

EMOGLOBINA, MIOGLOBINA

MIOGLOBINA ED
EMOGLOBINA NEL
TRASPORTO DELL'OSSIGENO

Trasporto dell'ossigeno

- In tutti gli animali superiori, il metabolismo è aerobico
- L'energia che si può estrarre dal glucosio è 15 volte più elevata in presenza di ossigeno che in assenza
- Assunzione diretta di O_2 efficace solo in organismi unicellulari
- Proteine deputate al trasporto e deposito dell'ossigeno

Come viene trasportato l'ossigeno?

nel sangue

- 98,5% dell'O₂ del sangue è legato a Hb, (200 ml/1 litro di sangue)
- 1,5% è fisicamente disciolto nel plasma
- I meccanismi di trasporto devono essere reversibili:
 - legame dell'O₂ a livello polmonare e rilascio a livello tissutale
 - e viceversa per la CO₂

Come viene trasportato l'ossigeno?

nel sangue

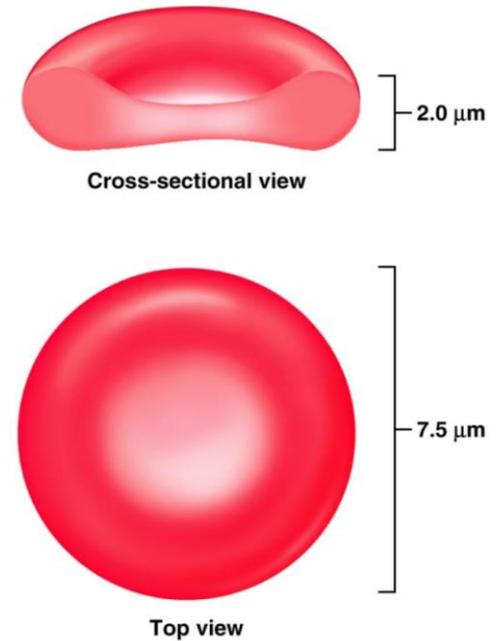
- 98,5% dell'O₂ del sangue è legato a Hb,
- 1,5% è fisicamente disciolto nel plasma

nel tessuto muscolare

- **Mioglobina (Mb):** presente nel tessuto muscolare, favorisce la diffusione dell'O₂ funge da deposito di O₂ nel muscolo

ERITROCITI

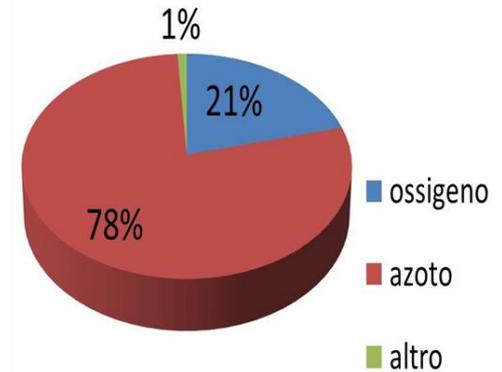
- Privi di nucleo e mitocondri
- $4,4-5,9 \times 10^6 / \mu\text{l}$
- Prodotti dal midollo osseo rosso
- Hanno una vita media di 120 giorni



L'aria in cui viviamo:

