

El trifosfato de adenosina (ATP) mensajero energético celular y el premio Nobel de Química 1997

Premios
Nobel



Química

Rafael López Castañares, Mercedes Rojas Pedral y Óscar Olea Cardoso*

Alfred Nobel, inventor industrial y escritor aficionado, amasó una gran fortuna gracias a la invención y fabricación de la dinamita (Trinitro-tolueno, TNT), poderoso compuesto químico asociado con la destrucción, aunque también útil para diversas tareas de construcción. Nobel era dueño de un auténtico imperio económico multinacional y tenía confianza en los beneficios de la ciencia, por lo que su testamento puede ser considerado también como el esbozo de una utopía dominada por la ciencia.

Al morir Nobel en San Remo, Italia, el 10 de diciembre 1896, dictó un testamento que legaba la mayor parte de su fortuna para el establecimiento de una fundación, que no sólo administraría estos recursos sino que cada año otorgaría cinco premios a los investigadores más importantes en diversas áreas del conocimiento humano. No fue sino hasta 1901 que los premios comenzaron a entregarse por el rey de Suecia y Noruega, países que en ese entonces constituían un solo Estado.

Los estatutos de la Fundación Nobel fueron aprobados por el rey Óscar II el 29 de junio de 1900, en los que establecieron los lineamientos para la atribución de los premios.

Dichos galardones se anuncian a partir de la segunda semana de octubre y en la actualidad el rey de Suecia entrega cinco de ellos, mientras que en Oslo se otorga el premio de la paz, instituido con posteridad (Girolamo, s/f).

El procedimiento para conceder estos premios, no ha sufrido cambios sustanciales desde su creación. Para

cada premio hay un comité compuesto por cinco personalidades suecas nombradas por los organismos que han de deliberar formalmente para la concesión. De acuerdo con la voluntad de su fundador, los premios de física y de química son otorgados por la Real Academia de Ciencias de Estocolmo; el premio de medicina es asignado por el Instituto Carolina de Estocolmo; el de literatura por la Academia Sueca; el de la paz lo otorga un comité integrado por cinco personas elegidas por el Parlamento Noruego.

El 10 de diciembre de 1997, fecha del aniversario luctuoso de Alfred Nobel, los premios fueron entregados en una ceremonia presidida por el rey Carl Gustav en Estocolmo, de acuerdo con la tradición establecida por la Fundación.

En esta ocasión correspondió recibir el premio de química al estadounidense Paul Boyer, el británico John Walker y el danés Jens Christian Skou, por sus investigaciones sobre el mecanismo enzimático para la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP) definido como el transportador universal de energía de la célula viva.

En 1929 el químico alemán Karl Lohmann dio a conocer el descubrimiento del ATP, aunque la estructura de esta molécula se pudo conocer poco después, y en 1948 el escocés Alexander Todd (Nobel 1957) logró sintetizar químicamente el ATP. Entre 1939 y 1941, Fritz Lipmann (Nobel 1953) mostró que esta molécula es el



JEANS C. SKOU



JOHN E. WALKER



PAUL D. BOYER

* Coordinación General de Investigación y Estudios Avanzados, UAEM. Instituto Literario 100 oriente, C. P. 50 000. Toluca, Estado de México. Teléfono: (72) 15 18 87 y fax: 15 64 89.





acarreador universal de energía química en las células de los seres vivos, y acuñó el término "enlaces fosforicos en energía".

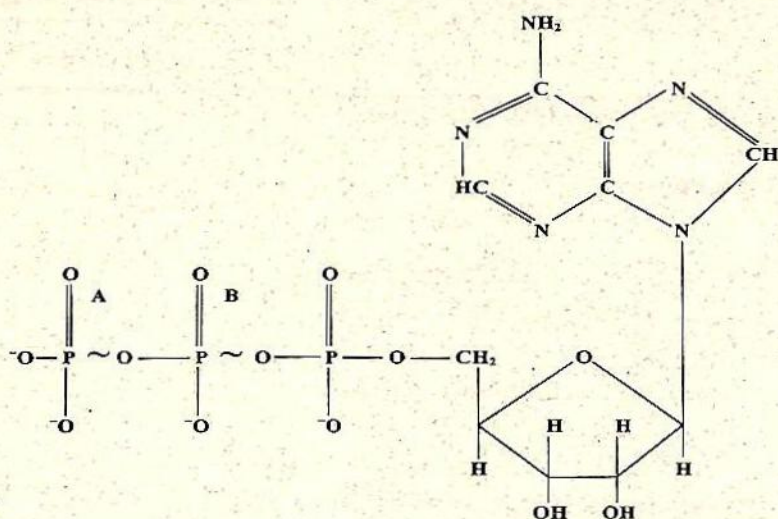


FIGURA 1. LA MOLÉCULA DE TRIFOSFATO DE ADENOSINA (ATP), CONSTITUYE UN COMPUESTO FOSFATADO DE ALTA ENERGÍA FORMADA POR TRES GRUPOS FOSFATOS QUE LIBERA ENERGÍA CUANDO EL ÚLTIMO DE LOS GRUPOS SE DESPRENDE AL SER HIDROLIZADO, ES DECIR, ROMPERSE GRACIAS AL EFECTO DE UNA MOLÉCULA DE AGUA, Y GENERAR UNA MOLÉCULA DE DIFOSFATO DE ADENOSINA (ADP). POR CONVENIO, EL SÍMBOLO DE ENLACE ONDULADO REPRESENTADO POR LAS LETRAS A Y B SIGNIFICA EL ENLACE CUYA HIDRÓLISIS LIBERA UNA GRAN CANTIDAD DE ENERGÍA, LO CUAL ES UNA PROPIEDAD QUE DEPENDE DE LA ESTRUCTURA DEL COMPUESTO DE FOSFATO COMO UN TODO Y NO EXCLUSIVAMENTE DE LA UNIÓN P-O QUE SE ROMPE POR LA HIDRÓLISIS.

El ATP captura la energía química liberada por la combustión de los nutrientes y la transfiere a reacciones que requieren energía, tales como la síntesis de componentes celulares, contracciones musculares, transmisión de mensajes nerviosos y una infinidad de funciones diversas (ver figura 1).

La estructura tridimensional del ATP consiste del nucleosido de adenosina unido a tres grupos fosfatos. La remoción del grupo fosfato del extremo, que forma difosfato de adenosina (ADP), libera energía que la célula utiliza para diferentes reacciones bioquímicas. Inversamente, con la ayuda de energía, un grupo fosfato inorgánico puede enlazarse al ADP y formar ATP.

Durante los años cuarenta y cincuenta se estableció que las mitocondrias, pequeños organelos constituyentes de la célula, son las responsables de la síntesis de ATP durante la respiración celular (consumo de oxígeno). De la misma manera, los cloroplastos de los vegetales forman ATP durante la fotosíntesis, por ello es que las plantas aprovechan la energía luminosa del sol, la transforman y almacenan como energía química mediante la formación de enlaces que generan diferentes compuestos vegetales energéticos.

En 1960, Ephraim Rocker y colaboradores, lograron aislar de la mitocondria la enzima $F_0 F_1$ ATP-asa, que se conoce en la actualidad como ATP-sintetasa. La enzima puede dividirse en su parte F_1 que contiene el centro catalítico y F_0 que es la parte que acopla la componente F_1 con la membrana (figura 2). La misma enzima existe en cloroplastos y bacterias.

