

Clasificación topográfica de las hemoglobinas anormales

por

German F. Sáenz*

(Recibido para su publicación el 31 de octubre de 1975)

Abstract: A topographic classification of abnormal hemoglobins is presented, together with examples of mechanisms that explain the abnormal physical and chemical behavior of mutant hemoglobins. Clinical manifestations of illnesses caused by abnormal hemoglobin variations are discussed briefly and emphasis is placed on the fact that the function and survival of the hemoglobin molecule in solution depends on the adherence to a strict tridimensional architecture;

Desde que Pauling y sus asociados observaron hace 26 años diferencias electroforéticas entre la hemoglobina (Hb) normal y la de los pacientes con anemia drepanocítica, se provocó un notable acúmulo de información clínica, bioquímica, fisiológica y genética que ha permitido describir una nueva clase de desórdenes hematológicos, las hemoglobinopatías. Asimismo, los hallazgos espectaculares de **Perutz** (1965) y **Perutz** y sus asociados (1965, 1968) desde los comienzos de la década de los 60, en relación con la estructura básica de la molécula de la Hb reflejable en las propiedades funcionales de Hbs normales y anormales, constituyeron la base para el mejor conocimiento de estos trastornos (**Huisman y Schroeder**, 1971).

Las funciones de la Hb pueden ser divididas fenomenológicamente en los siguientes aspectos (**Nagel y Bookchin**, 1974): 1) unión con el oxígeno o afinidad por el oxígeno; 2) cooperatividad o interacción heme-heme; 3) fijación de iones de H^+ o efecto Bohr; 4) fijación de CO_2 o formación de carbamidas; 5) fijación del 2,3-DPG.

La plasticidad de los eritrocitos normales, necesaria para la supervivencia normal y para el adecuado flujo de la sangre en la microcirculación, depende que se mantenga el estado semifluido dentro de las células como también de la presencia de una membrana flexible. Se ha calculado que a una concentración hemoglobínica intracelular de 34 gs/dl, los tetrámeros, cuyas dimensiones aproximadas son: 50 x 50 x 65 Å están separados solamente por unos 10 Å (**Bookchin & Nagel**,

* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

1974). Es evidente que, a despecho de tal empaquetamiento tan estrecho, las moléculas se encuentran libres para rotar. Aún las suspensiones de eritrocitos en medios hipertónicos, los cuales aumentan la concentración de Hb intracelular, dan como resultado solamente una moderada elevación de la viscosidad interna de las células, demostrándose por lo tanto que la Hb normal es altamente resistente a la cristalización o a otros ordenamientos rígidos de las moléculas. La estructura de estos tetrámeros globulares, que poseen fundamentalmente residuos polares en la superficie y residuos no polares en el interior de la molécula, explican la alta solubilidad de la Hb normal en medios acuosos. No obstante, ante tales pequeñas distancias intermoleculares, ámbitos cortos de fuerzas de interacción entre los residuos de la superficie y las cadenas contiguas, pueden ser de gran importancia en el mantenimiento del estado físico normal de la Hb intracelular.

