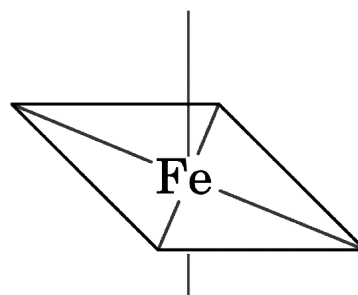


**Il ferro può formare sei
legami di coordinazione**

**4 con gli azoti dell'anello
tetrapirrolico**

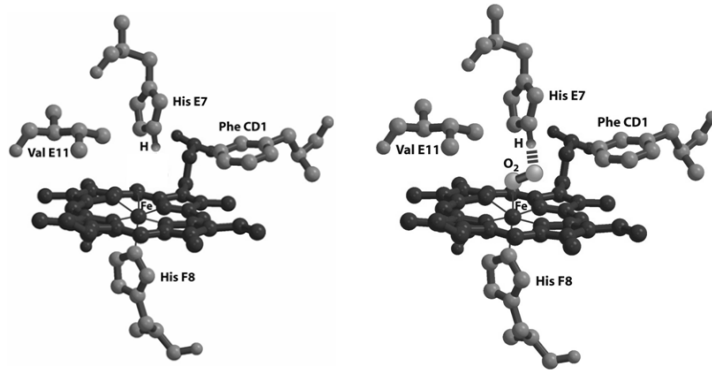
**2 perpendicolari al piano
dell'anello**



scaricato da www.sunhope.it

**Il legame di coordinazione è un particolare tipo
di legame covalente in cui una coppia di e^- viene
messa a disposizione da un solo atomo.**

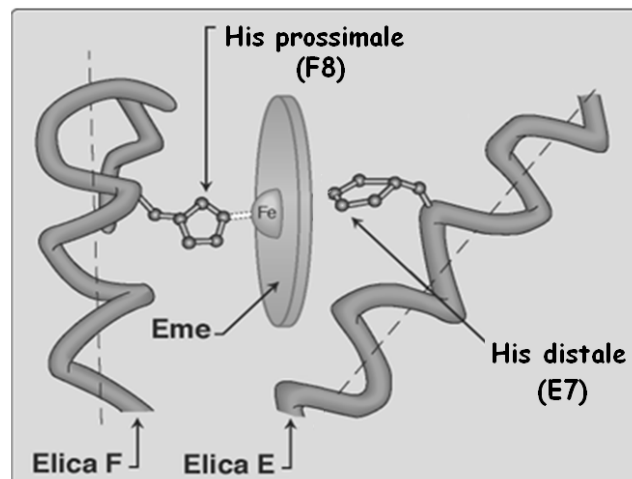
scaricato da www.sunhope.it



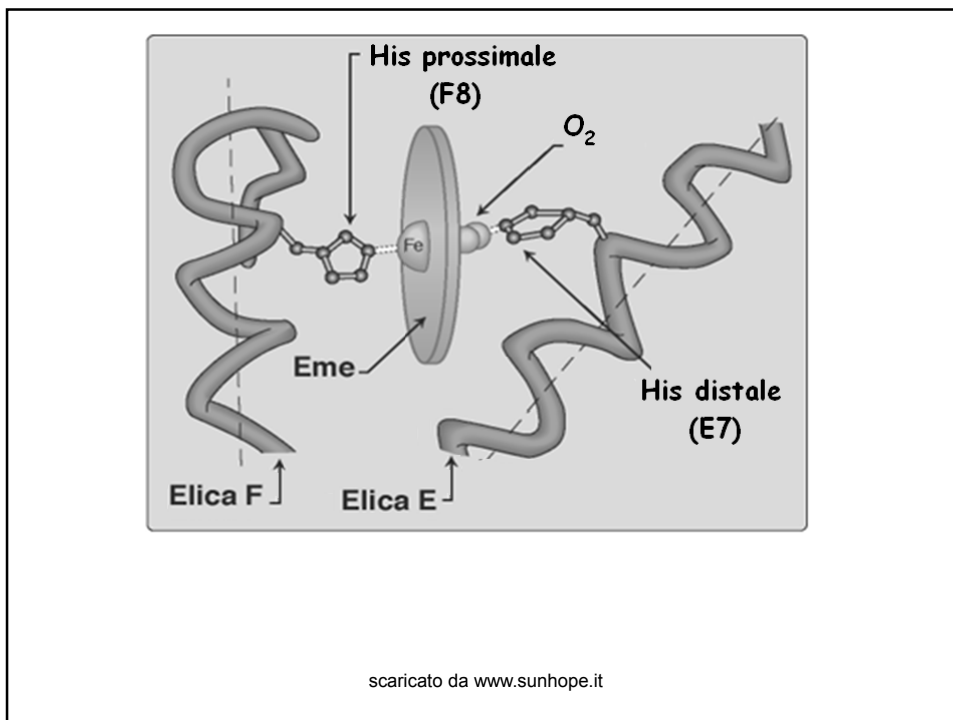
Il posizionamento dell'eme in una tasca idrofobica della globina (a parte His F8 e His E7)

- consente l'ossigenazione ($\text{Fe}-\text{O}_2$)
- impedisce l'ossidazione ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$)

scaricato da www.sunhope.it



scaricato da www.sunhope.it



FORMA	Fe	5a POS.	6a POS.
DEOSSI	+2	His F8	vuota (His E7)
OSSI	+2	His F8	O ₂
FERRI	+3	His F8	H ₂ O

scariato da www.sunhope.it

**Anche se in piccola parte avviene spontaneamente
l'ossidazione $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$
(vari farmaci, ad es. l'aspirina, la fanno aumentare).
Si forma così la metaemoglobina che non è più
in grado di legare l' O_2 e che in un individuo sano
non deve superare l'1-2%.**

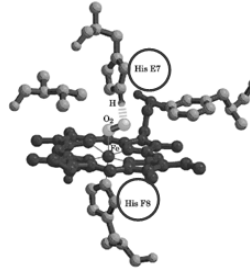
scaricato da www.sunhope.it

**L'azione di due metaemoglobina reductasi
(una NADH e l'altra NADPH-dipendente)
mantiene costantemente la quota di
meta-Hb intorno ai valori fisiologici.**

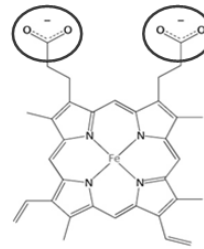
scaricato da www.sunhope.it

Rapporti eme-globina


Due legami di
coordinazione del Fe
(His F8 - His E7)





