

*Participaron 5 científicos españoles y 3 extranjeros*

# LA NUEVA BIOLOGIA

■ Ciclo celebrado en la Fundación Juan March

*Un ciclo sobre «La nueva Biología» en el que han participado tres científicos extranjeros y cinco españoles se ha desarrollado en la sede de la Fundación Juan March los días 10, 17, 24 y 31 del pasado mes de mayo. Fueron ponentes de las distintas sesiones: el premio Nobel de Medicina, Rodney Porter; el director del Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, Sydney Brenner; el director del Departamento de Inmunología Molecular del Medical Research Council, también de Cambridge, César Milstein; y el profesor de investigación en el Centro de Biología Molecular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Antonio García Bellido.*

*La introducción y presentación de cada sesión estuvo a cargo, respectivamente, de los profesores: Federico Mayor Zaragoza, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid; José M. Kreisler, Jefe del Servicio de Inmunología de la Clínica Puerta de Hierro, de Madrid; Julio Rodríguez Villanueva, Catedrático de Microbiología de la Universidad de Salamanca; y Carlos Asensio, Catedrático de Bioquímica de la Universidad de Alcalá de Henares.*

Este ciclo de conferencias pertenece al Plan de Biología Molecular y sus Aplicaciones, puesto en marcha por la Fundación en 1981 con el propósito de contribuir, a lo largo de 4 años, al desarrollo en España de este campo científico a través de la formación de personal investigador y del intercambio científico. Hasta ahora la Fundación ha concedido, dentro de este Plan, 26 becas —20 de ellas para el extranjero— y se ha concertado la visita de 7 científicos extranjeros a distintos centros y laboratorios españoles.

Con anterioridad —y desde su creación en 1956— la Fundación Juan March había concedido especial atención al campo biológico a través de distintas promociones como Planes de Investigación en Neurobiología, Genética, Especies y Medios Biológicos Españoles, Semanas de Biología, etc.

En cuanto a la Biología Molecular, rama de la Biología que estudia los aspectos moleculares de la dinámica estructural y de los procesos informáticos en los seres vivos, constituye probablemente el área de la ciencia experimental que está sufriendo una expansión más acelerada en el momento presente, tanto en el plano de los conocimientos básicos como en la vertiente aplicada (aplicaciones de la ingeniería genética a la producción de fármacos, al diagnóstico y posible curación de enfermedades genéticas, a la manipulación y mejora de plantas cultivadas, etc.). Se trata del área de la ciencia experimental en crecimiento más rápido a escala mundial, y en España existen ya algunos grupos de investigación que pueden considerarse de primera línea.

Del ciclo «La nueva Biología», ofrecemos un resumen a continuación.

García Bellido:

## «MORFOGENESIS EN SERES VIVOS»



El problema de la morfogénesis es fácil de presentar: ¿qué ocurre dentro de un huevo de gallina para que de él salga un polluelo? ¿Por qué de los huevos de distintas especies, tan semejantes entre sí, salen animales tan diferentes, mientras que de los de una misma especie salen formas tan exactamente repetidas? A lo largo del tiempo se han dado varias explicaciones, pero hoy sabemos que la información necesaria para esto es genética, está en los cromosomas, en las moléculas de ADN (ácido desoxirribonucleico).

Se nos plantea entonces un problema topológico: ¿Cómo se forman complejas estructuras tridimensionales a partir de un código lineal como es el del ADN? En una primera aproximación vemos cómo las proteínas, formadas por una secuencia lineal de aminoácidos que es codificada por la secuencia de nucleótidos que forman el ADN, adoptan una conformación tridimensional concreta, determinada por interacciones entre los propios aminoácidos. En un nivel siguiente de complejidad tenemos el proceso de construcción de un virus. Este proceso se conoce con el nombre de autoensamblaje, porque un pequeño número de proteínas, repetidas muchas veces, se ordenan por sí solas para dar una estructura tridimensional, cerrada y limitada, la partícula viral. No es necesario ningún factor extrínseco para el ensamblaje del virus; la información se encuentra explícita en la estructura de las proteínas, y el origen de esta información vuelve a ser genético.

