

ALGUNOS PEPTIDOS DE IMPORTANCIA BIOLOGICA

DR. ROBERTO LLAMAS

LA combinación de dos o de un número relativamente corto de aminoácidos forma un péptido. Si el número de aminoácidos es grande se integra la molécula proteínica; por tal razón la diferencia entre ambos tipos de sustancias es fundamentalmente su tamaño molecular. En forma arbitraria se acepta que si el peso molecular es inferior a 10 000 se trata de un péptido y si es superior a esta cifra es una proteína. Otra diferencia importante es que, por lo común, el péptido está integrado por menos aminoácidos, o sea que en su estructura no intervienen todos los conocidos, presentes en muchas moléculas proteínicas. Esta menor concurrencia de los varios tipos de aminoácidos y su menor repetición en la molécula, explican el bajo peso molecular de estos compuestos. Aunque tales características no pueden considerarse aplicables a todos los péptidos, ya que por ejemplo el polímero del ácido D-glutámico extraído del *Bacillus anthracis* es un péptido, a pesar de su elevado peso molecular de 50 000, por el hecho de estar integrado exclusivamente por un solo ácido aminado.

Los péptidos no son desnaturalizados como las proteínas bajo la acción de diversos agentes físicos o químicos. Son solubles en agua, lo que explica su actividad biológica y se comportan como sustancias difusibles capaces de atravesar la membrana celular y en general las membranas semipermeables como el celofán.

Si se recuerdan los grupos funcionales comunes a todos los aminoácidos, o sean el α -amino que actúa como base y el α -carboxilo de naturales ácidos, es fácil comprender que el dipéptido se integrará mediante la unión del grupo amínico de uno con el carboxilo del otro y con eliminación de una molécula de agua. Estas uniones, llamadas precisamente peptídicas o carboamínicas, se encuentran en los péptidos e incluso en proteínas de gran magnitud molecular. La unión peptídica fué señalada desde 1902 por Fisher y por Hofmeister; sin embargo, los aminoácidos pueden unirse en otras formas como la unión del grupo sulfhidrilo en la cisteína con el radical carboxilo de otro aminoácido, o como las uniones entre grupos carboxilo de diversos aminoácidos y el hidroxilo de la serina y de la treonina. Por lo tanto, independientemente del tipo de unión, el péptido resulta de la unión de dos o más aminoácidos con las características ya señaladas.

PÉPTIDOS NATURALES

Tanto en los organismos vegetales como en los animales se integran péptidos de gran importancia fisiológica cuyo conocimiento es cada vez más completo. Según Bricas y Fromageot,¹ pueden dividirse en dos grandes categorías: a la primera pertenecen aquellos péptidos que se distribuyen ampliamente en todas las células sin importar su estirpe, procedencia, ni función y señalan como ejemplo al glutatión. A la segunda categoría pertenecen aquellos péptidos existentes o sintetizados tan sólo por determinadas especies de organismos o por determinados órganos en el caso de animales superiores. Ejemplos importantes son algunos grupos de antibióticos sintetizados por microorganismos la *phalloidina* del hongo *Amanita phalloides*, o bien el glucagón pancreático y la hormona melanófora de la hipófisis. Ejemplos de particular importancia son la vasopresina y la oxitocina y además la hipertensina cuya importancia es bien conocida.

GLUTATION

Es el tripéptido L-glutamil-L-cisteinil-glicina. Parece encontrarse solamente en los líquidos intracelulares y su principal función radica en ser un portador de grupos -SH que activa a las enzimas con agrupamiento sulfhidrilo; efectivamente, su bajo potencial de oxi-reducción, que parece excluirlo del grupo de sistemas de oxi-reducción, explica este efecto protector, que al decir de Guzmán Barrón es doble, ya que protege a los grupos -SH de la oxidación y a los tejidos del efecto tóxico de los metales pesados. Leech y Bailey han demostrado que la inyección simultánea de glutatión

reducido y de aloxana en cantidad diabetogénica protege al conejo, tal vez por transformación de la aloxana en ácido dialúrico, inactivo sobre los islotes de Langerhans. Por otra parte, el papel de los grupos -SH en la diabetes parece bien establecido.

La protección contra las radiaciones ionizantes, que actúan mediante oxidación de los grupos sulfhidrilo de diversas enzimas, es otro efecto importante señalado por Guzmán Barrón.

ANTIBIÓTICOS

Como ejemplos de péptidos con actividad antibiótica mencionaremos a la bacitracina A y a la tirocidina A. La primera es un péptido cuya estructura, según Hausmann y col.⁴ es la siguiente:

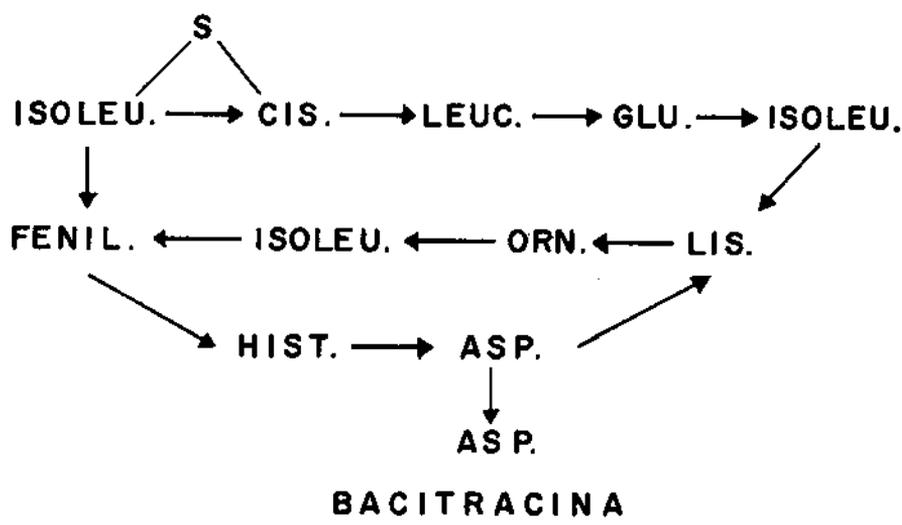


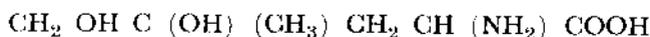
Figura 1

La tirocidina tiene estructura aún más sencilla y su secuencia de aminoácidos, según Poladini y Craig es la que sigue:

Ciclo (L. ORN. → L. LEU. D. FENIL. L. PROL. I. FENIL. D. FENIL. L. ASP. L. GLUT. L. TIR. L. VAL).

PHALLOIDINA

Este péptido tiene dos peculiaridades muy significativas: la primera es el hallazgo en él de un nuevo aminoácido, la δ oxi-leucenina, cuya fórmula, establecida por Wieland y Schön es la siguiente:



La segunda peculiaridad es la existencia de uniones entre aminoácidos no encontrados en proteínas, o sea la unión del grupo indol del triptofano con el sulfhidrilo de la cisteína. Según Meloun y Sörn, la estructura de este péptido es la siguiente:

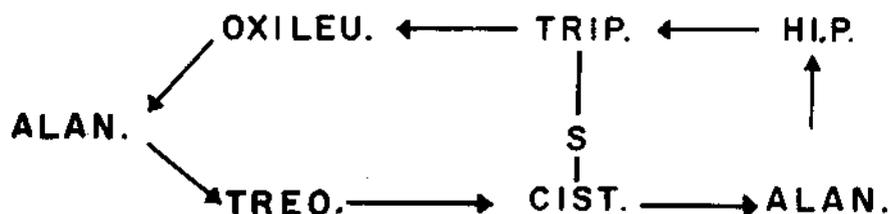
PHALLOIDINA

Figura 2

GLUCAGON Y HORMONA MELANÓFORA

El Glucagon, cuya actividad es bien conocida, ha sido obtenido en forma cristalina por Sinn y Beherens; es un péptido de peso molecular cercano a los 4 200.

Péptidos de gran actividad estimulante sobre los melanocitos han sido aislados de la pituitaria por Porath y col.

HIPERTENSINA

La corteza renal, mediante la acción de diversos estímulos, libera renina; esta substancia, de naturaleza proteínica y de actividad enzimática, actúa sobre el hipertensinógeno existente en el plasma y lo transforma en hipertensina o angiotonina. La hipertensina es un péptido de peso molecular de 2 700 y es desintegrado fácilmente por diversas enzimas, entre ellas,

y en condiciones naturales, por la hipertensinasa del plasma y por la hipertensinasa de los glóbulos rojos.

PITRESINA Y OXITOCINA

Estas hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis, cuya actividad biológica es bien conocida, se han obtenido al estado puro debido a las investigaciones efectuadas en la Universidad de Cornell por Du Vigneaud y col. entre los años de 1949 a 1953. Son polipéptidos cíclicos que se han obtenido en forma de flavianatos cristalinos. Su peso molecular es de 1 000 aproximadamente y cada uno de ellos consta tan sólo de ocho aminoácidos, seis de los cuales: tirosina, prolina, ácido aspártico, ácido glutámico, cistina y glicina, son comunes a ambos. La oxitocina está integrada, además, por leucina e isoleucina y la pitresina por arginina y fenilalanina.

PÉPTIDOS OBTENIDOS POR SÍNTESIS

El primer péptido obtenido por síntesis ha sido la oxitocina, por el mismo grupo de investigadores encabezados por Du Vigneaud; la comparación entre el péptido natural y el sintético revela que ambos tienen la misma composición en aminoácidos, el mismo peso molecular y son también semejantes el comportamiento electroforético y la actividad fisiológica.

Los investigadores mencionados lograron, poco después, la síntesis de la vasopresina.

PÉPTIDOS OBTENIDOS POR HIDROLISIS PARCIAL DE LAS PROTEÍNAS

Wooley aisló la estreptogenina, que puede considerarse como un péptido que ocupa situación intermedia entre los péptidos naturales y los obtenidos por hidrólisis parcial de las proteínas.

De las proteínas estudiadas las de mayor rendimiento en estreptogenina son la insulina cristalina, el tripsinógeno cristalino, la quimotripsina cristalizada y la tripsina cristalina. La importancia de estos péptidos es la de que son estimulantes del desarrollo de diversos microorganismos como el *Lactobacillus casei* o el estreptococo hemolítico. El notable contenido de la insulina en estreptogenina tal vez tenga importancia para explicar las características anabólicas de esta hormona. El peso molecular de la estreptogenina es de 300 a 500 y Wooley ha obtenido dos activos a partir de la insulina, con estructura seril-histidil-leucil-valil-ácido glutámico y seril-histidil-leucil-valil-glutamil-alanil-leucina respectivamente.

CORTICOTROFINA

Un procedimiento que comprende fraccionamiento con dioxana, electroforesis sobre almidón, cromatografía en columna de resina y distribución "contra corriente", ha permitido a Li y Col. obtener, de pituitaria de buey, un péptido que posee actividad corticotrófica equivalente a 150 unidades internacionales por miligramo y que han denominado como corticotrofina alfa. Levy, Geschwind y Li señalan que dicha corticotrofina está compuesta por 39 aminoácidos y por dos moléculas de amoniaco, con peso molecular de 4541. Lesch y col. han encontrado también fracciones peptídicas con peso molecular entre 2 500 a 10 000, cuya actividad es de 100 a 150 veces mayor que la de la proteína original.

Debe señalarse que desde 1943 Li y col. lograron degradar a la corticotrofina en su forma de proteína original, mediante hidrólisis con pepsina o ácido clorhídrico). 1 N; esta hidrólisis parcial les permitió obtener un péptido más activo que la proteína misma y con peso molecular de 2 000.

Con respecto al mecanismo de acción de la corticotrofina, queremos señalar los trabajos efectuados por Haynes y Berthet;¹⁷ según estos investigadores, la corticotrofina tiene acción sobre la síntesis más que sobre la liberación de la hormonas cortirrenales y el mecanismo, esquemáticamente expresado sería el siguiente: la HACT activa a la fosforilasa, lo que favorece la formación de glucosa-1-fosfato y posteriormente de glucosa-6-fosfato, esta substancia es metabolizada por deshidrogenación y en este proceso se forma trifosfopiridin-nucleótido reducido, substancia a la cual los autores mencionados consideran como la directamente responsable del efecto estimulante sobre la síntesis de las hormonas corticales.

