



### PIN: PROTEÍNA INHIBIDORA DE LA SINTETASA DE ÓXIDO NÍTRICO

Desde el descubrimiento del papel del óxido nítrico (NO) como mensajero para la comunicación intercelular, se ha producido una notable cantidad de información relacionada con su función. La investigación en este campo se ubica como investigación de frontera y se espera que un conocimiento más preciso de las funciones del NO permitirá desentrañar algunos de los misterios fundamentales de la organización de los sistemas biológicos.

Actualmente se sabe que la producción de NO se debe a la actividad de al menos tres tipos diferentes de enzimas denominadas sintetasas de óxido nítrico neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e inducible (iNOS). Las sintetasas neuronal y endotelial se ubican en esos tejidos; la iNOS es una enzima que se produce únicamente bajo la influencia de algún estímulo (por ejemplo en los macrófagos, cuando éstos son activados) y se encuentra principalmente en células del sistema inmune.

Las tres formas de la NOS son inactivas hasta que la enzima interacciona con el complejo calcio-calmodulina. Entonces, para que un proceso determine la generación de

NO, se requiere inicialmente de un aumento de la concentración de calcio en el interior de la célula; este calcio se une a la calmodulina (proteína con una alta afinidad por el calcio), y el complejo calcio-calmodulina induce la activación de la NOS. La NOS convierte al aminoácido arginina en leucina y NO.

El NO tiene propiedades muy peculiares ya que al tratarse de un gas altamente difusible, tiene la capacidad de atravesar las membranas celulares y difundir en los espacios intra y extracelulares. Así, cuando una célula produce NO, éste se escapa de la célula inmediatamente, difundiéndose libremente; esto determina que el NO sea imposible de almacenar en las células, y que su acción se ejerza de manera inmediata en las células vecinas a aquéllas que lo producen. Este hecho le confiere propiedades peculiares ya que, a diferencia de otros mediadores de la comunicación intracelular, no puede ser almacenado y liberado de forma regulada. Entre sus propiedades, este gas tiene la de activar a una enzima muy relevante que es la ciclase de guanosín monofosfato de tipo soluble (cGMP), generando con ello una cadena de eventos secundarios en el metabolismo celular. En la tabla I se muestran algunos de los procesos celulares que son modificados por la activación de la cGMP.

En resumen, tenemos una cadena causal de eventos (estímulo, aumento de calcio intracelular, formación del complejo calcio-calmodulina, activación de la NOS, producción del NO, difusión de esta molécula, activación de la cGMP) que determina que las células vecinas a las que producen NO modifiquen significativamente su metabolismo y su funcionamiento.

Curiosamente, a diferencia de otras moléculas conocidas como mensajeros intercelulares, el NO no

puede ser almacenado en la célula que lo produce, por ello, es necesario regular de manera muy precisa su producción. Es en este sentido que adquiere especial importancia el hallazgo que reportan Jaffrey y Snider en la revista *Science*<sup>1</sup>. Estos autores han logrado caracterizar una proteína que han denominado como proteína inhibidora de nNOS (PIN), la cual se localiza predominantemente en el cerebro, y que se une selectivamente a la nNOS disminuyendo su actividad de forma dosis dependiente.

PIN es una proteína de 89 aminoácidos que presenta una gran conservación en diferentes especies. Por ejemplo, la proteína extraída del cerebro de ratas es 100% semejante a la del cerebro humano y 63% en relación con la que se encuentra en bacterias. Ello implica que esta proteína sirve importantes funciones biológicas y de ahí su alta conservación a lo largo de la evolución. En experimentos de tipo fisiológico se ha demostrado que PIN inhibe de manera altamente selectiva y en concentración dependiente la actividad de la nNOS.

Concentraciones de 1  $\mu$ M de PIN reducen la actividad de la nNOS en un 50%. El mecanismo de acción de PIN parece ser debido a que impide que las moléculas de nNOS formen un dímero que es esencial para su actividad.

Un elemento que destaca la relevancia de esta proteína es el que moscas mutantes que carecen de los genes que determinan la producción de PIN mueren durante su desarrollo embrionario. Esto indica su papel fundamental en la embriogénesis de estos organismos.

No cabe duda de que el descubrimiento del NO como mensajero de la comunicación intercelular ha abierto un campo muy fecundo de la investigación, aclarando diversos procesos de relevancia fisiológica (por ejemplo, el NO

participa en la regulación del tono vascular y la respuesta de los macrófagos). Queda aún por definir de manera precisa su participación en los procesos de aprendizaje y fenómenos plásticos en el sistema nervioso.

Por todo lo anterior, resulta de especial trascendencia conocer los procesos que regulan el metabolismo del NO, y con ello señalar las bases para el diseño de nuevos fármacos que pudieran aumentar o disminuir selectivamente su producción.

<sup>1</sup> Jaffrey, S.R. y Snyder, S.H. "PIN: an associated protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase". *Science*, 1996. Vol. 274, pp. 774-777.

Enrique Soto E.



### LOS MICROBIOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA TIERRA

Organismos unicelulares como bacterias, hongos y protozoos, se encuentran en toda la superficie de la Tierra; los lugares donde habitan pueden variar desde agua hirviendo de fuentes termales hasta suelos congelados. Los microorganismos prestan un servicio esencial a algunas criaturas produciendo nutrientes, en tanto que a otras las afectan alterando su naturaleza y provocando enfermedades. Actualmente muchos de ellos son utilizados para el control de pestes, elaboración de antibióticos y

para estudios relacionados con el mejoramiento de la vida.

El primer indicio de que los microorganismos habitan también en las profundidades de la tierra data de 1920; Bastin, geólogo, propuso que el agua extraída de los mantos petrolíferos contenía ciertas substancias debido a la presencia de bacterias que producen sulfuro de hidrógeno y bicarbonato cuando degradan componentes orgánicos del petróleo. Investigaciones posteriores encontraron microorganismos a una profundidad de 2.8 Km. a temperaturas cercanas a los 75° C. El máximo de temperatura y profundidad que los microorganismos pueden tolerar aún no se conoce, pero se han encontrado bacterias en material ígneo de volcanes marinos a 110° C. Bulkwill, de la Universidad de Florida ha catalogado más de 9,000 microorganismos en el subsuelo.

Todos estos datos indican que la vida existía en la tierra antes de que la fotosíntesis se encontrara involucrada, lo que puede tener profundas implicaciones en la búsqueda de vida en otros mundos.

Fredrickson, J.K. and Onstot, T.C. "Microbes deep inside the earth", *Scientific American*, 1996, vol. 275, pp. 68-73.

Jorge Cebada



### ANALOGÍA ENTRE LOS SISTEMAS INMUNOLÓGICOS DE LAS PLANTAS Y LOS ANIMALES

Las plantas tienen mecanismos de defensa ante agentes patógenos que alteran su integridad; por ejemplo: en el tomate, la activación de genes de defensa es inducida en respuesta al daño producido por hervíboros o bien, por un efecto mecánico. Este mecanismo de defensa es mediado por un polipéptido llamado sistemina, que se deriva de un aminoácido precursor llamado prosistemina, similar a hormonas y al factor de crecimiento en animales. La sistemina activa una cascada de señales similar a la encontrada en los animales ante agresiones patógenas. Bergey y colaboradores reportan que la sistemina es la principal señal para la síntesis de proteínas que actúan en respuesta a la agresión por agentes patógenos. Estos mecanismos de defensa del tomate son similares a las señales que activan a los macrófagos en los animales y sugieren que ambas vías pueden estar relacionadas en un origen ancestral común.

Bergey, D.R., Howe, G.A. and Ryan, C.A. "Polypeptide signaling for plant defensive genes exhibits analogies to defense signaling in animals". *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, vol. 93, pp. 12053-1205.

A. O. Cambranis

