

nen enzimas microsómicas. La fracción microsómica del hígado consiste en componentes subcelulares derivados del retículo endoplasma, una red de túbulos, que se extiende en casi todas las regiones del citoplasma.

El retículo comprende dos componentes principales; una superficie de forma rugosa consistente en túbulos de naturaleza lipoidea, tachonados de pequeñas partículas llamadas ribosomas. Bajo homogeneización, la red de túbulos se rompe y forma pequeñas vesículas, de las cuales se pueden aislar los microsomas "rugosos" y los "lisos".

Aunque los ribosomas juegan un papel esencial en la síntesis de las proteí-

nas, se dice que estas partículas no son importantes en el metabolismo de los fármacos. El tratamiento de los microsomas hepáticos con ribonucleasa que destruye la actividad de los ribosomas de sintetizar proteínas, no altera la actividad de las enzimas microsómicas de catalizar la oxidación de los fármacos. En contraste, el tratamiento con ácido desoxicólico que solubiliza las membranas lipoideas, destruye la actividad de las enzimas para metabolizar a los fármacos. De acuerdo con estos hallazgos Fouts separa los microsomas "lisos" de los "rugosos" y observa que el sistema farmacoenzimático está asociado principalmente con los microsomas lisos.

II

GENESIS Y REGULACION DE LAS ENZIMAS¹

DR. GUILLERMO SOBERÓN²

CONOCEMOS CON el nombre de metabolismo intermedio el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en el interior de un sistema biológico por medio de las cuales, sustancias que provienen del exterior (productos de ingestión) se transforman en otras que son regresadas nuevamente al me-

dio ambiente (productos de excreción). A consecuencia de estas transformaciones se forman metabolitos que son utilizados por el sistema para construir material que le es propio el que, a su vez, al ser degradado, llega también a transformarse en productos de excreción. Muchas de las reacciones mencionadas son de naturaleza oxidativa y por mediación de ellas, la energía contenida en los enlaces químicos se libera y se disipa parcialmente en forma de calor; sin embargo; una fracción importante

¹ Presentado en el simposio sobre "Biología y patología de las enzimas", durante la sesión ordinaria del 12 de junio de 1968.

² Académico numerario. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

se capta en el proceso llamado fosforilación oxidativa y se utiliza para la síntesis de moléculas de trifosfato de adenosina, las que constituyen, de esta manera, una batería energética, ya que ceden la energía almacenada cuando se requiere en procesos endergónicos, como son las reacciones biosintéticas, la contracción muscular, la absorción de iones contra un gradiente de concentración, la emisión de luz, etc. Las reacciones que integran el metabolismo intermedio se llevan a cabo porque son catalizadas por enzimas.

Los sistemas biológicos funcionan con un alto grado de organización. La célula dista mucho de ser un recipiente en donde se vierten enzimas y metabolitos, pues sus constituyentes se organizan para formar estructuras subcelulares, ciclos metabólicos, sistemas multienzimáticos y los metabolitos que contienen se distribuyen en compartimentos específicos. La existencia de enzimas específicas indica que el sistema biológico contiene en su genoma la información responsable de su síntesis; sin embargo, ello no significa que la reacción que es catalizada por determinada enzima necesariamente se lleva a cabo, ni tampoco la velocidad con la que tiene lugar, ya que ello depende de la actividad de dicha enzima y de la magnitud de su síntesis. De aquí se infieren los dos grandes mecanismos para la regulación de las vías metabólicas: el control de la actividad enzimática y el control de la síntesis de las enzimas.

Sobre la superficie de las enzimas hay un sitio específico donde se une la molécula del sustrato; una vez que esto

sucede entran en juego interacciones entre grupos funcionales de la enzima y del sustrato que propician la transformación de éste en el producto de la reacción. El sitio activo tiene una configuración especial que resulta de la forma geométrica de la proteína o sea su estructura terciaria. Por lo tanto, cuando se altera la arquitectura de la molécula proteica, ésta puede perder su actividad y en tal caso se produce la desnaturalización de la enzima. No obstante, recientemente hemos aprendido que la estructura terciaria de las proteínas no es rígida, sino que hay cambios en su conformación que resultan de su interacción con moléculas pequeñas que se aplican sobre su superficie. Esta puede ser la misma molécula del sustrato y así, se ha visto que hay un grado de adaptación de la misma proteína a la molécula que va a transformar. La enzima, por lo demás, también puede establecer relaciones con otras moléculas en lugares diferentes del sitio activo. En muchas ocasiones sucede que en la primera enzima de una vía multienzimática modifica su forma cuando se acopla con el producto final de dicha vía. A consecuencia de este cambio de forma, el sitio activo se modifica y entonces el sustrato ya no puede ser transformado en el producto correspondiente. Un aumento en la concentración del producto final de la vía multienzimática ocasiona una pérdida de la actividad de la primera enzima y así la vía deja de ser expedita hasta que la concentración del producto final disminuye por ser derivado hacia otros caminos. Cuando esto acontece,

la enzima se disocia del metabolito que indujo un cambio en su arquitectura y restablece la forma apropiada para participar en la reacción que cataliza. Este fenómeno se conoce con el nombre de alosterismo; las enzimas que tienen esta propiedad son llamadas enzimas alostéricas y están formadas de subunidades, las moléculas pequeñas que inducen los cambios mencionados se conocen con el nombre de inhibidores alostéricos, el sitio de la superficie de la enzima en el cual se apoya el inhibidor alostérico se llama sitio alostérico. Representa este mecanismo un sistema de control rápido y eficiente.

