



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Lectio pronunciada por el
prof. Dr. Gunnan von Heijne
en el acto de su investidura
como Doctor 'Honoris Causa'
por la Universitat de València.

València, 29 de marzo de 2019

Me siento muy honrado de encontrarme hoy aquí y de poder impartir esta lección magistral como último doctor honoris causa de la Universitat de València. Inspira humildad pensar que la Universitat de València ya va por el mundo desde 1499 mientras que mi propia universidad – la de Estocolmo - se fundó en 1877 y no se convirtió plenamente en universidad hasta 1960.

Con esta escasa historia, las tradiciones académicas de la Universidad de Estocolmo se empequeñecen en comparación con las de aquí de València, de forma que he debido consultar la Wikipedia para prepararme para la ocasión. Y la Wikipedia me ha comunicado unos cuantos hechos útiles – o, si más no, entretenidos – sobre el título de honoris causa:

- El primer título de honoris causa del que tenemos constancia lo otorgó la Universidad de Oxford al final de la década de 1470 a Lionel Woodville, que más tarde sería obispo de Salisbury.

- El reverendo Theodor Hersburgh ostenta el récord de más honoris causa, dado que a lo largo de su vida le concedieron 150.

- La concesión de honoris causa a figuras políticas puede suscitar protestas de facultades o estudiantes. En 1985, como manifiesto rechazo, la Universidad de Oxford votó denegar el honoris causa a Margaret Thatcher en protesta por sus recortes en financiación a la educación superior.

- Entre los dos extremos se honró celebridades y evaluó formalmente un dossier de investigación, algunas universidades utilizan los honoris causa para reconocer consecuciones de rigor intelectual.

De la larga lista de los doctores honoris causa precedentes, se ve que la Universitat de València se adscribe al último principio y encuentro que, como doctor honoris causa acabado de nombrar, estoy entre una admirable compañía: de hecho, ¡es una experiencia muy especial encontrarme aquí! Para ser franco, un aspecto que hace de ésta una experiencia más que especial es que es la primera – y muy probablemente, la última – vez que presente un discurso por escrito, leído a partir de un guion y sin diapositivas y ni tan solo una pizarra electrónica como soporte. Todo un reto, pero bien interesante...

Volviendo ahora a la ciencia, mi campo académico se encuentra en los confines entre la bioquímica, la biofísica y la bioinformática. Hice los primeros pasos inseguros en ciencia como estudiante de doctorado a mediados de la década de los setenta, y enseguida me topé con un problema que me ha acompañado siempre desde entonces: de qué forma las proteínas atraviesan las membranas celulares y como a veces se integran en ellas.

En retrospectiva, me tengo por afortunado por haber hecho mi tesis en un departamento de física teórica: debería dejar libres a los doctorandos para que encuentren sus propios problemas científicos a estudiar, y no decirles lo que han de hacer. Naturalmente, en el medio de la universidad de hoy sería una locura - ¿cómo puedes esperar que los estudiantes acaben la tesis doctoral en tres o cuatro años si no les das un proyecto el primer día? - pero yo era demasiado ingenuo para entender eso, y fui a trompicones hasta que fue el buen problema el que se me presentó a mi. Lo que, afortunadamente, hizo el problema sin dejar pasar demasiados años. Y, si he de ser franco, ¡no hay nada para fortalecer la confianza en uno mismo como encontrar el propio problema en que trabajar!

De qué forma atraviesan las proteínas las membranas puede sonar como el típico problema de investigación académica con poca relevancia en el mundo real. Y hasta cierto punto, así es: todas las células de nuestro cuerpo pueden exportar proteínas al torrente sanguíneo y sólo querríamos saber cómo resulta posible que eso suceda, cómo funcionan los mecanismos moleculares que subyacen a la exportación de la proteína. Digamos que tenemos esta curiosidad. Pero el problema tiene relevancia médica y farmacéutica, ya que la imposibilidad de exportar ciertas proteínas puede causar enfermedades.

En este campo científico concreto el gigante era Günter Blobel, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, que murió en 2018. Ya en 1971, junto con David Sabatini, Blobel propuso la llamada hipótesis de la señal, y en 1975 demostró de forma bioquímica que las proteínas destinadas a la exportación desde la célula se sintetizan con una extensión - una señal péptida - que sirve como una etiqueta de orientación para conducir las por la ruta de exportación. Empezó como doctorando en 1975, de forma que tuve la buena suerte de ponerme a trabajar en lo que entonces era un territorio virgen. De hecho, durante mi primer viaje a los Estados Unidos en 1979, tuve la fortuna de ser invitado a un encuentro en Cold Spring Harbor, fuera de Nueva York, que organizaban Blobel y Sabatini, encuentro que reunía a todos los pioneros en aquel campo - ¡una magnífica experiencia para un joven doctorando! -.

Y ahora dejadme dar un salto adelante a 2019 y preguntarme qué hemos aprendido los científicos de todo el mundo que nos hemos interesado por la exportación de proteínas sobre este proceso en los cuarenta y cinco años que han pasado desde que Blobel dio los primeros pasos. Y qué nos dice eso sobre los avances de la ciencia.

Bien, en un cierto plano se puede decir: lo que hemos aprendido es que la hipótesis especulativa de la señal de Blobel es esencialmente correcta. Fin de la historia. Pero en otro plano se puede decir que hay una cantidad de pensamiento profundo de un conjunto de personas inteligentes que se aprovechan de los instrumentos técnicos más sofisticados que nunca antes ha habido que han revelado unos principios mecanicistas bellamente simples y una maquinaria celular increíblemente avanzada

para la exportación de proteínas. En este mecanismo de exportación son cruciales dos jugadores: el ribosoma – la máquina que fabrica todas las proteínas de la célula y, presumiblemente, la más compleja de las máquinas moleculares en que se sustenta la vida – y el denominado translocón – un canal proteico a través del que las proteínas acabadas de sintetizar se pueden dirigir del interior de la célula hacia afuera. Dicho brevemente: sabemos que la señal péptida en una proteína que será exportada guía el ribosoma al translocón, de forma que la proteína se puede dirigir por el canal del translocón mientras es sintetizada por el ribosoma.

Hoy también sabemos de qué forma los mismos componentes - el ribosoma y el translocón - cooperan para fabricar las proteínas de membrana, es decir, las proteínas que se integran en la misma membrana de la célula en lugar de ser exportadas a través de ésta. Las proteínas de membrana son particularmente importantes en bioquímica porque ayudan a transportar nutrientes, metabolitos e iones para las membranas celulares, y además median una plétora de procesos de señalización que coordinan las acciones de los diferentes órganos del cuerpo. Como actúan como porteros entre la célula y sus entornos, las proteínas de membrana constituyen los blancos privilegiados de los medicamentos y, así, más del 50% de los medicamentos del mercado tienen como blanco las proteínas de membrana.

En nuestra investigación hemos intentado – y todavía estamos intentado – resolver los mecanismos básicos de qué hace la célula para insertar proteínas de membrana en sus diversas membranas. El problema principal que ha de enfrentar la célula en este caso es que las proteínas de membrana – que la naturaleza ha diseñado para encajar de lleno en medio de la membrana – no están a gusto fuera de la membrana sino que se plegarán mal y se agregarán y se exponen en el citoplasma acuoso. La solución resulta tan elegante como simple: dirigir los ribosomas que fabrican proteínas de membrana hacia el mismo canal del translocón utilizado para exportar proteínas y dotar al canal del translocón de una puerta lateral que se puede abrir hacia una membrana que la envuelve. De esta forma, la proteína de membrana se desvía del canal a través de la puerta lateral, hacia dentro de la membrana, mientras se sintetiza en el ribosoma. La proteína no se expone nunca al citoplasma y vive feliz en la membrana para siempre.

Todo ello, lo que hallamos es que de las proteínas y de las proteínas de membrana, pese a sus diferentes características químicas, se encargan las mismas maquinarias celulares y siguiendo los mismos principios mecánicos. Principios que ahora ya tenemos bastante bien calados, pese a que nos faltan por resolver muchos detalles.

Girando la vista hacia estos cuarenta y cinco años, lo que no era más que un simple esquema hecho con lápiz en 1971 se ha transformado en una detallada descripción de la mecánica de un proceso central de la bioquímica, con todas sus

estructuras tridimensionales a resolución atómica que la integran. El mismo ribosoma es un mastodonte que contiene unos 220.000 átomos, hidrógenos aparte, el translocón es mucho más pequeño pero ha resistido todos los intentos de determinar su estructura hasta 2004, y los otros componentes descubiertos durante los ochenta y los noventa añaden una complejidad adicional. La historia de este campo es una bella ilustración de cómo un avance hecho por uno o unos pocos investigadores anima a una comunidad científica más amplia y al final lleva a comprensiones más profundas de los caminos ocultos de la naturaleza. En resumen: la ciencia en acción y en plena forma.

Pero nuestra historia tiene también otras dimensiones, que son características de cómo se ha desarrollado la ciencia a lo largo de buena parte de las décadas pasadas_ la creciente presión para “ganar la carrera” y publicar en las mejores revistas, la creciente competencia por cargos académicos y becas, la creciente atención en “la excelencia” con grupos más grandes y mejores que se llevan la parte de león de los recursos – “a aquél que tiene, más le será dado” -. Todo son cuestiones que proceden del hecho de que la ciencia se ha hecho global, que las naciones ven la ciencia como una forma de competir para la influencia económica y política. O, en resumen, que la ciencia moderna cuesta mucho dinero.

Ahora bien, como científicos no hemos de perder de vista qué nos ha hecho elegir esta profesión antes que nada; nuestra curiosidad, nuestra disposición a hacernos preguntas y a encontrar respuestas, la satisfacción de enseñar e interactuar con los estudiantes, el placer de una buena colaboración. Y luchar tanto como podemos en nuestra vida diaria para preservar los mejores aspectos de las tradiciones académicas: intercambio intelectual honesto, rigor científico, espíritu de colegas, un ambiente de trabajo del tipo que te hace sentir que el lunes es el mejor día de la semana. En la medida que los doctorados honoris causa ayudan a perpetuar estos valores – como creo que es el caso – hagámoslo tan bien como podamos para mantener esta gran tradición. Tal y como hace la Universitat de València y también, de una forma reconocidamente menos grandiosa, la Universidad de Estocolmo. ¡Muchas gracias!



VNIVERSITAT D VALÈNCIA