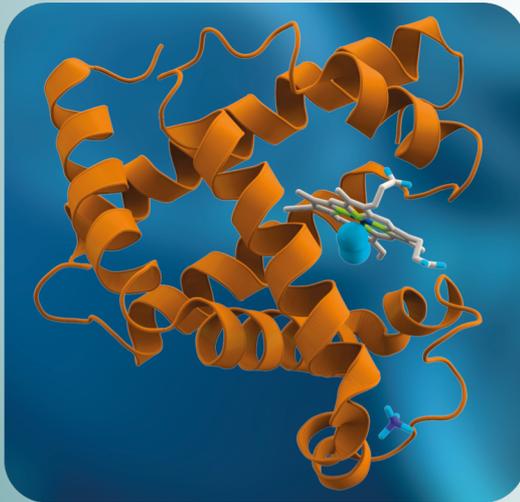


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 6: PROTEÍNAS: RELACIÓN ESTRUCTURA/FUNCIÓN



Magdalena María Foltman

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



TEMA 6. Proteínas: relación estructura/función.

Clasificación de las proteínas según su estructura. Proteínas fibrosas: Queratinas, Colágeno. Proteínas globulares. Unión proteína-ligando. Mioglobina y hemoglobina: estudio de su estructura y función. La hemoglobina como ejemplo de proteína alostérica. Factores que regulan la unión del oxígeno a la hemoglobina.

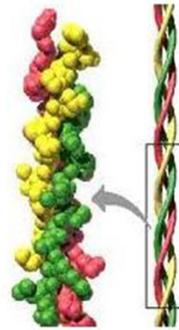
CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SEGÚN SU ESTRUCTURA.

PROTEÍNAS

Filamentosas

También llamadas
**FIBROSAS O
ESCLEROPROTEÍNAS.**

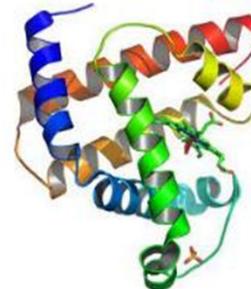
FUNCIÓN ESTRUCTURAL



Fibrosa
Estructura alargada

(ej, Queratina, Colágeno,
Elastina, Fibrina, Etc.)

**CONSTAN
MAYORITARIAMENTE
DE UN SOLO
TIPO DE ESTRUCTURA
SECUNDARIA.**



Globulares
Estructura compacta

**FUNCIÓN DINÁMICA
VARIADA**
(catalítica, de
transporte,
etc.)

(ej. Hemoglobina, Mioglobina)

**CONSTAN DE UNO O
VARIOS TIPOS DE
ESTRUCTURA
SECUNDARIA.**

Tomado de www.cienciasvirtual.com

CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SEGÚN SU ESTRUCTURA.

Fibrosas

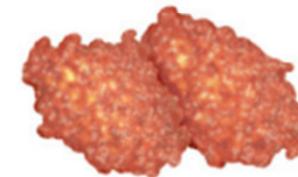
- Función estructural (soporte, protección, forma).
- Un solo tipo de estructura secundaria.
- Se ordenan formando largos filamentos u hojas.
- Insolubles en agua (muchos residuos hidrofóbicos).
 - ej. Alfa-queratinas, colágeno.



Colágeno

Globulares

- Varios tipos de estructura secundaria.
- Estructuralmente complejas.
- Plegadas en formas globulares o esféricas.
- Solubles en agua.
 - Enzimas
 - Proteínas que se unen a ácidos nucleicos
 - Proteínas del citoesqueleto
 - (Proteínas de membrana)



Alcohol
deshidrogenasa

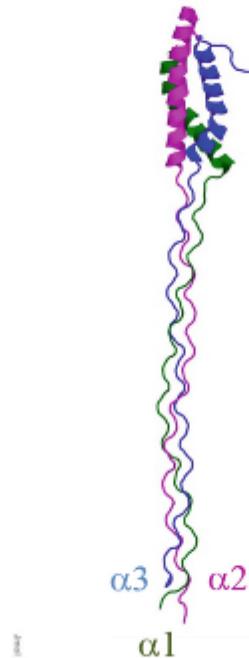
PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS.

PROTEÍNAS FIBROSAS (Escleroproteínas): CARACTERÍSTICAS COMUNES.

Aportan fuerza y/o flexibilidad a las estructuras en las que se encuentran.

La unidad básica son cadenas polipeptídicas que adoptan **conformaciones de hélice** extendidas longitudinalmente. Estas cadenas **se ordenan paralelamente** formando fibras de complejidad creciente.

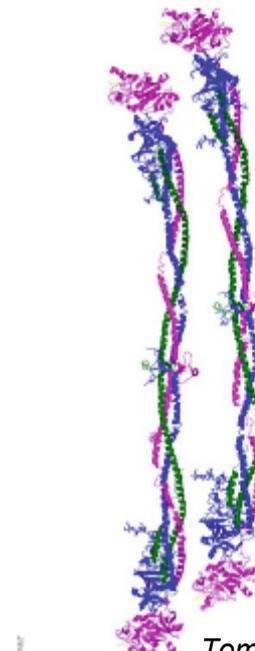
Colágeno



Queratina



Fibrinógeno



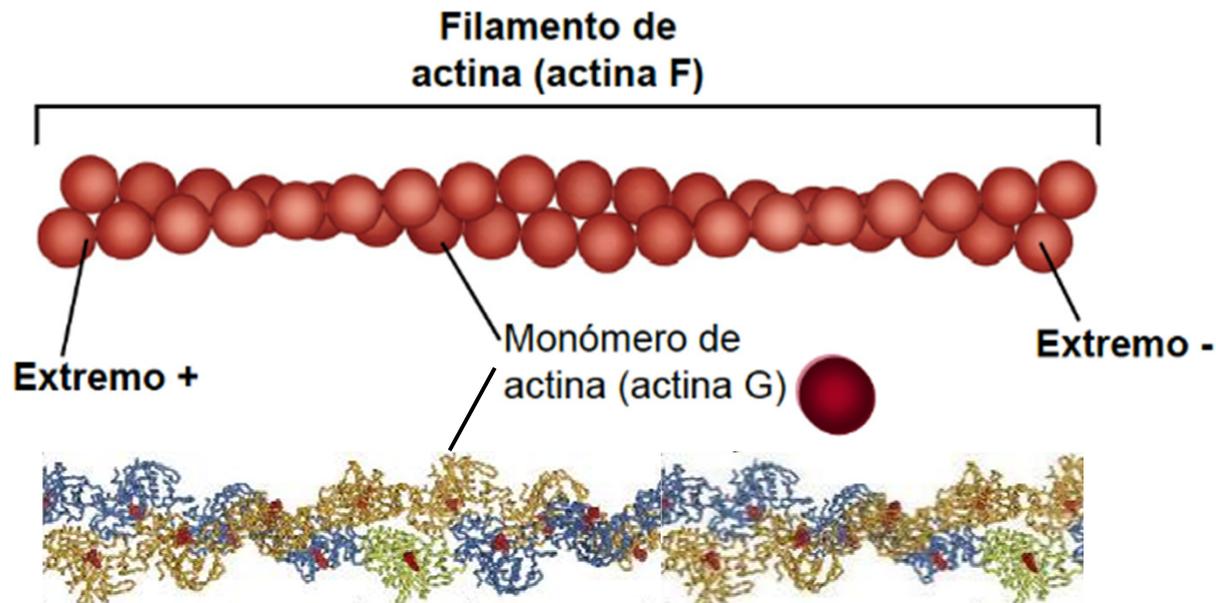
PROTEÍNAS. PROTEÍNAS FIBROSAS. ACTINA

EXCEPCIÓN: ACTINA

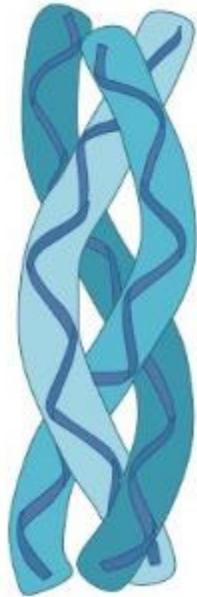
La **actina G** es una proteína globular.

Los monómeros de actina G unen unos con otros de forma paralela al eje principal de la fibra. **Estos microfilamentos son la actina F.**

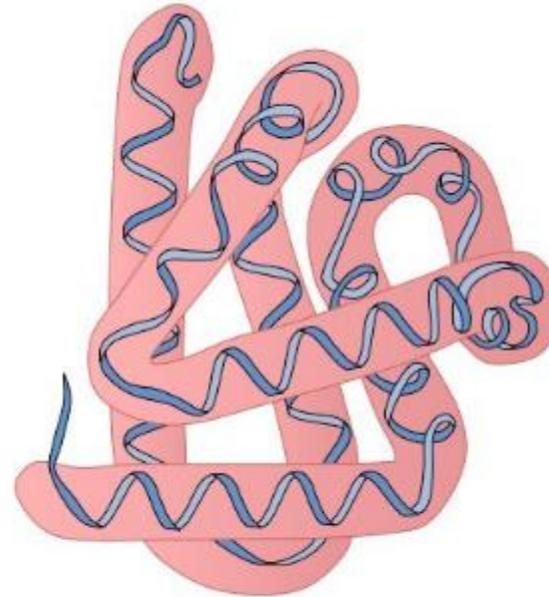
Los filamentos de actina son **componentes fundamentales del citoesqueleto**. Son esenciales para funciones celulares tan importantes como la movilidad y la contracción de la célula durante la división celular.



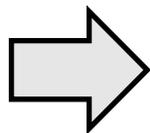
CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SEGÚN SU ESTRUCTURA. EJEMPLOS.



PROTEINA FIBROSA



PROTEINA GLOBULAR



QUERATINAS

COLÁGENO

ELASTINA

HEMOGLOBINA

MIOGLOBINA

PROTEÍNAS FIBROSAS. QUERATINAS.

QUERATINAS (Kera=Cuerno):

Proteínas con importantes funciones estructurales y de protección.

PROTEÍNAS FIBROSAS. QUERATINAS.

QUERATINAS (Kera=Cuerno):

Constituidas por cadenas polipeptídicas de mas de 300 residuos que pueden adquirir diferentes estructuras secundarias (α -hélice/ α -queratinas u hoja plegada β/β -queratinas)

α -Queratinas

Mamíferos (piel, pelo, uñas, pezuñas, cuernos...)

Típica **en estructuras epidérmicas.**

Estructura secundaria en forma de **hélice alfa.**

β -Queratinas

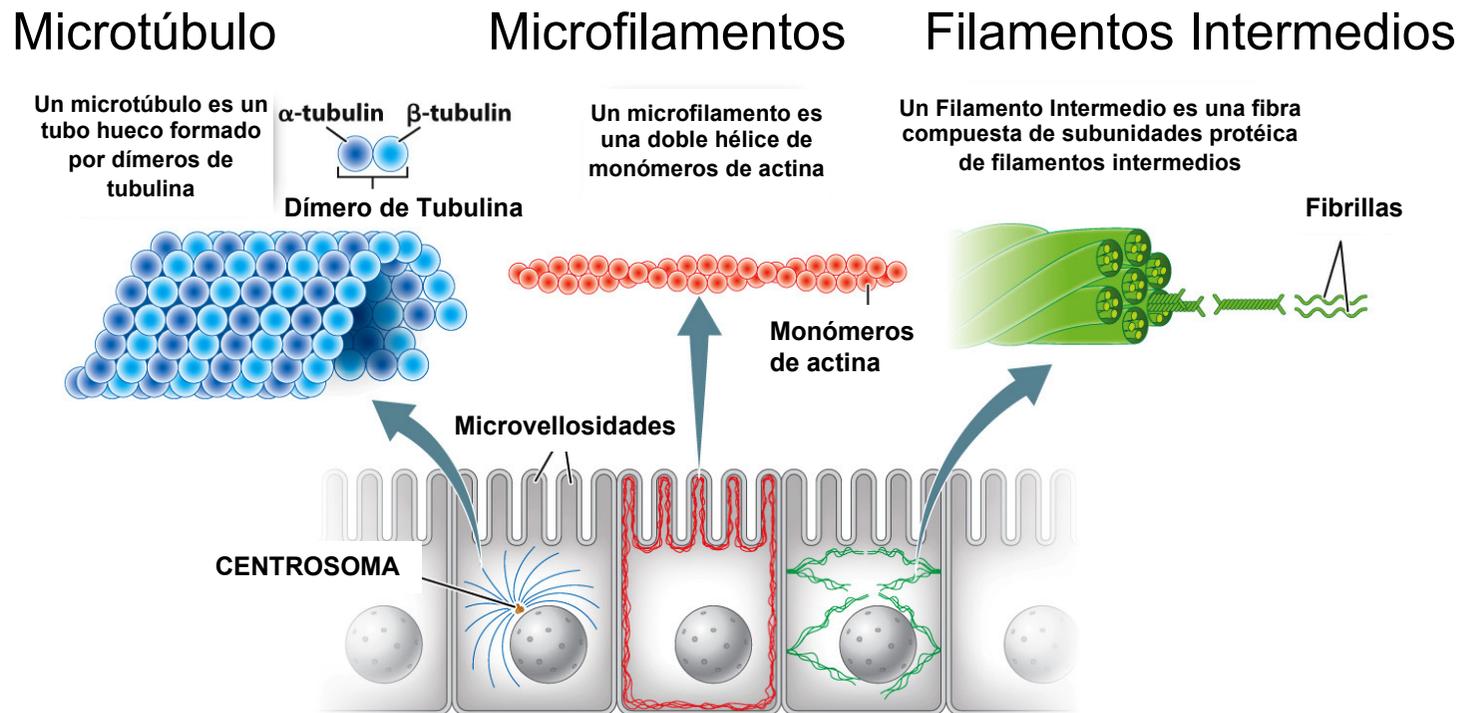
Reptiles y aves (plumas, picos, escamas).

Estructura secundaria en forma de **hoja plegada β**

PROTEÍNAS FIBROSAS. QUERATINAS.

QUERATINAS (Kera=Cuerno):

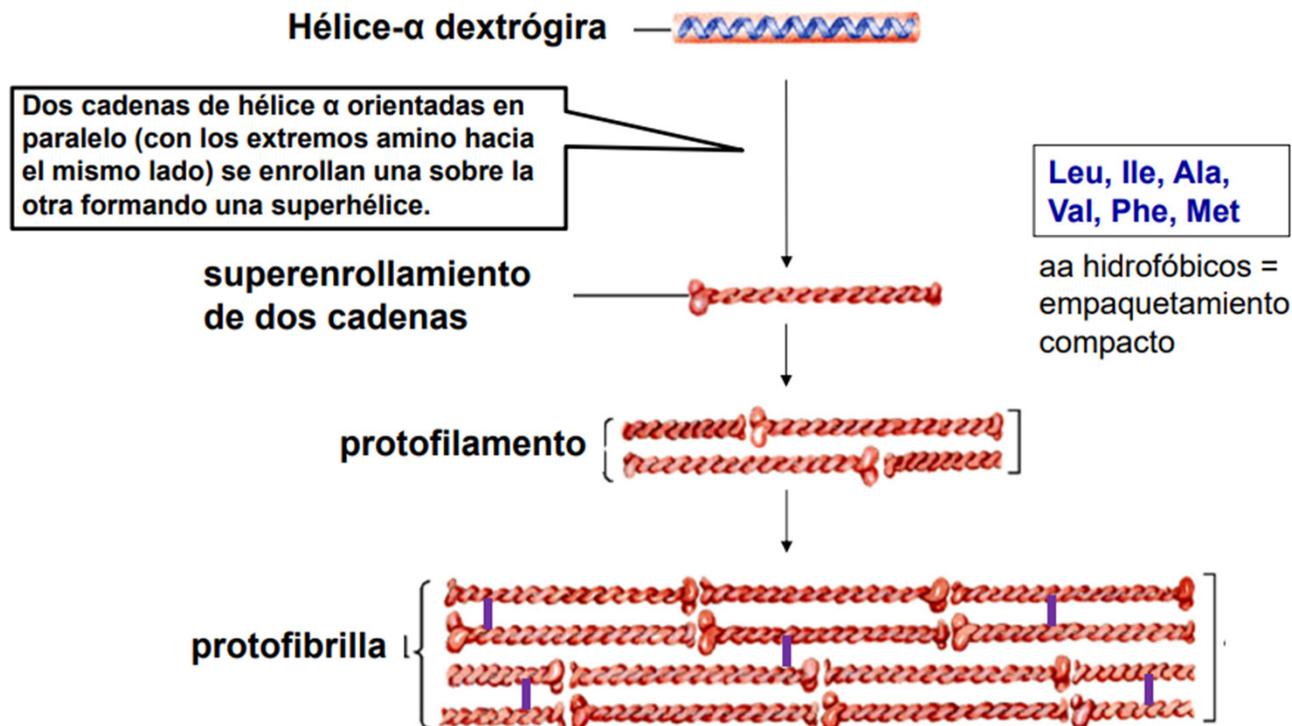
Pertenece a la familia de las **PROTEÍNAS DE FILAMENTOS INTERMEDIOS** que son importantes componentes del citoesqueleto junto con los microtúbulos (tubulina) y los microfilamentos (actina).



PROTEÍNAS. PROTEÍNAS FIBROSAS.

ESTRUCTURA PRIMARIA: Poseen en general secuencias de aa muy repetitivas y donde predominan los residuos **hidrofóbicos**. Debido a esto las proteínas fibrosas son **insolubles en agua**.

El empaquetamiento de las cadenas polipeptídicas da lugar a grandes complejos **SUPRAMOLECULARES**. La mayoría de las proteínas fibrosas se organizan formando microfibrillas de mucha longitud que resultan de la unión de muchas moléculas de una unidad estructural básica.



PROTEÍNAS FIBROSAS. QUERATINAS.

QUERATINAS (Kera=Cuerno):

Existen queratinas con diferentes grados de dureza. Esto está determinado **por el porcentaje de residuos de cisteína** que intervendrán en la formación de **puentes disulfuro** que dan mayor resistencia a la estructura.

Queratinas Duras

Alto contenido en azufre.

Ricas en cisteína

Presentes en estructuras
con cierta rigidez (pelo, uñas)

Queratinas Flexibles

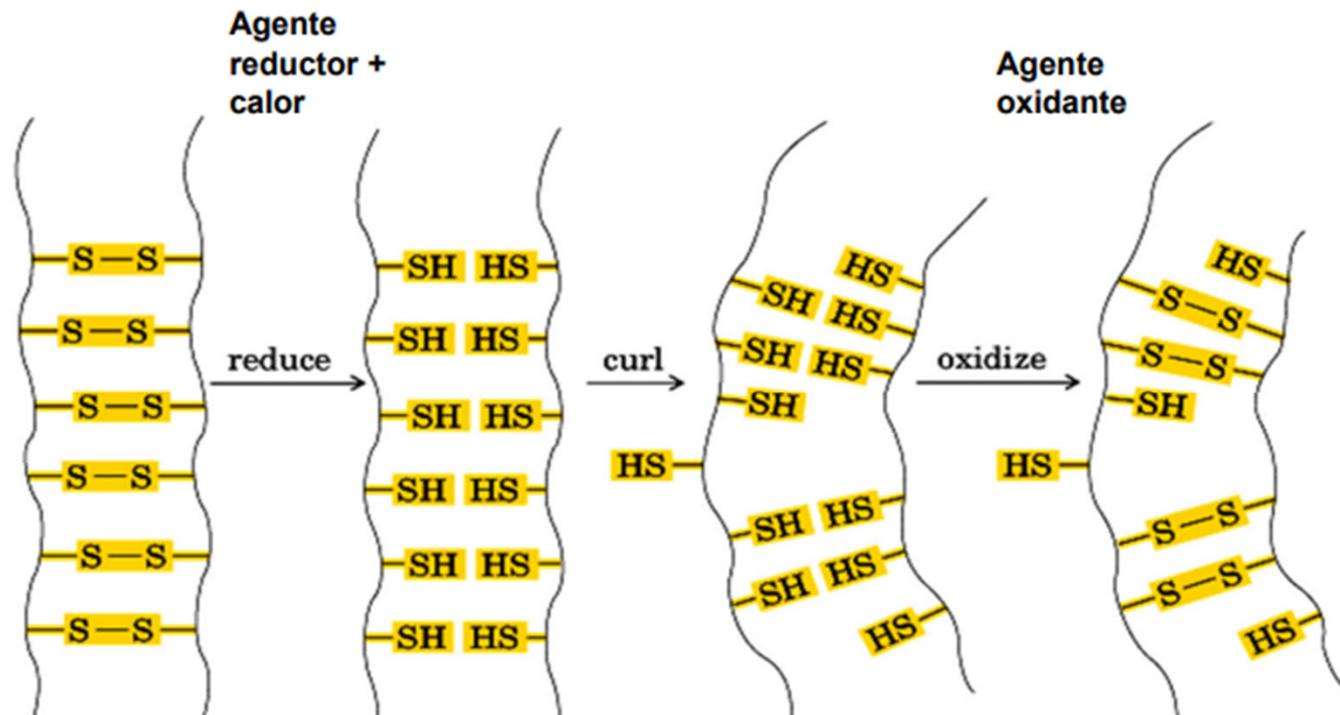
Ricas en aminoácidos básicos

Pobres en cisteína.

Presentes en estructuras
flexibles (piel).

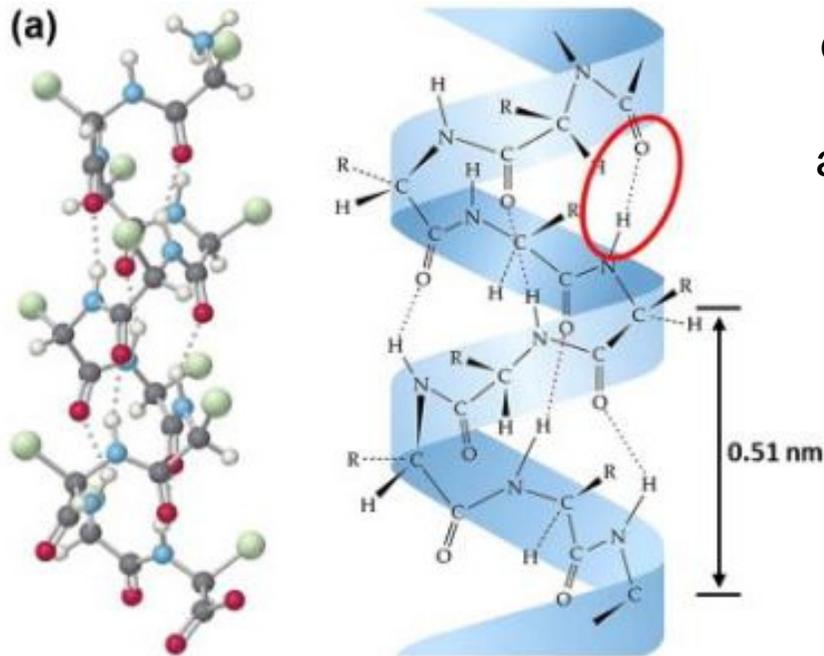
PROTEÍNAS FIBROSAS. QUERATINAS.

La “permanente” o el “alisamiento” = cambio de estructura secundaria por ruptura de puentes disulfuro por calor + reformación de la hélice alfa



PROTEÍNAS FIBROSAS. α -QUERATINAS.

