

Daniel E. Koshland Jr. Una historia con pantalones tejanos, un pingüino y mucha ciencia.

Escribía Cervantes que «en mucho más se ha de estimar un diente que un diamante». Enseñanzas de este tenor justificaban, a criterio del desaparecido diario *El Sol*, la decisión ministerial de imponer vía decreto la lectura del Quijote en las escuelas. Esto, acontecía en España en marzo de 1920. En estas mismas fechas, pero al otro lado del Atlántico, venía al mundo en la ciudad de Nueva York nuestro protagonista, Daniel E. Koshland Jr., en el seno de una familia judía. Aunque nacido en la Gran Manzana, su infancia transcurriría en San Francisco, sede de la compañía Levis Strauss, donde el cabeza de familia amasaría una pingüe fortuna fabricando y vendiendo tejanos. La herencia que Daniel Koshland habría de recibir, lo convertiría en uno de los académicos más ricos del país, que es tanto como decir de todo el mundo. Se estima que la fortuna personal de Koshland en el año 1997 era de unos 800 millones de dólares, ¡que no es moco de pavo!

El joven Dan toma la determinación de convertirse en científico a una temprana edad, estando aún en el colegio, tras las influyentes lecturas de *Cazadores de Microbios* de Paul de Kruif y de la novela *Arrowsmith*, de Sinclair Lewis. En coherencia con semejante decisión, en el instituto optó por cuantas asignaturas tuvieran relación con las matemáticas, la física y la química. Concluida la etapa preparatoria, se matricula en la Universidad de California, Berkeley, para iniciar su formación como químico. A buen seguro que nuestro hombre recibió una educación basada en la meritocracia. Para empezar, era imprescindible poseer el mérito de poder costear las tasas (\$100 de la época, por semestre). No obstante, disponer de los medios económicos era una condición necesaria pero no suficiente para obtener la mejor educación posible, ya que el director del centro, G. N. Lewis¹, era un conocido e impenitente promotor del elitismo académico, que distribuía a los alumnos en grupos según sus rendimientos, de tal forma que los mejores alumnos fueran asignados a los profesores más experimentados y prestigiosos de la plantilla. Uno de estos profesores de renombre fue Wendell Latimer, de quien se cuenta que tras recoger el examen final del joven Koshland, lo rompió en pedazos afirmando que no sería preciso corregirlo.

La graduación de Koshland coincide con el final del periodo de entreguerras. Se libra del frente por su deficiente visión, y es reclutado por intermediación de

Latimer para formar parte del famoso proyecto Manhattan. Trabajaría en el enriquecimiento de plutonio bajo la dirección de quien sería años después, por su trabajo con los elementos transuránicos, premio Nobel, Glenn T. Seaborg. Fueron aquellos, tiempos difíciles para todos, con interminables jornadas de trabajo, pero nuestro hombre no sólo conservó vida y fortuna, sino que además el conflicto bélico le brindó la oportunidad de seguir aprendiendo de los mejores maestros.

Acabada la guerra, Daniel tiene que decidir sobre su futuro profesional y duda entre continuar con la química nuclear o dedicarse a la biología, que tanto le atraía desde su infancia, empleando una aproximación química (a esta disciplina la llamamos hoy día Bioquímica). Finalmente, opta por esto último y se instala en la Universidad de Chicago, para trabajar en su tesis doctoral bajo la supervisión de un joven Frank Westheimer. La etapa en Chicago fue, según la recordaría años más tarde el propio Koshland, intelectualmente estimulante y no exenta de anécdotas como, por ejemplo, la invitación que recibió nuestro protagonista a participar en una informal tormenta de ideas, cuyo objetivo era encontrar la mejor forma de reducir un pingüino a CO_2 . Efectivamente, Bill Libby, vecino de laboratorio, se encontraba por entonces desarrollando el método de datación mediante carbono-14 que lo haría acreedor a un Nobel, y estaba muy interesado en determinar el contenido de dicho radioisótopo en un espécimen de la Antártida, para lo cual se había hecho con un pingüino que necesitaba reducir a humo. Es en este periodo de su vida cuando Dan conoce a Marian Elliot, una inmunóloga con la que tendría 5 hijos y a la que alguien terminó apodando «Bunny» (traducido a nuestra lengua: «Conejita»), no porque fuera pequeña y rubia, sino porque según se cuenta, durante una cena sirvió una misteriosa carne que terminó siendo uno de los conejos empleados en su laboratorio.

