

CONRAD HAL WADDINGTON (1905-1975). EL NAIXEMENT DE L'EPIGENÈTICA

**JOSÉ LUIS PATERNÁIN; MARIA CABRÉ BARGALLÓ;
MIGUEL ÁNGEL MONTERO SIMÓ; ANTONI ROMEU
FIGUEROLA**

DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA. UNIVERSITAT ROVIRA
I VIRGILI.

joseluis.paternain@urv.cat

maria.cabre@urv.cat

miguelangel.montero@urv.cat

antoni.romeu@urv.cat

Paraules clau: *epigenètica, genètica, desenvolupament embrionari, evolució, paisatge epigenètic, canalització, programa de desenvolupament*

Conrad Hal Waddington (1905-1975). The birth of epigenetics

*Summary: Waddington was an active investigator as an embryologist and geneticist from the 1930s to 1950s. Over this period he did a brilliant work in theoretical biology developing concepts such as «genetic assimilation» and «epigenetic landscape». Waddington's epigenetic landscape is a metaphor for how gene regulation modulates development. This idea was actually based on experiment: Waddington found that one effect of mutation was to affect how cells differentiated. In the studies of development, Waddington speculated on the meaning of the «epigenetic landscape» as reflected in his works *Organisers and Genes* (1940) and *The strategy of the Genes* (1957). Waddington describes epigenetics as the causal analysis of development, in other words, all those mechanisms (genetics and environmental) necessary to activate the genetic program of development.*

Key words: epigenetics, genetics, embryonic development, evolution, epigenetic landscape, channeling, development program

1. El naixement de la genètica en el segle xx

El segle xx comença en l'àmbit de la biologia amb les publicacions simultànies en 1900 en les Actes de la Societat Alemanya de Botànica dels treballs de l'holandès Hugo de Vries (1848-1935), l'alemany Carl Correns (1864-1933) i l'austríac Erich von Tschermak (1871-1962), en els quals es redescobrien les lleis de l'herència que Mendel havia publicat en 1865. Aquestes lleis explicaven la distribució estadística dels factors hereditaris a través de les hibridacions i de les generacions successives. Poc després, el mateix Hugo de Vries, de forma simultània amb l'anglès William Bateson (1861-1926), va estudiar la variació i l'herència i ambdós van proposar l'existència de mutacions com l'origen de variacions discontinües dels factors hereditaris. Posteriorment, en 1905 Bateson va encunyar el terme genètica com una nova branca de la Fisiologia encarregada de l'estudi dels fenòmens de l'herència. Si bé com a ciència la genètica comença en el segle xx, en el segle xix Gregor Mendel (1822-1884) ja va demostrar que l'herència es podia estudiar per ella mateixa, sense necessitat d'incloure el desenvolupament. Sandler i Sandler (Sandler & Sandler, 1985) atribueixen precisament a aquesta separació conceptual entre herència i desenvolupament, introduïda per Mendel, la raó principal de la manca de ressò dels seus treballs en la comunitat científica del seu temps.

En 1909, Thomas H. Morgan (1866-1945), un biòleg nord-americà que havia visitat el laboratori de De Vries a Holanda, i quedà impressionat pel seu treball, abandonà les seves investigacions en embriologia i en començà unes altres de noves en genètica. A la Universitat de Columbia fundà el que seria el laboratori més important en aquest camp durant diverses dècades. La riquesa de dades que sorgiren dels seus estudis fou tan impressionant, que aquest període de la investigació genètica, que durà fins a la Segona Guerra Mundial, ha estat caracteritzat com «l'edat d'or» de la genètica, malgrat que hom pugui dir que aquesta edat d'or és l'actual.

