

El Premio Nobel de Química (2017)

En 2017 se publica un artículo (<https://www.nature.com/articles/ncomms14722.pdf>) en el que se describe un anticuerpo que previene la infección por el virus Zika. En él se explica que la infección se previene porque el anticuerpo interacciona con una proteína concreta de la superficie del virus. Teniendo en cuenta que se estima que el tamaño de estos virus es de unos 45 nanómetros (0,000045 milímetros) -o visto de otro modo, en el grosor de un cabello caben casi 2000 virus alineados- ¿cómo es posible saber que ese anticuerpo utilizado se asocia en un sitio tan concreto como se describe en ese artículo? Se puede saber, porque en 2016 se describió la estructura del virus con una precisión de 3,8 Åstrongs (38 nanómetros) (<https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.aaf5316>) utilizando la tecnología por la que R. Henderson, J. Dubochet y J. Frank recibieron el premio Nobel en 2017.

El premio Nobel de este año se concede “por el desarrollo de la crio-microscopía electrónica para la determinación estructural de alta definición de biomoléculas en disolución”. Como en muchas ocasiones el desarrollo premiado está basado en los conocimientos previos generados por los distinguidos y en un momento la conexión entre ellos. Los primeros trabajos de Henderson están promovidos para superar las limitaciones de las técnicas accesibles en un momento determinado.

La obtención de imágenes de moléculas suficientemente grandes como las proteínas es posible, en teoría, con los microscopios electrónicos que ya se conocían desde los años 30 y que tenían la resolución adecuada. Sin embargo, este tipo de microscopios en los que las muestras no se irradian con luz -como en los microscopios que usamos en las prácticas de laboratorio- sino con electrones se produce un calentamiento intenso que destruye las muestras biológicas o, si se disminuye su intensidad para evitar la incineración, las imágenes son borrosas.

Aprovechando que la bacteriorrodopsina, una proteína que participa en procesos de fotosíntesis está ubicada en la membrana celular y puede ser observada sin separarla, Henderson -una vez protegida la proteína con una disolución de glucosa para evitar su desecación al hacer el vacío necesario para la observación- pudo obtener una imagen definida de ella en dos dimensiones. El tratamiento matemático de numerosas imágenes 2D obtenidas desde distintos puntos de observación generó una imagen tridimensional muy aproximada con una resolución de 7 Åstrongs (70 nanómetros, 0,00007 milímetros); era 1975. Refinamientos del análisis, el uso de mejores microscopios, y el enfriamiento intenso de las muestras permitió disponer en 1990 - quince años después- de una imagen de esta proteína con detalle a nivel de átomos.

Este éxito fue posible porque la proteína en cuestión era capaz de ordenarse y empaquetarse en una membrana -como se ha indicado-. Y esto es excepcional. ¿Podría funcionar este método con moléculas dispersas al azar? En principio, no. El reto de obtener imágenes precisas de moléculas biológicas seguía en pie.

Al tiempo Joachim Frank orientaba su trabajo a “enseñar” a los ordenadores a distinguir proteínas distribuidas al azar en el fondo borroso de la imagen de un microscopio electrónico, era 1981. El tratamiento de estas imágenes 2D permitió a mediados de la década de los 80 disponer de una imagen 3D bastante buena de un ribosoma (estructura intracelular donde se forman las proteínas).

Esta capacidad para distinguir biomoléculas en un fondo borroso fue clave para el éxito final. Aunque la estabilidad de las biomoléculas al ser sometidas al microscopio electrónico sigue limitando la posibilidad de su observación; la protección con la disolución de glucosa empleada por Richard Henderson es solo factible cuando las biomoléculas no son solubles en agua.

Pero Jacques Debochet vislumbró una posibilidad: enfriar muy deprisa el agua de modo que no forme cristales de hielo, que se forman en enfriamientos lentos como podemos ver en los congeladores de casa, sino directamente una masa vítrea de agua como cuando vemos un charco tras una noche de helada intensa. Fue en 1984 cuando Debochet publica imágenes de diversos virus sobre el fondo borroso que proporcionaba el agua vitrificada. La crio-microscopía empezaba a tomar forma. Unos pocos años después, en 1991, Frank utiliza la técnica de vitrificación del agua de Debochet, aplica su software de tratamiento de imágenes 2D y obtiene imágenes 3D con una resolución de 40 Åmstrongs.

Año a año fue mejorándose, como Henderson había previsto -hay quien lo consideró una utopía-, la capacidad de resolución y en 2013, con un nuevo tipo de detector de electrones, pudieron ya “verse” átomos individuales. Esto es, pudo ya disponerse sin limitaciones de imágenes precisas de biomoléculas.

Y más aún, es posible obtener imágenes de biomoléculas en acción y así disponer de información de cómo se mueven y cómo interactúan con otras moléculas. Se abre la posibilidad de diseñar fármacos para bloquear un proceso infeccioso, o que actúen en la zona precisa de la biomolécula que interesa eliminar.

Más información:

https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/2017/10/pop_ke_en_17.pdf

Los premiados

Jacques Dubochet (1942, Aigle, Suiza). Doctor (1973, Universidad de Ginebra y Universidad de Basilea, Suiza). *Honorary Professor* de Biofísica, Universidad de Lausana (Suiza).

Joachim Frank (1940, Siegen, Alemania). Doctor (1970, Universidad Técnica de Munich, Alemania). *Professor* de Bioquímica y Biofísica Molecular y de Ciencias Biológicas, Universidad de Columbia, Nueva York, E.E.U.U.

Richard Henderson (1945, Edimburgo, Escocia) Doctor (1969, Universidad de Cambridge, Reino Unido). *Programme Leader*, MRC Laboratorio de Biología Molecular, Cambridge, Reino Unido.