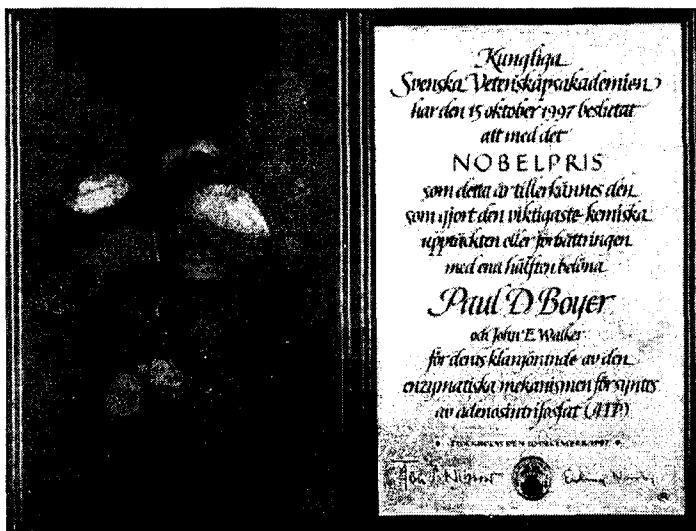


La vida depende, en su nivel más básico, de que ciertas sustancias tengan más derecho de paso que otras, en las puertas de las células. Haber explicado cómo se consigue mantener esta discriminación iónica, y a qué costo energético, le redituó el Nobel a Paul Boyer, John Walker y Jens Skou.

Nobel de Química

Del sentido de la vida a la acidez estomacal*

Por Javier Cruz



* Este trabajo apareció publicado en el diario *Reforma*, de la ciudad de México, el 16 de octubre de 1997, página 2C. Se reproduce con autorización del periódico y del autor.

Pensador y humanista, mucho más que físico, Erwin Schrödinger escribió en 1944 un libro de título irresistible: *¿Qué es la vida?* Breve y luminoso, da una respuesta funcional bastante satisfactoria, al menos dentro del ámbito científico de la pregunta. La vida, responde, es, en última instancia, desequilibrio termodinámico entre el interior y el exterior de las células. Ese desequilibrio va en contra de la tendencia natural, y por lo tanto demanda consumo energético.

En concreto, la célula sobrevive consumiendo energía para sus funciones básicas, pero también para mantener una especie de guardia medieval que expulsa ciertos iones de su interior y admite otros, según convenga, y aun a costa de sostener concentraciones desiguales a través de la membrana, no muy distintas de las que a veces terminan en “portazos” en los conciertos populares.

Sorprendentemente, resulta que tanto el suministro de energía como el funcionamiento del bombeo iónico han sido modelados mediante elementos

relativamente primitivos: molinitos de agua, carruseles, bombas hidráulicas.

A eso se han dedicado, por varias décadas, Paul Boyer, John Walker y Jens Skou, ganadores del Premio Nobel de Química 1997. Los dos primeros comparten la mitad del premio “por su elucidación del mecanismo enzimático subyacente a la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP)”, y Skou se queda la otra mitad “por el descubrimiento primero de una enzima transportadora de iones, la Na^+ , K^+ -ATPasa”, explica, llamémosle así, un comunicado de la Real Academia Sueca de Ciencias (KVA, por Kungl. Vetenskapsakademien).

Su trabajo tiene todo que ver con las lecciones de biología de secundaria, en las que uno aprende el cuento del difosfato de adenosina (nombre digno de un gnomo, aunque poco inspiradamente reducido a ADP), biomolécula capaz de almacenar energía y convertirse en trifosfato de adenosina (ATP, otro gnomo con mal apodo), alegre obrerito de la fábrica celular. Al final de la jornada, cada ATP ha hecho su trabajo para el funcionamiento del ser vivo y en ello ha gastado su energía, por lo cual termina siendo otra vez ADP.

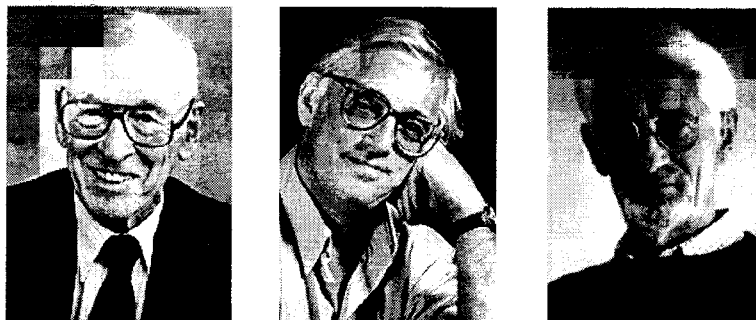
En el lenguaje de la versión avanzada del cuento, proporcionada por la KVA, “el ATP funciona como acarreador de energía en todos los organismos vivientes. Captura la energía química liberada por la combustión de nutrientes, y la transfiere a las reacciones que demandan energía, como la contracción muscular, la producción de los componentes celulares o la transmisión de mensajes nerviosos”.

Boyer y Walker —estadounidense uno, inglés el otro— han trabajado en esclarecer cómo la enzima ATPsintetasa cataliza la formación de ATP, proponiendo, en concreto, un mecanismo para la formación de ATP a partir de ADP y un fosfato inorgánico.

Oye, Bartola

El consumo del ATP recuerda la elaboración de un presupuesto doméstico. Paga la luz, la gasolina, la renta y la comida. Se trata de una molécula compuesta por nucleótidos —subunidades de los ácidos nucleicos— y tres fosfatos ligados mediante enlaces energéticamente ricos. La remoción del grupo fosfato más externo supone la conversión de ATP en ADP, y la liberación de energía. El proceso es reversible, y con la donación de la misma cuota energética, un grupo fosfato inorgánico puede ser enlazado al ADP, formando nuevo ATP.

“En reposo, un adulto convierte diariamente la



Paul Boyer, John Walker y Jens Skou, ganadores del Premio Nobel de Química 1997.

cantidad de ATP correspondiente a la mitad de su peso corporal, más o menos”, explica la KVA. “La mayoría de esas síntesis son hechas por la enzima ATP sintetasa”. Lo cual cubre los gastos de combustible, y acaso la renta.

¿Y la guardia suiza? “En reposo, la Na^+ , K^+ -ATPasa utiliza hasta un tercio de todo el ATP formado”. Lo cual tiene que ver con el premio a Skou.

Pero la historia de la maquinilla sintetizadora de ATP apenas comienza. ¿Cómo fabrican los seres vivos todo el ATP que necesitan? ¿Cómo difieren los mecanismos entre plantas y animales?

Antes que cualquiera de estas preguntas, los científicos pudieron responder dónde se fabrican los ATPs: en las mitocondrias de las células animales, durante la respiración celular, y en los cloroplastos de las plantas, como consecuencia de la fotosíntesis. Para 1960, el estadounidense Racker había conseguido aislar, de las mitocondrias, la enzima que hoy se conoce como ATP sintetasa. Más tarde se comprobó que la misma enzima existe en plantas y bacterias.

El siguiente gran avance corrió, en 1961, por cuenta de Peter Mitchell, más tarde ganador del Nobel de 1978, autor de la llamada “hipótesis quimiostática”. Habiendo demostrado primero que la respiración celular conduce a una diferencia en la concentración de iones hidrógeno (lo que comúnmente llamamos pH) entre el interior y el exterior de las membranas de las mitocondrias, y sabiendo desde antes que la presencia de ATP en las mitocondrias es condición para la respiración celular, Mitchell se preguntó si la corriente de iones hidrógeno (H^+) a través de la membrana no sería el disparador de la formación de ATP.

Puesto que la síntesis de ATP va por cuenta de la ATP sintetasa, lo lógico sería examinar el papel de ese río de H^+ en la enzima. A ello contribuyó enor-

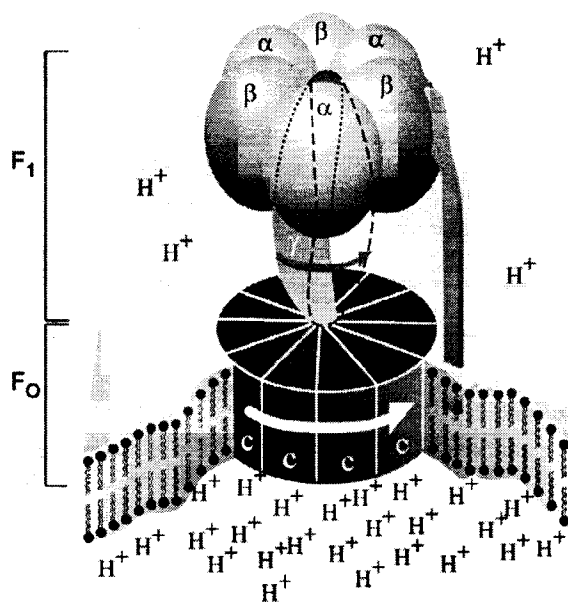


Figura 1. La enzima que sintetiza el ATP funciona como un molino de agua impulsado por una corriente de iones H^+ , en la parte inferior, que hacen girar la estructura γ . Ésta rota en un cilindro formado por las subunidades α y β que, fijas a la membrana, no pueden girar. Pero como γ es asimétrica, ejerce torsión sobre las subunidades β , que responden experimentando cambios estructurales, según se muestra en la figura 2 (abajo), vistas desde arriba.

mamente John Walker, cuyo punto de partida fue el hecho de que para entender el funcionamiento químico de una biomolécula es necesario tener muy buena información sobre su estructura tridimensional. Eso hizo durante la década pasada, en colaboración con un equipo de cristalógrafos, además de determinar las secuencias de aminoácidos que la componen.

Resulta que la enzima consta de dos partes estructural y funcionalmente distinguibles: una, la F_0 —factor sensitivo a oligomicina—, está incrustada en la membrana, y sirve para el transporte de iones hidrógeno; la otra, F_1 —factor 1—, crece hacia el exterior de la membrana casi como un champiñón. La conversión de ATP en ADP y otra vez en ATP tiene lugar en F_1 .

Divisas celulares

Algunos detalles morfológicos son fundamentales. La porción F_1 se compone de varias subunidades, como gajos, algunas de las cuales no son simétricas

(figura 1). Este detalle, crucial en el mecanismo de síntesis de ATP, sólo pudo ser justamente comprendido con la contribución de Paul Boyer, cuyo interés principal es el estudio energético de la enzima.

Contrariamente a la creencia general, Boyer propuso que, para la producción de ATP, la enzima no demanda energía en el paso de síntesis a partir de ADP —es decir, en el punto en que el fosfato inorgánico “se pega” al difosfato de adenosina— sino para enlazar al ADP y al fosfato libre con la enzima, primero, y para liberar, después, una molécula de ATP previamente existente.

El documento de la Academia Sueca hace una analogía con una máquina acuñadora de monedas, en que por un extremo entra una moneda virgen y por el otro sale, acuñada, una moneda que ya estaba en la máquina, en un proceso rotatorio que se repite una y otra vez (figura 1).

Cómo gira la máquina lo sabemos por el trabajo de Walker, mientras que Boyer explica para qué. Las claves para el giro están en la hipótesis quimiostática y en la estructura de la porción F_0 de la enzima. Como si se tratara de la rueda de un molino de agua, F_0 recibe el flujo de iones hidrógeno —la corriente del río, digamos—, y gira en respuesta. Conectada como está al champiñón F_1 , le transmite el torque, empujándola a girar.

Pero ciertas subunidades de F_1 no son simétricas, y entonces se atascan: F_1 no gira, pero no por ello deja de estar sometida al esfuerzo que F_0 le impone.

¿Cómo responde? Boyer sugiere que las subunidades no simétricas “rotan en el interior de un cilindro formado por subunidades alfa y beta alternadas”, que sí son simétricas (figura 2). “Esta rotación induce cambios estructurales en beta, que conducen a diferencias en su capacidad de formar enlaces durante cada ciclo”.

El trabajo de Boyer, aunque independiente del de Walker, está ligado de forma tal que, según la Academia Sueca, “se complementa en una forma notable. Walker clarificó las condiciones estructurales de la maquinaria molecular de la enzima, verificando así el mecanismo de Boyer”.

