



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Lectio pronunciada pel
prof. Dr. Gunnan von Heijne en
l'acte del seu nomenament
com a Doctor 'Honoris Causa'
per la Universitat de València.

València, 29 de març de 2019

Em sent molt honorat de trobar-me ací avui i de poder impartir aquesta lliçó magistral com a darrer doctor honoris causa de la Universitat de València. Inspira humilitat pensar que la Universitat de València ja va pel món des del 1499 mentre que la meua pròpia universitat –la d’Estocolm– es va fundar el 1877 i no va esdevenir plenament universitat fins al 1960.

Amb aquesta escassa història, les tradicions acadèmiques de la Universitat d’Estocolm s’empeteixen en comparació amb les d’ací de València, de manera que he hagut de consultar la Vikipèdia per preparar-me per a l’ocasió. I la Vikipèdia m’ha comunicat uns quants fets útils –o, si més no, entretinguts– sobre el títol d’honoris causa:

– El primer títol d’honoris causa de què tenim constància el va atorgar la Universitat d’Oxford al final de la dècada de 1470 a Lionel Woodville, que més tard seria bisbe de Salisbury.

– El reverend Theodor Hersburgh ostenta el rècord de més honoris causa, per tal com al llarg de la vida li’n van concedir 150.

– La concessió d’honoris causa a figures polítiques pot suscitar protestes de facultats o estudiants. El 1985, com a rebuig manifest, la Universitat d’Oxford va votar denegar l’honoris causa a Margaret Thatcher en protesta per les seues retallades en finançament a l’ensenyament superior.

– Entre els dos extrems d’honorar celebritats i avaluar formalment un dossier de recerca, algunes universitats utilitzen els honoris causa per a reconèixer consecucions de rigor intel·lectual.

De la llarga llista dels doctors honoris causa precedents, es veu que la Universitat de València s’adscriu al darrer principi i trobe que, com a doctor honoris causa acabat de nomenar, estic entre una admirable companyia: de fet, és una experiència molt especial trobar-me ací! Per ser franc, un aspecte que fa d’aquesta una experiència més que especial és que és la primera –i ben probablement, l’última– vegada que presente un discurs per escrit, llegit a partir d’un guió i sense diapositives i ni tan sols una pissarra electrònica com a suport. Tot un repte, però ben interessant...

Tornant ara a la ciència, el meu camp acadèmic es troba en els confins entre la bioquímica, la biofísica i la bioinformàtica. Vaig fer les primeres passes insegures en ciència com a estudiant de doctorat a mitjan dècada dels setanta, i de seguida em vaig topar amb un problema que m’ha acompanyat sempre des d’aleshores: de quina manera les proteïnes travessen les membranes cel·lulars i com a vegades s’hi integren.

En retrospectiva, em tinc per afortunat d'haver fet la meua tesi en un departament de física teòrica: caldria deixar lliures els doctorands perquè troben els seus propis problemes científics a estudiar, i no dir-los què han de fer. Naturalment, en el medi de la universitat d'avui això seria una bogeria –com pots esperar que els estudiants acaben la tesi doctoral en tres o quatre anys si no els dones un projecte el primer dia?–, però jo era massa ingenu per a entendre això, i vaig anar a empentes i rodolons fins que va ser el bon problema el que se'm va presentar a mi. Cosa que, afortunadament, el problema va fer sense deixar passar gaires anys. I, si he de ser franc, no hi ha res per a enfortir-te la confiança en tu mateix com trobar el propi problema en què cal treballar!

De quina manera travessen les proteïnes les membranes pot sonar com el típic problema de recerca acadèmica amb poca rellevància en el món real. I fins a un cert punt, així és: totes les cèl·lules del nostre cos poden exportar proteïnes al corrent sanguini i només voldríem saber com resulta possible això, com funcionen els mecanismes moleculars que hi ha darrere de l'exportació de la proteïna. Diguem que tenim aquesta curiositat. Però el problema també té rellevància mèdica i farmacèutica, ja que la impossibilitat d'exportar certes proteïnes pot causar malalties.

En aquest camp científic concret el gegant era Günter Blobel, de la Universitat Rockefeller a Nova York, que va morir el 2018. Ja el 1971, juntament amb David Sabatini, Blobel va proposar l'anomenada hipòtesi del senyal, i el 1975 va mostrar de manera bioquímica que les proteïnes destinades a l'exportació des de la cèl·lula es sintetitzen amb una extensió –un pèptid senyal– que serveix com a etiqueta d'orientació per a conduir-les per la ruta d'exportació. Vaig començar com a doctorand el 1975, de manera que vaig tenir la bona sort de posar-me a treballar en allò aleshores que era realment un territori verge. De fet, durant el meu primer viatge als Estats Units el 1979, vaig tenir la fortuna de ser invitat a una trobada a Cold Spring Harbor, fora de Nova York, que organitzaven Blobel i Sabatini, trobada que reunia tots els primers pioners en aquell camp –una magnífica experiència per a un doctorand jove!

I ara deixeu-me fer un gran salt endavant al 2019 i preguntar què hem après els científics d'arreu del món que ens hem interessat per l'exportació de proteïnes sobre aquest procés en els quaranta- cinc anys que han passat des que Blobel hi va fer els primers passos. I què ens diu això sobre les avanços de la ciència.