Due legami ionici tra
-COO⁻ dei propionili e
-NH₃⁺ di Lys/Arg



scaricato da www.sunhope.it

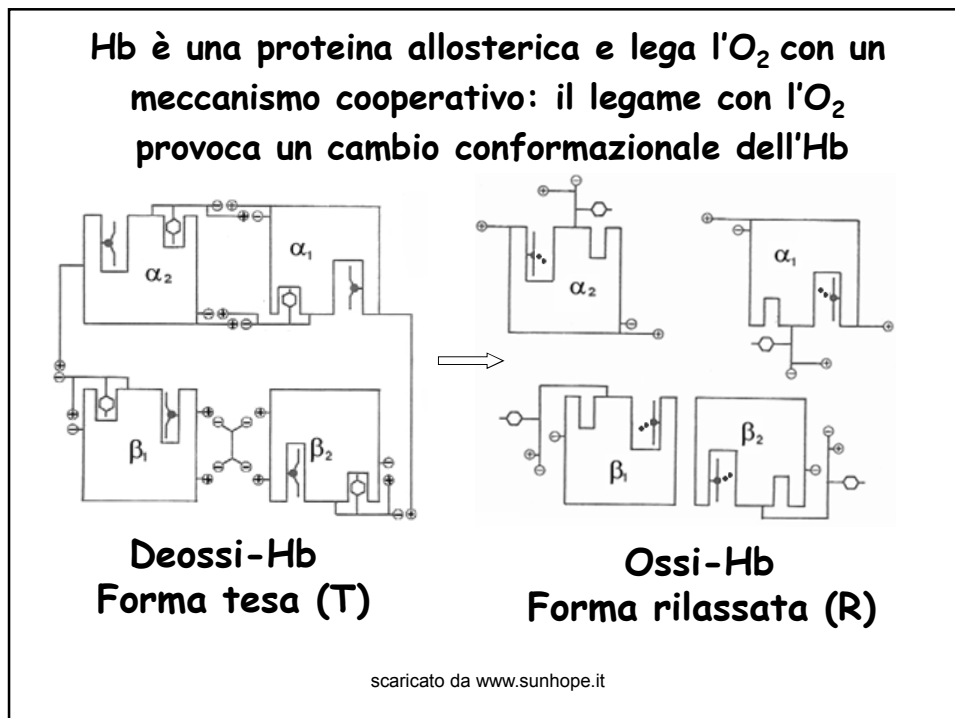
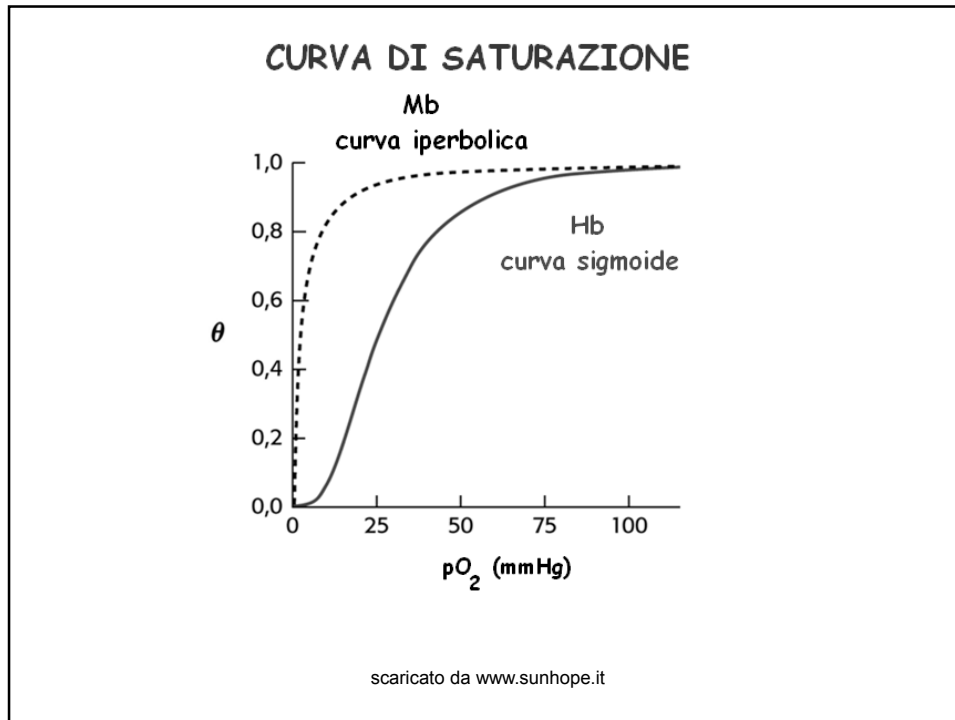
 The Nobel Prize in Chemistry
1962
"for their studies of the structures of globular proteins"

	
Max Ferdinand Perutz	John Cowdery Kendrew
⊕ 1/2 of the prize	⊕ 1/2 of the prize
MRC Laboratory of Molecular Biology Cambridge, United Kingdom	MRC Laboratory of Molecular Biology Cambridge, United Kingdom

Mediante studi di
analisi cristallografica
Perutz e Kendrew
riuscirono a chiarire:

- la struttura tridimensionale di Mb e Hb
- il meccanismo molecolare alla base della funzione dell'Hb.

