

INAUGURACIÓN DE LA LICENCIATURA DE BIOLOGÍA DE LA UPF

Gemma Revuelta

La inauguración de los nuevos estudios de biología ha supuesto para la Universidad Pompeu Fabra su entrada en el ámbito de las ciencias de la salud y de la vida. La característica más destacada de estos nuevos estudios es su énfasis en la biología humana, especialmente desde las vertientes médica y farmacéutica. Esta orientación surge como respuesta a las demandas de profesionales que marcan actualmente la industria médico-sanitaria (en particular, la farmacéutica y la biotecnológica), el sistema sanitario y la investigación biomédica.

Desde el punto de vista de la ordenación académica, la licenciatura en biología se impartirá de forma integrada con la de medicina, teniendo en cuenta las nuevas tendencias científicas. Esta integración se mantendrá también cuando en el futuro se incorporen a los Estudios de Ciencias de la Salud y la Vida nuevas licenciaturas y diplomaturas. Se trata, pues, de una propuesta con claras repercusiones en el campo organizativo, en la estructuración de los estudios, en la materialización de los recursos tecnológicos y arquitectónicos del centro de estudios, en la selección y formación del profesorado y en su interrelación con la investigación y la actividad asistencial.

La lección inaugural de los estudios de biología, que QUARK reproduce a continuación, junto a una entrevista a su autor, fue pronunciada el 23 de octubre por Miguel Beato del Rosal, catedrático de biología molecular y director del Instituto de Biología Molecular e Investigación de Tumores, de la Universidad de Marbourg, Alemania. Precisamente, esta universidad fue una de las primeras en Europa en hacer posible una licenciatura en biología humana, hace de ello ahora 14 años.

En su conferencia, titulada «En el umbral de una nueva biología» Miguel Beato expuso cómo la biología ha ido cambiando en los últimos años y cómo esto conducirá, casi de forma ineludible, a un nuevo enfoque de la misma. A un enfoque integrador.

EN EL UMBRAL DE UNA NUEVA BIOLOGÍA

Miguel Beato

Si preguntásemos al azar a un grupo de transeúntes cualesquiera sobre qué es la física o la química, probablemente muchos tendrían problemas para definirlos. Sin embargo, si les preguntásemos qué es la biología, la mayor parte, si no todos, darían una rápida respuesta. Tal como es percibida por el ciudadano medio, la biología es una ciencia menos abstracta que la química o la física, por lo que creen comprenderla más fácilmente. Sin embargo, si ahondásemos en nuestras preguntas acerca de lo que es característico de los organismos vivos y de sus unidades básicas, las células, probablemente comprobaríamos que sus conocimientos son muy superficiales. En el umbral del nuevo siglo los humanos estamos enfrentados a importantes desafíos globales, cuya solución depende en gran medida de un mejor entendimiento de las ciencias biológicas. El crecimiento de la población y del nivel de vida, con el consiguiente aumento del consumo de productos industriales y de energía, así como de las necesidades infraestructurales (vivienda, industria, transporte), están causando la rápida destrucción de nuestros ecosistemas, océanos, lagos, ríos, selvas y bosques. Junto a los problemas generados por la superpoblación luchamos también con otros retos como el hambre y la malnutrición endémicas en ciertas regiones, la disminución de los recursos naturales, la progresiva extinción de numerosas especies con el consiguiente empobrecimiento de la biodiversidad, así como en las regiones más desarrolladas con enfermedades generalizadas tales como el sobrepeso, el sida, el cáncer o las afecciones cardiovasculares. La

solución de estos problemas requerirá un esfuerzo combinado no sólo de los científicos, en particular de los biólogos, sino también de políticos y ciudadanos educados en biología. Así, pues, el conocimiento de los conceptos biológicos y la comunicación social de los mismos serán vitales para comprendernos a nosotros mismos y a nuestro entorno, un prerrequisito imprescindible para salvar nuestro amenazado planeta.

Este tipo de reflexiones hace urgente una reconsideración del estado actual de nuestros conocimientos biológicos y una apreciación de la dirección en que se desarrolla la biología, con el fin de poder formar adecuadamente las nuevas generaciones de biólogos, los cuales han de tener un efecto multiplicador, al ser ellos los que enseñarán la biología en escuelas, institutos y universidades y los que contribuirán a su divulgación por los medios de información de masas. Así, pues, aprovecho esta excelente ocasión para exponer algunas reflexiones muy personales sobre lo que creo ha de ser la biología al comienzo del próximo siglo. Me centraré en la biología de laboratorio, sin entrar en una parte muy importante de la moderna biología que se ocupa del estudio de los seres vivos en su ambiente natural, a la que como traducción del término inglés *field biology*, podríamos llamar biología de campo.

La biología de laboratorio experimentó un cambio radical con el descubrimiento, a mediados de este siglo, de la naturaleza química de los genes, es decir, de la estructura del DNA. Primero se trató sólo de un cambio de enfoque y de conceptos, pero

con el desarrollo de las técnicas de ingeniería genética en los años setenta, cambió también la estrategia y el tipo de problemas susceptible de una solución experimental. Ahora, a finales del siglo, la biología molecular ha invadido todos los campos de las ciencias de la vida y hasta alguna área periférica, como la criminalística o la antropología, y está llevando a una acumulación tal de información y a un incremento de nuestras posibilidades de análisis y de intervención que se plantea la necesidad de reconsiderar nuestra visión tradicional de la enseñanza de la biología. Junto a los cambios de enfoque puramente científicos, habrá que incorporar en estas consideraciones implicaciones sociopolíticas y éticas que ocupan una posición cada vez más importante en la conciencia de los biólogos. Esta problemática, que ya era clara para los biólogos desde la Conferencia de Asilomar, se ha hecho particularmente evidente para la sociedad en general en el contexto del programa de secuenciación del genoma humano.

ETAPAS DE LA EVOLUCIÓN DE LA BIOLOGÍA

- Biología a.D (antes de Darwin)
- Biología a.W.C. (antes de Watson & Crick)
- Biología a.c. (antes del clonaje de genes)
- Biología a.s.g. (antes del secuenciamiento de genomas)
- Biología d.s.g. (después del secuenciamiento de genomas)

Se puede intentar una clasificación de las etapas de la evolución biológica que comprenda una primera larga etapa predarwiniana, una segunda etapa de aproximadamente un siglo que se cierra con el descubrimiento de la estructura en doble hélice del DNA, una tercera etapa de un cuarto de siglo de duración que culmina con la utilización de las técnicas de clonaje de genes, con las consiguientes posibilidades de análisis y de manipulación, y una cuarta etapa en la que nos encontramos en la actualidad, que se concluirá con la secuenciación completa de genomas complejos. La etapa siguiente, la nueva biología, obviamente carece de un acontecimiento que la concluya y, por consiguiente, la definiré como

posterior al esclarecimiento del genoma. El conocimiento del genoma y la posibilidad de comparar genomas completos nos permitirán formular preguntas completamente nuevas, tales como la lógica de su organización, su sintaxis, y su evolución, así como la respuesta del genoma a señales internas y externas.

Nuestra visión clásica de la célula consideraba a ésta como un ámbito acuoso delimitado por la membrana celular y subdividido en compartimentos por otras membranas. En estos compartimentos, las reacciones bioquímicas se consideraban como determinadas por la difusión, la colisión accidental y la complementariedad entre enzimas y sustratos. Las etapas de una vía o un ciclo metabólicos eran la consecuencia de que los productos de un enzima servían de sustrato para el siguiente enzima en la cadena y las constantes cinéticas de estas reacciones se consideraban limitadas por la velocidad de difusión de las moléculas en medio acuoso. Los enzimas se consideraban como proteínas aisladas, aun cuando algunos de ellos estuviesen compuestos de varias subunidades.

Esta visión, basada en los estudios del metabolismo intermediario, ha sufrido un cambio radical. Hoy se considera la célula como un sistema altamente organizado de conjuntos nucleoproteicos que funcionan como líneas de ensamblaje industrial tanto en el procesamiento de señales, como en la transformación metabólica, o en la replicación y expresión de la información genética. Estos conjuntos nucleoproteicos funcionan como auténticas máquinas pues, al igual que las máquinas industriales, éstos están compuestos de partes, los polipéptidos, que se mueven de modo altamente coordinado. Las colisiones intermoleculares dentro de cada una de estas máquinas proteicas no están controladas por difusión en el medio acuoso, sino que son estrictamente restringidas y tienen lugar de modo secuencial. Esto se logra mediante cambios conformacionales coordinados en las interacciones entre los distintos componentes proteicos de la máquina, y la energía necesaria para estos cambios se deriva de la hidrólisis de nucleótidos trifosfatos o de gradientes de iones. Puesto que estos



cambios conformacionales disipan energía libre, ocurren generalmente sólo en una dirección. Es decir, la máquina impone una direccionalidad a procesos que, en solución, serían reversibles. Además, al mantener juntas a proteínas que catalizan diversos pasos de un proceso biológico, por ejemplo, la replicación del DNA, la máquina macromolecular acelera la velocidad del proceso y permite un control coordinado de los distintos pasos.

Aparte de su función catalítica, los diversos componentes de las máquinas nucleoproteicas pueden funcionar o bien como motores que se mueven de modo polarizado a lo largo de filamentos proteicos o ácidos nucleicos, o como modificadores de otros complejos multiproteicos, controladores de la fidelidad de una reacción biológica, relojes que marcan el ritmo de función de la máquina, o incluso como factores reciclables de ensamblaje de la máquina misma.

Algunos ejemplos de máquinas nucleoproteicas implicadas en el procesamiento de la información genética se muestran en la figura 1.

A todos los niveles, desde el almacenamiento de la información genética, pasando por su replicación, hasta su expresión en RNA y proteínas, así como el plegamiento y la degradación de las proteínas, operan complejas máquinas macromoleculares, cuyos nombres han sido ya registrados. La primera en ser descrita, el ribosoma, se consideraba una excepción. Se trata de la estructura nucleoproteica que traduce el lenguaje del RNA en el lenguaje de las proteínas. En animales, esta máquina se compone de tres moléculas de RNA y más de 80 proteínas y cumple funciones complejas, como el reconocimiento del cordón de iniciación, la interacción con los tRNA aminoacilados y con factores de iniciación, de elongación y de terminación, la catálisis del enlace peptídico y la translocación de la cadena polipeptídica naciente de un sitio a otro del ribosoma, así como su movimiento a lo largo del RNA mensajero. La

MÁQUINAS MACROMOLECULARES

Almacenamiento/replicación/expresión de la información genética

1. Ensamblaje y remodelamiento de cromatina
SWI/SNF y otras máquinas ATP-dependientes
Acetilación y deacetilación de histonas
2. Replicación del DNA
DNA polimerasa, helicasa, primasa,
sliding clamp, proteínas que fijan ssDNA
3. Transcripción y reparación de DNA
Holoenzima de RNA polimerasa
4. Procesamiento de RNA
Splicesome
5. Transporte nucleocitoplásmico
Poro nuclear
6. Síntesis de proteínas
Ribosoma, SRP
7. Plegamiento de proteínas
Chaperonas
8. Degradación de proteínas
Proteasomas
9. Receptores y transmisión de señales
Redes interconectadas

Figura 1. Máquinas macromoleculares implicadas en el almacenamiento, la replicación y la expresión de la información genética

mayoría de estos pasos requieren hidrólisis de trinucleótidos y conllevan cambios conformacionales.

Otro ejemplo característico es la maquinaria de replicación del DNA, compuesta de un gran número de polipéptidos con funciones diversas que se mueven a lo largo del DNA abriendo la doble hélice, estabilizando la forma abierta, copiando cada una de las dos cadenas de modo distinto, hidrolizando las partes no servibles del producto y confirmando la exactitud de su trabajo mediante un sistema de corrección.

Pero ejemplos semejantes y hasta más complejos se han descrito con relación a la transcripción del DNA en RNA, particularmente en células animales. Originalmente se aceptaba que el ensamblaje de la maquinaria de transcripción era secuencial, pero todo parece indicar que existen grandes complejos multiproteicos, los llamados holoenzimas, compuestos de más de 20 polipéptidos, todos ellos necesarios para catalizar la iniciación de la transcripción de la información genética del lenguaje del DNA al lenguaje del RNA.

Aun así, este gigantesco complejo necesita para iniciar la transcripción la ayuda de otras máquinas que remodelen la cromatina, de las cuales hablaré más adelante, y de otros complejos multiproteicos que reconozcan al promotor y secuencias reguladoras del DNA. Posteriormente, otros factores son necesarios para que la RNA polimerasa abandone el promotor, se transloque a lo largo del DNA sintetizando la cadena de RNA por polimerización de nucleótidos y termine el proceso al final de un gen. Después se necesita una colección de máquinas de procesamiento y de transporte para que la copia de la secuencia del DNA sea convertida en un RNA mensajero y transportado al citoplasma, donde puede ser utilizado para la síntesis proteica. Así, para copiar de modo regulado la secuencia de un gen a RNA mensajero hacen falta unos 100 polipéptidos y una decena de moléculas de RNA actuando de modo coordinado.

Particularmente interesante es el hecho de que algunos componentes de la maquinaria de transcripción desempeñan también un papel en la reparación

del DNA. Es el caso, por ejemplo, del factor de transcripción TFIIH compuesto de subunidades que participan tanto en la transcripción como en la reparación de defectos en el DNA. Así, pues, las máquinas macromoleculares pueden, dependiendo de la adición de ciertos componentes electivos, asumir funciones celulares bien distintas, lo que ejemplifica el proceder característico de la evolución que economiza medios utilizando las mismas moléculas y estructuras para fines diversos.

Donde quizá se ha hecho más evidente el carácter interconectado del funcionamiento celular es en la recepción y la transmisión de señales. Las complejas redes de transmisión de señal responden a distintos estímulos, hormonas factores de crecimiento, contactos con otras células o con sustratos, que interaccionan con receptores anclados en la membrana celular. Esta interacción actúa como un interruptor que inicia una cascada de reacciones químicas y cambios de conformación, los cuales pronto se ramifican para influir en otras vías de transmisión de señal, de modo que toda la red entra en vibración y el resultado puede ser un cambio de actividad enzimática o puede converger en el núcleo celular donde lleva a la activación o represión de ciertos genes. Una metáfora que describe este comportamiento es la tela de araña. Cuando un insecto choca contra ella, toda la tela entra en resonancia y la araña interpreta la perturbación de la red identificando la posición de la presa.

Sin embargo, las flechas que unen los diversos pasos de una cascada de transmisión de señal no están en el vacío, no indican interacciones limitadas por difusión, sino que como se ha demostrado recientemente existen conexiones físicas estables, creadas por proteínas que interaccionan simultáneamente con varios miembros de la cascada imponiendo una direccionalidad a la señal. Vemos aquí, de nuevo, un ejemplo del mismo principio que hemos descrito en el tratamiento de la información genética: la complementariedad entre macromoléculas, especialmente superficies de proteínas, organiza y dirige los procesos celulares eliminando su carácter

reversible. Sin embargo, algunas de estas redes de transmisión de señal pueden, en respuesta a otras señales, reorganizarse y así dirigir un proceso biológico en una dirección distinta y hasta opuesta. Esta es otra característica de los ensamblajes macromoleculares, su dinamismo y su flexibilidad.

Por otra parte, cuando se contempla un circuito de transmisión de señal, se tiene la impresión de estar frente al plan de conexión de un ordenador, pero la diferencia es que la célula procesa en paralelo varias señales que recibe simultáneamente. La célula debe integrar un gran número de señales externas que actúan sobre diferentes receptores. Esto se puede conseguir permitiendo a las señales converger sobre un transmisor común constituido por una sola proteína, pero las posibilidades son limitadas. La gran ventaja de los ensamblajes multiproteicos es que permiten la integración de un gran número de distintas señales, cada una de las cuales puede actuar por vía de un componente distinto del conjunto.

La célula como intérprete e integrador de información exógena y endógena

En cierto sentido, la célula es una especie de pequeño sistema nervioso con un minicerebro que sería el núcleo celular. Las respuestas que se llevan a cabo sin intervención de cambios en la expresión génica serían parangonables a actos reflejos subcorticales del sistema nervioso, mientras que las que conllevan activación o represión de genes serían comparables a los circuitos con participación del sistema nervioso central. Esta metáfora es apropiada porque la célula debe integrar no sólo múltiples señales externas, sino también su información intrínseca almacenada en su mensaje genético en forma de una serie de programas «default» y otros que se han ido autoprogramando durante el desarrollo. Como resultado del procesamiento de toda esta información, la célula toma decisiones respecto a si dividirse o no, si diferenciarse o no, si suicidarse o no.

Enfoque integrador contra enfoque analítico

Una visión de la célula como un sistema coordinado de líneas de ensamblaje y procesamiento exige un método integrado de enfocar los problemas biológicos. Quizás el rasgo más característico de la nueva o futura biología sea su enfoque sintético en marcado contraste con el enfoque analítico y reduccionista que tan fructífero ha sido en el pasado. Este cambio de enfoque se hace particularmente evidente en los nuevos campos de la biología molecular y celular no sólo en el análisis de la interacción entre redes de transmisión de señales, sino también en el estudio de genomas enteros o en los estudios de disrupción génica en animales intactos. La posibilidad de analizar la respuesta de todo el genoma a estímulos fisiológicos o a condiciones patológicas va a revolucionar nuestra comprensión del desarrollo embrionario, la diferenciación y la transformación celular y tendrá, además, un enorme impacto en el diagnóstico de enfermedades. El uso de ratones modificados genéticamente como modelos de enfermedades humanas ha alcanzado ya una gran difusión, y la posibilidad de disrumpir o mutar genes en la vía germinal o en tejidos somáticos permitirá un análisis genético dirigido de la función de distintos genes en el organismo intacto.

Interdisciplinariedad

Esta nueva visión de la célula hace ya impracticable educar a los estudiantes de biología conservando de modo estricto las demarcaciones tradicionales en disciplinas como genética, bioquímica, biofísica, biología celular, etc. Una moderna enseñanza de la biología requiere, por una parte, una visión integradora en la que los procesos celulares y los órganos que componen un organismo sean tratados de modo multidisciplinario y coordinado por un conjunto de especialistas en los distintos terrenos y, por otra parte, la enseñanza de nuevas disciplinas todavía en

germen o inexistentes, como física de interfases, ingeniería de procesos, informática avanzada, bio-computación y bioética, para que desde un principio el estudiante se habitúe a considerar las partes de un complejo macromolecular, de una organela, de una célula o de un organismo, como componentes inseparables de un proceso autorregulado e integrado dentro de un sistema en evolución.

Por otra parte, la distancia entre el descubrimiento científico y su aplicación práctica se acorta progresivamente, pero esta transición requiere una íntima colaboración entre los investigadores académicos y los industriales. Para allanar las barreras aún existentes entre esos dos ámbitos de investigación es importante incluir en la formación de los futuros biólogos aspectos relacionados con la biotecnología y el desarrollo industrial de nuevas técnicas y productos. Esto podría llevar, a largo plazo, a distribuir más equitativamente la carga del coste de la investigación biológica entre organismos públicos y privados.

La biología, y en particular la molecular, acaba de pasar por una fase descriptiva, en la que ha recopilado o inventarizado los componentes de los distintos sistemas biológicos. Esto ha sido posible sin un gran esfuerzo cuantitativo y los biólogos moleculares han sido acusados, no sin cierta razón, de hacer ciencia cualitativa: se ve una banda o no, se observa un *footprint* o no. La nueva biología, la que tendrá lugar después de que se conozcan todos los actores moleculares de la tragicomedia celular y después de

que se haya descrito su estructura, será de nuevo una ciencia cuantitativa, que exigirá una descripción de las constantes cinéticas de los distintos procesos y cuya base teórica será la física de los sistemas complejos alejados del equilibrio. Sólo esta visión cuantitativa permitirá predecir por métodos estadísticos y mediante el uso de ordenadores el comportamiento de los sistemas biológicos. Con esta idea quiero relativizar la sugerencia que hice al principio, cuando proponía cambiar la visión clásica de la célula como un sistema de moléculas individuales interaccionando al azar en medio acuoso por una visión moderna de la célula como un sistema altamente organizado de líneas de ensamblaje y procesamiento. Lo cierto es que ciertas moléculas clave, como los mensajeros intracelulares y las hormonas solubles, ejercen su efecto de acuerdo con las clásicas leyes de la termodinámica, determinando el comportamiento de las máquinas macromoleculares. Es decir, la visión de la célula en la nueva biología incorpora aspectos importantes de la visión clásica, añadiendo los conceptos integradores de las máquinas nucleoproteicas y las redes interconectadas de transmisión de señales actuando sobre la totalidad del genoma. La formación de los futuros biólogos deberá considerar esta naturaleza integradora de la nueva biología e incorporarla en la elaboración de un currículum multidisciplinario dentro de una nueva sistematización de base funcional. ¶