## QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL

## **HIERRO**

# CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE INTERÉS BIOLÓGICO

- TIENE DOS ESTADOS DE OXIDACIÓN:
  - Fe(II) pK<sub>a</sub>=3,05 ÁCIDO
  - Fe(III) pK<sub>a</sub>=9,5 NEUTRO
  - CONSECUENCIA:
    - FORMA METALOPROTEÍNAS DE ACCIÓN REDOX
- SALES DE HIERRO
  - Fe(II) TOTALMENTE SOLUBLES
  - Fe(III) SOLUBLES a pH=1-3 PERO INSOLUBLES a pH>6
    - LAS SALES DE Fe(III) NO SON ABSORBIBLES (pH intestino=12)

### PROPIEDADES REDOX

	E° <sub>red</sub> V	
[Fe(o-fenan) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup> /[Fe(o-fenan) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup>	+1,12	<b>1</b>
$[Fe(H_2O)]^{3+}/[Fe(H_2O)]^{2+}$	+0,77	+ estable
 [Fe(CN) <sub>6</sub> ] <sup>3-</sup> /[Fe(CN) <sub>6</sub> ] <sup>4-</sup>	+0,36	Fe(II)
 Cit c Fe(III)/ Cit c Fe(II)	+0,29	Fe(III)
Hemog Fe(III)/ Hemog Fe(II)	+0,17	+ estable
Fe(OH) <sub>3</sub> /Fe(OH) <sub>2</sub>	-0,56	

### FORMACIÓN DE COMPLEJOS

- FORMAN COMPLEJOS CON LIGANDOS BIOLÓGICOS EN PLASMA
- ► NO ESTÁN HIDRATADOS
  - ESTRUCTURAS
    - OCTAÉDRICAS
    - TETRAÉDRICAS
    - PIRÁMIDE
       CUADRADA

#### UNIONES

- Fe(III)
  - ÁCIDO DURO
  - UNIÓN OXÍGENO
- Fe(II)
  - ÁCIDO MEDIO
  - UNIÓN AZUFRE o NITRÓGENO

#### **OTRAS PROPIEDADES**

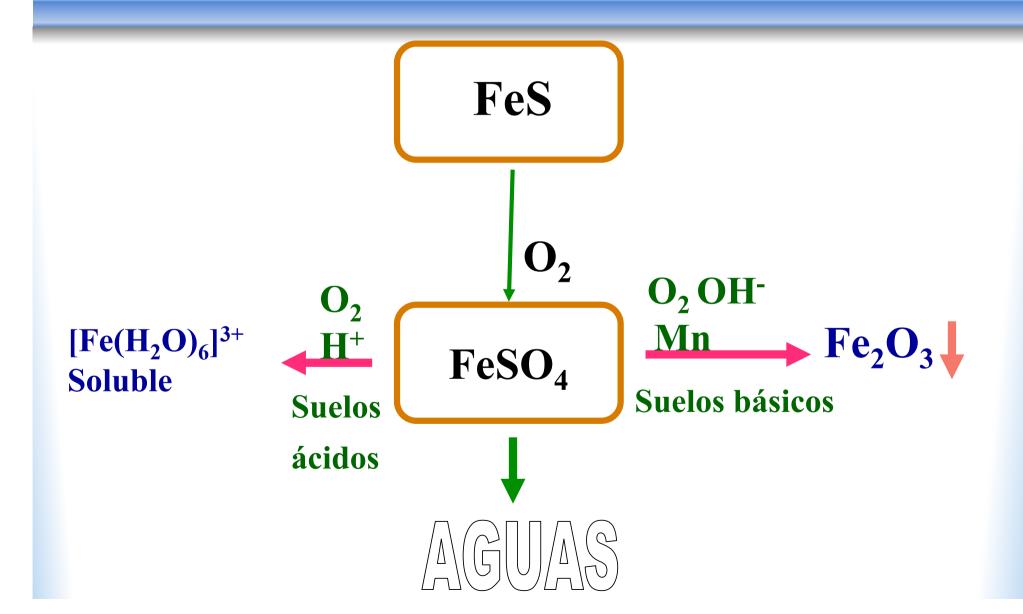
- CONFIGURACIONES ELECTRÓNICAS
  - Fe<sup>2+</sup> d<sup>6</sup> Fe<sup>3+</sup> d<sup>5</sup>
    - CONFIGURACIONES DE ALTO Y BAJO ESPÍN
- PROPIEDADES
   MAGNÉTICAS CON
   EFECTOS
   ANTIFERROMAGNÉTICOS

- RADIOS
  - Fe(III) 0,67 Å
  - Fe(II) 0,83 Å
    - POR TANTO:
    - r Fe(II)> Fe(III)
    - ESTO PROVOCA CAMBIOS CONFORMACIONALES EN LAS PROTEÍNAS

#### **ESTADO NATURAL**

- MUY ABUNDANTE
  - 4° ELEMENTO MAS ABUNDANTE DE LA CORTEZA TERRESTRE (5%)
- UNIFORMEMENTE DISTRIBUIDO
- POCO MOVILIZABLE
  - MINERALES MUY INSOLUBLES
    - Hematita, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Limonita, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.3H<sub>2</sub>O.
       Piritas, FeS, y Cromita, Fe(CrO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>
  - BIODISPONIBILIDAD ESCASA

### BIOMOVILIZACIÓN



#### PRESENCIA DE Fe EN LA DIETA

- ES ESCASA
- LOS ALIMENTOS CONTIENEN 15-20 mg MÁXIMO (24 mg en las almejas y berberechos)
- HAY POCO Fe EN LA LECHE MATERNA (DÉFICIT DE Fe EN LACTANTES)

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE Fe

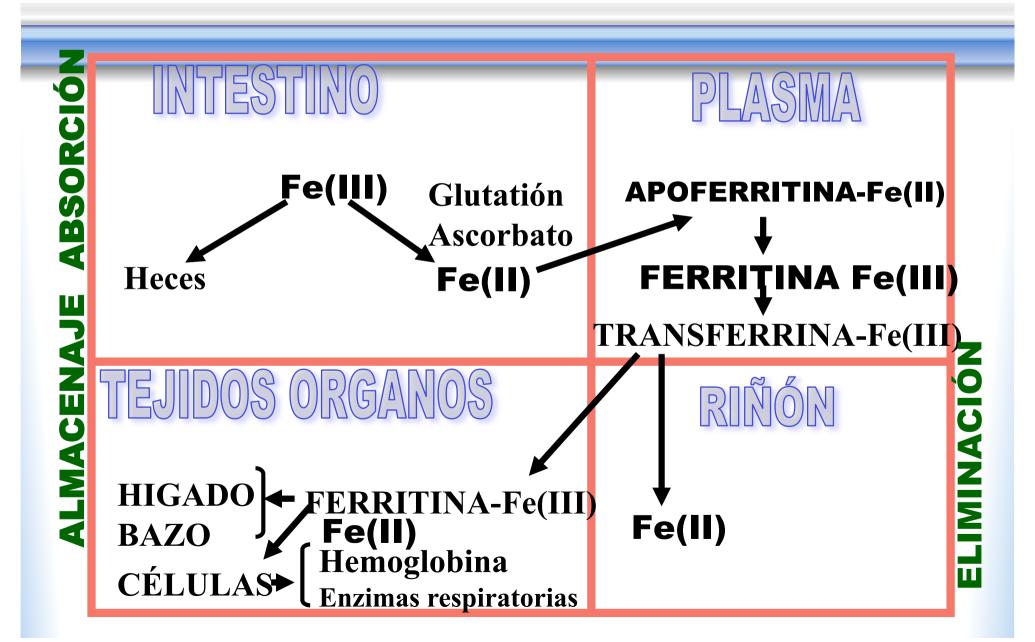
- FAVORABLES
  - PRESENCIA
     REDUCTORES EN
     DIETA
    - VITAMINA C
    - GLUTATION
  - FORMACIÓN COMPLEJOS SOLUBLES
    - HIDRATOS DE CARBONO

- DESFAVORABLES
  - AUMENTO pH ESTÓMAGO
    - ANTIÁCIDOS
  - FORMACIÓN COMPLEJOS NO ABSORBIBLES
    - TETRACICLINAS
  - FORMACIÓN DE SALES INSOLUBLES

#### **NECESIDADES DE HIERRO**

- VARONES
  - 0,5-1 mg/día
- MUJERES
  - 0,7-2 mg/día
- EMBARAZADAS
  - 2,4-4,8 mg/día
- LACTANTES
  - 1-2 mg/día

#### **METABOLISMO**



### **ESENCIALIDAD**

### DÉFICIT DE HIERRO

- CAUSAS
  - PÉRDIDA DE SANGRE
    - MENSTRUACIÓN
    - HERIDAS
    - ÚLCERAS
  - ESTADOS FISIOLÓGICOS
    - EMBARAZO
    - LACTANCIA
  - DÉFICIT EN DIETA
    - REGIMENES ACALÓRICOS
    - SALES INSOLUBLES
    - ANTAGONISTAS. Cd

- EFECTOS
  - ANEMIA
  - DEBILIDAD
  - FATIGA
  - COLOR PÁLIDO
  - ESTOMATITIS

### **TOXICIDAD**

#### **INTOXICACIONES: TIPOS Y EFECTOS**

#### CIFRAS SÉRICAS TÓXICAS >500µg/dL

- 1.- INTOXICACIÓN ORAL
- CAUSAS
  - SOBREDOSIS FÁRMACOS TRATAMIENTO ANEMIA
  - FRAGILIDAD MUCOSA INTESTINAL
  - SOBREDOSIS ORAL
- EFECTOS
  - TRASTORNOS HEMODINÁMICOS GRAVES
    - AUMENTO PERMEABILDAD CAPILAR
    - DILATACIÓN POSTARTERIOLAR (PRECIPITACIÓN FERRITINA)
  - ALTERACIÓN METABOLISMO MITOCONDRIAL
  - NEFROPATÍAS Y HEPATOPATÍAS
    - POR PRECIPITACIÓN DEL HIERRO COMO Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NEGRO
- 2.- INTOXICACIÓN RESPIRATORIA O SIDEROSIS
  - MAS BENIGNA
  - LIGERA IRRITACIÓN MUCOSAS PULMONARES

