

El Premio Nobel de Química (2002)

Conocer el tamaño y la forma de las proteínas y de otras biomoléculas es una clave importante para saber de su funcionamiento, de cómo regulan algunos aspectos de la vida y de cómo poder corregir o abordar el tratamiento de algunas enfermedades.

El premio Nobel de este año se concede al desarrollo de dos técnicas instrumentales que dan información sobre la forma de las proteínas en disolución y sobre su masa. En este último caso el premio es compartido por dos investigadores, John B. Fenn y Koichi Tanaka, por sus aportaciones en dos métodos distintos de aplicar la técnica de la espectrometría de masas. Kurt Wüthrich es distinguido por su aportación en la determinación de la estructura de las proteínas en disolución a través de la Resonancia Magnética Nuclear.

<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2002/popular-information/>

La espectrometría de masas (EM) es una técnica aplicada desde los inicios del siglo XX, los primeros análisis de moléculas pequeñas fueron comunicados en 1912 por Joseph J. Thomson, y ha sido herramienta clave en los estudios que dieron lugar a los premios Nobel de Química de 1934 (descubrimiento del deuterio) y de 1996 (descubrimiento de los fullerenos). Pero estaba pendiente el reto de conseguir su aplicabilidad en moléculas muy grandes, como son las de interés biológico.

La aplicación de la EM requiere crear una carga positiva sobre una molécula en una cámara de vacío y mediante un campo magnético determinar el valor que corresponde al cociente entre su masa y su carga. Las macromoléculas son demasiado pesadas para que la presencia de una carga positiva les permita diferenciarse unas de otras, desplazarse en la cámara de vacío y ser detectadas. Pero si somos capaces de generar muchas cargas positivas sobre las macromoléculas la repulsión permite que cada molécula se individualice y puedan desplazarse cada una a una velocidad diferenciada por la relación masa/carga. Lo que se mide es el denominado tiempo de vuelo (TOF, *time of flight*).

¿Cómo generar múltiples cargas positivas sobre una proteína y que además no se afecte su estructura y su forma?

La aproximación de Fenn consiste en pulverizar la muestra en un potente campo eléctrico de modo que cuando el agua se evapora quedan las moléculas de proteína fuertemente cargadas (muchas cargas, aunque no todas las moléculas con el mismo número de cargas). El resultado es un espectro de picos, que inicialmente parece confuso, pero que facilita claramente la determinación de la masa al poder observar picos que responden la masa dividida por un número variable de cargas. Esta técnica se denomina ionización por electrospray. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/j150664a002>

Tanaka por su parte abordó la cuestión provocando la ionización de las moléculas por acción de una radiación láser, que ahora pueden estar en estado sólido. La potencia de la radiación láser hace que la muestra se destruya y las moléculas se desprendan unas de otras con su correspondiente carga y puedan ser identificadas por su tiempo de vuelo, TOF. <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcm.1290020802> Actualmente esta aportación es la base de diversos métodos de EM, especialmente el denominado Ionización por Desorción Láser Asistida por Matriz (MALDI, en sus siglas en inglés).

Estas aportaciones se producen en 1987 (Tanaka) y 1988 (Fenn) y han tenido una rápida aplicación en otros campos mediante el análisis de péptidos, proteínas y carbohidratos en tejidos vivos. El desarrollo de productos farmacéuticos, el diagnóstico precoz de distintos tipos de cáncer, y de otras enfermedades como la malaria, o la detección en alimentos -en distintas fases de producción- de sustancias peligrosas para la salud son frutos del desarrollo de las técnicas de desorción láser.

La resonancia magnética nuclear (RMN) era ya una herramienta conocida en la Academia de Ciencias sueca; el premio Nobel de 1991 (Richard Ernst) fue otorgado por el desarrollo de la RMN de alta resolución. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1991/summary/>

Esta técnica permite determinar con absoluta precisión la estructura de las moléculas pequeñas al identificar más allá de la duda razonable qué átomos están unidos entre sí y cuales están en sus proximidades. Pero como ocurría con la espectrometría de masas la dificultad era muy grande con moléculas de la talla de las proteínas. Era ya 1985 cuando Wüthrich consigue la primera determinación completa de la estructura de una proteína con RMN. La idea básica era identificar la posición de la gran mayoría de los átomos de hidrógeno y las distancias entre ellos, y así “reconstruir” la imagen tridimensional como cuando se tienen las distancias entre los distintos elementos de una construcción.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002228368590347X>

La RMN es utilizable en disolución por lo que provee información en medios asimilables a las condiciones fisiológicas.

También como ha ocurrido con la EM, la RMN ha tenido una amplia aplicación en diversos campos. En la industria farmacéutica es de importante aplicación para analizar el comportamiento de muchos potenciales fármacos (cribado) estableciendo si su estructura encaja (como llave en cerradura) en la estructura de la proteína que se quiere afectar. El propio Kurt Wüthrich y su equipo establecieron la estructura de la forma sana de las proteínas implicadas en el “mal de las vacas locas”.

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0014-5793%2897%2900920-4>

Los premiados

John B. Fenn (1917, Nueva York, E.E.U.U.; †2010). Doctor (1940, Yale University, New Haven, Connecticut, E.E.U.U.). *Professor*, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, E.E.U.U.

Koichi Tanaka (1959, Toyama City, Japón). Ingeniero (1983, Universidad de Tohoku, Japón). *R&D engineer* Shimazu Corporation, Kyoto, Japón.

Kurt Wüthrich (1938, Aberg, Suiza). Doctor (1964, Universidad de Basilea, Suiza). *Professor* de Biofísica Molecular en el Instituto Tecnológico de Zúrich, Alemania. *Visiting Professor* en el *Scripps Research Institute*, La Jolla, California, E.E.U.U.