



# Tema 3

**Bioquímica del Transporte de Oxígeno. Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina. Definición del grupo Hemo. Curva de saturación de las hemoproteínas. Cooperatividad y alosterismo. Transporte de oxígeno y actividad física.**

# Contenidos del tema

- 1. Introducción**
- 2. Hemoproteínas: La Mioglobina y la Hemoglobina.**
- 3. Definición del grupo Hemo.**
- 4. Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.**
- 5. Transporte de oxígeno y actividad física.**



# Bibliografía recomendada

- **Bioquímica. Conceptos esenciales.** Feduchi, Romero, Yañez, Blasco, Garcia-Hoz. 2ª ed. Ed. Panamericana. Madrid, 2014.
- **Lehninger. Principios de Bioquímica.** D.L. Nelson y M.M. Cox., 6ª ed. Ed. Omega. Barcelona, 2014.
- **Principles of Biochemistry.** Voet D, Voet J G & Pratt CW. Fundamentos de Bioquímica. 4ª Edición, 2016. Ed. Médica Panamericana.



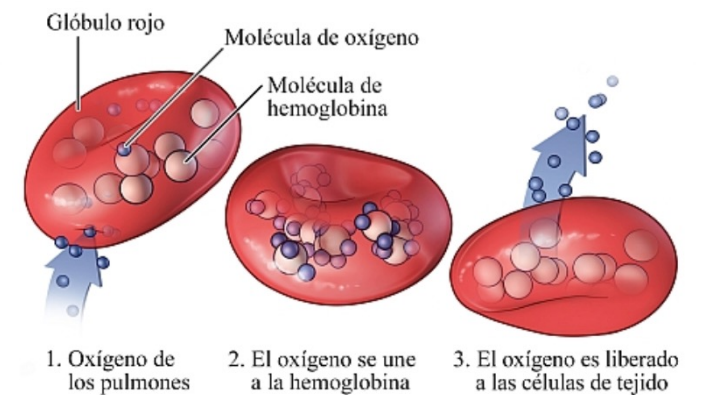
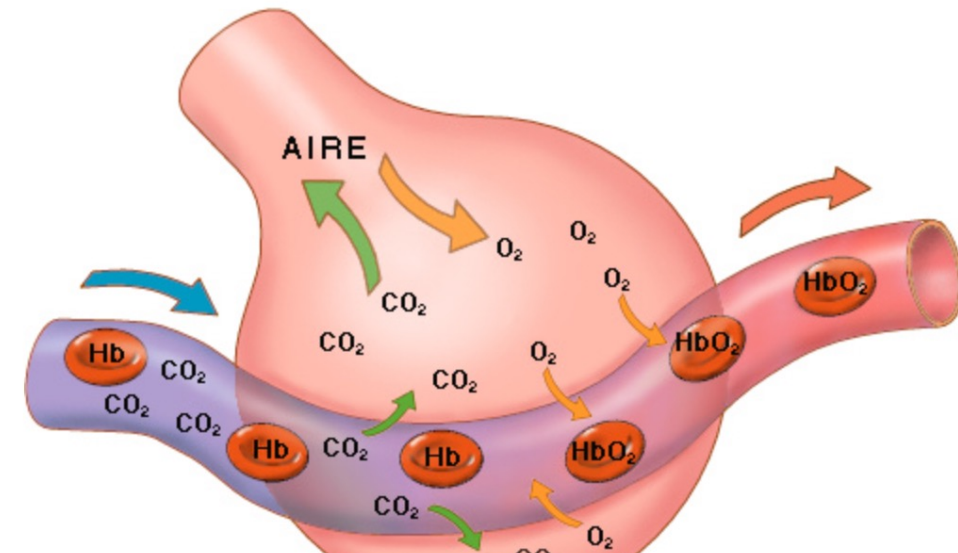
# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

## SIGNIFICADO BIOLÓGICO DE LOS SISTEMAS CIRCULATORIO Y RESPIRATORIO

No podemos vivir sin oxígeno. Nuestras células dependen del mismo para sobrevivir, y, tal como veremos, el oxígeno es esencial para la producción de Energía (ATP) mediante las rutas metabólicas aeróbicas.

En los organismos unicelulares no es difícil que el  $O_2$  llegue a todas las células, pero en los organismos pluricelulares complejos (con tejidos, órganos, etc) es difícil, porque el  $O_2$  se difunde muy mal por sustancias polares como el agua. Por eso tiene que haber un sistema que distribuya el  $O_2$  por todas las células, tejidos y órganos. Este sistema de transporte es el sistema circulatorio, que apareció evolutivamente con el sistema respiratorio.

El sistema circulatorio necesita moléculas capaces de transportar el  $O_2$  desde los pulmones a los órganos y tejidos → utiliza una proteína de transporte llamada **hemoglobina** para transportar el oxígeno a los tejidos y también hace un uso extensivo de otra proteína, la **mioglobina**, para su almacenamiento.



# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

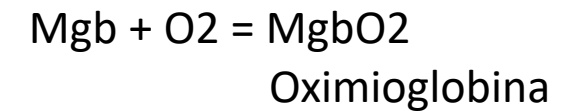
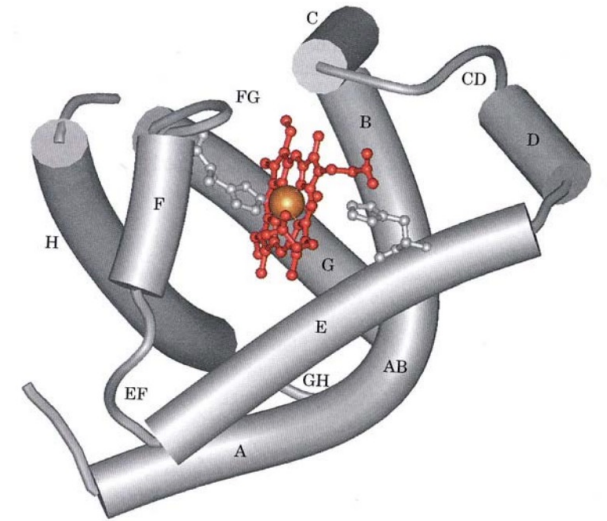
- **Hemoproteínas:** Contienen un grupo hemo y su función principal es el transporte de Oxígeno.
- **Heteroproteínas:** Contienen una parte proteica y un grupo prostético no proteico (grupo hemo)

## Mioglobina

La mioglobina es una proteína globular pequeña, presente en el **músculo de los vertebrados**, cuya función es el transporte de oxígeno en el músculo.

