

COMUNICACIONES

Bioenergética

Federico Mayor-Zaragoza *

En su último libro, titulado «Bioenergetics»¹, Albert Szent Györgyi propone una nueva teoría sobre la contracción muscular. ¿Otra teoría de Szent Györgyi? Sí. ¿Su última teoría sobre el tema? Quien sabe. «Ningún negocio es tan bueno, que no pueda ser mejor»...

Szent Györgyi se reconoce responsable de varias de las teorías que se han formulado sobre la contracción muscular. Pero nos advierte en la introducción de su libro: «Hay dos modos de no equivocarse: No hacer nada o evitar algo nuevo. Pero esto es en sí la mayor equivocación. En consecuencia, son muy pocos los que abren camino a la ciencia sin errores».

En este comentario, pretendemos exponer de una manera lo más concreta posible la nueva teoría y las bases físico-químico-biológicas en que se asienta. No nos consideramos capaces de juzgarla ni de determinar si es una especulación brillante mejor que el resultado de unas experiencias científicas que la justifiquen sobradamente. Si el conocimiento futuro demostrara la invalidez de esta teoría, nada podríamos reprocharle a su autor: Hay

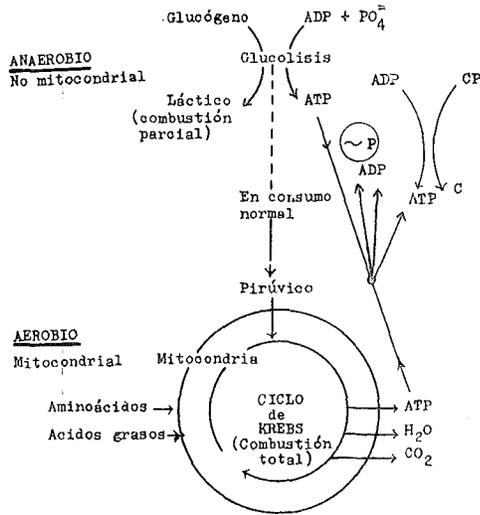
cosas que no son verdad, pero que merecen serlo.

Es decir, P-O-P. El descubrimiento de estos enlaces ricos en energía o «paquetes de energía» es uno de los más importantes de la moderna Bioquímica. Sabemos que cuando en los procesos claves biológicos P se transforma en \sim P son posibles los procesos endergónicos. La molécula de adenosín trifosfato contiene dos enlaces de elevado contenido energético, de tal modo que en su ruptura hidrolítica se liberan 12.000 calorías por molécula/gramo de fosfato. La importancia especial del ATP deriva de que, bajo la influencia de enzimas apropiados, el radical fosfato terminal, junto con la energía que le es propia, puede ser transferido **intacto** a otras sustancias (por ejemplo: creatina \rightarrow fosfato de creatina; glucosa \rightarrow glucosa-6, fosfato, etc.). El ADP regenera ATP mediante el aporte de la energía suficiente originada en las reacciones catabólicas (glucólisis, etc.). Los enlaces ricos en energía pueden acumularse al estado de fosfágenos (derivados fosfatados de la creatina y arginina, es decir, de las bases guanídicas). Estos enlaces no pueden ser utilizados más que a través del sistema ATP ADP.

Sabemos mediante qué procesos los alimentos se transforman para constituir

* Del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica. Director, Prof. A. Santos Ruiz.

(1) Bioenergetics. Albert Szent Györgyi (Academic Press, 1957).



química entre el ATP y la molécula de miosina, se produzca un cambio estructural local. Se formaría un complejo ATP-miosina, que se desdoblaría en P, ADP y la miosina «alterada».

Pero, como veremos, es más posible que el alto nivel energético del ATP sea conferido a la miosina por otros medios menos sencillos pero más verosímiles. El ATP no intervendría en una reacción local, sino que el ATP activado transferiría su excitación a la miosina induciéndole cambios que llevan a la contracción y que no pueden ser explicados en términos químicos, sino sólo de la mecánica cuántica.

La miosina consta de tres subunidades: las meromiosinas.



L: MEROMIOSINAS LIGERAS ("LIGHT")

H: MEROMIOSINA PESADA ("HEAVY")

La secuencia de las meromiosinas es arbitraria

nuestro cuerpo, erigir el edificio de la vida, construir su máquina: Pero no sabemos cómo la energía mueve esta máquina, ni cómo puede verificarse el trabajo, sea mecánico, osmótico o eléctrico.

El problema, pues, es: ¿Cómo conduce la energía la vida? ¿Cómo mueve la máquina viviente? Y, más concretamente, ¿cómo mueve al músculo la energía del ATP?

Notas acerca de la constitución muscular

La contracción muscular es, esencialmente, la interacción entre la actomiosina (un complejo formado por dos proteínas: actina y miosina), el ATP y iones metálicos. De las dos proteínas la miosina es la responsable del acto elemental de la contracción.

Por Edsall y Weber sabemos que la molécula de miosina es delgada, y podemos suponer que mediante una reacción

A su vez, las meromiosinas constan de protomiosinas, compuestos de bajo peso molecular (4.000). Las meromiosinas «L» constan de 20 protomiosinas y las «H» de 50. Las protomiosinas se mantienen unidas mediante fuerzas secundarias (puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waal's y atracciones electrostáticas). Como vemos, la miosina **no** es una molécula —estructura de átomos enlazados por uniones covalentes—, sino sólo un agregado.

El esquema anterior queda así:



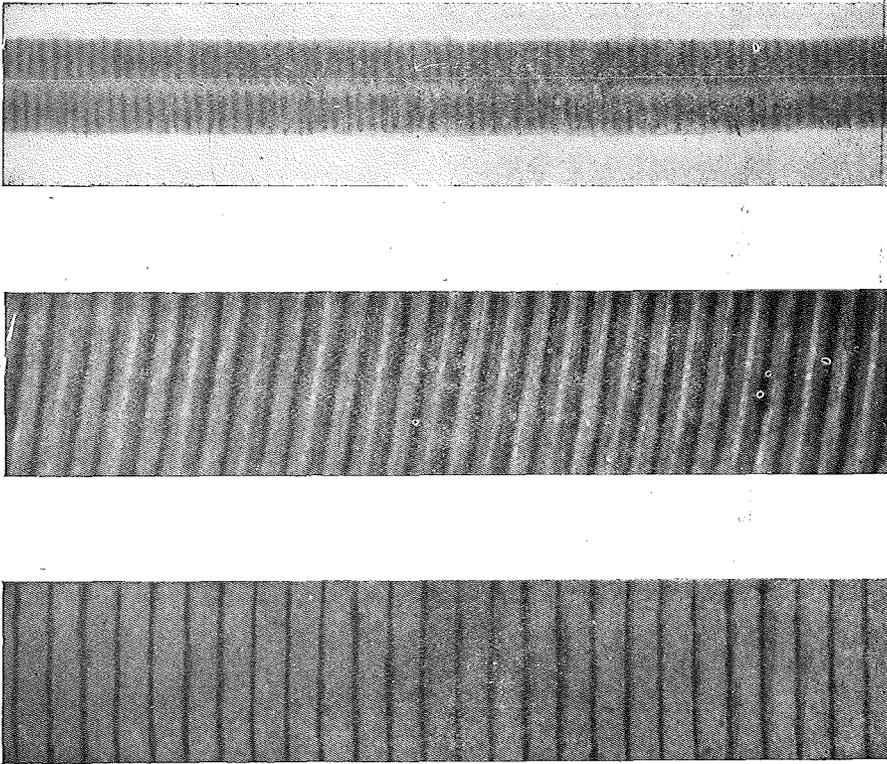


Fig. 4.—En la parte superior, fotografía electrónica, realizada por Hall, que muestra una fibrilla de paramiosina, proteína procedente del músculo de un clan, con un aumento de 160.000 diámetros. La disposición de las bandas que se ven en la fibrilla se repite cada 145 Å, aproximadamente la décima parte de la longitud de la molécula de paramiosina. La fotografía de enmedio representa paramiosina reconstituída, es decir, paramiosina que se ha disuelto en una solución salina y que des-

pués se ha vuelto a formar la fibra, con un aumento de 67.000 diámetros, en una microfotografía electrónica de J. W. Jacques del M. I. T. En este caso la disposición de las bandas se repite cada 1.600 a 1.800 Å. Fotografía inferior. Meromiosina ligera derivada de la miosina, aumentada 160.000 veces, en una microfotografía electrónica cedida por Andrew G. Szent-Gyorgyi del «Marine Biological Laboratory», Woods Hole Mass. La periodicidad es de 420 Å.

Por un reacoplamiento de protomiosinas puede producirse contracción:

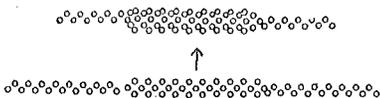


Fig. 5.—El músculo es un sistema complicado y la contracción es el resultado visible de una

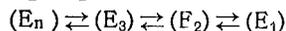
serie de reacciones, de la misma forma que la fermentación es el resultado total de una larga serie de hechos elementales. La función del músculo implica cambios rápidos y extensos. La velocidad de movimiento requiere una estructura geométrica simple; debe componerse de pequeñas unidades ordenadas con extraordinaria regularidad y ensambladas por fuerzas relativamente débiles, ya que sólo así es posible despiezar el sistema completo sin aplicar métodos drásticos que lesionen las unidades simples.

Para producir este cambio, deben ser alteradas todas las fuerzas que mantienen unidas a las protomiosinas. ¿Cómo puede el $\sim P$ causar este cambio, esta reestructuración de las protomiosinas?

Transmisión de energía

El $\sim P$ puede ser transferido, como tal, de molécula y de enlace a enlace, en las reacciones del metabolismo intermediario que incluyen transferencia de grupos. Pero si esta energía **potencial** debe entrar en acción biológica, producir trabajo o movimiento, deberá ser transformada en formas de energía más activas y móviles. Estas formas de energía activa y móvil, en el nivel molecular, es previsible que sean alguna **forma de excitación molecular**, sea electrónica, vibracional o rotacional.

Podemos representar por E la energía, y por (E) que esta energía está incluida, encerrada, dentro de una molécula. La energía de excitación la representamos por E*. Según Szent Györgyi en el músculo, la energía (E) del $\sim P$ del ATP se transformará en E* cuando vaya a entrar en acción biológica y producir contracción. Las reacciones del metabolismo intermediario que llevan a cabo transferencia de grupos pueden simbolizarse así:



donde (E_n) representa la energía de los alimentos de reserva, como las grasas y los hidratos de carbono, mientras que (E₁) representa la energía de la sustancia que es directamente suministrada al músculo, es decir, el ATP.

En estas reacciones (E_n) → (E₁) constituye el metabolismo intermediario, que puede expresarse por reacciones químicas, transfiriéndose la **energía potencial** de una sustancia a otra. El problema que se nos plantea es cómo (E₁) → E* → ω (ω=trabajo) y si esto no representará la reacción que conduce la «máquina viviente». Como ya señalamos, al pertenecer esta reacción a

la mecánica cuántica, sólo en términos de la misma puede ser abordado.

Mientras que (E) debe de ser el núcleo de las reacciones en las cuales las sustancias son sintetizadas y la máquina viviente se construye, E* lo sería de la reacción mediante la cual esta maquinaria es dirigida.

El hecho de suponer la transformación de (E) en E* no es excesivamente atrevido, ya que la reacción en la cual se basa toda la vida es esencialmente una transformación de este tipo. Esta reacción es la **fotosíntesis**, mediante la cual la energía solar penetra en el mundo vivo para dirigirlo y hacerlo posible. En la fotosíntesis la radiación solar es capturada por colorantes, especialmente la clorofila, en los cuales las radiaciones producen una excitación electrónica. Esta E* es entonces estabilizada en la forma de (E), quedando cautiva en una molécula, y es transportada de molécula en molécula, químicamente, hasta que, eventualmente, es «almacenada» en la forma de (E_n) en hidratos de carbono o grasas.

El proceso de la fotosíntesis puede, en consecuencia, ser esquematizado así:

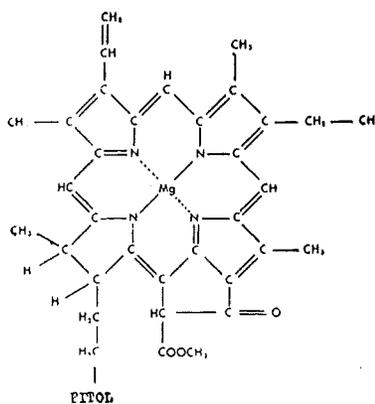
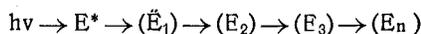
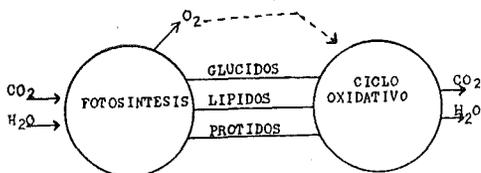


Fig. 6.—Las plantas son la «vía de la luz»: la clorofila, única antena de captación de los $h\nu$, y los pigmentos (carotenos, etc.), ricos en electrones π , capaces de transmitir E* condicionan el autotrofismo vegetal y hacen posible la exis-

tencia parásita heterótrofa. La fotosíntesis es, en esencia, la separación del agua en sus elementos H y O. El O se desprende y el H se une al CO₂ para formar los Hidratos de Carbono... Así, encerrada en los H de C y productos de síntesis vegetal, llega la radiación solar a los seres que no son autosuficientes, los cuales realizan el proceso inverso a la fotosíntesis, separando los átomos de H de los de H de C, uniéndolos a Oxígeno para formar de nuevo agua



Vemos que la vida gira alrededor del agua: es una separación y reunión de sus elementos.

El proceso contrario ocurre en los casos de fotoluminiscencia (luciérnagas, por ejemplo):

$$(E_n) \rightarrow (E_3) \rightarrow (E_2) \rightarrow (E_1) \rightarrow E^* \rightarrow hv$$

Si en lugar $E^* \rightarrow hv$, imaginamos $E^* \rightarrow \omega$, ya que la producción de luz no es más que una forma de trabajo, podemos llegar a la conclusión de que **la energética de la vida se resume en sólo dos procesos: La fotosíntesis y su reacción inversa.**

Para explicar cómo puede el organismo conducir energía, nos es indispensable remitirnos, en breve memorandum, a algunas de las propiedades de los componentes últimos de la materia: **los átomos.**

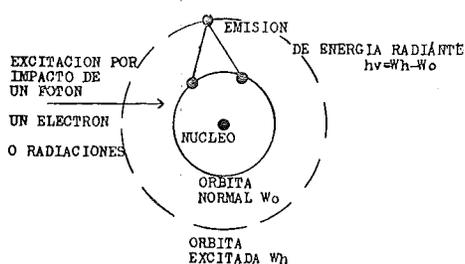
El **átomo** es la partícula mínima de materia que permanece invariable en las reacciones químicas. Consta de un núcleo central positivo, rodeado de los electrones suficientes para que el átomo sea neutro eléctricamente.

Niels Bohr, en 1913, formuló la hipótesis de que los electrones giran alrededor del núcleo en órbitas concéntricas cuyos radios sólo pueden tener valores determinados. La fuerza atractiva que el nú-

cleo ejerce sobre los electrones viene contrarrestada exactamente por la fuerza centrífuga originada en el movimiento planetario electrónico. Existe una definida cantidad de energía asociada con cada electrón al girar en una determinada órbita, por lo cual se conoce también a éstas como «niveles de energía». Cuanto más lejos del núcleo se encuentra una órbita, tanto mayor es la energía asociada al electrón correspondiente.

El **electrón** representa la unidad elemental o quantum de electricidad negativa ($-e$). Los electrones giran en sus órbitas, y mientras no haya una causa exterior que modifique su movimiento, no emiten ninguna radiación. Se denomina estacionaria o cuantizada a la órbita a lo largo de la cual se mueve el electrón sin radiar energía, cualquiera que sea la órbita de giro (primer postulado de Bohr). Los estados estacionarios vienen caracterizados por una energía «w» suma de las energías cinética —la que corresponde al movimiento— y potencial —correspondiente al nivel de su órbita—. El paso de un estado estacionario a otro, supone la emisión o la absorción de una radiación monocromática (si el salto es simple), cuya frecuencia viene dada por la relación cuantista $h\nu = \omega_1 - \omega_2$

La producción de **espectros** —chivatos de la íntima estructura atómica— se explica fácilmente con la imagen atómica de Bohr. Por acción de la temperatura, por ejemplo, es posible llevar un electrón de los periféricos (electrón de valencia), desde su órbita normal a otra más alejada mediante el consumo de una cantidad definida de energía o quantum de energía, aumentando de esta manera el contenido energético del átomo. Este nuevo estado es inestable y dura muy poco (10^{-7} segundos aproximadamente). El electrón vuelve a su órbita normal liberando un quantum de energía en forma de radiación electromagnética igual a la energía previamente absorbida.



Vemos que el átomo puede absorber energía y quedar excitado mediante el calor, radiaciones u otras causas pasando uno o varios electrones a moverse en un nivel de energía más alto, produciendo una radiación al recuperar su nivel normal.

En la actualidad se acepta, en principio, la teoría del átomo dinámico de Bohr-Sommerfeld, modificada por las modernas consideraciones de De Broglie y

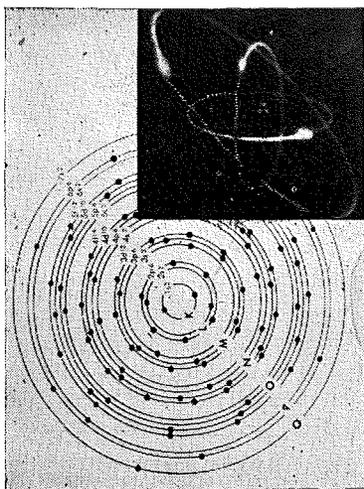


Fig. 9.—Como se indica en el texto, las representaciones atómicas según Bohr poseen hoy un carácter meramente intuitivo. La aplicación de la mecánica ondulatoria —De Broglie y Schrödinger— las ha actualizado de acuerdo con las exigencias de la física moderna. Asimismo, la ley de la incertidumbre de Heisenberg ha ayudado a resolver la paradoja de que las partículas se comportan a veces como radiaciones y las radiaciones como partículas.

Schrödinger, que han asociado al concepto del átomo de Bohr la mecánica ondulatoria. Las representaciones orbitales (figura 9) son, pues, sólo representaciones intuitivas. La mecánica geométrica, que sólo considera el punto material y su trayecto cinético en el espacio, debe ser sustituida hoy por un sistema que explique los fenómenos cuánticos al atribuir funciones ondulatorias específicas a protones y electrones. En la mecánica ondulatoria, los electrones poseen, como la luz, carácter ondulatorio. No sólo los electrones sino también los átomos y las moléculas enteras. La energía radiante está constituida, como la materia, de unidades elementales indivisibles.

El **fotón** o quantum de luz es el elemento básico de la luz, de las radiaciones gamma y de otras formas de energía radiante. Su existencia fue propugnada por Einstein. La luz se comporta, pues, como un conjunto de partículas aisladas que transportan una energía proporcional a la frecuencia ν de la radiación. La energía es $h\nu$ y su masa, según la relatividad, es $h\nu/c^2$ ($h=6,624.10^{-27}$ ergios por segundo. Constante de Planck).

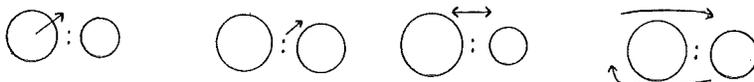
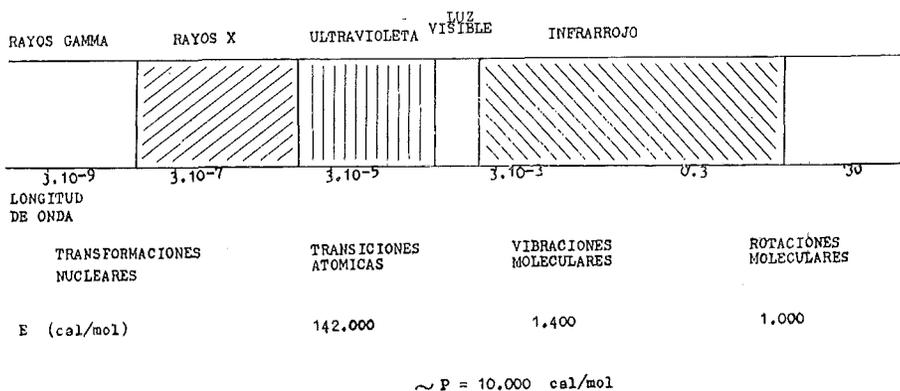
Los rayos X atacan al núcleo del átomo. Los rayos ultravioleta afectan a los electrones orbitales, los infrarrojos al enlace y los térmicos a las moléculas produciendo un estado vibracional calórico.

Luminiscencia o emisión de luz

Termoluminiscencia. — Es la producción de luz por una creciente agitación molecular, pasando desde el espectro infrarrojo al visible (por ejemplo, a medida que se va calentando el hierro).

La **quimioluminiscencia** es la producción de luz por reacciones químicas (luciferina luciferasa, en las luciérnagas).

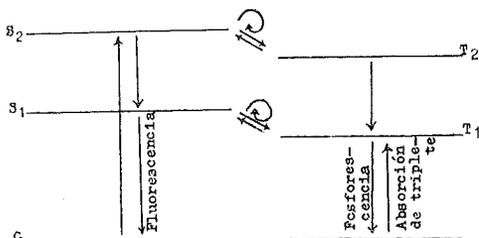
La **fluorescencia** es cuando la luz se produce por los saltos de descenso de los electrones previamente excitados a su órbita normal, cesando la luz cuando cesa



la emisión excitante ultravioleta (permanece como máximo 10^{-7} segundos).

En la **fosforescencia** después de desaparecer la emisión durante cierto tiempo. ¿Por qué? Porque en la fluorescencia los electrones que han saltado de sus orbitales regresan rápidamente a su estado fundamental, mientras que en la fosforescencia se produce un estado intermedio de mayor emisión debido a que los electrones que han saltado cambian su sentido de giro orbital, y al igual su spin con el del

otro electrón par, se crea una repulsión que hace prohibido su regreso («forbidden state»). Hasta que su spin no varía de nuevo, el electrón no tiene acceso a su estado de satelitismo normal. En este estado de «destierro», el electrón, en lugar de emitir una banda (**singlete**) es normal que emita tres (**triplete**), aunque puede emitir dos (duplete) o varias (multiplete). El nivel de triplete tiene menor energía que el del singlete, ya que en el proceso se pierde cierta cantidad de energía. ¿Por qué algunos electrones cambian de spin? Por azar: uno entre un millón, por ejemplo. Pero en determinadas circunstancias o por la acción de sustancias inductoras, el cambio de spin llega a producirse hasta en el 40 por ciento de los electrones excitados.



¿Es capaz el organismo de conducir E*?

Ninguna forma de energía puede ser móvil si no existe nada para conducirla sin pérdida energética. Por consiguiente, si buscamos formas de energía móvil que puedan tomar parte en las transmisiones biológicas de energía, debemos considerar no sólo la energía misma, sino los mecanismos que deben conducirla. Hemos de

LUZ VISIBILE INFRARROJO CERCANO

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UNA EXCITACION ELECTRONICA

- G : "GROUND LEVEL" O NIVEL NORMAL
- S₁ y S₂ : NIVELES DE SINGLETE
- T₁ y T₂ : NIVELES DE TRIPLETE

ver qué sistemas hacen posible la movilidad de la energía, qué cualidades ha de tener el medio transmisor y cuáles de estos mecanismos pueden actuar en los sistemas vivos.

La clorofila se excita en sus enlaces lábiles por los fotones solares y esta energía debe ser transmitida para su utilización. Este camino constituye la única forma de **captación** de energía externa y condiciona el autotrofismo vegetal.

Se observó que la transmisión directa de los impactos fotónicos no podría justificar la energía gastada en los procesos fotosintéticos. Por otra parte no es previsible que las reacciones químicas puedan adaptarse al compás acelerado de las radiaciones. ¿Cómo podrá ser? Por sistemas que sean **depositarios** de energía.

En consecuencia, aparte de la captación de energía hemos de tener en cuenta los sistemas que pueden conducirla y conservarla. Estos mecanismos son:

Sistemas conjugados y electrones π .

Carácter semiconductor.

Osciladores acoplados.

La existencia de **enlaces conjugados** incluye la existencia de electrones π , los cuales son móviles y no pertenecen más que al **sistema total**. Si un electrón π acepta energía y es excitado a un nivel de energía más alto π^* , su E^* pertenece al sistema conjugado total. El ATP, carotenos, etc., son ejemplos de sustancias ricas en enlaces de este tipo. Además, los catalizadores biológicos poseen N, O y S, que poseen electrones no enlazados, que pueden ser excitados a niveles de π^* y contribuir a la reserva de electrones π^* . A estos electrones se les llama n, π electrones, y su vida es más larga que la de los electrones π . Un sistema electrónico es tanto más estable cuanto mayor es el número de configuraciones espaciales posibles,

Osciladores acoplados. — Pueden representarse así

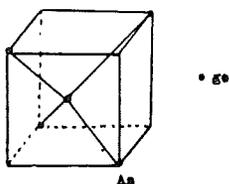
$A^* + B \rightarrow A + B^* \rightarrow A^* + B \rightarrow A + B^* \dots$
es decir: la energía dada a uno de ellos

no se reparte, con lo cual pasaría a valores más bajos, sino que es periódicamente transmitida **entera**. Si no existiera fricción y esta transmisión ocurriera sin pérdidas, la energía iría y regresaría eternamente (péndulos asociados teóricos). Los varios grupos atómicos de las proteínas son capaces de oscilaciones, vibraciones y rotaciones. El acoplamiento es electromagnético: si dos moléculas tienen electrones que son capaces de una excitación similar, no es preciso que estén unidas materialmente ya que se unen por fuerzas electromagnéticas. Pero los osciladores acoplados (Hertz), necesitan —como el eco— de unas distancias mínimas para que se transmita la vibración. Concentrando un colorante fosforescente puede verse —ya que las distancias entre las moléculas se van acortando— en qué momento deja de serlo, es decir, en qué momento la distancia entre las moléculas es menor que la distancia mínima a la cual la transferencia de la resonancia de la excitación es posible. La distancia mínima observada es de 100 \AA : este es precisamente el tamaño normal de las proteínas, elipsoidales sobre todo, **las cuales actúan como osciladores acoplados**. No sólo actúan como osciladores acoplados moléculas idénticas, sino que es posible entre moléculas distintas. Así podemos citar como ejemplo la ficocianina y la clorofila, los carotenos y la clorofila, etc.

Carácter semiconductor ⁽²⁾.—En los últimos años se ha llevado a cabo una investigación intensiva sobre un pequeño grupo de elementos, especialmente el germanio y el silicio, los cuales, a pesar de que en estado puro son unos dieléctricos excelentes, son capaces de convertirse en conductores razonablemente buenos en presencia de átomos extraños, por defectos estructurales u otras «impurezas». Se debe a que en la entidad estable de un cristal de germanio se introducen átomos

(2) «Electronics» de A. W. Keer.

de arsénico, por ejemplo, que tiene cinco electrones en su capa exterior en lugar de los cuatro del germanio, reemplazando fácilmente a algunos átomos de germanio en su estructura cristalina y quedando en libertad el quinto electrón del arsénico no ligado.



Si el número de átomos de arsénico (da-dores) presentes es elevado, habrá en consecuencia una cantidad bastante elevada de **electrones supnumerarios** que harán que el germanio pase a comportarse como un metal singular y actúe como conductor eléctrico. Al resultado de la introducción en la red cristalina del germanio de esta «impureza» se le llama germanio «n-tipo» (n=negativo), a causa de que la conductividad es debida a la presencia de conductores negativos —los electrones «de más» o «surplus electrons».

Es igualmente posible que el elemento próximo inferior al germanio, el galio, reemplace al germanio en el cristal (en el sistema periódico... Ga-Ge-As...). Como un átomo de galio tiene tres electrones en la órbita incompleta, ésta tiene cinco faltas o «agujeros» —uno más que el átomo de germanio—. Al reemplazar al germanio en su estructura cristalina, el galio aporta un «hole» o agujero. Si hay suficientes átomos de galio (acceptores), el germanio se hace conductor, pero esta vez debido a la presencia de conductores positivos los —agujeros surplus— y se llama germanio «p-tipo». Este de mayor importancia ya que no tiene ninguna similitud con los conductores eléctricos, como el n-tipo.

Los transistores se basan en la posibilidad de p-n conducción, creada en los semiconductores mediante voltajes bajísimos...

Todo ese preámbulo es necesario para que podamos comprender cómo las proteínas —dieléctricos— **pueden actuar como conductores**, debido a que los coenzimas o los metales satélites, por ejemplo, les confieren esta propiedad de semiconductores.

Se ha comprobado de un modo experimental que la energía puede transmitirse a través de las proteínas. Bucher y Kasper encontraron que la luz absorbida por la proteína de la mioglobina causaba la disociación del enlace CO por el hemo. La energía del fotón absorbido por la proteína pasaba necesariamente a través de la misma y luego del hemo hasta alcanzar el CO. Asimismo Bannister observó que la luz absorbida por la proteína de la ficocianina era emitida como luz fluorescente por el cromóforo de esta cromoproteína. Igualmente concluyentes son las experiencias de Shore y Pardee que unieron proteínas a colorantes fluorescentes, y encontraron que los fotones absorbidos por las proteínas eran emitidos por los colorantes como luz fluorescente.

Como vemos, **el medio biológico es completamente capaz de transportar energía.**

Estos sistemas de conducción de energía, quizá puedan explicar también la desproporcionalidad existente entre la cantidad de algunas drogas y hormonas y la masa del sistema sobre el que actúa. Del mismo modo que un tendido eléctrico puede convertirse en inoperante rompiendo su aislamiento o conducción en un punto (cortándolo, por ejemplo), así los sistemas biológicos de conducción de energía pueden anularse en un punto determinado por cualquier causa que disipe esta energía, que «corte el alambre» (como la hidroquinona en las columnas de colorantes de Sheibe).

¿Cuál es la forma de E* posible en el medio biológico?

La fluorescencia es el fenómeno visible

de que una molécula es capaz de aceptar energía y que no pueda disiparla, porque no posee enlaces lábiles, reteniéndola sólo por espacio de una diezmillonésima de segundo. Naturalmente, el papel biológico de estas moléculas no será emitir sino transmitir energía, no actuando en absoluto como fluorescentes en su condición normal o haciéndolo en grado muy reducido (pérdida energética). Así, la clorofila, el más importante captador-transmisor de energía, muestra una fluorescencia muy pobre en la planta, mientras que extraída en determinadas condiciones su fluorescencia es máxima.

Como es preciso recordar, si los electrones excitados cambian de spin y se hacen idénticos a su par orbital, se produce el estado de triplete, hasta que el spin del electrón excitado regresa a su órbita normal, emitiendo su exceso de energía en «fluorescencia retardada» o fosforescencia. Es una **excitación de larga vida**. Su λ es mayor que la de la fluorescencia correspondiente.

Las consecuencias más importantes de que los electrones puedan pasar a formar tripletes son:

Mayor vida de excitación (un millón de veces según Becker y Kasha).

Paramagnetismo creado por la neutralización de los electrones que han cambiado de spin, con sus respectivos pares orbitales.

Una mayor reactividad, dada la descompensación electrónica.

Hay sustancias que favorecen la formación de tripletes, como el yodo (no olvidar su importante papel fisiológico) y el oxígeno, y otras que la inhiben. Parece que la serotonina, constituyente normal de los tejidos y relacionada con la hipertensión, esquizofrenia y las hormonas vegetales, puede incluso facilitar el paso de G \rightarrow T directamente.

Las excitaciones electrónicas correspondientes a los singletes son demasiado cortas para admitir su utilización o regulación. Además, la excitación electrónica

pura, que corresponde aproximadamente a la parte visible del espectro, exige cuantos de energía, los cuales, como norma, no son asequibles en los sistemas biológicos: la longitud de onda más larga del espectro, corresponde a 40 K calorías mientras que la unidad de energía biológica, la energía del \sim P, es aproximadamente de 10 K calorías, lo cual corresponde a una longitud de 2-3 μ , situada en el infrarrojo cercano. Un fotón de esta λ tiene la misma energía que el \sim P. El infrarrojo cercano es de un gran interés biológico, ya que es allí donde se unen las excitaciones puramente electrónicas y las vibracionales, siendo muy fácil la transición: **El cuanto biológico está localizado aquí.**

Los tripletes no presentan el obstáculo señalado en el caso de los singletes, ya que su vida es mayor y las energías menores, pudiendo residir sus niveles de energía en el infrarrojo cercano.

