



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Investidura com a "Honoris Causa" per
la Universitat de València a François
Jacob

Discurs d'acceptació

València, 29 de gener de 1993

Com l'evolució fa el nou amb el vell

L'evolució no trau les novetats del no-res. Treballa amb allò que ja existeix, transformant un sistema antic per a donar-li una nova funció, o combinant diversos sistemes per construir-ne un altre de més complex.

La manera com funciona l'evolució no s'assembla a cap aspecte del comportament humà. Si es vol, però, fer-hi una comparació, jo he suggerit, fa 5 anys, que l'activitat que més s'assembla al funcionament de l'evolució és la del bricolatgista, més que no pas la de l'enginyer. L'enginyer només inicia la seua obra quan estan reunits els materials que convenen exactament al seu projecte. El bricolatgista, per contra, en té prou amb els saldos. Sovint, fins i tot sense saber el que produirà, fa servir tot allò que cau en les seues mans: els objectes més estrambòtics, trossos de fil, de fusta o de metall, cartons vells: en una paraula, aprofita tot allò que troba al seu voltant per obtindre algun objecte utilitzable.

Normalment tot allò que produeix el bricolatgista no conté cap projecte de conjunt. És el resultat d'una sèrie d'esdeveniments eventuals; el fruit de totes les ocasions que s'han presentat per a constituir el seu mercadot. Quan l'evolució produeix una ala a partir d'una pota o un tros d'orella amb un fragment de mandíbula, es comporta com un bricolatgista que durant milions i milions d'anys recomponguera lentament la seua obra, retocant-la sense parar, tallant per ací, allargant per allà, aprofitant totes les ocasions per a ajustar, transformar, crear.

Heus ací, per exemple, com, segons Ernst Mayr, es va formar el pulmó dels vertebrats terrestres. El seu desenvolupament va començar en determinats peixos d'aigua dolça que vivien en bassals estancats, i per tant pobres en oxigen. Aquests peixos van agafar el costum d'engolir l'aire i absorbir oxigen a través de la paret del seu esòfag.

En aquestes condicions, tot eixamplament d'aquesta paret es traduïa en un avantatge selectiu. Es van formar així els diverticles de l'esòfag, els quals, sota l'efecte d'una constant pressió selectiva, es van engrandir a poc a poc fins a transformar-se en pulmons. L'evolució posterior del pulmó no va ser sinó una elaboració sobre aquest tema, amb l'increment de la superfície utilitzada per al pas de l'oxigen i per a la vascularització. Fabricar un pulmó amb un tros d'esòfag s'assembla molt a fer-se una faldilla amb un tros de les cortines de l'àvia.

Enginyers diferents, que s'enfronten al mateix problema, tenen totes les probabilitats d'arribar a la mateixa solució; tots els cotxes s'assemblen, igual que s'assemblen totes les càmeres o totes les estilogràfiques. Per contra, diferents bricolatgistes que s'interessen per la mateixa qüestió, hi troben solucions diferents, segons les ocasions que se'ls ofereixen. S'esdevé el mateix per als productes de l'evolució, com ho prova per exemple la diversitat d'ulls que es troben en el món vivent. Resulta evident que posseir fotoreceptors confereix un gran avantatge en nombroses ocasions. Al llarg de l'evolució, l'ull ha aparegut sota formes molt diverses, basades almenys en tres principis físics diferents: la lent, el forat d'agulla i els tubs múltiples.

Els més refinats, com ara els nostres, són els ulls de lent capaços de formar imatge; la informació que subministren no és solament sobre la intensitat de la llum, sinó que també informa dels objectes d'on ve la llum, de la seua forma, color, posició, moviment, velocitat, distància, etc. Estructures tan elaborades són necessàriament molt complexes. No es poden, doncs, desenvolupar si no és en organismes ja complexos ells mateixos. Aleshores es podria creure que existeix una i només una forma de produir tal estructura. Res d'això. L'ull del tipus lent ha aparegut almenys dues vegades: en els mol·luscs i en els vertebrats.

Res no s'assembla tant al nostre ull com l'ull del polp. Els dos funcionen quasi exactament de la mateixa manera. En el cas dels mol·luscs, les cèl·lules fotoreceptores estan dirigides cap a la llum, i en el cas dels vertebrats, en sentit invers. Entre totes les solucions trobades al problema dels fotoreceptors, aquestes dues s'assemblen entre sí, però sense ser, però, idèntiques. En cada cas la selecció natural fa el que pot amb els mitjans a l'abast.

És potser a escala molecular on es manifesta més clarament l'aspecte bricolatgista de l'evolució. Allò que caracteritza el món vivent és alhora la seua diversitat aparent i la seua unitat subjacent. El món vivent comprèn bacteris i elefants, virus i balenes, organismes que viuen a -20°C en les regions polars i d'altres que viuen 70°C en els brolladors d'aigües calentes. Tots aquests organismes presenten, però, una notable unitat d'estructura i de funció. Des del bacteri fins a l'home, nombrosos composts, nombroses reaccions són essencialment les mateixes. Segurament la vida només es podia formar després de l'aparició de nombrosos tipus moleculars.

Tots els composts que caracteritzen el món vivent s'han hagut de formar necessàriament durant l'evolució química que va precedir l'aparició de la vida i al principi de l'evolució biològica. Però una vegada que la vida va començar en forma d'algun organisme primitiu capaç de reproduir-se, és sobretot per la recomposició dels composts existents que havia de continuar l'evolució. Amb l'aparició de proteïnes noves s'han pogut desenvolupar funcions noves. Tanmateix, aquests problemes no podien ser sinó variacions sobre temes coneguts.

Una seqüència de mil nucleòtids determina l'estructura d'una proteïna mitjana. La probabilitat de veure una proteïna funcional formar-se de novo, per associació a l'atzar d'aminoàcids, és pràcticament zero.

Es coneix, però, un cas d'enzims nous, recentment inventats. Són enzims capaços d'hidrolitzar els subproductes del nylon, oligòmers i dímers cíclics de l'àcid 6-amino-hexanoic; composts que no existeixen en la natura. Okada ha trobat que una soca de flavobacteris, que viu en els rebuigs líquids d'una fàbrica tèxtil al Japó, es podia multiplicar fent servir aquests composts com a única font de carboni i de nitrogen.

Aquesta soca posseeix dos enzims, un que hidrolitza els dímers cíclics i l'altre que hidrolitza els oligòmers del nylon amb constants catalítiques baixes. Tot açò, junt amb l'absència d'activitat sobre altres amides, permet pensar que aquestes activitats representen adquisicions recents. Aquestes proteïnes semblen estar codificades per fases de lectura oberta alternades de seqüències preexistents que codificaven altres proteïnes.

Tal com ha subratllat Ohno, la utilització de fases de lectura no emprades representa una possible font de proteïnes, veritablement noves i úniques. Però només les seqüències formades per la repetició de petites seqüències tenen una probabilitat de conservar obertes llargues fases de lectura alternades.

Amb aquesta excepció, en els organismes tan complexos i integrats com els apareguts fa molt de temps, la creació de seqüències nucleiques enterament noves no podria desenvolupar un paper important en la producció d'informació nova. Durant la major part de l'evolució biològica, la creació d'estructures moleculars noves només es podia basar en el retoc d'estructures preexistents. A mesura que van coneixent-se seqüències de proteïnes, és clar que no solament proteïnes que realitzen funcions semblants en organismes diferents presenten seqüències paregudes, sinó que també proteïnes que realitzen funcions diferents en el mateix organisme posseeixen també llargues seqüències en comú.

El bricolatge molecular sembla que depèn de dos tipus de mecanismes. El primer posa en joc la duplicació de seqüències nucleiques seguida de divergències. La duplicació és un tipus d'error freqüent, que tots nosaltres fem quan copiem un text. Quan un gen existeix en diverses còpies en una cèl·lula o en un gamet, es veu alliberat de les constriccions imposades per la selecció natural. Les mutacions poden, doncs, acumular-se més o menys lliurement i donar naixement a estructures noves de les quals algunes, els casos amb èxit, poden exercir noves funcions. Són innumbrables actualment els exemples de tals famílies de proteïnes: a partir d'un precursor comú han derivat proteïnes de funcions diferents però amb seqüències veïnes. Per exemple, el lisozim i la lactalbúmina. El lisozim ha conservat allò que sembla haver estat la funció de la proteïna ancestral: la capacitat d'hidrolitzar el component mucopolisacàrid de les parets bacterianes. Es una seqüència molt pareguda, només amb algunes modificacions menors, la que es troba en un sistema totalment diferent: la lactalbúmina, constituent majoritari de la llet, que forma també, en el cas dels éssers humans la cadena (beta) de la lactosasintetasa, enzim dimèric de la glàndula mamària.

Per ella mateixa, aquesta cadena (beta) no posseeix activitat enzimàtica. Però la seua associació amb la cadena (alfa), que presenta una feble activitat acetil-lactosamina, creix enormement l'afinitat d'aquesta pels substrats i catalitza la síntesi de lactosa. Es veu, doncs, com dues cadenes polipeptídiques molt semblants poden ser utilitzades de maneres molt diferents.

Es podrien multiplicar els exemples d'aquest gènere. Quasi a diari n'apareixen de nous. Jo voldria només esmentar una situació de velles seqüències utilitzades per a noves funcions, situació extraordinària descrita recentment per Joram Piatigorski a Bethesda. Es tracta de les cristal·lines, les proteïnes que formen l'estructura transparent del cristal·lí. El cristal·lí és un sorprenent producte de l'evolució. Entre el 20 i el 60% del seu pes net, segons l'espècie, està compost de cristal·lines, proteïnes solubles de diversos tipus: (alfa, beta, gamma, delta), etc. en el cas dels vertebrats. La sorpresa es produeix quan apareix que la cristal·lina (alfa), la proteïna més abundant del cristal·lí en la major part dels vertebrats, pertany a la mateixa família que una de les petites proteïnes del xoc tèrmic i una proteïna de la closca de l'ou d'un esquisòstom. D'altra banda, la segona en abundància, la cristal·lina (beta), presenta nombroses similituds d'estructura amb una proteïna de paret de l'espòria bacteriana. Però la sorpresa augmenta encara quan tota una sèrie d'altres cristal·lines demostraren ser enzims reclutats pel cristal·lí amb finalitats estructurals. Així, la cristal·lina (èpsilon), component majoritari del cristal·lí dels cocodrils i de nombroses aus, no és altra que una lactato-deshidrogenasa funcional. Un altre component majoritari del cristal·lí de les aus i dels rèptils, la cristal·lina (delta), té una llarga seqüència idèntica a la de l'argino-succinato ligasa. La cristal·lina (tau) de lamprees i tortugues presenta una enorme semblança amb un altre enzim de la glicòlisi: l'enolasa. Finalment, la cristal·lina (ro) d'amfibis i l'enolasa del fetge humà han demostrat tindre una llarga seqüència en comú.

Com és possible que proteïnes d'estructura tan especialitzada puguen ser ara enzims ara parents pròxims d'enzims? Durant la seua diferenciació, les cèl·lules del cristal·lí perden tots els seus orgànuls, incloses les mitocondries. És per tant una glicòlisi citoplasmàtica la que subministra la seua energia. A causa de la seua llarga vida en les cèl·lules del cristal·lí, aquestes proteïnes han de posseir una estabilitat termodinàmica molt alta. És potser simplement causat per aquesta estructura molt estable que, durant l'evolució, aquests enzims han arribat a ser les proteïnes d'estructura del cristal·lí. Exemple particularment demostratiu de bricolatge.

El segon mecanisme del bricolatge molecular tendeix a la formació de mosaics proteics. Fa quinze anys, a mesura que augmentava el nombre de seqüències conegudes, es començava a descobrir en proteïnes molt diferents i de funcions molt diferents, segments de seqüències comunes, com si determinats gens d'estructura s'estigueren formant, durant l'evolució, per la combinació i la permutació de determinades seqüències de DNA. Tal com vostès saben, en les eucariotes, les seqüències de DNA codificants d'un gen, anomenades exons, estan sovint entremesclades per seqüències no codificants o introns. Açò facilita la combinació i la permutació dels següents codificants, i per tant l'aparició de proteïnes en mosaic.

Durant els darrers quinze anys, el nombre de seqüències proteiques conegudes ha augmentat de manera considerable. Avui dia arriba a unes 20.000. La comparació d'aquestes seqüències ha mostrat l'existència d'una sèrie de motius proteics, de mòduls proteics, de 40 a 80 residus de llarg que sovint es corresponen, cadascun, amb un exon aïllat i que es troben repetits en nombroses proteïnes.

Els exemples més xocants de proteïnes en mosaics es troben en els receptors de les membranes cel·lulars, aquestes molècules encarregades de rebre, en la superfície, senyals específics i de transmetre'ls a l'interior per a la seua execució. Aquestes proteïnes tenen, doncs, múltiples funcions, amb un lloc de fixació sobre el seu fragment extern i un lloc efector sobre el seu fragment intern.

Determinats receptors posseeixen fins i tot una tercera funció: fer entrar a l'interior de la cèl·lula el lligand fixat. Aquesta diversitat de funcions exigeix, en la molècula del receptor, una diversitat de dominis, un per cada funció. L'estudi d'aquestes proteïnes ha revelat sorprenents homologies de seqüència amb altres proteïnes. El receptor de la lipoproteïna plasmàtica de baixa densitat, per exemple. Aquesta proteïna, encarregada de transportar el colesterol, compren diversos dominis codificats per divuit exons. Tretze d'aquests exons determinen seqüències trobades també en altres proteïnes: una en el component C9 del complement; una altra és pareguda al factor de creixement epitelial (EGF); una altra s'assembla a seqüències trobades en tres proteïnes de la cascada de la coagulació. Pel que fa al domini localitzat en la vessant citoplasmàtica de la molècula i que li permet interaccionar amb les cavitats d'endocitosi, se la troba també en tota una sèrie de receptors. La seqüència del factor de creixement epitelial deu estar dotada d'alguna virtut especial, ja que se la troba repetida en un gran nombre de proteïnes. No solament en els mamífers, sinó també en *Drosophyla* o en Nemàtodes.

Duplicacions de petites seqüències per a produir-ne altres de més grans; duplicacions de gens seguides de divergència per a nous productes amb noves funcions; recombinació de petits mòduls estables per a combinar determinades propietats; tals semblen ser els principals trucs utilitzats per l'evolució per a fabricar coses noves amb velles.

No són, doncs, els canvis químics els que constitueixen la principal de les forces que operen en la diversificació dels éssers vius. La fase realment creativa de la bioquímica no ha pogut tindre lloc sinó molt aviat, ja que la unitat bioquímica que sosté el conjunt del món viu només té sentit si els organismes molt primitius ja contenien la major part dels constituents comuns als éssers vius: sistemes de replicació i de traducció, rutes enzimàtiques implicades en la síntesi o la degradació dels metabolits essencials, sistemes que permeteren acumular i emmagatzemar l'energia. Passada aquesta etapa, l'evolució bioquímica ha prosseguit a mesura que apareixien organismes més complexos.

Però no han estat les innovacions bioquímiques les que han provocat la diversificació dels organismes. Segons totes les aparences, és el mecanisme invers el que ha tingut lloc. És la pressió selectiva exercida pels canvis de comportament o de nínxol ecològic el que ha determinat els ajustos bioquímics i els retocs moleculars. Allò que distingeix una papallona d'un lleó, una gallina d'una mosca, o un cuc d'una balena, són menys les diferències en els seus constituents químics que la distribució d'aquests constituents. En els grups veïns, com els vertebrats, la química és la mateixa. Allò que fa a un vertebrat diferent d'un altre no són les petites divergències observades en els productes dels seus gens. Més aviat són els canvis esdevinguts en el temps d'expressió d'aquests gens i en les quantitats relatives dels productes formats. Es una qüestió de regulació més que d'estructura.

Una demostració directa n'ha estat aportada, fa una quinzena d'anys, per King i Wilson. Comparant les proteïnes de l'ésser humà i del ximpanzé, aquests autors han constatat que, malgrat les diferències tant de morfologia com de funció en diversos aspectes, les seqüències peptídiques de l'ésser humà són, per terme mitjà, més del 99% idèntiques a les seues homòlogues del ximpanzé. Totes les diferències observades entre les dues espècies no poden, doncs, resultar sinó de canvis en els sistemes reguladors que distribueixen els mateixos constituents en el temps i en l'espai. Petits canvis en alguns dels sistemes reguladors, que governant en el desenvolupament de l'embrió, són suficients per a comportar modificacions importants en el producte final. Una simple alteració en el nivell, o en el temps o en el domini d'expressió d'un sol gen, pot influenciar profundament el desenvolupament de l'embrió. En el cas de l'home, en general es considera, amb Stephen Gould, que l'aparició de la seua morfologia i de les seues noves propietats és el resultat d'un procés de neotènia, és a dir, de retard en el desenvolupament de l'embrió. L'home s'assembla molt més a una cria de ximpanzé que a un ximpanzé adult. Aquest procés de retard està probablement lligat a algun dels deu o onze retocs cromosòmics que distingeixen l'espècie humana del ximpanzé. Fet i fet, l'ésser humà apareix com una espècie de mico bricolat. De manera inversa, si es pogueren extraure els gens d'estructura, els gens que determinen l'estructura de les proteïnes, d'un vertebrat evolucionat, per exemple l'home, i se sapiera connectar convenientment aquests gens als elements de regulació adequats, s'hauria de poder reconstruir qualsevol vertebrat.

Nosaltres hem après a imitar alguns dels processos naturals i, en particular, a bricolar amb el DNA en el laboratori. Hem après a tallar el DNA i fer nusos, a afegir o llevar fragments allà on volem. Sabem aïllar determinats gens d'estructura, produir-los en massa i analitzar la seua anatomia fins als més petits detalls. Tot aquest treball sobre el DNA recombinant és, en certa mesura, el triomf de la nostra biologia d'una dimensió. Aporta una eina nova per a l'estudi de determinats aspectos de la biologia fonamental o aplicada.

Per produir un gen en grans quantitats, un gen humà per exemple, cal inserir-lo en l'equipament genètic d'un bacteri i després cultivar en massa aquest bacteri. Aquest tipus de treball ha desfermat moltes passions i hostilitats. Se l'ha acusat d'atemptar contra la noblesa de la vida i fins i tot de posar en perill la vida humana.

L'enginyeria genètica ha arribat a ser, així, una de les principals causes de desconfiança envers la biologia. Al costat de tota una sèrie d'altres investigacions - estudis sobre el fetus, direcció del comportament, psicocirurgia o clonatge dels polítics- el treball del DNA recombinant està acusat de dotar als biòlegs del poder de deteriorar el cos i l'esperit humà. És veritat que les innovacions de la ciència poden servir tant per al millor com per al pitjor, que són fonts de desgràcies com ho són de beneficis. Però allò que mata o esclavitzava no és la ciència: són els interessos i la ideologia. Malgrat els casos del Dr. Frankenstein i el Dr. Folamour, les matances de la història són més cosa de sacerdots i d'homes polítics que no de científics. I el mal no ve solament de situacions on es fa servir intencionadament la ciència amb finalitats destructives. Pot ser també una conseqüència llunyana i imprevisible d'accions dutes a terme pel bé de la humanitat. Qui hauria pogut predir la sobrepoblació com a conseqüència dels avanços de la medicina? O la disseminació de germens resistents als antibiòtics com a conseqüència de l'ús dels mateixos medicaments? O la pol·lució com a conseqüència de la utilització d'adobs que permeten millorar les collites? Són tots problemes per als quals ha estat o serà trobada una solució.

Amb el DNA recombinant tot ha succeït en sentit invers. Es va predir l'apocalipsi, però res no ha succeït. Si aquest treball ha desmermat polèmiques sense fi, no és realment a causa dels perills que s'han esgrimit i que no van més enllà dels que es dominen des de fa temps amb la manipulació de bacteris i de virus patògens. Es sobretot a causa de la idea que es poden extraure gens d'un organisme per inserir-los en un altre Heus ací el que molesta. La noció mateixa de DNA recombinant està unida al misteriós i sobrenatural. Evoca alguns dels vells mites que tenen les seues arrels en el més profund de l'angoixa humana. Fa ressorgir el terror associat al significat ocult dels monstres, la revulsió que causa la idea de dos éssers units contra natura.

Durant segles, les representacions del Judici Final han fet un gran ús de monstres terrífics. És açò el que il·lustra, per exemple, l'obra de Hieronymus Bosch. El lloc de torment, que Bosch descriu com l'Infern, està poblat dels monstres més horribles, els més esfereïdors que es puga imaginar. I aquests monstres són sobretot híbrids contra natura. Per sofrir els més temibles càstigs de l'Infern, els pecadors són deixats nus enfront de criatures tan repugnants com una barreja de peix i rata, de gos i pardal, o d'insecte i ésser humà: descomunals monstres rampants al voltant de les seues víctimes, deglutint-les, conduint-les a horribles màquines de tortura; espantoses bèsties menjant, mossegant, esquarterant, esgarrapant, assotant i esqueixant.

Tals híbrids implicaven, primer, una dislocació del cos i, després, una recombinació dels trossos. Com si, per crear angoixa, Bosch oposara el desordre d'un antimón a l'harmonia del nostre món.

Així doncs, el treball sobre el DNA recombinat fa renàixer vells malsons. Té un perfum de saber prohibit. Desperta vells mites, aqueixos mortals severament castigats per haver furtat un poder reservat als Déus. Particularment escandalosa sembla la prova que es puga manejar fàcilment la substància que és la base de tota la vida sobre el planeta. Especialment imperdonable la idea que cal considerar com el resultat d'un bricolatge còsmic allò que es considera el problema més desconcertant i alhora el relat més sorprenent: la formació d'un ésser humà; el procés que, per la fusió d'un espermatozoide i d'un òvul, posa en marxa la divisió de la cèl·lula-ou, que arriba a ser dues cèl·lules, després quatre cèl·lules, després una petita bola, després un petit sac.

Després, en algun lloc, en aquest petit cos en creixement, s'individualitzen algunes cèl·lules que es multipliquen fins a formar una massa d'algunes desenes de milions de cèl·lules nervioses. I és gràcies a aquestes cèl·lules que és possible aprendre a parlar, a llegir, a escriure i a comptar. Es per aquestes cèl·lules que és possible tocar el piano, creuar el carrer sense fer-se esclafar, o anar a donar una conferència a l'altre cantó del món. Totes aquestes potencialitats es troben contingudes en la nostra petita massa de cèl·lules, tota la gramàtica, la sintaxi, la geometria, la música. Per a mi, és la història més sorprenent que mai es puga contar sobre la terra. Molt més sorprenent que qualsevol novel·la policíaca o de ciència-ficció.