

# Historia de un polimorfismo

Carlos E. Rodríguez

Unidad de Proteómica. Servicio de Biotecnología. Edificio de Bioinnovación.  
Parque Tecnológico de Andalucía. Universidad de Málaga  
[carrodri@uma.es](mailto:carrodri@uma.es)

Ocurrió en el país de las especias. En la cuna del ajedrez y del sistema de numeración. Ocurrió en la lejana India. Y se extendió por el mundo.

Así podría comenzar nuestra historia. No es una historia de princesas y maharajás, sino de un tema mucho más mundano, el nacimiento de una isoforma de una proteína. Una simple proteína tan abundante en nuestras venas, como desconocida por las personas ajenas, y no tan ajenas, a la ciencia. Se trata de la haptoglobina, presente en todos los mamíferos, una proteína adelantada a su era porque, desde tiempos inmemoriales, descubrió las bondades de la reutilización y el reciclado para evitar que nos ahogemos en nuestros propios residuos.

Durante el recambio natural de los hematíes se libera al torrente sanguíneo la —ésta sí— famosa hemoglobina. No menos ínclita debiera ser la proteína que hoy nos ocupa; mas si, salvo honrosas excepciones, la historia siempre olvidó a los escuderos, ¿qué decir de los basureros, barrenderos y otros limpiadores? La haptoglobina se une con fuerza a la transportadora de oxígeno para evitar que el grupo hemo pueda dañar nuestros tejidos vasculares al reaccionar con los lípidos de membrana —tan susceptibles a la oxidación— y la lleva a la planta de reciclado del hígado, donde se recupera y reutiliza el grupo hemo [1].

Dramática situación podríamos encontrarnos en el caso de una liberación masiva de hemoglobina — como ocurre en procesos de hemólisis intravascular— que atraviesa la barrera glomerular de la nefrona y daña irreversiblemente al riñón. Pero su inseparable globina amiga, la ‘hpto’, está siempre atenta, en concentración elevada, no sólo para salvarnos de esta relativamente infrecuente eventualidad, si no también para ayudar a impedir que las bacterias infecten nuestro vulnerable torrente sanguíneo, gracias a que restringen la disponibilidad del hierro que les resulta tan necesario para proliferar.

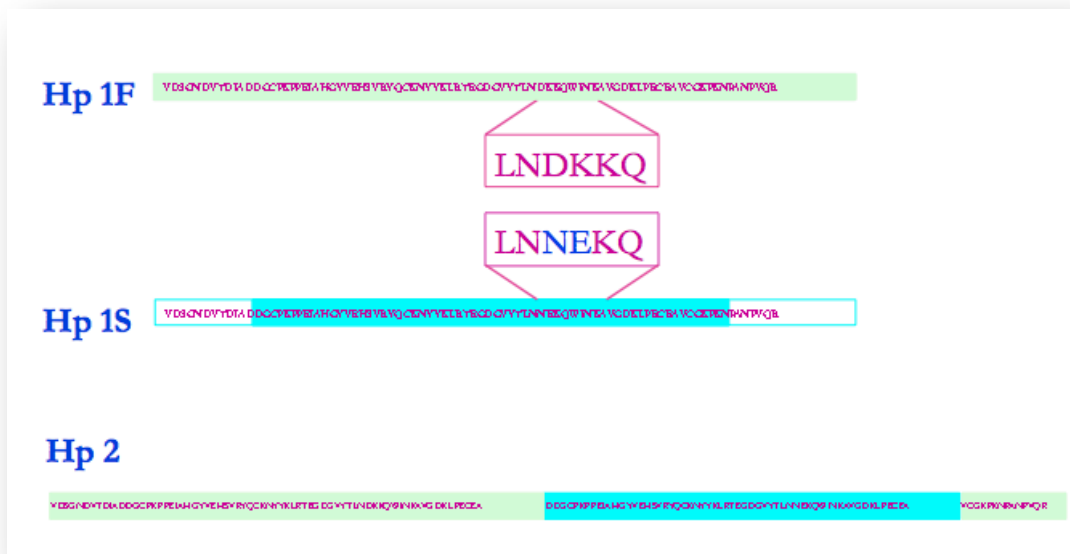
Aún restan por describir otras importantes funciones de esta proteína, que usa la versatilidad para dar rentabilidad a su tarea de vigilancia. En determinadas circunstancias, ciertas citoquinas deciden aumentar, aún más, su concentración para emplear las cualidades de reparador vascular, o por su capacidad angiogénica e inhibitoria de la producción de prostaglandinas. Por todo ello tiene el gran honor de pertenecer a los reactantes de fase aguda que hacen de escudo ante los procesos inflamatorios o de necrosis tisular.

La denominación del gen de la proteína estrella de este artículo es HP y codifica dos cadenas diferentes, denominadas con las dos primeras letras del alfabeto griego. Hasta donde llegan nuestros conocimientos actuales, la cadena  $\beta$  es idéntica en todos los humanos; sin embargo la cadena  $\alpha$  tiene tres isoformas comunes, dos de ellas se diferencian únicamente dos aminoácidos y se denominan en función de su movilidad electroforética como  $\alpha 1S$  «lenta» (slow) y  $\alpha 1F$  «rápida» (fast) [2], la otra nació en la India hace unos dos millones de años. Surgió en un desconocido *Homo* antepasado, del que sabemos algo que ni siquiera sé de mí mismo, su fenotipo de haptoglobina era 1S-1F. Esto quiere decir que presentaba ambos alelos, HP 1S y HP 1F, y un error en la meiosis hizo que se insertase la secuencia de bases de un alelo en el otro, para dar lugar a una cadena de peso molecular casi doble denominada  $\alpha 2$ , en un proceso conocido como entrecruzamiento desigual (figura 1).

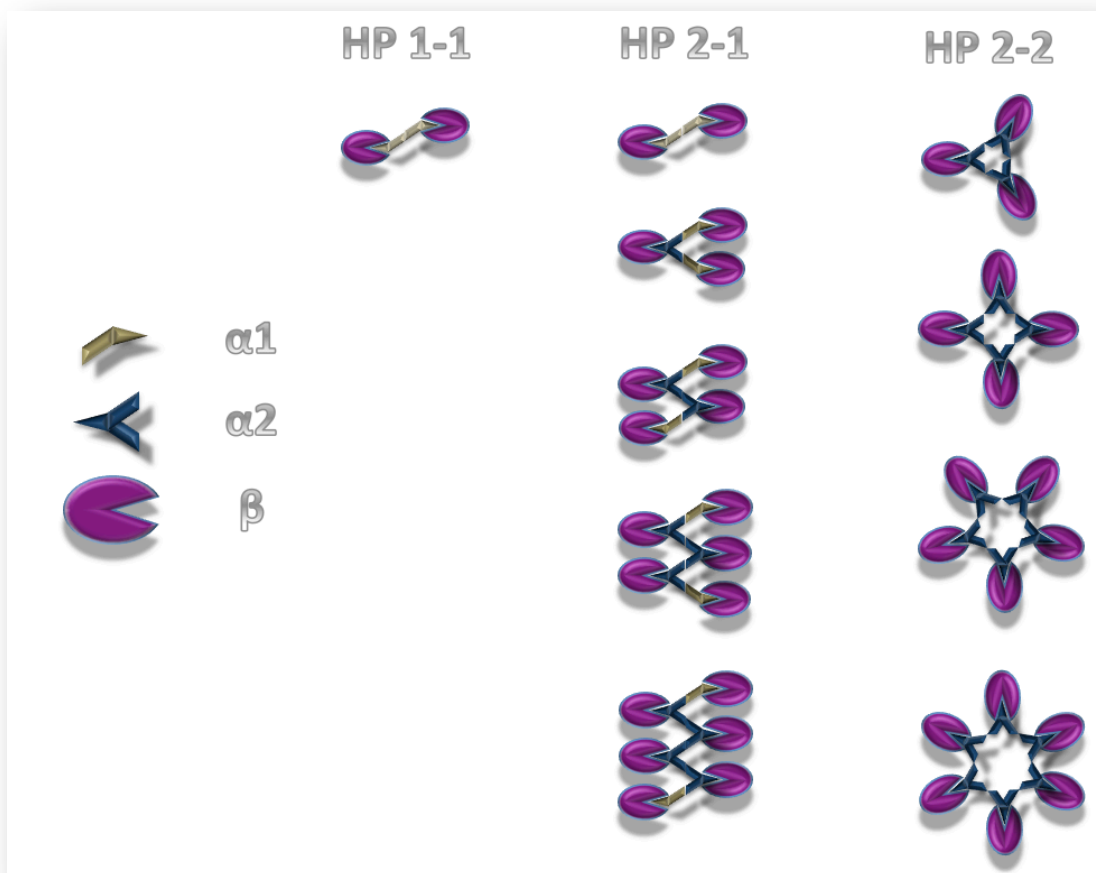
Ya que somos los únicos *Homo* que quedamos sobre la faz de la tierra, esta isoforma es exclusiva de los humanos. Después se diseminó por todo el planeta, manifestando no sólo cierta ventaja evolutiva, sino también la existencia de una cadencia migratoria, ya en la prehistoria. No obstante, su distribución mundial con presencia mayoritaria en Asia oriental y minoritaria en África, América, así como en otras poblaciones insulares, o tribus indígenas aisladas nos permite deducir su origen.