La comprobación experimental independiente no ha sido fácil, pero un grupo japonés consiguió, recientemente, “ver” el carrusel en pleno movimiento. Lo hicieron atando una fibra de actina —una proteína muscular— a una subunidad gamma de la enzima, con las subunidades beta fijas al sustrato. “Dependiendo de la concentración de ATP en el líquido circundante, fue posible mostrar, bajo un

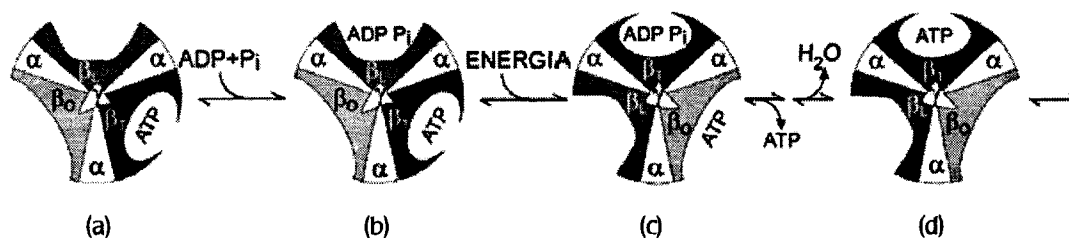


Figura 2. Cuatro etapas de la síntesis de ATP. En (a), un ATP ya existente está ligado a β . Un ADP y un fosfato libre se pegan a β , y luego la torsión de γ induce cambios en las β , permitiendo la liberación del ATP y la formación de uno nuevo.

microscopio, cómo la fibra de actina rota con velocidad creciente con la concentración de ATP”.

N.R.D.A.

Eso cubre el nivel más básico de generación de energía para consumo celular. En lo tocante al duro trabajo de alzar los puentes levadizos para admitir ciertos iones a la célula, y echar por las malas a otros, el danés Skou consiguió entender cómo es que las células mantienen el desequilibrio iónico que Schrödinger proclamó propio de la vida misma.

Dos iones protagonizan el desbalance propio de las células nerviosas: los iones de sodio (Na^+) y los de potasio (K^+). Cuando una neurona es estimulada, iones de sodio entran a la célula a través de la membrana, echando a andar una “bomba iónica” que restablece la diferencia de concentración transportando Na^+ hacia el exterior.

Éste fue el punto de partida del trabajo de Skou. Comprendiendo que esta tarea requiere consumo energético, empezó por buscar una enzima degradadora de ATP en la membrana neuronal, que estuviese asociada con el transporte iónico. “En 1957, fue el primero en describir una enzima (Na^+ , K^+ -ATPasa) capaz de promover el transporte direccional de sustancias a través de una membrana celular”, reconoce la KVA. “Desde entonces, se ha demostrado que numerosas enzimas tienen, esencialmente, funciones similares”.

La enzima que Skou encontró en sus preparaciones de membranas de nervio de cangrejo era estimulable con iones de sodio, hasta cierto límite. Por encima de éste, sólo se podía estimular añadiendo iones de potasio. Skou demostró que ambos tipos de iones se enlazan con gran afinidad en segmentos distintos de la enzima.

Además, mostró también que el grupo fosfato que se separa del ATP también se enlaza con la ATPasa, en un proceso conocido como fosforilación de la molécula. Ésta depende de los iones de sodio cuando está fosforilada, y de los de potasio cuando no.

De estas observaciones surgió el modelo siguiente: “La enzima consta de dos subunidades: alfa y beta. La primera lleva a cabo la actividad enzimática, y la segunda estabiliza, presumiblemente, la estructura. Las moléculas de la enzima, localizada en la membrana celular, exponen superficies al exterior y al interior.

“Tres iones de sodio, y el ATP, se adhieren a la superficie interior. Cuando un fosfato del ATP es transferido a la enzima, se libera el ADP y la enzima cambia de forma, de modo que los iones de sodio son transportados al exterior. Ahí son liberados, y dos iones de potasio se adhieren en su lugar. Cuando el fósforo ligado a la enzima se suelta, los iones de potasio son transportados al interior y son emitidos cuando un nuevo ATP se adhiere”.

Echando cuentas se ve que con la salida de tres iones de sodio por el ingreso de sólo dos de potasio, todos positivos, se establece un voltaje a través de la membrana. Este voltaje es necesario para la propagación de estímulos nerviosos.

Al descubrimiento de la Na^+ , K^+ -ATPasa siguieron otros: la Ca^{2+} -ATPasa, que participa en la contracción muscular, y la H^+ , K^+ -ATPasa, responsable de proporcionar iones de hidrógeno para la producción de ácido clorhídrico en el estómago. Quienes padecen de acidez estomacal, gastritis o úlceras, tienen, de hecho, desbocada la bomba de hidrógeno, y los tratamientos más modernos buscan reducir la acidez inhibiendo la acción de esta enzima.

Como diría Schrödinger: así es la vida. ▣