

07 DE OCTUBRE DE 09

El investigador del HHMI Thomas Steitz gana el Premio Nobel de Química

La Real Academia de Ciencias Sueca anunció hoy que Thomas A. Steitz, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Yale, Venkatraman Ramakrishnan del Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigación Médica y Ada E. Yonath del Instituto de Ciencia Weizmann, son los galardonados con el Premio Nobel de Química de 2009 por sus estudios sobre la estructura y función del ribosoma.

Según indica la Real Academia Sueca, el Premio Nobel de Química de este año fue concedido a los tres científicos por la investigación que muestra la forma del ribosoma y cómo éste funciona a nivel atómico. Los tres han utilizado un método llamado cristalografía de rayos X para mapear la posición de cada uno de los cientos de miles de átomos que componen el ribosoma.

Además de los tres galardonados, Harry Noller de la Universidad de California en Santa Cruz y Peter Moore en Yale hicieron grandes contribuciones para la resolución de la estructura del ribosoma.

La comprensión de las funciones íntimas del ribosoma es importante para una comprensión científica de la vida. Este conocimiento se puede poner en práctica de forma inmediata; muchos de los antibióticos actuales curan varias enfermedades bloqueando la función de los ribosomas bacterianos. Sin ribosomas funcionales, las bacterias no pueden sobrevivir. Esta es la razón por la cual los ribosomas son un blanco de ataque tan importante para los antibióticos nuevos.

El ribosoma es un gran complejo molecular de ARN y proteína. Cuando los ribosomas se aíslan de extractos celulares, se obtienen dos fracciones distintas, que representan dos subunidades. La subunidad más pequeña 30S une el ARN mensajero que constituye el modelo genético de las proteínas, así como el ARN de la transferencia que lleva cada aminoácido específico que se agregará a la molécula de proteína que crece como si fuera una cadena. La subunidad más grande 50S cataliza la formación del enlace entre cada aminoácido y la cadena creciente de proteína.

Steitz utiliza métodos de cristalografía de rayos X y biología molecular para establecer las estructuras y los mecanismos de las proteínas y los ácidos nucleicos involucrados en la expresión, replicación y recombinación de genes. Para realizar cristalografía de rayos X, los cristales de la proteína se bombardean con intensos rayos X. A medida que los rayos X rebotan y pasan a través de los átomos del cristal, dejan un patrón de difracción, que se puede entonces analizar para determinar la forma tridimensional de la proteína.

En 2000, Steitz y sus colegas utilizaron un rayo X de 2.5 mil millones de electrovoltios de la Fuente Nacional de Luz Sincrotrón del Laboratorio Nacional de Brookhaven para realizar cristalografía de rayos X en cristales de subunidades 50S, que fueron producidas con átomos de osmio e iridio unidos para que sirvieran de indicadores. Datos adicionales fueron recopilados utilizando la Fuente Avanzada de Fotones en el Laboratorio Nacional Argonne.

Como sucede con la mayoría de los logros científicos, el trabajo se sustenta en la fundación establecida por miles de científicos que han escudriñado cada aspecto de la función del ribosoma durante los últimos 50 años. Con los años, grandes y pequeños grupos de investigación han amontonado una cantidad de información impresionante sobre el ribosoma, pero ningún grupo ha podido crear un mapa tridimensional exacto.

“Nuestros mapas anteriores de la subunidad 50S, con una resolución de nueve y cinco angstroms, nos proveyeron de algunas pistas sobre la estructura, pero sólo pudimos resolver la estructura atómica de todos los 100.000 átomos, que se encuentran ordenados en el cristal, cuando alcanzamos una resolución de 2,5 angstroms”, dijo Steitz. “Esta estructura es alrededor de cuatro veces más grande que cualquier otra estructura semejante que jamás haya sido determinada, y los 3.000 nucleótidos de ARN aumentaron la cantidad de estructura conocida de ARN en alrededor de 4 a 5 veces”.

Según Steitz, el proceso para alcanzar tal alta resolución requirió mejorar cuidadosamente el procedimiento para crecer cristales de ribosomas más grandes y más completos, y resolver las estructuras de esos cristales con una resolución progresivamente más alta. Cada mapa de baja resolución proporcionó información que pudo ayudar a los científicos a entender el mapa de alta resolución final, dijo.

“Pienso que lo que nos sorprendió en cada etapa fue la complejidad abrumadora del plegamiento del ARN en el ribosoma”, dijo Steitz. “No obstante, pienso que la observación más sorprendente fue que las proteínas estaban encajadas en las hélices de ARN, penetrando hacia el interior del ribosoma como tentáculos”.

“Tal penetración de proteínas explica por qué los investigadores anteriores no habían podido demostrar que el ribosoma dependía sólo del ARN como su

molécula catalítica”, dijo Steitz.

“Desde que Thomas Cech había demostrado que el ARN podría tener actividad catalítica, habíamos sospechado que la subunidad 50S era básicamente una ribozima”, dijo Steitz. “Sin embargo, no existían pruebas. Nadie había podido demostrar que el ARN por sí mismo presentaba características catalíticas, en ausencia de proteínas. Ahora podemos ver que, posiblemente, parte del problema era la naturaleza de las proteínas que mantienen unido al ribosoma”.

“Nuestra estructura muestra que estas proteínas están encajadas profundamente en el ARN y que son esenciales para su plegamiento. Y demuestra claramente que el ribosoma es una ribozima porque podemos ver dónde se une el sustrato y también vemos que no hay ningún átomo proteico lo suficientemente cerca de ese sitio, para producir alguna actividad catalítica”.

La estructura también proporciona intrigantes revelaciones sobre cómo el ribosoma pudo haberse desarrollado originalmente, quizás como máquina para hacer proteínas cortas o péptidos, dijo Steitz.

“Experimentos anteriores realizados por Cech y otros investigadores habían demostrado que era posible crear moléculas de ARN que tuvieran algunas de las características catalíticas del ribosoma en la síntesis de péptidos”, dijo. “Ahora podemos ver en esta estructura que algunos aspectos del ribosoma natural reflejan algunas características de esas moléculas de ARN, producidas a través de evolución *in vitro*. Así que no es descabellado pensar que una molécula pequeña de ARN halla podido desarrollarse para catalizar la síntesis de enlaces peptídicos”.

“Sin embargo, esa molécula de ARN productora de péptidos no habría sido dirigida por mensajeros de algún genoma primitivo”, agregó. “No tenemos idea cómo la evolución logró avanzar desde la producción azarosa de un péptido hasta la síntesis dirigida por el mensajero”.

Según indica Steitz, la última estructura de alta resolución ofrece una vía hacia una comprensión mucho más profunda de la maquinaria de ensamble de proteínas. “Ciertamente no hemos terminado con los desafíos científicos presentados por el ribosoma”, dijo Steitz. “Aunque debo decir que me siento como si, en este momento, estuviéramos parados en el monte Everest y ahora estuviera tratando de encontrar el K2”.

En experimentos más recientes, Steitz y su grupo de investigación han estado analizando del problema de la resistencia a los antibióticos. Su investigación ha producido una explicación detallada de cómo el blanco de ataque principal de los antibióticos en las células bacterianas evoluciona para hacerse resistente a algunas de estas medicaciones. Los resultados ya están conduciendo a nuevos antibióticos experimentales que están siendo diseñados

para evitar la resistencia, que es un importante problema de salud mundial.

Steitz también es Profesor Sterling de Biofísica y Bioquímica Moleculares y Profesor de Química en la Universidad de Yale. Recibió un grado universitario en química de Lawrence College en Appleton, Wisconsin, y un doctorado en biología molecular y bioquímica de Harvard, con William Lipscomb.

Después de un año postdoctoral en Harvard, se trasladó al Laboratorio de Biología Molecular del Consejo de Investigación Médica en Cambridge, Inglaterra, para trabajar con David Blow como becario Jane Coffin Childs. Luego se unió al grupo de profesores de Yale, donde ha permanecido desde entonces, con la excepción del trabajo sabático con Klaus Weber en Göttingen, Alemania; Aaron Klug en Cambridge; John Abelson en el Instituto de Tecnología de California; y Thomas Cech y Olke Uhlenbeck en la Universidad de Colorado.

Ha recibido el Premio Pfizer de la Sociedad Americana de Química, el Premio Lewis S. Rosenstiel por trabajo distinguido en ciencias médicas básicas, el Premio Newcomb Cleveland 2001 de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia, el Premio Lucia R. Briggs por Logro Distinguido de la Universidad Lawrence, el Premio Keio de Ciencias Médicas 2006 y el Premio Gairdner International 2007. El Dr. Steitz es miembro de la Academia Nacional de Ciencias y de la Academia Americana de Artes y Ciencias. Recientemente lo eligieron becario de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia.