

Futuro

Los Nobel de Ciencias

sociedad

VIENE DE LA **PÁGINA ANTERIOR**
las personas infectadas y puede permanecer sin dar lugar a partículas virales si las células en las que se han integrado no se dividen. Ello le permite ocultarse de las defensas del hospedador y reaparecer después de una aparente cura de los pacientes. Afortunadamente, la transmisión del virus tiene muy poca eficacia: requiere grandes cantidades de partículas virales, que sólo se da con el intercambio de fluidos de modo abundante, o atravesando las barreras naturales de protección del organismo con agujas hipodérmicas.

Se han realizado muchas investigaciones para proteger frente al VIH, centradas sobre todo en la obtención de vacunas y de sustancias antivirales. El diseño de vacunas no ha dado todavía frutos suficientemente positivos para aplicarlas a la población en riesgo. Entre los candidatos a la vacuna más efectivos está uno en cuyo desarrollo participa mi colega Mariano Esteban.

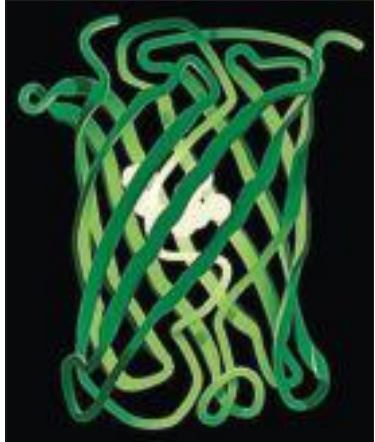
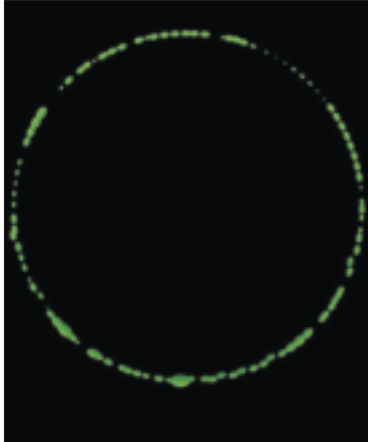
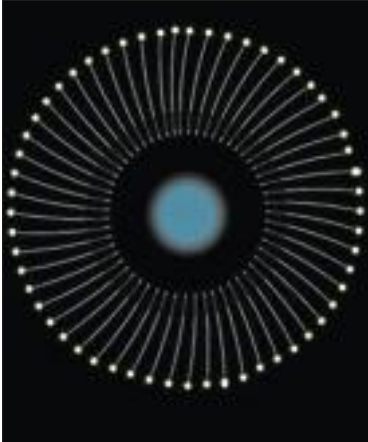
Recuerdo que en una reunión de expertos mundiales del VIH, presidida por el premio Nobel David Baltimore, celebrada en Madrid y auspiciada por la Fundación Juan March, Baltimore concluyó que se necesitaban científicos revolucionarios que iniciaran nuevas líneas de investigación para prevenir el sida, porque las tradicionales ya se habían intentado sin éxito. A la vista de los resultados obtenidos, la opinión generalizada actual es invertir más en investigación básica para identificar nuevas estrategias de control del virus VIH.

El virus aprende

Afortunadamente, el desarrollo de antivirales para controlar el crecimiento del virus ha progresado mucho. Hoy es posible controlar en buena parte el desarrollo del sida y aumentar el bienestar de los pacientes, aunque no se ha conseguido la eliminación completa del virus en los linfocitos en reposo en los que se esconde. La terapia viral trivalente —administración simultánea de tres fármacos que interfieren con la replicación del virus— trata de evitar que éste pueda escapar al tratamiento. Ello sólo se consigue parcialmente, porque el virus aprende a evitar la acción de estos medicamentos.

La lucha sigue. El hombre descubre nuevos fármacos y el virus aprende a evitarlos. Es posible que al final, el virus y el hospedador evolucionen hasta que aprendan a convivir, sin que el virus afecte de modo grave al paciente. Esto sucede, por ejemplo, con los herpes. Pero lo ideal sería eliminar el VIH de la Tierra, lo que requiere un esfuerzo global. Afortunadamente, el cáncer cervical ya se controla con las vacunas generadas gracias a Harald zur Hausen.

Luis Enjuanes es virólogo, profesor de investigación en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC).



En la medusa *A.victoria* (izquierda) la bioluminiscencia está en el borde del *paraguas*. A la derecha, estructura de la proteína verde. / F. NOBEL

PREMIO DE QUÍMICA

La medusa y su proteína verde

JOAN C. FERRER

La proteína verde fluorescente ha existido durante más de 160 millones de años en los fotoórganos de una especie de medusa, *Aequorea victoria*, y es en parte responsable de su bioluminiscencia. Los organismos bioluminiscentes son capaces de emitir luz transformando energía química en lumínica, como las luciérnagas, o bien mediante fluorescencia, absorbiendo luz de un determinado color (longitud de onda) y liberando la energía absorbida en forma de luz de una longitud de onda mayor. La primera descripción de un organismo bioluminiscente data de muy antiguo y se debe a Cayo Plinio Segundo el Viejo (23-79 DC), quien describió en su *Historia Natural* la existencia de unas medusas en la bahía de Nápoles que resplandecían con una tonalidad verdosa al ser expuestas a la luz solar. Plinio desarrolló una técnica para decorar cerámica empleando triturrados de estos animales.

