

EVOLUCION Y PROYECCIONES DEL CONOCIMIENTO DE LA BIOSINTESIS DE PROTEINAS

por el DR. JULIO CABELLO

Prof. Extraord. de Bioquímica y Director del Instituto de Química Fisiológica

Se ha elegido como tema de esta serie de conferencias la "Biosíntesis de Proteínas", no sólo por su fundamental importancia como problema central de la Biología, sino también porque nuestro país ha formado en los últimos años un grupo de jóvenes investigadores que trabajan activamente en este campo y que se referirán a sus diversos aspectos con autoridad y experiencia personal.

I El comienzo de la vida en nuestro planeta hace 1.000 millones de años, implica necesariamente la aparición de un sistema capaz de sintetizar proteínas específicas, bajo la dirección de otras moléculas químicas, los ácidos nucleicos, capaces de autorreproducirse, y de recibir y transmitir la información acumulada a través de innumerables ensayos preliminares. Esta conjunción de macromoléculas constituye el requisito mínimo para la existencia del primer sistema biológico capaz de extraer y transformar la energía material y de adaptarse flexiblemente a los cambios del ambiente.

El gran número de especies vivientes es un índice de las múltiples soluciones posibles dentro de tales características. La evolución de las especies se realiza a través de las modificaciones del genotipo por mutación y de las respuestas adaptativas del genotipo configuradas por la selección natural, en todo caso moduladas sobre el patrón genético, que se expresan en la síntesis de proteínas específicas sometidas a la acción de reguladores que actúan sobre la cantidad o la actividad de las enzimas.

El estudio bioquímico de la morfogénesis y la diferenciación de los tejidos embrionarios reposa necesariamente en el análisis de los mecanismos químicos de la síntesis proteica y su determinación genética.

Las diferencias individuales entre ejemplares de la misma especie dependen de las combinaciones genéticas que dan origen a constelaciones enzimáticas particulares. La variación de una sola base en el ácido desoxirribonucleico

del gen determina la incorporación de un aminoácido diferente y la formación de una proteína mutante.

El aparato de la síntesis proteica genéticamente controlado trabaja con una exactitud extraordinaria produciendo moléculas idénticas durante todo su tiempo de vida. Sin embargo esta exactitud no es absoluta. Es concebible que excepcionalmente se produzcan errores tanto en la reproducción del texto del mensaje genético como en la lectura del mensaje por el sistema que transfiere los aminoácidos al sitio de la condensación peptídica. La existencia de isozimas, de proteínas alopticas y la heterogeneidad de los anticuerpos, inducen a suponer que la síntesis proteica está expuesta normalmente a fluctuaciones de exactitud.

En resumen, la síntesis dirigida de proteínas específicas por la célula es el proceso biológico primario que confiere a un sistema organizado las características de un ser vivo. Todos los demás procesos del metabolismo arrancan de la síntesis proteica, cuyos productos, las enzimas, catalizan el desarrollo de las reacciones químicas que producen energía y que sintetizan las estructuras celulares.

II. Después de analizar brevemente las propiedades estructurales de las moléculas de proteínas y de ácidos nucleicos y de las unidades que se asocian en gran número para formar las (aminoácidos y nucleótidos, respectivamente), el conferenciante entró a considerar la evolución que ha tenido, en rasgos generales, el conocimiento de este problema.

III Los primeros estudios sobre el metabolismo nitrogenado y la nutrición de los animales demostraron que la síntesis de proteína depende del valor calórico de la dieta y de la cantidad y calidad del alimento nitrogenado, reflejada esta última en el requerimiento de aminoácidos esenciales.

IV. Posteriormente la utilización de aminoácidos isotópicamente marcados que se introducen en el animal entero, permitió establecer que es-

tos compuestos se incorporan de todas las proteínas del cuerpo y que éstas se encuentran sometidas a una incesante destrucción y resíntesis, cuya velocidad es característica para las distintas proteínas. Este estado dinámico estacionario, resultante del juego de factores cinéticos opuestos, es el más adecuado para mantener la estabilidad de un sistema biológico, y darle la posibilidad de ajustarse finamente a las perturbaciones de medio.

Las técnicas isotópicas mostraron igualmente la incorporación de los aminoácidos marcados en las proteínas cuando se usaron células aisladas, cultivos de tejidos y tejidos embrionarios. Observaciones similares se efectuaron en numerosos microorganismos: bacterias, levaduras y hongos. Estos experimentos evidenciaron que la biosíntesis de proteína requiere la energía generada por la respiración celular almacenada, en parte, por compuestos como el ATP, que la entregan para la activación de los diferentes metabolitos que la célula utiliza.

Sin embargo, los experimentos en sistemas complejos no llegan a penetrar en el mecanismo de la síntesis proteica, descomponiéndola en sus diversas etapas químicas. Esta situación llevó a intensificar el estudio en sistemas simplificados como cortes de tejidos, homogenizados de órganos y, finalmente, las fracciones subcelulares que el bioquímico obtiene por centrifugación diferencial.

V Los trabajos de Siekevitz (1952) y de Zamenick y Keller (1954) mostraron que la sede de la síntesis proteica en la célula está en la fracción microsómica, y, particularmente, en los ribosomas. La incorporación de aminoácidos con estas partículas requiere la presencia de factores contenidos en la fracción soluble del citoplasma y la energía química que suministra el ATP. Hoagland (1955-56) descubrió que antes de ser incorporado a una proteína, cada aminoácido necesita ser activado por una enzima activadora específica, contenido en la fracción soluble, que lo convierte en un amino-acilaldehído. El mismo autor (1957-1958) demostró que este aminoácido activado se une a una molécula, también específica, de ácido ribonucleico soluble, de pequeño peso molecular, contenido en la fracción soluble, que los transfiere al ribosoma, donde se opera la condensación de estas uni-

dades para constituir la molécula de proteína.

VI Queda todavía por aclarar otro aspecto fundamental del problema: la especificidad de la síntesis proteica. ¿Cómo se transcribe al sistema formador de proteínas la información genética que lo obliga a producir moléculas específicas y no cualesquiera de las infinitas combinaciones posibles de 20 aminoácidos?

Numerosos hechos experimentales han puesto en evidencia que el sustrato esencial del material genético es el DNA cromosómico. El procedimiento mediante el cual la información genética se transcribe al citoplasma y se convierte en un producto químico, ha sido aclarado en parte por el concurso de varias líneas de investigación. Entre ellas, tuvieron importancia decisiva la síntesis enzimática de ribonucleótidos sintéticos efectuada en el laboratorio de Ochoa (1955), el descubrimiento de la RNA-polimerasa presente en el núcleo que sintetiza ácido ribonucleico sobre un molde de ácido desoxirribonucleico (Weiss, 1960), y la demostración en las infecciones de *Escherichia coli* por bacteriofagos T2 o T4 de la formación inicial de un ácido ribonucleico fúngico e inestable que posee una estructura de bases complementaria a la del DNA del virus infectante. De aquí surgió la hipótesis de que este RNA sintetizado en el núcleo, es el mensajero de una información genética que transfiere al citoplasma, depositándose sobre un grupo de ribosomas asociados como polisomas. Esta hipótesis fue confirmada al demostrarse que los ribonucleótidos sintéticos obtenidos por Ochoa, pueden servir como mensajeros artificiales determinando en el sistema formador de proteínas, la síntesis de polipéptidos específicos. El estudio de las relaciones entre la composición de polinucleótido sintético y la naturaleza del aminoácido incorporado a las proteínas ribosómicas, abrió el camino para deducir, en gran parte, el código genético universal que emplea la naturaleza. Este código está contenido en 4 letras (bases del ácido desoxirribonucleico y del mensajero) tomadas de 3 en 3 (tripletas).

Finalmente el conferenciante señaló algunos problemas todavía no resueltos que ahora se plantean en un firme terreno experimental, lo que augura una próxima cosecha de resultados trascendentales en este campo esencialmente dinámico de la Bioquímica y de la Genética modernas.