

## VIDA Y OBRA



## Peter Mitchell y la guerra de la fosforilación oxidativa

Se cuenta que un distinguido profesor de Oxford urgía a sus estudiantes a ignorar la teoría de la relatividad, ya que, según él, pronto caería en el olvido. Tal episodio, aunque anecdótico, ilustra muy bien la reticencia a aceptar nuevas ideas que muestra la comunidad científica, tanto más cuando estas nuevas ideas suponen un cambio de paradigma. La historia que aquí vamos a narrar, difícilmente podemos darle la categoría de anécdota, ya que ha pasado a la historia como “la guerra de la fosforilación oxidativa” (1). Pero antes de entrar en los aspectos sórdidos de esta historia, ineludibles en toda guerra, presentemos a su principal protagonista.

Peter Mitchell nació en 1920 en Mitcham (distrito suroeste de Londres). Mientras que su padre fue un funcionario convencional de la época, su madre fue una mujer excepcional. Amable y de carácter tímido, tenía una fuerte sensibilidad artística y una predisposición a la racionalidad que hizo de ella una librepensadora. Igualmente, Mitchell adoptaría el ateísmo como religión a la temprana edad de 15 años.

Nuestro protagonista se educó en Cambridge donde ingresó, a pesar de haber realizado un nefasto examen de ingreso, gracias a influyentes recomendaciones. En esta Universidad permanecería durante 16 años, primero como estudiante y después como investigador en el departamento de Bioquímica. En 1955 se traslada a la Universidad de Edimburgo, donde empieza a concebir la teoría quimiosmótica de la fosforilación oxidativa, que presentaría en un primer artículo publicado en 1961 en la revista *Nature*, y por la que finalmente obtendría el premio Nobel en 1978, no sin antes verse envuelto en una guerra que se prolongó durante dos décadas y que le costó a Mitchell la salud y la fortuna fa-

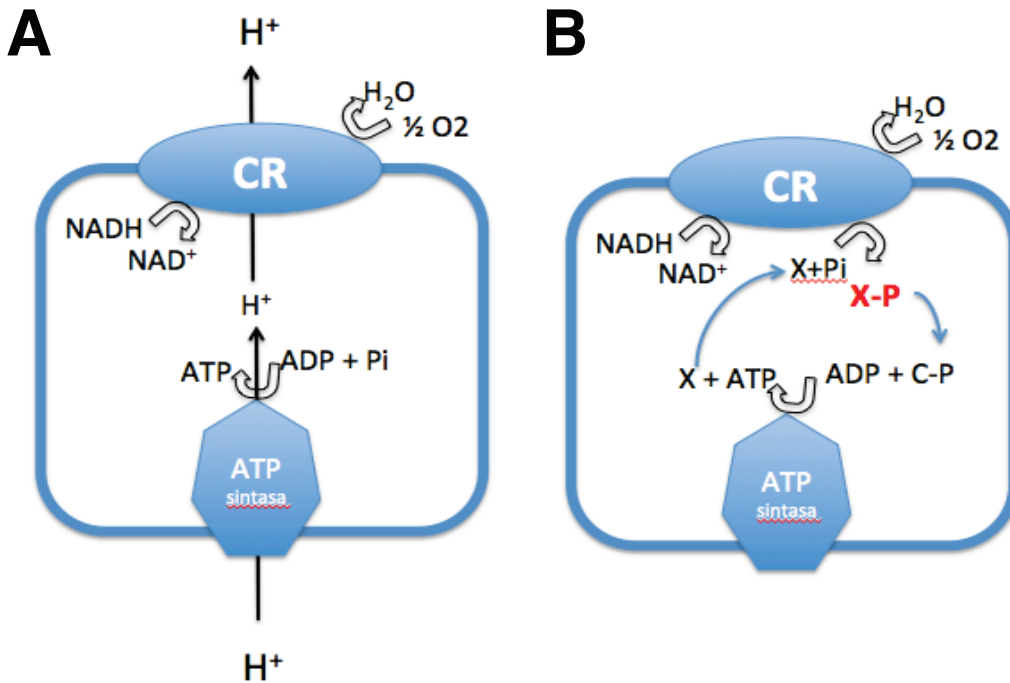
miliar. Para entender por qué esta teoría encontró tanta resistencia y suscitó tantas pasiones, conviene familiarizarnos con la misma.

En los años 50 se conocía que la oxidación de los alimentos genera poder reductor en forma de NADH; también se conocía que el NADH era oxidado por oxígeno molecular en la cadena respiratoria (CR) mitocondrial, proceso que libera suficiente energía como para impulsar la fosforilación de ADP para formar ATP, molécula que actúa como divisa energética en todas las formas de vida. Sin embargo, faltaba el eslabón que acoplara la oxidación de NADH y la fosforilación de ADP. Actualmente sabemos que el acoplamiento se lleva a cabo por un gradiente electroquímico de protones (lo que llamamos fuerza protomotriz), tal y como postulaba Mitchell en su teoría quimiosmótica (Figura 1A). Sin embargo, desde finales de los 40 hasta casi entrados los 80, la idea predominante fue bien distinta. En 1953, Bill Slater, inspirado en la fosforilación a nivel de sustrato que tiene lugar en la reacción catalizada por la enzima glucolítica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, postuló la formación, durante el transporte electrónico, de un intermediario con un enlace fosfato rico en energía que posteriormente sería cedido al ADP (Figura 1B). La propuesta de Slater supuso el pistoletazo de salida para la búsqueda del Santo Grial de la bioenergética. Muchos bioquímicos de pro consagraron su vida a la búsqueda de este intermediario, y se estima que en tal empresa se llegó a invertir millones de dólares. No es de extrañar que aunque este esquivo intermediario no terminará de aparecer, la simple insinuación de la posibilidad de que no existiera, resultaba irritante. No digamos contemplar una teoría alternativa de acoplamiento quimiosmótico.

