

Barbara McClintock

Roser Gonzàlez-Duarte

Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Barbara McClintock (1902-1992) fue la tercera hija de Sara Handy y Benjamin McClintok. Su madre descendía de una familia conocida de New England, con miembros influyentes en la Sociedad de los Descendientes del Mayflower y reconocidos marinos entre sus antepasados. Sara Handy se casó contra la voluntad de su padre, ministro de la Iglesia Congregacionista, con un “extranjero” descendiente de inmigrantes británicos que estudiaba medicina, Thomas Henry McClintock. No había acabado la carrera y los primeros años de casados fueron económicamente difíciles, ya que tuvieron cuatro hijos entre 1898 y 1904. La Sra. Handy, que era una excelente pianista, tuvo que dedicarse a dar clases de piano para incrementar los ingresos familiares. Abrumada por la situación económica disuadió a las dos primeras hijas, Marjorie y Mignon, ambas escolares brillantes, de que fueran a la universidad. Su madre quería que se casaran y temía que una educación universitaria dificultaría el matrimonio. Sin embargo, su influencia no fue suficiente en el caso de Barbara, que desoyendo sus consejos y apoyada por su padre se matriculó en la Facultad de Agricultura de la Universidad de Cornell, en 1919.

La relación de Barbara McClintock con su madre nunca fue fácil. Cuando tenía sólo 3 años sus padres decidieron llevarla a vivir con sus tíos paternos en Massachusetts. Había nacido el cuarto hijo de los McClintock y la madre, al límite de sus fuerzas, se sentía incapaz de cuidarlos a todos. No era una solución fácil, pero los escasos recursos económicos no permitían otro tipo de ayuda. Quizá este incidente marcó su mane-

ra de ser: Barbara McClintock siempre fue una persona solitaria, decidida y autosuficiente.

La Universidad de Cornell había sido, junto con la de Chicago, pionera en la aceptación de alumnas. En 1872 se matriculó la primera mujer y en el año en que se licenció Barbara McClintock (1923) lo hicieron 74 mujeres de un total de 203. En la Facultad de Agricultura sólo las mujeres representaban el 25% del alumnado. La Universidad de Cornell satisfizo todas sus expectativas intelectuales y humanas, y el contacto directo con la ciencia la entusiasmó. Ella no sólo se dedicó en cuerpo y alma al estudio y se matriculó en todos los cursos a su alcance, sino que decidió empezar la tesis doctoral en el Departamento de Botánica, bajo la supervisión de un citogenetista, Lester Sharp. Con perseverancia infinita modificó varios métodos de tinción cromosómica ya descritos y logró identificar algunos cromosomas del maíz, lo cual no sólo era un logro técnico muy importante sino que le abría un nuevo escenario para estudiar la morfología y el comportamiento cromosómicos. En 1927, cuando aún no había cumplido 25 años, obtuvo el grado de Doctor en Botánica por la Universidad de Cornell y le ofrecieron un contrato de Profesor Ayudante en la misma universidad.

En 1910, poco después de redescubrirse las leyes de Mendel, Thomas H. Morgan, en colaboración con investigadores de gran talla intelectual como C.B. Bridges, A. Sturtevant y H.J. Muller, inicia sus investigaciones pioneras con la mosca del vinagre *Drosophila* en la Universidad de Columbia (Nueva York). En la por ellos denominada *Fly Room* (habitación de las moscas) realiza-

ron un sinnúmero de cruces con mutantes del color de ojos en *Drosophila*, demostrando cómo los genes, hasta entonces invisibles y de naturaleza desconocida, se heredaban y se correlacionaban con la herencia de los cromosomas, que eran físicos, visibles, y estaban presentes en todos los núcleos de las células. En clara confrontación con las ideas dominantes de la época, demostraron que los cromosomas eran los portadores de la información genética y, en consecuencia, la base física de los factores hereditarios o genes. De estos descubrimientos nace una nueva rama de la biología, la citogenética, que abre nuevas vías de estudio sobre el comportamiento de los cromosomas y facilita el inicio del mapeado de los genes en todos los organismos.

Barbara McClintock conocía al detalle los experimentos de Morgan, y ya finalizada su tesis doctoral se propuso seguir sus trabajos anteriores y estudiar, a imagen de los experimentos con *Drosophila*, el comportamiento cromosómico y la localización de genes en los cromosomas del maíz. Usando una nueva técnica de tinción, McClintock identificó todos los cromosomas del maíz y, a partir de mutantes inducidos por rayos X, relacionó los resultados de cruces genéticos con el comportamiento cromosómico. Con posterioridad, superando todo tipo de dificultades experimentales, fue la primera en demostrar que la base del intercambio de información genética durante la formación de los gametos (denominado recombinación genética) se debe a un intercambio físico entre fragmentos cromosómicos. Estos resultados, confirmados posteriormente en *Drosophila*, se generalizaron a otros organismos de reproducción sexual. En consecuencia, elevó al maíz, junto a *Drosophila*, a la categoría de organismo modelo en genética.

Los trabajos que Barbara McClintock publicó alrededor de 1930 le granjearon amplia fama y la consolidaron como la mejor citogenetista de Estados Unidos. Pruebas de este reconocimiento son su nombramiento en 1939 como vicepresidenta de la Genetics Society of America (GSA), ser elegida miembro de la prestigiosa National Academy of Sciences en 1944, y finalmente, en 1945, presidenta de la GSA.

Este reconocimiento, fruto merecido de su inteligencia, esfuerzo y perseverancia, era más

difícil de mantener para un científico mujer que para un hombre. Un ejemplo de ello es que, siendo ya vicepresidenta de la GSA y profesora adjunta contratada en la Universidad de Missouri, el que una mujer con nombre y apellidos idénticos apareciera en la sección de anuncios de bodas de un periódico local llevó al director de su departamento a suponer que era ella la que se casaba y amenazarla con el despido, actitud que jamás se habría tomado con un hombre. Aunque el hecho de no ser ella la salvó, lo fue por poco tiempo; al irse su jefe de unidad, su contrato no fue renovado. En 1941, Barbara McClintock se fue de la Universidad de Missouri a engrosar las listas del paro.

Al poco recibe una oferta de trabajo en el Carnegie Department of Genetics del prestigioso Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL), en Long Island, Nueva York, cerca del no menos conocido Departamento de Genética de la Universidad de Columbia, donde conservaba buenos amigos y colegas como T.H. Morgan y M. Rhoades. En el CSHL, McClintock vuelve al estudio del comportamiento de los cromosomas y de los fragmentos cromosómicos durante la división celular. Analiza la herencia del color de los granos (las semillas) de la mazorca del maíz y en 1945-1946 descubre un par de *loci* genéticos (denominados Ac-Ds) que producen mutaciones espontáneas y reversibles (mutaciones “inestables”), dando lugar a manchas más o menos extensas de pigmentación en las semillas y en las hojas de las plantas adultas. McClintock deduce que estos *loci* regulan la actividad de otros genes, entre ellos los de la pigmentación. Sin embargo, la dificultad de mapearlos y la abundancia y variabilidad de las manchas que producían era inusual y de difícil explicación bajo el prisma de la genética clásica. En 1948 concluye que estos *sitios* cromosómicos no son en realidad lugares concretos en los cromosomas sino elementos o fragmentos que cambian de localización. En su opinión, la base genética de los patrones inestables de pigmentación estaría en la movilización concertada de estos segmentos cromosómicos, que ella denominó “elementos de control” (hoy transposones), que iban de un lugar a otro dentro del mismo cromosoma e, incluso, eran capaces de “saltar” de un cromosoma a otro.

Además, estos elementos influirían en la actividad de otros genes, activándolos o reprimiéndolos, como por ejemplo en los genes que controlan la pigmentación. A partir de ello postula la presencia de un gran número de estos elementos de control en los cromosomas, que se movilizarían (hoy se transponen) concertadamente inhibiendo o modulando los efectos de los genes en las células, lo que sería la base del control genético del desarrollo embrionario. En otras palabras, aparte de aportar pruebas de la movilización de ciertos fragmentos cromosómicos, McClintock sugiere un modelo sobre diferenciación celular y desarrollo basado en la movilización concertada de centenares de estos elementos.

