



Hematologia

Síntese da Hemoglobina

Prof. Me. Yuri Albuquerque

Síntese da Hemoglobina



Função da hemoglobina

- Substância com peso molecular de 64.500 daltons.
- Sua molécula é um tetrâmero e cada subunidade compõem-se de uma cadeia polipeptídica, a globina, e um grupo prostético, o heme, um pigmento contendo ferro que se combina com oxigênio e confere a molécula sua capacidade de transportar oxigênio.
- Transporte de O_2 dos pulmões para os tecidos e parte do CO_2 e prótons dos tecidos para os pulmões

Síntese de Hemoglobina



Hemoglobina

A principal função dos eritrócitos é o transporte de O_2 aos tecidos e o retorno de dióxido de carbono (CO_2) dos tecidos aos pulmões. Para executar essa troca gasosa, os eritrócitos contêm uma proteína especializada, a **hemoglobina**.

Cada molécula de hemoglobina A (Hb A) normal do adulto, dominante no sangue depois dos 3 a 6 meses de idade, consiste em quatro cadeias polipeptídicas $\alpha_2\beta_2$, cada uma com seu próprio grupo heme.

Hemoglobinas normais no sangue adulto			
	Hb A	Hb F	Hb A ₂
Estrutura	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\delta_2$
Normal (%)	96-98	0,5-0,8	1,5-3,2

Síntese da Hemoglobina



Hemoglobina

Diferentes Níveis de Estrutura a Molécula da Hb

- **Estrutura Primária:** Sequência de aminoácidos na cadeia de globina, determinados pela ordem das bases nitrogenadas (A, C, T, G) no DNA.
- **Estrutura Secundária:** A sequência em que estes aminoácidos estão dispostos na cadeia de globina determina que ela assume uma conformação helicoidal (denominada α -hélice), que transforma aquilo que seria uma estrutura linear em uma espiral.
- **Estrutura Terciária:** Enovelamento da α -hélice formando uma estrutura globular, delimitando a bolsa do heme e deixando os aminoácidos polares na superfície.
- **Estrutura Quaternária:** Associação de um par de cadeias α -símiles e um par de cadeias β -símiles, formando um tetrâmero e delimitando uma cavidade central onde se aloja o 2,3 DPG.



Hemoglobina

Durante a eritropoese:

- **Início:** Proeritroblastos
- **Maior quantidade:** eritroblastos basófilos eritroblastos policromáticos eritroblastos ortocromáticos
- **Reticulócitos:** 10 - 20 %
- Hemácia madura – não há síntese
- Heme e globina → sintetizados separadamente



Hemoglobina

Principais fatores:

- **Eritropoetina:** atua no estímulo da eritropoese
Interleucina 3 (IL-3), e os hormônios tireoidianos e andrógenos, pelo seu efeito sobre o metabolismo.
- **Vitamina B12 e Folatos:** atua na síntese de DNA para produção de proeritroblastos e eritroblastos basófilos.
- **Ferro:** atua na síntese de Hb e na maturação dos eritrócitos

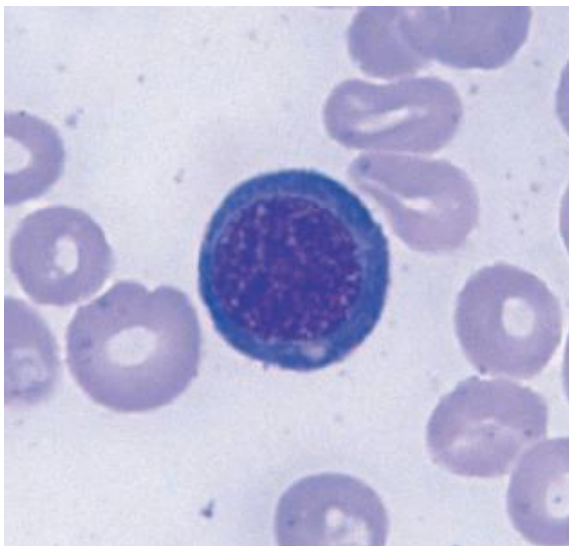
Síntese de Hemoglobina



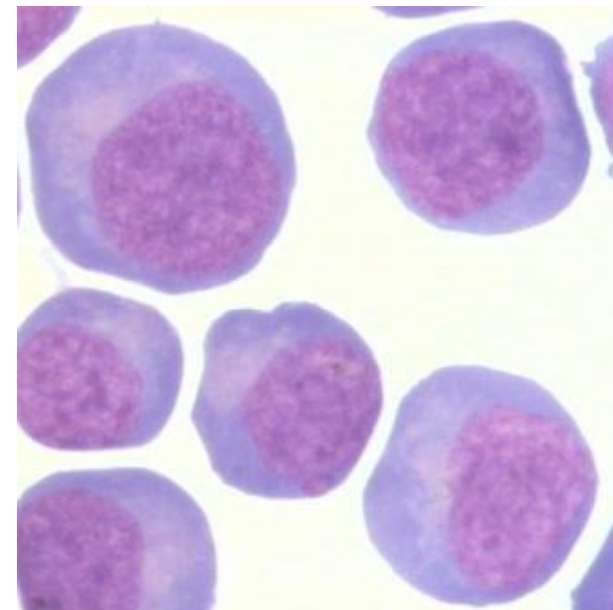
Hemoglobina

Eritroblasto basófilo

- **Núcleo:** cromatina começa a condensação
- **Relação:** N/C 6:1
- **Citoplasma:** mais azulado que estágio anterior, por isso o nome basófilo



Aspirado de MO



Síntese da Hemoglobina



Síntese da hemoglobina

Controle genético da Hb normal

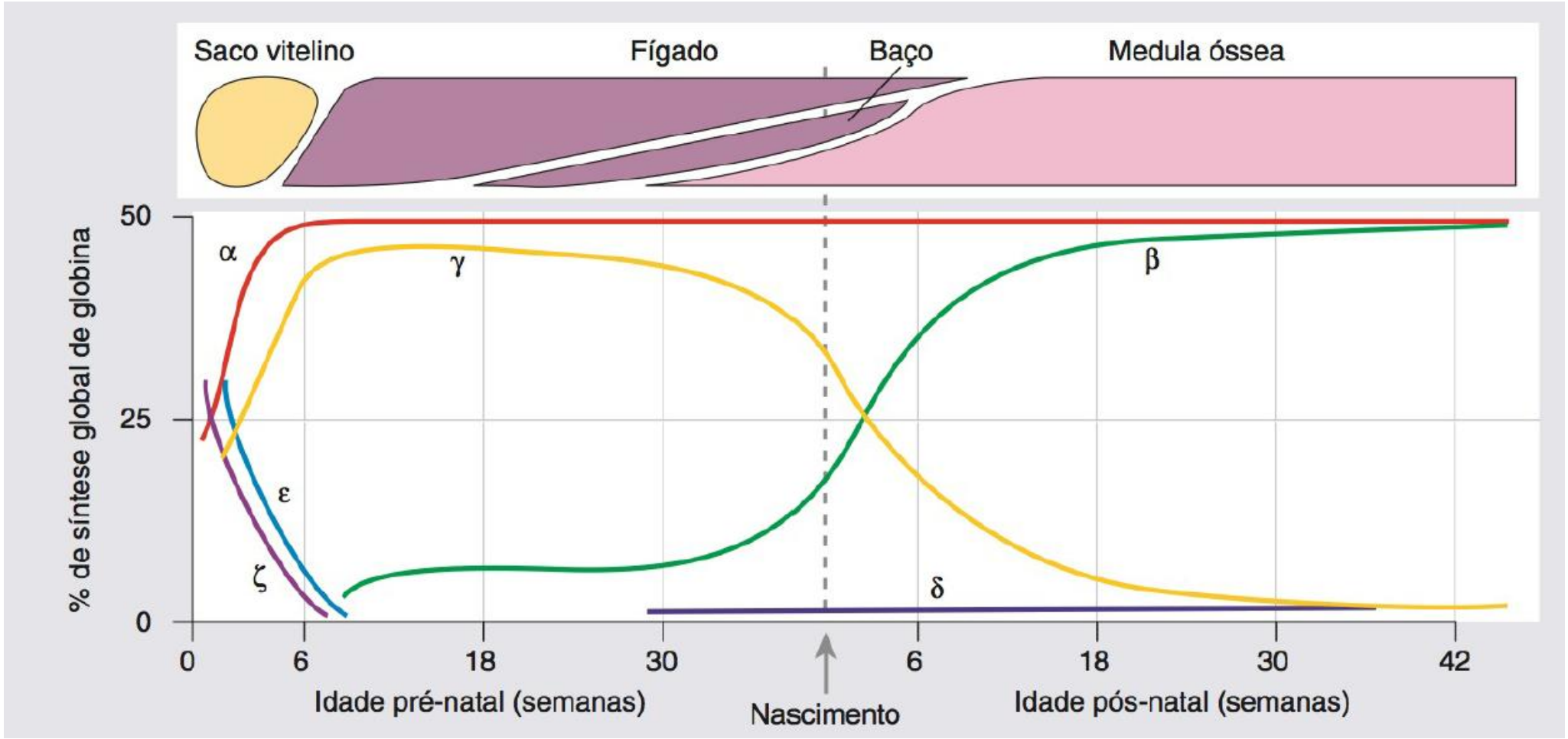
- As diferenças existentes entre as Hb sintetizadas durante o desenvolvimento do indivíduo servem para preencher as diferentes necessidades de oxigênio dessas diversas fases.
- No início da vida embrionária e durante a vida fetal, há tipos de Hb que desaparecem após o nascimento.
- Na espécie humana, as primeiras moléculas de Hb embrionárias são produzidas no saco vitelínico, precedendo o desenvolvimento da circulação sanguínea estabelecendo as trocas gasosas que são realizadas através da placenta.
- Entretanto, na maior parte da vida fetal, o feto obtém oxigênio através da circulação materna devido a íntima cooperação entre os vasos maternos fetais da placenta.



Síntese da Hemoglobina



Síntese de cadeias individuais de globina na vida pré e pós-natal



Síntese da Hemoglobina



Síntese da hemoglobina

Todos os genes de globina têm três éxons (regiões codificantes) e dois íntrons (regiões não codificantes, cujo DNA não é representado na proteína acabada). O RNA inicial é transcrito de íntrons e de éxons, e, dessa transcrição, é removido o RNA derivado dos íntrons por um processo conhecido como emenda (splicing).

Os íntrons sempre começam com um dinucleotídeo G-T e terminam com um dinucleotídeo A-G. A maquinaria de emenda reconhece essas sequências e também as sequências conservadas vizinhas. O mRNA recém-formado também recebe poliadenilato na extremidade 3', o que o estabiliza. A talassemia pode surgir de mutações ou deleções de qualquer dessas sequências.

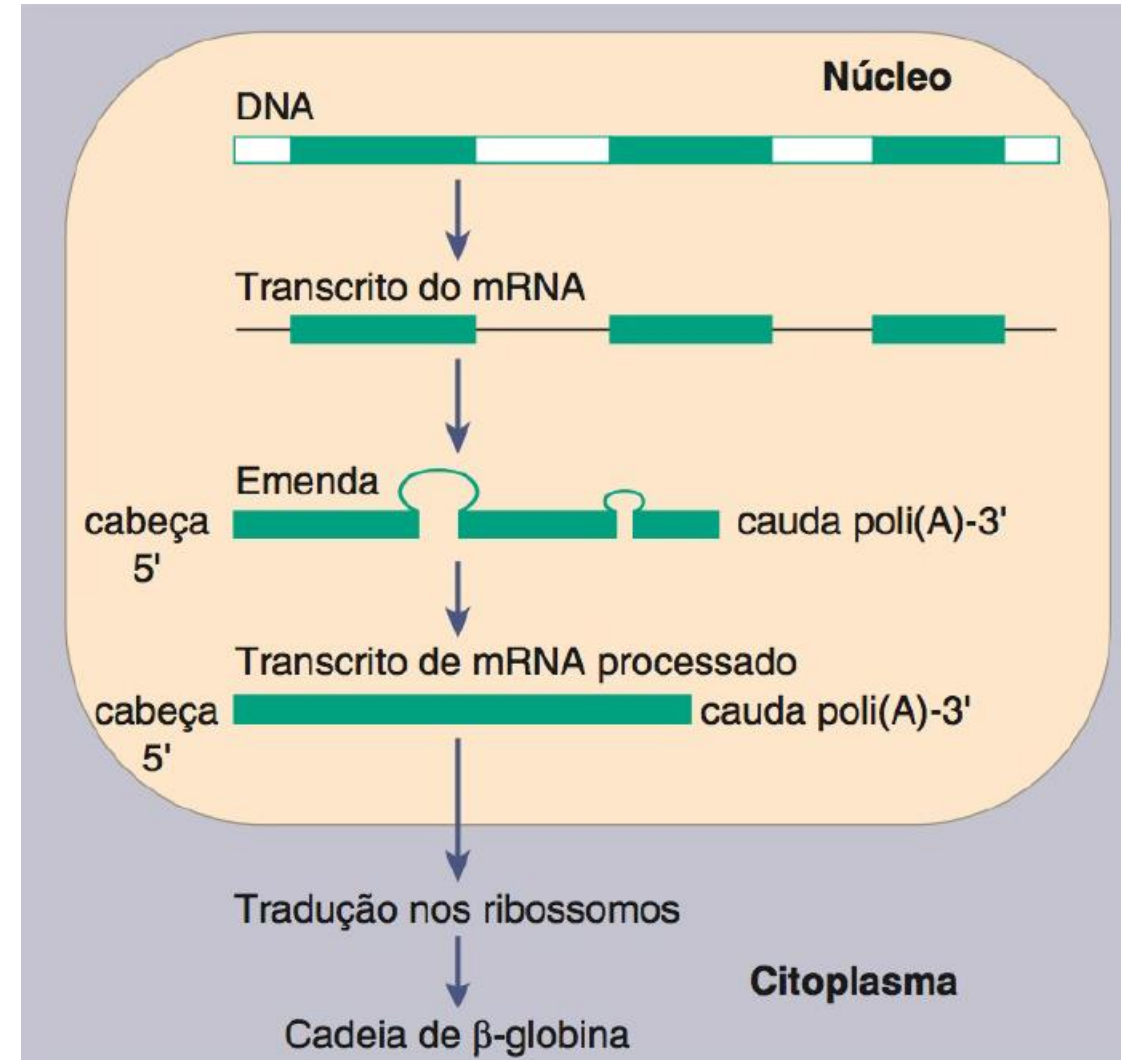


Síntese da Hemoglobina



Síntese da hemoglobina

A expressão de um gene da globina humana a partir da transcrição, da excisão de íntrons, da emenda (splicing) de éxons e da tradução para ribossomos. O transcrito primário é "coroadado" (capped) na extremidade 5', sendo, então, adicionada uma cauda poli A.





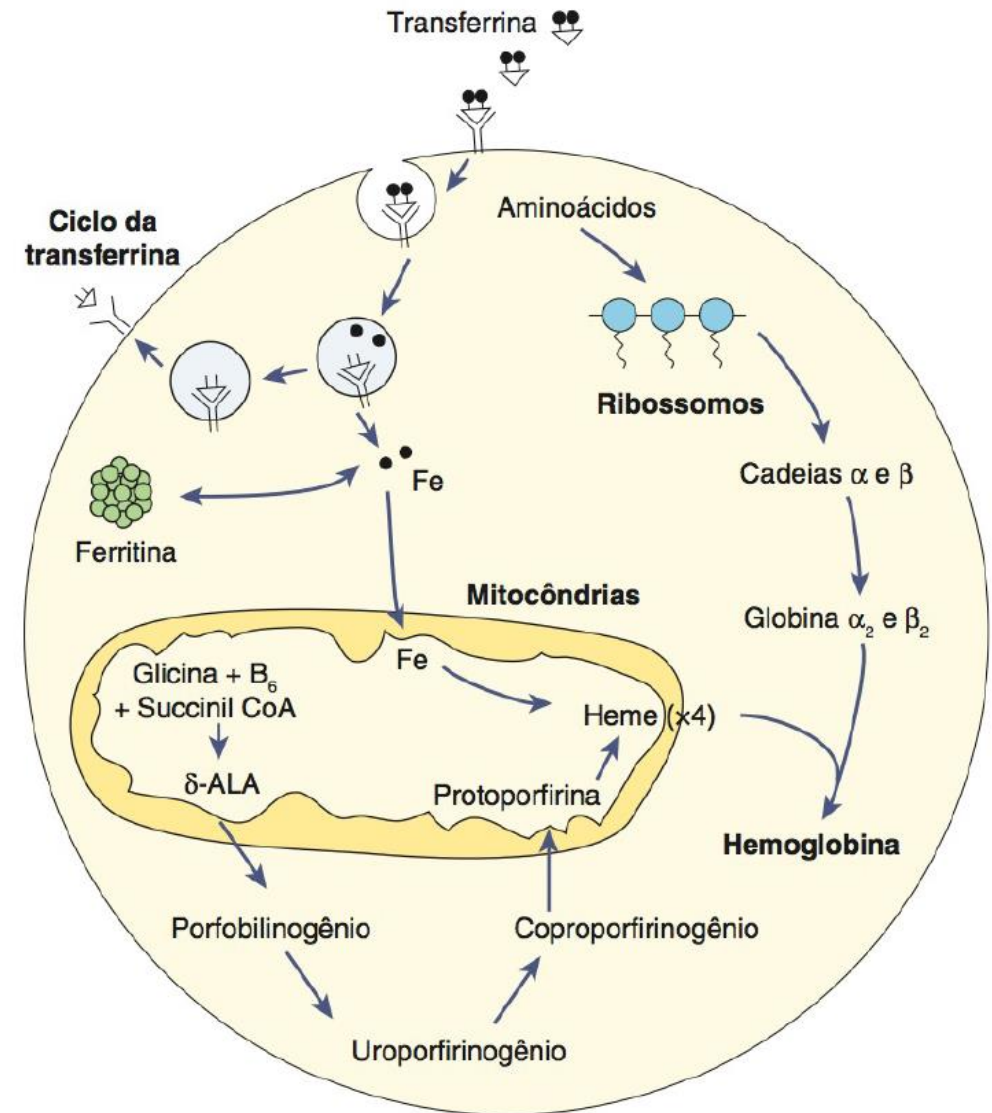
Síntese de Hemoglobina



Hemoglobina

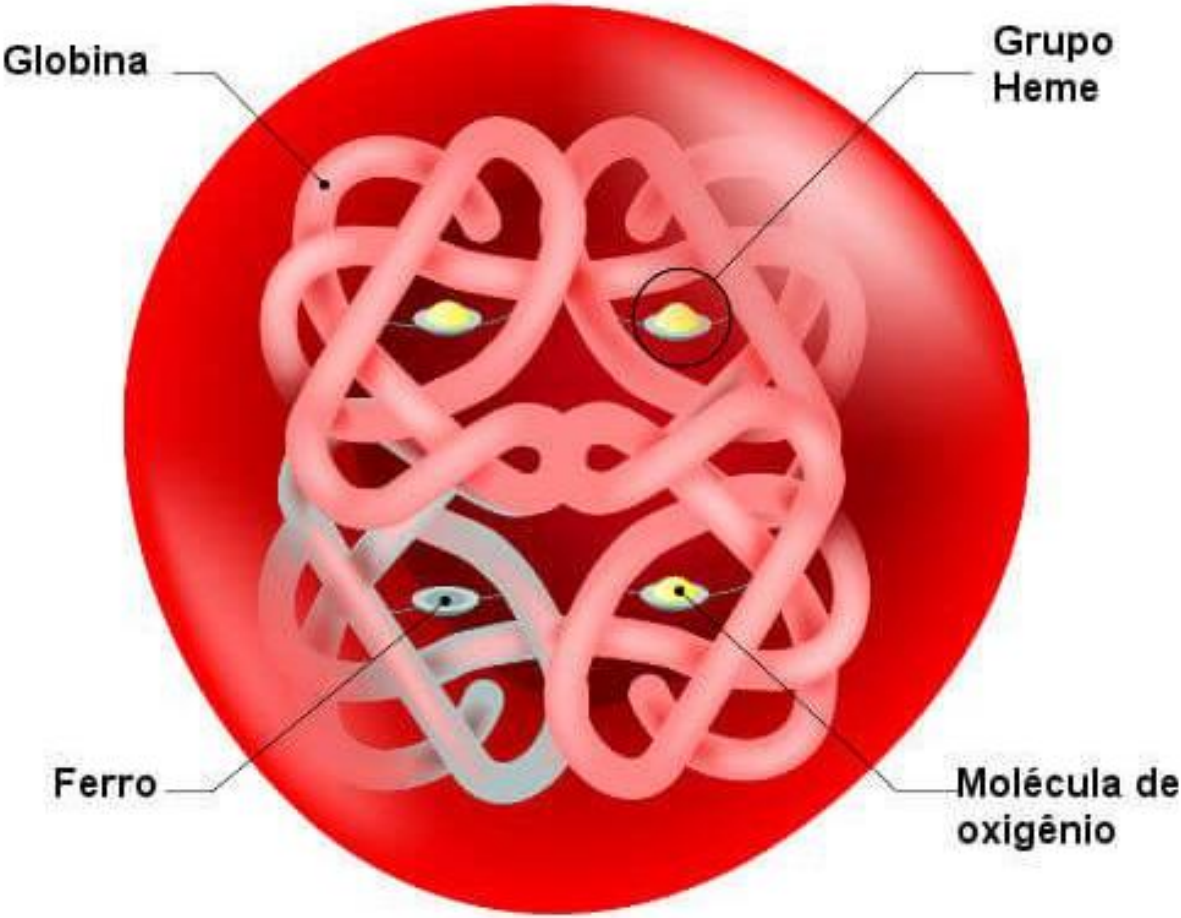
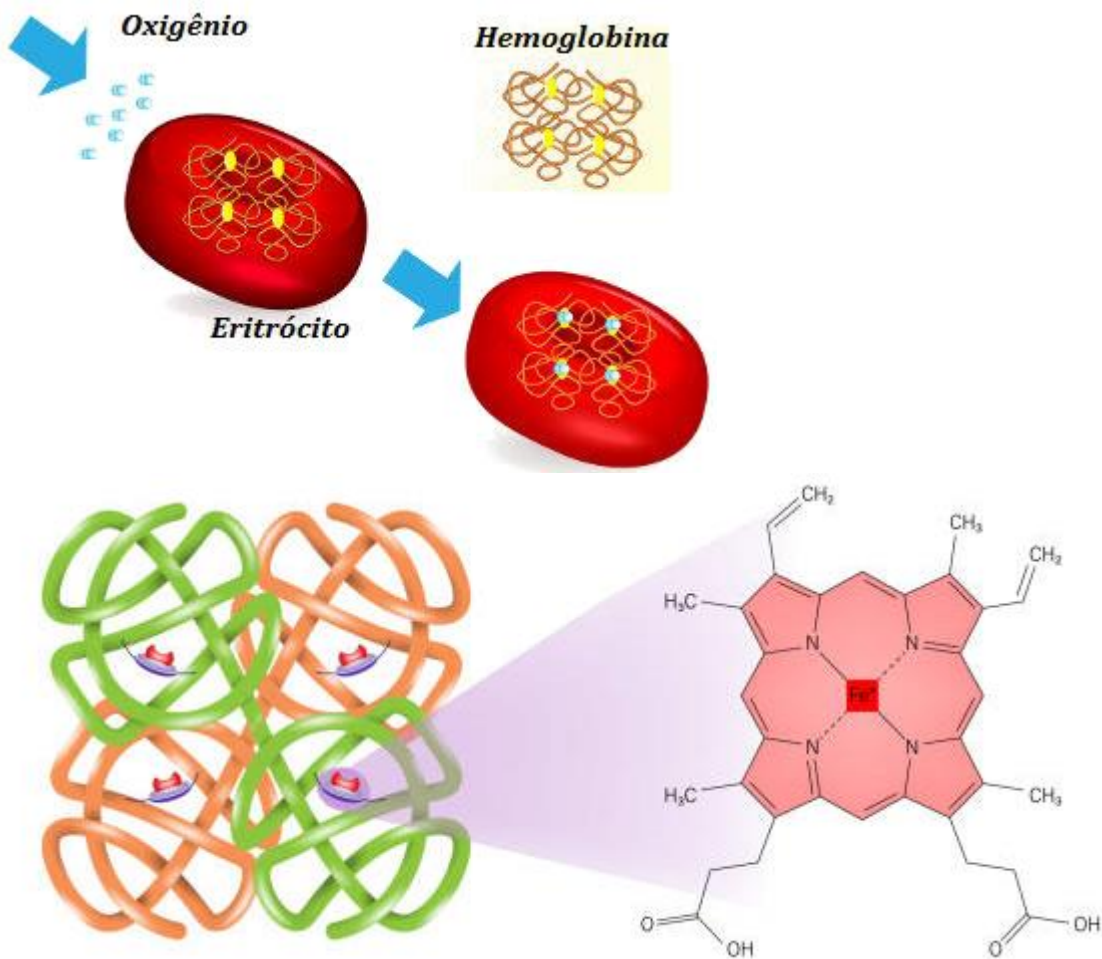
A Síntese de hemoglobina no eritrócito em desenvolvimento. As mitocôndrias são os principais locais de síntese de protoporfirina; o ferro (Fe) é fornecido pela transferrina circulante, e as cadeias de globina são sintetizadas nos ribossomos. 8-ALA, ácido 8-aminolevulínico; CoA, coenzima A.

Cromossomo 11 e 16 para síntese.
Cada eritrócito contém perto de 300 milhões de moléculas de hemoglobina.
Eritroblasto Basófilo





Síntese da hemoglobina



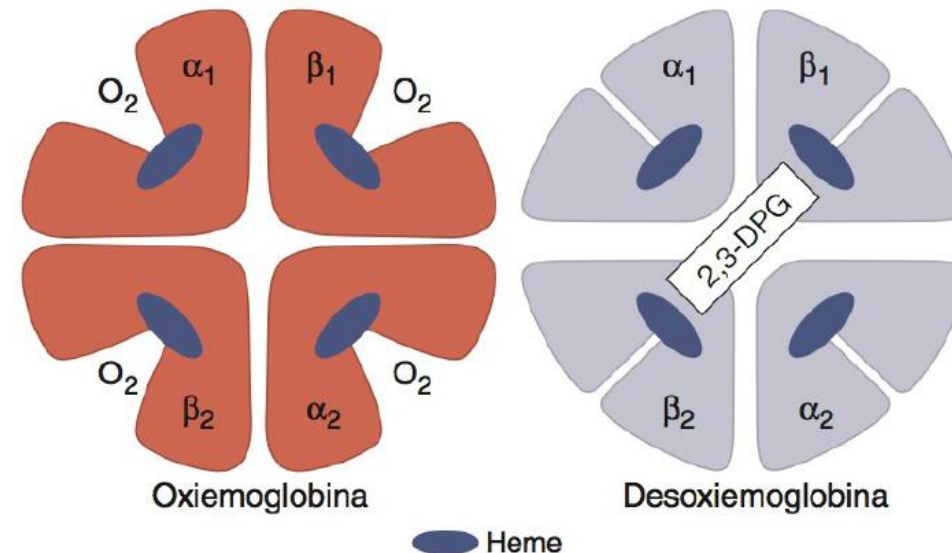


Síntese da Hemoglobina



Processo fisiológico eritrocitário normal

- O mesmo eritrócito do sangue venoso pode conter Hb oxigenada (oxi-Hb) e Hemoglobina desoxigenada (desoxi-Hb)



2,3 Difosfoglicerato – a reação entre Hb e o 2,3 DPG pode ser considerada como se segue:
$$\text{Hb O}_2 + 2,3\text{-DPG} \leftrightarrow \text{Hb DPG} + \text{O}_2$$

Síntese da Hemoglobina



Funções dos diferentes componentes da molécula de hemoglobina

- **Heme:** acomoda o átomo de ferro funcional (capaz de ligar reversivelmente o O_2)
- **Globina:** protege o ferro contra a oxidação em um ambiente hidrófobo (bolsa do heme).
Permite a solubilidade da molécula em água (aminoácidos hidrófilos na superfície)
- **Tetrâmero de globina:** alosteria – efeito cooperativo da ligação com o O_2 (curva sigmoide),
efeito Bohr, efeito do 2,3-DPG.

Síntese da Hemoglobina



Processo Fisiológico Eritrocitário Normal

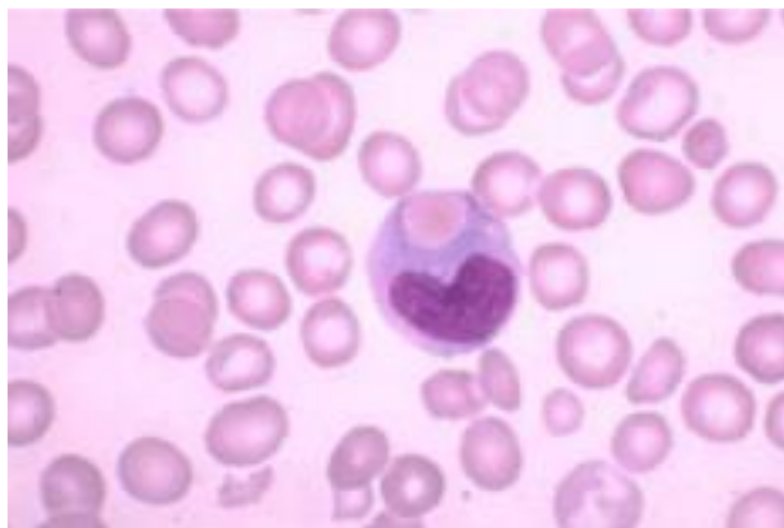
- Um mesmo eritrócito contém de 250 a 320 milhões de moléculas de Hb.
- Cada eritrócito se satura com oxigênio em seu nível máximo de 96% ao passar pelos pulmões.
- Ao distribuir o oxigênio para os tecidos ele doa 1/3 desse oxigênio.

Síntese da Hemoglobina



Degradação da hemoglobina

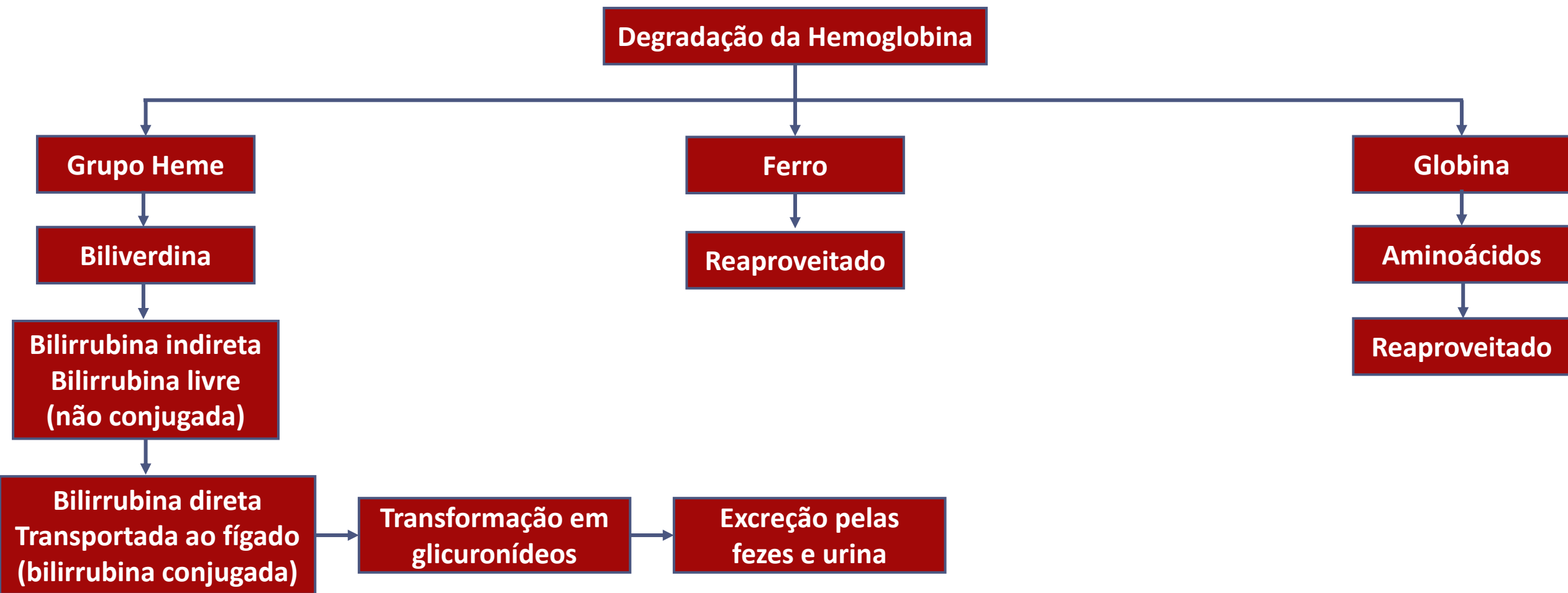
- Esgotamento metabólico e diminuição da oxigenação da Hb;
- Alterações degenerativas;
- São removidos pelo sistema monocítico-macrofágico (baço, fígado e MO).



Síntese da Hemoglobina



Destruição extravascular dos eritrócitos





Principais alterações na síntese de hemoglobina

Adquiridas:

- Deficiência de Ferro
- Deficiência de Folato e B₁₂

Hereditárias:

- Mutações de aminoácidos com formação de Hb variantes
- Mutações na regulação quantitativa de globinas alfa (talassemia alfa) e de globinas beta (talassemia beta)

Síntese da Hemoglobina



Metemoglobinemia

É uma situação clínica na qual a hemoglobina circulante está presente com ferro na forma oxidada (Fe^{3+}), em vez de na forma normal Fe^{2+} . Pode ocorrer devido à deficiência hereditária de metemoglobina-redutase, ou à herança de uma hemoglobina estruturalmente anormal (Hb M).

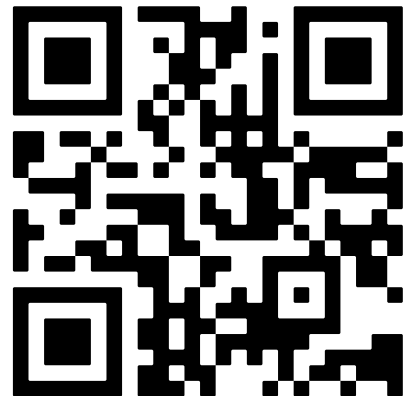
As Hb Ms contêm uma substituição de aminoácido que afeta o “bolso” de heme da cadeia de globina. A metemoglobinemia tóxica (e/ou sulfemoglobinemia) ocorre quando uma droga, ou outra substância tóxica, oxida a hemoglobina. Em todas essas condições, o paciente costuma mostrar-se cianótico.

REFERÊNCIAS

- Hoffbrand, A. V.; Moss, P. A. H. **Fundamentos da Hematologia de Hoffbrand**. 7ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

DOWNLOAD DO
CONTEÚDO DA AULA

<https://yurialb.github.io>



CONTATOS



E-mail: yuri.albuquerque@outlook.com

