

ORIGINAL

¡EUREKA! EL ASOMBRO Y EL AVANCE DE LA CIENCIA

EUREKA! THE WONDER AND THE PROGRESS OF SCIENCE

Luis Franco Vera^{1,2}

1. Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
2. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

RESUMEN

Asombro, como se define en el Diccionario de la Lengua Española, es “gran admiración o extrañeza”. En el presente artículo se pretende mostrar cómo el asombro ante la ciencia no sólo es posible a pesar de sus progresos, sino que es motor del avance científico. Muchos datos científicos son, en sí, asombrosos. A veces, el asombro puede surgir ante una presentación parcial, engañosa, que esconde algunos datos. En otros casos, la misma observación produce asombro. Pero no debe ser un asombro superficial, sino un asombro que conduzca a profundizar en el conocimiento. Esta actitud se ilustra con dos ejemplos tomados de la Biología. El primero se refiere a la increíble velocidad con la que ocurren algunos procesos, y se describe sucintamente el caso de la transmisión del impulso nervioso a las sinapsis neuromusculares y la subsiguiente contracción muscular. El segundo contempla la intrincada serie de procesos que tienen que ocurrir para que la RNA polimerasa pueda realizar la transcripción de un gen organizado en forma de cromatina; el complicado conjunto de acontecimientos pone de relieve cómo un proceso complejo puede manifestar una gran belleza.

Se concluyen estas reflexiones considerando que el científico no sólo no puede perder su capacidad de asombro ante la naturaleza, sino que si la perdiera dejaría de lado también la capacidad de hacer ciencia y el entusiasmo ante la investigación, ese mismo entusiasmo que, según la leyenda, hizo exclamar a Arquímedes: ¡Eureka!, cuando resolvió el problema planteado por el rey Hierón.

Palabras clave: Hipótesis; Datos asombrosos; Sinapsis neuromusculares; Transcripción; Belleza en la ciencia.

ABSTRACT

Wonder is defined as a feeling of great surprise and admiration caused by seeing or experiencing something that is strange and new. Here, I intend to show not only that, in spite of the progress of science, its achievements can be admired, but also that wonder fuels the advancement of science. Many scientific data are themselves surprising. In some occasions wonder may arise from a partial, misleading statement hiding some data. In other instances, the observation of a phenomenon is itself astonishing. But this must not cause a sterile wonder, but one which result in deepening our understanding. The latter attitude is exemplified by two examples taken from Biology. The first one deals with the incredible speed at which some processes occur, and it is illustrated with the transmission of nerve impulse to neuromuscular synapses and the subsequent muscle contraction. The second one reviews the intricate series of events required for the RNA polymerase to transcribe a gene organised in chromatin; this complex sequence of phenomena manifests how an elaborate process may display a great beauty.

To conclude these reflections, it is suggested that the scientist cannot disregard an attitude of wonder in the presence of nature; moreover, by losing it he/she would abandon too the ability to progress in science and the enthusiasm for research, that enthusiasm, which, according to the legend made Archimedes to cry “Eureka!”, when solving the question posed by King Hiero II of Syracuse.

Keywords: Hypothesis; Surprising data; Neuromuscular synapses; Transcription; Beauty in science.

Correspondencia

Luis Franco Vera

Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España

Calle Valverde, 22 · 28004 · Madrid, España

E-mail: secretaria@rac.es



INTRODUCCIÓN. ¿CABE EL ASOMBRO EN LA CIENCIA?

La primera acepción que el Diccionario de la Lengua Española da para el lema “asombro” es: «Gran admiración o extrañeza». En nuestros días, en los que estamos acostumbrados a presenciar tantos progresos científicos, cuando la tecnología ha llegado a formar parte de la rutina de nuestra vida, ¿cabe hablar de asombro, de admiración, de extrañeza ante la naturaleza? ¿O será esa admiración algo propio de épocas pasadas, cuando se mitificaban los acontecimientos naturales? O, en todo caso, ¿no quedaría esa admiración reservada a los ignorantes, mientras que las personas cultas –y, particularmente, los científicos– no deberían asombrarse por nada? Sin embargo, no es esta última la postura de los auténticos científicos. Por ejemplo, en un debate organizado por Paul Valéry en Madrid, en 1933, con el título “El Futuro de la Cultura” Marie Curie dijo: «Yo soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que lo impresionan como un cuento de hadas. No debemos permitir que se crea que todo el progreso científico puede ser reducido a mecanismos, máquinas, engranajes, a pesar de que esos motores tienen su propia belleza» (Curie, 1966).

En las ciencias de la naturaleza, la actividad científica comienza por la observación de los fenómenos, observación a la que, con frecuencia, sigue un cálculo. Observación y cálculo, dos actitudes que dan nombre al lema del escudo de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España y que permiten contemplar el dinamismo de la naturaleza. Pero la auténtica aventura de la ciencia comienza cuando se plantea la pregunta sobre las causas de ese dinamismo. Y, como sobradamente se ha comentado, el “método científico” constituye el camino hacia la respuesta o respuestas a esa pregunta. Se comienza proponiendo una hipótesis, una posible causa del fenómeno observado. Luego viene la experimentación, para comprobar si la hipótesis formulada describe adecuadamente los hechos; por eso se suele decir que una hipótesis válida ha de ser falsable. El concepto de falsabilidad, introducido por Karl Popper (Popper, 1962), implica que la hipótesis pueda ser refutada lógicamente mediante una prueba empírica. Si la hipótesis no permite predecir el comportamiento de los fenómenos observados, se puede reelaborar y probar de nuevo. Tras una serie

de ciclos de elaboración y comprobación se puede admitir que la hipótesis es plausible y describe aceptablemente los hechos.

Es ahora el momento de volver a formular la pregunta inicial: ¿cabe hablar de asombro, de admiración, de extrañeza ante esta sucesión de hipótesis y observaciones? La respuesta es afirmativa. Cabe el asombro ante las propias observaciones o ante los datos elaborados, en el sentido que se describirá más adelante. Y cabe también al descubrir las posibles causas de los fenómenos naturales. Es más, como se ha expuesto acertadamente, el asombro es muchas veces motor de la investigación (Bersanelli & Gargantini, 2006). En el desarrollo del método científico es necesario un razonamiento inductivo para proponer hipótesis, y se ha comentado (Shi & Evans, 2020) que la sorpresa ante lo inesperado es lo que llevó al científico y filósofo Charles Sanders Peirce (1839-1914) a postularla como algo necesario para facilitar –a través de la abducción– la generación de nuevas hipótesis (Peirce, 2015). La abducción está relacionada con la génesis de hipótesis, no sólo en el razonamiento científico, sino también en el pensamiento ordinario (Génova, 1996).

Para ilustrar la propuesta de Génova puede acudir-se a los principios de la lógica aristotélica. Para el filósofo estagirita, la ciencia se basaba fundamentalmente en la deducción: a partir de unos principios axiomáticos, se deducían lógicamente sus consecuencias. El método clásico de razonamiento era la apodeixis (ἀποδείξις). Expuesto en forma de silogismo, podría ser:

Todos los planetas giran en torno al Sol.
Marte y Venus son planetas.
Luego Marte y Venus giran en torno al Sol.

Aristóteles describió también la inducción, epagomé (ἐπαγωγή), en la que, en vez de deducir lo particular a partir de lo general, se trataba de remontarse de lo singular a lo universal. Formulado a modo de silogismo y partiendo del ejemplo anterior, se podría decir:

Marte y Venus son planetas.
Marte y Venus giran en torno al Sol.
Luego los planetas giran en torno al Sol.

Evidentemente, aunque la conclusión sea válida, el silogismo no seguiría las leyes de la lógica, porque no se puede concluir una proposición universal a partir de dos proposiciones particulares. Para que una con-

clusión como ésta fuera necesaria, se requeriría una enumeración exhaustiva de todos los individuos, en este caso todos los planetas y todos los cuerpos celestes que puedan girar en torno al Sol. Y entonces, además, se estaría en presencia de un razonamiento deductivo, puesto que las premisas serían universales (Génova, 1996).

Pero, además, Aristóteles propuso un tercer tipo de razonamiento, al que denominó apagogé (ἀπαγωγή). Usando los ejemplos anteriores, se formularía:

Marte y Venus giran en torno al Sol.
Todos los planetas giran en torno al Sol.

Luego Marte y Venus son planetas.

Aquí se infiere la premisa menor a partir de la mayor y la conclusión y, desde un punto de vista lógico, la conclusión de este nuevo silogismo tampoco es segura, sino solamente probable, porque, aunque fueran ciertas las premisas, no es lícito identificar dos sujetos por el hecho de que tengan una predicado común (Génova, 1996). Este es un ejemplo de abducción y es el modo de proceder al plantear una hipótesis (Peirce, 2015). Aunque la conclusión no sea necesariamente cierta, surge del asombro, de la sorpresa al considerar las dos premisas y permite, mediante la experimentación, comprobar si la conclusión –la hipótesis– es falsa. Estamos ante la base del método científico, que, tal como se ha comentado antes, implica la elaboración de una hipótesis sobre cuál puede ser la causa de los hechos observados, hipótesis que debe ser falsable a través de la experimentación. Es evidente, pues, que el método científico solo puede aplicarse a las ciencias experimentales.

Pero para el objetivo del presente artículo conviene dejar claro que el asombro no sólo no está reñido con la actividad científica, sino que permite el avance del conocimiento. Pero hay que reconocer que existen muchas formas de asombrarse y no todas ellas son productivas. El análisis de estas formas constituye el esqueleto de la siguiente sección.

DATOS ASOMBROSOS

Puede ocurrir que se presente un dato experimental buscando de forma un tanto fraudulenta el asombro de los destinatarios de la presentación. Sucede con frecuencia en noticias sensacionalistas, que procuran

llamar la atención. Por ejemplo, si se oye decir que la superficie del tubo digestivo humano –esófago, estómago e intestinos– es de 400 m², el equivalente a dos pistas de tenis, es normal asombrarse. Pero si se presenta el dato escueto, se está ocultando un detalle fundamental: las mucosas de todo el aparato digestivo presentan múltiples vellosidades orientadas hacia la luz intestinal y, además, las células de la mucosa poseen en su membrana luminal múltiples microvellosidades. Todo ello hace que la superficie, a nivel microscópico, alcance ese valor, que facilita la absorción de nutrientes. Pero es un valor que resulta sorprendente si se considera el tubo digestivo como un conducto liso, como puede aparecer macroscópicamente.

En otras ocasiones, la propia observación ya resulta asombrosa. ¿Quién no se admira al contemplar un colibrí no sólo por el colorido de su plumaje, sino también por el batido de sus alas con una frecuencia de 70 aleteos por segundo, para conseguir su vuelo estático? Pero este asombro sería superficial si no condujera a explorar los mecanismos que permiten ese sorprendentemente rápido aleteo.

Y, por entrar en otra cuestión biológica que se desarrollará más adelante, la cantidad de DNA de una célula somática humana es de 6,41 pg en los varones y, debido a la diferencia de tamaño de los cromosomas sexuales X e Y, la de una célula somática femenina es de 6,51 pg (Piovesan et al., 2019). Este dato frío seguramente no asombra a una persona media, máxime si advierte que un picogramo es tan solo 10⁻¹² g. Pero si se tienen en cuenta las dimensiones de la doble hélice, un sencillo cálculo conduce a un dato asombroso: la longitud del DNA de una célula está próxima a los 2 m. Como el núcleo de una célula humana tiene entre 5 y 6 µm de diámetro, el problema de cómo puede empaquetarse esa longitud de DNA parece algo muy difícil de resolver. Y, por dar una cifra que puede asombrar más, si todo el DNA de los aproximadamente 50 billones de células de un hombre adulto se alinea, resultaría una longitud de unos 100.000 millones de kilómetros, es decir, una cantidad suficiente para ir y volver de la tierra al sol más de 300 veces o bien, para recorrer 2 millones y medio de veces el ecuador terrestre.

Tras el primer estupor que podrían producir estos datos, sería posible pensar que, al fin y al cabo, como en un carrete de hilo de coser pueden enrollarse unos 400 m de hilo, el problema de situar 2 m de DNA en el núcleo celular sería similar; bastaría con enrollar compactamente el DNA, cuyo volumen (aproximada-

mente $9,1 \mu\text{m}^3$) es, en efecto, inferior en un orden de magnitud al del núcleo (aproximadamente $110 \mu\text{m}^3$). Quien se quedara en esta reflexión podría calificarse como falto de curiosidad indagadora. Sería la postura de los que piensan que la ciencia, al reducir toda la realidad a leyes y números, ha matado la maravilla del mundo. Algo así opinaba el poeta romántico John Keats cuando decía que los descubrimientos de Newton habían «destruido la poesía del arco iris, reduciéndolo a un prisma» (Keats, 1888). Pero «no hay investigación si la admiración no se convierte en pregunta» (Bersanelli & Gargantini, 2006). La admiración y el asombro ante los datos deben estimular la curiosidad y seguramente por eso «los griegos tomaron la lechuza como símbolo de la filosofía, porque sólo pueden ser sabios quienes se asombran ante el mundo, como parece hacerlo ella con sus ojos tan abiertos» (Fernández-Rañada, 2015).

EL ASOMBRO CONDUCE AL DESCUBRIMIENTO

Que la admiración ante un hecho observado debe conducir a profundizar en él hasta llegar a comprenderlo, ya fue advertido por Descartes cuando escribió: «la admiración es una sorpresa súbita del alma, que hace considerar con atención los objetos que le parecen raros y extraordinarios (...) y, por consiguiente, dignos de ser considerados más atentamente» (Fig. 1). Pero el mismo filósofo apuntaba que hay que distinguir esa admiración de un simple pasmo, «que hace que todo el cuerpo se quede inmóvil como una estatua, de modo que sólo puede captar una primera impresión del objeto y le impide adquirir un conocimiento más profundo» (Descartes, 1649). En las líneas precedentes se ha dejado constancia de algunos hechos sorprendentes, entre ellos, la velocidad del aleteo del colibrí y el empaquetamiento del DNA en el núcleo celular. Las siguientes dos secciones se dedican precisamente a contemplar cómo un primer asombro puede desembocar en el conocimiento profundo de los fenómenos biológicos implicados y cómo ese conocimiento, lejos de satisfacer la curiosidad del científico, provoca un nuevo asombro que le impulsa a seguir investigando.

1. La velocidad de algunos procesos biológicos

Por supuesto, el rápido movimiento de las alas del colibrí no es el único caso en el que se observa una gran velocidad de movimiento. Otro ejemplo de la vida ordinaria es lo que ocurre cuando, por accidente,

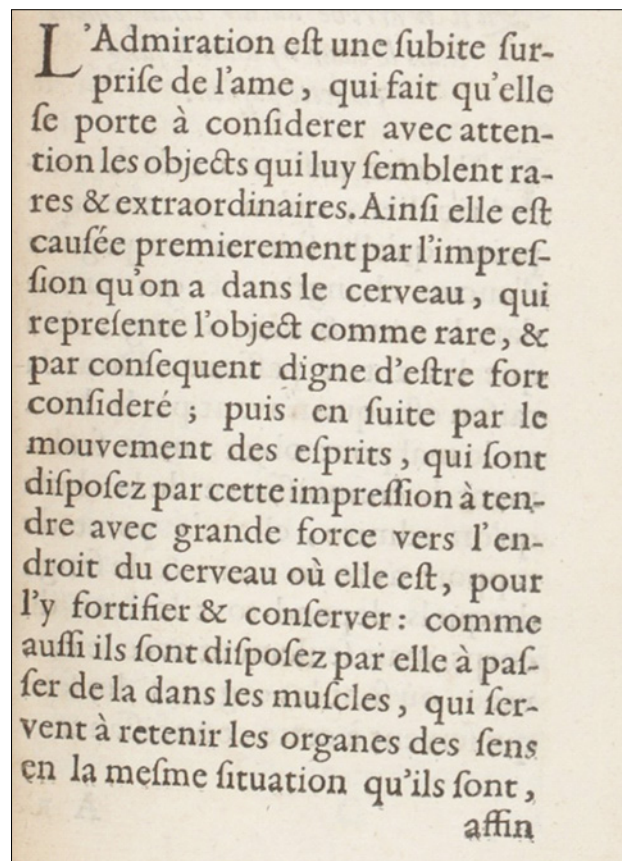


Figura 1. El artículo 70 de “Les passions de l’âme”, de René Descartes. Library of Congress Online Catalog 1,484,293.

acercamos la mano a una superficie muy caliente. En una ínfima fracción de segundo, automáticamente retiramos la mano. Pero si el proceso se considera atentamente, se puede constatar que se trata de algo muy complejo. En primer lugar, los nociceptores¹ captan el dolor producido por la quemazón. Eso genera un impulso aferente que se transmite por las neuronas del sistema nervioso periférico hasta llegar al sistema nervioso central. Desde allí se inicia una respuesta eferente que, a través del sistema nervioso periférico, llega al órgano motor que da lugar a la retirada de la mano. En este caso concreto, el impulso nervioso se transmitiría hasta llegar al bíceps, induciendo su contracción.

1 Los nociceptores son receptores sensoriales encargados de detectar estímulos dolorosos o potencialmente nocivos para el cuerpo, que se encuentran en la mayoría de los órganos corporales; en el ejemplo mencionado, se trataría de nociceptores cutáneos.

Estas consideraciones pueden causar asombro por la rapidez con que han de producirse los fenómenos indicados. Pero el científico no puede quedarse simplemente con ese “pasma estéril” al que se refería Descartes y la admiración ha de llevarle a indagar en los mecanismos de transmisión del impulso nervioso, en los de comunicación entre la neurona y la placa motora en la sinapsis neuromuscular, en los de contracción del músculo y en los de su posterior relajación. Todos estos procesos se han estudiado profusamente y, en la actualidad, aunque sigue habiendo muchos detalles pendientes, se conocen con bastante precisión a nivel molecular.

No es necesario entrar en detalles de los mecanismos moleculares de la transmisión del impulso nervioso, cuyas bases fundamentales se han descrito en otro artículo en esta misma revista (Franco, 2015). Ahora puede bastar con un sucinto resumen, para explicar cómo el impulso nervioso puede viajar por los axones neuronales a una velocidad que puede llegar a ser de 120 m/s.

En un estado basal, la membrana del axón está polarizada, es decir, existe una diferencia de potencial a ambos lados, debida a la diferente concentración de iones Na^+ y K^+ entre el interior y el exterior del axón. Esta diferencia², de -70 mV, se mantiene gracias a una bomba que, con gasto de ATP, transporta contra gradiente Na^+ hacia el exterior y K^+ hacia el interior. Esta bomba es electrogénica: por cada 2 iones K^+ que introduce en el axón, extrae 3 iones Na^+ . A lo largo del axón se encuentran unos canales, proteínas integrales de membrana, que dejan pasar selectivamente iones Na^+ , pero en un estado basal estos canales permanecen cerrados. En respuesta a un estímulo, los canales se abren y los iones Na^+ , transportados por libre difusión a favor de gradiente, penetran en el interior del axón. La membrana se despolariza y llega a invertirse el signo del potencial eléctrico de membrana; se trata de un proceso muy rápido ya que la despolarización de la membrana se advierte en menos de 0,1 ms tras el estímulo. Los canales permanecen abiertos entre 0,5 y 1 ms e inmediatamente se cierran y quedan bloqueados durante 3 - 5 ms sin poder responder a un nuevo estímulo. En la membrana axonal hay también canales de K^+ , que se activan cuando la membrana se despolariza. Su apertura hace que sal-

gan iones K^+ por difusión a favor de gradiente, con lo que el potencial de membrana se va nivelando (Fig. 2) y la bomba de Na^+/K^+ se encarga de restablecer la diferencia de concentración iónica a ambos lados de la membrana.

Los canales de Na^+ son también sensibles a diferencias de potencial, por lo que la despolarización de la membrana abre más canales en la zona despolarizada, con la consiguiente entrada de iones Na^+ . Esto ocurre muy poco después del estímulo inicial; como se aprecia en la figura 3, al cabo de 1 ms, los iones Na^+ se difunden por ambos lados de los canales abiertos. La consiguiente variación de potencial conduce a la apertura de nuevos canales, pero, en el caso concreto de la figura 3, sólo a la izquierda, ya que los canales situados a la derecha están bloqueados por el motivo antedicho. Esta fluctuación del potencial de membrana entre -70 y +30 mV se transmite así unidireccionalmente a lo largo del axón. En esencia, esta es la base de la transmisión del impulso nervioso.

La propagación del cambio de potencial llega así al final del axón. Desde allí ha de transmitirse a la célula siguiente –otra neurona o, finalmente, la célula muscular–, a través de la sinapsis, el espacio que media entre la terminal del axón y la célula siguiente. En la mayor parte de las sinapsis esta transmisión está mediada por unas moléculas denominadas neurotransmisores. Las membranas pre- y postsinápticas están separadas por un espacio extracelular denominado hendidura sináptica. La despolarización de la terminal del axón en la neurona presináptica induce la liberación de los neurotransmisores, que difunden en menos de 1 ms a través de la hendidura sináptica y alcanzan unos receptores específicos situados en la membrana de la célula postsináptica. Las sinapsis neuromusculares pertenecen al tipo denominado sinapsis colinérgicas, porque el neurotransmisor es la acetilcolina (Fig. 4). Esta molécula se almacena en vesículas situadas cerca de la membrana sináptica del axón en un número estimado de unas 12.000 moléculas por vesícula (Israel et al., 1979). El mecanismo por el que se produce la fusión de las membranas vesicular y presináptica se conoce desde hace tiempo (Israel et al., 1979).

Los aspectos fundamentales de la implicación de los iones Ca^{2+} en la regulación de la contracción muscular y el mecanismo de ésta se han revisado en otro artículo en esta misma revista (Franco, 2011) y no es necesario repetirlos aquí. Pero quizá es conveniente

2 *Convencionalmente se expresa la diferencia de potencial con signo negativo cuando las cargas negativas son más abundantes en el interior celular.*

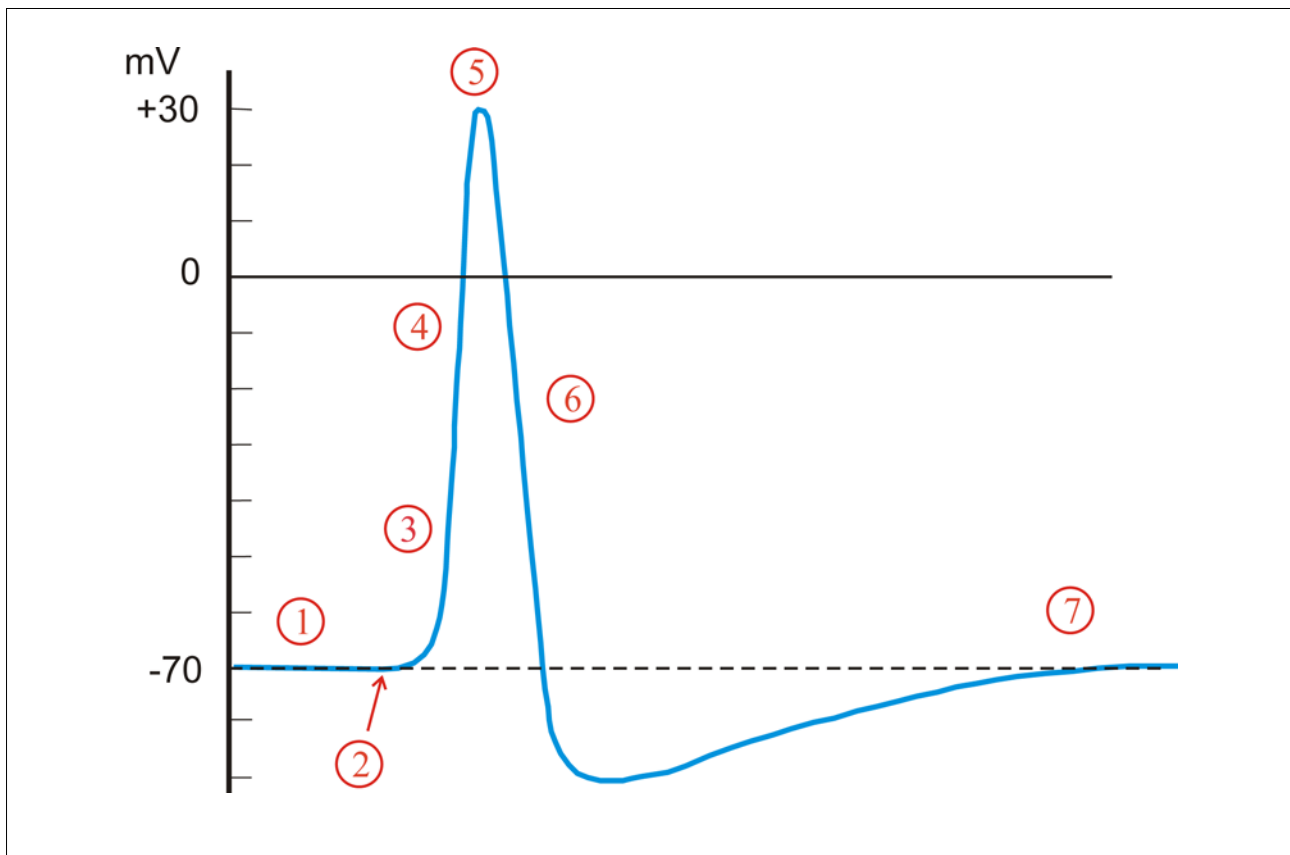


Figura 2. Cambios locales en el potencial de membrana de un axón. Los números encerrados en un círculo indican los diversos estados de la membrana y de los canales de Na^+ y K^+ . 1: Estado basal, con la membrana polarizada. 2: Momento en el que se recibe el estímulo. 3: La apertura del canal de Na^+ inicia la despolarización de la membrana. 4: La despolarización de la membrana conduce a la apertura de canales de Na^+ próximos, con lo que el potencial aumenta. 5: La despolarización de la membrana hace que se abran los canales de K^+ , con lo que se inicia la repolarización; el canal de Na^+ que inició la despolarización se bloquea. 6: El canal de Na^+ en el punto inicial permanece bloqueado, lo que permite que continúe la despolarización por la entrada de iones K^+ . 7: Tras el cambio de potencial, la polarización de la membrana retorna al estado inicial.

entrar con algún detalle en el mecanismo de actuación de la acetilcolina en las sinapsis neuromusculares, que se esquematiza en la figura 5. La figura 5A muestra el estado de la sinapsis antes de la llegada del impulso nervioso. En la célula muscular, la mayoría de los iones Ca^{2+} está concentrada en las vesículas del retículo sarcoplásmico. Y también aquí la concentración de iones Na^+ en el espacio extracelular—en este caso, la hendidura sináptica— es superior a la intracelular. Este hecho se manifiesta en la figura 5A por los signos +, que representan esos iones. La llegada del impulso nervioso a la terminal axónica da lugar, como se acaba de comentar, a la liberación de acetilcolina—simbolizada por puntos rojos en la Fig. 5— a la hendidura sináptica y las moléculas del neurotransmisor llegan a unirse a su receptor, un canal de Na^+ , situado

en la placa motora de la célula muscular. Esta unión de acetilcolina da lugar a la apertura del canal (Fig. 5B) y la entrada de iones Na^+ , a favor de gradiente, provoca una despolarización de la membrana muscular (Fig. 5C). A su vez, este cambio de potencial induce la apertura de los canales de Ca^{2+} y la liberación de estos iones desde el retículo sarcoplásmico, lo que constituye la señal para iniciar la contracción muscular. Este proceso se describe en la Fig. 5D en la que se aprecia el acortamiento del sarcómero³ en las miofibrillas, acortamiento que es causa de la contracción.

³ El sarcómero es la unidad funcional más pequeña de las miofibrillas que constituyen una fibra muscular (Franco, 2011).

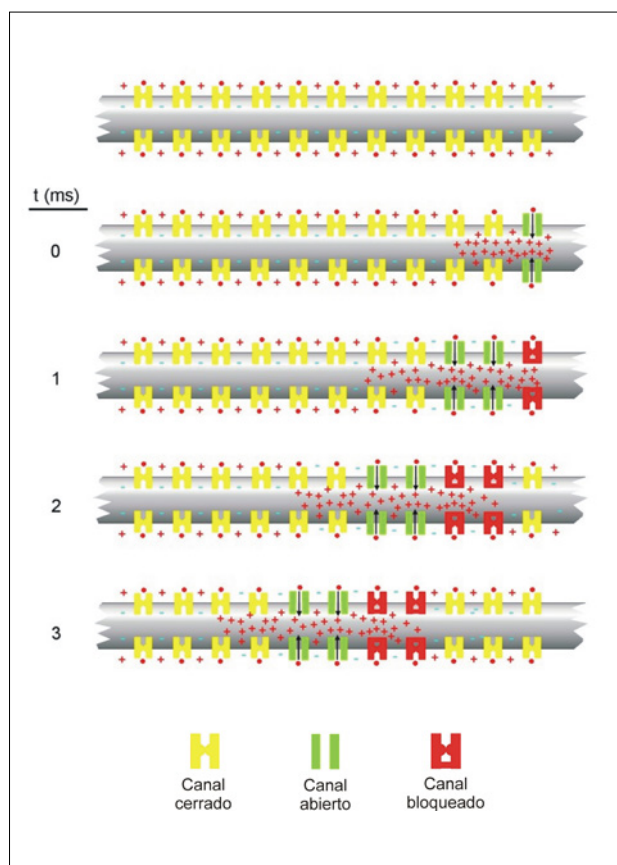


Figura 3. Propagación unidireccional del impulso nervioso. Se representa esquemáticamente la acumulación de iones Na^+ , representados por signos $+$, en el interior del axón y el estado de los canales de Na^+ , de acuerdo con los símbolos indicados en la parte inferior de la figura. La parte superior recoge el estado basal, mientras que las imágenes siguientes, de arriba a abajo, indican la situación del axón en tiempos sucesivos tras la recepción del impulso inicial. Para simplificar, se han omitido los canales de K^+ y la bomba de Na^+/K^+ , que actúan como se describe en el texto. Puede verse cómo la despolarización se va desplazando a lo largo del tiempo de derecha a izquierda.

En la placa motora se encuentra la enzima acetilcolinesterasa, que cataliza la hidrólisis de la acetilcolina (Fig. 4) con una impresionante velocidad de actuación: es capaz de catalizar la hidrólisis de 25.000 moléculas del neurotransmisor por segundo, lo que hace que la presencia de acetilcolina en la hendidura sináptica sea fugaz. En condiciones normales, la concentración del neurotransmisor baja en pocos milisegundos hasta un nivel insuficiente para seguir unido al receptor. Como consecuencia, los canales de Na^+ se cierran, y la bomba de Na^+/K^+ comienza a extraer iones Na^+ de la célula muscular (Fig. 5E). Cuando se ha restablecido la polarización de la membrana, los canales de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico se cierran. Una bomba presente en la membrana de ese retículo bombea entonces contra gradiente, con gasto de ATP, iones Ca^{2+} hacia el interior del retículo sarcoplásmico, con lo que el músculo se relaja (Fig. 5F). La figura 5D representa el estado del músculo contraído; para mantenerlo es preciso que un impulso nervioso continuado haga que se siga vertiendo acetilcolina a la hendidura sináptica, ya que la actividad de la acetilcolinesterasa es constitutiva.

Todos estos procesos tienen que ocurrir a una velocidad enormemente grande, si se tiene en cuenta que los músculos de vuelo del colibrí tienen que contraerse y relajarse 70 veces por segundo para mantener el vuelo; más aún, algunos insectos pueden batir sus alas a una velocidad de 400 veces por segundo. Eso implica que la transmisión del impulso nervioso, la liberación de acetilcolina, la despolarización de la membrana muscular, la liberación de Ca^{2+} , la hidrólisis de la acetilcolina, la cesación del impulso nervioso, la repolarización de la membrana muscular y el bombeo de iones Ca^{2+} hacia el interior del retículo sarcoplásmico puede realizarse en menos de 3 ms. En este caso, la admiración ini-

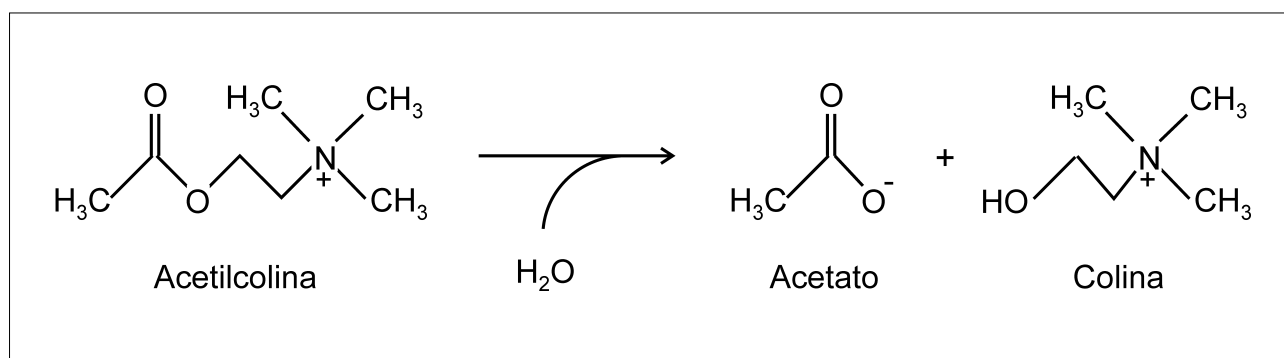


Figura 4. Reacción catalizada por la acetilcolinesterasa.

cial al contemplar la rapidez con que se produce la contracción muscular, sea al retirar la mano del objeto caliente, sea en el rápido vuelo del colibrí, ha destapado la curiosidad de los investigadores, que han llegado a profundizar en los mecanismos moleculares implicados en la transmisión del impulso nervioso y la contracción muscular. Se ha cumplido esa consecuencia de la admiración, que, como se ha comentado antes, hacía a los objetos admirados, con palabras de Descartes, *dignos de ser considerados más atentamente*.

