

# Desarrollo de la cristalografía estructural en el siglo XX. Su impacto en las ciencias biomédicas y las perspectivas en este campo

*Structural Crystallography Development in the 20<sup>th</sup> Century. Impact in the Biomedical Sciences and Perspectives in this Field*

Marina de Matheus<sup>1</sup>

Luisa M. Matheus<sup>2</sup>

El desarrollo de la cristalografía estructural está estrechamente ligado a los avances en otras áreas de la ciencia y la tecnología: química, física y matemáticas, y a los adelantos en computación y robótica.

Aunque el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Honrad Roentgen (1845-1923) tuvo lugar en 1895, el uso de la radiación en la determinación de la estructura de los cristales sólo se logró a partir del descubrimiento de Max von Laue (1876-1960), en 1912, según el cual un cristal expuesto a un haz de rayos X originaba sombras específicas. A partir de ese hecho, la estructura de cristales simples, como el cloruro de sodio y el diamante, fue determinada con el método de difracción de rayos X. Sin embargo, para moléculas complejas como las proteínas, que por sus medidas de peso molecular son catalogadas como macromoléculas, no fue fácil la determinación de su estructura tridimensional en esa época (1).

En 1934, John Desmond Bernal (1901-1971) y Dorothy Crowfoot Hodgkin (1910-1994) reportaron que los cristales de pepsina mantenidos en su líquido madre originaban excelentes patrones de difracción, pero ninguna de las técnicas analíticas ni computacionales les permitieron

interpretar los datos obtenidos (2). Durante diez años, las técnicas de crecimiento de cristales y de obtención de datos de difracción fueron mejoradas, pero la elucidación de la estructura no pudo ser alcanzada, por falta de procedimientos para la determinación de las fases de las reflexiones.

El advenimiento de los llamados métodos directos para la resolución de estructuras cristalinas fue el camino para superar el problema de las fases.

En los años treinta, John Monteath Robertson (1900-1989) ideó el método de reemplazo isomorfo, que podría ser utilizado para la determinación de estructuras de moléculas orgánicas pequeñas. En 1953, Max Perutz (1914-2002), integrante del grupo de la Unidad de Biofísica del Laboratorio Cavendish, en Inglaterra, a

Recibido: 3 de septiembre de 2007

Aceptado: 10 de septiembre de 2007

<sup>1</sup> Dr. Sc. Docente pensionada del Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia.

<sup>2</sup> Ph. D. Unidad de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario.

Correspondencia:

Luisa M. Matheus. Carrera 24 No. 63C-69, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: [luisa.matheus@urosario.edu.co](mailto:luisa.matheus@urosario.edu.co)

pesar de las observaciones de Robertson, decidió utilizar el método de reemplazo isomorfo para la determinación de la estructura de la hemoglobina, un complejo órgano-metálico, reemplazando el átomo de hierro por mercurio (3). Perutz continuó trabajando sobre la hemoglobina, puesto que la primera estructura por sí sola no podía dar respuesta a todos los interrogantes biológicos, de suerte que estudió hemoglobinas mutantes humanas y animales con propiedades anormales (4).

Con el método de Robertson, Sir John Kendrew (1917-1997), primer alumno de doctorado de Perutz, determinó la estructura tridimensional de la mioglobina (5,6). El Premio Nobel de Química de 1962 fue compartido por Perutz y Kendrew. Posteriormente, el grupo de Cavendish resolvería la estructura de diversas proteínas y la del ADN. Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, también en 1962 (1).

En los años subsiguientes, las nuevas tecnologías pusieron a disposición de los cristalógrafos mayores facilidades para la recolección de datos y análisis de resultados de difracción, y, desde entonces, se han resuelto, cada vez con mayor rapidez, infinidad de estructuras proteicas (40.342 proteínas están depositadas en el Protein Data Bank) (7). En la era posgenómica, donde es necesario encontrar la función que cumple cada uno de los productos de los nuevos genes halla-

dos en el genoma humano, la dilucidación de las estructuras tridimensionales de las proteínas desempeña un papel preponderante, puesto que la función de las proteínas está estrechamente acoplada con su estructura tridimensional. A su vez, la estructura proteica determina con cuál molécula puede interactuar, ya que la forma de la molécula debe complementar la forma del sitio correspondiente en la proteína. Otra de las aplicaciones del conocimiento de la estructura tridimensional de las proteínas es el diseño de medicamentos basados en estructura. También, podrán ser empleados para los estudios evolutivos y de predicción de estructura (8).

Con el fin de acelerar la determinación de la estructura tridimensional de proteínas normales y relacionadas con patologías, entre 1998 y 2000 fueron creados consorcios entre centros de investigación que trabajan en cristalografía estructural en diferentes lugares del mundo: en USA, el Instituto Nacional de Salud (NIH); en el Japón, el laboratorio Riken, y en Europa, Structural Proteomics in Europe (SPINE) (9).

A finales del siglo XX, en un laboratorio de cristalografía de proteínas equipado con un sincrotrón de tercera generación y un robot controlado por computador, para montar, centrar y exponer cristales de proteína frente a la fuente de radiación, es posible obtener resultados confiables en menos de 24 horas (10).

## REFERENCIAS

1. Ortiz-Hidalgo C. "Encontramos el secreto de la vida". Cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN. *Anales Médicos* 2003;48(3):177-88.
2. Bernal JD, Crowfoot D. X-ray photographs of X-ray photographs of crystalline pepsin. *Nature* 1934;133:794.
3. Green DW, Ingram VM, Perutz MF. The structure of hemoglobin. IV. Sign determination by the isomorphous replacement method. *Proc R Soc Lond A* 1953;225:287-307.

4. Petsko GA. The father of us all. *Genome Biol* 2002;3(3).
5. Kendrew JC, Bode G, Dintzis HM, Parrish RC, Wykoff H. A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by X-ray analysis. *Nature* 1958;181:660-2.
6. Kendrew JC, Dickerson RE, Strandberg RE, Hart RG, Davies DR, Phillips DC, et al. Structure of myoglobin. A three-dimensional fourier synthesis at 2Å resolution. *Nature* 1960;185:422-7.
7. Protein Data Bank (PDB) [en línea]. [Fecha de acceso 25 de septiembre de 2007]. URL disponible en: <http://www.rcsb.org>.
8. Protein Structure Initiative (PSI) [en línea]. URL disponible en: <http://www.structuralgenomics.org>.
9. Structural Proteomics in Europe (SPINE) [en línea]. URL disponible en: <http://www.spineurope.org/page.php?page=details&sid=2ad9fb834b996145e447e199e4f44c8b>.
10. Abad-Zapatero C. Notes of a protein crystallographer: my nights with ACTOR. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2005;61(Pt 10):1432-5.