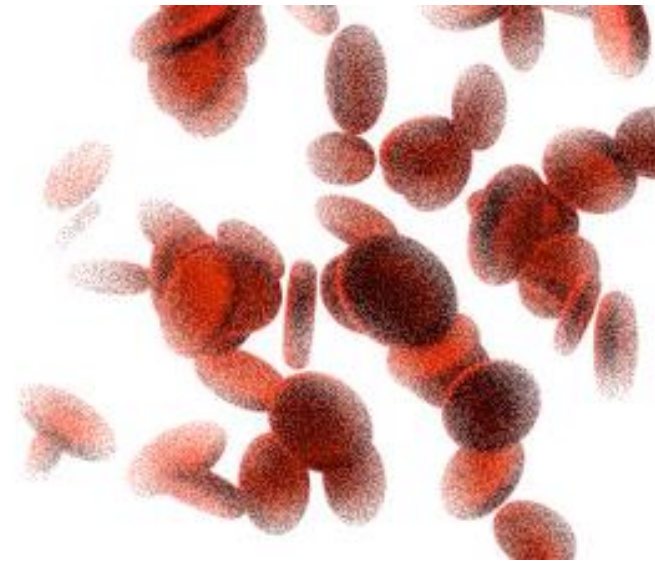




Hemoglobina

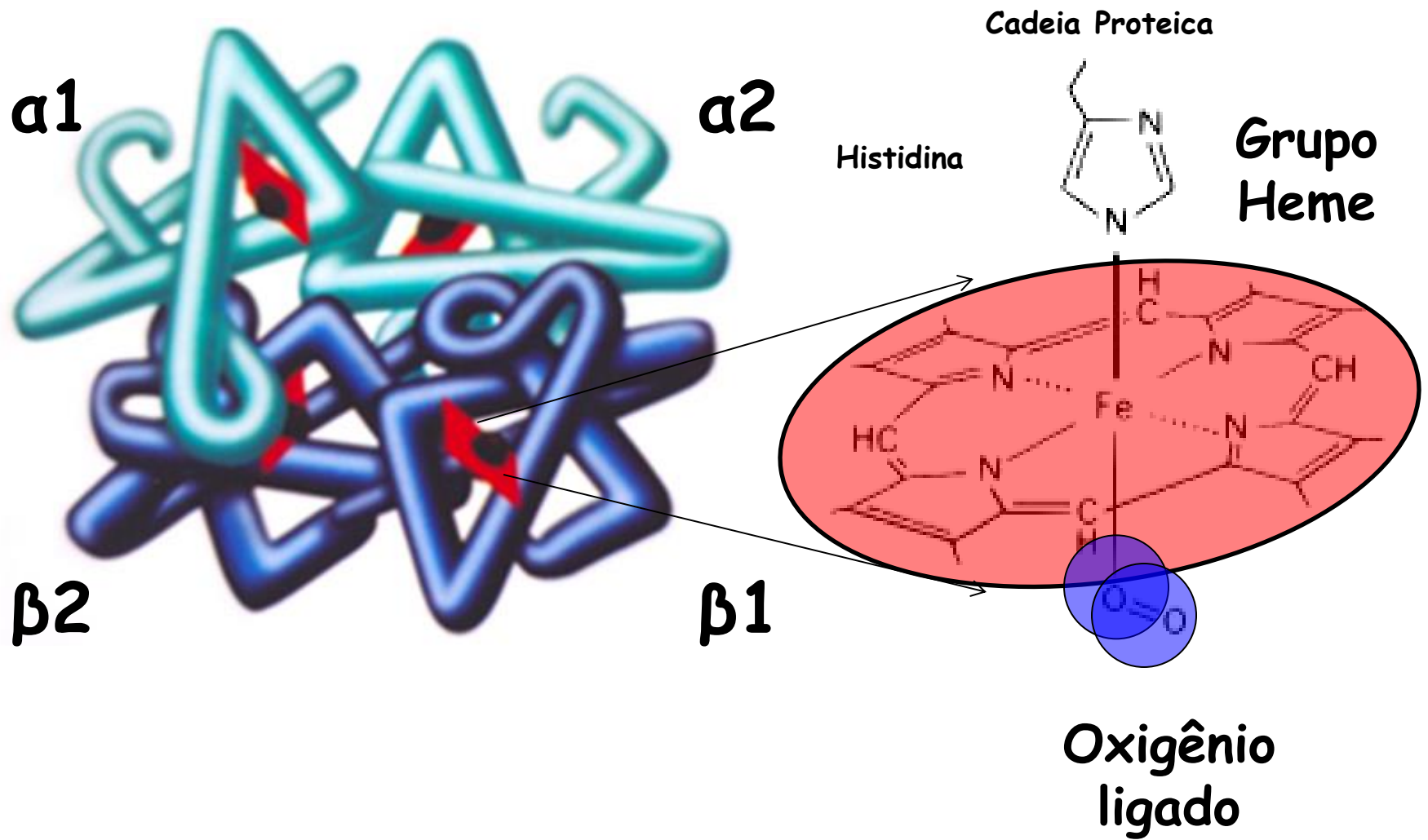
Prof. Archangelo Fernandes

Profa Alessandra Barone

www.profbio.com.br

Hemoglobina (Hb)

- Molécula formada por quatro cadeias polipeptídicas globínicas associadas a 4 anéis porfirínicos – heme.



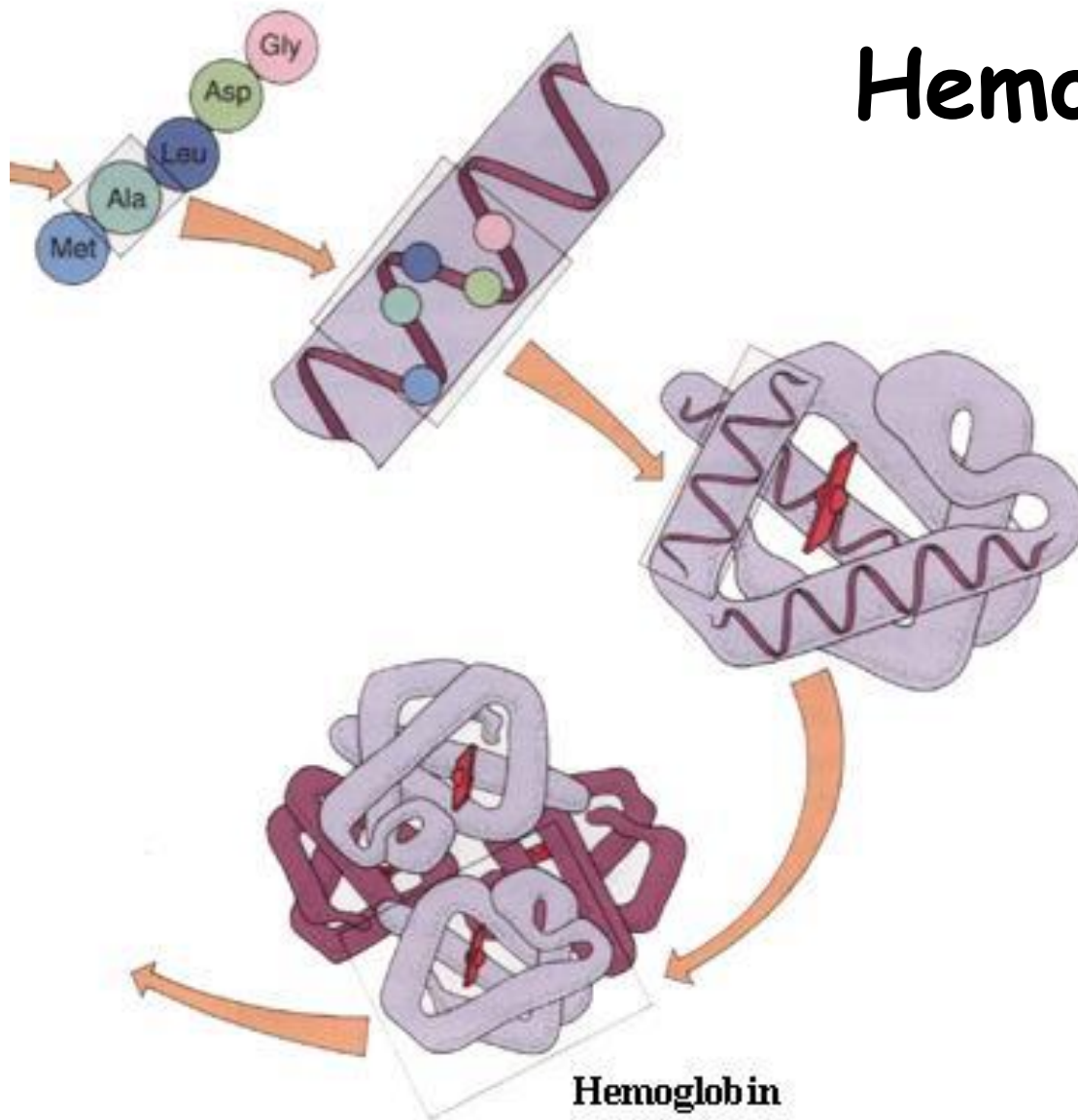
Globina

- Arranjadas em pares de cadeias polipeptídicas que apresentam aproximadamente 140 aa
- No adulto, a hemoglobina contém duas cadeias β e duas cadeias α
 - $\text{HbA} = \alpha_2\beta_2$

Globina

- Cadeia alfa: 141 aa
 - Apresentam os aa valina-leucina na sequência terminal
- Cadeia beta: 146 aa
 - Apresentam os aa valina-histidina-leucina na sequência terminal

Hemoglobina



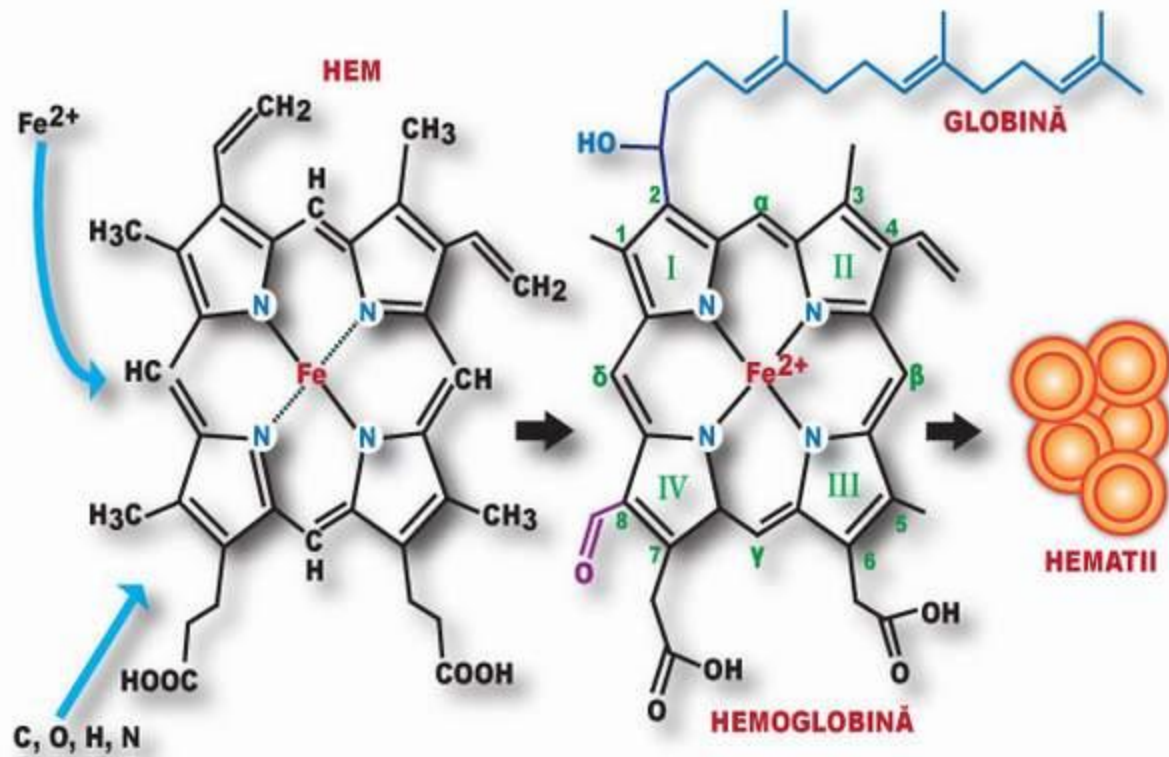
Globina

- Na hemoglobina, as cadeias globínicas não estão ligadas covalentemente entre si e estão arrançadas espacialmente na forma de tetrâmero

Heme

- Formado por um anel protoporfirínico contendo no centro um átomo de ferro.
- Complexo ferro-transferrina liga-se ao receptor dos eritroblastos na MO sendo endocitado
- A transferrina posteriormente é exocitada voltando para o plasma

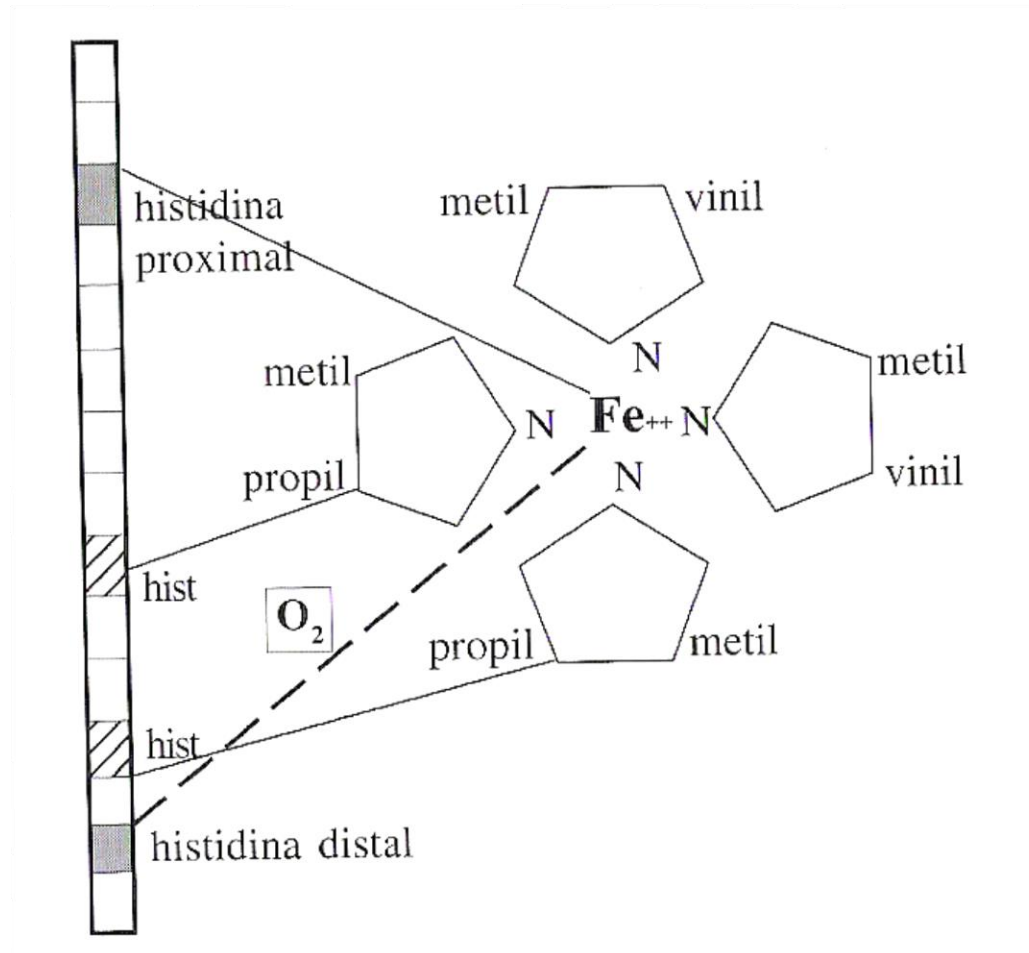
Heme



Heme

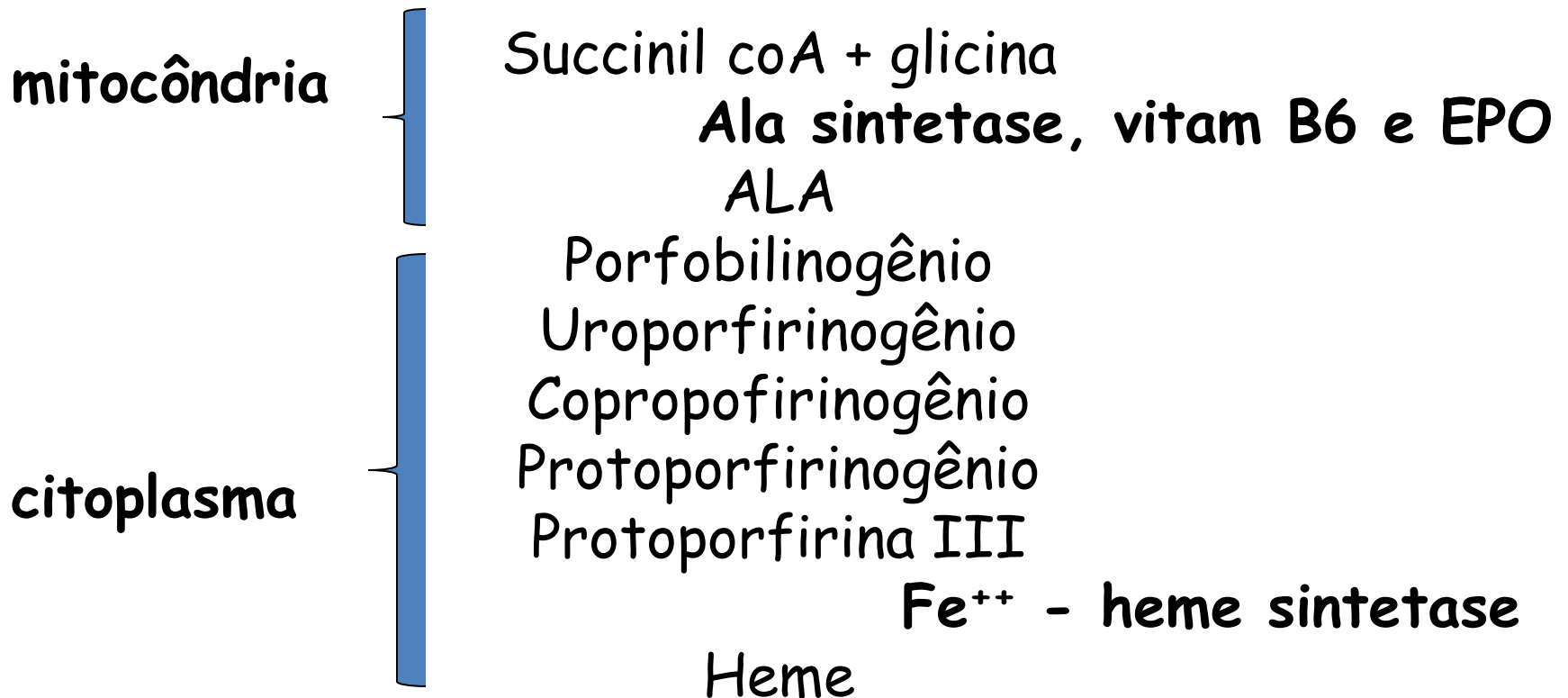
- O heme liga-se covalentemente as histidinas da cadeia globínica através do radical propil do anel pirrólico
- O ferro também está ligado a globina através das histidinas proximais e distais.

Hemoglobina



Síntese do heme

- Produzido na mitocôndria e citoplasma



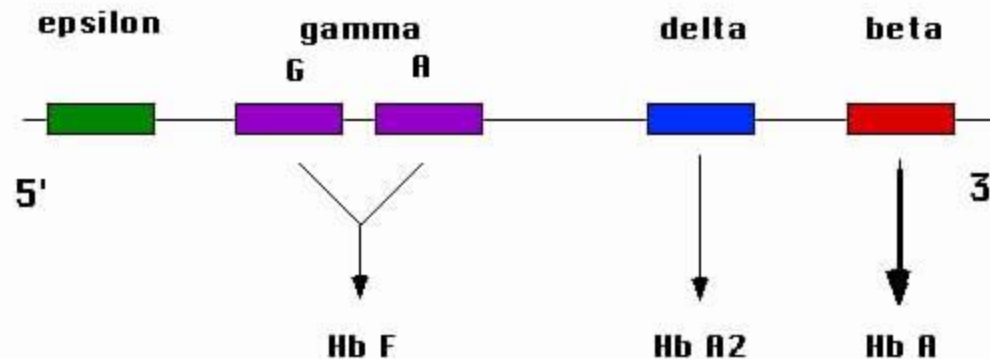
Síntese de hemoglobina

- Inicia-se a partir do eritroblasto basófilo e termina nos reticulócitos que são responsáveis por 35% da produção total de Hb
- Depende de suprimento de ferro, síntese de protoporfirinas e globina
- Produção e degradação diária de 8g Hb

Síntese da globina

- Ocorre nos ribossomos.
- Cada célula eritroide contém:
 - 4 genes alfa - cromossomo 16
 - 2 genes beta β - cromossomo 11
 - 2 genes delta δ - cromossomo 11
 - 4 genes gama γ - cromossomo 11
 - 2 genes zeta ξ - cromossomo 16
 - 2 genes epsilon ϵ - cromossomo 11

Beta Globin Gene Cluster Chromosome 11



Alpha Globin Gene Cluster Chromosome 16



Embryonic hemoglobins

gower 1- zeta(2), epsilon(2)
gower 2- alpha(2), epsilon (2)
Portland- zeta(2), gamma (2)

Fetal hemoglobin

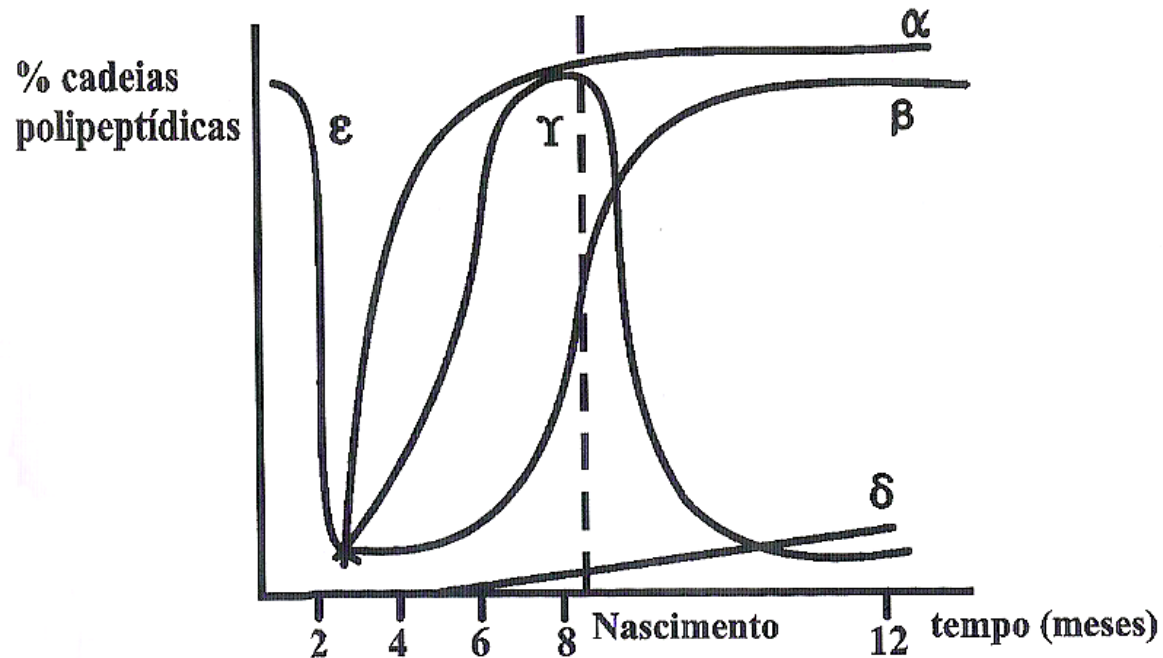
hemoglobin F- alpha(2), gamma(2)

Adult hemoglobins

hemoglobin A- alpha(2), beta(2)
hemoglobin A2- alpha(2), delta(2)

Tipos de hemoglobinas

- A expressão das cadeias globínicas variam conforme a idade



Tipos de hemoglobinas

- Hemoglobina embrionária
 - Gower I (2 zeta e 2 epslon)
 - Portland (2 zeta e 2 gama)
 - Gower II (2 alfa e 2 epslon)
- Hemoglobina fetal
 - Hb Fetal (2 alfa e 2 gama)
 - HbA1 (2 alfa e 2 beta)
 - HbA2 (2 alfa e 2 delta)

Tipos de hemoglobinas

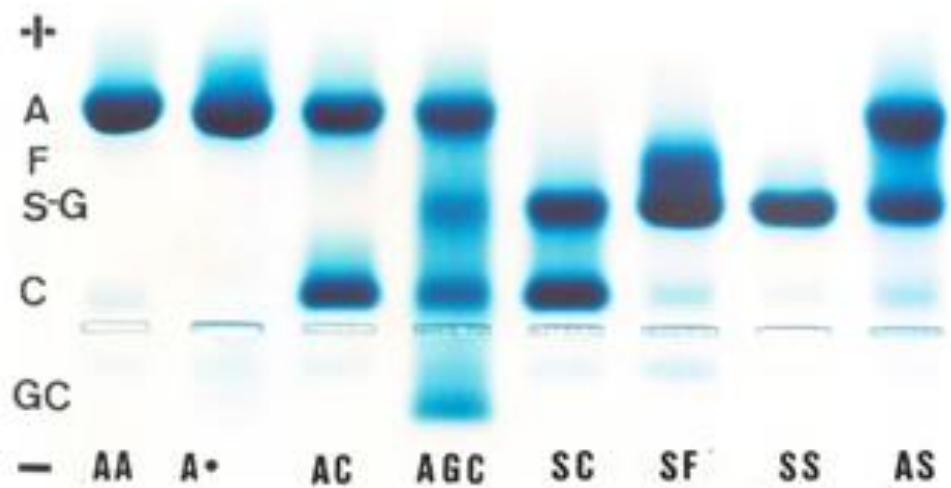
- Hemoglobina no adulto
 - HbA1 (2 alfa e 2 beta) – 95 a 98%
 - HbA2 (2 alfa e 2 delta) – 2 a 4%
 - HbFetal (2 alfa e 2 gama) – 0 a 2%

Hemoglobina fetal (HbF)

- Hemoglobina presente no recém nascido em grandes quantidades sendo gradualmente substituída pela HbA₁ (até os 6 meses de idade)
- Grande afinidade pelo O₂

Hemoglobina

- Devido a diferente distribuição dos aa nas cadeias globínicas, estas podem ser identificadas pela diferença de carga elétrica através da técnica de eletroforese.



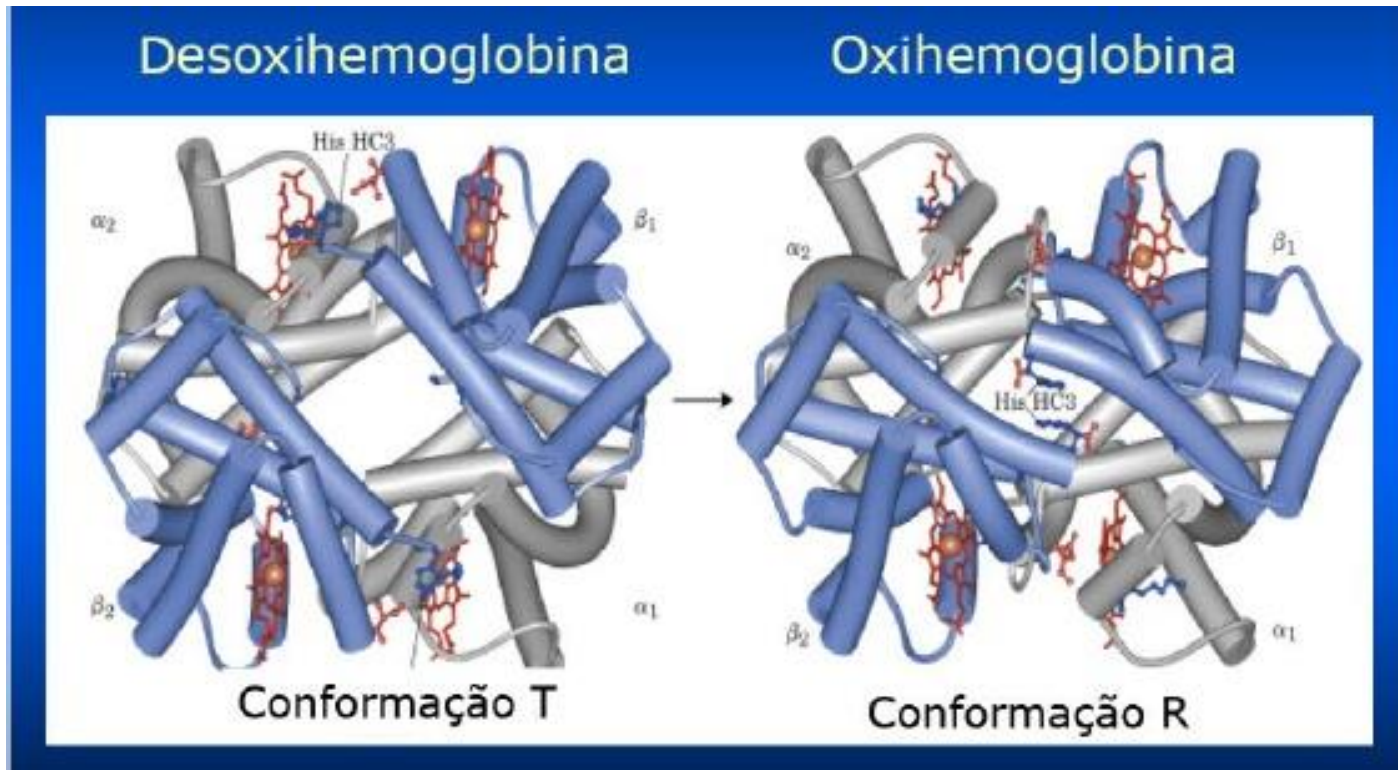
Eletroforese em
pH alcalino

Função da hemoglobina

- Responsável pelo transporte de oxigênio e gás carbônico.

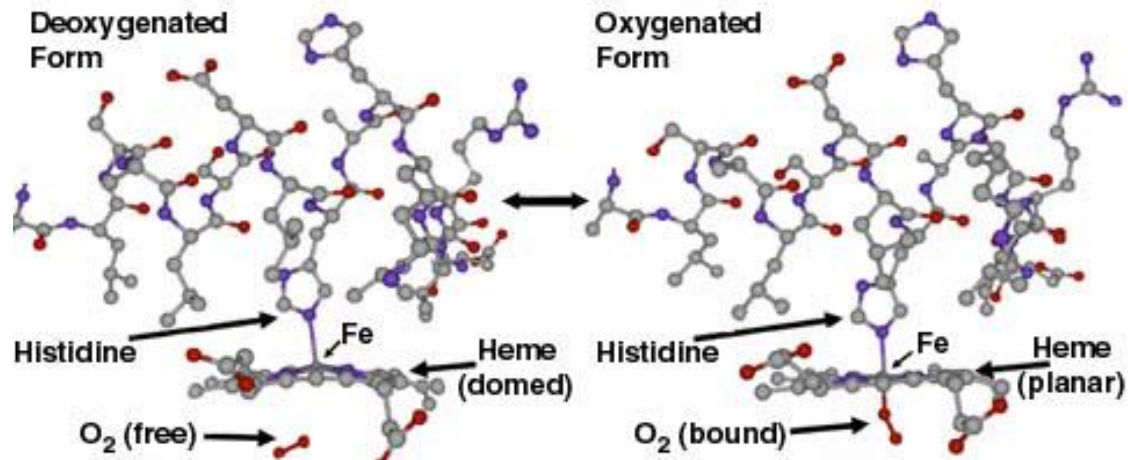


- Hemoglobina oxigenada ou oxihemoglobina
- Hemoglobina desoxigenada ou desoxihemoglobina
- Hemoglobina reduzida ou protonada: Hb H^+
- Carbaminohemoglobina : HbCO_2
- Carboxihemoglobina: HbCO - processo patológico
- Hemoglobina glicosilada, etc.



