



**FRED SANGER, DOUBLE NOBEL LAUREATE.  
A BIOGRAPHY**

Por George G. Brownlee. Cambridge University Press, Cambridge, 2014.

## Sanger

*Nóbel por la secuencia de proteínas, nóbel por la secuencia nucleotídica*

**F**rederic Sanger nació el 13 de agosto de 1918 en Rendcombe, Gloucestershire. Su padre era médico, profesión que desempeñó en el servicio de una misión anglicana en China, donde fundó además una escuela para niños pobres, hasta que volvió a Inglaterra por enfermedad. Más tarde se hizo cuáquero, confesión en que creció Sanger, cuya madre pertenecía a una acaudalada familia de la industria del algodón.

A los nueve años, en 1927, entró en la Escuela privada Downs (Malvern), dirigida por cuáqueros. De allí pasó, en 1932, a la Escuela Bryanston (Dorset), donde seguían el sistema Dalton y se respiraba una atmósfera más liberal. Con un buen expediente académico fue admitido, en 1936, en el Colegio St. John's de Cambridge para cursar la carrera de ciencias naturales. El plan de estudios comprendía la enseñanza de física, química, bioquímica y matemática. Le costaron en un comienzo física y matemática. Pasado el ecuador de la carrera, se centró en la bioquímica en el departamento de Gowland Hopkins, quien había reunido un plantel de científicos tan competentes como polémicos: J. B. S. Haldane, Malcolm Dixon, Bill Pirie, Joseph Needham y Ernest Baldwin.

Fiel a su formación cuáquera, militó por entonces en movimientos pacifistas. Fue declarado objetor de conciencia y exento del servicio de armas durante la Segunda Guerra Mundial. En 1940 comenzó el doctorado, bajo la tutoría de N. W. Pirie. Optó por investigar sobre la posibilidad de proteínas vegetales, tema que abandonó pronto, al dejar Pirie el departamento. Con Albert Neuberger por nuevo director de tesis, Sanger abordó el estudio del metabolismo de la lisina en los animales, tesis que en 1943 le valió el título de doctor. Tres años antes había contraído matrimonio con Joan Howe.

Se incardinó de inmediato en el grupo de Charles Chibnall, químico experto en proteínas, que acababa de ocupar la cátedra del departamento de bioquímica. En 1943, los principios de la química de proteínas estaban firmemente establecidos. Se sabía que todas las proteínas se construían a partir de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos para formar largas cadenas. Pero se ignoraba de qué forma se disponían los aminoácidos. En la mayoría de las proteínas de mamíferos hay veinte aminoácidos diferentes. Por procedimientos analíticos se podía afirmar cuántos residuos de cada uno había en una proteína determinada. Pero nada se sabía del orden en que tales restos se disponían. Ese orden importaba, pues, aunque todas las proteínas contenían aproximadamente los mismos aminoácidos, divergían en sus propiedades físicas y biológicas.

La teoría más ampliamente debatida era la de Max Bergmann y Carl G. Niemann, quienes sugerían que los aminoácidos se disponían de forma periódica: los residuos de un tipo de aminoácido se presentaban a intervalos regulares a lo largo de la cadena. En el otro extremo estaban los que sugerían que una proteína pura no era una entidad química individual, sino que constaba de una mezcla aleatoria de individuos parecidos.

Si Neuberger le enseñó a investigar, Chibnall le despertó el interés por las proteínas. Chibnall, que había realizado ya algún trabajo sobre la composición aminoacídica de la insulina bovina, le sugirió a Sanger que empezara por grupos de aminoácidos de esta proteína. Se sabía que poseía una constitución bastante sencilla y que carecía de dos de los aminoácidos más comunes: triptófano y metionina. El grupo de Chibnall había estudiado la composición aminoacídica de la insulina bovina. Chibnall animó a

Sanger a estudiar los grupos terminales de la molécula porque había descubierto que esta abundaba en grupos terminales  $\alpha$ -amino libres, lo que indicaba la presencia de grupos  $\alpha$ -amino libres en el extremo de cadenas cortas. (La insulina era una proteína de gran interés médico debido al descubrimiento de Banting y Best, a comienzos de los años veinte, de que valía para tratar la diabetes, una enfermedad letal en aquel momento.)

A Sanger, hijo de médico, le atrajo la idea. En ese tiempo, el peso molecular de la insulina estaba sobreestimado; creíase que constaba de cuatro cadenas. Había muchos puntos oscuros, faltaba metodología y no pocos científicos habían abandonado, convencidos de la imposibilidad de establecer la secuencia de la molécula. Pero eso no arredró a Sanger, quien dedicó una docena de años, de 1944 a 1955. Su tenacidad se vio coronada con el éxito y al fin secuenció los 51 aminoácidos de las dos cadenas de insulina, A y B, por métodos ideados por él mismo.

¿Había un patrón regular de aminoácidos? ¿Formaban las secuencias un anillo? ¿O creaban una secuencia lineal con un extremo N-terminal y un extremo C-terminal separados? Sanger demostraría, con la insulina, que las proteínas tenían una estructura específica, una composición química definida. Para lograrlo, se sirvió del «reactivo de Sanger»: el fluorodinitrobenzoceno (FDNB), un derivado amarillento del benceno, reacciona con los grupos amino expuestos de la proteína y, en particular, con el grupo amino N-terminal de un extremo de la cadena. (La coloración facilitó la identificación de los 16 DNB-aminoácidos de insulina.)

Empezó añadiendo a una solución de insulina la enzima tripsina (que degrada la proteína). Los péptidos se fraccionaban sobre una hoja de papel vegetal: primero por electroforesis en una dirección, y luego, por cromatografía, en la otra dirección perpendicular. Según la solubilidad y la carga eléctrica, los fragmentos de insulina, detectados con ninhidrina, se trasladaron a posiciones distintas del papel, creando un patrón característico, que Sanger denominó «huellas dactilares» porque permiten identificar cada proteína. Al reagrupar los fragmentos, determinó la secuencia aminoacídica de las dos cadenas de la insulina. Ese trabajo le valió el nóbel de química en 1958.

El trabajo de Sanger estimuló la investigación sobre otras proteínas, que no tardaron en secuenciarse. El modelo resultó

determinante para la hipótesis secuencial posterior de Crick sobre la codificación de las proteínas por el ADN.

Desde 1951, Sanger era miembro externo del Consejo de Investigación Médica, a cuyo laboratorio de biología molecular se trasladó en 1962. Fue designado jefe de la división de química de proteínas. Describió el decenio transcurrido entre 1955 y 1964 como los años de vacas flacas, por sus escasas publicaciones en ese intervalo. Fue un período de transición en el que anduvo ensayando con nuevas ideas sobre la secuenciación de proteínas.

Al poco de la descripción de Sanger de la secuencia de la insulina en 1955, Vernon Ingram demostró que una mutación en un gen causaba un cambio en la secuencia de la proteína. Ese descubrimiento surgió en el marco de la investigación sobre moléculas de hemoglobina anómala que causaban la anemia falciforme. Aplicando el método de Sanger, Ingram observó que resultaba un tipo particular anómalo de hemoglobina a partir de la sustitución de un ácido glutámico por valina. No había duda de que el ADN cifraba la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Sanger empezó a considerar la posibilidad de secuenciar las moléculas de ARN. Empezó por el ARN, y no por el ADN, por-

que los únicos ácidos nucleicos cortos disponibles eran los de ARN. El trabajo con ADN se hallaba lejos del alcance de los investigadores a comienzos de los años sesenta. El cambio de proteínas a ARN era natural. Antes del descubrimiento de los ARN de transferencia (ARNt) no parecía que hubiera forma de trabajar en ácidos nucleicos. El ARNt era bastante corto (unos 80 nucleótidos), abordable para una futura secuenciación, aunque planteaba la dificultad de presentarse como una mezcla de una veintena de moléculas estrechamente relacionadas. Iba a costar purificarlo. Sanger no terminó la secuencia de un ARNt, el de la fenilalanina, hasta 1969.

Tras su investigación con el ARN, en cuya virtud la información génica se traduce en secuencia proteínica, se decidió a dar el gran salto: secuenciar los propios genes. Desarrolló un método que se apoyaba en enzimas para copiar fragmentos de ADN. Se prepararon cuatro reacciones, cada una alimentada por los cuatro nucleótidos (A, T, C y G), marcada una de ellas con átomos radiactivos. Cada reacción contenía una versión modificada de las bases A, T, C o G. Ahora bien, esos «terminales de cadena» no permitían el crecimiento de la hebra de ADN, una vez se

habían ellos incorporado. Se iban separando las copias interrumpidas de acuerdo con su tamaño en geles por una corriente eléctrica inducida y se dejaban expuestas en una película fotográfica. Las bandas oscuras generadas revelaban la longitud de la copia de ADN; permitía que la secuencia se leyera sin dificultad. Mediante la combinación de fragmentos de ADN se infería la secuencia del ADN mayor.

Como recordaba su colaborador y nóbel John Walker, la robustez del método de Sanger quedó demostrada en la secuencia de genomas de tamaño creciente, desde un simple virus bacteriano (5386 nucleótidos) en 1997 hasta el genoma del bacteriófago lambda (48.502 nucleótidos) en 1982. Asimismo, permitió identificar mutaciones causantes de enfermedades. Y revolucionó nuestra capacidad de entender y diagnosticar una patología. Condujo así a una nueva era de la medicina genética. Por su método para determinar la secuencia de los ácidos nucleicos recibió un segundo premio Nobel de química en 1980, concedido a Paulo Berg y a Sanger a medias con Walter Gilbert. Este trabajo fue base fundamental para empresas tan ambiciosas como el Proyecto Genoma Humano. Murió el 19 de noviembre de 2013, en Cambridge.

—Luis Alonso



**GENES DE PAPEL: GENÉTICA, RETÓRICA Y PERIODISMO EN EL DIARIO EL PAÍS (1976-2006)**

Por Matiana González Silva. Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Madrid, 2014.

**Determinismo genético y periodismo**

*Hacia un nuevo modelo de comunicación científica*

La investigación genética tuvo un lugar privilegiado en las páginas del diario *El País* durante la década de los noventa del siglo xx. El Proyecto Genoma Humano estaba en pleno desarrollo y proporcionó una imagen enormemente prometedora de esta rama de la ciencia. Se pensaba que, mediante la elucidación de la secuencia química de nuestro ADN, sería posible conocer el funcionamiento de nuestros genes y corregir sus defectos en enfermedades hereditarias. Sin embargo,

como apunta en esta obra Matiana González Silva, profesora asociada del Centro de Historia de la Ciencia de la Universidad Autónoma de Barcelona, el auge de la genética en *El País* fue un fenómeno coyuntural. Durante los años fundacionales del diario (1976-89), los genes se consideraban un factor más, desconocido y no privilegiado, en la salud y el comportamiento humanos. Una vez secuenciado nuestro genoma (2001), el incumplimiento de gran parte de las expectativas llevó

a *El País* a aproximarse a la genética con mayor cautela.

Esas tres etapas (de desconocimiento, eclosión y cautela) informan el argumento de González Silva en *Genes de papel*. Basado en su tesis doctoral, este libro constituye un exhaustivo análisis de las informaciones sobre genética humana publicadas en *El País* desde su primer número, en mayo de 1976, hasta 2006, cinco años después de la publicación de los resultados del Proyecto Genoma Humano. Los casi dos mil textos analizados reflejan cómo la importancia que se otorgó a los genes varió en función de las circunstancias científicas y sociopolíticas de la España de la época. Al propio tiempo, esta variación transformó el modelo comunicativo de *El País* en lo relativo a la difusión pública de la ciencia. El resultado es una obra incisiva, en la que la investigación académica en historia y comunicación científica se combinan para ilustrar de forma crítica las limitaciones y posibles alternativas al modelo dominante de popularización de la ciencia. Sin embargo, en ocasiones se echa de menos una reflexión más amplia del contexto científico y periodístico in-

ternacional en el que *El País* difundió la genética.

La obra arranca con una introducción que nos acerca a los aspectos más relevantes de la historia de la genética humana y del diario *El País* dentro de la Transición entre la dictadura de Franco y la España democrática. Su labor de síntesis es encomiable: analiza y articula una amplia literatura académica en historia de la biología, del periodismo y de la Transición política española, sin caer en generalizaciones ni omisiones. Se ofrece también una panorámica de los distintos modelos de comunicación científica. Muestra el modo en que, a partir de la década de 1980, la comprensión social de la ciencia (*public understanding of science*), promovida por instituciones anglosajonas, se erigió como el paradigma dominante. Este modelo buscaba acercar la ciencia al público y mejorar la imagen de la misma, de manera que los ciudadanos no cuestionasen la verdad o los efectos beneficiosos de lo que se hacía en el laboratorio. La autora demuestra que la historia de la genética en *El País* se corresponde con un ascenso de este modelo, en detrimento de otros que, en la línea del entusiasmo democrático de los primeros años del diario, buscaban acercar la ciencia de manera más crítica y participativa.

En la primera parte del libro se ilustra cómo *El País* dio voz, de forma cambiante, a un amplio abanico de actores relacionados con la investigación genética. En los primeros años, a finales de los setenta y principios de los ochenta, sus páginas se hacían eco no solo de científicos, sino también de filósofos y colectivos sociales involucrados en el diseño de las primeras políticas democráticas de salud pública. Los genes se presentaban como un elemento más «entre los diferentes factores que contribuían a los procesos patológicos» (pág. 80). Dentro de esta visión, el determinismo genético y las posturas biologicistas se identificaban con la derecha política y, por tanto, se consideraban contrarias a la línea editorial del periódico. Sin embargo, conforme avanzaban los ochenta, la genética fue ganando peso en España y una nueva hornada de investigadores reclamó «cada vez más voz». Sus intereses se vieron beneficiados por el ascenso, dentro del diario, de reporteros especializados, formados en el mundo anglosajón y que admiraban el modelo del *public understanding of science*, guiado por el criterio de los científicos. Esto contribuyó a que la genética, y la inves-

tigación científica en general, se presentasen cada vez más como «una actividad unívoca, universal e incuestionable, que avanzaba imparables y con independencia de cualquier elemento mundano, como las políticas públicas o las legislaciones nacionales» (pág. 98).

Ese nuevo modelo, proclive a reflejar los hallazgos tal y como los relataban los científicos y excluyendo otras voces, alcanzó su cénit en los noventa. El arranque del Proyecto Genoma Humano sirvió como motor para el dominio de la genética en *El País*, pero no tanto por la participación española en esta iniciativa —que resultó testimonial— como por el uso que una influyente comunidad local de genetistas médicos hizo de sus resultados. Esta distinción entre el Proyecto Genoma Humano en sí y su apropiación por los científicos españoles constituye la aportación más valiosa de González Silva. La autora demuestra cómo la «situación periférica» de España permitió a *El País* conservar parte de su modelo comunicativo original cuando informaba del Proyecto Genoma Humano, analizando y discutiendo críticamente las dimensiones políticas, económicas y sociales del mismo (pág. 322). Sin embargo, los genetistas médicos españoles lograron establecer una relación simbiótica con los reporteros científicos y llevaron al diario a informar de manera cada vez más determinista sobre las conexiones entre genes, enfermedad y comportamiento.

Esa simbiosis se refleja en la segunda parte del libro, donde se ahonda en el uso que las distintas comunidades relacionadas con la genética hicieron de *El País*. A lo largo de los ochenta y noventa, los actores más críticos con el determinismo genético, que antes gozaban de un amplio protagonismo, vieron relegadas sus contribuciones a la sección de *Cartas al director*. Por el contrario, los incipientes genetistas españoles lograron instrumentalizar la cobertura informativa del diario y adecuarla a sus intereses. El Proyecto Genoma Humano sirvió así para impulsar la implantación del diagnóstico genético en España y reclamar financiación para esta rama de la biomedicina, que se veía especialmente adecuada para explotar el potencial médico de la secuencia. El éxito del Proyecto resultó aparente en los años inmediatamente posteriores a la publicación de sus resultados (2001), pero, conforme pasaba el tiempo, las expectativas despertadas no llegaron a cumplirse, al menos a la velocidad esperada [*véase*

«Revolución aplazada», por Stephen S. Hall; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, diciembre de 2010]. Esto llevó a una reaparición de voces críticas con la biologización en las páginas de *El País* y a informaciones en las que la complejidad de las interacciones entre genes en procesos como el comportamiento o la enfermedad cobraban «cada vez más relevancia» (pág. 235).

El ciclo histórico de descubrimiento, auge y desencanto del papel de los genes en *El País* permite a González Silva concluir con una lectura crítica de la práctica actual de la comunicación científica. La autora se opone de forma tajante a la idea de que los medios de masas deben únicamente informar de resultados contrastados, abogando por «proveer al público de nuevos elementos que permitan comprender mejor cómo opera la actividad científica». Así, al saber que «aunque alguien no comprenda cada detalle técnico siempre tiene derecho de opinar, los ciudadanos se involucrarían en los temas científicos y dejarían de ver la ciencia y a los científicos como unos entes de naturaleza casi mágica» (págs. 334 y 336). Esta conclusión, y el uso de la historia de la ciencia para respaldarla, constituye la principal riqueza del libro. El análisis histórico permite a González Silva mostrar las flaquezas de un modelo comunicativo (el *public understanding of science*) que se agota tras más de treinta años de dominio.

Uno de los aspectos más fascinantes de los procesos históricos que se describen en *Genes de papel* es el modo en que las técnicas genéticas se entrelazan con dinámicas sociopolíticas más amplias. Aquí, el análisis de González Silva peca a veces de compartimentalizar en exceso estos procesos, refiriéndose a los «aspectos técnicos» de la genética como categoría que puede detectarse en las informaciones de *El País*. Si tecnología y sociedad, como acertadamente apunta la autora, son dimensiones inseparables, no queda claro cómo pueden identificarse esos aspectos técnicos en las páginas de un diario. Esta separación, junto con la ausencia de un contexto periodístico internacional más detallado en el que se aprecien mejor los efectos de la situación periférica de *El País*, constituye el aspecto más mejorable de la obra. Quizá la autora pueda explorarlo en una segunda parte, que a buen seguro los lectores aguardarán con impaciencia.

—Miguel García-Sancho  
Universidad de Edimburgo