

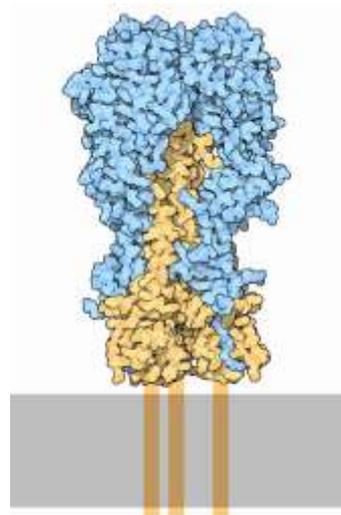
Hemaglutinina

Armamento molecular del virus de la influenza

El virus de la influenza es un enemigo peligroso. Normalmente el sistema inmunitario combate las infecciones erradicando los virus tras unos pocos días de malestar debidos a los síntomas gripales. La vacunación anual prepara a nuestro sistema inmunitario dejándolo listo para combatir a las cepas más comunes del virus de la influenza. Pero aproximadamente cada dos décadas aparece una cepa mucho más patogénica que lo habitual y se expande rápidamente. Esto ocurrió a fines de la Primera Guerra Mundial y la pandemia resultante mató a 20 millones de personas, más del doble de los muertos causados por la guerra.

Apunta y Dispara

La hemaglutinina es una de las causas de que el virus de la influenza sea tan efectivo. Es una proteína espigada que se extiende desde la superficie del virus. En su forma activa, vista [aquí](#), la hemaglutinina está compuesta por dos tipos diferentes de cadenas representadas en azul y anaranjado. Las cadenas azules son el mecanismo de orientación: ellas buscan cadenas de polisacáridos específicas unidas a las proteínas celulares. Cuando encuentran una apropiada, la hemaglutinina se une a la célula y la cadena anaranjada inicia el ataque como veremos más adelante. El nombre “hemaglutinina” hace referencia a la capacidad de la influenza para aglutinar a los glóbulos rojos de la sangre: el virus está cubierto por numerosas moléculas de hemaglutinina, que actuando en forma conjunta, pueden adherir entre sí varios glóbulos rojos formando un grumo visible.



Subtipos furtivos

La especificidad y el consecuente peligro de cada cepa del virus de la influenza, depende del tipo particular de hemaglutinina que posee. Se conoce más de una docena de subtipos de hemaglutinina. Tres de ellos (denominados H1, H2 y H3) atacan a los humanos. Estos se especializan en buscar las cadenas de polisacáridos mencionadas en nuestro tracto respiratorio provocando los síntomas conocidos de la gripe. Otros subtipos como el H5 atacan a las proteínas del sistema digestivo de las aves. En su mayoría no son peligrosas para los humanos y tampoco suelen poner en riesgo la vida

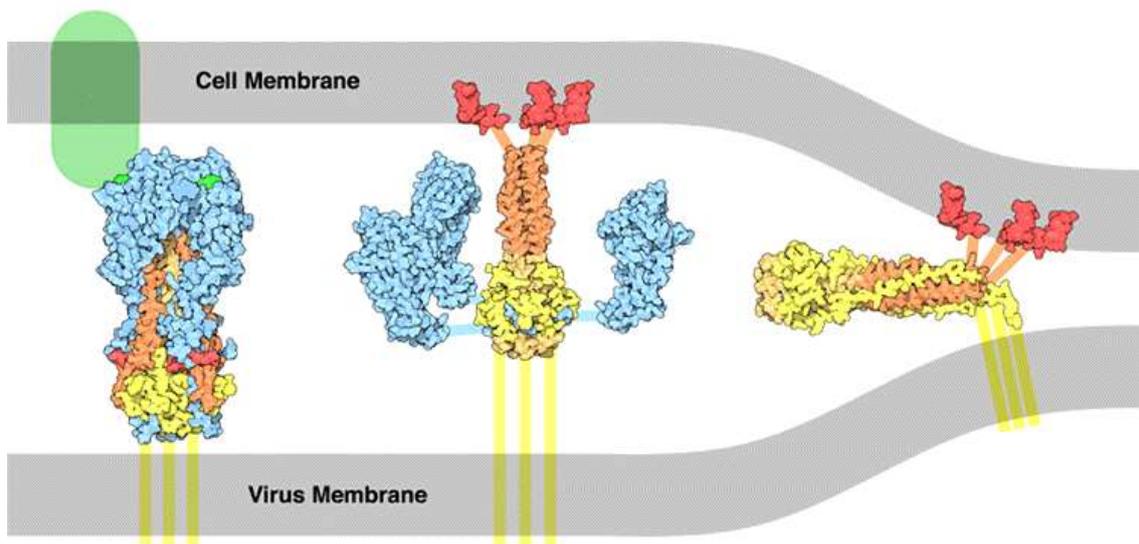
de las aves existiendo como un reservorio invisible de genes virales. El peligro potencial aparece cuando las distintas cepas comienzan a intercambiar genes.

La influenza aviar H5N1¹ –la “gripe del pollo”- fue noticia debido a que diezmó poblaciones de aves. Sin embargo, no es actualmente un riesgo para nuestra salud ya que no porta el tipo de hemaglutinina específico para el ser humano. Pero existe la posibilidad de que adquiera este tipo específico de hemaglutinina y entonces, estaríamos en problemas. Una de las maneras de que esto ocurra tiene que ver con los cerdos. Los cerdos son susceptibles al ataque de virus de influenza de diversos subtipos, tanto de los que atacan a las aves como de los que nos atacan a nosotros. Si un solo cerdo es infectado por dos subtipos al mismo tiempo, los virus pueden mezclarse e intercambiar genes durante la infección. El resultado puede ser la creación de una cepa con la virulencia de la influenza aviar combinada con la habilidad para infectar células humanas.