Unos cuantos siglos después, en el verano del 1961, el científico japonés Osamu Shimomura se dedicó a exprimir más de 10.000 ejemplares de *Aequoria* para aislar la sustancia responsable de la bioluminiscencia de esta medusa. Sus estudios, galardonados este año con el Nobel de Química, condujeron a la identificación de la proteína que emitía fluorescencia verde (GFP, siglas en inglés) al ser iluminada con luz azul.

Shimomura caracterizó posteriormente la porción de la proteína (fluoróforo) que le confiere la capacidad de absorber y emitir luz y demostró que, a diferencia de otras proteínas bioluminiscentes, la GFP no requiere ningún aditivo para fluorescer. Esta singular propiedad es uno de los factores que ha hecho que la GFP pasara de ser una curiosidad científica a convertirse en una poderosa herramienta extensamente utilizada en Biología.

Martin Chalfie (EE UU), el segundo galardonado con el Nobel, demostró que el gen de la GFP, el fragmento de ADN del genoma de la medusa que contiene el código para su biosíntesis, podía ser introducido en otros organismos vivos, unicelulares como la bacteria intestinal *Escherichia coli* o multicelulares como el gusano *Caenorhabditis elegans*, conduciendo a la expe-



De izquierda a derecha, Martin Chalfie, Osamu Shimomura y Roger Y. Tsien. / REUTERS / AFP

sión de una proteína que conservaba la fluorescencia. Este descubrimiento abrió las puertas a la utilización de la GFP como marcador tanto de células individuales como de organismos enteros.

En fechas más recientes se han generado numerosos animales transgénicos, desde ratones a cerdos pasando por conejos, gatos y peces, que expresan proteínas fluorescentes y que tienen aplicaciones muy diversas en investigación biomédica y biotecnológica o incluso como exóticos animales de compañía. Así, por

La primera descripción de un ser bioluminiscente se debe a Plinio

Hay moléculas fluorescentes que emiten en todos los colores del arco iris

ejemplo, el marcaje con proteínas fluorescentes permite visualizar de forma no invasiva la evolución de tumores en animales de experimentación, simplemente observando la fluorescencia que emiten las células cancerosas al iluminar los animales vivos con luz del color adecuado.

La observación del crecimiento de bacterias patógenas, del desarrollo de circuitos neuronales o de la enfermedad de Alzheimer, la detección de contaminación por metales pesados o la lucha contra la malaria son ejemplos de los muchos estudios que han visto luz verde gracias a la GFP.

El tercer laureado, Roger Y.

Tsien (estadounidense), describió cómo se forma espontáneamente el fluoróforo de la GFP y contribuyó a la determinación de su estructura tridimensional, una curiosa forma cilíndrica semejante a una lata de refresco, con el fluoróforo situado en su interior. Esto permitió al laboratorio de Tsien diseñar variantes de la GFP y de otras proteínas fluorescentes, también aisladas de organismos marinos, que brillan con mayor intensidad y que cubren una extensa gama de colores. Su mayor contribución ha sido generar y poner a disposición de la comunidad científica un gran número de proteínas fluorescentes que emiten luz en prácticamente todos los colores del arco iris.

Si facilitar la observación de células individuales supone un gran logro, la utilización de proteínas fluorescentes ha permitido a los investigadores ir mucho más allá y les ha capacitado para analizar procesos que ocurren en el interior celular. Las reacciones químicas que sustentan la vida están reguladas por enzimas, unas proteínas que controlan cuándo y dónde en la célula tiene lugar una determinada reacción. Otras proteínas tienen papeles estructurales y son responsables de la integridad y movimiento celulares, mientras que otras son esenciales en procesos de reconocimiento molecular y celular, los cuales permiten, por ejemplo, establecer la necesaria comunicación entre las células que componen un órgano o la respuesta a estímulos extracelulares como neurotransmisores u hormonas. Para entender el funcionamiento de la célula es imprescindible conocer dónde se localizan las proteínas implicadas en estos procesos y cómo interactúan entre ellas.

El problema es enorme, ya

que en el interior celular coexisten centenares de miles de proteínas diferentes y su pequeño tamaño hace que la observación directa sea imposible, ni con el microscopio más potente. Con técnicas de ADN recombinante, al alcance de cualquier laboratorio bioquímico, se puede unir el gen de la GFP al gen de la proteína que se desee, de tal forma que la célula que incorpore esta construcción expresará una proteína en la que se ha añadido la GFP a su secuencia original.

La proteína marcada es ahora fácilmente distinguible, como un ciclista equipado con los reglamentarios elementos reflectantes, y mediante la simple iluminación con la luz adecuada se puede observar en el microscopio su localización o tráfico intracelular. Por otro lado, la posibilidad de etiquetar a la vez proteínas diferentes con colores distintos permite también analizar dónde, cuándo y bajo qué estímulos interactúan. Además de la inherente simplicidad de esta tecnología, lo que la convierte en realmente revolucionaria es que, a diferencia de otros métodos que deben emplear células muertas, el marcaje con proteínas fluorescentes permite realizar estos análisis a tiempo real y en células vivas.

Cuando Shimomura inició el estudio de organismos marinos bioluminiscentes, tan sólo pretendía entender qué es lo que les hacía emitir luz. Sin embargo, sus trabajos y los que siguieron constituyen un ejemplo más de cómo la investigación básica puede conducir, a veces de forma inesperada, a una verdadera revolución científica.

Joan C. Ferrer es profesor de la Universidad de Barcelona (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular).