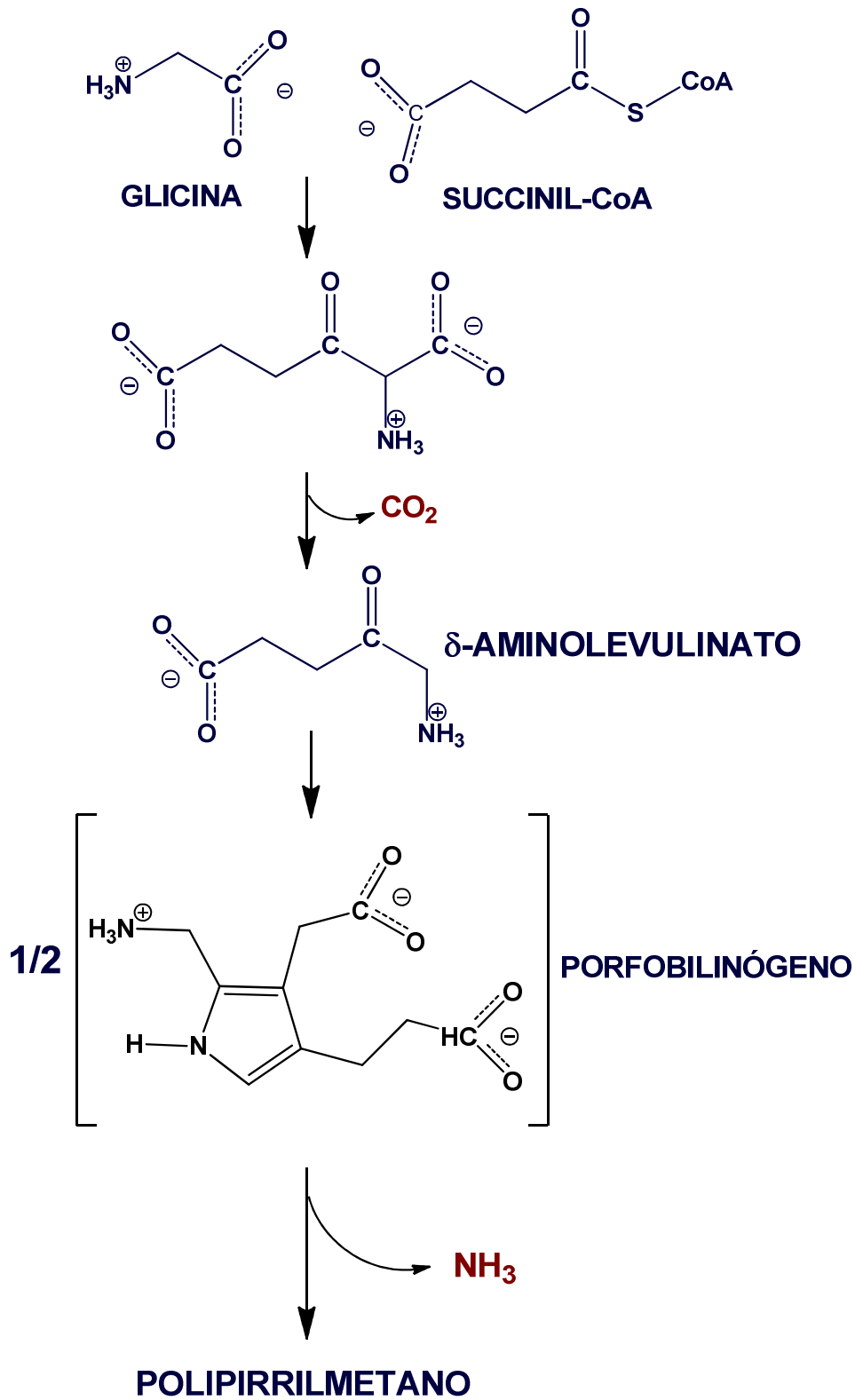
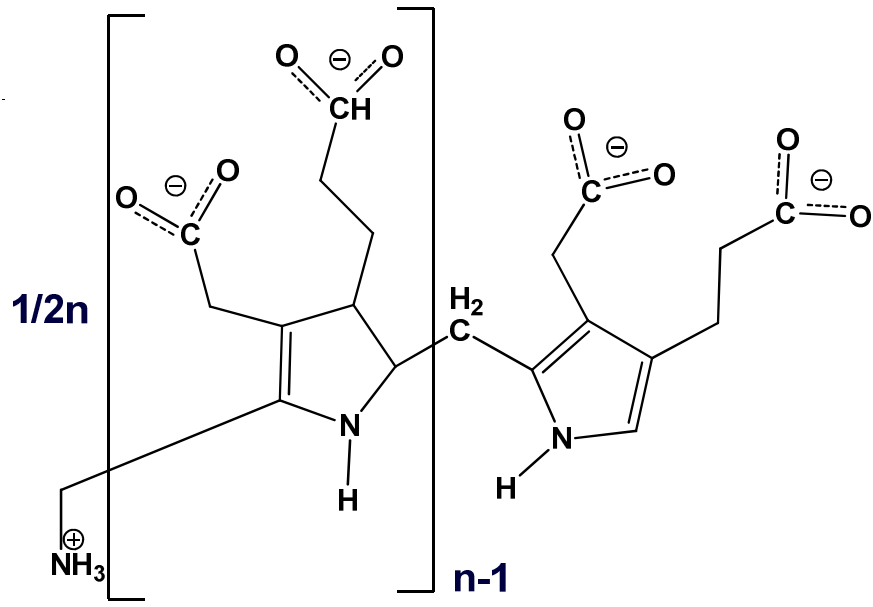
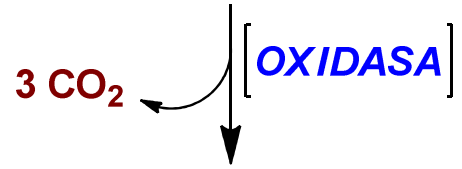
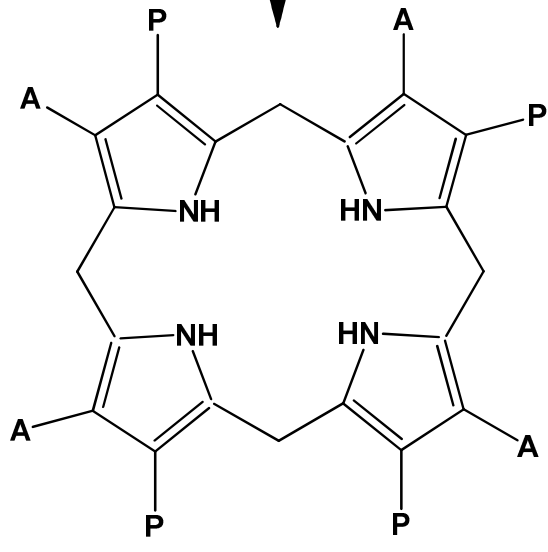


## GRUPO HEMO: SÍNTESIS Y BIOQUÍMICA

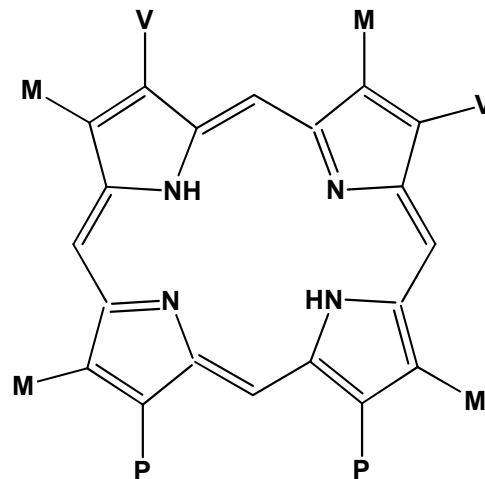




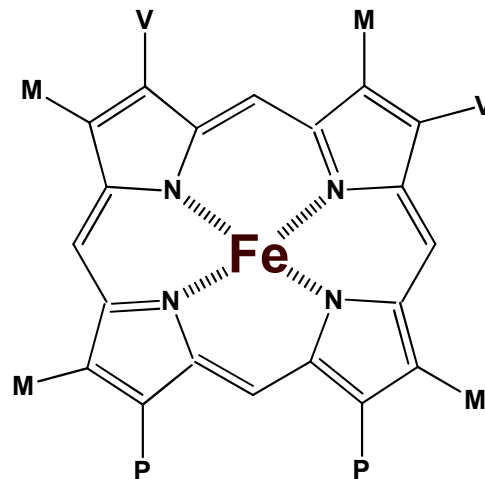
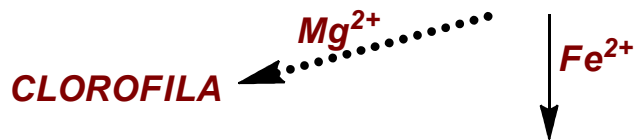
**POLIPIRRILMETANO**



**PROTOPORFIRINA IX**



**PROTOPORFIRINA IX**



**Fe PROTOPORFIRINA IX** (grupo hemo: grupo prostético del tetrámero Hemoglobina)

La hemoglobina es una proteína tetramérica: consta de dos subunidades  $\alpha$  y dos  $\beta$ , con notable homología entre ellas. Cada subunidad contiene un grupo hemo (Fe Protoporfina IX).

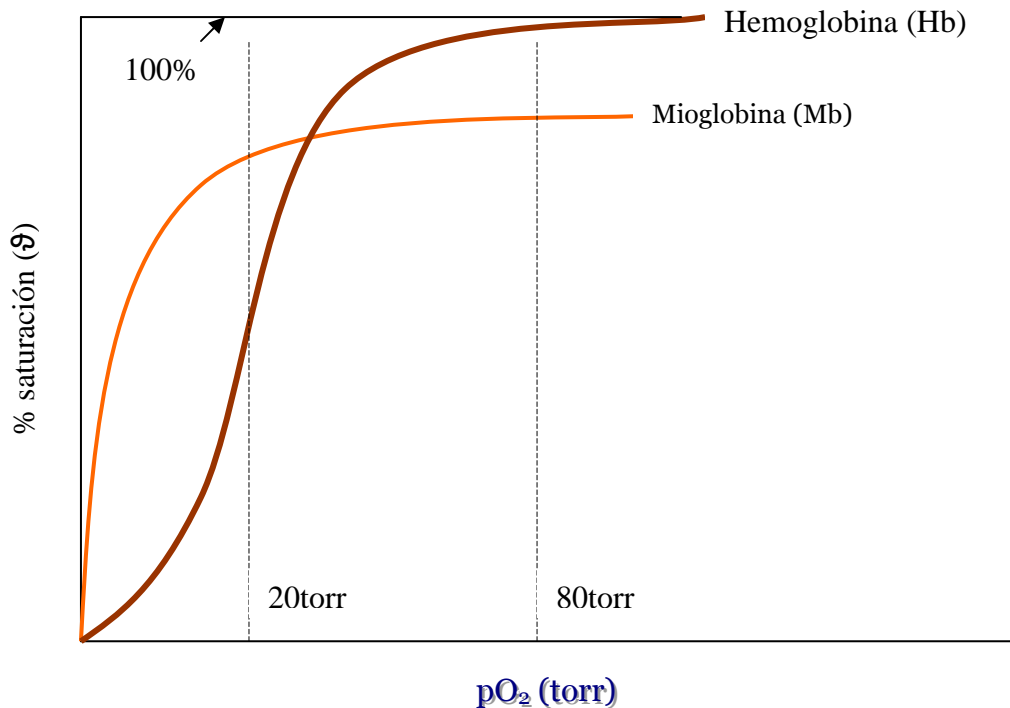
En cada subunidad proteica del tetrámero, el grupo hemo (grupo prostético) se halla encajado en la oquedad superior de la proteína globular, manteniéndose unido a la proteína por el enlace tipo *van der Waals* entre el átomo de hierro (Fe) y los nitrógenos imidazólicos (ver fórmula bidimensional).

El grupo hemo tiene un comportamiento similar al de un hidrocarburo aromático, manteniéndose en su posición por interacciones *van der Waals* que ejercen los aminoácidos hidrofóbicos que lo rodean, a una distancia estimada (estudios cristalográficos) de 0,4nm.

El átomo de hierro, en estado de *spin* elevado, sobresale del plano del grupo hemo hacia el aminoácido histidina ubicado en posición F8.

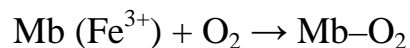
La mioglobina es similar a la hemoglobina salvo que se trata de una proteína monomérica; y, en consecuencia, solo tiene un grupo hemo.

Las funciones de la hemoglobina y mioglobina es el transporte de oxígeno (O<sub>2</sub>), aquella en la sangre; y la mioglobina en el músculo.



(figura adaptada de *Roughton "Handbook of Physiology"*)

La oxigenación de la mioglobina (Mb) se ajusta a una curva sigmoide, mientras la oxigenación de la hemoglobina lo hace a una curva hiperbólica. Este distinto comportamiento cinético de la oxigenación de mioglobina y hemoglobina es de enorme trascendencia: a valores bajos de la presión parcial de oxígeno (P<sub>O<sub>2</sub></sub>) la mioglobina tiene mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina. Pensemos en un músculo activo, en condiciones de casi anaerobiosis (muy baja P<sub>O<sub>2</sub></sub>): la hemoglobina cede el oxígeno a la mioglobina para facilitar el trabajo muscular. La cinética de oxigenación de la mioglobina se ajustará a una cinética de *Michaelis Menten*:



$$\vartheta (\text{saturación}) = \frac{[\text{MbO}_2]}{[\text{Mb}]_{\text{total}}} = \frac{K_1 [\text{O}_2]}{1 + K_1 [\text{O}_2]}$$

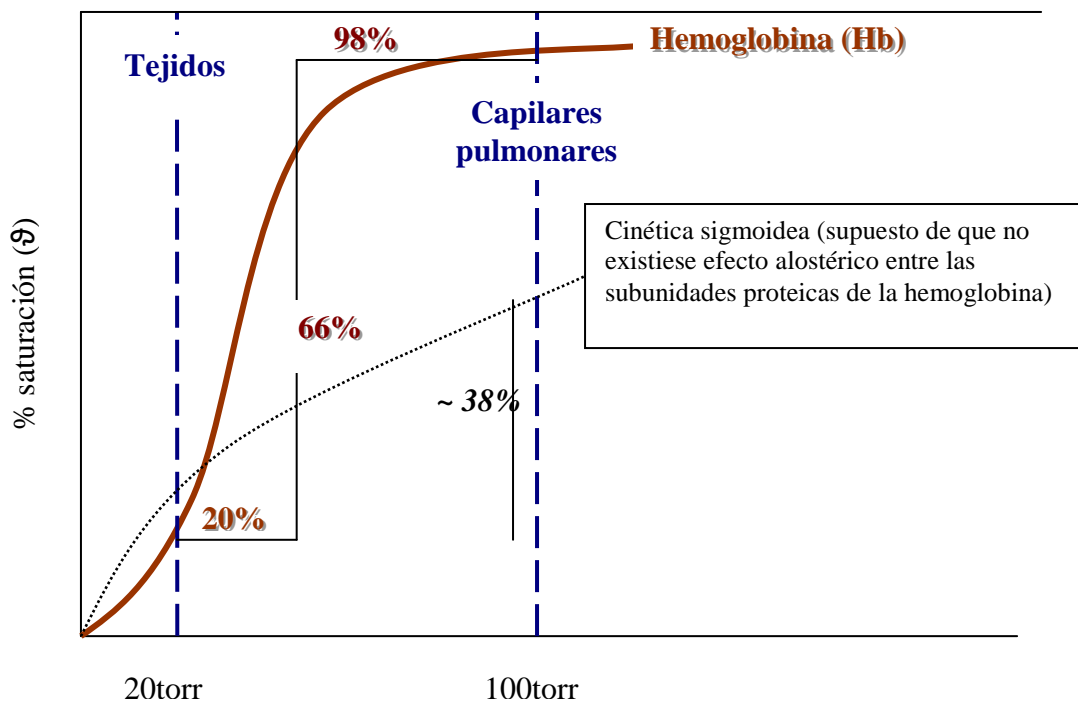
$K_1$ : Constante de velocidad (velocidad específica) de unión oxígeno a mioglobina

La ecuación anterior se puede transformar en la ecuación de Hill:

$$\frac{\vartheta}{1 - \vartheta} = K_n [\text{O}_2]^n$$

La hemoglobina, se ha escrito antes, es una proteína tetramérica, con un grupo hemo en cada subunidad. Así pues, en la hemoglobina  $n = 4$ . La forma exponencial de la ecuación de Hill ( $[\text{O}_2]^n$ ) indica que existe una interacción cooperativa entre las subunidades en la unión al oxígeno, esto es, la unión de una molécula de oxígeno al grupo hemo en una subunidad proteica del tetrámero acelera la unión de la siguiente en otro grupo hemo de otra subunidad; y así hasta el máximo de cuatro moléculas de oxígeno que puede transportar cada molécula de hemoglobina. Se trata pues de un proceso alostérico. La unión de una molécula de oxígeno a una subunidad, da lugar a un cambio de conformación de la subunidad que se transmite a las subunidades adyacentes. En estudios cristalográficos se ha determinado que el catión ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) desciende 0,07nm hacia el centro de la porfirina tras su unión a una molécula de oxígeno.