Dentro de los factores que afectan la interacción entre las moléculas de la Hb, cabe decir que las interacciones entre las superficies moleculares pueden ser alteradas por variaciones ya sea del medio ambiente en que se encuentra la célula como también por la estructura del tetrámero de Hb. Tales variantes incluyen (**Bookchin & Nagel**, 1974): 1) el estado de combinación de la Hb que después de terminar su unión con el O_2 , la conformación del tetrámero cambia considerablemente de tal suerte que las dos cadenas beta se separan aproximadamente 7 Å; es notable que la desoxiHb normal es considerablemente menos soluble que la oxiHb; 2) pH intracelular, que afecta la carga de los residuos de la superficie; 3) la fuerza iónica del medio que afecta las fuerzas de interacción de la superficie; 4) unión de la Hb con moléculas pequeñas como el 2,3-DPG, CO_2 y varios iones; 5) la concentración de Hb intracelular (CHCM), que determina las distancias intermoleculares; 6) mutaciones genéticas que alteran la estructura de las cadenas polipeptídicas alfa o beta; y 7) alteraciones estructurales químicamente inducidas. Se hace aparente por todo lo anterior que estos factores están interrelacionados de una manera compleja. Por ejemplo, una elevación del 2,3-DPG baja la afinidad de la Hb por el O_2 , incrementa la carga interna negativa y por lo tanto disminuye el pH intracelular (el cual incrementa el volumen de la célula y reduce la CHCM), y al unirse al tetrámero (en competencia con la combinación del CO_2), produce una alteración estérica adicional donde las regiones amino-terminales de las dos cadenas beta se aproximan unos Å. Las sustituciones de aminoácidos en el interior de la molécula a menudo dan como resultado alteraciones drásticas en su estructura y función, llevándola a una inestabilidad o a una afinidad alterada por el O_2 . Aún en heterocigotos en los cuales la mutante puede comprender solamente una pequeña proporción del total de la Hb intracelular, tales alteraciones pueden tener consecuencias clínicas serias. En contraste, la mayoría de las sustituciones en la superficie de la molécula no tienen efectos importantes en su función y estabilidad por lo que los heterocigotos usualmente no muestran anormalidades clínicas. Algunas de estas sustituciones en la superficie, mientras no alteren la conformación general o la interacción de las subunidades dentro de los tetrámeros, pueden no obstante alterar las interacciones de la superficie entre las moléculas, llevando a cambios en el estado físico de la Hb intracelular. Las dos mutantes más importantes y frecuentes que exhiben interacciones intermoleculares alteradas con significancia clínica son las Hbs S y C. En la Hb S la sustitución de valina por el residuo normal glutamato en la posición 6 (A3) de la cadena beta da como resultado una polimerización de la desoxiHb y falciformación ("sickleemia") de los eritrocitos. En la Hb C la sustitución en el mismo punto, esta vez por lisina, baja la solubilidad de la Hb y promueve su cristalización dentro de las células. Afortunadamente estos efectos tienen repercusión clínica

significativa solamente cuando predominan los tetrámeros mutantes, como sucede en los homocigotos, o en dobles heterocigotos en los cuales tales dos sustituciones actúan en forma interactuante, es decir, de una manera aditiva o sinérgica (**Bookchin y Nagel**, 1974).

Las alteraciones de la estructura primaria de la molécula de la Hb pueden afectar cualquiera de las cadenas polipeptídicas. En consecuencia, la función de una Hb anormal va a depender no sólo del tipo de cadena afectada, sino también de la parte de la cadena en que esa alteración se ha efectuado y, muy importante, del aminoácido sustituido. De tal suerte la sustitución de un aminoácido hidrofóbico por un aminoácido polar (mutación muy frecuente), modifica enteramente la estabilidad, la cohesión y la solubilidad de la molécula. Por otra parte, la sustitución de un aminoácido cualquiera por una prolina (iminoácido) produce una interrupción de la hélice con modificación de la estructura secundaria y posiblemente de la terciaria. Finalmente, la sustitución de un aminoácido de volumen pequeño por otro de gran volumen modifica las relaciones entre diferentes puntos de la molécula. En términos generales las hemoglobinopatías son el resultado de mutaciones de la molécula como consecuencia del cambio de una base en el código de los tripletes de bases. De las 240 Hbs anormales que hasta el presente se han reportado, la mayoría son el resultado de la sustitución de un aminoácido neutro por otro también neutro, por lo que la electroforesis convencional no puede detectar todas las variantes. De esta manera los estudios electroforéticos de rutina solamente permiten descubrir una tercera parte de las variantes posibles. Esto es muy cierto en el caso de las frecuentes Hbs inestables, toda vez que la mayoría de éstas no difieren en su carga eléctrica de la Hb A. La explicación es que estas mutaciones representan ya sea la sustitución de un aminoácido por otro de carga parecida o la pérdida de aminoácidos que son eléctricamente neutros.