Pero si seguimos avanzando en complejidad y observamos el desarrollo de un animal pluricelular perdemos esta lógica de morfogénesis. En el desarrollo de cualquier huevo animal se llega a un estadio en el que se tiene una esfera hueca,

formada por una monocapa de células aparentemente iguales, indistinguibles; es la blástula. Una serie de sucesivos plegamientos de esta monocapa dará lugar a los distintos tejidos y órganos del animal. El animal elegido para estudiar la lógica de estos procesos ha sido, por diversas razones, la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*). Y una técnica, el análisis clonal, ha sido de vital importancia en estos trabajos. Por un proceso conocido como recombinación mitótica era posible marcar algunas células en un momento concreto del desarrollo del huevo. Esta marca es genética, de forma que no se diluye con el tiempo en la descendencia de esa célula. De esa forma, podían detectarse en el adulto todas las células que procedían de una común marcada en un momento del desarrollo. Obviamente, cuanto más tarde se procediera a este marcaje, más pequeño sería el clon, o grupo de células descendientes de la marcada, en el adulto.

Del análisis de estos clones se pudieron extraer reglas muy fijas. Aparecían a lo largo del cuerpo del animal unas líneas virtuales que jamás eran atravesadas por los clones, esto es, podían aparecer clones a un lado u otro de la línea, pero nunca se podían cruzar. También se vio que estas líneas virtuales iban apareciendo como producto de sucesivas divisiones binarias a lo largo del desarrollo. Llegadas a un punto, las células, por grupos, debían tomar una decisión y, una vez tomada, quedaba ya fijada para toda la descendencia. Primero, las células de cada segmento habían de elegir entre ser de la parte anterior o de la posterior; en cada caso, un tiempo después habrían de decidir entre perte-

necer a la parte dorsal o ventral; y así sucesivamente. Además, los grupos o policlones de células que habían tomado una decisión tenían una gran tendencia a permanecer unidas y a separarse de las células de otros policlones. Esta tendencia a una mínima mezcla de policlones daba lugar a las líneas virtuales, siempre rectas. Así pues, la lógica del desarrollo de este animal no difería en esencia del autoensamblaje del virus, solo que en este caso lo que se ensambla son compartimentos estancos fruto de decisiones del desarrollo.

Pero hasta ahora sólo hemos descrito el desarrollo, no hemos descubierto su lógica. ¿Qué relación tienen esos compartimentos con la información genética? La respuesta la dan un grupo de genes llamados homeó-

ticos. A través del estudio de mutantes para estos genes y de nuevos análisis clonales, se ha podido llegar a la conclusión de que estos genes controlan el desarrollo. Y el hecho de que, en una célula concreta y en un momento dado, funcione o deje de funcionar uno de estos genes es la causa de que esa célula opte por una decisión de desarrollo u otra.

El problema de la morfogénesis de los seres vivos ha sido, por tanto, trasladado a preguntas más concretas, pero aún no ha sido resuelto. Las esperanzas están puestas en un futuro conocimiento de las causas primeras que determinan la actividad o inactividad de estos genes homeóticos, en el momento en que determinan la decisión que una célula debe tomar.

*Mayor Zaragoza:*

## «NUEVA ERA ABIERTA A LA BIOLOGIA»

Nada hay más biológico que la forma. A medida que descendemos en los niveles de la observación biológica, desde el puramente anatómico hasta el molecular, nos encontramos con infinidad de formas distintas.