scaricato da www.sunhope.it

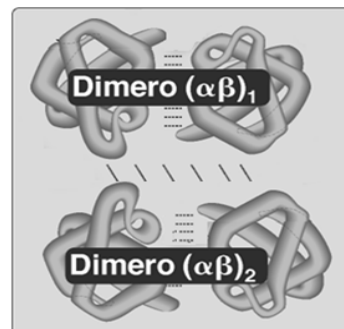


**La struttura quaternaria della deossi-Hb
è stabilizzata da tutta una serie di
interazioni non covalenti:**

- legami ionici
- legami idrogeno
- interazioni idrofobiche

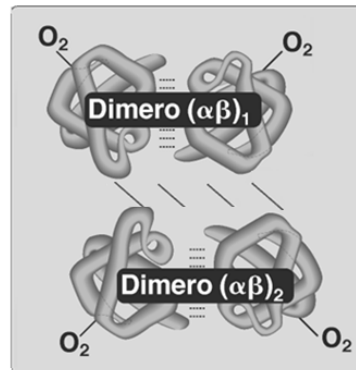
scaricato da www.sunhope.it

**Le interfacce $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_2\beta_2$
comprendono circa 30 aa e
sono caratterizzate da
interazioni abbastanza forti:
la denaturazione con l'urea
provoca la dissociazione del
tetramero nei dimeri $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_2\beta_2$.**

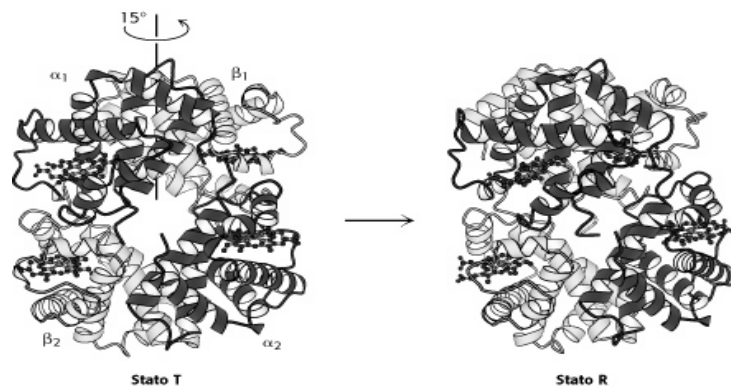


scaricato da www.sunhope.it

Le interfacce $\alpha_1\beta_2$ e $\alpha_2\beta_1$ comprendono 19 aa e sono caratterizzate dalla presenza, tra gli altri, di legami ionici che stabilizzano la forma T e si rompono nel corso dell'ossigenazione.

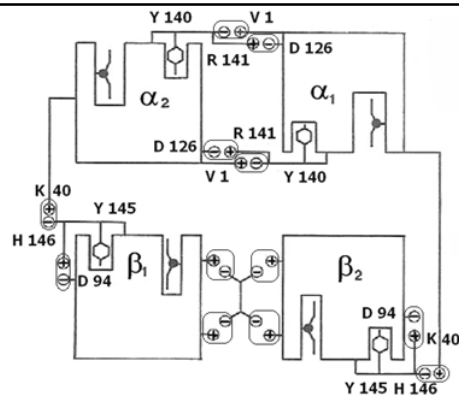


scaricato da www.sunhope.it



In seguito all'ossigenazione i dimeri $\alpha_1\beta_1$ ed $\alpha_2\beta_2$ ruotano di circa 15° uno rispetto all'altro.