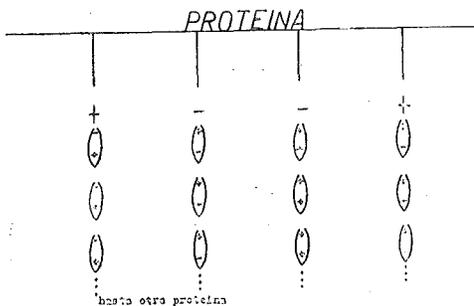
Sin embargo, una excitación que tiene pocas probabilidades de ocurrir no puede ser útil para la célula. Pero hemos dicho que los tripletes pueden inducirse. También pueden estabilizarse: Los tripletes se mantienen en glicerina congelada o vidrios de Borax. En la célula no hay estos compuestos: **Pero hay agua.** Szent Györgyi observó que el agua, al congelar, confería a ciertos colorantes (rodamina B, acridina, quinidina, riboflavina, por ejemplo), la capacidad de formación de tripletes, es decir, producía el estado de fosforescencia en los colorantes que contenía, propiedad que no poseía en estado disperso, en solución. Lo importante para la formación de tripletes no es la baja temperatura sino el **estado físico** del agua. El fuerte carácter dipolar de las moléculas de agua debe dotar a sus cristales de unas cualidades específicas, y la transición en las moléculas excitadas de los singletes al estado prohibido de triplete, tiene lugar por una interacción de estas moléculas y sus electrones excitados con la malla cristalina del agua. Nos introducimos en el mundo fascinante de las posibles estructu-

ras funcionales del agua: líquida, cuasi-cristalina y cristalina.

La transición de *singlete* → *triplete* que el agua puede promover puede ser modificada, como prueba Szent Györgyi en sus experiencias, por la adición de ciertas sustancias: Si las transiciones son accesibles a influencias reguladoras y si estas excitaciones juegan un papel importante en biología, podrán ser controladas por hormonas, modificadas por drogas, o pueden ser afectadas en circunstancias patológicas provocando una enfermedad determinada.

El agua **ordenada** confiere, pues, la posibilidad de formar tripletes, de mantener energía, de transmitirla. Szent Györgyi deduce: El agua intracelular está ordenada y es excitable-transmisora de la E^* . Según los datos de D. Jacobson, Bernall y Fowler, puede deducirse que el agua, dentro de la célula, no está «suelta» sino como «hielo líquido», lo cual hace posible que el estado de triplete, observado en el agua congelada, represente también la forma más probable de excitación tisular.

El agua estará, pues, en superficies, dispuesta en centenares de capas de moléculas:



Esta es la estructura normal de las proteínas, especialmente de las fibrosas que son muy ricas en agua (las globulares son menos ricas; los DNA muy ricos): Están «relajadas», con alta capacidad energética. La adrenalina rompe esta ordenación y produce contracción. La acetilcolina ordena de nuevo, creándose tripletes: Esto

se ha confirmado experimentalmente en el caso similar de fosforescencia-colorantes-agua. Otros resultados experimentales especialmente sugestivos son: la cortisona ordena, y el cloroformo, el alcohol, etc. (Quenchers o extintores, sustancias que disipan la energía), la desordenan, **precisamente** en la misma proporción en que son tóxicas. El 2.4 dinitrofenol, inhibidor enzimático de la fosforilización oxidativa, es muy verosímil que no actúe químicamente, sino captando, extinguiendo, la E^* , ya que dada su variedad de acciones inhibitorias, debe pensarse razonablemente en que su acción sea física. Como hemos indicado anteriormente, tanto el I como el O_2 favorecen la formación de tripletes, pero el oxígeno favorece el paso $T \rightarrow G$ «permitiendo» a los electrones excitados regresar de su estado de triplete a G, emitiendo su exceso de energía en forma de fotones, mientras que el I la anula. Hay, pues, dos modos de incrementar la emisión fosforescente: Facilitando el paso $T \rightarrow G$, o dando estabilidad al estado de triplete, lo cual permite una saturación de este nivel de excitación. Los azúcares actúan favoreciendo la estabilidad de la triplete excitación. Los iones K^+ y NH_4^+ son los únicos que no destruyen la fosforescencia de la rodamina. Si lo hacen el Na^+ , Li^+ y el Cs^+ . Puede explicarse porque las dimensiones de los cationes K^+ y NH_4^+ son muy similares a la del agua, y pueden formar parte de una red cristalina, mientras que los volúmenes de los otros cationes alcalinos (más hidratados) no encajan en ella. No deja de ser muy interesante la coincidencia de que el sodio (extracelular) y el potasio (intracelular), que tanta importancia tienen en la transmisión del impulso nervioso, posean una acción distinta.

El glutatión y la tiamina alargan la vida de las excitaciones por su grupo sulfhidrilo. Esto puede dar alguna explicación al importante papel de los grupos $-SH$ en las proteínas y las SH-enzimas. También la piridoxina alarga la vida de las

excitaciones. La cisteína (—SH) es activa. No lo es la cistina (S-S).

Todas estas actividades distintas sugieren que las sustancias pueden ser divididas, esquemáticamente, en dos grupos: las que se acoplan bien en la estructura del agua e incluso pueden ordenarla mejor, y aquellas que actúan en sentido inverso. Al primer grupo pertenecen, en principio, todas aquellas sustancias que juegan un papel importante en la vida celular y que se encuentran en apreciable concentración en la célula. Aquellas sustancias que causan desorden no son admitidas normalmente por la membrana, o deben ser desplazadas al medio extracelular por el agua ordenada, lo cual sugiere nuevos puntos de vista sobre la permeabilidad.

El agua forma, pues, un sistema único con elementos estructurales en el cual **las excitaciones electrónicas se hacen posibles**, siendo altamente improbables fuera de él. Los sistemas protoplasmáticos que producen estas excitaciones producen también las estructuras del agua que son necesarias para la producción y propagación de estas excitaciones.

Según esto, las funciones biológicas pueden consistir en la construcción y destrucción de las estructuras del agua, **formando esta parte de la máquina viviente y no siendo únicamente su medio**, estando íntimamente conectadas las **estructuras** del agua y sus interacciones con la misma esencia del «estado viviente».

Uno de los principios fundamentales de la biología es la organización: dos cosas colocadas juntas de un modo específico, forman una nueva entidad, un sistema, cuyas propiedades no son aditivas sino propias y no pueden ser descritas como la suma de las propiedades de sus constituyentes.

En biología no deben considerarse, en consecuencia, los componentes aislados, la «materia particulada», separándolos de sus dos matrices: El agua y el campo electromagnético.

Contracción muscular

La miosina, como indicábamos al principio, es una proteína muy estirada, lo cual se ve, a priori, por la gran viscosidad que confiere al medio. El agua la mantiene estirada, ya que al quitársela mediante el calor o la congelación, la fibra se contrae. Puede preverse que las fuerzas que existen entre las protomiosinas no sólo mantienen a éstas partículas juntas, sino que tienden a aglomerarlas pasando de la forma fibrosa a otra más compacta, más globular y más corta: deben existir fuerzas que contrarresten estas atracciones mutuas.

El problema de la contracción, bajo este punto de vista, **no es** cómo se acortan o contraen las partículas, **sino cómo** se mantienen extendidas en estado de descanso, o cómo se distienden de nuevo después de la contracción.

Szent György sugiere, como hemos comentado, que lo que mantiene extendida la molécula de miosina, contrarrestando las fuerzas de contracción, son las estructuras «expansivas» del agua ordenada, mientras que la contracción es debida a la destrucción de estas estructuras con la consecutiva reestructuración de las protomiosinas en un agregado más compacto. Estos cambios son llevados a cabo por la energía del ATP, cuya energía (E) debe ser transformada en una energía más móvil E*, que puede reaccionar con las estructuras del agua.

Ernst ha observado que el músculo disminuye de volumen al ser excitado. Esta «contracción de volumen» se produce inmediatamente después de la excitación y precede a la contracción. Este fenómeno no ha encontrado hasta la fecha ninguna explicación satisfactoria. En cambio, la teoría de Szent Györgyi **exige** esta contracción de volumen, ya que la destrucción de las estructuras del agua dispuestas alrededor de la miosina deben inducir este cambio en el volumen, puesto que tanto la estructura cúbica como hexago-

nal del agua, tienen menor densidad —y, por tanto, mayor volumen— que el agua no ordenada.

La función del músculo no es contraerse por sistema, sino contraerse **cuando su contracción es precisa** y hacerlo —al recibir la orden— en milésimas de segundo, relajándose inmediatamente después que su misión ha sido cumplida. De acuerdo con esto, en el músculo existe, junto con la miosina, un sistema «disparador» en el cual la actina juega un papel prominente.

El músculo en descanso no contiene actomiosina, sino actina y miosina dispuestas próximamente y mantenidas aparte por el sutil equilibrio de fuerzas atractivas y repulsivas, con un ligerísimo predominio de la repulsión. Estas fuerzas repulsivas son eléctricas, y el ATP (unido a la miosina) juega, con sus cuatro cargas negativas, un papel importante: la excitación destruye, por un instante, este equilibrio de fuerzas formándose la actomiosina. En la actomiosina formada el ~ P terminal del ATP es dejado en libertad —la actomiosina sería la ATPasa— y su energía puesta en acción. La relajación incluye la refosforilización del ADP en ATP, el cual, restauradas sus cuatro cargas, mantiene aparte a la actina y miosina nuevamente; las partículas de miosina, ya libres, reconstruyen sus estructuras de agua y se alargan en filamentos a su posición normal, quedando listas para una nueva contracción.

La molécula de ATP

Según Szent Györgyi, de la observación atenta de la compleja fórmula del ATP, puede pensarse —la naturaleza no admite despilfarros— por qué la célula utiliza esta molécula tan compleja, si todo lo que necesita es el grupo P-O-P: un simple polifosfato inorgánico debería servir igualmente.

La molécula del ATP tiene dos extremos: uno es el polifosfato y otro la puri-

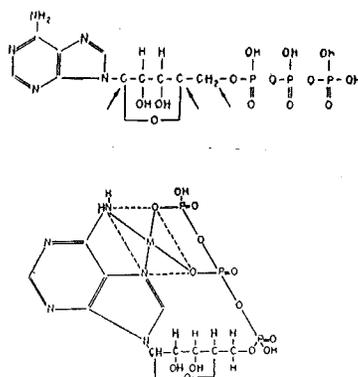


Fig. 13.—El ATP es el reactivo biológico común —plantas, microorganismos y animales— que recibe la energía liberada en los procesos exorgónicos y dirige los procesos endorgónicos. El enlace terminal contiene 11.000 calorías (Meyerhof), que libera en su hidrólisis y que están en relación a las que requiere para formarse. Para explicar la transmisión de su energía, Szent Györgyi propone una estructura «circular» (abajo) en sustitución de la lineal (arriba: las flechas indican los puntos de rotación

na. El polifosfato representa el «almacén» de (E). Debemos preguntarnos si la purina no representará E*, ya que su molécula posee las cualidades esenciales necesarias para la transformación de (E) en E*. En efecto, la molécula de purina contiene un extenso sistema de enlaces conjugados (electrones π), y cinco átomos de Nitrógeno, cada cual con su par de electrones solitarios. Como veremos luego, este extremo de la molécula del ATP puede ser fuertemente fluorescente, lo cual está de acuerdo con los requerimientos precisos para un transmisor de E*. La purina puede ser, pues, el instrumento de transformación de la (E) del ~ P en E*, cuando esta (E) debe entrar en acción biológica.

La molécula del ATP no será entonces sólo una batería o almacén de energía, sino también un transformador

A la vista de la representación lineal de

la molécula del ATP es muy difícil hacernos una idea de cómo la energía aceptada por la molécula de purina puede ser transmitida al pirofosfato y viceversa, puesto que ambos extremos están separados por una molécula de pentosa, la cual no posee dobles enlaces conjugados ni electrones π .

Pero, ¿será esta la estructura real del ATP? La molécula del ATP tiene unos enlaces (C-N; C-C, y C-O) que permiten la libre rotación, de tal modo que existe cierta probabilidad de que la molécula de ATP cambie de forma y se enrosque, acercándose, en este plegamiento, ambos extremos. Naturalmente, este «acercamiento» no es suficiente para que tenga lugar ninguna transferencia de energía entre estos extremos, ya que la E del \sim P que debe ser transferida es energía «ligada» (E) que no tiene acción externa. Para la transferencia de (E) debe existir continuidad, relación directa.

¿Por qué puntos podría establecerse este circuito cerrado? Los átomos que al plegarse la molécula se pondrán en contacto son dos O^- de los grupos OH del fosfato disociados, y dos N de la purina. Los dos O^- son los del \sim P terminal —que debe hendirse liberando su energía (E)—, mientras que los dos N de la purina serán, con toda probabilidad, el N del grupo NH_2 que ocupa la posición 6 (puesto que este N parece ser el que toma fundamentalmente parte en las reacciones del proceso contractivo muscular), y el N que ocupa la posición 7. Sin embargo, no podemos «encorvar» la molécula en el sentido que nos plazca —por parecernos el razonable—, ya que los ángulos de valencia de los enlaces C-C deben permanecer constantes. Libre rotación no significa libre movimiento. Como sólo poseemos tres puntos de rotación, la soltura de la molécula del ATP es limitada y, estadísticamente, la posibilidad de que el NH_2 y el N, sean capaces de unirse a los dos O^- , y formar un circuito cerrado, es muy remota. Si a pesar de esto los cuatro áto-

mos pueden enlazarse y hacer posible que el ATP «se muerda la cola», significará que esta disposición espacial no es mero azar: no será que **ocurra** así —donde cuenta la posibilidad—, sino que la molécula del ATP **es así**. Podremos decidir si esta estructura es posible construyendo un modelo atómico de la molécula con los modelos atómicos de Courtauld, que tienen en cuenta los radios atómicos, las limitaciones de movimiento, la rigidez y la pequeña flexibilidad de los ángulos de unión. En la reproducción adjunta puede verse una molécula de ATP construida con los modelos atómicos referidos, en su forma convencionalmente lineal. La molécula se supone disociada, con O^- en lugar de OH en los fosfatos. Si ahora doblamos la molécula alrededor de los tres puntos de «juego» indicados, el fosfato terminal viene a parar cerca de la molécula de purina, de tal modo que los O^- del fosfato terminal y del intermedio tocan justamente los N_6 y N_7 , como se muestra en la figura. B. H. Levendahl y T. W. James (B. B. A 21, 298, 1956) han sugerido asimismo esta estructura del ATP a partir de sus experiencias sobre dispersión rotatoria.

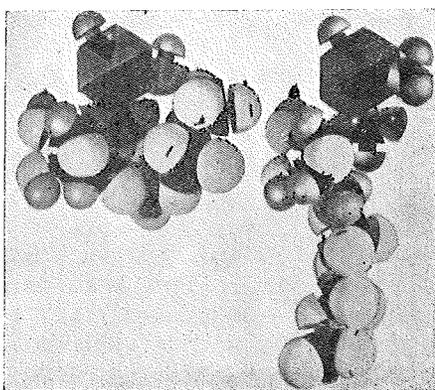


Fig. 14.—La molécula de ATP, en sus formas lineal y circular, construidas con los modelos atómicos de Courtauld. (Del libro Bioenergetics, de A. Szent Györgyi.)

Naturalmente, para que la energía pase del fosfato a la purina, el enlace que cierra el circuito debe ser suficientemente íntimo: serán probablemente puentes de H, ya que según Gerkeley y Evans los puentes de hidrógeno pueden establecer relaciones que incluyan los orbitales π .

Lo expuesto anteriormente confirma la posibilidad de que **la molécula del ATP, activada por la miosina, conecte sus extremos abriendo así el camino para la transmisión de energía entre los dos grupos terminales de la molécula.**

Esta estructura, sin embargo, no explicaría el papel de los iones divalentes Ca^{++} y Mg^{++} , los cuales pueden acelerar la actividad atepéasica de la miosina. La posible contestación a este problema puede darla la observación de que los extractos alcohólicos de músculo no presentaban —como era previsible para la transmisión de la energía— ninguna actividad fluorescente. **Pero** si se añadía un metal divalente con el Mg^{++} , Ca^{++} o Zn^{++} , aparecía una intensa fluorescencia azul. Es sabido que el Mg^{++} y el Ca^{++} forman complejos coordinados muy estables con los polifosfatos. Esto nos induce a pensar en la posibilidad de que los metales formen —con sus cuatro valencias coordinativas— un quelato, conectando así los dos extremos de la molécula de ATP. La posible estructura del complejo metálico puede deducirse por la fuerte analogía existente entre la inosina (producto resultante de la disaminación hidrolítica de la adenosina) y la oxi-quinolina, cuya estructuración de quelato fuertemente fluorescente es conocida.

El metal servirá de puente, a través del cual los electrones pasarán del fosfato a la purina, formándose **un sistema electrónico único**, con electrones comunes, no localizados, que pueden transportar energía. La (E) del $\sim \text{P}$ puede de este modo fundirse con la adenina en un sistema extenso de electrones móviles. Al formarse este doble quelato, el metal atrae electrones de los fosfatos haciendo decrecer

la energía y solidez del enlace P-O-P, el cual sufre entonces la rotura hidrolítica, apareciendo su energía en el anillo purínico como E^* , completando la transformación de (E) en E^* , de la energía cautiva en energía de excitación.

Se ha comprobado, experimentalmente, con un quelato de la o-fenilendiamina y la naftoquinina, que el Mg^{++} puede facilitar el paso de electrones de una sustancia a otra. La quinona, en ausencia de Mg^{++} , oxida a la diamina muy despacio, pasando los electrones de una a otra. Esta reacción es altamente acelerada por el Mg^{++} . Es un caso análogo a la actividad atepéasica de la miosina, que también se produce sin Mg, pero que éste incrementa extraordinariamente. El Ca^{++} inhibe ambas reacciones: como el Mg^{++} , forma quelatos y debilita el $\sim \text{P}$, pero es incapaz de transmitir la energía a la purina debido a las grandes diferencias existentes, en términos energéticos, entre el Ca y el N.

La estructura de la **riboflavina** guarda grandes analogías con la del ATP: en lugar de purina-ribofuranosa -3P, consta de isoaloxacina-ribosa -1P (riboflavina.5. fosfato). Su función consiste en actuar como aceptor de H, cediendo los electrones a los citocromos. Su función real es convertir la energía liberada en su óxido-reducción en $\sim \text{P}$. Su espectacular fluorescencia nos indica que no puede disipar su energía E^* , actuando como transmisor de la misma.

La función de la riboflavina es, en cierto modo, opuesta a la del ATP, puesto que mientras la función del ATP es liberar la energía del $\sim \text{P}$ adecuadamente, la de la riboflavina es convertir la energía en P, tomando parte en la fosforilización oxidativa. Suponiendo que la estructura de la riboflavina sea análoga a la propuesta para el ATP, puede explicarse la conversión de la E liberada en la óxido-reducción de la aloxacina en $\sim \text{P}$, construyendo una cadena trifosfato en el otro extremo de la ribosa, cuyos fosfatos