A la constancia y universalidad de gran cantidad de procesos en los seres vivos se contraponen la diversidad de los mismos: «formas sin fin», decía Darwin. Y esa gran variabilidad, ese fluir dentro del propio individuo es lo que da al hombre, y en general a todos los seres vivos, su individualidad. En el campo de lo patológico, que es lo que a mí más me interesa, existe un polimorfismo bioquímico. El comportamiento es el resultado de todo un conjunto de interacciones. Los bioquímicos desmenuzamos todo esto, lo analizamos, pero hemos de integrarlo después en el individuo y en el ambiente que lo rodea. La diversidad es el gran reto que se presenta ante el biólogo; hemos de hacerle frente, pero no dejándonos arrastrar por el bloque, teniendo siempre presente la idea de la individualidad de las personas. Sólo



conociendo los rasgos de la personalidad bioquímica podremos llegar a una verdadera prevención y a un tratamiento eficaz de las enfermedades. Este es el verdadero bienestar, y ningún sentido tiene el avance de la tecnología si no es éste.

Tras una evolución nuclear, química y biológica, nos encontramos ante una evolución homológica: el hombre dirige la evolución. Una nueva era se abre a la Biología, en la que lo más espectacular es la ingeniería genética. Sobre ella se centran nuestras esperanzas para la resolución de problemas como la alimentación, la energía y la clínica.

En este campo de la Biología, García Bellido desarrolla una actividad investigadora acreditada en todo el mundo. Su esfuerzo y lucidez —como lo prueban sus significativos trabajos sobre reconocimiento celular, análisis clonal y regulación génica— contribuyen a que este área científica española tenga internacionalmente un acusado perfil.

Rodney Porter:

## «BASE MOLECULAR DE LA INMUNIDAD»



El éxito extraordinario de la inmunización en la prevención de infecciones, antaño comunes en los países desarrollados, y en la final erradicación de la viruela del mundo es uno de los logros más importantes de la investigación médica. No cabe duda de que en los próximos veinte años se conseguirá un gran avance en métodos similares en el control de las enfermedades infecciosas de los países tropicales, donde cientos de millones de personas están todavía en peligro. Estos avances han dependido del aumento en la comprensión de la forma en que reacciona un animal ante la introducción de toxinas y agentes infecciosos.

Hay dos formas de respuesta, distintas, pero que interactúan y que están estrechamente relacionadas. En una, las células (linfocitos) son responsables de la destrucción de los organismos invasores, como son los virus; en la otra, los linfocitos sintetizan y secretan en la sangre moléculas proteicas que se combinan específicamente con las sustancias extrañas. Las proteínas secretadas se conocen con el nombre de «anticuerpos» y las sustancias extrañas con el de «antígenos». La combinación de antígenos y anticuerpos conduce a la activación de una mezcla compleja de proteínas en la sangre conocida como «complemento». Son las proteínas del complemento las que causan la lisis de las bacterias y otras células extrañas e inician su retirada del torrente sanguíneo.

Todas las moléculas de anticuerpos son extraordinariamente parecidas en su estructura. Cuando la molécula de anticuerpo se trata con determinados enzimas proteolíticos (escindidores de proteína) se obtienen dos fragmentos de características di-

ferentes. El más pequeño (Fc) es idéntico para todas las moléculas de anticuerpo; tanto, que es fácilmente cristalizable. El más grande (Fab) nunca se puede cristalizar, ya que es aquí precisamente donde radica la inmensa variabilidad de los anticuerpos; esto es, su capacidad de unirse a cientos de millones de sustancias extrañas distintas (antígenos).

Precisamente esta región de la molécula conserva todavía, después de escindida, la capacidad de unirse con el antígeno. Podemos asemejar la estructura de la molécula de anticuerpo a una «Y»: el tallo de la misma correspondería a la región Fc, mientras que los dos vértices superiores serían las zonas variables, las que se unen con el antígeno. Más concretamente, la zona de variabilidad corresponde a la secuencia de los veinte últimos aminoácidos de cada una de las cuatro cadenas que componen la molécula. Y aquí hay que destacar una característica muy importante de la estructura de los anticuerpos, su bivalencia. Y es que cada uno de los vértices superiores de la «Y» es capaz de ligarse con un antígeno.

Los antígenos, ya sean microorganismos o macromoléculas, son cuerpos complejos que contienen en su estructura centros de unión para varias moléculas de anticuerpo. Así hemos llegado al punto en que podemos relacionar la estructura del anticuerpo con su función, ya que al ser bivalente, no sólo es capaz de bloquear a un antígeno sino que la unión de muchos antígenos y muchos anticuerpos forman un agregado. Este agregado reúne a los antígenos para su posterior destrucción.

Para la destrucción de estos agregados, que pueden ser peligrosos para el propio organismo que los ha formado, el organismo posee varios sistemas; pero cuando la invasión es de tipo bacteriano el más importante es el sistema del complemento. Desde el siglo pasado se ha comprobado que en la sangre hay, además de los anticuerpos aglutinantes, un factor muy sensible al calor que es capaz de completar la destrucción; y, además, que este componente está en la sangre normal.

El sistema de complemento está formado por un elevado número de proteínas que, tras reconocer el complejo anticuerpo-antígeno, comienza una serie de actividades en cascada. Como resultado, los últimos compo-

ponentes son capaces de agujerear la membrana de la bacteria y, por tanto, de destruirla. El primer componente de esta cadena (C1q) es el encargado de reconocer la región Fc de los anticuerpos que forman agregados y comenzar el proceso de activaciones. Su estructura ha sido muy estudiada y hoy se conoce bien y se puede relacionar con la función que desempeña.

El mejor conocimiento de los componentes del sistema del complemento permitirá en un futuro poder manipularlo, para activarlo en aquellas personas que sean deficientes o inhibirlo cuando sea necesario, pues hay casos de descontrol en los que puede atacar a las células del propio organismo.

*José M. Kreisler:*

## «GRANDES ESPERANZAS PARA EL FUTURO»

Por lo que hoy sabemos sobre los procesos de inmunidad, podemos resumir ésta como el conjunto de mecanismos por los que un organismo puede defenderse ante la entrada de un cuerpo extraño. Mediante unos finos mecanismos de reconocimiento, en los que están implicados los receptores de las membranas celulares, el organismo es capaz de distinguir lo propio de lo extraño, ya sea esto una bacteria, un virus, una macromolécula o un trasplante de tejido u órgano. Ante cualquiera de estas invasiones se pone en marcha un complejo entramado de interrelaciones entre las células que constituyen el sistema inmune, principalmente los linfocitos B y T y los macrófagos. Y se produce una respuesta que es mixta: por un lado, celular, en la que los linfocitos T atacan y destruyen a los cuerpos extraños; y por otro lado, humoral, en la que el organismo secreta unas moléculas de naturaleza proteica que



actúan también contra el invasor: los anticuerpos.

Premio Nobel de Medicina en 1972, el Profesor Porter ha contribuido, con más de cien trabajos publicados, al conocimiento de las actividades biológicas de los anticuerpos y del sistema de complemento a través del análisis estructural de los mismos. Con sus aportaciones y las de sus colegas en el campo de la Inmunología, ésta se ha visto rápidamente impulsada.

Con la vista puesta en el futuro, tenemos grandes esperanzas en el desarrollo de la Inmunología: los anticuerpos monoclonales serán muy efectivos en la terapéutica de las enfermedades infecciosas y de los tumores, y el mejor conocimiento de los mecanismos de defensa del huésped hará avanzar el campo de los trasplantes de órganos.

César Milstein:

## «ANTICUERPOS MONOCLONALES: ¿POR QUÉ Y PARA QUÉ?»



Aunque los anticuerpos se descubrieron hace unos ochenta años, es ahora cuando están empezando a ser explotados seriamente como herramientas analíticas en áreas diferentes de la propia inmunología. La introducción del radioinmunoensayo en el análisis cuantitativo de sustancias biológicas es un ejemplo de tales aplicaciones.

Sin embargo, el uso potencial de los métodos inmunológicos va mucho más lejos. Estas potenciales aplicaciones derivan del hecho de que es teóricamente posible fabricar anticuerpos contra cualquier tipo de componente biológico o compuesto químico. De forma que pueden actuar como elementos de reconocimiento específico y usarse con fines analíticos, funcionales o bioquímicos a nivel citológico e histológico.

Uno de los mayores inconvenientes de los anticuerpos ha sido precisamente su gran flexibilidad: la capacidad del sistema inmune para fabricar anticuerpos contra tan extensa variedad de sustancias da lugar a respuestas heterogéneas. La preparación de anticuerpos que fueran específicos contra determinantes antigénicos individuales quedaba limitada por la heterogeneidad de la respuesta.

El desarrollo de un método por el cual se pueden preparar anticuerpos monoclonales contra componentes antigénicos individuales de una población heterogénea ha solucionado este problema. Cuando un animal se inmuniza con un antígeno, se produce una gran cantidad de anticuerpos que reconocen los diferentes componentes del antígeno. Todos los anticuerpos fabricados se secretan y se mezclan en la sangre y resulta extremadamente difícil separar unos

de otros. Pero cada especie de anticuerpo se fabrica en linfocitos diferentes. Cuando tales células productoras de anticuerpos se fusionan con células de mieloma (cáncer del sistema inmune), las cuales crecen permanentemente en cultivo, se pueden aislar células híbridas que mantienen la capacidad de producir y secretar grandes cantidades de anticuerpo y además pueden crecer permanentemente en un cultivo de tejido, o formar tumores al inyectarse en un ratón.

El mayor interés de esta técnica deriva de dos puntos fundamentales. Primero, las líneas híbridas de mieloma se pueden mantener indefinidamente y el anticuerpo producido está químicamente bien definido, a diferencia de la mezcla de anticuerpos presentes en el suero de animales inmunizados —que además varía de un animal a otro e incluso en diferentes cepas de un mismo animal—. Por esta razón, son reactivos estándar ideales para su uso en bioquímica clínica.

En segundo lugar, el clonaje hace posible separar líneas celulares que secretan anticuerpos puros comenzando con antígenos impuros. Esta es una potente vía de producir anticuerpos mono-específicos contra un componente sencillo de una mezcla sucia. Esto introduce un nuevo acercamiento a la purificación de productos naturales, por ejemplo, la separación de anticuerpos monoclonales contra el interferón, y su utilización a escala semi-industrial en la purificación del interferón.

La producción de anticuerpos monoclonales «a la carta», en cantidades ilimitadas, es ahora una biotec-

nología de gran impacto en la medicina clínica, la industria y el desarrollo científico. Actualmente se están consiguiendo un gran número de células híbridas de mieloma que secretan anticuerpos contra una gran variedad de sustancias entre las que se incluyen las determinantes de los grupos sanguíneos, virus, células cancerosas, bacterias, parásitos, interferón, hormonas, etc., que se están utilizando para un número cada vez mayor de propósitos.

En el campo del diagnóstico clínico se realizarán todos los tipos de inmunoensayos, usando ahora reactivos puros. Se podrán clasificar los glóbulos blancos causantes de leucemias. Se tipificarán los tejidos para

su uso en transfusiones y transplantes. Se podrán tipificar bacterias y virus en los propios hospitales, para lo que antes se necesitaban sofisticados laboratorios. Se podrán visualizar fácilmente tumores *in vivo*.

En el campo de la industria los anticuerpos monoclonales tienen una gran repercusión económica, por lo que su uso supone en la purificación de productos naturales y productos de la otra técnica revolucionaria de la Biología, la ingeniería genética. Asimismo cabe esperar importantes avances en la producción de reactivos diagnósticos y en el control de producción y calidad de vacunas y drogas.

*Julio Rodríguez Villanueva:*

## «AVANCES INCREIBLES»

El progreso de la inmunología en años recientes podría considerarse como espectacular y las aplicaciones de su metodología a muchos campos de la biología son crecientes. Los trabajos de Jenner y Pasteur, Ehrlich y Metchnikoff sirvieron para establecer la teoría humoral de la formación de anticuerpos y la teoría celular de la inmunidad. Estos avances sirven de sustrato a los recientes trabajos sobre los factores y bases de la inmunidad a nivel molecular, en cuya vanguardia se sitúan las investigaciones del grupo que dirige el doctor César Milstein con sus descubrimientos de los hibridomas y los anticuerpos monoclonales.

Desde que en 1975 consiguieran fusionar células de mieloma con linfocitos de bazo de ratón, inmunizados con un antígeno, y obtuvieran hibridomas, la inmunología ha dado un salto de gigante. Estas células híbridas pueden ser manipuladas y clonadas con facilidad, al mismo tiempo que se multiplican indefinidamente. Las células clonadas pueden producir grandes cantidades de un anticuerpo específico para un

solo determinante antigénico. Estos clones pueden conservarse por congelación e inyectarse cuando se desee a animales, con la finalidad de obtener anticuerpos monoclonales en gran escala. La alta especificidad de estos anticuerpos ha facilitado avances increíbles, tanto en el área de la biología molecular como en el de la medicina.

La técnica de los hibridomas ha superado la mayoría de las objeciones para la aplicación de las técnicas inmunológicas a aspectos básicos y clínicos, y proporciona cauces únicos para la regulación de la síntesis de las inmunoglobulinas, al mismo tiempo que las actuales técnicas de manipulación genética prometen resultados apasionantes. Su uso puede llevarnos a la detección prematura de tumores. La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales supone otra área de gran interés para la lucha contra las infecciones microbianas, así como para el tratamiento de alergias.



Sydney Brenner:

## «AVANCES CIENTIFICOS Y TECNICAS DE LA NUEVA BIOLOGIA»



La ingeniería genética, la técnica nueva y revolucionaria de la Biología pretende poder cambiar la Naturaleza por manipulación humana. Pero esto aún no se puede hacer porque, a pesar de que se conocen las ideas generales de la biología molecular, todavía quedan muchas cosas por conocer.

Darwin ya decía que los seres vivos cambian y luego se seleccionan. Todo lo que sobrevive está perfectamente adaptado y hay que preguntarse cómo funcionan estas máquinas naturales tan perfectas. Cuando un organismo se reproduce, transmite solamente una representación o descripción de él; luego, esta información contenida en los genes empieza a funcionar hasta dar lugar a un nuevo organismo. Ahora bien, hay que preguntarse cómo tiene lugar este proceso.

La información está incluida en un código lineal de tan solo cuatro letras: A, C, G y T, los cuatro nucleótidos que componen el ADN. Esta información se traduce a un lenguaje de 20 letras: los aminoácidos que forman las proteínas, un nuevo lenguaje en principio también lineal. Pero, como dijo Crick, la secuencia lineal de aminoácidos que forma la proteína contiene ya en sí misma la información necesaria para que esta cadena se pliegue y adopte una forma concreta y determinada. La proteína así doblada puede ejercer una función. Con estos conocimientos ya se pudo explicar cómo podía funcionar una célula con la información recibida en su DNA.

Una bacteria como *E. coli*, que tiene 1  $\mu\text{m}$  de larga y 9,5  $\mu\text{m}$  de ancha, contiene una cadena de ADN de 1 mm. de larga; y esto es posible gracias a los múltiples plegamientos de esta cadena. Esta longitud de ADN

corresponde a 3 millones de nucleótidos. Como un triplete de nucleótidos codifica para un aminoácido, hay información para codificar 1 millón de aminoácidos. Una proteína de tamaño medio tiene unos 333 aminoácidos y, así, *E. coli* puede codificar 3.000 proteínas, la mayoría de las cuales son enzimas o funciones celulares.

Otro punto importante es la organización de estas funciones para el buen funcionamiento del conjunto. La lógica de esta organización es diferente de la que emplean los hombres para sus fábricas o sus máquinas electrónicas. Aquí no hay un centro supervisor que reciba información de todas las funciones de la célula y envíe órdenes a cada una de ellas.