INSULINA

El peso molecular de esta hormona fué fijado entre 36 y 48,000. Posteriormente se le señaló el de 12,000 y se dedujo que el primero de esos pesos era debido a la polimerización de dos, tres o cuatro unidades con peso de 12 000. En la actualidad se acepta que el peso de estas unidades, factibles de polimerización, es tan sólo de 6 000; esta circunstancia hace que se le pueda, en cierto sentido, considerar como péptido. Los estudios de Sanger y Col¹⁸ han establecido la composición en aminoácidos de la insulina y es característica la ausencia de triptófano y de metionina y su riqueza en leucina y en ácido glutámico. La abundancia de azufre se debe a la cistina y se considera que la insulina pertenece al grupo de las proteí-

nas simples, debido a que por hidrólisis deja en libertad solamente aminoácidos.

Los trabajos de Sanger, por otra parte, han permitido aclarar la secuencia de los aminoácidos integrantes de la hormona y establecer su fórmula casi completamente. Este tipo de investigaciones es de importancia extraordinaria no sólo por los conocimientos meramente estructurales, sino porque dicho conocimiento facilita el estudio e interpretación de los mecanismos de acción de las sustancias y puede permitir, en el futuro, la síntesis de las mismas.

REFERENCIAS

- Bricas, E. y Fromageot, C. L.* "Advances in Protein Chemistry". Vol. 8, p. 4. Academic Press.
- Guzmán Barrón, E. S.* "Advances in Enzymology. Vol. 11, p. 201. Interscience, 1951.
- Leech, R. S. y Bailey, C. C. J.* Biol. Chem. Vol. 127, p. 525, 1945.
- Hausmann, W., Weisiger, J. R. y Craig, Y. C. J.* Am. Chem. Soc. Vol. 77, p. 731, 1955.
- Paladini, A. y Craig, L. C. J.* Am. Chem. Soc. Vol. 76, p. 688, 1954.
- Wieland, T. y Schon, W.* Ann. Chem. Justus. Liebigs. Vol. 593, p. 157, 1955. (Cit. Fraenkel Conrat Annual Review of Biochemistry. Vol. 25, p. 291, 1956).
- Meloun, B. y Sorm, F.* Chem. Listy. Vol. 48, p. 1663, 1954. (Cit. Frankel Conrat. Annual Review of Biochemistry. Vol. 25, p. 291, 1956).
- Sinn, I. y Behrens, O. K. J.* Biol. Chem. Vol. 214, p. 619, 1957.
- Porath, J., Roos, P., Landgrebe, F. W. y Mitchell, G. M.* Biochem. et Biophys. Acta. Vol. 17, p. 598, 1955.
- DuVigneaud, V.* N. Y. Acad. of Med. 1954.
- Wooley, D. W. J.* Biol. Chem. Vol. 171, p. 443, 1947.
- Merrifield, R. B. y Wooley, D. W.* Studies from the the Rockefeller Institute for Medical Research. Vol. 152, p. 293, 1956.
- Li, C. H., Geschwind, I. I., Dixon, J. S., Levy, A. L. y Harris, J. L. J.* Biol. Chem. Vol. 213, p 171. 1955.

- Levy, A. I., Geschwind, I. I. y Li, C. H.* J. Biol. Chem. Vol. 213, p. 187, 1955.
- Lesch, J. B., Fisher, J. D., Bonding, I. M., Koosis, J. J., Walaszek, I. J., White, W. F. y Hays, E. E.* Science Vol. 112, p. 43, 1950.
- Li, C. H., Evans, H. M. y Simpson, H. M.* J. Biol. Chem. Vol. 149, p. 413, 1943.
- Haynes, R. C., y Berthet, L. J.* Biol. Chem. Vol. 225. p. 115, 1957.
- Sanger, R., Thompson, E. O. P. y Kitai, R.* Biochem. J. Vol. 59. p. 509, 1955.
- Ryle, A. P. y Sanger, F.* Biochem. J. Vol. 60, p. 535, 1955.