



## Carta al Editor

# El operón Lac de *Escherichia coli* y el nacimiento de la genética molecular

Javier S. Mazana

Especialista en Inmunología. Divulgador de la historia de la Inmunología la Bioquímica, la Biología Molecular, la Química Estructural de proteínas y la historia de la Genética. Académico de las RAM de Valencia y Cádiz y de la RSEAPT

La epopeya científica más impresionante de la segunda mitad del siglo XX fue el descubrimiento en 1981 de la regulación homeostática<sup>1</sup> de nuestros genes y la forma de activarse e inhibirse, a modo de un “interruptor” o “clavija genética”, para controlar la biosíntesis de proteínas<sup>2</sup> por medio de los llamados operones<sup>3</sup>. Este hallazgo fue publicado con un lenguaje exquisito por François Jacob y Jacques Monod hace ahora medio siglo<sup>4</sup>.

Esta investigación contó con la inestimable ayuda de André Michel Lwoff; los tres fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1965.

El término “Biología Molecular” fue acuñado por el biólogo e informático americano Warren Weaver, experto en teoría matemática de la comunicación, que colaboró con Claude E. Shannon, un matemático, ingeniero y criptógrafo considerado como “padre de la teoría de la comunicación”, que tuvo su precursor en Marshall McLuhan.

François Jacob (1920-2013) fue Profesor Emérito en el Instituto Pasteur y en el Collège Francia. Jacques Monod falleció en 1976 y Lwoff en 1994. La idea seminal se gestó en la última planta del edificio del Instituto Pasteur. En un extremo de un largo pasillo estaba el laboratorio de Jacques Monod. Por su parte, Lwoff, después de 1932 en que se doctoró, pasó un año en el laboratorio de Otto Meyerhoff en Heidelberg (Premio Nobel de Medicina en 1922 y maestro de Severo Ochoa), tras lo cual estudió la producción de bacteriófagos<sup>3</sup> que, incapaces de generar una infección en una cepa de la bacteria *Escherichia coli*, era por tanto lisogénica. Monod, con su colaborador Jean Pierre Changeux, investigaba la  $\beta$ -galactosidasa (LacZ) de la misma bacteria, una enzima imprescindible para el metabolismo de la lactosa que se producía solo cuando el medio de cultivo contenía galactósidos. A primera vista parecía que

ambos temas de investigación no tenían nada que ver; sin embargo, su conjunción facilitó un espectacular avance en nuestra comprensión de la vida como fenómeno de la Naturaleza y el nacimiento de la Biotecnología.

François Jacob nos cuenta la historia del nacimiento del operón en el libro *The Birth of the Operon*, publicado en *Science* (332: 767, 13 de mayo de 2011). Se trata de un relato portentoso y a la vez sencillo, escrito con un estilo elegante y cautivador, de la vida y obra científicas de varios de los grandes “gigantes” de la segunda mitad del siglo XX.

Jacob ganó una beca para investigar en el Instituto Pasteur gracias a su director, el profesor Tréfuel. Durante su primer año aprendió bacteriología, inmunología y virología. Recuerda Jacob que había intentado ver varias veces el laboratorio de André Lwoff sin éxito, hasta que en 1950 Lwoff le dijo: “Hemos descubierto cómo inducir el profago, ¿le interesa trabajar con nosotros?”. Jacob no sabía ni lo que era un profago, ni lo que era la inducción, pero con arrojo afirmó de forma rotunda “eso es exactamente en lo que me gustaría trabajar”.

Los bacteriófagos son virus capaces de infectar a las bacterias hasta desencadenar su lisis. Jules Bordet (Premio Nobel de Medicina en 1919) descubrió en 1925 la llamada lisogenia, una circunstancia en la que el ciclo de infección de una bacteria por parte de un bacteriófago queda estancado, como si el fago se hubiera “adormecido” o quedara en estado de “hibernación” o “encriptación” de los fagos lisogénicos sin afectar a la bacteria. Este estado latente se revertía súbitamente y la bacteria era lisada por la proliferación descontrolada de los fagos lisogénicos, lo que era una característica heredable. Las bacterias transmitían a su progenie la potencialidad antiinfecciosa del fago, lo que sugiere que el fago latente se duplicaba junto con

la célula que lo hospedaba. Era, por tanto, un mecanismo de inhibición por retroalimentación (*feedback inhibition*).

Lwoff bautizó al fago latente con el nombre de “profago” y dedicó sus esfuerzos a intentar activar o “despertar” a los profagos. En la primavera de 1949, gracias a la irradiación con rayos ultravioletas de bacterias infectadas, descubrió por “serendipia” que los fagos se despertaban. Una “serendipia” es un hallazgo casual, inesperado, o diferente de lo que se está buscando. En nuestro caso, sería la habilidad para reconocer que un sujeto, el investigador, ha hecho un descubrimiento importante, aunque no tenga relación directa con lo que buscaba. Es famosa al respecto máxima del químico francés Pasteur al afirmar que: “En el campo de la observación, el azar sólo favorece a las mente más preparadas” o diríamos también a los espíritus más dotados.

El operón nació de la “búsqueda sin término” (expresión del filósofo Karl Popper: puede verse mi artículo *Karl Popper, el racionalismo crítico*, publicado en Trébede 2002; 61: 78-82), emprendida por Jacob y Monod en 1957, referente al mecanismo genético de inducción de la  $\beta$ -galactosidasa. Su hipótesis de trabajo era que existía un inductor endógeno, aún no identificado, que explicaba el nivel constante de esta enzima en el interior de las células. Gracias a la incorporación en el grupo del norteamericano Arthur Pardee, un excelente experimentador, lograron concluir resultados espectaculares (con un cierto toque de humor le llamaban “la experiencia PAJAMO, por PA-JA-MO), de las iniciales de Pardee, Jacob y Monod). Estos resultados indicaban que, en lugar de un gen inductor, el control genético se realizaba a través de un sistema de bloqueo de la biosíntesis de la galactosidasa, la permeasa (LacY) y la galactosidasa transacetilasa (LacA), al que bautizaron con el nombre de “represor” (las tres enzimas fueron descubiertas con anterioridad por Joshua Lederberg. Además, las conclusiones de estos trabajos sugerían que debía existir una molécula intermediaria que interconectase la información genética del núcleo celular presente en el ADN con la biosíntesis de polipéptidos (proteínas). La hipótesis del operón propuesta por Jacob y Monod establecía inequívocamente la existencia de genes reguladores que controlan a los genes estructurales mediante un doble mecanismo de control negativo, de suerte que los genes estructurales dejan de ser expresados cuando están reprimidos por la acción de un gen regulador y se expresan cuando el gen represor es, a su vez, reprimido (podíamos adjetivarlo de “represor freudiano”).

Por ser sinceros, hay que reconocer que esta idea pionera fue ya propuesta a ambos científicos por el físico húngaro Leo Szilard, de origen judío, que logró escapar de Hungría cuando la extrema derecha conquistó el poder en su país; a partir de entonces vivió únicamente en hoteles y siempre preparado para una huida si lo aconsejaba la situación (puede consultarse el libro de José María Valpuesta *A la búsqueda del secreto de la vida. Una breve historia de la Biología Molecular*. Editorial Hélice, CSIC 2008, pág. 192-193)<sup>6</sup>. Pocos meses más tarde, en California se descubrió la existencia del ARN mensajero (ácido ribonucleico), cuya síntesis *in vitro* se debió al Nobel español, nacionalizado norteamericano, Severo Ochoa de Albornoz (Premio Nobel de Medicina en 1959, compartido con su discípulo Arthur Kornberg). Una tarde de domingo en el mes de julio de 1958, viendo una película en un cine con su mujer, Jacob nos cuenta en su autobiografía el siguiente pensamiento alucinante:

“Cierro los ojos, atento a algo extraordinario que me está pasando. Una excitación brusca mezclada de un placer confuso

me invade. Y súbitamente, un relámpago: el descubrimiento de la prueba: ¿cómo no lo había pensado antes? La experiencia de conjugación hecha con Élie sobre el fago, la inducción erótica, y la hecha con Pardee y Monod sobre el sistema lactosa, la experiencia PAJAMO, son las mismas situaciones. Mismo resultado. Misma conclusión. En ambos casos, un gen gobierna la formación de un producto citoplásmico, un represor que bloquea la expresión de otros genes e impide en un caso la síntesis de galactosidasa y en otro la multiplicación del virus (...) Más aún, ¿dónde puede actuar el represor para poder detener todo a la vez? La única respuesta simple, la única que no hace intervenir una cascada de hipótesis complicadas: ¡sobre el ADN mismo!”.

---

### Addendum final

También en 1961 se produjeron hechos no menos trascendentes. Marshall Nirenberg, Premio Nobel de Medicina en 1968 junto a Har Gobind Khorana y Robert W. Holley, describieron los mecanismos celulares de la biosíntesis de proteínas y el código genético, expresado en forma de tripletes de tres letras o codones. Sydney Brenner (Premio Nobel de Medicina en 2002), F. Jacob, M. Meselson y otros descubren en *E. coli* la presencia de un ARN inestable tras la infección con los fagos de la familia T (*Nature*. 190, 576-581); relacionado con ello está también el artículo de S. Spiegelman (*PNAS*. 47, 137-146). Este mismo año, el Premio Nobel de Química fue para Melvin Calvin por identificar la secuencia de reacciones de la fotosíntesis o función clorofílica, más concretamente la llamada “fase oscura”.

---

### NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. *Homeostasis* es un sistema de autorregulación para el control de las características y la composición del medio interno de un organismo (*le milieu intérieur*, o medio interno de este gigante de la fisiología que fue Claude Bernard). El concepto fue creado por el fisiólogo estadounidense Walter Bradford Cannon (1871-1946).
2. Martínez del Pozo A. El nacimiento de la química de proteínas. De la ovoalbúmina a la estructura de la hemoglobina (1800-1960). Editorial Nivola; 2009.
3. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Bio*. 1961;3:318-56.
4. Fue Frederick William Twort el primero en denominar al agente lítico “bacteriófago”; este fue el primer virus filtrable identificado.
5. “Nuestro avance fue el resultado de la ‘ciencia nocturna’, una exploración errante y tambaleante del mundo natural, que se basa tanto en la intuición como en la lógica fría y ordenada de la ‘ciencia diurna’”.
6. En su autobiografía, Jacob nos narra apasionadamente que al salir del laboratorio en víspera de Navidad, fue a los jardines de Luxembourg y entonces se le ocurrió de repente un experimento que se podría hacer sobre la división celular que, por otra parte, era bastante sencillo.
7. Este libro está ilustrado con imágenes muy bonitas en color que muestran desde las formas simétricas que adoptan los virus en su crecimiento hasta los diferentes patrones que constituyen las arañas para tejer sus telas. Además, nos desvela un orden

matemático encriptado presente en las bandadas de pájaros o en las múltiples que caracterizan a los seres humanos, cuyas pautas de movimiento pueden representarse como orquídeas fractales. Nos enseña la forma en que las neuronas (término acuñado por Henry Waktdeyer, que también acuñó el término "neurona") que transmiten la percepción de los fenómenos

naturales a nuestro cerebro pueden describirse exactamente con modelos matemáticos, lo que nos invita a penetrar en un mundo fascinante en que las series numéricas florecen en primavera y las ecuaciones cabalgan por las sabanas. Véase el libro de Benno Müller-Hill *The lac Operon. A Short History of a Genetic Paradigm*. Walter de Gruyter, Berlin 1996.