

Premio Nobel de Química 2006

Concedido a **Robert D. Kornberg** por sus estudios de las bases moleculares de la transcripción celular en eucariotas.



Roger D. Kornberg

USA

Stanford University
Stanford, CA, USA

Año de nacimiento: 1947

Documento de la Fundación Nobel traducido del inglés.

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2006/info.pdf

El Premio Nobel de Química de este año ha sido concedido a **Roger D. Kornberg** por sus estudios relativos a cómo la información almacenada en los genes es copiada y posteriormente transferida a las partes de las células que producen proteínas. Kornberg fue el primero en dar una descripción de este proceso a nivel molecular para el grupo de organismos llamados eucariotas (los cuales en oposición a las bacterias tienen un núcleo celular bien definido). Los mamíferos (nosotros mismos), así como las levaduras, pertenecen a este grupo de organismos.

El corazón de la vida

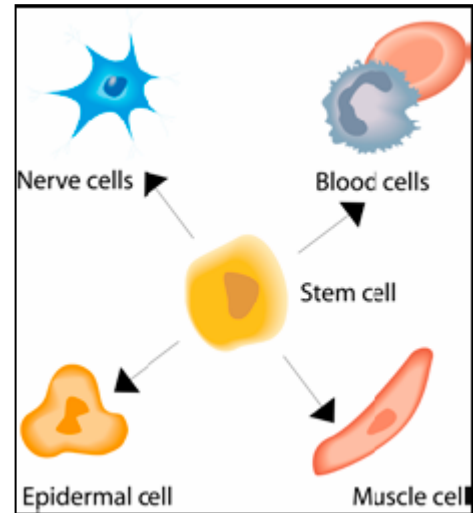
La constante transcripción de la información genética en el ADN es un proceso fundamental para todos los seres vivos. La información genética de la molécula de ADN necesita ser copiada. Esta función es llevada a cabo por el ARN mensajero, una molécula que se encarga de transportar esta información hacia las partes de las células encargadas de la síntesis de las proteínas. Las proteínas son las que realmente construyen los organismos y sus funciones.

Si el proceso de transcripción es interrumpido el organismo no tarda en morir, ya que cesa la producción de proteínas en las células. Es lo que sucede en casos de envenenamiento con ciertos tipos de hongos, como la Amanita Muscaria. La toxina de este hongo bloquea la función de una enzima, la **ARN-polimerasa** que tiene un papel fundamental en el proceso de transcripción. En pocos días la toxina pasa del intestino al hígado y a los riñones, destruyéndolos lentamente. Muchas enfermedades (como el cáncer, enfermedades cardíacas y diferentes tipos de procesos inflamatorios) también son debidas a fallos en el proceso de transcripción.

La explicación de la variedad

Todas las células del cuerpo contienen la misma información genética, pero existe una gran variedad de órganos y, en consecuencia, deberán existir distintas maneras de transcribir la información para que se produzcan unas proteínas u otras. Es gracias a la flexibilidad del sistema de transcripción en los eucariotas que tal complejidad es posible.

El conocimiento del proceso de transcripción es también fundamental para entender como las células madre evolucionan hasta dar diferentes clases de células con funciones bien definidas en diversos órganos. El interés de las células madre para aplicaciones terapéuticas se basa en su capacidad para convertirse en cualquier clase de célula de un organismo vivo.



