

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

LA INFORMÁTICA CELULAR

El Nobel de Fisiología o Medicina 1994
Para los investigadores americanos M. Rodbell y A. Gilman

Con toda su importancia para el bienestar y la salud del Homo, la Medicina es, hay que reconocerlo, simplemente una parte acotada de la Biología, aunque precisamente por su importancia práctica represente el impulso básico para su estudio y progreso. Los grandes avances médicos de cualquier tiempo y lugar han tenido su raíz en los progresos de la Ciencia de la Vida: la Biología. Vivimos ahora, de cara al siglo XXI un momento de expectación. Se esperan y aún se temen grandes avances. Porque el campo en que se va penetrando descubre conocimientos y técnicas que asustan tanto por su utilidad como por su malicia imtrínica. Dejemos de momento este problema porque al afán de conocimiento del Homo no se le pueden poner barreras y el problema no es asustarse de los descubrimientos sino utilizarlos rectamente.

Las sendas de progreso en los momentos actuales tienen dos orientaciones bien definidas; la Genética y la Intercomunicación celular. O dicho con palabras más apropiadas al momento actual: la Estructura y la Informática. El Nobel de este año ha correspondido a un avance trascendental en el análisis

de los mecanismos informáticos; en la interpretación de los mensajes que unas células envían a otras células.

Hablábamos en la inauguración del curso 1986-87 ⁽¹⁾ de esta R.A. de M. de Barcelona de la "Sinapsis" como clave de la informática celular. Esta estructura, descubierta y defendida contra viento y marea por Santiago Ramón y Cajal, fué menospreciada, como inútil reliquia de una evolución insuficiente, y eso una vez que hubo de ser admitida por la fuerza de los hechos anatómicos. Fueron los expertos en el análisis de la acción de las sustancias químicas sobre los organismos, los farmacólogos, los primeros en darse cuenta de la capacidad funcional (años 20) de aquel orgánulo creído superfluo. H.H. Dale y O. Lowi recibieron el premio Nobel en 1936 "for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses". Es decir la transmisión del impulso nervioso a través de la "psinapsis" no se hacía por mero contacto sino por medio de sustancias químicas a las que se llamó "transmisores".

La transmisión química del impulso nervioso definitivamente admitida comportaba por lo pronto una funcionalidad

fundamental para la denigrada "articulación nerviosa" o "sinapsis". Por lo menos servía como válvula rectificadora, función imprescindible en los circuitos electrónicos. Pero la experimentación fué aportando más y más datos todos convergentes hacia la importancia del minúsculo orgánulo. Los transmisores químicos adrenalina y acetilcolina inicialmente conocidos eran producidas en la presinapsis y actuaban en la célula postsináptica. Pero, ¿cómo era que unas veces producían un efecto y otras otro? Por ejemplo, la adrenalina contraía la musculatura lisa de los vasos pero dilataba los de los bronquios. La acetilcolina obraba a la inversa. Se hubo de admitir que estas diferencias se debían a la presencia en la membrana postsináptica de algún mecanismo interpretativo con el que reaccionaría el "transmisor" y al que se le dió el nombre de "receptor".

Inicialmente se concentró la atención en los transmisores y en consecuencia este capítulo se amplió mucho. A los dos primeros transmisores se añadió la noradrenalina (U.v. Euler en los años 40, premio Nobel en 1970) y más tarde la dopamina, la histamina, la serotonina, GABA, aminoácidos, polipéptidos, etc., etc. Se vió también que a más de generarse en la terminación nerviosa periférica donde fueron primeramente estudiados, el mismo principio de "transmisor" o "mensajero" regía así mismo para toda una serie de sustancias activas: hormonas, autacoides, linfocinas, citocinas, factores de crecimiento, de diferenciación, etc., que intercambian mensajes entre los más diversos órganos o células. Pero, ¿cómo actúan?

Un paso trascendente se dió en los

años 50 (E.W. Sutherland premio Nobel 1971) trabajando con el receptor adrenérgico descubrió lo que se llamó el "segundo mensajero". El transmisor no pasaba al interior celular como algún día se supuso. La acción del transmisor producía en el interior celular la hidrólisis del ATP, liberaba pirofosfato y transformaba el ATP en otra molécula más pequeña pero del mismo rango energético, el AMPc (adenosin monofosfato cíclico). Esta molécula, muy difusible sería la verdaderamente activa fosforilando diversas proteínas. Al enzima que catalizaba la reacción se le llamó Adenil-ciclase y se supuso que formaba parte integrante del receptor.

El problema, sin embargo, seguía existiendo. Hacia el fin de los años 60 se descubrió (M. Rodbell) que muy diversas sustancias en otros receptores, y no sólo en el receptor adrenérgico, (noradrenalina, vasopresina, glucagón, tiroxina, vasopresina, parathormona, etc.) actuaban de la misma forma. ¿Cómo era posible que tan distintos efectos se produjeran por el mismo mecanismo? ¿Tenía cada receptor su propia Adenil-ciclase? Era muy improbable.

M. Rodbell sugirió en consecuencia que la adenil-ciclase sería una sustancia independiente y que la unión del receptor con el transmisor actuaría sobre ella por otro enzima intermedio para el que acuñó la palabra de etimología latina "transducir". Esta suposición recibió importante apoyo al descubrir M. Rodbell en colaboración con L. Birnbaumer que la formación del AMPc requería la presencia de GTP, otra sustancia también energética.

Poco después, en los años setenta A.

Gilman trabajando con E. Ross pudo demostrar definitivamente que la adenilciclase era un compuesto totalmente independiente y que había un enzima intermedio entre el receptor y la adenilciclase al que llamó proteína G (por requerir GTP aunque también se le llamó N). Esto convertía al receptor de los muchos transmisores mencionados en una verdadera constelación de factores cuya trascendencia informática debía ser muy grande.

Naturalmente, el campo de investigación se mostraba muy atractivo y los estudios posteriores demostraron la importancia de las "proteínas G", pues ejercen su acción en muy diferentes funciones fisiológicas de la mayor trascendencia. Esta gran trascendencia de las proteínas G es lo que ha motivado a los veinte años de su descubrimiento la otorgación del Premio Nobel a Martin Rodbell y a Alfred Gilman. Como en otros casos, si bien el Premio ha de concretarse, no por ello el mérito debe olvidarse de aquellos otros investigadores que descubriendo la importancia fisiológica han contribuido de forma esencial al conocimiento de su funcionalidad. Debemos mencionar de modo especial los grupos investigadores de H.R. Birnbauer y J. Codina, de Sternweis, de Lefkowitz...

El aislamiento de la primera proteína G se logró en 1980 por dos miembros del grupo de Gilman (P. Sternweis y J. Northup) con gran esfuerzo debido a la pequeñísima cantidad en que se encuentra y a que los métodos de aislamiento tienden a destruir la proteína. Pero esta dificultad en el aislamiento de proteínas se venció con la nueva tecno-

logía de la "clonación" de los genes que permitió obtener las proteínas con mucha mayor facilidad.

La proteína G resultó sumamente compleja. En primer lugar se descubrió (2) que había dos clases de proteínas G. Una, llamada Gs, activaba la adenilciclase e inducía AMPc y la otra o Gi la inhibía y daba el efecto contrario. La primera formaba parte en los receptores β -adrenérgicos y del Glucagon, la vasopresina, LH, FSH, ACTH, etc., y la segunda de los receptores opiáceos, muscarínicos, Angiotensina II etc. Sin embargo los estudios químicos demostraron que la composición era muy semejante en ambas y bastante complicada. Estaban compuestas de tres sub-unidades a las que se llamó; α , de peso molecular 42, β de peso molecular 35 y γ de peso molecular 10 Kilodaltons. De estas tres sub-unidades la componente α es la unidad catalítica y es la que se une directamente a la adenil-ciclase en sitios diferentes según fuera "s" o "i". Las unidades, $\beta\gamma$ son idénticas. Toda esta complejidad ofrecía muchas posibilidades informativas, pero el mecanismo bioquímico resultaría aún mucho más fino.

Resumiendo, este mecanismo es el siguiente: El receptor tiene gran afinidad por el transmisor al que se une activándose. El receptor, una vez activado, se une y preactiva a su vez a la proteína G. Esta preactivación consiste: 1) El receptor pierde su afinidad por el transmisor y lo libera quedando en el estado inicial. 2) la proteína G incorpora Mg^{++} y una molécula del GTP citosólico y se disocia en dos unidades, $\beta\gamma$ por un lado y $\alpha + Mg^{++}$ por otro. La asociación con

el GTP activa a la unidad α la cual actúa sobre la adenil-ciclasa activándola a su vez. Todo este proceso ocurre dentro de la membrana donde está el receptor propiamente dicho. Unidad α activada y acetil-ciclasa también activada actúan de cara al citosol; la primera sobre el GTP asociado hidrolizándolo a GDP (tiene actividad GTPasa) quedando así inactivada abandona la adenil-ciclasa y se reasocia a la unidad $\beta\gamma$, mientras que la adenil-ciclasa actúa sobre el ATP citosólico convirtiéndolo en AMPc y P-P.

El mecanismo bioquímico que hemos sintetizado parece ser en realidad mucho más complicado pues da la sensación de que constituye un esquema operativo con multitud de variantes. Por ejemplo el grupo de Birnbauer y J. Codina han descubierto que la proteína G_i es también la responsable directa de la apertura de los canales de K^+ en los receptores muscarínicos y no a través de la inhibición de la Adenil-ciclasa. Es decir que la proteína G_i tiene dos acciones distintas (Enero 1987). Asimismo la proteína G_s además de la acción activadora de la adenil-ciclasa, actúa directamente abriendo los canales de Ca^{++} (los mismos autores Noviembre 1987)

Como muestra de la importancia universal que al parecer tienen las proteínas G señalemos que el cerebro es muy rico en proteínas G que son de diversas clases. Una de ellas, la llamada G_o se encuentra con tal abundancia que constituye el 1% de todas las proteínas cerebrales aunque no se sabe aún cual es su significación. Es de suponer, sin embargo, que la tenga y grande dada la concentración tan elevada que en las

demás estructuras conocidas es únicamente de trazas. Por otra parte citemos su analogía con los receptores luminosos, pero en este caso el mecanismo fundamental es el paso de GTP a GMpC y la existencia de otro enzima intermediario, la "recoverina" que lo resintetiza. Según ha demostrado Codina y col. la mayor diferencia de la proteína G de la retina consiste en que las unidades α son totalmente diferentes. La proteína G de la retina se conoce con el nombre de "transducina".

Otro detalle interesante para la patología médica es que muchas bacterias parecen "engañar" al organismo para proporcionarse mejor caldo de cultivo en el ámbito intestinal. El ejemplo más destacado es el de la toxina colérica que ribosilando la proteína G_s la mantiene en permanente actividad (por anular su actividad GTPasa) elevando mucho la concentración intracelular del AMPc lo que da lugar a una exudación tan abundante, aumentando el líquido intestinal, que mata por deshidratación. Otras bacterias de patología similar aunque no tan intensa (enteritis etc.) también actúan por el mismo mecanismo. Otra toxina, la pertusis, actúa bloqueando la acción de la G_i pero aún no se ha aclarado la relación de este efecto con la sintomatología de la enfermedad.

Es también sumamente interesante que en los enfermos de hipoparatiroidismo la actividad general de las proteínas G se haya disminuida. J. Codina y col. están aislando las proteínas G de estos enfermos para estudiar detenidamente cual puede ser la causa.

Como puede ver el lector, este nuevo hito en la investigación de la transmi-

sión de mensajes intercelulares que ha sido galardonado con el Premio Nobel abre nuevas y trascendentes perspectivas. No sería nada improbable que en

un futuro próximo se añadiera un nuevo Premio Nobel a otro paso de gigante en el conocimiento de la informática celular.

F.G. Valdecasas

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Valdecasas, Francisco. La Sinapsis (Clave de la Informática Celular). Rev. de la R.A. de Medicina de Cataluña, 1987, 1, pag. 11.
2. Codina Salada, Joan. Componentes reguladores de la Adenilatociclasa. Un modelo de transmisión de información a través de la Membrana celular. Rev. de la R.A. de Medicina de Cataluña, 1986, 2, pag. 17.