

El Premio Nobel de Química (2009)

Los tres Premios Nobel de Química de 2009, Ada E. Yonath, Thomas A. Steitz y Venkatraman Ramakrishnan, son galardonados por sus estudios de la estructura, hasta nivel atómico, y de la función del ribosoma, una de las de las maquinarias más complejas de la célula donde se crean las proteínas y con ellas, la vida. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/popular-chemistryprize2009.pdf>

En la historia de los premios Nobel este es el tercer galardón de una secuencia que comienza en 1962 por los estudios relacionados con la estructura del ADN, y sigue por el conocimiento de la transcripción de ARN (2006) y ahora en 2009 con la identificación de las subestructuras de los ribosomas y su mecanismo de actuación en la formación de proteínas.

Como en muchas ocasiones existe en el reconocimiento de este año un trabajo pionero. Es el trabajo de Ada Yonath en el que pretende conseguir imágenes lo más precisas posible, de los ribosomas, por difracción de rayos X. Para ello necesita disponer de cristales del complejo proteínico constitutivo del ribosoma, y elige para ello el de unas bacterias que viven en condiciones muy duras, con la expectativa de que por ello los cristales serán mejores. Así, utiliza bacterias que sobreviven a temperaturas de hasta 75 °C, o que lo hacen en el Mar Muerto -muy cercano a su lugar de trabajo, el Instituto Weizmann en Israel-, cuya elevada salinidad es conocida. Yonath obtiene diagramas no suficientemente detallados como para permitir determinar con precisión la ubicación de los átomos. Era principios de los años 90.

Después, Thomas Steitz, ya en 1998 supera algunas limitaciones técnicas y publica una primera imagen de la subestructura grande del ribosoma con una resolución de 9 Å, insuficiente para ver átomos individuales, pero sí para detectar las cadenas largas de ARN del ribosoma. En 1999 publica imágenes con resolución de 5 Å, y en 2000 de 2,4 Å, lo que permite visualizar átomos. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400814555?via%3Dihub>
<https://www.nature.com/articles/23641?proof=t>
<https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.289.5481.920>

En el año 2000 Yonath (1 de septiembre en *Cell*) y Ramakrishnan (21 de septiembre en *Nature*) publican imágenes de la subunidad pequeña del ribosoma con resolución de 3,3 y 3 Å, respectivamente. En este momento se dispone ya de una imagen completa del ribosoma. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400000842?via%3Dihub>
<https://www.nature.com/articles/35030006>

Conocida la estructura precisa se hace más fácil entender cómo el ribosoma es capaz de construir proteínas de forma correcta y casi con ausencia total de errores. En los años siguientes Ramakrishnan y sus colaboradores publican una serie de artículos en los que se explica cómo se produce un reconocimiento preciso de cada fragmento de tres nucleótidos (codon) del ARN mensajero para formar los correspondientes fragmentos complementarios de los tres nucleótidos (anticodon) que después darán lugar a la formación de la proteína. Este proceso tiene lugar en la zona de contacto entre la subunidad pequeña y la grande del ribosoma. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1060612>

¿Cómo se produce la formación de la proteína?, esto es, ¿cómo se unen entre sí los diversos aminoácidos? La formación del enlace peptídico -forma de unir aminoácidos- tiene lugar en la subunidad grande y ha podido ser claramente interpretada por Thomas Steitz mediante la observación de cristales de distintos momentos de la reacción química que da lugar al enlace peptídico. <https://www.nature.com/articles/nature04152?foxtrotcallback=true>

Y una vez que conocemos cómo es y cómo funciona el ribosoma ¿cómo puede sernos útil?

Las aportaciones de Ada E. Yonath, Thomas A. Steitz y Venkatraman Ramakrishnan han permitido desarrollar antibióticos que destruyen bacterias causantes de enfermedades. Se trata de una nueva generación de antibióticos -imprescindible ante la creciente resistencia bacteriana a los mismos- que actúan en distintas fases de la producción de la proteína. Así se puede bloquear el canal por el que la proteína formada sale del ribosoma, se puede impedir la formación del enlace peptídico en la subunidad grande o se puede inducir errores en la transcripción del ARN en la subunidad pequeña.

El propio Thomas Steitz continuó trabajando en esta línea con el estudio del antibiótico *ditiromicina*, activo frente a distintas bacterias Gram positivas, que impide la conexión entre aminoácidos y por tanto la formación de proteínas. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276515002701?via%3Dihub>

Por su parte, Ada Yonath ha publicado en el verano de 2021, y desde el mismo Instituto Weizmann en el que desarrolló sus primeras investigaciones sobre la estructura del ribosoma, el efecto sobre el bloqueo del canal de salida de las proteínas de una familia de antibióticos, *micinamicinas*. <https://academic.oup.com/nar/article/49/16/9560/6355883>

Los premiados

Venkatraman Ramakrishnan (1952, Chidambaram, Tamil Nadu, India). Doctor (1976, Ohio University, E.E.U.U.) *Senior Scientist*, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Reino Unido.

Thomas A. Steitz (1940, Milwaukee, Wisconsin, E.E.U.U.; †2018). Doctor (1966, Harvard University, E.E.U.U.) *Professor* de Biofísica Molecular, Bioquímica y *Medical Institute Investigator*, Yale University, Connecticut, E.E.U.U.

Ada E. Yonath (Born, 1939, Jerusalem, Israel). Doctor (1968, Instituto Weizmann, Israel). *Professor* de Biología Estructural y Directora del Centro de Estructura y Ensamblaje Molecular, Instituto Weizmann, Rehovot, Israel.