

LES CIÈNCIES

per Bernard D. Davis

24 (296/especial 1981)

ciència 5/6

El desenvolupament de la genètica bacteriana, la fusió de la genètica i la bioquímica, el desenvolupament de tècniques cada cop millors per a l'estudi de les macromolècules són els eixos de la història de la revolució molecular en biologia. Les qüestions centrals que s'inclouen són: la transferència d'informació molecular; a partir dels àcids nucleics i les proteïnes alostèriques; la conversió espontània d'informació unidimensional en estructures tridimensionals; i la unitat extraordinària en els mecanismes moleculars, unitat que dona sosteniment a la rica diversitat de la biologia. Es tracta més breument el conjunt dels estudis moleculars i morfològics implicats en l'ampli camp de la biologia cel·lular.

B.D. Davis és professor Adele Lehman de fisiologia bacteriana de la Harvard Medical School, Boston, MA. 02115. El seu article fou publicat amb el títol *Frontiers of the Biological Sciences* a "Science", vol. 209, pàgs. 78-89, el 4 de juliol del 1980. Copyright 1981 de l'American Association for the Advancement of Science

Una conseqüència n'ha estat un sentit de la unitat de la biologia expressada en termes de les característiques universals desenvolupades en els primers moments de l'evolució i també en termes de la continuïtat que existeix entre estructura molecular i morfològica. Una conseqüència encara més profunda n'ha estat un coneixement a fons dels mecanismes que donen als sistemes vius la seva capacitat única de funcionar i créixer per acumulació d'entropia negativa a expenses d'un creixement de l'entropia en el medi envoltant.

Encara que alguns físics es pensaven trobar noves lleis físiques en les quals es basaven aquestes propietats, només es van trobar les forces físiques ja conegudes, però organitzades de noves maneres que permetien una emmagatzematge i un flux de la informació. D'aquesta manera, el DNA emmagatzema un programa, com un computador, en una cinta unidimensional i les cèl·lules fan servir aquesta informació per a construir les estructures de la seva maquinària de treball. A més, aquesta maquinària inclou proteïnes reguladores que porten informació sobre l'estat de la cèl·lula i el seu voltant dirigint el flux de material i d'energia. La base d'aquestes idees estava ja implícita en el terme primitiu organisme, que dona èmfasi en l'organització. La idea d'informació biològica s'ha desenvolupat de manera paral·lela als avenços en electrònica i teoria de la informació, però les interaccions entre aquests camps no han estat substancials.

En aquesta situació els estudis bioquímics ja no eren dirigits únicament cap a l'anàlisi de mecanismes químics. Hom podia també definir de manera inequívoca la funció biològica d'un enzim en la vida d'una cèl·lula al mateix temps per les seves respostes reguladores i per les conseqüències de la seva alteració a causa de mutacions. Com a resultat d'aquesta situació la teleonomia (la suposició que qualsevulla estructura o funció té una "finalitat" seleccionada per

l'evolució) es va tornar respectable en bioquímica, com ja feia temps ho era en fisiologia i en biologia de l'evolució.

A part de la biologia molecular, discutiré de manera més breu alguns aspectes de les idees dominants en altres camps, que s'ocupen de nivells superiors d'organització i les fronteres dels quals estan creixent de manera vigorosa i s'enfronten amb dificultats importants; són per exemple la biologia cel·lular, la biologia del desenvolupament, la neurobiologia i la biologia de l'evolució. Excepte per a la discussió sobre el sistema nerviós hauré d'ometre completament moltes àrees de recerca que s'ocupen activament de les estructures i les funcions especialitzades dels diferents organismes.

GENÈTICA MICROBIANA I ELS ORÍGENS DE LA GENÈTICA MOLECULAR

L'existència d'una relació directa entre gens i enzims va guanyar-se una àmplia atracció el 1940 quan Beadle i Tatum demostraren que tenien lloc alteracions en diversos gens del bolet *Neurospora crassa* per la pèrdua d'un enzim corresponent. Aquests mutants (i d'altres similars en bacteris) tenien a més la propietat d'acumular el precursor de la reacció bloquejada, un intermediari que normalment era present només en quantitats no detectables. Amb aquesta manera d'atacar el problema, complementària d'eines bioquímiques més convencionals (fraccionament d'enzims, incorporació de substractes marcats radioactivament i el transport d'energia de reaccions exergòniques a en-

5 Els qui ens vam introduir en la biologia en els anys trenta vam ser molt encoratjats pels assaigs de J.D. Bernal i J.B.S. Haldane, que van predir l'aparició pròxima d'una edat d'or de la biologia. De la mateixa manera, aquests autors van predir un èxit semblant de la planificació científica per a resoldre els problemes d'organització econòmica i política. Poc es podien imaginar els estudiants de la meua generació que la biologia maduraria tan ràpidament mentre que les utopies socials esdevindrien més llunyanes que mai.

Havent tingut una experiència tan desgraciada amb la bola de vidre, en aquest article em concentraré no en la predicció del futur, sinó en la caracterització de l'evolució recent de la biologia. En la seva avantguarda es trobava un grup d'investigadors decidits en les mans dels quals les entitats formals i els processos de la genètica es van convertir en substàncies i reaccions concretes. D'això, en va sortir una disciplina, anomenada generalment biologia molecular, que s'ha dedicat a l'anàlisi detallada d'estructures i interaccions que es troben en una zona de grandàries inexplorades durant molt de temps, situada entre les petites molècules del bioquímic i les estructures visibles del morfològic. Aquests avenços depenien fortament del desenvolupament de tècniques que amplifiquen i refinaven en gran manera l'anàlisi de les macromolècules, i també del desenvolupament d'una indústria que subministrava els instruments i els materials necessaris.

BIOLOÒGIQUES,

AVUI

(ciència 5/6

especial 1981/297) 25

doergòniques pel trifosfat d'adenosina, ATP), es va poder explorar el territori del metabolisme intermediari. Els resultats proporcionaren la base necessària per al posterior reconeixement de la intricada xarxa d'interaccions reguladores en una cèl·lula.

Però malgrat aquesta fusió entre genètica i bioquímica el gen era encara una unitat formal. Avery, MacLeod i McCarty van trencar aquesta barrera el 1944 en demostrar que el DNA d'una varietat virulenta de pneumococ podia *transformar* una varietat no virulenta, és a dir, podia proporcionar-li la capacitat hereditària de fer un polisacàrid específic que es requeria per a adquirir la virulència. Aquesta descoberta va iniciar l'estudi de la genètica molecular, però el seu significat profund va ser reconegut de manera molt gradual i de fet els seus autors no van obtenir cap premi Nobel (malgrat que Avery encara va viure onze anys més). Una de les raons per les quals l'impacte es va retardar tant va ser que en aquell temps no es coneixia cap connexió entre bacteris i genètica, no es creia que aquestes minúscules cèl·lules tinguessin un cromosoma o que fossin capaces d'intercanviar-se gens entre elles. A més el DNA semblava una molècula massa senzilla per a ser el material genètic, contenia únicament quatre diferents tipus d'elements de construcció (bases, nucleòtids) i no havia estat reconeguda en general com a macromolècula. La descoberta d'Avery no tan sols establí la naturalesa química del gen: revelava també la possibilitat de transferir gens entre bacteris. En el terme de quatre anys i inspirat per aquestes troballes Lederberg descobria dos mecanismes addicionals: la *conjugació* (transferència a través d'un pont entre dues cèl·lules bacterianes) i la *transducció* (transferència a través d'un virus). El seu significat evolutiu és molt profund. Perquè si és cert que la varietat genètica procedeix en darrer terme de mutacions, l'evolució es desenvoluparia molt lentament si les mutacions s'acumulessin tan sols dins d'una línia directa de descendència. Per això no és sorprenent que la capacitat per a transferir gens, almenys de manera ocasional, ha d'haver evolucionat ja en els procariotes (és a dir, bacteris que no tenen un nucli organitzat i que es multipliquen asexualment) fins abans que la reorganització dels gens en la reproducció sexual aparegués en els eucariotes (organismes amb un nucli clos dins d'una membrana en l'interior de les cèl·lules). Quan les cèl·lules més senzilles es van poder fer servir per a estudiar els processos genètics comuns a tots els organismes, els seus desavantatges inicials es van convertir en avantatges. A

causa de la seva petita mida i la seva ràpida duplicació era possible fer créixer en una nit 10⁹ organismes dins d'un tub d'assaig i provinents d'un únic progenitor. A més, a diferència dels genètics clàssics que com a màxim podien observar una descendència d'uns pocs milers d'individus, un genètic bacterià podia fer una selecció per buscar un recombinant o mutant determinat entre 10⁹ cèl·lules. D'aquesta manera els bacteris es van convertir en els organismes imprescindibles per als primers estudis de genètica molecular, com il·lustra la frase de Pasteur: "Els secrets de l'infinit es trobaran en l'infinitament petit".

Els virus bacterians (els bacteriòfags) també hi van jugar un paper important. No tan sols són molt més senzills que els bacteris, sinó que el mecanisme característic de multiplicació viral que van revelar (introducció i traducció del seu àcid nucleic en la cèl·lula atacada, seguida per la seva reconstitució) va donar nous avantatges per a l'estudi. La virologia s'ha convertit en una disciplina important amb implicacions creixents per a l'evolució i la biologia cel·lular i amb implicacions per a les malalties infeccioses.

L'ESTRUCTURA DEL DNA: USOS DIVERSOS DE LES CADENES COMPLEMENTÀRIES

És possible que la raó principal de la manca de resposta immediata al paper genètic del DNA va ser que per ell mateix aquest fet no semblava aclarir cap problema de la genètica. La situació va canviar radicalment el 1953 quan Watson i Crick van proposar una estructura en doble hèlix per al DNA. La complementarietat de les dues cadenes que aquest model proposava responia de manera immediata a la vella qüestió de com els gens poden incloure la informació, de com replicar-se ells mateixos. La manera poc corrent com es va fer aquesta descoberta va obrir una tradició en el naixent camp de la biologia molecular de focalitzar l'interès de la recerca cap a problemes claus, creació de models arriscats i una discussió intensa entre una

xarxa de comunicants. La genètica molecular va créixer des d'aleshores de manera molt ràpida gràcies a la interacció d'un seguit de nous conceptes i nous mètodes,

d'una manera molt semblant a l'evolució conjunta de les mans i el cervell de l'home. Els resultats han proporcionat informacions profundes sobre molts aspectes de l'estructura i la funció del DNA. Avui sabem coses de com els gens es repliquen de manera enzimàtica, com conserven la seva informació de manera tan fidel, com sofreixen mutacions de vegades, com es transcriuen en RNA, són expressats en termes de seqüències de proteïnes gràcies al codi genètic, són regulats en la seva expressió, es recombinen per ordenar-se de manera diferent, s'intercanvien entre un virus i un cromosoma cel·lular i augmenten en nombre en produir l'evolució d'organismes més complexos.

En poques paraules, l'estructura del DNA proporciona per a la biologia, com la de l'àtom per a la física, un conjunt de principis i propietats que responen a una gran varietat de fenòmens i a l'existència d'una varietat enorme d'ordenacions de la matèria. Els estudis de genètica molecular han omplert també els elements que faltaven en la teoria de l'evolució de Darwin en proporcionar la base física detallada per a l'herència i la seva variació. A més, la genètica molecular ha proporcionat la base més directa per a la visió darwiniana: la divergència en la seqüència del DNA entre les espècies presenta un paral·lel previsible amb la distància evolutiva i el flux d'informació en un sentit des del DNA cap a la proteïna que implica que el medi ambient no pot dirigir un canvi lamarckià en el missatge genètic, sinó tan sols seleccionar. De la mateixa manera, les implicacions per als orígens de l'home són evidents. Excepte per a aquells escèptics que volen defugir el pensament racional, la teoria de Darwin s'ha convertit avui en la llei de Darwin.

L'estudi del DNA va obrir també un món nou per a la química de macromolècules. Encara que els mètodes ordinaris de preparació produïen fragments d'un pes molecular mitjà d'uns pocs milions, si les cèl·lules es lisen molt suaument poden produir-se cadenes intactes de DNA molt més llargues de virus o fins i tot de bacteris (fig. 1). A més, quan els ponts d'hidrogen entre les cadenes es tornen més febles per efecte d'altres temperatures, les cadenes se separen (denaturació) i a una temperatura intermèdia les cadenes es tornen a unir. Mesurant el grau d'unió entre dos tipus de DNA (o DNA i RNA) es pot determinar el grau de similitud entre les seves seqüències. Aquesta tècnica d'hibridització *in vitro* s'ha convertit en una eina important per a mesurar distàncies evolutives, identificar seqüències específiques, localitzar gens de manera directa i estudiar l'expressió i la

regulació dels gens.

Una altra propietat interessant del DNA és que els parells A.T (que tenen dos ponts d'hidrogen entre adenina i timina) se separen més fàcilment que els parells G.C (que en tenen tres entre guanina i citosina). La naturalesa fa servir aquesta propietat. Les regions riques en A.T es troben en zones on la doble cadena s'ha de separar (per exemple, per complexos DNA-DNA en zones on s'inicia la transcripció d'una cadena en el seu RNA complementari i per DNA-RNA en els punts on la transcripció s'acaba i el producte cal que se separi). Seqüències complementàries a l'interior d'una cadena de DNA o RNA permeten que aquesta es torci com una agulla de cap i això pot ser important per a una funció reguladora; l'estabilitat d'una estructura d'aquest tipus està influenciada pel contingut en parells G.C o A.T.

L'ESTRUCTURA FINA DE LA GENÈTICA RECOMBINACIÓ, MUTACIONS I REPARACIÓ

Fins abans que l'anàlisi de les seqüències del DNA fos factible, l'ús amb enginy de mètodes purament genètics en bacteris havia definit el gen en termes moleculars.

Clàssicament, el gen havia estat definit alhora com una unitat funcional (reconegut per l'efecte d'una mutació en el fenotip) i com una unitat de recombinació (identificat per la seva localització en el cromosoma); la localització dels gens en el cromosoma depenia de la suposició que la freqüència de recombinació entre dos llocs del mateix cromosoma és proporcional a la distància que hi ha entre ells. Es pensava que el gen posseïa una estructura molecular definida en el cromosoma i la recombinació es donava en regions determinades localitzades entre els gens. No obstant això, aquesta idea va canviar radicalment quan Benzer va descobrir que era possible d'augmentar en més d'un milió de vegades el poder resolutiu de l'anàlisi per recombinació seleccionant recombinants espontanis (cosa que succeeix un cop cada 10^9) entre mutacions independents en un lloc determinat. El límit inferior de la distància a la qual pot donar-se una recombinació va mostrar-se com una única base: la recombinació pot passar en

Fig. 1. Un tall de cel·lula bacteriana, que deixa lliure espirals de DNA cromosòmic i còpies múltiples d'un plasmid (DNA replicat de manera autònoma en un cercle més petit). (Cortesia de H. Potter i D. Dresler, Universitat de Harvard)



qualsevol lloc del DNA.

Aquesta tècnica va demostrar també que el final del gen d'un bacteriòfag i el començament del següent eren nucleòtids adjacents. Per tant, no hi ha discontinuïtats moleculars en el cromosoma: les unitats funcionals es formen únicament durant la lectura de la seqüència de bases (com quan es llegeix la cinta d'un computador) i no per cap altra diferència estructural. A més, un gen podia ser definit de manera funcional com aquella seqüència de DNA que codifica per un sol pèptid; alguns enzims contenen un sol tipus de polipeptid, però altres en contenen més d'un i, en conseqüència, estan codificats per dos gens.

Els estudis de Benzer van il·luminar també els mecanismes de la mutagènesi. Encara que les mutacions es donen a l'atzar al llarg de grans distàncies en el cromosoma, estudis més detallats van demostrar que la seva freqüència varia àmpliament comparant una base concreta amb una altra, en factors que arriben fins a més de 500. A més es va trobar que les mutacions espontànies tenen una distribució molt diferent respecte a les que s'indueixen per incorporació d'anàlegs sintètics de les bases nucleiques, els quals produeixen unions més inestables entre les cadenes complementàries que les bases naturals. Estudis posteriors van demostrar que moltes mutacions espontànies no apareixen per

errors en la complementarietat de la doble hèlix com s'havia suposat fins aleshores, sinó per errors durant la replicació o la recombinació (és a dir, per inserció o omisió d'una base).

L'estructura en doble hèlix del DNA es fa servir en la natura no tan sols per a la replicació i la recombinació (en les quals primer una cadena i després l'altra són trencades i després unides), sinó també en la reparació dels errors de la replicació (i dels danys produïts per radiacions). La replicació ha estat potser la propietat més inesperada del DNA, però mirant enrera l'hem d'acceptar com una necessitat per a explicar l'extraordinària estabilitat del DNA i la seva extraordinària fidelitat de replicació (en les nostres cèl·lules es repliquen acuradament 6×10^9 parells de bases en cada generació). En un dels mecanismes de reparació més importants, una de les dues cadenes es talla i el tros que conté l'error se separa; d'aquesta manera l'altra cadena preserva la continuïtat del conjunt i la informació perquè s'hi copii el segment que falta.

Estudis d'enzimologia, començant per la síntesi de DNA *in vitro* per Kornberg, han aportat molta llum sobre els processos de replicació, recombinació i reparació; alguns enzims participen en els tres processos. No coneixem encara els mecanismes que regulen la iniciació de la replicació del DNA i que en conseqüència regulen la divisió del DNA. Els estudis bioquí-

mics sobre danys al DNA, mutagènesi i reparació han convertit bona part de la biologia de les radiacions d'un estudi descriptiu com era a una branca creixent de la bioquímica.

La recombinació genètica clàssica es dona únicament en regions de gran homologia; s'ha trobat, però, un mecanisme de recombinació que permet la inserció de certs tipus de DNA no homòleg en llocs molt precisos d'una cadena. Es va descobrir aquest mecanisme en certs bacteriòfags que insereixen el seu DNA ocasionalment en un lloc específic del cromosoma atacat, gràcies a un enzim que reconeix seqüències específiques (però no homòlogues) en les dues cadenes de DNA. S'ha identificat fins ara una sèrie d'altres seqüències d'inserció (IS) específiques reconegudes per enzims determinats. Aquestes seqüències s'han trobat principalment en plàsmids, que són petits cercles de DNA que es repliquen de manera autònoma (vegeu fig. 1), molt semblants al virus però que no són mortals per a l'hoste i no codifiquen l'embolcall del virus. Avui dia, s'està investigant sobre els mecanismes de transferència d'aquests grans movibles i sobre llur rol en la regulació dels gens i en l'intercanvi de gens entre cromosomes, plàsmids i virus.

Les variacions en la seqüència del DNA s'utilitzen no solament per a codificar diferents productes, sinó també per a influenciar altres propietats, com la mutabilitat i la transferència. A continuació discutirem sobre les aplicacions principals de la regulació genètica. Encara no hem vist tots els trucs que l'evolució pot fer utilitzant les quatre cartes de la baralla del DNA.

EXPRESSIÓ GÈNICA: I CODI GENÈTIC

Un cop clar que de la seqüència de les bases depèn la seqüència d'aminoàcids de la cadena de polipeptids corresponent, el principal objectiu d'investigació va ésser conèixer el codi que relaciona les seqüències amb el mecanisme de translació. En el grup de Zamecnik, que va ésser el primer a aconseguir una síntesi de proteïnes amb extractes de cèl·lules (és a dir, la incorporació d'aminoàcids marcats radioactivament dins les cadenes de polipeptids), Hoagland va demostrar que el sistema requeria no solament aminoàcids, ribosomes (que són uns grans partícules amb tendència a sedimentar-se, compostes de proteïna i RNA) i enzims, sinó

també una barreja de molècules de RNA de transferència (RNA-t) aproximadament de 80 nucleòtids i enzims que poguessin lligar-se amb enllaç covalent a un determinat tipus d'aminoàcid. D'aquesta manera, el RNA-t treballa com un intermediari entre la unitat de codificació en el ribosoma i l'aminoàcid corresponent.

Això no obstant, tot i que el sistema funcionés *in vitro*, l'anàlisi bioquímica detallada no revelà l'existència d'un altre component molt important: el RNA missatger (RNA-m). Van ésser Jacob i Monod els qui van descobrir aquest component basant-se en els estudis de la cinètica de la regulació dels gens (vegeu més endavant). Així, quan funciona o no el gen per l'enzim β -galactosidasa, la producció de la proteïna respon totalment en dos o tres minuts. Els ribosomes són massa estables per a ésser els responsables d'aquesta cinètica, i per tant hom va postular que el gen transcriu un RNA làbil (amb una vida mitjana de dos o tres minuts), i que aquest missatger s'enganxa als ribosomes i dirigeix la seqüència del polipeptid que formen. Com a resultat d'aquesta predicció, el làbil RNA missatger (i la seva seqüència homòloga al DNA) aviat es va demostrar directament. A més a més, el mecanisme enzimàtic de la polimerització de l'RNA (transcripció) en DNA és una cosa que ara ja coneixem detalladament.

El codi va ésser comprès inesperadament gràcies a un enfocament bioquímico. Nirenberg i Matthaei van afegir un homopolímer sintètic de ribonucleòtids, el poli (U) (àcid poliuridilic), al seu sistema de proves. El resultat de la síntesi era polifenilalanina, que indicava que l'UUU (U, uracil) era el codon per a la fenilalanina. Amb aquest avenç, hom va aconseguir quelcom que havia semblat molt llunyà. Gràcies a les proves que hom va fer amb diversos polinucleòtids sintètics, al cap de tres anys, hom havia identificat el codi complet, inclosos els senyals per a començar i per a parar.

La lectura continuada dels codons trinucleòtids explica com les mutacions de l'estructura porten a una confusió (o a una terminació prematura) a la part distal del gen. De tota manera, en alguns virus en els quals l'economia de grandària és de gran valor, la mateixa seqüència de DNA és utilitzada per a codificar més d'una proteïna gràcies a la iniciació de la translació en més d'un marc de lectura.

El procés de la síntesi proteica és complicat, però en principi els passos individuals són senzills.

LA SÍNTESI DE RIBOSOMES I PROTEÏNES

A mesura que el ribosoma avança al llarg del missatger, a cada nou codon afegeix un aminoàcid al final de la cadena, que pot assolir una longitud de diversos centenars de residus abans de deixar-se anar en el codon final. El ribosoma coopera amb factors proteïnics especials en iniciar i en acabar la translació en els indrets correctes del RNA-m.

El ribosoma és un agregat molecular extraordinàriament complex, ja que conté tres grans molècules de RNA i cinquanta-dues proteïnes diferents. Nomura va aconseguir la reconstitució *in vitro* de ribosomes actius a partir de llurs constituents aïllats i en provocà la unió espontània en condicions apropiades. Això va representar un triomf de la manipulació bioquímica. Les relacions topològiques dels diferents components que tenen lloc en els passos successius del seu cicle són actualment un misteri que s'està estudiant amb tècniques químiques, físiques, immunològiques i de microscopia electrònica. Un repte encara més gran per al futur és la definició de les diverses conformacions per les quals passa el ribosoma en el seu cicle.

El ribosoma no és un element passiu on el RNA-m es mou i és traslladat. Fa servir energia per a assegurar i afermar les unions en l'ordre correcte. És capaç de rebutjar els aminoacil-RNA-t incorrectes que es lliguen de vegades; i a més algunes mutacions del ribosoma, així com alguns antibiòtics, com per exemple l'estreptomicina, poden alterar la fidelitat o la precisió de la translació.

La síntesi de les proteïnes requereix una extraordinària quantitat d'energia: més de quatre enllaços rics en energia de l'ATP per cada enllaç peptídico que es forma, mentre que un enllaç peptídico només necessita un enllaç ric en energia quan la síntesi és enzimàtica i no ribosòmica. Evidentment, aquest preu tan alt es paga perquè aporta uns altres avantatges, com per exemple un alt nivell de fidelitat, una retenció segura de la cadena creixent de polipeptids, un ràpid creixement (aproximadament 15 aminoàcids per segon), però sobretot una gran flexibilitat. El mecanisme pot produir qualsevol longitud de cadena i qualsevol seqüència que tingui un valor evolutiu de supervivència.

L'ESTRUCTURA DE LES PROTEÏNES

Un important avenç en la bioquímica clàssica va ésser el descobriment que el sistema principal de funcionament d'una cèl·lula consisteix en centenars de diferents proteïnes, cada una amb un o més indrets amb possibilitat d'enllaç no covalent amb lligams específics. D'aquesta manera, es pot trobar una varietat infinita d'indrets específics de combinació: en els enzims, els anticossos, els antigens, les proteïnes reguladores, les proteïnes transportadores i les proteïnes estructurals que s'encarreguen de mantenir les cèl·lules i els òrgans junts. Per a poder comprendre aquests indrets específics en la superfície, hom no ho ha de saber solament com es trasllada la informació unidimensional de la seqüència de l'àcid nucleic a una seqüència de polipèptid, sinó també com és que aquesta informació pot crear formes específiques tridimensionals.

La solució que es va trobar és molt senzilla. El producte polipeptídic unidimensional d'un gen es doblega espontàniament per formar la seva forma final tridimensional. D'aquesta manera, la cadena conté en ella mateixa tota la informació necessària en forma d'atraccions i repulsions entre les cadenes laterals dels vint diferents tipus de residus d'aminoàcids. Aquestes interaccions enclouen l'actuació de càrregues positives i negatives, enllaços d'hidrogen, l'atracció de residus hidrofílics per a superfícies aquoses o polars i l'atracció de residus hidrofòbics per a cada un (o per als lípids). Per això, les formes de les proteïnes, com l'aparellament de les cadenes de DNA, depenen de diferents enllaços dèbils no covalents. Però mentre que les bases del DNA s'aparellen només amb angles fixos, donant una estructura molt poc flexible, les cadenes de proteïnes no solament poden formar hèlixs tipus α (Pauling), sinó que les cadenes laterals poden interaccionar en qualsevol angle, aportant una gran plasticitat.

Encara que el principi responsable de l'especificitat tridimensional sigui tan fonamental com el principi d'emmagatzematge de la informació en el DNA, no va tenir un impacte tan fort a causa que les proves es van anar obtenint gradualment. Aquestes van començar amb el descobriment d'Anfinsen que un petit enzim, la ribonucleasa, podia recuperar quelcom d'activitat si s'anella després de la desnaturalització. La

síntesi de molts enzims actius *in vitro* va demostrar que fins i tot els polipèptids grans poden assolir espontàniament la forma activa si se'ls permet que es dobleguin a mesura que surten del ribosoma. Aquest procés és prou diferent del d'intentar redoblegar correctament cadenes desnaturalitzades en una solució calenta (com, per exemple, els ous bullits).

Hi ha diverses tècniques que han estat de gran importància per a detectar i aïllar les proteïnes específiques, i per a analitzar després detalladament llur estructura molecular. Amb els mètodes cromatogràfics (basats en la grandària, la càrrega, les afinitats específiques d'unió i altres característiques) és extremament fàcil aïllar centenars de proteïnes procedents d'una cèl·lula. A més a més, hom pot identificar específicament les proteïnes amb una precisió extraordinària gràcies a la interacció amb anticossos. Actualment, per a determinar la seqüència dels residus aminoàcids (aconseguida per primera vegada per Sanger) hom utilitza seqüenciadors automàtics. La cristal·lografia amb els raigs X, aplicada a les proteïnes per Perutz, ha assolit un poder de resolució que permet identificar, en tres dimensions, les relacions espacials dels àtoms d'una proteïna cristal·lina. Un pas més endavant serà com predir, a partir d'una seqüència de polipèptids donada, quina de les moltes conformacions possibles tindrà el nivell més baix d'energia lliure, la qual representarà, llavors, l'estat natural. Finalment, l'enzimologia s'ha expandit a d'altres nivells, començant per la utilització, per part de Phillips, de la cristal·lografia de raigs X per a demostrar el punt d'unió amb el substrate. El grau d'afinitat amb anàlegs del substrate s'utilitza també per a estudiar les relacions entre el substrate i el residu.

Més endavant, els estudis de l'estructura de les proteïnes ha demostrat que els productes de molts gens no es mantenen com a tals sinó que serveixen de precursors, els quals han de patir una sèrie de modificacions secundàries, posteriors a la translació. Aquestes inclouen, per exemple, la pèrdua d'uns quants residus en un extrem, o la fosforilació, la carbohidratació o la unió d'altres grups en diferents posicions. Avui dia hi ha tota una àrea d'investigació que es dedica a aclarir el paper que juguen aquestes reaccions, les quals inclouen tant les modificacions reversibles, que regulen l'activitat funcional de diverses proteïnes, com les modificacions irreversibles, que ajuden a dirigir les proteïnes cap a llocs específics (com poden ésser dins de les membranes o en l'interior de petits organells de les cèl·lules superiors).

LA REGULACIÓ I L'ALOSTERISME

Durant molt de temps, un tema de principal interès per a la fisiologia han estat les relacions entre els òrgans del cos. El descobriment dels passos que segueix el metabolisme dins d'una cèl·lula bacteriana portà a la identificació d'un sistema igualment complex de controls intracel·lulars. Es troben dos conjunts generals, denominats: la inducció (o repressió) de l'activitat dels gens específics, i la inhibició de l'activitat d'enzims específics. Per exemple, l'addició d'aminoàcid determinat reprimeix la posterior formació dels enzims del pas corresponent (els quals es diluiran gradualment durant el posterior creixement), de manera que s'estalvia la síntesi de RNA i proteïnes innecessàries. Al mateix temps, l'aminoàcid afegit s'estalvia immediatament d'haver de fer la seva síntesi endògena innecessària inhibint directament el primer enzim de la seva trajectòria. Aquests dos mecanismes van ésser descoberts a través dels efectes sobre l'economia externa de la cèl·lula, però s'ha vist que són igualment importants pels passos de *feedback* que en regulen l'economia interna. D'aquesta manera es pot mantenir constantment un producte final de formació endògena dins de la cèl·lula, en un nivell estable de creixement a través de l'efecte d'aquest sobre l'activitat i la formació dels enzims de la seva via. Un *feedback* similar és el que ha de regular la formació de tots els components de la cèl·lula, tant els petits com els grans. Per exemple, es reprimeix la síntesi dels components robosòmics mitjançant un complex mecanisme que s'activa en limitar el subministrament de qualsevol dels vint aminoàcids: la translació dels ribosomes es pot aturar per mitjà d'una disminució de l'aminoacilació de qualsevol tipus de RNA-t.

El primer mecanisme de regulació que hom va comprendre va ésser la inducció de la formació d'un enzim pel seu substrate. Van ésser Jacob, Monod i Pardee que, treballant amb mutants que tenien aquest procés alterat, van descobrir l'operó, en el qual una proteïna repressora unida a un *locus* de control (l'operador) impedeix que la regió adjacent (el promotor) s'uneixi a la RNA polimerasa i, per tant, que iniciï la transcripció d'una seqüència adjacent de gens relacionats funcionalment. El fet que el repressor sigui o no actiu (és a dir, que pugui limitar

l'operador) depèn de si està lliure o enganxat a una molècula petita específica (l'inductor). Per tant, la proteïna ha de reconèixer tant una seqüència específica de DNA com un petita molècula específica de control.

Actualment s'han descobert molts altres mecanismes de regulació gènica en els bacteris; per exemple, les proteïnes reguladores que activen (més que reprimir) els operons. Més recentment, s'ha descobert un acoblament entre la transcripció i la translació que suprimeix prematurament la formació d'un missatger quan la presència de productes finals inadequats indica que aquest no és necessari. Alguns agents (com per exemple el monofosfat cíclic d'adinosina, AMP) són pleiotròpics i tenen repercussió sobre tota una classe d'operons de funcions paral·leles, més que sobre un sol operó. Aquesta classe té un interès particular com a model de les suposades cascades de regulació gènica presents en la diferenciació d'organismes més complexos.

La investigació que s'està portant a terme avui s'encarrega d'analitzar detalladament el procés pel qual les proteïnes reguladores s'uneixen al DNA de l'operador en reconèixer els aspectes de les bases a què són accessibles externament sense que hi hagi d'haver una separació de les cadenes. Es va començar aquesta tasca quan Gilbert i Ptashne van aconseguir aïllar les proteïnes de repressió, malgrat que normalment hi ha menys de deu molècules per cèl·lula.

El segon tipus de mecanisme de regulació no actua sobre els gens, sinó sobre els enzims. Hom sabia que els mutants bloquejats en la biosíntesi no emmagatzemen el substracte de la reacció bloquejada fins que no han esgotat el subministrament del producte final requerit. Aleshores, Umbarger i Pardee van trobar, cadascú per la seva banda, que el producte final inhibeix directament el primer enzim de la seva via. Pardee demostrà, a més a més, que aquests enzims de regulació poden unir-se a dos lligams de diferent manera i en indrets diferents (alosteria). Aquests indrets interaccionen entre ells mateixos (Monod i Koshland); l'inhibidor desvia l'equilibri cap a un estat inactiu dels enzims, i el substracte el porta cap a un estat actiu.

La cinètica dels enzims alostèrics mostra tenir una propietat addicional de gran valor per a l'organisme, la sensibilitat als petits canvis de concentració, de tal manera que la unió de la primera molècula del substracte (o del producte final) augmenta l'afinitat de l'enzim amb les molècules addicionals. La similitud amb la

corba sigmoide de la unió d'oxigen amb l'hemoglobina és un exemple de la coincidència cada vegada més gran entre les diferents branques de la biologia. L'obra de Perutz sobre l'efecte de l'oxigenació de l'hemoglobina representa, en aquests moments, el millor model dels canvis cooperatius entre les subunitats de les proteïnes reguladores.

L'habilitat de certes proteïnes de moure's continuament entre dues conformacions, amb activitats diferents, té una importància que va més enllà de la regulació de l'activitat dels enzims. Tal com Monod emfasitzà, també és la clau de l'acció dels repressors dels operons, i sense cap dubte juga un paper molt important en molts altres fenòmens, dins dels quals s'enclouen les respostes de les cèl·lules a les hormones, als fàrmacs i als neurotransmissors; les respostes dels òrgans dels sentits als estímuls; el transport en les membranes i la conducció nerviosa; les interaccions entre els anticossos i les cèl·lules; la contracció muscular i la mobilitat de les cèl·lules i els òrgans; i la fagocitosi.

D'aquesta manera, les proteïnes alostèriques representen un segon mecanisme per a transferir la informació molecular. No aporten avantprojectes d'estructures moleculars, com fan els àcids nucleics, sinó que capten la concentració dels composts, per la qual cosa llur paper és integrar el metabolisme dins de l'organisme i, al mateix temps, fer d'intermediari entre els gens i el medi ambient. A més a més, llurs canvis de conformació, igual com els petits canvis que tenen lloc a l'indret on l'enzim i el seu substracte reaccionen l'un amb l'altre, emfatitzen que el temps és una dimensió important a tenir en compte en l'estructura proteica.

LA MANIPULACIÓ DELS GENS: EL DNA RECOMBINANT

Últimament, l'aplicació de la genètica molecular en els organismes més complexos ha experimentat un gran impuls amb el desenvolupament d'una metodologia amb la qual hom pot ajuntar petits segments de DNA de qualsevol procedència amb un vector de DNA circular (plàsmid o bacteriòfag) que es pot cultivar en bacteris (clonació). Aquestes tècniques han estat àmpliament analitzades.

En aquests moments, hom pot obtenir, amb relativa facilitat, una barreja d'unes 10⁷ bacteris aproximadament que continguin, entre tots, tot

el genoma d'un mamífer gràcies a la hibridació *shotgun*. Els que contenen un segment específic acoblat poden ésser identificats per llur hibridació amb RNA-m radioactiu, o per llur translació a proteïnes identificables. Fins utilitzant diversos enzims de restricció, cada un dels quals trenca el DNA en una seqüència de bases específica, els segments es poden seccionar encara en fragments prou curts (menys de 200 nucleòtids) per a ésser seqüenciats amb les tècniques senzilles que van desenvolupar Maxam i Gilbert per un costat i Sanger per l'altre. (Com a anècdota, sembla que el volum de la informació que hom està obtenint d'aquesta manera desbordarà aviat la capacitat de la premsa científica). La tècnica de recombinació ja ha revelat grans secrets de l'organització dels genomes dels mamífers. Hom té una gran esperança que ajudarà a identificar els complexos mecanismes de la regulació gènica que tenen lloc en l'ontogènia dels organismes més evolucionats. La promesa mèdica i comercial de la tecnologia del DNA de recombinació (com per exemple, de produir valuoses hormones proteiques dels mamífers, anticossos i interferons; de produir antigens per a utilitzar en immunologia; i d'introduir la fixació del nitrogen en plantes superiors) ha obtingut una atenció àmpliament justificada, encara que, fins ara, només s'han pogut obtenir proteïnes de mamífers en quantitats molt petites. No obstant això, s'espera un ràpid augment d'aquest rendiment i l'ampliació a molts altres productes. A causa que la regulació dels gens en els eucariotes és molt diferent de la dels procarotes, és possible que la clonació de les molècules recombinants en els eucariotes més senzills, els fongs unicel·lulars del llevat, siguin de gran importància tant per a la recerca fonamental com per a la producció comercial. La clonació d'aquests organismes i dels cultius de cèl·lules animals s'estén amb gran rapidesa.

LES MEMBRANES

Sembla que totes les membranes tenen una estructura bàsica similar: una doble capa de lípids (amb grups polars a la superfície) que actua com una matriu fluida bidimensional, en la qual s'afixen les proteïnes i es mouen lateralment. La barrera osmòtica resultant reté dins de la cèl·lula fins les molècules més petites (i els ions minerals), mentre que llur entrada i sortida està controlada per sistemes específics de transport que travessen la membrana.

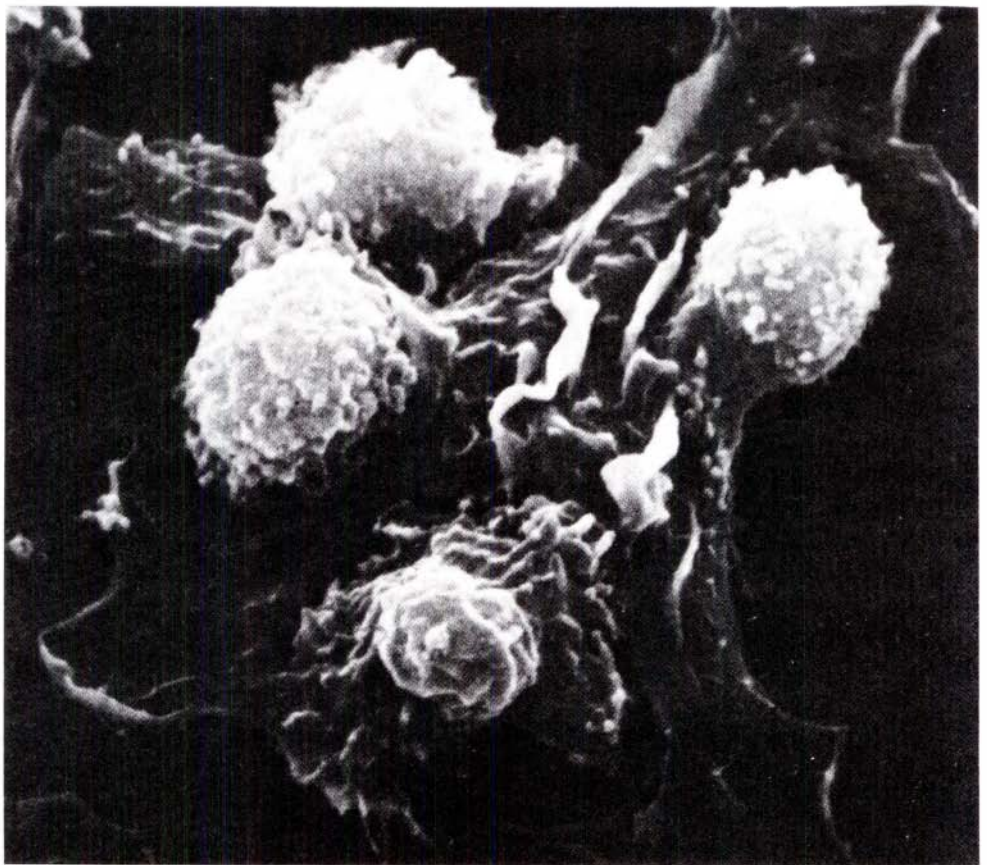
Durant molt de temps, les investigacions de la

química dels lípids ha estat limitada per la dificultat d'obtenir compostos purs i d'estudiar llurs reaccions en un medi ambient aquós. No obstant això, durant els últims anys s'ha aplicat mitjançant la cromatografia gas líquid, de tanta precisió en l'anàlisi dels lípids, del microscopi electrònic que ha fet que augmenti molt l'interès en les membranes; la solubilització amb detergent va fer possible identificar i caracteritzar les diverses proteïnes de les membranes naturals; els mètodes de marcatge d'un dels dos costats de la membrana i els de trencar-los fent una criofractura al llarg de les línies de segmentació naturals, van permetre poder localitzar aquestes proteïnes. Per últim, les sondes *spin-labeled* van permetre observar la mobilitat de les molècules dins de la membrana. Hom pot construir vesícules artificials (lisosomes) en inserir, dins de la membrana, les barreges apropiades de proteïnes i lípids que contenen; i dins del lumen, les solucions desitjades. Amb aquests nous mètodes, s'està desenvolupant àmpliament l'estudi de les membranes. A més a més, hom pot preveure la possibilitat de reconstituir una cèl·lula que pugui autoreplicar-se.

Alguns sistemes de transport faciliten el transport en qualsevol direcció, mentre que altres actuen com bombes que creen, dins de la cèl·lula, una alta concentració de permeadors específics a partir d'una font extracel·lular diluïda. Així com amb els gens, hom va trigar massa a descobrir aquestes bombes en els bacteris, ja que durant molt de temps s'havia suposat que aquests darrers tenien una membrana senzilla semipermeable. No obstant això, és possible que hagin aparegut molt aviat en l'evolució a causa que els primers organismes probablement havien d'assimilar aliments molt diluïts.

Malgrat l'intens estudi que s'està realitzant, el qual enclou l'aïllament de moltes proteïnes de transport i llur reconstitució en vesícules actives, hom encara no ha pogut identificar, per anàlisi bioquímica directa, els detalls del mecanisme de transport, a causa que els sistemes que es dediquen a això perden llur propietat vectorial característica quan se'ls fa solubles. Una possible solució seria que una proteïna de transport tingués un indret d'unió capaç de situar-se enfront de dues cares de la membrana, i que pogués utilitzar l'energia metabòlica per a disminuir l'afinitat d'aquest indret amb el permeador quan estigués de cara endins (provocant una descàrrega).

Un avenç crucial ha estat l'observació de Mitchell que l'orientació vectorial de la membrana i la seva insulació contra un flux inespecífic de



molècules (i de protons i electrons) són dues condicions essencials per a obtenir energia del flux metabòlic d'electrons entre els substractes i l'oxigen. Aquest transport d'electrons, a través d'una seqüència de proteïnes afixades en la membrana, s'acompanya d'una tramesa de protons (H^+) del citoplasma a la superfície exterior. D'això resulta un gradient electroquímic (força de moviment de protons) que és la font d'energia que s'utilitza per a acumular ATP, per al transport actiu i, en els bacteris, per al moviment cel·lular mitjançant la rotació dels flagells en forma d'hèlix.

El mecanisme que les plantes utilitzen per a formar ATP és crear una diferència de protons (a través de la membrana) per mitjà d'energia de radiació capturada per la clorofil·la. Hom està investigant aquest mecanisme detalladament, i n'estan començant a aparèixer aplicacions pràctiques. Donat que tota la vida depèn de l'activitat constant de transformar CO_2 en matèria orgànica, utilitzant tant el poder de reducció com l'ATP obtingut per fotosíntesi, aquest mecanisme és de gran interès.

Fig. 2. Micrografia electronica Scanning de quatre limfocits (cèl·lules esfèriques), enganxats temporalment a un fagocit gran mononuclear (macròfag). Aquesta interacció cel·lular és un pas necessari per a activar el potencial d'un limfocit de segregar un anticòs específic. Hom desconeix la base molecular d'aquesta activació. (Cortesía de K. Ziegler, R. Cotran i E. Unanue, facultat de medicina de Harvard).

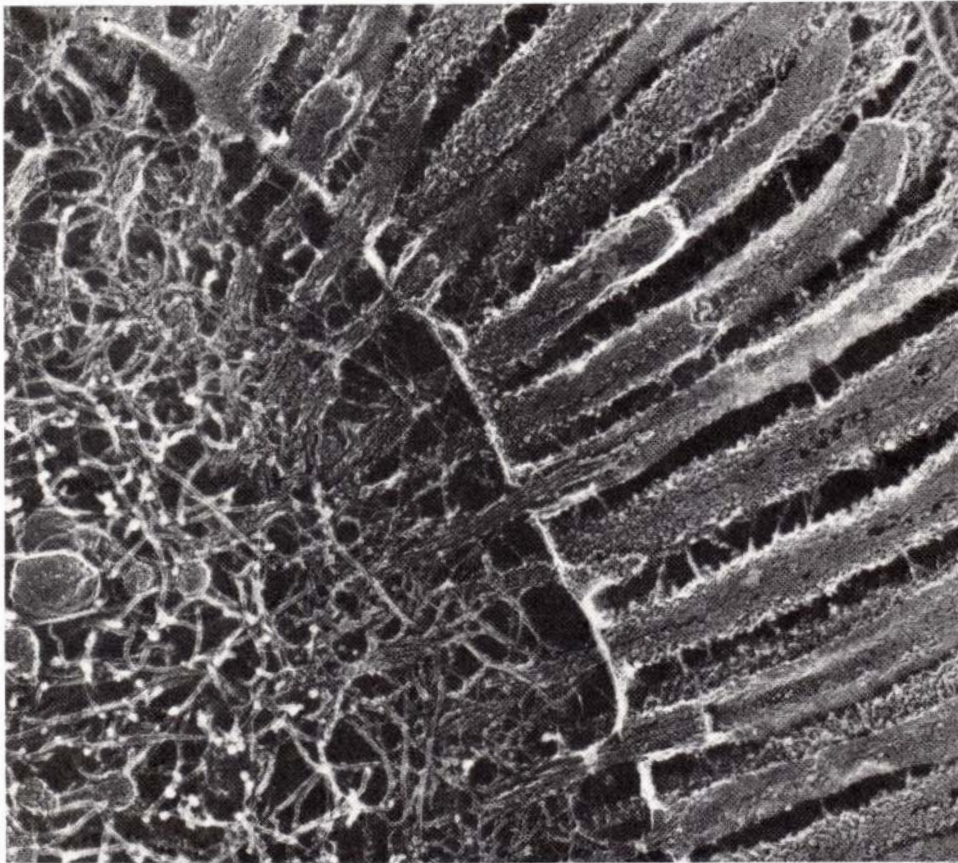


fig. 3. El citoesquelet d'una cèl·lula epitelial de budell. Diversos grups de filaments d'actina penetren en els vil·lis (protuberàncies cilíndriques paral·leles a la superfície, que estan enfront del lumen de l'intestí, cap a la dreta). Hom pot veure altres tipus de filaments i orgànells aproximadament esfèrics a nivells més profunds de la cèl·lula (a baix, a l'esquerra). Preparat amb congelació ràpida, fracturació, aiguafor i shadowing amb platí. Amplificació original $\times 80.000$. (Cortesía de N. Hirokawa i J. Heuser, facultat de medicina de la Universitat de Califòrnia, San Francisco).

La secreció de proteïnes a través de les membranes s'ha transformat en un camp important d'investigació amb el descobriment que moltes d'aquestes proteïnes segregades es formen com a precursors, amb una seqüència inicial de "pèptids de senyal" predominantment hidrofòbica que dirigeix l'entrada a la membrana i que se segmenta més tard. Encara es desconeix el mecanisme de penetració constant de la cadena a través de la membrana.

Els pèptids d'iniciació també apareixen en moltes proteïnes que s'introdueixen en les membranes. L'especificitat de la morfogènesi de la membrana és encara un misteri, donat que els diferents tipus de membranes d'una cèl·lula tenen moltes diferències de composició, encara que moltes són la continuació de l'anterior i llurs proteïnes poden moure's per la matriu lipídica. A més a més, hi ha una gran diferència en la composició lipídica de les dues cares de la membrana. Per tant, encara és un gran repte per a nosaltres la comprensió de les associacions específiques de lípids dins de la membrana, tot i que els estudis anteriors de lípids en solucions

aqüoses emfasitzaven llurs agregacions no específiques. Encara que actualment hom pot dissoldre i aïllar les proteïnes de la membrana, l'estudi de llurs estructures està molt retardat comparat amb el de les proteïnes solubles en aigua.

LA BIOLOGIA DE LES CÈL·LULES EUCARIÒTIQUES

Mentre que, per una part, la biologia molecular s'estava desenvolupant àmpliament amb l'estudi dels bacteris, per l'altra, el microscopi electrònic estava revelant una gran quantitat d'organitzacions insospitades anteriorment en les cèl·lules animals i vegetals. Al mateix temps, hom va substituir el terme vague de "protoplasma" pel reconeixement d'una gran varietat de membranes, filaments i orgànells. L'actual biologia cel·lular sorgí quan aquests estudis morfològics, iniciats per Plade i Porter, es van començar a integrar amb les investigacions sobre les funcions. Les tècniques que hom utilitzava enclouïen la separació per ultracentrifugació de les fraccions cel·lulars, per tenyits selectius de proteïnes específiques amb anticossos que portaven classificadors fluorescents o d'altres tipus, i per la localització autoradiogràfica de la síntesi de les macromolècules. Així mateix, s'han anat adaptant els principis i les tècniques genètiques i moleculars obtinguts amb els treballs fets amb bacteris. Els estudis de Huxley sobre les cadenes alternants paral·leles d'actina i miosina en els múscles van ésser, probablement, el primer gran èxit en el procés de comprensió de l'organització cel·lular, i els seus descobriments del mecanisme de contracció van aportar el model necessari per als estudis que actualment hom està portant a terme sobre les contraccions localitzades que tenen lloc en activitats tals com mobilitat, canvis de forma i mitosi.

Per altra part, hom ha pogut realitzar cultius *in vitro* de cèl·lules plenament diferenciades i de lent creixement, tant d'animals com de plantes, gràcies als diferents avenços tècnics, tals com la inhibició de la infecció bacteriana mitjançant antibiòtics i una millor comprensió de les necessitats de nutrició i de l'adhesió cel·lular. Aquestes cèl·lules somàtiques de cultiu es poden utilitzar no solament per a estudiar la funció cel·lular i la seva regulació, sinó que poden substituir d'altres organismes en els estu-

dis genètics, els quals enclouen la mutagènesi, la selecció dels mutants, la recombinació i la creació de mapes gènics. A continuació faré una revisió molt breu de la biologia cel·lular dels eucariotes, destacant només les diferències principals entre aquests i els procariotes.

Bàsicament, els mecanismes de replicació i expressió gènica són similars en els dos grups, però hi ha algunes diferències substancials. Les cèl·lules dels eucariotes tenen cromosomes múltiples i més grans, i dins d'ells el DNA s'organitza amb una estructura regular i complicada d'unitats denominades nucleosomes. Aquests es formen quan el DNA s'enrotlla al voltant d'un conjunt de proteïnes bàsiques (histones), mentre que una àmplia varietat d'altres proteïnes és responsable de la repressió selectiva i estable d'una gran quantitat de gens (potser el 90 per cent) en cada tipus de cèl·lula diferenciada. A més a més, en els eucariotes més evolucionats una gran porció del DNA és repetitiu i no transcriu. La funció d'aquests DNA és una gran incògnita: una possibilitat és que no tingui cap funció per a la cèl·lula sinó que sigui només un producte derivat de la capacitat del DNA "egoista" de promocionar la seva rèplica fins quan no afecta el fenotip. Finalment, les mitocondries i els cloroplastes porten blocs autònoms de DNA així com ribosomes característics, i és bastant probable que aquests òrgans intracel·lulars siguin descendents dels bacteris i de les algues que van ésser els paràsits dels primers eucariotes.

El RNA-m també té un comportament més complex en les cèl·lules que tenen llurs nuclis amb membranes. La transcripció immediata del RNA-m format dins del nucli és molt més gran que el missatger final. Es processa dins del nucli per mitjà de l'eliminació de llargs segments que no fan la translació, i també mitjançant els afegiments als extrems. Aleshores, les molècules de RNA-m relativament estables que resulten d'aquest procés s'uneixen als ribosomes del citoplasma. Així mateix (i això va ésser una gran sorpresa), la seqüència del DNA d'una determinada proteïna no apareix com una sola sèrie contigua de bases, com en el cas dels bacteris. Al contrari, diferents regions d'un gen, cada una de les quals codifica una cadena de polipèptids, se separen sota la influència de seqüències intermediàries que no han fet la translació. Per tant, el missatger no és una transcripció directa del DNA; el formen uns enzims especials que tallen i enganxen els segments apropiats. Encara està per descobrir, però, tot el significat d'aquesta junció. És probable que tingui un paper de regulació, i també

potser que augmenti la varietat dels productes de la informació genètica en permetre que es recombinin el RNA de les diferents regions del genoma.

En poques paraules, hom comprèn molt poc de la regulació gènica dels eucariotes. Amb l'esperança que els seus principis puguin ésser descoberts amb més facilitat en els eucariotes més senzills, nom s'ha dedicat a investigar la genètica dels fongs del llevat, amb gran interès.

Les cèl·lules bacterianes i animals també es diferencien en la superfície que les cobreix. La membrana dels bacteris està circumdada per una paret de protecció externa rígida, mentre que en les cèl·lules animals, la plasticitat de la capa exterior permet una enorme varietat de formes i de canvis d'aquestes. Per exemple, les cèl·lules de diferenciació d'un embrió canvien llur forma a mesura que adopten les posicions que els correspon, com fan els fagocits en ficar-se dins dels teixits i assimilar les partícules. El microscopi electrònic de Scanning ha revelat una sèrie de models molt bonics i inesperadament complexos en les protuberàncies de la superfície i en els punts de contacte de moltes cèl·lules (fig. 2). A més a més, la comunicació entre les cèl·lules adjacents dels animals implica diversos tipus de juncions especialitzades entre les membranes.

Un important descobriment de la darrera dècada ha estat el del citoesquelet. Un dels seus elements és un conjunt de puntals relativament rígids denominats microtúbuls (fig. 3). Un altre és un conjunt de diferents tipus de microfilaments, dos dels quals (l'actina i la miosina) són també components principals dels múscles. Actualment hom està identificant els receptors que s'encarreguen d'enganxar aquestes fibres a la superfície interior de la membrana cel·lular. Es pot allargar ràpidament els microtúbuls d'una regió i eliminar els d'una altra mitjançant l'agregació o la disgregació de llurs molècules proteïques. Els responsables del moviment cel·lular i dels canvis que forma són les variacions de la situació d'aquestes proteïnes i la dels filaments, així com el moviment d'aquests últims.

L'estudi de la dinàmica del citoesquelet i de la seva resposta als estímuls està avançant ràpidament. Dins del múscle, s'ha vist que el lliscament de l'actina respecte als filaments de la miosina té lloc en uns ponts d'encreuament transitoris que hi ha entre ells, una mena de contracció molecular que porta a un intercanvi d'un pont per l'altre. L'aparell mitòtic també conté miosina (i microtúbuls), però encara es descobreix el mecanisme del moviment ordenat

dels cromosomes.

En un altre nivell, els estudis dels receptors específics de les diferents hormones i dels productes químics que es localitzen en la superfície de les membranes de les cèl·lules animals estan revolucionant l'endocrinologia i la farmacologia. Per exemple, el resultat de l'acció de l'epinefrina en la superfície de les cèl·lules és la formació intracel·lular d'un regulador (AMP cíclic) que pot influenciar sobre moltes reaccions enzimàtiques, normalment a través d'algun sistema d'amplificació (per exemple, l'activació d'un enzim que fosforili altres enzims). A més a més, les indicacions químiques entre els organismes (particularment en els mamífers inferiors i en els insectes) a través de composts específics de l'espècie o de la soca, tenen un paper molt important en la comunicació. Aquestes molècules poden portar informació fins amb concentracions extremament baixes. Obviament, queda per fer molta investigació sobre la gran quantitat d'aquest tipus d'interaccions amb receptors superficials.

LA BIOLOGIA DEL DESENVOLUPAMENT; LA IMMUNOLOGIA I EL CÀNCER

Sense cap dubte, el repte més gran en l'àmbit molecular per a la biologia d'avui dia és la biologia del desenvolupament. De fet, l'avenç de la branca molecular d'aquesta disciplina ha estat aturat per aquest obstacle, com va ser-ho anteriorment la genètica clàssica. Mentre que el programa genètic té una expressió molt directa en l'especificació d'una seqüència de polipèptids, i una mica menys directa en el plegament de les proteïnes, la contribució de cada gen al desenvolupament està entreteixida a la dels altres en gran mesura. A més a més, cada gen no respon senzillament en oposició als canvis immediats del seu entorn, com en la regulació del metabolisme: s'ha d'afegir una nova dimensió, que és la dels efectes persistents i acumulatius de la història de la cèl·lula i la de les seves veïnes. Actualment, hom està identificant moltes molècules d'informació que indueixen respostes específiques de desenvolupament. No obstant això, donat que hi ha tants passos intermedis, no podem traçar el programa de desenvolupament del genoma en termes de seqüències lineals de transferència d'informació.