Amb una notable combinació d'intuïció i sort, Morgan trià la mosca de la fruita, *Drosophila melanogaster*, com a organisme experimental. En l'àmbit de la biologia, s'han utilitzat molts models experimentals i molt variats (pèsols, eriçons de mar, etc.). Aquesta diversitat es basa en el fet que els principis biològics bàsics són universals, i s'apliquen per igual a tots els éssers vius. La *D. melanogaster*, també coneguda com la mosca de la fruita, ha demostrat ser un model ideal en els estudis de genètica. *Drosophila* significa «amant de la rosada», malgrat que aquests animals no se senten atrets per la rosada, sinó que s'alimenten dels llevats que fermenten a la fruita en la putrefacció. *D. melanogaster* és un animal excel·lent de laboratori per a estudis genètics. Amb només 3 mm de llarg, pot produir una nova generació cada dues setmanes, i la femella diposita centenars d'ous durant la seva vida adulta.

En 1909, Wilhelm Johannsen (1857-1927) va proposar el terme gen com la realitat present en els gàmetes en forma única, separada i independent i que determina els caràcters heretables. Al voltant de 1915 Morgan va confirmar en els seus models genètics de *Drosophila* la teoria cromosòmica de l'herència postulada anys abans per Walter Sutton (1877-1916) i

Theodor Boveri (1862-1915), per la qual els gens, unitats heretables, es troben ordenats físicament en els cromosomes. A començaments del segle xx, aquesta idea de la localització dels gens en els cromosomes generà controvèrsia. En aquesta etapa de la investigació genètica, el gen no tenia una realitat física; era una abstracció pura, i per a un citòleg el cromosoma era simplement un cos amb funció desconeguda que es tenyia amb facilitat. Els treballs de Sutton i d'altres citòlegs eren coneguts, però semblaven irrellevants per als estudis sobre l'herència. Encara en 1916, Bateson escrivia: «La suposició que les partícules de cromatina, indistingibles les unes de les altres, i en realitat quasi homogènies enfront a qualsevol prova coneguda, puguin per la seva naturalesa material conferir totes les propietats de la vida, sobrepassa fins i tot els límits del materialisme més convincent» (Bateson, 1916). Tanmateix, diverses línies d'investigació conduïren definitivament a relacionar gens i cromosomes; en aquest sentit, en 1927 Hermann Muller (1890-1967) va demostrar els efectes genètics de la radiació (Keller, 2002). No és d'estranyar que la genètica com a ciència brillant i emergent en els principis del segle xx envaís totes les àrees de la biologia, i, entre unes altres, el desenvolupament embriològic.

2. Genètica i desenvolupament

Dues teories es van enfrontar durant els segles XVIII i XIX tractant d'explicar el desenvolupament embrionari: «la Preformista» i «l'Epigènesi». Els partidaris de les idees preformistes consideraven que el futur ésser es trobava ja perfectament format en l'ou, en miniatura, i que, per tant, el desenvolupament consistia simplement a fer créixer el germen en quantitat. Això suposava que tots els organismes es trobaven en els gàmetes d'un dels dos sexes com unes nines russes. Si ho feien en els òvuls femenins els preformistes es van denominar ovistes, si ho feien en els espermatozoides, animalculistes. Els que defensaven les idees de l'epigènesi consideraven que l'organisme adult no estava format en l'ou, sinó que es construïa en fases successives en l'embriogènesi. L'ou fecundat consistia per als defensors de l'epigènesi en una cèl·lula indiferenciada i el desenvolupament comportava la creació de noves estirps cel·lulars i sistemes que construïen l'ésser adult final.

L'esdevenir del coneixement biològic de començaments del segle xx amb l'aflorament de l'emergent genètica, va acabar validant les teories de l'epigènesi enfront de les preformacionistes.

No obstant això, la genètica no tenia en aquells moments respostes satisfactòries a les preguntes que es plantejava la biologia en aquest camp:

- Com explicar que una cèl·lula ou donés lloc a una diversitat organitzada de tipus cel·lulars diferenciats?
- Com explicar que les cèl·lules diferenciades mantinguessin i transmetessin el seu fenotip en la mitosi?
- Com explicar el diferent fenotip cel·lular si es comparteix el mateix patrimoni genètic?

En 1932 Alfred H. Sturtevant (1891-1970), deixeble de Morgan, pensava, com a genetista, que l'acció d'un gen era responsable d'un caràcter (un fenotip), i que, per tant, el desenvolupament d'un organisme sencer era el resultat de la suma de l'acció de molts gens diferents de l'organisme, ignorant altres possibilitats. No obstant això, alguns no creien que una explicació tan simple basada en efectes acumulatius de l'acció gènica bastés per explicar per si mateixa el desenvolupament. El mateix Morgan va proposar una activació genètica diferencial com a explicació, però no existien evidències experimentals per suportar aquesta hipòtesi.

Per aquell temps, Conrad Hal Waddington (1905-1975) tenia clar que gran part de les respostes al desenvolupament estaven en la genètica, i d'aquí els seus contactes amb Thomas Hunt Morgan i el seu laboratori de *Drosophila*. A la fi de la dècada de 1930 Waddington elaborava models en els quals productes gènics generaven i regulaven el desenvolupament. Així mateix, proposava la *Drosophila* com a model per a l'estudi de mutacions que afectessin el desenvolupament.

Posteriorment, en 1950, Wolfgang Beerman (1921-2000) estudiava les variacions en l'estructura dels cromosomes politènics en diferents teixits de mosquits del gènere *Chironomus* (Beerman, 1956). És el que es coneixia com «les inflors en els cromosomes gegants». Aquests canvis reflectien un canvi en l'activitat dels gens localitzats en els *loci* afectats i eren específics de teixit. En relacionar els canvis nuclears i la diferenciació cel·lular, per primera vegada es posava de manifest que el context ambiental intervenia en l'activació gènica i, finalment, en el desenvolupament.

Waddington, abanderat de la idea del desenvolupament basat en la genètica, coneixia els treballs de Beerman i en 1954 va manifestar referent a això:

L'activació específica de gens determinats en certs moments i llocs es poden observar visualment en casos favorables com en els treballs de Pavan, Mechelke i Beerman sobre els cromosomes politènics de diversos teixits de quironòmids. En aquests casos es produeix una activació diferencial dels gens. El fet bàsic que hem d'entendre és que diferents cèl·lules del cos a pesar que presumiblement contenen els mateixos gens es diferenciïn en teixits distints. El mecanisme fonamental ha de ser un que faci que els diferents citoplasmes que caracteritzen les diverses regions del zigot actuïn de manera diferent sobre els nuclis, de manera que fomentin l'activitat de certs gens en una regió, d'uns altres en altres llocs. (Waddington, 1957)

L'aportació de Waddington va ser més teòrica que experimental, però va servir per apuntalar el canvi de paradigma que es va produir al començament de la segona meitat del segle passat, quan es va passar de parlar d'acció gènica a activació gènica, és a dir, els gens no actuen tots alhora, sinó que s'expressen i se silencien en resposta a estímuls específics (Holliday, 2006). No obstant això, Waddington no tenia una bona resposta a la pregunta de com podia produir-se un procés d'activació gènica diferencial durant el desenvolupament. Per a Wad-

Waddington l'activació genètica diferencial qüestionava l'autonomia dels gens i la simple relació causal d'un gen, un fenotip. La resposta experimental a aquesta controvèrsia vindria donada un poc més tard des de la biologia molecular per François Jacob (1920-) i Jacques Monod (1910-1976) i els seus estudis de la regulació genètica en l'adaptació bacteriana (Keller, 2002).

Waddington va aconseguir amb la seva obra integrar la genètica i el desenvolupament, superant les limitacions teòriques que mostrava aquella en l'explicació de l'embriologia. Per a això, Waddington va ampliar la seva visió en l'acció dels gens, un concepte, el del gen, molt teòric per aquell temps, del qual se sabia molt poc sobre la seva naturalesa i la seva estructura (Waddington, 1957). Vist amb perspectiva és curiosa la poca atenció i vaguetat que dispensa Waddington a la naturalesa molecular del gen, quan feia ja quatre anys de la publicació del treball de James Watson (1920-) i Francis Crick (1910-2004) (Watson i Crick, 1953). Segurament Waddington no era conscient de la importància que la hipòtesi de la doble hèlix tindria en la biologia del futur. Tanmateix, Waddington ja estava convençut que el desenvolupament consistia en una sèrie de decisions de diferenciació preses sota el control dels gens (Speybroeck, 2002).

