



## Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

### **Proteínas. Organización estructural y enfermedad.**

### **Proteins. Structural organization and disease.**

**Lic. Mayra Madiedo Albolatrach<sup>1</sup>, Est. Heenry Luis Dávila Gómez<sup>2</sup>, Est. Yudeyki Waren Palmero<sup>3</sup>, Est. Yoel Rodríguez Martín<sup>4</sup>**

Licenciada en Bioquímica. Master en Bioquímica. Profesor Auxiliar. Sancti Spiritus. Cuba <sup>1</sup>  
Estudiante de 5<sup>to</sup> año de Medicina <sup>2</sup>  
Estudiante de 1<sup>er</sup> año de Medicina <sup>3</sup>  
Estudiante de 3<sup>er</sup> año de Medicina <sup>4</sup>

## RESUMEN

El tema de las proteínas constituye sin dudas uno de los aspectos más importantes que se abordan en el programa de la Biología Celular y Molecular, sin embargo, es un problema el hecho de la carencia de literatura que enfoca la estructura de las proteínas en relación con su conformación y su función biológica y al mismo tiempo su interrelación con diversas patologías donde se interfiere esta relación. Durante la realización de este trabajo se recoge una amplia información del tema, organizada por capítulos de acuerdo al programa de estudio básico y establecido en forma de un folleto complementario y un soporte informático, que complementado con figuras, esquemas, tablas y videos hacen de esta información una vía más didáctica, viable y amena para la preparación de nuestros estudiantes.

**DeCS:** PROTEINAS, PROGRAMAS DE ESTUDIO

## SUMMARY

The topic of proteins is undoubtedly one of the most important aspects that are approached in the program of Cellular and Molecular Biology. However, it is a problem the fact of the lack of literature that focuses the structure of proteins in connection with their conformation and biological function, and at the same time their interrelation with diverse pathologies where this relationship is interfered. During the realization of this work a wide information of the topic is gathered, organized by chapters according to the basic syllabus and established in form of a complementary pamphlet and a computer support, that supplemented with figures, outlines, charts and videos, make this information a more didactic, viable and interesting way for the preparation of our students.

**MeSH:** PROTEINS. PROGRAMS STUDY

## INTRODUCCIÓN

El estudio de las proteínas se ha convertido en una temática de obligada consulta cuando de enfermedades se trata. Se conocen innumerables patologías donde está involucrada la estructura

de una proteína y la complejidad de entender el fenómeno está dada en una ley biológica que abarca la relación composición – conformación – función biológica.

Este contenido se imparte en la disciplina Bioquímica tanto en estudiantes de Medicina, Licenciatura en Enfermería y Estomatología y aunque se establezca un vínculo básico – clínico es complejo para el estudiante comprender el mismo pues en ocasiones, independientemente de los esfuerzos y la motivación que logre darle el profesor a la clase, resulta algo empírico el hablar de este tema, cosa que como es sabido se hace un poco incompatible si de conocimientos se trata en las Ciencias Médicas.

Cada año surgen en el mundo nuevos adelantos y descubrimientos en el campo de la Biología Celular y Molecular en relación al tema de las proteínas, más aun así, desde la bibliografía básica hasta la más profunda y actualizada, nuestros estudiantes carecen de esta información que tan importante resulta para él pues no existe referencia de algún trabajo que recoja tal información con este enfoque, sin tener en cuenta lo engorroso que resulta en ocasiones acceder a la bibliografía antes mencionada. Además se debe tener en cuenta que vivimos en una sociedad donde el desarrollo computarizado abarca todas las esferas de la vida de una manera casi explosiva y aun cuando seamos un país en vías de desarrollo, debemos formar nuestros futuros profesionales bajo los abatares del desarrollo tecnológico.

