

TEMA

- **Relaciones estructura-función en proteínas**
- **Proteínas transportadoras y almacenadoras**
- **Mioglobina y hemoglobina**
- **Cooperatividad**
- **Alosterismo**

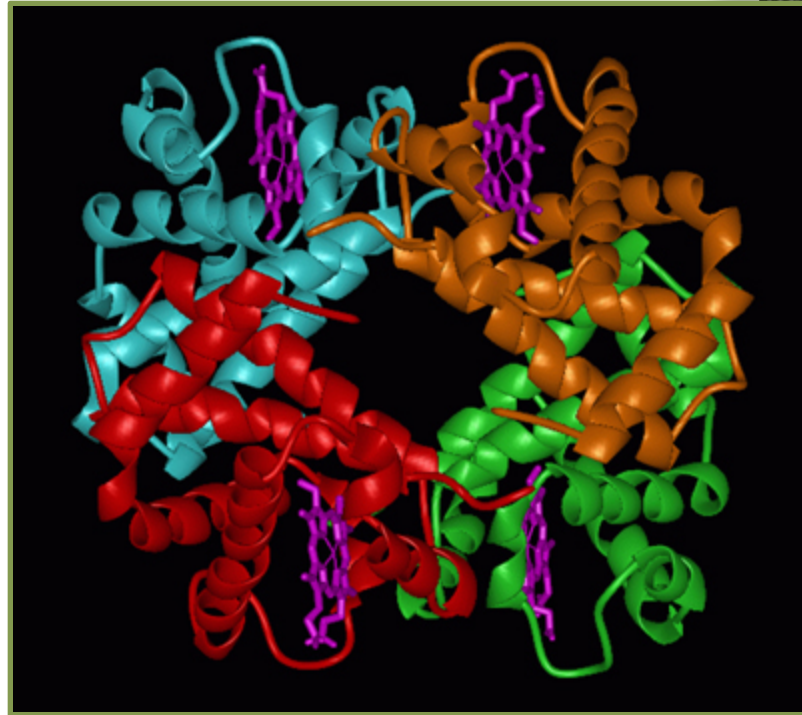


La estructura de la hemoglobina y de la mioglobina fueron las primeras en determinarse



John Kendrew

Max Perutz



Premio Nobel 1962

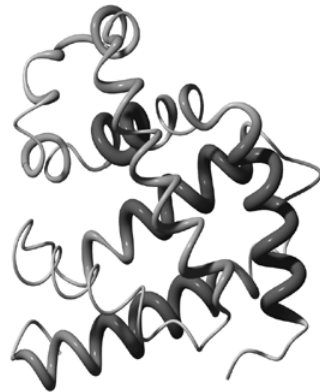


Mioglobina y Hemoglobina

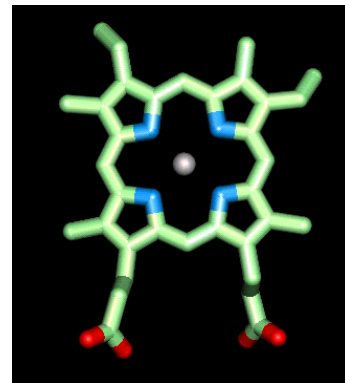
Proteínas conjugadas: HEMOproteínas

Apoproteína + grupo prostético

Globina



Hemo



Relaciones estructura-función

ESTRUCTURA

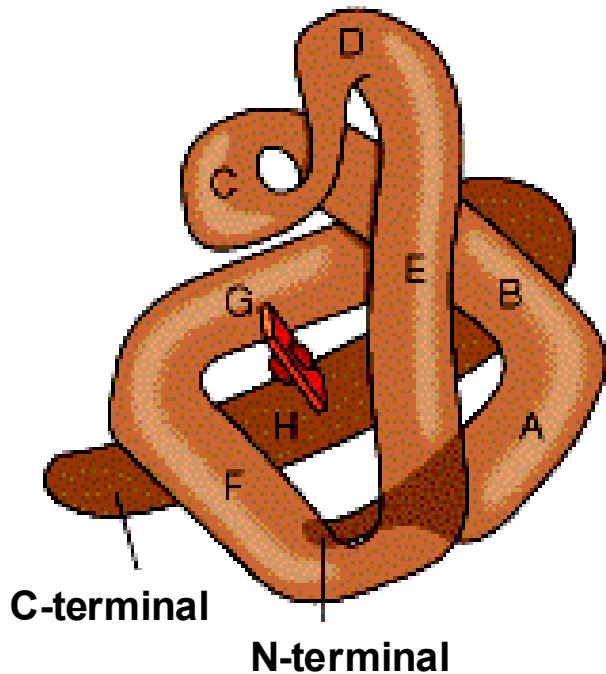
Estructura terciaria muy parecida

Estructura cuaternaria muy distinta

DIFERENCIAS FUNCIONALES

Transporte o almacenamiento de oxígeno

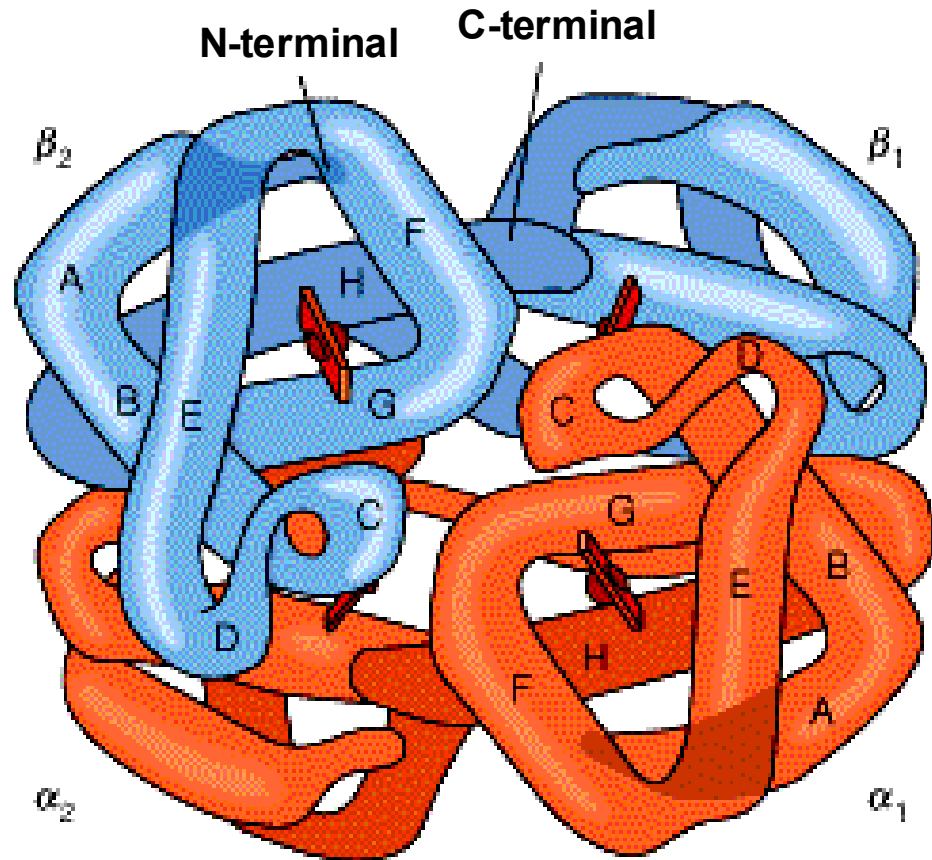
Mioglobina y Hemoglobina



Mioglobina (monómero)

Estructura terciaria

Almacén de oxígeno
Transporte intracelular

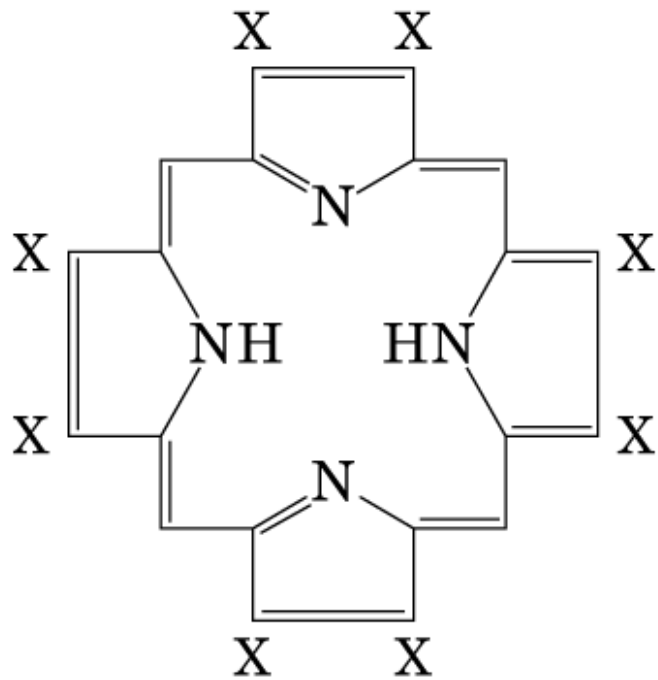


Hemoglobina (tetramero)

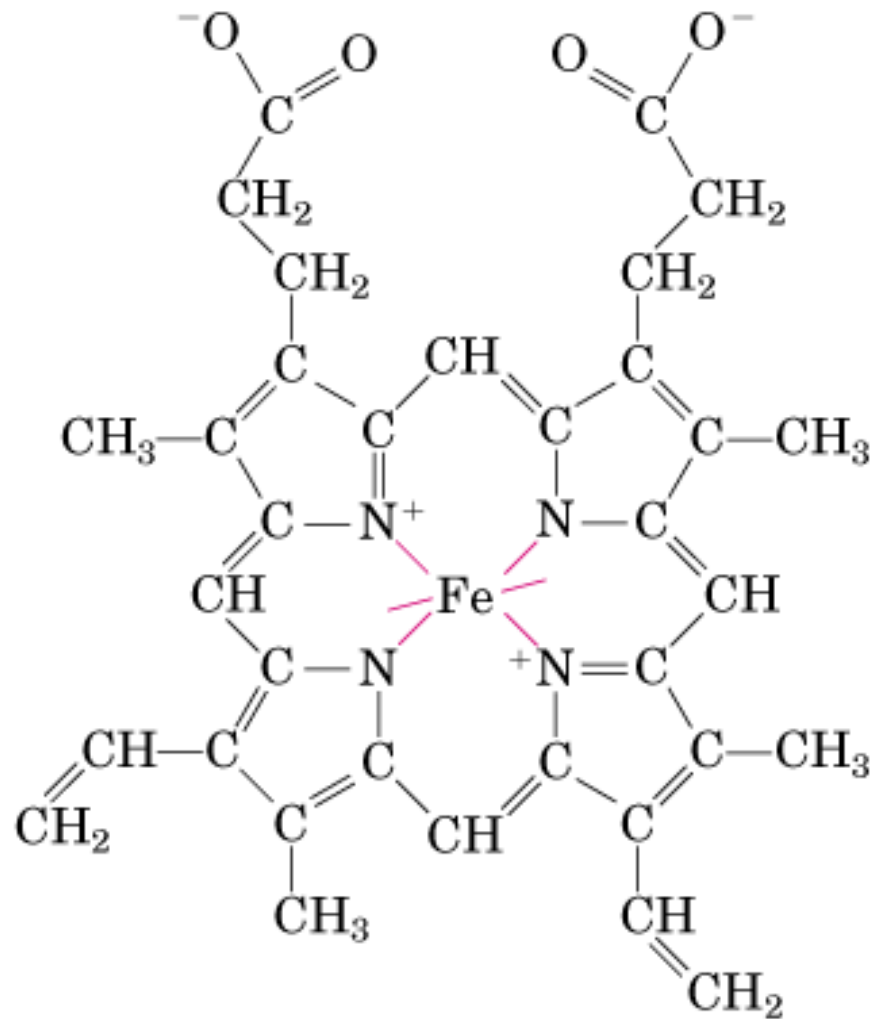
Estructura cuaternaria $\alpha_2\beta_2$

Transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos periféricos

GRUPO PROSTÉTICO: HEMO

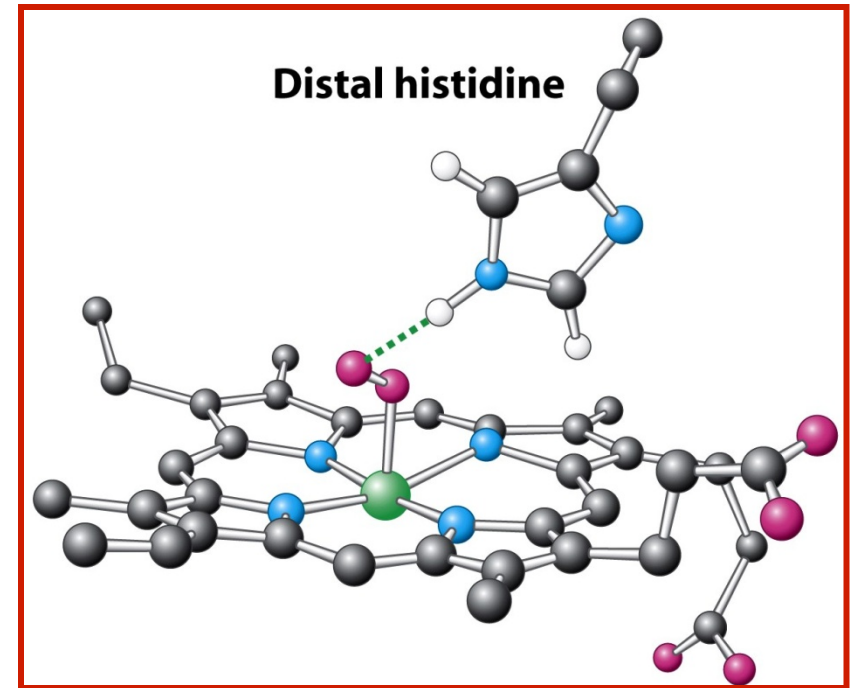
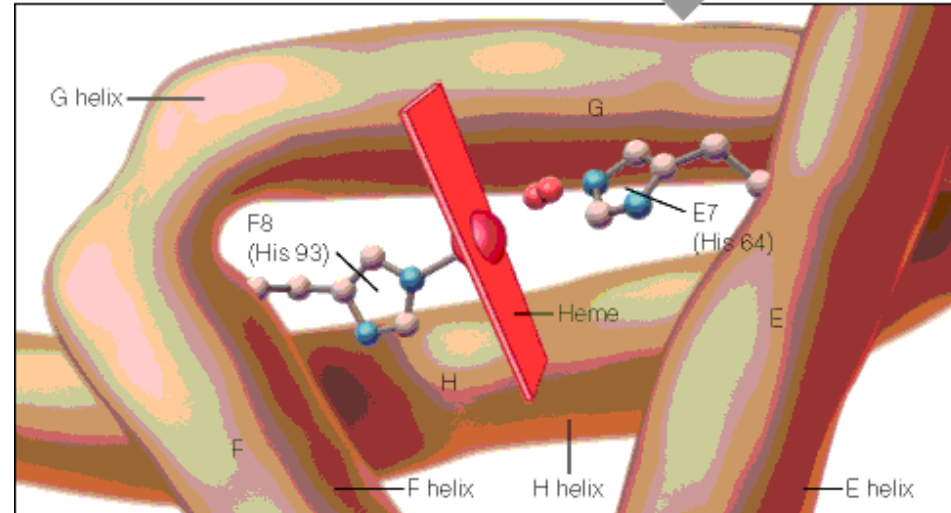
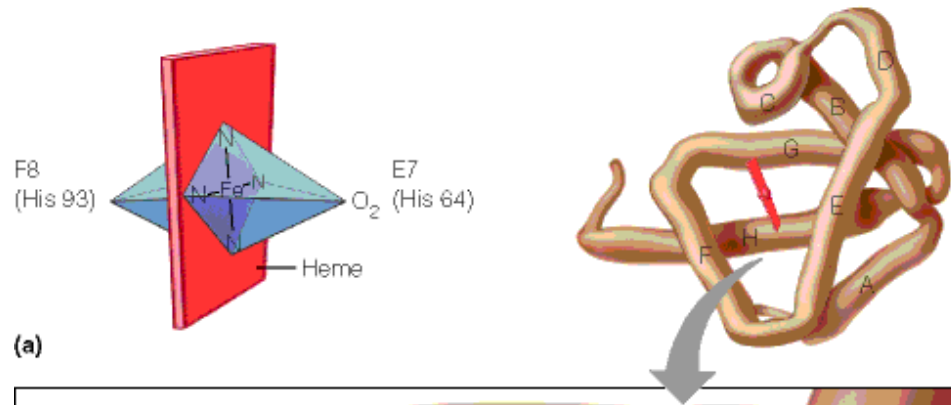
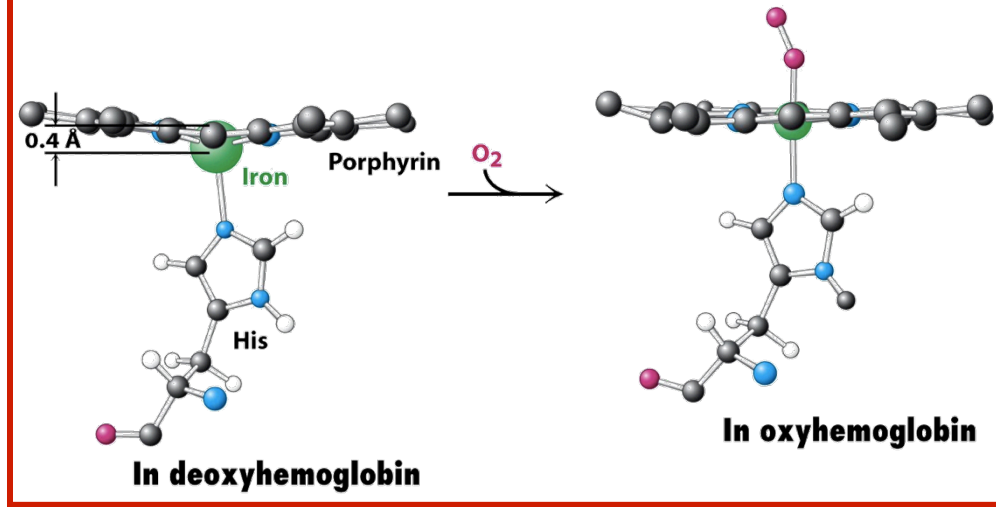


Anillo de Porphirina

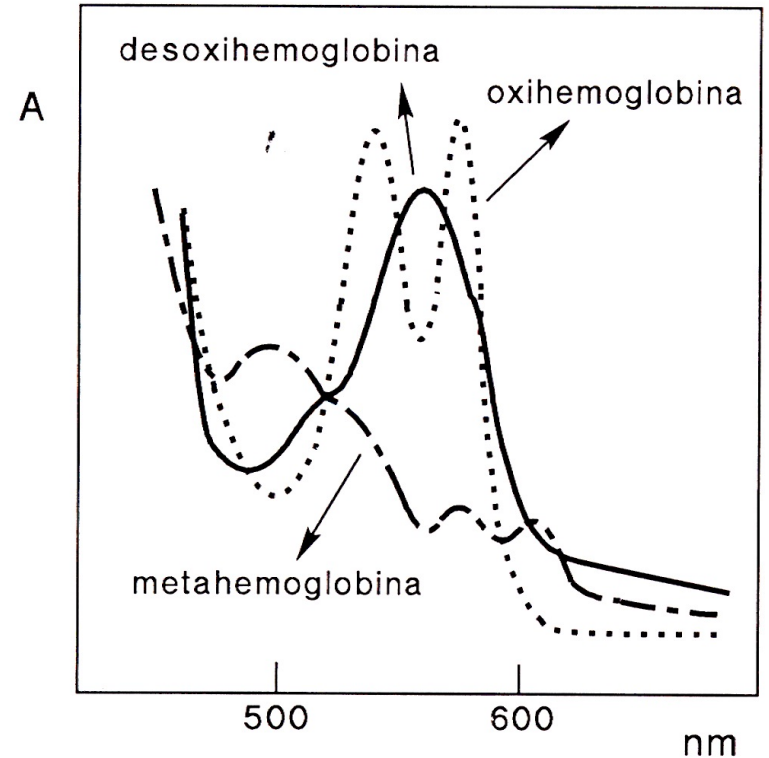
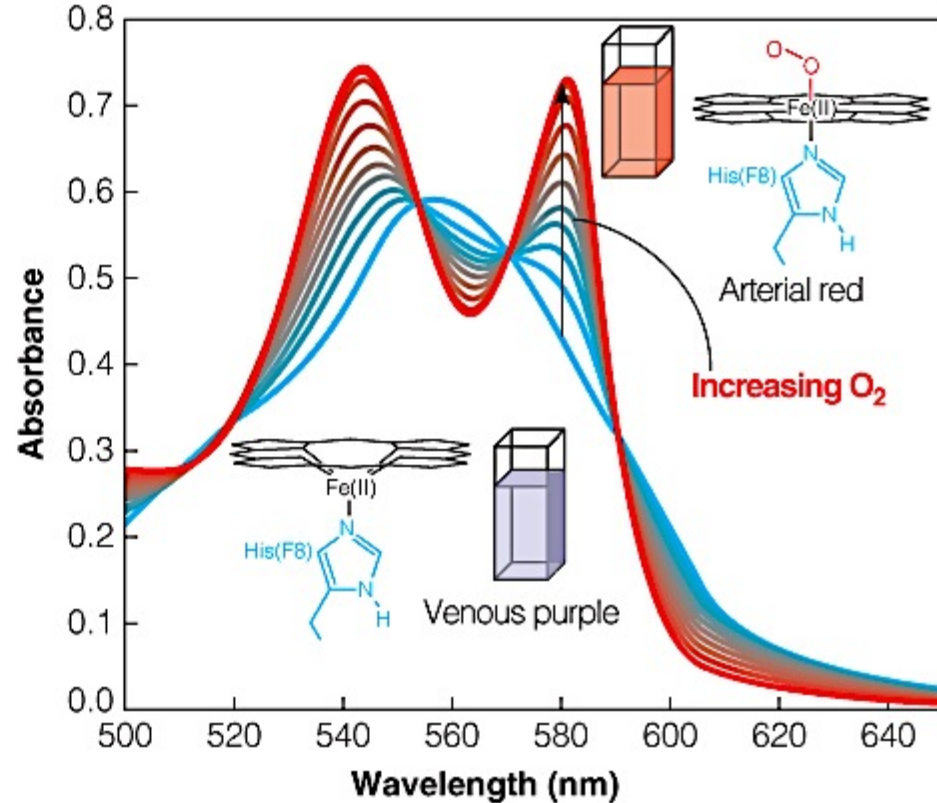


HEMO
Fe-protoporfirina IX

GRUPO PROSTÉTICO: HEMO



La unión del oxígeno o la oxidación del hierro tienen su correspondiente reflejo espectroscópico



Estructura primaria $\alpha \neq \beta \neq Mb$

Hemoglobin α
Myoglobin

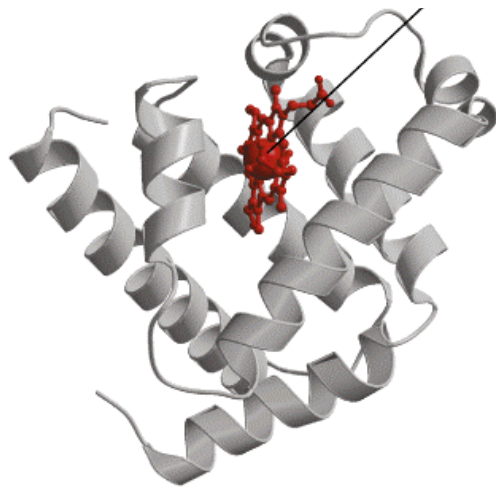
V L S P A D K T N V K A A W G K V G A H A G E Y G A E A L E R M F L S F P T T K T Y F P H F -----
 G L S E G E W Q L V L N W G K V E A D I P G H G Q E V L I R L F K G H P E T L E K F D K F K H L K S

- D L S H G S A Q V K G H G K K V A D A L T N A V A H V D D M P N A L S A L S D L H A H K L R V D P V
 E D E M K A S E D L K K H G A T V L T A L G G I L K K K G H E A E I K P L A Q S H A T K H K I P V K

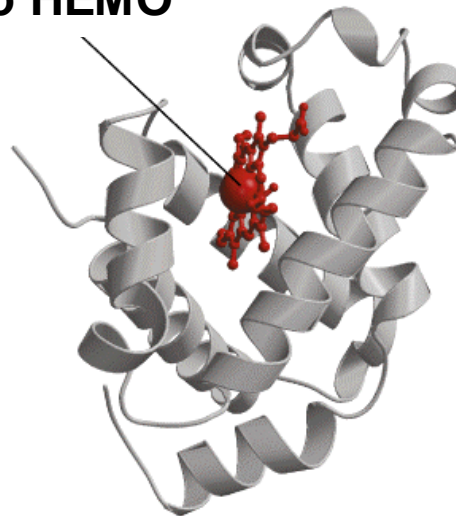
N F K L L S H C L L V T L A A H L P A E F T P A V H A S L D K F L A S V S T V L T S K Y R
 Y L E F I S E C I I Q V L Q S K H P G D F G A D A Q G A M N K A L E L F R K D M A S N Y K E L G F Q G

Estructura tridimensional $\alpha = \beta = Mb$

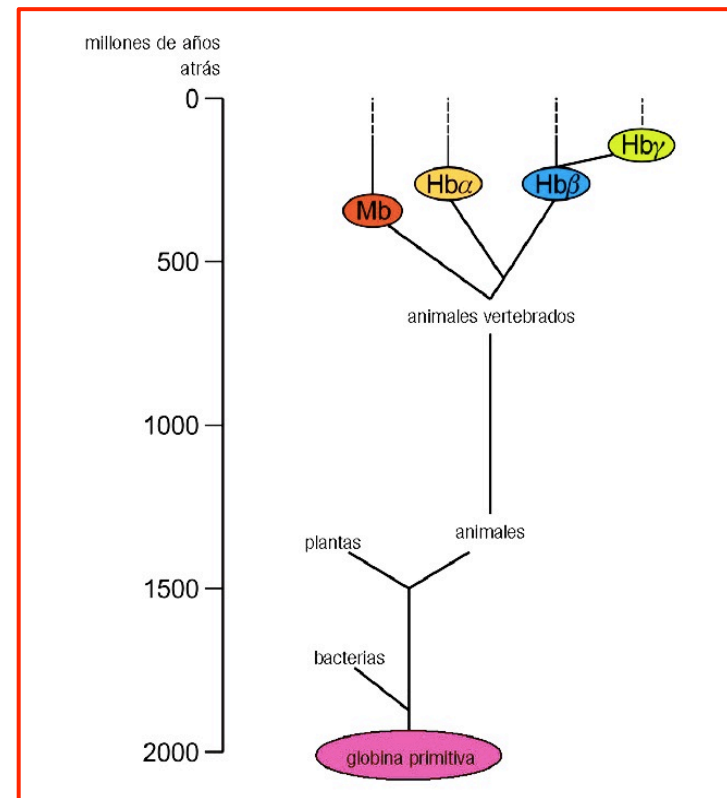
Grupo HEMO



Myoglobina



Subunidad β
de la Hb

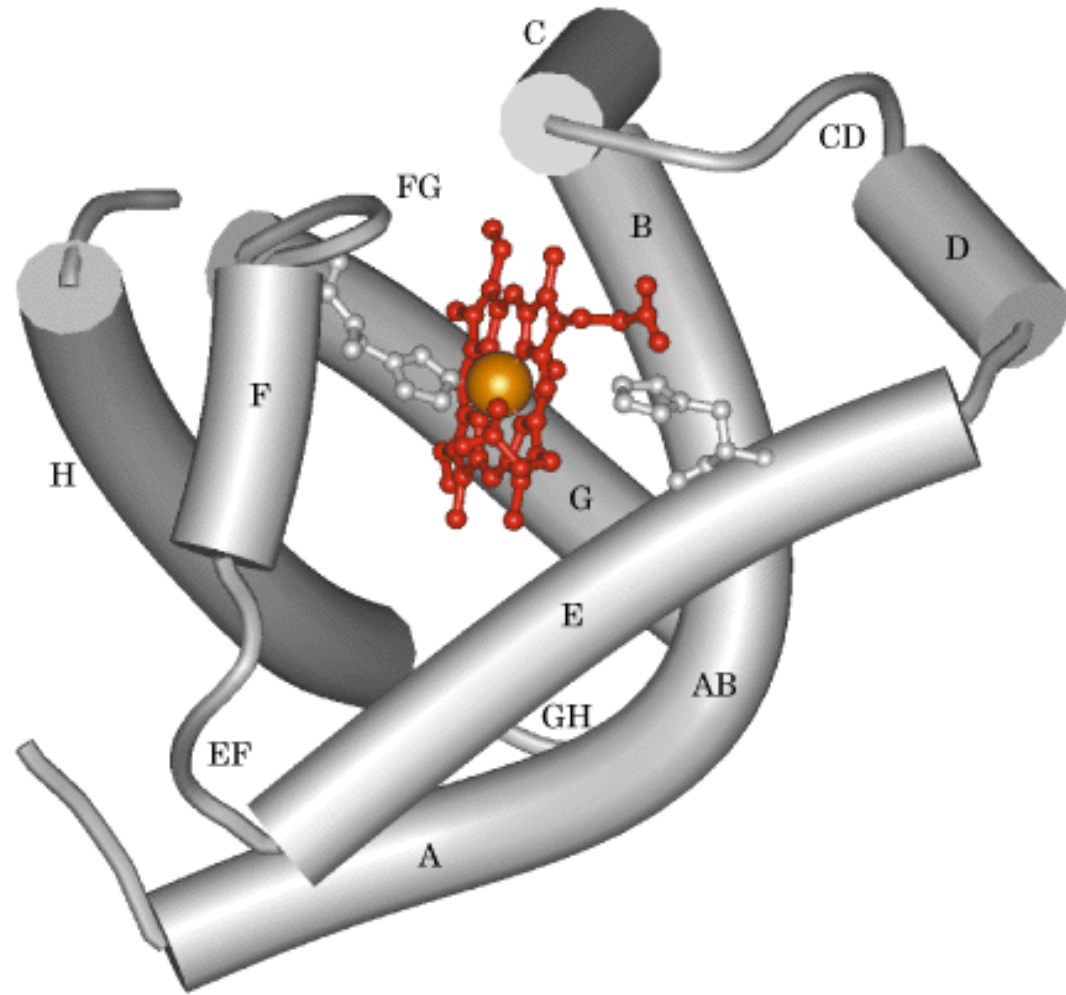


MIOGLOBINA (Mb)

ESTRUCTURA

Cadena polipeptídica

- Molécula muy compacta, globular
- 153 aminoácidos
- 70% hélice α : 8 hélices (A a H)
- Regiones no helicoidales: N-t, C-t, entre hélices, giros y bucles
- Interior y exterior definidos
- Dos histidinas importantes E7 y F8



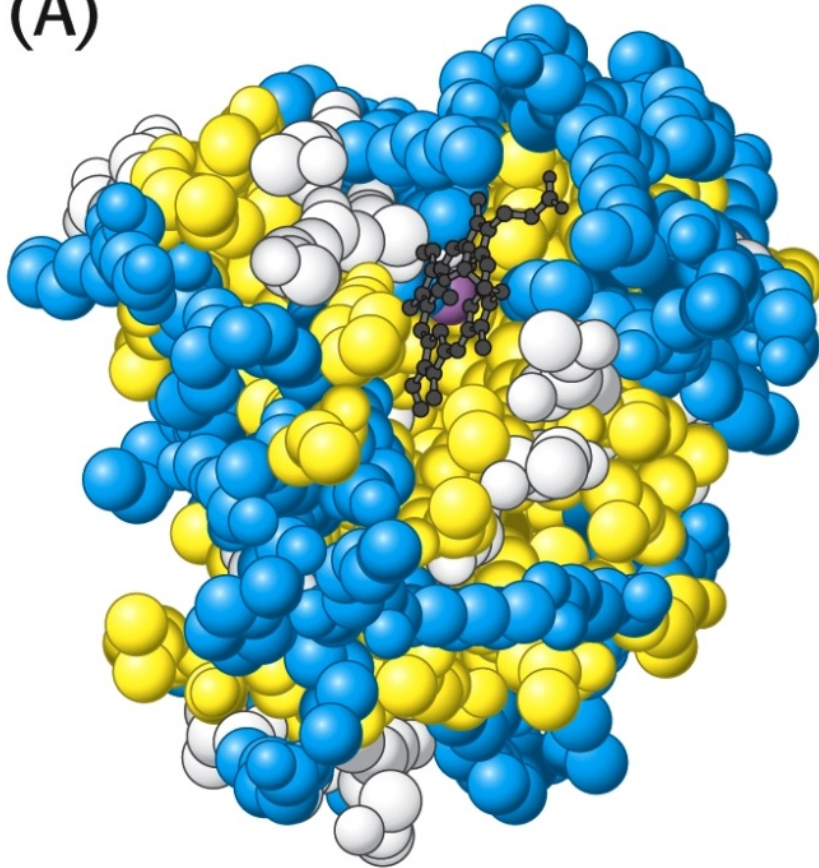
SUPERFICIE

Residuos polares y no polares

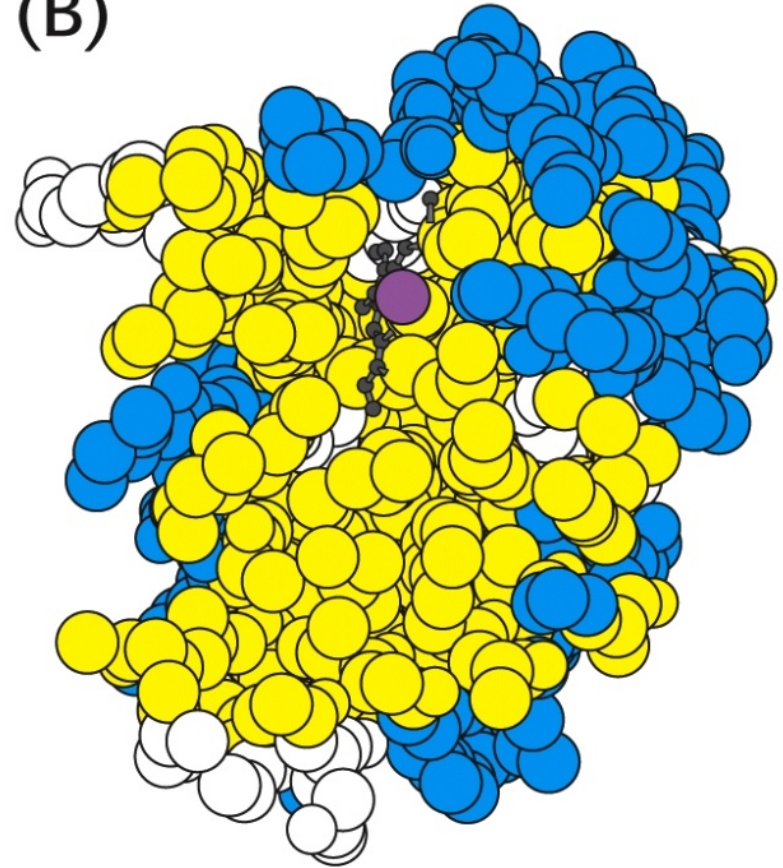
INTERIOR

Residuos no polares

(A)



(B)

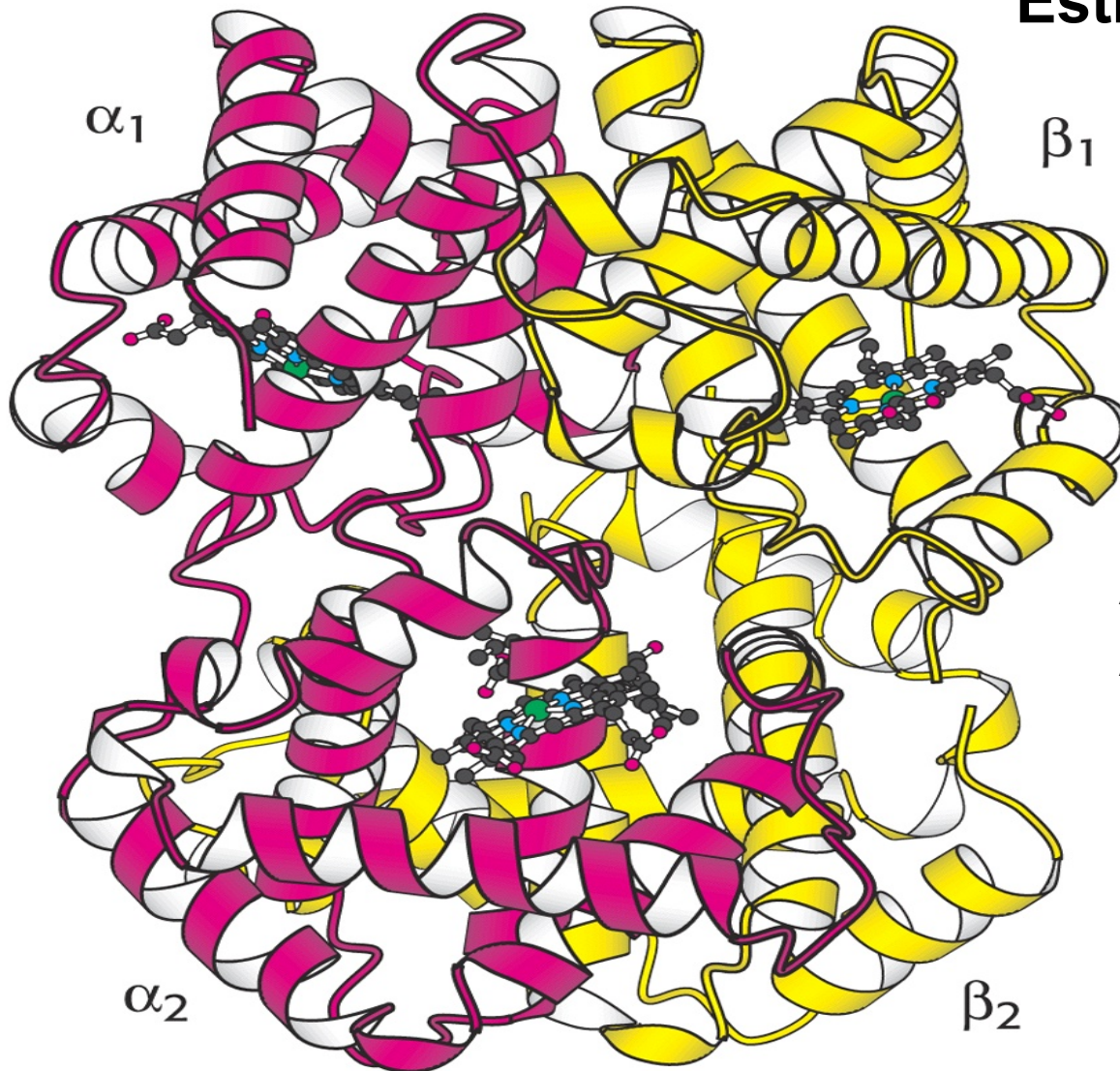


 **Aminoácidos cargados**

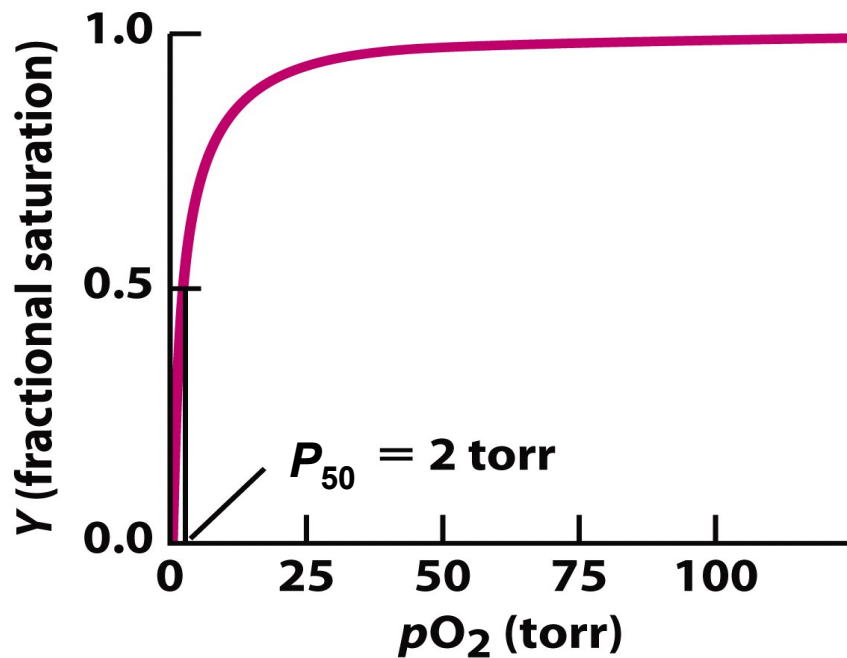
 **Aminoácidos hidrofóbicos *Leu, Val, Met y Phe***

HEMOGLOBINA ($\alpha_2\beta_2$)

Estructura cuaternaria



Adulta	HbA	$\alpha_2\beta_2$
Adulta(2%)	HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$
Embrionaria	HbE	$\zeta_2\varepsilon_2$
Fetal	HbF	$\alpha_2\gamma_2$



