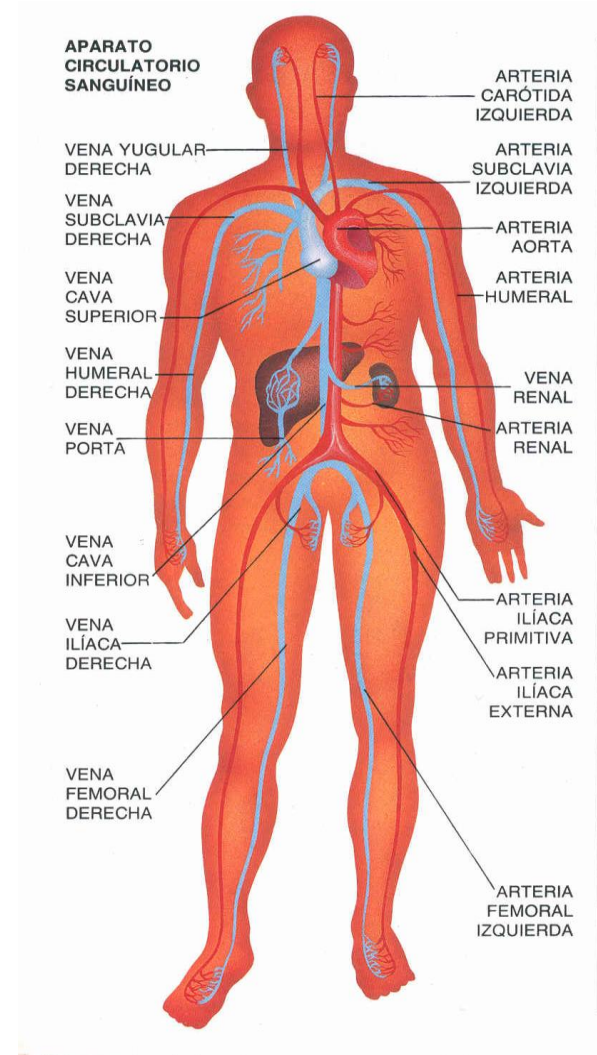


Hemoglobina y Mioglobina



Como transportamos el Oxigeno a los tejidos

- A través de proteínas asociadas a metales de transición como el hierro y el cobre.

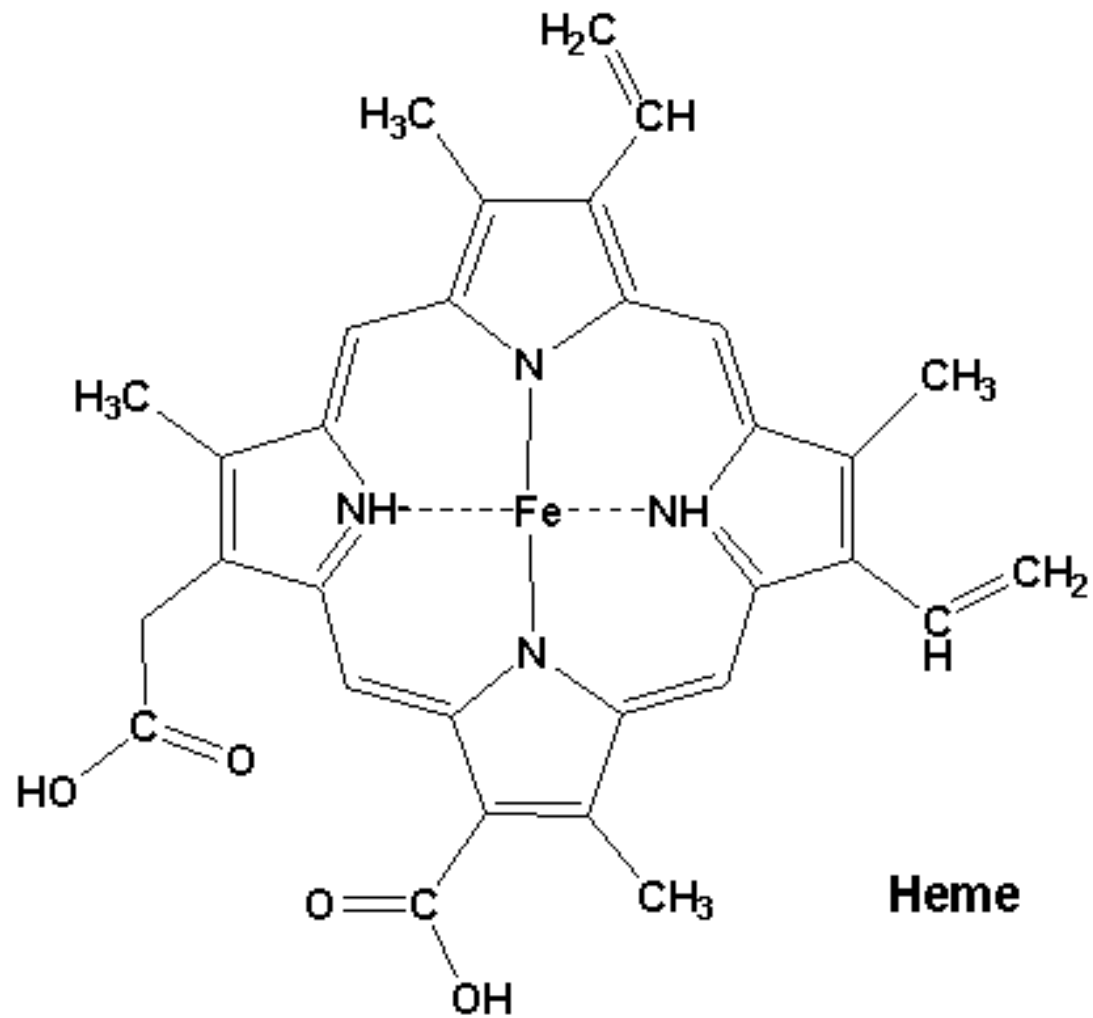


Proteínas que enlazan oxígeno

- Grupo heme

- grupo prostético
- estructura anillo de protoporfirina con un átomo de hierro enlazado en su estado ferroso
- tiene seis enlaces coordinados (cuatro con N, N en His y O₂)
- puede enlazar CO y NO.

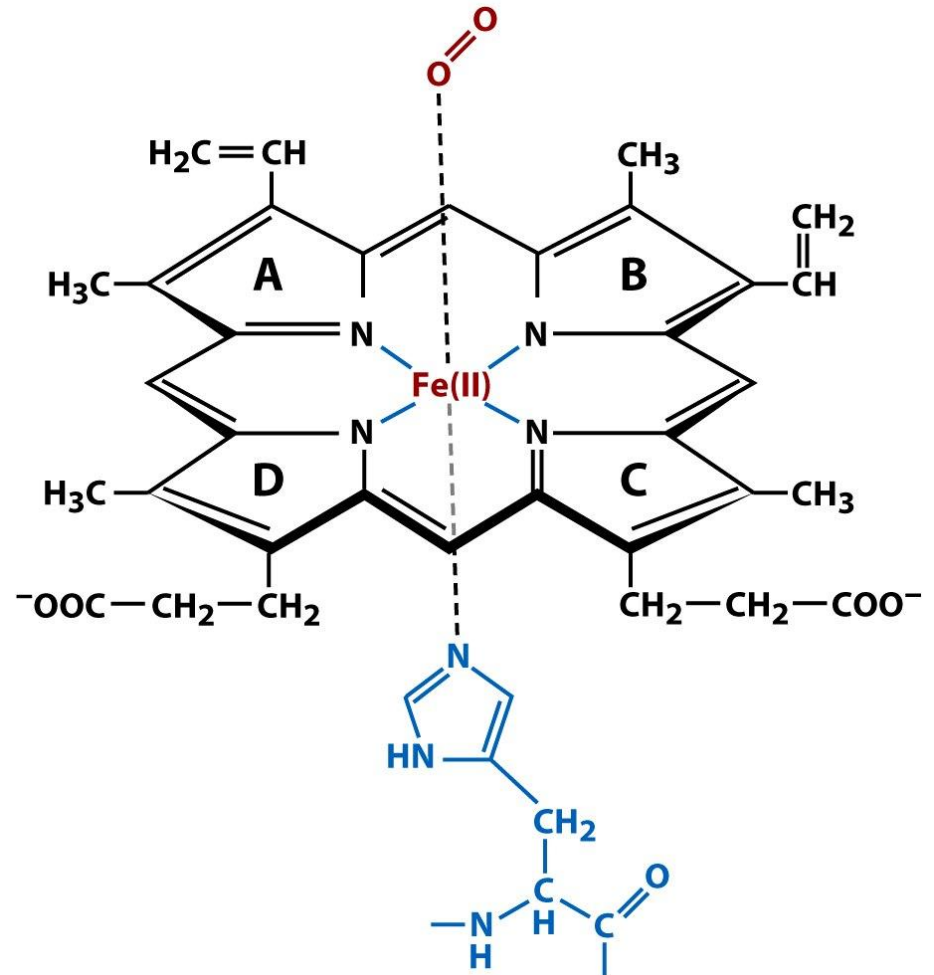
Grupo Hemo



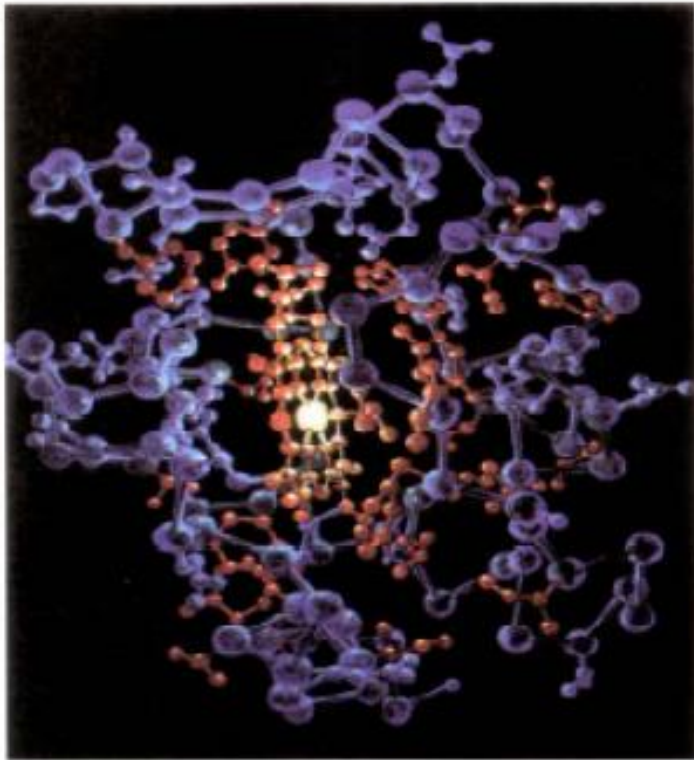
Los anillos pirrol tiene puentes α -metileno y grupos M, V, M, V, M, Pr, Pr, M.

Proteínas que fijan O₂:

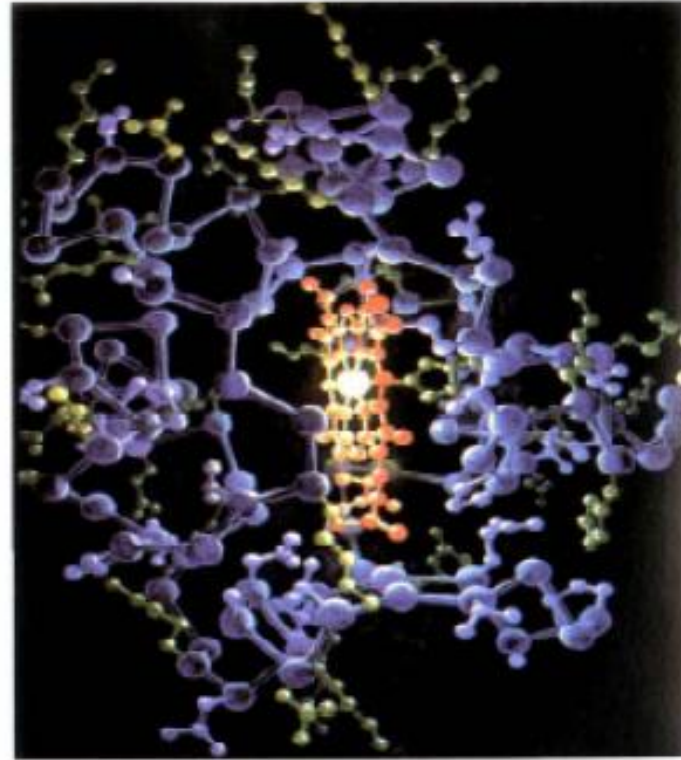
- Grupo prostético
 - Hem
 - Tetrapirrol
 - Ión ferroso (Fe²⁺)
- Proteína
 - Globina



Los aminoácidos hidrofóbicos están en el interior de la globina



Hidrofóbicos en rojo



Hidrofílicos en verde

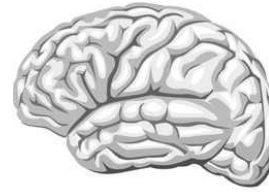
Proteínas que fijan O₂:



blood



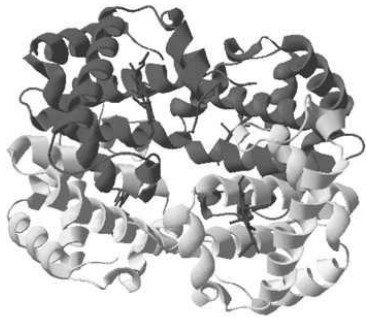
muscle



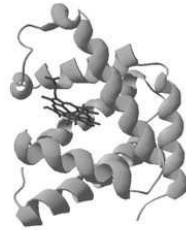
neurons



all organs



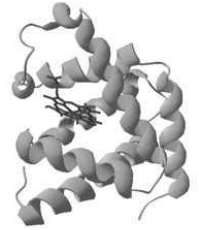
Hemoglobina



Mioglobina

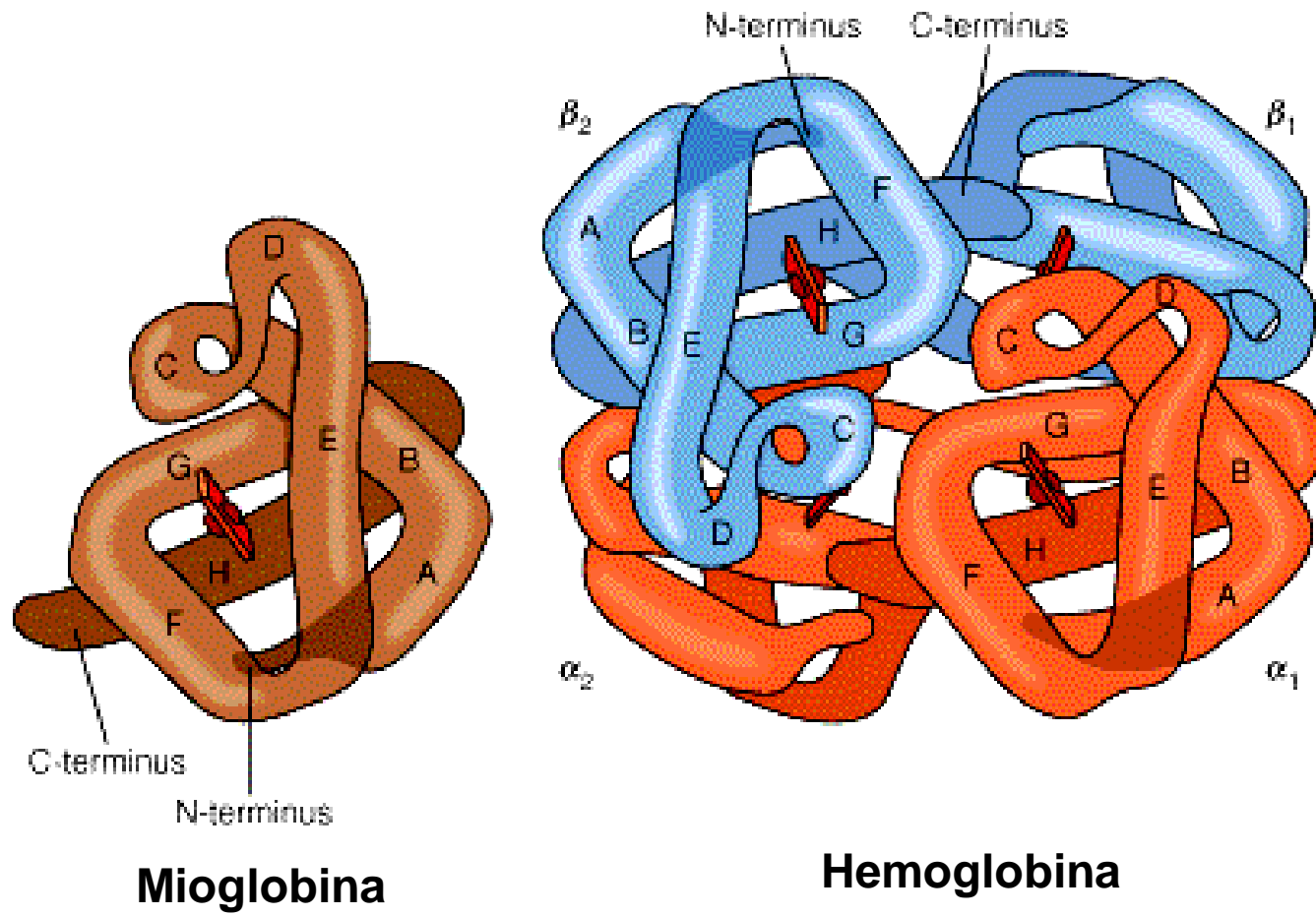


Neuroglobina



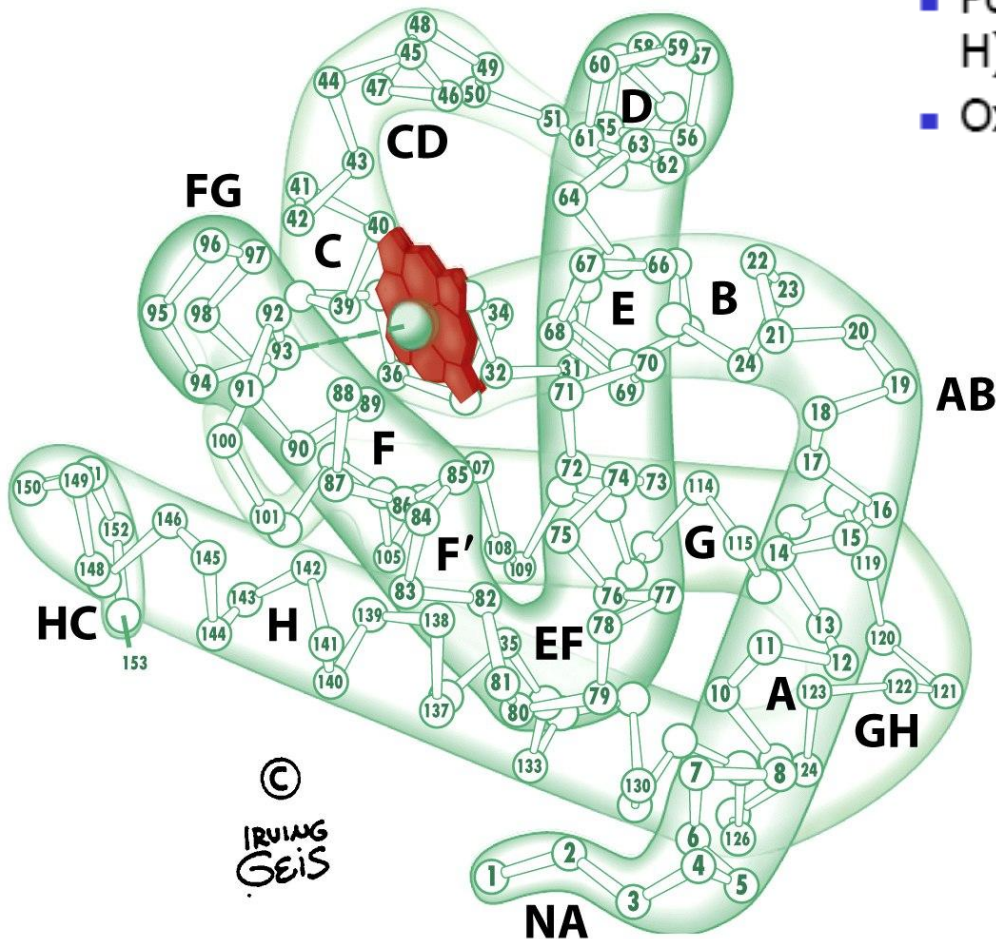
Citoglobina

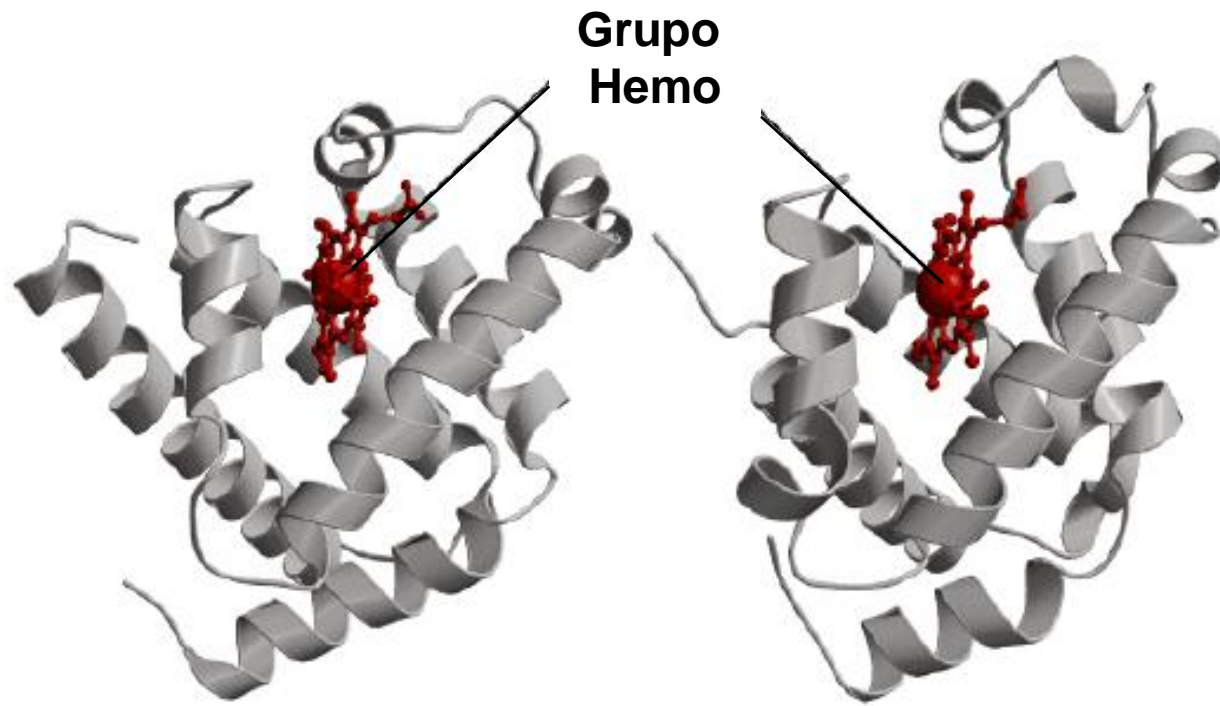
Diferencias estructurales



MIOGLOBINA

- Proteína sencilla (153AA), se encuentra en tejido muscular.
- Almacena oxígeno cuando las demandas son elevadas y facilita su distribución.
- Posee ocho segmentos α -hélice (A hasta H).
- Oxígeno se enlaza reversiblemente.





Mioglobina

**Subunidad β
de la Hemoglobina**

("Lehninger Principles of Biochemistry" 3th.ed.
Nelson, DL and Cox, M.M. Worth Publishers, 2000.)

Funciones de la Mioglobina

- Almacenar y facilitar la difusión de oxígeno en el músculo.
- Aumenta la solubilidad efectiva del oxígeno a nivel muscular.

CURVAS DE SATURACION

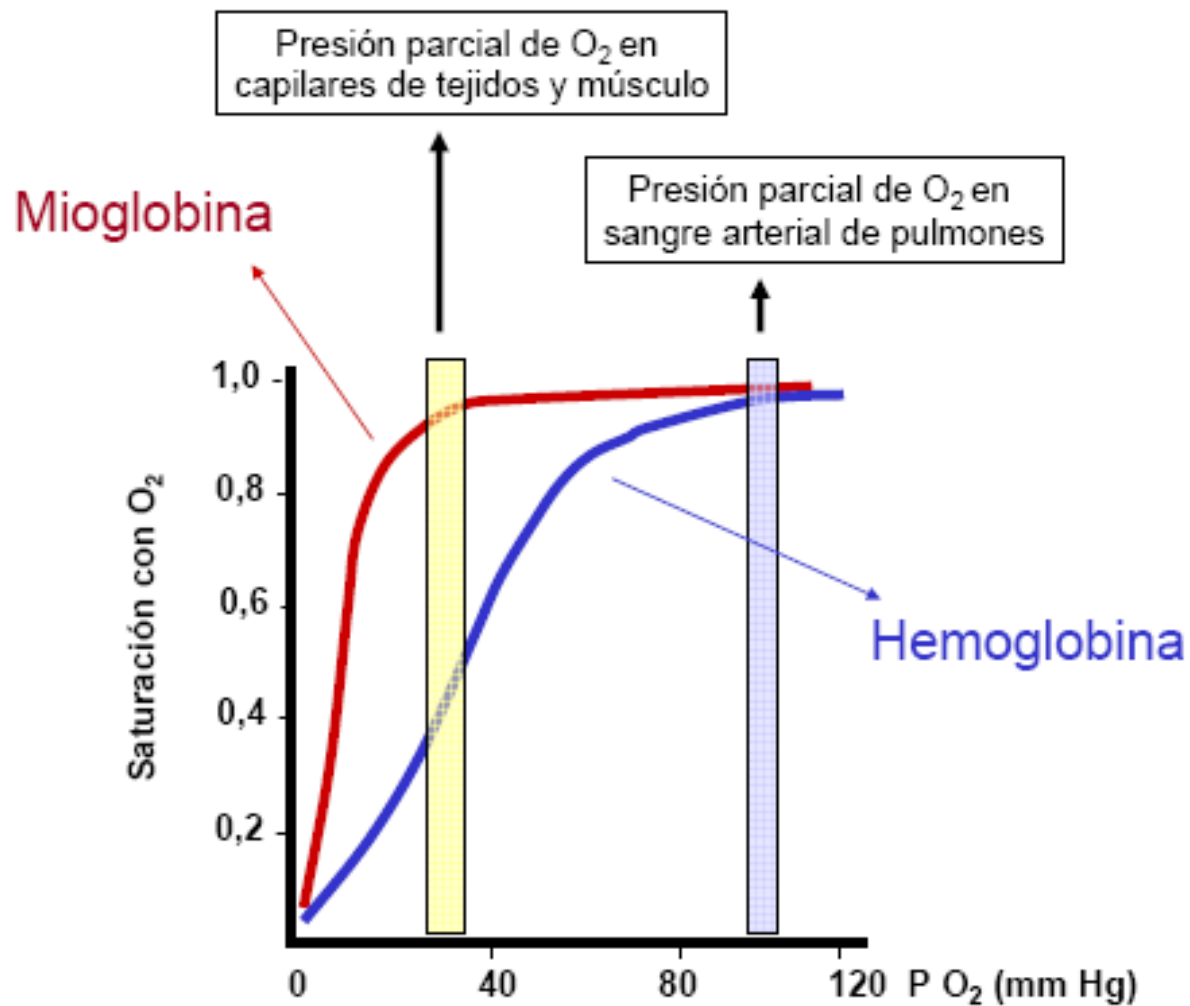
- Existen dos tipos de curvas:

mioglobina; se une al oxígeno en el citoplasma de las células en respuesta a cambios en la concentración de oxígeno.