El hecho de que los estudiantes puedan vincular sus asignaturas básicas con técnicas computarizadas permitirá formar profesionales con una mejor preparación docente, haciendo está más profunda, didáctica y actualizada. Por todo lo anteriormente expresado, el objetivo ha sido crear un trabajo que enfoque la relación estructura – conformación – función biológica de las proteínas, de una forma amena y didáctica, vinculado al uso de la informática.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se revisó un número considerable de textos y otros medios, para obtener una información lo más completa y actualizada posible, utilizando para ello la literatura básica, libros de consulta, red INFOMED de Cuba y la enciclopedia mundial “Encarta” en su edición en español del año 1999.

Una vez recopilada la información se creó un folleto que bajo el nombre: “Proteínas. Organización Estructural y Enfermedad” reúne todos estos aspectos de una forma organizada, lógica y siguiendo los parámetros establecidos en los programas de estudio en cuanto a Composición – Conformación – Función biológica.

## **RESULTADOS**

Estudiar la estructura de las proteínas requiere de la disposición que tengamos para utilizar la imaginación e interpretar el significado de esta palabra (del griego proteios), que quiere decir primero o primordial. Si afirmamos que son esenciales para la vida pues comprenderemos mejor su presencia en todas las células y si particularizamos en el humano las encontraremos formando parte importante de la piel, nervios, músculos, sangre y otras que funcionan como enzima, anticuerpos y algunas hormonas.

Son macromoléculas que presentan elevado peso molecular, carácter polimérico y carácter informacional, están genéticamente determinadas y poseen un elevado nivel de organización estructural, adoptando un sin número de disposiciones en el espacio, presentándose totalmente extendidas, torcidas o plegadas debido a que algunos enlaces que participan poseen cierto grado de libertad rotacional y posibles interacciones que se establecen entre grupos químicos funcionales le aportan estabilidad<sup>1</sup>.

Una proteína está formada por pequeños bloques precursores, los aminoácidos, que se unen entre sí a través de un enlace covalente fuerte, el enlace peptídico. Según se muestra en la figura 1 en la formación de este enlace se comprometen por compartimiento electrónico el grupo a amino de un aminoácido con el grupo a carboxilo de otro aminoácido, dando paso a la unión sucesiva de muchos aminoácidos a la estructura lineal y alargada de los pépticos y proteínas, que también recibe el nombre de cadena polipeptídica.

CUADRO 1

Tipo	Subunidades	Características estructurales	Propiedades
I	-1 (I)	Híbrido de 2 tipos de cadenas; bajo en OH-lisina (15%); bajo en glúcidos; fibras gruesas	Tendón, dentina, fascia y ligamentos.
II	-1 (II)	Hidroxilación intermedia de lisina (50%); todas las OH-lisinas glicosiladas; fibras más finas que el tipo I	Núcleo pulposo, cartilago y cuerpo vítreo
IV	-1 (IV) -2 (IV)	Alto en 3-OH prolina (1%); la mayoría de las OH-lisinas hidroxiladas; contiene cisteína; todas las OH-lisinas glicosiladas; baja en alanina; el contenido glucídico no se limita a glucosa y galactosa.	Membranas basales, glomérulos, cápsulas del cristalino, riñones

Por la diversidad estructural y funcional (cuadro 1) se dificulta la clasificación de las proteínas; sin embargo los diferentes autores coinciden en clasificarlas como simples y conjugadas. Las proteínas simples están constituidas solamente por aminoácidos y por la disposición espacial que adopten pueden ser fibrosas y globulares. Las fibrosas se caracterizan por cadenas polipeptídicas ordenadas a lo largo de un eje formando fibras o láminas, esta estructura es propia de proteínas cuya función es de protección (cubierta) y sostén. Las globulares son proteínas esféricas o elipsoidales, presentan mayor diversidad de estructuras y por tanto realizan un mayor número de funciones, entre ellas biocatálisis, regulación, transporte, defensa, etc.

Las proteínas conjugadas además de aminoácidos presentan en su estructura otro componente que puede ser orgánico o inorgánico, entre algunas de ellas tenemos a las nucleoproteínas, glucoproteínas, lipoproteínas y metaloproteínas. (Tabla 1)

TABLA 1

Clase	Grupo prostético	Ejemplo
Lipoproteínas	Lípidos	b - lipoproteínas de la sangre
Glicoproteínas	Glúcidos	Receptor de la insulina
Fosfoproteínas	Fosfato	Glucógeno fosforilasa A
Hemoproteínas	Hemo	Citocromo C
Flavoproteínas	Flavín - nuceótidos	NADH – deshidrogenasa
Metaloproteínas	Hierro, Zinc, Calcio, Molibdeno, Cobre Manganeso, Potasio, Selenio, Níquel	Catalasa, Alcohol deshidrogenasa, Calmodulina, Dinitrogenasa, Citocromo oxidasa, Ribonuceótido reductasa, Pirúvico quinasa, Glutación peroxidasa, Ureasa

¿Por qué es importante establecer un nexo o relación entre la estructura y la función biológica?

Si comenzamos diciendo que al afectarse la estructura puede afectarse la función biológica podrán entender mejor la solicitud de imaginación que al inicio de este tema pedíamos y se les haga menos complejo el estudio de los diferentes niveles de organización estructural de las proteínas que hasta los días se conocen; pero además Ud. podrá valorar a lo largo de su carrera universitaria, en cualquier especialidad, la importancia de este conocimiento en la interpretación de un complementario, de enfermedades carenciales, errores congénitos del metabolismo, enfermedades del colágeno, de la diabetes mellitus y de la sickleemia o drepanocitosis, por solo citar algunas entidades clínicas.

### Estructura primaria

La estructura primaria o nivel primario de las proteínas coincide con la estructura lineal, covalente y uniforme de la cadena polipeptídica. Las cadenas laterales de los aminoácidos se orientan hacia arriba o hacia abajo del plano que forma el enlace peptídico según el tamaño y volumen que ocupan en el espacio y la localización de puentes disulfuro por la interacción entre cadenas laterales de cisteína.

Se distingue en la estructura primaria, el orden y posición que ocupa cada aminoácido en la cadena polipeptídica y esa secuencia ordenada representa la composición de las proteínas. Esta idea deben subrayarla bien: la estructura primaria informa la composición de aminoácidos, o sea el orden que ocupan los aminoácidos en el esqueleto covalente, es el elemento que expresa la codificación genética (la información contenida en el DNA es expresada y cuando lo hace da lugar a una secuencia de aminoácidos diferentes unidos entre sí) y específica la estructura tridimensional, por tanto la función biológica que realiza. Se cumple un principio: el de la relación composición – conformación – función biológica de las proteínas. Otro aspecto que deben reafirmar es la importancia que entraña comprender la posición que ocupa cada aminoácido en la secuencia porque los aminoácidos cumplen determinadas funciones en la estructura primaria. Existen los aminoácidos responsables de la estabilidad estructural cuando se alcanza una conformación, aminoácidos que distorsionan la regularidad, los anteriores mencionados están en estrecha relación, los aminoácidos críticos aquellos que están comprometidos con la función biológica que realiza la proteína y el término crítico lo reciben para su participación, y por último los aminoácidos enlazantes o también conocidos como silenciosos, tan importantes como los demás porque gracias a ellos se unen unos con otros.

### Nivel secundario de las proteínas <sup>1</sup>.

La estructura o nivel secundario de las proteínas es la conformación que se repite de forma regular a todo lo largo de la cadena polipeptídica. La regularidad se adopta por la interacción de los grupos carbonilos y amídicos con formación de puentes de hidrógeno. Se consideran dos tipos de estructura secundaria que poseen elementos que se repiten de forma regular en la cadena polipeptídica, la alfa hélice y la hoja plegada o conformación beta (lámina beta), descritas y demostradas por Lemus Pauling en la década de los 50.

#### Alfa hélice.

Esta organización estructural es común en numerosas proteínas del tipo alfa hélice dextrógira. Todos los oxígeno carbonilos (elemento del enlace peptídico) del esqueleto polipeptídica están unidos mediante puentes de hidrógeno a los átomos de hidrógeno de los grupos amídicos (elemento del enlace peptídico) alejados uno del otro tres residuos de aminoácidos, es decir cada tres aminoácidos.

