

La Hemoglobina: un ejemplo de química bioinorgánica¹

Eduardo Sánchez-Lara

Maestría en Química. Centro de Química,
ICUAP. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Contacto: esl_24@hotmail.com

Sangre azul, sangre roja

¿Alguna vez se han preguntado por qué nuestros vasos sanguíneos se ven de color azul? La sangre oxigenada es de color rojo brillante. Cuando nos cortamos, la sangre que observamos es precisamente la sangre oxigenada. La sangre sin oxígeno (desoxigenada) es de color púrpura. Cuando se dona sangre o se da una pequeña muestra en algún consultorio médico, esta se introduce en un recipiente libre de oxígeno y la sangre adquiere una tonalidad oscura. Sin embargo, la sangre desoxigenada parece de color azul a medida que fluye por nuestras venas, especialmente en personas con piel clara (Figura 1). Esto se debe a la manera en que los diferentes colores de la luz viajan a través de la piel: la luz azul se refleja en las capas superficiales de la piel, mientras que la luz roja penetra más profundamente. La sangre oscura en la vena absorbe la luz roja (y hace lo mismo con la poca luz azul que le llega), por tanto lo que vemos realmente es la luz azul que es reflejada en la superficie de la piel,

Pero a todo esto ¿Existen los seres de sangre azul? Todos, en algún momento hemos escuchado la expresión “de sangre azul”, este término es comúnmente empleado para referirse a personas con una ascendencia noble, o bien, nos recuerda al príncipe azul con el que todas las niñas (algunas ya no tanto) sueñan con casarse algún día. Esta expresión se

¹ Parte de este artículo ha sido traducido del *Protein Data Bank*. Fuente: Molecule of the Month by Shuchismita Dutta and David Goodsell. Revisado en línea el 26 de Agosto del 2014. <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=41&evtc=Suggest&evta=Moleculeof%20the%20Month&vlt=TopBar>

pudo originar debido a que las personas acaudaladas, no ejercían ningún trabajo físico y no estaban expuestas al sol ni a las inclemencias del tiempo, de ahí su piel clara y la aparente sangre azul que le corría por sus venas.



Figura 1. Las venas vistas a través de una piel blanquecina tienen un aspecto azulado

Sin embargo, algunos organismos marinos como caracoles o cangrejos, por el contrario, ¡verdaderamente tienen sangre azul!, no vayan a pensar que estos fantásticos animales son extraterrestres ni mucho menos, lo que ocurre en ellos es que tienen una proteína de cobre en su sangre y esta es la responsable de transportar el oxígeno molecular (O_2) a sus tejidos, de ahí el color azul. La proteína que transporta O_2 en estos animales se llama hemocianina (Almeida y Behrens, 1995). Pero también existen algunos animales que por el contrario no tienen sangre, como algunos peces del antártico, cuyo metabolismo es tan bajo y la solubilidad del oxígeno tan elevada debido a que la temperatura del agua es sumamente baja que no se requieren transportadores de oxígeno (Huheey, 1999).

La hemoglobina, por otro lado es la proteína responsable de que nuestra sangre sea de color roja. Está compuesta de cuatro cadenas proteicas, dos cadenas denominadas α y dos β , cada una está formada por 141 y 146 aminoácidos respectivamente. Cada una contiene un grupo hemo que actúa como un anillo de átomos de carbono, nitrógeno e hidrógeno que es llamado porfirina, con un átomo de hierro (Fe), como una joya en el

centro. El O_2 se une reversiblemente al átomo de Fe del grupo hemo de la hemoglobina y es transportado a través de la sangre (Figura 2). Una proteína estructural y funcionalmente muy parecida a la hemoglobina es la mioglobina, la cual se encarga de almacenar oxígeno en los músculos y otros tejidos. Algunos mamíferos como las ballenas tienen grandes cantidades de mioglobina en sus tejidos, lo que probablemente les permita permanecer sumergidas en el agua durante mucho tiempo, en las ballenas grandes esto puede durar hasta 30 minutos (Perutz, 1979, Mathews, 2012).

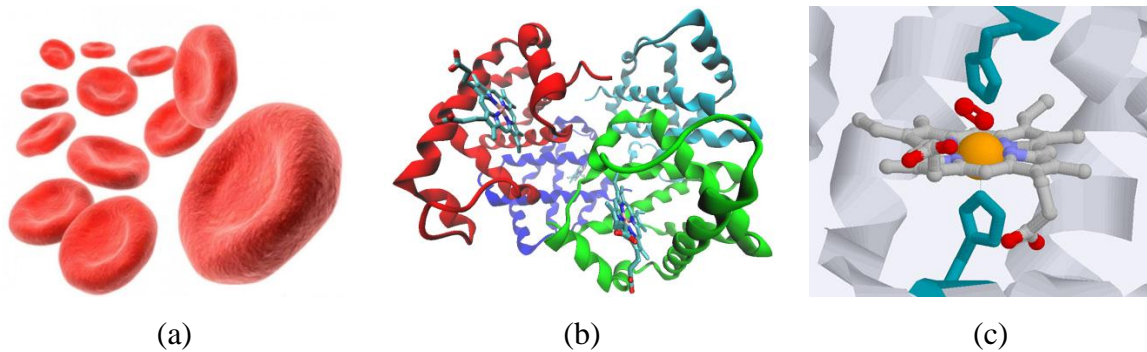


Figura 2. (a) Eritrocitos, unidad biológica para el transporte de oxígeno molecular, (b) molécula de hemoglobina, unidad bioquímica para el transporte de oxígeno molecular y (c) Grupo hemo-dioxígeno, unidad bioinorgánica para el transporte de oxígeno molecular.

Uso y abuso de la Hemoglobina

Además de transportar oxígeno, la hemoglobina puede enlazar y transportar otras moléculas como el óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO). El NO afecta las paredes de los vasos sanguíneos haciendo que estos se relajen, provocando que disminuya la presión arterial. Algunos estudios han revelado que el NO puede enlazarse a residuos específicos de cisteína en la hemoglobina y también al Fe del grupo hemo. Por lo tanto la hemoglobina contribuye a la regulación de la presión arterial por la distribución de NO a través de la sangre. El CO por otro lado, es un gas tóxico que reemplaza rápidamente al oxígeno en el grupo hemo formando complejos estables que son difíciles de remover. En algunas zonas del país donde el frío es intenso, la gente acostumbra a prender su sistema de calentamiento para calentarse durante la noche, provocando que la concentración de monóxido de carbono (proveniente del carbón) aumente y disminuya la de oxígeno,

entonces ocurre que la sangre se satura de este gas y las personas, si no son atendidas a tiempo, pierdan la vida en cuestión de horas. La intoxicación con monóxido de carbono puede tratarse inundando el sistema con oxígeno. Sin embargo, el enlace del CO es aproximadamente 500 veces más fuerte que el enlace con del O₂. Además, puede ocurrir algo peor. El monóxido de carbono se enlaza aún con mayor fuerza (aproximadamente dos órdenes de magnitud mayor) al hemo libre. Sin embargo, el gran impedimento estérico en torno al grupo hemo tanto en la hemoglobina como en la mioglobina puede favorecer la unión de la molécula curva del O₂ con respecto al CO que suele ser lineal (Figura 3).

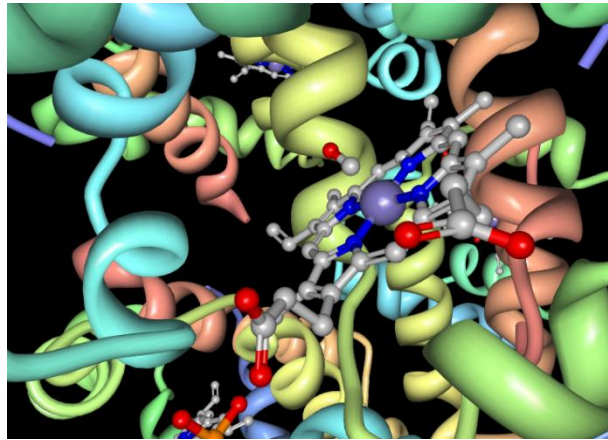


Figura 3. Acercamiento del grupo hemo en la hemoglobina. Obsérvese que el átomo de hierro se encuentra enlazado al monóxido de carbono (CO).

Sangre artificial

Las transfusiones de sangre han salvado incontables vidas. Sin embargo, algunos problemas como la necesidad de algún tipo específico de sangre, el tiempo de vida corto de la sangre almacenada, y la posibilidad de contaminación siguen siendo las principales preocupaciones. La comprensión de cómo funciona la hemoglobina, con base en décadas de estudios bioquímicos y estructurales, ha impulsado la búsqueda de sustitutos sanguíneos y de sangre artificial. El enfoque más evidente consiste en utilizar una solución de hemoglobina pura para reemplazar la sangre perdida. El principal reto es conseguir que las cuatro cadenas de hemoglobina permanezcan juntas. En ausencia de la cubierta que protege a los glóbulos rojos, las cuatro cadenas tienen a romperse fácilmente.

Para resolver este problema, han sido diseñadas nuevas moléculas de hemoglobina donde dos de las cuatro cadenas han sido unidas. En estas estructuras dos aminoácidos adicionales (glicinas) forman una unión entre dos de las cadenas, previniendo su separación en solución (Squires, 2002).

