

El Premio Nobel de Química (2018)

Este año el premio Nobel fue dividido en dos partes. Una para distinguir a la investigadora Frances Arnold por “la evolución dirigida de las enzimas”, la otra “por la visualización de fagos de péptidos y anticuerpos” para los investigadores George Smith y Gregory Winter (*Sir*).

Podemos imaginar, antes de explicar algunos de los términos de las razones de la distinción, una votación ajustada -sin poder ser desbloqueada- de los miembros de la Academia. Pero parece más ajustado considerar que ambas aportaciones representan, junto con los beneficios para la humanidad requeridos por Alfred Nobel en su testamento, la evolución -en el sentido darwiniano- de enzimas y anticuerpos. El premio debe considerarse concedido a la capacidad para incidir en la evolución de, al fin y al cabo, moléculas -eso sí, complejas- para “promover una industria química más ecológica, producir nuevos materiales, fabricar biocombustibles sostenibles, mitigar enfermedades y salvar vidas.” https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/2019/10/pop_ke_en_18.pdf

Veamos la terminología. Una enzima es una molécula generada por los organismos vivos que cataliza reacciones químicas en las células, y también *in vitro*, sea en el laboratorio sea en la industria. Son proteínas complejas, esto es cadenas formadas por aminoácidos, aunque también pueden ser de ARN. Se denomina fago, como sinónimo de bacteriófago, a los virus que atacan exclusivamente a las bacterias. Están constituidos por material genético -ADN- recubierto por una capa de proteínas. Los péptidos son moléculas constituidas por aminoácidos, pero de tamaño mucho menor que las proteínas. Los anticuerpos, que seguramente es el término más conocido tras la pandemia, son sustancias generadas por los organismos vivos para combatir infecciones. Son también proteínas y tienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno -cualquier sustancia capaz de producir una respuesta inmunitaria del cuerpo.

Frances Arnold consideró inicialmente la idea de remodelar enzimas modificando su estructura tridimensional y esperando generar el entorno adecuado para catalizar reacciones concretas. En palabras de la propia Arnold era un enfoque “algo arrogante”. Sigue siéndolo hoy a pesar de los conocimientos y la capacidad actual de los ordenadores. Frances Arnold volvió la mirada a la naturaleza e intentó la evolución: modificó al azar -produjo una mutación- una enzima que descompone la caseína -la subtilisina- y la hizo trabajar en un entorno no habitual, en una disolución acuosa de *N,N*-dimetilformamida (DMF) -un clásico disolvente polar, como el agua, pero que no puede formar enlaces de hidrógeno (no prótico)-. Seleccionó la subtilisina modificada más eficaz, volvió a provocar nuevas mutaciones, verificó su capacidad actuar sobre la caseína, repitió el ciclo y la tercera generación de enzima modificada era 256 veces más activa en el nuevo medio (agua/DMF) que la subtilisina original.

<https://doi.org/10.1038/nbt1191-1073>

<https://doi.org/10.1021/bp00008a007>

Como en muchos ejemplos de la evolución de las especies, pequeños cambios de las condiciones ambientales provocan mutaciones que permiten adaptarse al entorno. El trabajo de Arnold consigue mediante mutaciones obtener enzimas más eficaces para producir productos farmacéuticos, plásticos y otros productos químicos evitando procesos de la química tradicional, en la que habitualmente se utilizan ácidos corrosivos, metales contaminantes o disolventes dañinos. Arnold también ha aplicado esta aproximación para la producción de biocombustibles a partir de azúcares, una buena vía para disponer de energía renovable.

La segunda mitad del premio Nobel de este año es de nuevo un ejemplo de generación de conocimiento y de aplicaciones basado en investigaciones previas. El resultado final es un

anticuerpo obtenido por un método evolutivo -como en el caso de las enzimas de Arnold- capaz de unirse con alta especificidad a células cancerosas y destruirlas. Pero eran necesarios los pasos previos que George Smith dio en los primeros años 80 cuando investigaba sobre clonación de genes. Sin embargo, y afortunadamente, el resultado fue el desarrollo de un método que permitía visualizar un fago concreto entre muchos y además reconocer el gen asociado a una proteína concreta. ¿Cómo funcionaba este procedimiento?

Ya conocemos que los virus (fagos) infectan células para reproducir su material genético que pueda formar nuevos fagos y continuar su proceso infeccioso. Además de reproducir su material genético el fago produce proteínas que forman su cápsula. Si somos capaces de incorporar un gen cuya función desconocemos en un fago produciríamos un nuevo fago que presentará en su superficie algún péptido -parte de la proteína- del gen desconocido. Y ahora entran en juego los anticuerpos. Su selectividad a la hora de reconocer una proteína, una molécula o, en general, un antígeno, permite que un anticuerpo conocido reconozca una proteína concreta que forma parte del gen con el que modificamos los fagos iniciales. De esta manera se asocian genes, anticuerpos y proteínas, y se puede conocer la actividad del gen.

Todo ello gracias a la posibilidad de “ver” el bacteriófago a través de la expresión del péptido en la superficie de su cápsula. [DOI: 10.1126/science.4001944](https://doi.org/10.1126/science.4001944)

Esta posibilidad de reconocer fagos fue utilizada por Gregory Winter, ya en los 90, para mejorar la capacidad de determinados anticuerpos para unirse a una determinada proteína. <https://doi.org/10.1038/352624a0>

El procedimiento recuerda al de Arnold con las enzimas, la evolución. Una proteína se enfrenta a una amplia batería de anticuerpos fijados sobre fagos, se seleccionan los que se unen, se modifica al azar su estructura, se repite el procedimiento hasta obtener un juego de anticuerpos con una capacidad superior de adherirse a la proteína objetivo. En 1994 Winter desarrolló así anticuerpos con capacidad para unirse a células cancerosas de forma muy específica.

En 2002 se autorizó el primer fármaco (*adalimumab*) basado en un anticuerpo humano para el tratamiento de la artritis reumatoide. El desarrollo de este tipo de fármacos continúa; hay fármacos para el tratamiento de algunos tipos de cánceres -incluso metastásicos-, del ántrax o del lupus. Algunos se usan el tratamiento de COVID-19 aunque aún no hay uno específico para esta enfermedad.

Los premiados

Frances H. Arnold (1956, Pittsburgh, E.E.U.U.). Doctora (1985) por la Universidad de California, Berkeley, E.E.U.U. *Professor* de Ingeniería Química, Bioingeniería y Bioquímica en el Instituto de Tecnología de California, Pasadena, E.E.U.U.

George P. Smith (1941, Norwalk, E.E.U.U.). Doctor (1970) por la Universidad de Harvard, Cambridge, Massachusetts, E.E.U.U. *Professor Emeritus* de Ciencias Biológicas, University of Missouri, Columbia, E.E.U.U.

Sir Gregory P. Winter (1951, Leicester, Reino Unido). Doctor (1976) por la Universidad de Cambridge, Reino Unido. *Research Leader Emeritus*, Laboratorio de Biología Molecular, Cambridge, Reino Unido.