3. El paisatge epigenètic i l'epigenotip

Waddington va presentar el concepte del paisatge epigenètic (*The epigenetic landscape*) en el seu llibre *Organisers and Gens* (Waddington, 1940), que posteriorment va desenvolupar en la seva obra *The Strategy of the Gens* (Waddington, 1957). El paisatge epigenètic constitueix una metàfora amb la qual Waddington va tractar d'explicar la manera com el medi ambient podria regular l'acció dels gens i determinar el desenvolupament.

La metàfora visual que sol acompanyar la seva referència al paisatge epigenètic representa un paisatge format per la imatge d'una bola que roda des de dalt d'un puig fins a un mur final. La bola simbolitza la cèl·lula ou en l'embrió i els punts finals representen les cèl·lules dels teixits diferenciats. La bola en la seva caiguda canalitza la seva direcció a través de les valls i els barrancs que van apareixent, i acaba arribant als punts més baixos del seu recorregut. Quan la bola entra en una vall resulta difícil que canviï de vall, és a dir, de destinació (transdiferenciació o plasticitat), o que reverteixi al cim del puig, és a dir, a l'origen inicial indiferenciat i totipotènt (Reik i Dean, 2002).

Segons Waddington, un model més detallat del paisatge reflectia un esquema en el qual els gens immersos en el subsòl sostenien les rugositats i variacions de l'exterior de la superfície. D'aquesta manera, en l'embriogènesi i la diferenciació cel·lular, les cèl·lules es desplacen per un paisatge en el qual el seu relleu està dissenyat pels gens. D'aquesta manera, una mutació genètica podia modular el paisatge epigenètic i afectar la manera com es diferenciaven les cèl·lules. Segons aquest model el paper que tenen els gens en el desenvolupament és indirecte, ja que el medi ambient pot contribuir també a dissenyar el paisatge epigenètic (Slack, 2002).

En aquest context, Waddington va introduir també el terme epigenotip. Segons la seva visió dels gens, aquests són tant actius com reactius (Gilbert, 2000). Els gens poden mante-

nir un diàleg en el context cel·lular on es troben. Aquesta visió del material genètic proposada per Waddington fou totalment innovadora. En el seu llibre *Principles of Embryology* (1956), el títol del capítol sobre genètica i desenvolupament es diu «Activació dels gens pel citoplasma», i hi exposa exemples d'activació de gens en diferents tipus de citoplasmes. El nucli i el citoplasma són els actors del diàleg cel·lular. Amb el terme epigenotip Waddington volgué expressar la idea de les interaccions entre els gens, els seus productes i l'entorn, que fa possible que a partir d'un genotip es manifesti un determinat fenotip. Actualment, l'epigenotip es podria relacionar amb les xarxes d'interacció entre factors de transcripció, molècules relacionades i influències de l'entorn, que condueixen a un fenotip. Amb la idea d'epigenotip, Waddington va donar a l'entorn una importància real en l'activitat dels gens, d'acord amb la seva terminologia. Aquesta comunicació nucli-citoplasma, i l'activitat diferencial dels gens en funció del context cel·lular en què es troben, és un fet demostrat actualment. El temps ha validat les idees originals de Waddington.

4. El nom de l'epigenètica i derivats

Històricament s'atribueix a Waddington l'ús del terme epigenètica (del grec *epi*, sobre) aparegut per primera vegada en les seves obres de *Organisers and Gens* i *The strategy of the Gens* (Waddington, 1940, 1957). Per a Waddington l'epigenètica consistia en la branca de la biologia que estudiava les interaccions causals entre els gens i els seus productes i que donaven lloc al fenotip (Holliday, 2006). Dit d'altra manera, els canvis reversibles de DNA que fa que uns gens s'expressin o no en funció de les condicions externes a ells.

Un terme semblant fou utilitzat per Aristòtil (384-322 aC), referint-se a l'epigènesi com al desenvolupament dels éssers vius a partir de la matèria amorfa i no de matèria preformada. El terme epigènesi també fou utilitzat en les discussions sobre el desenvolupament del segle XVIII tal com s'ha comentat anteriorment. En termes moderns de desenvolupament l'epigènesi sosté que les cèl·lules i els teixits es diferencien a causa de canvis en els programes d'expressió gènica a mesura que les cèl·lules es diferencien (Holliday, 2006).

Davant de la separació radical entre genotip i fenotip, Waddington va proposar el terme epigenotip, referit al procés de desenvolupament, i el terme epigenètica com la ciència encarregada del seu estudi. Derivats d'epigenètica tindriem nous conceptes com herència epigenètica, epigenotip, epigenoma i marques epigenètiques, entre altres.

Sembla que els canvis en el genotip només tenen efectes en l'evolució si comporten alteracions en el fenotip; i els tipus de canvi possible en l'adult o en qualsevol animal estan limitats a les possibles alteracions en el sistema epigenètic. (Waddington, 1957)

En l'actualitat una definició més ajustada de l'epigenètica consistiria en «l'estudi dels canvis heretables reversibles en la funció gènica i que es produeixen sense canvis en la seqüència del DNA».

5. L'epigenètica, present i futur

En els últims anys s'han pogut descobrir i entendre diferents mecanismes que expliquen processos epigenètics i que en conjunt configurarien l'anomenat codi epigenètic: –la metilació del DNA; –les modificacions covalents d'histones que impliquen remodelació de la cromatina; –la funció dels RNAi, i –l'empremta genòmica, tal com s'indiquen en la Taula 1 (Holliday, 2006).

Taula 1. Descobriments importants en el desenvolupament de l'epigenètica.

Any	Nom	Descobriments
1942	Waddington	L'epigenètica en la formació del fenotip a partir del genotip (Waddington, 1942)
1975	Riggs, Holliday	La influència de la metilació del DNA en l'expressió gènica (Riggs, 1975; Holliday & Pugh, 1975)
1984	Solter	L'empremta parental en els ratolins (McGrath & Solter, 1984)
1990	Jorgensen	La interferència del RNAi en l'expressió dels gens en les plantes (Napoli <i>et al.</i> , 1990)
1995	Guo, Kemphues	La interferència del RNAi en l'expressió dels gens en <i>C. elegans</i> (Guo & Kemphues, 1995)
1998	Fire, Mello	La inhibició del RNAs en l'expressió gènica en tot l'animal i la seva descendència (Fire <i>et al.</i> , 1998)
1998	Fire, Timmons	Transmissió transgeneracional de la regulació epigenètica mitjançant el RNAi (Timmons & Fire, 1998)

Tots ells són processos que permeten, o no, l'expressió d'un gen concret i que expandeixen la capacitat de produir fenotips en els organismes vius. En l'actualitat, analitzant els resultats dels projectes genoma podem intuir que la complexitat biològica no depèn d'un major nombre de gens, sinó de la manera com s'usen aquests gens, és a dir, en gran mesura de mecanismes epigenètics. L'expansió del potencial informacional del codi genètic mitjançant la regulació epigenètica amplia els models coneguts fins a l'actualitat. Un genoma pot generar distints epigenomes, de la mateixa manera que la cèl·lula ou en el desenvolupament tradueix la seva informació genètica en les diferents cèl·lules diferenciades.

La modificació en els patrons d'expressió gènica causa desequilibris en l'expressió de gens necessaris per al correcte funcionament cel·lular i orgànic i, per tant, els canvis fenotípics patològics conseqüents. L'epigenètica ha tingut especial desenvolupament en àmbits de la malaltia com el càncer i es projecta com una àrea d'estudi important, especialment en aquelles malalties relacionades amb l'edat, en les quals la genètica no és capaç d'explicar la totalitat dels

casos, com en la malaltia d'Alzheimer o en la diabetis, per exemple. Sent importants i transcendents les mutacions somàtiques en l'aparició del mal funcionament cel·lular, les modificacions epigenètiques explicarien les alteracions provocades per l'ambient (Esteller, 2008).

Fent un joc de paraules diríem que l'epigenètica és l'epicentre de la medicina moderna perquè pot ajudar a explicar les relacions entre la genòmica individual, l'ambient, l'envelliment i la malaltia. L'estat epigenètic varia amb el temps i amb els tipus cel·lulars mentre que el genoma bàsicament roman inalterat. Els nous models integren en un marc epidemiològic la variació genètica i la variació epigenètica en un context d'edat susceptible a la malaltia.

Recentment, estan apareixent evidències en models d'organismes complexos que els canvis epigenètics, encara que reversibles, són heretables transgeneracionalment. És a dir, que la vida dels nostres ancestres té la capacitat d'afectar-nos directament, no tan sols pel seu genoma, sinó per l'epigenètica. L'epigenètica vincula així el nostre passat, present i futur, obrint nous models en l'origen i la causa de les malalties i fins i tot de la mateixa evolució (Feinberg, 2007).

El futur aposta per l'epigenètica, com també ho fan les companyies farmacèutiques que inverteixen decididament en fàrmacs epigenètics que restaurin canvis en patrons de metil·lació en el DNA, o l'ús de RNAi que regulen l'expressió gènica, així com en el desenvolupament de proves diagnòstic de mecanismes epigenètics.

6. Waddington i altres contribucions a la biologia teòrica

Altres conceptes teòrics introduïts per Waddington en la biologia del desenvolupament van ser els de competència, assimilació i canalització, entre d'altres (vegeu Taula 2). En l'embriologia experimental s'havia atorgat una importància excessiva als inductors, i aquests eren massa i molt variats com per assignar-los un paper causal exclusiu en l'organització del desenvolupament. La idea de competència feia referència a la capacitat dels teixits de respondre a determinats estímuls mitjançant la seva competència genètica. Per la seva banda, l'assimilació consistia per a Waddington en què la resposta de l'organisme a l'impacte ambiental pot fixar-se en alguna part del seu desenvolupament. La canalització feia referència segons Waddington a l'habilitat dels organismes de produir el mateix fenotip en diferents ambients, és a dir, que els organismes en el seu desenvolupament assimilaven un cert grau de variació genètica i ambiental sense produir canvis fenotípics (Waddington, 1976).

Tots aquests conceptes aportats per Waddington tractaven de reconciliar algunes idees de Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) sobre l'herència dels caràcters adquirits i la biologia moderna. Lamarck ha estat al llarg de la història apartat de la genètica canònica, no tant per ell com per alguns seguidors dels seus models d'herència. En aquest sentit, cal recordar a Paul Kammerer (1881-1926) o a Trofim Lysenko (1898-1976), entre d'altres, embolicats en escàndols de frau científic. No és estrany que el desenvolupament de l'epigenètica es trobi des del principi sota sospita i que el seu desenvolupament hagi tingut i tingui encara una certa aroma d'escàndol i heretgia de la qual ni el mateix Waddington no se'n va escapar del tot (Speybroeck, 2002; Slack, 2002).

Taula 2. Conceptes teòrics de Waddington aplicats al desenvolupament.

Nom	Significat
Evocació	Resposta d'una via específica en el desenvolupament enfront d'un morfogen inductor.
Individualització	Pla corporal de desenvolupament caracteritzat per un patró característic de morfògens ben coneguts.
Competència	Capacitat de respondre a un senyal inductor.
Canalització	Disminució de la influència de les variacions externes i internes sense pertorbar la via de desenvolupament escollida.
Paisatge epigenètic	Representació visual dels canvis cel·lulars en la diferenciació durant el desenvolupament.
Epigenètica	L'anàlisi causal del desenvolupament.

D'altra banda, Waddington també és considerat com un dels fundadors de la branca de la biologia anomenada «biologia de sistemes» (Waddington, 1976). Desenvolupà models d'interacció dels condicionaments que afecten el desenvolupament embrionari. Waddington desenvolupà models teòrics en l'estudi de variacions temporals (o fluxos) que determinen la dinàmica del sistema embrionari, tot relacionant-les amb les causes (o forces termodinàmiques) que mantenen aquestes variacions (Waddington, 1976). Des d'aquesta perspectiva de l'estudi dels sistemes biològics, Waddington també es pot considerar un dels pares de la biofísica, que posteriorment fou ampliada arran dels treballs sobre termodinàmica de processos irreversibles desenvolupada per Prigogine i altres (Montero & Morán, 1992).

7. Waddington, l'home i la seva obra científica

Conrad Hal Waddington va néixer a Evesham (Worcestershire, Anglaterra), el 8 de novembre de 1905, en el si d'una família dedicada a l'explotació de te a l'Índia. Waddington va tenir una educació d'acord amb el seu rang social. Va estudiar al Clifton College School i es va graduar en 1926 en ciències naturals per la Universitat de Cambridge, en l'especialitat de geologia. Posteriorment, va iniciar els seus estudis de doctorat en el camp de la paleontologia, estudiant un grup d'ammonites (Slack, 2002).

Quan en 1929 va conèixer els treballs de genètica de Bateson, Waddington va decidir canviar la seva línia d'investigació, dedicant-se des de llavors a l'embriologia. En els seus començaments ho va fer al laboratori Strangeways Research Laboratory, de Cambridge, UK, se-

guint l'estil de treball de l'escola de Hans Spemann (1869-1941), embrióleg alemany que treballava en la inducció neural experimental en amfibis. Durant l'època que transcorre entre 1932 i 1938 Waddington va aprendre les tècniques de cultiu d'òrgans in vitro i els va aplicar a l'estudi de l'embriologia del pollastre i en altres models de mamífers (Waddington, 1937).

Waddington estava interessat en la identificació dels factors inductors del desenvolupament primerenc. D'aquesta manera va descobrir per primera vegada la inducció embrionària en mamífers, descrivint l'elongació de la línia primitiva dirigida per l'hipoblast subjacent i la formació del mesoderma dels cordats dirigida pel node de Hensen (Slack, 2002). Després d'aquesta etapa experimental Waddington va teoritzar sobre l'acció ontogènica dels gens que entre altres publicacions va tenir el seu reflex en la seva obra *Organisers and Gens* (Waddington, 1940).

En l'època transcorreguda a Cambridge, des de 1933 fins a 1945, va ser professor de zoologia. Durant la Segona Guerra Mundial va col·laborar amb la Royal Air Force. Una vegada acabada la guerra, en 1945, va ocupar la direcció del National Breeding and Genetics Research Organisation (NABGRO). A partir de llavors Waddington es va interessar més en qüestions teòriques de genètica, encara que sense abandonar el desenvolupament. En 1947 va ocupar la càtedra de genètica animal a la Universitat d'Edimburg, universitat on romanagué la resta de la seva vida acadèmica. En 1970 Waddington va acceptar la invitació de la State University of Nova York, a Buffalo, per ocupar per dos anys la càtedra Albert Einstein de ciències. Casat dues vegades i amb tres fills, va morir d'un infart de cor el 26 de setembre de 1975 a Edimburg a l'edat de setanta anys (Slack, 2002).

Waddington és recordat com un biòleg dedicat a l'embriologia, la paleontologia, la genètica i la filosofia, camps diferents en els quals va destacar en diferent mesura. Aquesta activitat polifacètica és en bona part reflex dels profunds canvis ocorreguts en l'època que li va tocar viure. Curiosament, la figura de Waddington contrasta amb la figura de Morgan, en el sentit que aquest últim fou un gran promotor de la genètica a principis del segle xx, però venint del desenvolupament, és a dir, venint del camp de l'embriologia. Quan Morgan estudia els cromosomes, en les anàlisis de les posicions relatives dels gens, fa genètica, no pas desenvolupament. Però Waddington, des del desenvolupament (concretament des de l'embriologia), aporta el complement necessari que li fa falta a la genètica per entendre el funcionament dels gens i trobar respostes a les preguntes que la genètica sola no sap respondre.

Agraïments

El present treball s'ha realitzat amb el suport del projecte AGL2007-65678_ALI del Ministerio de Educación y Ciencia.

Bibliografia

- BATESON, W. (1916), «The Mechanism of Mendelian Heredity», *Science*, **44**, 536-543.
- BEERMAN, W. (1956), «Nuclear differentiation and functional morphology of chromosome», *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **21**, 217-232.
- BIRD, A. (2007), «Perceptions of Epigenetics», *Nature*, **447**, 396-398.
- ESTELLER, M. (2008), «Epigenetic in cancer», *N Engl J Med*, **358**, 1148-1159.
- FEINBERG, A. (2007), «Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease», *Nature*, **447**, 433-440.
- FIRE, A. *et al.* (1998), «Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*», *Nature*, **391**, 806-811.
- GILBERT, S. F. (2000), «Diachronic biology meets evo-devo: C.H. Waddington's approach to evolutionary development biology», *Amer Zool*, **40**, 729-737.
- GUO, S.; KEMPHUES, K.J. (1995). par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr Kinase that is asymmetrically distributed. *Cell*, 139 (2), 549-59.
- HOLLIDAY, R. (2006), «Epigenetics. A historical overview», *Epigenetics*, **1**, 76-80.
- HOLLIDAY, R.; PUGH, J. E. (1975), «DNA modification mechanisms and gene activity during development», *Science*, **187**, 226-232.
- KELLER, E. F. (2002), *El siglo del gen. Cien años de pensamiento genético*, Barcelona, Ediciones Península.
- McGRATH, J.; SOLTER, D. (1984), «Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes», *Cell*, **37**, 179-183.
- MONTERO, F.; MORÁN, F. (1992), *Biofísica*, Madrid, Eudema.
- MORANGE, M. (2002), «The Relations between Genetics and Epigenetics. A historical point of view», *Annals of the New York Academy of Sciences*, **981**, 50-60.
- NAPOLI, C. *et al.* (1990), «Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans», *Plant Cell*, **2**, 279-289.
- REIK, W.; DEAN, W. (2002), «Back to the beginning», *Nature*, **420**, 127.
- RIGGS, A. D. (1975), «X inactivation, differentiation, and DNA methylation», *Cytogenet Cell Genet*, **14**, 9-25.
- SANDLER, I.; SANDLER, L. (1985), «A conceptual ambiguity that contributed to the neglect of Mendel's paper», *History Phil Life Sciences*, **7**, 3-70.
- SLACK, J. M. W. (2002), «Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologist?», *Nature Reviews Genetics*, **3**, 889-895.
- SPEYBROECK, L. V. (2002), «From epigenesis to epigenetics», *Annals of the New York Academy of Sciences*, **981**, 61-81.
- TIMMONS, L.; FIRE, A. (1998), «Specific interference by ingested dsRNA», *Nature*, **395**, 854.
- WADDINGTON, C. H. (1937), «Experiments on determination in the rabbit embryo», *Arch. Biol*, **48**, 273-290.
- WADDINGTON, C. H. (1940), *Organisers & genes*, Cambridge Univ. Press, UK.
- WADDINGTON, C. H. (1942), «Canalization of development and the inheritance of acquired characters», *Nature*, **150**, 563-565.
- WADDINGTON, C. H. (1956), *Principles of embryology*, Macmillan, New York.
- WADDINGTON, C. H. (1957), *The strategy of the Genes*, Geo Allen & Unwin, London.
- WADDINGTON, C. H. *et al.* (1976), *Hacia una biología teórica*, Madrid, Alianza, D.L.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. (1953), «A structure for deoxyribose nucleic acid», *Nature*, **171**, 737-738.