

PREMIOS NOBEL 2001:
**Un comentario sobre el premio de Fisiología y
Medicina**
**Presentación de la Sesión Científica de la Real Academia de
Farmacia**
(3 de Diciembre de 2001)

JUAN-RAMÓN LACADENA
Académico de Número

Antes de hacer la presentación del Profesor Agustín Zapata, ponente de esta sesión científica en la que hablará sobre “La regulación del ciclo celular: Modelos experimentales sencillos que resultan en premios Nobel” para glosar a los tres científicos Hartwell, Hunt y Nurse, galardonados este año 2001 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, permítaseme hacer un breve comentario personal.

En 1995, cuando ingresé en esta Real Academia de Farmacia, elegí como tema de mi discurso la “Historia ‘nobelada’ de la Genética: Concepto y método” (Lacadena, 1995) dado que se daba la casual circunstancia de que tanto la institución Nobel como la ciencia Genética nacieron con el siglo XX (en 1901 y 1900, respectivamente); es decir, acaban de cumplir un siglo (Lacadena, 2000). Ello me permitió hacer un estudio de cómo la comunidad científica había reconocido la labor de excelencia de algunos científicos dentro del contenido formal (concepto) de la Genética y su metodología variante a lo largo de su historia. Contando ya este año 2001, se han concedido 28 premios Nobel a 60 investigadores por sus aportaciones relevantes en el campo de la Genética o materias afines. De los 28 premios, 22 son de Fisiología y Medicina, 5 de Química y 1 de la Paz.

Trisha Gura (2001) hacía un balance de los cien años de la institución Nobel y se preguntaba si los galardonados reflejan el modo en que se hace la ciencia en el siglo XXI. Mi contestación, en lo que a la Genética se refiere, es afirmativa, tanto en lo que se refiere al contenido

formal (concepto de la disciplina) como a la metodología (aquí podría recordarse el trípode básico que constituye la regla de oro de la investigación: plantearse una pregunta importante, en qué material biológico se va a tratar de responder la cuestión y con qué metodología experimental).

Al definir la Genética como la “ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión” (Lacadena, 1974, 1988) nos lleva a decir que el objeto formal de estudio de la Genética son los genes; de ahí que su contenido está relacionado con la respuesta a una serie de preguntas en torno a los genes: ¿qué son? ¿cómo se organizan y transmiten? ¿cómo y cuándo se expresan? ¿cómo cambian? ¿cuál es su destino en el espacio y en el tiempo? Esto es, nada más y nada menos, la Genética.

Muchos investigadores galardonados con el Premio Nobel contribuyeron a la contestación de las mencionadas preguntas, tal como se recoge en el cuadro adjunto:

Aportaciones de los premios Nobel al contenido formal (concepto) de la Genética

GENES	¿Qué son?	<ul style="list-style-type: none"> - Química de los ácidos nucleicos (1893-1894): Kossel (1910) - Los genes son ADN: Fagos radiactivos (1952): Hershey (1969) - Modelo estructural del ADN (1953): Watson y Crick (1962), Wilkins (1962)
	¿Cómo se organizan y transmiten?	<ul style="list-style-type: none"> - Estructura de la cromatina (1977): Klug (1982) - Transmisión molecular: Replicación semiconservativa (propuesta por Watson y Crick, 1953). Síntesis enzimática del ADN (1956): Kornberg (1959) - Transmisión celular: Teoría cromosómica de la herencia <ul style="list-style-type: none"> - Los genes están en los cromosomas (1910): Morgan (1933) - Ciclo de división celular: Control genético y ciclinas: Hartwell, Hunt y Nurse (2001) - Sobrecruzamiento y recombinación (1931): McClintock (1983)
	¿Cómo y cuándo se expresan?	<ul style="list-style-type: none"> - Hipótesis un gen - una enzima (1941): Beadle y Tatum (1958) - Hipótesis de la secuencia (1958): Crick (1962) - Desciframiento de la clave del código genético (1961-1966): Ochoa (1959); Nirenberg y Khorana (1968) - Síntesis de proteínas: el ARNt (1965): Holley (1968) - Genes discontinuos (1977): Sharp y Roberts (1993) - Procesamiento del ARN y actividad catalítica del ARN (1981, 1983): Altman y Cech (1989) - Regulación de la expresión génica: Modelo del operón: Jacob y Monod (1965) - Control genético del desarrollo embrionario temprano en <i>Drosophila</i> (1978, 1980): Lewis, Nüsslein-Volhard y Wieschaus (1995)
	¿Cómo cambian?	<ul style="list-style-type: none"> - Inducción de mutaciones con rayos X (1927): Muller (1946) - Elementos genéticos móviles (1951): McClintock (1983) - Mutagénesis dirigida (1978): Smith (1993)
	¿Cuál es su destino?	

Este año 2001, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska decidió conceder el Premio Nobel de Fisiología y Medicina al investigador norteamericano Leland H. Hartwell y a los británicos R. Timothy Hunt y Paul M. Nurse por sus descubrimientos de “los reguladores clave del ciclo celular”. Una vez más, la complementación de los enfoques genético y bioquímico ha sido fundamental para llegar al conocimiento de cómo se

regula el ciclo de división celular. La aportación científica de los tres investigadores galardonados se enmarca dentro de la pregunta ¿cómo se transmiten los genes?, tal como se indica en el cuadro anterior.

Para mí, como investigador citogenético que he dedicado más de 30 años de mi vida al estudio del comportamiento cromosómico, me ha complacido enormemente la concesión de este premio Nobel a las investigaciones en torno a un tema tan clásico en la Biología y la Genética como es el ciclo celular. Lo crucial fue el paso de la investigación citológica descriptiva al análisis genético y bioquímico del comportamiento cromosómico.

El cromosoma se puede definir como “el material hereditario organizado cuya estructura adquiere complejidad creciente en la evolución, pasando de simples moléculas desnudas de ácidos nucleicos en algunos procariontes a asociaciones complejas de ácidos nucleicos con proteínas histonas y no histonas como componentes químicos mayoritarios. La función del cromosoma es conservar, transmitir y expresar la información genética que lleva” (Lacadena, 1981).

La primera de las mencionadas funciones –conservar la información genética– se realiza a nivel molecular gracias a la propiedad de replicación del ADN y a nivel celular por medio de los dos procesos independientes, pero coordinados, que son la mitosis y la citocinesis. Para mi satisfacción personal he de decir que en mi libro de texto sobre “Citogenética” (Lacadena, 1996) dedico seis páginas al control del ciclo celular (Capítulo 6, págs. 167-172), incluyendo obviamente los trabajos de los premios Nobel que hoy conmemoramos.

Pero aún hay más, y no resisto la tentación de expresarlo en este momento:

En el ciclo cromosómico celular se produce normalmente la alternancia de las fases S (síntesis del ADN) y M (mitosis o segregación cromosómica); es decir, la sucesión alternada ...– S – M – S – M –... En 1994, Sergio Moreno y Paul Nurse identificaron en la levadura de fisión (*Schizosaccharomyces pombe*) el gen *rum1* (por *replication uncoupled from mitosis*) que juega un importante papel como regulador de la replicación del ADN en relación con la mitosis: la sobreexpresión del gen *rum1* da lugar a la dos rondas sucesivas de síntesis del ADN sin pasar por

una mitosis intermedia (S – S, *endorreduplicación, duplocromosomas*), mientras que la delección de dicho gen o la ausencia de su función permite a la célula pasar por dos rondas sucesivas de segregación cromosómica (M – M) sin que haya un periodo de síntesis (S) entre ellas; es decir, lo que sucede normalmente en la meiosis. Este comportamiento del gen *rum1* sugiere que hay dos mecanismos que controlan la mitosis como respuesta a la situación de la replicación del ADN: un mecanismo que impide la entrada en mitosis a las células que no han pasado por el punto *start* y, por tanto, no han replicado su ADN; el otro mecanismo es el responsable de impedir que entren en mitosis las células que, habiendo pasado por el punto *start*, aún no han completado la fase S de replicación. Pues bien, mi satisfacción personal en este punto es que en 1969 (Lacadena, 1969) y en 1979 (Pérez de la Vega; Lacadena, 1979) tuve la oportunidad de describir la existencia de *haplocromosomas* en plantas de centeno aloplásmico (las células tienen el citoplasma del trigo y el núcleo de centeno). Estos haplocromosomas se caracterizan por ser cromosomas metafásicos con un solo cromatidio; es decir, la alternancia de fases M – S se había sustituido por una alternancia M – M. Indudablemente, este comportamiento anómalo descrito citológicamente podría ser explicado hoy en términos de un gen homólogo al gen *rum1* identificado por Moreno y Nurse.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GURA, T. (2001). Eyes on the prize. *Nature*, 413:560-564
- (2) LACADENA, J.R.. (1969). Microsporogenesis in alloplasmic rye. *Wheat Information Service*, 29:21-22
- (3) LACADENA, J.R. (1981). *Genética* (3ª edición), A.G.E.S.A., Madrid
- (4) LACADENA, J.R. (1995). Historia “nobelada” de la Genética: Concepto y método. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia, pp. 7-76
- (5) LACADENA, J.R. (1996). *Citogenética*. Editorial Complutense, S.A., Madrid
- (6) LACADENA, J.R. (2000). Conmemorando un siglo de Genética. *Anal. Real Acad. Farm.*, 66:485-540
- (7) MORENO, S.; NURSE, P. (1994). Regulation of progression through the G₁ phase of the cell cycle by the *rum1*⁺ gene. *Nature*, 367:219-220

- (8) PÉREZ DE LA VEGA, M.; LACADENA, J.R. (1979). Cyto-histological studies on anther and pollen development in alloplasmic rye. *Cytologia*, 44:295-304