

Marianne Grunberg-Manago, la ayudante de Ochoa que le facilitó la obtención del premio Nobel

Nace el 6 de enero de 1921, en San Petersburgo. Hija de Wladimir Grunberg, agente de publicidad artística y de Catherine Riasanoff, que había terminado estudios de arquitectura y junto con su marido sentían una gran pasión por el arte. Al poco de nacer¹, su familia emigró a Francia donde vivieron en la pobreza y de forma bastante bohemia². Marianne completó el bachillerato en Niza³. A los 17 años obtuvo el título de bachiller en matemáticas y filosofía. No tuvo muy claro qué hacer a continuación. Dudó entre periodismo, arqueología y crítica de arte. Obtuvo un certificado de literatura comparada y se matriculó en la escuela de arquitectura, pero la guerra le impidió continuar los estudios.



Marianne en la Universidad de Urbana

Realizó sustituciones de profesores de matemáticas y ciencias naturales en Nimes, lo que despertó su interés por la ciencia y acabó estudiando Ciencias Naturales. Estudia Ciencias Naturales en la universidad de París, graduándose en 1943.

Se sintió a gusto estudiando Ciencias Naturales y en particular Biología marina, y consigue matricularse para hacer un doctorado en el Laboratorio de Biología Marina de Roscoff y trabajar en el laboratorio de E. Abel del Instituto de Biología y Físico-Química de París. Se doctora en 1947 con un trabajo sobre "La acción del oxígeno sobre el metabolismo intermedio de bacterias estrictamente anaeróbicas gram positivas y negativas"

En 1948, se casa con un pintor Armand Manago Guerin⁴, con el tendrá 2 hijos, Catherine y Michel, y se van a vivir a Urbana, cerca de Chicago⁵.

En 1953 obtiene una beca Fullbrighth, ampliando su formación en enzimología en el laboratorio de Irwing Gunsalus, en la universidad de Urbana. Después se incorpora al laboratorio de Severo Ochoa⁶ en Nueva York. El profesor Severo Ochoa estaba interesado en estudiar el mecanismo de la fosforilación oxidativa, encargando a Marianne y a su compañero Erni Allen, que trataran de identificar un compuesto intermedio utilizando fosfato radiactivo, y trifosfato de adenosina en extractos del *Azobacter Vinelandii*. Mientras Ernie se decantó por el estudio del compuesto final de la fosforilación, el acetilfosfato, Marianne se centró en el proceso mismamente. Para ello, utilizó extractos de *Azetobacter vinelandii* tratando de buscar nuevos coenzimas fosforilados, empleando para ello una reacción de intercambio entre el ATP y el fosfato orgánico.

Cuando en 1955 realizó los ensayos utilizando una mayor cantidad de trifosfato de adenosina de partida observó, en el producto de reacción, pequeñas cantidades de difosfato de adenosina como resultado de la hidrólisis del trifosfato (*no se observaba esto si se partía de difosfato de adenosina puro*) que, luego por liberación de fosfato inorgánico, originaba la formación de un polímero de ácido poliadenílico constituido por un gran número de residuos de AMP, contando con todas las propiedades de un ácido ribonucleico.

¹ Marianne tenía 9 meses.

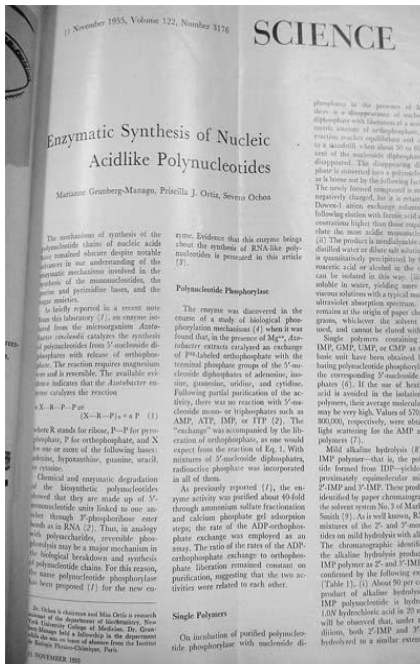
² En su autobiografía cuenta que su madre tuvo que hacer de maniquí, mientras que su padre, aparte de participar en la edición de libros de arte, tuvo que hacer de violoncelista, figurante de cine

³ Eran tan pobres que a los 12 años para que estudiase los profesores le prestaban los libros, sobre todo diccionarios, pues no tenía dinero para comprarlos.