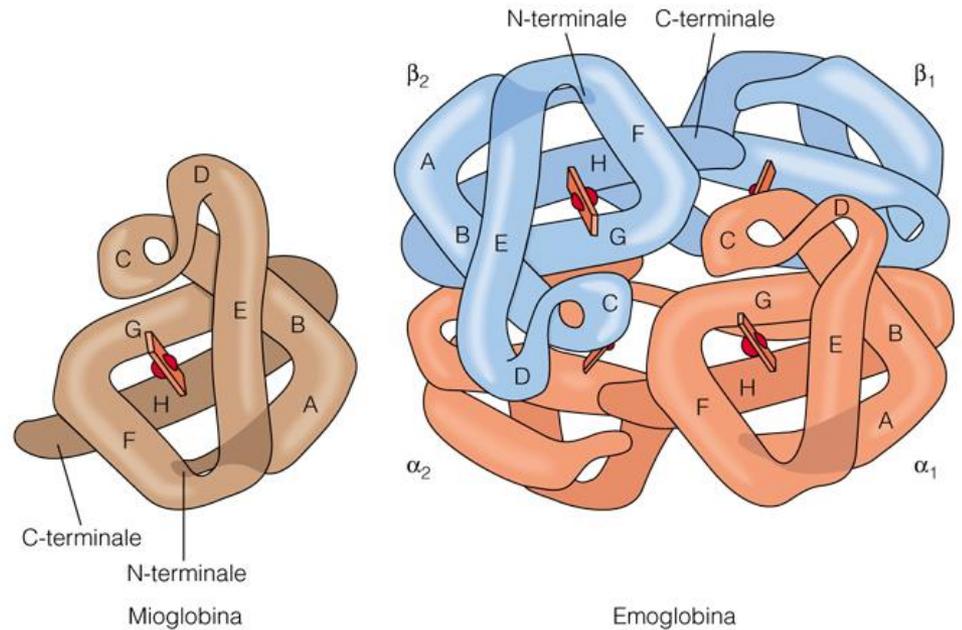
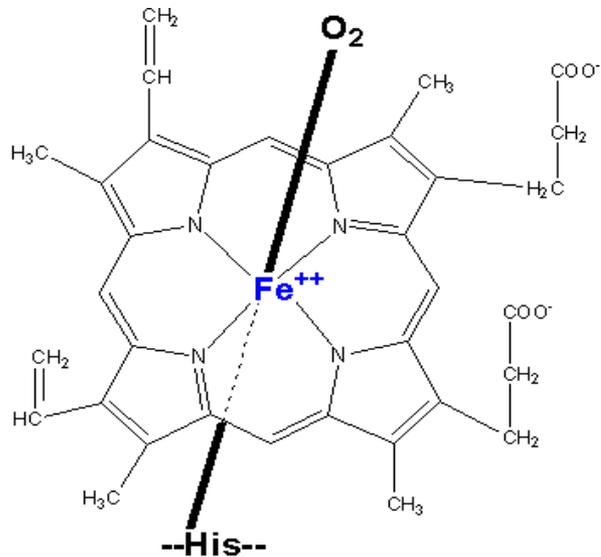
- è una miscela di N_2 O_2 CO_2
- ha una pressione media di 760 mmHg
- O_2 (20%) ~ 150 mmHg

- nell'aria **degli alveoli**: O_2 ~ 100 mmHg
- nei **capillari polmonari**: O_2 ~ 90 mmHg



Eme - mioglobina ed emoglobina

L'eme (gruppo prostetico) è legato covalentemente alla proteina in una tasca idrofobica: lo ione **Fe⁺⁺** è il sito di legame dell'O₂



Metaemoglobina

- Si forma quando $\text{Fe}^{++} \rightarrow \text{Fe}^{+++}$
- Non si combina con O_2
- Sistemi enzimatici (di protezione) nel globulo rosso che riducono il Fe^{+++} a Fe^{++}
- Formazione di metaemoglobina *in vivo*
 - Contaminanti ossidanti (es. nitrati/nitriti nell'acqua)

Monossido di carbonio (CO)

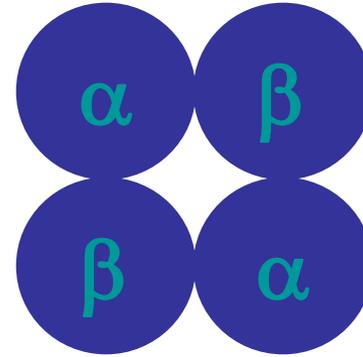
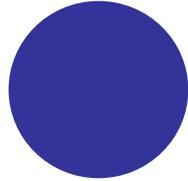
- Si lega all'eme con affinità 300x superiore a quella dell' O_2 : diminuisce la quantità di Hb disponibile per O_2
- Terapia: ventilazione con 100% O_2
- **CO e O_2 si legano allo stesso sito di Hb**

CO ed Emoglobina

Carbossiemoglobina

- Il CO e' anche un sottoprodotto del nostro metabolismo
- Sono considerate fisiologiche concentrazioni di carbossiemoglobina minori dell'1% dell'emoglobina circolante nel sangue.
- Nei fumatori la concentrazione di carbossiemoglobina e' superiore (10% fumatori moderati)

