

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS  
NOBEL 2017

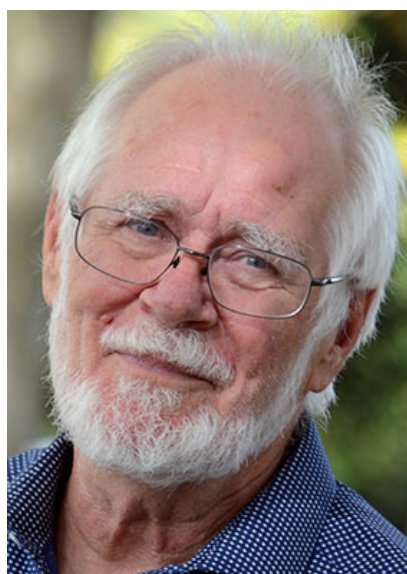
## EN QUÍMICA

La Real Academia Sueca de Ciencias ha concedido el Premio Nobel en Química de 2017 de modo conjunto a los investigadores Jacques Dubochet, Joachim Frank y Richard Henderson. Todos ellos han contribuido a desarrollar la técnica de microscopía crio – electrónica, que representa un considerable avance dentro de la continua aspiración de determinar con la mayor resolución posible las estructuras que adoptan las biomoléculas en disolución [1-3].

Los estudios experimentales que han realizado este trío de investigadores contribuyen a simplificar y mejorar la obtención de imágenes de las moléculas de la vida. La importancia de su labor se debe a que la estructura tridimensional de estas biomoléculas sólo se puede comprender bien si se dispone de unas imágenes tan detalladas que descendan hasta el nivel atómico. A su vez, este

logro es la clave para comprender la base de la maquinaria molecular de los procesos vitales. Bien se puede afirmar que la técnica puesta a punto por estos pioneros ha provocado una “*revolución de la resolución*” en el campo de los estudios estructurales de moléculas biológicas de elevada complejidad.

No obstante la novedad de las aportaciones realizadas, que sin duda sitúan a la Biología molecular en un nuevo escenario, el Premio concedido en esta ocasión se puede considerar también como un reconocimiento a los valores científicos tradicionales. En efecto, los galardonados se encuentran en plena madurez de sus vidas, tras una prolongada dedicación a la labor científica. Además forman parte de instituciones de gran prestigio, que han sido el destino tradicional de muchos premios otorgados a investigadores que han desarrollado en ellas su labor más significativa, o al menos una parte sustancial de ella. Tanto de unos como de otras se puede aprender mucho acerca de cómo se desarrolla una investigación científica del más alto nivel.



Jacques Dubochet (Aigle, Suiza, 1942). Se doctoró en 1973 en la Universidad de Ginebra y de Basilea (Suiza). En la actualidad es Profesor Honorario de biofísica de la Universidad de Lausana (Suiza).



Joachim Frank (Siegen, Alemania, 1940). Se doctoró en 1970 en la Universidad Técnica de Múnich (Alemania). Actualmente es Profesor de la Universidad de Columbia (Nueva York, EE.UU.).



Richard Henderson (Edimburgo, Escocia, 1945). Se doctoró en 1969 en la Universidad de Cambridge (Reino Unido). Actualmente trabaja en el Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council (Reino Unido).

## LOS PERSONAJES

Jacques Dubochet (nacido en Aigle, Suiza, en 1942) es Profesor honorario de Biofísica de la Universidad de Lausana (UNIL), en Suiza, desde 2007 (Figura 1).

Realizó sus estudios primarios y secundarios en las localidades suizas de Nendaz, Sion (Sitten) y Lausana. En 1955, fue declarado “primer disléxico del cantón de Vaud”, cuya capital es Lausana. Tuvo la buena fortuna de que un director de escuela, tan comprensivo como informado, le permitiera proseguir sus estudios, que le llevaron a la Escuela Politécnica de la Universidad de Lausana (EPUL) en 1962, donde obtuvo el título de ingeniero físico en 1967. A continuación obtuvo otro título de Biología molecular en la Universidad de Ginebra en 1969, que le permitió adquirir la formación propia de un buen biofísico. Realizó su tesis entre esta Universidad y el Biozentrum de Basilea bajo la dirección del profesor Edouard Kellenberger, uno de los fundadores de esta institución dedicada a investigaciones biológicas tanto básicas como aplicadas, obteniendo el doctorado en 1973. Su labor posterior se desarrolló en la ciudad alemana de Heidelberg, donde accedió en 1978 a un puesto de Jefe de grupo en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), uno de los centros más avanzados de la investigación básica en este campo.

En 1987 retornó a la Universidad de Lausana, donde desempeñó los cargos de profesor del Departamento de Análisis ultraestructural y de director del Centro de Microscopía electrónica. Durante el período de 1998 a 2002 fue presidente de la sección de Biología.

Como autor o co-autor de numerosas publicaciones científicas, Dubochet adquirió una reputación internacional en el campo de la microscopía crió – electrónica. Mediante observaciones microscópicas realizadas a baja temperatura, descubrió en 1980 la vitrificación del agua, fenómeno por el que el disolvente más universal se con-



Figura 1. Jacques Dubochet.

vertía súbitamente en un sólido carente de la estructura cristalina típica del hielo. Este hallazgo le llevó a desarrollar varios métodos para producir el enfriamiento muy rápido de una muestra biomolecular en una delgada capa de agua y obtener sus imágenes bajo estas condiciones, especialmente favorables para la observación microscópica [4]. Con la ayuda de tratamientos informáticos de análisis de imágenes, es posible obtener la estructura tridimensional de partículas tales como biopolímeros, virus o incluso filamentos de tejidos biológicos, con una resolución muy fina. Además, existe la gran ventaja de que las muestras conservan su forma previa al enfriamiento, en un estado hidratado mucho más compatible con su actividad biológica natural que el estado sólido en que han de estudiarse por otras técnicas instrumentales. Por todo ello, los métodos puestos a punto por Dubochet y sus colaboradores se utilizan en la actualidad en la mayoría de los grandes laboratorios de microscopía electrónica.

Con posterioridad, Dubochet ha seguido desarrollando otras técnicas orientadas hacia la exploración estructural de muestras biológicas cada vez más complejas. En esta línea de trabajo, el método CEMOVIS (microscopía crió – electrónica de secciones vítreas), adoptado actualmente por una red de laboratorios de alto nivel, permite vitrificar estructuras nativas a fin de estudiar con éxito los detalles estructurales más finos de tejidos biológicos, muestras de biopsias o incluso células completas. De este modo, sus conocimientos han ayudado a otros investigadores a desarrollar su propio trabajo. Las posibilidades de esta nueva metodología abarcan tanto investigaciones básicas como aplicaciones clínicas que pueden aliviar los males de muchos pacientes.

Joachim Frank (nacido en Siegen, Alemania, en 1940) es profesor del Departamento de Bioquímica y Biofísica molecular en el Centro Médico de la Universidad de Columbia en Nueva York desde 2008, y también profesor del Departamento de Ciencias Biológicas en la “Acropolis académica” de Morningside, en el barrio de Manhattan (Figura 2).

A temprana edad demostró su interés por la tecnología, ya que una de sus aficiones favoritas de adolescente era desmontar aparatos de radio y hacerlos funcionar de nuevo. En su período preuniversitario tuvo ocasión de aproximarse a la Física, que estudió en profundidad en la Universidad de Friburgo. Obtuvo los títulos de máster y de doctorado en la Universidad Técnica de Múnich y se desplazó a Estados Unidos durante algunos años, para



Figura 2. Joachim Frank.

realizar trabajos postdoctorales en la Universidad de Berkeley en California, así como en el Laboratorio de Propulsión de Cohetes de la NASA. Al volver a su país natal no encontró un puesto de trabajo adecuado, por lo que pasó otros dos años en Cambridge como investigador asociado y después se incorporó al Centro Wadsworth, un gran instituto de investigación del Departamento de Sanidad del estado de Nueva York y de la Universidad de Albany. Allí fue reclutado por la Universidad de Columbia para culminar su carrera científica.

Así como la especialidad de Dubochet es la microscopía a bajas temperaturas, la de Frank es la composición de imágenes. Al operar sobre muestras congeladas, el microscopio electrónico pone de manifiesto los contornos bidimensionales borrosos procedentes de muchas moléculas individuales. En el período entre 1975 y 1986, Frank desarrolló métodos que agrupan miles de esas imágenes de modo coherente para ofrecer al espectador una representación tridimensional finamente detallada del conjunto [5]. Sin duda, este excelente complemento del trabajo de los microscopistas requiere el don de una cierta sensibilidad artística. De hecho, además de ser autor de poemas y de historias cortas publicados, así como de otras tres novelas sin publicar, Frank es fotógrafo y ha realizado varias exposiciones. En una reciente entrevista ha afirmado: *“Tengo mucha capacidad visual para apreciar tramas y estructuras”*, añadiendo: *“puedo distinguir muy rápidamente los patrones que emergen de un fondo”*.

Por esta destreza en la visualización de estructuras que le ha valido un Premio Nobel, Frank ha recibido también en 2014 la medalla Benjamin Franklin en Ciencias de la vida, otorgada por el Instituto Franklin de Filadelfia, y en 2017 el Premio Wiley en Ciencias Biomédicas, por la Fundación Wiley.

Frank reconoce que su traslado a Columbia *“ha sido un acontecimiento muy importante en mi vida, y estoy*

*muy agradecido a mis colegas, al decano y al presidente por hacer posible todo esto”*. Aunque mucho de su trabajo se había realizado con anterioridad, es cierto que allí pudo encontrar el clima adecuado para llevarlo a buen término [6]. No se puede pasar por alto que esta institución ha recibido hasta ahora nada menos que 83 Premios Nobel, entre profesores y antiguos alumnos, en los cuales se incluye al ex Presidente Obama, y que Frank es el segundo miembro de su actual Departamento en ser galardonado recientemente, pues su colega Martin Chalfie recibió el premio en 2008 por sus estudios de la proteína fluorescente verde (GFP).

De esta tradición de excelencia científica se ha beneficiado también el tercer galardonado, **Richard Henderson** (nacido en Edimburgo, Escocia, en 1945), que desempeña su labor actual en la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido (Figura 3).

Realizó sus primeros estudios en su ciudad natal y a continuación ingresó en el Corpus Christi College, uno de los varios colegios que forman la Universidad de Cambridge. Realizó su doctorado en el Laboratorio de Biología Molecular (LMB) del Medical Research Council (MRC), también de Cambridge. Después se trasladó a Estados Unidos como investigador de post-doctorado en la Universidad de Yale, donde estudió los canales iónicos que actúan en las membranas de las proteínas. De vuelta al LMB en 1973, se dedicó intensivamente al uso de la microscopía electrónica para resolver a nivel atómico las complejas estructuras de este tipo de membranas. De este modo consiguió determinar en 1975 la primera estructura bidimensional de los cristales de la membrana de la bacteriorrodopsina, una proteína utilizada por las arqueas para convertir energía luminosa en energía química.

Los avances conseguidos con este tipo de microscopía, que se beneficia del poder de resolución de un haz de electrones, han permitido contemplar la estructura de proteínas grandes, flexibles y complejas, que no se habían podido analizar mediante técnicas más tradicionales basadas en la cristalografía de rayos X. Henderson se dio cuenta de que resultaba posible en teoría agrupar la señal procedente de muchas moléculas dispersas al azar para obtener una información que detallaba sus estructuras espaciales a nivel atómico. La etapa que abarca los últimos años del pasado siglo y los primeros del siglo actual ha sido muy fructífera en perfeccionar los detectores de los microscopios al mismo tiempo que se iba desarrollando el tratamiento informático adecuado para

analizar las imágenes producidas. A ello han contribuido de modo decisivo las investigaciones de Dubochet y Frank que se han descrito más arriba.

Henderson ha sido director del LMB en el periodo 1996-2006. Este instituto de investigación merece un comentario especial. Surgido del trabajo de investigadores legendarios, como Perutz, Kendrew, Crick y Watson, está dedicado al estudio de importantes procesos biológicos que transcurren a niveles de complejidad consecutivos en los mundos de los átomos, moléculas, células y organismos. Sus reglas de funcionamiento son sensatas y pragmáticas: el organigrama es intencionadamente simple, el equipamiento es de uso colectivo y el material fungible se consigue fácilmente mediante una simple firma en un único almacén común a todos. Quizá esta deliberada sencillez haya favorecido las contribuciones científicas revolucionarias del LMB, entre las que cabe destacar la aplicación pionera de la cristalografía de rayos X para determinar las estructuras de las proteínas, la secuenciación del ADN, y el desarrollo de los anticuerpos monoclonales. En cualquier caso, la labor de sus científicos ha merecido hasta ahora 11 premios Nobel, 8 de ellos en Química y 3 en Fisiología o Medicina.

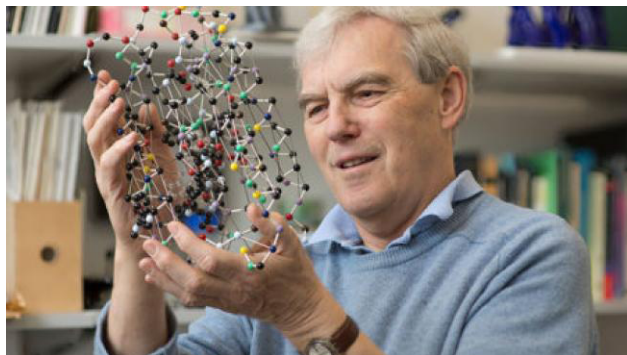


Figura 3. Richard Henderson.

Henderson ha recibido varios premios por su trabajo, entre ellos la Medalla Gjønnnes en cristalografía electrónica de 2017, la cual concede la Unión Internacional de Cristalografía cada tres años. En cuanto a su afiliación a asociaciones científicas, se puede destacar que es Fellow de la Royal Society y de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido.

## TÉCNICAS, HALLAZGOS Y PERSPECTIVAS

En conjunto, el trabajo de los tres investigadores premiados ha sido decisivo para conseguir imágenes tridimensionales de biomoléculas a una resolución atómica

mediante los perfeccionamientos técnicos de microscopios y detectores, así como el desarrollo de programas informáticos capaces de calcular estructuras a partir de imágenes. Estos avances han permitido determinar las estructuras espaciales de muchas proteínas y ensamblajes macromoleculares, que hasta ahora eran muy difíciles o imposibles de obtener con las técnicas disponibles (Figura 4). Por ello, un número creciente de biólogos estructurales utiliza ahora la microscopía crio – electrónica para visualizar sistemas cada vez más grandes y complejos a resolución atómica [7,8].

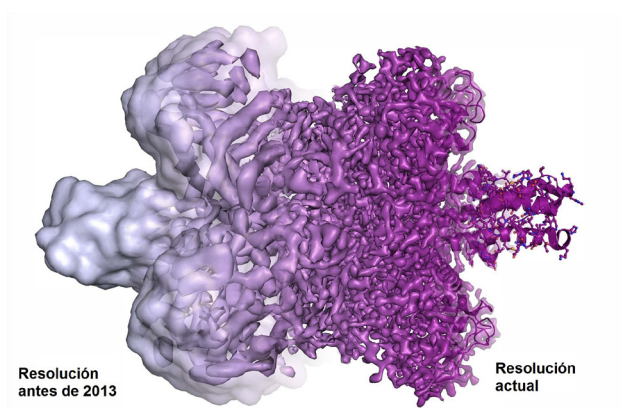


Figura 4. Ilustración del avance en la resolución alcanzada por la microscopía electrónica en los últimos años, que ha permitido visualizar la estructura de proteínas con detalle atómico. Según Martin Högbom, Real Academia Sueca de Ciencias.

La información obtenida es esencial para comprender mejor la función biológica de estos sistemas, y es seguro que impulsará muy pronto el diseño de nuevos fármacos a la medida y de medios diagnósticos y terapéuticos que beneficiarán la salud de todos.

En apoyo de estas previsiones tan optimistas, nada mejor quizá que citar unas palabras de felicitación de Hugh Pelham, actual director del LMB: “Mis más cálidas felicitaciones a Richard Henderson, así como a Jacques Dubochet y Joachim Frank. Este es un reconocimiento fantástico de muchos años de trabajo desarrollando esta tecnología, que ya está ayudando a resolver problemas clave relacionados con la salud humana. Es increíble lo que se puede hacer ahora...”.

## REFERENCIAS

- [1] The Nobel Prize in Chemistry 2017. Press release, 4 de octubre de 2017.
- [2] The Nobel Prize in Chemistry 2017. Popular science background.

- [3] The development of cryo - electron microscopy. Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2017, 4 de octubre de 2017.
- [4] Dubochet J (2016). A Reminiscence about Early Times of Vitreous Water in Electron Cryomicroscopy. *Biophysical Journal* 110, 756-757.
- [5] Frank J (2006). Three - dimensional electron microscopy of macromolecular assemblies. Visualization of biological molecules in their native state, 2ª edición. Oxford University Press, Oxford, Reino Unido.
- [6] Frank J (2011). Molecular machines in Biology. Workshop of the cell. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido.
- [7] Venkataram Prasad BV, Ludtke S (2010). Recent advances in electron cryomicroscopy, Part A. Academic Press, Oxford, Reino Unido.
- [8] Venkataram Prasad BV, Ludtke S (2011). Recent advances in electron cryomicroscopy, Part B. Academic Press, Oxford, Reino Unido.

Fernando Peral Fernández  
Dpto. de Ciencias y Técnicas Fisicoquímicas