⁴ Fallecerá 30 años antes que ella.

⁵ Cuenta ella: "Aquí estamos, en Illinois, donde mi esposo pinta los cuadros sobre París".

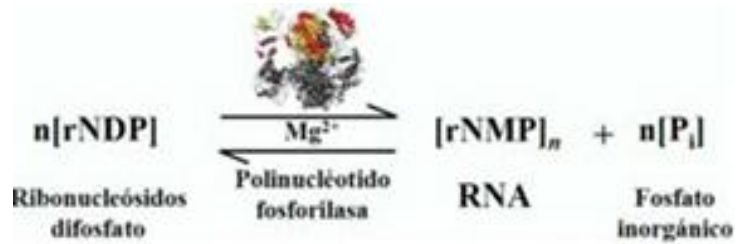
⁶ Lo había conocido por intermediación de su jefe de laboratorio Eugene Abel, en su primera etapa de investigación, cuando estaba haciendo el doctorado.



Publicación del trabajo fundamental

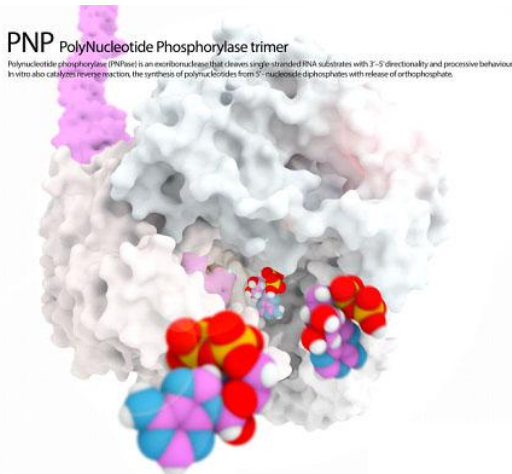
Por esta observación y por las propiedades de los productos que Marianne obtuvo tras la repetición de este experimento con otros compuestos (GDP, UDP y similares), la hacen sugerir la posibilidad de que la enzima implicada en dicha reacción era capaz de sintetizar polinucleótidos *in vitro*. Así decide nombrarla como polinucleótido fosforilasa (PNPasa). De esta forma pese al escepticismo inicial de Ochoa, Marianne, pudo demostrar que tenía lugar una reacción dependiente del difosfato de adenosina, liberándose un fosfato y produciéndose un polímero de alto peso molecular, que tenía las propiedades del ácido ribonucleico.

Lo publica junto con Severo Ochoa en el Journal American Chem. Society “*Enzymatic synthesis and breakdown of polinucleotides; polinucleotide phosphorylase*” y junto con Priscila Ortiz en la revista Science.

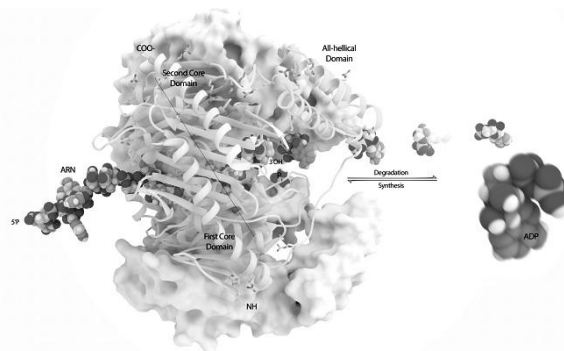


Reacción de producción de la PNPasa

La enzima de Grunberg-Manago la ARN polimerasa, fue fundamental para descifrar el código genético con lo que Ochoa y Kornberg ganaron el Nobel de Fisiología en 1959. A Marianne Grunberg-Manago, ni la nombraron. La molécula aislada en 1955, se formaba a partir de tres unidades iguales configurando un conducto estrecho donde se puede acoplar la cadena de ARN.



Estructura de la PNPasa de Marianne Grunberg



Mecanismo de la enzima Grunberg-Manago

Ochoa le ofrece el quedarse en su laboratorio, pero como estaba embarazada de su primer hijo, Catherine, decide volver con la familia a París. Igualmente rechaza la posibilidad de impartir enseñanza presencial en Harvard en 1958, incorporándose a Institut de Biologie Physico-Chimique.

