

## XV Ciclo de Conferencias Juan March

# Factores de transcripción

Entre los científicos asistentes intervinieron los Premios Nobel de Medicina David Baltimore y François Jacob

*Transcription Factors* («Factores de transcripción») fue el tema elegido para el XV Ciclo de Conferencias Juan March sobre Biología, que convoca anualmente el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, y que se desarrolló, en sesiones públicas, entre el 19 de febrero y el 11 de marzo. Cuatro científicos (entre ellos, dos Premios Nobel de Medicina: el de 1975, David Baltimore, y el de 1965, François Jacob; además de Mark Ptashne y Walter J. Gehring) mostraron sus últimos trabajos en torno al tema general objeto del ciclo. El 19 de febrero, David Baltimore, del Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (EE. UU.), habló de *The NF- $\kappa$ B Transcription Factor and Lymphoid Cell Activation* y fue presentado por Manuel Fresno, del Centro de Biología Molecular, Madrid. El 26 de febrero, Mark Ptashne, de la Universidad de Harvard, Cambridge (EE. UU.), habló de *Molecular Mechanisms of Gene Regulation* y fue presentado por Ana Aranda, del Centro de Investigaciones Biomédicas, Madrid. El 4 de marzo, Walter J. Gehring, de la Universidad de Basilea (Suiza), habló de *The Role of 'eyeless' as a Master Control Gene in Eye Morphogenesis and Evolution* y fue presentado por Ginés Morata, del Centro de Biología Molecular, Madrid. El 11 de marzo, François Jacob, del Institut Pasteur, París, habló de *Regulatory Circuits in Transcription* y fue presentado por Antonio García-Bellido, del Centro de Biología Molecular, Madrid.

### Los ponentes

**David Baltimore** es un científico destacado en virología, inmunología, control transcripcional, investigación del cáncer y del SIDA. Ha sido, entre otras actividades, co-director de un estudio a gran escala sobre el SIDA, realizado en 1986 por la Academia Nacional de Ciencias y el Instituto de Medicina de EE. UU. A los 37 años, obtuvo el Premio Nobel de Medicina.

**Mark Ptashne** nació en 1940 en Chicago y

estudió Química en Portland, Oregon, y Biología Molecular en la Universidad de Harvard, Cambridge, Massachusetts, en la que ha transcurrido toda su vida académica e investigadora.

**Walter G. Gehring** obtuvo su doctorado en la Universidad de Zurich (Suiza), bajo la dirección de Ernst Hadorn. Realizó una estancia postdoctoral con Alan Garen, en la Universidad de Yale, siendo profesor asociado en 1969.

Tres años después ganó la cátedra de Biología y Genética del Desarrollo en el Biozentrum de la Universidad de Basilea.

**François Jacob** nació en Nancy (Francia) en 1920 y ha desarrollado toda su actividad investigadora en el Institut Pasteur, de París, y en el Collège de France, en donde ha sido entre 1964 y 1992 profesor de genética celular. Obtuvo en 1965 el Premio Nobel de Medicina.

*David Baltimore*

## Activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en linfocitos B

El control de la transcripción génica juega un papel central en prácticamente todos los problemas candentes de la biología moderna; por ejemplo, se sabe que el desarrollo embrionario está dirigido por cambios en la transcripción de ciertos genes, así como el cáncer es el resultado de cambios en el modelo de transcripción celular. En otras palabras, el control de la transcripción es la decisión que tiene que tomar la célula respecto a cuánto y cuándo expresar un determinado gen.

La transcripción consiste en la síntesis de una cadena de ARN mensajero a partir de un molde de ADN. Desde el punto de vista enzimático es un proceso muy complejo. La propia enzima responsable, la ARN Polimerasa II, está formada por distintas subunidades; además son necesarias otras proteínas, denominadas factores de transcripción (TF) que actúan como intermediarias entre el ADN y la polimerasa. Algunos de estos factores, como sp1, son generales, otros están especializados y actúan sólo en la transcripción de determinados genes y pueden bien activar o bien inhibir la transcripción.

De acuerdo con su modo de acción, podemos clasificar los factores de transcripción en tres tipos: los basales son los que actúan en la transcripción de todos los genes; los implicados en desarrollo son responsables últimos de la organización y producción de nuevos tipos celulares, como las «cajas homeóticas» y las «cajas pareadas»; por último, los factores de tipo funcional sirven para activar funciones específicas en células maduras, como por ejemplo, bZIP o Rel. En algunos casos el factor está preformado en la célula y se activa



rápidamente ante el estímulo apropiado. Naturalmente esta clasificación no es estanca, ya que existen factores de transcripción que participan tanto en el desarrollo como en la respuesta de células ya maduras.

Los linfocitos B son células clave para el funcionamiento del sistema inmunológico. Para llegar al estado de madurez, estos linfocitos tienen que pasar una serie de etapas de maduración secuenciales y estrechamente reguladas. Se sabe que primero expresan las cadenas pesadas de inmunoglobulina y en un momento dado se produce una transición a partir de la cual empiezan a sintetizar cadenas ligeras. Este cambio sólo tiene lugar cuando se produce la unión del factor de transcripción de la cadena  $\kappa$  de los linfocitos B, denominado NF- $\kappa$ B, en una secuencia activadora del promotor. Este factor juega un papel importante en el control de la maduración de estos linfocitos.

NF- $\kappa$ B se encuentra normalmente retenido en el citoplasma de las células, gracias a la acción de la proteína inhibidora I- $\kappa$ B. En estas condiciones, NF- $\kappa$ B no puede realizar su función reguladora de la transcripción. Esta situación cambia con la llegada a la célula de estímulos apropiados. El resultado es la fosforilación de la proteína inhibidora, la cual queda marcada con ubiquitina para su posterior degradación. Liberado de I- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B puede viajar al núcleo y ejercer su acción reguladora. Existen dos subunidades de NF- $\kappa$ B, denominadas p65 y p50. Se conoce un buen número de estímulos capaces de inducir la liberación de NF- $\kappa$ B, tales como luz ultravioleta, presencia de productos virales, lipopolisacáridos bac-

terianos y agentes oxidantes. A su vez, NF- $\kappa$ B es capaz de activar la expresión de un amplio número de genes, entre los que se incluyen responsables de la producción de citoquinas y genes que codifican receptores de membrana. En general, la activación de NF- $\kappa$ B está ligada tanto al desarrollo como a respuestas celulares rápidas, como inflamación y apoptosis.

Uno de los métodos más eficaces para estudiar la función de un gen concreto consiste en obtener mutantes defectivos específicamente en dicho gen y estudiar qué cambios fisiológicos o morfológicos se presentan en el mutante. Esto puede conseguirse mediante una técnica de disrupción génica, denominada «Knock-out», con la cual es posible obtener ratones mutantes que tengan un gen sustituido por una copia defectuosa del mismo gen. Este abordaje se ha aplicado con éxito al estudio de NF- $\kappa$ B, obteniéndose estirpes heterocigotas y homocigotas con copias defectuosas de p65, p50 e I- $\kappa$ B, respecti-

vamente. Los ratones defectivos para p50 son viables y a las ocho semanas aparecen como histológicamente normales. Sin embargo, el proceso de activación de linfocitos B se encuentra alterado en estos ratones. Esto demuestra que p50 no juega un papel en el desarrollo del animal, pero sí lo juega a la hora de contribuir a la defensa frente a agentes patógenos. Los homocigotos recesivos para p65 no son viables, ya que los embriones mueren por apoptosis generalizada de las células hepáticas. Por lo tanto, no es posible el estudio directo de esta mutación. Afortunadamente, sí es posible transferir fibroblastos embrionarios a ratones letalmente irradiados, de modo que se produce una repoblación de las células hematopoyéticas. Estos fibroblastos derivados mueren al ser tratados con NF- $\kappa$ B, mientras que los fibroblastos derivados del tipo normal no lo hacen. Este resultado indica que la activación de NF- $\kappa$ B puede jugar un papel importante en contrarrestar apoptosis.

---

*Manuel Fresno*

## *Una violación del 'dogma' de la biología*

El doctor Baltimore es, sin duda, un gran científico y ha realizado una contribución muy notable a la biología en distintas ramas. En 1960 comenzó su tesis doctoral, teniendo la original y valiosa idea de utilizar los virus como herramientas para estudiar el funcionamiento de la célula.



Realizó una estancia en el Salk Institute para estudiar el virus de la polio y en 1968 obtuvo una plaza de profesor asociado en el Massachusetts Institute of Technology, donde comenzó sus estudios sobre el virus de la estomatitis ve-

sicular. En 1970 realizó el descubrimiento de la transcriptasa reversa, enzima capaz de copiar el ARN en ADN que es crucial para el funcionamiento de todos los retrovirus. Por este descubrimiento, difícil de aceptar entonces, ya que implicaba una violación del «dogma» fun-

damental de la biología molecular, recibió el Premio Nobel en 1975. Hoy, sus intereses científicos se centran en el estudio del cáncer, la respuesta inmunológica y otras enfermedades, como la polio o el SIDA.

