

BioInorganica

La chimica della vita coinvolge almeno **25** elementi.

Oltre agli elementi «*organici*» C, H, N e O, esistono altri 9 elementi che sono richiesti in quantità relativamente grandi chiamati **macronutrienti**: **Na, K, Mg, Ca, S, P, Cl, Si e Fe.**

Vi sono molti altri elementi richiesti in quantità piccole, **micronutrienti**: **V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, W, Se, F e I.**

Ruolo dei Metalli

- **Azione regolatrice** esercitata da Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+} . Il flusso di questi ioni attraverso le membrane delle cellule e altri strati limitrofi invia segnali che provocano l'inizio o la fine di processi metabolici
- Il **ruolo strutturale** del calcio nelle ossa e nei denti è ben noto, ma molte proteine devono la loro integrità strutturale alla presenza di ioni metallici che tengono insieme, e rendono rigide, alcune porzioni di queste grandi molecole, porzioni che, altrimenti, risulterebbe solo debolmente legate. Gli ioni metallici particolarmente noti per questa azione sono Ca^{2+} e Zn^{2+}

• Nei sistemi biologici esiste una enorme quantità di chimica basata sul trasferimento elettronico e la maggior parte di questo è dovuto fondamentalmente ad agenti di trasferimento elettronico contenenti metalli. Fra questi vi sono i **citocromi e ferredossine** (Fe) e un certo numero di «*proteine blu*» contenenti rame, come **azurrina, plastocianina, e stellacianina**.

Metalloenzimi e metallocoenzimi sono indispensabili per l'attività enzimatica, che dipende dalla presenza di ioni metallici sui siti attivi degli enzimi o in un coenzima chiave. Di questi ultimi, il più noto è la vitamina B12, che contiene cobalto. Fra i metalloenzimi importanti vi sono i **carbossipeptidasi e alcoldeidrogenasi** (Zn), **superossido desmutasi** (Cu, Zn), **ureasi** (Ni) e **citocromo P-450** (Fe).

• Tutte le forme di vita aerobica dipendono dai trasportatori di ossigeno, molecole che trasportano l'ossigeno dal punto di contatto (come i polmoni) ai tessuti, dove O₂ viene usato nei processi ossidativi per generare energia. Esistono tre tipi principali di trasportatori di ossigeno, e tutti contengono ioni metallici che forniscono i siti leganti per le molecole di O₂.

1. Emoglobine (Fe), trovate in tutti i mammiferi.
2. Emeritrine (Fe), trovate in vari invertebrati marini.
3. Emocianine (Cu), trovate negli artropodi e molluschi.

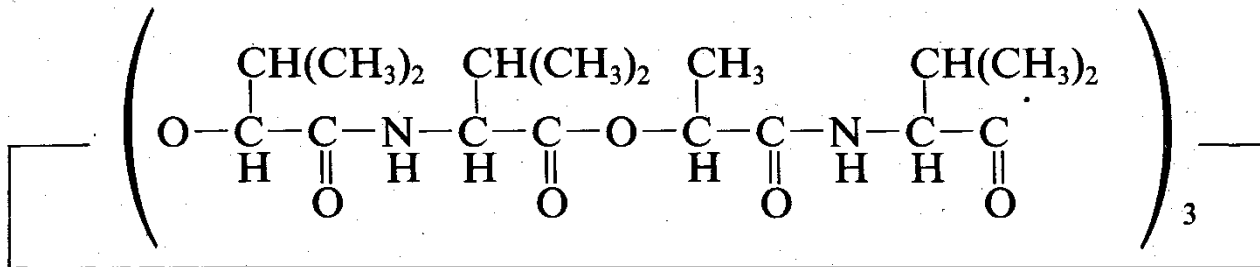
Metalli alcalini e alcalino terrosi

I metalli Na, K, Mg e Ca svolgono un ruolo vitale nei processi biologici.

Sodio e potassio

Le concentrazioni degli ioni Na^+ e K^+ e il loro bilanciamento (o rapporto) nelle varie parti di un organismo sono controllati da particolari agenti complessanti che “sequestrano e rilasciano gli ioni. Questi generalmente sono *cavitanti*, cioè molecole macrocicliche con al loro interno gruppi polari per legare gli ioni e all'esterno gruppi non polari (idrofobici) che non permettono ai cavitanti di trasportare ioni Na o K nelle parti periferiche delle cellule.

Un esempio è il ***dodecapeptide ciclico valinomicina***,



Per il Na il gradiente di concentrazione tra l'interno e l'esterno delle cellule animali deve essere circa 10 e 30 per il K . Per mantenere invariati questi bilanciamenti è necessaria energia e quando questi cambiano bruscamente, si creano potenziali elettrici responsabili della trasmissione degli impulsi nervosi.

