

BIOINORGÁNICA DEL HIERRO EN EL SER HUMANO

El hierro y su estructura en el organismo humano (Primera parte)

El hierro, un metal fundamental, el más abundante en el universo, en el sistema solar y en la Tierra y en el hombre, fue considerado ya desde las primeras civilizaciones como algo llegado del cielo y enviado por los dioses. Por ese motivo (procedencia meteórica), fue llamado Ku-au, Parzilu y Barzel por sumerios, asirios y hebreos. En el segundo milenio antes de Cristo sustituirá al bronce en su utilización como elemento bélico causante de muerte y metal por excelencia, símbolo de la dureza, de ahí que también lo reemplazara en su denominación. Así de ar y aurum del oro, pasará a aer, cobre, bronce, con raíz indoeuropea hasta el iarum, iren e isarno, nombres del hierro en gaélico, viejo inglés y celta respectivamente, precursores de sus denominaciones actuales.

Pues bien, este elemento, venido inicialmente del cielo, sentenciador de guerras y productor de muertes, también será responsable de la vida del hombre, incorporado en su fluido vital: la sangre.

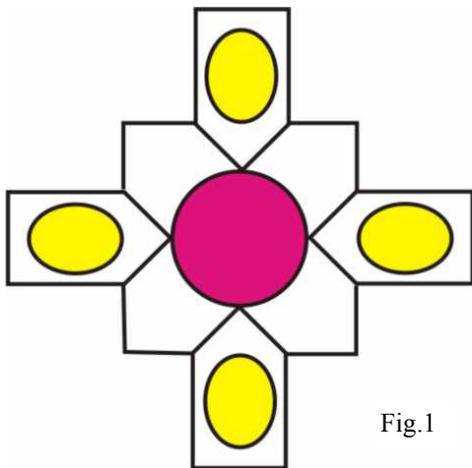


Fig.1

Perutz, Nobel de Química de 1962 por sus trabajos en la estructura de la hemoglobina, tilda al hierro de "joya en el centro de una corona". Pues bien, esta corona va a presidir una función tan importante como dar energía a la maquinaria humana aportando el oxígeno necesario para la combustión de sus alimentos. ¿Cómo se incrusta la joya, y qué forma tiene la corona?

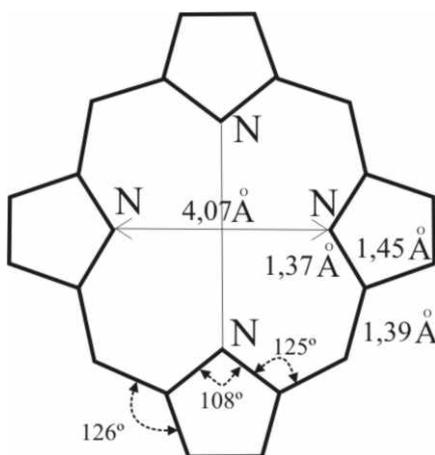


Fig.2

El hierro elemento con 26 electrones dispuestos en sus respectivos orbitales atómicos, va a perder sus electrones externos 4s, para poder engarzarse, encontrándose en un estado de oxidación 2^+ , y se va a unir a través de un enlace coordinado a un macroanillo formado por los ocho eslabones que integran su corona (fig.1). Ese macroanillo denominado porfirina por su color² está formado de cuatro piezas cíclicas de cuatro carbonos y un nitrógeno, llamadas pirrol, unidas entre sí por puentes alquílicos de un carbono o metilenos (fig.2).

- 1 El término de hemoglobina, procede del alemán Berzelius, que en *Lehbuch er Chemie*, habla de la materia colorante de la sangre como Hämatoglobulin, que lo hace del griego haimatos (sangre), y globulin (por la forma esférica). También la denominó Blutroth. Realmente ya existían términos parecidos como Hematosine, propuesto por Chevreul en 1814, para la materia colorante de la sangre. El término alemán Hämaglobin, está constatado desde 1867.
- 2 Porfirina procede del griego $\rho\acute{o}\rho\nu\omicron\rho\acute{o}\varsigma$ (púrpura) que aunque actualmente tiene el significado de un color "entre el rojo parduzco y el gris azulado pasando por el violeta", según concepto histórico definido por C.E. Pellew, originalmente y en griego significaría "ser mezclado", en función del mecanismo de preparación de la Púrpura de Tiro a partir de los moluscos del género murex.

La corona y la joya que sólo se insertará en aquella cuando cumple su función vital, reciben el nombre de grupo hemo³.

Vamos a estudiar las uniones que fijan la joya a la corona o en términos más exactos, el hierro a la proteína, para comprender mejor la función que va a desempeñar.

El ión ferroso, aparte de coordinarse con los nitrógenos de los anillos pirrólicos que forman la porfirina o mejor protoporfirina X, sufre la interacción de un quinto punto de unión (como el seguro de engarce de la joya), que lo ancla en la proteína encargándose de protegerlo. Este quinto ligando está constituido por un nitrógeno de un anillo imidazol (pentagonal, con tres carbonos y dos nitrógenos), procedentes del aminoácido histidina, que se sitúa a 2,7Å del plano del macroanillo. Ahora bien, los cinco ligandos aunque procedan de nitrógenos de anillos aromáticos no ejercen la misma perturbación sobre los electrones más externos del Fe^{2+} , puesto que tampoco tienen igual deslocalización dado que el anillo del imidazol es diferente que el del pirrol (fig.3)

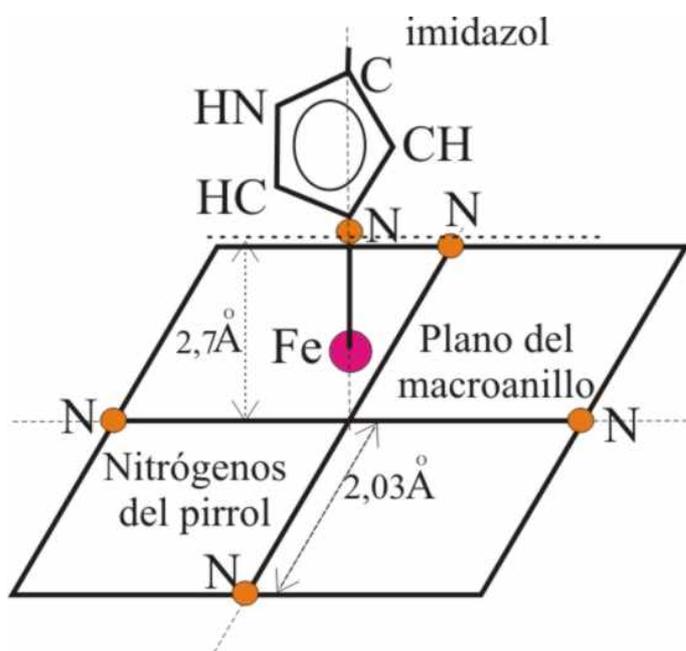


Fig.3

Vamos a fijarnos única y exclusivamente en los seis últimos electrones del ión ferroso, puesto que los dieciocho primeros no van a intervenir en la inserción de la joya. Estos electrones ocuparán los cinco orbitales atómicos 3d degenerados, siguiendo la ley de máxima multiplicidad del momento magnético o espín, elaborada por Hund. Sin embargo su inicial degeneración puede romperse por la acción de los ligandos o grupos coordinadores (puntos de engarce de la corona) que se aproximan octaédricamente.

El orbital atómico que más sufre dicha interacción según su disposición espacial, será el $d(x^2-y^2)$, por estar dirigidos sus lóbulos en el sentido de aproximación de los pares electrónicos no enlazantes del nitrógeno de los pirroles, en el momento de la coordinación. Ahora bien, esta distorsión es pequeña debido al carácter duro de la base pirrol⁴, al estar estabilizados en la nube π aromática del anillo.

3 El hem o heme, fue aislado y bautizado, por el francés LeCanu, en 1831, a partir de la denominación griega para la sangre.

4 Una base o sustancia electrónparadora, será tanto más dura cuanto peor los ceda.

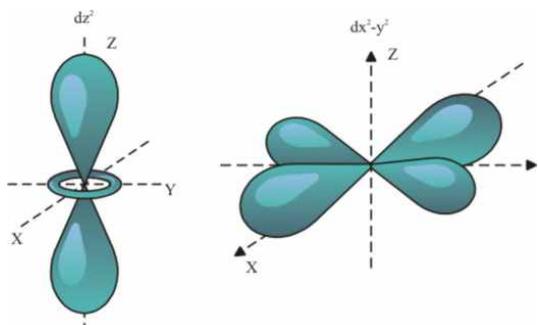


Fig.4

El otro orbital perturbado será el $d(z^2)$ (fig.4), por la acción en un único sentido del par electrónico del nitrógeno del imidazol.

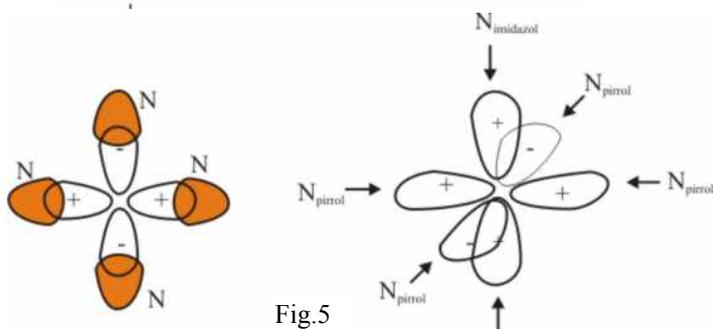


Fig.5

En una estructura de pirámide tetragonal, con los ejes convenientemente dispuestos, sólo no sufrirán la acción electrónica aquellos orbitales del hierro dirigidos según las bisectrices de los ejes de coordenadas, esto es el $d(xy)$ (con simetría b_2)⁵, y los $d(xz)$ y $d(yz)$, ambos con simetría e_1 .

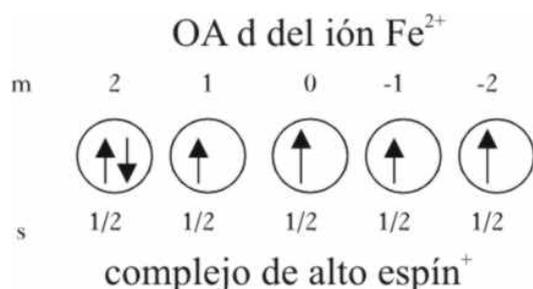


Fig.6

Ahora bien, debido a la escasa perturbación, no se va a producir el desdoblamiento energético suficiente y los seis electrones d del hierro rellenarán los cinco orbitales d, siguiendo la ley de Hund, esto es, provocando un máximo desaparejamiento y un momento magnético elevado. Debido a ello, estos complejos se denominan de alto espín.

Ahora tendremos que preparar los puntos de soldadura de los orbitales atómicos del Fe^{2+} , con los cinco ligandos (cuatro de los pirroles en la corona, y uno de la histidina, del seguro de la joya). El método de soldadura utilizado, que llamaremos CLOA (combinación lineal de orbitales atómicos), necesita disponer de más puntos de combinación en el hierro que los dos orbitales semiocupados, el $d(z^2)$ (a_1) y el $d(x^2-y^2)$, (b_1) que por razones de simetría y energía ligan mejor con los GOL (grupo de orbitales de los ligandos), y tendremos que recurrir a otros tres, el 4s (a_1), los $4p_x$ y $4p_y$ (e_1) e incluso de reserva el $4p_z$, (a_1) de forma que tengamos tantos como orbitales de los grupos que se unirán al ión ferroso.

Como podemos observar también se rompe la degeneración de los 4p, debido a que la unión con cinco ligandos representa una simetría de pirámide tetragonal, no coincidiendo las direcciones de superposición con las de los ejes de coordenadas.

5 Las letras e y t hacen referencia a agrupaciones de 2 y 3 orbitales degenerados mientras que las **g** y **u**, lo son de aquellos que conservan o no su signo al girar 180°. y corresponde a las iniciales de las palabras alemanas (gerade y ungerade) que así lo indican. En este caso, dado que la disposición es de pirámide tetragonal (la simetría C_{4v}), que no posee los elementos necesarios, no se van a producir, si en cambio en la posteriores disposiciones octaédricas. Las letras **a** y **b**, hacen referencia a orbitales no degenerados, simétricos o no a una rotación de 360° y que se dispondrán sobre un eje vertical (principal) u horizontal (secundario).

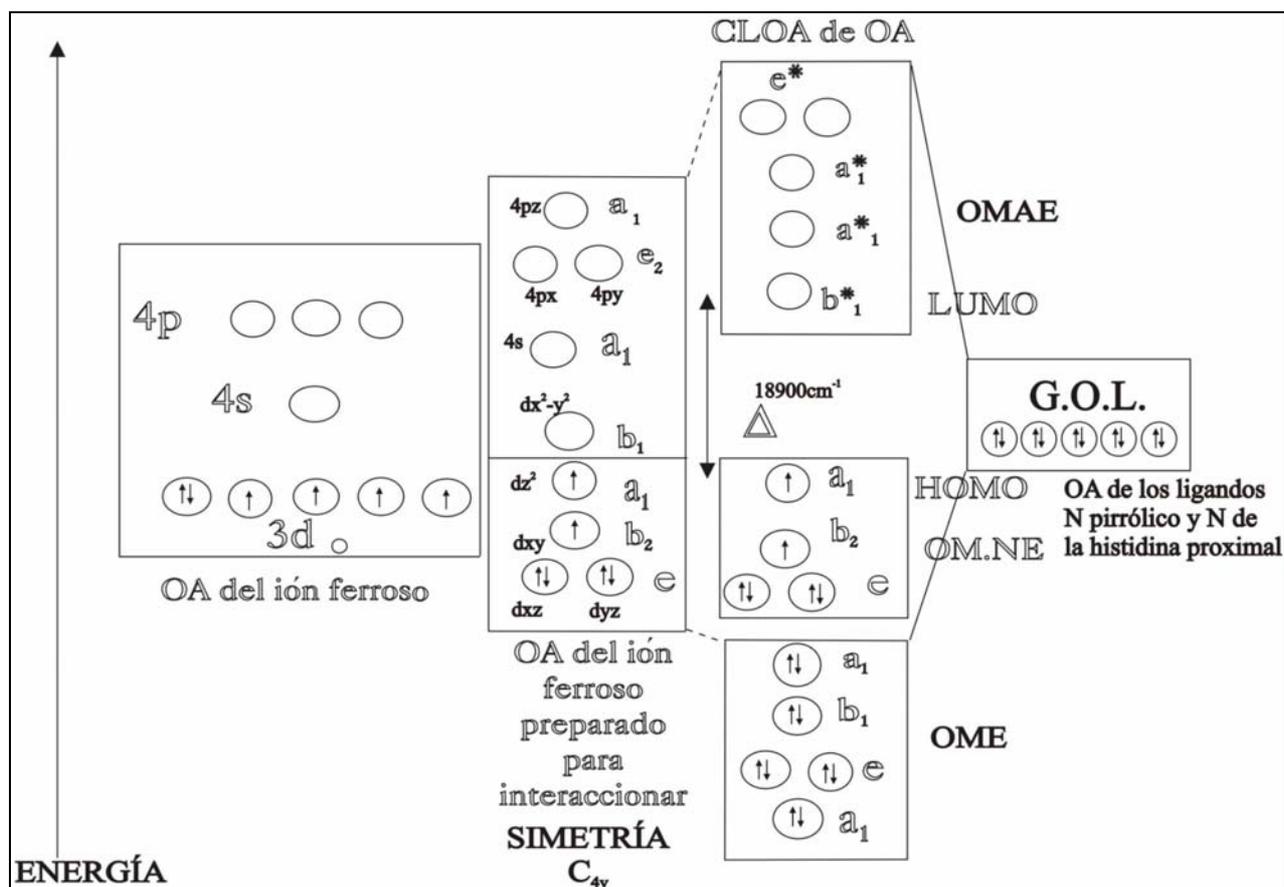


Fig.7

Una vez dispuestos cinco orbitales de idéntica simetría del Fe^{2+} (joya) y de los correspondientes del N del pirrol e histidina, el CLOA implica la producción de diez OM, cinco enlazantes de menor energía y otros cinco antienlazante de mayor energía. Podemos detallarla así:

$$(e_1) = 4p_x \text{ y } 4p_y \quad (a_1) = 4s \text{ y } 3d(z^2) \quad (a_1) = 4p_z$$

Las combinaciones lineales correspondientes producirán:

$$\varphi(e_1) \pm 2\varphi(\text{GOL}) = \varphi\text{OM}(e \text{ enlazante}) \text{ y } \varphi\text{OM}(e)^{*6} \quad * = \text{antienlazante}$$

$$\varphi(a_1) \pm \varphi(\text{GOL}, a_1) = 3\varphi(\text{OM}) = \varphi\text{OM}(a_1) \text{ enlazante, } \varphi\text{OM}(a_1) \text{ no enlazante(OMNE), y } \varphi\text{OM}(a_1)^{*}$$

$$\varphi(a_1) \pm \varphi(\text{GOL}, a_1) = 2\varphi(\text{OM}) = \varphi\text{OM } a_1 \text{ y } \varphi\text{OM}a_1^* .$$

Los otros tres OA del ión ferroso, engendrarán OM no enlazantes por no poder "cloar". De esta manera una vez determinados y ordenados de menor a mayor energía, los diferentes OM, procederemos a alojar los electrones siguiendo el principio de aufbau. Primero los cinco pares de

6 El asterisco hace referencia a un orbital molecular antienlazante

los ligandos en los a_1 , e_1 , b_1 y a_1 , todos ellos enlazantes. Después los seis electrones d del ión ferroso, rellenarán los OMNE (orbitales moleculares no enlazantes) e_1 (procedentes del $d(xz)$ y $d(yz)$) y el b_2 (procedente del $d(xy)$). El último de los no enlazantes, derivado del CLOA, será el HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) del complejo, mientras que el primer antienlazante de menor energía, que no ha llegado a cubrirse en el relleno electrónico será el LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía) de dicho complejo.

El tránsito entre HOMO y LUMO con la absorción de la energía correspondiente por parte de los electrones implicados, será responsable del espectro de complejo y justificante de su color púrpura.

La energía de desdoblamiento entre HOMO y LUMO, Δ corresponde a un número de onda de 18.900cm^{-1} , con absorción de luz en una longitud de onda de 5300\AA o 530nm , con espectro de color verdoso, en consecuencia y según el cuadro siguiente (fig.8), la emisión se hará en el púrpura.

Radiación absorbida	UV	Violeta	Indigo	Azul	Azul verdoso	Verde	Amarillo limón	Amarillo	Naranja	Rojo	Púrpura
λ (nm)	<400	410	430	480	500	530	560	580	610	680	720
Energía (cm^{-1})	25000	24400	23200	20800	20000	18900	17900	17300	16400	14700	13900
Color del compuesto	Incoloro	Amarillo limón	Amarillo	Naranja	Rojo	Púrpura	Violeta	Indigo	Azul	Azul verdoso	Verde

Fig.8

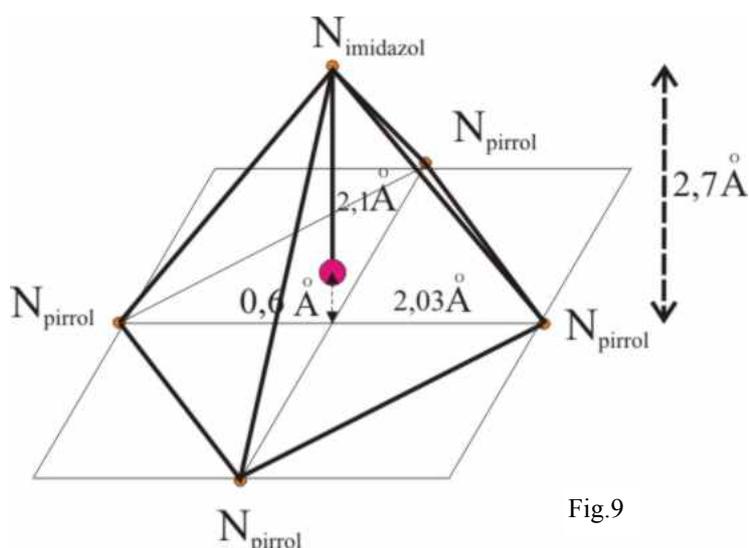


Fig.9

Ya hemos dicho que la disposición geométrica de los orbitales s, p y d del metal con los 5 de los ligandos, va a producir ya por distorsión de la estructura octaédrica (efecto Jahn Teller) ya directamente como pirámide tetragonal (fig.9). La molécula por otra parte será paramag-nética, al tener electrones desapareados, formándose lo que se llama un complejo de alto espín.

El ión ferroso, al emplear en los enlaces, OA 4s y 4p, tendrá un radio superior a lo normal ($0,78\text{\AA}$), por lo cual no cabe en el centro de la corona porfirínica.

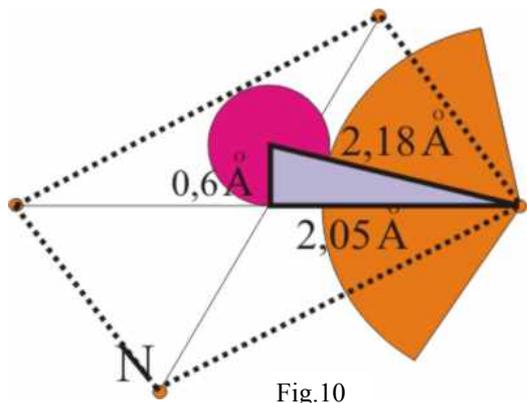


Fig.10

La distancia de enlace Fe-N con los pirroles (soldadura normal con la corona) es de 2,18Å, pero como el hueco que le dejan los nitrógenos del macroanillo es de 2 a 2,05Å, el Fe^{2+} se ve obligado a situarse por encima del plano del anillo, aproximadamente unos 0,6 a 0,8Å. Al mismo tiempo, el nitrógeno del imidazol (seguro de engarce de la joya), se traslada a 2,7Å de la base cuadrangular y por eso a 2Å aproximadamente del ión ferroso (fig.3, 9 y 10).

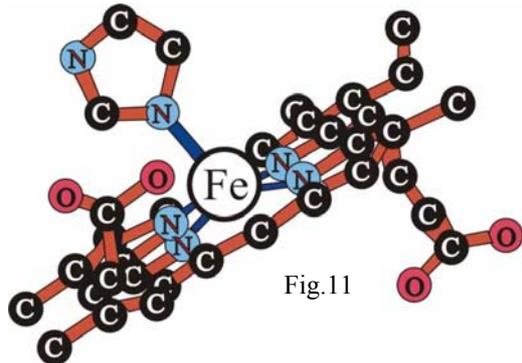


Fig.11

Esta estructura mantiene prácticamente la joya suspendida, con soldaduras muy débiles (enlaces coordinados), que necesitan protegerse. Ahora estudiaremos cómo se inserta la corona, y cómo es el seguro de enganche (fig.11).

La corona con su joya, se encuentra enganchada por el seguro, dentro de una oquedad formada por el plegado de la cadena proteínica, ya en la mioglobina que transportará el oxígeno al tejido muscular, ya en las hemoglobinas α y β , esta última muy parecida a la mioglobina, que lo hacen en el plasma sanguíneo. Esta oquedad está adaptada de tal forma que va a proteger al Fe^{2+} , nuestra joya, de una posible oxidación a Fe^{3+} , que no cumpliría la función transportadora del oxígeno. ¿Cómo la protege?

Sencillamente creando una atmósfera apolar, dirigiendo todas las ramificaciones alquílicas, hacia la joya. De esa forma el medio que rodea al Fe^{2+} tiene un coeficiente dieléctrico ϵ muy bajo, y como la fuerza eléctrica regida por la ley de Coulomb⁷, es inversamente proporcional a dicho coeficiente, será lo suficientemente grande para evitar la separación de un electrón, necesaria para la formación del Fe^{3+} .

Al mismo tiempo los grupos propiónicos se dirigen hacia afuera impidiendo con su volumen, la aproximación de moléculas más grandes que pudieran deformar la cavidad.

En la mioglobina el plegado conforma 8 regiones: A, B, C, D, E, F, G y H, de aminoácidos en hélice dextrógira y otros cinco segmentos intermedios: AB, CD, EF, FG y GH en los cuales las secuencias de aminoácidos forman líneas quebradas. Después existe una región de cabeza N y otra de cola HC (fig.12).En total lo integran 151 aminoácidos.

7 . La ley experimental de Coulomb, expresa que la interacción entre cargas Q y Q', separadas por r, se mide por $F = \frac{QQ'}{4\pi\epsilon.r^2}$

