

Las claves de la vida: de la Química a la Biología Molecular

Carlos López-Otín

Resumen: La convergencia de distintas disciplinas científicas, desde la Química y la Física a la Biología y la Medicina, condujo a la propuesta de que las claves esenciales de la vida podían explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de un conjunto de macromoléculas biológicas. El descubrimiento en 1953 de la estructura en doble hélice del ADN fue el catalizador fundamental para el desarrollo de la Biología Molecular. Desde entonces, el progreso en este campo ha sido extraordinario. En este artículo, se revisan los avances recientes en Biología Molecular y se discuten las fronteras actuales en torno a una disciplina que posee el potencial de transformar nuestra manera de entender la vida y las enfermedades humanas.

Palabras clave: genoma, genes, proteínas, evolución, enfermedades, cáncer.

Abstract: The convergence of several scientific disciplines, from Chemistry and Physics to Biology and Medicine, led to the proposal that all essential aspects of life might be explained through the analysis of structures, functions and transformations of a set of macromolecules of biological interest. The discovery of the double helix structure of DNA in 1953 represented a fundamental impulse for the rapid development of Molecular Biology. Since then, the progress in this field has been impressive. In this work, we revise a series of recent advances in a scientific area that has got the ability to transform our current way to understand life and human diseases.

Keywords: genome, genes, proteins, evolution, diseases, cancer.

Han transcurrido más de 3.500 millones de años desde que en algún lugar del planeta Tierra y en medio de un profundo caos químico, se formaron por azar o por necesidad unos sistemas autorreplicativos de ribonucleótidos que con el tiempo fueron capaces de dirigir la biosíntesis de proteínas. No mucho más tarde, estas macromoléculas primitivas quedaron protegidas en el seno de una estructura lipídica y originaron unas células primigenias y rudimentarias que experimentaron con gran éxito procesos sucesivos de división y evolución, hasta generar el extraordinario panorama de diversidad biológica que, todavía hoy, el mundo muestra ante nuestros ojos. A la luz del conocimiento actual, parece claro que todos los organismos que viven actualmente sobre la Tierra provienen de esas células precursoras y simbólicas que abrieron las rutas de la vida y recorrieron un largo camino hasta convertir nuestro planeta en un territorio de vida pluricelular y en algunos casos, inteligente (Figura 1). Tampoco parece muy arriesgado aventurar que ya desde el principio de su existencia como especie, el *Homo sapiens sapiens* contempló con sorpresa y respeto el mundo

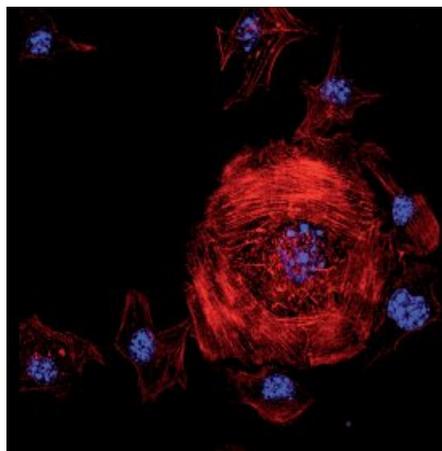


Figura 1. Del mundo unicelular a los organismos pluricelulares. Tras la formación de las primeras células hace más de tres mil millones de años, la vida en nuestro planeta transcurrió en un ámbito exclusivamente unicelular. Milenio tras milenio, la vida unicelular, clónica e inmortal dominó la Tierra hasta que hace unos 800 millones de años, una de estas células primigenias compartió con éxito su vida con otras semejantes, e inició la lenta e imparable transición hacia la pluricelularidad, un logro evolutivo al que debemos nuestra propia vida.



C. López-Otín

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina
Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo,
33006-Oviedo
C-e: clo@uniovi.es

Recibido: 14/10/2010. Aceptado: 14/12/2010.

que lo rodeaba, y comenzó a percibir ciertos acontecimientos cíclicos que encendieron el ambicioso deseo de entender su entorno y su propia vida.

De este incipiente diálogo entre el hombre y la Naturaleza, surgieron notables avances en la observación de los cuerpos celestes, en el conocimiento de los seres vivos y en el tratamiento de las enfermedades, avances que se multiplicaron cuando hacia el año 600 A.C., un grupo de pensadores griegos fueron capaces de meditar profunda y brillantemente sobre el origen del Universo, la estructura de la materia que lo compone y las características fundamentales de los organismos

que en él habitan. Sin embargo, también fue entonces cuando Aristóteles, el más popular de aquellos filósofos, elaboró una teoría basada en la idea de que todos los seres vivos estaban dotados de una fuerza vital misteriosa y sobrenatural, concepto que se instaló en el pensamiento del hombre durante más de dos mil años. Así, se abrió un enorme paréntesis en el progreso científico hasta que, durante los últimos años del siglo XV, la humanidad volvió a recuperar la curiosidad y sembró las semillas del futuro.

Comenzaron entonces a emerger a la luz de la Historia muchos nombres evocadores como Copérnico que movió la Tierra y detuvo el Sol, Galileo que abrió las puertas del Universo con su telescopio y van Leeuwenhoek que con su microscopio se aventuró por primera vez en el mundo de lo minúsculo. Y junto a ellos, Kepler, Newton, Linneo, Vesalio, Servet, Harvey, Lavoisier, Dalton, Wöhler y finalmente Darwin, el más grande entre los grandes, que intuyó la indisoluble relación que une a todas y cada una de las formas de vida de nuestro planeta. Todos ellos lucharon contra los dogmas imperantes en su tiempo, aplicaron métodos científicos en sus estudios, propusieron nuevas leyes físicas y químicas para explicar el mundo y la vida, y contribuyeron a transformar de manera radical e irreversible la visión que el hombre tenía de sí mismo y del Universo.

Desde entonces, el avance de las Ciencias en todas sus dimensiones ha sido vertiginoso hasta desembocar en una nueva generación de científicos, también con nombres evocadores, desde Albert Einstein a Francis Crick o al propio Santiago Ramón y Cajal, que desarrollaron nuevos conceptos que tal vez contribuyan a cambiar definitivamente la manera de interpretar nuestro lugar en el mundo y nuestra propia forma de vivir y morir, dirigiendo la sociedad humana hacia destinos tan fascinantes para unos como perturbadores para otros. En la construcción de este futuro que ya se aproxima, pocas disciplinas van a tener tanto protagonismo como la Biología Molecular, una ciencia muy joven que con espíritu integrador ha explorado las regiones difusas donde convergen las Ciencias, intentando aprovechar el enorme desarrollo alcanzado por otras disciplinas entre las que se incluye la propia Química.



Figura 2. La vida y sus moléculas. El descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN impulsó el desarrollo de la Biología Molecular, una joven disciplina científica que ha demostrado que las claves esenciales de la vida pueden explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de unas complejas y elegantes macromoléculas de incuestionable interés biológico.

No en vano, cuando en 1828 Wöhler sintetizó urea en su laboratorio calentando cianato amónico, no sólo asestó un golpe definitivo al vitalismo sino que abrió una corriente de pensamiento que acabó por cristalizar 125 años más tarde. Así, apenas concluida la Segunda Guerra Mundial, un grupo de científicos diversos en formación e intereses pero homogéneos en talento, intuyeron que las claves esenciales de la vida podían llegar a explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de unas complejas y elegantes macromoléculas de incuestionable interés biológico (Figura 2).

El revelador descubrimiento en 1953 por James Watson y Francis Crick de la estructura en doble hélice del ADN,¹ la definición por parte de Arthur Kornberg de los mecanismos de replicación del ADN, y el desciframiento del código genético por Severo Ochoa y sus colegas, constituyeron los hitos fundamentales sobre los que se cimentó el progreso de la Biología Molecular. Pocos años después, y como herencia científica directa de estos nuevos conceptos moleculares, se desarrollaron tecnologías mediante las cuales el ADN se pudo aislar, fragmentar y multiplicar de forma ilimitada. Además, se establecieron procedimientos para combinar los ADNs de distintos organismos, y con ellos producir proteínas con las características deseadas. Muchas de estas proteínas recombinantes ya se utilizan en la actualidad para tratar enfermedades como la artritis, la diabetes o diversos tipos de cáncer. Asimismo, la Biología Molecular, a través del Proyecto Genoma Humano, también nos ha aproximado al deseo de desvelar nuestros secretos moleculares más complejos.² Así, hoy conocemos el orden preciso de los 3.000 millones de nucleótidos que configuran nuestro material genético, y la forma en la que estas unidades químicas se organizan para construir los aproximadamente 25.000 genes que determinan nuestras características como especie y que nos hacen únicos y distintos a todos los demás seres vivos del planeta. De la misma manera, y apoyados en las nuevas técnicas de investigación biológica, hemos dirigido la atención hacia los genomas de otros organismos para compararlos con el nuestro y así, extraer importantes lecciones acerca de las funciones que se han ido adquiriendo, modificando o incluso perdiendo, a medida que nuestra especie fue evolucionando.³ Por último, a través de la comparación de distintos genomas humanos hemos comenzado a definir las bases moleculares de la diversidad humana, las cuales están escritas en forma de polimorfismos como los denominados SNPs (single-nucleotide polymorphism o polimorfismos de un único nucleótido) o CNVs (copy number variation o variación en el número de copias). Estas variantes estructurales del ADN contribuyen de manera decisiva a configurar nuestras aptitudes y definir nuestras capacidades para unas u otras actividades, desde el Arte a la Ciencia, y también determinan nuestra susceptibilidad individual a numerosas enfermedades.⁴

Sin embargo, no debemos olvidar que una buena medida de la vitalidad de una disciplina científica es el número de preguntas a las que todavía no puede ofrecer respuestas. En este sentido, la Biología Molecular ha demostrado ya su madurez al señalarnos con notable claridad algunas de las fronteras actuales de nuestro conocimiento. Así, y dado que un organismo es mucho más que una gigantesca secuencia

de nucleótidos o una amplia colección de genes, resulta imprescindible conocer la manera en la que la información genética se regula en el espacio y en el tiempo para realizar con absoluta precisión y eficacia los miles de reacciones y transformaciones que permiten cada instante de vida en cada organismo, de la bacteria al hombre.⁵ Este será el marco principal de actuación de la innovadora Biología de Sistemas que ha comenzado ya la difícil tarea de poner orden en toda esta abrumadora complejidad de reacciones químicas, aspirando a interpretar con mayor claridad, o incluso a recrear, la vida en cualquiera de sus manifestaciones.^{6,7} Asimismo, y tras esta era genómica inaugurada hace unas pocas décadas con el descubrimiento de la elegante estructura helicoidal del ADN, ya estamos asistiendo al desarrollo de una era epigenómica y proteómica presidida por proyectos dirigidos al estudio de los complejos mecanismos de regulación de la expresión génica y al análisis de las estructuras tridimensionales, funciones e interacciones de las proteínas que ejecutan las instrucciones vitales especificadas en nuestros genes (Figura 3). En todas estas nuevas aproximaciones, diversas metodologías surgidas en el ámbito de la Química están desempeñando un papel preponderante, y sin duda encontrarán su máxima repercusión en el campo de la Medicina Molecular, esa Medicina individualizada, predictiva y regenerativa que ya se anuncia.⁸

La Medicina Molecular, una disciplina a cuya construcción la Química también está llamada a contribuir,⁹ pretende en primer lugar anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en un individuo a través del estudio de marcadores moleculares inscritos en el genoma, el epigenoma, el varioma, el proteoma, el metaboloma, el degradoma o en cualquiera de los numerosos “omas” que configuran el lenguaje “ómico” de la Biología Molecular actual (Figura 4). Una vez que los estudios de asociación entre variantes génicas y enfermedades comunes se validen en poblaciones amplias y diversas, se crearán herramientas diagnósticas que ayudarán a afrontar estas patologías bajo un nuevo prisma.¹⁰ Es de esperar que las aproximaciones genómicas basadas en estudios de asociación dejen paso a la secuenciación de

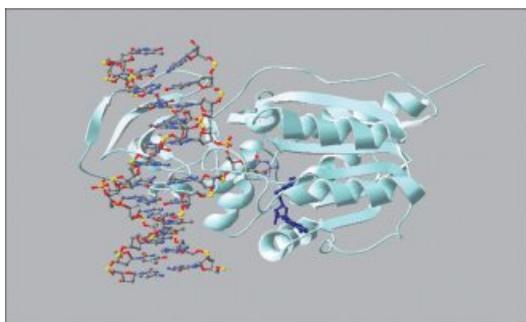


Figura 3. Interacciones macromoleculares. Tras la culminación de la primera fase de la era genómica con el desciframiento de la secuencia de los 3.000 millones de nucleótidos que configuran nuestro ADN, estamos asistiendo al desarrollo de una era epigenómica y proteómica presidida por proyectos dirigidos al estudio de los mecanismos de regulación de la expresión génica y al análisis de las estructuras tridimensionales, funciones e interacciones de las proteínas que ejecutan las instrucciones vitales especificadas en nuestros genes. La figura muestra un ejemplo de interacción entre proteínas y ácidos nucleicos.

los genomas individuales de cada paciente, como estrategia definitiva para conocer las causas últimas que subyacen al desarrollo de las enfermedades humanas. En este sentido, el extraordinario progreso tecnológico alcanzado en áreas como las de la secuenciación paralela y masiva de nucleótidos, y la brillante evolución de disciplinas como la bioinformática, han permitido que se puedan iniciar proyectos que hace muy poco tiempo parecían inimaginables o imposibles de abordar.¹¹ Así, a través de iniciativas como el proyecto de los genomas del cáncer, se pretende determinar la secuencia completa de nucleótidos de al menos 500 genomas tumorales de pacientes con cada uno de los tipos de cáncer más frecuentes, incluyendo enfermos con leucemia linfática crónica que es el proyecto que se va a realizar en España.¹² En este proyecto participan científicos de numerosas Instituciones públicas españolas, coordinados desde el Hospital Clínico de Barcelona por el Dr. E. Campo y desde nuestro propio grupo de investigación, ubicado en la Universidad de Oviedo. Los resultados de este proyecto a largo plazo, sumados a los de otros 10 proyectos equivalentes sobre diferentes tumores, que ya se están desarrollando en otros países, permitirán disponer por primera vez de una información fundamental acerca del paisaje genético del cáncer.¹²

Culminada esta primera fase de la era genómica, que aspira en último término a determinar el genoma de cada uno de nosotros, la Medicina comenzará a afrontar la necesidad de ofrecer terapias individualizadas adaptadas a las necesidades particulares tanto de los pre-pacientes que todavía no habrán desarrollado los síntomas de sus enfermedades, como las de aquellos que hayan alcanzado la categoría definitiva de paciente de una u otra patología. Por ello, en una transición paralela, la Farmacología deberá renovarse y estar preparada para ofrecer tratamientos que idealmente deberían alcanzar una diversidad comparable a la propia diversidad humana. Necesitaremos nuevos medicamentos

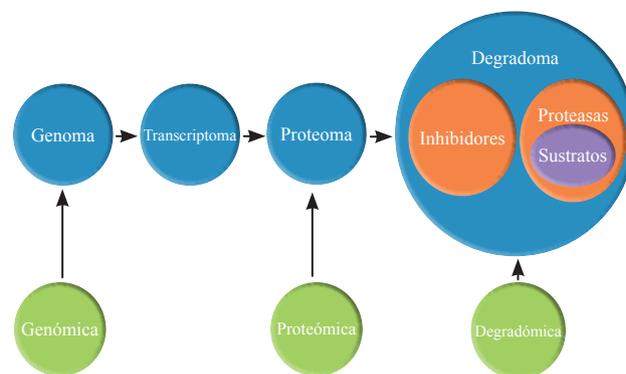


Figura 4. Aproximaciones moleculares globales al estudio de los procesos biológicos. La Medicina Molecular, una disciplina a cuyo desarrollo está contribuyendo de manera importante la Química, pretende anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en un individuo a través del estudio de marcadores moleculares inscritos en cualquiera de los numerosos “omas” que configuran el lenguaje “ómico” de la Biología Molecular actual. La figura muestra el flujo de información en torno al degradoma, definido como el conjunto de genes codificantes de proteasas, y que constituye un objetivo preferente de atención experimental en nuestro laboratorio.

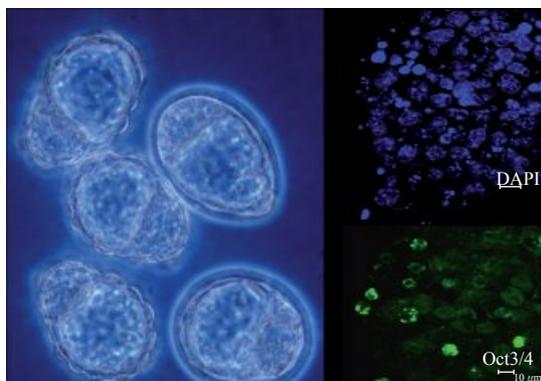


Figura 5. Las fronteras de la Biología Molecular. El progreso tecnológico alcanzado en esta disciplina ha permitido abordar proyectos que hace muy poco tiempo parecían inimaginables, incluyendo el desarrollo de procedimientos para la generación de modelos animales modificados genéticamente o el desarrollo de estrategias de reprogramación celular. La figura muestra en el panel izquierdo células embrionarias de ratón en las que se han modificado genes de interés para la posterior creación de animales mutantes y en el panel derecho, células iPS (*induced Pluripotent Stem cells*) reprogramadas en nuestro laboratorio desde fibroblastos adultos hasta un estado pluripotencial cuasi-embionario, mediante el empleo de factores de transcripción.

para un número creciente de enfermos y cuasi-enfermos y probablemente, las estanterías de las farmacias se repoblarán con una gran variedad de nuevos elixires biomédicos (Figura 5). Entre ellos encontraremos células reprogramadas siguiendo la estela marcada por Shinya Yamanaka,¹³ virus modificados genéticamente y dotados de nuevas capacidades, ARNs interferentes, oligonucleótidos anti-sentido, anticuerpos humanizados y todo tipo de proteínas recombinantes surgidas de la imaginación de los científicos y no de millones de años de evolución biológica. En todos estos terrenos, la Química puede y debe involucrarse ofreciendo soluciones estructurales, sintéticas y analíticas para las nuevas y variadas demandas biomédicas que surgirán del progreso de la Biología Molecular (Figura 6).

Finalmente, es indudable que la complejidad de la vida hará que nuevos retos vayan apareciendo, y ante ellos sólo se podrá oponer investigación y compromiso científico. No olvidemos tampoco que pese al extraordinario conocimiento acumulado en apenas cinco décadas, somos y seremos vulnerables, pues la enfermedad es consustancial a la naturaleza de los organismos pluricelulares y nos ha acompañado siempre desde el principio de nuestra historia como especie. En cualquier caso, como señaló el propio Severo Ochoa en su discurso de aceptación del Premio Nobel hace apenas 50 años, “*es posible que el hombre nunca halle la clave de la naturaleza del sentido de la vida, pero podemos dirigir la vista adelante con confianza y antelación, hacia una mucha mejor comprensión de un gran número de sus misterios*”. Por eso, hoy más que nunca, es tiempo de mirar hacia el futuro y animar a la Sociedad a participar en la investigación científica, ya que

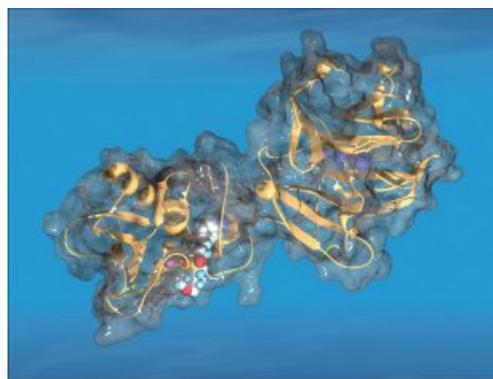


Figura 6. La Química y la Medicina personalizada. La Medicina debe afrontar la necesidad de ofrecer terapias personalizadas adaptadas a las necesidades particulares de los pacientes. En este campo, la Química puede aportar nuevas soluciones estructurales, sintéticas y analíticas para las diversas demandas biomédicas que surgirán del progreso de la Biología Molecular. La Figura muestra un inhibidor sintético de la colagenasa-3 humana, diseñado a partir de la estructura tridimensional de esta proteína identificada por primera vez en nuestro laboratorio y que en la actualidad representa una importante diana terapéutica en distintas enfermedades.

todavía continua siendo el mejor procedimiento concebido por el hombre para guiarnos en nuestro largo viaje por las fronteras de la curiosidad.

Bibliografía

1. J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
2. E. S. Lander, L. M. Linton, B. Birren, C. Nusbaum, M. C. Zody, J. Baldwin, K. Devon, K. Dewar, M. Doyle, W. FitzHugh, R. Funke, D. Gage, K. Harris, A. Heaford, J. Howland, *et al.* International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* **2001**, *409*, 860–921.
3. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. *Nature* **2005**, *437*, 69–87.
4. P. Stankiewicz, J. R. Lupski, *Annu. Rev. Med.* **2010**, *61*, 437–455.
5. C. López-Otín, T. Hunter, *Nature Rev. Cancer* **2010**, *10*, 278–292.
6. E. T. Liu, *Cell* **2005**, *121*, 505–506.
7. D. G. Gibson, J. I. Glass, C. Lartigue, V. N. Noskov, R. Y. Chuang, M. A. Algire, G. A. Benders, M. G. Montague, L. Ma, M. M. Moodie, C. Merryman, S. Vashee, R. Krishnakumar, N. Assad-Garcia, C. Andrews-Pfannkoch, E. A. Denisova, L. Young, Z. Q. Qi, T. H. Segall-Shapiro, C. H. Calvey, P. P. Parmar, C. A. Hutchison 3rd, H. O. Smith, J. C. Venter, *Science* **2010**, *329*, 52–56.
8. M. A. Hamburg, F. S. Collins, *N. Engl. J. Med.* **2010**, 3634, 301–304.
9. Véase por ejemplo: *Nature* **2011**, *469*, 23–25.
10. C. T. Caskey, *Annu. Rev. Med.* **2010**, *61*, 1–15.
11. M. L. Metzker, *Nature Rev. Genet.* **2010**, *11*, 31–46.
12. The International Cancer Genome Consortium. *Nature* **2010**, *464*, 993–998.
13. S. Yamanaka, H. M. Blau, *Nature* **2010**, *465*, 704–712.