

# ASPECTOS ATÓMICOS DEL HIERRO EN LA VIDA DEL HOMBRE

(Continuación)

## El hierro y la respiración

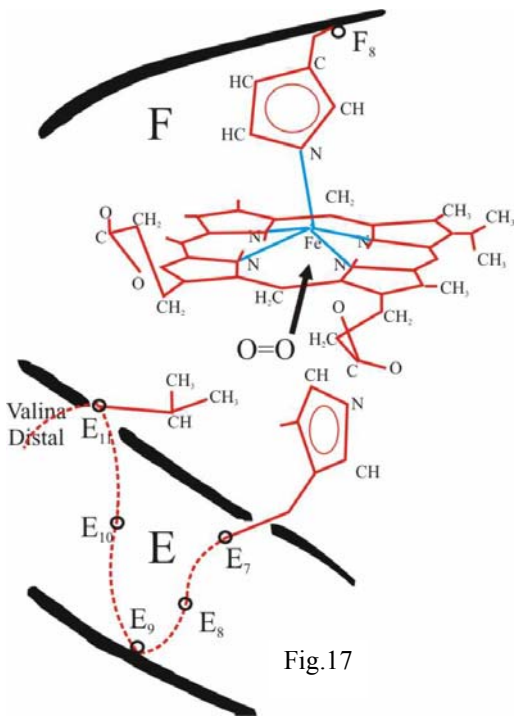


Fig.17

Vamos a ver cómo responde y cómo se transforma el hierro desde el punto de vista atómico y molecular, en la función vital de la respiración. El oxígeno alojado en los capilares pulmonares se encuentra con el hemo de la hemoglobina, pero sólo puede aproximarse en una orientación normal por debajo del plano del hemo buscando un hueco que debería dejar la sexta posición de coordinación, aunque aparte de la histidina distal, la cadena lateral de una valina (aminoácido 62 en la cadena  $\alpha$  y 63 en la  $\beta$ ), ejercen un notable impedimento estérico (fig.17). Pese a ello y a la gran densidad electrónica del oxígeno, consigue hacerlo, produciendo una acción más intensa sobre los orbitales d del hierro que la que ejercían los pares no ligantes del nitrógeno de los ciclos aromáticos del pirrol y de la histidina. Este hecho va a disparar un mecanismo atómico fascinante, con una sucesión de fenómenos en cadena.

La aproximación del oxígeno por debajo, con su gran densidad electrónica provoca un desdoblamiento energético mayor en los orbitales atómicos d del ión ferroso (fig.18).

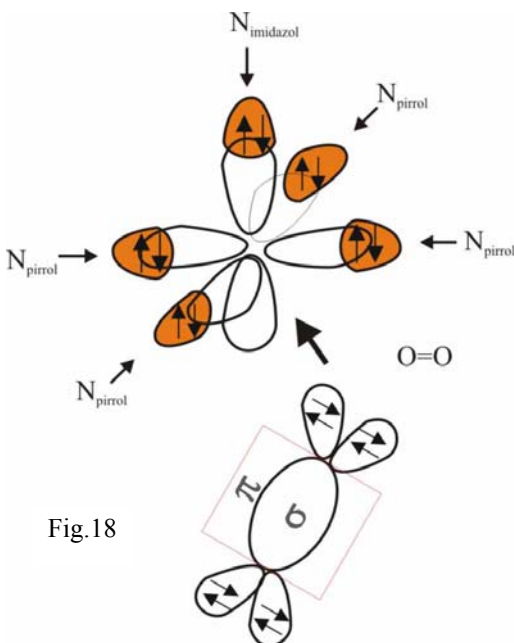


Fig.18

Ahora la simetría es octaédrica sin distorsionar, lo que da lugar al agrupamiento de orbitales triplemente degenerados  $d(xy)$ ,  $d(xz)$  y  $d(yz)$ , con un mínimo energético, al no estar dirigidos en el sentido de aproximación de los ligandos, denominados por su simetría,  $t_{2g}$  y por otra parte los otros dos, doblemente degenerados, el  $d(x^2-y^2)$  y el  $d(z^2)$ , que por el mismo motivo, son  $e_g$ . La energía de desdoblamiento entre los dos niveles  $t_{2g}$  y  $e_g$  es ahora suficiente para que los seis electrones d del  $Fe^{2+}$  se apareen en los tres orbitales de menor energía (fig.19), con lo cual la molécula será diamagnética y el complejo, por lo tanto, de bajo espín

