

REAL ACADEMIA DE DOCTORES

LA UNIDAD DE LA VIDA

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. DON AMANDO GARRIDO PERTIERRA

EN LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 24 DE OCTUBRE DE 2001

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO
EXCMO. SR. DR. DON ARTURO ROMERO SALVADOR



**MADRID
MMI**

A mi esposa,

Depósito Legal: M-42657-2001

Diseño y Maquetación:

Gráficas Chile, S.A.L.

Chile, 27

Tel./Fax 91 359 57 55

28016 MADRID

INDICE

Discurso del Excmo. Sr. Dr. D. Amando Garrido Pertierra	5
Introducción	9
La unidad Química de la vida	10
La unidad Biológica de la vida	30
Bibliografía	59
Discurso de contestación Del Excmo. Sr. Dr. D. Arturo Romero Salvador	69

**DISCURSO DEL
EXCELENTÍSIMO SEÑOR DOCTOR DON
AMANDO GARRIDO PERTIERRA**

Excelentísimo Señor Director
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores:

Este es uno de los momentos más importantes de mi vida y por ello quiero dejar patente mi emoción y mi agradecimiento; emoción por estar rodeado en esta sesión por personas de un elevado nivel científico, familiares queridos y amigos entrañables, y agradecimiento a todos los Académicos de esta insigne Corporación por el honor que se me concede al ser acogido en esta docta Academia donde se encuentran relevantes personalidades de las Ciencias, las Letras y las Artes.

Quiero agradecer, de forma especial, a los Excmos. Señores Doctores Académicos que han presentado mi candidatura: D. Isidoro Asensio Amor, D. Guillermo Suárez Fernández y D. Manuel García Velarde quienes, basados más en su benevolencia que en mis méritos, han permitido que hoy me encuentre entre Vds. Desde este momento me ofrezco para colaborar en el futuro en las tareas de esta Real Academia.

En este acto de reconocimiento a un historial dedicado a la docencia y a la investigación siento un profundo agradecimiento a aquellas personas que, a lo largo de mi vida, me han ayudado a llegar hasta aquí:

A mi esposa María Jesús, que ha soportado con paciencia las largas horas que he dedicado al estudio; por el ánimo y confianza que me ha dado en los momentos difíciles y el entusiasmo que ha rodeado mi vida.

A mis padres que me inculcaron el amor al trabajo, el respeto a la libertad y el sentido de solidaridad. Este agradecimiento quiero hacerlo extensivo al resto de mi familia por su constante apoyo y confianza.

A todos aquellos profesores e investigadores que contribuyeron a mi formación aconsejándome y orientándome a lo largo de mi carrera profesional. De entre los extranjeros quiero mencionar al Profesor Ronald Cooper, y de entre los españoles a los profesores Siro Arribas Jimeno y Manuel Ruiz Amil y a otros dos profesores que, desgraciadamente, hace años que nos han dejado: Avelino Pérez Geijo y David Vázquez. Ellos depositaron su confianza en mí y, con sus consejos, supieron estimularme y animarme en mi carrera docente e investigadora.

A mis, más que colaboradores amigos, José Manuel Bautista Santa Cruz, Milagrosa Gallego Iniesta, Antonio Puyet Catalina y Amalia Díez Martín, los cuales han sido siempre una fuente de confianza, estímulo y apoyo. También al resto de miembros del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV que mantienen un ambiente de trabajo distendido e ilusionante.

Quiero aprovechar este momento para rendir un merecido homenaje al Dr. José García Santesmases que me precedió en la posesión de esta medalla. Nunca fui alumno del Dr. García Santesmases, pero su egregia figura irradiaba saber a distancia a través de sus publicaciones y libros y, precisamente uno de ellos "Física General" lo tuve de libro de texto en el primer curso de la licenciatura. El Profesor García Santesmases fue Catedrático de Física Industrial de la Universidad Complutense y Director del Instituto de Electricidad Automática del Patronato "Juan de la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Además de pertenecer a esta Institución, fue Académico de Numero de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Vicesecretario del Instituto de España y Miembro del "*Institute of Physics and the Physical Society* (Reino Unido). En una época en la que se comenzaban a utilizar las calculadoras, fue un adelantado a su tiempo en el área de la informática. Son excelentes sus trabajos en el campo de la Ferrosonancia, sobre el que publicó más de un centenar de artículos y registró cuatro patentes. Ocupó más de una docena de cargos científicos notables y fue distinguido con la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el sabio.

Con mi admirado reconocimiento a su brillante historial y mi sentido recuerdo paso a exponer mi discurso de ingreso.

Introducción

En los primeros días del mes de Octubre de 1975, me disponía a asistir a un seminario sobre metabolismo bacteriano en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Leicester en el Reino Unido. Me encontraba nervioso y expectante, porque era el primer seminario al que asistía en un país extranjero y mis conocimientos tanto del idioma inglés como de Bioquímica no eran muy amplios. Recuerdo nítidamente que el conferenciante, después de las primeras palabras de salutación y agradecimiento, expuso una diapositiva en la que aparecía una microfotografía de la bacteria *Escherichia coli* y una fotografía de un elefante y, con una voz grave y ampulosa dijo con gran solemnidad y, naturalmente, en inglés: Estos dos organismos son bioquímicamente idénticos. Poco me enteré del resto de la conferencia pero salí impresionado por aquella, casi irreverente frase, en la que comparaba, aunque fuera bioquímicamente, un microorganismo que suele vivir en el colon de los animales superiores y con un tamaño de 2 micrómetros, con el mayor mamífero terrestre y un tamaño millones de veces superior. Pocas semanas más tarde, cuando ya había revisado alguna bibliografía para comenzar el trabajo experimental, empecé a convencerme de que el conferenciante no había pronunciado dicha frase con la única razón de atraer la atención de la audiencia. Y, cuando unos meses más tarde, leí la frase de Szent Györgi: *No hay diferencias esenciales entre coles y reyes; todos somos hojas recientes del viejo árbol de la vida*, no me sorprendí en absoluto.

Posiblemente a cualquier persona que no tenga conocimientos de bioquímica estas frases le produzcan el mismo sentimiento que me produjo a mí la que escuché en la Universidad de Leicester. Sin embargo, cada día que pasa, las investigaciones sobre las Ciencias de la Vida, que crecen de manera exponencial, demuestran con mayor evidencia la semejanza a nivel molecular de todos los seres vivos.

Actualmente es un hecho constatado que la descripción y el estudio de la inmensa mayoría de los procesos vitales, pueden expresarse mediante conceptos, métodos y procedimientos químicos. Materias del área de las Ciencias de la Vida con entidad propia, se están expresando en términos moleculares. Y así, desde las disciplinas más descriptivas, como la Anatomía o la Botánica, a las más abstractas, como la Genética, pasando por la Fisiología, la Microbiología, la Inmunología, la Patología, la Embriología y la Farmacología, se proyectan de forma continua desde los órganos y los tejidos a las moléculas.

Sin embargo, no quisiera caer en el reduccionismo y circunscribir exclusivamente como químicos todos los procesos de los organismos vivos; hay otros procesos, muy relacionados con ellos, que hoy por hoy son considerados de naturaleza biológica y también comunes a todos los organismos. Hoy quiero exponer en este docto auditorio algunos de los descubrimientos y doctrinas en los que la ciencia se basa para considerar en todos organismos, con esa propiedad denominada vida, una unidad estructural, dinámica y funcional.

La unidad química de la vida

Desde los albores de la humanidad los hombres, llevados por su afán natural de saber y por el deseo de dominar las fuerzas naturales, han tratado de buscar una explicación a los elementos, energías y fenómenos de la Naturaleza. Como lo mejor conocido para ellos es el medio humano, todo lo ven a través de sus propias reacciones, y, al ser más fuerte en ellos la imaginación que la razón pensante, proyectan sobre las cosas sus sentimientos, sus preocupaciones, sus modos de obrar, antropomorfizando así el Universo.

El cielo, la tierra, el viento, el mar, el tiempo, la fecundidad, la desgracia y el amor, etc. son manifestaciones sobrehumanas por el poder que proyectan sobre los seres humanos. Del intento de explicar tales manifestaciones surgieron los mitos y del intento de dominarlas la magia. Mito y magia subsisten en el fondo de la naturaleza humana, originando una fuerza oscura y misteriosa, que es preciso descubrir y comprender si se quiere tener dominio sobre ellas. A medida que el hombre razona con fundamento, que va adquiriendo conocimientos del mundo físico que le rodea, y que, en una palabra, realiza ciencia, ésta sustituye al mito. La Ciencia se impul-

sa, avanza, por una parte, con nuevos conceptos y teorías y, por otra, con la invención de nuevos instrumentos; su función es comprender el aparente caos del mundo y el proporcionarnos explicaciones sobre el porqué de las cosas. Vivir en un mundo lógico y comprensible es siempre más tranquilo que vivir en la incertidumbre; por ello, uno de los anhelos fundamentales del hombre consiste en explicar el origen, la diversidad y el orden del mundo natural que nos rodea y del que formamos parte esencial.

La ciencia está encadenada a las restantes actividades sociales, y por eso ha sufrido muchos cambios a lo largo de su historia. Einstein decía *“La ciencia como algo existente y completo es la cosa más objetiva que puede conocer el hombre, pero la ciencia en su evolución o como fin que debe ser perseguido, es algo tan subjetivo y condicionado psicológicamente como cualquier otro aspecto del esfuerzo humano, de modo que la pregunta ¿Cuál es el objetivo y significado de la ciencia?, recibe respuestas muy diferentes según las épocas y de acuerdo con las personas”*.

La importancia de la ciencia no precisa ser subrayada ni ensalzada; necesita, sobre todo, ser comprendida, ya que gracias a ella nuestra civilización se transforma continuamente. Hoy en día la ciencia se prepara, fundamentalmente, en el laboratorio con el fin de hacerla comprensible; así, el carácter empírico de la ciencia moderna se basa, en general, en la interpretación de un conjunto de conocimientos, que no se toman como espontáneamente los ofrece la Naturaleza, sino de datos obtenidos sobre pruebas realizadas en condiciones prefijadas. Aunque estos hechos resaltan el carácter experimental de la ciencia, a lo largo de la historia han convivido dos concepciones o posturas diferentes de la misma claramente irreconciliables: el materialismo y el idealismo. Estas diferentes formas de pensar se remontan al enfrentamiento de los atomistas griegos y los de la escuela platónica. Así, las concepciones materialistas y deterministas de Demócrito (460-370 a. C.) encontraron una resistencia encarnizada por parte de la postura idealista de Platón que se adecuó perfectamente a la ideología política y religiosa dominante de la sociedad griega de aquel tiempo. El desarrollo gradual de la concepción materialista de la Naturaleza ha tenido lugar a través de saltos moderados, aunque revolucionarios, resultado del esfuerzo individual del hombre de ciencia contra la visión idealista de su época. Sin embargo, aunque estos hombres originaron a su vez un avance en la concepción teórica, sus propias limitaciones culturales crearon puntos de apoyo para las concepciones idealistas conservadoras subsiguientes, las cuales, aunque forzosa y ligeramente

modificadas, eran utilizadas hasta el siguiente salto revolucionario. Si bien Aristóteles (384-322 a.C.) fue el creador de las Ciencias Naturales, fueron sus mismas concepciones teológicas, heredadas de Platón, las que condujeron eventualmente a la parálisis del progreso científico durante más de dos mil años.

La naturaleza de la vida ha sido un enigma que el hombre ha intentado explicar a través de términos religiosos, filosóficos y biológicos y que, la mayoría de las veces, se han convertido en imaginativos o especulativos. Una de las manifestaciones de la vida que más curiosidad ha despertado en los hombres desde la Antigüedad, ha sido la capacidad que tienen algunos seres vivos para mantener su temperatura corporal independientemente de las fluctuaciones del medio ambiente. Para aquellos hombres, el calor animal era generado por una especie de fuego interno y la vida era simbolizada en los grabados y pinturas por llamas, cuya extinción representaba la muerte; los griegos creían que el calor animal se originaba en el corazón. Esta idea permaneció en vigor durante varios siglos, ya que en 1646 W. Harvey (1578-1657) se refería al corazón "*como el sol del microcosmos*". Cuando, tres años más tarde, aparece su obra *De Circulatione Sanguinis* la ciencia estaba dominada por el pensamiento aristotélico y por una química mística heredada de los alquimistas.

El descubrimiento de la circulación sanguínea marcó un hito en la historia de la ciencia ya que con ella se inició un proyecto científico para comprender el proceso de la vida en el hombre. El trabajo de Harvey influyó tan notablemente en el pensamiento de los hombres de aquella época, que R. Descartes (1596-1650) llegó a proclamar: "*el hombre es una máquina*" y, en su libro *Sobre el hombre*, publicado doce años después de su muerte, describió un modelo teórico del ser humano, construido sobre los principios utilizados por las máquinas de su tiempo: relojes, fuentes artificiales, molinos, etc. que, aunque fabricadas por el hombre, eran capaces de moverse de diversas maneras. A partir de entonces muchos investigadores comenzaron a considerar a los organismos vivos como mecanismos complejos, mientras otros seguían aferrados a que la actividad del organismo era debida a una forma peculiar de "energía espiritual". La controversia entre estas dos doctrinas, denominadas "mecanicista" y "vitalista" fue un tema importante en la historia de la biología y, aunque en un principio, F. Sylvius (1614-1672) y J. Mayow (1641-1679) hicieron prevalecer una opinión favorable sobre la doctrina mecanicista, ésta se vino abajo e incluso se olvidó rápidamente con al ardor y firmeza con que expu-

so sus argumentos el químico alemán G. Stahl (1660-1734). Stahl resurgió el vitalismo insistiendo en que los procesos que se originan en los organismos vivos eran radicalmente diferentes de las reacciones químicas ordinarias y retornó al concepto de “alma sensible”. Stahl, no sólo impidió el progreso de la biología, sino que bloqueó el pensamiento químico durante más de medio siglo con su “sublime teoría”, una teoría en la que se suponía que toda sustancia combustible contenía un principio inflamable que denominó “flogisto”.

La idea de que las sustancias químicas producidas por los seres vivos eran fundamentalmente diferentes de las encontradas en la materia inanimada permaneció en la mente de los hombres de ciencia hasta principios del siglo XIX. Así, todavía en 1806, J. J. Berzelius (1779-1848) en su *Lectures in Animal Chemistry* definió la Química Orgánica como “*parte de la Fisiología que describe la composición de los organismos vivos y los procesos que tienen lugar en ellos*”. Implícitamente en esta definición estaba la creencia de que las sustancias producidas por los seres vivos eran fundamentalmente diferentes de los materiales inorgánicos hallados en la materia inanimada. Y es que, en aquel tiempo, se creía que los compuestos encontrados en los seres vivos eran producidos por “fuerzas vitales” y no podían ser sintetizados a partir de sustancias inorgánicas. Esta doctrina permaneció en la mente de los científicos hasta que, en 1828, el químico alemán F. Whöler (1800-1882), demostró que los compuestos orgánicos podían obtenerse sin el concurso de los organismos vivos. Whöler inicialmente estudió Medicina y obtuvo el grado de Doctor en 1823 por la Universidad de Heidelberg; sin embargo poco tiempo después uno de sus profesores le convenció para que se interesara por la Química y se desplazó a estudiar esta materia a Suecia donde fue alumno de Berzelius, con quién trabó una buena amistad. Dentro de la Química comenzó a interesarse por la rama de la Inorgánica, aislando los elementos berilio y aluminio; descubrió el carburo cálcico, una sustancia que reacciona con el agua para proporcionar acetileno, un gas que se empleó para el alumbrado antes de conocerse la electricidad. Más tarde se interesó por los cianuros y sus derivados y, en una ocasión, calentando lentamente cianato amónico observó, en el fondo del recipiente, la formación de unos pequeños cristales de color blanco que le parecieron de urea. Posteriormente los analizó detalladamente comprobando que, ciertamente eran de urea, el principal compuesto nitrogenado de la orina. Whöler había obtenido un compuesto orgánico a partir de uno mineral o inorgánico. Nunca un experimento tan sencillo, como es el calentamiento de una sustancia, tuvo tanta trascen-

dencia en el mundo científico, ya que de un golpe eliminaba la teoría del “vitalismo” o “fuerza vital”. en vigencia durante siglos. Whöler, rápidamente, comunicó por escrito, en una carta fechada el 24 de febrero de 1828, su hallazgo a su amigo Berzelius, quien aceptó de buen grado el resultado del experimento a pesar de ser uno de los más acérrimos defensores de dicha teoría.

Unos años más tarde Hermann Kolbe (1818-1884) sintetizó ácido acético, otro compuesto típicamente orgánico. Posteriormente Justus Liebig (1803-1873) y Marcellin Berthelot (1827-1907) desarrollaron una química orgánica que obligó a los químicos a concluir, como así lo hizo A. F. Kekulé (1829-1884) en su libro publicado en 1859, que *“no existe diferencia entre compuestos orgánicos e inorgánicos. Nosotros definimos la Química orgánica como la química de los compuestos de carbono. Esto debe destacarse, y continuó, la Química orgánica no trata de los procesos en los órganos de las plantas y animales. Este estudio es la base de la Química fisiológica”*.

Aunque Kekulé había señalado a quién correspondía los estudios sobre las funciones y transformaciones de las entidades químicas en los sistemas biológicos, ni los investigadores de aquel tiempo fueron capaces de captar la idea en sí, ni las técnicas ni los métodos eran adecuados para abordar dichos estudios. Por ello estas investigaciones debieron esperar, en principio, al desarrollo de las técnicas de Análisis químico. Los materiales que constituyen la materia viva -proteínas, lípidos, polisacáridos y ácidos nucleicos- tienen un tamaño molecular elevado y una complejidad estructural mucho mayor que aquellos compuestos que los químicos de mediados del siglo XIX, estaban acostumbrados a preparar o atacar. Las propiedades de aquellas sustancias estaban muy poco definidas, y su aspecto coloidal o de cola, no atraía a los investigadores de aquel tiempo acostumbrados a trabajar con compuestos altamente purificados y algunos que pretendieron aislarlas, fracasaron. Fue necesario esperar al genio de Emil Fischer (1852-1919) quién colocó la química de los productos naturales sobre una base firme. El factor decisivo del éxito de Fischer, fue su extraordinaria habilidad en diseñar procedimientos químicos para obtener, de aquellos materiales complejos de estructura desconocida, compuestos sencillos cuya estructura pudo ser establecida. En el curso de su carrera científica, Fischer fue capaz de alterar la dirección de la investigación sobre los constituyentes químicos de la materia viva, diseñando unos métodos que aún hoy se continúan utilizando.

Sin embargo, el avance de la química de los seres vivos debió esperar por dos descubrimientos antes de alcanzar su florecimiento: uno de naturaleza química y el otro biológica. El estudio detallado de un proceso químico, tal como una reacción en la que A y B se transforman en C y D, solamente es factible si los métodos son capaces de determinar exactamente las cantidades de las sustancias reaccionantes y las de los productos de la reacción. Sin embargo, tales métodos deben ser adecuados para detectar las cantidades extremadamente pequeñas en las que estos compuestos, denominados metabolitos, se encuentran en las células. Al pasar el siglo XIX la necesidad de tales métodos de microanálisis era totalmente reconocida y, de nuevo, el impulso para la elaboración de dichos métodos provino de Fischer quién en 1907 en su *Faraday lecture* dijo: *“El último objetivo de la química de los seres vivos es obtener una visión completa de los innumerables cambios que tienen lugar en las plantas y los animales. Para facilitar una tarea de tal magnitud se requiere el completo conocimiento de cada sustancia química individual que aparece en las células y los métodos analíticos deben permitir su reconocimiento bajo las condiciones que existen en los organismos vivos. De hecho es competencia de la Química, especialmente de la Química analítica, proporcionar este material absolutamente esencial”*.

El impulso hacia los descubrimientos científicos generalmente ha surgido, al menos hasta hace poco tiempo, de aspiraciones nobles y desinteresadas y casi con la exclusiva intención de aportar un bien a la humanidad. En ocasiones esto no es así, y tenemos como ejemplo el interés que movía a los alquimistas de lograr el “elixir de larga vida” y la “transmutación de los metales en oro”. El avance fundamental en los conocimientos de la naturaleza de la vida se debió a la atracción que provocaba en los químicos el alcohol, el producto de la fermentación alcohólica. Este proceso se venía realizando con éxito desde los tiempos prehistóricos (unos dicen que Noé fue el primer bioquímico y otros el primer borracho) sin tener la menor idea ni curiosidad acerca de la causa que la provocaba.

Hacia años que los biólogos se habían dado cuenta de que los procesos que tenían lugar en los seres vivos eran químicos en su naturaleza y, en 1780, A. L. Lavoisier (1743-1794) demostró que la respiración era esencialmente similar a una combustión lenta de carbón. Lavoisier, aunque estudió la carrera de leyes e inició su actividad en el campo de la literatura, rápidamente reorientó su vida profesional hacia la Química; a los 22 años publicó una Memoria sobre el yeso, en cuyo desarrollo seguía un

método cuantitativo que no abandonó nunca. En 1768 fue nombrado Miembro de la Academia de Ciencias que le encargaba todos los informes sobre las cuestiones industriales que se sometían a dicho Organismo. Al año siguiente publicó la obra *Traité élémentaire de Chimie* en la que se destruyó la “teoría del flogisto” al establecer la naturaleza verdadera de la combustión. Lavoisier empleando la balanza, que fue siempre su más exacto colaborador, y siendo fiel al principio de conservación de la materia: “*nada se crea, nada se destruye*”, demostró de un modo indiscutible que en la fermentación alcohólica todo el carbono, el hidrógeno y el oxígeno del azúcar degradado reaparecían en forma de alcohol etílico y anhídrido carbónico.

Lavoisier no se interesó de un modo especial por el agente que produce la fermentación. Las células de la levadura habían sido observadas al microscopio por A. van Leeuwenhoek (1632-1722). Leeuwenhoek era un vendedor de paños que pulía lentes de excelente calidad con las que observaba los más variados objetos: gotas de agua, semillas, insectos, cabellos, bacterias, levaduras, etc. y que fue describiendo en 375 informes que envió a la *Royal Society* de Londres y en 27 que lo hizo a la Academia de Ciencias de Francia. Leeuwenhoek es un ejemplo de adonde puede llegar un hombre observador y constante: un tendero sin apenas estudios, llegó a ser el Miembro más famoso de *Royal Society* de Londres. A pesar de esta evidencia y otras aportadas por diversos hombres de ciencia, los químicos no aceptaron el hecho de que la levadura fuera un organismo vivo. En 1838 J. Liebig (1803-1873), químico alemán famoso por sus estudios en Química aplicada, fundador y editor de los *Annalen der Chemie* aceptó un artículo, supuestamente anónimo, en el que se ridiculizaban las observaciones microscópicas en torno a la levadura, en términos jocosos claramente descorteses y que incluso rozaban la falta de respeto. El anónimo autor de esta pieza de humor científico era su íntimo amigo F. Whöler. Whöler describía en términos burlescos e imaginarios la historia vital de dichos microorganismos, que decía haberlos observado a simple vista en una jarra de cerveza: “*es posible distinguir claramente un estómago, un intestino, un ano y los órganos que elaboran la orina. A partir del momento en que se escapan del huevo estos animalitos tragan azúcar de la disolución y se puede distinguir perfectamente cómo llega al estómago. En resumen, estos infusorios se alimentan de azúcar y eliminan alcohol por los intestinos y ácido carbónico por los órganos urinarios*”.

El prestigio científico de Liebig y Whöler en aquel tiempo era de tal

magnitud que ningún hombre de ciencia osó presentarles oposición. Ninguno, salvo, L. Pasteur que, aunque también era químico, tenía una gran clarividencia biológica. Pasteur (1822-1895) observó no sólo la presencia de la levadura, sino que demostró que este microorganismo podía crecer, con aumento de materia, en un medio acuoso que contuviera sólo azúcar y sales minerales, lo que demostraba que era un organismo vivo. Liebig siguió obstinadamente apoyando la idea de que el fermento era una sustancia extremadamente lábil formada por la interacción del aire con alguna otra sustancia de los jugos vegetales y que, al descomponerse, transmitía su propia inestabilidad al azúcar. Fue muy significativo que esta controversia tuviera lugar entre científicos de Francia y Alemania, en un período de gran rivalidad entre ambas naciones y en una época en la que el patriotismo aparecía como el más noble de los ideales. Pasteur, que estaba muy interesado en salvar el prestigio francés después del desastre militar, escribió en el prólogo de un libro: *“Nuestras desgracias (castrenses) me inspiraron la idea de emprender investigaciones sobre la fermentación. Empecé inmediatamente después de la guerra de 1870 y la he continuado sin interrupción desde entonces, con la determinación de perfeccionarlas y beneficiar con ellas a una rama de la industria (cervecería) en la que Alemania nos supera sin ninguna duda”*. La fermentación quedaba clasificada en firme como un “acto fisiológico” relacionada con la vida y las pruebas que aportó, fueron tan incuestionables, que hicieron enmudecer a los químicos alemanes y sus partidarios.

A mediados del siglo XIX los fisiólogos habían observado que la oxidación de los alimentos aparecía en todas las células vivas y que este proceso no era en esencia diferente de las oxidaciones que los químicos realizaban en el laboratorio. Sin embargo, los medios eran totalmente diferentes: mientras los químicos utilizan calor, presión o poderosos agentes oxidantes, los tejidos vivos realizan tales procesos suave y rápidamente a temperatura ambiente, y la inclusión en el material biológico de los reactivos o las condiciones que el químico está acostumbrado a utilizar detiene radicalmente todos los procesos. Por lo tanto, para que los procesos respiratorios se realizaran era necesario la participación de catalizadores biológicos, agentes que aceleraran la velocidad de las reacciones químicas que de otra forma discurrirían a velocidades extraordinariamente lentas.

El reconocimiento de la existencia de tales catalizadores había emergido ya de los estudios sobre digestión y fermentación llevados a cabo por

Berzelius, quien acuñó la palabra “catálisis” en 1836 y había incluido estos procesos biológicos en su lista de fenómenos catalíticos. Sin embargo había aparecido una diferencia entre los catalizadores responsables de la digestión y los de la fermentación. Los catalizadores digestivos se encontraron presentes en los extractos de material biológico y en las secreciones tales como el jugo gástrico y la saliva. Como se ha indicado anteriormente, la fermentación había sido demostrado por Pasteur que estaba asociada a la presencia de levaduras y bacterias vivas. Los intentos por extraer los catalizadores de la fermentación de dichos microorganismos fracasaron y Pasteur concluyó con su característica vehemencia “..... *la fermentación alcohólica nunca aparece sin la organización simultánea, desarrollo y multiplicación de células o la vida continua de células ya formadas*”. La autoconfianza de Pasteur, su retórica e influencia eran tan poderosas que desmotivaron severamente posteriores intentos de obtener sistemas libres de células. Además, la desafortunada consecuencia de su punto de vista fue que surgió una diferencia entre los fermentos no formados, que podían ser extraídos de las células y los formados que no podían serlo. Esta clasificación originó mucha confusión y aunque, W. Kühne (1837-1900) en 1878, intentó eliminar esta distinción denominando a ambos tipos de fermentos “enzimas”, el progreso hubo de esperar la demostración de que la fermentación, como la digestión, no son procesos indisolublemente unidos a la vida.

En 1897, solamente dos años después de la muerte de Pasteur y precisamente en Alemania, Eduard Büchner (1860-1917) demostró que la fermentación podía realizarse sin el concurso de las células vivas. E. Büchner trabajaba en el laboratorio de su hermano Hans, diez años mayor que él, el cual le había interesado y guiado hacia la Química. En 1898 finalizó la tesis doctoral y obtuvo la plaza de profesor en la Universidad de Kiel de la que terminó siendo catedrático de Química. En aquel año realizaba una serie de experimentos sobre el posible valor terapéutico de los extractos de levadura, que obtenía triturando las células con arena y filtrando la suspensión celular. En un intento de preservar estos extractos de la contaminación bacteriana, adoptó el procedimiento de las amas de casa cuando preparan mermeladas y gelatinas: agregar grandes cantidades de azúcar. Unos quince minutos después de la adición de azúcar observó una espuma incomoda que era provocada por un gas. Identificó el gas como anhídrido carbónico y otro producto que resultó ser etanol. Los hermanos Büchner, posteriormente, comprobaron que la capacidad de los extractos libres de células vivas para romper la glucosa era abolida por el calor o la presen-

cia de ácidos y, concluyeron, *“que, para llevar a cabo los procesos de fermentación no se requiere complicados aparatos y que el agente del jugo de la fermentación es una sustancia soluble”*.

A los partidarios de Pasteur este hecho les debió parecer tan extraordinario como probablemente nos parecería a nosotros si nos dijeran que un extracto de cerebro, exento de células fuera capaz de pensar. Un proceso que se había considerado unido a la actividad de los organismos vivos, podía ser realizado por un simple “conjunto de moléculas en una disolución”. Es imposible valorar adecuadamente la importancia que tuvo este experimento sobre el conocimiento de los organismos vivos. Hasta entonces, los estudios sobre las funciones y transformaciones de las sustancias en los sistemas biológicos se habían realizado sobre animales enteros o, cuanto más, sobre órganos perfundidos. Tales experimentos habían obtenido bastante información sobre el destino último de los materiales ingeridos, pero no arrojaron luz alguna sobre la naturaleza de las moléculas intracelulares, sobre los pasos intermedios en los que las sustancias iniciales se transforman en los productos finales, sobre los mecanismos que los regulan, ni sobre los procesos por los que la energía química almacenada es utilizada para el mantenimiento de la vida. Fue sobre la base de las observaciones de los Büchner cuando se pudieron romper los estrechos confines de la célula y realizar en el tubo de ensayo el conjunto de reacciones químicas por las que las células degradan los compuestos para obtener energía. El descifrar una a una todas las reacciones que constituyen la fermentación, fue un hito y el inicio del estudio del metabolismo. El extracto de los Büchner resultó ser una mezcla de compuestos, un conjunto de proteínas enzimáticas y diversas sustancias, de naturaleza no proteica, necesarias para el funcionamiento de algunas enzimas, denominadas coenzimas. Estos descubrimientos, no sólo impulsaron las investigaciones sobre la naturaleza de los organismos vivos, sino que puso en evidencia la importancia de las mismas. En 1931, G. Hopkins escribió: *“En el estudio de los procesos intermediarios del metabolismo nosotros no tratamos con sustancias complejas que eluden los métodos ordinarios de química, sino con sustancias sencillas que realizan reacciones comprensibles”*.

A mediados de los años treinta J. B. S. Haldane planteó la siguiente pregunta: *“¿No es sin duda el hecho más colosal en la historia de la ciencia moderna el describir los organismos vivos en términos físicos y químicos?”* En las primeras décadas del siglo XX los químicos concentraron su estudios sobre la composición de la materia viva, esto es, se dedicaron

a determinar cuales eran los constituyentes de los organismos vivos. Enseguida comprobaron que las moléculas que constituyen la materia viva, que denominaron biomoléculas, mostraban una enorme variedad. Una de las células más sencillas que se conocen, y que ha sido muy bien estudiada, es *Escherichia coli*, la cual contiene alrededor de 5.000 compuestos orgánicos diferentes. A medida que los organismos son más complejos la variedad de biomoléculas es, naturalmente, mayor y así, en la especie humana, se ha calculado que existen 6 millones de sustancias diferentes. Sólo un reducido grupo de sustancias encontradas en *Escherichia coli* es idéntico a alguna de las encontradas en la especie humana, aunque varias actúen de la misma forma; por lo que se puede asegurar que cada especie de organismo tienen su propio conjunto de biomoléculas. Como existen alrededor de 1.050.000 de especies animales, 450.000 de especies vegetales y bastantes más de dos millones de microorganismos, el conjunto de moléculas diferentes que se encuentran en los organismos vivos es superior al billón de biomoléculas; hasta la fecha, el número de compuestos orgánicos que se han sintetizado y estudiado, según el *Chemical Abstracts*, supera ligeramente los diez millones, es decir, sólo conocemos una pequeña fracción del conjunto total de las moléculas que forman los seres vivos. Sin embargo, esta sorprendente complejidad en la variedad de biomoléculas se simplifica extraordinariamente cuando nos referimos a las biomoléculas esenciales, es decir, aquellas biomoléculas que se unen, que reaccionan entre sí, para formar el resto de las biomoléculas de todos los organismos vivos. ¡Su número es de treinta y son exactamente las mismas en la inmensa mayoría de los seres vivos! Estas biomoléculas primordiales son los veinte aminoácidos proteinógenos: alanina, valina, leucina, isoleucina, glicina, serina, cisteina, treonina, fenilalanina, triptófano, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, histidina, arginina, lisina, prolina y metionina; dos azúcares sencillos: glucosa y ribosa; cinco bases púricas y pirimidínicas: adenina, guanina, uracilo, citosina y timina; un polialcohol: glicerol; un aminoalcohol: colina, y un ácido graso: ácido palmítico. No hay duda de que en la organización molecular de la vida, existe una simplicidad fundamental que es la base de la variabilidad de los organismos vivos.

Otra notable demostración de la simplicidad química que persiste en los seres vivos, se encuentra cuando se estudia la composición de los elementos que los forman. De los cien elementos disponibles en la Biosfera, solamente 16 son componentes esenciales de los organismos vivos y se encuentran en todas las especies, y de éstos, sólo cinco, el hidrógeno, el

carbono, el oxígeno, el nitrógeno y el fósforo constituyen el 99,3 % de la materia viva ¿Por qué los organismos han elegido mayoritariamente estos elementos del centenar disponible para formar parte de su estructura y desarrollar sus actividades vitales? Simplemente por sus propiedades químicas. El hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y carbono tienen los átomos más pequeños que pueden obtener configuración electrónica estable ganando 1, 2, 3 y 4 electrones, respectivamente. El oxígeno, nitrógeno y carbono forman enlaces covalentes múltiples, muy estables. El carbono es el elemento que tiene las propiedades más versátiles de combinación con otros elementos: con el oxígeno forma dióxido de carbono, gas estable soluble en agua, adecuado para la circulación del carbono entre los organismos fotosintéticos y heterótrofos. Recuérdese que el dióxido de carbono es la fuente de carbono de las células fotosintéticas y el producto final del metabolismo de las células heterótrofas. Por su parte el oxígeno es también un gas soluble en agua y, por tanto, rápidamente disponible por casi todos los organismos; además es un elemento muy ávido para aceptar electrones y, consecuentemente, la transferencia de éstos desde la mayoría de otras moléculas al oxígeno, origina energía. Este proceso, la respiración, proporciona la mayoría de la energía útil a los organismos no fotosintéticos. El fósforo ha sido seleccionado por la materia viva porque los enlaces que forma con otros elementos requieren cantidades considerables de energía; esta energía se libera cuando los enlaces se hidrolizan, se rompen, y puede ser transferida a otro proceso o sistema que la necesite.

Los estudios sobre la composición de la materia viva, molecular y elemental, aunque importantes, porque demuestran una unidad en la composición química, aportan muy poca información sobre las actividades vitales de los organismos. Poco se puede aprender examinando una colección de sustancias procedentes de los seres vivos, introducidas en tubos de ensayos etiquetados. Para que los estudios tengan relevancia en biología, se debe profundizar en la naturaleza de los organismos vivos. Hace mucho tiempo que los científicos se dieron cuenta de que la propiedad denominada "vida" no se puede definir ni medir; algunas de sus manifestaciones pueden ser medidas, otras sólo observadas. Es el conjunto de estas medidas y observaciones lo que nos lleva al concepto de "estar vivo". Los químicos si quieren que sus estudios sobre la materia viva tengan alguna relevancia deben dirigir sus investigaciones hacia aquellas manifestaciones de la vida que puedan medirse. Así, los organismos vivos se distinguen por invertir la tendencia al desorden que muestran otros agregados de la materia. Tienen, además, la capacidad de mantenerse y repro-

ducirse por sí mismos, y son capaces de convertir la energía radiante de la luz solar en otras formas de energía útil para sus necesidades. Esta capacidad es restrictiva de las plantas verdes y las bacterias fotosintéticas pero el resto de los organismos se aprovecha de este hecho; es por ello esencial conocer los mecanismos por los que los organismos obtienen la energía y cómo la utilizan para manifestar las propiedades de la vida.

La naturaleza de tales mecanismos sólo se pueden determinar partiendo de estudios sobre organismos enteros, sobre cortes de tejido o a lo más sobre extractos de organismos. Estos estudios tenían una relevancia limitada ya que se corría el riesgo de que los procesos aislados no se correspondieran exactamente con los que tuvieran lugar en los organismos vivos. En 1937 David Green alertó sobre este peligro diciendo: *“Se puede desmontar completamente un coche en todas sus piezas y fabricar con ellas una bomba a presión, un aspirador o un secador de pelo. Una persona no entendida en mecánica y que no conociera el origen de esas piezas podría creer que fueron fabricadas para esa función en particular. A los químicos que estudian la materia viva se les presenta un problema similar en el curso de sus reconstrucciones. Los materiales de la célula ofrecen posibilidades ilimitadas de combinación e interacción pero solamente alguna de estas posibilidades se llevan a cabo en la célula en condiciones normales. La reconstrucción no puede tener un significado biológico hasta que alguna parte de los procesos vitales no sean observados in vivo”*. Afortunadamente aparecieron en el mundo de las ciencias nuevas técnicas e instrumentos que permitieron a los investigadores relacionar los procesos aislados con las actividades del organismo intacto. Así, la utilización de isótopos radiactivos les permitió seguir el rastro, no sólo de compuestos sino de átomos en los compuestos, sin romper el delicado equilibrio del organismo vivo; nuevos procedimientos ópticos hicieron posible observar las secuencias de oxidación y reducción asociadas a los cambios energéticos en bacterias y algas intactas; métodos refinados de análisis genético proporcionaron información sobre el último secreto de la célula: la naturaleza del material hereditario.