Curva de unión de oxígeno a la Mioglobina

$$Y = \frac{K[L]}{1+K[L]} = \frac{[L]}{1/K + [L]}$$

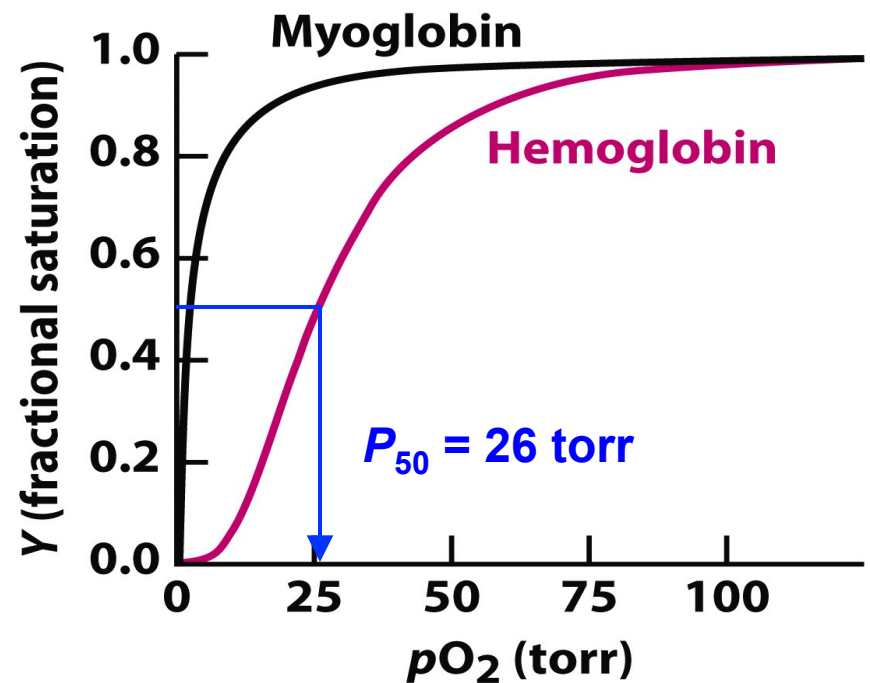
$$Y = \frac{pO_2}{P_{50} + pO_2}$$

Curva de unión de oxígeno a la Hemoglobina

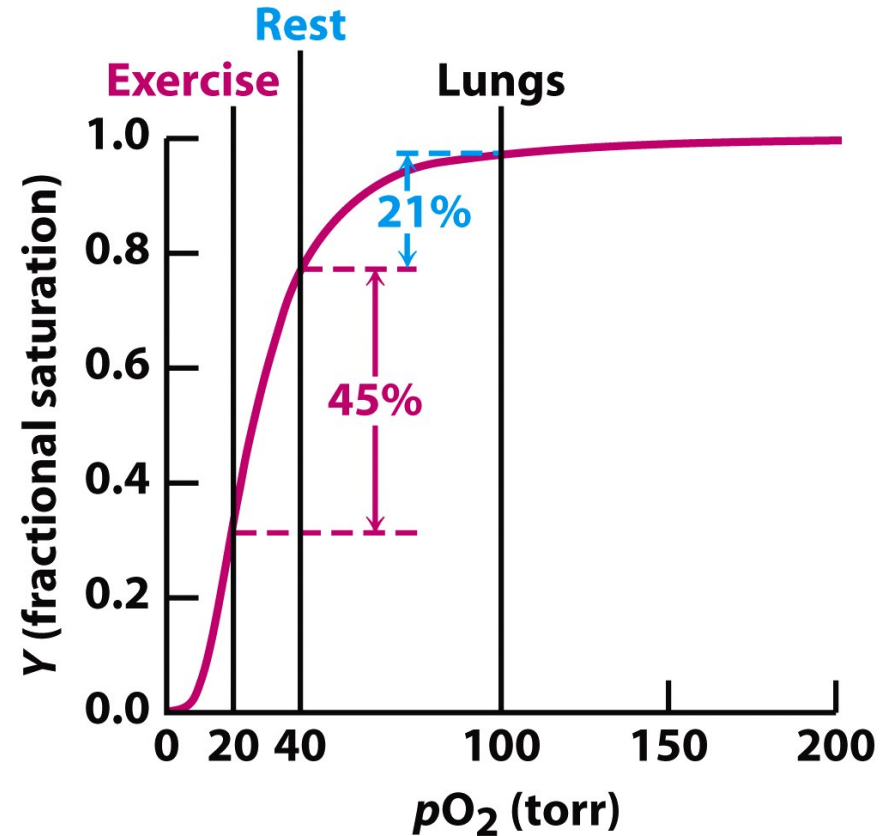
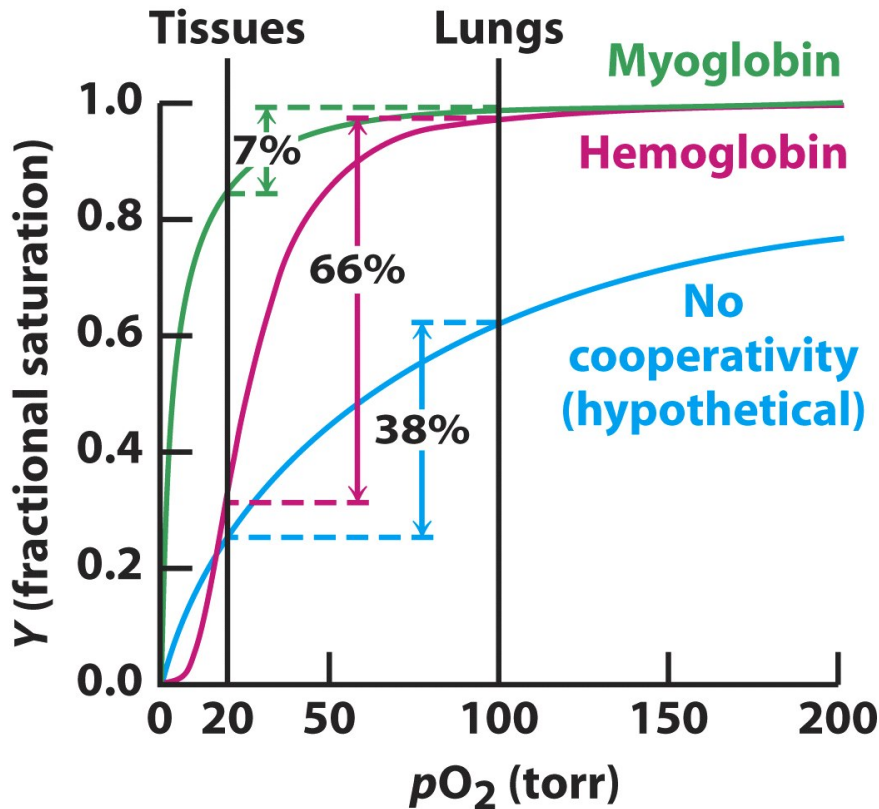
Menor afinidad que la Mb

Curva sigmoidea \Rightarrow

\Rightarrow **COOPERATIVIDAD**



La cooperatividad de la Hemoglobina aporta eficacia para el transporte de O_2



Las altas demandas tisulares de O_2 se producen en el tramo más eficaz de la curva sigmoidea.

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA COOPERATIVIDAD



Si Hb une $n \text{O}_2$
en un solo paso \Rightarrow

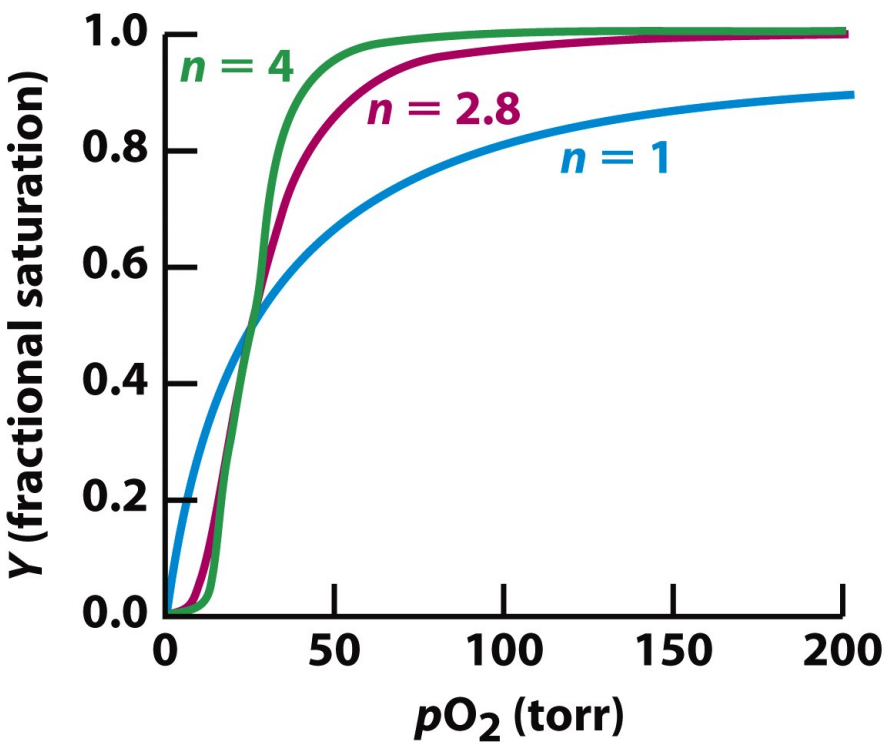
Cooperatividad infinita

$$Y = \frac{K[\text{O}_2]^n}{1 + K[\text{O}_2]^n}$$

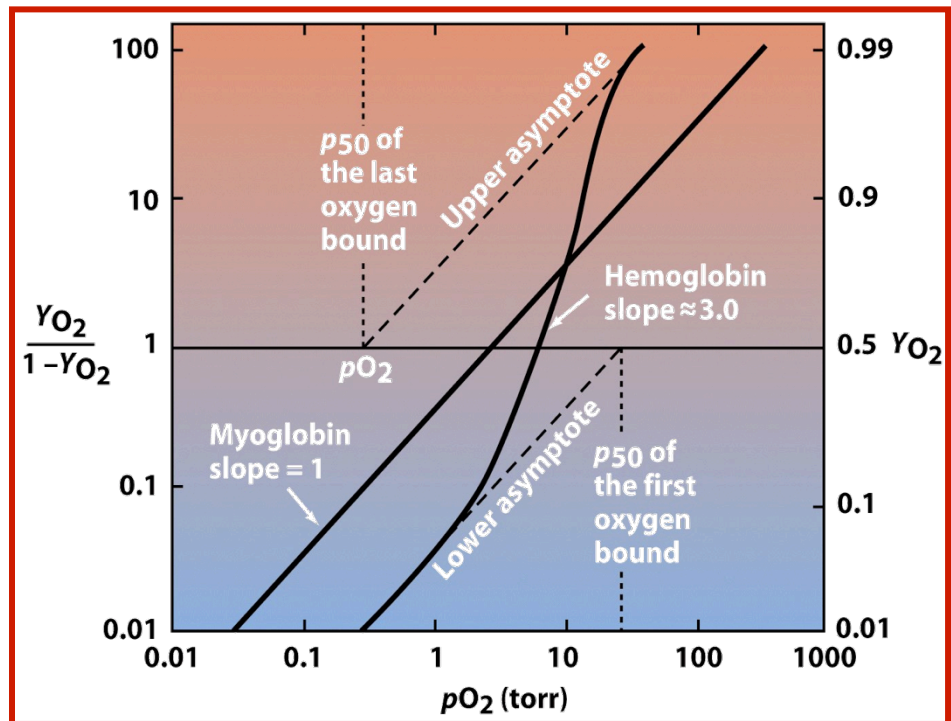
$$Y = \frac{(p\text{O}_2)^n}{[(P_{50})^n + (p\text{O}_2)^n]}$$

