

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2006

El transcriptor de ADN

20 años de trabajo para dilucidar una estructura biológica

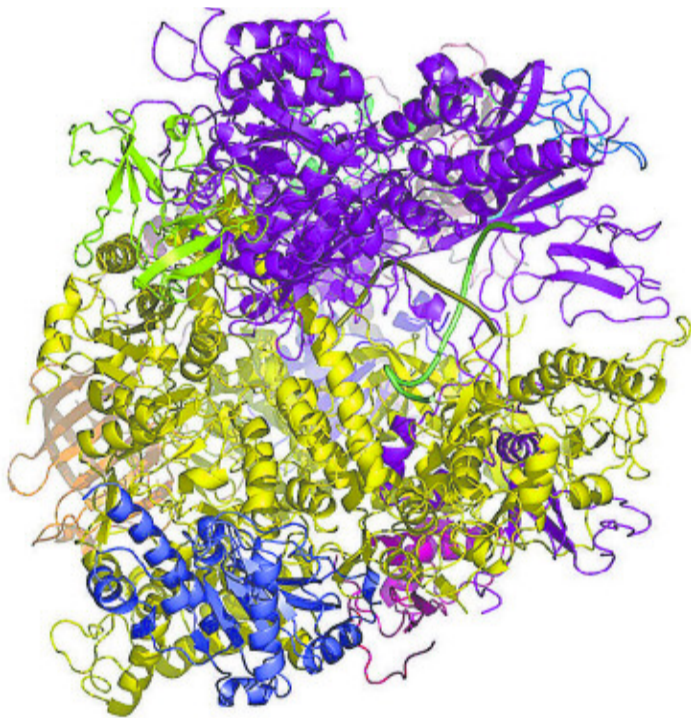
LMIQUEL COLL a Reforma protestante acabó en media Europa, en el siglo XVI, con la principal fuente de ingresos de los pintores, los cuadros y retablos de altar, considerados idolatría. Una salida para los artistas fue pintar retratos y escenas más mundanas que las alegorías de santos. *Paisaje invernal con trampa para pájaros* es una preciosa obra de Pieter Brueghel el Viejo, pintada en 1565. Nos muestra un pueblo flamenco nevado, con un río helado que lo atraviesa, lleno de alegres patinadores. A la derecha, entre los árboles, en un plano más cercano, está la trampa para pájaros. Hay varias copias de este cuadro. Parece que la original es la del Museo de Arte Antigo de Bruselas. En el Prado hay otra, pero el autor es Pieter Brueghel el Joven, también conocido como Brueghel d'Enfer, y está pintada 65 años después del original. Cuesta distinguirlas: las mismas casas, la misma iglesia, el mismo río helado con los patinadores. Sólo si contamos los pájaros alrededor de la trampa veremos que el hijo pintó un pájaro de más. Pieter Brueghel el Viejo murió cuando su hijo apenas tenía 5 años y difícilmente pudo ser su maestro. La habilidad se la transmitió por otra vía.

Como es sabido, en el ADN reside la información genética, es un libro de instrucciones. Para poder pasarnos una copia de este valioso manual, las células germinales de nuestros padres tuvieron que replicar su ADN como ocurre, en general, antes de la división celular. Tarea nada fácil: Se necesitan unas proteínas o enzimas llamadas polimerasas capaces de copiar, con fidelidad amanuense, los millones de letras que describen nuestros genes. En 1959 el científico estadounidense Arthur Kornberg —el viejo— recogía en Estocolmo el premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento de un enzima bacteriano capaz de polimerizar —es decir, enganchar uno tras otro— los desoxirribonucleótidos que son las letras del alfabeto genético. Copiar ADN en ADN es esencial para la vida y parecería que no hay enzima más importante en este planeta que la polimerasa de ADN. Pero tal vez la hay.

La información genética reside en el ADN pero esta larga molécula helicoidal es más bien pasiva. Quien hace el trabajo duro son las proteínas. Si nos movemos, si digerimos, si respiramos, si pensamos, ¡si replicamos ADN! es gracias a las proteínas. Las instrucciones para construir la variada cohorte proteica están en el ADN y la máquina capaz de sintetizarlas todas se llama ribosoma. El problema es que el ribosoma no entiende las instrucciones del ADN. Sólo sabe leer otra molécula más antigua llamada ARN. Es como si el operario no supiera leer las instrucciones en castellano, sólo en latín. La solución es obvia: transcribamos



Roger Kornberg (izquierda) saluda a Andrew Fire, Nobel de Medicina, en Stanford junto a su padre, también premio Nobel. / AP



Estructura tridimensional de la polimerasa de ARN eucariota, enorme complejo enzimático que sirve para expresar los genes.

el libro de instrucciones del castellano al latín y listo. Es exactamente lo que ocurre en nuestras células: se transcribe ADN en ARN, el llamado mensajero. El enzima capaz de hacer este prodigio y que disputa el protagonismo a la que descubrió Arthur Kornberg —el viejo— es la polimerasa de ARN.

