



Hierro,
Selenio y
Carnitina
...algo le
sabemos a la
oxigenación
celular!

**Metabolismo integral del eritrocito,
hemoglobina y su oxigenación.**

El eritrocito es el mediador del intercambio de gases respiratorios, oxígeno y dióxido de carbono, entre los pulmones y los tejidos. Esta función es desempeñada por la hemoglobina la cual constituye el 90% del peso seco de los eritrocitos.

La hemoglobina es una proteína conjugada con un peso molecular aproximado de 64,500 Daltons y tiene un diámetro de 6.4 nm. La hemoglobina es un tetrámero formado por dos pares de cadenas de polipéptidos denominados globinas. A cada una de estas cadenas se encuentra unido un grupo prostético altamente colorido, el hem, que es un complejo de hierro y protoporfirina.

Globina

Formada por 141 Aminoácidos a
y 146 Aminoácidos no-a (b-g-d)

Hem

Formado por un Atomo de Fierro (Fe^{2+}) cuatro anillos pirrólicos, (protoporfirina IX, —A,B,C,D—) unidos por un átomo de hidrógeno.

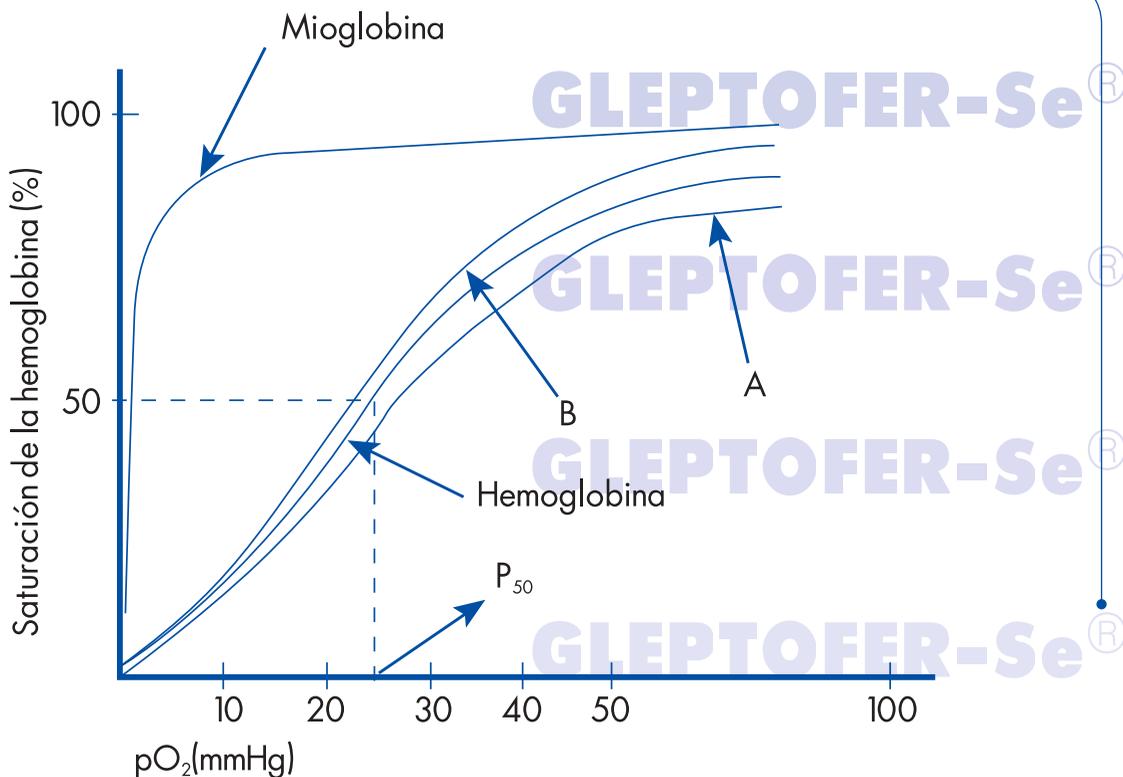
Las hemoglobulinas A, A₂, F, Gower I, Gower II y Portland se encuentran en diferentes proporciones dependiendo de la edad del animal.

La hemoglobina F o fetal (α_2, γ_2) es la predominante en la vida fetal y los primeros días de vida, la cual se va reemplazando por la hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$). Las hemoglobinas Gower I, Gower II y Portland son hemoglobulinas embrionarias que sólo se observan durante los primeros días de vida fetal.



Cada gramo de hemoglobina a saturación une 1.39 mililitros de oxígeno, la presión de oxígeno de 100 mm Hg en la sangre arterial y de 35 mm Hg en la sangre venosa, determina el grado de saturación de oxígeno de la hemoglobina. La relación entre presión de oxígeno (pO_2) y la saturación de la hemoglobina por el oxígeno se describe mediante la curva de disociación aquí expuesta. A menor cantidad de hemoglobina menor presión de oxígeno.

GLEPTOFER-[®]Se



Curva de disociación de la hemoglobina y su diferencia con la curva de disociación de la mioglobina.



La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno suele expresarse por la presión de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50% (P_{50}) hay que tomar en cuenta que la curva de disociación de una subunidad hemo-polipéptido (mioglobina) es hiperbólica y la afinidad por el oxígeno es mucho mayor que la de la hemoglobina.

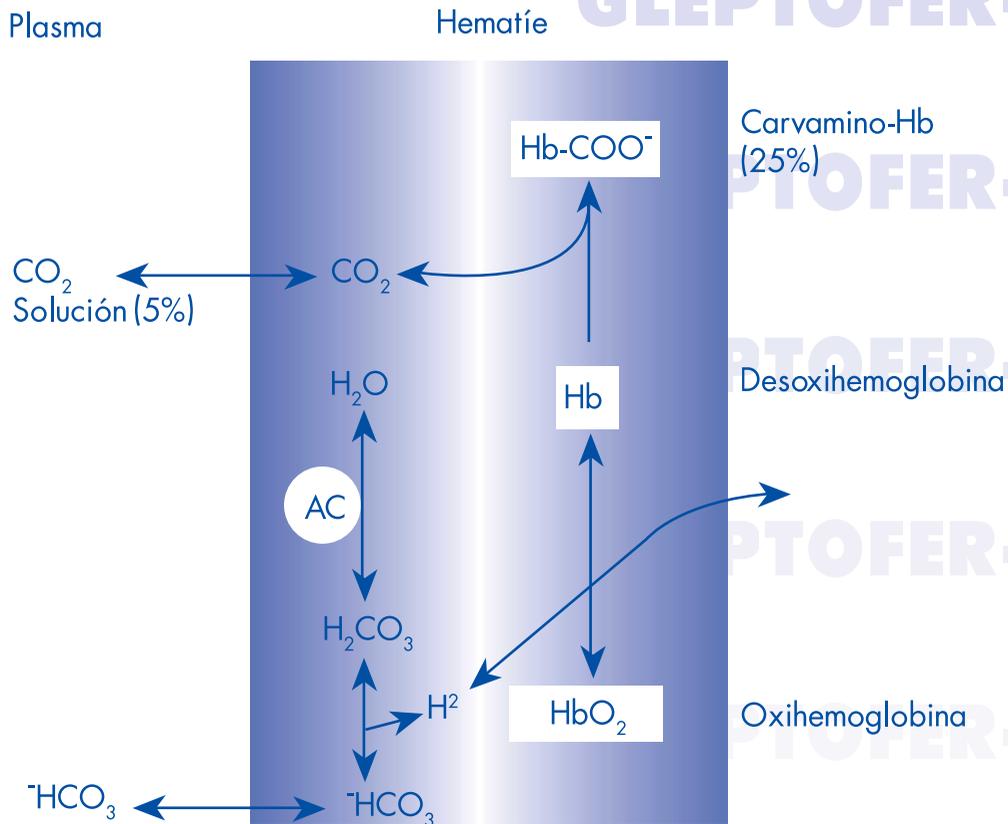


Los factores que afectan a la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno son:

- pH. (Efecto Bohr a más acidez menos afinidad por él oxígeno)
- Temperatura.
- Concentración de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG). El 2,3 DPG es el compuesto fosforilado más abundante dentro del eritrocito. La hemoglobulina A desoxigenada une 2,3 DPG en relación molar 1:1, disminuyendo su afinidad por él oxígeno y liberándolo en los tejidos. Cuando disminuye el 2,3 DPG se revierte el efecto capturando más oxígeno en la sangre.

El transporte de CO₂ a diferencia de lo que ocurre con el transporte de oxígeno, no se lleva a cabo por unión directa con el hem. El CO₂ difunde libremente dentro del eritrocito y se combina con el agua por acción de la anhidrasa carbónica (AC) para formar el ácido carbónico (H₂CO₃). Este último se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato, el cual difunde libremente, abandona el eritrocito y es transportado por el plasma hasta los pulmones en donde la ventilación conserva el pCO₂ bajo dando lugar a la reacción inversa así como la excreción del CO₂ en el aire expirado.

