

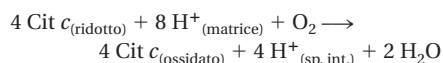
La citocromo c ossidasi è il bersaglio di sostanze estremamente velenose come il cianuro e il monossido di carbonio

Lo **ione cianuro** è uno dei veleni più potenti con azione estremamente rapida. L'inalazione di acido cianidrico gassoso o l'ingestione di un suo sale, per esempio cianuro di potassio, causano una rapida, forte e irreversibile inibizione della catena respiratoria mitocondriale, agendo a livello della **citocromo c ossidasi**. Il cianuro si lega allo ione Fe^{2+} del citocromo a, a_3 che fa parte del complesso della citocromo c ossidasi, impedendone il legame con l'ossigeno. La citocromo ossidasi è un complesso dimerico di 13 catene polipeptidiche negli eucarioti contenente anche tre atomi di rame complessati con gruppi $-SH$ di residui di cisteina. Il complesso fa parte della membrana mitocondriale interna, dove catalizza la tappa conclusiva della catena di trasporto degli elettroni.

Normalmente la citocromo ossidasi (**complesso IV** della catena respiratoria) interagisce con il citocromo c presente nello spazio intermembrana, un'altra proteina contenente uno ione Fe che può ossidarsi e ridursi reversibilmente, e con l'os-

sigeno molecolare dalla parte della matrice mitocondriale. Il complesso risultante trasferisce un elettrone dallo ione Fe^{2+} del citocromo c (che così si ossida per venire nuovamente ridotto dalla reazione a monte della catena respiratoria) a uno ione Fe^{3+} del complesso citocromo a, a_3 della citocromo ossidasi e da qui su un atomo della molecola di ossigeno. Questo trasferimento avviene quattro volte per ogni molecola di ossigeno presente nel complesso che, legando anche quattro protoni presenti nella matrice, forma due molecole di acqua, il prodotto finale della via metabolica (figura 1). La reazione è accoppiata al pompaggio di altri quattro protoni nello spazio intermembrana, contribuendo così alla generazione del gradiente elettrochimico utilizzato per produrre ATP.

L'intera reazione catalizzata può essere così schematizzata:



L'effetto del cianuro è quello di bloccare la

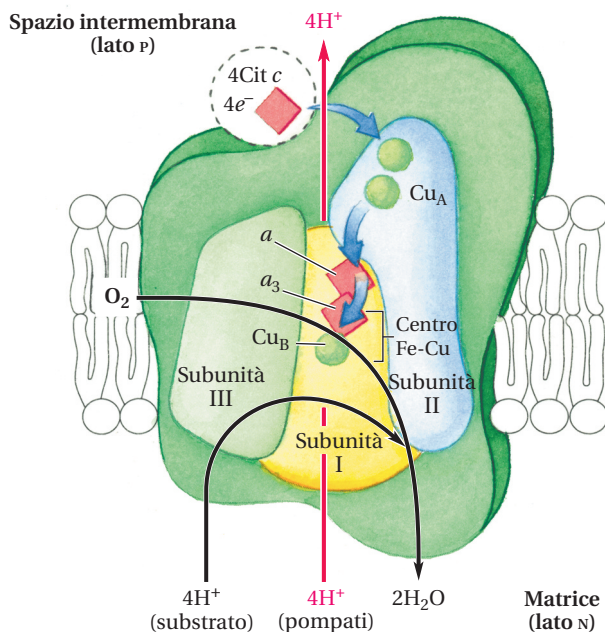


Figura 1 Il percorso degli elettroni attraverso i vari componenti della citocromo c ossidasi. I, III e II indicano i tre costituenti proteici del complesso che partecipano direttamente al trasporto degli elettroni.

catena respiratoria e quindi la respirazione cellulare con l'immediata caduta della produzione di ATP; questa colpisce molto rapidamente le cellule nervose, in particolare quelle del sistema nervoso centrale, che prima delle altre vanno incontro a morte. La rapidità d'azione del cianuro richiede un pronto intervento per evitare la morte. Questo consiste nella somministrazione di **nitriti**, sali dell'acido nitroso che ossidano il ferro dell'emoglobina a Fe^{3+} , trasformandosi in nitrati e trasformando l'emoglobina in *metemoglobina* (figura 2). Questa è incapace di agire da trasportatore dell'ossigeno, ma compete con i citocromi a, a_3 per il cianuro formando un complesso metemoglobina-cianuro che impedisce al veleno di arrestare la catena respiratoria. Un altro intervento consiste nella somministrazione di **tiosolfato**, una sostanza che reagisce con il cianuro formando tiocianato, non tossico, in una reazione catalizzata dall'enzima *rodanasi*.

Come il cianuro, anche il **monossido di carbonio** (CO) si combina con la citocromo c ossidasi, inattivandola e bloccando sia l'intera catena respiratoria sia la produzione di ATP; l'interazione avviene a livello del Fe^{2+} del citocromo a, a_3 . Il CO è un gas incolore e inodore che si produce quando combustibili organici vengono bruciati in carenza di ossigeno come avviene, per esempio, nel caso di bracieri, stufe o camini con tiraggio inadeguato o funzionanti in luoghi chiusi e privi di ricambio d'aria. Tuttavia il principale effetto tossico del CO è legato alla sua capacità di coordinarsi al Fe^{2+} dell'emoglobina al posto dell'ossigeno e con mag-

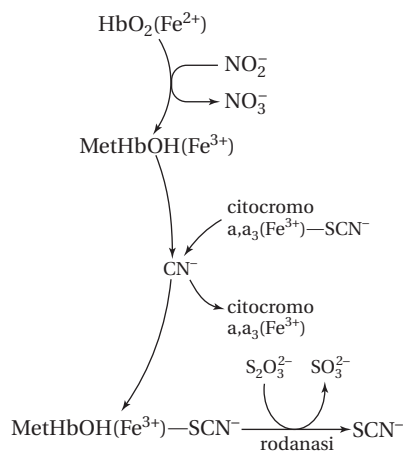


Figura 2 Schema del meccanismo dell'azione detossificante dei nitriti nei confronti del cianuro.

giore affinità di questo (oltre 250 volte superiore), contribuendo ulteriormente al blocco della respirazione cellulare oltre che di quella polmonare. Gli effetti mortali di basse quantità di CO nell'aria si possono spiegare considerando che quando il CO lega anche soltanto due delle quattro subunità dell'emoglobina, aumenta considerevolmente l'affinità delle altre due per l' O_2 , il che impedisce loro di liberare quest'ultimo nei tessuti. Queste azioni, insieme al fatto che la sua presenza nell'ambiente non è immediatamente rivelabile, spiegano l'estrema tossicità anche di bassi livelli di questo composto, che è la causa di oltre la metà di tutte le morti per avvelenamento nel mondo.