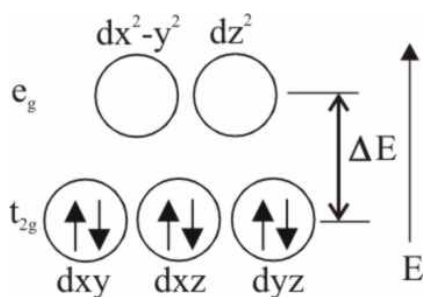


Fig.19

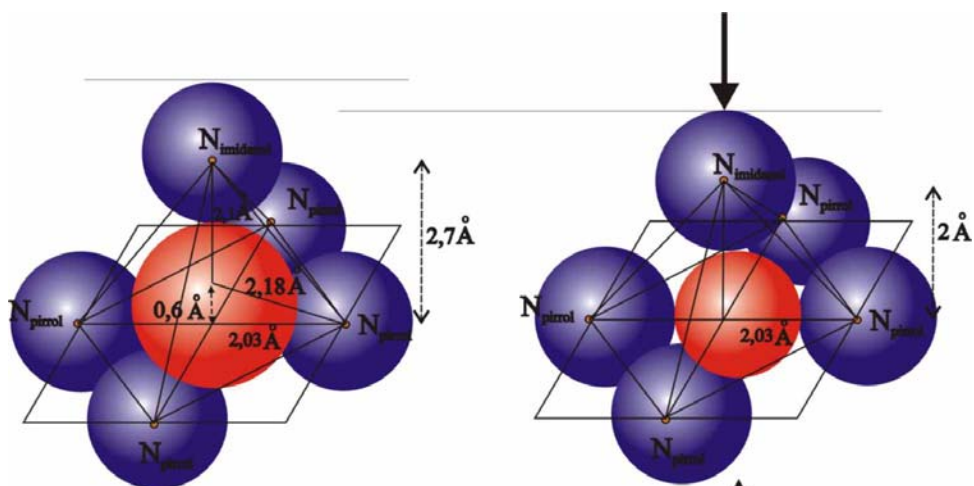


Fig.20

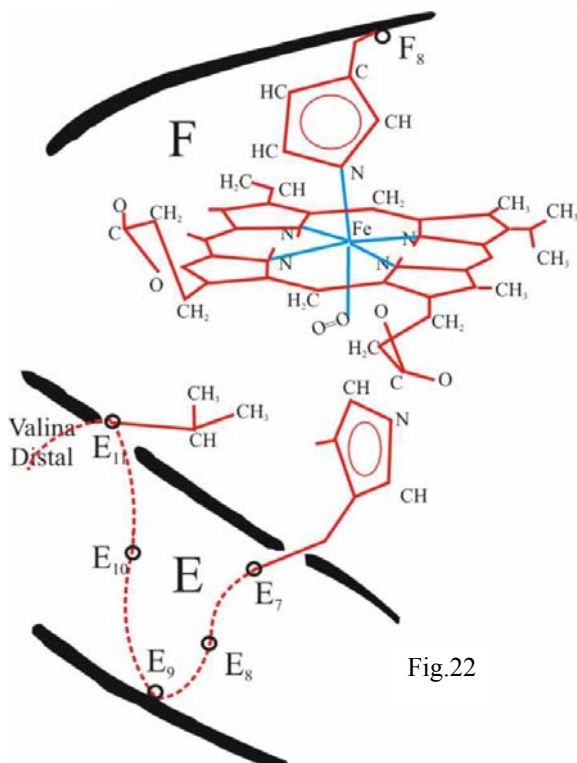


Fig.22

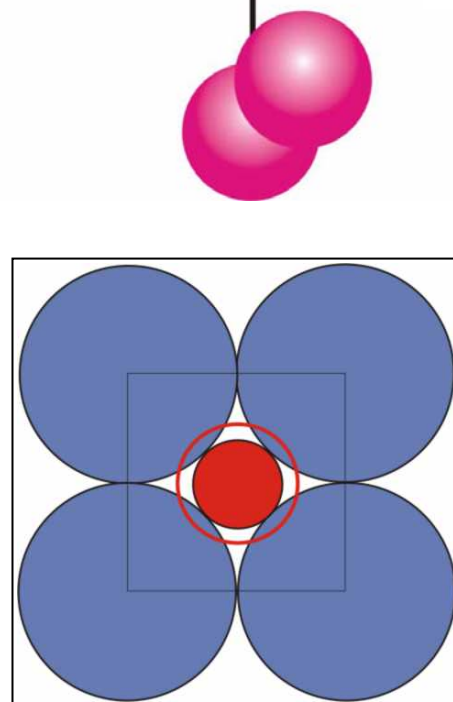


Fig.21

Al no emplear orbitales d externos para formar los OM con los ligandos y agrupar todos sus electrones en los 3d, el radio del ión ferroso disminuye en  $0,17\text{\AA}$  (fig.20) lo cual es suficiente para que la distancia Fe-N sea de  $2\text{\AA}$  y el hierro pueda encajar perfectamente en el centro de la corona o sea en el macroanillo pirrólico<sup>1</sup> (fig.21). Al descender desde  $0,6$  a  $0,8\text{\AA}$ , hasta el plano de la porfirina, arrastra a su vez al nitrógeno de la histidina proximal (punto de anclaje) lo que conlleva el de toda la región F donde se inserta, desencadenando el proceso. A través de la técnica de fotografía en femtosegundos, con láseres ultrarrápidos se ha podido demostrar que el tiempo que emplea el ión ferroso en su descenso o ascenso (el proceso puede ser reversible) según capte o ceda oxígeno, es de  $300 \cdot 10^{-15}$  segundos.

<sup>1</sup> El nombre de pirrol, propuesto por Runge en 1834, deriva del griego πῦρ, fuego, y del latín oleum, aceite, en el sentido de aceite obtenido por el fuego, ya que se obtuvo por destilación de huesos