¿Y a qué debe su ventaja evolutiva la cadena  $\alpha 2$  frente a las  $\alpha 1$ ?

Pues fijaos que la cadena  $\alpha 2$  tiene peores prestaciones en cuanto a la principal función de esta proteína se refiere, o sea, se fija peor a la hemoglobina; sin embargo, su mayor tamaño puede mejorar la acción protectora renal. El aumento de tamaño de la molécula completa de haptoglobina es mucho mayor del que se derivaría por la duplicidad de talla de la cadena  $\alpha 2$  frente a la  $\alpha 1$ . Y esto es por el hecho de que la nueva isoforma, índica aborígen, forma dos puentes disulfuro, en lugar de uno, con sus análogos  $\alpha$ . Esto da lugar a la presencia de cadenas tan variables como refleja la figura 2, y cuyo peso molecu-



**Figura 1: Cadenas  $\alpha$  de haptoglobina.** La  $\alpha_2$  se formó por un error en la meiosis de un individuo de fenotipo 1S-1F, por un proceso denominado entrecruzamiento desigual, en el que se insertó parte de la secuencia del alelo *HP* 1S en el alelo *HP* 1F. La inserción queda reflejada en la codificación de colores de las tres cadenas.



**Figura 2:** La presencia de la cadena  $\alpha_2$  da lugar a diferentes formas poliméricas de haptoglobina que puede llegar a tener un peso molecular de hasta 300 kDa en los fenotipos 2-1 y de hasta 900 kDa en los individuos 2-2; en cambio, la molécula en los fenotipos 1-1 tiene un tamaño fijo de 86 kDa.

lar oscila entre 86 y 300 kDa para el fenotipo 2-1, y entre 170 y 900 kDa para el 2-2 [3]. Ni las peores afectaciones glomerulares evitarían que se filtren correctamente estas macromoléculas.

Pero quizás no es esta su principal ventaja, sino la derivada de otra propiedad, en principio, más sorprendente, ya que por sí sola la cadena  $\alpha 2$  es capaz de aglutinar a *Streptococcus pyogenes*, es decir, emula a los anticuerpos; no obstante, bien mirado, no es una cualidad tan rara, pues existe cierta homología entre la estructura primaria de la cadena  $\alpha$  y las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Aunque en realidad las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  son principalmente homólogas a las serín-proteasas del plasma sanguíneo, donde las serinas del centro activo están reemplazadas por alaninas, y a otras proteínas plasmáticas como la trombina, el activador tisular del plasminógeno y la plasmína. Esto apoya el hecho de que las proteínas van evolucionando a partir de proteínas preexistentes sin necesidad de reemplazarlas, sino añadiendo una nueva cualidad al líquido o tejido donde ésta se encontraba, lo que explica la utilidad de la duplicidad de genes para una proteína, o el porqué de la existencia de los pseudogenes. Conviene señalar que la haptoglobina presenta un único gen en los monos del nuevo mundo, y tres en los monos del viejo mundo y otros homínidos más cercanos a los humanos, que perdimos uno por el camino y sólo tenemos dos (figura 3). Estos genes pueden estar «agazapados» mientras esperan salir de su silenciamiento con posteriores mutaciones, o pueden ser funcionales en ciertas circunstancias como el gen HPR (haptoglobin-related protein, >90% de homología con la haptoglobina), el cual conserva la capacidad enlazante de la hemoglobina liberada al plasma. Su utilidad se encuentra en el contexto de la actividad biológica del factor lítico del tripanosoma que nos hace resistentes al *Trypanosoma brucei*, responsable de la enfermedad del sueño [4]. Y aquí encontramos otro posible mecanismo de la evolución, pues es precisamente en la población negra donde encontramos polimorfismos para el gen HPR, polimorfismos ausentes en el resto de las etnias, lo cual induce a pensar que la población más expuesta a la enfermedad ha desarrollado las nuevas isoformas. ¿Necesitamos las enfermedades y otros contratiempos para evolucionar? No seré yo quién dé la bienvenida al SIDA u otras enfermedades emergentes, a las guerras y a las crisis, a los cambios climáticos y a los grandes meteoritos; no seré yo quién las dignifique, ni quién les dé las gracias; pero ya nunca las veré de la misma manera. Puede ser que un primer cometa trajera la vida a nuestro planeta, y puede ser que un último se la lleve, mas los que llegaron en medio tampoco vinieron en balde. Tú que hollaste la Pangea, ¡bienhallado! Tú que abandonaste la gran tierra, ¡buen viaje!

67

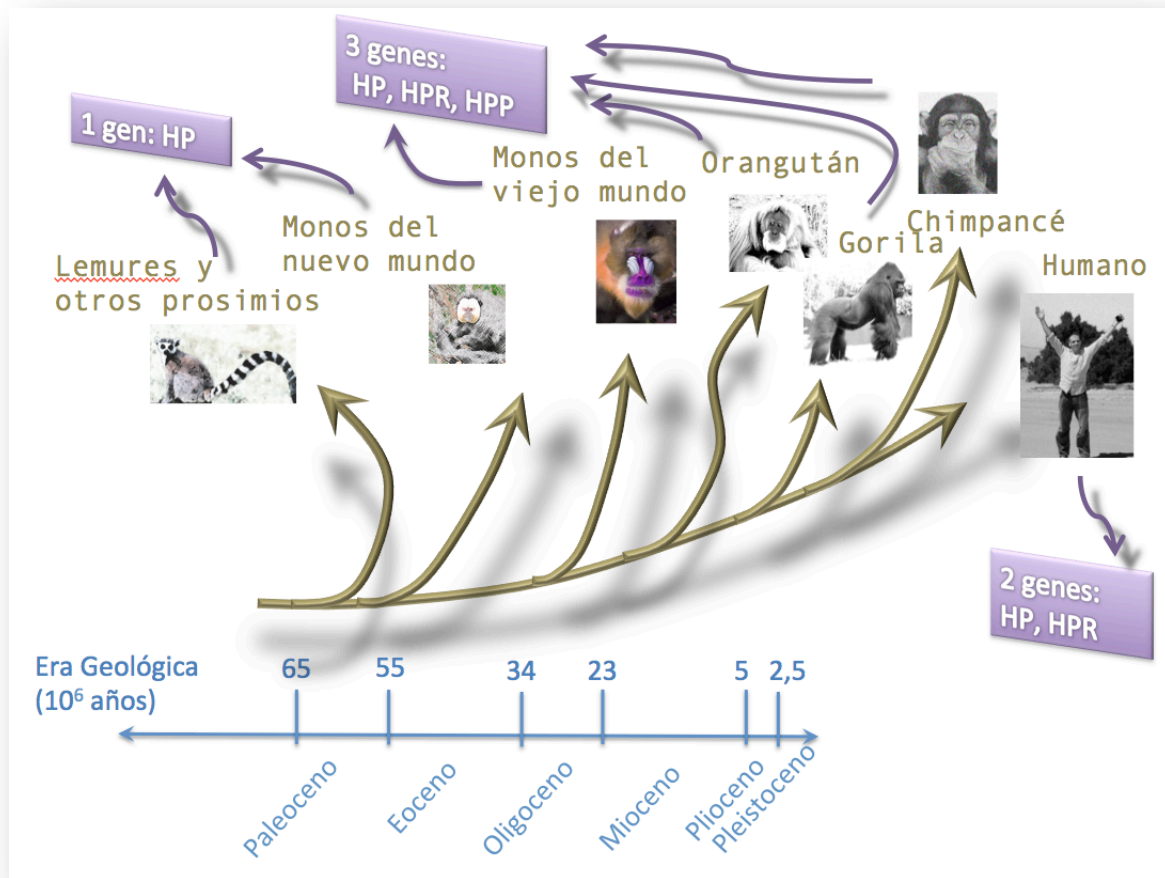
Quien me presentó a la proteína protagonista de este artículo, fue la mayor intoxicación alimentaria que ha sufrido nuestro país: el «síndrome del aceite tóxico», más conocido como el Caso de la Colza, o simplemente el síndrome tóxico. Más de 20 000 afectados y de 2500 muertes resumen tristemente sus consecuencias. Sin embargo, no todos los que consumieron el aceite adulterado enfermaron. Muchos de sus familiares no se vieron afectados en absoluto. Se intentaron buscar entonces razones genéticas de este hecho, y algunas se encontraron. Entre ellas, ¿sabéis qué? Sí, sí, el polimorfismo en la haptoglobina [5].