Al contrario, existe libertad y anarquía dentro de unos límites, y cada cual puede hacer lo que quiera siempre que no le cueste mucha energía a la célula. Incluso en los procesos que requieren la participación de una serie de enzimas en cadena, éstas no se van pasando el sustrato de unas a otras, sino que, después de ejercer su función sobre él, lo sueltan y éste va de un lado para otro de la célula hasta dar con el siguiente enzima; eso sí, la difusión dentro de la célula es rapidísima.

Después de haber visto cómo se controla una célula y cómo se expresan sus genes, podemos comprender que se pueda coger un plásmido (una pequeña cadena circular de ADN de la bacteria), cortarlo, añadir un trozo nuevo de ADN a elección, cerrar otra vez el círculo e introducirlo en la bacteria. Esta no lo rechazará en principio y, si hemos pue-



to en el ADN las señales debidas, éste se expresará y se formará la proteína correspondiente. Esto es la ingeniería genética, técnica con la cual se ha conseguido la producción de sustancias importantes como el interferón, algunas hormonas, etc.

Pero con los conocimientos actuales poco más se puede hacer. Hay que desentrañar mucho más los mecanismos por los que se expresan los genes.

Imaginemos el caso de las estructuras de un virus, tan exactamente simétricas, con unos ángulos y unas longitudes tan precisas entre las caras que forman su cápsula. Toda

la información para construir esto se encuentra en el ADN, pero no basta con conocer la secuencia de éste; hay que conocer también el proceso de ensamblaje de las proteínas que forman la cápsula. Esto se sabe, pero la cuestión se hace muchísimo más compleja cuando miramos a los organismos superiores.

La nueva Biología está empezando ahora. Es imposible la manipulación de estructuras más complejas que una bacteria, hasta que no se conozca mucho más sobre la constitución y el desarrollo de los seres vivos y sobre la regulación de la expresión génica.

*Carlos Asensio:*

## «DE LA CLAVE GENETICA AL DESARROLLO CELULAR»



Cuando Sidney Brenner llegó a Oxford para realizar su doctorado tuvo la oportunidad de conocer a una pareja mítica cuando acababan de realizar el descubrimiento sin duda más importante en la biología de este siglo. La pareja de investigadores eran Watson y Crick; y el descubrimiento, la estructura de la molécula que contiene la información genética, el ADN. Pocos años después Brenner comenzaría a trabajar con el propio Crick en Cambridge y, durante una década (mediados de los 50-mediados de los 60), descubrimiento tras descubrimiento, harían avanzar a pasos agigantados la ciencia surgida tras haberse desentrañado la estructura del ADN: la Genética Molecular.

De esta primera etapa investigadora de Brenner cabe destacar su participación en el esclarecimiento de lo que entonces era el gran desafío, los mecanismos moleculares de la expresión génica: la clave genética. Así, pudo secuenciar los tres tripletes que son los responsables de la finalización de la síntesis de proteínas, las moléculas producto del mensaje genético. También fue Brenner quien

demonstró el carácter no solapante de los tripletes, que son las unidades del código, así como las bases moleculares de la supresión intragénica de mutaciones, un enigma inexplicable para los investigadores de aquella época. Y en 1960, junto con el americano Meselson y el francés Jacob, descubre la existencia del ARN mensajero, el intermediario entre la información del ADN y las proteínas, lo cual ya había sido postulado por Jacob.

A mediados de los 60 considera el tema bastante trabajado y se pasa a otro gran reto de la Biología: la diferenciación y el desarrollo de los organismos pluricelulares y los mecanismos moleculares de los mismos procesos. Para ello elige un nematodo, un pequeño animal (de menos de 1 mm) de rápido crecimiento y con un pequeño número de células. El linaje de cada una de sus células se ha podido descubrir; y es a partir de estos estudios, junto con los llevados a cabo con la mosca *Drosophila*, con lo que el desarrollo se va empezando a comprender.