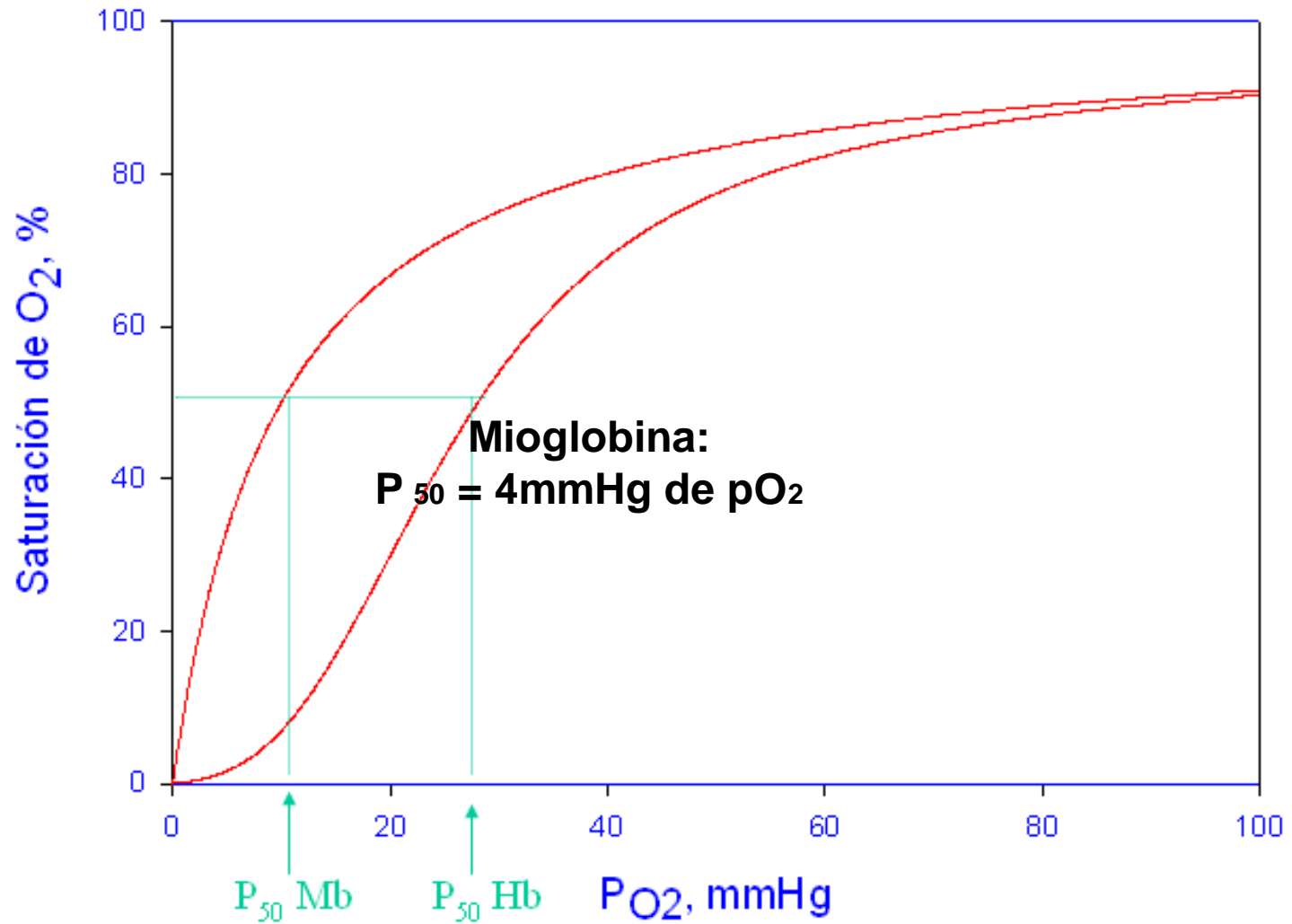
- Hemoglobina muestra una curva sigmoidea;

• **La Mioglobina tiene una curva hiperbólica, que le permite almacenar O_2 pero no transportarlo.**

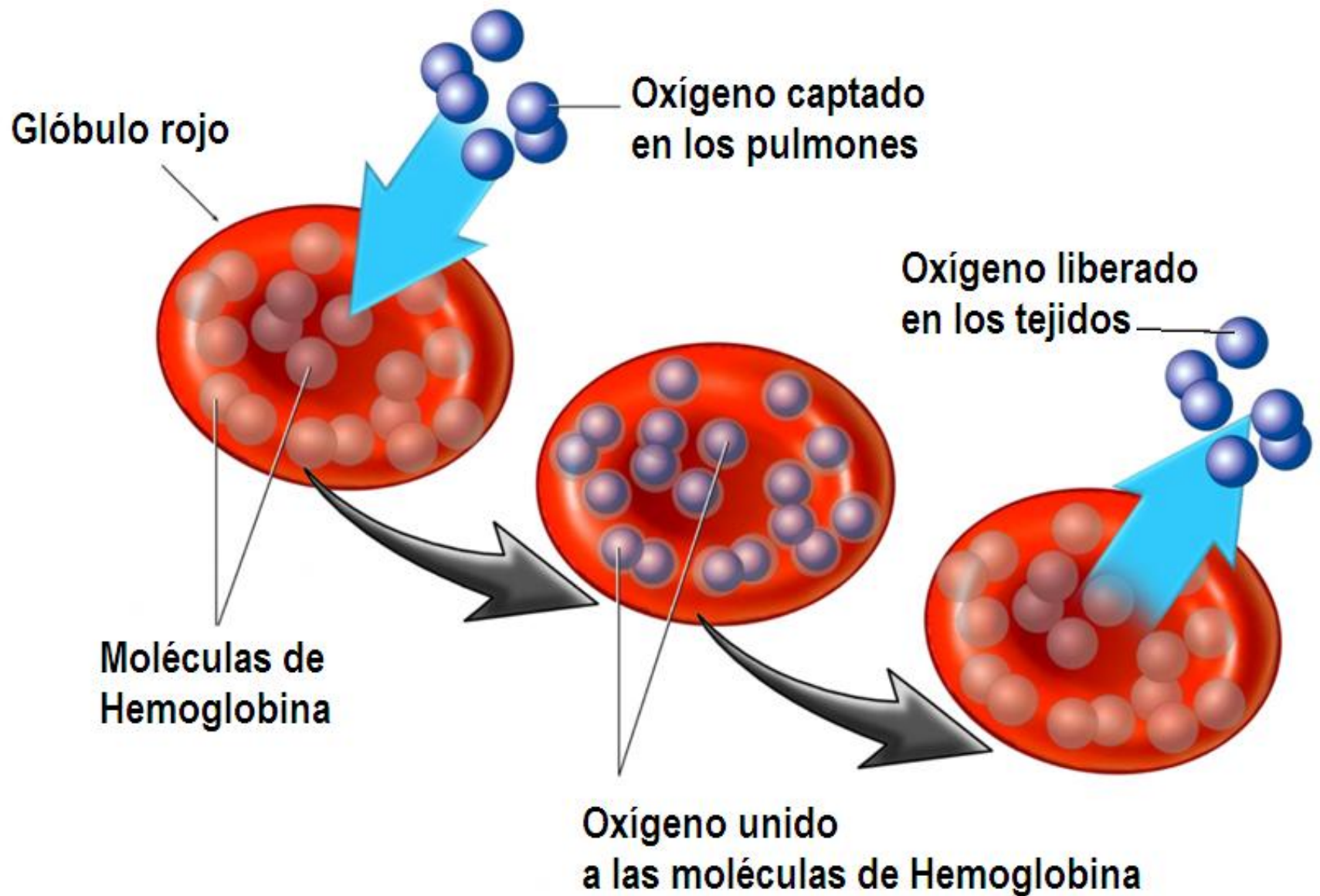
Curvas de saturación de Mb y Hb con oxígeno

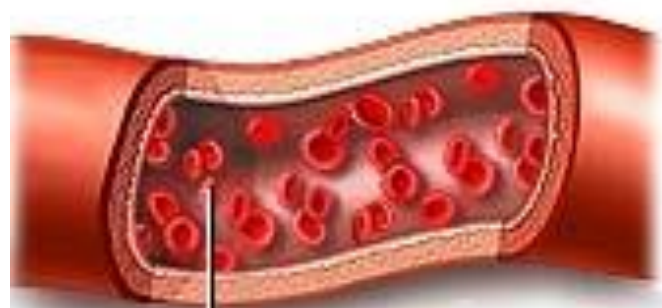


Concepto de P_{50}



GLÓBULOS ROJOS - HEMOGLOBINA



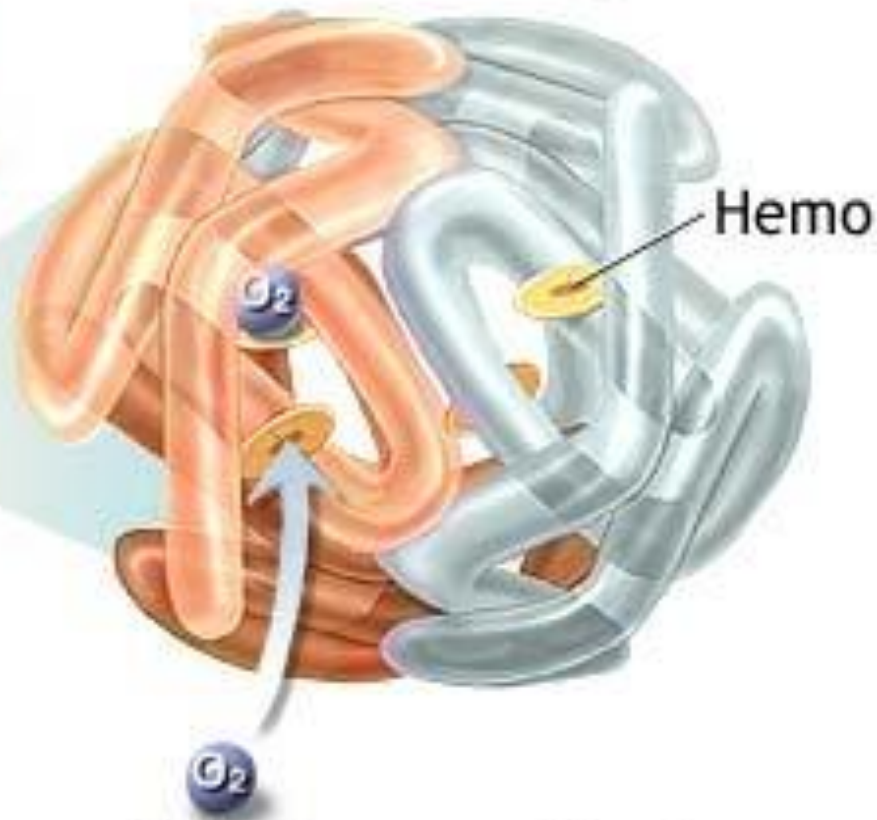


Glóbulo rojo



Los glóbulos rojos contienen cientos de moléculas de hemoglobina que transportan oxígeno

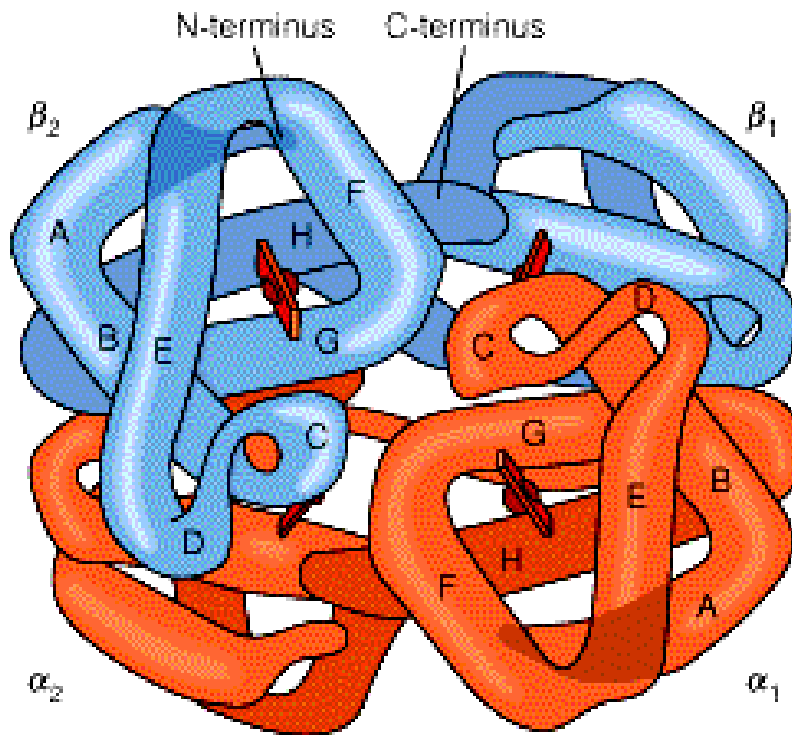
Molécula de hemoglobina



El oxígeno se fija al hemo en la molécula de hemoglobina

HEMOGLOBINA

- Tetrámero con cuatro grupos heme.
- Posee dos cadenas alfa (141AA) y dos cadenas beta (146AA).
- Transporta oxígeno.
- Estructura cuaternaria.
- Dos conformaciones: estado R (enlaza O_2) y estado T (deoxi).

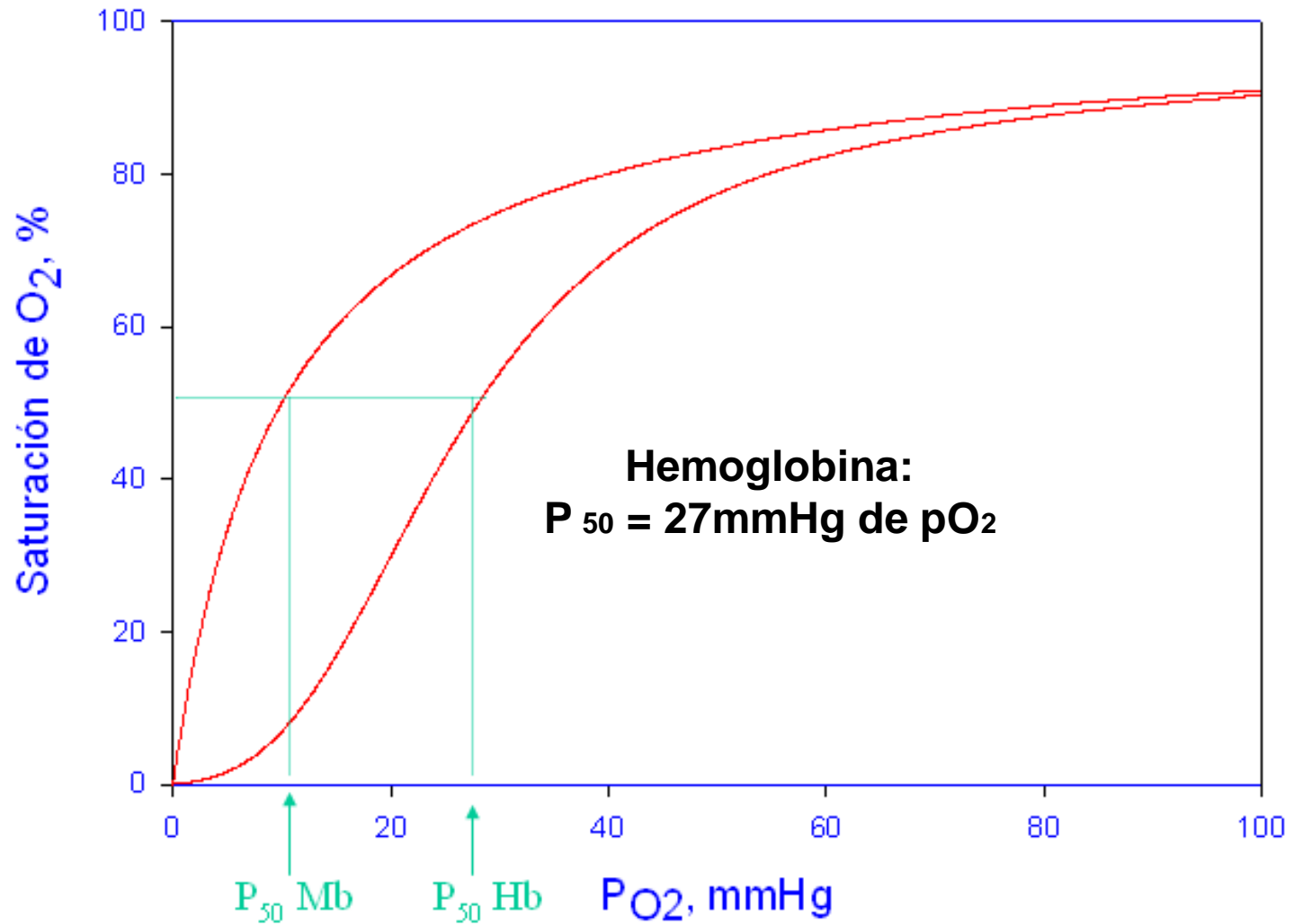


Hemoglobin

CURVAS DE SATURACION

- Hemoglobina muestra una curva sigmoideal; enlaza oxígeno en los pulmones y lo libera en los tejidos.

Concepto de P_{50}



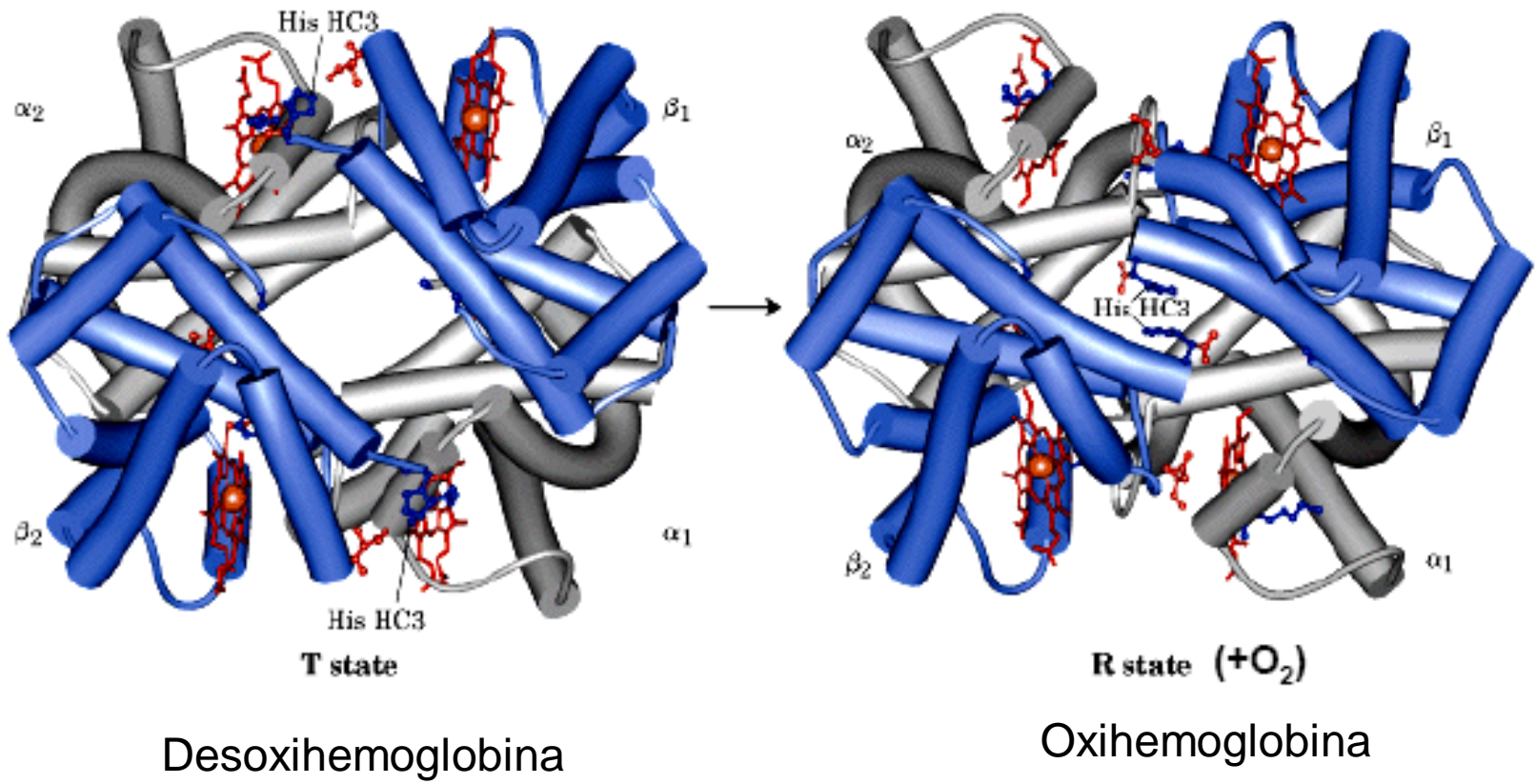
Diferencias funcionales

Característica	Hemoglobina	Mioglobina
<i>Función</i>	O₂ transporte	O₂ almacenamiento
<i>Localización</i>	Eritrocitos	Músculo esquelético
<i>Afinidad O₂ en pulmones</i>	Alta	Alta
<i>Afinidad O₂ en tejidos</i>	Baja	Alta
<i>Estructura</i>	cuaternaria	terciaria
<i>Curva de disociación</i>	sigmoidea	Hiperbólica
<i># grupos hem</i>	cuatro	uno

Afinidad para el O₂

- Capacidad de la hemoglobina o mioglobina para fijar o ceder el O₂
- Esta afinidad depende de:
 - Estructura
 - Conformación
 - Concentración de O₂ (PO₂)
 - pH
 - Actividad de BPG

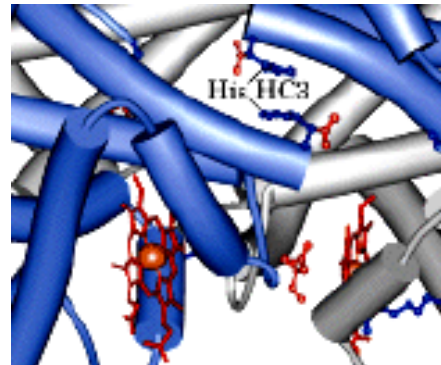
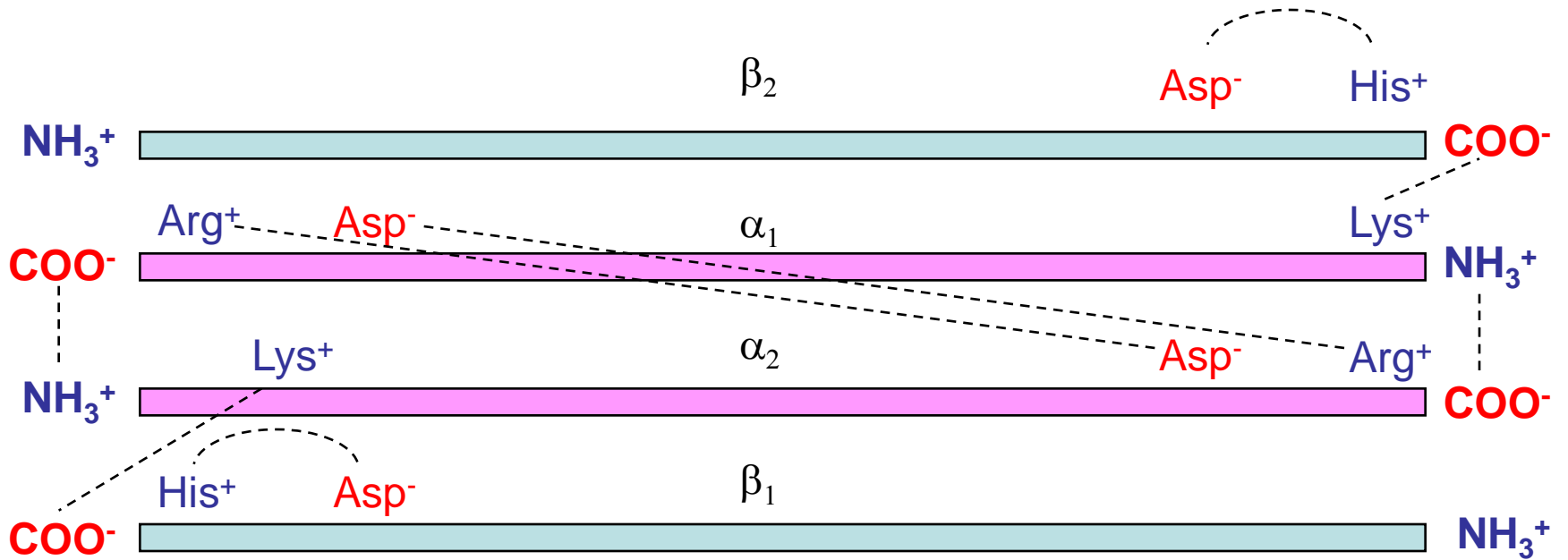
Conformación



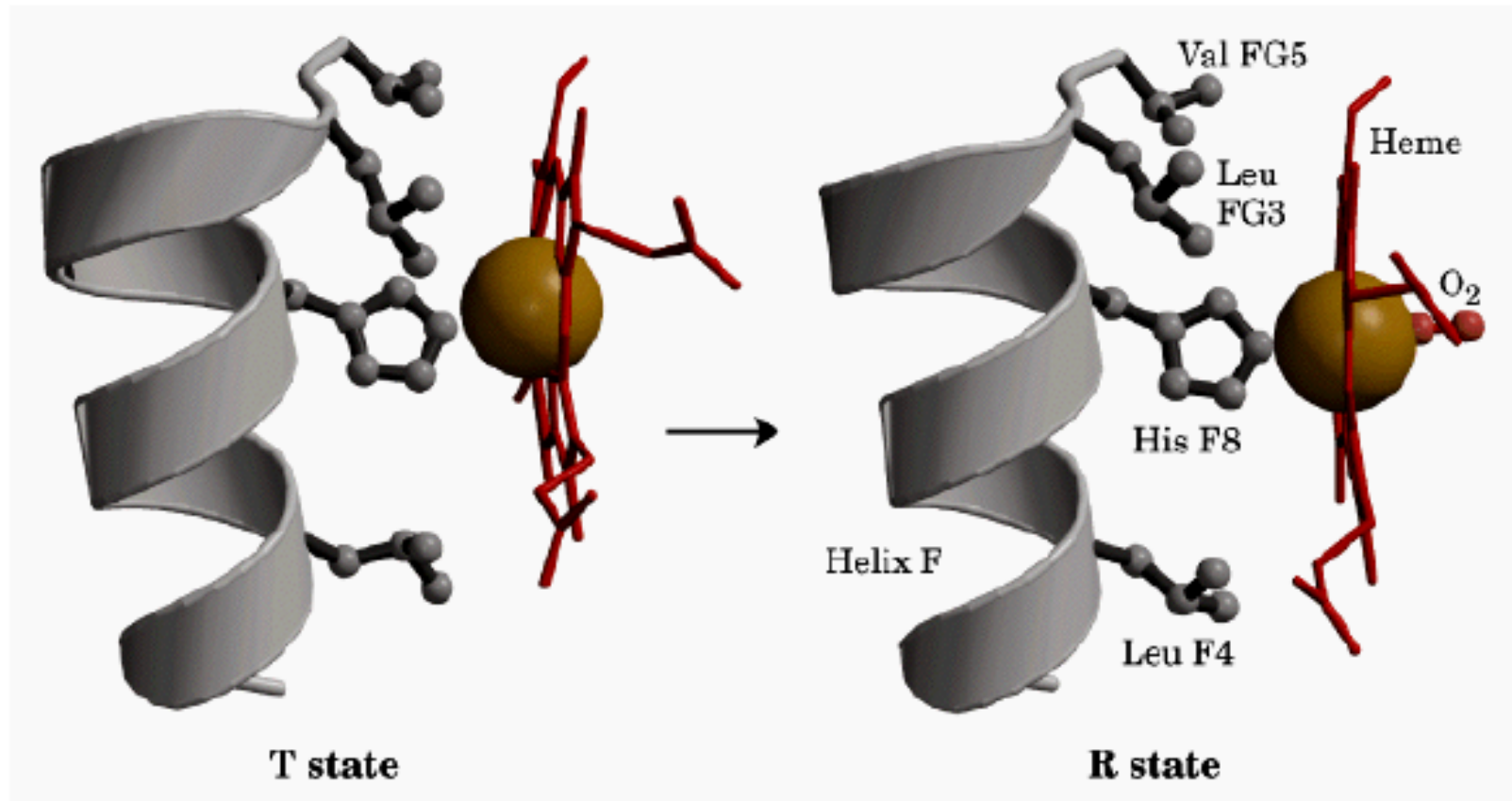
Transporte de **CO₂** y **O₂** por la hemoglobina.