## **METALOPROTEÍNAS**

### **CLASIFICACIÓN**

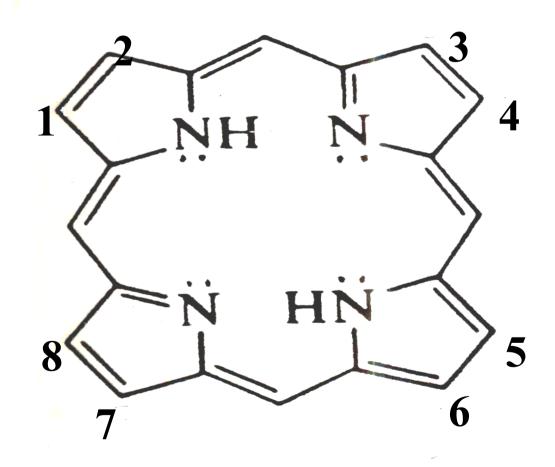
- HEMOPROTEÍNAS
  - HEMOGLOBINA MIOGLOBINA
  - PEROXIDASAS CATALASAS
  - CITOCROMOS
- PROTEÍNAS DE HIERRO Y AZUFRE
  - FERREDOXINAS RUBREDOXINAS
- PROTEÍNAS NO HEMAS
  - FERRITINA
  - TRANSFERRINA
  - HEMERITRINA
- PROTEÍNAS DE BAJO PESO MOLECULAR
  - SIDEROCROMOS

#### **FUNCIONES BIOLÓGICAS**

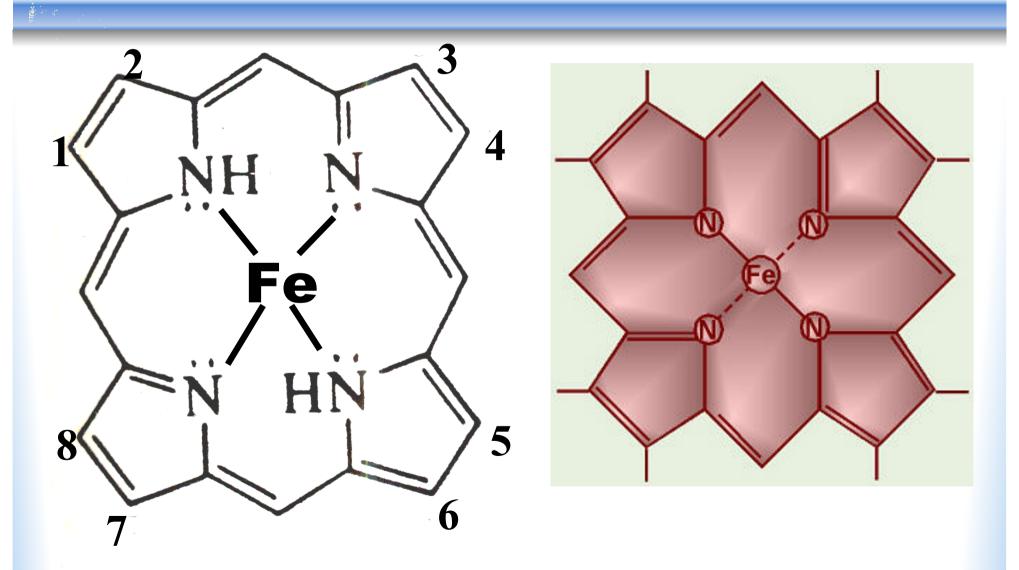
- REDOX
- FUNCIÓN OXIDASA
- FUNCIÓN OXIGENASA
- FUNCIÓN HIDROPEROXIDASA
- TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA
- FIJACIÓN ACTIVACIÓN ALMACENAJE Y TRANSPORTE DE OXÍGENO
- FIJACIÓN DEL NITRÓGENO ATMOSFÉRICO

### PROTEINAS HEMAS

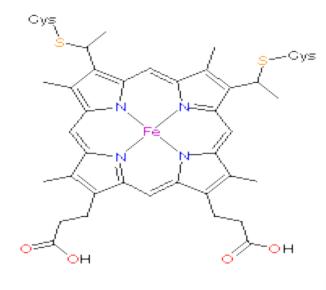
### ANILLO DE LA PORFINA



#### **METALOPORFIRINA: ANILLO HEMO**



#### POR SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2 y 4



Hemo a

2= Farnesilo 4= Vinilo

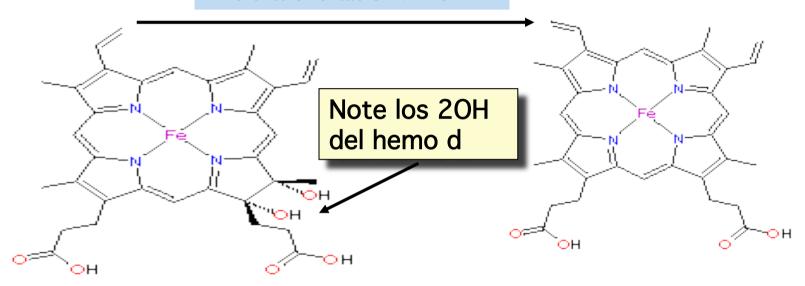
Hemo b

2=4 Vinilo

Hemo c 2=4 TIOTER DE CISTEÍNA

#### POR SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2 y 4

#### Diferente orientación vinilo 2



Hemo d
2=4 Vinilo

¿En qué se diferencia de:?

Hemo b

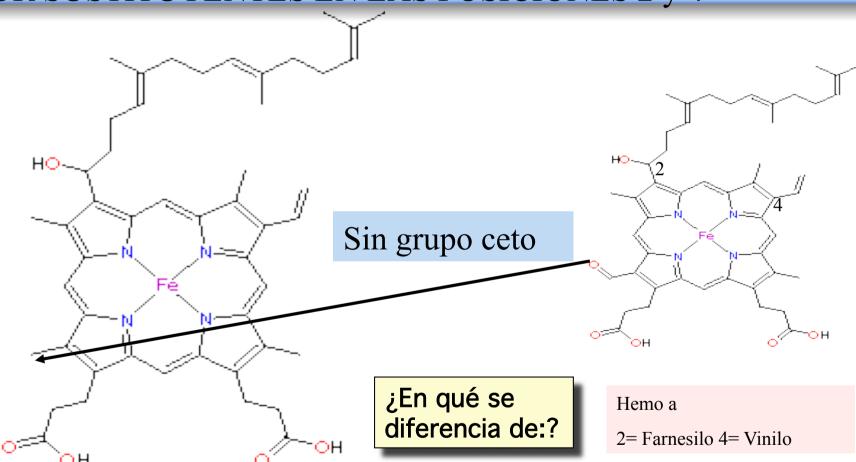
2=4 Vinilo

#### POR SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2 y 4

Hemo d1

2=4 Carboxilo

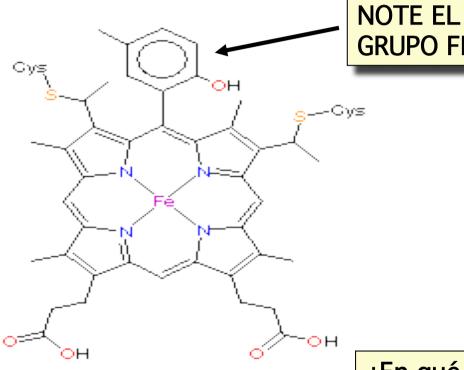
#### POR SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2 y 4



Hemo o

2= Farnesilo 4= Vinilo

#### POR SUSTITUYENTES EN LAS POSICIONES 2 y 4



**GRUPO FENILO** 

¿En qué se diferencia de:?

Hemo c 2=4 TIOTER DE CISTEÍNA

Hemo p460

2=4 TIOETER DE CISTEÍNA

### **CITOCROMOS**

#### **ALGUNAS CARACTERÍSTICAS**

- PRESENCIA
  - SERES SUPERIORES
  - SERES INFERIORES
  - PLANTAS
- POTENCIALES REDOX −0,22 a −0,35 V (Fe³+)

### CLASIFICACIÓN

- POR COORDINACIÓN
- POR GRUPO HEMO

## POR COORDINACIÓN DEL Fe

#### **HEXACOORDINADOS**

ESTRUCTURA	LIGANDOS AXIALES	CITOCROMO
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	2 N HISTIDINA (disposición ε)	Citocromo c oxidasa (citocromo a); b, b6, b5, c (Clases III y IV); c554; cd1 nitrito reductasa; hidroxilamino oxidoreductasa
N N N N	2 N HISTIDINA (disposición 1ε y 1δ)	C554 (hemo 1)
S N N	1 N HISTIDINA (disposición ε) 1 S METIONINA (disposición δ)	b562; Citocromos c (c1, Clases I, IIb, y IV)

## POR COORDINACIÓN DEL Fe

#### **HEXACOORDINADOS**

ESTRUCTURA	LIGANDOS AXIALES	CITOCROMO
R <sub>1</sub> H <sub>3</sub> N <sup>+</sup> N	1 N HISTIDINA (disposición ε) 1 N TIROSINA (disposición α)	Citocromo f
Fe. N	1 N HISTIDINA (disposición ε) 1 O TIROSINA (disposición η)	cd1 nitrito reductasa
S S S	2 S METIONINA (disposición δ)	Bactioferritina (b1 y b557)

## POR COORDINACIÓN DEL Fe

#### PENTACOORDINADOS (hexacoordinados)

ESTRUCTURA	LIGANDOS AXIALES	CITOCROMO
E-Z	1 N HISTIDINA (disposición ε)  LIGANDO ADICIONAL:  O <sub>2</sub> , CO, NO, CN <sup>-</sup> (puede ser otro)	Citocromo c oxidasa (citocromo a); c554 (hemo 2); c'; Hidroxilamina oxidoreductasa (hemo P460)