En el verano de 1951, Barbara McClintock presentó estos resultados en los afamados cursos de verano de Cold Spring Harbor. Su recepción fue de fría a hostil. Muchos de los asistentes eran investigadores de prestigio cuyo principal tema de trabajo era el mapeado genético, es decir, establecer el orden y la posición de los genes en los cromosomas. Obviamente, no estaban dispuestos a aceptar, casi ni a oír, que los genes pudieran ir de un sitio a otro. Por otra parte, no se sabía aún nada de la estructura de los genes (el famoso modelo de la doble hélice se publicó en 1953) y no había base conceptual alguna para entender cómo un gen podía regular a otro gen (el modelo de regulación génica del operón de Jacob-Monod vio la luz entre 1959 y 1961), ni tampoco existía base conceptual que pudiera explicar los mecanismos que producían las denominadas mutaciones “inestables”. Otros elementos que dificultaron la comprensión de sus resultados eran la imposibilidad de sistematizar la enorme cantidad de datos que presentó en ausencia de un mecanismo molecular subyacente, y las contradicciones con los principios genéticos de la época. Además, su estilo de presentar los resultados era elíptico y un tanto excéntrico. De los murmullos de desaprobación por parte de la audiencia se pasó al abandono inicial de algunos asistentes, seguido del abandono casi masivo de la sala.

Desde ese momento, McClintock se enfrenta a una etapa de gran dureza y aislamiento. Sin embargo, la transposición en el maíz no fue el

problema, pues otros genetistas confirmaron rápidamente sus resultados. Sin embargo, la dificultad de observar fenómenos parecidos y analizarlos genéticamente en otras especies, tanto en plantas como en animales, convenció a la comunidad científica de que este fenómeno era una peculiaridad del maíz y, por lo tanto, no generalizable a otros organismos, lo que lo tornaba poco interesante. Además, para la mayoría de los científicos, la transposición en el maíz parecía ser un proceso al azar, con efectos impredecibles y difíciles de analizar. La consecuencia inmediata fue que en los años siguientes no la invitaron a reuniones científicas, y el interés de la comunidad científica por su trabajo se desvaneció, deslumbrado por la nueva biología molecular de Watson, Crick, Brenner, Jacob, Monod y otros muchos. Pese a ello, y una vez admitida la transposición en el maíz, McClintock dedicó su tiempo a inhibir la movilización de estos elementos, ya que sus efectos eran difíciles de analizar cuando saltaban de un sitio a otro. En realidad, la idea que siempre tuvo Barbara McClintock era que estos elementos (los modernos transposones) actuaban de elementos controladores de otros genes.

La concepción moderna de cómo se regula la actividad génica deriva, sin ningún género de dudas, del modelo del operón bacteriano de Jacob y Monod que cristalizó en 1960. Según este modelo, brillantemente demostrado mediante experimentos genéticos, la actividad de un conjunto de genes (denominados “estructurales”) es controlada por uno o más genes contiguos (denominados “reguladores”). Tanto unos como otros ocupan posiciones invariables en el cromosoma bacteriano. Este modelo se generalizó muy pronto a otros operones bacterianos, y más tarde, su idea maestra (la regulación de uno o más genes por secuencias reguladoras adyacentes) se demostró cierta en todos los eucariotas, unicelulares y multicelulares. Al poco de conocerse el modelo del operón, Barbara McClintock reacciona de inmediato y publica un artículo en *American Naturalist* en el cual traza un paralelismo entre el modelo de Jacob-Monod y el suyo, sugiriendo que su modelo pudo servir de inspiración a Jacob y Monod. Pese a que algu-

nos científicos de renombre como Sonneborn, Rhoades y Lederberg, entre otros, apoyaron esta pretensión, la mayoría de la comunidad científica no reaccionó.

Los años 1960 son la década de plomo para Barbara McClintock. Se recluye en su laboratorio y prosigue en solitario sus experimentos, profundizando en la descripción de distintos tipos de elementos transponibles, sus ciclos de activación y de inactivación, y los efectos producidos por la movilización. Sin embargo, en 1967 James Shapiro descubre los denominados elementos con secuencias de inserción (*Insertion Sequences elements*, IS) en las bacterias. Su ulterior caracterización en los años 1970 demuestra que estas secuencias pueden auto-escindirse e integrarse en otro lugar del cromosoma bacteriano. Además, estos elementos se diseminaban rápidamente, producían mutaciones, conferían resistencia a los antibióticos, eran clave en la reproducción de las levaduras y permitían a los parásitos evadir la respuesta inmunitaria del huésped. Por ingeniería genética se demostró posteriormente que en una misma célula bacteriana podían coexistir distintos tipos de estos elementos y su evidente capacidad de movilización. Y finalmente se descubrió su presencia, a menudo en frecuencias muy elevadas, en los genomas de organismos eucariotas, desde la levadura hasta el hombre. En el genoma humano, por ejemplo, hay familias de elementos móviles tan abundantes que representan el 17% del genoma.

Estos descubrimientos demostraron que los elementos móviles descritos por McClintock eran verdaderas secuencias móviles, total o parcialmente autónomas, y lo más importante, no sólo presentes en el maíz sino en todos los organismos. En el maíz, estos elementos o transposones tenían ciclos de activación e inactivación a lo largo del desarrollo que producían cambios de localización causantes de mutaciones inestables que daban lugar a los patrones de pigmentación descritos por McClintock casi treinta años antes. También se verificaron todos los efectos genéticos que ella había predicho.

A los 60 años de edad, Barbara McClintock renace y experimenta un merecido reconoci-

miento. Recibe numerosos premios y distinciones, y es nombrada socia o miembro honorario de distintas y prestigiosas sociedades científicas. Irónicamente, en 1980 James Watson introduce un simposio entero sobre transposones en los famosos Simposios Anuales de Cold Spring Harbor, donde 29 años antes Barbara McClintock fue abucheada y humillada. En honor a la verdad, las contribuciones de este simposio versaron sobre el papel de los transposones en las enfermedades infecciosas, el cáncer, el DNA recombinante y la inmunología, pero no hubo ninguna sobre transposones y regulación del desarrollo.

En 1981 es nombrada la primera *MacArthur Laureate* de la Fundación John D. and Catherine T. MacArthur, consistente en un vitalicio de 60.000 dólares anuales, libres de impuestos. Recibe también la medalla Thomas Hunt Morgan de la GSA (Genetics Society of America) y el Premio Lasker, considerado la antesala del Premio Nobel. Aunque había sido nominada desde 1976 como candidata al Premio Nobel, no fue hasta 1983 cuando finalmente se lo otorgaron por “demostrar que elementos genéticos transponibles están presentes en todos los organismos, con implicaciones importantes para la investigación en cáncer, genética de levaduras y la evolución del genoma”.

Durante años ha planeado una incómoda pregunta sobre Barbara McClintock: ¿por qué hasta 1983 no le dieron el Premio Nobel cuando su trabajo clave lo publicó en la década de 1950? ¿Fue debido a la marginación de la mujer en ciencia, a que la propia idea de la transposición era francamente rara y difícil de digerir, a su estilo científico un tanto holístico e intuitivo, o a dos o tres de estos motivos a la vez? Con la perspectiva del tiempo transcurrido, es evidente que no hubiera podido recibir el Nobel antes de 1976, que es cuando se constató que la transposición era generalizable, universal, importante y no circunscrita al maíz. El Premio Nobel no le llegó tarde; McClintock llegó demasiado pronto. Y hubo también otro lastre importante: desde 1944 su trabajo fue entendido como ella quería, como una teoría sobre el desarrollo y la diferenciación celular. Este enfoque nunca fue aceptado, y en los

años 1970 había sido claramente refutado. No así su intuición y resultados sobre lo que lo que luego fue uno de los grandes descubrimientos de la biología del siglo XX: que el genoma es mucho más fluido de lo que parece y que existen elementos móviles o transposones cuya movilidad es la causa de numerosos efectos biológicos e influye en la propia evolución del genoma en todos los organismos.

Es por ello que Barbara McClintock, fallecida en 1992, hoy es considerada, sin ningún género de dudas, una de los genetistas (hombres y mujeres) más importantes del siglo XX.

Bibliografía

- Buckler ES 4th, Phelps-Durr TL, Buckler CS, Dawe RK, Doebley JF, Holtsford TP. Meiotic drive of chromosomal knobs reshaped the maize genome. *Genetics*. 1999;153:415-26.
- Comfort N. *The tangled field: Barbara McClintock's search for the patterns of genetic control*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2001.
- Keller E. *A feeling for the organism. The life and work of Barbara McClintock*. New York: WH Freeman and Co., 1983.
- Watson JD. Foreword. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1980;45:xiii.