

El Premio Nobel de Química (2006)

El Premio Nobel de Química de este año se concede a Roger D. Kornberg por sus estudios fundamentales sobre cómo se copia la información almacenada en los genes y se transfiere a las partes de las células que producen proteínas. Es uno de los premios Nobel que forma parte de la saga dedicada al ADN (PN 1962, PN 2009 y PN 2015) y también de los pocos que son recibidos por padre e hijo. El padre de Roger, Arthur Kornberg, fue galardonado con el Nobel de Medicina en 1959 por estudios también relacionados con el ADN -en este caso sobre su biosíntesis-; este premio Nobel fue compartido con el español Severo Ochoa.

https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/assets/globalassets-priser-nobel-2006-pop_ke_en_06.pdf

El proceso de copia del ADN (*transcripción*) que implica la intervención del ARN mensajero para que cree una nueva cadena de ADN -sin errores- y así nuevas moléculas de proteínas que a su vez forman órganos y definen su función, es sin duda el elemento central de la vida. Si la transcripción del ADN se detiene el organismo muere pronto. Algunas toxinas, como la de la *Amanita phalloides*, interfieren la acción de la enzima que facilita la acción del ARN, la ARN-polimerasa, provocando graves efectos en el organismo, cuando no la muerte. Sobre la actividad de esta enzima desarrolló Roger Kornberg buena parte de su trabajo. Las alteraciones del proceso de transcripción del ADN también influyen en el desarrollo de muchas enfermedades como cáncer, cardiopatías y algunos tipos de inflamaciones.

El ADN, la doble hélice, está constituido por dos hebras que permanecen unidas por interacciones muy exclusivas entre nucleótidos de una y otra hebra; siempre el G interacciona con el C (relacionados estructuralmente con la guanina y la citosina, respectivamente), y el A con el T (adenosina y timina). Algo comparable a una cremallera solamente constituida por cuatro conectores y que únicamente puede unirse del modo indicado G-C y T-A. Si el fragmento de una de las hebras es GGTCAGT en la otra será CCATGCA.

La transcripción empieza con la apertura de la doble hélice que permite la creación de un ARN que tiene ordenados sus nucleótidos de modo que encajen con los nucleótidos de una de las hebras y sirva a su vez de plantilla para la construcción de la nueva hebra completando el proceso de copia. Pero ¿cómo el organismo controla que todo este proceso funcione correctamente? ¿cómo se evitan conexiones de los nucleótidos distintas a las correctas? Es aquí donde funciona la enzima ADN-polimerasa, de la que Roger Kornberg (2001) obtuvo una imagen, mediante difracción de rayos X, que capta el momento preciso de la transcripción.

<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1059495>

En el proceso de copia la enzima mantiene la cadena de ADN en la posición correcta y crea una minúscula cavidad, de modo que sólo encaje el nucleótido correcto, G, C, A o T. Si un bloque de construcción de ARN incorrecto intenta insertarse en la cavidad, simplemente no encaja. Así se construye paso a paso de la cadena de ARN. Una vez que un nuevo bloque de construcción se ubica en el lugar correcto, la cadena de ADN avanza gracias a una pequeña estructura helicoidal de la enzima. De este modo, la cadena de ADN se mueve una y otra vez a la posición correcta para que se añada un nuevo bloque de construcción a la creciente cadena de ARN. Los constantes cambios de forma de la polimerasa facilitan el movimiento del ADN y es precisamente esa capacidad de la enzima la que bloquea la toxina de la *Amanita phalloides*.

La participación de la ADN-polimerasa que describe Kornberg tiene lugar en una levadura, cuyas células poseen núcleo -igual que las de los mamíferos- (células eucariotas) pero mucho más fáciles de estudiar. A pesar de ello fueron necesarios más de diez años de trabajo para resolver otra cuestión muy relevante en el proceso de transcripción. La cuestión es cuál es la causa que provoca que la transcripción comience y, más aún, que lo haga de forma diferenciada en los diferentes tejidos; algo que tiene que ver muy directamente con las células madre y cómo se convierten en diferentes tipos de células específicas, con funciones bien definidas en los distintos órganos.

El interés por las células madre para aplicación en terapias se basa en gran medida en su capacidad para convertirse en cualquier tipo de célula funcional en un organismo vivo. Entender mejor cómo se regula la transcripción es, por tanto, uno de los pasos necesarios si queremos aprovechar todo el potencial de las células madre en la medicina.

En las bacterias (con células no eucariotas) se conocía la existencia de otra molécula -el factor sigma- responsable de que la ADN-polimerasa iniciara su copia. Sin embargo, en las células eucariotas se descubrieron cinco factores de transcripción que la regulan. Kornberg (2000) identificó zonas del ADN, denominadas potenciadores, que se unen a sustancias específicas que existen en los distintos tejidos (mediadores) y que inician la transcripción para la creación de determinadas proteínas y después las células con su función concreta. Por ejemplo, en el hígado hay una sustancia de señalización específica que se une a un potenciador del hígado en el ADN, lo que activa la transcripción de un gen cercano al potenciador. Sin embargo, en otras partes del cuerpo, este gen específico del hígado nunca se activará porque falta el mediador necesario. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.biochem.69.1.729>

Después de la concesión del premio Nobel, Kornberg sigue trabajando en escrutar la complicada relación de ADN, enzimas, potenciadores y mediadores, tanto desde el punto de vista cristalográfico como del de su funcionamiento en el organismo, lo cual será clave para resolver múltiples problemas médicos. <https://elifesciences.org/articles/08719>

Roger D. Kornberg (1947, Saint Louis, Missouri, E.E.U.U.) Doctor (Stanford University, California, E.E.U.U.) *Professor* de Medicina, Stanford University School of Medicine, California, E.E.U.U.