7 Marianne Grunberg-Manago descubrió una enzima muy peculiar que daría alguna alegría a la biología molecular. Una enzima que hacía desaparecer el ADP de la muestra de estudio y la volvía más turbia. Se tardó meses en caracterizar la sustancia que resultaba de la desaparición del ADP que resultó ser un polímero de adenina, una de las bases presentes en el ADN y ARN (poliA), en este caso un poliARN. Había aparecido una de las moléculas de moda tras la irrupción de la doble hélice de ADN de Watson y Crick en 1953. Con gran tesón y suerte habían aislado una proteína que catalizaba la síntesis de polinucleótidos a partir de nucleótidos como ADP. Esto era una cosa importante, no se conocía ningún sistema que sintetizara ARN y se buscaban con ahinco las creadoras de las moléculas guardianas de la información genética, del ADN y ARN, la pega es que lo hacía *de novo*, no necesitaba una plantilla que copiar, no era la sintetasa buscada. Con todo, tuvieron mucha fortuna, *in vivo* este enzima degrada el ARN no lo crea, pero en esas condiciones *in vitro* con nucleótidos difosfato y muy poco fosfato, la reacción discurría ‘al revés’, creaba cadenas de nucleótidos.



Marianne en París



Marianne presidenta de la Academia



Marianne en el 2000

De vuelta en Francia, pasa a liderar un laboratorio de investigación en bioquímica en 1959 y posteriormente, obtener un grupo propio de investigación en bioquímica en 1967, en el IBCP, en el cual seguiría investigando y estudiando las propiedades y funciones biológicas de la PNPasa en eucariotas y procariotas (sobre todo en *E. coli* y *B. subtilis*) así como en la justificación de muchos pasos de la traducción genética como la “iniciación” de las cadenas de proteínas, el papel de los ribosomas o las interacciones codón / anticodón. Esto lo compaginó con su puesto como directora de investigación del CNRS que obtuvo en 1961.

En 1967, consigue la plaza de profesor asociado de Bioquímica en la Universidad de Harvard y de la Universidad de París, desde el 1977 al 1982. Por sus más de 300 artículos publicados y por el logro de sus investigaciones, le fueron concedidas numerosas nominaciones a premios, honores y distinciones⁸.

Recibió el premio “*Charles Léopold Mayer*” por su trabajo en la síntesis de polirribonucleótidos y su papel en la síntesis de las proteínas. Fue la primera mujer en impartir clases en Bethesda (NIH), primera mujer al frente de la Unión Internacional de Bioquímica de 1985 a 1988, y sobre todo primera mujer presidenta de la Academia de Ciencias del Instituto de Francia de 1995 a 1996 (honor denegado a Marie e Irene Curie)⁹. Desde 1964 pasa a ser miembro de EMBO, la Sociedad Americana de Química Biológica y muchas academias extranjeras, entre ellas la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (1982), la Academia de Ciencias de Rusia y la Sociedad francesa de Bioquímica y Biología molecular en 1985. En 2008 es nombrada Gran Oficial de la Legión de Honor, condecoración que le conceden.

Además destacar su labor divulgadora a través de su trabajo como editora jefa de la revista “*Biochimie*” de la Sociedad Francesa de Bioquímica y Biología Molecular durante la década de los ochenta y su labor conciliadora con los países de la guerra fría, lo que permitió facilitar el fomento de contactos entre laboratorios europeos y rusos, en períodos de gran escasez financiera y académica.

En el año 2000, Marianne sufre una hemorragia cerebral que la origina una gran merma en sus capacidades y habilidades físico-psíquicas que desencadenaría en su muerte, 13 años después, la madrugada del 4 de enero de 2013.

De ella quedará además de toda su labor académica y profesional, su gran atractivo personal, su carácter apasionado y enérgico que además de aumentar su interés por la expansión del conocimiento científico.

⁸ Decía: “*Un investigador debe ser un creador, como un pintor, poseer una buena dosis de intuición, una gran honestidad y un formidable rigor*”

⁹ “*Yo soy la revancha de María e Irene Curie*”, diría después de su nombramiento con voz clara y fuerte. Su sobre nombre en la Academia era “*Primero, si no te importa*”. A lo largo de su historia la presidencia de la Academia francesa de Ciencias fue de 4 mujeres y 132 hombres.