Primos de la hemoglobina

Recorriendo el PDB (*Protein Data Bank*) es posible encontrar muchas estructuras correspondientes a diferentes tipos de hemoglobina. 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 algunos “primos” de la hemoglobina conocidos como “hemoglobinas truncadas”. Un ejemplo de este tipo de hemoglobina corresponde a *mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch), bacteria patógena responsable de la mayor parte de los casos de tuberculosis en el mundo. 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.

Problemas con la hemoglobina

Los genes para las cadenas proteicas de la hemoglobina muestran pequeñas diferencias dentro de los diferentes grupos humanos, así la secuencia de aminoácidos de la hemoglobina es ligeramente diferente de persona a persona. En la mayoría de los casos estos cambios no afectan la función de la proteína y a menudo pasan desapercibidas. Sin embargo, en algunos casos estos diferentes aminoácidos ocasionan cambios estructurales importantes. Uno de estos casos es el de la hemoglobina de las células falciformes, donde el glutamato 6 en la cadena beta es mutado (cambiado) a valina. Este cambio modula la forma desoxigenada de la hemoglobina a juntarse con otras, produciendo fibras rígidas de la proteína en el interior de los glóbulos rojos. Esto de hecho ocasiona una deformación del

glóbulo rojo, el cual normalmente se asemeja a un disco de superficie ligeramente curvada y lo lleva a adoptar la forma de una C o de una hoz, conocida como falciforme (Figura 4). Las células falciformes son particularmente frágiles y habitualmente su membrana se

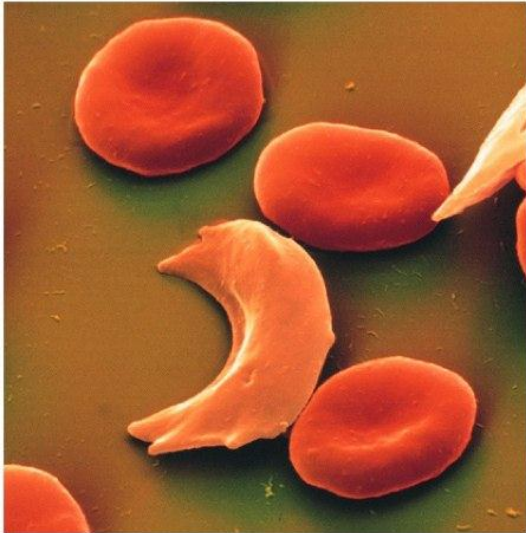


Figura 4. Glóbulos rojos falciformes o en forma de hoz.

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 pasan buena parte de su ciclo vital dentro de los glóbulos rojos, sin embargo, 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* (Vichinsky, 2002).

La cooperación lo hace más fácil

La hemoglobina es una máquina molecular notable que utiliza el movimiento y pequeños cambios estructurales para regular su acción. El enlace con el oxígeno en los cuatro grupos hemo no ocurre en forma simultánea. Una vez que el primer hemo se enlaza al O_2 suceden pequeños cambios conformacionales en la cadena proteica. Estos cambios empujan a las demás cadenas de la hemoglobina facilitando el enlace de los grupos hemo restantes con el O_2 . Por lo tanto, aunque es difícil adicionar la primera molécula de oxígeno, la unión con la segunda, tercera y cuarta molécula es más y más fácil. Esto provee

una gran ventaja en el transporte y liberación del oxígeno. Cuando la sangre esta en los pulmones, donde el oxígeno es abundante, este se puede enlazar con facilidad a la primera subunidad de la proteína y rápidamente se enlazan las demás moléculas de O₂ a los grupos hemo. Así, cuando la sangre circula a través del cuerpo, los niveles de oxígeno disminuyen mientras que los de dióxido de carbono aumentan (CO₂) como parte del proceso metabólico de las células, la hemoglobina se encarga entonces de liberar el oxígeno que cargó en los pulmones a los tejidos donde sea necesario.