Ecuación de HILL

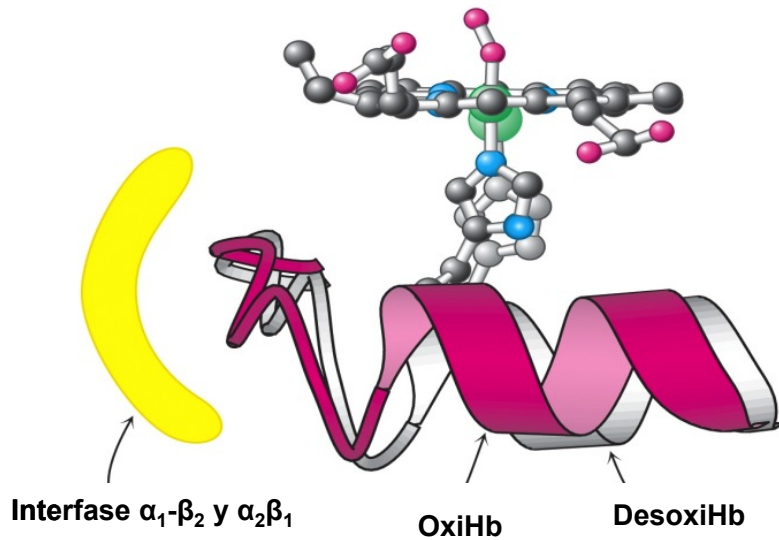
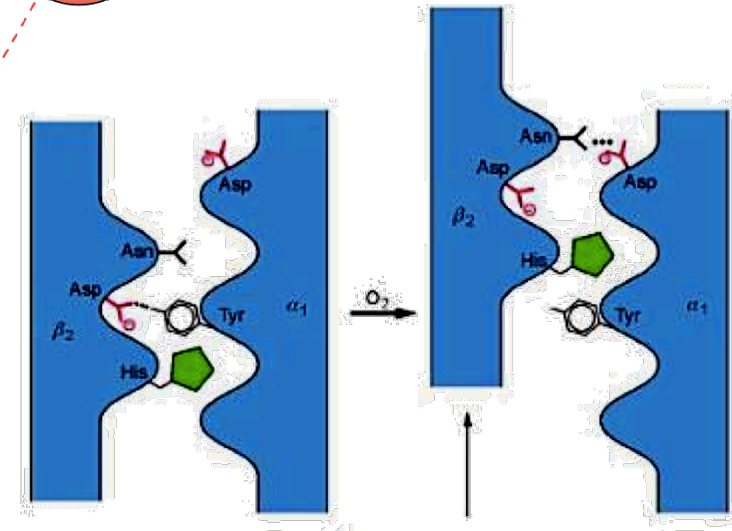
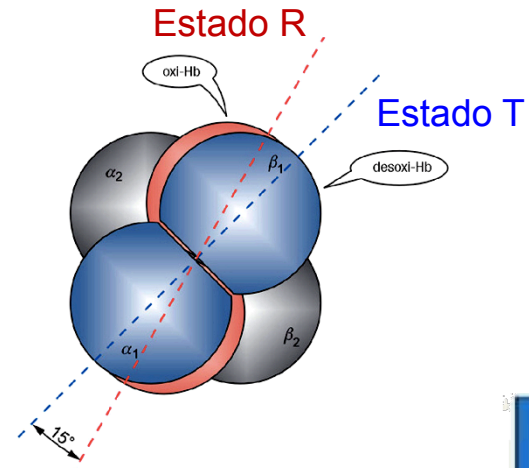
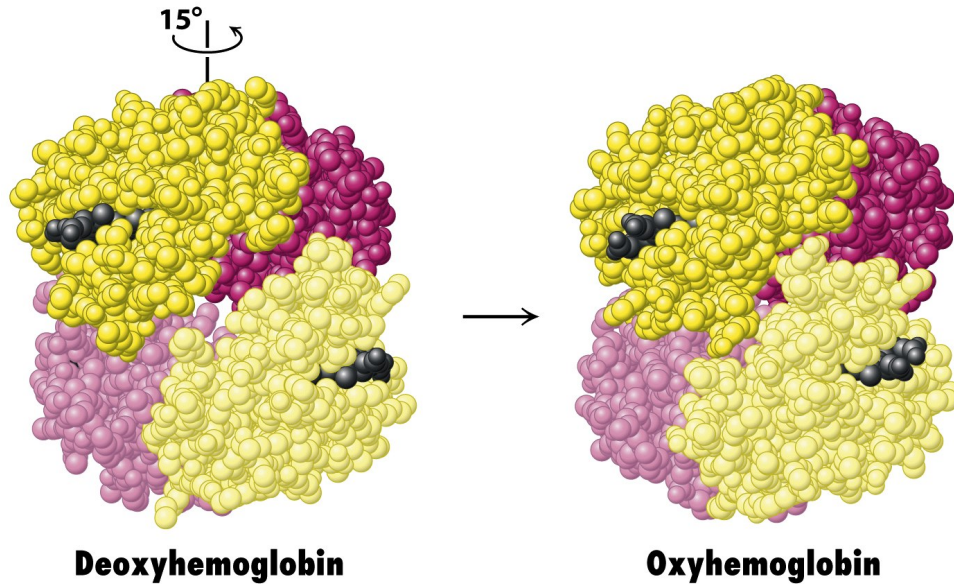
$$\log \frac{Y}{1-Y} = n \log(p\text{O}_2) - n \log(P_{50})$$



Representación de Hill



Cambios conformacionales explican la cooperatividad

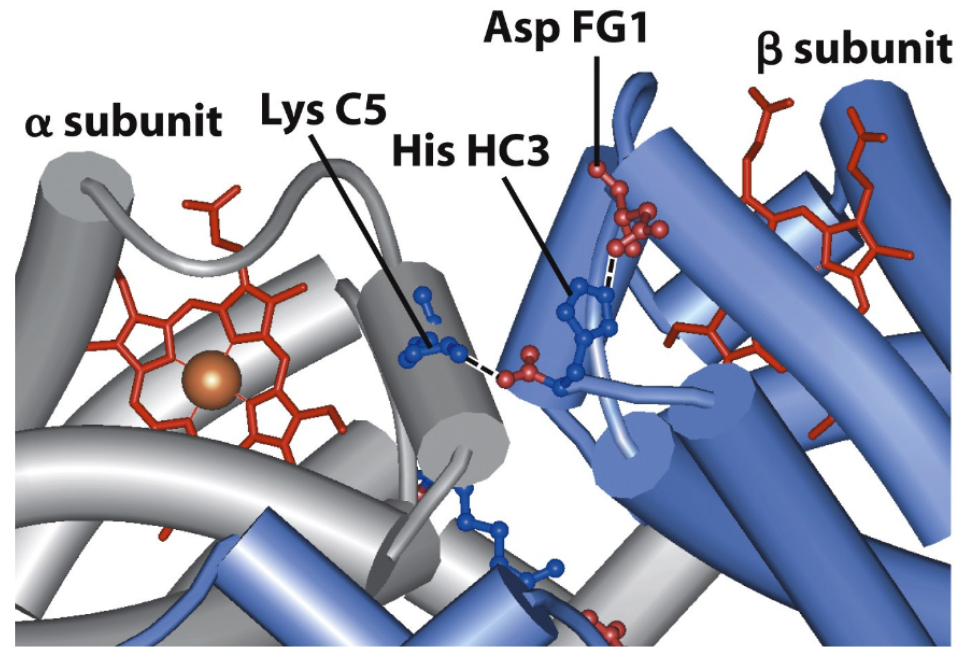
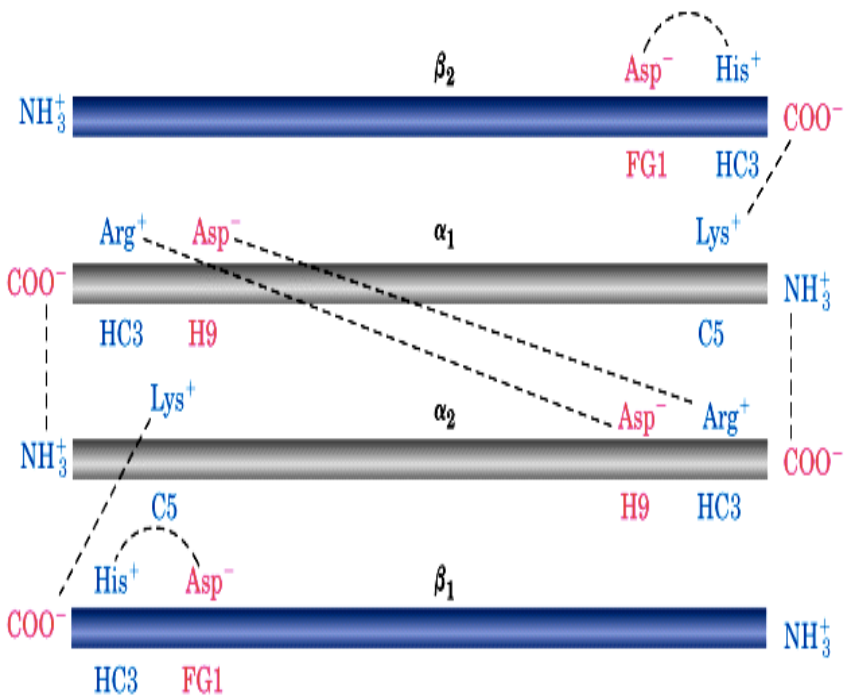


Estado Tenso:

- Más favorecido energéticamente. (puentes salinos)
- Menor afinidad por O₂

Estado Relajado:

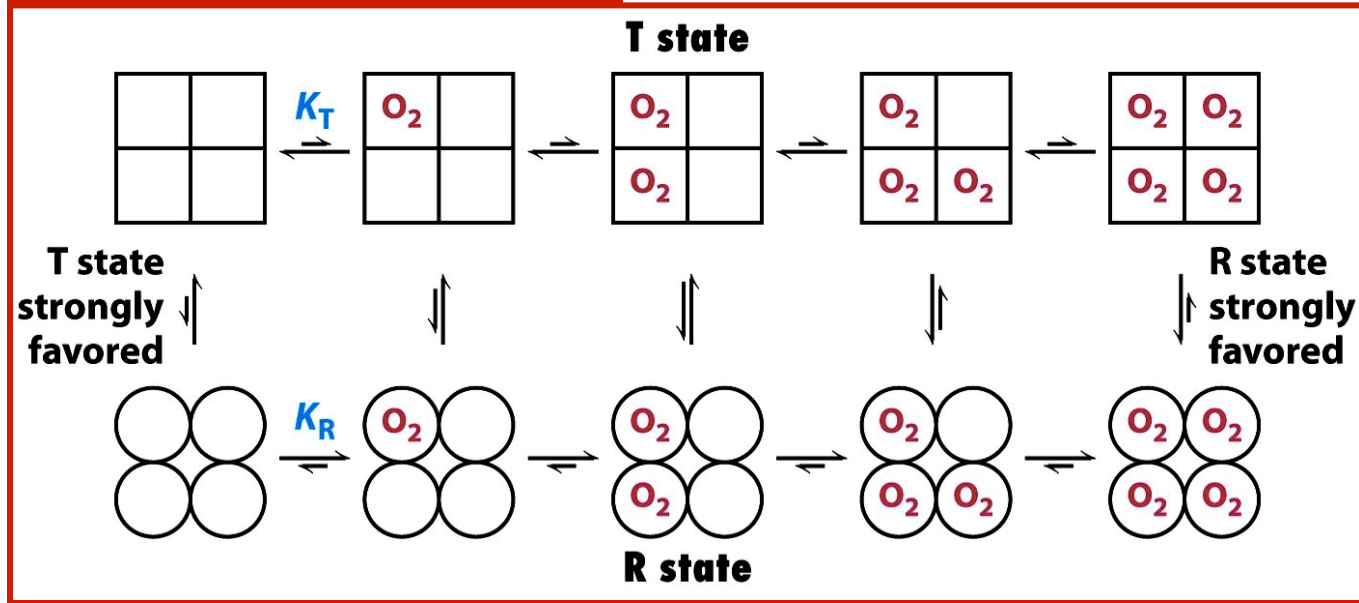
- Menos favorecido energéticamente
- Mayor afinidad por O₂