Peter Mitchell (Nobel 1978) presentó en 1961 su hipótesis quimiosmótica, donde muestra que la respiración celular conduce a una diferencia en la concentración de iones hidrógeno (pH) en el interior y exterior de la membrana mitocondrial y que su flujo de iones hidrógeno conduce a la formación de ATP. Lo mismo se aplica a la membrana de los cloroplastos. El acoplamiento de ATP-sintetasa al gradiente

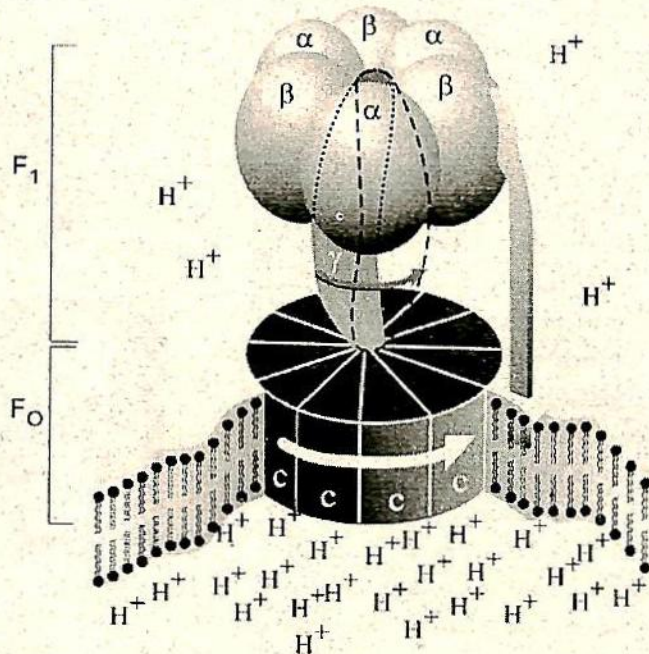


FIGURA 2. DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE LA ATP-SINTASA.

LA PARTE ESTRUCTURAL F_0 A TRAVÉS DE LA CUAL FLUYEN LOS IONES HIDRÓGENO (H^+) ESTÁ LOCALIZADA EN LA MEMBRANA, MIENTRAS QUE LA PARTE MOLECULAR F_1 QUE SINTETIZA ATP SE ENCUENTRA FUERA DE LA MEMBRANA. CUANDO LOS IONES HIDRÓGENO FLUYEN A TRAVÉS LA MEMBRANA VÍA EL DISCO DE LAS SUBUNIDADES C EN LA PARTE F_0 , EL DISCO SE FORZA A TRENZAR EN TODAS DIRECCIONES. LA SUBUNIDAD γ DE LA PARTE F_1 ATACA AL DISCO Y POR LO TANTO GIRA CON ÉSTE. LAS TRES SUBUNIDADES α Y TRES β DE LA PARTE F_1 NO GIRAN, SIN EMBARGO, ELLOS SE LOCALIZAN EN UNA POSICIÓN FIJA POR LA SUBUNIDAD β , QUE AL GIRAR SE ANCLA A LA MEMBRANA. ASÍ γ GIRA DENTRO DEL CILINDRO FORMADO POR LAS SEIS SUBUNIDADES α Y β . DESDE QUE LA γ ES ASIMÉTRICA ÉSTA OBLIGA A LAS SUBUNIDADES β A SUFRIR CAMBIOS ESTRUCTURALES Y ENLAZARSE A ATP Y ADP CON FUERZAS DIFERENTES.



te de iones hidrógeno se verifica vía la subunidad F_0 .

Boyer (1993 y 1997) inició sus estudios de la formación de ATP a principios de 1950, su principal interés ha sido buscar mediante el empleo de técnicas isotópicas la manera en que funciona la ATP-sintetasa, y en particular cómo utiliza la energía para formar ATP. Su trabajo fue reconocido recientemente, pues esta enzima tiene una manera de funcionar poco común, así que requirió mucho más tiempo y estudios más extensivos para establecer el mecanismo.

Walker (1994) realizó sus primeros estudios a principios de los ochenta, y partió de la idea de que se requería del conocimiento detallado de la estructura química de la enzima para comprender a profundidad cómo funciona. Por consiguiente, él determinó la secuencia de aminoácidos en las unidades protéicas constituyentes. Posteriormente colaboró con cristalógrafos para clarificar la estructura tridimensional de la ATP-sintetasa. Hasta ahora se ha establecido la estructura de la parte F_1 de la enzima. El trabajo de Walker complementa al de Boyer de una manera notable, y otros estudios adicionales basados sobre esta estructura demuestran lo correcto del mecanismo propuesto por Boyer.

Se sabe que la composición iónica en el interior de las células es diferente a la de su parte externa. En el interior de las células la concentración de sodio es menor y la de potasio es más alta que en el medio externo. Gracias a los trabajos de Andrew Huxley y Alan Hodgkin (Nobel 1963), se determinó que cuando un nervio es estimulado ingresan iones sodio al interior de la célula, la diferencia de la concentración se restablece mediante la salida del sodio. Es posible que para llevar a cabo el transporte se requiera ATP, debido a que el transporte es inhibido en la célula viva, mediante la inhibición de la formación de ATP.

Con estas ideas en mente, Skou (1957 y 1992) utilizó como material experimental membrana nerviosa de

cangrejo para identificar una enzima que degrada ATP en la membrana nerviosa y que está asociada con el transporte iónico. En 1957 publicó su primer artículo sobre ATPasa activada por iones sodio y potasio (Na^+K^+ -ATPasa). Skou fue el primero en describir una enzima que puede promover el transporte de sustancias a través de la membrana celular, una propiedad fundamental de todas las células vivas. Desde entonces se ha demostrado que una gran cantidad de enzimas tiene esencialmente funciones similares.

Como resultado de la acción de la enzima (Na^+K^+ -ATPasa), la célula mantiene una gran concentración de iones potasio en su interior, pero como la membrana celular es además permeable a éstos, unos cuantos iones potasio se escapan y permiten una carga negativa en el interior de la célula.

Esta diferencia de potencial a través de la membrana es necesaria para propagar una estimulación a lo largo de una fibra nerviosa. Así, una falta de alimento u oxígeno en el cerebro, conduce rápidamente a pérdida de la consciencia pues cesa la formación de ATP y se detiene el bombeo iónico. El bombeo de Na^+K^+ es importante para mantener el volumen celular, si éste se detiene la célula se hincha. La diferencia en concentración de sodio entre el interior y el exterior, es la fuerza conductora en la entrada de importantes nutrientes necesarios en la célula (glucosa y aminoácidos); también se puede utilizar para el transporte de otros iones a través de la membrana celular. Entonces los iones sodio que entran se pueden intercambiar por iones calcio que salen.

Gracias al descubrimiento de la Na^+K^+ -ATPasa, se han conocido otras bombas iónicas con estructuras y funciones similares, ejemplos son: Ca^{2+} -ATPasa, del esqueleto que participa en el control de la contracción muscular, y H^+K^+ -ATPasa, que produce ácido clorhídrico en el estómago. Esta última enzima es inhibida específicamente en los tratamientos actuales para las úlceras péptica o gástrica.





Comentarios finales

Si bien el objetivo fundamental del creador fundador del premio, Alfredo Nobel, es reconocer a personajes que benefician de manera desinteresada, sabemos que la intención original presenta una infinidad de puntos de vista y que en nuestros días se encuentra sujeto a una serie de criterios, muchos de los cuales no son de carácter científico estrictamente hablando. Por lo que la concesión de los premios en ocasiones pone de manifiesto una complicada estrategia al margen de la ciencia pura.

El premio Nobel en la actualidad representa el mayor reconocimiento para los hombres de ciencia, quienes deben compartir su saber y comunicarse con el público, pues esa actividad es una obra colectiva que para ser pública necesita representantes. Los científicos, que mucho ayudan en la solución de problemas diversos, son ante todo personas, con emociones, anhelos y deseos al igual que cualquiera

de nosotros, y que además tienen la necesidad de ser reconocidos y queridos. En la actualidad, la comunidad científica cuenta con hombres y mujeres capaces y brillantes, que dedican su vida y esfuerzos a tratar de comprender los mecanismos que rigen la naturaleza. Por eso es conveniente utilizar el potencial científico para tratar de solucionar la gran variedad de problemas que nos aquejan.

Nos encontramos a sólo cuatro años de que la Fundación Nobel conmemore su primer centenario, no sin haber estado exenta de controversias, fundamentalmente entre quienes no han recibido el premio. El premio Nobel de Química 1997, honra a quienes se han dedicado a una interesante rama de la ciencia y han contribuido al acercamiento conceptual de una investigación de carácter multidisciplinario y su enfoque experimental.

BIBLIOGRAFÍA

Boyer, P. (1993). "The Binding Change Mechanism for ATP Synthase—Some Probabilities and Possibilities", *Biochimica et Biophysica Acta*. 1140, 215-250. (1997). "The ATP Synthase - a Splendid Molecular Machine", *Annual Review in Biochemistry*. 66, 717-749. Girolamo, R. (s/f). "Premio Nobel: el peso de los criterios políticos", en *Mundo Científico (La Recherche)*. Núm. 31, pp. 1230-1239. Peña, A. y Dreyfus, G. (1990). *La energía y la vida*. Colección la ciencia desde México, No. 92. SEP-FCE-CONACYT. México. Royal Swedish Academy of Sciences (1997). *Information Department*. Box 50005, SE-104 05 Stockholm, Sweden. Documento base del presente trabajo. Skou J. (1957). "The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves", *Biochimica et Biophysica Acta*. 23, 394-401. and Esmann, M. (1992). "The Na, K-ATPase", *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 24, 249-261. Walker, J. et al. (1994). "Structure at 2.8 Å Resolution of F₁-ATPase From Bovine Heart Mitochondria", *Nature*. 370, 621 - 628.

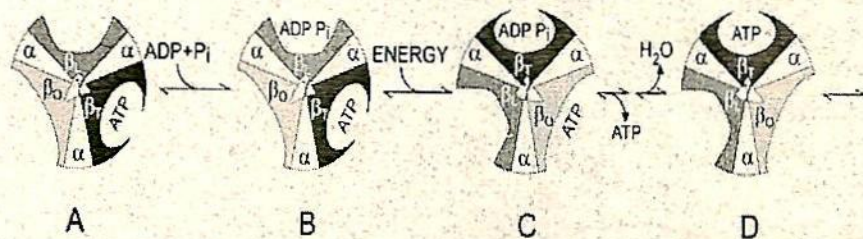


FIGURA 3. MECANISMO DE CAMBIO DE ENLACE DE BOYER. EL ESQUEMA MUESTRA EL CILINDRO CON SUBUNIDADES ALTERNAS α Y β EN CUATRO ESTADOS DIFERENTES DE SÍNTESIS DEL ATP. LA SUBUNIDAD GAMMA ASIMÉTRICA QUE PROVOCA CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE LA SUBUNIDAD BETA PUEDE OBSERVARSE EN EL CENTRO. LAS ESTRUCTURAS ABIERTAS SON LLAMADAS β_0 (SECTOR ILUMINADO GRIS), β_1 SUELTO (SECTOR GRIS) Y β_2 DENSO (SECTOR NEGRO). EN EL ESTADO A OBSERVAMOS UNA MOLÉCULA ATP COMPLETAMENTE FORMADA ENLAZADA A UNA β_2 ; EN EL ESTADO B, LA SUBUNIDAD β_1 ENLAZA UN ADP Y FOSFATO ORGÁNICO (P); EN EL ESTADO C LA SUBUNIDAD γ HA GIRADO DEBIDO AL FLUJO DE IONES DE HIDRÓGENO. ESTO CONDUCE A CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE LAS TRES SUBUNIDADES β . LA SUBUNIDAD β_2 AHORA VUELVE A LIBERARSE Y EL ENLACE DE LA MOLÉCULA DE ATP SE LIBERA. LA SUBUNIDAD BETA LIBRE SE VUELVE DENSA Y LA ABIERTA SE VUELVE LIBRE. EN EL ESTADO ANTERIOR LA REACCIÓN QUÍMICA DE LOS FOSFATOS PROVOCA QUE LOS IONES FOSFATOS REACCIONEN CON LA MOLÉCULA ADP PARA FORMAR UNA NUEVA MOLÉCULA DE ATP, Y REGRESAR DE MANERA CÍCLICA AL PRIMER ESTADO.

