

Discurso de aceptación

20 de junio de 2024

Arthur Horwich, galardonado en la categoría de *Biología y Biomedicina (XVI edición)*

Es un enorme honor para mí recibir el Premio Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina, junto con mi colaborador Ulrich Hartl, por el descubrimiento de una máquina molecular que produce el plegamiento de proteínas en la célula, y también junto con Kazutoshi Mori y Peter Walter, descubridores de vías de señalización que dirigen la «respuesta de estrés» en presencia de proteínas mal plegadas.

Las proteínas realizan las innumerables funciones de las células en el interior de estas, para lo cual se pliegan adoptando cada una su forma característica, que es biológicamente activa. Recientemente, se ha logrado predecir estas formas con solo la secuencia de los veinte aminoácidos presentes en cada cadena proteica determinada, un logro de los galardonados del año pasado con el Premio de Biología y Biomedicina. ¿Quiere esto decir que las proteínas, sintetizadas inicialmente en forma de tiras de espagueti, pueden plegarse por sí solas hasta alcanzar la forma activa final? Un experimento realizado en tubo de ensayo a finales de la década de 1950 había demostrado, sorprendentemente, que sí que podía ocurrir: al desplegar una enzima en un tubo de ensayo, una vez retirados los agentes de despliegue, asombrosamente esta era capaz de volver a plegarse por sí sola hasta alcanzar su forma activa. Sin embargo, cada vez estaba más claro que en las células vivas, a temperatura fisiológica y en el entorno de una densa «sustancia viscosa» de moléculas, esto no ocurre necesariamente; en otras palabras, las proteínas pueden plegarse mal. «Esquiando» por un paisaje energético, van bajando hacia la forma activa que se alcanza al final del todo, pero quedan «atascadas» en una trampa: no consiguen alcanzar la forma activa. En esas formas atrapadas quedan al descubierto las denominadas superficies hidrofóbicas grasas que estarían en el núcleo de la proteína si se hubiera plegado del todo. Las superficies grasas hacen que las proteínas «mal plegadas» se agreguen entre sí, como ocurre, por ejemplo, en la anemia falciforme o en las enfermedades neurodegenerativas.

Nos preguntábamos si podría existir algo que fuera como una «máquina» hecha para impedir esa agregación durante el plegamiento de las proteínas y producir la forma activa. Buscamos un milagroso mutante de la levadura del pan que afectaba a dicha máquina, y lo encontramos: en el interior de las células mutantes, las cadenas de proteínas no se plegaban adecuadamente, como observamos con Ulrich, y la eliminación total de la máquina bloqueaba el crecimiento celular. La máquina molecular en sí es una molécula de proteína especializada compuesta por dos anillos fusionados. Estas máquinas de anillos abundan en la naturaleza, incluso en los seres humanos. La cristalografía de rayos X de la máquina bacteriana realizada con Paul Sigler, ya fallecido, reveló que cada anillo tiene dentro una cavidad revestida de una superficie grasa que, al quedar expuesta, podría capturar una proteína mal plegada. Además, una estructura de tapa desmontable cubre el anillo y lo remodela para liberar la proteína ligada hacia lo que ahora es una cámara acuosa encapsulada; y ahí, recluida en régimen de aislamiento sin ninguna posibilidad de agregación, puede plegarse correctamente. Y a los pocos segundos, por acción del ATP, la tapa se abre y la proteína plegada sale disparada como de una caja de sorpresas. La belleza de esta máquina y su mecanismo es una visión imborrable del poder de la madre naturaleza.

Debo dar las gracias a diversas personas. A mis padres, que cultivaron mi amor por la ciencia, primero con libros sobre maravillosos científicos y sus experimentos, y luego sufragando mis experimentos como radioaficionado, aunque cuando quise instalar una antena parabólica en lo alto de la casa para rebotar señales de la Luna, se opusieron. A mi mentor Mike Czech, de la Universidad de Brown, donde estudié, que me enseñó a formular, realizar e interpretar experimentos para probar hipótesis y modificarlas en consecuencia. A Tony Hunter, que me enseñó lo mismo pero en el contexto de la biología molecular, también él galardonado con el Premio Fronteras del Conocimiento en 2014; vi cómo descubría la fosforilación de la tirosina. A otros colaboradores, como Helen Saibil, por las imágenes por cryo-EM de los estados de la máquina de plegado, y Kurt Wuthrich, por atreverse a observar la enorme máquina mediante RMN en solución; a mis principales colaboradores, Wayne, Krystyna, George, que han dirigido las numerosas direcciones experimentales; a todos mis estudiantes e investigadores de posdoctorado; y por último, y lo más importante, a mi esposa, Martina, que está aquí, por todo el amor y el apoyo que nos ha dado, al tiempo que desarrollaba su propia carrera de biomedicina, tanto a mí como a mis tres hijos, y ahora a cinco nietos. Por último, mi más profunda gratitud a la Fundación BBVA y al jurado de Fronteras del Conocimiento por este reconocimiento.