Pues bien, Roger Kornberg —el joven—, profesor de la Universidad de Stanford, en la ciudad californiana de Palo Alto, acaba de recibir el premio Nobel de Química por resolver la estructura tridimensional de la polimerasa de ARN y elucidar el mecanismo de síntesis de ARN a par-

tir de ADN, o sea, por describir con un detalle asombroso la transcripción eucariota (la de los organismos con células con núcleo, como las de los humanos). Hacer esto ha sido un trabajo hercúleo. La polimerasa de ARN (la que se ha resuelto es, concretamente, la polimerasa II de levadura) es una molécula extraordinariamente compleja. En realidad, no se trata de una sola proteína sino de 12 que forman un enorme aglomerado de 0,5 megadalton de peso. Por si el complejo de la polimerasa de ARN parecía poca cosa, los investigadores del equipo de Kornberg añadieron un trozo de ADN, equivalente al

molde que se tiene que copiar y, más adelante, un trozo de ARN, equivalente a la copia o transcrita naciente. Para obtener la visión detallada, a escala atómica, de esta descomunal máquina molecular el equipo de Kornberg empleó una técnica llamada difracción de Rayos X. Consiste en bombardear pequeños cristales de proteína (complejo proteico, en este caso) con un finísimo haz de Rayos X de altísima intensidad, en un sincrotrón. Con las imágenes de difracción obtenidas se puede llegar a reconstruir, tras complicados cálculos matemáticos y el empleo de ordenadores gráficos, la estructura tridimensional del complejo.

El ribosoma no entiende el ADN, sólo sabe leer el ARN, una molécula más antigua

Hoy en día la mayoría de los estudios estructurales se hacen con proteínas recombinantes, esto es, con proteínas cuyos genes han sido clonados dentro de bacterias que son forzadas a producir proteína sin pausa. Un cultivo bacteriano de un par de litros puede bastar para obtener cantidad suficiente de nuestra proteína ya que ésta, y no las suyas propias, es la que se ven obligadas a producir masivamente las bacterias modificadas. Una vez extraída y purificada, la proteína se puede intentar cristalizar. Con la polimerasa de ARN esta técnica recombinante no era posible, había que purificar directamente

el complejo, tal cual está en la célula. Como en cada célula hay muy poca cantidad de polimerasa, a Kornberg y sus colaboradores no les quedó más remedio que preparar cultivos enormes de levadura (¡10.000 litros hasta obtener los primeros datos de difracción a baja resolución!), y poner a punto un método ingenioso de extracción y purificación que no desmontara el delicado complejo a cristalizar. Les costó más de 10 años pero, al fin, consiguieron purificar y cristalizar la polimerasa con 10 de sus 12 subunidades. Sin embargo, los problemas no se habían acabado. Los cristales no eran lo bastante buenos, sólo difractaban a baja resolución, insuficiente para resolver la estructura tridimensional.

Fue entonces, en 1999, cuando Patrick Cramer, un investigador alemán, se incorporó como *postdoc* al laboratorio de Kornberg. En poco tiempo, dio con la clave para superar el escollo: observó que los cristales de polimerasa podían encogerse al deshidratarlos poco a poco añadiéndoles cantidades crecientes de polietilenglicol —una sustancia parecida al anticongelante de automóvil—. Al perder agua y encogerse, los cristales de la polimerasa aumentaban su orden interno y difractaban los Rayos X a mucha mayor resolución, suficiente, ahora sí, para resolver el rompecabezas. Pero la cosa aún no fue pan comido. Debido al desorbitado tamaño de la polimerasa, Cramer tuvo que introducir enormes *clusters* de metales pesados en los cristales que, localizados primero, le sirvieron para obtener un mapa interpretable por el que trazar el camino que siguen las cadenas polipeptídicas que conforman el complejo enzimático.

La primera estructura tridimensional de la polimerasa de ARN eucariota fue descrita en la revista *Science* en el año 2001, en un impactante artículo en el que Patrick Cramer figura como primer autor entre 10. Roger Kornberg, el director de esta larga investigación, es el último autor del artículo, como dictan los cánones de las publicaciones científicas.

El ADN se hereda y el talento, a veces, también. Brueghel d'Enfer, aunque no fue un pintor imaginativo como su padre, era capaz de pintar un cuadro tan bonito como el de su progenitor. Roger Kornberg tampoco se ha quedado corto siguiendo la estela de su padre. Cuando el lunes de la semana pasada le llamaron desde el Instituto Karolinska para comunicarle la concesión del premio Nobel eran las tres de la mañana en Palo Alto. Hubo una rueda de prensa por teléfono y, al final, un periodista le preguntó cómo se sentía al recibir el premio científico más valorado, 47 años después de haber acompañado a su propio padre a Estocolmo a recoger el suyo. "Todavía estoy temblando", contestó con voz entrecortada.

Miquel Coll es profesor de investigación del CSIC en el IRB/IBMB.

Novedades literarias, críticas a las obras más recientes y entrevistas.



Babelia
Cada sábado, con EL PAÍS

EL PAÍS