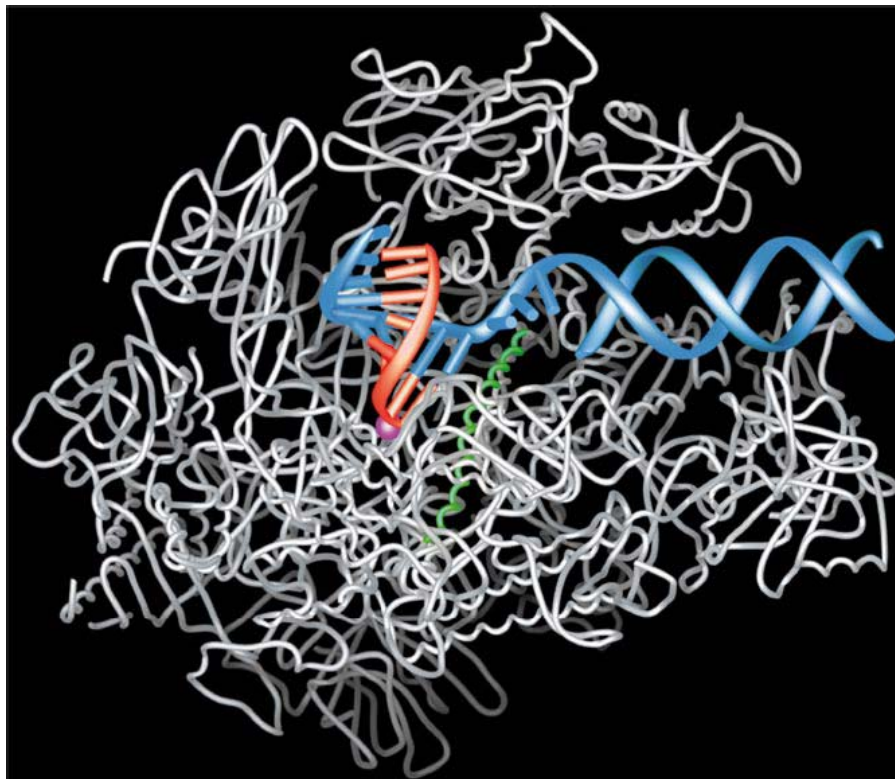
Entender cómo se regula la transcripción es, por tanto, uno de los pasos que es necesario dar si queremos aprovechar el gran potencial terapéutico de las células madre.

La molécula de ADN se construye usando cuatro bloques básicos (bases nitrogenadas): guanina (G), citosina (C), adenina (A) y timina (T). La información genética contenida en las moléculas depende de la secuencia en la que las cuatro bases sean colocadas. El código genético es (en esencia) un alfabeto compuesto sólo de cuatro letras.

La molécula de ADN es una doble hélice en la que si en uno de los filamentos existe una G, en el otro se encuentra siempre una C. De forma análoga a una A se opone siempre una T (Watson y Crick fueron galardonados en 1962 con el Premio Nobel de medicina por este descubrimiento)

El proceso de transcripción comienza cuando la doble hélice del ADN se abre y se genera un filamento de RNA que constituirá una especie de "negativo" de ADN progenitor. La pregunta fundamental es cómo se produce este proceso ya que de la traducción correcta de la información va a depender la salud del nuevo organismo. Se considera que un fallo entre diez mil puede ser tolerado sin que el organismo sufra un serio deterioro. Se entiende que el mecanismo que debe asegurar que los aminoácidos sean copiados en el ARN de manera correcta debe ser muy específico. La llave del proceso la tiene una enzima llamada ARN-polimerasa que controla todo el proceso.

Una foto de la vida



La imagen de la izquierda muestra la ARN-polimerasa en plena acción. Fue creada por Kornberg en 2001. La molécula blanca y grande, que parece un puñado de alambres es la ARN-polimerasa sirviendo de soporte a un filamento de ADN (en azul). La molécula de ARN-polimerasa mantiene al filamento de ADN en la posición correcta durante la transcripción y crea una minúscula “cavidad”, tan pequeña que solamente aceptará el bloque de ARN opuesto al bloque del ADN. Si un bloque incorrecto de ARN trata

de colocarse en la cavidad, simplemente no cabe. El bloque equivocado no puede colocarse en el puzzle.

En la figura el proceso de transcripción es descrito por Roger Kornberg (2001). La ARN-polimerasa, en blanco, la hélice de ADN en azul y el filamento de RNA en rojo muestra los pasos de la construcción de el filamento de ARN (en rojo) Una vez que un nuevo bloque ha sido insertado en la posición correcta el filamento de ADN es empujado hacia delante por una pequeña estructura en hélice (en verde) de la polimerasa. Esta especie de resorte se mueve hacia adelante y hacia atrás gracias a constantes cambios en la estructura de la polimerasa (este es, precisamente, el mecanismo que es destruido por la toxina de la Amanita, mencionado más arriba). De esta manera el filamento de ADN es colocado una y otra vez en la posición correcta para añadir un nuevo bloque al filamento de ARN que se construye.

El aspecto verdaderamente revolucionario de la representación que Kornberg ha creado es que permite la visualización completa del proceso de transcripción. Lo que se puede ver es un filamento de ARN en construcción y las posiciones exactas del ADN, polimerasa y ARN durante el proceso. De una manera ingeniosa Kornberg ha logrado congelar el proceso de construcción del ARN. Para ello Kornberg ha creado las formas cristalinas de las moléculas implicadas y ha “tomado una foto” de ellas usando rayos X. A partir de los datos cristalográficos obtenidos, un ordenador puede calcular las posiciones reales de átomos y moléculas. La imagen que se muestra ha sido creada por un ordenador.

Este método de crear cristales de moléculas biológicas para poder representarlas es bastante común hoy día. Sin embargo, normalmente, vemos fotografías de complejos moleculares o moléculas individuales. Capturar la forma en la que una reacción química tiene lugar es muy difícil y no es suficiente ser un buen cristalógrafo para tener éxito. Kornberg combina en su trabajo la cristalografía y un conocimiento bioquímico profundo.

Además de esta detallada representación del papel de la ARN-polimerasa, Kornberg ha aportado importante información concerniente al proceso de transcripción mediante estudios cristalográficos de la ARN-polimerasa, ADN y ARN e importantes complejos conocidos como *factores generales de la transcripción*. Estas imágenes hacen posible comprender el mecanismo molecular que gobierna el proceso de transcripción.

Bacterias, mamíferos y levaduras

Durante mucho tiempo se creyó que el proceso de transcripción en eucariotas era muy similar al de las bacterias (las cuales se diferencian de las células eucariotas en que carecen de un núcleo bien definido), aunque está bastante claro que el proceso en las eucariotas era mucho más complejo. La ARN-polimerasa fue hallada por primera vez en células del hígado de los mamíferos, pero era muy difícil trabajar con ellas. Sin embargo, las bacterias se convirtieron en los primeros organismos que fueron estudiados con detalle ya que eran mucho más fáciles de usar.

En 1965 el Premio Nóbel de Fisiología y Medicina fue otorgado a Jacques Monod, André Lwoff and François Jacob, entre otras cosas, por su descripción de cómo funcionaba la transcripción en las bacterias. Además, de la ARN-polimerasa otra molécula llamada **factor sigma** es necesaria para que la transcripción en las bacterias comience. Estas moléculas se enlazan a la ARN-polimerasa y usando su capacidad para reconocer los códigos del ADN son capaces de indicar dónde empieza y dónde termina la información genética. Sin el factor sigma la transcripción nunca comenzaría, puesto que la polimerasa “no sabe” donde debe comenzar la lectura de un filamento de ADN.

Cuando los investigadores volvieron a las células eucariotas nadie esperaba encontrar el factor sigma. Sin embargo, lentamente fue imponiéndose la teoría de que había cinco complejos moleculares diferentes que se correspondían con el factor sigma de las bacterias. Todos son necesarios para comenzar la transcripción celular. Estos complejos son llamados factores generales de transcripción y juegan un papel importante en la transcripción en eucariotas. Encontrar los cinco factores requeridos en la transcripción requirió un cuidadoso trabajo. Se iban eliminando de los extractos celulares, una a una, las sustancias hasta que la transcripción se parara. De esta manera los investigadores pudieron aislar las sustancias necesarias para la transcripción. Con esto muchos quedaron convencidos que el sistema de transcripción en eucariotas había sido descubierto al igual que en el caso de las bacterias. Sin embargo, la gran variedad de formas y funciones de las células eucariotas no habían sido explicadas. Aún no se había dado la respuesta adecuada a por qué ciertos genes transcriben células sanguíneas, otras células hepáticas, y así sucesivamente.

Una de las mayores contribuciones de Kornberg fue un nuevo método de trabajo con las células de levadura. Las levaduras son células eucariotas, como las de los mamíferos, aunque su manipulación es mucho más sencilla. A pesar de esto el grupo de trabajo de Kornberg invirtió diez años afinando el procedimiento para poder usarlo en la investigación del proceso de transcripción y aunque los resultados tardaron en llegar, se pudo conseguir la producción de ARN-polimerasa y los factores generales de la transcripción (a partir de células de levadura) en la forma adecuada y la cantidad requerida para crear cristales con los cuales investigar.