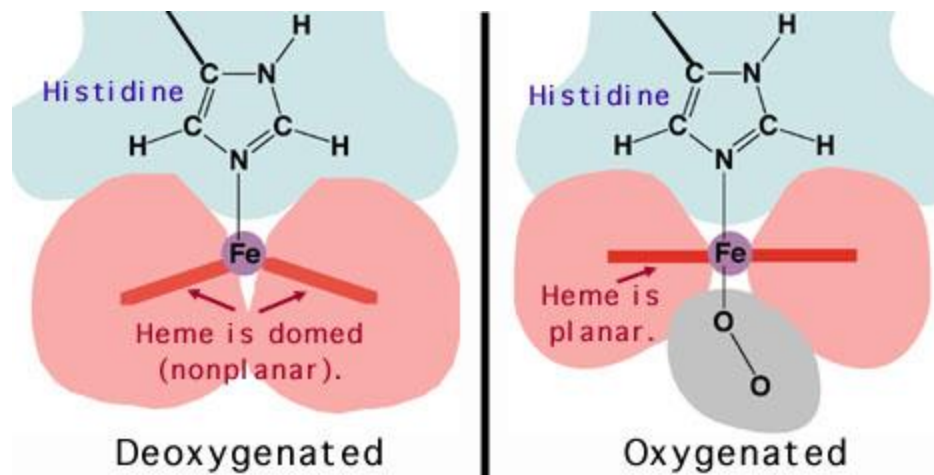
Estabilizada pela presença de 2,3 DPG entre as cadeias beta e pontes de sal unindo as cadeias globínicas

Ligação do O_2 , expulsão do 2,3 DPG e rompimento das pontes de sal



Hb desoxigenada: Fe^{2+} em configuração não planar

Hb oxigenada: o Fe^{2+} muda para configuração planar alterando sua posição em 0,2nm quebrando desta forma as pontes de sal que une as cadeias globínicas

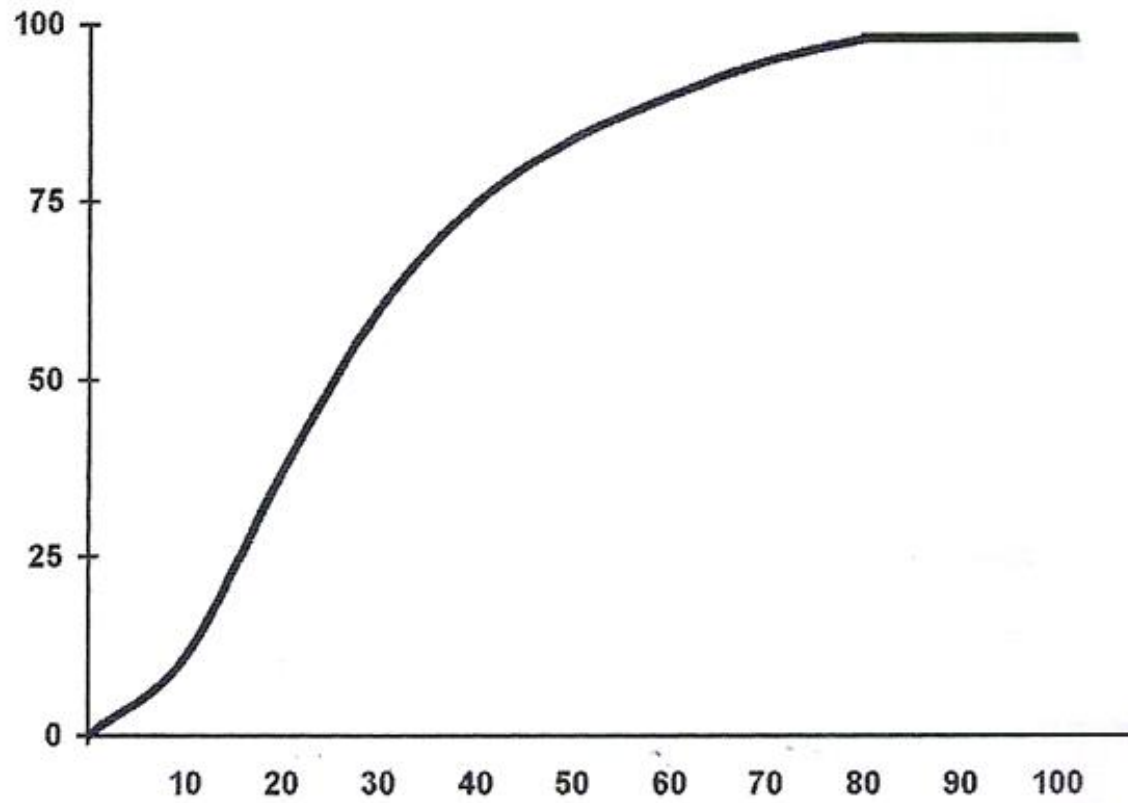


Função da hemoglobina

- Quando inteiramente saturada, uma grama de Hb promove a ligação de 1,39 ml de O_2
- Ligação do O_2 com o heme e com a histidina distal
- O controle da afinidade da hemoglobina pelo O_2 depende da temperatura, pH, quantidade de O_2 (PO_2) e 2,3 DPG.

Curva de saturação da hemoglobina

Porcentagem
de Saturação Hb



Pressão Parcial de O₂ (mm Hg)

Função da hemoglobina

- Fatores que < a afinidade da Hb pelo O₂ com consequente liberação de O₂ para os tecidos:
 - Aumento de temperatura
 - Diminuição do pH
 - Aumento dos níveis de 2,3 DPG

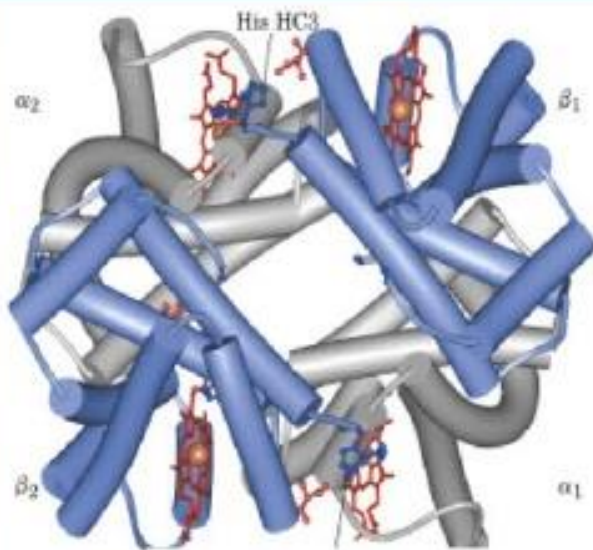
Função da hemoglobina

- A liberação do O_2 para os tecidos:
 - Ocorre por diferença de pressão parcial de O_2 (baixa nos tecidos) com liberação de O_2 , alteração da conformação do Fe^{2+} , afastamento das cadeias beta da globina e entrada de 2,3 DPG na bolsa central produzindo desoxihemoglobina

Função da hemoglobina

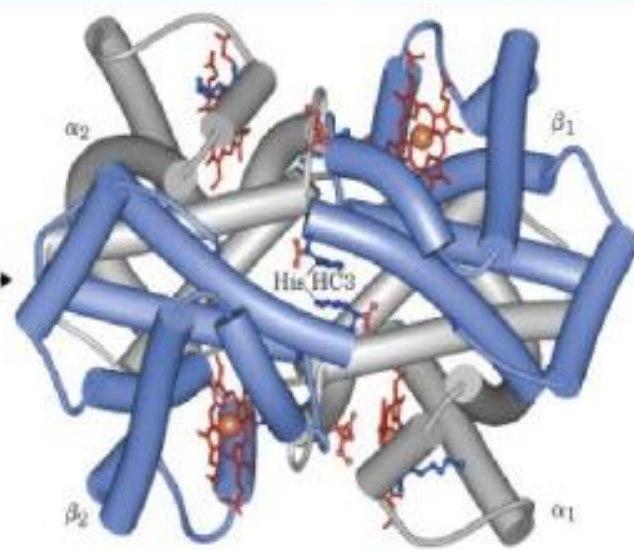
- Captação de O_2 nos pulmões:
 - Ocorre por diferença de pressão parcial de O_2 (maior nos pulmões), ligação do O_2 com o Fe^{2+} , alteração da conformação do Fe^{2+} , aproximação das cadeias beta e liberação de 2,3 DPG produzindo oxihemoglobina