ESTRUCTURA		CITOCROMO
HO NO HO HO NO HO HO NO HO HO NO HO	Hemo a	Citocromo c oxidasa
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Hemo b	Citocromos b

ESTRUCTURA		CITOCROMO
Cys S Cys N N N N N O O H	Hemo c	Citocromos c Hidroxilamino oxidoreductasa
H H H	Hemo d	Citocromos d

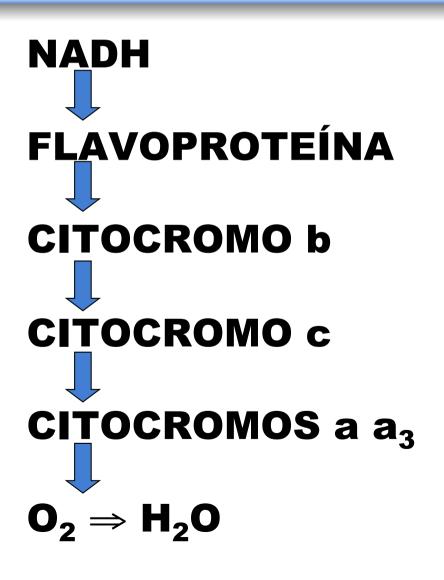
ESTRUCTURA		CITOCROMO
HO H	Hemo d1	Citocromo cd1 nitrito reductasa
HO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Hemo o	Citocromo <i>o</i> oxidasa

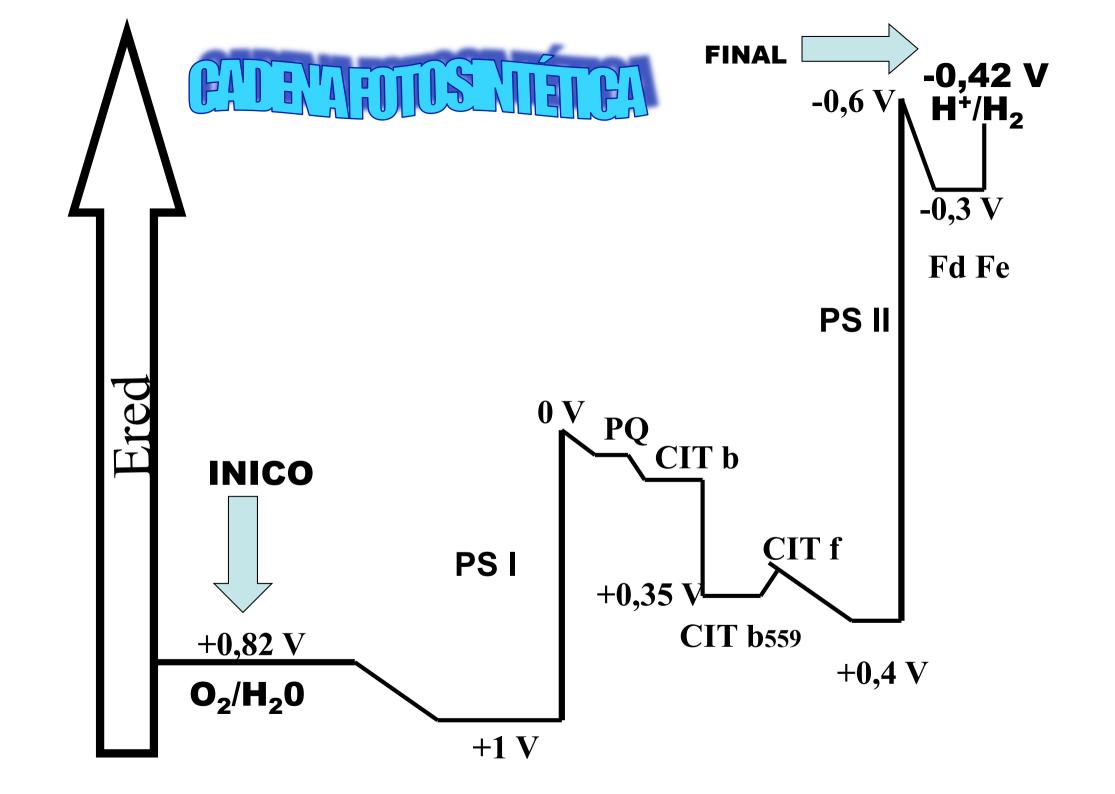
ESTRUCTURA		CITOCROMO
Cys N N N N N N N N N N N N N	Hemo p460	Hidroxilamina oxidoreductasa

#### **FUNCIONES**

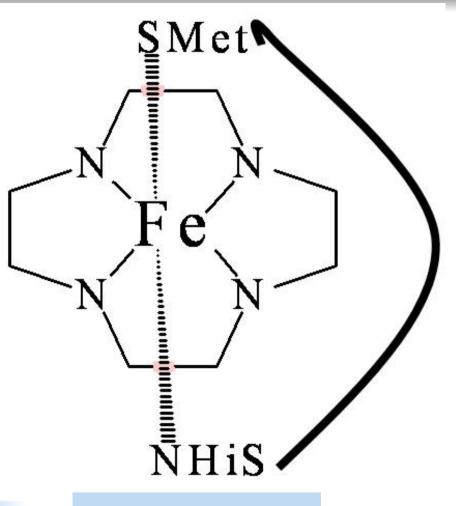
- TRANSFERENCIA DE ELECTRONES
  - CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL
  - CADENA FOTOSINTÉTICA

#### CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL





#### CITOCROMO c



SUSTITUCIONES

pH > 9 Met ► Lis

pH < 3 Hist  $\rightarrow$  H<sub>2</sub>O

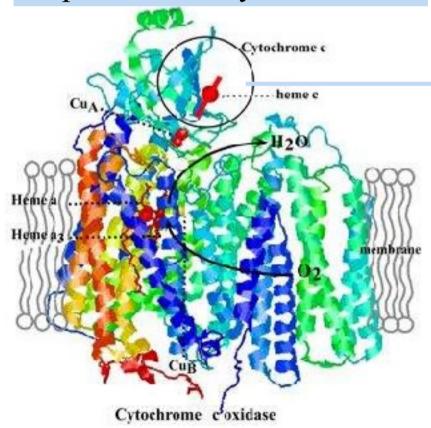
Fe<sup>3+</sup> BAJO ESPÍN

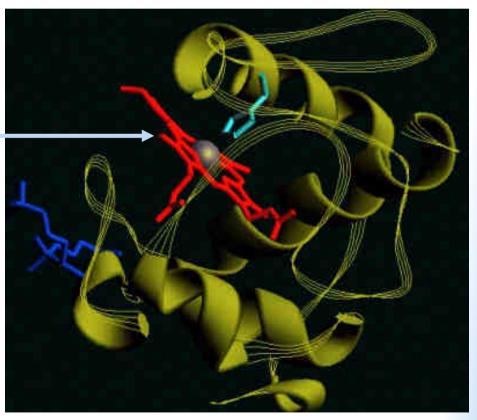
REACCIÓN  $Fe^{3+} + e^{-} \longrightarrow Fe^{2+}$ 

SITIO ACTIVO

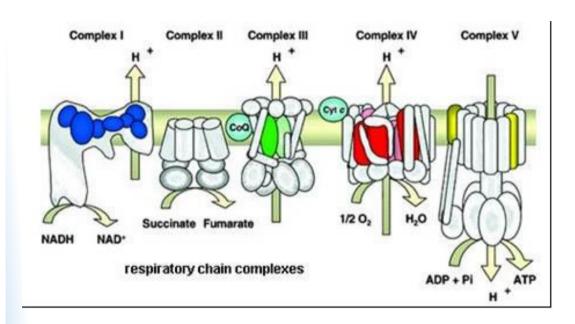
## **FUNCIÓN**

Transfiere electrones dentro de los complejos respiratorios III y IV



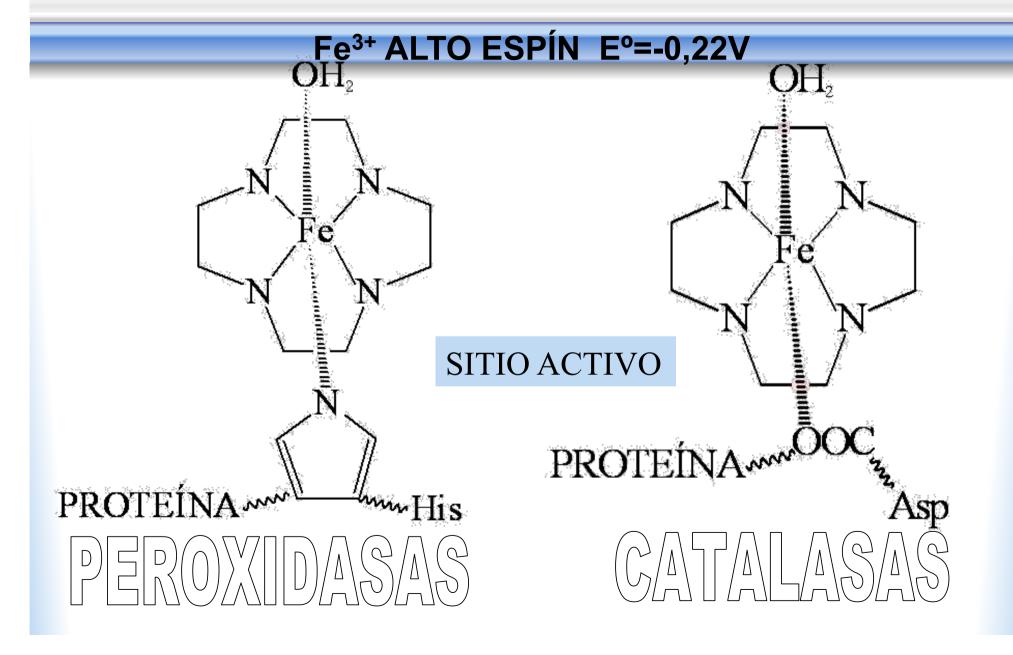


#### TRANSFERENCIA ELECTRONES



En el complejo I (Proteínas de Fe y S) se produce la expulsión de 2 protones desde los citocromos hacia el exterior, (entre las dos membranas mitocondriales) mientras los electrones siguen su salto entre los citocromos; en el b se produce una expulsión de otro par de protones y el último se dá a nivel del Citocromo c, en total son 6 átomos Hidrógeno, (sin electrones) los expulsados. Estos últimos han saltado hasta el complejo IV el Citocromo c Oxidasa (a,a3).

### PEROXIDASAS Y CATALASAS



#### **FUNCIONES**

- OXIDASA
- HIDROPEROXIDASA
- DESINTOXICAN AL ORGANISMO DE PERÓXIDOS

#### **REACIONES EN LAS CATALASAS**

#### REACCIÓN "IN VITRO"

$$H_2O_2 \longrightarrow H_2O + \frac{1}{2}O_2$$

$$E \sim Fe^{3+} + H_2O$$
  $\longrightarrow$   $E \sim FeO^{3+} + 2H^+ + 2e^ 3H_2O_2 + 2e^- + 2H^+$   $\longrightarrow$   $O_2 + 4H_2O$ 

$$E \sim Fe^{3+} + 3H_2O_2$$
  $\longrightarrow$   $E \sim FeO^{3+} + O_2 + 3H_2O$ 

#### RECUPERACIÓN PROTEÍNA (COMÚN PARA LOS DOS)

$$E \sim FeO^{3+} + 2H^{+} + 2e^{-} \longrightarrow E \sim Fe^{3+} + H_{2}O$$
 $H_{2}O_{2} \longrightarrow 2e^{-} + 2H^{+}$ 
 $E \sim FeO^{3+} + H_{2}O_{2} \longrightarrow E \sim Fe^{3+} + H_{2}O + O_{2}$ 

#### REACCIONES EN LAS PEROXIDASAS

#### REACCIÓN "IN VITRO"

$$H_2O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow 2H_2O$$

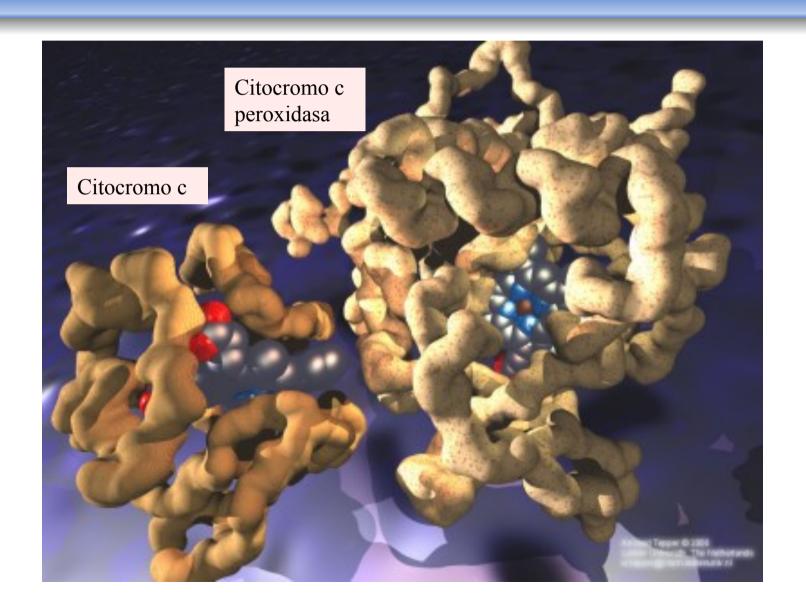
$$E \sim Fe^{3+} + H_2O \longrightarrow E \sim FeO^{2+} + 2H^+ + e^- + H_2O_2 + e^- \longrightarrow \frac{1}{2}O_2^{2-} + H_2O$$

$$E \sim Fe^{3+} + H_2O_2 \longrightarrow E \sim FeO^{2+} + 2H^+ + \frac{1}{2}O_2^{2-}$$

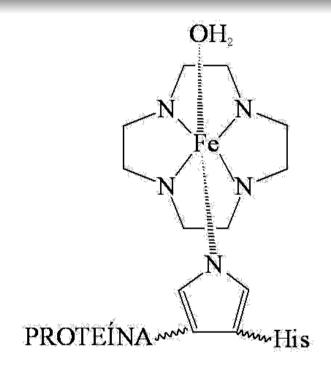
$$E \sim FeO^{2+}$$
  $\longrightarrow$   $E \sim FeO^{3+} + e^{-}$   
 $1/_2O_2^{2-} + 2H^+ + e^{-}$   $\longrightarrow$   $H_2O$ 

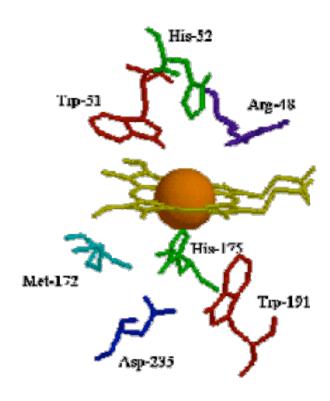
$$E \sim FeO^{2+} + \frac{1}{2}O_2^{2-} + 2H^+ \longrightarrow E \sim FeO^{3+} + H_2O$$

## CITOCROMO C PEROXIDASA

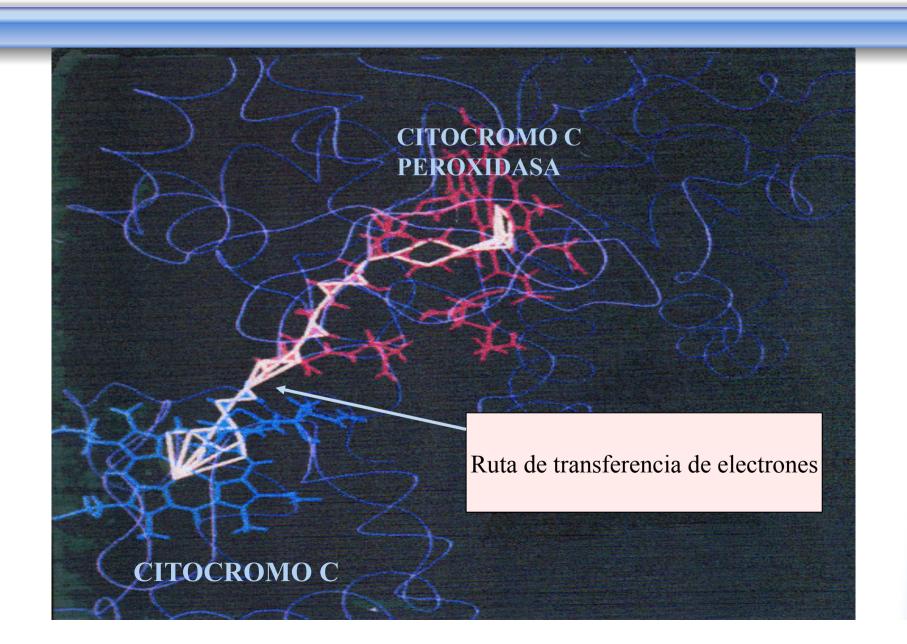


## **SITIO ACTIVO**

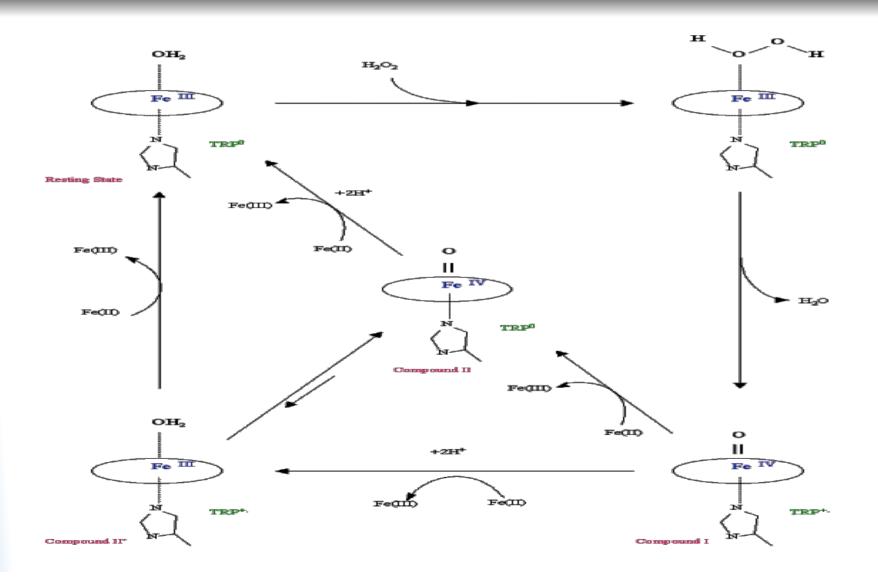




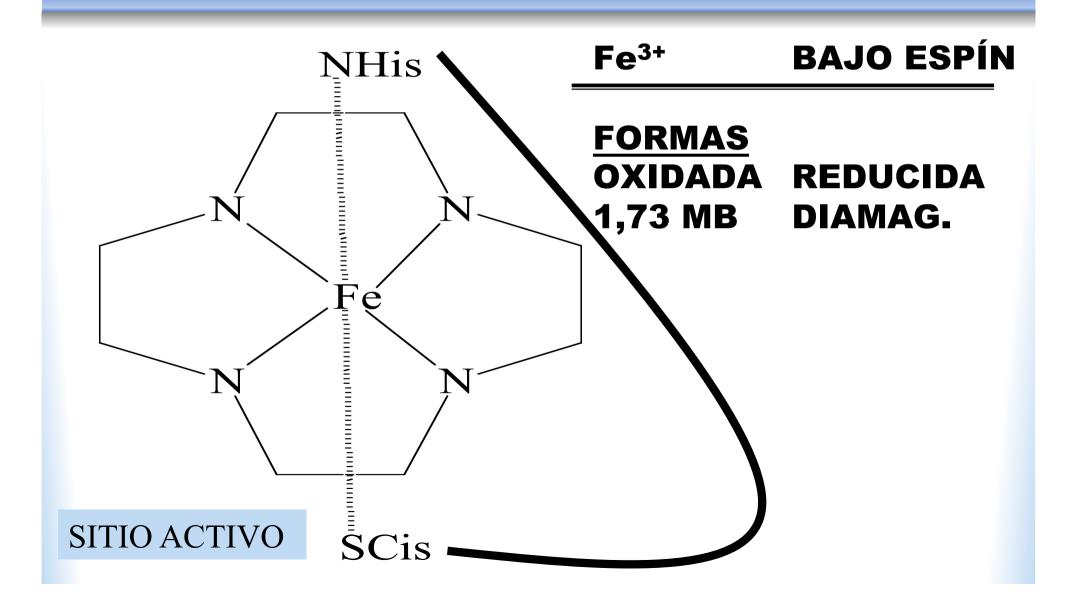
#### **RUTA TRANSFERENCIA ELECTRONES**



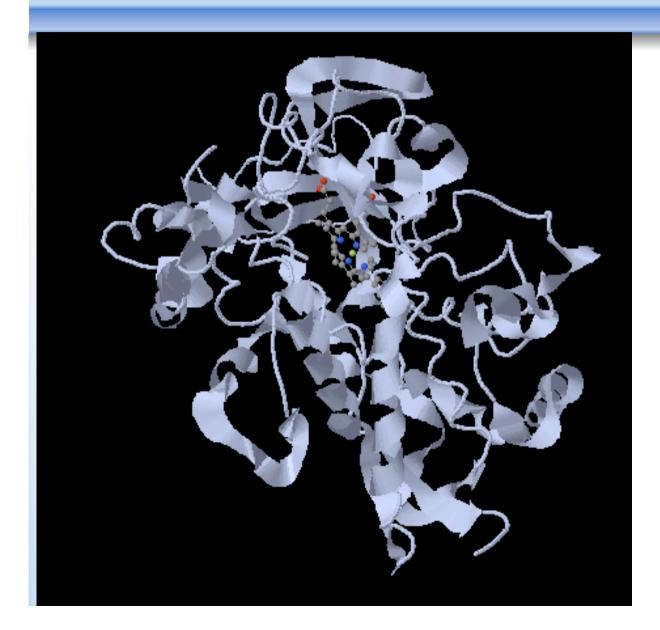
## MECANISMO DE ACCIÓN

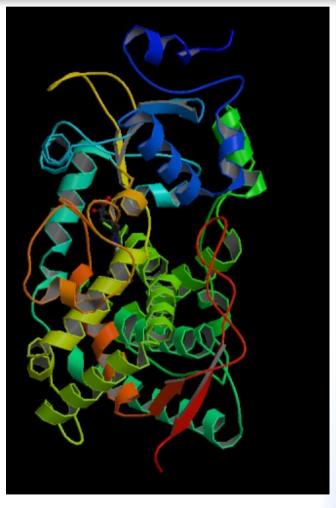


#### CITOCROMO P450



## **ESTRUCTURA**



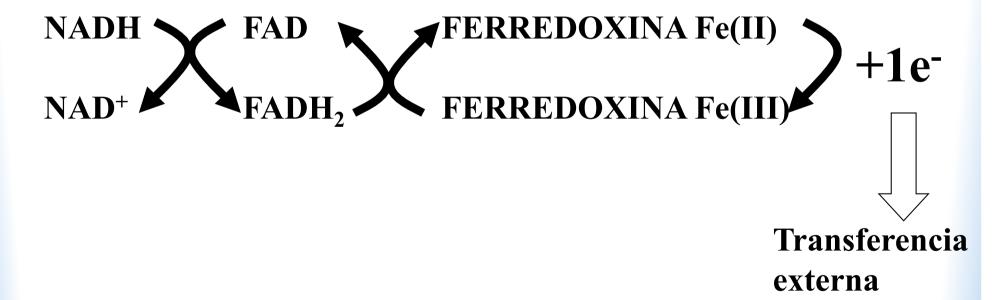


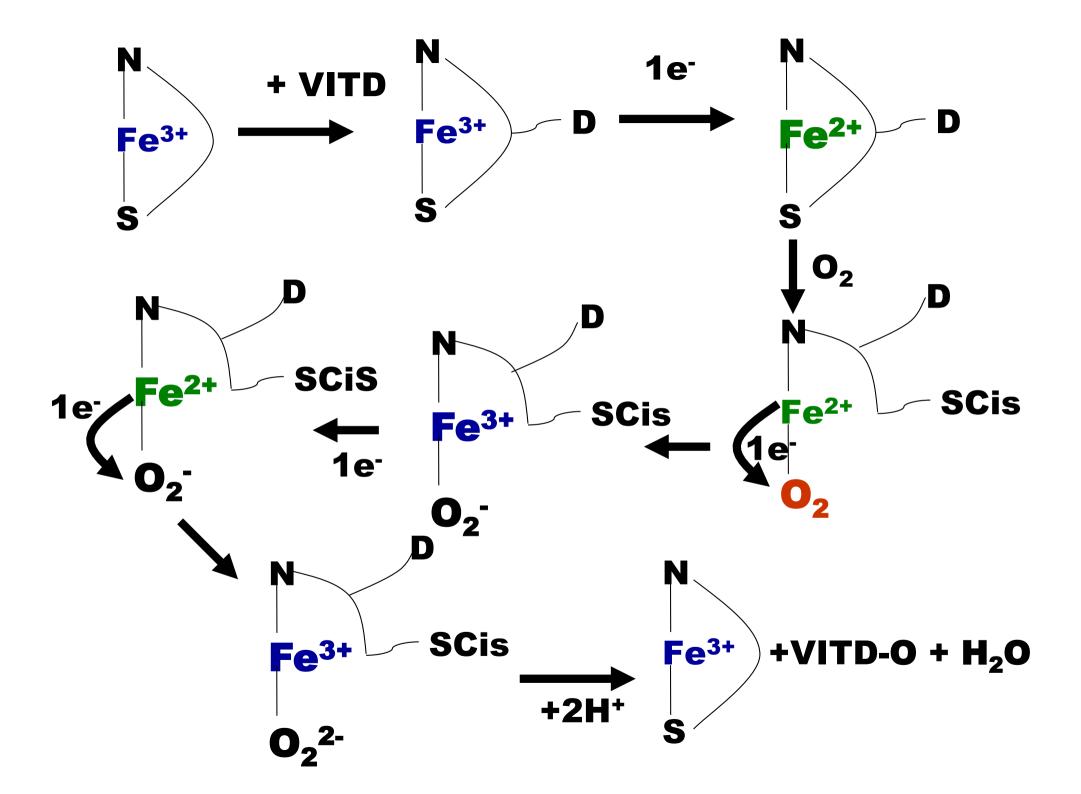
## **FUNCIÓN**

- OXIDA A LA VITAMINA D (CALCIFEROL) PARA ACTIVARLA
- OXIDA A OTROS COMPUESTOS:
  - FÁRMACOS
  - INSECTICIDAS
  - COMPUESTOS QUÍMICOS AMBIENTALES
    - ACTÚA COMO DESINTOXICANTE
- REGULADOR DE HORMONAS
- REGULADOR DE SUSTANCIAS LIPOSOLUBLES

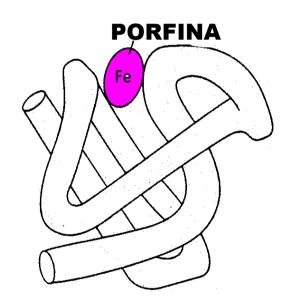
### MECANISMO DE ACCIÓN

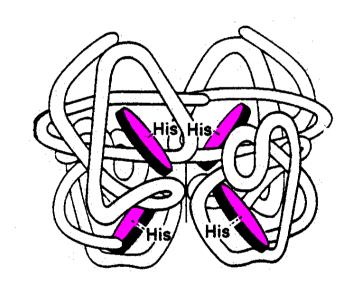
## **COFACTORES**





#### **HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA**





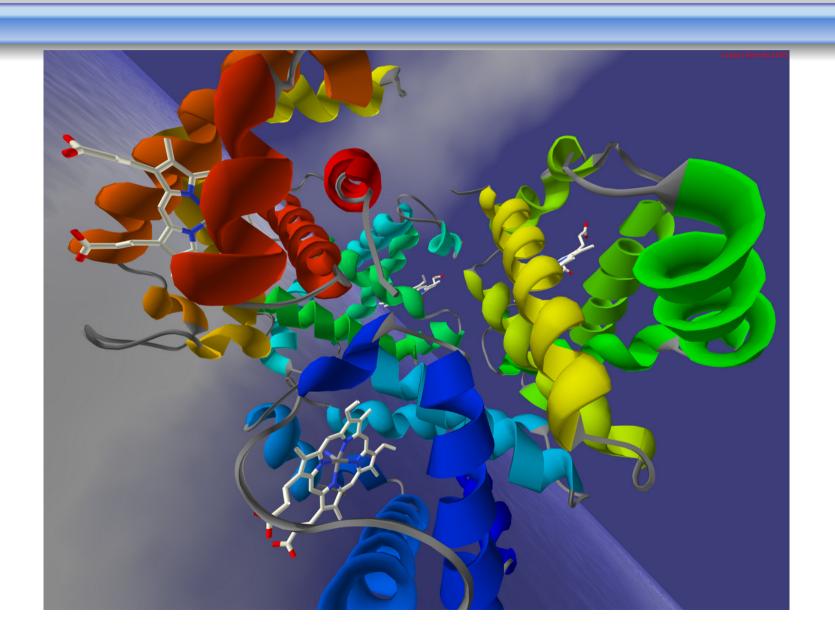
**MIOGLOBINA** 

**HEMOGLOBINA** 

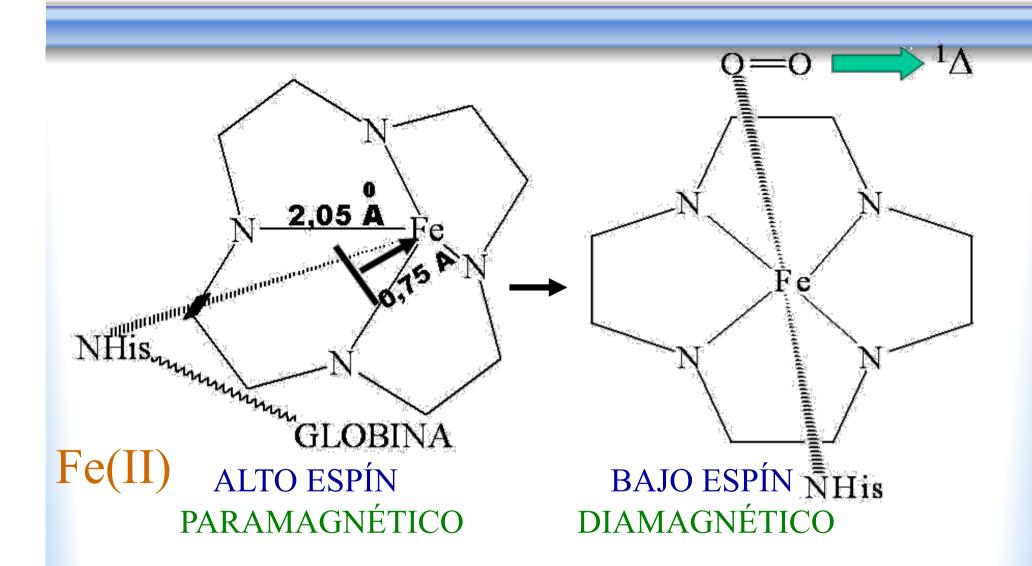
## **FUNCIÓN**

 FIJACIÓN, ALMACENAJE, ACTIVACIÓN Y TRANSPORTE DEL OXÍGENO EN SERES SUPERIORES

### **ESTRUCTURA HEMOGLOBINA**

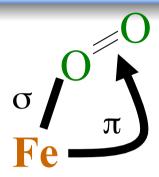


## ACTIVACIÓN DEL OXÍGENO

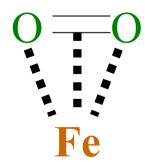


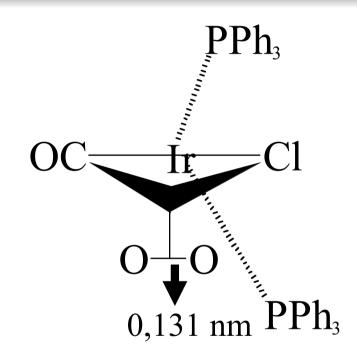
### MODELO DE PAULING

## MODELO DE VASKA



### MODELO DE GRIFFITH





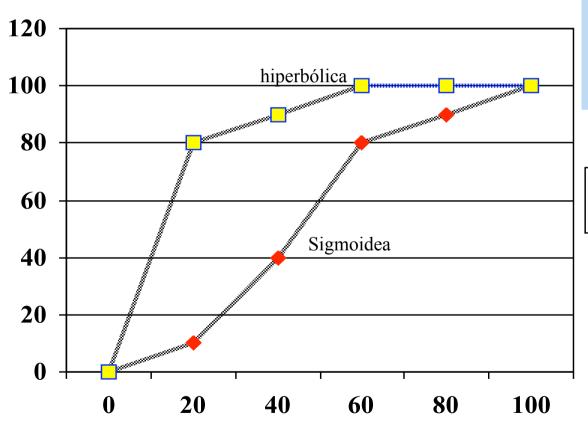
#### **DISTANCIAS DE ENLACE**

O<sub>2</sub> 0,121 nm

O<sub>2</sub>- 0,128 nm

## **CURVAS DE OXIGENACIÓN**

#### % Saturación



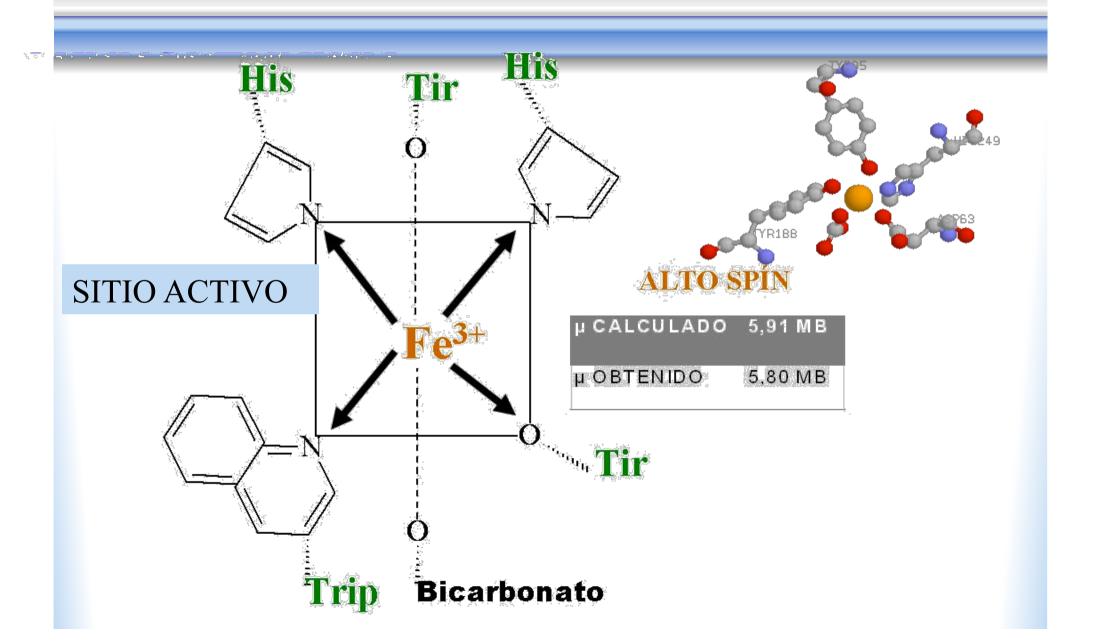
La mioglobina tiene mas afinidad por el O<sub>2</sub> que la hemoglobina. La mioglobina almacena y la hemoglobina transporta O<sub>2</sub>

HEMOGLOBINA
MIOGLOBINA

 $P_{O^2}$  Torr

# PROTEÍNAS NO HEMAS

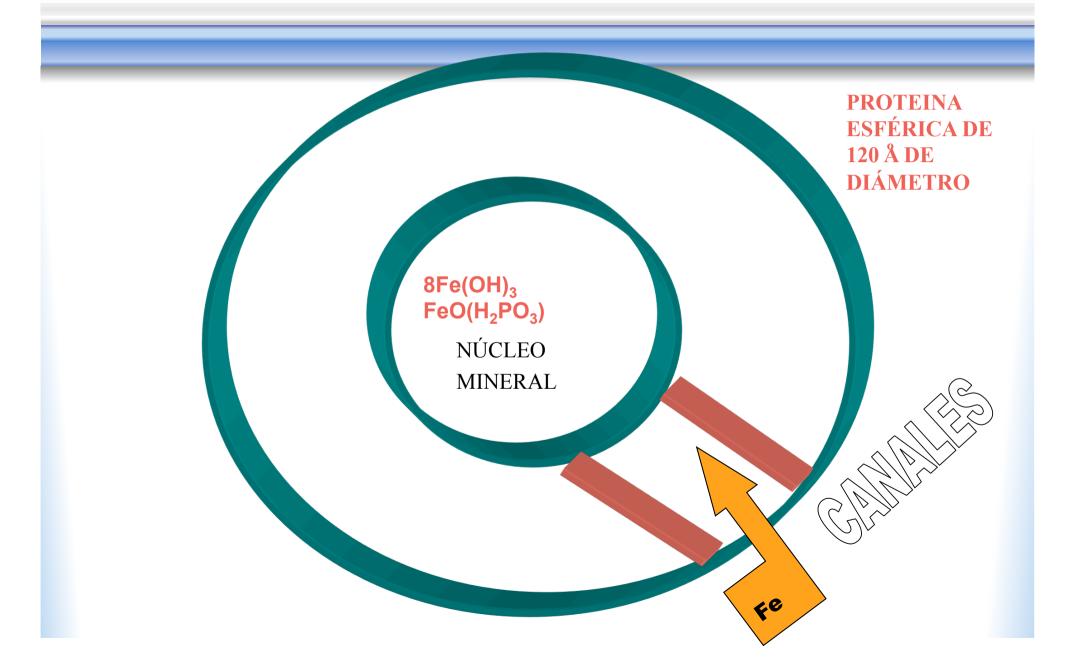
### **TRANSFERRINA**



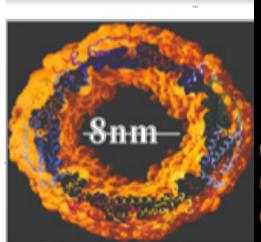
## **FUNCIÓN**

- PROTEÍNA FUNCIONAL DE HIERRO
- TRANSPORTA HIERRO
- TAMBIÉN TRANSPORTA COBRE

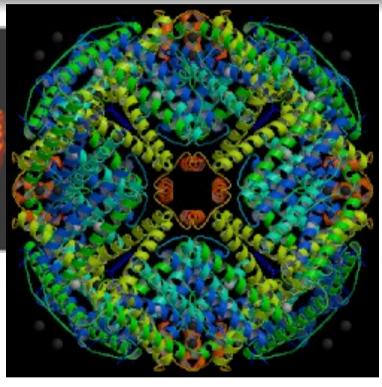
## **FERRITINA**



## **ESTRUCTURA**



**APOFERRITINA** 



Almacenaje de Fe

APOFERRITINA

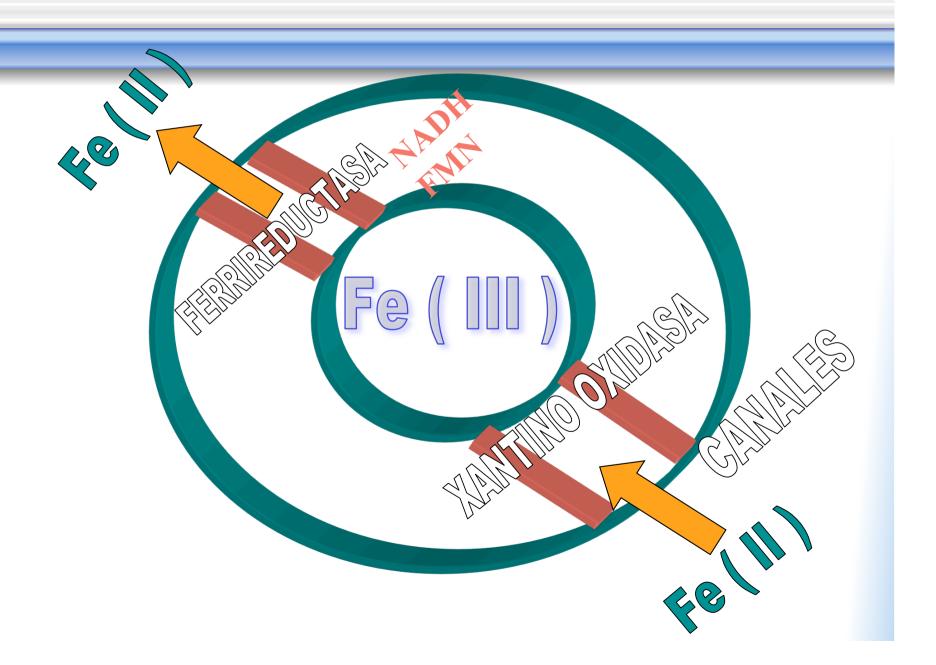
CANALES DE Fe
(esferas grises)

**FERRITINA** 

## **FUNCIÓN**

- ALMACENAJE DE HIERRO EN LOS ORGANISMOS VIVOS
- PUEDE SER UN ELEMENTO REGULADOR DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DEL HIERRO

# MECANISMO DE ACCIÓN



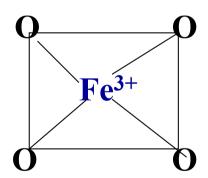
# CARACTERÍSTICAS

Fe Total	25%
Fe núcleo	57%
Nº Canales	24
Nº Átomos Fe	4.300/mol
P.M. proteína	18500/subun.
Nº Subunidades	24

CONC. PLASMÁTICA	35,6 ng/mL
ANEMIA	5,4 ng/mL
SIDEROSIS	1.700 ng mL

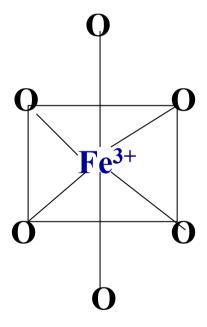
## COORDINACIÓN DEL Fe

#### **TETRAÉDRICA**



FeO<sub>4</sub>

#### **OCTAÉDRICA**



FeO<sub>6</sub>

#### PROPIEDADES MAGNÉTICAS

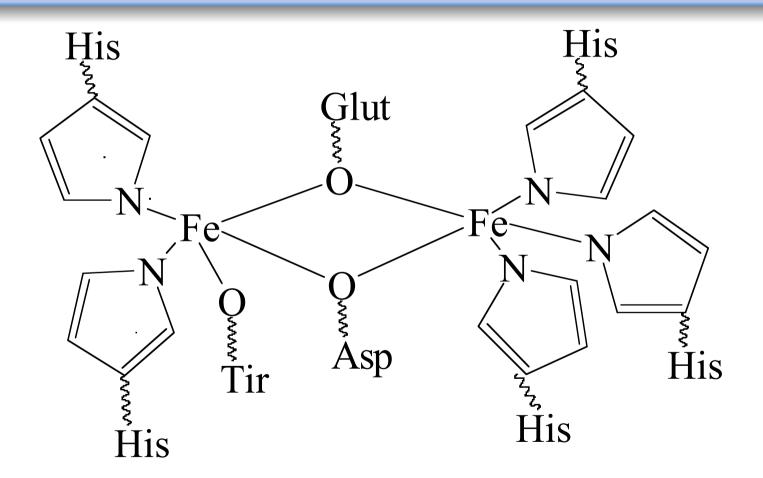
## Fe (III) d<sup>5</sup> ALTO SPÍN

μCALCULADO	5,91 MB
μOBTENIDO	3,5 MB

ACOPLAMIENTOS ANTIFERROMAGNÉTICOS

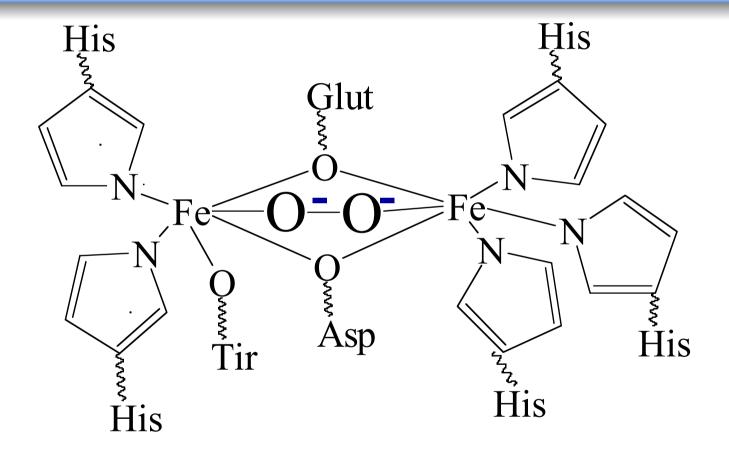


### **HEMERITRINA**



Fe (II)  $\mu$ =4,8 MB ALTO ESPÍN SIN ACOPLAMIENTOS

## **OXIHEMERITRINA**



Fe (III) Diamagnético BAJO ESPÍN ACOPLAMIENTO

# PROTEINAS DE HIERRO Y AZUFRE

## **TIPOS Y FUNCIÓN**

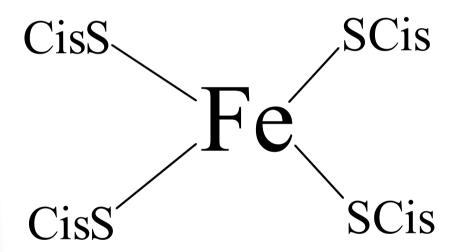
- TIPOS:
  - RUBREDOXINAS
    - CONTIENEN ÚNICAMENTE S ORGÁNICO
  - FERREDOXINAS
    - CONTIENEN S ORGÁNICO E INORGÁNICO (identificable por el H<sub>2</sub>S que desprenden)
- FUNCIÓN
  - TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA
    - CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL
    - FOTOSÍNTESIS
    - CICLO DEL NITRÓGENO

#### RUBREDOXINAS

- PRESENCIA EN:
  - SERES INFERIORES
  - BACTERIAS ANAERÓBICAS FOTOSINTÉTICAS
- CLASIFICACIÓN
  - RUBREDOXINAS 1:0 (Fe/SINORG)
  - RUBREDOXINAS 2:0