En términos generales y simplistas las hemoglobinopatías se pueden clasificar en tres grandes grupos (**Moreira et al.**, 1974):

- 1) Hbs anormales por sustitución de uno o más aminoácidos, por pérdida de uno o más aminoácidos o por adición de más de un aminoácido;
- 2) Síndromes talasémicos en los que hay una reducción en el grado de síntesis de una o más de las cadenas de los polipéptidos que componen la molécula de las Hbs fisiológicas;
- 3) Alteración del mecanismo normal de sustitución de las cadenas polipeptídicas, específicamente de cadenas gama por beta: persistencia hereditaria de Hb fetal.

En vista de la disposición estructural de las subunidades que componen la molécula de la Hb y de las interrelaciones entre éstas y los grupos heme (**Huisman y Schroeder**, 1971), se puede intentar hacer una clasificación de las Hbs anormales de acuerdo con la topografía de la molécula de la Hb.

I. Hemoglobinas anormales por alteración en la parte externa de la molécula

Las alteraciones en esta región generalmente no producen trastornos graves. Sin embargo, y según la posición y el tipo del aminoácido sustituyente, puede llegarse a modificar la estabilidad y la solubilidad de la molécula. Este es el caso de la Hb S, en donde el ácido glutámico ha sido sustituido por valina, es decir uno polar por otro neutro. Las implicaciones clínicas que esta alteración acarrea son bien conocidas. En la Hb C, un aminoácido polar como lo es el ácido glutámico ha sido sustituido por otro polar pero de carga eléctrica diferente, la lisina. También

conocemos el comportamiento de solubilidad que esta Hb, en su forma homocigótica, desempeña en el eritrocito y por ende de las manifestaciones clínicas del padecimiento.

En esta parte externa de la molécula se encuentran muchas de las anomalías de la Hb que se describieron desde el principio de la era bioquímica de la Hematología. A esta categoría pertenecen las Hbs G, las D, las variantes de la A₂, las F y la C Harlem, además de las ya mencionadas C y S.

II. Hemoglobinas anormales por alteraciones en el contacto alfa₁ beta₁

Este es el llamado contacto dimérico y en él participa el área de mayor contacto entre las cadenas de la molécula. Mutaciones a este nivel pueden provocar tendencia de la molécula, o de los dímeros en sí, a disociarse en monómeros, tornándose la Hb inestable. Este contacto es de rígida interacción y comprende 34 residuos en donde las uniones son de tipo hidrofóbico, excepto por 5 uniones de tipo H. Este contacto alfa₁ beta₁ incluye las hélices B a H. Las cadenas laterales de los aminoácidos que realizan este contacto permiten poco movimiento entre las cadenas alfa y beta (**Huisman y Shroeder, 1971**).

Hb Dakar (Alfa₂^{112 his-gli})Beta₂

Esta Hb no tiene contacto con el heme. La presencia de histidina en la posición 112 de la cadena alfa estabiliza las hélices B y C. Al reemplazarse aquel aminoácido por glicina, la unión se pierde y la molécula se hace inestable.

Hb Leiden (Alfa₂Beta₂^{6glu-[pérdida]})

Esta mutación no tiene contacto con el heme; sin embargo es inestable.

Hb Savannah (Alfa₂Beta₂^{24 gli-val})

Hb Constant Spring (Alfa₂^{141-172 [adición]}Beta₂)

Tampoco tiene contacto con el heme pero es inestable.

Hb Philly (Alfa₂Beta₂^{35 tir-fen.})

En esta hemoglobina se pierde, por la sustitución anormal, un puente de hidrógeno normalmente ligado al contacto alfa₁ beta₁. Clínicamente la presencia de esta Hb anormal se manifiesta por una hemólisis compensada (**Rieder, 1974**).

Hb Tacoma (Alfa₂ Beta₂^{30 arg-ser})

Igual mecanismo que en el caso anterior.

Hb Chiapas (Alfa₂¹¹⁴ pro-arg Beta₂)

Igual mecanismo que en el caso trasanterior.

Hb E (Alfa₂ Beta²⁶ glu-lis)

La Hb E es un caso especial. A pesar de que el residuo B 8 (26) Beta no participa en el contacto alfa₁ beta₁, la sustitución de lisina por ácido glutámico en ese punto en la Hb E aparentemente influencia en forma indirecta el contacto a través del residuo B 12 (30) Beta. La neutralización normal de la carga de la arginina B 12 (30) Beta por el ácido glutámico B 8 (26) Beta, no se encuentra en la Hb E por la mutación debida a lisina (Rieder, 1974).

III. Hemoglobinas anormales por alteración en el contacto alfa₁ beta₂

Este tipo de contacto comprende 19 aminoácidos que permiten que las cadenas tengan un movimiento de deslizamiento durante el proceso de oxigenación. También este contacto es el responsable de la interacción heme-heme y, en gran parte, del efecto Bohr (Huisman y Schroeder, 1971; Rieder, 1974). Entonces, en contraste con el contacto relativamente fijo alfa₁ beta₁, el contacto tetramérico, es decir alfa₁ beta₂, permite un considerable deslizamiento y rotación durante la oxigenación y desoxigenación del tetrámero. En vista de que este contacto se halla cerca del heme, cualquier movimiento de la histidina proximal en la oxi- o en la desoxiHb tendrá efectos apreciables en la interfase de los dos dímeros. El contacto alfa₁ beta₂ comprende las hélices C a H. Las propiedades fundamentales de la Hb nacen de las reordenaciones en que entra la molécula durante sus reacciones con el oxígeno. La desoxiHb está contraída por puentes salinos que se rompen durante la oxigenación. Primero se une una molécula de oxígeno a una cadena alfa y luego siguen una serie de cambios en las estructuras terciaria y cuaternaria. Al tiempo de la oxigenación hay salida de protones(H⁺) que hacen a la OxiHb, más ácida. La base estructural del efecto Bohr depende del grupo imidazol de la histidina C terminal de las cadenas beta (50%), y el resto de los alfa amino de las cadenas alfa. Cada uno de estos grupos está libre en la oxiHb, mientras en la desoxi forman uniones intercadenas con grupos carboxilos. La afinidad de la Hb por el oxígeno varía de acuerdo con el pH. A pH bajo disminuye la afinidad. Finalmente la desoxiHb toma protones más ávidamente que la oxiHb. Por lo general alteraciones en este contacto provocan disociación de la molécula en dímeros alfa-beta. Si uno analiza la estructura tetramérica de la molécula de la Hb y la interpreta también con base en su función, pueden aclararse varias cosas. En primer lugar que no hay contacto entre las 2 cadenas beta y que el espacio entre ellas es más ancho en la desoxiHb que en la oxiHb. Asimismo, que no hay contacto entre las cadenas alfa en la oxihemoglobina. Por otra parte, la Hb "reducida" o desoxigenada muestra gran resistencia a la disociación en dímeros alfa-beta. Asimismo, a diferencia de los sutiles contactos entre cadenas iguales (alfa-beta, beta-beta), los contactos entre cadenas diferentes son múltiples y principalmente hidrofóbicos. Por ejemplo, cada cadena alfa, particularmente, hace contacto con cada una de las dos cadenas beta. Por lo tanto dos diferentes tipos de contacto se hacen entre las cadenas disímiles: alfa₁ beta₁, y alfa₁ beta₂. Recuérdese que el contacto alfa₁ beta₂ es menos rígido y está formado por la interacción de 19 aminoácidos (Huisman y Schroeder, 1971; Nagel y Bookchin, 1974).