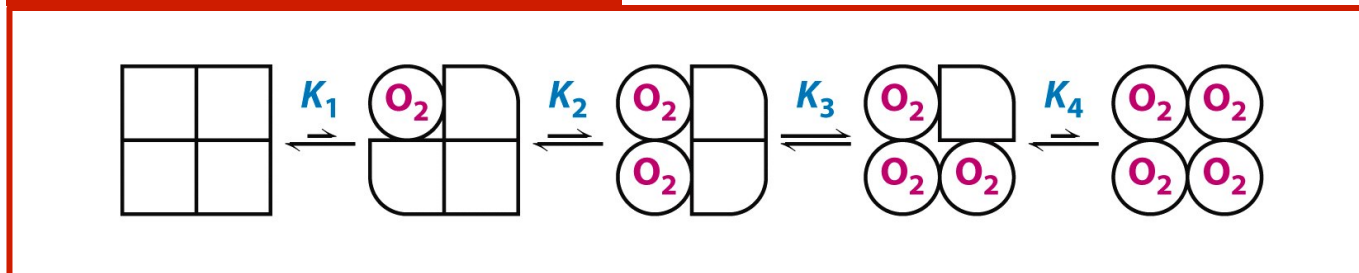
En la **Desoxihemoglobina** los extremos C y N terminales de las diferentes subunidades están unidos por **puentes salinos**, formando una “red iónica” relativamente rígida, que justifica el nombre de **estado Tenso (T)** dado a esta conformación. Dicha red iónica confiere estabilidad al estado T

MODELOS DE COMPORTAMIENTO COOPERATIVO

MODELO CONCERTADO



MODELO SECUENCIAL



La Hemoglobina es una proteína “Alostérica”

ALOSTERISMO: propiedad de algunas proteínas, por la cual pueden cambiar su estructura, tras la unión de un ligando, de manera que se altera su afinidad por ese mismo ligando o por otro en un sitio de unión diferente..

MODULADOR o EFECTOR ALOSTÉRICO: Ligando responsable del cambio conformacional.

ALOSTERISMO HOMOTRÓPICO: Modulador y ligando son la misma molécula (ej.: el O_2 es un modulador alostérico homotrópico, ya que modula su propia unión como ligando de la Hb).

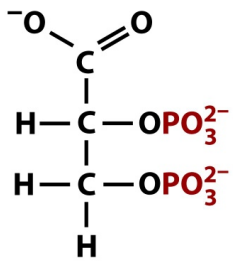
Obviamente, en este caso homotrópico, la proteína alostérica tiene que tener más de un sitio de unión para el mismo ligando, como es el caso de la Hb.

ALOSTERISMO HETEROTRÓPICO: El modulador alostérico, al unirse a la proteína alostérica, altera la afinidad de ésta por otro ligando que se une en un sitio diferente.

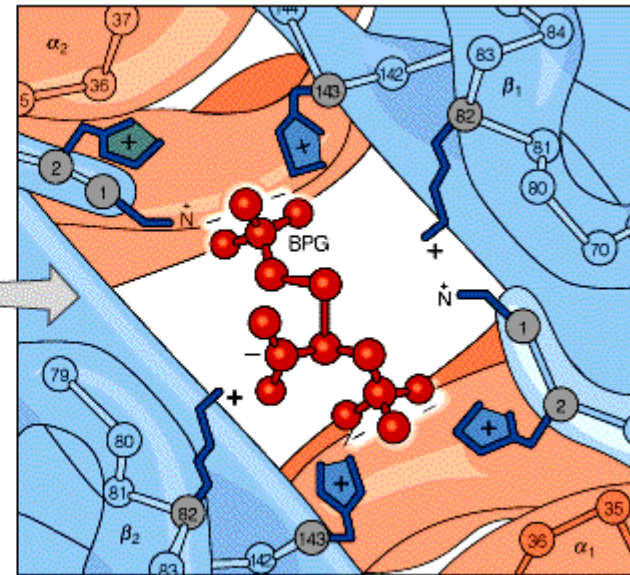
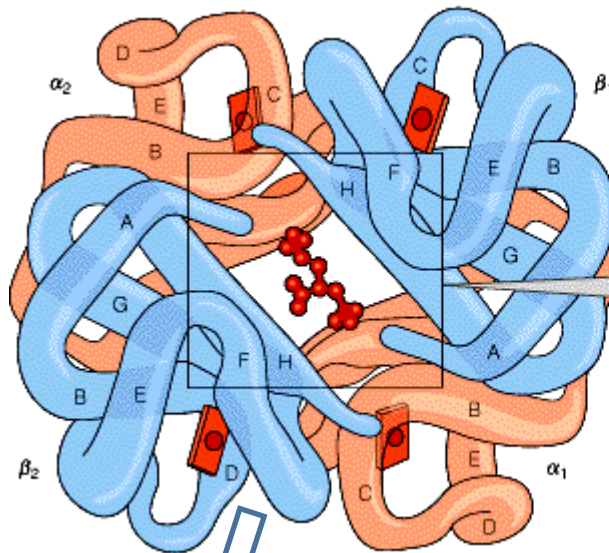
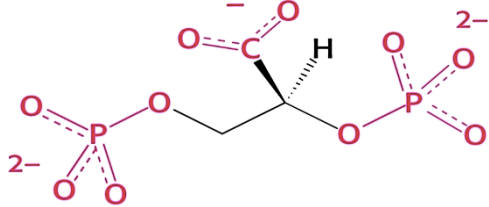
No tiene por qué haber más de un sitio de unión para cada ligando y/o modulador.

La Hemoglobina tiene también moduladores heterotrópicos...

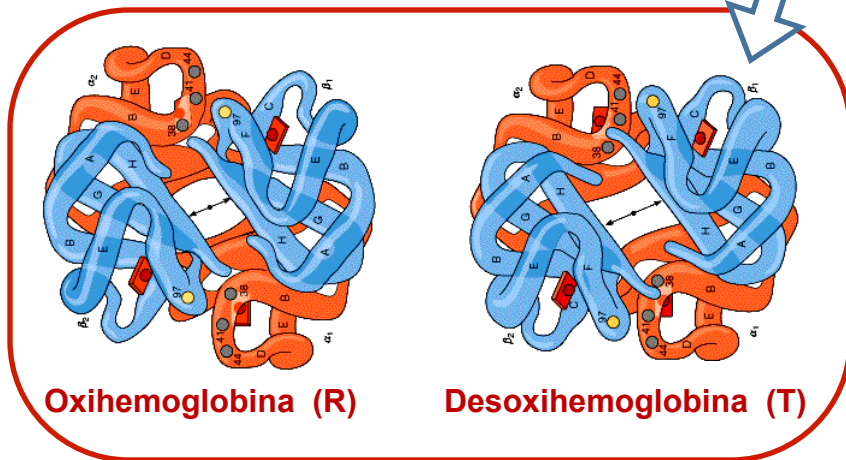
2,3-BIFOSFOGLICERATO



D-2,3-Bisphosphoglycerate (BPG)



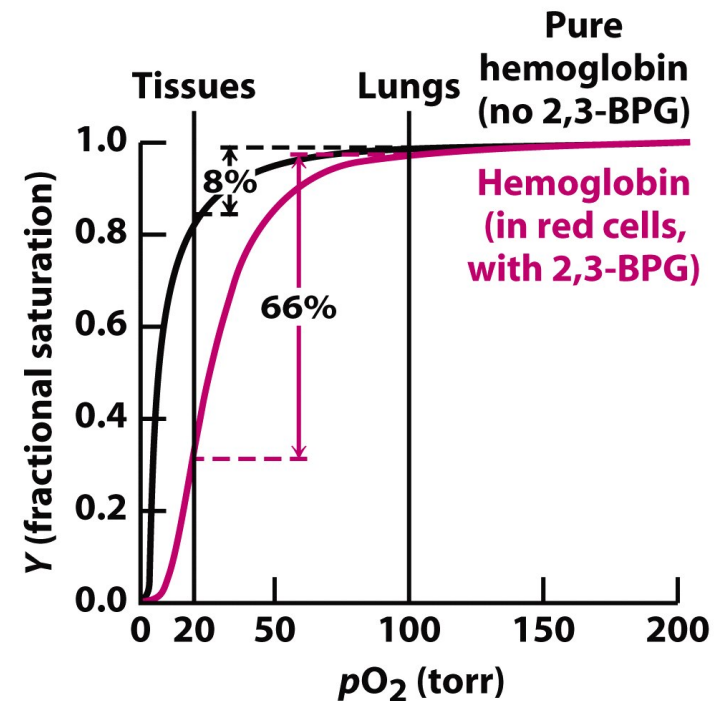
Estado T



Oxihemoglobina (R)

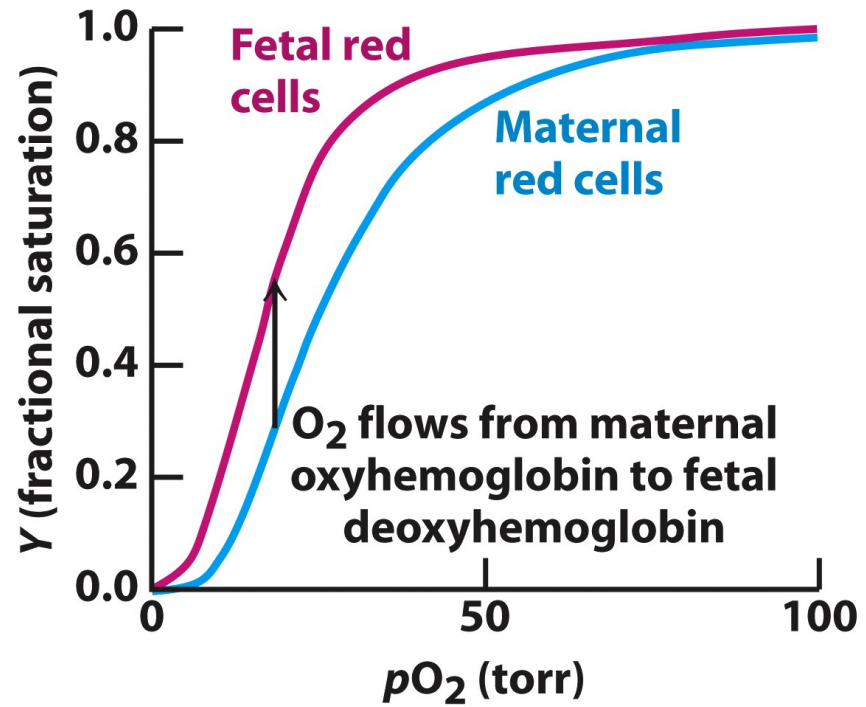
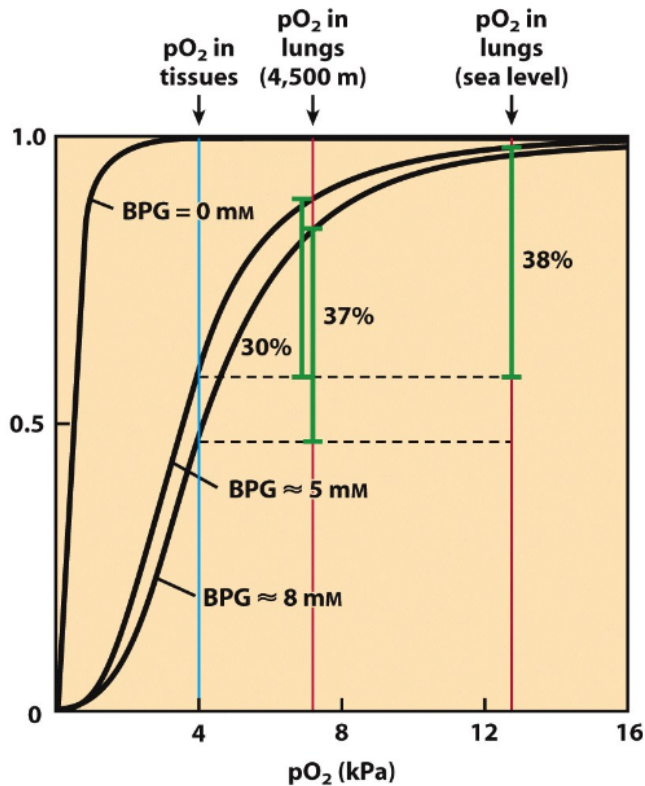
Desoxihemoglobina (T)