2. La complejidad puede ser bella

Como se ha apuntado más arriba, un cálculo sencillo permite concluir que los casi 2 m de DNA de una célula eucariótica *caben* en un núcleo de unos 5 μm de diámetro. Pero también se ha comentado que quien se conforme con esa conclusión carece de curiosidad indagadora. En efecto, aunque parezca semejante, el problema de empaquetar el DNA es más complicado que el de enrollar hilo en un carrete. Hay que tener en cuenta que el DNA es un polianión, de

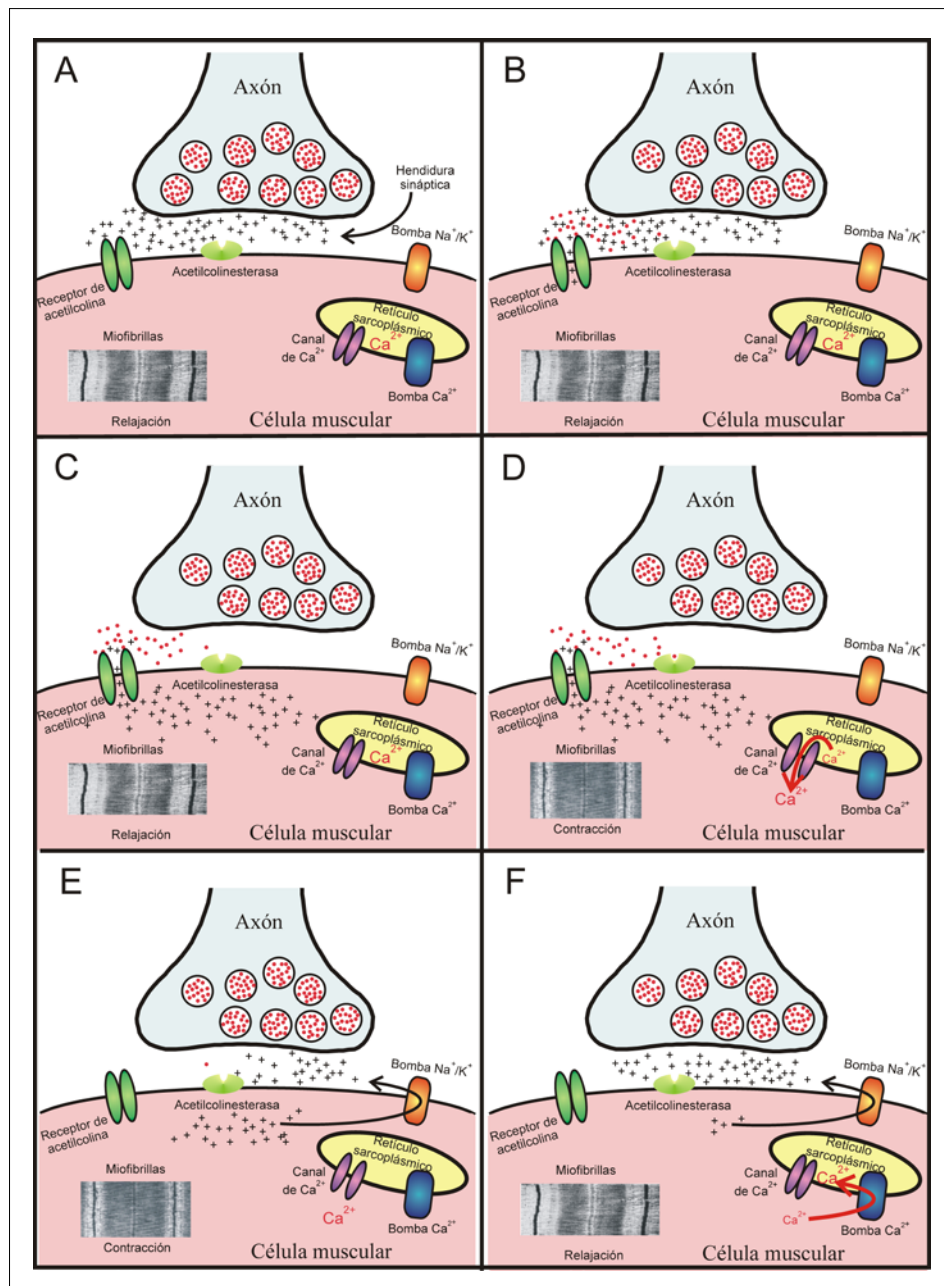


Figura 5. Mecanismo de actuación de la acetilcolina en las sinapsis neuromusculares. En los distintos paneles los signos + representan los iones Na^+ y los puntos rojos las moléculas de acetilcolina. (A) Estado de la sinapsis antes de la llegada del impulso nervioso; el músculo se encuentra relajado. (B) Tras la llegada del impulso nervioso a la terminal del axón, las vesículas sinápticas vierten acetilcolina a la hendidura sináptica; algunas moléculas llegan a interactuar con el receptor de acetilcolina, que se abre y deja entrar iones Na^+ . (C) La entrada de iones Na^+ despolariza la membrana. (D) La despolarización hace que se abran los canales de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, lo que provoca la contracción muscular; mientras tanto, la acetilcolinesterasa está hidrolizando la acetilcolina. (E) Al disminuir la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica, su receptor se cierra y la bomba de Na^+/K^+ extrae iones Na^+ hacia la hendidura sináptica, con lo que la membrana muscular comienza a repolarizarse. (F) La repolarización hace que se cierren los canales de Ca^{2+} ; estos iones son bombeados hacia el interior del retículo sarcoplásmico por la acción de una bomba específica y la disminución de Ca^{2+} en el sarcoplasma conlleva la relajación muscular, con lo que el músculo vuelve al estado de partida.

modo que su empaquetamiento exige algo capaz de eliminar la repulsión electrostática.

La curiosidad de los investigadores hizo que se percataran hace tiempo de este problema. Partieron de la base de que el DNA eucariótico no está desnudo en el núcleo, sino que forma un complejo denominado cromatina, del que las histonas son componentes fundamentales. Las histonas, descubiertas en 1884 (Kossel, 1884), son proteínas de naturaleza básica, con cargas positivas, que pueden, al menos en parte, neutralizar las negativas del DNA. En 1950 se propuso la hipótesis de que las histonas eran represores específicos de los genes (Stedman & Stedman, 1950), lo que estimuló la curiosidad de los científicos para estudiar unas proteínas que, hasta entonces, habían recibido poca atención. Sin embargo, los resultados obtenidos en el fraccionamiento y caracterización de las histonas (Johns, 1977) y en su secuenciación (DeLange et al., 1969) llevaron a abandonar la hipótesis de los Stedman y se atribuyó a las histonas un papel estructural, papel que había de ser decisivo si exigía la constancia evolutiva que demostraban los datos de secuencias. El problema de empaquetar el DNA, quedaba reformulado como el empaquetamiento de la cromatina.

En el estudio de la organización estructural de la cromatina, tras una serie de investigaciones que llevaron a aceptar una estructura superhelicoidal continua para la cromatina (Pardon et al., 1967), se produjo una ruptura en la década de 1970 al concluir que esa estructura era discontinua y estaba compuesta por unidades aproximadamente esféricas (Olins & Olins, 1974), denominadas en la actualidad nucleosomas. La determinación de la estructura del nucleosoma – formado por un octámero que contiene dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, alrededor del cual se enrollan 147 pares de bases de DNA – constituyó así el siguiente desafío en la investigación. Tras una serie de experimentos mediante difracción de rayos X (Finch et al., 1977; Richmond et al., 1984), se llegó a describir el nucleosoma con una resolución de 7 Å, aún incapaz de dilucidar la estructura terciaria exacta de las histonas y localizar en el espacio todos sus aminoácidos. La difracción de rayos X de cristales de octámeros de histonas permitió al grupo de Moudrianakis resolver esta cuestión al describir su estructura con una resolución de 3,1 Å (Arents et al., 1991) e intuir el recorrido del DNA sobre la superficie del octámero (Arents & Moudrianakis, 1993), pero fue necesaria la aplicación de métodos novedosos para llegar a describir la estructura

del nucleosoma completo con una resolución de 2,8 Å (Luger et al., 1997). Gracias a la imaginación y a los avances técnicos, se logró un importante hito en la investigación sobre la estructura de la cromatina. No es este el lugar para describir todas las implicaciones estructurales y funcionales de este trascendental artículo, que ha sido citado más de 7500 veces^{4,5}.

Las imágenes publicadas en el artículo que se acaba de comentar, así como en los subsiguientes del grupo de Richmond, en los que consiguieron mejorar la resolución hasta 1,9 Å (Davey et al., 2002; Richmond & Davey, 2003), poseen una indudable belleza plástica (Fig. 6), aun a sabiendas de que los colores se han añadido para facilitar la comprensión de las estructuras. El científico no pierde la admiración por la belleza con su trabajo. Si es admirable la belleza plástica de las estructuras, cuando se profundiza en los detalles moleculares que subyacen en esa estructura, emerge una nueva admiración ante una belleza más profunda. La precisa localización de los aminoácidos de las histonas hace posible la organización estructural del nucleosoma, gracias al establecimiento de múltiples interacciones de las histonas entre sí y con el DNA. Tan precisa es esa estructura que basta, por ejemplo, la mutación de la treonina 118 de la histona H3 a una isoleucina para que el nucleosoma se desestabilice (Kurumizaka & Wolffe, 1997). Basta esa mínima diferencia –del orden de 0,6 Å– en el tamaño de las cadenas laterales de la treonina y de la isoleucina para que el leve alejamiento del DNA de la arginina 48 –que se encuentra próxima en el espacio a la treonina 118– desestabilice el nucleosoma. Si la contemplación de la estructura del nucleosoma puede causar admiración a cualquier persona, cuando el especialista profundiza en detalles estructurales como el que se acaba de considerar, su admiración es aún más profunda que la del profano en la materia.

Pero la admiración, el asombro ante estas estructuras no apaga la curiosidad científica. Al contrario, los investigadores pronto se plantearon una nueva pregunta: teniendo en cuenta que la organización nucleosomal está presente en toda la cromatina, incluso en los genes transcripcionalmente activos, ¿cómo

4 <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Timothy-J-Richmond-57142037>. Acceso el 31 de marzo de 2025.

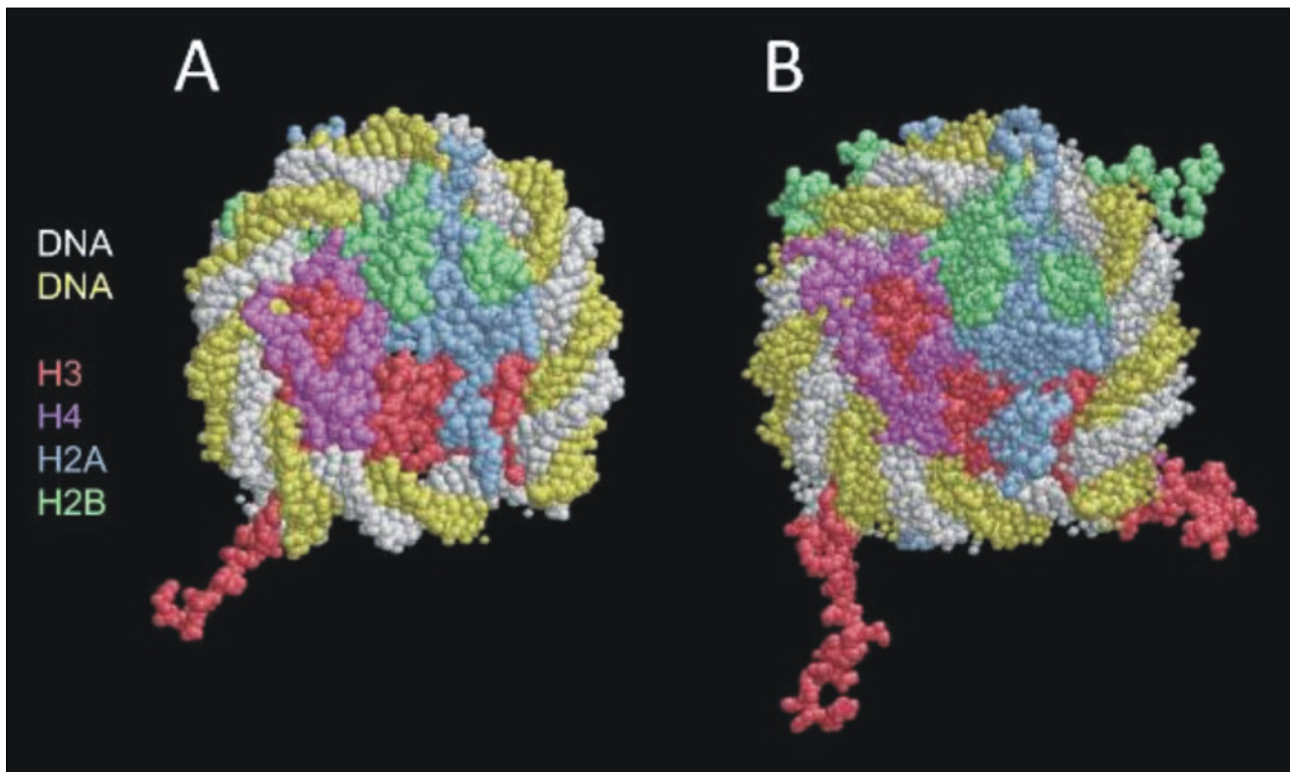


Figura 6. Estructura de la partícula núcleo del nucleosoma. (A) Estructura determinada con una resolución de 2,8 Å (Luger et al., 1997). (B) Estructura determinada con 1,9 Å de resolución (Davey et al., 2002). Las imágenes se han construido con el programa Ras-Mol 2.7.5.2, a partir de las coordenadas facilitadas en los artículos correspondientes (archivos 1aoi.pdb y 1kx5.pdb, respectivamente). En la columna de la izquierda se aprecia el código de color utilizado para el DNA y las histonas.

puede la RNA polimerasa abrirse paso a través de un nucleosoma? La pregunta es pertinente, ya que la función de la RNA polimerasa –la enzima encargada de sintetizar el mRNA con la información contenida en el DNA– implica la separación de las dos hebras del DNA para transcribir la hebra molde. Para ello el DNA ha de pasar por un túnel en la estructura de la enzima, cuyas dimensiones son compatibles con el diámetro de la molécula de DNA (Kostrewa et al., 2009), pero no cuando éste se encuentra enrollado alrededor de un octámero de histonas en el nucleosoma. Así pues, para que se realice la transcripción es preciso un cambio estructural en la cromatina, una *remodelación*. Este cambio lo llevan a cabo los complejos de remodelación, que utilizan la energía derivada de la hidrólisis del ATP para alterar la estructura de la cromatina.

Las dos últimas décadas del siglo pasado fueron enormemente fructíferas para ahondar en esos cambios estructurales de la cromatina que permiten la transcripción. Se obtuvieron los primeros datos

con la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (Almer et al., 1986; Pérez-Ortín et al., 1987) y se extendieron después a organismos superiores. Se comprobó que la acetilación de las histonas –una modificación covalente reversible que, a expensas de acetil-CoA convierte el grupo ϵ -amino de algunos residuos de lisina en acetamida anulando así su carga positiva– relaja la superestructura de la cromatina, como se ha descrito en otro artículo en esta revista (Franco, 2013). A finales del siglo pasado se describió también que la acetilación de histonas y otras modificaciones covalentes reversibles de ellas, como la metilación y la fosforilación, podían ejercer funciones de señalización. Se iniciaba así la gran expansión del estudio del papel de las modificaciones epigenéticas –cambios potencialmente heredables, que no alteran la secuencia del DNA, pero sí la función– en la regulación de la expresión génica. Además de las modificaciones de histonas que se acaban de mencionar, la metilación de determinadas citosinas en el DNA es también una importante modificación epigenética.

A finales del siglo XX, se admitía que, si los genes que han de expresarse en un momento dado adquieren una específica marca epigenética y los complejos remodeladores son capaces de leer esa marca, sería factible su transcripción. Pues bien, que algunos componentes de los complejos de remodelación poseen dominios capaces de reconocer marcas epigenéticas era ya un hecho sabido a principios del presente siglo (Narlikar et al., 2002) y también se sabía que, como resultado de la actuación de diversas cascadas de señalización, era posible modificar específicamente las histonas de un determinado gen, como se comprobó, por ejemplo, en el caso del gen *MAT2A* (Latasa et al., 2001). Se conocía también que los complejos de remodelación pertenecían a cuatro familias, atendiendo a la naturaleza de su ATPasa y que esos complejos eran capaces, al menos *in vitro*, de alterar la organización nucleosomal para permitir el acceso a la cromatina de los diversos factores y de la maquinaria transcripcional. Todos los complejos de remodelación son capaces de provocar el deslizamiento de nucleosomas, de modo que dejen secuencias de DNA

libres de obstáculos; es también posible la eliminación de un dímero H2A/H2B, con o sin sustitución por otro dímero en cuya constitución intervenga la variante H2A.Z, con la consiguiente desestabilización del nucleosoma resultante; es posible, finalmente, la eliminación completa de un octámero de histonas, haciendo accesible al DNA antes ocupado (Petesch & Lis, 2012). Pero el mecanismo molecular por el que los complejos de remodelación realizaban estas funciones seguía siendo una incógnita en los primeros años de este siglo. Como tantas veces ha ocurrido en la historia de la Biología Molecular, fue necesario profundizar en la estructura de esos complejos, libres y unidos a nucleosomas, para dilucidar el mecanismo de su actuación.

El perfeccionamiento de las técnicas de criomicroscopía electrónica, que permite la determinación con alta resolución de la estructura de biomoléculas, fue decisivo. Los primeros datos se obtuvieron en 2017, al estudiar la estructura de la ATPasa del complejo Swi/Snf de la levadura *Saccharomy-*

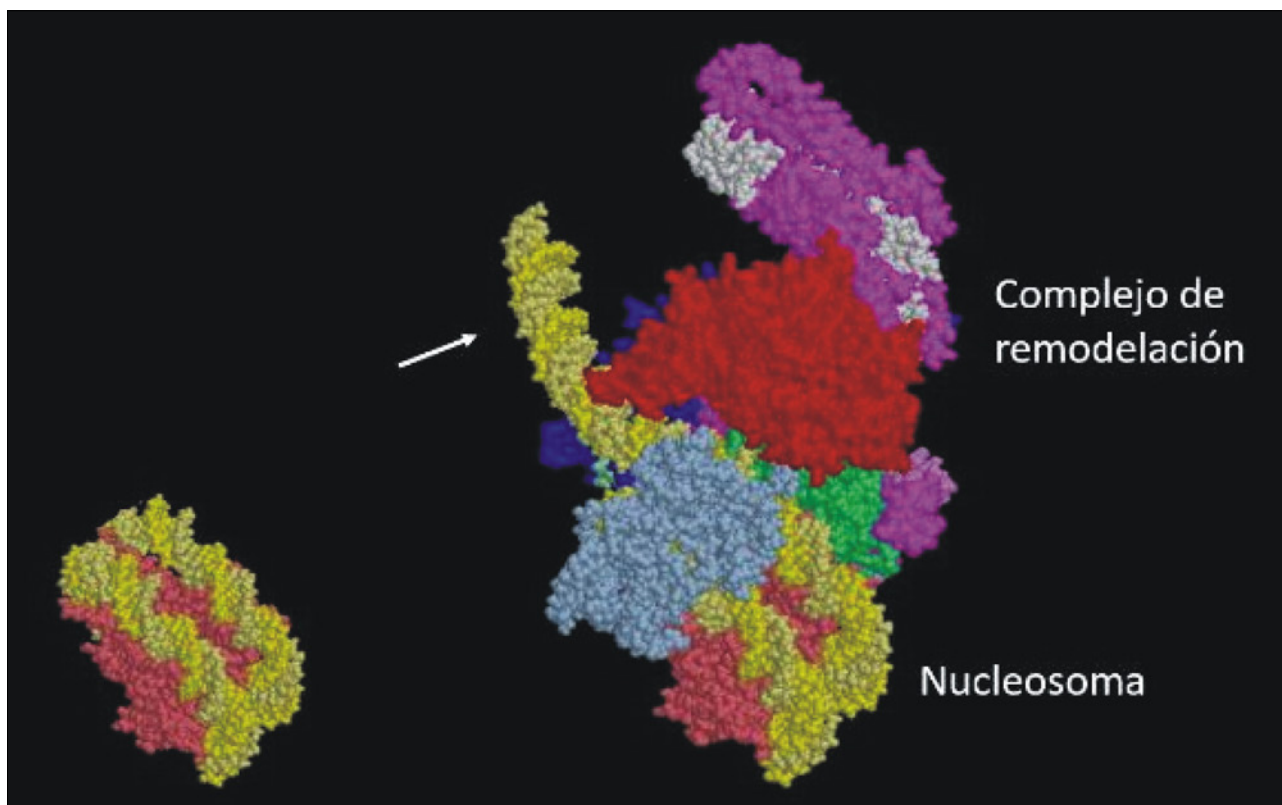


Figura 7. Primeras etapas de la remodelación de un nucleosoma por el complejo de RSC de *Saccharomyces cerevisiae*. A la izquierda se observa la estructura del nucleosoma aislado y a la derecha unido a RSC. Obsérvese cómo el DNA comienza a separarse del octámero de histonas por la acción de RSC, en la región señalada por la flecha. Las imágenes se han construido con el programa RasMol 2.7.5.2, a partir de las coordenadas recogidas en el archivo 6tda.pdb (Wagner et al., 2020).



ces cerevisiae unida a un nucleosoma. Los autores postularon un mecanismo para la distorsión de la estructura del DNA provocada por el cambio conformacional inducido por el ATP en la enzima. Ese cambio provocaría la aparición de un abultamiento en la trayectoria del DNA causado por su separación local del octámero de histonas (X. Liu et al., 2017). La propagación de esta separación iría completando el proceso de re-estructuración del nucleosoma. Dos años más tarde, se pudo precisar más el mecanismo de la distorsión del DNA inducido por la hidrólisis del ATP y de su propagación (M. Li et al., 2019). Un paso más se dio al estudiar con detalle la estructura del complejo RSC de levadura unido a un nucleosoma, lo que permitió visualizar, como se aprecia en la figura 7, el inicio de la separación del DNA y el octámero de histonas (Wagner et al., 2020). La belleza de esta imagen, así como la de las recogidas en los artículos originales posteriores (Chen et al., 2023; Spakman et al., 2022), no sólo puede causar admiración estética, sino que justifica cómo la admiración puede conducir a profundizar en los mecanismos que explican la actuación de los complejos de remodelación.

