

La Biología Estructural y la aceleración del progreso

doi: 10.5281/zenodo.4299190



ÁLBERTO FLOREZ

Médico Cirujano de la Universidad San Martín de Porres, Perú. Máster en Biología Estructural (Integrative Structural Biology) de la Université Grenoble Alpes, Francia. Estudiante de PhD en Virología de la "École Doctorale Chimie & Sciences du Vivant" - Université Grenoble Alpes. Trabaja en el equipo "Viral Replication Machines" del Institut de Biologie Structurale, Grenoble, Francia.



florez_alberto@hotmail.com



<https://github.com/florez-alberto>

Las moléculas, dependiendo de sus propiedades, pueden organizarse en diferentes patrones repetitivos; esto es en resumen un cristal. Incluso los complejos macromoleculares como las proteínas, que forman una parte fundamental en el funcionamiento de los procesos biológicos, pueden organizarse de esta forma bajo ciertas condiciones. Cuando un cristal es atravesado por rayos X de gran intensidad la dirección cambia en un patrón de difracción que puede ser captado por un detector especial. Este patrón por sí solo no tiene suficiente información para poder reconstruir la estructura molecular tan compleja de las proteínas. Sin embargo, en 1954, Max Perutz soluciona el problema comparando cristales con y sin la presencia de átomos pesados (Green et al., 1954). Esta diferencia le otorgó suficiente información para poder generar modelos estructurales de las proteínas. Con el aumento de las estructuras conocidas, ahora solo se necesita comparar la estructura a estudiar con otras similares ya descubiertas en un proceso iterativo que es cada vez más automatizado y certero.

La resolución se define como la mínima distancia con la que se pueden distinguir dos puntos como diferentes y es directamente proporcional al tamaño del cristal y a la energía de los rayos X. El núcleo de un átomo de hidrógeno mide aproximadamente 1 Angstrom (Å, 10⁻¹⁰ m), que vendría a ser lo ideal para conocer una estructura al detalle. Conforme han avanzado los años, los instrumentos para la creación de rayos X más potentes han permitido resolver estructuras de cristales cada vez más pequeños sin comprometer la resolución y de una manera muy eficiente, alcanzando un promedio de 8 - 9 mil nuevas estructuras descubiertas por año desde el 2011, con

una resolución en promedio de 2 Å (Berman, 2000). La potencia de los detectores de rayos X ha aumentado de una manera similar a la calidad de las cámaras comerciales, permitiendo obtener información en el orden de los fentosegundos (10-15 s). Sumado a la alta potencia de los rayos X, ahora es posible captar el movimiento de las moléculas dentro de los cristales y obtener secuencias del movimiento de las proteínas como si fueran videos. Esta técnica se conoce como "time resolved crystallography" (Zaccai et al., 2017).

Por otro lado, no todas las proteínas pueden ser cristalizadas ya que necesitan cierta estabilidad y condiciones especiales para lograrlo. Sin embargo, también es posible estudiar la estructura de las proteínas si son sometidas a rayos de electrones (llamado microscopía electrónica), sin necesidad de que estén en cristales. Al inicio, para poder observar las muestras era necesario cubrirlas con una solución que fuera resistente a la alta energía de los rayos de electrones. Esto permitió observar estructuras muy complejas, pero limitaba la resolución a algo de 12 Å. Esto hasta 1982, cuando J. Dubochet descubrió que si se congelaban las muestras a menos de -197° lo más rápido posible y se mantenían a esa temperatura, el H₂O no aumentaba de volumen y no dañaba la muestra. Esta baja temperatura hace que las muestras sean resistentes a la alta energía de los rayos de electrones y puedan ser estudiadas en su estado natural sin distorsión (Dubochet et al., 1982).

De manera similar a la técnica anterior, el desarrollo tecnológico en la forma de cámaras más potentes permite tomar mayor cantidad de imágenes, con mayor calidad y limitando la exposición de las muestras a los rayos de electrones, permitiendo obtener imágenes más cla-

ras. Este proceso se ha automatizado cada vez más y hoy, una vez insertada la muestra en la máquina, ya no es necesario tocar el instrumento, todo se maneja desde una computadora ubicada en un cuarto separado.

Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica pueden ser clasificadas gracias a algoritmos computacionales en planos rotacionales que permiten hacer una reconstrucción en 3D que aumenta la calidad a mayor cantidad de imágenes se usen (pueden ser millones si es posible). En los últimos años, el perfeccionamiento de estos algoritmos hace posible obtener estructuras de similar resolución a las obtenidas por difracción de rayos X. Este campo ha progresado tanto que para procesar estas imágenes se usan grandes recursos computacionales (clusters de cientos de computadoras). Se pueden obtener estructuras complejas en donde interactúan muchas proteínas como, por ejemplo, las estructuras de los virus en su estado natural, en cuestión de días. Con toda esta gran cantidad de información inclusive se pueden distinguir diferentes estados conformacionales, que es el equivalente a conocer cómo esta proteína cambia en el tiempo (Zaccai et al., 2017).

La información estructural, de una manera muy simplificada, da a entender básicamente un conjunto de coordenadas en 3 planos, por lo que muchos programas de computadora han sido desarrollados no solo para ayudar a la visualización de estas estructuras en 3D, sino también para la simulación del movimiento e interacción de las moléculas, integrando para ello todos los conocimientos biofísicos disponibles y el uso de computadoras de alto rendimiento. Toda la información estructural se encuentra disponible en

bases de datos públicas (Protein Data Bank - PDB y Electron Microscopy Data Bank - EMD). Con cada nuevo descubrimiento aumenta la cantidad de información disponible. Solo en el PDB hay un total de 169 117 estructuras disponibles.

Toda esta información permite entender cómo funcionan las proteínas, cómo interactúan entre sí y qué partes son las más importantes para su funcionamiento. El impacto de este campo en la ciencia ha permitido que podamos entender los mecanismos moleculares de una manera mucho más directa y a su vez ha sido el sustento para el desarrollo de nuevos medicamentos, salvando muchas vidas en su camino.

Visualizar el movimiento de las proteínas y, gracias a la microscopía electrónica, obtener imágenes de alta resolución de complejos cada vez más grandes es un salto inmenso que deja ver de par en par un progreso exponencial. Los adelantos científicos y los cambios de paradigma ya no toman décadas. Una nueva estructura puede ser resuelta de un día para otro y se pueden obtener potenciales nuevos medicamentos basados en estructuras en menos de un día (siempre y cuando se tenga el poder computacional necesario). Robots cada vez más sofisticados solucionan en horas lo que antes podría demorar meses en el laboratorio y esto se está dando simultáneamente en varios campos de la ciencia, ya que todos están interconectados. El avance en un campo permite la resolución de problemas en otro. A esta velocidad vertiginosa, la posibilidad de sobrepasar nuestra propia humanidad ya no parece una idea tan alejada y es necesario abrir debates para poder encaminar la aceleración del progreso hacia el beneficio de una ya no tan utópica transhumanidad.

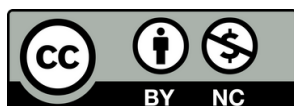
Referencias bibliográficas

- Berman, H. M. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <http://dx.doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Dubochet, J., Lepault, J., Freeman, R., Berriman, J. A., & Homo, J.-C. (1982). Electron microscopy of frozen water and aqueous solutions. *Journal of Microscopy*, 128(3), 219–237. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2818.1982.tb04625.x>

- Green, D. W., Ingram, V. M., & Perutz, M. F. (1954). The Structure of Haemoglobin. IV. Sign Determination by the Isomorphous Replacement Method. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 225(1162), 287–307. <http://dx.doi.org/10.1098/rspa.1954.0203>
- Zaccai, N.R., Serdyuk, I.N. & Zaccai J.(2017). *Methods in Molecular Biophysics: Structure, Dynamics, Function for Biology and Medicine* (2nd ed.). Cambridge University Press.

Cómo citar este artículo:

Florez, A. (2020). La biología estructural y la aceleración del progreso. *Futuro Hoy*. Vol. 1. Nro. 1. (29-30). Fondo Editorial de la Sociedad Secular Humanista del Perú. doi: 10.5281/zenodo.4299190



Esta obra está bajo licencia internacional Creative Commons 4.0 Reconocimiento 4.0.