

LOS SIETE MAGNÍFICOS

Miguel Ángel Medina Torres

Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga

A principios del siglo XXI, la Biología se sitúa en la frontera del conocimiento científico. Este continuado y exitoso progreso de la Biología está promocionado por avances tecnológicos concretos. De hecho, resulta fácil presentar argumentos de peso en favor de que el factor individual más importante para el avance de la ciencia (y de la Biología, en particular) es el desarrollo tecnológico. De ello se muestran plenamente convencidos Richard Gallagher y Jeffrey Perkel, los editores de una de las revistas de actualidad científica de mayor difusión, *The Scientist*, que ha dedicado el número aparecido el 29 de agosto de 2005 (*The Scientist*, volumen 19, n.º 16) de forma casi monográfica a la descripción y análisis de siete procesos tecnológicos que actualmente están transformando las ciencias biológicas. Es fácil y razonable argumentar que «no están todos las que son» pero, sin duda, «son todos las que están». En su Editorial de presentación, Gallagher y Perkel admiten que podrían añadirse otras tecnologías a la lista de aquellas que están transformando la Biología del siglo XXI, pero no dudan en denominar a las siete seleccionadas por su revista con el apelativo de «los siete magníficos». En lo que sigue, se hace un breve repaso sobre cada uno de estos «siete magníficos».

La secuenciación automática del DNA. En 1975 Frederick Sanger estableció el método de «terminación de la cadena» para la secuenciación de fragmentos de DNA, invención por la que años después se haría merecedor de su segundo premio Nobel. Once años después se publicó un procedimiento para la secuenciación automática basado en el método de Sanger (Smith y cols. 1986, *Nature* 321: 674-9). La implantación del secuenciador automático permitió el comienzo del Proyecto Genoma Humano en 1990 y el desarrollo y conclusión de múltiples proyectos genoma, con infinidad de potenciales aplicaciones futuras, incluida una «medicina a la carta» basada en datos de secuencias de cada individuo.

BLAST. Una vez clonado y secuenciado un nuevo gen, en ausencia de pistas acerca de su función, puede resultar difícil saber cómo iniciar su estudio. Un enfoque ampliamente utilizado consiste en buscar otras secuencias similares e inferir su función a partir de su homología con las secuencias génicas de función conocida. Hoy en día, esto se puede hacer *online* desde cualquier ordenador personal conectado a la red pidiendo a un servidor localizado en el NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, Bethesda, Maryland, EEUU) que compare la secuencia particular en la que estamos interesados con todas las depositadas en el GenBank, una gigantesca base de datos de DNA que a finales de 2004 albergaba más de 40 millones de secuencias, totalizando 44 500

millones de nucleótidos. Esta operación de comparación es trivial y se completa en cuestión de segundos gracias a la potencia de los procesadores usados por NCBI para tal fin y gracias al empleo de un programa informático «viejo» pero muy exitoso: BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) (Altschul y cols 1990, *J Mol Biol* 215: 403-10). Actualmente existen más de una docena de variantes de BLAST y otros programas con aplicaciones específicas en el manejo y extracción de información potencialmente útil de las secuencias génicas.

Las micromatrices de DNA. La idea básica es disponer de múltiples secuencias de DNA sobre un soporte de pequeña superficie para poder realizar análisis de expresión génica. Básicamente, se han desarrollado dos procedimientos alternativos: la fabricación de matrices por un método fotolitográfico y la generación de los mismos mediante el depósito de minúsculas gotas (con volúmenes en el rango de los picolitros) de suspensiones de DNA (Fodor y cols 1991, *Science* 251: 767-73; Schena y cols 1995, *Science* 270: 467-70). En la actualidad, se encuentran disponibles las micromatrices de gran densidad que en superficies menores a los 100 centímetros cuadrados tienen dispuestos decenas de miles de fragmentos de DNA representativos del genoma completo de un organismo. Inspiradas en el mismo principio, también se han desarrollado matrices de proteínas y tejidos. Las micromatrices de DNA han causado un notable impacto en el desarrollo de los estudios de biología molecular centrados en el análisis de la expresión génica y genotipado, induciendo un desplazamiento desde la investigación guiada por hipótesis a una investigación conducida por los resultados obtenidos *a priori*. En el futuro, la tecnología de las micromatrices facilitará la aplicación de una medicina molecular personalizada.

El ensayo Y2H. El ensayo Y2H (*yeast two-hybrid*), o de doble híbrido en levadura, es un sistema genético implantado a finales de los ochenta (Fields y Song 1989, *Nature* 340: 245-6) que permite la detección *in vivo* de interacciones proteína-proteína, sin la necesidad de disponer de anticuerpos o proteínas purificadas. Este procedimiento experimental ha permitido iniciar los estudios de las redes de interacción entre proteínas funcionales (*interactomas*), que luego pueden ser analizadas topológicamente facilitando la integración con otros datos biológicos y la generación de modelos. Entre las aplicaciones prácticas de estos estudios de los interactomas, hay fundadas esperanzas en que puedan revelar nuevas dianas terapéuticas.