Una vez obtenido su doctorado y tras completar un breve periodo postdoctoral en Harvard, corre el año 1951 y nuestro protagonista tiene dificultades para encontrar trabajo en alguna universidad. Un entrevistador de Columbia, llegó a espetarle con ruda franqueza: «nada cabe esperar de una persona que a los 31 años ha publicado tan poco como usted».

Irónicamente, Daniel Koshland terminaría publicando más de 600 trabajos a lo largo de su carrera, y lo

¹Éste es el mismísimo Lewis de los «diagramas de Lewis» de los pares de electrones en los enlaces covalentes o el del concepto «ácido-base de Lewis».

que es más importante, haciendo verdaderas contribuciones al conocimiento científico. En cualquier caso, a principio de los 50 esas contribuciones estaban aún por llegar. Con este panorama y no sin resignación, termina aceptando un puesto de trabajo en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, donde haría bueno aquello de que no hay mal que por bien no venga, ya que allí pasaría 14 felices años de su vida, junto a su esposa y 5 hijos. Sería en Brookhaven donde elaboraría su famosa teoría del ajuste inducido. En 1893 Emil Fischer había propuesto que las enzimas consiguen una elevada especificidad gracias a la complementariedad geométrica con sus sustratos. Esta visión de un centro activo rígido en el que el sustrato tiene que encajar, es lo que se conoce como modelo de la llave y la cerradura. En 1958 Koshland propone una visión más flexible del centro activo, postulando que éste puede acomodarse al sustrato cambiando ligeramente su forma en el espacio, modelo conocido actualmente como del ajuste inducido. Aunque posteriormente a su publicación los datos cristalográficos vendrían a corroborar el modelo de ajuste inducido, Koshland tuvo que pelear para ver publicados sus resultados, que fueron rechazados en muchas revistas. Uno de los revisores que evaluaron el trabajo original, escribió «La teoría de la Llave-Cerradura de Fischer ha estado en vigor durante 100 años y no será derribada por las especulaciones de un embrión de científico».

En 1964 recibe la invitación de mudarse a su querida Berkeley. Cuando es comentada en su entorno íntimo, Bunny, su mujer, le recuerda lo felices que han sido y que son en Brookhaven. Daniel, en un ejercicio de objetividad, reconoce que difícilmente podría estar más a gusto en cualquier otro sitio distinto a Brookhaven. Uno de sus colegas le recomienda «si eres feliz al 95 % en una institución, nunca te mudes para ganar el 5 % restante, las incertidumbres son numerosas». A pesar de todo, se terminan mudando a California, Berkeley era el alma máter de Koshland y eso pesó en la decisión. Durante los primeros años en Berkeley, Koshland y sus colaboradores harían importantes contribuciones en el ámbito de la regulación enzimática, alosterismo y cooperatividad. No puedo dejar de mencionar el modelo secuencial de KNF, conocido así por las iniciales de sus autores: Koshland, Nemethy y Filmer, publicado en 1966 y que era capaz de explicar no sólo la cooperatividad positiva, como lo hacía ya el modelo concertado de MWC (Monod-Wyman-Changeux) publicado un año antes, sino que también daba cuenta de la cooperatividad negativa.

