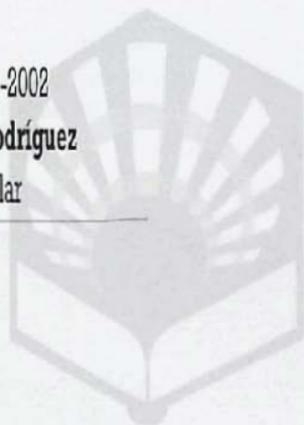


2001 *apertura* 2002
del curso académico

Lección Inaugural del Curso Académico 2001-2002
a cargo del Prof. Dr. **D. Francisco Castillo Rodríguez**
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular



Excm. Sra. Consejera de Educación de la Comunidad Autónoma Andaluza, Excmo. Sr. Rector Magnífico, Ilmo. Sr. Secretario General de Universidades e Investigación, Ilmo. Sr. Presidente del Consejo Social, Excmas. e Ilmas. Autoridades, Claustro Universitario, señoras y señores:

Corresponde hoy a la Sección de Bioquímica de la Facultad de Ciencias impartir la Lección Inaugural del Curso Académico 2001-2002 de la Universidad de Córdoba. Agradezco a los órganos de Gobierno de la Facultad, personificados en su Ilustre señor Decano, que me hayan propuesto presentar esta lección, que va a versar sobre la Historia de la Bioquímica y las perspectivas que el futuro le depara a una Ciencia que nació hace un siglo, pero que emerge con renovados bríos en los albores del nuevo milenio gracias al desarrollo de nuevos paradigmas y técnicas de análisis molecular con gran poder de resolución.



El profesor Francisco Castillo Rodríguez

Esta Lección Inaugural se ha diseñado sobre la base de la Historia de la Ciencia Bioquímica. El estudio de una Ciencia desde el punto de vista histórico es un ejercicio imprescindible para aprender a enseñar esta Ciencia y a practicarla en el laboratorio, así como para el enriquecimiento intelectual y humanístico del Profesor Universitario, ahora muy olvidado por el feroz tecnicismo imperante en todos los sectores de la sociedad.

Hace unos 40 años, F.R. Jevons recogía en su libro "El secreto bioquímico de la vida" una sentencia que definía a los bioquímicos como "individuos que hablan de Biología con los químicos y de Química con los biólogos". Sin embargo, una definición menos frívola y más adecuada debería considerar que la Bioquímica es la Ciencia que estudia el fenómeno de la vida desde el punto de vista molecular. Como decía un ilustre Bioquímico español, un laboratorio de Bioquímica debería poner en su frontispicio, a manera de la Academia de Platón en cuanto a la disposición hacia la geometría, **"No entre en este lugar nadie que no esté dispuesto al enfoque molecular de los problemas biológicos"**.

El desarrollo de la Bioquímica se ha llevado a cabo desde la dialéctica gen-proteína, el gen como entidad, contenida en el DNA, que porta los caracteres hereditarios y la proteína como vehículo ejecutor de la información radicada en los genes. El estudio de la naturaleza química de ambos pilares de la materia viva ha tenido lugar a lo largo de todo el siglo XX, con una primera mitad enfocada hacia el metabolismo y las proteínas y una segunda mitad volcada hacia la investigación génica. El resto de componentes de la materia viva, azúcares, lípidos, vitaminas y minerales son meros actores del drama de la vida escrito por la evolución en los ácidos nucleicos y dirigido por las proteínas.

De acuerdo con esta definición, el símbolo de la Bioquímica es una doble hélice (DNA) a la que se adosa una estructura en Y (proteína): la lectura del DNA por las proteínas interpreta el mensaje biológico permitiendo que los seres vivos respondan a los cambios ambientales así como que los caracteres se hereden y se expresen en la

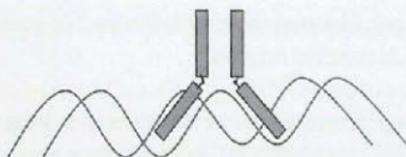


Figura 1.— Símbolo de la Bioquímica: Una proteína reguladora tipo cremallera de leucinas reconoce una secuencia de bases en la doble hélice del DNA mediante afinidad química. Al ser la proteína un dímero, el efecto *quelato* aumenta la afinidad de unión DNA/proteína en varios órdenes de magnitud. Este tipo de uniones controla procesos tan importantes como la división celular y su alteración causa la aparición de ciertos tipos de cáncer.

La Bioquímica y el origen de la vida sobre la Tierra

Uno de los principales objetivos de la Bioquímica es conocer cómo se originó la vida sobre la Tierra. Este punto ha sido tradicional quebradero de cabeza para los científicos y origen de controversias entre vitalistas y reduccionistas, creacionistas y evolucionistas, hasta que la Bioquímica proporcionó una clave razonable: hace 4.500 millones de años, por una sola vez, la materia inerte se transformó gradualmente en materia viva, capaz de generar copias exactas de sí misma y de perpetuarse en el tiempo gracias al intercambio de materia y energía con el medio que la rodea, adaptándose a él mediante inexorables leyes de azar y necesidad nacidas en el instante mismo del origen del Universo.

Si se comprime el tiempo geológico del desarrollo de la Tierra (4.500 millones de años) en un solo año, las primeras protocélulas vivas aparecerían a finales de febrero, el oxígeno hacia junio, las plantas en noviembre, los animales en diciembre, los homínidos precursores del hombre en la noche del 31 de diciembre, el *Homo sapiens* 3 minutos antes de la medianoche, y la era grecorromana prácticamente con la primera campanada de la Nochevieja. Los experimentos pioneros de Stanley Miller y Juan Oro han permitido establecer una teoría coherente sobre la evolución de las formas moleculares prebióticas a las biomoléculas que conocemos en la actualidad: Un mundo dominado por el ácido ribonucleico (RNA), catalizador autocopiador, evolucionó hacia el mundo actual del ácido desoxirribonucleico (DNA), capaz de almacenar un mensaje generando copias muy estables con ayuda de catalizadores más eficaces y específicos, las enzimas. La energía necesaria habría sido extraída por éstas a partir de reacciones

inorgánicas, probablemente centradas en sales de azufre y hierro, en la superficie de materiales arcillosos.

Estas conclusiones se basan en el descubrimiento de la capacidad catalítica del RNA (corte y ligación del DNA) y en el muy reciente hallazgo de que la síntesis de proteínas en el ribosoma no requiere sino RNA. Así lo muestra la estructura tridimensional, a alta resolución, de este orgánulo subcelular ampliamente distribuido por toda la escala biológica.

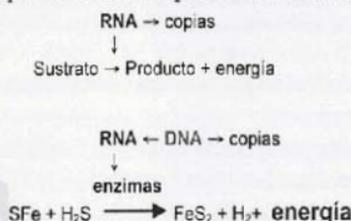


Figura 2.— Evolución prebiótica. El mundo RNA es sustituido por un mundo dominado por el DNA y las proteínas (enzimas), que posee estructuras más eficaces: el DNA almacena mensajes de forma muy estable y las proteínas son catalizadores mucho más eficaces que el RNA, por lo que son capaces de extraer más energía a partir de fuentes energéticas ancestrales.

Una hipótesis alternativa sostiene que los aminoácidos surgidos en la "sopa" prebiótica caliente pudieron organizar estructuras *proteinoides* capaces de generar microesferas semejantes a protocélulas.

La pregunta inevitable es, ¿cómo se originó el DNA? ¿Posiblemente a través de un virus que lo *inventó* como material genético resistente a nucleasas protocelulares? Esta pregunta permanece aún sin contestar y no es previsible que se encuentre una respuesta a corto plazo. Lo que sí parece probable es que en el mundo prebiótico se pueda aplicar también el neodarwinismo: una verdadera lucha por la supervivencia basada en el diseño de estructuras moleculares más estables y eficaces desde el punto de vista termodinámico.

Las fases posteriores de la Historia de la vida se han podido reconstruir gracias a los denominados relojes moleculares que han permitido el diseño de árboles evolutivos de todos los seres vivos. Por lo que respecta a la evolución humana, los datos bioquímicos sugieren un origen africano de la Humanidad. En este sentido, recientes y elegantes estudios sobre la evolución paralela de genes y lenguaje o sobre los complejos de histocompatibilidad han llevado a interesantes conclusiones sobre el origen y migraciones de los

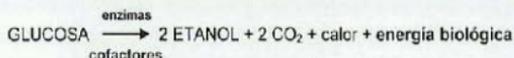
andruvpraso

La química de los seres vivos: el metabolismo

Aunque ya hemos dicho que la Bioquímica es una ciencia joven, sus planteamientos están enraizados en los albores del pensamiento occidental desde hace 25 siglos, cuando los filósofos griegos especulaban con la esencia de lo viviente y, aún más atrás, en tiempos de los Patriarcas Bíblicos, en los que la Humanidad aprendió a obtener bebidas espirituosas a partir de las plantas.

Hace muy poco más de 100 años se llevaron a cabo dos hallazgos fundamentales para el desarrollo de la Ciencia: Lord Thomson descubrió el electrón, evidenciando que el átomo no era indivisible, y E. Büchner demostró que las células de levadura rotas podían realizar la fermentación alcohólica; éste es el punto de partida de la Bioquímica como Ciencia: había nacido la experimentación *in vitro*. Tal como dijo Albert Einstein cuando conoció el trabajo de De Broglie sobre la dualidad onda/partícula: *él ha levantado una punta del gran velo*, Büchner vino a remachar algo que había ya sugerido la síntesis de la urea realizada por Wöhler en el laboratorio: los seres vivos funcionan de acuerdo con las leyes de la Química y de la Física, sin necesidad de ninguna fuerza vital.

El experimento de Büchner abrió la puerta para una serie de trabajos trascendentales que permitieron comprender el funcionamiento de los seres vivos como máquinas químicas que transforman la energía de los nutrientes en trabajo biológico:



Los extractos acelulares de Büchner contenían enzimas, entidades bautizadas así por Friedrich Wilhelm Kühne en 1878 (*enzima* significa "en la levadura"). Pero además contenían cofactores, algunos de los cuales resultaron ser derivados de las recién descubiertas *vitaminas* (nucleótidos de flavina, adenina y nicotinamida, pirofosfato de tiamina, etc.), y fosfato, clave en la ruta que después se denominaría glucolisis. Durante las primeras décadas del siglo XX, la escuela de Otto Meyerhoff en Dahlen (Berlín) proporcionó los datos necesarios para establecer rutas metabólicas, o conjunto de reacciones

químicas por las que los seres vivos degradan los nutrientes, les extraen energía y construyen su propio edificio biológico utilizando como catalizadores las enzimas, uno de los ejes de la materia viva, capaces de aumentar la velocidad de una reacción específica en varios órdenes de magnitud.

Hacia los años 30, Sir Hans Krebs consiguió hallar la clave del metabolismo energético: cómo el acetato generado a partir de la oxidación del ácido pirúvico era transformado aeróbicamente en CO_2 mediante un proceso cíclico que él describió en células animales pero que es universal. Durante este ciclo, el acetato, activado como Acetil Coenzima A, se condensa con el oxalacetato para dar citrato, el cual es transformado sucesivamente en isocitrato, 2-oxoglutarato, succinato, fumarato, malato, y de nuevo oxalacetato, que cierra el ciclo. Es este un mecanismo extraordinariamente eficaz para descarboxilar y oxidar el acetato, dado que origina cíclicamente un intermediario carboxílico con más de dos carbonos capaz de sufrir una ruptura β y generar así CO_2 .

A lo largo del ciclo, bautizado con el nombre de su descubridor, el acetato se oxida a 2 CO_2 y sus 8 electrones aparecen como coenzimas reducidas (3 NADH y 1 FADH_2). En conexión con este ciclo, Krebs y Henseleit descubrieron otra ruta cíclica que eliminaba el exceso de nitrógeno como urea. Posteriormente, los trabajos de Ochoa, Warbug, Lynen, Calvin, Leloir, Cori, etc., permitieron elaborar mapas metabólicos muy completos de las principales biomoléculas en los diferentes grupos de seres vivos, bacterias, hongos, plantas y animales. En consonancia con el origen común de los seres vivos, todas estas rutas metabólicas presentan grandes semejanzas, conservándose su estructura básica en toda la escala biológica

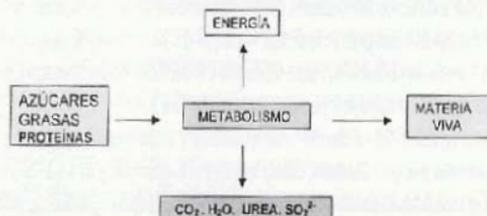


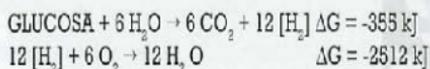
Figura 3.— El metabolismo extrae energía de los nutrientes y la transforma en trabajo biológico, materia viva y desechos. Los seres vivos utilizan la energía de los nutrientes para permane-

cer en un estado de no equilibrio (el equilibrio sería la muerte) denominado estado estacionario, en el que los flujos de materia y energía son constantes y mínima la producción de entropía.

Aunque ya se ha dicho que hacia los años 30 se conocía cómo se producía CO_2 en la respiración y se eliminaba el exceso de nitrógeno como urea, aún habrían de transcurrir varias décadas para que se pudiera desentrañar el mecanismo molecular de la conversión biológica de la energía: cómo las coenzimas reducidas transfieren sus electrones al O_2 y cómo el descenso de energía libre implicado en este proceso se utiliza para realizar diferentes tipos de trabajo biológico.

A mediados del siglo XX se sabía que parte de la energía de la Glucosa se almacena en una biomolécula denominada trifosfato de adenosina (ATP), auténtica moneda energética de los seres vivos, pero ¿cuál era la clave molecular de esta transformación?

La oxidación aeróbica (respiración) de la glucosa transcurre en dos fases:



La disminución de energía libre se emplea en ambas fases para sintetizar 4 y 32 moléculas de ATP, respectivamente. Se sabía que la síntesis de ATP durante la fase I tiene lugar mediante reacciones exergónicas que implican intermediarios estables ricos en energía (1,3-bis-fosfoglicerato y fosfoenolpiruvato). Sin embargo, la síntesis de ATP durante la fase II fue objeto de controversias durante mucho tiempo hasta que en 1962 el bioquímico inglés Peter Mitchell formuló la teoría quimiosmótica: durante la respiración, la energía química, electrónica, de la glucosa se transforma primero en energía ácido-base (fuerza motriz de protones ó $\Delta\mu_{\text{H}^+}$) y ésta después se transforma en ATP, gradientes de concentración de solutos, energía electrónica (ΔE) o energía mecánica. La central energética biológica está ubicada en las membranas de los procariotas o en las mitocondrias de las células eucarióticas.

El circuito transductor de la energía biológica es comparable a un circuito eléctrico donde circulan electrones gracias a la diferencia de potencial generada por una pila:

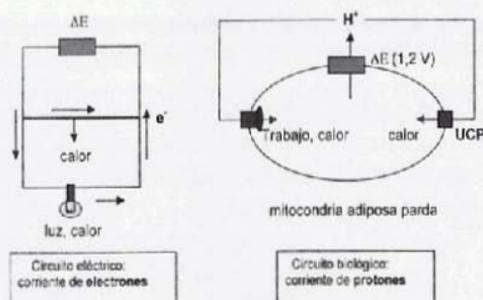
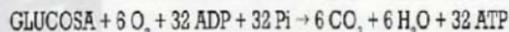


Figura 4.— Conservación de la energía en un circuito eléctrico y en un circuito protónico Biológico. Los electrones circulantes pueden desarrollar trabajo (bombilla encendida) y calor o solamente calor (cortocircuito). En el circuito biológico circulan los protones entre dos compartimentos con diferente pH, impulsados por la energía de la pila biológica. Los protones circulantes a favor del gradiente de pH pueden realizar trabajo químico (síntesis de ATP) y producir calor o solamente generar calor (cortocircuito formado por la proteína UCP, un canal de protones de las membranas mitocondriales internas).

La aplicación de esta teoría y el conocimiento del mecanismo molecular de la transducción biológica de la energía ha llevado a un reajuste en el cálculo del ATP producido por molécula de glucosa:



Este reajuste se debe a que la máquina biológica que impulsa los H^+ en contra del ΔpH tiene una estequiometría de $10 \text{H}^+ / 2e^-$ y la que los canaliza a favor del ΔpH tiene una estequiometría de $4 \text{H}^+ / \text{ATP}$.

No obstante, el rendimiento energético es mayor que el calculado sobre las condiciones estándares, ya que las concentraciones intracelulares de ATP, ADP y P_i son tales que la fosforilación del ADP a ATP *in vivo* "cuesta" casi el doble de energía (50-60 kJ/mol) que en condiciones estándares.

Esta teoría ha tenido importantes repercusiones sobre las ciencias dietéticas y nutricionales y sobre las causas de la obesidad, un mal de las sociedades civilizadas y sobrealimentadas, del que se empieza a conocer la clave molecular: hoy se pueden generar ratones obesos mediante el silenciamiento (*noqueo*) de ciertos genes, como los que codifican la leptina, una hormona anorexigénica producida por el tejido adiposo, o la proteína termogénica (UCP). Esta proteína está bajo control hormonal en el tejido adiposo pardo y es

clave en el mantenimiento del peso corporal y para amortiguar los cambios de temperatura en los mamíferos neonatos o los que viven en climas muy fríos (termogénesis adaptiva).

Muy recientemente se ha mostrado la estructura molecular de la máquina biológica que sintetiza ATP, un minúsculo rotor movido por protones, y el mecanismo molecular de síntesis de ATP, lo que ahora permite volver a considerar la antigua hipótesis conformacional: la energía del gradiente de protones se utiliza en realidad para liberar el ATP del centro activo de la ATP-sintetasa, un auténtico "pozo termodinámico" para el producto de la reacción. La enzima es en realidad una válvula reversible de protones presente en toda la escala biológica con mínimas variantes estructurales que no funcionales. Curiosamente, las bacterias se mueven gracias a un rotor protónico impulsado por el gradiente electroquímico de protones generado por el metabolismo. En la actualidad, el estudio de estas minúsculas máquinas moleculares constituye el objeto de una ciencia en expansión: la *nanobiociencia*.

En los años 20, otro enigma apasionante era la base molecular de la fotosíntesis, el segundo proceso clave de la Bioenergética, cuya esencia fue descrita muy bien por el clérigo inglés, un tanto disidente, Joseph Priestley dos siglos atrás. Afortunadamente, Priestley practicaba su disidencia en Inglaterra, porque su colega y pionero en la Bioenergética Lavoisier perdió la vida en esa época en Francia a manos del Terror al estimar el Tribunal que "la República no tenía necesidad de sabios".

Los sencillos experimentos de Priestley y De Saussure mostraron que las plantas podían purificar el aire cuando se iluminaban con el sol, dado que un ratón podía vivir o una vela permanecer encendida dentro de una campana hermética sólo si ésta contenía una planta iluminada por el sol.

Sin saberlo, Priestley había encerrado dentro de su campana lo que el Profesor Manuel Losada ha denominado con acierto el ciclo fundamental de la Bioenergética, que ahora los datos bioquímicos, tanto estructurales como energéticos, han permitido comprender desde el punto de vista molecular.

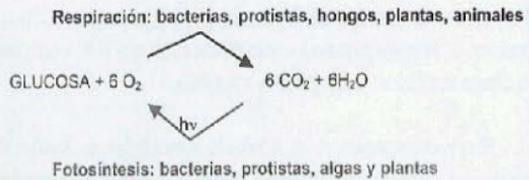


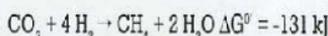
Figura 5.—Ciclo fundamental de la Bioenergética. Las plantas y las algas producen el oxígeno que requieren todos los seres vivos para respirar y asimilan el CO_2 producido en la respiración generando bosques, praderas y fitoplancton.

Hoy se sabe que las plantas transforman sucesivamente la energía luminosa en energía electrónica, en energía ácido-base y en ATP. Para esto, la evolución *inventó* las clorofilas, complejos tetrapirrólicos de Mg^{2+} , claves en el desarrollo de la vida al permitir la rotura del agua en oxígeno e hidrógeno mediante una eficaz pila electrolítica impulsada por energía solar, proporcionando así un combustible inagotable. Al aparecer el oxígeno, y consiguientemente el ozono, hace 2.000 millones de años, los seres vivos pudieron emerger de las aguas y utilizar la respiración aeróbica como un medio de supervivencia que les confirió una gran ventaja evolutiva. Hoy se conocen con detalle, a nivel atómico, los centros de reacción fotosintéticos de las bacterias púrpuras y las cianobacterias, confirmandose plenamente las predicciones de los datos fisiológicos, bioquímicos y espectroscópicos.

En los seres vivos, el CO_2 no se puede transformar en glucosa a expensas de los electrones del agua a menos que ésta se oxide por un centro Mn_4 -proteína acoplado a un fuerte oxidante: el complejo Clorofila⁺ / proteína del centro de reacción fotosintético. En la cadena respiratoria, la transferencia de electrones desde los citocromos a los complejos Cu-proteína y al O_2 para formar agua es irreversible en condiciones fisiológicas. La consecuencia es que la fotosíntesis es imprescindible para oxidar el agua y cerrar el ciclo clave de la Bioenergética.

Otros bioelementos importantes como el N y el S, muy abundantes en su estado más oxidado como NO_3^- y SO_4^{2-} , también se incorporan al material celular mediante procesos reductores ligados más o menos directamente a la fotosíntesis, tal como han demostrado los trabajos de la Escuela de Bioquímica del Profesor Manuel Losada.

En la actualidad se siguen estudiando rutas metabólicas desconocidas, sobre todo las que existen en los microorganismos denominados extremófilos (que viven en ambientes extremos de pH, temperatura, salinidad, etc.). El conocimiento bioquímico de las rutas utilizadas por estos microorganismos para sobrevivir proporciona datos muy interesantes sobre su potencial biotecnológico y sobre la evolución de la vida, dado que muchos de ellos son *archaeobacteria* que poseen mecanismos *sui-generis* de extracción de energía a partir de nutrientes. Así, los metanógenos son un grupo de arqueobacterias que extraen energía de la reacción



Estas bacterias poseen una serie de coenzimas y enzimas exóticas que catalizan el proceso en etapas de 2 electrones. Las halobacterias son otro grupo de *archaea* que emplean la energía luminosa para sintetizar ATP mediante un proceso que es una prueba incontestable de la hipótesis quimiosmótica:

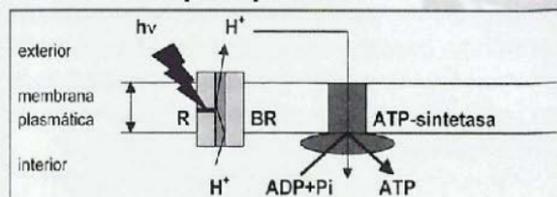


Figura 6.— La fotosíntesis de las halobacterias. La bacteriorrodopsina (BR) absorbe la luz mediante el retinal (R). La energía luminosa se utiliza para bombear protones (*proton hops*) y la fuerza motriz de protones dirige la síntesis de ATP.

Una variante de la bacteriorrodopsina permite a las bacterias detectar la luz y moverse hacia ella (*phototaxis*). En la retina, una proteína similar, la rodopsina, absorbe la luz mediante el mismo cromóforo y transforma la energía electromagnética en un impulso nervioso. La similitud estructural de estas proteínas captoras de luz constituye un claro ejemplo de evolución molecular convergente. También es de destacar la homología entre el mecanismo de transmisión de la señal luminosa en la retina y el de la hormona *adrenalina*, cuyo receptor posee una estructura muy similar a la de la rodopsina.

La Química de la Herencia de los caracteres

La estructura de los seres vivos y sus transacciones energéticas están encaminadas a perfeccionar la principal característica de aquéllos: la de elaborar copias de sí mismos para perpetuar su in-

dividualidad en el tiempo. Esta capacidad reside en el otro eje molecular de la materia viva: unos polímeros denominados ácidos nucleicos por haber sido localizados, por Friedrich Miescher, en el núcleo celular a finales del siglo XIX en el laboratorio de Felix Hoppe-Seyler de Tübingen, considerado uno de los padres de la Bioquímica.

El conocimiento del soporte bioquímico de la herencia tuvo que esperar hasta mediados del siglo XX: los genes, unidades hereditarias de la genética clásica, están formados por ácido nucleico, fundamentalmente DNA. El descubrimiento se debió a un estudio sobre la transformación de una estirpe no patógena de neumococos en patógena a partir de un material extraído de neumococos patógenos muertos por calor: el material transferido era DNA. La modestia de los autores al publicar su trabajo hizo que cuando éste se presentó en la John Hopkins University, el auditorio no prestara mucha atención a lo que sería uno de los descubrimientos más trascendentales de toda la Historia de la Biología. Posteriormente, un experimento realizado con bacteriófagos demostró que éstos inyectaban DNA a las bacterias huésped como paso previo a su reproducción intracelular, lo que reveló de forma inequívoca el papel del DNA como soporte químico de la herencia.

Durante la segunda mitad del siglo XX se ha podido comprender cómo los genes portan la herencia y se ha explicado, desde una base molecular, el paso de los caracteres a la descendencia: todo un enorme enigma biológico que fue imposible resolver hasta mediados del siglo XX cuando Watson y Crick elaboraron la hipótesis de la doble hélice que se abre y cada una de sus ramas sirve de molde para la elaboración de dos hélices hijas. La hipótesis está basada en estudios estructurales proporcionados por Rosalyn Franklin, Wilkins, Stokes y otros, entre los que sobresale el análisis de la difracción de rayos X por parte de una molécula de DNA. Junto con los estudios sobre la estructura de las proteínas, el modelo de la doble hélice es una de las contribuciones más sobresalientes de la Biología Molecular Estructural al avance en el conocimiento biológico.

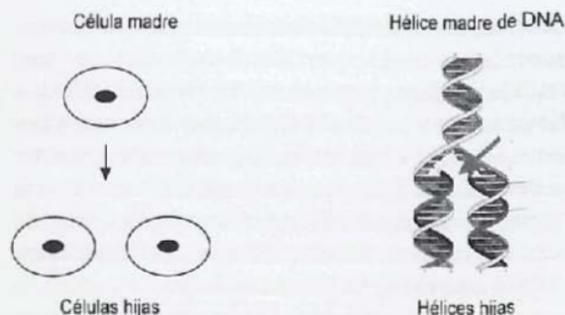


Figura 7.— Mecanismo molecular de la herencia de los caracteres: una célula madre se divide en dos células hijas idénticas gracias a que su DNA en doble hélice se abre y origina dos dobles hélices hijas iguales.

La flecha indica el punto donde la maquinaria enzimática se acopla a la doble hélice para generar las copias, con una frecuencia de error $< 10^{-7}$.

En 1958 se confirmó la hipótesis de la doble hélice mediante un experimento realizado con DNA marcado con el isótopo ^{15}N en células de la bacteria *Escherichia coli*; la dilución del marcado isotópico con las sucesivas generaciones demostraba que la duplicación del DNA era semiconservadora: la hélice madre daba lugar a dos hélices hijas y de esta forma los caracteres de la célula madre pasaban a las células hijas.

El siguiente problema fue la elucidación del código genético: ¿Cómo se traduce la información contenida en el DNA a otro polímero químicamente diferente, las proteínas, y cómo éstas ejecutan el mensaje? Este enigma se resolvió gracias a una enzima descubierta por Ochoa, la polinucleótido fosforilasa, auténtica piedra *Rosetta* del jeroglífico biológico: las palabras construidas con un alfabeto de 4 letras (bases nitrogenadas) del DNA se traducen a las palabras construidas con un alfabeto de 20 letras (aminoácidos) de las proteínas. Así, el conjunto de los genes de un organismo se expresa en un conjunto de proteínas que son responsables tanto de la capacidad de una bacteria para vivir con un determinado nutriente como del color de los ojos de un ser humano.

¿Cómo saben las células qué genes deben activarse o qué proteínas deben expresarse y funcionar en un momento dado? Este nuevo problema es el objeto de otra rama de la Bioquímica, la Regulación

Metabólica, que se desarrolló especialmente a partir del descubrimiento de la retroinhibición en 1956 y de las contribuciones pioneras de François Jacob y Jacques Monod en el Instituto Pasteur. Jacques Monod es autor de un libro, *El Azar y la Necesidad* que impactó fuertemente en 1972 a la comunidad científica, así como de un interesante modelo teórico de la regulación de la catálisis enzimática que se ha visto corroborado por multitud de datos moleculares obtenidos con posterioridad en enzimas como la aspartato transcarbamilasa, la fosfofructoquinasa-1 y la glucógeno fosforilasa.



Figura 8.— Base molecular de la regulación alostérica de enzimas: las formas T y R poseen diferente afinidad química por el sustrato de la reacción.

Las enzimas alostéricas son centros moleculares de integración de señales: la unión de una molécula de sustrato afecta a la unión de las siguientes (cooperatividad), lo que se traduce en una fuerte capacidad de respuesta a los cambios ambientales.

A veces, la enzima cambia su actividad por modificación covalente de la proteína. El mecanismo más generalizado es la transferencia de fosforilo a expensas del ATP y de una enzima fosforilante (kinasa) de proteínas. En las células vivas, estas kinasas constituyen hasta un 3% de las proteínas y participan tanto en el control metabólico como en la captación de señales extracelulares, la acción hormonal, la división celular, la contracción muscular, la respuesta inmunitaria, la embriogénesis, etc.

El estudio del control del metabolismo es un objetivo prioritario de la Bioquímica, pero la complejidad de la red metabólica celular ha requerido un nuevo paso adelante: el estudio de los sistemas en sí y no como mera yuxtaposición de sus componentes. Hoy día, el Análisis del Control Metabólico constituye una rama de la Bioquímica en franca expansión que ha introducido un enfoque cuantitativo mediante coeficientes que expresan las propiedades reguladoras de las enzimas y los metabolitos.

En los años 60, la escuela del Instituto Pasteur fue también clave en la formulación de la hipótesis del operón, piedra angular del

mecanismo de regulación de la expresión génica. La unión de ligandos señalizadores (inductores y represores) a proteínas reguladoras controla la expresión de genes agrupados en unidades transcripcionales u operones. Todo esto dio paso a estudios que revelaron los principales motivos estructurales que poseen las proteínas para unirse al DNA, una clave para identificar la función de aquéllas. Además, la estructura secundaria del RNA también es importante para la regulación de la transcripción, como ocurre con la atenuación del operón del triptófano en *Escherichia coli*. La interacción DNA-proteínas también es importante para la regulación de la transcripción génica en eucariotas, donde toda una pléyade de proteínas (factores de transcripción) se congregan en los promotores génicos originando cambios en la estructura del DNA que abren paso a la expresión o al silenciamiento de genes.

Los genes y las proteínas que codifican poseen funciones similares a lo largo de todo el árbol evolutivo. Existen homologías espectaculares en los patrones de desarrollo de los animales, dirigidos por las proteínas homeóticas, responsables de la segmentación de los embriones. El conocimiento de la embriogénesis a nivel molecular ha avanzado tanto que actualmente se pueden generar mutantes artificiales de animales con patrones de desarrollo modificados a voluntad.

La Bioquímica y la calidad de vida de una sociedad moderna

A medida que se han sucedido los avances en Bioquímica se han ido creando tecnologías aplicables a la resolución de numerosos problemas que aquejan a la Humanidad. En este sentido habría que destacar el papel fundamental desempeñado por una sencilla técnica analítica, la electroforesis, ideada por Tiselius en los años 30 para el estudio de las proteínas. Ya en la década de los 40, la electroforesis había demostrado la existencia de enfermedades moleculares. Al aplicarla a los ácidos nucleicos, se confirmó como un instrumento de alto poder de resolución que ha permitido el estudio, la comprensión e incluso la resolución de problemas relacionados con la salud, el suministro de alimentos o la calidad del medio ambiente. Por otra parte, este tipo de análisis del DNA ha propiciado grandes avances en Medicina forense, incluso cuando se aplica a estudios históricos o arqueológicos.

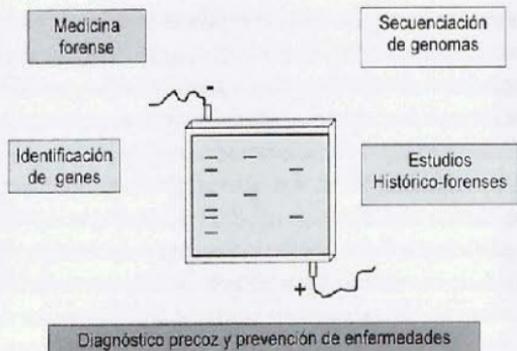


Figura 9.— La electroforesis como técnica clave en Biología Molecular. Diferentes aplicaciones del análisis electroforético del DNA: cada banda azul corresponde a una molécula de DNA. Las moléculas de mayor tamaño emigran a menos velocidad en el campo eléctrico. Esta técnica, combinada con el blotting, y adaptada a actuales y sofisticadas tecnologías ha propiciado enormes avances en Biología Molecular.

La Bioquímica y la enfermedad

La Historia de la Bioquímica es paralela al avance en el conocimiento de las causas de las enfermedades. A principios del siglo XX, se describió por vez primera que hay enfermedades debidas a la carencia de un nutriente minoritario, bautizado por Casimir Funk como vitamina, o a defectos hereditarios de la actividad de algunas enzimas, naciendo, de la mano del médico inglés Archibald Garrod, el concepto de errores congénitos del metabolismo, punto de partida de la Patología Molecular. Los productos intermedios de una ruta así afectada pueden alcanzar la sangre, a veces dañando severamente al sistema nervioso y otros tejidos, y la orina, cuyo análisis permite el diagnóstico:

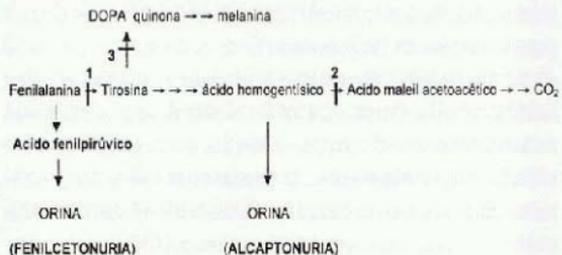


Figura 10.— Enfermedades metabólicas relacionadas con la ruta de la Fenilalanina. Un defecto en la hidroxilasa de la fenilalanina (1) causa fenilcetonuria, una enfermedad muy grave. Un

defecto en la dioxigenasa del homogénisato (2) causa alcaptonuria (orina de color negro), no grave. Un defecto en la tirosinasa (3) causa albinismo.

A mediados del siglo XX se conoció por primera vez la base molecular de una enfermedad, la anemia falciforme, que había sido descrita por el médico de Chicago James Herrick en 1904 en un joven afroamericano. La enfermedad se debe a la simple sustitución, en la hemoglobina, de un aminoácido polar (el glutamato) por otro apolar (la valina). Este hecho acarrea fuertes alteraciones en la estructura de la proteína, lo que repercute en la estructura del eritrocito cuya vida se acorta apareciendo la anemia. A pesar de sus efectos deletéreos, el alelo falciforme es muy frecuente en África Central, porque confiere resistencia frente a la malaria. Se conocen numerosas hemoglobinopatías, debidas a simples alteraciones de aminoácidos, pero también a *deleciones* y errores de corte (*splicing*) en el gen que las codifica (talasemias).

La importancia de la estructura de las proteínas para la salud ha cobrado especial vigencia a raíz de la reciente epidemia de encefalopatías espongiiformes que ataca al ganado (*tembladera* del carnero, *mal de las vacas locas*) y que se debe a la alteración en la estructura de una proteína. La proteína alterada se denomina *prión* y posee propiedades infecciosas con una cierta capacidad para traspasar la barrera de especie, incluso la humana. El *prión* induce la malformación estructural en las versiones normales, formándose agregados insolubles que aparentemente dañan las neuronas provocando una enfermedad neurodegenerativa. Este es un hito importante si al final se confirma la hipótesis de una proteína infectiva *per se*, sin necesidad de ácido nucleico ni de vehículo vivo propagador.

Los avances en la Química de los genes han conducido a importantísimos descubrimientos en el área de las Ciencias Biomédicas, hasta el punto de que existen registradas más de 5.000 enfermedades debidas a defectos génicos, y este número aumenta cada día gracias a las cada vez más perfeccionadas técnicas de la Biología Molecular.

La búsqueda del gen afectado en una enfermedad se parece a la de una aguja en un pajar, ya que un gen humano puede constituir

algo más de un 1 por millón del DNA total. No obstante, en la década de los 80 se empezaron a caracterizar genes implicados en enfermedades humanas denominadas monogénicas, como la fibrosis quística o mucoviscidosis, la enfermedad infantil de la frente salada: el gen codifica una proteína que actúa como canal de cloruro en los epitelios secretores. Para aislar éste y otros genes son muy útiles los marcadores moleculares, cuyos polimorfismos se heredan y cuyo rastreo en las familias implicadas conduce a la localización de las zonas cromosómicas adyacentes al gen causante de la enfermedad.

En otros casos, como en el cáncer y la enfermedad vascular, existe un fuerte componente ambiental. La Historia de la Investigación sobre el cáncer muestra varios puntos de inflexión en los que confluyen la virología clásica y la Biología Molecular: la descripción del virus del sarcoma de Rous como causa de un tumor de aves y los sucesivos descubrimientos de los retrovirus, los oncogenes y las kinasas de tirosinas cuyas alteraciones son la base molecular de numerosos tumores.

El descubrimiento de la retrotranscriptasa vírica destruyó el Dogma Central de la Biología Molecular, según el cual la información fluye unidireccionalmente.

DNA → RNA → proteínas

La nueva enzima catalizaba la reacción RNA → DNA, que resultó la clave del ciclo vital de los aquéllos y además, proporcionó una pista sobre la evolución prebiótica, dado que habría sido posible la evolución del RNA hacia el DNA.

Para que una célula normal se transforme en maligna tiene que pasar por una serie de estadios controlados por proteínas cuyos genes codificadores, aún sanos, pueden verse afectados por el medio ambiente, especialmente radiaciones y agentes químicos como el benzopireno. Estos genes se clasifican como genes "cuidadores" (*caretakers*) y "porteros" (*gatekeepers*). Uno de los genes cuidadores mejor caracterizados es el responsable de la enfermedad hereditaria *xeroderma pigmentosum*, un tipo de cáncer de piel hereditario. Este gen codifica una enzima reparadora del DNA dañado por exposición a la luz UV, cuyo defecto produce además neurodegeneración.

Hoy se está prestando una gran atención a las proteínas implicadas en la adhesividad intercelular, en las metástasis y en la vascularización de éstas (angiogénesis).

Muy importantes han sido también los avances en el conocimiento de la enfermedad vascular, que posee componentes genéticos y ambientales, como la dieta y el régimen de vida, que modifican el equilibrio del colesterol en la sangre y el buen estado de las arterias. Los defectos en las proteínas que extraen colesterol de la sangre o de las células producen enfermedades hereditarias que desembocan en arteriosclerosis prematura con altísimo riesgo de trombosis.

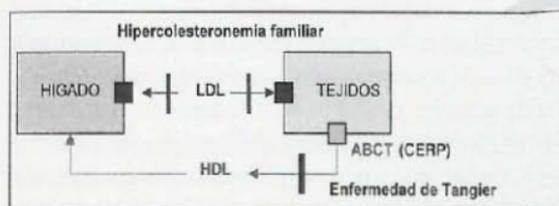


Figura 11.— El colesterol y la enfermedad vascular. Un defecto del receptor LDL o en la proteína que extrae colesterol de los tejidos (ABCT) conduce a enfermedades vasculares graves.

Algunos tratamientos para la enfermedad coronaria tienen su origen en la cultura tradicional de las plantas medicinales, como el caso de la aspirina, cuyo principio activo el salicilato, que bloquea la agregación plaquetaria, lo extrajo Felix Hoffmann del sauce (*Salix*) o de hierbas alpinas (*Spirea*, de ahí el nombre *spirsäure*) para aliviar el reumatismo de su padre. La aspirina acetila irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo la conversión del ácido araquidónico en eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas).

Otros tratamientos tienen un origen exótico, como el óxido nítrico, principio activo de la nitroglicerina, un tratamiento muy antiguo para aliviar la angina de pecho. Curiosamente, Alfred Nobel fue tratado por su médico con este explosivo, tan familiar para el inventor de la dinamita. El óxido nítrico es un mensajero químico muy ubicuo que actúa en procesos tan diversos como la vasodilatación, la memoria cerebral (LTP) o la defensa antibacteriana.

La bioquímica de los receptores ha permitido el estudio de la acción hormonal, que regula desde el metabolismo hasta el dimorfismo sexual, así como la comprensión del mecanismo de acción de fármacos y sustancias tóxicas como la atropina, principio activo de la belladona. Este cosmético de la Roma Imperial obtenido de la *Atropa belladonna* es un tóxico mortal en determinadas dosis. Por su parte, la investigación sobre el mecanismo de acción de la adrenalina ha revelado la base molecular de la señalización intercelular, que requiere moléculas señalizadoras, receptores, proteínas transductoras (proteínas G), efectores enzimáticos y segundos mensajeros como el AMP cíclico, el GMP cíclico, los fosfoinosítidos, los esfingolípidos, la ADPR cíclica, la NAADP, el Ca^{2+} , etc.

También se ha avanzado bastante en la bioquímica de la mente humana, confirmándose la naturaleza química de los trastornos nerviosos como la ansiedad, la depresión, la epilepsia o la esquizofrenia. La investigación de la química de la ansiedad se ha centrado sobre un receptor cerebral, auténtico integrador de señales moleculares a través de ligandos como el γ -aminobutirato, las benzodiazepinas, el etanol, los neuroesteroides, etc. Recientemente se ha aclarado la base molecular de la memoria, radicada en receptores de glutamato que son canales iónicos y afectan las transmisiones neuronales en los fenómenos de la *Potenciación y Depresión a Largo Plazo (LTP y LTD)*. Otras enfermedades mentales como la de Alzheimer, las encefalopatías espongiiformes, la corea de Huntington, la de Parkinson, el síndrome del X-frágil y las ataxias espinocerebelosas, están relacionadas con la acumulación de proteínas anormales que pueden formar agregados supramoleculares (*amiloides*) en el sistema nervioso.

No menos espectaculares han sido los descubrimientos en Inmunología, basados en el conocimiento a nivel molecular de la formación de anticuerpos, la respuesta inmunitaria celular, el reconocimiento intercelular, la memoria inmunitaria, etc. Combinados con los recientes descubrimientos de la base molecular de la patogenicidad de algunos microorganismos, los avances en inmunología constituyen el soporte de estrategias terapéuticas para enfermedades infecciosas, autoinmunes, cancerosas, etc.



Tanto en Inmunología como en Oncología o en Embriología ha sido clave el estudio del proceso de la apoptosis, o muerte celular programada de células vivas. Este proceso es tan preciso, que en el gusano *Caenorhabditis elegans* se "suicidan" exactamente 131 de las 1.090 células del embrión para dar paso al animal adulto. Es muy frecuente en las metamorfosis y en el sistema inmunitario (el 95% de los linfocitos muere a su paso por el timo). La apoptosis es una excelente línea de defensa contra las células tumorales, que en condiciones normales no sobreviven a este mecanismo. La apoptosis implica la captación de señales de muerte intra y extracelulares y la transferencia del mensaje mediante complejos multiproteínicos como el apoptosoma o el DISC (*death inducing signalling complex*). Los ejecutores del mensaje apoptótico son unas proteasas específicas (caspasas), que prácticamente "sierran" todo el entramado intracelular, desapareciendo la célula sin dejar rastro.

Otro campo muy actual de la investigación bioquímica es la base molecular del envejecimiento celular, que se debe a enzimas que generan especies químicas muy reactivas, como las del oxígeno (ROS), o que las destruyen. Por otra parte, se está prestando mucha atención a una enzima, la telomerasa, que preserva la longitud de los telómeros en los extremos cromosómicos de las células jóvenes. La telomerasa es una ribonucleoproteína cuya actividad retrotranscriptasa sintetiza DNA sobre un molde RNA. La ausencia de telomerasa en las células maduras sería responsable del deterioro de sus cromosomas, por acortamiento sucesivo de los telómeros, y la antelación de la muerte celular.

La Biotecnología

Se define como un conjunto de técnicas basadas en la utilización de organismos vivos, o partes de ellos, para la obtención de bienes y servicios.

Puede decirse que la Biotecnología nace en el momento en que la humanidad pone en marcha la obtención de bebidas alcohólicas a partir de jugos de plantas. En 1915 el desarrollo biotecnológico da un paso considerable cuando Chaim Weitzmann, bioquímico y destacado sionista, pone al servicio del Almirantazgo británico un siste-

ma para producir acetona a partir de una bacteria, *Clostridium acetobutylicum*, y un sustrato carbonato barato. La acetona era imprescindible para manufacturar explosivos navales y sus principales fábricas estaban en Alemania, en guerra con Inglaterra. A Weitzmann esto le valió el agradecimiento de Lord Balfour, que formuló en 1917 una Declaración reclamando la necesidad de un estado judío en Palestina, del que el propio Weitzmann fue el primer presidente.

Hacia los años 70, Frederick Sanger vuelve a ser galardonado con el Nobel por su método de secuenciación de ácidos nucleicos. Esta técnica, junto con el descubrimiento de las endonucleasas de restricción y las ligasas, dio paso a la ingeniería molecular, o el arte de cortar y ensamblar genes distintos y de diferentes orígenes. Así se pueden originar verdaderas quimeras moleculares, muy útiles para el estudio de procesos o como instrumentos biotecnológicos: los organismos cuyos genes se han manipulado se denominan GMO (organismos genéticamente modificados).

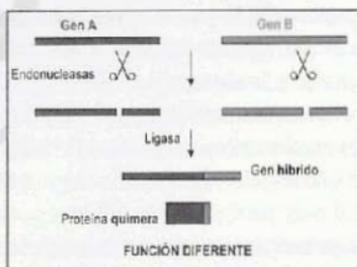


Figura 12.—Ingeniería molecular. Los genes pueden cortarse en puntos específicos mediante endonucleasas de restricción, y unirse posteriormente mediante ligasas.

Además se ha conseguido transferir genes de un organismo a otro, primero utilizando bacterias y ahora utilizando plantas y animales. Estos organismos se denominan transgénicos y son muy útiles para estudios moleculares y como instrumentos para la moderna biotecnología.

La ingeniería molecular también ha permitido clonar genes, es decir obtener tantas copias como se desee de un gen concreto, con lo que éstos se han podido caracterizar químicamente (secuenciar) como paso previo a su manipulación.

La recuperación del medio ambiente

La sociedad moderna ha dañado de forma muy grave casi todos los ecosistemas del planeta Tierra, gracias entre otras cosas a los abusos en ciertas actividades industriales (fabricación de compuestos químicos ajenos a lo viviente) y agrícolas. Los avances en el conocimiento del metabolismo bacteriano han posibilitado el diseño de tecnologías de eliminación de contaminantes *in situ* utilizando bacterias cuyos genes se han modificado para que puedan metabolizar un determinado tóxico y para que se autoinmolen al acabarse éste. Así se evita su dispersión en el medio ambiente, donde podrían alterar el equilibrio de las poblaciones de microorganismos autóctonos. Además, determinados GMO pueden ser utilizados en biorreactores para resolver problemas de contaminantes locales, como cianuros o nitratos.

A la luz de estos estudios ha aparecido la Ecología Molecular Microbiana, que va a permitir la comprensión de la química microbiana del suelo, muy importante para el equilibrio biogeoquímico.

La segunda revolución verde

Los fertilizantes, los plaguicidas y los herbicidas permitieron, hace muchas décadas, espectaculares mejoras en la cantidad de las cosechas, con lo cual han desaparecido las hambrunas en los países desarrollados. Sin embargo, se prepara una segunda revolución verde en la que el uso racional de las plantas transgénicas va a mejorar ostensiblemente el rendimiento de las cosechas sin necesidad de contaminar el medio ambiente con productos químicos altamente tóxicos y persistentes. Así se podrán construir plantas productoras de vitaminas o de vacunas, plantas resistentes a plagas o plantas cuyos frutos maduren bajo control. Un bioplaguicida ya probado consiste en un *baculovirus* infectivo de insectos e inócuo para las plantas al que se ha insertado un gen que codifica una *toxina de escorpión*. Cuando el virus se disemina en las plantas y es ingerido por orugas, éstas mueren de forma instantánea cuando el gen de la toxina se induce en su interior.

La revolución farmacológica

Los avances en Biología Molecular permitirán el diseño y la producción masiva de nuevos fármacos, más específicos y con mínimos efectos secundarios. Por lo que respecta al diseño será necesario conocer las posibles dianas farmacológicas, casi siempre proteínas, cuya estructura es asequible gracias a las renovadas técnicas de difracción de rayos X, Resonancia Magnética Nuclear o las diferentes técnicas espectroscópicas de última generación. La producción masiva de estos nuevos fármacos puede llevarse a cabo por medio de las denominadas factorías celulares, GMO capaces de sintetizar grandes cantidades de proteínas u otras biomoléculas, muy difíciles de obtener a partir de fuentes naturales.

Un nuevo tipo de fármaco que se está probando en la actualidad son los propios genes. La terapia génica trata de encontrar vectores apropiados para introducir de por vida genes foráneos terapéuticos, pero su futuro podría estar en la expresión transitoria de genes para tratar enfermedades más comunes, como el cáncer o la enfermedad vascular. No obstante, el panorama puede ser muy sombrío si se combina la clonación humana con la transferencia de genes, en este caso con una intención no terapéutica, sino modificadora del genoma.

El mundo supuestamente idílico de los GMO se abrió en los años 70 con la ingeniería molecular que ya entonces apareció como una caja de Pandora a algunos científicos clarividentes como Paul Berg. En 1975 se celebró en Asilomar, California, una conferencia sobre la manipulación de los genes a la que asistieron biólogos moleculares, juristas, historiadores y filósofos. La segunda conferencia de Asilomar ha concluido que, a la vista de los espectaculares avances en la manipulación génica, se debería haber previsto el desarrollo de una ética sobre la que basar la legislación necesaria para prevenir abusos en la manipulación del patrimonio génico.

Presente y futuro de la Bioquímica

Es evidente que el presente de la Bioquímica lo constituye la secuenciación de genomas. Es una información valiosísima que per-

mite avanzar a pasos agigantados en la comprensión de la función del gen y la proteína codificada, sobre todo a partir de los bancos de datos asequibles con facilidad a través de las redes de información. Sin embargo, no es una panacea, dado que el genoma no es nada en sí si no se expresa en proteínas (el proteoma) y éste, a su vez, tampoco dice nada si no se conoce la función detallada de las proteínas que lo componen y sus interacciones entre sí y con el metabolismo celular y del organismo intacto (metaboloma). Por lo tanto, la conjunción de la genómica, la proteómica y el análisis Bioinformático de las redes metabólicas serán imprescindibles para la comprensión del ser vivo en su conjunto. A modo de ejemplo, a pesar de todos los progresos efectuados en este campo, estaríamos en el año 2001 como un niño de 5 años que está aprendiendo el alfabeto y que necesita progresar muchísimo en todos los órdenes para comprender el significado de las palabras, relacionarlas en frases y párrafos y ser capaz de construir una obra de arte literaria.

El análisis de la expresión génica se ha facilitado de manera espectacular con las denominadas micromatrices de DNA y con la electroforesis bidimensional, en las que se pueden detectar fácilmente miles de genes o proteínas mediante un *software* apropiado y una técnica analítica resolutive como la espectroscopía de masas. En particular, el análisis de tumores concretos mediante micromatrices de DNA permite identificar los genes que se hiperexpresan o se subexpresan en los diferentes estadios de un tumor (*oncoclips*). La compañía *Celera Genomics* ha invertido 100 millones de dólares en un equipo informático capaz de analizar más de 40.000 especímenes de todo tipo de tumores, identificar las proteínas cuya expresión génica está alterada y estudiar su idoneidad como dianas farmacológicas. Otra aplicación de las micromatrices de DNA es la identificación de proteínas o enzimas envueltas en las patogénesis, con el consiguiente diseño de fármacos basados en su estructura. Los avances son tan espectaculares que las casas comerciales ofrecen a diario nuevos equipos para todo tipo de análisis moleculares (*Cells-to-cDNA analysis*), no tan lejos de los tiempos (años 40) en que los bioquímicos se tenían que sintetizar sus propios reactivos.

En la actualidad se pretende el análisis sistemático de la estructura de las proteínas para poder acercarse a su función. En no-

viembre de 2000 se celebró en Yokohama una conferencia internacional sobre Genómica estructural en la que se presentaron las nuevas tecnologías que permitirán la cristalización de miles de proteínas y su análisis mediante radiación de sincrotrón. Estos proyectos se llevarán a cabo mediante cooperación internacional (NIH, RIKEN Genomic Sciences Centre de Yokohama, Protein Structure Factory de Berlín, etc.).

El advenimiento de la genómica, que algunos han denominado "una nueva forma de biología" no ha enterrado, ni mucho menos, a la Bioquímica. Tal como afirma Sidney Brenner en un genial comentario que apareció en TIBS en diciembre de 2000, ahora hay ciencias ómicas en las que no es posible realizar experimentos en el sentido de modificar un proceso para ver qué resulta de tal modificación (astrofísica, economía, climatología). No es éste, afortunadamente, el caso de la Biología, donde la Bioquímica, y en particular el estudio de las proteínas y del metabolismo, sigue proporcionando la única base experimental para comprender la base molecular de los fenómenos biológicos.

Es muy aleccionador que el futuro de la informática quizá también tenga relación con el DNA, la macromolécula depositaria de la información biológica: se trata de los nanochips de DNA, fundamentados en la capacidad del DNA para almacenar información y para hibridar sus hebras complementarias. Esto podría contribuir a la miniaturización de los equipos informáticos y al desarrollo de toda una nueva tecnología, sobre todo si se integra con otros tipos de nanoelectrónica.

Como siempre que se considera el progreso de la Ciencia Básica, las tecnologías derivadas de la genómica pueden ser bien o mal utilizadas. Esto va a depender de una adecuada regulación de la aplicación de estas tecnologías y sobre todo, de los datos genómicos, que pertenecen a la intimidad de cada persona y que deben ser inviolables. De lo contrario, se corre el riesgo de caer en una sociedad nazificada, donde el Estado clasifique a las personas según su patrimonio génico, o en el mercantilismo más extremo, donde sean las Compañías aseguradoras y los grandes Trusts económicos los que decidan el destino de cada individuo, previo conocimiento de

las enfermedades que puede padecer. También podría llegarse a manipular actividades humanas hasta ahora intocables, como la capacidad física o la inteligencia. En este sentido no sería impensable modificar la musculatura de los atletas de elite aumentando su proporción de fibras de contracción rápida para mejorar sus marcas; además de ser un fraude deportivo similar al dopaje, esta manipulación podría producir resultados inesperados si no se establecen los necesarios controles sobre la capacidad del sistema óseo para soportar las tensiones extras generadas por una maquinaria muscular excesivamente potente.

Como colón de esta exposición quiero hacer un público reconocimiento a los científicos españoles que han sido pioneros en el desarrollo de la Bioquímica en España. En sus albores, la Escuela de Fisiología del profesor Juan Negrín, donde se formó el exiriu Ochoa, creador del Centro de Biología Molecular de Madrid, de prestigio mundial, y verdadero artífice del florecimiento de la Ciencia Bioquímica en España. También merece la pena destacar al Profesor Manuel Lora Tamayo, que creyó en la Bioquímica y propulsó desde su Ministerio la expansión de esta ciencia, los Profesores Santiago Grisolia, organizador del Proyecto Genoma Humano, Alberto Sois, enzimólogo de rango internacional, Federico Mayor Zaragoza, impulsor de la Enseñanza de la Bioquímica y de las Becas de Formación de Personal Investigador, Manuel Losada Villasante, pionero de la Bioquímica Vegetal en España y Margarita Salas, Presidenta de la SEBBM y del Instituto de España y gran especialista en Biología Molecular.

Y por último, un recuerdo a dos Bioquímicos de la Universidad de Córdoba reciente y prematuramente desaparecidos: los Profesores Antonio López Ruiz y Jacobo Cárdenas Torres. El Profesor López Ruiz era un bioquímico todoterreno muy apreciado por sus cualidades humanas e intelectuales. El Profesor Jacobo Cárdenas fue un gran impulsor de la Licenciatura de Bioquímica y pertenecía a una Escuela de Bioquímicos Ilustres y Humanistas con una visión orteguiana de la Universidad, pero que al mismo tiempo creen firmemente en la Investigación como base para una buena docencia universitaria y motor del desarrollo de la sociedad. En este sentido, la relación de publicaciones señeras que presento y que tratan de resumir la Histo-

ría de la Bioquímica, es la mejor prueba de que la Investigación Básica constituye el germen para el desarrollo de tecnologías aplicables al progreso de la Humanidad. Por esta razón, una Universidad que se precie debe mimar a sus científicos, pero no se olvide que si difícil es formar a un buen científico, no menos difícil es formar al buen Profesor que tiene que hacer asequible su sapiencia a los alumnos de carrera de forma continua, callada y sacrificada.

En la actualidad, y como consecuencia de la perversión a la que se ha llegado al aplicar literalmente los índices de Archibald Garrod sobre la calidad de la Ciencia, se tiende un tanto a despreciar la docencia en favor de la investigación. Si la selección del Profesorado Universitario se lleva a cabo por fin y de verdad sobre esta doble base, la calidad de las enseñanzas superiores estará garantizada ante la sociedad, que creó a la Universidad como semillero de profesionales y científicos cuya preparación *profesional y ética* es la mejor garantía del Progreso Humano.



BIBLIOGRAFÍA

- Abbot A (2001) Genetics medicine gets real, **Nature**, News Feature, 411: 410-412.
- Abrahams JP, AGW Leslie, R Lutter, JE Walter (1994) Structure at 2.8 Å resolution of F_1F_0 -ATP-ase from bovine heart mitochondria. **Nature** 370: 621-626.
- Avery OT, CM MacLeod, M Mc Carthy (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxiribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. **J Exp Med** 79: 137-158.
- Bacon E, FViennot (1990) Le système complexe des récepteurs GABA/Benzodiazepine **Medicine/Science** 6: 770.
- Baltimore D (1970) RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour Viruses, **Nature**, 226: 1209-1211.
- Blaese R. M. et al (1995) T lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial results after 4 years, **Science** 270: 475-480.
- Brenner S (2000) Biochemistry strikes back. **TIBS**, 25: 584.
- Brown MS, Goldstein JL (1974) Familial Hipercolesteronemia: Defective Binding of Lipoproteins to Cultured Fibroblasts Associated with Impaired regulation of 3-Hydroxy-3-Metylglutaryl Coenzyme A reductase Activity, **PNAS**, 71: 788-792.
- Büchner E (1897) Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. Vorläufige Mitteilung, **Berichte Chemische Gesellschaft**, 30: 117.
- Cech TR, Zaug AJ, Grawobski PJ (1981) *In vitro* splicing of the ribosomal RNA precursor of *Tetrahymena*, **Cell** 27: 487-496.
- Cornish-Bowden A, ML Cárdenas (2001) Complex networks of interactions connect genes to phenotypes, **TIBS** 26: 463-465.
- Deisenhofer J, O Epp, K Miki, R Huber, H Michel (1985) Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction centre of *Rhodospseudomonas viridis*. **Nature** 318: 618-624.
- Dhanasekaran SM, TR Barrette, D Ghosh, R Shah, SV Rambally, K Kurachi, KJ Pienta, MA Rubin, AM Chinnaiyan (2001) Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer, **Nature**, 412: 822-826.
- Fell, D.M. (1997) "Understanding the control of Metabolism" Portland Press, London.
- Fox SW, K Dose (1977) Molecular Evolution and the Origin of Life. **Rev Eds** Marcel Dekker Inc, New York and Basel.

- Funk C (1911) The chemical nature of the substance which cures polyneuritis in bird induced by a diet of polished rice. **Journal of Physiology** 43: 395.
- Gómez-Santos M (1993) Severo Ochoa: la emoción de descubrir, Ed Pirámide, Madrid.
- Garrod A (1908) Errors on Metabolism, Chroonian Lectures **Lancet**, 2: 1.
- Griffith F (1928) The significance of pneumococcal types **J Hygiene** 27: 113-150.
- Grunberg-Manago M, Pj Ortiz, S Ochoa (1955) Enzymatic synthesis of Nucleic acid-like polynucleotides, **Science**, 122: 907.
- Halder G, P Callaerts, WJ Gehring (1995) Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*, **Science** 267: 1788-1792.
- Harden A, WJ Young (1908) The alcoholic ferment of yeast juice III. The function of phosphates in the fermentation of glucose by yeast-juice. **Proc R Soc**, 80: 229-311.
- Hershey AD, Martha Chase (1952) Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. **J Gen Physiol** 36: 39-56.
- Hunter T, Selson BM (1980) Transforming gene product of Rous Sarcoma Virus Phosphorylates Tyrosine, **PNAS**, 77: 1311-1315.
- Ingen-Housz J (1779) Experiments upon vegetables, discovering their great power of purifying the common air in the sun-shine and of injuring it in the shade and at night, London.
- Ingram VM (1967) Gene mutation in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. **Nature**, 160: 326-328.
- Jacob F, J Monod (1961) Genetic and regulatory mechanisms in the synthesis of proteins **J Mol Biol** 3: 318-356.
- Jevons FR (1968) El secreto Bioquímico de la Vida, Labor, Barcelona-Madrid.
- Kadonaga JT, R Tjian (1986) Affinity purification of Sequence-specific DNA-Binding Proteins. **PNAS** 83: 5889-5893.
- Kornberg A (1960) Biologic synthesis of deoxiribonucleic acid. **Science** 131: 1503-1508.
- Krebs HA, Henseleit K (1932) **Hoppe Seyler's Z Physiol Chem**, 210: 33-66.

- Krebs HA, Johnson WA (1937) The role of citric acid in intermediary metabolism in animal tissues. **Enzymologia**, 4: 148-156.
- Lawrence PA (1992) The making of a Fly: The genetics of animal design. Blackwell Science, Oxford.
- Lorenz MC, Gerald R Fink (2001) The glyoxylate cycle is required for fungal virulence, **Nature**, 412: 83-86.
- Meselson M, FW Stahl (1958) The replication of DNA in *Escherichia coli*. **PNAS USA** 44: 671-682.
- Miescher F (1871) Hoppe-Seyler's Med. Chem. Untersuchungen 4: 441.
- Miller S (1953) A production of amino acids under possible primitive earth conditions **Science**, 117: 528-529.
- Mitchell P (1961) Coupling of Phosphorylation to Electron and Hydrogen Transfer by a Chemiosmotic Type of Mechanism. **Nature**, 191: 144-148.
- Monod J, P Changeux, F Jacob (1963) Allosteric proteins and cellular control system. **J Mol Biol** 6: 306-329.
- Nirenberg MW (1966) The genetic code. **Sci. Amer.** 208: 80-94.
- Noier H, Hoffari V, Zimniak L (1992) Unusual resistance of peptidyl transferase to protein extraction procedures, **Sciences** 256: 1416-1419.
- Oparin AJ (1973) Origen de la vida sobre la Tierra. Tecnos, Madrid.
- Oxender DL, G Zurawski, C Yanofsky C (1979) Attenuation in the *Escherichia coli* tryptophan operon: the role of RNA secondary structure involving the Trp coding region. **PNAS** 76: 5524-5528.
- Pauling L, A Itano, J Singer, IC Wells (1949) Sickle Cell anemia: a molecular disease. **Science**, 110: 543-548.
- Perutz MF, AH Windle (2001) Cause of neuronal death in neurodegenerative diseases attributable to expansion of glutamine repeats, **Nature** 412: 143-144.
- Priestley J (1772) Observations on different kinds of air, **Phil. Trans.** 62: 147.
- Prusiner SB (1992) Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie, **Science**, 216: 136-144.
- Ptashne M (1986) A genetic Switch: Gene Control and phage λ , Cell Press, Blackwell Scientific, Palo Alto, California.
- Racker E (1976) A New Look At Mechanisms in Bioenergetics, Academic Press.

- Relimpio AM, JM Vega, MG Guerrero, M Losada (1977) Potenciometría y Bioenergética, Publicaciones Universidad de Sevilla.
- Rodbell M (1980) The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. **Nature** 284: 17-22.
- Rous P (1911) A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumour cells, **J Exp Med** 13: 397-411.
- Sela MI, F H White, Jr C B Anfinsen (1957) Reductive Cleavage of Disulfide Bridges in Ribonuclease. **Science**, 125: 691-692.
- Scriver CR, Al Beaudet, WS Sly, D Valle (1996) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7.ª ed, McGraw-Hill, New York.
- Southern EM (2000) Blotting at 25. **TIBS** 25: 565-568.
- Stehelehn D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK (1976) DNA Related to the Transforming Gene(s) of Avian Sarcoma Viruses Is Present in Normal Avian DNA, **Nature**, 260: 170-173.
- Stoeckenius W (1976) The purple membrane of salt-loving bacteria. **Sci Amer** 234 (6): 38-46.
- Tang Y-P, E Shimizu, GR Dube, C Rampon, GA Gerschner, M Zhuo, G Liu JZ Tsien (1999) Genetic enhancement of learning and memory in mice, **Nature** 401: 63-69.
- Temin HD, Mizutani S (1970) RNA-dependent RNA polymerase in virions of Rous Sarcoma Virus, **Nature**, 226: 1211-1213.
- Thornton J (2001) Structural genomics takes off. **Trends Biochem Sci**, 26: 88-89.
- Watson JD, FHC Crick (1953) Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature**, 171: 737-738.
- Watson JD, FHC Crick (1953) Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid, **Nature**, 171: 964-967.
- Weinberg RA (2001) A question of strategy, **Trends Biochem Sci** 26: 207-208.
- Yasuda R, H Noji, MYoshida, K Kinosita Jr., H Hitoh (2001) Resolution of distinct rotational substep by submillisecond kinetic analysis of F1-ATPase. **Nature**, 410: 898-904.