

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA

**GENETICA MOLECULAR**  
DE LA

**TRADUCCION DEL MENSAJE GENETICO**

DISCURSO DE RECEPCION  
LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Excmo. Sr. Prof. D. RAFAEL BAGUENA CANDELA

Y CONTESTACION  
POR EL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. D. FRANCISCO BONILLA MARTI

EN VALENCIA, EL 26 DE MARZO DE 1971

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA

# GENETICA MOLECULAR

DE LA

TRADUCCION DEL MENSAJE GENETICO

DISCURSO DE RECEPCION

LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Excmo. Sr. Prof. D. RAFAEL BAGUENA CANDELA

Y CONTESTACION

POR EL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. D. FRANCISCO BONILLA MARTI

EN VALENCIA, EL 26 DE MARZO DE 1971

DISCURSO DE RECEPCION  
POR EL ACADEMICO ELECTO

Excmo. Sr. Prof. D. RAFAEL BAGUENA CANDELA

Excelentísimo señor Presidente,  
excelentísimos e ilustrísimos señores,  
ilustrísimos señores académicos,  
señoras y señores :

Esta ilustre corporación al elegirme como académico numerario me ha colocado ante un difícil dilema : O afirmar que esta decisión se basó más en razones de benevolencia que de justicia, lo que implicaría arrogarme sobre ella una capacidad de juicio y discernimiento que no poseo en absoluto, o sustentar la tesis contraria, postura insostenible a poca modestia que se me suponga. Por ello, permítidme que no me defina ante este problema, que como parte interesada no sea juez de lo acertado de dicha elección y que me limite a dar las gracias de todo corazón, pero escuetamente —no siempre *ex abundantia cordis os loquitur*—, y a prometer para el futuro una dedicación a la Medicina que me haga permanentemente acreedor al honor que hoy me dispensa esta Real Academia acogéndome en su seno.

SEMBLANZA  
DEL  
DOCTOR JORGE COMIN VILAR

Esta elección conlleva una obligación : la de realizar la semblanza de un académico ya fallecido. Para cumplir este deber, triste en cuanto se refiere a alguien que nos dejó, y agradable en cuanto se trata de ejercer una de las funciones más nobles de la mente y la palabra : el evocar con justicia, he elegido por motivos de gratitud la figura del doctor Jorge Comín Vilar, que ingresó en esta Real Academia en 1943 y cuyo nombre fue promesa para la generación de nuestros abuelos, confianza y tranquilidad para la generación de nuestros padres e imborrable recuerdo para la nuestra.

El profesor Granjel, en su *Historia de la Pediatría española*, fija en 1912 la conclusión del período de forjamiento de la especialidad pediatría en España. Jorge Comín Vilar, hijo del médico valenciano Mauro Comín Guillén, nace en 1890, apenas dos años después de que adquiriera rango universitario en Valencia la patología infantil en la persona de Gómez Ferrer. Cursa su carrera en la Facultad de Medicina de esta ciudad, consigue la licenciatura en 1913 y el doctorado en 1915. Vemos, pues, al joven Comín inaugurar el llamado período de entreguerras, fundamental en la pediatría española por constituir su época de madurez.

Los años que van de 1913 a 1920, en que fue nombrado por oposición para la auxiliaría de la cátedra de Enfermedades de la infancia de Valencia y médico del cuerpo municipal de Sanidad, fueron decisivos en su formación. En ellos tuvo ocasión de frecuentar los centros vivos de su especialidad en nuestra patria y recibir la formación que más tarde le acreditaría como pediatra y sociólogo infantil. En los cursos de 1911 a 1913 fue distinguido con el premio «Alumno honoris causa» del Instituto Rubio de Madrid por la Facultad de Medicina de Valencia y, por otro lado, recibió el premio «Federico Rubio» con plaza de alumno del Instituto de Terapéutica Operativa en la Moncloa de Madrid, en 1913. Esto significaba entrar en contacto con uno de los centros quizá más serios de formación de especialidades y, concretamente en Pediatría, con el de mayor tradición en nuestra patria desde que Federico Rubio, diez años antes de que el Real Decreto de 16 de septiembre de 1886 diera categoría universitaria a la Patología infantil en Madrid, fundara una cátedra libre de Pediatría en su Escuela

Libro de Medicina de Sevilla, principio de lo que luego sería el citado Instituto de Terapéutica Operatoria de la Moncloa. En él llegó a desempeñar Comín la plaza de profesor en la sección de cirugía infantil. Por esas fechas trabajaban allí figuras tan relevantes en la especialidad como García del Diestro y Carlos Sáinz de los Terreros.

También en Madrid establece íntimo contacto con el gran centro de la especialidad e higiene pediátrica que fue el Hospital del Niño Jesús, de donde en 1917 fue nombrado médico. Tengamos en cuenta que todavía estaba allí viva la memoria de José Ribera y Sans, al que se debe considerar como el iniciador en España de la cirugía infantil. La formación de Comín se perfeccionó más aún cuando después de 1915 pasa por un tiempo al servicio de medicina y cirugía infantil de la Facultad de Medicina de Barcelona y entra en contacto directo con el «más ilustre miembro de la primera generación de especialistas españoles» (GRANJEL), el profesor Andrés Martínez Vargas.

En Valencia, su seria formación y su plena dedicación clínica le valieron los más importantes cargos, entre los que destacan: profesor auxiliar por oposición de la cátedra de enfermedades de la infancia que profesaba Gómez Ferrer, al que siempre consideró maestro; director del sanatorio de San Juan de Dios y director de la clínica de enfermedades de la infancia del Hospital de Valencia, de cuyo cuerpo de Beneficencia Provincial fue Decano. El reflejo de su inquietud social se manifiesta en los cargos de auténtica responsabilidad que ocupó en este terreno: jefe de los servicios de higiene infantil, como médico puericultor del Estado, director de la Escuela de Puericultura de Valencia, presidente de la sección primera de la Junta Provincial de Protección de Menores, creador y director del servicio de coordinación de los medios de lucha contra la mortalidad infantil, miembro del Consejo Provincial de Sanidad, etc.

Desde estos cargos que le obligaban a un apretado e intenso trabajo supo contribuir eficazmente al progreso de la Pediatría y la Puericultura españolas. Como justa distinción recibió la Cruz de la Orden Civil de Sanidad.

#### Comín: el pediatra y puericultor

Pasemos ahora a analizar algunas de las más importantes contribuciones de Comín en esos campos.

Repasando con detenimiento la totalidad de sus publicaciones, podemos distinguir en ellas los siguientes aspectos:

1. *Clinico-pediatrico*. — Destacan aquí sus contribuciones sobre las siguientes enfermedades de los niños: osteoartritis tuberculosa, tos ferina, trastornos de la dentición, acrodinia, sarampión, poliomielititis, etc.

2. *Médico-social*. — Sus aportaciones más notorias tuvieron lugar en este campo. Sobresalen sus trabajos sobre epidemiología de la fiebre tifoidea, la lepra y el kala-azar en los niños, lucha contra la mortalidad infantil, problemas que plantea la lactancia merrenaria, con atinadas consideraciones dietéticas acerca del niño, la madre gestante y la lactante, suscripción del régimen de inclusiones por el de hogares maternos, etc.

Me centraré en sus investigaciones sobre el kala-azar, su preocupación acerca de la dietética del lactante y el problema educacional de las madres gestantes y lactantes como base de sus estudios referentes a centros asistenciales de la infancia y, por último, expondré los resultados de sus estudios leprológicos infantiles.

En el VI Congreso Nacional de Pediatría celebrado en Santander (1944) presenta su ponencia sobre «Leishmaniosis visceral y Bótón de Oriente». En ella se plantea la pregunta acerca de la identidad causal de ambas enfermedades y porqué «siendo el mismo parásito, en unos casos produce una enfermedad tan leve y en otros una enfermedad tan grave». Fundamenta sus opiniones, preguntas e indicaciones terapéuticas sobre su rica experiencia clínica. Comín, con sus periódicas notas clínicas, va mostrando el material que le proporciona el quehacer diario y poniéndolo a disposición de la posterior investigación clínica o sociológica. Desde su privilegiado puesto de profesor universitario, de 1920 a 1928 junto a su maestro Gómez Ferrer, desde su cargo de director de la Escuela de Puericultura de Valencia y primero de los puericultores del Estado en nuestra sociedad, supo acercarse de modo exigente a la realidad clínica y contribuir de modo importante a la aclaración del mapa de la patología nacional, descubriendo la endemia de kala-azar infantil del levante español. La anemia de esta leishmaniosis fue por muchos años, él mismo lo dijo, su «constante preocupación y motivo de sus modestos afanes de investigación».

Como base de sus estudios sobre los problemas que planteaban la constitución y la creación de adecuados centros asistenciales de la infancia, expondré algunos de sus puntos de vista sobre la nutrición. En el discurso de contestación al de recepción pronunciado por Francisco Gimeno Márquez en esta Real Academia, Comín se plantea el problema de las anemias en la infancia. Antes dice: «El genial progreso aportado por Czerny al estudiar la verdadera significación del aparato digestivo en el organismo infantil nos obliga a considerar... a todo el organismo en conjunto y no a uno sólo de sus sistemas (el hematopoyético en este caso). ... Esta concepción, base de la moderna Pediatría, implica la existencia de dos métodos de clasificación: el etiológico de Czerny y Keller, con su transcendencia terapéutica, y el eminentemente clínico de Finkelstein. Por esta asociación, el estado nutricional es la medida para conocer en conjunto todas las fuerzas funcionales».

Destaca la importancia del hecho, «bien estudiado en Pediatría... de la demostración experimental del factor alimento como factor anémizante».

Insiste en «una apreciación hace años indicada por nosotros y que fue fuertemente criticada: la tendencia distrofica de la anemia que aboca a la caquexia». Es verdad, concluye, que «en la etiología de las anemias en la infancia es fundamental el factor alimento, pero es tal la asociación de este factor carencial con el factor infeccioso, que algún autor de la categoría de Nassau denomina al grupo de estas anemias, anemias infectivo-alimenticias».

Su mencionada formación clínica y sociológica le permitió enfrentarse con el grave problema social del mantenimiento de las inclusas. En 1943 presentó un *Proyecto de modificación del régimen actual de las inclusas por la creación de hogares maternales*. «Las inclusas, fundadas en un preterito con un fin que hoy no tiene razón de ser, precisa modificarlas y cambiar su título... por el de *Hogar maternal*... sin pensar que pueden ser un estímulo o refugio para personas de mala conducta». En 1953, en una extensa publicación («*Algunas ideas sobre instalación y sostenimiento de un hospital de niños*») vuelve sobre el tema y, por una exigencia de orden social y moral, afirma de modo tajante que «hay que abordar este problema de las inclusas con toda valentía y de una vez, como problema básico de la puercultura, ajustando toda actuación a unas bases fundamentales, cuyo proyecto de modificación se ajuste a (determinadas) apreciaciones», que va enumerando. Comín, que de forma muy temprana en su carrera se ocupó en los problemas de la mortalidad infantil, llega a afirmar con carácter de urgencia que «no se puede hablar de éxitos en la lucha contra la mortalidad infantil, por muy destacados que sean, hasta tanto no se suprima la mortalidad en las inclusas, que exige remedios heroicos sin inexcusable dilación».

Cerca ya del final de su vida se queja amargamente de «la atmósfera de incompreensión y regateo para la construcción y sostenimiento de un hospital de niños en Valencia», el cual resolvería los distintos problemas que plantea la asistencia al niño tanto sano como enfermo.

Veamos el último aspecto de sus investigaciones clínicas, los resultados de sus estudios leproológicos infantiles. Necesitamos para ello dibujar, aunque sea rápidamente, el ambiente que hizo posible la dedicación de Comín a estos temas.

Sabemos lo que el siglo XIX significó para los conocimientos leproológicos. A lo largo del mismo se fueron delimitando con precisión sus cuadros clínicos de los correspondientes a otras enfermedades, se estudió a fondo su anatomía patológica, se aclaró de modo definitivo su etiología microbiana y se determinó, por último, la importancia de la morbilidad y de la mortalidad que causaba. España, de acuerdo con los datos aportados por las investigaciones de la doctora Imelda San Martín, se sumó a dicho

movimiento. Concretamente aquí en Valencia, Juan B. Peset y Vidal, junto a un grupo de médicos rurales, estudió la extensión del mal en la región.

También las encuestas estadísticas se perfeccionaron, desde la primera estadística oficial de 1851-52, muy bien comentada por Méndez Alvaro, hasta las de 1878, 1904 y 1914, que merecieron la atención de higienistas de la talla de Hauser y Rodríguez Méndez. Resultado de todo este ingente esfuerzo fue la perfecta delimitación de los focos —levantino, andaluz, gallego y canario—, así como dejar bien sentado el programa general de lo que debía ser la profilaxis y la asistencia. Pero no fue hasta 1908 cuando se superó la vieja estampa asistencial de las leproserías en las que los enfermos, en salas especiales de algunos hospitales provinciales, seguían sin cuidados médicos. Es en esa fecha cuando se funda la primera colonia-sanatorio de tipo moderno: la de San Francisco de Borja en Fontilles. Creada gracias a la iniciativa de Valentín Lloret y del jesuita Carlos Ferrís, esta institución señala una nueva era en la asistencia del leproso en nuestro país, la cual se ha desarrollado a lo largo del presente siglo unida a las nuevas concepciones de la profilaxis que partieron principalmente de la II Conferencia Internacional de la Lepra, celebrada en Bergen en 1909.

Dentro de este ambiente despliega Comín su preocupación. En 1926 se dirige al leproólogo Mauro Guillén, a la sazón director de la Colonia-Sanatorio de Fontilles, ofreciéndole la dirección de lo que sería uno de los más tempranos estudios sobre la lepra en la infancia, orientado hacia la posibilidad de sentar un diagnóstico precoz, dato imprescindible a la hora de establecer una profilaxis eficaz. Consecuencia de sus estudios, realizados con el rico material clínico y estadístico de Fontilles, es su contribución a la necesidad del establecimiento de preventorios infantiles «relacionados con las leproserías... no sólo como medida profiláctica, sino como medio para la alta investigación», proponiéndolos como el «medio social más adecuado, positivo y económico para vencer en la lucha».

Prosigue sus estudios y sienta en trabajos publicados en 1928, 1935 y 1946 la necesaria separación de los menores de los focos endémicos localizados, adhiriéndose plenamente al criterio del importante leproólogo Ferrández cuando afirma la necesidad de superar «la falta de ambiente afectivo y moral... así como el absurdo espíritu popular sobre la lepra». Une a su conciencia de cristiano la sensibilidad social propia de su formación puercultural al señalar la necesidad de atención a los menores en la lucha antileprosa como una obligación de la sociedad. «No hay que aislar del medio social a los niños —dice rotundamente—, es obligatorio proporcionarles educación, trabajo y distracción, evitando aislamientos que signifiquen enquistamientos sociales y a la larga un estigma como familiares de leprosos...»

A la primera infancia *debe brindársele todo...*  
La preocupación y la obra de Comín, respaldadas por las de otros con-



temporáneos, unidas a la eficacia de la nueva terapéutica antileprosa, permiten confiar en la desaparición de este mal en nuestra patria a semejanza de lo sucedido en otras naciones europeas, hasta hace poco tiempo con focos endémicos tan importantes como el noruego. Creo que en este aspecto podemos continuar en la misma línea de confianza que propugnó Comín cuando, en la conclusión de uno de sus trabajos sobre la lepra en la infancia, envolvía la recomendación de sus conclusiones con el deseo esperanzador de ver realizadas en España las más modernas instalaciones y mejoras. «La experiencia de instituciones preventoriales modelo —afirmaba— acredita el procedimiento que propugnamos con el deseo de ver pronto construidas en nuestro país instituciones modelo de este tipo.»

Todas estas actividades y trabajos en el terreno de la Pediatría clínica y en el de la Medicina social le hicieron acreedor a diversos premios y distinciones: Premio Röel y título de Socio honorario de primera categoría del Instituto Médico Valenciano (1924); socio de mérito de la Sociedad de Pediatría de Madrid (1929) y socio correspondiente de la Sociedad Catalana de Pediatría.

He considerado los aspectos científicos que me han parecido más destacados en la obra de Jorge Comín, pero, ¿cómo era él en persona?, ¿de qué modo le vieron sus amigos, sus discípulos y sus enfermos? y ¿qué era lo que como hombre pensaba?

#### Comín: el hombre

Comín, a quien el contacto diario con la literatura científica y los enfermos acercaba al hombre, supo también gustar del mundo de los artistas y los pensadores, los cuales nos van descubriendo lo que en el hombre y en el mundo hay además de la pura naturaleza. Ya maduro comentará con un tono entre satisfecho y meditativo que «es el médico el que lee más y, por tanto, gasta más en libros, y el más destacado entusiasta de las bellas artes». El mismo nos habla de su «convivencia de varios años con don Miguel de Unamuno, el poeta Juan Ramón Jiménez, el profesor Rodríguez Candil y el filósofo Eugenio D'Ors, en aquel diario vivir admirativo de la residencia de la calle Fortuny». Sabemos de su gusto por los clásicos literarios y de su asiduidad en la lectura de don Juan Valera, como él le llamaba con respetuosa confianza. Aprovechó al máximo la experiencia extramédica de la vida que supo encontrar en la literatura y el arte. Ciertamente los pensadores y los artistas, «especialistas en vida humana», como alguien les ha llamado, ayudan al médico a separarse de la afección concreta y a fijar los ojos en lo que de hombres hay en ese enfermo concreto nuestro. «El artista —nos decía Marañón, hombre también de entreguerras y que tanto

aprendió de ellos— recoge sus impresiones directamente de la realidad, sin los prejuicios científicos que restan valor humano a las observaciones médicas... Hoy podemos estudiar los sentimientos humanos en las comedias de Shakespeare mucho mejor que en el *Tratado de las pasiones*, de Descartes. No hay que ser el príncipe que todo lo aprendió en la vida.»

Esos hombres de que antes nos hablaba Comín y de cuyo trato personal gozó, le ayudaron, él nos lo dice, a «vivificar el cuerpo y el espíritu para rescatar la sensatez de la violencia, la lealtad de la vileza, la pulcritud de la chabacanería, no considerando como sinónimos los términos humildad y cobardía, osadía y suficiencia, audacia y valentía».

Desde sus sesenta y cinco años y en un escrito póstumo, mitad meditación mitad recuerdo, Comín nos habla de su mocedad y de esas cosas que encerramos con el nombre de actitudes humanas y que sólo puede decir sin rubor y con verdad el hombre que ha vivido con exigencia. Hablando del médico afirma con juvenil ímpetu que «no existe profesión como ésta en que se llegue a la vejez con un entusiasmo vocacional superior al que se sintiera en sus principios». Nos habla de cordialidad y de apertura y propugna el diálogo —ahí detrás estaba Eugenio D'Ors— como base de entendimiento y clarificación, «pues por él se consigue separar lo auténtico de lo mixtificado, el rigor de la trapacería, lo correcto de lo chabacano, aparentando un contento... para propagar alegremente el entusiasmo por la luz de la clarificación espiritual». No fue hombre de gesto desgarrado y supo realizar lo más difícil, que es ser un hombre normal e ir efectuando día a día «el honesto y parco vivir con amor a las cosas normales».

Ha dicho Lain que es buen maestro quien sabe, enseña y ama. Comín acertó a realizar plenamente esa triple exigencia del magisterio y mejor que nadie nos lo dicen y muestran sus discípulos, entre los cuales su predilecto, su hijo, está haciendo honor a la obligación que conlleva la ejecutoria de llamarse Jorge Comín; supo adornar su saber con la llaneza delicada de su trato, su bondad y su buena fe, a la par que una prontitud para el regalo del tiempo propio. Nos lo cuenta uno de sus amigos, el marqués de Serdañola, de cuyos hijos se cuidaba, cuando recuerda el jardín de Benicàssim o «la orilla del mar donde Comín se sentaba con su caña de pescar y hasta donde llegábamos sus amigos interrumpiéndole en su afición con nuestras inoportunas preguntas sobre imaginarias enfermedades que veíamos en nuestros hijos».

Gustador de la naturaleza y de su región, amante de lo callado, le era muy querido un párrafo de Pío Baroja que repetía en sus últimos años: «Quiero descansar aquí, en el remanso tranquilo donde no existe faz torra ni amenazadora, donde veo la existencia como una cosa que ha sido y el río aclarado de las turbideces que pasaron. Quiero descansar aquí, donde conozco el árbol donde cantan los ruiseñores, donde puedo seguir el rumbo

que en la noche me trazan las estrellas». El Señor dispuso que ese merecido descanso lo alcanzase con cristiana resignación y rodeado de los suyos el 19 de febrero de 1956.

Esta es a grandes rasgos la semblanza del doctor Jorge Comín Vilar, cuyo nombre ha quedado escrito como homenaje de perenne gratitud en la lápida más envidiable : el corazón de un gran número de madres. Este es el esquema biográfico de un médico que arrancó muchas vidas de las garras de la muerte, entre ellas la de un niño afecto de gravísima bronconeumonía sarampionosa, quien pasados los años ha querido también rendirle homenaje de gratitud pergeñando con torpe palabra, quebrada por la emoción, la evocación de su noble figura al ingresar en el seno de la Academia a la que él honró como miembro.

GENETICA MOLECULAR  
DE LA  
TRADUCCION DEL MENSAJE GENETICO

## GENÉTICA A NIVEL MOLECULAR

Con este título presenté mi discurso de ingreso a esta docta Corporación dentro del plazo reglamentario tras mi elección como Académico de número. Trabajé en él durante un año y realicé una puesta al día de los problemas del código genético, los cuales en esencia consisten en lo siguiente: Las propiedades de un organismo están determinadas fundamentalmente por sus proteínas, las que cabe considerar como un «texto» escrito linealmente con un alfabeto de veinte símbolos, los aminoácidos. La ordenación de éstos, según la «hipótesis de las secuencias», emitida por CRICK en 1958, se halla codificada en otro «texto», los ácidos nucleicos, pero con un alfabeto de sólo cuatro símbolos, las bases. El problema estriba en cómo un texto específica el otro, lo que analicé allí detenidamente, así como lo que el mismo CRICK denominó «dogma central» en este campo de la Genética molecular, el cual afirma que en las células la información genética fluye en una sola dirección, desde los ácidos nucleicos a las proteínas.

La fecha en que debía ser leído este discurso de ingreso coincidía con un centenario. En efecto, un siglo antes, una tarde de febrero de 1865, en una clase de la *Realschule* de la ciudad de Brünn, a la sazón austriaca y luego checa, un fraile agustino del monasterio de la localidad, GREGOR MENDEL, en el siglo JOHANN MENDEL, leyó un trabajo intitulado: «Experimentos sobre hibridación en plantas». En él expuso los resultados de sus investigaciones sobre los cruces de guisantes, efectuadas en el jardín del convento, jardín que no medía más de 36 metros de largo por 6 de ancho, y que se dedicaba también a otros problemas desde su fundación por un experto botánico. Estos resultados le permitieron afirmar que sus antecesores habían fracasado en experiencias similares porque habían cruzado especies y variedades que tenían demasiadas características, mientras que él se limitó —y de ahí su éxito— a considerar de uno a tres pares nada más. Explanó ante su asombrado auditorio las leyes de la herencia, que hoy llevan su nombre, e hizo especial hincapié en la formulación matemática de la segregación y recombinación de los caracteres de los híbridos, la cual explicó en una

sesión científica celebrada al mes siguiente. En aquel día histórico para la ciencia nació la Genética. Lo anterior pertenece a la prehistoria de la misma.

El azar quiso que por las mismas fechas en que fue presentado mi discurso de ingreso apareciese el libro *Le message héréditaire*, de JEAN DE GROUHEN, quien había efectuado otra puesta al día de los mismos problemas, por lo que mi trabajo de un año hubiese podido considerarse como una «replicación» amañada de la «información» contenida en el del autor francés.

Amparado en los Estatutos de esta Real Academia, vigentes hasta hace poco, que permitían al académico electo escoger la fecha de lectura del discurso ya presentado, sin fijar plazo para ello, solicité autorización para retirarlo y escribir otro. Y así se hizo. Mis oposiciones a cátedra y el des- empeño de la misma durante dos años en Santiago de Compostela demora- ron su redacción. Sirvan estas palabras como aclaración de un retraso que podría interpretarse como imperdonable descortesía hacia los que me honra- ron con su elección. Aprovecho el momento para agradecer a mi muy querido amigo el profesor Bonilla Martí su atención de aceptar ser mi padrino en este acto y de escribir por dos veces su contestación, pues también ésta había sido entregada ya en aquel entonces.

Más si aquel discurso iba a coincidir con un centenario, a éste le ha sucedido lo mismo, ya que pocos años después del descubrimiento de MENDEL un médico suizo, FRIEDRICH MIESCHER, estudiando desde el punto de vista químico el pus que se hallaba en las vendas de las salas de quirófanos de la clínica quirúrgica de Tübingen realizó otro gran descubrimiento, el de los compuestos orgánicos más importantes de la naturaleza y base de las leyes descubiertas por el fraile agustino: los ácidos nucleicos, nombre que el citólogo alemán RICHARD ALTSMANN asignaría años más tarde a lo que MIESCHER llamó nucleína. Este envió un trabajo en el que comunicaba di- cho hallazgo, para su publicación, a la revista *Zeitschrift für medizinische Chemie*, que fundara y dirigía el gran HOPPE-SEYLER, quien ante unos resultados tan fuera de lo común decidió comprobarlos, y así lo hizo, antes de entregarlos a la imprenta en 1871. ¡Qué ejemplo de rigor científico y qué lección para todos aquellos que publican apresuradamente unos resul- tados sin la debida comprobación!

Esta etapa inicial del desarrollo de la Genética estuvo presidida por los conceptos de genotipo y fenotipo y se puede considerar acabada cuando BEADLE y TATUM, por los años cuarenta, concluyeron que los caracteres hereditarios mendelianos, a los que JOHANNSEN llamó genes, traducen su mensaje en forma de proteínas, lo que formularon con ejemplar concisión en su célebre ley: un gen-una enzima.

Una nueva etapa se abrió en 1954 con el descubrimiento clave realizado por AVERY, MAC LEOD y McCARTY, quienes comprobaron que si se inyec- taba un extracto de neumococos tipo III, capsulados, a un cultivo de neu-

mococos tipo II, sin cápsula, éstos la adquirirían. Las determinaciones prac- ticadas en el extracto acelular demostraron que el principio activo capaz de provocar la inesperada transformación de los neumococos sin cápsula en otros provistos de ella, era una forma muy polimerizada de ácido desoxirri- bonucleico (DNA). Quedó así evidenciado por primera vez que el DNA era la sustancia portadora de la información genética, es decir, el sustrato de la herencia. Con este descubrimiento había nacido la hoy llamada Ge- nética molecular.

Esta etapa alcanzó su cénit en 1953 cuando WATSON y CRICK compro- baron que la estructura del DNA nativo era la de un polímero formado por dos cadenas antiparalelas de polinucleótidos dispuestas en forma de hélice plectonémica alrededor de un eje común, lo que les valió el Premio Nobel. A partir de entonces se inicia un trabajo febril en el campo de la Genética molecular. En 1955, GRUNBERG-LANAGO y ОСНОД descubren que una enzima, la polinucleótidofosforilasa, extraída del *Azotobacter agilis*, catalizaba la polimerización de los difosfato-5'-nucleósidos en polirribonucleótidos, lo que abrió el camino para que КОРНБЕРГ y colaboradores, al año siguiente, sintetizaran un polímero de DNA por vez primera en un sistema acelular dentro de un tubo de ensayo. En 1957, ОСНОД y НЕРРЕЛ lograban lo mismo respecto al RNA. Ello valió asimismo a КОРНБЕРГ y ОСНОД la concesión del Premio Nobel. Los impresionantes logros de esta etapa iban a culminar al comienzo de esta década, en 1961, cuando НИКЕНБЕРГ y МАТТНЕИ demues- tran que un sistema acelular obtenido del *E. coli* era capaz de sintetizar proteínas *in vitro*, para lo que era necesaria la presencia no sólo de ribosomas y del RNA de transporte (tRNA), sino la de RNA mensajero (mRNA), natural o sintético. Trabajando con uno de este tipo, el ácido poliridílico, vieron que al naciente polirribótido en el ribosoma sólo se incorporaba un aminoácido, la fenilalanina, y el polirribótido resultante era polifenilalanina. Los trabajos de los laboratorios de НИКЕНБЕРГ y de ОСНОД, realizados con el sistema acelular del primero y con polinucleótidos sintetizados mediante la enzima descubierta por el segundo, se sucedieron con rapidez vertiginosa y pronto se sumaron a ellos los de otros centros de investigación, hasta el punto de que casi mensualmente aparecían novedades en este terreno, varias de las cuales trascendían a la prensa diaria y a las revistas de divulgación científica. El resultado ha sido que durante los últimos años, especialmente durante los cinco transcurridos desde la presentación de mi anterior discurso de ingreso, hemos sido testigos de uno de los mayores logros de la ciencia humana: el desciframiento del código genético. Para los que hemos ido siguiendo estos hechos, ojeando diariamente las revistas especializadas re- cibidas, con la mantenida ilusión de conocer cada vez nuevos descubrimien- tos, no podían menos de ser escalofriantes estas palabras que figuran en una revisión sobre los ácidos nucleicos sintéticos escrita por una autoridad

en la materia, KHORANA, quien afirma: «El problema del código genético puede considerarse esencialmente resuelto». Sólo cabe añadir: «Esta etapa ha terminado».

Más como siempre acontece en la ciencia, a medida que se avanza surgen nuevos y complicados problemas. La traducción del mensaje contenido en dicho código genético es bastante más complicada de lo que en principio se pensó, pero los descubrimientos en este campo se suceden con rapidez inusitada. La explicación es clara: tras la Física nuclear, la Astrofísica y la Astronáutica, la Genética molecular ha pasado a ser hoy en día la primera figura de las ciencias. Para que no se me tude de arrimar el ascua a mi sardina citaré las palabras no de un genetista, sino de un gran físico teórico, ERWIN SCHRÖDINGER: «La Genética es sencillamente la ciencia más interesante en nuestros días». Por su parte, HOROWITZ ha dicho de la Genética: «Ninguna rama de la ciencia en el siglo XX ha contribuido más al entendimiento del hombre mismo y del mundo vivo en general».

Por ello en la actualidad, al cumplirse el centenario de los descubrimientos de MIESCHER, creo justificado afirmar que nos encontramos al principio de lo que se podría llamar la «etapa de los mecanismos de traducción del mensaje genético». Es un planteamiento somero de este problema el que va a constituir la temática de éste mi discurso de ingreso.

## GENÉTICA MOLECULAR DE LA TRADUCCION DEL MENSAJE GENETICO

El proceso de traducción del mensaje genético ha sido muy investigado en las bacterias, ya que estos procariontes presentan muchas menos dificultades para ello que los eucariotes. Por esto en el curso de mi exposición me referiré, mientras no indique lo contrario, a lo hallado en las bacterias. Con fines de claridad expositiva y de modo un tanto arbitrario, el proceso de traducción en proteínas del mensaje contenido en el mRNA se ha dividido en tres fases: *iniciación*, *alargamiento* y *terminación* de la cadena polipeptídica.

En la *fase de iniciación* las subunidades ribosómicas se unen a la señal de iniciación en el RNA mensajero y ligan el RNA de transferencia iniciador. En la *fase de alargamiento*, las dos subunidades ribosómicas se van abriendo y cerrando sucesivamente y cada vez se incorpora un nuevo aminoácido al polipéptido en formación a la vez que aquéllas se desplazan en dirección 5' a 3' a lo largo del mRNA y lo van descifrando, o sea los aminoácidos irán formando la proteína en el orden determinado por la secuencia

de ternos de nucleótidos (codones) en el mRNA. La *fase de terminación* comienza cuando el ribosoma, en su movimiento de traslación polar, encuentra la señal de terminación en el mRNA. Entonces el polipéptido formado se desprende del tRNA y del complejo ribosoma-mRNA, el cual se escinde a su vez y, por último, el ribosoma se disocia en sus dos subunidades. Estas se unirán para formar nuevos ribosomas e iniciar nuevos procesos de traducción, pero con la particularidad de que hay un intercambio entre las subunidades ribosómicas presentes en el citoplasma de una célula y cuando se unan de nuevo las subunidades lo harán cada una con otra diferente de su anterior pareja, pero siempre una pequeña con una grande y viceversa.

### INICIACION DE LA CADENA POLIPEPTIDICA

El secreto acerca de la naturaleza del comienzo del proceso traductor en las bacterias empezó a revelarse cuando se comprobó que muchas proteínas de estos microorganismos contienen metionina en su grupo amino terminal libre. La importancia del hecho radica en que la biosíntesis de los polipéptidos a lo largo del mRNA comienza precisamente con el aminoácido que ha de formar dicho grupo amino terminal, se va desarrollando como una cremallera y finaliza con el aminoácido portador del grupo carboxílico terminal libre. Estos hechos eran muy sugeridores de que la metionina, por lo menos en las bacterias, fuese la señal para el comienzo de la lectura del mensaje del mRNA. Con el descubrimiento del N-formilmetionil-tRNA pronto se dispuso de un medio para poder comprobar lo cierto de dicha hipótesis, lo que no tardó en verificarse y hoy es un hecho generalmente aceptado: el que la mayoría de las proteínas, si no todas, en el *E. coli* comienzan a formarse mediante un mecanismo en el que participa el fMet-tRNA<sub>f</sub> como el único tRNA iniciador de su biosíntesis. Aparte de él, los otros componentes conocidos del proceso de iniciación de la cadena polipeptídica en las bacterias son: los factores de iniciación, las subunidades ribosómicas, el ácido guanosintrifosfórico (GTP) y las señales de iniciación en el mRNA. Examinaré a continuación cada uno de ellos de modo sucinto.

#### Componentes del proceso de iniciación

fMet-tRNA<sub>f</sub>. — En el *E. coli* hay dos clases de tRNA aceptores de metionina: el tRNA<sub>f</sub><sup>Met</sup> y el tRNA<sub>M</sub><sup>Met</sup> y una misma metionil-tRNA-sintetasa les liga dicho aminoácido, pero existen varias diferencias importantes entre ellos:

1. Sólo la metionina unida al tRNA<sub>f</sub><sup>Met</sup> puede ser formilada. Esta reacción es catalizada por una transformilasa específica, la cual exige la pre-





sencia del N-formil-tetrahidrofolato como donante del formilo. La especificidad de la enzima es tal que no puede efectuar la formación de ningún otro acil-tRNA, ni incluso la del Met-tRNA<sub>M</sub>, de donde se deduce que esta transformilasa reconoce una región estructural única del Met-tRNA<sub>F</sub>.

La razón de que la metionina por su condición de aminoácido iniciador de la cadena polipeptídica tenga bloqueado su grupo alfa-amino a diferencia de los otros aminoácidos que se le irán uniendo para formar la cadena peptidil-tRNA, es la siguiente: En esta cadena no hay carga positiva alguna en el grupo alfa-amino del aminoácido C-terminal, porque está bloqueado por el carboxilo del aminoácido adyacente. Este sustrato es el que reconoce específicamente la peptidiltransferasa, enzima que cataliza la formación del enlace peptídico entre el grupo alfa-amino del aminoacil-tRNA aceptor y el grupo carboxilo del aminoácido terminal del tRNA aceptor de la peptidiltransferasa. Por tanto, la metionina inicial, al tener bloqueado su grupo alfa-amino por el formilo, es reconocida por la peptidiltransferasa como si ya fuese un péptido y no un solo aminoácido, como en realidad es. De ahí que catalice su unión con el segundo aminoácido y, luego, la de este dipeptido con otro aminoácido, y así sucesivamente.

2. Otra diferencia importante entre las dos clases de tRNA aceptores de metionina es que, si bien ambos son codificados por el codón AUG, sólo el fMet-tRNA<sub>F</sub> responde al codón GUG. Esto constituye una intrigante excepción en el código genético que, como es sabido, es altamente degenerado, ya que casi todos los aminoácidos son codificados por más de un codón, pero la degeneración es regular, puesto que las dos bases iniciales llevan la mayoría de la información y una o dos de estas bases corresponden a cada aminoácido. La tercera base es portadora de menos información y, por lo general, el mecanismo de lectura no distingue una base de otra o a lo más diferencia una purina de una pirimidina. Ahora bien, el caso del fMet-tRNA<sub>F</sub> constituye la única excepción, ya que la base que difiere en sus dos ternos codificadores es la primera, que es adenina en uno y guanina en otro. Estos ternos, AUG y GUG, por ser los que codifican el fMet-tRNA<sub>F</sub>, se consideran los codones iniciadores.

3. Otra diferencia asimismo importante es que el Met-tRNA<sub>M</sub>, incluso si no está formilado, da siempre su metionina exclusivamente en la posición N-terminal de las proteínas recién sintetizadas, mientras que el Met-tRNA<sub>M</sub>, lo mismo que todos los otros aminoacil-tRNA, cede siempre su aminoácido en posiciones internas. Esta incapacidad del Met-tRNA<sub>F</sub> para situar su metionina en posiciones internas quizá se deba a su imposibilidad de formar un complejo con el factor de transferencia T y con el GTP.

Es curioso que, a pesar de lo dicho, en bastantes proteínas del *E. coli*, cuando se las aísla, no se encuentre el grupo formilo y, a veces, ni tan siquiera metionina en su extremidad N. Ello se debe a que una vez iniciada

la cadena polipeptídica, una deformilasa específica separa el formilo y, por otro lado, las aminopeptidasas pueden escindir el grupo metionilo o varios aminoácidos.

El fMet-tRNA<sub>F</sub> es el iniciador de la cadena polipeptídica en los ribosomas 70S de todos los procariontes (bacterias y algas verdeazules) y organismos de tipo procariontico (mitocondrias y cloroplastos) de los eucariotes. No hay que olvidar que, según una hipótesis que cada vez tiene más visos de verosimilitud y es de gran interés teórico en biología, las mitocondrias y los cloroplastos de las células eucarióticas, comprendidas las humanas, se habrían originado a partir de procariontes que tenían vida propia e independiente, los cuales encontraron refugio en el interior de las primitivas células eucarióticas y en ocasiones se estabilizaron allí dentro como elementos simbióticos permanentes. Deponen en favor de esta hipótesis una serie de argumentos obtenidos en estos últimos años por los investigadores en el campo de la Genética molecular, pero no me puedo detener a analizarlos.

En las células de los eucariotes, concretamente en el citoplasma de levaduras y de células de hígado de cobayo y de ratón, se ha demostrado que hay también dos especies de tRNA aceptores de metionina, el tRNA<sub>M</sub><sup>Met</sup> y el tRNA<sub>M</sub><sup>fMet</sup>, que, como los análogos de los procariontes, sitúan la metionina sólo en posición N-terminal o en el interior de la cadena polipeptídica, respectivamente, pero con unas diferencias: el primero no tiene grupo formilo, y ambos actúan no con los ribosomas 70S, sino con los 80S. Esto hace colegir que muy posiblemente haya también unos factores de iniciación, los cuales presentan ligeras diferencias con los hallados en los procariontes. Como tampoco en las experiencias que hace poco llevaron a estas conclusiones se encontró metionina en posición N-terminal, se supuso que ésta se separaba por una aminopeptidasa como en los procariontes. Un trabajo de otros autores aparecido una semana después del anterior, lo que demuestra el antes citado ritmo vertiginoso de estas investigaciones, demostró lo fundado de dicha hipótesis, al menos en el conejo, en el cual, el residuo N-terminal de metionina se incorpora durante la iniciación de las cadenas alfa y beta de la globulina y se separa en las fases tempranas del alargamiento de dichas cadenas.

Lo dicho no implica en modo alguno que no haya otro aminoacil-tRNA iniciador de la cadena polipeptídica. La muy reciente demostración de que el N-acetil-seril-tRNA participa en la iniciación de las histonas f2a es buena prueba de ello.

**SUBUNIDADES RIBOSÓMICAS.** — Los ribosomas son complejos de RNA y proteínas y están formados por dos subunidades. Tanto éstas como el RNA y el ribosoma completo se definen, en general, por el valor de su coeficiente de sedimentación.



Los ribosomas de los seres vivos corresponden a dos grandes grupos. Por un lado, los citados ribosomas de los procariones y los de los organismos de tipo procariótico de los eucariotes, que pertenecen a la clase 70S, y, por otro lado, los ribosomas del citoplasma de las plantas verdes y los animales (eucariotes), así como los de las levaduras y ciertos hongos, los cuales integran la clase 80S.

Las dos partículas o subunidades que integran los ribosomas son desiguales. En los ribosomas 70S, una subunidad tiene un coeficiente de sedimentación de 30S, mientras que el de la otra es de 50S. En los ribosomas 80S, los coeficientes son de 40S y 60S, respectivamente. En el modelo sugerido por una de las primeras autoridades mundiales en la materia, las dos subunidades ribosómicas en las bacterias, cuando se juntan, forman a modo de un estuche de los utilizados en joyería para sortijas, ya que ambas estarían unidas como por una charnela de manera tal que la subunidad 30S pueda separarse de la 50S y abrirse y cerrarse, como lo hace un estuche, pues ello constituye un mecanismo fundamental en su funcionamiento, ya que así capta el mRNA y los aminoaci-tRNA del medio que le rodea.

Los hechos experimentales han evidenciado que en la subunidad 30S está localizado principalmente el sitio de unión de los aminoaci-RNA (sitio A o sitio *acceptor*), mientras que en la subunidad 50S, concretamente en la región del llamado *centro peptidiltransferasa* por poseer esta actividad enzimática, está situado el sitio de unión del peptidil-tRNA (sitio P o sitio *donador*).

**FACTORES DE INICIACIÓN.**— Este es uno de los temas que más atraen actualmente la atención de los investigadores en Genética molecular. El mecanismo mediante el cual los ribosomas reconocen la señal de comienzo en el mRNA no estriba sólo en la unión de las bases complementarias del codón de éste y del anticodón del fMet-RNA<sub>f</sub> iniciador, sino que exige la participación de proteínas iniciadoras específicas. Hasta el momento se conocen tres de estos factores proteicos de iniciación diferentes. Por su orden de elución de una columna de dietilaminoetil-celulosa (DEAE-celulosa) fueron denominados factores A, B y C, los cuales corresponden a los F1, F3 y F2 de la terminología más usada hoy.

El factor F1 es una proteína con un peso molecular alrededor de 9,000, que se une a las partículas 30S en presencia de F2, GTP, AUG y fMet-tRNA, y se libera cuando se añade la subunidad 50S al complejo anterior.

El factor F2 es una GTPasa ribosomadenpendiente, la cual exige las dos subunidades 30S y 50S para desplegar su actividad. Es sensible al calor y relativamente resistente al ácido fosfórico. Es estimulada por la adición del codón iniciador y tRNA.

El factor F3 no ha podido ser tan purificado como los anteriores, si bien

comienza a entreverse su papel. Desde luego es indispensable para la iniciación de la traducción del mensaje de mRNA naturales, no sintéticos. Quizá participe en el reconocimiento de características que no están presentes en el codón AUG.

Los factores de iniciación son específicos para el fMet-RNA<sub>f</sub>, pero no para cualquier aminoaci-tRNA bloqueado en su grupo alfa-amino, de donde se colige que deben de reconocer una región que se encuentra únicamente en el tRNA<sub>f</sub>, el cual ha de estar con seguridad especialmente adaptado para su papel de iniciador de la síntesis proteica. El grupo formilo posibilita una interacción entre los factores de iniciación y el fMet-RNA<sub>f</sub>, con lo que se asegura la formación del complejo iniciador correcto en el ribosoma.

Conocidos estos factores de iniciación en el *E. coli* y otros procariones, la atención de los investigadores se dirigió pronto a indagar su posible presencia en las células de los eucariotes, dada la universalidad del código genético. Y en efecto, se ha visto muy recientemente que para la iniciación de la síntesis de la hemoglobina por los ribosomas de los reticulocitos del conejo se requieren por lo menos tres factores de iniciación, llamados M1 por encontrarse en los mamíferos: el M1, el M2 y el M3. Este último descrito tan sólo hace unas semanas. En la actualidad se está procediendo a su aislamiento, caracterización y comparación con los factores de iniciación bacterianos.

También en las aves se ha demostrado la existencia de factores de iniciación necesarios para el comienzo de la síntesis proteica, concretamente de la miosina del pollo.

**GTP.**— Es el guanosin-5'-trifosfato.

**SEÑALES DE INICIACIÓN EN EL M-RNA.**— Antes se citaron los ternos AUG y GUG como los que codifican el fMet-tRNA<sub>f</sub>, razón por la cual se les denomina *codones iniciadores*, pero se ha visto —y es importante no confundir los conceptos— que forman parte de la señal de iniciación de la cadena polipeptídica, pero no son la señal misma. Téngase en cuenta que el terno AUG puede codificar también el Met-tRNA<sub>m</sub> y que el terno GUG lo hace asimismo con el Val-tRNA. Por tanto, para que tengan su condición de iniciadores debe haber algo más. Las investigaciones se dirigieron pronto hacia las secuencias de nucleótidos vecinas de dichos ternos. Se inauguraron nuevos métodos de estudio que tomaron como objeto, por la facilidad con que se puede obtener aislado en forma pura, el ácido nucleico de los pequeños bacteriófagos RNA esféricos, tales como el R17, el Q $\beta$  y el MS2, ya que este RNA tiene la particularidad en todos ellos de servir de genoma y de mensaje policistrónico. Es un RNA monocatenario, que consta de unos 3,500 nucleótidos y parece que comprende sólo tres cistro-

nes, llamados A, B y C, los cuales se sabe que tanto *in vivo* como *in vitro* especifican, respectivamente, la formación de tres proteínas: la proteína A o de maduración, componente estructural del fago que le sirve para adherirse a la pared del huésped; la proteína de cubierta, que es el principal componente proteico del virus, y la R17 RNA-sintetasa o replicasa, indispensable para la replicación del genoma del virus.

Pronto se echó de ver que el terno correcto para la iniciación no se selecciona por su proximidad al extremo 5' del mRNA, porque en el estudio de varios mRNA de fagos se ha comprobado que en su extremo no se halla ninguno de los dos codones iniciadores ni el AUG ni el GUG y en el caso del fago Q $\beta$  no se encuentran entre los 55 primeros ternos del extremo 5'.

Los métodos de investigación se perfeccionan con rapidez vertiginosa y con refinamiento tal que asombra leerlos, y así, a poco de los logros anteriores se consiguió determinar las regiones iniciadoras de los tres cistrones del bacteriófago R17, comprobar las secuencias de sus nucleótidos y ver que los tres cistrones tenían como iniciador el terno AUG y como terminador, el UAG. Dos de las regiones iniciadoras contenían la secuencia GGUUGA, lo que ha llevado a suponer que estas regiones no traducidas entre los ternos de iniciación y de terminación pueden ser las señales de iniciación.

Un nuevo método, que conlleva la síntesis parcial de RNA *in vitro*, ha permitido hacer tan sólo unos meses precisar la secuencia nada menos que de los primeros 175 nucleótidos del extremo 5' del fago Q $\beta$ . Se ha podido ver de esta manera que ninguno de los dos ternos iniciadores se encuentra antes de la posición 62 y que la secuencia que se requiere para la iniciación de la síntesis de la proteína de la cubierta (PuGGCN) no se halla comprendida dentro de los 300 primeros nucleótidos del extremo 5'. En realidad lo está entre los nucleótidos situados entre los que ocupan las posiciones 800 y 1.600.

Estos estudios van a permitir determinar en un futuro próximo la conservación de las señales de iniciación, al menos en los fagos, pero no se olvide que la Genética molecular está demostrando cada día más la universalidad de la mayoría de sus mecanismos.

### Desarrollo del proceso de iniciación

La síntesis de las cadenas polipeptídicas exige en primer lugar la acción recíproca entre los ribosomas y el mRNA, justamente en el sitio que corresponde al comienzo del cistron RNA (*sitio de iniciación*) y también requiere un mecanismo especial para que el primer aminoacil-RNA se una al complejo mRNA-ribosoma.

El mRNA se une a la superficie de la subunidad ribosómica 30S que

encara con la subunidad 50S, de modo que puede deslizarse entre ambas en el curso de la traducción del mensaje genético, siempre en dirección del extremo 5' al 3' y por ternos de bases.

En la fase de comienzo de la síntesis polipeptídica se forma un complejo integrado por una subunidad ribosómica 30S, fMet-tRNA<sub>f</sub>, GTP y factor de iniciación, que se une a la señal de iniciación en el mRNA, la cual es el codón AUG, y todo ello forma el *complejo de iniciación 30S*. A renglón seguido se junta a esto la subunidad ribosómica 50S y se origina el *complejo de iniciación 70S*. Aquí la molécula GTP se escinde en GDP y Pi, pero no sabemos si antes o después de la unión de la subunidad 50S. Tampoco está clara la secuencia en el tiempo de los procesos anteriores. Es posible que el fMet-tRNA<sub>f</sub> se junte al sitio de unión de los aminoacil-tRNA, *sitio A* o *sitio aceptor*, al cual se adhieren todos los otros aminoacil-tRNA, y después sea translocado al sitio de unión del peptidil-tRNA, *sitio P* o *sitio donador*. Mas también cabe que el fMet-tRNA<sub>f</sub> sea el único aminoacil-tRNA que se una directamente al sitio P, donde sólo se ligan los tRNA donadores de peptidilos, sin serlo él, porque, como antes se mencionó, al tener bloqueado su grupo amino por el residuo formilo carece de carga positiva y semeja a aquellos que tampoco la tienen, puesto que en el residuo aminoacilo C-terminal de un peptidil-tRNA cualquiera, el grupo alfa-amino está bloqueado por el grupo carboxilo del residuo aminoacilo adyacente.

El papel de los factores de iniciación ha sido estudiado sobre todo en la formación de los complejos de iniciación del *E. coli*, pero dista de estar aclarado. De modo breve podríamos decir que todos los factores de iniciación conocidos hasta la fecha se han encontrado unidos a las subunidades 30S cuando se han investigado. Al parecer se requiere el factor F2 para la formación del complejo de iniciación 30S a partir de sus componentes, en tanto que el factor F1 estabilizaría este complejo y sería necesario para que a él se uniera la subunidad 50S. El factor F2 presenta su ya citada actividad GTPasa y la escisión del GTP está asociada con el proceso de unión del fMet-tRNA a los ribosomas. Por último, el factor F3 cabe que esté implicado en el reconocimiento de las características de la señal de iniciación en ausencia del codón AUG.

El papel de los factores de iniciación M1, M2 y M3, recientemente descubiertos en los mamíferos, está pendiente de ser dilucidado.

La fase de iniciación de la síntesis de la cadena polipeptídica la podemos considerar completada cuando el citado complejo de iniciación 70S está en condiciones de ceder su residuo formil-metionilo para que se una mediante enlace peptídico con un aminoacil-tRNA.

La aplicación de estos conocimientos al descubrimiento de la etiología y patogenia de enfermedades en las que hasta ahora se desconocían dichos aspectos ya empieza a verse. En la beta-talasemia, cuya forma más grave

es la anemia mediterránea o enfermedad de Cooley, de la que hemos visto casos en esta región valenciana, se ha comprobado que hay un inhibidor que interfiere el funcionamiento de las subunidades ribosómicas normales, y es muy probable que ello suceda precisamente a nivel de la iniciación de una cadena polipeptídica, en este caso la cadena beta de la globina que forma la hemoglobina.

### ALARGAMIENTO DE LA CADENA POLIPEPTIDICA

Las dos subunidades que constituyen un ribosoma se abren y cierran sucesivamente en el curso de la síntesis polipeptídica. Cada vez que acontece un ciclo de apertura y cierre se incorpora un nuevo aminoácido a la cadena polipeptídica que crece en dirección aminoterminal a carboxiterminal, y las subunidades se desplazan desde el extremo 5' al 3' del mRNA una longitud correspondiente a tres nucleótidos, o sea la lectura de un codón, según la ya conocida clave genética.

Los factores que intervienen en esta fase de alargamiento son: el complejo mRNA-ribosoma que lleva la cadena polipeptídica en formación (al principio con sólo un aminoácido: la formilmetionina) unida al sitio P de la subunidad 50S; los factores de elongación, los aminoacil-tRNA y el GTP. Puesto que se han expuesto todos estos factores, menos los de elongación, me ocuparé de ellos a continuación.

**FACTORES DE ELONGACIÓN.**—Estos son proteínas y se llaman también *factores de polimerización de los aminoácidos*. En un principio se aisló del sobrenadante del *E. coli*, mediante cromatografía en DEAE-celulosa, un solo pico que contenía todos los complementos moleculares necesarios para la polimerización. Pronto se comprobó que allí había dos fracciones: una inestable y otra estable, que se denominaron A y B, respectivamente. Esta última era una guanosintrifosfatasa. Nuevos perfeccionamientos mostraron tres fracciones: la primera igual a la A, que ahora se denomina *factor T*; la segunda, que era una mezcla de la primera y la tercera, y esta última, similar a la B y ahora conocida como *factor F*. El factor T todavía pudo ser dividido en dos fracciones, una inestable, el *factor T<sub>u</sub>* ("*unstable*"), y otra estable, el *factor T<sub>s</sub>* ("*stable*"). Tanto el factor T como el G han sido obtenidos ya en forma cristalizada.

Hay que señalar, para evitar confusiones, que los factores de alargamiento Ts, Tu y G, presentes en el *E. coli* son similares a los factores S1, S3 y S2 del *Bacillus stearothermophilus* y a los factores F1, F1u y F1I del *Pseudomonas fluorescens*. Los factores TF-1 y TF-2 hallados en unas células eucarióticas, los reticulocitos del conejo, serían similares al factor T (Tu y Ts juntos) y al factor G, respectivamente.

### Desarrollo del proceso de alargamiento

El proceso de alargamiento de la cadena polipeptídica es un complicado problema geométrico y cinético, que en esquema puede dividirse en tres fases, en cada una de las cuales, a su vez, ocurren varios fenómenos. Analizaré de modo somero estas fases tal y como tienen lugar en las bacterias y mencionaré que, en esencia, el proceso de alargamiento parece ser igual en las células eucarióticas.

1. **UNIÓN DEL AMINOACIL-tRNA AL COMPLEJO RIBOSOMA-RNA MENSAJERO.**—Tras la formación del complejo de iniciación 70S y habiéndose leído en el mRNA el codón de iniciación AUG, debe continuar la lectura del mensaje genético con el codón siguiente, el situado en la extremidad 3' del codón iniciador. A él se une, por su anticodón, el correspondiente tRNA con su aminoácido activado, o sea un aminoacil-tRNA, que se coloca en el sitio aceptor de la subunidad ribosómica 30S, para lo cual origina un complejo aminoacil-tRNA-factor T<sub>u</sub>-GTP, denominado *complejo II*.

El factor T<sub>u</sub> asegura la unión del aminoacil-tRNA al complejo mRNA-ribosoma en presencia de GTP y así la peptidiltransferasa del sitio donador recibe su sustrato apropiado.

A continuación el GTP del complejo II es escindido en GDP y Pi y entonces se libera del ribosoma un complejo T<sub>u</sub>-GDP, el llamado *complejo III*, y además Pi. El factor T<sub>s</sub> favorece el que se forme de nuevo el complejo II a partir de este complejo III, en presencia de aminoacil-tRNA y GTP, pero este factor T<sub>s</sub> no jugaría papel alguno en la unión del complejo II al ribosoma.

2. **FORMACIÓN DE LA UNIÓN PEPTIDICA.**—Por definición éste tiene que ser el punto clave en la formación de una cadena polipeptídica. La primera unión peptídica tiene lugar entre el residuo formilmetionina que se libera del fMet-tRNA<sub>f</sub>, situado en el sitio donador, y el grupo alfa-amino del aminoacil-tRNA que se halla en el sitio aceptor. Con ello se forma un dipeptido que queda unido a este segundo tRNA como fMet-aminoacil-tRNA, el cual se encuentra en el sitio aceptor. La formación de esta unión peptídica es catalizada por la enzima peptidiltransferasa, que, como quedó expuesto, forma parte del sitio donador de la subunidad ribosómica 50S, y en esta unión juega un papel importante la secuencia CCA, la cual es el teno de trinucleótidos que se encuentra en uno de los extremos de todos los tRNA. Esta secuencia actúa tanto sobre el sitio aceptor como sobre el donador de las correspondientes subunidades ribosómicas.

3. **TRANSLOCACIÓN.** — Una vez constituido el filer- aminoacil-tRNA, se elimina el tRNA<sub>f</sub> que estaba en el sitio donador y aquel dipeptidil-tRNA pasa del sitio aceptor a este donador que ha quedado libre. Por este cambio de lugar del peptidil-tRNA se denomina *translocación*; esta última fase del proceso de elongación de la cadena peptídica, y durante la misma el factor G de elongación y el GTP se unen al ribosoma. El factor G posee actividad GTPasa, que es ribosomadenpendiente, y mediante ella escinde el GTP en GDP y Pi, hidrólisis que proporciona energía para la translocación. Por ello, el factor G se llama también *translocasa*. Este papel queda evidenciado cuando a un sistema acelular sintetizador de proteínas se añade antisuero contra el factor G, ya que en dicho caso la síntesis celular queda detenida en la fase previa a la translocación, mientras que si el antisuero es contra el factor T, la síntesis queda bloqueada en la fase posterior.

Cuando ha tenido lugar la translocación, el ribosoma se desplaza la longitud de un codón a lo largo del mRNA en dirección 5' a 3'. A partir de este momento el proceso de elongación puede volver a comenzar para formar en este caso un tripéptido, y así sucesivamente, siempre mediante la repetición de las fases citadas (unión del aminoacil-tRNA al complejo ribosoma-RNA mensajero, formación de la unión peptídica y translocación), hasta que aparezca un codón sin sentido, o sea que no codifica ningún aminoácido, como son los ternos UAA y UAG, pues entonces acontece la terminación de la biosíntesis de la cadena polipeptídica.

La mecánica molecular de la translocación no es interpretada igualmente por todos los estudiosos de la Genética molecular. Aparte del mecanismo citado, que es el más ampliamente aceptado, mencionará dos hipótesis muy importantes por la categoría de sus defensores: SPIRIN y WOESE.

La afirmación fundamental de la hipótesis de SPIRIN, que se refiere a los ribosomas 70S, pero que muy probablemente es válida en sus líneas generales para los ribosomas 80S, es la de que el ribosoma completo tiene dos estados funcionales diferentes: cerrado (con las dos subunidades estrechamente asociadas) y abierto (con ambas subunidades algo separadas), como un estuche de joyería según antes se explicó, y que la apertura y cierre periódico de estas subunidades es el único mecanismo que realiza los desplazamientos polares del tRNA, el mRNA y el peptidilo en el proceso de la traducción del mensaje genético. Sus fases serían las siguientes:

1. El sitio de unión del mRNA en el ribosoma se halla localizado en la superficie de la subunidad 30S que encara con la subunidad 50S y la cadena de mRNA se puede desplazar entre ambas subunidades desde el extremo 5' al 3' por movimientos que incluyen cada vez el desplazamiento de un codón.
2. Los sitios A y P están localizados en las superficies encaradas de las subunidades 30S y 50S, respectivamente.
3. La molécula de peptidil-tRNA está situada en el sitio P de la sub-

unidad 50S a cuyo centro peptidiltransferasa está firmemente ligada por su grupo ... — CAA — CO · CHR · NH — CO · ... El anticodón de la molécula de peptidil-tRNA pende de la subunidad 50S y está unido al mRNA que se halla en la otra subunidad, en la 30S.

4. Cuando el peptidil-tRNA se encuentra en el llamado *estado translocado* en el ribosoma, las subunidades de éste no es preciso que estén en contacto, cerradas, sino que pueden separarse como las válvulas de una concha, y así es posible que la subunidad 30S pueda unir el próximo aminoacil-tRNA al sitio A.

5. El aminoacil-tRNA ocupa el sitio A en la subunidad 30S, estando unido por medio de su anticodón al codón correspondiente del mRNA, mientras que su extremo ... — CCA — CO — CHR · NH<sub>2</sub> puede ser atraído por el sitio P.

6. La puesta en contacto del extremo aminoacilo de la molécula de aminoacil-tRNA con dicho sitio P conlleva que éste catalice la transferencia del peptidilo desde el tRNA residual al grupo amino de la molécula de aminoacil-tRNA, con la correspondiente formación de un enlace peptídico.

7. La reacción anterior tiene las siguientes consecuencias:

a) El tRNA en el sitio P, al perder su acilo, se encuentra privado del grupo ... — CCA — aa — CO — que era su principal unión a la subunidad 50S y si no se desprende de la misma es tan sólo porque el ribosoma está en la fase cerrada.

b) La unión del peptidilo al extremo del aminoacil-tRNA origina un nuevo grupo ... — CCA — aa — CO —, el cual tiene, como se ha dicho, una gran afinidad por el sitio P y puede pasar al mismo (*translocación del peptidilo*) y alojarse firmemente en él.

c) El tRNA residual de la molécula peptidil-tRNA recién formada permanece en el sitio A de la partícula 30S (*estado de pretranslocación*); y d) El ribosoma, como un todo, está cerrado, es decir, las dos subunidades se hallan estrechamente unidas por el puente peptidil-tRNA.

8. La apertura del ribosoma, que depende de la GTPasa, desplaza el tRNA residual del sitio A, con su consiguiente translocación al sitio P, pero como el tRNA residual está unido al codón del mRNA por su anticodón, ello hace que desplace a dicho mRNA (*translocación conjugada del mRNA por un codón*). Este punto es fundamental en el modelo de la dinámica del ribosoma sugerido por SPIRIN.

Llegado a este punto el proceso puede seguir de igual manera mediante la repetición de los procesos unidos a su fase de apertura y cierre de las subunidades. En cada ciclo, un nuevo aminoácido se une al polipeptido en crecimiento en la forma indicada. Hay, pues, un mecanismo en el que el movimiento cíclico periódico (cierre y apertura de dos subunidades estruc-

tural y funcionalmente desiguales) se transforma en un movimiento de translación polar (paso polar de la cadena del mRNA y el peptidilo). La energía necesaria para la separación inicial de las subunidades ribosómicas la proporciona la escisión del GTP.

Por su parte Woese, en su hipótesis, sugiere un modelo para la biosíntesis de proteínas, en el cual ésta dependería de cambios en la conformación del tRNA y de transiciones alostéricas en lugar de la translación antes citada. En este mecanismo de tipo alostérico, un dímero esencialmente asimétrico sufre transiciones cíclicas entre dos estados funcionalmente equivalentes. Este modelo tendría además importancia por lo que significaría desde el punto de vista de la evolución, puesto que descargaría el peso de la traducción del mensaje genético de cualquier sistema primitivo en la interacción tRNA-mRNA, lo que permitiría considerar al protorribosoma, por lo menos en principio, como una entidad bastante simple y estática.

### TERMINACION DE LA CADENA POLIPEPTIDICA

Una vez leído el mensaje genético completo contenido en un segmento de mRNA que codifique la estructura primaria de una cadena polipeptídica, ésta debe ser liberada de su unión al correspondiente tRNA con el que se halla unida por su aminoácido C-terminal formando un peptidil-tRNA y también se ha de separar del complejo ribosoma-mRNA. Todo ello constituye un proceso complejo denominado *terminación de la cadena polipeptídica*.

Para esto, en el curso del desplazamiento del ribosoma a lo largo del mRNA ha de llegar una *señal de terminación* de la cadena al sitio A de la subunidad 30S, tanto si el mRNA es monocistrónico como si es policistrónico. Esta señal es indispensable para la liberación de la cadena polipeptídica que tiene lugar normalmente tras la terminación de la lectura, pues en el caso de los polinucleótidos sintéticos, carentes de dicha señal, una vez que han sido leídos, la cadena sintetizada permanece unida al complejo polinucleótido-tRNA-ribosoma.

Los estudios bioquímicos y genéticos con mutantes supresibles evidenciaron que los codones sin sentido UAA, UAG y UGA son capaces de poner en marcha el mecanismo de la terminación de la cadena polipeptídica en las células procarionticas. Pero aquí, lo mismo que para la iniciación de la cadena, no basta la presencia de uno de estos ternos de bases, sino que se requiere la de unas proteínas denominadas *factores de terminación o liberación*, de los cuales se conocen ya tres: los dos factores  $R_1$  y  $R_2$  ( $R_1$ , inicial de la palabra inglesa *release*, liberación) y el factor  $S$  o *alfa*.

### Señal de terminación en el mRNA

La evidencia genética de que los codones sin sentido impiden la continuación de la síntesis de una cadena polipeptídica planteó el dilema de que si en el curso de la lectura del mensaje genético aparece uno de ellos, lo que sucede es simplemente que la misma se detiene o que el polipeptido se libera. Complicados estudios de genética de virus y bacterias *in vivo* e *in vitro* han inclinado la balanza en favor de la segunda posibilidad.

La investigación de estos problemas tuvo como punto de apoyo el conocimiento de los *mutantes ámbar* del fago T4, capaces de crecer y formar placas sobre una raza particular de *E. coli* K-12(CR63), pero no sobre la *E. coli* B. Es un hecho poco conocido que el nombre de ámbar, dado a estos mutantes, no tiene relación alguna ni con esta sustancia ni con su color, sino que fue bautizada así por unos investigadores en honor de la madre de uno de sus colegas, apellidada Bernstein, que en alemán significa ámbar, cumpliendo la promesa hecha a éste de hacerlo así si volvía con la ayuda económica que iba a buscar para investigar este mutante. En esta línea de denominaciones, cuando se descubrieron más recientemente otras mutaciones supresibles sin sentido del fago T4 fueron llamadas *mutaciones ocre*.

Los estudios *in vivo* mostraron que las mutaciones ámbar en el cistron de la proteína de la cabeza del fago T4 originaban segmentos de proteína más cortos que la forma salvaje. Ello, aparte de demostrar la colinearidad de los genes en el DNA, sirvió para evidenciar que el terno UAG o *codón ámbar* era un *codón de terminación de cadena*, puesto que la biosíntesis de ésta se interrumpía siempre a la altura donde dicho codón estaba situado en el RNA del fago T4.

Investigaciones *in vitro* con diferentes razas de *E. coli* y con mutantes de los fagos F2 y R17 mostraron asimismo que el terno UAA o *codón ocre* y el terno UGA, ninguno de los cuales codifica aminoácido alguno, contribuían a la terminación de la cadena.

Experiencias más complicadas todavía se efectuaron con mutaciones supresoras, es decir, con mutantes vueltos al tipo salvaje como consecuencia de una segunda mutación en un *locus* distinto de aquél en que había tenido lugar la primera. Se escogieron razas de *E. coli* portadoras de mutaciones supresoras sin sentido, en alguna de las cuales una de las bases del anticodón de un tRNA había sido sustituida por otra base distinta. En virtud de ello, este tRNA resultaba complementario de un terno de bases que en la forma salvaje era sin sentido, de acuerdo con la conocida hipótesis del bamboleo de Crick. Este ácido nucleico se conoce como *tRNA supresor*. Los resultados de estas investigaciones y de otras que sería harro prolijo

enumerar llevaron a suponer que la señal de terminación constaba de más de un codón.

En apoyo de esta hipótesis estaría la demostración, comunicada a principios de 1970, de la primera secuencia terminal conocida de nucleótidos de una cadena de RNA, la del fago R17, en la cual se ha determinado el orden de 26 nucleótidos, cuyos dos ternos finales son UAAUAG, o sea, el codón ocre y el codón ámbar. Estudios aparecidos medio año después revelan, sin embargo, que en dicho fago un solo codón terminador es adecuado para la terminación natural de la cadena. Este codón terminador funcional sería el UAA, el mismo del fago f2. Al estudiar el codón que condiciona la terminación de la cadena de la histinohidrogenasa de la *Salmonella typhimurium* se había concluido también que era uno solo.

Lo que se desconoce por ahora es la función que puedan desempeñar los codones terminadores múltiples que se presentan de modo natural al final de un RNA. Quizá entrañen una ventaja selectiva en aquellas células portadoras de genes supresores sin sentido.

Por lo que respecta a las células eucarióticas, ya se ha visto en un sistema acelular obtenido de reticulocitos de conejo que los ternos UAG y UGA no codifican ningún aminoácido y, por otro lado, el terno UAA es un codón sin sentido en las células de los mamíferos hasta ahora estudiadas, lo que hace presumir que estos codones puedan ser terminadores de cadena tanto en los procaríotes como en los eucaríotes.

### Factores de terminación

El primer factor de terminación se demostró al examinar el modo de liberación de las cadenas polipeptídicas formadas en presencia de un sistema con poli-UA.

Más tarde los factores de liberación se evidenciaron mediante dos reacciones que se consideraron análogas a la reacción normal: El método de liberación de un hexapéptido y el método de liberación de la formilmetionina, denominaciones basadas en la molécula liberada.

El primer método se funda en el empleo del RNA de una mutante ámbar del fago R17, cuyo codón terminador se halla en séptima posición, lo que permitió aislar un complejo fMet-Ala-Ser-Asn-Fen-Tre-RNA-ribosoma-mRNA, el cual servía para probar la actividad de los extractos proteicos sobre la liberación del hexapéptido allí incluido. Con este método se aisló una proteína, de propiedades ácidas, que se denominó factor R.

El segundo método, mucho más sencillo, utiliza el codón iniciador AUG, fMet-RNA<sub>f</sub> y ribosomas, con lo que mediante la técnica de incubación apropiada logra la formación de un complejo AUG-fMet-RNA<sub>f</sub>-ribosomas. Este, en presencia de uno de los citados codones de terminación, libera

formilmetionina, a condición de que se halle presente uno de los dos factores de terminación descubiertos gracias a su empleo, el factor R<sub>1</sub> o el factor R<sub>2</sub>. El primero actúa en presencia de los ternos UAA y UAG, mientras que el segundo lo hace con los ternos UAA y UGA.

Las dudas que en cuanto a reflejo de la realidad planteaban los sistemas anteriores, dado su carácter artificial, han quedado disipadas porque los resultados obtenidos con ellos han sido confirmados *in vitro* examinando directamente la terminación de la cadena de polipeptidos normales y bloqueando la misma mediante antisueros anti-R<sub>1</sub> y anti-R<sub>2</sub>. Para ello se utilizó el RNA mensajero policistronico del colifago R17, mencionado al principio, y se vio que cada uno de dichos factores de liberación puede terminar la síntesis de la proteína de cubierta o la síntesis de la RNA-sintetasa de dicho virus.

Se supone que aquí, de modo parejo a lo que acontece al iniciarse la síntesis de la cadena, se forma el correspondiente *complejo de terminación*, integrado por un codón sin sentido (UAA, UAG o UGA), como parte de la señal de terminación, el ribosoma y el factor o los factores de liberación.

El factor S o alta se ha comprobado que en el segundo de los sistemas mencionados libera formilmetionina tan sólo en presencia de un factor R y de uno de los correspondientes ternos de liberación. Quizá su papel sea el aumentar la velocidad de dicha terminación o bien la estabilidad del citado complejo de terminación. Por otro lado, existe la duda de si el factor S es idéntico al factor T<sub>u</sub> de elongación.

### Desarrollo del proceso de terminación

El sustrato de la reacción de la terminación en las células normales sería un complejo integrado por un peptidil-tRNA, un ribosoma y un mRNA.

Los trabajos iniciales sobre el proceso de terminación se realizaron mediante copolímeros sintéticos, los cuales contenían proporciones distintas de U y de A, y con ellos diferentes autores mostraron que la liberación de cadenas polipeptídicas de los correspondientes peptidil-tRNA era proporcional a la frecuencia de la presencia del codón UAA en el copolímero sintético, y que además se efectuaba en el ribosoma y no fuera del mismo.

Se sugirió entonces la existencia de un tRNA específico de la terminación de la cadena que no pudiese aceptar ninguno de los aminoácidos conocidos, una especie de tRNA sin sentido, pero que fuese capaz de unirse a una sustancia X, la cual reaccionaría con el aminoácido C-terminal del peptidil-tRNA y liberaría la cadena polipeptídica del tRNA y de la misma sustancia X. Dos años después se demostraba que no había ningún tRNA que pudiese participar en la terminación de la cadena.

Por esta época se descubrió en los extractos del *E. coli* una enzima que

hidroliza la unión éster entre los aminoácidos N-sustituidos o los oligopéptidos y sus tRNA, o sea una acil-aminoacil-tRNA-hidrolasa. Esta tiene un peso molecular de 20.000 aproximadamente. Se le atribuyó asimismo un papel en la terminación de la cadena, que si bien no ha podido ser descartado, la realidad es que hay otras proteínas, los factores de terminación citados, que intervienen en la liberación de la cadena.

En esencia el proceso de terminación parece consistir en el reconocimiento de la señal de terminación y la hidrólisis de la unión éster del último peptidil-tRNA, con la consiguiente liberación de la cadena polipeptídica, una vez que el ribosoma en el curso de su desplazamiento a lo largo del mRNA ha alcanzado dicha señal de terminación, todo ello en presencia del correspondiente factor de terminación: un factor R y quizá el factor S. Quedan todavía por aclarar muchos extremos de este proceso. Uno de ellos es el examinado a continuación.

#### **Destino del complejo mRNA-ribosoma tras la terminación de la cadena**

El complejo mRNA-ribosoma se separa en sus dos componentes principales, cada uno de los cuales sigue un destino diferente.

El mRNA es objeto de una renovación metabólica intensa y, por tanto, sufre una rápida degradación tras ser utilizado, la cual es obra de una enzima, la polinucleótido fosforilasa, que si bien *in vitro* es un fermento utilísimo para la síntesis de polinucleótidos, que tantos avances ha permitido en citogenética molecular, *in vivo* su función es catabólica.

Respecto al ribosoma existe la duda de si se escinde inmediatamente en sus dos subunidades o si persistiría como ribosoma 70S (u 80S) y después se disociaría mediante la intervención de un *factor de disociación*, el cual sería un componente del factor F3 de iniciación cuando está parcialmente purificado y cuya actividad aumenta en presencia de ATP o GTP. En cualquier caso, las subunidades, ya separadas, pasarían a engrosar lo que se ha llamado «el fondo común de subunidades» del citoplasma, y más tarde se juntarán entre sí de nuevo, pero siempre una subunidad 30S con una 50S (o una 40S con una 60S), la cual será distinta de aquélla a la que antes estuvo unida. Quedará así formado un nuevo ribosoma dispuesto para que en él se efectúe la síntesis de otra cadena polipeptídica o, dicho de otro modo, para que comience de nuevo el ciclo completo que acabo de describir.

\* \* \*

Hasta aquí, en apretada síntesis, los conocimientos básicos actuales sobre Genética molecular formal de la traducción del mensaje genético, que unidos a los que se poseen sobre su transcripción demuestran que en lo

esencial se ha llegado a desentrañar el gran secreto de la biología: el por qué los hijos se parecen a los padres, es decir, el mecanismo de la herencia, que en lo fundamental es igual en todos los seres vivos, sean microbios, plantas, animales inferiores o seres humanos. Es impresionante y a la par maravilloso que sea una sustancia de la misma clase, el ácido desoxirribonucleico, con sólo cuatro bases nitrogenadas en innumerables combinaciones de número y secuencia, la portadora de la información genética necesaria y suficiente tanto para que el temido bacilo tuberculoso dé lugar a nuevos bacilos tuberculosos como para que de las semillas de las bellas rosas surjan rosales con rosas tan hermosas como las de la generación parental, o para que de una mujer nazca un Platón, un Newton o un San Francisco de Asís.

Más el médico, biólogo aplicado, no puede quedarse estático y estático ante maravillas tales. Su complejidad es tan enorme que, lógicamente, de modo espontáneo o provocado (radiaciones, medicamentos, etc.), surgen fallos en estos mecanismos y aunque sean resueltos muy a menudo por la propia naturaleza, a veces no acaece así y su consecuencia más trascendente para el hombre son las enfermedades hereditarias, por desgracia cada día más numerosas y frecuentes. De ahí la necesidad imperativa del conocimiento de la Genética molecular por parte de los médicos, que hemos de diagnosticar, tratar y prevenir estos trastornos. Pero en modo alguno la importancia de esta nueva rama de la ciencia para la Medicina queda limitada a esto, que ya es muchísimo. Si para muestra basta un botón, he aquí: Gran número de antibióticos, que tantas vidas han salvado y siguen salvando, ejercen su acción precisamente interfiriendo la transcripción o la traducción del mensaje genético. El cloranfenicol, pongamos por caso, remedia soberano contra la fiebre tifoidea, ejerce su acción uniéndose a los ribosomas 70S de las bacterias e impidiendo la elongación de la cadena polipeptídica, con lo que acaba con ellas; pero no se une a los ribosomas 80S de las células eucarióticas, como son las humanas, cuya integridad a este respecto queda a salvo, lo que explica que podamos matar a los microbios sin lesionar a los enfermos. Otros antibióticos y fármacos en general actúan sobre éstos u otros engranajes de los mecanismos de transmisión de la información genética. Es obvio que para estudiar y comprender a fondo su acción hay que conocer bien la Genética molecular.

Estos son, pues, como decía, los conocimientos fundamentales que sobre la Genética molecular de los mecanismos de traducción del mensaje genético tenemos hoy, transcurridos poco más de cien años del descubrimiento de las leyes de la herencia y al cumplirse el centenario de la publicación del descubrimiento de la nucleína, el hoy llamado ácido deoxirribonucleico. ¡Qué lejos estaban de imaginar las trascendentales consecuencias que sus investigaciones iban a tener para la humanidad el agustino Gregor

MENDEL, cuando estudiaba algo al parecer tan intrascendente como los cruces de los guisantes que cultivaba en el jardín de su cenobio de Brunn, y el médico FRIEDRICH MIESCHER, cuando analizaba algo a primera vista tan poco digno de atención como el pus de los vendajes de la clínica quirúrgica de Tübingen !

HE DICHO.

DISCURSO DE CONTESTACION  
POR EL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. D. FRANCISCO BONILLA MARTI



Excelentísimo señor Presidente,  
excelentísimos e ilustres señores,  
ilustrísimos señores académicos,  
señoras y señores:

No hace mucho tiempo todavía explicábamos los trastornos de la sexualidad recurriendo a la clasificación netamente morfológica de KLEBS. De improvviso se descubre la cromatina sexual y empezamos a entrever que el problema es mucho más complejo de lo que estábamos acostumbrados a considerar. La sexualidad ya no es un atributo único, sino el compendio de una serie de factores genéticos, gonadales, morfológicos, bioquímicos, psíquicos, legales, etc. Cambian entonces radicalmente nuestras explicaciones. Frente a los alumnos presentamos diapositivas de pacientes con fenotipo femenino, asegurando, con toda seriedad, que son varones desde el punto de vista genético. Y acto seguido ofrecíamos la imagen de unos casos de KLINEFELTER con órganos viriles mejor o peor desarrollados, dogmatizando que, a pesar de ello, genéticamente son hembras. Este exordio al estudio de las alteraciones sexuales, un tanto confuso, provocaba en los alumnos la consiguiente hilaridad que pronto era reemplazada por un gesto ceñudo al referirles que, dada la frecuencia con que actualmente se observan disgenesias gonadales en la especie humana, era posible que existiera algún KLINEFELTER entre los oyentes. Lo cierto es que ni tan siquiera sospechábamos que nuestras dogmáticas aseveraciones, aureoladas del limbo de la novedad, eran «genéticamente» erróneas. Pero no iba a transcurrir mucho tiempo sin que las aguas científicas volvieran a su cauce. Y bastó con que se descubriera el número exacto de cromosomas de la especie humana y se pudiera investigar su morfología para que surgieran explicaciones más acordes con la realidad. Y así, el síndrome de Turner volvió a ser mujer y el Klinefelter hombre.

Todo esto, escuetamente relatado, no proporciona una visión exacta del auténtico aturdimiento científico que hemos vivido. Tan rápidos eran los descubrimientos que resultaba difícil darle alcance a la temática. ¿Estudiar la propia casuística?: quimera pura. Acostumbrados como estamos a ser meros espectadores de lo que en el mundo científico se descubre; compélicos

a no poder experimentar siguiendo las directrices en curso; ahorrados por la penuria de medios y, conviene subrayarlo, de técnicos, no cabía más que una franciscana resignación de impotencia frente a las perspectivas que ofrecía el estudio de la sexualidad. Mas la quimera hizo realidad. Y en un recóndito lugar de un laboratorio privado, aquí en Valencia, se cultivaron células del organismo humano, se las machacó, se hicieron recuentos cromosómicos y se pudieron descubrir anomalías morfológicas entre el entusiasmo de unos pocos y la indiferencia, cuando no el desdén, de los más. Soy testigo de excepción. Por ello pude aprovecharme. Y así, entre las pacientes de mi clínica hospitalaria o particular se descubrieron anomalías de número de la dotación cromosómica de algunas amenorreas primarias, se hallaron mosaicismos, se encontró en una paciente una constitución genética hermafrodita, no referida hasta entonces, y se estudió la citogenética de la poliquistosis ovárica y de la ascitis carcinomatosa. Firme puntal de todo ello fue mi apadrinado.

El hecho no puede sorprender al que conozca la trayectoria científica del doctor BÀGUENA. Auténtico acaparador de galardones logró los premios extraordinarios del Examen de Estado, de la Licenciatura y del Doctorado, fue escalando mediante oposición los diversos peldaños docentes de alumno y médico interno, ayudante de clases prácticas y profesor adjunto; consiguió becas del Excmo. Ayuntamiento de Valencia, del Instituto de Medicina Experimental de esta población, del Instituto de Farmacología Española, del Ministerio de Educación Nacional, de la Fundación Juan March y de la firma Sandoz. Fueron estas últimas pensiones las que le permitieron trabajar al lado de figuras mundialmente conocidas: LOEFLER, WUHRMANN y WUNDERLY, ZOLLINGER, FANCONI, ROSSIER, etc. Su conocimiento perfecto de los idiomas centroeuropeos le ha permitido el diálogo sin cortapisas. Y cuando más tarde visita los centros mundiales de la citogenética, lo hace más en plan documental que formativo.

Hemos llegado insensiblemente a su madurez científica. En la mente de todos estaba que no podía BÀGUENA quedarse arrinconado tras la mesa de un laboratorio. Y tras salvar los innumerables obstáculos que en nuestro país se pone al estudioso, consiguió la Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela. Su paso por dicha Facultad fue breve. Y su incorporación a la nuestra como catedrático extraordinario de Genética Médica, rompiendo moldes por clásicos, anticuados, todo un acierto.

De esta misma madurez científica debíamos esperar una proyección externa y amplia de sus conocimientos. Sus libros y monografías, como *La Presión Arterial y el Atlas de Citología Sangüínea* (traducido este último simultáneamente al inglés) son su fehaciente testimonio. Como lo son igualmente sus ponencias a distintos congresos. Hace años hubo de ocuparse

de los problemas clínicos y terapéuticos de la meningitis tuberculosa; más tarde del problema de la leucemia en sus aspectos demográficos, morfológicos y citogénicos. Cuando más recientemente todos queremos hablar de cromosomas nos vemos forzados a recurrir a su colaboración. Y así aparece indefectiblemente su nombre en los congresos de Medicina Interna, Hematología, Ginecología, Neuropsiquiatría, Otolología y Dermatología.

¿Es BÀGUENA un citogeneticista puro? Difícilmente los 140 trabajos que constituyen su archivo de publicista podrían estar orientados en dirección única. BÀGUENA es un clínico nato; ha vivido y vive cabe la cabecera del enfermo; comprende sus problemas y, cuando no, los indaga. Interrogase continuamente y persigue la solución. Hallada ésta, surge indefectiblemente la comunicación científica. Los temas de que ha dejado constancia son innumerables. Y anemias, neumonitis, cardiopatías, meningitis, leptospiriosis, leucemias, etc., lo demuestran. Junto al clínico tenemos al investigador, probablemente con personalidad más destacada. Trabajos electrolíticos e histogénicos dan testimonio de ello. Ciertamente que sus publicaciones últimas están polarizadas en el campo citogénico; pero es comprensible. El problema apasiona y está en sus comienzos. Precisamente esta dedicación última le llevó a profesar cursos monográficos del Doctorado sobre Genética Médica en la Facultad de Medicina de nuestra Universidad. Hoy a desempeñar una cátedra de esta materia. Así se comprende además que su discurso de esta noche sea un admirable compendio de materias que por su complejidad no siempre son fáciles de entender.

Reconozco que es un tanto prolija la enumeración de méritos y distinciones que acabo de hacer, más la personalidad destacada del nuevo académico la hizo inexcusable.

Tal vez fuera esta la ocasión propicia para que indagáramos si el hombre de ciencia es producto de vocación interna o mero impacto del medio ambiental. Indudablemente nos hallamos en el siglo del logro. Y es propicio el ambiente. Calcula el americano TOMICH que en los últimos diez años se han doblado nuestros conocimientos; antes hubieron de transcurrir siglos para poder realizar esta simple operación aritmética. Si el mundo «no está sordo para el que quiere escucharlo», en frase de FAUSTO, no pueden fallarnos estímulos que acurien nuestra capacidad de saber. Basta con que adoptemos la actitud de «aprender a ser enseñados», como propugnó ОРЕНШТЕЙНЕР, para estar en condiciones de indagar. Mas si es un clínico el que se mete en terrenos de lo que, hoy por hoy, es en gran parte meramente especulativo, revela en éste una vocación innata. ¿Cuál será el fruto alcanzado? Por mucho que se obtenga, por encima de lo que se alcance, aunque se lograran metas consideradas poco antes como inaccesibles, vendrá tener siempre ante la imaginación aquella frase de NEWTON, escrita poco antes de su muerte y que debiera ser el aforismo de todo investigador:

«Ignoro cómo me considerará el mundo, pero pareceme que he sido un niño que jugaba en la arena, entreteniéndome en hallar aquí y allá una concha hermosa, mientras el inmenso océano ocultaba ante mí la verdad».

No queremos terminar este bosquejo mal pergeñado sin un breve apunte sobre su perfil humano. Seriedad sin adustez, ironía sin displicencia, de honradez acrisolada, criterio recto y férrea voluntad, son los rasgos más destacados de su acusada personalidad.

Pronunciar el nombre del profesor ВАСИЛЕНА lleva pareja la asociación con otro nombre de todos conocido : el del profesor ФОРТЭЗА. Invariablemente figuran ambos en el encabezamiento de las publicaciones ; solos unas veces ; otras con un enjambre de colaboradores. Siempre han abundado ejemplos de análogos maridajes. Proclives al menosprecio cuando de lo nuestro se trata, no faltan voces ladinas que pretenden, alabando a uno, que desmerezca el otro, sin pensar que la categoría de un anatomopatólogo como ФАНЯ no consiguió menoscabar, ni entonces ni ahora, la gloria de aquel clínico eminente que fue ВОЛНАРД. Ignoro si es protocolario, pero me parece justo en estos instantes solemnes solicitar de los doctos miembros de esta Corporación la elección del profesor СЕРГОНИМО ФОРТЭЗА como académico futuro. Recordándoles a ambos además que, como dijo el griego ΧΑΥΤΗΛΑΚΗΣ, la ciencia no es buena ni mala ; ni está sometida a criterios sojuzgadores. Buenas o malas, añade, son solamente las manos en que están colocados los logros científicos.

НЕ ДИШНО.