Desoxihemoglobina



Conformação T

Oxihemoglobina



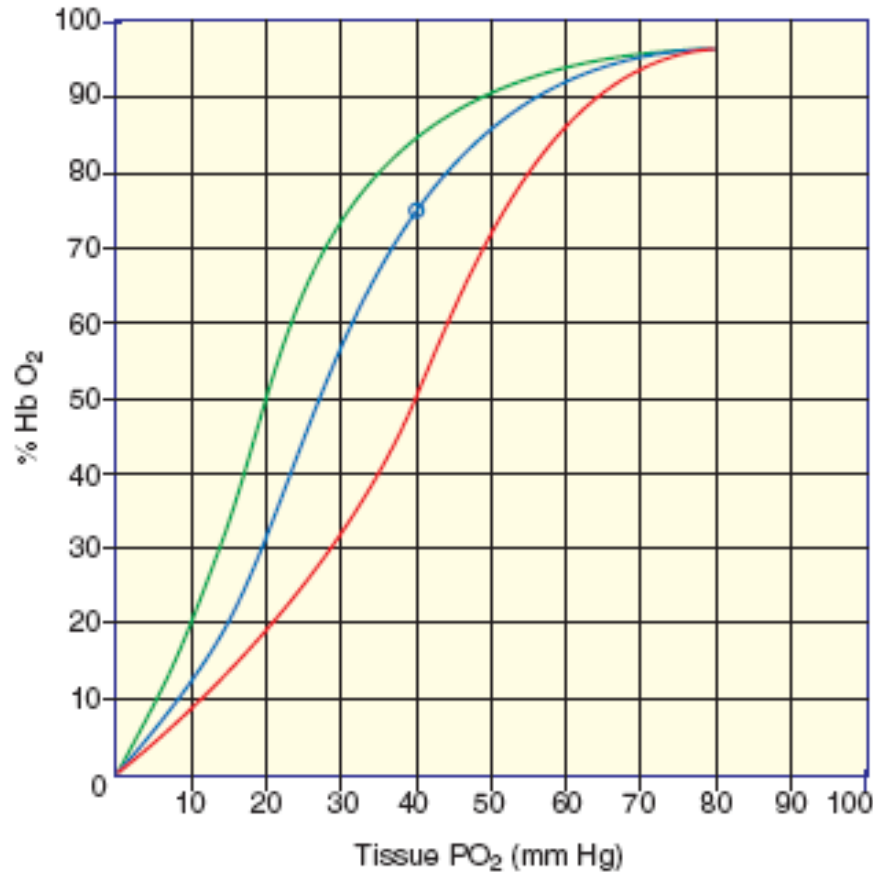
Conformação R

Função da hemoglobina

- Aumento dos níveis de 2,3 DPG:
 - Pacientes anêmicos, cardiopatas e doenças pulmonares

Curva de dissociação do O₂

Diminuição de 2,3-DPG
Diminuição de temperatura
Alcalose
Hemoglobinas anormais



Aumento de 2,3-DPG
Aumento de temperatura
Acidose

— pH: 7,2
— pH: 7,4
— pH: 7,6

Função da hemoglobina

- ☞ **Hemoglobina:** Transporte de gases
- ☞ **Afinidade:** depende pH, temperatura, tensão de oxigênio e concentração de 2,3 DPG
- ☞ **Liberação de O₂:** $\neq$ pressão parcial
- ☞ **Pulmões:** 2,3 DPG liberado
- ☞ **Tecidos:** 2,3 DPG associado

Hemoglobinas variantes

- Produzidas por alterações na expressão genética das cadeias globínicas
- Produção de hemoglobinopatias

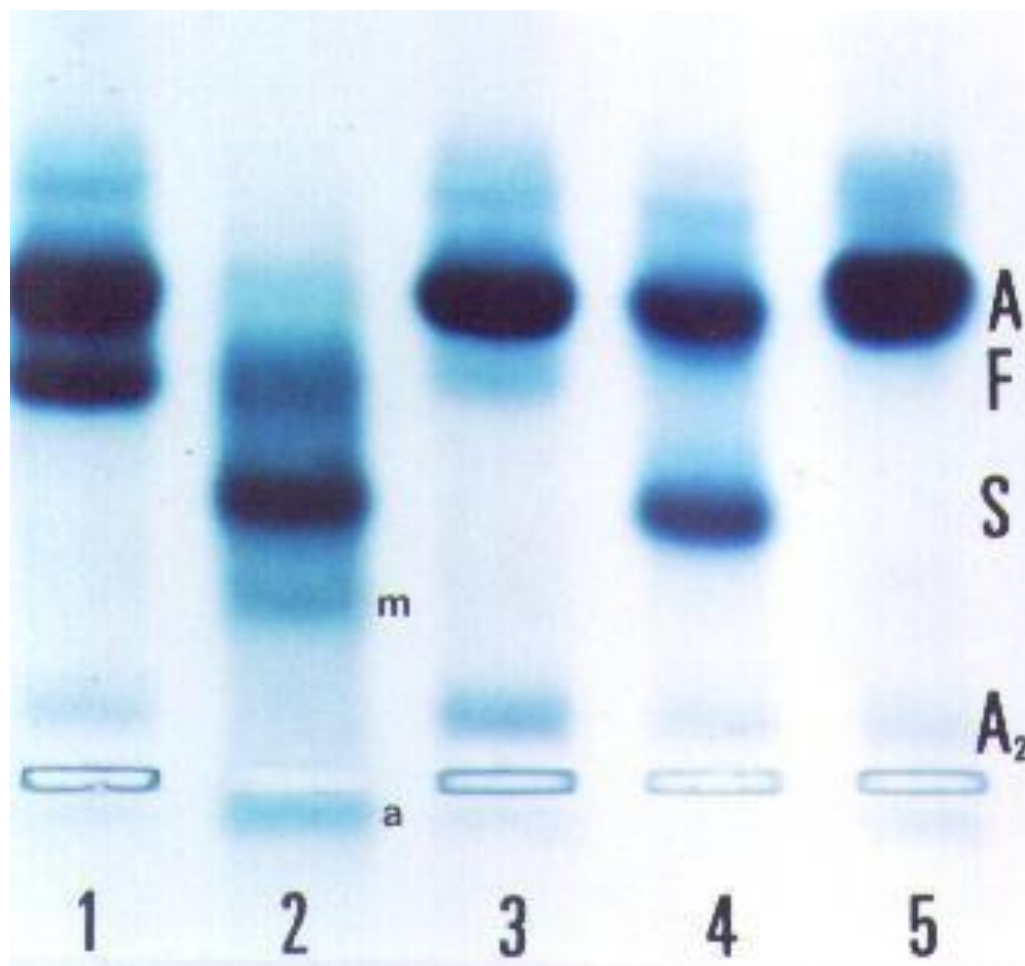
Hemoglobinas variantes

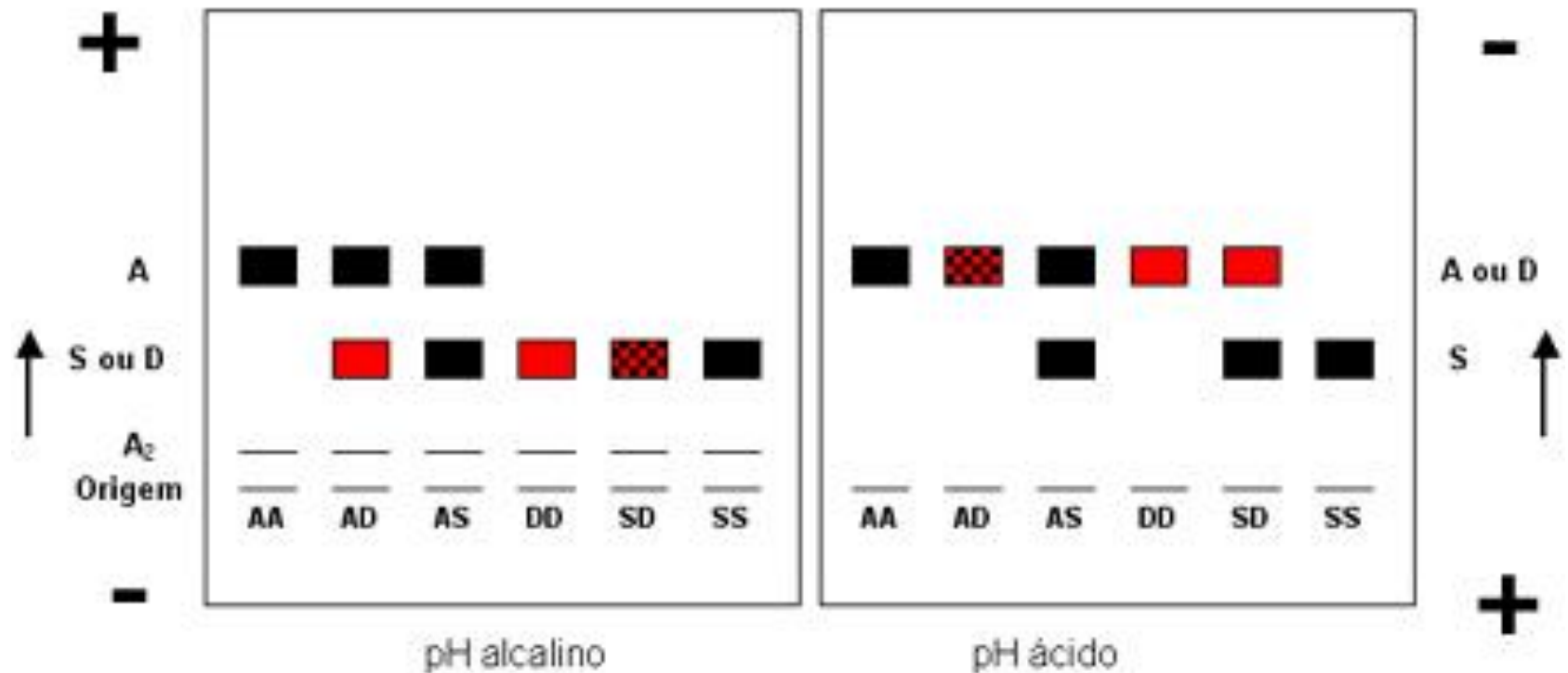
- Alterações na cadeia beta:
 - Hb C:
 - substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição 6
 - Hb S:
 - substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6
 - Hb D:
 - substituição do ácido glutâmico pela glutamina na posição 121
 - Hb E:
 - substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição 26

Hemoglobinas variantes

- Alterações na cadeia alfa:
 - HbM:
 - Substituição da histidina pela tirosina na posição 58
 - HbO:
 - Substituição do ácido glutâmico pela lisina na posição 116
 - HbG (Philadelphia):
 - substituição da asparagina pela lisina na posição 68

Eletroforese de hemoglobina





Exemplo de hemoglobinas variantes que correm juntas em condições de diferentes pH.

Hemoglobinas variantes

pH alcalino:

HbS e HbD

HbA2 e HbC e HbE

HbG e Hb Lepore

pH ácido:

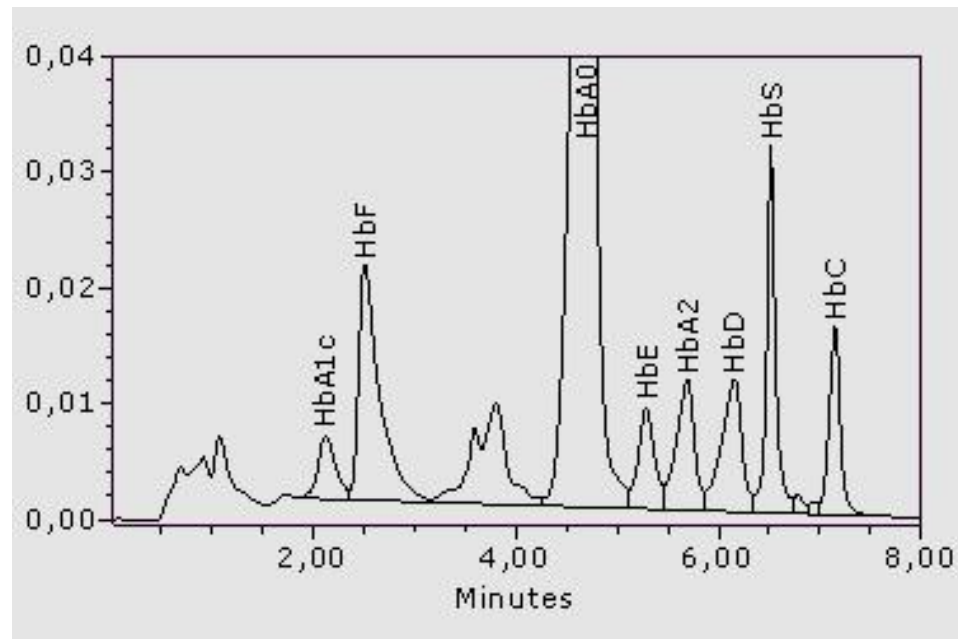
Hb A1 e D

HbC e HbS

- Diagnóstico por eletroforese em pH alcalino e ácido e HPLC.

Hemoglobinas variantes

- HPLC: permite diferenciações entre HbA2 e HbC, entre HbS e HbD, etc



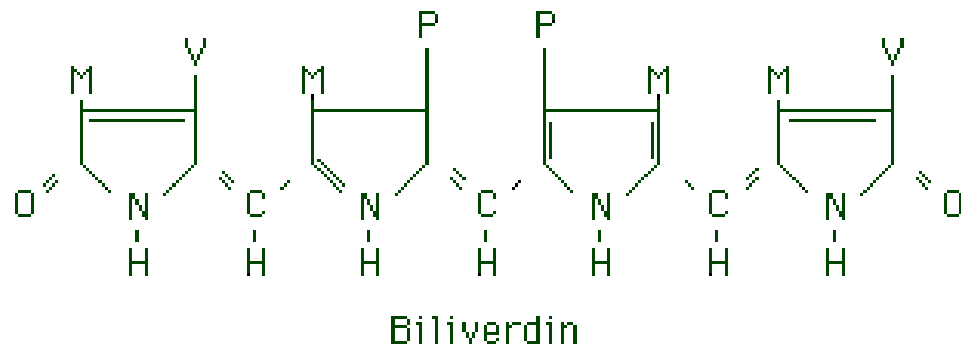
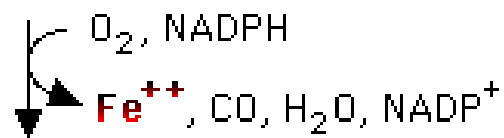
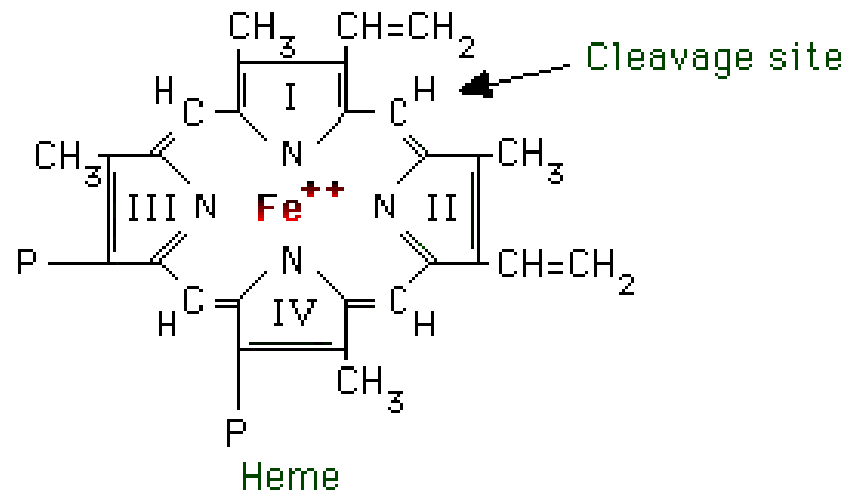
Degradação da hemoglobina

- Após 120 dias a hemácia é retirada da circulação pelos macrófagos SMF.
- A porção globínica é metabolizada e os aminoácidos são reaproveitados.
- O heme é clivado, convertido a pigmentos biliares e excretado por via urinária e fecal.
- O ferro é reutilizado.