El 70% del CO₂ tisular se procesa de esta forma, del 30% restante, un 5% es transportado en solución y el 25% se une a los grupos amino N-terminal de la hemoglobina desoxigenada formando la carbaminohemoglobina.



Transporte del CO₂ eritrocitario



Metabolismo del Eritrocito

Aunque el eritrocito maduro contiene las enzimas necesarias para el metabolismo de glucógeno, el equilibrio entre la síntesis y utilización es tal que no permite en forma real la acumulación de glucógeno. Para poder mantener el metabolismo energético el eritrocito requiere un ingreso constante de glucosa, ya que al carecer de mitocondrias el eritrocito obtiene los compuestos de alta energía por dos vías:

- La glucólisis anaeróbica (Ciclo de Embden-Mayerhof) es donde se metaboliza el 90% de la glucosa que entra al eritrocito.
- La vía aeróbica de la pentosa fosfato, aquí se libera el fosfato de dinucleótido nicotinamida-adenina el cual es el factor en la reducción del **Glutation oxidado el cual es el principal agente reductor que protege a la hemoglobina de la oxidación.**



Un factor necesario para la eritropoyesis es el hierro además del ácido fólico y la vitamina B12. El hierro es un elemento esencial para todas las células vivas y participa en numerosas vías metabólicas. La dependencia de hierro que tienen todas las formas de vida puede relacionarse con la facilidad con la que el hierro es reversible oxidado (Fe^{3+}) y reducido (Fe^{2+}), así como con su abundancia en la tierra y en el agua. El hierro no existe en el organismo como catión libre sino que está unido o incorporado a diversas proteínas. Del contenido total de hierro en el organismo, sólo una pequeña porción (menos del 0.1%) se encuentra en el plasma. En el suero, el ion férrico se mantiene soluble, uniéndose a la transferrina, que sirve como un mediador entre el metabolismo sistémico y celular del hierro.



El receptor de la transferrina, proteína de membrana específica, funciona como el puerto de entrada de la transferrina a la célula, y una vez de dentro de la célula, el hierro se disocia de la transferrina a la célula (el cual abandona la célula e inicia otro circuito de la transferrina) y es distribuido a las proteínas celulares que contienen hierro, o es almacenado en una forma no tóxica en la ferritina o en la hemosiderina. La transferrina es el compartimento de almacenaje de hierro más importante del sistema ya que es reemplazado o recambiado al menos 10 veces cada 24 horas. La mayoría del hierro del organismo se encuentra en forma de compuestos hemáticos, especialmente hemoglobina y mioglobina.



Composición aproximada de los compuestos que contienen hierro
(Estos datos pueden variar entre las especies animales)

	Contenido de hierro (g)	% del hierro total
Compuestos Hemáticos		
Hemoglobina en sangre	2.67	66.7
Mioglobina en músculo	0.14	3.3
Citocromo C	0.0034	0.08
Catalasa	0.0045	0.11
Citocromo A, A3, B	-	-
Peroxidasa	-	-
Compuestos no Hemáticos		
Transferrina en suero	0.003	0.07
Ferritina en tejidos	0.7-1.5	-
Hemosiderina en tejidos	-	-
Total de hierro disponible de reserva	1.2-1.5	30.0



GLEPTOFER-Se[®]

GLEPTOFER-Se[®]

Eritropoyetina

En 1906 Carnot y Deflandre propusieron por primera vez la regulación humoral de la eritropoyesis, pero no fue hasta 1957 cuando se reconoció el papel primario del riñón en esta regulación. La eritropoyetina es una hormona glucoproteica de 30 kDa que actúa sobre las células eritroides inmaduras para que sobrevivan, proliferen y se diferencien en eritrocitos circulantes. El riñón produce eritropoyetina en respuesta a la hipoxia y la eritropoyetina resultante es transportada por la circulación a las células eritroides inmaduras localizadas en la médula ósea. El estímulo hipóxico produce un rápido incremento en la concentración de eritropoyetina, seguido de un aumento en el recambio de hierro en el plasma y en el recuento de reticulocitos. Esta retroalimentación requiere de un sensor sensible a la relación de aporte y demanda de oxígeno. Aparentemente este sensor de oxígeno se encuentra en el riñón el cual es la presión venosa de oxígeno que le permite detectar modificaciones de la capacidad del transporte de oxígeno de la sangre, como en la anemia que cursa con presión arterial de oxígeno normal y en la que las condiciones hipoxicas son evidentes sólo después de la liberación de oxígeno a nivel capilar.

