

NOTAS

PREMIOS NOBEL DE FÍSICA Y QUÍMICA 2004 DESCUBRIDORES DE LA TRITURADORA DE PROTEÍNAS Y EXPLORADORES DEL ÁTOMO GANADORES DEL NOBEL DE QUÍMICA Y FÍSICA DE 2004

MANUEL CASTILLO MARTOS

El Premio Nobel de Química

Un día más, Estocolmo ha sido testigo de la entrega de los prestigiosos premios Nobel de Química por parte de la Academia Sueca de las Ciencias. En esta ocasión se ha querido premiar el descubrimiento que hicieron Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose en los años 80: «*la degradación regulada de las proteínas en los más importantes procesos cíclicos de la célula por la ubiquitina*», una molécula que se une a las cadenas proteicas que deben ser destruidas. En otras palabras: las marca para ser eliminadas, es como si la célula ordenara degradar una proteína. Esta estructura fue aislada por primera vez en 1975, aunque no se conocían bien sus funciones y se le asignó su nombre del latín *ubique*, ubicuo, en todas partes, porque se localizó en diversos tejidos y en diferentes seres vivos. Es decir, descubrieron una de las células clave del proceso cíclico, regulado por las proteínas de degradación, y ahora es posible entender a nivel molecular cómo las células controlan un número de procesos centrales, degradando algunas proteínas y otras no. Los tres científicos han sido capaces de dar un salto en esta investigación al descubrir a comienzos de la década de los 80 uno de los principales procesos cíclicos de las células: el proceso de las proteínas, lo cual ha resultado ser fundamental por su aplicación en tratamientos contra el cáncer. A través de los descubrimientos del sistema de regulación de las proteínas, los galardonados han hecho posible el entendimiento desde el punto de vista molecular de cómo las células controlan un número importante de procesos bioquímicos, como el ciclo celular, la reparación del ADN, la transcripción genética y el control de calidad de las nuevas proteínas producidas. Los nuevos datos sobre esta forma de control de la muerte de proteínas han contribuido a explicar algunas funciones de defensa del sistema inmunitario, y el descubrimiento del sistema de la ubiquitina permite el desarrollo de drogas contra procesos degenerativos, permitiendo grandes avances en la lucha contra el cáncer de cerviz y la fibrosis quística.

En los años 70 estos investigadores se interesaron por la forma en que la célula recicla las proteínas. Ante todo trataron de hallar el mecanismo por el cual la célula selecciona las proteínas destinadas a ser destruidas, qué energía usa para hacerlo y cómo las

reconoce. Descubrieron que todos los organismos desde la levadura hasta los mamíferos tienen una pequeña proteína que marca a las que están destinadas a ser destruidas: ubiquitina. Los bioquímicos ganadores demostraron que tres familias de enzimas colaboran para marcar con ubiquitina las proteínas destinadas a la destrucción. También descubrieron que el proceso permite liberar los aminoácidos de la proteína destruida para ser usados otra vez en la construcción de nuevas proteínas.