Vamos a explicar la adecuación interna del ión ferroso, para realizar su papel fundamental en la vida.

Los orbitales atómicos del  $\text{Fe}^{2+}$  con la simetría adecuada para superponer con los orbitales atómicos de los ligandos (GOL), y formar así los OM enlazantes y antienlazantes por combinación lineal (CLOA), son el  $d(x^2-y^2)$  y  $d(z^2)$ , además de los  $4p(x,y,z)$  y el  $4s$ . Efectuada la combinación lineal se obtienen 6 OME, dispuestos en tres niveles energéticos, de menor a mayor energía donde se distribuyen 12 electrones de los ligandos de la forma siguiente:  $(a_{1g})^2$ ,  $(t_{1u})^6$  y  $(e_g)^4$ . Los OA  $t_{2g}$  del ión ferroso al producir una superposición nula con los ligandos por tener una simetría y orientación diferentes, son no enlazantes y en ellos se alojarán los 6 electrones d, de aquel ión. Los otros seis OM no enlazantes (OMNE),  $(a_{1g})^*$ ,  $(t_{1u})^*$  y  $(e_g)^*$ , quedarán vacíos, por tener mayor energía. De esa forma, los  $t_{2g}$ , serán los OM ocupados de mayor energía (HOMO), mientras que el LUMO, orbital molecular vacío de menor energía, estará constituido por los  $e_g$  antienlazantes (fig.23).

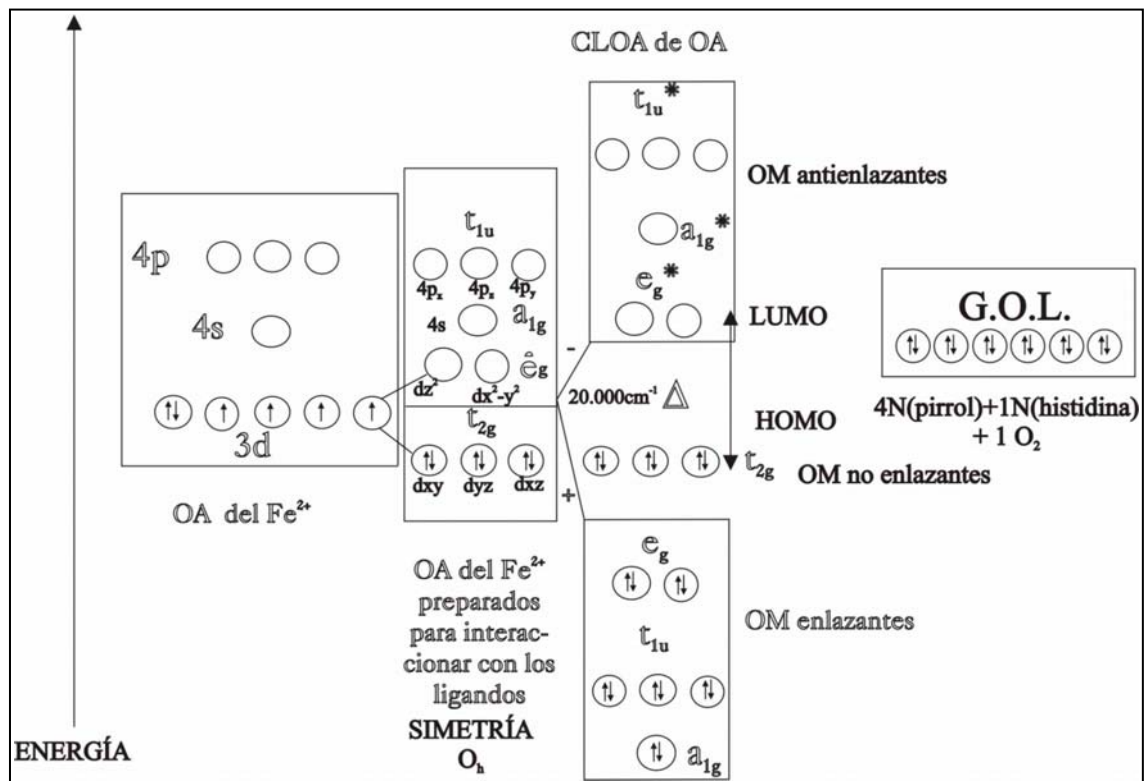


Fig.23

El aumento de la energía de desdoblamiento entre los niveles de los orbitales  $t_{2g}$  y los  $e_g$  antienlazantes a consecuencia de la aproximación y coordinación del oxígeno va a producir una mayor capacidad de absorción de energía en longitudes de onda más cortas, del orden de los  $5000\text{\AA}$ , con un número de onda asociado de  $20.000\text{cm}^{-1}$ , en consecuencia el espectro de absorción es azulado y la radiación emitida rojiza. Como podemos comprender el tránsito entre HOMO y LUMO, en este caso implica la absorción de mayor energía que en el complejo hemo-histidina.

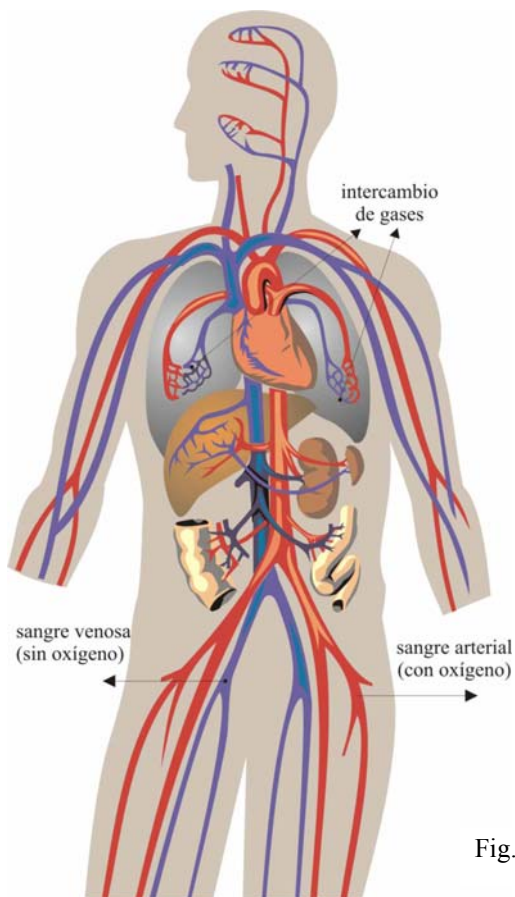


Fig.24

Por este motivo mientras la sangre venosa, desoxigenada tiene color púrpura, la introducción del oxígeno como sexto ligando modificará el color del complejo teniendo la oxihemoglobina una tonalidad escarlata característica de la sangre arterial<sup>2</sup>. Por eso en los libros de texto en color se suele representar la sangre que sale del ventrículo izquierdo con color rojo escarlata (sangre arterial) mientras que una vez que desprendió el oxígeno, y regresa al corazón por las venas (sangre venosa), aparece de color azulado (púrpura) (fig.24)

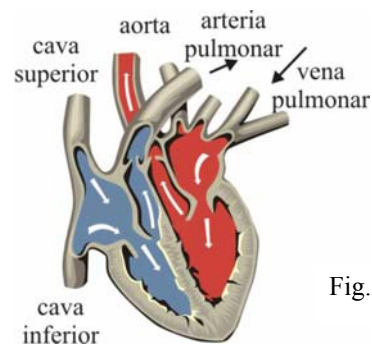


Fig.25

Realmente en el desarrollo de la TOM (teoría de orbitales moleculares), aplicada al campo de ligandos del complejo hemo-oxígeno, necesario para explicar el papel del hierro como elemento fundamental en la vida, hemos simplificado diversas interacciones e interpretaciones, pues sólo se han considerado las interacciones  $\sigma$ . También se producen interacciones  $\pi$ , que suelen aumentar la energía de desdoblamiento aunque en este caso, debido a la gran electronegatividad del oxígeno, la retrodonación electrónica se produciría a la inversa.

Si partimos de la desoxihemoglobina, en la que el ión ferroso forma un complejo con estructura piramidal con los cuatro nitrógenos pirrólicos, y el cierre con el nitrógeno de la histidina proximal, y teniendo en cuenta como hemos dicho que la histidina distal le abre la puerta por la parte inferior a la molécula de oxígeno, podríamos considerar que ésta realmente organiza una interacción en forma de aducto, mucho más fácil de liberar en los diferentes tejidos, como se deja entrever en la fig.24; la sangre con oxihemoglobina (roja), en los diferentes tejidos, deja el oxígeno, convirtiéndose en sangre con desoxihemoglobina (azul)

<sup>2</sup> No toda la sangre que circula por arterias es oxigenada, ya que la arteria pulmonar que lleva la sangre del ventrículo derecho a los pulmones, transporta sangre sin oxígeno, mientras que la vena pulmonar, que lleva la sangre a la aurícula izquierda, transporta la oxihemoglobina (fig 25).

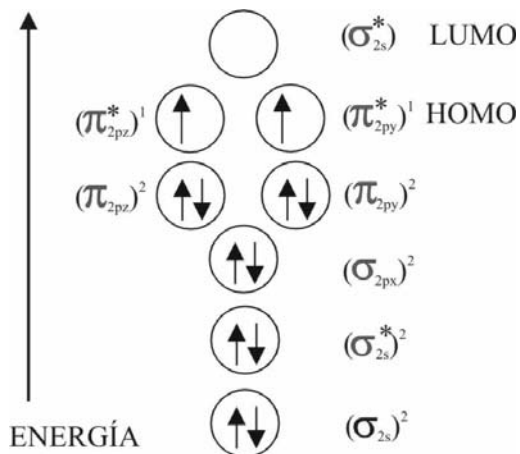


Fig.26

Para ello hemos de tener en cuenta que la molécula de oxígeno presenta una estructura por OM, en la cual los doce electrones externos ( $n=2$ ) se distribuyen por orden energética en los diferentes OM, de forma que el  $\pi_{2p}$  enlazante se completará con cuatro electrones, mientras que el  $\pi_{2p}$  antienlazante se semillenará siguiendo la ley de Hund, siendo el HOMO de dicha molécula responsable de su acentuado paramagnetismo (fig.26).

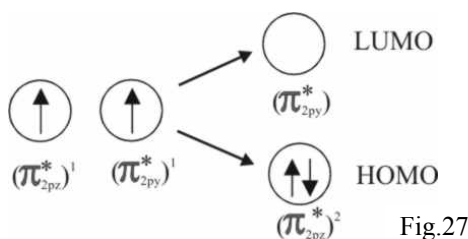


Fig.27

Ahora bien, al acercarse la molécula de oxígeno al complejo piramidal sus propios OM se desdoblarán, puesto que sólo el  $\pi_{pz}$  puede por simetría deslocalizar sus electrones en el  $d(z^2)$  del  $Fe^{2+}$ .

El HOMO, será ahora el  $\pi_{pz}$ , (fig.27) y por lo tanto acogerá a los dos electrones que se encontraban desapareados, y al superponerse con el  $d(z^2)$ , producirá una interacción  $\sigma$ , que estabilizará la molécula de oxígeno por disminución del número de electrones antienlazantes. Esta interacción es a su vez responsable del ángulo de enlace experimental Fe-O-O, de  $120^\circ$ , necesario para que la superposición sea mejor, lo que parecería indicar una hibridación  $sp^2$  de los OA del oxígeno, para formar el OM.(fig. 28)

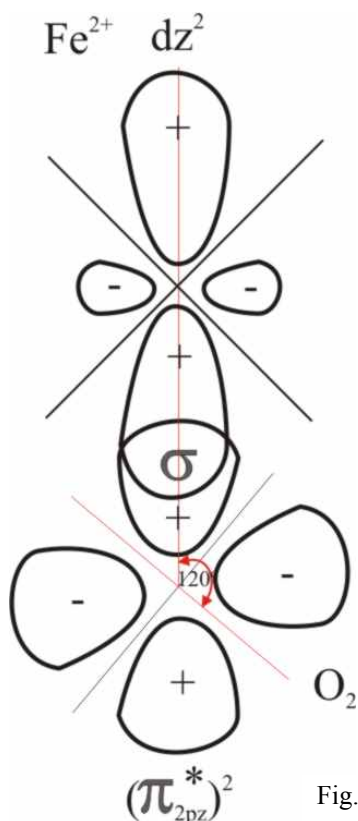


Fig.28

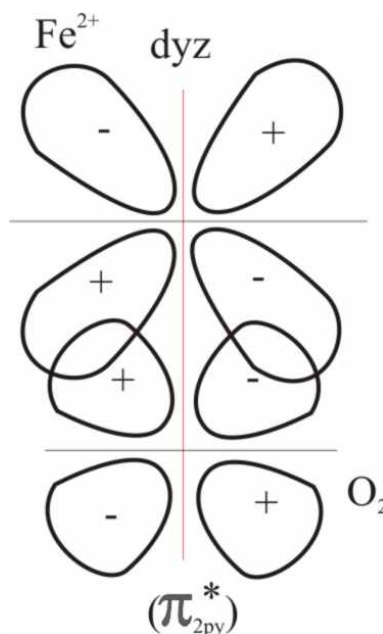


Fig.29

Aparte de la interacción  $\sigma$ , también en este caso se verifica otra  $\pi$  entre un OM no enlazante del grupo  $t_{2g}$  del  $\text{Fe}^{2+}$ , el  $d(yz)$ , lleno que constituía el HOMO del complejo, con el orbital molecular antienlazante (OMAE) de la molécula de oxígeno, el  $\pi p_y$ , que había quedado anteriormente vacío y constituía el LUMO de la misma (fig.29).

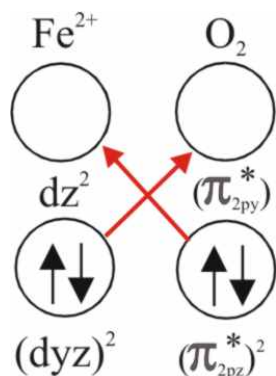


Fig.30

Esta especie de retrodonación va a estabilizar los electrones del metal, antes no enlazantes produciendo por CLOA dos nuevos orbitales moleculares:  $\pi(d(yz) \pm \pi p_y)$ . De esta forma una vez distribuidos los pares de electrones "normales" de los ligandos, o sea los que poseen simetría sigma en los OME de menor energía, la "zona conflictiva" estará constituida por los nuevos orbitales moleculares que se han formado por combinación lineal de los ya descritos, zona que se encargará de acomodar a los seis electrones del  $\text{Fe}^{2+}$  y a los dos electrones  $\pi$  antienlazantes del  $\text{O}_2$  (fig.30).

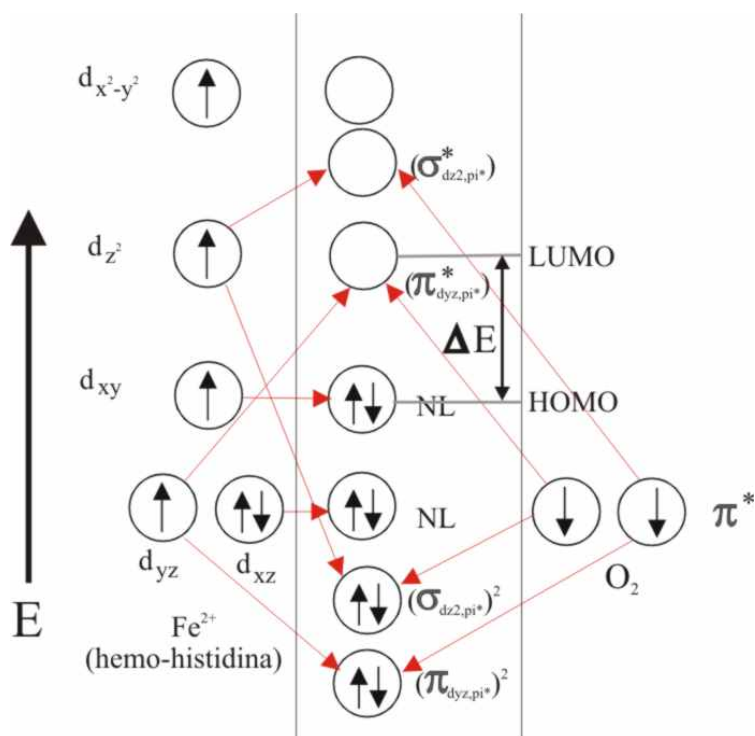


Fig.31

Así el nuevo HOMO del complejo será un  $d(xy)$ , que ya no integrará el grupo  $t_{2g}$ , mientras que el LUMO vacío será el  $\pi^*$  (antienlazante) formado en el CLOA  $d(yz)-\pi(p_y)$ .

Como se puede observar la energía de separación entre el HOMO y el LUMO, ha disminuido bastante respecto al tratamiento anterior lo cual está de acuerdo con los hechos experimentales, afinando mucho más las características de la absorción<sup>3</sup> (fig.31).

3 La energía de enlace  $\text{Fe}^{2+}-\text{O}_2$ , experimental en la hemoglobina es de  $-65,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , por mol de oxígeno absorbido.

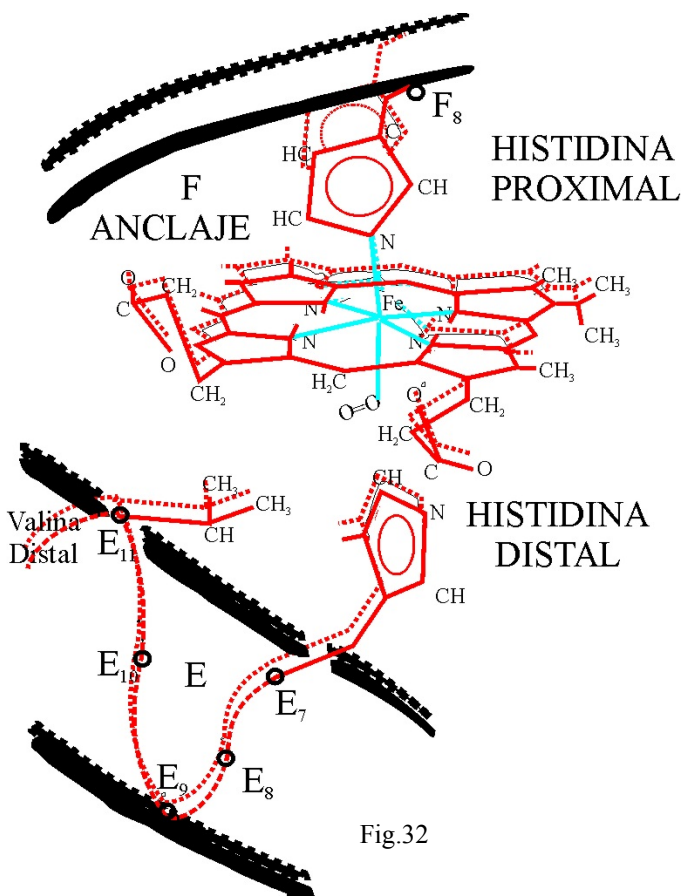


Fig.32

Hemos supuesto que una molécula de oxígeno se enlaza por la parte inferior, de forma coordinada con el  $\text{Fe}^{2+}$ , ya sea en forma de aducto a un complejo piramidal, ya completando la sexta posición de coordinación de complejo octaédrico. Imaginemos que se trata de una cadena del tetrámero hemoglobina. Una vez coordinado, cierra la puerta la histidina distal<sup>4</sup>, el ión ferroso desciende 0,60Å, y arrastra consigo el nitrógeno del seguro que lo engarza a la histidina proximal, descendiendo esa misma distancia todo el imidazol de la histidina y consigo la hélice F de la globina o ala de la paloma (obsérvese el dibujo de la zona, fig 32).

4 Este cierre de puertas, impide la entrada y posterior intercambio, del monóxido de carbono que se puede producir en la actividad metabólica.

