

2009

CURSO DE BIOLOGIA Y BIOQUIMICA BASICA

ENZIMAS ESPECIALES

Se presenta un resumen de las características y funciones de las Ribozimas, Abzimas y Granzimas, así como enlaces para incrementar su conocimiento, conforme va avanzando en las lecturas

Pedro Lezama & Pablo Chuna

UPAO
1/1/2009



ENZIMAS ESPECIALES

RIBOZIMAS

Las enzimas son catalizadores orgánicos que aceleran las reacciones biológicas. Aunque la mayoría de las enzimas que se conocen hasta la fecha son proteínas, algunas moléculas de ARN, las ribozimas, también muestran actividad catalítica. Las ribozimas se encuentran involucradas en una variedad de procesos celulares, pero su propiedad más interesante en cuanto a la terapia para el cáncer concierne es su habilidad de cortar el ARN mensajero (mRNA por sus siglas en inglés). Cuando una molécula de mRNA es cortada, ésta ya no puede ser traducida para producir una proteína. Al dirigimos solamente a los mRNAs que codifican proteínas con papeles patológicos en el cáncer, las ribozimas pueden tardar o inhibir el crecimiento canceroso.

Las ribozimas poseen dos regiones clave que participan en el corte del mRNA. Una región se asocia a la secuencia objetivo del ARN y la otra es responsable del corte de este sitio. La asociación de la ribozima a su objetivo es muy específica e involucra el apareamiento de dos moléculas de ARN. Esto permite para el diseño de las ribozimas dirigido hacia un mRNA en particular. Si la secuencia de nucleótidos de un cierto mRNA es conocida, una ribozima puede ser diseñada para cortar específicamente ese mRNA. Los resultados del Proyecto Genómico Humano prometen ser críticos en la identificación de genes o proteínas que son importantes en el cáncer, dándoles a los diseñadores de ribozimas varias opciones. Al dirigimos hacia mRNAs específicos, las ribozimas pueden combatir etapas específicas del crecimiento canceroso, incluyendo la proliferación celular, la resistencia a los medicamentos, y la metástasis.

En el enlace dado, observe la animación sobre la acción de una [ribozima](#)

Algunos de los objetivos específicos conocidos hasta la fecha incluyen:

- *ras* -- un oncogen que impulsa la proliferación de las células cancerosas
- *c-fos*--codifica a una proteína que promueve la transcripción de otros genes
- *MDR1*--codifica a una proteína transmembrana involucrada en la resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos
- *MMP-9*--una enzima que participa en la metástasis de los tumores

ABZIMAS

Una **abzima** (de antibody, anticuerpo en inglés y enzima) también llamada **catmab** (de *catalytic monoclonal antibody*, anticuerpo catalítico monoclonal), es un anticuerpo monoclonal con actividad catalítica. Las moléculas que se modifican para adquirir nuevas actividades catalíticas se llaman [sinzimas](#). Las Abzimas son normalmente constructos artificiales, pero también se

encuentran en los organismos normales y en humanos, como en el caso de los autoanticuerpos anti-péptido vasoactivo intestinal (PVI), y en el caso del Lupus eritematoso sistémico en el que los autoanticuerpos se pueden unir al ADN e hibridarlo. Las Abzimas son potenciales herramientas de la biotecnología, por ejemplo, para efectuar determinadas manipulaciones en el ADN.

Las enzimas funcionan disminuyendo la energía de activación del estado de transición y catalizando así la formación de un intermediario que de otro modo sería menos favorable entre reactivos y productos. Si se desarrolla un anticuerpo contra una molécula estable que es semejante a un intermediario inestable de otra reacción (que potencialmente no está relacionada), el anticuerpo desarrollado se unirá enzimáticamente a él y estabilizará el estado intermediario, catalizando de ese modo la reacción. De este modo se produce un tipo nuevo de enzimas.

GRANZIMAS

Las células T y las células asesinas naturales (NK) se especializan en encontrar células del organismo que estén infectadas por el cáncer y diversos virus. Estas células producen granzimas, enzimas especiales del sistema inmune que son capaces de provocar que las células infectadas se suiciden. Cuando se identifica una célula infectada, las granzimas se «cuelan» de alguna forma a través de la pared celular. Una vez dentro, inducen a la apoptosis, o la autodestrucción de la célula infectada. Los científicos llevan mucho tiempo intentando dilucidar el mecanismo por el cual las granzimas consiguen entrar en las células infectadas, y han propuesto dos modelos posibles.

En uno de los modelos, las granzimas (GzmB) son transportadas a través de la pared celular. Para ello, deben unirse al heparán sulfato (HS) de la superficie celular. Esta teoría del transporte a través de la membrana está bien fundamentada, pero se sabe que la unión de las GzmB al HS puede causar efectos secundarios no deseables. Así pues, para aplicar un tratamiento basado en GzmB a seres vivos habría que encontrar un mecanismo alternativo.

En el segundo modelo, las GzmB se «cuelan» a través de los agujeros que hace una molécula llamada perforina en la pared celular durante el ataque de la célula asesina. Los poros creados por la perforina son tan diminutos y permanecen abiertos durante un tiempo tan breve que los científicos apoyan en su mayoría el modelo del transporte a través de la membrana.

Durante el transporte, las granzimas pueden dañar a las células sanas. Sin embargo, no se pueden acumular en las células sanas si sólo penetran a través de los poros abiertos por la perforina segregada por las células T o las células NK.

Científicos de la Sociedad Max Planck de Alemania han encontrado indicios que avalan el modelo de entrada a través de los poros utilizando una variante de las GzmB que no se unen al HS y es,

por lo tanto, incapaz de lograr el transporte a través de la membrana. A pesar de esta limitación, el Dr. Dieter Jenne explicó que «se observó que las células asesinas no eran menos efectivas [...] También pudimos demostrar que los poros son lo suficientemente grandes como para permitir la entrada de bastantes granzimas en la célula antes de que se cierren los orificios.»

El estudio amplía de manera significativa la perspectiva de las terapias basadas en las granzimas. El Dr. Florian Kurschus explicó que «lo más apasionante de estos resultados no es que finalmente consiguieran dar respuesta a una cuestión que viene de largo, sino que nuestras variaciones en las granzimas, junto con el conocimiento de que los agujeros de la membrana son el medio más importante para penetrar en la célula, pueden dar origen a mejores métodos terapéuticos para luchar contra los virus y el cáncer».

<http://www.madrimasd.org/informacionidi/noticias/noticia.asp?id=36275>

MODULO