Bé, en un cert pla pots dir: allò que hem après és que la hipòtesi especulativa del senyal de Blobel és essencialment correcta. Fi de la història. Però en un altre pla, pots dir que un munt de pensament profund d'un munt de persones intel·ligents que trauen profit dels instruments tècnics més sofisticats que mai hi havia hagut han revelat uns principis mecanicistes bellament simples i una maquinària cel·lular increïblement avançada per a l'exportació de proteïnes. En aquest mecanisme d'exportació són crucials dos jugadors: el ribosoma –la màquina que fabrica totes les proteïnes de la cèl·lula i, presumiblement, la més complexa de les màquines moleculars en què se

sustenta la vida– i l’anomenat translocó –un canal proteic a través del qual les proteïnes acabades de sintetitzar es poden enfilem de l’interior de la cèl·lula cap enfora. Breument dit: sabem que el pèptid senyal en una proteïna que serà exportada guia el ribosoma al translocó, de manera que la proteïna es pot enfilem pel canal del translocó mentre és sintetitzada pel ribosoma.

Avui també sabem de quina manera els mateixos components –el ribosoma i el translocó– cooperen per fabricar les proteïnes de membrana, és a dir, les proteïnes que s’integren en la mateixa membrana de la cèl·lula en compte de ser exportades al seu través. Les proteïnes de membrana són particularment importants en bioquímica perquè ajuden a transportar nutrients, metabòlits i ions per les membranes cel·lulars, i a més medien una plèthora de processos de senyalització que coordinen les accions dels diferents òrgans del cos. Com que actuen com a porters entre la cèl·lula i els seus entorns, les proteïnes de membrana constitueixen els blancs privilegiats dels medicaments i, així, més del 50% dels medicaments del mercat tenen com a blanc les proteïnes de membrana.

En la nostra recerca hem intentat –i encara estem intentant– resoldre els mecanismes bàsics de com s’ho fa la cèl·lula per inserir proteïnes de membrana en les seues diverses membranes. El problema principal que ha d’afrontar la cèl·lula en aquest cas és que les proteïnes de membrana –que la natura ha dissenyat per a encaixar de ple en el medi de la membrana– no estaran a gust fora de la membrana sinó que es plegaran malament i s’agregaran si s’exposen al citoplasma aquós. La solució resulta tan elegant com simple: adreçar els ribosomes que fabriquen proteïnes de membrana cap al mateix canal del translocó utilitzat per a exportar proteïnes i dotar el canal del translocó d’una porta lateral que es pot obrir cap a la membrana que l’envolta. D’aquesta manera, la proteïna de membrana es desvia del canal a través de la porta lateral, cap a dins de la membrana, mentre se sintetitza en el ribosoma. La proteïna no s’exposa mai al citoplasma i viu feliç en la membrana per sempre més.

Tot plegat, el que trobem és que de les proteïnes i les proteïnes de membrana, malgrat les seues diferents característiques químiques, se n’encarreguen les mateixes maquinàries cel·lulars i seguint els mateixos principis mecànics. Principis que ara ja tenim prou ben calats, tot i que encara ens falten per resoldre molts detalls.

Girant els ulls cap a aquests quaranta-cinc anys, allò que no era més que un simple esquema fet amb llapis el 1971 s’ha transformat en una detallada descripció de la mecànica d’un procés central de la bioquímica, amb totes les seues estructures tridimensionals a resolució atòmica dels components que l’integren. El mateix ribosoma és un mastodont que conté uns 220.000 àtoms, hidrògens a banda, el translocó és molt més petit però ha resistit tots els intents de determinar-ne l’estructura fins al 2004, i els altres components descoberts durant els vuitanta i els noranta hi afegeixen una complexitat addicional. La història d’aquest camp és una bella il·lustració de com un

avanç fet per un o uns pocs investigadors anima una comunitat científica més àmplia i al final porta a comprensions més profundes dels camins ocults de la natura. Ras i curt: la ciència en acció i en plena forma.

Però la nostra història té també altres dimensions, que són característiques de com s'ha desenvolupat la ciència al llarg de bona part de les dècades passades: la creixent pressió per a “guanyar la cursa” i publicar en les millors revistes, la creixent competència per càrrecs acadèmics i beques, la creixent atenció en l’“excel·lència” amb grups més grans i millors que s'enduen la part de lleó dels recursos –“a aquell qui té, més li serà donat”. Tot són qüestions que provenen del fet que la ciència s'ha fet global, que les nacions veuen la ciència com una manera de competir per la influència econòmica i política. O, clar i ras, que la ciència moderna costa molts diners.

Ara bé, com a científics no hem de perdre de vista què ens va fer triar aquesta professió abans que res; la nostra curiositat, la nostra disposició a fer-nos preguntes i trobar respostes, la satisfacció d'ensenyar i d'interactuar amb estudiants, el plaer d'una bona col·laboració. I lluitar tant com podem en la nostra vida diària per preservar els millors aspectes de les tradicions acadèmiques: intercanvi intel·lectual honest, rigor científic, esperit de col·legues, un ambient de feina del tipus que et fa sentir que el dilluns és el millor dia de la setmana. En la mesura que els doctorats honoris causa ajuden a perpetuar aquests valors –com crec que és el cas– fem-ho tan bé com puguem per mantenir aquesta gran tradició. Tal com fa la Universitat de València i també, d'una manera reconegudament menys grandiosa, la Universitat d'Estocolm. Moltes gràcies!



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA