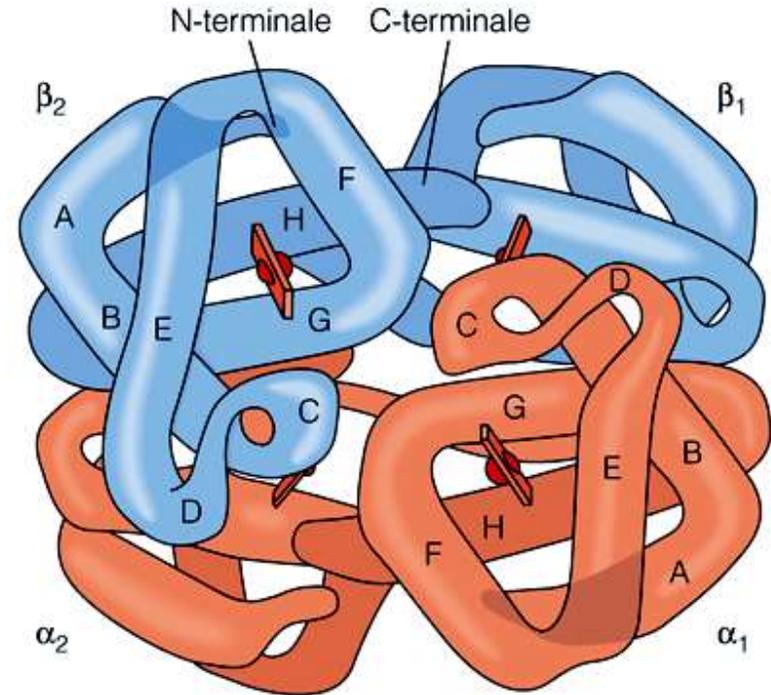
2 subunità  $\beta$



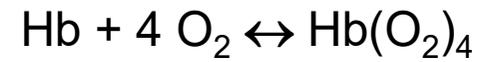
35 residui all'interfaccia

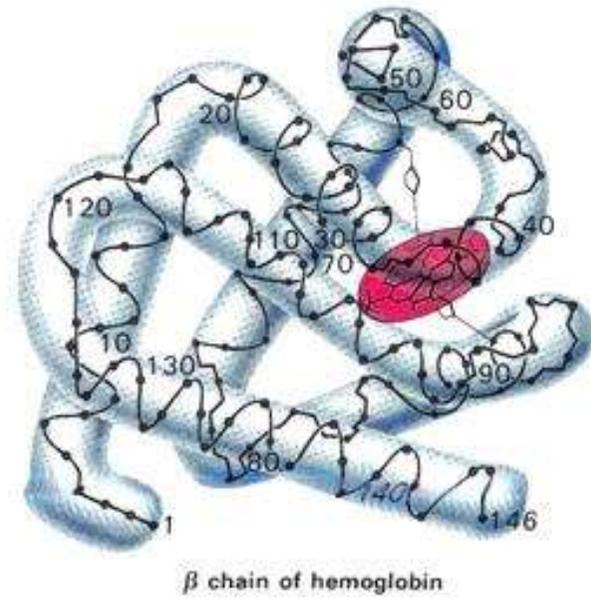
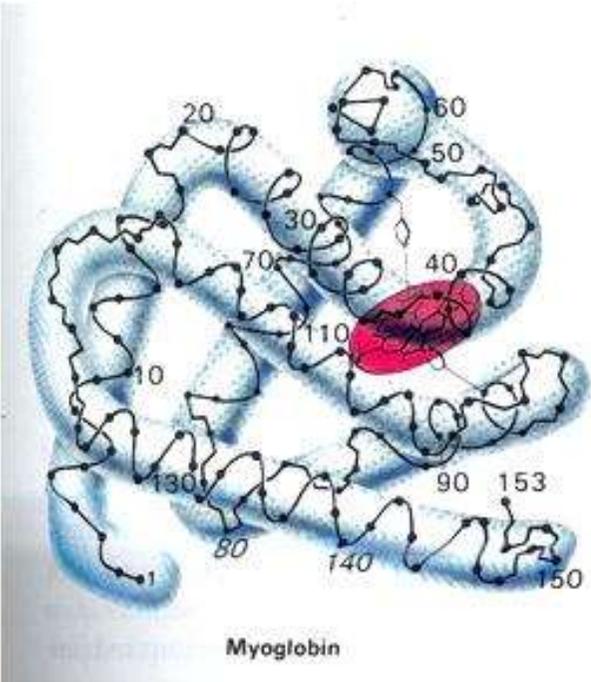


19 residui all'interfaccia



Emoglobina



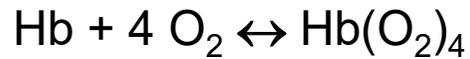


**MIOGLOBINA : 1  
ligando per molecola  
proteica**

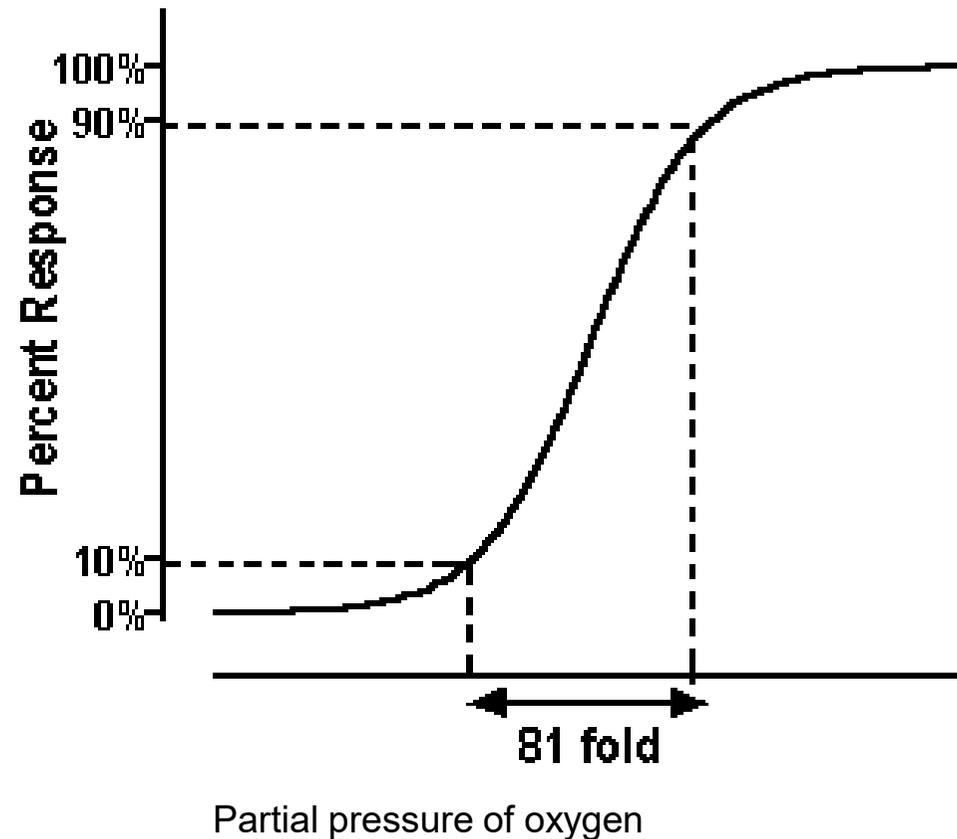
$$\theta = \frac{pO_2}{pO_2 + P_{50}}$$

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

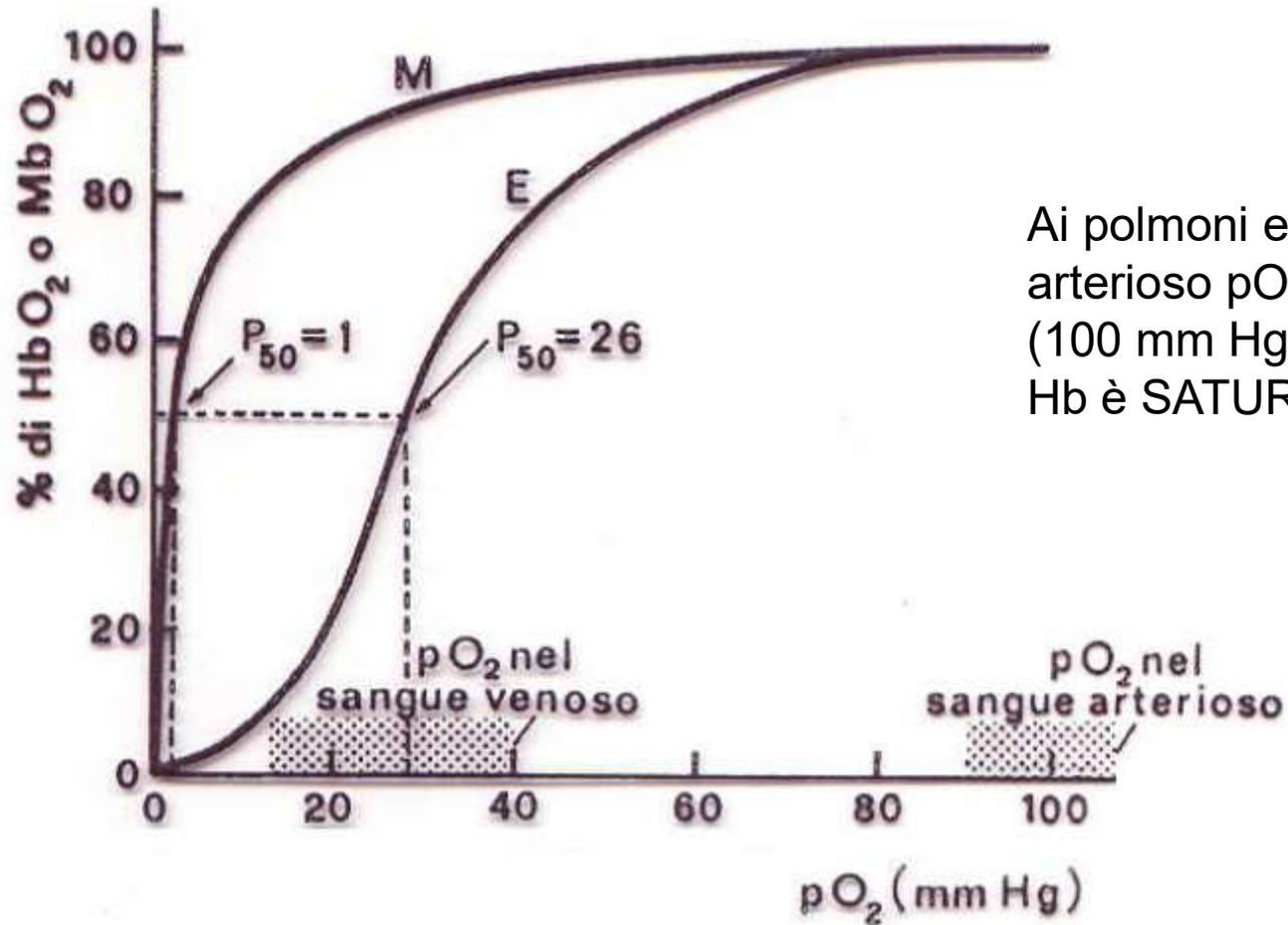
$$\theta = \frac{[pO_2]^n}{P_{50} + [pO_2]^n}$$



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



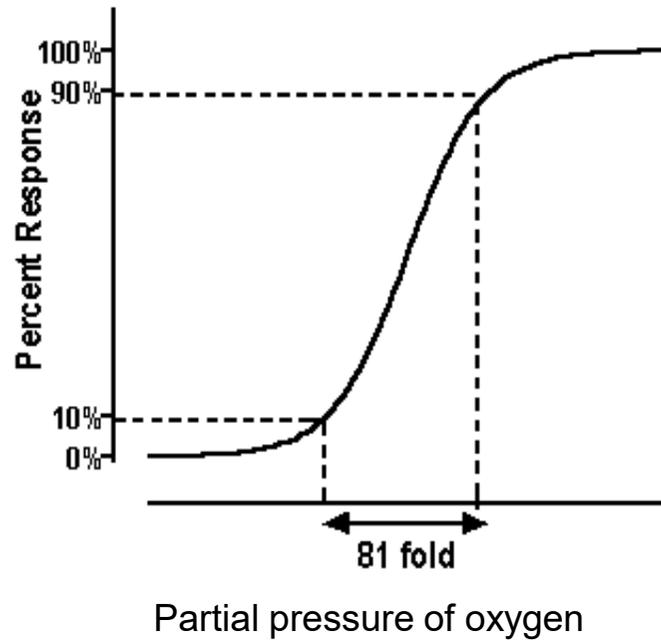
Nel sangue venoso  
e nei tessuti,  $pO_2$  è bassa:  
Hb cede  $O_2$



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

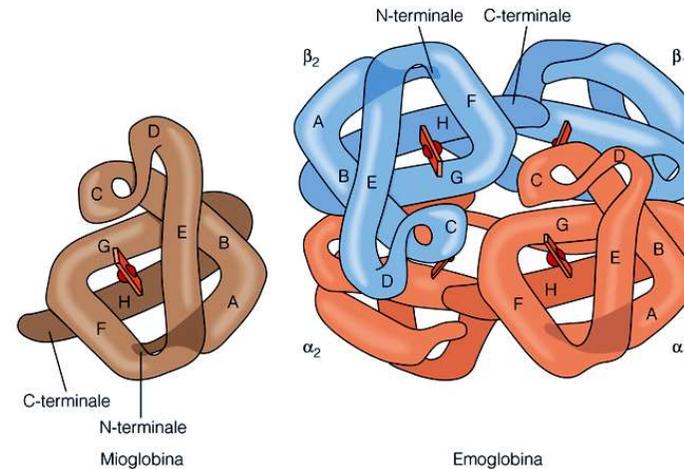
*Curve di dissociazione della mioglobina (M) e della emoglobina (E).*

## Una curva sigmoide descrive un **andamento cooperativo**

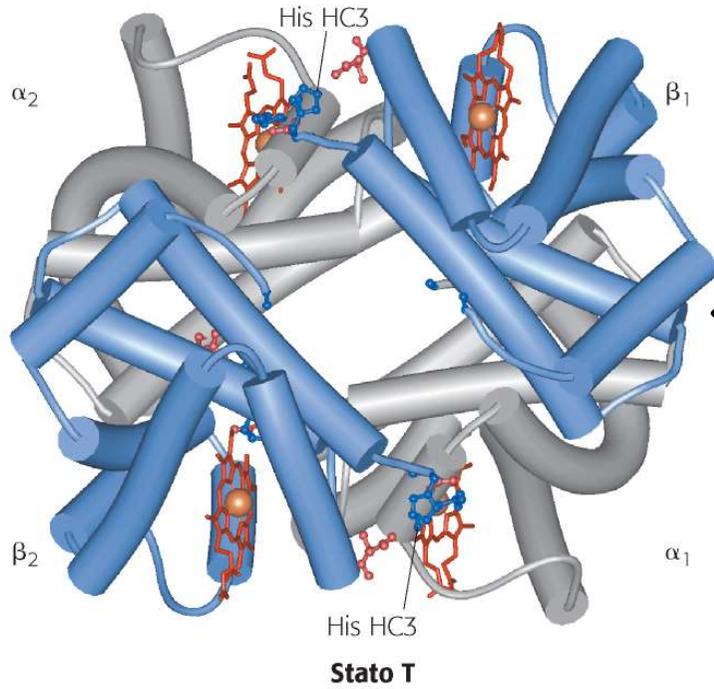


Questo indica che il legame è di tipo **COOPERATIVO**:  
Il legame di una molecola di  $O_2$  FAVORISCE il legame delle altre 3 molecole (Hb lega 4  $O_2$ )

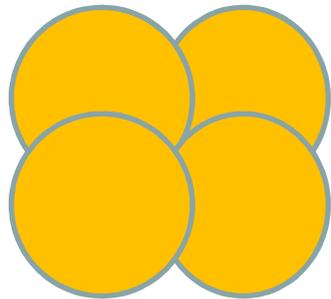
## Vantaggio garantito dalla struttura IV



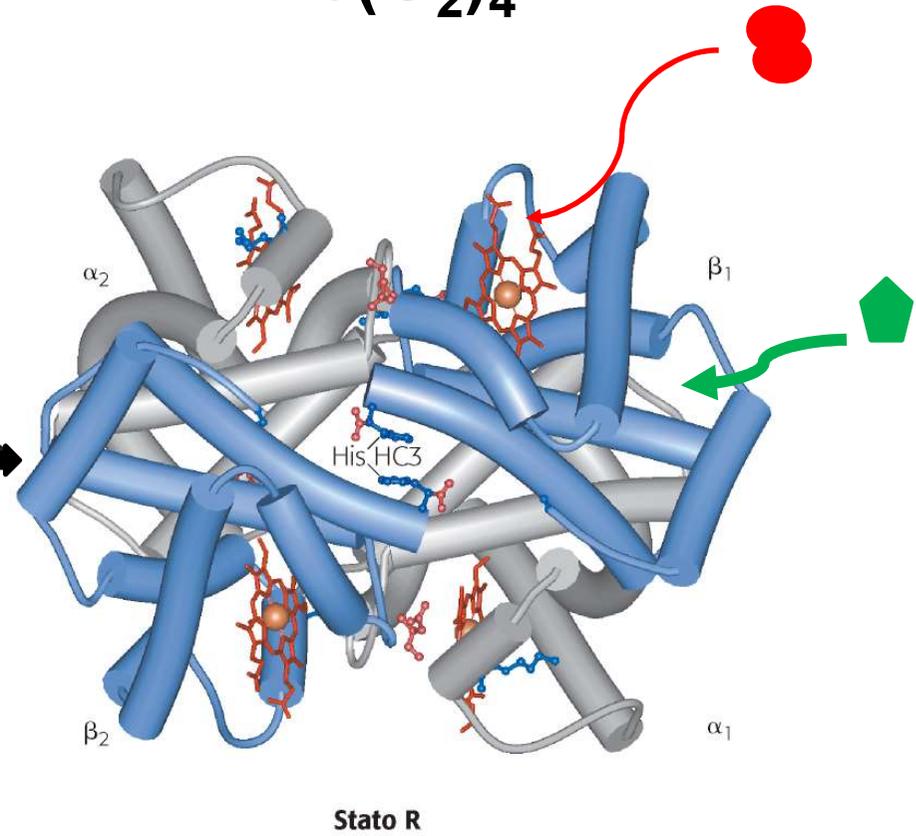
# Hb



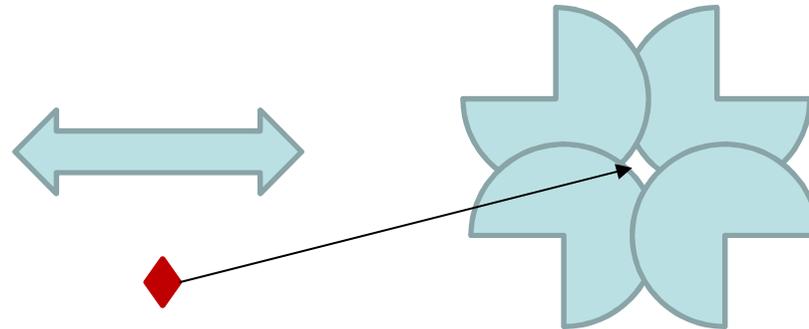
Bassa affinità per O<sub>2</sub>



# Hb(O<sub>2</sub>)<sub>4</sub>



Alta affinità per O<sub>2</sub>

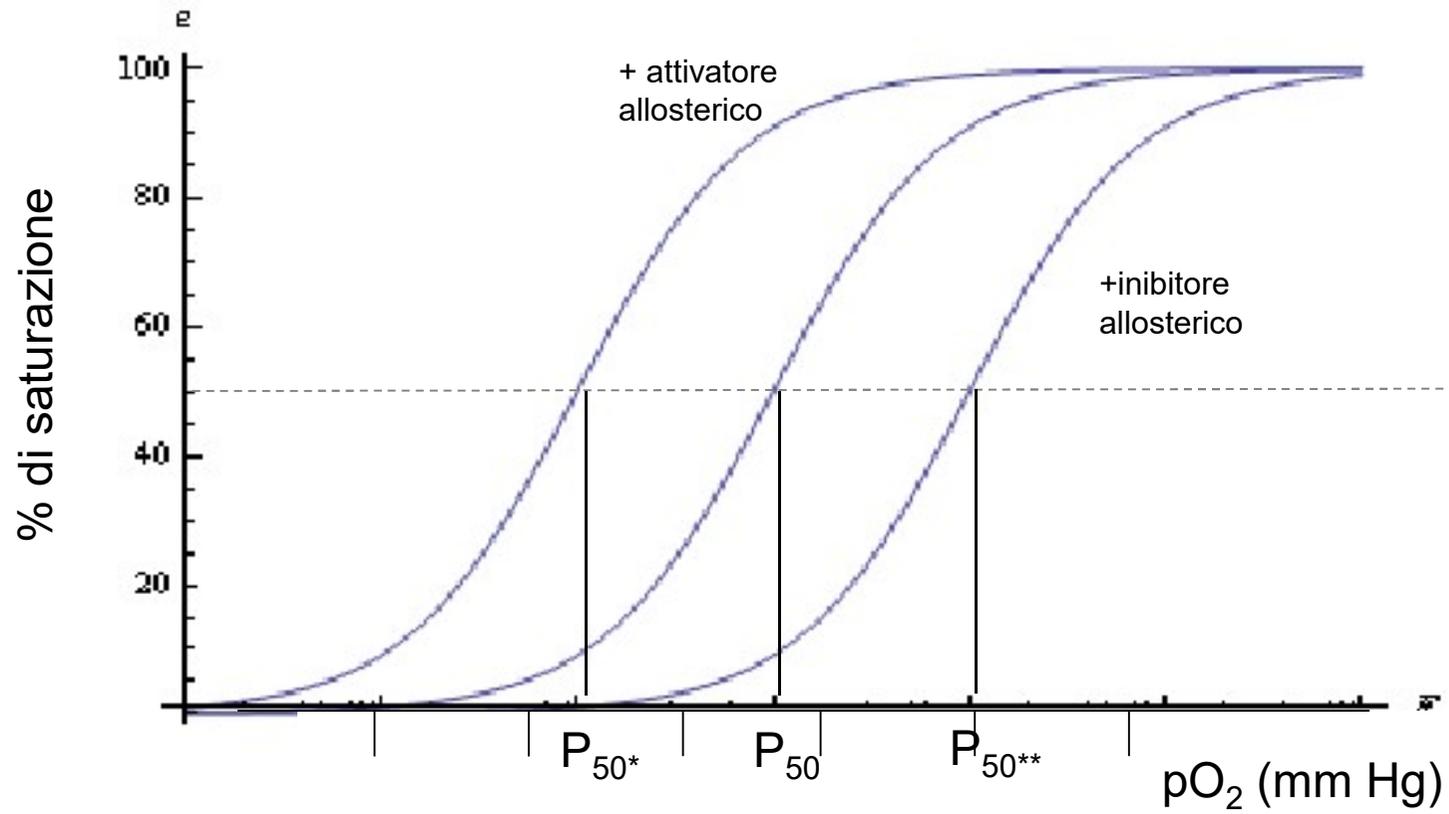


# **PROTEINE ALLOSTERICHE**

## **EFFETTORI ALLOSTERICI:**

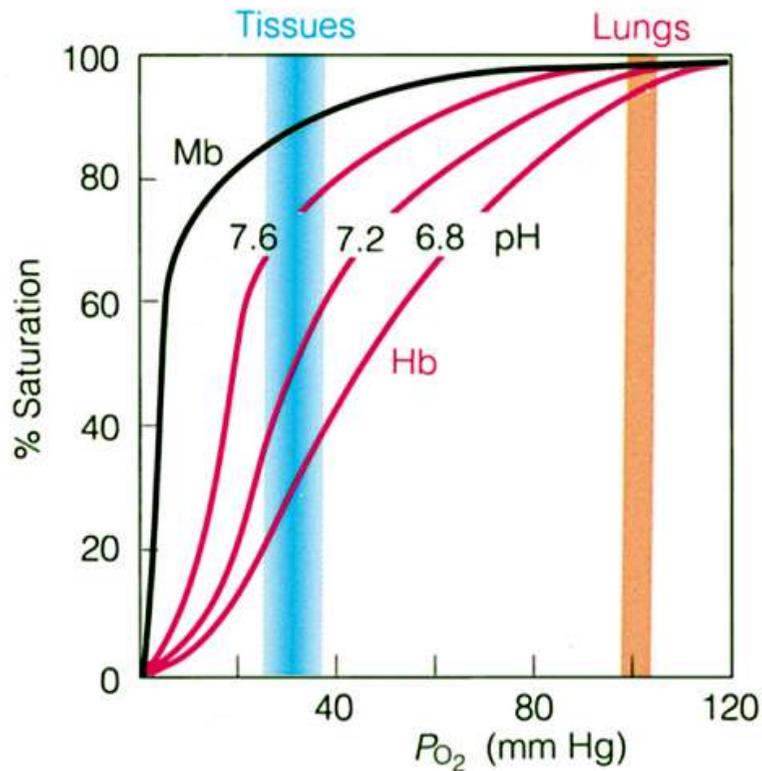
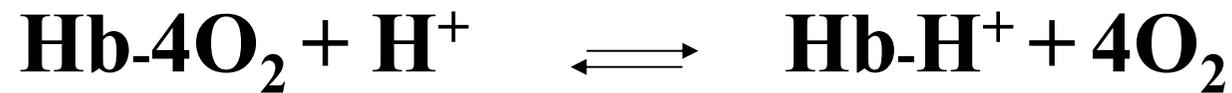
**Molecole che legandosi non covalentemente a proteine, anche ad un sito diverso dal sito attivo, ne modificano la conformazione globale, regolandone quindi la funzione**

**ATTIVATORI e INIBITORI allosterici**



L'emoglobina cede più facilmente O<sub>2</sub> in tessuti metabolicamente attivi

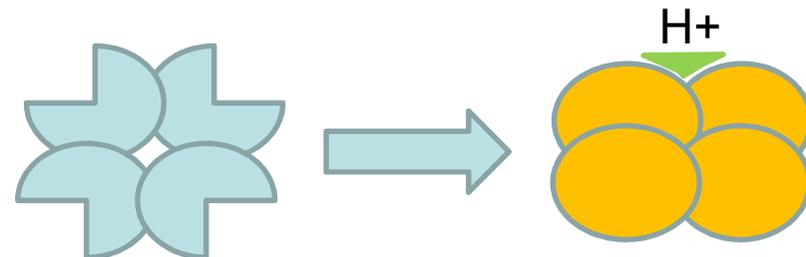
## EFFETTO BOHR

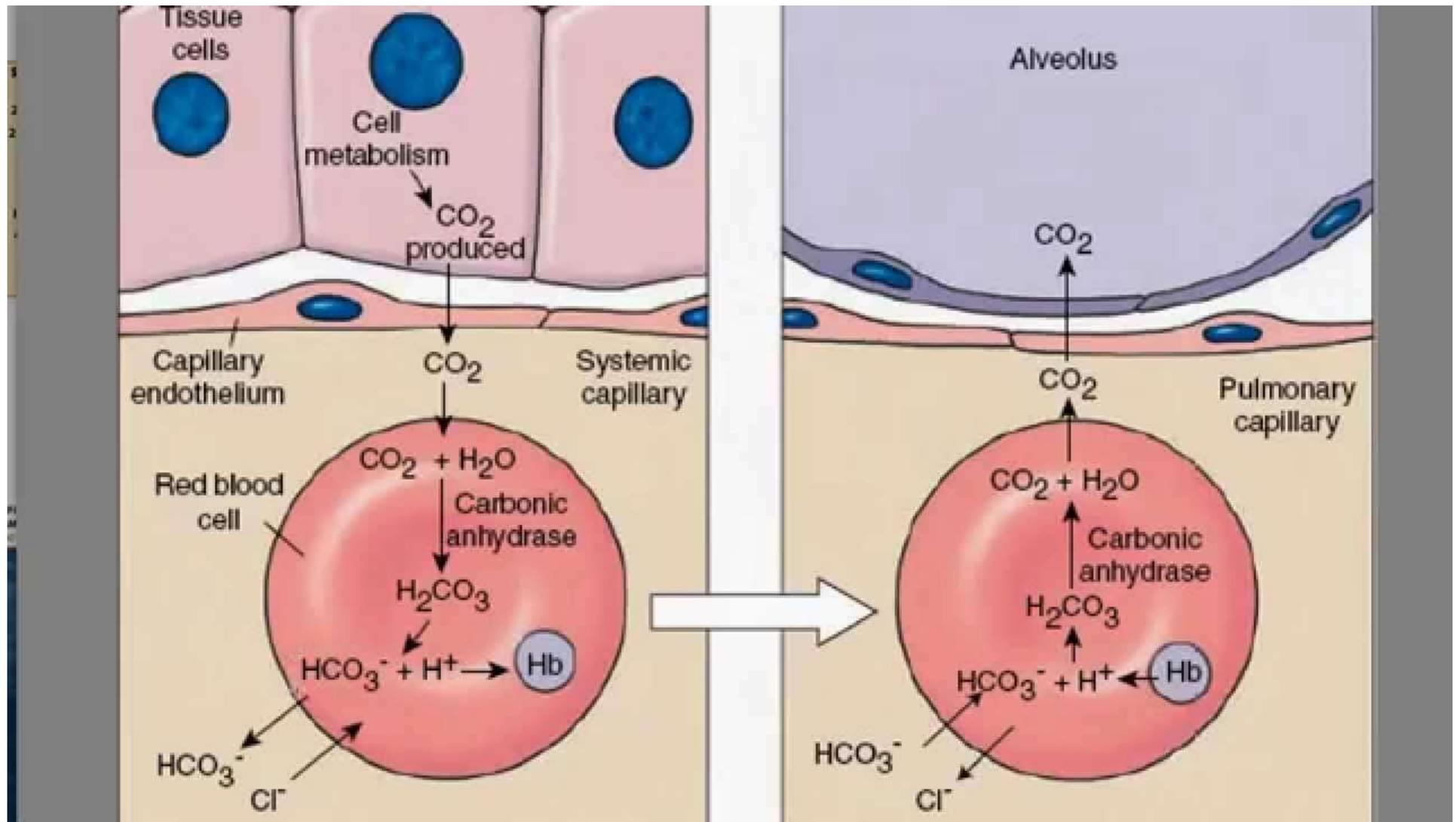


Gli ioni H<sup>+</sup> determinano una perdita di affinità per O<sub>2</sub> agendo come

**INIBITORI ALLOSTERICI**

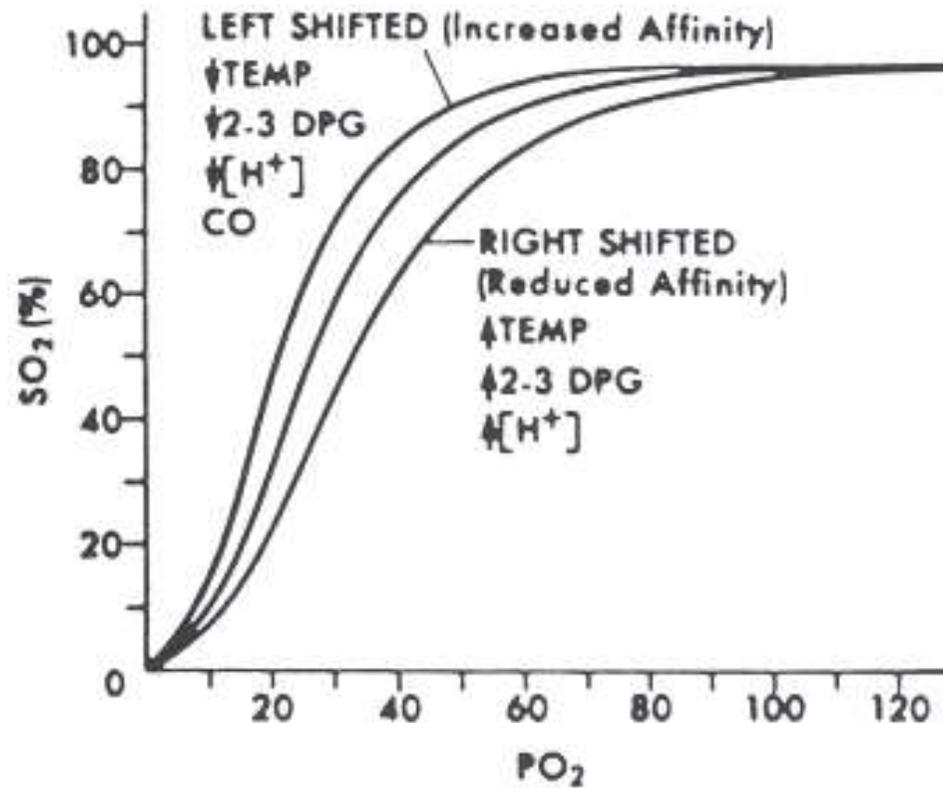
**Stabilizzano la conformazione a bassa affinità**





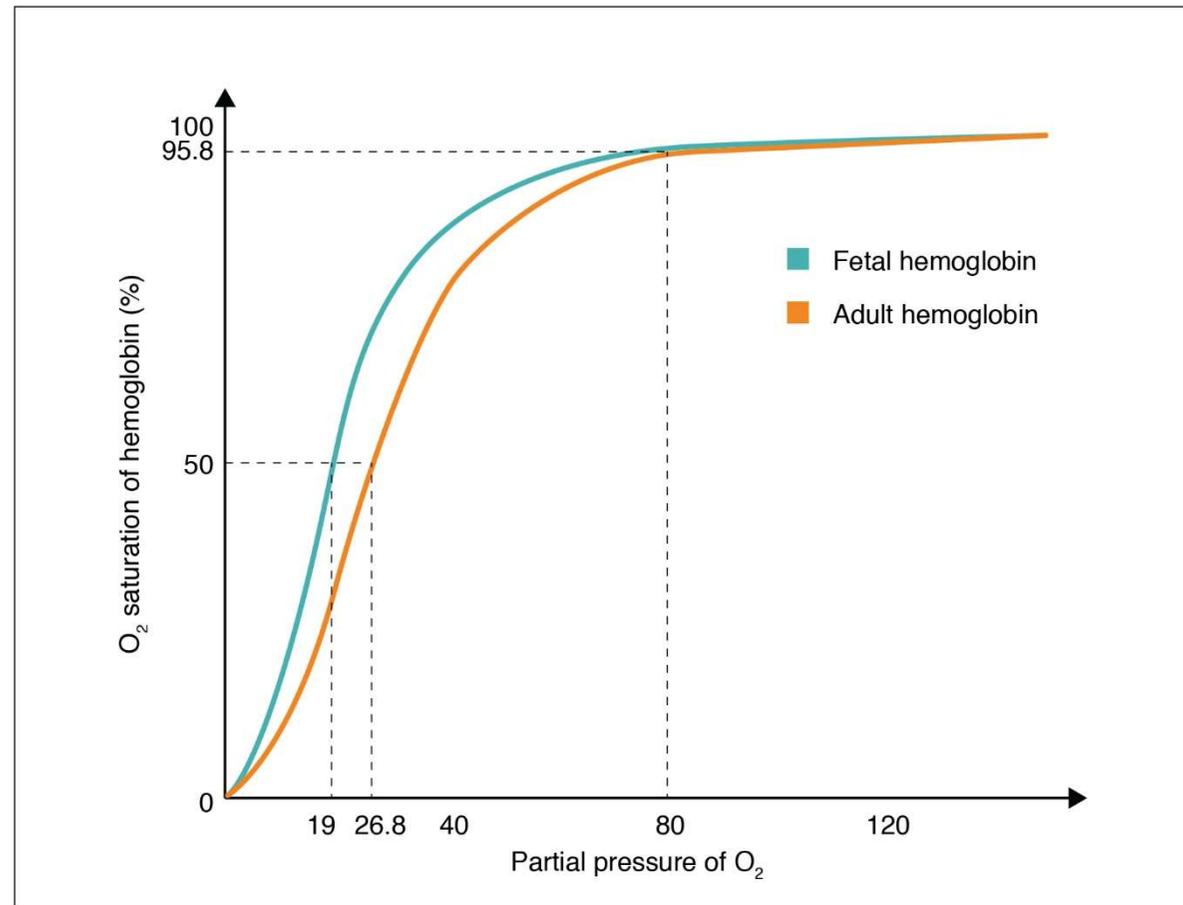


H<sup>+</sup> e BPG sono **INIBITORI ALLOSTERICI**  
dell'EMOGLOBINA



**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'O<sub>2</sub> risulta complessivamente superiore a quella dell'uomo adulto (HbA). È un effetto benefico per il feto che ha un PO<sub>2</sub> arteriosa bassa.