

LOS PREMIOS NOBEL

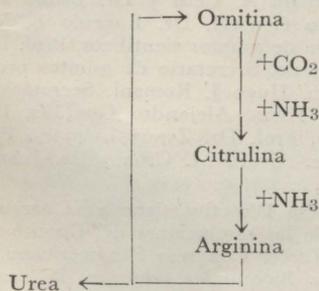
Hans Adolf Krebs
Fritz Albert Lipmann

(Premio Nobel de Medicina, 1953)

El premio Nobel de Medicina para el año 1953 ha sido otorgado a dos investigadores dedicados al estudio de la fisiología celular por métodos químicos.

El comunicado oficial dice así: "El Instituto Carolino ha decidido otorgar el premio Nobel en Medicina y Fisiología de este año en dos partes. Una mitad para el profesor Hans Adolf Krebs de Sheffield, Inglaterra, por su descubrimiento del ciclo del ácido cítrico. La otra mitad para el profesor Fritz Albert Lipmann de Boston, Estados Unidos, por su descubrimiento de la coenzima A y de su importancia en el metabolismo intermedio."

H. A. Krebs, que tiene actualmente 54 años, inició sus investigaciones en Alemania, donde trabajó algún tiempo en el laboratorio de Otto Warburg. Estudió la oxidación de aminoácidos y la formación de urea en el hígado. Incubando cortes de hígado en soluciones salinas con agregado de diferentes aminoácidos, observó que la ornitina daba lugar a la formación de más urea que cualquier otro aminoácido. Además, observó que la cantidad de urea formada era mayor que la de ornitina agregada. Parecía como si la ornitina actuara como catalizador. Relacionó este hecho con otro ya conocido, a saber, que en el hígado hay una enzima que cataliza la descomposición de la arginina en ornitina y urea. Sobre la base de estos resultados propuso un mecanismo para explicar la acción catalítica de la ornitina y que es el siguiente:



La idea de proponer un mecanismo cíclico para la formación de urea fué muy novedoso. Las pruebas aducidas por Krebs y Henseleit en favor del ciclo de la ornitina eran sólidas,

pero la teoría no fué aceptada inmediatamente por todos los investigadores. Sin embargo, actualmente ya se han acumulado tantos datos en favor de la existencia del ciclo de la ornitina que la teoría de Krebs y Henseleit ya se considera como la explicación clásica de la formación de urea. Además, se han estudiado con mayor detalle algunas de las reacciones del ciclo, en especial las dos etapas de incorporación de amoníaco y CO₂ a la ornitina para dar arginina.

Ya en Inglaterra, en el *Biochemical Laboratory* de Cambridge, Krebs continuó sus estudios sobre el metabolismo de los aminoácidos. Observó que el hígado oxida aminoácidos de la serie *d* y de la serie *l*. Pudo extraer una enzima capaz de oxidar los *d*-aminoácidos. El estudio de esta enzima fué continuado luego por Warburg, quien comprobó que tenía un grupo prostético y determinó su estructura. Se trataba de un derivado de la flavina (flavinadenin-dinucleótido), que luego se encontró en muchas otras enzimas.

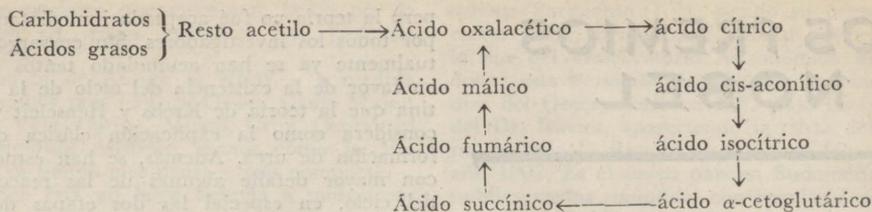
En 1935 Krebs fué a Sheffield como profesor de bioquímica. Allí se interesó en el efecto acelerador de los ácidos C₄-dicarboxílicos sobre el consumo de oxígeno en tejidos animales. Este efecto había sido descubierto por Szent Gyorgi y colaboradores. Ellos suponían que los ácidos succínico, málico y fumárico actuaban completando una cadena de catalizadores de oxidación. Así explicaban el hecho de que el ácido malónico que inhibe la oxidación del ácido succínico es un fuerte inhibidor del consumo de oxígeno. Algún tiempo después apareció un trabajo importante de Knoop y Martius. Descubrieron que la oxidación del ácido isocítrico en tejidos animales daba lugar a la formación de ácido α -cetoglutárico. También descubrieron una enzima que cataliza la formación de ácido isocítrico a partir del ácido cítrico, siendo el ácido *cis*-aconítico el intermediario. Krebs observó que a partir de pirúvico y oxalacético se forma ácido cítrico. Relacionó este hecho con los antes mencionados y propuso aquí también un mecanismo cíclico que se suele llamar ciclo de Krebs o ciclo tricarbóxico.

Varias de las reacciones del ciclo tricarbóxico han sido estudiadas con más detalles por Ochoa, Lynen y otros.

