

## LOS UNIVERSALES BIOMOLECULARES Y LA UNIDAD BIOQUIMICA DEL HOMBRE: SUS PROYECCIONES BIOMEDICAS \*

MARIO SAPAG - HAGAR

*«Posiblemente es una exigencia de la mente humana  
el disponer de una representación unificada y coherente del mundo»  
(F. Jacob)*

### 1. LA EVOLUCIÓN Y LOS TRES GRANDES CREADORES DE MATERIALES Y FORMAS: COSMOGÉNESIS, BIOGÉNESIS Y NOOGÉNESIS

Al examinar las principales etapas que han marcado la historia de la ciencia, queda claro que los sistemas basados en grandes ideas unificadoras suelen asociarse, consciente o inconscientemente, con pensamientos o creencias acerca del destino humano y de su origen.

Tal es el caso de la «Teoría de la Evolución Biológica de Darwin», (a quien se le llamó, acertadamente, el «Newton de la Biología») y de la Teoría Molecular del Código Genético, eje de la Biología Molecular que ha permitido la manipulación por ingeniería genética de la información hereditaria misma con lo cual ha abierto la posibilidad de intervenir en la evolución de los seres vivos.

Darwin hizo que la evolución, como fuente creadora de materiales y formas, fuera un hecho inobjetable, un concepto unificador y un proceso comprensible en el que, a través de la orientadora selección natural, se generan inevitablemente nuevas formas, estructuras y funciones así como mejoras adaptativas al medio, las que se traducen en un avance en la organización general de los seres vivos.

Desde hace tiempo la ciencia ha desplegado sus mejores esfuerzos y reflexiones para alcanzar una visión unificada de la realidad e intentando suprimir los desniveles

---

\* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 30 de octubre de 2001.

evolutivos inexplicables entre materia inorgánica, vida y conciencia valórica, desafío que está a punto de lograr aún cuando se le sigue resistiendo la unificación de la aparición de los fenómenos de conciencia a partir del sistema nervioso.

Estos tres desniveles evolutivos, materia inanimada, vida y conciencia valórica tienen su interpretación a través de, respectivamente, tres grandes creadores de nuevos materiales y formas: el Big-Bang, el ADN y la Mente (J.Estrella)

**a) El Big-Bang**, creador hace unos 15.000 millones de años de las materias primas al generar protones, electrones y neutrones, pilares básicos para la formación de todos los elementos químicos. Constituye la etapa de cosmogénesis, o de evolución química, que necesariamente precedió a la aparición de la vida al comienzo de la evolución biológica

**b) El ADN**, iniciador hace unos 3.000 millones de años de la pluralidad de formas vivientes. Constituye la etapa de biogénesis que, con la organización y distribución de los mismos constituyentes químicos, más que con innovaciones bioquímicas, provocó la diversificación de los organismos. Las pocas etapas verdaderamente grandes de la evolución han exigido, con toda seguridad, la adquisición de nueva información. Sin embargo, la especialización y la diversificación sólo han requerido una utilización distinta de una misma información estructural (F. Jacob). Esta etapa fue posible gracias a la aparición de las 3 condiciones o limitaciones inherentes a todo ser vivo para su supervivencia como especie: capacidad de reproducción (posibilitada por el código genético del ADN), aporte energético permanente (asegurado por el metabolismo) e información (señales, reguladores, etc.). La traducción del mensaje o información lineal (secuencia de bases) del ADN en la información espacial o tridimensional de las proteínas (secuencias de aminoácidos que determinan conformaciones espaciales) es, sin duda, uno de los más relevantes aportes de la evolución molecular.

Esto posibilitó que la información biológica (hormonas, neurotransmisores, antígenos, sustratos, moduladores alostéricos), al ser reconocida por receptores específicos, que son proteínas, se tradujera en función o acción biológica. Los cambios conformacionales o alostéricos en la estructura tridimensional de las proteínas, se constituyó en el proceso bioquímico clave que hizo posible la regulación biológica intra e intercelular. El alosterismo unió así el programa de información genética (ADN) con el programa funcional representado por las proteínas que ejecutan la acción (enzimas, proteínas transportadoras, contráctiles, etc.) y con el programa estructural celular (proteínas estructurales). La expresión y regulación misma de la información genética se hace por interacción del ADN con proteínas reguladoras específicas (factores transcripcionales) El alosterismo o cambio conformacional se consolidó así, evolutivamente, en un gran universal bioquímico-molecular de información-acción.

**c) La Mente**, que determinó hace cerca de 1 millón de años atrás, junto con la lateralización del hemisferio cerebral izquierdo y el surgimiento del lenguaje, la aparición de la conciencia en el hombre, la cual lo distingue de todos los otros seres vivientes, permitiéndole generar conocimientos, cultura y una escala valórica. Constituye la etapa de noogénesis.

La evolución biológica creó también tres sistemas de memoria: la genética (el ADN, que da cuenta del pasado de la especie), la inmunología (registra la individua-

lidad) y la memoria neurológica (registra o recuerda los acontecimientos de la vida de cada ser y la proyecta al futuro)

Los tres grandes creadores que hemos mencionado, el Big-Bang, el ADN y la mente, han posibilitado un proceso evolutivo que va desde lo inanimado hasta la generación de la conciencia, culminando con la aparición del hombre el que, a decir de J. Huxley, es la evolución hecha consciente de sí misma. En los dos primeros niveles creadores de materiales y de formas es la selección natural la que da curso o prohíbe su aparición. En cambio la mente prevé fines y traza proyectos: posee la capacidad de mirar hacia delante, de inventar el porvenir. Con la aparición del hombre surge, por primera vez en el mundo, un autor que asume las dos funciones simultáneamente: creación de formas y materiales y selección de tales creaciones.

## 2. LA UNIVERSALIDAD MOLECULAR DE LA BIOQUÍMICA: LOS UNIVERSALES BIOQUÍMICOS

El credo del bioquímico es que todos los procesos de la vida pueden ser expresados en términos de los ya conocidos principios de la física y de la química y que, además, como corolario, «toda enfermedad tendría una base molecular».

La idea de que los procesos vivos puedan ser expresados en términos de principios físicos y químicos no significa que dicha expresión pueda, por si misma, suministrar una comprensión completa de dichos procesos.

La mayor aspiración de la ciencia es discernir, en medio de la masa de hechos y datos variados, aquellos pocos conceptos que son básicos y a partir de los cuales pueden hacerse predicciones. En las ciencias físicas esta aspiración ha sido alcanzada con considerable éxito.

En bioquímica nos estamos ya aproximando a la etapa de alcanzar un logro semejante. Los fenómenos más complejos de los sistemas vivos se pueden reducir a un número relativamente pequeño de principios básicos y la aproximación apropiada para la comprensión de estos sistemas es lograr encontrar estos principios. Es por esto que el énfasis en la bioquímica moderna no radica en una exploración sistemática de todos los hechos bioquímicos conocidos sino, más bien, en las ideas esenciales capaces de integrar estos hechos en una estructura con sentido.

El concepto fundamental de **universales bioquímicos** (propiedades, sistemas y principios que son aplicables a todas las formas de vida) provee el marco de acción para una ciencia lógica y predictiva de la vida, la cual tiene como base el principio de la célula (D. Green & R. Goldberger).

La existencia de estos universales simplifica y salva a la Bioquímica del caos y agobio en su estudio si consideramos el abrumador número de organismos vivos existentes conocidos: casi un millón y medio de especies de insectos, más de 70.000 especies de hongos, sobre 4.000 bacterias y otros tantos virus, más de 250.000 plantas y 45.000 vertebrados y especies afines, etc.

La universalidad molecular en la célula se caracteriza porque ciertas moléculas están invariablemente presentes, sirviendo con iguales capacidades en las células de

todos los organismos vivos. Así, el ATP es prácticamente siempre el instrumento molecular para la conservación y almacenamiento de la energía; la D-Glucosa es casi siempre el azúcar particular que sirve como uno de los combustibles en las reacciones que conducen a la liberación de la energía utilizada. Es decir, el ATP se constituye en la moneda universal de intercambio energético intracelular y la D-Glucosa en una moneda de intercambio energético intercelular. Algunas purinas y pirimidinas son siempre bloques esenciales de construcción para los ácidos nucleicos, en tanto que 20 aminoácidos constituyen los ladrillos para la biosíntesis de todas las proteínas.

Igualmente, encontramos vías metabólicas presentes en prácticamente las células de todos los organismos vivos, constituyendo una expresión más de universalidad bioquímica (vía glicolítica, ciclo de Krebs, vía de las pentosas, etc.) (Fig. 1)

¿Cuál es la base de esta universalidad? Ella surge del hecho de que los sistemas más fundamentales de la célula son comunes para todas las células e interactúan con y están hechos químicamente por idénticas moléculas. El proceso evolutivo que condujo al perfeccionamiento de estos sistemas celulares universales precedieron a la diferenciación de las especies; así, las maquinarias bioquímicas y todo el conjunto de moléculas especiales llegaron a constituir la herencia de todas las formas vivientes. Puesto que las moléculas están diseñadas para las maquinarias, y las maquinarias para las moléculas, el área de variación permisible se redujo a proporciones desdeñables. La D-Glucosa no podría haber sido reemplazada por ningún otro azúcar, si no se hubiesen hecho cambios mayores en el gran número de partes interactuantes que constituyen la maquinaria relacionada con la Glicolisis de la D-Glucosa. La inviolabilidad de las moléculas universales es una consecuencia del multifacético ajuste entre las partes en

- **De elementos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , etc.)**
- **De moléculas (informacionales, estructurales, operacionales, de reserva, etc.)**
- **Energéticos (ATP)**
- **De vías metabólicas (glicolisis, cadena respiratoria, etc.)**
- **De sistemas**
- **De estructuras (células, organelos subcelulares, etc.)**
- **De regulación (alostérica, covalente, etc.)**

FIGURA 1. *Universales bioquímico-moleculares.*

maquinarias altamente complejas. Uno no podría cambiarse fácilmente de corriente continua a corriente alterna cuando todo el equipo está alambrado para corriente continua, o cambiar de 110 a 220 voltios si todo el equipo eléctrico ha sido construido para 110 voltios. Una vez que se han alcanzado las formas «definitivas» de los sistemas básicos de las células, el esquema molecular de esos sistemas se hizo fijo; así, las moléculas que participan en ellos llegaron a constituirse en los caracteres invariables de todas las células.

Al igual que las leyes básicas de las ciencias físicas los universales de los sistemas vivientes suministran una sólida base para la predicción y simplificación.

### **3. EL ORGANISMO HUMANO: UN SISTEMA ADAPTATIVO Y AUTORREGULADO**

«Conócete a ti mismo, sé el que eres». Con estas palabras expresó Sócrates, hace casi 2.500 años, una de las más viejas y constantes aspiraciones del hombre, la cual éste no ha dejado de expresar desde el fondo de las edades hasta hoy en día. Pero conocer al hombre requiere, en cierto modo, abarcarlo todo, del átomo a la divinidad. No en vano Sófocles hacía notar que existen «multitud de maravillas en el universo, pero ninguna como el hombre». La realidad vital del hombre se conocerá sólo cuando se conozca su realidad biológica, pues ella permitirá alcanzar una de las finalidades últimas de la Ciencia: conocer la relación del hombre con el universo (Monod). Tanto la Teoría de la Evolución de Darwin como la Teoría molecular del Código Genético, eje de la Biología Molecular, que ya hemos mencionado, han contribuido a aproximarnos a este conocimiento integrativo del hombre. Ambas nos llevan a considerar al organismo humano como un sistema adaptativo frente a las variaciones y efectos de los mundos exterior (medio ambiente) e interior (medio interno), sistema que corresponde a lo programado (la herencia genética).

#### **3.1. Herencia genética y herencia cultural**

El ambiente mueve a la herencia genética (evolución, mutaciones, «bricolaje del ADN», selección natural, etc.) así como a la herencia cultural, producto del extraordinario desarrollo del cerebro humano.

En 1976 R. Darkins introdujo el término «meme» como un equivalente cultural del gen. El meme representaría un replicador de entidades culturales y la base de la continuidad cultural, así como el gen es un replicador de rasgos o caracteres biológicos, base de la herencia. Memes pueden ser ideas, conceptos, conductas, estilos de vida, etc. Utilizan a las personas para perpetuarse, al igual que los genes que portan los seres humanos percibles que les permiten perpetuarse y replicarse y desaparecen. Los memes se sirven de una capacidad fundamentalmente humana: la imitación (modas, costumbres, etc). Así, las culturas se podrían interpretar como inmensos aparatos de replicación. Al igual que los genes, los memes mutan y se transforman al traspasarse a otros individuos o comunidades.

La evolución cultural es mucho más rápida que la evolución biológica (genética).

Como bien dice F. Lolas «en estos tiempos en que la clonación biológica, que es reproducción asexual, parece confundir los espíritus y encender luces de alarma social, alguien debería estar preocupado de la clonación cultural, es decir, de la reproducción aculturada de memes. Sin duda ha de ser tan peligrosa como la otra. O tal vez más, por ser más sutil.

La herencia genética condiciona la constancia del medio interno, la cual es la condición de la vida libre e independiente de los seres pluricelulares (C. Bernard). Pero es una libertad dentro de límites. La verdadera libertad del hombre es la cultural e intelectual, producto del aprendizaje, es decir, del impresionante desarrollo de su sistema nervioso que le ha permitido independizarse, en gran medida, del medio ambiente dominándolo y modificándolo.

El organismo humano es un sistema estructural-informacional- funcional genéticamente programado y autorregulado, es decir, que funciona de manera uniforme, con respecto a valores que están dados como norma. La regulación biológica tiene por objeto mantener al organismo dentro de esas normas y su alteración o incapacidad lleva a enfermedad. De aquí deriva la gran importancia de la regulación biológica en Medicina.

Este sistema complejo no puede ser enfocado desde una simplista perspectiva reduccionista, pues es algo más que la suma de sus partes y lo es en virtud de las nuevas propiedades que surgen de las relaciones entre esas partes y el control o regulación de ellas. La especificidad de las funciones complejas del organismo proviene del complejo funcionamiento integrado del todo y no de la simple naturaleza estructural y funcional de los componentes participantes, sino de la manera en que estos componentes se ensamblan y funcionan unos con otros, es decir, que la especificidad está en el nivel superior o global del sistema, no en la base (M. Morange)

#### **4. LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN BIOLÓGICA MANTIENEN LA CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO**

Fue el gran fisiólogo francés Claude Bernard quién estableció en el siglo pasado los conceptos básicos que permiten comprender cómo se regula el organismo. Ellos son:

##### **4.1. La constancia del medio interno y la homeostasis**

Las células del organismo están bañadas por líquidos cuya composición el organismo se esfuerza por mantener constante. Para Claude Bernard, todas las actividades del cuerpo en su conjunto están sometidas a mecanismos de regulación. «Todos los mecanismos vitales, por variados que sean, siempre tienen un solo propósito, el de mantener la unidad de las funciones vitales en el medio interior, la constancia del medio interno».

La vida es así posible, mediante el «equilibrio» establecido por la continua y delicada compensación y homeostasis (Canon), es decir, de aquel conjunto de fenómenos coordinados que mantienen la constancia del medio interno a través de mecanismos de regulación, correlación e integración. Así como Ortega y Gasset decía «yo soy yo y mi circunstancia» podríamos igualmente decir «Yo soy yo y mi medio interno».

La enfermedad, frecuentemente, no sería sino un conjunto de manifestaciones anormales que derivan de la falla o distorsión de la homeostasis y de la correlación orgánica, las que pueden ser evaluadas midiendo los parámetros bioquímicos del medio interno (sangre, etc.) como se hace en numerosas determinaciones diagnósticas del laboratorio clínico (glicemia, pH, electrolitos, etc.)

#### 4.2. Correlación orgánica y reserva funcional

No sólo se necesitan mecanismos de regulación para poner las células al abrigo de toda variación intempestiva, sino también de una coordinación o correlación entre las actividades individuales de los diferentes tejidos, órganos y sistemas para el interés del organismo.

Es esta correlación orgánica la que permite que el funcionamiento de las partes se adecúe a la armonía del todo, posibilitando la regulación y la homeostasis al movilizar adecuadamente las reservas funcionales, las que permiten que en forma casi instantánea una función determinada se incremente considerablemente, por encima del valor basal, mínimo o de reposo o que se amortigüe el aporte intermitente de materiales al acumularse transitoriamente en los reservorios (Ej.: depósito de glucosa como glucógeno, sin cambiar sustancialmente la isotonía del medio) (Fig. 2). La reserva es estrictamente regulada por mecanismos nerviosos y humorales. Un ejemplo de correlación entre diferentes órganos para mantener una función determinada es el de la regulación del volumen y presión sanguínea, en la que intervienen, entre otros, el hígado, el riñón, el pulmón, la corteza suprarrenal y las arteriolas con su reservorio elástico (Fig. 3). Pueden apreciarse los numerosos niveles diferentes en los que es posible que surja una anomalía que lleve a una hipo o hipertensión arterial por falla de la correlación orgánica. El sistema atriopentina (hipotensor) - angiotensina II (hipertensor) constituye un par homeostático importante en la regulación de la presión sanguínea (Fig. 4). El simple establecimiento y comprensión de este sistema han permitido un tratamiento racional de las enfermedades hipertensivas con el diseño e introducción de numerosos fármacos que actúan en distintos niveles.

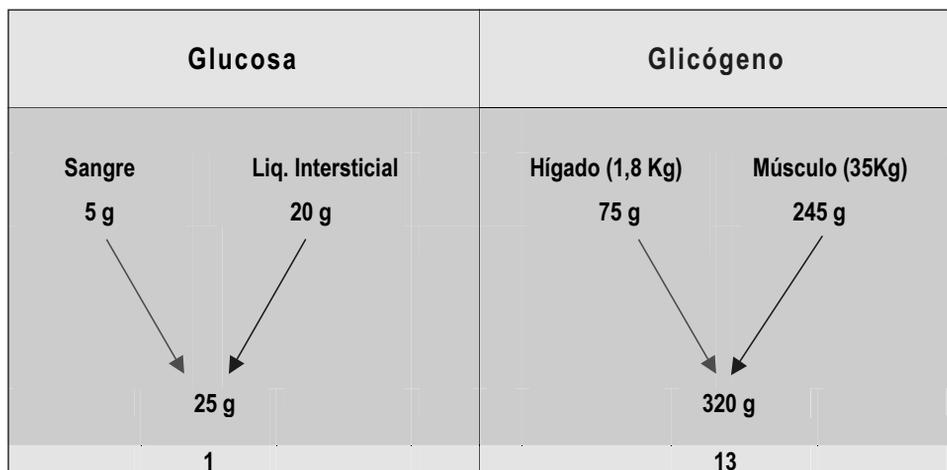
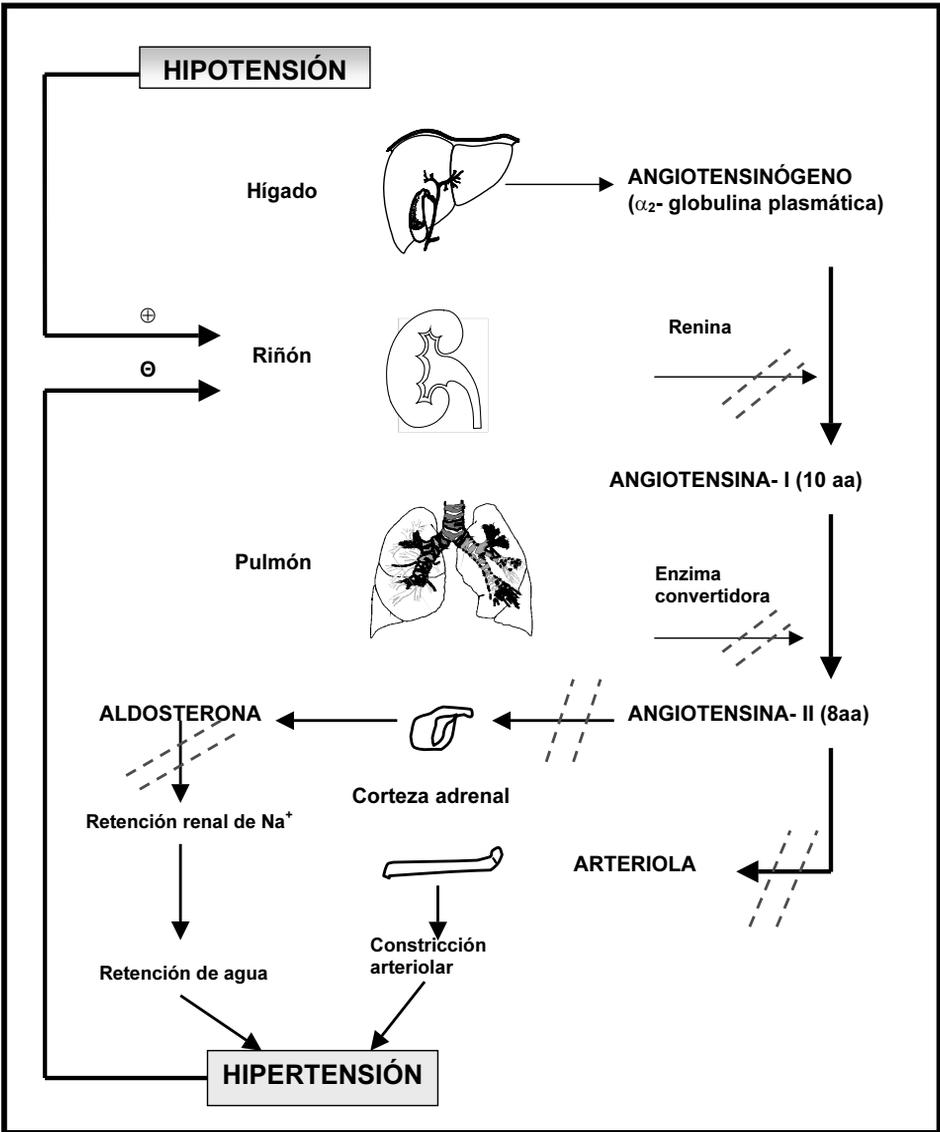


FIGURA 2. Reserva funcional y el sistema glicógeno-glucosa.



Posibilidad de intervención farmacológica

FIGURA 3. Regulación del volumen y presión sanguíneos.

Por otra parte, afecciones como el enfisema pulmonar y la insuficiencia cardíaca, son ejemplos clásicos de alteraciones de la reserva funcional orgánica, al igual que las enfermedades por depósito de glicógeno (glicogenosis), etc..

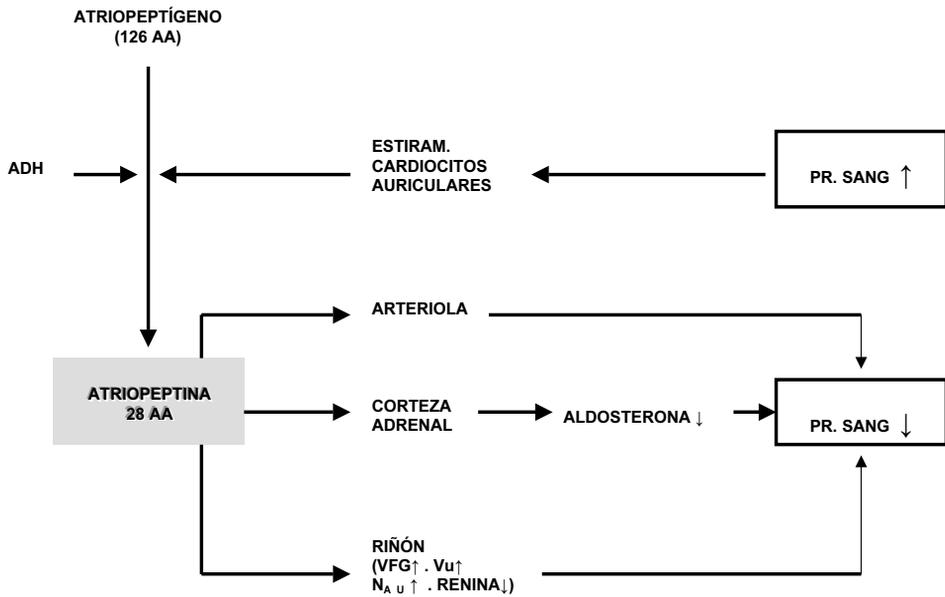


FIGURA 4. Control de la presión sanguínea por el sistema hormonal de la atriopeptina.

## 5. AUTORREGULACIÓN: ACOPLAMIENTO INFORMACIÓN - ACCIÓN

A fin de sobrevivir, todo organismo viviente debe acomodarse a los cambios que constantemente ocurren en el medio ambiente (exterior e interior). Para ello dispone de receptores externos (sensoriales) que lo comunican con el medio exterior y también de receptores celulares que permiten captar señales del medio interno (hormonas, neurotransmisores, antígenos, etc.). Mediante sistemas autorregulados el organismo logra un funcionamiento uniforme con respecto a los valores dados como norma, independizando así al sistema de las variables condiciones del medio ambiente.

Esto lo logra reajustando o llamando a la acción a las funciones especializadas con que contribuyen cada una de las células que forman el organismo.

El cuerpo humano trabaja, pues, en base a señales o mensajes (información) que son los que ponen en marcha los mecanismos de regulación, correlación e integración que llevan a desarrollar una función armónica y adecuada (acción). A nivel molecular de la vida hay, por lo tanto, dos elementos fundamentales: la información y la acción (función) las cuales posibilitan que el organismo sea un sistema autorregulado. La información, que indica el tipo y magnitud de la acción, la constituyen principalmente los sistemas genético, endocrino, nervioso e inmunitario, pilares de la unidad del ser pluricelular.

Tanto la información como la función encuentran su expresión a través de un tercer elemento esencial: la estructura la cual tiene también, en última instancia, una base molecular (cristalino del ojo, músculo, etc.).

## 6. LA INFORMACIÓN Y LOS MENSAJEROS

La naturaleza del mensaje o información, puede ser genética, metabólica o social (Fig. 5).

### 6.1. Mensajeros genéticos (DNA y RNA)

Llevan codificada su información en su correspondiente secuencia de bases purínicas y pirimidínicas, la cual se expresa a su vez en una secuencia específica de aminoácidos que van a constituir una proteína (estructural, funcional, etc.) El mensaje lineal del DNA se traduce al final en el mensaje o información tridimensional que es la proteína, con su admirable capacidad de cambiar conformacionalmente y, con ello, modular su actividad o función. En esto radica la potencialidad funcional y estructural contenida en el código genético, comparándose el DNA de las células diferenciada a una cinta perforada que está programada para delinear la actividad especializada de la célula. A fin de que este potencial específico pueda expresarse en sintonía con las demandas dinámicas del medio ambiente celular, las vías metabólicas que van desde el gen a la función deben estar en contacto con y ser receptivas a señales o mensajes extracelulares (mecanismos de inducción y represión enzimáticas).

Cuando estos mensajeros genéticos están alterados (mutaciones) se producen los clásicos ERRORES GENETICOS, causa de numerosas enfermedades hereditarias, que no son sino la expresión de mensajes anormales, insuficientes o excesivos.

### 6.2. Mensajeros metabólicos

Están directamente implicados en el control del metabolismo celular. Los hay no estrictos, es decir, que pueden no ser necesariamente moléculas destinadas a actuar sólo como mensajeros; es el caso de la conocida molécula de ATP, la cual, además de ser un informador alostérico que indica con sus niveles intracelulares altos o bajos que

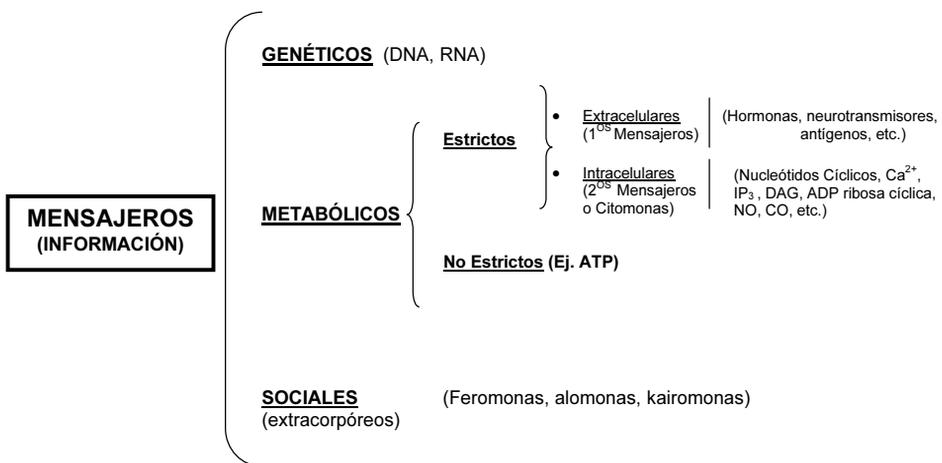


FIGURA 5. Los distintos tipos de mensajeros biológicos.

los niveles energéticos celulares son elevados o bajos, regulando así el metabolismo energético al modificar la actividad de enzimas claves, es también un aportador de bases para la síntesis de ácidos nucleicos.

Los llamados mensajeros estrictos actúan, en cambio, exclusivamente como mensajeros propiamente tales. Los hay de tipo extracelular que llevan su mensaje de una célula a otra. Es el caso de las hormonas, los neurotransmisores y los antígenos. Los de tipo intracelular, llamados también citomonas, actúan dentro de la célula y representan la «transducción» del mensaje extracelular (primer mensajero) en una información intracelular (segundo mensajero). Los nucleótidos cíclicos (AMP cíclico y GMP cíclico), el  $\text{Ca}^{2+}$ , el inositol trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG), la ADP - ribosa cíclica y algunos péptidos pequeños producidos intracelularmente, son los mensajeros intracelulares más conocidos. Ultimamente, se ha incorporado el óxido nítrico (NO), activador de la guanilato ciclasa y, por tanto, capaz de regular el cGMP intracelular, como un importante mensajero que regula la función inmunitaria (macrófago) y la dilatación de los vasos sanguíneos y que sirve también como un fundamental mensajero tanto en el cerebro como en el sistema nervioso periférico. El monóxido de carbono (CO) es otro mensajero gaseoso capaz de regular los niveles intracelulares del cGMP.

### 6.3. Mensajeros sociales o extracorpóreos

Están ampliamente difundidos entre los insectos y otros animales y representan señales interespecies e intraespecies (entre dos o más individuos).

Las feromonas sexuales son las más conocidas. Un ejemplo es el ácido 9-cetodocenoico, atrayente sexual para los zánganos producido por una glándula de la cabeza de la abeja reina la cual produce también ácido 9-hidroxidocenoico como feromona de agregación de las abejas obreras en la colmena. Por otra parte las hormigas producen una sustancia, el metil 4-metilpirrol 2-carboxilato, de fuerte adhesividad al suelo, que sirve como feromona de marcaje o huella a ser seguida por las otras hormigas que van detrás.

Un caso especial de interacción bioquímica intraespecie, aunque no como atrayente, lo constituye en el ser humano la prostaglandina F2á (PG F2 á) del plasma seminal que, al ingresar al tracto genital femenino, produce contracciones de la musculatura lisa facilitando el avance de los espermios para fertilizar al óvulo.

La mayoría de los mensajes del mundo exterior se traducen en el lenguaje común de los sistemas nervioso y endocrino, siendo el cerebro el cuartel general de las comunicaciones y virtualmente el supervisor de todos los procesos vitales del organismo animal. El cerebro se comunica indirectamente con los tejidos vía hipotálamo y la hipófisis, que constituyen el centro de acoplamiento neuroendocrino, o más directamente a través de fibras nerviosas.

Tanto las hormonas como los neurotransmisores tienen funciones reguladoras esencialmente similares, por el papel doble (local o sistémico) de algunas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la existencia de células neurosecretoras que transducen señales nerviosas en señales hormonales. Tal es el caso de las células hipotalámicas

que reciben estímulos nerviosos y responden con la producción de neurohormonas o factores de liberación específicos que estimulan a las células de la adenohipófisis a producir, a su vez, hormonas específicas.

Los sistemas nervioso y endocrino constituyen, así, los relays centrales para la comunicación y regulación intracelular del organismo.

El acoplamiento de la información con la acción se basa en la modificación de los niveles de una o más actividades enzimáticas específicas de la célula. Las enzimas son los grandes «actores» celulares y, por su propiedad catalítica, representan sistemas de amplificación, además de ejecutar la mayor parte de las acciones celulares (desdoblamiento de reservas energéticas como el glicógeno y los triglicéridos, movimiento de iones y agua, contracción muscular, etc). Los sistemas de la coagulación sanguínea y del complemento, así como el del desdoblamiento del glicógeno, son ejemplos clásicos de cascadas enzimáticas amplificadoras de una información que se traduce en una acción o función específica.

Ultimamente comienza a perfilarse una nueva perspectiva, la de la generación intratisular de mensajeros de información tradicionalmente considerados sólo de acción sistémica. Así, hoy sabemos que el corazón es capaz de producir angiotensina-2 e incluso aldosterona. Esto abre nuevos desafíos en la interpretación de la función y regulación de la información sistémica e intratisular de los mensajeros.

Por último, es bueno reflexionar sobre el hecho de que el organismo humano es un sistema complejo de procesamiento de información y que no es la materialidad del mensaje sino su forma (conformación espacial) y organización lo esencial: forma no sustancia.

Como bien hacía notar E. Schrödinger en sus estimulantes conferencias del University College de Dublín, en febrero de 1950, del ciclo «La Ciencia como elemento del Humanismo», la forma y no la sustancia es el concepto fundamental en Biología. Lo que es permanente en las asociaciones de partículas finales de la materia, átomos y moléculas o sus agregados, es su forma y su organización que da la identidad a objetos, órganos, etc. Pura forma, nada sino forma. Cabe recordar aquí el ejemplo que daba E. Schrödinger del pisapapeles metálico de su padre, el cual representaba un perro gran danés: si se fundía y adoptaba otra forma, sin perder ni cambiar su constituyente material, la misma materia pasaba a representar otro estímulo visual y asociativo completamente diferente.

Espacio y tiempo (temporalidad del fenómeno) son consideraciones de gran relevancia fisiológica y patológica. El organismo humano es más que la simple suma de sus partes y ello por las relaciones y niveles de regulación e interacción entre ellas. El ser humano es, además, un ser tridimensional: orgánico, psíquico y espiritual (valórico - trascendente).

## 7. LOS TRES ELEMENTOS UNIVERSALES DE LA INFORMACIÓN BIOLÓGICA: RECEPTORES, TRANSDUCTORES Y AMPLIFICADORES

Así como existen universales bioquímicos, es decir, propiedades, sistemas y principios bioquímicos aplicables a todas las formas de vida, que hacen más lógico y predecible el estudio de los procesos vitales (coenzimas, ATP, macromoléculas, vías metabólicas como la vía glicolítica, ciclo de krebs, vía de las pentosas, etc.), también podemos visualizar algunos elementos universales o comunes en todos los sistemas de información biológica. Ellos son los siguientes:

Receptor (R), Transductor (T) y Amplificador (A).

Los receptores son moléculas proteicas aceptoras específicas de los mensajeros y constituyen el principal mecanismo a través del cual producen sus efectos la mayoría de los fármacos.

El receptor es un elemento bifuncional que actúa como un discriminador para detectar una determinada señal reguladora específica, ya sea ésta un ligando soluble o un componente de otra superficie celular. Además, al entrar el ligando, el receptor sufre un cambio conformacional (espacial), el que sirve para iniciar la respuesta celular al posibilitar su unión al elemento trasductor, el cual tiene la misión de traducir la actividad de unión del receptor en una segunda señal apropiada mediante el amplificador (efector), el que va a generar, en forma amplificada por ser un sistema enzimático, un segundo mensajero intracelular.

En muchos sistemas de reconocimiento de hormonas polipeptídicas y neurotransmisores este componente amplificador es la enzima adenilato ciclasa que genera el segundo mensajero AMPcíclico. Se produce así un flujo de información de un tipo particular; de acuerdo con el tipo de célula diferenciada, la induce a realizar su función específica, principalmente contracción, secreción o un cambio en un proceso específico metabólico o de transporte, que sirve a las funciones del organismo.

Así, el AMP cíclico, al activar a una proteína kinasa intracelular, modificará por fosforilación la actividad de diferentes sistemas enzimáticos, activando a algunos (por ej.: glicógeno fosforilasa, triglicérido lipasa, etc.) e inhibiendo a otros (glicógeno sintetasa, piruvato kinasa, etc.)

### 7.1. Tipos de receptores y sus elementos asociados

La Fig. 6 esquematiza las principales modalidades de entrada de señales a las células

Hay diferentes tipos de receptores (Fig. 7):

1) Los directamente asociados a canales iónicos, principalmente para neurotransmisores relacionados con la neurotransmisión sináptica rápida (mseg). Por ejemplo, el receptor nicotínico de la acetilcolina.

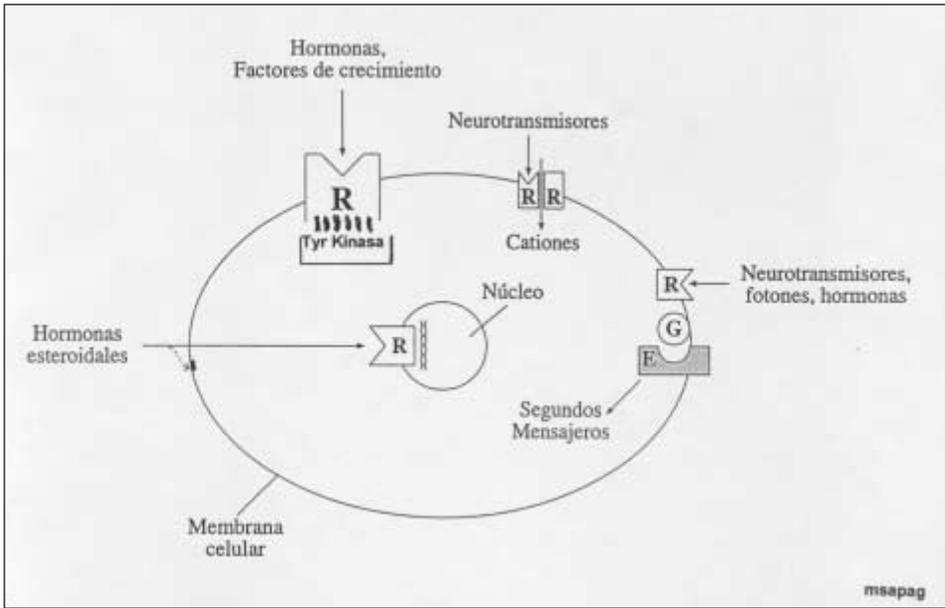


FIGURA 6. Modalidades de entrada de señales a las células.

2) Los asociados a proteínas G transductoras de carácter trimérico (á,â,ã), de los cuales hay varios tipos. Así la G<sub>s</sub> y G<sub>i</sub> producen, respectivamente, activación e inhibición de la adenilato ciclasa (su amplificador) aumentando o disminuyendo la producción del segundo mensajero AMP cíclico a partir de ATP. Estas proteínas G<sub>s</sub> y G<sub>i</sub> no sólo son de gran importancia fisiológica, sino que permiten, además, explicar los efectos patológicos de toxinas como la del cólera, que al activar por ADP-ribosilación a la proteína G<sub>s</sub> de las células epiteliales intestinales, inhibiendo su actividad GTP

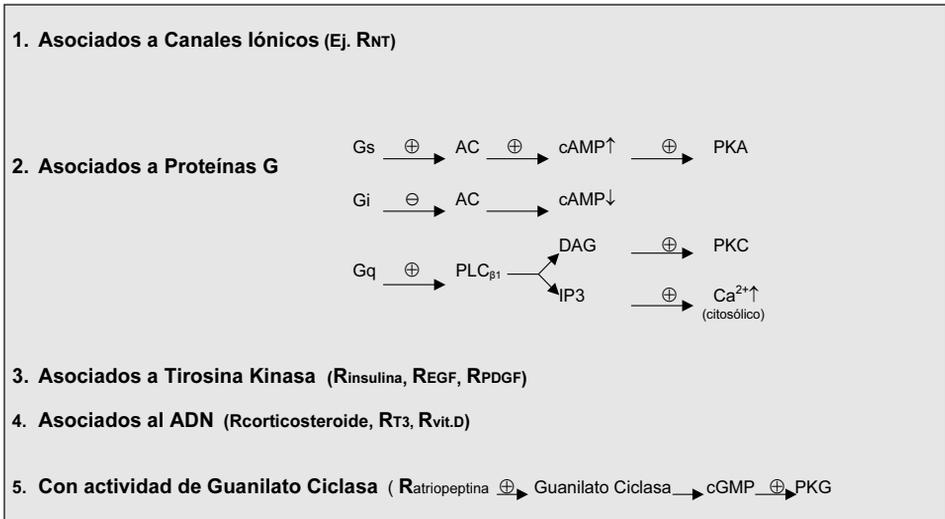


FIGURA 7. Tipos de receptores.

ásica intrínseca, produce un gran aumento del nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace salir  $\text{Na}^+$  al lumen intestinal y con ello una gran cantidad de agua, produciendo la diarrea. La toxina de la tos convulsiva o ferina (*Bordetella pertussis*) al ADP-ribosilar a la proteína Gi de macrófagos y polimorfonucleares la inactiva y con ello se produce una mayor actividad de adenilato ciclase que la basal, subiendo el nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace disminuir la actividad fagocítica de estas células defensivas del organismo, el cual queda expuesto así a otras infecciones y a una prolongación del estado patológico.

La proteína transductora Gq activa, en cambio, a la enzima amplificadora fosfolipasa C la cual genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), como segundos mensajeros, a partir de fosfoinosítidos (PI).

El IP3 se fija a la membrana del retículo endoplásmico, abriendo los canales del calcio y aumentando en 10-100 veces la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico. Esto puede producir contracción del músculo liso, aumento de secreción exocrina o de liberación de una hormona o neurotransmisor, etc., según el caso.

El DAG, por otra parte, es capaz de activar o regular a la proteína quinasa C (PKC) de la cual hay más de 10 tipos, que participan en muchas funciones celulares (transporte de iones, liberación de hormonas y neurotransmisores, inflamación, contracción músculo liso, promoción de tumores, etc).

La Fig. 8 muestra la vinculación de diversos receptores con las proteínas transductoras Gs, Gi, Gq y el aumento o disminución de los correspondientes segundos mensajeros.

La variedad de proteínas G reside en que sus subunidades á son diferentes.

3) Receptores asociados a tirosina quinasa la cual al activarse origina una autofosforilación de residuos tirosina dando lugar a la activación de vías en las que están implicadas proteínas quinasas en forma secuencial y amplificadora.

Los receptores de insulina y de algunos factores de crecimiento (EGF, PDGF, etc.) son ejemplos de este tipo de receptores (la transducción de la respuesta lleva minutos)

Los tres diferentes sistemas anteriores de transducción por proteínas quinasas mantienen entre sí una permanente y activa interacción («conversación cruzada»), como se muestra en la Fig. 9 para los tres correspondientes tipos de receptores descritos.

4) Receptores asociados al ADN. Están localizados dentro de las células y una vez que sus agonistas específicos (corticosteroides, hormona tiroidea, ácido retinoico, vitamina D), entran al núcleo celular y se fijan a su receptor, el complejo resultante es capaz de fijarse a secuencias específicas del ADN provocando la expresión de genes específicos con aumento o disminución de las síntesis de diversas proteínas. El proceso es muy lento (horas).

5) Existen, también, receptores con actividad de guanilato ciclase transmembrana que cataliza la conversión de GTP en cGMP; este último activa una proteína quinasa G (PKG) la que fosforila proteínas contractíles y canales iónicos. El receptor del

RECEPTOR	2° MENSAJERO	
	cAMP	IP <sub>3</sub> / Ca <sup>2+</sup>
<b>β<sub>(1,2)</sub>-adrenérgico</b> <b>Gs</b> V <sub>2</sub> (vasopresina) (riñón) D <sub>1</sub> (dopamina) A <sub>2</sub> (adenosina) H <sub>2</sub> (serotonina) Glucagón, ACTH, TSH, PTH, CRH, Secretina, VIP, etc.	↑	
<b>α<sub>2</sub> adrenérgico</b> <b>Gi</b> A <sub>1</sub> M <sub>2</sub> (acetilcolina) SRIF (somatostatina) Endorfinas	↓	
<b>α<sub>2</sub> adrenérgico</b> <b>Gp</b> V <sub>1</sub> (hígado) D <sub>2</sub> H <sub>1</sub> (músculo liso) HT <sub>1</sub> M <sub>1</sub> Angiotensina II Colecistokinina/Pancreozimina Gastrina, Trombina, etc.		↑

FIGURA 8. Vinculación de diversos receptores con sus proteínas transductoras G y las variaciones de sus correspondientes.

péptido natriurético auricular (atriopeptina) exhibe actividad guanilato ciclasa transmembrana. En cambio se genera actividad guanilato ciclasa citoplasmática cuando el péptido bradiquinina activa a los receptores de la membrana de las células endoteliales generando óxido nítrico (NO) (por activación de la NO sintetasa) el cual, actuando como segundo mensajero, activa a la guanilato ciclasa intracelular generando cGMP que activa a la PKG relajando el músculo de arterias y venas. Esto lleva a una caída tanto de la presión venosa central como de la presión arterial, sin provocar una variación apreciable del gasto cardíaco. El nitroprusiato sódico es un vasodilatador nitrogenado que relaja el músculo liso de arterias y venas mediante un aumento de la producción de cGMP. Se emplea en el tratamiento de la angina coronaria e hipertensión.

La Fig. 10 proporciona una visión integrada de la transducción de señales biológicas en el sistema Estructura - Información - Función.

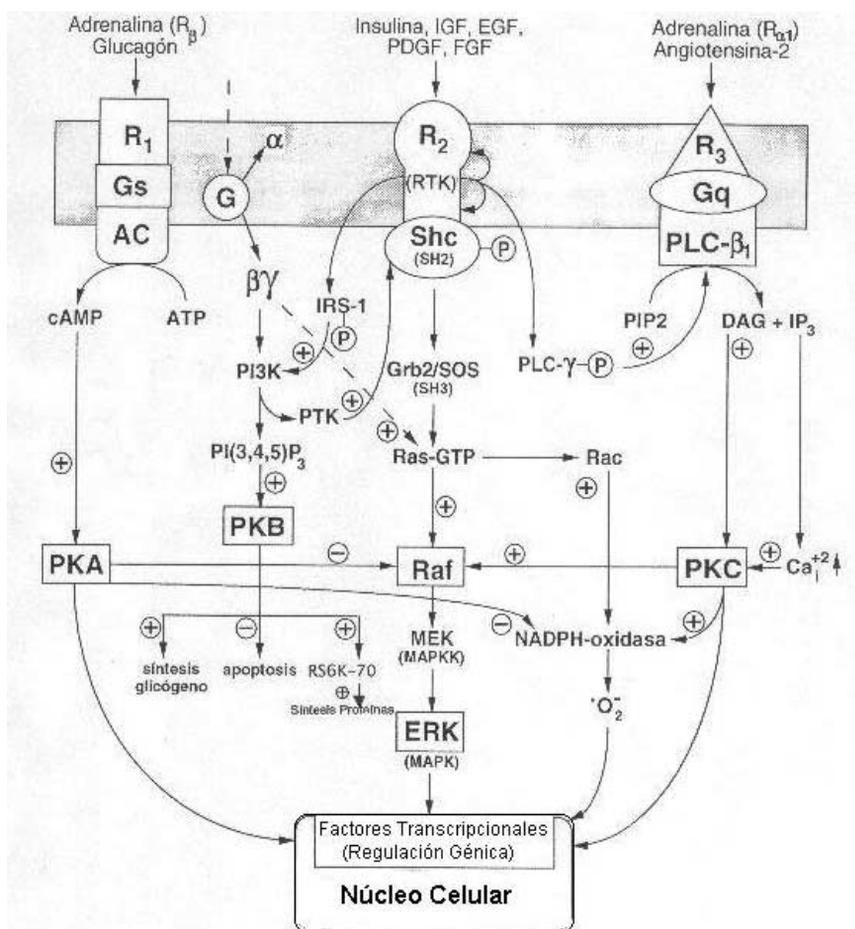


FIGURA 9. *Conversación Cruzada en los Sistemas de Transducción por Proteínas Kinasas.*

## 7.2. Sistemas uni y bidireccionales de control

En general, la respuesta de la mayoría de los tejidos que poseen las dos clases principales de receptores, los que producen cambios en el cAMP o en el Ca<sup>2+</sup> citosólico, pueden dividirse en 2 tipos:

- a) Sistemas unidireccionales de control - (hígado, tejido adiposo).