La mayoría de las Hbs inestables, por su punto de mutación, dan como resultado una alteración en la afinidad por el oxígeno (Nagel y Bookchin, 1974). La mayoría de ellas, por lo tanto, provoca una inestabilidad de la conformación desoxi y, en pocos casos, una estabilidad de la conformación oxiHb.

Hasta 1974 se conocían 17 variantes de Hb cuyas sustituciones aminoacídicas han mostrado una afinidad incrementada por el O₂. La posibilidad de una Hb anormal con alta afinidad por el O₂ debería ser considerada en cualquier caso inexplicable y aislado de eritrocitosis. Asimismo, al presente se han descrito tres Hbs mutantes cuya anormalidad funcional primaria es una reducida afinidad por el O₂ (Nagel y Bookchin, 1974). Estos fenómenos anormales pueden suceder por alteraciones de cualquiera de las regiones del contacto del tetrámero que son importantes en la transición desoxi-oxi y viceversa. Específicamente son importantes el contacto alfa₁ beta₂ y la porción terminal de las cadenas beta comprometidas en la interacción del contacto anterior. Desde el punto de vista de la estereoquímica, la gran diferencia entre estas dos formas (oxi y desoxi) es la separación de las dos cadenas beta en la conformación desoxi, que da como resultado una rotación simétrica de las dos subunidades (alfa₁ beta₁ y alfa₂ beta₂). Hay 20 residuos de aminoácidos o 69 átomos comprometidos en el contacto alfa₁ beta₂ en la configuración desoxi, comparado con 19 residuos y 80 átomos en la configuración oxi.

Las alteraciones de contacto alfa₁ beta₂ dan como resultado entonces Hbs inestables, algunas de ellas con expresión clínica y eritrocitosis. La posibilidad de una Hb con baja afinidad por el O₂ debería ser considerada en cualquier paciente que presente una cianosis inexplicable.

Hb Kansas (Alfa₂ Beta₂^{102 asn-tre})

Esta Hb tiene contacto con el heme (cooperatividad disminuida), y efecto Bohr normal. Presenta baja afinidad por el oxígeno y cianosis, y una tendencia marcada a disociarse en dímeros alfa-beta. Otras dos Hbs con afinidad disminuida por el oxígeno son la Agenogi (Alfa₂ Beta₂^{90 glu-lis}) y la Yoshizuka (Alfa₂ Beta₂^{108 asn-asp}) (Nagel y Bookchin, 1974).

Hb Chesapeake (Alfa₂^{92 arg-leu} Beta₂)

Presenta alta afinidad por el oxígeno y eritrocitosis.

Hb Yakima (Alfa₂ Beta₂^{99 asp-his})

La asparagina normalmente forma un puente de hidrógeno con la tirosina alfa 42 presente en la forma desoxi y que se rompe normalmente en la conformación oxi. Entonces, en la Hb Yakima la ausencia del puente de hidrógeno en la conformación desoxi, favorece la conformación oxi del tetrámero, lo cual provoca una aumentada afinidad hacia el oxígeno y eritrocitosis (Nagel y Bookchin, 1974).

IV. Hemoglobinas anormales por alteraciones en la cavidad del heme

Los aminoácidos que forman la bolsa del heme son no polares y por lo tanto hidrofóbicos. Las relaciones espaciales de esos aminoácidos y de los grupos heme en

esta región son muy críticos y no debe entrar ninguna molécula de agua pues de lo contrario se facilita la pérdida del heme y por ende la desnaturalización de la globina. En las Hbs inestables hay alteraciones en los contactos con el heme y estas situaciones representan cambios de aminoácidos hidrofóbicos por hidrofílicos.

Aproximadamente la mitad de las Hbs inestables son debidas a sustituciones en el punto de contacto del heme o en regiones inmediatamente adyacentes a esos puntos de contacto con el heme. Cada cadena polipeptídica posee esa bolsa en donde se localiza el heme y éste es mantenido en esa posición por intermedio de 60 uniones no covalentes (hidrofóbicas) con átomos de los aminoácidos adyacentes (**Huisman y Schroeder**, 1971). De hecho, con poquísimas excepciones, los individuos con Hbs anormales por sustituciones en esta parte de la molécula presentan síntomas clínicos con metahemoglobinemia, cianosis y cuerpos de Heinz debido a la inestabilidad de la molécula.

El papel de los grupos tioles (SH) en la estabilidad de la Hb está bien definido (**Rachmilewitz**, 1974). Los grupos reactivos SH del tetrámero son los correspondientes a las cisteínas beta 93. Bajo desnaturalización espontánea o por oxidación, estas cisteínas se oxidan y se unen al flutación reducido (GSH) formándose mezclas de disulfuros (S-S). A pesar de que se cree que esta reacción es protectora, hay una reducción de la cantidad de GSH y ello condiciona una mayor disociación de las subunidades y también la oxidación del átomo de hierro en las diferentes cadenas. Conforme avanza la desnaturalización (por cambios de la conformación y ruptura de puentes H) otros tioles no reactivos de la globina localizados en el interior de la molécula se exponen y se oxidan disrumpiendo la interfase alfa₁ beta₁. Estos grupos SH corresponden a las cisteínas alfa₁₀₄ y beta₁₁₂. Las uniones S-S así formadas aumentan la agregación irreversible de la molécula, proceso desnaturalizante que lleva en último término a la formación de hemicromos irreversibles que precipitan como cuerpos de Heinz. Las alteraciones a este nivel pueden ser divididas en dos tipos (**Moreira et al.**, 1974):

- A) Las Hbs M, que producen metahemoglobinemia con cianosis ya que las sustituciones impiden que el hierro sea reducido, permaneciendo en estado férrico, no permitiéndose la combinación con el oxígeno (cianosis).

La cianosis generalmente no es verdadera, por lo que la coloración homogénea anormal que se observa en el tegumento es secundaria al cambio en el color de la sangre inducido por las propiedades especiales de absorción de la luz de los M-hemes (**Nagel y Bookchin**, 1974). En cuatro de las Hbs M, la tirosina sustituye a la histidina, sea en cadenas alfa como en cadenas beta. En esta alteración la tirosina forma una unión estable con el hierro, quedando éste en forma férrica.

Hb M Boston (Alfa₂^{58 his-tir} Beta₂) (Histidina distal, E 7)

Se presenta además cianosis verdadera dada la baja afinidad por el O₂.

Hb M Iwate (Alfa₂^{his-tir}) (histidina proximal, F 8)

Hb M Šaskatoon (Alfa₂ Beta₂^{63 his-tir}) (histidina distal, E 7)

Hb M High Park (Alfa₂ Beta₂^{92 his-tir}) (histidina proximal, F 8)

Se observa además anemia hemolítica moderada.

Hb M Milwaukee (Alfa₂ Beta₂^{67 val-glu})

En esta última Hb, un carboxilo del ácido glutámico se une irreversiblemente al átomo de hierro. Es interesante observar como la Hb Zürich

que es inestable, (alfa₂ beta₂^{63 his-arg}), tiene el mismo punto de sustitución que la M Šaskatoon, pero en ésta es tirosina por histidina. La Zürich tiene una marcada inestabilidad pero sin formación definida de metahemoglobina, mientras que la tirosina de la M Šaskatoon da como resultado una persistente metahemoglobinemia. Este ejemplo nos ilustra que la arginina no forma un complejo estable con el hierro, cosa que si hace la tirosina (**Necheles, Allen y Finke, 1969**).

B) Gran parte de las Hbs inestables, que precipitan con facilidad al calor (*in vitro*), y más lentamente *in vivo* a la temperatura corporal.

