

Consecuencias estructurales del descenso del Fe(II): Curvas de saturación y Efectos modificadores .

Vamos a estudiar las curvas de afinidad de la mioglobina y de la hemoglobina frente al oxígeno, así como los factores modificadores de dichas curvas.

Se define la fracción de saturación Y , como la relación entre el número de moles unidos a la proteína en cada instante, frente al máximo número de moles que pueden unirse. Si se relaciona con la presión parcial se tiene una función que para la mioglobina es $Y = \frac{K \cdot pO_2}{1 + K \cdot pO_2}$, siendo K , la constante de equilibrio entre la oximioglobina y la desoximioglobina:

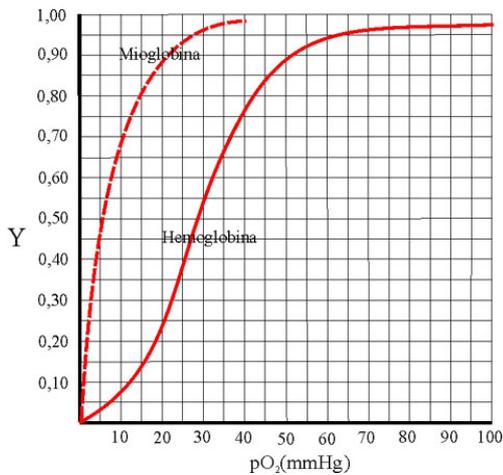
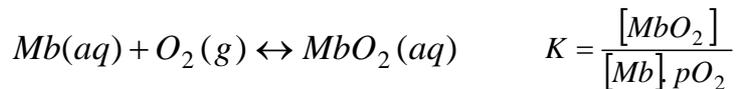


Fig.39



Esta función representada corresponde a una hipérbola.

Sin embargo en la hemoglobina, debido a ser una proteína alostérica, la curva representativa es del tipo sigmoideo¹³. De esta forma las gráficas comparadas en función de la presión del oxígeno en mmHg, son las siguientes en condiciones normales (fig.39):

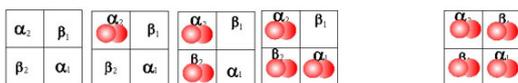
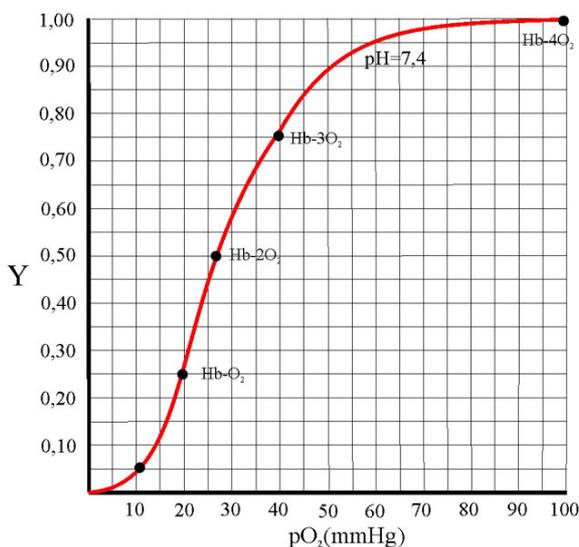


Fig.40

13 En 1913, Archibald Hill, demostró que la curva de saturación de la hemoglobina con el oxígeno en función de la presión parcial

de este gas, correspondía a una función matemática $\frac{Y}{Y+1} = \left(\frac{pO_2}{p_{Y0,5}} \right)^n$ sigmoidea, mucho antes que se conociera su estructura.

En la secuencia de la fig.41, se observa el cambio de configuración de las subunidades, así como del hierro(II), en el hueco de la proteína, con eliminación entre el segundo y tercer paso del DPG, por lo que aumenta considerablemente la absorción de oxígeno, y por lo tanto la fracción de saturación, que pasa del 25% al 50%, para un cambio muy pequeño de la presión de oxígeno.

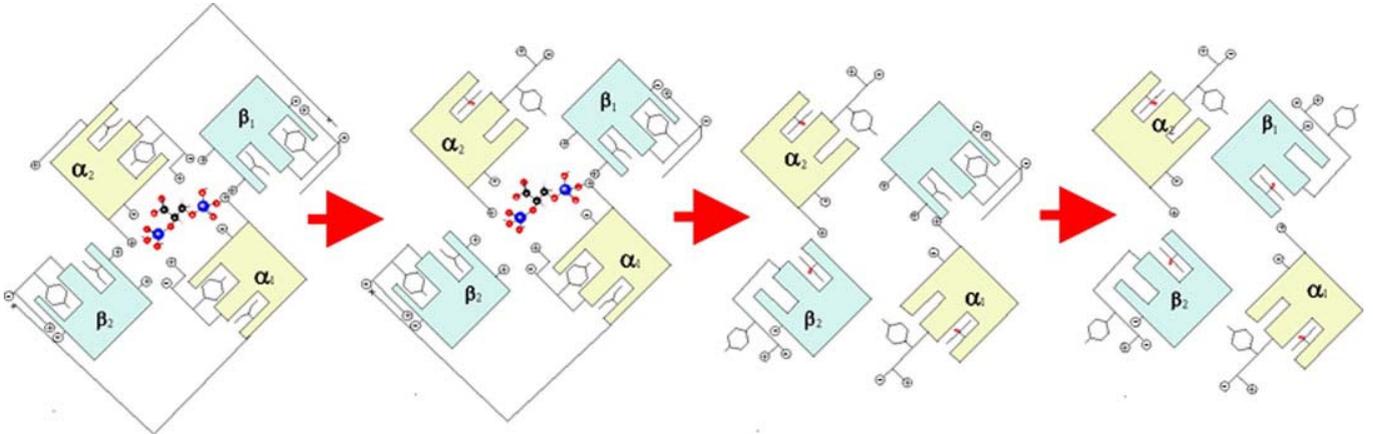


Fig.41

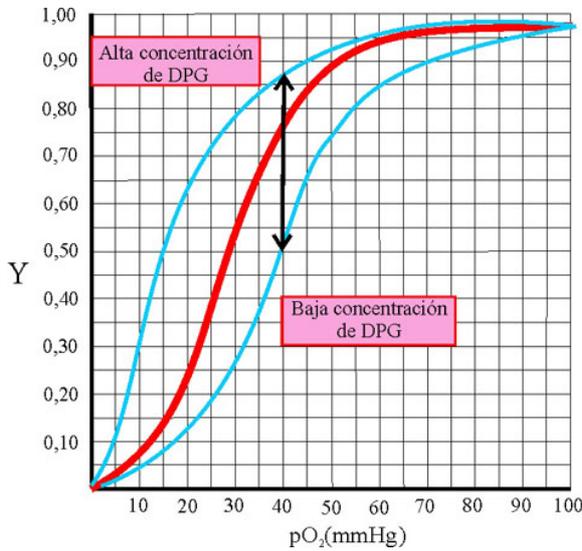


Fig.42

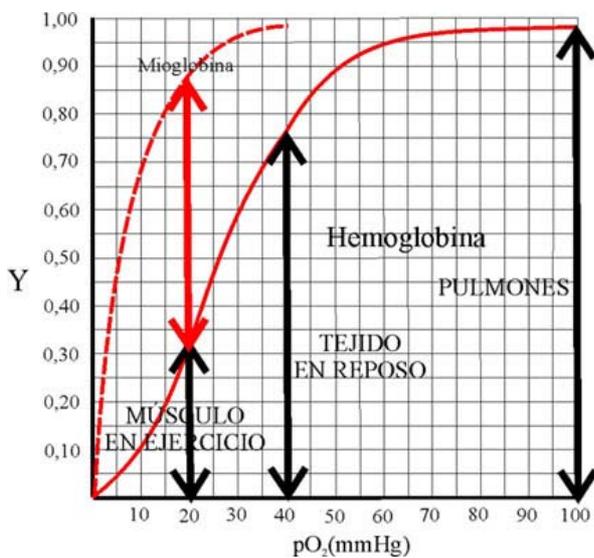
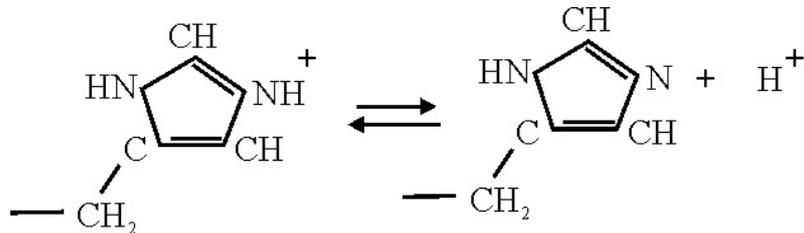


Fig.43

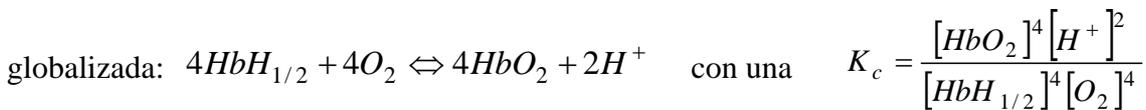
La variación de la concentración de DPG, modifica la forma de la curva sigmoidea, lo cual explica la mayor o menor afinidad por el oxígeno, hasta en 35 puntos en el % de la fracción de saturación (fig.42)

La mayor pendiente de la curva sigmoidea, corresponden a variación de la presión parcial del oxígeno entre 20 y 40 mmHg, este hecho tiene gran importancia, ya que la presión en los alveolos pulmonares es de 100mmHg, con lo cual la fracción de saturación de la hemoglobina alcanza su valor máximo, con lo que se satura de oxígeno transportándolo a los tejidos. En estos la presión oscila entre 40 y 20 mm de Hg, variando la fracción de saturación entre 0,32 y 0,77. Cuando se efectúa un trabajo muscular, la presión disminuye y también la fracción de saturación (fig 43) de la hemoglobina, muy inferior a la de la mioglobina, por lo cual aquella libera el oxígeno en beneficio de esta última, cuya fracción de saturación a esta presión es de 0,85.

La ruptura de los puentes salinos a consecuencia del giro, por la bajada del ión ferroso hasta el centro del hemo, al reducirse su radio por cambio de la estructura del complejo, va a traer otras consecuencias. Así en el caso del enlace salino histidina-aspártico, va a dar lugar a que la histidina ceda un protón, según el equilibrio:



Por lo tanto se va a producir una relación entre la formación de la oxihemoglobina, el aumento de la concentración de protones con disminución de pH. De esta forma se van a desprender por lo menos dos protones, por cada cuatro moléculas de oxígeno absorbidas, según la siguiente reacción



El equilibrio depende de la concentración de hidrogeniones, y cualquier modificación del pH o cualquier factor que lo altere puede desplazarlo por aplicación del Principio de Le Chatelier-Braun. Por eso es tan importante que el pH del plasma sanguíneo se mantenga en el 7,4.

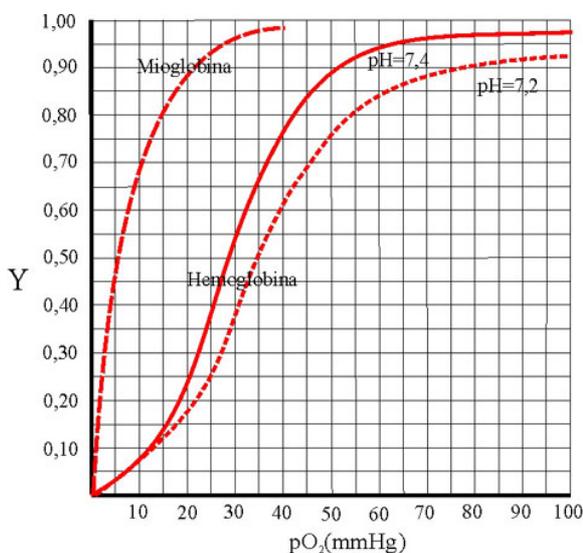


Fig.44

Este efecto de influencia del pH, se conoce como efecto Bohr, ya que fue descubierto por Christian Bohr, padre de Niels, Nóbel de Física de 1922, y abuelo de Aage Bohr, Nóbel de Física de 1975, pero no lo fue en un proceso de modificación estructural de la oxihemoglobina, pues lo hizo en 1903, junto con sus colaboradores Hasselbalch y Krogh, cuando no se conocía su estructura, observando la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, cuando se disolvía dióxido de carbono en la sangre. Este hecho se debía a que la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos catalizaba la reacción del dióxido de carbono con el agua, dando hidrogenocarbonato y un protón, por eso disminuye el pH.



Hecho que a su vez disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno(fig.44). Mas del 85% del dióxido de carbono transportado por la sangre se realiza en forma de hidrógenocarbonato, distribuyéndose entre el suero y los eritrocitos en la proporción de 4 a 1.

Por lo tanto una mayor concentración de dióxido de carbono en la sangre, altera la curva sigmoidea, tal como se aprecia en la figura 45.

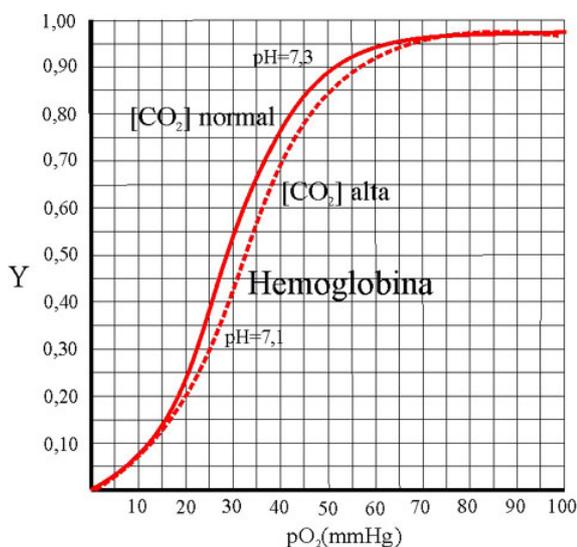
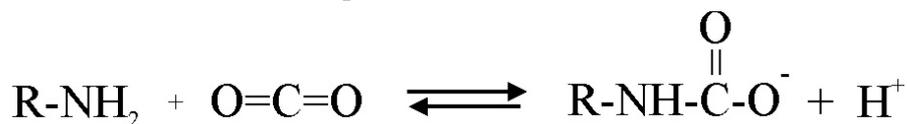


Fig.45

El efecto Bohr va a producir que grupos ácidos tales como el dióxido de carbono puedan estabilizar la molécula de hemoglobina, que es capaz de transportarlo aunque sin combinarse con él, dado que es un aceptor de pares de electrones (ácido de Lewis) y no un dador, capaz de formar complejos. La desoxihemoglobina en los pulmones cede el dióxido de carbono y toma el oxígeno.

Todavía existe otro proceso capaz de producir protones en la sangre, vinculado al transporte del dióxido de carbono, ya que al actuar como un ácido de Lewis, interacciona con los pares no ligantes del nitrógeno en los N-terminales de la hemoglobina, produciendo carbamatos y liberando un protón según el proceso:



El efecto Bohr tiene consecuencias muy curiosas, ya que cuando hacemos algún esfuerzo especial en los tejidos musculares en los que necesitaremos un mayor aporte de oxígeno, se producirá ácido láctico que suministre los H^+ necesarios para que el equilibrio se desplace hacia la izquierda, pero en contrapartida, el ácido láctico cristaliza en el músculo provocando la sensación de agujetas.

En algunos casos y excepcionalmente los protones producidos pueden estabilizar a las moléculas unidas al oxígeno. Cuando esto ocurre aumenta la afinidad por el oxígeno al disminuir el pH. Este efecto se conoce con Bohr invertido o negativo. La mayoría de las hemoglobinas exigen efecto Bohr negativo a pH alrededor de 6, aunque a este pH la vida humana sería imposible, si lo sería en otras especies. La incapacidad de las hemoglobinas para retener el oxígeno a bajos pH, se conoce como efecto Root, descrito por R.W.Root en 1931.

Cuando por cualquier motivo, se produce una alteración en el transporte de oxígeno por la hemoglobina de la sangre (ateroesclerosis, fallo cardíaco etc), entonces las mitocondrias al no recibir dicho oxígeno, comienzan a generar energía a través de glucólisis, en la cual las moléculas de glucosa y glucógeno se descomponen formando ácido láctico. De esa forma por cada mol de glucosa que se descompone en dicho proceso se obtienen dos moles de ATP (energía en forma de enlaces de fósforo), y otros dos de ácido láctico, con lo que el pH sanguíneo puede descender hasta 6, provocando una cadena de sucesos para equilibrar la carga eléctrica celular, que llevan a la muerte.

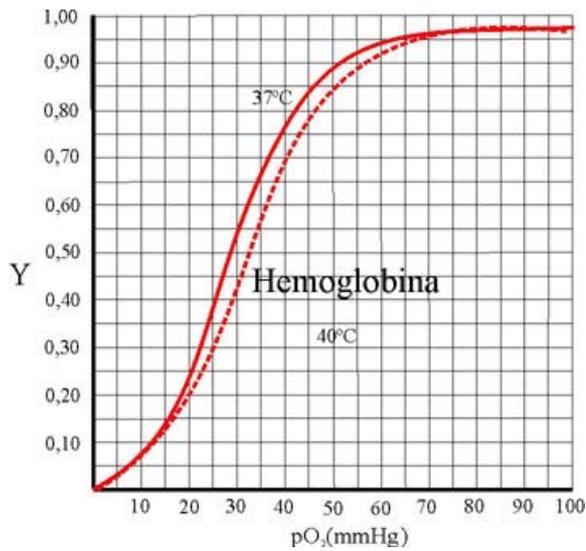


Fig.46

También la temperatura modifica la forma de la curva. Al aumentar, disminuye la afinidad, especialmente en los tejidos, esto a presión de 40 mmHg (fig.46). El aumento de temperatura corporal, es un indicativo tradicional de posibles enfermedades o situaciones de malestar, por eso en todas las casas existe un termómetro clínico. Dicho aumento está vinculado a un aumento de ritmo en el metabolismo humano; un grado de aumento incrementa aproximadamente en un 11% el ritmo de nuestro metabolismo, para atajar la enfermedad, acelerando la producción de enzimas, y aumentando la velocidad del ritmo cardíaco, y por lo tanto la velocidad de la sangre.

Todo ello conlleva a que al disminuir la fracción de saturación de la hemoglobina, ésta desprenda más fácilmente el oxígeno en los tejidos.