

Estructura de la doble hélice del ADN.

EL NACIMIENTO DE UNA CIENCIA

En 1953 se realizó uno de los descubrimientos que marcaron la ciencia de la segunda mitad del siglo XX y el futuro de la biología y la medicina. James Watson y Francis Crick, en Oxford, y Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, en Cambridge, andaban buscando resolver la estructura del ácido desoxirribonucleico, el ADN. Ambos habían purificado y cristalizado el ADN pero los mejores diagramas de difracción de rayos X los había obtenido Rosalind Franklin, entre ellos su diagrama S1 que mostraba que la estructura debía ser una doble hélice. Esa foto S1 sirvió de inspiración a Watson y Crick para interpretar de forma precisa y correcta cómo los azúcares, las bases y los fosfatos se ensamblaban en esa doble hélice.



Fotografía número S1 de un patrón de difracción de la forma B del ADN, tomada por Rosalind Franklin.

Fue un trabajo genial que acoró al mundo científico. Además en este caso resultaba evidente la importancia de la cristalografía, puesto que ninguna molécula mejor que el ADN para explicar la relación entre estructura y función. Todo el mundo entendió lo que los propios autores del trabajo concluían, que "el apareamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia del material genético". Había una relación clara entre las estructuras de las macromoléculas biológicas y la función que realizaban en el organismo. Había nacido una nueva ciencia: la Biología Estructural.



Francis Crick y James Watson con su propuesta de estructura del ADN.

Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Química en 1962. Rosalind Franklin había fallecido cuatro años antes.

CRISTALES Y RAYOS X: MACROMOLÉCULAS BIOLÓGICAS

La capacidad de la cristalografía para desvelar estructuras moleculares cada vez más grandes y más complejas es imparable. En medio siglo hemos pasado del descubrimiento de la estructura de los ácidos nucleicos y el mecanismo de la transferencia genética, a resolver las estructuras atómicas de los centros activos de grandes proteínas y complejos macromoleculares, algo que está en la base de los últimos avances médicos y farmacológicos. De ese conocimiento nació una nueva ciencia, la Biología Estructural. La partícula cúpula de la membrana del núcleo celular que ilustra la figura es más grande que el ribosoma, y puede estar implicada en el transporte de ácidos nucleicos, la síntesis de proteínas y, posiblemente, en la resistencia a tratamientos de quimioterapia.

EL PROBLEMA DE LA CRISTALIZACIÓN

Para resolver cualquier estructura macromolecular han de obtenerse en primer lugar sus cristales. Hay que cristalizarla. Se hace a partir de disoluciones de esas sustancias, ya sean proteínas, ácidos nucleicos o grandes complejos macromoleculares. Desgraciadamente la cristalización es tan complicada que a veces es el cuello de botella de los grandes proyectos de Biología Estructural y de Biomedicina. En 1946 James Batcheller Drenth recibió el Premio Nobel de Química por el descubrimiento de la cristalización de las proteínas y en 1988 Hartmut Michel compartió el Premio Nobel de Química por su contribución a la cristalización de las proteínas de membrana y en concreto a la del centro de reacción fotosintético.

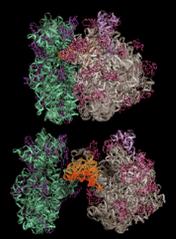
Cristales de Apoferritina obtenidos en geles de agarosa. La anchura del cristal es de 800 micras. Hoy se usan cristales de tan solo unas pocas micras para obtener los diagramas de rayos X.



Estructura del anticuerpo humano IgG1 b12 que reconoce sitios específicos del virus de inmunodeficiencia HIV-1 y es capaz de neutralizarlo. Este anticuerpo ha sido estudiado para el desarrollo de vacunas contra el sida.



El O65 es un anticuerpo que se une a una proteína de la cubierta del virus de la gripe (representada en la figura iluminada en color naranja) y que es muy eficaz y selectivo, por lo que se está investigando con vistas a encontrar mejores vacunas contra las versiones más peligrosas de la gripe.



Los ribosomas son grandes complejos macromoleculares responsables de la producción de proteínas en todas las células vivas. La comprensión de los procesos de síntesis de proteínas en el ribosoma, de su posterior plegado y de su degradación en el proteosoma están permitiendo avanzar en el entendimiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Resolver la estructura de esta inmensa máquina molecular ha sido uno de los últimos logros de la cristalografía. El Premio Nobel de Química de 2009 fue concedido a Venkateshram Ramakrishnan, Thomas A. Steitz y Ada E. Yonath por sus estudios sobre la estructura y función del ribosoma.

UN MUNDO POR DESCUBRIR