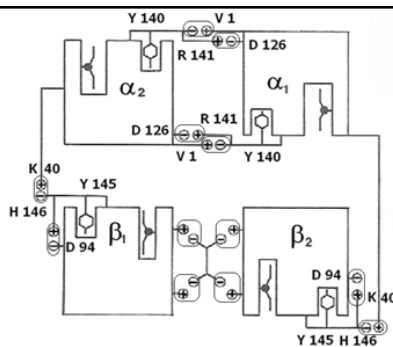
scaricato da www.sunhope.it



Stabilizzano la forma T:

- otto legami ionici (ponti salini)
- il legame con il BPG

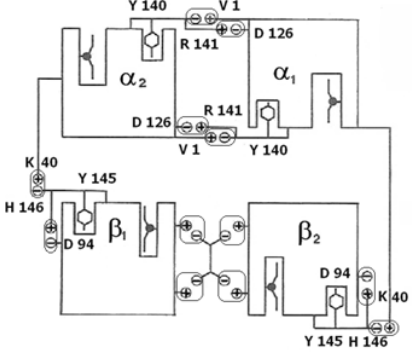
scaricato da www.sunhope.it



Nella forma T gli aa C-terminali di tutte le catene (Arg141- α e His146- β) sono uniti mediante legami ionici con le subunità vicine.

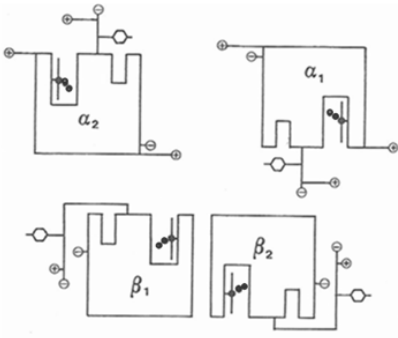
Il penultimo aa per tutte le catene è Tyr che nella forma T si trova in una tasca tra le eliche F ed H.

scaricato da www.sunhope.it



Arg 141 α_1/α_2 - + Val 1 α_2/α_1
 + - Asp 126 α_2/α_1
 His 146 β_1/β_2 - + Lys 40 α_2/α_1
 + - Asp 94 β_1/β_2

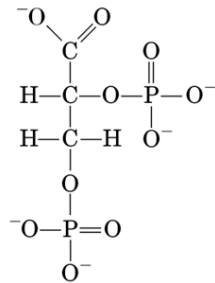
scaricato da www.sunhope.it



Nella ossi-Hb (R)

- ogni catena è libera di muovere le proprie estremità carbossiliche
- il BPG è stato espulso

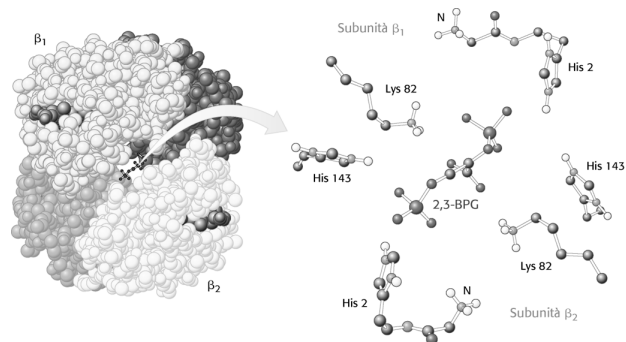
scaricato da www.sunhope.it



Il BPG è presente negli eritrociti ad una concentrazione uguale a quella dell'Hb (4-5 mM).

