

# **QBQ0221 Bioquímica**

---

**Função de Proteínas: Mioglobina e Hemoglobina**

**Felipe Jun Fuzita/ Daniela Truzzi**

# Funções das proteínas

## **Catálise:**

Hexoquinase (via glicolítica), DNA polimerase (replicação de DNA)

## **Transporte:**

Hemoglobina ( $O_2$ ), lactose permease (lactose através da membrana)

## **Estrutura:**

Colágeno (tecido conectivo), queratina (cabelos, unhas, penas)

## **Mobilidade:**

Miosina e actina (músculo), flagelos de bactérias

## **Transdução de sinal e regulação:**

Hormônios, receptores, quinases, fatores de transcrição

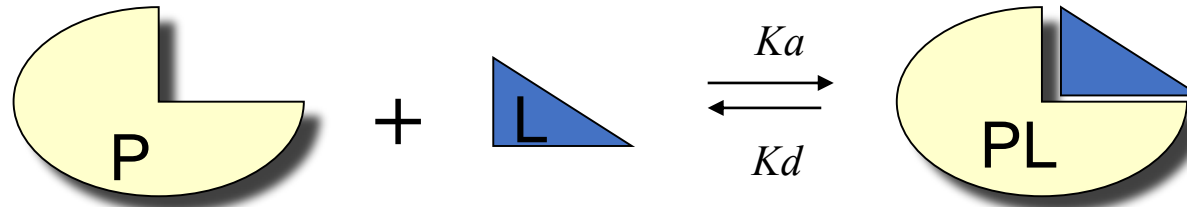
# Proteínas interagem com ligantes

- ✓ As **funções** de muitas proteínas envolve a **ligação reversível** com outras moléculas



- ✓ **Ligantes** → Moléculas pequenas ou outras macromoléculas
- ✓ **Sítio de ligação** → região da proteína onde o ligante interage
- ✓ Interações não covalentes ou covalentes transitórias

# Interação proteína-ligante pode ser descrita quantitativamente



**K**azão: constante de equilíbrio

$$K_a = \frac{[PL]}{[P][L]} = \frac{k_a}{k_d}$$

$K_a$  (Constante de associação) → mede a afinidade de L pela proteína.  
 $K_a$  tem unidade de  $M^{-1}$

$k_a$  → Reação é de segunda ordem ; unidade =  $M^{-1}s^{-1}$

**k**zinho: constante de equilíbrio

$k_d$  → Reação é de primeira ordem ; unidade =  $s^{-1}$

$$K_d = \frac{[P][L]}{[PL]} = \frac{k_d}{k_a}$$

É mais comum e intuitivo usar  $K_d$  (constante de dissociação) que tem como unidade M (concentração molar)

$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

\* Note que baixos valores de  $K_d$  correspondem alta afinidade do ligante pela proteína

# Representação gráfica da interação proteína-ligantes

$\theta$  = fração de sítios de ligação ocupados

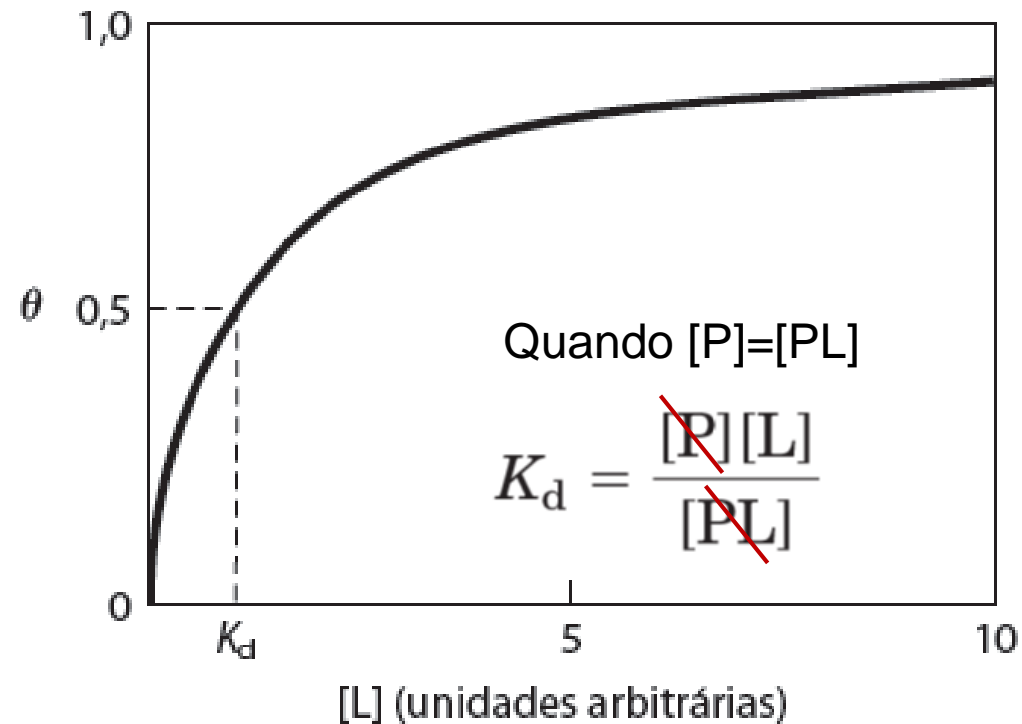
$$\theta = \frac{\text{binding sites occupied}}{\text{total binding sites}} = \frac{[PL]}{[PL] + [P]}$$

$$K_d = \frac{[P][L]}{[PL]}$$

$$[PL] = \frac{[P][L]}{K_d}$$

$$\theta = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$

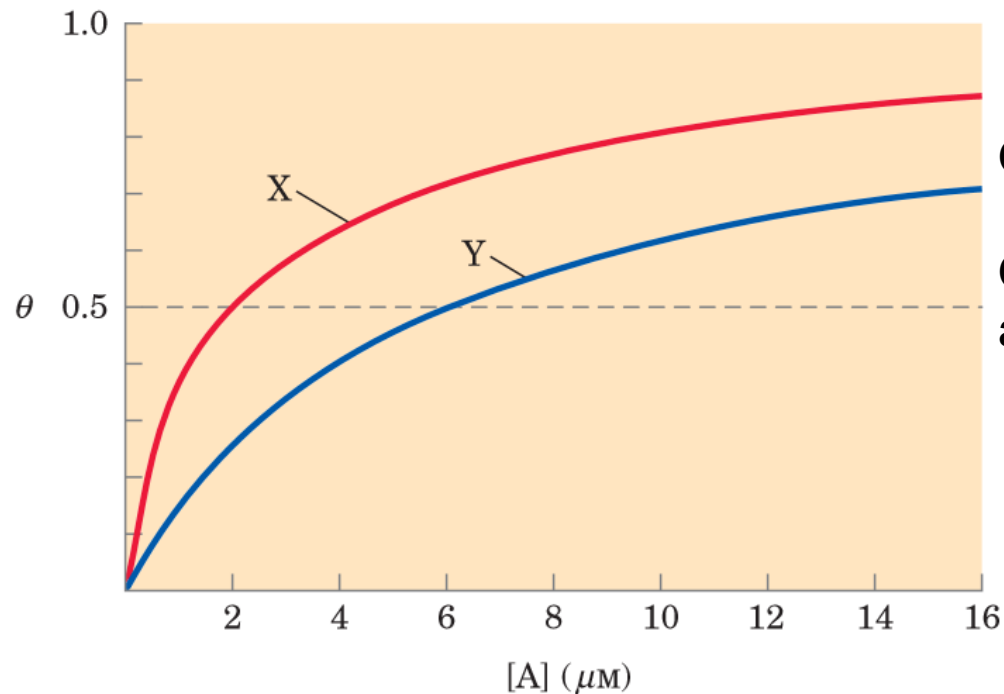
Descreve um hipérbole



$K_d \rightarrow$  é equivalente a concentração molar do ligante na qual a metade dos sítios de interação estão ocupados

## Exercício

Duas proteínas X e Y se ligam a um mesmo ligante A

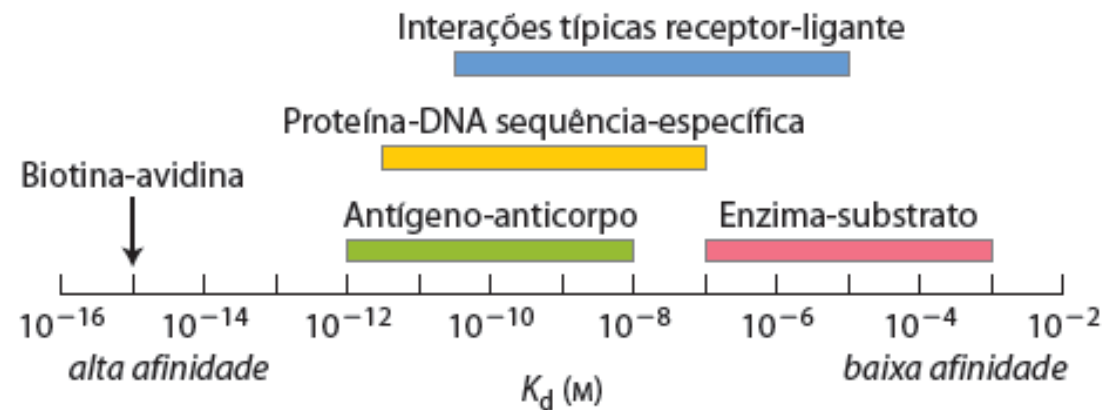


Qual o  $K_d$  para cada proteína?

Qual das proteínas tem maior afinidade pelo ligante A?

**TABELA 5-1** Algumas constantes de dissociação proteicas

Proteína	Ligante	$K_d$ (M)*
Avidina (clara de ovo)	Biotina	$1 \times 10^{-15}$
Receptor de insulina (humano)	Insulina	$1 \times 10^{-10}$
Imunoglobulina anti-HIV (humana) <sup>†</sup>	gp41 (proteína de superfície do HIV-1)	$4 \times 10^{-10}$
Proteína de ligação a níquel ( <i>E. coli</i> )	Ni <sup>2+</sup>	$1 \times 10^{-7}$
Calmodulina (rato) <sup>‡</sup>	Ca <sup>2+</sup>	$3 \times 10^{-6}$ $2 \times 10^{-5}$



# Interação reversível entre proteína e ligante

## Proteínas de ligação ao oxigênio: Mioglobina e Hemoglobina

- ✓ O  $O_2$  é pouco solúvel em soluções aquosas e apresenta difusão pouco eficiente em tecidos → a evolução levou ao desenvolvimento de proteínas capazes de transportar e armazenar  $O_2$
- ✓ A mioglobina e a hemoglobina são proteínas com funções parecidas que apresentam afinidade pelo  $O_2$
- ✓ A hemoglobina é o transportador do  $O_2$  pelo sistema sanguíneo, enquanto a mioglobina sequestra o  $O_2$  em nível do tecido muscular. Servindo como “depósito” para a contração do músculo em aerobiose
- ✓ Apresentam  $Fe^{2+}$  incorporado em um grupo prostético chamado de Heme
- ✓ A mioglobina é formada por uma 1 cadeia enquanto a hemoglobina tem 4 cadeias polipeptídicas



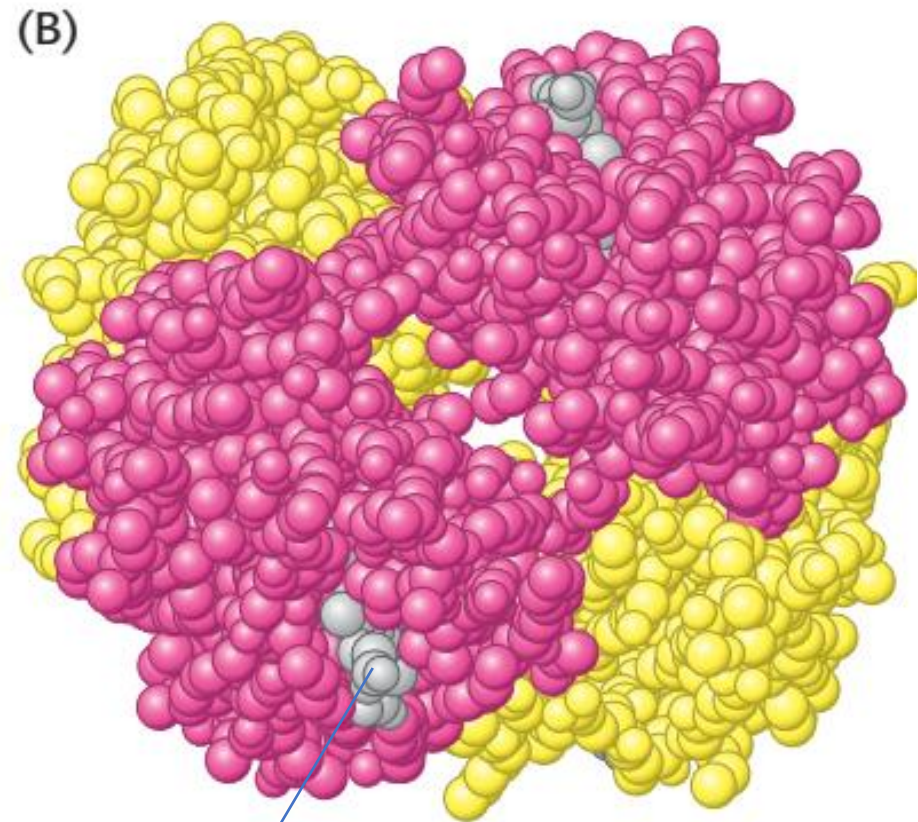
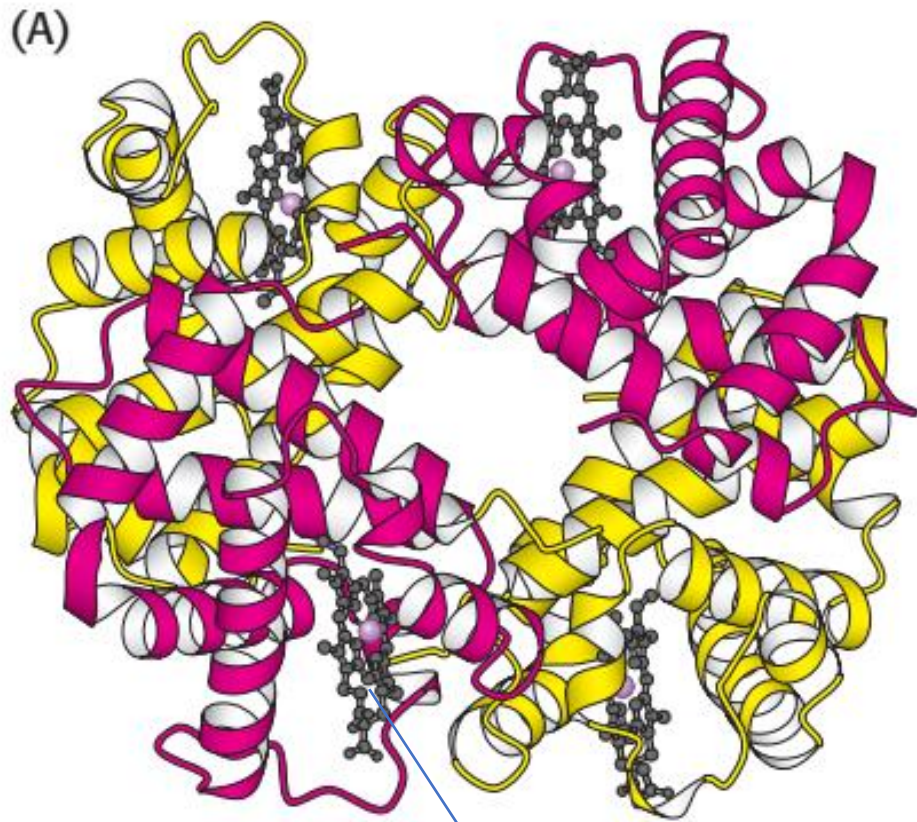
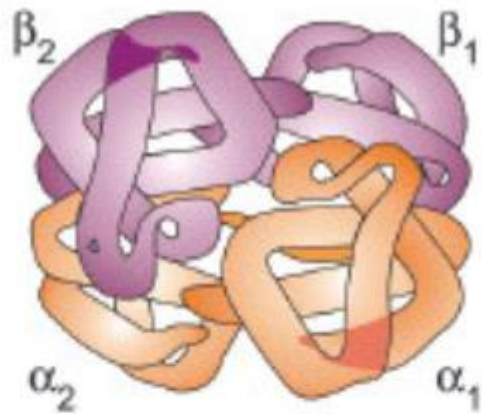
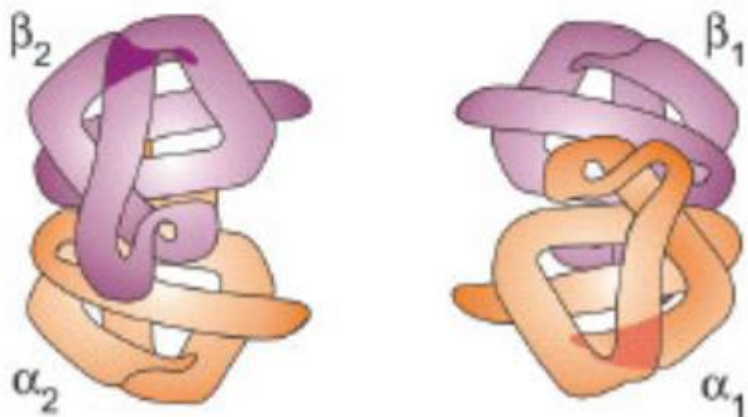


Figure 2.49 The  $\alpha_2\beta_2$  tetramer of human hemoglobin. The structure of the two identical

Heme: grupo prostético



Ureia



(a)

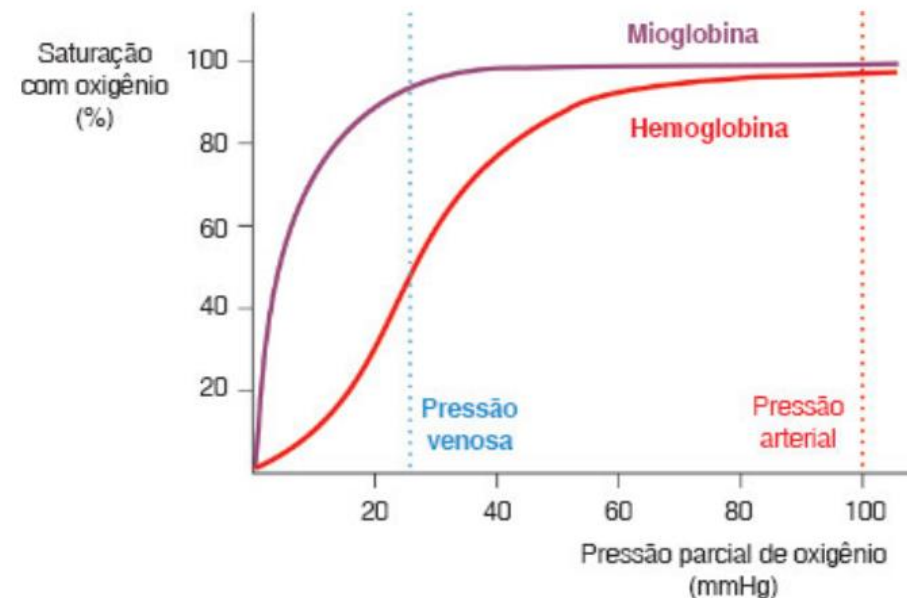
**Hemoglobina (Transporte de O<sub>2</sub>)**  
2 heterodímeros alfa-beta



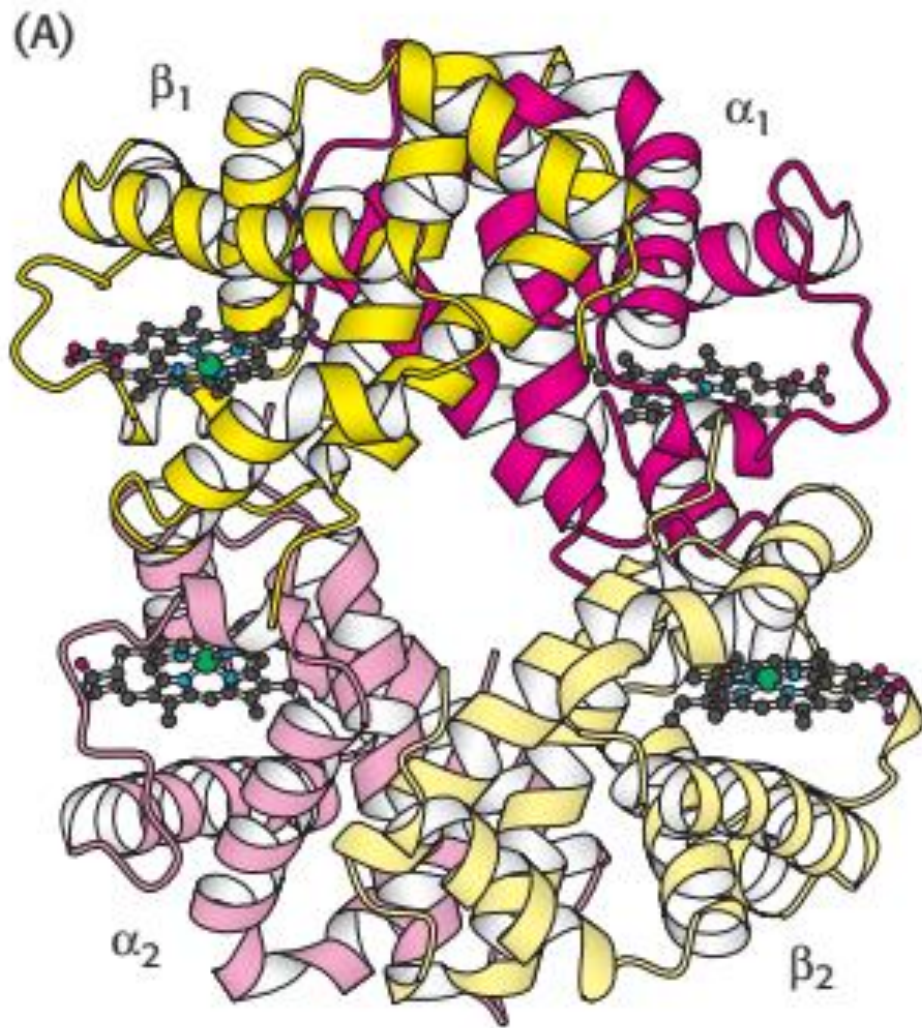
Myoglobin

**Figure 7.1 Structure of myoglobin.** Notice that myoglobin consists of a single polypeptide chain, formed of  $\alpha$  helices connected by turns, with one oxygen-binding site. [Drawn from 1MBD.pdb.]

**Mioglobina (armazenamento de O<sub>2</sub>)**  
Apenas uma unidade

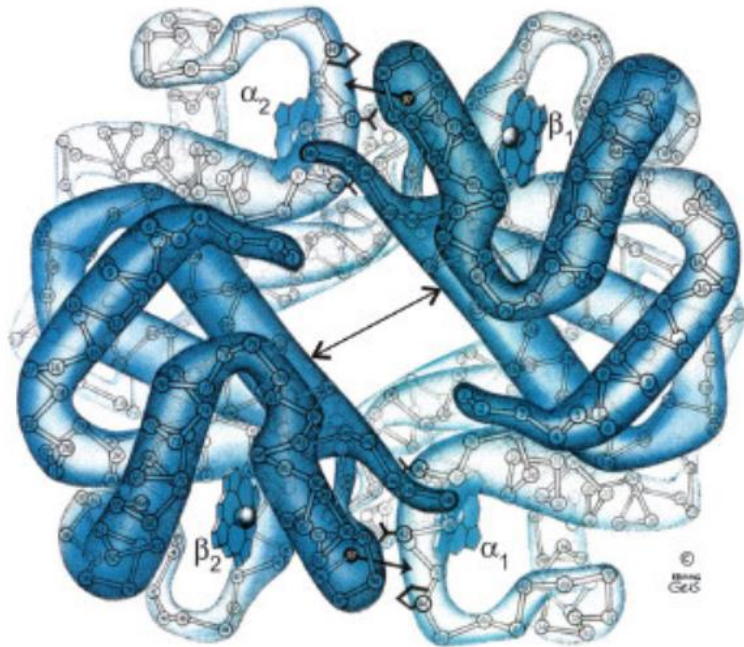




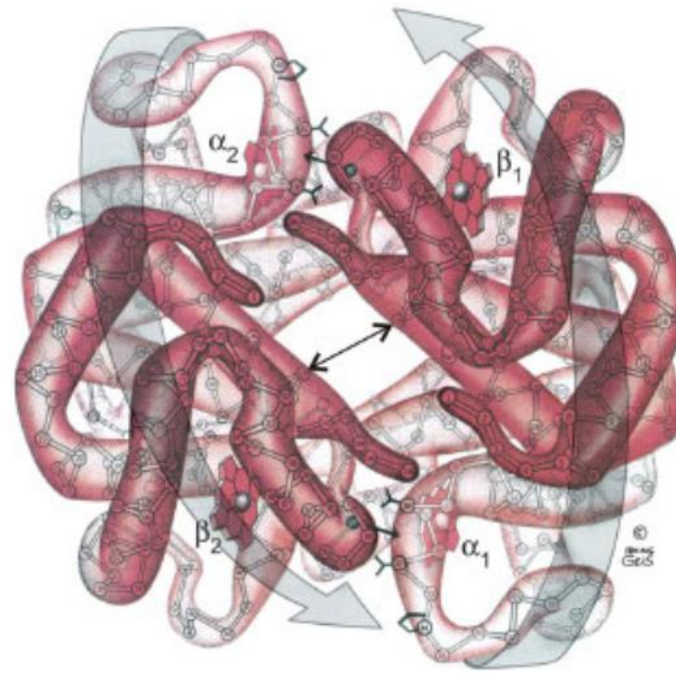


**Myoglobin**

➤ **Figure 7.1 Structure of myoglobin.** Notice that myoglobin consists of a single polypeptide chain, formed of  $\alpha$  helices connected by turns, with one oxygen-binding site. [Drawn from 1MBD.pdb.]



**Desoxi-Hb**: Hemoglobina sem oxigênio  
**Estado T (tenso)**



**Oxi-Hb**: Hemoglobina oxigenada  
**Estado R (relaxado)**

Mudanças conformacionais pela ligação com oxigênio

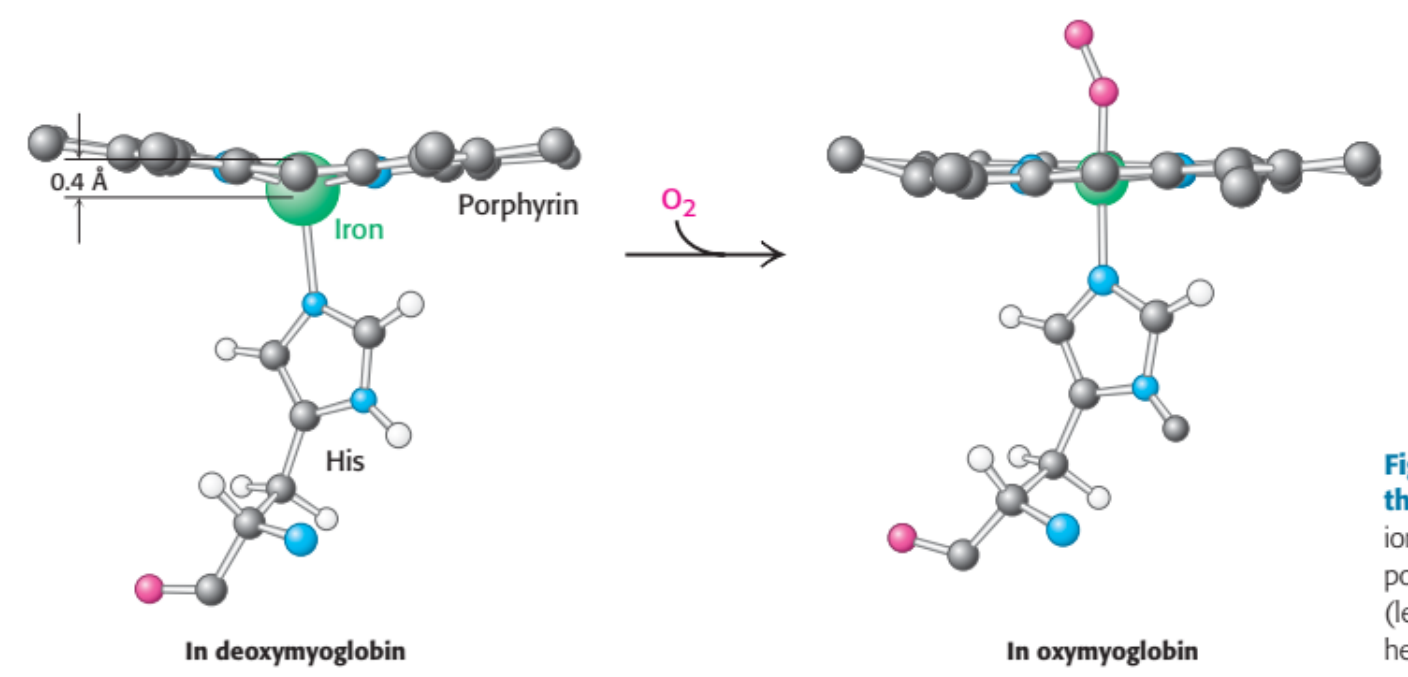
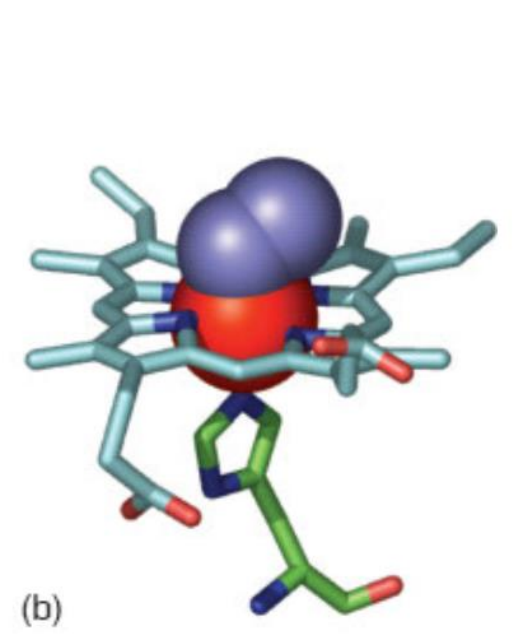
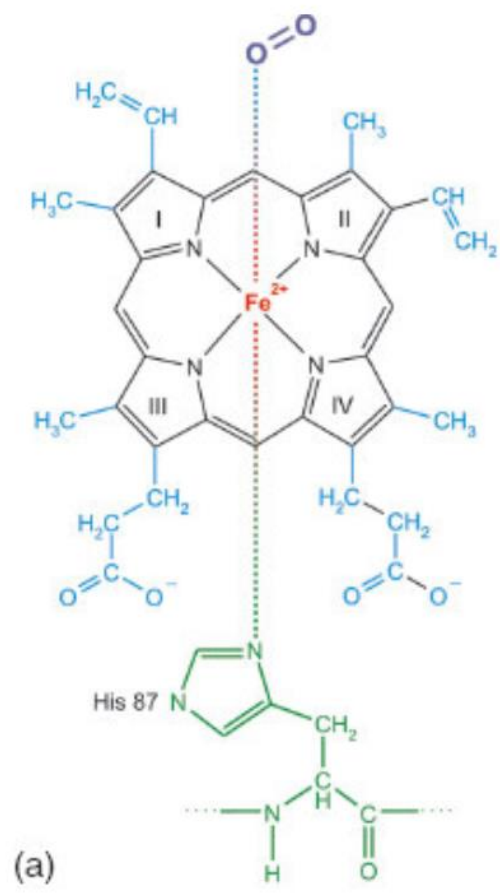
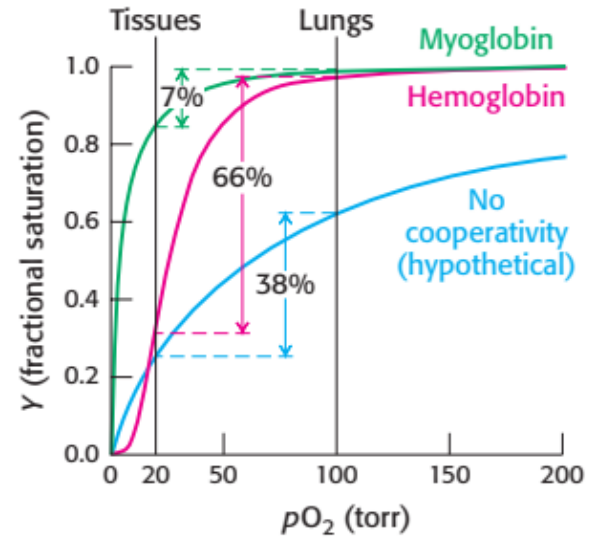
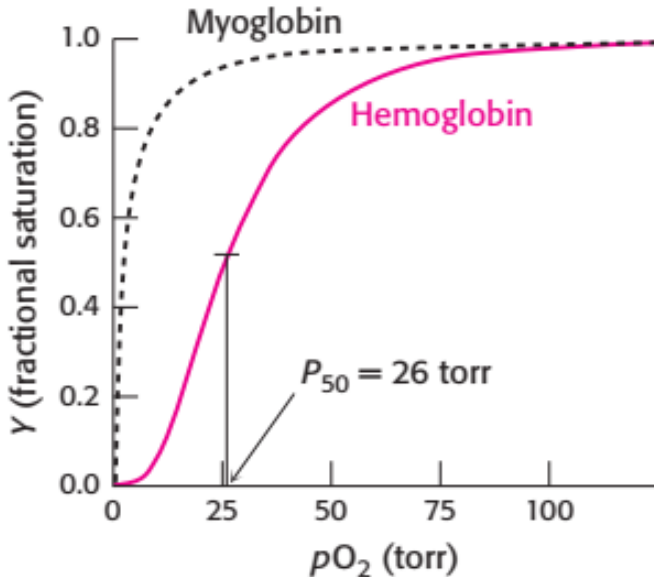


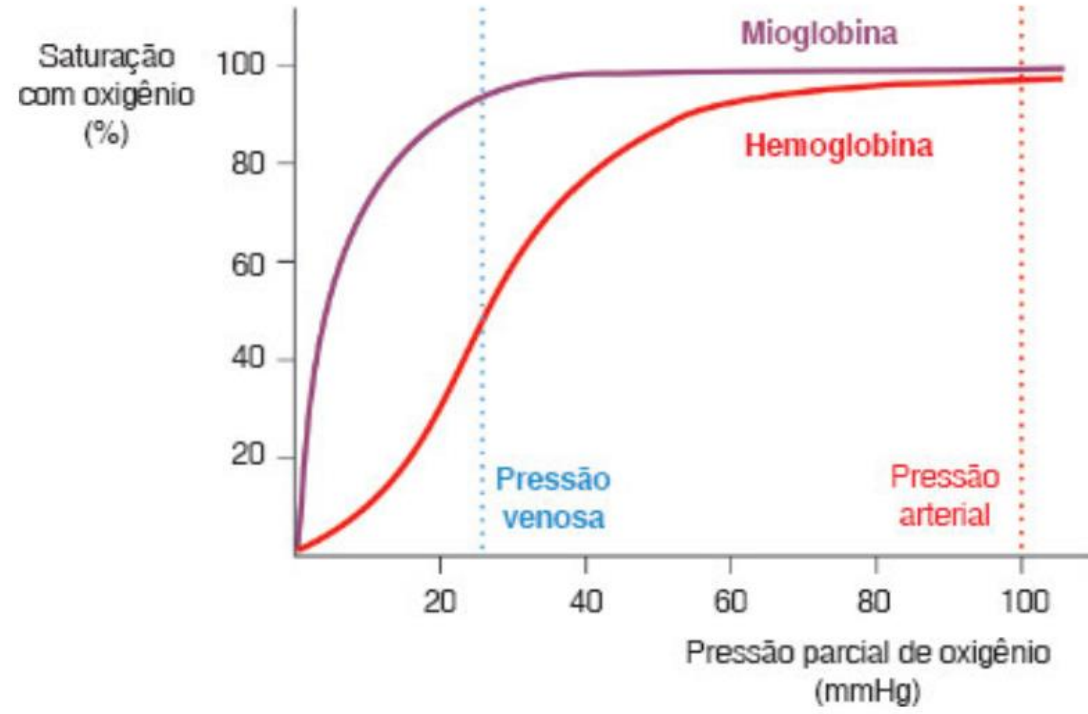
Figure 10-10  
ion  
pc  
(le  
he

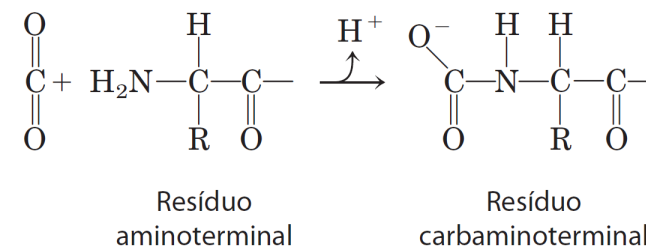
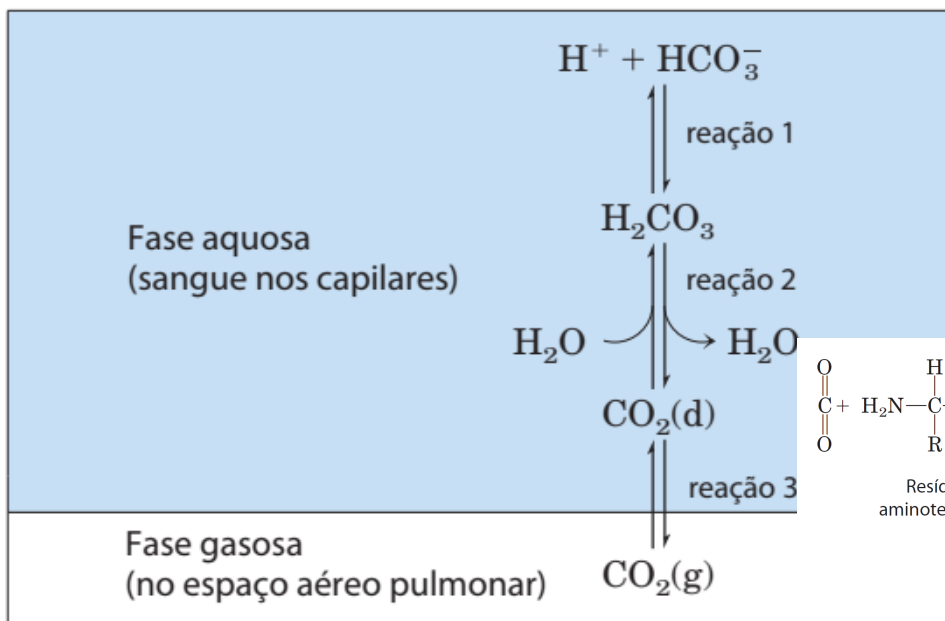
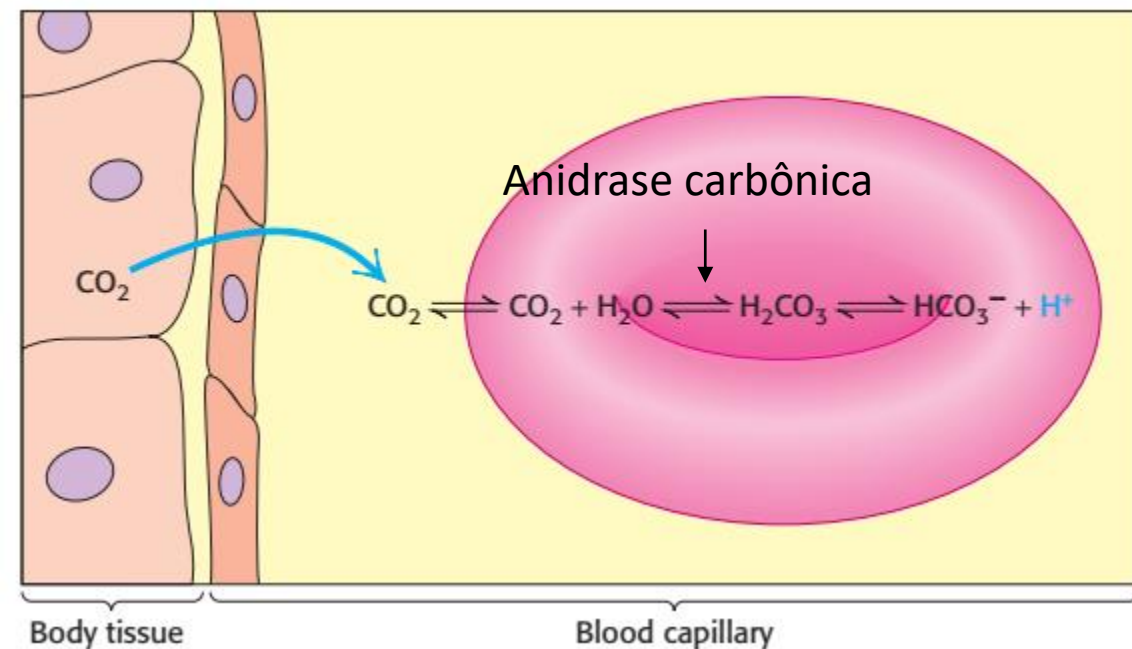




**Cooperatividade** – a ligação com a primeira molécula de oxigênio facilita as próximas interações.

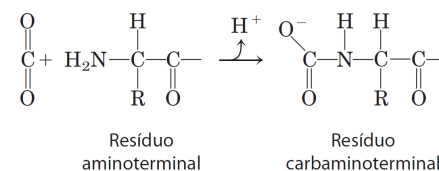
A ligação da quarta molécula de  $O_2$  na hemoglobina é **300 vezes mais eficiente** que a primeira.





Nos **tecidos** o pH é ligeiramente **mais ácido**

Nos **pulmões** o pH é ligeiramente **mais alcalino**



- **Nos tecidos**, a hemoglobina **se liga** a  $H^+$  e  $CO_2$ , **diminuindo** sua afinidade por  $O_2$  e atuando como uma **base tamponando** o sangue.
- **Nos pulmões**, a hemoglobina **libera**  $H^+$  e  $CO_2$ ,  **aumentando** sua afinidade por  $O_2$  e atuando como uma **ácido tamponando** o sangue.



Oxi-Hb: Hemoglobina oxigenada

Desoxi-Hb: Hemoglobina sem oxigênio

em pH alto maior afinidade por oxigênio

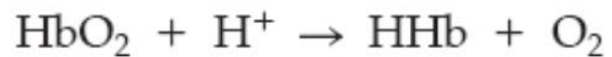
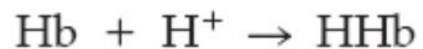
↳ libera H<sup>+</sup> conforme se oxigena (ácido de Bronsted)

em pH baixo menor afinidade por oxigênio

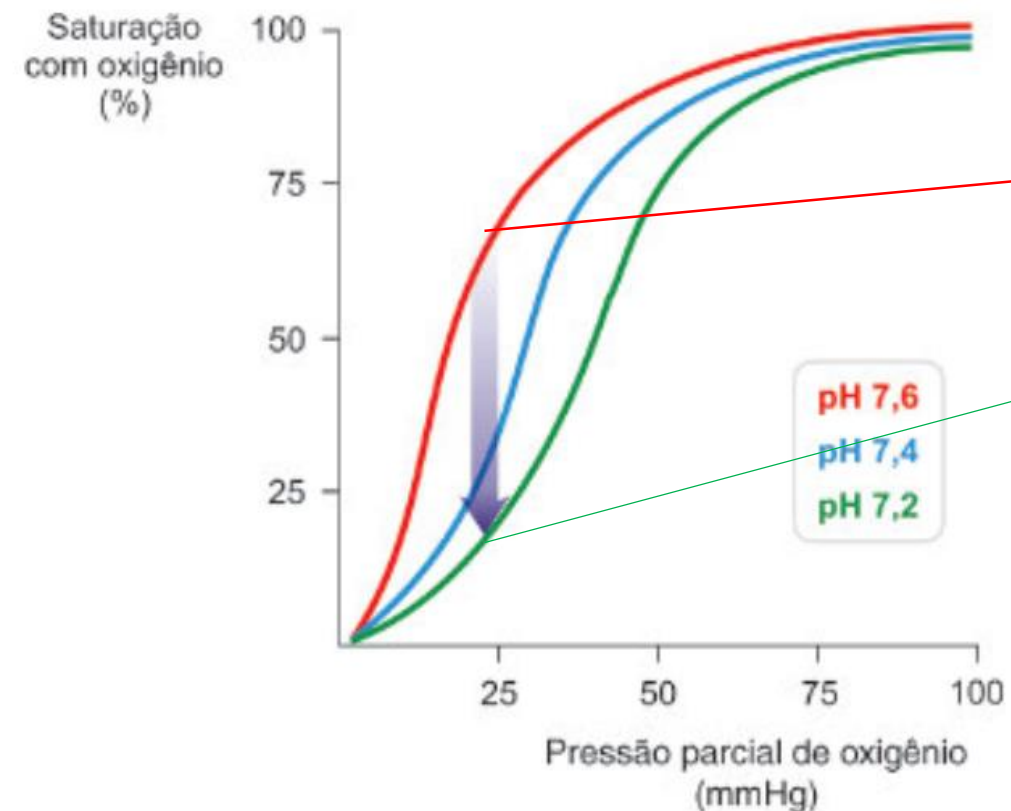
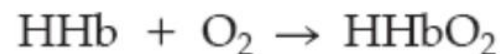
↳ liga-se preferencialmente a H<sup>+</sup> conforme perde oxigênio (base de Bronsted)

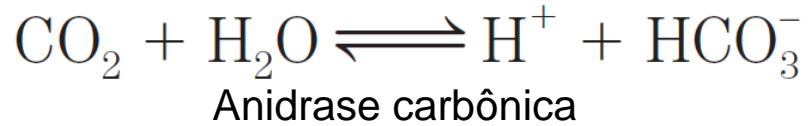
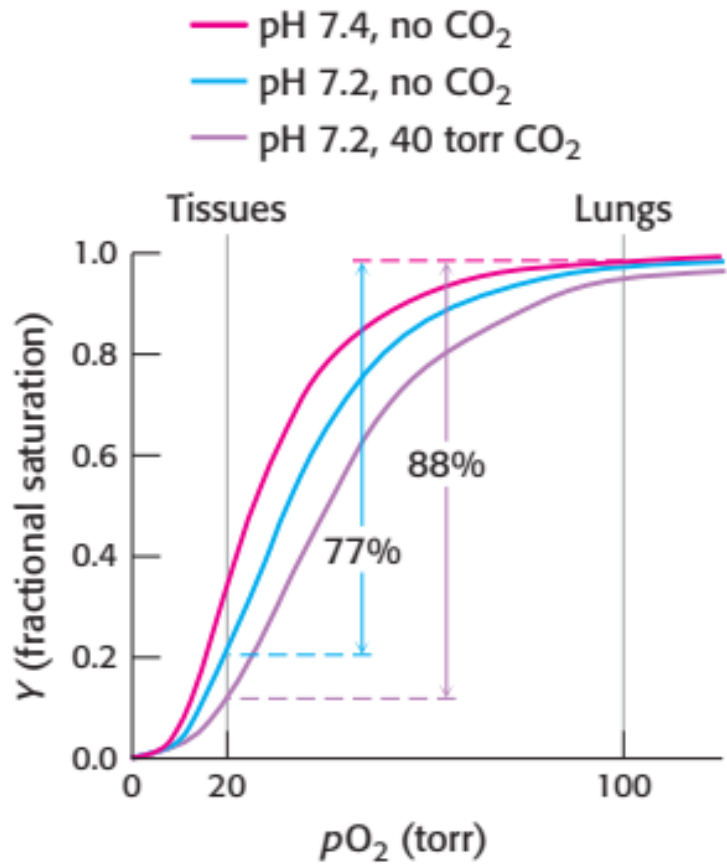
Efeito Bohr

pO<sub>2</sub> e pH mais baixos  
(tecidos)

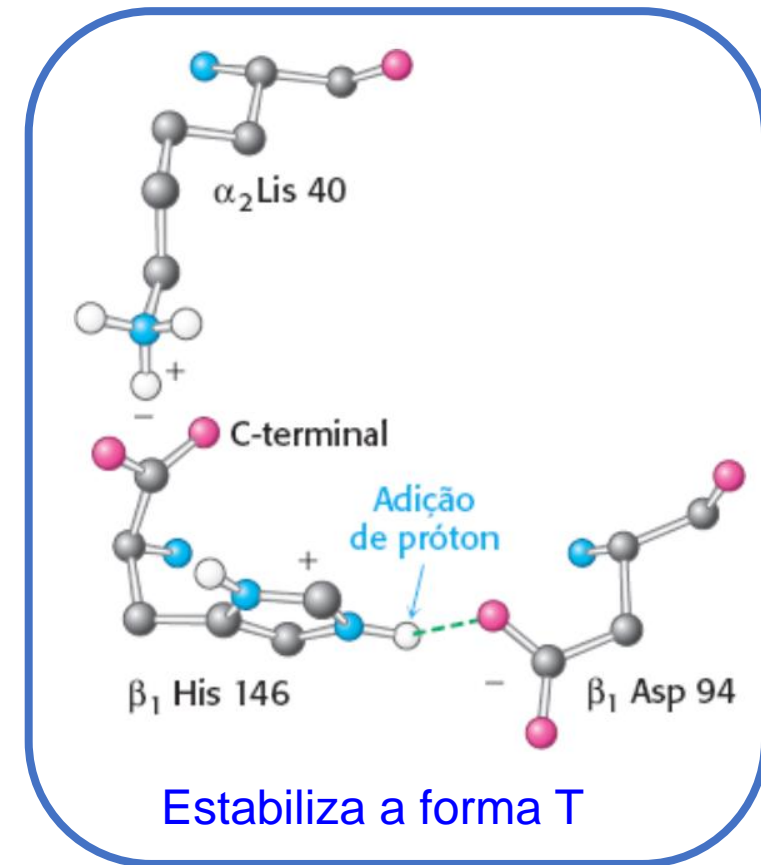
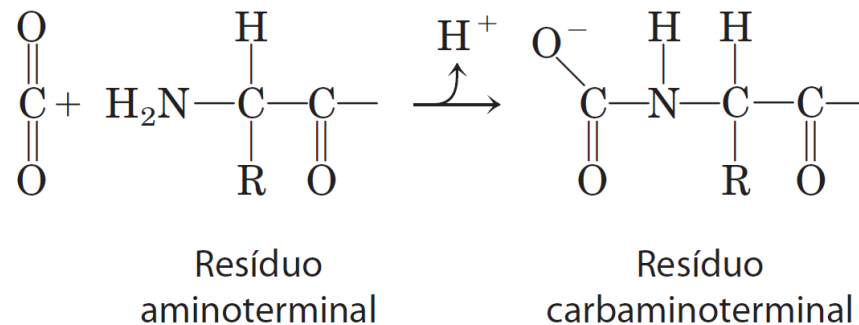


pO<sub>2</sub> e pH mais altos  
(pulmões)

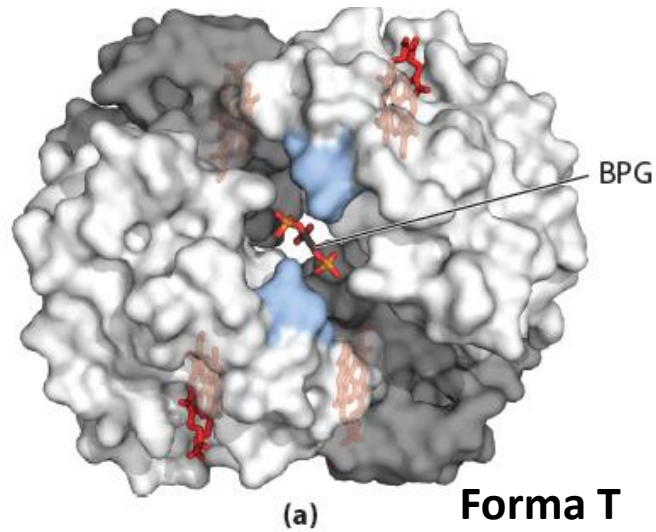




**CO<sub>2</sub> é transportado:**  
**90% na forma de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**  
**5% carbamino-hemoglobina**  
**5% dissolvido no sangue**



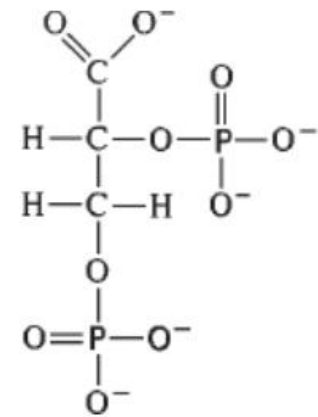
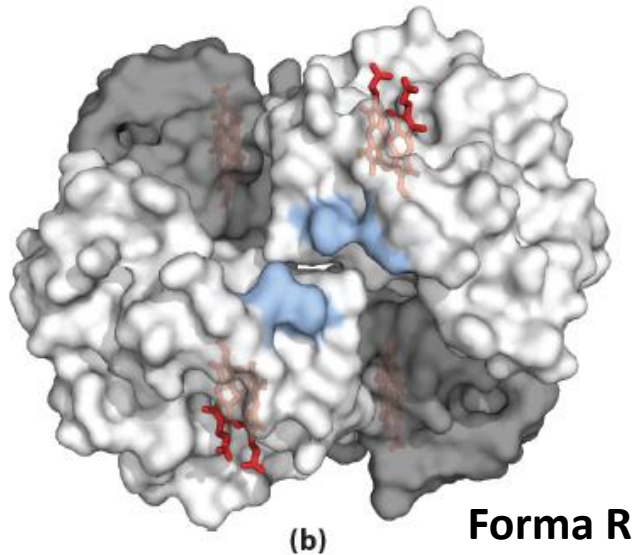
## A ligação do BPG estabiliza o estado T da hemoglobina



✓ Sítio de ligação da BPG → cavidade entre subunidades no estado T

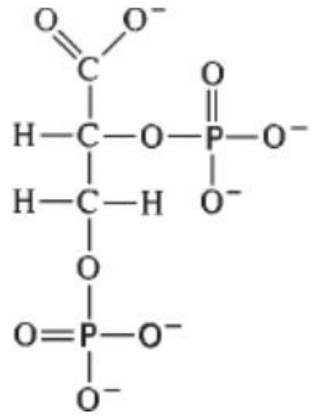
✓ Cavidade → revestida por aa com cargas positivas

✓ 1 BPG por tetrâmero



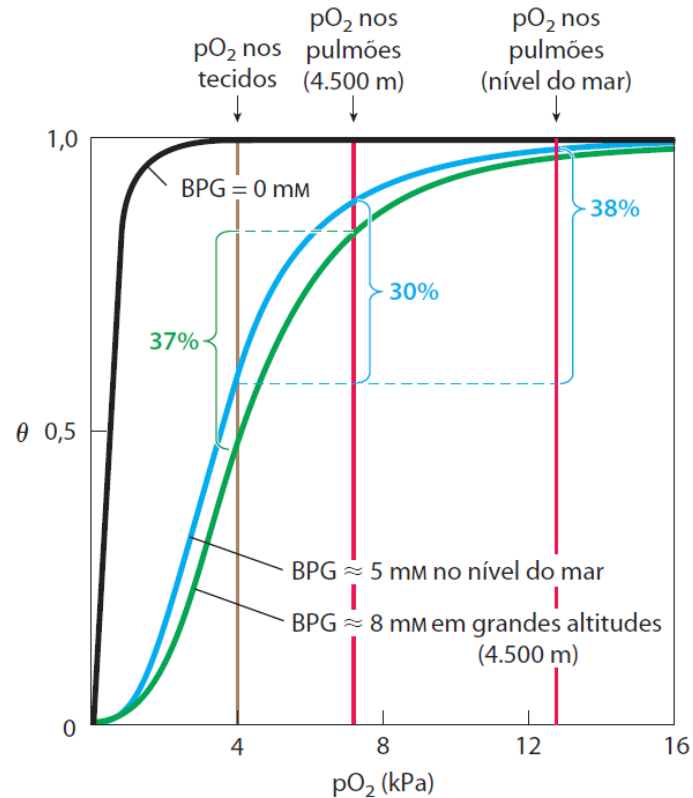
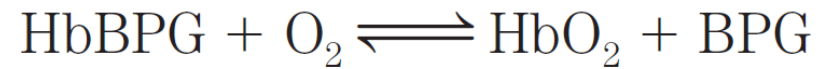
2,3-bisfosfoglicerato (BPG)

## 2,3-bisfosfoglicerato (BPG) diminui a afinidade da hemoglobina por O<sub>2</sub>

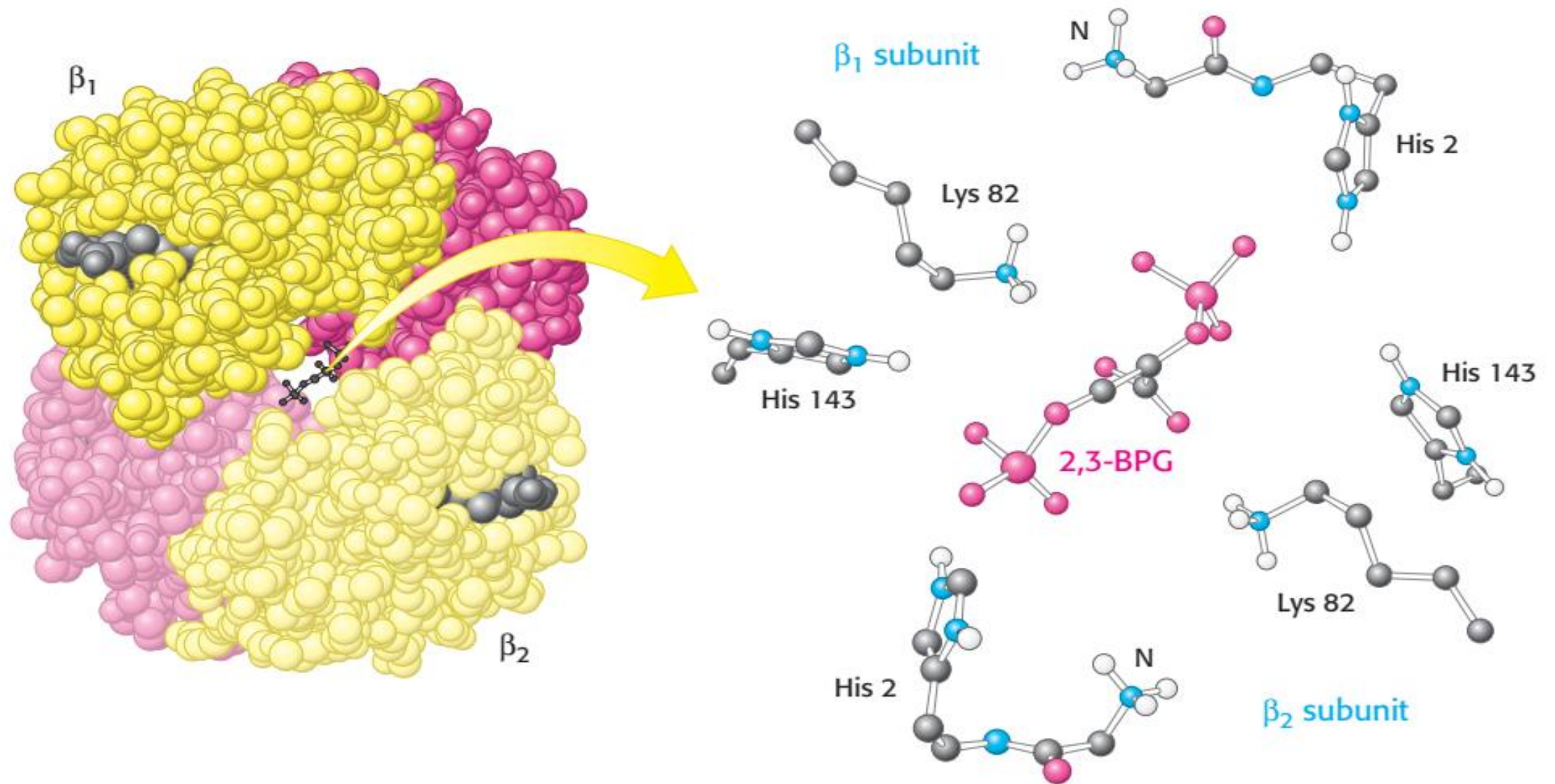


✓ BPG está presente em concentrações relativamente altas em eritrócitos

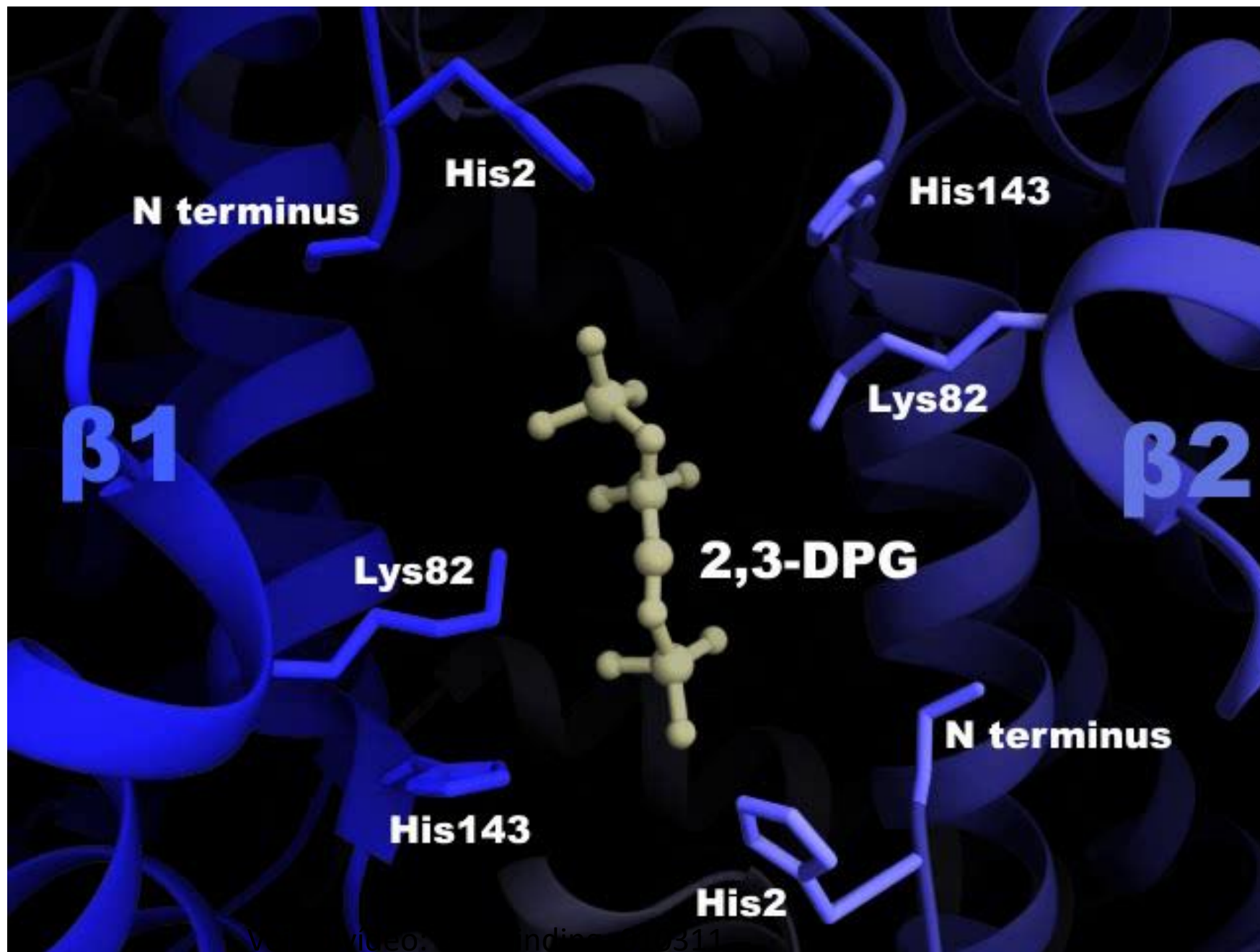
✓ BPG reduz a **afinidade entre oxigênio e hemoglobina**

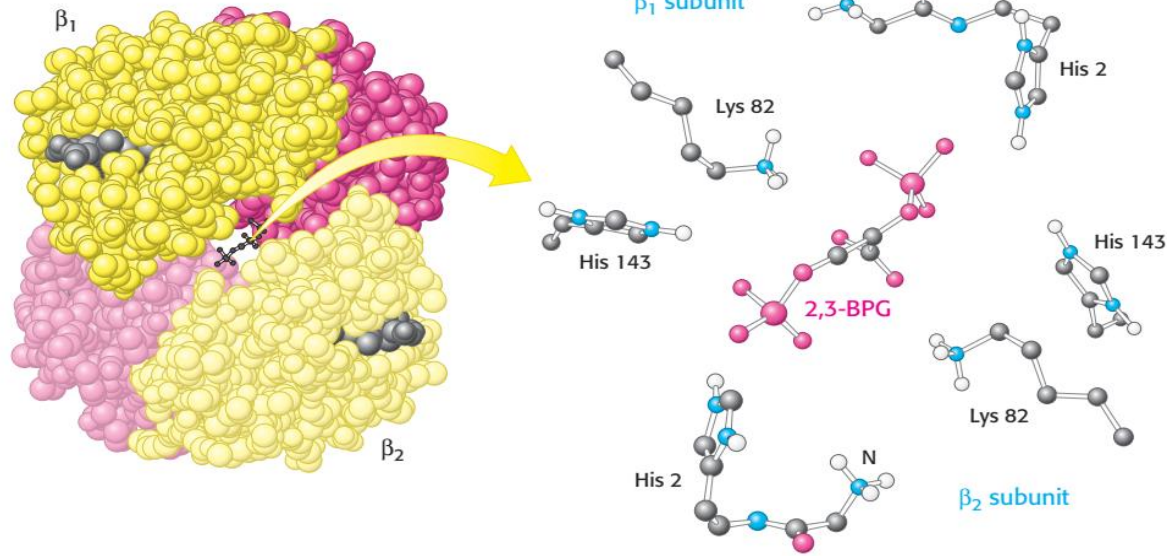


Importante adaptação fisiológica a baixas concentrações de O<sub>2</sub> nas grandes altitudes

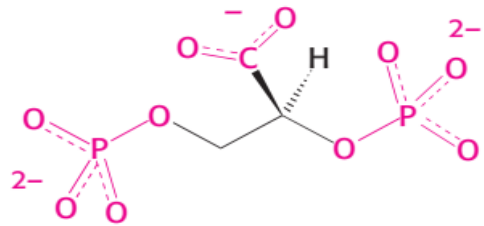
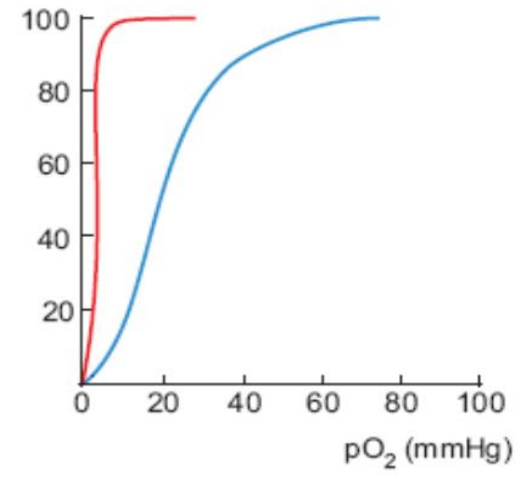




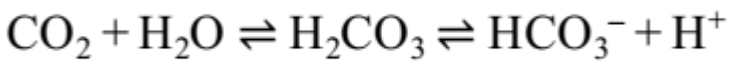
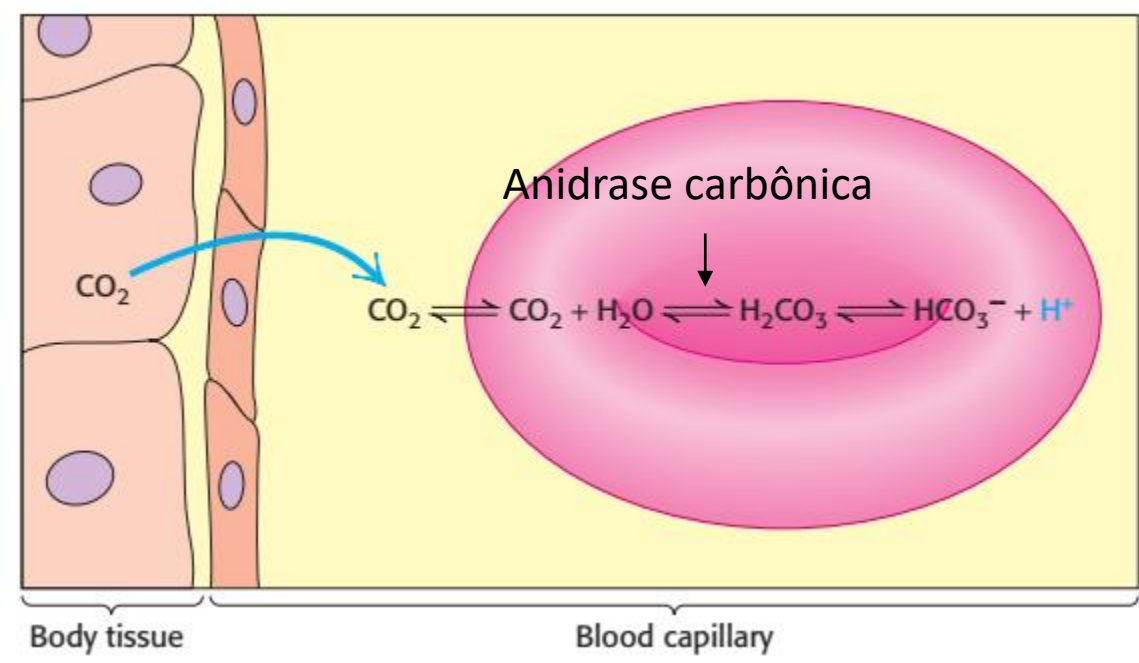




Saturação  
com oxigênio  
(%)



**CO<sub>2</sub> é transportado:**  
**90% na forma de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>**  
**5% carbamino-hemoglobina**  
**5% dissolvido no sangue**



$$K_{eq} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[CO_2]}$$

$$K_{eq} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{0,03 \cdot pCO_2}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \cdot pCO_2}$$

