

Ribosomas, poetas minúsculos

ELÍAS MANJARREZ

Los ribosomas son poetas
que escriben palabras
de carne y hueso
de sangre encendida
que respira

Escriben poemas de letras prístinas

Antes de definir qué es un ribosoma y cómo funciona, conviene examinar los estudios que condujeron a su descubrimiento. Vemos cómo las historias de la química y la biología se entrelazan de forma sorprendente.

Emil Fischer, en 1891, publicó un artículo en el que describió una nueva forma de azúcar artificial, la L-ribosa, a la que llamó "ribosa". Acriñó este nombre inspirado en una reorganización de algunas letras de la palabra "aRaBInOSA" (azúcar árabe), otro tipo de hidrato de carbono obtenido de la resina que desprende el árbol *Acaia nilotica*.

Más tarde, en 1909, Levene y Jacobs encontraron que los ácidos nucleicos, el ADN y el ARN, poseen una molécula natural similar en espejo, en la que los grupos -OH están a la derecha, en lugar de a la izquierda, lo cual evi-
dencia su quiralidad.

Levene y Jacobs decidieron mantener el mismo nombre, "ribosa", para este tipo de azúcar natural, en consonancia con el nombre del centro en el que trabajaban, el *Rockefeller Institute of Biochemistry* (RIB, por sus siglas en inglés). Una coincidencia curiosa, ¿no te parece?

El Nobel Fischer y el magnate Rockefeller vivieron en la misma época y es posible que ni se conocieran. Pero ¿quién se imaginaría que, por un lado, Fischer, caminando de joven por los bellos senderos de la Selva Negra en Alemania, y, por otro, Rockefeller, caminando de adulto por la selva de asfalto en Nueva York, compartirían un legado en un término tan importante para la biología de la vida?

En la página web de los Premios Nobel se menciona que Fischer amaba tomar vacaciones en la Selva Negra de Alemania, una densa cordillera de abetos, famosa por sus paisajes y el senderismo. Se comenta que Fischer también estudió las enzimas y las sustancias químicas de los líquenes que encontró durante sus frecuentes viajes a esos parajes [1].

Eso me recuerda a los relatos de Hermann Hesse, quien también amaba esa naturaleza, porque era su hogar e inspiración para muchas de sus novelas, como *Bajo la rueda*. Hesse era 25 años más joven que Fischer, y no dudo que alguna vez pudieron coexistir en ese ambiente, en el que cada uno, por su lado, echaba a volar su imaginación: uno, movido por las emociones de lo escrito, y el otro, por las de lo cuantificado.

A Fischer se le facilitaba poner nombres a las moléculas que sintetizaba y "bautizó" muchas sustancias esenciales para la vida, sin sospecharlo. También acuñó el término "purina", inspirado en la palabra "pura orina", en alusión a los líquidos de los que extrajo estructuras moleculares que sintetizó y que conocemos como adenina y guanina, y que también forman parte de las moléculas de la vida, el ADN y el ARN.

Más tarde, el Nobel Albert Kossel demostró que las purinas, adenina y guanina, y las pirimidinas, adenina y timina, son bases nitrogenadas que componen los ácidos nucleicos ricos en fósforo descritos por Miescher.

Estos avances, junto con las observaciones de Chargaff [2] de que la proporción de guanina es similar a la de citosina y la de adenina a la de timina, prepararon el camino para comprender la estructura del ADN. Pero fue definitiva la fotografía 51 de Rosalind Franklin de la estructura cristalizada del ADN [3], que permitió a Watson y Crick publicar la propuesta de que el ADN se conforma en una doble hélice, con una disposición de desoxirribosas (ribosas sin un oxígeno), fosfatos y bases nitrogenadas, unidas por puentes de hidrógeno.

Tanto el azúcar desoxirribosa como el fosfato presentan un arreglo alternado, formando un exoesqueleto estable de la doble hélice del ADN. En los libros de biología celular encontrarán la palabra esqueleto en lugar de exoesqueleto, pero a mí me gusta más este otro término, ya que ofrece una mejor manera de visualizar la doble hélice y su propiedad hidrofílica que explicaré a continuación.

El Nobel Fischer y el magnate Rockefeller vivieron en la misma época y es posible que ni se conocieran. Pero ¿quién se imaginaría que, por un lado, Fischer, caminando de joven por los bellos senderos de la Selva Negra en Alemania, y, por otro, Rockefeller, caminando de adulto por la selva de asfalto en Nueva York, compartirían un legado en un término tan importante para la biología de la vida?



Los fosfatos confieren una carga negativa al ADN, aunque la desoxirribosa permanezca neutra, lo que hace que la cadena de ADN sea soluble en agua, a lo que se le llama hidrofílica o afín al agua. En cambio, las bases nitrogenadas adenina, guanina, citosina y timina son hidrofóbicas, es decir, huyen del agua.

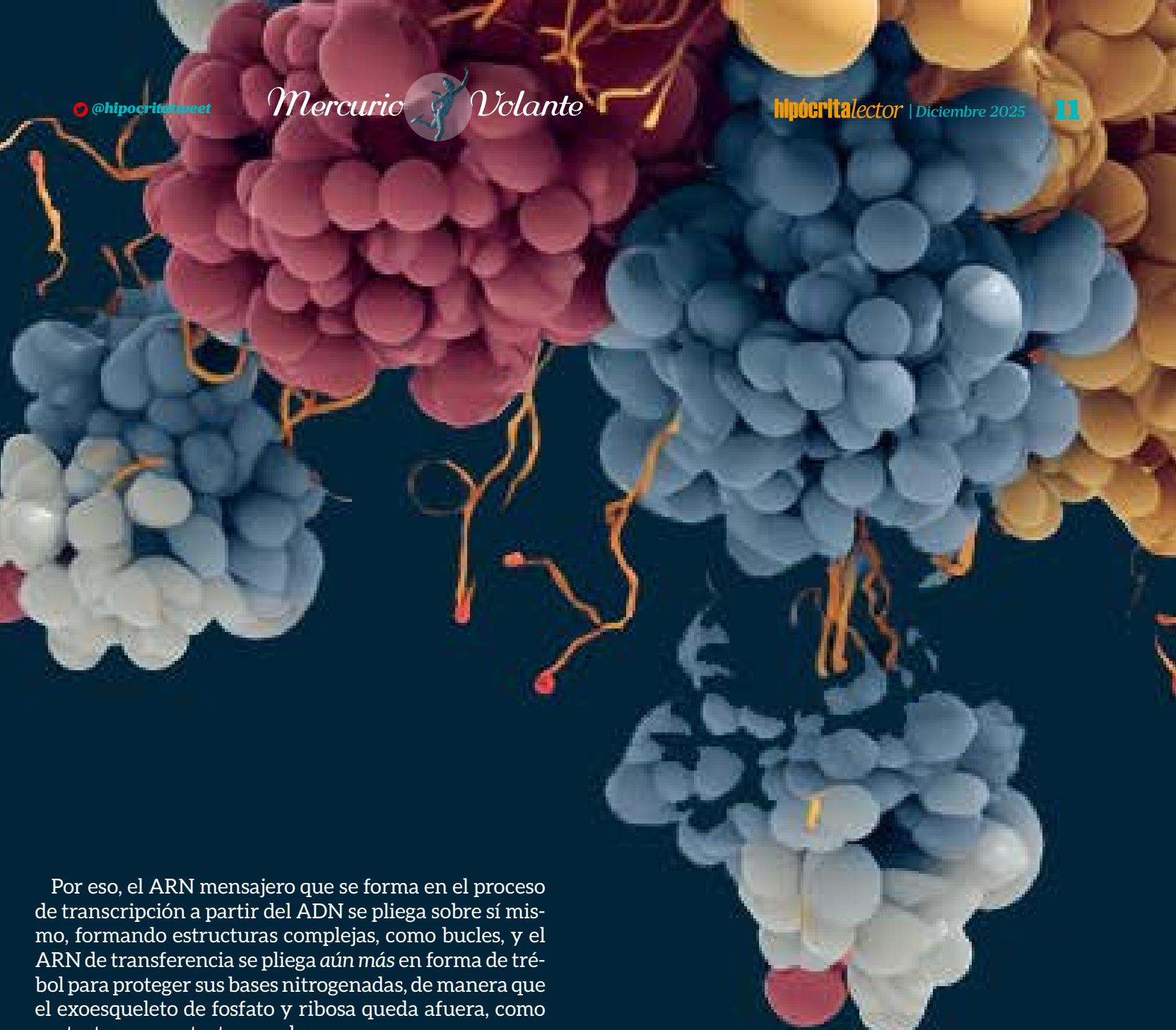
En el centro de este exoesqueleto se establecen las bases nitrogenadas como escalones, unidos entre sí mediante puentes de hidrógeno. Como en una escalera de caracol. Los escalones son pares de guanina con citosina y de adenina con timina, los cuales no se “mojan” porque son hidrofóbicos y están protegidos por el exoesqueleto formado por desoxirribosa y fosfato.

Este arreglo de exoesqueleto hidrofílico nos recuerda a la conformación de la membrana lipídica de las células, en que las cabezas polares de fosfato de las moléculas de lípidos son hidrofílicas y se orientan hacia el mundo acuoso, mientras que sus colas internas son ácidos grasos que repelen el agua y se alinean atrayéndose entre sí, como pares, en el interior de la membrana.

Podemos observar que tanto la doble hélice de bases nitrogenadas como la membrana lipídica de las células comparten una organización similar, siguiendo principios físicos de atracción y repulsión relativos al agua, a nivel molecular. Ambos sistemas tienen un exoesqueleto y algo que proteger dentro de su estructura, formando una doble hélice en el caso del ADN y una geometría quasi esférica en el caso de la membrana lipídica.

El ADN es como una escalera de caracol, pero el ARN es como si se partiera esa escalera por la mitad. Todavía mantiene una parte de ese exoesqueleto del que hablé y otra de los escalones, que son bases nitrogenadas, en los que solo se sustituye el escalón de timina por el de uracilo. Vemos que el ARN aún conserva una parte hidrofílica (la agarradera de la escalera) y otra hidrofóbica: las bases nitrogenadas.

Es natural preguntarse *cómo le hacen esas bases nitrogenadas* para protegerse del agua, ya que no son afines a ella: son hidrofóbicas y, por lo tanto, tratan de evitarla. La respuesta es que tienden a plegarse.



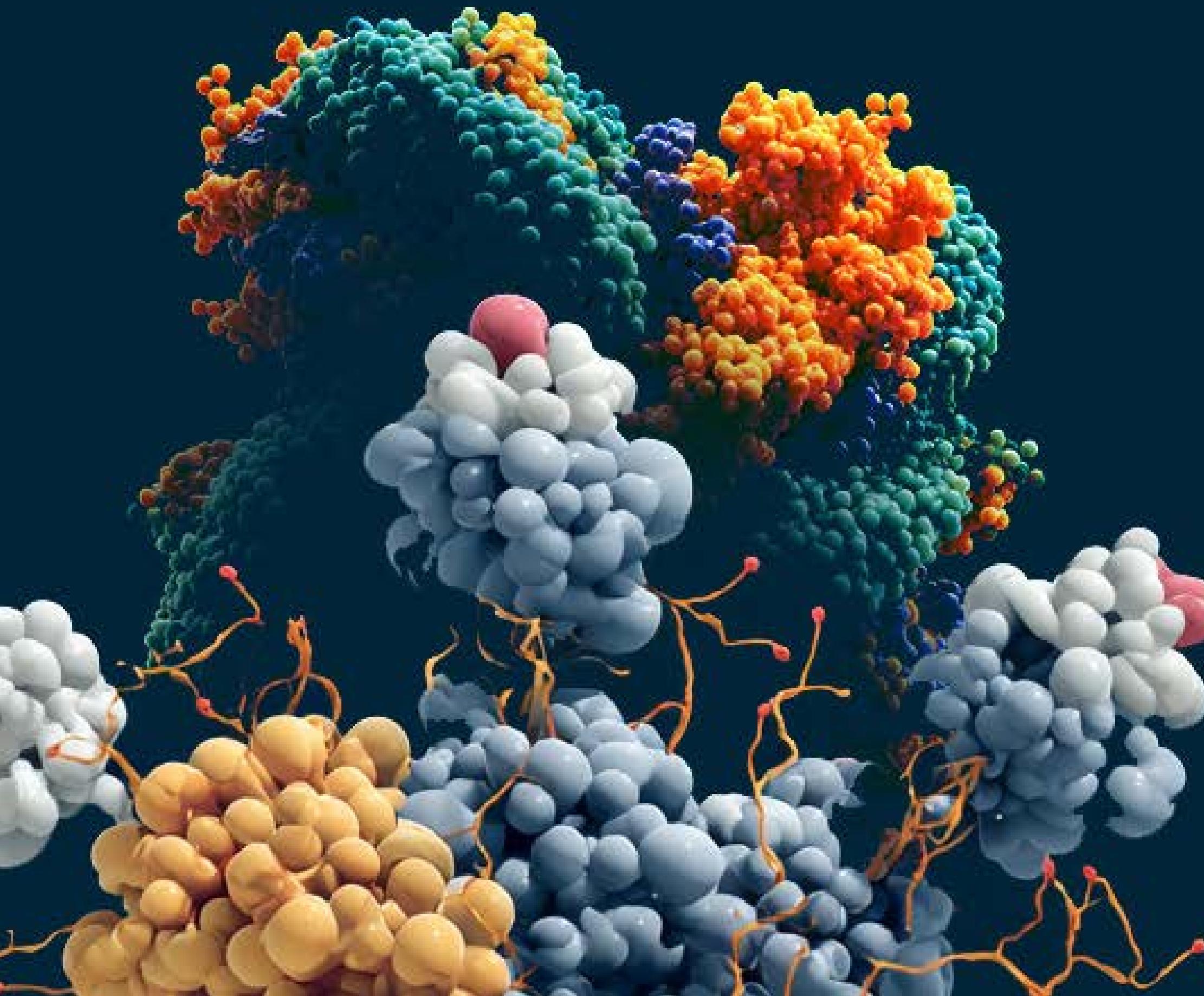
Por eso, el ARN mensajero que se forma en el proceso de transcripción a partir del ADN se pliega sobre sí mismo, formando estructuras complejas, como bucles, y el ARN de transferencia se pliega aún más en forma de trébol para proteger sus bases nitrogenadas, de manera que el exoesqueleto de fosfato y ribosa queda afuera, como protector, en contacto con el agua.

Pero hay un tercer tipo de ARN que se pliega junto con proteínas para proteger sus bases nitrogenadas y desempeñar una función muy interesante: fabricar proteínas. Este complejo, en forma de soma quasi esférico, observado al microscopio electrónico, conserva los fosfatos y la ribosa del esqueleto del ARN, por lo que en los años 50 se le denominó ribosoma, término acuñado por Howard Dintzis.

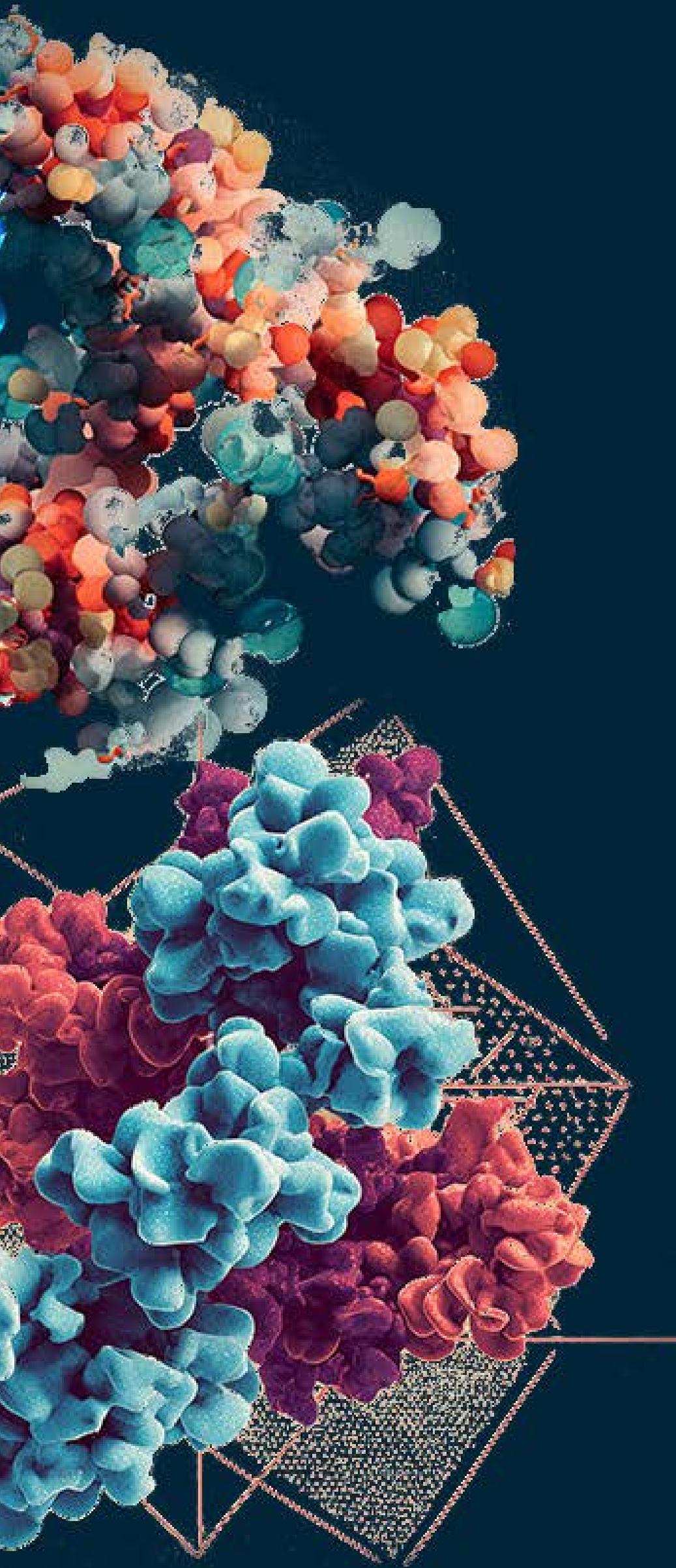
Para muchos científicos, haber descubierto con el microscopio electrónico los ribosomas como puntitos dentro de las células y haber usado la bioquímica para inferir su papel en la elaboración de proteínas era uno de los grandes triunfos de la biología moderna. Pero esa opinión no satisfacía del todo a Venki Ramakrishnan, un físico de formación, con un gusto por la búsqueda de mecanismos y de los primeros principios de los fenómenos de la naturaleza.

Venki, en su libro *La máquina genética* [4], presenta una autobiografía del camino que tuvo que recorrer para dilucidar la estructura y la función de los ribosomas. Al leer el libro, me sorprendió que Venki llegara primero a trabajar en biología celular con Mauricio Montal, un mexicano estudioso de las proteínas de membrana, egresado de la UNAM, quien después fue contratado en la Universidad de California.

Hoy supe, por una nota periodística, que Mauricio también trabajó durante 6 años en el departamento de bioquímica del CINVESTAV, pero dejó el país debido al apoyo insuficiente a la ciencia. Eso refleja que nuestros científicos mexicanos también han contribuido a la formación de grandes científicos en el extranjero.



*Venki, en su libro *La máquina genética*, presenta una autobiografía del camino que tuvo que recorrer para dilucidar la estructura y la función de los ribosomas. Al leer el libro, me sorprendió que Venki llegara primero a trabajar en biología celular con Mauricio Montal, un mexicano estudioso de las proteínas de membrana, egresado de la UNAM, quien después fue contratado en la Universidad de California.*



Después de pasar unos pocos meses en el laboratorio de Mauricio, Venki leyó un artículo de divulgación de *Scientific American* sobre la ubicación de proteínas en el ribosoma, relacionado con la dispersión de neutrones, y, motivado por el tema, escribió a uno de los autores para trabajar con él. No fue posible hacerlo, pero sí con el otro coautor, Peter Moore, de la Universidad de Yale. Así, Venki inició una estancia posdoctoral en el laboratorio de Moore en 1978.

Al revisar PubMed, encontré que Venki publicó un par de artículos en coautoría con Mauricio sobre la rodopsina, uno de ellos, publicado en 1983 [5], en el que empleó dispersión de rayos X, una técnica que aplicaría más tarde en sus estudios del ribosoma. Y digo más tarde porque los primeros trabajos de Venki en coautoría con Moore, publicados en 1981, se basaron en la dispersión de neutrones.

Enseguida, Venki notó que la dispersión de neutrones no era suficiente para estudiar los ribosomas, por lo que emprendió una búsqueda para aprender cristalografía de rayos X. Es razonable que así lo hiciera, pues esta es la técnica que Rosalind Franklin había usado para dilucidar la estructura del ADN, y si Venki quería estudiar estructuras que contenían ARN y proteínas, entonces debería emplearla también.

Venki dio un salto radical en su vida científica al trabajar en el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge en el Reino Unido. Allí pudo disponer de un gran equipo de colaboradores y de dispositivos de primer nivel. También pudo acceder a los sincrotrones de rayos X para examinar con precisión la estructura de los ribosomas tras cristalizarlos. Recordemos que la cristalización es un proceso como el que ocurre al agregar un poco de agua a la sal de mesa y dejarla evaporar. Después de unos días se puede observar un crecimiento cristalino de la sal.

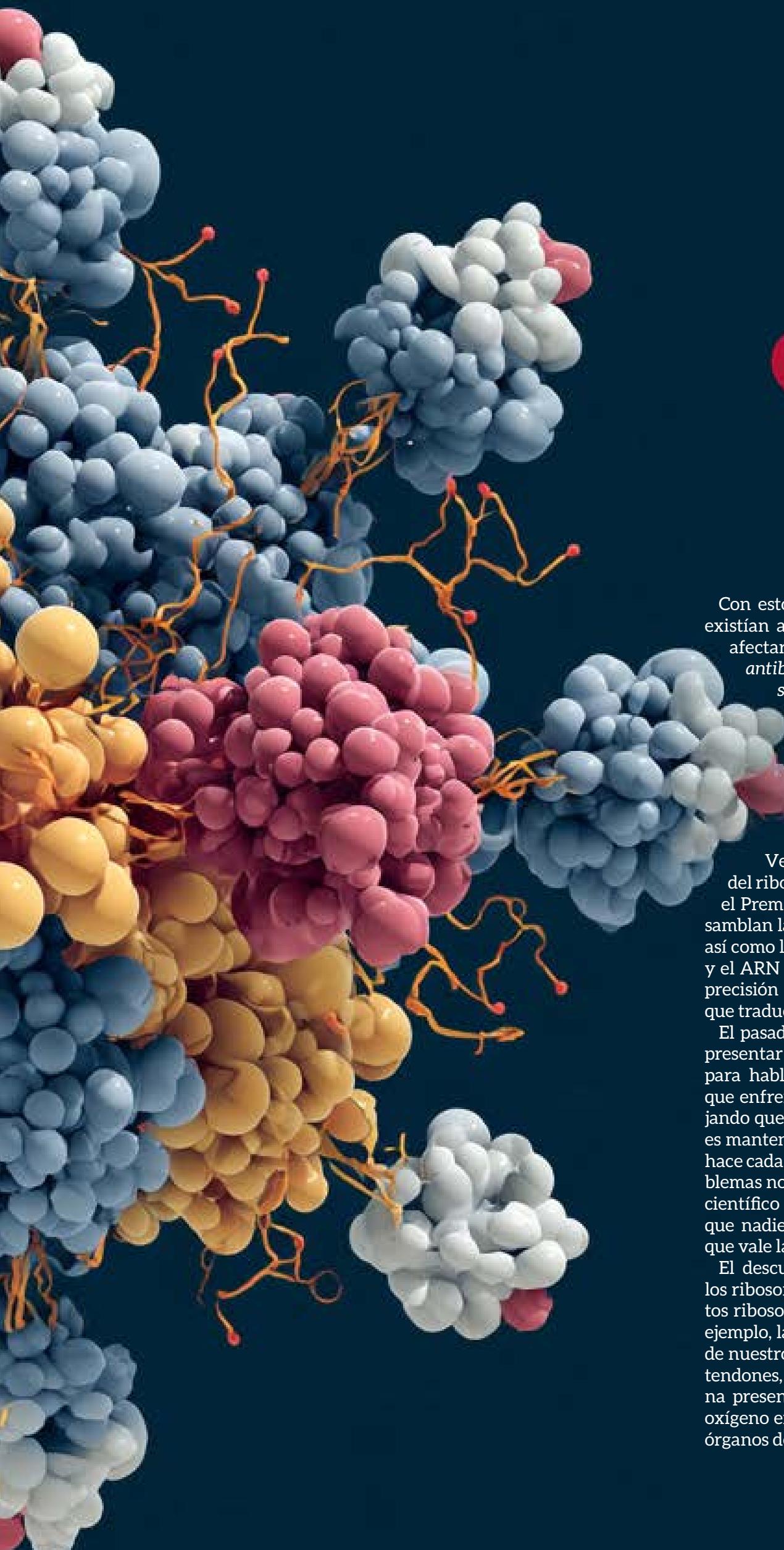
Venki hacía pasar los rayos X de un sincrotrón sobre un ribosoma cristalizado para recoger la luz dispersa en un detector, muy similar a lo que hizo Rosalind Franklin con el ADN cristalizado y un tubo de rayos X. Después, analizaba las señales y reconstruía la imagen de los componentes del ribosoma: su ARN y sus proteínas. Así empezó una competencia entre varios grupos de investigadores para obtener las mejores imágenes del ribosoma, una carrera llena de anécdotas que Venki comenta en su libro *La máquina genética* [4].

Un paso crucial en sus investigaciones sobre los ribosomas fue emplear antibióticos que modificaban su estructura, lo que le permitió identificar los sitios de acción de estos. Esto es muy relevante para la medicina, ya que permite diseñar nuevos antibióticos que actúan como antimicrobianos y matan las bacterias patógenas en una enfermedad.

¿Cómo se le ocurrió a Venki usar antibióticos para estudiar los ribosomas? La respuesta es que los usó como herramienta para inmovilizar el ribosoma en estados funcionales específicos y así visualizar su interacción con otras moléculas.

Recordemos que en 1928 Alexander Fleming observó que un hongo (*Penicillium notatum*) acumulado en un cultivo de bacterias inhibía su crecimiento. Lo que sugirió que había una batalla campal entre estos dos tipos de organismos, en la que el primero liberaba sustancias tóxicas para el segundo. Una lucha darwiniana por la supervivencia.





Con esto en mente, Venki pudo haber inferido que existían antibióticos capaces de entrar en la célula y afectar a los ribosomas. ¿Y cómo garantizar que los antibióticos actúen de manera selectiva en los ribosomas de las bacterias, pero no en los de las células humanas? La respuesta es que, gracias a los descubrimientos de Venki, hoy podemos diseñar antibióticos que actúen de manera específica en sitios de acción únicos del ARN ribosomal, presentes únicamente en la estructura de los ribosomas bacterianos.

Venki descubrió cómo funciona la maquinaria del ribosoma, que fabrica proteínas, y por ello recibió el Premio Nobel en el 2009 [6]. Sabemos cómo se ensamblan las unidades mayor y menor de los ribosomas, así como los sitios por los que entran el ARN mensajero y el ARN de transferencia. Ahora sabemos con mayor precisión que el ribosoma es esencial para la vida, ya que traduce el ARN mensajero en proteínas.

El pasado 3 de diciembre, Venki visitó la BUAP para presentar su libro «¿Por qué morimos?». Y aprovechó para hablar con la juventud poblana sobre los retos que enfrentan quienes se dedican a la ciencia, aconsejando que lo más crucial para dedicarse a esa actividad es mantenerse motivados y disfrutar del trabajo que se hace cada día, ya que, en la mayoría de los casos, los problemas no se resuelven. Lo más grandioso del quehacer científico es cuando encuentras una respuesta a algo que nadie más conoce; es una emoción indescriptible que vale la pena experimentar [7].

El descubrimiento de Venki sobre la estructura de los ribosomas es relevante, ya que las proteínas que estos ribosomas fabrican son esenciales para la vida. Por ejemplo, las proteínas conforman la actina y la miosina de nuestros músculos, así como el colágeno de nuestros tendones, piel y huesos. La hemoglobina es una proteína presente en nuestra sangre que permite captar el oxígeno en los pulmones y transportarlo a los tejidos y órganos del cuerpo.



Lo más maravilloso es que los ribosomas traducen el código genético, un lenguaje ancestral que ha viajado intacto a lo largo de la evolución. En cada célula, como poetas minúsculos, convierten esas letras antiguas en proteínas: metáforas de la materia viva consciente en movimiento, que se traducen en nosotros mismos.

Después de todo, Gustavo Adolfo Bécquer tenía razón en su famoso verso:

¿Qué es poesía?, dices mientras clavas
en mi pupila tu pupila azul.
¡Qué es poesía! ¡Y tú me lo preguntas?
Poesía eres tú.

ELÍAS MANJARREZ

Profesor investigador titular, responsable del laboratorio de Neurofisiología Integrativa del Instituto de Fisiología, BUAP. Es físico de formación, con maestría en fisiología y doctorado en neurociencias. Obtuvo su doctorado en el departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Cirvstav.

Sus líneas de investigación están enfocadas a entender propiedades emergentes de ensambles neuronales en animales y humanos. Es pionero en el estudio de la resonancia estocástica interna en el cerebro, la propagación de ondas en ensambles neuronales espinales, la hemodinámica funcional de las emociones, así como de los mecanismos neuronales de la estimulación eléctrica transcraneal. Recibió el Premio Estatal de Ciencia y Tecnología del CONCYTEP y ha recibido el premio Cátedra Marcos Moshinsky. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 3.



REFERENCIAS:

- [1] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1902/fischer/biographical/>
- [2] Chargaff, Erwin (1978). *Heraclitean Fire: Sketches from a Life Before Nature*. Rockefeller University Press. p. 252. ISBN 0-874-70029-9.
- [3] <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-rosalind-franklin-el-descubrimiento-estructura-S0716864015001042>
- [4] Ramakrishnan, V. (2020) La máquina genética. Editorial Grano de Sal. ISBN-13: 978-6079899448
- [5] Ramakrishnan VR, Darszon A, Montal M. A small angle x-ray scattering study of a rhodopsin-lipid complex in hexane. *J Biol Chem*. 1983 Apr 25;258(8):4857-60. PMID: 6833280.
- [6] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2009/summary/>
- [7] <https://www.youtube.com/watch?v=aX-HcTUCcxI>