Mioglobina vs emoglobina



Muscolo

Deposito di O_2

Alta affinità per O_2

Globulo rosso

Trasporto di O_2

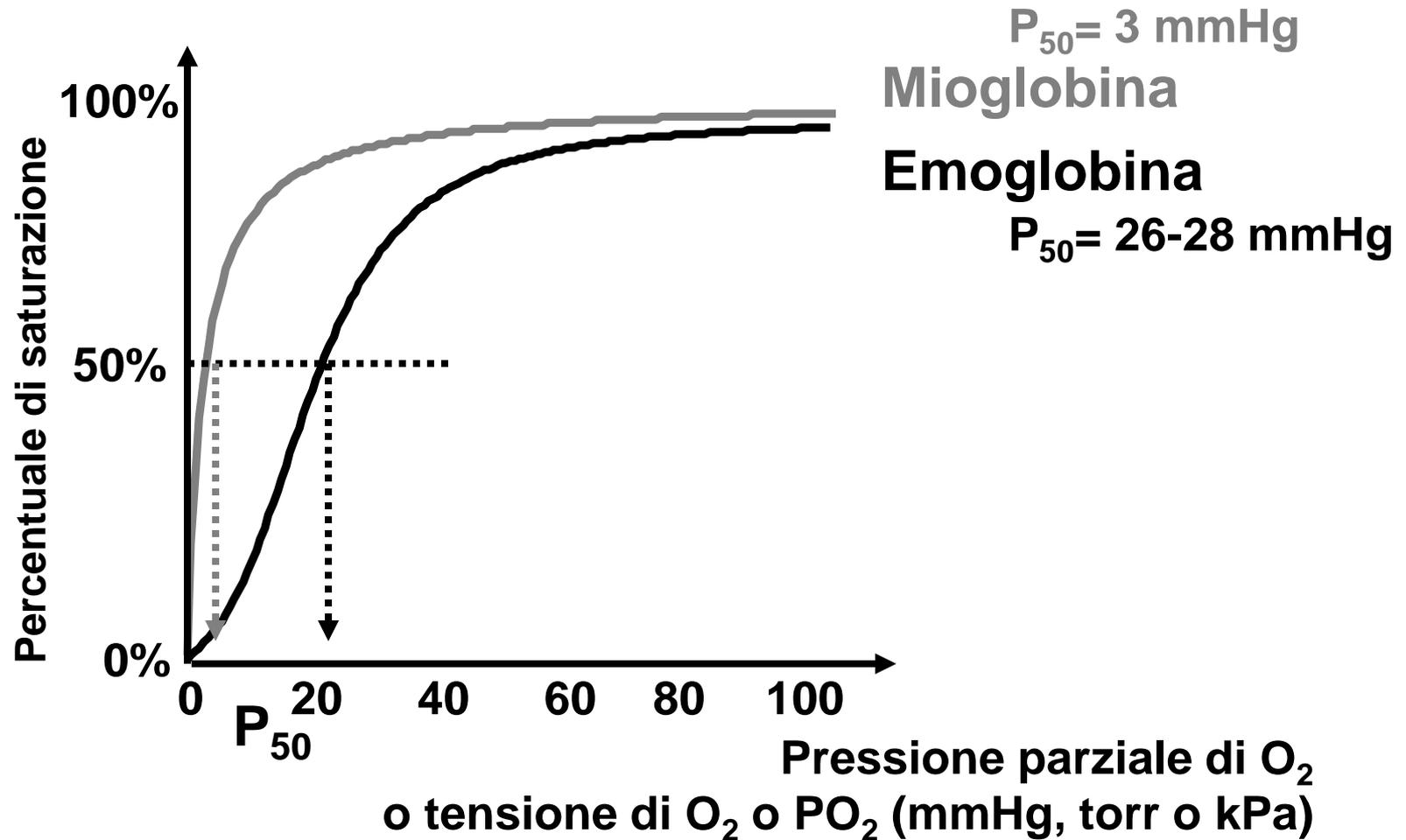
Bassa affinità per O_2

Cooperativa e
allosterica

Mb vs. Hb

- $\text{Mb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{MbO}_2$
- Curva iperbolica (reazione bimolecolare)
- Hb: le 4 subunità si legano con O_2 in modo sequenziale e cooperativo
- Curva sigmoide

Curva di saturazione per O_2



Fattori che influenzano il legame con l'ossigeno

- temperatura
- H^+
- CO_2
- 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)

Sono tutti effettori negativi:

- Inibiscono la reazione $Hb + O_2$
- Spostano la curva di dissociazione a destra
- Aumentano la P_{50}

Effetto della temperatura

Nei tessuti dove si ha produzione di calore derivante anche dalla contrazione muscolare, l'aumento della T favorisce la reazione di deossigenazione (desossiemo globina)

La temperatura più bassa a livello degli alveoli polmonari, dove avvengono evaporazione e ventilazione, favorisce il legame dell'O₂ all' emoglobina (ossiemo globina)

Effetto Bohr

effetto della variazione del pH sul trasporto dell'O₂

- **A livello dei tessuti periferici:** L'aumento di H⁺ favorisce il rilascio di O₂



Es. quando si accumula acido lattico e' favorito il rilascio di O₂

- **A livello dei polmoni:**
- Hb + O₂ libera H⁺

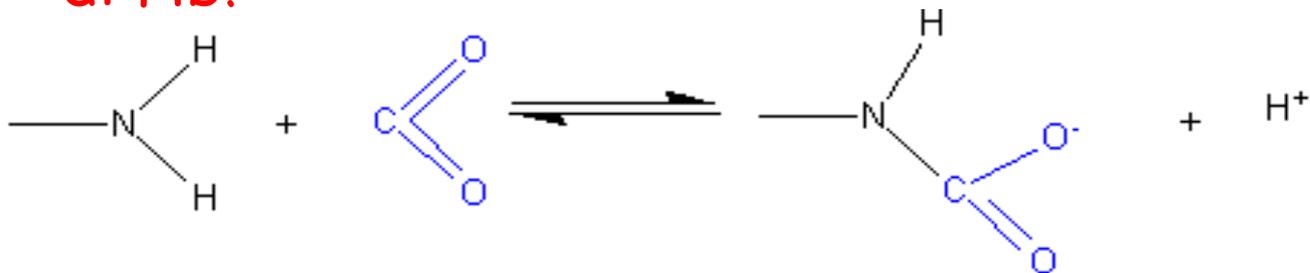


Effettori allosterici: **CO₂**

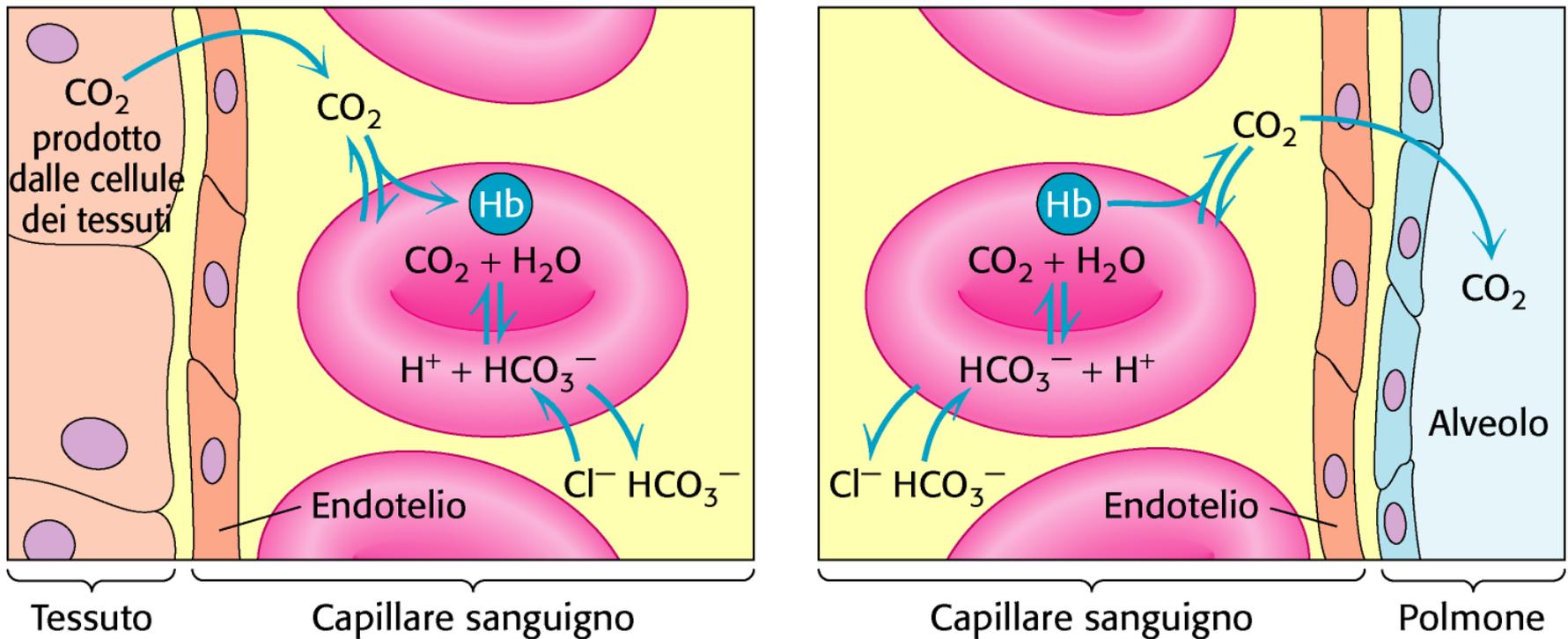
Forme in cui CO₂ si presenta nel sangue

- Bicarbonato (HCO₃⁻) 70-80%
- CO₂ libera
- Carbammati (CO₂ + amminogruppi N-terminali di Hb) 15-20%

- NB: CO₂ e O₂ NON si legano allo stesso sito di Hb!



HB - CO₂ - pH



PRINCIPALI SISTEMI TAMPONE DEL SANGUE

- tampone bicarbonato ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$)
- emoglobina (eritrociti)
- proteine plasmatiche

pH sangue arterioso 7.40

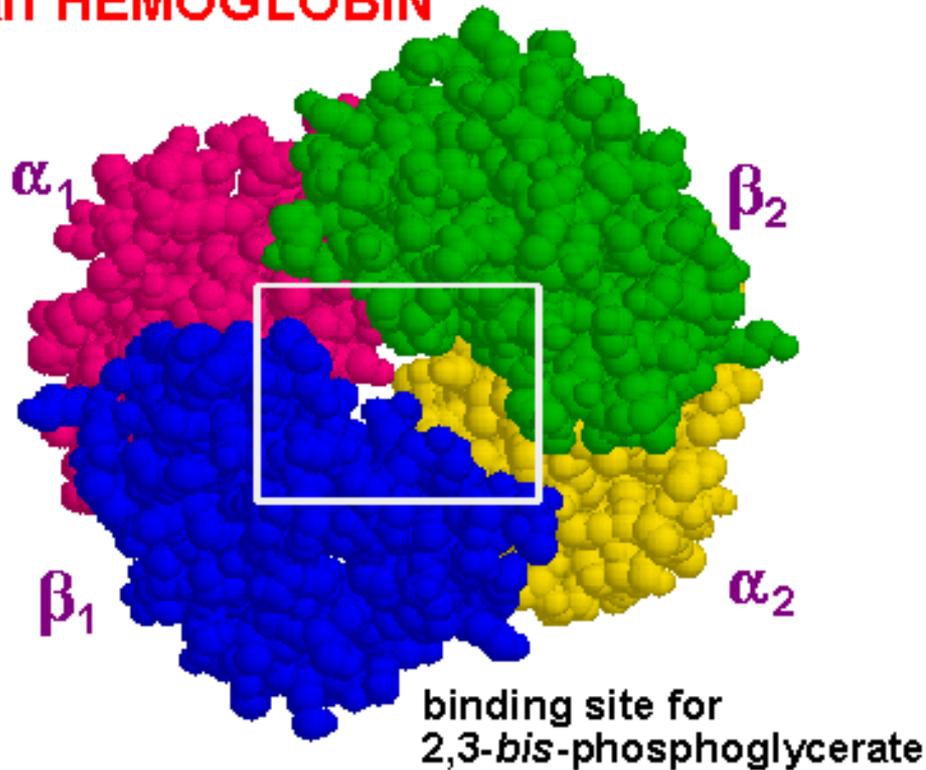
pH sangue venoso 7.37

Il controllo del pH nel sangue è fondamentale per salvaguardare il pH intracellulare che influenza: la conformazione delle proteine, l'attività degli enzimi, la forma chimica dei substrati e dei prodotti delle reazioni.

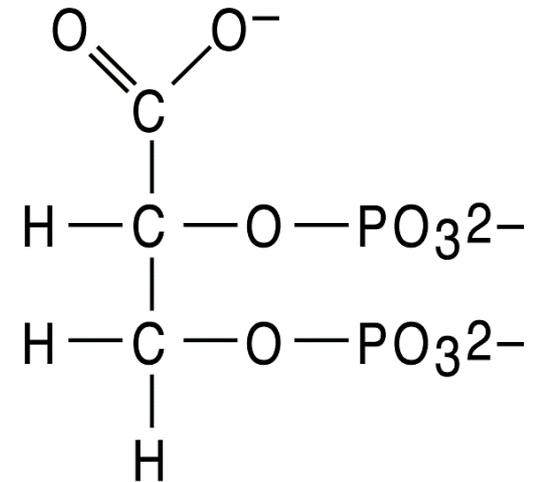
Il **tampone fosfato** ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$) è il maggiore tampone intracellulare.

Effettori allosterici: 2,3-Bifosfoglicerato

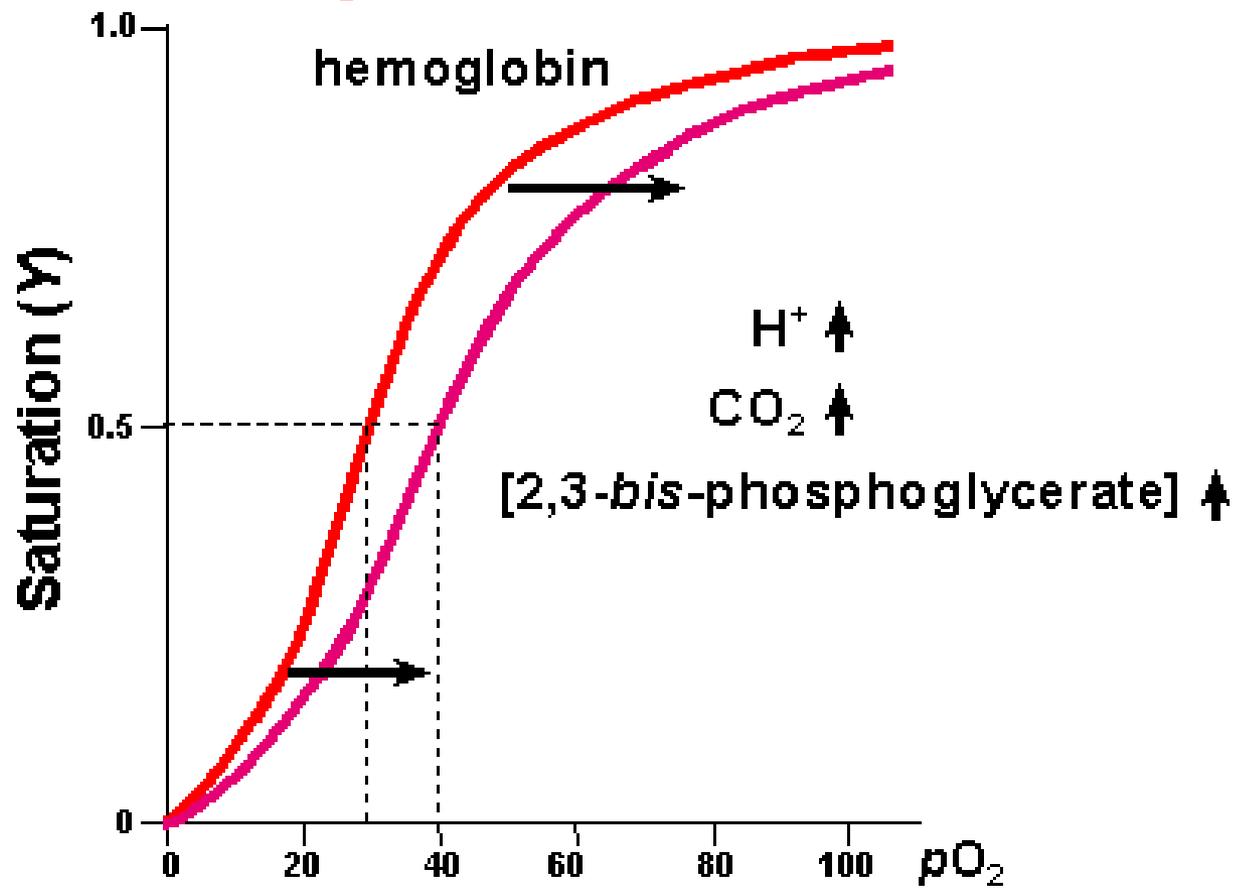
human HEMOGLOBIN



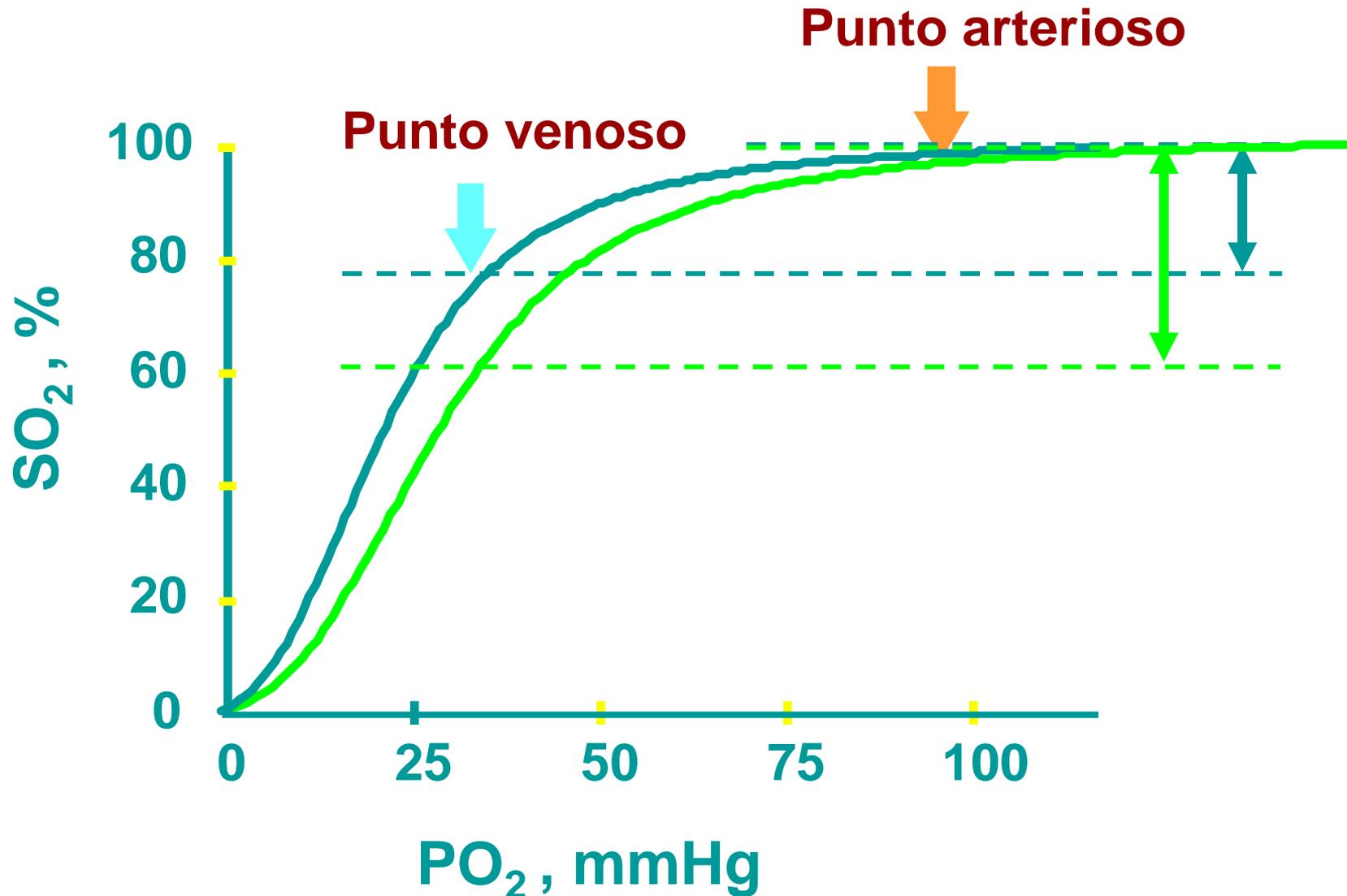
2,3-Bifosfoglicerato



Summary of Allosteric Interactions



Vantaggio fisiologico dello spostamento a destra (bassa affinità per O_2) della curva di saturazione



Emoglobina

Esistono **diversi tipi di Hb** a seconda dello stadio evolutivo dell'essere umano

- **Embrione :**

Hb Gower1 $\zeta_2 \epsilon_2$

Hb Gower2 $\alpha_2 \epsilon_2$

Hb Portland $\zeta_2 \gamma_2$

- **Feto:**

Hb fetale $\alpha_2 \gamma_2$

- **Adulto:**

Hb A $\alpha_2 \beta_2$ **99%**

Hb A2 $\alpha_2 \delta_2$ 0.5%

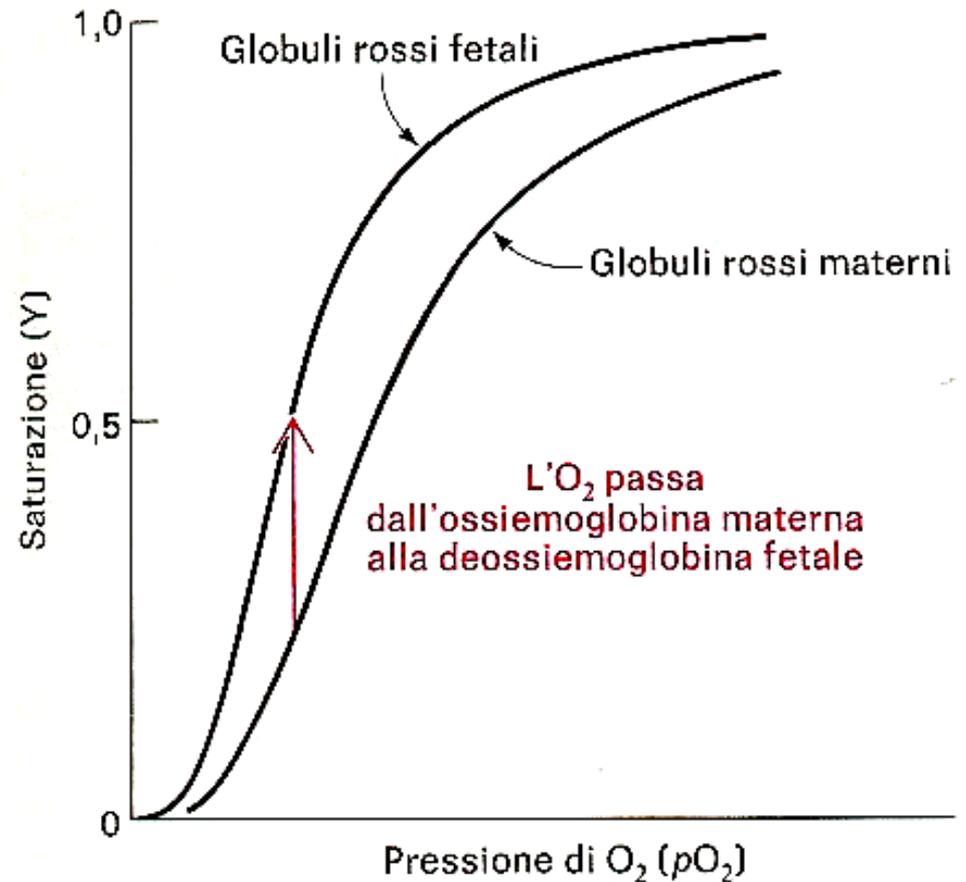
Hb F $\alpha_2 \gamma_2$ 0.5%

L'Hb A è in grado di legare glucosio dando luogo ad **emoglobina glicata**.
Rappresenta un indice della glicemia. E' elevata nei **diabetici**.

L'Hb F ha un'affinità maggiore per l'O₂ rispetto alla Hb A: riceve ossigeno dall'emoglobina materna nella circolazione placentare.

Emoglobina fetale e 2,3-DPG

- HbF, presente nei globuli rossi del feto, ha una maggiore affinità per l'O₂ rispetto alla HbA
- L'HbF riceve ossigeno dall'emoglobina materna nella circolazione placentare.



Catabolismo dell'emoglobina

Degradazione dell'eme

- I globuli rossi vengono distrutti soprattutto **nella MILZA**. Il catabolismo della emoglobina porta alla separazione della componente proteica dall'eme.
- La degradazione dell'eme avviene nella **MILZA**. La **bilirubina** che si forma durante il catabolismo dell'eme è potenzialmente tossica per l'organismo.
- **EME** → **biliverdina** → **bilirubina**

• La BILIRUBINA è poco solubile ed è veicolata al **FEGATO** dalla albumina plasmatica.

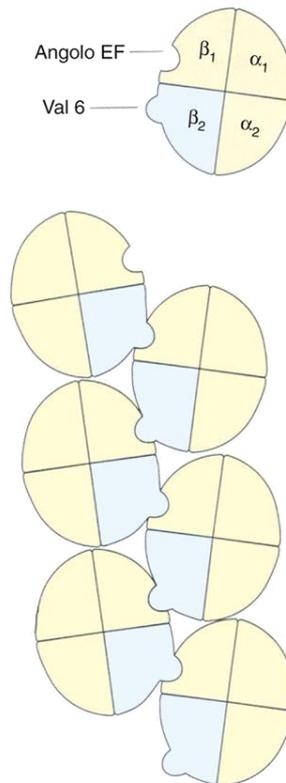
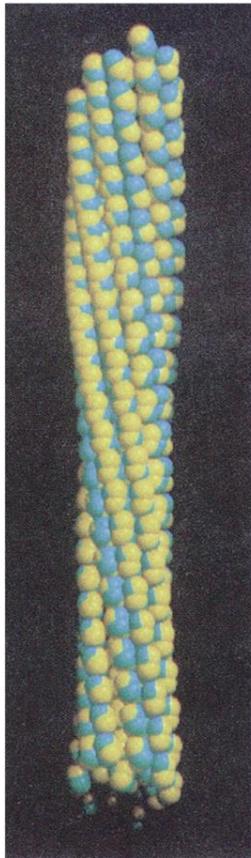
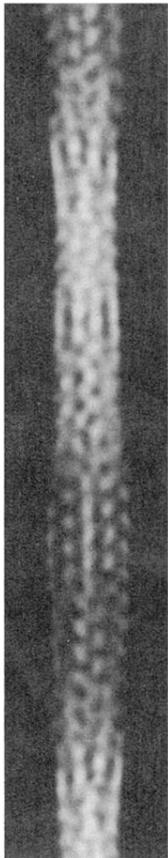
• Nel Fegato: Bilirubina è coniugata con acido glucuronico → secreta nell'INTESTINO con la Bile →→ urobilinogeno →→ **feci**

• parte dell'urobilinogeno viene riassorbito dal sangue e trasportato ai **RENI**, dove viene convertito in urobilina ed escreta con le **urine**

Patologie dell'Emoglobina- difetti qualitativi (1)

Anemia falciforme o *sickle cells*

Emoglobina S
un solo aminoacido mutato
(Glu β_6 \rightarrow Val)



Talassemie "difetti quantitativi"

Sono le malattie monogeniche piu' frequenti

assente o ridotta sintesi di catene globiniche

sintesi di catene globiniche non bilanciata

ridotta sintesi di emoglobina

globuli rossi ipocromici e microcitici

Patologie dell'Emoglobina - "difetti quantitativi" (2) es. **Talassemie**

- **β -talassemia**: mancata (β^0) o ridotta (β^+) sintesi delle catene β
 - Forma molto grave nell'omozigote (Morbo di Cooley)
 - Per compensazione, i pazienti esprimono la catena γ (persistenza ereditaria dell'Hb fetale)
 - Eccesso catene alpha che precipitano
- **α -talassemia**: mancata o ridotta sintesi delle catene α
 - Forma molto grave omozigote: produzione di β_4 (HbH) o γ_4 (Hb Bart), ma senza transizioni allosteriche né effetto Bohr.
HbH precipita, distruzione cellule mature