Se requieren 3.6 aminoácidos para dar una vuelta de hélice completa siendo el avance longitudinal de cada residuo (de residuo a residuo) de 0.15 nm (1.5 Å) y se repiten posiciones equivalentes, denominados pasos de la hélice cada 0.54 nm (5.4 Å)

En este tipo de conformación los puentes de hidrógeno se producen dentro de la misma cadena peptídica, la cual se enrolla (dextrógira) hacia la derecha formando un arrollamiento helicoidal donde los puentes de hidrógeno se forman entre espiras siguientes y los mismos son paralelos al eje de la hélice.

Algunos aminoácidos tienen mayor tendencia que otros a aparecer en las alfa hélices. Este es el caso de los residuos pequeños o no cargados como la alanina, la leucina y la fenilalanina. Los residuos más polares como la arginina, el ácido glutámico y la serina tienden a repelerse y desestabilizar la hélice, teniendo por ello menor tendencia a encontrarse en las alfa hélices. La prolina no aparece nunca en la alfa hélice porque su anillo de pirrolidina no puede asumir la conformación necesaria.

Un grupo de proteínas fibrosas que se encuentran casi completamente estructurados en alfa hélice es el grupo conocido como alfa queratinas. En la mayoría de los vertebrados estas proteínas son componente fundamental del pelo, la piel, las uñas, el pico de las aves.

Conformación Beta u Hoja Plegada.

En algunos tipos de proteínas fibrosas, las cadenas que las constituyen aparecen completamente extendidas en vez de enrolladas. En estas proteínas los oxígenos carbonílicos y los hidrógenos amídicos se encuentran casi perpendiculares al eje longitudinal de la cadena extendida. Cuando se forman los puentes de hidrógeno entre los elementos del enlace peptídico en esta estructura extendida y entre dos o más cadenas polipeptídicas adyacentes aparece la conformación  $\beta$  o lámina  $\beta$  plegada.

Esta estructura no es completamente plana, sino que presenta un ligero plegamiento debido a los ángulos de los enlaces que forman las cadenas polipeptídicas. Las cadenas adyacentes que forman la lámina  $\beta$  pueden ser paralelas o antiparalelas según el avance de los enlaces peptídicos de las distintas cadenas en el mismo o distinto sentido. En ambos tipos de lámina  $\beta$ , las cadenas laterales de los residuos consecutivos se encuentran en lados opuestos de la lámina.

Esta disposición permite un apilamiento de láminas en el cual las cadenas laterales de alanina y de serina de cada lámina se acoplan en nichos del tamaño adecuado para estas cadenas. Un ejemplo ilustrativo de la importancia de la composición para la estabilidad de la conformación.

No todos los aminoácidos aparecen con la misma frecuencia en las láminas beta. En la fibroína de la seda casi la mitad de los residuos son de glicina, estando la otra mitad de los residuos compuestos por serina y alanina, son muy escasos los residuos con cadenas laterales cargadas; y los residuos apolares como el de la metionina, valina e isoleucina se pueden encontrar con mucho más frecuencia en las láminas beta que el resto de los residuos. Los grupos cargados o voluminosos son muy poco frecuentes debido a la aparición de interacciones desfavorables entre las cadenas laterales. Además en esta conformación la prolina puede aparecer aunque tiende a distorsionar las láminas con aparición de acodamientos.

Niveles superiores de organización de las proteínas

El nivel terciario de las proteínas es típico de proteínas globulares, son moléculas compactas y difieren en numerosos aspectos de las proteínas fibrosas. Es responsabilidad de las proteínas globulares las actividades biológicas de la célula porque la mayoría de las proteínas globulares son enzimas, los catalizadores proteicos de la célula, algunas transportan oxígeno o lípidos por la sangre, otras son hormonas o receptores ligados a membranas biológicas, proteínas transportadoras de membrana, proteínas como las inmunoglobulinas que representan la primera línea de defensa del organismo, etc.

La estructura terciaria de una proteína globular consiste en su conformación tridimensional activa biológicamente o nativa. La característica más relevante de este tipo de nivel es el plegamiento distante en el cual residuos muy alejados en la secuencia primaria va a aparecer interactuando, lo que garantiza la estabilidad estructural la cual se acompaña de segmentos de tipo  $\alpha$  o lámina  $\beta$ . Es decir, aparecen plegamientos que interrumpen la regularidad y en esa estructura se observan la estructura secundaria, la estructura supersecundaria y los giros inversos o giros  $\beta$ . Por esta razón la literatura más especializada se atreve a afirmar que la estructura de las proteínas globulares es jerárquica.

A modo de generalización si bien se tienen avances en la importancia que tiene la estructura primaria para inferir la posible conformación que puede alcanzar una proteína, aún se desconocen las reglas que permiten identificar los residuos esenciales para el plegamiento de las proteínas. No obstante se tienen resultados de la función que juega la posición de los aminoácidos en la secuencia polipeptídica. Los que se denominan críticos están relacionados debidamente con la función biológica, no obstante un aminoácido enlazante o estabilizador puede convertirse en crítico cuando hay alteraciones en la composición, en la estabilidad y en las propiedades de proteínas anormales, si precisamente la alteración produce anomalías<sup>2,3,4</sup>.

#### Nivel cuaternario de las proteínas

Un gran número de proteínas globulares se organizan estructuralmente de manera más compleja. Se trata del ensamblaje de dos o más cadenas polipeptídicas independientes, separadas, que se unen mediante interacciones no covalentes o por entrecruzamientos covalentes. A este conjunto suele llamársele oligómero y sus cadenas polipeptídicas constituyentes se les denominan monómero o subunidad. Los monómeros de una proteína oligomérica pueden ser idénticas o distintas en sus estructuras primaria, secundaria y terciaria. La generalidad de las proteínas globulares intracelulares suelen ser oligoméricas, es decir tienen múltiples subunidades, lo cual no ocurre en las proteínas secretadas<sup>5,6</sup>.

#### Hemoglobina

La molécula de hemoglobina es casi esférica, con un diámetro de 55 Å. Sus cuatro cadenas están empaquetadas conjuntamente en disposición tetraédrica. Los grupos hemo están localizados en unas oquedades cerca del exterior de la molécula, uno en cada subunidad. Los cuatro lugares de unión al oxígeno están separados; la distancia entre los átomos de hierro próximos es de 25 Å. Cada cadena  $\alpha$  está en contacto con las dos cadenas  $\beta$ . Por el contrario, existen pocas interacciones entre las dos cadenas  $\alpha$  o las dos cadenas  $\beta$  entre sí.

Las estructuras tridimensionales de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la hemoglobina humana y de la mioglobina son sorprendentemente similares. La estricta analogía en el plegado de sus cadenas principales es inesperada si nos ponemos a analizar las grandes diferencias que existen entre las secuencias de aminoácidos de estas tres cadenas polipeptídicas. En realidad, las secuencias de las tres cadenas polipeptídicas solo coinciden en 24 de las 141 posiciones; lo que demuestra que secuencias muy diferentes de aminoácidos pueden determinar estructuras tridimensionales similares.

Al ser detallados los aminoácidos que componen estas cadenas polipeptídicas, podemos apreciar nueve posiciones invariables que son especialmente importantes para la función de la molécula de hemoglobina. Varias de ellas están directamente relacionadas con el lugar de unión al oxígeno (His F8 y E7, Fen CD1 y Leu F4). Otro residuo invariable es la tirosina HC2, que estabiliza la molécula formando un puente de hidrógeno entre las hélices H y F. Una glicina (B6) se conserva a causa de su pequeño tamaño, una cadena más larga que un átomo de hidrógeno no permitiría a las hélices B y E aproximarse una a otra tan estrechamente como lo hacen. La prolina C2 es importante porque termina la hélice C.

Las posiciones de los residuos no polares en el interior de la hemoglobina varían considerablemente. Sin embargo, el cambio es siempre de un residuo polar a otro (como alanina por isoleucina). Así, se conserva el sorprendente carácter apolar del interior de la molécula. Es un hecho demostrado que la oxigenación reversible del grupo hemo depende de su localización en un nicho no polar que lo aísla de los otros grupos hemo. El núcleo apolar de la molécula de Hemoglobina, es importante para estabilizar su estructura tridimensional. Por el contrario, los residuos sobre la molécula son altamente variables. De hecho, pocos están siempre cargados positiva o negativamente.

Las propiedades alostéricas de la hemoglobina derivan de interacciones entre sus subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ . La estructura cuaternaria T (tensa) está contraída a causa de los enlaces salinos que se establecen entre subunidades diferentes, de lo cual se deriva una menor afinidad por el O<sub>2</sub>.<sup>7</sup>

Algunas entidades clínicas asociadas a la relación composición – conformación – función biológica.

Al inicio del trabajo se hacía referencia de lo importante que resulta en los sistemas biológicos el cumplimiento del principio de la relación composición – conformación – función biológica. Por determinadas causas puede verse afectada la composición de una proteína, generalmente sucede que la causa es de origen genético si tenemos en cuenta que la estructura primaria de las proteínas está genéticamente determinada, pero hay otros casos que suceden por dificultad en los procesos de modificación que sufren las proteínas en la post – terminación del proceso biosintético.

Se abordará para el interés de su formación algunos ejemplos de entidades clínicas donde se muestran las consecuencias y alteraciones que se suceden en la salud del hombre cuando se afecta la composición de las proteínas<sup>8,9,10</sup>.

#### Sickleemia

La sickleemia o drepanocitosis es el prototipo de las hemoglobinopatías hereditarias, que se caracterizan por la producción de una hemoglobina anormal desde el punto de vista estructural. La Hemoglobina es un tetrámero de 4 cadenas de globina que comprenden dos pares de cadenas similares ( $\alpha$  y  $\beta$ ), cada una con su propio grupo Hemo. En la Drepanocitosis existe una mutación puntual en el cromosoma 11 que hace que el ácido glutámico sea sustituido por valina en la sexta posición de las cadenas  $\beta$ , creando como resultado una Hb S con propiedades fisicoquímicas anormales, que causan la falciformación del eritrocito. Al desoxigenarse las moléculas de Hb S se agregan y polimerizan, esta alteración convierte la hemoglobina, normalmente un líquido que fluye libremente, en un gel viscoso, que termina por distorsionar los hematíes a consecuencia de interacciones débiles como las Fuerzas de Van der Waals que se establecen entre la valina sustituyente de la posición 6 y la valina situada normalmente en la posición 1 de la misma cadena, así como interacciones con la posición similar de la cadena homóloga.

La polimerización de la hemoglobina S en estado desoxigenado para formar un gel extremadamente viscoso, es el evento fisiopatológico primario en la enfermedad conocida como hemoglobinopatía S. La gelificación distorsiona el glóbulo rojo y disminuye su flexibilidad. Estas células rígidas pueden obstruir los pequeños capilares en la circulación y ocasionar una oxigenación deficiente de los tejidos. La hipoxia causada por la vasoclusión de la microcirculación lleva al consiguiente daño de los órganos.

La estructura del polímero se ha estudiado detalladamente y se ha determinado que su unidad está formada por un filamento compuesto por anillos de 14 moléculas de Hb S superpuestas formando una estructura helicoidal. Este filamento también se puede describir como 7 dobles hélices de moléculas superpuestas y enrolladas entre sí.

La gelificación se inicia por la nucleación de un polímero, y a dicho proceso se le llama nucleación homogénea porque tiene lugar en la solución y no interviene ninguna superficie. La nucleación es el proceso mediante el cual pequeños agregados de Hb S, que al principio son más inestables que el monómero, llegan a un determinado tamaño (núcleo crítico), a partir del cual la adición de más monómeros aumenta la estabilidad del agregado. A partir de este momento los monómeros continúan agregándose interminablemente hasta formar un largo polímero <sup>11,12</sup>.

### Escorbuto

Para el ensamblaje de las fibras de colágeno se requiere de la vitamina C o ácido ascórbico. Durante la biosíntesis de la fibra de colágeno se incorporan los aminoácidos prolina y lisina que en el proceso de post – terminación al que están sometidas las proteínas, estos aminoácidos deben ser modificados covalentemente a 4 - hidroxiprolina (Hyp) y 5 – hidroxilisina (Hyl) respectivamente.

El proceso de hidroxilación se lleva a cabo por una enzima hidroxilasa específica para la prolina y otra hidroxilasa específica para la lisina. Para la catálisis enzimática es imprescindible la presencia del ácido ascórbico o vitamina C, quien actúa como agente reductor en la reacción que tiene lugar. Esta reacción es muy similar para la lisina.

Para la formación de la triple hélice de tropocolágeno es necesaria la formación de puentes de hidrógeno y en las fibras de colágeno. Cuando existe un déficit de vitamina C no se forman los residuos de Hyp ni los de Hyl y el colágeno no se ensambla de forma correcta. Como consecuencia la piel y los vasos sanguíneos se vuelven muy débiles. Si el déficit de vitamina C se hace prolongado o no se corrige oportunamente, las personas suelen contraer el escorbuto, enfermedad cuyos síntomas más comunes son la aparición de lesiones en la piel, la fragilidad de los vasos sanguíneos y las encías sangrantes <sup>13</sup>.

### Fibrosis quística o mucoviscidosis

Constituye la enfermedad genética mortal que más afecta a la población blanca y se trata de un trastorno generalizado del proceso secretor de todas las glándulas exocrinas que afecta tanto a las células secretoras de moco como a las glándulas sudoríparas ecrinas de todo el cuerpo. Actualmente se acepta que el defecto primario está en la regulación del transporte de cloro en el epitelio.

En el epitelio ductal normal el cloro es transportado por los canales de la membrana plasmática (canales de Cl). La apertura de dichos canales es inducida por un aumento del AMP cíclico y activación de una proteína quinasa que fosforila el canal.

Un defecto del transporte de cloro en los conductos de las glándulas sudoríparas lleva a una disminución de la reabsorción de cloruro de sodio y por tanto un aumento del Cl en el sudor.

En las vías respiratorias el defecto en los canales de cloro da lugar a una pérdida o reducción de la secreción de cloro hacia las vías aéreas que unido al aumento de la absorción activa de sodio llevan a una reabsorción exagerada de agua desde la luz, disminuyendo el contenido hídrico del moco que recubre las células de este epitelio, el que se hace extremadamente viscoso.

La proteína CFTR (Regulador de Conductancia Transmembranal de la Fibrosis Quística) tiene un peso molecular de 170 000 dalton, está glicosilada y constituye un transportador activo. Contiene dos dominios hidrofóbicos transmembranales cada uno de los cuales atraviesa la membrana seis veces, y dos dominios de unión a nucleótidos (NBF) que une e hidroliza el ATP, con lo cual obtiene la energía necesaria para el transporte. Además posee un dominio central R, rico en aminoácidos con carga eléctrica y cuatro residuos de serina, que sirven de sitio de fosforilación para las proteínas quinasas A y C (Dominio Regulador)

La alteración genética constituye una mutación (conocida como DF 508) y que consiste en el borramiento de 3 pares de bases en el exón 10, que ocasiona la pérdida del aminoácido fenilalanina. A partir de aquí se sintetizará una proteína con una composición anormal, que alterará su conformación con sitios de unión al cloro que resultan incompetentes para llevar a cabo su función: el transporte de cloro.

Clínicamente la secreción de un moco con una viscosidad anormal provoca la obstrucción de los conductos orgánicos, responsable de infecciones pulmonares recurrentes y neumopatías crónicas secundarias (la secreción de este moco viscoso por las glándulas de la mucosa del árbol traqueobronquial favorece el asentamiento de múltiples gérmenes además de interferir con la actividad ciliar), insuficiencia pancreática (de fisiopatología similar a las infecciones respiratorias), esteatorrea y malnutrición (la obstrucción de los conductos biliares y hepáticos lleva a una deficiente acción de la bilis y por tanto se altera el metabolismo sobre todo de las grasas), cirrosis hepática, obstrucción intestinal e infertilidad masculina, entre otras <sup>14,15</sup>.

### Fenilcetonuria

Constituye un trastorno genético causado por el déficit grave de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que conduce a una hiperfenilalaninemia. Los niños normales necesitan para la síntesis proteica menos del 50% de la fenilalanina de la dieta, transformándose el resto en tirosina por el sistema enzimático de la fenilalanina hidroxilasa. Al bloquearse el metabolismo de la Fen debido a la carencia de esta enzima, entran en juego vías secundarias produciendo ácido fenilpirúvico, ácido fenilacético y ácido o – hidroxifenilacético, todos metabolitos neurotóxicos que conllevan al retraso mental presente en la mayoría de estos pacientes, así como otros trastornos neurológicos.

Por otro lado, al no poder transformarse la Fen en Tir se produce una alteración en la síntesis de melanina, ya que este último aminoácido constituye un elemento esencial en la formación de dicha proteína, siendo frecuente encontrar en estas personas hipopigmentación de la piel y el pelo, eczemas y otras manifestaciones neurológicas dadas por la fragilidad que le confiere a estas estructuras la ausencia de la melanina.

Así podemos ver como la carencia de un aminoácido esencial impide la formación de una estructura primaria (composición) y a partir de aquí, verse limitada su función biológica <sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

Los estudiantes no cuentan con una bibliografía que aborde aspectos tan importantes de las proteínas como la relación composición – conformación – función biológica de una manera sencilla y viable.

La elaboración de un material de apoyo con soporte informático facilitará la información sobre los diferentes niveles de organización estructural de las proteínas, sirviendo de base para la adquisición de conocimientos posteriores. La utilización de gráficos y esquemas en la vinculación básico – clínica permitirá establecer a través de ejemplos específicos de patologías, una visión más clara de las bases moleculares de las distintas enfermedades como objetivo número uno del programa de Bioquímica Médica.

A través del Software se propicia a los estudiantes el uso de la computación, aprendan y apliquen sus múltiples utilidades y hagan de la Bioestadística y la Computación, un instrumento muy útil en su preparación como futuros profesionales de la Salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Queratina. Enciclopedia Microsoft Encartaã. ã 1993-1998. Microsoft Corporation.
2. Albúmina . Enciclopedia Microsoft Encartaã. ã 1993-1998. Microsoft Corporation.
3. Caseína. Enciclopedia Microsoft Encartaã. ã 1993-1998. Microsoft Corporation.
4. Enzima. Enciclopedia Microsoft Encartaã. ã 1993-1998. Microsoft Corporation.
5. Proteína . Enciclopedia Microsoft Encartaã. ã 1993-1998. Microsoft Corporation.
6. Creighton TE. Proteins, structures and molecular properties. New York : W. H. Freeman and Co; 1984.
7. Blake CF, Schirmer RH. Principles of protein structure. New York : Springer-Verlag; 1979.
8. Burley SK, Petsko GA. Aromatic-aromatic interaction: a mechanism of protein structure stabilization. Science 1985; 229:23-8.
9. Ghelis C, Yon J. Protein folding. New York : Academic Press; 1982.
10. Jaenicke R. Protein folding and protein association. Angew. Chem 1984; 23:395-413.
11. Devlin TM. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. 3rd Ed. Wiley-Lis, A. John Wiley and sons Inc. Publications; 1992.
12. Edelman AM, Blumenthal DK, Krebs EG. Protein serine/ threonine kinases. Ann Rev Biochem 1995; 64: 593-620.
13. Cardellá L, Hernández R. Bioquímica Médica 1999; 1: 195-8.
14. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH: Fatty acid-induced  $\beta$ -cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. Proc Natl Acad Sci 1998; 95:2498-2502. [Abstract/Full Text]
15. Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. FASEB J 2001; 15:312-321.[Abstract/Full Text]
16. Cardellá L, Hernández R. Bioquímica Médica.; 1999. p. 1192.