

INTRODUCCIÓ

per **ANTONI PREVOSTI**

Cap del Departament de Genètica. Facultat de Ciències.
Universitat de Barcelona

Com a introducció a aquesta reunió sobre Genètica, unes poques paraules sobre l'estat actual d'aquesta ciència. Són unes impressions personals, poc preparades i que diré tal com em surtin; per tant no pretenen ser una anàlisi sistemàtica i completa; probablement em deixaré coses importants i en citaré d'altres que no ho són tant.

Per posar una fita precisa direm que des de la presentació del model de l'estructura de l'ADN, per Watson i Crick, l'any 1953, la Genètica ha ocupat un lloc preeminent entre les ciències biològiques. El desenvolupament de tècniques físiques i químiques ha permès d'obtenir coneixements sobre els àcids nucleics i les proteïnes que han servit per a contestar una sèrie de preguntes centrals per a la Biologia. Així va néixer un nou camp de la Genètica, la Genètica molecular. La història d'aquesta en els últims 20 anys constitueix un exemple modèlic de l'aplicació del mètode analític per a l'obtenció de coneixements científics. La conjunció de les tècniques de l'anàlisi genètica amb les de la nova bioquímica ha conduït a una rapidíssima successió de resultats espectaculars, ja que s'ha trobat un material biològic adequat per analitzar-hi els fenòmens més elementals i bàsics que ens planteja el fenomen de la vida. Aquest material han estat els organismes més senzills, és a dir, els procariotes, en especial el sistema que formen els bacteriòfags amb els bacteris. Pel que es refereix al que s'ha aconseguit en aquesta anàlisi, tenim el coneixement de la composició química i l'estructura del material genètic, l'ADN, i de les seves propietats biològiques principals, és allò que porta informació, que la pot transmetre i que la pot acumular en el procés de l'evolució. En gran part, a més, coneixem els mecanismes en què es basen aquests fenòmens. També la investigació dels processos d'actualització de la informació continguda en el material genètic ha estat font de notables descobriments. S'ha vist que aquesta actualització es fa amb un

procés intermediari, la transcripció de l'ADN en ARN, i que és aquest el que després es tradueix en proteïnes. La col·linearitat entre àcids nucleics i proteïnes s'ha pogut precisar definitivament en desxifrar-se la clau genètica i s'ha après molt sobre els mecanismes amb què els ribosomes, els ARNs missatger i de transferència i una sèrie d'equips enzimàtics realitzen la traducció del missatge genètic dels àcids nucleics al llenguatge de les proteïnes utilitzant el diccionari de la clau. En alguns casos, fins i tot tenim coneixements sobre els mecanismes que regulen, desencadenant-los o parant-los, els anteriors processos. El que sabem sobre els operons n'és un exemple.

Els treballs actuals estan perfilant els detalls i omplint els buits que queden en els coneixements anteriors. D'altra banda, les novetats més grans sembla que poden esperar-se, en aquest nivell, dels treballs de seqüenciació i d'hibridació dels àcids nucleics i dels experiments en enginyeria genètica.

És evident que són molts els detalls i fins i tot alguns punts importants que ens queden per desxifrar al nivell de coneixements anterior, però sembla que allò realment important ja està fet. De la mateixa manera que el desenvolupament de la teoria cromosòmica de l'herència, en els seus principals aspectes i conseqüències, es realitzà, en especial, amb els treballs de les dècades de 1920 i 1930 amb la utilització de la *Drosophila* com a material de treball, a les dues dècades darreres s'han obtingut els coneixements fonamentals sobre les bases moleculars de l'herència i, m'atreviria a dir, de la vida, utilitzant els organismes procarïotes. Actualment, les avançades de la investigació genètica estan dirigint els esforços vers nous problemes. Així, per exemple, les qüestions que es refereixen a com es regula el desenvolupament en els organismes superiors ocupen un lloc preminent. Aquest sembla ser l'objectiu que segueix en una seqüència lògica i que deu ésser assequible (encara que això ja fa uns quants anys que es pensa) partint dels coneixements que tenim sobre les bases moleculars dels fenòmens hereditaris. Potser la principal dificultat que es presenta en aquesta línia de treball és el desconeixement de l'estructura molecular real dels cromosomes. Aquest coneixement és indispensable per desxifrar els mecanismes de regulació del funcionament dels gens en els eucariotes, que deuen ser la base dels mecanismes que regulen la diferenciació cel·lular i el desenvolupament.

De moment no s'ha destacat cap organisme com a candidat especialment qualificat per a la investigació del control del desenvolupament. Alguns dels més utilitzats, com l'anur *Xenopus*, tenen l'inconvenient que gairebé no sabem res de la seva Genètica. Altres, com *Drosophila*, dels quals tenim els màxims coneixements genètics, han presentat fins fa poc altres inconvenients com, per exemple, la dificultat de cultivar els seus

teixits. És possible que la solució dels problemes del desenvolupament acabi essent el resultat de les contribucions obtingudes en diferents organismes. No obstant això, s'estan superant algunes de les dificultats del treball amb *Drosophila*, de manera que aquest organisme sembla que pot convertir-se en un dels materials clau pel futur de la Genètica del desenvolupament. Genètics moleculars, com Crick, el consideren l'organisme adequat per a l'anàlisi experimental dels mecanismes de regulació del funcionament dels gens en els eucariotes i diversos equips de treball tenen en curs projectes d'acord amb aquesta idea. D'altra banda, treballs com els de García Bellido i el seu equip estan demostrant les possibilitats que té aquest organisme per a l'anàlisi dels problemes de desenvolupament.

Un altre camp que actualment està en moviment ràpid és el de la citogenètica. Aquí la clau del progrés ha estat la introducció de les tècniques de bandeig, en les seves nombroses modalitats. Molts aspectes de la citogenètica només es podien estudiar, fins ara, en els organismes que, com *Drosophila*, tenen cromosomes gegants politènics. Amb les tècniques de bandeig, sense que es pugui arribar a una anàlisi tan minuciosa i exacta com en els cromosomes gegants, s'obre un camp d'investigació considerable en les espècies que, com l'home, no tenen aquell tipus de cromosomes. Es facilita, i moltes vegades es fa possible, la diferenciació dels elements del cariotip de morfologia i grandària semblants, l'establiment de homologies en les comparacions de cariotips d'espècies diferents, la detecció de canvis estructurals, com les inversions, moltes translocacions, deleccions i duplicacions. Això, a part de la informació que algunes de les tècniques de bandeig aportaran sobre l'estructura dels cromosomes, distribució de la heterocromatina, etc.

La genètica del comportament és un altre dels centres d'interès actuals. Per una banda, continuen les inacabables controvèrsies sobre l'herència dels caràcters psíquics, principalment dels intel·lectuals, en l'home, com sempre tenyides d'intenció política. Es treballa també molt en genètica del comportament de mamífers, principalment de rates i ratolins, però la principal novetat en aquest camp és el progrés dels treballs de Benzer. Aquest ha abandonat el treball amb els bacteriòfags i ja fa alguns anys que ha iniciat una dissecció del comportament de *Drosophila* basat en l'estudi de mutants que afecten aquest comportament. La idea directriu d'aquest treball és paral·lela a la de Beadle i Tatum quan es varen proposar fer la dissecció del metabolisme de *Neurospora*, estudiant-hi els mutants bioquímics que bloquegen algun pas de les cadenes metabòliques. Així, p.e., en l'anàlisi de mutants sense fototactisme (mosques anormals que no es dirigeixen cap a la llum) es troba que poden dependre de diferents gens i aquests controlen diferents passos del procés

de resposta. L'estímul lluminós determina l'emissió d'una ona per part de les cèl·lules fotoreceptores, la qual en desencadena un altre a les cèl·lules adjacents de les vies visuals. Hi ha mutants en què no es produeix aquesta segona, mentres que l'emissió per part de les cèl·lules receptores és normal. En altres mutants és l'emissió d'aquestes la que és deficient.

Per acabar, i deixant-nos moltes coses, diguem quelcom de la Genètica de poblacions. En aquesta, l'anàlisi electroforètica de la variabilitat a les proteïnes, tot i les limitacions que té pel fet de no detectar les substitucions d'aminoàcids que no canvien la càrrega elèctrica de la molècula, ha obert noves vies d'anàlisi i ha quedat superada així la marxa lenta, un xic desesperant, que portava aquesta disciplina. Amb la comprovació que les poblacions presenten una considerable variabilitat genètica, manifesta en la variabilitat molecular, la discussió sobre quina quantitat de llast genètic poden suportar les poblacions ha canviat de cara. Ara el punt conflictiu és si la major part de la variabilitat a les proteïnes és neutra o quasi neutra des del punt de vista adaptatiu o bé té un valor selectiu. Els que sostenien que les poblacions no poden mantenir un llast genètic massa gran són ara els neutralistes, i com abans, fonamenten la seva posició en raons teòriques amb l'elaboració de models matemàtics que contradiuen la interpretació que la major part de substitucions d'aminoàcids a les proteïnes tenen valor selectiu. Els seleccionistes són els que fan treball experimental. Les seves proves provenen de l'anàlisi estadística d'experiments de laboratori i de l'observació de poblacions naturals. La dificultat rau en el fet que els dos bàndols aborden el problema lateralment i a un nivell des d'on no poden abraçar tota la seva complexitat. És possible que la solució vingui d'un altre enfoc, potser de l'anàlisi al nivell molecular i funcional de les proteïnes afectades. A part d'aquesta polèmica, l'anàlisi de la variabilitat al nivell molecular ha obert grans possibilitats d'investigació a la Genètica de poblacions. Ara les poblacions naturals de qualsevol espècie poden caracteritzar-se genèticament i, per tant, poden comparar-se des d'aquest punt de vista.

A més, tots els problemes d'estructura genètica de les poblacions poden començar a analitzar-se al nivell del que passa als *loci* individuals, mentre que fins ara només podien ser estudiats estadísticament a partir dels efectes que els genotips tenen al nivell fenotípic, en el qual, a més de no poder-s'hi individualitzar els efectes de cada gen, aquests es confonen amb els de l'ambient. Així, ara és possible, per exemple, veure quins al·lels de cada *locus* estan associats a les diferents ordenacions cromosòmiques produïdes per inversions, si els al·lels dels diferents *loci* presenten equilibri o desequilibri en el lligament i seguir com va canviant l'estructura del genotip en experiments de selecció.

DISCUSSIÓ

PARÉS. — Està comprovat que l'avanç de les ciències marxa a ritme irregular, de tal manera que hi ha moments que, a pesar del gran nombre d'investigadors, va a poc a poc, sense fornir cap informació revolucionària, fruit d'una polèmica entre punts de vista contradictoris.

¿És possible, dintre de la panoràmica actual de la Genètica, veure punts de vista en conflicte, aspectes contradictoris?

PREVOSTI. — Efectivament, per exemple dintre de la Genètica de Poblacions hi són. Es tracta de la vella polèmica del llast genètic. Els estudis sobre polimorfismes a nivell molecular han demostrat que existia molta més variabilitat de la que es creia.

La controvèrsia actual està entre els teòrics que han elaborat models matemàtics que postulen valors selectius neutres i els experimentals que troben en aquests polimorfismes tenen un valor selectiu. Això és difícil de superar actualment, no sols per les idees, sinó també a causa de les dificultats experimentals ja que, per exemple, de molts enzims no sabem encara quina funció tenen.

Moltes vegades no són les idees el que ens manca, sinó que ens falta trobar la tècnica adequada per a resoldre els problemes. Així, per a la Genètica molecular, l'anàlisi dels sistemes virus-bacteri va ésser molt eficaç. Actualment, la genètica del desenvolupament està una mica encallada, potser perquè està tractant de resoldre els seus problemes imitant a la Genètica molecular, per això es treballa molt en cultius cel·lulars, però la clau possiblement estigui en altres línies de treball, com podria ésser l'anàlisi proposada per Crick per a *Drosophila*.