Los imprescindibles relés

Kornberg encontró otro complejo molecular que desempeñaba un papel importante como “interruptor” en el proceso de transcripción en las eucariotas.

La hélice del ADN incluye partes llamadas “enhancers” (potenciadores) que se enlazan a sustancias muy específicas que se encuentran en los diferentes tejidos y que estimulan la transcripción de ciertos genes en determinados tejidos. En el hígado –por ejemplo- existe una sustancia que enlaza a un enhancer del DNA provocando la transcripción de un gen próximo. Sin embargo, en otras partes del cuerpo este gen específico nunca será activado ya que no está presente la sustancia necesaria para provocar el enlace. Kornberg descubrió que el proceso requiere la presencia de un nuevo complejo molecular que transmita la señal de iniciar o terminar la transcripción. Este complejo- “relé” recibe el nombre de Mediador (Mediator)

La enorme complejidad de los organismos eucariotas es posible por la sutil interacción entre sustancias específicas de los tejidos, enhancers del DNA y Mediator. El descubrimiento de Mediator es, por tanto, un verdadero hito en la comprensión del proceso de la transcripción.

Continuará

El trabajo iniciado por Kornberg continuará tratando de dilucidar otras partes del proceso de transcripción . Hasta ahora ha demostrado la interacción entre la ARN-polimerasa, el ADN, los filamentos de ARN en creación y sus bloques básicos (bases nitrogenadas). El siguiente paso consistirá en incluir una descripción general de los factores, en especial de Mediator, implicados en la transcripción. Kornberg ya ha dado el primer paso en esa dirección. La cristalografía es una herramienta importante en este contexto porque la configuración espacial de los diferentes componentes del sistema de transcripción tienen un papel determinante. Es muy difícil llegar a la comprensión del proceso usando los métodos tradicionales de la química, ya que con ellos es imposible tener una idea de la distribución espacial de los átomos y las moléculas. Muchos de los componentes implicados en el proceso no sufren cambios químicos importantes por lo que se necesita “ver” físicamente las moléculas y las posiciones que ocupan en diferentes fases del proceso para comprender cómo tiene lugar la transcripción.

La construcción gradual de una imagen de cómo tiene lugar la transcripción implica en última instancia comprender cómo la información genética genera la gran variedad de organismos vivientes que podemos observar. Entender como sucede esto en el cuerpo humano es algo de importancia médica fundamental.

Enlaces y bibliografía

The Academy's website, www.kva.se, and <http://nobelprize.org> have more information on this year's Prizes, including a web-TV broadcast of the press conference and advanced information mainly intended for the research community.

Original scientific articles:

Cramer, P., Bushnell, D.A. and Kornberg, R.D. (2001) Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 ångstrom resolution. *Science* 292, 1863-1876.

Gnatt, A.L., Cramer, P., Fu, J., Bushnell, D.A. and Kornberg, R.D. (2001) Structural basis of transcription: An RNA polymerase II elongation complex at 3.3 Å resolution. *Science* 292, 1876-1882.

Bushnell, D.A., Westover, K.D., Davis, R.E. and Kornberg, R.D. (2004) Structural basis of transcription: An RNA polymerase II – TFIIB cocystal at 4.5 angstroms. *Science* 303, 983-988.

Review article:

Boeger, H., Bushnell, D.A., Davis, R., Griesenbeck, J., Lorch, Y., Strattan, J.S., Westover, K.D. and Kornberg, R.D. (2005). Structural basis of eukaryotic gene transcription. *FEBS Lett.* 579, 899-903.

Link:

Film of transcription: The Dolan DNA learning center – genes in education. <http://www.dnalc.org/home.html>.

Media showcase; Transcription: DNA codes for mRNA, 3D animation.

Roger D. Kornberg

Stanford University School of Medicine

Fairchild building, 1st floor

299 Campus Dr.

Stanford, California 94 305-5126

USA

<http://kornberg.stanford.edu/>

US citizen. Born 1947 (59) in St Louis, MO, USA. PhD from Stanford University, CA, USA. Mrs. George A. Winzer

Professor in Medicine at Stanford University School of Medicine, CA, USA.