¡Bienaventurados los polimorfos, vosotros heredaréis la tierra!

Ocurrió en el país de las especias, en la lejana India. Y se extendió por el mundo...

Ahora sigue entre nosotros, nos ayuda y nos protege. Evolucionará. A buen seguro. Mas aún nos acompañará un gran trecho.

¡Haptoglobina!, te siento muy cercana, por mis venas corres y socorres. Quizás el tiempo te olvide, yo no lo haré, pues los escritos son nuestra memoria, incluso después del último viaje... a las estrellas.



**Figura 3:** La haptoglobina presenta un único gen (HP) en los monos del nuevo mundo, y tres (HP, HPR, HPP) en los monos del viejo mundo y otros homínidos más cercanos a los humanos, que perdimos uno por el camino y sólo tenemos dos (HP, HPR).

#### Bibliografía citada:

1. Braeckman L, De Bacquer D, Delanghe J, Claeys L, De Backer G (1999). Associations between haptoglobin polymorphism, lipids, lipoproteins and inflammatory variables. *Braeckman L, De Bacquer D, Delanghe J, Claeys L, De Backer G. Atherosclerosis. Apr;143(2):383-8.*
2. Koy C, Mikkat S, Raptakis E, Sutton C, Resch M, Tanaka K, Glocker MO (2004). Mass spectrometric protein structure characterization reveals cause of migration differences of haptoglobin alpha chains in two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics. 2004 Dec;4(12):3921-32.*
3. Langlois, Delanghe (1996). Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clinical Chemistry 42:10: 1589-1600.*
4. Drain J, Bishop JR, Hajduk SL (2001). Haptoglobin-related Protein Mediates Trypanosome Lytic Factor Binding to Trypanosomes. *J Biol Chem. 2001 Aug 10;276(32): 30254-60.*
5. Rodríguez C, Quero C, Domínguez A, Trigo M, Posada de la Paz M, Gelpí E, Abián J (2006). Proteotyping of human haptoglobin by MALDI-TOF profiling: Phenotype distribution in a population of toxic oil syndrome patients. *Proteomics. Apr;6 Suppl 1: S272-81.*