En lo que se refiere a Hbs inestables ya se han mencionado algunas características. Más de 20 de ellas están involucradas en alteraciones con respecto a la bolsa del heme o a puntos adyacentes. Muy frecuentemente en estas Hbs inestables la sustitución es de prolina por otro aminoácido, lo cual provoca disrupción de las alfa hélices lo que en última instancia también puede comprometer el contacto de la globina con el heme (**Rieder, 1974**). Por tal motivo en estas variantes anormales es de esperar que las sustituciones provoquen cambios importantes, sea en el interior de la molécula, en los contactos entre las cadenas o en los contactos con el heme. En términos generales, se puede decir que las Hbs inestables se caracterizan por una tendencia incrementada de la molécula hemoglobínica hacia la disolución de su arquitectura (**Rieder, 1974**).

Ejemplos:

Hb Bibba (Alfa₂^{136 leu-pro} Beta₂)

Hb Génova (Alfa₂ Beta₂^{28 leu-pro})

Hb Sabine (Alfa₂ Beta₂^{90 leu-pro})

Hb Santa Ana (Alfa₂ Beta₂^{88 leu-pro})

Hb Olmsted (Alfa₂ Beta₂¹⁴¹ leu-arg)

(Contacto con el heme)

Hb Bristol (Alfa₂ Beta₂⁶⁷ val-asp)

(Contacto con el heme)

Hb Perth (Alfa₂ Beta₂³² leu-pro)

(Adyacente al heme)

Hb Hammersmith (Alfa₂ Beta₂⁴² fen-ser)

(Contacto con el heme)

Hb Niteroi (Alfa₂ Beta₂^{42-44 ó 43-45} [pérdida]) (**Moreira et al.**, 1974).

(Contacto con el heme)

Hb Köln (Alfa₂ Beta₂⁹⁸ val-met)

En esta Hb inestable la sustitución de metionina por valina no cambia el carácter hidrofóbico del aminoácido en esa posición; sin embargo la metionina es una molécula más grande y causa, por lo tanto, suficiente distorsión en la bolsa del heme, lo que facilita la entrada de agua y la pérdida del grupo prostético. Lo mismo sucede en la Hb Sydney y en la Hammersmith (**Huisman** y **Shroeder**, 1971).

V. Hemoglobinas anormales por alteración en la cavidad central

Los aminoácidos en esta cavidad (hidrofóbicos) son en gran parte responsables del efecto Bohr y de la fijación del 2,3 -disfosfoglicerato.

Hb Freiburg (Alfa₂ Beta₂²³ val-[pérdida])

Hb Hiroshima (Alfa₂ Beta₂¹⁴⁶ his-asp)

Esta Hb tiene alta afinidad por el oxígeno con eritrocitosis, disminución del efecto Bohr y reducción de la interacción heme-heme. Lo mismo se puede decir de la Hb Rainier (Alfa₂ Beta₂¹⁴⁵ tir-cis).

VI. Hemoglobinas anormales por alteración en el interior de la molécula (3)

Estas sustituciones también alteran la estabilidad y se producen por pérdida de aminoácidos o por la sustitución de uno hidrofílico por otro polar o de un aminoácido en particular por prolina. Estas variantes son también de carácter inestable.

Hb Wein (Alfa₂ Beta₂¹³⁰ tir-asp).

Hb Ann Arbor (Alfa₂⁸⁰ leu-arg Beta₂)

VII. Hemoglobinas anormales debidas a la ausencia de uno o más aminoácidos (pérdida)

Estas variantes causan inestabilidad de la molécula como fenómeno primordial.