Calcio

Il calcio svolge una molteplicità di ruoli, il più ovvio è quello inerente la parte strutturale, come denti, ossa, conchiglie, e altri meno noti depositi ricchi di calcio. È importante notare che nessuno di questi materiali biologici calciferi è un «minerale» inerte. Nelle ossa, per esempio, anche se composte principalmente da fosfato e carbonato di calcio, si ha un continuo processo di deposizione e riassorbimento, regolato da azioni ormonali controllate. La forma del fosfato di calcio che si trova nelle ossa e denti ha la stessa composizione del minerale apatite, $Ca_{10}(PO_4)_6X_2$, dove X rappresenta F, Cl, o OH o miscele di questi.

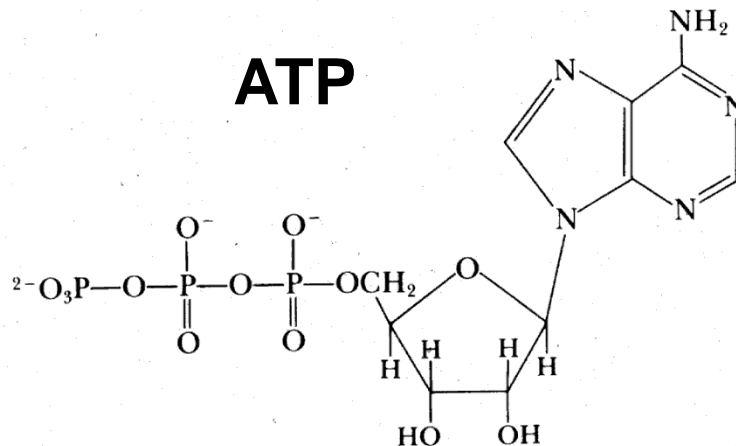
Il calcio è essenziale per l'azione degli enzimi extracellulari e partecipa a molti processi regolatori.

Generalmente si trova complessato con i gruppi carbossilici presenti nelle catene laterali delle proteine.

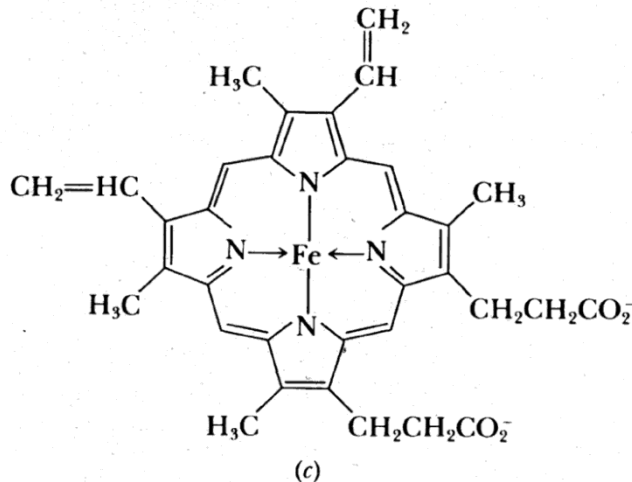
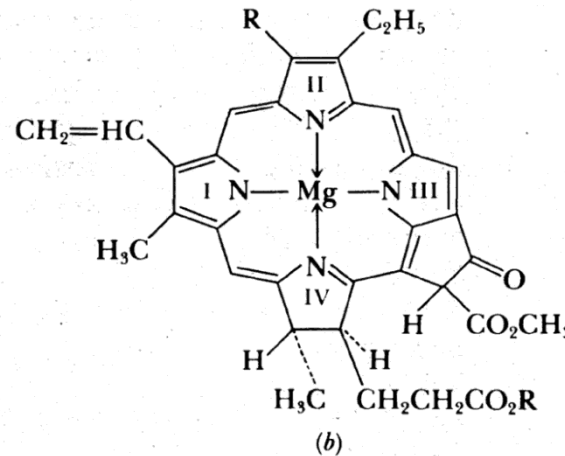
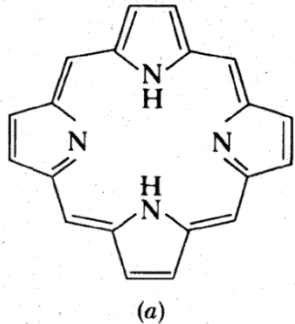
Magnesio

Il magnesio, a causa dell'alto rapporto carica-raggio e la conseguente forte idratazione (come $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]_2$), gioca ruoli biologici che sono molto diversi da quelli del calcio.

- Uno dei ruoli maggiori è quello di agire da contro-ione dei gruppi carichi negativamente ROPO_3H presenti nei nucleotidi e polinucleotidi.
- Lo ione Mg^{2+} partecipa alla stabilizzazione della struttura tridimensionale degli acidi ribonucleico (RNA) e deossiribonucleico (DNA) ed è quindi di importanza cruciale per il corretto funzionamento del sistema genetico.
- Forma complessi 1:1 con l'**ADP** (adenosina difosfato) e con l'**ATP** (adenosina trifosfato).
- Il magnesio ha anche un ruolo unico nel regno vegetale costituendo l'atomo centrale della clorofilla.



Metalloporfirine



Uno dei più importanti modi nei quali gli ioni metallici sono interessati, è nei complessi con un tipo di legante macrociclico chiamato **porfirina**.

Le **porfirine** sono derivati della **porfina**, e differiscono da essa per la sistemazione dei sostituenti nelle zone periferiche.

I due più importanti complessi metallici delle porfirine sono la **clorofilla** e l'**eme**.

Nei complessi, gli atomi H più interni sono stati sostituiti con ioni metallici.

(a) *Molecola prototipo della porfina.*

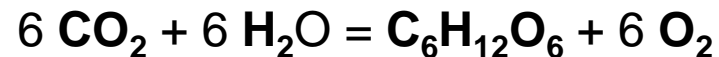
(b) *Una delle molecole della clorofilla.*

(c) *Il gruppo eme*

Clorofilla

Esistono molte molecole di clorofilla simili, ma non identiche, dovuto alla modifica del sistema **porfinico** di base.

La fotosintesi è una sequenza complessa di processi nei quali l'energia solare viene prima assorbita e quindi usata (in una serie di reazioni redox, alcune delle quali procedono al buio) per realizzare il processo totale della combinazione dell'acqua con il biossido di carbonio per dare glucosio; contemporaneamente viene liberato ossigeno molecolare:



La funzione delle molecole di clorofilla è di assorbire fotoni nella parte rossa dello spettro visibile (vicino a 700 nm) e passare questa energia di eccitazione ad altre specie interessate nella reazione a catena. La capacità di assorbire la luce è dovuta alla struttura coniugata.

RUOLO DELLO IONE MAGNESIO



Rende l'intera molecola rigida così che l'energia non possa essere persa troppo facilmente per via termica, cioè, degradata a causa delle vibrazioni della molecola.

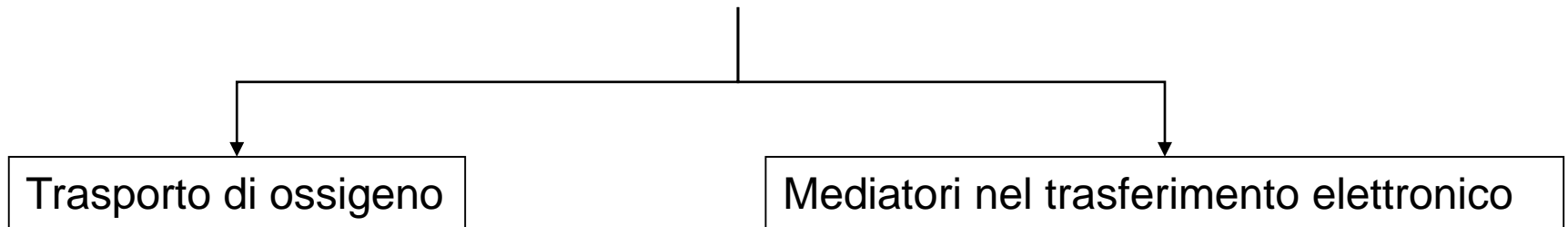
Esalta la velocità alla quale lo stato eccitato singoletto, di vita breve, inizialmente formato per assorbimento del fotone, viene trasferito nel corrispondente stato tripletto che, avendo un tempo di vita più lungo, è quindi in grado di trasferire la sua energia di eccitazione al sistema redox.

*In uno stadio che precede la sequenza del trasferimento elettronico che, alla fine, porta alla liberazione di ossigeno molecolare, un complesso del Mn , di composizione sconosciuta, sopporta le reazioni redox reversibili. Nei diversi stadi del processo, possono partecipare sostanze contenenti Fe , chiamate **citocromi** e **ferredossine** e una sostanza contenente Cu chiamata **plastocianina**. Pertanto, la fotosintesi richiede la presenza di complessi di non meno di quattro elementi metallici.*

PROTEINE-EME

Il Fe è il più diffuso dei metalli di transizione presenti nei sistemi viventi.

Principali funzioni dei composti contenenti Fe



Il gruppo **eme** funziona sempre in intima associazione con una molecola di proteina. Le proteine-eme principali sono:

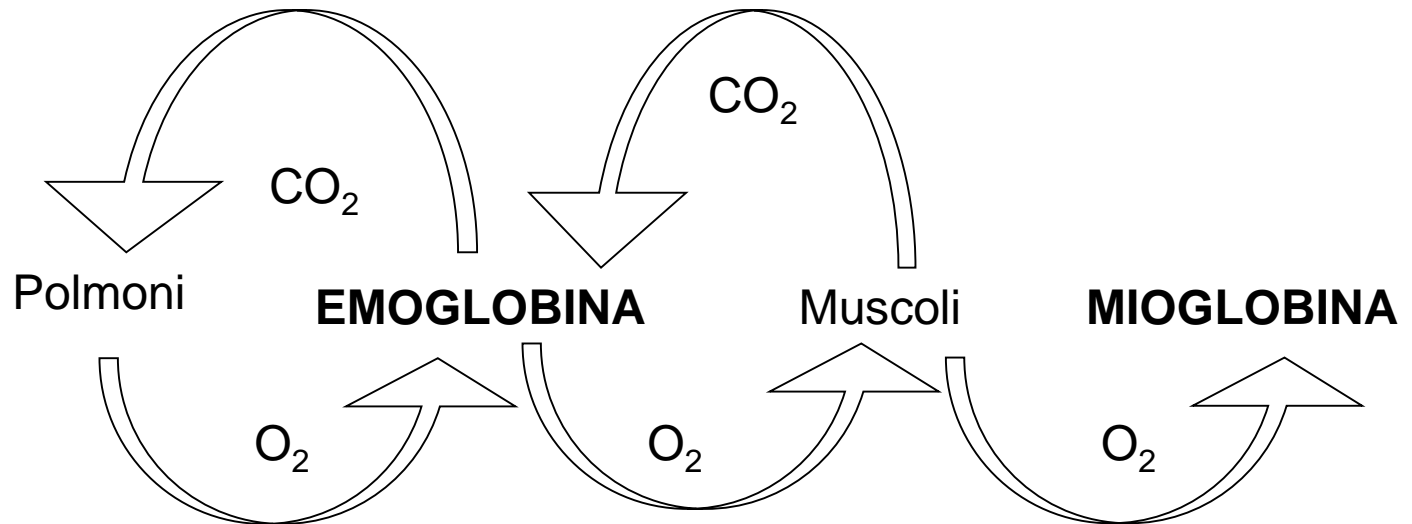
1. Emoglobine
2. Mioglobine
3. Citocromi
4. Enzimi (catalasi e perossidasi)

Emoglobina (Hb) e Mioglobina (Mb)

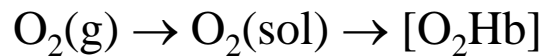
Funzioni dell'emoglobina :

(1) Lega molecole di ossigeno agli atomi di ferro contenuti e le trasporta dai polmoni ai muscoli, dove esse vengono trasferite alle molecole di mioglobina. Queste immagazzinano l'ossigeno fino a quando esso non è richiesto per l'azione metabolica.

(2) Usando alcuni gruppi amminici, lega il biossido di carbonio e lo riporta indietro ai polmoni.



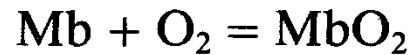
Nell'emoglobina e mioglobina il gruppo eme è attaccato alla proteina attraverso un atomo di azoto istidinico coordinato,



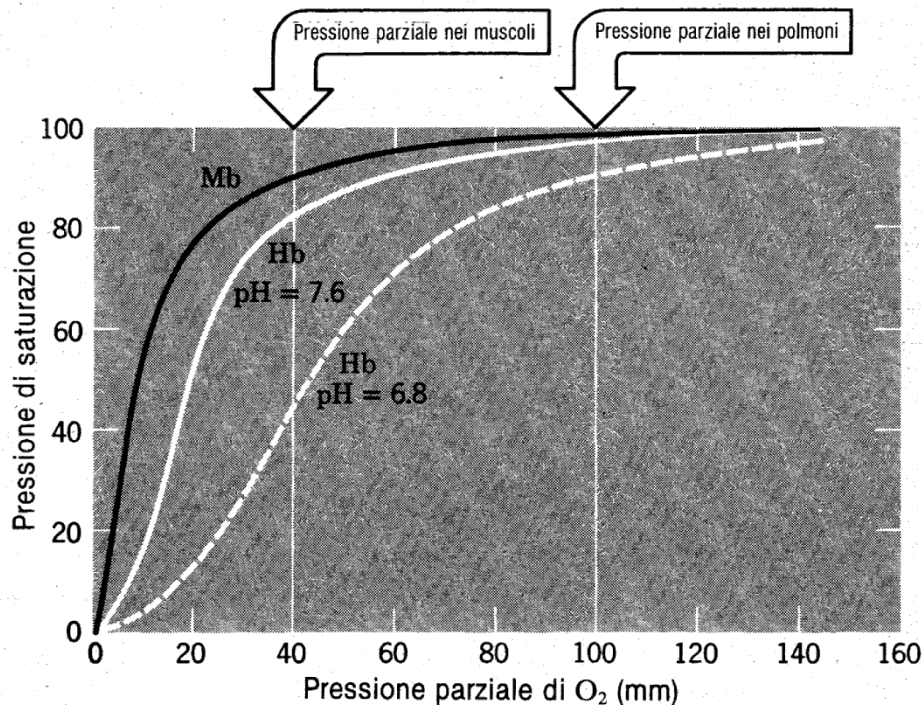
Le reazioni di scambio gassoso sono rese possibili dalla presenza di ioni ferro(II) (ioni ferrosi - Fe^{2+}) in ogni gruppo eme. Questo cofattore lega l'ossigeno durante il passaggio del sangue nei polmoni, e lo cede successivamente ai tessuti nella circolazione periferica. Il passaggio dell' O_2 avviene perché i legami con l'**eme** sono labili e perché, nei tessuti, viene prodotto **CO_2** , gas che abbassa il **pH** riducendo l'affinità tra emoglobina e ossigeno (effetto Bohr). Il valore di saturazione dell' O_2 nell'emoglobina è influenzato dalla pressione parziale dell' O_2 che con legame cooperativo aumenta l'affinità dell'emoglobina verso O_2 in risposta ad un aumento della quantità di ossigeno, per cui l'emoglobina cambia conformazione passando da uno stato conformazionale a bassa affinità, definito Stato **T (teso)** ad uno ad alta affinità per l'ossigeno, definito Stato **R (rilasciato)** Ciò si verifica a livello alveolare e permette la cattura dell'ossigeno da parte dell'emoglobina, mentre il contrario succede a livello periferico dove l'emoglobina passa dallo stato **R** allo stato **T** rilasciando l'ossigeno ai tessuti che possono così assumerlo per utilizzarlo (redox).

Meccanismo di azione

L'emoglobina (**Hb**) non è semplicemente un contenitore passivo dell'ossigeno ma una complessa macchina molecolare. Questo può essere apprezzato confrontando la sua affinità per O_2 con quella della mioglobina (**Mb**). Per la mioglobina abbiamo il seguente semplice equilibrio:



$$K = \frac{[MbO_2]}{[Mb][O_2]}$$





Se f rappresenta la frazione di molecole di mioglobina che portano l'ossigeno e P la pressione parziale dell'ossigeno all'equilibrio, allora

$$K = \frac{f}{(1-f)P} \quad \text{e} \quad f = \frac{KP}{1 + KP}$$

Questa è l'equazione della curva iperbolica indicata con Mb e riportata nella figura. L'emoglobina, con le sue quattro sottounità, si comporta maggiormente da complesso ed approssimativamente segue l'equazione

$$f = \frac{KP^n}{1 + KP^n} \quad n \approx 2.8$$

dove l'esatto valore di n dipende dal pH.

Ad alte pressioni di O_2 , la capacità di Hb di catturare O_2 è paragonabile a quella di Mb. A pressioni più basse, che prevalgono nei muscoli, la sua capacità risulta minore, trasferendo quindi il suo ossigeno a Mb.

La necessità di O_2 risulterà maggiore nei tessuti che hanno già consumato ossigeno producendo, simultaneamente, CO_2 . La CO_2 abbassa il pH, e questo causa una maggiore capacità di Hb a cedere ossigeno a Mb (**effetto Bohr**)

Citocromi

•Questi si trovano sia nelle piante sia negli animali, e funzionano da trasportatori di elettroni. Essi accettano un elettrone da un agente riducente leggermente migliore e lo passano a un agente ossidante leggermente migliore. Nei citocromi, il ferro eme è coordinato con un atomo di azoto di un anello imidazolico da un lato del piano della porfirina, e con un atomo di zolfo di un residuo metioninico presente in un'altra parte dello scheletro proteico dall'altro. Pertanto risulta bloccata la capacità potenziale dell'eme presente nei citocromi di trasportare ossigeno.

Enzima citocromo P-450

•Questo è un particolare tipo di citocromo che funziona come un enzima, catalizzando, insieme ad altre, l'ossidazione dei legami C—H a gruppi C—OH. Uno stadio importante è la formazione di un intermedio FeO contenente sia ferro(IV) sia ferro(V).

Catalasi

•Queste emeproteine catalizzano la decomposizione di perossidi secondo l'equazione: $2 \text{H}_2\text{O}_2 = 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Perossidasi

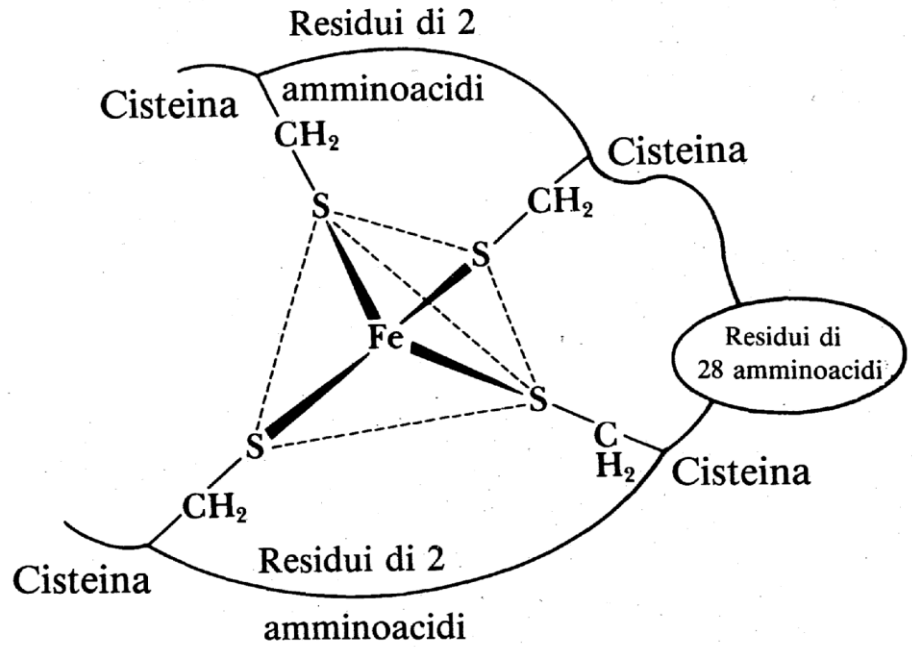
•Questi catalizzano l'ossidazione di numerosi composti con perossido di idrogeno o con perossidi organici ROOH.

Proteine FERRO-SOLFO

Queste sono proteine che contengono atomi di ferro funzionali fortemente legati, ma non porfirine, partecipano alle sequenze di trasferimento elettronico. Gli atomi di ferro sono legati tramite atomi di zolfo.

Rubredossine

Queste si trovano nei batteri anaerobici dove si pensa partecipino alle reazioni redox biologiche. Esse sono proteine con pesi molecolari relativamente bassi (circa 6000), e solitamente contengono solamente un atomo di ferro. L'atomo di ferro normalmente è nello stato di ossidazione III ed circondato da atomi di zolfo, appartenenti alla cisteina, che costituiscono un tetraedro distorto. Quando Fe(III) viene ridotto a Fe(II), si ha un leggero (0.05 Å) aumento delle distanze Fe—S, ma la coordinazione tetraedrica viene praticamente mantenuta. Il ferro è nello stato ad alto spin in entrambi gli stati di ossidazione.

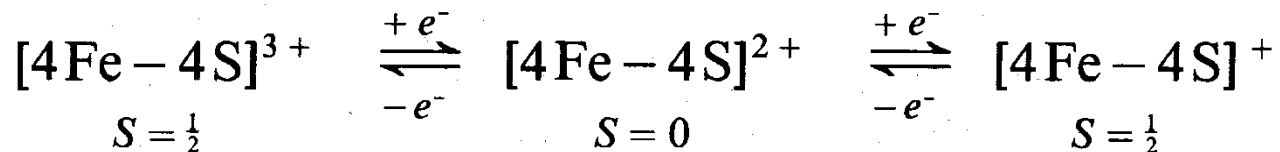


Ferredossine e proteine del ferro ad alto potenziale

Esistono anche proteine relativamente piccole (6000-12000) che contengono centri redox ferro-zolfo. La differenza con la rubredossina è che, in questo caso, i centri redox sono cluster di due, tre, o quattro atomi di ferro, ciascuno con un eguale numero di atomi di zolfo (cosiddetto zolfo inorganico).

Il cluster contenente due atomi di ferro, completo degli atomi di zolfo della cisteina, può essere descritto come due FeS_4 con uno spigolo in comune. In modo conveniente, i due cluster del ferro possono essere rappresentati come $[\text{2Fe} - \text{2S}]^{n+}$. I cluster con quattro atomi di ferro $[\text{4Fe} - \text{4S}]^{n+}$ sono più comuni di quelli con due atomi di ferro.

Meccanismo Redox



Metalloenzimi

Gli enzimi sono grosse molecole proteiche costruite in modo tale da poter legare almeno un reagente (chiamato substrato) e catalizzare una reazione biochimica importante.

Essi sono estremamente efficienti come catalizzatori, tipicamente aumentano la velocità di 10^6 volte o più in confronto alla velocità della reazione non catalizzata. Di solito sono anche altamente specifici, catalizzando solamente una, o alcune, reazione piuttosto che tutte quelle appartenenti a una certa classe.

Alcuni enzimi, nella loro struttura, incorporano uno o più atomi metallici. Lo ione metallico non partecipa semplicemente durante il tempo di esistenza del complesso enzima-substrato, ma è una parte permanente dell'enzima.

L'atomo metallico, o almeno uno degli atomi metallici quando ne è presente più di uno, si trova molto vicino, o sopra, il sito attivo (il posto del legame fra reagente e substrato) e gioca un ruolo significativo nell'attività dell'enzima.

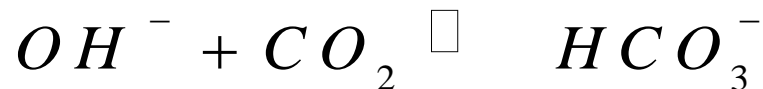
Tali enzimi sono chiamati **metalloenzimi**, e ne sono stati identificati almeno 80. Nei metalloenzimi sono stati trovati, più frequentemente, i seguenti metalli, particolarmente gli ultimi tre: Mo, Ca, Mn, Fe, Cu, e Zn. Anche se Co^{2+} può sostituire Zn^{2+} nei metalloenzimi, conservando e anche esaltando l'attività, negli enzimi naturali la presenza di Co^{2+} è rara.

Metalloenzimi dello zinco

Ne sono noti circa 25. Due dei più importanti, o almeno i più studiati, sono:

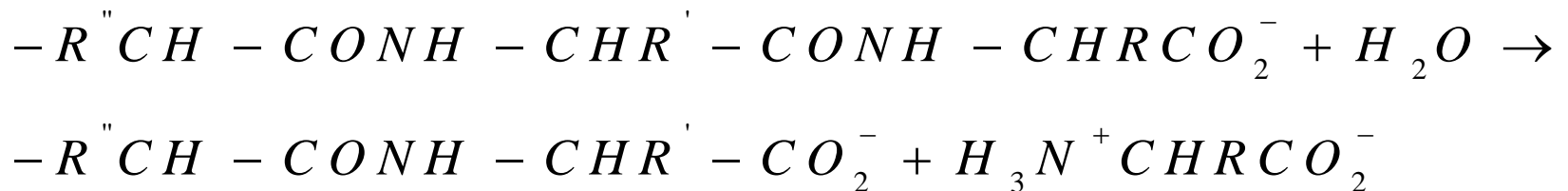
Anidrasi Carbonica (PM=30000; 1 Zn)

Questo enzima, che si trova nelle cellule rosse del sangue, catalizza la disidratazione dello ione bicarbonato e la idratazione di CO₂:

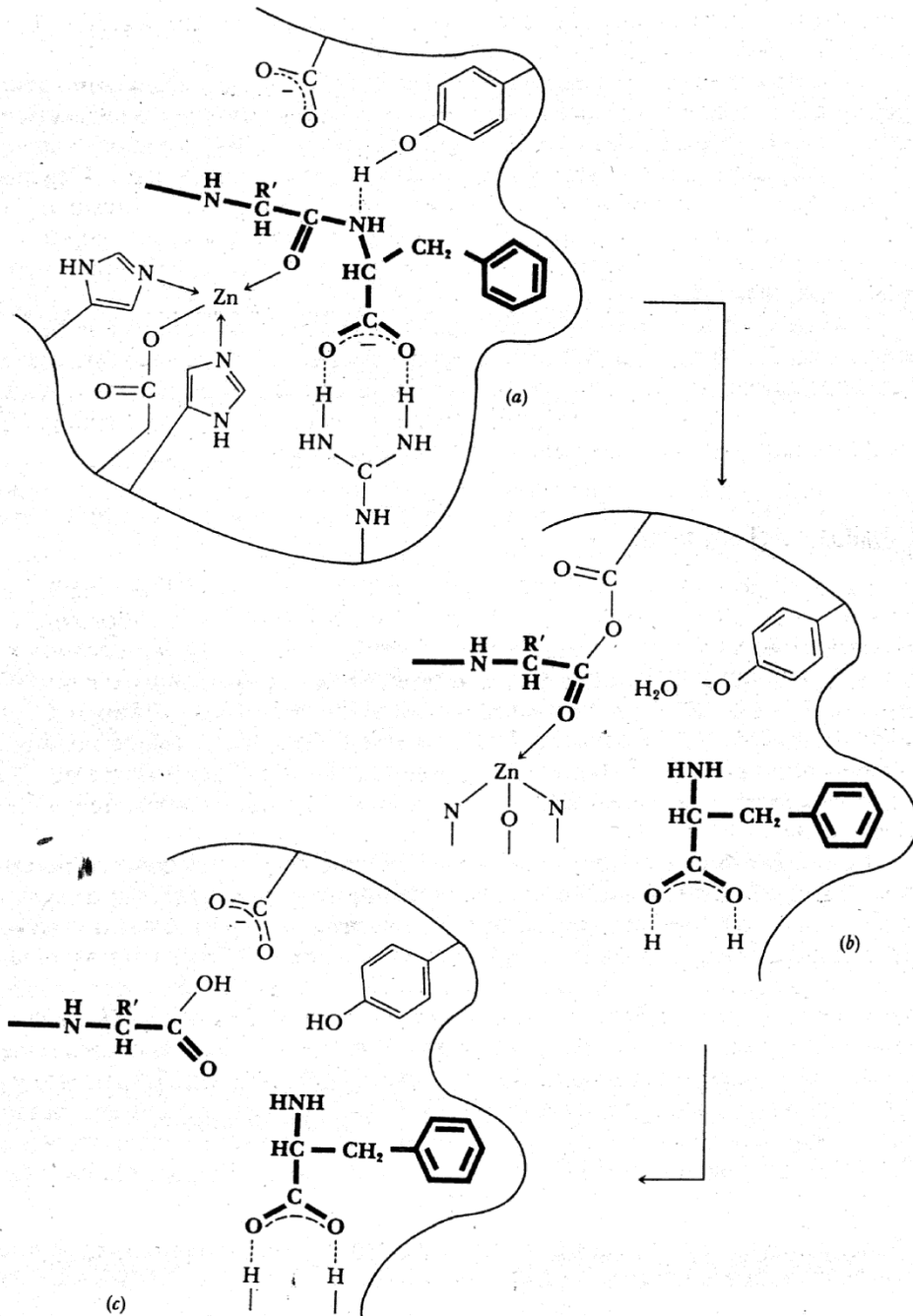


Carbossipeptidase (PM=34300; 1 Zn)

Questo enzima, che si trova nel pancreas dei mammiferi, catalizza l'idrolisi del legame peptidico a carbossile terminale di una catena peptidica:



Meccanismo



Una proposta del modo di legarsi del substrato nella carbossipeptidasi. Il substrato è indicato con le linee e la stampa in grassetto. La linea curva schematicamente definisce la «superficie» della molecola dell'enzima. (b) Un possibile primo stadio del meccanismo, nel quale una catena laterale carbossilica attacca l'atomo di carbonio carbonilico, formando un'anidride. (c) Stadi seguenti del meccanismo proposto, inclusa l'idrolisi dell'anidride intermedia e la dissociazione dei prodotti dal sito attivo.

Metalloenzimi del rame

Di questi ne sono stati isolati più di 20, ma in nessun caso è stata capita la struttura o la funzione. Gli enzimi del rame principalmente si comportano da ossidasi, cioè, catalizzano le ossidazioni. Esempi sono:

- (1) **Acido ascorbatoossidasi** ($PM = 140\ 000$; $8\ Cu$), che è abbastanza diffuso nelle piante e nei microorganismi. Esso catalizza l'ossidazione dell'acido ascorbico (vitamina C) a deidroascorbico.
- (2) **Citocromoossidasi**, ultimo accettore elettronico nel meccanismo ossidativo del mitocondrio. Questo enzima contiene anche eme.
- (3) Varie **tirosinasi**, che catalizzano la formazione di pigmenti (melanine) nelle piante e animali.

In molti animali inferiori, come granchi e lumache, la molecola trasportatrice di ossigeno è una **emocianina**, una proteina contenente rame, che a dispetto del nome non contiene gruppi eme. Le **emocianine** rappresentano il terzo sistema in natura (insieme alle **emoglobine** ed **emeritrine**) in grado di trasportare ossigeno dai punti dove viene preso a quelli, nei tessuti, dove è necessario. Analogamente all'emoglobina, le emocianine nella molecola completa contengono molte subunità e, quindi, nel legare l'ossigeno, presentano un'azione congiunta. I siti attivi sono costituiti da due atomi di rame (circa $3.8\ \text{Å}$ lontani) che congiuntamente legano una molecola di O_2 . Il modo con cui essi fanno questo apparentemente coinvolge la conversione del deossicentro incolore $Cu^I \cdots Cu^{II}$, nel ponte perossido $Cu^I - O - O - Cu^{II}$, che è di colore blu lucente.