Las mayores concentraciones de mioglobina se encuentran en el **músculo esquelético** y en el **músculo cardíaco**, donde se requieren grandes cantidades de O<sub>2</sub> para satisfacer la demanda energética de las contracciones.

Está muy presente en las fibras tipo I (color rojo). Estas fibras son aeróbicas y son más resistentes a la fatiga, están muy capilarizadas y tienen una gran cantidad de mitocondrias, por tanto el oxígeno que llega está preparado para que tenga lugar la fosforilación oxidativa para la obtención de Energía.



La mioglobina está constituida por la **proteína globina** con una sola cadena polipeptídica formada por 8 hélices alfa.

Esta cadena polipeptídica está unida a **un sólo grupo hemo (grupo prostético)** con un sólo átomo de Fe que combina con una sólo molécula de Oxígeno. La unión del oxígeno a la mioglobina tiene lugar por un **enlace fuerte** lo que **provoca una cierta dificultad a la hora de liberar el oxígeno**. Actúa como un lugar de almacenamiento de oxígeno al que la célula recurre en momentos de bajo suministro de oxígeno.

# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

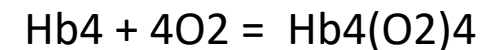
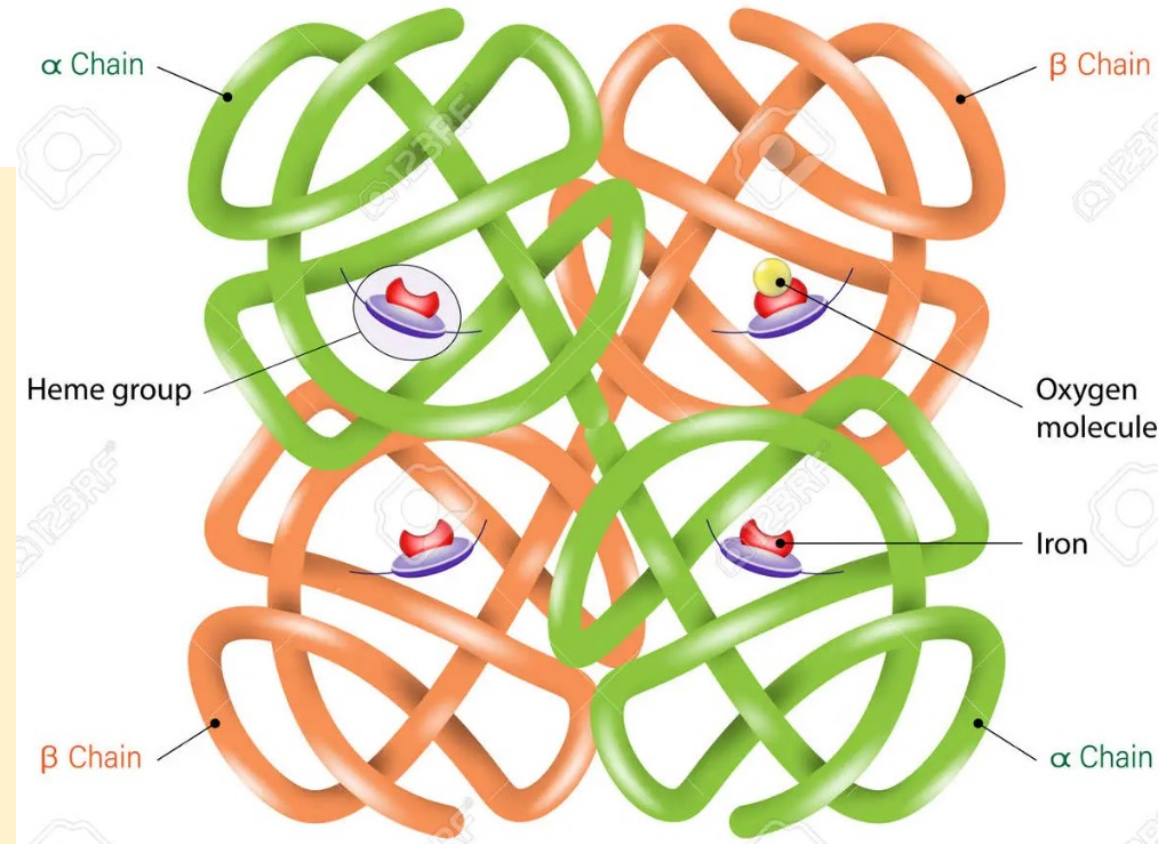
## Hemoglobina

Es la hemoproteína transportadora de oxígeno y CO<sub>2</sub> en la sangre, forma parte de los glóbulos rojos.

Está formada por la **proteína globina** (la cual está formada por 4 cadenas polipeptídicas o subunidades → tetrámero).

Hemoglobina normal en adultos: está formada por cuatro subunidades: dos de tipo **alfa** y dos de tipo **beta**, y cada subunidad puede unir una molécula de oxígeno a través de su grupo **hemo**. Presenta por tanto estructura cuaternaria.

Estas 4 cadenas están unidas **a 4 grupos hemo (grupo prostético)**; cada grupo hemo tiene un átomo de Fe que combina con un Oxígeno. La unión del O<sub>2</sub> a la Hb es **débil por lo que no presenta dificultad en liberar el O<sub>2</sub> (unión reversible)**.



Oxihemoglobina

Existen 6 tipos diferentes de cadenas de globina que se combinan entre sí para dar lugar a los distintos tipos de hemoglobina

Hemoglobina A	$\alpha_2 \beta_2$	Hemoglobina Normal en Adultos (97%)
Hemoglobina A2	$\alpha_2 \delta_2$	Hemoglobina Normal en Adultos (2-3%)
Hemoglobina F	$\alpha_2 \gamma_2$	Hemoglobina normal Fetal
Hemoglobina S	$\alpha_2 \beta_s_2$ Valina en cadena $\beta$	Enfermedad de células falciformes
Hemoglobina C	$\alpha_2 \beta_c_2$ Lisina en cadena $\beta$	Enfermedad de la Hemoglobina C
Hemoglobina de Bart	$\gamma_4$	Alfa talasemia
Hemoglobina H	$\beta_4$	Alfa talasemia

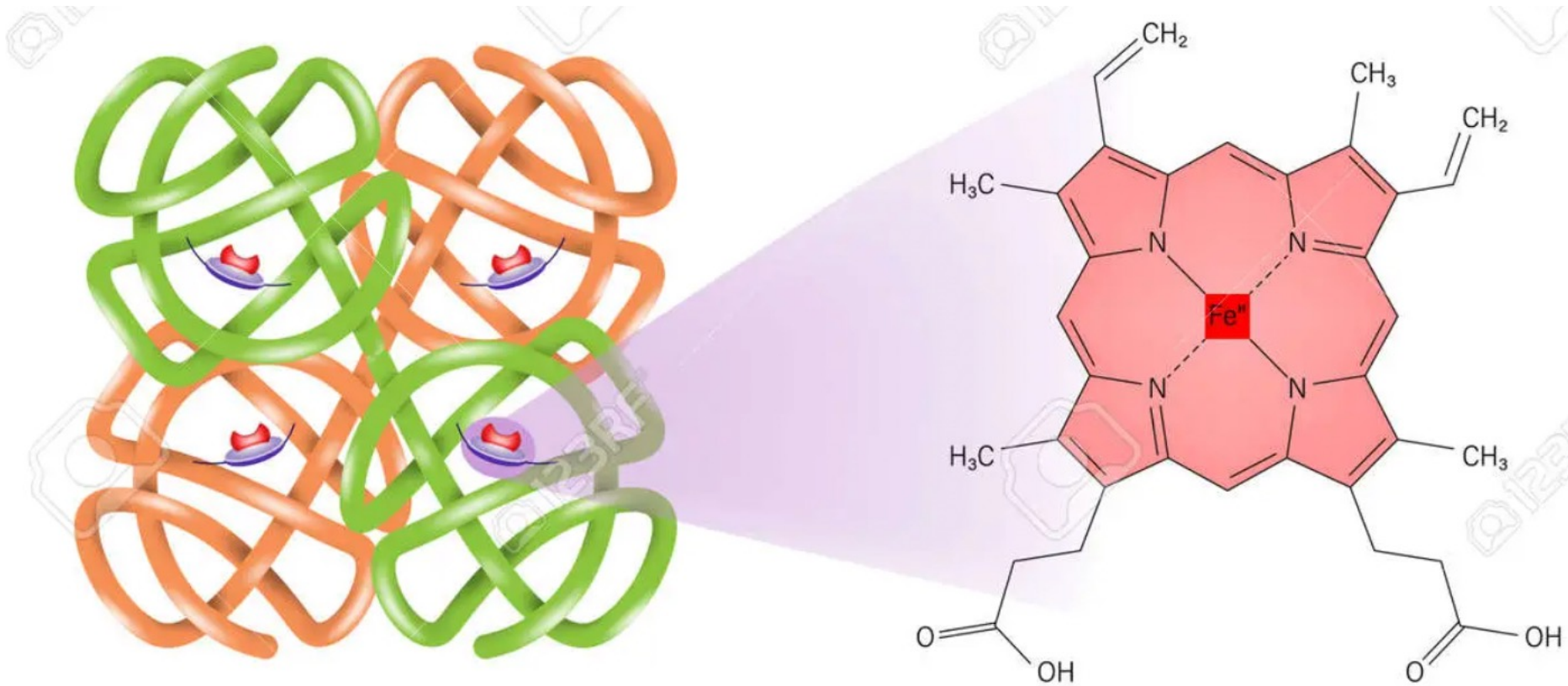
# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

MIOGLOBINA (Mb)	HEMOGLOBINA (Hb)
TEJIDO MUSCULAR	SANGRE
MAYOR AFINIDAD POR EL OXÍGENO (ENLACES FUERTES)	MENOR AFINIDAD POR EL OXÍGENO (ENLACES DÉBILES)
RESERVA EL OXÍGENO	LIBERA CON FACILIDAD EL OXÍGENO
PROTEINA GLOBINA (UNA CADENA POLIPEPTÍDICA) (ESTRUCTURA TERCIARIA)	CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS (TETRÁMERO) (ESTRUCTURA CUATERNARIA)
UN GRUPO HEMO	CUATRO GRUPOS HEMOS
PUEDE UNIRSE AL O <sub>2</sub>	PUEDE UNIRSE AL O <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> , CO, NO
UN SOLO ÁTOMO DE Fe QUE COMBINA CON UNA SOLA MOLÉCULA DE OXÍGENO	CUATRO ÁTOMOS DE Fe QUE COMBINA CON 4 MOLÉCULAS DE OXÍGENO
CURVA DE UNIÓN HIPERBÓLICA	CURVA DE UNIÓN SIGMOIDEA
La mioglobina transfiere oxígeno solo a las células musculares, lo que proporciona ayuda en el momento de falta de oxígeno.	La hemoglobina se une al oxígeno y se transporta a todas las partes del cuerpo a través de la sangre.



# Definición del grupo Hemo

Grupo Hemo



Hemoglobin molecule

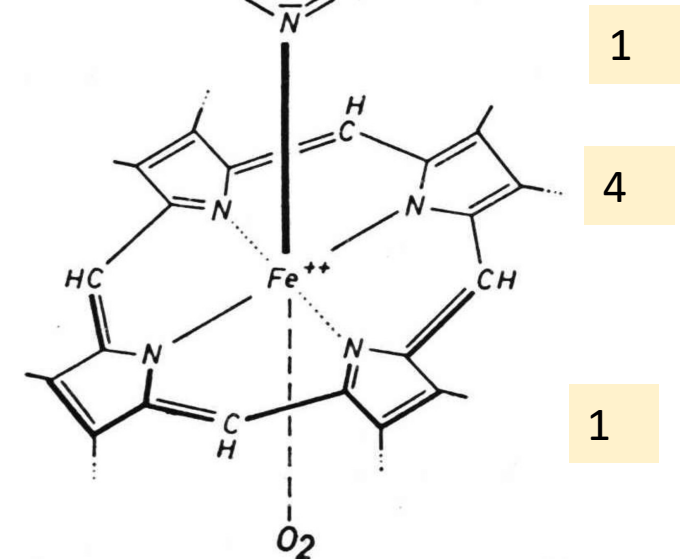
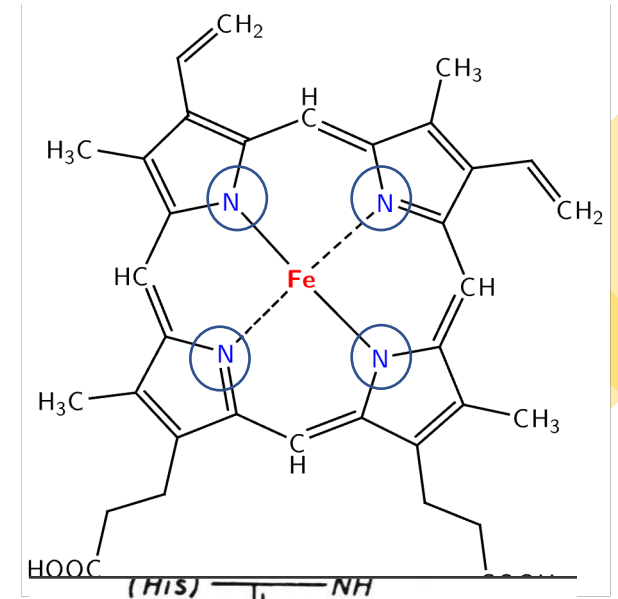
Heme group

# Definición del grupo Hemo

El grupo hemo es un sistema de anillos derivado de la porfirina. Contiene cuatro anillos pirrólicos, que se nombran de la A a la D, unidos por puentes de  $\alpha$ -metileno en el centro de este anillo, se encuentra un átomo de hierro que en estado ferroso (II) puede captar  $O_2$ , pero no en estado férrico (III).

La extensa red de enlaces dobles conjugados del grupo hemo, absorbe la luz en el límite inferior del espectro visible, lo cual le da a la **molécula un color rojo profundo**.

El átomo de hierro (II) establece seis enlaces de coordinación, cuatro con los nitrógenos de los anillos pirrólicos, el quinto es un enlace coordinado con un resto de histidina, siendo este enlace perpendicular hacia arriba, y otro enlace con el oxígeno, siendo este perpendicular hacia abajo.



# Definición del grupo Hemo

¿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>?

Porque la Mioglobina forma enlaces fuertes con el oxígeno lo que provoca que lo libere con mayor dificultad



Debido a las características del enlace del O<sub>2</sub> al grupo Hemo

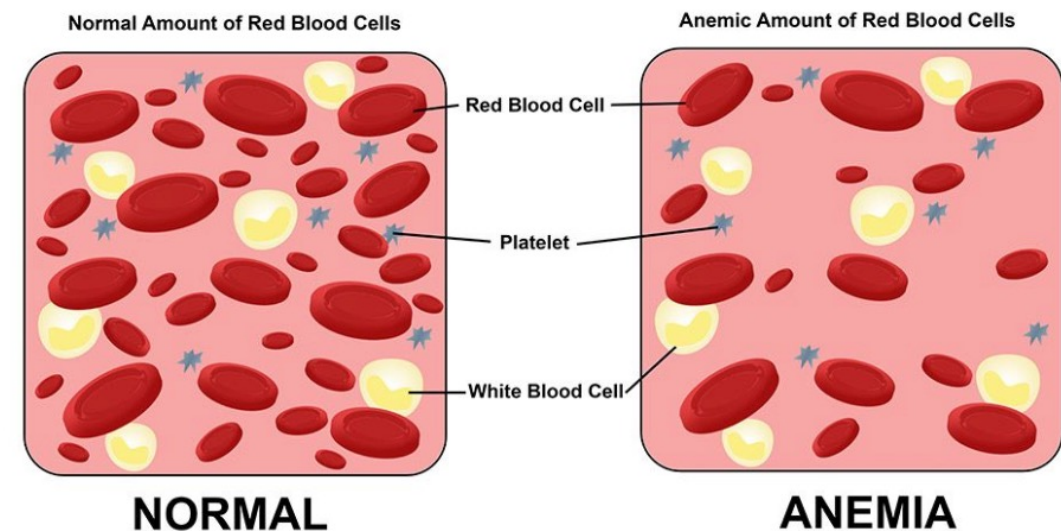
**En la Mioglobina:** el Fe<sup>2+</sup> se acerca al anillo planar cuando se enlaza al oxígeno, mientras que en ausencia de éste el Fe<sup>2+</sup> se aleja del anillo, esto ocasiona que en presencia de O<sub>2</sub> el enlace sea más fuerte y **suelte con mayor dificultad el oxígeno.**

**En la hemoglobina:** el Fe<sup>2+</sup> queda en medio del anillo, ocasionando que el **enlace sea débil.**

# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

La anemia se define como una disminución en el número de glóbulos rojos (o hematíes) en la sangre o en los niveles de hemoglobina respecto a los valores normales.

- **Porque no se produzcan suficientes**, como sucede en las aplasias medulares, **déficit de hierro**
- **Porque haya un trastorno en la maduración de estos glóbulos rojos en la médula ósea donde se forman**. Esto sucede en anemias asociadas a **déficit de vitamina B12** o de folatos
- **Porque se destruyan o pierdan a mayor velocidad**, hemorragias de cualquier tipo, por la hemólisis o rotura intravascular de los glóbulos rojos **O alteraciones de la membrana del hematíe o de la hemoglobina**, muchas de ellas hereditarias.



La anemia lo que puede ser muy perjudicial para los atletas, sobretodo para los de Resistencia. Se traduce en una baja aportación de  $O_2$  al músculo, el cual es necesario como veremos para la obtención de ATP y para la contracción muscular. La anemia normalmente es ocasionada por un bajo aporte de Fe y vitamina B en la dieta.

# Hemoproteínas: Mioglobina y Hemoglobina

## HEMOGLOBINOPATÍAS

### **HEMOGLOBINOPATÍAS ESTRUCTURALES (Alteración de la estructura de la Hb)**

- HEMOGLOBINOPATÍA CON ALTERACIÓN DE LA SOLUBILIDAD: La solubilidad de la Hb disminuye precipitando y distorsionando la forma del eritrocito: anemia drepanocítica
- HEMOGLOBINAS INESTABLES: la Hb se desnaturaliza y precipitan las cadenas de globina: anemia hemolítica
- HEMOGLOBINAS CON ALTERACIÓN DE LA AFINIDAD POR EL OXÍGENO: Hay mutaciones en las áreas de contacto con 2,3-DPG

**HEMOGLOBINOPATÍAS CUANTITATIVAS (Alteración de la síntesis de Hb) Talasemias:** Disminución de la síntesis de las cadenas de globina alfa o beta, provocando un desequilibrio entre ambas y acumulándose y precipitando la globina excedente → rotura del eritrocito.

- alfa-TALASEMIAS: disminución de la síntesis de cadenas alfa, en más o menos proporción.
- beta-TALASEMIAS: disminución de la síntesis de cadenas beta

# Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.

Las curvas de saturación muestran la relación entre la **cantidad de Oxígeno en sangre ( $PO_2$ )** y el **Oxígeno unido a la hemoproteína** (% de saturación de Oxígeno).

Hemoglobina: La relación entre los dos parámetros no es lineal sino **sigmoidea**.

- % saturación de la Hb en sangre arterial es del 97% ( $O_2 + Hb$ ) con  $PO_2$  de 100 mmHg.

- % saturación de la Hb en sangre venosa es del **75%** ( $O_2 + Hb$ ) con  $PO_2$  de **40 mmHg**

La diferencia entre los % de saturación arterial y venosa indica % de descarga hacia los tejidos: 22%.

**Descarga con facilidad oxígeno cuando la cantidad de oxígeno en sangre disminuye**

Mioglobina: La curva no es sigmoidea sino **hiperbólica rectangular**. Esto quiere decir que la Mb tiene muy poca tendencia a dejar su oxígeno.

- En reposo, la  $PO_2$  en músculo es **40 mmHg**. A esta presión, el % saturación de la Mb es del **95%**. Sólo se liberara el  $O_2$  cuando la  $PO_2$  baja a aprox. 5 mmHg, por tanto, la mioglobina es una fuente de reserva esencial de  $O_2$  en el músculo. **Solo libera oxígeno cuando el ejercicio es extenuante y baja mucho la  $PO_2$ , permitiendo que continúe la actividad muscular en estas condiciones.**

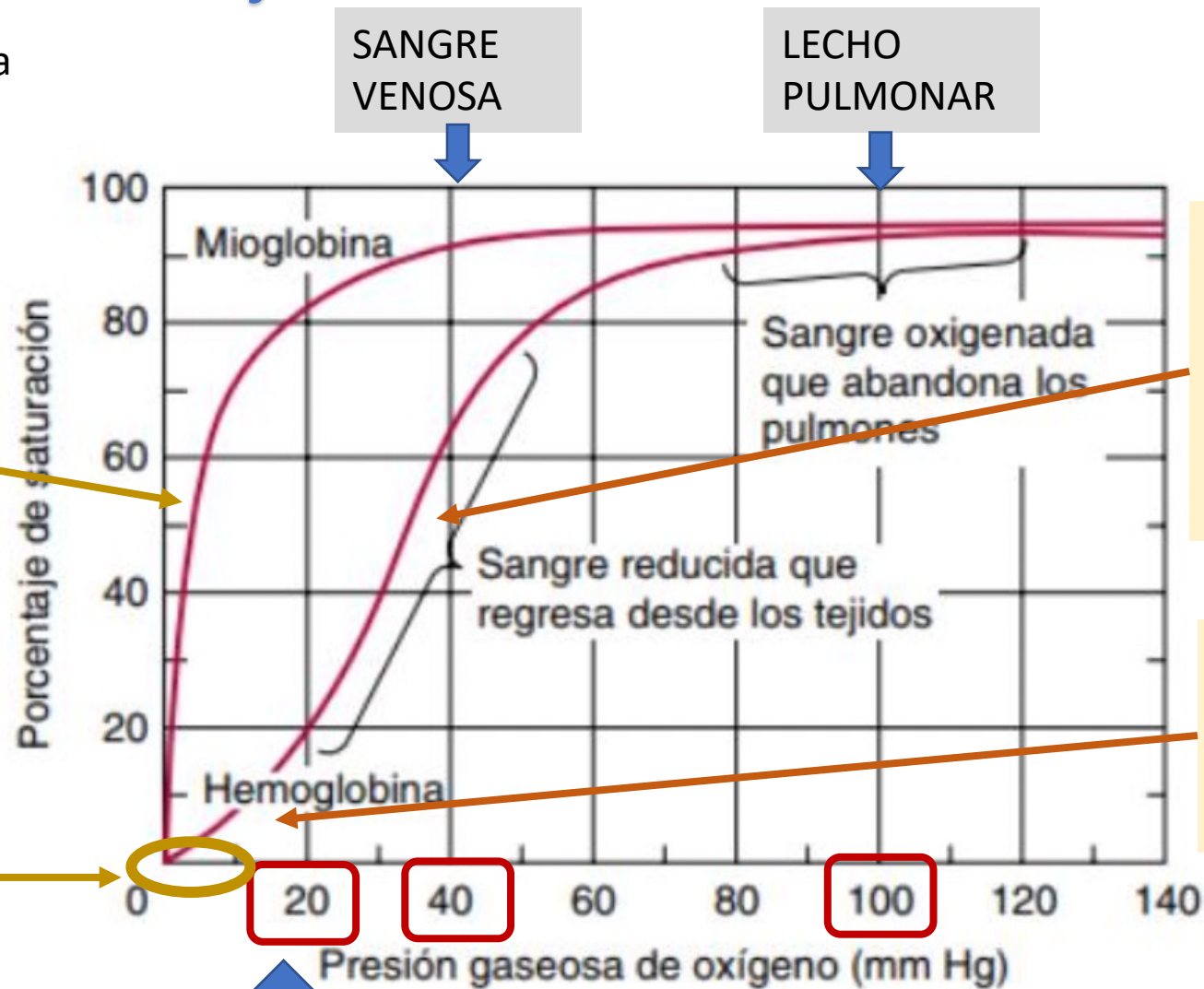
# Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.

Oxígeno unido a la hemoproteína (% de saturación de Oxígeno).

**Mioglobina: alta afinidad por el O<sub>2</sub> incluso a baja Presión**

**Mioglobina: libera oxígeno cuando el ejercicio es extenuante y baja mucho la PO<sub>2</sub>, permitiendo que continúe la actividad muscular en estas condiciones.**

MÚSCULO ACTIVO



**Hemoglobina: Baja afinidad por el oxígeno, aumenta por unión cooperativa (curva sigmoidea)**

**Hemoglobina: Puede agotar el oxígeno en intensa actividad muscular**

# Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.

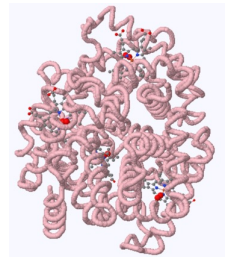
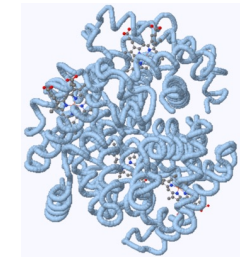
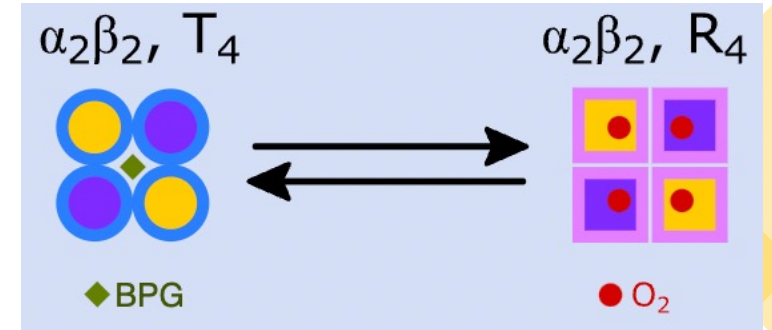
## CONFORMACIONES DE LA HEMOGLOBINA

Cada una de las cuatro subunidades de globina puede alternar entre dos conformaciones:

- forma T (*tensa*), con poca afinidad por el oxígeno, el grupo hemo sobresale
- forma R (*relajada*), con mayor afinidad por el oxígeno, el grupo hemo se aplana (oxihemoglobina)

**EN LA HEMOGLOBINA SE DAN DOS FENÓMENOS:**

No deben confundirse **alostería** y **cooperatividad**

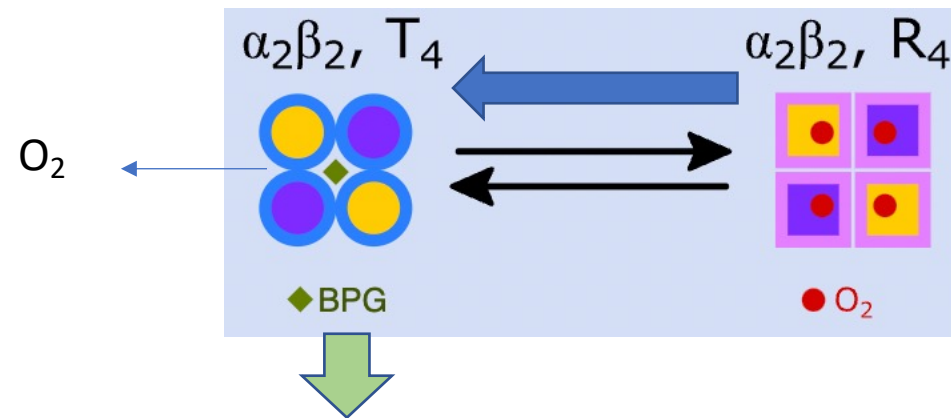




# Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.

• La alostería habla de la situación en que una proteína ve alterada su actividad por la unión de un efector alostérico, **en un sitio diferente** del centro activo de la proteína que produce un cambio en su conformación. La **proteína alostérica** puede ser una enzima (T2) o bien tener otra función.

Tenemos un ejemplo de alostería en el ligando **2,3-bisfosfoglicerato**, pues éste se une con facilidad a la conformación T pero no a la R. Como consecuencia, las concentraciones intracelulares elevadas de 2,3-BPG desplazan el equilibrio hacia la forma T (poca afinidad por el oxígeno) y por ello favorecen la liberación de oxígeno. La unión del compuesto mejora la estabilidad de la desoxihemoglobina.

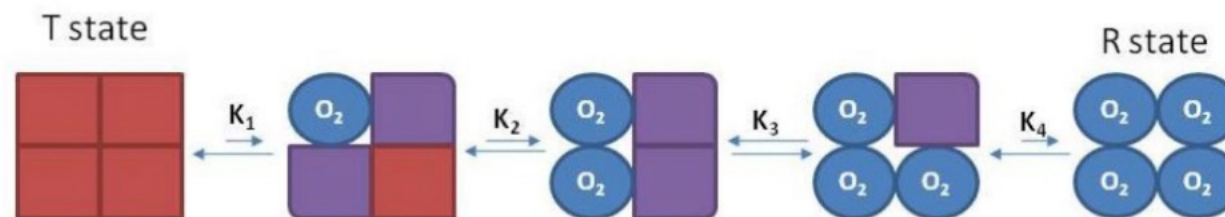


El BPG se une en un hueco entre las 4 subunidades de globina; este hueco existe en la forma T y permite la interacción entre el BPG y varios grupos de la proteína, lo que estabiliza esta forma T. Por el contrario, en la conformación R el hueco se cierra y no queda espacio para que entre el BPG

# Curva de saturación de las hemoproteínas; Cooperatividad y alosterismo.

La cooperatividad se refiere a que la conformación de una subunidad **afecta a la conformación de las otras**: La cooperatividad puede ser positiva o negativa. La positiva  $\rightarrow$  la entrada de una molécula de sustrato favorece la entrada de otras moléculas de sustrato

- Cuando una subunidad de globina ha cambiado de T a R hace más fácil que las otras 3 subunidades también cambien a la conformación R. Es decir, la unión de la primera molécula de oxígeno aumenta la afinidad de unión al segundo grupo hemo, la unión de la segunda aumenta la afinidad para la tercera, etc. (cooperación positiva, de enorme importancia en la eficiencia del transporte de oxígeno en los animales).



Cuando el sustrato entra, la forma T pasa a la forma R, y las otras subunidades adyacentes se relajan pero no totalmente, así al entrar el segundo sustrato no le cuesta tanta E

# Transporte de oxígeno y actividad física

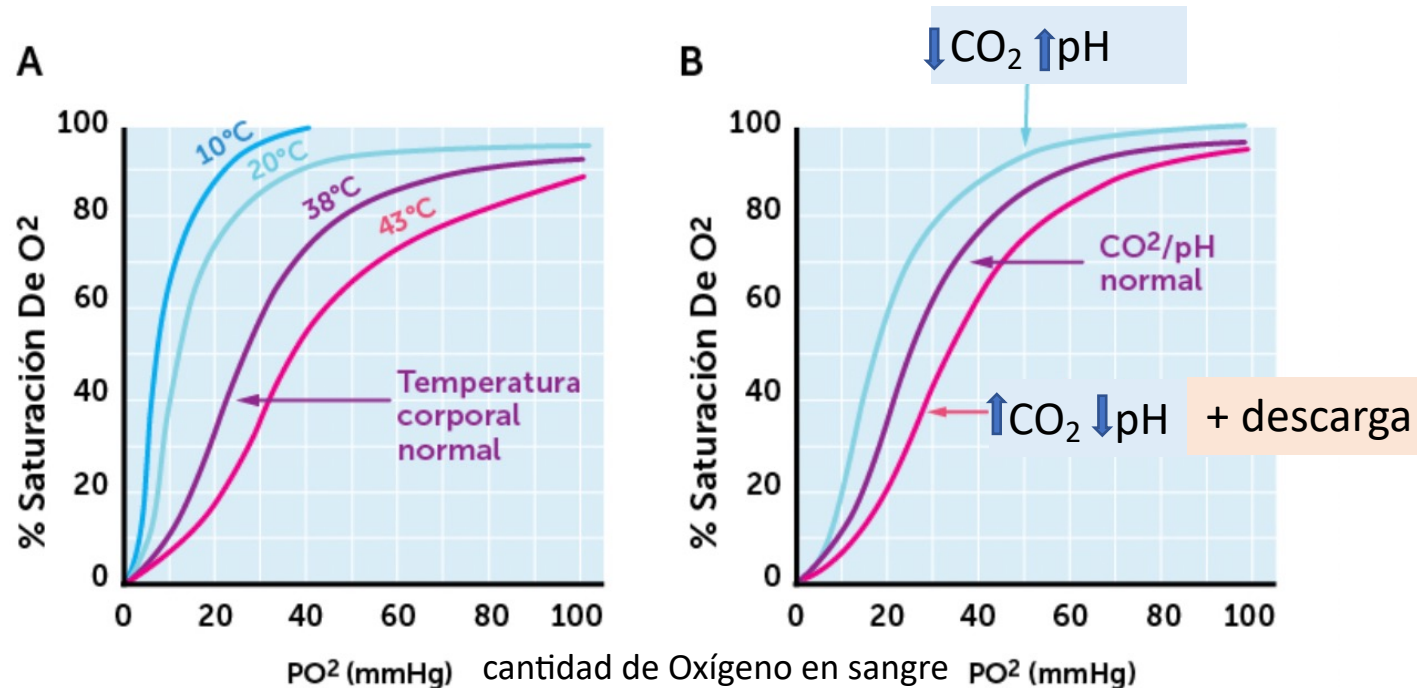
La curva varía (derecha o izquierda), es decir, varía la cantidad de oxígeno descargado a los tejidos en función de varios factores:

- (a)  $\text{PCO}_2$  en sangre; efecto Bohr. El  $\text{CO}_2$  se hidrata y produce ácido carbónico disminuyendo el pH.  $\uparrow\text{CO}_2$   $\downarrow\text{pH}$
- (b) **Cambios de acidez (pH) sangre** (+  $\text{CO}_2$ , - pH, + descarga de oxígeno)
- (c) **Cambios de temperatura corporal** (+ temperatura, + descarga de oxígeno)
- (d) Concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), la cual se almacena en los glóbulos rojos y es necesaria para el metabolismo de la glucosa.

ACTIVIDAD FÍSICA

**Desplazamiento a la derecha : Más oxígeno está siendo descargado a los tejidos**

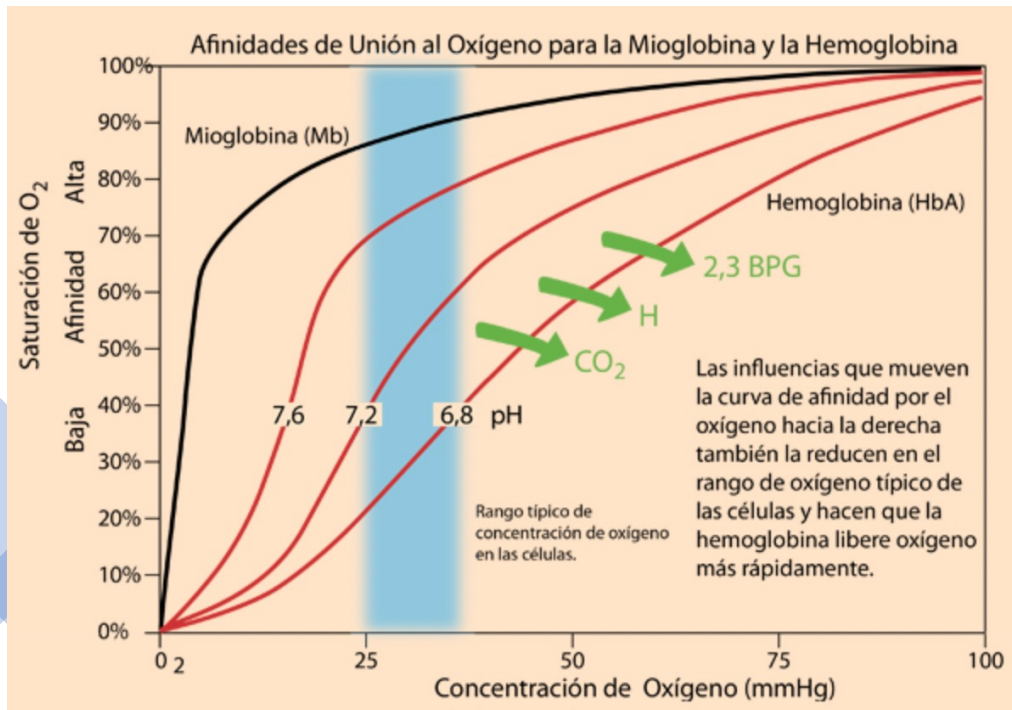
Oxígeno unido a la hemoproteína (% de saturación de Oxígeno).



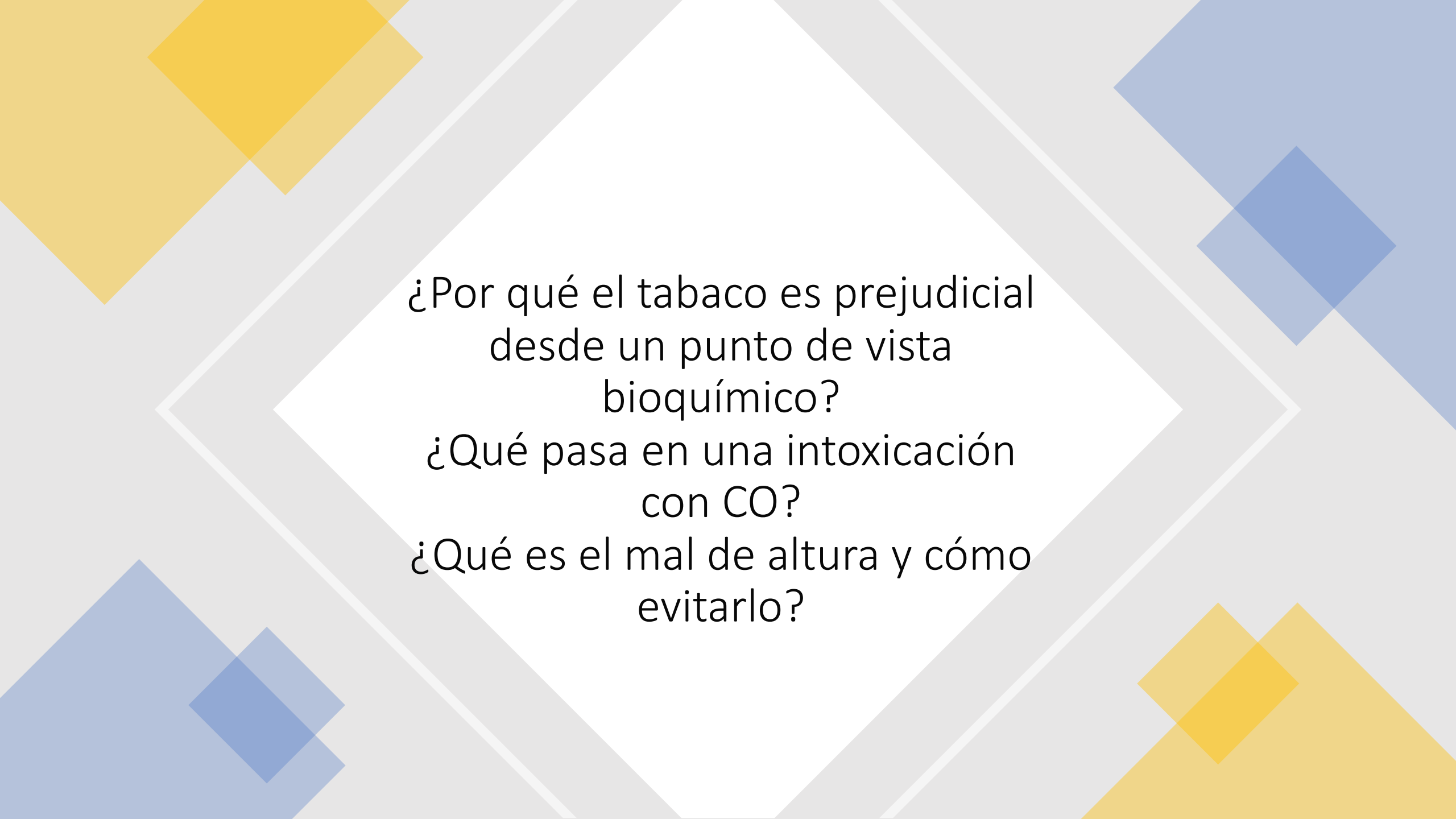
**La suma de todos los factores determinará la descarga de O<sub>2</sub> en el músculo**

# Transporte de oxígeno y actividad física

Fisiológicamente ésta es una estrategia tan ingeniosa como interesante: el **aumento del nivel de CO<sub>2</sub>** y de **H<sup>+</sup>** (o descenso del pH) y el **aumento de la temperatura** ocurren sobre todo en los tejidos activos, donde el consumo y la demanda de energía es alto. Esto sucede, por ejemplo, en los músculos esqueléticos durante la actividad física. De acuerdo con la figura anterior, vemos que cuando se producen estos cambios físicos, la saturación de O<sub>2</sub> disminuye. **Esta disminución de la saturación implica la liberación de O<sub>2</sub> de la Hemoglobina, difundiéndose más fácilmente hacia los tejidos.**



En los tejidos donde hay un aumento de la actividad el O<sub>2</sub> está disponible en mayor medida que en los momentos de menor esfuerzo físico. **La disponibilidad del O<sub>2</sub> aumenta donde sea necesario y cuando sea necesario.**



¿Por qué el tabaco es perjudicial  
desde un punto de vista  
bioquímico?  
¿Qué pasa en una intoxicación  
con CO?  
¿Qué es el mal de altura y cómo  
evitarlo?