* * *

Fritz Lipmann, que tiene ahora 54 años, nació y estudió en Alemania. Trabajó en el laboratorio de Otto Meyerhof, donde se interesó en la oxidación del ácido fosfogluconico y en algunos aspectos termodinámicos de las reacciones intermedias del metabolismo de los hidratos de carbono.

Como muchos otros grandes científicos alemanes emigró a los Estados Unidos, donde trabajó en el *Massachusetts General Hospital* de Boston. Estudió la oxidación del ácido pirúvico en ciertas bacterias y aisló como producto de la reacción el ácido acetil-fosfórico. Con este



Ciclo de Krebs o ciclo tricarbóxico

descubrimiento se aclaró el mecanismo de oxidación del ácido pirúvico en bacterias. Durante algún tiempo se creyó que estas mismas reacciones también debían ocurrir en los tejidos animales. Sin embargo, después de muchos estudios se llegó a saber que el acetil fosfato no es un intermediario en el metabolismo animal.

Lipmann se ocupó luego de la acetilación de la sulfamida por el hígado de paloma. Consiguó un extracto de hígado que cataliza dicha acetilación cuando se le agrega acetato y adenosintrifosfato. Pero además resultó ser necesario otro componente al que Lipmann denominó coenzima A. Otros investigadores encontraron que la coenzima A es también necesaria para la formación de acetilcolina.

La dilucidación de la estructura química de la coenzima A ha tomado cerca de diez años de estudios por varios grupos de investigadores. Una de las etapas importantes fué el hallazgo de Lipmann de que la coenzima A contiene ácido pantoténico combinado. Luego se descubrió que contiene también adenosina y fosfato. Gracias a los trabajos de Snell y colaboradores se pudo averiguar que otro componente es la tioetanolamina. Ahora se puede considerar que la estructura de la coenzima A está completamente aclarada. En lo que se refiere al mecanismo de acción, fué de gran importancia el descubrimiento de Lynen, quien pudo comprobar que la coenzima A puede encontrarse libre o acetilada. En la forma acetilada el acetilo está combinado con el grupo —SH de la coenzima A.

Con este hallazgo se pudo comprender mejor el papel catalítico de la coenzima A, que interviene como aceptor y dador de acetilo en muchas reacciones. Se ha observado además que el lugar del acetilo lo pueden tomar otros restos acilo, como ser, acetoacetilo, β-hidroxi-butililo, crotonilo, butirilo y restos de ácidos grasos superiores. Es en esta forma de acil CoA como se oxidan los ácidos grasos en el organismo. Pierden unidades de dos carbonos por β oxidación, dando acetil CoA, que luego puede seguirse metabolizando por la vía del ciclo de Krebs. Ochoa y sus colaboradores encontraron que la acetil CoA se combina con ácido oxalacético para dar CoA y ácido cítrico.

Otra contribución que dió fama a Lipmann fué un artículo en *Advances in Enzymology*

(Tomo I, 1941, págs. 99-162), donde analizó las relaciones energéticas entre diferentes ésteres fosfóricos de importancia biológica. En dicho artículo, construido en parte sobre la obra de Meyerhof, propuso dividir a los ésteres fosfóricos en dos grupos: los de alta y los de baja energía de la unión fosfato. Los ésteres de alta energía de unión son aquellos cuya energía libre de hidrólisis es del orden de 10 Kilocalorías por mol. Los de baja energía de unión tienen valores de alrededor de 3 Kilocalorías por mol. Esta terminología de Lipmann se ha difundido mucho entre los bioquímicos y ha entrado también en los textos elementales. — LUIS F. LELOIR.

Tercer Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica

La Confederación Farmacéutica y Bioquímica Argentina, en cumplimiento de disposiciones de la Federación Farmacéutica y Bioquímica Panamericana y por encargo de la Comisión Ejecutiva del 3er. Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica, a celebrarse en San Pablo, Brasil, en diciembre de 1954, ha designado la Mesa Directiva del Comité Argentino a dicho certamen; que queda constituido por las siguientes personas: Presidente, Prof. Dr. Angel Bianchi Lischetti. Vicepresidente, Prof. Dr. Santiago A. Celsi y Dr. Bruno B. Iaria. Secretario General, Dr. Eugenio E. Vonesch. Secretario de asuntos científicos, Prof. Dr. Juan A. Izquierdo. Secretario de asuntos profesionales, Farm. Hugo J. Romani. Secretario de relaciones, Farm. Alejandro González Porsiolas. Tesorero, Prof. Dr. Zenón Lugones. Pro-Tesorero: Dr. Alvaro M. Cruz y Dr. Juan Carlos Verardo.

La Mesa Directiva tiene a su cargo la ejecución de las resoluciones del Comité Argentino pro-Tercer Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica, que es la de dirigir, difundir y organizar todo lo atinente para dar en San Pablo una visión integral del farmacéutico y bioquímico argentinos, en sus actividades profesionales, científicas, gremiales y económicas.