Quizás estimulado por los nuevos aires que el cambio de Brookhaven a Berkeley supuso, o por los motivos que fueran, el caso es que durante los primeros años en California, Koshland empieza a cobrar interés por

nuevos temas de investigación. Concretamente se interesa por la bioquímica de la quimiotaxis, junto con sus colaboradores diseña y construye un dispositivo que permite registrar el desplazamiento de células bacterianas en tres dimensiones. Así, descubren que, en lugar de cambios espaciales, las bacterias lo que detectan son cambios temporales de las concentraciones de los atractivos o repelentes. Además, también describen que esta memoria es actualizada en una escala temporal que va desde segundos a minutos. Hoy sabemos que dicha memoria y su continua actualización temporal es el resultado de la metilación reversible de receptores transmembranales quimotácticos, que transmiten la señal hacia unas proteínas llamadas Che que van a regular la frecuencia de avance (alta concentración de quimioatractivo) y giro (baja concentración de quimioatractivo).

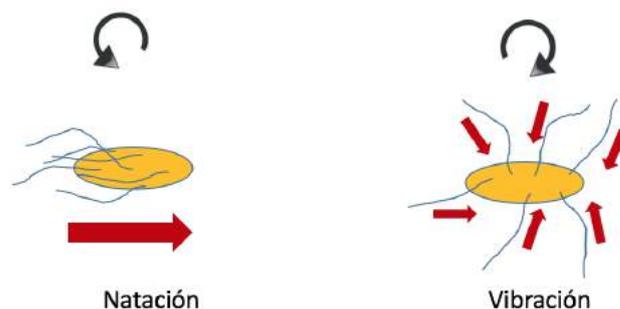


Figura 1. Quimiotaxis en bacterias. La bacteria sigue una trayectoria durante un periodo de tiempo (más o menos breve dependiendo de la composición química del entorno), se detiene y vibra durante un corto espacio de tiempo y nuevamente reanuda la natación en una dirección aleatoria. Esta breve vibración se origina por una, también breve, inversión del sentido de giro del motor flagelar. Cuando un flagelo gira en sentido antihorario, los filamentos helicoidales forman un haz compacto favoreciendo la natación sincronizada en una dirección. Cuando se invierte la rotación, el haz se desorganiza y cada flagelo propulsa en una dirección distinta haciendo que la célula vibre.

En los años 80, Dan se percató de que su amada Berkeley está experimentando dificultades para continuar en la vanguardia tras los nuevos avances que se están sucediendo en la biología molecular de eucariotas. Lo que es aún peor, a juicio de nuestro protagonista, la Universidad de Stanford (archirrival de Berkeley) está muy por delante en tales menesteres. Con el pleno apoyo de las autoridades académicas, Koshland diseña e implementa profundas reformas que conllevaron el reclutamiento de nuevos investigadores y el desmantelamiento de 16 departamentos universitarios, que quedarían redistribuidos en tres unidades: Biología Molecular y Celular (MCB), Biología Integrativa (IB) y Biología Vegetal y Microbiana (PMB). La resistencia

de los directores de los departamentos desaparecidos fue numantina, pero Koshland contaba con (i) las ideas claras, (ii) el apoyo de las autoridades de Berkely y (iii) una vía de escape y un refugio en la otra costa del país. No era casualidad que los informes de las medidas reformistas se distribuyeran los viernes por la tarde, justo cuando Dan volaba hacia el este, dirigiéndose al cuartel general de *Science*. Efectivamente, entre 1985 y 1995, Koshland pasaría 3 semanas al mes en Berkely y una semana al mes en las oficinas centrales de la revista *Science*, desempeñando el cargo de editor jefe. Con anterioridad, desde 1980 a 1984, ya había desarrollado labores editoriales, también como editor jefe, en la revista PNAS, donde exigió estándares externos a los miembros de la academia de ciencia americana que quisieran publicar en dicha revista.

Toda esta intensa labor de gestión que tuvo lugar durante los 80, la desarrollaría Dan Koshland sin darle la espalda a su verdadera vocación: la investigación científica. Así, pues, por mencionar un ejemplo, de estas fechas datan sus trabajos, en colaboración con Albert Goldbeter, sobre la ultrasensibilidad de orden cero. El concepto de ultrasensibilidad está ligado a las curvas que relacionan la magnitud de un estímulo con la magnitud de la respuesta que desencadena (curvas estímulo-respuesta). Así, estos autores califican dicha relación de ultrasensibilidad, cuando para pasar de un 10 a un 90 % de la respuesta máxima, se requiere un aumento del estímulo menor de 81 veces (Fig. 2).

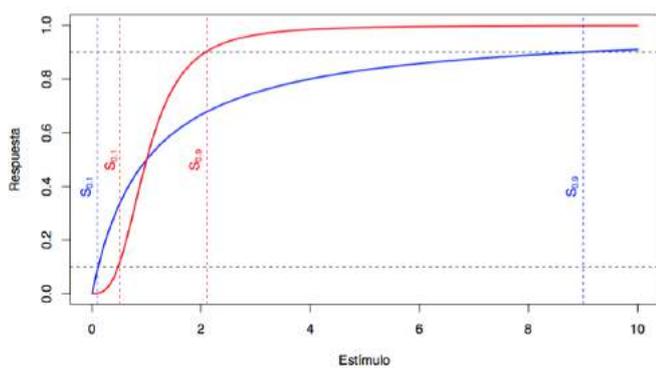


Figura 2. Curvas de respuesta al estímulo para una enzima michaeliana (azul) y una enzima cooperativa (rojo). En el primer caso el cociente $S_{0,9}/S_{0,1}$ es igual a 81, mientras que en el segundo caso es mucho menor.

El ejemplo típico son las enzimas que muestran cooperatividad (curva sigmoide) en comparación con las enzimas michaelianas (curva hiperbólica). Aunque las enzimas michaelianas son en apariencia «aburridas», cuando trabajan formando parte de un sistema complejo pueden dar lugar a «interesantes» propiedades emergentes. Una de estas propiedades descubierta y descrita

por Goldbeter y Koshland es la ultrasensibilidad de orden cero, que trato de explicar a continuación.

Supongamos que tenemos un sencillo sistema monocíclico de fosforilación-defosforilación, en el que la proteína diana, X, puede presentarse en dos formas: desfosforilada e inactiva (X) y fosforilada y activa (XP). Existe una enzima proteína quinasa y una enzima proteína fosfatasa que catalizan la fosforilación y desfosforilación, respectivamente, de la proteína diana. Ahora, vamos a plantear dos escenarios. En el primero, ambas enzimas trabajan en condiciones subsaturantes (orden 1), y en el segundo, supondremos que ambas enzimas trabajan en condiciones saturantes (orden 0). Analizaremos cómo es la respuesta (nivel de proteína diana activa) a cambios en el estímulo (niveles de proteína quinasa). Comprobaremos, y lo adelanto ya, que cuando tenemos a las enzimas modificadoras (quinasa y fosfatasa) trabajando a saturación, aparece lo que hemos dado en llamar ultrasensibilidad.

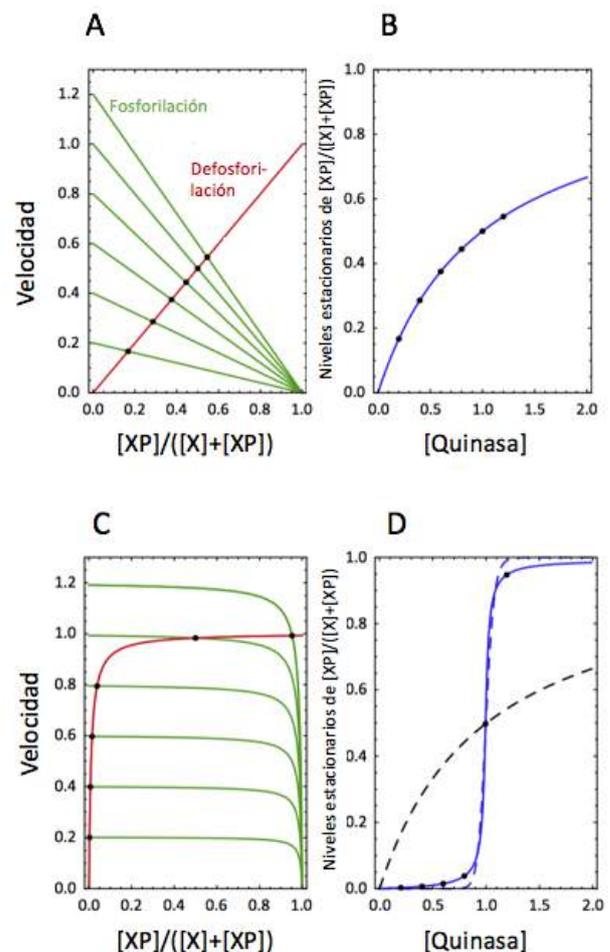


Figura 3. Ultrasensibilidad de orden cero (explicación en el texto).

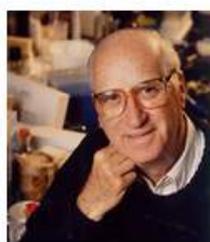
Para analizar el comportamiento del sistema en el primer escenario, vamos a representar las velocidades de fosforilación (curvas verdes en la figura 3A) y desfos-

forilación (curva roja). Ambas velocidades serán lineales con respecto a las concentraciones de sus sustratos (X y XP, respectivamente) ya que las enzimas responsables trabajan, como hemos supuesto, en orden 1. Hemos representado distintas rectas en verde, cada una suponiendo un determinado nivel de la proteína quinasa. En el punto en el que se intersecan ambas curvas (una verde con una roja), tendremos que ambas velocidades son iguales (la de fosforilación y defosforilación), por lo que la abscisa de dicho punto nos dará el valor de los niveles estacionarios de proteína diana activa (la fracción de la proteína diana total que se encuentra fosforilada). Así, en la gráfica 3B hemos representado fracción frente al correspondiente valor de la proteína quinasa (curva azul en Fig. 3B). Cuando, observamos esta gráfica estímulo (nivel de proteína quinasa) respuesta (fracción de proteína diana activa), vemos que el comportamiento es hiperbólico, por lo que no hay ultrasensibilidad. Sin embargo, si suponemos ahora que las enzimas modificadoras están trabajando en orden cero (Fig. 3C), la curva respuesta-estímulo tiene forma sigmoidal (curva azul en Fig. 3D, en negro discontinuo tenemos, a efectos comparativos, la curva hiperbólica de la figura 3B).

Quienes lo conocieron bien, coinciden en que Daniel

E. Koshland Jr fue un hombre que derrochó optimismo tanto dentro como fuera del laboratorio, hasta que el 23 de Julio de 2007 un infarto masivo acabó con su vida. Al propio Koshland le gustaba narrar un cuento que reflejaba las ventajas de ser optimista, para concluir, dejemos que Dan nos narre por penúltima vez ese cuento.

Érase una vez un niño que siempre estaba feliz y nunca había llorado en su vida. Los padres, preocupados, lo pusieron en manos de una batería de psicólogos que en seguida empezaron a hacer experimentos. En el primero, encerraron al niño en una habitación llena de juguetes rotos, pero el niño sonrío y se pone a repararlos para jugar con ellos. Tras un sin fin de experimentos de este tenor, en los que el niño nunca pierde su sonrisa, los psicólogos deciden pasar a mayores, y encierran al niño en una habitación en la que el estiércol de caballo le llega hasta el cuello. Al principio, el niño parece desconcertado, pero tras un segundo sonrío y tarareando una alegre melodía se pone a escavar. Los psicólogos, desesperados, detienen el experimento y le preguntan al niño –pero bueno, ¿se puede saber por qué estás tan contento estando rodeado de mierda? – El niño, mira hacia arriba y contesta: -con tanto estiércol, debe de haber un poni enterrado en algún lugar por aquí-.



Daniel E Koshland
(1920-2007)



Gilbert N Lewis
(1875-1946)



Wendell M Latimer
(1893-1955)



Glenn T Seaborg
(1912-1951)



Frank Westheimer
(1912-2007)



Bill Libby
(1908-1980)



Marian Elliot
(1921-1997)



Emil Fischer
(1852-1919)

Figura 4. El rostro de algunos de los protagonistas.

JUAN CARLOS ALEDO

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.