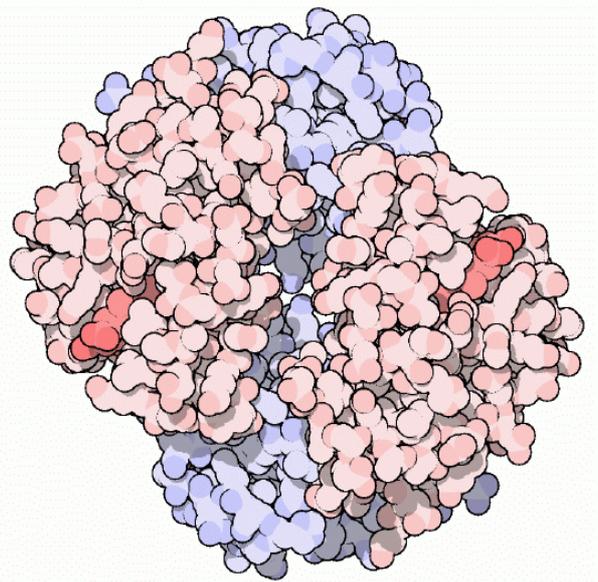


## HEMOGLOBINA

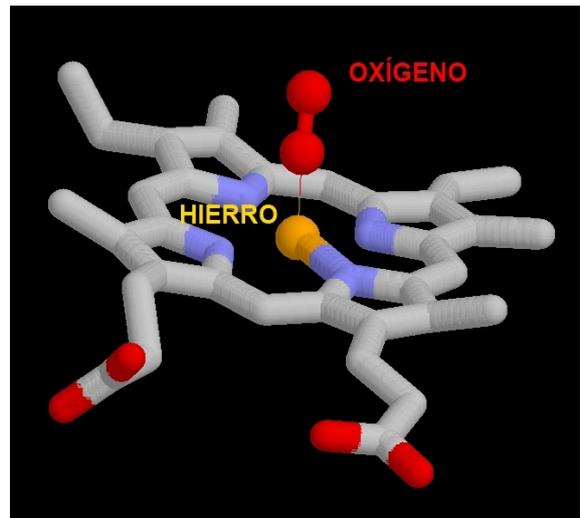
### Sangre roja, sangre azul

¿Alguna vez te preguntaste por qué los vasos sanguíneos se ven de color azul? La sangre oxigenada es de color rojo brillante. Cuando te cortas puedes ver esa roja y brillante sangre oxigenada. La sangre desoxigenada es de color púrpura. Cuando donamos sangre o se nos extrae sangre para un análisis médico podemos verla en el recipiente de depósito, lejos del contacto con el oxígeno mostrando ese característico color púrpura oscuro. Sin embargo, el púrpura profundo de la sangre desoxigenada parece azul cuando esta fluye por nuestras venas, especialmente en las personas de piel clara. Ésto se debe a las maneras diferentes en que los colores que componen la luz viajan a través de la piel: la luz azul es reflejada por las capas más superficiales de nuestra piel, mientras que la luz roja la penetra más profundamente. La sangre púrpura de nuestras venas absorbe la luz roja (y hace lo propio con la escasa luz azul que le llega) pero lo que nosotros vemos es la luz azul reflejada en la superficie de la piel. Algunos organismos como los caracoles y los cangrejos utilizan cobre -en lugar de hierro- para transportar el oxígeno por lo que ellos tienen verdadera “sangre azul”.



La hemoglobina es la proteína que hace roja la sangre. Está compuesta por cuatro cadenas o subunidades proteicas: dos cadenas alfa y dos cadenas beta, cada una de éstas dotada de una estructura con forma de anillo llamada “hemo”, que contiene en su

centro un átomo de hierro. El oxígeno se enlaza de una manera reversible con estos átomos de hierro y es transportado así por el torrente sanguíneo. Cada una de las cadenas proteicas es estructuralmente similar a la mioglobina, proteína encargada de aportar oxígeno a los músculos y otros tejidos. Sin embargo, la estructura integrada por cuatro cadenas proteicas tiene ventajas adicionales que analizaremos más adelante.



## Uso y abuso

Aparte del transporte de oxígeno, la hemoglobina puede unirse y transportar otras moléculas como el [óxido nítrico](#) y el [monóxido de carbono](#). El óxido nítrico afecta a las paredes de los vasos sanguíneos provocando su relajación. Esto a su vez reduce la presión sanguínea. Estudios recientes han demostrado que el óxido nítrico puede unirse específicamente a residuos de cisteína presentes en la hemoglobina y también a los átomos de hierro del grupo hemo como se muestra [aquí](#). De esta forma, la hemoglobina contribuye a la regulación de la presión sanguínea distribuyendo el óxido de nitrógeno por medio de la sangre. Por su parte, el monóxido de carbono es un gas tóxico ya que reemplaza al oxígeno en los grupos hemo como puede verse [aquí](#), formando un complejo muy estable por lo que resulta difícil de remover. Este “abuso” en la utilización de los grupos hemo bloquea la unión normal con el oxígeno y su transporte y provoca el sofocamiento de las células de los alrededores.

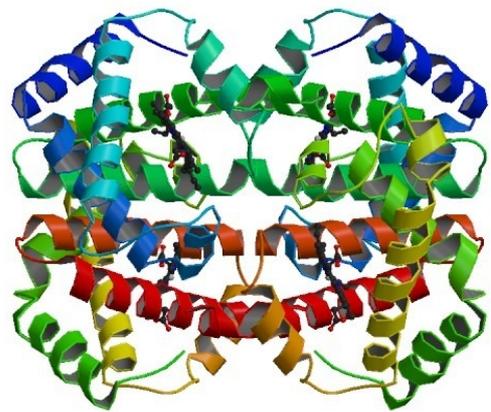
## Sangre artificial

Las transfusiones sanguíneas han salvado innumerables vidas. Sin embargo, la necesidad de acertar al tipo sanguíneo, la corta vida de la sangre almacenada y la posibilidad de contaminación biológica siguen siendo motivo de preocupación. La comprensión de cómo trabaja la hemoglobina, basada en décadas de investigación en

bioquímica y múltiples análisis cristalográficos ha estimulado la búsqueda de sustitutos para la sangre y de sangre artificial. La aproximación más obvia sería la preparación de hemoglobina pura en solución. El principal desafío es cómo mantener las cuatro subunidades proteicas juntas; en ausencia de la protección que brinda el glóbulo rojo, las cuatro cadenas que integran de la hemoglobina rápidamente se separan. Para resolver este problema, han sido diseñadas nuevas hemoglobinas en las que dos de las cuatro cadenas están unidas físicamente como puede verse [aquí](#). En esta estructura, dos residuos adicionales de glicina unen ambas cadenas previniendo su separación en solución.