α -QUERATINAS

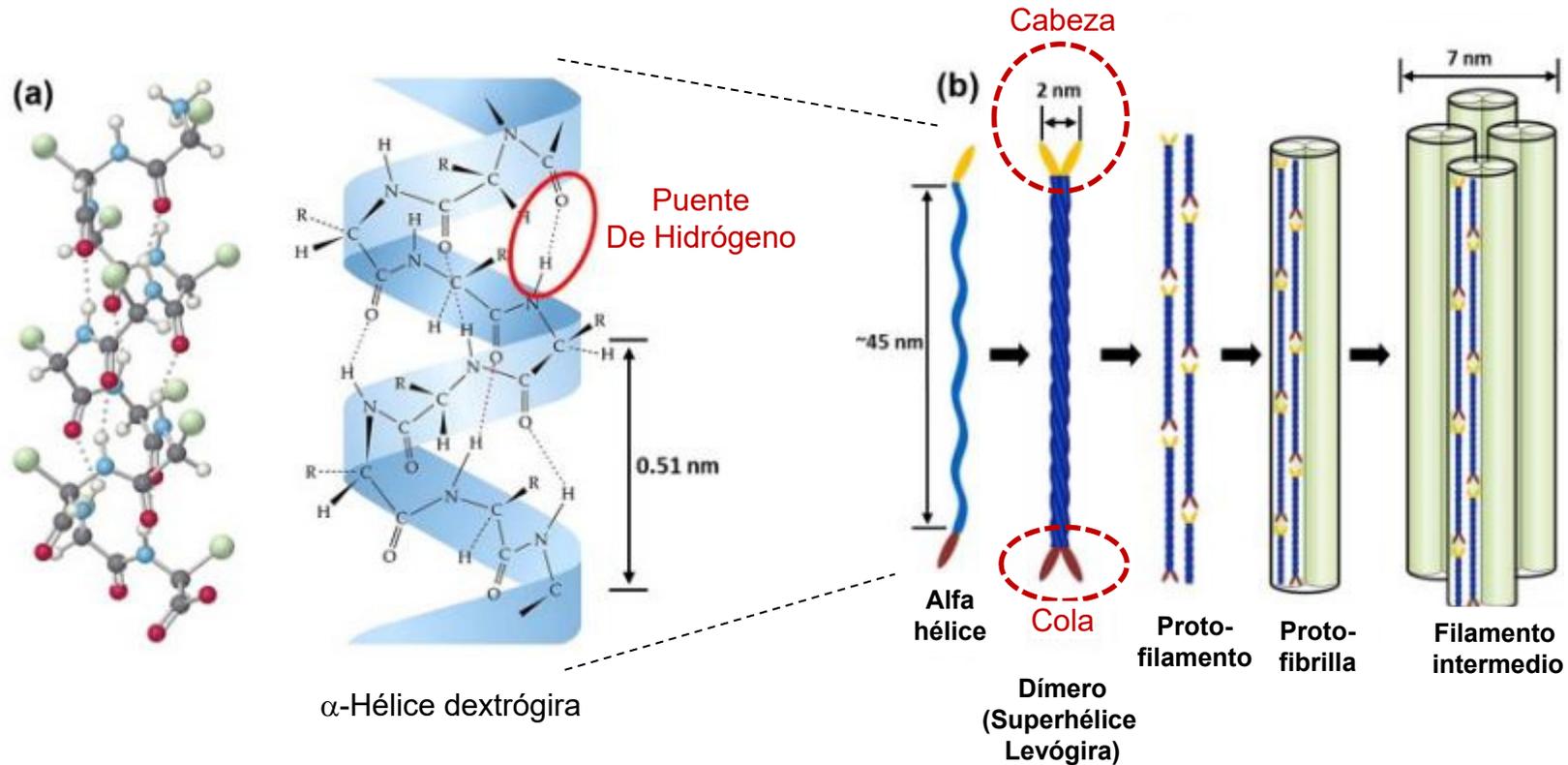


Las alfa queratinas están constituidas por cadena polipeptídica que adopta estructura **de hélice alfa dextrógira**, con 3,6 aminoácidos en cada vuelta de hélice y con un espacio también entre cada vuelta de 0,51 nanómetros.

Esta hélice **está estabilizada por puentes de hidrógeno** que se producen entre el **oxígeno del grupo carboxilo de un aminoácido** y el **grupo amino de otro aminoácido situado tres residuos mas adelante en la cadena.**

PROTEÍNAS FIBROSAS. α -QUERATINAS.

α -QUERATINAS.

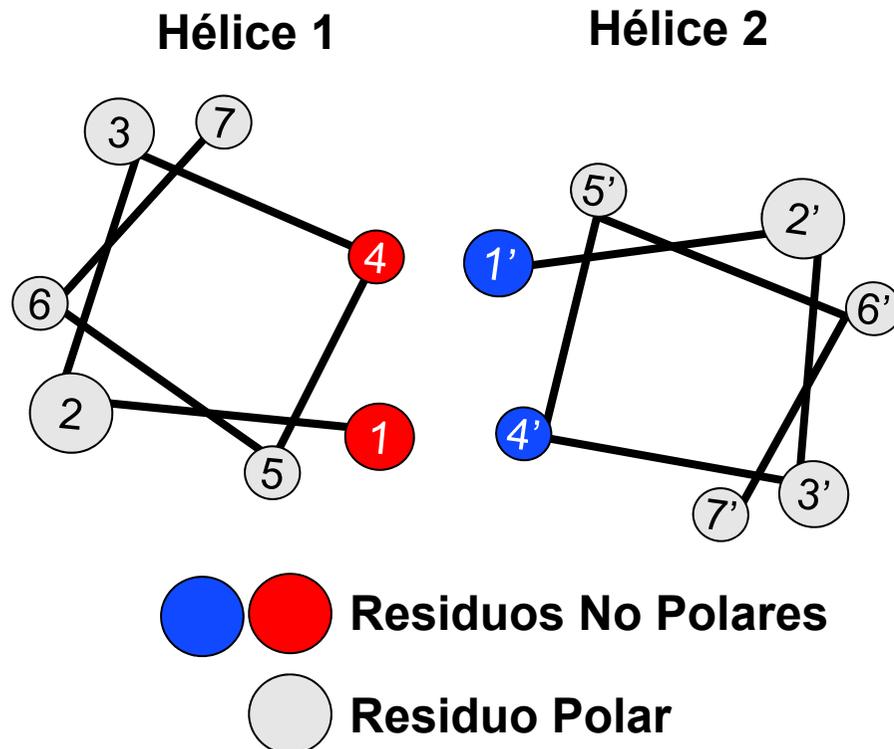


Las uniones entre los distintos protofilamentos se refuerzan **gracias a la formación de puentes disulfuro** entre cisteínas de las diferentes cadenas polipeptídicas, estabilizando así estas estructuras.

En las queratinas más duras (p.e. cuerno de rinoceronte), **alrededor de un 18% de los aminoácidos de las cadenas polipeptídicas son cisteínas.**

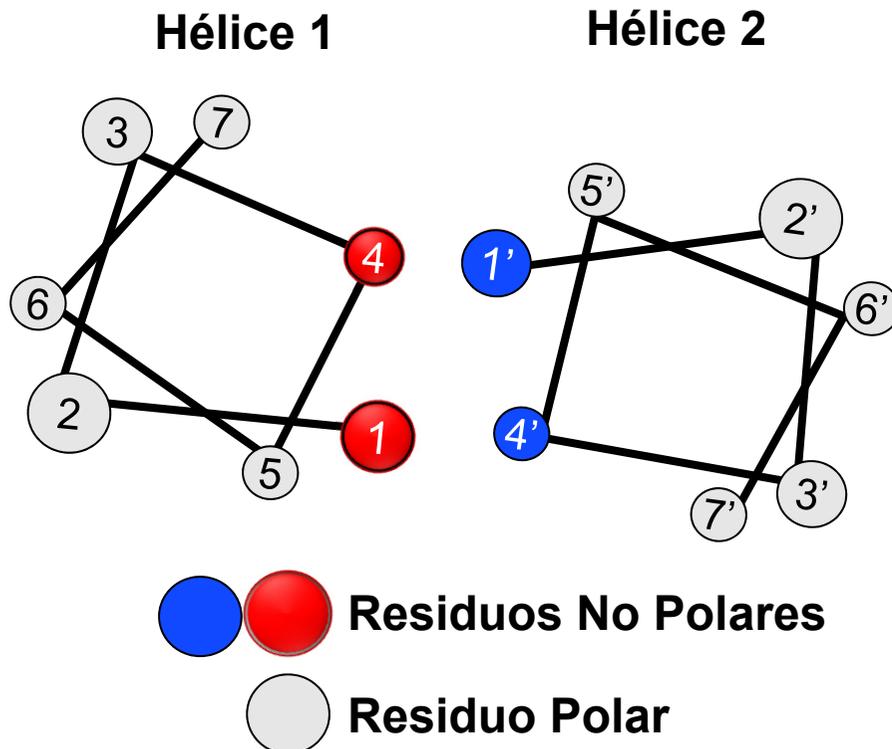
PROTEÍNAS FIBROSAS. α -QUERATINAS.

En las cadenas polipeptídicas de las α -Queratinas de cada secuencia de 7 aa el aminoácido 4 es siempre apolar (el aa 1 es generalmente apolar) de forma que los residuos apolares se sitúan siempre del mismo lado de la α hélice. **Son abundantes**, además de la cisteína en las queratinas duras, **la leucina, la valina y la alanina**.



PROTEÍNAS FIBROSAS. α -QUERATINAS.

En las cadenas polipépticas de las α -Queratinas de cada secuencia de 7 aa el aminoácido 4 es siempre apolar (el aa 1 es generalmente apolar) de forma que los residuos apolares se sitúan siempre del mismo lado de la α hélice.



Coiled-coil motif

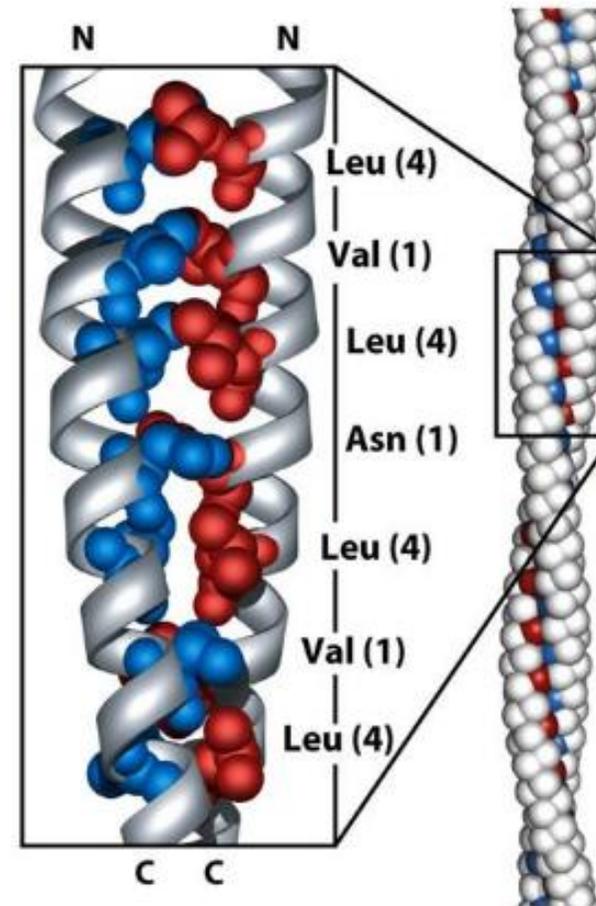
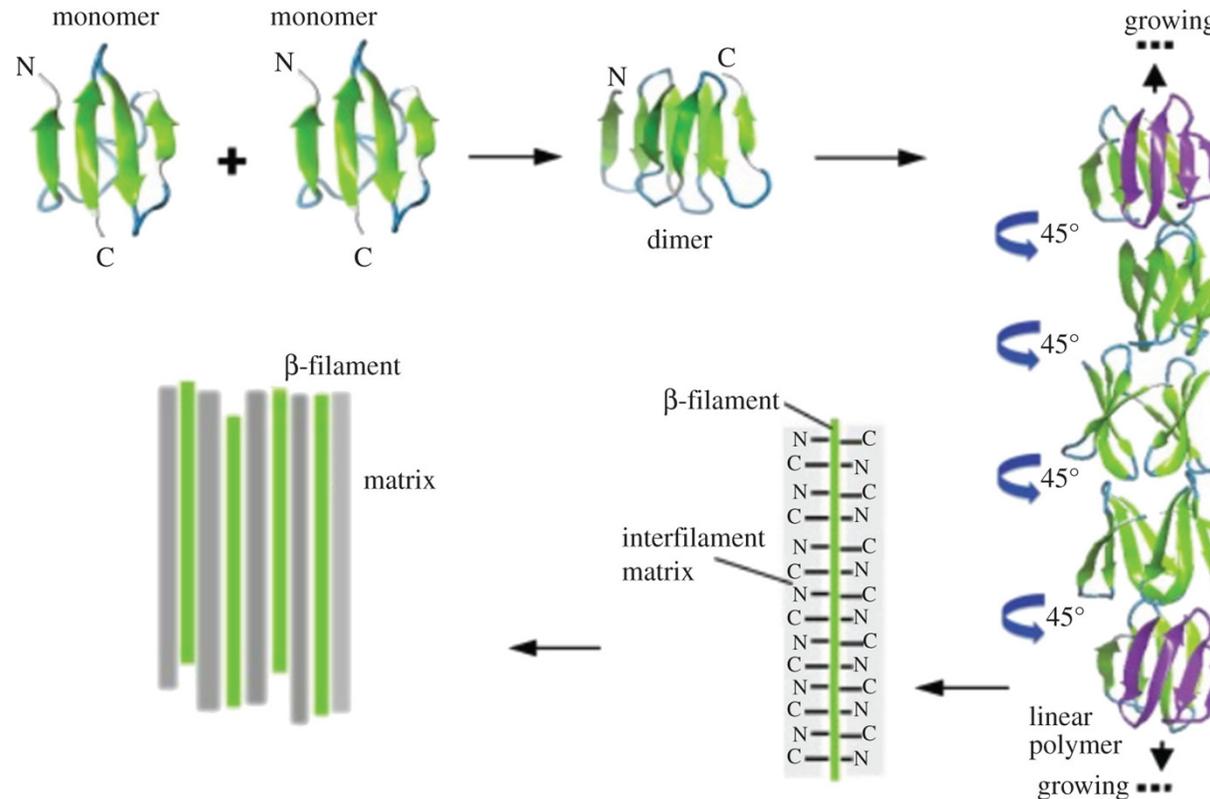


Figure 3-9a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Dímero

PROTEÍNAS FIBROSAS. β -QUERATINAS.

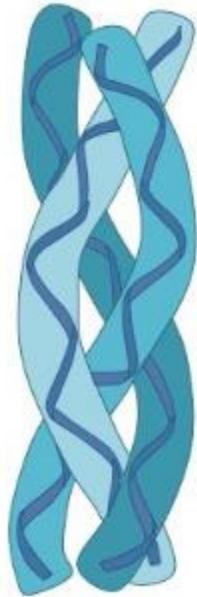
β -QUERATINAS.



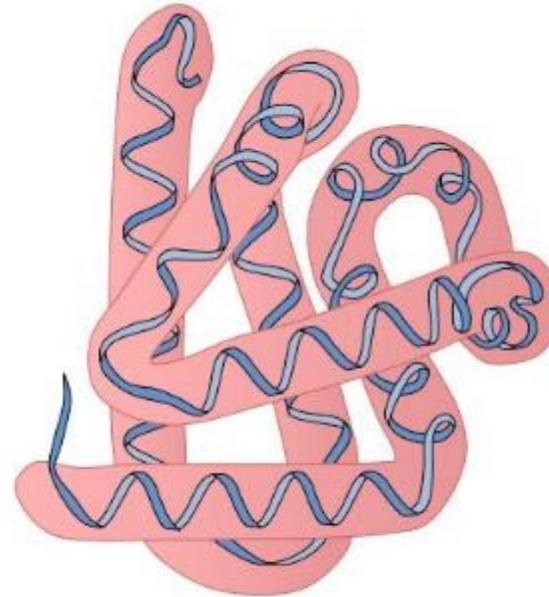
Alibardi et al. International Review of Cell and Molecular Biology, 2016

En el caso de las beta queratinas, la cadena polipeptídica se organiza formando **una hoja plegada beta constituida por cuatro hebras beta que pueden estar en disposición paralela o antiparalela**. Esta estructura es estabilizada por puentes de hidrógeno. Esta hoja beta plana se encuentra ligeramente doblada. Las hojas se asociarán unas con otras hojas beta formando un filamento de beta queratina.

CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS SEGÚN SU ESTRUCTURA



PROTEINA FIBROSA

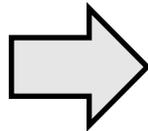


PROTEINA GLOBULAR

QUERATINAS

COLÁGENO

ELASTINA



HEMOGLOBINA

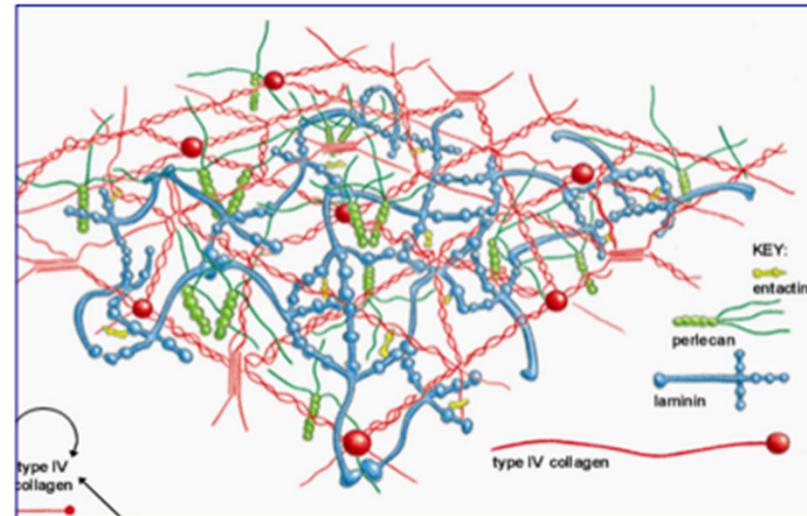
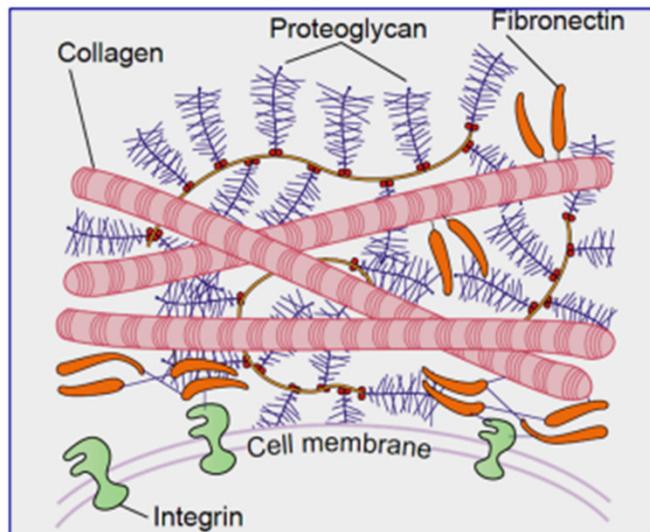
MIOGLOBINA

PROTEÍNAS. PROTEÍNAS FIBROSAS. COLÁGENO

COLÁGENO:

Proteína extracelular más abundante en los mamíferos (llega a constituir el 25-30% de la masa proteica del animal).

Es la principal componente la matriz extracelular del tejido conectivo.
Abundante en la piel, los tendones, la córnea, etc.



PROTEÍNAS. PROTEÍNAS FIBROSAS. COLÁGENO

COLÁGENO:

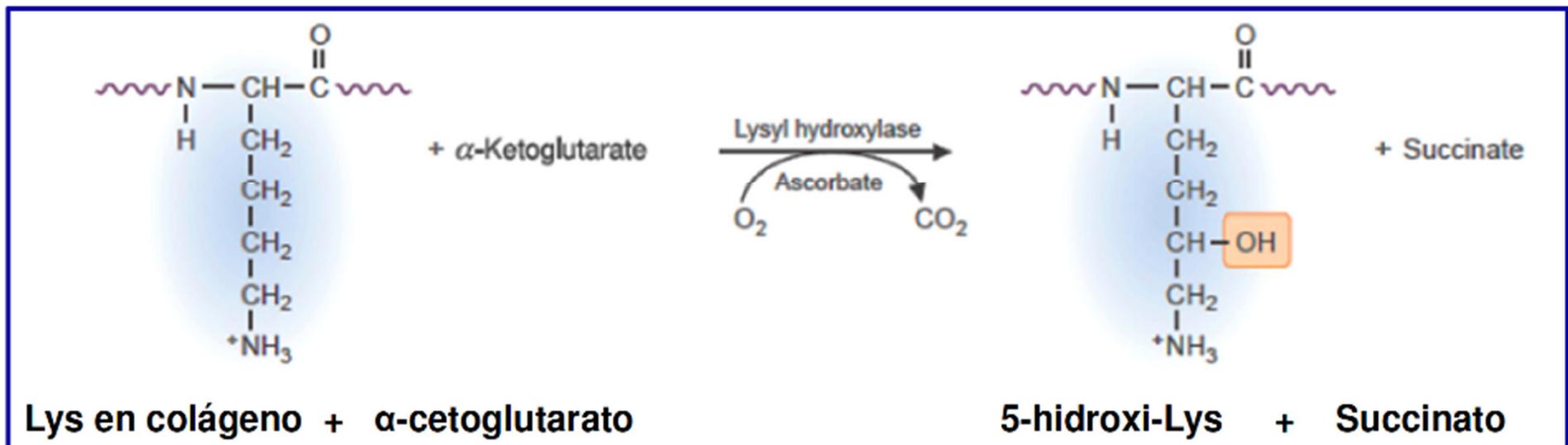
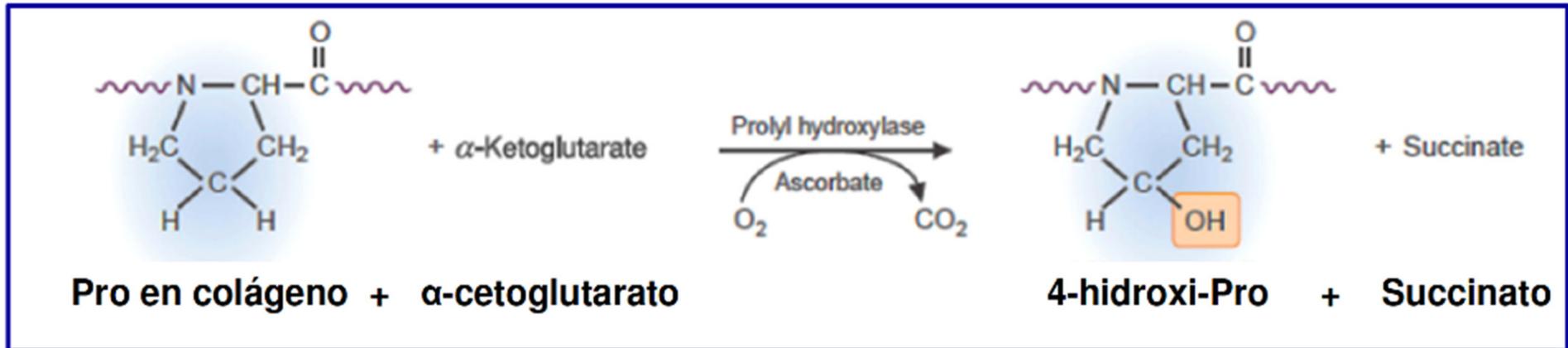
LA ESTRUCTURA PRIMARIA DEL COLÁGENO está formada por la repetición de la siguiente secuencia **Gly-X-Y**, donde **X** es habitualmente una prolina e **Y** suele ser hidroxiprolina.

Además de la hidroxiprolina también está presente otro aminoácido hidroxilado, la **hidroxilisina**.

N-Glu	-	Met	-	Ser	-	Tyr	-	Gly	-	Tyr	-	Asp	-	Glu	-	Lys	-	Ser	-	Ala	-	Gly	-	Val	-	Ser	-	Val	-	15
Pro	-	Gly	-	Pro	-	Met	-	Gly	-	Pro	-	Ser	-	Gly	-	Pro	-	Arg	-	Gly	-	Leu	-	Hyp	-	Gly	-	Pro	-	30
Hyp	-	Gly	-	Ala	-	Hyp	-	Gly	-	Pro	-	Gln	-	Gly	-	Phe	-	Gln	-	Gly	-	Pro	-	Hyp	-	Gly	-	Glu	-	45
Hyp	-	Gly	-	Glu	-	Hyp	-	Gly	-	Ala	-	Ser	-	Gly	-	Pro	-	Met	-	Gly	-	Pro	-	Arg	-	Gly	-	Pro	-	60
Hyp	-	Gly	-	Pro	-	Hyp	-	Gly	-	Lys	-	Asn	-	Gly	-	Asp	-	Asp	-	Gly	-	Glu	-	Ala	-	Gly	-	Lys	-	75
Pro	-	Gly	-	Arg	-	Hyp	-	Gly	-	Gln	-	Arg	-	Gly	-	Pro	-	Hyp	-	Gly	-	Pro	-	Gln	-	Gly	-	Ala	-	90
Arg	-	Gly	-	Leu	-	Hyp	-	Gly	-	Thr	-	Ala	-	Gly	-	Leu	-	Hyp	-	Gly	-	Met	-	Hyl	-	Gly	-	His	-	105
Arg	-	Gly	-	Phe	-	Ser	-	Gly	-	Leu	-	Asp	-	Gly	-	Ala	-	Lys	-	Gly	-	Asn	-	Thr	-	Gly	-	Pro	-	120
Ala	-	Gly	-	Pro	-	Lys	-	Gly	-	Glu	-	Hyp	-	Gly	-	Ser	-	Hyp	-	Gly	-	Glx	-	Asx	-	Gly	-	Ala	-	135
Hyp	-	Gly	-	Gln	-	Met	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	

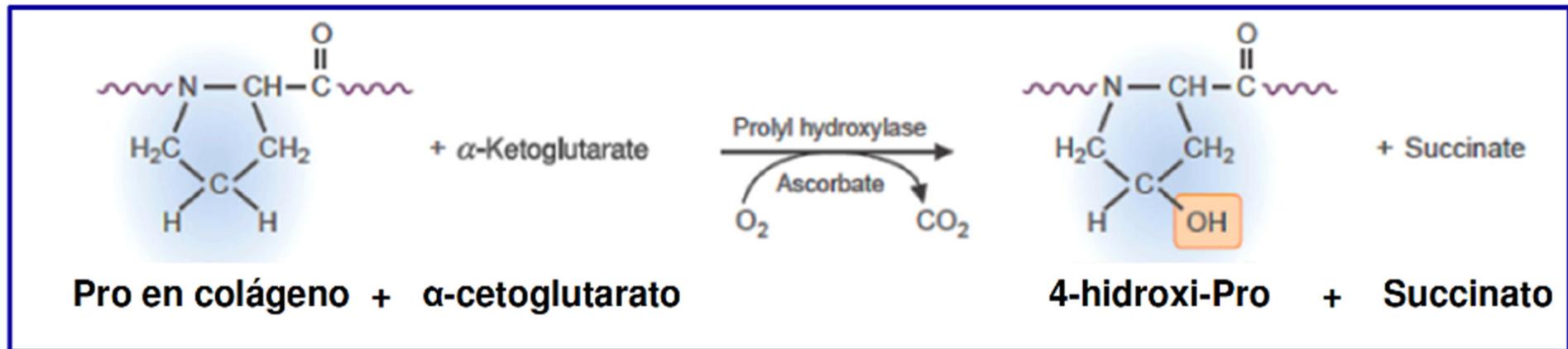
Ejemplo: 139 Primeros residuos de una cadena colágeno de piel de rata.

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO



La hidroxilación de estos dos aminoácidos se produce de forma postraduccional gracias a la acción de **la prolil- o lisil- hidroxilasas** que **utilizan la vitamina C** como **cofactor**.

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

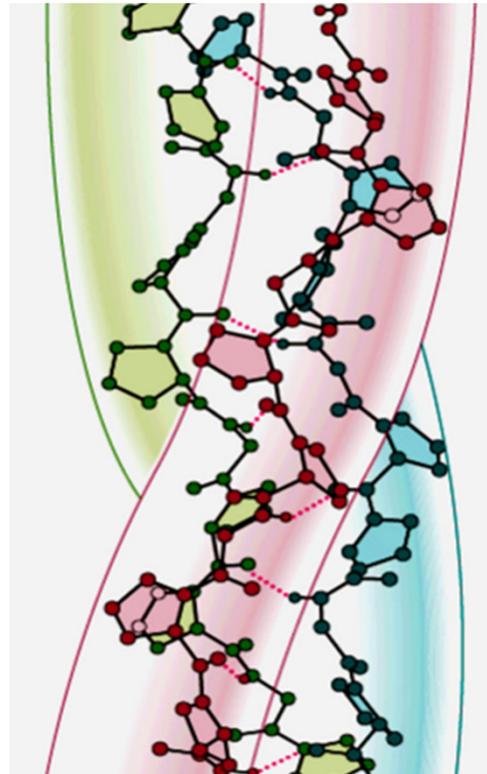


La hidroxilación de la prolina es fundamental para la estabilidad del colágeno a la temperatura corporal, ya que se ha comprobado que, sin este aminoácido, el colágeno está parcialmente desnaturalizado a 37 grados. La función de la hidroxilisina no se conoce, pero si se sabe que los dos son esenciales para la **INTEGRIDAD DE LA MOLECULA**.

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

COLÁGENO:

En vertebrados se conocen 28 tipos diferentes de colágeno, que se nombran con números romanos (I-XXVIII), y hay **43** genes que codifican las distintas cadenas polipeptídicas que los forman, denominadas cadenas α .



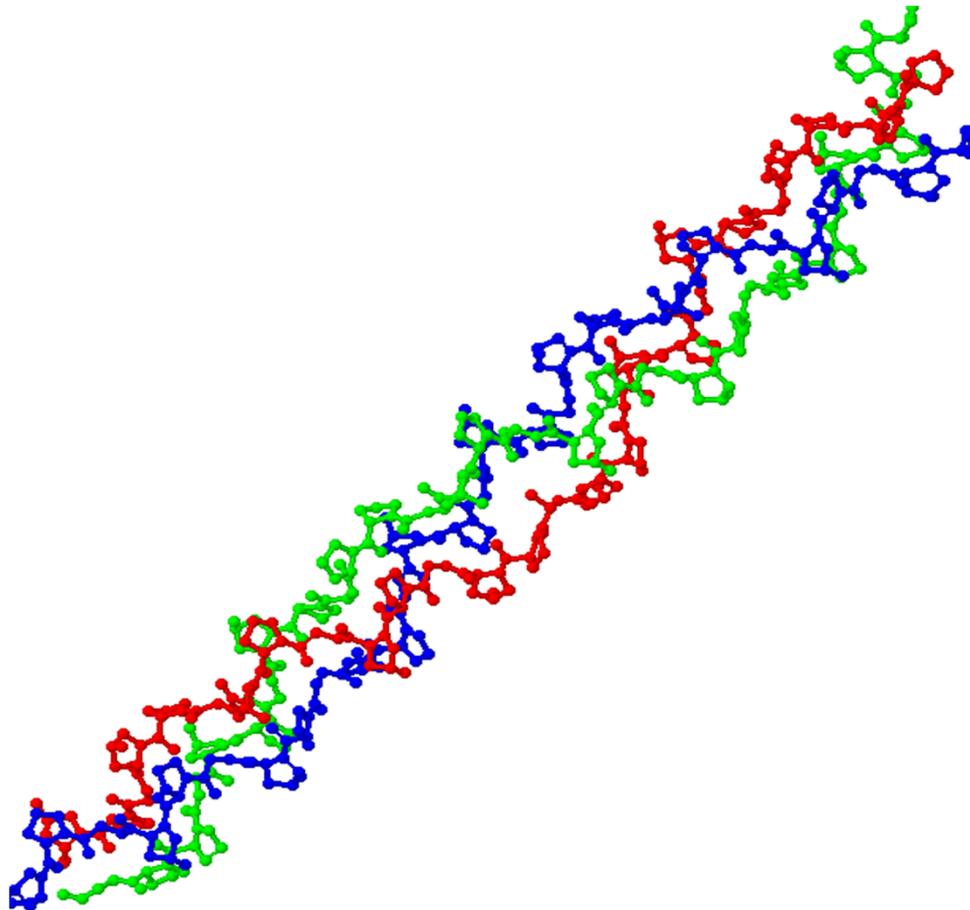
La estructura del colágeno se estabiliza por dos tipos de enlaces, enlaces por puentes de hidrógeno y los llamados "**enlaces cruzados del colágeno**" que refuerzan de forma importante su estructura.

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

COLÁGENO:

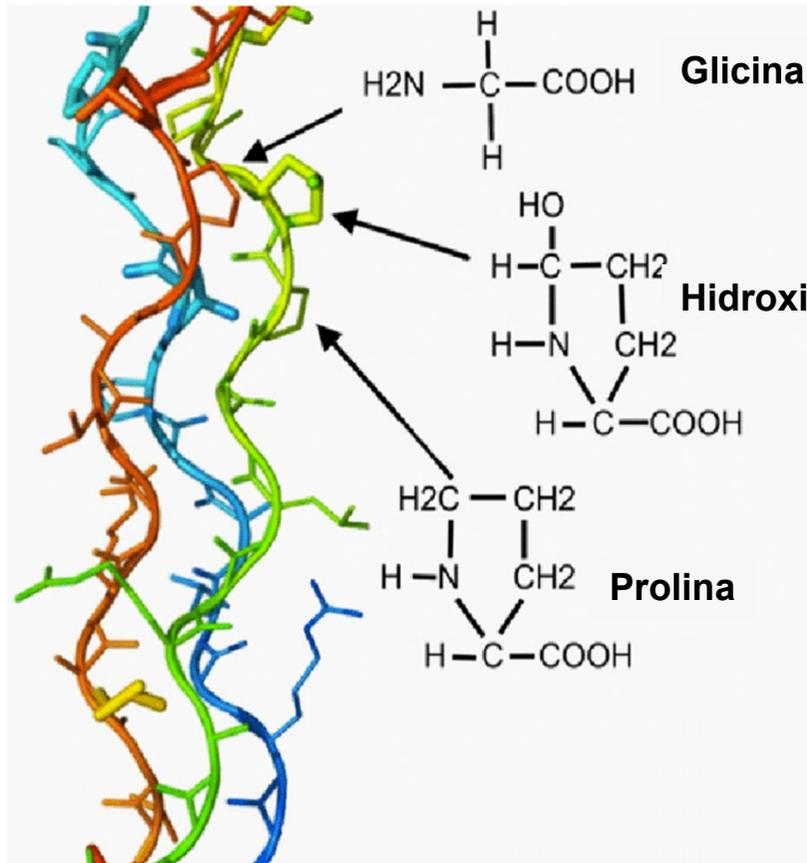
TROPOCOLAGENO: Unidad estructural básica del colágeno. Cada cadena alfa, codificada por un gen de colágeno, **es una hélice levógira.**

Las tres hélices levógiras se unirán para formar **una triple hélice dextrógira.**



PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

<http://biomodel.uah.es/model5/colageno/inicio.htm>



La elevada presencia de glicina en estas hélices que forman el tropocolágeno es muy conveniente. La pequeña cadena lateral de la glicina se dispone hacia el interior de la hélice permitiendo una asociación muy compacta de las tres cadenas polipeptídicas.

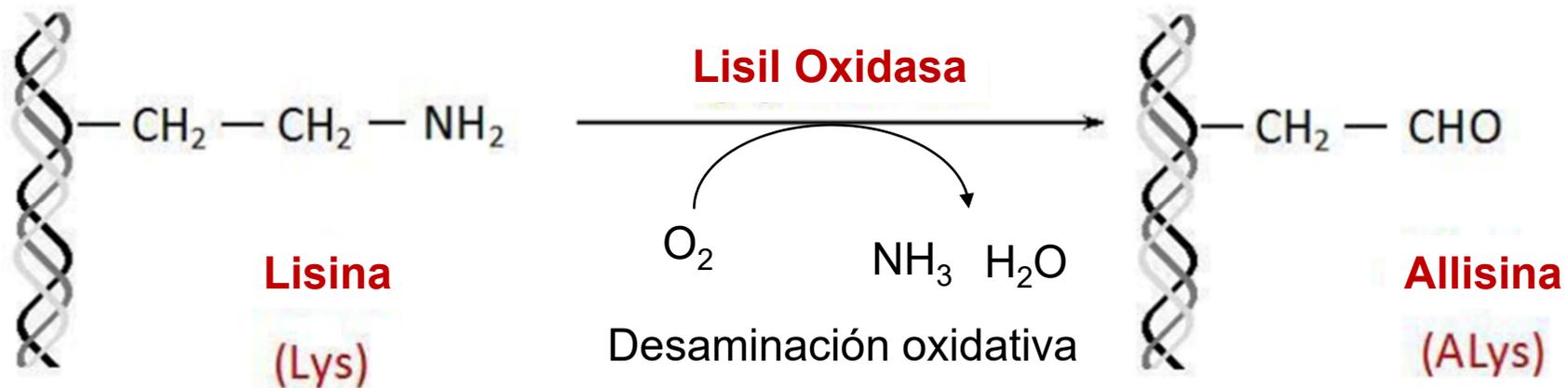
Al contrario que las glicinas, las cadenas laterales de los residuos de prolina e hidroxiprolina se disponen hacia el exterior de la triple hélice, interaccionando con el disolvente

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

ENLACES COVALENTES CRUZADOS DEL COLÁGENO.

Las cadenas alfa que forman el tropocolágeno y las moléculas de tropocolágeno están unidas entre sí por enlaces covalentes poco habituales.

Estos enlaces se forman entre residuos de aminoácidos no estándar, como la al-lisina o lisina aldehídica.



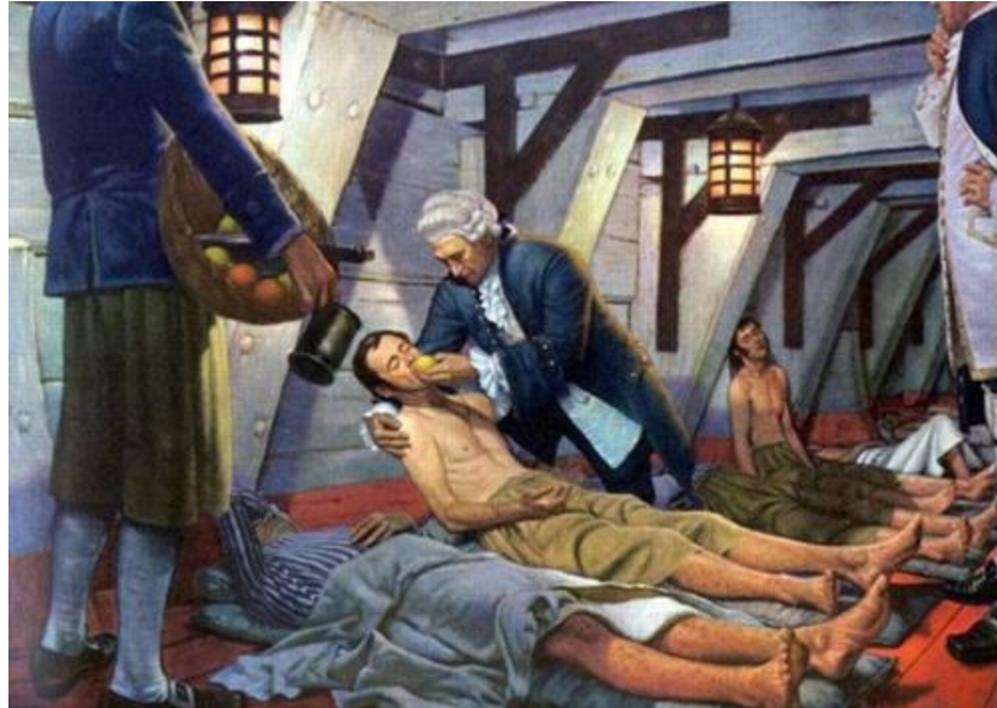
PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

ESCORBUTO (la plaga del mar)

Degeneración general del tejido conjuntivo por déficit de Vitamina C (ascorbato).

Se calcula que dos millones de hombres de mar fallecieron entre 1400 y 1800 por la carencia de frutas y vegetales frescos.

Tomado de Creative Commons



Los experimentos de **James Lind (1753)** con cítricos fueron de los primeros ensayos clínicos controlados de la historia de la medicina.

12 marineros en grupos. A unos no les dio nada, a otros limones y naranjas frescos (se curaban) a otros zumos hervidos (mejoraban algo).

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (Huesos de cristal)

Un grupo de patologías genéticas **autosómicas dominantes** (mutación Gly/Cys en colágeno I), en la que se produce fragilidad ósea con roturas frecuentes.

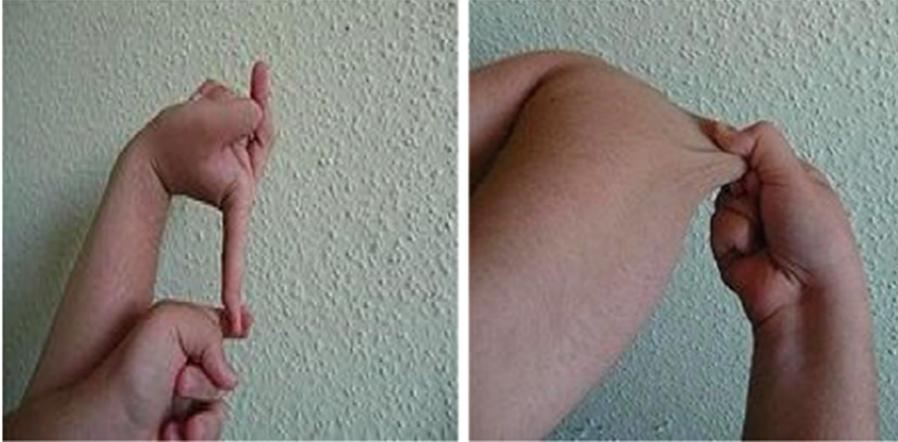
Se debe a producción de colágeno alterado o en cantidad insuficiente en los huesos, y está causada por mutaciones de los genes que codifican tanto la cadena $\alpha 1(I)$ (COL1A1) como la cadena $\alpha 2(I)$ (COL1A2).

Creative Commons



PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. COLÁGENO

Creative Commons



SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Hipermovilidad de articulaciones e hiperextensibilidad de la piel.

Hay descritos varios tipos y se han asociado a mutaciones en genes de los colágenos tipos I, III y V.

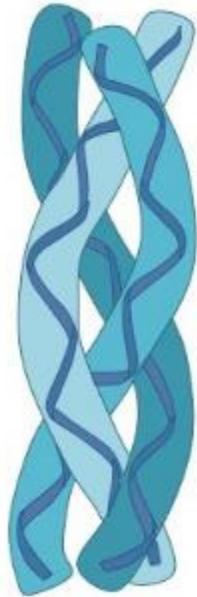
Sustitución de la Gly por otro aa, afectando al tripéptido Gly-X-Y.

Tendencia a roturas espontáneas de grandes arterias, del intestino o de la vejiga.

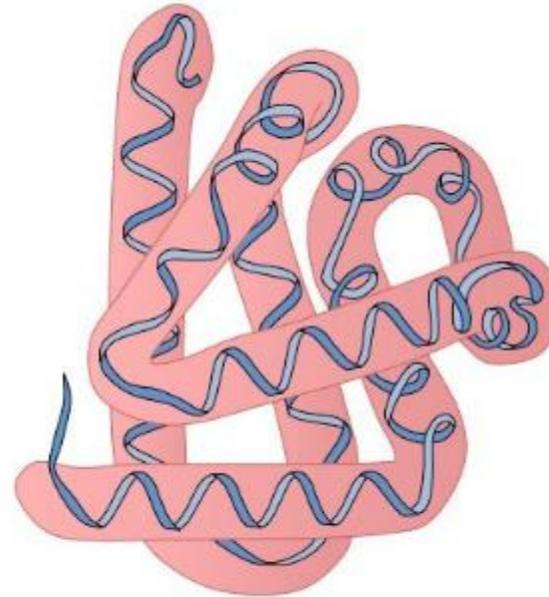


**Niccolò Paganini
(1728-1840)**

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS.



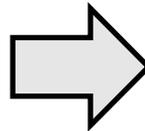
PROTEINA FIBROSA



PROTEINA GLOBULAR

QUERATINAS

COLÁGENO



ELASTINA

HEMOGLOBINA

MIOGLOBINA

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

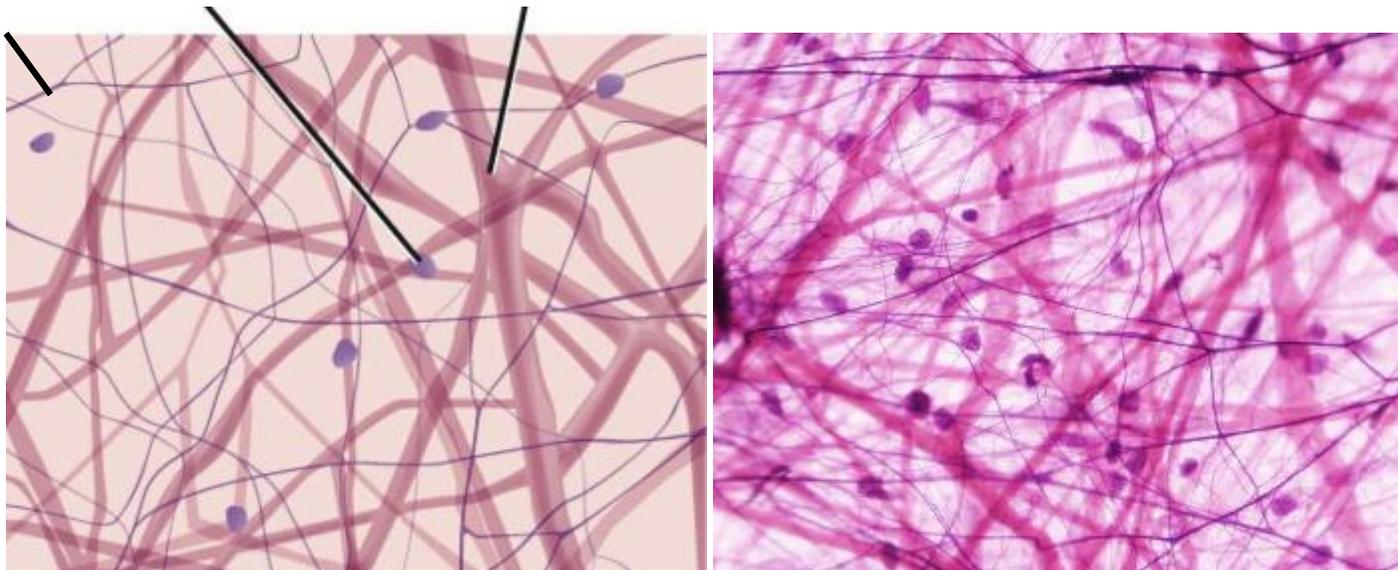
ELASTINA:

Proteína extracelular con propiedades elásticas, **que puede estirarse varias veces con respecto a su longitud normal.**

Se encuentra en aquellos tejidos como son la piel, las articulaciones, las paredes arteriales, los pulmones y los ligamentos (**es el segundo polímero más importante en el tejido conectivo después del colágeno**).

Forma una red tridimensional sin una estructura definida.

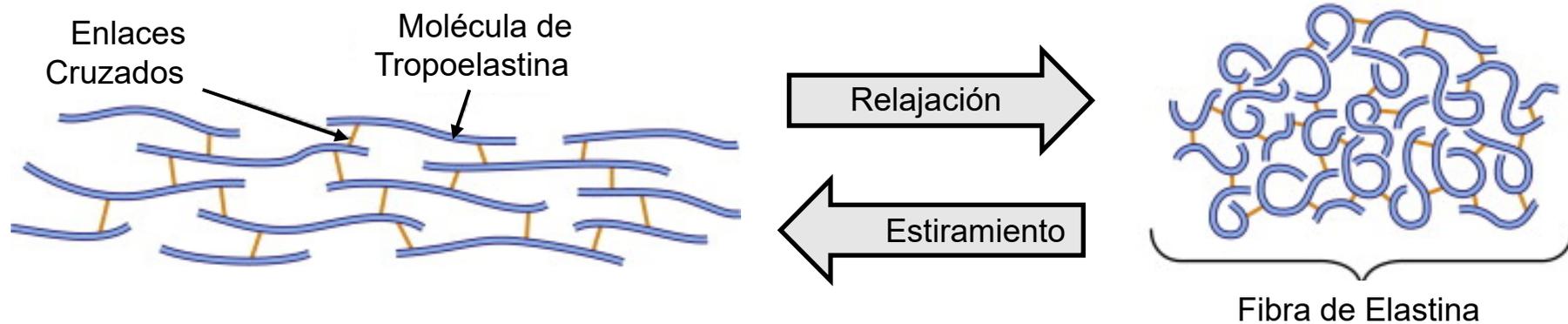
Elastina Fibroblastos Fibras de colágeno



PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

ELASTINA:

La unidad básica se llama **TROPOELASTINA** - La tropoelastina es una molécula que se dispone en espiral **en forma de MUELLE o RESORTE**, pudiéndose estirar varias veces su longitud en respuesta a determinadas fuerzas tensillas.

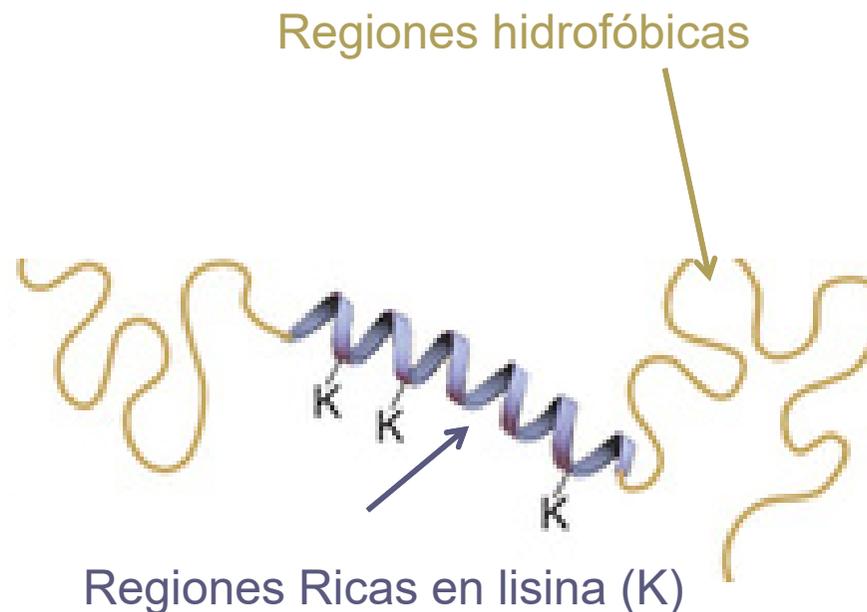


PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

La secuencia primaria de la elastina es rica en residuos de lisina (**Lys, K**), Glicina (**Gly, G**, 1/3 del total de los residuos) y Valina (**Val, V**).

Estos residuos se encuentran **distribuidos de forma desigual** en la cadena de aminoácidos.

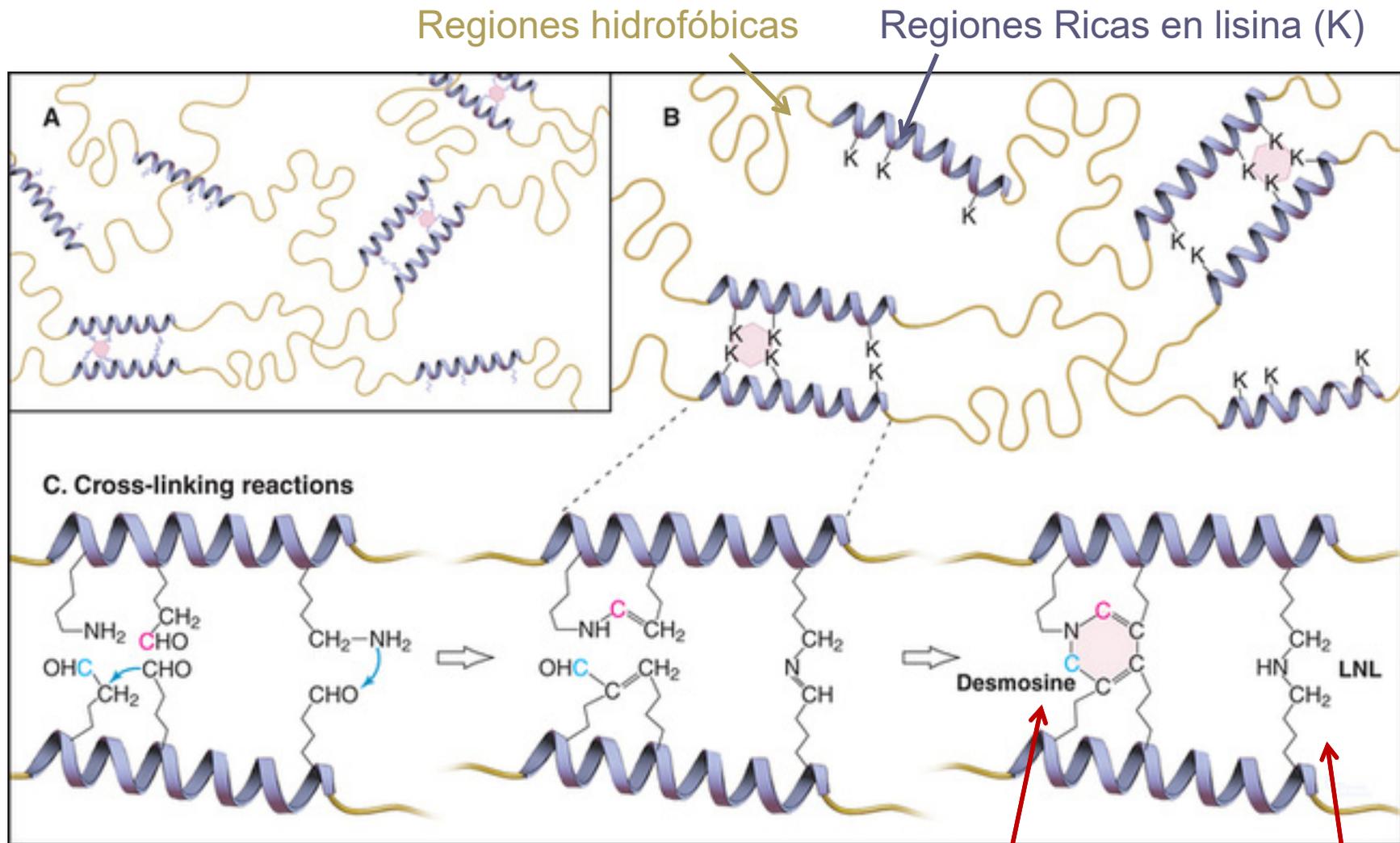
En la elastina existen **grandes zonas hidrofóbicas (ricas en Gly y Val, interrumpidas por pequeñas zonas hidrofílicas (ricas en Lys)** que adquieren estructuras de hélices alfa.



Las regiones ricas en lisina son fundamentales para la formación de **enlaces cruzados** entre las fibras de tropoelastina.

PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

Tomado de: <https://basicmedicalkey.com/extracellular-matrix-molecules/>



Los residuos de lisina por acción de la lisil-amino-oxidasa darían lugar a la al-lisina o lisina aldehídica (grupo CHO), que podría formar enlaces similares como en el colágeno, formando una lisilnorleucina u otro tipo de enlaces típicos de la elastina que son la formación de desmosina.

Desmosina Lisilnorleucina (LNL)

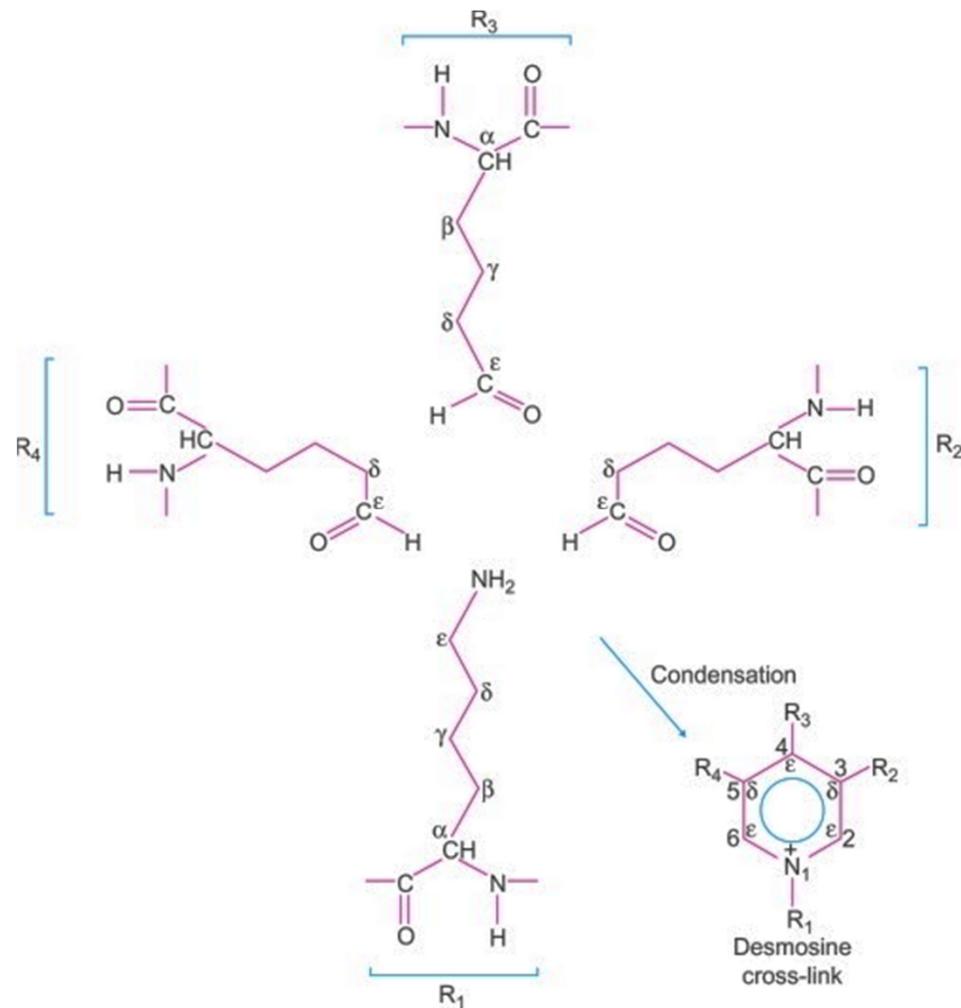
PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

DESMOSINA.

Es un aminoácido especial formado por la condensación de **3 residuos de al-lisina y uno de lisina**. Mediante este enlace se pueden unir hasta 4 cadenas distintas.

Estos residuos de Al lisina se forman por acción de **la lisil-oxidasa**, que transformará el grupo amino secundario de la lisina en un grupo aldehído.

Cuando estos cuatro residuos concurren la formación de la Desmosina se produce de forma espontánea.



PROTEÍNAS. PROTEINAS FIBROSAS. ELASTINA.

Características	COLÁGENO	ELASTINA
Funciones principales	Resistencia, firmeza y flexibilidad.	Elasticidad y soporte.
Lugares de acción	Tendones, cartílagos, ligamentos, matriz orgánica de los huesos y córnea del ojo.	Tendones, cartílagos, ligamentos, piel y vasos sanguíneos.
Ordenamiento de las Cadenas polipeptídicas.	Estructurado y secuencial. En forma lineal. Robusto.	No estructurado y al azar. En forma de malla o red. Fino.
Aminoácidos presentes	<ul style="list-style-type: none"> • Glicina (más abundante) • Prolina • Hidroxiprolina/Hidroxilisina • Lisina • Al-lisina 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicina • Valina • Lisina • Al-lisina • Desmosina
Uniones utilizadas	Enlaces covalentes cruzados y enlaces no covalentes (puentes de H).	Desmosinas y enlaces covalentes cruzados.

PROTEÍNAS. PROTEÍNAS GLOBULARES

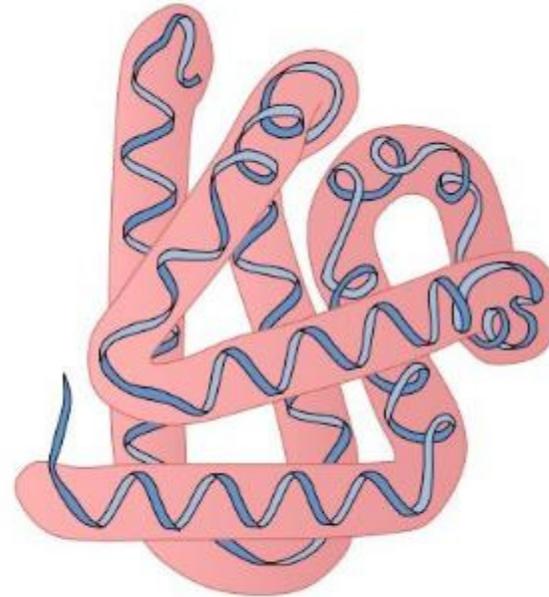


PROTEINA FIBROSA

QUERATINAS

COLÁGENO

ELASTINA



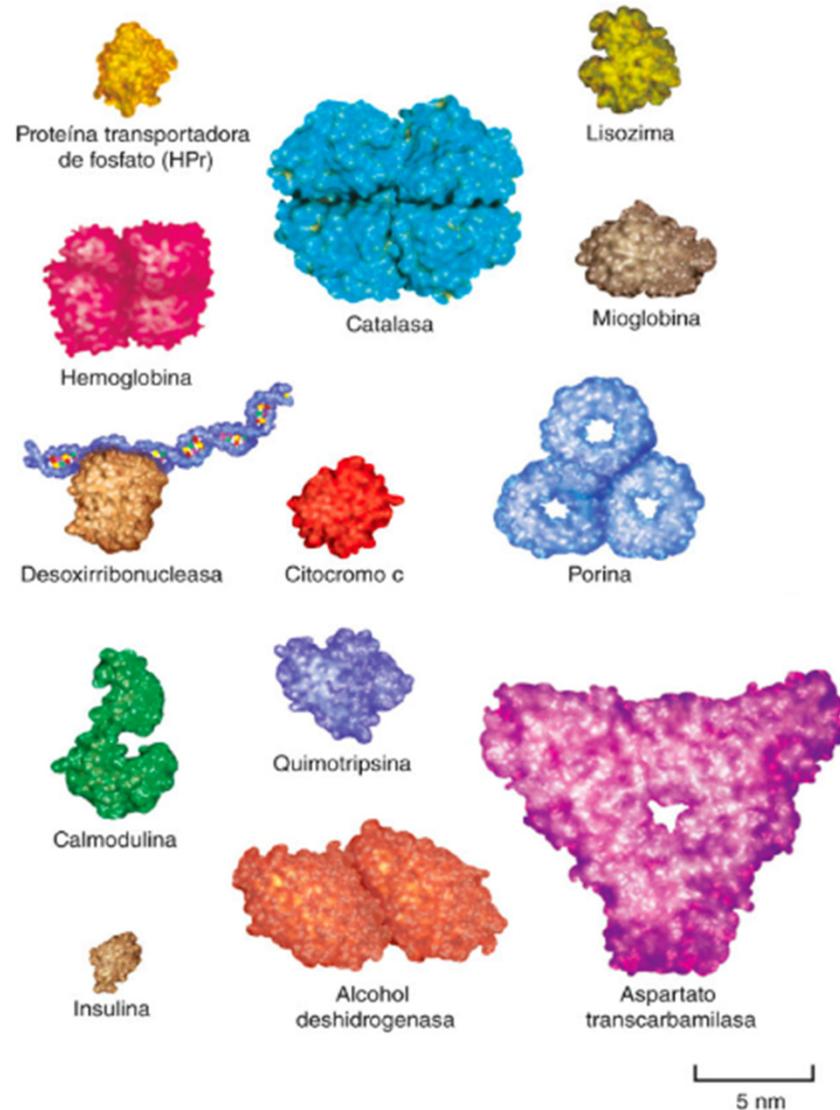
PROTEINA GLOBULAR

HEMOGLOBINA

MIOGLOBINA

PROTEÍNAS GLOBULARES:

- Tienen generalmente **una función dinámica** (no estructural) y dentro de esta categoría podemos encontrar proteínas transportadoras, enzimas, inmunoglobulinas, etc.
- Constituidas por segmentos polipeptídicos en conformaciones **de hélice α y/o hojas β unidas por elementos conectores**.
- **Estructuras compactas**, con residuos hidrofóbicos orientados al interior densamente empaquetados, y residuos polares al exterior.

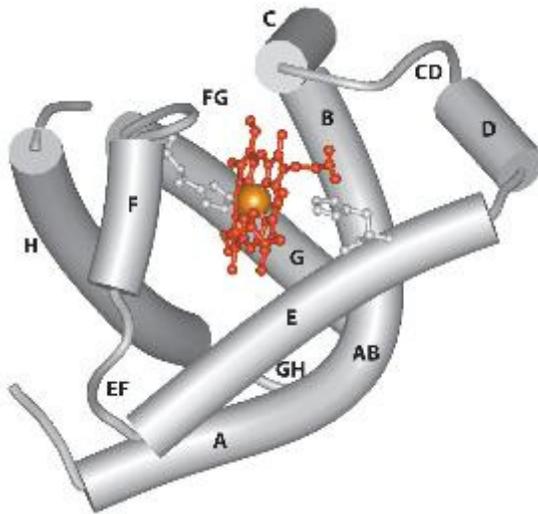


Fuente: Trudy McKee, James R. McKee: *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida*, 5e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

HETEROPROTEINAS : GRUPO PROTÉICO + GRUPO PROSTÉTICO

(En este caso la parte no proteica está fuertemente unida, por enlaces covalentes, a la parte proteica, y recibe el nombre de **GRUPO PROSTÉTICO**).



1 subunidad

1 grupo Hemo

Une O₂

Estructura de la Mioglobina

La estructura secundaria de la mioglobina se caracteriza por la presencia **de ocho segmentos de la cadena polipeptídica** que adquieren conformación en forma de **hélice alfa** y que se nombran con letras, de la A a H.

Estas regiones se pliegan en el espacio adoptando **una estructura terciaria globular**.

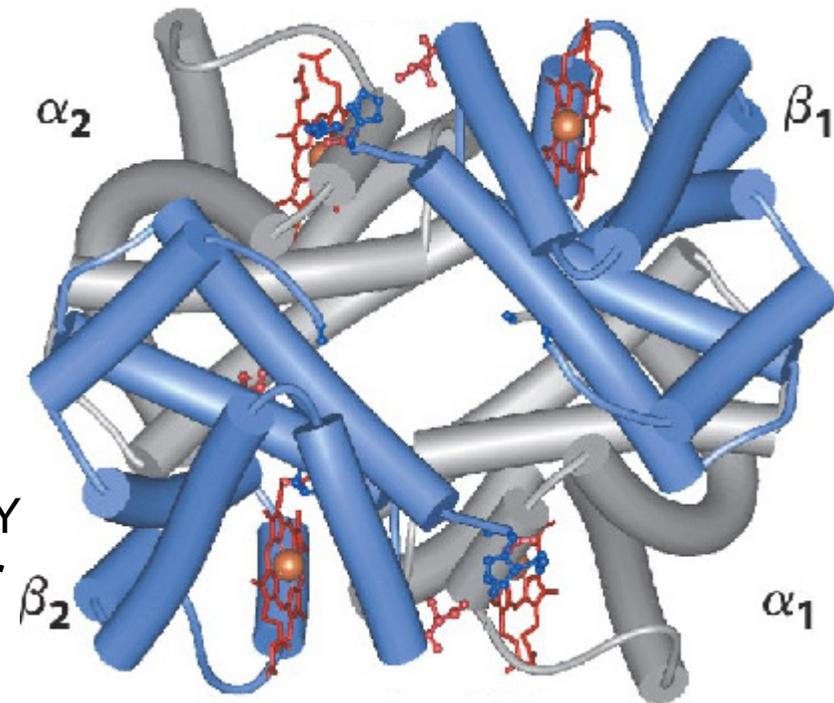
Proteínas que pertenecen al grupo de las **HEMOPROTEÍNAS**. 39

HETEROPROTEÍNAS : GRUPO PROTÉICO + GRUPO PROSTÉTICO.

- **LA HEMOGLOBINA** tiene una estructura terciaria muy similar a la de la mioglobina
- La hemoglobina está formada por cuatro subunidades, es decir, cuatro cadenas polipeptídicas diferentes denominadas **GLOBINAS**.
 - Cada una de esas cadenas va a estructurarse dando lugar a **ocho regiones con estructura de hélice alfa**. Y **cada una de esas subunidades va a unir un grupo hemo**.

Aunque su estructura es muy similar, el hecho de que la mioglobina sea una proteína monomérica y la hemoglobina sea una proteína oligomérica, **hace que su comportamiento biológico sea muy diferente.**

Estructura de la Hemoglobina



4 subunidades (**4 globinas**): $\alpha_2\beta_2$

4 grupos Hemo

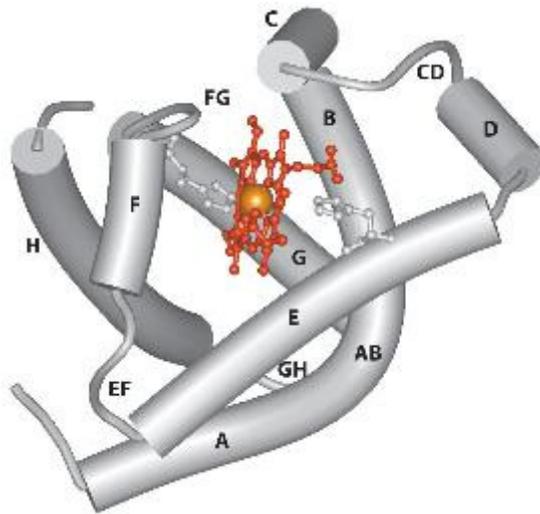
une 4 O_2

40

PROTEÍNAS. PROTEÍNAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

HETEROPROTEÍNAS : GRUPO PROTÉICO + GRUPO PROSTÉTICO.

Estructura de la Mioglobina



1 subunidad

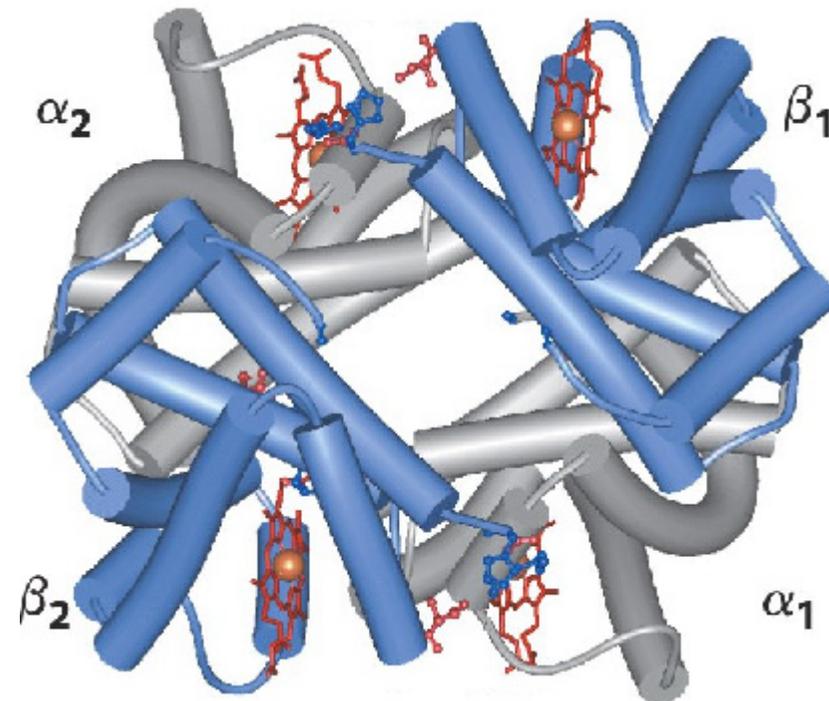
1 grupo Hemo

Une 1

O₂

Proteínas que pertenecen al grupo de las **HEMOPROTEÍNAS**.

Estructura de la Hemoglobina

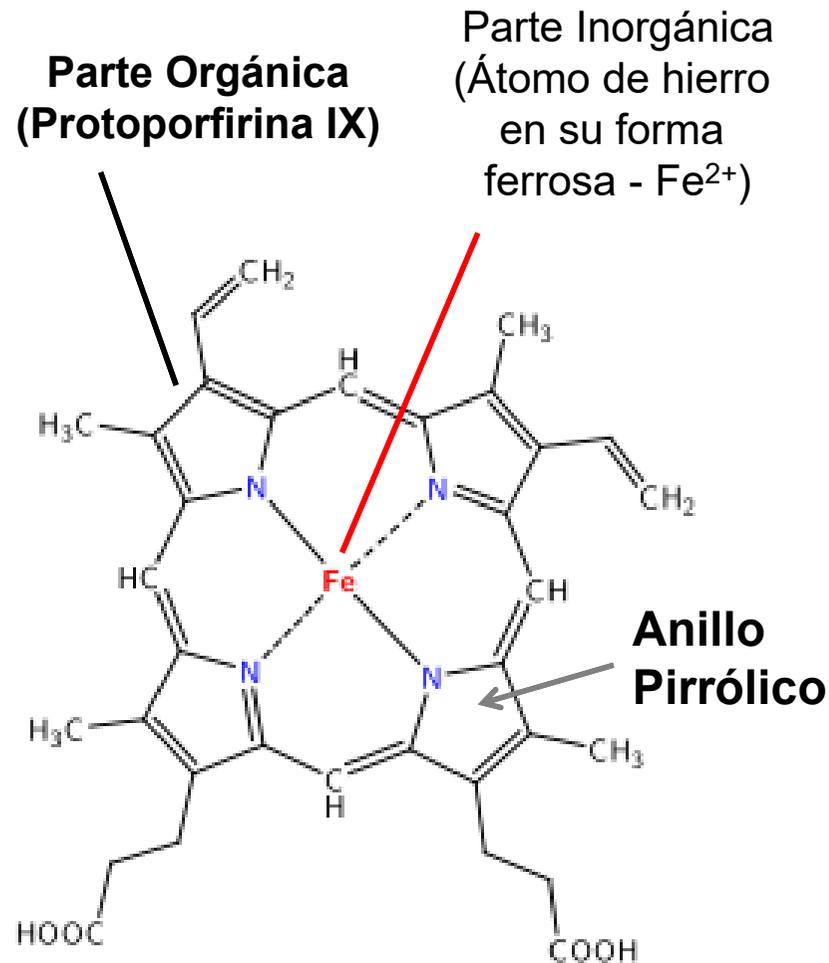


4 subunidades (4 **globinas**): $\alpha_2\beta_2$

4 grupos Hemo

Une 4 O₂

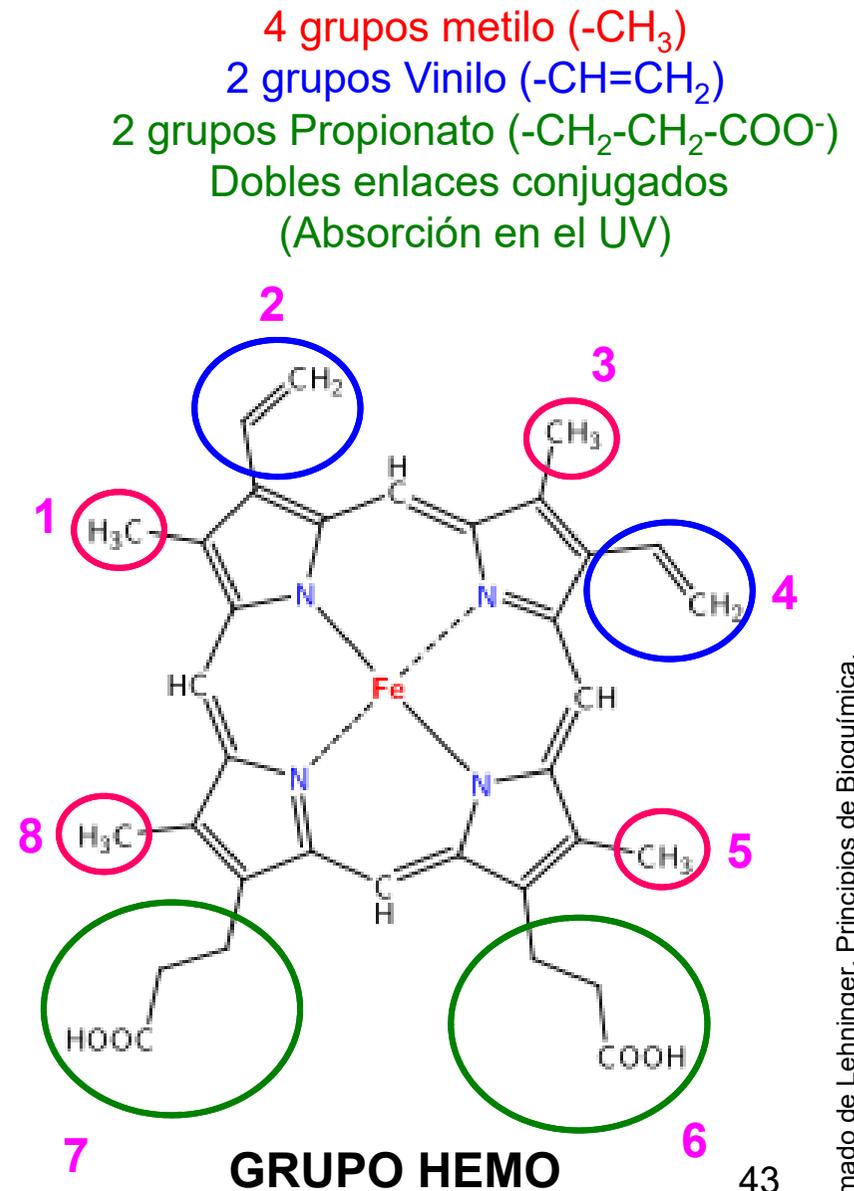
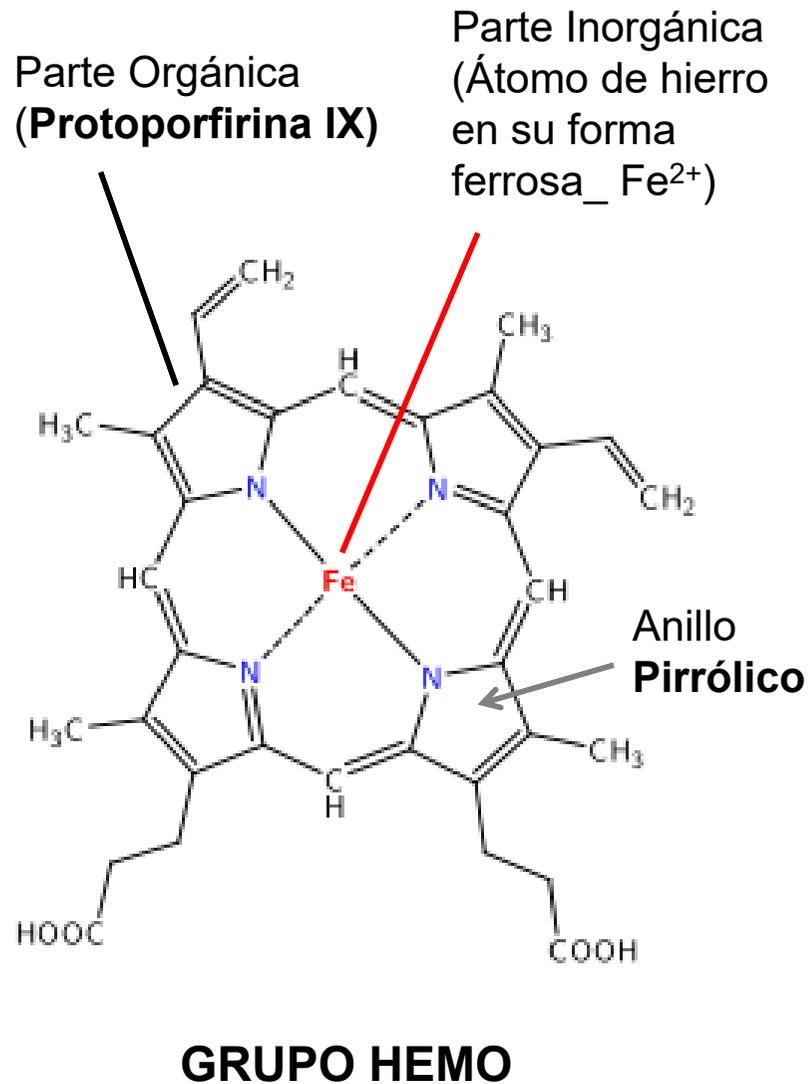
PROTEÍNAS. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA. GRUPO HEMO.



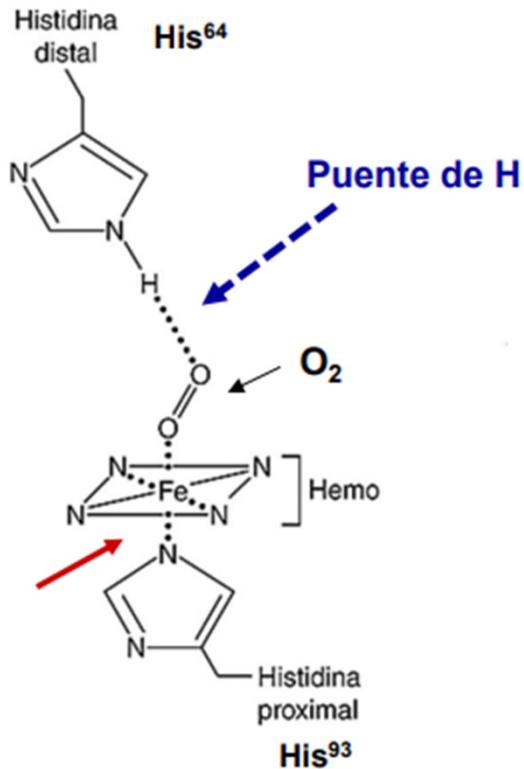
GRUPO HEMO

En el grupo Hemo (da el color rojo purpura a las globinas) podemos distinguir **una parte orgánica**, que corresponde a la Protoporfirina IX que es este anillo Tetrapirrólico (formado por cuatro anillos pirrólicos), **y una parte inorgánica** que es el átomo de hierro en su forma ferrosa (Fe^{2+}).

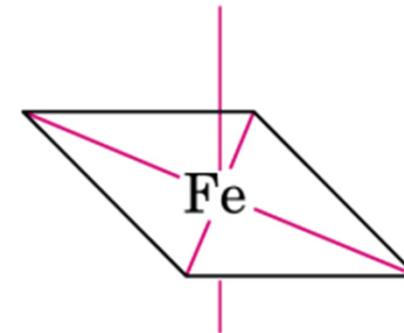
PROTEÍNAS. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA. GRUPO HEMO.



PROTEÍNAS. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA. GRUPO HEMO.



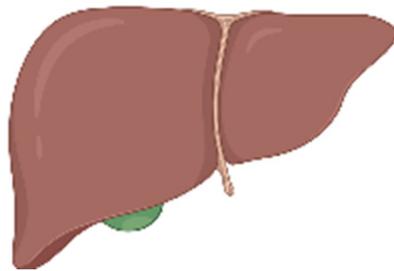
- El átomo de hierro **tiene 6 enlaces**:
- 4 en el plano de la molécula de porfirina y unidos a ella.
 - 2 perpendiculares: uno unido a la His93 (N del grupo R) y el otro que sirve de sitio de fijación para una molécula de O₂.



**SÍNTESIS DE PORFIRINAS
(PORFIRINOGENESIS)**

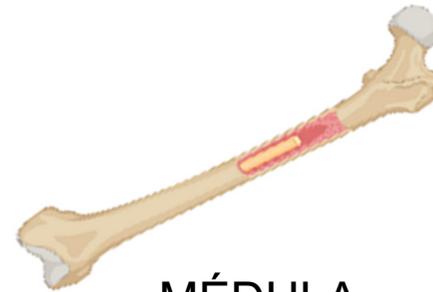
Todas las células sintetizan porfirinas, pero la porfirinogénesis es mas importante en el hígado y en la médula ósea.

Existen 15 porfirinas diferentes que varían en la posición de los sustituyentes



HÍGADO

Sintetiza el 15% del grupo hemo para la producción de citocromos.

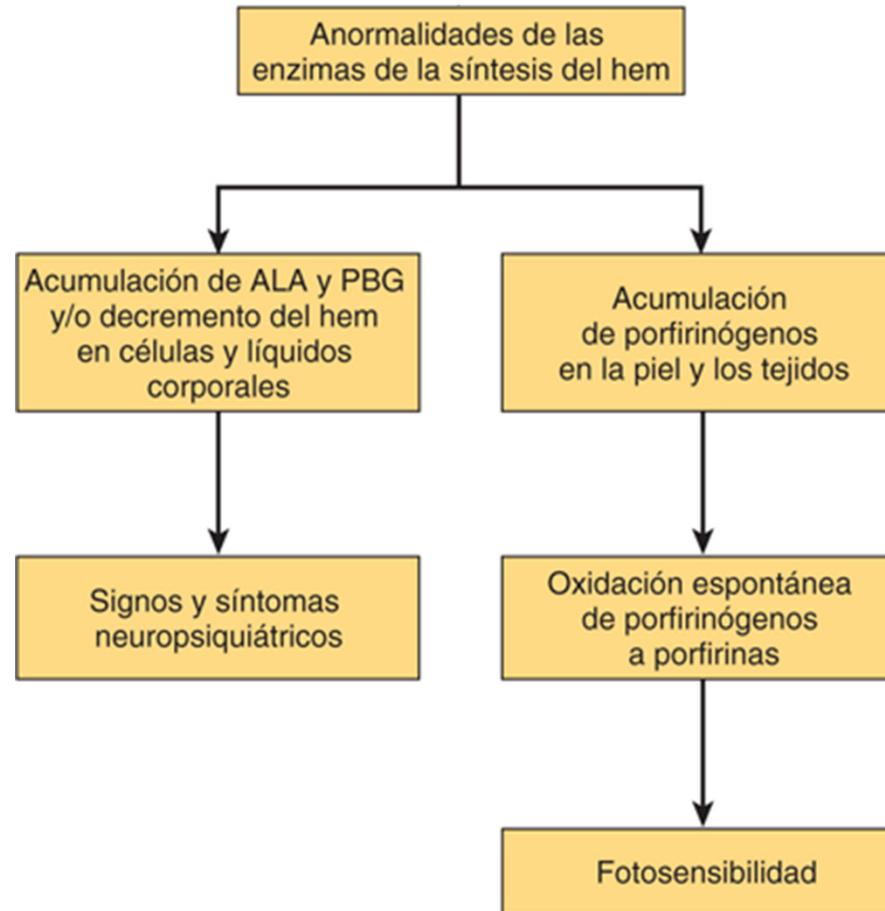


**MÉDULA
ÓSEA**

Sintetiza el 85% del grupo hemo para la producción de hemoglobina.

PROTEÍNAS. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA. GRUPO HEMO. PATOLOGÍAS.

Defectos en alguna de las enzimas implicadas en la PORFIRINOGENÉESIS producen un grupo de enfermedades conocidas como **PORFIRIAS** (Porphura= pigmento purpura).



Fuente: Víctor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil: *Harper. Bioquímica ilustrada*, 30e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA .

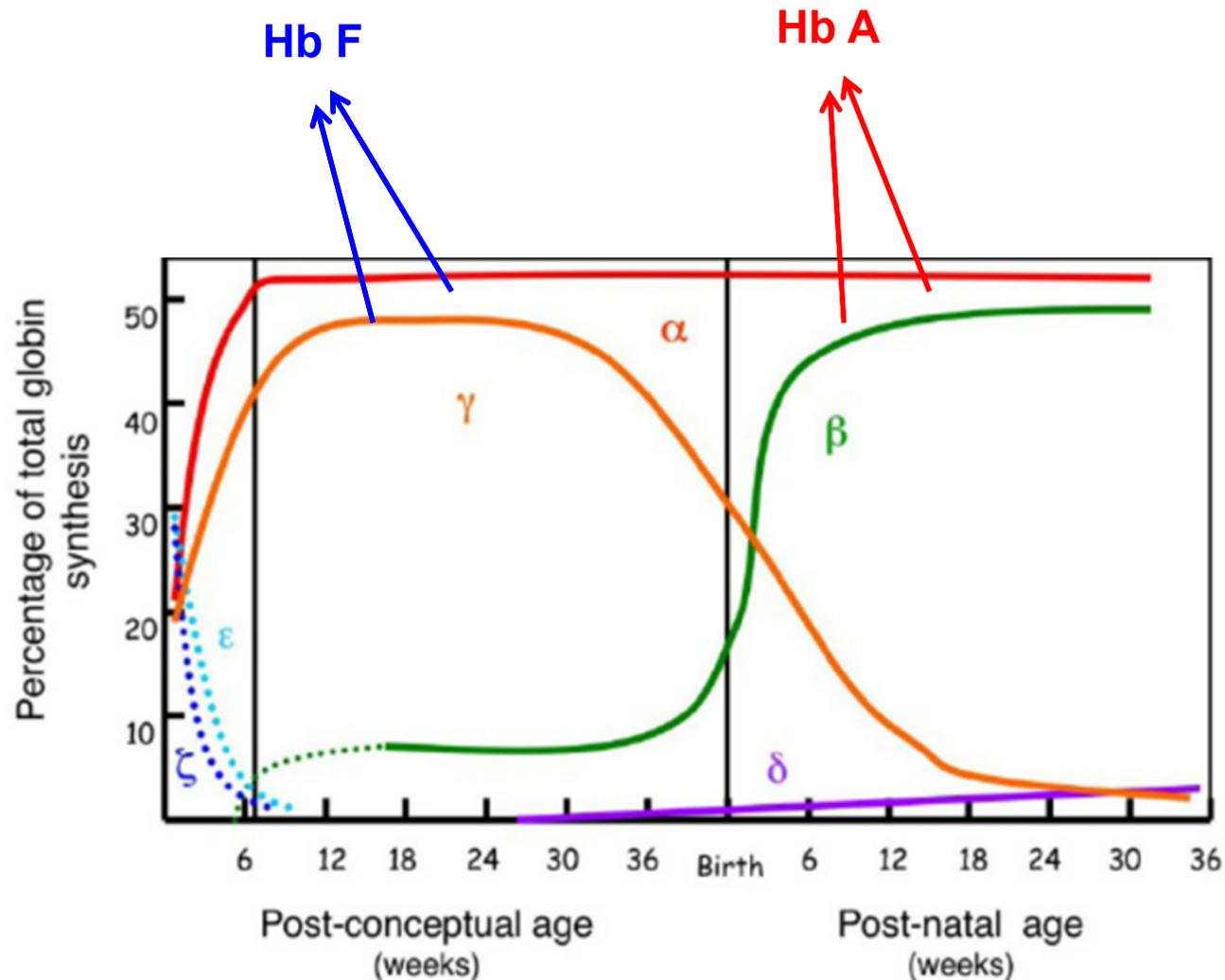
Existen diferentes hemoglobinas dependiendo del tipo de cadenas polipeptídicas (**GLOBINAS**) que forman el tetrámero. Cada una de estas cadenas polipeptídicas está codificada por un gen diferente.

TIPOS DE HEMOGLOBINA	CADENAS	ETAPAS DE VIDA
Hemoglobina embrionaria	2ζ 2ε	Embrión
Hemoglobina Fetal (F)	2α 2γ	Feto , <2% en adulto.
Hemoglobina A (HbA)	2α 2β	Adulto normal 90%
Hemoglobina A2	2α 2δ	Adulto normal 2-5%
Hemoglobina A1c	2α2β-glcucosa	5-6%

Hbs del Adulto

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA .

Durante el crecimiento, desde el feto a la edad adulta, existen diferentes hemoglobinas dependiendo del tipo de cadenas que la forman.

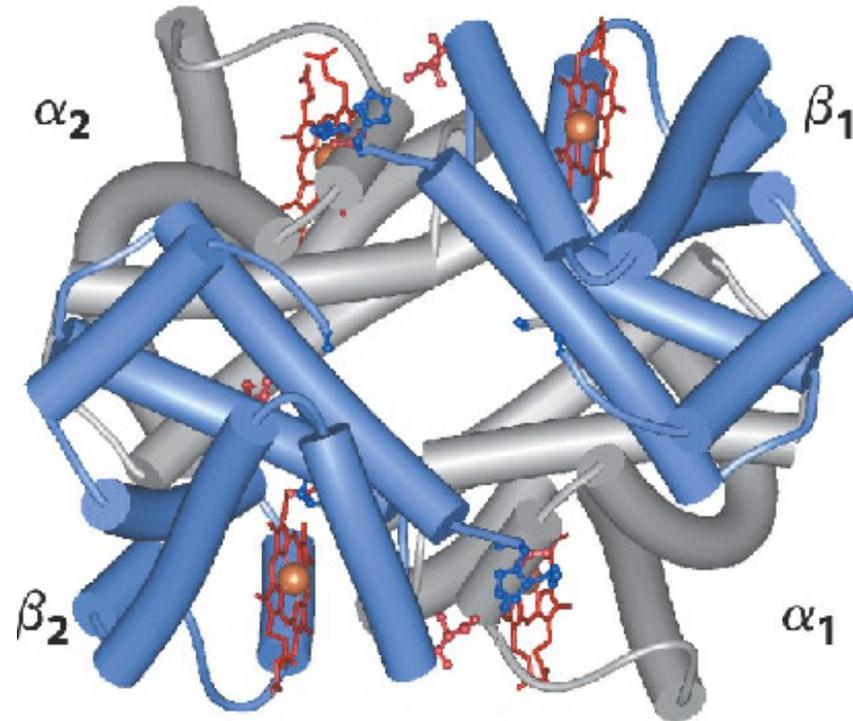


HEMOGLOBINA A

La **hemoglobina A**, mayoritaria en los adultos (HbA) tiene dos cadenas α y dos cadenas β .

La cadena α consta de 141 aminoácidos y una secuencia específica, mientras que la cadena β consiste de 146 aminoácidos con una secuencia diferente.

La unión entre las subunidades se hace fundamentalmente mediante **enlaces no covalentes (fundamentalmente interacciones hidrofóbicas y electrostáticas)**

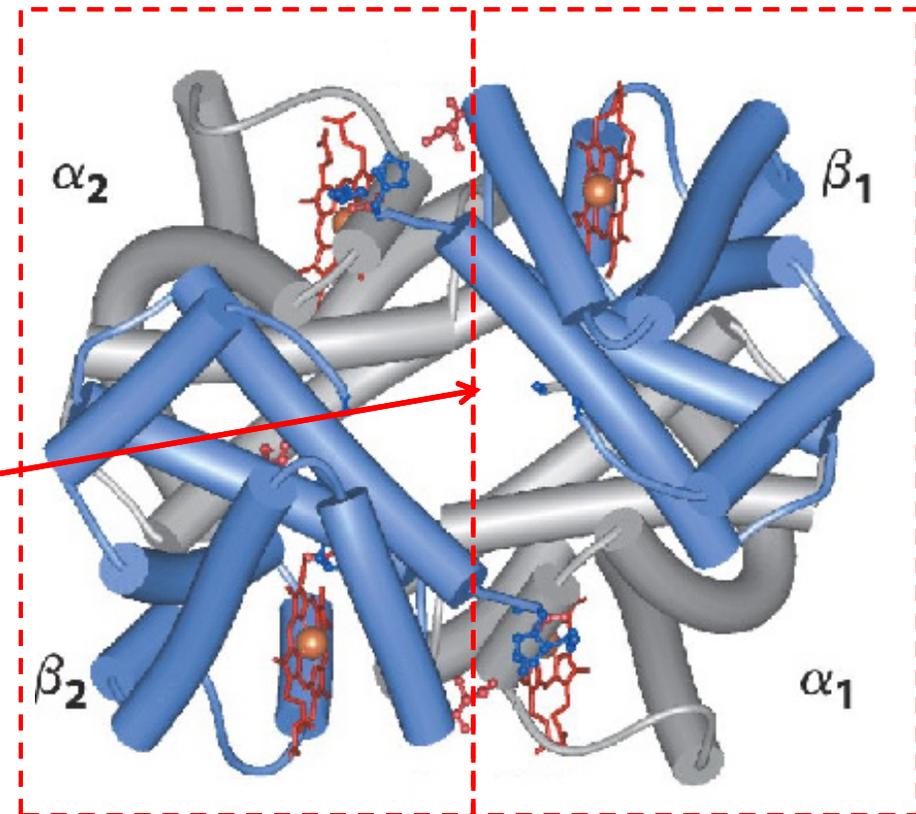


PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

La estructura cuaternaria de la Hb asemeja a un tetraedro en el que pueden diferenciarse **dos bloques constituidos por la unión de una subunidad alfa y una beta** (Bloque α_1 - β_1 y bloque α_2 - β_2).

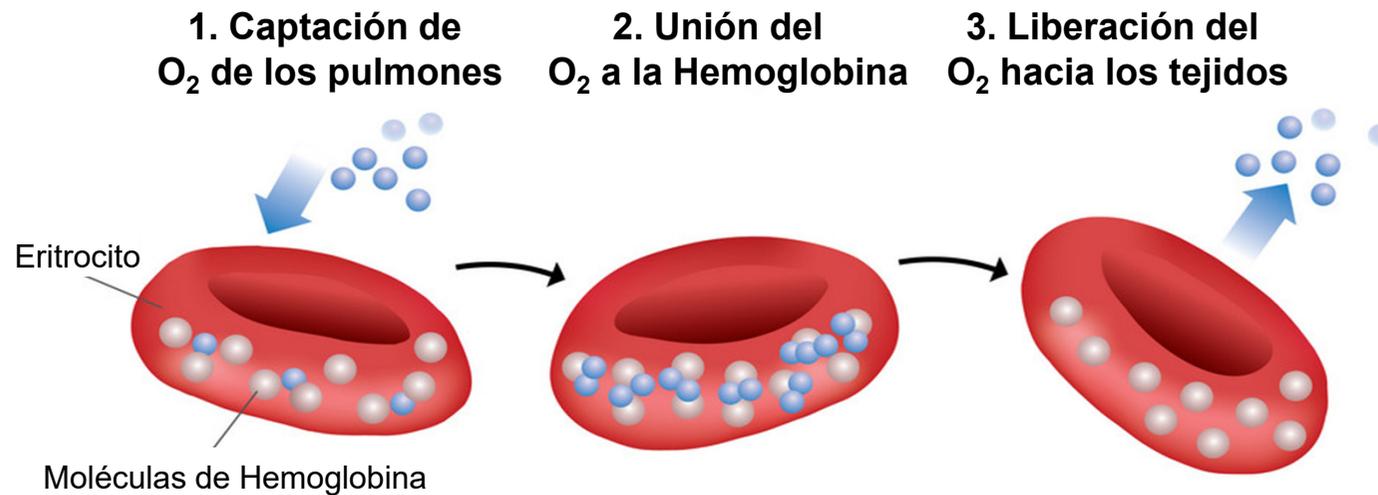
La unión entre los bloques no es perfecta, quedando un canal en el centro de la molécula, que es importante para su función.

La unión de la hemoglobina al oxígeno va a dar lugar a un cambio conformacional que afectará principalmente a la posición relativa de estos dos dímeros (más que a las interacciones entre las subunidades alfa y beta dentro de un dímero).



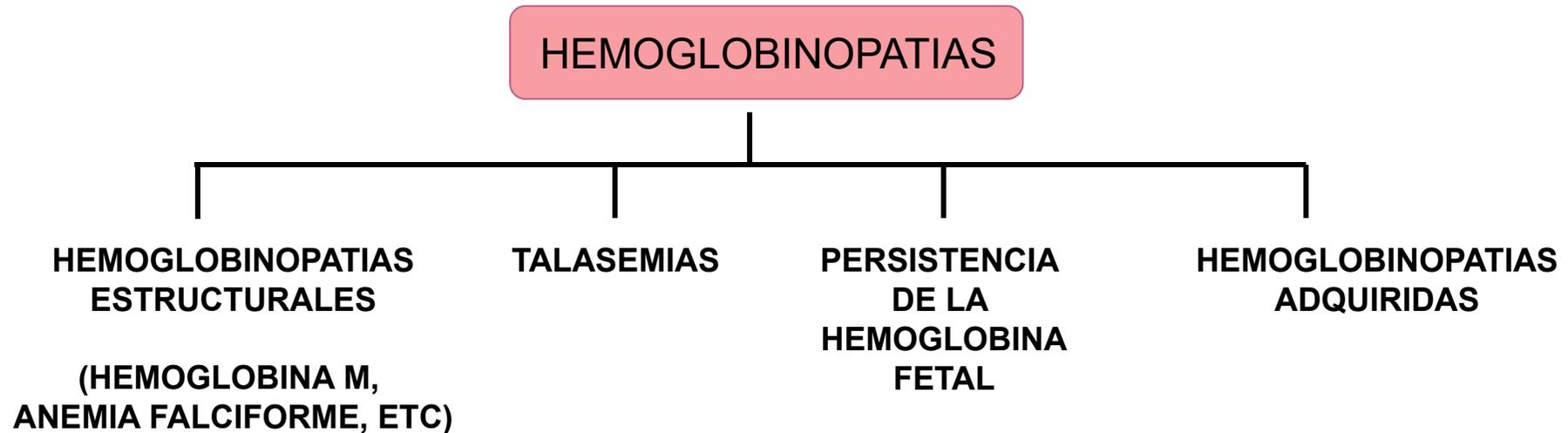
Hemoglobina, Hb

HEMOGLOBINA



La hemoglobina es una proteína que **une oxígeno presente en los glóbulos rojos**. Es responsable del transporte de O_2 desde los pulmones hacia los tejidos y del transporte de CO_2 de los tejidos a los pulmones.

HEMOGLOBINA. HEMOGLOBINOPATÍAS.



Se denomina **HEMOGLOBINOPATÍA** a cierto tipo de defecto, **normalmente de carácter hereditario**, que tiene como consecuencia o bien la formación de cadenas de las globinas anómalas o bien, la producción de esas cadenas en cantidades inadecuadas.

Un síntoma común a casi todas estas hemoglobinopatías es la ***anemia***: *Deficiencia en el número de glóbulos rojos que contiene la sangre o en el nivel de hemoglobina de los mismos.*

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA.UNIÓN AL OXÍGENO.

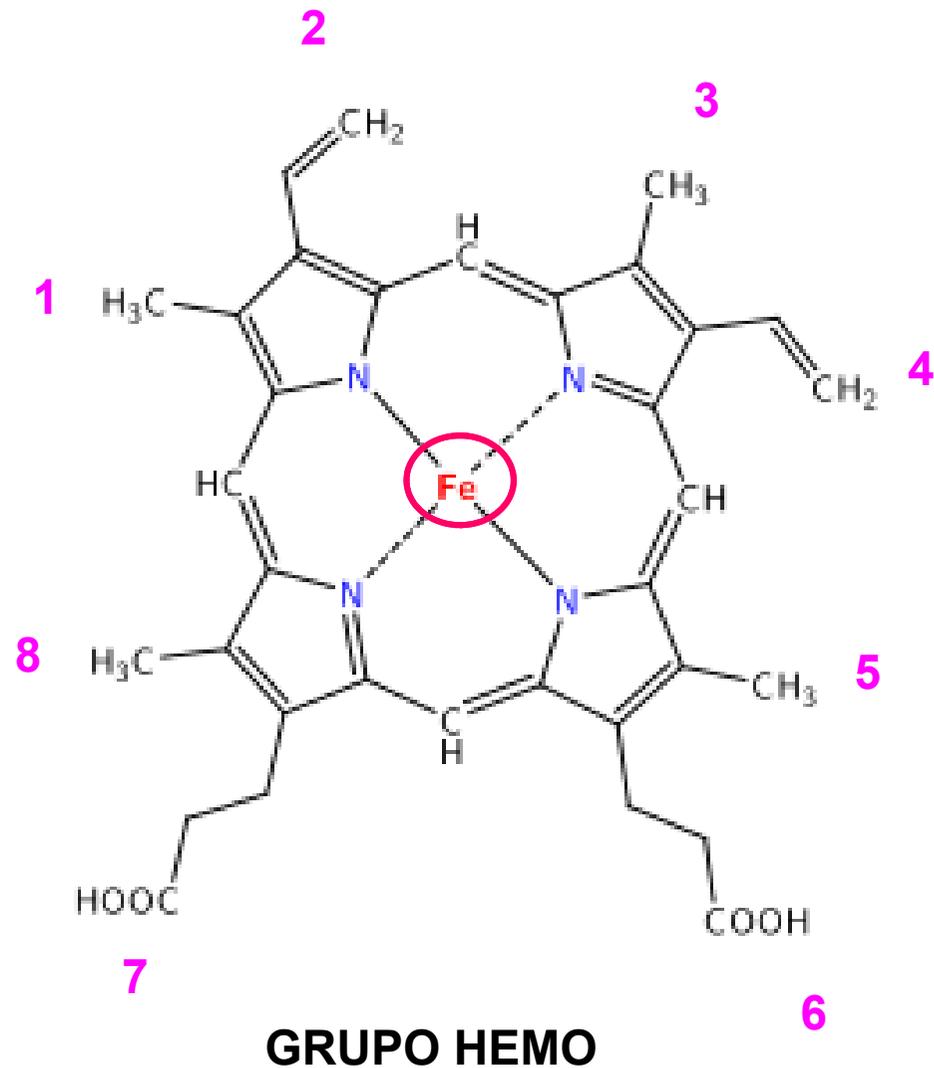
HEMOGLOBINA. FUNCIÓN. UNIÓN AL OXÍGENO.

PROTEÍNAS. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA. GRUPO HEMO.

El átomo de hierro, en su **forma ferrosa (Fe^{2+})** puede establecer 6 enlaces de coordinación.

El átomo de Fe^{2+} se sitúa en el centro del anillo de la protoporfirina y establece **cuatro enlaces con los cuatro nitrógenos centrales de los cuatro anillos pirrólicos**.

Los dos enlaces restantes **están orientados perpendicularmente al plano de la protoporfirina**, cada uno de ellos a un lado.



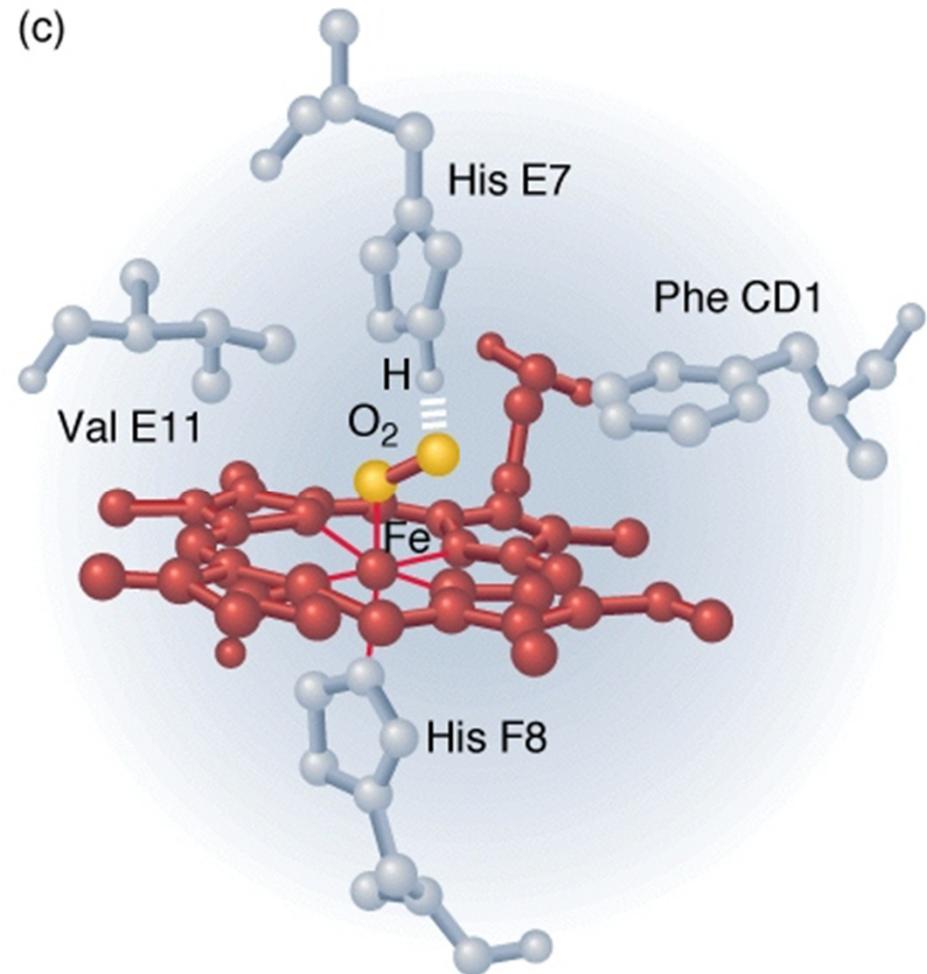
GRUPO PROSTÉTICO (HEMO)

Uno de los enlaces orientados perpendicularmente al plano de la porfirina se establece con un residuo de Histidina (His) de la cadena peptídica (**HisF8 o His Proximal**), que es el **punto de anclaje del grupo Hemo a la cadena peptídica**.

El otro enlace es el punto de unión al Oxígeno.

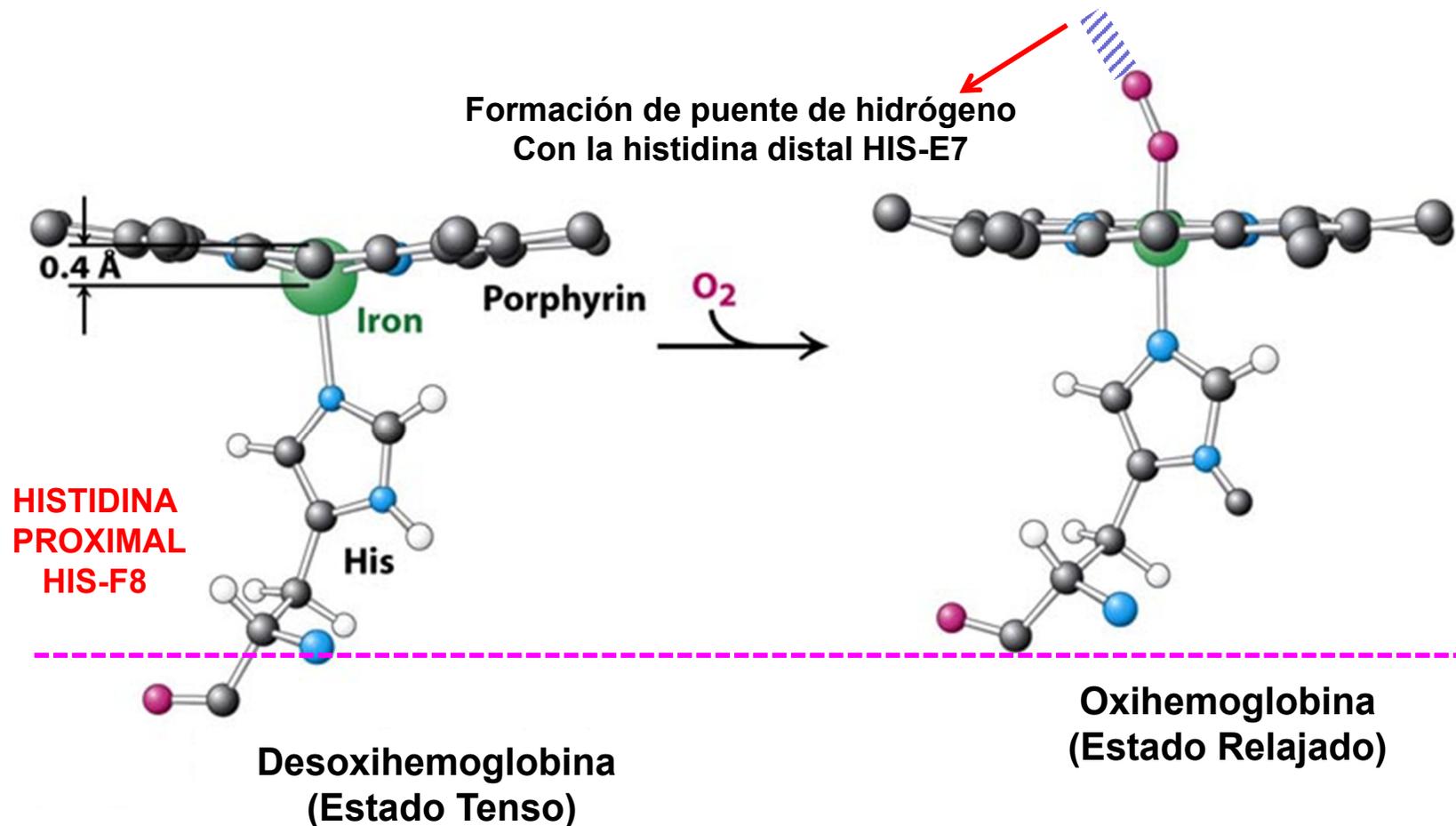
La presencia de un átomo de oxígeno unido al hierro produce un cambio de conformación de la proteína.

Nota: en **His F8**, las letras de los residuos hacen referencia a la hélice alfa donde se sitúan y el número hace referencia a su posición dentro de la hélice.



PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA. UNIÓN AL OXÍGENO.

Cuando se produce la unión del oxígeno al átomo de hierro, este átomo de O_2 ocupará la sexta posición enlazando con el Hierro. **Esta interacción cambia la posición relativa del hierro respecto al plano del anillo porfirínico, iniciando un cambio conformacional.**



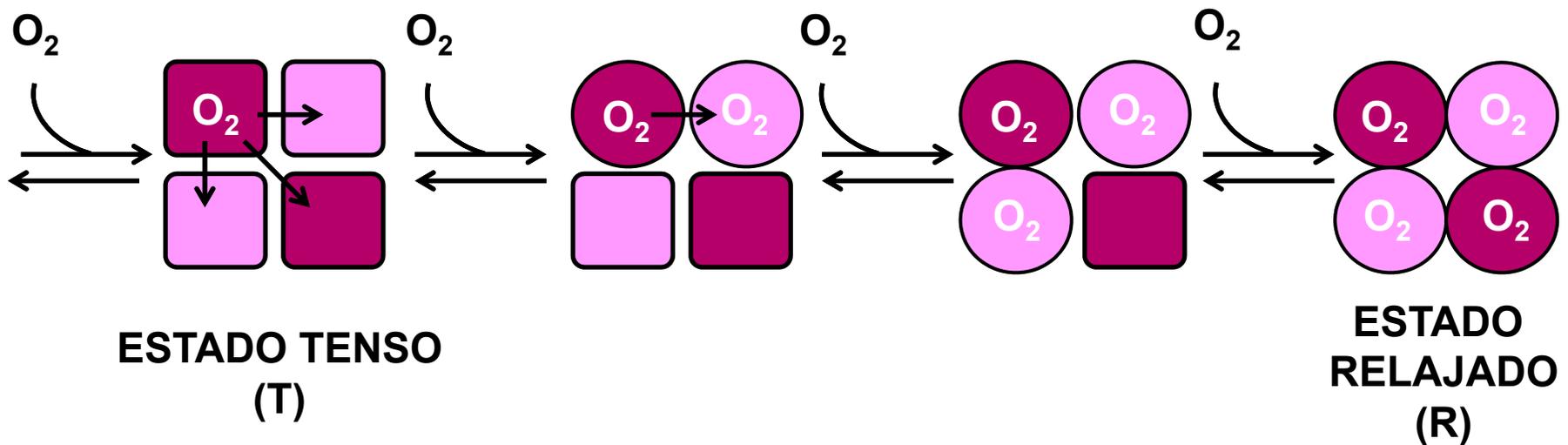
PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA. UNIÓN AL OXÍGENO.

UNIÓN COOPERATIVA DE LA Hb AL OXÍGENO.

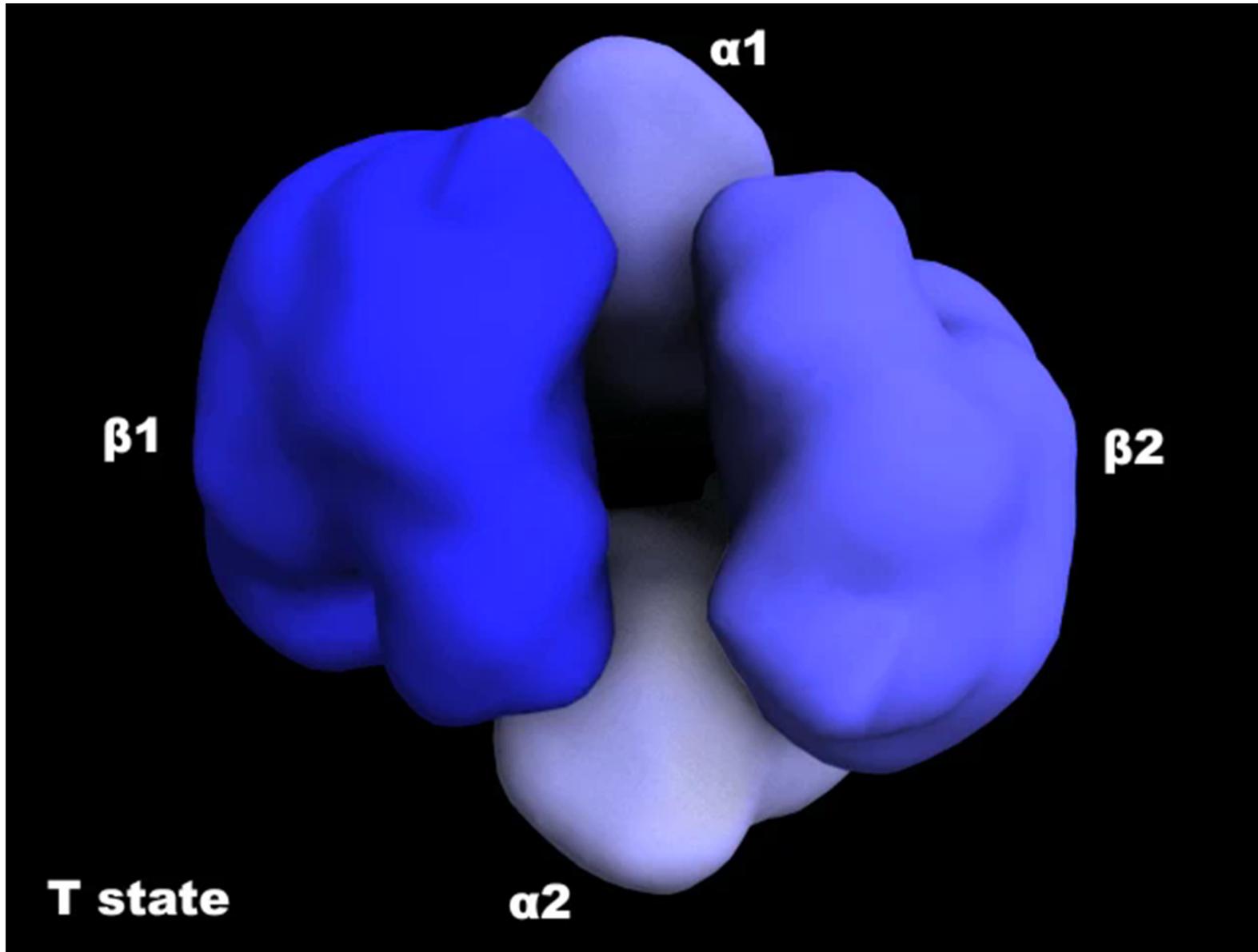
El cambio de conformación de la primera globina tras la unión del O_2 se transmite por la superficie de contacto a las demás globinas y hace que éstas, al cambiar a una conformación relajada, comiencen a **presentar mayor afinidad por el oxígeno.**

Es decir, que las otras tres subunidades se cargarán de oxígeno más fácilmente.

Es decir, la unión del oxígeno a la Hb es COOPERATIVA.



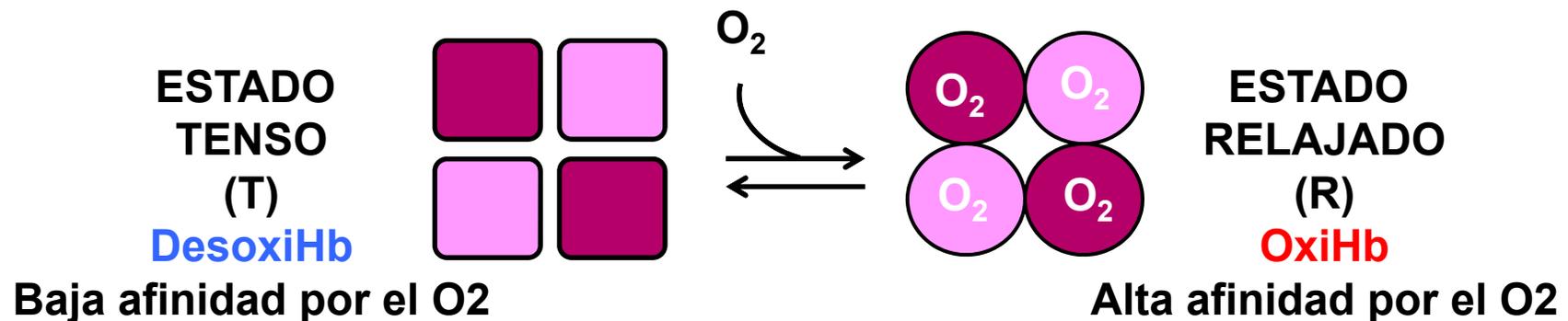
PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA. UNIÓN AL OXÍGENO.



PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA. UNIÓN AL OXÍGENO.

Cuando la hemoglobina está unida al oxígeno, se denomina **OXIHEMOGLOBINA** o hemoglobina oxigenada. Tiene un color más claro que la Hb no oxigenada, que es el típico de la sangre arterial.

Cuando pierde el oxígeno, se denomina **DESOXIHEMOGLOBINA**, y presenta **el color rojo oscuro o burdeos** de la sangre venosa.

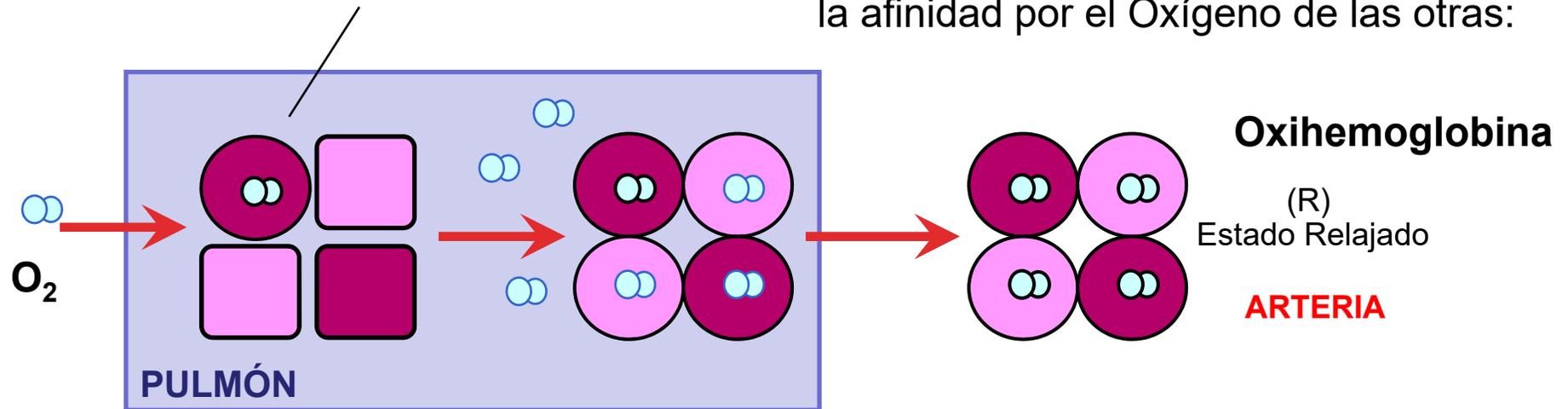


La unión del Oxígeno al grupo Hemo es COOPERATIVA

El efecto de cooperatividad radica en la interacción entre los monómeros de la molécula.

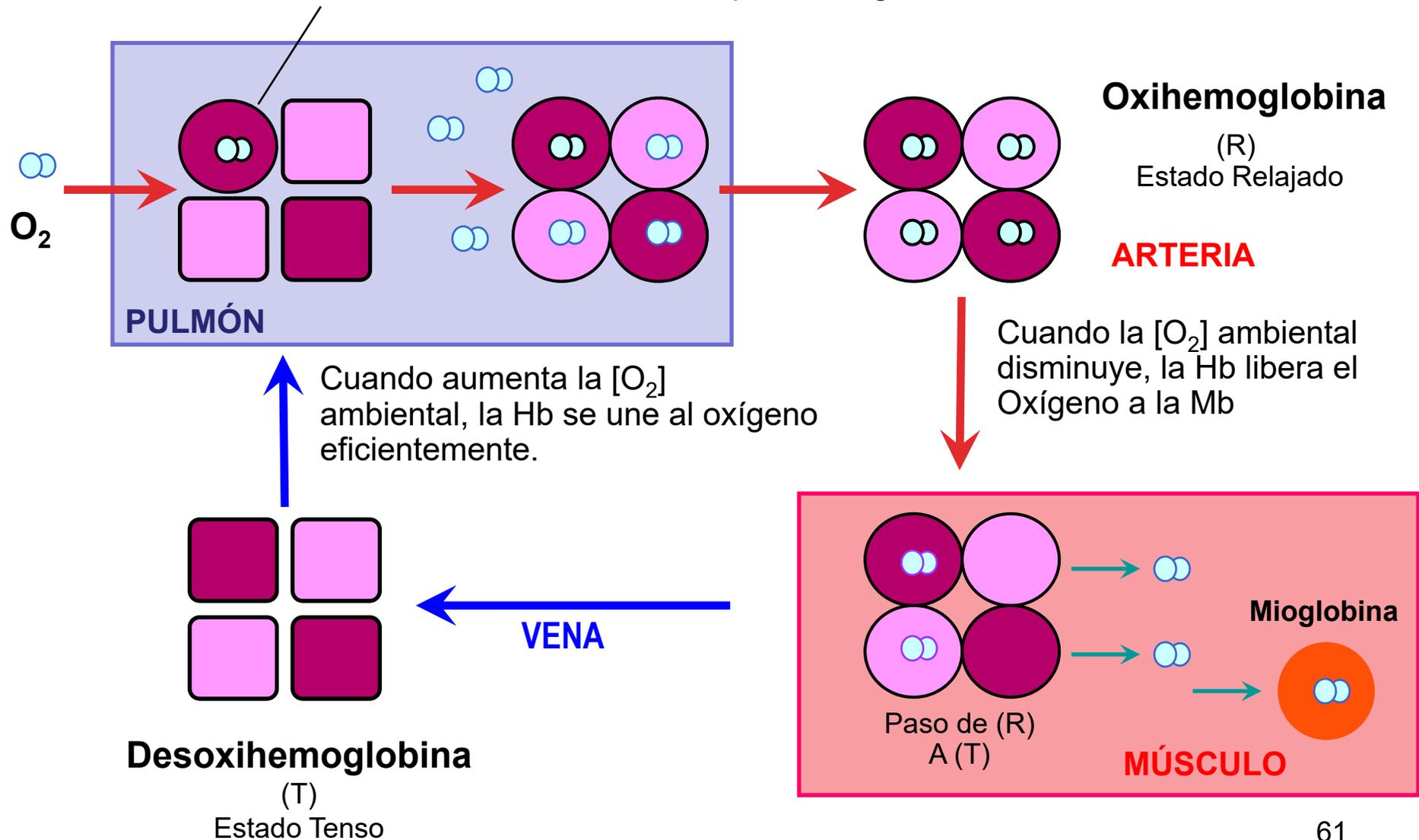
EL TRANSPORTE DE OXÍGENO POR LA SANGRE.

Cualquiera de las subunidades recibe una molécula de oxígeno, lo que aumentará la afinidad por el Oxígeno de las otras:



EL TRANSPORTE DE OXÍGENO POR LA SANGRE.

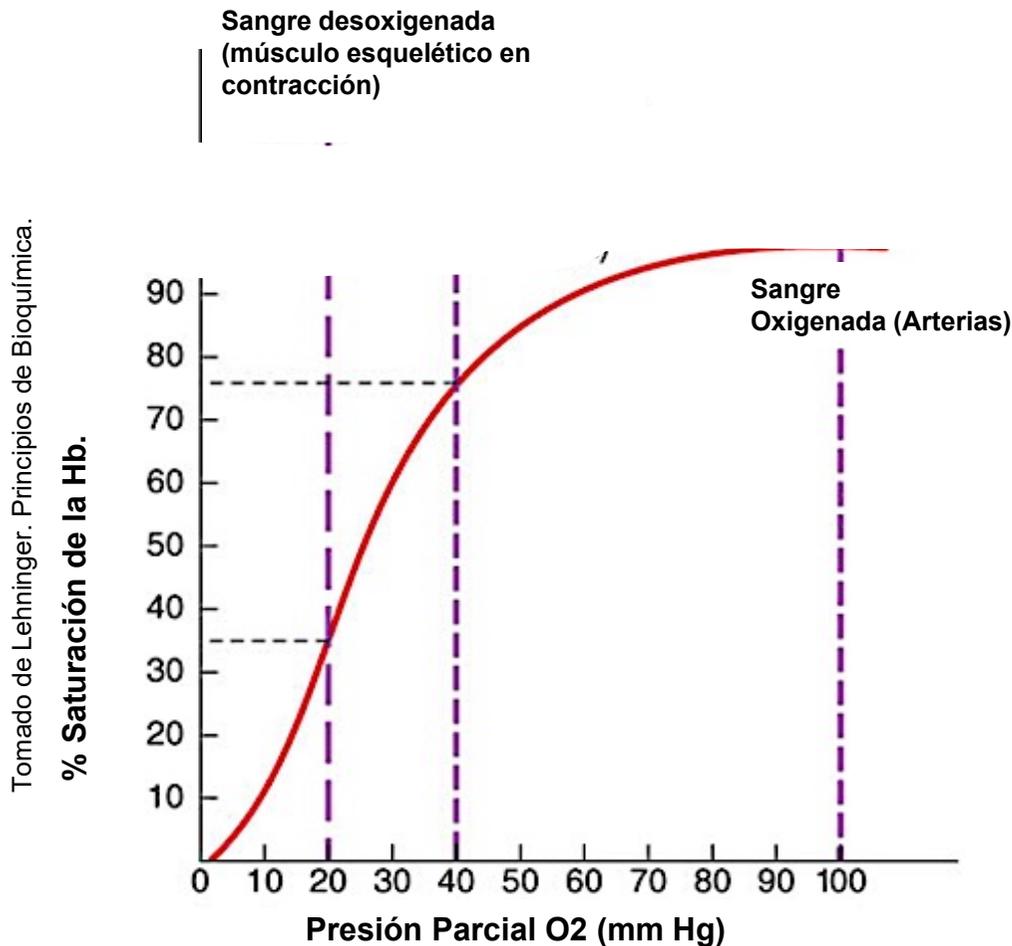
Cualquiera de las subunidades recibe una molécula de oxígeno, lo que aumentará la afinidad por el Oxígeno de las otras



PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA OXI-HEMOGLOBINA

La presión parcial de oxígeno (PpO_2) condiciona la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La relación cuantitativa entre estos dos factores viene dada por lo que se conoce como **Curva de disociación de la Oxi-hemoglobina**



La saturación de la Hb cambia de forma importante cuando la presión parcial de O₂ se encuentra en valores de entre 20 y 60 mm Hg, pero tiende a estabilizarse a valores mayores de la pO₂. En consecuencia, **la cantidad de O₂ liberada por la Hb será muy diferente dependiendo de la PpO₂.**

Esto se explica por la forma sigmoide de esta curva, debida a la unión cooperativa del O₂ a la Hb.

HEMOGLOBINA : FUNCIÓN.

La hemoglobina es óptima para el transporte de O_2 porque la curva de unión del O_2 a la hemoglobina es sigmoidea, indicando que esta unión es sensible a pequeños cambios en la concentración de ligando y por lo tanto puede responder a cambios en la demanda de O_2 en los tejidos.

La hemoglobina NO es apropiada para el almacenamiento de O_2 porque libera el O_2 muy fácilmente cuando cambia la presión parcial del mismo (provocando cambios en la afinidad por el mismo, que son facilitados por cambios en la conformación de la molécula).

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

La habilidad de la Hb para unir O_2 se ve afectada por otros factores diferentes a la presión parcial de O_2 :

FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O_2 A LA Hb.

1. pH de la Sangre (Efecto Bohr)
2. Presencia de Metabolito 2, 3-Bifosfoglicerato (2,3-BPG).
3. Temperatura.
4. La concentración de Monóxido de carbono (CO).

Los protones (H^+) y el 2, 3- BPG son **EFFECTORES ALOSTÉRICOS** de la hemoglobina. Alteran su configuración y su afinidad por el sustrato uniéndose a sitios de la proteína diferentes a los sitios de unión al sustrato (O_2).

FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

1. pH de la sangre.

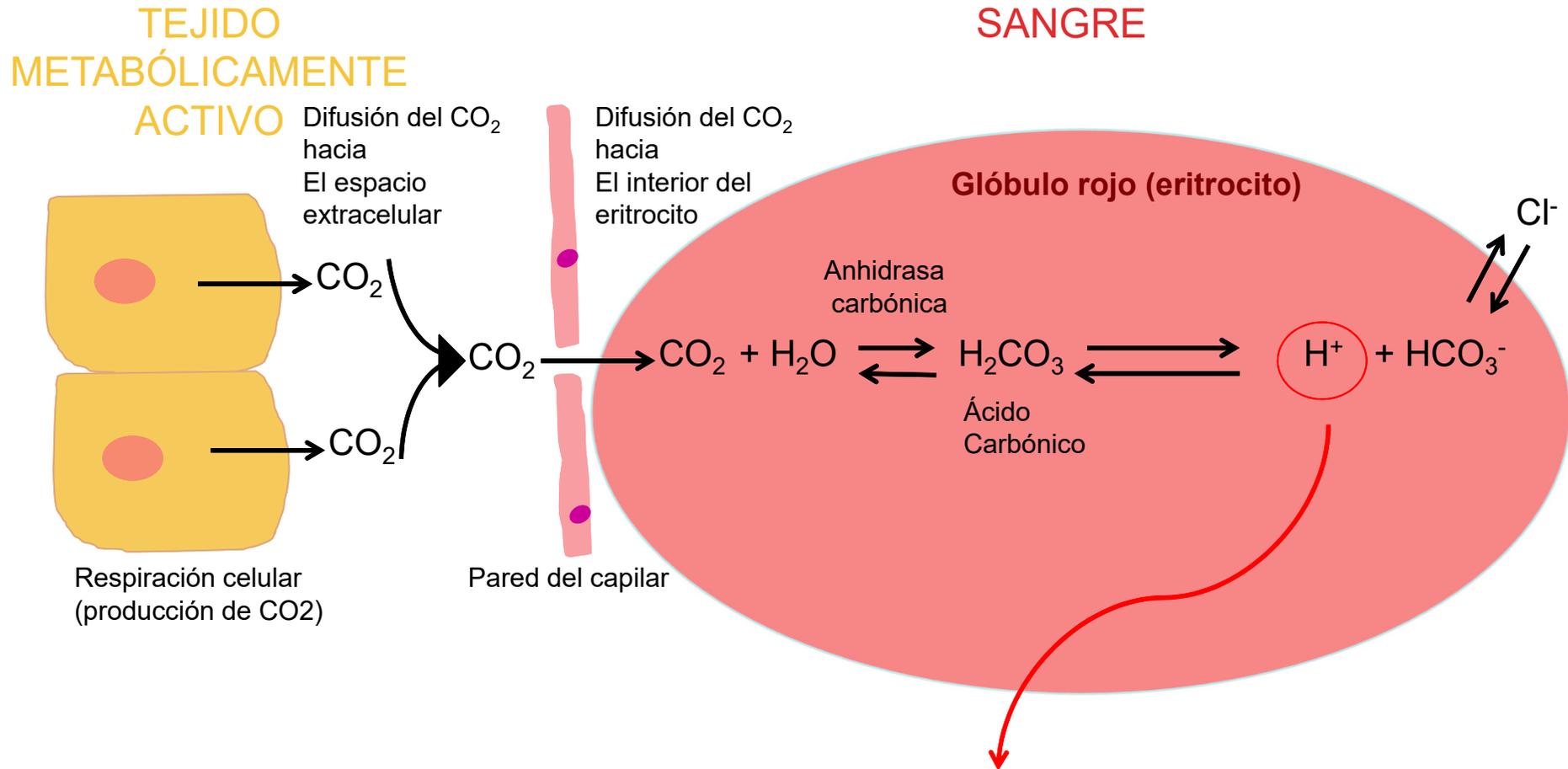
Cuando el pH de la sangre cambia, también lo hace la habilidad de la Hb para unir O₂ y por lo tanto afecta también a la curva de disociación de la Hb.

El **EFEECTO BOHR** es una propiedad de la hemoglobina descrita por primera vez en 1904 por el fisiólogo danés **Christian Bohr** que estableció **que a un pH menor (más ácido, más hidrogeniones), la hemoglobina se unirá al oxígeno con menos afinidad. Es decir, a un pH bajo, la hemoglobina libera el oxígeno con más facilidad.**

POR LO TANTO, dado que los valores de pH de la sangre están directamente relacionados con los valores de presión parcial de CO₂, la actividad de la Hb también responderá a cambios en la Pp de CO₂.

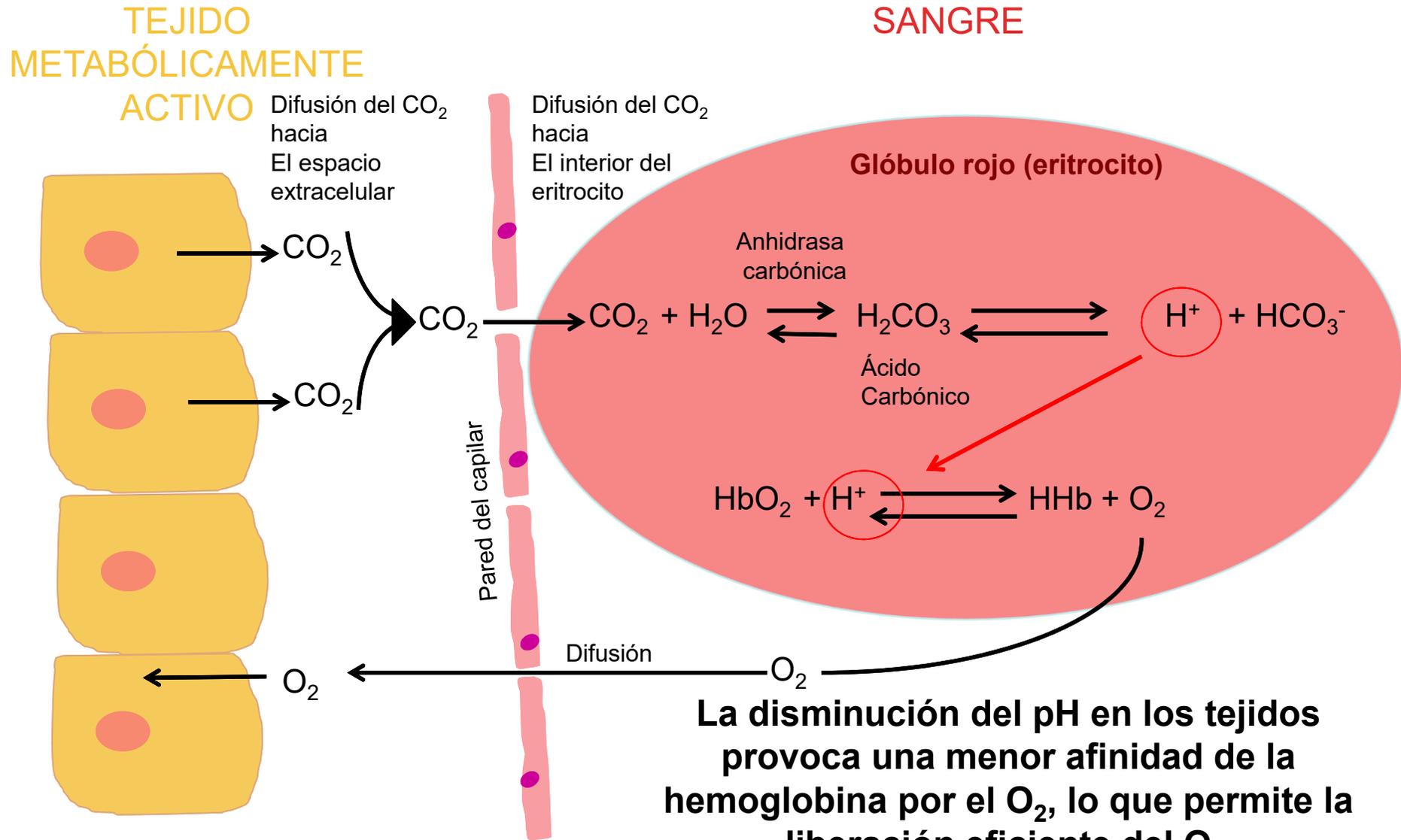


PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.



LOS HIDROGENIONES (H^+) PUEDEN UNIRSE A LA Hb alterando su conformación para inducir la liberación de oxígeno. Son EFECTORES ALOSTÉRICOS.

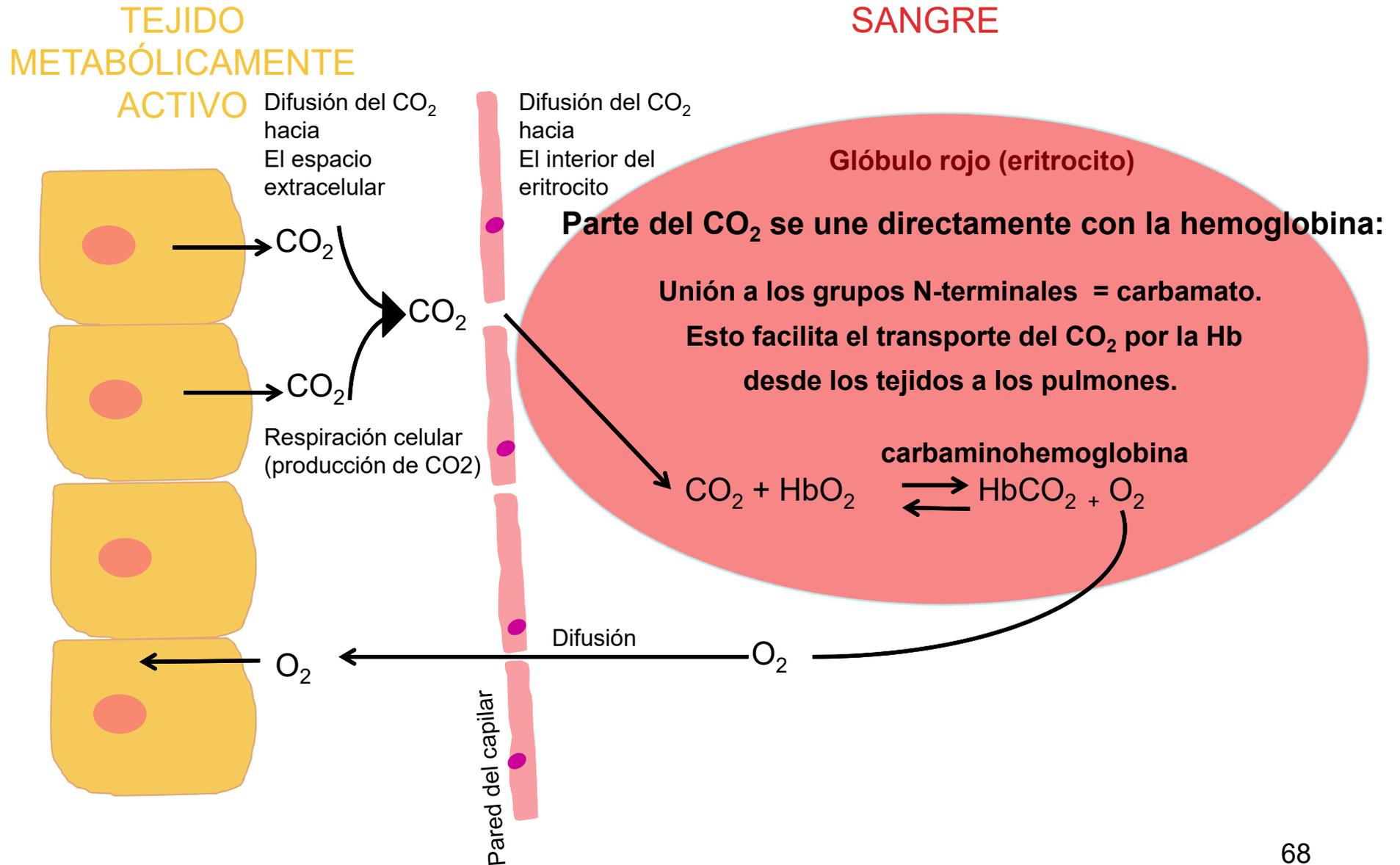
PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.



La disminución del pH en los tejidos provoca una menor afinidad de la hemoglobina por el O₂, lo que permite la liberación eficiente del O₂.

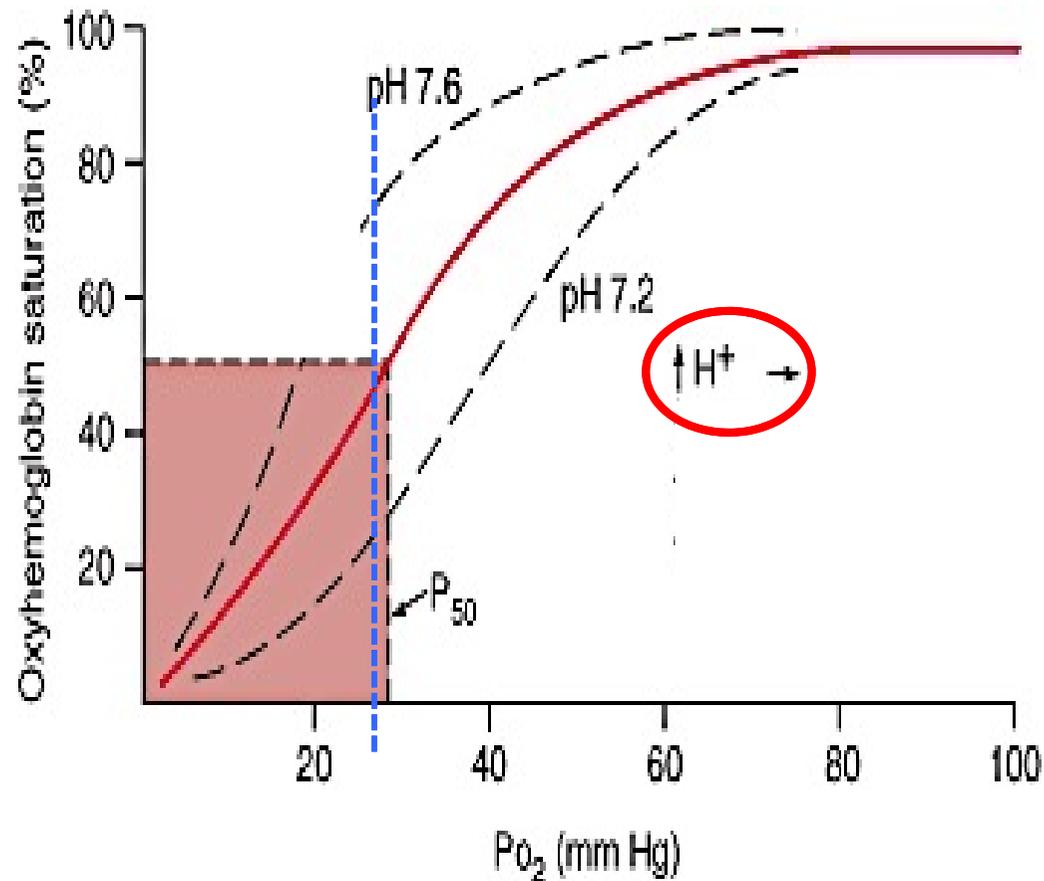
= efecto Bohr

PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.



FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

La bajada de pH a consecuencia del aumento del metabolismo **desplazaría la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha.**



A mayor metabolismo, se incrementa la producción de CO₂, aumentando la liberación de protones (por lo tanto, produciéndose un descenso del pH) que competirán con el O₂ por su unión a la Hb, dando lugar a la liberación de moléculas de O₂.

Un descenso del pH reduce la afinidad de la Hb por el O₂.

69

FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

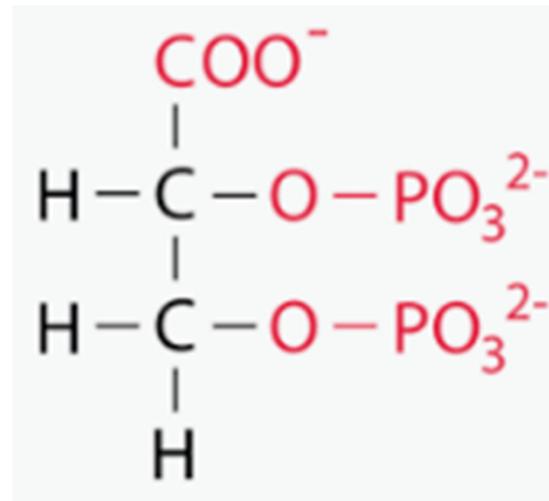
2.- Presencia de Metabolito 2, 3-Bifosfoglicerato (2-BPG).

El **2, 3-BPG (2,3 bisfosfoglicerato)** (también denominado 2, 3- DPG) es un metabolito muy abundante en los eritrocitos, donde es **sintetizado en una derivación de la glucolisis.**

El 2, 3-BPG es un importante regulador de la unión del oxígeno a la hemoglobina.

Bajo condiciones normales, este metabolito se consume rápidamente. Sin embargo, **en condiciones de hipoxia** se puede acumular en los tejidos.

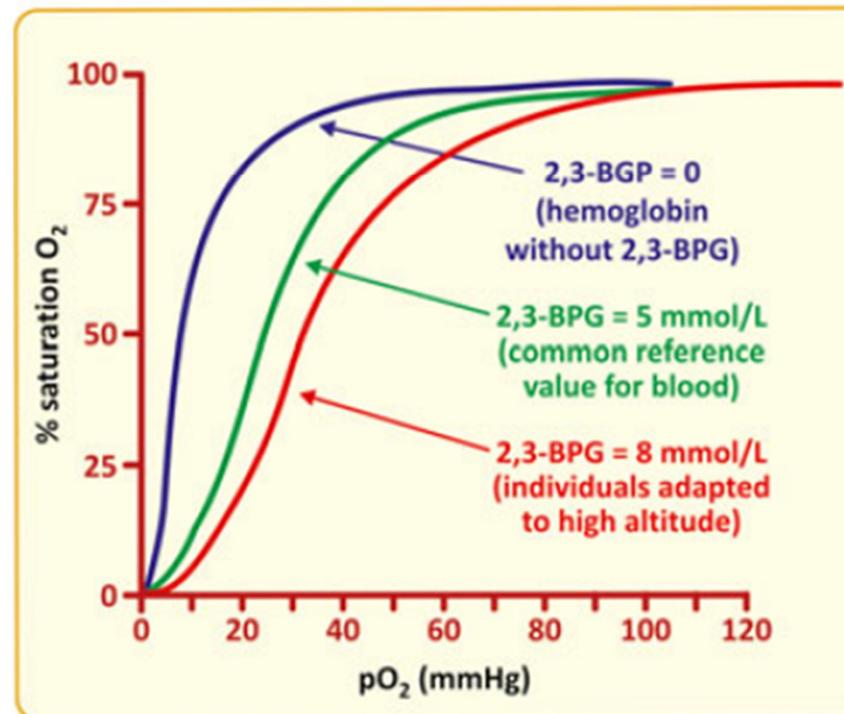
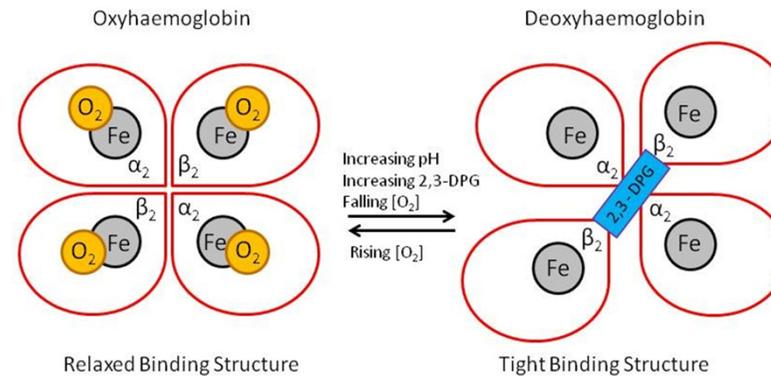
Es decir, a **↓O₂ ↑2, 3-BPG**



FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

2.- Presencia de Metabolito 2, 3-Bifosfoglicerato (2-BPG).

El 2, 3-BPG se unirá en un alto porcentaje a la Hb produciendo un desplazamiento de la curva de disociación hacia la derecha y, por lo tanto, ocasionando una mayor liberación de O₂. De esta forma los tejidos hipóxicos ven aumentada la llegada de O₂.

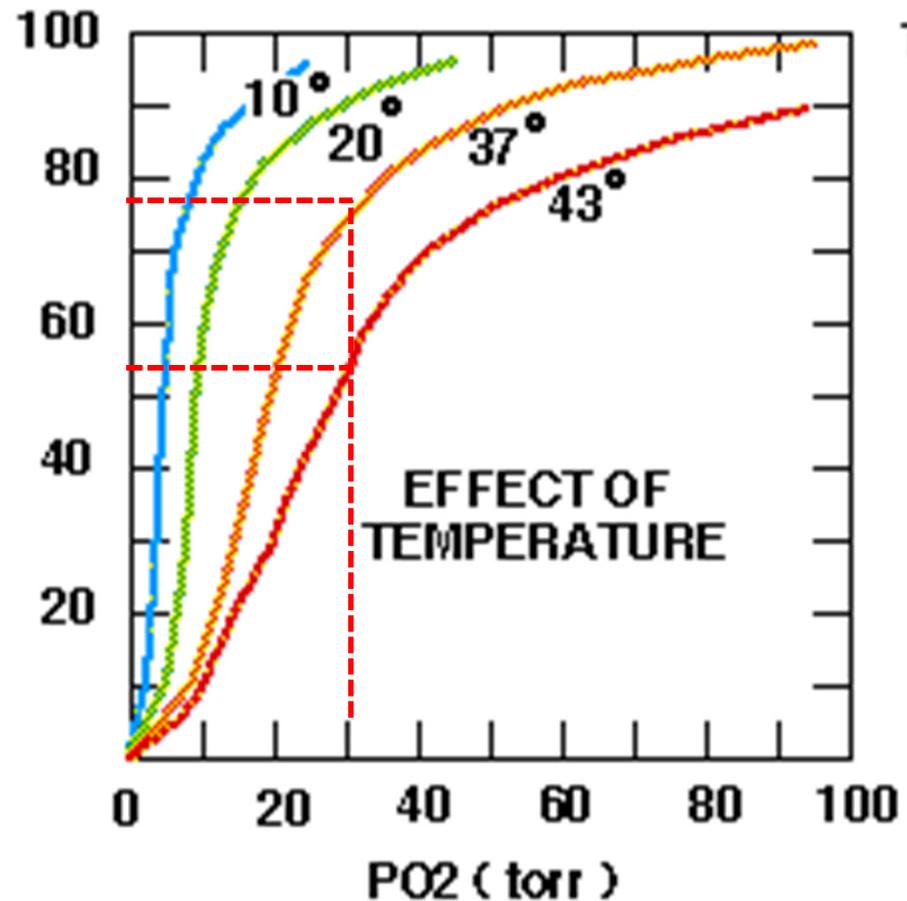


FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

3.- Temperatura.

Temperaturas elevadas en la sangre resultan en una baja afinidad de la Hb por el Oxígeno y por lo tanto un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb.

Tejidos muy activos metabólicamente (músculo esquelético durante el ejercicio) tienen generalmente temperaturas ligeramente superiores a las normales. Debido a esto, se promueve la liberación de O₂ en estos tejidos, por parte de la Hb.



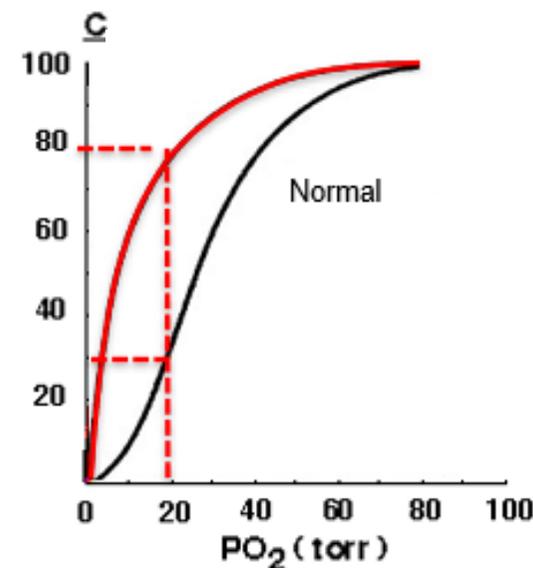
FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

4.- La concentración de Monóxido de carbono (CO).

La afinidad de la Hb por el CO es cientos de veces mayor que su afinidad por el O₂. En consecuencia, la Hb en la sangre tendrá, a bajas concentraciones de CO, niveles de saturación para O₂ y CO equivalentes, es decir, aunque la presencia de CO sea baja, la saturación de la Hb con CO será alta.

IMPORTANTE: La unión del CO a la Hb es IRREVERSIBLE y por lo tanto, afecta gravemente al transporte de O₂. Las moléculas de Hb que unen CO no pueden ser recuperadas en condiciones normales.

Debido a la cooperatividad de la unión del O₂ a la Hb, al unirse una molécula de CO, esto aumenta la afinidad de la proteína por el O₂. **La sangre expuesta a CO tiene una mayor afinidad por el O₂.** Curva de disociación desplazada hacia la izda.

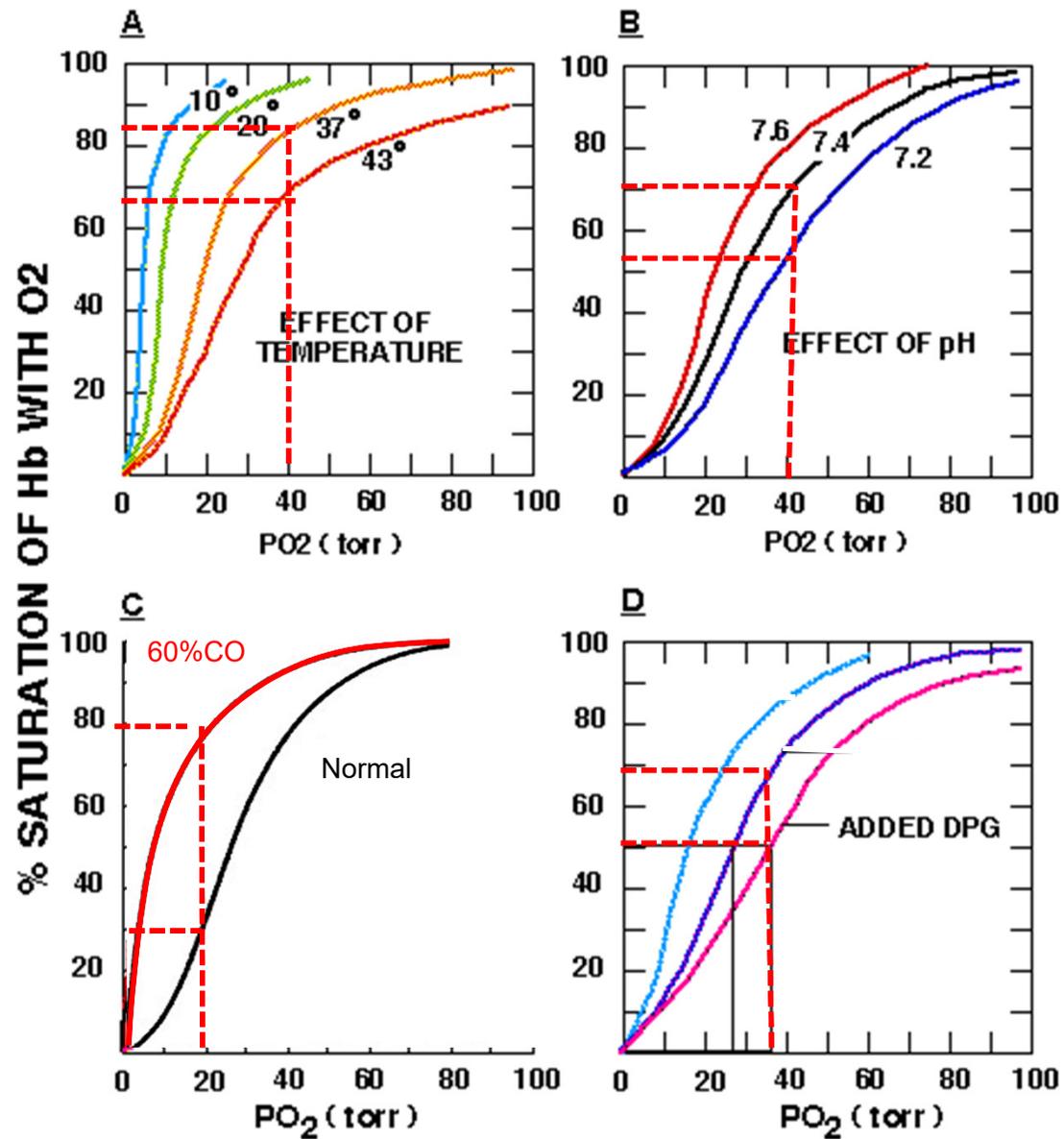


FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.

4.- La concentración de Monóxido de carbono (CO).

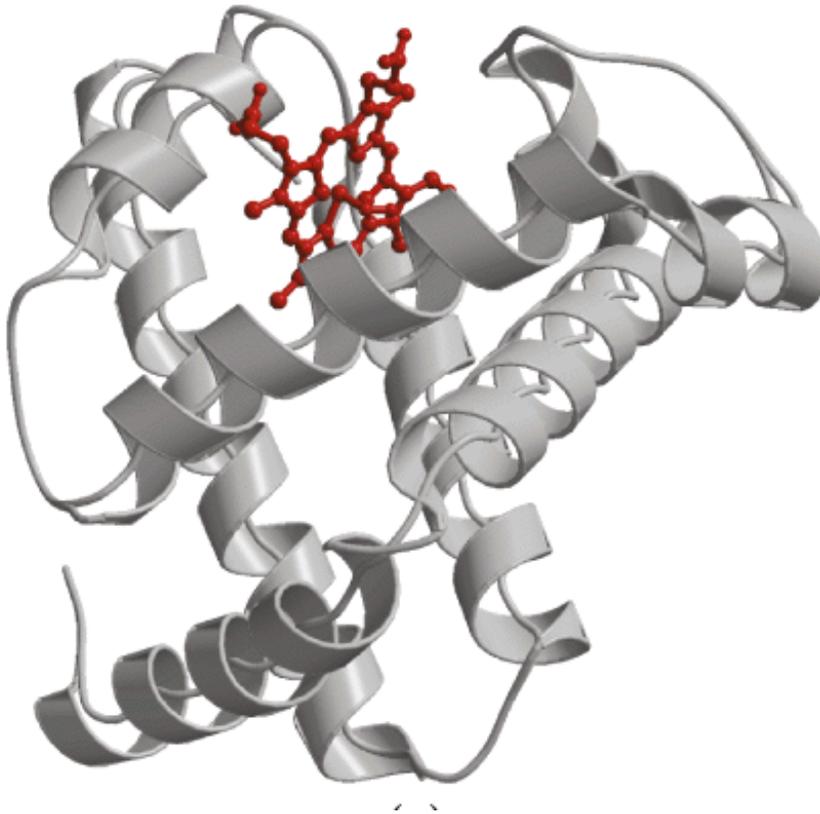
**La afinidad del CO por la Hb es >200 mayor que la del O₂. El CO ocupa el lugar del O₂ y bloquea la respiración.
COHb = carboxiHb**

FACTORES QUE AFECTAN A LA UNIÓN DEL O₂ A LA HEMOGLOBINA.



PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

MIOGLOBINA



Muy parecida a la hemoglobina, es una proteína relativamente pequeña constituida por una ÚNICA cadena polipeptídica de 153 residuos aminoacídicos (MONÓMERO) formada por ocho secciones de hélice alfa.

Contiene un único grupo hemo con un átomo de hierro.

Su función es la de almacenar oxígeno.

También se denomina **miohemoglobina o hemoglobina muscular.**

Muy abundante en músculo esquelético y cardiaco.

76

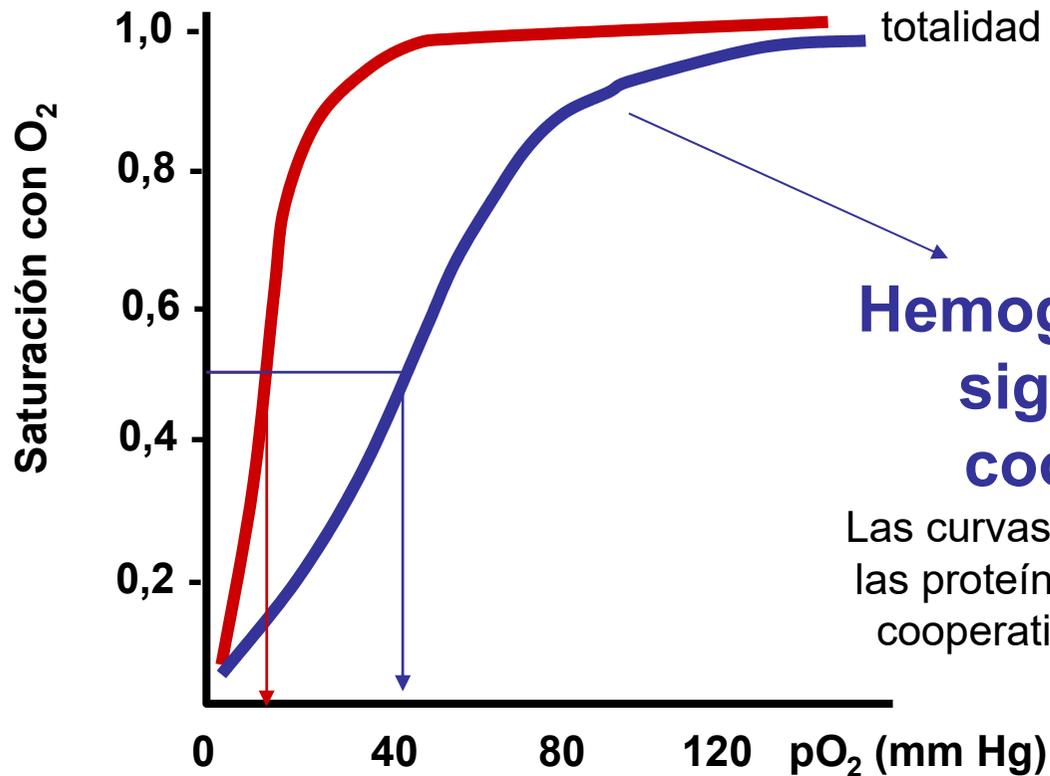
PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

Las curvas de saturación de mioglobina y Hb son distintas y reflejan las propiedades de cada proteína.

Mioglobina:

la curva hiperbólica,

La liberación de O₂ por la Mioglobina no se inicia hasta que la pO₂ es muy baja, cuando la hemoglobina se halla ya prácticamente disociada por completo y ha cedido casi la totalidad del O₂ que transportaba.



Hemoglobina: la curva sigmoide indica cooperatividad,

Las curvas sigmoideas son típicas de las proteínas alostéricas y reflejan la cooperatividad de la unión del O₂.

PROTEÍNAS. PROTEINAS GLOBULARES. HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA.

MIOGLOBINA :

La Mioglobina es óptima para el almacenamiento de O_2 porque la curva de unión del O_2 a la hemoglobina es hiperbólica, indicando que esta unión NO es sensible a cambios en la concentración de ligando.

La Mioglobina NO es apropiada para el transporte de O_2 debido a las características de unión del O_2 al grupo Hemo de esta proteína. La presión parcial de O_2 en los pulmones es 3 veces mayor que en los tejidos (prácticamente de 100mmHg), de forma que, si en los tejidos el O_2 permanece unido a la mioglobina, también lo hará en los pulmones.

Aunque la Mb es estructuralmente similar a la Hb esta proteína NO es sensible a los cambios en la presión parcial de Oxígeno (pO_2).