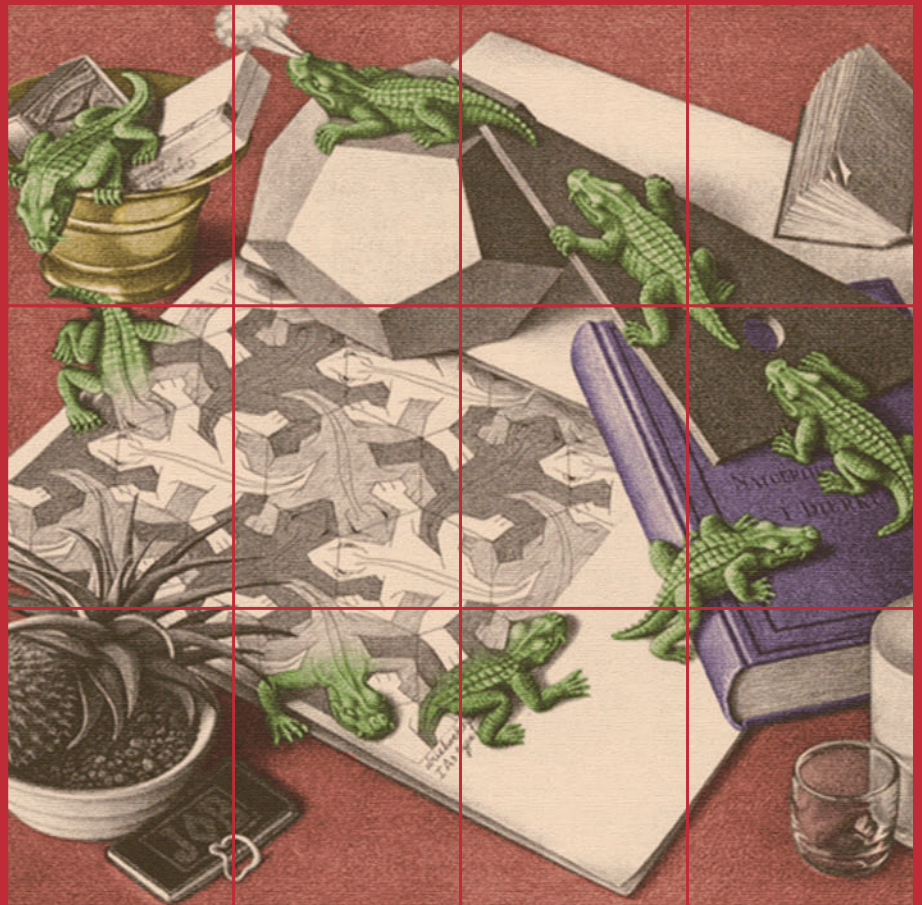


BIO-LOGÍA MOLECULAR

La logia desconocida

Lic. Mariano Alló
Lic. Paola Bertucci



Colección: LAS CIENCIAS NATURALES Y LA MATEMÁTICA

Colección: LAS CIENCIAS NATURALES Y LA MATEMÁTICA

BIO-LOGÍA MOLECULAR

La logia desconocida

Lic. Mariano Alló
Lic. Paola Bertucci

ADVERTENCIA

La habilitación de las direcciones electrónicas y dominios de la web asociados, citados en este libro, debe ser considerada vigente para su acceso, a la fecha de edición de la presente publicación. Los eventuales cambios, en razón de la caducidad, transferencia de dominio, modificaciones y/o alteraciones de contenidos y su uso para otros propósitos, queda fuera de las previsiones de la presente edición -Por lo tanto, las direcciones electrónicas mencionadas en este libro, deben ser descartadas o consideradas, en este contexto-.

Distribución de carácter gratuito.

a u t o r i d a d e s

PRESIDENTE DE LA NACIÓN

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

MINISTRO DE EDUCACIÓN

Dr. Alberto E. Sileoni

SECRETARIA DE EDUCACIÓN

Prof. María Inés Abrile de Vollmer

DIRECTORA EJECUTIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
EDUCACIÓN TECNOLÓGICA

Lic. María Rosa Almandoz

DIRECTOR NACIONAL DEL CENTRO NACIONAL DE
EDUCACIÓN TECNOLÓGICA

Lic. Juan Manuel Kirschenbaum

DIRECTOR NACIONAL DE EDUCACIÓN TÉCNICO PROFESIONAL Y
OCUPACIONAL

Ing. Roberto Díaz

Ministerio de Educación.
Instituto Nacional de Educación Tecnológica.
Saavedra 789. C1229ACE.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
República Argentina.
2010

BIO-LOGÍA MOLECULAR

La logia desconocida

Lic. Mariano Alló
Lic. Paola Bertucci



Colección: LAS CIENCIAS NATURALES Y LA MATEMÁTICA

Colección “Las Ciencias Naturales y la Matemática”.
Director de la Colección: Juan Manuel Kirschenbaum
Coordinadora general de la Colección: Haydeé Noceti.

Queda hecho el depósito que previene la ley N° 11.723. © Todos los derechos reservados por el Ministerio de Educación - Instituto Nacional de Educación Tecnológica.

La reproducción total o parcial, en forma idéntica o modificada por cualquier medio mecánico o electrónico incluyendo fotocopia, grabación o cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información no autorizada en forma expresa por el editor, viola derechos reservados.

Industria Argentina

ISBN 978-950-00-0774-0

Director de la Colección:
Lic. Juan Manuel Kirschenbaum
**Coordinadora general y académica
de la Colección:**
Prof. Ing. Haydeé Noceti
Diseño didáctico y corrección de estilo:
Lic. María Inés Narvaja
Ing. Alejandra Santos
Coordinación y producción gráfica:
Tomás Ahumada
Diseño gráfico:
Ana Piaggio
Ilustraciones:
Diego Gonzalo Ferreyro
Federico Timerman
Retoques fotográficos:
Roberto Sobrado
Diseño de tapa:
Tomás Ahumada
Administración:
Cristina Caratozzolo
Néstor Hergenrether
Colaboración:
Téc. Op. en Psic. Soc. Cecilia L. Vazquez
Dra. Stella Maris Quiroga
Nuestro agradecimiento al personal
del Centro Nacional de Educación
Tecnológica por su colaboración.

Alló, Mariano
Bio-logía molecular, la logia desconocida / Mariano Alló y Paola Bertucci;
dirigido por Juan Manuel Kirschenbaum.
- 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Educación de la Nación. Instituto
Nacional de Educación Tecnológica, 2009.
204 p.: il.; 24x19 cm. (Las ciencias naturales y la matemática / Juan
Manuel Kirschenbaum.)

ISBN 978-950-00-0774-0

1. Biología.
2. Enseñanza Secundaria.
3. Libros de Texto.
I. Bertucci, Paola
II. Kirschenbaum, Juan Manuel, dir.
III. Título

CDD 570.712

Fecha de catalogación: 13/04/2010

Impreso en Artes Gráficas Rioplatense S. A., Corrales 1393 (C1437GLE),
Buenos Aires, Argentina.

Tirada de esta edición: 100.000 ejemplares

Los Autores



Lic Mariano Alló

Es Licenciado en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Cum Laude (2004) y becario del CONICET en el Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular (LFBM), Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE) de la Universidad de Buenos Aires. Sus trabajos actuales de investigación se refieren al “Análisis de la estructura de la cromatina, el Código de Histonas y su influencia sobre la regulación -splicing alternativo- en genes eucariotas”. Actualmente se encuentra cursando el Doctorado en Ciencias Biológicas en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Es co-autor de artículos publicados en revistas científicas con referato.



Lic. Paola Yanina Bertucci

Es Licenciada en Ciencias Biológicas en la Universidad de Buenos Aires. Cum Laude (2008) y becaria del CONICET en el Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE) de la Universidad de Buenos Aires. Sus trabajos de investigación actual se refieren a los “Efectos del contexto cromatínico en la regulación de la transcripción y el *splicing* alternativo de genes modulados por hormonas esteroideas”. Actualmente se encuentra cursando el Doctorado en Ciencias Químicas en el departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Se desempeñó como ayudante de Biología en el Colegio Nacional Buenos Aires y en Biometría I y Ecología General, en el Departamento de Ecología, Genética y Evolución de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.


ÍNDICE

Capítulo -1	
ORIGO VITAE, El comienzo	8
• Actividades	19
Capítulo 0	
Bio-logía Molecular, La logia desconocida	20
Capítulo 1	
LOGO ¿El genoma de la “Tortuguita”?	32
• Conceptos	40
Capítulo 2	
Explorer Frontier, y los confines del universo	48
• Conceptos	59
Capítulo 3	
“Libre del Coch” y un hidalgo caballero nos presentan el flujo de la Información Genética	68
• Conceptos	77
Capítulo 4	
Acerca de la evolución de las especies, un viaje en mono-patín	88
• Bibliografía	107
Capítulo 5	
Érase una vez, una arveja: las leyes de la herencia	108
Capítulo 6	
La biblioteca de Alejandría, un incendio y el club de los mutantes	121
• Conceptos	125

Capítulo 7	
De genomas y otras yerbas	131
Capítulo 8	
Un Mamut y un Carnotaurus como mascotas	140
• Conceptos	152
Capítulo 9	
Del Monstruo de Lineo a las madres cuidadoras de Meaney	158
Capítulo 10	
Los pequeños de ARN: el poder del silencio	170
• Conceptos	177
Capítulo 11	
Una misma receta, muchas delicias. La alternatividad del splicing	182
• Parte 1	182
• Parte 2	184
• Conceptos	190
Capítulo 12	
La convergencia, mi trabajo y ¿Por qué ser Biólogo Molecular?	192
Capítulo 13	
Tu tiempo de ser Biólogo Molecular en Primera Persona	197
Apéndice	202

ORIGO VITAE, El comienzo

* Por Mariano Alló



*“Estrellas y Luciérnagas
La energía de su unión
transformada en calor y luz
eso son ellas.*

*¡El universo encendido
por miles de galaxias de miles de millones de estrellas!”...*

*“Seres esencialmente cósmicos:
No podemos excluir a la tierra de la eternidad.
Esas luces allá arriba, la Jerusalén Celestial.
Si en matemáticas son infinitos los números,
los pares y los impares
¿por qué no una belleza infinita y un amor infinito?
Es una constante en la naturaleza
la belleza.*

*De ahí la poesía: el canto y el encanto por todo cuanto existe.
La tierra podría haber sido igual
de funcional, de práctica,
sin la belleza. ¿Por qué pues?
Todo ser es santuario”.*

Cántico Cósmico, Ernesto Cardenal

Alguna vez todo comenzó, o tal vez nunca lo hizo, o tal vez siempre lo hace y lo seguirá haciendo eternamente, no lo sabremos nunca con exactitud. La ciencia de nuestros días es capaz de predecir una determinada cantidad de eventos y, a partir de esas predicciones, establecer hipótesis y teorías mediante las cuales intentará explicar muchos fenómenos naturales y anticiparse así a algunos acontecimientos futuros con cierta probabilidad. Sin embargo, su universalidad es limitada. Hemos logrado resolver muchas cuestiones a través del conocimiento generado por la ciencia: saber cómo y por qué nuestro planeta gira alrededor del Sol, lograr que la luz se haga durante la oscuridad de la noche, utilizar

la energía “almacenada” en diferentes compuestos naturales para poder calentarnos durante el invierno, comprender el funcionamiento de gran parte de nuestro organismo, las enfermedades y muchas de sus curas. Sin embargo, muchas preguntas quedarán por siempre fuera del ámbito y del alcance de la ciencia que practicamos actualmente. Esto es consecuencia de una sencilla razón, NUESTRA CIENCIA ACTUAL se basa en la observación de fenómenos, en la experimentación, en la medición meticulosa y el análisis de los resultados. Todo aquello que no pueda ser medido, observado y manipulado de alguna manera no llegará nunca a ser objeto de estudio de la ciencia.

Más allá de todo esto y sin saber si la ciencia puede responderlas o no, seguramente, alguna vez te hayas realizado algunas de estas preguntas.

¿Qué somos? ¿De dónde venimos? ¿Cuál es el propósito de nuestra vida?
¿Qué es el universo? ¿De dónde salió? ¿Hasta dónde llega?
¿Hay uno solo o infinitos? ¿Qué es la vida? ¿Cómo se originó?
¿Hay vida en otros planetas? ¿Existe algo después de la muerte?

Lo cierto es que este tipo de cuestionamientos ha sido abordado por cientos de filósofos, poetas, escritores y pintores en el curso de nuestra historia. La ciencia, por su lado, también ha podido lidiar con algunas de estas cuestiones. Claro está, y como dijimos antes, con algunas otras nunca podrá hacerlo.

“La mayoría de los que filosofaron por primera vez creyeron que los únicos principios de todas las cosas son de especie material. Pues aquello a partir de lo cual existen todas las cosas, y lo primero a partir de lo cual se generan y el término en que se corrompen, permaneciendo la sustancia pero cambiando en los accidentes, dicen que es el elemento y el principio de las cosas que existen; por esto creen que nada se genera ni se corrompe, pues tal naturaleza se conserva siempre... Pues ha de haber alguna naturaleza, ya sea única o múltiple, de la

Podría decirse que Sócrates, su discípulo Platón y Aristóteles fueron los grandes pensadores que iniciaron hace

más de 2.000 años el estudio del universo y la naturaleza a través de la filosofía. Sin embargo, esto sería muy injusto con muchos otros sabios de la antigüedad. Según el mismo Aristóteles, Tales de la Mileto (639-546 a.C., antes de Cristo) fue “el” fundador de la filosofía, el iniciador de la indagación racional sobre el *universo*, pero además fue el primero y más famoso de los siete sabios de Grecia. Como nos cuenta Aristóteles en *Metafísica*, Tales sostenía que el agua era el origen de todas las cosas, de esta manera y por primera vez, un hombre intentaba dar una explicación física del universo por fuera de la religión y el misticismo.

cual se generan las demás cosas, conservándose ella. En cuanto al número y la especie de tal principio no todos dicen lo mismo, sino que Tales, iniciador de tal filosofía, dice que es el agua (y por ello también manifestó que la tierra está sobre agua)”. *Metafísica*, Aristóteles.

Dada su importancia, vamos a volver a mencionar muchas veces a los sabios de Grecia a lo largo de este libro. Es por esto que quisiera compartir una de las imágenes más hermosas que existen acerca de la filosofía y sus principales representantes. Fue pintada entre 1510 y 1511 por Rafael Sanzio y adorna



La escuela de Atenas. Pintura realizada por Rafael adornando las paredes de lo que fue la biblioteca privada del Papa Julio II en el Vaticano, allá por el 1510. En el centro de la imagen aparecen Platón y Aristóteles.

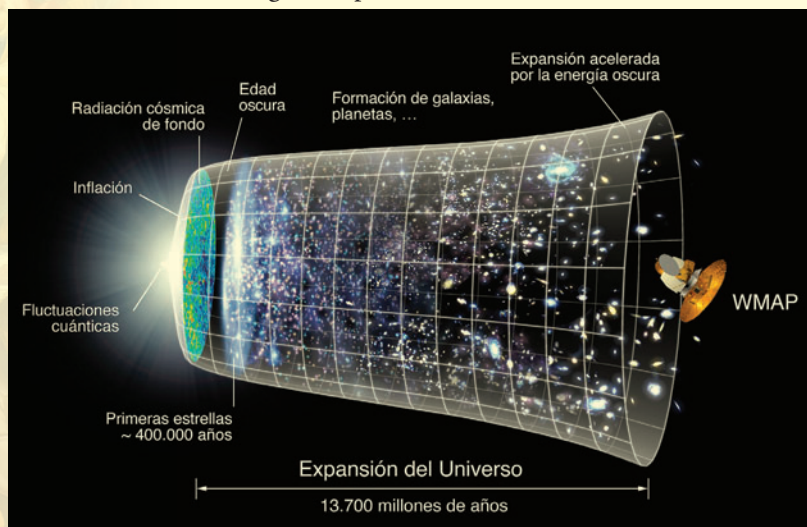
toda una pared de una habitación que, actualmente, forma parte de “las estancias de Rafael” en los museos del Vaticano, donde originariamente estaba ubicada la biblioteca privada del Papa Julio II. En la pintura aparecen retratados los más destacados filósofos, científicos y matemáticos de la época clásica. En el centro de la imagen aparecen Platón y Aristóteles “filosofando” sobre la verdad. Platón señala al cielo en referencia a su reflexión acerca de que lo único verdadero yace sobre el mundo de las ideas. Por el contrario, Aristóteles señala la Tierra mostrando que en su pensamiento la verdad existe en lo concreto y objetivo. Es en este punto donde se te asignará la primera tarea: encontrar, al menos, seis personajes famosos que hayan sido retratados por Rafael en esta pintura y contar cuáles han sido sus aportes y en qué campos. Justificar con, al menos, cuatro lugares diferentes de donde se haya obtenido información.

Podríamos dedicarnos por años a indagar cómo fueron evolucionando las ideas hasta llegar al pensamiento moderno sobre nuestro mundo físico y sus orígenes, pero necesitaríamos una enciclopedia entera para poder hacerlo. Así que seamos reduccionistas y vayamos directamente al grano.

¿Qué dice nuestra ciencia hoy sobre estas cuestiones?

En primer lugar, la física ha brindado un marco conceptual en el cual se explica cómo se habría originado nuestro universo conocido: el famoso BIG BANG. Una especie de gran explosión ocurrida hace 12.500 millones de años aproximadamente; si, hace

12.500.000.000 años. A partir de esa explosión se habría originado la materia, el tiempo y el espacio como un globo que se infla, el universo comenzó a expandirse a medida que pasaba el tiempo. Según esta teoría a los 4 minutos



El Big Bang. El esquema esboza la evolución molecular desde el Big Bang hasta nuestros días. Al comienzo aparecieron los “ladrillos” de la átomos (Quarks), después los primeros átomos de hidrógeno y helio, las galaxias, supernovas, agujeros negros, la Tierra, la vida, el hombre, el pensamiento y sus obras.

de haber surgido nuestro universo, su composición química era de 76% de hidrógeno (H, primer elemento de la tabla periódica con un solo protón), 24% de helio (He, segundo elemento de la tabla y con dos protones) y cantidades insignificantes de litio (Li, con tres protones). Pero... y **¿cómo surgieron entonces el Carbono, el Nitrógeno, el Oxígeno y tantos otros elementos constituyentes indispensables de un sistema vivo?**

Podríamos asegurar que el resto de los elementos químicos fueron literalmente “cocinados” en los corazones hirvientes de las estrellas. En estos hornos de altísima temperatura y presión ocurrieron reacciones nucleares (y lo siguen haciendo) que por fusión (nucleosíntesis) fueron dando origen a los diferentes elementos químicos de la tabla periódica.

Para una estrella como nuestro Sol, por nucleosíntesis y partiendo de la mezcla de H y He, podría llegarse hasta la formación de carbono (C) y oxígeno (O). Pero para el resto de los elementos se requieren estrellas de mayor masa (más grandes y pesadas). La mayoría de los elementos se sintetizan en las etapas finales de la vida de estrellas mucho más masivas que el Sol, durante procesos explosivos de una violencia inimaginable, como las explosiones de supernovas.

Tras estas explosiones, el material producido en los “hornos estelares” se dispersa por el espacio y, bajo determinadas condiciones, puede dar origen a una nebulosa solar que a su vez logre encender un protosol (una especie de sol bebé). Quizás, también se formen planetas para constituir un sistema estelar planetario, acaso con características semejantes al nuestro con capacidad para albergar la vida.

En 1995, y tras 7 años de laborioso trabajo, Michel Mayor y Didier Queloz descubrieron el primer planeta extrasolar, es decir, ubicado fuera de nuestro sistema solar. Desde ese momento y hasta febrero de 2009 se han detectado 288 sistemas planetarios conteniendo un total de 339 planetas. La mayoría de estos planetas son gigantes gaseosos iguales o más grandes que Júpiter. Sin duda, sería hermoso poder viajar y conocerlos, saber cómo es su geografía, sus paisajes o si albergan vida de algún tipo, lamentablemente nada de eso está a nuestro alcance hoy, quizás lo esté en un futuro no tan lejano...

La vida y la muerte siempre van de la mano: el polvo de las supernovas

Metafóricamente hablando, podríamos decir que, al igual que ocurre con los seres vivos, el ciclo de «la vida y la muerte» se da en otros sistemas complejos no, necesariamente, VIVOS. Una estrella, por ejemplo, nace a partir de la formación de una nebulosa que termina dando origen (como ya mencionamos)



Planetas extrasolares. Michel Mayor y Didier Queloz fueron los primeros científicos en descubrir, en 1995, planetas fuera de nuestro sistema solar. A partir de su aporte y hasta la fecha se han encontrado 288 sistemas planetarios con 339 planetas extrasolares.



Planetas extrasolares II. Quizás algún día podamos conseguir una toma fotográfica similar a ésta. Por el momento la imagen de cómo serían los planetas extrasolares quedan sólo a criterio de nuestra imaginación.

a un protosol, quien finalmente brillará por unos cuantos miles de millones de años hasta encontrar su propio ocaso.

Claro está que una estrella no necesita buscar alimento como lo hacen los animales, aunque esto no quiera decir que no se alimente. Muy por el contrario, si a la alimentación la definimos arbitrariamente como un proceso capaz de otorgar energía, entonces una estrella se alimenta, y mucho. Pero...

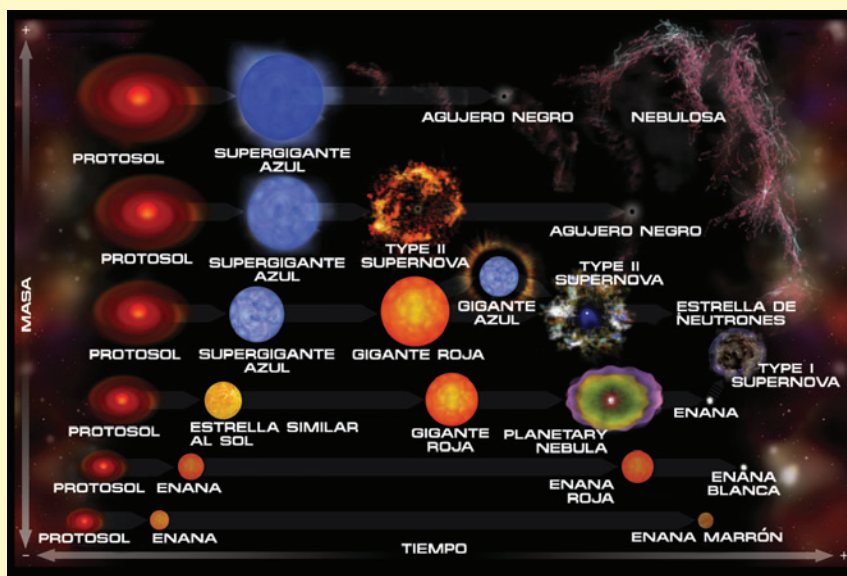
¿cómo lo hace?

Bueno, ya hemos señalado que en el corazón de una estrella se producen miles de reacciones nucleares que, por un lado, consumen su principal fuente de alimentación, el hidrógeno, y por el otro liberan enormes cantidades de energía. A su vez, esta energía será utilizada en procesos de fusión nuclear originando elementos químicos cada vez más pesados (con más protones en su núcleo) hasta llegar al hierro (Fe, con 56 protones en su núcleo) enriqueciendo así la diversidad química de la estrella. Sin embargo, para que pueda generarse el resto de los elementos de la tabla periódica son necesarios eventos “descomunales”, en el sentido más amplio de la palabra, como la explosión de una supernova.

En la agonía de una estrella senil, ésta, consume el poco alimento que le queda (hidrógeno) y se prepara para su destino final, el cual estará guiado literalmente por su propio peso, es decir, por la masa de la estrella. Para una estrella pequeña su última morada será una diminuta, fría y oscura enana blanca. Una suerte completamente diferente correrá una estrella muy masiva, la cual originará uno de los espectáculos más monumentales de nuestro universo: UNA EXPLOSIÓN DE SUPERNOVA. Durante esta mega-explosión estelar, todo el material que formaba parte de la estrella será diseminado a velocidades excepcionales por el espacio, formando nubes de polvo y gas. A medida que esto ocurre y, como consecuencia de la enorme energía liberada tras la explosión, se producirá finalmente la formación de los elementos químicos más pesados (por encima del hierro en la tabla periódica).

La imagen a continuación nos muestra los estadios de evolución de la vida de una estrella dependiendo de su masa,

La vida de una estrella. El esquema nos muestra la vida de una estrella desde su nacimiento (izq.) hasta su destino final (der.). Dependiendo del tamaño y masa de la estrella, ésta tendrá caminos y finales muy diferentes. Desde una enana blanca, hasta una supernova que dé origen a un agujero negro.



en cierto sentido el tipo de “muerte” de la estrella. Desde un agujero negro hasta supernova, pasando por enanas blancas, rojas y marrones.

De esta manera, la próxima generación de estrellas que se forme a partir de esta nube, tendrá trazas de carbono, oxígeno, nitrógeno, etc. Después de varias generaciones de estrellas y hace aproximadamente 4.600 millones de años, una nube interestelar dio origen al Sol y, en ese mismo proceso, se formó nuestro sistema planetario con la Tierra incluida; luego surgió la vida y sus secuencias evolutivas. Los átomos de la materia que



¡Bienvenido Sol!. Hace aproximadamente 4.600 millones de años, a partir de una nube interestelar de polvo y gas, se habría originado nuestro sistema solar. Poco tiempo después los planetas.

nos rodea y que componen nuestros cuerpos, fueron fabricados en el interior de una estrella y llegaron a la nebulosa solar por medio de una supernova. **La edad que nos asignamos tiene como organización el tiempo que ha transcurrido desde nuestro nacimiento, pero los átomos de las células que componen nuestro cuerpo tiene una antigüedad mucho mayor.** Nuestro origen orgánico procede de polvo de estrellas, polvo de supernovas para ser más precisos.

Pero volvamos a la formación del Sol. Al irse concentrando materia alrededor de “nuestro” protosol, su temperatura y presión fue aumentando como consecuencia de la conversión de energía de origen gravitacional en energía calórica. Esta conversión de energía es posible y se realiza de acuerdo con una ley fundamental de la física: *la primera Ley de la termodinámica*, también conocida como *Ley de la conservación de la energía*. Un ejemplo sencillo que nos puede graficar cómo es posible que la energía gravitacional se convierta en calor es el siguiente:

Imaginemos que juntamos una piedra del suelo y la llevamos hasta el balcón de un sexto piso, entonces la atamos con una soga y la dejamos caer (sobre ella estará actuando la fuerza de gravedad Newtoniana), pero nunca soltamos del todo la soga y la hacemos deslizar entre nuestras manos. El resultado será que nos quemaremos y que, instintivamente, soltaremos la soga por el dolor que nos producirá el *calor* generado por la fricción entre la soga y la mano. En cierta forma, la energía gravitacional que aceleró e impulsó la piedra hacia el piso se transformó en energía calórica tras la fricción de la soga con nuestra mano. De manera análoga, la fuerte energía gravitacional fue produciendo un aumento de presión y temperatura en torno a nuestro Sol hasta lograr encenderlo. Y la luz se hizo.

¿dónde quedó la Tierra en todo esto?...

Bueno, estaba por formarse y, siguiendo el principio de que la materia más densa se va al fondo, en la zona más interna y cercana al Sol naciente se condensaron sólidos los elementos preexistentes más pesados, como los silicatos minerales formados por magnesio, silicio, hierro y oxígeno, que formaron granos sólidos muy finos. Ésta fue la materia prima que sirvió para formar los cuatro planetas rocosos o terrestres que están más cercanos al Sol (Mercurio, Venus, la Tierra y Marte). El proceso de concentración de la materia dispersa fue lento y paulatino. Por acción de la gravedad, los cuerpos más grandes experimentaron un acrecentamiento de su masa atrayendo los objetos circundantes más pequeños para constituir cuerpos todavía más grandes. Se cree que al cabo de 20 mil años se pudieron haber formado cientos de cuerpos de tamaño semejante a la Luna. Estos cuerpos, por medio de un proceso de mega-choques y perturbación mutua de sus órbitas, llegaron a formar los cuatro planetas terrestres que ya mencionamos. Se especula que estos cuatro planetas se formaron en un tiempo aproximado de 10 millones de años.

La enorme cantidad de energía producida a partir de las inmensas colisiones entre estos cuerpos llegó a fundir, parcialmente, el interior de nuestro planeta. De esta manera, la historia primigenia de los planetas rocosos, incluida la Tierra, fue caótica y de gran



violencia, con superficies que se solidificaban en lasas flotando sobre roca fundida, lava en erupción y explosiones gigantescas causadas por nuevas colisiones. ¡Esto es un montón de energía! Energía que sería utilizada, quizás, para originar la vida.

Nuestro pequeño planeta azul se habría formado hace unos 4.500 millones de años, por lo cual suponemos que posee un tercio de la edad del Universo. Es el único planeta de nuestro sistema solar capaz de mantener en su superficie, y de manera permanente, al agua en su estado líquido. Esta característica ha sido fundamental en la evolución molecular y la aparición de los seres vivos.

Un planeta ardiente. La Tierra se formó tras un largo proceso de acrecentamiento de cuerpos sólidos. Grandes colisiones fueron dándole origen lentamente. A medida que esto ocurría el centro de la Tierra iba calentándose y fundiéndose. Esa energía ha sido fundamental para el desarrollo de la vida en la Tierra.

La sopa prebiótica y la Pizza primitiva

Aún no vamos a adoptar una definición precisa del término “vida”, utilizaremos la concepción natural y más generalizada que todos tenemos sobre el significado de esta palabra. Bajo esta premisa, podríamos decir que LA VIDA se originó relativamente rápido en nuestro planeta, hace aproximadamente unos 4.000 millones de años (m.a.). Los vestigios de vida más antiguos que se han encontrado datan de unos 3.800 m.a. Se trata de unos fósiles que fueron encontrados en Australia por el paleobiólogo William Schopf, una suerte de impresiones en la roca de organismos ancestrales muy parecidos a las algas verdeazules o cianobacterias de nuestros días.

Hoy sabemos que el surgimiento de la vida en la Tierra generó profundos cambios que han moldeado la historia de nuestro planeta, al punto tal de haber cambiado profundamente la composición química de la atmósfera. La atmósfera primigenia (o primitiva) estaba conformada principalmente por vapor de agua, dióxido de carbono, nitrógeno y pequeñas cantidades de monóxido de carbono e hidrógeno, pero con una ausencia total de nuestro tan indispensable oxígeno. El hecho de que nuestra actual atmósfera cuente con una alta concentración de oxígeno (la cual, a su vez, nos permite respirar) ha sido consecuencia del proceso persistente durante miles de años de sistemas vivos que, al igual que lo hacen hoy las plantas por medio de la fotosíntesis, fijaron el dióxido de carbono (lo captaron del medio ambiente y lo utilizaron para generar energía) y liberaron enormes cantidades de oxígeno.

¿Cómo se produjo el origen de la vida? ¿A partir de qué? ¿Hubo uno solo o varios?

Existen muchas teorías que intentan responder a estas preguntas de maneras diferentes. Veremos algunas de ellas muy rápidamente para que puedas decidir cuál te resulta más interesante o atractiva, o incluso para que puedas armar tu propia teoría, investigar, averiguar cosas y así, quizás, algún día te dediques más profundamente a indagar en este tipo de cuestionamientos.

La respuesta más antigua que el hombre ha dado, ha sido justamente la religión. Pero no es nuestra intención derivar en tópicos relacionados a la superstición o el misticismo.

En una línea temporal podría decirse que la primera teoría fue la de la generación espontánea sostenida hasta mediados del siglo XVII. En esa época las ideas sobre la generación espontánea sostenían, por ejemplo, que los pájaros brotaban de las frutas y los patos de las caracoles, que los abetos expuestos a la sal marina producían gansos, entre otros fabulosos acontecimientos. Todo esto descansaba en el pensamiento que el hombre había sido creado por Dios y que las demás criaturas surgían por generación espontánea en el fango o materia en descomposición.

Sin embargo, el químico Luis Pasteur mediante un sencillo experimento, demostró que la vida sólo podía ser engendrada por vida y, bajo esta consideración, todos los organismos vivos procedían de progenitores “parecidos a ellos”.

Varios años más tarde y tras la impronta dejada por Darwin con su *opus maximum* (obra máxima) “El origen de las especies”, los científicos y naturalistas llegaron a la siguiente y «brillante» conclusión:



Alexander Oparin. El bioquímico ruso fue el primero en postular una explicación científica para explicar el origen de la vida.

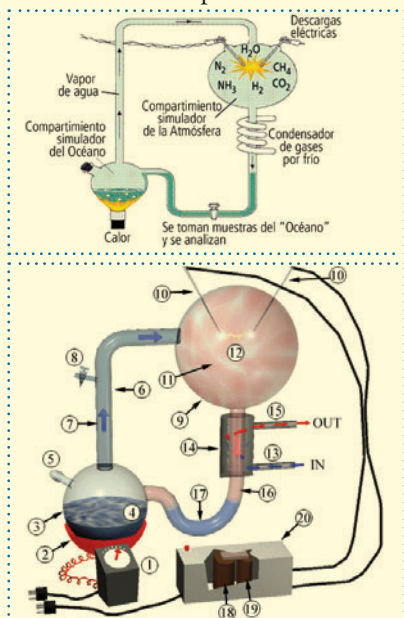
Si todos los organismos descienden de otros organismos (antecesores) y pudiéramos volver en el tiempo (hacia el pasado) lo suficiente, deberíamos llegar a un antecesor común a todas las formas de vida que hoy conocemos, el cual debería poseer ciertas cualidades sin las cuales hubiese sido imposible su evolución a organismos más complejos. Entre estas características las más importantes son: poseer información genética o instrucciones hereditarias y poseer también capacidad de replicarse y ejecutar instrucciones. En otras palabras, el primer o último antepasado común (depende cómo se lo mire) debía poseer ácidos nucleicos (ADN y ARN) y/o proteínas.

No entraremos en detalle, al menos por ahora, sobre qué son los ácidos nucleicos y las proteínas pero es importante que empieces a familiarizarte con estas palabras y con su estrecha relación con LA VIDA.

Muchas personas han sostenido que la vida se originó fuera de nuestro planeta y que pudo haber ingresado a la Tierra en un meteorito, asteroide o cualquier otro cuerpo que pueda haberse estrellado en la pubertad de nuestro planeta. Sin embargo, y aún cuando esto fuera cierto, la pregunta seguiría siendo la misma...

¿Cómo se originó la vida?

La primera teoría científica formal la propuso en 1924 el bioquímico ruso Alexander Ivanovich Oparin. Se basaba en el conocimiento de las condiciones físico-químicas que

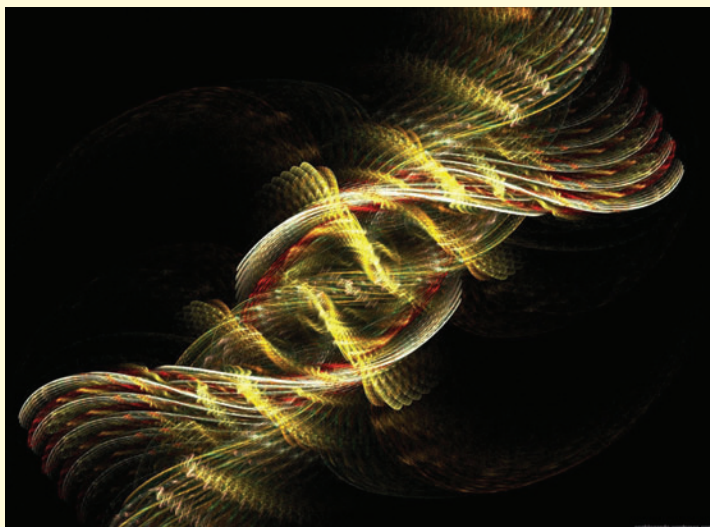


reinaban en la Tierra 4.000 millones de años. Debemos tener presente que, en toda reacción química, hay sustancias iniciales (que son las que van a participar de la reacción) y sustancias finales o productos de la reacción. A su vez la mayoría de las reacciones químicas necesitan algún tipo de energía para poder llevarse a cabo. Oparin postuló que, gracias a la energía aportada primordialmente por la radiación ultravioleta procedente del Sol y por las descargas eléctricas de las constantes tormentas que azotaban nuestro planeta, las pequeñas moléculas de los gases atmosféricos (oxígeno, metano y amoníaco) habrían dado lugar a moléculas cada vez más complejas hasta llegar a generar aminoácidos (elementos constituyentes de las proteínas) y ácidos nucleicos. Según Oparin, estas primeras moléculas “habrían quedado atrapadas en las aguas poco profundas formadas en el litoral del océano primitivo” y al ir concentrándose con el paso del tiempo, habrían continuado su evolución y diversificación.

Esta hipótesis inspiró las experiencias realizadas a principios de la década del 50 por el estadounidense Stanley Miller, quien recreó en una pelota de vidrio la supuesta atmósfera terrestre de hace unos 4.000 millones de años. Sometió la mezcla (de compuestos muy simples) a descargas eléctricas que simulaban tormentas.

El origen de la vida en el laboratorio. Experimento diseñado por Stanley Miller. El balón de vidrio contenía agua simulando un océano primitivo. En otro balón una mezcla de gases (los que se creían formaban parte de la atmósfera primitiva de la Tierra) eran sometidos a descargas eléctricas (simulando tormentas). Esos gases se condensaban

Después de apenas una semana, Miller identificó en el balón varios compuestos orgánicos, en particular, diversos aminoácidos, urea, ácido acético, formol, ácido cianhídrico y hasta azúcares, lípidos y alcoholes, moléculas complejas similares a aquellas cuyo surgimiento ya había predicho Oparín. De esta manera, se habría formado la sopa o caldo prebiótico que contenía la mayoría de los compuestos químicos encontrados en los sistemas vivos. Pero aún restaban muchas preguntas por responder para llegar de estos compuestos a una célula capaz de dividirse portando su propio material hereditario. Imaginemos que, finalmente, con estos elementos se forma una célula con material hereditario, digamos ADN. Ahora, para que esa célula se divida formando dos nuevas células tal como lo hacen hoy en día, se necesitan proteínas, que a su vez son originadas a partir del ADN. Entonces, el ADN necesita proteínas para duplicarse, pero las proteínas necesitan del ADN para formarse.



La vida y el ADN. La molécula más famosa que portan los seres vivos: el ADN. Allí se almacena gran parte de la información que nos hace diferentes, entre nosotros y con el resto de los seres vivos.

A finales de los años sesenta, un grupo de investigadores propuso que el ARN (ácido ribonucleico) podría haber contado con capacidad de replicarse a sí mismo sin ayuda de proteínas (quienes lo hacen en la actualidad) y que, incluso en algún momento, hasta pudo haber comenzado a dirigir su propia síntesis. Aunque, por aquel entonces se desconocía si el ARN era capaz de realizar estas tareas se encontró un escenario donde este dilema del “huevo y la gallina” podría haber sido resuelto. Los investigadores decidieron llamar a este escenario “mundo de ARN”, un mundo donde éste fuera el encargado de llevar a cabo todas las reacciones necesarias para la supervivencia y reproducción del último antepasado común, ya que habría contado con la capacidad de unir aminoácidos y formar proteínas, a la vez que almacenaba información hereditaria en su propia composición.

En pleno auge de la Biología Molecular experimental, a principios de los ochenta, Thomas R. Cech y Sidney Altman descubrieron que ciertos tipos de ARN, efectivamente, podían llevar adelante actividades típicas de algunas proteínas, en realidad de enzimas con determinadas actividades catalíticas, en palabras más técnicas y precisas. El ARN era capaz de auto-fragmentarse en dos y, posteriormente, volverse a unir sin la ayuda de proteínas. Este descubrimiento le otorgaría un sustento fundamental a la hipótesis del “mundo de ARN”.

Pero, la teoría de la sopa prebiótica y el mundo del ARN descansa sobre la suposición de que la atmósfera de la Tierra era altamente reductora (prácticamente no poseía

Sería recomendable que una vez que hayas finalizado con la lectura del libro vuelvas a releer este capítulo, ya que sin duda, podrás comprender mucho mejor algunos de los conceptos aquí expresados.

oxígeno) y que la vida se originó en medio de una solución de compuestos orgánicos complejos en los océanos en formación: lo que llamaríamos una sopa prebiótica. El camino seguido por la química de la vida habría sido:

Compuestos simples → Compuestos orgánicos complejos → ARN → ADN y Proteínas

En la vereda opuesta, encontramos una hipótesis recientemente formulada por Günter Wächtershäuser, en la cual el camino habría sido diferente:

Compuestos orgánicos complejos → aminoácidos → Proteínas → ARN y ADN.

Esta teoría conocida como la Pizza primitiva sostiene que la vida habría surgido en la superficie de minerales (hierro y sulfuro) ubicados en cercanías de fuentes hidrotermales o chimeneas negras con altas temperaturas (100°C) y presión. Bajo estas condiciones se habrían formado los primeros aminoácidos y estos habrían originado algunos péptidos (varios aminoácidos unidos entre sí), los cuales, a su vez, en algún momento podrían haber comenzado a tener alguna actividad proteica, por ejemplo, sintetizar ARN o ADN. Encapsulados en bolitas de lípidos formados bajo las mismas condiciones estos primeros péptidos, ARN y/o ADN habrían podido alejarse de las fuentes hidrotermales y conquistar nuevos ambientes a medida que continuaba su evolución química.

En esta teoría la vida se habría originado en lugares muy específicos, y luego habría colonizado otros territorios, a diferencia de lo propuesto por la sopa prebiótica que sostiene que habría surgido en un caldo oceánico.

Lo cierto es que existen muchas otras teorías que podríamos haber discutido y que también podríamos discutir el dogma del antepasado común, lamentablemente, el tiempo y el espacio no lo permiten...

Aún así y, según mi humilde opinión, esto es lo más importante que la ciencia tiene para decirnos, hasta el momento, sobre estos cuestionamientos.

Para finalizar me gustaría destacar que, más allá de todo lo dicho, me parece que está muy bien que nos preguntemos cosas que la ciencia no pueda responder y que nos cuestionemos todas aquellas en las que sí responde. ¿Y si las dos teorías fueran verdaderas? La vida se habría originado más de una vez, y por caminos diferentes, y si existieran diferentes orígenes y todos hubiesen llegado a un final convergente: la vida basada en ADN, ARN y proteínas. Quizás sencillamente estos fueran los compuestos más estables capaces de albergar la vida en un planeta como el nuestro...

Actividades:

Armar un esquema que sea útil para graficar la evolución de los elementos químicos a lo largo de la vida de una estrella en relación con la Tabla periódica de los elementos. Para ello, diagrama la aparición de los principales elementos citados en este capítulo marcándolos en la tabla periódica.

Realiza una infografía o línea de tiempo con esquemas y gráficos en la cual figuren las diferentes teorías del origen de la vida aquí expuestas.

¿Por qué los aminoácidos y ácidos nucleicos son moléculas más complejas que el oxígeno, metano o amoníaco?

Observá los siguientes videos sobre el origen del universo y el origen de la vida y discútelos en clase.

<http://www.youtube.com/watch?v=2mC2DM8xQPA> (origen del universo)

<http://www.youtube.com/watch?v=R3-OcZF8-Fc> (origen del universo)

<http://www.youtube.com/watch?v=zCIR5IYDLOW> (el universo, los planetas y la tierra)

<http://www.youtube.com/watch?v=XOhd0yXy2tY> (origen de la tierra)

<http://www.youtube.com/watch?v=umOCP0v2yBs> (origen de la vida)

<http://www.youtube.com/watch?v=6gpJgSqOYk4> (origen de la vida)

<http://www.youtube.com/watch?v=1-FbUNO2UzA> (origen de la vida)

<http://www.youtube.com/watch?v=E9xFyecNMUE> (teoría de Oparin)

Advertencia: hasta la fecha de publicación estos videos estuvieron a disposición en la red.

Investiga sobre las teorías del origen de la vida y escribe un pequeño ensayo que cuente las teorías que no han sido relatadas en este capítulo y cómo éstas se relacionan con las que sí hemos contado. Finalmente, dejar en claro cuál es tu pensamiento y razonamiento respecto al origen de la vida y las diferentes teorías. ¿Cuál te gusta más? Y ¿Por qué?, ¿Cuál te parece más fantástica? Y ¿Por qué?

.....

Bio-logía Molecular, La **logia** desconocida

* Por Mariano Alló y Paola Bertucci

La palabra **logia** posee múltiples significados los cuales están íntimamente relacionados con su etimología (estudio del origen de una palabra). Juguemos, entonces, a indagar en el significado de esta palabra. Podemos asociarla al sánscrito (lengua clásica de la india, muy relacionada con el budismo) con el significado de **loka**: “mundo, lugar”, pero también con el latín **locus** “lugar” y **lucus** “bosque sagrado”. Logia también se relaciona con **logos** derivado del griego que significa “verbo”, “palabra”. Si tomamos todas estas acepciones juntas podemos llegar al significado general de la palabra “logia”: **lugar de reunión donde se habla o se transmiten enseñanzas a través de la palabra**.

En este libro desarrollaremos muchos conceptos, ideas, hipótesis y teorías sobre la Bio-logía Molecular de nuestros días. Trataremos de transmitir estos conocimientos de una forma completamente diferente a la escuela clásica de enseñanza. Cuentos, anécdotas, historias, viajes en el tiempo, y analogías serán el esqueleto central a partir del cual se desprenderán los conceptos biológicos fundamentales. Palabras simples y preguntas y respuestas en un lenguaje cercano nos servirán de nexo entre el conocimiento y su entendimiento. Es aquí, en este libro, en este lugar de reunión donde comenzaremos el recorrido a través de la **logia** desconocida: **La Bio-logía Molecular**.

La ciencia y la tecnología están avanzando a pasos agigantados. Nuestro mundo de hoy es muy distinto al de nuestros padres, pero también es muy diferente al que verán nuestros hijos o nietos. Un buen ejemplo es el de los teléfonos celulares, cuyo primer

$\frac{a}{b}$



ejemplar surgió en el año 1983. Pareciera que estamos hablando de hace mucho tiempo, pero han transcurrido apenas 25 años. En ese año el teléfono Motorola DynaTAC 8000X salió a la venta y, por supuesto, estaba fuera del alcance de la mayoría de las familias. Era ese enorme “ladrillo”, como solíamos decirle, que pesaba cerca de un kilo, parecía un *walkie-talkie* y nos permitía hablar sólo durante una hora. Sin embargo, todos estábamos fascinados con la nueva tecnología de la telefonía celular. Hoy en día, la gran mayoría de la gente carga un pequeño y

estético telefonito con el que puede hacer casi cualquier cosa, sacar fotos, filmar videos, hablar por teleconferencia, ver películas, chequear mails, etc. Lo mismo ocurre con los televisores que dejaron de ser gigantes cuadradotes para ser unos hermosos, pequeños y ultrachatos LCDs (pantallas de cristal líquido) que nos permiten llevar el cine a casa. También lo vemos con las computadoras; el primer ejemplar conocido como Z3 fue creado por Konrad Zuse en 1941 y ocupaba una habitación entera mientras que hoy en día podemos colocarlas en un bolsillo. Cada vez que sale un juego nuevo, se necesita más memoria o un procesador más rápido o una placa de video más moderna. No podemos cargar un juego nuevo en una Pentium 100, ni soñarlo.

Algo más o menos parecido es lo que ocurre en el campo de la Biología Molecular, aunque todavía no sabemos de qué se trata, sí es importante que seamos conscientes de que cambia y de que lo hace muy rápido. Las nuevas tecnologías nos van permitiendo conocer cada vez más y más cosas sobre la vida: encontrar curas o paliativos para ciertas enfermedades, utilizar nuevas fuentes de energía, desarrollar frutas y verduras más grandes y ricas, entre otras muchísimas cosas. Por supuesto todos estos avances en la Biología Molecular tienen un fuerte impacto en nuestras vidas.

Para empezar a hablar de la Biología Molecular es necesario primero hablar de Biología y, a su vez, para comenzar a hablar de Biología tenemos primero que conocer mínimamente cómo clasificamos los materiales que conforman los elementos que nos rodean y que nos forman a nosotros mismos.

Como tantas veces nos han mencionado los maestros de Ciencias Naturales en la escuela, hay dos tipos de materia que todo lo conforman.

En primer lugar conocemos la materia inorgánica, con la cual estamos en contacto en nuestra vida cotidiana cuando le ponemos sal a nuestra comida, cuando levantamos una linda piedra en un viaje o nos colgamos un collar de piedritas, así también como cuando nos damos un baño, nos sumergimos en las olas marinas o tomamos un vaso de agua cuando tenemos sed.



La tecnología ha cambiado radicalmente. a. Teléfono celular Motorola DynaTAC 8000X. b. Celular de nuestros tiempos que permite filmar, conectarse a Wifi, sacar fotos, entre otras muchas cosas. c. Televisor de los de antes. d. LCD, pantalla de cristal líquido ultra-chata. La definición de estas pantallas ha aumentado enormemente respecto a las viejas tecnologías. e. Primer computadora, creada por Konrad Zuse en 1941. f. Hoy en día, las computadoras portátiles entran en un bolsillo.



a
b
c



¿Materia inorgánica?

- a. La sal es un tipo de materia inorgánica.
b. Lo mismo con las piedras preciosas, los cristales y las rocas comunes. c. El agua también es materia inorgánica.

El otro caso es el de la materia orgánica, la cual tiene una característica general, todas las moléculas de materia orgánica están formadas por átomos de carbono que se unen entre sí y que pueden estar acompañados de átomos de hidrógeno, azufre, nitrógeno y oxígeno. Hay cuatro grandes grupos de materia orgánica, que mencionaremos para poder ir acercándonos, sin darnos cuenta, al final de la narración, o sea, a la Biología Molecular.

La cera de las velas que prendemos cuando se nos corta la luz, el aceite que usamos para preparar papas fritas con huevo frito, la manteca con la que untamos el pancito del desayuno y la grasita que se nos acumula cuando comemos muchas cosas ricas, son el primer tipo de materia orgánica, **los lípidos**.

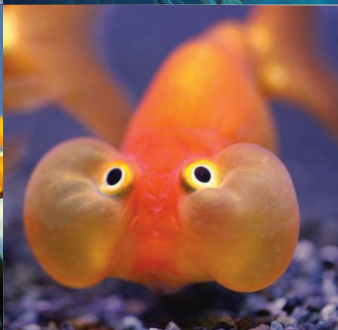
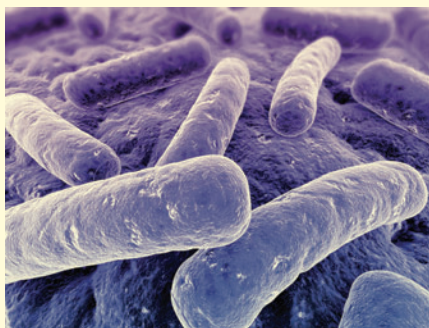
En segundo lugar, están los **hidratos de carbono** como, por ejemplo, el azúcar que utilizamos para endulzar el té, el café, la chocolatada o bien la que se usa para hacer caramelos y chupetines.

El siguiente grupo es el de las **proteínas** que tienen muchísimas funciones distintas y las encontramos en el interior de los seres vivos, como en la carne que compramos en el supermercado.

El último grupo, que probablemente te resulte el menos conocido es el de los **ácidos nucleicos**. Nos reservaremos lo que son para más adelante pero podemos decir que se encuentran en todas las células de todos los organismos.



a



c

¿Materia orgánica? a. La cera de las velas, los aceites y la manteca son todas formas distintas de lípidos. b. Los caramelos y chupetines están hechos principalmente de hidratos de carbono. c. Las bacterias, medusas, las vacas, los tulípanes, los peces y las vaquitas de San Antonio son ejemplos de seres vivos que, como todos los demás, poseen proteínas y ácidos nucleicos dentro de sus células.

Ahora sí, sabiendo que hay materia inorgánica y materia orgánica y sabiendo que este último grupo está formado por lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos estamos preparados para dar un paso más y tratar de comprender qué es la Biología.

La Biología es una ciencia que se dedica a estudiar los seres vivos, pero. . .

¿qué es un ser vivo?

Sin darnos cuenta hemos entrado en un terreno sinuoso y resbaladizo ya que no es tan sencillo definir la vida. Para esto tenemos que englobar una serie de características que sean exclusivas de los organismos que poseen vida, lo cual es una tarea bastante dificultosa y que depende de una difusa definición. Ya hemos hablado un poco sobre esto en el capítulo anterior, sin embargo trataremos de ir más lejos. Podemos decir que consideramos a un ser vivo como aquel individuo que:

- a. Posee un material hereditario llamado ácido desoxirribonucleico (ADN), que es el último tipo de materia orgánica que mencionamos.
- b. Tiene la capacidad de metabolizar, o dicho en otras palabras, de transformar cosas grandes en más pequeñas y viceversa, permitiéndole por un lado obtener energía de aquello que ingiere y por otro formando sus propias moléculas orgánicas.
- c. Responde de diversas maneras a su entorno o ambiente.
- d. Se reproduce o deja más copias de sí mismo.

La verdad es que estas “particularidades” no encierran a todos los seres vivos que conocemos siendo el mejor ejemplo el de los virus. Los virus son partículas que pueden ser incluidas entre los seres vivos ya que poseen material hereditario, responden al entorno y se reproducen (puntos a, c y d) pero, sin embargo, no metabolizan ni pueden copiarse por sí mismos (puntos b y d) sino que requieren de otros organismos que sí lo hagan, quedando así afuera de la categoría de ser vivo.

La palabra “vida” proviene de “*vita*”, en latín, que es un concepto abstracto y muy complejo, sin embargo hay una característica distintiva de la vida que no hemos mencionado aún y sobre la cual es importante que nos detengamos:

todos los seres vivos que conocemos están formados por células y todas las células son o forman parte de seres vivos.

Entonces, las células son organismos vivos o los conforman pero...

¿Qué son las células exactamente?

Para la Real Academia Española la definición de célula es la siguiente:

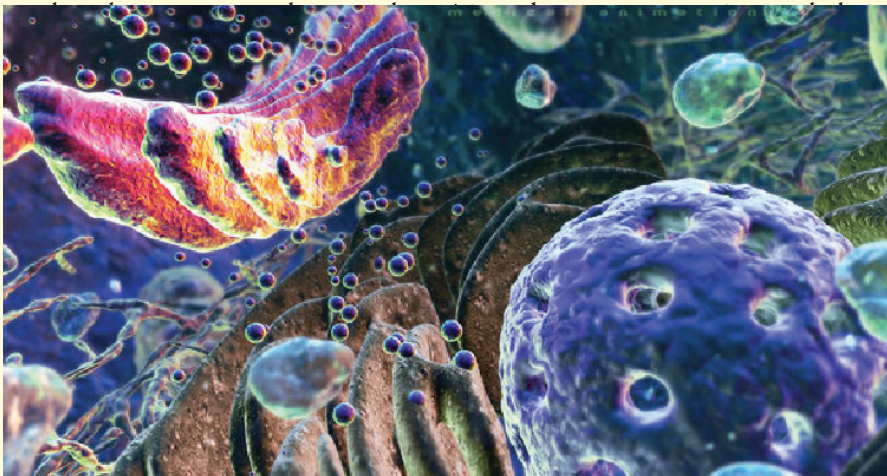
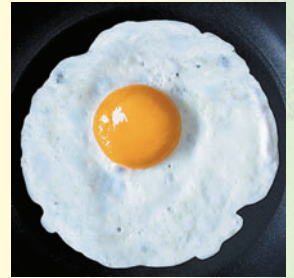
“f. *Biol.* Unidad fundamental de los organismos vivos, generalmente, de tamaño microscópico, capaz de reproducción independiente y formada por un citoplasma y un núcleo rodeados por una membrana.”

Esta es otra definición difusa sobre el tema de la vida pero, **peor aún**, es errónea. Es muy extraño que nada más ni nada menos que a la REAL ACADEMIA ESPAÑOLA se le haya pasado un detalle como éste: por ejemplo las bacterias son células que, a diferencia de las que conforman nuestros cuerpos, demás animales y a las plantas, no tienen núcleo, pero aún así, siguen siendo células. Todavía no hemos hablado del núcleo celular pero algo, alguna vez, habrás escuchado. Igualmente, lo sepas o estés

por aprenderlo, estas células sin núcleo son las denominadas células procariotas y son tan células como aquéllas que poseen núcleo. Sin embargo, más allá de este error en la definición, es cierto que las células son la unidad básica de los seres vivos. Hay muchos tipos de células distintas, con capacidades distintas, con funciones distintas, con estructuras distintas, pero todas las células están formadas, principalmente, por los cuatro tipos de materia orgánica. Si hacemos un esfuerzo quizás podamos recordar cómo nos dijeron que lucen las células. Nos enseñaron que tienen forma de huevo frito, que están delimitadas por una membrana que encierra el citoplasma y que en él se encuentra el citoesqueleto celular. También nos enseñaron que el citoesqueleto es la parte estructural que sostiene y le da forma a las células y que puede imaginarse como si fueran tirantes que van de lado a lado de la membrana. Además, nos contaron que la mayoría de las células tienen un núcleo circular.

¡Vamos a borrar automáticamente, de nuestras cabezas, la imagen del huevo frito donde la clara representa el citoplasma y la yema el núcleo! Entonces, esa imagen monótona y aburrida de la célula ya es historia y empezamos a aprender todo de cero, de nuevo... respecto a algo que pensábamos conocer pero que, sin embargo, desconocíamos completamente. Es sumamente difícil generar una idea nueva sobre un concepto viejo, es por eso que trataremos de repetir todas las veces que haga falta y de todas las maneras posibles todo lo que sea necesario para que cambiemos esas viejas y erróneas ideas en nuestras cabezas.

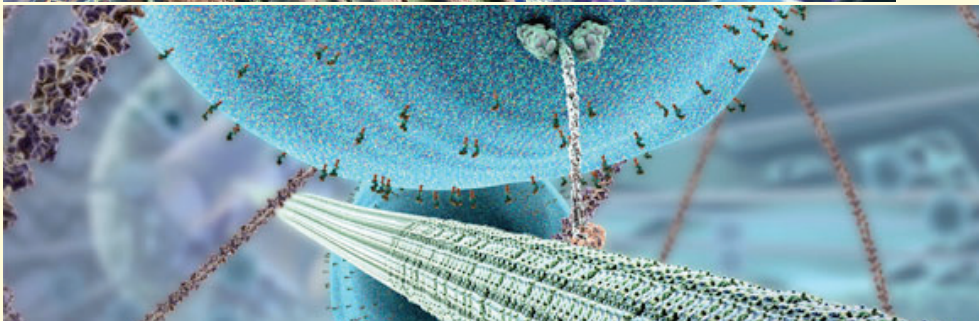
a
b

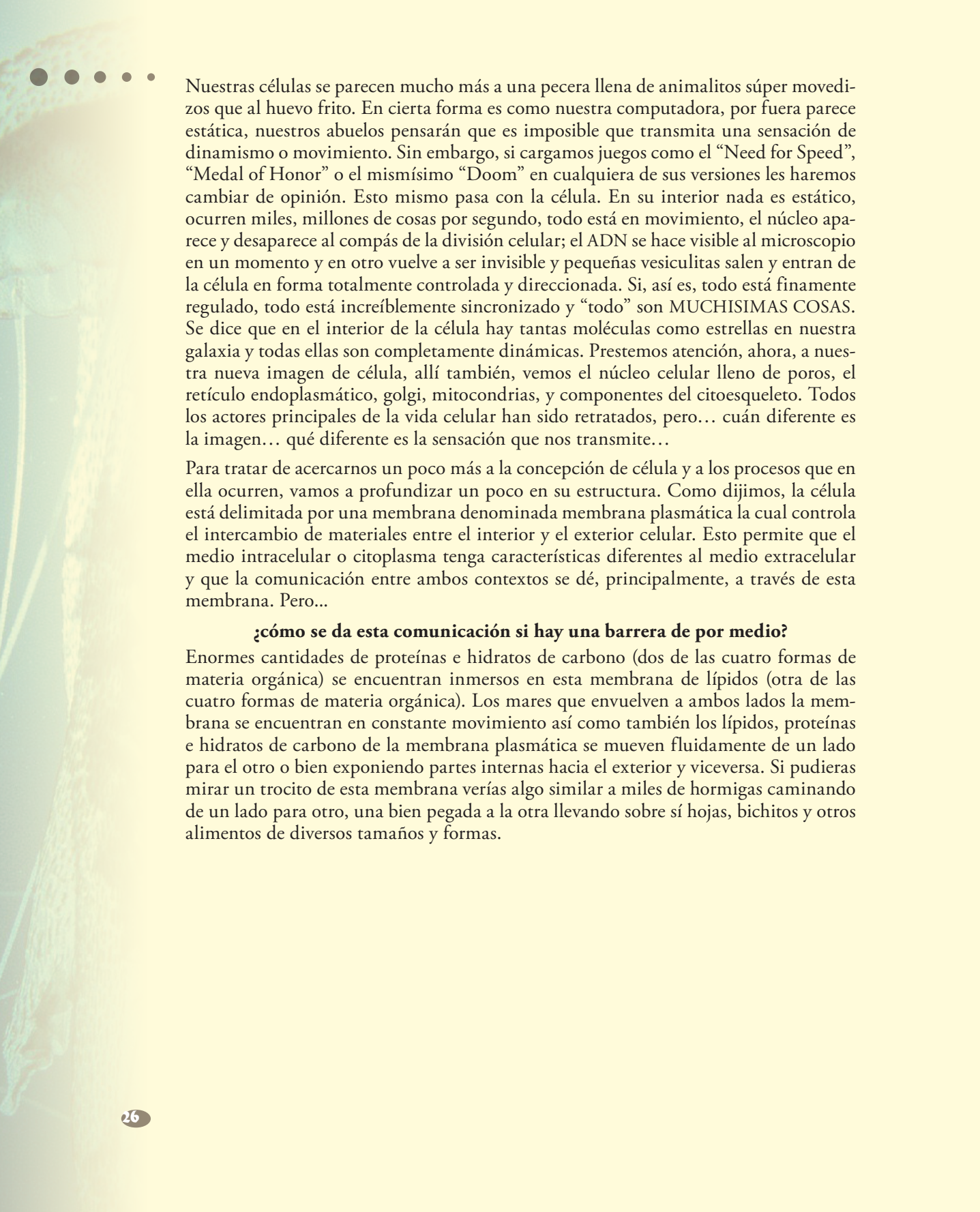


¿Cómo es una célula?

- a. Huevo frito
- b. Vieja idea de cómo es una célula, similar a un huevo frito, achatada, con un núcleo redondo y tirantes que representan el citoesqueleto.
- c. En las células todo está en constante movimiento y no hay espacios vacíos.

c



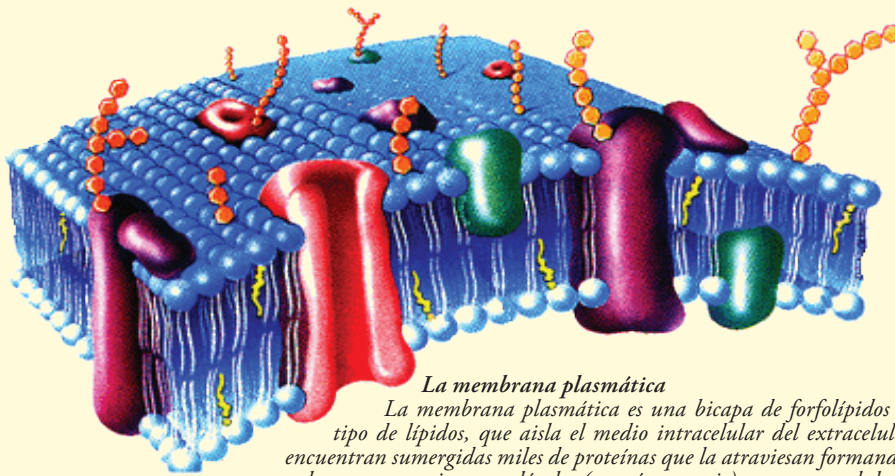


Nuestras células se parecen mucho más a una pecera llena de animalitos súper movidos que al huevo frito. En cierta forma es como nuestra computadora, por fuera parece estática, nuestros abuelos pensarán que es imposible que transmita una sensación de dinamismo o movimiento. Sin embargo, si cargamos juegos como el “Need for Speed”, “Medal of Honor” o el mismísimo “Doom” en cualquiera de sus versiones les haremos cambiar de opinión. Esto mismo pasa con la célula. En su interior nada es estático, ocurren miles, millones de cosas por segundo, todo está en movimiento, el núcleo aparece y desaparece al compás de la división celular; el ADN se hace visible al microscopio en un momento y en otro vuelve a ser invisible y pequeñas vesiculitas salen y entran de la célula en forma totalmente controlada y direccionada. Si, así es, todo está finamente regulado, todo está increíblemente sincronizado y “todo” son MUCHISIMAS COSAS. Se dice que en el interior de la célula hay tantas moléculas como estrellas en nuestra galaxia y todas ellas son completamente dinámicas. Prestemos atención, ahora, a nuestra nueva imagen de célula, allí también, vemos el núcleo celular lleno de poros, el retículo endoplasmático, golgi, mitocondrias, y componentes del citoesqueleto. Todos los actores principales de la vida celular han sido retratados, pero... cuán diferente es la imagen... qué diferente es la sensación que nos transmite...

Para tratar de acercarnos un poco más a la concepción de célula y a los procesos que en ella ocurren, vamos a profundizar un poco en su estructura. Como dijimos, la célula está delimitada por una membrana denominada membrana plasmática la cual controla el intercambio de materiales entre el interior y el exterior celular. Esto permite que el medio intracelular o citoplasma tenga características diferentes al medio extracelular y que la comunicación entre ambos contextos se dé, principalmente, a través de esta membrana. Pero...

¿cómo se da esta comunicación si hay una barrera de por medio?

Enormes cantidades de proteínas e hidratos de carbono (dos de las cuatro formas de materia orgánica) se encuentran inmersos en esta membrana de lípidos (otra de las cuatro formas de materia orgánica). Los mares que envuelven a ambos lados la membrana se encuentran en constante movimiento así como también los lípidos, proteínas e hidratos de carbono de la membrana plasmática se mueven fluidamente de un lado para el otro o bien exponiendo partes internas hacia el exterior y viceversa. Si pudieras mirar un trocito de esta membrana verías algo similar a miles de hormigas caminando de un lado para otro, una bien pegada a la otra llevando sobre sí hojas, bichitos y otros alimentos de diversos tamaños y formas.



La membrana plasmática

La membrana plasmática es una bicapa de fosfolípidos (en azul), un tipo de lípidos, que aísla el medio intracelular del extracelular. En ella se encuentran sumergidas miles de proteínas que la atraviesan formando poros o bien que por los que pasan ciertas moléculas (proteína en rojo), receptores celulares (en violeta) y otras proteínas que pueden estar del lado interno o bien del lado externo de la célula (en verde). Del lado externo de la membrana también pueden encontrarse hidratos de carbono (cadenitas en rojo). Tanto los fosfolípidos como todas las moléculas sumergidas en la membrana plasmática se encuentran en constante movimiento.

Algunas proteínas inmersas en la membrana plasmática se agrupan formando poros o canales que van del lado externo al lado interno y que se abren ante determinados estímulos, permitiendo el pasaje específico de algunas moléculas pero no de otras. Otras proteínas se unen en el exterior de la célula a determinadas moléculas extracelulares (que están fuera de la célula) y las transportan hacia el citoplasma (el interior).

También están aquellas proteínas que cuando se unen a una molécula específica, como puede ser una hormona, que se encuentra en el medio extracelular, cambian su conformación y, como consecuencia, exponen lugares de unión para otras proteínas que se encuentran en el citoplasma. Así, esas proteínas intracelulares reconocen a la región interna de la proteína de membrana y se unen a ella, la modifican, se modifican a ellas mismas y a su vez, modifican a otras proteínas que andan sueltas por el citoplasma. La proteína recientemente modificada también cambia de forma, se mueve velozmente en ese mar estrepitoso hasta que encuentra otra proteína a la que reconoce y la modifica. Estas últimas, al ser modificadas se activan modificando otras proteínas que modifican a otras y así sucesivamente, produciéndose muchos cambios dentro de la célula que responden a esa primera molécula extracelular que se unió a su proteína receptora en la membrana plasmática. Este contacto y la sucesión de modificaciones de proteínas en el interior de la célula es una cascada de señales que se asemeja a la que se produce en el efecto "DOMINÓ", cuando se empuja la primera ficha paradita del dominó que tira a la de al lado y ésta a la siguiente, y así sucesivamente hasta que cae la última.

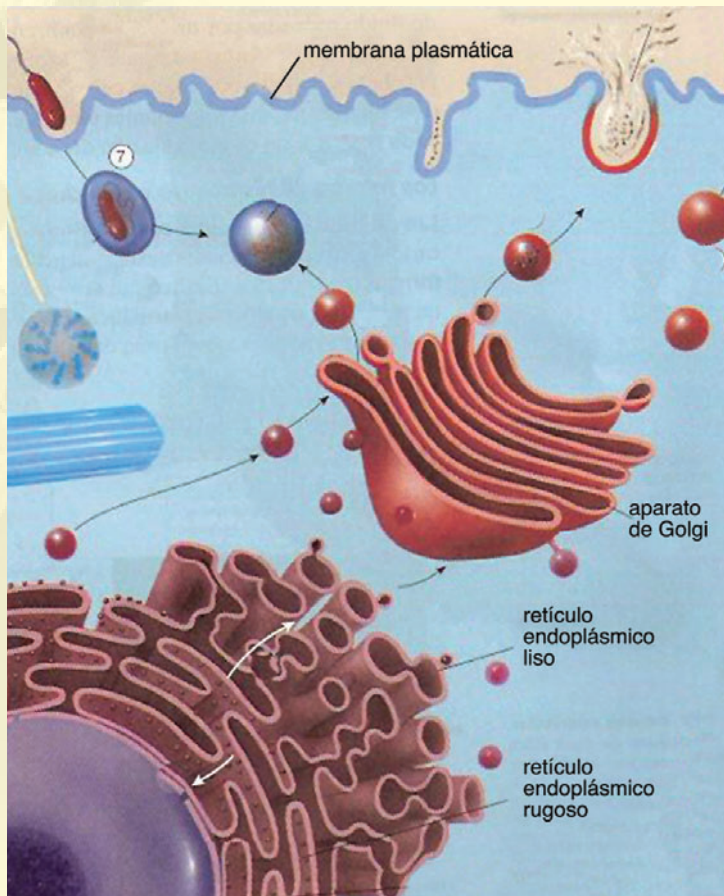
Efecto dominó. Las cascadas de señalización, desde el exterior al interior celular, se asemejan al efecto dominó.



Más allá del desorden, nos deja una linda sensación o nos saca una sonrisa; esta cascada de fichitas tuvo un efecto y para que vuelvan a estar como antes, prolijamente una al lado de la otra, algo debe pasar, tendremos que gastar energía y ordenarlas nuevamente una por una. Analógicamente, la célula también deberá gastar energía. Es importante saber que existe una gran diversidad de este tipo de cascadas de señales y millones de efectos diferentes y que, sin embargo, todos están sumamente controlados y regulados, nada es por casualidad. El aislamiento parcial y la comunicación controlada entre el interior y el exterior celular es una de las características esenciales que permitieron el desarrollo de la vida.

Dijimos que hay organismos que son una sola célula. Como cualquier individuo estos organismos unicelulares requieren energía para vivir y generar los compuestos orgánicos necesarios para su estructura y metabolismo. En el caso de las células de los organismos pluricelulares (con más de una célula) ocurre exactamente lo mismo. La célula es una unidad funcional y, como tal, requiere incorporar energía y materia y expulsar los desechos. En este sentido las células (si hablamos de las células eucariotas que son las que tienen núcleo, a diferencia de las bacterias) poseen diversos compartimentos delimitados por una bicapa, o sea dos capas, de lípidos similar a la membrana plasmática.

Cada uno de estos “compartimientos” tiene una función distinta en el metabolismo celular y, normalmente, son llamados organelas.



Algunos ejemplos de organelas son el Retículo Endoplasmático y Aparato de Golgi.

Las organelas

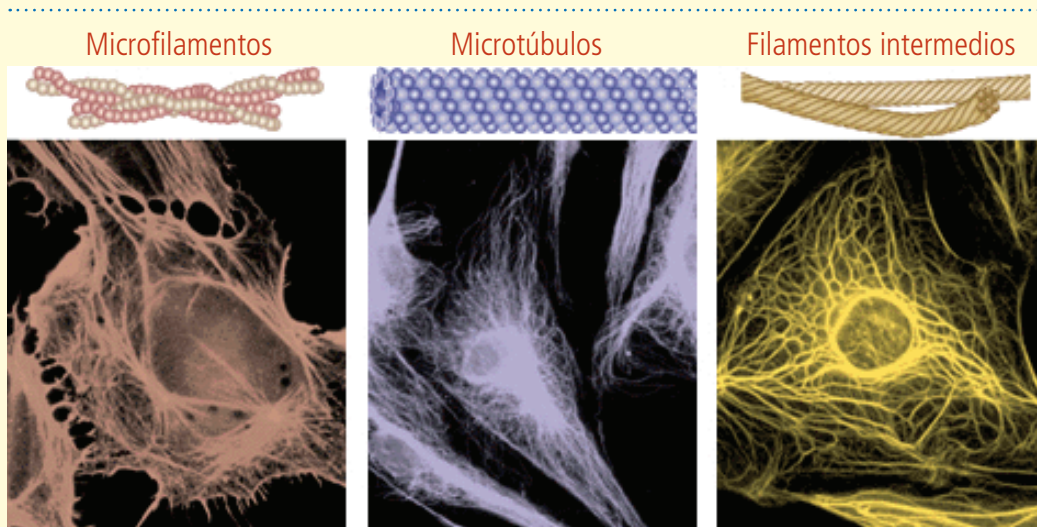
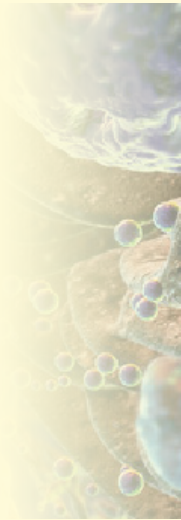
Algunos ejemplos de organelas son el Retículo Endoplasmático (en morado) y el Aparato de Golgi (en rojo). Ambos son sacos formados por una bicapa de fosfolípidos, similar a la membrana plasmática, que se encuentran involucrados en una diversidad de procesos celulares.

Cada una de estas organelas cumple funciones específicas y de suma importancia para la vida de la célula, pero se encuentran funcionalmente asociadas.

Muy a grandes rasgos podríamos decir que el retículo endoplasmático es una especie de mega-red-de canales o tubos por donde circulan miles de proteínas de un lugar a otro de la célula, como si fueran atajos, pero es, además, una especie de fábrica de proteínas y lípidos. Por su parte, el aparato de Golgi, es como el centro de distribución del correo central, recibe la mercadería en nuestro caso proteínas, las empaqueta, las clasifica, las etiqueta (las modifica químicamente) y envía a su destino final. En este libro no vamos a centrarnos en ningún detalle de estas organelas, pero es importante que vuelvas a recordar que dentro de la célula están ocurriendo millones de procesos a la vez y que todo lo que allí ocurre es absolutamente dinámico y está íntimamente relacionado.

Otro componente celular es el citoesqueleto que no sólo sirve de sostén, de anclaje de las organelas, sino además de “rutas” de transporte de proteínas y vesículas. Conocemos tres tipos de componentes del citoesqueleto (tampoco entraremos en detalle) formados por miles de proteínas que se unen creando filamentos o túbulos. Una vez más estamos en presencia de estructuras dinámicas, estos filamentos y túbulos se ensamblan y desensamblan constantemente, se forman en un extremo y se desarman en el otro, generando movilidad celular y direccionalidad de las vías de transporte de moléculas.

Imaginemos miles de tubos interconectados, con líquido fluyendo a velocidades enormes con millones de robotitos moviéndose de un lado hacia otro, fábricas de estos robotitos, lugares donde los modifican, los meten en cajas, los etiquetan y los despachan, con una eficiencia infinitamente mayor a cualquier actividad humana semejante.



El citoesqueleto

Arriba se esquematizan los tres componentes del citoesqueleto, en rosa los Microfilamentos de Actina, en azul los microtúbulos y en amarillo los Filamentos intermedios. Abajo, fotos tomadas en el microscopio de tinciones realizadas en células específicas para cada componente del citoesqueleto.

Todos los compartimentos celulares se encuentran completamente interrelacionados ya que están conectados directamente por las membranas, mediante el citoesqueleto y el citoplasma. Todo se encuentra en constante movimiento viajando de acá para allá mientras ocurren millones de reacciones químicas a partir de las cuales las células generan la energía necesaria para vivir. Recordemos que cada célula necesita todos sus componentes desde el más grande hasta el más pequeño, la célula no es la suma de unas cuantas partes sino que es el producto de la interrelación y coordinación de todas esas partes y, además, de los efectos de su entorno, debemos ver a la célula como un todo.

Si hemos logrado imaginar a las células que forman nuestro cuerpo y las que nos permiten ver estas palabras, procesarlas en nuestro cerebro (haciendo lo que comúnmente llamamos leer y entender) y opinar al respecto como para decir: “esto es re-aburrido” o “nunca me había puesto a pensar en qué increíble es este mar microscópico que permite la existencia de los seres vivos”, entonces, estamos por entrar al mundo de la complejidad y dinamismo de la vida.

¡Pero nos olvidamos del núcleo! Todas las células **eucariotas** tienen un núcleo y es aquí donde se encuentra la información genética almacenada...

¿No es eso es lo que nos dijeron siempre?

Los genes, el genoma humano, la herencia, los parecidos a nuestros padres, hermanos, primos o abuelo, etc...

¿Pero cuánto entendemos realmente sobre qué es esto?

**¿Por qué tengo la nariz de mi mamá, la boca de mi papá
pero soy alto como mis abuelos paternos?**

¿Por qué mis papás tienen ojos marrones y yo azules?

**¿Por qué los humanos damos bebés humanos, las hormigas hormiguitas,
los peces pececitos y las vacas terneros?**

A lo largo de este libro esperamos poder responder estas preguntas y poder acercarnos a la comprensión de los procesos que rigen esas respuestas.

Por ahora sólo adelantaremos algo, dijimos que dentro del núcleo que es una especie de gran organela, se encuentra el ADN (ácido desoxirribonucleico) que es un ácido nucleico (la última forma de materia orgánica que mencionamos). Éste será uno de los actores principales a lo largo de este libro tratando de responder a estas preguntas. Sin embargo, en esta organela no sólo hay ADN sino que también hay gran diversidad de proteínas que cumplen muchas funciones y otra enorme variedad de moléculas. También habita el núcleo un primo cercano del ADN, el ARN (ácido ribonucleico), aunque éste viaja todo el tiempo del núcleo hacia el citoplasma llevando información, como un cartero.

Con todo lo dicho, podemos decir que estamos ya en el terreno de la Biología Molecular. Esta disciplina se encarga de estudiar las bases moleculares de la vida, esto significa que su objetivo es el estudio de las biomoléculas (proteínas, lípidos, hidratos de car-

bono y ácidos nucleicos), cómo interaccionan entre sí, de qué manera unas regulan la presencia, la degradación, la activación e inactivación de las otras, cómo se involucran en el metabolismo celular, en la transmisión la información de células madres a células hijas y cómo se regula que ciertas regiones del ADN sean utilizadas para formar proteínas y otras no, entre una gran variedad de otras cosas.

Para finalizar esta introducción al mundo de la célula vamos a dejar una serie de links a diferentes videos alojados en *youtube* para que podamos ver animaciones que ejemplifican con claridad los conceptos que hemos desarrollado en esta introducción:

<http://www.youtube.com/user/marianoallo> (2 videos)

<http://www.youtube.com/watch?v=EaJMBwwmwYc>

<http://www.youtube.com/watch?v=zc9legrKCJ8>

<http://www.youtube.com/watch?v=IBvIXacQJH8>

.....

LOGO: ¿El genoma de la “Tortuguita”?

* Por Mariano Alló

La historia de mi vida, como seguramente lo será la historia de la tuya, está plagada de hechos puntuales que por algún motivo dejaron su huella a lo largo de mi niñez, adolescencia y adultez. Esas marcas por más sutiles que hayan sido serán recordadas después de muchos años, se convierten en eventos que perduran en nuestra mente a través del tiempo y eso nos hace pensar que algún papel importante tuvieron en ese momento puntual de nuestra vida.

Mi infancia transcurrió en un pequeño y hermoso pueblito del interior de la provincia de Buenos Aires llamado Carhué, a orillas del Lago Epecuén, muy conocido en aquellos tiempos por las propiedades curativas de sus aguas. Carhué es una palabra mapuche y su significado es “lugar verde”. Su nombre perdura desde los tiempos en



Carhué-Epecuén. A orillas del Lago Epecuén se encuentra ubicada la ciudad de Carhué. El Lago fue muy conocido por las propiedades curativas de sus aguas.

que fue asentamiento de avanzada en la Conquista del Desierto hace más de 130 años cuando nació siendo un fortín. Podría decir que en cierto modo crecí en el medio del “desierto”, alejado de las grandes ciudades. Carhué tan sólo poseía tres escuelas primarias y la tecnología más avanzada era la sirena del pescador que todos los viernes daba aviso de su presencia recorriendo con su camioneta roja las calles de la pequeña ciudad. En este contexto y cuando estaba terminando mi escuela primaria, allá por 1987, ocurrió un hecho fantástico, casi místico. La cooperativa de la escuela había logrado juntar el dinero suficiente para comprar una computadora, sí COM-PU-TA-DO-RA: un artefacto mágico a nuestro entender, sin duda salido directamente de los cuentos de ciencia ficción. Pero en este caso era realidad y allí estaba. La flamante sala de computación se había transformado en lo más parecido a la NASA que por aquel entonces pudiéramos imaginar. En cada oportunidad que teníamos durante los recreos o salidas al baño nos acercábamos sigilosamente a la puerta con la intención de poder sentirnos cerca de semejante dispositivo. El solo hecho de mirarla nos hacía sentir importantes, portadores de una tecnología ultramoderna.

Sabíamos que la primera computadora del mundo se había puesto en funcionamiento 50 años antes, más precisamente en 1947 en la Universidad de Pensilvania. Hecho que sin duda, cambiaría la historia de nuestra cultura. Si miras a tu alrededor y prestas un poco de atención sobre cómo se desarrolla nuestro mundo hoy, estarás en condiciones de apreciar que sin computadoras ¡todo sería MUY DIFERENTE!

Pero antes de seguir, hagamos un poco de historia y veamos cómo los humanos pasamos de “contar con palitos” hasta las playstation 3 de nuestros días.

A lo largo de este libro viajaremos (con nuestra enooooorme imaginación) a través del tiempo en varias ocasiones. Por medio de nuestra máquina del tiempo virtual algunas veces recorreremos el pasado y en otras exploraremos el futuro.

Inauguraremos nuestro primer viaje haciendo un recorrido por diferentes épocas, tratando de rastrear el árbol genealógico de nuestras computadoras. Y la primera parada será en Grecia y Roma antigua, hace más de 2.000 años. Allí se utilizó uno de los primeros dispositivos mecánicos para contar: el ábaco (aunque en realidad se cree que su origen es asiático). Este dispositivo era muy sencillo, constaba de cuentas ensartadas en varillas que a su vez estaban montadas en un marco rectangular. Al desplazar las cuentas sobre las varillas, sus posiciones representaban valores almacenados. Por supuesto que a este dispositivo no se le puede llamar COMPUTADORA, ni siquiera CALCULADORA, pero fue uno de los primeros instrumentos utilizados por el hombre para almacenar información numérica y facilitar las operaciones matemáticas. Algo similar hemos usado alguna vez (al menos los hombres) jugando al metegol para llevar la cuenta de los goles.

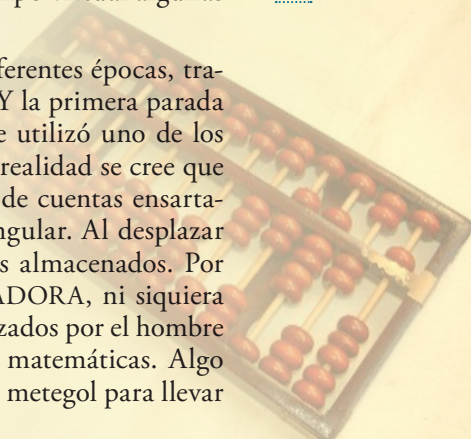
a



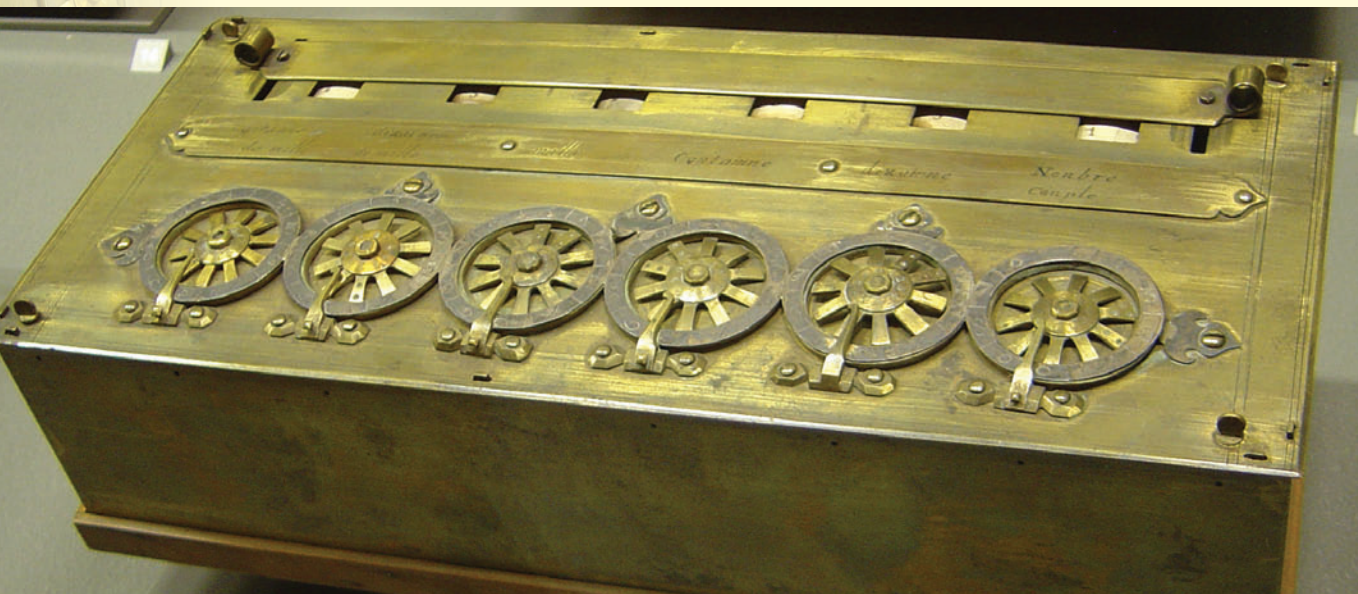
a. La NASA en mi escuela. El amarillento monitor de la vieja computadora de mi escuela primaria dibujaba cuadrados, triángulos y rectángulos a medida que avanzaba la tortugueta del “Logo”. Era el dispositivo más moderno al que pudiéramos tener acceso a fines de la década del 80.

b. El ábaco. Una versión moderna del antiguo instrumento greco-romano utilizado como primera calculadora manual.

b



Nos adelantamos 1.500 años en el tiempo para ver otro invento mecánico interesante: la Pascalina inventada por Blas Pascal (1623 - 1662) en Francia y posteriormente mejorada por Gottfried Wilhelm von Leibniz (1646 - 1716) de Alemania. En esta máquina (ahora sí podríamos llamarla primera calculadora mecánica), los datos se representaban mediante las posiciones de los engranajes y se introducían manualmente estableciendo las posiciones finales de las ruedas, de manera similar a como leemos los números en el cuentakilómetros de un automóvil. Esta calculadora primitiva tenía un tamaño algo menor que una caja de zapatos y era de forma baja y alargada. En su interior se disponían unas ruedas dentadas conectadas entre sí, formando una cadena de transmisión, de modo que cuando una rueda giraba completamente sobre su eje hacía avanzar un grado a la siguiente.



*La Pascalina.
Inventada por
el francés Blaise
Pascal fue la
primera calculadora
mecánica
de la historia.*

Las ruedas representaban el sistema decimal de numeración. Cada rueda constaba de diez pasos, para lo cual estaba convenientemente marcada con números del 9 al 0. El número total de ruedas era ocho, seis ruedas para representar los números enteros y dos ruedas más, en el extremo izquierdo, para los decimales. Con esta disposición se podían manejar números enteros entre 0,01 y 999.999,99. También existían algunas de sólo 6 ruedas (ver foto) que sólo contaban números enteros.

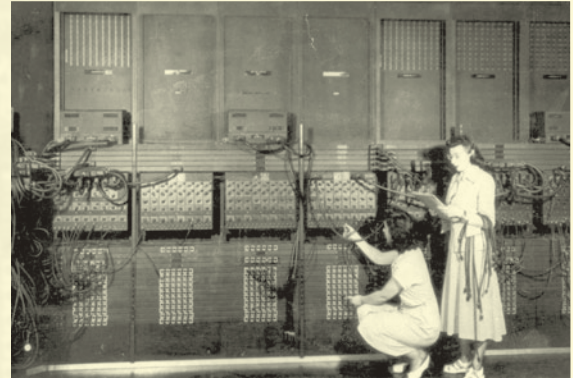
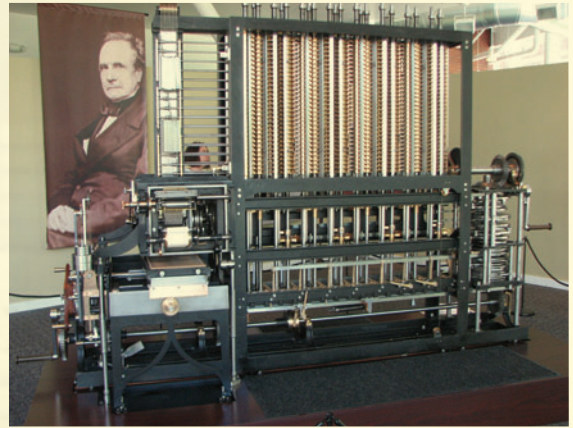
Mediante una manivela se hacían girar las ruedas dentadas. Para sumar o restar no había más que accionar la manivela en el sentido apropiado, con lo que las ruedas corrían los pasos necesarios. Cuando una rueda estaba en el 9 y se sumaba 1, ésta avanzaba hasta la posición marcada por un cero. En este punto, un gancho hacía avanzar un paso a la rueda siguiente. De esta manera se realizaba la operación de adición. A lo largo de los años, Pascal construyó una cincuentena de modelos o versiones de la Pascalina, en su afán de conseguir una calculadora que realmente le satisficiera. A pesar de la calidad técnica del invento, y del prestigio que le valió a su autor, la Pascalina no tuvo repercusión en las oficinas reales ni gozó de gran aceptación. Una verdadera pena.

Pero... y.. ¿la primera computadora? Podríamos decir que la primera computadora fue inventada en 1837, y construida 110 años más tarde... si, medio loco ¿no? ¡Llevó casi más tiempo que las mismísimas Pirámides Egipcias! Está claro que su inventor fue un adelantado, como muchos otros personajes que han escapado al tamiz que impone su tiempo y su tecnología...

El nacimiento intelectual de la primera computadora fue en el siglo XIX y fue conocida como la **máquina analítica o diferencial** creada por Charles Babbage, profesor matemático de la Universidad de Cambridge. En aquella época la elaboración de las tablas matemáticas era un proceso tedioso y propenso a errores. En 1823 el gobierno Británico apoyó a Babbage para crear el proyecto de una máquina de diferencias, un dispositivo mecánico para efectuar sumas repetidas. Al mismo tiempo, un fabricante de tejido Francés, Charles Jacquard, había creado un telar que podía reproducir automáticamente patrones de tejidos leyendo la información codificada en patrones de agujeros perforados en tarjetas de papel rígido. Al enterarse de este método, Babbage se dedicó al proyecto de la máquina analítica, de manera que se pudiera programar con tarjetas perforadas para efectuar cualquier cálculo con una precisión de 20 dígitos. La tecnología de la época no bastaba para hacer realidad sus ideas. El mundo no estaba listo, y no lo estaría por cien años más. La máquina no pudo ser construida debido a razones de índole financiera, política y legal. Computadoras que fueran lógicamente comparables a la máquina analítica sólo pudieron ser construidas un siglo más tarde. Como dije: “Babbage”, un adelantado.

Así llegamos a la última estación de nuestro primer viaje en el tiempo: 1947. En la Universidad de Pensilvania, en los Estados Unidos de Norteamérica, por fin se creó la «ENIAC» (Electronic Numerical Integrator And Calculator), la primera computadora electrónica (aunque muchos sostienen que la primera en realidad fue la Z3 un modelo creado en Alemania en 1941 y destruido durante bombardeos en la segunda guerra mundial en Berlín). Esta increíble máquina ocupaba todo un sótano de la Universidad con una superficie de 167 metros cuadrados, tenía más de 18.000 tubos de vacío, consumía 200 KW de energía eléctrica y requería todo un sistema de aire acondicionado para bajar los 50°C a los que llegaba la sala por su funcionamiento, pero tenía la capacidad de realizar cinco mil operaciones aritméticas en un segundo. ¡Es casi imposible imaginar semejante computadora!.

$$\frac{a}{b}$$



a. ¿La primera computadora? Fue quizás el nacimiento intelectual de la primera computadora... Charles Babbage de la Universidad de Cambridge creaba un dispositivo capaz de realizar sumas repetidas: la máquina analítica de Babbage.

b. La ENIAC. Finalmente durante 1947 y en los Estados Unidos de Norteamérica se inventó la primera computadora. Ocupaba todo un sótano de 167 metros cuadrados.

La información que contiene el ADN para sintetizar proteínas está almacenada en la secuencia misma de nucleótidos, o sea, en una secuencia que combina en una forma particular los nucleótidos A, T, G y C. Supongamos que la información para una proteína que da el color de una flor se encuentra en la siguiente secuencia:

ATTGGAACCCCTGTCACA

¿Cómo sería su cadena complementaria?

Con la regla de la combinación de las bases nitrogenadas podemos conocerla y sería: TAACCTTGGGGACAGTGT entonces tendríamos la doble cadena:

ATTGGAACCCCTGTCACA

TAACCTTGGGGACAGTGT

¿Qué pasa si estas dos cadenas se abren, se separan entre sí y cada una de las dos sirve de molde para hacer otra cadena complementaria?

Escribiendo en colores las bases de la secuencia que teníamos pero separamos las dos cadenas y luego escribiendo en negro las bases complementarias, obtendríamos las siguientes dobles cadenas:

ATTGGAACCCCTGTCACA ATTGGAACCCCTGTCACA
TAACCTTGGGGACAGTGT TAACCTTGGGGACAGTGT

¿Cómo son estas dos dobles cadenas entre sí?

¿Y respecto a la que les dio origen?

Por la **regla de la complementariedad de bases** conseguimos generar dos dobles cadenas de ADN idénticas entre sí e idénticas a la original a partir de cada una de las cadenas simples. En las células ocurre exactamente lo mismo. El ADN que contiene la célula madre se duplica y así ésta puede dividirse en dos células hijas que contienen exactamente la misma información de secuencia que ella tenía. A este proceso lo denominamos Mitosis y sus detalles los dejaremos para el otro capítulo,

¿qué función puede tener este tipo de transmisión de la información de la secuencia de ADN?

Todos los organismos **pluricelulares** crecen a partir de una célula cigota (huevo fecundado) que en general se forma por la unión de una gameta masculina con una gameta femenina. A partir de esta célula, por sucesivas divisiones celulares se generan todas las demás células del organismo. O sea que todas las células (o casi todas) de un organismo, aunque sean completamente distintas en función y morfología, poseen la misma secuencia de bases de ADN y, por lo tanto, la misma información almacenada para la síntesis de proteínas. Algo muy interesante es que existen ínfimas diferencias en la secuencia de bases entre diferentes individuos de una misma especie (por ejemplo entre dos seres humanos) existen algunas diferencias más cuando nos comparamos con otros individuos de otro orden (por ejemplo entre un humano y un ciervo), mayores diferencias si nos comparamos con individuos de otro tipo (por ejemplo con una estrella de mar) y mucho más grandes respecto a los individuos de otros reinos (por ejemplo entre un humano y una planta o un hongo). Incluso el número de moléculas de ADN o cromosomas en que se encuentra almacenada la información es distinta. Por ejemplo,

los perros y pollos tienen 78 cromosomas, las cabras 60, los gatos como los chanchos tienen 38 así como algunas moscas tienen 12 y otras 8. Las plantas, a su vez, también tienen un número muy variable de moléculas de ADN, la planta de papas tiene 48, el manzano 34, el tomate 24 y la planta de lechuga 18. Los seres humanos tenemos toda nuestra información genética almacenada en 46 moléculas de ADN, o sea, que tenemos 46 cromosomas en cada una de nuestras células. ¡Menos cantidad que las papas, los pollos y las cabras!

Dijimos que todas nuestras células poseen la misma información y que, a su vez, es la información proveniente de una única célula original que denominamos célula huevo. Esta célula original...

¿de dónde salió?, ¿la puso la cigüeña?

No, definitivamente no fue la cigüeña ni tampoco el repollo. Esta célula se formó por la unión de dos células primordiales, un espermatozoide proveniente de nuestro padre y un óvulo proveniente de nuestra madre. Pero si nos ponemos a pensar hay algo que es confuso. Si cada célula humana tiene 46 cromosomas y el cigoto que formó todo nuestro cuerpo se generó por la unión de dos células entonces tendríamos que tener $46 + 46$ moléculas de ADN, o sea 92, lo cual sabemos que no es así.

¿Cómo es entonces?

Ese óvulo y ese espermatozoide se generaron a partir de una célula de 46 cromosomas pero por un mecanismo distinto del que se da cuando una célula madre se divide por Mitosis en dos células hijas. Este tipo de división, que conocemos como **Meiosis**, se da únicamente durante la formación de las células germinales (que son aquellas involucradas en la reproducción de los organismos por formación de gametas como son los óvulos y los espermatozoides) y les otorga una característica muy particular, su número de cromosomas es la mitad del resto de las células de nuestro cuerpo. O sea que tienen...

¿cuántos cromosomas?

Tienen exactamente 23 cromosomas y así solucionamos el problema, si dos células de 23 cromosomas se unen para formar el cigoto, éste tendrá 46 cromosomas y cuando se divida por Mitosis dejará dos células con 46 cromosomas y así sucesivamente hasta la formación de un ser humano completo.

Prestemos bien atención a los nombres de estos dos procesos: Meiosis y Mitosis.

¿Cuál es cuál? ¿Cuál es la diferencia?

No sabemos quién tuvo la idea de llamar a estos dos procesos, tan asociados desde el punto de vista de la célula pero tan distintos conceptualmente, de una manera tan parecida. Tratemos de hacer algo para que podamos diferenciarlos. Podemos recordar cuál es cuál pensando que la palabra “meiosis” se parece a “medio”, “la mitad” y recordar que ese proceso cuyo nombre nos hace acordar a la palabra “mitad” debemos asociarlo a aquél que genera células con la mitad de cromosomas que las células originarias y el otro, por descarte. Al menos, hasta que estemos más familiarizados con estos procesos y sus nombres.

Por lo tanto una célula, por ejemplo humana, puede sufrir dos tipos de división celular distintos: la Mitosis en que una célula de 46 cromosomas se divide en dos células exactamente iguales a ella con 46 cromosomas y la Meiosis en que una célula de 46 cromosomas, que denominamos germinal, puede dividirse en cuatro células con la mitad de la información genética, 23 cromosomas. Tratemos de comprender cada uno de estos dos procesos, cuándo ocurre cada uno y la importancia que ambos tienen en el desarrollo de la vida.

Sabemos que la información contenida en el ADN, por ejemplo para “formar” un ser humano, está almacenada en 46 cromosomas de los cuales vimos que 23 provienen de un óvulo materno y otros 23 de un espermatozoide paterno. Pero con esto no estamos contando la verdad verdadera, en realidad, tanto la información de los 23 cromosomas paternos como los 23 cromosomas maternos son los que tienen la información necesaria para “formar” a un ser humano.

Entonces...

¿tenemos toda la información dos veces?

Exactamente así es. La información para la síntesis de cada proteína está representada una vez en uno de los 23 cromosomas maternos y la otra vez en el mismo cromosoma pero paterno. Lo más interesante es que la información para la síntesis de una proteína está dos veces pero, sin embargo, no siempre informan lo mismo.

¿Qué quiere decir eso?

Veamos un ejemplo. La proteína B que tiene la información para el color de los ojos está tanto en un cromosoma paterno como en uno materno pero el paterno puede decir “que sean de color marrón” y el materno “que sean de color azul”. Así, a pesar de que la información está dos veces, no tiene por qué decir exactamente lo mismo. Más adelante veremos esto nuevamente y con más detalle.

Debemos recordar que el ADN contiene información, principalmente, para la síntesis (formación) de proteínas. Sin embargo, no todo el ADN tiene información, pero...

¿cuáles son las partes que poseen información y cuáles no?

Para saber esto hay que analizar la secuencia de las moléculas de ADN y de esa manera encontraríamos espaciadamente una región con información para la síntesis de alguna proteína. Estas regiones quedan separadas por otras regiones que no contienen información (como la publicidad de nuestro programa LOGO). Llamaremos “**gen**” a cada secuencia con información para formar proteínas. Por lo tanto, cada vez que hablemos de un gen vamos a saber que nos referimos a una región de ADN que se encuentra en alguno de los cromosomas y que tiene información para fabricar, al menos, una proteína. Volviendo al ejemplo que vimos del color de los ojos podemos decir que un cromosoma paterno tiene un gen que tiene la información para el color de los ojos y que dice “que sean de color marrón” y que un cromosoma materno tiene un gen que dice “que sean de color azul”.

Sigamos juntos la información genética a lo largo de la división por Meiosis, o sea, durante la formación de las gametas (ya sean masculinas o femeninas). Pero para esto necesitamos un esfuerzo grande para ir pensando cada paso y que vayamos contestando

las preguntas que van apareciendo antes de leer la respuesta. Si solamente leemos y no pensamos en lo que estamos leyendo no aprehendemos ni aprendemos nada de nada. Sabés qué quiere decir aprehender ¿no? Si logramos entender este proceso podremos comprender mejor todo esto y sobre lo que hemos venido hablando, lo que veremos en los siguientes capítulos y una de las principales causas de la vida, la autoperpetuación.

Vamos a comenzar con una célula germinal del padre de algún amigo o el nuestro propio, pero...

¿de dónde surgió, a su vez, la primera célula que formó a nuestro papá?

Sabemos que no fue la cigüeta ni el repollo sino que se habría formado por la unión de las gametas de nuestra abuela y nuestro abuelo, generándose una célula huevo que luego se fue dividiendo por Mitosis generando miles de células con la misma información en sus 46 cromosomas y finalmente el cuerpo entero de nuestro padre. Por lo tanto, las células que van a dar origen a sus espermatozoides provienen de una célula que, como todas las demás de su cuerpo, tiene 46 cromosomas que contienen la información que, a su vez, proviene de nuestros abuelos.

¿Cuántas veces nos dijeron “sos igual a tu abuelo” o “tenés los ojos de tu abuela”?

Por ahí viene el tema. Sigamos, estas células germinales se van a dividir por Meiosis generando espermatozoides de 23 cromosomas que, por fecundación con un óvulo de nuestra madre, pueden dar personitas como vos o como yo.

Sigamos los dibujos de la figura 2 para que sea más claro el camino de la información genética y pensemos que la célula germinal de nuestro padre tiene 4 cromosomas en vez de 46, sólo para que sea más gráfico, igual, el proceso de Meiosis es exactamente el mismo. Comenzamos por una célula de 4 cromosomas y generando cuatro células con 2 cromosomas cada una, o sea con la mitad de la célula original.

Hasta este momento la célula del ejemplo posee 4 cromosomas, 2 de los cuales tendrán la información de tu abuela y otros 2 que tendrán la información de tu abuelo, esto quiere decir que la información para la síntesis de cada proteína estará dos veces. El paso previo a que la célula entre en la división por Meiosis es la duplicación del ADN, por el mismo mecanismo de duplicación que utilizamos antes con la regla de la complementariedad de bases (A con T y C con G). Una vez que esto ocurre,

¿cuántos cromosomas tiene la célula?

Exactamente, ahora la célula tiene 8 cromosomas, los 4 cromosomas de siempre más otros cuatro exactamente iguales a los anteriores que surgieron de la duplicación del ADN.

Pensemos algo más, luego de la duplicación del ADN, la información para cada proteína,

¿cuántas veces está?

Si la proteína B que determina el color de los ojos estaba dos veces,

¿cuántas veces está ahora?

Ahora está cuatro veces la información para la síntesis de la proteína B, pero dos veces la información dice lo mismo “que sean de color azul” que era la información de tu abuela y otras dos veces dice “que sean de color marrón” que era la información de tu abuelo.

Cuando el ADN ya está duplicado y entra en la división celular por Meiosis lo primero que ocurre es que la membrana del núcleo desaparece y los cromosomas que estaban “relajados” como “fideitos” dentro del núcleo se condensan formándose estructuras completamente visibles al microscopio (Figura 2, Profase I). En el dibujo puedes ver en azul los cromosomas de tu abuelo y en rojo los de tu abuela. Los dos que son “cortitos” son los cromosomas de tu abuelo y de tu abuela que contienen la información para las mismas proteínas (como es el caso de la proteína B que da el color de los ojos) y lo mismo con los dos que son “larguitos”. Esas crucecitas que dibujamos representan los cromosomas que ya están duplicados y que son idénticos, por ejemplo, el cortito de tu abuela queda unido formando una cruz con su copia y lo mismo para el de tu abuelo, es por eso que estás viendo en el dibujo 4 crucecitas en vez de 8.

Ahora sí, un paso clave en la formación de los espermatozoides, la crucecita cortita roja de tu abuela se aparea (se une) a la crucecita cortita azul de tu abuelo y las crucecitas de los cromosomas largos hacen lo mismo, se alinean en el ecuador de la célula y por acción del citoesqueleto van a migrar a cada polo celular una cruz corta y una larga en una combinación al azar respecto a si vienen de tu abuelo o de tu abuela. Una vez que cada polo celular tiene una crucecita larga y una corta,

¿cuántas veces tiene cada polo la información para la proteína X?

Muy bien, la tiene dos veces pero...

¿esas dos veces que está la información, dice lo mismo o dice cosas distintas?,

¿dice una vez “que sean de color azul” y otra “que sean de color marrón” como en la célula original o dice dos veces lo mismo?

Si la información para la proteína B estaba en el cromosoma cortito, en cada polo ahora hay dos cromosomas cortitos pero que son exactamente iguales ya que uno es copia del otro. Entonces, en el polo celular que tenga la crucecita roja con la información de nuestra abuela dirá dos veces “que sean de color azul” mientras que en el otro polo dirá dos veces “que sean de color marrón”.

Sigamos adelante a ver si aclaramos qué pasa con la información, una vez que los cromosomas han llegado a los polos, se rearmen los núcleos y la célula se divide en dos (Figura 2, Telofase I y Citocinesis) pero ahora cada una de esas dos células se va a volver a dividir. Las crucecitas se alinean en el ecuador durante la Metafase II y cada brazo va a viajar a un polo durante la Anafase II.

¿Qué pasa?

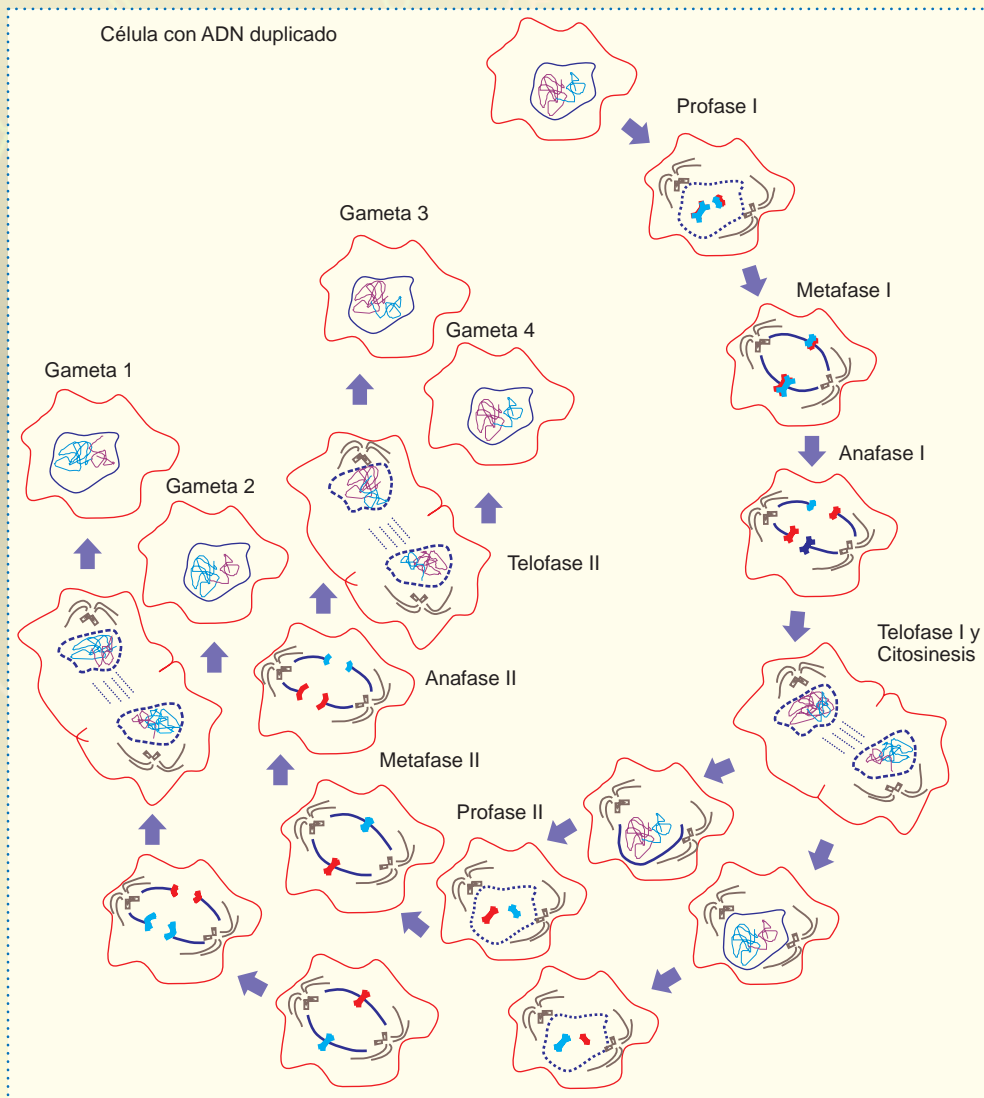
Prestemos atención a la célula original y a una de las cuatro células hijas.

¿Qué pasó con el número de cromosomas?

Bueno, en las cuatro células que se formaron vemos que está representada toda la información para “formar” un ser humano, ya que está tanto el cromosoma largo como el corto, pero está sólo una vez cada uno con información de tu abuela o de tu abuelo solamente o con un cromosoma de cada uno. Estas cuatro células serán los espermatozoides de nuestro padre, que en vez de tener 2 cromosomas cada uno tendrán 23. Dado que este proceso también ocurre en la formación de las gametas de nuestra madre,

cuando ocurre la fecundación entre las dos gametas (masculina y femenina) se forma una célula huevo de 46 cromosomas que dará lugar a un nuevo individuo que posee información proveniente nuestros padres, que a su vez viene de nuestros abuelos y, a su vez, de nuestros bisabuelos y así sucesivamente.

Es muy importante que recordemos que a partir de una célula de 46 cromosomas se forman cuatro células con 23 cromosomas que incluyen una variabilidad en la combinación de la información proveniente de tus abuelos, que encima se sumará a la variabilidad proveniente de la formación de las gametas de tu mamá. En fin, si todo esto ocurre correctamente, el resultado será un nuevo individuo. Es por eso que las moscas dan mosquitas, los humanos “humanitos” y las plantas dan plantitas.



Explorer Frontier, y los confines del universo

* Por Mariano Alló

Miles de puntos ardientes destellan en la inmensidad de la noche. Estrellas, nebulosas y galaxias enteras desfilan ante nuestros ojos cada doce horas. Una mega-ciudad, como Buenos Aires, impide casi por completo la observación del cielo nocturno, pero desde cualquier campo cercano a mi Carhué natal, puedo asegurarles que el espectáculo es soberbio, magnífico. Infinitas noches he pasado observando aquella inmensidad, imaginando si habría vida en alguno de esos puntos perdidos en el espacio. Sí... desde allí podrían estar observándonos al mismo tiempo. Pero claro que no he sido la única persona fascinada con el cielo nocturno. El hombre ha admirado nuestro firmamento vagabundo desde tiempos inmemoriales y desde nuestro pequeño punto azul, hemos observado, fijamente al océano cósmico por incontables miles de años. Nuestra ciencia, de la que tanto hemos hablado en el capítulo -1, floreció a partir de la Astronomía y la admiración de los cielos en manos del cura polaco Nicolás Copérnico, el gran Galileo Galilei, Tycho Brahe y Johannes Kepler durante el Renacimiento Europeo. Se descubrieron las leyes fundamentales de la física que gobiernan el movimiento de los planetas y, además, se calcularon las órbitas de estos alrededor del Sol. En el siglo XVII, los astrónomos apuntaron al cielo con un nuevo dispositivo denominado “telescopio” y continuaron el asombroso descubrimiento del universo.

El telescopio. Durante años se ha creído que el Holandés Hans Deipperhey había sido su inventor en 1608. Sin embargo, en 2008 se publicaron unas investigaciones que señalaban que el español Juan Roget había sido el verdadero artífice de su creación. Gracias a este fantástico instrumento el hombre pudo comenzar a mirar el cosmos con más detalle y descubrir un mundo completamente nuevo.

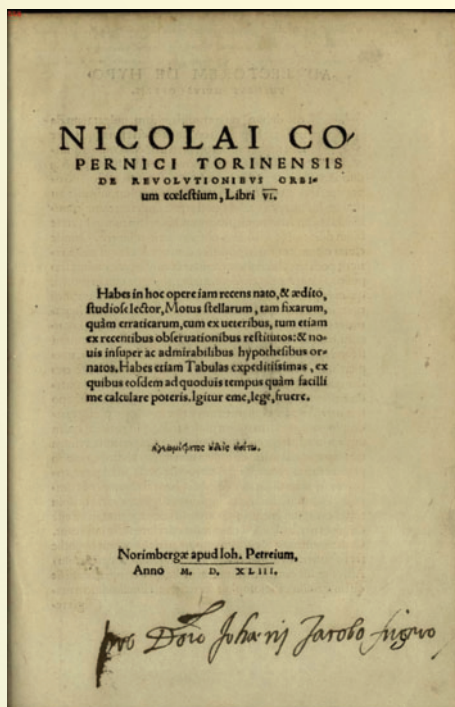


Y ¿cuánto sabés de todo esto?

Seguramente conocés alguna historia de Copérnico, aquel personaje que enfrentó al dogmatismo de la Iglesia (¡siendo cura!) con su libro “*De Revolutionibus Orbium Coelestium*” (De las Revoluciones de las Esferas Celestes) y que incansablemente defendió el modelo *Helio-céntrico* que él mismo propuso en dicho libro, el cual además abriría el camino de una revolución que, aún en nuestros días, sigue dejando coletazos. No hace falta que te diga que tuvo que pasar mucho tiempo para que lograran sacarnos del centro del Universo (sin duda todavía hoy en muchas formas diferentes lo seguimos siendo o sintiendo, ¿no?). Fue Galileo otro de los personajes claves en el surgimiento del conocimiento científico renacentista quien brindó un sustento sin precedente en favor de la teoría *Helio-céntrica*. Hasta quizás hayas escuchado alguna vez su célebre frase: “*Las matemáticas son el alfabeto con el que Dios ha escrito el Universo*”. Sin embargo, seguramente conoces muy poco respecto al gran Tycho Brahe o su huésped de honor, Johannes Kepler.

Realicemos, entonces, nuestro segundo viaje en el tiempo, vayamos pues a 1546, año en el cual nació Brahe en una pequeña e innumerable localidad danesa: Knudstrup. Tycho fue precozmente apadrinado por un acaudalado tío terrateniente quien se encargó de su crianza y educación. Un suceso puntual habría de cambiar su destino abruptamente, al menos eso cuentan. El 21 de agosto de 1560 observó un eclipse de Sol que lo dejó completamente maravillado. El muchacho, que no había cumplido los catorce años, acababa de descubrir que estos sucesos astronómicos le habían despertado un tremendo interés, marcándolo para siempre. Adquirió libros sobre Astronomía y leyó, apasionadamente, a Tolomeo. En agosto de 1563, ya con dieciséis años, Tycho observó una conjunción entre Saturno y Júpiter. El fenómeno no habría tenido mayor trascendencia si no fuera porque se dio cuenta de que las tablas vigentes, por aquel entonces, predecían el acontecimiento con un mes de retraso. Fue así que el joven decidió, definitivamente, su futuro dando un paso importantísimo: había que realizar las observaciones del cielo con mucha más precisión para poder generar nuevas tablas y más eficientes. Para ello debían utilizarse instrumentos precisos y así corregir las tablas astronómicas de su tiempo. Tycho, hasta ese momento, no había descubierto nada pero con el solo hecho de haberse dado cuenta de la falta de precisión que existía en las observaciones, lo descubrió todo. Se convirtió en un fanático de la exactitud.

El 11 de noviembre de 1572 fue un día muy peculiar. En una caminata nocturna alzó la vista y escudriñó el cielo. Para su asombro, observó en la constelación de Casiopea que una estrella muy brillante superaba incluso el brillo del planeta Venus. Estaba



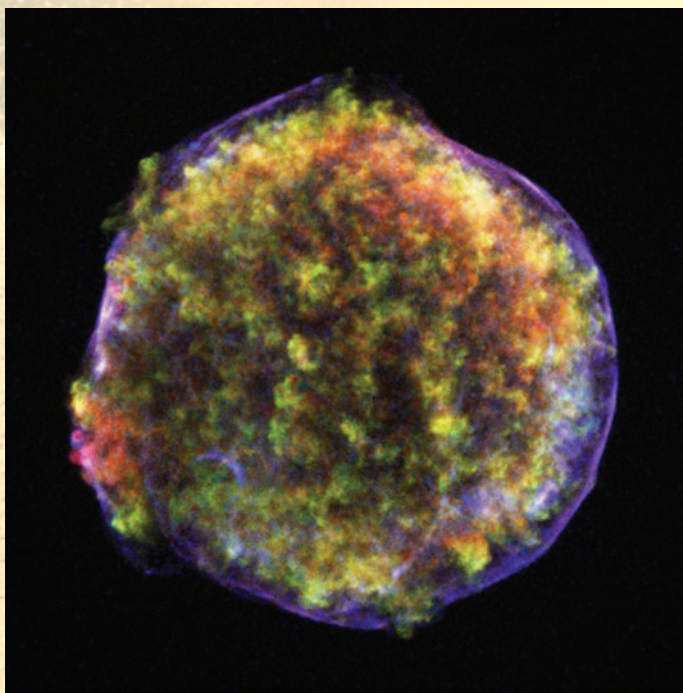
Copérnico. Primera hoja de uno de los libros más revolucionarios de la historia “*De revolutionibus orbium coelestium*”, por Nicolás Copérnico.

completamente sorprendido, eso no era posible... ¿una estrella nueva? Tuvo que llamar a varios campesinos para que certificaran que su observación no era una ilusión.

En su época aún era vigente el principio aristotélico de la inmutabilidad de los cielos, que indicaba que todos los cambios que ocurrían en el firmamento se producían a partir de una esfera inmediatamente inferior a la Luna y eran considerados fenómenos meteorológicos. Esta doctrina llevaba siglos imponiéndose y, por lo tanto, una estrella nueva en el cielo era, cuando menos, incómoda.

Tras varios meses de observación Brahe y otros colegas astrónomos llegaron a una misma conclusión: había una estrella nueva. En realidad Tycho no sólo acababa de descubrir una **supernova** (que fue visible durante dieciocho meses y de la que hoy podemos ver sus residuos) sino que le daba un mazazo tremendo a toda la doctrina aristotélica. Pronto comprendió que sus observaciones debían ser publicadas, y así lo

La supernova de Tycho. Aún en nuestros días pueden observarse restos de la explosión de supernova observada por el gran Tycho Brahe a mediados del siglo XVI.



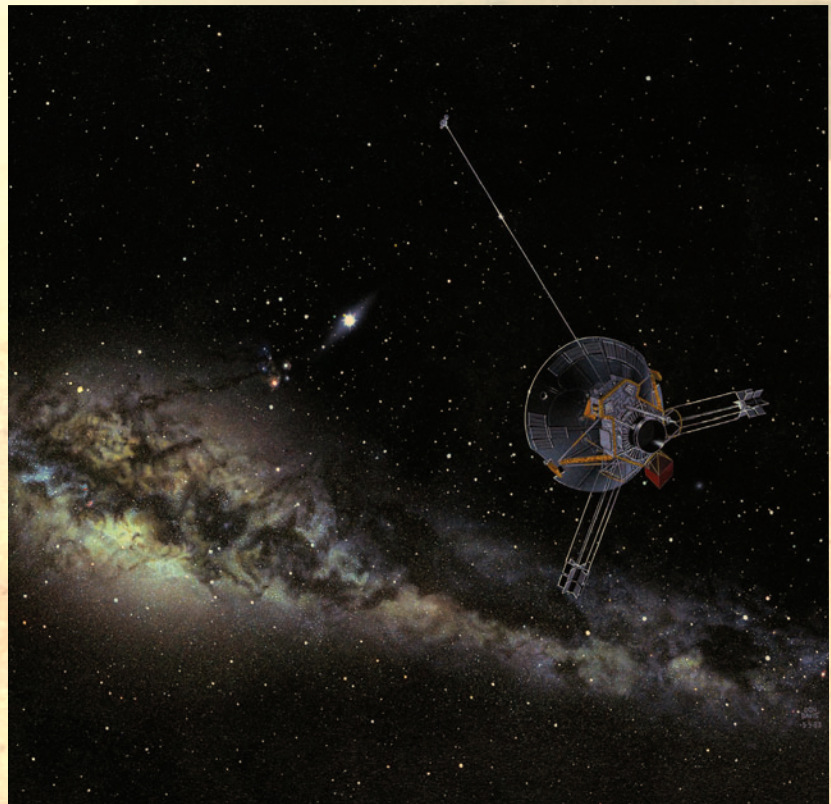
hizo. En 1573 publicó un librito llamado “Nova Stella” en la que, además de indicar la inmovilidad de la nueva estrella, dio por primera vez el nombre de NOVA a este tipo de estrellas. Años más tarde, el mismísimo Galileo descubriría un fenómeno similar en la constelación de Sagitario, publicada bajo el título de “*Dialogo de Cecco di Ronchitti in Perpuosito de la Stella Nova*”. En el resto de su vida, Tycho llegó a catalogar más de 1.000 estrellas ordinarias, indicando su posición con gran precisión tal como se lo había propuesto. Hacia fines de siglo, invitó a su castillo al astrónomo y matemático alemán Johannes Keppler quien años más tarde, basándose en los invaluable datos de Brahe y, tras superar el recelo con el cual Tycho guardaba la información recogida en toda una vida de observación, lograría explicar en términos matemáticos (por medio

de tres leyes) los movimientos planetarios. Juntos serían los artífices de la continuación de la primera revolución científica de la historia iniciada con Copérnico y Galileo, y que seguiría Isaac Newton con su Ley de la gravitación universal dando el marco físico-teórico para estas leyes del movimiento, entre muchísimas otras cosas. Brahe y Kepler se transformaron en dos baluartes de la exploración del Universo.

Casi 400 años más tarde comenzaría una ambiciosa exploración de los planetas exteriores de nuestro sistema solar y, por primera vez, una invención del hombre lograría traspasar las fronteras del sistema a la vez que enviaba las primeras fotografías de “frente y de perfil” de los gigantes gaseosos. La sonda fue denominada *Pioneer 10* por la NASA (National Aeronautics and Space Administration). Fue enviada desde la Tierra tres años después de la llegada del hombre a la Luna (1969). Su destino: Júpiter en un viaje programado de 21 meses y un recorrido de casi 1.000 millones de kilómetros. Transcurridos unos 180 días desde el lanzamiento la nave logró entrar al anillo de asteroides existente entre Marte y Júpiter sin sufrir ningún tipo de daños. La fase del encuentro con Júpiter requirió dos meses y la máxima aproximación tuvo lugar el 3 de diciembre de 1973. Tras pasar junto al mayor de todos los planetas, *Pioneer 10*, transmitió unas 300 fotografías de resolución media de Júpiter y de sus satélites. Nuevo rumbo: más allá de la órbita de Plutón, la que atravesaría 15 años después (1987) convirtiéndose en el primer ingenio artificial humano en abandonar el sistema solar.

a. Tycho y Kepler. El autor junto al monumento dedicado a Brahe y Johannes Kepler ubicado en Praga, República Checa.

b. Pioneer 10. Fue el primer artefacto humano en abandonar el sistema solar. Aún en nuestros días sigue recorriendo los confines del universo.



$\frac{a}{b}$

La siguiente misión dedicada a explorar los confines de nuestro sistema solar fue la Voyager (con dos sondas robóticas denominadas Voyager I y II). Dicha misión fue diseñada para aprovechar una disposición de los planetas exteriores del sistema solar, a finales de los años 70 y principios de los 80, y que sólo se da cada 175 años. Esta disposición permitía a una nave “saltar” de un planeta a otro sin incorporar potentes sistemas de propulsión. Al franquear cada planeta, la nave recibía un empujón gravitacional que cambiaba su trayectoria para guiarla hasta el siguiente planeta, y además incrementaba su velocidad. Usando esta técnica de “impulso gravitatorio”, el viaje hasta Neptuno se pudo reducir de 30 años a 12.

Aunque la visita a los cuatro planetas exteriores era posible, la NASA no disponía de fondos suficientes para construir una nave que pudiese cumplir este objetivo, así que se decidió que las sondas se dedicasen a un estudio intensivo de Júpiter y Saturno. Se eligió una trayectoria que permitiera una cita con Júpiter y una de sus lunas mayores, Io (Io es el nombre de la Luna), y otra con Saturno y su luna más grande, Titán. Para el Voyager 2 se dejó abierta la posibilidad de continuar hasta Urano y Neptuno. Las naves fueron lanzadas en el verano de 1977 desde el centro de la NASA en cabo Cañaveral por un cohete llamado Titán Centauro. El itinerario principal de las Voyager 1 y 2 las llevó hasta Júpiter a finales de 1979 y a Saturno en 1980. Cuando la NASA se dio cuenta de que era muy posible que el Voyager 2 llegara a Urano con todos sus instrumentos en funcionamiento aprobó una extensión de la misión, considerando que la sonda podría llegar hasta Neptuno. La Voyager 2 se encontró con Urano en 1986, enviando fotos y otros datos del planeta y sus satélites. Mientras tanto, el Voyager 1 seguía alejándose del Sol proporcionando datos sobre el espacio interplanetario.

Ambas sondas, aún hoy, mientras estás leyendo estas palabras, siguen recorriendo el cosmos y enviando información a la Tierra sobre nuestro universo. Pero además llevan consigo un disco de oro con una selección de una hora y media de duración con música proveniente de varias partes y culturas del mundo, saludos en 59 idiomas (incluyendo lenguajes de animales como la ballena), el ensayo Sonidos de la Tierra, que es una mezcla de sonidos característicos del planeta. También contiene 115 imágenes donde se explica en lenguaje científico la localización del sistema solar, las unidades de medida que se utilizan, características de la Tierra y características del cuerpo y la sociedad humana. Este disco fue ideado por un comité científico presidido por el astrónomo y divulgador Carl Sagan; [te recomiendo que leas estos párrafos que pueden resultar interesantes:](#)

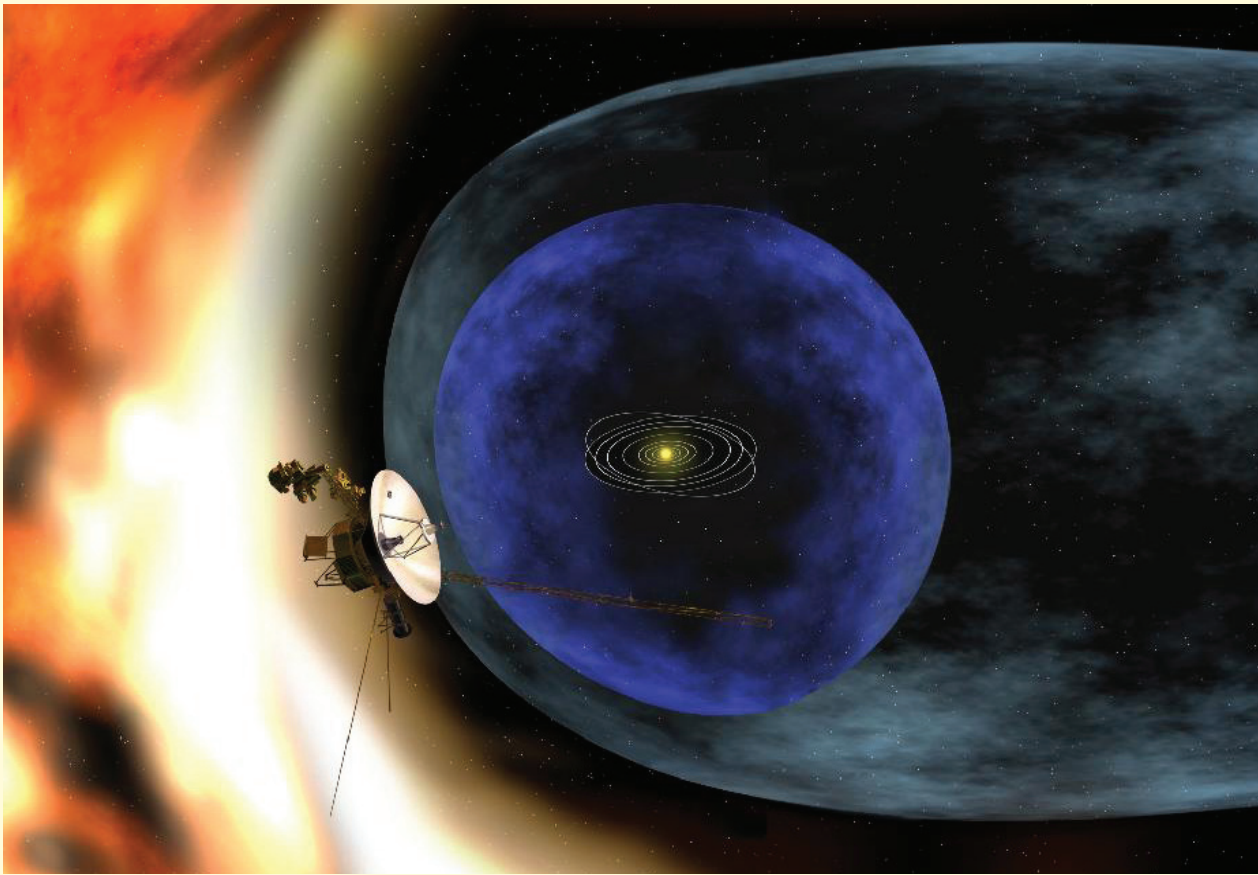
[“La gran mayoría de las estrellas que vemos en el firmamento forman parte de sistemas solares dobles o múltiples. En un típico sistema solar binario, dos estrellas \(soles\) separados por una cierta distancia medida en Unidades Astronómicas, mantienen una verdadera danza gravitacional. En muchos casos estas estrellas están separadas por una distancia considerable. A veces, las estrellas están gravitacionalmente atadas entre sí, aún manteniendo una gran distancia entre ellas, de unas 10.000 UA. Por lo menos un 15 % de las estrellas que vemos mantienen este tipo de lazos gravitacionales a gran distancia.](#)

[El sistema de estrellas más cercano a nuestro Sol es el del Alpha Centauro. Localizado a unos 4.3 años luz de distancia, es también un sistema solar que consta de 3 soles, donde uno de ellos llamado Proxima Centauri está a 10.000 UA de distancia de las otras brillantes estrellas que lo conforman.](#)


A menudo la estrella compañera es muy opaca, lo que sugiere que debe haber una gran cantidad de estrellas que todavía no han sido descubiertas, que forman parte de sistemas solares múltiples, y separadas de ellos por grandes distancias. Es muy posible que la mayoría de las estrellas de la galaxia, al ser observadas desde la Tierra, tengan una firma luminosa tan débil, que los astrónomos las consideren enanas negras. Muchas de las estrellas compañeras distantes podrían ser de este tipo.

Nuestro sistema solar parece ser una curiosa excepción. Hasta la fecha no conocemos ninguna estrella compañera de nuestro Sol. Pero, si no fuésemos una excepción, es decir, si nuestro Sol tuviera una compañera, hasta hoy invisible, entonces las extinciones periódicas que han afectado a la Tierra podrían encontrar una explicación". (Sagan and Druyan 1986).


Los conceptos del libro *Cometa* de Carl Sagan, publicado en 1986, podrían no ser tan erróneos. En su paso final por los confines del sistema solar las Voyager han enviado información un tanto inesperada. Han tenido cambios de rumbo no programados y se desconoce su causa. Sus datos muestran que la forma de la Heliopausa, algo así como una esfera de viento solar que envuelve a todo el sistema (solar), se encuentra



Voyager. Los datos enviados por las Voyager al dejar el sistema solar señalan que existe una gran distorsión en la forma de la Heliopausa, (óvalo más exterior de la figura). En el centro de la imagen el Sol junto a los planetas y sus órbitas.



distorsionada. Muchas personas sostienen que esta distorsión de la heliopausa podría ser provocada por el campo magnético generado a partir de la presencia de una estrella oscura y moribunda invisible aún en nuestros días. Así nuestro sistema solar también podría haber sido parte de un sistema binario.



*¿Dos soles?
Puedes imaginar
nuestra vida en
un planeta con
dos soles.
Los atardeceres
sin duda serían
hermosos...*

Durante las últimas décadas, decenas de sondas con robots y múltiples instrumentos científicos han recorrido nuestros planetas vecinos incluso los más lejanos, ampliando rigurosamente el conocimiento que tenemos sobre su composición, origen, dinámica, etc. Pero aún tenemos una infinidad de cosas que aprender sobre nuestro universo y en nuestro futuro, sin duda, encontraremos muchas sorpresas más.

Pero, nada hemos dicho aún que pueda estar relacionado, de alguna manera, con la Biología Molecular. Sin embargo, nos ha servido de introducción para el siguiente viaje a través del tiempo, el cual sí nos revelará algunos secretos de los procesos celulares.

En nuestro recorrido imaginario viajaremos, por primera vez, hacia el futuro. Vayamos al año 2094. Un acontecimiento de gran trascendencia está por ocurrir. Es el lanzamiento de un ambicioso proyecto, quizás uno de los más ambiciosos que el hombre haya podido concebir: la exploración final de todos los planetas del sistema solar y el resto de nuestra galaxia, con la instalación de modernas bases de estudio en cada uno de los siete planetas hermanos. Deberíamos recordar que, en el año 2006 Plutón dejó de ser considerado planeta, dejando a la Tierra con tan sólo siete hermanos. En ese año la Unión Astronómica Internacional (IAU) reunida en Praga (República Checa), definió el concepto de planeta. Como resultado de la misma y, tras acaloradas discusiones, Plutón, que desde 1930 había sido reconocido como el noveno planeta del sistema solar, perdió su condición de tal siendo relegado a la categoría de “planeta enano”.

¿Lo tendría merecido por ser el «Dios del inframundo»?

En la antigua mitología romana Pluto (del Latín) comandaba los dominios del infierno siendo el dios de los muertos.

Mencionamos el año 2094, llegamos justo para una presentación... estamos en Washington, Estados Unidos, sobre la calle "E" al 300, cómodamente ubicados sobre butacas reclinables en auditorio principal de los cuarteles generales de la Administración Espacial y Aeronáutica

Nacional (NASA). Las luces bajan su intensidad, suavemente, a medida que una enorme pantalla oscura se hace visible y comienza a visualizarse en el centro de la pantalla un texto: **"Explorer Frontier y los confines del Universo"**. Sí, para eso estamos acá, para eso hemos viajado en el tiempo, queremos presenciar este momento. Las luces se han apagado completamente y un presentador nos informa que el mega-proyecto ha demandado un gasto de varios cientos de millones de dólares y más de 20 años de planificación.

"Esta misión planea llevar nuestros laboratorios científicos a los dominios de los dioses, cruzaremos el espacio interestelar de planeta en planeta y seguiremos mucho pero mucho más allá", nos cuenta el presentador.

"El próximo 6 de diciembre partirá la nave Perseus74 y dos meses más tarde, el 13 de Febrero hará lo propio Pleyades83. La primera partirá con destino a Marte, mientras que la segunda lo hará hacia Venus y serán los pasos iniciales del proyecto Explorer Frontier. Los viajes serán tripulados, pero no por humanos, claro está. El riesgo y tiempo de la misión es, sustancialmente, alto como para que hombres y mujeres comanden las naves. En su lugar lo harán algunos de los últimos modelos de robots humanoides que estarán en contacto permanente con nuestra central aquí en la Tierra".

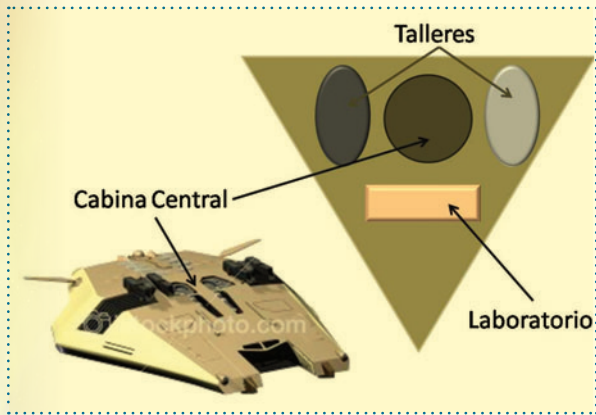
Bien, muy bien, entonces todo será realizado por máquinas, robots y computadoras. La tecnología del momento así lo permite.

"El concepto general es que las naves viajarán hacia sus destinos, aterrizarán en regiones especialmente seleccionadas por su geomorfología y climatología, es decir, la calidad del terreno. Una vez allí se pondrán en marcha dos programas diferentes: el clonado de la nave por un lado y, por el otro, el ensamblaje de la estación espacial con sus laboratorios y el personal incluido. La nave clonada será igual a su predecesora y partirá con un nuevo rumbo para dar origen a una secuencia de misiones que se repetirán hacia el infinito. Esto es, llegará al siguiente planeta, se clonará a sí misma nuevamente a la vez que montarán una estación espacial de investigación. Hemos dejado una serie de folletos digitales explicativos que contienen más información sobre este programa para que todos puedan conocerlo en detalle", aseguró.



Explorer Frontier. La exploración del universo, nuestro más anhelado sueño.

Indagando un poco en el prospecto digital, hemos encontrado muchos datos interesantes que compartiremos. Por ejemplo: Perseus74 es una nave capaz de llegar a Marte en sólo un mes (lo cual es muy veloz comparado con los seis meses que demoraron las sondas Mars Explorer en el año 2004). Tiene la forma de una pirámide acostada y en su interior una cabina central de enorme tamaño,



hipnotiza por su diseño ultramoderno. Conectada con todas las demás dependencias de la nave en forma directa, esta cabina posee una computadora de última generación que resguarda todas las órdenes necesarias para que, una vez que la nave toque suelo marciano, se dé comienzo con las dos ETAPAS que llevarán el nombre de (PC) PERSEUS CLONING y (MSI) MARS STATION I.

Más allá de la cabina central existe un laboratorio de montaje de robots, y dos grandes talleres. Uno será utilizado para la etapa PC mientras que el otro estará abocado a la MSI.

a

Volviendo a la cabina central, dos robots humanoides (con forma de humanos) serán los encargados de coordinar el proyecto, tomar la información de la computadora y distribuirlo a quien corresponda. PolD y PolR son los nombres asignados a estos robots. Una vez en Marte, estos humanoides deberán poner en funcionamiento la fase encargada de ensamblar nuevos robots con muy diversas funciones (obrereros, científicos, técnicos, etc.) quienes, a su vez, pondrán en marcha las dos etapas ya nombradas, PC y MSI. Toda esa información estará guardada en una versión futurística de un disco rígido del tamaño de una moneda capaz de almacenar 100.000 Terabytes. Cada parte del proyecto Explorer Frontier se encuentra grabado en ese minúsculo disquito con un altísimo nivel de encriptación y codificación. La función de los humanoides de cabina es, justamente, poder decodificarlo y organizarlo todo. PolD estará abocado a la etapa PERSEUS CLONING y tendrá como función principal buscar en el ordenador la información para clonar la nave, es decir, para dirigir el ensamblaje de una nave nueva igual a la anterior. Por su parte, PolR estará, estrictamente, vinculado a la creación de todo el conjunto de robots y cybermáquinas que formarán parte de ambas etapas. Ellos deberán saber encontrar las instrucciones correctas en el momento preciso, para que todo esté debidamente coordinado. Montar una nave espacial y una estación espacial en tiempo y forma, sin duda, requerirá una organización secuencial magistral.

Los dos talleres cuentan con una cantidad importante de robots "sintetizadores", de acuerdo a como los llaman los ingenieros de la NASA y que son los encargados de sintetizar y ensamblar cualquier otro tipo de dispositivo tecnológico incluyendo robots de muy variada especie. Los sintetizadores reciben la información de PolR y la traducen en la construcción de nuevos robots, de estructuras, de circuitos, etc. De esta manera, ensamblan flamantes robots que son específicos para distintas tareas, podríamos decir que hay toda una familia de robots encargada de elaborar los circuitos eléctricos de la estación; otros actúan, simplemente, como peones: transportan material de un sector a otro, algunos incluso forman parte de la estructura misma de la nave en construcción o de la flamante estación marciana.

a. Esquema de la nave. Así sería el bosquejo de la nave utilizada en el proyecto Explorer Frontier. La cabina central, los talleres y un laboratorio.

Volvamos a la cabina central de la nave para entender mejor cómo ocurrirá este proceso. Como ya dijimos, allí la computadora tiene una enorme cantidad de información, PolD y PolR deben trabajar cuidadosamente para interpretar esa información. Por ejemplo, imaginemos que durante la construcción de uno de los laboratorios de la estación, ha llegado el momento de crear al robot LABS I, quien será el encargado de dirigir todas las operaciones científicas que allí se vayan a desarrollar, una especie de Director Científico del Explorer Frontier. Para tal fin, PolR debe encontrar en la computadora la información específica para la generación del LABS I, esto implica detectar en el código informático una secuencia en medio de millones que indique que, a partir de allí, viene la información para construir a LABS I, y una secuencia que indica el final (es decir, hasta aquí hay información sobre la construcción de LABS I), entonces la copia a una unidad de almacenamiento virtual y se la pasa al robot “mensajero” que es el encargado de llevarlas al destino donde será utilizada, en nuestro caso el taller MSI. Una vez allí los robots sintetizadores analizan la secuencia y traducen esa información como si se tratase de una receta para preparar robots. Así darán origen a LABS I. La primer misión de LABS I será poner en funcionamiento un grupo de androides (robots con forma y movilidad similar a la de los humanos) capaces de salir a explorar el planeta en búsqueda de diferentes minerales y compuestos químicos capaces de ser utilizados como materia prima para todas las construcciones que deberán realizar.

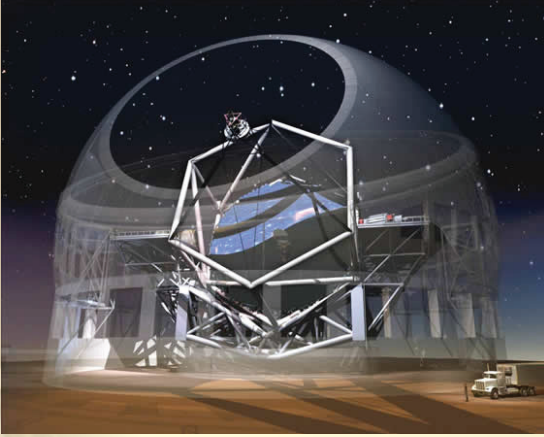


*La cabina central.
A la izquierda la enorme computadora con toda la información para llevar adelante el proyecto.
En el fondo se pueden apreciar a los robots humanoides PolD y PolR junto a algunos de los robots obreros recién creados.*

Es importante destacar que PolR en su intenso trabajo dará origen a una variedad casi infinita de robots y dispositivos digitales. Desde nuevos robots que puedan reemplazarlo en su función evitando su desgaste, hasta robots capaces de captar la luz solar y transformarla en algún tipo de energía (algo similar a lo que hacen los receptores de nuestras células ubicadas en la corteza visual), u otros dispositivos robóticos que puedan formar parte de la estructura misma de la estación. Serán capaces de cumplir funciones muy diferentes pero a su vez ellos mismos serán necesarios para poder darse origen a sí mismos (esto ¿te hace acordar a algo del capítulo -1?).

Ahora bien, por otro lado, PolD se encargará de copiar toda la información almacenada en la nave y la llevará al taller PC donde los sintetizadores comenzarán el trabajo de clonado. Una especie de robot capataz guiará el proceso. Y en un par de meses tendremos en condiciones de iniciar su viaje a Castor50 y Polux55 (los clones de las dos naves iniciales, una en Marte y la otra en Venus), quienes iniciarán su travesía siguiente hacia Júpiter y Mercurio, respectivamente, donde todo volverá a comenzar.

Una vez instalada la estación espacial y puesta en marcha, se encargará de monitorear vestigios de vida, la meteorología, la geología, la química enviando datos en forma continua a las bases de nuestro planeta, y hasta en casos especiales donde las condiciones así lo permitan podrá poner en funcionamiento un proceso de terrificación, algo similar a lo que hicieron las cianobacterias con nuestra atmósfera primitiva: **cambiarla de manera tal que sea potencialmente habitable por nuestra especie.**



Terrificación.
Una vez finalizada la estación espacial se podrá poner en funcionamiento un proceso de terrificación de los planetas visitados, es decir, transformar la atmósfera de manera que el Hombre pueda vivir libremente allí.

De repente una luz incandescente ha cegado nuestra visión... sí, el viaje ha terminado. Estamos, nuevamente, en el presente y para tu descontento... estudiando. Ojalá pronto descubras, si no lo has hecho aún, que estudiar y aprender también es una aventura, la aventura del conocimiento. Aunque no a todas las personas les gusta semejante desafío.

Este pequeño “REGRESO AL FUTURO”, pero sin *Michael Fox*, nos ha adentrado en el mundo de la Biología Molecular y muchos de sus procesos. Sin saberlo hemos atravesado muchos conceptos básicos de esta disciplina. De alguna manera podemos decir que hemos ilustrado lo que ocurre en el interior de cada una de nuestras células, donde la cabina central es el

núcleo celular del que ya hemos hablado y los robots PolD, PolR simbolizan a proteínas nucleares, nuestros pequeños e invisibles obreros celulares. PolD representa a una proteína llamada ADN Polimerasa y es la encargada de “copiar” el ADN de una célula formando dos moléculas de ADN idénticas lo cual permite que puedan originarse dos células iguales mediante un proceso de división celular y que sucede, por ejemplo, mientras crecemos o cuando los tejidos se renuevan. Mientras que el robot PolR realiza una actividad análoga a la llevada a cabo por otras proteínas llamadas ARN Polimerasas, quienes son las encargadas de leer el genoma en busca de información útil para sintetizar nuevas proteínas. Y las nuevas proteínas pueden ser “obreros”, “receptores” o, simplemente, formar parte de estructuras más complejas como los músculos o el pelo, al igual que ocurre en la estación espacial (con la diferencia que allí las «proteínas» serían todos los robots nuevos generados e, incluso, parte de los armazones de la estación). Pero las ARN Polimerasas, al igual que PolR deben encontrar secuencias que tienen un principio y un fin, a estas secuencias completas se las llama genes, y contienen la información necesaria para que se forme, AL MENOS, una proteína nueva. Podríamos decir entonces, que el “Explorer Frontier” está lleno de genes digitales que poseen la información para que el proyecto pueda ser llevado adelante, y MARS STATION sea una realidad.

Con el paso del tiempo el “Explorer Frontier” seguirá auto perpetuándose al igual que lo hacemos nosotros, al igual que lo hacen todos los seres vivos, y quizás PolD y PolR vayan modificando el código de la pc central, conscientemente, o simplemente por errores, logrando así que el proyecto siga evolucionando en su viaje cósmico.

Bibliografía: Sagan, C. and A. Druyan (1986). El cometa. Barcelona, Planeta.

Conceptos

* Por Paola Bertucci

Comenzaremos este apartado conceptual haciéndonos una pregunta:

¿qué es el “flujo de la información genética”?

Tratemos de contestarla juntos. Dijimos que la “información genética” está en la secuencia del ADN, principalmente, en forma de genes que almacenan la información para la síntesis proteica; sabemos que todas las células de un organismo provienen de una célula huevo original que se divide millones de veces manteniendo esta información. Por su parte, la palabra “flujo” puede referirse a una enormidad de cosas, al flujo eléctrico que implica movimiento de electrones, flujo sanguíneo que se refiere al movimiento de la sangre dentro de nuestro sistema circulatorio, flujo migratorio que implica el movimiento de masas humanas, flujo de capitales refiriendo al movimiento de plata. En fin, la palabra “flujo” está asociada al movimiento de algo, en nuestro caso “flujo de la información genética” implica un “movimiento” de la información almacenada en los genes. Pero...

¿qué puede querer decir esto? ¿Adónde se mueve la información de los genes si el ADN siempre se encuentra dentro de las células (eucariotas)?

Hasta el momento vimos sólo un proceso que está asociado con el flujo de la información genética, la división celular por Meiosis durante la formación de las gametas.

¿Pero cuál es la relación entre la Meiosis y el flujo de la información genética?

En este proceso, una célula se divide en cuatro células hijas que reciben la mitad de información genética (como vimos en el capítulo anterior). O sea que, en este caso, el flujo de información genética se da desde la célula madre a las gametas, lo cual, como dijimos, requiere la previa duplicación del ADN.

En el capítulo anterior mencionamos también, otro tipo de división celular que conocemos como Mitosis y al que nos dedicaremos en este apartado conceptual.

Antes de que la célula que se va a dividir por Mitosis entre en este proceso, el ADN debe duplicarse. De esta forma, la célula tiene dos veces la información genética que podrá dividir entre las células hijas resultantes de esta división y que contendrán, exactamente, la misma información genética que ella contenía antes de dividirse.

Otro caso de flujo de la información genética se da durante la síntesis proteica. Como sabemos la información para la síntesis de las proteínas está en los genes, sin embargo, su ensamblaje se da en el citoplasma. Es por esto que la información de los genes debe ser copiada y transportada del núcleo al citoplasma para que, allí, un gran conjunto de proteínas y otras moléculas traduzcan esa información en una proteína. Por lo tanto la síntesis de las proteínas requiere que la información que está en el núcleo se “mueva” o “viaje” hacia el citoplasma, o sea que haya un flujo de información genética hacia el citoplasma. Este proceso lo veremos en profundidad en el capítulo siguiente, pero quiero adelantarte algunas cosas.

La Replicación del ADN (que ocurre antes de la Meiosis y de la Mitosis), la Transcripción de los genes a ARN y Traducción de estos a proteínas son los tres pilares de la Biología Molecular. El “Dogma central de la Biología Molecular” nos dice que el “flujo de la información genética” se da tanto desde el ADN al nuevo ADN durante la duplicación del material genético, así como desde el ADN hacia el ARN (durante la transcripción) y de éste hacia las proteínas (durante la traducción) como se esquematiza en el siguiente gráfico:

Esquema del flujo de la información genética que ocurre en la duplicación del ADN y durante la Transcripción y Traducción.

Figura 1



En este capítulo nos centraremos en la primera vía del flujo de la información genética, la división celular, pero por un mecanismo diferente al de la formación de las gametas (Meiosis) que conocemos como Mitosis. Durante la Mitosis, una célula madre da origen a dos células hijas con exactamente la misma información genética que ella posee. Pero, en primer lugar:

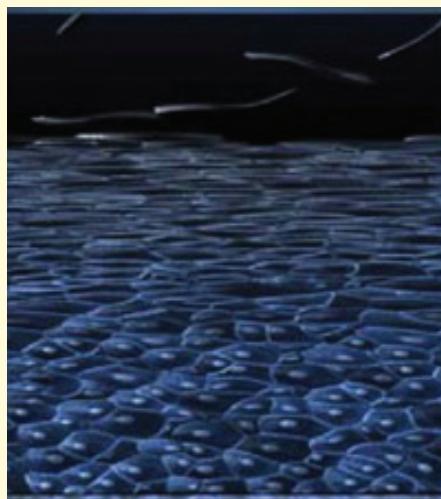
¿por qué una célula debería dividirse si no es para formar gametas?

Hay muchos casos para los cuales es importante este tipo de división celular, veamos algunos de ellos:

- empecemos por el ejemplo de la **regeneración de nuestra piel**: nuestra piel está formada por millones de células epidérmicas que están expuestas, constantemente, a agentes externos como el frío, la fricción, los rayos UV, entre otros. Todos estos agentes producen daños en nuestras células que, poco a poco, van muriendo. Sin embargo, seguimos teniendo piel durante toda nuestra vida. Eso se debe a que las células epidérmicas se dividen y lo hacen dejando células iguales a ellas. No sólo seguimos teniendo piel sino que luce parecida, aunque cada vez más envejecida.

¿Qué pasa cuando tomamos mucho sol?

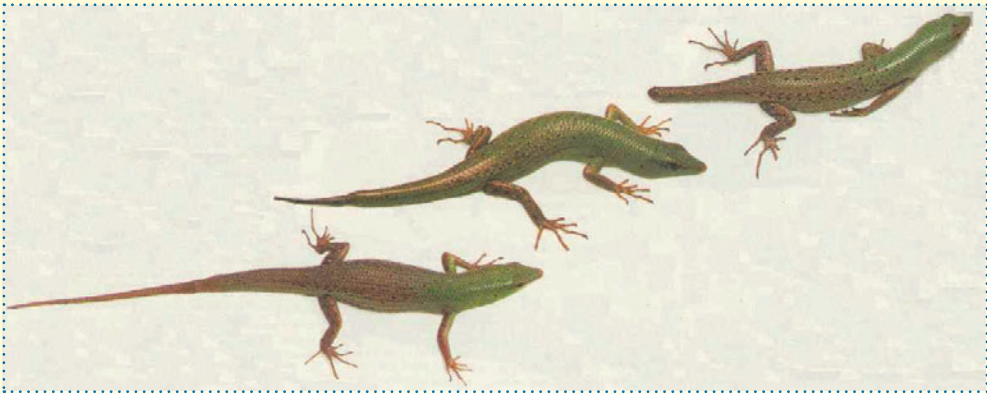
Nos ponemos colorados, después nos tostamos y después... nos pelamos. Lamentablemente, el tostadito nos dura poco. Ese corto plazo de nuestro bello color en la piel se pierde ya que las células del epitelio se van desprendiendo, dejando otras que las reemplazan. Para darnos una idea, se desprenden entre 30.000 y 40.000 células por minuto.



- los brazos de las estrellas de mar también se regeneran, cuando un predador les arrebató un brazo tardan un par de meses en generarlos de nuevo pero, al fin, recuperan su forma.

Hubo una época en que las estrellas de mar molestaban a algunos pescadores que quisieron eliminarlas a hachazos ¿Qué puede haber pasado? Cada trozo de estrella generó una estrella nueva y se hicieron plaga.

- algo así ocurre con algunas lagartijas que tienen la capacidad de autoamputarse la cola como mecanismo de distracción para los predadores. La cola queda moviéndose en el piso, distrae al predador, ellas logran huir y luego, la regeneran.



b
c

Figura 2

En cualquier caso, el proceso que permite esta regeneración es la división celular que denominamos Mitosis. En este proceso hay un paso que es de suma importancia para que la división sea exitosa: la correcta duplicación del ADN ya que, como sabemos, la información que contiene es exactamente igual entre las distintas células (o casi todas) de un mismo organismo.

Recordemos del capítulo anterior.

¿Qué ocurría cuando tomábamos una secuencia de doble cadena del ADN, la separábamos y poníamos en cada una de las simples cadenas los nucleótidos complementarios?

Habíamos logrado así, obtener dos moléculas doble cadena iguales entre sí e idénticas a la original y dijimos que eso mismo acontecía dentro de las células. La encargada principal de que esto ocurra es una proteína a la cual conocemos como ADN polimerasa que, como su nombre lo indica, polimeriza (une unos con otros en cadena) los nucleótidos de ADN complementarios a cada una de las dos simples cadenas. Por lo tanto, cada vez que una célula esté por dividirse tendrá el doble de cromosomas que tenía previamente, o sea, 92 cromosomas.

a. En el dibujo se representa un gran número de células que forman una capa de piel y la descamación o desprendimiento de células muertas.
b. Regeneración de un brazo de una estrella de mar.
c. De izquierda a derecha se observa el proceso de regeneración de la cola que ocurre en algunas especies de lagartijas luego de su auto-amputación como mecanismo de defensa ante los predadores.

Sigamos la información genética, pero ahora, a lo largo de la Mitosis. Sabemos que la información para una proteína está en algún cromosoma de nuestro ADN, sabemos también que los seres humanos tenemos 46 cromosomas, 23 de los cuales provienen de nuestro padre y 23 de nuestra madre. Dijimos también, que la información para “formar” un ser humano no está en los 46 sino en los 23 cromosomas tanto paternos como maternos. Ahora la pregunta se encuadra en el momento en que la célula está por dividirse:

¿cuántas veces tiene la información para sintetizar la proteína A?

Perfecto, la información no está dos veces, sino que está cuatro veces. Eso es porque entre los 23 cromosomas paternos tenemos una vez la información para la síntesis de cada proteína y lo mismo entre los 23 cromosomas maternos, pero cuando el ADN se duplica y tenemos 2 veces los 23 cromosomas maternos y dos veces los paternos, entonces tenemos 4 veces la información para la síntesis de cada proteína. Es así que cuando la célula se divide en dos, cada una de las dos células hijas, tendrá los 46 cromosomas.

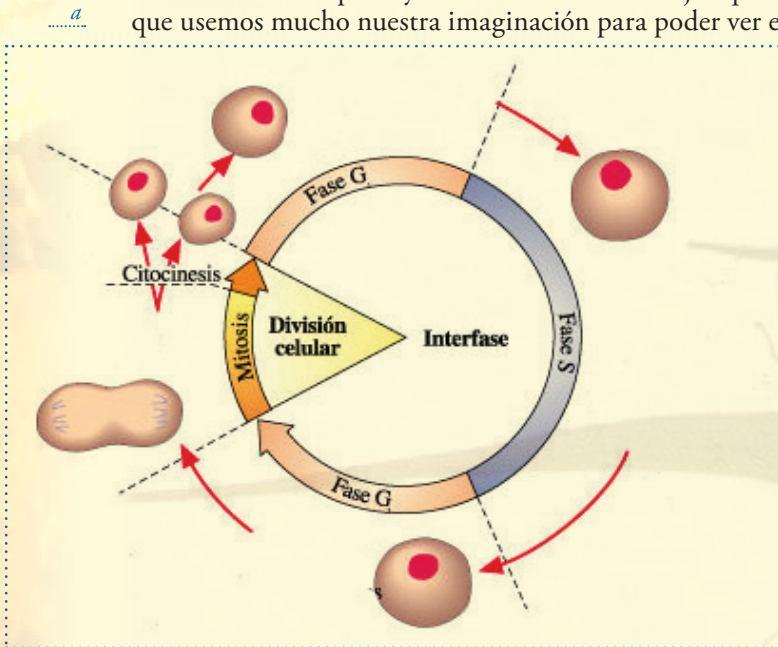
Recordemos que lo mismo ocurría antes de que una célula entre en el proceso de Meiosis durante la formación de las gametas

Una vez que la célula tiene el ADN duplicado está casi en condiciones de dividirse por Mitosis. Este proceso está sumamente regulado, cualquier error en la división podría traer una división asimétrica del ADN fallando así el principio básico de la Mitosis: **que las dos células que se forman tengan exactamente la misma información en el ADN que la célula que les dio origen.**

Ahora que estás más familiarizado con la división celular por Mitosis y la duplicación del ADN, vamos a tratar de entender el ciclo completo de la vida de una célula. Para esto es necesario que vayamos mirando los dibujos que acompañan el texto y además que usemos mucho nuestra imaginación para poder ver este proceso en forma comple-

tamente dinámica. No nos olvidemos que en la célula todo está en continuo movimiento y que aquellos espacios que vemos en blanco están llenos de moléculas orgánicas e inorgánicas que van de acá para allá.

Empecemos por dividir al ciclo de vida celular en dos períodos: la **Interfase** y la propia división celular o **Mitosis**. A medida que vayamos avanzando en las características de cada período es necesario que vayamos mirando el ejemplo de la figura.



La Interfase:

es el período en el que la célula no está en división. Este período, a su vez, puede dividirse en tres fases:

- a) La primera es la fase G1 en la que la célula está metabólicamente activa, adquiriendo nutrientes, excretando los materiales de desecho y sintetizando las proteínas necesarias para su vida y para la duplicación del ADN. La célula puede permanecer en esta fase durante días, meses o años hasta que, ante determinados estímulos, entra en la segunda etapa de la interfase. Hasta este momento la célula del ejemplo posee 4 cromosomas, 2 de los cuales tendrán la información de la madre y otros 2 que tendrán la del padre lo que quiere decir que la información para la síntesis de cada proteína estará dos veces (recordemos el ejemplo de las células humanas con sus 23 cromosomas maternos y 23 paternos).
- b) La fase S en la que la célula duplica su ADN por lo que al finalizar esta fase, la célula tendrá los 4 cromosomas de siempre más otros cuatro exactamente iguales a los anteriores. Esto hace que luego de esta fase la célula tenga 8 cromosomas y, por lo tanto, 4 veces la información para la síntesis de cada proteína.
- c) En la fase G2 en la cual la célula necesita recuperar toda la energía invertida en la duplicación del ADN y chequear que todo esté bien para poder seguir con la división celular. Una vez que todo está listo, la célula entra en Mitosis.

La Mitosis:

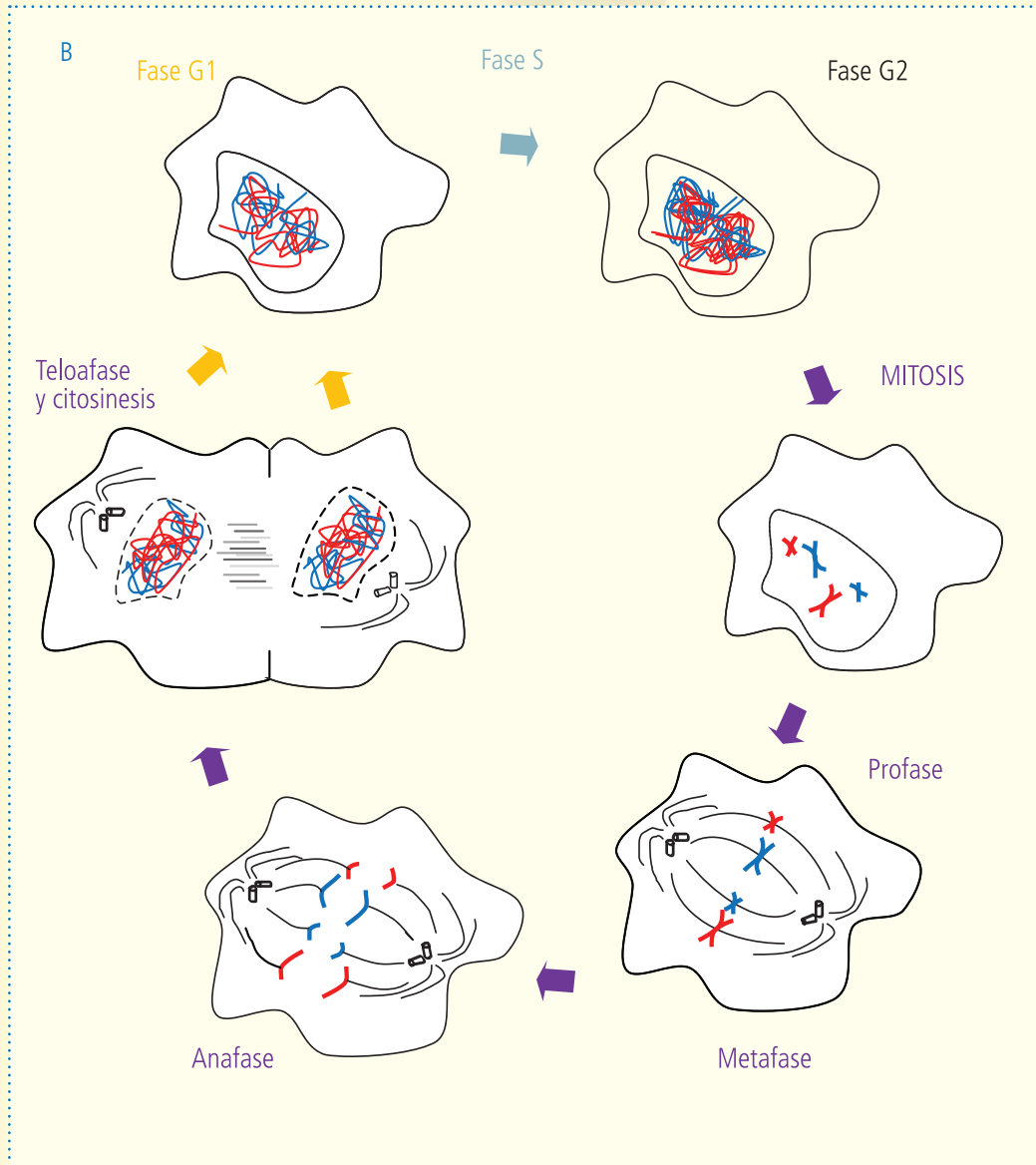
- a) En un primer momento (Telofase), la membrana del núcleo desaparece y los cromosomas que estaban relajados como “fideítos” dentro del núcleo se condensan formándose estructuras completamente visibles al microscopio.

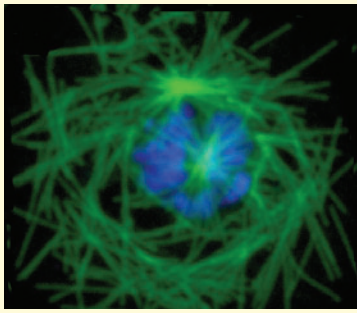
A partir de este momento tenemos que recordar algunas cosas. En el dibujo de la página siguiente se puede ver en azul los cromosomas paternos y en rojo los maternos, los dos que son cortitos son los cromosomas paterno y materno que contienen la información para las mismas proteínas (como para la proteína X que influía en el color de los ojos) y lo mismo con los dos que son “larguitos”. Ahora, esta célula del ejemplo tiene 4 cromosomas y estamos viendo en el dibujo 4 crucecitas, pero recordemos que el ADN ya está duplicado y que los 8 cromosomas están ahí. Cada crucecita, en realidad, tiene dos cromosomas exactamente iguales unidos entre sí. A estos cromosomas que quedan unidos entre sí, que son idénticos y que dibujamos formando crucecitas los llamamos cromátidas hermanas. Por lo tanto, si pudiéramos separar las dos cromátidas hermanas de cada crucecita, nos quedaríamos con dos grupos de cromosomas idénticos entre sí e idénticos al grupo de cromosomas de la célula que les dio origen. Así, cada grupito tendría dos cromosomas paternos y dos maternos y, por lo tanto, dos veces la información para la síntesis de cada proteína. Esto es, exactamente, lo que ocurre en los siguientes pasos de la Mitosis.

- b) Las crucecitas se alinean en el ecuador de la célula (Metafase), ayudadas por el citoesqueleto celular, con una cromátida hermana orientada hacia cada polo.
- c) Una vez allí, un cromosoma de cada tipo (uno “cortito” y uno “larguito”) viaja hacia cada polo (**Anafase**)

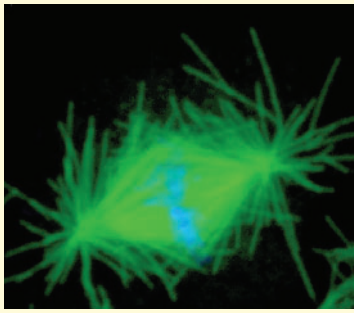
- d) Una vez que los cromosomas alcanzan los polos de la célula se forman membranas nucleares envolviendo cada grupo de cromosomas (Telofase) y, finalmente, la célula divide su citoplasma en dos hasta dar dos nuevas células, proceso que conocemos como citocinesis. Si observamos la célula inicial y las dos células finales veremos que son exactamente iguales.

En la figura *c* podemos ver imágenes por microscopía de fluorescencia de cada una de las fases de la Meiosis en donde los microtúbulos del citoesqueleto están en color verde y el ADN está en color azul.

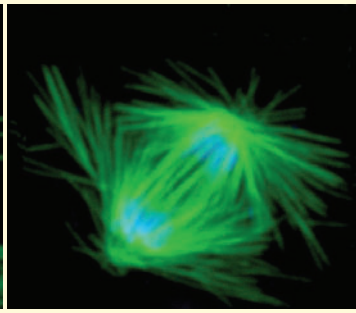




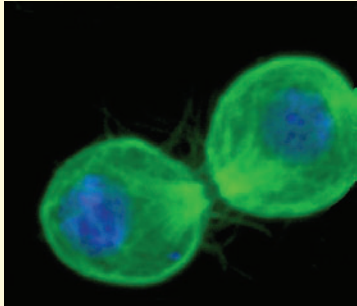
Profase



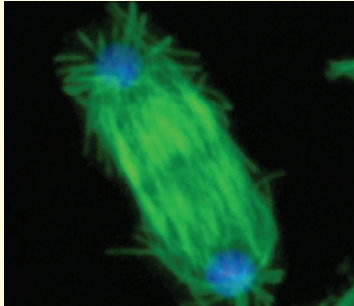
Metafase



Anafase



Telofase



Citocinesis

Es sumamente recomendable que miremos algunos videos de la división celular por Mitosis para reforzar la idea de que es un proceso sumamente dinámico y continuo, que separamos en fases sólo para su mejor estudio. Un sitio que podemos visitar es: <http://www.youtube.com/watch?v=VIN7K1-9QB0>

Teniendo en cuenta el ejemplo del Explorer Frontier es muy importante que sepamos que la copia exacta de la cabina central como la duplicación del ADN (Replicación), la copia de la información de la cabina para generar nuevos robots o la copia de la información de los genes (Transcripción), así como la formación de los robots o la síntesis de las proteínas (Traducción) son todos procesos que están regulados y llevados a cabo por proteínas. Esto es extraño ¿no? Como se necesitan proteínas para la síntesis de otras proteínas, entonces ¿qué proteínas fabricaron a estas otras? Estamos nuevamente en "el huevo o la gallina" que discutimos en el Capítulo -1.

Hasta ahora sólo sabemos que las proteínas son biomoléculas que se sintetizan en el citoplasma celular cuando los ARN que traen la información almacenada en los genes son reconocidos por otra gran cantidad de proteínas. Pero...

**¿cómo están formadas?, ¿qué estructuras presentan?,
¿son todas iguales?, ¿qué funciones cumplen?**

Si hacemos un poco de memoria podremos acordarnos que a lo largo de estos capítulos hemos nombrado distintas proteínas con funciones completamente distintas:

- mencionamos que el citoesqueleto está compuesto por miles de proteínas que se agrupan formando filamentos o túbulos dinámicos que se van polimerizando por un extremo y se van desarmando por el otro.

a. Ciclo celular. El periodo más largo en la vida celular es la interfase que se caracteriza por tres fases sucesivas: G1, S y G2. Luego la célula entra en el proceso de división celular por Mitosis y Citocinesis.

b. Representación del proceso de Mitosis. Una célula cuyo ADN fue duplicado entra en división celular que finaliza en la formación de dos células genéticamente idénticas entre sí y a la célula que les dio origen. En azul se esquematizan los cromosomas paternos y en rojo los maternos.

c. Fotos obtenidas en un microscopio. Se observa una célula cuyos microtúbulos se visualizan de color verde y su ADN de color azul.

- también mencionamos a la ADN Polimerasa que se encarga de duplicar el ADN durante la fase S de la interfase y dijimos que el ARN que lleva la información al citoplasma requiere de gran cantidad de proteínas para ser traducido.
- mencionamos proteínas receptoras que se encuentran en la membrana plasmática y que actúan de antenas de las células para diversas señales.

Pero ahora veamos un ejemplo que pueda acercarnos más a las funciones de las proteínas.

Pensemos en el caso de una madre que debe alimentar a su bebé mediante la producción de leche. Aunque parezca increíble, la propia succión del bebé en el pecho materno genera que el cerebro de la madre libere al torrente sanguíneo una hormona proteica (una proteína) que denominamos Prolactina. La Prolactina viaja por la sangre hasta llegar a la mama, de donde el bebé se alimentará y allí genera que las células productoras de leche de la glándula mamaria sinteticen las proteínas necesarias para alimentar al bebé. Claro, que para poder cumplir con su función en el pecho materno, la Prolactina debe enviar una señal desde el torrente sanguíneo al núcleo de la célula en donde se encuentra la información para la síntesis de las proteínas de la leche.

¿Cómo lo hace? ¿Atraviesa la membrana plasmática?

La verdad es que no, la Prolactina es una proteína grande y no puede atravesar la membrana plasmática, pero dijimos que existen proteínas que sí están en la membrana de las células, y que sirven como antenas o receptores de señales externas y que producen cascadas de señales en el interior de la células como si fuera el “efecto dominó”. Esto quiere decir que cuando la Prolactina se une a su receptor proteico de membrana, genera en él un cambio conformacional que, a su vez, hace que unas proteínas que se encuentran en el interior celular se unan a él. Lo que hacen estas proteínas, una vez unidas al receptor de Prolactina, es colocar átomos de Fósforo sobre otras proteínas que de esa forma se activan y van al núcleo a “encontrar” los genes de las proteínas de la leche (entre otros). Una vez que los encuentran deben, con ayuda de muchas otras proteínas, copiar la información del ADN en ARN y llevarla hasta el citoplasma.

¿Pero cómo van hasta el citoplasma?

Existen otras proteínas que ayudan a los ARN mensajeros a salir del núcleo y a viajar sobre el citoesqueleto hasta encontrarse con toda la maquinaria, principalmente proteica, que los traduce en las proteínas de la leche que, luego, serán liberadas a los ductos que viajan hacia el pezón llegando, finalmente, al bebé.

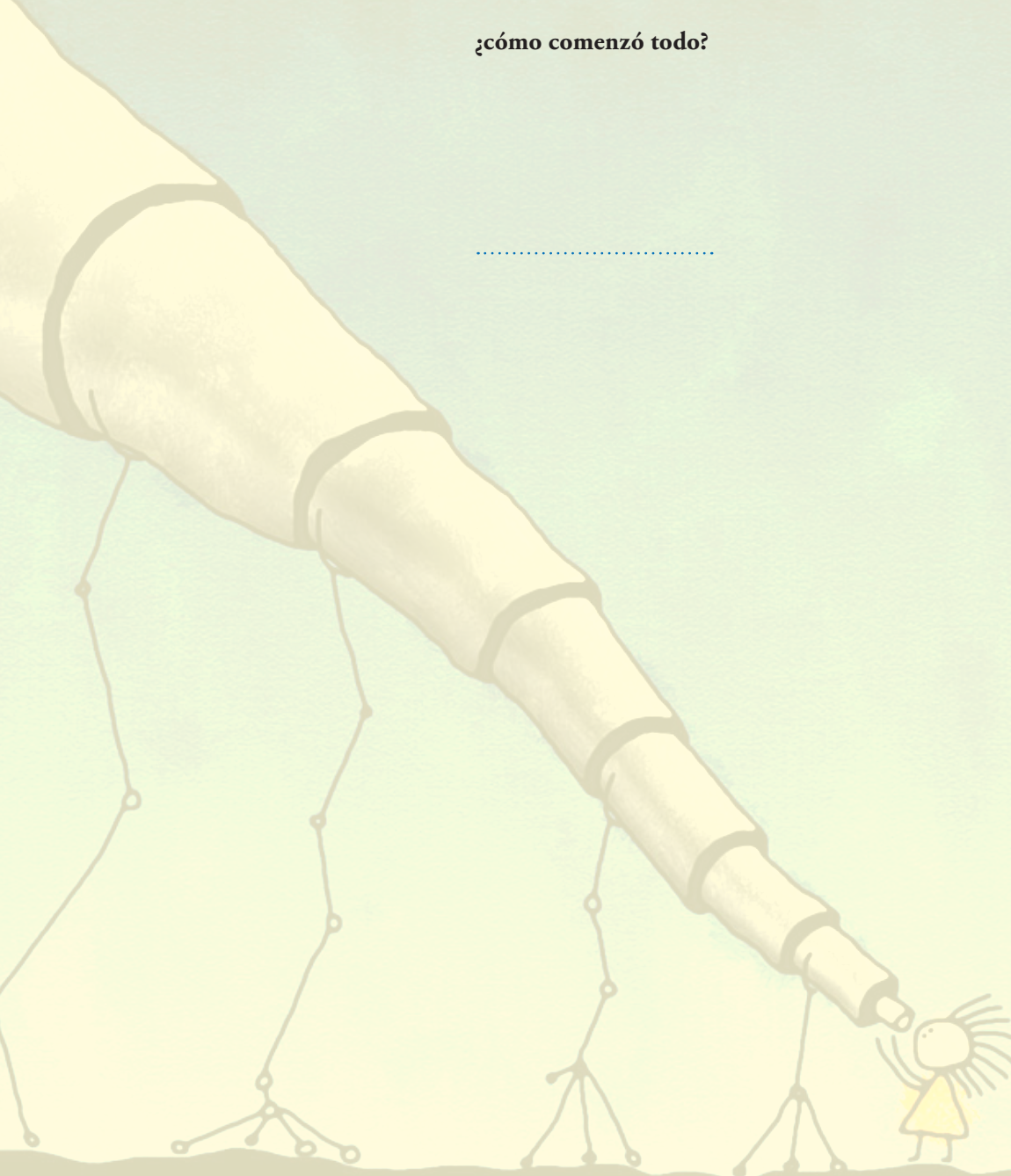
En este ejemplo mencionamos, al menos, cinco funciones proteicas: la función hormonal (de la Prolactina), la función receptora de comunicación entre el interior y exterior celular (del Receptor de Prolactina), la función enzimática (de las proteínas que colocan fósforos en otras proteínas), las funciones celulares de regulación de la Transcripción y Traducción (en las que también participan enzimas que catalizan las reacciones químicas) y la función estructural que otorga el citoesqueleto como vía de transporte de los ARN con la información para las proteínas de la leche.

Veamos un ejemplo más cortito para conocer otra función de las proteínas.

El oxígeno que respiramos entra por la nariz y llega a los pulmones en donde pasa a la sangre para llegar a su destino final, las células de todo el cuerpo. Sin embargo, el oxígeno no puede viajar solo por el torrente sanguíneo hasta las células y, para esto, debe unirse a la proteína que le da el color rojo a nuestra sangre, la Hemoglobina cuya función es, principalmente, la de transporte.

Resumiendo, la información almacenada en el ADN para la síntesis de proteínas es duplicada en la división celular, copiada durante la transcripción a ARN y es traducida a proteínas en el citoplasma. Todos procesos que, su vez, requieren de la presencia, activación, regulación, coordinación y movimiento de otras muchísimas proteínas. Así, el flujo de la información genética tanto durante la división celular como en la transcripción y traducción que implica el “movimiento” de la información almacenada en los genes para la síntesis de proteínas requiere de la presencia, coordinación y regulación de miles de proteínas ya existentes. Como siempre uno termina haciéndose la misma pregunta:

¿cómo comenzó todo?

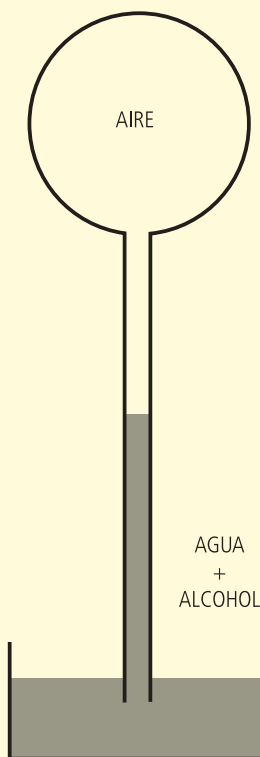


“Libre del Coch” y un hidalgo caballero nos presentan el flujo de la Información Genética

* Por Mariano Alló

Muchos conceptos de Biología Molecular se han entremezclado con la historia, la fantasía y la ciencia ficción en estos primeros capítulos. Nuestra máquina del tiempo ha funcionado casi sin descanso... y lo seguirá haciendo. Recorriendo callejuelas ancestrales, polvorientos recovecos en antiguas fortalezas nos preparamos para un nuevo tour medieval.

Muchas veces en el entretejido de historias mínimas aparecen lazos y conexiones reveladoras. El camino del aprendizaje nunca es lineal, como tampoco lo es el de la investigación y ¡qué mejor manera de indagar en sus principios que bajo estas mismas reglas!



En nuestro viaje anterior visitamos, fugazmente, a Galileo y vimos parte del legado científico que dejaría. Galileo vivía en Padua, donde ejercía como profesor de geometría, mecánica y astronomía. El 1604 fue un año prolífico para él: puso en marcha la bomba de agua, descubrió la ley del movimiento uniformemente acelerado que aún en nuestros días se enseña en cursos de física clásica, y descubrió la “NOVA” de la cual algo mencionamos en el capítulo anterior. A principios del siglo XVII no había forma de medir el calor o el frío, así que también fue el encargado de inventar un aparato revolucionario capaz de medir la temperatura de manera confiable: el termoscopio. El instrumento consistía en un tubo lleno de una mezcla de agua y alcohol, abierto en su extremo inferior y con una bola de vidrio llena de aire en el extremo superior. Al calentarse la bola de vidrio se dilataba el aire interior que, a su vez, empujaba el agua del tubo.

Al mismo tiempo, pero en otro lugar de Europa un hecho singular tendría lugar. Un hecho sobresaliente que ha atravesado todas las culturas y los tiempos. A casi 2.000 kilómetros en la ciudad de Madrid, en los talleres de la casa de Juan de la Cuesta comenzaba a imprimirse el famoso DON QUIJOTE DE LA MANCHA, bajo su título original “El ingenioso hidalgo Don Qvixote de la Mancha”. El Quijote

El primer termómetro. Diseño aproximado del invento de Galileo. El instrumento consistía en un tubo lleno de líquido, abierto en su extremo inferior y con una bola de vidrio llena de aire en el extremo superior. Al calentarse la bola de vidrio se dilataba el aire interior que, a su vez, empujaba el líquido del tubo y permitía registrar mediciones.

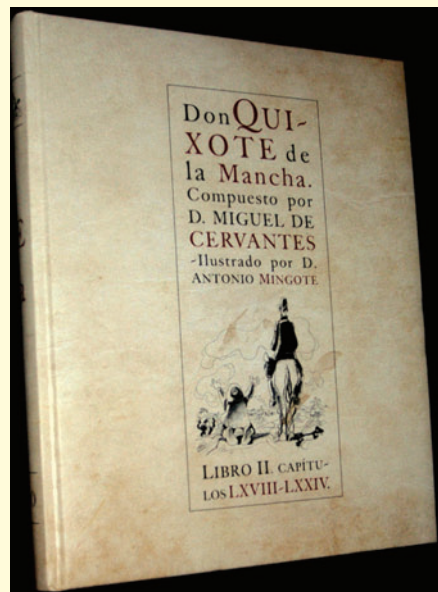
es la obra cumbre de la literatura española, ha sido reeditada cientos de veces y traducida a muchas lenguas del mundo. Consta de dos partes: la primera, que fue publicada en 1605 y la segunda, que fue editada en 1616. El propósito de Cervantes era el de ridiculizar las novelas de caballería, para lo cual hizo que un hidalgo (algo así como un noble) enloquezca leyendo tales obras, y luego, se lance a la vida de la España de esa época según los ideales caballerescos. Don Quijote vendría a ser el antihéroe, totalmente humanizado, lejos de la idealización que se les otorgaba a los héroes en esos tiempos. Por otra parte, el hidalgo en su recorrido atraviesa muchos paisajes de esa España lejana y nos muestra la visión que tenía Cervantes de ella.

El Quijote tuvo un éxito fulminante y en el Siglo XVIII fue considerado como una obra clásica y modelo del lenguaje. En el XIX aumentó su fama y se enriqueció su interpretación. Con el paso del tiempo ha seducido a gente de todas las épocas y de diferentes clases sociales. Con el Quijote, la prosa española alcanza su cumbre.


Quizás suene extraño, pero mucho antes de que existieran las computadoras, los dvd y el divx ya existía la piratería y no me refiero a LA PIRATERÍA MARÍTIMA, sino a la intelectual. El pobre Cervantes la sufrió en carne propia hace cuatrocientos años. En 1614 fue publicado un libro titulado “Segundo tomo del ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha” en una imprenta tarraconense. El libro comenzaba donde Cervantes había dejado en la primera parte pero, sencillamente, ésta no estaba escrita por el famoso manco sino por un tal Alonso Fernández de Avellaneda, natural de Tordesillas (a Cervantes lo llamaban el manco de Lepanto ya que había participado en aquella cruzada contra los turcos en 1571, siendo herido en uno de sus brazos quedándole casi inutilizable).

El libro de Avellaneda ataca sin pudor a Cervantes. En el prólogo del libro existe una impresionante lista de insultos: manco, viejo, deslenguado, orgulloso... Sutilmente acusa de haber insultado en su primera obra al propio Avellaneda y a Lope de Vega, enemigo declarado de Cervantes quien, en ese momento, se encontraba preparando la verdadera segunda parte de su obra cumbre. Al año siguiente de la publicación de la obra apócrifa Cervantes finalmente publica su segunda parte y firma de la siguiente manera: “Por Miguel de Cervantes Saavedra, autor de la primera parte”.

Juan Ramón Lacadena, Ingeniero Agrónomo Español nos cuenta en la página web del ISFTIC (Instituto Superior de Formación de Recursos en Red para el Profesorado del Ministerio de Educación de aquel país) una forma muy diferente de abordar el Quijote, analizando meticulosamente su composición sintáctica, semántica o morfológica. El profesor Fisias, de una novela de Miguel Ángel Blasco llamada *Esperando a un Arcángel*, analiza **El Quijote** a través de lo que él llama **espectros** (presta mucha atención a los siguientes definiciones): el **espectro literal** indica cuántas veces aparece cada letra (a, b, c, ..., z) en promedio cada mil letras; por ejemplo, la “a” aparece 125 veces cada mil (es decir, 1 cada 8 letras), allí nos indica que en la versión inglesa la proporción hu-



Don Quixote de la Mancha. Tapa del famoso libro de Cervantes, la obra cumbre de la literatura española.



biera sido de 80 cada 1.000, en la francesa de 100 cada 1.000 y en la portuguesa de 140 cada 1.000. Por otro lado, sugiere que el **espectro de léxico** nos informa sobre cuántas palabras se utilizan en el texto, cuántas de ellas eran diferentes y cuántas veces se repetían, definiendo como **índice de diversidad del léxico** la relación entre el número de palabras distintas y el total de palabras del texto. A su vez, el **espectro gramatical** mide las proporciones de artículos, sustantivos, adjetivos, verbos, preposiciones, etc. Según el profesor Fisias los **espectros** eran algo así como la huella digital de cada autor e incluso de cada obra. Por ejemplo, la palabra “que” aparece en **El Quijote** 54 veces cada mil palabras y sólo 48 en **La Celestina**, otra de las obras cumbres de la época. Todo esto puede sonar extraño y confuso, pero a no desesperar ni decepcionarse porque en pocos renglones más irá saliendo el sol y todo será más claro.

Lacadena agrega que, en los 126 capítulos del libro **Don Quijote de la Mancha**, sin incluir los prólogos, se pueden contar un total de 1.603.948 letras, de las que 744.954 son vocales. El total de palabras es de 370.721, de las que sólo 22.318 son diferentes. De éstas, 10.906 (algo menos de la mitad) aparecen una sola vez en todo el texto, mientras que las más repetidas son “que” (20.233 veces, más 832 veces en las que aparece “qué” acentuada), seguida de “y” (17.788 veces) y de “de” (17.724 repeticiones). Poniendo una tras otras las repeticiones de la palabra “que” se rellenarían más de 40 páginas. Sorprendentemente, utilizando solamente las 50 palabras más repetidas se podría escribir la mitad del “Quijote”. La palabra más larga tiene 21 letras (“bienintencionadamente”).

¿Qué importancia puede tener todo esto? Hagamos entonces una comparación entre la obra magna de Miguel de Cervantes con lo que ocurre en nuestro genoma. Ya hemos visto cómo está conformado el genoma, por 3.000 millones de combinaciones de las cuatro posibles letras (A, C, G y T). Dentro de esa sopa de letras tenemos genes, que dijimos, tienen la información para que se forme, al menos, una proteína. Un gen tiene un principio (a veces más de uno) y un fin (a veces más de uno también). En el análisis del libro se habla de palabras (que podrían considerarse equivalentes a genes o secuencias) de las que algo menos del 50% son palabras únicas (secuencias únicas), hay también palabras repetidas (como en nuestro genoma tenemos secuencias repetidas) y algunas de ellas repetidas muchas veces (secuencias altamente repetidas), hay palabras muy largas lo mismo que hay genes “gigantes”, como el que codifica (tiene la información para generar la proteína) para la distrofina, responsable de la enfermedad distrofia muscular de Duchenne, que tiene más de dos millones de letras. De esta manera podríamos desglosar nuestro genoma de manera análoga al análisis del profesor Fisias con el Quijote y, de hecho, es lo que han hecho y hacen quienes estudian nuestro genoma, aunque eso lo veremos con más detalle en el próximo capítulo. A nuestros fines didácticos es importante que carguemos en nuestra mente la imagen del genoma como un gran libro, el cual puede tratar de interpretarse según la aparición de las palabras y las letras y que está escrito en un lenguaje, en principio desconocido, que nosotros estamos intentando descifrar.

Para continuar haremos otra parada en nuestro recorrido, viajaremos desde Madrid 2.155 km en dirección a Italia y retrocederemos 300 años en el tiempo.

Nos situaremos en el Castillo de Nápoles, un hermoso baluarte medieval fundado por Carlos I de Anjou en 1270 y completamente destruido durante la guerra entre Remi de Anjou y Alfonso V.

Sin duda se trataba de un castillo con cierta mística ya que había sido morada de personajes del arte renacentista como Giotto, Petrarca y Boccaccio. Sin embargo, nada ha quedado de aquel monumento original, sólo se sabe que tenía nueve altas torres y era un castillo gótico. Cuando Alfonso “El magnánimo” entró victorioso en Nápoles allá por 1442, decidió reconstruirlo y, para ello, llamó al famoso arquitecto y escultor mallorquí Guillem Sagrera. El castillo empezó a reconstruirse en 1454 y las obras duraron varios años. De planta trapezoidal, con seis torres, tres en la fachada principal que mira a la ciudad y tres que miran al mar. En el patio interior se abría una escalera en estilo gótico catalán dando acceso a la sala capitular o “sala de los Barones”, donde el rey reunía el consejo de nobles.

Por su parte, el castillo además contaba con una enorme biblioteca principesca y políglota formada a base de manuscritos calografiados en letra gótica y adornada con numerosos minios.

A mediados del siglo XV, Ruperto de Nola, el cocinero mayor del Rey Fernando I de Nápoles, hijo de Alfonso V de Aragón, escribía un libro titulado *Libre de Coch* o *Libro de guisados, manjares y potajes*, el cual contaba con una infinidad de exquisitas recetas aragonesas, catalanas, francesas y moriscas. La obra de Ruperto estaba formada por grandes volúmenes que albergaban los secretos de la más refinada cocina europea de la Edad Media. Estos habían sido escritos en gótico y mostraban una caligrafía cuidada y riqueza en las ilustraciones, convirtiéndolos en pequeñas obras de arte.

Como consecuencia del excesivo tamaño de estos libros era imposible sacarlos de la biblioteca, por lo tanto, Ruperto enviaba a su ayudante de cocina para que con la ayuda del bibliotecario copiara la receta que necesitaba en papel o pergamino. Antonio Rubén Nuñez (A.R.N.) era su ayudante principal, y en consecuencia, el encargado de trasladar la información para cada plato desde la biblioteca ubicada en el corazón del castillo hasta la cocina. Una vez allí, Ruperto seguía cuidadosamente las instrucciones de la receta para traducirlas en deliciosos platos.

Si quisiéramos describir, brevemente, cómo esa información es utilizada y qué recorrido lleva a cabo, podríamos decir que:



a. El castillo de Nápoles. Foto actual del castillo donde Ruperto se hizo famoso gracias a su extraordinaria cocina.

b. Libros medievales. Las recetas estaban almacenadas en enormes libros imposibles de trasladar fuera de la biblioteca del castillo.

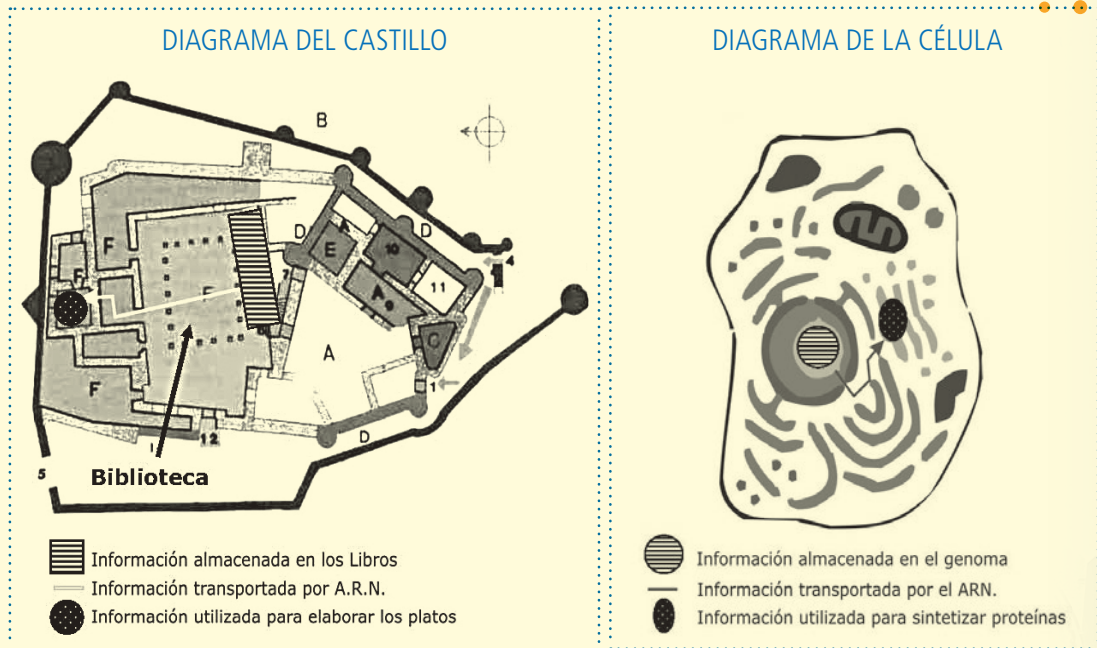
las recetas se encuentran guardadas en libros escritos en un lenguaje preciso, a su vez los libros están almacenados en un espacio físico determinado, la biblioteca del castillo; son copiadas o transcritas en papel con algunas modificaciones leves, que permiten una escritura más veloz, y transportadas por A.R.N. hasta otro espacio físico, la cocina, donde finalmente Ruperto de Nola transformará las letras góticas y dibujos en exquisitos manjares.

En cierta manera, podemos asegurar que, en nuestras células, ocurre algo similar. Gran parte de la información necesaria para formar un organismo como el nuestro se encuentra almacenado en el “Libro” del genoma. Es importante resaltar que sólo “parte de la información” para conformar un ser vivo se encuentra en el genoma.

Como señalamos, los libros de Ruperto contienen la información, aunque ésta, por sí sola, no hace nada, los platos no salen del “libre de coch” por arte de magia, se necesitan más actores. En el núcleo y en la biblioteca de la célula, la información es almacenada en la molécula de ADN (la enciclopedia de la vida). Por su parte, en la célula también contamos con un mensajero que transporta la información que también se llama ARN, pero en este caso es Ácido Ribonucleico. El ARN es el encargado de transportar la información almacenada en el genoma, desde el núcleo (donde se encuentra confinada) hasta el citoplasma. Aquí aparece el primer proceso celular llamado Transcripción, por medio del cual la información es «transcripta» o copiada, del ADN al ARN. Como señalamos este mensajero llevará esa información hasta la cocina celular (el citoplasma) donde, finalmente, los cocineros moleculares (llamados ribosomas) van a utilizarla para formar las proteínas, los platos de Ruperto en nuestro ejemplo medieval. Estos cocineritos celulares van a utilizar un código muy particular e interesante para formar las proteínas, el CÓDIGO GENÉTICO, mediante el cual transformarán la información almacenada en el lenguaje de letras del ARN a un lenguaje nuevo, de aminoácidos en las proteínas. Las letras que forman el mensaje en el ARN son las mismas que en el ADN a excepción de la T (Timina) que es reemplazada por la U (Uracilo).

Éste es el segundo proceso molecular trascendente del cual hablaremos: la Traducción. Imaginemos que, en los tiempos de Ruperto, también existía un código para la cocina, cada receta estaba formada por una secuencia de pasos (ingredientes que colocar) y, cada ingrediente, era señalado en la receta con tres palabras (tomates rojos frescos, por ejemplo). Por lo tanto, para poder interpretarla el cocinero debía separarla cada tres palabras y siguiendo el orden de aparición; entonces, sabría qué ingrediente debía poner y cuándo. Ahora volvamos a la célula. La receta celular escrita con sólo cuatro letras es leída por los ribosomas en conjuntos de a tres (como si fueran 3 palabras) y cada triplete o conjunto de tres letras indica el ingrediente para colocar. En la cocina molecular sólo existen veinte ingredientes diferentes para ser combinados: los veinte aminoácidos. En este código tres letras indican un aminoácido. Por ejemplo, CUU indica Leucina, GUU Valina, CGG Arginina y, así, sucesivamente. Digamos que cada triplete es un sobrenombre del aminoácido.

Resumiendo, en nuestro ejemplo el núcleo celular es el espacio físico donde se encuentra guardada la información, siendo equivalente a la biblioteca del castillo, mientras que el citoplasma equivaldría a la cocina. Por lo tanto, contamos con compartimentos separados donde ocurre cada proceso: la transcripción en el núcleo y la traducción en el citoplasma. El mensajero, en ambos casos es llamado ARN, y los platos creados por Ruperto son llamados proteínas en la célula.



En ambos casos, podemos apreciar un flujo de información, un camino recorrido en una dirección, desde el sitio donde esa información es almacenada y hacia el lugar donde será utilizada para construir algo, ya sea una proteína o una torta. Cuando nos referimos a la información genética, hablamos del flujo de la información genética que, también, tiene un único sentido:

ADN (núcleo) → ARN (viaja al citoplasma) → Proteínas (citoplasma).

Esto no quiere decir que, a las proteínas, las encontramos sólo en el citoplasma porque estaríamos contradiciendo todo lo que hemos aprendido hasta aquí, sino que su lugar de síntesis es allí.

Agreguemos ahora un poco de complejidad a nuestro ejemplo medieval. Digamos que las recetas están escritas una tras otra sin separación aparente, de manera que todo un libraco empieza y termina con la sucesión de palabras sin puntos, ni comas y hasta sin espacios. La labor del ayudante de cocina (ARN), ahora, se va a hacer mucho más complicada. Si Ruperto le pidiera: “ve por la receta de Pato sazonado con hierbas silvestres”, podemos estar seguros de que Antonio se querría morir. Imaginemos tener que ir a leer semejante libro de punta a punta sin saber siquiera por dónde empezar a buscar la receta pedida por Ruperto. Bueno, para eso podrá contar con la ayuda del bibliotecario y de algún que otro colaborador. Ellos habrían perfeccionado técnicas para ubicar recetas en los libros. Digamos que si bien no existe ninguna separación notable entre las recetas, sí existen palabras que definen dónde comienzan y dónde terminan. Ellos deben encontrar con mayor facilidad el comienzo y el fin de cada receta. Para eso van leyendo parte por parte del libro y van realizando marcas en él. Imaginemos el inicio de la receta en el libro original de la siguiente manera:

HOJASDELAURELBATATASENCUBITOSCEBOLLASENTIRITASNUEVARECETAPATOS
 AZONADOCONHIERBASAGUAPORHERVIRDOSPATOSPREPARADOSCIRUELASMU
 YSECAS

Los colaboradores y el bibliotecario leerán el libro separando de a tres palabras hasta encontrar un indicio de que comienza una nueva receta, marcado en rojo en nuestro ejemplo. Y, a partir de allí, comenzarán a transcribir la receta a un papel. Como podrán imaginar, en este punto, se ha complicado mucho la tarea de transcribir una receta. Pero aún debemos complicarla más. Como existía una enorme rivalidad entre los cocineros reales, estos modificaban las recetas agregando muchas palabras sin sentido entre medio de cada receta original. De manera tal, que una receta quedaba dividida en varios fragmentos interrumpidos por falsos ingredientes. Claro que tenían un código capaz de reconocer ellos mismos, para saber cuándo comenzaba y terminaba cada fragmento de la receta verdadera con diferentes combinaciones de tres palabras. Por ejemplo: al inicio y al final de los fragmentos falsos ponían: AJOPIMIENTASAL (inicio) y SALAJOPIMIENTA (final). Ahora, los colaboradores no sólo debían encontrar el inicio y el final de cada receta, sino además el inicio y el final de cada fragmento falso dentro de la receta. Para hacer este procedimiento más eficiente uno de los colaboradores se encargaba de encontrar el inicio y el fin de la receta, llamaba a ARN para que éste la transcribiera en forma completa y, luego, con la ayuda de un segundo ayudante se detectaban las regiones falsas de la receta para, luego, cortarlas, eliminarlas y así entregar la receta verdadera y final a Ruperto.

Me quedé pensando en algo... sí, en el código genético, por eso hay otra pequeña historia que me gustaría contarte. De nuevo partimos con nuestra *máquina del tiempo*,

esta vez haremos el viaje en el tiempo más lejano 5.000 años para atrás. Una de las culturas más prósperas e interesantes de nuestra historia estaba irguiéndose a orillas del Nilo, en África. Si bien aún existen notables controversias entre los investigadores se cree que 3.500 años antes de Cristo (a.C.), aproximadamente, pequeños pueblos agricultores comienzan a unirse bajo una especie de gobierno. En el 3.100 a.C. habrían dado origen al primer gran Imperio Egipcio que se convertiría en la mayor potencia cultural-política-económica y militar por más de 2.500 años. El legado dejado por los egipcios en nuestra cultura occidental es grande, desgraciadamente, pudimos haber tomado mucho más de lo que realmente tomamos.



Las delicias de Ruperto. Después de ser copiadas por ARN y transportadas desde la biblioteca hasta la cocina, las recetas se convertían en exquisitos platos medievales.

Uno de los acontecimientos más destacados en la historia de la humanidad tuvo lugar en Egipto. Después del fuego, la escritura ha sido el descubrimiento más trascendente del hombre y, según se cree, la forma de escritura más antigua junto con la cuneiforme (en Mesopotamia) fue la egipcia. Una vez constituida la escritura nace la época histórica y faraónica, como en una suerte de generación espontánea: constituye un verdadero milagro egipcio. En efecto, no se constata la existencia de períodos de balbuceo del sistema jeroglífico. Luego de algunas imágenes y escenas pintadas en muros o sobre vasos, o esculpidas sobre la piedra, las paletas y las estelas, los signos de esta escritura aparecen bruscamente, casi de la nada.

Los jeroglíficos fueron utilizados en Egipto hasta el fin del siglo IV de nuestra era. En aquel momento se interrumpe, completamente, la escritura y la lectura de “las palabras divinas” de la lengua de los faraones. Aquellos jeroglíficos que habían servido para relatar heroicas batallas, los pactos con los dioses y el camino del alma hacia la eternidad se transformaron en una lengua muerta, petrificados como un dinosaurio sobre los monumentos de la antigua civilización. Treinta y cinco siglos de civilización parecían definitivamente enmudecidos. El autor intelectual de aquella tremenda obra censuradora ocurrida en el año 394 después de Cristo (d. c.) fue el emperador Teodosio, romano y cristiano, quien firmó el decreto que prohibió el paganismo en los templos de Egipto, la lectura y escritura jeroglífica.

La escritura jeroglífica está conformada por frases que agrupan palabras escritas por medio de signos -imágenes representando objetos- o símbolos con un determinado valor. No se usa puntuación ni mayúscula al principio de las frases y las palabras no están separadas unas de otras por un espacio (como las recetas en el ejemplo final de la biblioteca, el libro, la transcripción, el corte de falsos ingredientes y finalmente la traducción). Podía escribirse de derecha a izquierda o de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba.

Llegaron a coexistir cuatro formas de escritura diferentes en Egipto: Jeroglífica, Hierática, Demótica y Copta. La primera se utilizaba, casi exclusivamente, para las inscripciones sagradas. La segunda, era más bien de carácter religioso y una especie de cursiva del jeroglífico. Estas son las únicas dos pertenecientes al antiguo Egipto. La escritura demótica se utilizó para temas jurídicos, privados, administrativos y de la vida cotidiana, teniendo su aparición en los últimos siglos del esplendor faraónico. Finalmente, el copto es una transcripción del egipcio a caracteres griegos.

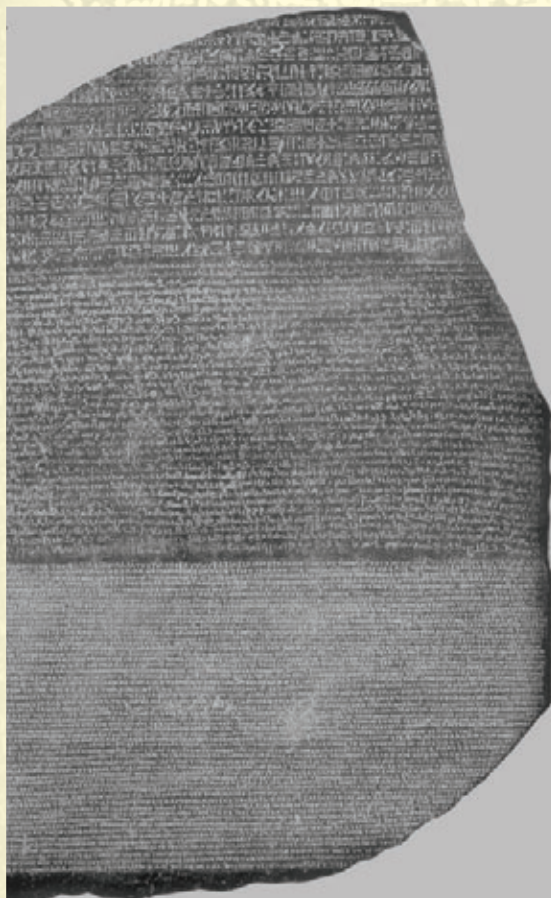
El sistema gráfico egipcio empleaba, simultáneamente, signos de ideas (ideogramas) y signos de sonidos (fonogramas). Los caracteres fonéticos formaban una parte considerable de los textos egipcios jeroglíficos, hieráticos y demóticos y, al combinarse entre ellos, representan los sonidos y las articulaciones de palabras propias de la lengua



La escritura de los dioses. Los jeroglíficos fueron utilizados en Egipto por más de 3.000 años. Sus símbolos pueden representar tanto sonidos como ideas abstractas.

egipcia hablada. Los caracteres ideográficos y simbólicos se mezclan con los caracteres fonéticos, obedeciendo a ciertas leyes de combinación, ya sea entre los dos primeros, ya sea entre estos dos y los fonéticos. Bastante complejo, pero aún así, algunas de estas cosas nos hacen pensar en los ejemplos que dimos, fundamentalmente, en del código, etc. Trataré de exponer mejor esta relación, además de narrar cómo ha funcionado la Biología Molecular, intentando develar los misterios de nuestro genoma escrito en el lenguaje del ADN.

En 1799 y durante la ocupación de Egipto llevada a cabo por Napoleón Bonaparte, un capitán del ejército francés, Bouchard, estaba dirigiendo las operaciones de fortificación del fuerte Saint-Julien, a poco más de cuatro kilómetros de la ciudad de Roseta, cuando de repente, excavando, encuentra una piedra con escrituras en diferentes lenguajes.



La piedra Roseta. Fue encontrada en 1799 por un capitán del ejército francés. A poco más de cuatro kilómetros de la ciudad de Roseta. La piedra poseía inscripciones en tres escrituras diferentes: los primeros catorce renglones en caracteres jeroglíficos, los treinta y dos centrales en escritura demótica y los cincuenta y cuatro restantes en griego. Actualmente en el British Museum (Londres).

La piedra, llamada luego “piedra roseta”, era, en realidad, una losa de basalto negro **fecha**da en el 196 a.C. en la cual aparecen tres inscripciones diferentes: los primeros catorce renglones en caracteres jeroglíficos, los treinta y dos centrales en escritura demótica y los cincuenta y cuatro restantes en griego.

Desde el siglo XVII muchos investigadores habían tratado de interpretar los signos que se hallaban a la vista de todos, grabados en templos y tumbas, pero que guardaban celosamente su secreto; tanto que entre los mismos egipcios estaba extendida la superstición de que encerraban eternas maldiciones para quien intentara descifrarlos. A lo largo de los siglos, algunos de estos signos, como la serpiente, habían sido incluso mutilados para evitar su supuesto efecto maléfico. El lenguaje de los faraones parecía condenado a no poder ser descifrado nunca.

Fue gracias a la piedra Roseta que en 1822, el investigador **Jean François Champollion** (1790-1832) descifró, después de más de diez años de enormes esfuerzos, el misterio, hasta aquel momento “científicamente insoluble”, de los **jeroglíficos egipcios**. Una de las mayores complicaciones radicaba en que un mismo símbolo podía hacer referencia a un sonido, a dos sonidos, a tres sonidos, a una palabra entera o incluso a una idea. Pero gracias a que contaban con la misma escritura en tres lenguajes diferentes, y miles de horas de estudio se pudo acceder y descifrar aquel código ancestral.

¿Qué tienen en común los jeroglíficos con el código genético?

Bueno, eso deberán contestarlo en uno de los puntos de la ejercitación que se encuentra al final de este capítulo, por lo tanto, a seguir prestando atención.

Siempre recuerdo la primera vez que escuché a mi profesor de Biología Molecular decir que el CÓDIGO GENÉTICO estaba degenerado, lo miré por largo rato y pensé si no existía una palabra más acorde para describir lo que nos acababa de contar. Al rato me convencí de que mi profesor tenía razón... el código genético estaba degenerado. Bien, pero esto ¿qué quiere decir? Recordemos que le llamamos código genético a la regla de correspondencia que existe cuando “leemos” la secuencia de ARN de manera tal que tres letras (le llamamos sobrenombre) se corresponden siempre a un aminoácido puntual. La célula cuenta con veinte aminoácidos pero las combinaciones posibles a formar con cuatro letras poniéndolas en grupos de a tres es muy superior, de hecho es 64. Y en resumidas cuentas vamos a tener más de una forma de llamar a cada aminoácido, pero no todos los aminoácidos van a tener la misma cantidad de “sobrenombres”. La relación no es uno a uno en ninguno de los casos, y por eso se dice que es degenerada. Este código fue descubierto o descifrado entre 1961 y 1965. Una de las cosas más sorprendentes es su universalidad, ya que todos los organismos conocidos hasta ahora utilizan el mismo código para formar sus proteínas.

Imaginemos que tenemos 64 símbolos jeroglíficos para referirnos a 20 dioses. Por un lado cada símbolo representa sólo a uno de los 20 dioses. Por el otro, cada dios tendrá al menos un símbolo que lo represente, aunque algunos podrán tener hasta cuatro. Descifrar este código ha sido una tarea relativamente fácil para los científicos, sin embargo, descifrar nuestro genoma pero, descifrarlo de verdad, será una tarea mucho más difícil. Una tarea FARAÓNICA sin duda.

Conceptos

* Por Paola Bertucci

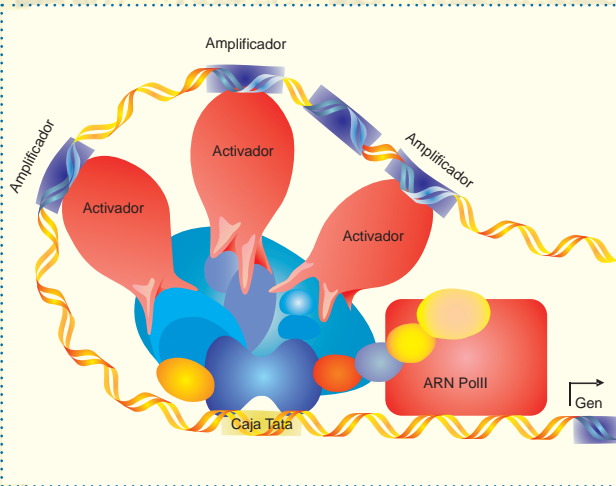
Ahora que sabemos lo que es un gen, podemos encarar algunos detalles que nos van a permitir conocer cada vez más los procesos moleculares de la vida. Como dijimos, los genes contienen información para generar proteínas y esta información está dada por, principalmente, la secuencia de nucleótidos del ADN. Pero, aprendimos que el ADN, el ácido desoxirribonucleico, y las proteínas son otro tipo de materia orgánica, entonces

¿cómo hace el ADN para generar una macromolécula tan distinta?

El ADN, en realidad, contiene la información para la síntesis de las proteínas pero por sí solo es incapaz de generarlas, para que esto ocurra deben existir otros actores que “lean” la información en la secuencia del ADN, la copien de alguna manera y la lleven fuera del núcleo para que, en el citoplasma, otras macromoléculas vuelvan a “leer” esa información y generen de ella las proteínas.

Empecemos por el primer paso en la síntesis de una proteína que, como dijimos, es la Transcripción o “lectura” de la secuencia de ADN en el caso de las células eucariotas. Al inicio de la mayoría de los genes, en una región que conocemos como promotor o región promotora se encuentra una pequeña secuencia de seis nucleótidos que denominamos CAJA TATA, ya que es la sucesión de nucleótidos TATAAA (o sea, de nucleóti-

dos cuya base nitrogenada es Timina, Adenina, Timina y 3 más con Adenina). Ante determinados estímulos internos o externos de la célula, esta secuencia del ADN queda “a la vista” y es reconocida por una variedad de proteínas que atraen a la proteína ARN Polimerasa II (ARN PolII) que, a su vez, une otras muchas proteínas más. Algunas de estas proteínas se unen al ADN, algunas otras unen proteínas y así se va formando un complejo enorme con muchísimas proteínas unidas a la región de la CAJA TATA y a otras regiones cercanas al promotor (silenciadores y amplificadoras o *enhancers*), siendo todas ellas necesarias para que pueda comenzar la transcripción, o sea la copia de la información génica del ADN.



Complejo Transcripcional ubicado en el promotor de un gen. El ADN está representado como una doble hebra en la cual se muestra la CAJA TATA, resaltada en amarillo, y otras regiones reguladoras, como son los amplificadores y silenciadores, en azul. La flecha indica la dirección de la Transcripción.

Bases nitrogenadas correspondientes a la Timina y al Uracilo que difieren entre el ADN y el ARN.

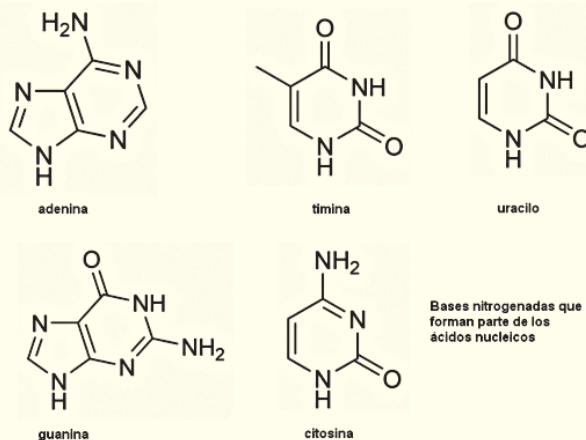


Fig. 2

Una vez que está toda esta maquinaria proteica unida a la región promotora comienza la Transcripción.

¿Pero de qué manera se copia esa información?

Para contestar esta pregunta primero tenemos que recordar algunas cosas, una es que el ADN es un ácido nucleico, el ácido desoxirribonucleico, que se forma por una larga doble cadena de nucleótidos que pueden llevar las bases Adenina, Timina, Guanosina y Citosina que denominamos A, T, G y C y cuya doble cadena se mantiene por la unión de las A con las T y las G con las C. Por otro lado, el ARN es otro tipo de ácido nucleico, en particular el ácido ribonucleico, que se forma por la unión de muchos nucleótidos parecidos a los de ADN pero que presentan una sutil pero enorme diferencia en su estructura química, estos nucleótidos presentan un grupo oxidrilo (un hidrógeno y un oxígeno) que no tienen los nucleótidos de ADN. Además presentan tres bases nitrogenadas que son iguales a las del ADN, Adenina, Guanina y Citocina pero una que es diferente que conocemos como Uracilo (U) en lugar de la Timina. Entonces llamaremos a los nucleótidos de ARN A, G, C y U, en vez de T.

En el capítulo anterior tomamos el rol de la ADN Pol cuando separamos las cadenas de ADN y generamos dos dobles cadenas nuevas. Bueno, ahora vamos a tomar el rol de la ARN PolII por lo que vamos a aparear bases del ADN con las de ARN. Las G del ARN seguirán uniendo a las C del ADN y viceversa. Las T del ADN a las A del ARN pero ahora hay una diferencia, las A del ADN a las U del ARN.

Volvamos al ejemplo de la doble cadena de ADN:

ATTGGAACCCCTGTCACA
TAACCTTGGGGACAGTGT

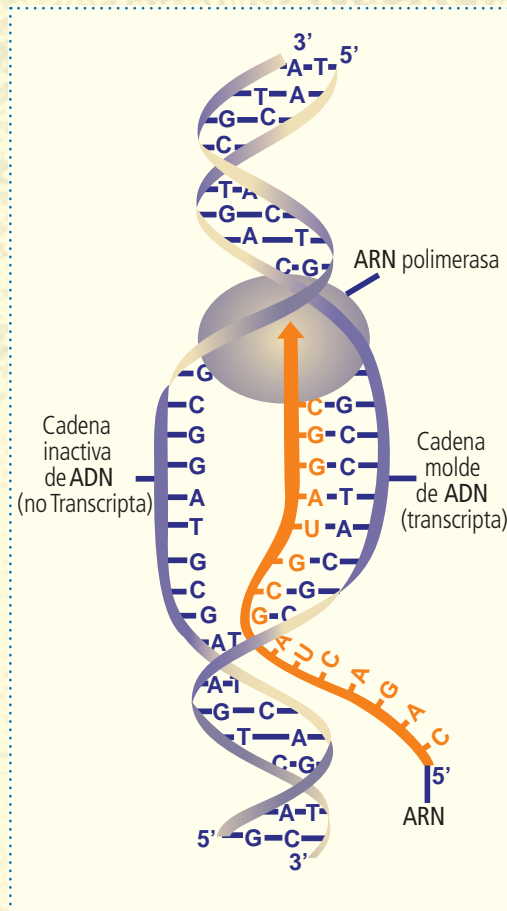
Ahora separamos las dos cadenas y vamos a usar la de arriba para entender cómo sería el ARN complementario a ésta, escribimos en negro al ARN:

ATTGGAACCCCTGTCACA
UAACCUUGGGGACAGUGU

Volvamos a la pregunta que estábamos tratando de contestar.

¿De qué manera se copia la información del ADN para finalmente generar una proteína?

Una vez formado el complejo proteico en el promotor, ocurre una modificación química en la proteína ARN PolII (se hiperfosforila, o sea que se le agregan un montón de átomos de fósforo) lo cual la activa. Una vez activada la ARN PolII comienza a “caminar” sobre el ADN “leyendo” sobre qué tipo de nucleótido (A, T, G o C) está “parada”, si ella “ve” que está sobre un nucleótido G coloca en forma complementaria a éste un nucleótido de ARN (OJO no de ADN) que tenga una base nitrogenada C, si “ve” una A coloca una U, si “ve” una T coloca una A y así sucesivamente. Entonces, a medida que avanza sobre el ADN, la ARN PolII va formando una molécula de ARN complementaria a la del ADN del gen. O sea que va polimerizando (uniendo unos con otros en cadena) los nucleótidos de ARN, de allí su nombre ARN polimerasa II.



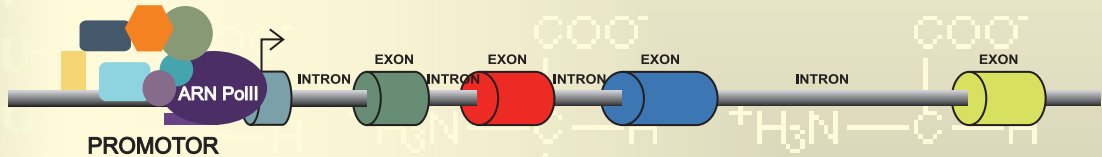
Transcripción. La ARN PolII transcribe la información de un gen almacenada en una de las dos hebras del ADN. En naranja se observa el ARN mensajero correspondiente y la flecha indica la dirección y sentido de la Transcripción. En lila se esquematiza la ARN PolII.

Una vez que la ARN PolII llega a una determinada región cerca del final del gen “reconoce” que su función ha terminado y se separa del ADN lo mismo que ocurre con la molécula de ARN. Esta molécula es ahora la que contiene la información que estaba en el ADN para la síntesis de una proteína y la encargada de llevar este mensaje hacia el citoplasma, es por eso que la denominaremos ARN mensajero (ARNm).

Sin embargo hay algo más que debemos entender bien. Dentro del gen, sólo una parte de la secuencia tiene información para la síntesis proteica y hay otras partes que no...

¿Pero cómo, no era que un gen es la información para la síntesis de una proteína?

Bueno sí, pero no. Dentro de todo el ADN, son las pequeñas regiones génicas las que contienen información para la síntesis proteica, pero no todo el gen es información. Las partes dentro del gen con información las llamaremos exones (que distinguimos en la figura como tubos más gruesos y de colores) y las partes “sin” información intrones (que distinguimos como tubos más finos y en gris).

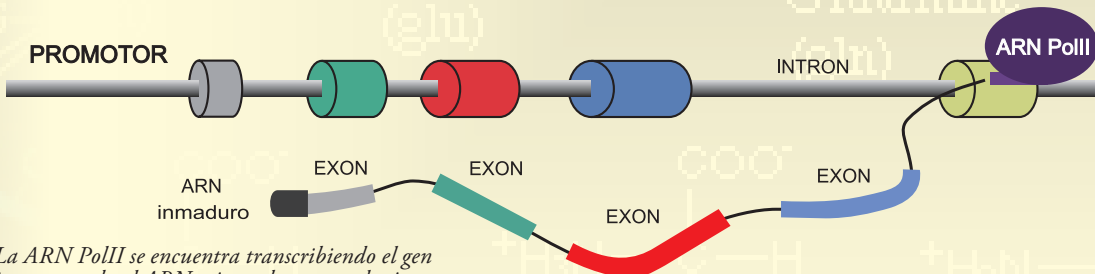


Representación de un gen. En color gris se esquematizan las regiones intrónicas y en colores los exones. La región codificante del gen comienza en la flecha y en la región promotora se ve el complejo transcripcional preparado para el inicio de la transcripción.

Con esto en vista, cuando la ARN PolII va formando el ARN complementario a una de las cadenas del ADN del gen, no distingue entre los exones e intrones, quedando todos ellos representados en el ARNm.

¿En el ARNm queda la información para la síntesis de la proteína toda entrecortada por intrones?

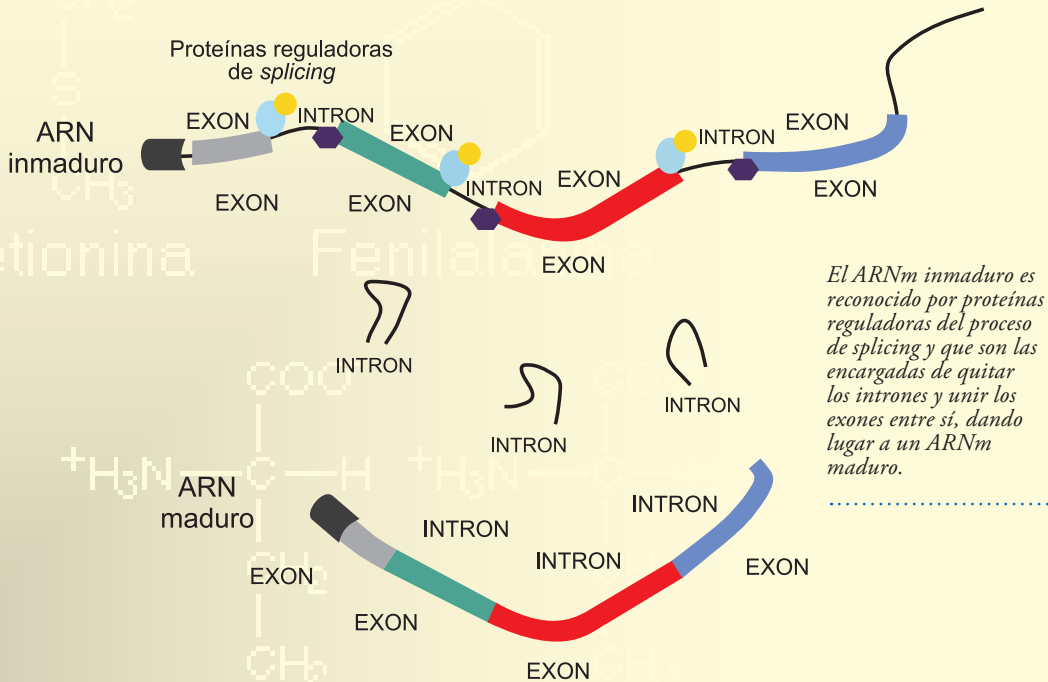
Sí, exactamente así es, es por eso que a este ARN con exones e intrones lo denominamos ARN mensajero inmaduro (Fig. 5), porque si no es modificado o madurado de tal manera que los intrones se vayan de su secuencia no podrá generar una proteína.



La ARN PolII se encuentra transcribiendo el gen incorporando al ARNm inmaduro tanto los intrones como los exones.

Pero, como todo en la célula, este “problema” tiene una solución. Existe un mecanismo que conocemos con el nombre de *splicing* en el cual se eliminan los intrones del ARNm inmaduro, uniendo los exones entre sí y generando que toda la información de

la proteína quede junta. A este ARNm, que se modifica también de otras maneras, lo llamaremos ARNm maduro y ahora sí está listo para salir del núcleo hacia el citoplasma para el paso final, la transformación de la información almacenada en forma de ARN, que proviene de la almacenada en forma de ADN, en proteína.



Cuando decimos que el ARNm es traducido a proteína,

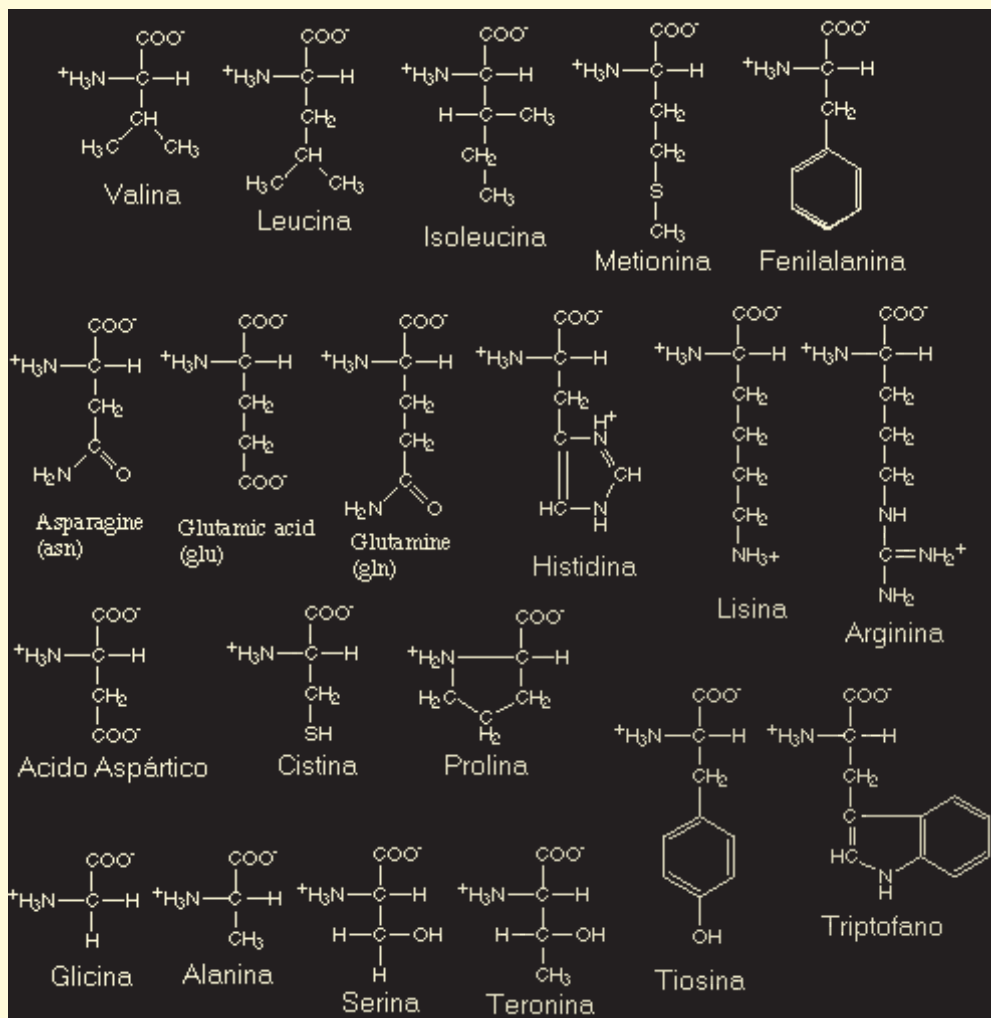
¿qué es lo que pasa?

¿Por qué se requiere de muchas otras proteínas?

¿Qué hay en el citoplasma que permite que se lleve a cabo este proceso y no en el núcleo?

¿Se produce una sola proteína a partir de un ARNm o muchas?

Para poder contestar estas preguntas primero tenemos que entrar en el mundo de la química de las proteínas para saber cómo están conformadas. Las proteínas están formadas por la unión de aminoácidos. Los aminoácidos de las proteínas serían como los nucleótidos para los ácidos nucleicos, sus unidades básicas, sus cuentas de collar que se unen entre sí formando largas cadenas. Así como había cuatro nucleótidos que conformaban el ADN que denominamos A, T, G y C y cuatro que conforman el ARN que denominamos A, U, G y C conocemos veinte aminoácidos distintos que conforman las proteínas. Estos son: serina (Ser o S), treonina (Thr o T), asparragina (Asn o N), glutamina (Gln o Q), lisina (Lys o K), arginina (Arg o R), histidina (His o H), ácido glutámico (Glu o E), ácido aspártico (Asp o D), cisteína (Cys o C), glicina (Gly o G), prolina (Pro o P), alanina (Ala o A), isoleucina (Ile o I), leucina (Leu o L), metionina (Met o M), fenilalanina (Phe o F), triptofano (Trp o W), tirosina (Tyr o Y).



Representación en dos dimensiones de los veinte aminoácidos conocidos que conforman las proteínas.

Llamaremos a cada uno por la abreviatura de tres letras que lo representa. Pero si había millones de combinaciones de secuencia entre sólo cuatro nucleótidos distintos. ¡Imaginemos entre 20 aminoácidos!

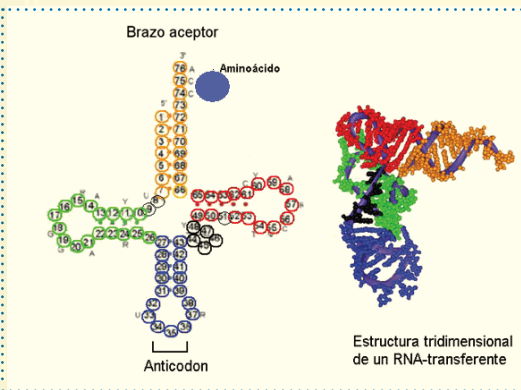
Bueno,

¿cuál es la relación entre el ARNm y estos aminoácidos que formarán las proteínas?

Para llegar a la respuesta tenemos, primero, que presentar a los demás actores. En el citoplasma existen complejos riboproteicos que están formados por ARN y proteínas a los que conocemos como Ribosomas y que son los encargados de reconocer al ARNm y traducirlo a proteína. Estos complejos están formados por dos subunidades o partes, una más grande que la otra que se encastran entre sí dejando el ARNm entre ellas. Lo interesante es que entre las dos subunidades que conforman el ribosoma existen dos espacios cada uno con el tamaño de tres nucleótidos de ARN, a los cuales llamaremos

espacio 1 y 2 y que van a estar involucrados en la traducción. Por otro lado, existen unos ARN distintos a los ARNm que tienen una forma muy particular que denominamos ARN de Transferencia (ARNt) y que llevan unidos a un extremo de la molécula un aminoácido. Los ARNt poseen en su parte inferior tres nucleótidos que quedan expuestos y fuera de la “cruz” que caracteriza su estructura y que denominaremos anticodón. Dependiendo de este anticodón cada ARNt cargará uno de los veinte aminoácidos y no los otros.

$\frac{a}{b}$



Ahora sí, una vez que el ARNm sale del núcleo al citoplasma es reconocido por la subunidad más pequeña de los ribosomas, la cual queda unida al ARNm “rodeando” una secuencia de tres nucleótidos que es AUG y que será reconocida por un ARNt que posee los tres nucleótidos inferiores, complementarios a los que están en el ARNm.

¿Cuáles serán esos tres nucleótidos del anticodón del ARNt?

Éste es un ARNt especial cuyos tres nucleótidos expuestos son UAC pero que lleva unido un aminoácido Met que no es igual a las demás Met sino que está modificado. En general, la síntesis de todas las proteínas comenzará con la unión de este ARNt que va a permitir el encastre de la subunidad mayor del ribosoma con la subunidad menor, generando los dos espacios del tamaño de tres nucleótidos que mencionamos previamente. Así, el ARNt con la Met modificada queda en el espacio 1 y en el espacio 2, tres nucleótidos del ARNm (que llamaremos codón) quedan expuestos.

¿Qué puede pasar ahora?

Un segundo ARNt con su anticodón complementario al codón expuesto en el espacio 2 va a entrar y unirse a él por complementariedad de bases y aquí comienza la Traducción. La Met modificada que contiene el ARNt que está en el espacio 1 y el aminoácido unido al ARNt, que está en el espacio 2, se unen por una reacción química, quedando ambos unidos al ARNt del espacio 2. Cuando esto ocurre, el ribosoma se desliza tres nucleótidos sobre el ARNm liberando al ARNt que quedó vacío, al que contiene los dos aminoácidos en el espacio 1 y el espacio 2 queda vacío nuevamente, exponiendo el siguiente codón del ARNm. Por lo tanto, un nuevo ARNt complementario a este codón, puede entrar en ese espacio y unirse al ARNm, la cadena de dos aminoácidos ya formada se une al aminoácido que viene unido al ARNt del espacio 2, luego el ribosoma se desliza y expone un nuevo codón liberando el ARNt sin aminoácido. Esto ocurre una y

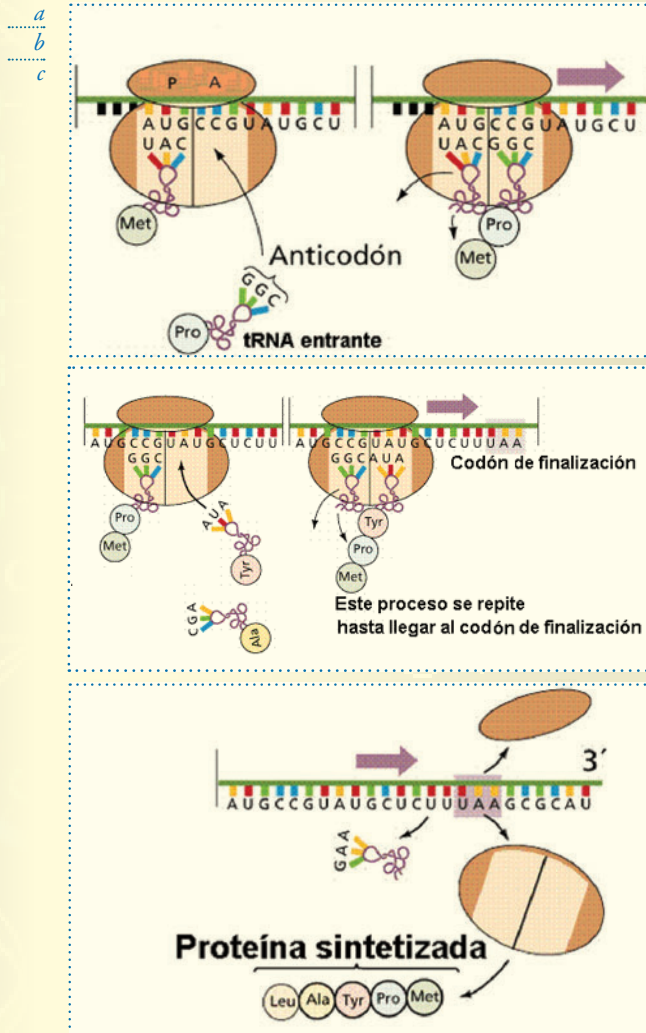
a. El ARNm maduro es reconocido en el citoplasma por las dos subunidades de los ribosomas, la menor y la mayor.

b. Representación en dos dimensiones de un ARNt cargando un aminoácido.

otra vez generando una larga cadena de aminoácidos que va a representar la información que traía el ARNm desde el gen que contiene la información para la síntesis de esa proteína. Sin embargo, es importante que sepamos que, a partir de un ARNm, no se sintetiza una sola molécula de proteína sino muchas, iguales, pero muchas. Esto ocurre ya que, luego de que un ribosoma reconoce al ARNm y comienza a “leerlo” y traducirlo formando una proteína, otro ribosoma también lo reconoce y lo traduce y luego otro y otro. De esta manera, un solo ARNm puede ser traducido muchas veces generándose a partir de él, muchas proteínas iguales.

Ahora hagamos un ejercicio siguiendo el flujo de la información genética durante la síntesis proteica, tomando como ejemplo un gen con la siguiente información:

TTAGATATTTCTATGAATGGCCGTCGATCGCCAGTTAGAACGATTAGAACCATTGACC
AATCTATAAAGGCTCCTTACCGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAAACTGG



Supongamos que la cadena de abajo es la que contiene la información para la síntesis de una proteína del citoesqueleto, marcada en violeta y que su CAJA TATA es la que está en celeste. Ante un determinado estímulo, la ARN PolII reconoce esta secuencia y con el reclutamiento (atracción) de muchas otras proteínas y enzimas transcribe este gen a ARNm a partir de las letras que están en color violeta. Primera pregunta...

a. Reconocimiento del ARNm maduro por un ribosoma y comienzo de la Traducción.

El primer ARNt que se incorpora carga un aminoácido Met y el segundo una aminoácido Pro, lo cual es determinado por complementariedad de bases entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt.

b. Traducción a lo largo del ARNm. El tercer aminoácido que se incorpora es Tyr. A medida que se van incorporando ARNt, la cadena de aminoácidos ya formada se va creciendo.

c. Fin de la Traducción.

Una vez que el ribosoma encuentra un codón de terminación en el ARNm, las subunidades se desencastran liberando al ARNm y a la proteína recién sintetizada.

¿cómo sería la secuencia de este ARNm?

Algunas opciones:

GGAATGGCCGTCGATCGCCAGTTCGAACGATTTAGAACCATTGACC
CCTTACCGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAACTGG
GGAAUGGCCCCGUCGAUCGCCAGUUAGAACGAUUUAGAACCAUUUGACC
CCUUAACGGGCAGCUAGCGGUCAATCUUGC UAAAUUCUUGGUAACUGG

Ayudo, el ARN ¿tiene T o U? ya con eso descartamos la mitad de las opciones.

¿Cómo se copia la información genética? ¿En forma complementaria a la cadena que tiene la información para la síntesis proteica o es una cadena igual a la que tiene la información, pero hecha de ARN?

Ahí descartamos otra opción y nos quedamos con la correcta que es la **tercera opción**. Pensemos por qué esa opción es la correcta: la ARN PolII junto con otras proteínas reconoce la CAJA TATA que se encuentra en el promotor del gen y una vez allí atrae a otras muchas proteínas que la activan y la ayudan a copiar la información que se encuentra una de las cadenas del gen. Así que, si la primera parte de la información es CCTTACC (las primeras bases en violeta del ejemplo), los nucleótidos que colocará la ARN PolII serán **GGAAUGG** sabiendo que las A se complementan con T o U dependiendo si es en ADN o ARN y las C con G. Una vez que toda la información del gen que se requiere para la síntesis de la proteína del citoesqueleto está en el ARNm.

¿Qué pasa? ¿Ya puede salir al citoplasma para ser traducido? ¿Está listo? ¿Qué te parece? ¿Todo el gen tiene información para la proteína?

Recordemos que el ARNm sufre el proceso de *splicing* en el que los exones que son las regiones con información que dará la proteína; se unen entre sí, perdiéndose las regiones que denominamos intrónicas. Pero supongamos que este gen tiene información para dos proteínas y no para una. Sigamos pensando... si la información está en los exones y ellos se unen entre sí durante el *splicing* quizás uno de los exones puede perderse y no quedar en el ARNm; es decir que, *alternativamente*, un exón puede estar o no presente en este ARNm. Este proceso se conoce como *splicing* alternativo.

Entonces si la secuencia del gen es la que teníamos como ejemplo, subrayamos aquellas secuencias que darán los exones en el ARNm y dejamos sin subrayar aquellas regiones sin información para la proteína que serían los intrones:

CCTTACCGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAACTGG

Como vimos, el ARNm originado por la transcripción de esta secuencia será la opción 3:

GGAAUGGCCCCGUCGAUCGCCAGUUAGAACGAUUUAGAACCAUUUGACC

¿Nos animamos a subrayar cuáles son los exones?

Recordando que el ARNm es la cadena complementaria a la de ADN y que tiene U en vez de T deberías haber llegado al siguiente patrón de subrayado:

GGAAUGGCCCCGUCGAUCGCCAGUUAGAACGAUUUAGAACCAUUUGACC

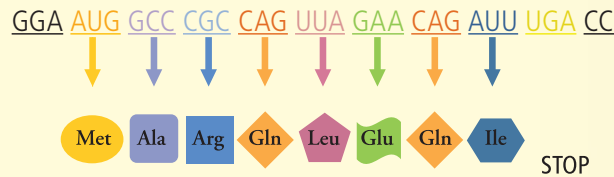
¿Cuál será el ARNm maduro?

El ARNm maduro será:

GGA AUG G C C C G C C CAG UUA GAA CAG AUU UGA CC

Lo único que hicimos es sacar las secuencias no subrayadas que eran los intrones que es lo que pasa durante el proceso de *splicing*.

Una vez que este ARNm sufrió *splicing*, además de algunas otras modificaciones que no mencionaremos ya estaría listo para ir al citoplasma a ser traducido. Ahora sí, el mensajero es transportado hacia el citoplasma donde es reconocido por la subunidad menor de un ribosoma, luego se produce la entrada del primer ARNt que traerá consigo el aminoácido Meteonina (Met) que corresponde al codón AUG del ARNm y, finalmente, el acoplamiento de la subunidad mayor del ribosoma y el comienzo de la traducción. Sigamos con nuestro ejemplo, el ARNm maduro dará la siguiente cadena de aminoácidos:



Pero,

¿cómo sabemos que las secuencias aminoacídicas que se sintetizan a partir de estos ARNm son esas y no otras?

Antes de responder esa pregunta pensemos lo siguiente: sabemos que cada codón (tres bases de un ARNm) dará la información para un aminoácido y que hay veinte aminoácidos. Pero, si hacemos la cuenta de la combinatoria de las cuatro bases del ARN (A, C, G y T) en secuencias de tres nucleótidos: $4(\text{bases})^3(\text{posiciones}) = 64$, esto quiere decir que, si para que cada combinación de tres nucleótidos en el ARNm hay un aminoácido, debería haber 64 de ellos y no sólo veinte. Por lo tanto, podemos ver que distintos tripletes de nucleótidos (o sea más de un codón) generarán la entrada al ribosoma de ARNs de transferencia que contienen el mismo aminoácido. Por ejemplo, hay cuatro

ARNt que llevan unido el aminoácido Pro, tres que llevan Ile, dos que llevan unido el aminoácido Tyr pero, uno solo que lleva la Met. A esta codificación de la información genética la conocemos como Código Genético y se resume en la siguiente tabla:

		Segunda base del Codón					
		U	C	A	G		
Primera base del Codón	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } SER UCA } UCG }	UAU } Try UAC } UAA } UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } UGG Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Me AUC } AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thy ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	
		Tercera base del Codón					

El código genético consiste en 64 combinaciones de las cuatro bases nitrogenadas presentes en los nucleótidos de ARN agrupadas de a tripletes. Cada triplete recibe el nombre de codón y tiene la información (por complementariedad de bases con el anticodón de ARNt) para la incorporación de un aminoácido específico a la secuencia proteica durante la Traducción. Sin embargo, varios codones especifican la incorporación de un mismo aminoácido a la secuencia proteica (codones sinónimos), por lo que decimos que el código genético es degenerado. De los 64 codones, 3 son codones STOP, que indican el fin de la Traducción.

¿Pero cómo se usa?

Volvamos a nuestro ejemplo tomando el ARNm:

GGA AUG GCC CGC CAG UUA GAA CAG AUU UGA CC, los nueve codones subrayados son los que quedarán representados como aminoácidos en la proteína.

¿Cómo hacemos para saber cuál aminoácido corresponde a cada codón?

Bueno, para eso usamos la tabla de arriba. Tomemos el primer codón que es AUG y busquemos el primer nucleótido (A) en la primera columna, fila tres; ahora, busquemos el segundo en la columna uno, primera fila. Hasta acá es un cuadro de doble entrada que funciona igual que el de la Batalla Naval. Una vez dentro del cuadro al que nos llevan los dos primeros nucleótidos del codón, buscamos el tercero y, llegamos, finalmente al aminoácido que colocará el ARNt que “lea” este codón. Ahora podemos ver la secuencia de aminoácidos completa que se forma por el ARNm de nuestro ejemplo. Lo importante es que veas que un aminoácido puede estar codificado por distintos codones pero cada codón da un solo aminoácido.

Volvamos, otra vez, a los dos ARNm y las secuencias proteicas que generan.

¿Qué pasó con GGA al principio y CC al final?

¿Por qué no aportan un aminoácido?

No vamos a entrar mucho en detalles, hay dos partes del ARNm que no se traducen a proteína.

Como en nuestro ejemplo, la traducción siempre comienza con un ARNt que trae Metionina. Cuando la subunidad menor de ribosoma reconoce el ARNm, antes de comenzar a traducirlo, “busca” la secuencia AUG que es la que codifica para Metionina, se une allí el ARNt que carga este aminoácido, esto recluta a la subunidad mayor del ribosoma que ahora allí comienza a traducir el ARNm hasta que encuentra un codón STOP, o sea, un triplete UAA, UAG o UGA. Cuando llega a uno de estos codones STOP, se desarma el complejo del ribosoma liberando el ARNm y la proteína recién sintetizada. El ARNm seguirá siendo traducido por muchos ribosomas mientras que la proteína tomará su estructura tridimensional y llevará a cabo su rol en la célula, en nuestro caso, formará parte del citoesqueleto.

De esta manera, la información proveniente del ADN en forma de ARN se encuentra codificada en tripletes de nucleótidos que “informan” qué aminoácido irá después de cuál a lo largo de toda la cadena aminoacídica. Vemos, con todo esto, cuán importante es que el flujo de información genética, tanto durante la duplicación del ADN como durante la transcripción y la traducción ocurran correctamente para lo cual, a su vez, debe haber un balance sumamente controlado en la presencia y activación de miles de proteínas que son las que, principalmente, controlan y llevan a cabo todos estos procesos.

Acerca de la evolución de las especies, un viaje en mono-patín

* Por Paola Bertucci

Vamos a alejarnos por un par de capítulos de la Biología Molecular en sí misma para viajar a los orígenes de la teoría actual de la evolución de las especies, pero esta vez, viajaremos en mono-patín. La Biología Molecular nos esperará con paciencia, porque todos los conceptos que desarrollaremos en este capítulo y el siguiente son fundamentales para poder entender lo que todavía nos resta ver en los capítulos siguientes.

“Mi trabajo consiste en enseñar a mis aspiraciones a acomodarse a la realidad, no intentar que los hechos armonicen con mis aspiraciones (...) Sentaros ante los hechos como un niño pequeño, estar preparados para abandonar cualquier idea preconcebida, id humildemente dondequiera y a cualesquiera abismos a los que os guíe la naturaleza o no aprenderéis nada”

Thomas Henry Huxley (Gould 2005).

En este pasaje, el biólogo británico Thomas Henry Huxley, que vivió durante el siglo XIX, expone una de las tareas más difíciles de un científico. A lo largo de la historia de la ciencia, las creencias, los dogmas, las religiones así como los momentos sociales y económicos han delimitado claramente la visión de la naturaleza y de la vida. Como ha ocurrido con la iglesia católica, estas limitaciones implicaron “poder ver” sólo aquello que cabía dentro del dogma cristiano, o sea que todo aquello que no era explicado por la creación de Dios, quedaba, completamente, fuera de lo aceptado y, esas ideas, se castigaban como acto de herejía. Científicos o filósofos debían estar “ciegos” ante las evidencias naturales y “ajustar” sus observaciones a la realidad establecida, un Dios creador de la “perfección” de los seres vivos. Sin embargo, muchas otras veces, los cambios sociales, en distintos países del mundo y sus cambios económicos han dado lugar a “la mirada justa en el momento justo” de algunos científicos que han revolucionado el pensamiento con sus teorías sobre la naturaleza y la vida. Otros, en cambio, han propuesto algunas teorías elaboradas mediante la observación y la experimentación que no pudieron ser comprobadas en su momento histórico y que han sido recuperadas muchos años después en un contexto diferente y, que aún hoy, siguen siendo las bases fundamentales de las leyes de la vida y la evolución de las especies.

Cuando comencé a cursar la carrera de Licenciatura en Ciencias Biológicas en la Universidad de Buenos Aires sentía una profunda necesidad de conocer cuál era la explicación de la enorme diversidad de la vida, cuáles eran las estrategias diferenciales de reproducción, cuáles eran las causas de la extinción de muchas especies y la supervivencia de otras, así como también de conocer cómo funcionaba una célula. Sin embargo, a lo largo de mis estudios, todas estas preguntas quedaron atrás con una gran cantidad

de respuestas que tuvieron un resultado decisivo para mi vida, ahora tenía muchísimas más preguntas que al comienzo de mi carrera. Este resultado, aparentemente frustrante, es probablemente uno de los principales motores de mi vida, pensar, asociar, imaginar, analizar críticamente, leer, aprender y aprehender. Incluso dedico gran cantidad de tiempo a la lectura de estos temas y he tenido la suerte de encontrar autores geniales como S. J. Gould y D. R. Hofstadter quienes, con ingenio y conocimiento, me han hecho pensar aún mucho más y, por supuesto, me han generado nuevas preguntas. En este capítulo abordaremos el tema de la evolución de las especies, de la herencia de los caracteres y, sobre todo, adoptaremos una mirada crítica y trataremos de conectarnos con la hermosa sensación de la duda.

Como siempre, no podemos hablar de una cosa sin antes aclarar otras, así que, para poder contarte qué es la evolución de las especies primero debo explicarte cuál es el concepto de “**especie**” aceptado actualmente.

Dijimos ya varias veces y, vemos en nuestra vida cotidiana, que las ranas dan ranitas, los perros perritos y los manzanos manzanitos; está claro que nunca vimos que un perro se aparee y deje descendencia con un gato, ni una jirafa con un mosquito ni tampoco un rosal con un pino. La respuesta está básicamente en que sólo los individuos de una misma especie pueden aparearse y dejar descendencia fértil, o sea dejar descendencia que, a su vez, pueda dejar descendencia nuevamente. Esta definición presenta algunos problemas a la hora de ser aplicada a todos los organismos, pero la tomaremos como punto de partida para poder seguir adelante.

¿Por qué es importante agregar a la definición que la descendencia debe ser fértil si los animales de distintas especies ni siquiera se aparean entre sí?

Bueno, el tema es que esto no es, exactamente, cierto. Veamos un ejemplo, el asno o burro (*E. asinus*) macho es capaz de aparearse con una hembra de caballo o yegua (*E. caballus*) e incluso de dejar descendencia, sin embargo, estos dos animales pertenecen a especies distintas. Pero entonces...

¿por qué son especies distintas si pueden aparearse?

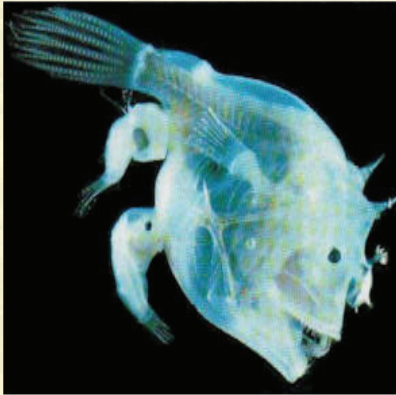
La respuesta está en que esta descendencia, la mula, es infértil, lo que quiere decir que no podrá reproducirse, perpetuando la especie a lo largo del tiempo.

Queda claro que en esta definición de especie la reproducción ocupa un rol central. Una cosa importante a tener en cuenta es que la reproducción no es sólo el acto de apareamiento sino también la supervivencia de las crías que, a su vez, podrán aparearse dando continuidad a su especie sobre la Tierra. Al observar la naturaleza, uno se encuentra con las más variadas formas de vida, reproducción y supervivencia.

Veamos algunas estrategias de reproducción, que probablemente no conozcas, como para que te hagas una idea de cuán diversas pueden ser respecto a las que mejor conocemos:

- otro caso, que es en parte similar, es el de los peces pescadores que viven a grandes profundidades en donde las fuentes de alimentación son escasas. Las hembras de esta especie tienen una espina de su aleta dorsal alargada que termina en una especie de bolita luminiscente que utilizan como cebo, esta prolongación no sólo tiene la forma sino, también, la función de una caña de pescar. Este instrumento se con-

vierte, entonces, en una trampa mortal para los peces de los cuales se alimentan e incluso podría también ser un instrumento de atracción para los machos “enanos”. Parece que en 1922 un biólogo pesquero capturó una hembra de esta especie que medía alrededor de 67 centímetros y que tenía adheridos a su cuerpo dos pequeños peces pescadores de sólo 5 centímetros de longitud. En ese momento nada se sabía sobre la reproducción de esta especie pero, un par de años más tarde, el ictiólogo C. T. Regan descubrió que esos pequeños pececitos eran machos completamente fusionados a la hembra, incluso observó que los sistemas vasculares de ambos sexos se encontraban completamente amalgamados. Así el macho depende, enteramente, de la hembra para su nutrición y actúa, como en el caso anterior, como fuente de esperma para la reproducción (Gould 2004).



• veamos este ejemplo. Muchas aves no tienen la capacidad de reconocer a sus crías y, por lo tanto, se guían por una regla básica para alimentarlas, todos aquellos huevos o crías que se encuentren dentro del nido o dentro de una región determinada serán cuidados o alimentadas respectivamente, mientras que las que se encuentran fuera, no. Sin embargo, esta regla de alimentación de las crías, no siempre es ideal. Los cucos son pájaros migratorios que pasan los veranos, principalmente en Asia y Europa y los inviernos en África y Asia. Durante el período de apareamiento, los cucos machos comienzan a emitir su característico sonido “cu-cu” atrayendo a las hembras con las cuales se aparearán para dejar descendencia. La mayoría de las aves construyen sus nidos, lugar en que ponen sus huevos, cuidan de sus crías y las alimentan. Las hembras de los cucos, en cambio, no construyen ningún nido. Entonces...

¿dónde colocan sus huevos y cuidan de sus crías?

Las hembras de esta especie, una vez fecundadas por el macho cantor vigilan los nidos contruidos por otras especies de pájaros y aprovechan el momento en que las hembras abandonan sus nidos, dejando solos sus huevos, para colocar allí uno de sus huevos y llevarse uno propio del nido. Una hembra de cuco puede colocar alrededor de 12 huevos en nidos distintos. Así, siguiendo la regla, todos los huevos del nido serán cuidados y las crías que de ellos nazcan, serán alimentadas. De esta forma, la madre cuco garantiza el cuidado de sus crías sin requerirle mayores esfuerzos (Gould 2004).



Foto de una hembra de Pez pescador parasitada por dos machos enanos de apenas un par de centímetros.

2a
26

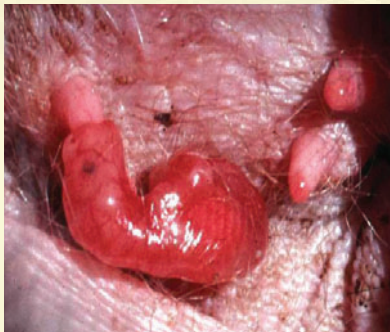
a. Foto de un Cuco.
b. En este nido se encuentra infiltrado un huevo de Cuco.

- algunas avispas que experimentan un estado larvario parasitario seguido de un estadio libre, en el que pueden volar y reproducirse, ponen sus huevos sobre ciertos huéspedes que pueden ser mayoritariamente orugas así como también pueden ser arañas o pulgones. Sin embargo, dado que el huésped es un animal capaz de deshacerse de los huevos, la madre avispa inyecta una toxina en la oruga que la inmoviliza pero la mantiene viva. De esta forma la hembra madre se garantiza que, una vez que los huevos eclosionen y las larvas se enfrenten al mundo en busca de alimentos, su problema ya esté resuelto, una oruga viva pero inmóvil podrá ser su primer manjar. Increíblemente, las larvas comen primero los tejidos grasos y los órganos digestivos, dejando intactos el corazón y el sistema nervioso y prolongando la vida de su huésped hasta que, finalmente, terminan con él y están preparadas para su vida libre (Gould 2004).



Fig. 3: Los huevos de las avispas son colocados en el cuerpo de un hospedador, en este caso, una oruga.

- un caso de cuidado de las crías más “cercaño” a los seres humanos, evolutivamente, es el de los mamíferos marsupiales que habitan en Oceanía. Estos mamíferos están representados por alrededor de 300 especies, siendo los canguros y koalas los más conocidos. La característica distintiva de estos animales es que presentan una gestación muy corta, por lo tanto los recién nacidos están muy poco desarrollados y requieren de mucho cuidado y protección. Estos animalitos nacen con dos centímetros de longitud, con su piel completamente desnuda (sin pelos) y presentan ojos y oídos embrionarios pero, su olfato, el sistema digestivo y el respiratorio ya son aptos para sobrevivir fuera del vientre materno. La hembra de canguro, tras el parto, traza una ruta de saliva que le indica a su cría recién nacida el camino a su cría hasta la bolsa marsupial. Una vez que la pequeña llega al marsupio, se introduce dentro suyo, se fija a una de las mamas y permanece allí alimentándose de leche durante 7 a 10 meses.



Una vez que la pequeña llega al marsupio, se introduce dentro suyo, se fija a una de las mamas y permanece allí alimentándose de leche durante 7 a 10 meses.



a. El canguro recién nacido, de apenas un par de centímetros, se alimenta por la succión de leche de la mama materna dentro de la marsupia.

b. Los canguros utilizan la marsupia de su madre por varios meses.



4b

Los machos de los canguros no participan en lo más mínimo del cuidado de las crías, sin embargo, los machos de otras especies son los responsables absolutos de su cuidado.

- éste es el caso de los **caballitos de mar**, pequeños pececitos que tienen una forma muy particular de reproducción. Luego de un gran cortejo caracterizado por sonidos y danzas muy particulares, las hembras colocan sus huevos en una bolsa abdominal que presentan los machos, estos los fecundan e incuban hasta que

5a
5b



a. Durante el apareamiento la hembra del caballito de mar coloca los huevos en una especie de bolsa abdominal del macho. Allí, el macho fecunda los huevos y cuida de ellos hasta que los huevos eclosionan.

b. Los bebés de caballitos de mar son idénticos a los adultos pero en miniatura.

los huevos eclosionan. En ese momento, las crías, que son idénticos a los adultos pero en miniatura, son expulsadas hacia el agua por contracciones de la bolsa y se van nadando felizmente a la vida. Sin embargo, la naturaleza no es tan sencilla y de los cientos de caballitos de mar que pueden nacer, sólo dos o tres llegan a la madurez y pueden, a su vez, reproducirse y dejar descendencia.

¿Pero a qué se debe la diversidad de mecanismos de reproducción sobre la Tierra? ¿Cómo “saben” los animales que deben reproducirse, cuáles son las formas de atraer al sexo opuesto y cuál es la forma de apareamiento? ¿Cómo “saben” las avispas que deben colocar sus huevos sobre un huésped y que deben inyectar en éste una toxina para inmovilizarlo? ¿Cómo “saben” las hembras de canguro que deben trazar un camino de saliva a sus pequeñas crías y éstas que deben seguirlo para llegar hasta la marsupia en donde estarán protegidos y podrán alimentarse? ¿Cómo “saben” las hembras de los caballitos de mar que deben colocar sus huevos en una bolsa que contiene el macho para que sean fecundados y el macho que debe mantenerlos allí hasta que los huevos eclosionen? ¿Todas estas especies de animales estuvieron siempre sobre la Tierra? ¿Cómo surgieron? ¿Habrán cambiado en el tiempo o fueron siempre iguales?

A lo largo de la historia, fueron muchos los hombres que se hicieron estas preguntas y trataron de contestarlas. Como mencionamos previamente y como ocurre en todos los ámbitos del conocimiento, los dogmas, la realidad social y económica y las formas de vida, entre otras muchas cosas, crean un contexto histórico en que se enmarcan los cuestionamientos sobre la naturaleza.

Analicemos las propuestas que realizaron algunos de los hombres más relevantes como respuestas a muchas

de esas preguntas que uno se hace al observar la naturaleza de la vida, principalmente, las relacionadas con el origen y la evolución de las especies. Muchas de estas propuestas sonarán ridículas o absurdas para nuestra manera actual de ver el universo pero recordemos que es imposible que estos hombres escaparan a sus contextos sociales a la hora de analizar el mundo.

Hasta finales del siglo XVII se creía y no se discutía que las especies habían sido creadas por Dios y allí estaban, tal y como habían sido originadas, sin variaciones, sin cambios, sin extinciones. Dios había decidido, en su creación, que cada animal debía tomar tal o cual actitud durante el apareamiento, cuidado de las crías y obtención de alimentos. Esta concepción, completamente, estática de la naturaleza tenía uno de sus principales pilares en la corta edad otorgada, por aquel entonces, a la Tierra. Se la consideraba tan joven que nada podía haber cambiado en ese tiempo. Según los cálculos del arzobispo James Ussher en el año 1664, basados en el estudio de las genealogías del viejo testamento, la Tierra había sido creada a las 9 de la mañana del año 4004 antes de Cristo. Por lo tanto, la Tierra no tenía más historia que la de la Creación y el Diluvio universal y las ideas de cambio eran consideradas una herejía. La Teoría de la Creación Especial, que reinaba el ambiente científico de la época, puede resumirse en los siguientes enunciados:

1. Las especies fueron creadas independientemente las unas de las otras.
2. Las especies no cambian con el paso del tiempo.
3. Las especies fueron creadas recientemente.
4. Las especies no desaparecen (no se extinguen).

Sin embargo, entre los siglos XVIII y XIX, algunos hombres como Buffon, Lyell, Lamarck, y Darwin comenzaron a proponer y a demostrar que la idea de cambio en la Tierra y en los seres vivos era posible.

En la década del 1770 el francés Georges Louis Leclerc, más conocido como Conde de Buffon o simplemente Buffon, mediante el estudio del enfriamiento de los materiales propuso, por primera vez, que la Tierra era mucho más antigua de lo que se creía. Así, basado en principios físicos, calculó una nueva fecha para su creación que sería de, aproximadamente, y como mínimo, 168.000 años.

Hoy creemos que la Tierra tiene 4.650 millones de años por lo que los cálculos de Buffón no nos cambian mucho la historieta de que la Tierra era muy joven, sin embargo, esta datación había producido una ruptura

en un punto fundamental con las creencias establecidas. Además, si la Tierra era tanto más antigua de lo que se creía, cabía la posibilidad de que durante su historia se hubieran producido cambios que eran impensables si se hablaba de una historia de aproximadamente 5.660 años.

¿Qué pasará con los científicos del año 2200 o 2500 o 3000? ¿No podrán pensar que nuestra forma de explicar la naturaleza es totalmente errónea?

cias entre las verdades reveladas por Dios en las Escrituras y lo que nos había permitido descubrir por la observación y la investigación. Para él, el problema era que la lectura literal de las escrituras conducía a conclusiones erróneas.

Buffón hizo otros aportes importantes al evolucionismo. Además de prolongar la historia de la Tierra, encontró que los animales poseían “partes inútiles”, o sea que no eran utilizadas para ninguna función y propuso que estas partes eran resabios que quedaban por la degeneración de partes previamente funcionales. También decía que *“comparando así a todos los animales y refiriéndolos a cada uno a su propio género, encontraremos ciertas especies cuya historia puede quedar reducida a un número bastante ínfimo de familias o troncos principales, de las cuales no es imposible que hayan salido las demás”*. Otra vez, para nuestra visión actual, estos aportes no parecen nada significativos, sin embargo, la idea de la modificación de las especies, en este caso en la degeneración de algunas partes y la idea de un origen común para algunas especies eran conceptos totalmente novedosos y conflictivos para su época.



Retrato de Georges Louis Leclerc, más conocido como Conde de Buffon (1707-1788).

Buffón fue uno de los primeros en darse cuenta de la importancia que ha podido desempeñar la duración en todas las cosas y en proponer que todos los fenómenos de la vida eran el resultado de fuerzas sencillas que podían entenderse mediante el estudio de la naturaleza.

Sesenta años más tarde, entre 1830 y 1833, el geólogo británico Charles Lyell publica la primera edición de sus *Principles of Geology* (*Principios de Geología*) en el que expone su Teoría del Uniformismo Geológico. Esta teoría propone que todas las fuerzas geológicas activas de la actualidad habían estado activas también durante la historia de la Tierra, actuando lenta y gradualmente, produciendo cambios imperceptibles durante la vida de un hombre. Proponía así, que la Tierra actual era la consecuencia de una gran cantidad de acontecimientos que se habían sucedido a lo largo del tiempo, considerando que la historia de la Tierra era aún mucho mayor de lo que había propuesto Buffón. Incluso su predecesor James Hutton había reportado que sus investigaciones no habían generado ningún hallazgo ni acerca de un principio ni de un fin de nuestro planeta. Según George Scrope, otro hombre de la época, la palabra clave que acompañaba todas las investigaciones y sonaba en los oídos de todo hombre que estudiara la naturaleza era “Tiempo. Tiempo. Tiempo”. (Toulmin and Goodfield 1968).



Retrato el geólogo británico Charles Lyell (1797-1875).

Algunos años antes, el zoólogo y anatomista francés George-Leopold Cuvier, fundador de la anatomía comparada, a diferencia de lo que creía Buffón mantenía la idea fijista de que las especies no cambiaban y que se encontraban tal cual habían sido creadas. Uno de los ejemplos que proponía para demostrar esta afirmación era que los gatos momificados que se habían encontrado en Egipto eran exactamente iguales a los de la actualidad. Nuevamente, hoy en día, esta comparación nos resulta de lo más graciosa, sin embargo, es importante que veamos cuán distintas eran las ideas de todos estos hombres que aportaron, incluso, siendo enemigos acérrimos del concepto de evolución, a la teoría de la evolución que hoy rige en nuestro paradigma.

Cuvier fue un genio de la anatomía comparada, estudió detalladamente la anatomía de los diversos animales y los comparó unos con otros obteniendo una conclusión en la que unió dos conceptos que se concebían totalmente separados: “forma y función” y “ambiente”.

¿Qué relación existía entre la forma o la función de una parte o de un órgano y el ambiente de ese animal?

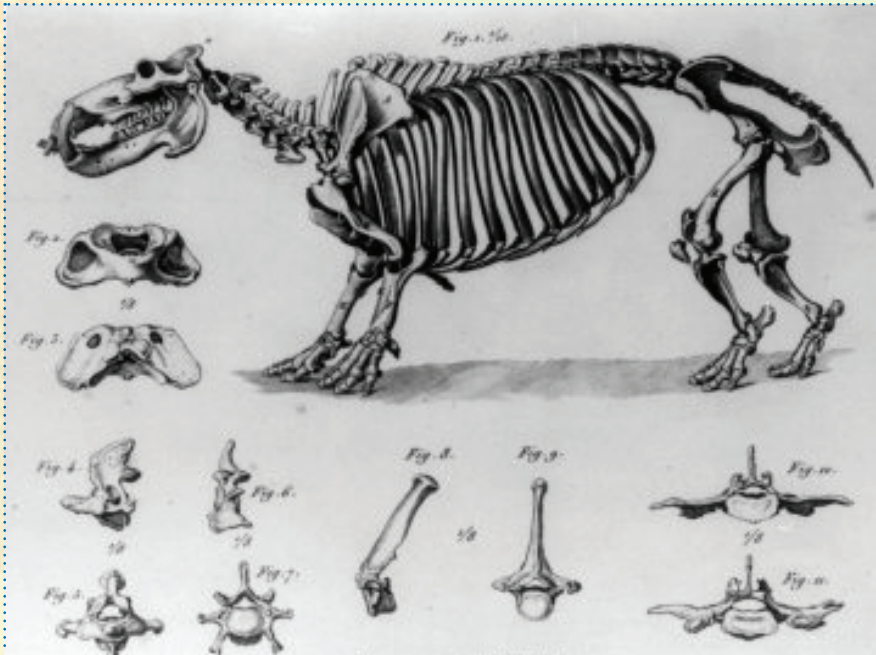
Cuvier propuso que cada una de las estructuras que poseían los organismos había sido creada con un propósito determinado y cada órgano para una función especial, para su funcionamiento óptimo en un ambiente determinado. Queda claro en esta afirmación que Cuvier pensaba en el “propósito” de las partes, concepto que está indisolublemente unido con la idea de que los seres vivos eran el producto de la creación inteligente, que había diseñado cada organismo para funcionar de la mejor manera en su entorno. A pesar de esta idea de propósito, que lejos está de nuestras creencias de la actualidad, Cuvier estaba relacionando, por primera vez, la forma de las partes de los organismos con su función respecto a un ambiente, así, las aletas de los peces habían sido creadas para nadar, las patas de los animales terrestres para correr, los ojos para ver y así con todas las partes de todos los organismos. Hoy en día, la finalidad que otorga la palabra “para” al hablar de la función de una determinada estructura es la enemiga principal de la Evolución como la conocemos, sin embargo, Cuvier hizo un aporte de lo más importante a la biología evolutiva. Además, su gran aptitud en la anatomía comparada lo llevó a reconstruir esqueletos de los fósiles de diversos animales similares a los actuales, pero sin representantes vivos en la actualidad siendo éste su segundo gran aporte a la teoría actual de la evolución las extinciones eran parte de la historia de los seres vivos (*La Biología en el siglo XIX* W. Coleman Capítulo II Forma: Teoría celular).

8a
8b



a. Retrato del zoólogo y anatomista francés George-Leopold Cuvier (1769-1832).

b. Esquemas realizados por Cuvier en donde se muestran huesos del registro fósil comparados con el esqueleto de una especie actual.



Otro hombre destacado de la época fue Jean-Baptiste-Pierre-Antoine o más conocido como el Caballero de Lamarck. En uno de sus libros titulado *Filosofía zoológica*, publicado en 1809, Lamarck expone la primera teoría de la evolución. En ella proponía que el uso muy frecuente de una determinada parte u órgano generaba su crecimiento o cambio a favor de las necesidades del individuo, transmitiéndose estas características adquiridas durante la vida a su descendencia. Por lo tanto, las especies no eran constantes sino que variaban a lo largo del tiempo y así, evolucionaban. El caso más común para explicar esta teoría es el del largo cuello de las jirafas, su justificación en este caso era que dado que las jirafas estiraban su cuello para llegar a comer las hojas altas de los árboles, su cuello se iba estirando y este carácter se iba transmitiendo de padres a hijos. Con esta idea, Lamarck resaltaba que eran las condiciones de vida y los hábitos de los individuos los que, a lo largo del tiempo, daban origen a sus formas. Así, una fuerza interna al individuo producía que se dieran los cambios en forma y función de los órganos y partes dependiendo de sus necesidades en un determinado ambiente.

Hoy en día las ideas de Lamarck han quedado completamente de lado en el campo de la evolución e incluso han sido muy ridiculizadas. Algunos científicos se han dedicado a refutar esta teoría. Trabajaron con ratones de laboratorio a los cuales les cortaron sus colas durante varias generaciones, sin embargo la descendencia seguía teniendo cola por lo que concluyeron que una determinada característica adquirida durante la vida de los individuos (no tener cola) dado un determinado ambiente (un científico experimentando) era una característica que no podía ser heredada. Discutiremos más adelante, en otro capítulo, sobre la validez de estos experimentos, sin embargo, con ésta, entre otras muchas justificaciones, la teoría de Lamarck quedó obsoleta.

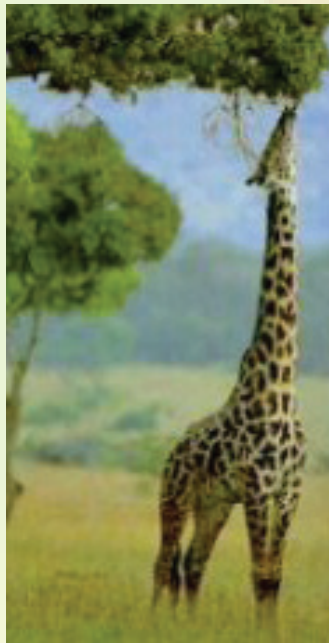
En el medio de estos debates sobre el creacionismo y la trasmutación de las especies, en 1831, el joven Charles Robert Darwin de apenas 22 años se embarcó como naturalista en el barco H.M.S. Beagle bajo el mando del capitán Robert Fitzroy. El objetivo de la

expedición era realizar un estudio topográfico de la Patagonia y la Tierra del Fuego en Argentina, el trazado de las costas de Chile, Perú y algunas islas del Pacífico y la realización de una cadena de medidas cronométricas alrededor del mundo. Finalmente, la expedición duró cinco años (1831-1836) en los que recorrieron las costas este y oeste de Sudamérica, las Islas Galápagos, Brasil, Nueva Zelanda, Australia, Cabo Verde, las costas cercanas a estas islas del continente africano y las Azores, entre otros varios lugares. Darwin llevó consigo el primer volumen de los *Principles of Geology* de Charles Lyell que leyó, detalladamente, quedando convencido de su enfoque sobre los cambios graduales de la Tierra a lo largo de su historia.



a. Retrato Jean Baptiste Lamarck (1744-1829)

b. Una jirafa estirando su cuello para obtener comida de los árboles. Este ejemplo es el más utilizado para comprender la idea de Lamarck sobre la herencia de los caracteres adquiridos.



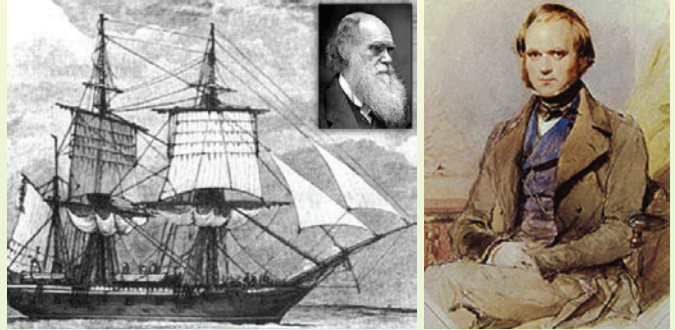
Otra teoría postulada en su época y que tuvo gran relevancia en las ideas de Darwin fue la teoría poblacional de Malthus que postulaba que la población crecía en forma geométrica mientras que los alimentos lo hacían en forma aritmética, con esto lo que proponía era que en un determinado momento, habría tantos seres humanos sobre el planeta que los recursos alimenticios no alcanzarían para todos. El límite de recursos alimenticios exponía la idea de una fuerza de selección, no toda la población iba a ser capaz de alimentarse. Así, entre las propuestas sobre la trasmutación de las especies, la mayor edad de la Tierra, la teoría de Lyell sobre los cambios graduales de la Tierra y la teoría poblacional de Malthus, Darwin estaba en el “momento justo” para tener la “mirada justa”. Sus observaciones a lo largo de este viaje le llevaron a desarrollar la Teoría de la Selección Natural que es, nada más ni nada menos, la base de la teoría evolutiva actual.

La distribución de los organismos en los diversos territorios que recorrió, fue una de las principales observaciones que lo llevaron a sus conclusiones. Lo que se dijo es que, si las diferencias e igualdades entre los organismos dependieran de las condiciones ambientales, entonces las regiones geográficas con climas y paisajes similares tendrían especies iguales mientras que éstas serían diversas si habitaran regiones con climas y geografías algo distintas y mucho más en regiones muy diferentes. Sin embargo, sus observaciones le sugirieron exactamente lo opuesto. Cuando Darwin comparó las especies encontradas en las regiones de América del sur, África y Australia que se encontraban entre los 25° y 30° grados de latitud, regiones completamente semejantes en todas sus condiciones, encontró que sus faunas (especies animales) y floras (especies vegetales) eran completamente distintas entre sí. Un ejemplo de esta observación podemos encontrarlo en su visita a las Islas Galápagos que se encuentran ubicadas en el Océano Pacífico, muy distantes de las costas de Ecuador en Sudamérica. Estas islas estaban habitadas (entre otras muchísimas especies de plantas y animales) por un grupo de pájaros, los pinzones, que eran extremadamente parecidos entre sí y a los observados en América. Ante esto, Darwin se preguntó,

¿por qué las especies que, supuestamente, habían sido creadas en el archipiélago de las Galápagos habrían de llevar semejanzas tan visibles con las de América?

Ni el clima, ni la naturaleza geológica de las islas, ni siquiera su altura respecto del mar eran similares a las condiciones de la costa de América del Sur. Incluso, estas islas se parecían muchísimo a las islas de Cabo Verde ubicadas cerca de las costas de África.

10a
10b
10c



a. El H.M.S. Beagle viajó durante cinco años bajo el mando del Capitán Fitz Roy.
b. Retrato de Charles Darwin (1809-1882)
c. Esquema del recorrido del H.M.S. Beagle.

Sin embargo, las especies encontradas en los dos grupos de islas diferían completamente mientras que las especies de las islas Galápagos eran sumamente parecidas a las del continente americano y las de Cabo Verde a las del continente africano.

¿Por qué Dios crearía especies tan parecidas en dos regiones geográficas tan distintas y especies tan distintas en regiones geográficas tan parecidas?

Estas evidencias iban completamente en contra de la creación independiente de las especies.

¿Qué le estaba indicando esta observación?

Parecía tener más sentido que las islas Galápagos estuvieran “en buenas condiciones” para recibir colonos de las costas de América y las islas de Cabo Verde para recibir colonos de las costas de África. A su vez, comparó, dentro de América del Sur, regiones que estaban separadas entre sí, por 10 grados de latitud y que estaban sometidas a condiciones considerablemente distintas y encontró que las especies estaban completamente relacionadas entre sí. Sobre esto Darwin agregaba la observación de que a medida que se viajaba, por ejemplo de norte a sur, encontraba que los grupos de organismos se iban reemplazando sucesivamente por otros distintos a ellos, pero claramente emparentados. Respecto a esto Darwin dice en su libro *El origen de las especies*:

“El naturalista oye cantos casi iguales de aves muy afines [al viajar, por ejemplo de norte a sur], aunque de especies diferentes; ve sus nidos contruidos de modo parecido, aunque no completamente igual, con huevos de casi la misma coloración (...) Vemos en estos hechos la existencia en las mismas regiones de mar y tierra de una profunda relación orgánica a través del espacio y tiempo, independientemente de las condiciones de vida. Indiferente ha de ser el naturalista que no se sienta movido a averiguar en qué consiste esta relación.”

(Darwin 1859)

Por supuesto, Darwin no era indiferente a las causas de estos hechos, los pensó, los analizó e hizo una propuesta. Siendo tan parecidos, los organismos podrían haber estado emparentados en algún momento y luego haberse diversificado en especies distintas. Los colonos de un determinado territorio estarían sujetos a modificaciones graduales favorecidas por los cambios graduales de las condiciones ambientales a lo largo del tiempo (basado principalmente en las ideas de Lyell) pero conservarían características distintivas que delatarían su lugar de origen.

¿Cuáles serían las bases que permitirían los cambios de los organismos a lo largo del tiempo?

¿De qué manera los cambios perdurarían en el tiempo?

¿Por qué algunas modificaciones se conservarían y no otras?


En base a sus cinco años de observaciones Darwin formuló la teoría de la selección natural que contestaba todas estas preguntas, en la cual argumentó que la diversificación de especies, a partir de una especie colonizadora, sería el resultado de la **lucha por la vida** que se genera ya que se producen más individuos que los que pueden sobrevivir:

“Debido a esta lucha, las variaciones, por ligeras que sean y cualquiera sea la causa de que proceden, si son en algún grado provechosas a los individuos de una especie en sus relaciones infinitamente complejas con otros seres orgánicos y con sus condiciones físicas de vida,

tenderán a la conservación de estos individuos y serán, en general, heredadas por la descendencia. La descendencia también tendrá así mayor probabilidad de sobrevivir; pues de los muchos individuos de una especie cualquiera que nacen periódicamente, sólo un pequeño número puede sobrevivir. Este principio, por el cual toda ligera variación, si es útil, se conserva, lo he denominado con el término de selección natural. . .” “La cantidad de alimento para cada especie establece naturalmente el límite extremo a que cada especie puede llegar; pero, con mucha frecuencia, lo que determina el promedio numérico de una especie no es el obtener alimento, sino el servir de presa a otros animales.” lo que he llamado selección sexual (...) depende, no de una lucha por la existencia en relación con otros seres orgánicos o con condiciones externas, sino de una lucha entre los individuos de un sexo —generalmente los machos— por la posesión del otro sexo. (...) generalmente, los machos más vigorosos, los que están mejor adecuados a su situación en la naturaleza, dejarán más descendencia (...) Un ciervo sin cuernos, un gallo sin espolones, habrían de tener pocas probabilidades de dejar numerosa descendencia.” (Darwin 1859)

Por lo tanto, la lucha por la vida favorecería, dentro de una especie, a los individuos con determinadas características y desfavorecería a los individuos con otras características. A su vez, las **características favorables** de aquellos individuos que las posean deberían ser heredables, o sea, pasarse de generación en generación, forma en la cual la progenie se vería igualmente favorecida, transmitiéndola a su propia progenie. A lo largo del tiempo y en forma gradual, se produciría la acumulación de estos “rasgos favorables” seleccionados naturalmente dentro de una población y como consecuencia se modificarían las proporciones de individuos con unas u otras características. En palabras más sencillas, lo que propone la Teoría de la Selección Natural de Darwin es que si existen variaciones entre individuos de una población que son transmisibles de padres a hijos y que otorgan a sus portadores ventajas a la hora de sobrevivir y/o reproducirse, entonces, esos individuos dejarían mayor número de descendientes. Así, algunos caracteres pasarían con más frecuencia de una generación a la siguiente y la población se iría enriqueciendo con individuos que los posean, o sea, que la población iría cambiando gradualmente con el tiempo a partir de la selección natural de ciertos caracteres sobre otros.

Veamos un ejemplo de la naturaleza a ver si aclaramos un poco estos conceptos. Comentamos que los pinzones eran habitantes de las islas Galápagos. Estos pequeños pajaritos, a pesar de ser muy parecidos entre sí, pertenecen a muchas especies que difieren, principalmente, en la forma y el tamaño de sus picos. Está claro que el pico es una de las principales herramientas de alimentación para las aves, por lo que juega un rol relevante en su supervivencia y refleja la diversidad de su alimentación. Algunos de ellos se alimentan de garrapatas que parasitan iguanas y tortugas, algunos de semillas, néctar, larvas de insectos o bien de frutos y hojas. En particular, los pinzones del género *Geospiza heliobates* comen, principalmente, semillas que trituran apretándolas con sus picos. La capacidad de manipulación de las semillas con los picos es variable según el tamaño de los mismos y de las semillas, permitiendo que aquellos pinzones con picos más grandes se alimenten de semillas más grandes y aquellos con picos más pequeños se alimenten de semillas más pequeñas. El análisis de las poblaciones de pinzones (realizadas en la década de los noventa del siglo pasado) mostró que presentan diferencias individuales en la longitud de sus alas y de sus colas, en sus pesos y forma, tamaño y



altura de sus picos (individuos variables dentro de la población). Todas estas diferencias se deben, principalmente, a un factor heredable que es transmitido de generación en generación y no a los factores ambientales a los que cada cual estuvo expuesto durante su vida. En 1977, 1980 y 1982 estas islas sufrieron tres grandes sequías que afectaron a todas las poblaciones de sus habitantes, ya que muchas plantas y animales murieron de inanición y los alimentos escasearon. Se observó que los pinzones que habían sobrevivido a cada una de estas sequías tenían una característica diferencial respecto a los que habían muerto, sus picos eran más altos. Por lo tanto, los individuos con pico más alto que, en general, también son individuos de mayor tamaño corporal, parecerían haber sido favorecidos ante la escasez de alimentos,

¿qué ventajas podrían haber tenido los individuos con esta característica?

Principalmente, después de la sequía de 1977 las semillas blandas y pequeñas prácticamente habían desaparecido y el alimento que prevalecía eran las semillas grandes y duras de la planta anual *Tribulus cistoides*. En épocas de lluvias normales, estas semillas son un alimento muy poco elegido por los pinzones de pequeño tamaño, sin embargo, en condiciones de sequía se convertían en una de las pocas fuentes de alimentación y, discordia. En primer lugar, se da la lucha por la obtención de las semillas, ya que éstas pueden alimentar a mucha menor cantidad de individuos de los que contiene la población. En este caso, los pájaros de mayor tamaño (que, en general, presentan picos más grandes) solían presentar ventajas respecto a los más pequeños (generalmente con picos más pequeños). Incluso, si alguno de los animales más pequeños tenía éxito en la lucha por una semilla, debido a su pequeño pico, probablemente no pudiera fracturar la semilla para poder alimentarse. Es así, como en momentos de sequía (en esas condiciones ambientales) los pinzones con picos más grandes eran más aptos (o sea que presentaban ventajas) que los de picos más pequeños para poder alimentarse, sobrevivir y dejar descendencia. Los pinzones de picos más pequeños morían de inanición y, por lo tanto, comenzaron a ser menos representativos dentro de la población.

¿Qué se observó, entonces, luego de la primer sequía de 1977?

La población de pinzones se había enriquecido en individuos con picos altos y se había empobrecido en individuos de picos bajos, lo cual genera un cambio en las frecuencias de individuos de cada tipo en la población. Recordemos que en 1980 y 1982 la sequía volvió a afectar los recursos alimenticios favoreciendo, nuevamente, a los individuos de mayor tamaño con picos altos. Sin embargo, en 1983 se dio una estación muy húmeda que favoreció el desarrollo de semillas blandas y pequeñas en cantidades, desfavoreciendo las semillas grandes y duras. Esto repercutió, nuevamente, sobre la alimentación de los pinzones, pero esta vez, a favor de los individuos con menor altura de sus picos. Así, la selección natural que se produce sobre los caracteres variables (tamaño corporal y la altura de los picos en este ejemplo) por los recursos alimenticios disponibles, genera cambios dinámicos sobre las frecuencias de esos caracteres en la población de los pinzones de las islas Galápagos y es un claro ejemplo, muy actual, de la evolución de las especies (Freeman and Herron 2002)

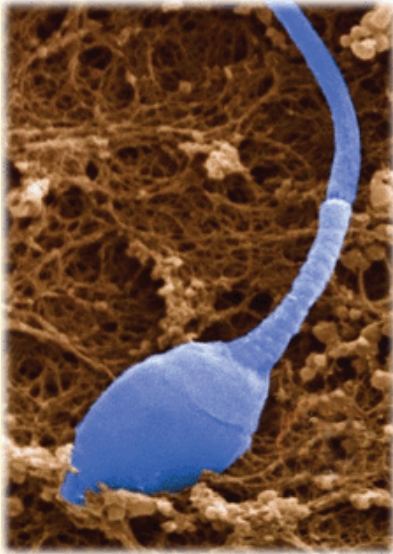
Además de las observaciones de Darwin a lo largo de su viaje en el Beagle, existían entonces muchas otras pruebas que apoyaban su teoría de la evolución por selección natural.

Hacía tiempo ya que no se encontraba un consenso sobre la embriología y el desarrollo de los organismos. Para este entonces, existían dos corrientes que peleaban, fuertemente, acerca de sus argumentos. Una de ellas, el **preformacionismo**, había surgido hacia fines del siglo XVII con el descubrimiento de los espermatozoides humanos por el científico holandés Antoni van Leeuwenhoek. Los preformacionistas estaban convencidos de que los seres humanos se encontraban completamente preformados, en forma de miniatura, dentro de los espermatozoides y que su desarrollo se debía, únicamente, al crecimiento gradual de todas sus partes y órganos luego de la fecundación. Incluso, propusieron que desde la creación de Adán, estos “micro hombres” se encontraban unos adentro de los otros ya preformados como las mamushkas, de manera tal de poder explicar la reproducción generación tras generación. Esta idea fue luego extendida a todos los demás organismos. Está claro que esta corriente apoyaba, fuertemente, la idea de la creación divina y de la inmutabilidad de las especies (ya que todos los organismos estaban preformados y no sufrirían variaciones).



Fig. 11: En las islas Galápagos Darwin encontró varias especies de pinzones que diferían principalmente en el tamaño y forma de sus picos. Estudios realizados sobre los picos de los pinzones avalan que es un carácter heredable que se encuentra bajo una fuerte presión de selección que depende de las condiciones ambientales.

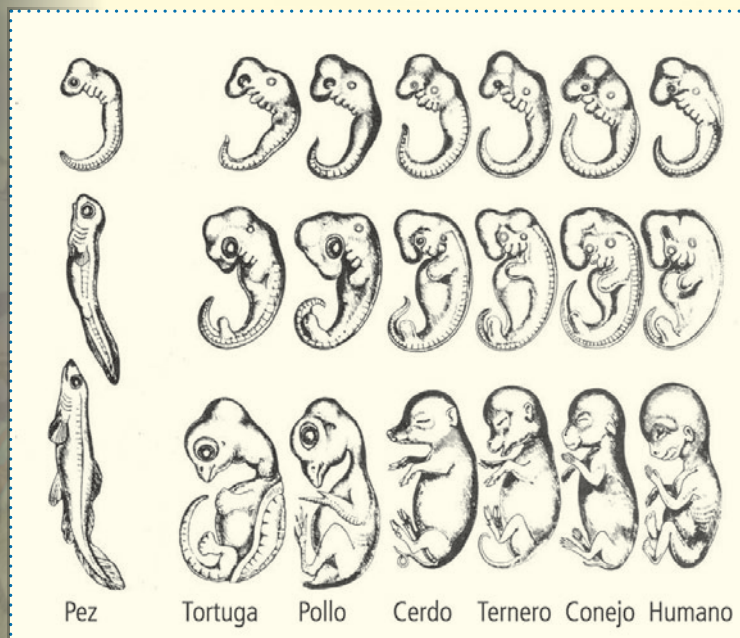
12a
12b



a. El preformacionismo proponía que desde Adán, los hombres se encontraban preformados dentro de los espermatozoides en forma de miniatura.

b. Hoy en día sabemos que los espermatozoides son gametas o células germinales que contienen solamente un juego de cromosomas. Para el desarrollo de un individuo los espermatozoides deben fecundar un óvulo femenino formando una célula huevo que por sucesivas divisiones por Mitosis dará lugar al embrión que se desarrollará hasta un individuo adulto.

Por otro lado, hombres como el **biólogo Karl Reinhold Ernst von Baer** negaban completamente la corriente preformacionista argumentando que el desarrollo embrionario ocurría a partir de una célula huevo de la cual se diferenciaban todas las partes y órganos de los individuos. Además había encontrado que los embriones de mamíferos, aves y ofidios (como las víboras, por ejemplo) eran sumamente parecidos en sus estados



Durante el desarrollo embrionario, los embriones de mamíferos, aves y peces, entre otros, son sumamente parecidos. Cuanto más prematuro sea el embrión mayores son los parecidos.

En el esquema se observa de arriba hacia abajo el desarrollo temporal de cada especie que, de izquierda a derecha, representa el desarrollo embrionario de un pez, una tortuga, un pollo, un cerdo, un ternero, un conejo y un ser humano.

presentan en su mayoría manchas o rayas en sus lomos. Los leones y los pumas también pertenecen a este grupo de animales, sin embargo, en su estado adulto sus pieles no presentan ningún tipo de mancha como las de sus compañeros de grupo. Pero, lo que notó Darwin, es que en los cachorros de leones y pumas pueden distinguirse claramente rayas o mancha.

¿De qué podrían “servirle” estas manchas a los cachorros?

¿Por qué Dios, en su creación, habría hecho que estos cachorros presentaran manchas y luego las perdieran manteniéndolas, siempre, en los demás animales de este grupo?

Las alas de los murciélagos, las manos del hombre, las patas de la tortuga y las aletas de las focas, por ejemplo, están formadas por los mismos huesos dispuestos casi exactamente de la misma manera.

¿Por qué durante la creación de los animales, Dios habría elegido estructuras tan semejantes para funciones tan diversas como volar, agarrar, caminar y nadar?

Sobre esta idea, Darwin decía que estas “...diferentes clases de hechos (...) proclaman tan claramente que las innumerables especies, géneros y familias de que está poblada la tierra han descendido todos, cada uno dentro de su propia clase o grupo, de antepasados comunes, y que se han modificado todos en generaciones sucesivas (...)” (Darwin 1859)

más tempranos y en el desarrollo de sus partes. En base a estas observaciones afirmaba que las alas y las patas de las aves al igual que las piernas y brazos de los hombres provenían de la misma forma fundamental.

Respecto a estas semejanzas en la embriología de los animales, Darwin observó que las larvas de la mayoría de los crustáceos eran muy semejantes entre sí, por más diferentes que sean los adultos (por ejemplo langostas, camarones y cangrejos) y, que esto mismo, ocurría en un gran número de animales. Además observó que en el grupo de los felinos, formado por jaguares, tigres, leopardos y guepares, entre otros,



14a
b

a. Los tigres y leopardos presentan rayas o manchas en sus pelajes durante toda la vida.



b. Al igual que sus compañeros de grupo, los leones jóvenes presentan manchas en sus pelajes las cuales desaparecen en la vida adulta.

Durante fines del siglo XVIII y principios del XIX la existencia de fósiles correspondientes a especies extintas comenzó a ser aceptada por una diversidad de estudiosos, cada uno de los cuales los entendía de una manera diferente. Hasta el momento, se creía que los fósiles correspondían a especies vivientes que aún no habían sido encontradas en la Tierra. En contraposición, Cuvier, fue el primero que aceptó que los fósiles correspondían a especies que se habían extinto durante períodos catastróficos que habían ocurrido en la historia de la Tierra, cada uno de los cuales se seguía de una creación inteligente de nueva especies. Para Darwin, el registro fósil implicó un problema a resolver.

¿Por qué si los cambios ambientales y de las especies habían sido graduales, los fósiles no representaban todas las formas de transición entre los antepasados y las especies actuales?

Darwin logró, parcialmente, salvar este cuestionamiento argumentando entre otras cosas que sólo una parte del planeta había sido geológicamente explorada con cuidado, que sólo ciertas clases de organismos se habían conservado en abundancia en estado fósil como para ser hallados y que las modificaciones que fueron sufriendo las especies habrían tenido lugar en períodos pequeños respecto a los que permanecieron sin cambios, por lo cual el registro fósil estaría representando, principalmente, a las especies en sus períodos “estables” más que en los de mayores variaciones. Darwin observó (aunque también previamente el naturalista Willian Clift) que los fósiles encontrados en cada región eran sumamente parecidos a las especies vivientes de esa mismas zonas y, por lo tanto, en contraposición a Cuvier, propuso que los fósiles eran la prueba de la existencia de antepasados de las especies actuales. Éstas eran especies que, por competencia con las especies a las que habían dado origen, se habían extinguido. Incluso, la aparición de caracoles, almejas junto a fósiles de ballenas en el desierto de Egipto y de otros animales marinos en los Alpes europeos y en la Cordillera de los Andes en América del Sur, apoyó fuertemente la idea de que las condiciones climáticas no habían sido constantes a lo largo de la historia de la Tierra y de los organismos; y en consecuencia, apoyó a la selección natural.

Por lo tanto, en una época en que la idea de cambio y evolución de las especies se hacían sonar, que se comenzaba a aceptar que la Tierra tenía una edad mucho mayor a la calculada mediante las escrituras, junto con las nuevas ideas de Lyell sobre los cambios graduales de la Tierra, Darwin publica la primera versión de su libro *El Origen de las Especies* en 1859, donde argumenta que los organismos provienen de antepasados comunes que, mediante variación individual causada al azar y la acción lenta y gradual de la selección natural de los individuos a favor de aquellos más aptos, generan la evolución de las poblaciones. Con su teoría Darwin provocó que las explicaciones teológicas de la vida quedaran rezagadas ante un nuevo mecanismo que explicaba la evolución de la vida sobre la Tierra.

La teoría de la selección natural, es muchas veces mal interpretada o mal enseñada así que pensemos algunas cosas juntos:

¿Sería correcto decir, en base a lo postulado por la teoría de Darwin, que los ojos de los animales se desarrollaron para que podamos ver, las alas de las aves para volar y las aletas de los peces para nadar?

A ver, si alguna parte u órgano de un ser vivo está hecho “para” una función, entonces...

¿no parece estar indicando que alguien lo diseñó?

Precisamente, éste sería el problema, una expresión de este tipo estaría más a favor de una creación inteligente que a favor de la selección natural, incluso es muy parecido a lo que vimos que pensaba Cuvier.

¿Cómo podríamos hacer una afirmación relacionando la función de una parte, por ejemplo de las alas de las aves, de acuerdo a la teoría de Darwin?

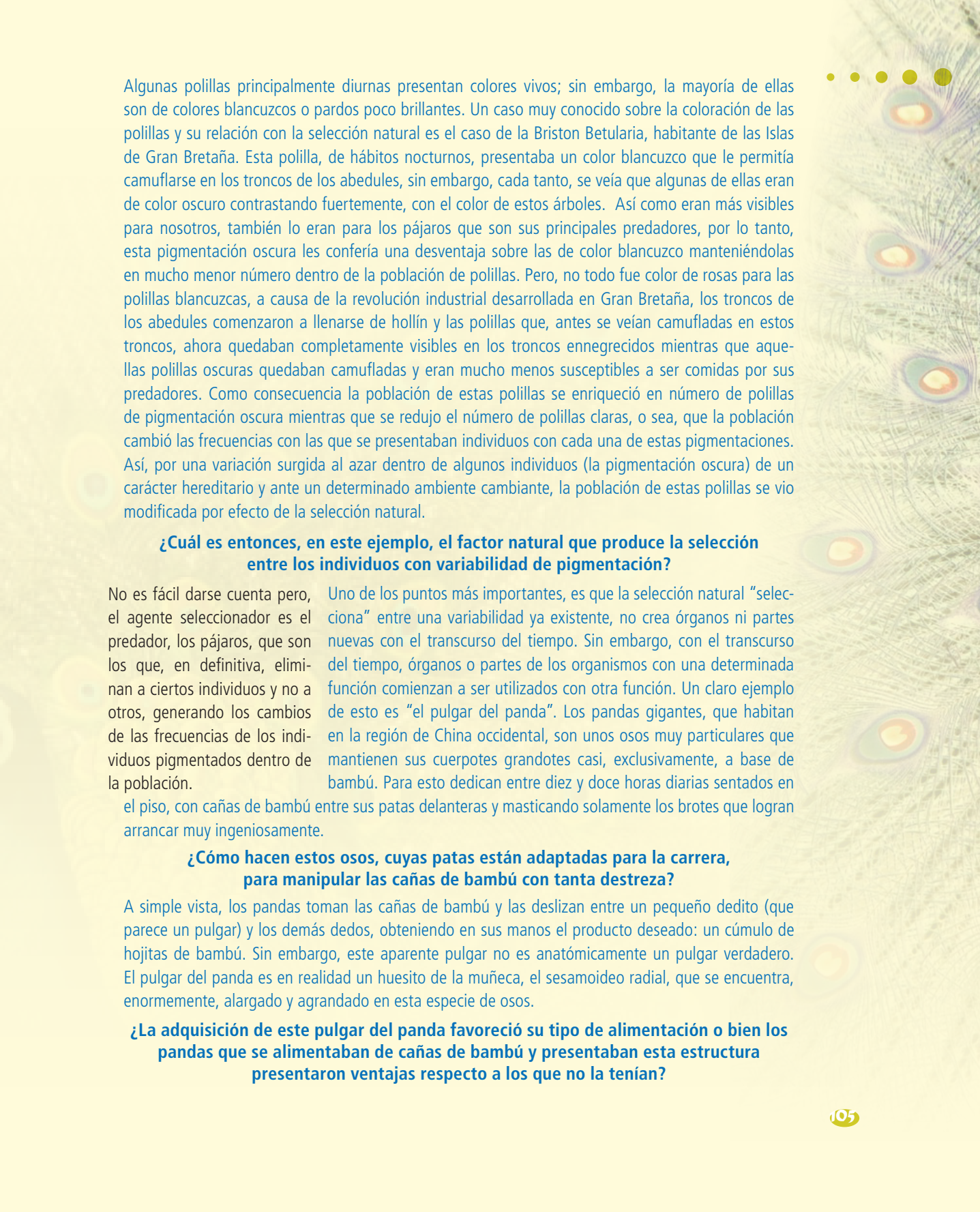
Podríamos afirmar que la selección natural ha favorecido a lo largo de la evolución de las aves una estructura tal como las alas y que éstas están adaptadas a la función del vuelo. No es lo mismo pensar que las jirafas tienen cuello largo porque estiraban el cuello para llegar a comer las hojas que estaban muy altas y esto lo transmitían a su descendencia, que pensar que las jirafas con el cuello



Las colas de los pavos reales representan una ventaja adaptativa, son sumamente atractivos para las hembras. Así, los pavos reales con colas majestuosas han sido seleccionados a lo largo de la evolución.

más largo han sido seleccionados naturalmente en condiciones ambientales en las que las jirafas de cuello más corto tenían menor probabilidad de alimentarse para sobrevivir.

Es lo mismo con la cola del pavo real, esas majestuosas colas que presentan los machos, probablemente, hayan sido sumamente atractivas para las hembras, por lo cual, los machos que las poseyeran tendrían mayores probabilidades de reproducirse transmitiendo, por herencia, a su progenie de machos la probabilidad de tener una cola de este tipo. Así estos machos con hermosas colas, también tendrían mayor probabilidad de reproducirse y, en consecuencia, dejarían, nuevamente, mayor descendencia de machos con la misma característica.



Algunas polillas principalmente diurnas presentan colores vivos; sin embargo, la mayoría de ellas son de colores blancuzcos o pardos poco brillantes. Un caso muy conocido sobre la coloración de las polillas y su relación con la selección natural es el caso de la Briston Betularia, habitante de las Islas de Gran Bretaña. Esta polilla, de hábitos nocturnos, presentaba un color blancuzco que le permitía camuflarse en los troncos de los abedules, sin embargo, cada tanto, se veía que algunas de ellas eran de color oscuro contrastando fuertemente, con el color de estos árboles. Así como eran más visibles para nosotros, también lo eran para los pájaros que son sus principales predadores, por lo tanto, esta pigmentación oscura les confería una desventaja sobre las de color blancuzco manteniéndolas en mucho menor número dentro de la población de polillas. Pero, no todo fue color de rosas para las polillas blancuzcas, a causa de la revolución industrial desarrollada en Gran Bretaña, los troncos de los abedules comenzaron a llenarse de hollín y las polillas que, antes se veían camufladas en estos troncos, ahora quedaban completamente visibles en los troncos ennegrecidos mientras que aquellas polillas oscuras quedaban camufladas y eran mucho menos susceptibles a ser comidas por sus predadores. Como consecuencia la población de estas polillas se enriqueció en número de polillas de pigmentación oscura mientras que se redujo el número de polillas claras, o sea, que la población cambió las frecuencias con las que se presentaban individuos con cada una de estas pigmentaciones. Así, por una variación surgida al azar dentro de algunos individuos (la pigmentación oscura) de un carácter hereditario y ante un determinado ambiente cambiante, la población de estas polillas se vio modificada por efecto de la selección natural.

¿Cuál es entonces, en este ejemplo, el factor natural que produce la selección entre los individuos con variabilidad de pigmentación?

No es fácil darse cuenta pero, el agente seleccionador es el predador, los pájaros, que son los que, en definitiva, eliminan a ciertos individuos y no a otros, generando los cambios de las frecuencias de los individuos pigmentados dentro de la población.

Uno de los puntos más importantes, es que la selección natural “selecciona” entre una variabilidad ya existente, no crea órganos ni partes nuevas con el transcurso del tiempo. Sin embargo, con el transcurso del tiempo, órganos o partes de los organismos con una determinada función comienzan a ser utilizados con otra función. Un claro ejemplo de esto es “el pulgar del panda”. Los pandas gigantes, que habitan en la región de China occidental, son unos osos muy particulares que mantienen sus cuerpotes grandotes casi, exclusivamente, a base de bambú. Para esto dedican entre diez y doce horas diarias sentados en

el piso, con cañas de bambú entre sus patas delanteras y masticando solamente los brotes que logran arrancar muy ingeniosamente.

¿Cómo hacen estos osos, cuyas patas están adaptadas para la carrera, para manipular las cañas de bambú con tanta destreza?

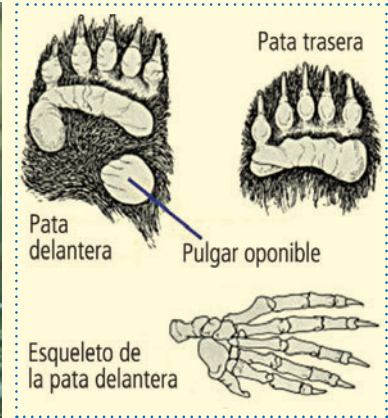
A simple vista, los pandas toman las cañas de bambú y las deslizan entre un pequeño dedito (que parece un pulgar) y los demás dedos, obteniendo en sus manos el producto deseado: un cúmulo de hojitas de bambú. Sin embargo, este aparente pulgar no es anatómicamente un pulgar verdadero. El pulgar del panda es en realidad un huesito de la muñeca, el sesamoideo radial, que se encuentra, enormemente, alargado y agrandado en esta especie de osos.

¿La adquisición de este pulgar del panda favoreció su tipo de alimentación o bien los pandas que se alimentaban de cañas de bambú y presentaban esta estructura presentaron ventajas respecto a los que no la tenían?

Sea como fuere, este ejemplo ilustra la utilización de una determinada estructura con una determinada función para dar una nueva estructura con una nueva función seleccionada naturalmente. (Gould del libro *El pulgar del panda*, ensayo “El pulgar del panda”)

16a
b

- a. Los osos pandas se alimentan, principalmente, de brotes de las cañas de Bambú los cuales obtienen utilizando sus patas con gran habilidad.
b. “El pulgar del panda” no es un pulgar verdadero sino que es un huesito de la muñeca, el sesamoideo radial, que se encuentra enormemente alargado y agrandado en esta especie de osos.



La selección natural “trabaja” sobre la variabilidad generada dentro de las posibilidades de la materia orgánica, no puede hacer cualquier cosa ni mucho menos llevar a la perfección de los organismos. Todas las partes y órganos de los seres vivos podrían ser “mejores” de lo que son, sin embargo, “la materia orgánica no es masilla y la selección natural no es omnipotente. Cada diseño orgánico está preñado de posibilidades evolutivas, pero tiene sus senderos restringidos en lo que a su potencial de cambio se refiere.” (Gould 2004) “los organismos (...) se ven dirigidos y limitados por su pasado. Se ven obligados a la imperfección tanto en su forma como en su función y, precisamente en esa medida, son impredecibles, al no ser máquinas óptimas” (Gould 2004) “¿Por qué los animales andan, saltan, vuelan, se arrastran, nadan y nunca andan en ruedas (al menos no sobre ruedas)?” las limitaciones están en los animales y no en la eficacia de la rueda como mecanismo para el deslizamiento. “los animales no pueden desarrollar multitud de formas ventajosas porque los esquemas estructurales heredados se los impide (...) los animales no pueden construir ruedas a partir de las piezas que les suministra la naturaleza” (Gould 2004)

17a
b

- a. Una tortuga en patineta, lo que no puede hacer la naturaleza.
b. Un mono en patines.



EJERCITACIÓN: La verdad verdadera es que Darwin no fue el único que tuvo “la mirada justa en el momento justo”. En su misma época, otro hombre llamado Alfred Russel Wallace tuvo ideas muy parecidas a las de Darwin. ¿Cuál fue su teoría? ¿Qué similitudes tuvo a la teoría de Darwin? Averiguá cuál fue el motivo que llevó a Wallace a quedar, históricamente, bajo la sombra de Darwin. ¿Mantuvo un contacto con Darwin? ¿Mantuvo sus ideas hasta el final de su historia o se arrepintió de ellas?

Bibliografía

Darwin, C. (1992). El origen de las especies. Barcelona, Planeta-Agostini
Freeman, S. and J. C. Herron (2002). Análisis evolutivo. Madrid, Pearson Educación.
Gould, S. J. (2004). Dientes de gallina y dedos de caballo: reflexiones sobre historia natural. Barcelona, Crítica.
Gould, S. J. (2005). El pulgar del panda : reflexiones sobre historia natural. Barcelona, Crítica.
Toulmin, S. E. and J. Goodfield (1968). El descubrimiento del tiempo. Barcelona, Paidós Ibérica.

Érase una vez, una arveja: las leyes de la herencia

* Por Paola Bertucci

Cuenta la historia que mientras Darwin publicaba su primera versión del *Origen de las Especies*, el sacerdote austríaco Johann Gregor Mendel, del monasterio agustino de Brün, actualmente en República Checa, estaba trabajando sin saberlo sobre una de las mayores preguntas que la teoría de la selección natural no podía contestar.

¿Cuál es el mecanismo de la herencia?

A pesar de que aún no se sabía nada sobre la existencia de los genes ni del proceso de Meiosis, que da lugar a la formación de las gametas, sin siquiera haber escuchado sobre Darwin y su teoría de la selección natural, Mendel fue capaz de proponer la existencia de unidades hereditarias que determinaban el estado de un carácter (por ejemplo color, forma, largo, alto, etc.) y de predecir su comportamiento durante la formación de las gametas.

a
b
c

*Mendel, las arvejas
y su campo de
investigación*

a. Retrato de Johann
Gregor Mendel
(1822-1884). Men-
del trabajando con
las plantas
de la arveja.

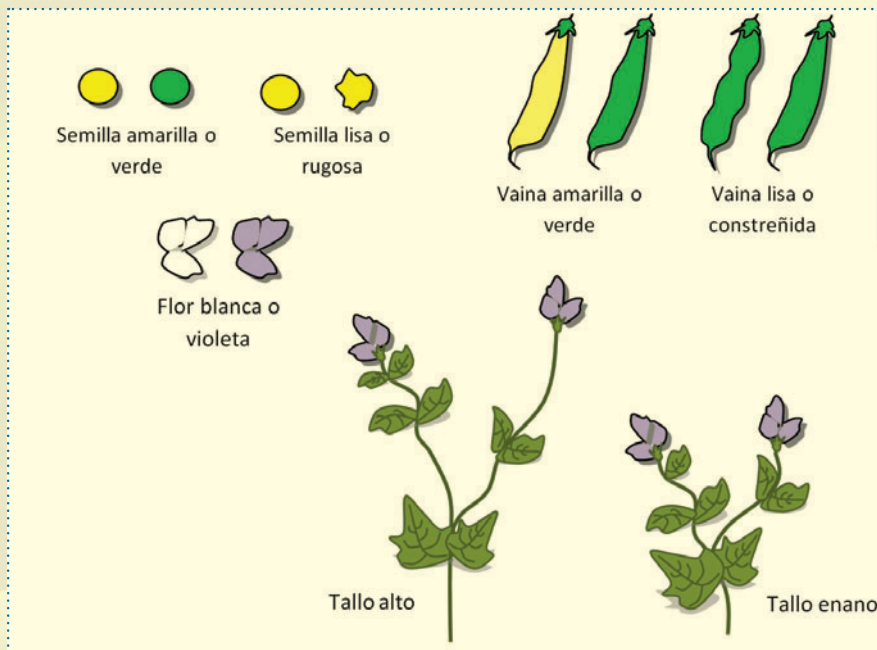
b. Monasterio
agustino de Brunn,
lugar en que Mendel
desarrolló sus
experimentos.

c. Fotos de las
plantas de arvejas
de jardín (*Pisum
sativum*), sus flores,
vainas y semillas.



Mendel había estudiado filosofía, posteriormente, fue incorporado al Monasterio Agustiniانو de Santo Tomás de Brün, luego estudió botánica y finalmente se dedicó a analizar la herencia de los caracteres, utilizando el jardín del monasterio como campo de experimentación. Cultivó miles de plantas de arvejas de jardín (*Pisum sativum*)y, así, comenzó sus experimentos. Este modelo experimental, la planta de la arveja, le confería unas cuantas ventajas para el estudio de la herencia de los caracteres:

- presentaban una rápida tasa de reproducción con grandes cantidades de descendientes,
- requerían de un bajo costo de mantención,
- presentaban una gran variabilidad de caracteres heredables con dos posibles estados y fáciles de visualizar: sus semillas podían ser verdes o amarillas, lisas o rugosas, sus flores eran violetas o blancas, la vaina de las semillas también variaba en color entre verde y amarillo, su forma podía ser lisa o constreñida así como también sus tallos podían ser largos o enanos,

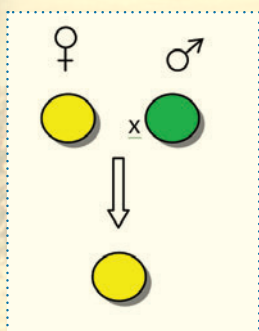


Caracteres dicotómicos de la Pisum sativum. Las semillas pueden ser verdes o amarillas, rugosas o lisas. Las vainas amarillas o verdes, lisas o constreñidas. Las flores pueden ser blancas o violetas y los tallos altos o enanos.

- la *Pisum sativum* es una planta que se auto-fecunda en su vida libre, es decir que los granos de polen (gametos masculinos de la flor) que producen las anteras pueden fecundar los gametos femeninos de la propia flor.

Para sus experimentos Mendel partió de semillas de **líneas puras**, esto quiere decir que si eran plantas altas, por **auto-fecundación** siempre daban plantas altas y si eran plantas enanas siempre enanas. Si una planta es pura para el color amarillo de sus semillas por auto-fecundación siempre dará líneas puras de semillas amarillas. Lo mismo en el caso de líneas puras para la flor violeta o blanca o bien para las formas o colores de las vainas.

El primer experimento de Mendel consistió en un cruce monohíbrido, o sea que cruzaba dos líneas puras respecto a un carácter dicotómico (con dos posibles estados), por ejemplo el color de las semillas. En este caso, Mendel partió de plantas puras de semillas amarillas y plantas puras de semillas verdes. Sin embargo, para poder hacer cruzamientos controlados y evitar la auto-fecundación Mendel diseccionó las anteras de las flores, tomó polen de la planta de semillas amarillas y fecundó la planta de semillas verdes (parentales). Lo que encontró es que la descendencia (F1, primera generación filial) era toda de plantas cuyas semillas eran de color amarillo, por lo cual eran iguales a uno de sus dos padres. Pero, ¿el color verde había desaparecido!



Parentales F1

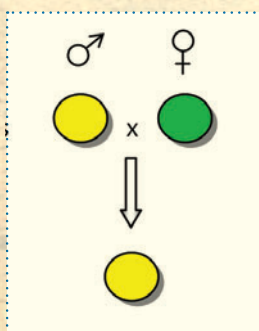
¿Qué pasaba ahora si en vez de tomar el polen de las plantas con semillas verdes y fecundar las plantas de semillas amarillas hacía al revés, tomaba polen de las de semillas amarillas y fecundaba las de semillas verdes?

El resultado era exactamente el mismo, toda la F1 presentaba semillas de color amarillo, por lo tanto estas observaciones no dependían del sexo de los parentales.

Pero,

¿qué pasaba con la información para la semilla de color verde?, ¿se perdía por completo o estaba “escondida” en la F1?

Para contestar esta pregunta Mendel diseñó otro experimento en el que permitía la auto-fecundación de la F1, digamos que tomaba una planta F1 de semillas amarillas y favorecía su auto-fecundación.



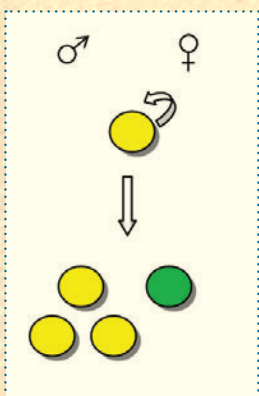
Parentales F1

¿Qué resultados obtuvo?

¿Qué hubiéramos esperado en su lugar?

¿Reaparecería el color verde de las semillas?

Llamaremos a la descendencia de esta auto-fecundación, F2 (segunda generación filial). Los resultados fueron sorprendentes: en esta segunda generación, Mendel encontró tanto plantas con semillas amarillas como verdes. ¡¡¡El verde había reaparecido!!!. Esto estaba indicando que en las plantas con semillas amarillas de la F1 la característica semillas verdes había estado “escondida” como consecuencia de algún tipo de dominancia del color amarillo sobre el verde. Sin embargo, Mendel observó que las proporciones de plantas con semillas verdes y plantas con semillas amarillas de la F2 no eran iguales, encontraba que el 75% de la F2 tenía semillas amarillas mientras que sólo el 25% tenía semillas verdes, a sea en una proporción de 3 amarillas cada 1 verde (3:1).



En el cruzamiento monohíbrido toda la descendencia es igual a uno de los dos parentales.

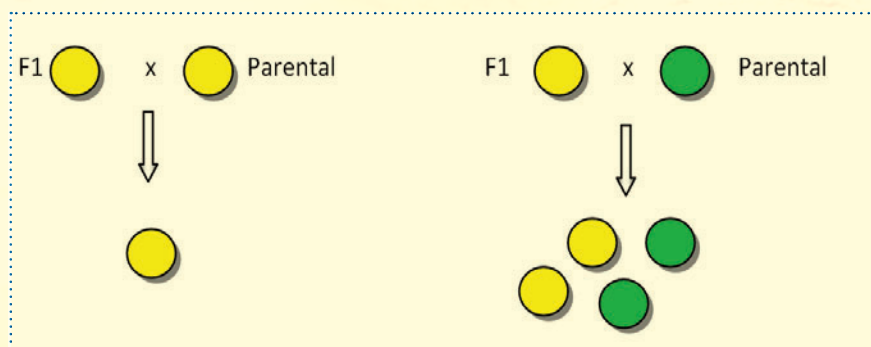
a. El esquema representa el cruzamiento entre dos plantas parentales puras, las gametas femeninas de la planta con semillas amarillas y las gametas masculinas de la planta con semillas verdes. Toda su descendencia o Filial 1 (F1) está compuesta por plantas de semillas amarillas. Toda la descendencia es igual a uno de los dos parentales.

b. El esquema representa el cruzamiento entre dos plantas parentales puras, las gametas femeninas de la planta con semillas verdes y las gametas masculinas de la planta con semillas amarillas. Toda su descendencia o Filial 1 (F1) está compuesta por plantas de semillas amarillas. Toda la descendencia es igual a uno de los dos parentales.

Auto-fecundación de la F1, reaparición del color verde de las semillas. El esquema representa la auto-fecundación de plantas de la F1 en cuya descendencia o filial 2 (F2) reaparece el estado del carácter, color verde de las semillas, que estaba oculto en la F1.

Recordemos que, por ahora, estamos exponiendo sólo qué observaciones hizo Mendel. Él tampoco sabía nada sobre lo que estaba pasando, se dedicó a mirar y analizar esos resultados, a hacer cruzamientos y, finalmente, pudo hacerse una idea de cómo estaría funcionando la herencia de este tipo de caracteres. Pensó que si estaba acertado, podría predecir qué ocurriría si se cruzaba la F1 con semillas amarillas con cada uno de los parentales, el de semillas verdes o el de semillas amarillas. Sabiendo que la F1 tenía “escondida” la característica de semillas verdes, lo que él esperaba era que al cruzarlas con el parental puro amarillo, todos los descendientes produjeran semillas amarillas, ya que este color de semilla dominaba frente al verde. Mientras que al cruzar la F1 con el parental con semillas verdes, este color de las semillas podría aparecer. Y esto es exactamente lo que observó.

Mendel hizo todos estos cruzamientos con plantas puras para todos los demás caracteres y los resultados eran siempre parecidos, las plantas de la F1 tenían la característica de uno sólo de los dos parentales y la autofecundación de la F1 generaba plantas con las mismas características visibles de la F1 en un 75% y con la característica desaparecida en la F1, con un 25%.



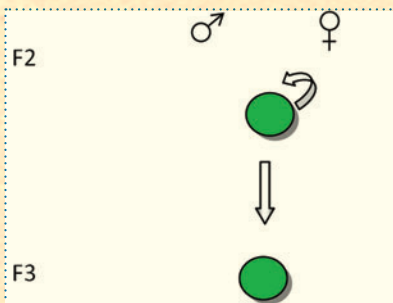
Dominancia del color amarillo de las semillas sobre el verde. a. Cruzamiento entre un individuo de la F1 con el parental de semillas amarillas. Toda la descendencia presenta semillas amarillas. b. Cruzamiento entre un individuo de la F1 con el parental de semillas verdes. En la descendencia, la mitad de las plantas presentan semillas amarillas mientras que la otra mitad semillas verdes.

¿Qué pasaba si se auto-fecundaba una planta de semillas verdes de la F2 (que surgió de la autofecundación de la F1)?

Por supuesto, él esperaba que todos sus descendientes fueran plantas con semillas verdes ya que este color de semillas podía observarse, solamente, cuando el color amarillo no se encontraba como posibilidad dentro de las plantas, es decir, sólo podía observarse en plantas que tuvieran la información sólo de semilla color verde. Una vez más, eso fue exactamente lo que observó.

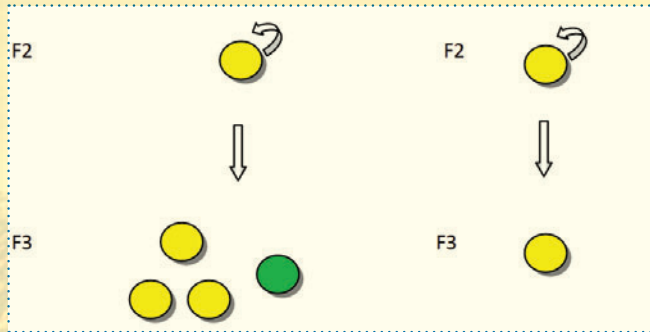
Habíamos visto que el 75% de la F2 (de la auto-fecundación de la F1 amarillas eran plantas con semillas amarillas y el 25% con semillas verdes, acabamos de ver qué pasaba si se auto-fecundaba la F2 verde.

¿Qué pasaría si se auto-fecunda una planta de la F1 con semillas amarillas?



Verde con verde da verde
Auto-fecundación de las plantas con semillas verdes obtenidas en la F2, toda la descendencia es verde.

Cuando Mendel hizo este experimento encontró, una vez más, lo que esperaba: algunas plantas de la F1 con semillas amarillas sólo daban plantas de la F3 con semillas amarillas (o sea que eran líneas puras), mientras que otras generaban descendencia tanto con semillas amarillas como verdes, en una proporción 3 amarillas a 1 verde (3:1) (o sea que tenían “escondida” la información para el color verde de la semilla)



Auto-fecundación de la F2 de semillas amarillas

Algunas plantas de semillas amarillas de la F2 generaban por auto-fecundación tanto plantas con semillas verdes como con semillas amarillas mientras que otras daban solamente descendientes con semillas amarillas.

Pero veamos qué conclusiones obtuvo Mendel de todos estos experimentos (primera ley de Mendel) que permite predecir cómo sería la descendencia de cada cruce:

1. Existen “factores discretos” que determinarán los caracteres de los individuos (como en este caso el color de la semilla) y que son heredables (se pasan de generación en generación).
2. Cada uno de estos caracteres (color de semilla o de flor, altura de los tallos, textura de las semillas, etc.) está determinado por dos factores discretos en cada individuo y durante la formación de las gametas sólo uno de los dos sería incorporado a cada gameta con igual probabilidad. Así, cada parental aportaría un solo factor discreto de los dos que posee, a cada descendiente.
3. Algunos estados de los caracteres serían dominantes sobre los otros y, como consecuencia, el estado dominante es el que se observa en la F1 de la cruce de dos líneas puras (en nuestro caso el color amarillo de las semillas es dominante) “escondiendo” al otro estado del carácter que, en contraparte, lo llamó recesivo (en nuestro caso el color verde de las semillas es recesivo).

Para facilitar las cosas, de ahora en adelante, llamaremos “A” al factor discreto que da el color amarillo de las semillas (dominante, que lo escribiremos con su inicial en mayúscula) y “a” al carácter verde (recesivo, que lo escribiremos con la inicial del carácter dominante pero en minúscula). Lo mismo haremos con la nomenclatura para los demás caracteres.

Sigamos otro ejemplo de cruzamientos, como el de las semillas pero, ahora, con el color de las flores; recordemos que podían ser violetas o blancas, y tratemos de ir entendiendo paso a paso y prediciendo, según la primera ley de Mendel, cómo será la descendencia de cada cruzamiento. El dato que puedo adelantarte es que violeta es dominante sobre blanco, así que llamaremos con “V” al carácter discreto de flores violetas y “v” al de flores blancas.

Partimos de dos líneas puras, una de flores blancas y otras de flores violetas y realizamos un cruzamiento monohíbrido. Pero debemos recordar que Mendel propuso que cada individuo posee dos factores discretos de los cuales sólo uno es transmitido a cada

descendiente, así, la flor violeta de la línea pura tendrá dos factores discretos V (será VV) y la línea blanca pura tendrá dos factores discretos v (vv). Siendo el color violeta el dominante, como era el amarillo en el caso de las semillas.

¿De qué color será la F1?

Bien, será toda de color violeta. Ya que el blanco es el estado de este carácter que es recesivo, quedará “escondido” en la F1.

Ahora notemos una cosa: dijimos que los dos parentales eran líneas puras y que ambos tenían dos veces el mismo factor discreto, VV para las plantas de flores violetas y vv para las blancas. Llamaremos **genotipo** a la característica de los dos factores discretos de cada individuo y **fenotipo** a la característica visible, en este caso el color de la flor. El genotipo de las flores violetas es VV y su fenotipo es violeta, mientras que el genotipo de las flores blancas es vv y su fenotipo es blanco. Esta diferenciación entre genotipo y fenotipo pareciera no tener sentido a primera vista, sin embargo, pensemos el caso de la F1 de este cruzamiento, el fenotipo ya estuvimos de acuerdo que es violeta, pero...

¿cómo es el genotipo?

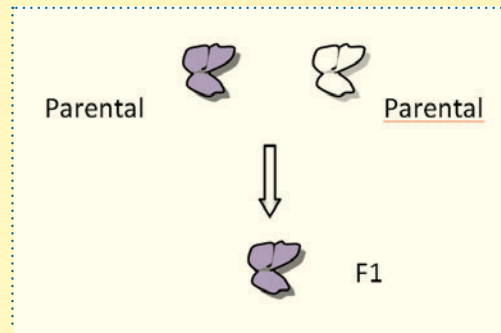
Pensemos juntos. Sabemos que cada parental pasará a cada individuo de su descendencia un solo factor discreto y que cada uno tendrá igual probabilidad de quedar representado en una gameta. Las plantas de flores violetas cuyo genotipo es VV sólo podrán tener en sus gametas V o V, digamos que respecto a este carácter, todas sus gametas serían iguales. Para el caso de las plantas con flores blancas cuyo genotipo es vv ocurre lo mismo, la diferencia es que tendrán en sus gametas v o v. Entonces, al unirse una gameta de cada parental...

¿cómo sería el genotipo de la F1?

Sí o sí tendría una V (proveniente del parental VV) y una v (proveniente del parental vv), esto daría un genotipo Vv.

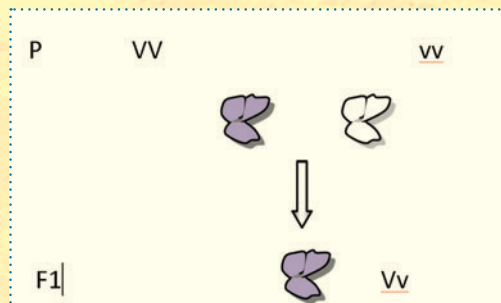
¿Qué es lo que determina, entonces, el fenotipo de esta F1 si en realidad podrían ser tanto violetas (ya que tienen V) o (blancas ya que tienen v)?

Lo que determinará el fenotipo es cuál de los dos factores discretos es dominante sobre el



En el cruzamiento monohíbrido toda la descendencia es igual a uno de los dos parentales.

El esquema representa el cruzamiento entre dos plantas parentales puras, una con flores violetas y la otra con flores blancas. Toda su descendencia o Filial 1 (F1) está compuesta por plantas de flores violetas, igual a uno de los dos parentales.



Genotipo y fenotipo

El esquema representa el cruzamiento entre dos plantas parentales puras, una cuyo fenotipo es de flores violetas y genotipo VV y la otra con fenotipo de flores blancas y genotipo vv. Toda su descendencia o Filial 1 (F1) está compuesta por plantas con fenotipo de flores violetas, igual a uno de los dos parentales pero de genotipo Vv, distinto de ambos parentales.

otro. Como el dominante para este carácter es el color violeta (sobre el blanco), entonces las plantas de la F1 serán violetas. Entonces, tendrán igual fenotipo que su parental violeta, pero distinto genotipo.

¿Qué pasará con la descendencia del cruzamiento de la F1 con el parental blanco?

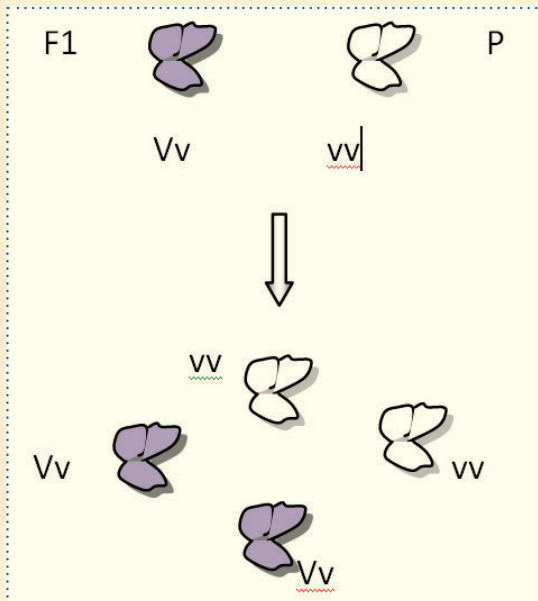
Dado que la F1 tiene en su genotipo tanto V como v, podrá generar el 50% de sus gametas que contengan V y el otro 50% que contengan v. Por otro lado, el parental blanco tenía el genotipo vv y sólo podría pasar v en sus gametas. Para poder determinar cuáles serán las características genotípicas y fenotípicas de la descendencia de este cruzamiento haremos un cuadro, el **cuadro de Punnet**, en el que representaremos la información que puede provenir de cada parental para predecir cómo será la descendencia.

Colocamos en la primera columna de la tabla las dos posibles gametas que formará la F1 (las que contienen V o v) y en la primer fila las dos posibles gametas que formará la planta parental (que solamente pueden contener v).

FP/1	v	v
V	Vv	Vv
v	vv	vv

Así, por la primera ley de Mendel podemos predecir que el 50% de la descendencia de esta cruce tendrá genotipos serán Vv y el otro 50% será vv, mientras que el 50% cuyo genotipo es Vv tendrá fenotipo violeta y el 50% de genotipo vv tendrá fenotipo blanco. Es decir que, para que un estado recesivo de un carácter se vea fenotípicamente hace falta que sus dos “factores discretos” sean iguales.

Ahora que podemos predecir cuál será el fenotipo y genotipo de la descendencia de cualquier cruce, me gustaría que pensáramos cómo será la descendencia de la auto-fecundación de la F1.



¿Genotipos?

Cruzamiento entre un individuo de la F1 con genotipo Vv con el parental puro de flores blancas con genotipo vv. En la descendencia, la mitad de las plantas son de fenotipo con flores blancas y genotipo vv, mientras que la otra mitad son de fenotipo violeta y genotipo Vv.

Pero antes quiero introducir dos nuevos conceptos, para que podamos hablar más apropiadamente del tema. Cuando el genotipo de una planta respecto a un carácter presenta los dos “factores discretos” iguales, decimos que esa planta es homocigota, para el estado de ese carácter, mientras que si tiene los dos “factores discretos” distintos decimos que esa planta es heterocigota para el estado de ese carácter. Por ejemplo, las líneas puras parentales de flores violetas y blancas son ambas homocigotas, la violeta VV y la blanca vv pero, sin embargo, son distintos sus genotipos y para diferenciarlos decimos que son homocigota dominante en el primer caso y homocigota recesivo en el segundo. Así, podemos referirnos al genotipo de un individuo, cualquiera sea, respecto a un determinado carácter. Aclarado esto, volvamos a la auto-fecundación de la F_1 .

¿Qué es lo primero que tenemos que hacer para saber cuál será la descendencia de la auto-fecundación de la F_1 ?

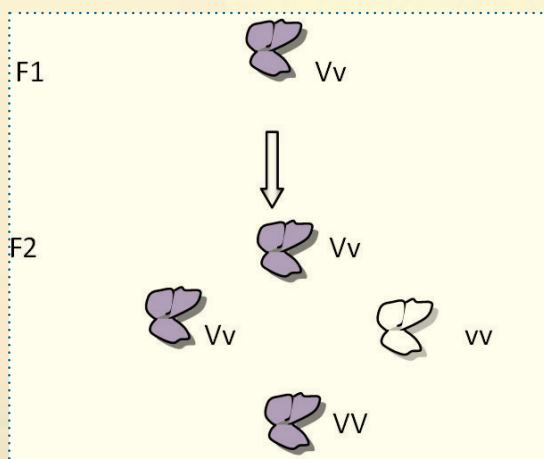
Lo primero es saber cuál es el genotipo de la F_1 para poder saber qué “factores discretos” podrán contener en sus gametas y hacer el cuadro de Punnet. Si volvemos atrás, veremos que las plantas de la F_1 son heterocigotas para el carácter “color de la flor” o sea que sus genotipos son siempre Vv y por lo tanto sus gametas podrán tener V o v en iguales proporciones. Hacemos un cuadro como el que ya hicimos antes y queda:

Las proporciones de los genotipos de esta cruce es un homocigota dominante (VV) cada dos heterocigotas (Vv) y un homocigota recesivo (vv), o sea que la descendencia de esta cruce deja plantas con tres genotipos diferentes; sin embargo,

FP/1	V	v
V	VV	Vv
v	vV	vv

¿cuántos fenotipos hay y cuál es la relación entre ellos?

Serán 3 violetas cada un blanco, que es el fenotipo recesivo de uno de los parentales que quedó “escondido” en la F_1 y que reaparece en la F_2 .



Para analizar los siguientes experimentos que llevaron a Mendel a la formulación de su segunda ley es necesario que hayas entendido bien esta primera parte, ya que ahora vamos a aprender a predecir la descendencia de una cruce pero, teniendo en cuenta dos caracteres en lugar de uno.

Si hay dudas es mejor que revise los ejemplos que vimos hasta acá, tratando de predecir la descendencia sin mirar los resultados. Una vez que estés seguro que te quedó bien claro, seguimos adelante.

La auto-fecundación del heterocigota genera todos los genotipos. La auto-fecundación de las plantas heterocigotas de la F_1 genera un 50% de plantas heterocigotas, un 25% de homocigotas dominantes y un 25% de homocigotas recesivas.

En la segunda parte de su trabajo, Mendel se preguntó si teniendo en cuenta dos **caracteres dicotómicos** (o con dos estados), por ejemplo la textura de las semillas que puede ser liso y rugoso y el color de éstas, como vimos puede ser verde o amarillo; su primera ley seguía valiendo para cada uno de los caracteres por separado, o si bien la herencia de un carácter iba a modificar la herencia del otro.

Comencemos analizando su primer experimento. En él Mendel cruzó, nuevamente, dos líneas puras, pero ahora, ambas eran puras para dos caracteres que las diferenciaban, el color de las semillas y su textura. Los parentales que eligió fueron plantas con semillas amarillas lisas y plantas con semillas verdes rugosas. Recordemos que el color amarillo es dominante frente al verde y aclaremos que el carácter de semilla lisa es dominante frente al rugoso. Conociendo ya la primera ley de Mendel pensemos...

¿cómo serán los genotipos de estos parentales respecto a cada uno de los caracteres?

Bien, las plantas con semillas amarillas serán AA y las plantas con semillas verdes aa. Siendo la textura lisa dominante sobre la rugosa, llamaremos, por definición, con “L” a las lisas y “l” a las rugosas y, podemos así decir que, las plantas con semillas lisas tendrán un genotipo homocigota dominante LL mientras que las de semillas rugosas un genotipo homocigota recesivo ll. Ahora lo que vamos a hacer es juntar para cada parental los genotipos que tiene para cada una de las dos características. El parental de semillas amarillas y lisas tendrá el genotipo AA LL y el de semillas verdes y rugosas tendrá el genotipo aa ll.

Continuemos pensando en cuáles son las posibles gametas que puede generar cada parental y hacer un cuadro de Punnet para predecir la descendencia; si la primera ley se cumpliera para cada uno de los caracteres por separado, con esta estrategia podríamos predecir las características de la descendencia obtenidas a partir de este cuadro. Veamos, el primer parental dijimos que tiene AA para el color de la semilla y, por lo tanto, sólo puede contener A en sus gametas y lo mismo para el genotipo LL de las semillas, sólo puede contener L en sus gametas. Así todas sus gametas contendrán los “factores discretos” A y L. Es exactamente igual para el caso del parental de semillas verdes y rugosas, sus gametas sólo podrán contener a y l.

Hagamos ahora el cuadro de Punnet con las posibles gametas de cada parental:

P1/P2	a l
A L	Aa Ll

Es importante que quede bien claro que hacer el cuadro de Punnet, teniendo en cuenta los dos caracteres a la vez, es lo mismo que considerar uno de los caracteres y luego el otro por separado y aplicar la primera ley de Mendel, como vinimos haciendo hasta ahora.

Analicémoslo por separado, primero el carácter “color de la semilla”, cruzando a estos dos parentales que serían AA y aa. Cada uno puede aportar un solo estado del carácter a la F1, la parental homocigota dominante tendrá gametas con A y la homocigota recesiva tendrá gametas con a, como ya vimos. Así toda la F1 será heterocigota Aa y su fenotipo será de semillas amarillas. Pero en esta misma cruce analizamos la textura de las semillas, la parental homocigota dominante con semillas lisas tendrá un genotipo LL y sus gametas podrán contener solamente L y la parental homocigota recesiva tendrá genotipo ll y sólo tendrá gametas con l. Así, la F1 de esta cruce de parentales

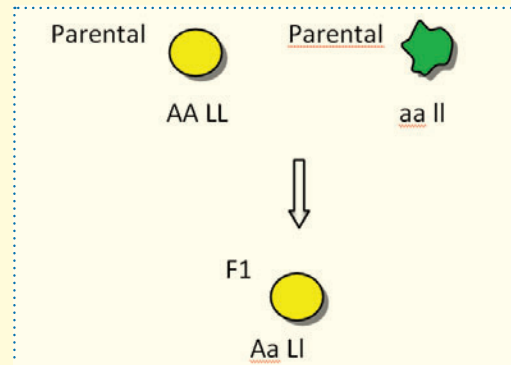
tendrá un genotipo heterocigota Ll y sus semillas serán lisas. Por lo tanto, analizando los dos caracteres por separado, llegamos a que la descendencia de esta cruce tendrá genotipo Aa Ll. Esto nos estaría indicando que si la primera ley de Mendel se aplica a cada carácter de la semilla, independientemente el uno del otro, esperaríamos que toda la descendencia de esta cruce tenga el genotipo Aa Ll y que su fenotipo sea de semillas amarillas y lisas. Cuando Mendel hizo este cruzamiento encontró que esta F1 tenía, precisamente, el fenotipo de semillas amarillas y lisas. Así que, por ahora, todo pareciera indicar que la herencia de cada carácter sería independiente de la herencia del otro carácter.

¿Qué pasa ahora si se auto-fecunda la F1?

Vimos que esta F1 está conformada, únicamente, por plantas con semillas amarillas y lisas y que sus genotipos son heterocigotos para los dos caracteres que estamos analizando o sea Aa Ll.

¿Qué gametas podrá generar cada individuo de la F1?

El tema acá se pone un poco más complejo ya que ahora tenemos que pensar en la combinación de los “factores discretos” de cada carácter. Veamos que, respecto al color de las semillas, las gametas de la F1 pueden contener A o a y respecto a la textura de estas puede tener L o l, así A puede estar en una gameta junto con L o l y lo mismo ocurre con a. Por lo tanto, cada individuo de la F1 puede generar cuatro tipos de gametas distintas. Para facilitar las cosas vamos a hacer un nuevo cuadro de Punnett en el que colocaremos las posibles gametas de los individuos de la F1 y así predecir cuál será la descendencia de esta auto-fecundación:



Cruzamiento de líneas puras para dos caracteres. Dos parentales puros para el color de la semilla y la textura de la misma generan una F1 fenotípicamente igual a uno de los padres y genotípicamente heterocigota para ambos caracteres.

F1/F1	A L	A l	a L	a l
A L	AA LL	AA Ll	Aa LL	Aa Ll
A l	AA Ll	AA ll	Aa Ll	Aa ll
a L	aA LL	aA Ll	aa LL	aa Ll
a l	aA Ll	aA ll	aa Ll	aa ll

¿Podemos decir cuántos genotipos distintos se obtienen de esta auto-fecundación?

















Tengamos en cuenta que Aa es lo mismo que aA, en los dos casos el genotipo es heterocigota y el fenotipo es de semillas amarillas y que Ll y lL también es lo mismo ya que en este caso, también son genotipos heterocigotas pero su fenotipo es de semillas lisas. Observemos el cuadro para analizar el número de genotipos distintos.







Bueno, hay nueve genotipos que son: AA LL, AA Ll, AA ll, Aa LL, Aa Ll, Aa ll, aa LL, aa Ll y aa ll.

¿Cuántos fenotipos hay?

Rearmemos el cuadro escribiendo siempre el carácter dominante adelante del recesivo y hagamos los dibujos para cada uno de los genotipos.

F1/F1	A L	A l	a L	a l
A L	AA LL 	AA Ll 	Aa LL 	Aa Ll 
A l	AA Ll 	AA ll 	Aa Ll 	Aa ll 
a L	Aa LL 	Aa Ll 	aa LL 	aa Ll 
a l	Aa Ll 	Aa ll 	aa Ll 	aa ll 

Podemos ver que la descendencia de la auto-fecundación de la F1 genera cuatro fenotipos distintos: plantas con semillas amarillas lisas y rugosas y plantas con semillas verdes lisas y rugosas en una proporción final de 9:  3:  3:  1: 

Mendel realizó estos mismos cruzamientos de parentales y la auto-fecundación de la F1 para la combinatoria de pares de caracteres distintos y sus predicciones eran siempre acertadas. A partir de estos datos formuló su segunda ley de la herencia que **propone que dos caracteres son segregados o separados durante la formación de las gametas en forma independiente el uno del otro, así, la herencia de un carácter no modifica la herencia de otro carácter.**

Los “factores discretos” que determinan el color de la semilla, su textura, el color de la flor y todos los demás estados de los caracteres dicotómicos de las *Pisum sativum* que estudió Mendel son los genes. Es lo mismo que vimos para la transmisión de la información de tu color de ojos.

Retomemos el ejemplo del color de los ojos y agreguemos el color del pelo para analizar la herencia en los seres humanos y veamos la descendencia de distintos individuos: una primera pareja está formada por una chica cuyo fenotipo es de pelo castaño y de ojos marrones y un chico de fenotipo rubio y ojos verdes. El color de ojos marrones es dominante sobre el color de ojos verdes y el color de pelo castaño es dominante sobre el rubio, por lo tanto, ya podemos sacar una conclusión sobre el genotipo del chico.

¿Cuál es?

Tengamos en cuenta que, para que se exprese un estado de un carácter que es recesivo, el genotipo debe ser homocigota recesivo; esto es que los dos factores discretos que tienen la información para el color de los ojos o para el color del pelo deben tener la información “ojos verdes” y “pelo rubio”, respectivamente. Es decir que si llamamos M al estado del carácter marrón de los ojos, llamaremos m al carácter verde y C al color castaño del pelo y c al rubio, así, el genotipo del muchacho será mm cc.

¿Y el genotipo de la muchacha?

Acá tenemos un problema porque esta chica puede tener, para cada carácter, un genotipo homocigota dominante (MM para el color de los ojos y CC para el color del pelo), o bien, puede ser que sea heterocigota, al menos para alguno de los dos caracteres (Mm para el color de los ojos y Cc para el color del pelo). Recordemos que cuando un carácter es dominante sobre el otro, alcanza con que esté presente una sola vez en uno de los dos factores discretos que contienen esa información para que el fenotipo del individuo muestre ese estado del carácter. Supongamos que ambos deciden tener ocho hijos, de los cuales 2 son castaños de ojos marrones, 2 son castaños de ojos verdes, 2 son rubios de ojos marrones y 2 rubios de ojos verdes.





¿Cómo será el genotipo de la madre de los niños? ¿Podrían aparecer niños con ojos verdes si la madre fuera homocigota dominante para este carácter? ¿Y podrían aparecer niños con pelo rubio si la madre fuera homocigota dominante para este carácter?

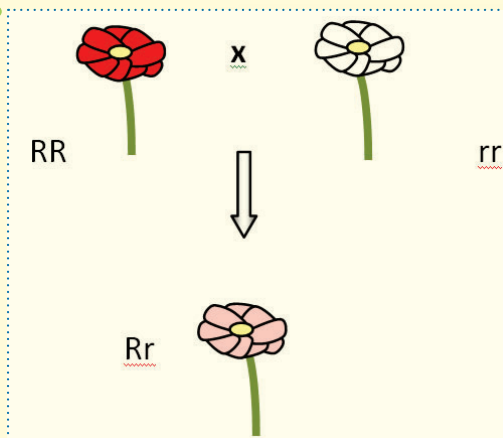
Los datos que tenemos para responder cuál es el genotipo de la madre son justamente las características fenotípicas de los niños y la de su esposo. Dijimos que el genotipo del muchacho es mm cc así que, en la formación de gametas por mitosis, dará gametas con la combinación “ojos verdes” y “pelo rubio”. Sabiendo que ambos caracteres son recesivos, necesitan combinarse con una gameta femenina que presente los mismos caracteres recesivos para poder observarse fenotípicamente. Analicemos el caso de los hijos rubios y de ojos verdes, sus genotipos son iguales a los del padre mm cc, sabiendo que el padre aportó en su gameta m c podemos saber que sí o sí la madre aportó una gameta, también, con la información m c. Ahora sí sabemos que la madre es heterocigota para ambos caracteres. Con esto bajo nuestro conocimiento hagamos la tabla de Punnet y veamos cuál debería ser la descendencia que esperábamos si se cumplen las leyes de Mendel:

ya que conocemos las leyes de la herencia, que denominamos mendeliana, debido a que sigue las leyes de Mendel, veamos algunos conceptos más acerca de la herencia. No todos los caracteres de un organismo siguen las leyes de Mendel, no vamos a entrar mucho en detalles, pero es interesante saber que esto es así. Determinados caracteres, como por ejemplo el color de las rosas, presentan una dominancia incompleta.

¿Qué significa esto?

Supongamos que se cruza una rosa con flores rojas con una de flores blancas, veremos que en su descendencia aparece un fenotipo completamente nuevo que no es igual a ninguno de los parentales (o sea, que no cumple la primera observación de Mendel); las flores de esta F1 son rosas.

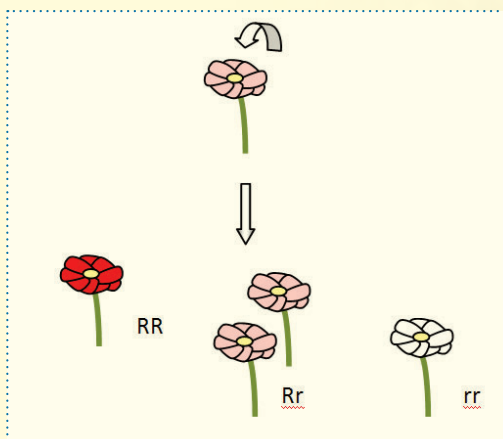
♀ / ♂	mc
MC	Mm CC 
Mc	Mm cc 
mC	mm Cc 
mc	mm cc 



Dominancia incompleta.

El cruzamiento de dos rosales puros para el color de la flor, roja o blanca, genera una F1 heterocigota fenotípicamente distinta de los dos parentales de flores rosas.

F1/F1	R	r
R	RR	Rr
r	Rr	rr



Herencia no mendeliana.

La auto-fecundación de los individuos de la F1 de fenotipo flores rosas genera una F2 en la que reaparecen los fenotipos de flores rojas y blancas.

¿Por qué?

La respuesta está en que el rojo no es totalmente dominante sobre el blanco sino que domina parcialmente y es por esto que, en F1 heterocigota para el color de la flor, el rojo se “diluye” con el blanco dando flores de color rosa. Pero ahora si se auto-cruza esa F1, los fenotipos de flores blancas y rojas reaparecen en el 25% de la descendencia; lo cual nos indica que no hay un factor discreto que contenga la información “flores rosas” sino que la presencia de ambos factores (uno paterno y uno materno) que indiquen “flores rojas” y “flores blancas” dará un fenotipo de flores rosas debido a una dominancia incompleta de un color sobre el otro.

Hay varios tipos más de herencia no mendeliana, como es el caso de algunos genes que se encuentran en los cromosomas X e Y que determinan el sexo, por ejemplo en los seres humanos (XX es mujer y XY es varón). A este tipo de herencia la conocemos como herencia ligada al sexo y no sigue las leyes de Mendel. También hay caracteres cuyo fenotipo lo determina la combinación de varios genes y no la información de un solo gen, a la que conocemos como herencia poligénica. En fin, no hay una sola ley que rijan la herencia de todos los caracteres, pero las leyes de Mendel que, en su momento, no tuvieron ningún tipo de influencia y que fueron redescubiertas recién a principios del siglo XX por tres grandes biólogos, fueron las primeras leyes de la herencia; lo cual es muchísimo decir en un momento en que no se sabía absolutamente nada de la Biología Molecular, ni de los genes, ni del ADN. ¡Y eso que estamos hablando de hace apenas un poco más de cien años!

La biblioteca de Alejandría, un incendio y el club de los mutantes

* Por Mariano Alló

De nuevo arriba de la máquina del tiempo nos vamos para Egipto pero, esta vez, no será para hablar sobre los Faraones o la escritura jeroglífica.

Año 300 a.c. Ciudad: Alejandría. Estamos en el centro del Mundo, y la mítica ciudad había sido recientemente fundada, en el año 331 antes de Cristo, constituyéndose en la primera gran metrópolis del Mediterráneo Oriental. Su nombre, no es muy difícil imaginarlo, se debe a que su fundador fue el gran “Alejandro Magno”, aquel macedonio que extendió los límites de Grecia desde el mar Egeo hasta la India, desde Asia Central hasta Sudán.

El lugar elegido por Alejandro para fundar la capital de su imperio fue una franja de tierra un poco inhóspita situada entre el mar y el lago Mareotis, frente a la isla de Faros y junto a la boca oriental del Nilo. Según cuenta la leyenda, Alejandro tomó la decisión de ubicar “su” capital en ese lugar de acuerdo a una visión que tuvo en un sueño, aunque la realidad, probablemente, haya tenido más que ver con su ubicación estratégica.

Alejandría se transformó rápida y enérgicamente en la urbe más grande del mundo. Contaba con avenidas de 30 metros de ancho, un espléndido puerto y un extraordinario faro que le anunciaba la llegada a los marinos que se acercaban a sus puertas. El faro fue una de las siete maravillas del mundo antiguo. Era realmente maravilloso.

Podría decirse que, por aquel entonces, ocurrió el primer fenómeno de globalización. Alejandría era una ciudad cosmopolita donde convivían en paz ciudadanos de muchas nacionalidades, donde la cultura se enriquecía constantemente de todas ellas. Pero, además, esta fantástica ciudad contaba con una de las joyas más preciadas del mundo antiguo, su biblioteca. En realidad, era un centro internacional de investigaciones fundado alrededor del año 300 a.C. El centro estaba compuesto por la biblioteca y el museo de Alejandría. Ambos estaban divididos en diferentes facultades, cada una de las cuales era dirigida por un sacerdote. Eruditos de todos los confines se acercaban con la intención de estudiar literatura, matemáticas, astronomía, historia, física, medicina, filosofía, geografía, biología e ingeniería. Por sus pasillos se pasearon Eratóstenes, el astrónomo Hiparco; Euclides, el sistematizador de la geometría; Apolonio de Perga, quien investigó las



El faro de Alejandría. Fue una de las siete maravillas del mundo antiguo. Fue admirado por su belleza y espectacularidad desde su construcción en el siglo III antes de Cristo. Medía 117 metros de altura. Su parte superior se desmoronó en el siglo VIII y fue destruido completamente durante un sismo en el siglo XIV.

propiedades de las curvas llamadas “secciones cónicas” (parábola, hipérbola y elipse); el famoso Arquímedes, genio de la mecánica, y muchos otros.

La magnificencia de la biblioteca era mantenida gracias al constante reclutamiento de textos. Enviados de la biblioteca recorrían todos los rincones del mundo conocido en la búsqueda de libros de todas las culturas.



La biblioteca de Alejandría. En realidad era un centro internacional de investigaciones compuesto además por el museo de Alejandría. Fue fundada alrededor del año 300 a.C. y fue utilizada por las mentes más brillantes de la época hasta que un dudoso incendio la destruyó.

Una anécdota cuenta que, cuando un barco llegaba al puerto, era meticulosamente registrado con el fin de buscar libros. Si encontraban alguno, lo copiaban y lo devolvían.

La biblioteca de Alejandría iluminó el mundo hasta que fue incendiada en condiciones aún hoy dudosas. Algunos sostienen que una horda de fanáticos inspirados por el arzobispo de la ciudad la incendió en el año 415 d. C. Otros señalan que en el año 634 d. C. el califa Omar fue quien ordenó su destrucción por contradecir al Corán.

Lo cierto es que los textos que ella albergaba hoy tendrían un valor incalculable. Escritos originales de los filósofos más trascendentales de nuestra cultura formaban parte de su colección y, lamentablemente, se han perdido para siempre.

Dejemos la melancolía de lado porque ésta no ha sido la única biblioteca en incendiarse. En la época de Ruperto, el castillo de Nápoles sufrió un incendio que llegó a las inmediaciones de la Biblioteca imperial. Muchos libros se estropearon. Algunos de manera irreversible. Otros, en cambio, pudieron ser parcial o totalmente restaurados. El mayor de los problemas es que cuando los restauradores comenzaron a trabajar, el humo había deteriorado las escrituras y en muchos casos tuvieron que improvisar a la hora de copiar las recetas. Muchas veces su improvisación era correcta y las recetas copiadas reflejaban fielmente los manuscritos originales. Muchas otras en cambio, poseían variaciones, agregados nuevos, partes eliminadas, partes duplicadas.

Enorme fue el alboroto que se armó cuando Ruperto comenzó a descubrir que las recetas estaban realmente modificadas. El trágico detonante fue el envenenamiento de un comensal como consecuencia de las modificaciones de una receta, generadas en el proceso de restauración. La nueva mezcla de ingredientes resultó letal.

La cocina de aquel bienaventurado castillo napolitano nunca volvió a ser igual, la suerte estaba echada y las recetas, mutadas.

Mutadas. ¡Bienvenido al club de los mutantes!

¿Cómo definimos a un mutante?

Olvidémonos de las películas de ciencia ficción o de terror. Hablamos de organismos que portan mutaciones, pero...

¿dónde?

En su secuencia de ADN, las mutaciones son naturales y al igual que ocurrieron en el castillo tras el incendio y el proceso de reparación, en los organismos, la radiación (entre muchas otras cosas) produce mutaciones, muchas de las cuales pueden ser reparadas, otras no. La consecuencia típica, enfermedades de diversa índole. Pero las mutaciones no siempre son negativas. De hecho son la materia prima de la evolución.

Las mutaciones pasan a tener relevancia cuando ocurren sobre la región del genoma que tiene genes, aproximadamente el 30%. Aún así muchas son silenciosas y no afectan la actividad normal de los genes. Otras producen cambios que no son ni buenos ni malos en primera instancia. Con el paso del tiempo, esos cambios pueden transformarse en beneficiosos o perjudiciales. Dependerá en gran parte del azar, de la suerte y de las presiones de selección que el ambiente genere sobre los individuos que la portan.

Por otro lado, las mutaciones pueden generar eliminaciones de fragmentos del ADN, nuevos agregados, duplicaciones, incluso de cromosomas completos. Es así que, pueden ser pequeñas o increíblemente grandes. Pero esto lo analizaremos mejor en la sección de conceptos.

El mundo de las mutaciones vivió su esplendor allá por el 1900, cuando un grupo de destacados genetistas se volcaron a su estudio. Entre ellos se encontraba el reconocido biólogo estadounidense Thomas Morgan (ganador del premio nobel en 1933) quien descubrió que los genes se transmitían de generación en generación a través de los cromosomas, confirmando de esa manera las leyes de la herencia de Mendel.

La genética estaba en pleno auge. Los investigadores manipulaban a la pequeña mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) generándole mutaciones nuevas y viendo los cambios fenotípicos que estas producían o analizando moscas con alguna deformidad para encontrar la mutación responsable.

Por aquel entonces, se había instalado la idea de que la evolución podía ocurrir en forma casi catastrófica, a grandes saltos. A diferencia de lo que se había discutido durante tantos años post-Darwin respecto a la gradualidad de los cambios evolutivos, los nuevos genetistas acababan de formular una nueva ideología que se conoció como mutacionismo o saltacionismo. Ellos estaban acostumbrados a ver en sus lupas cómo una mutación genética era capaz de producir un cambio fenotípico notable en las moscas e imaginaban que todos los cambios en los caracteres de los individuos ocurrían de



Nuestro club de los mutantes nada tiene que ver con X-MEN o cualquier otra película de ciencia ficción.



Mutaciones. Bosquejo imaginario de cromosoma portador de una mutación.

manera similar. Entonces, las divergencias evolutivas debían ocurrir de esta manera, en forma brusca, de repente y discontinua.

En parte, la idea no era mala, pero todavía necesitaban poder levantar sus cabezas de la lupa o el microscopio para poder volver a observar lo que ocurría a lo largo y a lo ancho de nuestro mundo natural, en perspectiva.



“El genetista”. El biólogo estadounidense Thomas Morgan (ganador del premio Nobel en 1933) fue quien descubrió que los genes se transmitían de generación en generación a través de los cromosomas.

Antes de continuar, hagamos un pequeño resumen de lo visto en los dos capítulos anteriores. Hemos señalado que las condiciones del medio ambiente establecen un filtro sobre los individuos, de manera que si estos individuos presentan cierta variabilidad, los poseedores de características más apropiadas para la sobrevivencia en ese ambiente tendrán más oportunidades de reproducirse y, por lo tanto, de dejar mayor descendencia. Si éstas son heredables, sus descendientes dispondrán de ellas y, nuevamente, tendrán ciertas ventajas que les permitirán sobrevivir y reproducirse más exitosamente que aquellos que no las poseen. Si le otorgamos el tiempo suficiente, es probable que la mayoría de la población tenga finalmente estas características. Según Darwin los cambios en las frecuencias de un carácter dado en los individuos de una población causados por selección natural no se realizan «de golpe», sino mediante un lento proceso. De hecho, al mismo tiempo que Darwin, otro naturalista británico llamado Alfred Russel Wallace arribaba al mismo tipo de conclusiones sobre la selección natural y el gradualismo de este proceso de manera independiente. Ambos mantuvieron un largo intercambio de cartas. Sin embargo, el galardón como todos sabemos quedó en manos de Charles.

A pesar del enorme sustento científico en su favor, ni Darwin ni Wallace tenían idea de cómo operaba internamente (a los organismos) esa variación y mucho menos de cómo se transmitía. Era “el” punto sin explicación de la teoría.

Ahora... ¡cuán fortuitos pueden ser los hechos en el largometraje de la historia! Casi al mismo tiempo que Darwin se rompía los sesos buscando una respuesta, cruzando el canal, el botánico austriaco Gregor Mendel acababa de descubrir las leyes que gobernaban la herencia de los caracteres. Pero nadie se enteró... Ni Darwin, ni sus amigos, ni sus seguidores. Tuvieron que pasar más de 40 años para que la historia los ligara. Hecho que ocurrió cuando Hugo Maria DeVries, Carl Correns y Erich Tschermak redescubrieron las leyes de Mendel en 1900, abriendo paso a la teoría cromosómica de la herencia. Y ¿qué pasó después?

Entre la década del 30 y del 40 se produjo la *Nueva Síntesis* o *Teoría Sintética de la Evolución*, a través de la cual se produjo la integración de la teoría cromosómica de la herencia como base de la herencia de los caracteres (trabajo de Mendel y sus redescubridores), la mutación genética aleatoria y la recombinación cromosómica como fuentes de variación (trabajos fundamentales de los genetistas de principios de siglo), la genética de poblaciones para explicar la dispersión y la selección natural como proceso selectivo. Todos estos campos se unieron, finalmente, en un famoso congreso realizado en Princeton (Estados Unidos de Norteamérica) en 1947 dando origen a la llamada “Teoría Sintética de la Evolución”.

Dentro de los principales mentores de la “Síntesis” encontramos al genetista ruso Theodosius Dobzhansky, el biólogo y sistemático alemán Ernst Mayr y el afamado

paleontólogo norteamericano G.G. Simpson. Dobzhansky expuso la relación entre la genética y la selección natural en su libro “Genética y el origen de las especies” publicado en 1937. Fue el primer paso para abandonar la teoría saltacionista de la evolución de los genetistas de principios de siglo pasado.

Otro aporte importante lo realizó Ernst Mayr con su libro “Sistemática y origen de las especies” en 1942 donde se focalizaba en el significado biológico de especie y en los conceptos de genética de poblaciones. Dos años más tarde G. G. Simpson terminaría de preparar el terreno para “la síntesis” con la publicación de “Tiempo y modo en evolución” unificando los estudios de la paleontología y la genética de poblaciones, e intentado demostrar con registros fósiles la idea de Dobzhansky sobre la evolución concebida como una acumulación gradual de pequeñas variaciones (mutaciones de genes) en una población.

De esta forma se edificó la teoría evolutiva actual. Si bien es cierto que han existido muchas contribuciones importantes con posterioridad, podríamos decir que el esqueleto fue construido por aquel entonces.

Finalmente, podemos señalar que las mutaciones son la materia prima de la evolución y, generalmente, operan en forma silenciosa alterando el genotipo de los individuos que conforman una población. A su vez la interacción del genotipo (constitución genómica) con el medio ambiente determina el fenotipo de un organismo. Algo que podríamos resumir en la siguiente expresión:

$$\text{FENOTIPO} = \text{GENOTIPO} + \text{AMBIENTE}$$

Así entramos en el mundo de los mutantes. Y existen todo tipo de mutaciones que nos afectan para bien y para mal. A nivel genético y, en alguna medida, podría decirse que todos somos mutantes de algo.

Conceptos

* Por Paola Bertucci

En el capítulo 5 hemos visto cómo evolucionan las poblaciones a partir de la variabilidad de los individuos que es seleccionada naturalmente. Hemos remarcado que si esas variaciones entre individuos de una población no son heredables, de nada serviría que sean seleccionadas ya que no podrían favorecer a su progenie para que ésta, a su vez, transmita este carácter favorable a su descendencia y, así, sucesivamente hasta que la población quedara enriquecida con estos individuos. Por lo tanto, sin variación heredable entre los individuos de una población, no existe evolución. En el capítulo 6 analizamos el descubrimiento de las leyes de la herencia (mendeliana), que tan bien le hubieran venido a Darwin para poder aclarar uno de los puntos débiles de su teoría. Muy bien, ahora analizaremos una de las cosas más fascinantes de la evolución, las fuentes de variabilidad heredable de los que quedan bajo el campo de estudio de nuestra protagonista, la Biología Molecular.

¿Cómo aparecen nuevos estados de los caracteres?

Antes de que las semillas de la planta de la arveja de Mendel fueran amarillas o verdes.

¿De qué color eran? ¿Cómo surgió la variedad en el color de las *Biston betularia* (las polillas de Inglaterra) cuya población se vio afectada por la revolución industrial?

Pero también,

¿cómo aparecen nuevos genes? ¿Qué puede haber ocurrido para que los distintos organismos tengan distinto número de cromosomas?

Deberíamos dedicar capítulos y capítulos para contestar todas estas preguntas, así que vamos a restringirnos a las causas principales de la aparición de nuevos estados de un mismo carácter.

Aprendimos que cada una de las células (o casi todas) que conforman un organismo diploide tienen dos juegos de cromosomas, un juego paterno y un juego materno, o sea que cada célula tiene dos veces la información para un mismo gen. Esta información puede "decir" lo mismo, como es el caso de los individuos homocigotas, o bien puede "decir cosas distintas" como en los individuos heterocigotas. Analizamos varios ejemplos de la herencia de los caracteres como los que estudió Mendel, el color de los ojos, el color de las polillas, el color del pelo, etc. Ahora sí, vamos a llamar a las cosas por su nombre y cada vez que nos refiramos a uno de los dos genes (ya sea el materno o el paterno) que tiene información para el mismo carácter, hablaremos de un alelo. Así, la planta de la arveja heterocigota para el estado del carácter "color de la flor" tiene uno de sus alelos que contiene la información "Flor violeta" y el otro alelo que contiene la información "Flor blanca", mientras que el homocigota dominante para el color de la semilla tiene sus dos alelos con la información "Semilla color amarillo".

Por otro lado, en el capítulo tres, aprendimos cómo la información que contiene el ADN en su secuencia es transcrita por la ARN Pol II a un ARN mensajero inmaduro que es procesado, perdiendo sus intrones (entre otras modificaciones) a un ARNm maduro. Vimos que este mensajero maduro viaja hasta el citoplasma en donde es traducido a una proteína con la intervención de los ribosomas y los ARNt. Por ejemplo, en el caso del color de la flor violeta de una planta homocigota dominante, los dos alelos que tienen la información "Flor violeta" serán transcritos y traducidos a un pigmento proteico que dará el color de la flor.

¿De qué manera se mantiene la información de la secuencia de ADN, generación tras generación?

Bueno, ¡esto sí que lo repasamos con las leyes de Mendel!

¿Cuál es el proceso por el que se forman las gametas?

Muy bien, este proceso es la Meiosis que analizamos en el capítulo 1 y que consiste en la división de una célula germinal en cuatro gametas (masculinas o femeninas). Un vez que estas gametas se forman pueden fecundarse para generar una célula huevo con dos juegos cromosómicos (en organismos diploides) que, mediante millones de divisiones por Mitosis, formarán un nuevo individuo. Pero había un paso de suma importancia en este proceso, antes de la división por Meiosis, la ADN Polimerasa de las células duplicaba su ADN generando dos copias exactamente iguales de cada cromosoma.

¿Qué pasa si la ADN Pol cuando duplica el ADN antes de la división celular comete un error al copiar el gen y coloca, en una posición, un nucleótido en vez de otro?

Veámoslo con un ejemplo para visualizarlo mejor. Supongamos que el color de la semilla de la planta de la arveja de Mendel, hace muchísimos cientos de años era sólo de color verde y que estamos “mirando” la secuencia que codifica para el color de la semilla, siendo la doble hélice de ADN que conforma el gen la siguiente:

TTAGATATTTCGAGGAATGGCCGTCGATCGCCAGTTAGAACGATTAGAACCATTTGACC
AATCTATAAAGGCTCCTTACCGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAAACTGG

La cadena de abajo contiene la CAJA TATA (donde se unirá la ARN Pol II y gran parte de la maquinaria transcripcional), que la marcamos en celeste y la información para la síntesis del **pigmento proteico**, color verde, cuya información se encuentra marcada en violeta.

Supongamos que el error de la ADN Pol fue colocar una timidina en vez de una citocina en la posición marcada en color rojo en la secuencia de abajo, dentro de una región codificante. O sea que este error en la duplicación del ADN genera una variación en este alelo que dice “Semilla color verde” y que formará parte de un codón del ARNm maduro que será “leído” por un ribosoma incorporando un ARNt que colocará un aminoácido distinto a la cadena de la proteína que se está sintetizando. La doble hélice, subrayando los exones es:

TTAGATATTTCGAGGAATGGCCGTCGATCGCCAGTTAGAACGATTAGAACCATTTGACC
AATCTATAAAGGCTCCTTACTGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAAACTGG

En principio no pareciera haber ningún problema, la gameta que contenga este gen modificado se formará, se producirá fecundación con una gameta del sexo opuesto y generará por Mitosis un nuevo organismo. Recordemos que antes de la división por Mitosis el ADN también se duplica, siendo cada hebra del mismo, un molde para generar una nueva doble hélice de ADN que formará parte de una nueva célula que, a su vez, entrará en Mitosis y dará dos nuevas células y así sucesivamente. Digamos que este alelo que sufrió un cambio en su secuencia durante la formación de las gametas de uno de los parentales, ahora forma parte de todas las células del organismo. Entonces, cada célula tendrá un alelo “normal”, que dará el color verde a las semillas y un alelo modificado en un solo nucleótido. Veamos qué ocurre con las proteínas que se forman a partir de cada uno de estos dos alelos.

¿Cómo sería la proteína que daría el color verde normal de las semillas?

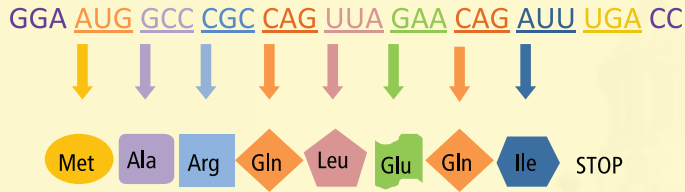
La cadena con la información para la síntesis de la proteína “normal” es como vimos:

AATCTATAAAGGCTCCTTACCGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAAACTGG

Por lo tanto el ARN mensajero que comienza donde empiezan las letras violetas sería, teniendo en cuenta la regla de complementariedad de bases, dejando de lado los intrones (que se van por el proceso de *splicing*) y acordándonos de que en el ARN hay U en vez de T:

GGAAUGGCCCGCCAGUUAGAACAGAUUUGACC

Para que no tardemos tanto en ver qué secuencia de aminoácidos daría este ARNm usé el ejemplo del capítulo 3 en el que habíamos llegado a la conclusión, a partir del uso del código genético, que la secuencia aminoacídica sería:



Pero sí nos vamos a tomar el trabajo de encontrar cuál será la proteína que se sintetizará a partir del alelo modificado. Para esto primero debemos conocer cuál será el ARNm maduro que se formará a partir de este alelo. La secuencia codificante modificada es:

AATCTATAAAGGCTCCTTACTGGGCAGCTAGCGGTCAATCTTGCTAAATCTTGGTAAACTGG

y el ARNm comienza a transcribirse a partir de la primera C que marcamos violeta. Usando la regla de complementariedad de bases obtenemos un ARNm inmaduro que será el siguiente:

GGAAUGACCCGUCGAUCCGCCAGUUAGAACGAUUUAGAACCAUUUGACC

Finalmente, luego del proceso de *splicing* el ARNm maduro que obtenemos es:

GGAAUGACCCGCCAGUUAGAACAGAUUUGACC

y la proteína sintetizada a partir de este alelo modificado:

GGA AUG ACC CGC CAG UUA GAA CAG AUU UGA CC

Aunque parezca muy similar, esta proteína tiene su segundo aminoácido que es Thr en lugar de Ala.

¿Qué pasa si esa modificación genera que el pigmento, en vez de ser verde, sea amarillo, es decir que este alelo modificado en lugar de tener la información “semilla color verde” tiene la información “semilla color amarilla”?

¿Qué fenotipo esperamos que tengan los descendientes con este alelo modificado?

El fenotipo de estas plantas dependerá de si ese alelo es dominante o recesivo respecto al color verde de la semilla. Ya sabemos por adelantado que el color amarillo es dominante sobre el verde y, por lo tanto, este alelo modificado será dominante sobre el alelo del otro parental y las semillas serán amarillas.

Muy bien, ahora en una población de 956 plantas de arveja, nacieron 4 con semillas de color amarillo (o sea que representan al 0,4% de la población).

¿Pero, ahora qué pasará con el color de las semillas de la generación siguiente?

Todas las plantas con semillas verdes que se crucen entre sí, seguirán generando plantas de genotipo homocigota recesivo (con los dos alelos con la información “semilla color verde”) y de fenotipo verde; las cruza de las plantas de semillas amarillas con plantas de semillas verdes, generarán plantas de genotipo heterocigota (un alelo con información “semilla color amarillo” y el otro con información “semilla color verde”) y fenotipo de semillas amarillas, ya que este color es dominante y, finalmente, la cruza o auto-cruza de plantas de semillas amarillas dará plantas heterocigotas dominantes (con los dos alelos con la información “semilla color amarillo”) y fenotipo de semillas amarillas. Así, en esta nueva generación, los alelos dominantes serán mucho más representativos que en la generación anterior que sólo estaban presentes en el 0,4% del total de los individuos de la población. Por lo tanto, no sólo habrá más plantas con fenotipo de semillas amarillas sino que también habrá muchos más alelos modificados dentro de la población que, a su vez, podrán formar parte de la siguiente generación.

A este tipo de modificación que genera un nuevo estado de un carácter lo llamamos **mutación puntual**, ya que se genera por la mutación o aberración en un solo nucleótido del ADN.

Ahora quiero que pensemos una cosa más.

¿Qué puede pasar si una especie de pájaros que se alimenta a base de semillas, y que distingue mejor el color verde de las mismas, coloniza la región de esta población de plantas de la arveja?

Bueno, si de pronto este pájaro comienza a vivir en esta región y se alimenta, preferentemente de las semillas verdes de las plantas de la arveja, las plantas que contengan alelos cuya información sea “semillas de color verde” se irán reduciendo y las plantas de semillas amarillas, así como los alelos cuya información sea “semillas de color amarillo” se irán haciendo mucho más representativos dentro de la población. Este caso de selección natural sobre el color de las semillas es un ejemplo de cómo una mutación genética (en un gen) puede generar un cambio fenotípico que, a su vez, genera variabilidad heredable en los individuos. Este nuevo estado de un carácter puede otorgar ventajas a los individuos portadores de este alelo mutante y, como consecuencia, dejar mayor número de individuos con este alelo que se verán, a su vez, beneficiados (bajo las mismas condiciones de selección natural) cambiando las frecuencias con que se encuentra presente cada alelo dentro de la población.

Así como en el ejemplo de los picos de los pinzones, en el que ante una sequía se favorecían los pájaros grandes con picos altos y ante períodos de humedad los más pequeños de picos más bajos, ante un determinado acontecimiento que puede ser climático, la aparición del pájaro predador de las semillas verdes o bien, un competidor más fuerte de estos con algún tipo de preferencia, pero por las semillas amarillas, podría modificar las frecuencias de los alelos que representan a cada estado del color de la semilla en la población.

Tratemos de recordar el ejemplo de los pinzones de las islas Galápagos antes y después de la sequía de 1977, el de las polillas *Biston betularia* ...

Recordemos que Darwin había propuesto que, ante una variación heredable de la cual desconocía su causa, los individuos podían verse favorecidos, siendo seleccionados naturalmente, aumentando su frecuencia dentro de la población y, así, produciendo la evolución de las especies. Ésta es una de las causas de la variabilidad entre individuos.

AACCTTGGGGACAGTGTTAACTTGGGGGATGAGTGTATTCGAATCTGCTCA
AACCTTGGGGACAGTGTATTGGAACTCTCATATCGGAACTCTGCTCA

130

AACCTTGGGACAGTGTTAACTTGGGGATTCAGTCAATCCGAATCTGTCTTA
AACCTTGGGACAGTGTATTGGAACTCCTCATATCGGAACTCTGTCTTA

130

AACCTTGGGGACAGTGTTAACTTGGGGGATGAGTGTATTCGAATCTGTC
AACCTTGGGGACAGTGTATTGGAACTCTCATATCGCAATCTGTCAT

130

AACCTTGGGGACAGTGTTAACTTGGGGGATGAGTGTATTCGAATCTGCTCA
AACCTTGGGGACAGTGTATTGGAACCTTGATATGGAATCTGCTCA

130

[illegible]

De genomas y otras yerbas

* Por Mariano Alló

Hace mucho tiempo, cuando todavía era muy chico, alguien hizo un comentario que quedaría, fuertemente, grabado en mí: “El hombre no desciende de los monos, en realidad es un mono más”. Algo había escuchado en la escuela primaria sobre Darwin y su teoría de la evolución y, para mí estaba claro, no tenía por qué dudarlo: los humanos éramos únicos y hasta quizás la cúspide más elevada de la cadena evolutiva, la mayor perfección a la cual haya llegado la naturaleza en 4.000 millones de años. Si descendíamos de los monos o no, bueno por ciertas similitudes indudables no lo cuestionaba. Ahora, que nosotros seamos también un mono... me sonó hasta ridículo... me sentí por un segundo en el medio de una película: “Mariano en el planeta de los simios”.

A principios de 2009, durante la escritura de este libro, un día leyendo el diario Olé me sorprendí a mí mismo viendo la siguiente imagen:



La sección ZOOOLE señalaba en tono de juego de palabras: “Según estudiosos de la evolución, este primate colombiano sería el eslabón perdido entre Hugo Gatti y el arquero de hoy. Longevo por naturaleza, aún se lo ve trepando arcos en territorio uruguayo”.

Mientras leía “Carlos Fernando Navarro Montoya (Primate...)” recordé aquellas palabras acerca del hombre y del mono.

Pero más allá de todo esto, es muy cierto que el hombre es un “mono” más. En la licenciatura en Biología aprendemos que, a los seres vivos, los hemos tratado de ordenar en grupos desde la época de Aristóteles, tratamos de clasificarlos jerárquicamente y, por ello, hemos creado “distintos niveles” de lo que llamamos nomenclatura. Esta

jerarquización va desde Reino, Phylum, Clase, Orden, Familia, Género y Especie. Los seres humanos (*homo sapiens sapiens*) compartimos con los chimpancés, los gorilas y los orangutanes la clasificación de reino: animal, phylum: Cordados, orden: Primates, familia: Hominidae. Sí, todos nosotros también somos primates, aunque en algunos casos se note más que en otros.

¿Qué tan parecidos somos al resto de los primates?

Bueno, desde el punto de vista genético, mucho más de lo que pensamos, podemos asegurar que compartimos cerca del 96% del genoma con los chimpancés (*Pan troglodytes*) y eso... ¿es mucho?

2a b Lo veremos al final del capítulo. Por el momento, gracias a las fotos mostradas en esta página podremos sacar nuestras propias conclusiones sobre el parecido físico.



Hombre mono. Carlos Fernando Navarro Montoya, el mono, el arquero interminable. Los humanos compartimos el 96% del genoma con los chimpancés.

En 1985 se propuso, oficialmente, secuenciar el genoma humano, es decir, conocer la ubicación exacta de cada letra dentro de los 23 cromosomas (recuerda que tenemos 46 cromosomas pero, en realidad, se trata de 23 pares, la mitad provenientes de la madre y la mitad del padre). Una tarea más que titánica, por lo menos en aquel entonces, ya que significaba secuenciar 3 mil millones de letras cuando la tecnología de la época permitía secuenciar, tan sólo, cientos por día. Si quisiéramos escribir un libro como el que estamos leyendo, pero de 3 mil millones de letras, contendría 500.000 páginas y tardaríamos 60 años en terminarlo, si escribiéramos cinco letras por segundo durante ocho horas al día. Pero ¿quién compraría semejante libro?

Siguiendo con la historia, a principios de los '90 se lanzó, oficialmente, el Proyecto Genoma Humano (PGH) en el cual participaban 20 institutos científicos muy prestigiosos de distintos lugares del mundo. El proyecto duró, aproximadamente, diez años con un costo total de alrededor de 3 mil millones de dólares. Los resultados fueron publicados a principios del 2000. Este consorcio internacional tuvo competencia, ya que una "empresa" privada llamada "Celera Genomics" secuenció el genoma humano por su propia cuenta, y dio a conocer sus resultados la misma semana que el Proyecto Genoma Humano. A diferencia de este último, Celera Genomics, no hizo pública su base de datos. Hoy,

cualquier investigador, en cualquier parte del mundo, con la más sencilla computadora e internet a su alcance, puede acceder a toda la información que se ha ido decodificando del genoma humano, secuencia de genes, localización en los cromosomas, etc.

Uno de los resultados más sorprendentes fue el descubrimiento del número total de genes, aproximadamente 25.000, lo cual es muy poco en comparación con lo esperado. En aquel entonces se creía que, mayoritariamente, un gen codificaba una única proteína y, como el número de proteínas conocidas superaba los 100.000, se esperaba una cantidad similar de genes.

Algunos de los datos obtenidos por el Proyecto Genoma Humano indican que el 42% de esos genes tenía función desconocida. Sólo el 5% del genoma contiene información que es utilizada, directamente, para formar proteínas, como en los ejemplos que vimos en capítulos anteriores. Los humanos somos, entre nosotros, más del 99% idénticos a nivel genético. Pero, volviendo a nuestros lazos con los chimpancés, no es sorprendente que tengamos la misma cantidad de genes; pero sí sorprende saber que tenemos la misma cantidad que un ratón y que, además, son prácticamente los mismos. Tenemos un genoma que es un 85% idéntico al del ratón (hay que tener en cuenta que cuando hablamos de genoma nos referimos a toda la información genética, aquella que contiene genes y aquella que no).

Para seguir sumando asombro, un gusano llamado *Caenorhabditis elegans* tiene 19.000 genes y es tan pequeño que hay que mirarlo al microscopio para poder observarlo.



El Proyecto Genoma Humano (PGH). Arriba a la izquierda podemos ver el logo del mega-proyecto, a su lado los 22 cromosomas somáticos más los dos cromosomas sexuales, en este caso un X y un Y. La imagen es acompañada por las tapas de las revistas científicas Nature y Science cuando se publicaron los resultados del PGH. Abajo a la derecha se puede apreciar la tecnología utilizada para llevar adelante el proyecto.



*Invisible. El pequeño gusanito *C. Elegans*, invisible a la vista sin un microscopio, posee 19.000 genes. Los humanos tenemos entre 25 y 30 mil.*

¿Cómo es posible que seamos tan diferentes a un ratón si tenemos casi los mismos genes?

La explicación no es del todo sencilla, pero vamos a intentar arrojar un poco de luz a lo largo de éste y otros capítulos.

El hombre mono, el chimpancé y sus genomas

Veamos qué datos nos arroja la genómica sobre estos asuntos.

El número de diferencias genéticas entre los humanos y los chimpancés es, aproximadamente, 60 veces menor que entre los humanos y los ratones y unas 10 veces menos que entre los ratones y las ratas.

Es importante volver a aclarar que en este punto no hablamos de genes (que son sólo el 30% de nuestro genoma) sino de toda la información genética en su conjunto.

Al mismo tiempo, la cantidad de diferencias entre un hombre y un chimpancé es unas 10 veces más que entre dos personas. De hecho, ambos genomas son casi un 99% idénticos, si no se tienen en cuenta en el análisis algunos aspectos del ADN que se han reorganizado de forma distinta en las dos especies. Pero si se consideran todas las letras del genoma, sin ninguna excepción, entonces, las similitudes entre las secuencias de ADN de ambas especies llegan al 96%.

La mayor divergencia encontrada, hasta el momento, entre cromosomas del chimpancé y del humano es para el cromosoma sexual **Y**, mientras que la menor es para el cromosoma **X**. Recordemos que los humanos tenemos 22 pares de cromosomas somáticos MÁS dos cromosomas sexuales. Los hombres tenemos un cromosoma **X** y un cromosoma **Y** conformando nuestro par de cromosomas sexuales, mientras que las mujeres poseen dos cromosomas **X**.

Los investigadores han detectado que varios genes han cambiado más rápido en los humanos y los chimpancés que en otros mamíferos. Entre estos genes se encuentran los involucrados en la percepción de los sonidos, la transmisión de las señales nerviosas, la producción de esperma y el transporte celular de los iones o moléculas con carga eléctrica.

Más aún, se han localizado otros genes que también parecen haber cambiado más rápido en nosotros que en los chimpancés. Entre estos se encuentran aquellos que tienen la información para la síntesis de factores de transcripción, que son moléculas que regulan la actividad de otros genes y que juegan un papel clave en el desarrollo embrionario.

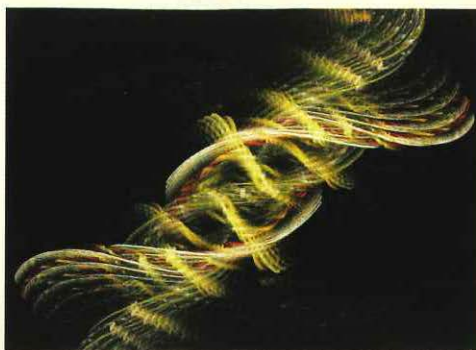
Se han detectado más de 50 genes presentes en el hombre que han desaparecido total o parcialmente del genoma del chimpancé. En contraposición, los primates cuentan con un gen que ha desaparecido en los hombres, y que produce una proteína que ayuda a protegerlos del Alzheimer.

Aún así, todas estas diferencias se han producido lentamente con el paso del tiempo. Hace aproximadamente 7-8 millones de años, los hombres nos separamos de la rama evolutiva que dio origen a los chimpancés. Cada uno siguió su propio camino.

Mickey Mouse también se parece mucho

El ratón más famoso de la historia, Mickey Mouse, ¿también tendría un genoma? Supongamos que sí. Entonces, como veremos, tendría muchas más cosas en común de las que imaginamos con nosotros, los seres humanos.

Los genomas de ratón y rata fueron publicados en 2002 y 2004, respectivamente. Juntos son los animales más utilizados en investigación, es decir y desde mi humilde punto de vista, son aquellos que, diariamente, están condenados a todo tipo de manipulaciones físicas, genéticas y fisiológicas entre muchas otras, que van desde hacerle crecer un tumor EXTRALARGE para intentar reducirlo con una droga en fase de prueba, hasta extirparle órganos para poder conocer qué función tenían antes de haber sido quitados. Todo esto y mucho más en nombre de la ciencia. No sólo decidimos cuándo le damos muerte a cada una de esas vidas sino además de qué forma. Por suerte no pueden hablar ni hacer manifestaciones y, gracias a ello, nuestra ciencia sigue progresando en un glorioso camino. No hace falta aclarar que estoy completamente en desacuerdo con la manera en la cual se utilizan a los animales en nombre de la ciencia... ¿no?



¿Nos parecemos a Mickey Mouse? Tenemos el mismo número de genes que los ratones, pero además tenemos casi los mismos genes. ¿Por qué somos tan diferentes?

¿Cuál es la diferencia entre un ratón y mi perro o tu gato?

Bueno, desgraciadamente, para el pobre ratón es de manipulación más sencilla, más pequeño, no muerde, no ladra, no rasguña y es, históricamente, menos querido por su cercanía a ciertas enfermedades. La ciencia es hermosa, apasionante, pero es llevada a cabo por personas y los humanos aún tenemos mucho que aprender, por lo tanto, nuestra ciencia no está ajena a nuestros errores y a nuestras debilidades. Al igual que nosotros no es perfecta, y no está mal que nos cuestionemos día a día cómo trabajamos y cómo podemos mejorar.

¿Qué nos cuentan sus genomas?

Empecemos por el tamaño. Es muy parecido al humano, 2.500 millones de letras contra 3.000 millones de nuestro genoma. Pero el dato más sorprendente es que poseen el mismo número de genes y, prácticamente, los mismos genes que nosotros (aproximadamente 25.000). Esta enorme semejanza genómica se ve reflejada, también, en el hecho que el 40% de la secuencia del genoma de ratón es idéntico al nuestro, y que sólo existen 300 genes que son totalmente diferentes.

A pesar de todas estas similitudes, los *homo sapiens* nos separamos, evolutivamente hablando de los ratones (*mus musculus*), hace aproximadamente 75 millones de años.

Parece muchísimo y lo es en nuestra escala temporal, sin embargo, si lo pensamos en tiempos geológicos veremos que no es tanto tiempo. Supongamos que hoy la Tierra cumple 100 años, entonces este evento (la separación evolutiva con los ratones) habría ocurrido hace un año y medio atrás cuando la Tierra tenía 98 años y medio.

¿Cuándo apareció en esa escala el hombre?, ¿cuándo nos separamos de los chimpancé?, ¿cuándo desaparecieron los dinosaurios?

Vamos por partes. El homo sapiens, la única especie homínida que habita la Tierra, actualmente, habría aparecido anteayer, en esta escala temporal, hace 36 horas (150.000 años a escala real). Sin embargo, sabemos que muchas especies de homínidos habitaron nuestro planeta, al menos fueron más de veinte. La más antigua de estas especies, conocida como Toumai, apareció hace casi dos meses (6 millones de años en la escala verdadera) y ya no existe más. Y por último, hablemos de los dinosaurios quienes habrían desaparecido de la faz de la Tierra hace un año y cuatro meses, aproximadamente. Es increíble que toda la historia del Hombre, de sus ancestros comunes con el chimpancé, el ratón, e inclusive los mismos dinosaurios hayan ocupado un lapso tan corto de la historia de nuestro planeta, sólo hemos hablado de los últimos dos o tres años de la vida de la Tierra. Y... ¿qué pasó en ella durante los otros 97?, es una fantástica pregunta que quedará, sin duda, para otro libro.

Volvamos a nuestra investigación genómica. Existen al menos 30 millones de especies vivas en nuestro planeta, pero somos la única especie capaz de escribir, leer y muchas cosas más. Desde un punto de vista del pensamiento, podríamos decir que somos la especie más compleja.

¿Esta complejidad va acompañada por el tamaño del genoma? ¿Existe alguna correlación entre la complejidad general de los seres vivos y el tamaño de su genoma?

En primera instancia podríamos contestar que no, aunque hay una tendencia, no existe una correlación verdadera entre estos dos factores. Los organismos más simples, unicelulares, tienen genomas, radicalmente, más pequeños. Uno de los genomas más pequeños pertenece al fago ϕ X-174 (un tipo de virus que infecta bacterias) y fue el primer genoma en ser secuenciado (1977), posee un tamaño de 5.386 letras y contiene 10 genes. El virus Influenza por ejemplo, también porta 10 genes, pero su tamaño es de 13.590 letras y sigue siendo, significativamente, menor al de cualquier animal. *Escherichia coli*, la bacteria más utilizada en los laboratorios de investigación posee 4.639.221 letras y 4.377 genes. Veamos ahora qué pasa con los animales más famosos:

- *C. elegans*, el gusanito casi invisible tiene 100.258.171 letras en su genoma, poco más del 3% del tamaño del genoma humano. Sin embargo posee 19.099 genes apenas 5.000 menos que nosotros. Este dato, sin duda, es asombroso.
- pero más asombroso es aún el tamaño del genoma de un protozoo (un pequeño organismo unicelular) *Amoeba dubia* que es 200 veces más grande que el genoma humano.

- o el pez *Protopterus aethiopicus* es 43 veces más grande.

Como hemos podido apreciar, la diversidad biológica no puede explicarse en términos de tamaño de genomas o cantidad de genes.

Si bien es cierto que tenemos la misma cantidad de genes que un chimpancé o un ratón, no todos los genes están “prendidos” o “apagados” al mismo tiempo y en el mismo lugar, es decir, hay una regulación diferente para cada gen, en cada especie.

Por ejemplo, el gen A, en el ratón está prendido en el tejido epitelial durante el desarrollo y luego se apaga, mientras que en humanos sólo está prendido en el adulto, pero además se prende en otros tejidos.

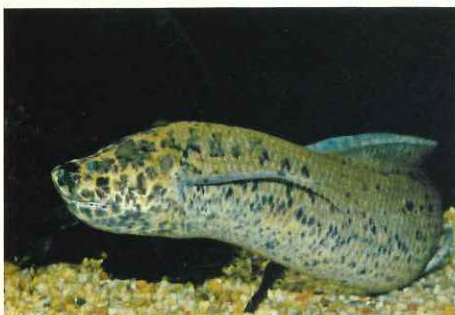
Por otro lado, existen algunos procesos, que ya hemos mencionado en capítulos anteriores, capaces de generar más de un tipo de proteína a partir de un único gen (diversificación proteica). Esto quiere decir que, aún teniendo 25.000 genes al igual que un ratón, los humanos podríamos tener 50 veces más diversidad proteica (el número es sólo a modo de ejemplo).

Además de conocer estos datos, poder estudiarlos y analizarlos, la secuenciación de los genomas de distintas especies permite que biólogos investiguen la evolución de las especies. Todo esto que hemos señalado respecto a cuándo se separó el hombre del chimpancé o del ratón, ha sido estudiado durante décadas por medio del registro fósil. La Paleontología es una rama dentro de la biología que estudia los distintos restos fósiles que han sido encontrados (y lo siguen siendo) sobre la superficie de la Tierra. Los fósiles no son más que rocas que han adoptado la forma de algún organismo que murió y, dadas determinadas condiciones especiales, sus partes orgánicas fueron reemplazadas por distintos minerales. Además de brindar información respecto a la forma del organismo, los fósiles nos pueden arrojar datos sobre su antigüedad. De esta manera y, con un trabajo minucioso durante cientos de años, el hombre ha ido armando un árbol genealógico de las especies sobre la Tierra.

Ahora, la Biología Molecular nos ayuda a ensamblar este árbol genealógico, a retocarlo si es necesario.

¿Cómo lo hace?

La molécula de ADN posee la capacidad de cambiar con el paso del tiempo y lo hace de diversas maneras, de acuerdo a como lo vimos en el capítulo anterior. Hay cambios



Mega-Genomas. ¿El genoma más grande? Amoeba dubia un organismo unicelular posee un genoma 200 veces más grande que el humano. Mientras que el del pez *Protopterus aethiopicus* es 43 veces más grande.

puntuales que se dan en una sola letra del genoma, o en un par de ellas. Cambios que se van acumulando lentamente de generación en generación. Y que, llegado un determinado momento, pueden haber concebido una nueva función o estructura que el organismo no poseía al comienzo del proceso. También se dan cambios más grandes, eliminaciones de grandes regiones del genoma, duplicaciones, etc. La combinación de estos procesos (junto a muchos otros) es la materia prima de la evolución y, por lo tanto, de la formación de nuevas especies.

Las mutaciones no poseen, en sí mismas, una dirección positiva o negativa, es decir que de por sí, sean buenas o malas, son simplemente cambios al azar en la secuencia de ADN. Cuando las mutaciones resultan en una actividad biológica que hace que el individuo aproveche mejor las características del medio donde se encuentra, éste gana espacio en el nicho ecológico y tiene la posibilidad de dejar más descendencia. Lo contrario ocurre con las mutaciones desfavorables que tienden a desaparecer, rápidamente, en la historia evolutiva. Ya lo dijo Darwin, "la supervivencia del más fuerte". Pero, veamos qué es lo que pasa con las mutaciones que no pertenecen a ninguno de estos dos grupos. Existen mutaciones en la secuencia de ADN que no afectan la actividad biológica. Por lo tanto, no es de esperar que haya algún tipo de selección favorable o desfavorable sobre los organismos portadores de esas mutaciones "neutrales". En estos casos, la presencia de las mutaciones en los genomas de distintas especies sería atribuible, solamente, a la tasa en que estas mutaciones ocurren. Así fue que un tal Kimura, tras notar esto, propuso la existencia de un reloj molecular basado en la presencia de mutaciones, selectivamente, neutras. Dado que la frecuencia con que aparecen las mutaciones puede considerarse constante, para un gen en particular podemos tomar el número de cambios neutros como una medida del tiempo transcurrido desde que dos especies se han separado, evolutivamente, y utilizarlo como reloj para medir el tiempo pasado.

Así puede analizarse la secuencia de un gen determinado en diferentes especies y ver cuánta variabilidad hubo, y calcular, aproximadamente, cuánto tiempo atrás compartieron un ancestro común.

A esta altura podemos seguir cuestionándonos.

¿Cuáles son los beneficios del Proyecto Genoma Humano para la sociedad?,

La verdad es que la gran mayoría de los grandes beneficios son a futuro. El conocer, exactamente, la localización de cada uno de los genes y su constitución permitirá, en un futuro no muy lejano, la utilización de la ingeniería genética para curar o prevenir enfermedades de mucha gravedad que tienen un origen genético.

Si un gen de nuestro genoma es "defectuoso", por llamarlo de alguna manera y deja de cumplir la función que debería, y además esa función es importante para el organismo, estaremos en serios problemas. Con los avances tecnológicos podremos saber qué genes no están del todo bien, qué función cumple ese gen en el organismo y cómo podemos reemplazar su funcionamiento. Esto además llevará, muy probablemente, a una terapia farmacológica "personalizada", dirigida especialmente al paciente de acuerdo a su constitución genética. Todos sabemos, por experiencia propia o de algún familiar, que un mismo remedio tiene efectos distintos en diferentes personas.



Actualmente, ya es posible diagnosticar de manera rutinaria muchas de las enfermedades que tienen un origen genético, ya sea para poder curarlas o al menos para prevenirlas.

La cura de enfermedades como el cáncer, Alzheimer o Parkinson son algunas de los objetivos principales de la Biología Molecular y el proyecto genoma humano será de gran ayuda en esta loable tarea.

Muchas discusiones éticas se desprenden de este conocimiento.

¿La información genética debe ser pública? ¿Quiénes van a poder acceder a esta tecnología? ¿Aumentarán las diferencias e injusticias entre ricos y pobres?, etc.

Pero no es mi objetivo formarles una opinión al respecto, sí creo que es importante que comencemos a informarnos por nuestra cuenta, a conversarlo entre nosotros, con amigos y familiares, para ir formando una opinión colectiva al respecto.



Un Mamut y un Carnotaurus como mascotas

* Por Mariano Alló

“Las vueltas de la vida...” solía decir mi abuelo en un tono lleno de sabiduría. Verdaderamente, uno nunca sabe cuáles serán las bifurcaciones, los recodos, las vueltas, las intersecciones y los cruces que atravesaremos en el fantástico camino de nuestra vida. Esta idea quedará, claramente, ejemplificada en este capítulo. Veamos cómo se enlazan las historias en el entretejido de este episodio desde mi actividad pre-universitaria hasta la Biología Molecular de un mamut de la tundra siberiana.

Antes de comenzar mi carrera universitaria tuve varias actividades. Trabajé durante un tiempo como periodista en el diario “El Chubut” de Trelew posteriormente, edité un suplemento de informática para el diario “Jornada” de la misma ciudad. Finalmente, di un paso que terminaría siendo crucial en mi vida. Entré a trabajar en el área de diseño gráfico, prensa y difusión del Museo Paleontológico Egidio Feruglio de Trelew, más conocido como Mef. Si bien me gustaba el trabajo que realizaba, cada vez que me acercaba al mundo de la ciencia, sentía muy adentro de mí que una luz se encendía... Y comencé a prestarle atención. Al escribir artículos o diseñar algún tipo de folletería

debía, previamente, asesorarme bien con algún geólogo o biólogo. Esto me permitió estar muy cerca del conocimiento científico, de la historia de nuestro planeta y la vida que sobre él se ha ido desarrollando. Así, en el Mef conocí a hermosos personajes que ayudaron a forjar ese camino. Podría nombrar a Gerardo, aventurero y geólogo o mi viejo amigo Nacho, pero sería injusto con tantos otros más. Lo cierto, es que muchas fueron las personas que aportaron para que esa luz se encendiera en mí y, al año siguiente, comencé la Licenciatura en Ciencias Biológicas en la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco.



El Mef. El museo paleontológico Egidio Feruglio es el más moderno de Sudamérica en su tipo. Tiene una exposición audiovisual asombrosa.

El Mef es el museo paleontológico más moderno de Sudamérica y cuenta con una exposición asombrosa de ejemplares únicos en el mundo en un recorrido temporal cargado de una experiencia audiovisual notable. Imperdible, digno de ser conocido.

Mucho antes de que comenzara a trabajar en el Mef, tuve mi primer contacto con su predecesor: un museo más bien modesto, pequeño, pero que contaba con una enorme

cantidad de ejemplares fósiles de la más variada índole en una caminata de unos veinte minutos. Recuerdo, claramente, mi primera visita porque me encontré frente a frente con un dinosaurio increíblemente llamativo, bueno, en realidad con las réplicas de sus restos fósiles. Un carnívoro de nueve metros de longitud y tres metros y medio de altura. Sí, claro, imagino que esto no tiene mucho de raro, sabemos que se conocen dinosaurios mucho más grandes. Lo llamativo e increíble de este animal es que tenía dos cuernos en el cráneo, una especie de dinotoro o algo así.

Sus restos habían sido encontrados en 1985 por la familia Sastre en su estancia situada en la región de Bajada Moreno, Departamento de Telsen, en mi querida Provincia de Chubut. La familia le comunicó el hallazgo al geólogo Dr. Ardolino de la Dirección de Geología y Minería de la Nación, quien, a su vez, se comunicó con el Dr. Bonaparte del museo Bernardino Rivadavia de Buenos Aires, quien se hizo cargo de su extracción y estudio.



El dinotoro. Los restos fósiles de Carnotaurus sastrei fueron encontrados en la provincia del Chubut. Es el único dinosaurio carnívoro con cuernos.

Este flamante ejemplar fue llamado *Carnotaurus* (toro carnívoro) *sastrei* en honor a la familia Sastre y sin duda podría haber competido palmo a palmo con el famoso *Tyranosaurus rex* norteamericano, por el premio al carnívoro más temible. La antigüedad estimada de este animal es de 70 millones de años, una datación del Cretácico Superior que lo ubica, temporalmente, muy cerca de otro famoso dinosaurio de nuestras tierras: El *Giganotosaurus carolini*, el carnívoro más grande del mundo, descubierto en nuestro país, en la provincia de Neuquén.

Lo más llamativo de este “toro carnívoro” son, precisamente, sus espectaculares cuernos que le servían para arremeter contra sus vícti-



Giganoto. El dino carnívoro más grande del mundo también fue encontrado en nuestro país (Neuquén), Giganotosaurus carolini.



8a
b

mas y contra sus rivales. Aunque ésta no es su única característica llamativa, además el *Carnotaurus* tenía completamente atrofiadas sus extremidades superiores. Como podrás imaginar sus brazos eran increíblemente pequeños.

Los investigadores estiman que su poder de ataque se sustentaba en una poderosa mandíbula con afilados dientes y en los ya mencionados cuernos.

El temible Carnotaurus. Recreación del dinotoro. Su ataque se sustentaba en una poderosa mandíbula con afilados dientes y en los cuernos. Su hocico tenía rugosidades y prominencias que sugieren que tenía una piel áspera y gruesa que le servía al animal como protección cada vez que introducía el hocico en el cuerpo de sus víctimas.



El hocico del *Carnotaurus* tenía rugosidades y prominencias que sugieren que tenía una piel áspera y gruesa. Se cree que la aspereza de este sector de la cabeza le servía al animal como protección cada vez que introducía el hocico en el cuerpo de sus víctimas. Al igual que muchos otros carnívoros, el “dinotoro” se alimentaba, especialmente, de saurópodos (dinosaurios herbívoros que andaban sobre cuatro patas y habitaron la tierra entre 210 y 65 millones de años atrás).

No era un dinosaurio particularmente grande, sin embargo se las ingeniaba para poder atrapar presas mucho más grandes. Compartía estas características con otro dino célebre, el *Allosaurus* (no tiene nada que ver conmigo; ni siquiera un parentesco lejano). Ambos poseían adaptaciones para cazar presas con un tamaño corporal mayor al suyo, articulaciones en la mandíbula que le permitían una apertura excepcional de la boca, e inserciones de los músculos del cuello que incrementaban los movimientos, favoreciendo “la palanca” (¡o torca! física clásica) junto con músculos temporales reducidos y pequeños dientes aserrados.

Los fósiles del *Carnotaurus* se exhiben en el museo de Ciencias Naturales de Buenos Aires y en el ya mencionado Mef de Trelew.

Mucho antes de todo esto, mi vida había tenido un acercamiento trascendental al mundo de los dinosaurios, al mundo de la ciencia y al mundo de la genética molecular.

Era octubre de 1990. Yo acababa de regresar de un campamento que había organizado mi colegio secundario en una

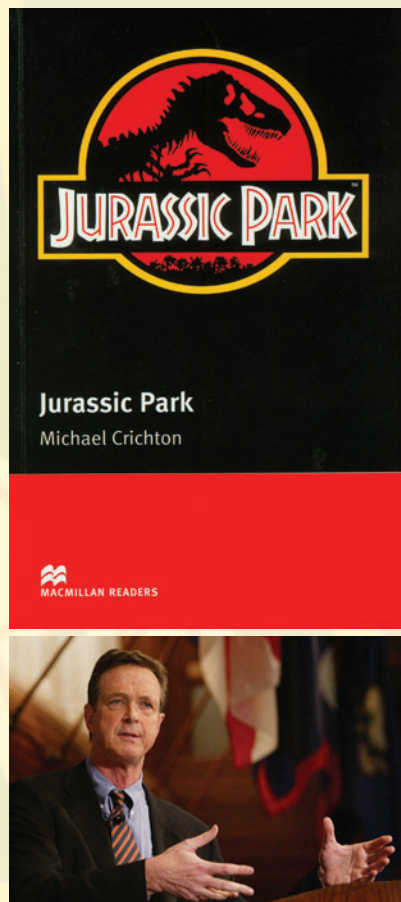
pequeña localidad de la costa bonaerense llamada Pehuén-Co, cerca de Bahía Blanca. Recuerdo muy bien esos días por muchos motivos diferentes. La cuestión, es que una altísima fiebre me inmovilizó durante casi una semana, y una serie de hechos fortuitos (en realidad no tanto) hicieron que tardara ese mismo tiempo en enterarme que había contraído hepatitis. Estaba por terminar cuarto año, me quedaba un mes y medio de clases y sabía que, gran parte de ese tiempo iba a tener que pasarlo recostado en cama haciendo reposo, mirando televisión o jugando a la computadora, mi queridísima Commodore 64C.

a
b

En medio de aquella pesadilla hipnótica que significaba no moverme de la cama en todo el día (y la noche), aburrirme mucho y perder la noción del tiempo, leí por primera vez un libro completo. Tenía diecisiete años y todavía no había leído un solo libro entero. Pero, como bien dice el dicho, más vale tarde que nunca. ¿Qué libro fue capaz de semejante proeza? Era de tapa blanca con la cabeza de un dinosaurio esbozada por sus huesos. Debajo del dibujo se leía: Parque Jurásico.

Una de las novelas de ciencia ficción más famosas de nuestro tiempo. Escrita por Michael Crichton, contaba la historia que todos deben haber visto años más tarde en el cine, en video o en DVD, donde un grupo de científicos lograba traer a la vida a distintas especies de dinosaurios (extintos claro está) por medio de la utilización de diferentes herramientas de Ingeniería Genética. Un magnate armaba un “Parque de diversiones” para mostrar estos gigantes prehistóricos en una isla del Caribe. Todo salía mal, los bichos se descontrolaban y la historia continuaba dejando un final abierto para una segunda parte.

El libro era atrapante, con una redacción clara y sencilla, de muy rápida lectura. Pero, una de las cosas más interesantes es que, a medida que uno leía el libro, iba aprendiendo mucho (muchísimo de verdad) sobre diferentes disciplinas científicas de vanguardia. Paleontología, genética, evolución, informática y hasta teorías matemáticas eran abordadas con un alto nivel de rigurosidad por el escritor. Michael Crichton era un médico recibido en Harvard, y se tomaba muy en serio la escritura de sus libros. Estudiaba con profundidad los temas que iban a ser planteados en sus novelas, durante años incluso, y además se asesoraba con los científicos más prestigiosos del momento. De esta manera lograba transmitir muchos conceptos científicos complejos y abstractos en un lenguaje común en medio de una historia atrapante. Se dice que fue el fundador de la categoría de libros: Thriller Científico.



a. *Parque Jurásico*. Una de las novelas de ciencia ficción más famosas de nuestro tiempo. Escrita por Michael Crichton y publicada en 1990, contaba la historia de un grupo de científicos que lograba traer a la vida a distintas especies de dinosaurios por medio de la Ingeniería Genética para armar un Parque de Diversiones.

b. *Michael Crichton*. Es considerado padre de la categoría de libros “thriller científico”, escribió docenas de Best Sellers, incluidos *Parque Jurásico*, *El mundo Perdido*, *Congo*, etc.

Durante la lectura de aquel libro, por primera vez en mi vida, sentí que quería ser un científico. Y que me encantaba la genética molecular. Mucho tiempo iba a pasar para que esta historia pudiera ser vinculada con la del museo cuando, finalmente, decidí empezar a estudiar la Licenciatura en Biología para poder, luego, dedicarme a la investigación en Genética Molecular. Pero la semilla ya había sido sembrada. En gran parte le debo a Micheal Crichton y a su trabajo divulgador ese beneficio.



La película. Entrada al Parque en la película dirigida por Steven Spielberg. Un éxito taquillero monumental.

Parque Jurásico fue record absoluto por donde se lo mire, desde las ventas que alcanzó hasta el éxito logrado, posteriormente, con la película dirigida por el mismísimo Steven Spielberg.

Los lectores comenzaron muy rápidamente a preguntarse si era posible (o lo sería en un futuro) revivir animales extintos de manera análoga a como lo hacían los científicos de INGEN (la empresa que revivió a los dinosaurios) en el libro.

Muchas voces se alzaron en aquel momento tratando de responder estas preguntas y, como generalmente suele ocurrir, la controversia también estuvo a la orden del día. Algunos científicos sostenían que revivir un animal extinto era completamente imposible y lo iba a seguir siendo. Otros, en cambio, alimentaban la idea casi apocalíptica de traerlos de nuevo a la vida diciendo que, si bien la tecnología de ese momento no lo permitía... **“seguramente en unos años dejaría de ser ciencia ficción. Conseguirían obtener la información genética de diversas especies extintas y por medio de la ingeniería genética hacer el milagro de darles vida nuevamente”.**

Pero hagamos un poco de memoria: en el libro, los científicos del parque utilizaban sangre tomada de mosquitos conservados en ámbar (desde el período Jurásico) y luego, con una moderna tecnología secuenciaban todo el ADN (al igual que se hizo con el proyecto genoma humano), rellenaban algunos huecos que les faltaban y lo introducían en huevos de reptiles modernos con algunos trucos más y, el resultado era un dinosaurio vivo y coleando, tal cual lo hicieran hace 100 millones de años, y lo que es mejor aún, todavía mantenían su instinto.

Vamos al primer problema del proyecto “Un *Carnotaurus* en el patio de casa”. Se han encontrado muchos mosquitos en ámbar de períodos muy antiguos (incluyendo el Cretácico), pero de ninguno de ellos se ha podido extraer ADN, y no se trata de dificultades técnicas sino de la estabilidad de esta molécula, de cuánto tiempo es capaz de mantenerse intacta sin degradarse, sin romperse.



Tanto interés despertó “Parque Jurásico”, incluso en la comunidad científica, que muchos grupos de investigación emprendieron la tarea de aislar ADN de muestras de distintos insectos “inmortalizados” en ámbar. Así fue que algunos dijeron haber logrado extraer fragmentos de ADN de estos mosquitos. Sin embargo, a mediados de la década del 90’ el Dr. Jeremy Austin, director del Centro de ADN Antiguo de la Universidad de Adelaida (Australia), y su grupo de investigadores, demostraron que esto no era posible y que aquellas muestras extraídas eran simplemente algún tipo de contaminación. Pero para los fanáticos de “Parque Jurásico puede ser real” una batalla perdida no significó haber perdido la guerra.

Elixir de la juventud. El excelente estado de conservación de algunos insectos en ámbar hizo pensar a los científicos en la posibilidad de extraerles ADN para poder estudiarlos. Hoy sabemos que para muchos animales es imposible, por la vida media de la molécula de ADN.

En los últimos quince años se publicaron muchas notas en prestigiosos diarios donde “científicos” sostenían que la idea de revivir a los dinosaurios como en Parque Jurásico seguía siendo futurista pero viable, y aseguraban: “el problema es que no contábamos con la tecnología necesaria”. Y, en verdad, no se han rendido, han sido perseverantes y han continuado con la búsqueda del ADN de diversas especies extintas con la ilusión de poder volverlas a la vida en algún momento.

Pero la historia no termina aquí, recién empieza. En noviembre de 2008 fueron publicados los resultados de la secuenciación del genoma de Mamut en la prestigiosa revista Nature. Sí, efectivamente, el primo hermano del elefante (por decirlo de alguna manera) que se extinguió de la faz de la tierra hace aproximadamente 10.000 o 20.000 años.

Por suerte, en aquel momento, científicos perspicaces, tomaron muestras de sangre de estos animales para poder revivirlos en nuestros días. No hace falta que aclaremos que no era verdad lo de la extracción de sangre. Veamos entonces cómo sigue la historia...

1994. Siberia. Hemos escuchado sobre los efectos del cambio climático y el calentamiento global. Según los científicos sus consecuencias son visibles a lo largo y a lo ancho del planeta, aunque claro está, no todas son nefastas para el hombre. Muy lejos de nuestro país en la fría y desolada tundra siberiana, un grupo de científicos se adentra en las interminables masas heladas de permafrost (hielo profundo y muy antiguo) que el cambio climático está debilitando cada vez más, dejando sorpresas en su camino. Tras varios días de expedición, finalmente, sus esfuerzos dan frutos... han encontrado lo que fueron a buscar: un espectacular ejemplar de mamut lanudo (*Mammuthus primigenius*) atrapado en la inmensidad blanquecina del hielo siberiano y en buen estado de conservación, debido a la temperatura de 20 grados bajo cero en la que ha estado durante cerca de 20.000 años. Por suerte para los científicos que no pudieron estar cuando esta especie desapareció definitivamente, este hermoso ejemplar aún conservaba mechones de pelo.



Marche un mamut para tu nieto. Un grupo de científicos se adentró en la tundra siberiana en 1994. Lograron extraer un ejemplar de mamut en excelente estado de conservación. El resultado fue la secuenciación de su genoma completada en 2008. Ahora ¿los traemos a la vida?

Si han visto películas detectivescas o seguido muchos casos policiales por las noticias, entonces sabrán que, a partir de restos de pelo, es posible obtener el ADN de los delincuentes. Bueno, de manera similar han procedido con los pelos del Mamut. Extrajeron su ADN y, al igual que hicieron con el genoma humano, lo secuenciaron.

Así se escribió la historia de la primera obtención del genoma de un animal extinto.

**¿Qué han dicho los científicos al respecto?
¿Cómo esto engancha con traerlos de nuevo a la vida?**

Stephan Schuster, uno de los autores principales de la investigación del Mamut, cree que es posible, en algún tiempo, lograr que esas secuencias, hoy, almacenadas en el disco rígido de una computadora puedan llegar a formar parte de cromosomas sintéticos el día de mañana. Craig Venter (líder del consorcio privado de secuenciación del Genoma Humano llamado Celera Genomics) ha logrado crear, por primera vez, un cromosoma totalmente sintético. Y según las propias palabras de Schuster, «alguien como Venter puede desarrollar una forma rápida de transformar el genoma del mamut que nosotros tenemos en el ordenador en cromosomas completos».

Pero ese sería el primer paso. Jeremy Austin, nuevamente, acompaña nuestro relato asegurando que «una secuencia genética no hace a un organismo vivo y, si bien conta-

mos con una secuencia parcial del genoma del mamut y con un número considerable de errores, sería como tratar de construir un coche con el 80% de las piezas y sabiendo que algunas están rotas».

(<http://www.elmundo.es/elmundo/2008/11/19/ciencia/1227112829.html>)

Con los fragmentos faltantes (el 20%, aproximadamente) los investigadores han utilizado una estrategia similar a la de Jurassic Park: **Los fragmentos ausentes han sido deducidos por comparación con otros organismos cercanos. Los elefantes.**

De esta manera la polémica se reavivó.

¿Es posible revivir especies extintas?

Miremos una nota publicada en el diario *La Nación* el viernes 21 de noviembre de 2008:

“Un grupo de científicos cree que sería posible revivir un mamut”, titulaba desafiante. Veamos los puntos salientes del artículo, “Los científicos están considerando, por primera vez, la posibilidad real de revivir especies extinguidas, un clásico de la ciencia ficción, y dicen que hacerlo con un mamut costaría apenas 10 millones de dólares.

La misma tecnología podría aplicarse a cualquier otra especie extinguida de la que se obtenga pelo, cuernos, pezuñas, piel o plumas, y que haya desaparecido en los últimos 60.000 años, la edad límite para el ADN”.

“Actualmente, no hay forma de sintetizar un trozo de ADN del Mamut, y menos aún de transformarlo en un animal entero. Pero Schuster dijo que un atajo podría ser modificar el genoma de la célula de un elefante en los 400.000 sitios necesarios para hacerlo parecerse al genoma del mamut. La célula podría convertirse en un embrión y éste podría ser gestado por una elefanta, un proyecto cuyo costo rondaría los 10 millones de dólares”.

Interesante ¿no? Parece que nunca se van a rendir, sin embargo, jugar a ser Dios puede ser peligroso.

Por otro lado, existen muchas especies extintas haciendo cola para la máquina llamada “TE REVIVO EN CUALQUIER MOMENTO” de las cuales se ha logrado obtener ADN.

The screenshot shows the website of *LA NACION* with the section *Ciencia y salud*. The article title is **Un grupo de científicos cree que sería posible revivir un mamut**, with a subtitle **Con las nuevas técnicas de ingeniería genética, costaría 10 millones de dólares**. The article is dated **Viernes 21 de noviembre de 2008**. The author is **John Noble Wilford** from **The New York Times**. The text states that scientists are considering the possibility of reviving extinct species using genetic engineering, with a cost of 10 million dollars. It mentions that the same technology could be applied to any extinct species with preserved DNA from the last 60,000 years. A photo shows a mammoth skeleton in a museum. The caption reads: **Un esqueleto intacto de mamut, en el Museo Carnegie de Pittsburgh. Foto: The New York Times**. The article concludes that while it's not probable to bring animals back to life, museums could preserve DNA for future decoding.



La lista la encabezan nuestros “hermanos” **Neanderthal** (*Homo neanderthalensis*) extinguidos hace unos 30 mil años y quienes podrían haber sido sus mascotas preferidas, los felinos **Tigre dientes de sable** (*Smilodon fatalis*) desaparecidos hace 11 mil años y que habrás podido disfrutar en **La era del Hielo** (la película animada).

Por detrás de ellos aparecen empujando el **Oso de cara corta** (*Arctodus simus*), extinguido hace 10 mil años, y el famoso **Tigre de Tasmania o Tilacino** (*Thylacinus cynocephalus*), extinguido en 1936 (¿o no?, hay muchos relatos de personas que aseguran haber visto ejemplares vivos en Australia). El último ejemplar conocido de la especie fue Benjamin, un animalito muy curioso que murió en 1936 en el zoo de Hobart, Tasmania.

La máquina de revivir bichos extintos. Una larga cola espera ante la posibilidad de poder volver a traer a la vida a animales extintos por medio de la genética molecular. Desde el Neanderthal hasta el tigre dientes de sable. ¿Fantasía?



Lamentablemente, tengo que contarles el segundo problema del proyecto “Revivamos a todos los bichos que ya no existen”. De acuerdo al conocimiento que hoy tenemos en Biología Molecular, esto es sencillamente imposible. Aún si contáramos con la secuencia completa del genoma de *Carnotaurus sastrei*, *Mammuthus primigenius*, *Homo neanderthalensis*, *Smilodon fatalis*, *Arctodus simus* y *Thylacinus cynocephalus* y, además, tuviéramos la tecnología necesaria, nunca podríamos lograr revivirlo. Una de las principales razones radica en que la información genética no es la única información esencial para que un organismo pueda desarrollarse. De todos estos animales, hay mucha información necesaria que se ha perdido, y lo ha hecho para siempre.

¿Qué es esa información? y ¿dónde está almacenada?

Además de la información genética existen, al menos, dos niveles extras de información vitales y necesarios para que un organismo pueda formarse a partir de una única célula: el **proteoma** y el **epigenoma**.

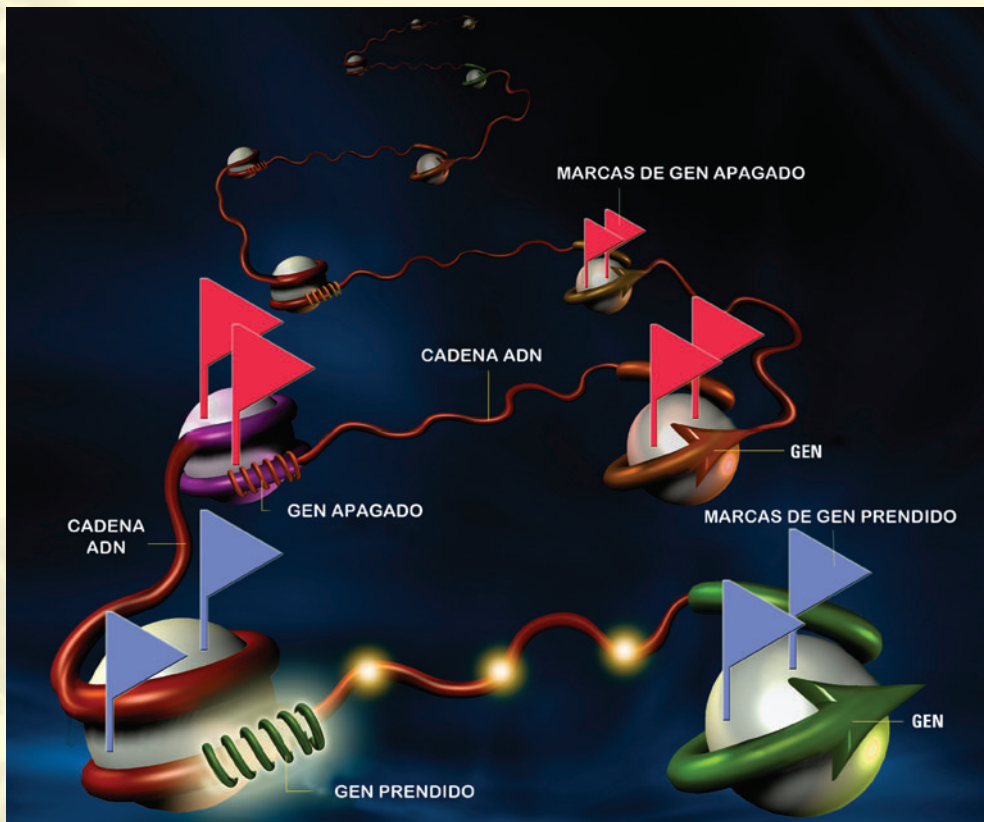
Veamos de qué se trata cada una de estas palabras raras por separado.

Recordemos el capítulo del “Explorer Frontier”; para que el proyecto pudiera ser llevado adelante no sólo se necesitaba la información almacenada en la PC de la cabina central, de hecho “**tenía**” que haber una computadora y **tenían** que existir robots capaces de usar esa información para formar otros robots y estructuras. Es decir, la información por sí sola no era capaz de ensamblar absolutamente nada. Lo mismo ocurre con nuestras células, la información genética es sólo una parte más, una compleja red de información capaz de crear un ser vivo adulto. Se necesitan muchas proteínas (miles) diferentes, ubicadas en lugares precisos en el interior de la célula, en el momento indicado y en cantidades indicadas para que el programa de desarrollo de un organismo “lea” y utilice correctamente la información genética. Podríamos decir que el conjunto de proteínas (en calidad y cantidad) que existen en una célula determinada es llamado **Proteoma** (de esa célula o tipo de células).

Para poder ingresar al mundo del **epigenoma** (el otro nivel de información mencionado previamente), vamos a tener que regresar al castillo medieval. Y como no podía ser de otra manera... a su biblioteca. Por una nueva disposición del bibliotecario todos los libros de aquella mega-biblioteca han sido guardados en diferentes casilleros, algunos bajo llave y otros no. Por lo tanto y, a partir de esta nueva resolución, no toda la información almacenada en los libros estará disponible para el ayudante de cocina. Sólo podrá utilizar aquellos libros que estén ubicados en casilleros abiertos, el resto (los que están bajo llave) es información inaccesible para el ayudante. Análogamente, ocurre algo similar con el ADN. Puede estar en un estado abierto, accesible (conocido como eucromatina), como si fuera una larga pulsera (de dos metros de longitud) con nombres, desparramada por el piso de toda una habitación, de manera que podemos sentarnos y ubicar cualquier nombre escrito sobre ella. O puede estar en un estado cerrado, inaccesible (conocido como heterocromatina), como si ahora hiciéramos un ovillo con la pulsera y quisiéramos ver cuáles son los nombres que están en el centro, imposible. Así, la maquinaria molecular que busca genes para poder transcribirlos no tendrá acceso a todo el genoma, lo hará, principalmente, en aquellas regiones donde el ADN se encuentra “abierto” o accesible.

Imaginemos ahora que los casilleros bajo llave tienen un color determinado, por ejemplo rojo, y los casilleros sin llave otro, digamos azul, entonces cuando el ayudante ingresa a la biblioteca puede ver cuáles están abiertos y cuáles cerrados, sin tener que probarlos uno por uno y así ganar un poco de tiempo.

En la biblioteca celular el ADN no está suelto, sino que se asocia con unas pelotitas (que en realidad son proteínas) llamadas histonas, enrollándose de tanto en tanto con una de ellas. En una célula existen millones de estas pelotitas y cada una tiene una colita a la cual se le pueden agregar ciertas marcas “químicas” como si fueran banderitas de colores. Por su parte, cada banderita contiene diferente tipo de información. De manera similar al ejemplo de la biblioteca, cuando una región de ADN está ubicada en un contexto abierto o accesible, las banderitas pegadas en estas colitas tendrán un color azul, mientras que aquéllas que están ubicadas en zonas más cerradas mostrarían banderas rojas. Es importante dejar en claro que los colores de las banderas no son reales, ni siquiera las banderas. Son, simplemente, una forma que elegimos para graficar las marcas químicas que pueden ser realizadas sobre las colitas de las pelotitas llamadas histonas.



Marcas epigenéticas. La molécula de ADN (marrón) se enrolla sobre las “pelotitas” de histonas. Cuando los genes se prenden unas banderitas azules son agregadas: representan el conjunto de modificaciones químicas realizadas sobre las “colitas de las histonas” que marcan que el gen está activo. Algo similar ocurre en un gen apagado, en nuestro ejemplo, banderas rojas se le agregan para marcarlo.

Para hacer más complejo este asunto, imaginemos que existe un código de colores en la biblioteca, donde cada color hace referencia a alguna actividad particular. Por ejemplo, casilleros **rojos** indican que está cerrado; **azul** que está abierto; **naranjas** señalan que está abierto pero que, además, ha sido utilizado recientemente; **celeste** que está cerrado pero que puede abrirse con facilidad; **amarillo** marca que los libros en su interior están dañados y, así, sucesivamente. En el núcleo celular existe también un código de acuerdo a las banderitas que se colocan en las colitas de las histonas. La combinación de colores y de banderitas colocadas contiene información sobre muchos procesos celulares diferentes, si la región es accesible o no, si en ese lugar hay genes y si esos genes están activos e inactivos, o si esa región ha sido dañada y necesita ser reparada, entre muchas otras cosas. Algunas de estas marcas químicas son heredables y se las conocen como marcas epigenéticas y el conjunto de estas marcas hechas sobre todo el genoma lleva el nombre de **epigenoma**.

Este campo de la Biología Molecular es muy reciente y ha generado una cantidad enorme de información que los científicos tratamos de interpretar día a día.

Lo cierto es que este nivel de información es tan esencial como el genético. Veamos un ejemplo sencillo para graficar esto. Tenemos un gen en la molécula de ADN que tiene la información para formar una proteína fundamental de un organismo, la proteína MU, ese gen tiene un principio y un fin marcado por la secuencia de letras que lo componen. El gen por sí solo no puede formar la proteína MU, sino que requiere de otras proteínas como ya hemos mencionado, las polimerasas por ejemplo. Estas proteínas forman parte de la información proteómica. Pero, como este gen está entre medio de millones de letras, la polimerasa necesita encontrar una señal que le indique que allí hay un gen y que debe ir a transcribirlo, esa señal pueden ser banderitas naranjas ubicadas en las colitas de las histonas sobre las cuales está enrollado el gen de la proteína MU. Estas banderitas forman parte de la información epigenética. Así pues, hemos reunido información genética en la secuencia de las letras del gen MU, información epigenética en las banderitas que marcan al gen y que son necesarias para que las proteínas encargadas de transcribirlo puedan encontrarlo, y estas proteínas que, a su vez, forman parte de la información proteómica.

Señalado todo esto, ahora podemos comprender mejor por qué debemos ponerle fin a nuestro sueño “un *Carnotaurus* y un mamut como mascotas”. Y la explicación es: si lográramos conocer la secuencia de letras de todo el genoma de cada una de estas especies, sólo lograríamos conocer una parte de la información que necesitamos: la genética. La información proteómica al igual que la epigenética (del epigenoma) ya no está a nuestro alcance y, por más intentos que pudiéramos hacer, nunca lo van a estar, porque esa información desapareció hace mucho tiempo. Se perdió conjuntamente con el último aliento agonizante de cada uno de estos ejemplares que abandonara la Tierra para siempre.

Y si bien nunca podremos regalarle a nuestro hijo, sobrino o nieto un *Carnotaurus* o un mamut para que tengan como mascota el día de su cumpleaños, nos quedaremos con el consuelo de que no sufriremos ninguna mordida mortal o, lo que sería peor aún, una «corneada».

Conceptos

* Por Mariano Alló y Paola Bertucci

La información genética parecía ser todo.

Parecía ser la diferencia más destacada entre distintas especies.

Parecía ser la causa de todas las enfermedades congénitas.

Parecía ser la única responsable de nuestros males.

Así fue la era post-genómica. Después de haber logrado un hito tecnológico y científico como el desciframiento del genoma humano, el mundo se rindió a sus pies. ¡La información genética!

En la ciencia, al igual que en cualquier otra disciplina, las novedades están a la orden del día. Además, ya hemos contado muchas veces del camino sinuoso que recorre el aprendizaje con idas y venidas, con re-interpretaciones, agregados, etc. La nueva era molecular no debería estar exenta.

*Epigenética.
Tapa de la
prestigiosa revista
científica Science
mostrando la
importancia del
nuevo mundo
de la epigenética.*

En poco tiempo un diluvio de trabajos científicos comenzó a dibujar un nuevo trayecto para la era post-genómica, el camino de la **epigenética**. Este reluciente sendero aportaba un nuevo reto, la información genética no tenía ya el único papel principal en la película de la vida, se encontraba acompañada por otro tipo de información, extremadamente compleja pero, cuya importancia no habíamos sido capaces de revelar hasta ese momento.



Las células que forman nuestro hígado y las neuronas que se estimulan durante el ejercicio del pensamiento (la lectura o escritura en este caso) contienen la misma (LA MISMA) información genética, sin embargo, son células completamente diferentes. Pero no lo son únicamente por su función, además difieren en su estructura, bioquímica, morfología y muchas otras propiedades.

Primera pregunta:

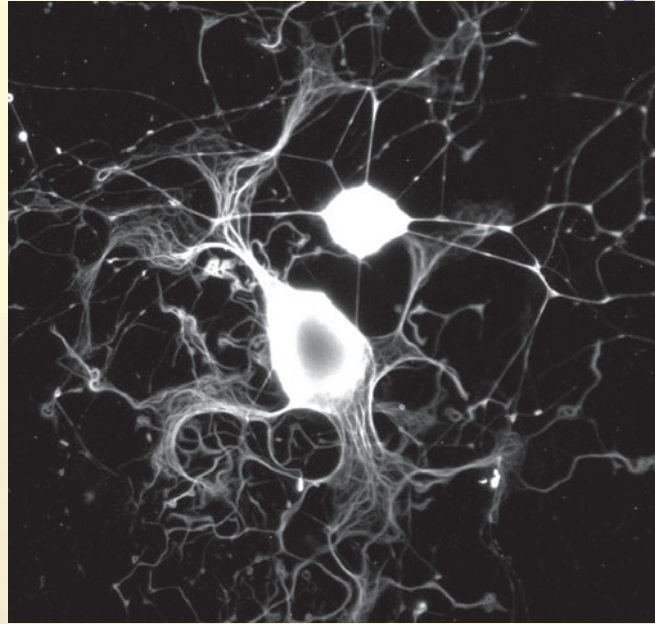
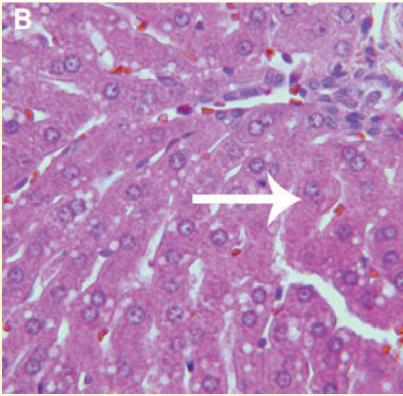
¿cómo explicamos estas diferencias si el genoma es el mismo?

Vamos a intentar responderla al finalizar este capítulo.

Hablemos, entonces, de epigenética.

Segunda pregunta:

¿qué es la epigenética?



Hepatocitos y neuronas. En nuestro propio cuerpo tenemos cientos de células diferentes, como nuestros hepatocitos y neuronas. Sin embargo, ambas comparten la misma información genética pero lucen diferentes, y realmente lo son. ¿Qué las hace ser tan diferentes?

Empecemos por una definición clásica, de diccionario, para luego poder ampliarla y desarrollarla.

Epigenética: definimos por epigenética a todas las modificaciones que afectan la función y expresión de los genes, que no alteran secuencia de bases del ADN y pueden ser heredables.

Vamos por partes. Afectan la expresión y función de genes, esto quiere decir que pueden encenderlos, apagarlos, aumentar o disminuir su actividad. Es quizás la única parte que se entiende de la definición. Pero sigamos, “modificaciones heredables”, que “no son realizadas sobre la molécula de ADN”. Pero... si no están hechas sobre la molécula de ADN...

Tercera pregunta:

¿sobre qué están hechas esas modificaciones?

Si pudiéramos tomar los 46 cromosomas que se encuentran en una de nuestras células, los estiráramos desde las puntas con nuestros dedos y los colocáramos uno unido al extremo del otro, formando una fila,

¿cuánto mediría esa fila?, ¿unos milímetros quizás?

Sorprendentemente no alcanzaría ni con una regla para poder medirla, deberíamos utilizar un metro. Mediría, aproximadamente, 2 metros, como un jugador de básquetbol pero, a su vez, sería tan finita que no podríamos verla. Juguemos un poco para entender mejor. Si estiráramos esta fila extremadamente finita de moléculas de ADN, con todos sus cromosomas pegados uno al lado del otro, hasta lograr que alcance el ancho de un cordón de zapatillas, entonces, el largo sería de 2.000 Km. Un cordón que iría desde Capital Federal hasta Esquel.

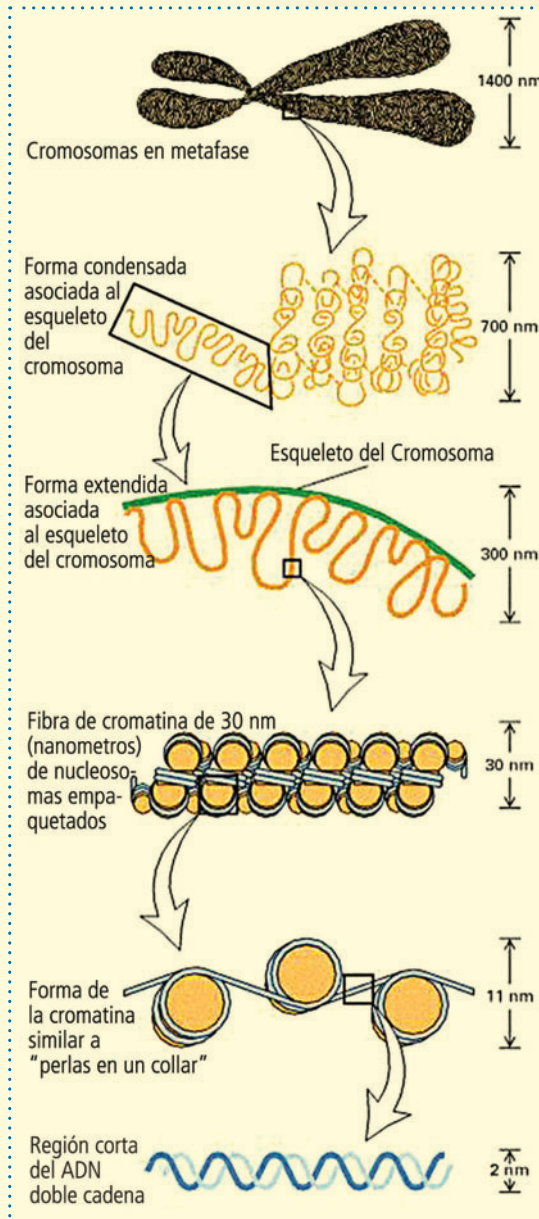
¿Cómo es posible que 2 metros de ADN sean confinados dentro de un núcleo celular microscópico cuyo diámetro es cien mil veces más pequeño?

Aquí comenzamos a adentrarnos en un nuevo terreno: el de la cromatina. Caminemos con cuidado.

El ADN no se encuentra suelto dentro del núcleo (ya lo dijimos varias veces) sino que está unido a un grupo de proteínas denominadas histonas. Las histonas se agrupan de a ocho formando una bolita más grande denominada octámero (esto, justamente,

hace referencia a que son OCHO) de histonas. A su vez, cada histona tiene una colita que sale por fuera de este octámero y esa colita tiene la particularidad de que puede ser modificada, químicamente, de varias maneras. En realidad esa colita es parte de la proteína y, por lo tanto, está formada por una sucesión de aminoácidos. La molécula de ADN tiene una pequeña carga eléctrica negativa, en términos más precisos diríamos que tiene una densidad de carga negativa. Por su parte, las colitas de las histonas tienen aminoácidos que poseen una densidad de carga positiva. Entonces esto funciona como una especie de imán, cargas opuestas se atraen y cargas iguales se repelen. El ADN se une, fuertemente, a las histonas y la carga “positiva” de sus colitas favorece un mayor grado de enrollamiento gracias a la carga “negativa” del ADN.

Esta nueva estructura que se forma con la molécula de ADN unida a las histonas, se denomina **cromatina**. A su vez, la cromatina cambia constantemente de estructura, a veces se encuentra más abierta, otras veces se encuentra más cerrada. La definición de libro dice: “Es una plataforma dinámica (cambia todo el tiempo) capaz de controlar los procesos involucrados en el flujo de la información genética”.



Histonas y Empaquetamiento. De abajo hacia arriba podemos ver cómo el ADN se va empaquetando a medida que se une a las histonas (círculos amarillos), hasta formar el cromosoma mitótico (el máximo grado de compactación).

Así, la molécula de ADN se enrolla dando un poco más de dos vueltas sobre el octámero de histonas, más adelante ocurre lo mismo una y otra vez formándose una estructura similar a un collar de perlas.

Nos preguntamos:

“¿pero qué tiene que ver esto con que no puedo tener un *Carnotaurus* de mascota?”

Recordemos que nuestra pregunta central fue:

¿dónde se realizan las marcas heredables que afectan la expresión de los genes y que no son hechas sobre la secuencia de letras del ADN?

Como aprendimos en los capítulos anteriores, la síntesis de una proteína requiere, como primer paso, que la ARN PolIII reconozca la caja TATA de un gen (el promotor o sitio de inicio), se una a ella, se recluten muchas otras proteínas y se forme el ARN mensajero. Dijimos que la caja TATA es una secuencia de ADN que se encuentra cerca del gen, pero . . . si el ADN está tan enrollado

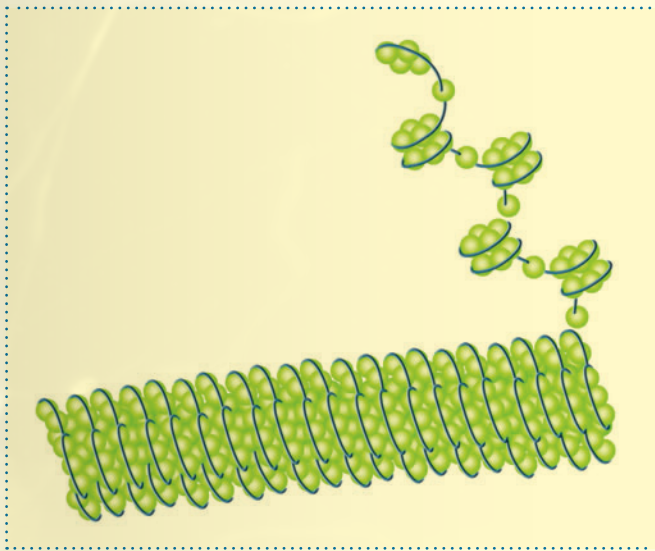
¿cómo llega la ARN PolIII a “reconocerla”, unirse y sintetizar un ARN mensajero?

De alguna manera, esto va a depender del contexto en que se encuentre la caja TATA, o sea del estado de las histonas y de cuántas “bolitas de histonas” estén cerca, entre otras cosas.

Existen varias modificaciones químicas que pueden realizarse (las banderitas y sus colores):

acetilación (se le agrega un grupo químico llamado acetilo a un aminoácido); metilación (en este caso el grupo químico que se agrega es un metilo); fosforilación (se agrega un grupo fosfato); y algunas más. Estas modificaciones químicas sirven como “banderitas” que almacenan alguna información sobre el estado cromatínico o funcional de ese gen o región particular. No son realizadas sobre la secuencia de bases del ADN, pero afectan la expresión de los genes. Cada colita puede ser modificada en

Podemos hacer algo para visualizarlo mejor, tomemos el cordón de tu zapatilla o un hilo cualquiera y agarremos unos tomates, ciruelas, pelotitas de tenis o lo que tengamos a mano. Con el material listo empezamos por dar dos vueltas con el cordón alrededor de la pelota de tenis o lo que hayas elegido; agarramos otra y damos otras dos vueltas y, así, hasta que se nos acabe el cordón suelto. Podemos ver que la longitud del cordón enrollado en las pelotas es menor que la del cordón solo ¿no? Bueno, pero con eso no alcanza para que el ADN quepa dentro del núcleo. Ahora tratemos de que las pelotas se toquen unas con otras, e incluso, que la primera esté en contacto con la última (vas a tener que formar una estructura muy compacta y enrollada). Bueno, algo así es lo que ocurre con el ADN que se enrolla y enrolla una y otra vez hasta que ocupa un espacio microscópico dentro del núcleo celular.



Jugando a compactar. A medida que el ADN da dos vueltas sobre cada octámero de histonas, su compactación aumenta. Pero aumenta más aún si juntamos y acercamos a las histonas entre sí.

varios lugares y, además, tenemos ocho colitas por cada octámero, de manera que la combinación de marcas realizadas sobre las ocho colitas de los octámeros afecta el estado de la cromatina y la expresión de los genes entre muchos otros procesos. No vamos a dar más detalle sobre estas marcas, pero sí vamos a resaltar que, al menos, pueden tener dos funciones:

1. (Estructural) Servir de plataforma para que se unan otras proteínas que, a su vez, modifiquen la estructura de la cromatina (abriéndola o cerrándola). Algo así como quitar pelotas de tenis o tomates del cordón de los zapatos y estirar el hilo para que quede más expuesto, o lo contrario, aumentar el número de tomates sobre las cuales se enrosca el ADN e incrementar su compactación.
2. (Funcional) Durante alguno de los procesos moleculares involucrados (como la transcripción, por ejemplo) alguna proteína realiza una marca de este tipo lo que recluta o atrae a otras proteínas que, a su vez, favorezcan ese mismo proceso. Durante el inicio de la transcripción, determinado grupo de modificaciones facilita el reclutamiento de proteínas que ayudan a que comience la transcripción del gen.

Pero, además, existe otro tipo de modificación epigenética que en este caso es realizada sobre el ADN y no sobre las histonas, aunque generalmente se regula en forma conjunta y coordinada. Esta modificación no altera la secuencia del ADN, se trata de una modificación, más precisamente una metilación, que ocurre sobre la base nitrogenada Citosina. El ADN, ya lo sabemos de memoria a esta altura, está formado por la sucesión de cuatro “bases o letras” diferentes que forman parte de los nucleótidos (el ladrillo fundamental del ADN). La Citosina es una de esas cuatro letras y puede ser modificada, químicamente, de esta manera. Este tipo de modificación es, en general, más estable que aquellas realizadas sobre las colitas de las histonas y perdura más durante las sucesivas divisiones celulares.

Una característica muy interesante de todas estas marcas es que son reversibles, digamos que pueden agregarse o quitarse de acuerdo al contexto celular que, por su parte, nunca escapa al contexto extracelular. Pensemos, ahora, en un gen *k* que tiene la información para sintetizar la proteína *K* que se va a acumular en el citoplasma y que protege a la célula ante un shock térmico (aumento repentino de la temperatura). En condiciones normales de temperatura, este gen se encuentra muy “escondido” dentro de esa maraña de bolitas de histonas y, por lo tanto, no es reconocido por la ARN Polimerasa, no es transcrito y, en consecuencia, la proteína *K* nunca se forma en esta célula. Sin embargo, ante un fuerte incremento de la temperatura se produce la pérdida y el agregado de algunas marcas en las histonas sobre las que se enrolla este gen. Como consecuencia, el estado de la cromatina en cercanías al gen cambia, se “desenrolla”, quedando más expuesto a la ARN Polimerasa II que ahora logra localizarlo y comienza a transcribirlo sintetizando el ARN mensajero que, una vez en el citoplasma, dará lugar a la formación de la proteína *K*. A su vez, esta proteína *K* ayudará a proteger a la célula de ese aumento de temperatura.

Hay una gran variedad de estímulos externos que regulan la presencia o ausencia de estas modificaciones epigenéticas promoviendo que los genes estén más o menos expuestos y que, por lo tanto, haya más o menos cantidad de las diversas proteínas.

Existen combinaciones de marcas asociadas a muchos procesos celulares diferentes, desde reparación del ADN, Mitosis, Meiosis, espermatogénesis, ensamblado cromatínico, muerte celular programada o “suicidio” celular, etc.

Es así como estas modificaciones también contienen información muy valiosa sobre qué ocurre y cómo en cada lugar del genoma.

Imaginemos que observamos, en detalle, una célula indiferenciada que va a dividirse por Mitosis originando dos células nuevas. Esa célula madre tiene determinadas marcas epigenéticas en todo su genoma, y tiene una cantidad determinada de diferentes proteínas ya sintetizadas. Durante la Citocinesis se produce un desbalance en la cantidad y calidad de las proteínas que van a cada célula hija y, en simultáneo, algunas marcas epigenéticas de algunos genes comienzan a cambiar. Estas marcas nuevas comienzan a modificar en forma diferencial la cromatina de cada célula hija alternando los patrones de expresión de los genes. Como consecuencia, comienzan a prenderse y apagarse distintos grupos de genes mientras que otros aumentan o disminuyen su actividad. Esa interacción dinámica entre todos estos genes suma funciones muy variadas que terminan originando células estructural y funcionalmente muy diferentes a pesar de que, ambas, poseen exactamente la misma información genética.

¿Alcanza, entonces, el ADN del Carnotaurus o del Mamut para generar un organismo nuevo?

Ahora tenemos más conocimiento de Biología Molecular y estamos en condiciones de contestar esta pregunta.

No, no alcanza.

Del Monstruo de Lineo a las madres cuidadoras de Meaney

* Por Mariano Alló

Lineo. Seguramente alguna vez habrán escuchado y aprendido algo sobre este extraordinario personaje de nuestra historia llamado Carlos Lineo.

¿Quién fue Lineo? ¿Por qué puede ser importante en el mundo de la Biología Molecular moderna?

Y sobre todo ¿qué tiene que ver con un monstruo?

La historia de la ciencia y, más aún, de quienes la han forjado en sus inicios hace muchos pero muchos años, suele llevarnos a épocas en las cuales muy poco se sabía respecto a nuestro mundo, la tecnología actual era casi inexistente (según la definición que le demos a tecnología) y la iglesia aún tenía un poder hegemónico sobre el conocimiento, o mejor aún sobre “el desconocimiento”. Algunas personas dedicaban sus vidas a estudiar el mundo natural; viajeros incansables que poseían una alta preparación en diversas áreas como la botánica, la zoología, la medicina, la geología, la geografía y la oceanografía adquirirían el conocimiento a través de la experiencia directa, de la observación en el campo, del minucioso análisis y descripción de la naturaleza.

En medio de ese contexto, un 23 de mayo de 1707 nació en Stenbrohult, al sur de Suecia, Carl von Linné, para nosotros simplemente Carlos Lineo. [Su padre, Nils Ingemarsson Lineo, era un pastor luterano que amaba la naturaleza y la jardinería, vivía en una cabaña en medio de una región agreste con unos pocos granjeros como vecinos. La cabaña sólo tenía una habitación que servía de cocina, comedor y lugar para dormir. En un estante tenía la Biblia, algunos libros de jardinería y botánica, así como una breve historia de Suecia. Nils llevaba al pequeño Carlos, con tan sólo 6 años, a los bosques y los campos, le enseñaba sobre las flores, las raíces, las semillas, y el pequeño fijaba en su memoria el nombre latino de cada planta.](#)

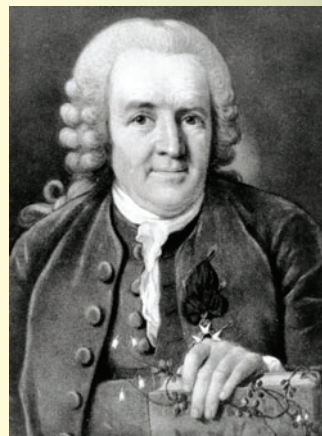
Años más tarde Carlos conocería a un naturalista que cambiaría su vida, se llamaba Olof Celsius, de la Facultad de Teología en la Universidad de Upsala. Celsius, quien fuera conocido por su proeza “Hierobotanicon” donde describió todas las plantas mencionadas en la Biblia, quedó muy impresionado por los conocimientos y capacidades del joven estudiante Lineo y, ante la pobreza de aquel muchacho “de traje raído y muy delgado de cuerpo”, lo invitó a vivir en su casa, lo vistió, lo sentó a su mesa y puso a su disposición la biblioteca universitaria.

Lineo compartió con su maestro un estudio sobre las flores que había escrito y que, él mismo, tituló “Nupcias florales”, donde aseguraba que las plantas tenían sexo, un hecho que, hasta ese entonces, nunca se había revelado, explicando que “el pis-

tilo es el órgano femenino de la flor, que contiene el ovario con una especie de matriz donde va a colocarse la semilla después de haber sido fecundada por el polen, que se desprende de los estambres u órganos masculinos.

“Los pétalos de la flor no contribuyen a la procreación, sólo son como el tálamo nupcial arreglado, gloriosamente, por el Creador, que así viste de tan nobles colgaduras el lecho y lo aroma de tan dulces esencias”.

A los 28 años de edad, y aún siendo pobre, mostró a los sabios de Holanda los manuscritos de ocho de sus obras, causando gran conmoción entre la comunidad científica. De allí viajó a Inglaterra para estudiar en la Universidad de Oxford, donde cautivó a grandes facultativos, a tal punto que uno de ellos llegó a ofrecerle la mitad de su propio sueldo para que se quedase en Oxford a enseñar. En 1735 se doctoró en Medicina, se instaló en Estocolmo donde abrió su propio consultorio, y se casó felizmente con una tal Sara Lisa.



Carlos Lineo. Nació en Suecia en 1707. Fue un destacado naturalista y creador del sistema de clasificación binomial utilizado aún en nuestros días.

Sin duda, el mayor aporte de Lineo al estudio de la naturaleza fue su sistema para ordenar y clasificar a los seres vivos. Adoptado, inicialmente, para la clasificación de plantas a través del análisis de sus partes reproductivas, el sistema “binomial” es utilizado aún en nuestros días por botánicos y zoólogos (con muy pequeñas modificaciones).

La base sexual de esta clasificación fue sumamente controversial en sus días. Si bien era sencilla de aprender y usar, muchas veces los resultados no eran los esperados. Pero el gran punto de crítica apuntaba a su explícita naturaleza sexual. En una época en la cual hasta la palabra sexo era herejía, el botánico Johann Siegesbeck, se refirió al sistema de clasificación sexual de Lineo como una “abhorrible prostitución”. Pero la vida siempre da revancha, y Lineo la tuvo. Años más tarde nombró una pequeña e inútil maleza europea *Siegesbeckia*, seguramente en honor a su colega Johann.

Para Lineo, los organismos eran entidades reales, y podían congregarse en categorías denominadas **géneros**. Por sí mismo, esto no era nada nuevo; desde Aristóteles, los filósofos y naturalistas habían usado el término género para referirse a grupos de organismos similares. Pero las opiniones diferían sobre cómo agrupar estos géneros. La novedad de Lineo fue el agrupamiento jerárquico en órdenes, clases y reinos. Con posterioridad los biólogos fueron añadiendo rangos adicionales entre estos.

Antes de Lineo, existían muchas formas diferentes para nombrar las especies. Muchos naturalistas les otorgaban a las especies que ellos describían, largos y pesados nombres latinos. No existía un criterio unificado y era dificultoso poder comparar especies por sus nombres, ya que una misma especie podía tener varios nombres diferentes. Por ejemplo, la rosa silvestre común tenía los siguientes nombres: *Rosa sylvestris inodora seu canina* y *Rosa sylvestris alba cum rubore*.

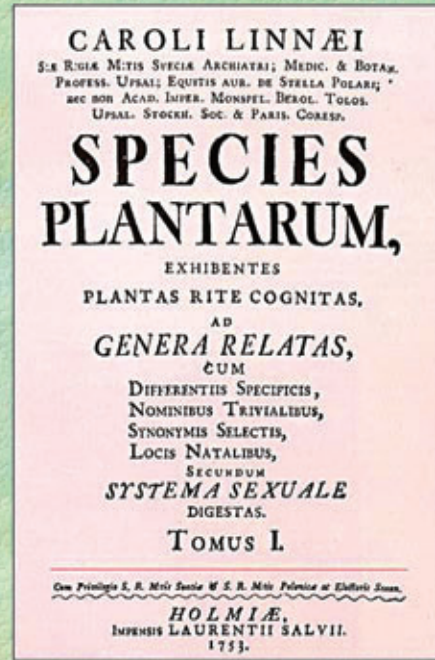
El número de especies conocidas de plantas y animales aumentó, considerablemente, con los ya comunes viajes hacia Asia, África y América. Esto hizo que fuera prioritario

encontrar un sistema funcional para nombrar a las especies. Luego de probar con varias alternativas, Lineo simplificó el proceso, para ello designó un nombre latino para indicar el género, y otro como nombre “abreviado” para la especie. Los dos nombres forman el nombre **binomial** (“dos nombres”) de la especie. Por ejemplo, en su trabajo de dos volúmenes *Species Plantarum* (*Las Especies de Plantas*), Lineo renombró al rosal silvestre *Rosa canina*.

Carl von Linneo



En 1753, Carl von Linneo publicó su trabajo *Species Plantarum*, obra en dos volúmenes, en la que establecía las reglas para la nomenclatura botánica que aún se siguen hoy en día.



Species plantarum.
Uno de los trabajos
más conocidos
de Lineo.

El sistema binomial se transformó con velocidad en el más común y estándar utilizado para nombrar las especies.

En su extenso y prolífico trabajo, Lineo describió más de 500 especies de plantas y 4.000 animales. No obstante, nosotros vamos a dedicarle especial atención a una especie que él mismo describió allá por 1749, una variante de *Linaria vulgaris* (una pequeña planta perenne herbácea) denominada *Linaria peloria*. Pero no debemos confundirnos, el curioso nombre de esta planta (“Linaria”) fue colocado en honor a su parecido con el lino, más que a su incuestionable cercanía fonética con Lineo. Un hecho más incuestionable aún, es que fueron las diferencias morfológicas (de forma) en la estructura floral de ambas plantas lo que motivó la clasificación de la nueva especie como: *Linaria peloria*. Peloria deriva del griego y su significado es “Monstruo”, y en este caso hacía referencia a la deformación en cuanto a la disposición de los pétalos en esta variante.

De acuerdo a las definiciones de especie que hemos desarrollado en los capítulos anteriores, podríamos preguntarnos qué diferencias genéticas han sido responsables de la diversificación de Linaria y el surgimiento de esta nueva variante: el monstruo. Esto mismo habría de preguntarse el reconocido genetista Hugo de Vries dos siglos más tarde. Hugo estudiaría estas dos especies por medio de cruzamientos entre ellas, arriban-



$\frac{a}{b}$

a. Linnaria vulgaris. La pequeña planta lleva su nombre por su parecido con el lino.
b. Linnaria peloria. El monstruo de Lineo. Fue descubierta y clasificada por el propio Carlos como una nueva especie por las diferencias en la estructura floral respecto a *Linnaria vulgaris*.

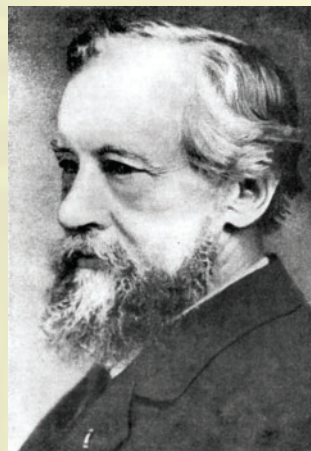
do a la conclusión de que sus diferencias estaban originadas a partir de una mutación genética puntual.

Usualmente en genética se utiliza una pequeña expresión para resumir cómo el ADN interactúa con el ambiente para dar forma a un organismo:

FENOTIPO=GENOTIPO+AMBIENTE

¿La recuerdas del capítulo 6? Podríamos resumirla en palabras más sencillas diciendo que la forma de un organismo vivo (incluyendo su fisiología, comportamiento, bioquímica, etc.) está dada, estrictamente, por la interacción de dos factores: el genoma y el ambiente, en el cual el organismo se desarrolla. Es bien conocido el ejemplo de gemelos univitelinos que pueden llegar a ser físicamente muy diferentes entre sí a pesar de poseer un genoma idéntico. La diferencia de fenotipos entre los gemelos puede estar dada a nivel del comportamiento, de algunos rasgos físicos determinados o, simplemente, la predisposición a enfermarse. Si el genotipo es el mismo, entonces, esas diferencias deben haber sido originadas por el ambiente. Esto incluye todo el medio externo al cual el organismo haya estado expuesto durante su desarrollo, desde la alimentación hasta la exposición a sustancias químicas. A comienzos de la década del 80 y en pleno auge de la Biología Molecular el Dr. Enrico Coen, junto a sus colegas del Instituto John Innes de Inglaterra, intentaron

Como ya hemos visto, las mutaciones en el ADN son heredables y forman parte del genoma de un organismo.



Hugo de Vries. Fue uno de los re-descubridores de las leyes de Mendel y el encargado de estudiar genéticamente a estas dos variantes de *Linnaria*. Concluyó que sus diferencias debían estar originadas en una mutación puntual.

encontrar las diferencias genéticas entre ambas especies mediante la secuenciación del genoma de *Linaria vulgaris* y *Linaria peloria*. Para su sorpresa y la de muchos otros investigadores, no pudieron hallar aquella mutación genética sugerida por de Vries; los genomas eran idénticos. En su lugar hallaron una epimutación responsable del fenotipo aberrante. **Recordemos el ejemplo de las banderitas en las histonas en los genes o los casilleros con diferentes colores marcando si están abiertos o cerrados.** Una epimutación se refiere a una variación a este nivel, y en este caso a una diferencia producida entre las dos especies. *Linaria peloria*, posee una modificación en las banderitas ubicadas en un gen en particular que, anteriormente, lo marcaban como un gen “prendido” y, tras la modificación, lo marcan como apagado, en el castillo pintarían el casillero que contiene al libro con esa receta de rojo, luego de haber estado pintado de azul.

En consecuencia, la maquinaria que debería transcribir este gen ya no puede detectarlo y el gen no llega nunca a formar una proteína, lo cual es muy parecido a que ese gen ya no exista. Como hemos señalado anteriormente, todas las modificaciones epigenéticas, lo cual incluye una epimutación, son potencialmente reversibles. Por lo tanto, la diferencia principal entre una mutación y una epimutación radica en que esa marca puede volver a cambiar en algún momento; el casillero puede ser “pintado de azul” y el gen pasaría a ser reconocido nuevamente.

Es el primer ejemplo descrito en el cual un cambio a nivel epigenético heredable es responsable de un cambio morfológico tan importante. Aún en nuestros días, *Linaria peloria* sigue creciendo en las mismas praderas en las cuales fuera descrita por Lineo hace más de 250 años.

Permanezcamos un tiempo más en aquella época. Hemos mencionado algunos personajes muy importantes contemporáneos de Lineo, como Buffon, Georges Cuvier, Erasmus Darwin (el abuelo de Charles) y a quien le prestaremos singular atención: Jean-Baptiste Lamarck.

Ridiculizado por siglos, Lamarck fue un hombre de una inteligencia singular que escapó de los patrones dogmáticos de aquel momento, pero lo hizo a un costo muy alto. La gran influencia que sus pensamientos tendrían sobre las ideas de Darwin años más tarde, sólo ha sido reconocida recientemente. Lamentablemente, Lamarck en su época fue desprestigiado hasta el hartazgo, muriendo ciego y en soledad a los 85 años de edad.

¿Quién fue en realidad este protagonista estelar de las ideas evolutivas y, además, considerado padre de la Biología?

Jean-Baptiste-Pierre-Antoine de Monet, llamado generalmente caballero de Lamarck (1744-1829) nació en Bazentin-le-Petit (Francia) el primero de Agosto de 1744. Concebido en el seno de una familia de larga tradición militar, Jean Baptiste ingresó muy joven al ejército francés. Tenía 17 años, cuando tras la muerte de su padre, se enroló para ir a combatir en la Guerra de los Siete Años; conflicto bélico que se desarrolló entre 1756 y 1763 y que enfrentó a Gran Bretaña y Prusia (parte de lo que hoy es Alemania) contra España, Francia, Austria y Rusia. Francia y Gran Bretaña jugaron un rol trascendental en la guerra, aunque los franceses fueron los derrotados. La historia cuenta que, al día siguiente a que Lamarck se alistara, su compañía libró una durísima batalla en la que

la mayoría de sus compañeros murieron. El caballero se hizo reconocido rápidamente entre las tropas debido a su coraje y le recompensaron con el nombramiento de teniente.

Tiempo después y tras firmarse la paz, renunciaría a su cargo militar por problemas de salud y se trasladaría a París donde renacería su amor por las Ciencias Naturales. Es verdad que aún durante su vida militar se interesó mucho por la botánica, de hecho, durante la guerra realizó una detallada descripción de la flora mediterránea. Una vez asentado en París sería esta descripción su punto de conexión con el naturalista Georges Louis Buffon. En aquellos años la botánica estaba sumamente ligada a la medicina, y era una pasatiempo común entre la nobleza. Lamarck se dedicó a la botánica, pero lo hizo con un espíritu netamente científico. No tardó en escribir un gran libro titulado *Flora de Francia* que le publicó Buffon.

Gracias al prestigio obtenido con este libro y a la amistad creciente con Buffon, lo eligieron miembro de la Academia Francesa de Ciencias, y le asignaron un puesto en el museo de Historia Natural. En 1793, tras una profunda reorganización del museo, obtuvo el nombramiento como profesor del área de insectos y gusanos, departamento que luego él renombraría como “zoología de invertebrados”.

Entre las innumerables contribuciones de Lamarck al ámbito de las Ciencias Naturales se encuentra el haberle dado nombre a la disciplina que todos conocemos como: Biología. Fue el primero en utilizar este término para referirse a las ciencias de la vida y, como señalamos en el párrafo anterior, también fue quien acuñó la palabra *invertebrados*. Sobre este nuevo campo escribió un importante libro en siete tomos *Historia natural de los animales invertebrados* (1815-1822), muy avanzado para su época.

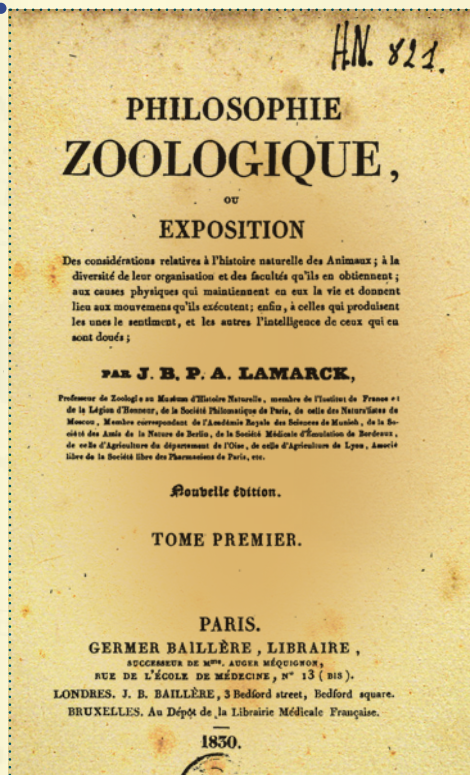
Pero vayamos al grano: la evolución. En 1809 publicó un libro llamado *Philosophie Zoologique*, obra en la cual volcaría sus ideas (algunas muy revolucionarias para la época) sobre la evolución de las especies. En primer lugar, podemos decir que se oponía drásticamente al **fijismo** y al **creacionismo** imperante en la época. Él encontraba que existía una secuencia de conexión entre las diferentes especies y creía que estaban conectadas por una sucesión gradual de acontecimientos que llevaban a la transformación de una especie en otra. En esta sencilla idea se escondía la esencia pura de la teoría evolutiva que años más tarde desarrollarían en forma simultánea Wallace y el propio Darwin. Lamarck entendía que los organismos estaban en medio de un cambio permanente, constante, que formaba un continuo biológico que iba desde las formas más simples, en un extremo, a las más complejas en el otro.



a. Jean Baptiste Lamarck. El “padre” de la Biología. No sólo acuñó el término sino que además realizó innumerables aportes a esta disciplina científica. Ridiculizado por siglos, hoy se le ha vuelto a revalorizar por sus ideas.

b. George Louis Buffon. Gran amigo de Lamarck, fue de trascendental importancia en el desarrollo de su carrera.

a
b



Philosophie Zoologique. Primera hoja de la segunda impresión de su libro publicado en 1830.

No son los órganos, es decir la naturaleza y forma de las partes de un animal lo que da lugar a sus especiales costumbres y facultades; sino, por el contrario, sus costumbres, modo de vida y el ambiente en el curso del tiempo, han controlado la forma de su cuerpo, el número y el estado de sus órganos y, finalmente, las facultades que posee.

La naturaleza nos muestra el poder del ambiente sobre el hábito y del hábito sobre la forma, ordenamiento y proporción de las partes de los animales.

Variaciones en el ambiente inducen cambios en las necesidades, costumbres y modos de vida de los seres vivos. Estos cambios dan lugar a modificaciones o desarrollo de sus órganos y en la forma de sus partes". (Philosophie zoologique, 1809).

La influencia que el ambiente ejercía sobre los organismos llevaba a que estos tuvieran que establecer nuevas habilidades o estructuras para poder adaptarse al entorno en constante cambio. De esta forma surgió la mal llamada teoría del uso y del desuso o "herencia de los caracteres adquiridos". Un organismo obligado por las circunstancias a tener que utilizar más frecuentemente un órgano para poder satisfacer sus necesidades biológicas básicas, cambiaría e

iría dejando descendencia cada vez más adaptada a ese nuevo entorno. En este caso el proceso evolutivo de las especies sería direccionado por el ambiente.

Es decir, el ambiente afecta a los organismos, estos cambian de alguna manera ofreciendo una adaptación al ambiente, ese cambio se transforma en heredable y comienza a esparcirse en el medio de una determinada población. En este modelo (llamémosle modelo 1) el azar juega un papel muy secundario. El cambio es DIRIGIDO por el ambiente. Todo esto es muy diferente a las ideas aceptadas por la ciencia moderna que se han ido desprendiendo, paulatinamente, de los avances en genética y evolución por los cuales fijan la brújula en los cambios al azar por mutaciones en la molécula de ADN de individuos que forman parte de una población. Cuando esos cambios comienzan a ofrecer alguna nueva función que, además, tiene un valor adaptativo para quienes la portan, entonces, comienza a propagarse rápidamente. Es decir, dejarán más descendencia que quienes no lo tengan y en las futuras generaciones habrá cada vez más representantes que posean esa modificación del ADN en la población total. Ahora, en este modelo (llamémosle modelo 2) el cambio es completamente azaroso y previo a una condición ambiental que lo favorezca o desfavorezca. Los cambios, simplemente, se van acumulando hasta que en algún momento el ambiente se modifica y, entonces, los cambios comienzan a jugar algún rol importante.

Vayamos a un ejemplo concreto de cómo operarían estos dos modelos.

Un animal (en realidad, nos referimos a un grupo de animales, o una población entera) que vivía usualmente en zonas frías, tras varias migraciones por falta de alimento, encuentra un “paraíso” tropical donde, justamente, lo que le sobra es comida. El problema es que, ahora, este animal está expuesto diariamente, a una alta radiación ultravioleta (UV), —lo cual no ocurría en su ambiente original—, que le provoca muchos daños en su fisiología y en algunos casos lo lleva incluso a la muerte.

¿Cómo podría funcionar la evolución de acuerdo a los dos modelos?

Veamos. Según el modelo 1, un posible camino sería que la elevada cantidad de radiación ultravioleta (modificación del ambiente) generara una mayor actividad del gen que codifica para la proteína llamada melanina.

Claro que en la época de Lamarck no se hablaba de genes ni de proteínas, él hablaba directamente de la especialización de los órganos o partes del cuerpo en respuesta al ambiente, un cuello más largo para alcanzar frutos más altos, patas más cortas para una aceleración más potente, oídos más sensibles, mayor cantidad de pelos, etc, etc, etc.

Según el modelo 2, en la población original habría algunos organismos con mutaciones sobre el gen de la melanina, podrían tenerlo duplicado o incluso mutado su sitio de origen, de manera que siempre estuviese muy activo o muy apagado. En esa población habría individuos más claros y más oscuros. Al producirse la migración final, aquellos organismos que tenían, previamente, cambios genéticos que llevaban a una mayor producción de melanina, iban a vivir más tiempo y en mejores condiciones, por lo tanto dejarían más descendencia. En las futuras generaciones habría cada vez más individuos oscuros (con mucha melanina) pero sólo producto del proceso de selección natural, estarían mejor adaptados al nuevo medio ambiente pero como consecuencia de una constitución genética previa.

En algún momento se llamó a estos dos modelos herencia dura (al modelo 2) y herencia blanda (modelo 1), ya que en este último el ambiente modelaba a los organismos por cambios producidos en respuesta directa y estos cambios eran heredables y, por lo tanto, la herencia era moldeable, blanda... mientras que en el primero los organismos no se modificaban en respuesta al medio, la herencia era la misma, una herencia dura, lo que cambiaba era cómo esos organismos se desenvolvían en el ambiente y en todo caso la capacidad que ellos tenían para dejar descendencia.

Estos términos son, sin duda, reduccionistas, en el mejor de los casos, pero aún así nos servirán para continuar con el relato. Saltaremos de los monstruos de Lineo a las madres cuidadoras de Menay, para volver, luego, sobre la tan criticada herencia “blanda” lamarckiana.

La melanina es un pigmento que se produce en las células epidérmicas (la piel) y que absorbe radiación, de manera que cuanta más melanina exista sobre la superficie de un cuerpo, menos cantidad de radiación UV será absorbida por el resto del organismo. Es un filtro solar natural y es, justamente, la proteína que nos broncea en verano. Pues bien, la cuestión es que ese gen se vuelve muy activo (cambio adaptativo en respuesta al ambiente) y ese cambio en la actividad del gen se vuelve heredable. De esta forma, la descendencia de estos organismos tendrá más melanina desde su nacimiento y estarán protegidos contra la radiación UV.

En agosto de 2004 el grupo de investigación liderado por el Dr. Micheal Meaney, del Douglas Hospital Research Center ubicado en Quebec, Canadá; publicó un interesante trabajo en la prestigiosa revista científica *Nature Neuroscience* en el cual mostraban cómo se producían cambios epigenéticos en respuesta a determinadas pautas comportamentales maternas. Dicho en otras palabras, la forma en que las madres cuidaban a sus crías modificaba la actividad de algunos genes a través de modificaciones epigenéticas inducidas por el ambiente (en este caso el comportamiento materno).



Cuidado materno. En ratones el comportamiento de la madre ante sus crías durante las primeras etapas de vida y más puntualmente la forma en que las cuida modifica la epigenética y las habilidades de la cría para responder a situaciones conflictivas en su vida adulta.

Veamos todo esto con un poco más de detalle.

Desde hace mucho tiempo se conoce que la manera en que una madre cuida y atiende a su cría es fundamental para el desarrollo de las conductas sociales del animal, quien, en su adultez, responderá al estrés de manera muy diferente según haya sido el comportamiento de la madre. Una situación de estrés para un animal es, por ejemplo, la presencia de un depredador, esta situación genera toda una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos en el organismo que lo prepara para la huida. En condiciones normales ésta sería una respuesta típica a esa situación de estrés.

Durante el período de lactancia las crías tienen una intensa interacción con su madre, fundamentalmente, a través de la conducta. Pero...

¿en qué consiste la conducta maternal en este tipo de animales?

Bien, consiste en la aparición de una serie de patrones de conducta en la madre desplegadas al final de la gestación durante y después del parto, cuando ésta le provee alimentación, calor, protección, estímulos sensoriales y sociales necesarios para el desarrollo de la progenie. Aunque la conducta maternal, generalmente, se inicia poco antes del parto con la construcción del nido o cueva, en especies altriciales (que paren crías poco desarrolladas, tales como los roedores) no es sino hasta el nacimiento cuando la hembra manifiesta un súbito y singular cambio en su hábito materno.

Por ejemplo, cuando una cría se escapa del nido la rata la acarrea hacia éste, nuevamente, y comienza a lamerle el cuerpo y el área anogenital, luego adopta una postura de flexión sobre ellas para amamantarlas. Estas dos pautas comportamentales básicas son fundamentales para el desarrollo posterior de la cría.

El aislamiento durante el periodo posnatal causa en ratas una enorme carencia en el posterior despliegue de la conducta materna, déficit de atención, disminución en la capacidad de aprendizaje, además de caracterizarse por ser más impulsivas e hiperactivas y, emocionalmente, más reactivas, en comparación con las hembras criadas por su madre.

Meaney se focalizó en la actividad de un gen particular, el receptor de glucocorticoides. Usualmente, ante una situación de estrés, como ver al depredador cerca, aumenta la cantidad de glucocorticoides en circulación sanguínea. Estos se unen a diferentes moléculas y ayudan a “preparar” al organismo para una rápida huida. El receptor de glucocorticoides es una de las moléculas fundamentales en esta vía de respuesta al estrés. Por otro lado, como hemos visto, un gen puede estar “prendido” o “apagado”, y si está prendido su actividad puede ser modulada desde baja hasta muy alta por diversos factores. Las marcas epigenéticas son uno de esos factores.

El hecho es que analizaron las marcas epigenéticas de crías que habían sido muy bien cuidadas y otras que no y observaron que el gen que es utilizado para sintetizar el receptor de glucocorticoides estaba marcado diferencialmente (a nivel epigenético) en las distintas crías. Aquellas que habían sido criadas por madres cuidadoras tenían una marca de “gen apagado” (metilación de algunas citosinas en el ADN), ausente en las crías de madres cuidadoras.

Pero, podría ser que las crías de madres cuidadoras provengan de una familia de madres cuidadoras y las no cuidadoras de una familia de madres no cuidadoras, por lo tanto, las marcas podrían haber estado antes y no haber sido hechas como consecuencia del comportamiento de la madre en sí mismo. Para responder a esta pregunta intercambiaron crías de madres cuidadoras con madres no cuidadoras, esto es colocaron crías de madres cuidadoras al cuidado de madres no cuidadoras durante la lactancia y encontraron nuevamente lo mismo, aún cuando una cría descienda de una madre cuidadora si es adoptada por una madre no cuidadora el gen de glucocorticoides estará marcado como apagado, mientras que crías de madres no cuidadoras bajo la atención de madres cuidadoras carecen de esta marca.

¿Y esta marca es importante?,

todo parece indicar que sí, ya que la actividad de ese gen es fundamental para la respuesta a estrés y otras pautas comportamentales de la cría.

Pero lo que realmente me interesa resaltar es cómo el medio ambiente, en este caso el comportamiento de la madre, puede modificar el epigenoma de un organismo afectando así la expresión de genes y en última instancia su fenotipo.

El Epigenoma y Lamarck

Por otro lado, comenzamos este capítulo viendo cómo las marcas epigenéticas pueden transmitirse inalteradas de generación en generación. Incluso la aparición de marcas aberrantes en una especie determinada (nosotros vimos el ejemplo de *Linnaria*) sería capaz de producir fenotipos tan diferentes que aún a ojos de un experto pueden ser consideradas especies diferentes (*vulgaris* vs *peloria*). En la parte final, hemos visto cómo el ambiente es capaz de modular el epigenoma. Juntando las dos observaciones,

por un lado tenemos que las marcas epigenéticas son HEREDABLES y por otro que el medio ambiente puede modularlas. Esto ¿nos recuerda a algo de lo que hemos mencionado?

Veamos otro ejemplo. Sabemos que gemelos univitelinos adquieren diferentes patrones de marcas epigenéticas a medida que crecen, y aún cuando sus genomas son idénticos, estas diferencias son capaces de generar diferencias fenotípicas notorias.

El epigenoma es establecido, principalmente, durante el desarrollo fetal, período en el cual puede ser alterado por los desbalances nutricionales de la madre que llevarán a un desarrollo incorrecto. Más tarde en la vida adulta este desarrollo anómalo puede terminar aumentando el riesgo de contraer determinadas enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Durante los últimos cinco años, muchos trabajos científicos han mostrado cómo diferentes alimentos son capaces de modificar la epigenética de un organismo, tanto en ratones como en humanos, de manera tal que la alimentación temprana (durante el embarazo, la lactancia y la niñez) es fundamental en el establecimiento de patrones que podrán estar relacionados más adelante con la aparición de determinadas enfermedades o su predisposición a contraerlas.

Volvamos entonces a Lamarck. Él creía que el medio ambiente modificaba la conducta de un animal de manera que éste comenzaba a utilizar, más frecuentemente o menos, algunos órganos; facilitando su perfeccionamiento para una función puntual, y que estas modificaciones eran heredables. Con el paso del tiempo la suma gradual de las modificaciones mencionadas podían llevar a la aparición de una nueva especie. Esta visión fue eliminada de cuajo del ámbito científico cuando el naturalista Alemán August Weismann realizó un experimento para ponerla a prueba. Lo que hizo fue cortar la cola a un ratón y a su descendencia por varias generaciones. Como todos los ratones nacían con una cola normal llegó a la conclusión “empírica” de que la teoría Lamarckiana era falsa.

Ahora,

¿el experimento estaba bien diseñado para responder la pregunta que quería resolver? ¿Realmente el medio ambiente estaba afectando la conducta del ratón de manera que éste utilizara o dejara de utilizar algún órgano o estructura?

Más allá de que la teoría fuera verdadera o falsa, a mi entender el experimento no nos proporcionaba ninguna información al respecto porque su diseño era racionalmente incorrecto.

De acuerdo a todo lo que hemos visto en este capítulo las ideas de Lamarck no serían tan descabelladas, ya que hoy sabemos que el medio ambiente afecta el epigenoma, que éste afecta la actividad de los genes y que además puede ser heredable. Si bien es cierto que aún hoy no tenemos ninguna evidencia ni prueba científica que demuestre que estos mecanismos podrían estar operando algún ejemplo de cambios evolutivos... ¿Podemos destacarlo?

Como podrás ir descubriendo, el camino de la ciencia es una línea sinuosa que se adentra en el inmenso espacio de lo desconocido, generando nuevo conocimiento; muchas

veces esa línea da intrincadas vueltas sobre sí misma y retrocede, volviendo unos cuantos pasos hacia atrás para reacomodarse y continuar su infinita exploración.

En conclusión, es importante tener siempre presente que, a medida que aprendemos cosas nuevas, las vamos dando por sentadas como si fueran verdades universales, muchas veces sin siquiera cuestionarlas. Deberíamos hacerlo, y cuanto más seguido lo hagamos y más flexibles seamos en nuestras creencias mayor facilidad y plasticidad tendremos para agudizar nuestro aprendizaje del universo que nos rodea.

.....



Los pequeños de ARN: el poder del silencio

* Por Mariano Alló

Volvemos a sumergirnos en nuestra máquina del tiempo virtual para regresar a aquél espléndido castillo medieval napolitano del que tanto hemos hablado ya. Observaremos Nápoles en un período de tiempo muy especial, las festividades navideñas.

En vísperas de Navidad, y desde los primeros días de diciembre, el castillo se llenaba de invitados y distinguidos huéspedes que pasarían las fiestas en medio de lujuriosos festejos e interminables banquetes.

La actividad de la cocina se volvía caótica en esas fechas, se servían dos desayunos, un almuerzo con una enorme variedad de platos, una especie de merienda a media tarde y, finalmente, una cena voluminosa daba cierre a la actividad culinaria del día.

Para poder organizar mejor la labor de la cocina, Antonio Rubén Nuñez (ARN),

¿lo recordamos? Era el ayudante de cocina de Ruperto.

Todas las noches organizaba en la biblioteca los platos que se iban a preparar al día siguiente. Con la ayuda del bibliotecario y el resto del personal, transcribían las celosas recetas que habían sido guardadas tan cuidadosamente, encriptadas en enigmáticos códigos para que ningún otro cheff de la época pudiera estar a la altura de los manjares que allí se preparaban. Pero ARN no sólo debía transcribir las recetas, además debía eliminar todos esos fragmentos “basura” que no servían y que formaban parte del misterioso código. Finalmente, dejaba todas las copias de las recetas en una caja cerrada ubicada bajo un enorme ventanal que daba a la fuente principal del castillo.

El rey tenía siete hijos pequeños: Gianluca de siete, Tommaso y Sebastiano de nueve (mellizos), Paolo de diez, Giovanna y Sabrina de doce (gemelas) y el mayor de todos, Tiberio de trece años de edad. Los hijos del rey eran más conocidos como los pequeños de ARN, ya que pasaban gran parte de su día haciéndole compañía al ayudante de cocina (ARN) que era como un tío para ellos y lo agobiaban con preguntas de todo tipo. Pero, sobre todo, estaban muy interesados en conocer los códigos secretos que utilizaban para almacenar, transcribir y copiar las recetas. Eran niños y para ellos descubrir secretos, develar misterios o descifrar códigos eran de las actividades más emocionantes que pudieran hacer.

De una inteligencia muy particular, los pequeños de ARN, se las habían ingeniado para conocer algunas de las recetas que, usualmente, formaban parte de los banquetes reales. Pero, fundamentalmente, habían logrado hacerse de las copias de un centenar de platos que ellos detestaban.

Aprovechando su conocimiento del castillo, durante la noche, se levantaban y se dirigían, secretamente, hacia la biblioteca donde se preparaban para realizar una tarea fantástica. En primer lugar se dividían las recetas de los platos no “deseados” en dos grupos. Cada grupo tenía, a su vez, una tarea diferente. A uno de los grupos ellos lo llamaban **PTGS** (estaba formado por Paolo, Tommaso, Giovanna y Sebastiano). Este grupo buscaba la caja que contenía las recetas transcritas por ARN ese mismo día y se dedicaban a buscar coincidencias entre estas recetas y los fragmentos que ellos poseían de los platos “no deseados” con el fin de detectar la posible presencia de alguno de ellos en el menú del día siguiente. Llamaremos a los fragmentos de recetas que ellos habían obtenido como “siARN”, una simplificación de “fragmentos a silenciar gracias a la información dada por **ARN**”. Como no sabían leer el lenguaje en el cual los libros estaban escritos, simplemente, buscaban equivalencias en las letras y, cuando finalmente encontraban la copia de una receta que contaba en su interior con un fragmento idéntico o muy parecido al que ellos tenían, procedían entonces a recortar y destruir la copia impidiendo que al día siguiente se utilizara para formar un plato.

Deberíamos recordar que las recetas estaban escritas en sus libros originales mediante textos ininterrumpidos, sin espacios ni separaciones. Existía un código que señalaba el inicio de una receta y su fin, y cuáles eran las regiones que debían ser removidas para su correcta utilización. Tomaremos, nuevamente, el inicio de la receta de Pato Sazonado con Hierbas, en este caso la transcripción en papel hecha por Antonio Rubén Nuñez, el bibliotecario y sus ayudantes.

HOJASDELAURELBATATASENCUBITOSCEBOLLASENTIRITAS**NUEVARECETAPATOS**

AZONADOCONHIERBASAGUAPORHERVIRDOSPATOSPREPARADOSCIRUELA**SMUYSECAS**

Los hijos del Rey odiaban este plato y gracias a su estrecha relación con ARN habían conseguido un fragmento de 21 letras (siARN) que sabían correspondía a la receta de ese plato repugnante. La intensa tarea que ellos realizaban era buscar esas 21 letras en las diferentes copias transcritas de recetas que se iban a utilizar el día siguiente. Cuando encontraban una alta coincidencia, destrozaban la copia hecha por Antonio recortándola en más fragmentos de 21 letras aumentando la cantidad de fragmentos “siARNs” que poseían sobre este plato, aumentando así la probabilidad de encontrar esa receta en una futura búsqueda. Veamos un ejemplo.

Copia de receta hecha por ARN:

HOJASDELAURELBATATASENCUBITOSCEBOLLASENTIRITAS**NUEVARECETAPATOS**

AZONADOCONHIERBASAGUAPORHERVIRDOSP**ATOSP**PREPARADOSCIRUELA**SMUYSECAS**

Fragmento de siARN: **ATOSP**PREPARADOSCIRUELA

Así ellos detectaban la secuencia correcta, en este caso “**ATOSP**PREPARADOSCIRUELA”.

Pero mientras tanto ¿qué hacía el otro grupo?

Ellos hacían un trabajo similar pero, sobre los libros originales; es decir, abrían estante por estante y recorrían, lentamente, libro a libro buscando coincidencias. Cuando las encontraban e identificaban una receta no deseada procedían a cerrar el cajón que contenía el libro con llave y pintarlo de rojo de manera tal que quedara explícito que estaba cerrado evitando, así, que pudieran volver a utilizarlo en un futuro inmediato.

Recordemos, nuevamente, que cada uno de los casilleros que albergaba libros en la biblioteca era pintado con colores de acuerdo a un código que facilitaba la búsqueda de recetas. Este grupo también tenía un nombre, entre ellos lo llamaban TGS (porque estaba formado por Tiberio, Gianluca y Sabrina).

A través de esta compleja tarea, los hijos del rey se divertían todas las noches y, además, se aseguraban un rico menú todos los días. Lentamente, y con esta trabajosa labor las recetas indeseadas eran silenciadas noche a noche.

En las células de nuestro cuerpo, pero también en las células de una mosca o cualquier otro animal, existen unos “siARN” que realizan una tarea similar silenciando o apagando la actividad de diversos genes.

Antes de adentrarnos más en la versión molecular de este proceso hagamos un poco de historia.

A finales de la década del 80 en el DNA Plant Technology de Oakland (Estados Unidos) el biólogo molecular y genetista de plantas Rich Jorgensen lideraba una investigación sobre la pigmentación de petunias. En realidad, lo que su grupo estaba intentando realizar eran petunias más coloridas por medio de modificaciones genéticas. Para ello habían introducido en la planta (en sus semillas, en realidad) copias extras de un gen involucrado en la producción de pigmentos de antocianina con la intención de que aumentara la actividad de este gen (como simple resultado de tener más copias) y, en consecuencia, de la pigmentación de las flores. Aquí, es donde aparecen los destellos de lo más hermoso que tiene la ciencia (en mi opinión): lo inesperado, la sorpresa. En contra de las predicciones las nuevas petunias no poseían flores de un violeta más intenso, sino que, muy por el contrario, en su mayoría tendían a ser blancas, sin pigmentación. Petunias albinas; ¡increíbles! COSUPRESIÓN fue el nombre que le pusieron a este nuevo fenómeno.



Rich Jorgensen. Fue el primero en encontrar el fenómeno de interferencia por ARN trabajando con Petunias a principios de la década del 90.

Jorgensen primero pensó que habían cometido algún error en la manipulación genética del gen que había introducido, pero al cabo de un tiempo y, tras una inspección profunda, comprendieron que no se trataba de ningún error, el gen estaba intacto, tanto la versión original de la planta como la introducida por ellos. Al analizar varias generaciones de cruzamientos recíprocos entre estas plantas, ellos veían que, en algunos casos, la coloración reaparecía, lo cual indicaba que el efecto que estaban observando no ocurría a nivel de ADN (en el capítulo 6 hemos hablado acerca de la irreversibilidad de una mutación en un gen, estos cambios son permanentes y, por lo tanto, no debería volver a generar pigmentación) sino que la producción de las antocianinas estaba siendo interrumpida en otro paso.

De acuerdo a lo que ya conocemos del camino que recorre la información genética desde un gen hasta la producción de la proteína por él codificada, sabemos que existen varios puntos en los cuales este proceso podría ser obstaculizado. Principalmente estos son:

1. Transcripción
2. Procesamiento y maduración del ARN
3. Exportación del núcleo al citoplasma
4. Traducción del ARN en proteínas

Hasta este punto, los investigadores desconocían en cuál de los cuatro niveles mencionados actuaba la cosupresión. En 1990 Jorgensen publicó sus resultados dando a cono-

cer a toda la comunidad científica, por primera vez, este mecanismo de silenciamiento de genes. Posteriormente, muchos otros laboratorios publicaron resultados similares. Más aún, Su Guo, en la Universidad de Cornell (Estados Unidos) trabajando con el conocido gusanito *C. elegans* encontró que, introduciendo copias de ARN, lograba silenciar de manera eficiente genes que tuvieran la misma secuencia. El mecanismo seguía siendo un misterio.

Pero para descifrar este enigma, los investigadores tuvieron que esperar ocho años más. Así fue que Andrew Fire en el *Carnegie Institution* de Washington en Baltimore y Craig Mello de la *University of Massachusetts Medical School* en Cambridge (ambos en Estados Unidos) allanaron el camino en 1998. Su descubrimiento fue publicado en la prestigiosa revista *Nature*, y allí describían un proceso a través del cual introducían pequeñas moléculas de ARN de doble cadena de 21 letras (nucleótidos) con la misma secuencia del gen que querían silenciar y observaban una notable disminución en la actividad de dicho gen. Sabemos que la molécula de ADN es, en realidad, una doble hélice formada por dos cadenas que están unidas por complementariedad de sus letras (RECORDEMOS: C con G y A con T), sin embargo, las moléculas de ARN conocidas hasta aquel momento eran, mayoritariamente, de cadena simple, a excepción de algunos virus que poseían ARN de doble cadena como material hereditario. Fue un hallazgo sorprendente. A partir de ese momento se han publicado centenares de trabajos científicos describiendo el funcionamiento de este nuevo mundo de la Biología Molecular: el mundo de los ARN pequeños.



a
.....
b



a. Petunias. Jorgensen agregó copias extras de un gen involucrado en la pigmentación de la planta.

b. Resultado inesperado. Para su sorpresa y la de muchos más; las petunias portadoras de las copias extras del gen fueron albinas! No sólo no consiguieron aumentar su pigmentación sino que por el contrario la eliminaron. Había "gato encerrado".

Esta novedosa disciplina ha dado por tierra con los viejos paradigmas de la Biología Molecular. El ARN tiene muchos otros papeles y funciones extras a ser un mensajero o formar parte de la maquinaria molecular que lleva adelante la síntesis proteica. El descubrimiento realizado por Mello y Fire, fue algo así como divisar la punta de un iceberg, pero, por debajo de la superficie, una montaña de hielo aún aguardaba por ser encontrada.

Por este descubrimiento, ambos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina en el 2006, pero toda rosa tiene su espina e injustamente el pionero de toda esta historia, Jorgensen, no fue tenido en cuenta en semejante distinción.

Detecta moléculas de ARN de doble cadena (largas) y las corta en pequeños fragmentos de 19-21 nucleótidos de longitud (el tamaño depende de la especie ya sea humanos, moscas, gusanos, etc.). Así se originan los siARNs. Estos ARN pequeños se unen en el citoplasma celular con un grupo de proteínas denominado RISC que será el verdadero escáner de ARN mensajeros citoplasmáticos. De esta manera RISC, unido al ARN pequeño, rastrea todos los ARN mensajeros maduros buscando secuencias iguales al siARN. Si encuentran una secuencia que comparta TODAS las letras con el ARN pequeño, entonces, una nueva proteína que forma parte del grupo RISC entra en acción. Conocida como AGO2 (Argonauta 2) ésta será la encargada de “guillotinar” al ARN mensajero, iniciando así su destrucción. En la medida que el complejo vaya encontrando muchas moléculas del mismo ARN mensajero, comenzará a disminuir su cantidad total en el citoplasma, en consecuencia los ribosomas tendrán menos ARN para traducir y, finalmente, habrá menos proteína sintetizada a partir de ese mensajero.

Por su parte, los miARNs fueron descritos como endógenos, es decir, formaban parte de manera natural de la célula, su origen era interno. Pero no provenían de largas moléculas de ARN de doble cadena, en cambio, sus precursores eran distintos tipos de ARN (muchas veces ARN mensajero inmaduro) que tenían secuencias complementarias internas y cercanas conformando un loop para generar un pequeño fragmento de doble cadena.

¿Qué es loop? ¿Qué era complementaria?

Recordemos qué quiere decir que una secuencia sea complementaria. Sabemos que la molécula de ADN está formada por dos hebras complementarias entre sí, esto quería decir que una A siempre estaba apareada con una T, y lo mismo ocurría con la C y una G. Entonces, CCC es una secuencia complementaria de GGG o CGTA es complementaria de GCAT, o ATTTGGC de TAAACCG. Recordemos, también, los intrones: son las regiones internas de un gen que van a ser eliminadas durante el procesamiento del ARN. Muchos miARNs se encuentran alojados en intrones. Veamos ahora la secuencia parcial del transcripto de un intron de un gen cualquiera pero, antes, tengamos en cuenta que en el ARN la T es reemplazada por una U que sigue siendo complementaria de una A:

AGU**UUCGGAUUGGUGCCCCACCA**CGUUUUUUUUUAUGGUGGGGCACCAUCCGAAGGA

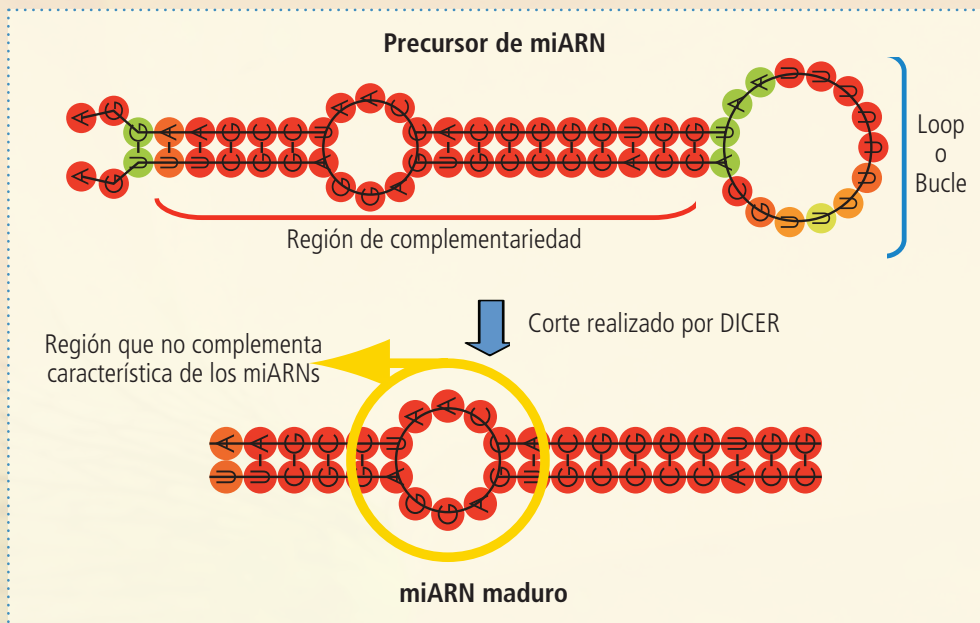
En rojo he marcado secuencias complementarias.

¿Cuál es la secuencia complementaria de **UUCGGAUUGGUGCCCCACCAU**?

Es **AAGCCUAACCACGGGGUGGU**. Que no es lo mismo que **AUGGUGGGG-CACCAAUCCGAAA**. ¿Entonces? No he puesto este ejemplo para confundir. Miremos qué pasa si la región pintada en azul formara un bucle o loop (un simple giro como una U):



De esta manera las dos regiones mostradas en rojo en la secuencia se vuelven complementarias y se unen formando una pequeña estructura de doble cadena. Así se originan la mayoría de los miARNs y esta estructura forma lo que se conoce como precursor de miARN. Si existiera una secuencia como ésta, ubicada en el intron de un gen, entonces podría ser reconocida por una proteína llamada Drosha luego de que el intron sea recortado durante el *splicing*. Drosha, a su vez, recortara el ARN a ambos lados del precursor dejando la estructura de doble cadena con el bucle de manera similar a esta figura. Luego este precursor será exportado hacia el citoplasma donde DICER lo utilizará como si fuera un siARN cortando y dejando sólo la región de doble cadena, la cual también se unirá al complejo RISC. Sin embargo, a diferencia de los siARNs los miARNs no son utilizados para “guillotinar” el mensajero que tiene su misma secuencia. Junto a RISC escanean los ARN mensajeros maduros en el citoplasma, pero cuando encuentran una secuencia similar se quedan unidos al ARN impidiendo que el ribosoma lo traduzca. Si bien no rompen directamente al mensajero, al impedir que se sinteticen nuevas proteínas a partir de él logran, con el paso del tiempo, que disminuya la cantidad de esa proteína en la célula. ¿Por qué? La razón es simple. En la célula se produce un constante mantenimiento de las proteínas. Para impedir que actúen defectuosamente son degradadas (desarmadas) constantemente y sintetizadas de nuevo. Los miARNs impiden que una proteína siga sintetizándose. Como este ciclo de mantenimiento sigue ocurriendo la proteína es degradada sin que se forme nuevamente. Conclusión: baja la cantidad total de esa proteína.



¿Cómo diferencia la maquinaria celular entre un siARN y miARN para saber si debe cortar el ARN mensajero o simplemente impedir su traducción?

La realidad es que todos los miARNs tienen un par de letras en el medio de la región marcada en rojo que no son complementarias entre sí, formando una alteración en la doble hebra. Esta alteración es suficiente para que AGO2 no corte el ARN mensajero, aunque se quedará pegado a él impidiendo el paso del ribosoma y su correcta actividad.

Entonces, digamos que los siARNs son ARN de doble cadena 100% complementarios entre sí y su función es cortar el ARN mensajero que posee una secuencia idéntica. Mientras que los miARNs, además de poseer un origen diferente, tienen algunas letras que no complementan alterando la estructura de doble cadena. A pesar de sus pequeñas diferencias en el modo de actuar, ambos realizan la misma función: silenciar la expresión de genes.

Ambos mecanismos forman parte de la vía que conocemos como **PTGS**, igual que en el ejemplo del castillo, ya que generan un silenciamiento de genes post-transcripcional, en el citoplasma de la célula sin afectar la actividad original del gen.

La función biológica de los siARN y los miARNs se ha convertido en un verdadero desafío para los biólogos moleculares, ya que está íntimamente relacionada con procesos vitales del desarrollo de un organismo y la aparición de muchas enfermedades.

En los últimos dos años se han descubierto una enorme cantidad de siARNs de origen interno a la célula o, como nosotros solemos decirles, endógenos. Este descubrimiento ha sido extraordinariamente novedoso ya que se creía que sólo provenían de virus y otros patógenos.

¿Cómo se originan y qué función cumplen estos siARNs endógenos? ¿Funcionan de la misma manera que los que describimos anteriormente?

Estamos caminando sobre la fina línea que separa el conocimiento recientemente adquirido y lo desconocido, lo cual aumenta considerablemente el interés (al menos a mi entender). El origen comienza a develarse y parte de su función también.

Nuestro genoma, al igual que muchos otros, está poblado de “parásitos genómicos” que son secuencias que cada tanto se mueven de un lugar a otro ayudadas por unas proteínas muy especiales.

¿Por qué son parásitos?

Bueno, porque cuando “saltan” por el genoma muchas veces caen en el medio de genes, y al interrumpir la secuencia del gen lo “mutan”, el gen deja de ser funcional y, así, aparecen un montón de enfermedades. Pero la sabia naturaleza ha encontrado una forma de impedir que salten libremente por el genoma. Y es allí donde vuelve a aparecer la vía de interferencia por ARN y los ARN pequeños. La misma vía que silencia genes es capaz de silenciar a los parásitos saltadores. ¿Cómo lo hace?

Estas secuencias “transponibles” (que se mueven de un lugar a otro) tienen dos particularidades interesantes. En primer lugar, para poder moverse por el genoma (transponerse) muchas de ellas necesitan convertirse en ARN, es decir ser transcriptas. Otras sólo necesitan ser reconocidas por el componente molecular que se encarga de movilizarlas, para lo cual necesitan estar ubicadas en regiones accesibles, visibles. En segundo lugar, generalmente, estas secuencias se transcriben a partir de las dos hebras de ADN en los dos sentidos (ver Esquema pág. anterior). Los genes comunes siempre

se transcriben a partir de una sola hebra que es la que se utiliza como molde para sintetizar una molécula de ARN complementaria.

¿Qué se nos ocurre que puede pasar cuando algo se transcribe a partir de las dos hebras?

En primer lugar, vamos a tener dos moléculas de ARN diferentes, una formada a partir de cada hebra, pero, además, ambas van a ser complementarias entre sí (de la misma manera que ocurre con el ADN) permitiendo que se unan para conformar un ARN de doble cadena. Esto ya es conocido (¿recuerdas DICER?). Ese ARN doble cadena va a ser cortado en pedazos más pequeños dando origen a siARNs endógenos (formados en el interior de la célula), los cuales a su vez, van a unirse a un grupo de proteínas conocido como RITS y juntos, escanearán los nuevos ARN nacientes buscando secuencias iguales. Por lo tanto, cuando la región que los originó sea transcrita nuevamente, estos siARNs (junto a RITS) descubrirán su presencia y como una alarma recién encendida “llamarán” con urgencia a los bomberos celulares, quienes en lugar de apagar un incendio se ocuparán de apagar la transcripción de esas secuencias mediante el reclutamiento de un dispositivo molecular capaz de aumentar la compactación del ADN, enrollándolo más y ocultándolo, tanto de la maquinaria transcripcional como de aquellas proteínas capaces de movilizarlos por el genoma. Simplemente lo apagarán. El resultado final será una inmovilización de las secuencias saltarinas mediante un cambio en la estructura de la cromatina que esconderá al ADN en medio de una gran masa compacta.

Pero la sorpresa es que estas secuencias saltarinas, o parásitos genómicos, inundan nuestro genoma, están por todos lados. Incluso adentro de los genes, en los intrones. Por lo tanto, a medida que la maquinaria celular regula el funcionamiento de estas secuencias apagándolas, es capaz de apagar de manera simultánea un gen ubicado en cercanías. Y esto ocurre todo el tiempo. Los siARNs endógenos regulan la actividad de los genes.

Este mecanismo de silenciamiento estaba representado en la analogía de los hijos del Rey. Por un lado los pequeños destruían las copias de las recetas que encontraban, pero al mismo tiempo, otro grupo buscaba en la mismísima biblioteca las recetas originales y, cuando las encontraban, lo que hacían era literalmente esconderlas cerrando los casilleros que contenían los libros con dichas recetas y pintando esos casilleros con colores que indicaban que estaban cerrados. De esa manera impedían que el ayudante de cocina volviera a utilizarlos prontamente. De la misma forma que en este ejemplo, la vía molecular capaz de silenciar secuencias a nivel genómico es llamada **TGS** y se refiere al silenciamiento transcripcional de genes que, ahora sí afecta la actividad original del gen involucrado, apagando su transcripción. El poder del silencio.

.....

Una misma receta, muchas delicias. La alternatividad del splicing

* Por Mariano Alló

Parte I

Ruperto de Nola era considerado uno de los más destacados chef europeos, pero además, él era un aficionado a los juegos de lógica y los implementaba, constantemente, en su extravagante y asombrosa gastronomía. Uno de sus más conocidos e ingeniosos legados fue la receta de las **cien delicias**, en la cual trabajó durante tres largos años, y su desarrollo demostraba la inteligencia y creatividad del autor. Su idea fue diseñar una sola receta que pudiera ser utilizada para preparar cien platos dulces diferentes. Para llevar a cabo tal empresa debería valerse de los códigos de redacción que ya habían sido pre-establecidos con los ayudantes de cocina, bibliotecarios y demás personal involucrado.

**¿Pero cómo sería posible formar cien platos usando una sola receta?
Aprovechando al máximo las posibilidades que dicho código le otorgaba.**

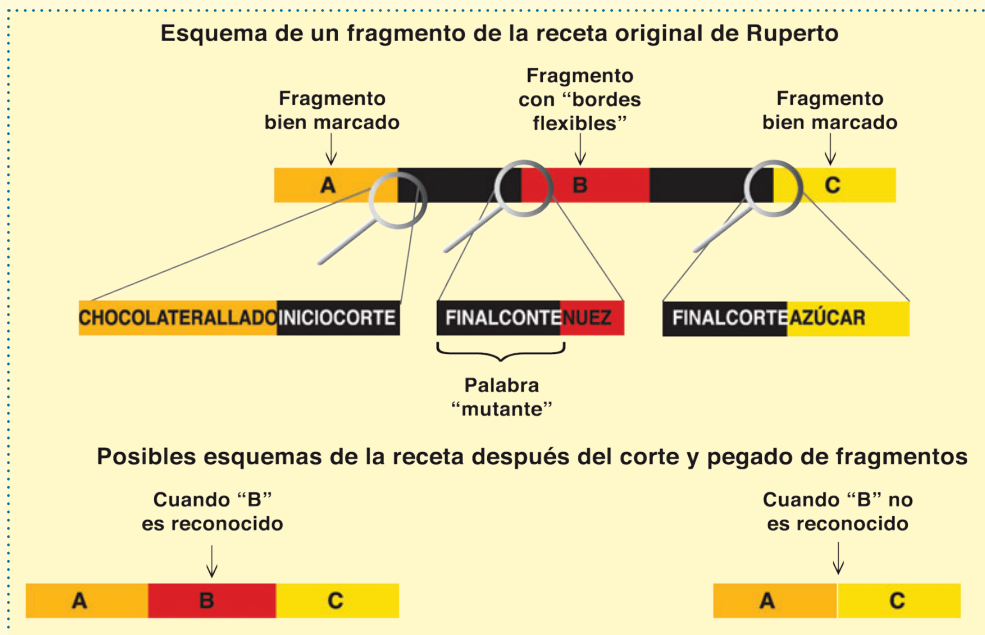
Recordemos que las recetas se escribían todas juntas, sin espacios y con mucha información inútil en el medio, que debía ser cortada y eliminada durante la transcripción de la receta. Con tal fin habían introducido, como parte del código de escritura, una combinación de palabras que delimitaban el inicio y fin de cada receta, pero además, también, habían colocado palabras determinadas con el fin de marcar las partes que debían ser quitadas o eliminadas de cada receta. Por ejemplo, NUEVARECETA indicaba el inicio, valga la redundancia, de una nueva receta; mientras que palabras como INICIOCORTE, FINALCORTE, DIVISORINICIAL, DIVISORFINAL, PRIMERLIMITE, ULTIMOLIMITE y muchas otras marcaban los sitios que debían ser eliminados. Una señalaba el inicio del corte y la otra el final. Podemos imaginar a una secuencia de órdenes verdaderas de la receta rodeada a ambos lados por secuencias falsas. El principio de la secuencia verdadera estará marcado por el final de una secuencia falsa (la anterior) y, por lo tanto, por alguna de las siguientes palabras: FINALCORTE, DIVISORFINAL, ULTIMOLIMITE. De la misma manera el final de la secuencia verdadera estará indicado por el inicio del fragmento falso con alguno de los siguientes códigos: INICIOCORTE, DIVISORINICIAL, PRIMERLIMITE.

Ruperto agregó una serie de variaciones al código pre-existente aumentando la cantidad de combinaciones que se podían producir al momento de cortar y pegar los fragmentos sin sentido de la receta. Una nueva posibilidad era que algunos de los límites pudieran ser flexibles.

¿Esto qué quiere decir?

Bueno, cuando los ayudantes o el mismísimo bibliotecario estuvieran identificando las regiones que debían eliminar de una receta, los bordes “flexibles”, algunas veces, iban a ser utilizados y otras no. Ahora imagina un ejemplo donde tengas fragmentos verdaderos de una receta delimitados por bordes “flexibles” de los fragmentos falsos. A la hora de eliminar los fragmentos falsos, ¿qué crees que pasaría si sacas alguno de los bordes? Cuando eran reconocidos, el corte se producía correctamente a diferencia de cuando no lo eran. Esta novedosa variante permitía una explosión de mezcolanzas posibles. Así existían fragmentos que podían ser o no incluidos en la versión final de la receta de acuerdo a la habilidad para detectarlos que tuviera el ayudante. En otros casos se trataba de fragmentos verdaderos consecutivos separados por regiones falsas mutuamente excluyentes (uno llamado A y el otro B) de manera que si se utilizaba A, B era eliminado y si se utilizaba B, A era el fragmento cortado.

Para hacerlo aún más interesante dejó mucho librado al azar. Incluyó algunas palabras “mutantes” que marcaban los límites, en lugar de poner INICIOCORTE, utilizó INICLOCORTE o INICIOCONTE o INDICECORTE y en lugar de FINALCORTE utilizó FINALCONTE, FILIALCORTE o FINOCORTE. Estas palabras eran parecidas a las preestablecidas pero, en realidad, no eran las palabras correctas. Por lo tanto, a medida que la receta se transcribía dependiendo de la rapidez o lentitud con la cual trabajaran las personas que debían llevar a cabo el corte, estas palabras iban a ser reconocidas como verdaderos indicadores o no. Si se le dedicaba mucho tiempo a la tarea había una mayor probabilidad de que se dieran cuenta INICIOCONTE no es igual que INICIOCORTE y, por lo tanto, no la reconocieran como un sitio para empezar a cortar. En



Variabilidad en las recetas. Ruperto cambió el código. Utilizando bordes “flexibles” en los fragmentos que los ayudantes debían reconocer para eliminar de las recetas, pudo agregar variabilidad. El esquema muestra cómo a partir de un fragmento con un borde “mutante”, el B, pueden originarse distintas variantes de la receta según si es reconocido como válido o no durante el corte y pegado de los fragmentos.

cambio si procedían velozmente, el ayudante no iba a tener el tiempo suficiente como para poder notar la diferencia sutil entre las dos palabras e iniciarían el corte cuando leyeran INICIOCONTE o INICIOCORTE.

Pero lo más fantástico de todo esto, fue que dada la enorme cantidad de posibilidades de eliminación de fragmentos, cualquiera sea la combinación elegida, Ruperto había ideado una receta de manera tal que para cada disposición, el resultado final fuera un exquisito plato dulce.

El ingenio de Ruperto de Nola parecía no tener límites. Una misma receta, muchas delicias. Una misma receta, cien delicias.

Gracias a esta pequeña historia, podremos abordar otro tema fascinante de la Biología Molecular de nuestros días conocido como *Splicing alternativo*.

¿Tenemos presente el número aproximado de genes de nuestro genoma?

Deberíamos saberlo a esta altura... veinticinco mil genes, aproximadamente.

Y...

¿el número de proteínas?

No lo sabemos ciertamente, pero lo que sí sabemos es que es muy superior a este número.

Y...

¿cómo se explican estas diferencias?

Antes de seguir con la lectura de la segunda parte de este capítulo, releamos la primera parte y elaboremos una hipótesis para explicar este fenómeno. Ya que no importa la respuesta en sí, sino el camino recorrido por nuestro razonamiento.

Parte2

La respuesta no era muy complicada... el ejemplo de la multi-receta gráfica, con sencillez, un concepto complejo y muchas veces mal interpretado.

Los genes, como ya sabemos, tienen secuencias con información para sintetizar proteínas llamadas exones y otras que serán eliminadas durante la maduración del ARN mensajero inmaduro, llamadas intrones. Los exones, usualmente, están delimitados por secuencias consenso que indican el principio y el fin de un intrón. Pero, al igual que ocurre con la receta de Ruperto, los exones no siempre son incluidos en la versión final del ARN mensajero (ARNm). Muchas veces son cortados junto con los intrones que lo rodean. Un **exón alternativo** es aquél que, algunas veces, es reconocido formando parte del ARNm y otras tantas es eliminado. Finalmente, el proceso por el cual esto ocurre es denominado ***splicing alternativo***, y fue descubierto, conjuntamente, por los laboratorios de David Baltimore y Leroy Hood a principio de la década del 80 en genes que codificaban para inmunoglobulinas. En pocos años se encontraron muchos ejemplos adicionales de genes con *splicing* alternativo.

Este proceso capaz de generar una enorme diversidad proteica a partir de un mismo gen, explica en parte, las diferencias entre número de genes y número de proteínas al cual

hacíamos referencia en la parte 1 de este capítulo. Pero además, también arroja algo de luz sobre los procesos evolutivos que nos han separado de otros mamíferos. Por ejemplo, hemos dicho que tenemos los mismos genes que los chimpancés, y el mismo número que un ratón, pero que además son casi los mismos genes también. Pues una de las cosas que nos hace diferentes aún conservando los mismos genes es cómo esos genes son utilizados para dar distintos tipos de proteínas.

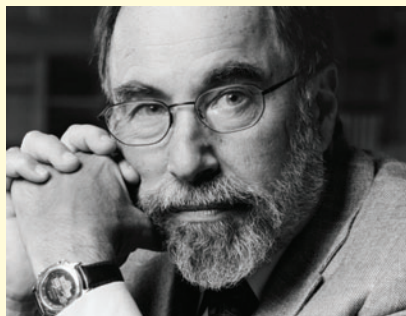
Actualmente se cree que cerca del 70% de los genes de todo el genoma humano tiene la capacidad de originar más de una proteína por medio del proceso que acabamos de describir, el splicing alternativo. Pero, además, este fenómeno está ampliamente distribuido en los organismos vivos, desde las plantas hasta los animales, mostrándonos con claridad la importancia que dicho proceso tiene en la biología.

Dado que está involucrado en la expresión de aproximadamente el 70% de los genes de nuestro genoma, podemos suponer, también, que el efecto de un mal funcionamiento de alguna de las piezas en él involucradas sería gravísimo. Efectivamente la regulación del splicing alternativo también es llevada a cabo de manera muy meticulosa y, el fino balance entre las diferentes proporciones de proteínas generadas a partir de un mismo gen, afecta un sinnúmero de procesos moleculares fundamentales. Aquí estamos tan sólo a un paso de hablar de enfermedades asociadas a los defectos que puedan producirse en el splicing alternativo. Daremos ese pequeño paso que nos resta para que pueda contarte que varias enfermedades graves tienen un origen en deficiencias durante este proceso. Para citar algunas, podemos mencionar el síndrome de Frasier, demencia frontotemporal, parkinson, fibrosis quística, distrofia muscular, distrofia miotónica y como no podría ser de otra manera: EL CÁNCER.

El laboratorio en el cual yo trabajo (realizo mi doctorado en Biología Molecular durante la escritura de este libro) ha estudiado desde hace mucho tiempo la regulación del splicing alternativo. Mi director, el Dr. Alberto Kornblihtt, es uno de los científicos pioneros de esta disciplina a nivel mundial.

Nuestro laboratorio lleva el nombre de LFBM, Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Aquí mismo, en nuestro país, podemos realizar investigaciones en el área de splicing alternativo, y de hecho es a lo que nuestro grupo de trabajo se dedica.

El laboratorio. Uno podría pensar que este tipo de investigaciones se llevan a cabo en lugares muy lejanos. Sin embargo, en el 2º piso del pabellón II de Ciudad Universitaria se encuentra nuestro laboratorio, en plena Capital Federal.



a
b

Los fundadores. David Baltimore (a) y Leroy Hood (b) descubrieron en forma conjunta el proceso de splicing alternativo a principio de los años 80.





a. El grupo. Aunque el dinamismo de los grupos de investigación hace que la gente cambie todo el tiempo, quiero agradecer a todos los miembros del grupo y además "amigos" que han sido fundamentales en mi formación. De izquierda a derecha en la foto: Juan Pablo Fededa, Manuel Munoz, Ezequiel Petrillo, Matias Blaustein, Federico Pelisch y yo. No están presentes en esta fotografía y también han sido muy importantes, Manuel de la Mata e Ignacio Schor.

*b. Mi director y mentor. Alberto Kornblihtt ha sido uno de los pioneros del estudio del *splicing* alternativo en el mundo. Desde 2005 es el director de mi doctorado y principal responsable de mi formación. A él le debo la mayoría de las cosas que he aprendido acerca de un científico y su calidad humana.*

En la mayoría de los casos cuando estudiamos el *splicing* alternativo, nos centramos en la proporción que existe entre las diferentes proteínas generadas a partir de un único gen por dicho proceso, también llamadas diferentes isoformas del gen. Dado un gen A que origina dos proteínas diferentes, la proteína A1 y la proteína A2, existe un balance natural de la relación de estas dos isoformas para cada tipo de célula. Por ejemplo, en hepatocitos (células del hígado) hay un 50% de cada isoforma y, por lo tanto, la relación es 1/1. Pero en las células epidérmicas (de nuestra piel) la relación A1/A2 es igual a 3. Esto ¿qué quiere decir? Que hay 3 veces más cantidad de la isoforma A1 que de A2 del gen A en células epidérmicas. Muchas veces, diferencias sutiles en esta relación pueden tener consecuencias notables en la vida de la célula.

A partir de la analogía con la receta de las **cien delicias** podemos tener una idea global de cómo ocurre el proceso de *splicing* alternativo. Vamos a integrar esta nueva información a los conceptos que hemos venido desarrollando a lo largo de los diferentes capítulos del libro con el fin de tener, al menos, una aproximación a la dinámica y complejidad de estos procesos. Para ello, voy a contarles dos versiones de una misma historia, y al igual que en los ejercicios de "encuentra las diez diferencias" (sobre dibujos) ahora deberemos prestar mucha atención para poder explicar dónde radica la principal discrepancia de las versiones y por qué.

Antes de comenzar a narrar la historia voy a contar algunos detalles de su actor principal: el gen de la fibronectina, que se ha ganado este papel central, ya que es nuestro modelo fundamental de estudio en el laboratorio. Pero vamos a los hechos.

El gen está localizado casi en un extremo del cromosoma 2 humano. Tiene un tamaño de 75.615 bases (letras), con la posibilidad de originar más de diez isoformas gracias a tres regiones que poseen *splicing* alternativo. Está formado por cuarenta y siete exones y origina una proteína de aproximadamente 2.386 aminoácidos que, usualmente, es encontrada en tejido conectivo, adherida a la superficie de la célula, en el plasma u otros fluidos (líquidos) corporales. Interactúa con una enorme variedad de macromoléculas

(moléculas GRAAAANDES) incluidos algunos componentes del citoesqueleto, la matriz extracelular, receptores en la superficie celular de fibroblastos, neuronas, fagocitos y bacterias.

En cuanto a su función, está involucrada en muchos procesos celulares abarcando desde la reparación de tejidos, coagulación sanguínea, migración y adhesión celular, hasta procesos tan complejos como el cáncer.

VERSIÓN 1: Expresión de un gen según el modelo clásico.

Vamos a seguir mediante nuestra ENOORME imaginación “la vida” y actividad de un gen X en el interior celular. Entonces comencemos por el principio. (El gen X tiene un único promotor, que es la región donde va a dar comienzo la transcripción. Como ya sabemos la molécula de ADN está enrollada alrededor de unas pelotitas llamadas histonas que ayudan a empaquetarlo o compactarlo. Para que el gen comience a transcribirse, primero deben unirse una serie de proteínas que detectan la región promotora, entre ellas se unirá la ARN Polimerasa II (PolII) la enzima encargada de copiar o mejor dicho TRANSCRIBIR la secuencia del gen en una nueva molécula de ARN. Cuando la ARN Polimerasa II se ponga en marcha, otras proteínas se encargarán de colocar las banderitas que marcarán que el gen está siendo transcrito, está activo. Por delante de la Polimerasa II (PolII) un grupo de proteínas se encargará de remover las pelotitas sobre las cuales el ADN está retorcido y lo “extenderá” facilitándole el paso a la PolII. Esta actividad es de suma importancia ya que si esto no ocurriera la PolII se quedaría estancada y no podría continuar con la transcripción). De esta forma la Polimerasa recorrerá las más de 65 mil bases que forman el gen hasta encontrar una secuencia que le indique el final y, allí, se despegará del ADN, habiendo formado, previamente, una molécula idéntica pero de ARN. La molécula de ARN será como un hilo muy largo con dos extremos. Al extremo que se sintetizó primero le llamaremos cabeza y al final, cola. Entonces, dará comienzo la etapa de maduración o procesamiento de esta flamante molécula de ARN que tendrá tres etapas principales:

- 1) primero se le agregará una especie de casco protector en la “cabeza” del gen (es, en realidad, una modificación química).
- 2) en segundo lugar se procederá a eliminar todos los intrones y pegar los exones (proceso que conocemos como *splicing*).
- 3) finalmente a la molécula de ARN también se le adicionará una colita protectora denominada cola de Poli(A).

Focalicémonos ahora en el proceso de *splicing*:

El ARN inmaduro será escaneado (letra por letra) por una maquinaria proteica (conjunto de muchas proteínas unidas para realizar una tarea específica conjunta) llamada “empalmosoma” (*spliceosome* en inglés) que detectará los límites entre los exones e intrones. A medida que estos límites son detectados, esta misma maquinaria corta los intrones y pega los exones uno al lado del otro. Pero, a veces, los límites no son tan claros, están un poco borrosos por decirlo de alguna manera, algo similar a lo que ocurría con las recetas cuando en lugar de decir INICIOCORTE decía INICIOCONTE. Pues bien, cuando esto ocurra estaremos en presencia de exones alternativos.

¿Qué pasa cuando un gen posee un exón alternativo?

Como este proceso se produce simultáneamente en muchos precursores de ARN (de un mismo gen), a veces el empalmosoma reconoce el límite entre exón-intron y, por

lo tanto, el exón va a ser incluido en el ARN mensajero maduro, mientras que, otras veces, no logrará detectarlo y, en consecuencia, el exón será eliminado junto al resto de los intrones que lo rodean. Normalmente, llamamos inclusión y exclusión del exón alternativo a estos dos eventos.

Una vez que el ARN mensajero es procesado, se produce la exportación del mismo, un viaje que lo llevará desde el interior del núcleo celular donde ha sido generado hacia el citoplasma. Una vez alcanzado su destino final, será utilizado por otra maquinaria proteica llamada ribosoma para sintetizar nuevas proteínas.

VERSIÓN 2: Expresión de un gen según la visión actual, el **acoplamiento**.

El gen X tiene un único promotor, que es la región donde va a dar comienzo la transcripción. Como ya sabemos la molécula de ADN está enrollada alrededor de unas pelotitas llamadas histonas que ayudan a empaquetarlo o compactarlo. Para que el gen comience a transcribirse, primero deben unirse una serie de proteínas que detectan la región promotora, entre ellas se unirá la ARN Polimerasa II la enzima encargada de copiar o mejor dicho TRANSCRIBIR la secuencia del gen en una nueva molécula de ARN. Cuando la ARN Polimerasa II se ponga en marcha, otras proteínas se encargarán de colocar las banderitas que marcarán que el gen está siendo transcripto, está activo. Por delante de la Polimerasa II un grupo de proteínas se encargará de remover las pelotitas sobre las cuales el ADN está retorcido y lo “extenderá”, facilitándole el paso a la PolIII. Esta actividad es de suma importancia ya que si esto no ocurriera la PolIII se quedaría estancada y no podría continuar con la transcripción.

A medida que el nuevo transcripto es generado, comenzará a ser procesado en forma simultánea. Así pues, en cuanto la PolIII haya sintetizado las primeras veinte letras, aproximadamente, del ARN mensajero inmaduro, unas proteínas se le unirán y modificarán su “cabeza” agregándole una especie de casco protector. Luego, la PolIII continuará su recorrido a través de las más de 65 mil bases que forman el gen. A medida que avance en este trayecto será acompañada por un complejo de proteínas (conjunto de muchas proteínas unidas para realizar una tarea específica conjunta) llamada empalmosoma que realizará un escaneo en tiempo real del ARN naciente, buscando los límites entre los intrones y los exones. A medida que los intrones sean reconocidos, el empalmosoma producirá el corte de los mismos y el correspondiente pegado de los exones. Este proceso conocido como *splicing* ocurre en paralelo con la transcripción del gen. La Polimerasa II continuará su viaje hasta encontrar una secuencia de letras que le indique el final y allí se despegará del ADN, habiendo formado una molécula idéntica pero de ARN. Esa molécula de ARN recién formada aún poseerá algunos intrones pero, como dijimos, muchos ya habrán sido eliminados previamente por el empalmosoma. Por último, al precursor del ARN mensajero se le adicionará una colita protectora denominada cola de Poli (A). Todos estos procesos están tan fuertemente acoplados que, incluso, en muchos casos, el ARN comienza a ser exportado hacia el citoplasma antes de que la transcripción finalice. Todos los procesos ocurren simultáneamente.

¿Qué ocurre cuando un gen posee un exón alternativo?

Como este proceso se produce simultáneamente en muchos precursores de ARN (de un mismo gen), a veces, el empalmosoma reconoce el límite entre exón-intrón y, por lo tanto, el exón va a ser incluido en el ARN mensajero maduro, mientras que otras veces no logrará detectarlo y, en consecuencia, el exón será eliminado junto al resto de los intrones que lo rodean. Normalmente llamamos inclusión y exclusión del exón a estos dos eventos.

Es muy importante destacar que, como todos los procesos ocurren de manera acoplada, existe una conexión temporal y espacial entre ellos. ¿Esto qué quiere decir? Quiere decir que se afectan mutuamente, si el agregado del “casco” no se produce, la transcripción se frena. Por otro lado, la velocidad a la cual la Pol II realiza la síntesis del nuevo ARN afecta el reconocimiento de los intrones y, por lo tanto, el *splicing* alternativo y la calidad del mensajero.

Este fenómeno es conocido como acoplamiento de la transcripción.

¿Cuáles son las principales diferencias entre estas dos versiones? ¿A qué se deben estas diferencias?

En principio debemos señalar que la búsqueda del conocimiento es una faceta humana enmarcada dentro de un patrón más general relacionado con la manera en que nuestra organización mental funciona. Para poder entender un sistema complejo, lo que usualmente hacemos es dividirlo en sus componentes fundamentales (las partes más pequeñas posibles) y, entonces, estudiamos cada uno de esos componentes por separado. Una vez conocido el funcionamiento de cada una de esas partes intentamos integrarlas, nuevamente, para interpretar el funcionamiento del conjunto de partes. Esta manera tan particular de adquirir conocimiento muchas veces nos confunde, ya que pensamos que, en realidad, lo que estamos estudiando ocurre de esa manera, particionado. En el camino perdemos la conciencia respecto a que esa partición es una construcción mental nuestra, los procesos no están separados, son un flujo continuo de eventos interrelacionados de maneras sumamente complejas. Esto ha ocurrido con el estudio de la transcripción de genes.

Abordar todo el proceso en forma conjunta es, técnicamente, imposible y por lo tanto, cada grupo de investigación se ha concentrado en el estudio de alguna parte puntual de la transcripción. A medida que estos grupos fueron incorporando conocimientos, imaginaron que los procesos ocurrían de la misma forma en que eran estudiados, tal cual lo describimos en la primera versión de la historia, como eventos independientes y sucesivos. Sin embargo, varios años más tarde, gracias a enfoques más amplios y menos reduccionistas, los científicos develaron que, en realidad, no existía tal compartimentalización e independencia de los eventos. Ocurrían en forma simultánea y de manera dependiente.

Los investigadores debemos esforzarnos, día a día, para no caer en el reduccionismo natural como consecuencia de estudiar muy a fondo procesos muy puntuales. En pocas palabras, que el árbol no nos tape el bosque.

Conceptos

* Por Mariano Alló

Una vez sintetizado, el ARN mensajero cuenta con una enorme cantidad de señales dispersas por toda su secuencia, que serán utilizadas para diversas actividades biológicas. Algunas de estas señales indican los sitios que deben eliminarse cuando se produzca el procesamiento del ARN mensajero inmaduro. Estas señales están localizadas sobre los intrones y marcan el principio y el fin de los mismos. En realidad hay cuatro señales básicas que marcan a un intrón, el “sitio dador”, el “punto de ramificación”, una región “rica en pirimidinas” y el “sitio aceptor”. Cada uno de estas cuatro “estampillas” están conformadas por secuencias consenso, como veíamos en la receta de Ruperto cuando decía “INICIOCORTE” o “FINALCORTE”, que a su vez serán reconocidas por el empalmosoma por el cual, finalmente, procederá con el corte del intrón y el pegado de los exones.

El sitio dador contiene la secuencia que marca el principio del intrón, análogamente a INICIOCORTE. El consenso de esta señal en humanos es GUAWG (donde W puede ser A o U), es decir que la mayoría de los intrones comienzan con esta secuencia.

El sitio aceptor es el que señala el fin del intrón, análogamente a FINALCORTE, y su consenso, también para humanos, es NAGNAG (donde la N puede ser cualquier nucleótido A,C,G o U).

Finalmente, también, tenemos un sitio conocido como punto de ramificación y una región rica en “pirimidinas”. Llamamos pirimidinas a las bases citosina, timina y uracilo (adenina y guanina se conocen como purinas). Ambas regiones son requeridas por la maquinaria que llevará a cabo el proceso de *splicing*. Esta maquinaria incluye proteínas y unas moléculas de ARN llamadas ARN nucleares pequeños (no tienen nada que ver con los ARN de interferencia que vimos en el capítulo anterior) cuyos principales miembros son los ARN U1, U2, U4, U5 y U6. La unión de los ARN nucleares pequeños junto con su contraparte proteica ensamblará el empalmosoma.

Cuando un intrón posee variantes de estas señales que se alejan del consenso, sus contornos dejan de estar claramente marcados, el empalmosoma comienza a tener inconvenientes para reconocer el límite del intrón y, en consecuencia, del exón adyacente, convirtiéndose así en un exón alternativo “dando origen” al proceso de *splicing* alternativo.

La regulación de este mecanismo es extremadamente compleja. La interacción de múltiples factores influye sobre el correcto reconocimiento de los exones alternativos. Podemos imaginar una sumatoria de eventos muy diversos, donde cada evento aporta o resta capacidad de reconocimiento del exón alternativo.

Analicemos los factores involucrados en la regulación del *splicing* alternativo con mayor detalle:

en primer lugar podemos mencionar la presencia de **secuencias** reguladoras, tanto positivas como negativas. Las primeras favorecen el reconocimiento del exón alternativo,

mientras que las segundas hacen lo contrario. Aunque, en realidad, las secuencias por sí solas (como ya hemos dicho) no hacen nada. Necesitamos **proteínas** que se unan a estas secuencias **reguladoras** y que, luego, favorezcan o impidan la identificación del exón. Entonces, hasta aquí hemos mencionado dos factores de regulación: las secuencias y las proteínas reguladoras.

Otros factores importantes son el **tamaño de los intrones** que se ubican a ambos lados de un exón, y el tamaño del propio exón. Cuanto más chico es éste y más grandes los intrones, menor será la probabilidad de que sea efectivamente reconocido.

Por otro lado, el **estado de la cromatina** en el cual se encuentra inmerso el gen también es capaz de afectar el *splicing* alternativo.

Finalmente la **velocidad de la ARN Polimerasa II** al transcribir la región alternativa tiene una influencia directa sobre la posibilidad de reconocimiento del exón. Cuanto más rápido “viaje” la Polimerasa menos tiempo tendrá la maquinaria de *splicing* para reconocer el exón y, en consecuencia, la exclusión se verá favorecida. Contrariamente, cuanto más despacio se mueva, le otorgará un tiempo vital al empalmosoma para identificar las débiles señales que rodean al exón y, así, aumentar las probabilidades de que se produzca su inclusión en el ARN mensajero maduro.

Esta compleja red de factores interactúa todo el tiempo para regular, finamente, el balance de isoformas que se originan a partir de cada uno de los genes que poseen *splicing* alternativo. Esto es... la alternatividad del *splicing*.

.....

La convergencia, mi trabajo y ¿por qué ser Biólogo Molecular?

* Por Mariano Alló

Hemos recorrido un largo camino estudiando los procesos fundamentales de la Biología Molecular moderna y hemos prestado particular interés a la expresión de los genes, el *splicing* (fundamentalmente el *splicing* alternativo), la epigenética y el novedoso mundo de los ARN pequeños. Existe un punto donde estas áreas convergen, allí se ha originado mi trabajo y me gustaría poder compartirlo para mostrar alguna de las cosas que estudiamos quienes hacemos Biología Molecular y cómo todas estas cosas se gestan y se unen.

Mi grupo de trabajo, que como ya te conté dirige el Dr. Alberto Kornblihtt, estudia la regulación del *splicing* alternativo develando cómo diferentes procesos, proteínas, drogas, etc. lo afectan. Alberto ha sido uno de los grandes precursores de algo que llamamos acoplamiento cinético de la transcripción y el *splicing*. Varios miembros de nuestro grupo han mostrado, en diversos trabajos, cómo la “velocidad” a la cual la Polimerasa II transcribe los genes, afecta la detección de los exones alternativos. Podemos decir que los exones alternativos, generalmente, se caracterizan por no tener bien demarcado sus límites como vimos en el capítulo anterior. De manera tal que, si la PolII va muy rápido, el empalmosoma no tiene suficiente tiempo para identificar al exón (en realidad a las secuencias que marcan sus límites) y se produce la exclusión del mismo (no formará parte del ARN mensajero maduro). En cambio, cuando la Pol II viaja más despacio, la maquinaria encargada de reconocer los exones tiene más tiempo para ubicar aquellos que no están bien definidos (INICIOCONTE, por ejemplo) y aumentar, así, la probabilidad de que sea detectado formando parte del ARN mensajero maduro.

Dijimos que se conocen algunos procesos que afectan la velocidad a la cual la Polimerasa transcribe los genes. Sin embargo, se conocen muy pocos ejemplos puntuales.

Por otro lado nosotros sabíamos, a partir de trabajos publicados por otros grupos, que, al introducir en la célula ARN pequeños de doble cadena con secuencias idénticas a la región promotora (donde inicia la transcripción) de un gen X, estos ARN pequeños eran capaces de disparar un cambio en la estructura cromatínica de ese gen compactándolo. Recordemos las pelotitas y el enrollamiento del ADN. De esta forma, se podría aumentar la cantidad de pelotitas y el empaquetamiento de esta estructura en cercanías al gen X, impidiendo que la transcripción comience.

Por otro lado, también sabíamos que una estructura compacta de la cromatina afecta la velocidad de transcripción de la Pol II que, a su vez, afecta el *splicing* alternativo.

Fue allí, en el mismísimo punto, donde estas áreas diferentes (epigenética, interferencia por ARN y *splicing* alternativo) convergen y nos preguntamos...

¿qué pasaría si dirigiéramos ARN pequeños de doble cadena contra las secuencias de un intrón cercano a un evento de *splicing* alternativo?,

pero...

¿cuál era nuestra hipótesis? ¿qué esperábamos encontrar?

La idea era un poco descabellada para el conocimiento que teníamos, en aquel momento, acerca de estos procesos. Sin embargo, suponíamos que, al introducir esos ARN pequeños de doble cadena, podrían disparar un empaquetamiento o mayor enrollamiento de la región del gen que tenía la misma secuencia, de manera similar a como lo hacían en los promotores de los genes, previamente estudiados. En nuestro caso, como esa región (elegida a propósito) estaba cerca de un exón alternativo, pensamos que podría frenar a la polimerasa dándole más tiempo al empalmosoma para que reconociera el exón alternativo aumentando la probabilidad de que sea reconocido y en consecuencia se incluya. Y, efectivamente, eso fue lo que encontramos.

Estos ARN pequeños parecen ser capaces de modificar la estructura interna del gen, afectar la velocidad de la polimerasa y, en última instancia, la inclusión de un exón alternativo. Éste ha sido nuestro aporte, *"conectar algunos procesos que se estudiaban por separado, mostrando así que podrían estar relacionados, actuando en forma conjunta"*.

Seguramente, todo esto puede sonar sencillo, sin embargo, estudiar estas hipótesis y ponerlas a prueba, experimentalmente, requiere un trabajo importante durante algunos años. Nada es "soplar y hacer botellas".

Pero...

¿cómo llega una persona a ser un Biólogo Molecular?

Y más aún...

¿por qué ser Biólogo Molecular?

Sin duda son dos preguntas muy complejas y existirán tantas respuestas como Biólogos Moleculares en el mundo. Por mi parte, intentaré brindarte mi visión respecto a estas dos cuestiones y para ello, primero, voy a contar un poco más de mi historia asociada a la ciencia y la Biología Molecular.

¿Cómo imaginás que sería un Biólogo Molecular a tu edad?

A ver... ¿cómo lo imaginaba yo?

En principio pensaba que debía ser una persona sumamente estudiosa, con excelentes notas, prolijo y, quizás, algo alejado del mundo social. Debo confesar que mi perfil no coincidía en absoluto con esta descripción. Si bien, es cierto que no me llevaba materias ni a diciembre ni a marzo, la realidad es que nunca sobresalía por estudiar, ni por dedicarle tiempo, ni por tener excelentes notas. Era un alumno regular, y mi desafío era aprobar la mayor cantidad de exámenes posibles, estudiando lo menos posible. No me siento orgulloso en absoluto de esta conducta inmadura e infantil. Hoy me gustaría haber podido aprovechar mucho mejor aquel tiempo. Conocer nuestro mundo desde cualquier perspectiva nos hace una persona culta que va adquiriendo muchísimas herramientas para desenvolverse en este mundo cada vez más difícil, y cambiante. Aprender literatura, geografía, historia, ¡POR DIOS CUÁNTO ME ABURRÍA! Matemática,

física, química y biología, a veces, lograban divertirme un poco. Así transcurrió mi secundario, entre mi necesidad por estudiar y la falta de herramientas pedagógicas que lograran acercarnos un poco al mundo del conocimiento.

A medida que se acercaba mi último año de secundario, no tenía en absoluto claro cuál sería mi destino. Sabía que quería estudiar algo y, tras aquella experiencia con “El parque Jurásico”, deducía que quería ser un científico y, más específicamente, un genetista o biólogo molecular. Pero vivía en un pequeño pueblito de menos de 10.000 habitantes.

¿Cómo se hace para llegar a ser un científico?

El primer paso era elegir una carrera... La asignatura más difícil de mi vida. Como cuando llegás a un restaurant sin mucha hambre y te traen la carta, la mirás y no tenés idea de qué pedir, así me encontraba examinando las guías del estudiante, haciéndome tests vocacionales, buscando algo que me ayudara a elegir.

¿Cuáles eran las opciones?

Repito, creía (en aquel momento) que quería ser genetista o biólogo molecular, para poder llegar a eso tenía las siguientes posibilidades:

opción A) Estudiar la licenciatura en Genética. ¿Dónde? En Misiones. No, no, no, la economía de mis padres y mi falta de madurez conspiraron contra esta posibilidad. La más directa de todas.

opción B) Estudiar Biología o Bioquímica, para luego hacer un doctorado en genética o Biología Molecular. ¿Cómo? Sí, estudiar cinco años de una carrera para luego recién poder empezar con la especialización. ¿Biología? Los ecosistemas, las plantitas, la zoología, los insectos No se me ocurría algo más aburrido que eso (espero no me mal interpreten los ecólogos, botánicos, zoólogos y entomólogos, eso lo pensaba con 18 años y repito ¡era muy inmaduro!). Lo que había visto durante el secundario de estas disciplinas no hacía más que enterrar este camino. Aunque la verdad es que no tenía la más mínima idea respecto a qué se dedicaba un biólogo. Me los imaginaba mirando animalitos durante las veinticuatro horas del día, tomando notas, para poder aprender algo de ellos. Y ¿qué pasaba con la Bioquímica? No, esa gente saca sangre, se la pasa haciendo análisis...

Desconocimiento, esa fue la principal causa de que terminara mi colegio secundario sin la más remota idea de qué hacer. Pero... y ¿qué hice durante mi secundario entonces? Bueno, ya lo he dicho. Todo menos leer y estudiar. Salir con amigos, jugar al fútbol todos los días, deambular por ahí. ¿Divertido? Sí, muy divertido. Pero, en algún momento todo esto se puede volver en tu contra... y tienes que empezar a vivir tu vida, sin que te mantengan tus padres. En algún momento vas a querer ser alguien, hacer algo con tu vida. Y allí aparecen los problemas.

Terminé mi colegio secundario en 1992. Si hubiese comenzado una carrera universitaria en 1993 podría haberme recibido en 1997. Y ¿qué hacía yo en 1997? Daba vueltas de acá para allá “como bola sin manija”, sin encontrar el rumbo de mi vida. ¿Divertido? ¡No! En absoluto. Ya no disfrutaba de la tranquilidad de hacer lo que quisiera cuando quisiera, porque ni siquiera sabía qué quería hacer. Eso me mortificaba día a día. Cada vez me sentía más inútil, cada vez tenía menor autoestima.

Llegó 1998. Ese año me encontré viviendo en Trelew. Habían pasado cinco largos años desde la finalización del secundario. A veces me preguntaba si estaba a tiempo todavía de hacer un último intento por estudiar. Aún no lo sabía. A mediados de ese año ingresé a trabajar (como ya he contado) en el museo Paleontológico de Trelew. Extraordinariamente, allí iba a encontrar la respuesta a esa pregunta. Día a día conversaba con científicos. Biólogos y geólogos me contaban una historia completamente diferente sobre sus disciplinas. Yo no sabía que esto era ser biólogo o geólogo, pensaba. Y ¿dónde quedaron los ecosistemas y las cadenas alimenticias? Allí comprendí que tanto un biólogo como un geólogo, como cualquier otro científico, viven haciéndose preguntas sobre el mundo, viven analizando sus curiosidades, resolviendo (o al menos intentándolo) misterios y enigmas del mundo. Así fue que elegí. Quiero ser biólogo. Para poder ser luego un Biólogo Molecular.

Comencé la carrera en 1999, ya tenía 24 años, a esa edad muchos de mis compañeros ya se habían recibido y estaban comenzando a realizar sus doctorados. Pero nada empañaba la alegría interna que sentía por saber que estaba haciendo lo que realmente quería hacer, que me estaba convirtiendo (muy lentamente) en lo que quería ser. Una carrera universitaria es un desafío muy grande. En muchos sentidos. Y debemos ser muy pacientes porque lleva mucho tiempo. Cuando comencé a cursar las primeras materias, temía la hora en que llegaran zoología, botánica, ecología. Sin embargo, y para mi gran sorpresa, cuando tuve que cursarlas logré disfrutarlas. Disfruté (en mayor o menor medida) todas las materias de la carrera.

Hacía mucho tiempo que había decidido ser un investigador, y para ello, una vez recibido debía presentarme a becas que me permitieran hacer un doctorado en Biología Molecular. También sabía que, para poder tener chances de acceder a una beca recibíendome con cinco años de edad más que la media, iba a necesitar un muy buen promedio de cursada. Por otro lado, la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (donde estudié), es una universidad más bien pequeña con muchísimas dificultades de recursos. Por suerte tuve algunos muy buenos profesores que me mostraron el camino. Además, por si fuera poco, el doctorado (en Biología Molecular) no lo podía hacer en dicha universidad. Iba a tener que competir por becas con estudiantes, más jóvenes y formados, probablemente, en universidades más prestigiosas. El desafío era inmenso, al menos, desde mi punto de vista.

Por suerte, ya tenía encendido en mí el motor que me iba a permitir seguir adelante con todas las dificultades que fueran apareciendo por el camino. Me había subido al último vagón del último tren, y ahora estaba arriba, por nada del mundo me pensaba bajar.

A mediados del 2003, viajé a Buenos Aires para poder cursar algunas materias de mi ciclo superior (últimos dos años de la carrera) relacionadas con Biología Molecular en la UBA, ya que en Trelew la oferta era en el mejor de los casos, escasa. Allí conocí, personalmente, a Alberto (mi actual director). Había escuchado hablar muchas veces de él (como uno de los científicos más destacados de nuestro país) y, de hecho, lo había visto un par de veces por televisión. Fui insistente y logré tener un lugar dentro de su grupo para poder hacer mi tesis de Licenciatura. A principios de 2004 regresé a Trelew para cursar mi último cuatrimestre de la carrera. En agosto de 2004 me recibí. Y, finalmente, a principios de 2005 estaba comenzando mi doctorado en Biología Molecular en el

Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular de la UBA bajo la dirección de Alberto Kornblihtt. Un sueño hecho realidad.

Algunos mensajes nunca llegan a destino, otros ni siquiera llegan a expresarse. Desde mi lugar en el mundo quisiera poder darte un mensaje y ojalá que llegue a destino. Nunca y digo NUNCA, es tarde. Los desafíos alimentan tu interior y dan energía para seguir adelante siempre. No importa la edad, no importan los problemas, sólo importa que sepas que es lo que querés ser. Que pongas la mira en ello y camines hacia adelante. Bajo esa enorme convicción alcanzarás tu meta. Créeme, lo harás.

Y ¿por qué ser Biólogo Molecular?

Comenzaría por dar algunas características, a mi entender, fundamentales que compartimos todos los científicos. En primer lugar y antes que nada, debe existir una capacidad innata de asombro ante la naturaleza. Sí, así es, si nada nos llama la atención, si no estamos llenos de inquietudes y cuestionamientos hacia el mundo en el cual hemos nacido, entonces quizás lo mejor sea dedicarse a otra cosa.

La curiosidad por el mundo es, entonces, la piedra fundamental en el alma del científico. Pero, además, para los biólogos moleculares debe haber un interés muy particular por los detalles, por ir de las explicaciones generales a las particulares, por querer entender hasta el detalle más pequeño de cada cosa que nos preguntamos.

Creo que, todos los que alguna vez iniciamos este camino, soñamos con poder aportar conocimiento para curar enfermedades como el cáncer o el SIDA. Es que, de alguna manera, para nosotros, lo que ocurre en el interior de la célula se transforma en un gran misterio, donde existen infinitos enigmas por resolver, por comprender y queremos estar ahí para aceptar el reto y tratar de ganar el juego.

Una frase que siempre me gustó y que representa, de alguna manera, lo que siento como biólogo, pertenece a Smolin Lee, un reconocido físico canadiense y dice, “En el fondo, los científicos somos gente con suerte: podemos jugar a lo que queramos durante toda la vida”.



Smolin Lee. Físico teórico norteamericano.

Tu tiempo de ser Biólogo Molecular en Primera Persona

* Por Mariano Alló y Paola Bertucci

Hemos recorrido juntos un largo camino... viajamos al pasado muchas veces y también lo hemos hecho hacia el futuro. Ahora estamos, verdaderamente, cerca de llegar al final de este libro. Serán cada uno de ustedes los encargados de escribir las últimas páginas... Por unos días deberán ponerse en la piel de un investigador, de un biólogo molecular, se enfrentarán a problemas reales, se harán preguntas, elaborarán hipótesis y las pondrán a prueba. Finalmente discutirán con sus compañeros, a esta hora colegas, sobre las implicancias de sus respectivos trabajos. Defenderán su hipótesis y aprenderán de las de los demás al igual que un investigador lo hace en un congreso. Esperamos puedan disfrutarlo.

El capítulo, en realidad, va a estar dividido en varias actividades diferentes.

En primer lugar, el curso se dividirá en varios grupos para que, cada uno, pueda localizarse en la resolución de una situación problemática expuesta.

El esquema de trabajo de cada grupo será el siguiente:

- 1) Deberán elegir un gen de la lista que se adjunta en el apéndice ("Lista de Genes") de este capítulo. Una vez elegido el gen tendrán que bajar y analizar la secuencia del mismo (podrán bajarla desde la página del INET www.inet.edu.ar) utilizando un procesador de texto. Separando la secuencia en codones (de a tres letras desde la primera) y, utilizando, la tabla del código genético (adjunta también en el apéndice) deberán traducir todo el gen a su secuencia de aminoácidos. Hecho esto, buscarán los sitios de terminación o "STOP" en dicha secuencia.
- 2) Los miembros del grupo investigarán en internet sobre el gen elegido y elaborarán un informe con toda la información que hayan podido adquirir. Él mismo debe especificarse la función del gen en humanos (al menos la que, actualmente, se cree que tiene), la localización (en qué cromosoma está), el número de aminoácidos de la proteína (que podrán sacar de los datos de la secuencia hasta la aparición del primer sitio de terminación o STOP).
- 3) La hora de sumarte al club de los mutantes ha llegado. Cada grupo deberá modificar la secuencia del gen (mutarlo, cambiar sus letras, agregar o quitar algunas según las indicaciones) de manera que se alterará su constitución aminoacídica (la secuencia de aminoácidos) lo que, probablemente, alterará la estructura y función de la proteína.

Grupo A. Deberán cambiar una o dos letras consecutivas al inicio del gen de manera que, una vez que éste sea traducido, aparezca un codón de terminación entre los 5 y 10 primeros aminoácidos.

Grupo B. Deberán cambiar una o dos letras consecutivas al final del gen de manera que, una vez que éste sea traducido, aparezca un codón de terminación entre los 5 y 10 aminoácidos anteriores al codón de terminación original.

Grupo C. Deberán ingresar una secuencia de nucleótidos (letras), elegida por los alumnos, de manera que se duplique la cantidad de aminoácidos antes del codón de terminación. La secuencia de aminoácidos agregada debe ser elegida de manera que no sea la repetición de la primera mitad.

4) Análisis de los mutantes.

Grupo A. La aparición de un codón de terminación prematuro, dentro de los primeros 10 aminoácidos, generará la pérdida de función de esa proteína. El gen se transcribirá normalmente, pero, cuando sea traducido producirá un pequeño péptido (secuencia de aminoácidos unidos) que nunca logrará cumplir con la función de la proteína original. Sin embargo, recordemos que siempre contamos con dos cromosomas (uno paterno y uno materno) y cada cromosoma tiene una copia de dicho gen (a excepción de los cromosomas sexuales X e Y). Si el gen mutado está en un cromosoma, pero en el otro existe una versión normal del gen, entonces esto no debería generar un gran problema para el organismo ya que tendríamos la proteína funcional gracias al alelo “bueno” del gen. Pero... ¿qué ocurriría si los dos alelos fueran mutantes? La proteína dejaría, “literalmente”, de existir en esa persona y, de acuerdo a su importancia, en el organismo podrán aparecer enfermedades con diferentes niveles de gravedad.

El siguiente informe que el grupo deberá elaborar constará de:

- I. Una sección de análisis de secuencia, donde mostrarán los datos de la secuencia de ADN original del gen y su traducción completa. Además, marcarán la aparición de codones de terminación.

Mostrarán a su vez, la secuencia de ADN del gen mutante, con su traducción trunca. Harán un esquema para explicar la diferencia de aminoácidos en cada caso.

- II. De acuerdo al tipo de mutación generada, podemos decir que el alelo va a convertirse en “recesivo”. Supongamos que un hombre llamado Daniel posee un alelo de este gen normal y uno mutante, se casa y tiene hijos con una mujer (Claudia) que también posee un alelo normal y uno mutante. Deberás realizar un esquema gráfico que muestre todas las posibles combinaciones de los alelos del gen en los hijos de este matrimonio y especular qué tipo de enfermedades portarían (en las combinaciones apropiadas) de acuerdo a lo que has aprendido sobre este gen. Es decir, si el gen es importante para el desarrollo de los receptores de luz de la retina, entonces, podrías especular que la falta parcial de esta proteína podría generar, en una persona portadora de un solo alelo mutante (el otro sería normal), dificultades en la vista, sin embargo, en una persona portadora de los dos alelos mutantes le causaría ceguera.

Es importante remarcar que el objetivo de esta parte del informe no es que describan a la enfermedad real generada por la mutación de dicho gen. Sino y, muy por el contrario, lograr que los alumnos especulen, y propongan hipótesis respecto a cómo podrían generarse a partir del conocimiento previo de la actividad del gen.

- III. Por último, los alumnos deberán imaginar una posible herramienta molecular para resolver el problema y curar la enfermedad. En el apéndice se dejarán tres estrategias posibles para el tratamiento de estas enfermedades de origen genético

(“Herramientas moleculares de tratamiento”). Deberán optar por una de ellas y elaborar un informe describiendo cuál ha sido la estrategia elegida. Explicando por qué la han seleccionado en detrimento de las restantes. Finalmente, deberán imaginar un escenario de fase de prueba de esa herramienta en humanos y realizar un gráfico de “torta” mostrando los porcentajes de mejoría en las personas tratadas durante X tiempo con la herramienta elegida. El tiempo del tratamiento también tendrá que ser elegido por los alumnos de acuerdo a algún criterio que ellos mismo tendrán que explicar.

Grupo B. La aparición de un codón de terminación prematuro, entre los 5 y 10 aminoácidos finales de la proteína, generará (al menos en nuestro ejemplo hipotético) una proteína muy parecida a la normal, pero incapaz de disparar la función de la proteína original. Por lo tanto, actuará en forma negativa, ya que competirá con la proteína normal (serán casi idénticas) sólo que la mutante no hará nada. Por ejemplo, en caso de una proteína de membrana (un receptor) a la cual se une una determinada molécula “A” en respuesta a un estímulo. Cuando se encuentra la proteína normal ubicada en la membrana, luego de que se le une la molécula “A”, disparará toda una serie de eventos en el interior de la célula en respuesta al estímulo inicial. Pero cuando se encuentre la proteína mutante en la membrana, la unión de la molécula “A” no iniciará ninguna respuesta. Entonces, en un individuo que posea los dos alelos de este gen, vamos a encontrar las dos proteínas en la membrana y por más que existan proteínas normales, las proteínas mutantes competirán por la unión de la molécula “A” opacando su función, inhibiéndolas de alguna manera. Este fenómeno es importante porque, muchas veces, la presencia de un alelo normal no es suficiente para que no se produzca una enfermedad, ya que el alelo mutante lo enmascara y actúa en forma “dominante” sobre él. A veces suele llamarse a este tipo de dominancia “dominante negativo”.

El siguiente informe que el grupo deberá elaborar constará de:

I) Una sección de análisis de secuencia, donde mostrarán los datos de la secuencia de ADN original del gen y su traducción completa. Además marcarán la aparición de codones de terminación.

Mostrarán, a su vez, la secuencia de ADN del gen mutante, con su traducción trunca. Harán un esquema para explicar la diferencia de aminoácidos en cada caso.

II) De acuerdo al tipo de mutación generada, podemos decir que el alelo va a convertirse en “dominante negativo”. Supongamos que un hombre llamado Jorge posee un alelo de este gen normal y uno mutante, se casa y tiene hijos con una mujer (Cristina) que, también, posee un alelo normal y uno mutante. Deberás realizar un esquema gráfico que muestre todas las posibles combinaciones de los alelos del gen en los hijos de este matrimonio y especular qué tipo de enfermedades portarían (en las combinaciones apropiadas) de acuerdo a lo que has aprendido sobre este gen.

Es importante remarcar que el objetivo de esta parte del informe no es que describan a la enfermedad real generada por la mutación de dicho gen. Sino, y muy por el contrario lograr que los alumnos especulen y propongan hipótesis respecto a cómo podrían generarse a partir del conocimiento previo de la actividad del gen.

III) Por último, los alumnos deberán imaginar una posible herramienta molecular para resolver el problema y curar la enfermedad. En el apéndice se dejarán tres

estrategias posibles para el tratamiento de estas enfermedades de origen genético (“Herramientas moleculares de tratamiento”). Deberán optar por una de ellas y elaborar un informe describiendo cuál ha sido la estrategia elegida. Explicando por qué la han seleccionado en detrimento de las restantes. Finalmente, deberán imaginar un escenario de fase de prueba de esa herramienta en humanos y realizar un gráfico de “torta” mostrando los porcentajes de mejoría en las personas tratadas durante X tiempo con la herramienta elegida. El tiempo del tratamiento también tendrá que ser elegido por los alumnos de acuerdo a algún criterio que ellos mismos, tendrán que explicar.

Grupo C. La inserción de una secuencia de nucleótidos (letras) duplicando la cantidad de aminoácidos antes del codón de terminación, generará (en nuestro caso hipotético) una proteína completamente nueva, además de más grande. Esta proteína tendrá la función de la proteína original, sumada a la aparición de una nueva función producto de la inserción. Los alumnos deberán suponer que la nueva función puede ser tanto positiva como negativa para el organismo portador. Para ello deberán imaginar, dos escenarios y proponer dos nuevas funciones que puedan asociarse a la previa, una de carácter positivo para el organismo y la otra negativa.

El siguiente informe que el grupo deberá elaborar constará de:

I) Una sección de análisis de secuencia, donde mostrarán los datos de la secuencia de ADN original del gen y su traducción completa. Además, resaltarán la secuencia insertada y marcarán la aparición de codones de terminación. Es importante que no aparezcan codones de terminación en la secuencia ingresada para respetar el paradigma propuesto.

Harán un esquema para explicar la diferencia de aminoácidos en cada caso.

II) De acuerdo al tipo de mutación generada, podemos decir que el alelo va a convertirse en “dominante”. Supongamos que un hombre llamado Ezequiel posee un alelo de este gen normal y uno mutante, se casa y tiene hijos con una mujer (Grisel) que también posee un alelo normal y uno mutante. Deberás realizar un esquema gráfico que muestre todas las posibles combinaciones de los alelos del gen en los hijos de este matrimonio y especular qué tipo de enfermedades portarían (en las combinaciones apropiadas) de acuerdo a lo que has aprendido sobre este gen. Y qué beneficios aportarían en el caso de que la inserción fuese “positiva”.

Es importante remarcar que el objetivo de esta parte del informe no es que describan a la enfermedad real generada por la mutación de dicho gen, sino y, muy por el contrario, lograr que los alumnos especulen, y propongan hipótesis respecto a cómo podrían generarse a partir del conocimiento previo de la actividad del gen.

III) Por último, tomando el ejemplo en el cual la inserción fuera negativa, los alumnos deberán imaginar una posible herramienta molecular para resolver el problema y curar la enfermedad. En el apéndice se dejarán tres estrategias posibles para el tratamiento de estas enfermedades de origen genético (“Herramientas moleculares de tratamiento”). Deberán optar por una de ellas y elaborar un informe describiendo cuál ha sido la estrategia elegida. Explicando por qué la han seleccionado en detrimento de las restantes. Finalmente, deberán imaginar un escenario de fase de prueba de esa herramienta en humanos y realizar un gráfico de “torta” mostrando los porcentajes de mejoría en las personas tratadas durante X tiempo con la herramienta elegida. El tiempo del tratamiento también tendrá que ser elegido por los alumnos de acuerdo a algún criterio que ellos mismo tendrán que explicar.

- 5) La última tarea del grupo será elaborar un póster de una dimensión mayor a 1,10 cm de ancho x 1,50 cm de alto, al cual lo dividirán en las siguientes áreas:

Título: máximo 10 palabras.

Autores: el nombre y apellido de los miembros del grupo.

Introducción: breve explicación y descripción del gen elegido.

Resultados:

Parte 1. Esquema del gen original y el mutante con las secuencias de ADN y de aminoácido (en el código de una letra, por ejemplo A=Alanina, la tabla se encuentra en el apéndice del capítulo).

Parte 2. Explicación de la enfermedad generada en pacientes portadores de uno o dos alelos mutantes.

Parte 3. Estrategia de tratamiento. Breve descripción de la misma. Deberán colocar el gráfico de “torta” con los resultados hipotetizados del tratamiento en pacientes.

Discusión: un breve resumen de todo el trabajo y cuál ha sido el aporte principal para la formación de los alumnos según su propia opinión.

Bibliografía: detalle de la bibliografía utilizada durante el trabajo.

- 6) Se propone como actividad final que todos los grupos compartan su aprendizaje y el nuevo conocimiento adquirido de manera similar a como lo hacen los científicos en los congresos. En una fecha previamente estipulada, cada grupo colgará su póster. Cada miembro del grupo deberá explicar su póster al menos una vez a un compañero de otro grupo, y a su vez deberá observar, preguntar y aprender sobre los restantes póster. De esta manera, todos habrán defendido sus propias teorías y habrán escuchado y discutido las de los otros grupos. Al final de ese encuentro el docente realizará una pequeña evaluación cruzada, donde a cada alumno se le harán preguntas generales sobre los ejemplos y las problemáticas de algún otro grupo y sobre cómo la resolvieron.

Apéndice

A. Lista de genes

(La lista completa de genes se puede consultar en www.inet.edu.ar)

- HBB: Hemoglobina, beta: B globina (anemia falciforme)
- CFTR: (Fibrosis QUÍSTICA)
- NF1: Neurofibrinoma (Neurofibromatosis)
- CDH1: E-Caderina (labio leporino, enfermedades varias, cáncer)
- FGFR3: Factor de crecimiento - hormona (enanismo acondroplásico)
- MYBPC3: Miosina cardíaca (riesgos cardíacos)
- HFE: Homocromatosis (hemocromatosis hereditaria) (Secuencia correspondiente a la isoforma 1)
- PARK2: (Parkinson) (Secuencia correspondiente a la isoforma 1)

B. Código Genético

		Segunda base del Codón					
		U	C	A	G		
Primera base del Codón	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } SER UCA } UCG }	UAU } Try UAC } UAA } UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } UGG } Trp	U C A G	Tercera base del Codón
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Me AUC } AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thy ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

C. Herramientas Moleculares de Tratamiento

1. **Terapia Génica:** esta estrategia es utilizada con el fin insertar secuencias de ADN en las células de un organismo vivo. En el laboratorio se produce la síntesis de la molécula de ADN completa del gen sano por medio de la utilización de técnicas de Biología Molecular. Una vez hecho esto, los investigadores cuentan con muchas copias del gen que quieren ingresar a las células de los pacientes. El siguiente paso es analizar cómo realizar el “delivery”, es decir, la manera a través de la cual se logrará hacer llegar esas secuencias de ADN a los tejidos requeridos. Para ello, se usan vectores virales, que no son más que virus modificados, de manera tal, que pueden insertar una secuencia elegida por el investigador. En principio, son incapaces de infectar al organismo ya que todas las proteínas y genes involucrados en la fase infectiva del virus han sido eliminados.

De esta manera, se pueden seleccionar distintos tipos de virus para que la secuencia llegue a distintos organismos, dependiendo del tipo de infección original del virus a utilizar. Por ejemplo, se necesita una proteína que sólo sea utilizada en el pulmón, entonces se podrá utilizar un virus que normalmente infecte ese tejido.

Esta estrategia tiene sus limitaciones y riesgos. Muchas veces la secuencia de ADN se inserta formando parte de los cromosomas de las células infectadas. Cuando esa inserción se produce en regiones del genoma que no poseen genes son, relativamente, inocuas, pero cuando se producen (por azar) dentro de un gen, lo cortan mutándolo, generando un problema nuevo para ese organismo. En estos casos puede ser peor el remedio que la enfermedad.

2. **Desarrollo de Fármacos:** cuando una proteína deja de ser funcional, o lo que es aún peor, funciona mal, es necesario eliminarla. Para tal fin, los laboratorios farmacéuticos pueden comenzar a buscar alguna sustancia que sea capaz de eliminar a la proteína “mala”. Usualmente, los laboratorios tienen bancos con millones de sustancias y compuestos químicos diferentes. Lo que hacen, básicamente, es buscar aquellas sustancias que interaccionen de alguna manera con la proteína en cuestión. Cuando encuentran posibles sustancias candidatas a unirse, pegarse, o simplemente interactuar con la proteína “mala”, entonces comienzan a probarla en animales. Le suministran diferentes dosis y miden la cantidad de la proteína “mala” en respuesta a la dosis. Si logran encontrar un compuesto que sea capaz de reducir la cantidad de proteína, entonces deberán comenzar a estudiar los posibles efectos secundarios de la administración a corto y largo plazo. A partir de ese punto en adelante, comienzan a realizarse una infinidad de pruebas y controles de la utilización de esta nueva “droga” o “fármaco” en desarrollo hasta que algún día, quizás, pueda llegar a probarse en humanos. Está claro que esta estrategia también tiene sus limitaciones, además de tener una función muy diferente a la mostrada anteriormente.
3. **Silenciamiento por ARN:** aquí pondremos a prueba sus recientemente adquiridos conocimientos en Biología Molecular. Más precisamente, lo aprendido en el Capítulo 10. Esta última estrategia es un poco más directa que la anterior, ya que se basa en el diseño de un ARN pequeño de 21 nucleótidos (letras) que tenga

la misma secuencia que el gen que codifica la proteína que se quiere “destruir”. Como ya vimos estos ARN pequeños tiene la potencialidad de destruir, mediante la degradación selectiva, a los ARN mensajeros que contengan una secuencia similar a la suya. El resultado es la disminución de la cantidad de proteína que ese mensajero ayudaría a sintetizar. Los investigadores pueden sintetizar rápidamente esos ARN pequeños y administrarlos endovenosamente (con una inyección), exclusivamente en el tejido que se requiera apagar esa proteína, lo cual es una gran ventaja contra las dos estrategias anteriores.

Pero como no podía ser de otra manera, esta estrategia también cuenta con sus limitaciones. En primer lugar no se puede acceder a todos los tejidos con inyecciones. En segundo, como los ARN pequeños no sólo destruyen mensajeros idénticos, sino que también pueden destruir algunos mensajeros similares, podrían generar muchos efectos adversos o secundarios.

D. Tabla aminoácidos:

Aminoácido	Código de tres letras	Código de una letra
Aminoácidos con grupo-R no polar		
Alanina	Ala	A
Valina	Val	V
Laucina	Leu	L
Isoleucina	Ile	I
Prolina	Pro	P
Fenilalanina	Phe	F
Triptófano	Trp	W
Metionina	Met	M
Aminoácidos con grupo-R polar no cargado		
Glicina	Gli	G
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Cisteína	Cys	C
Tirosina	Tyr	Y
Asparagina	Asn	N
Glutamina	Gln	Q
Aminoácidos ácidos (carga negativa)		
Ácido Aspártico	Asp	D
Ácido Glutámico	Glu	E
Aminoácidos ácidos (carga positiva)		
Lisina	Lys	K
Arginina	Arg	R
Histidina	His	H