MALDI. Desarrollada a partir de mediados de los ochenta (Karas y cols 1985, *Anal Chem* 57: 2935-9),

es una técnica de ionización que posibilita el análisis por espectrometría de masas de biomoléculas de gran tamaño, abriendo así las puertas del mundo biológico a este potente y resolutivo sistema de análisis. La técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight*) ha permitido en los últimos años el desarrollo de la *proteómica* a gran escala. Se está asentando como un procedimiento estándar para la identificación de proteínas, con aplicaciones concretas en la identificación de biomarcadores y el posible uso diagnóstico. También ha facilitado el impulso de la *metabolómica* y la *metabonomía* (metabolómica restringida a los líquidos biológicos: plasma, líquido cefalorraquídeo, etc.).

Productos «microfluidicos». Basados en procedimientos de miniaturización desarrollados a partir de los años setenta (Terry y cols 1979, IEEE Trans Electron Devices 26: 1880-6), en los últimos años se han construido auténticos laboratorios de investigación sobre microcircuitos (los denominados *lab-on-a-chip*) que están incorporando las ventajas de la miniaturización (mayor rapidez, menor tamaño de muestras, posibilidad de

múltiples ensayos paralelos, mínimo gasto de reactivos) a la investigación biológica (McClain y cols. 2003, Anal Chem 75: 646-55), con un enorme potencial para transformar la biomedicina, posibilitando la implantación de nuevos procedimientos de detección médicos y disminuyendo sensiblemente los costes del desarrollo de fármacos.

La trampa óptica. Consiste en un método desarrollado en 1986 (Ashkin y cols 1986, Opt Lett 11: 288-90) que emplea la luz láser para generar una trampa óptica (*optical tweezer*) que posibilita manipular proteína individuales *in vitro* y, por tanto, estudiar el comportamiento individual de estas moléculas. Se trata de un excelente complemento a otros procedimientos de detección y análisis de moléculas individuales [previamente tratados en *Encuentros en la Biología* 78: 3-4, 2002; 81: 3-4, 2002].

A principios del siglo XXI, los «siete magníficos» cabalgan de nuevo abriendo nuevas sendas por las que se interna una cambiante Biología en continua evolución. A la vuelta de la esquina de cualquiera de esas nuevas sendas, nos aguardan nuevas sorpresas en el futuro inmediato.

LA IMPORTANCIA DEL MÉTODO CIENTÍFICO

Adrián Ruiz-Villalba

Investigador contratado, Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología, Universidad de Málaga

Por «método» se entiende «orden», «proceso con el que se busca un fin». Por tanto, es clave a la hora de abordar un tema de investigación científica.

Pero para ser conscientes de lo realmente importante que es la elección de un buen método científico, al igual que su precisión, su definición y, en función de eso, la interpretación que nosotros daremos del resultado, sólo hemos de analizar la evolución del método científico desde un punto de vista histórico. De forma paralela, han ido evolucionando el desarrollo tecnológico, el grado de profundidad del conocimiento y la evolución del método científico. Esto se pone de manifiesto especialmente en la neurociencia.

Podemos empezar por la época pre-aristotélica de la ciencia. Sobre el siglo V a. C., Empédocles y Demócrito, con sus teorías de las partículas vitales, diferenciaban ya el cerebro del resto del cuerpo; las partículas cerebrales eran esféricas, rápidas, claras y muy numerosas, propias del raciocinio; otras, menos abundantes, dirigían las emociones en el corazón; y unas más gruesas eran responsables de la lujuria. Posteriormente, Platón habla de la parte racional y responsable del comportamiento de la *psique*, la cabeza, y sitúa a la médula espinal como la unión geométrica entre cuerpo y alma.

Estas teorías son las predominantes antes de la llegada de Aristóteles, grande entre los más grandes. Este autor, con influencia de Anaxímenes (s. VI a. C.), adapta

el concepto de *psique* al de *vital pneuma* (o principio vital), responsable de la vida como tal, y se le comienza a dar especial interés a la forma de los órganos, como responsable de la función que desempeña.

Los estudios realizados por Aristóteles no se renuevan hasta la llegada de Descartes, quedando restos de sus conceptos y términos hoy día.

Cabe destacar de la época post-aristotélica de los siglos II y III d. C. a Galeno y sus estudiantes. A este autor, influido por Erisítrato (304-255 a. C.), podemos atribuirle la recuperación de un término que llegará a nuestros días desde la época pre-aristotélica. Según este autor, la *vital pneuma* se transforma en *psychic pneuma* en el cerebro, permitiéndole ejecutar su función como centro de percepciones, transfiriendo ese flujo mediante nervios. Galeno, uno de los grandes históricos en este campo, habla de forma precisa y brillante de un «flujo de potencia», característico de la *psychic pneuma*, que será responsable de estimular a los nervios para realizar su función, generando sensaciones o acciones motoras, según fuese su causa final. Este autor del siglo II merece ser recordado por ser el primero que habla de «nervios sensibles» y «acciones motoras», además de mencionar transportes de «algo» desde el sistema nervioso hasta la periferia.

Entramos en los siglos XVI-XVII, donde destacamos a Descartes, con su teoría corpuscular. Según esta