

Armando J Parodi

Fundación Instituto Leloir

Alberto R Kornblihtt

Instituto de Fisiología, Biología Molecular
y Neurociencias, UBA-Conicet

Tres genes con historia

A los científicos nos resulta muy difícil predecir el futuro de nuestras disciplinas. El rigor y la cautela, dos cualidades deseables en todo investigador, muchas veces nos impiden especular sobre la naturaleza de los avances que vendrán. Si lo intentáramos, lo más probable es que nos quedemos cortos en nuestras predicciones, comparadas con las de quienes ven la actividad desde cierta distancia. No es de extrañarse, pues para un investigador la sorpresa de lo inesperado es uno de los estímulos mayores, y encontrarse con preguntas distintas de las que se planteó al comenzar una investigación se convierte en un motor poderoso de su actividad.

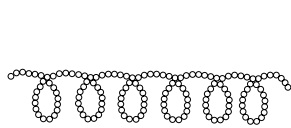
Una manera de ilustrar estos conceptos es realizar un análisis retrospectivo sobre experimentos o ideas fundamentales de la biología realizados en el siglo XIX y principios del XX y verificar que no perdieron validez pese a que quienes los postularon no tenían conocimiento alguno como para predecir los mecanismos subyacentes, descubiertos muy posteriormente.

Mendel, la semillas de arveja y la bioquímica argentina

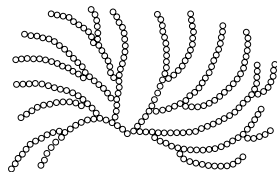
Son mundialmente conocidos los trabajos del monje agustino Gregor Mendel (1822-1884), nacido en Heinzendorf, hoy República Checa. Mediante cruzamientos de plantas de arveja con distintas características, descubrió las leyes de la herencia al darse cuenta de que los caracteres parentales no se diluyen en la descendencia sino que están determinados por “elementos” o “partículas”, hoy conocidos como genes, que se encuentran de a pares en los individuos. Un carácter estudiado por Mendel fue la rugosidad de las semillas. Comprobó que la apariencia lisa (cuyo gen llamaremos R) es dominante sobre la rugosa (llamaremos r a su gen). Advirtió que las plantas con pares RR (que llamamos *homocigotas*) o Rr (*heterocigotas*) tenían semillas lisas, en tanto que solo las plantas con pares rr (*homocigotas*) tenían semillas rugosas. Al cruzar una planta RR (semillas lisas) con una rr (semillas rugosas), todos

¿DE QUÉ SE TRATA?

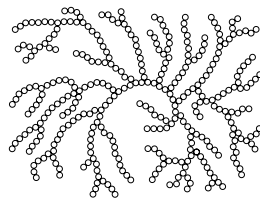
Las investigaciones de Gregor Mendel, Frederick Griffith y Charles Darwin, a la luz de los actuales conocimientos de la biología molecular, nos permiten ver que la ciencia siempre se planteará nuevas preguntas, aunque resulte en gran medida imposible anticipar cuáles serán.



amilosa



amilopectina



glucógeno

Esquemas que representan las estructuras químicas de los polisacáridos amilosa, amilopectina y glucógeno. Cada circulito representa una molécula de glucosa, que es un monosacárido.

los descendientes tenían semillas lisas porque todos eran Rr. En cambio al cruzar dos plantas Rr entre ellas, el 75% de la descendencia tenía semillas lisas (25% RR + 50% Rr) mientras que un 25% tenía semillas rugosas (rr).

Hoy sabemos que las características rugosas o lisas de las semillas de Mendel dependen de la calidad del almidón almacenado en ellas. El almidón es el polisacárido de reserva de las plantas, componente mayoritario de las harinas que obtenemos de sus semillas, y está formado por la mezcla de dos tipos de polímeros del monosacárido glucosa: la amilosa y la amilopectina. La diferencia entre uno y otro es que las glucosas de la amilosa están unidas linealmente, mientras que las de la amilopectina forman cadenas ramificadas.

En 1990 se descubrió que las arvejas con semillas rugosas, como las analizadas por Mendel, tienen mutado el gen que da lugar a —en términos técnicos, *codifica*— la enzima ramificadora, es decir, la que fabrica amilopectina. La primera descripción de esa enzima fue publicada en 1943 por Carl Cori (1896-1984) y Gerty Radnitz (1896-1957), de la Washington University en los Estados Unidos, esposos que en 1947 compartieron el premio Nobel de medicina con Bernardo Houssay. Clara Krisman, en su tesis doctoral de 1963 en la entonces Fundación Campomar de Buenos Aires, dirigida por Luis Leloir, purificó la enzima y desarrolló un método rápido y fácil para medir la conversión de amilosa en amilopectina o en glucógeno, el polisacárido de reserva de los animales, también muy ramificado. Difícilmente Mendel podría haber predicho esas derivaciones.

Griffith, el ADN como portador de información genética y el descubrimiento de Leloir

Con el objetivo de producir una vacuna para prevenir la neumonía, el microbiólogo británico Frederick Griffith (1879-1941) publicó en 1928 un experimento que, sin él saberlo, sentó las bases de la biología molecular moderna, pues puso en evidencia que la información genética de todos los seres vivos está codificada en la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN). Griffith estudiaba dos cepas morfológicamente diferentes de la bacteria causante de neumonía, *Streptococcus pneumoniae*, también conocida como neumococo. La cepa S tenía una cápsula polisacáridica protectora que rodeaba a la célula bacteriana y por

ende la hacía más resistente a las defensas de los organismos que infectaba; la cepa R carecía de dicha cápsula y era más fácilmente eliminada por el sistema inmune de esos organismos. Cuando se inyectaba neumococos de la cepa S en ratones, estos enfermaban y morían, pero sobrevivían a la inyección de neumococos de la cepa R.

Cuando Griffith les inyectó neumococos S muertos por calor mezclados con neumococos R vivos, comprobó con sorpresa que los ratones enfermaban y morían. Dedujo que alguna sustancia de los neumococos S muertos penetraba en los de la cepa R vivos y provocaba que las bacterias fabricaran una cápsula, se hicieran más resistentes y mataran a los ratones que infectaban. Fuera lo que fuera, dicha sustancia debía tener información genética y el descubrimiento de que se trataba de ADN fue hecho solo unos años más tarde, en 1944, por el médico canadiense Oswald Avery (1877-1955) y sus colaboradores.

Quiso la casualidad que el gen que estaba mutado en los neumococos de Griffith es el que tiene la información para producir la enzima que fabrica el compuesto descubierto por Luis Leloir en la década de 1940, por el que recibió el Nobel en 1970. Ese compuesto se llama UDPG (o UDPglucosa) y es una molécula pequeña formada por un nucleótido (UDP) unido con un azúcar (glucosa). Los nucleótido-azúcares son una familia de compuestos descubierta por Leloir que funcionan como precursores con los cuales se fabrican los polisacáridos. Sin la enzima productora de UDPG, los neumococos R no pueden generar cápsula. El primero en medir la actividad de dicha enzima fue Raúl Trucco, también en la Fundación Campomar. El UDPG participa en una compleja red metabólica de las células humanas conocida como *vía de Leloir* que convierte la galactosa, presente en la lactosa de la leche, en glucosa. Cuando los genes de ciertas enzimas de esa vía se encuentran mutados, el individuo sufre una enfermedad hereditaria conocida como galactosemia, que produce daños en el hígado, los riñones y el sistema nervioso central si consume leche, algo sin duda inimaginable por Griffith.

Darwin, el desarrollo del ojo y los genes maestros

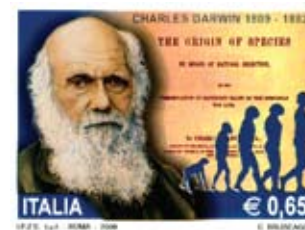
Entre las dificultades que se planteaban para aceptar la teoría de la selección natural de Charles Darwin (1809-1882) estaba la formación evolutiva del ojo en los animales.

En el capítulo VI de *El origen de las especies* (1859) Darwin afirmó que parece totalmente absurdo [...] suponer que el ojo [...] pudo haberse formado por selección natural. Sin embargo, más adelante en su libro indicó que a partir de la estructura simple de ciertos invertebrados, consistente en un nervio óptico rodeado por células pigmentarias y cubierto por piel translúcida, pero sin cristalino ni otro cuerpo refringente, es posible que por cambios graduales se haya formado una estructura tan perfecta como el ojo de un águila.

Darwin explicó que los complejos ojos de los artrópodos (insectos y crustáceos), los moluscos cefalópodos (calamares y pulpos) y los vertebrados (peces, anfibios, reptiles y mamíferos) constituyen tres tipos de estructuras oculares diferentes, que pueden haber aparecido en la evolución en forma independiente entre ellas, ante las enormes ventajas de la percepción de la luz. Hizo suya la hipótesis que hoy se conoce como *convergencia evolutiva*, es decir, en sus propias palabras: *Así como algunas veces dos hombres llegan independientemente al mismo invento, así también [...] parece que la selección natural [...] produce en seres distintos órganos semejantes en cuanto a su función, los cuales nada deben de su estructura común a la herencia de un progenitor compartido.*

La hipótesis convergente para explicar la aparición de los tres tipos de ojo en la escala animal prevaleció en la zoología contemporánea hasta que el biólogo suizo Walter Gehring (1939-) identificara al gen Pax6 como el gen maestro necesario para el desarrollo de ojos en los insectos. Un gen maestro es aquel que lleva la información para producir una proteína, que tiene la propiedad de regular a un conjunto de genes que determinan la diferenciación de una parte del embrión a un tejido u órgano específico. Así la acción –o expresión– del gen Pax6 es necesaria para que se desarrollen los ojos. Si este gen sufre una mutación que impide que se exprese, la mosca se desarrolla sin ellos. Es así que fue descubierto y por esta razón se lo conoce también como el gen ‘sin ojos’ (*eyeless*).

Con ligeras variantes, Pax6 está presente en todos los grupos de animales, desde las planarias (gusanos planos con un esquema corporal muy simple) hasta los mamíferos, pasando por artrópodos (grupo al que pertenece la mosca), moluscos, equinodermos y el resto de los vertebrados. Esta permanencia a lo largo de la evolución hizo sospechar a los investigadores que Pax6 era el factor común del desarrollo de estructuras receptoras de luz en toda la secuencia evolutiva. Gehring demostró el carácter maestro del gen Pax6 con un experimento bastante espectacular: al activar el gen Pax6 en embriones de mosca en forma ectópica, es decir en sitios



Sellos postales conmemorativos de Gregor Mendel y de Charles Darwin.

del embrión distintos de aquellos en los que normalmente se expresa, logró obtener moscas adultas con ojos ectópicos. Sí, moscas con ojos en sus alas, en sus patas y en sus antenas. Más allá del carácter monstruoso de estas moscas, lo que el experimento confirma es que Pax6 comanda la formación del ojo. No se trata de que el producto de este gen sea un ojo, sino que la proteína producida por Pax6 tiene la propiedad de activar los genes cuyos productos hacen que un grupo de células indiferenciadas del embrión se organicen y formen un ojo. Más aún, para probar que Pax6 es el requisito para la formación de ojos en cualquier especie, Gehring utilizó ectópicamente el gen Pax6 de ratón en embriones de mosca. El resultado fue el mismo que obtenido anteriormente: la aparición de ojos en distintas partes del cuerpo. El gen Pax6 de ratón actuó como maestro y despertó la expresión de todos aquellos genes propios que tienen que ser activados para formar el ojo en la mosca.

En pocas palabras, independientemente de la estructura o la complejidad del ojo de cualquier grupo taxonómico de animales, todos tienen en común el gen que regula su formación. La funcionalidad intercambiable del gen Pax6 plantea la posibilidad de que su función hubiera sido seleccionada en un ancestro común a todos los animales, lo que debilitaría la hipótesis convergente, algo muy difícil de predecir por Darwin.

Los tres ejemplos descriptos fortalecen la idea de que las predicciones de largo plazo no son frecuentes en la historia de las ideas científicas, simplemente porque en el momento de realizarlas carecemos de los conocimientos suficientes. En todo caso, podemos predecir que la búsqueda será constante, que nunca acabará y que siempre habrá nuevas preguntas a responder. **CH**

LECTURAS SUGERIDAS

BHATTACHARYYA MK et al., 1990, 'The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme', *Cell*, 60: 115-122.

GRIFFITH F, 1928, 'The significance of pneumococcal types', *The Journal of Hygiene*, 27: 113-159.

HALDER G, CALLAERTS P & GEHRING WJ, 1995, 'Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila*', *Science*, 267: 1788-1792.



Armando J Parodi

Doctor en ciencias químicas, UBA.
Investigador superior del Conicet.
Miembro de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
aparodi@leloir.org.ar



Alberto R Kornbliht

Doctor en ciencias químicas, UBA.
Profesor titular plenario, FCEN, UBA.
Investigador superior del Conicet.
ark@fbmc.fcen.uba.ar