En un ensayo publicado en *Nature* (2), Leslie Orgel contaba que en cierta ocasión un joven y poco conocido científico, le pidió su opinión sobre una “contraintuitiva” idea acerca de cómo las células producían ATP en las mitocondrias. Añade Orgel que, aunque con el tiempo tales ideas resultaron ser correctas, él fue lo suficientemente educado para no decirle a Mitchell lo que opinaba sobre las mismas en aquel entonces. Menos “educados” que Orgel resultaron ser otros gurús de la bioenergética. Así, por ejemplo, Efraim Racker llegó a decir que las ideas de Mitchell, con su “hipotético gradiente de protones y su imaginario potencial de membrana”, recordaban el pronunciamiento de un bufón, o las palabras de un profeta agorero.

Mitchell nunca obtuvo muchas satisfacciones de la vida académica, su paso por Cambridge no estuvo exento de problemas, y ahora tras unos pocos años en Edimburgo, se sentía sólo e incomprendido. Por ello, cuando su salud empeoró decidió dejar la vida académica y retirarse a Cornwall donde, haciendo uso de la fortuna familiar (su tío Sir Godfrey Mitchell había levantado un imperio empresarial tras la primera guerra mundial) habitó en su propia casa un laboratorio de investigación.

En 1974 tras más de 20 años de infructuosa búsqueda del intermediario fosforilado, el propio Slater dio por muerta su teoría de acoplamiento a nivel de sustrato. Sin embargo, esto no significaría el fin de la guerra, ya que una tercera teoría, la teoría conformacional, había sido lanzada por Paul Boyer en 1964. De hecho, en marzo de 1974 las tensiones habían llegado a tal extremo que Efraim Racker, preocupado por la imagen que la comunidad bioenergética proyectaba al resto de la comunidad científica y en particular a las agencias que financian la investigación, dirigió una carta a las principales cabezas del área, incluyendo a Mitchell, Boyer, Lehninger y otros. En esta misiva les urgía a mantener las for-



**Figura 1:** La teoría del acoplamiento quimiosmótico (A) propuesta por Michell versus el acoplamiento químico (B) propuesta por Slater. En esta última se postulaba la existencia de un intermediario (X-P) con un enlace fosfato rico en energía que actuaba como agente acoplante entre el transporte electrónico la fosforilación de ADP.

mas, guardar las apariencias y llegar a un consenso de mínimos. A parte de Racker, pocos eran los que pensaban que tal consenso pudiera alcanzarse. Los tira y afloja se prolongaron durante cuatro años. Hacia 1976 Peter Mitchell contempló seriamente la posibilidad de dejar la bioquímica y dedicarse a la economía. No obstante, y contra todo pronóstico, el deseado consenso de mínimos se alcanzaría y quedaría reflejado en una revisión publicada en 1977 en la revista *Annual Review of Biochemistry*. En este artículo, la teoría quimiosmótica figuraba como una "respetable alternativa a la

teoría conformacional" y en cierta forma se reconocía que ambas teorías no tenían por qué ser excluyentes. Este consenso promovido por Racker, involuntariamente allanó el camino hacia el Nobel. No obstante, e incluso después del reconocimiento que supone dicho galardón, algunos distinguidos bioquímicos de la antigua escuela permanecieron escépticos, proviniendo el apoyo a la teoría quimiosmótica de las nuevas generaciones de jóvenes científicos. Una vez que la teoría quimiosmótica quedó establecida como el nuevo paradigma de la fosforilación oxidativa, quedaba por

dilucidar los detalles mecanicistas del procesos. Por ejemplo, ¿cuántos protones se bombean por molécula de oxígeno reducida? ¿Qué proteínas bombean los protones?, etc. Irónicamente, Mitchell mostró la misma intolerancia a los cambios, que el mismo había sufrido por parte del establishment. Por ejemplo, Wikström publicó en 1977 los resultados de unos experimentos que sugerían que el complejo de la citocromo c oxidasa bombeaba protones. Sin embargo, y a pesar de las evidencias, no sería hasta 1985 cuando Mitchell estuvo dispuesto a aceptar tal hecho.



Peter Mitchell moriría el 10 de abril de 1992 en Cornwall. Una década después de su muerte, aún pudimos leer una carta abierta de Bob Williams (uno de los protago-

nistas de la época) dirigida al editor de la revista *Trends in Biochemical Science* (3), donde sin cuestionar la teoría quimiosmótica, sí se critica descarnadamente los méritos de Peter Mitchell. ¡Quién sabe! Las

cosas rara vez son del todo blancas o del todo negras. Afortunadamente, lo que cuenta es la ciencia y no los científicos, y de la primera se dice que es auto-correctiva, aunque a veces realizar la corrección lleve décadas.



**Peter Mitchell**  
(1920-1992)



**Bill Slater**  
(1917- )



**Leslie Orgel**  
(1927-2007)



**Efraim Racker**  
(1913-1991)



**Paul Boyer**  
(1918- )



**Albert Lehninger**  
(1917-1986)



**Marten Wikström**  
(1945- )



**Bob Williams**  
(1926- )

**Figura 2:** El rostro de algunos de los protagonistas.

#### Bibliografía citada:

1. Prebble J. Peter Mitchell and the ox phos wars, *Trends in Biochemical Sciences*. 27 (2002) 1–4.
2. Orgel, LE. Are you serious, Dr Mitchell? *Nature*. 402 (1999) 17.
3. Williams B. Bionergetics and Peter Mitchell, *Trends in Biochemical Sciences*. 27 (2002) 9509–9514.