Se sabe que las proteínas construyen seres vivientes: plantas, animales, y por ende, los humanos y en las últimas décadas la Bioquímica ha profundizado en cómo las células producen varios tipos de proteínas. Pero, en cuanto al rompimiento de éstas, nadie parecía interesarse, hasta que Ciechanover, Hershko, y Rose fueron contra la corriente, y en el comienzo de 1980 descubrieron uno de los procesos cíclicos más importantes de la célula: la degradación regulada de la proteína. Ellos cayeron en cuenta que las funciones celulares son como una estación muy eficiente donde las proteínas son creadas y destruidas a un ritmo furioso. Estas degradaciones de la proteína no son indiscriminadas, sino que se dan en un proceso controlado en detalle; así que a las proteínas que se van a destruir en un momento dado se les da una etiqueta molecular, algo así como su marca de la muerte, por esto algunos investigadores la han denominado «*el beso de la muerte*». Esta etiqueta es la ubiquitina, que se adhiere a la proteína que será destruida, y la conduce hasta el proteasoma—algo así como el depósito de desperdicios en la célula—, a la que accede como una llave y deposita la proteína a dismantelar. Dicho de otra manera: una serie de enzimas, E1, E2 y E3, unen la ubiquitina a las proteínas que deben ser degradadas; cuando las proteínas están así marcadas (ubiquitinadas) entran a un complejo enzimático de degradación. Antes que la proteína se rompa, la ubiquitina es desconectada para su reutilización. Se trata de un mecanismo crucial para la salud humana, ya que en el mal funcionamiento de la ubiquitina puede estar el origen de tumores, enfermedades musculares y cardiovasculares, alteraciones genéticas y el envejecimiento, entre otros trastornos conocidos como ubiquitinopatías. Se estima hoy que el 30% de las proteínas recién producidas no pasan los rigurosos controles de calidad celular y son destruidas en los proteasomas. Este mecanismo comienza ya con controles durante la división celular, la replicación del ADN y la estructura del cromosoma. Los defectos en la división cromosómica son la causa más común de aborto espontáneo durante el embarazo, y un cromosoma 21 extra es causa del síndrome de Down en el ser humano. En las plantas bisexuales, estos controles sirven para evitar la fecundación con el propio polen, cosa que a la larga llevaría a la degradación de la especie.

Volviendo al corredor de la muerte molecular, las proteínas tocadas por la ubiquitina son conducidas hasta unas estructuras intracelulares en forma de barril, denominadas proteasomas, que actúan a modo de trituradora de basura. Sólo las moléculas con la marca mortal pueden acceder a su interior y es allí donde son cortadas en pequeños fragmentos que son expulsados por el otro extremo de estas estructuras. «*El cuerpo humano no es como un edificio que está quieto*, explicaba Aaron Ciechanover, *continuamente estamos sintetizando y destruyendo proteínas, algunas se estropean, y nosotros*

descubrimos el proceso mediante el cual el cuerpo realiza un control de calidad». Además de las importantes funciones en los animales, la ubiquitina desempeña un gran papel en el mantenimiento de la diversidad genética en las plantas. Ella se encarga de impedir la autofecundación, que con el tiempo conduciría a un empobrecimiento del genoma y a la muerte de una especie, por ejemplo, destruyendo el polen propio.

El conocimiento que han aportado los premiados ofrece una oportunidad para diseñar fármacos contra esos trastornos. En ocasiones, la importante presencia de la genómica y el apodo de libro de la vida pueden conducir a la percepción de que la doble hélice es la base de la existencia. Sin embargo, los auténticos motores de la vida de un organismo son las proteínas. Una célula contiene cientos de ellas participando de un sinfín de funciones que van desde proporcionar una función determinada hasta poner en marcha el sistema inmune. Precisamente por su importancia, durante mucho tiempo el interés de la investigación se centró fundamentalmente en su síntesis, pero Ciechanover, Hershko y Rose comprendieron que su destrucción es igualmente trascendente para el mantenimiento de la vida. Tras serle notificado que había sido premiado con el Premio Nobel, Aaron Ciechanover afirmó que su trabajo sobre la degradación de las proteínas está contribuyendo al desarrollo de nuevas drogas, *«Hay muchas, muchas más que se están desarrollando»*, indicó. Al menos existe un medicamento, Velcade, cuyo principio activo es Bortezomib, basado en la investigación de los galardonados, que trata un tipo de cáncer llamado mieloma que afecta las células productoras de antígenos en el cuerpo y a los huesos. *«Es un Nobel muy merecido —asegura el doctor Armando Parodi, de la Fundación Leloir—. Son científicos realmente brillantes. Su aporte es bioquímica pura»*.

Este es el segundo año consecutivo en que el Nobel de Química premia un descubrimiento médico. El efecto de Bortezomib dura 72 horas y se administra con una inyección por vía endovenosa. Un ciclo de tratamiento transcurre en 21 días y la medicación se coloca los días 1, 4, 8 y 11, luego se dejan 10 días de descanso. En los últimos años se ha ido comprobando la importancia de esta vía en diversas enfermedades, como la fibrosis quística, que son consecuencia de un fallo en la destrucción selectiva de proteínas. Y así lo que parecía un aspecto secundario de la biología de las proteínas se ha convertido en un paso clave para entender las enfermedades y diseñar terapias adecuadas. Una demostración de que la correcta eliminación de «residuos» es esencial para el funcionamiento del organismo.