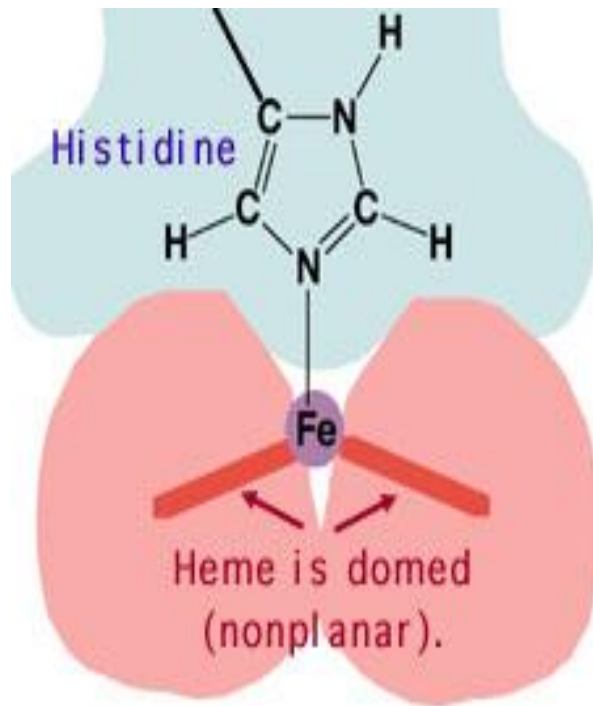
- La combinación de O₂ con la Hb provoca ruptura progresiva de puentes salinos, con rotación de las subunidades entre sí.
- La **Hb oxigenada produce la estructura R**
- La **Hb desoxigenada produce la estructura T**, la cual establece puentes salinos.
- Con la oxigenación se mueve el **Fe⁺⁺** hacia el plano del anillo hem, desencadenando la transformación T→R

Puentes salinos

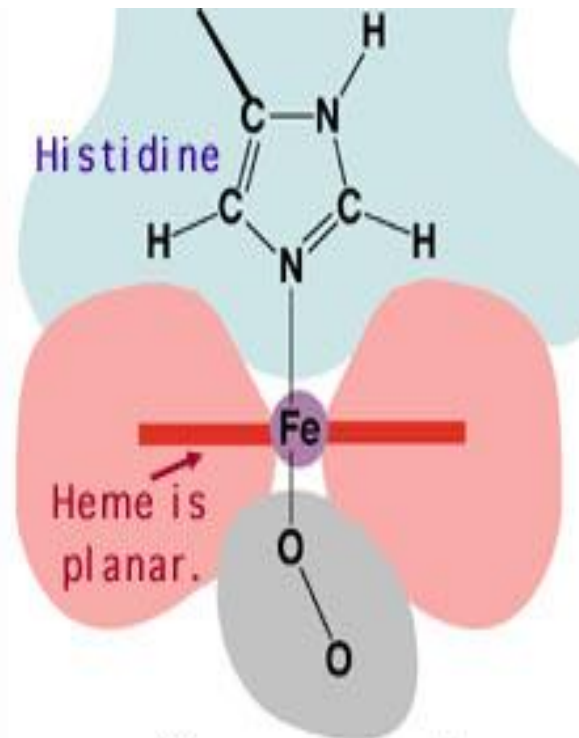


La unión del oxígeno provoca un cambio conformacional en aminoácidos cercanos al grupo hemo

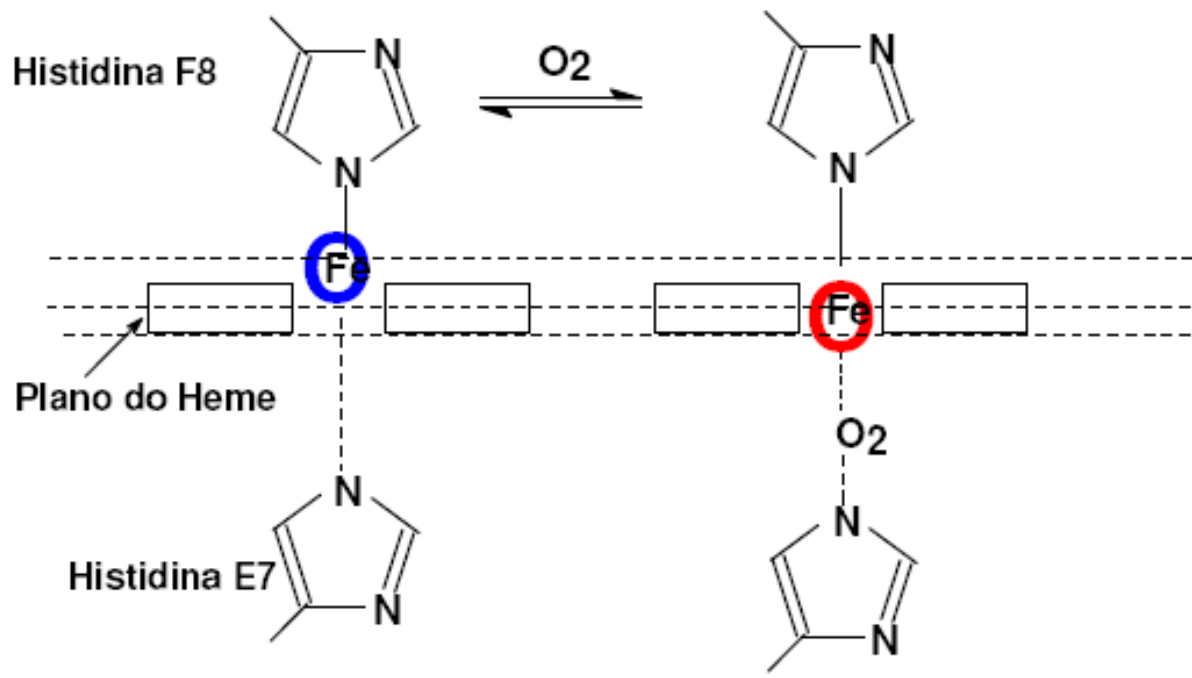




Deoxygenated



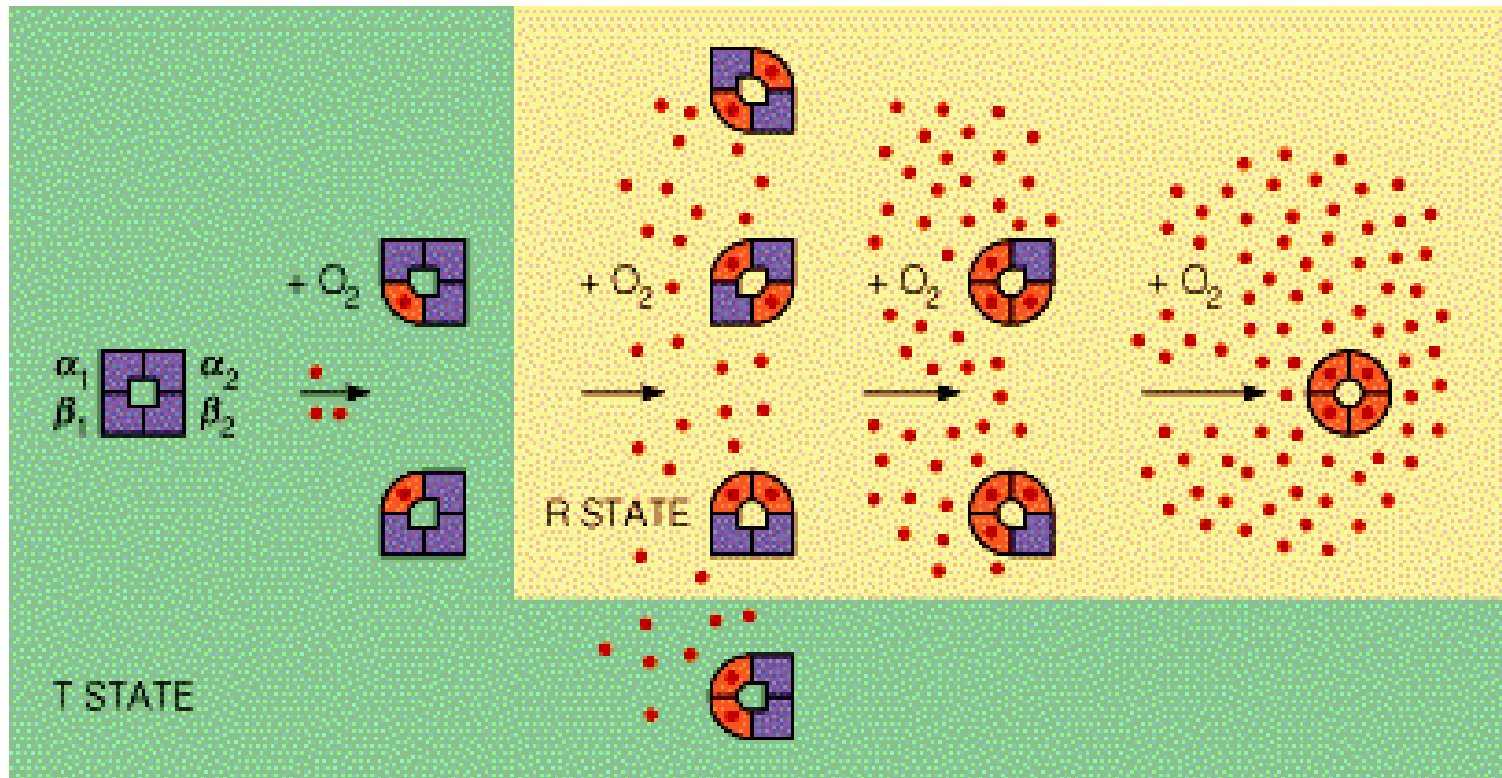
Oxygenated



CAMBIOS CON LA OXIGENACION

- **FORMA T**
(Desoxigenada)
 - Puentes salinos
 - 2,3 DPG
 - Hierro fuera del plano del hem.
- **FORMA R**
(oxigenada)
 - Puentes salinos rotos.
 - 2,3 DPG liberado.
 - Hierro en el plano del hem.

Cinética cooperativa de fijación



Concentración de O₂

- El aire atmosférico contiene 3 gases:
 - Nitrogeno (78%)
 - Oxigeno (21%)
 - CO₂ (0.04%)

- Presión parcial de un gas:

La presión atmosférica a nivel del mar es de 760 mm Hg.

Cada uno de los gases contribuye a esa presión atmosférica con un porcentaje de acuerdo a su concentración.

Esto es la presión parcial de un gas.

- Los principales gases en la sangre son:
 - Oxígeno
 - CO₂
- Sus concentraciones se miden a través de sus presiones parciales

	Arterial	venoso
PO ₂	104 mm Hg	40 mm Hg
PCO ₂	40 mm Hg	45 mm Hg

- Saturación de Hb: el porcentaje de Hb unida al O₂
- Cada gramo de Hb fija 1.36 ml de O₂
- 15 gr = 20 ml = 100%
- La saturación de la Hb depende de la PO₂

pH

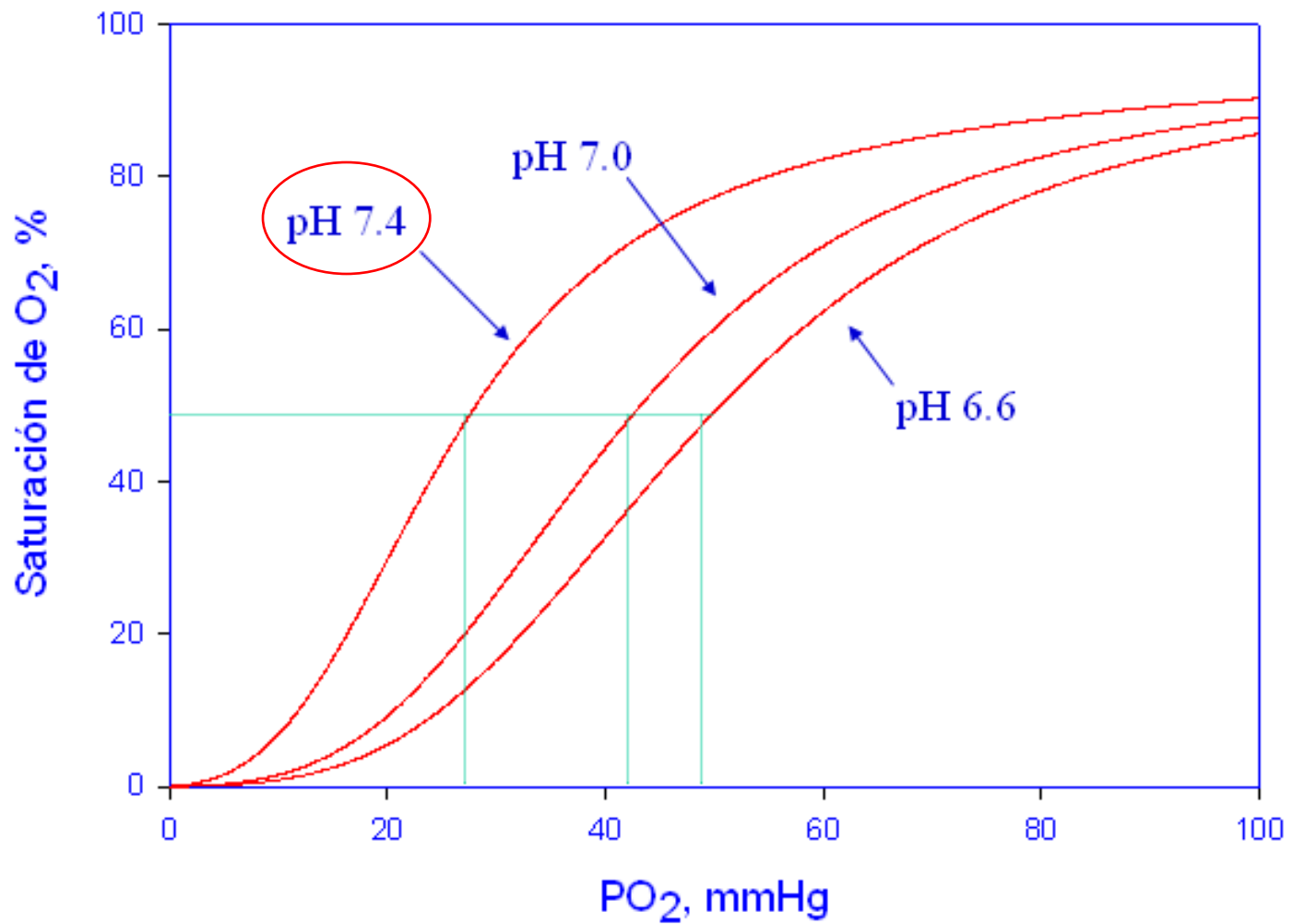
- Hb transporta H^+ = Amortiguador

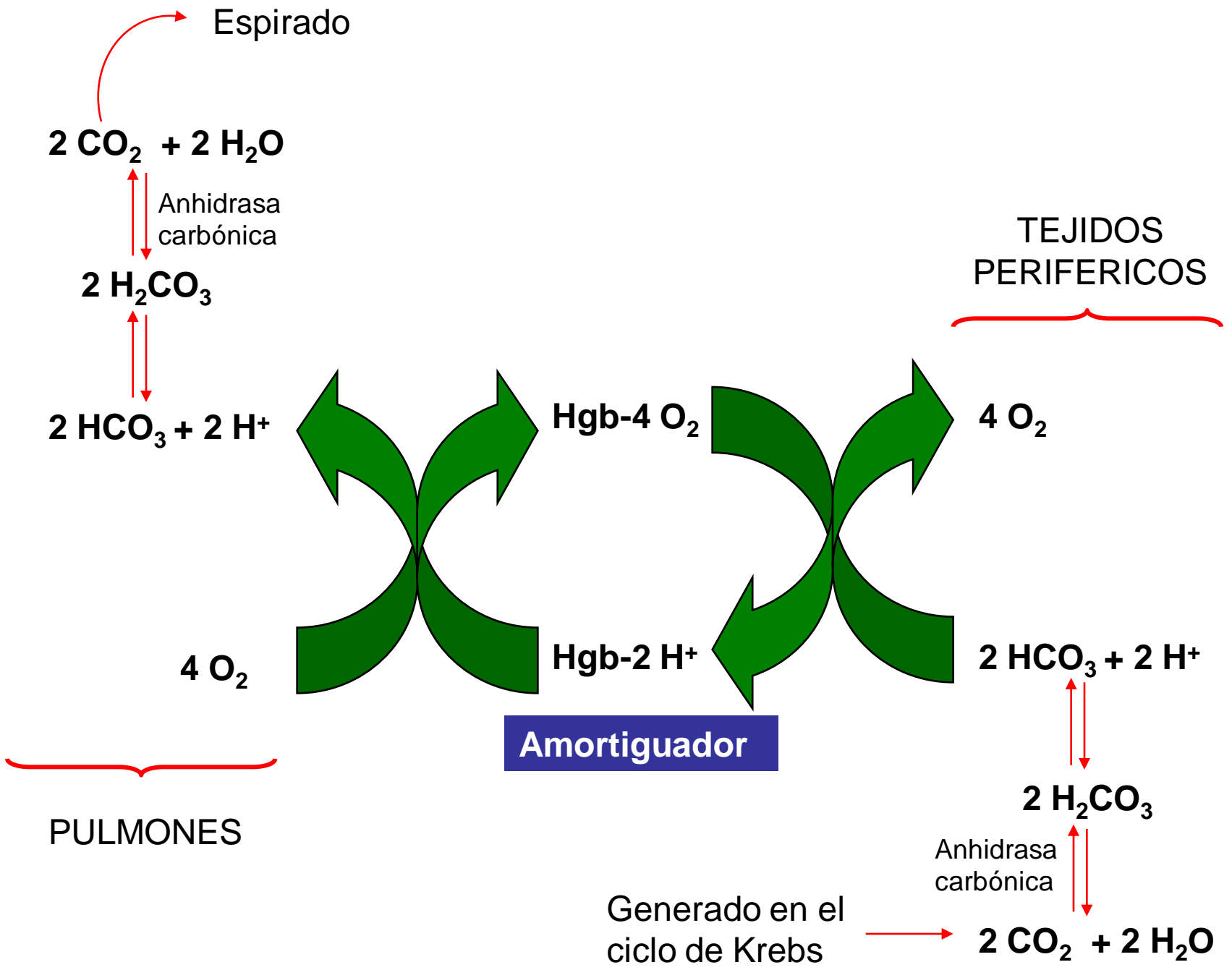
- Efecto Bohr:

Efecto del pH sobre la unión y liberación de O_2 .

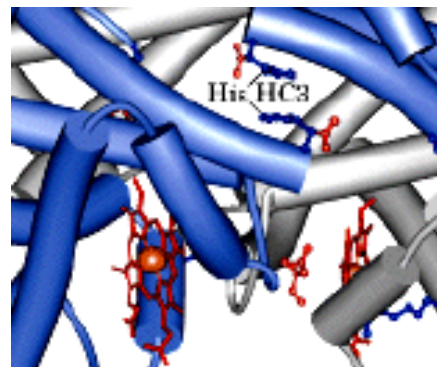
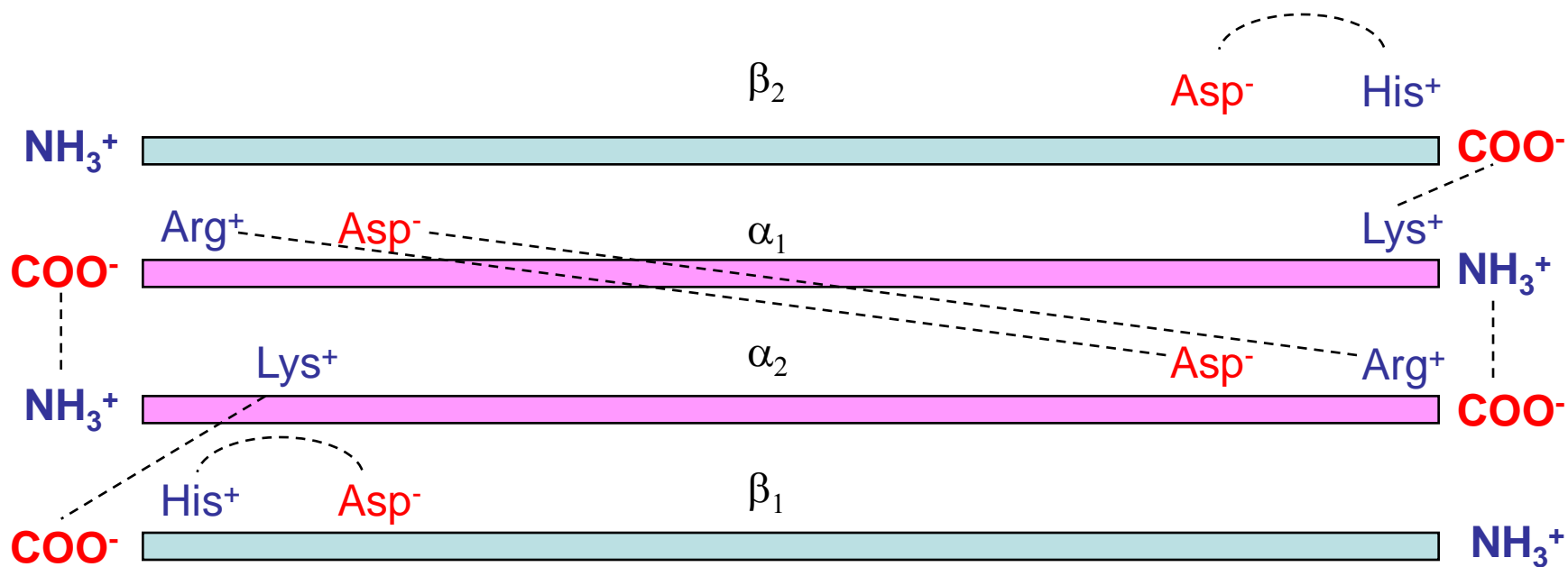
Un incremento en la concentración de protones promueve la liberación de oxígeno (tejidos) y la elevación de la PO_2 favorece la liberación de protones (pulmones)

Efecto del pH sobre la saturación de la hemoglobina (Efecto Bohr)





Puentes salinos



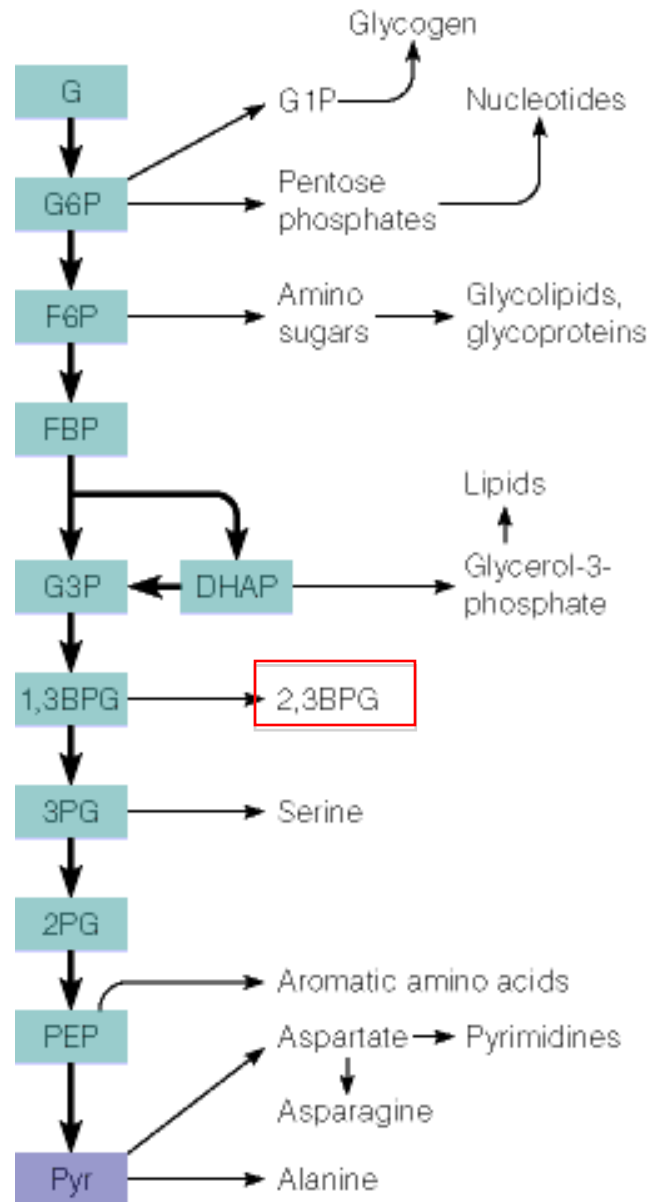
Actividad del BPG

Enlace de O_2 a Hb es regulado por 2,3-BPG

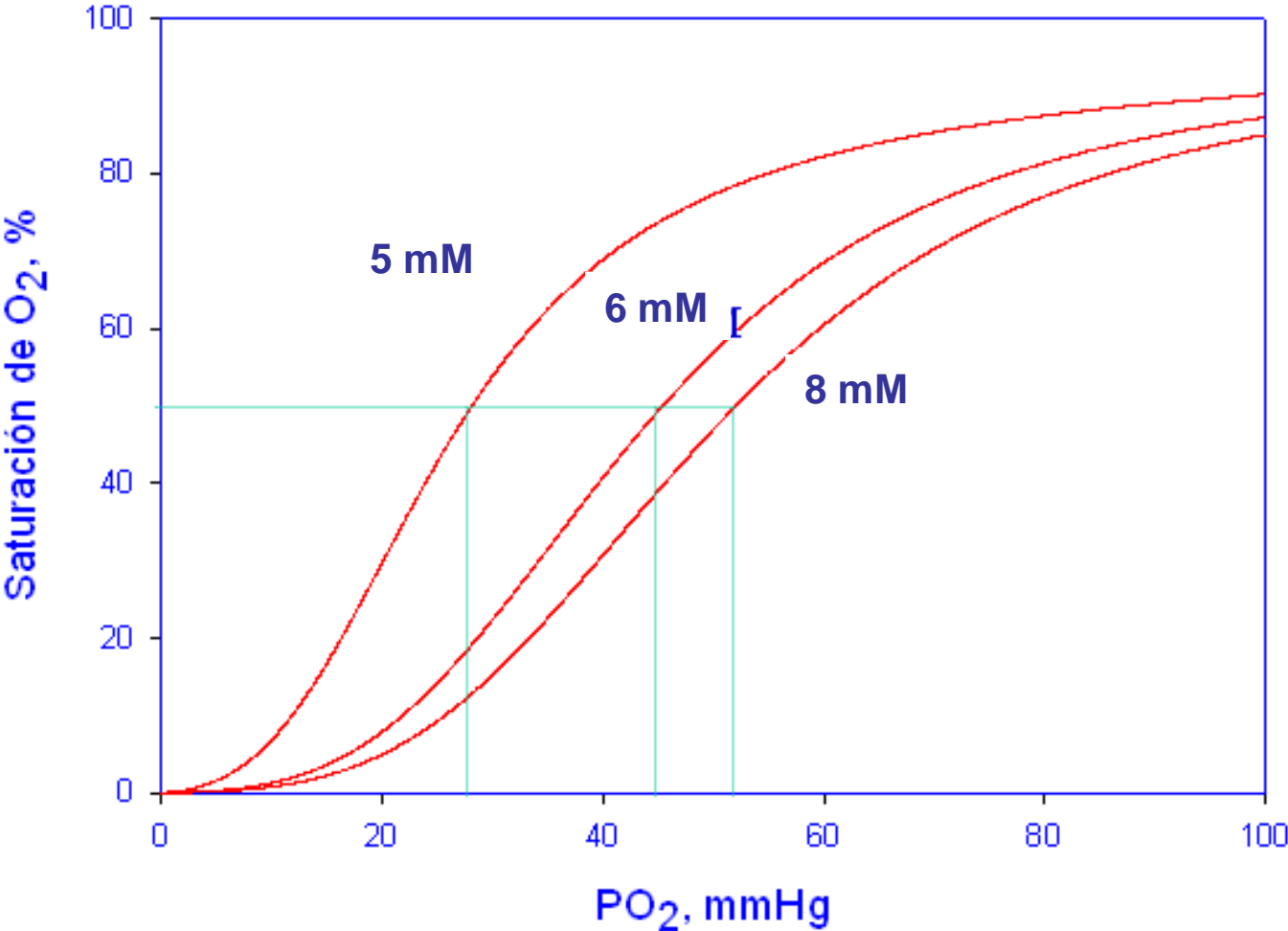
- BPG reduce la afinidad de Hb por oxígeno.
- Ayuda en la adaptación a bajos niveles de oxígeno.
- Importante en:
 - altitudes
 - hipoxia
 - desarrollo fetal

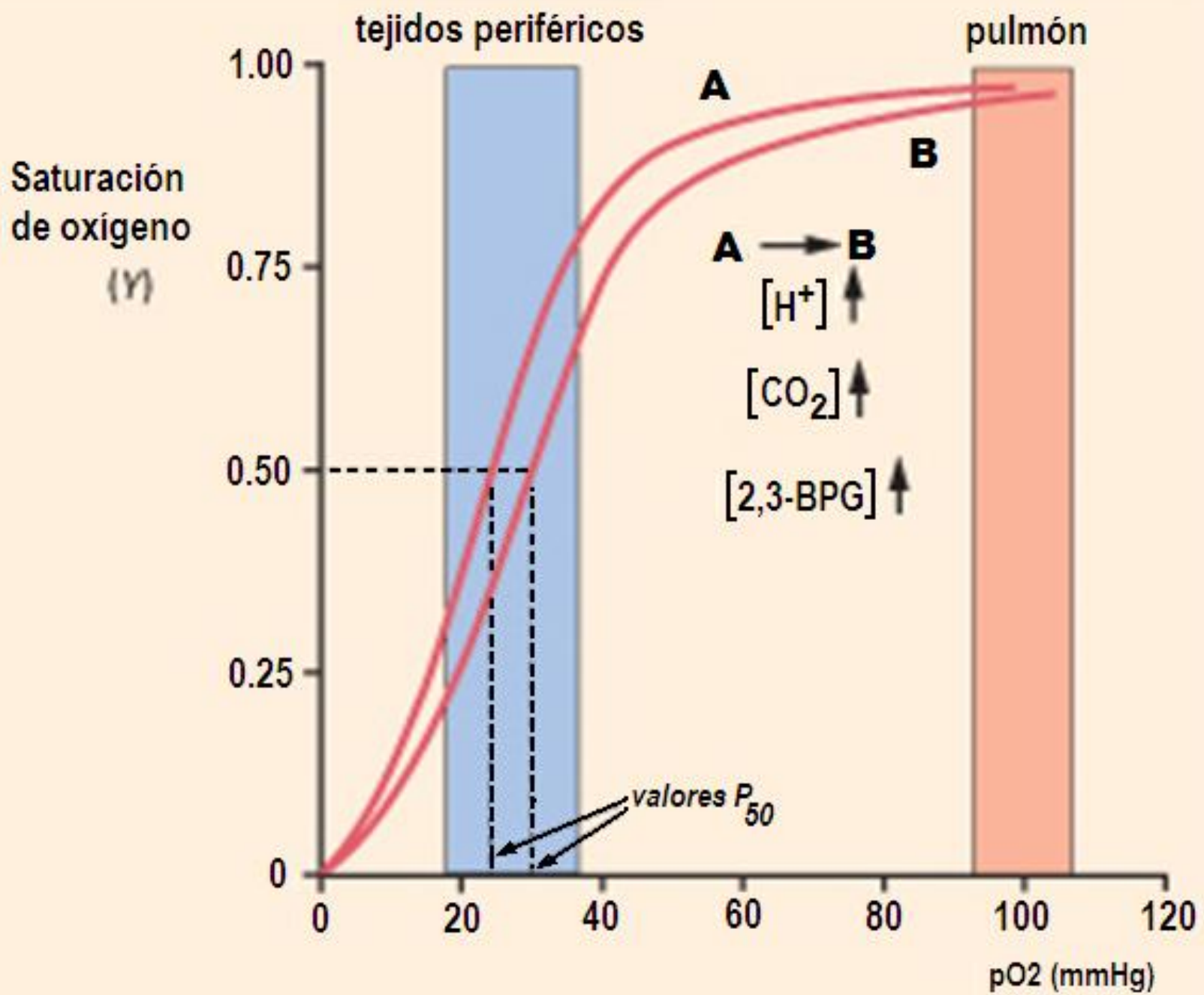
Actividad del BPG

- 2,3 BPG se une alostéricamente a la Hb en estado T(desoxigenado).Uno por cada tetramero.
- Disminuyendo su afinidad por el O₂, incrementando la capacidad de la Hb de liberar O₂ a los tej.
- 1 mol de BPG por tetramero
- Se produce en glucólisis del eritrocito.



