

El siglo de oro de la Genética

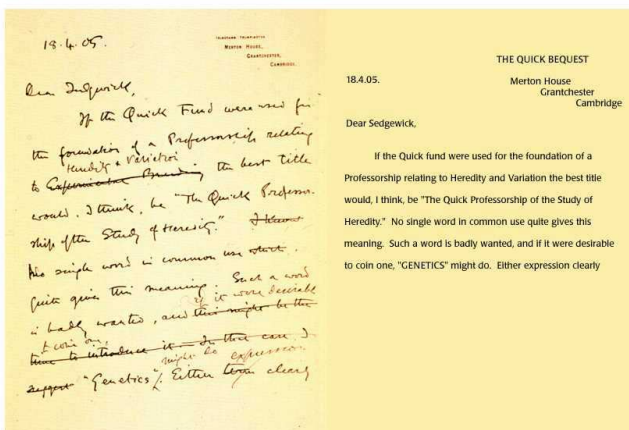
Santiago Torres Martínez

Departamento de Genética y Microbiología (Genética), Universidad de Murcia.

storres@um.es

INTRODUCCIÓN

El término “genética” tiene unos pocos años más que la propia Universidad de Murcia. Fue acuñado por William Bateson, figura clave en la historia de la genética, en una carta que dirigió en 1905 a Adam Sedgwick, profesor de zoología de la Universidad de Cambridge. En dicha carta, por cierto plagada de tachones e indecisiones, comentaba que si la intención de esa Universidad era utilizar los fondos de un benefactor, F. J. Quick, para la creación de una cátedra dedicada al estudio de la “Herencia y la Variación”, su propuesta era que se denominara “Cátedra Quick para el estudio de la Herencia”. Y añadía, “no existe ninguna palabra de uso común para designar esa disciplina, pero si hubiese que acuñar una, ésta podría ser ‘Genética’” (del griego *gennētikós*, 'que produce o genera'). Y ahí empezó todo. La Universidad de Murcia tuvo aún que esperar diez años para iniciar su andadura, pero la Genética, ya formalmente, iniciaba un recorrido realmente apasionante, que aún hoy día no deja de sorprendernos.



Reproducción (izquierda) y transcripción (derecha) de la primera página de la carta que William Bateson envió a Adam Sedgwick, en la que propone el término “Genética” para denominar al estudio de la Herencia y la Variación. Cortesía de la Cambridge University Library.

Pero nada surge espontáneamente. Si bien la genética, como término, tiene un origen que se puede perfectamente datar, el caldo de cultivo que fue dando forma a los conceptos de herencia y variación que en ella subyacen es mucho más difuso y nos lleva hasta Hipócrates, considerado uno de los “padres” de la medicina. Hipócrates fue el primer “científico” que meditó sobre los mecanismos que hacen que los hijos se parezcan a sus padres, o a sus abuelos como proponía Aristóteles, llegando a sugerir que cada uno de nosotros recibe una suerte de “semillas” con las características más representativas de los progenitores. Visto desde nuestra perspectiva actual, Hipócrates no iba muy desencaminado... Pero tuvieron que pasar muchos siglos hasta que, en 1866, Mendel publicara su famoso artículo “Versuche über Pflanzenhybriden” (“Experiments in plant hybridization”), en el que desentrañaba de una forma cuantitativa los fundamentos básicos de la herencia. Las conclusiones de los experimentos de Mendel, en el contexto de la época, eran realmente excepcionales, pero escasamente comprensibles o inaccesibles para la mayoría de sus coetáneos. Hubo que esperar aún más, hasta principios del siglo XX, para que gracias a un creciente interés por la citología y por la experimentación con plantas y animales, junto a un indudable aumento de la masa crítica, se allanase el camino para que la genética adquiriese verdadera carta de naturaleza como ciencia. Fue un período en el que empezaron a encajar las piezas de un fantástico puzzle, en el que dos entidades físicas, genes y cromosomas, se unirían para explicar de forma brillante los postulados de Mendel sobre la herencia de la variación. De hecho, el término “gen” fue acuñado por Wilhelm Johannsen en 1909, quién al respecto decía: “*The word gene is completely free of any hypothesis; it expresses only the evident fact that, in any case, many characteristics of the organism are specified in the germ cells by means of special conditions, foundations, and determiners which are present in unique, separate, and thereby independent ways - in short, precisely what we wish to call genes.*”

Y aún no había nacido la Universidad de Murcia...

1915: SE CREA LA UNIVERSIDAD DE MURCIA. LA TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

En esos primeros años del siglo XX se produjo la feliz confluencia de una serie de investigadores en la Universidad de Columbia, Nueva York, que bajo la dirección de T. H. Morgan, y utilizando la mosca *Drosophila* como organismo de estudio, sentaron brillantemente las bases de la experimentación genética en ese verdadero laboratorio de ideas que fue la famosa "fly room". Junto con Morgan, A. H. Sturtevant, C. B. Bridges, y H. J. Muller desarrollaron las ideas y pruebas experimentales de la teoría cromosómica de la herencia, el ligamiento genético, los entrecruzamientos cromosómicos y el fenómeno de la no-disyunción de los cromosomas. Todo ello quedó reflejado en el libro "*The mechanism of mendelian heredity*" que, publicado en 1915, constituyó un verdadero hito en el desarrollo de la genética. Acababa de nacer la Universidad de Murcia, por Real Orden de 23 de marzo de 1915, publicada en la Gaceta de Madrid el 28 de marzo de ese mismo año.

Eran años en los que el talento y las ideas constituían prácticamente las únicas herramientas con las que se contaba en el laboratorio. Con moscas, botes para guardarlas, plátanos para alimentarlas y sencillos microscopios para observarlas, Sturtevant, entonces un estudiante, construyó en una noche el primer mapa genético de ligamiento, situando a un grupo de genes del cromosoma X de *Drosophila* en el orden y a las distancias adecuadas. El razonamiento era simple y poderoso: la probabilidad de que exista recombinación entre dos puntos de un cromosoma depende de la distancia que hay entre ellos, de tal manera que la frecuencia con la que aparecen "recombinantes" es una medida de la distancia entre esos dos puntos del cromosoma. Es lo que hoy llamamos cartografía genética por análisis de ligamiento. Por su parte, otro de los estudiantes, Bridges, que ya había acuñado el término "no-disyunción" para designar a la no separación de una pareja de cromosomas homólogos durante la división celular, publicó en 1916 el artículo "*Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity*", que sería el primero del primer número de la recién creada revista "*Genetics*". Muller contribuyó también de forma decisiva al desarrollo de la teoría cromosómica de la herencia, si bien su gran aportación a la genética tuvo que ver con su interés por la naturaleza física y química de los genes y el efecto mutagénico de los rayos X sobre los mismos. Abandonó pronto la "fly room", en 1915, y se trasladó a la Universidad de Texas, donde continuó sus estudios con *Drosophila* y las radiaciones. Su artículo "*Artificial transmutation of the gene*", publicado en *Science* en 1927, describía la primera producción experimental de mutaciones en un organismo, y abría una nueva era en la genética. Curiosamente, a pesar del impacto de tales resultados, el artículo citado no contenía ningún dato ni análisis estadístico.

Era una mera descripción cualitativa de resultados. Lo que, obviamente, provocó el escepticismo inicial de no pocos científicos, entre ellos el propio Morgan, quién no obstante tuvo que acabar aceptando las evidencias. Muller supo ver las tremendas implicaciones de sus descubrimientos y, además de alertar de los peligros del uso indiscriminado e incontrolado de las radiaciones de alta energía, ya en su artículo de *Science* escribía: "... Similarly, for the practical breeder, it is hoped that the method will ultimately prove useful. The time is not ripe to discuss here such possibilities with reference to the human species". A Muller le concedieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1946, por "*el descubrimiento de la producción de mutaciones mediante rayos X*". Trece años antes, en 1933, Morgan recibió también el Nobel de Medicina o Fisiología por "*sus descubrimientos sobre el papel que desempeñan los cromosomas en la herencia*".

Pero nos habíamos quedado en el nacimiento de la Universidad de Murcia, en 1915. Nuestra Universidad tuvo unos comienzos más que modestos desde el punto de vista de las ciencias, ya que se limitaba a la impartición de un curso preparatorio para las Facultades de Medicina y Farmacia, que comprendía las asignaturas de Física General, Química General, Mineralogía y Botánica y Zoología General. No obstante, un hecho circunstancial pudo haber hecho que la Universidad de Murcia fuese pionera en la introducción en España de las nuevas ideas de la escuela de Morgan sobre la genética mendeliana. Y es que en 1916 fue nombrado Catedrático de Zoología de esta Universidad José Fernández Nonidez, discípulo de Ignacio Bolívar y Antonio de Zulueta, biólogos con amplia formación en citología y embriología. Zulueta fue el primer director del Laboratorio de Biología del Museo de Ciencias Naturales de Madrid, verdadero semillero de eminentes científicos, como Fernando Galán. Los tres, Zulueta, Nonidez y Galán son considerados los introductores de la genética clásica en España. Nonidez, brillante e inquieto, y al parecer algo aburrido del clima científico/social de Murcia, pronto solicitó y obtuvo una "pensión" (precursora de las hoy denominadas "becas") de la Junta de Ampliación de Estudios (JAE) para pasar un año en la Universidad de Columbia, en Nueva York, en el laboratorio, nada menos, que de Morgan. Y allí se fue en 1917. Tras una más que fructífera estancia en la Columbia, volvió a España en 1920, actuando de introductor de las ideas del grupo de Morgan, que se materializaron en un famoso curso impartido ese mismo año en el Museo de Ciencia Naturales de Madrid y, sobre todo, en su libro "*La herencia mendeliana. Introducción al estudio de la genética*", publicado en su primera edición en el año 1922. En dicho libro desarrollaba la moderna teoría cromosómica de la herencia, que había conocido de primerísima mano en el laboratorio de Morgan. Desgraciadamente, entre las ideas de Nonidez no entraba la posibilidad de instalarse en Murcia, ni en España, ya que, aunque siguió conservando durante un

tiempo su plaza en Murcia, renunció finalmente a ella en 1929, cuando ya ejercía como profesor de Anatomía en la Universidad de Cornell desde el año 1921.

No sabemos qué hubiera pasado si en Murcia hubiese habido una apuesta decidida y avanzada por la ciencia y la modernidad y alguien hubiese tenido la lucidez y la visión de futuro necesaria para atraer a Nonidez, proporcionándole la infraestructura y los fondos necesarios para que se instalase aquí. ¿Se imaginan una conexión directa Nueva York-Murcia (Morgan-Nonidez), en los años 20 del siglo pasado? Desgraciadamente esa lucidez, y esa apuesta, no existieron y eso ha sido una constante a lo largo de los años. El caso es que Nonidez nunca volvió y hubo que esperar más de 60 años para que la genética se instalase de forma estable y rigurosa en la Universidad de Murcia, de la mano del profesor Francisco Murillo. Pero la ciencia no se detiene, y la genética prometía avanzar a pasos agigantados, revolucionando conceptos y visiones acerca del mundo vivo.

1944: NACE LA FACULTAD DE CIENCIAS. EL ADN ES EL “PRINCIPIO TRANSFORMANTE”

Antes de asentarse definitivamente, la Universidad de Murcia estuvo a punto de desaparecer en varias ocasiones, fruto de los avatares de la política. Alejado finalmente ese peligro, la Ley de 29 de julio de 1943 (BOE de 31 de julio) sobre Ordenación de la Universidad Española “confirmó” la existencia de doce Universidades en España, entre ellas la de Murcia. Sería al año siguiente, al publicarse el Decreto de 7 de julio sobre Ordenación de la Facultad de Ciencias (BOE 4 de agosto de 1944) cuando oficialmente se crea en Murcia la Facultad de Ciencias, con su Sección de Química.

En ese año, 1944, la genética tenía ya un recorrido importante, iniciado con las propuestas del grupo de Morgan sobre el papel de los cromosomas en la transmisión de los caracteres hereditarios, con la elección trascendental de la mosca *Drosophila* como protagonista. No obstante, los conceptos que se manejaban a la hora de hablar de “factores hereditarios” seguían siendo muy abstractos y los conocimientos sobre la naturaleza física de tales elementos eran prácticamente nulos. Ya hemos comentado la propuesta de Johannsen de denominar “genes” a esos “factores”, pero no fue hasta los años 30 que esa abstracción empezó a tomar cuerpo gracias al empuje de un notable grupo de físicos interesados por la biología. Esa formación académica, basada en la mecánica cuántica, junto con la oportuna elección de los bacteriófagos (virus que infectan a bacterias) como objeto de investigación fue claramente decisiva para el desarrollo de lo que luego se denominaría “biología molecular”. A diferencia de *Drosophila*, que es un organismo complejo, los bacteriófagos, o fagos, son simples, y muy pronto se pudo comprobar que su ciclo de vida era corto y sencillo, y que se

reproducían dentro de las bacterias (en este caso *Escherichia coli*, otro organismo “estrella” en la historia de la Genética) produciendo muchas nuevas partículas de fagos después de la infección. Los fagos, por tanto, eran portadores de información genética que se replicaba e incluso podía “recombinar”, originándose fagos con características de varios de ellos. En pocas palabras, los fagos parecían ser el sistema ideal para estudiar la naturaleza física de los genes. Ese grupo de investigadores, liderado por Max Delbrück, constituyó lo que se denominó “el grupo de los fagos”. Tres de ellos, el propio Delbrück, Salvador Luria y Alfred Hershey, recibirían en 1969 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por sus “descubrimientos relacionados con los mecanismos de replicación y estructura genética de los virus”.

Como ocurre en general con las ciencias, las grandes aportaciones a la genética no pueden entenderse sin los trabajos previos de otros investigadores. Y eso también sucedió en el caso de la naturaleza física de los genes. Si bien le cabe a O. Avery, C. MacLeod y M. McCarthy el honor de haber descubierto el papel del ácido desoxirribonucleico (ADN) como portador de la información genética, un descubrimiento sorprendente ya que nadie se podía esperar que una molécula tan “simple” pudiese contener tanta información, sus trabajos tenían como antecedentes inmediatos los de Frederick Griffith, que había descrito previamente un fenómeno al que llamó “transformación”. Brevemente, Griffith infectaba simultáneamente ratones con dos tipos de neumococos no virulentos: uno de ellos vivo pero que había perdido su capacidad de formar una cápsula de polisacáridos a su alrededor, que era la que le confería la virulencia, y el otro con su cápsula, pero muerto tras ser sometido a un tratamiento con calor. Por separado, ninguno de esos neumococos mataba a los ratones, uno porque no tenía la cápsula y el otro porque estaba muerto. Pero los dos juntos sí eran capaces de matarlos, comprobándose posteriormente que la muerte había sido causada por la estirpe viva inicialmente sin cápsula, que había sido “transformada” por aquella que estaba muerta cuando se inyectó, de tal manera que había adquirido ahora la capacidad de formar la cápsula. Durante la infección simultánea “algo” que estaba presente en la estirpe con cápsula, pero muerta, era capaz de “transformar” a la no virulenta y conferirle la capacidad de formar la cápsula y volverla virulenta. Ese “algo”, según demostraron posteriormente Avery, MacLeod y McCarthy era el ADN. Aunque como era frecuente en aquella época fueron muchos los escépticos, se puede datar aquí el principio de la genética moderna, lo que después se denominaría genética molecular.

Ocurrió ello en 1944, el año en que oficialmente nació la Facultad de Ciencias de la Universidad de Murcia.

Uno de los investigadores que quedó impactado con el descubrimiento de que el ADN era el “principio transformante” fue Joshua Lederberg, a la sazón estudiante en el laboratorio de Edward Tatum. Utilizando una colección de mutantes de *E. coli* aislada por éste, Lederberg diseñó un elegante experimento en el que demostró la existencia de transferencia de material genético entre bacterias (“conjugación”), con la consiguiente ocurrencia de recombinación y, por tanto, evidenciando que las bacterias también tenían sexo (1946). El diseño experimental permitía, además, realizar cartografía genética en el cromosoma bacteriano. Lederberg recibió en 1958 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por “sus descubrimientos sobre la recombinación genética y la organización del material genético de las bacterias”. El premio fue compartido por Tatum y George Beadle, si bien en estos últimos el motivo fue por “su descubrimiento de que los genes actúan regulando eventos químicos definidos”.

En pocas palabras, Beadle y Tatum demostraron que los genes contienen la información necesaria para fabricar una proteína, recuperando así el concepto “un gen, una enzima” originalmente propuesto con escaso éxito por A. Garrod en el año 1902 para explicar la “base genética” de la alcaptonuria, pero sin apoyo experimental. Con Beadle y Tatum aparece en escena otro de los organismos que desempeñó un papel importante en los orígenes de la moderna genética, el hongo *Neurospora crassa*.

Se comentaba antes que los experimentos de Avery, McLeod y MacCarthy, en los que proponían que el ADN era la molécula portadora de la información genética (el “principio transformante”), fueron recibidos con bastante escepticismo, debido fundamentalmente a la creencia casi generalizada en aquella época de que tal honor le correspondía a las proteínas, que eran moléculas más complejas y diversas. Las dudas se acabaron disipando gracias a un sencillo y elegante experimento que realizaron Alfred Hershey y Marta Chase en 1952, haciendo uso nuevamente de fagos y bacterias, y gracias a la experiencia acumulada por el “Grupo de los Fagos”. Como los fagos están compuestos exclusivamente de ADN y proteína, la cosa se simplificaba bastante. Obtuvieron dos preparaciones de fagos, una a partir de bacterias incubadas con azufre radioactivo (que se incorpora en las proteínas) y otra de bacterias cultivadas en presencia de fósforo radioactivo (que se incorpora en el ácido nucleico). Los fagos así marcados se cultivaron, de forma independiente, con bacterias. Una vez pasado el tiempo suficiente para que se hubiese producido la infección (los fagos se adhieren a la pared bacteriana e “inyectan” su material genético), sometieron a los cultivos a una fuerte agitación para separar físicamente bacterias y partículas “vacías” de fagos. Y ahora, con las preparaciones puras de bacterias se preguntaron qué tipo de compuesto radioactivo

procedente de los fagos tenían dentro. La respuesta fue que el fósforo, esto es, el material genético que los fagos habían inyectado en las bacterias era el ADN y no las proteínas.

En este ambiente en el que se movía la ciencia a finales de los cuarenta, cuando aún se discutía sobre si ADN o proteína eran los portadores de la información genética, la atrevida propuesta de Bárbara McClintock de que en los cromosomas (del maíz) había “elementos” (secuencias) que se podían mover (transponer) de un sitio a otro y que eran capaces de inhibir o modular la expresión de otros genes no es que fuera revolucionaria, sino totalmente provocativa. Y de hecho permaneció ignorada durante mucho tiempo. Las evidencias, no obstante, acabaron por darle la razón, y tras muchos años acabaría recibiendo el Nobel de Fisiología o Medicina en 1983, por “el descubrimiento de los elementos genéticos móviles”.

Poco tiempo después de las primeras propuestas de McClintock tuvo lugar uno de los acontecimientos más impactantes en la historia de la genética, la propuesta de James Watson y Francis Crick sobre qué tipo de molécula era el ADN, su famoso modelo de la doble hélice, publicado en la revista *Nature* el 25 de abril de 1953 (acompañado de otro, publicado un mes más tarde en la misma revista, en el que discutían “las implicaciones genéticas del modelo de la doble hélice”). Mucho se ha escrito sobre ese acontecimiento, sus protagonistas y todo lo que lo rodeó, por lo que fijaremos la atención en un aspecto menos mediático de esos artículos, pero de una extraordinaria importancia. El modelo de la doble hélice, tal como estaba propuesto, llevaba implícitas tres características fundamentales que cabían esperar de una molécula que fuese portadora de la información genética: flexibilidad para soportar posibilidades casi infinitas de secuencias (“*The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way*”), que la molécula debe replicarse y generar dos nuevas moléculas idénticas (“*...it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined*”), y que la secuencia puede cambiar (mutar) y generar nuevas variantes. La conversión de una base en otra podría ocurrir, por ejemplo, durante la replicación, de tal manera que al copiarse se generaría la base complementaria correspondiente en la cadena opuesta. Y ese cambio podría ocurrir de forma espontánea con una simple conversión de forma tautomérica (“*Our model suggests possible explanations for a number of other phenomena. For example, spontaneous mutation may be due to a base occasionally occurring in one of its less likely tautomeric forms*”).

La propuesta de Watson y Crick no fue inicialmente recibida con entusiasmo unánime, ya que muchos pensaban que era bastante especulativa. El modelo de la doble hélice tuvo que esperar hasta 1958 para recibir el espaldarazo

definitivo de su demostración experimental, cuando Matthew Meselson y Franklin Stahl, jugando con diferentes isótopos de nitrógeno (un componente del ADN), demostraron que la replicación del ADN es semi-conservativa, esto es, cuando una molécula de ADN se replica y se generan dos nuevas moléculas hijas (como proponía el modelo de W&C), cada una de éstas está formada por una de las cadenas de la molécula progenitora, que sirve de molde en la replicación, y su complementaria nueva.

Meselson contribuyó también posteriormente a la confirmación experimental de la existencia de la molécula que debería actuar de intermediaria entre el ADN y las proteínas, el ARN mensajero. Junto con Sydney Brenner, y François Jacob (1961) diseñaron un experimento, de nuevo con bacterias y fagos, en el que demostraron “*..that ribosomes are non-specialized structures which receive genetic information from the gene in the form of an unstable intermediate or ‘messenger’*”, algo que ya había sido predicho por el propio Jacob y Jacques Monod, en su histórico artículo “*Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*”, publicado en 1961 (“*The molecular structure of proteins is determined by specific elements, the structural genes. These act by forming a cytoplasmic ‘transcript’ of themselves, the structural messenger, which in turn synthesizes the proteins*”).

En ese período de la década de los cincuenta y principios de los sesenta, cuando aún la Biología no había adquirido carta de naturaleza oficial en la Universidad de Murcia, conceptos como gen, ADN, ARNm, proteínas, etc., eran ya moneda común entre ese gran grupo de investigadores que trataba de dilucidar cómo eso que hoy denominamos información genética se materializaba en una molécula física, el ADN, y cómo acababa plasmándose en otra molécula física, la proteína. Y aquí, las aproximaciones genéticas brillaron con una intensidad especial. Uno de esos grandes científicos que contribuyó a esclarecer la relación entre gen, a la sazón considerado como una “unidad funcional, de mutación y de recombinación”, y la molécula descrita por W&C, fue Seymour Benzer, notable físico que al igual que Delbrück y otros se sintió atraído por el apasionante mundo de la Biología de aquellos años. Benzer también utilizó fagos y bacterias para construir, mediante una estrategia puramente genética (mutantes y análisis de recombinación), un mapa de alta resolución de una región de un fago que podía equiparse a la unidad funcional o gen (“cistrón” la denominó), pero donde la unidad de mutación y de recombinación no era el gen, sino que podía reducirse a un simple par de bases. Los resultados de Benzer apuntaban claramente a una relación colineal entre nucleótidos (ADN) y aminoácidos (proteína), si bien fue en gran parte Charles Yanofsky quien a principios de los años 60 demostró que las posiciones que ocupaban las mutaciones en un gen concreto de la bacteria *E. coli* se

correspondían perfectamente con los cambios en la secuencia de aminoácidos en la proteína.

Quedaba por resolver la cuestión fundamental de cómo la información presente en el ADN, escrita en un “lenguaje” de cuatro letras (nucleótidos) se traducía a otro de veinte (aminoácidos), con la intermediación del ARN mensajero. El desciframiento del “código genético” que lo permitía constituyó otro de los grandes hitos de la moderna biología. Y si bien hubo una serie de elegantes experimentos bioquímicos que fueron clave para descifrar dicho código (de hecho, sus autores, Har Gobind Khorana y Marshall W. Nirenberg recibirían junto con Robert W. Holley el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por ello, en 1968), la aproximación genética al desciframiento de las propiedades de dicho código, de la mano de Crick y Sidney Brenner, fue especialmente brillante. En un artículo publicado en *Nature* en 1961 proporcionaban pruebas genéticas para un “código genético” basado en tres letras para cifrar un aminoácido, con lectura no solapante y sin “comas”, que se iniciaría en un punto fijo y que es muy probable que fuese “degenerado”, esto es, que un aminoácido particular podría estar cifrado por varios tripletes de bases distintos (codón fue el término que utilizó Brenner, en 1957, para denominar esos tripletes).

Como hemos visto, a finales de la década de los sesenta las aproximaciones meramente genéticas, basadas fundamentalmente en análisis de mutantes y en recombinación, habían sido claves para lograr entender el funcionamiento de procesos que regulan la expresión y transmisión de la información genética. Las herramientas utilizadas en esas aproximaciones, como ya se ha indicado, estaban en buena parte basadas en técnicas sencillas, en el uso de los organismos adecuados para obtener la información precisa y, sobre todo, en la inteligencia. Para dar el salto al estudio de fenómenos más complejos era preciso un desarrollo tecnológico prácticamente inexistente en esos momentos. El descubrimiento y aislamiento de las primeras enzimas de restricción fue sin duda uno de los acontecimientos que marcarían un antes y un después en el desarrollo de la genética molecular. Y, como casi siempre en ciencia, esta es una historia cooperativa en la que inicialmente se produce la interpretación y demostración de un fenómeno previamente observado (la “restricción” al crecimiento de determinados fagos en ciertas estirpes de bacterias), la posterior caracterización de las enzimas responsables de esa restricción y, finalmente, la demostración de la utilidad de esas enzimas para manipular el ADN. Los principales responsables de esos tres “momentos” de la historia, Werner Arber, Hamilton O. Smith y Daniel Nathans, respectivamente, recibirían el Premio Nobel de Medicina o Fisiología, en 1978, por “*el descubrimiento de las enzimas de restricción y sus aplicaciones a la genética molecular*”.

1975: SE CREA LA SECCIÓN DE BIOLÓGICAS. EL ADN RECOMBINANTE

A principios de los años setenta el mundo científico vivía una efervescencia especial, como resultado de la aplicación práctica de esas “tijeras moleculares” que en realidad es lo que son las enzimas de restricción. En 1972, Paul Berg utilizó esas “tijeras” para construir la primera molécula de ADN recombinante, entre un vector vírico animal, SV40, y un fragmento de ADN del fago λ . Un año más tarde, Stanley Cohen y Herbert Boyer consiguieron introducir un plásmido recombinante en la bacteria *E. coli*, y hacer que se replicara dentro de ella, transmitiéndose a las sucesivas generaciones de bacterias. Acababa de nacer la “ingeniería genética”, casi simultáneamente con la nueva Sección de Biológicas de la Universidad de Murcia, que se creaba por Orden de 9 de junio de 1975 (BOE 4 de julio), quedando bajo los auspicios de la ya existente Facultad de Ciencias. Ese año, 1975, tuvo lugar un hecho no lo suficientemente valorado, por la importancia que tuvo desde el punto de vista de esa otra faceta que suele acompañar a algunos grandes hitos científicos, sobre todo aquéllos que ponen de manifiesto la capacidad transformante de la ciencia. Y me refiero al componente ético que lleva aparejada la aplicación de tales descubrimientos. Los propios científicos implicados en esos primeros experimentos eran plenamente conscientes de las posibles aplicaciones de las técnicas de recombinación de ADN y de los potenciales y desconocidos “peligros” que su uso incontrolado podían generar. Tanto es así que, en un famoso artículo publicado en *Science* en 1974, solicitaron una moratoria en la experimentación con moléculas de ADN recombinante, a la vez que convocaban una reunión internacional y pluridisciplinaria para discutir este asunto y proponer las bases para una regulación de este tipo de experimentaciones. Fue la famosa reunión de Asilomar, de 1975, y un claro ejemplo de que los propios científicos son los primeros que valoran las posibles consecuencias de sus investigaciones y la necesidad de establecer una regulación precisa de las mismas. La verdad, con todo, es que muchos años después de la reunión de Asilomar, no sólo no se han visto materializados los posibles peligros que muchos predecían con el uso de estas tecnología sino que, como el propio Berg escribió en un artículo conmemorativo de los 30 años de la reunión, “*el uso de la tecnología del ADN recombinante domina ahora la investigación en biología (...). El aislamiento de genes de cualquier organismo de nuestro planeta, vivo o muerto, es ahora una rutina. Además, la construcción de nuevas variantes de genes, cromosomas y virus es una práctica estándar en los laboratorios de investigación, como lo es la introducción de genes en microbios, plantas y animales experimentales. Sin las herramientas de ADN recombinante no se habría secuenciado el genoma humano ni de ningún otro organismo*”. Paul Berg recibió en 1980 el Premio Nobel en Química por “*sus estudios sobre la bioquímica de los*

ácidos nucleicos, especialmente en lo referente al ADN recombinante”. Berg compartiría el Nobel con Walter Gilbert and Frederick Sanger, éstos últimos “*por sus contribuciones a la determinación de la secuencia de bases de los ácidos nucleicos*”. En otras palabras, por desarrollar los métodos para secuenciar ADN, una de grandes aplicaciones de la tecnología del ADN recombinante de las que hablaba Berg.

1983: NACE LA FACULTAD DE BIOLÓGICA. SE CARTOGRAFÍA EL PRIMER GEN DE UNA ENFERMEDAD HUMANA MEDIANTE MARCADORES DE ADN POLIMÓRFICOS

La aplicación de la tecnología del ADN recombinante a la biomedicina pronto empezó a dar sus primeros frutos, con la posibilidad de generar “marcadores” genéticos “anónimos” (esto es, sin necesidad de que se tratase de un gen o secuencia conocida, simplemente cualquier secuencia de ADN) que permitiesen realizar análisis de ligamiento entre tales marcadores y el gen causante de una enfermedad, de localización y naturaleza inicialmente desconocida. Así, básicamente, fue como se consiguió identificar, en 1983, el gen responsable de la enfermedad de Huntington. Un hito que sería el primero de una larga lista de genes así identificados y caracterizados. El año 1983 fue también un hito para nuestra particular historia de la Universidad de Murcia: el día 1 de junio se publica la Orden de 14 de abril por la que se autoriza la constitución de la Facultad de Biología. Nuestra mayoría de edad.

Los grandes y continuados avances dentro de la genética, como en otros ámbitos, han ido de la mano del extraordinario desarrollo de las técnicas de manipulación del ADN. Muy pronto, en 1985, Kary Mullis publicó el primer artículo en el que se describía lo que muy pronto se consideraría uno de los avances científicos más importantes del siglo XX, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), un procedimiento sencillo y rápido para producir un número casi ilimitado de copias de cualquier secuencia de ADN. Las aplicaciones que ha tenido la PCR en todos los campos de la biología y la biomedicina, así como en la denominada genética forense, son innumerables. Mullis recibiría en 1993 el Nobel de Química por dicho descubrimiento.

El nacimiento de la oveja Dolly en 1996, el primer mamífero clonado a partir de células somáticas de un adulto, mediante el método de la transferencia nuclear, fue otro de los grandes acontecimientos científicos de finales del siglo XX. El procedimiento no era nuevo, ya que John Gurdon lo había conseguido mucho antes, en 1962, pero con una rana... La atención mediática y científica que suscitó la clonación de Dolly fue extraordinaria, tanto por el hecho de la propia clonación como por las consideraciones éticas derivadas de la misma. Curiosamente, sería Gurdon quién, con Shinya

Yamanaka, recibiría el Nobel de Fisiología o Medicina en 2012 por *“el descubrimiento de que las células maduras podían ser reprogramadas para convertirlas en pluripotentes”*, algo de lo que en cierta forma Dolly era el ejemplo más palpable.

Son muchos los ejemplos que se pueden citar de los avances de la genética, y de las disciplinas estrechamente relacionadas, en este último decenio del siglo y comienzos del XXI, pero quizás el más decisivo, por lo que ha significado, y significa, para el extraordinario desarrollo de las ciencias de la vida es el Proyecto Genoma Humano. Este proyecto supuso la determinación de la secuencia completa de las más de tres mil millones de bases de ADN contenidas en el núcleo de cada una de las células de nuestro cuerpo, es decir, nuestro genoma. No casualmente, la fecha de la publicación definitiva de la secuencia fue el 25 de abril de 2003, el quincuagésimo aniversario de la publicación de la estructura del ADN por Watson y Crick.

El desarrollo tecnológico que ha acompañado a este hito ha revolucionado completamente el tratamiento de la información genética. Ello ha permitido, no solo secuenciar de una forma rápida y relativamente asequible los genomas de multitud de organismos, sino la puesta en marcha de proyectos cuyo objetivo es profundizar en el conocimiento de las variaciones genéticas de las poblaciones humanas y, si es posible, relacionar dicho potencial de variación con las enfermedades genéticas. La tarea es ingente y enorme la cantidad de información ya acumulada, pero aún queda mucho camino que recorrer. Lo importante es que ahora se cuenta con herramientas y conocimientos que parecían imposibles hace 100 años, cuando empezaba esta apasionante aventura que era la tarea de desentrañar, desde la genética, los mecanismos que subyacen en el funcionamiento de los seres vivos.

2015: LA UNIVERSIDAD DE MURCIA CUMPLE 100 AÑOS. CÓMO REESCRIBIR EL GENOMA

Cuando se alcanza un nivel de conocimiento y desarrollo tan espectacular como el logrado por las ciencias de la vida en general, y la genética en particular, parecería que son pocas ya las sorpresas que se espera pueda deparar el devenir de las investigaciones. Afortunadamente no es el caso, y el día a día nos demuestra que los límites a los que puede llegar el ser humano en su afán por conocer están aún lejos de haberse alcanzado. En estos años recientes, los que acompañan al centenario de nuestra Universidad de Murcia, se ha desarrollado una técnica que está llamada a revolucionar, entre otras cosas, el futuro de la biomedicina. Es la técnica que permite *“reescribir”* (editar) el genoma. Se denomina CRISPR, el acrónimo de *“Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat”*, y está basada en una suerte de sistema *“inmune”* que poseen algunos microorganismos, como las

bacterias, para defenderse de la invasión de virus y otras fuentes de ADN extraño. Sus descubridoras, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, han recibido precisamente este año el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica por ese descubrimiento. Con parte de los elementos de la maquinaria de ese sistema *“inmune”*, los investigadores han puesto a punto una técnica que permite, de forma sencilla y rápida, provocar cambios en sitios específicos del genoma para inactivar o modificar genes o, lo que más interesante, sustituir una secuencia de ADN por otra. Las aplicaciones en el día a día del laboratorio, o en la industria, son obvias, pero la posibilidad de utilizar la técnica CRISPR para corregir mutaciones causantes de enfermedades abre unas expectativas realmente espectaculares. Como ocurrió en la década de los setenta del siglo pasado, con el ADN recombinante, han sido también los propios científicos los que han alertado sobre los riesgos potenciales de la aplicación incontrolada de esta técnica, sobre todo en lo que se refiere a la modificación de la línea germinal en seres humanos. El debate está abierto y son muchas las voces que piden una reflexión sosegada sobre la utilización de esta nueva herramienta molecular. Algunos de los que lo proponen son los mismos que cuarenta años antes, en Asilomar, ya alertaron sobre los posibles riesgos de las técnicas del ADN recombinante. Reunidos ahora en Napa, California, a principios de este año, volvían a reflexionar sobre este nuevo desafío. En un artículo conjunto publicado el 18 de mayo en *Science*, concluían *“En los albores de la era del ADN recombinante, la lección más importante que aprendimos fue que, en última instancia, la confianza del público en la ciencia pasa por la transparencia y el debate abierto. Esa lección es aún hoy más necesaria con la aparición de la tecnología CRISPR y sus capacidades para manipular el genoma. Abordar ahora el desafío que suponen estas fascinantes discusiones mejorará sin duda las decisiones que la sociedad deberá tomar con la llegada de esta nueva era de la biología y la genética”*.

EPÍLOGO

Cuando me invitaron a participar en este número especial conmemorativo del Centenario de la Universidad de Murcia, con el encargo de repasar los últimos 100 años de la Genética, pensé que podría ser interesante tomar como eje conductor del relato los principales *“hitos”* que tienen que ver con nuestra Facultad, desde la propia fundación de la Universidad de Murcia, hasta que finalmente la Facultad de Biología vio la luz de manera oficial. Si bien tales *“hitos”* son perfectamente reconocibles, los que afectan a la Genética son numerosos y muchas veces difusos, ya que las ciencias de la vida no son compartimentos estancos sino que continuamente se entrecruzan unas con otras a la hora de generar conocimiento. Por ello, la elección de los

acontecimientos que aquí se relatan es meramente personal y perfectamente podría haber sido otra.

La casualidad ha querido que este año del Centenario coincida con el de la jubilación de la persona que sentó las bases de lo que hoy es la Genética en la Universidad de Murcia, el profesor Francisco Murillo. Este trabajo va dedicado a él, en reconocimiento a su magnífica labor.

REFERENCIAS

Argüelles, J.C. (2006). El Profesor José Fernández-Nonidez (1892-1947) y la Universidad de Murcia. *Anales de Biología* 28: 129-136.

Baltimore, D. *et al.* (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348: 36-38.

Berg, P. (2004). Asilomar and Recombinant DNA". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB. Web. 7 Oct 2015.

<http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1980/berg-article.html>

Crow, J. F. (1997). Seventy years ago: mutation becomes experimental. *Genetics*, 147: 1497-1496

Davis, T. H. (2004). Meselson and Stahl: The art of DNA replication. *PNAS*, 101: 7895-17896.

Goodstein, J.R. (1991). *The Thomas Hunt Morgan Era in Biology. Engineering and Science*, 54: 12-23. Web 7 oct. 2105
<<http://resolver.caltech.edu/CaltechES:54.4.Goodstein>>

Harris, W. A. (2008). Seymour Benzer 1921-2007 The man who took us from genes to behaviour. *PLoS Biology*, 6: e41.

Nature (2003). Recopilación conmemorativa del 50 aniversario de la publicación del artículo de Watson y Crick sobre la estructura del ADN. Web 15 oct. 2105

<http://www.nature.com/nature/dna50/archive.html>

Pinar, S. (1999). La introducción de la Genética en España durante el primer tercio del siglo XX. *Llull*, 22: 453-473.

Sturtevant, A. H. (2001). A History of Genetics. *Cold Spring Harbor Laboratory Press. Online Electronic Edition*.

Timeline of the History of Genetics. Web 7 oct. 2105

<http://www.bio.davidson.edu/people/kahales/301genetics/timeline.html>

US National Library of Medicine. The Barbara McClintock Papers. Controlling Elements: Cold Spring Harbor, 1942-1967. National Library of Medicine. Web 7 oct. 2105. <<http://profiles.nlm.nih.gov/ps/retrieve/Narrative/LL/p-nid/49>>