Estos cambios de plasticidad explican la interacción que las proteínas establecen no solamente con moléculas pequeñas, sino con macromoléculas para formar estructuras. Más aún, las actividades enzimáticas que forman un sistema multienzimático deben estar integradas físicamente, pues de esta manera pueden manejar eficientemente los metabolitos que discurren por las vías. Tal es el caso descrito para la biosíntesis de los ácidos grasos y para la descarboxilación oxidativa de algunos cetoácidos; los agregados de proteínas que integran tales vías han sido inclusive observados mediante la microscopía electrónica.

Para entender los mecanismos que regulan la síntesis de las proteínas hay que referirse al llamado dogma central de la biología que dice que la información genética contenida en las moléculas del ácido desoxirribonucleico se transcribe para la síntesis de ácido ribonucleico y se traduce de éste para la

ordenación de los aminoácidos en una cadena peptídica. Se establecen así dos niveles distintos, la transcripción de la información genética y la traducción de la información genética. En el primero la ordenación de las bases nitrogenadas del ácido desoxirribonucleico condiciona la ordenación de las bases nitrogenadas del ácido ribonucleico; en el segundo la ordenación de las bases de este último determina la ordenación de los aminoácidos en la cadena peptídica.

Durante la transcripción de la información genética los precursores del ácido ribonucleico o sean los trinucleótidos fosfatados de adenosina, guanosina, uridina y citidina se unen entre sí, en la forma que lo determina el ácido desoxirribonucleico para la síntesis de los tres ácidos ribonucleicos conocidos, el de transferencia, el mensajero y el ribosomal. El ácido ribonucleico de transferencia es el que se une con aminoácidos específicos y les lleva hasta los sitios de la síntesis de las proteínas, el ácido ribonucleico mensajero es el que condiciona directamente la ordenación de los ácidos ribonucleicos de transferencia portadores de aminoácidos específicos y el ácido ribonucleico ribosomal es el que se une con proteínas para formar los ribosomas que son las partículas sobre los que se aplica el mensajero.

El control al nivel de la transcripción se establece porque las proteínas, productos de ciertos genes llamados reguladores, al interactuarse con determinados metabolitos permiten o impiden que se copien partes específicas del

genoma en donde estan los genes estructurales correspondientes a una vía multienzimática. De esta manera se sintetizan o dejan de sintetizarse las moléculas de ácido ribonucleico mensajero que llegan hasta los sitios de síntesis de las proteínas. Si la transcripción del genoma es posible se produce la inducción enzimática, más si se impide su copia el fenómeno se conoce con el nombre de represión enzimática; los metabolitos que participan en el primer proceso se conocen con el nombre de agentes inductores y los que participan en la represión se conocen con el nombre de agentes represores.

Hay también un control eficiente de la síntesis de proteínas al nivel de la traducción de la información genética. En efecto, mediante el uso de agentes como la actinomicina que impide la transcripción de la información genética ha sido posible establecer que, en forma paradójica, algunas enzimas se

producen en mayor cantidad lo cual se ha explicado por la falta de síntesis de otros inhibidores de la traducción que también son proteínas.

Hay que dejar claramente establecido que si bien los fenómenos de inducción y represión enzimática, actúan en forma negativa, es decir, impidiendo o permitiendo la transcripción de la información, se ha demostrado recientemente que hay casos en los cuales el control de la transcripción puede hacerse por estímulos positivos que actúan como activadores.

Asimismo en animales superiores se ha visto que un control eficiente de la actividad enzimática se establece mediante la estabilización de ciertas proteínas al unirse con cofactores y también modificando el catabolismo de las mismas, es decir, alterando la velocidad con la que se destruyen y por lo tanto modificando su vida media.

III

EL MECANISMO DE LA ACCION ENZIMATICA¹

DRES. JOSÉ LAGUNA² Y JESÚS GUZMÁN-GARCÍA²

A LA FECHA se reconoce que la acción de una enzima depende en rigor, del arreglo o disposición en el espacio,

¹ Presentado en el simposio sobre "Biología y patología de las enzimas", durante la sesión ordinaria del 12 de junio de 1968.

² Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

de los aminoácidos que la componen; no todos los aminoácidos, por supuesto, intervienen en la determinación de la especificidad ni en el acomodo del sustrato o de las sustancias atacables por la enzima, sino sólo aquellos que se disponen en lo que se denomina *centro ac-*