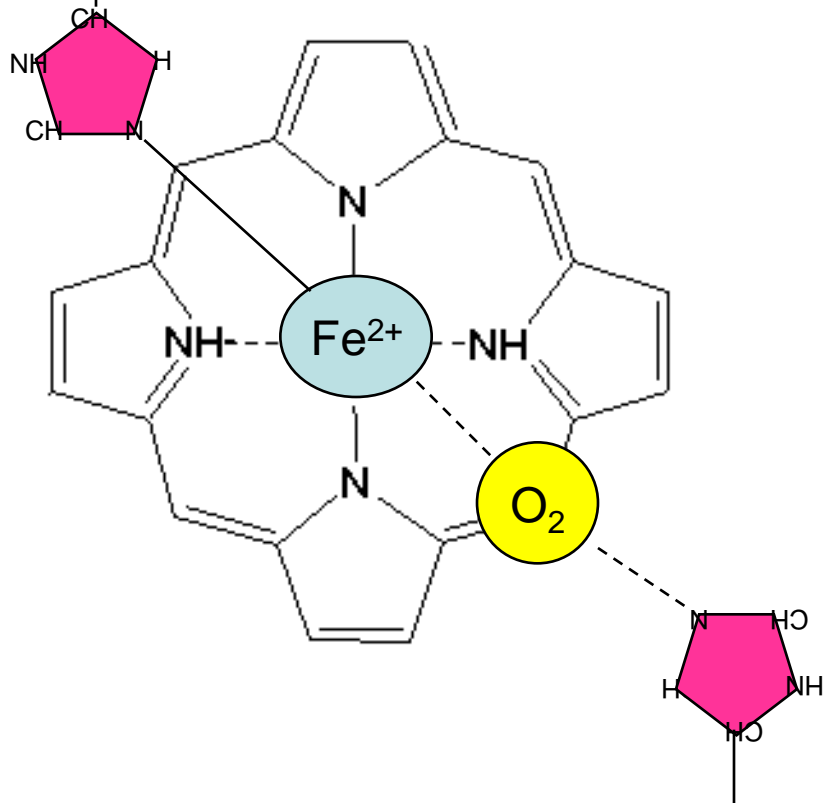
Efecto del 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) sobre la saturación de la hemoglobina



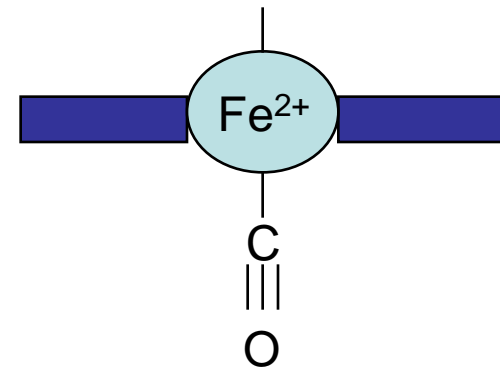
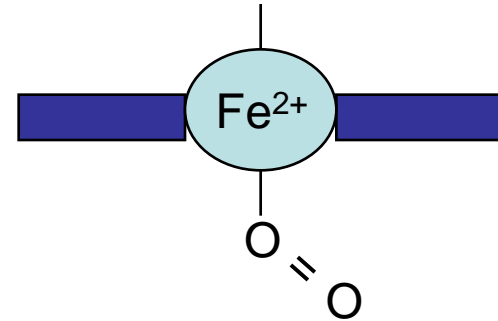


Afinidad del CO

His proximal



His distal

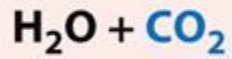


Efecto de Haldane

- Unión de oxígeno a la hemoglobina desplaza el CO₂ de los tejidos.
- La combinación del oxígeno con la hemoglobina hace que esta se comporte como un ácido más fuerte y, por tanto, con menor tendencia a formar carbaminohemoglobina y mayor liberación de hidrogeniones, que, unidos al bicarbonato, forman ácido carbónico, el cual se disociará en CO₂ y agua

Pulmón

Exhale

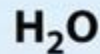


Inhale

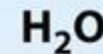


$p\text{O}_2 = 100 \text{ Torr}$

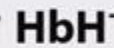
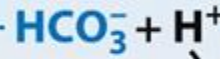
Sangre



carbonic anhydrase

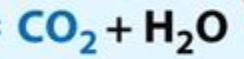


carbonic anhydrase

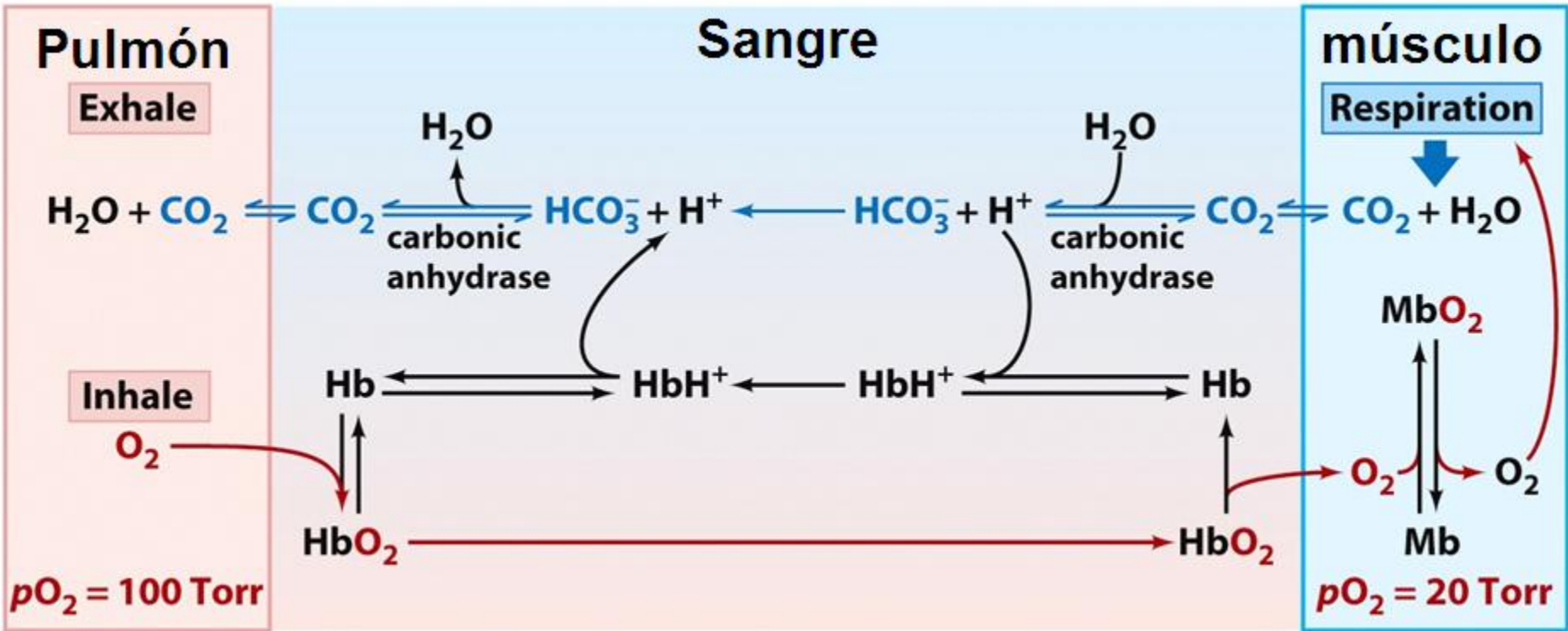


músculo

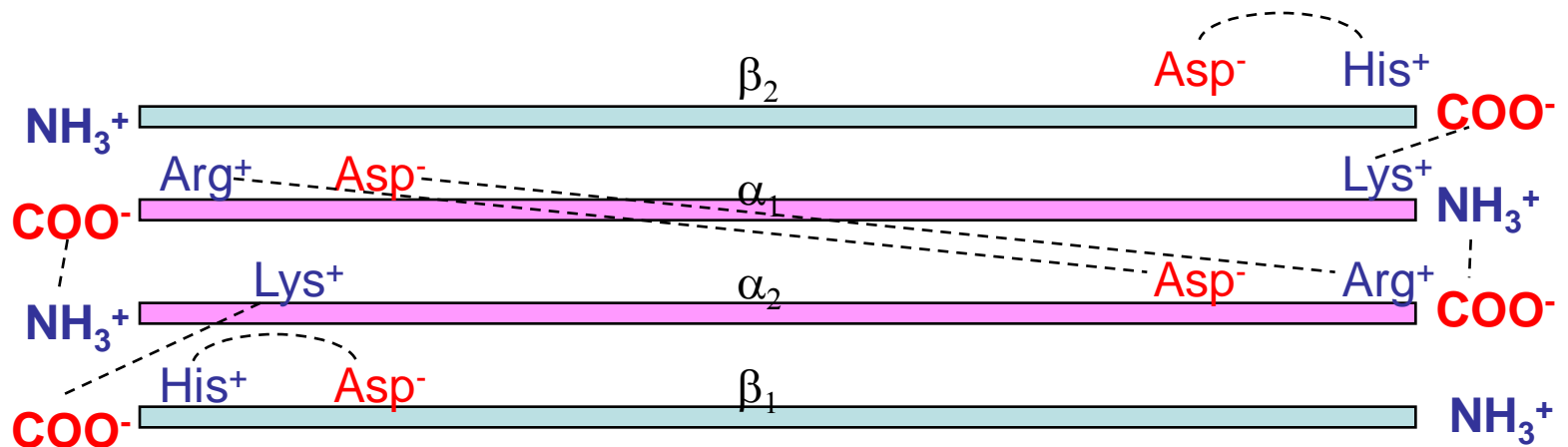
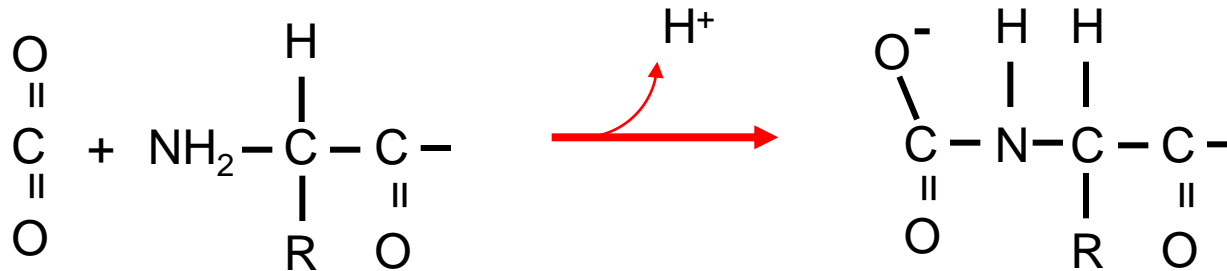
Respiration



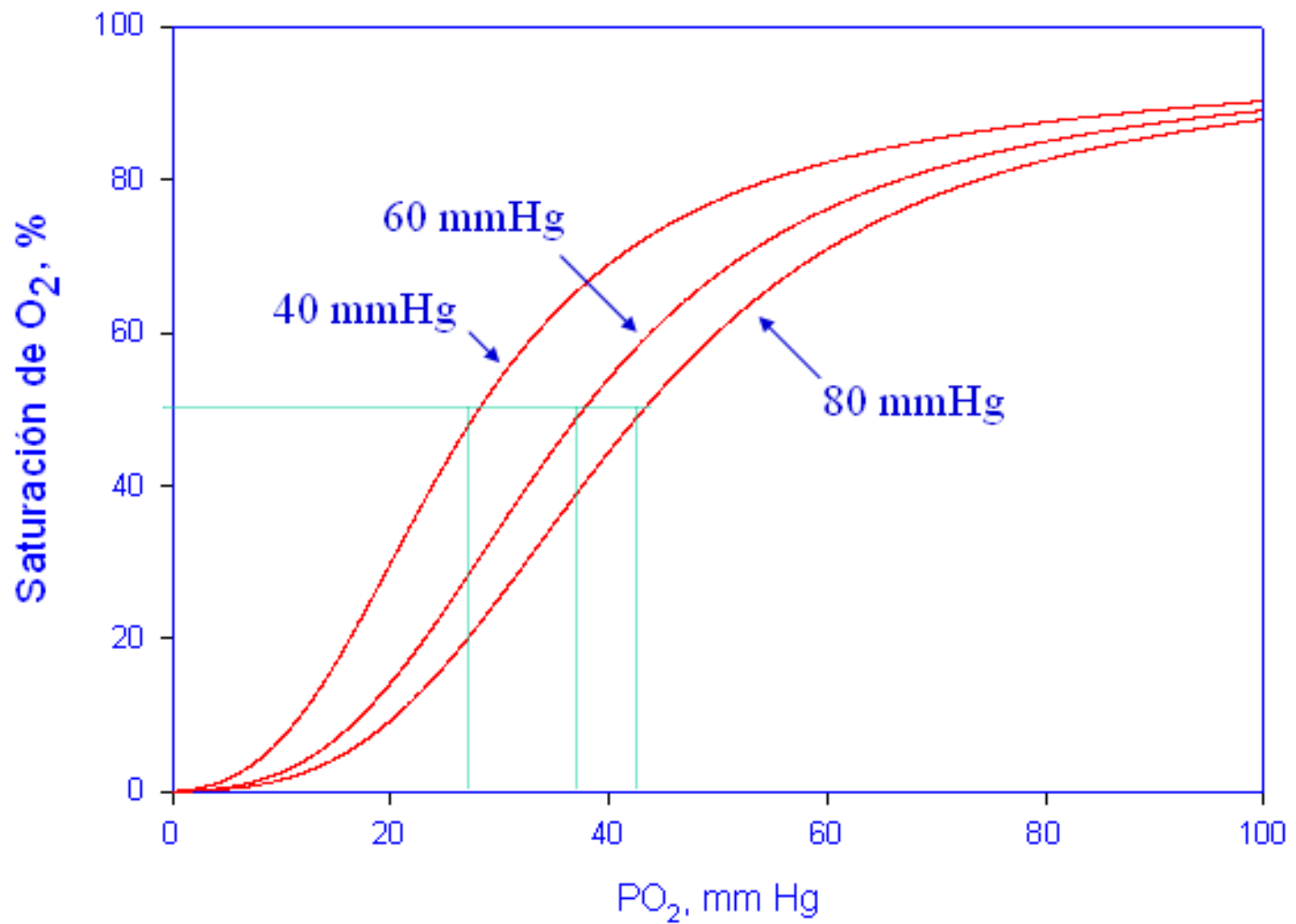
$p\text{O}_2 = 20 \text{ Torr}$



Transporte de CO₂



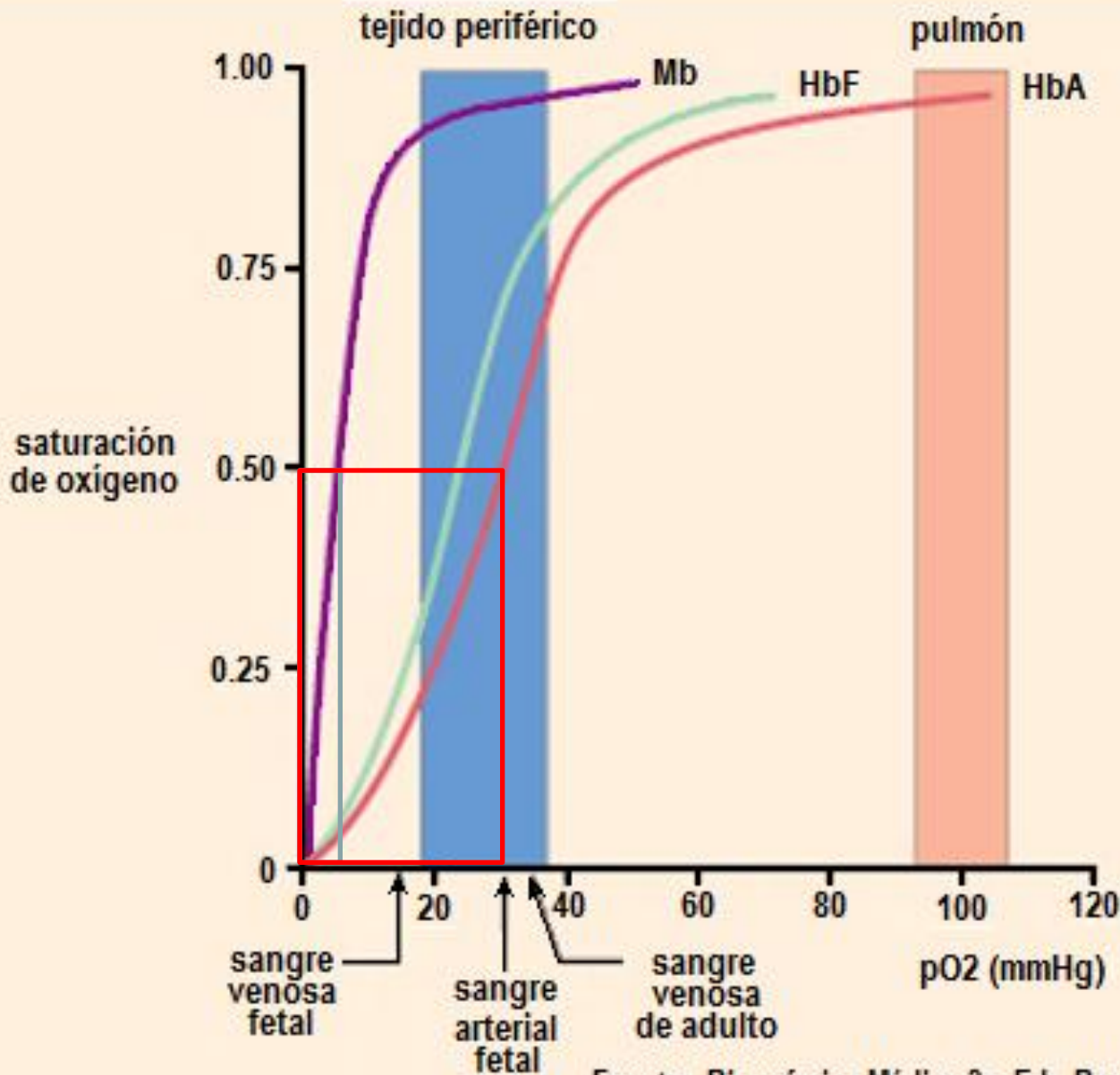
Efecto de la presión parcial de CO_2



• Tipos de Hemoglobina

- Adulta(Hb A: $\alpha_2\beta_2 > 95\%$)
- Adulta (Hb A₂ : $\alpha_2\delta_2 < 3\%$)
- Fetal (Hb F: $\alpha_2\gamma_2$, R.N $> 75\%$, Adulto $< 2,5\%$)
- Embrionaria: (Hb E: $\alpha_2\varepsilon_2$, hasta el 3^{er} mes de preñez)
- Patológicas:
 - Hb glucosilada
 - Hereditarias cadena β
 - Hb S: anemia de células falciformes
 - Hb M: metahemoglobinemia (Fe^{+++})
 - Talasemias β
 - Hereditarias cadena α :Talasemias α
 - Función transportadora de la hemoglobina

Curvas de saturación de oxígeno



Mioglobina:
 $P_{50} = 4\text{mmHg}$ de pO_2

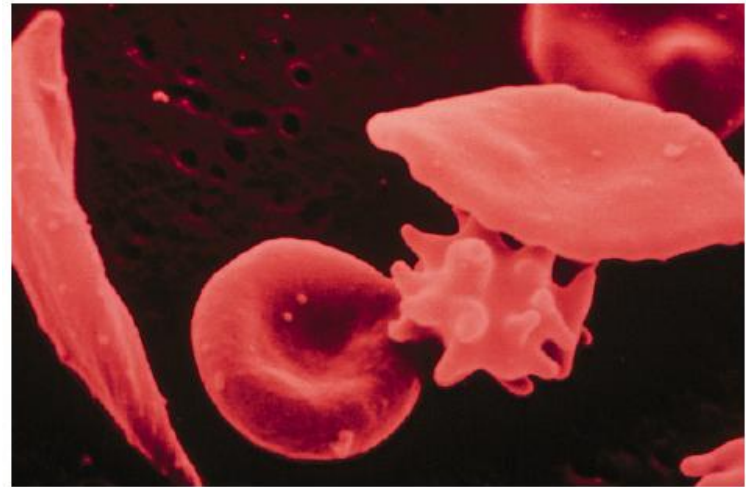
Hemoglobina:
 $P_{50} = 27\text{mmHg}$ de pO_2

Desviación de la curva de disociación

- Desviación de la curva a la derecha (oxigenación):
 - Aumento de H (disminución de pH)
 - Aumento de 2,3 DPG
 - Aumento de temperatura.
- Desviación de curva a la izquierda (menor oxigenación a tej.)
 - Disminución de H (aumento del pH)
 - Disminución de 2,3 DPG
 - Disminución de temperatura.

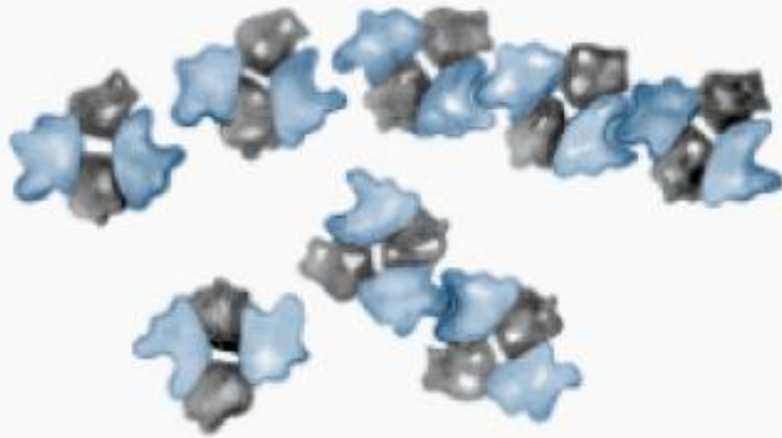
PATOLOGICAS

- **Células Falciformes: Sustitución de Glu por Val. Unidad β -2 adherente \rightarrow polimerización de Hb T \rightarrow deformacion y hemólisis eritrocitaria.**



Anemia de Células Falciformes

- **Enfermedad Genética.**
- **Sustitución de un aminoácido
Glu por Val.**
- **Produce un área hidrofóbica: Las moléculas de hemoglobina se organizan como fibras.**
- **Las células se tornan frágiles y se rompen con mucha facilidad, conduciendo a hemólisis.**



Interacción entre las moléculas



Formación de estructuras lineales

hemoglobina S

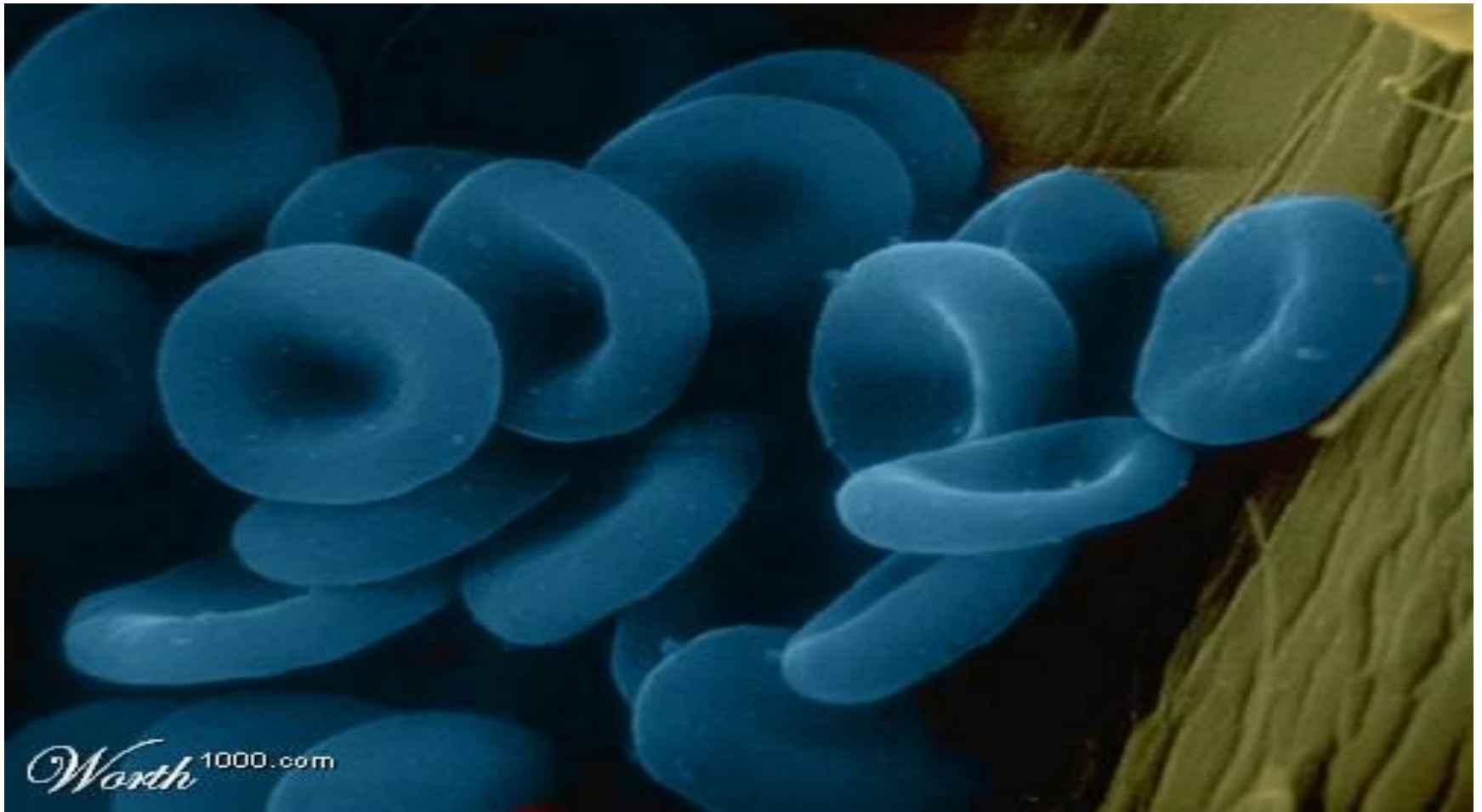
Alineamiento y
cristalización
(formación de fibras)



PATOLOGICAS

- **Metahemoglobina:**
- **Sustitución de His (F8) por Tir.**
Interfiere función de *metahemoglobina reductasa*: el Fe^{3+} no se restablece a Fe^{2+} . No hay efecto Bohr, provoca *policitemia*.

Metahemoglobinemia



Variantes. Aplicación Médica.

- **Talasemias**: reducción de la síntesis de cadenas de **globina** (α / β). → **anemia**.
- **Anemias**:
 - **carenciales** (déficit de hierro, ácido fólico o Vit. B12),
 - **hemolíticas** (no compatibilidad, HbS,)
- Mediciones de
 - **hemoglobinuria** como evidencia de lesión muscular.
 - **Hb glucosilada** (G → Lisina), >% → descompensación diabética.