En las dos clases de receptores descritos (los que producen cAMP y los que favorecen el recambio de PI) no interactúan unos con otros, sino que funcionan independientemente. Así, en los hepatocitos, el recambio de PI provocado por estimuladores α1-adrenérgicos, no es bloqueado por estimuladores β-adrenérgicos, glucagón o dibutil AMP cíclico (estimuladores que provocan glicogenolisis hepática)

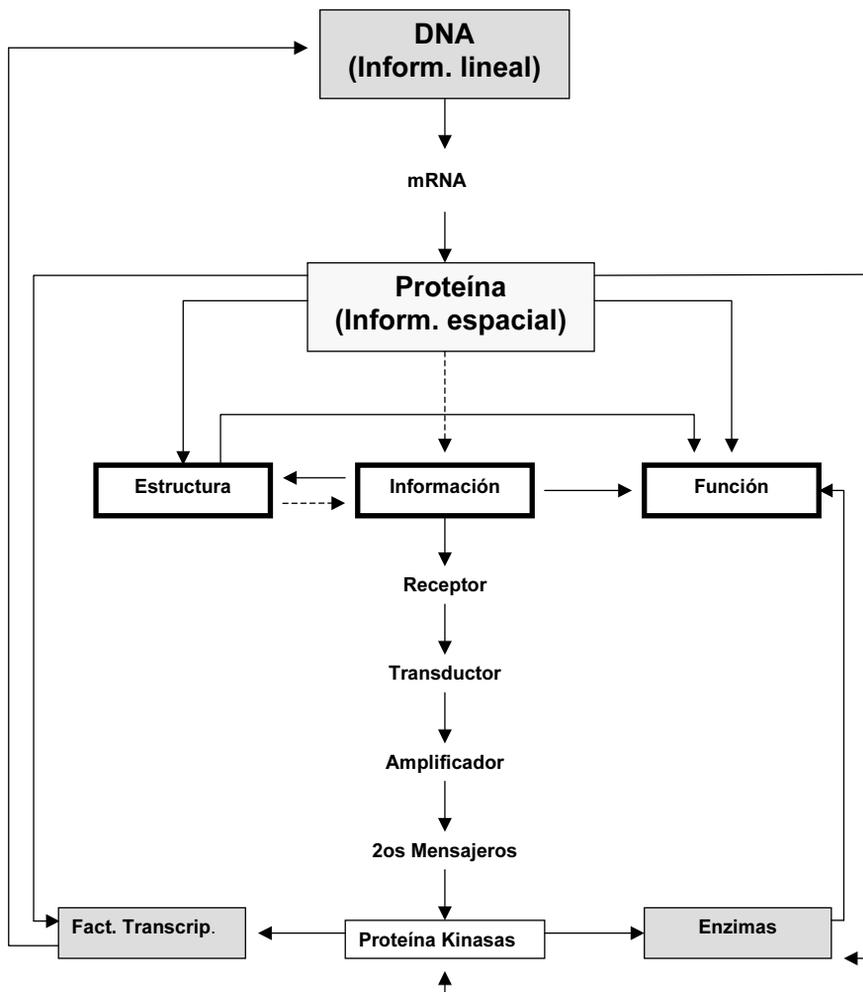


FIGURA 10. *Modelo integrativo de transducción de señales biológicas en el sistema estructura-información-función.*

b) Sistemas bidireccionales de control: (plaquetas, linfocitos, polimorfonucleares, tejido muscular liso).

En ellos los receptores que inducen recambio de fosfoinosítidos promueven la activación de funciones celulares y proliferación y, en cambio, los receptores que producen cAMP habitualmente antagonizan dicha acción. Así, en los polimorfonucleares la fagocitosis y la quimiotaxis se intensifican al aumentar el  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico y disminuyen o se contrarrestan por aumento del cAMP.

En el músculo liso el  $\text{Ca}^{2+}$  favorece la contracción y el cAMP la relajación. La degranulación y liberación de histamina en células cebadas aumentan con el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  y se anulan con el alza del cAMP, fenómeno de gran importancia para el tratamiento de la crisis asmática (Fig. 11).

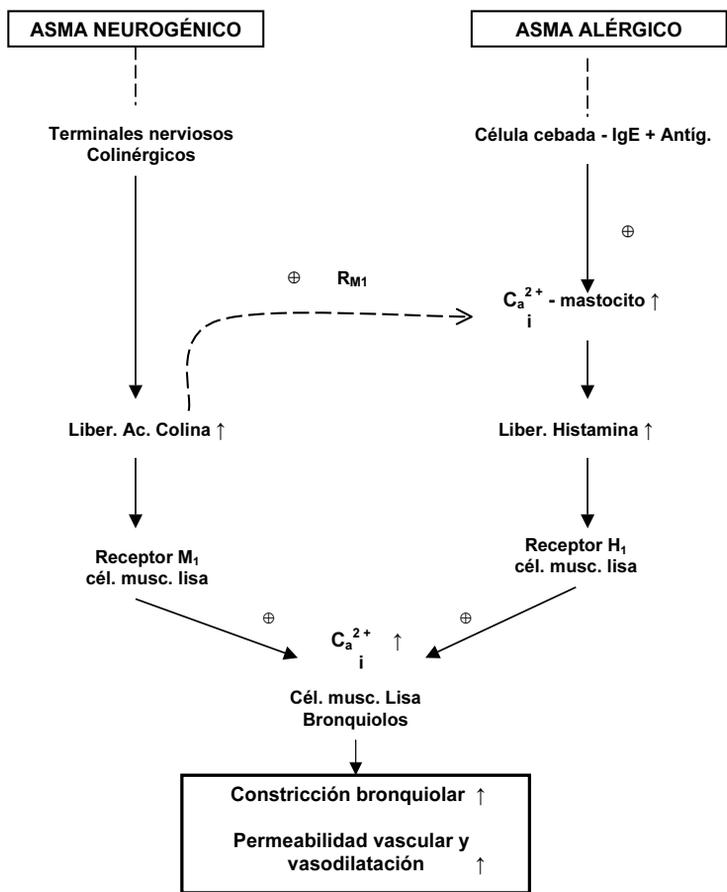


FIGURA 11. *Mecanismos generadores de la reacción asmática.*

También un manejo adecuado de los niveles de cAMP y de Ca<sup>2+</sup> en el útero (músculo liso) constituye la base de una terapia tocolítica racional en los casos en que se requiere retrasar o acelerar el parto.

El Ca<sup>2+</sup> al unirse a la proteína aceptora del mismo, la calmodulina, (CaM), forma el complejo Ca<sup>2+</sup>- CaM, capaz de regular la actividad de numerosas enzimas celulares. Entre ellas a la fosfodiesterasa que degrada al AMP cíclico, la cual se activa haciendo bajar los niveles intracelulares de cAMP. Así, el Ca<sup>2+</sup> regula e impide, en algunos sistemas, la acción del AMP cíclico. Puede observarse que tanto el AMP cíclico como el Ca<sup>2+</sup> tienen proteínas receptoras mediadoras para su acción (la subunidad reguladora R de la proteína quinasa A y la calmodulina, respectivamente).

El hecho de que el Ca<sup>2+</sup> al unirse a la calmodulina active a la fosfodiesterasa del AMP cíclico que degrada a este nucleótido cíclico haciendo disminuir sus niveles y con ello modificando los esquemas de fosforilación-desfosforilación de proteínas y particularmente enzimas, unifica la acción de los grandes mediadores, (Ca<sup>2+</sup>/ cAMP) los que intervendrían regulando el gran sistema universal de control de la actividad

celular basado en la modificación covalente de proteínas por fosforilación-desfosforilación (proteínas kinasas-proteínas fosfatasa).

Puede observarse que la información, ya sea por primer mensajero (hormona, etc.) o por un segundo mensajero (cAMP,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{IP}_3$ , etc.), decursa utilizando tres elementos o mecanismo básicos receptor-transductor-amplificador que pueden utilizarse repetida y secuencialmente en el acoplamiento del eje información-acción (información-respuesta), lo que lleva a una alteración de la conducta celular. Igualmente, hay que mencionar el proceso o mecanismo de terminación del mensaje, ya sea dentro de la célula y/o en su sitio de generación (por ej. disociación del ligando del receptor, degradación del cAMP por la fosfodiesterasa, recaptura del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico por los organelos subcelulares, etc.)

Es habitual que la regulación génica se haga a través de proteínas kinasas que modulan a factores transcripcionales, los que a su vez determinarán la expresión o no expresión de genes funcionales o reguladores. Esto se hace a través de cascadas de fosforilaciones en las que interactúan diferentes proteínas kinasas (ser/thr-kinasas y tirosinas kinasas) y proteínas de pre oncogenes (por ej. Ras y Raf-1) que activan kinasas como la MAP-kinasas (MAP=proteínas activadas por mitógeno) (Fig. 9 y 10).

Por último hay que señalar los mecanismos de regulación del número de receptores, de gran importancia en patología, farmacología y terapéutica. Así, en los diabético adultos obesos tipo 2 hay, junto con un nivel más bien alto de insulina plasmática, una clara disminución en el número de receptores para la hormona, observándose también en los prediabéticos una reducción en la capacidad de ligar insulina, aún cuando el nivel de ésta es normal. Restringiendo la ingesta calórica en los pacientes diabéticos maduros obesos, se logra bajar la concentración de insulina, haciendo subir así el número de receptores. Hoy se sabe que los niveles circulantes de numerosas hormonas regulan el número de sus propios receptores (niveles altos de la hormona hacen bajar el número de los receptores, fenómeno conocido como «Regulación hacia abajo» o «down regulation»). Además de este tipo de «regulación homóloga» existe la «regulación heteróloga» en que el número de receptores para una hormona es regulado por los niveles de otra hormona. Así, por ejemplo, las hormonas tiroideas hacen subir el número de receptores para adrenalina y glucagón en hígado y corazón, lo cual explica el descenso del glicógeno tisular y los trastornos cardiovasculares en los hipertiroideos, así como la mayor predisposición a daño hepático por acción de hepatotóxicos (CCI4, etc.). Esto abre un amplio campo en el estudio de las interacciones endocrinas normales y patológicas.

## **8. LOS DOS GRANDES MECANISMOS UNIVERSALES PARA LA ACCIÓN: CAMBIO CONFORMACIONAL Y MODIFICACIÓN COVALENTE DE PROTEÍNAS**

Al analizar las numerosas acciones o funciones realizadas por los diferentes tipos de células del organismo, podemos apreciar que la naturaleza no es pródiga en mecanismos para la acción sino más bien en las moléculas que intervienen en ellas y que estos mecanismos pueden resumirse, en general, en dos, los cuales utilizan a las proteínas (enzimas, etc.) como elementos básicos (Fig.12):

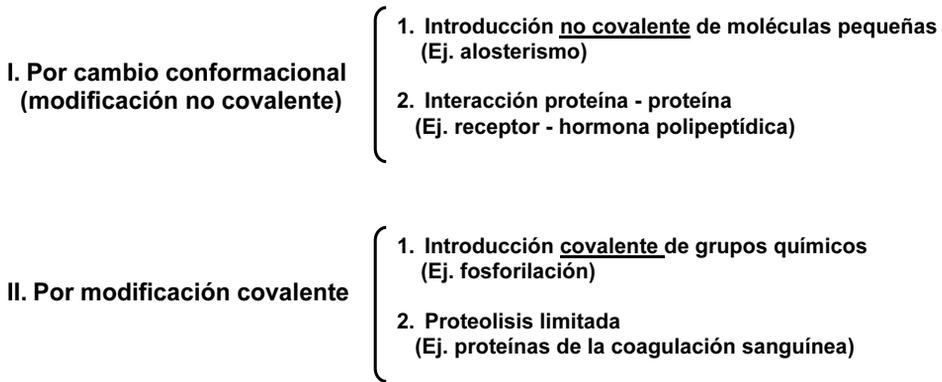


FIGURA 12. *Los dos grandes mecanismos universales para la acción de las proteínas.*

1. Por cambios conformacionales (modificación no covalente).
2. Por modificación covalente de proteínas.

### 8.1. Mecanismo por cambios conformacionales de proteínas (modificación no covalente)

Este representa uno de los grandes mecanismos de la naturaleza, pues se consigue modificar o modular la actividad catalítica de una enzima, o las propiedades de alguna otra proteína funcional, de manera rápida y reversible, sin gasto apreciable de energía, a través del desplazamiento en el espacio de grupos sustituyentes de la molécula, sin ruptura de uniones o enlaces covalentes. Es decir, que la actividad de la proteína aumenta o disminuye por la existencia de diferentes conformaciones a las cuales corresponden diferentes niveles de actividad. Este mecanismo universal tiene dos grandes modalidades:

a) Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas en la proteína,  
 y b) Por interacción proteína-proteína.

a) Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas (de bajo peso molecular) en la proteína. Tal es el caso de la regulación o modulación alostérica (alosterismo), de gran importancia en el control molecular dinámico del metabolismo celular, particularmente de vías metabólicas de varias etapas, al acelerar o retardar algunas reacciones determinadas según las condiciones metabólicas. Un ejemplo lo constituye la regulación de la enzima fosfofructokinasa, la cual es activada por AMP y ADP e inhibida por ATP, regulándose así la vía glicolítica, y el nivel energético intracelular.

La importancia médica de todo esto se aprecia fácilmente en el caso de la anoxia tisular producida en varias circunstancias, como ocurre en el infarto del miocardio, en que al faltar el oxígeno se intensifica la vía glicolítica para poder generar ATP, aunque con mucho menor rendimiento que si funcionara la cadena respiratoria acoplada a la fosforilación oxidativa.

También es ilustrativo el cambio conformacional con aumento de la estructura á-hélex de la calmodulina al aceptar  $\text{Ca}^{2+}$ , activándose, como ya hemos mencionado anteriormente.

Otro ejemplo de cambio conformacional por moléculas de bajo peso molecular lo constituye la acción del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) en glóbulo rojo, el cual al interactuar con la hemoglobina oxigenada le permite a ésta entregar el oxígeno a los tejidos. Existen numerosas situaciones patológicas, especialmente de naturaleza genética, en que al no producirse suficiente 2,3 DPG se originan trastornos en el aporte de oxígeno con anemia hipoxia tisular. También los fenómenos de inducción y represión a nivel genético están, en el fondo, controlados por mecanismo alostéricos a través de la unión del inductor a la proteína represora desactivándola, o la unión de un correpresor a la proteína represora, activándola.

b) Por interacción proteína-proteína. Esta segunda modalidad de modificación no covalente con cambio conformacional, está ampliamente representada en los mecanismos de regulación químico-fisiológica, tales como la interacción de una hormona polipeptídica (glucagón, etc.) con su receptor, la interacción de la proteína reguladora Gs con la adenilato ciclasa o la de la subunidad catalítica (C) de la proteína kinasa del AMP cíclico con su subunidad reguladora (R) a que ya hemos hecho mención.

Es frecuente en la regulación metabólica la activación de enzimas por asociación-disociación de las subunidades polipeptídicas que comprenden un estado oligomérico (formado por varios polipéptidos), que es casi siempre la forma activa (Ej. glicógeno fosforilasa). De gran interés en Medicina es la comprensión de este mecanismo universal en los sistemas naturales de prevención de las actividades proteolíticas excesivas en sistemas enzimáticos amplificadores, entre los que podemos citar: El inhibidor pancreático de la tripsina, una proteína pequeña de PM 6.500 que se une específicamente al sitio activo de la tripsina (imitando al sustrato) bloqueándola e impidiendo que cualquier traza libre de tripsina activada que pueda estar presente en los gránulos de almacenamiento del zimógeno (tripsinógeno) destruya al propio páncreas y sus vasos sanguíneos, anormalidad que ocurre en los casos de pancreatitis aguda.

Otro ejemplos lo constituyen *el inhibidor de la  $C_1$  esterasa del complemento ( $C_1\text{INH}$ ) y la antitrombina III*.

## 8.2. Mecanismo por modificación covalente de proteínas

La modificación covalente significa que la proteína experimenta un cambio en su función en virtud de un nuevo enlace covalente (o ruptura de uno preexistente) de un grupo químico a una o más cadenas laterales aminoácidas, mediante una proteína kinasa específica. Frecuentemente el grupo es el fosfato y la cadena es de la serina o de la treonina. También existen tirosina-kinasas que fosforilan en tirosinas.

La conversiones de los zimógenos en enzimas activas son también representativas de este principio.

(Zimógeno  $\rightarrow$  proteína activa + fragmentos peptídicos).

Este universal mecanismo de regulación presenta, pues, dos grandes modalidades;

a) Por introducción covalente de grupos químicos en la proteína,

b) Por proteolisis limitada.

a) *Introducción covalente de grupos químicos en la proteína.*

Es un sistema reversible que requiere de una enzima que introduce el grupo modificador y otra que lo quita volviendo el sistema a la situación original.

Son numerosas las variantes (Fig. 13), siendo la más frecuente la de fosforilación-desfosforilación. Juega un papel muy significativo en la regulación aguda del metabolismo, constituyendo una de las bases moleculares de la acción hormonal.

Es interesante destacar la relación de este mecanismo con el de cambio conformacional señalado antes, pues muchas veces la modificación covalente va asociada a un cambio en la conformación de la proteína intacta.

1. **Fosforilación** ( control actividad enzimática, factores transcripcionales, etc.)
2. **Metilación**, acetilación (cromatina, proteínas contráctiles, etc.)
3. **Hidroxilación** ( en Prolina y Lisina: colágeno)
4. **Carboximetilación** (espermios, proceso secreción de Neurotransmisores)
5.  **$\gamma$  - carboxilación** (Glu $\rightarrow$ Gla) (Factores de la coagulación, etc.)
6. **Glicación** (no enzimática) **glicosilación** (enzimática)
7. **Lipidación** [miristoilación y prenilación (farnesilación y geranilación): Tráfico subcelular]
8. **ADP-ribosilación** (acción de toxinas, regulación expresión génica, etc.)
9. **Ubiquitinación** (sistema ubiquitina- proteosoma para la degradación de proteínas alteradas)

(Gla= ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico)

FIGURA 13. *Modificación covalente de proteínas.*

La fosforilación es un medio de sobreimponer el efecto de un estímulo extracelular (hormona, neurotransmisor) sobre el estado metabólico intracelular de esa misma célula, el cual está en parte regulado alostéricamente por metabolitos intracelulares (ATP, AMP, etc.).

Recientemente L. Wells ha demostrado que la introducción covalente del grupo  $\beta$ -N-acetilglucosamina O-unido (O-Glc Nac), bloquea la fosforilación (O-PO<sub>4</sub>) de algunas proteínas citoplasmáticas y nucleares lo que representaría una importante modificación reguladora de las cascadas de transducción de señales. Este bloqueo transiente podría ser de gran relevancia en muchos procesos celulares básicos y patológicos.

Otras modalidades de introducción covalente de grupos químicos en las proteínas son las señaladas en la Fig. 13.

#### b) *Proteolisis limitada*

La iniciación y regulación de funciones biológicas por proteolisis es un mecanismo ampliamente difundido en los seres vivos. Se trata de un proceso irreversible, altamente específico, que convierte una proteína precursora en una forma biológicamente activa. El mecanismo se usa para regular un amplio rango de procesos en células eucarióticas, incluyendo no sólo la digestión, presión y coagulación sanguíneas y defensa (sistema del complemento) sino también el procesamiento de una serie de hormonas peptídicas y la síntesis del tejido conjuntivo. Ya hemos considerado algunos aspectos relacionados con el control de la actividad proteolítica misma en el acápite relativo a la interacción proteína-proteína. Un ejemplo de gran interés relacionado con el procesamiento de hormonas peptídicas es la producción de ACTH y endorfinas a partir de su propia proteína precursora, la pro-opiomelanocorticotropina (POMC), en las células de la adenohipófisis, en respuesta al factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF, un péptido de 41 aminoácidos).

### 8.3. Control alostérico versus control covalente: su significado funcional

La respuesta a la natural interrogante de por qué los organismos han desarrollado un sistema dual para regular la actividad de una misma enzima (Ej. fosforilasa kinasa, glicógeno fosforilasa, etc.) es la siguiente: el control alostérico refleja primariamente las condiciones intracelulares (Ej.: carga energética: niveles de AMP, ADP, ATP). En cambio el control covalente por fosforilación/desfosforilación de la enzima regulada responderá primariamente a señales externas o extracelulares (Ej. control de la glicemia por control del metabolismo del glicógeno hepático por hormonas).

La otra interrogante es ¿por qué la modificación covalente no es catalizada por una sola enzima en lugar de varias enzimas que actúan sucesivamente una sobre otra en una reacción en cascada? ¿Por qué se requiere una serie tan complicada de reacciones? (Ej.: degradación del glicógeno). En este caso la respuesta es triple:

- a) Porque se produce una considerable amplificación de la señal original por una secuencial activación de enzimas (Ej.: una sola molécula de glucagón lleva a la degradación de millones de moléculas de glicógeno, vía adenilato ciclasa? PKA? fosforilasa kinasa? glicógeno fosforilasa).

- b) Estas reacciones en cascada poseen funciones pleiotrópicas, es decir, que cada una de las enzimas reguladoras implicadas puede afectar a varias enzimas o proteínas de otras vías metabólicas en un proceso de integración de la regulación metabólica. Ej. la PKA al ser activada por AMP cíclico actúa no sólo en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también en el de los lípidos (vía triglicérido lipasa sensible a hormona). Igualmente la PKA y la fosforilasa kinasa actúan tanto sobre la glicógeno fosforilasa (activándola) como sobre la glicógeno sintetasa (inhibiéndola), impidiendo así un «ciclo inútil» con malgasto de ATP.
- c) Porque sería imposible almacenar en una sola proteína toda la información necesaria para estas múltiples interacciones (Por ej. la fosforilasa sola posee varios sitios para sus sustratos, cofactores y reguladores alostéricos, etc.) Justamente por ello, además, cada una de las enzimas reguladoras está constituida por diferentes subunidades, cada una portando el complemento de información que necesita para realizar su función característica.

## **9. LOS CUATRO PILARES DE LA UNIDAD DEL SER PLURICELULAR: SISTEMAS GENETICO, ENDOCRINO, NERVIOSO E INMUNITARIO. PROYECCIONES EN PATOLOGIA**

Ya habíamos señalado anteriormente que la información y la acción son los elementos fundamentales, a nivel molecular de la vida, para posibilita la autorregulación del organismo constituyendo los sistemas genético, endocrino, nervioso e inmunitario los cuatro pilares o vías de información que dan la unidad de acción del ser pluricelular. Todos los mecanismos analizados anteriormente intervienen en estos cuatro sistemas en forma preponderante y con grandes proyecciones en Fisiopatología.

Así, la disfunción genética de la proteína Gs es la base de la alteración molecular de una endocrinopatía como es el pseudohipoparatiroidismo en que, a pesar de la capacidad de producción normal de parathormona, hay hipocalcemia debido a la insuficiencia de transducción del mensaje hormonal a la adenilato ciclasa en el hueso (bajan los niveles de AMP cíclico intracelular). Por otra parte en la esquizofrenia, en la cual se reconoce una participación genética, se ha postulado una hiperactividad de las vías dopaminérgicas que van a la región mesolímbica y núcleo accumbens del cerebro.

El tratamiento con flufenazina, fármaco bloqueador de los receptores dopaminérgicos, logra una significativa mejoría en muchos de estos pacientes. Se ha descrito muy recientemente una mayor activación de la adenilato ciclasa en el núcleo accumbens de pacientes esquizofrénicos, y ello parece deberse a una afinidad aumentada de la proteína Gs por el GTP al acoplarse el neurotransmisor dopamina a sus receptores. También existen evidencias de distribuciones bimodales de las densidades de receptores para dopamina en los cerebros de esquizofrénicos, todo lo cual apunta a categorías o tipos moleculares distintos de esquizofrenia, lo cual permitiría con el tiempo una terapia más racional.

En cuanto al sistema inmunitario, ya hemos analizado el problema de la capacidad defensiva disminuida en el macrófago y granulocitos por la toxina de la Bordetella

pertusis (tos convulsiva), la que, al inactivar a la proteína  $G_i$ , hace aumentar los niveles intracelulares de AMP cíclico disminuyendo así la actividad fagocítica y quimiotáctica de esas células. Anteriormente mencionamos, también, que en el asma alérgico, al interactuar el alérgeno con la IgE de la superficie de los mastocitos (células cebadas) del árbol respiratorio, los hace liberar histamina, la que actúa sobre los receptores  $H_1$  de las células musculares lisas bronquiales, aumentando el  $Ca^{2+}$  citosólico (vía formación de  $IP_3$  y salida de  $Ca^{2+}$  del retículo endoplásmico al citosol) y produciéndose la contracción de la musculatura bronquial que dificulta el paso del aire.

Un proceso análogo, con aumento del  $Ca^{2+}$  en la célula muscular lisa bronquial y su consiguiente contracción, tiene lugar en el asma de origen neurogénico pero en este caso es la liberación aumentada de acetilcolina en los terminales nerviosos colinérgicos la que inicia la respuesta anormal. (Fig. 11)

## 10. LAS MOLÉCULAS BIOINTEGRADORAS

En los últimos años hemos propuesto, en base a algunos ejemplos que la evolución ha desarrollado biomoléculas informadoras que permiten, en determinadas situaciones fisiológicas de particular demanda (estrés, régimen impulsional, etc.), una integración de todo el organismo para responder adecuada y coordinadamente a los requerimientos de esas situaciones. Hemos denominada biointegradoras a las moléculas que cumplen dicha función. Entre ellos tenemos la adrenalina, descargada por la médula adrenal en la reacción de alarma, la proopiomelanocorticotropina (POMC), producida por la adenohipófisis en el lóbulo anterior de la hipófisis bajo la acción del factor hipotalámico liberador de ACTH (CRF), y la interleukina-1 o pirógeno/leucocítico, producida por el macrófago activado.

**10.1. La adrenalina.** La Fig. 14 muestra sus efectos coordinados, en la reacción de alarma, en numerosos tejidos y órganos de la economía, mediados por los segundos mensajeros transductores cAMP y  $Ca^{2+}$  según el tipo de receptor adrenérgico que predomina en cada tejido.

Puede observarse la perfecta coordinación de respuestas: la sangre queda reservada para los órganos profundos; el aumento del aporte energético, por la glucosa producida a partir del glicógeno, queda reservado para el cerebro el cual no requiere insulina para la entrada de la glucosa a las neuronas pues, simultáneamente, la descarga de adrenalina provoca menor producción de insulina, lo que hace disminuir la utilización preferencial de glucosa por otros tejidos. Paralelamente, se relaja el músculo liso bronquial produciendo mayor ingreso de oxígeno, etc.

**10.2. La proopiomelanocorticotropina (POMC).** Esta poliproteína de gran tamaño, producida por la adenohipófisis en situaciones de estrés, genera por proteólisis limitada varios péptidos reguladores que, en conjunto, representan, como se aprecia en la Fig. 15, una respuesta armónica del organismo «*in toto*» al estrés al movilizar a distintos órganos y tejidos.

**10.3. La interleukina-1 (IL-1).** Originalmente se denominó «pirógeno leucocítico» a este péptido de PM 15.000 por hacer subir la temperatura corporal al producirlo el macrófago activado por agentes extraños (tejido necrótico o degradado, etc.). La IL-

ORGANO EFECTOR	TIPO DE RECEPTOR	cAMP	Ca <sup>2+</sup>	EFEECTO
Musculatura Lisa Vasculat	$\alpha 1$ (Vaso Periféricos)		↑	Vasoconstricción Periférica
	$\beta 2$ (Vasos Prof. y Coronarios)	↑		Vasodilat. Organos Prof.
Musculatura Lisa Bronquial	$\beta 2$	↑		Relajación Bronquial
Músculo Cardíaco	$\beta 1$	↑		↑ Actividad Cardíaca
Plaquetas	$\alpha 2$	↓		↑ Adhesividad Plaquetaria
Células $\beta$ (Páncreas)	$\alpha 2$	↓		↓ Insulina (Glucosa reservada Cerebro)
Músculo Esquelético Hígado Tejido Adiposo	$\beta 2$	↑		Efectos Metabólicos: Glicogenolisis, Adipolisis
Hígado	$\alpha 1$		↑	Glicogenolisis

FIGURA 14. Efectos coordinados de la adrenalina mediados por Amp cíclico y Ca<sup>2+</sup> en la reacción de alarma.

1 estimula a los infocitos T a producir IL-2 la cual autoestimula la proliferación de dichos linfocitos T.

El macrófago activado desempeña, pues, un papel central no sólo para activar a los linfocitos inmunocompetentes B y T al exponer el antígeno fagocitario, sino que es capaz de producir una serie de señales, tales como la interleukina-1, glicoproteína causante de la fiebre. Este pirógeno endógeno genera un segundo mensaje, que es la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), tanto en hipotálamo como en músculo esquelético. En el hipotálamo la PGE<sub>2</sub> hace subir los niveles intracelulares de AMP cíclico, con lo que sube el umbral hipotalámico de la temperatura y se produce la fiebre, típica del pirógeno. Este aumento de temperatura acelera reacciones enzimáticas defensivas como la misma producción de PGE<sub>2</sub>, proteolisis, etc. (Fig. 16)

Paralelamente, el aumento de la PGE<sub>2</sub> en músculo esquelético lleva a la mialgia o dolor muscular de los procesos infecciosos febriles y a la activación lisosomal de proteasas que provocan degradación de proteínas musculares y, por lo tanto, mayor aporte de aminoácidos musculares con fines energéticos y de reparación, o sea, defensivos.

Esto explica el uso de fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina etc., que son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, en procesos patológicos unidos a la liberación de pirógeno.

El hecho de que este pirógeno leucocítico favorezca, además, la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea, estimule la actividad de las poblaciones

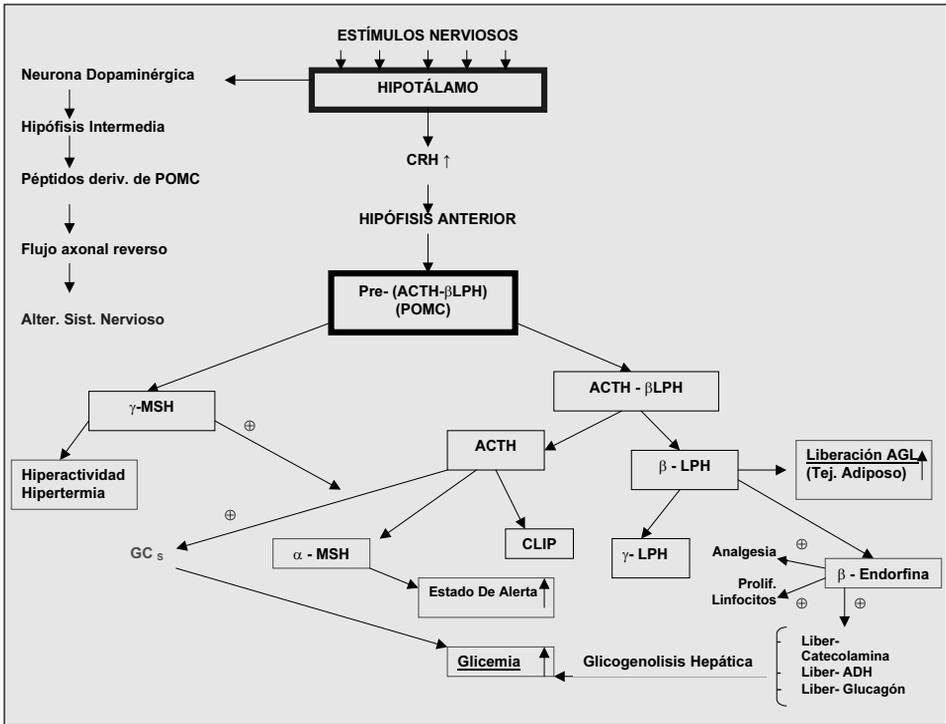


FIGURA 15. Función de los péptidos derivados del precursor ACTH-β LPH (POMC) en la respuesta al estrés.

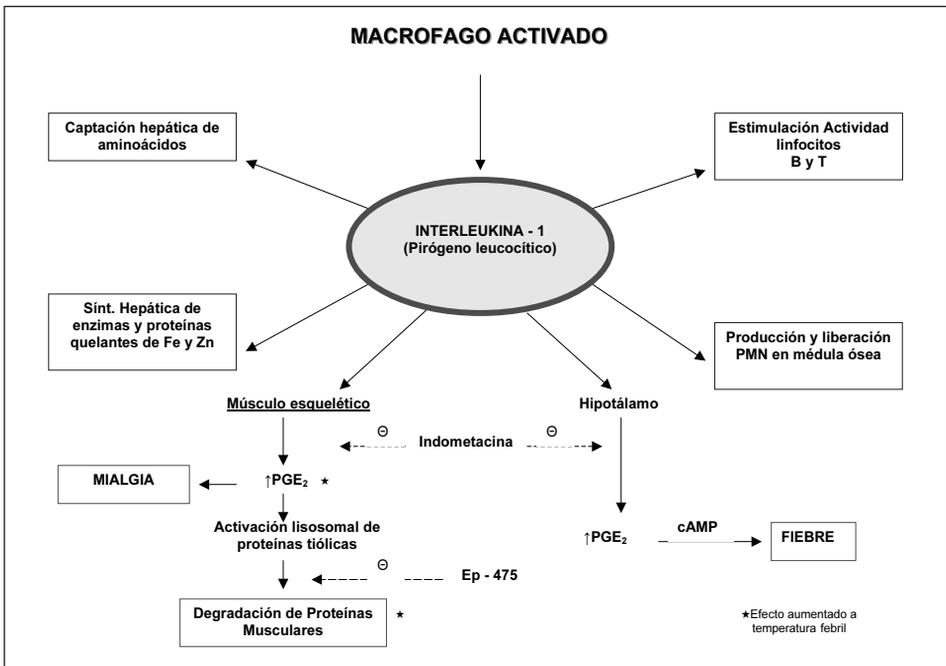


FIGURA 16. Efectos de la IL-1.

de fagocitos y linfocitos inmunocompetentes, así como la síntesis hepática de enzimas intracelulares y de proteínas ligantes de Fe y Zn (con lo que inhiben el desarrollo de los gérmenes, proceso que requiere de estos metales) y la captación acelerada por el hígado de aminoácidos desde el plasma, parecen apuntar a que el pirógeno leucocítico producido por el macrófago representa una «hormona» del estrés, que desencadena en diferentes tejidos respuestas distintas pero complementarias y benéficas para el organismo infectado o con traumatismo o inflamación, usando los grandes mecanismos universales de acoplamiento de la información a la acción (función).

## 11. EL ESTRÉS: UN EJEMPLO DE RESPUESTA BIOINTEGRATIVA

El estrés fisiológico y el ambiental constituyen una situación de padecimiento del organismo «*in toto*» ante la acción sostenida sobre él de diversos agentes o estímulos anormales, que se traducen en respuestas defensivas y restauradoras del equilibrio orgánico, con la participación coordinada e integrada de los cuatro pilares de la unidad del ser pluricelular: genético, nervioso, endocrino e inmunitario.

A nivel celular y molecular los organismos responden también a estas agresiones sintetizando mayor cantidad de las llamadas «proteínas del choque térmico (HSP)» o «proteínas del estrés», la mayoría de las cuales funcionan como «carabinas moleculares» (molecular chaperones), acompañantes estabilizadoras de otras proteínas, facilitando diversos aspectos celulares de plegamiento, maduración, transporte y degradación de las proteínas. Estas HSP se expresan en mayor grado en el estrés para hacer frente a la elevada generación de proteínas alteradas, previniendo así interacciones inapropiadas inter e intracelulares. Son, pues, importantes respuestas adaptativas con promisorias proyecciones clínicas y terapéuticas (M. Cascales).

