

Enfoque Bioclínico: Hacia una utilidad práctica de las biomoléculas

DARIO PATIÑO GUTIERREZ.
Médico Internista Integral. Docente Facultad de
Ciencias de la Salud. U.T.P.

Introducción

La necesidad de las ciencias básicas como soporte a la comprensión racional de lo normal y lo anormal, en el ejercicio de una medicina que es eminentemente práctica, obliga a acceder a un lenguaje que tienda un puente amable entre los avances bioquímicos / biomoleculares y la realidad de nuestros pacientes. Esto implica aprender a querer las propias biomoléculas, que constituyen, finalmente, nuestro más íntimo armado. Entonces, como decía Carl Sagan: *"cómo no las vamos a querer?"*

Nos proponemos ahora, crear este espacio, con un carácter permanente, para alimentar dicha comunicación en esos términos.

Se nutrirá de elementos pertinentes a mecanismos de funcionamiento normal y anormal (enfermedad), acciones farmacológicas deseables e indeseables, predicciones de nuevas formas de interferir funcionamientos indeseables (muchas veces un sueño y nada más). Pero como decía B. Shaw, *"muchas personas ven las cosas y preguntan por qué?. Yo sueño cosas y pregunto, por qué no?"*

Seran bienvenidos los aportes que encajen en este propósito

A manera de ensayo

Los enormes progresos en el conocimiento de las estructuras subcelulares, gracias a la aplicación de ciencias exactas que disminuyen las probabilidades de error, a pesar de navegar en un mar de incertidumbres;

la labor incesante de grandes grupos cooperativos que aunan el fruto de sus investigaciones, a través de comunicaciones constantes allende los mares, no obstante la inevitable presencia de posiciones contradictorias que no siempre reflejan una mente abierta y exenta de egoismos; han ido convirtiendo, poco a poco, en realidad el sueño de entender las interacciones que hacen posible el funcionamiento unitario de los microorganismos y organismos superiores.

Es notable y sorprendente que se puedan extender conclusiones, a manera de generalización, de los mecanismos utilizados con tanta eficiencia por seres inferiores, como el moho del pan (*saccharomyces cerevisiae*), la mosca de las frutas (*drosophyla melanogaster*), y el helminto *cenorrhaditis elegans*, a la fisiología del hombre (*homo sapiens*). Todo esto, gracias a la homología entre las proteínas que realizan funciones similares en estas especies.

No obstante, no todos los investigadores están de acuerdo en la tan precisa relación secuencia – estructura – función, como lo propuso Christian Anfinsen, en 1950: *"la secuencia aminoacídica es en sí la información necesaria para explicar la estructura tridimensional"*.

Dos secuencias peptídicas pueden estar relacionadas estructuralmente, entre sí, de varias maneras. Veamos: Cuando una secuencia determinada (serie de aminoácidos ligados por enlace peptídico) es homóloga a otra secuencia, cabe llamarse ortóloga si realiza la misma función en una especie diferente, y paróloga si realizan funciones diferentes, pero relacionadas dentro de un mismo organismo (en este último caso se trata de duplicación genética seleccionada por la naturaleza, quizá por su eficiencia). Para este nos sirve de ejemplo los canales iónicos, cuyo defecto estructural nos explica el observar en un mismo paciente, sordera, daño tubular renal e intervalo QT largo en el electrocardiograma. Todos sirven al propósito de direccionar el paso de electrolitos para generar la polari-

dad necesaria para su cabal funcionamiento. Esta constatación de anomalías no podía explicarse antes por no disponer del análisis estructural actual.

Los genes (o sus productos: las proteínas) así duplicados luego divergen, para adquirir especialidades funcionales, a través de variación, presión selectiva y adaptación al ambiente. El orden de sucesos es objeto de vivas discusiones entre dos fuerzas de pensamiento polarizadas: los *genocentristas* (los genes son más determinantes en un resultado, que las fuerzas ambientales) y los *ecocentristas* quienes afirman lo contrario. Parece que la epigenética es una justa fuerza conciliadora, pues concede importancia equilibrada a ambas variables.

Con frecuencia los sistemas enzimáticos exhiben, igual que en la música, variaciones sobre un mismo tema, o sea repiten la estructura básica hasta cierta longitud (homología) en un porcentaje bien significativo (60% a 90%) para variar sólo su parte catalítica (centro activo) responsable de la especificidad del sustrato; y a pesar de esto, los sustratos, con frecuencia, no guardan ningún parecido estructural entre sí. Es el caso de las enzimas proteolíticas: elastasa, tripsina y quimiotripsina.

El sistema proteolítico más difundido es el aspartato proteasa, formado por duplicación genética: 2 unidades idénticas, aunque en diferente estado iónico para poder activar una mol de H₂O y servir como donador-aceptor de protones.

Este sistema está ampliamente difundido en la naturaleza, a él pertenecen: *renina* (cerebro: funciones de reparación neuronal...regulador de tensión arterial), Quimosina o renin: para obtener el rico queso mediante el cuajado de la leche (y obtenido del estómago vacuno al cual le debe su nombre)...penicilopepsina que permite a hongos digerir materia orgánica en descomposición....Proteasa de VIH: le permite al virus cortar la

poliproteína formada, como traducción final, de su versión en DNA del huésped, y así exportar viriones viables. Todos estos constituyen ejemplos de estructuras macromoleculares adquiridas dentro de una evolución que hace gala de gran eficiencia con economía: La naturaleza conserva estructuras sencillas que le han resultado útiles. La presión selectiva ambiental promueve su versatilidad. Se adaptan de esta manera a las nuevas condiciones exigidas para sobrevivir, ampliando el horizonte de su funcionalidad. Un ejemplo, soberbio por lo demás, lo constituye el grupo de inmunoglobulinas, con los anticuerpos a la cabeza: la región hipervariable, que es solo un mínimo porcentaje del tamaño total, tiene a su cargo la delicada tarea de reconocer la infinitud de antígenos que nos rodean, para poder dar buena cuenta de los agentes tóxicos.

Aquí parece gestarse el parentesco, que permite agrupar a las macromoléculas, en familias, con especialidades funcionales.

Esto tropieza, sin embargo, con problemas de definición, que van más allá de lo puramente semántico: aunque nos parezca que homología y analogía signifiquen lo mismo, en términos de genética la cosa es bien diferente. El primero se refiere a secuencias peptídicas que divergen (y por lo tanto estaban emparentadas hasta aquí). El segundo a unas que convergen, y por lo tanto, no tenían origen común.

Esas secuencias homólogas no siempre corresponden a estructuras que realicen la misma función. Puede que ni siquiera las secuencias mismas puedan superponerse, cuando se les compara aminoácido tras aminoácido; sin embargo se sigue hablando de homología.

En una entrega posterior ahondaremos con mejor sistematización y rigor sobre el tema de las proteínas, con una mayor pertinencia clínica.

Bibliografía

Attwood Teresa K. The Babel of Bioinformatics. Science 2001; 290:471

Strohman Richard. Maneuvering in the Complex Path from Genotype to Phenotype. Science 2002; 296:701

David L. Nelson. Lehninger Principles of Biochemistry. Worth publishers. Third edition. 2000

Gerhard Meisenberg/William H. Simmons Medical Biochemistry. Mosby, First 1998.