Agente letal

La hemaglutinina mostrada aquí fue tomada del virus de la pandemia de gripe que mató a tanta gente en 1918. El ADN que codifica esta hemaglutinina fue aislado de muestras preservadas y la molécula de hemaglutinina fue sintetizada en el laboratorio a partir de esta información genética. Dos estructuras cristalinas fueron obtenidas: una [forma activa](#) y su [precursor](#). La proteína está ligada a la superficie del virus a través de un corto segmento proteico que no aparece en la estructura cristalina.

Hemaglutinina en acción

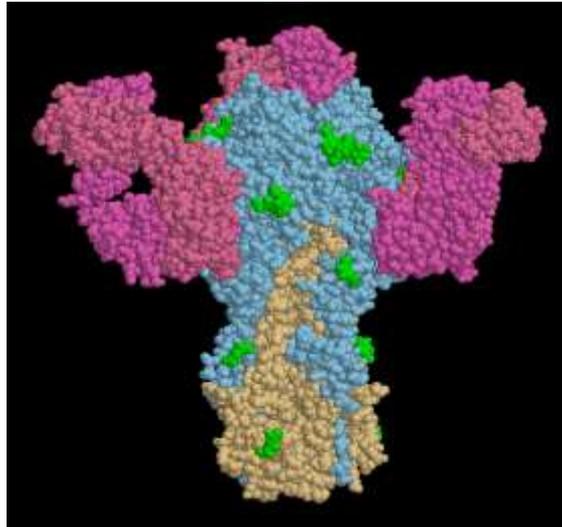


La hemaglutinina es una mortífera máquina molecular que apunta y ataca a la célula. Esto ocurre en varios pasos. Primero, los tres [sitios de anclaje](#) en la parte

¹ La denominación “N1” se refiere a un subtipo de otra proteína viral: la neuroamidasa
www.uruguayeduca.edu.uy pág. 2

superior de la proteína se unen a los polisacáridos de la membrana celular representados en verde en la figura. Entonces, todo el virus es arrastrado hacia el interior de la célula dentro del endosoma y la célula le adiciona ácido; éste normalmente digiere el contenido del endosoma. Pero en el caso del virus, el medio ácido sirve para armar el mecanismo de ataque. En medio ácido, la hemaglutinina se despliega y repliega en una forma completamente diferente. Las porciones representadas en rojo y anaranjado están normalmente plegadas contra la proteína pero en medio ácido salen afuera y apuntan hacia arriba como se muestra en el centro de la ilustración. La porción roja denominada “péptido de fusión”, tiene fuerte afinidad por las membranas por lo que se inserta en la membrana celular fijando al virus a la célula. Entonces, como se muestra a la derecha, las porciones amarillas se deslizan hacia los lados de la proteína, tirando de las dos membranas y obligándolas a acercarse. Finalmente, la nueva conformación de la hemaglutinina causa de alguna manera que las dos membranas se fundan –esta parte aún no está bien comprendida- y el ARN viral entra en la célula comenzando el proceso de infección.

Explorando la estructura



Los anticuerpos son nuestra primera línea de defensa contra el virus de la influenza. [Aquí](#) puede verse cómo un anticuerpo ataca a la hemaglutinina bloqueándola de tal forma que no pueda unirse a la superficie de las células. En la imagen de arriba puede verse a la hemaglutinina (en azul y anaranjado) y tres copias del fragmento “fab” del anticuerpo (fragmento de unión al antígeno), uno de los brazos del anticuerpo con forma de “Y”. Por supuesto que los virus siempre encuentran maneras de evadir el ataque de los anticuerpos creando nuevas cepas que nos infectan cada año. Una de ellas es cambiar de lugar a las cadenas de glúcidos en la superficie de la hemaglutinina. Algunas de esas cadenas glucídicas son representadas aquí en verde. Si el virus agrega una nueva cadena de glúcido en el lugar al que el anticuerpo se une, éste ya no será efectivo.

Autor: Roberto Calvo (traducción).

Créditos:

✓ **Referencias bibliográficas:**

- Goodsell, D. (2006, abril). Molecule of the month: Hemagglutinin. RSCB – Protein Data Bank doi: [10.2210/rcsb_pdb/mom_2006_4](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2006_4). Recuperado de: <http://pdb101.rcsb.org/motm/76>. Traducción Calvo, R.
- Protein Data Bank. 1RUZ. 1918 H1 Hemagglutinin. doi: [10.1126/science.1093155](https://doi.org/10.1126/science.1093155). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1ruz>
- Protein Data Bank. 1RD8. Crystal structure of the 1918 Human H1 Hemagglutinin Precursor. doi: [10.1126/science.1093373](https://doi.org/10.1126/science.1093373). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1rd8>
- Protein Data Bank. 1HGE. Binding of influenza virus hemagglutinin to analogs of its cell-surface receptor, sialic acid: analysis by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and x-ray crystallography. doi: [10.2210/pdb1hge/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1hge/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1hge>
- Protein Data Bank. 1HTM. Structure of influenza haemagglutinin at the pH of membrane fusion. doi: [10.2210/pdb1htm/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1htm/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1htm>
- Protein Data Bank. 1IBN. NMR structure of hemagglutinin fusion peptide in DPC micelles at pH 5. doi: [10.2210/pdb1ibn/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1ibn/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1ibn>
- Protein Data Bank. 2VIR. Influenza virus hemagglutinin complexed with a neutralizing antibody. doi: [10.2210/pdb2vir/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2vir/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2vir>

✓ **Imágenes:**

- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/76_1ruz.gif
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/76_HA-action.gif
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/76_1qfu.gif

Fecha de publicación: 24 de mayo de 2009.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).