

EDITORIAL

LAS ISOENZIMAS.

NUEVAS ENTIDADES DE IMPORTANCIA MEDICA

EN EL AÑO DE 1950, Meister observó, mediante procedimientos electroforéticos, en la deshidrogenasa láctica del corazón del buey, la existencia de un componente que se moviliza con rapidez al que designó con la letra "A" y al cual atribuyó la actividad enzimática. Observó, además, la presencia de una segunda fracción, mucho menos móvil y que representaba aproximadamente el 15% del total. Esta segunda fracción proteínica fue estudiada posteriormente por Neilans, quien la designó como componente "C" y demostró que también posee actividad enzimática. Quedó así establecido un hecho nuevo en el campo de la bioquímica, o sea el de la heterogeneidad enzimática, es decir, la existencia de proteínas con diferente comportamiento electroforético, lo que señala diferencias estructurales, pero que conservan, cada una de ellas, la propiedad de actuar sobre el mismo sustrato, o sea que manifiestan iguales funciones catalíticas.

Diversos autores, Vesell entre otros, han estudiado la heterogeneidad de la deshidrogenasa láctica de diversos tejidos humanos, y han señalado la existencia de cinco componentes en cada uno de los tejidos examinados: hígado, músculo estriado, corazón, riñón, pulmón, páncreas y leucocitos.

El concepto de isoenzima o de isozima fue pronto introducido por Markert y Möller, quienes definieron a estos compuestos como formas moleculares diferentes de una misma enzima.

El número de isoenzimas ha ido aumentando a medida que se las estudia. Además de la deshidrogenasa láctica, existen isoenzimas de la málica y de otras. Se han descrito formas múltiples de la exoquinasa de la levadura, de peroxidasa del maíz, del citocromo "C", de esterases, de transaminasas, de fosfatasa, de amilasas, de ribonucleasas y de otras más. En realidad esta heterogeneidad es un fenómeno común que se manifiesta tanto en organismos animales como vegetales, multicelulares o unicelulares y que se observa en enzimas con funciones diversas o hasta antagónicas, como las oxidadas y deshidrogenasas por una parte o como las hidrolasas y las deshidrasas por la otra.

Cuando se señaló la existencia de estas distintas formas, pero cada una de ellas en diferentes organismos, el hallazgo no despertó interés; pero cuando estas diversas proteínas con la misma actividad específica, se demostraron en un mismo organismo y aun en un mismo tejido, la importancia del fenómeno empezó a justipreciarse ampliamente, por las implicaciones biológicas que pueden tener en los campos de la ontogenia y de la filogenia, en las interpretaciones evolucionista y genética del fenómeno, además de las aplicaciones posibles al diagnóstico de diversos padecimientos. ¿Son las isozimas entidades reales, formas distintas de proteínas nativas, o son artefactos producidos por las manipulaciones de laboratorio sobre complejos lábiles fácilmente alterables? La constancia de las proporciones de cada una de las formas de una enzima dada en los órganos de origen, apoya su existencia real. Sus diferencias en solubilidad y la respuesta distinta de cada una de dichas formas frente a los análogos de las coenzimas, son otros tantos argumentos a favor, y finalmente la especificidad serológica también apoya su existencia natural. Además, esta diversidad de estructuras con funciones idénticas, se observa también en otras moléculas proteínicas de funciones altamente específicas como son las hormonas: hay diferencias estructurales y de especie en la hormona adreno-corticotrófica, las hay en la hormona estimulante de los melanocitos, en la vasopresina y en la insulina.

Las modificaciones estructurales capaces de cambiar el comportamiento físico-químico e inmunológico en las formas, pero que no les impiden conservar su actividad catalítica específica sobre un determinado sustrato, hace pensar que los cambios de estructura sean, tal vez, de poca magnitud, aunque en realidad desconocemos si estas diferencias radican en las estructuras primarias, secundaria o terciaria de la molécula. Estos cambios probablemente estén limitados a una cadena peptídica o a dos aminoácidos o solamente a uno, como acontece en las diversas hemoglobinas humanas estudiadas por Hunt e Ingram.

Los organismos vivos, por lo tanto, pueden integrar al parecer con gran facilidad, nuevas moléculas funcionales, lo que abre ancha puerta para un proceso evolutivo continuado. ¿Cada una de estas formas se ha integrado individualmente o derivan todas ellas de una forma primaria fundamental?, es decir, son enzimas separadas o variantes de una misma enzima? Es verdad no estamos aún capaci-

tados para responder satisfactoriamente a estas interrogaciones y podemos aceptar que cada una de estas formas posee un gene determinante, o bien que un solo gene regula la formación de todo un grupo de isoenzimas, a través de su influencia sobre una sola molécula proteínica, la cual, posteriormente, se modificará por influencias distintas a las genéticas y por mecanismos probablemente citoplásmicos, lo que permitirá polimerizaciones o cambios estructurales, como ha sido, al parecer, demostrado por Allen, al estudiar la regulación genética de las esterasas.

Pero la constancia de las formas de una misma enzima en las especies, nos hace pensar en dependencias genéticas más directas, o sea que nos obliga a aceptar la fórmula, al parecer simplista, de que un gene es una enzima o en nuestro caso y dicho más exactamente, una isoenzima. Esta fórmula nos permite entender, por ejemplo, por qué el patrón característico de las isozimas en los tejidos adultos es la resultante en cambios que se iniciaron desde las primeras etapas del desarrollo embrionario. Así consideradas, la estructura primaria de estas formas se relaciona con la estructura primaria de las moléculas correspondientes de los ácidos ribonucleico y desoxi-ribonucleico. Llamamos estructura primaria a la secuencia lineal de los aminoácidos de las isozimas y a la secuencia lineal de los nucleótidos de los ácidos nucleicos, entre las cuales se establecen relaciones claramente definidas.

Ha llamado la atención el hecho de que frente a esta multiplicidad de formas de una misma enzima, y que difieren en las especies, órganos y tejidos y fases del desarrollo, las vías metabólicas se conserven sin cambios apreciables en las diversas etapas de la evolución de los seres vivos. En realidad el número de proteínas existentes en los organismos, que es extraordinariamente grande, como puede demostrarse estudiando las finas diferencias inmunológicas, es muy superior al que es necesario para los procesos vitales, siempre que los consideremos en su situación presente de transitoria fijeza, pero han de existir modificaciones sutiles en dichas vías metabólicas, como respuestas a modificaciones del medio, que hagan necesaria la intervención de las isozimas, cuya aparición debe ser un proceso relativamente sencillo, de mínimas reestructuraciones moleculares.

Independientemente de la trascendencia biológica del fenómeno, el estudio de las isozimas tiene interés práctico. A este respecto las más estudiadas han sido las isozimas de la deshidrogenasa láctica. El hecho interesante de que se hayan encontrado cinco componentes y de que en cada tejido estén presentes todas pero con actividad relativa diferente, ha permitido evaluar dicha actividad no solamente en condiciones normales, sino en situaciones de enfermedad de cada uno de estos órganos. En la pancreatitis aguda, por ejemplo, la fracción llamada 3 por Vesell, estudiada en el plasma, se encuentra elevada, o sea precisamente la que predomina en ese órgano. En la hepatitis aparece una fracción activa que tiene la misma movilidad que la encontrada en el hígado.

La separación de estas formas de deshidrogenasa láctica tiene, al decir de Wroblewski y Gregory, valor en el diagnóstico de padecimientos del miocardio, del músculo esquelético, del hígado, del riñón, del tiroides, y del páncreas.

Es probable que en el futuro otras isozimas, como las amilasas, las transaminasas y las fosfatasas, se conviertan también en útiles armas para el clínico.

DR. ROBERTO LLAMAS