Explorando la Estructura

Cuando Max Perutz comenzó a estudiar la hemoglobina, hace ya 50 años, pensó que nadie podría establecer cómo funcionaba esta proteína sin conocer su estructura. Y le llevo 15 años dar con el recurso acertado. Gracias a su trabajo podemos echarle un mejor vistazo a la unión del oxígeno con el Fe del grupo hemo. En el primer caso en donde no hay oxígeno enlazado a la hemoglobina, como en la forma venosa, se puede observar que el átomo de hierro está ligeramente por encima del plano del hemo. Esto se debe a que dos de los seis electrones de valencia del Fe (los que se encuentran en los orbitales $d_{x^2-y^2}$ y d_{xy}) apuntan directamente a los átomos de nitrógeno de la porfirina, ocasionando que exista una notable repulsión y provocando que el Fe sea demasiado “gordo” para caber en el cinturón formado por los cuatro nitrógenos de la porfirina, y entonces es forzado a ocupar una posición desplazada hacia el nitrógeno de la histidina *proximal* (Figura 5a). Cuando el hierro se enlaza al O₂ ocurre que los electrones pasan a orbitales que apuntan en direcciones situadas entre los enlaces químicos, provocando ahora que el átomo de hierro disminuya un 13 por ciento como para que pueda deslizarse sobre el plano del hemo (Figura 5b). Este movimiento de gatillo ocasiona los cambios conformacionales que permiten a los grupos hemo restantes enlazarse con mayor facilidad al oxígeno. Sobre este hecho prodigioso, el mismo Max Perutz escribió: *Es notable que la naturaleza haya desarrollado un instrumento tan sutil, complejo y elegante para transportar oxígeno y CO₂ sirviéndose de una pequeña contracción del átomo de hierro en combinación con el oxígeno. Me emociona vivamente que mi trabajo de toda una vida sobre la estructura de la hemoglobina haya explicado por fin su función respiratoria.*

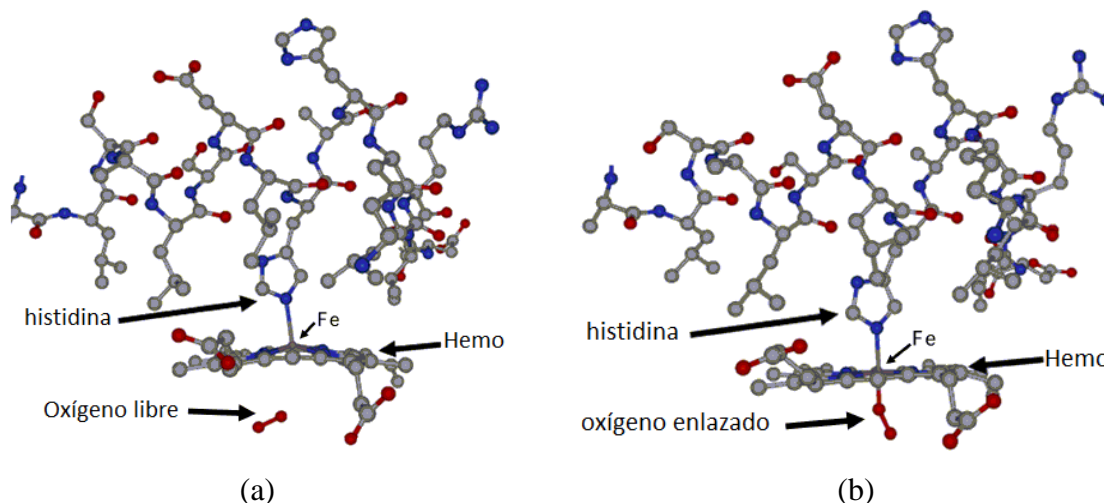


Figura 5. Podemos echarle un vistazo a la unión del oxígeno con el hierro del grupo hemo en estas dos estructuras de la hemoglobina humana. En la estructura de la izquierda (a) vemos que el Fe del grupo hemo no está unido al oxígeno, nótese que en este caso el grupo hemo se encuentra en forma de domo. En la estructura de la derecha (b), el oxígeno se ha unido al hierro tirando de él hacia abajo; éste a su vez jala de la histidina lo que termina modificando la cadena proteica.

Conclusión

Como podemos observar la química bioinorgánica se encarga del estudio de la reactividad de los iones metálicos en los sistemas vivos. Uno de los ejemplos más notables ha sido el caso que hemos revisado, en donde el hierro juega un papel crucial para el transporte de O_2 y en general para la vida tal y como la conocemos. De hecho, se conoce actualmente que los sistemas vivos, no importa la especie de que se trate dependen de un mínimo de 20 elementos inorgánicos.

Referencias

Almeida, K., Rosas, A., Barba, Norah., La hemocianina ¿Existen los seres de sangre azul? Educación química. 25, (1995).

Huheey, J., *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, Harper Collins, 4a edición, New York, USA. (1993).

Pertuz, M.F., Hemoglobin Structure and Respiratory Transport. *Scientific American*. 239 (6). (1978).

Squires, J.E., Artificial Blood. *Science*. 295, p. 1002. (2002).

Mathews C. K., *Bioquímica*, Pearson, 4a edición. (2012).

Vichinsky, E., New therapies in sickle cell disease. *Lancet*. 24, p. 629. (2002)



Max Pertuz (izquierda) con un modelo de hemoglobina y John Kendrew con un modelo de mioglobina. Padres de la Biología Molecular y galardonados con el Premio Nobel de Química en 1962 por su trabajo en la determinación estructural de las proteínas globulares.