Hb Leiden (Alfa₂ Beta₂⁶ glu-[pérdida])

Hb Tochigi (Alfa₂ Beta₂⁵⁶⁻⁵⁹-[pérdida])

Hb St. Antoine (Alfa₂ Beta₂⁷⁴⁻⁷⁵-[pérdida])

Hb Tours (Alfa₂ Beta₂⁸⁷-[pérdida])

Hb Gun-Hill (Alfa₂ Beta₂⁹¹⁻⁹⁵-[pérdida])

Hb Lyon (Alfa₂ Beta₂¹⁷⁻¹⁸-[pérdida])

VIII. Hemoglobinas anormales debidas a la adición de aminoácidos a una cadena polipeptídica

Estas variantes también tienen carácter de inestables y en algunos casos polimerizan:

Hb Constant Spring (Alfa₂¹⁴²⁻¹⁷² Beta₂^[adición])

Hb Tak (Alfa₂ Beta₂¹⁴⁷⁻¹⁵⁶ [adición])

Hb Wayne (Alfa₂¹⁴²⁻¹⁴⁶ Beta₂^[adición])

IX. Hemoglobinas anormales por fusión de cadenas delta y beta.

Este grupo comprende las llamadas Hbs Lepore y AntiLepore. En las Lepore hay una fusión genética de los residuos N-terminales de las cadenas delta con los residuos C-terminales de las cadenas beta.

RESUMEN

Se presenta una clasificación topográfica de las hemoglobinas anormales. Se indican también algunos mecanismos que explican el comportamiento físico-químico anormal de hemoglobinas mutantes tomadas como ejemplos ilustrativos. Se señalan brevemente algunas expresiones clínicas en determinados padecimientos originados por variantes hemoglobínicas anormales. Finalmente, se hace ver que la función y la supervivencia en solución de la molécula de las hemoglobinas depende del mantenimiento de una precisa arquitectura tridimensional.

REFERENCIAS

- Bookchin, R. M., & R. L. Nagel
1974. Interactions between human hemoglobins: sickling and related phenomena. *Semin. Hematol.*, 11: 577-595.
- Huisman, T. H. J., & W. A. Shroeder
1971. *New aspects of the structure, function, and synthesis of hemoglobins*. Butterworth, Londres.
- Moreira, J., A. N. Andrade, A. L. Campos, A. Salgado, R. M. Ayres, A. C. Colcher, D. Lajchter, & M. L. Marti.
1974. Hemoglobinas anormais en doadores de sangue de estado da Guanabara. *Rev. Bras. Anál. Clin.*, 6: 1-43.
- Nagel, R. L., & R. M. Bookchin
1974. Human hemoglobin mutants with abnormal oxygen binding. *Semin. Hematol.*, 11: 385-403.
- Necheles, T. F., D. M. Allen, & H. E. Finkel
1969. *Clinical disorders of hemoglobin structure and synthesis*. Appleton-Century-Crofts, Nueva York, ix + 220 pp.
- Perutz, M. F.
1965. Structure and function of haemoglobin. I. A tentative atomic model of horse oxyhaemoglobin. *J. Mol. Biol.*, 13: 646.
- Perutz, M. F., J. C. Kendrew, & H. C. Watson
1965. Structure and function of haemoglobin. II. Some relations between polypeptide chain configuration and amino acid sequence. *J. Mol. Biol.*, 13:669.
sequence.
- Perutz, M. F., & H. Lehmann
1968. Molecular pathology of human haemoglobin. *Nature*, 219:902.
- Perutz, M. F. H. Muirhead, J. M. Cox
1968. Three-dimensional Fourier synthesis of horse oxyhaemoglobin at 2.8 Å resolution: the atomic model. *Nature*, 219: 131.

clasificación hemoglobinas, estructura.

Rachmilewitz, E. A.

1974. Denaturation of the normal and abnormal hemoglobin molecule. *Semin. Hematol.*, 11: 441-462.

Rieder, R. F.

1974. Human hemoglobin stability and instability: molecular mechanism and some clinical correlations. *Semin. Hematol.*, 11: 423-440.