

El premio Nobel de Química 2004

Ruy Pérez Tamayo

Una de las características más notables de los seres vivos es su capacidad para mantener un nivel de complejidad estructural y funcional termodinámicamente muy poco probable, lo que se logra por medio del consumo continuo de energía. Esta energía proviene del metabolismo general, que incluye un recambio continuo de todos los componentes del organismo.

La dualidad de la organización biológica, estructural o estática, y funcional o dinámica, sugiere el antiguo contraste entre morfología y función. Hace años, Palade se refirió a esta dualidad aparente como sigue:

...debe entenderse que la estructura y el metabolismo son dos aspectos del mismo grupo de fenómenos. La materia fluye continuamente a través de un sistema vivo, es metabolizada por él y, durante su tránsito, forma la jerarquía de patrones de la que depende el sistema. Lo que el biólogo describe como estructura son generalmente las fases más lentas del metabolismo general. Átomos, moléculas, y aun agregados de mayor tamaño ingresan y abandonan continuamente la estructura, pero debido a que se reemplazan gradualmente los patrones persisten mientras sus componentes se reemplazan a velocidades variables en toda la jerarquía.

El recambio metabólico se basa en dos procesos químicos generales, que son la biosíntesis y la degradación de los distintos componentes. Durante mucho tiempo se creyó que, en organismos multicelulares como los vertebrados, algunos de sus tejidos no participaban en este recambio, como por ejemplo el hueso y el tejido

conjuntivo fibroso no osificado, pero con la introducción de marcadores radioactivos quedó definitivamente establecido que todas las estructuras se están sintetizando y degradando en forma continua, aunque a muy distintas velocidades.

Un grupo de componentes importantes de los seres vivos son las proteínas, cuya biosíntesis ha recibido mucha más atención que su degradación; de hecho, en años recientes por lo menos cinco premios Nobel han sido adjudicados por distintas contribuciones al conocimiento de los diferentes mecanismos celulares utilizados para la síntesis de las proteínas, mientras que en el área de la degradación sólo se había reconocido de esa manera a Christian de Duve, por su descubrimiento de los lisosomas, organelos subcelulares que contienen cerca de 35 enzimas hidrolíticas diferentes, la mayoría con un pH óptimo de 3 a 6.5. Durante un tiempo se pensó que los lisosomas eran el mecanismo principal de degradación de distintos materiales, tanto endógenos como exógenos, pero en relación con las proteínas había dos problemas: el primero era que para ser sustratos de las proteasas lisosomales, las proteínas debían primero estar desnaturalizadas; el segundo era que a pH neutro las enzimas del lisosoma son inactivas. Otro problema más con la degradación lisosomal de las proteínas es que su hidrólisis no consume energía, mientras que la degradación de las proteínas *intracelulares* (o sea, constituyentes endógenos de la célula) sí requiere el

consumo de energía, o sea que el mecanismo depende de la presencia de ATP.

El premio Nobel de Química de este año se adjudicó a tres investigadores que descifraron el mecanismo de degradación de las proteínas intracelulares dependiente de ATP. Se trata de Aaron Ciechanover y Avram Hershko, de Israel, e Irwin Rose, de los Estados Unidos. A fines de los setenta y principios de los ochenta, estos tres científicos establecieron que la degradación intracelular de las proteínas es un proceso complejo que incluye el marcaje del sustrato que va a ser degradado con un polipéptido de 76 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 9 mil, la *ubiquitina*, y una estructura macromolecular llamada *proteosoma* que finalmente lleva a cabo la hidrólisis. El marcaje de la proteína lo llevan a cabo tres tipos diferentes de enzimas, conocidas como E1, E2 y E3; la que determina la especificidad de la molécula que va a degradarse es E3, de la que existen cientos de formas diferentes en cada célula.

En la última década se ha establecido que la maquinaria descrita por Ciechanover, Hershko y Rose está presente en todas las células y que su función principal es la degradación de las proteínas sintetizadas en forma defectuosa, que pueden constituir hasta el 30 por ciento de la capacidad biosintética de cada elemento. La percepción del defecto está a cargo del sistema enzimático E1, E2, E3, enzimas que realizan un control de calidad muy riguroso. Pero el mecanismo de la ubiquiti-

na + proteosoma participa en otras funciones celulares importantes, como el control del ciclo celular, la replicación del ADN y la estructura de los cromosomas. También se ha involucrado en el desarrollo de algunos tumores malignos (a través de la degradación de la proteína p53), en el procesamiento de antígenos complejos y su reducción a los péptidos que finalmente se exponen en las moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad para estimular a linfocitos B a sintetizar anticuerpos, en la degradación de la proteína anormal que forma el canal de calcio CFTR en la mucoviscidosis o fibrosis quística, etcétera. El abanico de funciones, tanto normales como patológicas, desempeñado por el mecanismo general de degradación intracelular de proteínas se sigue ampliando, no sólo sustituyendo a las que anteriormente se atribuían a los lisosomas, sino incorporando muchas otras que ahora empiezan a entenderse mejor. Creo que fue un acierto del Comité Nobel haber reconocido la gran trascendencia de los trabajos del trío de investigadores que revelaron este complejo e importante mecanismo celular.

Ruy Pérez Tamayo

Profesor Emérito de la Universidad Nacional Autónoma de México

Miembro de El Colegio Nacional y de la Academia Mexicana de la Lengua