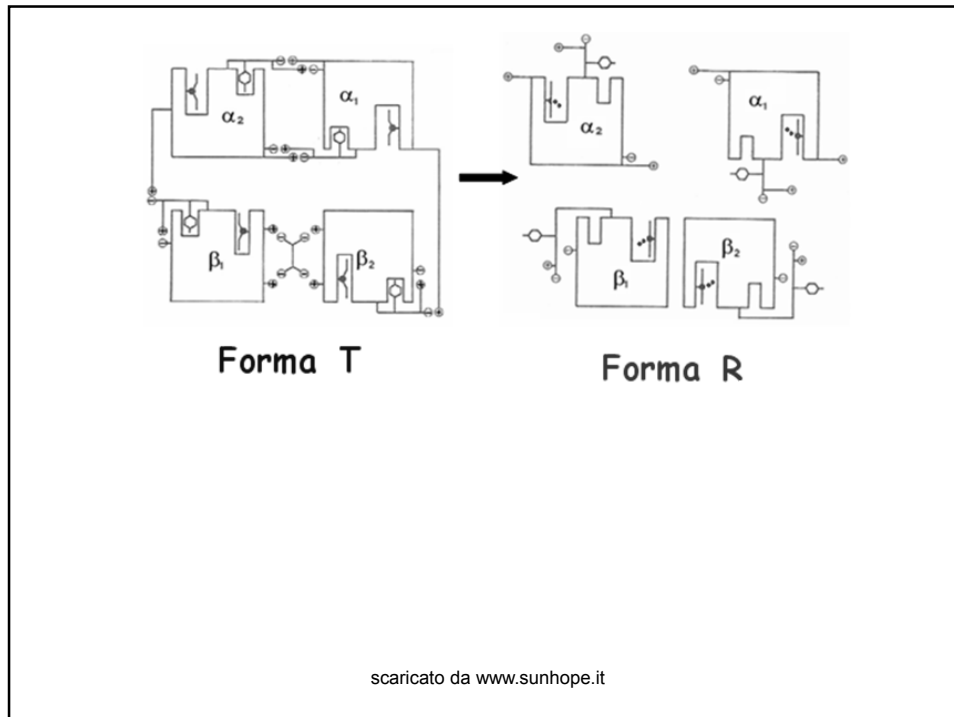
2,3 Bisfosfoglicerato

scaricato da www.sunhope.it



- con le sue 5 cariche negative interagisce con altrettante cariche positive delle catene β
- è situato tra le catene β e stabilizza la forma T

scaricato da www.sunhope.it



**Più di 20 anni prima di Perutz, Pauling
(Nobel per la Chimica nel 1954)
aveva analizzato le proprietà magnetiche dell'Hb
ed aveva intuito che una variazione a
livello del Fe è alla base del
cambio conformazionale che accompagna
l'ossigenazione dell'Hb.**

scaricato da www.sunhope.it

Deossi-Hb

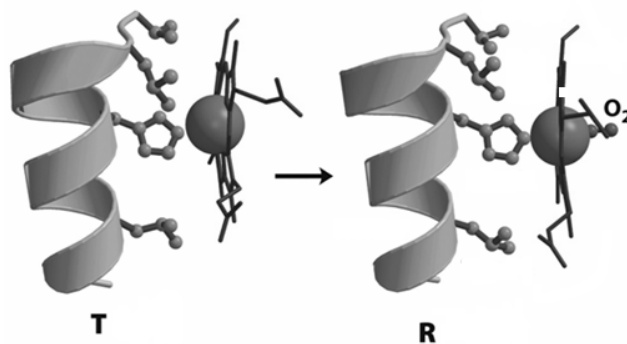
- cristalli -> scaglie esagonali
- paramagnetica (attratta da un magnete)
- possiede e^- spaiati (alto spin)

