

El premio Nobel de química 2014: ¡Llega la nanoscopía!

Por Belén Yélamos López



Los seres humanos siempre hemos querido ver más allá, tanto lo que queda muy lejos de nosotros como lo más pequeño. Para conseguir satisfacer el segundo aspecto se desarrolló una técnica, la microscopía, que nos ha permitido estudiar cómo son las células que componen nuestro organismo e incluso ver estructuras que están dentro de ella. Durante mucho tiempo la microscopía ha estado limitada por la existencia de lo que se conoce como el *límite de resolución* o *de refracción de Abbe*.

En 1873, el físico alemán **Ernst Abbe** estableció que la resolución que podía tener un microscopio estaba limitada por la longitud de onda de la luz empleada y que no se podían observar cosas cuyo tamaño estaba por debajo de aproximadamente la mitad de la longitud de onda de la luz, es decir, unos **200 nm**. Así, podían observarse células eucariotas animales como los linfocitos u organismos procariotas como las bacterias, e incluso, ya en el límite, algunos orgánulos de la célula como las mitocondrias. Pero no se podían ver otras estructuras como los virus, los ribosomas o complejos proteicos como la ATP sintasa, ni por supuesto moléculas como los nucleótidos que forman nuestro material genético, el DNA (Fig. 1).

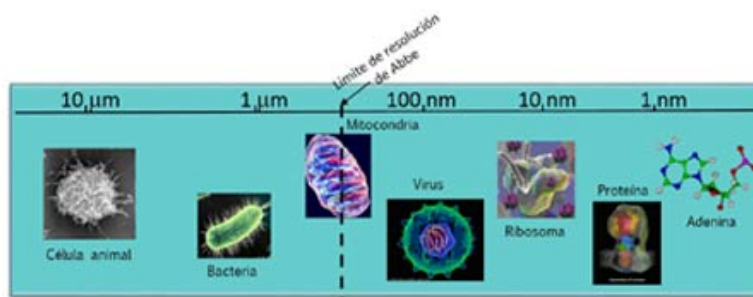


Figura 1. Por encima del límite de resolución de Abbe es posible visualizar células animales y células procariotas como las bacterias, pero no era posible visualizar estructuras como los virus, los ribosomas, proteínas o moléculas como la adenina.

Ahora sí es posible ver todas estas estructuras gracias al trabajo realizado por los tres científicos que han sido galardonados con el **premio Nobel de Química 2014**, **Stefan Hell**, del Instituto Max Planck de Göttingen, Alemania, y los estadounidenses **William E. Moerner** de la Universidad de Stanford, California, y **Eric Betzig** del Centro de Investigación Janelle en Virginia. Y es que estos investigadores han conseguido rebasar el límite de resolución de Abbe convirtiendo la microscopía en *nanoscopía*, es decir, hemos pasado de una resolución de micrómetros (1 mm = 10⁻⁶ m; 0,000001 m) a una resolución de nanómetros (1 nm = 10⁻⁹ m; 0,000000001 m).

Pero el desarrollo de esta nueva técnica no hubiera sido posible sin el empleo de las **moléculas fluorescentes**, unas moléculas capaces de emitir luz, cuya naturaleza puede ser muy diferente. Hay moléculas de naturaleza biológica como la proteína verde fluorescente GFP (Green fluorescent protein) descubierta por **Roger Tsien**, que recibió el premio Nobel de Química en 2008). Esta proteína se puede expresar dentro de la célula e incluso fusionarse a otras proteínas que le den especificidad para poder localizarla en un lugar determinado. Otras moléculas empleadas son de naturaleza orgánica, como los fluoróforos Piridina 2 y la rodamina JA-26 utilizadas en el laboratorio de **S. Hell**. Y también las hay de naturaleza inorgánica, como las nanopartículas denominadas *puntos cuánticos* (Quantum dots), formadas por diferentes capas, una de ellas le da el color, otra le da brillo e intensidad, una capa orgánica que las hace compatibles con la materia viva y a las que pueden acoplarse biomoléculas como los anticuerpos, que las hacen específicas para dirigir las hacia una determinada localización (Fig. 2).

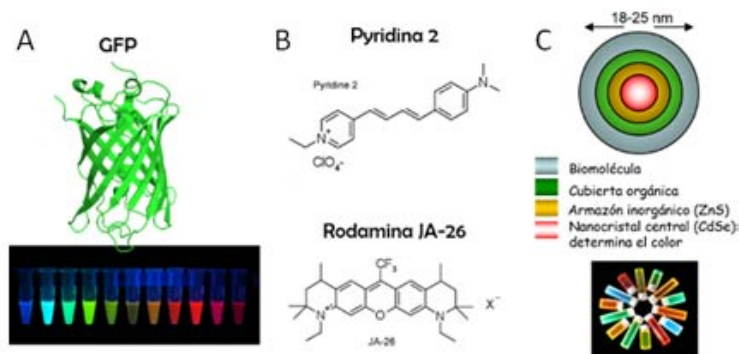


Figura 2. Moléculas fluorescentes de naturaleza biológica A), orgánica B) e inorgánica C).

Finalmente, el límite de resolución de Abbe ha sido superado mediante dos formas diferentes. La primera de ellas fue desarrollada por **S. Hell** mediante el método de la *disminución de la emisión estimulada*. Construyó un microscopio con dos láseres o haces de luz. Uno de ellos hace que la muestra emita fluorescencia mientras que el otro haz apaga la fluorescencia excepto la que está dentro de un volumen de dimensiones nanométricas en el centro del haz. Barriando la muestra y midiendo continuamente los niveles de luz es posible obtener una imagen de alta resolución de la muestra. Cuanto menor sea el volumen en el que se emite la fluorescencia, mayor será la resolución. De este modo consiguió imágenes con una resolución de unos 20 nm, muy por debajo del límite de Abbe.

En la figura 3 se explica el funcionamiento de este microscopio y se presentan imágenes obtenidas con el mismo.

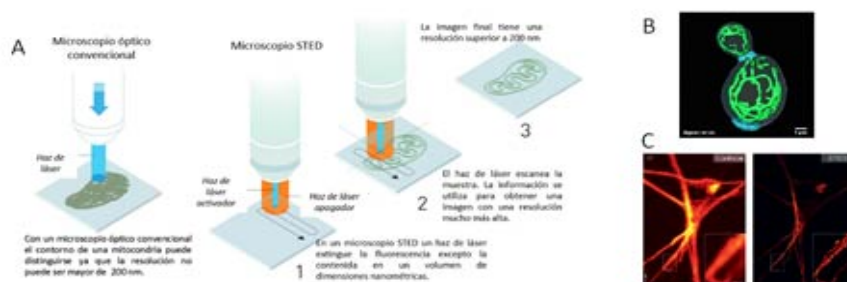


Figura 3. A) Funcionamiento de un microscopio STED. Fuente: www.nobelprize.org. B) Imagen de la red mitocondrial de una célula de levadura. Fuente: Egner, A., S. Jakobs y S. W. Hell *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002, 99: 3370-3375. C) Imagen de una neurona obtenida mediante microscopía convencional o microscopía STED. Fuente: Rebecca Medda, Dominik Wildanger, Lars Kastrop y Stefan Hell. *MPI for Biophysical Chemistry*.

La otra forma de rebasar el límite de Abbe es mediante la *microscopía de molécula única* desarrollada por **William E. Moerner** y **Eric Betzig**. Moerner descubrió que había una variante de la GFP cuya fluorescencia podía encenderse y apagarse a voluntad, y pudo recoger la fluorescencia de moléculas individuales demostrando así que se podía controlar la emisión de luz fluorescente de estas moléculas. Uno de los seguidores del trabajo de Moerner fue E. Betzig que al igual que S. Hell estaba obsesionado con rebasar el límite de difracción de Abbe. Su idea fue utilizar un pulso de luz débil capaz de activar la fluorescencia de solo un grupo de proteínas. Cuando su fluorescencia se apaga, se repite el proceso con otro conjunto de proteínas. Si este proceso se repite una y otra vez, se recogen una serie de imágenes que al superponerse dan una imagen de alta resolución que permite distinguir moléculas individuales. La primera imagen que obtuvo Betzig fue la de un *lisosoma*, una estructura que está dentro de la célula y que lleva a cabo el proceso de digestión celular (Fig. 4).

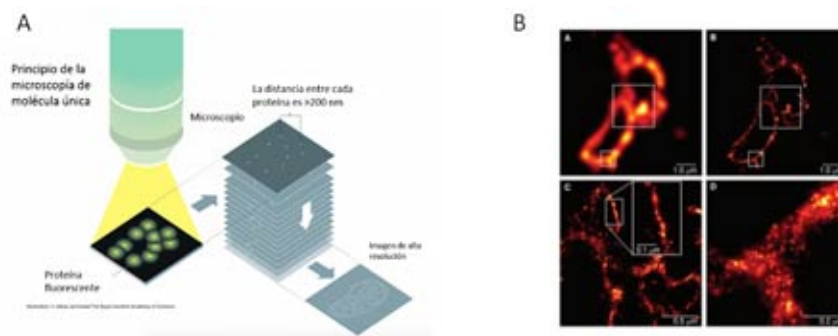


Figura 4. A) Funcionamiento de un microscopio de molécula única. Fuente: www.nobelprize.org. B) Imagen de un lisosoma. En las imágenes superiores se compara la imagen obtenida mediante microscopía convencional (*izqda.*) y microscopía de molécula única (*dcha.*). Fuente: Betzig *et al.*, *Science*, 2006, 313: 1642-1645.

Las aplicaciones que tiene esta nueva microscopía son innumerables. La nanoscopía nos permite ver estructuras celulares como la organización del citoesqueleto de una célula y muchos de sus orgánulos hasta ahora no distinguibles. Nos permite ver cómo se organizan los lípidos y proteínas en las membranas celulares. Ver cómo proteínas que no han alcanzado su estructura adecuada, forman agregados y provocan enfermedades como el Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. Su estudio nos ayudará a encontrar nuevos medicamentos para tratarlas. Ver la estructura de virus como el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV-1), responsable del SIDA, que nos ayuden a descubrir nuevas vacunas. O ver cómo las neuronas se comunican entre sí y se transmite el impulso nervioso. En definitiva, estos nuevos microscopios de alta resolución nos abren la puerta al nanomundo.

Enlaces de interés:

- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2014/popular.html
- <http://janelia.org/lab/betzig-lab>. Página web del grupo de investigación de Eric Betzig. En ella se puede encontrar una colección de vídeos obtenidos mediante microscopía de molécula única.
- <http://www3.mpibpc.mpg.de/groups/hell/>. Página web del grupo de investigación de Stefan Hell.
- <http://web.stanford.edu/group/moerner/>. Página web del grupo de investigación de William H. Moerner.
- <https://www.youtube.com/watch?v=CYSVd2qTfAk&index=3&list=PLJE9rmV1-0uDigVoSU7oNXho5hgz9ZyIC>. Vídeo de los laureados explicando los descubrimientos que han sido merecedores del premio Nobel de Química 2014.



Esta noticia ha sido preparada por Belén Yélamos López, profesora de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

Otros recursos en este CHISPAS DE LA CIENCIA:

- [¿Puede la luz ganar un premio Nobel?](#)
- [¿Qué dolor, agujetas!](#)
- ["Detectives de la Ciencia" en Naukas Kids](#)

[Volver al sumario CHISPAS DE LA CIENCIA](#)

[ENCIENDE](#) | [Aviso legal](#) | [Contacto](#)