El BPG no cabe en el hueco central de la oxihemoglobina. Sólo estabiliza el estado T, desplazando la sigmoide hacia la derecha

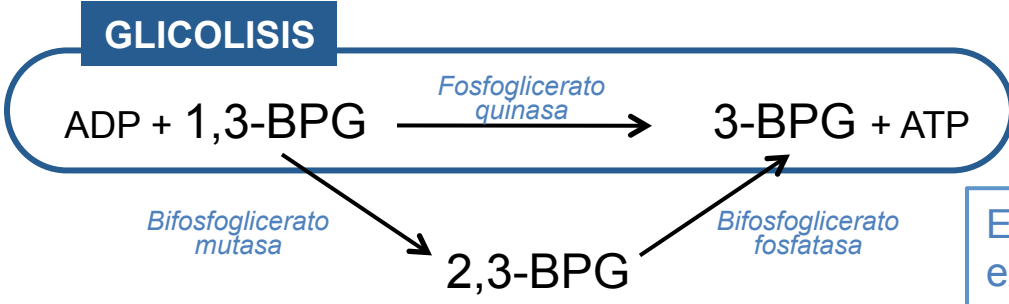


Sin BPG, la afinidad de la Hb sería demasiado alta; se liberaría poco oxígeno en condiciones fisiológicas

El BPG modula el papel de la Hemoglobina como proteína de transporte de O₂



La Hb Fetal une menos BPG (sustitución de His-143 de cadena β por Ser). Por tanto, su afinidad por el O₂ es mayor que la de la Hb materna.

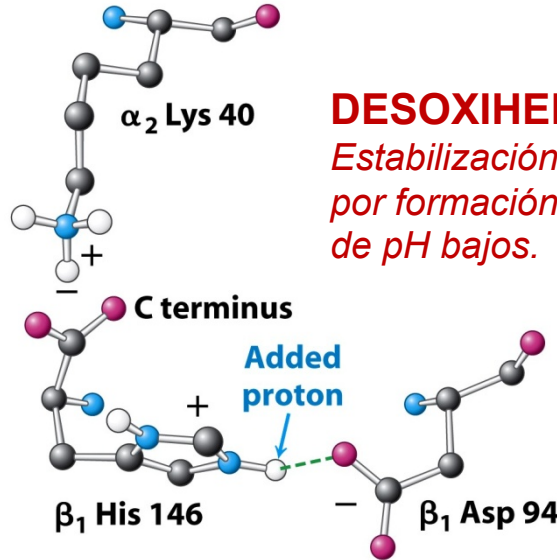
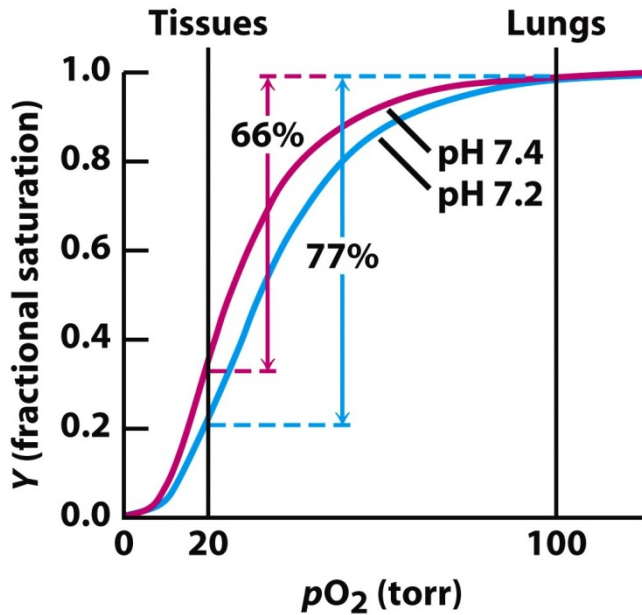


En condiciones hipobáricas se induce la expresión de la mutasa, aumentan los niveles de BPG, y se favorece la liberación de O₂

Los H⁺ y el CO₂ son también moduladores alostéricos de la Hemoglobina

Los tejidos con metabolismo activo (ej. músculo en contracción) producen H⁺ y CO₂

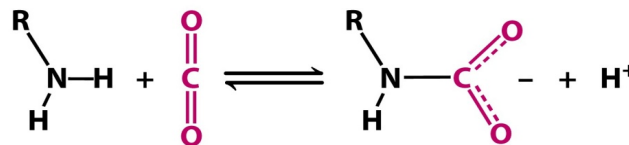
EFEECTO BOHR



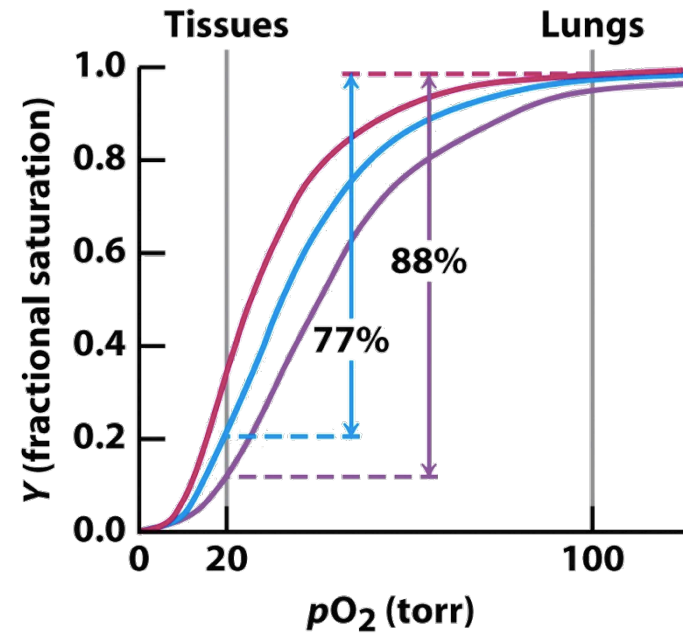
DESOXIHEMOGLOBINA

Estabilización de la forma T (baja afinidad), por formación de puentes salinos a valores de pH bajos.

- pH 7.4, no CO₂
- pH 7.2, no CO₂
- pH 7.2, 40 torr CO₂



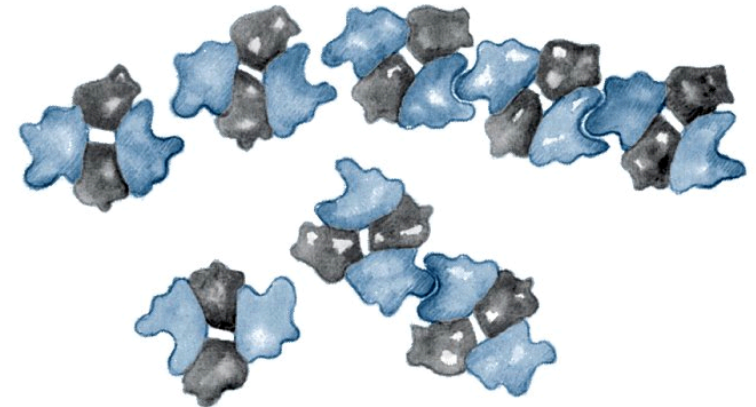
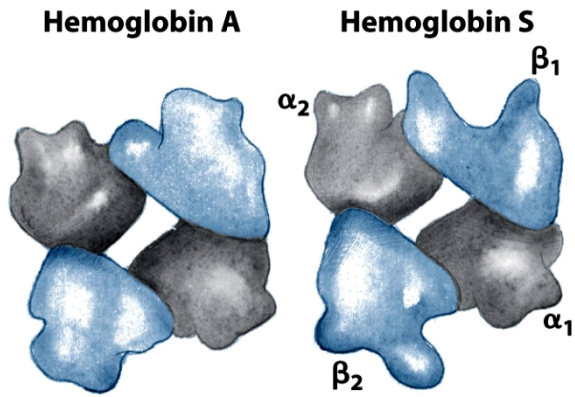
Carbamate



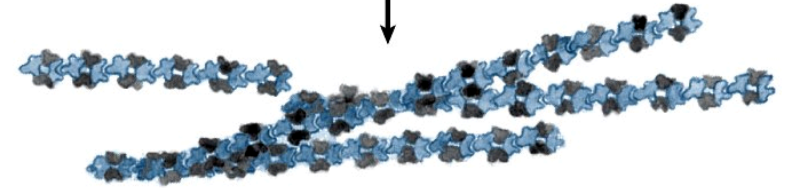
ANEMIA FALCIFORME: *Primer ejemplo de enfermedad molecular*

HbA *Cad* β : **VHLTPEEK**....

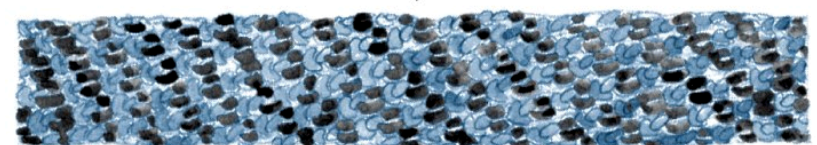
HbS *Cad* β : **VHLPVEK**....



Interaction between molecules



Strand formation



**Alignment and crystallization
(fiber formation)**