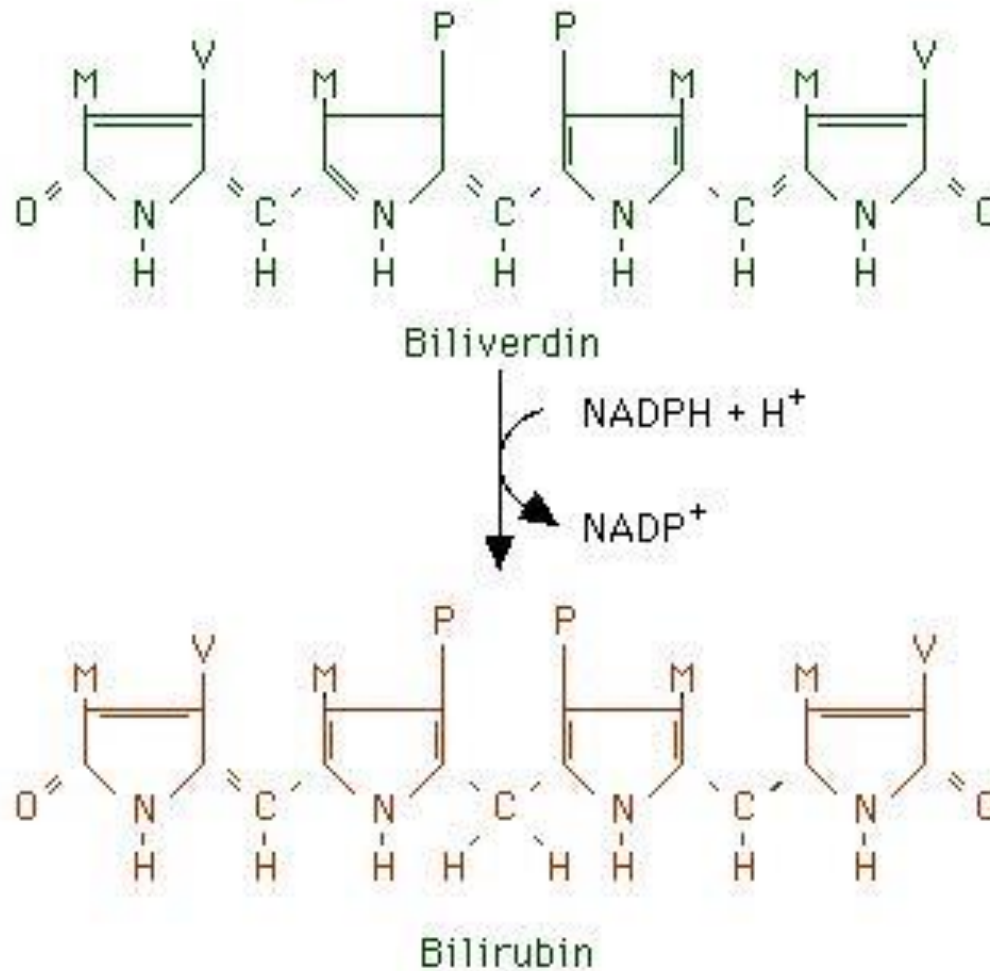
Metabolização do heme

- Cisão dos anéis I e II com liberação do ferro.
- Oxidação da protoporfirina à biliverdina e CO.
- Redução da biliverdina à bilirrubina.
- A bilirrubina liga-se a albumina sendo transportada até o fígado na forma de bilirrubina indireta.

Reaction Catalyzed by Heme Oxygenase

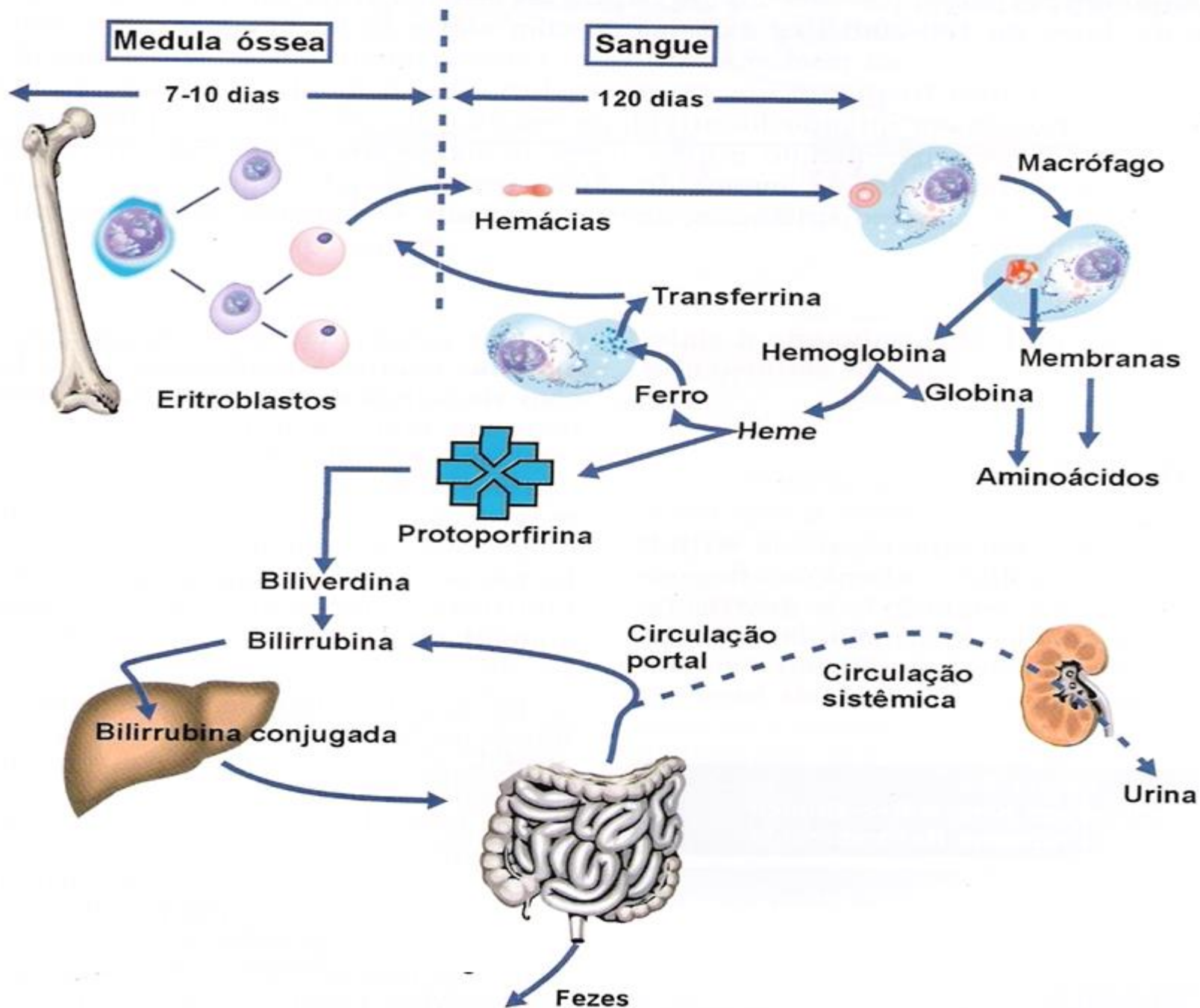


Reaction Catalyzed by Biliverdin Reductase

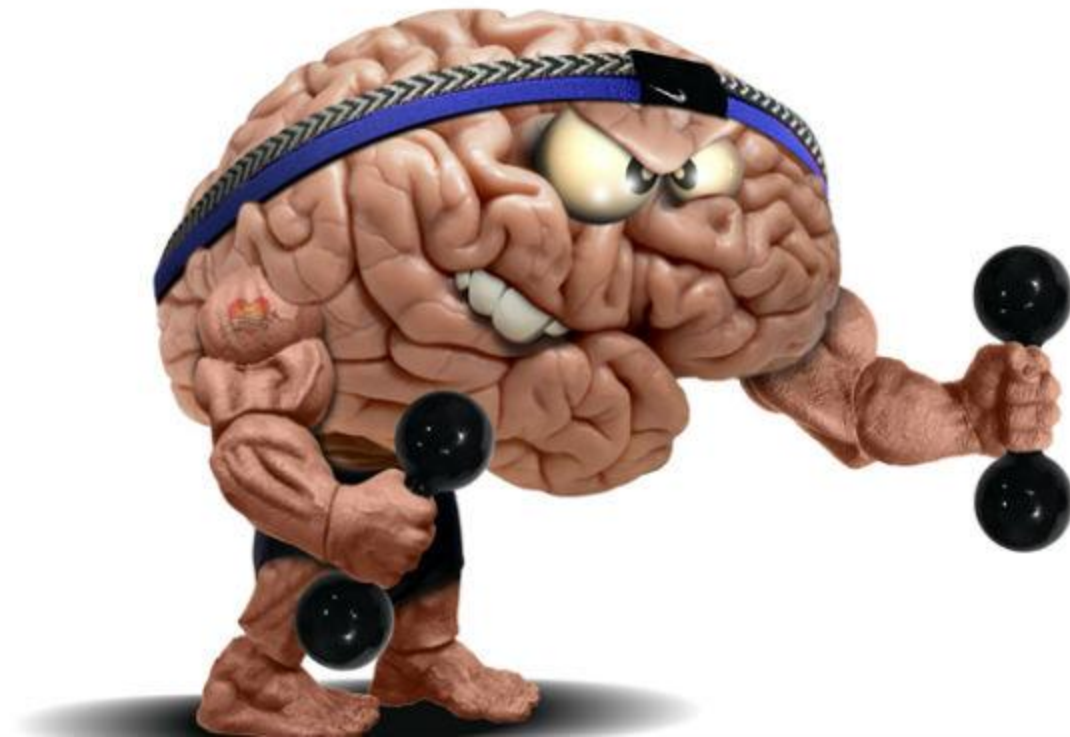


Metabolização do heme

- Através da ação enzimática da glicoruniltransferase, a bilirrubina é transferida ao ácido glicurônico presente no fígado dando origem a bilirrubina direta, que irá formar a bile , substância importante no processo de emulsão dos lipídeos da dieta.
- Eliminação pelas fezes e urina



Bora malhar o cérebro!



Fim