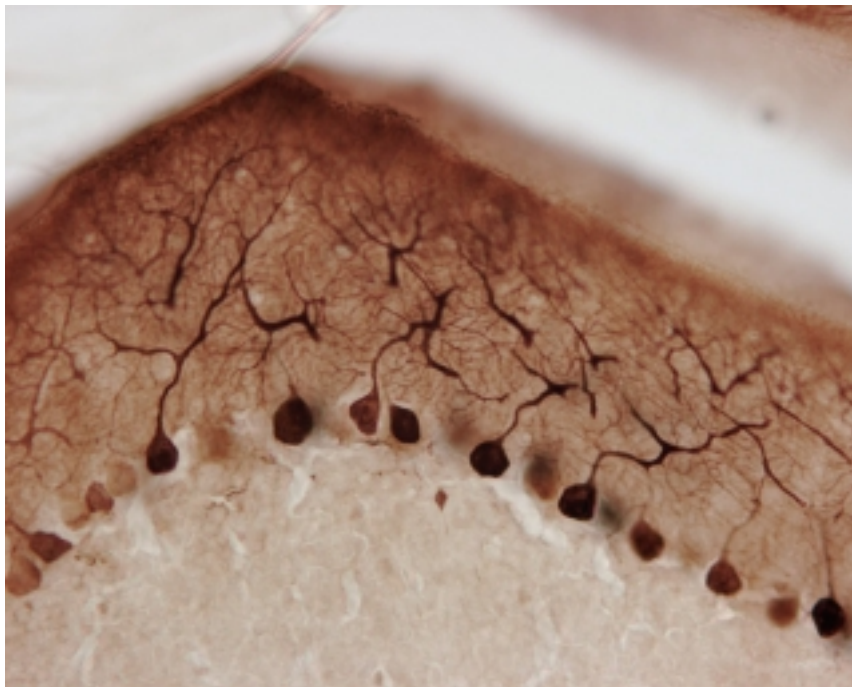


ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA



Editor:
Salvador Guirado

Comité editorial:
Ramón Muñoz-Chápuli,
Antonio de Vicente,
José Carlos Dávila,
Francisco Cánovas,
Francisca Sánchez

Editado con la financiación del
Vicerrectorado de Investigación y
Desarrollo Tecnológico de la
Universidad de Málaga.

El Centro de Profesorado de Málaga
colabora en la distribución de esta
publicación.

Diseño de la portada:
Salvador Guirado

Correspondencia a:
Encuentros en la Biología,
Salvador Guirado (Editor),
Depto. Biología Celular,
Facultad de Ciencias,
Campus de Teatinos,
29071 Málaga
Tfno.: 952 131961
email: guirado@uma.es

Dirección Internet:
[http://www.uma.es/publicaciones/
encuentros](http://www.uma.es/publicaciones/encuentros)

D.L.:MA-1.133/94

3 Mente emocional o mente racional

*M^a Ángeles Real es Profesora Asociada en el Departamento
de Biología Celular, Genética y Fisiología en la UMA.*

5 Cardiomioplastia celular: células madre para la reparación del corazón

*Ramón Muñoz-Chápuli es Catedrático de Biología Animal
en la UMA.*

6 Historia de la Biología (V): la naturaleza química del DNA (hasta el primer tercio del siglo XX)

*Manuel Gonzalo Claros es Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular en la UMA.*

MENTE EMOCIONAL O MENTE RACIONAL

M^a Ángeles Real

El cerebro es el órgano más estudiado del cuerpo de los vertebrados, sin embargo su papel en el control del comportamiento y de la fisiología animal está aún muy lejos de llegar a ser comprendido. Numerosos neurocientíficos han dedicado sus esfuerzos al estudio del telencéfalo, región del cerebro responsable del control de muchas de estas funciones. Una de las regiones telencefálicas que ha sido objeto de numerosos estudios es la región amigdalina, ya que está implicada en funciones de importancia vital para el organismo, como el miedo, la reproducción, la memoria, el aprendizaje de asociaciones entre estímulos y refuerzos positivos, el comportamiento agresivo e incluso el estrés. A principios de la década de los setenta un número considerable de estudios sugería que la amígdala jugaba un papel importante en el control de las emociones y hoy día se la considera como el centro clave en el sistema neural de las emociones. Se encuentra en la parte medial del lóbulo temporal del cerebro de primates y en la parte basal y caudal del telencéfalo del resto de los vertebrados. Tienen forma ovoidal y de ahí su nombre procedente del latín que significa "almendra" (ver *Encuentros en la Biología* 84, 2003).

Una de las aportaciones de la última década más reveladoras sobre las emociones se la debemos a la obra de LeDoux, destacado neurobiólogo de la Universidad de Nueva York, quien ha sido el primero en describir el papel que juega la amígdala en el cerebro emocional, demostrando que las señales sensoriales del ojo y el oído viajan primero a la región cerebral del tálamo para dirigirse luego directamente hacia la amígdala; en cambio, una segunda señal del tálamo se dirige a la neocorteza, el cerebro pensante. Esta bifurcación permite a la amígdala empezar a responder antes que la neocorteza, que elabora la información mediante diversos niveles de circuitos cerebrales antes de percibir plenamente y por fin iniciar su respuesta más perfectamente adaptada. Por esta razón muchas reacciones emocionales ocurren sin ninguna participación consciente y cognitiva, desencadenando una respuesta emocional antes de que los centros corticales puedan comprender qué está sucediendo. Lo que ocurre es que la mente emocional considera sus convicciones como absolutamente ciertas. Esta es la explicación por lo que es muy difícil poder razonar con alguien que está emocionalmente perturbado.

Mientras la amígdala trabaja preparando una reacción ansiosa e impulsiva, otra parte del cerebro emocional permite una respuesta más adecuada y correctiva. El regulador del cerebro para los arranques de la amígdala parece encontrarse en el otro extremo de un circuito más importante de la neocorteza, en los lóbulos frontales que se encuentran exactamente detrás de la frente. La corteza prefrontal parece entrar en acción cuando alguien siente miedo o rabia, pero contiene o controla el sentimiento con el fin de ocuparse más eficazmente de la situación inmediata, o cuando una nueva evaluación provoca una respuesta totalmente diferente. Esta zona neocortical del cerebro origina una respuesta más analítica o apropiada a nuestros impulsos emocionales. Esta progresión que permite el discernimiento en la respuesta emocional es la que generalmente ocurre en nuestras respuestas, a no ser que haya una emergencia emocional; estas emergencias emocionales son fundamentales para nuestra supervivencia: imaginemos que vamos a cruzar una calle y que en el instante en que bajamos el pie de la acera pasa a gran velocidad un coche; por supuesto nuestra reacción más inmediata es echar el pie hacia atrás como un movimiento reflejo, en ese instante no puedo valorar, no puedo pensar las distintas posibilidades que podría darme mi mente pensante, esa pérdida de tiempo sería fatal para mi supervivencia. Pero sin embargo, para el resto de las emociones existe una relación mente emocionalmente pensante. Cuando una emoción entra en acción, momentos después la corteza prefrontal ejecuta lo que representa una relación riesgo/beneficio de infinitas reacciones posibles, y apuestan a una de ellas como la mejor. La corteza prefrontal izquierda es parte de un circuito nervioso que puede desconectar, o al menos mitigar, todos los arranques emocionales negativos salvo los más intensos. Si la amígdala actúa a menudo como disparador de emergencia, la corteza prefrontal izquierda parece ser parte del mecanismo de desconexión del cerebro para las emociones perturbadoras: la amígdala propone y el lóbulo frontal dispone. Estas conexiones zona prefrontal-zona límbica son fundamentales en la vida mental mucho más allá de la sintonía fina de la emoción; son esenciales para guiarnos en las decisiones que más importan en la vida.

Esto nos lleva a pensar que tenemos dos mentes, una mente emocional y otra racional, la primera es mucho más rápida, actúa sin ponerse a pensar en

lo que está haciendo, descarta la reflexión deliberada y analítica que es el sello de la mente pensante, por lo que las acciones que surgen de la mente emocional acarrearán una sensación de certeza especialmente fuerte, una consecuencia de una forma sencilla y simplificada de ver las cosas que puede ser absolutamente desconcertante para la mente racional. Tras una descarga emocional fuerte, o incluso durante la misma, nos sorprendemos a veces pensando para qué o por qué lo hice; como en el caso expuesto anteriormente a la hora de cruzar una calle cuya pregunta sería: ¿cómo he reaccionado tan rápidamente si no he llegado a pensarlo? En este caso menos mal que no he pensado, pero imaginemos otro ejemplo, una discusión con el jefe en la que de pronto se desata una tormenta emocional y respondo a sus exigencias diciendo lo primero que me pasa por la cabeza fruto de la ira, desesperación o tristeza, en definitiva de las emociones. En este caso quizá esté cometiendo un gran fallo pues me pueden poner de patitas en la calle y, por supuesto luego viene el arrepentimiento, cómo me he podido dejar llevar por las emociones, debería de haberme controlado. Y es así, efectivamente debería haber evaluado los pros y los contras de mis emociones y haber sabido controlar mis emociones respondiendo una vez que se hubiera hecho balance entre “el corazón y la mente” en el momento en que la mente racional comienza a actuar, sin embargo, la mente emocional actuó con mayor rapidez, asimiló las cosas de inmediato sin tomarse un tiempo para hacer un análisis reflexivo de la situación. Imaginemos cómo sería de importante la mente emocional en el hombre de la Prehistoria en cuanto que era clave para la supervivencia ya que le permitía tomar decisiones en cuestión de milésimas de segundo. La mente emocional sería como un radar para percibir el peligro. La gran ventaja es que la mente emocional puede interpretar una realidad emocional en un instante, es decir, podemos evaluar si alguien está mintiendo, está triste o alegre, y evaluar intuitivamente cómo comportarnos con cada una de las personas que nos rodea. A partir de aquí el hombre tendrá habilidades para percibir, valorar y expresar emociones con precisión o tener la capacidad de generar a voluntad determinados sentimientos, en la medida que faciliten el entendimiento de uno mismo o de otra persona o incluso de regular las emociones para fomentar un crecimiento emocional o intelectual. Esto nos llevaría a lo que hoy conocemos como “inteligencia emocional”, término que fue acuñado en 1990 por dos psicólogos, John Mayer de la universidad de New Hampshire, y Peter Salovey de Yale; término

que abarca cualidades del ser humano como la comprensión de las propias emociones, la capacidad de saberse poner en el lugar de otras personas y la capacidad de conducir sus propias emociones de forma que mejore la calidad de vida. Salovey organiza la inteligencia en cinco competencias principales:

1. Conocimiento de las propias emociones (autoconocimiento)
2. Capacidad de manejarlas (control emocional)
3. Capacidad de automotivarse
4. Capacidad de reconocimiento de las emociones de los demás (empatía)
5. Habilidad en las relaciones (habilidades sociales y liderazgo)

Desde principios del siglo XX se ha utilizado el cociente de inteligencia (CI) para conocer y valorar la inteligencia de una persona y su potencial de éxito, es decir, este CI es un indicador de predicción de comportamientos exitosos. Uno nace con, o sin, la capacidad desarrollar habilidades matemáticas, lingüísticas, artísticas o de otras clases mensurables. Hasta ahora se le ha dado notable importancia al CI, sin embargo, las investigaciones empiezan a demostrar que la correlación existente en el CI y el nivel de eficacia de las personas en su profesión no supera el 25%, aunque análisis más detallados comienza a revelar que la relación es aún menor. Es frecuente que personas que poseen un alto cociente intelectual no desempeñen adecuadamente su trabajo y quienes tienen un CI moderado, o más bajo lo hagan considerablemente mejor o, incluso, llegan a ser triunfadores en su vida laboral y personal. ¿Quién no conoce a algún compañero de colegio o de carrera que siendo un pésimo estudiante, en su vida profesional y personal está triunfando o al contrario? ¿Qué es lo que está ocurriendo?, parece que tal cociente no determina quién va a triunfar y quién va a fracasar, es otras palabras no parece ser predictivo. El cociente intelectual no es una medida infalible, destaca Daniel Goleman, doctor en Filosofía y profesor en la Universidad de Harvard, en su libro “Inteligencia Emocional” publicado en 1995, porque es muy frecuente que las personas que poseen un alto cociente intelectual no desempeñen adecuadamente su trabajo y que quienes tienen un cociente intelectual moderado, o más bajo, lo hagan considerablemente mejor.

Parece ser que con este cociente estamos dejando atrás factores tan importantes como el ambiente en el que uno vive y en definitiva la comprensión de las propias emociones, emociones vividas a lo

largo de nuestra vida, desde el momento en que nacemos o incluso antes, y la capacidad de conducir las propias emociones, en definitiva hacer un

balance entre mente emocional y mente racional de forma que nos permita mejorar nuestra calidad de vida.

CARDIOMIOPLASTIA CELULAR: CÉLULAS MADRE PARA LA REPARACIÓN DEL CORAZÓN

Ramón Muñoz-Chápuli

El pasado mes de septiembre un equipo multidisciplinar de Valladolid implantó, por primera vez en España, células madre en el corazón de un hombre de 66 años aquejado de insuficiencia cardíaca grave a causa de un infarto agudo de miocardio. La intervención se realizó en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con la colaboración del Hospital Río Hortega y del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Las células madre hematopoyéticas habían sido extraídas del mismo paciente por aspiración de la médula ósea, purificadas y reinyectadas a través de un catéter colocado en el corazón. La intención es que estas células pluripotenciales se diferencien en miocardiocitos regenerando de esta manera el tejido cardíaco y contribuyendo a mejorar la función cardíaca del paciente.

Esta terapia experimental nos lleva a tratar hoy el tema de la cardiomioplastia celular, es decir, la regeneración de un corazón dañado mediante la implantación de células madre. Hasta llegar a los ensayos en humanos se ha recorrido un largo camino de experimentación en animales y en modelos *in vitro*. Para los lectores interesados existen interesantes revisiones del tema [Gulbins H et al., *Heart Surg Forum* 5:28-34 (2002); Rafii S et al., *Semin Cell Dev Biol* 13:61-67 (2002); Hughes S J *Pathol* 197:468-478 (2002); Orlic D et al., *Pediatr Transplant* 7:86-88 (2003)].

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. La insuficiencia cardíaca, frecuentemente producida por la destrucción de tejido cardíaco que sigue a un infarto agudo de miocardio, afecta a un porcentaje relativamente alto de la población. Hasta los recientes descubrimientos sobre las propiedades de las células madre, el tratamiento consistía, básicamente, en realizar un trasplante cardíaco, algo complicado por la disponibilidad de donantes y los problemas de rechazo. En los últimos años, sin embargo, se ha registrado un creciente interés por las posibilidades de reparación miocárdica a partir de la implantación de células. Se comenzó por ensayar la implantación de miocardiocitos fetales,

miocardiocitos adultos extraídos del atrio y reimplantados en el ventrículo, células musculares lisas fetales, líneas celulares mioblásticas (precursores musculares) e incluso fibroblastos obtenidos de la piel. Pero han sido las células madre las que han proporcionado los mejores resultados. Vamos a exponer las posibles fuentes de células madre para su utilización en cardiomioplastia celular.

Las células satélite del músculo esquelético son mioblastos, es decir, células indiferenciadas capaces de regenerar el músculo después de una lesión. Las células satélite se localizan bajo la lámina basal de los músculos y pueden obtenerse, multiplicarse *in vitro* (suponen sólo un 3-4% del total de células musculares) y reinyectarse en el corazón, bien directamente en la zona dañada o por perfusión a través de una arteria coronaria. La posibilidad de obtener las células satélites del paciente elimina los problemas de rechazo inmunitario. En modelos animales se ha conseguido de esta forma mejorar la función cardíaca. Sin embargo el músculo que se diferencia a partir de células satélite es diferente al músculo cardíaco, tanto en su morfología como en su fisiología. Los miocardiocitos están conectados eléctricamente a través de uniones *gap*, formadas por hexámeros de conexina-43. Estas uniones no se forman en el músculo esquelético, por lo que debería existir un fallo en la coordinación de la contracción entre los dos tipos de músculo. No obstante la cuestión es polémica, ya que algunos grupos han descrito la formación de uniones *gap* en el músculo esquelético diferenciado en el corazón de ratones inyectados con células satélite, como si dichas células fueran capaces de adquirir el fenotipo del músculo cardíaco. Estos resultados han sido puestos en duda por otros laboratorios, y la cuestión sigue abierta.

Las células madre embrionarias son otra posible fuente de precursores para la cardiomioplastia celular. Estas células derivan de la masa interna del blastocisto, una de las primeras etapas del desarrollo. Existen protocolos para la diferenciación *in vitro* de miocardiocitos a partir de células madre

embrionarias. Estos miocardiocitos pueden desplegar todos los fenotipos posibles, es decir, pueden ser miocardiocitos atriales, ventriculares, marcapasos, de tejido de conducción, etc. El problema a la hora de utilizar células madre embrionarias, consideraciones éticas aparte, es el de seleccionar precursores miocardiocíticos puros, ya que la inyección de precursores no comprometidos puede originar la aparición de tumores (teratomas). Esto se ha conseguido modificando genéticamente las células madre para que expresen un gen *reporter* (por ejemplo la GFP, proteína fluorescente verde) bajo control de un promotor específico de miocardiocitos (por ejemplo la cadena pesada de miosina cardíaca). De esta forma los miocardiocitos derivados de células madre se pueden separar del resto de células por su fluorescencia. Además, utilizando un promotor específico de un fenotipo miocardiocítico, por ejemplo una isoforma de cadena ligera de miosina que sólo se expresa en el ventrículo, se pueden obtener miocardiocitos ventriculares puros. La técnica es muy interesante, pero plantea problemas. Las células madre son alogénicas, susceptibles de provocar un rechazo inmunitario, y una vez diferenciadas en miocardiocitos dejan de dividirse, con lo que el rendimiento es muy bajo. Los primeros ensayos en humanos han sido prometedores, pero no excelentes.

Las células madre adultas son una alternativa importante a las embrionarias para la cardiomioplastia celular. Estas células pueden obtenerse de la médula ósea del propio paciente, eliminando problemas de rechazo. A partir de estas células se ha conseguido, en ratones, una línea celular cardiomiogénica que, tratada con 5-azacitidina, un agente que desmetila el DNA, se diferencia en miocardiocitos funcionalmente competentes, con un fenotipo ventricular fetal. Por otro lado las células hematopoyéticas de la médula ósea, inyectadas en el corazón a través de las coronarias, se diferencian no sólo en miocardiocitos sino también en tejido conectivo y en vasos que

irrigan la zona afectada por el infarto. Este es el fundamento del ensayo realizado en el Hospital Universitario de Valladolid. Los miocardiocitos así diferenciados tienen fenotipos fetales e inmaduros, pero expresan conexina-43, lo que sugiere un buen acoplamiento eléctrico con el tejido cardíaco preexistente. En experimentos realizados en ratones a los que se les indujo un infarto se ha registrado una importante mejoría en la función cardíaca, atribuible tanto a la formación de nuevo miocardio como a la neovascularización inducida. No obstante, en las pruebas clínicas será necesario esperar algunos años para comprobar la evolución de los tejidos cardíacos tratados con estas nuevas técnicas.

Una pregunta que queda por contestar es si las evidencias del potencial reparador de las células madre adultas nos está revelando un mecanismo de regeneración fisiológica que, lógicamente, no puede actuar cuando el tamaño de la zona dañada por el infarto es demasiado grande. Esto es sugerido por los sorprendentes resultados obtenidos después del trasplante cardíaco, lo que se ha denominado como “quimerismo del corazón transplantado” [Quaini F et al., *N Engl J Med* **346**:5-15 (2002)]. Cuando un receptor humano masculino recibe un corazón de una mujer al cabo de un cierto tiempo es posible encontrar células de hombre (reconocibles con sondas que reconocen el cromosoma Y) en el corazón transplantado. Estas células invasoras son vasculares (endotelio y músculo liso) pero también miocardiocitos. Dos posibilidades existen: 1) Existen células madre cardíacas en los restos del corazón del receptor, y estas hipotéticas (nunca observadas) células madre cardíacas migran al corazón del donante y se diferencian allí; 2) Los miocardiocitos del receptor derivan de la movilización de células madre de la médula ósea que llegan al corazón a través de la sangre en un mecanismo fisiológico de reparación tisular. Responder a esta pregunta puede abrir importantes e insospechadas vías terapéuticas.

HISTORIA DE LA BIOLOGÍA (V): LA NATURALEZA QUÍMICA DEL DNA (HASTA EL PRIMER TERCIO DEL SIGLO XX)

Manuel Gonzalo Claros

Desde el nacimiento de las ciencias hasta el establecimiento de distintas disciplinas a finales del siglo XIX la vida se concibe desde un punto de vista totalmente mecanicista, reduciendo la célula a sus partes constitutivas. Gracias a este

planteamiento se esclarecieron muchos procesos elementales de la fisiología celular (enzimas, rutas metabólicas, localización intracelular de proteínas y orgánulos, etc). Sin embargo, se trata de una imagen puramente *in vitro* de un organismo

viviente. Esta visión se ve favorecida por los estudios de la herencia y la bioquímica de finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Aunque ya Aristóteles había propuesto que «*la herencia biológica implicaba alguna forma de transmisión de padres a hijos*», hubo que esperar varios siglos hasta que los sencillos trabajos en Brno (antigua Checoslovaquia) de Johann Gregor Mendel (1822-1884) aparecidos en 1865 lo llevaron a postular la existencia de entes de naturaleza desconocida e inmutable (los **genes**) responsables de la transmisión de los caracteres hereditarios. Tal y como ocurre frecuentemente con los descubrimientos científicos, la importancia de esta aportación —irreconciliable en su enunciado inicial con la teorías de Darwin— no fue debidamente apreciada en el momento preciso, sobre todo debido a que fue publicado en una revista de muy escasa difusión (*Journal of Brno Society of Natural Science*). Cuando Mendel muere en 1884, se estaban descubriendo los cromosomas y el núcleo mediante microscopía. Dos años después, 1886, August Weismann (1834-1914) publica su libro «*El plasma germinal: una teoría de la herencia*» en el que idea un modelo donde se mete en el mismo saco la herencia y el desarrollo. Es curioso cómo los análisis de los biólogos celulares posteriores como Edmund Beecher Wilson (1856-1939), Nettie Maria Stevens (1861-1912) —descubridores de forma independiente de los cromosomas sexuales en 1905— y los que analizaban la mitosis vieran que había una segregación de los cromosomas igual a la propuesta por Mendel. Pero no se asociarán ambas cosas hasta principios del siglo XX con los trabajos del holandés Hugo de Vries (1848-1935), del alemán Karl Correns (1894-1933) y del austríaco Erich von Tschermak-Seysenegg (1871-1962). Los grupos de investigación de estos tres científicos redescubren independientemente las leyes de Mendel y asociaron los factores genéticos a los cromosomas. Fue un gesto noble por su parte devolver a Mendel la importancia de sus descubrimientos.

La naturaleza química de los cromosomas se estaba estudiando simultáneamente a la transferencia de los genes. Entre 1868 y 1869, el suizo Friedrich Miescher (1844-1895), siendo estudiante postdoctoral en el laboratorio de Frierich Hoppe-Seyler (el acuñador del término «*biochimie*») en Tübingen, aisló núcleos a partir de la pus de los vendajes usados de hospital. Tras un tratamiento simple, comprobó que estaban formados por una única sustancia química muy homogénea y no proteica que denominó **nucleína** —el término «**ácido nucleico**» fue acuñado posteriormente por R. Altman en 1889—. Según sus palabras, la nucleína son «*sustancias ricas en fósforo localizadas*

exclusivamente en el núcleo celular». Era algo tan excepcional, que Hoppe-Seyler decidió demorar hasta 1871 la publicación de estos resultados a la espera de la confirmación definitiva. E. Zacharias demuestra en 1881 que la naturaleza química de los cromosomas era nucleína. Entre 1879 y 1882 Walther Flemming (1843-1905) y Robert Feulgen, independientemente, desarrollan nuevas técnicas de tinción y logran visualizar los cromosomas en división, lo que les permitió describir la manera en que se replican los cromosomas (la **mitosis**). En 1889 August Weissman (1834-1914) asocia de manera teórica, casi intuitiva, la herencia y los cromosomas, puesto que hubo que esperar hasta 1902 para que Walter S. Sutton (1877-1916) proponga, gracias a evidencias experimentales, que los genes de Mendel son unidades físicas que realmente se localizan en los cromosomas. Parte del trabajo que permitió a Sutton proponer ese modelo se debió a su descubrimiento de la **meiosis** junto a Theodor Boveri (1862-1915). A su vez, Thomas Hunt Morgan (1866-1945) en la Universidad de Columbia (1909) realiza los experimentos que hoy se consideran clásicos sobre los rasgos genéticos ligados al sexo, lo que le valió el Nobel en 1933. Por esa época se descubre que algunas enfermedades como la **alcaptonuria** tienen su origen en una enzima defectuosa —fenómeno ya descrito por el físico inglés Archibald Garrod en 1909—. En 1913, Calvin Bridges (1889-1938) demuestra que **los genes están en los cromosomas**, y Alfred Henry Sturtevant (1891-1970) demuestra que se colocan de forma lineal sobre el cromosoma, elaborando el primer **mapa genético** de un organismo: *Drosophila melanogaster*. En 1915 quedan definitivamente establecidas las bases fundamentales de la herencia fenotípica al aparecer el libro «*El mecanismo de la herencia mendeliana*» escrito por Thomas H. Morgan, Alfred Strurtevant, Hermann Muller y Calvin Bridges. En este contexto se inicia la **teoría cromosómica de la herencia** a pesar de no conocer su naturaleza química. Se puede hablar también de la edad de oro de la genética clásica.

El término **genética** fue propuesto en 1906 por el inglés William Bateson (1861-1926), ya que hasta entonces se venía utilizando el término «*eugenética*» acuñado por Sir Francis Galton (1822-1911) en 1883. También fueron acuñados por Bateson los términos «*alelomorfo*», «*cigoto*», «*homocigoto*», y «*heterocigoto*». Hasta entonces la genética y la embriología se estudiaban mezclados, sin diferenciar. Fue Morgan quien se encontró con la necesidad de separar el análisis de la herencia (genética) del análisis del desarrollo embriológico (**embriología**); éste último fue plenamente

desarrollado por el alemán Hans Spemann (1869-1941), galardonado por ello con el Nobel en 1935. A partir de entonces, las investigaciones se iban a dedicar al análisis de las mutaciones, la bioquímica implicada en la transmisión de los caracteres, y las bases moleculares de la herencia. Es el contexto adecuado para que en 1926 Herman Muller (1890-1967) y Lewis Stadler demostraran que la radiación X induce mutaciones en los genes, aunque el reconocimiento tardara en llegar: el Nobel les fue concedido veinte años después, en 1946.

Volviendo al análisis de la naturaleza química de los cromosomas, en 1888 el bioquímico alemán Albrecht Kossel (1853-1927) había demostrado que la nucleína de Miescher contenía proteínas; también mostró que la parte no proteica de la nucleína contenía sustancias básicas ricas en nitrógeno, identificando así las cinco bases nitrogenadas que hoy conocemos. También tenía evidencias de la presencia de un glúcido de cinco átomos de carbono. Este trabajo dio acceso a Kossel al Nobel en 1910. El trabajo fue continuado por su discípulo, el químico ruso-americano Phoebus Aaron Theodor Levene (1869-1940) quien comprobó en 1900 que la nucleína se encontraba en todos los tipos de células animales analizadas. Más adelante, en 1909, comprobó las evidencias de Kossel, obteniendo que los ácidos nucleicos estaban compuestos de ácido fosfórico, una pentosa, y las bases nitrogenadas. La pentosa aislada de la nucleína de levadura comprobó que era ribosa. Tuvo que esperar hasta 1929 para identificar que la pentosa aislada del timo de los animales era desoxirribosa. Esta diferencia le hizo proponer que la nucleína de los animales era el **nucleato de desoxirribosa** —hoy en día llamado «ácido desoxirribonucleico» o DNA—, mientras que los vegetales contenían el **nucleato de ribosa** —ácido

ribonucleico o RNA—. Levene tuvo mucho peso en la química de los ácidos nucleicos, a pesar de que pronto se demostrara que se equivocó al proponer que la separación vegetal/animal coincidía con la presencia de RNA y DNA en sus núcleos. Fruto de sus trabajos fue su propuesta en 1926 para la conformación de los ácidos nucleicos: el **tetranucleótido plano**. El modelo del tetranucleótido de Levene implicaba que los ácidos nucleicos estaban formados por planos apilados que constaban de 4 pentosas que exponían hacia el exterior las bases nitrogenadas (que van unidas por un enlace glucosídico a la pentosa); las pentosas se unen entre sí por fosfatos a través de enlaces fosfoéster. Esta estructura respondía a los resultados sobre la composición de los ácidos nucleicos y la naturaleza de los enlaces covalentes que lo componen. En cambio, se deducía que los ácidos nucleicos eran moléculas muy monótonas, casi invariables, extremadamente rígidas. Por tanto, se descartaron rápidamente como el tipo de molécula capaz de transmitir la información genética, por lo que todo el mundo se centró en el estudio de las proteínas como molécula de la herencia. Este error se consolidó en 1935 cuando Dorothy Wrinch observó que la información genética era lineal, por lo que se requería una molécula lineal (las proteínas) para transmitirla, y no una molécula cíclica invariable (los ácidos nucleicos). El modelo del tetranucleótido plano fue un lastre en el desarrollo de la biología molecular similar a lo que fueron en su día las teorías del flogisto, la fuerza vital, o la generación espontánea, ya que Levene era considerado un científico muy influyente en su época y su opinión era poco menos que indiscutible. Quizá por eso se desarrollaron con más éxito la genética, la embriología y la bioquímica durante la primera mitad del siglo XX.