Una vez conocida la actuación de los complejos de remodelación y que éstos pueden reconocer marcas epigenéticas específicas en los nucleosomas, se pudo abordar la cuestión de cómo la RNA polimerasa se puede abrir paso a través del cuerpo de un gen ocupado por nucleosomas. A continuación, se resume el conjunto de investigaciones que han permitido esclarecer las líneas generales del proceso. Gran parte de las investigaciones se han llevado a cabo con la levadura *S. cerevisiae*, ya que constituye un organismo modelo con apreciables ventajas. En general, los resultados obtenidos se pueden extrapolar a eucariotas superiores, incluido el hombre.

En primer lugar, hay que considerar que la acetilación de las histonas –un proceso que, como se ha comentado más arriba, relaja la estructura de la cromatina– es un paso previo a la transcripción. Además, la acetilación de histonas también juega un papel importante en la elongación. En 1998 se había encontrado ya que el complejo de elongación contenía las histona acetiltransferasas CBP y PCAF y que esta última interactuaba con la forma fosforilada de la RNA polimerasa II, que es la competente para la elongación (Cho et al., 1998), pero, como los nucleosomas no se desestabilizan apreciablemente por la acetilación, siguen siendo

un obstáculo para la acción de la polimerasa. Ya se ha apuntado que la eliminación de un dímero H2A-H2B es una etapa previa a la desorganización de la estructura nucleosomal. Pero los dímeros H2A-H2B son inestables y es necesario que conserven su estructura una vez separados del resto del octámero de histonas. Esa conservación se facilita por la existencia de algunas carabinas moleculares, como FACT (acrónimo de *facilitates chromatin transcription*) y Nap1 (acrónimo de *nucleosome assembly protein*). En la 4ª edición del Vocabulario Científico y Técnico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España (VCTRAC) se ha incluido el lema “carabina molecular”, con la definición: *Cada uno de los componentes celulares que participan en el plegamiento, translocación y ensamblaje de las proteínas sintetizadas en las células, impidiendo interacciones inadecuadas*. Se evita así el anglicismo “chaperona”, que queda relegado como sinónimo, y se recupera uno de los significados españoles del término “carabina”, puesto que el papel de las carabinas moleculares, acompañar a proteínas para evitar interacciones inadecuadas, recuerda el de aquella obsoleta función desempeñada por quienes acompañaban a chicas jóvenes. Pues bien, tanto FACT, como Nap1 pueden jugar ese papel de “acompañar” a los dímeros H2A-H2B cuando se liberan del octámero y evitar que se degraden, pudiendo ser reutilizados. La figura 8 muestra la actuación de ambas carabinas moleculares durante la elongación.

En un artículo de revisión publicado el año 2007 (Williams & Tyler, 2007) se resumía el conocimiento que en esa época se tenía sobre los acontecimientos que permiten el paso de la RNA polimerasa II a través de los nucleosomas que ocupan el cuerpo de un gen. La sola unión de FACT es incapaz de separar el dímero H2A-H2B, pero esta carabina se recluta por el factor general de elongación PAF1 (acrónimo de *polymerase-associated factor*). Como se demostró después, el complejo PAF1 contiene una enzima capaz de catalizar la ubiquitinación de H2B (Piro et al., 2012). Esta modificación se había asociado con la cromatina activa, pero el trabajo mencionado especificaba su papel concreto, puesto que la ubiquitinación de H2B favorece la trimetilación de la lisina 4 de H3 y H3K4me3 es una marca reconocida por el remodelador CHD1 (Fig. 9). Parece, pues, que la acción conjunta de CHD1, FACT y la carabina Spt6, específica de H3-H4, consiguen el completo desensamblaje del nucleosoma para permitir el paso de la RNA polimerasa.

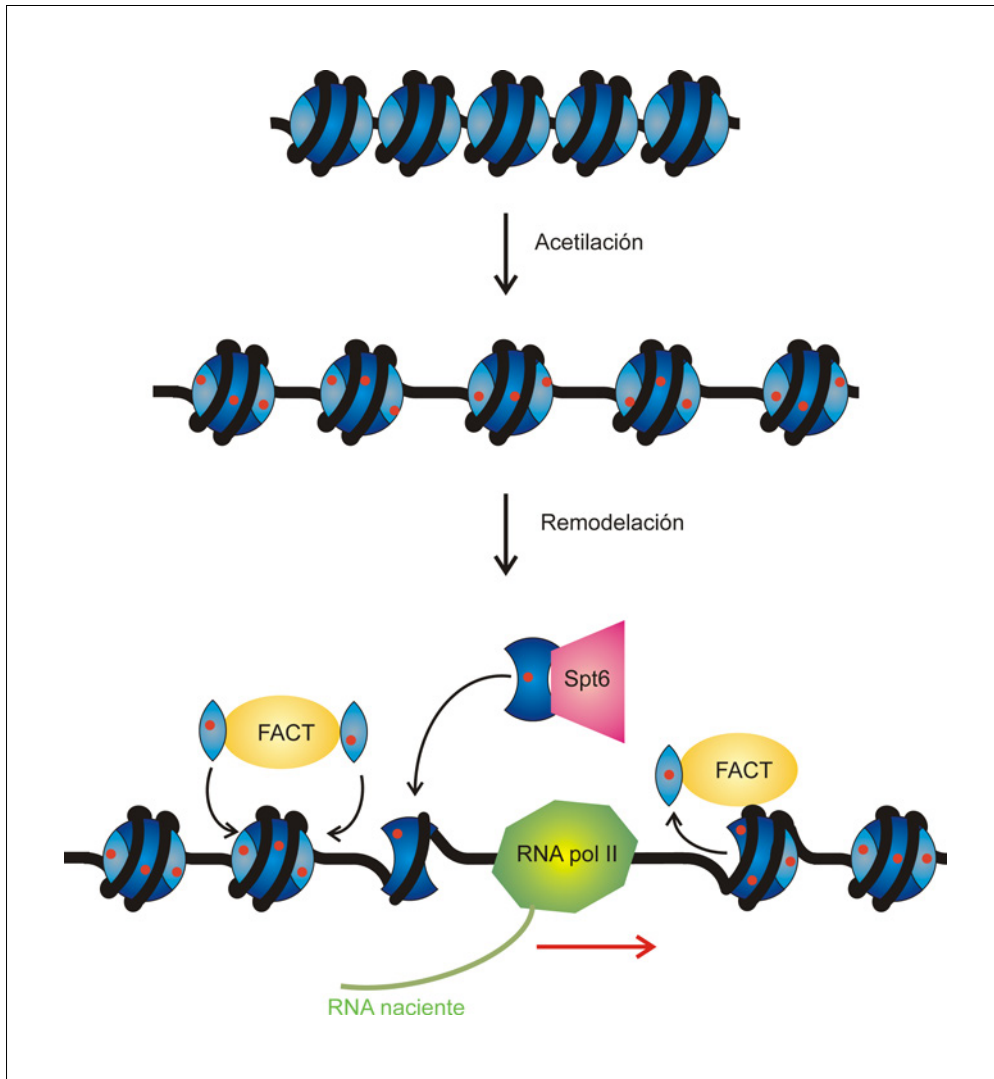


Figura 8. Papel de las carabinas moleculares FACT y Spt6 en la remodelación de un nucleosoma durante la elongación de la transcripción. Se muestra cómo la acetilación de histonas (puntos rojos) hace que la cromatina adopte una estructura más abierta en la que los nucleosomas no están compactados; después, las carabinas FACT y Spt6 recogen los dímeros H2A-H2B y el tetrámero (H3-H4)₂, que se mantienen unidos a ellas hasta que, tras el paso de la RNA polimerasa II, se ensamblan de nuevo sobre el DNA, reconstituyendo el nucleosoma.

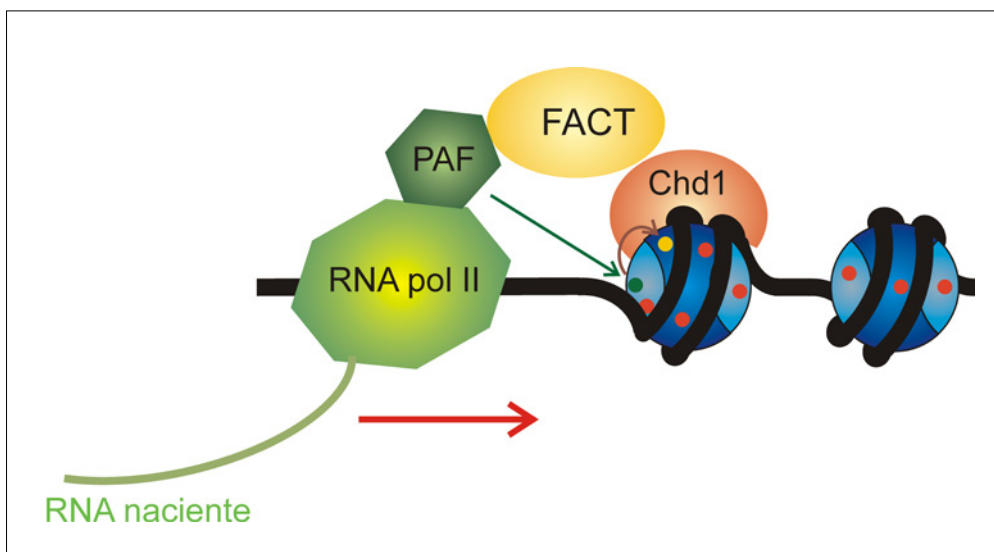


Figura 9. Reclutamiento de FACT por el factor general de elongación PAF que, a su vez, va unido a la RNA polimerasa II. La ubiquitinación de H2B (punto verde en el nucleosoma), catalizada por PAF1 favorece la formación de H3K-4me3; esta última marca se reconoce por el remodelador CHD1, que inicia la desestructuración del nucleosoma recogida en la Fig. 8.

Pero la estructura abierta de la cromatina, con el nucleosoma desestructurado, debe volver a cerrarse tras el paso de la RNA polimerasa. De lo contrario, si queda accesible el DNA, pueden iniciarse rondas espurias de transcripción a partir de sitios crípticos de iniciación, que, ordinariamente, están ocultos dentro del cuerpo del gen por estar incluidos en un nucleosoma. Por supuesto, las carabinas FACT y Spt6, se encargan de depositar de nuevo el tetrámero $(H3-H4)_2$ y los dos dímeros H2A-H2B para reconstituir el nucleosoma que se había destruido para permitir el

paso del complejo de elongación. Pero además deben eliminarse las acetilaciones que contribuyeron a la adopción de una estructura abierta de la cromatina. Para ello, la metiltransferasa SET2, que va también unida a la RNA polimerasa fosforilada (B. Li et al., 2003), cataliza la dimetilación de la lisina 36 de H3 en el nucleosoma situado detrás de la polimerasa y, a su vez, H3K36me2 recluta el complejo de histona desacetilasa Rpd3S, que elimina los restos acetilo de las histonas tras el paso de la polimerasa (Fig. 10).

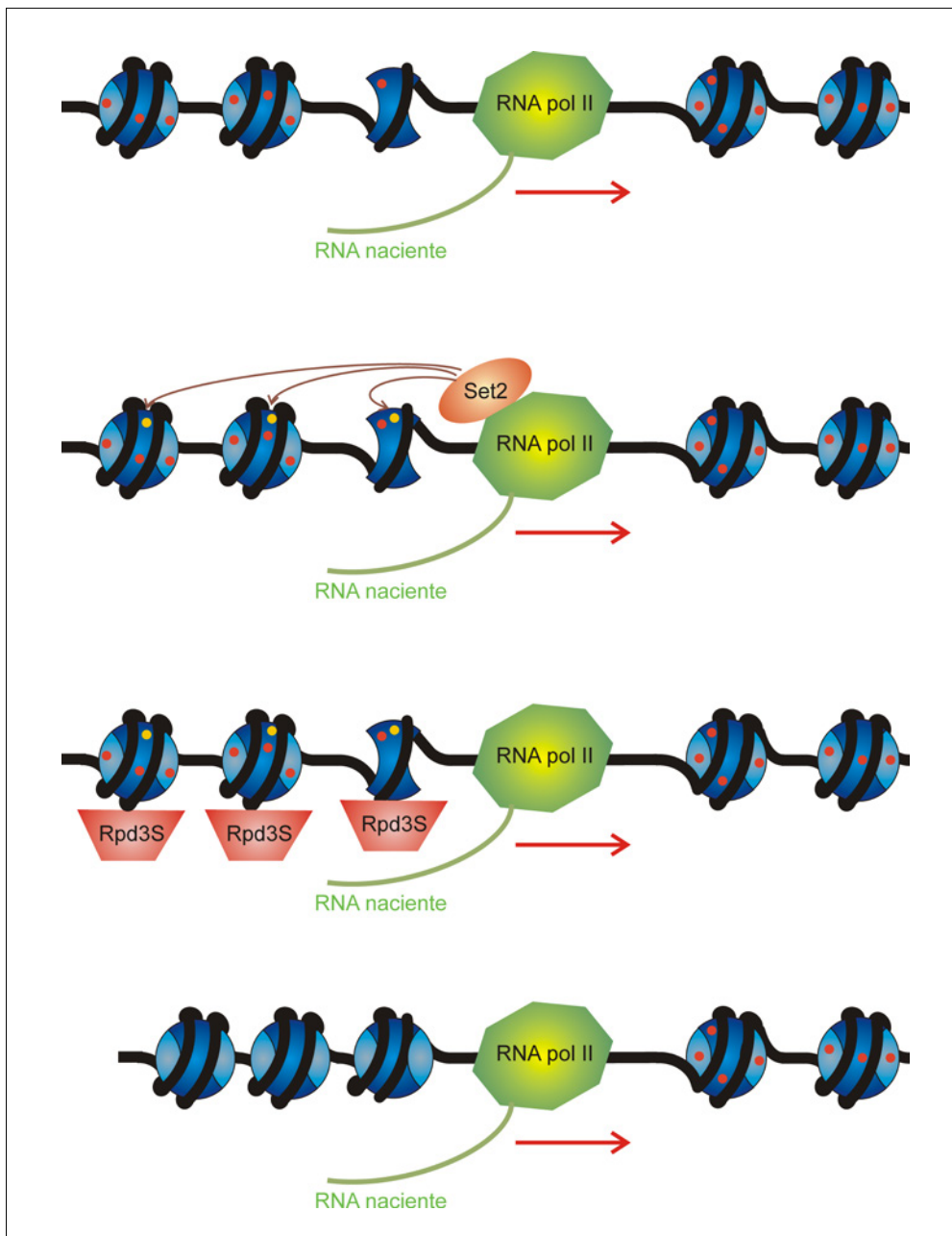


Figura 10. Desacetilación de las histonas tras el paso de la RNA polimerasa II. La histona metiltransferasa SET2, unida a la RNA polimerasa II, cataliza la formación de H3K36 (puntos amarillos) en los nucleosomas situados detrás de la polimerasa. La marca H3K36me2 recluta el complejo de histona desacetilasa Rpd3S, que elimina los restos acetilo de las histonas tras el paso de la polimerasa.

Así estaba el conocimiento de los procesos epigenéticos implicados en la elongación de la transcripción hace 15 años, a partir de experimentos realizados con la levadura *S. cerevisiae*, con algunos sistemas *in vitro* y con datos obtenidos con organismos superiores. En la actualidad, en líneas generales, se acepta este esquema de acontecimientos, aunque se han introducido numerosas precisiones. Por ejemplo, los complejos de remodelación ISWI y CHD favorecen el deslizamiento de los nucleosomas reconstituidos tras el paso de la polimerasa, para facilitar que Rpd3S pueda unirse simultáneamente a dos nucleosomas a la vez y acelerar así la desacetilación (Swygert & Peterson, 2014).

Por otro lado, se ha aclarado el mecanismo por el que la ubiquitinación de H2B favorece la trimetilación de la lisina 4 de H3. Es el complejo COMPASS (acrónimo de *complex of proteins associated with Set1*) el que, en levaduras, a través de su metiltransferasa Set1 cataliza la formación de H3K4me3. En eucariotas superiores, la situación es más compleja, puesto que otras metiltransferasas están también implicadas en la formación de H3K4me3 (Chan et al., 2022). A su vez, COMPASS va unido a la RNA polimerasa a través de su dominio C-terminal; la unión se facilita por la fosforilación de sus serinas 2 y 5 (Chan et al., 2022). Y, una vez más, los estudios estructurales han venido en ayuda de la comprensión de la función; la determinación mediante criomicroscopía electrónica de la estructura de un complejo formado por un nucleosoma con H2Bub y el módulo catalítico de COMPASS ha puesto de manifiesto que H2Bub bloquea un motivo de Set1 que actúa como autoinhibidor y, por tanto, hace posible la actuación de la enzima (Hsu et al., 2019). Estudios bioquímicos más recientes han permitido precisar aún más el mecanismo de ubiquitinación de H2B y la participación del complejo PAF1 (Fetian et al., 2023).

También han aumentado considerablemente los datos disponibles sobre el papel de FACT. Para estudiar su mecanismo de actuación, el grupo de Karolin Luger ha determinado –mediante criomicroscopía electrónica– la estructura de un complejo formado por un tetrámero (H3-H4)₂, un dímero H2A-H2B, DNA y la propia carabina molecular, así como la de otro complejo en el que se encuentra el octámero de histonas completo. La comparación de la estructura de ambos complejos ha permitido a los investigadores proponer un mecanismo para la eliminación del primer dímero H2A-H2B, que queda unido a FACT. Y en la dinámica de la actuación de FACT participan sus dos subuni-

dades, SPT16 y SSRP1 y el dímero H2A-H2B queda unido al dominio C-terminal de esta última (Y. Liu et al., 2020). Además, hay que señalar que, mientras que la actuación de la RNA polimerasa II es procesiva –es decir, la enzima, tras completar un ciclo de catálisis y haber añadido un nuevo nucleótido a la cadena de RNA naciente, no se separa del DNA, sino que avanza hasta llegar al siguiente eslabón del DNA–, la metilación de H3K4 y H3K36 no lo es. Esto significa que tras añadir un grupo metilo a la lisina en cuestión, la enzima ha de separarse y volver a ser reclutada por la polimerasa para añadir el siguiente grupo metilo hasta llegar al estado final de trimetilación (Chan et al., 2022).

La complejidad de un proceso como la elongación de la transcripción en eucariotas no deja de ser sorprendente, habida cuenta de la gran coordinación que existe entre tantas etapas que la componen. Además, hay que tener en cuenta que la RNA polimerasa II transcribe *in vivo* a una velocidad media de 35 nucleótidos por segundo y en determinadas regiones puede llegar a los 72 nucleótidos por segundo (Danko et al., 2013; Marcello, 2012); de estos datos se desprende que la transcripción del DNA contenido en un nucleosoma se completa en unos 5 s y puede llegar a hacerse en la mitad de tiempo. Es innegable que nos encontramos de nuevo ante un hecho sorprendente que puede causar admiración, no sólo por la complejidad y la extraordinaria coordinación de tantos fenómenos, sino, además, por la velocidad con que todo ello se lleva a cabo. Como se ha comentado antes, la sorpresa ante los datos asombrosos puede quedar en una admiración estéril, o bien conducir a una reflexión profunda que desentrañe las causas del fenómeno observado. No cabe duda de que, en el caso de la transcripción en eucariotas, el asombro inicial ha dado lugar a una fructífera investigación.

LA EMOCIÓN DE DESCUBRIR

Newton, poco antes de fallecer, escribía a su amigo Andrew Ramsay: «No sé qué podré parecerle yo al mundo, pero tengo para mí que no he sido sino un muchacho que juega a la orilla del mar, que se distrae de cuando en cuando al encontrar un guijarro más liso o una concha más bella que las habituales, mientras el gran océano de la verdad se extendía ante mí aún por descubrir» (Westfall, 2004). Cualquier investigador honrado podría apropiarse de estas palabras, sabiendo que lo que haya podido aportar al desarrollo de la



ciencia es poco en comparación con lo que queda por descubrir. Pero eso no es un obstáculo para admirar con emoción esa concha más bella, ese aspecto de su investigación, que, por modesto que haya sido, no deja de ser asombroso y admirable. A ese sentimiento se refería Severo Ochoa, cuando comenzó, en Valencia en octubre de 1989, una conferencia titulada “La emoción de descubrir” diciendo: «*Quisiera hoy discutir sobre la satisfacción que puede producir el dedicar la vida a la investigación científica. Pocas veces he sentido emoción más intensa que cuando creí haber hecho descubrimientos de alguna trascendencia*».

Al contemplar la “Lección de Anatomía” de Rembrandt se adivina en los rostros de los estudiantes asombro y sorpresa ante la disección que realiza el Dr. Nicolaes Tulp. Ese asombro, esa curiosidad, ese deseo de aprender, son los que han permitido conocer los complejos mecanismos explorados en este artículo. Movidos por una idéntica curiosidad y por su afán de descubrir la verdad, los investigadores han llegado a conocer los complejos procesos moleculares implicados en la transmisión del impulso nervioso; los múltiples aspectos de la organización del material genético; el mecanismo de la reestructuración de la cromatina que se precisa para que los genes se expresen.

Es cierto, que falta mucho por descubrir y que siempre seguirá faltando. Pero no deja por eso de ser admirable que la inteligencia humana pueda entrar en los increíbles procesos esbozados en este artículo y que, en muchos casos, se haya llegado a adquirir un elevado grado de certeza. Un deseo de certeza que habría que recuperar, pues, citando a Hannah Arendt, «*Lo que se perdió en la Época Moderna no fue la aptitud por la verdad, la realidad, la fe, ni la concomitante e inevitable aceptación del testimonio de los sentidos y de la razón, sino la certeza que anteriormente iba con ellas*» (Arendt, 2002). Pero, en cualquier caso, el científico no sólo no puede perder su capacidad de asombro ante la naturaleza, sino que si la perdiera dejaría de lado también la capacidad de hacer ciencia y el entusiasmo ante la investigación, ese mismo entusiasmo que, según la leyenda, hizo exclamar a Arquímedes: ¡Eureka!, cuando resolvió el problema planteado por el rey Hierón.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almer, A., Rudolph, H., & Hinnen, A. (1986). Removal of positioned nucleosomes from the yeast PHO5 promoter upon PHO5 induction releases additional upstream activating DNA elements HS1. *EMBO J.*, 5, 2689–2696.
2. Arendt, H. (2002). *La condición humana* (5ª reimpresión). Paidós.
3. Arents, G., Burlingame, R. W., Wang, B. C., Love, W. E., & Moudrianakis, E. N. (1991). The nucleosomal core histone octamer at 3.1 Å resolution: a tripartite protein assembly and a left-handed superhelix. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88(22), 10148–10152.
4. Arents, G., & Moudrianakis, E. N. (1993). Topography of the histone octamer surface: repeating structural motifs utilized in the docking of nucleosomal DNA. *PNAS*, 90, 10489–10493.
5. Bersanelli, M., & Gargantini, M. (2006). *Solo el asombro conoce*. Ediciones Encuentro.
6. Chan, J., Kumar, A., & Kono, H. (2022). RNAPII driven post-translational modifications of nucleosomal histones. *Trends Genet.*, 38, 1076–1095.
7. Chen, K., Yuan, J., Sia, Y., & Chen, Z. (2023). Mechanism of action of the SWI/SNF family complexes. *Nucleus*, 14, 2165604.
8. Cho, H., Orphanides, G., Sun, X., Yang, X. J., Ogryzko, V., Lees, E., Nakatani, Y., & Reinberg, D. (1998). A human RNA polymerase II complex containing factors that modify chromatin structure. *Mol. Cell Biol.*, 28, 5355–5363.
9. Curie, E. (1966). *La vida heroica de María Curie*. Espasa Calpe.
10. Danko, C. G., Hah, N., Luo, X., Martins, A. L., Core, L., Lis, J. T., Siepel, A., & Kraus, W. L. (2013). Signaling pathways differentially affect RNA polymerase II initiation, pausing, and elongation rate in cells. *Molecular Cell*, 50, 212–222.
11. Davey, C. A., Sargent, D. F., Luger, K., Maeder, A. W., & Richmond, T. J. (2002). Solvent mediated interactions in the structure of the nucleosome core particle at 1.9 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 319, 1097–1113.



12. DeLange, R. J., Fambrough, D. M., Smith, E. L., & Bonner, J. (1969). Calf and pea histone IV. *J. Biol. Chem.*, 244, 5669–5679.
13. Descartes, R. (1649). *Les passions de l'âme* (Library of Congress Online Catalog 1,484,293). Henry Le Gras.
14. Fernández-Rañada, A. (2015). *Los muchos rostros de la ciencia* (2ª ed.). Ed. Nobel.
15. Fetian, T., McShane, B. M., Horan, N. L., Shodja, D. N., True, J. D., Mosley, A. L., & Arndt, K. M. (2023). Paf1 complex subunit Rtf1 stimulates H2B ubiquitylation by interacting with the highly conserved N-terminal helix of Rad6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 120, e2220041120.
16. Finch, J. T., Lutter, L. C., Rhodes, D., Brown, R. S., Rush-ton, B., Levitt, M., & Klug, A. (1977). Structure of nucleosome core particles of chromatin. *Nature*, 269, 29–36.
17. Franco, L. (2011). Un motor de alto rendimiento... y comestible: El músculo. *RACSG*, 105, 13–27.
18. Franco, L. (2013). De genes, genomas y epigenomas. *RACSG*, 106, 81–96.
19. Franco, L. (2015). La comunicación en las células. *RACSG*, 108, 27–36.
20. Génova, G. (1996). Los tres modos de inferencia. *Anuario Filosófico*, 29, 1249–1263.
21. Hsu, P. L., Shi, H., Leonen, C., Kang, J., Chatterjee, C., & Zheng, N. (2019). Structural basis of H2B ubiquitination-dependent H3K4 methylation by COMPASS. *Molecular Cell*, 76, 712–723.
22. Israel, M., Dunan, Y., & Manaranche, R. (1979). The present status of the vesicular hypothesis. *Prog. Neurobiol.*, 13, 237–275.
23. Johns, E. W. (1977). The isolation and purification of histones. *Methods Cell Biol.*, 16, 183–203.
24. Keats, J. (1888). *Lamia*. J. B. Lippincott Company.
25. Kossel, A. (1884). Histones. *Z. Physiol. Chem.*, 8, 511–515.
26. Kostrewa, D., Zeller, M. E., Armache, K. J., Seizl, M., Leike, K., Thomm, M., & Cramer, P. (2009). RNA polymerase II-TFIIB structure and mechanism of transcription initiation. *Nature*, 462, 323–330.
27. Kurumizaka, H., & Wolffe, A. P. (1997). Sin mutations of histone H3: influence on nucleosome core structure and function. *Mol. Cell. Biol.*, 17, 6953–6969.
28. Latasa, M. U., Boukaba, A., García-Trevijano, E. R., Torres, L., Rodríguez, J. L., Caballería, J., Lu, S. C., López-Rodas, G., Franco, L., Mato, J. M., & Avila, M. A. (2001). Hepatocyte growth factor induces MAT2A expression and histone acetylation in rat hepatocytes: role in liver regeneration. *FASEB J.*, 15, 1248–1250.
29. Li, B., Howe, L. A., Anderson, S., Yates, J. R., & Workman, J. L. (2003). The Set2 histone methyltransferase functions through the phosphorylated carboxyl-terminal domain of RNA polymerase II. *J. Biol. Chem.*, 278, 8897–8903.
30. Li, M., Xia, X., Tian, Y., Jia, Q., Liu, X., Lu, Y., Li, M., Li, X., & Chen, Z. (2019). Mechanism of DNA translocation underlying chromatin remodelling by Snf2. *Nature*, 567, 409–413.
31. Liu, X., Li, M., Xia, X., Li, X., & Chen, Z. (2017). Mechanism of chromatin remodelling revealed by the Snf2-nucleosome structure. *Nature*, 544, 440–445.
32. Liu, Y., Zhou, K., Zhang, N., Wei, H., Tan, Y. Z., Zhang, Z., Carragher, B., Potter, C. S., D'Arcy, S., & Luger, K. (2020). FACT caught in the act of manipulating the nucleosome. *Nature*, 577, 426–431.
33. Luger, K., Mäder, A. W., Richmond, R. K., Sargent, D. F., & Richmond, T. J. (1997). Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*, 389, 251–260.
34. Marcello, A. (2012). RNA polymerase II transcription on the fast lane. *Transcription*, 3, 29–34.
35. Narlikar, G. J., Fan, H., & Kingston, R. E. (2002). Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription. *Cell*, 108, 475–487.
36. Olins, A. L., & Olins, D. E. (1974). Spheroid chromatin units (u bodies). *Science*, 183, 330–332.
37. Pardon, J. F., Wilkins, M. H., & Richards, B. M. (1967). Super-helical model for nucleohistone. *Nature*, 215, 508–509.
38. Peirce, C. S. (2015). *Prolegomena to a Science of Reasoning: Phaneroscopy, Semeiotic, Logic* (E. Bisanz, ed.). Peter Lang GmbH.



39. Pérez-Ortín, J. E., Estruch, F., Matallana, E., & Franco, L. (1987). Fine analysis of the chromatin structure of the yeast *SUC2* gene and of its changes upon derepression. Comparison between the chromosomal and plasmid-inserted genes. *Nucleic Acids Res.*, 15, 6937–6956.
40. Petesch, S. J., & Lis, J. T. (2012). Overcoming the nucleosome barrier during transcript elongation. *Trends Genet.*, 28, 285–294.
41. Piovesan, A., Pelleri, M. C., Antonaros, F., Strippoli, P., Caracausi, M., & Vitale, L. (2019). On the length, weight and GC content of the human genome. *BMC Research Notes*, 12, 106.
42. Piro, A. S., Mayekar, M. K., Warner, M. H., Davis, C. P., & Arndt, K. M. (2012). Small region of Rtf1 protein can substitute for complete Paf1 complex in facilitating global histone H2B ubiquitylation in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 109, 10837–10842.
43. Popper, K. (1962). *La lógica de la investigación científica*. Editorial Tecnos.
44. Richmond, T. J., & Davey, C. A. (2003). The structure of DNA in the nucleosome core. *Nature*, 423, 145–150.
45. Richmond, T. J., Finch, J. T., Rushton, B., Rhodes, D., & Klug, A. (1984). Structure of the nucleosome core particle at 7 Å resolution. *Nature*, 311, 532–537.
46. Shi, F., & Evans, J. (2020). Science and Technology Advance through Surprise. *ArXiv*, 1910.09370.
47. Spakman, D., Clement, T. V. M., Biebricher, A. S., King, G. A., Singh, M. I., Hickson, I. D., Peterman, E. J. G., & Wuite, G. J. L. (2022). PICH acts as a force-dependent nucleosome remodeler. *Nat. Commun.*, 13, 7277.
48. Stedman, E., & Stedman, E. (1950). Cell specificity of histones. *Nature*, 166, 780–781.
49. Swygert, S. G., & Peterson, C. L. (2014). Chromatin dynamics: Interplay between remodeling enzymes and histone modifications. *Biochim. Biophys. Acta*, 1839, 728–736.
50. Wagner, F. R., Dienemann, C., Wang, H., Stützer, A., Tegunov, D., Urlaub, H., & Cramer, P. (2020). Structure of SWI/SNF chromatin remodeller RSC bound to a nucleosome. *Nature*, 579, 448–451.
51. Westfall, R. (2004). *Isaac Newton: una vida*. Ediciones Folio.
52. Williams, S. K., & Tyler, J. K. (2007). Transcriptional regulation by chromatin disassembly and reassembly. *Curr. Opin. Genet. Develop.*, 17, 88–93.

Si desea citar nuestro artículo:

Franco Vera L. ¡Eureka! El asombro y el avance de la ciencia. RACSG.2026;114(01):50-67. rac.2026.114.1.org04