Los protagonistas

A finales de los años 70, los Doctores Rose y Hershko se encontraron en una conferencia científica y se dieron cuenta de que estaban trabajando en lo mismo, por lo que decidieron hacerlo en colaboración. Ciechanover era estudiante de postgrado de Hershko. Los tres investigadores decidieron tomarse años sabáticos para poder trabajar juntos y tratar de explicar el mecanismo por el cual se lleva a cabo la degradación celular, descubriendo que es mediada por la ubiquitina. Entre 1981 y 1983, los tres

trabajaron de manera conjunta aislando y caracterizando la actividad de cada una de las tres enzimas, E1, E2 y E3, claves en el sistema de la ubiquitina. Este trabajo continúa siendo la base para la descripción del sistema de la ubiquitina en los libros de texto.

Aaron Ciechanover nació en la ciudad de Haifa, en Israel, en 1947. Realizó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad Hebrea de Jerusalén y en el Instituto de Tecnología de Israel-Technion. En la actualidad dirige el Instituto de Investigación Rappaport, perteneciente al Technion, donde desarrolla su labor docente e investigadora en la Unidad de Bioquímica. Sus estudios se han centrado en el papel de la ubiquitina en la degradación proteica. Es miembro del Consejo de la Organización Europea de Biología Molecular y ha recibido numerosos galardones en reconocimiento a sus investigaciones, entre los que se encuentra el Premio Wachter, concedido por la Universidad de Innsbruck, de Austria junto a Hershko. Es el primer Premio Nobel para un científico nacido en Israel.

Avram Hershko nació en 1937 en Karcag (Hungría). En 1950 emigró junto a su familia a Israel, donde estudió Medicina en la Universidad Hebrea. Es profesor de la Unidad de Bioquímica de la Facultad de Medicina Rappaport, perteneciente al Instituto de Tecnología de Israel-Technion, de Haifa. Sus investigaciones en torno a la degradación mediada por la ubiquitina han sido realizadas en colaboración con Aaron Ciechanover. Desde 1993 es miembro del Consejo de la Organización Europea de Biología Molecular y ha recibido numerosos galardones, como el premio internacional Gairdner, concedido por la Fundación Gairdner, de Canadá. En 1999 compartió con Ciechanover el premio Wachter, de la Universidad de Innsbruck, de Austria.

Irwin Rose nació en 1926 en Nueva York (Estados Unidos). Se graduó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chicago en 1952, y desde entonces su labor como profesor e investigador ha estado constantemente ligada a este centro universitario. Tras su paso por diferentes universidades y centros de investigación, en la actualidad ejerce como profesor del Departamento de Fisiología y Biofísica de la Universidad de California, en Irvine.

El Premio Nobel de Física

El premio Nobel de Física de este año parece surrealista: el descubrimiento de la libertad asintótica, nada más y nada menos. Se trata de una propiedad muy extraña de los quarks, componentes íntimos de las partículas nucleares. Esta propiedad contradice todas las interacciones conocidas: la fuerza de atracción entre dos quarks aumenta a medida que aumenta la distancia que los separa, y se hace despreciable cuando están muy juntos. Para entenderlo, hay quien recurre a la analogía de una pareja que se echa de menos cuando están lejos y se ignoran cuando están juntos.

Tres científicos estadounidenses, David J. Gross, H. David Politzer y Frank Wilczek, han tratado de responder a interrogantes sobre las partículas elementales más

pequeñas de la naturaleza, cómo forman todo lo que nos rodea y qué fuerzas actúan en la naturaleza y cómo funcionan en realidad. Interrogantes fundamentales que han ocupado a los físicos en todo el siglo XX y que desafían aún a teóricos y experimentalistas que trabajan en los aceleradores de partículas: ¿Cuáles son las partículas elementales más pequeñas de la naturaleza? ¿Cómo es que estas partículas forman todo lo que nos rodea? ¿Qué fuerzas actúan en la naturaleza y cómo funcionan en realidad? Sus contribuciones posibilitaron completar el Modelo Estándar de la Física de las Partículas, que describe los objetos más pequeños de la naturaleza y la forma en que interactúan, destaca la Academia de Suecia.

El Nobel de Física ha sido por el trabajo sobre los pequeños ladrillos que conforman la materia, conocidos como quarks, las fuerzas fundamentales de la naturaleza y descubrir la libertad asintótica en la teoría de la interacción fuerte, o fuerza de color, como también se le conoce, que es una de las fuerzas dominantes en el núcleo atómico y responsable de la cohesión de los núcleos de los átomos; y explicar el proceso que une a unos quarks con otros. ¿Pero qué es un quark? En el interior de un átomo hay subestructuras, adentro hay núcleos y dentro de éstos, quarks. En su justificación del premio, la Real Academia Sueca de las Ciencias señala que este trabajo sobre física atómica ha acercado más la ciencia a la formulación de una teoría que lo explique todo en la naturaleza.

Haciendo honor al hecho científico, la teoría surgió de una contradicción. No hay duda que han realizado un importante descubrimiento teórico relativo a la fuerza fuerte o la fuerza de color. La fuerza fuerte es la que domina en los núcleos atómicos, actuando entre los quarks en el interior del protón y del neutrón. Lo que descubrieron los galardonados de este año era algo que, a primera vista, parecía completamente contradictorio. La interpretación de sus resultados matemáticos implicaba que cuanto más cerca estuvieran los quarks entre sí, más débil era la carga de color. Cuando los quarks están realmente próximos los unos a los otros, la fuerza es tan débil que comienzan a comportarse casi como partículas libres. Este fenómeno es conocido como libertad asintótica. Su recíproco se cumple cuando los quarks se alejan: la fuerza se hace más fuerte a medida que la distancia se incrementa. Podemos comparar esta propiedad con una goma elástica. Cuanto más la estiramos, más fuerte se vuelve la fuerza. Este descubrimiento fue expresado, en 1973, mediante un elegante marco de trabajo matemático que condujo a una teoría completamente nueva: la Cromodinámica Cuántica (QCD). Esta teoría contribuyó de manera importante al Modelo Estándar, describe la conexión de todas las físicas con la fuerza electromagnética (que actúa entre las partículas con carga), la fuerza nuclear débil (que es importante en la producción energética del sol) y la fuerza nuclear fuerte (que actúa entre los quarks). Con la ayuda de la QCD los físicos pudieron al menos explicar por qué los quarks sólo se comportan como partículas libres a niveles energéticos extremadamente altos. En el protón y el neutrón los quarks siempre aparecen en tripletes. Este descubrimiento ha llevado a la física a avanzar un paso más en pos de cumplir el gran sueño: formular una teoría unificada que comprenda también a la gravedad, una teoría del todo. Es decir, constituyen un paso importante en el

esfuerzo por encontrar una descripción unificada de todas las fuerzas de la naturaleza, desde las que ocurren en las distancias más minúsculas dentro del núcleo atómico a las incommensurables del espacio exterior.

De las cuatro interacciones fundamentales de la Naturaleza, la electromagnética, la gravitatoria, la nuclear débil y la nuclear fuerte, ésta, la nuclear fuerte, es la única que tiene esas características. Los quarks se rigen por una ley completamente opuesta a la de la gravitación, por ejemplo, la fuerza entre un planeta y el Sol es más intensa cuando la distancia entre ellos es más cercana. Los quarks se comportan como si estuviesen unidos por un resorte o una banda elástica. Cuando los investigadores quisieron romper los protones y neutrones en los aceleradores de partículas, encontraron un serio problema: no se puede agarrar un protón y separar los quarks que lo componen; pero ¿por qué? La respuesta de quienes han ganado el Nobel es que cuando se los quiere separar, la fuerza que une a los quarks crece.

La noticia le dio la vuelta al mundo y el mundo le dio la vuelta a la noticia. Mientras las agencias rebotaban la información, el público trataba de entender de qué se trataba el descubrimiento, cuya explicación parecía incomprensible. Sin embargo, el trabajo de Gross, Wilczek y Politzer, es importante incluso para comprender la forma en que funciona el universo.

En palabras más sencillas: sabemos que existen cuatro fuerzas o interacciones fundamentales en la naturaleza: la electromagnética, responsable de mantener ligados a los electrones y al núcleo en los átomos; la gravitatoria, que hace que los planetas orbiten en torno al Sol (y que los objetos caigan al suelo y no al cielo); la débil, responsable del decaimiento radiactivo de ciertos núcleos; y la fuerte o de color, que es la que se ocupa de mantener unidos a los quarks. Lo curioso es que estas fuerzas en una escala nuclear son más fuertes que las electromagnéticas; y la forma que existe para explicar qué sucede o cómo sucede esa fuerza «fuerte» es a través de la QCD. Y la interacción fuerte es la que permite que los núcleos estén unidos. Es como si hubiera un pegante. En inglés se le llama *glue*, y por eso les decimos gluones, que son los que unen a los tres quarks que componen un protón. O sea que Gross, Politzer y Wilczek lograron descubrir cómo funciona la energía entre los quarks, la esencia de todo lo que tiene materia en el universo. Los quarks son indivisibles. Pero entre ellos están unidos por los gluones, responsables de todas las fuerzas de la naturaleza. La importancia de este pegante es que los quarks se mantienen juntos gracias a los gluones, y entre más se intenta alejar un quark de los otros dos, sucede un fenómeno complejo: es como si se estirara un resorte. La fuerza crece. De hecho, nunca se ha encontrado a un quark libre. Si se quiere liberar, es necesario superar la fuerza que los une. En cambio, cuando están muy cerca, la fuerza es pequeña y se mueven como si estuvieran libres: en libertad asintótica.

En total, hay seis tipos de quark. En 1995 se descubrió el último. «*También se habla de cargas de color, pero no porque tenga nada que ver con el color. Es una simple forma de llamar a estas cargas. Se supone que cada quark tiene tres cargas, y es a éstas a las que*

se llama 'de color'. Lo que sí es un hecho es que los quark interactúan y se intercambian cargas gracias a los gluones, y también estos intercambian sus cargas 'de color'. A esta teoría es a la que se le llama la de la cromodinámica cuántica».

El asunto comienza a volverse más complejo a medida que se ahonda en el tema, pero los estudios de los nuevos Nobel de Física son fundamentales para la formulación de una teoría unitaria del mundo. En el origen del Universo se dio el *Big Bang*. Luego de la explosión muchas partículas decayeron y se volvieron inestables. Ahora entendemos qué pasó con esas partículas y cómo pasó todo. Estos avances nos recrean el origen del Universo.

Con estos estudios se completaron las ideas desarrolladas a lo largo de los años 1960, tras evidenciar la comunidad científica que la idea de que la materia está compuesta de protones, neutrones y electrones era insuficiente para explicar las nuevas partículas que iban descubriéndose. En estos trabajos se, *«reivindica la idea de que es posible comprender a la naturaleza racionalmente»*, en palabras de Wilczek. La teoría QCD permite poner a las tres fuerzas en un marco común, pero siguen apareciendo como fuerzas independientes, y el ya referido Modelo Estándar de la materia describe las tres fuerzas —o interacciones, como prefieren llamarlas los físicos— que se aplican al conjunto de partículas subatómicas. Desarrollado a partir de las contribuciones de los nuevos premios Nobel, es la única descripción matemática de la materia que toma en cuenta la teoría de la relatividad, de Einstein. Por eso, según dijo la Academia sueca en un comunicado, el descubrimiento de Gross, Politzer y Wilczek *«llevó a la física un paso más cerca de cumplir su sueño grandioso: el de formular una teoría unificada que también integre a la gravedad, la teoría de todo [...] Los tres se enfrentaron con preguntas fundamentales, problemas que ocuparon a los físicos a través del siglo XX»*. Desde que Gross, Politzer y Wilczek publicaron sus resultados, muchos grupos de investigación comenzaron a buscar desesperadamente cómo probarlos. *«La gente del CERN, por ejemplo, trabajó mucho y se confirmó —afirma Shaposnik—. De modo que desde el 74 o 75 estamos todos seguros de que ésa es la teoría de las interacciones fuertes»*.

Cuenta una historia no escrita que Gross y Wilczek lograron que su trabajo se publicara junto con el de Politzer a pesar de que tenían un signo equivocado en una fórmula fundamental de la versión original del manuscrito. Es más, hay quienes discuten si el mérito del descubrimiento de la libertad asintótica no debería atribuirse a Gerardus 't Hooft, que la había propuesto siendo aún un alumno durante un encuentro en la isla de Córcega, el año anterior, pero no la había publicado. Lo cierto es que 't Hooft ya recibió el Nobel en 1999 (por otra contribución), y el próximo 10 de diciembre Gross, Wilczek y Politzer compartirán los honores y el millón trescientos mil dólares.

Los protagonistas

David J. Gross nació en 1941 en Washington D.C. Se doctoró en Física en la Universidad de California, en Berkeley, y empezó a dar clases de Física en la de

Princeton, lo que fue el punto de partida para una amplia y prestigiosa carrera docente y de investigación. Trabaja actualmente en el Instituto Kavli de Física Teórica de la Universidad de California. Ha recibido los premios J.J. Sakurai de la Sociedad Física Americana (1986), el de la Fundación MacArthur (1987) y las medallas Dirac (1988) y Oscar Klein (2000).

H. David Politzer nació en 1949 en Nueva York y obtuvo el Doctorado en Física en la Universidad de Harvard. Actualmente es profesor en Pasadena, en el Departamento de Física del Instituto de Tecnología de California. Pese a ser descrito por sus colegas como tímido, razón por la cual declinó dar entrevistas u ofrecer una conferencia de prensa sobre el Premio Nobel, fue convencido hace 15 años para participar en una película de Hollywood, *Fat Man and Little Boy* (1989), en la que representó al físico Robert Serber, protagonizada por Paul Newman y en la que se cuenta la historia del Proyecto Manhattan para construir la bomba atómica. Dudó largamente sobre su participación, hasta que el director de la película, Roland Joffé, lo tranquilizó, diciéndole que el papel no requería demasiado tiempo ni un gran talento.

Frank Wilczek nació en 1951 en Queens, Nueva York. Obtuvo el Doctorado en Física en la Universidad de Princeton desarrollando su labor docente allí mismo, así como en las universidades de California y Harvard. Ex alumno de Gross, actualmente es profesor del Departamento de Física en el Instituto de Tecnología en Cambridge. Atesora premios de prestigio como el J.J. Sakurai (1986), la medalla Dirac (1994) y el del Centro Internacional de Física Teórica de Trieste, Italia (1994). Wilczek comentó que el premio era un bienvenido reconocimiento al esfuerzo por tratar de entender a la Naturaleza. Dijo que una de las joyas de nuestra cultura es poder hacerlo y de esta manera encontrar cosas hermosas.

MARIANO HORMIGÓN BLÁNQUEZ, IN MEMORIAM

(ZARAGOZA, 14-05-1946 — ZARAGOZA, 21-07-2004)

LUIS ESPAÑOL

Se formó como matemático en la Universidad de Zaragoza y como ciudadano en la cultura y la política antifranquista. Fue máximo dirigente del PCE hasta su expulsión del partido en 1974, aunque nunca dejó de ser comunista. Dedicado siempre a la Universidad de Zaragoza, en la que se licenció en Matemáticas en 1970, era Profesor Titular de Historia de la Ciencia desde 1986. Su *curriculum vitae* es importante. En Zaragoza ha dejado una escuela de historia de las matemáticas y de la ciencia con un destacado perfil en historia social. Socio número 32 de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias, fue su Presidente desde 1984 hasta el emblemático XIX Congreso Internacional de Historia de la Ciencia, Zaragoza 1993, cuya organización dirigió. En 1985 alentó la fusión de la primigenia SEHC con la Asociación para la Historia de