Se ha propuesto que la función del sensor de oxígeno puede estar relacionada con la actividad de las células tubulares proximales, ya que el riñón requiere oxígeno para la reabsorción tubular de sodio. Se ha demostrado que las prostaglandinas se incrementan durante la hipoxia y son capaces de estimular la síntesis de eritropoyetina. Recientemente los investigadores Golberg y colaboradores postularon la teoría de que el sensor de oxígeno podría ser una proteína hemínica intracelular, que en presencia de una presión baja de oxígeno sufriría modificaciones conformacionales, disparando la expresión del gen de la eritropoyetina.





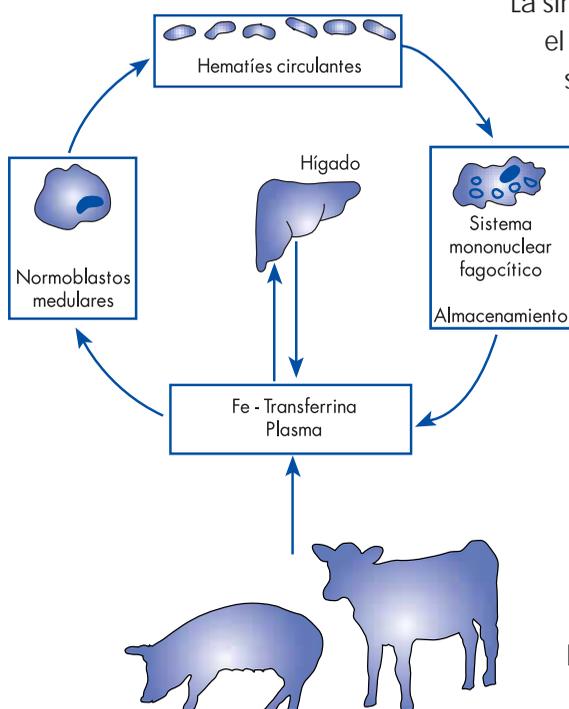
Al igual que otras hormonas polipeptídicas, la eritropoyetina actúa vía receptores de superficie y mensajeros citoplásmicos secundarios. Se han identificado dos receptores muy similares: uno de alta afinidad y otro de baja afinidad. Ambos receptores internalizan la eritropoyetina e inician una cascada de fosforilaciones citoplásmicas y activación nuclear de protooncógenes. La acción extracelular de la eritropoyetina no se conoce con exactitud; sin embargo dada su capacidad de amplificar la producción de glóbulos rojos in vitro y de aumentar la síntesis de ADN in vitro, se supone que la eritropoyetina puede actuar como un mitógeno. Otros estudios sugieren que actúa primariamente como un factor de supervivencia, evitando la apoptosis o la muerte celular prematura, permitiendo a las células continuar con la proliferación y la maduración programadas. Los receptores de eritropoyetina se encuentran casi exclusivamente en células eritroides inmaduras y su expresión es paralela al grado de respuesta de estas células a la eritropoyetina.



GL
GL
GL

GLEPTOFER-[®]Se

Circuito del Gleptofer-Se



La síntesis de hemoglobina constituye el eje central en el metabolismo de hierro. En este proceso, el hierro se utiliza una y otra vez constituyendo así un circuito en donde el hierro unido a la transferrina del plasma se encuentra en el centro. El hierro se mueve del plasma a las células que sintetizan hemoglobina. Los glóbulos rojos maduros salen a la circulación y después de aproximadamente 120 días son fagocitados principalmente por los macrófagos del bazo (sistema mononuclear fagocítico). El hierro se libera de la hemoglobina y puede permanecer almacenado como ferritina o hemosiderina, pero una gran parte sale nuevamente al plasma para unirse a la transferrina completando el circuito. Una pequeña cantidad de hierro abandona el plasma para almacenarse diariamente en el hígado.

GLEPTOFER-[®]Se

GLEPTOFER-[®]Se

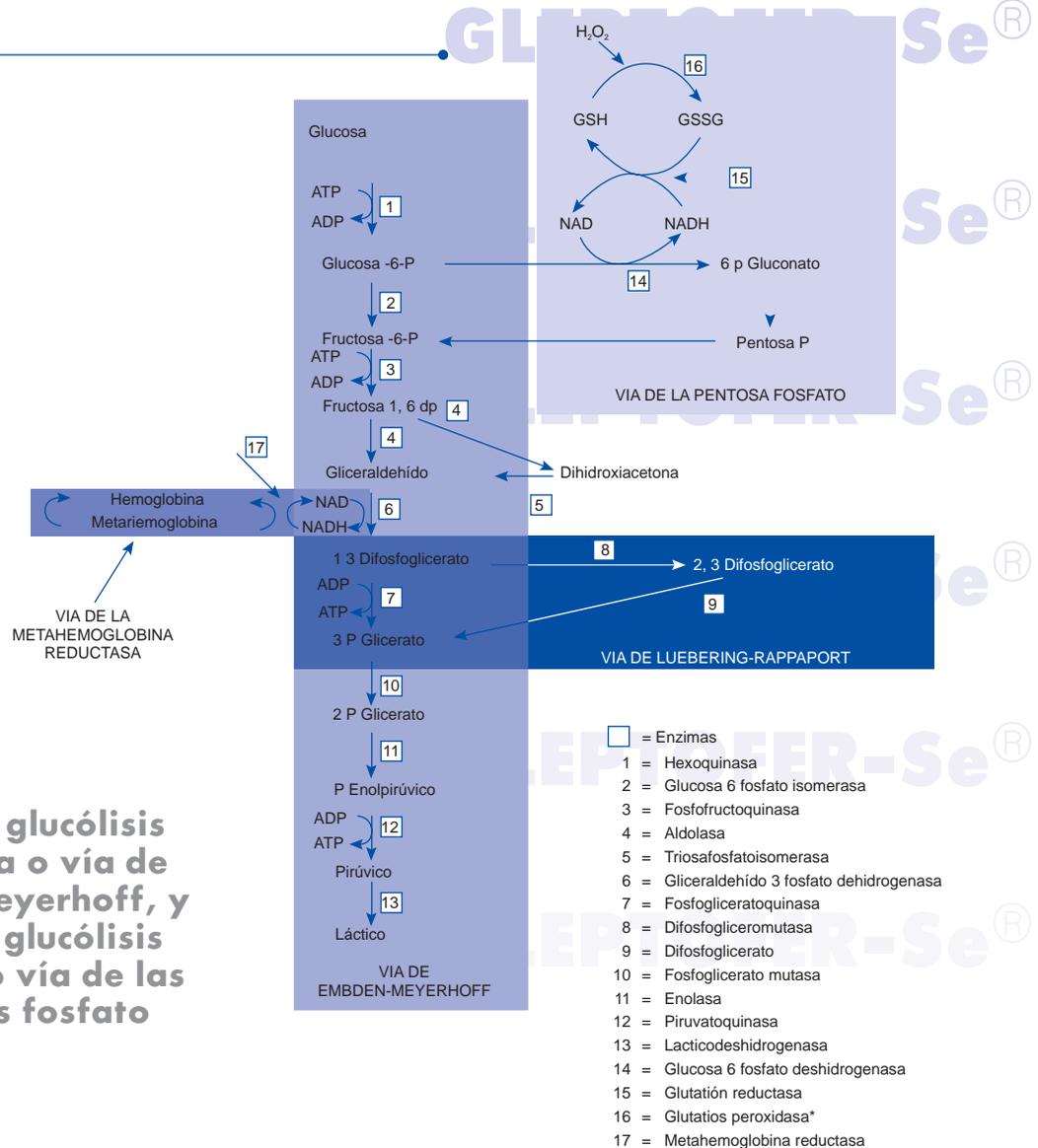
GLEPTOFER-[®]Se

GLEPTOFER-[®]Se

Circuito interno del Gleptofer-Se

Catabolismo de la Hemoglobina

El hierro, la bilirrubina y el monóxido de carbono constituyen los productos finales del catabolismo de la hemoglobina. El sistema hem oxigenasa es el responsable de la degradación de la hemoglobina. El proceso de degradación del hem consiste en una serie de oxidaciones autocatalíticas, catalizadas por la hem oxigenasa, hasta la formación de biliverdina y la conversión de esta a bilirrubina con la consecuente liberación de monóxido de carbono. Esta reacción es la única fuente endógena de monóxido de carbono. Una vez que la bilirrubina se libera en los sitios de catabolismo del hem, aparece en el plasma en varias formas siendo metabolizada por el hígado en tres fases; la captación, la conjugación y la excreción. La captación es bidireccional y aproximadamente el 40% del pigmento sale de los hepatocitos al plasma sin cambios. En el hepatocito, la bilirrubina no conjugada se une a la enzima Glutatión S transferasa conocida también como proteína Y, aquí es donde el selenio, contenido en GLEPTOFER-[®]Se juega un papel fundamental al ser parte estructural de la enzima Glutatión.



*4 átomos de selenio