

Hemoglobinas

Estruturas bioquímicas e propriedades



Raquel Caroline Rodrigues Renato Massaharu Hassunuma Patrícia Carvalho Garcia Sandra Heloísa Nunes Messias





Hemoglobinas

Estruturas bioquímicas e propriedades

1ª Edição 2020 Bauru/SP



Raquel Caroline Rodrigues Renato Massaharu Hassunuma Patrícia Carvalho Garcia Sandra Heloísa Nunes Messias



© Renato Massaharu Hassunuma.

Conselho Editorial PROFA. DRA. DANIELA PEREIRA CATANZARO Doutora em Ciências, área de concentração: Biologia Oral pela Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB) - Universidade de São Paulo (USP)

PROFA. DRA. MICHELE JANEGITZ ACORCI-VALÉRIO Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru

Capa e Design Renato Massaharu Hassunuma

Crédito da figura da capa e contracapa

Figura desenvolvida no software UCSF Chimera, alpha version 1.14, a partir do arquivo 2hhb.pdb referente à hemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 1,74Å.

CIP - Brasil. Catalogação na Publicação

R6961h

Hemoglobinas: estrutura bioquímica e propriedades / Raquel Caroline Rodrigues, Renato Massaharu Hassunuma, Patrícia Carvalho Garcia e Sandra Heloísa Nunes Messias. - Bauru: Canal6, 2020. Inclui bibliografia 44 f. : il. color. ISBN 978-65-86030-11-2

1. Hemoglobinas. 2. Heme. 3. Bioquímica. I. Rodrigues, Raquel Caroline. II. Hassunuma, Renato Massaharu. III. Garcia, Patrícia Carvalho. IV. Messias, Sandra Heloísa Nunes. V. Título

CDU: 547.963.4

Agradecimentos

- Agradecemos o Prof. Aziz Kalaf Filho, Diretor da Universidade Paulista – UNIP, campus Bauru e Prof. Dr. Paschoal Laércio Armonia, Diretor do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista – UNIP pelo apoio no desenvolvimento deste livro e em projetos do Curso de Biomedicina da UNIP – Bauru:
- Agradecemos a Profa. Dra. Daniela Pereira Catanzaro e Profa. Dra. Michele Janegitz Acorci-Valério, por suas valiosas considerações neste livro:

Raquel Caroline Rodrigues, Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma, Profa. Dra. Patrícia Carvalho Garcia e Profa. Dra. Sandra Heloísa Nunes Messias

Sumário

1. Grupo pirrol	5
2. Grupo porfirina	6
3. Grupo heme	7
4. Hemoglobina	8
5. Ligação com oxigênio	13
6. Ligação cooperativa do oxigênio	15
7. Efeito Bohr	17
8. Ligação com 2,3-bisfosfoglicerato	19
9. Ligação com monóxido de carbono	23
10. Ligação com óxido nítrico	25
11. Ligação com monossacarídeos	27
12. Hemoglobina fetal	29
13. Hemoglobina S	31
Bibliografia e sugestões de leitura	34
Anexo 1 – padrão de cores	38
Anexo 2 – scripts	40

1. Grupo pirrol

O grupo pirrol corresponde a um anel orgânico heterocíclico, cuja fórmula é C_4H_4NH (Pyrrole, 2019). A estrutura deste grupo está apresentada na figura 1.

Figura 1 - Estrutura química do grupo pirrol



Fonte: File:Pyrrole-2D-numbered.svg [Internet]. 2010 sep 01 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pyrrole-2D-numbered.svg.

2. Grupo porfirina

O grupo porfirina corresponde a um macrociclo orgânico heterocíclico, composto por quatro subunidades pirrol ligadas pelo carbonos alfa por meio de grupos metino (=CH-) (Porphyrin, 2019). A estrutura deste grupo está apresentada na figura 2.

Figura 2 – Estrutura química do grupo porfirina



Fonte: Mižoch L. File:Porphyrin.svg [Internet]. 2006 aug 04 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Porphyrin.svg. Imagem registrada como domínio público.

