



UNIVERSIDAD DEL SURESTE (UDS).

DOCENTE: DR. GUILLERMO DEL SOLAR VILLARREAL.

ALUMNA: EVELIN SAMIRA ANDRES VELAZQUEZ.

LICENCIATURA: MEDICINA HUMANA.

MATERIA: BIOQUÍMICA.

TEMA: MIOGLOBINA Y HEMOGLOBINA.

## **IMPORTANCIA BIOMÉDICA**

Las proteínas hem, mioglobina y hemoglobina, mantienen un aporte de oxígeno esencial para el metabolismo oxidativo.

La mioglobina, una proteína monomérica del tejido muscular rojo, almacena oxígeno como una reserva contra la privación del mismo.

La hemoglobina, una proteína tetramérica de los eritrocitos, transporta O<sub>2</sub> hacia los tejidos, y regresa CO<sub>2</sub> y protones hacia los pulmones. El cianuro y el monóxido de carbono son letales porque alteran la función fisiológica de las proteínas hem citocromo oxidasa y hemoglobina, respectivamente. La estructura secundaria-terciaria de las subunidades de hemoglobina semeja a la de la mioglobina. Sin embargo, la estructura tetramérica de la hemoglobina permite interacciones cooperativas fundamentales para su función.

La hemoglobina y la mioglobina ilustran tanto relaciones entre estructura y función de proteína, como la base molecular de enfermedades genéticas, como la drepanocitosis y las talasemias.

## **EL HEM Y EL HIERRO FERROSO CONFIEREN LA CAPACIDAD PARA ALMACENAR OXÍGENO Y TRANSPORTARLO**

La mioglobina y la hemoglobina contienen hem (hemo), un tetrapirrol cíclico que consta de cuatro moléculas de pirrol enlazadas por puentes de metileno. Esta red planar de dobles enlaces conjugados absorbe luz visible y da al hem un color rojo oscuro.

Los sustituyentes en las posiciones  $\beta$  del hem son grupos metilo (M), vinilo (V) y propionato (Pr) dispuestos en el orden M, V, M, V, M, Pr, Pr, M. El átomo de hierro ferroso (Fe<sup>2+</sup>) reside en el centro del tetrapirrol planar. Otras proteínas con grupos prostéticos tetrapirrol que contienen metal comprenden los citocromos (Fe y Cu) y la clorofila (Mg). La oxidación y reducción de los átomos de Fe y Cu de los citocromos son esenciales para su función biológica como transportadores de electrones. En contraste, la oxidación del Fe<sup>2+</sup> de la mioglobina o de la hemoglobina hacia Fe<sup>3+</sup> destruye su actividad biológica.

## **LA MIOGLOBINA ES RICA EN HÉLICE A**

El oxígeno almacenado en la mioglobina del músculo rojo, es liberado durante la privación de O<sub>2</sub> para que las mitocondrias del músculo lo utilicen en la síntesis aeróbica de ATP. La mioglobina, un polipéptido de 153 residuos aminoácido, se pliega hacia una forma compacta que mide  $4.5 \times 3.5 \times 2.5$  nm. Proporciones extraordinariamente altas, alrededor de 75%, de los residuos están presentes en ocho hélices  $\alpha$  diestras de 7 a 20 residuos.

Empezando en el amino terminal, éstas se denominan hélices A-H. Típico de las proteínas globulares, la superficie de la mioglobina es rica en aminoácidos que tienen cadenas laterales polares y potencialmente cargadas, mientras que, salvo sólo un par de excepciones, la interior contiene sólo residuos como Leu, Val, Fen y Met, que posee grupos R no polares. Las excepciones son His E7 e His F8, los residuos séptimo y octavo en hélices E y F, que yacen cerca del hierro hem, donde funcionan en la unión de O<sub>2</sub>.

## **LAS HISTIDINAS F8 Y E7 DESEMPEÑAN FUNCIONES SINGULARES EN LA UNIÓN DE OXÍGENO**

El hem de la mioglobina yace en una hendidura entre las hélices E y F orientado con sus grupos propionato polares mirando hacia la superficie de la globina. El resto reside en el interior no polar. La quinta posición de coordinación del hierro está ocupada por un nitrógeno del anillo de imidazol de la histidina proximal, His F8. La histidina distal, His E7, se ubica en el lado del anillo hem opuesto a His F8.