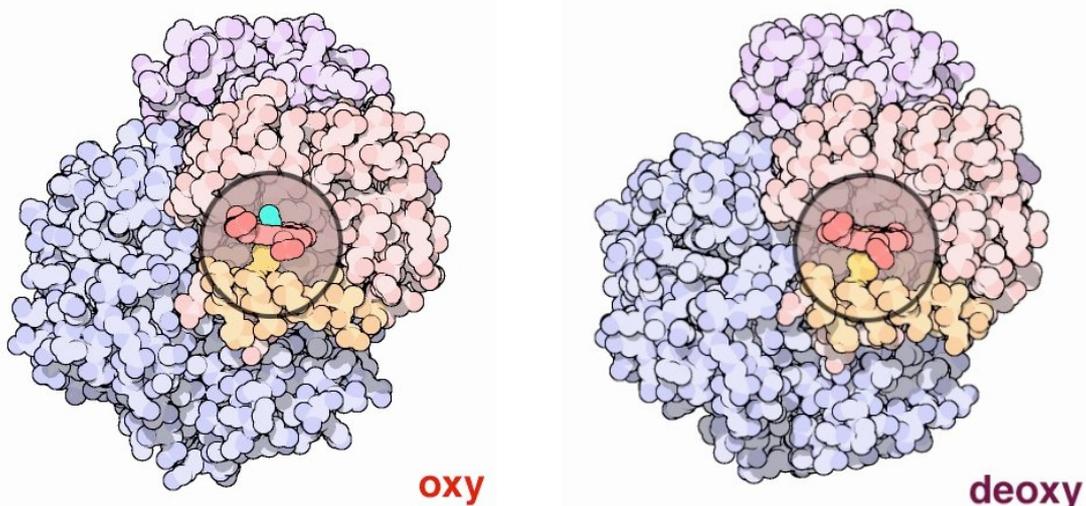
### Los primos de la hemoglobina

Recorriendo el PDB es posible encontrar muchas estructuras correspondientes a diferentes tipos de hemoglobina. La imagen de la derecha muestra por ejemplo, la estructura de la hemoglobina del caballo determinada por Max Perutz. Existen varias estructuras para la hemoglobina humana, tanto adulta como fetal. Incluso pueden encontrarse formas de hemoglobina inusuales como la leg-hemoglobina, encontrada en las leguminosas. Se piensa que esta rareza cumple la función de proteger del oxígeno a las sensibles bacterias anaerobias que cumplen la función de fijar el nitrógeno y que viven en las raíces de las plantas leguminosas. Hace algunos años fueron identificados unos “primos” de la hemoglobina conocidos como “hemoglobinas truncadas” como la mostrada [aquí](#) y que corresponde a *mycobacterium tuberculosis*, bacteria patógena responsable de la mayor parte de los casos de tuberculosis en el mundo (más conocida como Bacilo de Koch). Esta molécula presenta porciones con la estructura clásica conocida. El único rasgo que se encuentra absolutamente conservado en todos los miembros de esta subfamilia de las proteínas es que el aminoácido histidina es el que fija el hierro al grupo hemo.



## La cooperación lo hace fácil

La hemoglobina es una notable máquina molecular que utiliza el movimiento y pequeñas modificaciones estructurales para regular su acción. La unión del oxígeno a los cuatro grupos hemo no ocurre en forma simultánea. Una vez que el primer grupo hemo se une al oxígeno se producen cambios en la estructura de la correspondiente cadena proteica. Estos cambios inducen a las subunidades vecinas a modificar su forma de tal manera que la unión de sus grupos hemo con el oxígeno resulta facilitada. Por lo tanto, si bien es difícil la unión del primer oxígeno a la molécula de hemoglobina, las del segundo, tercero y cuarto resultan progresivamente más fáciles. Esta es una gran ventaja desde el punto de vista funcional: cuando la sangre llega a los pulmones, donde el oxígeno es abundante, éste se une fácilmente a la primera subunidad para inmediatamente ocupar las restantes. Entonces, mientras la sangre circula por el cuerpo, los niveles de oxígeno caen y los de dióxido de carbono crecen. En este ambiente, la hemoglobina se desprende del oxígeno que transporta. Tan pronto como la primera molécula de oxígeno se separa, la proteína cambia su forma. Esto lleva a los tres oxígenos restantes a ser rápidamente liberados. Es así que la hemoglobina carga en los pulmones la mayor cantidad de oxígeno posible para luego liberarlo donde se lo necesita.

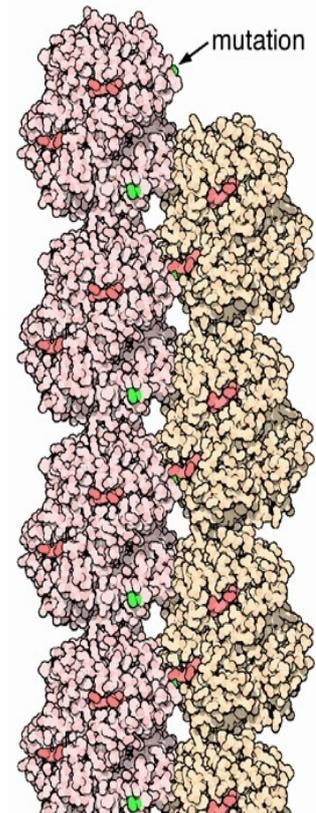


En la figura de arriba, el grupo hemo de una de las subunidades proteicas es mostrado en una pequeña ventana circular. La molécula de oxígeno es representada en azul claro. Cuando se une al átomo de hierro en el centro del grupo hemo, tironea hacia arriba de l aminoácido histidina que se encuentra en la base del hemo. Esto desplaza la hélice alfa

(en anaranjado) que está por debajo del grupo. Este movimiento genera una perturbación que se propaga por la totalidad de la molécula proteica y termina involucrando a las restantes subunidades (haciendo clic sobre la imagen se accede a una animación que ilustra con mayor claridad los cambios mencionados).

## Hemoglobinas alteradas

Los genes para las cadenas proteicas presentan leves variantes dentro de los diferentes grupos humanos e incluso entre los individuos. Así, la secuencia de aminoácidos de la hemoglobina puede ser algo diferente de persona a persona. En la mayoría de los casos esas diferencias no alteran la función y pasan desapercibidas. Sin embargo, en algunos casos la alteración de esta secuencia puede desembocar en cambios estructurales importantes. Uno de esos casos es el de la hemoglobina de las [células falciformes](#) en las que el ácido glutámico en posición 6 de la cadena beta es sustituido -debido a una mutación- por valina. Este cambio lleva a las moléculas de la forma desoxigenada de la hemoglobina a apilarse unas contra otras como se muestra en la figura adjunta y [aquí](#), formando fibras rígidas de la proteína en el interior de los glóbulos rojos. Este cambio molecular deforma al glóbulo rojo que normalmente

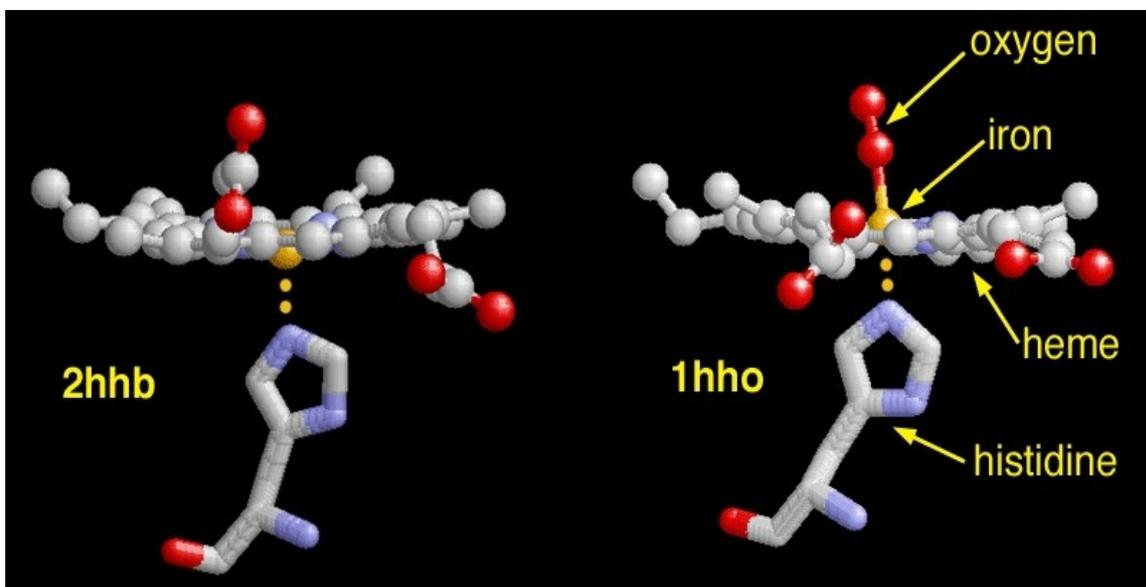


se asemeja a un disco de superficie suavemente curvada y lo lleva a adoptar la forma de una “C” o de una hoz, conocida como “falciforme” (del latín: *falx* – hoz). Las células falciformes son particularmente frágiles y habitualmente su membrana se rompe ocasionando la pérdida de hemoglobina. Esto podría parecer un hecho terrible, pero paradójicamente, en algunas circunstancias, constituye una ventaja. Es así que los parásitos del género *Plasmodium*, que producen la enfermedad tropical conocida como [malaria](#) y pasan buena parte de su ciclo vital dentro de los glóbulos rojos, no pueden sobrevivir dentro de las células falciformes repletas de fibras de hemoglobina. Por esta razón, las personas con tendencia a la anemia falciforme presentan resistencia a la malaria, lo que resulta una ventaja evolutiva que permitió la adaptación de la vida humana a ambientes tropicales en los que es endémico el mosquito *Anopheles*, transmisor de la

malaria.

En otros casos la alteración de la hemoglobina se manifiesta por un desajuste entre la síntesis de las cadenas alfa y beta de la proteína. Su estructura cuaternaria -adecuada a la función que debe cumplir- requiere de una producción equilibrada de ambas cadenas proteicas. La escasez de una de ellas lleva a una serie de condiciones patológicas englobadas dentro del término [talasemia](#).

### Explorando la estructura



Podemos darle un vistazo a la unión del oxígeno al hierro del grupo hemo en estas dos estructuras de la hemoglobina humana catalogadas como [2hhb](#) y [1hho](#) en la base de datos del PDB. En la estructura de la izquierda vemos que el grupo no está unido al oxígeno. El hemo aparece de canto y el hierro en color dorado. Puede verse que la histidina alcanza la cara inferior del grupo para unirse con el átomo de hierro. En la estructura de la derecha, el oxígeno se ha unido al hierro tirando de él hacia arriba; éste a su tiempo tironea de la histidina lo que termina modificando la localización de toda la cadena proteica. Esta alteración -como vimos- se propaga a la totalidad de la molécula provocando finalmente un cambio importante en la estructura que altera la fuerza de unión a los sitios vecinos.

Tomado de:

Shuchismita, Dutta y Goodsell, David S. "[Hemoglobin](#)" (May 2003. [Molecule of the Month](#)) / [RSCB –Protein Data Bank](#)

Traducción: Roberto Calvo/[Uruguay Educa](#)