

diferenciar entre tacar, taquiar y taquear, y tendríamos que idearnos una manera de explicarle a un mexicano que «tacar burro» no es la manera colombiana de comer tortillas o a un radiólogo italiano que no estamos hablando de una técnica de tomografía axial computarizada de alta resolución pasada por mantequilla...

Para terminar, aclaro que no tengo nada en contra del inglés, ni contra otros idiomas. De hecho, hay algunas expresiones en inglés que me encantan y que uso cuando hablo o escribo en ese idioma, en cuyo caso, evito las palabras no inglesas, recurro a mis diccionarios en inglés y trato el idioma inglés con el mismo respeto que me merece el español. No me opongo a la modernización

del idioma español, ni a la castellanización de algunos términos. Aún así, me niego a llamar al género musical que más me divierte con el término alguna vez sugerido por la Real Academia Española: siempre he disfrutado y disfrutaré del *Jazz*. Creo que el día que acepte escribirlo con *ye* y una *ese*, no me quedará más remedio que sedarme con un vaso de *güisqui*, aunque a dicho licor, escrito de esa manera, probablemente le encuentre un gusto tan amargo como insoportable...

C'est la vie.

Artículo reproducido con autorización de la Asociación Colombiana de Radiología, Revista Institucional Imágenes 2005; 11(6): 7-8.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA BIOLOGÍA (VIII): HACIA LA INGENIERÍA DE LA VIDA

M. Gonzalo Claros

Profesor del Dpto. de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.

Con la introducción del método científico en la Biología, se ha ido acercando a diseños de ingeniería: se pueden modificar genes y moléculas casi a voluntad. Pero antes, había que descubrir cómo funcionan los genes.

En 1956, los franceses François Jacob (1920-*) y Jacques Lucien Monod (1910-1976) demuestran la existencia de genes estructurales y reguladores, que se organizan en **operones**. Poco después, en 1959, Jacob acuña el término **episoma** para explicar una transferencia específica de algunos marcadores genéticos entre bacterias. Este término, hoy en día, se considera sinónimo del **plásmido** de Lederberg y se usan indistintamente. Aunque los episomas son la base de los vectores de clonación, lo más destacable del trabajo de Jacob y Monod es que en 1960 dedujeron el modo de funcionamiento del operón de la lactosa de *E. coli* a base de mutaciones y fenotipos. También les debemos la terminología relacionada con los operones y su regulación. En sus estudios postularon la necesidad de una molécula intermediaria (el mRNA) entre el DNA y las proteínas —Meselson y Brenner demostraron en 1961 la existencia de esta molécula—. Por todo, Jacob y Monod obtuvieron el Nobel en 1965. Poco después, en 1968, Monod escribe el libro *El azar y la necesidad*, que revolucionó la filosofía de la vida: Monod argumentaba que la vida surge del azar y progresa como consecuencia necesaria de las presiones ejercidas por la selección natural. Apoyando los trabajos de Monod y Jacob, en 1967 en la Universidad de Harvard, Walter Gilbert (1932-*) aísla el represor λ cl y Mark Ptashne aísla el represor del fago λ : se confirma molecularmente el modelo del operón.

Al igual que en su día la aparición de la revista *The Journal of Biological Chemistry* supuso la consolidación de la bioquímica, la aparición en 1959 de *Journal of Molecular Biology* de la mano del sudafricano Sydney

Brenner (1927-*), en la Universidad de Cambridge, supuso la confirmación de la biología molecular como un área de conocimiento e investigación independiente. A partir de entonces, aumentan vertiginosamente los conocimientos sobre la transferencia de información en los seres vivos: en 1958 S. B. Weiss describe la síntesis del RNA por una **RNA polimerasa dirigida por DNA**; la replicación semiconservativa del DNA propuesta por Watson y Crick es confirmada experimentalmente por Mathew Stanley Meselson (1930-*) y Franklin Stahl (1910-*) en Caltech; en 1960 Stewart Linn y Werner Arber (1929-*), en Ginebra, descubren los sistemas de **restricción** de las bacterias, otro de los descubrimientos esenciales para la vertiente «ingeniería» de la Biología. En 1961, en la Universidad John Hopkins, Howard Dintzis descubre que el mRNA se traduce en sentido 5' a 3', y que las proteínas se sintetizan desde el extremo amino al carboxilo. Este descubrimiento proporciona la base para establecer por convenio que la ordenación del DNA sea desde el extremo 5' al 3', y la de las proteínas desde el extremo amino al carboxilo. A su vez, Ben Hall y Sol Spiegelman hibridan DNA y RNA, lo que demuestra su complementariedad y sienta las bases de la **hibridación** de los ácidos nucleicos.

En la década de 1960 se prestó especial interés al modo en que se descodificaba el RNA en aminoácidos. Así, en 1964, Charles Yanofsky comprueba en la Universidad de Stanford que la secuencia de nucleótidos del DNA se corresponde exactamente con la de aminoácidos. Ya vimos que en 1956 Berg demostró que el tRNA era el que descodificaba la información del mRNA y aseguraba la interpretación exacta de la información genética. Por su pequeño tamaño (de 73 a 93 nucleótidos), abundancia e importancia, fue el primer ácido nucleico que se intentó secuenciar y cristalizar. En 1965 Robert William Holley (1922-1993) obtuvo en la Cornell University la secuencia

de nucleótidos completa del tRNA de la Ala en las levaduras (77 nucleótidos), para lo que necesitó purificarlo a partir de 90 kg de *Saccharomyces cerevisiae*, lo que le valió el Nobel en 1968. Marshall Warren Nirenberg (1927-*) y Har Gobind Khorana (1922-1993), en el National Heart Institute del NIH, acaban de descifrar el código genético en junio de 1966 gracias a la aplicación de la polinucleótido fosforilasa de Ochoa, lo que fue recompensado en 1968 con el Nobel, compartido con Holley. Szybalski y Summers demostraron en 1967 que el RNA se transcribe a partir del DNA.

A comienzos de la década de 1970 se es consciente de que los problemas biológicos se deben explicar desde un punto de vista molecular. La validación de hipótesis deja de ser exclusivo de la biología molecular y pasa a todas las áreas de la biología. Esto conllevó un olvido temporal de los métodos de observación y descripción prevalentes durante el siglo XIX y el comienzo del XX.

En 1970 Gunter Blobel (1936-*) demuestra la existencia de secuencias señal y receptores para estas secuencias, que regulan el **tráfico de proteínas** dentro de la célula. Por ayudar a conocer las reglas de este tráfico recibió el Nobel en 1999. También en 1970, Hamilton Smith (1931-*) descubre las **enzimas de restricción** y purifica la primera, que fue *HindIII*, a partir de *Hemophilus influenzae*. Un año después, Daniel Nathans (1928-1999) elabora el primer mapa de restricción del DNA, y al año siguiente, Janet Mertz y Ron Davis demuestran que un fragmento de restricción podía ser insertado y ligado a otro DNA cortado por la misma enzima. Paul Berg —el mismo que demostró que el tRNA mediaba entre el mRNA y las proteínas— construye en 1972 la primera molécula de DNA recombinante o quimera entre el DNA plasmídico de *E. coli* y DNA del fago λ (le supondrá el Nobel en 1980). Esto sirvió para que un año más tarde (1973) Herbert Boyer (1936-*) y Stanley Norman Cohen (1922-*), de forma independiente, expresaran en una bacteria un plásmido que contenía un gen recombinante. Nace así la **clonación**. Smith y Nathans, junto con Arber (el descubridor de los sistemas de restricción), reciben el Nobel en 1978. A partir de entonces se empieza a dejar de purificar y caracterizar enzimas para empezar a clonar genes: son los primeros experimentos de ingeniería biológica.

Howard Martin Temin (1934-1994) había demostrado que en algunos virus RNA no aparecía DNA en ningún momento de su ciclo vital. Posteriormente obtuvo indicios de que algunos virus RNA eran capaces de sintetizar DNA usando su RNA como plantilla. En 1970, Temin y David Baltimore (1938-*) demostraron que la copia de RNA en DNA durante la infección de algunos virus se debía a una nueva actividad catalítica que denominaron **transcriptasa inversa** o «retrotranscriptasa» (*reverse transcriptase*). Temin y Baltimore fueron galardonados por ello con el Nobel en 1975. En 1974 J. Schell y M. Van Montagu señalan que las enfermedades provocadas por *Agrobacterium* se deben a la existencia de plásmidos en las cepas, que se denominan Ti (*tumor inducing*) y

Ri (*root inducing*) y sientan las bases de lo que luego será la **transformación de plantas superiores** al lograr transferir un gen quimérico al tabaco. En 1974 John Shine (1946-*) y Lynn Dalgarno (1935-*) presentan en Canberra (Australia) la secuencia consenso de fijación de los mRNA a los ribosomas procariotas. Este mismo año se celebra un congreso internacional en Asilomar (California), donde se regula el uso de microorganismos modificados genéticamente y la tecnología del DNA recombinante. A su vez, se obtiene la estructura tridimensional del tRNA de Phe, demostrándose que tenía forma de L. La determinación de esta estructura es uno de los múltiples casos en los que dos laboratorios, el MIT americano y el MRC inglés, no compitieron limpiamente para ver quién publicaba primero los resultados. Como resultado de esta desafortunada carrera, poco más se ha avanzado hasta hoy sobre la estructura de estas moléculas.

En 1975 el alemán Georges J. F. Köhler (1946-1995) y el argentino César Milstein (1927-*), trabajando en el Medical Research Council británico en Cambridge, fusionan células para producir **anticuerpos monoclonales**. Se trata del primer caso serio de aplicación biotecnológica de los resultados obtenidos por la ciencia básica, por lo que se les galardonó con el Nobel en 1984. Edward M. Southern (1938-*) desarrolla en Edimburgo la hibridación de ácidos nucleicos en soporte sólido. En este mismo año Walter Fiers, en la Universidad de Gante, publica la primera secuencia de nucleótidos larga, la del fago MS2, gracias a un sistema de secuenciación más-menos que ideó Fred Sanger. En 1977 Alan M. Maxam y Walter Gilbert (el mismo Gilbert que aisló el represor LacI y que acuñaría más adelante los términos «intrón» y «exón») describen la secuenciación química del DNA. Por su lado, Fred Sanger, el que vimos que secuenció por primera vez una proteína, perfeccionó su sistema más-menos y lo convierte en el método de **secuenciación con didesoxinucleótidos**, con lo que la obtención de secuencias de DNA se convierte en una técnica accesible a cualquier laboratorio. Gilbert y Sanger reciben el Nobel por ello en 1980 (se trata del segundo Nobel de Sanger). A partir de este momento, no basta con clonar los genes, sino que también hay que secuenciarlos.

En 1977 Richard John Roberts (1943-*) y Phillip Allen Sharp (1944-*) descubren, de forma independiente y gracias que colaboraron francamente, que los genes eucariotas no son continuos, lo que les valió el Nobel en 1993. Los trabajos de Roberts permitieron que en la década de 1970 se purificaran y comercializaran más de 100 enzimas de restricción. En 1978 Tilman visualiza los intrones como lazos de DNA que no hibridan con el mRNA que producen. Los trabajos que realizó Keith Backman en el laboratorio de Mark Ptashne en la Universidad de Harvard hasta 1978 demostraron que los elementos genéticos (promotores, sitios de unión al ribosoma, secuencias codificantes...) se podían reordenar en nuevas combinaciones funcionales. Es el nacimiento de la **ingeniería genética**.