Ossi-Hb

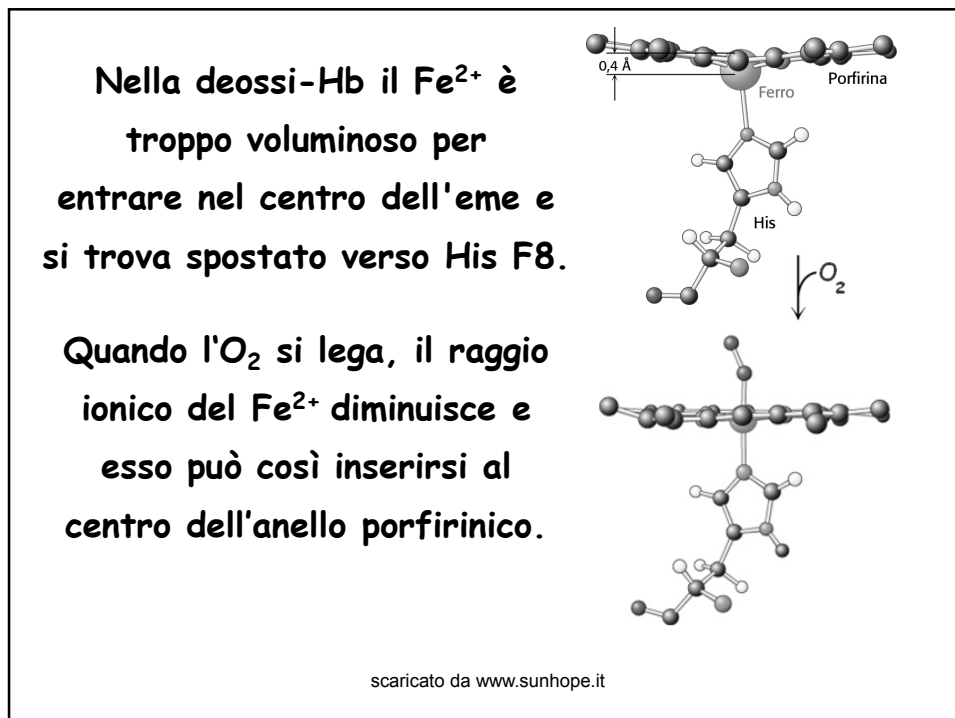
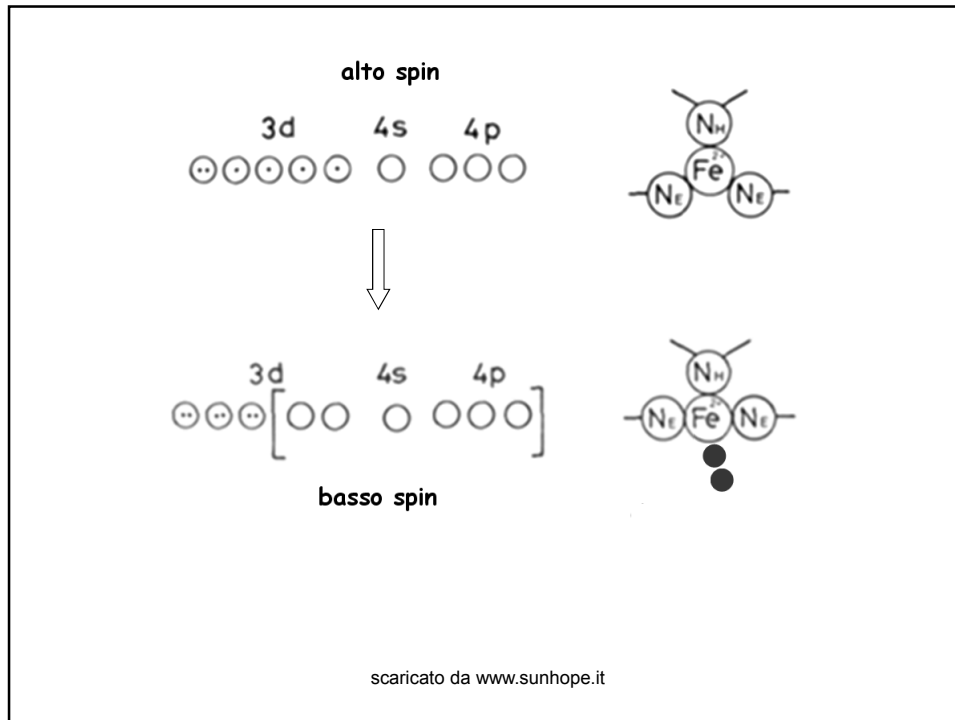
- cristalli aghiformi
- diamagnetica (respinta da un magnete)
- non possiede e^- spaiati (basso spin)

scaricato da www.sunhope.it

Il cambio conformazionale è indotto dal movimento del Fe durante l'ossigenazione



scaricato da www.sunhope.it



**Il ferro trascina con sé la His F8 e l'elica F:
la tasca tra le eliche F ed H si restringe,
la Tyr140 viene espulsa
e via via si rompono i legami ionici**

**Il piccolo movimento del Fe viene così amplificato
in un movimento di maggiore entità della globina.**

scaricato da www.sunhope.it