

LA LÓGICA MATEMÁTICA DE LA CÉLULA VIVA

Enrique Meléndez-Hevia

Una célula viva es como una planta química gigantesca, imposible de imaginar en una industria, pues en su interior ocurren más de mil reacciones diferentes, la mayoría de las cuales tienen lugar simultáneamente y en el mismo compartimento, pero sin interferir unas con otras, sin dejar residuos tóxicos, y con un control coordinado, pero independiente, de cada transformación. El secreto del funcionamiento de esa compleja red de reacciones (el metabolismo) es que todas están catalizadas por enzimas muy específicas, las cuales a su vez está sometidas a varios niveles de control.

El metabolismo soporta todas las funciones de la vida haciéndose cargo de reposición de materiales, transformación, control y distribución de energía, defensa contra agentes extraños, desintoxicación, eliminación de residuos, movimiento, emisión de luz, etc. Cuando esa maquinaria falla, algún producto esencial para la vida como la glucosa o el colesterol pueden acumularse anómalamente, y entonces sobrevienen graves enfermedades metabólicas como la diabetes o la aterosclerosis.

Durante la mayor parte del siglo XX, centenares de investigadores bioquímicos han estado desentrañando los detalles del metabolismo, y conocemos su estructura con mucha precisión. Pero al contemplar ese complejísimo *mapa metabólico*, resulta inevitable preguntarse por qué las cosas son así. ¿No podrían ser de otra forma? Y, en ese caso, un diseño diferente ¿sería mejor o peor? Cuando un profesor de bioquímica tiene que explicar todo esto en clase, ¿podría presentarlo de una forma lógica, justificando cada etapa, como se haría en una clase de matemáticas o física, o debe obligar a los alumnos a que se aprendan todo eso de memoria? No podemos contentarnos con ser unos meros espectadores de la vida. ¿No debería admitirse que el conocimiento sólo es ciencia cuando todo tiene un sentido? Los resultados de nuestra investigación en los últimos quince años han empezado a contestar estas preguntas. En este capítulo veremos algunos ejemplos.

94

El juego de las pentosas

El ciclo de las pentosas-fosfato es la parte del metabolismo, cuya función más básica es la transformación reversible de pentosas (azúcares de cinco carbonos, que son parte del material informativo) en hexosas (azúcares de seis carbonos, que se usan con fines estructurales y energéticos). Una de las fases de esta ruta consiste en la reorganización de los carbonos de los azúcares para convertir seis pentosas en cinco hexosas ($6C_5 \rightarrow 5C_6$), mediante enzimas que transfieren unidades de 2 ó 3 carbonos de un azúcar a otro. El problema es: ¿cómo pueden organizarse esas reacciones de forma que la conversión completa se haga en el menor número de pasos?

Este problema se puede plantear como un juego matemático: supongamos que tenemos seis cajas, cada una con cinco bolas y hemos de mover las bolas de una caja a otra, para que al final queden cinco cajas, cada una con seis bolas y una caja vacía. Las reglas del juego, que representan los mecanismos enzimáticos disponibles, permiten en cada movimiento pasar dos o tres bolas de una caja a otra. No se permiten cajas intermedias con menos de tres bolas, a menos que estén vacías, para evitar los hipotéticos azúcares de uno o dos carbonos, altamente tóxicos.

Hay muchas formas de resolver el problema, pero sólo una de ellas es la más simple. La solución mínima está mostrada en la Figura 1, y hemos demostrado matemáticamente que no es posible una solución más simple[1]. Entonces observamos, no sin asombro, que ésta es precisamente la organización de esta ruta metabólica en las células. Después, un análisis más detallado del problema completo demostró que las reglas que funcionan en el ciclo de las pentosas son las que pueden producir la solución más simple. Cualquier cambio de reglas llevaría inevitablemente a una solución más complicada. La selección natural no sólo ha encontrado la mejor solución, sino también las reglas que la permiten.

