

SESION SOLEMNE DE TOMA DE POSESION  
DE ACADEMICO DE HONOR

DIA 3 DE FEBRERO DE 1987

PRESIDIDA POR SUS MAJESTADES LOS REYES

*Laudatio* a cargo del académico de número

Excmo. Sr. D.

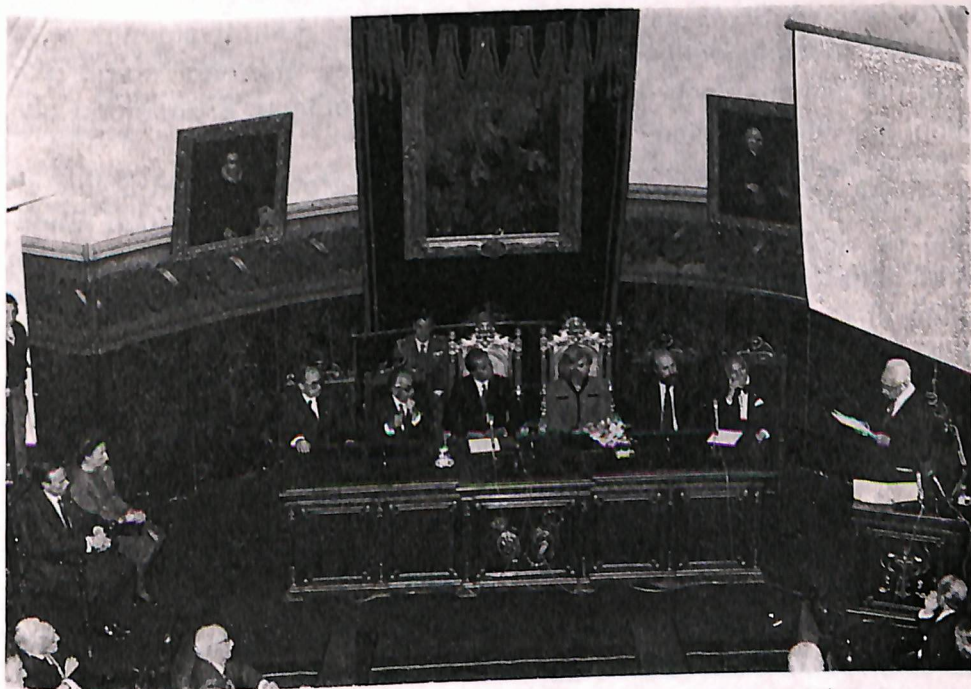
PEDRO LAÍN ENTRALGO

Discurso de recepción sobre el

**CODIGO GENETICO**

Por el Excmo. Sr. D.

SEVERO OCHOA DE ALBORNOZ



Majestades, señores académicos, señoras y señores:

El Presidente de la Real Academia de Medicina me ha encomendado la honrosa tarea de exponer ante vosotros las razones por las cuales nuestra Corporación ha querido añadir el nombre de Severo Ochoa a la breve lista de sus Miembros de honor. Y puesto que otros

podrían cumplir el empeño con autoridad científica muy superior a la mía, es seguro que sólo en un doble motivo ha podido fundarse su decisión: ser yo, entre los Académicos de número, el único historiador de los saberes médicos y considerar que a la historia universal de ellos pertenece por derecho propio la obra de quien desde hoy va a honrarnos sentándose entre nosotros. Porque si en alguna medida es honor para él la recepción de un título en el que de honor se habla, en mayor medida es honor para la Academia tenerle en su seno. Intentaré demostrarlo.

Como presintiendo la fundamental importancia que la naciente enzimología iba a tener en la historia de la biología y de las ciencias médicas, hacia ella se fue orientando la actividad científica de Severo Ochoa desde que en Madrid, junto a Negrín; en Alemania, con Meyerhof, y en Gran Bretaña, con Dudley y Peters, inició su excepcional carrera de bioquímico. Dos fecundos años en el laboratorio del matrimonio Cori, en St. Louis Missouri, convirtieron definitivamente al ya eminente investigador, aunque sin aminorar su alertado interés por todos los campos de la bioquímica en el formidable enzimólogo que desde entonces ha sido.

Sería faena tentadora mostrar cómo los trabajos científicos de Severo Ochoa, a la manera de los tiempos de una sonata, van modulando su rica diversidad, sin perder su unidad básica a lo largo de los 60 años transcurridos desde que publicó el primero de ellos, «The Action of Guanidines on the Melanophores of the Skin of the Frog» (*Proc. of the Royal Society*, 102, 1928). A los futuros doctorandos en historia de la Medicina o de la Ciencia dejo tan sugestivo empeño. Constreñido por el tiempo de que hoy dispongo, me limitaré a consignar algunos datos cuantitativos —porque cuando hay calidad en el producto, también su cantidad importa— y a describir sumariamente los hitos principales de la carrera de nuestro egregio compañero.

No menos de 300 artículos constituyen el haber científico de Severo Ochoa; 248 recogidos en los tres volúmenes que la sabia diligencia de Alberto Sols y Clotilde Esteve, y la generosa disposición de Federico Mayor permitieron publicar en 1975, y los restantes, desde 1975 hasta hoy, en vías de publicación, a cargo del propio Alberto Sols y de Francisco Grande Covián. Durante 40 años, los *Annual Reviews of Biochemistry* han dedicado entre media y una página por año a reseñar los resultados del trabajo de Ochoa. El *Citation Index* nos hace saber que su nombre está asociado a los de casi 150 colabo-

radores de muy diversos países, entre ellos más de una docena de españoles. Su trabajos atañen a más de 40 enzimas...

Más datos podrían añadirse a esta escueta enumeración. Pero, como antes apunté, es la calidad de los resultados implícitos en esas descarnadas cifras, lo que da todo su valor a la obra de Severo Ochoa. Con otras palabras, lo que señeramente la sitúa en la historia universal de los saberes biológicos.

Tras los dos años de estancia junto a Carl y Gerty Cori, ya, por tanto, en Nueva York, primero como jefe del Departamento de Química, Farmacología y Bioquímica de la Facultad de Medicina de la *New York University*, luego en el *Roche Institute of Molecular Biology*, de New Jersey, Ochoa llevará a cabo las investigaciones que han inmortalizado su nombre. Tres series de ellas quiero destacar.

La primera tiene como *leit-motiv* la enzimología metabólica: el estudio de la acción ordenadora y reguladora de los enzimas en el metabolismo de los principios inmediatos. Tal estudio tuvo su prólogo en la determinación del rendimiento energético de la fosforilización oxidativa, y culminó con el descubrimiento de dos enzimas, la citrato sintetasa y la piruvato deshidrogenasa; lo cual permitió dar conclusión efectiva al conocimiento del ciclo metabólico de los ácidos tricarbónicos, el famoso ciclo del ácido cítrico o de Krebs. Con toda justicia podría llamarse «ciclo de Krebs-Ochoa» a este fundamental proceso de la actividad metabólica del organismo.

Pero esa importante hazaña científica iba a palidecer al lado de otra, la que en 1959 dio lugar a que se concediera a Severo Ochoa el Premio Nobel: el descubrimiento del enzima polinucleótido fosforilasa, y tras él la sensacional síntesis del ácido ribonucleico, base de la del ácido desoxirribonucleico, lograda poco después por su discípulo Arthur Kornberg.

Quedaba así abierto el camino para resolver el problema que el genial descubrimiento de Watson y Crick, la doble hélice, había propuesto a los biólogos moleculares: el desciframiento del código genético, obra conjunta de los laboratorios de Nieremberg, Ochoa y Khorana.

Iniciada por la síntesis del RNA, la tercera serie de los trabajos correspondientes a la plena madurez científica de Severo Ochoa es la realización de algunas de las varias posibilidades abiertas a la investigación por esa fecunda hazaña: el desciframiento del código genético a que acabo de referirme —de labios del propio Ochoa vais

o oír cómo se está llevando a cabo—, la biología de los virus, primer paso para conseguir *secundum artem* la victoria sobre esa reciente plaga del género humano, y la biosíntesis intracelular de las proteínas, proceso básico para la edificación específica de la materia viva.

Basta la somera enumeración precedente para advertir la gran importancia de la obra de Ochoa en la construcción de la biología molecular, pieza tan valiosa en el fabuloso haber intelectual de nuestro tiempo y, por consiguiente, en la espléndida aportación que ella, la biología molecular, está ofreciendo a la intelección científica y filosófica del mundo visible.

En el curso de una grata conversación entre amigos, con el recuerdo de Xavier Zubiri en torno a nosotros, contraponía Severo Ochoa el carácter resueltamente creador de la obra de los artistas y los filósofos —Aristóteles y Kant, Cervantes y Goya, Mozart y Beethoven— y la condición meramente constatadora de los hombres de ciencia. Con sus descubrimientos, éstos se limitarían a decir a los demás: «Las cosas del mundo son así». De tal manera visto, el científico no pasaría de ser descubridor de hechos y formulador de leyes: el hecho de que las órbitas de los planetas son elípticas, en el caso de Kepler; la ley que regula la mutua atracción de los cuerpos materiales, en el caso de Newton.

Me permití discrepar de la noble modestia latente en esa opinión del científico Ochoa. No. El hombre de ciencia no se limita a descubrir hechos y a formular leyes tocantes a la realidad y al comportamiento del mundo visible, aunque esa doble actividad constituya la base de su acción histórica. Individualmente en algunos casos, como el de Galileo y el de Maxwell, colectivamente en otros, como el de los artifices de la mecánica cuántica, el científico contribuye a la creación de artefactos y recursos técnicos, por tanto, a modificar la ejecución de la vida humana y el curso real de la historia, e inventa, crea nuevos modos de conocer la realidad. Hay, en efecto, novedades científicas que no pasan de incrementar con un hecho inédito el acervo de nuestro saber acerca del mundo —por ejemplo: que se disponen en 12 pares los nervios craneales, que la luz blanca puede ser descompuesta en siete colores elementales—; pero hay otras que abren una etapa nueva en la intelección del mundo; por ejemplo, el descubrimiento de la radiactividad o la interpretación einsteiniana del experimento de Michelson y Morley.

Como hazaña colectiva, en la cual tanta parte tiene Severo Ochoa,

tal es, desde hace pocos decenios, el caso de la biología molecular. Varias son las razones que dan fundamento a este aserto.

La primera, que la biología molecular permite resolver de modo nuevo un problema biológico —y, por extensión, cosmológico— que con muy diversos planteamientos viene ocupando, desde Aristóteles, la atención de los filósofos y los científicos de la naturaleza: la conexión unitaria entre estructura, función y génesis; el hecho de que a *tal* estructura corresponda *tal* función, y el de ella, la *tal* estructura, sea el ocasional y más o menos estable resultado de *tal* proceso genético.

La segunda, que nos pone en la vía de entender la vida orgánica en términos de propiedad estructural de la materia, como *mutatis mutandis* se entiende la peculiaridad del estado cristiano, y que, como ineludible consecuencia, nos sitúa de un modo inédito ante el gran enigma de la relación entre la vida orgánica y la vida humana, es decir, entre la relativa necesidad de los procesos biológicos y la relativa libertad de las acciones personales.

La tercera, que permite abordar con nuevos hechos y nuevas ideas el problema del origen de la vida en la evolución del cosmos y mueve a la fascinante empresa de fabricar en el laboratorio una materia con las propiedades de la que solemos llamar «materia viva»; por tanto, a romper de hecho con el *omne vivum ex vivo* que desde Redi, y a través de diversas formas y múltiples vicisitudes —las que representan los nombres de Spallanzani, Pasteur y Driesch— viene pesando sobre la mente de los biólogos.

Acabo ya. Bien veis que, como el histólogo Cajal, el bioquímico Ochoa figura con pleno derecho en la historia universal del saber científico. Y si a esto añadís la deuda de gratitud que con él tenemos los españoles, en tanto que españoles —la decisiva parte que ha tenido su magisterio, primero en América, ahora en España, en la formación de nuestros bioquímicos y, por consiguiente, en la importancia de la bioquímica en el cuadro de nuestra actual investigación científica—, convendréis conmigo en que no era meramente formularia y cortés la afirmación que al comienzo hice: que el honor de que Severo Ochoa sea Miembro de honor de esta Academia, sobre la Academia recaer en primer término.

Severo Ochoa: por haber aceptado estar en esta Casa, que desde hoy es también tuya, gracias, muchas gracias.

PEDRO LAIN ENTRALGO

Majestades, Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina, Excmo. Sr. D. Pedro Laín Entralgo, Excmos. Sres. Académicos, señoras y señores:

Soy hombre de pocas palabras y quizá no encuentre las más adecuadas para agradecer el honor que esta Real Academia de Medicina ha tenido a bien conferirme. Mi agradecimiento es, no obstante, profundo y extensivo a mi viejo amigo *Pedro Laín* por la generosidad con que ha esbozado mi labor, el afecto que en ello ha puesto y la brillantez, bien característica por cierto, de su discurso.

La satisfacción, que no puedo dejar de sentir en estos momentos, está, sin embargo, velada por algo que todos sabéis: la ausencia de *Carmen*, la compañera de mi vida, la mujer que con su inteligencia y abnegación promovió e impulsó en todo momento mi trayectoria.

Majestades: ¿cómo expresaros mi agradecimiento por enaltecer con Vuestra Real Presencia este acto y por el gran honor con que tan generosamente me distinguís? Gracias, muchas gracias.

Al reflexionar sobre el tema que elegiría para mi discurso me fue forzoso descartar el de presentaros los resultados de investigaciones recientes, ambición de todo científico, ya que a mis años éstas carecen del brillo y la relevancia de lo que yo quisiera presentar ante esta selecta audiencia. Por eso he tenido que mirar hacia atrás, hacia el año de 1961, cuando, tal vez mucho antes de lo que era de prever, nuestro laboratorio hizo las contribuciones decisivas que llevaron al desciframiento del código genético.

## EL CODIGO GENETICO

La información genética en los seres vivos, o sea, la información necesaria para el mantenimiento y propagación de las especies, está localizada en los cromosomas del núcleo celular. Éstos se componen de ácido desoxiribonucleico (DNA) y de proteínas en su mayor parte básicas, las histonas en las células somáticas, las protaminas en las germinales. Como se sabe desde los clásicos experimentos de Avery, McLeod y McCarty, y los ulteriores de Hershey, el portador de la información genética es el DNA. Ciertos organelos citoplásmicos como las mitocondrias, asiento principal de la generación de energía oxidativa en los seres vivos, contienen una cantidad limitada de DNA con información genética que determina parte de su estructura y función.

El DNA está formado por largas cadenas de elementos llamados nucleótidos. Cada nucleótido está constituido por el enlace de tres componentes: fosfato, un azúcar, la desoxiribosa y una de las cuatro bases adenina, guanina, timina o citosina, a las que me referiré en lo sucesivo por sus respectivas iniciales A, G, T y C. Estas bases poseen una propiedad fundamental que es, en cierto modo, la base de la genética o, si se quiere, de la vida. Cada dos de las cuatro bases se asocian específicamente, A con T y C con G, por medio de enlaces no covalentes conocidos como enlaces de hidrógeno. A las bases que tienden a asociarse de este modo se las denomina complementarias; por consiguiente, A es complementaria de T y C de G.

Las cadenas del DNA tienen una determinada polaridad. Cuando se encuentran dos cadenas complementarias de polaridad opuesta se asocian mutuamente, formando DNA bicatenario. Por ejemplo (figura 1, las flechas indican la polaridad): ATTCTGACCA → se asocia a ← TAAGACTGGT, formando:

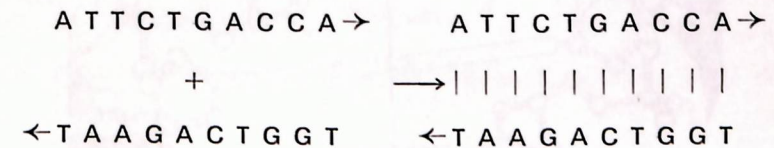


FIG. 1.—Diagrama ilustrando la formación del DNA bicatenario

El DNA de la gran mayoría de los seres vivos es bicatenario, pero el material genético de algunos virus es DNA monocatenario.

Watson y Crick propusieron para el DNA bicatenario una estructura helicoidal (fig. 2). El interior de la hélice está ocupado por las bases, cuyos planos, en posición vertical al eje de la misma, están superpuestos longitudinalmente. Las dos bandas son las cadenas de eslabón repetitivo fosfato-desoxiribosa-phosphato-desoxiribosa, etc. El DNA es visible al microscopio electrónico. La figura 3, que agradezco a la cortesía de mi colega *Margarita Salas*, muestra el cromosoma único de un virus, el fago Ø 29. La duplicación del DNA precede a la división celular. Cada célula hija contiene una copia exacta del DNA de la célula materna.

Pero ¿qué es un gen? Los genes no son sino segmentos de las cadenas del DNA. La expresión de un gen da lugar a la formación de una proteína, estructural o enzimática, característica. Los organismos, incluso los monocelulares más simples, poseen, pues, milla-

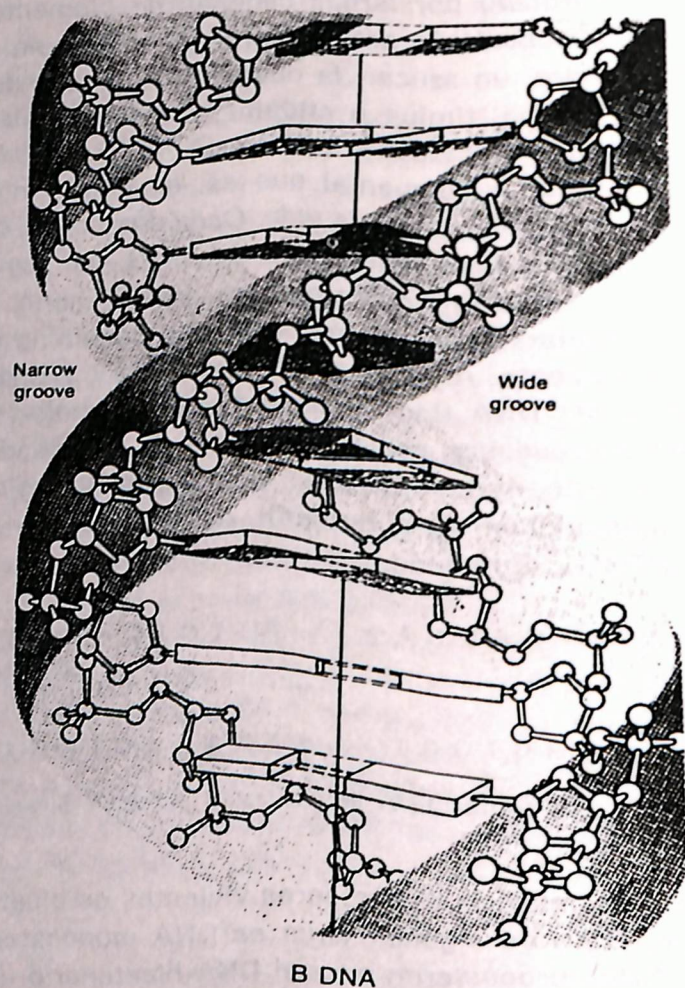


FIG. 2.—Representación esquemática de un segmento de la doble hélice de DNA (1)

res de genes. La falta o alteración (mutación) de alguno o algunos de ellos resulta en la aparición de anomalías congénitas, tales como la oligofrenia fenilpirúvica y miles más. La expresión génica no es directa, sino que se realiza a través de un ácido ribonucleico (RNA) llamado mensajero (mRNA) que sirve a su vez de molde o guión para la síntesis de las proteínas.

La estructura del RNA es químicamente idéntica a la del DNA, excepto que el azúcar es la ribosa, en vez de desoxirribosa, y que la base uracilo (U) reemplaza a la timina. Además, el RNA es, en general, monocatenario. Así como en la replicación del DNA cada banda

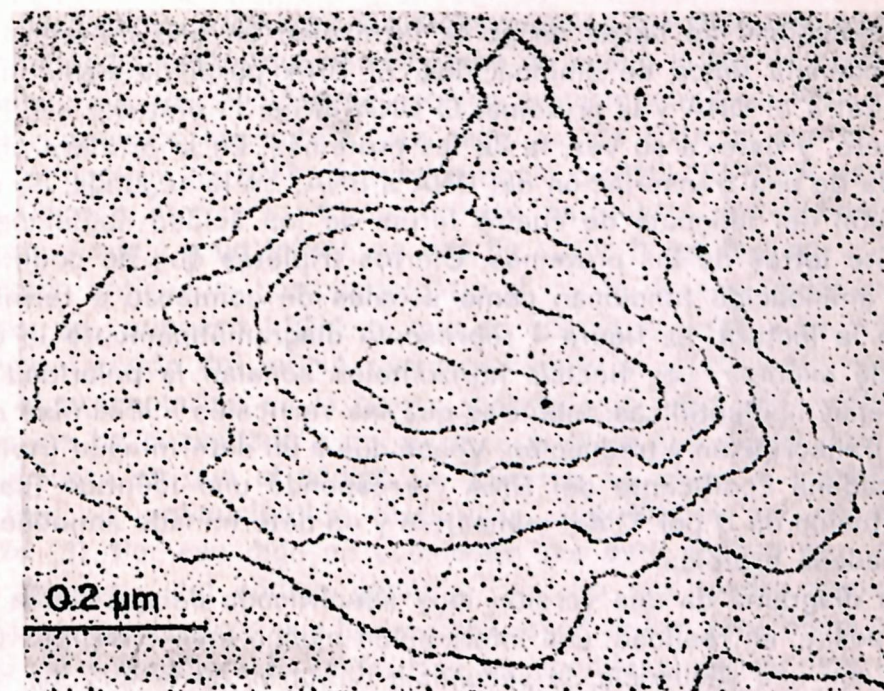


FIG. 3.—Micrografía electrónica del DNA del fago  $\phi$  29 (cortesía de la doctora Margarita Salas).

sirve de guión para la síntesis de una banda complementaria de DNA filial, el DNA mensajero es una cadena complementaria a una de las dos del DNA e idéntica a la otra, excepto en la sustitución de T por U. En ambos casos la síntesis está regida por la ley de complementariedad.

Puede decirse que el DNA contiene un mensaje cifrado en una clave o código, el código genético, con instrucciones para la síntesis de proteínas específicas (2). Hacia el final de los años 50, ingeniosos experimentos de Brenner llevaron a la conclusión que una determinada secuencia de tres nucleótidos contiguos especificaría a cada uno de los aminoácidos. El código genético sería, pues, un código de tripletes. Una proteína puede estar formada por centenares de aminoácidos, de los que hay 20 distintos. La información contenida en el DNA es más que suficiente para especificar 20 aminoácidos, ya que el número de permutaciones de cuatro bases distintas, tomadas de tres en tres, asciende a  $4^3$ , o sea, a 64.

Recapitulando, la información genética contenida en el DNA se transmite al sistema celular de síntesis proteica, de modo que una

cierta secuencia de bases dirige la formación de una proteína con una secuencia única de aminoácidos. El RNA participa como mensajero entre el DNA y la proteína. El DNA dirige la síntesis del RNA mensajero, y éste, a su vez, la de las proteínas. En la primera etapa se habla de una transcripción del DNA a RNA; en la segunda, de una traducción del lenguaje de cuatro letras de los ácidos nucleicos al de veinte letras de las proteínas. Ciertos tripletes que no codifican ningún aminoácido funcionan como señales de comienzo o terminación de la lectura. La figura 4 representa diagramáticamente lo que acabo de exponer. Las flechas horizontales señalan la polaridad de las cadenas nucleotídicas, mientras que las verticales marcan las etapas de transcripción y traducción. Véase que a un determinado triplete de la cadena codificante del DNA corresponde uno idéntico (salvo la sustitución de U por T) del mensajero y un determinado aminoácido de la cadena proteica.

Este diagrama da una versión muy simplificada del problema. El mRNA posee, en realidad, una información mucho más compleja. Comienza con una secuencia, la secuencia directriz, en la que las unidades de ensamblaje de las proteínas, los ribosomas, buscan tanteando una posición para unirse al mRNA. Conseguido esto, se desplazan a lo largo del mismo hasta que encuentran una secuencia de bases, el llamado promotor, al que se fijan con más firmeza, comenzando entonces la traducción en un triplete iniciador, AUG, que codifica a la metionina, aminoácido con que comienza siempre la síntesis proteica. A continuación los ribosomas se desplazan a lo largo del mensajero y la cadena polipeptídica crece hasta que encuentran un triplete que señala la terminación de la lectura.

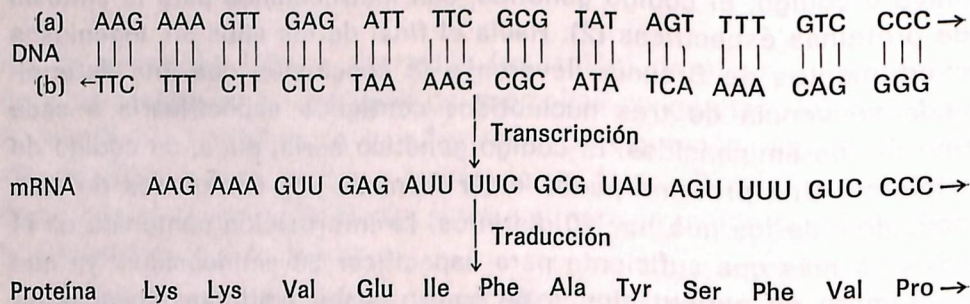


FIG. 4.—Expresión de la información genética en los seres vivos. (a) y (b) representan, respectivamente, las cadenas codificante y complementaria del DNA. La secuencia del mRNA es idéntica a la de la cadena codificante, excepto en la sustitución de U por T. U, como T, es base complementaria de A (véase la referencia 2).

¿Pero cómo reconocen los aminoácidos a los tripletes, o codones, correspondientes? Aquí encontramos de nuevo la ley de complementariedad. Los aminoácidos se asocian previamente a un RNA relativamente pequeño específico para cada uno de ellos, al que se conoce con el nombre de RNA de transferencia o tRNA. El tRNA está replegado sobre sí mismo, formando una estructura que bidimensionalmente semeja a un trébol, en una de cuyas hojas hay un triplete, el llamado anticodón, complementario al codón de ese aminoácido. Es, pues, un aminoacil t-RNA el que se coloca, gracias a su anticodón, junto al codón del mRNA correspondiente al aminoácido que porta.

Al presentarles en la figura anterior una parte del código genético me he adelantado a mi historia, pues lo que deseo describir es la manera en que el código se descifró. La clave la suministró un enzima, la polinucleótido fosforilasa, descubierto por nosotros en 1954 (3). Por eso digo en ocasiones que este enzima es «la piedra de Rosetta» del código genético, ya que esa piedra suministró a Champolion la clave que le permitió descifrar los jeroglíficos egipcios. Con la polinucleótido fosforilasa es posible sintetizar una gran variedad de poliribonucleótidos, cuya estructura química es básicamente idéntica a la del RNA natural, aunque pueden diferir del mismo en muchos aspectos (4). Por ejemplo, los polinucleótidos sintéticos pueden ser cadenas de un solo tipo de nucleótido (poli A, poli G, poli U, poli C) o de dos, tres o más nucleótidos distintos (poli UC, poli AUC, poli AGUC, etc.) en proporciones variables (5). Otra notable diferencia es que, en estos polímeros, los nucleótidos están eslabonados, no específicamente como en el mRNA, sino al azar. Afortunadamente, los sistemas acelulares bacterianos capaces de traducir mRNA sintetizando proteínas específicas resultaron también capaces de traducir los polinucleótidos sintéticos formando polipéptidos, cuya composición de aminoácidos depende de la composición de bases de los mismos (2). De este modo demostró Nirenberg en 1961 que los sistemas bacterianos traducen poli U con formación de polifenilalanina, descubriendo así el primer triplete (UUU) del código genético. Esto significa que UUU es un codón de fenilalanina. Poco después demostramos nosotros (6) que polinucleótidos tales como poli AU estimulan la síntesis de polipéptidos que contienen fenilalanina, isoleucina, leucina y tirosina, mientras que el poli UG estimula la de polipéptidos que contienen fenilalanina, cisteína, leucina, valina, glicina, triptófano y otros. Ejemplos de estos y otros experimentos pueden verse en la figura 5 (2). Puede correlacionarse la abundancia de ciertos tri-

<i>Polinucleótidos mensajeros</i>	<i>Tripletes que deben hallarse en los mismos</i>	<i>Aminoácidos en los polipéptidos resultantes</i>
Poli A . . . . .	AAA exclusivamente.	Lys (síntesis de polilisina).
Poli C . . . . .	CCC exclusivamente.	Pro (síntesis de poliprolina).
Poli U . . . . .	UUU exclusivamente.	Phe (síntesis de polifenil-alanina).
Poli UG . . . . .	UUG, GUU, GUG, UUU, UGU, Cys, Gly, Phe, Val, Leu, etc.	
Poli ACG . . . . .	AGG, CAG, AAG, AAA, GAG, Ser, Ala, Glu, Lys, Gly, etc.	

FIG. 5.—Aminoácidos encontrados en los polipéptidos formados en un sistema acelular bacteriano de síntesis proteica utilizando diversos polinucleótidos sintéticos como mensajeros (2).

<i>Polinucleótido</i>	<i>Tripletes</i>	<i>Abundancia relativa de cada triplete</i>	<i>Incorporación relativa de aminoácidos</i>
Poli UG (5:1) . . . . .	UUU	100	Phe, 100
	UUG, UGU, GUU	20	Cys, 20; Val, 20
	UGG, GUG, GGU	4	Gly, 4; Try, 5
	GGG	0,8	
Poli AC (5:1) . . . . .	AAA	100	Lys, 100
	AAC, ACA, CAA	20	Asn, 30; Thr, 23; Glu, 44
	ACC, CAC, CCA	4	Pro, 5
	CCC	0,8	
Poli CG (5:1) . . . . .	CCC	100	Pro, 100
	CCG, CGC, GCC	20	Ala, 22; Arg, 19
	CGG, GCG, GGC	4	Gly, 5
	GGG	0,8	

FIG. 6.—Correlación de la abundancia relativa de ciertos tripletes con la incorporación de aminoácidos causada por algunos polinucleótidos sintéticos (7). La proporción de nucleótidos en los mismos era 5 de U a 1 de G, 5 de A a 1 de C y 5 de C a 1 de G en el poli UG, poli AC y poli CG, respectivamente.

pletos en los polinucleótidos usados como mensajeros artificiales con la proporción de diversos aminoácidos en los polipéptidos resultantes. Ejemplos de esta correlación se muestran en la figura 6 (7). Usando una gran variedad de polinucleótidos logramos en pocos meses asignar tripletes a todos los aminoácidos, como indica la figura 7 (8).

<i>Aminoácido</i>	<i>Tripletes codificantes</i>	<i>Doblete común</i>
Alanina . . . . .	CUG, CAG, CCG	C•G
Arginina . . . . .	GUC, GAA, GCC	G•C
Esparraguina . . . . .	UAA, CUA, CAA	C•A
Acido aspártico . . . . .	GUA, GCA	G•A
Cistina . . . . .	UGU	
Acido glutámico . . . . .	AUG, AAG	A•G
Glutamina . . . . .	UAC, AAC	•AC
Glicina . . . . .	CUG, GAG, GCG	G•C
Histidina . . . . .	AUC, ACC	A•C
Isoleucina . . . . .	UUA, AAU, CAU	•AU
Leucina . . . . .	UUC, CCU, UGU, UAU	U•U
Lisina . . . . .	AUA, AAA	A•A
Metionina . . . . .	AUG	
Fenilalanina . . . . .	UUU, UCU	U•U
Prolina . . . . .	CUC, CAC, CCC	C•C
Serina . . . . .	CUU, ACG, UCC	
Treonina . . . . .	UCA, ACA, CCA	•CA
Triptófano . . . . .	UGG	
Tirosina . . . . .	AUU, ACU	A•U
Valina . . . . .	UUG	

FIG. 7.—Tripletes del código genético en 1963 (8). Con excepción de AAA, GGG, CCC, UUU y algún otro, el orden de las bases en los tripletes era aún desconocido y su orden en esta tabla es, pues, arbitrario. Sin embargo, ya era seguro que la mayoría de los tripletes distintos que codifican a un mismo aminoácido poseen un doblete común.

Nirenberg y colaboradores obtuvieron simultánea e independientemente los mismos resultados.

Nótese que el método que acabo de exponer suministraba la composición, pero no la secuencia de bases de los tripletes. Es decir, sabíamos que un triplete tenía, por ejemplo, dos Us y una C, pero ignorábamos si se trataba de UUC, UCU o CUU. Nirenberg y Khorana, separadamente, determinaron ulteriormente las secuencias utilizando ingeniosos métodos. Bien determinando la fijación ribosómica de aminoacil t-RNAs, estimulada específicamente por trinucleótidos de secuencia conocida o haciendo al sistema acelular bacteriano traducir poliribonucleótidos, obtenidos por síntesis química, con secuencia alternante de nucleótidos, lo que daba lugar a la síntesis de polipéptidos con secuencia alternante de determinados aminoácidos (9).

La figura 8 (1) muestra el código genético en la forma en que más comúnmente se presenta en la actualidad, propuesta por Francis Crick.

## THE GENETIC CODE

5'-OH Terminal Base	MIDDLE BASE				3'-OH Terminal Base
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met*	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val*	Ala	Glu	Gly	G

\* Sometimes used as initiator codons.

FIG. 8.—El código genético en la presentación de FRANCIS CRICK (1)

Si tomamos, por ejemplo, como base inicial U, como media G y como terminal U o C, vemos que UGU y UGC son codones de cisteína, y así sucesivamente. Como puede verse, el código es redundante, es decir, que varios codones corresponden a un mismo aminoácido. A esto puede añadirse que, con pocas excepciones, el código genético es universal, el mismo para todos los seres vivientes.

Para concluir quiero expresar mi agradecimiento a *Peter Lengyel*, *Joe Speyer* y *Carlos Basilio*, sin cuya inteligente y entusiasta colaboración no hubiera sido posible el trabajo que acabo de exponer.

SEVERO OCHOA

## BIBLIOGRAFIA

1. ZUBAY, G. (1983): *Biochemistry*, pág. 672. Addison-Wesley Publishing Company, USA.
2. OCHOA, S. (1964): «Chemical basis of heredity, the genetic code», *Experientia*, 20: 57-69.

3. GRUNBERG-MANAGO, M., y OCHOA, S. (1955): «Enzymatic synthesis and breakdown of polynucleotides; polynucleotide phosphorylase», *J. Am. Chem. Soc.*, 77: 3165-3166.
4. GRUNBERG-MANAGO, M.; ORTIZ, P. J., y OCHOA, S. (1955): «Enzymatic synthesis of nucleic acid-like polynucleotides», *Science*, 122: 907-910.
5. HEPPEL, L. A.; ORTIZ, P. J., y OCHOA, S. (1957): «Studies on polynucleotides synthesized by polynucleotide phosphorylase. II. Structure of polymers containing a mixture of bases», *J. Biol. Chem.*, 229: 695-710.
6. LENGYEL, P.; SPEYER, J. F., y OCHOA, S. (1961): «Synthetic nucleotides and the amino acid code», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 47: 1936-1942.
7. OCHOA, S. (1963): «Synthetic polynucleotides and the genetic code», en *Symposium on Informational Macromolecules*, págs. 437-449. H. J. Vogel, V. Bryson y J. O. Lampen (eds.). Academic Press. Nueva York.
8. OCHOA, S. (1964): «The genetic code», en *New perspectives in Biology*, páginas 112-113. M. Sela (ed.), Elsevier publishing Co. Amsterdam.
9. OCHOA, S. (1967): «The molecular basis of translation of the genetic message», en «UICC Monograph Series», vol. 9, págs. 86-109. *Ninth International Cancer Congress*. R. J. C. Haris (ed.). Springer Verlag. Berlín.