El estrés fisiológico va acompañado por un síndrome general de adaptación que, generalmente, decursa con una primera etapa o reacción de alarma, con destacada participación de la descarga de las catecolaminas epinefrina y norepinefrina de la medula adrenal, seguida de una segunda etapa de resistencia, con gran intervención de hormonas de la corteza suprarrenal (glucocorticoides etc.) y otras hormonas (vasopresina angiotensina II, etc.) para culminar, si no se logra superar la situación de emergencia, con una tercera y última etapa, la de agotamiento de las reservas bioquímico-fisiológicas que, de no mediar una oportuna y adecuada intervención médica, genera una afección grave e incluso la muerte.

Los estímulos supranormales pueden ser ambientales, psicogenicos, etc. La fig. 17 muestra, esquemáticamente, un ejemplo de cómo un conflicto emocional sostenido puede originar con el tiempo una respuesta prolongada con niveles anormalmente elevados de algunas hormonas, especialmente catecolaminas y glucocorticoides (GCs) lo que conduce a la aparición de úlceras gastroduodenales, trastornos cardiovasculares y susceptibilidad a infecciones. La fig. 18 señala las vías endocrina y neuronal implicadas en situaciones de estrés y en estados depresivos, así como las relacionadas con estados infecciosos en que el sistema nervioso central recibe información de esta última situación a través de la producción de interleukinas. Estas estimulan paraganglios locales conectados a nervios vagos que llevan señales al cerebro, salvando así la dificultad que presentaría la barrera hematoencefálica. Igualmente, se muestra el aporte energético (glucosa, ácidos grasos libres AGL) para enfrentar la situación de estrés, así

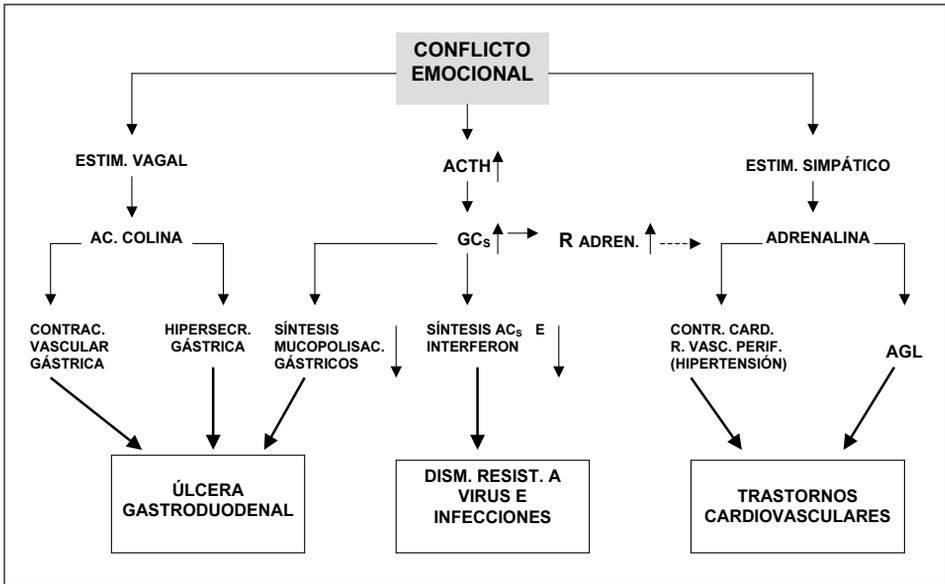


FIGURA 17. Efectos fisiopatológicos del estrés psicológico.

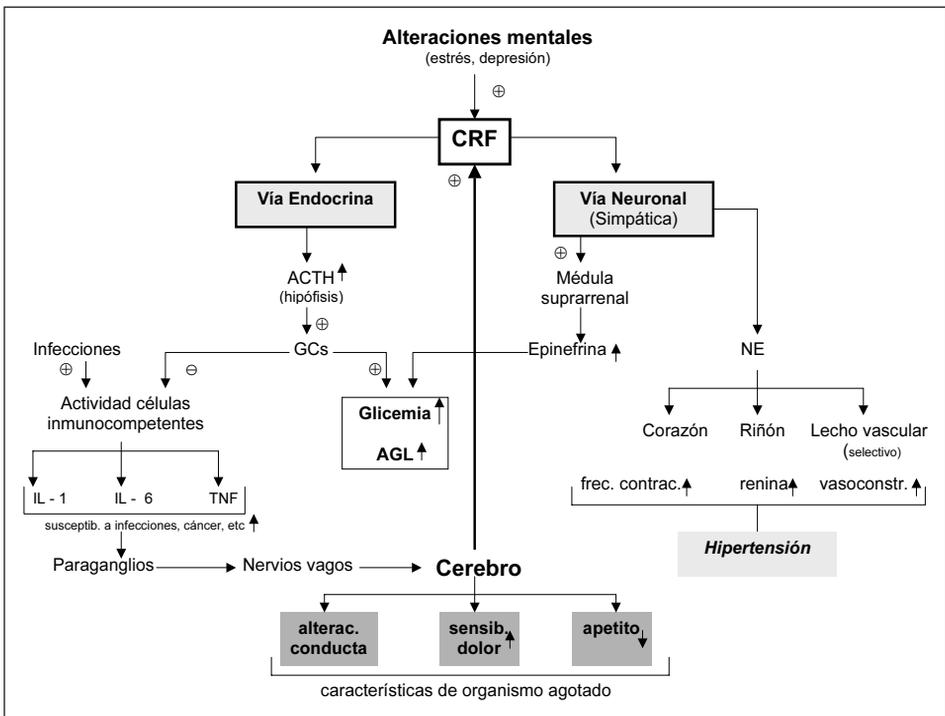


FIGURA 18. Vías endocrina y neuronal implicadas en situaciones de estrés y en estados depresivos.

como las alteraciones de conducta, dolor hipertensión y pérdida de apetito que acompañan al estrés.

La Fig. 19 muestra la intervención de las catecolaminas en el estrés de corta duración y la respuesta génica asociada al aumento del cortisol en el estrés de larga duración con su clásica disminución de la capacidad inmunitaria.

## 12. COROLARIO

El enfoque reduccionista del cuerpo humano ha sido muy fructífero pero es hora de volver a montar de nuevo las piezas de nuestro organismo e ir más allá de una simple visión dualista mente-cuerpo de la persona humana. El cerebro, el genoma y el cuerpo «*in toto*» están estrechamente unidos y no basta un simple determinismo genético.

La descripción de otras moléculas biointegradoras contribuirá, junto a los universales biomoleculares, a una concepción bioquímico-fisiológica molecular del hombre más lógica y predictiva, simplificando su estudio y abriendo nuevos cauces de comprensión de los estados patológicos, aportando nuevos e imaginativos abordajes terapéuticos integrativos para aliviar y curar las numerosas dolencias que acompañan y agudizan la fragilidad, sufrimiento y caducidad del hombre.

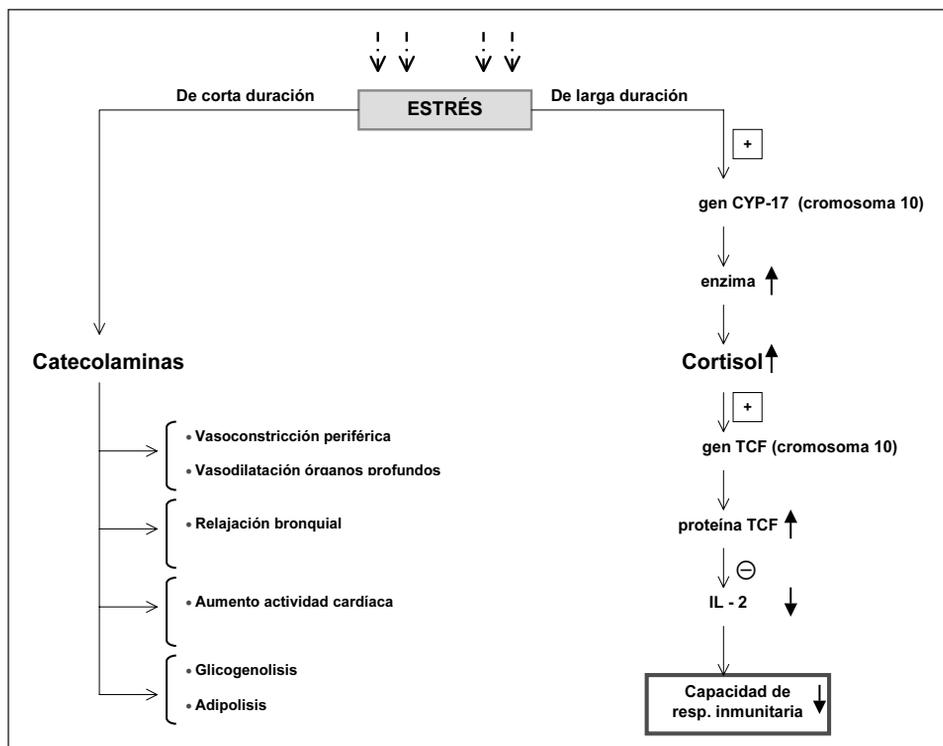


FIGURA 19. Catecolaminas, glucocorticoides y expresión génica en el estrés de corta y de larga duración y la disminución de la capacidad inmunitaria.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

- Bowles D.J. (Ed.).** «Cell Signalling», Essays in Biochemistry 32 (1997)
- Bronowski J.** «The Ascent of Man» BBC Ed., London (1974)
- Cascales M.** «Proteínas del estrés y carabinas moleculares. Proyecciones clínicas y terapéuticas» Discurso Sesión Inaugural del Curso Académico, Real Academia de Farmacia, Madrid, Enero 2002.
- Darkins R.** «El Gen egoísta», Salvat Editores, Barcelona (1993)
- Estrella J.** «Tres Creadores: el Big-Bang, el ADN, la Mente». Cuadernos Universidad de Chile N°6, p.9-24, Editorial Universitaria, Santiago (1986)
- Green D. and Goldberger R.** «Molecular Insights into the Living Process». Academic Press, New York (1967)
- Hardie D.G.** «Biochemical Messengers; Hormones, Neurotransmitters and Growth Factors». Chapman & Hall, London (1991)
- Jacob F.** «La lógica de lo viviente», Ed. Universitaria, Santiago (1973)
- Jacob F.** «El ratón, la mosca y el hombre» Crítica - Grijalbo Mondadori, Barcelona (1998)
- Jacob F.** «El juego de lo posible», Grijalbo S.A., Madrid (1982)
- Lehninger A.L., Nelson D.L. & Cox M.M.** «Principles of Biochemistry», 2<sup>nd</sup>. Ed., Worth Publishers, N. York (1993)
- Monod J.** «El Azar y la Necesidad» Ediciones Orbis, S.A., Bs. Aires (1985)
- Morange M.** «A successful form of reductionism: a historical perspective», The Biochemist 23 (6) 37-39 (2001)
- Ridley M.** «Genoma», Taurus, Madrid (2001)
- Sapag - Hagar M.** «Ciencia, Evolución y Ética: de la herencia biológica a la herencia cultural» An. Acad. Estudios A. Leng 9, 37-41 (1991)
- Sapag - Hagar M.** «Universales Moleculares de Regulación e Integración Bioquímica en el Hombre». Apuntes Curso Química Fisiológica y Patológica - 1, Universidad de Chile (2002)
- Sapag - Hagar M.** «Evolución y Universalidad Bioquímico-molecular» Ibid (2002)
- Sapag - Hagar M.** «Importancia de la Biorregulación Celular en Patología Humana»; Cuadernos Universidad de Chile N°4 p.15-52 (1985)
- Sapag - Hagar M.** «Tiempo y Espacio en Bioquímica y Medicina», Anales Real Acad. Doctores (Madrid) 4, 99-113 (2000)
- Schrödinger E.** «¿Qué es la vida?, Ed. Orbis S.A., Madrid (1985)
- Schrödinger E.** «Ciencia y Humanismo», Tusquets Editores, Barcelona (1985)
- Silver B.L.** «The Ascent of Science», Oxford Univ. Press, N.Y. (1998)
- Wells L., Vosseller K. and Hart G.** «Glycosylation of Nucleocytoplasmic Proteins: Signal Transduction and O-Glc Nac». Science 291, 2376-8 (2001)