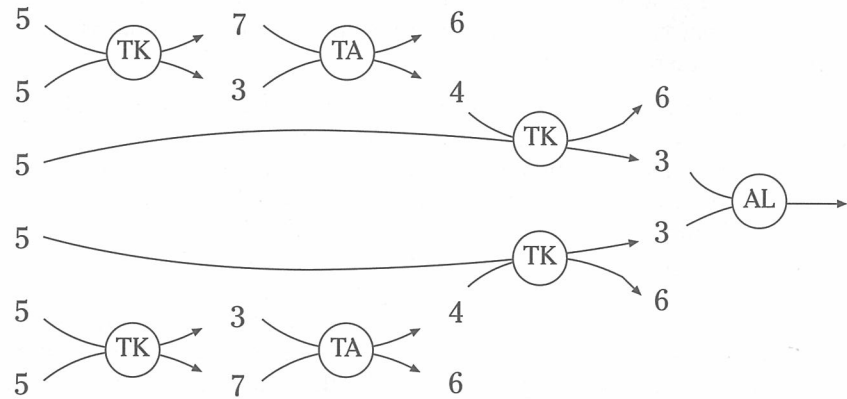


Figura 1. Solución más simple del problema de las pentosas: la mejor estrategia del juego.

Esta solución es tan sencilla que puede dar la falsa impresión de que es muy fácil encontrarla, pero esto no es así, y la mejor forma de comprobarlo es jugar al juego de las pentosas con alguien que no la conozca. Un jugador inexperto necesitará jugar muchas veces hasta encontrarla, y no le será fácil si no anota las jugadas malas para no repetirlas. ¿Cómo han aprendido las células esa estrategia? y ¿por qué les interesaba encontrarla?

A primera vista, el diseño mínimo parece tener tantas ventajas que la última pregunta puede parecer inútil, pero no lo es, pues su respuesta nos enseña una propiedad fundamental para comprender la química de las células. Se trata del teorema de la simplicidad que establece que *un diseño metabólico tiene mayor eficacia cinética cuanto más simple sea*. Si una determinada transformación se hace simultáneamente por dos rutas alternativas, con diferente

número de pasos, teniendo todas las enzimas las mismas características cinéticas, el flujo de transformación que pasa a través de la ruta corta es mayor que el que pasa por la ruta larga. La simplicidad es más productiva.

Sin embargo, aunque esto explica el valor selectivo que tiene la simplicidad, no explica cómo se ha conseguido, pues ese teorema no implica que el diseño más simple se consiga necesariamente bajo cualquier condición. En efecto, supongamos que a lo largo de la evolución ocurriese una mutación que aumentase la eficacia de las enzimas de la ruta larga; entonces el flujo aumentaría por esa ruta, pudiendo incluso rebasar el de la ruta corta. En esas condiciones la ruta larga se habría hecho más eficaz. ¿Tendría entonces mayor valor selectivo? Si esas mutaciones se han dado —pues son tan probables como cualquier otra— en algún momento de la evolución el flujo metabólico de la ruta larga ha sido mayor que el de la ruta corta. Sin embargo no se ha seleccionado. ¿Qué mecanismo evita caer en mínimos locales de potencial?

El motivo es que las células no pueden disponer de una cantidad infinita de enzima, de manera que mejorar la ruta larga sólo puede hacerse dedicándole más cantidad de enzima, a costa de quitársela a la ruta corta. Esto es ruinoso porque, como además la ruta larga gasta más enzima porque son más pasos a catalizar, se mejora poco lo malo a costa de empeorar mucho lo bueno. En consecuencia el flujo total, suma de las dos rutas, disminuye. Mejorar la ruta larga es, pues, una mala estrategia. Al contrario, la mejora de la ruta corta en perjuicio de la larga produce un aumento neto del flujo total.

Hace 150 años Darwin formuló que la competencia era la base de la selección natural. Hoy podemos decir que esa competencia opera a todos los niveles, hasta en los niveles más microscópicos de la vida (dos rutas compitiendo por el material para fabricar sus enzimas), y que la selección natural es en realidad un algoritmo eficazísimo de optimización, es decir de búsqueda de máximos globales en funciones de optimización. Un diseño poco optimizado del metabolismo, puede dar un resultado aceptable en una especie siempre que ésta no tenga que convivir en conflicto con otra que lo tenga mejor, de manera que el *juego* de las pentosas tiene un sentido biológico ya que el mecanismo de optimización es como un juego de competición en el que el campeón mantiene su marca hasta que otro la mejora, poniendo en peligro la subsistencia del primero. Pueden verse más detalles en [1].

Con esto hemos empezado a contestar la pregunta que hacíamos al principio: ¿por qué es así la estructura de la vida? Y ahora es muy pertinente recordar la frase de Dobzhanski: “En biología, nada tiene sentido si no es a la luz de la evolución.” [2].

Estructura del glucógeno

Veamos otro ejemplo: El glucógeno, un polímero formado por 55.000 residuos de glucosa es la molécula de reserva hidrocarbonada en la mayoría de los seres vivos. Su estructura, descubierta con detalle hace 30 años [3], está representada en la figura 2A. La eficacia de esta sustancia depende de un buen

diseño de su estructura molecular, pues tiene que ser capaz de almacenar la máxima cantidad de glucosa ocupando el mínimo volumen, y al mismo tiempo maximizando las posibilidades de acción de la *fosforilasa*, la enzima que libera la glucosa almacenada. Para ello las cadenas deben ser suficientemente largas para aprovechar la acción de esa enzima trabajando en una rama, una vez que se ha unido al glucógeno, pero no tanto que se reduzca por ello el número de ramas, o que la molécula sea excesivamente hueca o esponjosa, pues en ese caso ocuparía demasiado espacio. Como en el caso del problema de las pentosas, en nuestro grupo de investigación de la Universidad de La Laguna hemos estudiado este complejo problema de optimización desarrollando un modelo matemático y llevando después los resultados teóricos al laboratorio.

La estructura del glucógeno depende de tres parámetros, o variables independientes, que son: el grado de ramificación r , la longitud de las cadenas en residuos de glucosa g_c y el número de capas t , los cuales determinan las cuatro variables respuesta que definen su estructura: la cantidad total de glucosa almacenada G_T , la glucosa directamente accesible para ser usada rápidamente G_{PT} , el número de puntos de ataque para liberar esa glucosa C_A , y el volumen de la molécula V_s . La estructura de la molécula es tan *matemática* (como puede verse en la figura 2A) que es posible describirla con un modelo, relacionando los tres parámetros con las cuatro variables respuesta:

$$C_A = r^{t-1} \quad (1)$$

$$G_T = g_c \frac{1 - r^t}{1 - r} \quad (2)$$

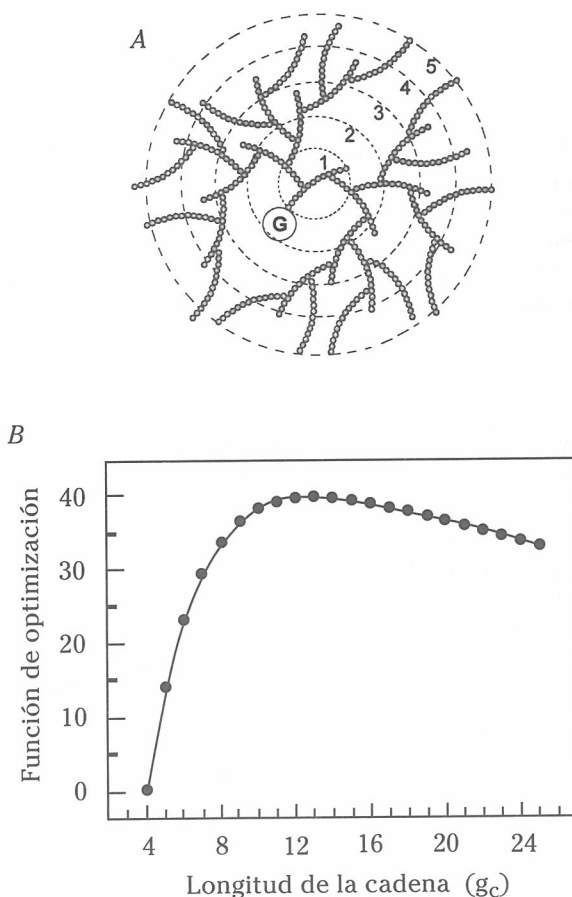
$$G_{PT} = C_A(g_c - 4) \quad (3)$$

$$V_s = -\frac{4}{3} \pi t^3 (0.12 g_c + 0.35)^3 \quad (4)$$

Ahora definimos la función de optimización

$$f_{opt} = \frac{G_T G_{PT} C_A}{V_s} \quad (5)$$

cuya maximización significa maximizar las variables del numerador y minimizar la del denominador, es decir, conseguir una molécula que tenga la máxima cantidad de glucosa almacenada y disponible, y el máximo número de puntos de ataque, ocupando el mínimo volumen posible. El análisis de esta función demostró que el grado de ramificación óptimo es $r = 2$, y $g_c = 13$ residuos de glucosa, como muestra la figura 2B [4]. Además, la molécula debe tener una alta homogeneidad estructural, la cual sólo puede conseguirse afinando muy



94

Figura 2(A) Esquema de la estructura del glucógeno. Para simplificar la figura, sólo se han representado las cinco primeras capas.

Figura 2(B). Función de optimización en relación con la longitud de las cadenas en residuos de glucosa. La función tiene un máximo para $g_c = 13$ que es un valor encontrado en la estructura del glucógeno celular.

bien la especificidad de las enzimas que la fabrican, y haciendo que el crecimiento de la molécula se detenga al alcanzar el tamaño de $t = 12$ capas. Aún no se conoce el mecanismo que detiene esta síntesis.

Pasemos ahora al laboratorio para ver cómo es el glucógeno en los organismos vivos: el análisis de la longitud de cadena de glucógenos procedentes de grupos muy diversos, desde bacterias hasta aves y mamíferos, pasando por protozoos, hongos, invertebrados y peces, demostró que el valor óptimo deducido matemáticamente es precisamente el que tienen las células. La selección natural ha vuelto a encontrar el máximo de una función matemática.

Estos dos ejemplos empiezan a contestar la pregunta que nos hicimos al principio, pero otros resultados de nuestra investigación nos están descubriendo muchos más, todos ellos diferentes, cuyo análisis pone de manifiesto nuevos aspectos de la organización matemática de las células: hemos demostrado que la molécula de glucógeno tiene estructura fractal, siendo realmente la primera estructura biológica conocida con esta característica *funcional e informativa* [5]. Por otra parte, el análisis de otras rutas metabólicas como el ciclo de Krebs y la glicolisis han mostrado otros aspectos nuevos de optimización los cuales generan bellos problemas matemáticos que las células vivas han resuelto elegantemente. Estamos empezando a descubrir que la estructura de la vida es un sistema lógico que puede conocerse y estudiarse con un rigor matemático a partir de los principios físicos universales.

Bibliografía

1. Meléndez-Hevia, E. & Isidoro, A. (1985): *Journal of Theoretical Biology*, V. 117, pp. 251-263; Meléndez-Hevia, E., Waddell, T.G. & Montero, F. (1994): *Journal of Theoretical Biology*, V. 166, pp. 201-220; Meléndez-Hevia, E. (1993): *La evolución del metabolismo: hacia la simplicidad*. Eudema, Madrid.
2. Dobzhanski, Th. (1973): *American Biology Teacher*, V. 35, pp. 125-129.
3. Meléndez-Hevia, E., Meléndez, R. & Canela, E. I. (2000): *Technological and Medical Implications of metabolic control analysis* (Cornish-Bowden, A. & Cárdenas, M. L., eds.) Kluwer Scientific Publishers, Dordrecht, pp. 319-326.
4. Meléndez-Hevia, E., Waddell, T. G. & Shelton, E. (1993): *Biochemical Journal*, V. 295, pp.477-483; Meléndez, R., Meléndez-Hevia, E. & Cascante, M. (1997): *Journal of Molecular Evolution*, V. 45, pp. 446-455; Meléndez, R., Meléndez-Hevia, E., Mas, F., Mach, J. & Cascante, M. (1998): *Biophysical Journal*, V. 75, pp. 106-114.
5. Meléndez, R., Meléndez-Hevia, E. & Canela, E. I. (1999): *Biophysical Journal*, V. 77, pp.1327-1332.