Existen unas sustancias que ocupan un lugar central en las estructuras y funciones dinámicas de los organismos vivos: las proteínas. En 1838, Berzelius les dio ese nombre, que proviene de *proteus*, lo que, en griego, significa “de primera clase” y, las definió, como *“unas sustancias que aparecen en las plantas y los animales y realizan en ambas funciones importantes. Son, sin duda, los compuestos más importantes conocidos de*

la materia viva y parece que sin ellos la vida no sería posible". Proteínas son las enzimas, que facilitan y aceleran las reacciones químicas en los organismos; las sustancias contráctiles de músculo; algunas hormonas; ciertas toxinas elaboradas por bacterias; los anticuerpos producidos por un organismo para neutralizar o contrarrestar la acción de sustancias extrañas. Asociadas con metales se encuentran en pigmentos como la hemoglobina y la clorofila, si se unen con los ácidos nucleicos se encuentran en los portadores de la información genética: los cromosomas; cuando se asocian con materiales grasos, las proteínas forman los principales constituyentes de las membranas y del cerebro y constituyen una fracción importante del plasma sanguíneo; y si lo hacen con los azúcares o derivados de azúcares las proteínas se encuentran en los grupos sanguíneos y en estructuras como el cartílago. Las proteínas comprenden más de la mitad de las sustancias de los animales superiores. En verdad, la vida, tal como nosotros la conocemos, está únicamente caracterizada por su asociación con las proteínas y el único sistema capaz de sintetizarlas con efectividad, es la célula viva.

Las proteínas son sustancias de gran complejidad estructural y un tamaño molecular, como anteriormente he indicado, mucho mayor que aquellas sustancias que los químicos están acostumbrados a sintetizar o atacar. Mientras las moléculas de la mayoría de los compuestos orgánicos tiene un peso cien o mil veces mayor que el átomo de hidrógeno, esto es, pesos moleculares comprendidos entre 100 y 1000, los de las proteínas se encuentran entre decenas de mil y millones. Sin embargo, una afortunada propiedad de las proteínas es que se rompen con relativa facilidad en sus bloques constituyentes, los aminoácidos y de los que el mayor de ellos tiene un peso molecular un poco superior a doscientos.

En 1908 el botánico ruso M. Tswet publicó un libro titulado "*Las cromofilas en el mundo vegetal y animal*" en el que describía un procedimiento para separar los pigmentos de las hojas verdes cuando hacía pasar un extracto de éstos por una columna de vidrio rellena de carbonato cálcico y, posteriormente, éter de petróleo. Tswet escribió: "*Esta separación resulta virtualmente completa si, después de la disolución de pigmentos se hace pasar disolvente puro por la columna. Igual que los rayos de luz en el espectro, los diversos pigmentos de una mezcla son separados en la columna de carbonato cálcico de acuerdo con sus propiedades y, por tanto, cabe determinarlos cualitativa y cuantitativamente. A esta propiedad la he denominado cromatografía, y al método correspondiente método cromatográfico*". Sin embargo, el descubrimiento de Tswet permanece

ció sin conocerse durante más de treinta años, ya que la obra fue publicada en ruso, un idioma poco utilizado, incluso, entre los hombres de ciencia de aquella época. Entre 1941 y 1944, dos químicos ingleses, A. J. P. Martin y R. L. M. Synge mezclaron sílice en polvo con la mitad de su peso en agua y, con este gel humedecido, rellenaron columnas similares a las de Tswet, a través de las cuales, después de colocar muestras de proteínas hidrolizadas, hicieron pasar disolventes orgánicos inmiscibles con el agua. En dichas columnas se separaban mezclas de aminoácidos, los cuales corrían a diferente velocidad de acuerdo con sus afinidades relativas con el agua y el disolvente orgánico, es decir, lo que los químicos denominamos con sus coeficientes de reparto. A medida que a la columna se añadía disolvente orgánico, los aminoácidos emergían uno a uno del fondo de la columna, saliendo en primer lugar los que tenían mayor afinidad por el disolvente orgánico que por el agua. Martin y Synge fueron recompensados con el Premio Nobel de Química por su sencillo y brillante procedimiento que permitió determinar qué aminoácidos y en qué proporción entran a formar parte de una proteína.

Estos análisis demostraron que todas las proteínas de todos los organismos están formadas, como máximo, por veinte aminoácidos. Es decir, todas las proteínas que analizaron, y fueron muchas, independientemente del tamaño y de la fuente que procedían, contenían, en diferente proporción y orden, los mismos veinte aminoácidos. Sin embargo, el porcentaje en el que se encuentran los aminoácidos en las proteínas, aunque éstas procedan de distintos organismos y existan obvias diferencias entre sus propiedades y funciones, es más semejante del que se podía esperar. Consideremos la proteinasa de *Streptococcus*, la ferredoxina de las espinacas, la lisozima de pollo, el glucagón de cerdo y la cadena beta de la hemoglobina, con funciones tan diferentes como el hidrolizar proteínas, participar en la fotosíntesis, romper las paredes de las células bacterianas, activar la degradación del glucógeno e intervenir en el transporte de oxígeno, respectivamente. Pues bien, los análisis cualitativos y cuantitativos de los aminoácidos de estas proteínas no son muy diferentes. Los resultados de estos análisis puede ser útiles, y de hecho lo son, para los profesionales que se dedican a la Nutrición, ya que los animales superiores, incluido el hombre, no son capaces de sintetizar algunos aminoácidos que se denominan esenciales, y esos datos son muy válidos para preparar raciones o dietas equilibradas. Sin embargo aportan muy poca información acerca de la estructura de la proteína y su adecuación para realizar la función para la que ha sido sintetizada. Ya en 1911, Kosel de manera premo-

nitória escribió: *“La acción de una proteína no está representada por la suma de las propiedades de sus aminoácidos sino por la que determina su estructura. Nosotros podemos obtener alguna idea acerca de la enorme variedad de las combinaciones que pueden formar los aminoácidos cuando los comparamos con las letras del alfabeto que son capaces de formar un número elevado de palabras. Pero para que las palabras expresen una idea inteligible es preciso que las letras estén colocadas en un determinado orden, esto es, se requiere un conocimiento preciso de la secuencia en que se encuentran los aminoácidos en la proteína para obtener información acerca de la función que realiza”.*

La primera proteína que se analizó para conocer el orden de los aminoácidos fue una hormona, la insulina. El trabajo, que fue realizado en 1953 por F. Sanger y sus colaboradores en Cambridge, sorprendió a muchos investigadores que habían creído, durante mucho tiempo, que la resolución de la secuencia de aminoácidos de una proteína sería una tarea extraordinariamente difícil. La insulina es una proteína de pequeño tamaño (PM 5.700) que está constituida por dos cadenas, una denominada A, formada por veintiun aminoácidos, y la otra denominada B, formada por treinta; ambas cadenas están unidas entre sí por dos puentes disulfuro. Se sintetiza en las células beta del páncreas bajo la forma de un precursor inactivo de cadena única, la preproinsulina con una secuencia “señal” en el grupo amino-terminal que dirige su introducción en las vesículas de secreción. La eliminación proteolítica de la secuencia señal, constituida por 23 aminoácidos, y la formación de tres puentes disulfuro, la transforman en proinsulina que se almacena en los gránulos de secreción en las células beta. Cuando los niveles elevados de la glucosa en sangre desencadenan la secreción de la insulina, la proinsulina se convierte en insulina activa por acción de otras proteínas, las peptidasas, que rompen dos enlaces peptídicos para formar la molécula de insulina. Este proceso, en el que se sintetizan las proteínas y permanecen almacenadas en forma de preproteínas o zimógenos, proporciona a la célula una respuesta rápida a un estímulo o señal metabólica de necesidad.

Unos años después de la secuenciación de la insulina bovina, se descubrió que insulinas procedentes de diferentes especies animales tenían la misma actividad biológica, la misma estructura cristalina y el mismo comportamiento inmunológico. Los resultados de los análisis de la secuencia de aminoácidos de diferentes insulinas reveló otra notable semejanza: los aminoácidos de la cadena mayor, la B, estaban dispuestos en el mismo

orden en todas las insulinas examinadas y lo mismo ocurría con 18 de los 21 aminoácidos de la cadena A. Esto es, la diferencia entre las insulinas procedentes de vacas y las de cerdos, ballenas, caballos y ovejas residía en la identidad y disposición de tres de los 51 aminoácidos. Como he indicado anteriormente la insulina es una hormona, uno de los mensajeros químicos del organismo y, para que el mensaje portado por las insulinas de diferentes especies cause en todas ellas la misma acción, el mensaje debe ser expresado en términos idénticos y en el mismo lenguaje. Los resultados obtenidos mostraron que la insulina en animales tan diferentes como las ballenas y los cerdos utilizaban exactamente la misma palabra para expresar el mismo mensaje y en los caballos, las vacas y las ovejas difería solamente en una letra.

La síntesis o fabricación de una proteína por un organismo requiere, al menos, tres procesos: Es necesario, en primer lugar, que disponga de los aminoácidos (*letras*) para formar la proteína (*palabra*); en segundo lugar debe contar con la maquinaria de síntesis para unir de forma ordenada (*deletrear*) los aminoácidos, y por último debe ser capaz de obtener la energía necesaria para esta función constructiva a partir de la oxidación (lenta combustión) de los alimentos de la dieta. Vamos a describir estos procesos con un poco más de detalle.

La mayoría de los organismos viven con dietas muy restrictivas: las plantas verdes obtienen el carbono del dióxido de carbono que hay en la atmósfera y muchas especies bacterianas obtienen el carbono de cualquier compuesto orgánico. Estos organismos, utilizan dichas fuentes de carbono para sintetizar todos los compuestos necesarios, incluidos las proteínas y los aminoácidos, para el mantenimiento y desarrollo de la vida. Sin embargo, los organismos superiores como el hombre y otros mamíferos, han perdido en parte la capacidad para sintetizar estas sustancias a partir de otras más simples y, así, requieren que la dieta contenga o se suplemente, como dije anteriormente, con los nueve aminoácidos esenciales. Entre estos aminoácidos esenciales se encuentran lisina, treonina, metionina e isoleucina. Los estudios metabólicos realizados con el hongo *Neurospora crassa* revelaron que estos cuatro compuestos se derivan del ácido aspártico por una secuencia de reacciones químicas catalizadas enzimáticamente. Posteriormente, trabajos similares realizados con la bacteria *Escherichia coli*, levaduras y plantas superiores, mostraron que estos organismos también sintetizan dichos aminoácidos a partir del ácido aspártico y por idénticas rutas. Esto es, organismos tan diferentes como las bacterias, los hon-

gos, las plantas y algunos animales utilizan las mismas rutas metabólicas para obtener las mismas sustancias.

El proceso de formación de proteínas requiere, además de unas partículas ribonucleoproteicas denominadas ribosomas, los veinte aminoácidos y la interacción coordinada de ARN, enzimas y proteínas. Las proteínas se sintetizan en las células siguiendo la información genética contenida en el ADN, a través del ARN mensajero y, mediante un proceso secuencial en el que los aminoácidos se unen por enlaces peptídicos a partir del extremo amino de las cadenas. Las cadenas nacientes se pliegan espontáneamente y, según parece, sin mayor información que la contenida en el orden en el que se colocan los aminoácidos en la secuencia aminoacídica y en el medio celular. Al plegamiento de una proteína, es decir, a la disposición que toma en el espacio la cadena o cadenas polipeptídicas, corresponde un estado (denominado nativo) que es aquel en el que la proteína cumple con su función biológica. Aunque existen algunas diferencias cuantitativas que dependen de la complejidad de la célula, un hecho de características excepcionales es, que la maquinaria que sintetiza las proteínas y el proceso de plegamiento son similares en todas las formas de vida.

Esta unidad también se refleja en la forma en que los organismos obtienen la energía para manifestar los procesos de la vida. Como anteriormente he mencionado, la fuente primera de energía para todos los seres vivos es la energía solar, pero sólo las plantas verdes y las bacterias fotosintéticas pueden utilizarla directamente. El resto de los organismos se aprovecha de los productos de la fotosíntesis para obtener energía. Así, unos la obtienen mediante fermentación de dichos compuestos y otros mediante la combustión completa a dióxido de carbono y agua. Pero, aunque hay diferentes fuentes de energía, la forma en que se utiliza ésta es común a todos los seres vivos. Este hecho es similar a la utilización de la corriente eléctrica por una lámpara. Aunque la electricidad se ha podido producir en una central térmica quemando carbón, gas o petróleo, en una central nuclear por fisión nuclear, o aprovechando la energía cinética de un salto de agua, la lámpara no proporcionará luz a no ser que todas esas fuentes energéticas se transformen en corriente eléctrica. De forma similar, todos los organismos vivos obtienen la energía para sus actividades de la hidrólisis de un compuesto químico sencillo, denominado adenosina trifosfato o ATP. Y, como la corriente eléctrica de nuestra lámpara, los procesos vitales de los organismos dependen de la continua formación de este compuesto que se utiliza para el trabajo químico y físico.

La continua formación o síntesis del ATP puede obtenerse de varias maneras, pero todas están asociadas con la oxidación de unas sustancias y la reducción de otras. El, casi exclusivo, mecanismo de combustión total de los alimentos en las células que viven en presencia de oxígeno es la secuencia cíclica de reacciones químicas descubiertas por H. A. Krebs y denominada ciclo del ácido tricarbóxico. El ciclo juega un papel central en el metabolismo de bacterias, levaduras, hongos, plantas y animales. Hay tres hechos principales en el ciclo que llaman poderosamente la atención: El primero es el orden en el que tienen lugar las reacciones para oxidar los compuestos de forma lenta y controlada y cómo en cada una de ellas se genera ATP. El segundo que el ciclo es una ruta común para la combustión de los principales constituyentes de la dieta: proteínas, azúcares y grasas. Y, por último, que el ciclo es una ruta central que sirve, además, para la síntesis de nuevos compuestos del organismo. El rendimiento energético del ciclo, un notable ejemplo de economía, es muy superior al de cualquier máquina fabricada por el hombre.

Las transformaciones químicas que muestran ciertos organismos y células para obtener energía de las fermentaciones, parecen una excepción a esta regla. Así, el principal producto en la fermentación del azúcar de las uvas es diferente que en el suero de la leche; en el primer caso, como hemos visto anteriormente, el azúcar se transforma en alcohol etílico por acción de las levaduras, y en el segundo, en ácido láctico por acción de las bacterias. Estos productos distintos se forman por un conjunto de 11 reacciones químicas en el primer caso, y por 12 en el segundo, pero las 10 primeras reacciones de ambos son exactamente iguales. Esta vía, no sólo es la ruta de degradación de la glucosa en condiciones anaeróbicas sino que sirve de preámbulo al ciclo del ácido cítrico, por lo que es una vía común de todos los organismos vivos. Un hecho fehaciente de esta universalidad: las 11 reacciones en las que el azúcar se convierte en ácido láctico por bacterias, son idénticas a aquellas en las que el músculo esquelético de los animales utiliza el azúcar en condiciones de oxígeno insuficiente.

En los años cincuenta, E. Sutherland realizó un importante descubrimiento sobre el mecanismo molecular de la acción de las hormonas. Descubrió que el glucagón y la adrenalina se unen a receptores específicos de la superficie de las células hepáticas, induciendo la formación de un pequeño nucleótido derivado del ATP y que, por su estructura química, denominaron AMP cíclico. Las hormonas no penetran en la célula hepática; sin embargo, todos sus efectos son transferidos, mediados, por el AMP

cíclico. A las hormonas se las denominó primeros mensajeros (portadores de mensajes célula-célula) y al AMP cíclico segundo mensajero (portador del mensaje dentro de la célula). Posteriormente se descubrió que el AMP cíclico no sólo era el segundo mensajero del glucagón y de la adrenalina, sino de una docena más de hormonas entre las que se encuentran la calcitonina, la corticotropina, la gonodotropina coriónica, la lipotropina, la noradrenalina y la vasopresina.

En 1969, Pastan y sus colaboradores demostraron la presencia de AMP cíclico en *Escherichia coli*. Este fue un descubrimiento desconcertante e insólito, puesto que la función del AMP cíclico se había asociado a la acción de ciertas hormonas en animales superiores y se sabía que las células bacterianas carecían de estas sustancias. Estudios posteriores permitieron confirmar este hecho y demostraron que el AMP cíclico actúa como una señal de necesidad nutritiva tanto en bacterias como en mamíferos. En éstos, un nivel bajo de azúcar en la sangre estimula la secreción del glucagón, lo que conduce a un aumento del nivel de AMP cíclico en el interior de la célula que produce la transformación de glucógeno en glucosa. En bacterias, el AMP cíclico estimula la síntesis de enzimas catabólicas para obtener, a partir de diferentes compuestos, glucosa. Nuevamente nos encontramos, y ahora a nivel de regulación, que la misma sustancia es portadora de un mismo mensaje tanto en las células bacterianas como en las células de animales superiores.

A los ojos de una persona, son evidentes las diferencias que existen entre un elefante, una planta y una bacteria, pero estas obvias y claras diferencias mantienen el indudable hecho de que, como hemos visto, muchos procesos son comunes a todas las formas de vida. El principal logro de la Química ha sido descubrir estos procesos y confirmar que, aunque hay variaciones entre los organismos, son variaciones sobre un mismo tema. Como dijo el Premio Nobel, Arthur Kornberg aquí en Madrid, en 1991, en el homenaje a Severo Ochoa: *"la universalidad de la química celular básica en toda la naturaleza es una de las mayores revelaciones de nuestro tiempo"*.

Los procesos descritos nos llevan, en conjunto, a considerar y describir la vida en química pero existen otros relacionados con ellos que, aunque los refuerzan y acentúan, se pueden conceptuar de naturaleza biológica. Estos procesos en conjunto, y como veremos a continuación, también ponen en evidencia la existencia de una unidad biológica en los seres vivos.

La unidad biológica de la vida

Joham Mendel nació en Heinzendorf (hoy Hynöice) en el norte de Moravia (República Checa), en 1822, el mismo año que Pasteur, y como él en una familia humilde. Ingresó en el Monasterio de los Agustinos de Brünn (hoy Brno) y estudió en la Universidad de Viena. En 1853 inició sus investigaciones sobre la hibridación de plantas, usando semillas de guisantes como modelo. Mendel expuso sus trabajos en la Sociedad de Historia Natural de Brünn el 8 de Febrero y el 8 de marzo de 1861. En su extraordinaria investigación sobresalen dos hechos: el primero es que, en la transmisión de caracteres, las hipótesis no pueden llegar a ninguna explicación si no se utilizan un gran número de plantas para eliminar cualquier posibilidad de efectos debidos al azar, y el segundo, que los caracteres cualitativos se distribuyen de una forma cuantitativa, la cual, se puede explicar aplicando la teoría combinatoria a la distribución en la progenie resultante de los sucesivos cruces. Durante su vida Mendel, se acercó de forma exasperante al reconocimiento de sus investigaciones, pero, por una parte la sociedad científica de su tiempo no estaba preparada para asimilar sus conclusiones, y por otra, Mendel no aparece difundiendo sus ideas con la vehemencia que, por ejemplo, hacia Pasteur. Sin embargo él se dio cuenta de la transcendencia de su trabajo, puesto que, tres meses antes de morir, escribió: *Estoy plenamente seguro de que no pasará mucho tiempo hasta que el mundo reconozca los resultados de mis investigaciones.* En la vida de Mendel sólo apareció citado su trabajo en el libro *“Los híbridos vegetales”* en 1881. Esta cita es importante ya que, gracias a ella, cuando en 1900 Hugo de Vries, Carl Correns y Erich Tschermak descubren, independientemente, la segregación de los caracteres trabajando sobre diversas plantas, se enteran de que 35 años antes un monje agustino había observado lo mismo y había sabido interpretarlo.

Mendel, con sus experimentos, demostró la distribución cuantitativa de los caracteres hereditarios y, llegó a la conclusión, de que existían ciertas unidades particulares o factores genéticos que controlaban los rasgos hereditarios de los individuos que eran transmitidos intactos a la descendencia. Dichos factores fueron denominados genes y, durante varios años, permanecieron como entidades abstractas, cuya localización celular no fue determinada hasta comienzos del presente siglo, cuando se concluyó que se encontraban en los cromosomas, los cuales a su vez se hallaban en el núcleo celular. El gen fue entonces redefinido como aquella parte del cromosoma que determina o afecta a un sólo carácter, pero su naturaleza quí-

mica permaneció sin descubrir durante bastantes años. Se sabía que los cromosomas estaban constituidos por proteínas y una segunda sustancia, denominada ácido nucleico, que fue aislada por primera vez de las células de pus y del esperma de salmón por el médico suizo F. Miescher en 1869.

En 1892 en una carta dirigida a su tío con asombrosa presciencia le decía que: *el ADN podía transportar el mensaje hereditario del mismo modo que las palabras y los conceptos de todas las lenguas encuentran expresión en veinticuatro o treinta letras del alfabeto*. Los investigadores de aquel tiempo no hicieron ningún caso de las palabras de Miescher ya que el ADN estaba constituido solo por cuatro nucleótidos diferentes, un número seis o siete veces menor que las letras de un alfabeto. ¿Cómo se podía transportar el mensaje para la fabricación de un organismo completo mediante una sustancia tan repetitiva y monótona?

Tuvieron que pasar setenta y cinco años para que Avery, McLeod y McCarty identificaran al ADN como el portador de la información genética. Estos investigadores descubrieron que, algunas células de un cultivo en crecimiento de una cepa no patógena de la bacteria *Diplococcus pneumoniae*, denominada simplemente neumococo, resultaban transformadas en una cepa patógena o virulenta heredable por la simple adición de un ADN extraído de neumococos virulentos. Se sabía desde hacía tiempo que los neumococos patógenos cultivados en placas con agar formaban unas colonias lisas (denominadas S, debido a la presencia de una cápsula de naturaleza polisacárida) y las cepas no virulentas, en cambio, presentaban colonias rugosas (denominadas R). Se había observado que la inyección a ratones de células virulentas S, muertas por el calor, junto con células vivas no virulentas R, resultaba letal. De los ratones infectados se pudieron aislar células S viables, lo que indicaba que las células R vivas habían sido transformadas en células S por un componente termoestable presente en las células muertas. Avery y sus colaboradores investigaron este efecto en detalle, encontrando que el ADN aislado y altamente purificado de las células S muertas por el calor, era capaz de inducir una transformación al añadirlo a células no virulentas R cultivadas *in vitro*. Por otra parte, muestras de ADN extraídas de las células R o de otras especies distintas del neumococo, se mostraron incapaces de transformar a las células S. Además, la transformación de las células R inducidas por el ADN era una característica permanente y heredable puesto que toda la progenie de las células transformadas, después de varias generaciones, eran células virulentas. Como consecuencia, Avery, McLeod y McCarty llegaron a la conclusión

que el ADN podía ser el principio transformante en el proceso de transformación bacteriana.

Sin embargo, esta conclusión no fue aceptada por muchos investigadores; algunos sugirieron que los preparados de ADN contenían una sustancia mutagénica que podría inducir el cambio de la forma S y otros eran partidarios de que la transformación de las células R en S era provocada por cantidades pequeñísimas de alguna proteína específica que quedaba en las muestras del ADN utilizado. Las dudas fueron resueltas de una forma elegante e incuestionable por A. Hershey y M. Chase en 1952 utilizando isótopos radiactivos. Existen unos virus denominados T2 que están formados por un núcleo central de ADN rodeado de una cubierta proteica. Cuando el virus, denominados bacteriófago, o simplemente fago, se pone en contacto con la bacteria *Escherichia coli*, la infecta provocando, en determinadas condiciones y después de un cierto tiempo, su lisis; el virus nunca penetra en la célula, es la cola la que contacta con la bacteria y al ácido nucleico de la cabeza del virus penetra en el interior de la célula. Hershey y Chase marcaron con el radioisótopo ^{32}P el ADN del fago, mientras que la cubierta proteica la marcaron con ^{35}S . Estos marcadores son altamente específicos puesto que el ADN no contiene azufre y la cubierta proteica está desprovista de fósforo. Una muestra de un cultivo de *E. coli* se infectó con el fago marcado, el cual se unió a la bacteria después de un corto periodo de incubación. La suspensión se sometió durante unos pocos minutos a la acción de un homogenizador, para romper las conexiones entre los virus y las bacterias y, después se centrifugó a una velocidad conveniente para mantener los virus en el sobrenadante y sedimentar las bacterias en el fondo del tubo. Se investigó en estas fracciones la presencia de ^{32}P y ^{35}S para determinar la localización del ADN del fago y de la cubierta proteica, resultando que el ADN del fago se encontraba en la bacteria y la proteína del fago en el sobrenadante.

Las conclusiones obtenidas por Hershey y Chase confirmaron las obtenidas por Avery y sus colaboradores en otro sistema diferente. Pero, además, en el mismo año E. Chargaff, utilizando técnicas cromatográficas, demostró químicamente que el ADN era el compuesto por el que las características hereditarias se conservan y se transmiten. Chargaff y sus colaboradores determinaron la composición de bases del ADN de diferentes organismos. Llegaron a conclusiones importantes, como el que la composición de bases de ADN varía de una especie a otra, pero que no cambia con la edad, con el estado nutricional ni con las variaciones del entorno y,

además, que es idéntica en los distintos tejidos de la misma especie. Probablemente la conclusión más importante y sorprendente a la que llegaron fue que todos los ADN examinados tenían idéntica naturaleza química, ya que estaban formados por los mismos nucleótidos, y, además, que el número de restos de adenina es igual que el número de restos de timina y los de guanina igual que los de citosina; esto es, la suma de restos de adenina más guanina era igual que la de los de citosina más timina. Este hecho era igual en virus, en bacterias, en levaduras, en plantas y en animales superiores, incluido el hombre.

Basados en la equivalencia de bases observadas por Chargoff y en los datos obtenidos mediante difracción de rayos X sobre fibras de ADN por R. Franklin y M. H. F. Wilkins en 1953, J. D. Watson y F.H.C Crick postularon un modelo preciso para la estructura tridimensional del ADN y en el que explicaban cómo la información genética podía replicarse con exactitud. El modelo proponía que dos cadenas o hebras de polinucleótidos se hallaban enrolladas en forma de hélice alrededor de un mismo eje, constituyendo así una doble hélice. El arrollamiento de ambas cadenas es tal que no pueden separarse sin desenrollarse. Las bases se encuentran en el interior de la doble hélice, con sus planos paralelos entre sí, y perpendiculares al eje de la doble hélice. Las bases de una de las hebras están apareadas en los mismos planos con las bases de la otra hebra. El apareamiento de las bases es de tal forma que sólo encajan en la estructura determinados pares de bases que pueden ligarse entre sí, por enlaces de hidrógeno. Los pares permisibles son adenina-timina y guanina-citosina, precisamente los pares de bases que muestran equivalencia en el ADN.

El modelo de J. Watson y F. Crick cumplió todas las condiciones para alcanzar la categoría de lo que T. S. Kuhn definió, en su libro *The structure of scientific revolutions*, como paradigma científico: “*Aquel logro, suficiente sin precedentes, capaz de atraer a un número de adictos alejándolos de otros modos de actividad científica competidora y, al mismo tiempo, suficientemente abierto para dejar toda clase de problemas que resolver al grupo redefinido de practicantes*”. El descubrimiento de la estructura del ADN constituye, sin duda, el acontecimiento más importante de la investigación biológica durante los últimos siglos. Por encima de todo resalta la heterodoxia creativa y los geniales atajos experimentales que llevaron al resultado; con datos cristalográficos incompletos imaginaron un modelo estructural tan bello que tenía que ser real. Este elemento de realidad adivinada, de gran predicción, que no se había producido antes en la

misma medida en toda la historia de la investigación biológica, fue una aportación tan extraordinaria que cambió los estudios sobre los procesos de los organismos vivos. Como dice F. Jacob en *Le statue interieure*: “Esta estructura de doble hélice era de tal simplicidad, de tal belleza, y las ventajas biológicas manaban de ella con tal claridad y rigor que era difícil pensar que no fuese verdadera. Las dos cadenas, el alineamiento de las bases, la complementariedad de las dos secuencias, todo esto tenía la fuerza de lo necesario. Todo ello no podía ser falso... Fue el heraldo de un periodo excitante en Biología”.

La reducción de los conceptos de gen y de la herencia a las propiedades estructurales y funcionales de una especie molecular supuso un avance crucial hacia la resolución de la contradicción, de dos mil años de duración, entre átomo y organismo, entre el mundo físico y el mundo viviente, entre la segunda ley de termodinámica y la capacidad de preservar un nivel elevado de organización generación tras generación, mediante el desarrollo y el crecimiento de acuerdo al plan programando por el genoma. Hoy en día, el concepto del gen como entidad concreta molecular, con propiedades materiales y sometida por tanto a las leyes de la física y la química, ha pasado a ser parte de nuestra cultura. Como gráficamente indica Crick: “Aunque el hombre moderno tiene quizás 50.000 años, el ADN lleva existiendo miles de millones años. En todo este tiempo la doble hélice ha estado ahí, activa, y sin embargo somos nosotros las primeras criaturas en la Tierra que hemos llegado a percatarnos de su existencia”

En 1958 Crick, basado en los datos reales que se adquirían sobre la estructura del ADN enunció la “hipótesis de la secuencia” en los siguientes términos: “Existe un relación entre la ordenación lineal de los nucleótidos en el ácido nucleico y la de los aminoácidos en las proteínas”. La hipótesis era tan congruente con los datos obtenidos, y tan sugestiva, que nadie dudó de ella y se aceptó como punto de partida para posteriores investigaciones, las cuales culminaron con el descubrimiento del código genético, esto es con la relación que existe entre la secuencia de bases de ADN y la secuencia de aminoácidos en las proteínas. La demostración experimental de la “hipótesis de la secuencia” la realizó Yanosky y sus colaboradores en 1967, sobre una enzima de *Escherichia coli*, la triptófano sintetasa y el gen que la codifica.

A finales de los años cincuenta S. Benzer realizó un análisis preciso de

una región del bacteriofago T4 denominada rII. Las mutaciones en esa región determinan una rápida lisis de las bacterias infectadas. Benzer indujo cientos de mutaciones, llevó a cabo interminables cruzamientos entre las mismas para inducir su recombinación y localizó con exactitud la posición de cada una de las mutaciones en el cromosoma del bacteriófago. Sus resultados revelaron que los genes eran estructuras sin ramificaciones, condujeron al primer mapa genético de alta resolución e indicaron, de modo concluyente, que una mutación correspondía a una modificación muy pequeña de la región rII, y por tanto compatible con lesiones en nucleótidos individuales. Los mutantes de la región rII permitieron que S. Brenner junto con F. Crick demostraran que el código genético está basado en letras de tres nucleótidos, (tripletes o codones) lo que fue base imprescindible para su desciframiento final. Este se llevó a cabo gracias a la aportación de los grupos de trabajo dirigidos por S. Ochoa, M. W. Nirenberg y H.G. Khorana. La base del éxito de estas investigaciones fue la obtención de ARN sintéticos, los cuales fueron añadidos como mensajeros artificiales en sistemas "*in vitro*" que contenían el resto de las sustancias para inducir la síntesis de proteínas. De la comparación entre las secuencias de bases de los ARN mensajeros artificiales y los aminoácidos presentes en los péptidos (cadenas de un número pequeño de aminoácidos) se pudieron descifrar los diferentes tripletes o codones. La aportación fundamental de Ochoa fue el descubrimiento de la polirribonucleótido fosforilasa que cataliza la síntesis de ARN a partir de ribonucleósidos difosfato sin necesidad de un molde previo. El grupo de Nirenberg consiguió sintetizar péptidos añadiendo un ARN de secuencia conocida, a un extracto de células de *E.coli* sintetizadas químicamente en sistemas de síntesis de proteínas libres de células.

Entre 1961 y 1966 se llegaron a descifrar los 61 codones que codifican los veinte aminoácidos. Los tres codones que faltaban por descifrar (UAA, UAG y UGA) fueron identificados posteriormente como codones de terminación. A Ochoa le concedieron el Premio Nobel en 1959, junto con A. Kornberg, "*por su descubrimiento de los mecanismos en la síntesis biológica del ácido ribonucleico*" y a Nirenberg y Khorana en 1968 "*por su interpretación del código genético y su función en la síntesis de proteínas*". Estos investigadores compartieron el premio con R. W. Holley por sus estudios sobre la estructura del ARN transferente, ARN_t, que interviene en el proceso de traducción, transfiriendo los aminoácidos al lugar correcto de la proteína naciente de acuerdo con los codones presentes en el ARN mensajero.

Descifrado el código genético había que demostrar que la reconstrucción, en este caso la síntesis, en el tubo de ensayo tenía un significado biológico. Este hecho se pudo probar gracias al descubrimiento de la enzima ADN polimerasa por A. Kornberg. En palabras de este investigador: *“Tras doce años estudiando esta enzima y otras parecidas de otras células quedaba por resolver una pregunta clave ¿Podríamos sintetizar con esta enzima un gen, un ensamblaje sin tacha de mil nucleótidos o más con actividad biológica? Finalmente en 1967 lo conseguimos. Copiamos el ADN de un virus bacteriano, una cadena de 5386 nucleótidos y demostramos que la copia sintética era tan infectante como el ADN del virus natural. El anuncio produjo un revuelo mundial generalmente bajo los sensacionalistas titulares de “Creación de vida en un tubo de ensayo”. Incluso el Presidente Lyndon Johnson se impresionó lo suficiente como para sacar algo de tiempo de la dirección de la guerra del Vietnam y expresar su admiración por la ADN polimerasa de E. coli”*. No fue tan afortunado en este aspecto el modelo de Watson y Crick. A pesar de ser considerado el mayor descubrimiento en los últimos siglos, sólo apareció una pequeña noticia en el *New Chronicles*. Claro, que en esos días había una noticia más “importante” para el público en general: una expedición británica alcanzaba la cima del Everest.

El código genético, rápidamente se confirmó con varios experimentos. Los ARN mensajeros de una especie pueden ser traducidos correctamente por la maquinaria sintetizadora de proteínas de otra especie distinta. Así, por ejemplo, el ARN mensajero de la hemoglobina humana es traducido correctamente por un extracto celular de germen de trigo. Las bacterias expresan eficazmente las moléculas de ADN recombinante que codifican proteínas humanas, como la insulina. Mediante este código se sintetizan la totalidad de las proteínas en todos los seres vivos conocidos: bacterias, hongos, levaduras, plantas y animales. Algunas teorías apoyan el hecho de que en un principio el lenguaje pudo ser mas simple, pero una vez perfeccionado en la célula ancestral, este código fue transmitido con toda fidelidad, sin cambio alguno, a la inmensa variedad de los seres vivos. La selección del código genético tubo consecuencias transcendentales para la organización, evolución y comportamiento de los seres vivos. La composición de la materia orgánica y las circunstancias ambientales de aquel momento hicieron que el código genético fuese el mejor de los posibles y que, una vez estabilizado, permaneciera, desde entonces, invariable.

¿A que es debida esta invariabilidad del código genético después de

miles de millones de años? Simplemente porque si cambiara dejaría de ser viable. Si mutase el sentido de un solo triplete, por ejemplo, sustituyéndose una base por otra, ello supondría que todas las veces que apareciera este triplete, se introduciría un aminoácido distinto del original. Y esto ocurriría en todas las proteínas que sintetiza la célula poseedora del triplete mutado. Así, si una célula sintetiza unas 2.000 proteínas diferentes de, por término medio, 100 aminoácidos, en las que el triplete mutado ocasionara la incorporación de 5 aminoácidos distintos del original, el error se repetiría 10.000 veces. Una mutación que alterase la lectura del ARN mensajero, cambiaría la secuencia de aminoácidos de todas las proteínas sintetizadas por ese organismo en particular y, ocasionaría tal trauma, que resultaría incompatible con la vida. Se puede explicar mejor con una analogía: Podríamos suponer que la célula utiliza un máquina de escribir u ordenador para escribir 2.000 cartas diferentes. La célula puede equivocarse de vez en cuando en una letra y la carta afectada saldría más o menos inteligible. Pero jamás se podría cambiar una letra por otra; esto es, si cada vez que se pulsara la letra *a* apareciera una *o*, probablemente las 2.000 cartas resultarían incomprensibles.

Al llegar a este punto podemos preguntarnos: ¿Si todos los organismos vivos utilizan: los mismos elementos, las mismas biomoléculas esenciales, las mismas vías metabólicas, la misma molécula para obtener energía, el mismo material genético para reproducirse y la misma maquinaria de síntesis de proteínas no es lógico suponer que todos proceden de un ancestro común y a lo largo del tiempo han evolucionado a las formas actuales?

Durante muchos siglos los hombres estuvieron convencidos de que los seres inferiores como las bacterias surgían espontáneamente de la materia inanimada, los insectos y los gusanos de los alimentos en putrefacción, las ranas y los sapos de los charcos y las ratas de los cereales almacenados. Sin embargo, la mayoría de las civilizaciones han desarrollado mitos, leyendas o creencias para explicar que los organismos superiores, y sobre todo el hombre, habían surgido por prerrogativa divina.

Aristoteles creyó en la generación espontánea y su influencia alcanzó a los grandes teólogos y científicos de la Edad Media como Santo Tomás de Aquino, William Harvey e Isaac Newton. Al fin y al cabo la evidencia de la observación directa era difícil de refutar. En 1668 F. Redi y en 1765 F. Spallanzani intentaron realizar unos experimentos con el objeto de probar que los gusanos no surgían espontáneamente de los alimentos en des-

composición. Sin embargo, la idea de la generación espontánea estaba tan arraigada, que el efecto que produjo los experimentos de Redi y Spallanzani en los científicos de aquella época fue justamente el contrario del que querían demostrar. En 1892, Pasteur preparó un recipiente de cristal al que le adaptó un largo cuello con la forma de una S en posición horizontal, que impedía que el polvo y los gérmenes se introdujeran en el interior del recipiente, pero no el aire. Pasteur colocó un extracto de carne en el recipiente, le ajustó el cuello en forma de S e hirvió el conjunto durante algunos minutos. El extracto de carne permaneció estéril durante varios días, demostrando que no había principio vital ni en la carne ni en el aire. De esta manera sencilla y genial, Pasteur acabó con la teoría de la generación espontánea de una vez para siempre.

La fabricación de un organismo exige disponer de una serie de condiciones que, según investigaciones recientes, existían en la atmósfera y las aguas superficiales en época relativamente temprana de la historia de la tierra. Parece ser que la tierra surgió hace 4.700 millones de años de la condensación de gases interestelares y de polvo originando una capa sólida y firme constituida, en gran parte, por silicatos de hierro y níquel. La edad de las rocas más antiguas que se conocen es de 3.900 millones de años. No se tiene evidencia de la composición de la corteza terrestre ni de la atmósfera primitiva. Las condiciones teóricas y los conocimientos de que se disponen, basados en otros planetas, permiten suponer que el modelo más apropiado era el de una atmósfera con una mezcla de gases reductores y oxidantes pero con ausencia de oxígeno libre. La comparación entre las atmósferas de diferentes planetas ha sugerido que, una gran parte de los elementos biogénicos debieron incorporarse a la atmósfera y a la hidrosfera prebióticas por efecto de la colisión de cometas, meteoritos y otros cuerpos celestes con la tierra, a lo largo de los primeros 800 millones de años de su existencia, precisamente, de los que no han quedado señales en el registro ecológico.

Los estudios sobre el origen de la vida, se pueden abordar haciendo hipótesis sobre cuales fueron las condiciones en la Tierra que facilitaron la formación de las primeras células e intentar reproducir esas condiciones más tarde en el laboratorio. La primera hipótesis en este sentido fue hecha por Oparin en 1920 considerando que la atmósfera primitiva no contenía oxígeno gaseoso, pero sí otros gases como vapor de agua, hidrógeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono, nitrógeno, metano y amoníaco. Estos gases tuvieron su origen en los volcanes y las fuentes termales y

debieron reaccionar entre sí para formar una disolución concentrada y caliente de compuestos orgánicos; la energía necesaria para activar los gases procedía del sol o de descargas eléctricas. Los compuestos orgánicos se condensaban y disolvían en el océano primitivo alcanzándose una concentración alta que favoreció el origen de la primera célula. Posteriormente, en 1929, Haldane expuso una idea similar a la de Oparin acerca de cómo surgieron los seres vivos a partir de las moléculas llamadas prebióticas. Haldane propuso que la atmósfera era muy reductora y que las radiaciones ultravioleta, procedentes del sol, penetraban varios metros a través de las capas acuosas del mar, el cual contenía principalmente dióxido de carbono y metano.

En 1953 S. Miller, un discípulo de H. Urey en la Universidad de Chicago confirmó la hipótesis de Oparin y Haldane reproduciendo las posibles condiciones que pudieron existir en la Tierra primitiva. Miller hacía circular continuamente durante una semana, bajo la acción de descargas eléctricas, una mezcla de metano, amoníaco e hidrógeno. La circulación se mantenía haciendo hervir agua en una parte del aparato y condensándola en otra. Al finalizar la semana, Miller analizó por cromatografía el líquido acuoso, cuya principal diferencia con el inicial, era que tenía un color rojizo y al comienzo del experimento era incoloro; encontró que el líquido contenía una mezcla de aminoácidos y ácidos orgánicos. Seis años más tarde, dos investigadores rusos, Pauloskaya y Pasynskii, realizaron experimentos parecidos utilizando varias fuentes de energía y diferentes gases demostrando que otros compuestos esenciales para la vida pudieron haberse formado bajo las condiciones de la Tierra primitiva. No había duda de que la formación de compuestos orgánicos antes de que la vida existiera, no es una mera especulación. Las aguas de la Tierra constituyeron un “caldo” adecuado en el que se fueron acumulando todos los compuestos necesarios para originar las primeras formas precelulares. Parece ser que los mejores lugares para la acumulación de estas sustancias fueron los lagos y pozos pequeños, e incluso, los lugares aislados con lodo. Algunos científicos han sugerido que las partículas de limo y arcilla, pudieron haber ayudado a concentrar varias clases de moléculas y por esta razón creen que la vida surgió antes en pequeños reservorios de agua que en los océanos.

En los años sesenta, Fox calentó una mezcla de aminoácidos a temperaturas entre 100 y 150°C durante varias horas y, después, eliminó el agua de formación; una vez enfriada la masa se encontró que muchos aminoá-

cidos se habían unido entre sí formando polímeros de hasta dos docenas de aminoácidos. Las uniones eran peptídicas ya que se hidrolizaban por proteasas. En un experimento posterior, calentó la mezcla a una temperatura inferior (75°C) y observó la formación de cadenas de unas 100 unidades de aminoácidos. También comprobó que la presencia de lava y arena activaba la polimerización. Con respecto a la síntesis de ácidos nucleicos, los datos experimentales de que se dispone indican una mayor dificultad en la formación abiótica de estos compuestos. Se ha descrito la obtención, mediante tratamiento térmico a 65°C de nucleótidos anhidro y polifosfatos, de oligonucleótidos de seis eslabones conteniendo enlaces fosfodiester 3'-5' fosfato ribosa iguales que los de ARN de las células vivas. A resultados similares se ha llegado mediante irradiación con rayos gamma. En este sentido, resultan dignos de mención los trabajos, que en 1974 realizaron Oro y sus colaboradores, los cuales lograron sintetizar oligonucleótidos a partir de una disolución acuosa de nucleótidos, en presencia de imidazol, histidina o ácido cianhídrico, y el polipéptido poliornitina. Aunque los rendimientos fueron bajos en estos experimentos, hay que destacar que se formaron enlaces 3'-5' fosfatos y un polipéptido que muy bien pudo actuar como catalizador de la reacción. Posteriormente, trabajos realizados por el mismo grupo de investigadores pusieron de manifiesto la síntesis de oligonucleótidos, cuando las disoluciones de monofosfato de timina, cloruro amónico y ácido cianhídrico se calentaban a 60°C, se desecaban, se volvían a calentar y nuevamente se disolvían en condiciones que simulaban los efectos de las de los océanos primitivos.

Pocos años después de los experimentos de Fox, K. V. Altman y T. C. Cech independientemente, descubrieron que una secuencia de ARN de *Tetrahymena thermophila* además de la capacidad informativa, poseía capacidad catalítica, tanto para formar como para hidrolizar ácidos nucleicos. Estas dos propiedades en el mismo compuesto, han dado lugar a una serie de razonamientos que han contribuido a apoyar la creencia de que, el ARN pudo haberse convertido a la vez en el primer gen y en la primera biomolécula catalizadora. De acuerdo con este concepto, una de las primeras etapas habría sido la formación de otras moléculas de ARN con la misma secuencia. La concentración de ARN autorreplicante se incrementaría exponencialmente al formarse dos moléculas a partir de una, cuatro a partir de dos y así sucesivamente. Es de presumir, que la fidelidad de la reproducción no era ni mucho menos perfecta, de modo que el proceso permitiría la generación de variantes de la molécula de ARN, algunas de las cuales serían probablemente más eficaces en su autorreplicación. En la

competencia por la utilización de los nucleótidos, las secuencias menos eficientes desaparecerían del medio. De acuerdo con la hipótesis “ARN *prior to* ADN”, la división de funciones entre el ADN y las proteínas, se produjo en una etapa más tardía. Con anterioridad, se desarrollaron nuevas variantes de moléculas de ARN autorreplicantes que poseían la capacidad de catalizar la condensación de aminoácidos en forma de péptidos. El pasado año, L. Ribas de Pouplana y P. Schimmel, postularon que esta maquinaria de síntesis tubo que ser muy sencilla; el diccionario primitivo debería contener siete u ocho aminoácidos en lugar de los veinte actuales y que las proteínas del diccionario (aminoacil tARN sintetetas) funcionaban simultáneamente con dos de ellos. Los péptidos así formados habrían sido capaces de potenciar la capacidad autorreplicante del ARN, y el conjunto ARN-péptido podría haber sufrido variaciones secuenciales que generarían moléculas aún más eficaces; la existencia de viroides y de virus indica que los sistemas de replicación pudieron usar tanto polirribonucleótidos monocatenarios como bicatenarios. Cierta vez aparecieron moléculas de ADN con secuencias complementarias a las de ARN autorreplicante, que reemplazaron al sistema primitivo en la función de conservar la información genética, mientras las moléculas de ARN evolucionaron para participar directamente en la síntesis de proteínas.

Las formas precelulares fueron adquiriendo gradualmente las características de las células vivientes. Alguna forma limitante, posiblemente los compuestos lipídicos o los proteínoides, comenzó a separarlas de su ambiente líquido. En este aspecto Fox y sus colaboradores describieron la formación de unas estructuras que denominaron microesferas, de un tamaño aproximado de 2,5 micrómetros, cuando se dejaba enfriar un proteinoide. Estas microesferas se forman mejor en presencia de lava y arena, poseen, a veces, una capa doble y contienen en su interior sustancias proteínoides. Fox preparó microesferas al sintetizar un proteinoide a partir de aminoácidos en agua de mar calentando a 180°C; estas estructuras eran estables hasta pH muy alcalinos, eran capaces de formar unas protuberancias que aumentaron de tamaño y se separaron, siguieron creciendo y se volvieron a separar. Posteriormente, se obtuvieron diversos tipos de microesferas en el laboratorio por diferentes investigadores. Estas estructuras diferían entre sí por las condiciones físicas y químicas de obtención, por su estabilidad y por su mayor o menor facilidad para modificar su tamaño. Se ha observado que ciertos fósiles muestran una gran semejanza con esas microesferas de proteínoides, supuestamente formadas en las condiciones abióticas de la Tierra primitiva, por lo que es muy factible que pudieran

constituir un paso previo al origen de estructuras precursoras de la materia viva.

Una vez formadas dichas microesferas, algunas moléculas orgánicas de esa especie de “caldo” circulante, pudieron pasar a través de sus capa constituyendo la fuente de energía y los materiales que necesitaban estas formas precelulares para mantener su estructura y crecer. A medida que los compuestos orgánicos eran más escasos, las precelulas requerían un mayor nivel de organización adquiriendo las enzimas necesarias para las reacciones que liberan energía. La ausencia de oxígeno en la atmósfera, obligó a los primeros organismos a utilizar la fermentación, la cual, en esas condiciones, proporciona una ganancia de dos moléculas de ATP por cada molécula degradada. Como he indicado anteriormente, esta ancestral vía de degradación de la glucosa se mantiene en todos los organismos vivos.

No conviene olvidarnos de una magnitud importante que interviene en el desarrollo de estos procesos: el tiempo. En 1980, un grupo internacional de científicos demostró que ciertas formaciones rocosas en Hamelian Bay, Australia Occidental contenían pruebas fósiles de la existencia de vida microbiana de hace 3.500 millones de años. Puesto que la edad de las rocas antiguas que se han encontrado, se cifra en 3.900 millones de años, podemos deducir que los procesos a los que anteriormente me he referido debieron tener lugar durante un período de 400 millones de años. Un período suficiente para que ocurrieran, pero que hubiera podido ser mayor si hubiese sido necesario.

La gran variedad de formas vivientes que existen en la actualidad no hubieran podido existir en el ambiente de la Tierra primitiva. A medida que los compuestos del “caldo” primitivo comenzaron a disminuir, los organismos empezaron a sintetizar sus biomoléculas a partir de agua, dióxido de carbono, nitrógeno y metano. Fue en estas condiciones cuando debieron surgir las primeras células fotosintéticas capaces de utilizar el dióxido de carbono atmosférico y transformarlo en glucosa con la ayuda de la energía solar liberando oxígeno. La producción de oxígeno por la fotosíntesis tuvo dos consecuencias importantes para la vida en la Tierra: Por un lado, el oxígeno se fue acumulando progresivamente en la atmósfera y permitió la formación de la capa de ozono que absorbió las radiaciones ultravioleta del sol, capaces de destruir la vida. Por otro, el oxígeno atmosférico permitió la aparición de nuevas formas de vida diferentes a las anteriores, capaces de obtener su energía mediante el proceso de la respi-

ración, diecinueve veces más eficaz que la fermentación (por cada molécula de glucosa degradada se obtienen 36 moléculas de ATP). En la actualidad, la fotosíntesis y la respiración constituyen un ciclo fundamental de energía en la biosfera, y permiten el perfecto equilibrio que existe en el planeta entre todos los organismos vivos.

Uno de los libros que mayor trascendencia ha tenido en la Historia de la Humanidad, apareció el 24 de Diciembre de 1859; la primera edición constaba de 1250 ejemplares y fue vendida en sólo un día. El libro se titulaba *On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. El libro conllevó toda clase de discusiones y polémicas, y su autor, C. Darwin se convirtió en el centro de críticas de todo tipo: eclesiásticas, sociales, políticas y científicas. Un primer esbozo de la teoría de la evolución se terminó en 1841, y un manuscrito más elaborado de la misma, tiene la fecha de 1844; ninguno de estos escritos vió la luz de la prensa. El hecho que decidió la redacción y publicación definitiva del libro de Darwin, fue la aparición en 1855 en la revista *Annals and Magazine of Natural History* de un artículo con el título *On the law that has regulated the introduction of new species* firmado por A. L. Wallace. En este artículo, una persona completamente desconocida para Darwin publicaba ideas que él había concebido muchos años antes, pero que no se había atrevido a publicar.

Darwin propuso que la evolución se produce mediante la selección natural de aquellos individuos mejor dotados para la supervivencia, en unas condiciones ambientales dadas. La variedad que permite la selección natural entre los representantes de cada especie, el mecanismo fundamental de la evolución biológica, es por tanto, la mutación genética. La teoría de la evolución por selección natural terminó con la imagen de un Universo inamovible desde la creación que había prevalecido durante muchos siglos; lo que es más importante, la teoría puso al género humano desde un punto de vista biológico, en condiciones comparables a las de los restantes animales y destruyó la doctrina de que los humanos disponemos de una posición privilegiada en la creación que sea distinta a la de los demás animales.

Aunque parece que los organismos sido diseñados intencionadamente para funcionar con una eficacia asombrosa, la selección natural no es providente, y el proceso mismo no sabe qué dirección tomará. Es sólo la presión selectiva ejercida por el ambiente externo lo que proporciona la direc-

ción y cuyos efectos son imprevisibles. El proceso esencial subyacente a la evolución por selección natural, reside en el mecanismo de autorreplificación del material genético, con una fidelidad, por un lado, suficientemente alta para garantizar la estabilidad de los avances previos pero, al mismo tiempo, con un margen de error que permita los cambios mutacionales en los que, a la larga, se basa la aparición de variabilidad y por consiguiente el proceso evolutivo. *La vida, como dice Luria, es un experimento inacabado.*

Al principio de este discurso he indicado que la ciencia avanza apoyada, unas veces, por nuevos conceptos y teorías y otras, por la invención de nuevos instrumentos y técnicas. En las décadas de los años setenta y ochenta se iniciaron una serie de técnicas moleculares, unas relativas a las proteínas y otras a los ácidos nucleicos, que han supuesto una ayuda considerable en el estudio de la evolución y naturaleza de los organismos vivos.

A comienzos de los años setenta, Dickerson introdujo en un programa de ordenador la secuencia de aminoácidos de los citocromos c, una proteína que interviene en la cadena respiratoria, procedente de mamíferos, aves, reptiles, peces, plantas, levaduras, insectos, anfibios, hongos y bacterias. Sin introducir en el programa ningún dato complementario de tipo morfológico o fisiológico, acerca de las fuentes de cada citocromo c, el ordenador aportó unos parentescos que permitieron reconstruir, con los únicos datos de esta proteína, un árbol genealógico que concordaba con la clasificación taxonómica habitual: los mamíferos por un lado, las aves por otro y más lejos los vegetales y las levaduras. Conociendo por un lado la evolución de las clases, los órdenes, los géneros y las especies y por otro los millones de años transcurridos desde cada diversificación, se ha podido establecer el tiempo necesario para que la proteína, en este caso el citocromo c, cambie el 1% de sus aminoácidos. Este tiempo se conoce con el nombre de "unidad de período evolutivo" y ha permitido utilizar las proteínas como auténticos "relojes moleculares" que sirven para medir la evolución. Este proceso se ha repetido con varias proteínas confirmándose la validez universal de este método. Cualquier proteína puede utilizarse como reloj molecular y, los resultados que aporta, son totalmente superponibles a los obtenidos con el citocromo c. Sin embargo, no todos los relojes funcionan de modo idéntico. Existen proteínas que evolucionan con gran lentitud, por ejemplo, la histona H4 necesita 400 millones de años para cambiar el 1% de sus aminoácidos, de tal manera que entre el

hombre y el guisante sólo existe una diferencia de dos aminoácidos. El citocromo c evoluciona con más rapidez; su período evolutivo es de 15 millones de años: Entre el hombre y el mono existe sólo un aminoácido de diferencia, y entre el hombre y el guisante, unos 40;. Las inmunoglobulinas, que son proteínas diseñadas para reconocer, identificar e inactivar sustancias extrañas a un organismo, figuran entre las proteínas que evolucionan más rápidamente, cada 1,7 millones de años.

Un avance superior a la comparación de la secuencia de aminoácidos de las proteínas en el estudio evolutivo ha supuesto la utilización de técnicas moleculares al análisis genético, denominadas en conjunto “tecnología de los ácidos nucleicos” y que permiten “tocar” los genes, esto es manipularlos. Estas técnicas, comprenden la fragmentación, la hibridación, la secuenciación y la amplificación, principalmente, con ADN, aunque algunas también se utilicen con ARN. La fragmentación es la escisión o corte de moléculas de ADN mediante enzimas denominadas *endonucleasas de restricción*, que reconocen secuencias específicas palindrómicas dentro del ADN. La hibridación es la utilización de moléculas monocatenarias complementarias, para construir moléculas bicatenarias híbridas ADN-ADN o ADN-ARN, pudiéndose realizar tal proceso en sistemas *in vitro*; con esta técnica se determina fácilmente la relación evolutiva de las especies, puesto que, cuanto mayor es el parecido global entre las secuencias de bases, mayor es la tendencia a hibridar. La secuenciación de ácidos nucleicos permite la posibilidad de leer directamente, mediante un analizador automático, el orden en que se encuentran las bases en un fragmento de ADN. La determinación de la secuencia se facilita enormemente mediante la amplificación del ADN por un proceso denominado reacción en cadena de la polimerasa. La técnica es extraordinariamente útil, ya que permite multiplicar hasta millones de veces la cantidad de ADN disponible, y suficientemente sensible puesto que puede detectar una única molécula de ADN en, casi, cualquier tipo de muestra. La historia de esta técnica merece ser recordada. En el otoño de 1966 T. Watson, un microbiólogo de la Universidad de Indiana, tomó algunas muestras de las aguas calientes de una laguna del parque nacional de Yellowstone en Estados Unidos. Encontró una bacteria, *Thermus aquaticus*, que vivía tranquilamente por encima de 65°C y la donó a la *American Type Culture Collection*. Diez años más tarde K. Mullis, un químico que trabajaba en la empresa Cetus Corporation, aisló de la bacteria una enzima del tipo de la ADN polimerasa que no se desnaturalizaba al someterla a ciclos repetidos de calentamiento y enfriamiento y que, por lo tanto era la molécula ideal para diri-

gir el proceso de copia del ADN. En 1991, la multinacional suiza Hoffman-La Roche pagó a Cetus 300 millones de dólares por la patentes sobre la enzima y el proceso. En 1993 a K. Mullis se le concedió el premio Nobel de Química por su descubrimiento; Watson impulsó de manera definitiva su candidatura, al reconocer el gran impacto que esta técnica tendría en la secuencia de genomas, sin importarle un ápice lo atípico de la personalidad excéntrica de Mullis. El método del PCR, entre otras muchas aplicaciones, se utiliza para amplificar y clonar fragmentos de ADN de restos de momias, animales extinguidos, muestras biológicas conservadas en alcohol, parafina o formol, dando origen a la arqueología y paleontología moleculares.

La utilización de estas técnicas, solas o combinadas, ha permitido la disección molecular del genoma de los organismos, esto es, el conocimiento, primero parcial y después total, de la secuencia de bases de su ADN. El estudio de la relación evolutiva se ha aprovechado de estas técnicas y así ha podido comparar secuencias de ADN de distintos organismos que codificaban para una proteína homóloga. La precisión de los datos moleculares es mucho mayor que la de los morfológicos, y permite un acceso más objetivo a los patrones filogenéticos, enmascarados, en ocasiones, por los procesos de adaptación, que difícilmente son reconocibles en ciertos caracteres morfológicos. La ventaja de estas técnicas se puede comprobar con un ejemplo muy ilustrativo extraído del libro de R. Lewin. Durante mucho tiempo (desde la época de la Grecia clásica) se ha venido especulando sobre la clasificación de los flamencos, esas aves esbeltas que abundan en el Parque de Doñana. Los flamencos se parecen a las cigüeñas en que poseen patas largas, pero también se parecen a los gansos en la membrana interdigital de las patas, la estructura del pico y en el tono e intensidad de sus graznidos. Uno de los estudios realizados para averiguar si los flamencos debían clasificarse próximos a las cigüeñas o a los gansos consistió, en un alarde de originalidad, en observar los piojos de sus plumas. Se supuso que estos parásitos habían estado conviviendo y habían evolucionado en armonía con la especie hospedadora; según este criterio los flamencos estaban próximos a los gansos. Sin embargo los piojos eran demasiado parecidos entre las dos especies y podría ser que, después de todo, los flamencos los hubiera incorporado recientemente al ocupar el mismo hábitat que los gansos. Cuando Sibley y Ahlquist compararon los genomas de las tres especies en cuestión, mediante la técnica de hibridación de ADN, encontraron que los flamencos estaban evolutivamente más próximos a las cigüeñas que a los gansos.

Existen dos clases de células fundamentales diferentes. Las células procariotas, (del griego *pro*, antes, y *karyon*, núcleo) que tienen una morfología sencilla, carecen de núcleo y son todas las bacterias, y las células eucariotas (del griego *eu*, verdadero y *karyon*, núcleo) que poseen un núcleo rodeado por una membrana y unos orgánulos, llamados mitocondrias, que les sirven de factorías energéticas para transformar los alimentos en energía química útil; células eucariotas son las células de las algas, los hongos, los protozoos, las plantas superiores y los animales.

En los años ochenta, C.R. Wose y sus colaboradores, basados en las secuencias de ARN ribosomal (ARNr) construyeron un árbol genealógico de los seres vivos a lo largo del proceso de evolución. Estos investigadores sugirieron que las células procariotas se separaron muy precozmente en dos grupos bien diferenciados: Las bacterias y las arqueobacterias (microorganismos unicelulares capaces de vivir en condiciones físicas extremas). El árbol se divide en tres ramas principales, que representan los tres grupos primarios: *Bacteria*, *Archaea* y *Eucarya*. El 9 de Marzo del presente año, en una reunión científica organizada por la Fundación La Caixa aquí en Madrid, tres de los biólogos evolutivos con mayor prestigio en el mundo, R. Gupta de la Universidad de McMaster (Canadá), L. Margulis de la Universidad de Massachusetts (Estados Unidos) y M. Morowitz de la Universidad de George Mason (Estados Unidos) afirmaron que la célula eucariótica se formó hace unos 1.500 millones de años como resultado de la fusión de los genomas de tres microorganismos. Estos científicos basan las conclusiones de sus trabajos realizados, comparando las secuencias de ADN de organismos vivos. Probablemente una célula huésped bacteriana gramnegativa que había perdido su pared celular, incorporó a su interior una arqueobacteria para formar una asociación endosimbiótica. La arqueobacteria perdió subsiguientemente su pared y su membrana plasmática, mientras la bacteria huésped desarrollaba pliegues interiores en la membrana. Con el tiempo, el genoma huésped se trasladó a la arqueobacteria original, y se formaron, un núcleo y un retículo endoplásmico, dando origen al eucariota primitivo. Las mitocondrias surgieron de una relación endosimbiótica entre este eucariota primitivo de vida libre y las bacterias con respiración aeróbica (posiblemente un antecesor de *Agrobacterium*, *Rhizobium* o *Rickettsia*). En esta línea se encuentran los cloroplastos, que se cree proceden de las cianobacterias, ya que parte del ARNr de los cloroplastos se encuentra en el interior de las cianobacterias; otro candidato es *Prochloron* que habita en el interior de invertebrados marinos y se asemeja a los cloroplastos en que contienen clorofila a y b.

Otra posibilidad lógica es que los cloroplastos se originaran de un antecesor común a ambos, proclorofitos y cianobacterias.

Estos hechos discrepan de la idea central de la teoría de Darwin de que los organismos evolucionan por selección natural, es decir, por una lentísima acumulación de ínfimas variaciones aleatorias, cada una de las cuales se va imponiendo porque supone, por mero azar, una pequeñísima ventaja para su portador. Es obvio que el origen de la célula eucariótica ocurrió por un mecanismo contrario al darwinismo, un salto evolutivo, el cual puede considerarse un suceso excepcional. Sin embargo, Darwin había previsto que algo de esto podía ocurrir, ya que en su libro dice: *Estoy convencido de que la selección natural ha sido el principal pero no el único medio de modificación de las diversas formas anatómicas encontradas en los seres vivos*

Durante los primeros 2.400 millones de años, (es decir más de las dos terceras partes de la historia de la Tierra), no se aprecia progreso en la evolución de los seres vivos. La Tierra continúa poblada de simples organismos unicelulares. Los primeros signos de vida multicelular se encontraron en las colinas australianas de Ediacara. Son unas extrañas formas que, en conjunto, se han denominado “la fauna de Ediacara”. Estos raros organismos de cuerpo blando y forma peculiar, tienen un antigüedad de 700 millones de años. Tras su descubrimiento, los especialistas trataron de colocar a estos organismos en la escala de progreso biológico como los primeros organismos multicelulares antecesores de las formas actuales. Sin embargo, el paleontólogo alemán A. Seilacher, que ha estudiado esta fauna detalladamente y comparado con fósiles posteriores, ha propuesto la hipótesis de que en realidad las formas de Ediacara representan un experimento frustrado en la evolución de la multicelularidad. No dejaron descendientes, por lo que no son los ancestros de las formas que observamos 100 millones de años más tarde, en el período Cámbrico.

Esta observación, junto con otras similares, hace suponer que en la historia de la vida no nos encontramos con un proceso inexorable de evolución hacia formas más complejas, sino que somos testigos de la presencia de varios ensayos de evolución de la multicelularidad que ocurren al azar y simultáneamente, y de los que solamente una forma ha sobrevivido y ha dejado su legado biológico. Este hecho se observa con un registro fósil muy bien documentado que ocurrió durante la llamada explosión biológi-

ca del Cámbrico. A principios de este siglo se descubrieron en el Oeste de Canadá, en la localidad de Burgess Shale, unos importantes yacimientos de fósiles de, aproximadamente, 550 millones de años de antigüedad. La fauna de Burgess se caracteriza por una extraordinaria variedad de organismos, muchos de ellos de difícil descripción dada la falta de similitud con las formas actuales. Sin embargo, su descubridor, el paleontólogo Walcott, se esforzó en identificar cada una de estas formas como parientes primitivos, es decir menos evolucionados, de grupos existentes en la actualidad como artrópodos, cefalópodos, moluscos, cordados, etc. La clasificación de Walcott se mantuvo hasta principios de la década de los años ochenta. Solamente en los últimos años, gracias a los estudios a nivel molecular realizados por Whittinton, Conway y Morris, se ha reemplazado el paradigma clásico por otro en el que se argumenta, que la mayor parte de las formas de la fauna de Burgess no están relacionadas con grupos taxonómicos actuales ni dejaron descendencia. Solamente unas pocas formas de las halladas y, significativamente, no las más comunes, están relacionadas con los ancestros de los grupos actuales. Por ejemplo la especie *Pikaia gracilens* un animal con forma parecida a un gusano poliqueto, ha resultado ser un primitivo cordado, es decir la especie más primitiva del grupo que daría origen a los vertebrados y al hombre.

S. J. Gould aduce que si en el Cámbrico se le hubiesen presentado a un especialista todas las formas de seres vivos existentes y preguntado cuál de ellas poseía mayor potencial evolutivo, éste no hubiera podido responder. Todas las formas estaban perfectamente adaptadas a su modo de vida, como lo demuestra el que sobrevivieron millones de años. No se podía haber previsto, que la extraña *Opabinia* con sus cinco ojos y espectacular apéndice frontal en forma de trompa y una pinza en su extremo anterior, sería evolutivamente estéril, mientras la humilde *Pikaia* y sus parientes y, posteriormente, sus descendientes, los hombres, dominarían el planeta unos 500 millones de años más tarde. Este autor usa la siguiente metáfora para ilustrar el hecho de que la historia de la vida está dominada por el azar en lugar del determinismo: “*Si consideramos la evolución de la vida como una película, se rebobinara la cinta y se volviera a proyectar, nos encontraríamos ante una nueva película con distintos protagonistas*”. La contingencia es la constante en la evolución, que es un proceso irrepetible. Si el azar hubiese eliminado *Pikaia* hoy el mundo sería totalmente distinto y el hombre, sin duda, nunca hubiese existido.

Otro ejemplo del papel del azar en la evolución lo encontramos en el

origen de nuestro propio grupo: los mamíferos. La representación tradicional de evolución progresiva consiste en un escenario en el que los anfibios, superiores a los peces, abandonan el medio acuático para conquistar la tierra ignorando el hecho demostrado de que los primeros anfibios, como *Ichtyostega* eran totalmente acuáticos, es decir peces con patas, mientras que los peces más primitivos tenían, y tienen pulmones, un carácter primitivo del grupo. Millones de años más tarde, los anfibios son reemplazados por los reptiles, los cuales al poseer un huevo con membrana amniótica que protege al embrión de la desecación, no necesitan retornar al agua para reproducirse. Hace unos 225 millones de años, durante el Triásico, aparecen los primeros dinosaurios y casi coetáneos a ellos se encuentran los primeros fósiles de restos de mamíferos. Los mamíferos y los dinosaurios coexisten y evolucionan con desigual éxito durante más de 100 millones de años. Mientras los reptiles experimentan un espectacular proceso de diversificación morfológica, los mamíferos constituyen un pequeño grupo de animales con un grado de diversificación muy modesto, tanto en forma como en tamaño (los más grandes no eran mucho mayores que una rata). A finales del Cretácico, hace unos 65 millones de años, se produce una extinción masiva catastrófica que afecta, no sólo a los dinosaurios que desaparecen de la faz de la Tierra, sino a muchos y dispares grupos entre los que se encuentran los invertebrados marinos. Los más afortunados sobrevivientes son, curiosamente, las bacterias y los mamíferos. El pasado año Vreeland y sus colaboradores lograron aislar viva una bacteria que permaneció durante 250 millones de años en el interior de un cristal de sal de una formación de Nuevo Mexico (EE.UU). El análisis completo de la secuencia del 16S ARNr demostró mucha similitud con la de otros microorganismos actuales como *Bacillus marismortui* y *Virgibacillus pantothenicus*. Su persistencia abre varias preguntas sobre cómo se las ha arreglado la bacteria para sobrevivir, evitando que se dañara la información genética cuando, además desde el momento en que la bacteria quedo aletargada ocurrieron varias extinciones masivas de los seres vivos: Una a finales del Pérmico que dejó que los dinosaurios, recién aparecidos, se extendieran por el planeta y otra a finales del Cretácico que acabó con estos grandes reptiles. En los últimos años se ha afianzado la hipótesis de que la extinción del Cretácico fue debida a los cambios climáticos causados por el choque de un enorme meteorito sobre la Tierra. Un tiempo relativamente corto después de este suceso los organismos experimentaron un espectacular proceso de diversificación morfológica, muy documentado en los registros fósiles, que les lleva a ocupar todos los nichos ecológicos antes dominados por los reptiles.

El origen de los humanos es, sin duda, el hecho que más polémica ha generado en biología evolutiva, no solamente por las implicaciones filosóficas y religiosas que conlleva el conocimiento de nuestro propio origen y el lugar del hombre en la naturaleza, sino también por la frustrante escasez de fósiles. Los datos paleontológicos corroborados por los de la biología molecular, indican que el hombre moderno tiene sus orígenes en África. Los homínidos más antiguos, posteriores al género *Homo*, datan de, aproximadamente, dos millones de años (*Homo habilis*). La antigüedad del género es, actualmente, un tema de polémica, ya que algunos paleontólogos creen que el linaje de los homínidos es mucho más antiguo, mientras otros proponen que el género *Homo* deriva del *Australopithecus* similar al *A. Afarensis*, encontrado en África Oriental, y que data de unos 3 ó 3,5 millones de años. Hace un millón de años el "*Homo erectus*" se encontraba distribuido por los tres continentes del viejo mundo. Alan Wilson y sus colaboradores, usando análisis comparativo de secuencias de ADN mitocondriales y marcadores del cromosoma Y, han propuesto que las razas actuales tienen su origen en una mujer que vivió hace unos 120.000 años en África. Si aceptamos esta propuesta, debemos concluir que la mayor parte de poblaciones de *Homo erectus*, incluyendo los famosos hombres de Java y Peking, no dejaron descendencia. Similarmente, el hombre de Neanderthal no es tampoco nuestro ancestro, sino que sus poblaciones en Europa fueron reemplazadas por las migraciones de los *Homo sapiens* provenientes de África.

En 1977, veinticuatro años después de determinar la secuencia de la primera proteína, F. Sanger y sus colaboradores secuenciaron el genoma completo de un organismo, el bacteriófago F 174, que consta de 5375 nucleótidos. A Sanger se le concedió por ello el Premio Nobel de Química en 1980, siendo el primer varón que ha recibido dos veces tan preciado galardón. A partir de entonces, las técnicas de extracción, amplificación y secuenciación del ADN fueron dirigidas hacia el esclarecimiento de la secuencia de pequeñas moléculas de ADN extragenómico bacterianas, denominadas plásmidos, y de genomas víricos. Durante casi dos décadas las técnicas de los ácidos nucleicos no estuvieron lo suficientemente desarrolladas y el coste de las mismas era demasiado elevado para abordar la tarea de secuenciar los genomas nucleares de las células eucarióticas. Ante esta situación los científicos se tuvieron que conformar con una información fragmentada y dispersa. En 1995 se produjo un cambio cualitativo, cuyas consecuencias fueron imprevisiblemente afortunadas; en ese año se publicó el primer genoma completo de un organismo celular, *Haemophilus*

influence. Este hecho marcó un hito en biología molecular y abrió una era en la que se abordaron un gran número de proyectos para la secuenciación completa del genoma de organismos, los cuales fueron seleccionados para su utilización como sistemas modelo. Desde entonces, y hasta mediados del mes de Septiembre se han publicado las secuencias genómicas completas de varias especies entre las que se encuentran 557 virus, 13 arqueobacterias, 112 bacterias, y 172 eucariotas. El grado de perfeccionamiento de estas técnicas es tal, que los expertos aseguran, que la secuenciación de un genoma bacteriano se puede realizar en menos de 48 horas. Ante la inmensa cantidad de datos que se está generando sobre genomas, la comunidad científica ha creado varios servidores especializados que se dedican a recopilar la información, tanto en lo que se refiere a la secuenciación de genomas finalizados, como a proyectos en curso. El principal servidor de esta categoría es Entrez Genome que se encuentra gestionado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de Estados Unidos.

El conocimiento del genoma completo de las especies abre unas posibilidades enormes en el descubrimiento de la función que tiene cada secuencia conocida y, para lo cual, resulta de gran ayuda la comparación de las secuencias que aparecen en los genomas de organismos, más o menos, relacionados. Sirva como ejemplo que la comparación de los genomas de *Mycoplasma genitalium* (580.070 pb) y de *Mycoplasma pneumoniae* (816.000 pb) puso de manifiesto que este último tiene los mismos 480 genes que codifican para proteínas que *M. genitalium* más otros 197 genes adicionales. En un experimento se trató de comprobar si los 480 genes comunes representan un *juego esencial mínimo*. La técnica utilizada consistió en inducir con transposones, en ambas especies, un gran número de mutaciones en genes distintos con objeto de identificar cuáles eran o no esenciales para la vida de la célula bacteriana. La conclusión que obtuvieron fue que, de los 480 genes que codificaban proteínas en *Mycoplasma genitalium*, solamente entre 265 y 350 son esenciales para la vida de la bacteria, incluyendo entre ellos unos 100 genes de función todavía desconocida. La existencia de este centenar de genes esenciales, cuya función se ignora, indica que aún no se han caracterizado todos los mecanismos básicos implicados en la vida de estas sencillas células.

En Febrero del presente año se dió a conocer el resultado del análisis del genoma humano completo, simultáneamente, por un consorcio públi-

co internacional dirigido por F. Collins del Sanger Centre (Cambridge, Reino Unido) y la Empresa Celera Genomic dirigida por J. Craig Venter. Los científicos realizaron un trabajo extraordinario para ordenar y analizar el material genético cuya obtención se había anunciado siete meses antes. En aquel entonces se publicó la secuencia del genoma humano completo, es decir, el orden de los 3.200 millones de pares de bases que se encuentran distribuidos entre los 23 cromosomas. La determinación del número y caracterización de los genes codificadores resultó un trabajo muy complejo del que sólo se ha podido hacer un cálculo aproximado: 31.780 y 32.500 según el Consorcio Público y Celera, respectivamente. A finales del pasado mes de Agosto, investigadores del Instituto de Genómica de la Fundación Novartis para la Investigación anunciaron que, el número de genes que constituye el genoma de la especie humana podría ascender a 40.000. A pesar de este aumento en el número de genes respecto a las previsiones del Consorcio Público y Celera, los resultados han sido una sorpresa para los científicos que, hasta tres o cuatro meses antes de la publicación, creían que el número de genes eran, como mínimo, el doble, teniendo que abandonar la idea de que la complejidad en la escala de los organismos se corresponde con el número de genes. A pesar de la complejidad de la estructura y el comportamiento humano el número de genes es comparable al existente en genomas más pequeños. Así, una simple célula de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) tiene 6.000 genes, una mosca (*Drosophila melanogaster*) 13.000 y un nemátodo (*Caenorhabditis elegans*) 19.000.

Otras dificultades con las que se han encontrado los científicos en la caracterización de los genes han sido que, además del número relativamente pequeño de estos, se encuentran muy alejados y fragmentados. Como media existen 12 genes por millón de bases de ADN, una cantidad mucho menor que los 117 de *Drosophila melanogaster*, los 197 de *Caenorhabditis elegans* y los 221 de la planta *Arabidopsis thaliana*. Sin embargo, no parece que la cantidad ni la distribución de los genes tenga importancia, sino la forma en cómo los utilizan. Hace varios años F. Jacob pronosticaba: “la distinción entre los distintos animales no reside tanto en su constitución génica como en el uso que hacen de los genes”. Y en la forma que los utilizan tiene gran importancia el hecho de que se encuentren fragmentados, ya que, mediante combinaciones de las instrucciones es posible construir muchas proteínas distintas a partir de los mismos genes. Se ha calculado que, como mínimo, el 35% de todos los genes humanos puede leerse de varias formas diferentes.

Un hallazgo notablemente interesante y revelador, en las investigaciones del genoma humano, ha sido el que grandes tramos del mismo contienen genes pertenecientes a virus y bacterias de hace millones de años. Este hecho apoya la teoría de que las células del ser humano proceden, en gran parte, de microorganismos primitivos. Las secuencias del genoma contienen, al menos, 113 genes pertenecientes a bacterias. La conclusión de los investigadores fue, en principio, que se habían introducido directamente en el genoma mediante “transferencia horizontal”. Esta afirmación estaba basada en el análisis de los genomas de *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y *Arabidopsis thaliana* que son considerados modelos en las especies a las que pertenecen. Roelofs y van Haastert compararon un mayor número de genomas de diferentes especies, encontrando genes bacterianos, similares a los del genoma humano en los parásitos, las esponjas y los hongos, lo que eliminaba totalmente la teoría de la transferencia horizontal de las bacterias a los vertebrados. El criterio definitivo para desestimar esa forma de transferencia se basó en establecer árboles evolutivos que permitieron rastrear la genealogía de 28 genes determinados, los cuales revelaron que la mayoría de ellos se encontraban en otros ancestros distantes. Esto es, la presencia de estos genes en los humanos se puede explicar por la existencia de ancestros comunes.

Hasta comienzos del siglo XVIII era de aceptación general la doctrina de la “preformación” basada en la idea de que el desarrollo de un organismo, no implicaba la formación de estructuras corporales nuevas, sino sólo el aumento de tamaño de las previamente existentes. El francés Malebranche escribió “*Hemos de suponer que todos los cuerpos de los hombres y de los animales que han de nacer hasta la consumación de los siglos habrán sido productos directos de la creación original*”. Según esto, en la naturaleza no hay generación, sino solamente el desarrollo de las partes. Esta doctrina fue llevada incluso al terreno religioso, y así se explicaba el pecado original, pues todos los hombres estaban contenidos en los órganos de Adán y Eva; naturalmente, cuando el depósito de óvulos se agotara, la raza humana dejaría de existir. Los estudios realizados sobre el genoma humano han demostrado que es, efectivamente, una reserva, pero no de óvulos sino de genes víricos y bacterianos, resultado de millones de años de evolución. Y este hecho se puede generalizar al resto de los organismos: sus genomas son el resultado de la historia evolutiva en la que se han ido introduciendo cambios a lo largo de millones de años que han

configurado la estructura con la información necesaria para desarrollar su programa biológico.

Durante muchos siglos los procesos biológicos y químicos han estado separados por una barrera, conceptual y metodológica, infranqueable. La Química y la Biología han sido dos culturas distintas que, incluso, muchos investigadores de ambas ciencias han procurado mantener distantes. Sin embargo, los sorprendentes éxitos de los procedimientos químicos aplicados al material genético han proporcionado una evidencia fundamental de que los tres mil millones de años de evolución han servido para perfeccionar las moléculas iniciales y formar agregados, complejos y orgánulos moleculares que permiten a la célula cumplir su función con una eficacia extraordinaria. Los de descripción de la vida, su evolución y variedad pueden ser descritos en términos moleculares logrando que las diferencias culturales y científicas entre las ciencias se vayan acortando ante la magnitud de las investigaciones sobre el genoma. Ya no debe considerarse una unidad química y una unidad biológica de la vida, sino simplemente una unidad de la vida.

Hace más de diez años Watson, refiriéndose al Proyecto Genoma Humano, decía: *“Nunca se encontrará un conjunto de libros de instrucción más importante. Cuando sean finalmente interpretados, los mensajes genéticos codificados de nuestro ADN nos proporcionarán las últimas respuestas a los cimientos químicos de la existencia humana. No solamente nos ayudará a comprender cómo funcionamos como seres humanos sanos, sino que también nos explicarán a nivel químico el papel de los factores genéticos en una multitud de enfermedades que disminuyen la calidad de vida de millones de personas”*. Sin embargo, no todo lo que rodea a estas investigaciones es igual de esperanzador, y han aparecido algunos escollos provocados por la aplicación de estos conocimientos. Ello se ha visto reflejado en la batalla científica en que las dos plataformas de investigación sobre el Genoma humano mantuvieron durante años debido principalmente a que la empresa privada se benefició de la información del consorcio público, mientras aquella vendía o cedía los derechos de explotación de sus propios hallazgos y de los generados con fondos públicos. Y es que los estudios sobre el material genético no sólo son importantes para esclarecer las funciones de los genes, los aspectos morfológicos de los organismos, el comportamiento y la evolución de las especies, sino también para descifrar muchas enfermedades y aplicar una medicina preventiva y predictiva que permita conocer el grado de susceptibilidad o

predisposición a una enfermedad. Es lógico que todas aquellas barreras que impidan o enlentezcan el desarrollo de la misma, deberían ser destruidas, no sólo porque conlleva un freno en la ciencia misma, sino porque ocasionan mayores diferencias sociales.

La inmensa mayoría de las aportaciones que se han descrito, han sido fruto de un esfuerzo concertado y armonioso de científicos de varios países, pero que, probablemente, representen las últimas oportunidades en las que brillarán plenamente las grandes individualidades de la investigación sobre los seres vivos. Hasta ahora, la Ciencia se había concebido como un empeño universal, gracias a la comunicación de los descubrimientos para que otros científicos pudieran comprobarlos y realizar nuevos experimentos. Sin embargo, la edad de la inocencia, de los medios modestos y de las grandes ideas, del intercambio relativamente libre y de la gozosa creatividad compartida está dejando paso a una etapa de secretos, de competitividad feroz y malas maneras de la mano de una invasión del templo académico por parte de los intereses comerciales.

Contrasta esta atmósfera de febril competición con la que había a mediados del siglo pasado, y esta anécdota que voy a relatar refleja claramente el cambio de los tiempos. En Septiembre de 1945, el Premio Nobel, entonces joven Lederberg escribía una carta a Tatum comentándole sus ideas sobre los experimentos a realizar para la investigación de la existencia de la recombinación sexual en bacterias. La carta terminaba con el párrafo siguiente: *“...si a usted se le ha ocurrido un experimento parecido, comuníquemelo, por favor, ya que estoy seguro de que usted lo puede hacer mucho mejor y tiene más medios para ello que yo; si, por el contrario, sus planes no prevén experimentos de este tipo le agradecería mucho que me enviase los mutantes que mencionó”*. ¿Es posible imaginar una actuación como la de Lederberg entre científicos actuales que trabajen en la misma línea de investigación?

Sin embargo, y afortunadamente, no toda la investigación está enfocada hacia aquella que proporciona resultados de aplicación inmediata con beneficios económicos, y el investigador tiene un enorme campo donde satisfacer su curiosidad científica. En el siglo primero de nuestra era decía Séneca: *“Nuestro universo sería una cosa muy limitada si no ofreciera a cada época algo que investigar...La naturaleza no revela sus misterios de una vez para siempre”*. En la actualidad, aunque los países desarrollados han hecho de la profesión científica una actividad competitiva y en la que

científicos de, generalmente, varios laboratorios persiguen los mismos objetivos, el investigador solitario o con un pequeño equipo seguirá siendo durante mucho tiempo protagonista, ya que de su genialidad puede surgir un importante avance científico. Al fin y al cabo para el verdadero científico el hecho de descubrir algo nuevo es ya de por sí motivo de satisfacción. Como dijo Einstein: *“La más bella experiencia que se puede tener es el misterio, es la emoción fundamental que está en la cuna del verdadero arte y de la verdadera ciencia. Quien quiera que no la conozca y que no pueda sorprenderse ni maravillarse, es como si estuviera muerto”*.

He dicho

BIBLIOGRAFIA

- ALTMAN, K.B. BAER, M., GUERRIER-TAKADA, C & VIOQUE, A. (1986) Enzymatic cleavage of RNA by RNA. *Trends Biochem. Sci.* 11, 515.
- ANDERSON, S., BANKIER, A. T., BARREL, B. G., DE BRUIJN, M. H. L., COULSON, A. R., DROUIN, J., EPERON, I. C., NIERLICH, D. P., ROE, B.A. SANGER, F., SCHREIER, P. H., SMITH, A. J. H., STANDEN, R & YOUNG, I. G. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial. *Nature* 290, 457-465.
- ARSUAGA, J. L. C. & MARTINEZ, J. (2000) La especie elegida. *Temas de hoy*. Madrid.
- AVERY, O. T., MacLEOD, C. M., & McCARTY, M (1944) Studies on the Chemicalnature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction to transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from Pneumococcus Type III. *J. Expl. Med.* 79, 137-158.
- AYALA, F .J. (1984) El método científico en Mendel. En *En el centenario de Mendel: La Genética ayer y hoy* (coord. J. R. Lacadena), Alhambra, S.A. Madrid.
- BERG, P. (1994) Tratar con genes. *Omega*. Barcelona.
- BROWN, M. H. (1990) The search for Eve. *Harper & Row*. New York.
- BRUCK, T. D. (1990) The emergency of bacterial genetics. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. EE.UU.
- CALVIN, M. (1968) Chemical Evolution. *Oxford University Press*. Oxford.

CAMPBELL, P. (ed.) The human genome (2001)(Varios artículos) *Nature* 409, 813-958.

CECH, T. R., ZAUG, A. J., GRABOWSKI, P. I. (1981) In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor *Tetrahymena*: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence. *Cell* 27, 487-496.

CHARGAFF, E. (1950) Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia* 6, 201-209.

CHARGAFF, E. (1974) Building the tower of Babbler. *Nature* 248, 776-779.

COHEN, D. (1994) Los genes de la esperanza. *Seix Barral*. Barcelona.

COOK-DEEGAN, R (1994) The Gene Wars: Science, Politics and Human Genome. *W.W. Norton & Company*. New York.

COOKSON, W. (1996) Cazadores de genes. *Pirámide*. Madrid.

CRICK, F. H.C. (1958) On protein synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 12,138-163.

CRICK, F. H.C. (1970) Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 227, 561-563.

CRICK, F. H.C. (1974) The Double helix: a personal view. *Nature* 248, 766-771.

CRICK, F. H. C. (1988) What mad pursuit. (Traducida con el título "Que loco propósito. Una visión personal del descubrimiento científico") *Tusquets Editores*, S.A. Barcelona, 1989.

DAY, W. (1984) Genesis on Plant Earth. *Yale University Press*. New Haven.

DYSON, F. J. (2000) El sol, el genoma e internet. *Debate*. Madrid.

EDEY, M. A. & JOHANSON D. C. (1990) Blueprints. Solvin the Mystery of Evolution. *Penguin*. New York.

- ELDREDGE, N (1995) Reinventing Darwin: The Great Evolutionary Debate. *Weindefed and Nicolson*. London.
- FOX, S. W. (1965) A theory of macromolecular and cellular origin. *Nature* 205, 328-340.
- FOX, S. W. (1969) Self ordered polymers and propagative cell-like systems. *Naturwissenschaften* 56, 1-9.
- FOX, S. W. & DOXE, K. (1972) Molecular Evolution and the Origin of Life. *W.H. Freeman and Co.* New York.
- GARRIDO PERTIERRA, A. (1998) La conformación de proteínas y su función-disfunción molecular: deficiencias en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *An. Real Acad. Farm.* 64, 119-146.
- GOULD, S.J. (1989) Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History. *W.W. Norton and Co.* New York.
- GRISOLIA, S. (1991) Desde el código genético al genoma humano. En *Nuestros orígenes: El universo, la vida, el hombre*. Fundación Ramón Areces. Madrid.
- GUERRERO, M. G. y LOSADA, M (1983) Conversión biológica de la energía solar. *Mundo Científico* 26, 616-631.
- GRUNBERG-MANAGO, M. & OCHOA, S. (1955) Enzymatic synthesis and breakdown of polynucleotides: Polynucleotide phosphorylase. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3165-3166.
- HALL, N. (ed) (1999) The Age of the Molecule. *Royal Society of Chemistry*. London.
- HALDANE, J. B. S. (1929) The Origin of Life. *Rationalist Annual*. 143, 3-10.
- HAMER, D. (1998) El misterio de los genes. *Vergara*. Barcelona.
- HERSHEY, A.D. & CHASE, M. (1952) Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.* 36,39-56.

HOLLAND, H. D. & SCHILOWKI, M eds. (1982) Mineral Deposits and the Evolution of the Biosphere. *Springer-Verlag*. Berlin.

HUTCHISON, C. A., PETERSON, S. N. GILI, S. R. CLINE, R. T. WHITE, O., FRASER, C. M. SMITH, H. O. & VENTER, C. V. (1999) Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science* 286, 2165-2169.

JACOB, F. (1987) La statue interieure (Traducida con el titulo "La estatua interior") *Tusquets Editores, S.A.* Barcelona, 1989.

JACOB F. & MONOD, J. (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 3, 318-356.

JOYCE, G.F. (1989) RNA evolution and the origins of life. *Nature* 338, 217-224.

JACQUARD, A. (1996) Los hombres y sus genes: Una exposición para comprender, un ensayo para reflexionar. *Debate*. Madrid.

JUDSON, H. F. (1996) The eighth day of creation. Makers of the revolution in Biology *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. New York.

KAKU, M. (1998) Visiones. *Debate*. Madrid.

KUHN, T.S. (1970) The structure of scientific revolutions. *University of Chicago Press*. Chicago.

KORNBERG, A. (1960) Biological synthesis of deoxyribonucleic acid. *Science* 131, 1503-1508.

KORNBERG, A (1978) Aspects of DNA replication. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 43, 1-9.

KORNBERG, A. (1991) La vida en Química. En *Nuestros orígenes: El universo, la vida, el hombre*. Fundación Ramón Areces. Madrid.

KVENVOLDEN, K. A., ed. (1974) Geochemistry and the Origin of Life. *Hutchinson and Ross*. Dowden.

- LACADENA, J.R. (1986) La Genética: Una narrativa histórico-conceptual. *Alhambra, S.A.* Madrid.
- LACADENA, J. R. (1995) Historia “nobelada” de la Genética: Concepto y Método. *Real Academia de Farmacia.* Madrid.
- LACADENA, J. R (1996) El proyecto genoma humano. (Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas) *Real Academia de Farmacia.* Madrid.
- LACADENA, J. R (2000) Conmemorando un siglo de Genética (1900-2000) *Anales de la Real Academia de Farmacia.* Madrid.
- LAMOND, I. A. y GIBSON, T. J. (1990) Catalytic RNA and the origin of genetic systems. *Trends in Genetics* 6, 5.
- LAZCANO, A. (1986) Prebiotic evolution and the origin of cells. *Trab. Soc. Cat. Biol.* 39, 73-103.
- LAZCANO, A., GUERRERO, R., MARGULIS, L. & ORO, J. (1988) The evolutionary transition from RNA to DNA in early cells. *J. Mol. Evol.* 27, 283-290.
- LEHNINGER, A. L., NELSON, D.L. & COX, M. M. (1984) Principios de Bioquímica. *Omega.* Barcelona.
- LEWIN, R. (1997) Patterns in evolution: the new molecular view. *Scientific American Library.* New York.
- LOSADA, M., VARGAS, M. A., de la ROSA, M & FLORENCIO, F. (1999) Los elementos y moléculas de la vida. *Rueda.* Madrid.
- LURIA, S.E. (1975) La vida, experimento inacabado. *Alianza Editorial.* Madrid.
- MADDOX, J. (1999) Lo que queda por descubrir. *Debate.* Madrid.
- MASON, S. F. (1992) Chemical Evolution; Origen of the Elements, Molecules, and Living Systems. *Clarendon Press.* Oxford.

MATTAEI, J. H. C. & NIRENBERG, M.W. (1961) Characteristics and stabilization of DNase-sensitive protein synthesis in *E. coli* extracts. *Proc. Nat. Acad.Sci.* 47, 1580-1588.

MAYR E. (1997) This is Biology. The Science of the living World. *Belknap/Harvard University Press.* Cambridge. USA.

MILLER, S. L. (1953) A production of amino acids under possible primitive Earth conditions. *Science* 17, 528-529.

MULLIS, K.B. (1990) The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scient. Amer.* 262, 36-43.

MULLIS, K.B. & FALOONA, F.A. (1987) Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology* 155, 335-350.

MULLIS, K.B., FALOONA, F.A., SCHARF, S., SAIKI, R., HORN, G. & ERLICH, H. (1986) Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51, 263-273.

MONOD, J. L. (1970) Le hasard et la nécessité. *Editions du Seuil* (traducido con el título "El azar y la necesidad") *Barral*, Barcelona, 1970.

NAGY, B. WEBER, R., GUERRERO, J.C. & SCHIDLOWSKI, M. eds. (1983) Developments and Interactions of the Precambrian Atmosphere, Lithosphere and Biosphere. *Elsevier.* Amsterdam.

OCHOA, S. (1969) Base molecular de la expresión del mensaje genético. *Moneda y Crédito.* Madrid.

OREL, V. (1996) Gregor Mendel. The first geneticist. *Oxford University Press.* Oxford. New York. Tokio.

ORGEL, L. E. (1987) Evolution of the genetic apparatus: a review. *Symp. Quant. Biol. Cold Spring-Harbor* 52, 9-16.

ORGEL, L.E. (1975) Los orígenes de la vida. *Alianza Universidad.* Madrid.

ORÓ, J. (1960) Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2, 407-452.

ORÓ, J. (1986) La evolución química y el origen de la vida. En: *Bioquímica y Biología Molecular*. (Ochoa, S., Leloir, L., Oró, J., y Sols, A. eds.) *Salvat*. Barcelona.

ORÓ, J. (1991) Origen y evolución de la vida. En: *Nuestros orígenes: El universo, la vida, el hombre*. *Fundación Ramón Areces*. Madrid.

ORO, J., MILLER, S. L. & LAZCANO, A. (1990) The Origin and early evolution of life on earth. *Ann. Rev. Earth Planet Sci.* 18, 317-356.

PACE, N. R. y MARSH, T. (1985) RNA catalysis and the origin of life. *Origins of Life* 16, 97-116.

PAPP, D. (1978) Einstein. Historia de un espíritu. *Espasa-Calpe*. Madrid.

PERLAND, R.L. DE CROMBRUGGHE, B. & PASTAN, J. (1969) Cyclic AMP regulation catabolite and transient repression in E.coli. *Nature* 223, 810-812.

PONNAMPERUMA, C. ed. (1977) Chemical Evolution of the Early Precambium. *Academic Press*. New York.

POWERS, D. W., VREELAND, R. H., ROSENZWEIG, D. & VREELAND, R. H. (2001) Biology: How old are bacteria from the Permian age? *Nature* 411, 155-156.

PULMAN, B. & ROMEO CASABONA, C (Ed.)(1995) The Legal and ethical Aspects related to the Project of The Human Genome. *Fundación BBV*. Plaza de San Nicolás, 4. Bilbao.

RIDLEY, M.(2000) Genoma. La autorradiografía de una especie en 23 capítulos. *Taurus*. Madrid.

RIBAS DE POUPLANA, L. & SCHIMMEL, P. (2001). Two classes of tRNA synthetases suggested by sterical compatible docking on tRNA acceptor stem. *Cell*, 104,191-193.

ROELOFS, J. & Van HAASTERT, P. J. M. (2001) Genes lost during evolution. *Nature* 6841, 1013-1014.

RODRIGUEZ VILLANUEVA, J. (1991) Cómo se inicia la vida sobre la Tierra. En: Nuestros orígenes: El universo, la vida, el hombre. *Fundación Ramón Areces*. Madrid.

RUIZ AMIL, M. (1992) Moléculas y materia viva. *Real Academia de Farmacia*. Madrid.

RUIZ AMIL, M. (2000) Moléculas y comunicación biológica. *Real Academia de Farmacia*. Madrid.

RUSSELL, R. J., STOEGER, W. R. & AYALA, F. J. (1998) Evolutionary and Molecular Biology: Scientific Perspectives on Divine Action. Vatican Observatory Publications. Estado del Vaticano. *The Center for Theology and the Natural Sciences*. Berkeley.

RUTTEN, M.G. (1971) The Origin of Life by Natural Causes. *Elsevier*. Amsterdam. New York.

S. J. GOULD (1989) Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History. W.W. *Norton and Co*. New York.

SANGER, F. (1955) The chemistry of simple proteins. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 9, 10-31.

SANGER, F. & COULSON, A.R. (1975) A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 94, 441-448.

SANGER, F. AIR, G. M. BARREL, B. G., BROWN, N. L., COULSON, A. R., FIDDES, J. C., HUTCHISON, C. V., SLOCOMBE, P. M. & SMITH, M. (1977) Nucleotide sequence of bacteriophage F X174 DNA. *Nature*, 265, 687-695.

SCHOPF, J.W. ed. (1983) The Earth's Earliest Biosphere: Its Origin and Evolution. *Princeton University Press*. Princeton.

SCHRÖDINGER, E. (1992) What is Life? with Mind and Matter and Autobiographical Sketches. *Cambridge University Press*. Cambridge.

- TAYLOR, G. R. (1971) La revolución biológica. *Bruguera*. Barcelona.
- VREELAND, R. H., ROZSENZWEIG, W. D. & POWERS, D. W. (2000) Isolation of a 250 million-years old halotolerant bacterium from a primary salt crystal. *Nature* 407, 897-900.
- WATSON, J.D. (2000) A passion for DNA: genes, genomes and society. *Cold Spring Harbor Lab. Press*.
- WATSON, J. D. & CRICK, F.H.C. (1953a) The molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737-738.
- WATSON, J. D. & CRICK, F.H.C. (1953b) Genetic implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171, 964-967.
- WALLACE, D.C. (1997) Función normal y patológica del ADN mitocondrial. *Investigación y Ciencia*, 253, 12-20.
- WILSON, E. O. (1998) Consilience. The Unity of Knowledge. *A. A. Knopf, Inc.* New York.
- WOESE, C. R. (1981) Archibacterias. *Investigación y Ciencia* 59, 48-61.
- WOESE, C. R. (1987) Bacterial Evolution. *Microbiol. Rev.* 51, 221-271.
- WRIGHT, I. P. & GILMOUR, I. (1990) Origin of organic materials. *Nature* 345, 110-111.
- YANOFSKY, C., CARLTON, B. C., GUEST, J. R., HELINSKI, D.R. & HENNING, U. (1964). On the colinearity of gene structure and protein structure. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 51, 266-272.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
EXCELENTÍSIMO SEÑOR DOCTOR DON
ARTURO ROMERO SALVADOR**

Tengo el honor, en nombre de la Real Academia de Doctores, de dar la bienvenida al nuevo Académico de Número Dr. Amando Garrido Pertierra elegido para poseer la medalla número 55, adscrita a la Sección de Ciencias.

Si ya es de por sí gratificante el honroso cometido de contestar al discurso de recepción de un colega de Universidad, lo es más para mí en este caso, puesto que me une con el destinatario una entrañable amistad.

Nace el nuevo académico en León a escasa distancia de dos monumentos emblemáticos de la capital como son el Palacio de los Guzmanes y la Casa de Botines de Gaudí. Muy cercanos a ellos se acrisolan la Catedral, "Pulchra leonina" como se la denomina por su esbeltez y la Colegiata de San Isidoro, que custodia las más afamadas pinturas del siglo XII; monumentos nacionales fiel reflejo de la inmensa dote cultural y artística del antiguo Reino Leonés, donde se constituyeron, en dicho siglo, las primeras cortes democráticas de Europa.

Del padre heredó su fuerza de voluntad y responsabilidad en el trabajo y de su madre su alegría de vivir y su sentido del humor. Sus estudios primarios y secundarios los realizó en el Colegio de Ntra. Sra. del Buen Consejo de los Padres Agustinos de León y en donde "por sus méritos y aprovechamiento" mereció estar incluido en el Cuadro de Honor del Colegio. Al finalizar el Bachiller se siente atraído por la Química y realiza los estudios correspondientes a la Licenciatura en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Oviedo, obteniendo el Grado de Licenciado con la calificación de sobresaliente.

Posteriormente se incorpora al Departamento de Genética y Alimentación de la Facultad de Veterinaria de León donde realiza su tesis doctoral sobre el tema "La potencia vitamínica A de la leche y del hígado del ganado vacuno de la Montaña Leonesa", que es calificada con sobresaliente "cum laude" y obtiene el Premio "tesis doctorales" concedido por

la “Fundación Fray Bernardino de Sahagún del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Su actividad en la enseñanza ha sido particularmente intensa y, desde 1969, ha ocupado todos los escalones docentes en la Universidad, desde Profesor ayudante de Clases Prácticas hasta Catedrático. Ha impartido las asignaturas de Química General, Bioquímica y Biología Molecular y Microbiología Industrial y numerosos cursos de Doctorado en las Facultades de Veterinaria y Ciencias Biológicas de la Universidad de León. En 1977 es nombrado Profesor Adjunto Interino de Bioquímica y Biología Molecular, y en 1980 Catedrático Interino. En Octubre de 1981 se traslada a Madrid y ocupa la plaza de Profesor Agregado Interino de Bioquímica, en la Facultad de Veterinaria. En 1983 obtiene por oposición la plaza de Profesor Adjunto Numerario y tres años más tarde la de Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Santiago de Compostela. En 1987 obtiene la misma plaza, y que ocupa actualmente, en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Su actividad profesional comprende la década de los años 70 en la fue Técnico-Jefe de la Sección de Control e Inmunología de Laboratorios Ovejero, S.A. del que era Director el insigne profesor D. Santos Ovejero del Agua.

Su actividad investigadora en el área de la Bioquímica y Biología Molecular se inició en septiembre de 1975 en el Department of Biochemistry, School of Biological Science de Leicester, Gran Bretaña, bajo la dirección de los profesores Sir Hans Kornberg y Ronald Cooper. El tema del trabajo fue la “Glucólisis y gluconeogénesis en *Escherichia coli*: su regulación”, tema no exento de dificultades ya que este microorganismo es el mejor conocido a nivel molecular y la ruta del metabolismo de hidratos de carbono la más estudiada. El Dr. Amando Garrido superó brillantemente estas dificultades y obtuvo interesantes resultados que fueron publicados en revistas de prestigio internacional. Además, supo ganarse con su comportamiento, trabajo e ilusión a los miembros del Departamento de Bioquímica de Leicester, a donde regresó frecuentemente y con los que continúa manteniendo relaciones científicas.

La actividad investigadora del Dr. Amando Garrido se puede esquematizar en tres líneas o proyectos de investigación: La primera, continua-

ción del tema iniciado en Leicester, se refiere al metabolismo intermedio y su regulación en bacterias y animales marinos y su objetivo es estudiar la regulación en las áreas centrales del metabolismo (glicolisis, gluconeogénesis, ciclo de Krebs y ruta de los fosfatos de pentosa) en especies de los géneros *Escherichia*, *Salmonella*, *Dicentrarchus* y *Mytilus*. En *Escherichia coli* estos estudios se han completado con la identificación de los genes que codifican enzimas clave y la localización de su posición en el genoma. La segunda línea trata del estudio bioquímico y genético del metabolismo de compuestos aromáticos y alifáticos en bacterias y cuyo objetivo es el esclarecimiento de nuevas rutas y reacciones en el catabolismo de compuestos aromáticos y alifáticos de cadena corta y poliaminas en bacterias de los géneros *Escherichia*, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. La tercera línea de investigación versa sobre la regulación del metabolismo de compuestos contaminantes y su eliminación del medio ambiente mediante técnicas de ingeniería genética; en ella se ha estudiado la regulación de la síntesis de enzimas de las rutas degradativas de plaguicidas, el aumento de expresión de los genes que codifican dichas enzimas y la inmovilización en soportes inertes para su utilización en la eliminación de esos compuestos tóxicos de aguas residuales.

El Dr. Amando Garrido ha sido becario del Ministerio de Educación y Ciencia en España y en el extranjero, de la Fundación Juan March, de la European Molecular Biology Organization, del Comité Científico de la OTAN y de la Comisión de las Comunidades Europeas. Cuenta con un centenar de Comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales y más de 80 artículos científicos, la mayor parte publicados en revistas de elevado prestigio internacional como: *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *Archives in Biochemical and Biophysical*, *Journal of Bacteriology*, *European Journal of Biochemistry*, *FASEB Journal*, *Biochemistry Journal*, *Archives in Microbiology*, *Journal of Biological Chemistry*, *Molecular Biology and Evolution*, *Journal Molecular Evolution*, etc. y es autor o coautor de cuatro libros de Química y Bioquímica.

Ha dirigido 11 tesis doctorales valoradas con la máxima calificación, numerosas Memorias de Licenciatura y le han sido subvencionados, por diferentes entidades, una docena de proyectos de investigación en los que ha participado como investigador principal y coordinador en los concedidos por la Comunidad Europea. No tuvo la oportunidad de pertenecer a ningún grupo bioquímico español y ha tenido que superar, con su fuerza

de voluntad y trabajo, las dificultades que existen en un área tan competitiva como es el de Bioquímica y Biología Molecular. Su espíritu inquieto, su tesón y sus ganas de adquirir conocimientos, pueden quedar reflejados en el hecho de que además de alcanzar el Grado de Doctor en Ciencias Químicas, obtuvo los Grados de Licenciado en Ciencias Biológicas, en Veterinaria y en Farmacia por las Universidades de Oviedo, Murcia y Madrid, respectivamente.

El Dr. Amando Garrido ha sido Vicedecano de la Facultad de Veterinaria y Miembro activo de diversas Sociedades científicas, Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Asesor del Vicerrectorado de Investigación. También ha sido Director Académico del Vicerrectorado de Investigación encargándose de la organización de los Centros de Asistencia a la Investigación. Cuenta con diversos premios de investigación y es Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia.

Casado con María Jesús Puente Díaz, que ha sabido aceptar renuncias y sacrificios, y en la que ha encontrado, en la vida y en el trabajo, un apoyo inestimable.

Me corresponde, ahora, realizar una contestación del discurso titulado “la unidad de la vida”. No creo en la contestación crítica pero si en el hecho de penetrar en la esencia del tema con el simple cometido de mostrar a la audiencia que este acto entrañable debe ser algo más que el discurso del recipiendario.

El discurso que acabamos de escuchar ha sido un acierto desde su elección hasta su elaboración y dictado. El Dr. Amando Garrido no se ha limitado a exponer un tema concreto de su especialidad y ha optado por preparar una disertación de interés general acorde con la esencia multidisciplinar de esta Real Academia. Por otra parte, el laureado es un gran conocedor del tema ya que a su afición por la historia de las ciencias une la experiencia acumulada a lo largo de los treinta años de investigación en Biología y Genética molecular. Al escucharle he sentido el regusto con que Faraday releía las “Conversaciones sobre la Química” de Janet Marcet, *porque me ha conducido a las verdades y principios de los campos sin límites del conocimiento de las cosas naturales.*

El Dr. Amando Garrido se confina a tratar el tema desde el punto de vista científico, el cual tiene dos vertientes o aspectos: la vida en acción y

la vida en el tiempo. La vida en acción es el funcionamiento de los organismos vivos, los procesos a nivel elemental y molecular, en concreto la química de la vida. La vida en el tiempo es la persistencia, la desaparición y sustitución de los organismos, tanto en virtud de la muerte individual como de la generación y la proliferación, en una palabra, la evolución. Estos dos aspectos, química y evolución, hacen de la vida un proceso único y singular, procesos que mucho antes de la aparición del hombre había impreso su profunda huella en los rasgos, el clima e incluso la misma estructura de la Tierra.

El progreso de la ciencias, sobre todo las experimentales, no se realiza de manera continua sino a saltos producidos por investigadores geniales que aportan ideas y teorías revolucionarias o inventos tecnológicos relevantes. Y al igual que en los tiempos de la historia hay mojones con las que habitualmente se deslindan las edades o aparecen circunstancias singulares que sirven para hacer a ciertas épocas renacer, ilustrar o ser especiales, también en la historia de la ciencia hay señales, hay paradigmas, que dividen períodos o alumbran eras. Y en esas noches de la ciencia brillan la personalidad de los investigadores y los experimentos claves que el Dr. Amando Garrido ha ido describiendo, a veces apasionadamente, en su discurso.

La materia viva es sumamente complicada y esta complejidad se debe a una sutil combinación de muy pocas moléculas que son las mismas en la bacteria más humilde que en el hombre más encumbrado. Con estos ladrillos están contruidos las células, los órganos y todos los aparatos del edificio de cualquier ser vivo. La composición y la estructura no nos dicen gran cosa sobre la esencia de los seres vivos, si no somos capaces de descifrar los mecanismos y la forma de reproducción de los mismos. También hay que tener en cuenta las diferencias que existen entre las plantas y los animales desde el punto de vista energético. Las plantas obtienen su energía de la luz solar y los animales se ven forzados a ingerir plantas u otros animales que les proporcionen energía para poder subsistir; pero, aunque la fuente energética es diferente, la molécula útil, la molécula que la proporciona directamente es la misma en todos los organismos.

La vida difiere de los restantes fenómenos naturales, que ocurren más o menos al azar, en que tiene un programa inscrito en los genes, el cual garantiza la estabilidad de las especies y la posibilidad de transformación biológica. La tensión que se establece entre el carácter material del pro-

grama genético y el carácter reminiscente de la evolución constituye la clave de la vida, fruto de la interacción creadora entre el funcionamiento interno de las moléculas y elementos químicos y la acción exterior de las fuerzas naturales.

Estas consideraciones son muy importantes en relación con el origen de la vida y su evolución. Es indudable que nuestras ideas sobre lo que sucedió en tiempos remotos no tiene el grado de certidumbre que tenemos de los procesos vitales que estudiamos en los seres vivos actuales. El origen de la vida y su evolución son procesos irrepetibles y por eso los modelos que imaginamos para describirlos no pasarán nunca de ser conjeturas probables. Pero el grado de probabilidad ha aumentado mucho desde que podemos realizar experimentos en las supuestas condiciones primitivas de la Tierra y se aplican las técnicas de Biología molecular a los datos que nos proporcionan los registros fósiles.

La idea que subyace en el discurso que acabamos de escuchar es que, aunque se han realizado importantes progresos sobre la naturaleza de la vida, gracias a la aplicación de nuevas técnicas y al aporte de teorías que nos llevan a considerar la existencia de una unidad química y una unidad biológica en el conjunto de las actividades vitales de todos los organismos, como consecuencia del origen y su evolución, la vida es un poco más, al menos, algo que se encuentra en el genoma de todos los seres vivos, un archivo de rasgos y caracteres acumulados desde hace millones de años.

Se ha incorporado a esta Real Academia de Doctores un científico que ha realizado su tarea de forma abnegada y sencilla; un modelo de investigador estudioso, trabajador y generoso. Conocedor de sus cualidades humanas, estoy seguro, de que contribuirá a la buena marcha de esta Real Academia. Por ello, en nombre de la Institución, de la que nos sentimos muy honrados de pertenecer, y en el mío personal, le damos la más cordial bienvenida.

Muchas gracias.