*Mark Ptashne*

## *Mecanismos moleculares de la regulación génica*

Un activador transcripcional es una proteína capaz de unirse a un segmento específico del ADN y de este modo activar la expresión de un gen. Nuestro interés se ha centrado en estudiar la química de estas interacciones moleculares y en tratar de explicar cómo tienen lugar



procesos tan complejos como, por ejemplo, el desarrollo embrionario, y cómo estos procesos han podido evolucionar a partir de elementos simples.

En bacterias los genes son transcritos por la ARN Polimerasa a partir de la secuencia promotora y con la mediación de proteínas activadoras y/o represoras. Una proteína activadora tiene, por tanto, dos funciones separadas que dependen a su vez de dominios proteicos separados. Por un lado, está el dominio de unión al ADN, necesario para anclar la molécula activadora en una posición dada, lo cual va a determinar con precisión qué genes van a ser activados. Este dominio está formado normalmente por varios tramos con estructura secundaria de  $\alpha$  hélice, dado que este tipo de estructura encaja muy bien en el surco mayor del ADN. En esta interacción no se produce una ruptura de la estructura de doble hélice. El otro dominio proteico esencial es la región activadora; esta región es la encargada de unirse a la ARN Polimerasa mediante interacciones proteína-proteína. En muchos casos este fenómeno se realiza mediante unión cooperativa de varias proteínas, es decir, la unión de la primera proteína modifica el complejo haciendo más fácil la unión de una segunda proteína; y así sucesivamente hasta que la ARN Polimerasa se encuentra en posición de comenzar

la transcripción.

En eucariotas el proceso es mucho más complejo y la ARN Polimerasa II requiere un buen número de proteínas distintas para formar una holoenzima o complejo multiproteico activo. Aunque la activación génica en eucariotas se rige por los mismos

principios que en bacterias, existen algunas diferencias importantes. Una es la existencia de elementos múltiples de activación, lo que da lugar a complejos programas de expresión génica; estos programas pueden solaparse, ya que un gen dado puede activarse en un cierto número de sub-programas diferentes. La otra diferencia es que la activación se produce por uniones de proteínas activadoras a distancias relativamente largas del gen que se quiere expresar (esto no es exclusivo de eucariotas, pero sí característico de ellos).

Llegados a este punto, podemos hacernos dos preguntas fundamentales; la primera es: ¿cuáles son las moléculas diana de estas regiones activadoras?, y la segunda: ¿por qué el resultado final de estas interacciones es la activación de un gen? Sucede que las regiones activadoras pueden unirse de forma más o menos inespecífica a muchas proteínas distintas y es difícil saber cuáles de estas interacciones son biológicamente significativas. Esto implica que es necesario correlacionar los datos obtenidos «in vitro» con los obtenidos «in vivo». Por otra parte, la mayoría de las piezas necesarias para la formación del complejo de transcripción están ya presentes en el núcleo, por lo que el punto clave es el «reclutamiento» de la holoenzima por parte de la proteína activadora.

Uno de los sistemas modelo que ha resultado más fructífero en el estudio de la transcripción en eucariotas es la levadura de panadería. En esta especie se ha estudiado la proteína Gal 4, un activador transcripcional con dominios separados de unión a ADN y activación. Si eliminamos el dominio activador la proteína deja naturalmente de funcionar como tal activador transcripcional. Sin embargo, existe un mutante de levadura en el que la proteína Gal 4 troncada retiene la capacidad de activar la expresión génica. Este mutante presenta un cambio de asparagina por isoleucina en la proteína Gal 11, y este cambio permite a la proteína Gal 11 mutada (denominada Gal 11P) establecer una unión con la parte no activadora de la proteína Gal 4. A su vez, Gal 11 es una proteína integrante de la holoenzima. Por lo tanto, se produce una especie de «corto-circuito» en el que la cadena normal de interacciones proteína-proteína se ve sustituida por la interacción anómala entre Gal 11P y la proteína Gal 4 troncada. Mediante

experimentos con proteínas Gal 4 con sustituciones de aminoácidos concretos, es posible demostrar que el nivel de activación está correlacionado con la fuerza del enlace entre Gal 11P y Gal 4.

Una segunda parte de este experimento consiste en intercambiar los dominios activadores y los dominios de unión a ADN. Por ejemplo, si ponemos en la misma célula el gen que codifica Gal 4 troncada más una copia del Gal 11P unida al dominio de unión a ADN de la proteína *lexA* de *Escherichia coli*, encontramos que el conjunto es capaz de activar la transcripción del gen marcador de la beta-galactosidasa. Sin embargo, si se produce un exceso de Gal 11P o de Gal 4 troncada, dicha activación génica disminuye en intensidad. Este tipo de resultado sugiere que el reclutamiento de la holoenzima es suficiente para que se produzca activación génica. A medida que se conozcan las moléculas diana de las regiones activadoras será posible modificar éstas de forma controlada.

*Ana Aranda*

## Una pregunta fundamental

El profesor Ptashne ha realizado una contribución fundamental al estudio de los mecanismos de regulación génica. Su vida científica ha transcurrido siempre en la Universidad de Harvard. Sus trabajos han sido objeto de un amplio reconocimiento internacional, que se ha traducido en diversos premios y honores.

Toda su actividad científica ha girado en torno a una pregunta fundamental: cuáles son los mecanismos de estímulo-respuesta que controlan la expresión de los genes. En un momento dado de la vida de una célula se



expresa sólo un pequeño porcentaje de los genes que contiene; y la necesidad de adaptar la expresión génica a las demandas cambiantes del ambiente es un requisito fundamental para la supervivencia. Este mecanismo de regulación puede ser enormemente complejo. Precisamente, una de las contribuciones principales del profesor Ptashne ha sido el estudio del represor de  $\lambda$ . La actividad de esta proteína determina si el virus expresa sus genes de virulencia y tiene comportamiento lítico.

Walter J. Gehring

## Papel de 'eyeless' en la morfogénesis y evolución del ojo

La mayoría de los animales tiene ojos, aunque este término alude a estructuras muy diferentes en los distintos tipos animales. Por ejemplo, el ojo de los mamíferos posee una única lente compuesta de proteínas, mientras que el ojo de los insectos está compuesto por la unión de numerosos elementos simples denominados ommatidias. Hasta hace poco tiempo prevalecía la idea de que este órgano había surgido en la evolución varias veces de forma independiente; así, se justificaba el notable parecido entre el ojo del calamar y el ojo de los mamíferos como un ejemplo de evolución convergente.

Sin embargo, este punto de vista ha cambiado y hoy se piensa que los ojos de los animales tienen un origen evolutivo común.

En 1915 Hoge identificó una mutación en *Drosophila* que daba lugar a moscas sin ojos, y denominó al locus correspondiente *eyeless* (*ey*). En el ratón se conoce una mutación similar, *Small eye*, que produce animales con ojos reducidos (en heterocigosis) o sin ojos (en homocigosis). También en el hombre existe una enfermedad genética, aniridia, donde se observa la ausencia del desarrollo ocular. Hemos identificado el gen responsable de la mutación *Small eye*, denominado Pax-6 y se trata de un gen homólogo a *ey*; es decir, la similitud de la secuencia de aminoácidos y la conservación de la posición de los intrones en el ADN indican claramente que estos genes derivan del mismo gen ancestral. También hemos identificado genes similares en platelmintos, nematodos, cefalópodos y equinodermos. Los genes controladores



principales especifican el plan de desarrollo a lo largo del eje antero-posterior del organismo. La mayoría de estos genes se encuentran agrupados en los complejos HOM u HOX. Sin embargo, también existe un número de genes homeóticos diseminados por todo el genoma, que especifican el destino celular en órganos, tejidos y células individuales. Éste es el caso de los genes Pax. Todos ellos contienen una caja pareada y/o una caja homeótica. Su aparición a lo largo del proceso evolutivo se debe seguramente a un fenómeno de «reciclaje» evolutivo, mediante el cual distintos dominios proteicos funcionales pueden coincidir aleatoriamente en un mismo gen, y si esta coincidencia dota al gen de una nueva función que confiere una ventaja selectiva al individuo que la posee, el nuevo gen formado por elementos viejos se conservará. Hay que precisar que Pax funciona como un gen «maestro» controlador universal del desarrollo del ojo. Esto quiere decir que su expresión pone en marcha la expresión de otros genes implicados en el desarrollo ocular, pero estos genes no son necesariamente similares entre los distintos animales.

El hecho de que Pax (o *ey*) funcionen como un regulador genético no resulta evidente de manera inmediata, ya que las mutaciones en este gen producen una reducción o pérdida de las estructuras del ojo, y no un cambio de los destinos celulares. Sin embargo, puede considerarse que la muerte celular programada es un tipo particular de destino celular. El carácter regulador del gen *ey* tendría la posibilidad de construir mutantes que exhibieran ganancia de

función en tejidos diferentes de los normales. En otras palabras, si consiguiéramos expresar artificialmente *ey* en discos imaginales de ala, pata o antena, podríamos esperar que las moscas adultas exhibiesen ojos ectópicos en dichos órganos.

Aunque esta posibilidad despertó un considerable escepticismo entre muchos científicos del campo, ha sido posible, en efecto, la inducción de ojos ectópicos, utilizando una técnica de «enhancer trap». Con esta técnica realizamos una construcción que contiene una copia del gen derivada de un ADN bajo el control del sistema Gal 4; células transformadas con esta construcción se transplantan en los discos imaginales correspondientes, de modo que el gen regulador pueda realizar su función durante la metamorfosis del insecto. Los ojos ectópicos así inducidos

son muy semejantes a los ojos normales y poseen ommatidias y fotorreceptores. En estas estructuras incluso se pueden observar cambios en la polaridad de membranas por efecto de la iluminación, lo que sugiere que podrían ser ojos funcionales de no ser porque no están conectados con el sistema nervioso. Estos resultados abrían la puerta a nuevas cuestiones sumamente interesantes. Por ejemplo, si los genes que regulan el desarrollo de los ojos están conservados entre animales tan distantes filogenéticamente como el ratón y la mosca, sería posible una complementación funcional entre estos genes. Dicho de otro modo, el gen *ey* de *Drosophila* podría regular el desarrollo ocular en otros animales si lo expresamos de forma heteróloga. Hemos comprobado que la respuesta a veces es afirmativa.

---

*Ginés Morata*

## De uno de los 'linajes' más ilustres

Gehring pertenece a uno de los «linajes» más ilustres de la genética: fue discípulo de un discípulo de Morgan. A lo largo de su carrera ha participado en tantos descubrimientos importantes, que es un lugar común que, para ser alguien en genética, uno tiene que haber sido discípulo de Gehring.

Podemos destacar tres aspectos o contribuciones fundamentales del profesor Gehring a la biología del desarrollo. El primero es el descubrimiento de que en el desarrollo de los insectos cada segmento corresponde a un linaje celular diferente y, por lo tanto, implica una subdivisión en grupos de células con diferentes desarrollos po-



tenciales. La segunda contribución fundamental fue la idea de las cajas homeóticas y sus implicaciones. Las cajas homeóticas son segmentos génicos con un gran nivel de conservación en todo el reino animal. Los correspondientes dominios proteicos pueden unirse al

ADN y actúan como factores transcripcionales regulando la expresión génica durante el desarrollo embrionario. Por último, hay que destacar el desarrollo de la técnica denominada «enhancer trap», la cual permite la introducción aleatoria de genes reguladores, y es una técnica ampliamente utilizada en muchos laboratorios del mundo.

*François Jacob*

## Circuitos reguladores en transcripción

Si tratamos de encontrar un símil entre la evolución y alguna actividad humana no podríamos escoger la ingeniería, donde cada pieza está perfectamente diseñada para su función, sino más bien una especie de «chapuza» o «remiendo» («tinkering»), donde diferentes dominios proteicos con funciones definidas acaban siendo «reciclados» para cumplir funciones completamente distintas. Un buen ejemplo de esto lo constituyen los diferentes tipos de cristalinas de diversas procedencias. Las cristalinas son las proteínas estructurales del cristalino del ojo. Por tanto, deben ser proteínas muy estables ya que no pueden reemplazarse. Si observamos la secuencia de aminoácidos de diversas cristalinas, puede observarse que algunas son similares a enzimas, tales como la alcohol-deshidrogenasa o la glutatión S-transferasa. Puede suponerse que proteínas de distinto origen y función, pero presentando todas la característica de ser muy estables, fueron «reclutadas» para una nueva función de cristalinas.

Hay dos procesos subyacentes a este tipo de evolución molecular: la duplicación génica y la recombinación ilegítima. Por el primero se crea una copia adicional de un gen, por lo que se elimina la posible presión selectiva sobre el mismo. El segundo proceso permite la recombinación de distintos dominios, creándose la oportunidad de adquisición de nuevas funciones con elementos viejos. Contrariamente a lo que pueda parecer, los cambios en la estructura de proteínas por acumulación de mutaciones no constituyen el mecanismo más relevante en la evolución de los organismos. De hecho existe un



número limitado de dominios proteicos diferentes (del orden de cientos o pocos miles) y éstos se encuentran esencialmente conservados aun en especies filogenéticamente alejadas. Mucha mayor importancia tienen los cambios en los circuitos de regulación génica. Por

ejemplo, se ha estimado que las proteínas del chimpancé y del ser humano se parecen en un 99%. Por lo tanto, las diferencias entre una y otra especie se deben a cambios cuantitativamente pequeños en genes reguladores, pero de gran relevancia biológica.

El estudio de la regulación génica a nivel molecular tuvo sus comienzos con el operón de la lactosa bacteriano. Según este modelo, los genes estructurales necesarios para una función determinada se encuentran agrupados en una secuencia lineal formando una unidad de transcripción; aguas arriba de estos genes se encuentran las secuencias reguladoras: el promotor es la región donde se une la polimerasa; el operador es la región donde se une la proteína represora y esta unión bloquea la transcripción del operón; por último, el activador es la región donde se une una proteína activadora capaz de aumentar el nivel de transcripción. Las proteínas activadora y represora pueden interactuar con otras proteínas de modo que la regulación de la expresión de los genes estructurales responda a las necesidades fisiológicas de la célula.

En seres eucariotas, la regulación de la expresión génica responde a los mismos principios que en bacterias, aunque el proceso es considerablemente más complejo. Un ejemplo de esto es la determinación sexual en levaduras. En



estos seres existen dos sexos o tipos de apareamiento denominados  $\alpha$  y  $\alpha$ . A nivel molecular, existen genes reguladores,  $\alpha 1$  en el primer caso y  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  en el segundo, que actúan activando o reprimiendo determinados genes.

En *Drosophila* se han identificado genes reguladores del desarrollo, tales como *Antennapedia* o *Ultrabithorax*, que son de hecho factores de transcripción de otros genes. En algunas de estas proteínas se encuentran motivos conservados; por ejemplo, en *Antennapedia* aparece el motivo hélice-giro-hélice, similar al de otras proteínas capaces de unirse a ADN, como es la proteína represora del operón lac en bacterias.

Los genes Hox están implicados en la regulación del desarrollo de las vértebras en el embrión de ratón. Una forma de estudiar la función de estos genes consiste en sustituir la copia original por un gen marcador, con lo que podemos observar a la vez el patrón de expresión y el resultado de la ausencia

del mismo. Al realizar este experimento de sustitución con Hox 31, se observa que la mayoría de los animales homocigóticos mueren y en los supervivientes se aprecian alteraciones en las costillas; más concretamente, aparece una costilla extra y la octava está unida al esternón en vez de ser flotante, como en el tipo silvestre. Además, estos ratones tienen alteraciones en los dedos y en la columna, lo que les da un aspecto de jorobados. Experimentos de tinción de motoneuronas específicas revelaron la existencia de alteraciones en el patrón de inervación de las motoneuronas correspondientes a los dedos. En el tipo silvestre la inervación de estas motoneuronas se encuentra limitada a dos vértebras, mientras que en los mutantes la inervación se produce en numerosas vértebras. Este hecho está posiblemente relacionado con las limitaciones en la coordinación del movimiento de los dedos que se observa en los ratones mutantes.

---

*Antonio García-Bellido*

## *La lógica de lo viviente*

Constituye un privilegio el poder expresar públicamente la amistad y admiración que profeso al doctor Jacob. Quiero destacar su capacidad única para abstraer la relevancia conceptual de los experimentos. No debe olvidarse que a principios de este siglo la biología era una ciencia esencialmente descriptiva, más preocupada por realizar inventarios que por explicar el funcionamiento de los seres vivos. El profesor Jacob introdujo el concepto fundamental de interacción, podríamos llamarlo «charla», entre distintos genes. Este mismo



principio, aplicado inicialmente a un caso sencillo, es el que nos permite hoy día entender «conversaciones» mucho más complejas entre genes, como las que tienen lugar durante el proceso de desarrollo de los organismos. Esta nueva visión nos permite buscar los elementos invariantes que constituyen la lógica de lo viviente, de una forma no muy distinta a como lo hace la química. La otra aportación importante a la lógica de la evolución es la de la «charla» o «reñiendo» evolutivo («tinkering»).