De la mateixa manera que hom va necessitar nous conceptes com el del doblament espontani i els canvis alostèrics per a comprendre la funció de les proteïnes, farà falta un nou marc de conceptes per a explicar com és que els gradients de les molècules reguladores i fins els de les forces físiques produeixen la formació d'una seqüència de nous models, tenint en compte les interaccions entre les cèl·lules i els canvis al llarg del temps.

Sota aquestes circumstàncies hom es pot fer moltes preguntes, en termes moleculars, les respostes de les quals són molt incompletes o bé no existeixen. Per exemple, com es connecten i es desconnecten els grups apropiats de gens, en cada tipus de cèl·lula diferenciada? Què fan les cèl·lules per a perpetuar llur expressió genètica selectiva mitjançant una espècie de *feedback* positiu? Per què és tan irreversible la diferenciació de les cèl·lules animals, mentre que les de les plantes es poden desdiferenciar i produir tot un organisme? Quin és el tipus de comunicació recíproca entre les cèl·lules que desencadena la successió de canvis que tenen lloc en un embrió en procés de diferenciació? Quants són els estadis d'expressió selectiva dels gens que travessa la cèl·lula abans d'arribar a l'estat de total diferenciació? En la gènesi de l'embrió, què és el que dirigeix les cèl·lules dels primers estadis cap a llurs posicions apropiades, i quines són les interaccions específiques que tenen lloc entre les molècules de la superfície cel·lular i que s'encarreguen d'organitzar les cèl·lules en forma d'òrgan? Quins són els mecanismes subtils que dicten els gens per a provocar una morfogènesi amb una especificitat tan extraordinària que produeix, no solament una cara, sinó també una gran similitud amb els pares? De la mateixa manera que l'òvul fecundat es transforma en les 10^{14} cèl·lules d'un ésser humà adult, o de la mateixa manera que un òrgan ferit es regenera, quins són els senyals que indiquen a cada part del cos que deixen de créixer quan ja han assolit la massa i la forma adequades? I, finalment, quins són els mecanismes responsables de la vellesa i de la mort, les quals són una part inevitable del cicle de la reproducció sexual dels organismes superiors?

Hom ha desenvolupat una sèrie de nous enfocaments que semblen ésser prou prometedors. Un d'ells s'encarrega d'observar els efectes del desenvolupament de les diferents mutacions. Però tal com he dit abans, aquests efectes d'un sol gen probablement aportin una explicació d'uns quants angles que pertanyen a tot un procés altament poligènic. De moment, ha tingut bastant èxit, i és probable que s'expandeixi

molt més, l'ús del cultiu de teixits per a intentar identificar els factors químics i les interaccions cèl·lula-cèl·lula que dirigeixen la diferenciació. De fet, s'estan identificant molts nous factors. Hom també pot fusionar les cèl·lules en cultiu, i amb aquesta mescla dels nuclis i dels citoplasmes en diferents estats de diferenciació s'està aportant algunes explicacions dels mecanismes que fan que els gens entrin en acció o que es desconnectin. La metodologia del DNA recombinant promet aportar sistemes de sondeig que hom pugui utilitzar, mitjançant la hibridació de l'àcid nucleic, per a identificar els gens actius i inactius i també per a reconèixer l'amplificació o la supressió dels gens que hom sospita que té lloc en algunes cèl·lules diferenciades. Amb un altre enfocament, hom pot formar ratolins quimèrics barrejant cèl·lules separades d'un embrió en estat primari amb les d'un altre genèticament diferent (o amb cèl·lules mutants escollides *in vitro*), per després implantar-les en un úter.

La immunologia, que durant molt de temps ha estat sota la tutela de la microbiologia, s'ha transformat en una disciplina important i independent. En molts ambients se la considera un model de la diferenciació, donat que implica la formació de potser unes cent mil línies de cèl·lules en un organisme, cada una de les quals forma un anticòs específic diferent. Els estudis de les seqüències han revelat una regió constant característica de cada una de les classes principals d'immunoglobulines, i un conjunt de regions variables que són responsables dels indrets d'unió específics. Per formar aquests últims, sembla que hi ha un cert estadi de desenvolupament; les cèl·lules del sistema immunològic tenen un percentatge molt alt de mutació, i potser també de recombinació, en una regió genètica determinada.

Està augmentant molt ràpidament el nostre coneixement dels aspectes cel·lulars de la immunologia, dins del qual s'ha d'incloure el de les complexes interaccions de diversos tipus de cèl·lules en la resposta immune (fig. 2). A més a més, s'està aplicant cada vegada més en aquestes interaccions la utilització dels antigens de "trasplantació" a la superfície cel·lular. Donat que hom pot detectar aquests productes del sistema immune amb una gran sensibilitat i especificitat, els estudis amb aquest sistema poden revelar les característiques de les interaccions generals cèl·lula-cèl·lula que són més difícils d'analitzar amb altres sistemes.

L'extraordinària especificitat dels anticossos els ha transformat en eines extremament valuoses per al reconeixement, l'avaluació quantitativa i

l'aïllament de les proteïnes individuals: hom pot veure poques reaccions d'encreuament entre els milers de proteïnes no relacionades, malgrat la compartició inevitable de les seqüències curtes d'aminoàcids. No obstant això, els anticossos que s'obtenen en un animal com a resposta a un antigen no són purs, sinó una barreja d'espècies moleculars que es diferencien en l'indret on s'uneixen amb l'antigen i en llurs afinitats. Recentment, Milstein ha obtingut, amb la fusió de cèl·lules productores d'anticossos amb cèl·lules tumorals, línies de cèl·lules (hibridomes) d'una sola espècie d'anticòs molecular i que es poden cultivar indefinidament (contràriament a les cèl·lules de mamífer obtingudes en cultiu). Aquests anticossos "monoclònics" prometen revolucionar l'estudi de la resposta immune i l'ús mèdic i analític dels seus productes. Durant els últims anys, l'atenció i l'ajuda econòmica del públic en la lluita contra el càncer ha contribuït àmpliament a la ràpida expansió de la biologia de la cèl·lula animal. Dins del mateix camp del càncer s'han fet progressos substancials en la caracterització de les cèl·lules canceroses, en l'anàlisi de l'acció dels virus productors de tumors i en la relació de la carcinogènesi amb la mutagènesi. Tot i els enormes esforços, la majoria de les preguntes bàsiques encara no tenen resposta. Quines mutacions són responsables de l'efecte carcinogènic de la majoria dels mutàgens? Quins productes dels genomes virals o de llur interacció amb els gens hostes són els responsables de les propietats de creixement alterat de les cèl·lules de cultiu "transformades" en cèl·lules canceroses per l'acció de virus oncogènics? Quina és la contribució de les alteracions de la diferenciació en la carcinogènesi, i poden tenir aquesta influència també sense un canvi genètic? Per què les cèl·lules canceroses no responen als mecanismes que controlen el creixement de les cèl·lules normals? Quins són els canvis de les propietats de la superfície que permeten que les cèl·lules canceroses abandonin un teixit organitzat i construeixin colònies (metàstasis) en qualsevol altra part del cos? Pot crear-se una base per a la immunoteràpia amb els antigens de les cèl·lules canceroses? Quin és l'efecte dels mecanismes de reparació del DNA sobre la resposta a les diferents dosis de radiació o de productes químics mutagènics? Quina és la influència dels gens sobre la susceptibilitat dels diferents tipus de càncer? Per a poder contestar moltes d'aquestes preguntes hom necessita molts avenços en la comprensió de la biologia de les cèl·lules normals a través d'una millora de les tècniques d'estudi.

NEUROBIOLOGIA

La neurobiologia ha sorgit com la integració dels mesuraments elèctrics de l'activitat de les cèl·lules nervioses amb les línies citològiques, bioquímiques i farmacològiques, que generalment només s'han aplicat en animals relativament senzills (per exemple, sangoneres i llagostes). El seu llenguatge i les seves metodologies abasten cada vegada més altres àrees de la biologia (especialment, l'endocrinologia, que s'ocupa d'un altre gran conjunt de mecanismes de transport d'informació en els organismes superiors). Per exemple, unes determinades metzines fortes (com la toxina botulínica i la bugarotoxina) han resultat ésser eines molt precises, donat que actuen sobre uns passos determinats de la formació, alliberació, unió o destrucció enzimàtica d'un transmissor particular. D'aquesta manera, avui dia hom pot investigar el mecanisme d'acció de les cèl·lules nervioses amb tanta eficàcia com en molts altres problemes de la biologia cel·lular.

El funcionament del cervell, però, depèn fonamentalment del seu diagrama de connexions; l'organització increïblement complexa d'aquest representa un problema completament diferent: el cervell humà té més de 10^{10} cèl·lules nervioses, cada una de les quals està connectada, per terme mitjà, a potser 10^3 altres cèl·lules. Els estudis de la neuroanatomia clàssica han descobert que les cèl·lules amb funcions relacionades s'agrupen en unes determinades regions, les quals estan connectades per zones fibroses. Actualment, però, és possible estudiar l'organització del cervell d'una manera molt més fisiològica i amb molta més precisió per mitjà de l'observació dels efectes dels estímuls exteriors sobre l'activitat de les cèl·lules i de les regions determinades d'un animal intacte. Especialment, els mesuraments que abans es feien només podien donar mitjanes de l'activitat de moltes cèl·lules, però els microelectrodes d'ara poden detectar l'activitat d'una sola cèl·lula. Això ha representat un avenç anàleg al de quan es va resoldre el problema de la recombinació genètica en passar del nivell dels gens als nucleòtids.

Un altre mètode utilitzat per a detectar l'augment del metabolisme en les regions que responen a un estímulo fisiològic determinat, es basa en un anàleg radioactiu de la glucosa: es tracta aquest últim com si fos glucosa, però no es pot metabolitzar, de manera que s'acumula la seva radioactivitat en les cèl·lules. És clar que els anàlegs que emeten positrons poden ésser fins i

tot utilitzats en un cervell humà intacte per a identificar quines són les regions que responen als estímuls, com per exemple el verbal.

Els estudis que s'han fet amb aquestes tècniques sobre el sistema visual han estat singularment útils per a abordar el problema de com s'integren els estímuls exteriors dins del cervell per formar la percepció dels objectes. Mentre que, per una part, les cèl·lules de la retina responen als punts de llum, les del còrtex visual tenen una resposta més integrada, donat que cada una d'elles detecta un contrast entre la llum i l'obscuritat en una posició i una forma determinades del camp de visió. A més a més, les cèl·lules que estan connectades amb les parts corresponents de les retines dels dos ulls s'organitzen de manera ordenada. Els principis d'aquesta organització que actualment s'estan identificant en aquest sistema extremament inaccessible seran, sens dubte, d'una gran importància per a comprendre la integració molt més complexa que ha de tenir lloc en centres superiors encarregats de produir el pensament, l'acció o el sentiment. La memòria o l'aprenentatge és una propietat bàsica del cervell que, actualment, hom comença a poder estudiar a nivell molecular i cel·lular. Els treballs realitzats amb organismes més senzills han indicat que els mecanismes cel·lulars de l'aprenentatge (és a dir, per a tenir un efecte persistent d'un estímulo) enclouen dos tipus d'alteracions: unes en la funció de la sinapsi ja existent (i, per tant, en llur estructura molecular d'una manera encara desconeguda), i altres en la formació de noves sinapsi. Però, mentre que per una part hom pot esperar progressar ràpidament en la identificació de la naturalesa d'aquests canvis, la recerca de la base física de l'aprenentatge conscient és una part del problema infinitament molt més complexa que representa la consciència en si (la qual només podem definir com un conjunt de fenòmens que fàcilment poden desaparèixer així que intentem dissecar llurs connexions casuals). Bohr va suggerir una bona analogia amb la complementaritat del tipus ona-partícula de l'electró —una paradoxa que va resultar ésser una part essencial de l'expansió revolucionària produïda en passar de la mecànica clàssica a la quàntica per a explicar la naturalesa de la matèria. Potser que finalment hom pugui comprendre la consciència d'una manera neurobiològica, en termes d'algun concepte encara desconegut (no una tornada a la dualitat ment-cos, sinó un conjunt de regles per a comprendre el flux de la informació intercel·lular que sigui tan revolucionari com fa unes quantes dècades va ésser-ho el descobriment de l'emmagatzematge de la

informació molecular).

Fins fa poc temps, els estudis de les funcions cerebrals s'havien dedicat quasi exclusivament a les connexions cèl·lula-cèl·lula "extretament unides", encara que hom reconeixia que els canvis del medi ambient fluid de les cèl·lules —iònic, hormonal o farmacològic— podia influenciar, simultàniament i selectivament, l'activitat de grans grups de cèl·lules. Últimament s'ha obert un nou camp d'investigació amb el descobriment d'unes quantes hormones peptídiques: uns composts que poden funcionar com neurotransmissors però que s'allunyen prou de llur indret de segregació per a influenciar moltes cèl·lules de llur entorn. És probable que aquest efecte sigui d'importància per a les alteracions generals de les respostes relacionades amb l'estat d'ànim, la vigília i el son, i amb diverses malalties mentals. Així mateix, hom ha trobat que alguns neuropèptids (les endorfines i les encefales) s'uneixen als mateixos receptors en centres de plaer i de dolor, com els opiacis. Evidentment, són els agents fisiològics pels quals la morfina és un anàleg, i hom ha observat que llur nivell augmenta en condicions de *stress* que disminueixen marcadament la sensibilitat al dolor. Actualment, cada pocs mesos s'informa dels descobriments de nous peptídids, i no hi ha cap dubte que encara hi ha altres mecanismes d'integració per esbrinar.

LA BIOLOGIA EVOLUTIVA

De la mateixa manera que el *feedback* intracel·lular de la informació selecciona les activitats dels gens o dels enzims basant-se en un programa de moltes possibilitats, les interaccions de l'organisme individual (i del grup social) amb el medi ambient seleccionen la multiplicació d'un genoma específic (i per tant, dels gens que el constitueixen) tenint com a base un ampli codi genètic. Tal com hem vist, la genètica molecular ha aportat unes noves comprensions extremament valuoses per a l'estudi del procés evolutiu. La biologia evolutiva, però, s'ocupa també molt intensament d'esdeveniments que tenen lloc a un nivell d'organització molt diferent, encara que la seva importància ha estat d'alguna manera disminuïda pel triomf de la biologia molecular.

A tall de revisió molt superficial dels avenços més recents, podem senyalar en primer lloc que aquest camp s'ha fet cada vegada més matemàtic

tic, per exemple, en la genètica de poblacions. En l'ecologia, també s'han fet molts estudis quantitius de molts dels paràmetres, per a ésser emmotllats més tard en models matemàtics. A més a més, l'ecologia ha atret l'interès del públic, com a reacció de l'impacte de la tecnologia sobre el medi ambient.

Encara que tant la genètica molecular com la clàssica s'han desenvolupat basant-se en l'estudi dels trets fenotípics qualitius que poden ésser reduïts en un sol gen, els més importants des d'un punt de vista evolutiu (i social) són els trets quantitativament variables, poligènics, físics i de la conducta en els organismes superiors. La seva anàlisi estadística ha aportat molta informació sobre les interaccions del tipus gen-gen i gen-medi ambient, i han estat de gran utilitat en la cria d'animals i plantes. No obstant això, la gran fita de poder identificar el model genètic específic d'un individu no endogàmic és encara molt lluny. Probablement hom només pugui comprendre el paper dels gens en la conducta humana d'una manera imprecisa, encara que aquest és un punt de gran interès per a obtenir una plenitud individual màxima; i l'expressió d'aquest coneixement en termes estadístics i generals només es podrà fer quan hom sigui capaç d'identificar, en els individus, els gens que hi participen. Mentrestant, totes les discussions sobre les investigacions estadístiques en aquesta àrea han estat enfosquides per la polèmica, donat que alguns "ambientalistes" han dirigit la càrrega del determinisme genètic contra els qui conclouen que tant els gens com el medi ambient tenen un rol igualment significatiu.

Un fet molt important ha estat el descobriment d'una enorme diversitat dins d'una espècie, tant a nivell molecular com en el morfològic i el de la conducta. En poblacions de drosòfiles o d'ésser humans, hom troba que més d'una tercera part dels enzims mesurables en circulació tenen dues o més formes normals diferents (polimorfisme), el que contrasta amb la suposició primera que només hi havia una sola forma del tipus salvatge i molt escassos mutats. Una gran part d'aquesta variació molecular no està associada a cap valor selectiu demostrable d'un al·lel sobre un altre. Obviament, en el nivell del DNA, els polimorfismes enclouen de vegades uns codons sinònims, els quals es diferencien en un nucleòtic però produeixen la mateixa proteïna. Aquests descobriments han donat lloc a la hipòtesi neutralista, la qual emfatitza el paper dels processos estocàstics (més que els de la selecció) en l'evolució. Però molt sovint, els avantatges de la selecció no són tan obvis, i la

recerca de les pressions de la selecció crítica és un camp molt actiu on es combinen els estudis moleculars, fisiològics i ecològics.

La genètica molecular ha aportat altres conclusions o especulacions interessants en referència al procés de l'evolució. El reconeixement dels gens movibles junt amb l'aparentment alta proporció de mutagènesi localitzada en la creació d'una especificitat immunològica suggereixen que hi ha mecanismes d'instabilitat genètica variable que poden ésser extremament útils. A més a més, potser que els virus hagin evolucionat principalment per transferir blocs d'àcid nucleic d'un organisme a l'altre; i en la generació de tumors en les plantes mitjançant la incorporació d'un plàsmid bacterià, hom veu que la transferència del DNA pot tenir lloc fins i tot entre organismes molt distants. Conseqüentment, té certa lògica pensar que tot el DNA del món viu pot ésser una part d'una cadena ininterrompuda de contactes a baixa freqüència. Finalment, és prou comprensible que l'evolució adopti una direcció cap a organismes cada vegada més complexos que poseixin quantitats cada vegada més grans d'informació genètica. La duplicació d'un segment de DNA en un organisme aporta una base per a crear una novetat genètica, sense perdre el valuós producte original, mentre que és molt probable que la supressió sigui quelcom nociu (o fins letal).

Un dels avenços més recents i amb més gran importància de la biologia evolutiva ha estat l'enfocament en la sociobiologia: la recerca de les arrels biològiques del comportament social en totes les seves formes i en tot el món animal. Una gran part de l'ímpetu d'aquest nou punt de vista ha estat la solució de la paradoxa de la selecció per altruisme en un sistema de selecció inherentment egoista. Hom ha reconegut dos mecanismes: selecció entre els parents (amb la qual la pèrdua dels gens d'un individu augmenta la multiplicació dels mateixos gens en els parents), i la selecció de grup (la cooperació dins d'un grup per afavorir la seva supervivència, en competència amb altres grups). No hi ha cap dubte que la integració de la sociobiologia i de la neurobiologia amb els enfocaments tradicionals de les ciències socials i humanístiques es trobarà amb una certa resistència en utilitzar-la per a comprendre la naturalesa humana, tant a nivell dels seus principis universals com al de la seva diversitat. No obstant això, hi ha alguns avenços que aviat seran massa importants per a ignorar-los; per exemple, la determinació del rol dels neuropèptids endògens que determinen l'estat d'ànim.

CONCLUSIONS

Durant les darreres dues dècades, hom ha descobert una extraordinària quantitat de lleis universals referents a l'organització cel·lular gràcies a la fusió de la genètica amb la bioquímica i al desenvolupament de tècniques molt refinades per a l'estudi de les macromolècules. Un rol principal és el de la transferència d'informació molecular del DNA cap enfora i de l'entorn cap endins. Una altra característica molt sorprenent és la naturalesa profundament mecanicista de les reaccions dels components: les molècules encaixen entre elles i es mouen en seqüències lògiques, igual com les peces d'una màquina ben construïda.

La revolució molecular també ha alterat la naturalesa de la comunitat biològica. L'expansió de les seves tècniques i del seu llenguatge ha trencat moltes barreres que abans existien entre les diferents disciplines, i el seu enfocament ha desencadenat una recerca tremenda dels mecanismes on es basen tots aquests fenòmens tan complexos. El fabulós descobriment del DNA de recombinació no farà més que accelerar aquest ritme.

És probable que no quedin gaires regles universals de l'organització cel·lular per descobrir; i amb aquesta disminució de la intensitat de la revolució molecular, sembla com si la biologia de les molècules estigués perdent la seva identitat. Per una part, l'estan absorbint la bioquímica i la biofísica, i per l'altra, s'està integrant en el camp de la biologia cel·lular.

A més a més, hom està estudiant sistemes cada vegada més especialitzats, els quals tenen noves característiques que se superposen als models cel·lulars bàsics. Podem estar segurs que els milions d'espècies existents, i llurs innombrables cel·lules diferenciades, representaran una frontera virtualment insuperable (igual com passarà amb els problemes de la biologia del desenvolupament i amb els de la neurobiologia). I mentre que l'anàlisi dels fenòmens específics no té l'emoció especial del descobriment d'un principi universal, també hem de reconèixer que la diversitat és la característica fonamental de la biologia. En el passat, va ésser el principal tema d'estudi dels que conveaven la història natural, que treballaven amb els nivells visibles, i ara hom ho està explorant en d'altres nivells. A més a més, aquest enfocament és d'una singular importància per a les aplicacions: la biologia aplicada tracta, inevitablement, amb els productes concrets de la diversitat.

Després d'una època en què els estudis bioquí-

mics de les petites molècules van aportar uns resultats immediats de gran utilitat (per exemple, els factors de nutrició, les hormones i els antibiòtics), el canvi de focus d'atenció cap a les macromolècules intracel·lulars menys accessibles ha frenat l'obtenció de nous coneixements. Actualment, després d'un retard de diverses dècades, semblen haver-hi encara més esperances d'aconseguir noves aplicacions comercials a gran escala. Aquest nou desenvolupament reforça l'argument que un ampli programa de nova recerca aportarà uns beneficis pràctics impredecibles, per la qual cosa mereix tenir un suport públic. També és d'esperar que en la propera dècada hi hagi un canvi d'èmfasi de la recerca mèdica cap a la de l'agricultura, donat que l'actual producció d'aliments en el nostre planeta no dona l'abast amb l'increment de la població.

En aquests moments en què la biologia investiga cada vegada més la conducta humana, és desitjable que s'interaccioni d'una manera creixent amb les altres disciplines que s'encarreguen de comprendre l'home. En aquest respecte hom ha d'emfasitzar que el "reduccionisme" de la biologia no és més que una mesura heurística que aprofundeix la nostra comprensió de qual-sevol nivell d'organització en relacionar-lo amb els altres: no es tracta de substituir un nivell per l'altre. De fet, el triomf de l'enfocament mecanicista de les estructures moleculars no disminueix de cap manera el reconeixement de les capacitats intel·lectuals, morals i estètiques úniques de la nostra espècie. Més aviat només ens podem quedar meravellats davant del fet que la vida, havent sorgit de la matèria inorgànica,

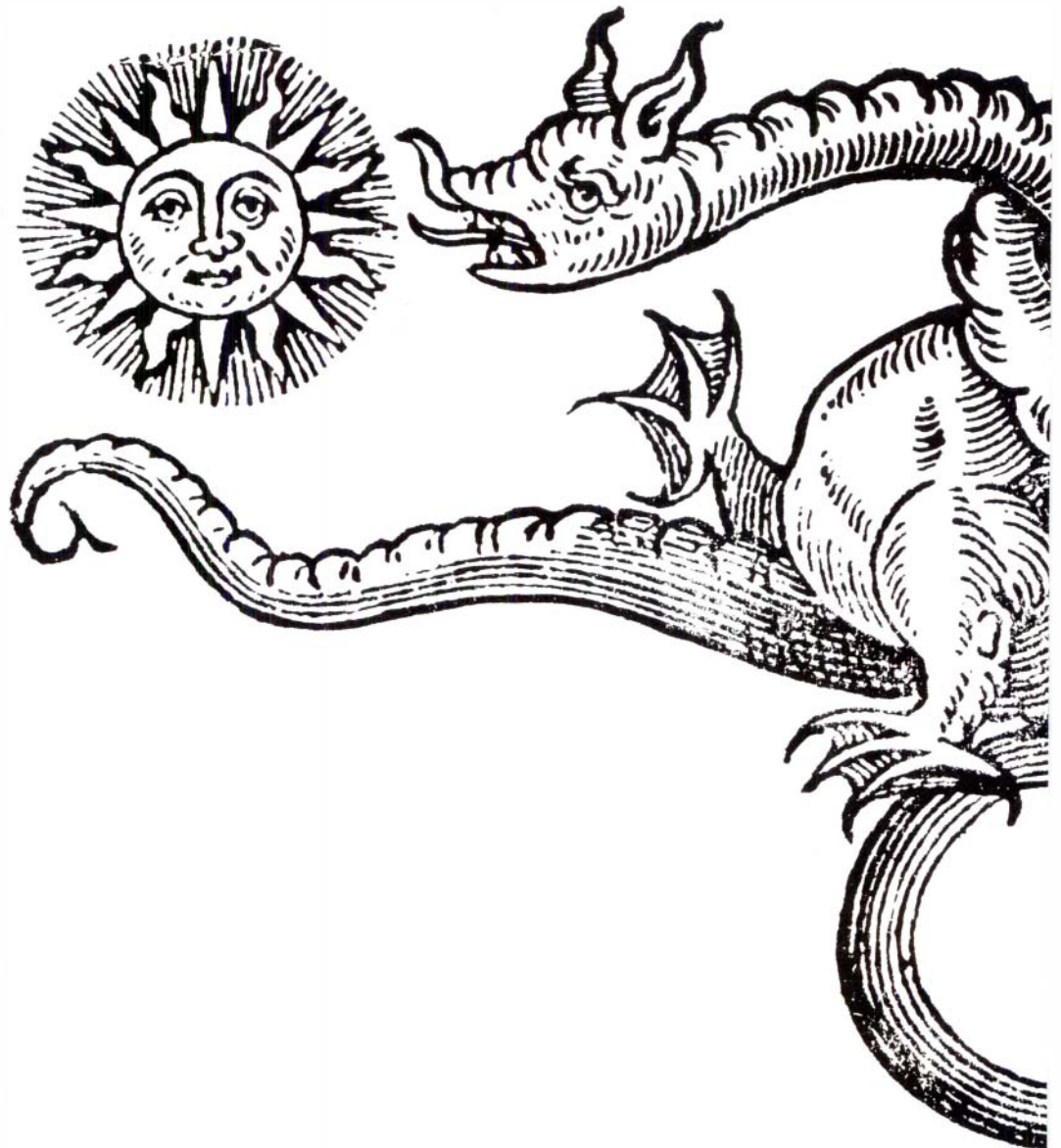
hagi pogut desenvolupar aquestes qualitats. Així mateix hem de tenir en compte la influència cada vegada més gran de la biologia sobre la filosofia. Un enfocament modern dels problemes clàssics de l'epistemologia hauria de considerar la percepció que l'evolució ens proporciona amb una gran quantitat d'informació codificada en el nostre genoma, i que aquesta informació, que en part s'expressa en la nostra estructura cerebral, interacciona amb l'experiència personal per donar-nos un coneixement del món exterior. No hi ha dubte que els avenços de la neurobiologia aportaran finalment unes comprensions més detallades. En una altra àrea, l'impacte potencial de la sociobiologia sobre l'ètica ha provocat una gran polèmica.

La biologia també està fent un impacte cada vegada més gran sobre la filosofia de la ciència. La revolució de la física va aportar la comprensió, ara acceptada per tots, que la ciència fa els

seus progressos no a petits passos dins d'un paradigma o marc de treball conceptual d'acceptació universal, sinó que els fa periòdicament tot ensorrant aquest paradigma. La revolució de la biologia, però, no ha tingut aquest caràcter: en comptes de destruir els paradigmes

i revocar les prèvies comprensions dels mecanismes, ha obert noves àrees dins d'un material infinitament més complex.

En poques paraules, aquesta revolució només ha aterrat els límits dels nostres poders d'anàlisi experimental, destruint així una actitud anterior

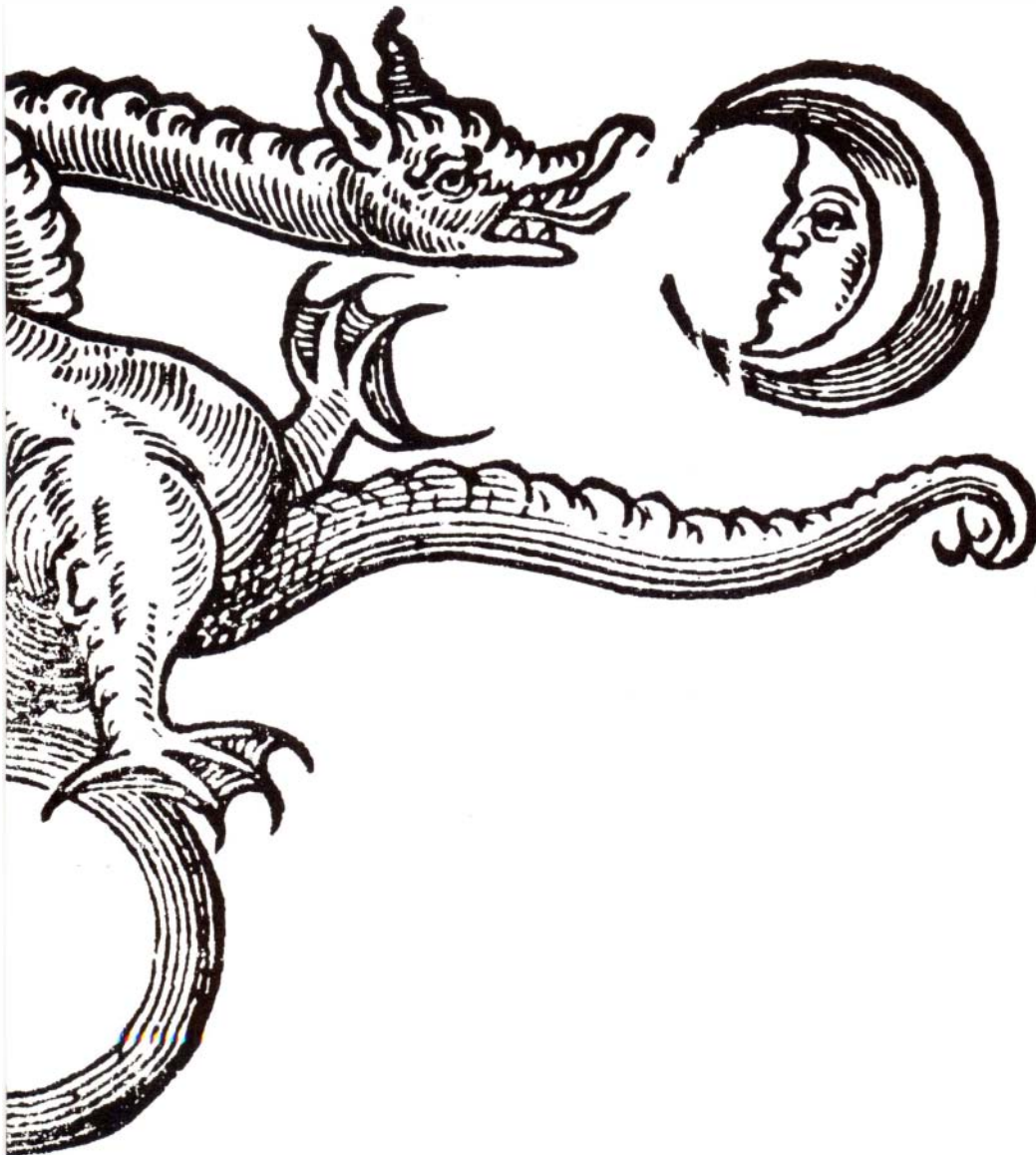


cap a la complexitat que era gairebé vitalista. Acabaré aquest article fent un curt comentari de les àrees que actualment interessen més el públic en general. Hem reconegut, amb prou de retard, que les aplicacions tecnològiques a gran escala de les ciències físiques representen una

sèrie de despeses i de perills, al mateix temps que aporten beneficis. En canvi, en la biologia l'atenció s'ha dirigit, no cap al mal actual, sinó cap a un mal futur i hipotètic. En particular, hom havia considerat que la recerca que es fa amb el DNA de recombinació podria ésser una

font de noves epidèmies. L'angoixa, però, ha disminuït considerablement: la gran quantitat de proves fetes amb els recombinants no ha produït cap mal, i una profunda anàlisi professional ha fet desaparèixer les demandes de proporcionar una protecció absoluta contra els possibles riscos. Una anàlisi retrospectiva ens pot ajudar a crear uns millors mecanismes socials d'utilització del coneixement de la comunitat científica per a avaluar-ne els perills i els beneficis, i per a permetre que tota la societat pugui actuar d'una manera que realment afavoreixi els seus interessos, i no solament en teoria.

L'enginyeria genètica ha representat una font de preocupació, a causa del raonament que si hem d'aprendre a guarir les malalties hereditàries monogèniques, hom també podria utilitzar el mateix coneixement per a modificar genèticament la personalitat. En la pràctica, però, aquesta extrapolació no sembla factible, tant perquè hi ha una gran quantitat de gens que actuen sobre els trets de la conducta, com perquè la majoria d'ells han realitzat la seva contribució a la individualitat abans del naixement. Però la consideració més fonamental és que qualsevol coneixement bàsic és una arma de doble tall, amb tantes aplicacions bones com dolentes —i, de fet, hom no les pot predir detalladament. Personalment opino que aquest principi no és sols aplicable a la coneixença que aporta noves eines per a manipular els gens, sinó també al coneixement de les arrels biològiques de la naturalesa humana. Aquests nous descobriments es troben sovint amb una certa resistència, perquè llurs possibles contradiccions i distorsions poden provocar repercussions polítiques. Una mida de seguretat és reconèixer el poder limitat de la ciència en aquesta àrea: encara no pot prescriure solucions per als problemes morals; donat que aquests impliquen tota una sèrie de judicis i d'estimacions de la realitat. Així mateix, serà de gran utilitat tenir una percepció més exacta de la realitat. L'amplitud d'aquesta ajuda és una de les grans incògnites de la biologia del futur.



(B. D. Davis)