El significado de la unión cooperativa del oxígeno a la hemoglobina también se puede ver desde otra perspectiva: el  $\text{O}_2$  es transportado por la sangre desde los pulmones, donde su presión parcial ( $p\text{O}_2$ ) es relativamente elevada ( $\sim 100$ torr) hasta los tejidos ( $p\text{O}_2 \approx 20$ torr). Durante su trasiego por los capilares pulmonares, prácticamente el 98% de los centros de unión al oxígeno se saturan. Cuando la sangre irriga los tejidos, los niveles de saturación descienden al 32%. Así, alrededor del 66% [98% - 32%] del oxígeno de los centros de unión de la hemoglobina contribuyen a la oxigenación tisular. Si el proceso no fuera cooperativo, esta proporción disminuiría hasta un 38% [63% - 25%]. Visto de otro modo: la interacción alostérica en el transporte de oxígeno entre las cuatro subunidades de la hemoglobina permiten liberar 1,7 veces más oxígeno de lo que lo harían si cada subunidad proteica de la hemoglobina trabajase independientemente.



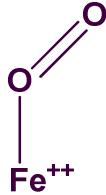
El efecto alostérico de unión del oxígeno a la hemoglobina (cada unión de un O<sub>2</sub> al grupo hemo en una subunidad acelera la unión de otro O<sub>2</sub> al grupo hemo de la siguiente subunidad) hace factible que la saturación de la hemoglobina en los capilares pulmonares sea de aproximadamente el 98% (donde la presión parcial de oxígeno [pO<sub>2</sub>] es de 100torr). La pO<sub>2</sub> en tejidos es de solo 20torr. Así pues, la eficiencia de la hemoglobina como transportador de oxígeno bajo esas condiciones es del 66%. Si no hubiese efecto cooperativo entre las subunidades en la unión al oxígeno (curva sigmoidea) la eficacia se reduciría a un 38% aproximadamente).

Existen tres factores que afectan a la curva de oxigenación de la hemoglobina:

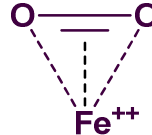
- pH: la afinidad de la hemoglobina por el O<sub>2</sub> ↓ cuando desciende el pH de la sangre (efecto *Bohr*). El pH de la sangre disminuye cuando ↑ la concentración de CO<sub>2</sub> (o HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). La menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno bajo estas condiciones hace posible que el oxígeno difunda a los tejidos para impedir la necrosis por anaerobiosis. La regulación del transporte de oxígeno debida a los hidrogeniones y al dióxido de carbono recibe el nombre de efecto *Bohr* en honor de [Christian Bohr](#), quien lo describió en 1904.
- Temperatura.
- Concentración de 2,3-difosfoglicerato (molécula muy aniónica que se produce durante la glucólisis anaerobia), cuya concentración en los hematíes (2M) es semejante a la de la hemoglobina. Por idéntico razonamiento al expuesto con el

efecto *Bohr* sobre el pH, el incremento de concentración de 2,3-difosfoglicerato hace disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

### MODELOS PAULING VS GRIFFITH SOBRE LA UNIÓN DEL OXÍGENO AL GRUPO HEMO DE LA HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA



**MODELO PAULING  
(PAULING-WEISS)**



**MODELO GRIFFITH  
(GRIFFITH-GRAY)**

El modelo de [Griffith](#) (que debemos considerar similar al modelo propuesto por [Gray](#)) propone que el enlace entre Fe y  $O_2$  es similar al de una olefina con un metal de transición, con la molécula de  $O_2$  en [singulete](#), y el Fe (II) en estado de [spin](#) bajo.

El modelo de [Pauling](#) (al que [Weiss](#) llegó partiendo de consideraciones diferentes) postula un enlace metal  $\leftrightarrow$  vinilo con enlace  $\sigma$ , considerando que la parte de la molécula de  $O_2$  se halla en estado singulete y que por retrodonación desde el Fe (II) al orbital  $\pi$ , ahora vacante, se obtiene un carácter de enlace doble para la unión Fe-O.

Una de las propiedades más significativas de los complejos con  $O_2$  es su diamagnetismo (pierden su campo magnético), aun cuando los compuestos de partida (no oxigenados) sean paramagnéticos (desarrollan campos magnéticos).

*Zaragoza, septiembre, 2011*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza