

ASPECTOS ATÓMICOS DEL HIERRO EN LA VIDA DEL HOMBRE

(Continuación): Los Efectos

Consecuencias estructurales del descenso del Fe(II): Efecto Rube Goldberg .

La zona conflictiva, inicial que va a arrastrar el descenso del Fe(II) sobre el plano del hemo, se aprecia en la figura 33.

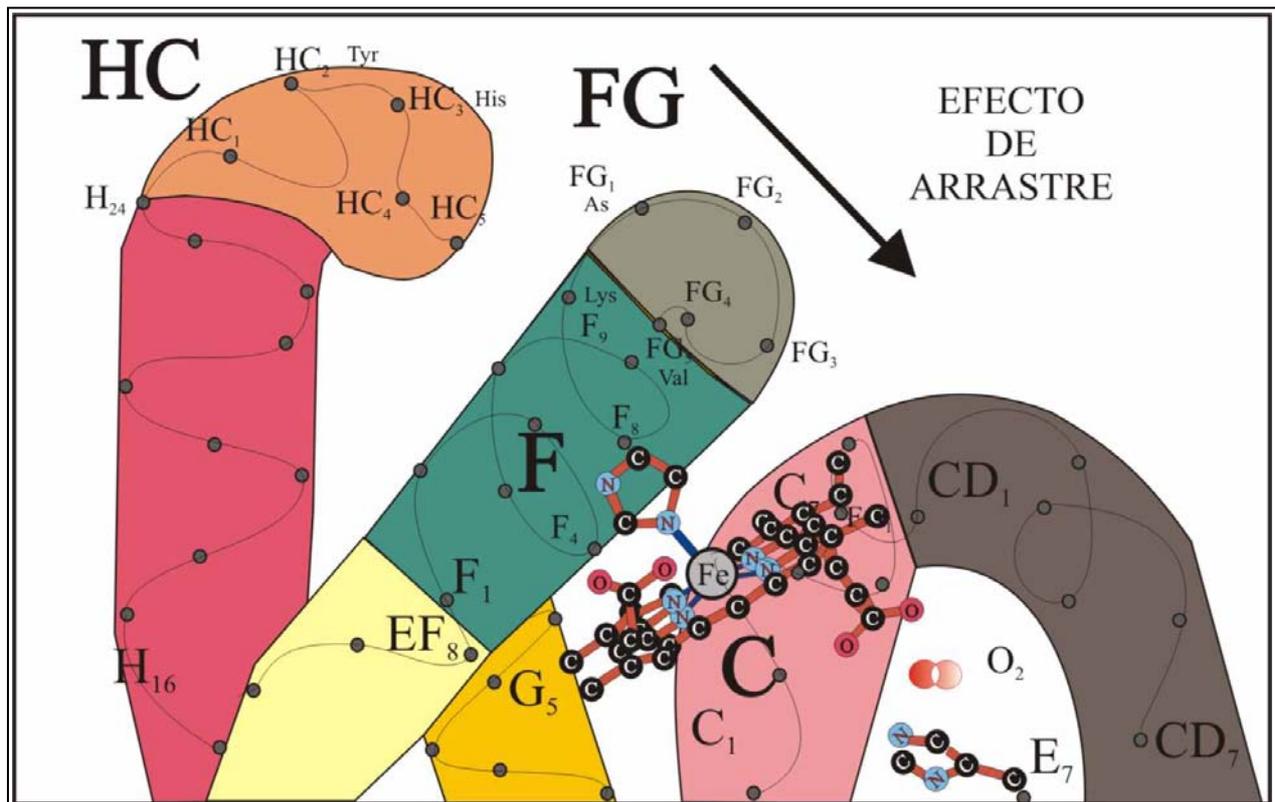


Fig.33

Sin embargo, no todo es tan fácil porque en su descenso se van a enfrentar el C₄ del imidazol y un nitrógeno de los núcleos pirrólicos produciendo una repulsión estérica que será la clave de los cambios estructurales y efectos cooperativos desde la desoxihemoglobina en la cual los cuatro monómeros se encuentran tensos (forma T o A) dejando el hueco en el medio (como ya se ha explicado), hasta la oxihemoglobina en la que las unidades β se aproximan produciendo una estructura relajada (forma R o B). De esa forma se desencadenará un complejo mecanismo de palancas, giros, rupturas de enlaces y desplazamientos, denominados efecto Rube Goldberg¹¹. Veremos que sin ese mecanismo, la hemoglobina, aún habiendo captado el oxígeno a través del complejo con el ión ferroso, no podría transportarlo a los tejidos. En principio la estructura del tetrámero hemoblogina sin oxígeno sería la dada en la fig.34

¹¹ Rube Golberg es un dibujante y caricaturista norteamericano, que se caracteriza por las poleas, palancas y equilibrios en sus dibujos

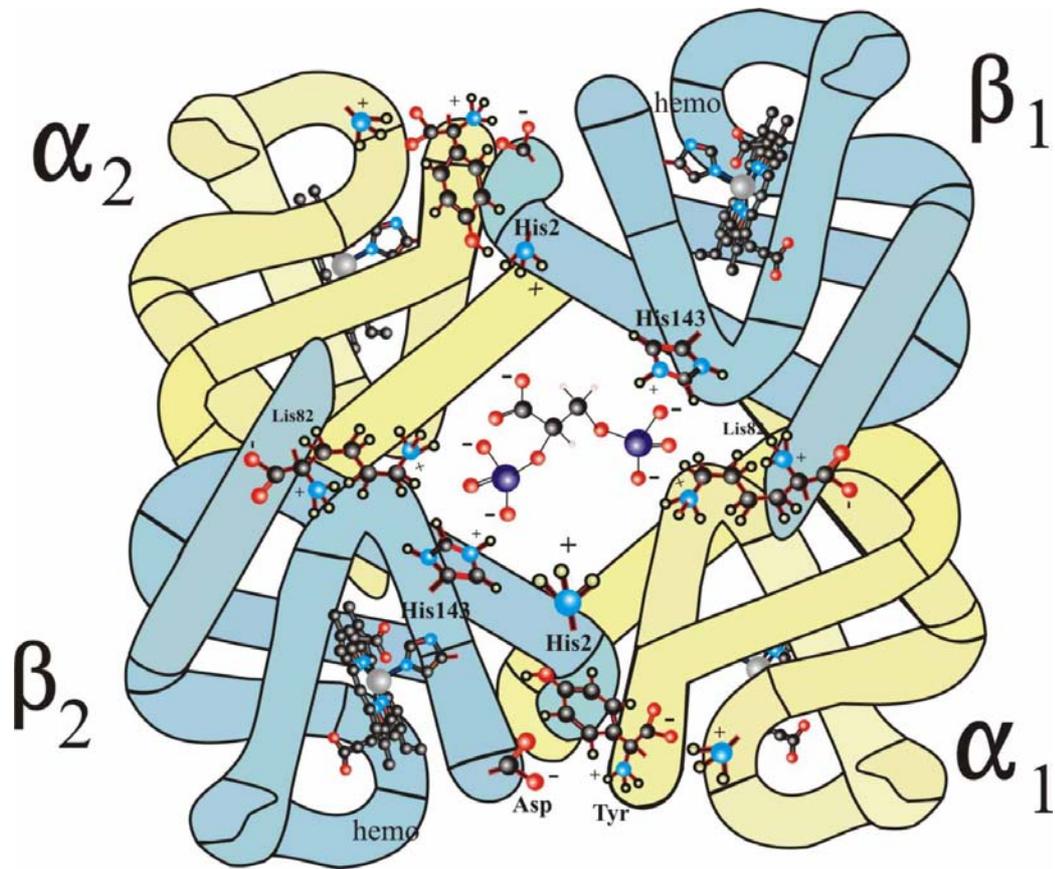
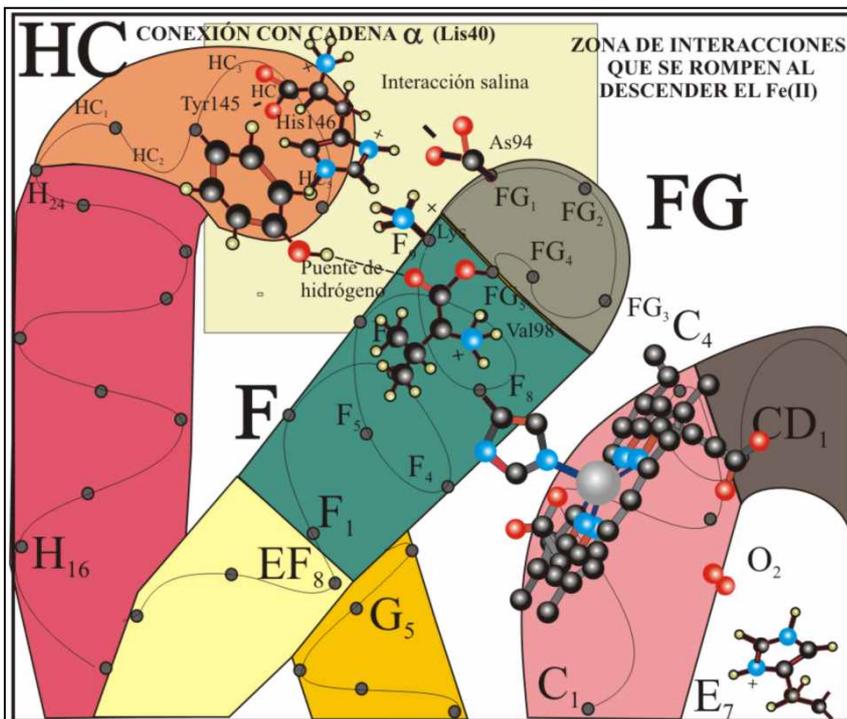


Fig.34

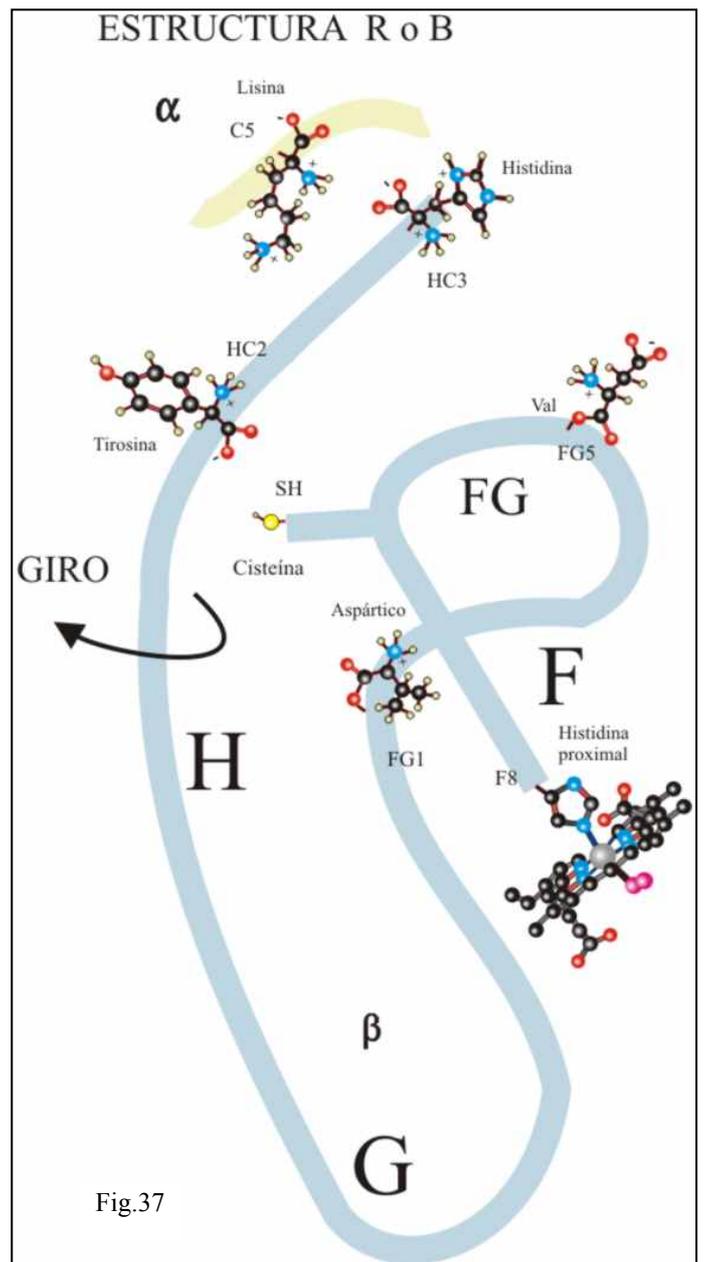
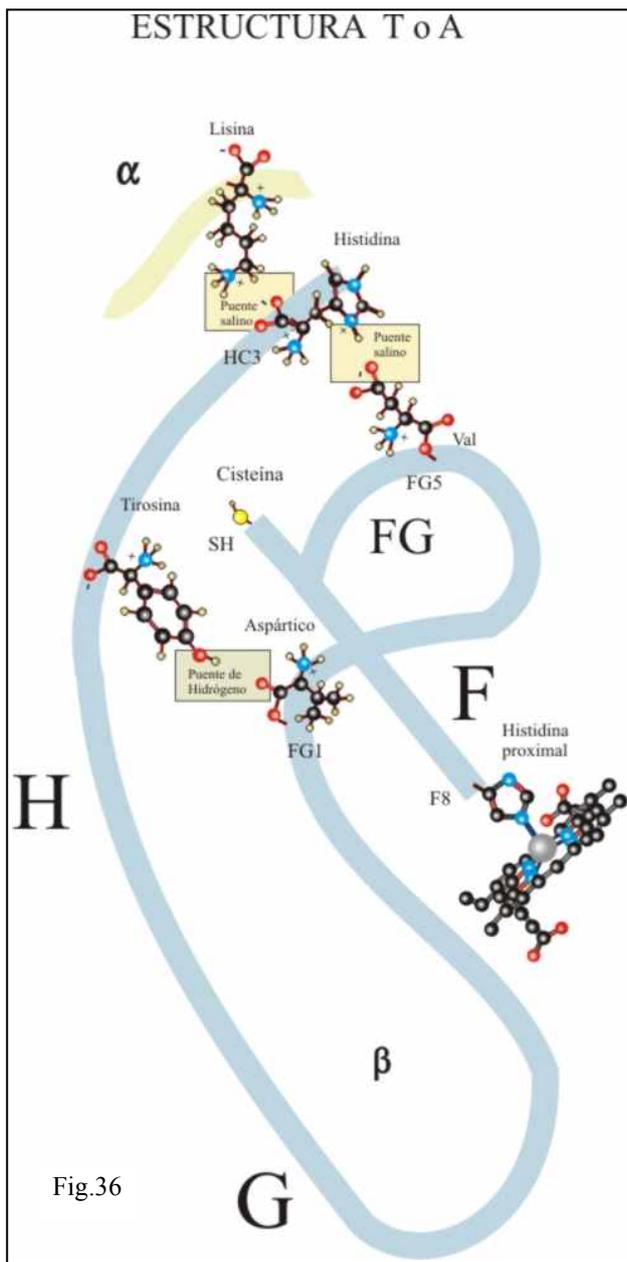
Recordemos que en principio las cadenas β no se podían aproximar porque dirigían los terminales positivos de los aminoácidos ($-\text{NH}_3^+$), hacia adentro y por lo tanto se repelían equilibrándose con difosfoglicerato negativo, situado en el hueco. Pues bien, debido a la repulsión estérica encontrada en el descenso, la hélice F que va a ejercer de palanca sobre toda la subunidad, tiene que girar aproximadamente 15° , con lo cual el tramo H se separa, aflojándose el enlace por puente de hidrógeno que existía y mantenía la estructura, entre la tirosina 145 (HC-2) y el carbonilo de la valina 98 (FG-5).



Al aflojarse el enlace, la tirosina (Tyr) no cabe en el hueco girando hacia afuera y rompiéndose el puente salino intramolecular próximo al enlace de hidrógeno entre la histidina 146 (His) (HC-3) grupo $=\text{NH}_2^+$ y el terminal $-\text{COO}^-$ del aspártico 94 (As) (FG-1) (Fig.35)

Fig.35

Basándonos en el trabajo de Perutz de 1979, (Scientific American) se adaptan sus dibujos al esquema dado en las fig.36 y 37, para explicar el efecto Rube Goldberg

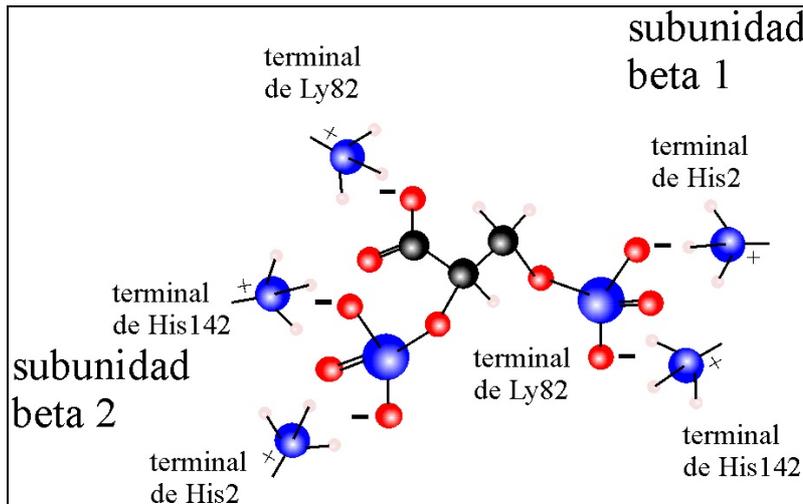


Todo este movimiento del tramo H de la cadena β con ruptura de enlaces internos, hace que quede mucho más libre, provocando también la del enlace salino que mantenía unida dicha cadena a la α inmediata o sea entre el terminal ácido de aquella y la lisina 40 (C-5) de ésta, transmitiéndose el movimiento a toda la subunidad α_2 que también gira, desencontrándose su cabeza NH_3^+ que formaba el puente salino con la cola de la α_1 y rompiéndose las uniones salinas α_2 - α_1 , con lo cual se abre todavía más el hueco entre ellas.

El giro de la cadena β_1 provoca que los restos positivos no se enfrenten a los de la β_2 pudiendo aproximarse entre sí las cadenas y eliminando el difosfoglicerato que no cabía ya en el hueco. Pese a todo ello se mantienen 17 de los 19 enlaces por puente de hidrógeno que se establecían entre la

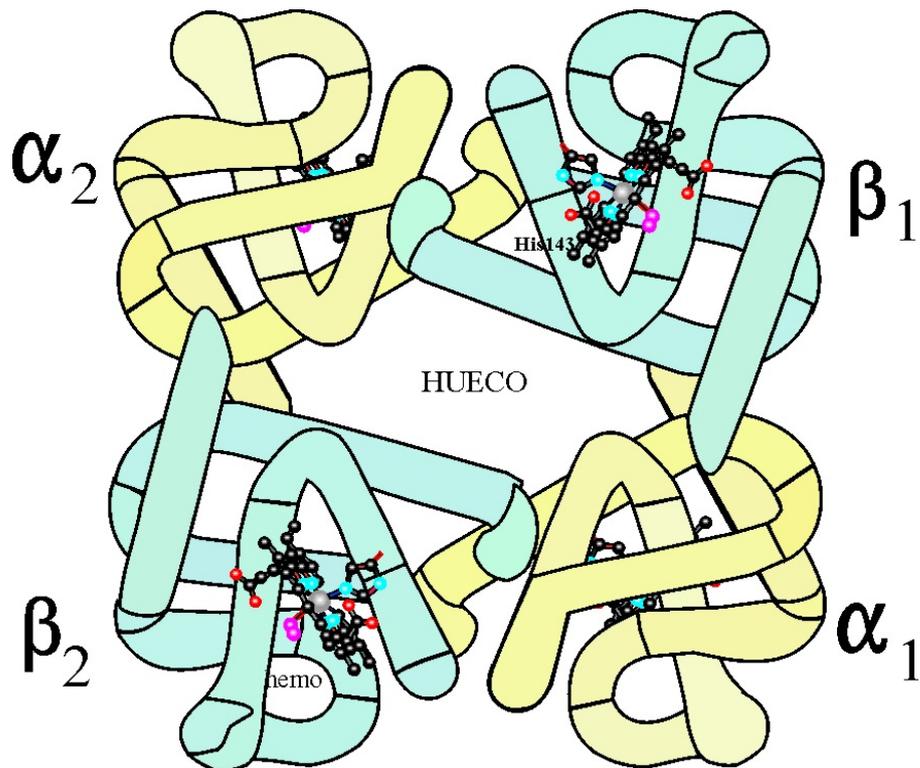
$\alpha_1\text{-}\beta_1$ y la $\alpha_2\text{-}\beta_2$, y no se modifican las uniones entre las cadenas α . Obsérvense las interacciones iónicas entre el DPG y las unidades beta (fig.38)

Fig.38



Por lo tanto, al eliminarse el DPG, se aproximan las unidades β y se alejan las α y sucesivamente se coordinan 4 moles de O_2 con la hemoglobina (fig.39).

Fig.39



Estos son los hechos clave que darán lugar a la cooperatividad entre las diferentes subunidades α y β de la hemoglobina que hace que se produzca una estructura relajada la cual favorecerá la entrada de más oxígeno por disponer de más espacio para penetrar, al ser mayor la cavidad del complejo hemo.

Si aumentara la concentración de 2,3-difosfoglicerato (DPG), disminuiría la afinidad de la

hemoglobina por el oxígeno¹². Esto ocurre al aumentar la altitud, y causa notables perjuicios a los montañeros. De esa forma la afinidad de las siguientes subunidades con el oxígeno se incrementa de forma considerable a causa de la ruptura de los puentes salinos cuya interacción de tipo iónico se debilita fácilmente al aumentar la distancia de separación entre las diferentes subunidades.

También en la sangre almacenada aumenta la afinidad por el oxígeno, por disminución de la concentración de DPG. El proceso contrario ocurre en muchas enfermedades. El aumento en los niveles de DPG se encuentra en una serie de enfermedades cuando está alterada la absorción del oxígeno. Los pacientes con anemia, con gasto cardíaco inadecuado o con los pulmones dañados, registran tasas altas de DPG. Por eso en enfermedades como el emfisema pulmonar, debido al aumento de la concentración de DPG, la cantidad de oxígeno transportada es menor, y por ello no se pueden realizar esfuerzos físicos. El DPG, se une peor a la hemoglobina fetal que a la normal, lo cual es la causa de que el feto tenga más oxígeno, ya que la sangre materna lo liberará en beneficio de la fetal.

Se ha dicho que la coordinación del ligando oxígeno es sucesiva, de forma que cada unión afecta las siguientes uniones, debido a la rotura de enlaces, aumentando la afinidad de cada monómero por el oxígeno, este efecto se denomina alostérico (del griego “otro espacio”), por eso la hemoglobina es una proteína alostérica, cosa que no ocurre con la mioglobina, y por eso presentan curvas de afinidad diferentes frente al oxígeno.

12 Los profesores Benesch de la universidad de Columbia, Chanutim y Curnish de la de Virginia demostraron que la sangre sin DPG, tenía una afinidad por el oxígeno cinco veces mayor.