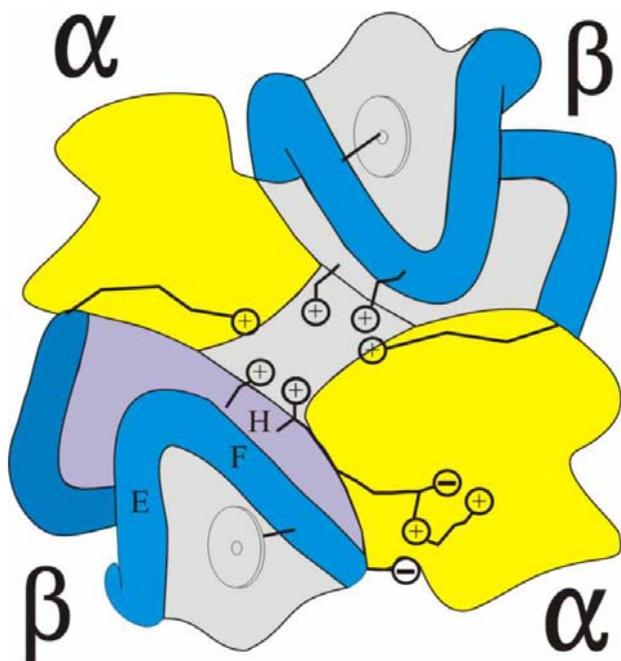


Fig.14

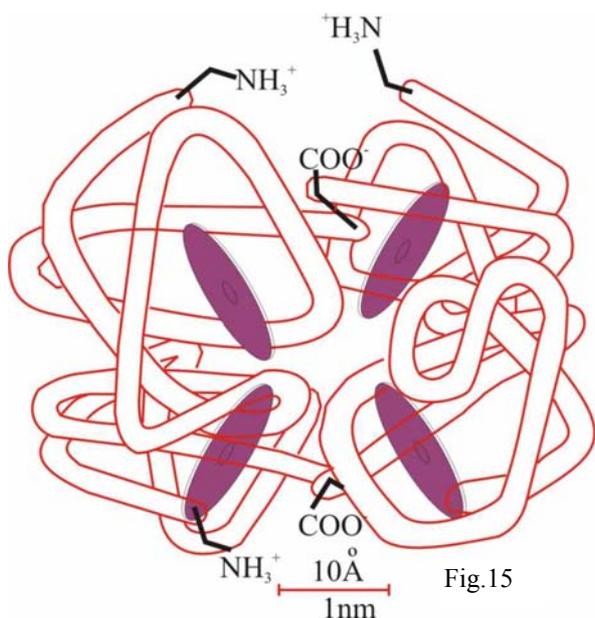


Fig.15

Cuando la corona se inserta en la hemoglobina, dado que es un tetrámero formado por dos cadenas α con 141 aminoácidos en las que el pico de la paloma ha desaparecido, y otras dos β , con 146 aminoácidos en las que respecto a la mioglobina ha desaparecido el segmento AB, son necesarias cuatro unidades (cuatro coronas), que se insertan respectivamente a la histidina proximal (F-8), llamada así en oposición a la histidina distal que no se coordina al hierro y que por su parte inferior es el ángel guardián de la sexta posición de coordinación, al impedir que se aproxime todo lo que no sea oxígeno, y una vez que entra éste, cierra la puerta evitando la entrada de otro elemento pernicioso (fig14).

En los soportes α y β , la histidina de anclaje son los aminoácido 87 y 92 respectivamente, mientras que las respectivas distal serían los 58 y 63.

Las cuatro agrupaciones se disponen en una simetría tetraédrica formando un entorno paralelepípedo de $64 \times 55 \times 50 \text{Å}$ (fig.15). Esta especial simetría está motivada por los enlaces que se establecen entre las cuatro cadenas.

Aparte de los puentes de hidrógeno $N-H...N$, $N-H...N=$, $N-H..O$, $N-H...O=$, $O-H..O-$, $O-H...O=$, $O-H...N-$ y $O-H...N=$, más largos o más cortos según la variación de la electronegatividad del elemento que ataca a la unión covalente del hidrógeno, estimulada por los enlaces π , se van a establecer varios puentes salinos; cuatro enlazan la cadena α_1 y α_2 por interacciones entre restos positivos $-NH_3^+$ y $=NH^+$ de los aminoácidos lisina y arginina, y los negativos $-COO^-$ del ácido aspártico. Otros dos, unen las cadenas $\alpha_1-\beta_2$ y $\alpha_2-\beta_1$, entre el amino positivo de la lisina 40 de las α , con el terminal ácido de las β .(fig.16,17 y 18).

Las β no se pueden unir entre sí pues los restos positivos de los aminoácidos lisina, arginina e histidina, enfrentados se repelen mutuamente provocando la creación de un hueco intermedio característico de la hemoglobina que se estabilizará al rellenarlo con el 2,3-difosfoglicerato (DPG) negativo que se encuentra en los eritrocitos. Las interacciones atractivas con éste se aprecian en la fig 16 y se detallan en la fig.17.

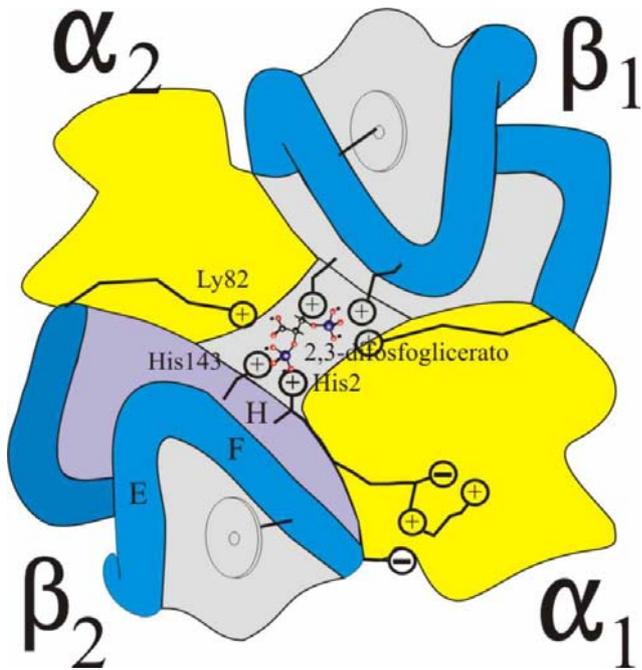


Fig.16

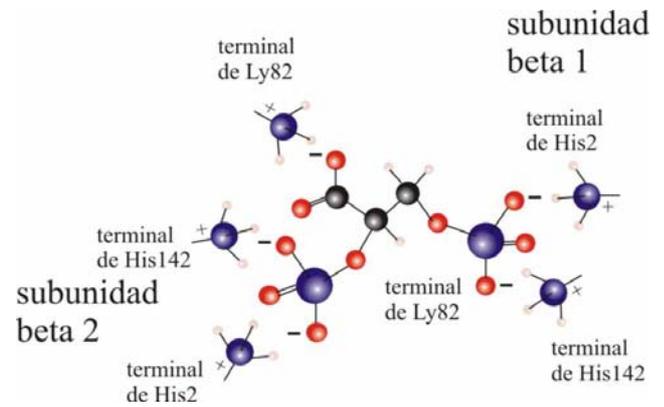


Fig.17

Las interacciones atractivas entre las cadenas α , y entre éstas con las β , se detallan en la fig.18

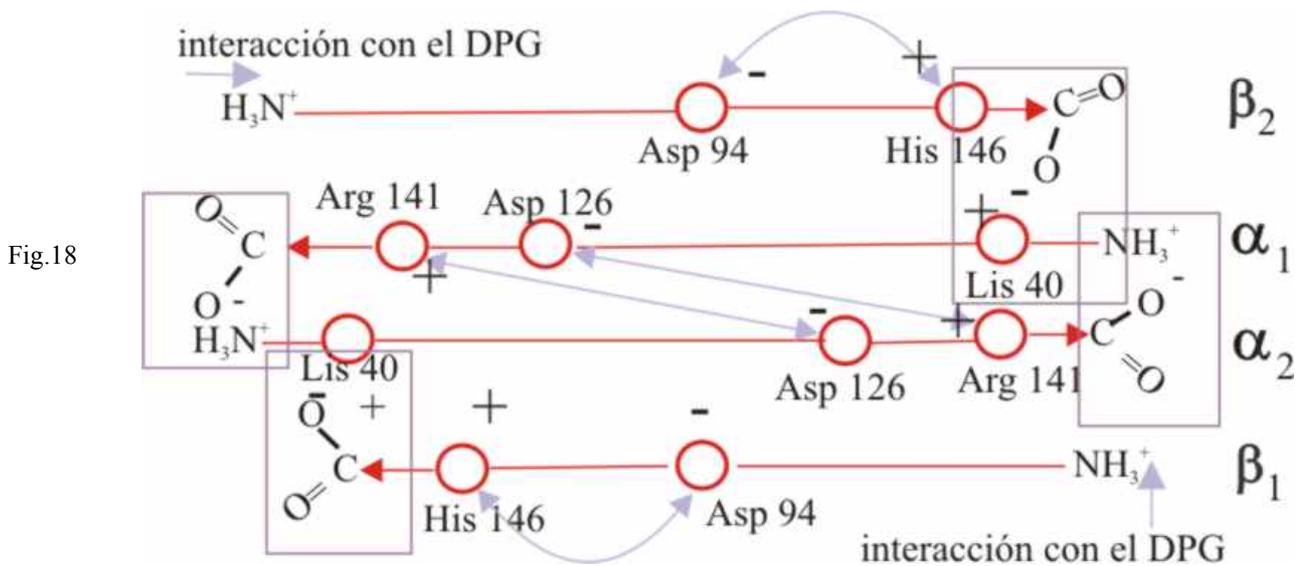
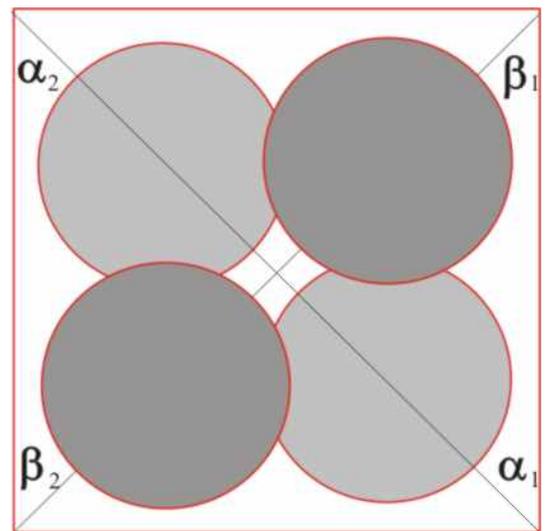


Fig.18

Dado que las cabezas de los monómeros contienen un resto positivo y las colas otro negativo, las uniones entre ellos originarán la disposición encontrada que reforzará la simetría tetraédrica (fig.19).

El 2,3-difosfoglicerato (DPG) tendrá un papel esencial, en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, dado que la disminuye⁸.

Fig.19



8 En 1921, el inglés Barcroft, sugiere que debería existir una tercera sustancia que interfiriera con la hemoglobina y modificara su afinidad por el oxígeno. Esta sustancia será aislada de la sangre canina cuatro años después, por Greenwald, que indica se trata de “un nuevo tipo de componente del ácido fosfórico”. En 1967, se identificó como el 2,3-difosfoglicerato (DPG), mediante la colaboración de dos equipos de las universidades norteamericanas de Columbia y Virginia.