## **EL HIERRO SE MUEVE HACIA EL PLANO DEL HEM CUANDO EL OXÍGENO ESTÁ UNIDO**

El hierro de la mioglobina no oxigenada yace a 0.03 nm (0.3 Å) fuera del plano del anillo hem, hacia His F8; por ende, el hem se pliega un poco. Cuando el O<sub>2</sub> ocupa la sexta posición de coordinación, el hierro se mueve hacia dentro 0.01 nm (0.1 Å) del plano del anillo hem. De este modo, la oxigenación de la mioglobina se acompaña de movimiento del hierro, de His F8, y de residuos enlazados a esta última.

## **LA APOMIOGLOBINA PROPORCIONA UN AMBIENTE ADVERSO PARA EL HIERRO HEM**

Cuando el O<sub>2</sub> se une a la mioglobina, el enlace entre el primer átomo de oxígeno y el Fe<sup>2+</sup> es perpendicular al plano del anillo hem. El enlace que une el primer y segundo átomos de oxígeno yace a un ángulo de 121° al plano del hem, lo que orienta al segundo oxígeno en dirección contraria a la histidina distal. Esto permite que haya superposición máxima entre el hierro y uno de los pares de electrones solitarios en los átomos de oxígeno hibridados sp<sup>2</sup> que yacen a un ángulo de alrededor de 120° respecto al eje del doble enlace O=O. El hem aislado se une al monóxido de carbono (CO) con una fuerza 25 000 veces mayor que la que le une al oxígeno. Dado que el CO está presente en pequeñas cantidades en la atmósfera, y surge en las células a partir del catabolismo del hem, ¿por qué el CO no desplaza por completo al O<sub>2</sub> del hierro hem.

La explicación aceptada es que las apoproteínas de la mioglobina y la hemoglobina crean un ambiente adverso.

Cuando el CO se une a hem aislado, los tres átomos (Fe, C y O) yacen en posición perpendicular al plano del hem. Estas características geométricas maximizan la superposición entre el par de electrones solitario sobre el oxígeno hibridado sp de la molécula de CO y el hierro Fe<sup>2+</sup>. Sin embargo, en la mioglobina y la hemoglobina la histidina distal impide desde el punto de vista estérico esta orientación de alta afinidad, preferida, del CO, pero no del O<sub>2</sub>. La unión a un ángulo menos favorecido reduce la fuerza del enlace hem-CO a alrededor de 200 veces la del enlace hem-O<sub>2</sub>, a cuyo nivel domina el gran exceso de O<sub>2</sub> sobre el CO normalmente presente. Sin embargo, por lo general alrededor de 1% de la mioglobina está presente combinada con CO.

## **LAS CURVAS DE DISOCIACIÓN DE OXÍGENO PARA LA MIOGLOBINA Y LA HEMOGLOBINA SON IDÓNEAS PARA SUS FUNCIONES FISIOLÓGICAS**

¿Por qué la mioglobina no es adecuada como una proteína de transporte de O<sub>2</sub>, pero es ideal para el almacenamiento de O<sub>2</sub>? La relación entre la concentración, o presión parcial, de O<sub>2</sub> (P<sub>O2</sub>) y la cantidad de O<sub>2</sub> unido se expresa como una isoterma de saturación de O<sub>2</sub>. La curva de unión a oxígeno para la mioglobina es hiperbólica; por ende, la mioglobina carga O<sub>2</sub> con facilidad a la P<sub>O2</sub> del lecho capilar pulmonar (100 mm Hg), dado que la mioglobina sólo libera una pequeña fracción de su O<sub>2</sub> unido a los valores de P<sub>O2</sub> que por lo general se encuentran en el músculo activo (20 mm Hg) o en otros tejidos (40 mm Hg), representa un vehículo ineficaz para el aporte de O<sub>2</sub>. Cuando el ejercicio extenuante disminuye la P<sub>O2</sub> del tejido muscular a alrededor de 5 mm Hg, la mioglobina libera O<sub>2</sub> para la síntesis mitocondrial de ATP, lo que permite que continúe la actividad muscular.

### **LAS PROPIEDADES ALOSTÉRICAS DE LAS HEMOGLOBINAS DEPENDEN DE SUS ESTRUCTURAS CUATERNARIAS**

Las propiedades de hemoglobinas individuales son consecuencia de su estructura cuaternaria, así como de sus estructuras secundaria y terciaria. La estructura cuaternaria de la hemoglobina confiere notorias propiedades adicionales, ausentes de la mioglobina monomérica, que la adaptan a sus funciones biológicas singulares. Las propiedades alostéricas de la hemoglobina proporcionan, además, un modelo para entender otras proteínas alostéricas.

### **LA HEMOGLOBINA ES TETRAMÉRICA**

Las hemoglobinas son tetrámeros compuestos de pares de dos diferentes subunidades polipeptídicas. Se usan letras griegas para designar cada tipo de subunidad. La composición de subunidad de las hemoglobinas principales son  $\alpha_2\beta_2$  (HbA; hemoglobina normal del adulto),  $\alpha_2\gamma_2$  (HbF; hemoglobina fetal),  $\alpha_2\beta_s_2$  (HbS; hemoglobina de células falciformes) y  $\alpha_2\delta_2$  (HbA<sub>2</sub>; una hemoglobina menor del adulto). Las estructuras primarias de las cadenas  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de la hemoglobina humana están muy conservadas.

### **LA MIOGLOBINA Y LAS SUBUNIDADES $\beta$ DE LA HEMOGLOBINA COMPARTEN ESTRUCTURAS SECUNDARIA Y TERCIARIA CASI IDÉNTICAS**

A pesar de diferencias en la clase y el número de aminoácidos presentes, la mioglobina y el polipéptido  $\beta$  de la hemoglobina A tienen estructuras secundaria y terciaria casi idénticas. Las similitudes comprenden la localización del hem y las regiones helicoidales, y la presencia de aminoácidos con propiedades similares en ubicaciones comparables. Aunque posee siete, en vez de ocho regiones helicoidales, el polipéptido  $\alpha$  de la hemoglobina también semeja de manera estrecha a la mioglobina.

### **LA OXIGENACIÓN DE LA HEMOGLOBINA DESENCADENA CAMBIOS DE CONFORMACIÓN EN LA APOPROTEÍNA**

Las hemoglobinas unen cuatro moléculas de O<sub>2</sub> por cada tetrámero, uno por cada hem. Una molécula de O<sub>2</sub> se une a un tetrámero de hemoglobina con mayor facilidad si otras moléculas de O<sub>2</sub> ya están unidas. Este fenómeno, llamado unión cooperativa, permite a la hemoglobina maximizar tanto la cantidad de O<sub>2</sub> cargado a la P<sub>O2</sub> de los pulmones, como la

cantidad de O<sub>2</sub> liberado a la P<sub>o2</sub> de los tejidos periféricos. Las interacciones cooperativas, una propiedad exclusiva de proteínas multiméricas, tienen importancia crucial para la vida aeróbica.

### **LA P50 EXPRESA LAS AFINIDADES RELATIVAS DE DIFERENTES HEMOGLOBINAS POR EL OXÍGENO**

La cantidad P50, una medida de la concentración de O<sub>2</sub>, es la presión parcial de O<sub>2</sub> que satura 50% de una hemoglobina dada. Dependiendo del organismo, la P50 puede variar de manera significativa, pero en todos los casos excederá la P<sub>O2</sub> de los tejidos periféricos; por ejemplo, los valores de P50 para la HbA y la HbF son de 26 y 20 mm Hg, respectivamente. En la placenta, tal diferencia permite que la HbF extraiga oxígeno de la HbA en la sangre de la madre; sin embargo, la HbF es subóptima posparto porque su alta afinidad por el O<sub>2</sub> limita la cantidad de O<sub>2</sub> suministrado a los tejidos. La composición de subunidad de tetrámeros de hemoglobina sufre cambios complejos durante el desarrollo. El feto humano en un inicio sintetiza un tetrámero  $\zeta_2 \epsilon_2$ . Hacia el final del primer trimestre, las subunidades  $\zeta$  y  $\epsilon$  han quedado remplazadas por subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ , lo que forma HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ), la hemoglobina de etapas avanzadas de la vida fetal. Si bien la síntesis de subunidades  $\beta$  empieza durante el tercer trimestre, dichas subunidades no remplazan por completo a las subunidades  $\gamma$  para producir HbA del adulto ( $\alpha_2 \beta_2$ ) sino hasta algunas semanas después del parto.

### **LA OXIGENACIÓN DE LA HEMOGLOBINA SE ACOMPAÑA DE GRANDES CAMBIOS DE CONFORMACIÓN**

La unión de la primera molécula de O<sub>2</sub> a la desoxiHb desvía el hierro hem hacia el plano del anillo hem desde una posición alrededor de 0.04 nm más allá del mismo. Este movimiento se transmite a la histidina proximal (F8) y a los residuos unidos a ella lo que, a su vez, causa la rotura de puentes salinos entre los residuos carboxilo terminal de las cuatro subunidades.

### **DESPUÉS DE LIBERAR O2 EN LOS TEJIDOS, LA HEMOGLOBINA TRANSPORTA CO2 Y PROTONES HACIA LOS PULMONES**

Además de transportar O<sub>2</sub> desde los pulmones hacia los tejidos periféricos, la hemoglobina transporta CO<sub>2</sub>, el subproducto de la respiración, y protones, desde los tejidos periféricos hacia los pulmones. La hemoglobina porta CO<sub>2</sub> como carbamatos formados con los nitrógenos amino terminal de las cadenas polipeptídicas.

Los carbamatos de hemoglobina explican alrededor de 15% del CO<sub>2</sub> en la sangre venosa. Gran parte del CO<sub>2</sub> restante se transporta como bicarbonato, que se forma en los eritrocitos mediante la hidratación de CO<sub>2</sub> hacia ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), un proceso catalizado por la anhidrasa carbónica. Al pH de la sangre venosa, el H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se disocia hacia bicarbonato y un protón.

### **SE HAN IDENTIFICADO MUCHAS MUTACIONES QUE AFECTAN LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS**

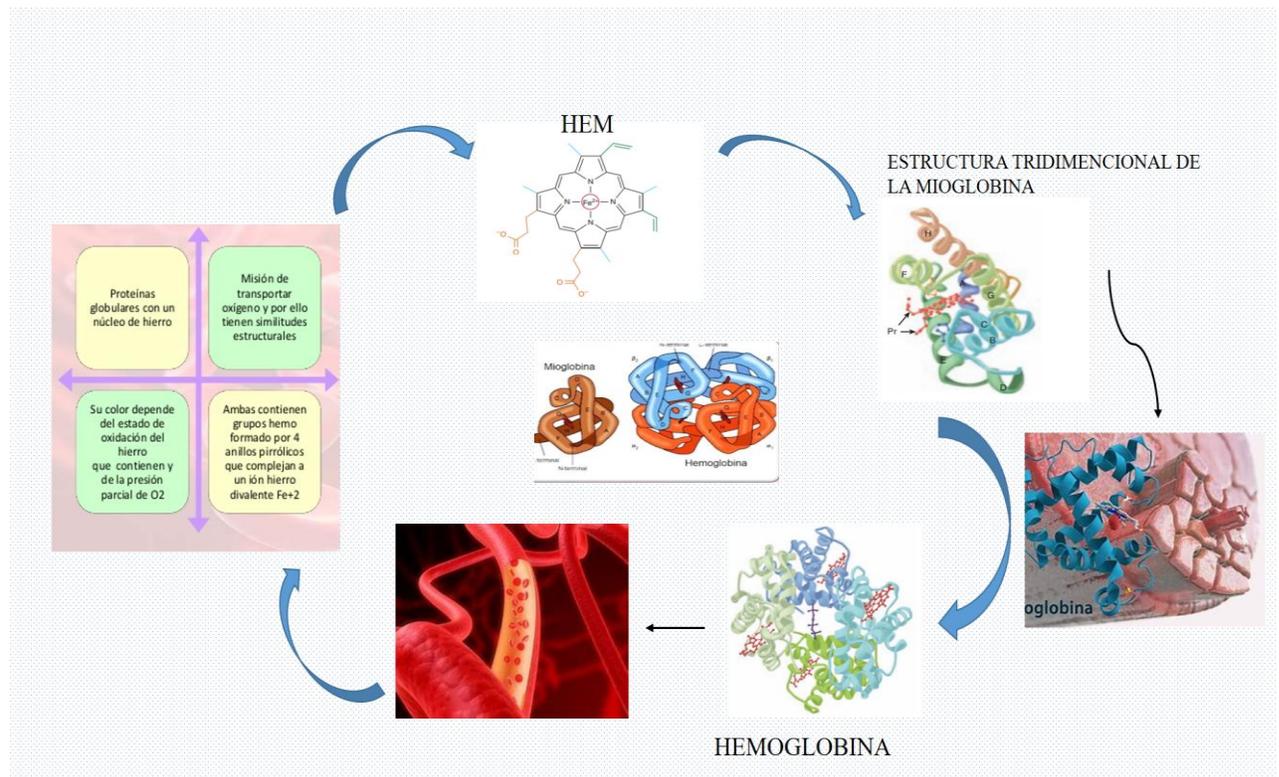
Las mutaciones en los genes que codifican para las subunidades  $\alpha$  o  $\beta$  de la hemoglobina tienen el potencial de afectar su función biológica. Sin embargo, casi todas las más de 1 100 mutaciones genéticas conocidas que afectan las hemoglobinas del ser humano son en extremo raras y benignas; además de que no suscitan anomalías clínicas. Cuando una mutación compromete la función biológica, el estado recibe el nombre de hemoglobinopatía. Se estima que más de 7% de la población mundial es portadora de trastornos de la hemoglobina.

### METAHEMOGLOBINA Y HEMOGLOBINA M

En la metahemoglobinemia, el hierro hem es férrico en lugar de ferroso, así que la metahemoglobina no puede unirse a  $O_2$  ni transportarlo. En circunstancias normales, la enzima metahemoglobina reductasa reduce el  $Fe^{3+}$  de la metahemoglobina hacia  $Fe^{2+}$ . La metahemoglobina puede aumentar por oxidación del  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  como un efecto secundario de agentes como sulfonamidas, por hemoglobina M hereditaria, o como consecuencia de actividad reducida de la enzima metahemoglobina reductasa.

### HEMOGLOBINA S

En la HbS, el aminoácido no polar valina ha reemplazado al residuo de superficie polar Glu6 de la subunidad  $\beta$ , lo que genera un “parche pegajoso” (“sticky patch”) hidrofóbico sobre la superficie de la subunidad  $\beta$  tanto de la oxiHbS como de la desoxiHbS. Tanto la HbA como la HbS contienen un “parche pegajoso” complementario sobre sus superficies, que sólo queda expuesto en el estado T desoxigenado. De este modo, a  $P_{O_2}$  baja, la desoxiHbS puede polimerizarse para formar fibras insolubles largas.



Para finalizar, la mioglobina es monomérica; la hemoglobina es un tetrámero formado por dos tipos de subunidades ( $\alpha_2 \beta_2$  en la HbA). Pese a tener estructuras primarias diferentes, la mioglobina y las subunidades de la hemoglobina tienen estructuras secundaria y terciaria casi idénticas.

El hem, un tetrapirrol cíclico, un poco plegado, en esencia planar, tiene un  $\text{Fe}^{2+}$  central enlazado a los cuatro átomos de nitrógeno del hem, a la histidina F8 y, en la oxiMb y la oxiHb, también a  $\text{O}_2$ .

Las proteínas hem, mioglobina y hemoglobina, mantienen un aporte de oxígeno esencial para el metabolismo oxidativo. La mioglobina, una proteína monomérica del tejido muscular rojo, almacenan oxígeno como una reserva contra la privación del mismo.

## Bibliografía

HARPER, R. K. (2010). HARPER BIOQUIMICA ILUSTRADA. En R. K. HARPER, *HARPER BIOQUIMICA ILUSTRADA* (págs. 48-55). DELEGACION ALVARO OBREGON: MC GRAW HILL INTERAMERICANA EDITORES.