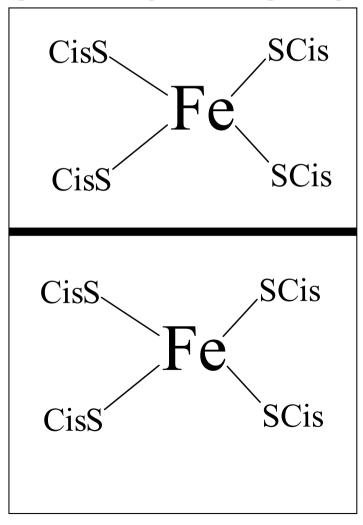
#### **ESTRUCTURAS**

RUBREDOXINAS 1:0



Fe(III) ALTO ESPÍN

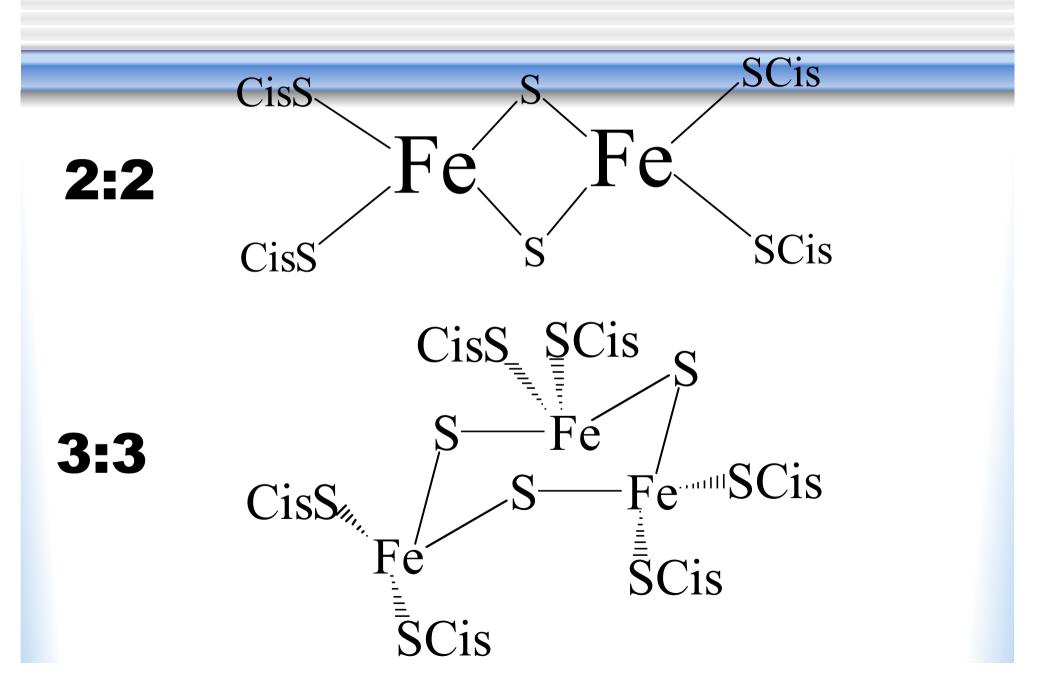
RUBREDOXINAS 2:0



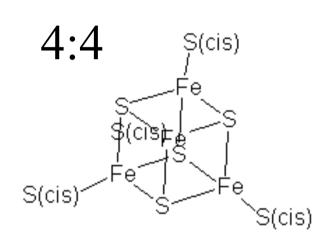
#### **FERREDOXINAS**

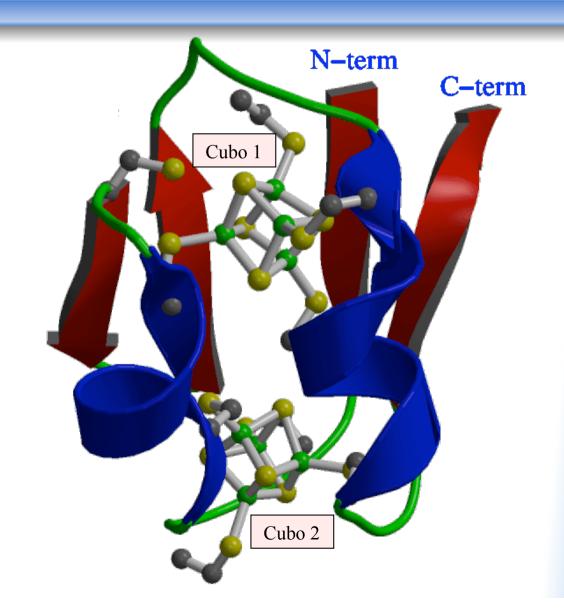
- PRESENCIA
  - SERES SUPERIORES
  - SERES INFERIORES
  - PLANTAS
- CLASIFICACIÓN
  - 2:2 /3:3 /4:4/ 6:6/ 8:8

#### **ESTRUCTURAS**



## **ESTRUCTURAS**





#### PROPIEDADES MAGNÉTICAS



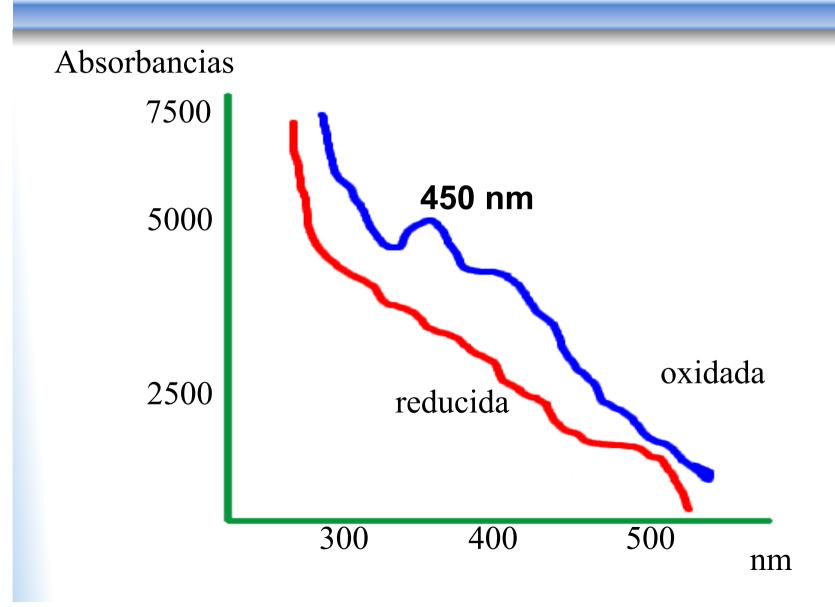
$$Fe^{3+}$$
  $\xrightarrow{+ 1e^-}$   $Fe^{2+}$ 

- BAJO ESPÍN
- ACOPLAMIENTOS ANTIFERROMAGNÉTICOS

## PROPIEDADES MAGNÉTICAS

		E° V	OXIDADA	REDUCIDA
2:	2	-0,2 -0,4	DIAMAG.	1,73 MB
			2F-3+	4F-3+ 4F-2+
			2Fe <sup>3+</sup>	1Fe <sup>3+</sup> 1Fe <sup>2+</sup>
3:	3	-0,37	1,73 MB	DIAMAG.
			3Fe <sup>3+</sup>	2Fe <sup>3+</sup> 1Fe <sup>2+</sup>
4:	4	+1,35	1,73 MB	DIAMAG.
			3Fe <sup>3+</sup> 1Fe <sup>2+</sup>	2Fe <sup>3+</sup> 2Fe <sup>2+</sup>

#### **ESPECTROS ELECTRÓNICOS**



# PROTEINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

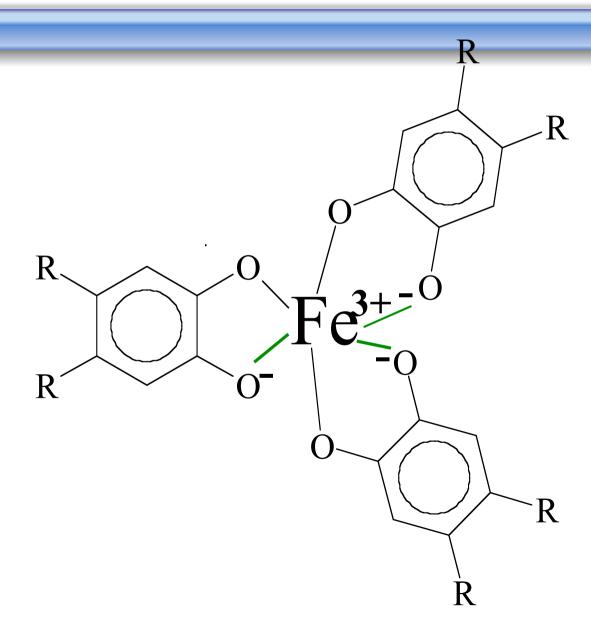
#### **SIDEROCROMOS**

- TIPOS:
- FENOLATOS
  - ENTEROBACTINA
- HIDROXAMATOS
  - FERRICROMOS
  - FERROXIAMINAS

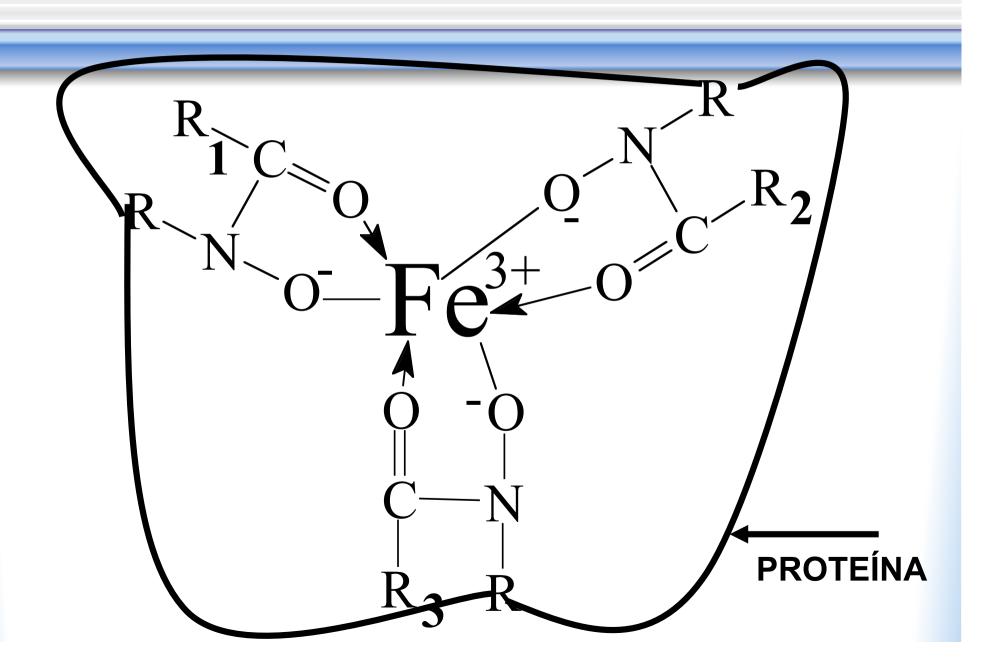
## **FUNCIÓN**

 TRANSPORTE DE HIERRO EN SERES INFERIORES

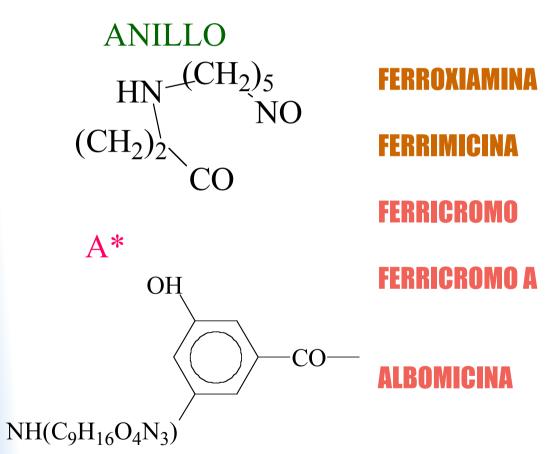
## **ENTEROBACTINA**



## **HIDROXAMATOS**



#### **HIDROXAMATOS**



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$R_3$
Н	CH <sub>3</sub>	ANILLO
A*	CH <sub>3</sub>	ANILLO
Н	Н	CH <sub>3</sub>
CH₂OH	Н	CH=C-CH <sub>3</sub>
		СООН
CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>