3. Grupo heme

O grupo heme é um complexo formado pela protoporfirina IX $(C_{34}H_{32}FeN_4O_4)$ e um íon de ferro no estado ferroso (Fe^{+2}) . O átomo de ferro está ligado ao centro do grupo heme a quatro átomos de nitrogênios. O íon ferro pode formar ainda duas interações adicionais, uma de cada lado do plano do anel porfírico (Helmkamp, 2010; Nelson, Cox, 2014).

O grupo heme forma uma estrutura planar, cujas duplas ligações conjugadas absorvem a luz visível e conferem a cor vermelha ao grupamento (Kennelly, Rodwell, 2017).

A estrutura deste grupo está apresentada na figura 3. Na figura 4, são observados os quatros grupos heme da molécula de hemoglobina no modelo de bolas e varetas e no padrão de cores CPK do software RasMol.

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 2hhb.pdb referente à hemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 1,74Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.

Vale ressaltar que no script desenvolvido não são observados os átomos de hidrogênio. Mais informações sobre o padrão de cores CPK encontram-se no anexo 1. O script desenvolvido para esta figura está apresentado no anexo.2

Figura 4 – Estrutura química do grupo heme



Fonte: File:Heme b.svg [Internet]. 2010 aug 03 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heme_b.svg. Imagem registrada como domínio público.



Figura 4 – Grupos heme da molécula de hemoglobina

4. Hemoglobina

A hemoglobina possui como funções principais: o transporte do oxigênio e desempenhar uma função tampão no sangue. Está presente em grande quantidade nas hemácias (270 milhões de moléculas por eritrócito), correspondendo a cerca de um terço de seu peso (Marzzoco, Torres, 2017).

No sangue arterial, que passa dos pulmões, pelo coração até os tecidos, a hemoglobina encontra-se aproximadamente 96% saturada pelo oxigênio. Já no sangue venoso, a saturação diminui para 64% (Nelson, Cox, 2014).

A hemoglobina é uma proteína globosa com diâmetro aproximado de 5,5 nm (Nelson, Cox, 2014). A hemoglobina A (HbA), também conhecida como hemoglobina adulta normal, corresponde a 95% da hemoglobina presente em indivíduos adultos. Está composta por quatro cadeias proteicas, representadas por $\alpha 2\beta 2$, que correspondem a duas cadeias alfa (com 141 resíduos de aminoácidos) e duas cadeias beta (com 146 resíduos de aminoácidos). O tetrâmero da hemoglobina é formado pela associação de dois dímeros idênticos ($\alpha\beta$)1 e ($\alpha\beta$)2. (Campbell, Farrell, 2017; Harvey, Ferrier, 2012; Fermi, Perutz, Shaanan, Fourme, 1984; Marzzoco, Torres, 2017; Nelson, Cox, 2014).

Cada cadeia possui um grupo heme contendo um átomo de ferro. O oxigênio se liga de forma reversível a estes átomos de ferro e é transportado através do sangue (Hemoglobin, 2019; Hassunuma, Souza, 2016).

Na figura 5, as cadeias da hemoglobina são representadas no modo Cartoons: cadeia α A em amarelo matiz (yellowtint), cadeia α C em azul matiz (bluetint), cadeia β B em rosa matiz (pinktint) e a cadeia β D em verde matiz (greentint). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (wireframe 40 e spacefill 120) no padrão de cores CPK. Mais informações sobre o padrão de cores do Comando Colours encontram-se no anexo 1. Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 2hhb.pdb referente à hemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 1,74Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.



Figura 5 – Organização tetramérica da hemoglobina

5. Ligação com oxigênio

As moléculas de oxigênio se ligam à hemoglobina por meio do átomo de ferro do grupamento heme. Cada molécula de hemoglobina pode se ligar a até quatro moléculas de O_2 , sendo denominada oxiemoglobina. Por outro lado, a molécula de hemoglobina sem nenhuma ligação com oxigênio é denominada desoxiemoglobina. A ligação com oxigênio altera a cor da hemoglobina que passa de azul (sangue venoso) a vermelho (sangue arterial) (Marzzoco, Torres, 2017).

Na figura 6, a cadeia α A está representada em amarelo matiz (*yellowtint*) e a cadeia β B está em rosa matiz (*pinktint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) no padrão de cores CPK. Duas moléculas de oxigênio e dois átomos de ferro encontram-se destacados como esferas maiores vermelhas (*red*) e dourado (*gold*), respectivamente.

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 2hhb.pdb referente à oxiemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,1Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.



Figura 6 – Ligação com oxigênio

6. Ligação cooperativa do oxigênio

Na hemoglobina, ocorre um fenômeno denominado ligação cooperativa, a qual significa que quando uma molécula de oxigênio se liga à hemoglobina, fica mais fácil da próxima se ligar (Campbell, Farrell, 2017; Fermi, Perutz, Shaanan, Fourme, 1984; Harvey, Ferrier, 2012; Kennelly, Rodwell, 2017; Marzzoco, Torres, 2017).

Este fenômeno permite que a hemoglobina capte uma maior quantidade de oxigênio nos pulmões e também favorece a liberação da molécula de oxigênio nos tecidos (Kennelly, Rodwell, 2017)

A ligação cooperativa ocorre devido a mudanças conformacionais da molécula, que são denominadas: estado R (forma relaxada) e T (forma tensa) da hemoglobina. Embora a molécula de oxigênio possa se ligar à hemoglobina nas duas conformações, no estado R, o grupo heme possui alta afinidade pela molécula de oxigênio. À medida que as moléculas de oxigênio vão se ligando, a hemoglobina passa para o estado T (tenso), onde os grupos heme possuem menor afinidade pelo oxigênio (Harvey, Ferrier, 2012; Hemoglobina, 2019; Kennelly, Rodwell, 2017; Nelson, Cox, 2014).

Na figura 7, é observada a mudança na conformação das cadeias alfa da hemoglobina no estado R (em azul) para o estado T (em vermelho), utilizando respectivamente os arquivos PDB 1si4.pbd (referente à hemoglobina A humana no estado R) e 1gzx.pdb (referente à hemoglobina humana no estado T com as 4 moléculas de oxigênio ligada aos quatro grupos heme). Esta figura foi obtida utilizando-se o software TM-align.





Fonte: Autores, 2019.

7. Efeito Bohr

A afinidade do oxigênio pela hemoglobina depende do pH. Isso ocorre porque a hemoglobina pode ligar-se tanto à molécula de oxigênio quanto ao íon hidrogênio, porém com afinidade inversa (Porém, é importante ressaltar que o O_2 e o H⁺ não se ligam ao mesmo local da molécula de hemoglobina). Assim sendo, quanto menor for o pH, maior será a concentração de íons hidrogênio e menor será a porcentagem de moléculas de oxigênio ligada à hemoglobina. Por outro lado, quanto maior for o pH, menor será a concentração de íons hidrogênio e maior será a porcentagem de moléculas de oxigênio ligada à hemoglobina. Vale ressaltar que nas áreas onde a concentração de dióxido de carbono é maior, menor é o pH. Desta forma, nas áreas onde a concentração de gás carbônico é maior (por exemplo, no músculo metabolicamente ativo), o pH é menor e a afinidade da molécula de oxigênio pela hemoglobina também será menor. Nas áreas onde a concentração de CO₂ é menor (por exemplo, nos pulmões), o pH é mais elevado e a afinidade do O2 pela hemoglobina também é aumentada. O efeito do pH e da pressão parcial de CO2 sobre a afinidade entre oxigênio e a hemoglobina é denominado efeito Bohr (Campbell, Farrell, 2017; Harvey, Ferrier, 2012; Marzzoco, Torres, 2017; Nelson, Cox, 2014).

Na figura 8, é apresentado o efeito do pH sobre a saturação de hemoglobina com oxigênio.



Figura 8 – Efeito Bohr

Fonte: Autores, 2019. Modificado de: Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. Capítulo 3. Hemoglobina - Transporte de oxigênio e tamponamento do plasma; p. 34-44.

8. Ligação com 2,3-bisfosfoglicerato

O 2,3-bisfosfoglicerato $(C_3H_8O_{10}P_2)$ (BPG) é um composto produzido a partir do 1.3-bisfosfoglicerato, um produto intermediário da glicólise. Seu nível aumenta em condições de hipóxia aumentada: em casos de comprometimento do sistema cardiorrespiratório, estado anêmico, altas altitudes. entre outros. Nestas situacões. BPG se liga à desoxiemoglobina, mantém a molécula no estado T (tenso), diminuindo a afinidade dos grupos heme pelo oxigênio. Com isso, ocorre um aumento da disponibilidade do O_2 para as células (Dominiczak, 2010; Harvey, Ferrier, 2012; Kennelly, Rodwell, 2017; Marzzoco, Torres, 2017; Nelson, Cox, 2014).

Na figura 9, observa-se a estrutura molecular do BPG. Na figura 10, é apresentado um gráfico mostrando o efeito do BPG sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Na figura 11, são observadas: cadeia α A está representada em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α C em azul matiz (*bluetint*), cadeia β B em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia β D em verde matiz (*greentint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*) e o BPG no modo CPK.

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 1b86.pdb referente à desoxiemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,5Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.

Figura 9 – Estrutura química do 2,3-bisfosfoglicerato



Fonte: File:2,3-Bisphosphoglycerate.svg [Internet]. 2007 feb 06 [acesso 2019 nov 18]. Disponível em: https://it.wikipedia.org/wiki/File:2,3-Bisphosphoglycerate.svg. Imagem registrada como domínio público.

Figura 10 - Efeito do BPG sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio



Fonte: Autores, 2019. Modificado de: Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. Capítulo 3. Hemoglobina - Transporte de oxigênio e tamponamento do plasma; p. 34-44.



Figura 11 - Interação do BPG com a hemoglobina

9. Ligação com monóxido de carbono

O monóxido de carbono (CO) liga-se de forma estável à hemoglobina, formando a carboxiemoglobina (COHb ou HbCO). Vale ressaltar que o termo carboxiemoglobina não deve ser confundido com a carbaminoemoglobina, que corresponde ao complexo formado pela ligação do dióxido de carbono com a hemoglobina. Devido à formação de um complexo estável com a hemoglobina, o CO dificulta a ligação da proteína com o oxigênio, o que pode provocar intoxicações (Carboxyhemoglobin, 2019; Nelson, Cox, 2014).

A afinidade do CO pela hemoglobina é aproximadamente 220 a 250 vezes maior que pelo oxigênio. Assim sendo, mesmo em concentrações baixas, o CO é capaz de causar toxicidade (Harvey, Ferrier, 2012; Nelson, Cox, 2014).

Na figura 12, são observadas: cadeia α A representada em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α C em azul matiz (*bluetint*), cadeia β B em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia β D em verde matiz (*greentint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*) e o CO como esferas maiores (representadas no modo spacefill 200 e colour CPK).

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 1mko.pdb referente à carboxiemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,18Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.

Figura 12 – Carboxiemoglobina



10. Ligação com óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é um gás que está envolvido nos processos de relaxamento vascular e proteção do vaso sanguíneo. Desempenha papel como mensageiro em diversos processos celulares. Também é um importante mediador citotóxico de células imunes efetoras ativadas, sendo capaz de destruir diferentes tipos de antígenos e células tumorais. Por outro lado, também possui efeito tóxico, especialmente em situações de estresse oxidativo, geração de intermediários do oxigênio e deficiência do sistema antioxidante. (Dusse, Vieira, Carvalho, 2003; Flora Filho, Zilberstein, 2000).

O NO reduz a afinidade da hemoglobina com o oxigênio, por meio de dois mecanismos diferentes: 1) o NO pode-se ligar ao grupamento heme da hemoglobina, formando a nitrosilemoglobina (NOHb) ou 2) favorecendo a conversão da hemoglobina em metaemoglobina (MetHb) na qual o íon ferro no grupo hemo está no estado Fe^{3+} e não no Fe^{2+} (encontrado normalmente na hemoglobina normal). Neste estado, o íon ferro não é capaz de ligar-se ao oxigênio (Dusse, Vieira, Carvalho, 2003; Meta-hemoglobina, 2019).

Vale ressaltar que a MetHb, pode decorrer também de mutações da hemoglobina ou pela ação de drogas (anestésicos locais com a benzocaína), poluentes ambientais (fertilizantes como os nitratos) e produtos industriais (corantes como a anilina) (Marzzoco, Torres, 2017).

Na figura 13, são observadas: cadeia α A representada em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α C em azul matiz (*bluetint*), cadeia β B em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia β D em verde matiz (*greentint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*) e o NO como esferas maiores (representadas no modo spacefill 200 e colour CPK).

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 1buw.pdb referente à nitrosilemoglobina humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 1,9Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.

Figura 13 – Nitrosilemoglobina



11. Ligação com monossacarídeos

Monossacarídeos como a glicose, galactose e frutose podem se ligar à hemoglobina formando a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), por meio de uma reação espontânea não enzimática. Seu aumento é observado em condições de hiperglicemia prolongada. Desta forma, o nível de HbA_{1c} reflete a concentração média de glicose no sangue durante as 6 a 8 semanas anteriores. Por este motivo, a análise bioquímica da HbA_{1c} pode ser importante no diagnóstico e tratamento de doenças como o diabetes melito (Dominiczak, 2010; Glycated, 2019; Kennelly, Rodwell, 2017; Marzzoco, Torres, 2017).

Em relação à abreviatura, HbA refere-se à hemoglobina do tipo A e 1c refere-se à fração em que é encontrada esta hemoglobina na separação de proteínas por técnicas de cromatografia de trocas iônicas (Glycated, 2019).

Na figura 14, são observadas: cadeia α A representada em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α C em azul matiz (*bluetint*), cadeia β B em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia β D em verde matiz (*greentint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*). Duas moléculas de glicose são observadas como esferas maiores (representadas no modo spacefill 200 e colour CPK). Note que as moléculas de glicose não se ligam ao átomo de ferro do grupo heme.

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 3b75.pdb referente à hemoglobina glicada humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,3Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.

Figura 14 – Hemoglobina glicada



12. Hemoglobina fetal

A hemoglobina fetal (HbF) está presente nos últimos sete meses de vida intraembrionária, sendo substituída gradualmente nos primeiros seis meses pela HbA (Fetal, 2019). Corresponde a menos de 1% da hemoglobina total em adultos (Dominiczak, 2010; Ross, 2008).

A diferença em relação à HbA, é que as cadeias beta são substituídas pelas cadeias gama, formando uma estrutura tetramérica $\alpha_2\gamma_2$. A HbF possui maior afinidade pelo oxigênio que a HbA, favorecendo a captação de oxigênio pelo feto (Campbell, Farrell, 2017; Marzzoco, Torres, 2017). Um outro fator que aumenta a afinidade da HbF pelo oxigênio, é o fato dela se ligar menos fortemente ao BPG que a HbA (Campbell, Farrell, 2017; Dominiczak, 2010).

Na figura 15, são observadas: cadeia α A representada em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α B em azul matiz (*bluetint*), cadeia γ G em laranja avermelhado (*redorange*) e a cadeia γ H em verde (*green*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*).

Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 1fdh.pdb referente à hemoglobina fetal humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,5Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.





13. Hemoglobina S

Na hemoglobina S ou falciforme (HbS) ocorre a substituição da base nitrogenada timina (T) por adenina (A) do 6° resíduo de aminoácido da cadeia β . Esta mutação resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina. A alteração deste aminoácido leva à formação de uma região hidrofóbica "adesiva". que causa a polimerização da hemoglobina S e a formação de polímeros fibrosos. O acúmulo destes polímeros resultam na mudança na conformação das hemácias, que assumem um formato de foice (figura 16), caracterizando a anemia falciforme (Anemia, 2019; Dominiczak, 2010; Harvey, Ferrier, 2012; Kennelly, Rodwell, 2017, Nelson, Cox, 2014; Voet, Voet, 2013). A estrutura da molécula de hemoglobina S é representada por $\alpha_2\beta_2^{S}$ (Kennelly, Rodwell, 2017).

A frequência do gene HbS é relativamente alta, chegando a 40% em algumas regiões da África. Uma fato bastante interessante é que pacientes heterozigotos portadores do gene mutado são resistentes à infecção à malária (Campbell, Farrell, 2017; Marzzoco, Torres, 2017).

Na figura 17, são observadas: cadeias α A e E representadas em amarelo matiz (*yellowtint*), cadeia α C e G em azul matiz (*bluetint*), cadeia β B e F em rosa matiz (*pinktint*) e a cadeia β D e H em verde matiz (*greentint*). Os grupos heme de cada cadeia estão representados no modelo de bolas e varetas (*wireframe* 40 e *spacefill* 120) em vermelho (*red*). Os resíduos mutantes de valina 6 estão representados como esferas maiores azuis (modo *spacefill* e *colour blue*). No centro da figura, a valina 6 da cadeia β H destacada em magenta (*colour magenta*).

Este aminoácido está diretamente relaciona à polimerização das moléculas de hemoglobina. Esta figura foi desenvolvida a partir do arquivo 2hbs.pdb referente à hemoglobina S humana (*Homo sapiens*) determinada por técnica de difração de raios-X em resolução de 2,05Å, sendo utilizado o software RasMol 2.7.5.2.. O script desenvolvido para esta figura encontra-se no anexo 2.

Figura 16 – Hemácia falciforme



Fonte: George J, Sinclair B. Sickle Cell Foundation of Georgia. This digitallycolorized scanning electron micrograph (SEM) revealed some of the ultrastructural morphology of a sickle cell red blood cell [Internet]. 2012 oct 30 [acesso 2019 dez 06]. Disponível em:

http://www.publicdomainfiles.com/show_file.php?id=13515800411330. Imagem registrada como domínio público.





Bibliografia e sugestões de leitura

- Anemia falciforme [Internet]. 2019 mar 26 [acesso 2019 nov 26]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Anemia_falciforme.
- Campbell MK, Farrell SO. Bioquímica. 2ª ed. São Paulo: Cengage Learning; 2017. Capítulo 4. A estrutura tridimensional de proteínas; p. 75-104.
- Carboxyhemoglobin [Internet]. 2019 set 07 [acesso 2019 nov 26]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Carboxyhemoglobin.
- Chan NL, Rogers PH, Arnone A. Crystal structure of the S-nitroso form of liganded human hemoglobin. Biochemistry [Internet]. 1998 nov 24 [acesso 2019 nov 26];37(47):16459-64. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi9816711.
- Dominiczak MH. Homeostase da glicose e metabolismo energético. In: Baynes JW, Dominiczak MH. Bioquímica médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 265-90.
- Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho MG. Revisão sobre óxido nítrico. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2003 [acesso 2019 nov 26];39(4):343-50. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000400012&lng=en.
- Fermi G, Perutz MF, Shaanan B, Fourme R. The crystal structure of human deoxyhaemoglobin at 1.74 A resolution. J Mol Biol [Internet]. 1984 may [acesso em: 2019 nov 14];175(2):159-74. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002228368490472 8.
- Fetal hemoglobin [Internet]. 2019 out 01 [acesso 2019 nov 26]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Fetal_hemoglobin.

- Flora Filho R, Zilberstein B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2000 sep [acesso 2019 nov 26];46(3):265-71. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230200000300012&lng=en.
- Frier JA, Perutz MF. Structure of human foetal deoxyhaemoglobin. J Mol Biol [Internet]. 1977 May 5 [acesso 2019 nov 26];112(1):97-112. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283677801 587?via%3Dihub
- Glycated hemoglobin [Internet]. 2019 nov 24 [acesso 2019 nov 26]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Glycated_hemoglobin.
- Harrington DJ1, Adachi K, Royer WE Jr. The high resolution crystal structure of deoxyhemoglobin S. J Mol Biol [Internet]. 1997 Sep 26 [acesso 2016 nov 26];272(3):398-407. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283697912 535?via%3Dihub
- Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica ilustrada. 5^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. Capítulo 3, Proteínas globulares; p. 25-42.
- Hassunuma RM, Souza AR. Desenvolvimento de scripts em software de simulação computacional para visualização de biomoléculas. 1ª ed. São Paulo: Cultura Acadêmica; 2016 [acesso 2019 nov 14]. Capítulo 13, Estrutura quaternária de proteínas; p. 209-12. Disponível em: http://www.culturaacademica.com.br/catalogo/desenvolvimento-descripts-em-software-de-simulacao-computacional-para-visualizacaode-biomoleculas/.

- Helmkamp GM. Transporte de oxigênio. In: Baynes JW, Dominiczak
 MH. Bioquímica médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 43-57.
- Hemoglobin [Internet]. 2019 set 20 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin.
- Hemoglobina [Internet]. 2019 out 07 [acesso 2019 nov 17]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Hemoglobina.
- Kennelly PJ, Rodwell VW. Proteínas: mioglobina e hemoglobina. In: Rodwell VW et al. Bioquímica ilustrada de Harper. 30^a ed. Porto Alegre: AMGH; 2017. p. 51-9.
- Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. Capítulo 3. Hemoglobina - Transporte de oxigênio e tamponamento do plasma; p. 34-44.
- Meta-hemoglobina [Internet]. 2019 mai 05 [acesso 2019 nov 26]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Meta-hemoglobina.
- Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Capítulo 5, Função proteica; p. 157-87.
- Porphyrin [Internet]. 2019 out 24 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Porphyrin.
- Pyrrole [Internet]. 2019 jul 19 [acesso 2019 nov 13]. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrrole.

- Richard V, Dodson GG, Mauguen Y. Human deoxyhaemoglobin-2,3diphosphoglycerate complex low-salt structure at 2.5 A resolution. J Mol Biol [Internet]. 1993 Sep 20 [acesso 2019 nov 18];233(2):270-4. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283683715 056?via%3Dihub.
- Ross MH. Histologia: texto e atlas. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. Capítulo 10. Sangue; p. 249-81.
- Safo MK, Abraham DJ. The enigma of the liganded hemoglobin end state: a novel quaternary structure of human carbonmonoxy hemoglobin. Biochemistry [Internet]. 2005 Jun 14 [acesso 2019 nov 26];44(23):8347-59. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi050412q.
- Voet D, Voet JG. Bioquímica. 4^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. Capítulo 10, Hemoglobina: função proteica no microcosmo; p. 323-58.
- Zhang Y, Skolnick J. TM-align: A protein structure alignment algorithm based on TM-score, Nucleic Acids Res [Internet]. 2005 apr 22 [acesso em 2019 nov 17];33(7):2302-9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1084323/.

Anexo 1 – Padrão de cores

СРК

O esquema de cores do Comando CPK é baseado nas cores de modelos de plástico desenvolvidos por Corey, Pauling e posteriormente implementado por Kultun. Algumas informações referentes a este padrão de cores estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Padrão de cores CPK

Elemento	Cor	Amostra	Valores RGB
Carbono	Cinza claro		[200,200,200]
Oxigênio	Vermelho		[240,0,0]
Hidrogênio	Branco		[255, 255, 255]
Nitrogênio	Azul celeste		[143,143,255]
Enxofre	Amarelo		[255,200,50]
Fósforo, Ferro e Bário	Laranja		[255,165,0]
Cloro, Boro	Verde		[0,255,0]
Bromo, Zinco, Cobre, Níquel	Marrom		[165,42,42]
Sódio	Azul		[0,0,255]
Magnésio	Verde folha		[34,139,34]
Cálcio, Manganês, Cromo, Alumínio, Titânio, Prata	Cinza escuro		[128,128,144]
Flúor, Silício, Ouro	Dourado		[218, 165, 32]
Iodo	Púrpura		[160, 32, 240]
Lítio	Vermelho tijolo		[178, 34, 34]
Hélio	Rosa		[255, 192, 203]
Demais átomos	Rosa profundo		[255,20,147]

Fonte: Adaptado de Bernstein HJ, Bernstein FC. Manual RasMol 2.7.5 [Internet]. 2009 jul 17 [Acesso em 2019 nov 14]. Disponível em: http://www.rasmol.org/software/RasMol_2.7.5_Manual.html.

Esquema de cores do Comando Colours

O esquema de cores do Comando Colours está apresentado no Quadro 2.

Cor	Comando para a cor	Amostra	Valores RGB
Amarelo	Yellow		[255,255,0]
Amarelo matiz	Yellowtint		[246,246,117]
Azul	Blue		[0,0,255]
Azul celeste	Skyblue		[58,144,255]
Azul matiz	Bluetint		[175,214,255]
Branco	White		[255,255,255]
Ciano	Cyan		[0,255,255]
Cinza	Grey		[125,125,125]
Laranja	Orange		[255,165,0]
Magenta	Magenta		[255,0,255]
Marrom	Brown		[175,117,89]
Ouro	Gold		[255,156,0]
Preto	Black		[0,0,0]
Púrpura	Purple		[160,32,240]
Rosa	Pink		[255,101,117]
Rosa matiz	Pinktint		[255,171,187]
Rosa quente	Hotpink		[255,0,101]
Verde	Green		[0,255,0]
Verde azulado	Greenblue		[46,139,87]
Verde mar	Seagreen		[0,250,109]
Verde matiz	Greentint		[152,255,179]
Vermelho	Red		[255,0,0]
Vermelho alaranjado	Redorange		[255,69,0]
Violeta	Violet		[238 130 238]

Quadro 2 - Padrão de cores do Comando Colours

Fonte: Adaptado de Bernstein HJ, Bernstein FC. Manual RasMol 2.7.5 [Internet]. 2009 jul 17 [Acesso em 2019 nov 14]. Disponível em: http://www.rasmol.org/software/RasMol_2.7.5_Manual.html.

Anexo 2 – Scripts

Estão apresentados a seguir os scripts desenvolvidos para as figuras mostradas no livro. As programações apresentadas foram elaboradas para o software RasMol 2.7.5.2.

Figura 4 – Grupo heme	Figura 6 – Ligação com oxigênio
load 2hhb.pdb	load 1hho.pdb
wireframe off	wireframe off
select hem	cartoon
spacefill 120	select *a
wireframe 40	colour yellowtint
rotate y 90	select *b
zoom 255	colour pinktint
	select hem
Figura 5 – Organização	wireframe 40
tetramérica da hemoglobina	spacefill 120
load 2hhb.pdb	colour cpk
wireframe off	select hem*a.fe
cartoon	spacefill 200
select *a	colour gold
colour yellow	select hem*b.fe
select *b	spacefill 200
colour gold	colour gold
select *c	select oxy
colour red	spacefill 200
select *d	colour red
colour hotpink	zoom 150
select hem	
wireframe 40	
spacefill 120	
colour cpk	
zoom 150	

Figura 11 - Interação do BPG com a hemoglobina load 1b86.pdb wireframe off cartoon select *a colour yellowtint select *b colour pinktint select *c colour bluetint select *d colour greentint select hem wireframe 40 spacefill 120 colour red select 701 wireframe 40 spacefill 120 colour cpk rotate y 80 zoom 150

Figura 12 - Carboxiemoglobina load 1mko.pdb wireframe off cartoon select *a colour yellowtint select *b colour pinktint select *c colour bluetint select *d colour greentint select hem wireframe 40 spacefill 120 colour red select cmo spacefill 200 colour cpk rotate z -5 zoom 150

Figura 13 -Nitrosilemoglobina load 1buw.pdb wireframe off cartoon select *a colour yellowtint select *b colour pinktint select *c colour bluetint select *d colour greentint select hem wireframe 40 spacefill 120 colour red select no spacefill 200 colour cpk rotate y 70 rotate z -10 zoom 150

Figura 14 - Hemoglobina glicada load 3b75.pdb wireframe off select *a cartoons colour yellowtint select *b cartoons colour pinktint select *c cartoons colour bluetint select *d cartoons colour greentint select hem*a, hem*b, hem*c, hem*d wireframe 40 spacefill 120 colour red select glc*c, glc*b spacefill 200 colour cpk rotate y -20 translate y 7 translate x 3 zoom 280

Figura 15 – Hemoglobina fetal load 1fdh.pdb wireframe off select *a cartoons colour yellowtint select *b cartoons colour bluetint select *g cartoons colour redorange select *h cartoons colour green select hem wireframe 40 spacefill 120 colour red zoom 150

Figura 16 – Hemoglobina S load 2hbs.pdb wireframe off select *a. *e cartoons colour yellowtint select *b, *f cartoons colour pinktint select *c, *g cartoons colour bluetint select *d, *h cartoons colour greentint select hem wireframe 40 spacefill 120 colour red select val6 spacefill 200 colour blue select val6h colour magenta zoom 130



Este livro apresenta um breve estudo bioquímico estrutural de alguns do principais tipos de hemoglobina, desenvolvido especialmente para alunos e professores de diferentes níveis de ensino.

Por meio de ilustrações desenvolvidas em softwares de simulação computacional de biomoléculas e textos explicativos, este livro fornece um material de consulta rápida sobre estas proteínas.



