

La genética celular y la lista de la compra

Olvida lo que crees que eres

Es muy difícil hablar de genética. No digamos ya abordar un tema que supone una ampliación de los conceptos clásicos de genética y profundiza en sus mecanismos más recónditos. Podemos usar muchos símiles y analogías (y lo haremos a lo largo de los distintos capítulos), pero si no aclaramos desde el principio una serie de conceptos y establecemos sin ambigüedades la escala en que nos vamos a mover, no habrá manera de llegar a vislumbrar siquiera qué es la *epigenética*, el tema del presente libro. Así que voy a pedir al lector que haga un esfuerzo y, sencillamente, se olvide por un instante de lo que es un ser humano.

Pensemos en los organismos vivos como un conglomerado de células; esto deja fuera a muchos organismos, pero para nuestros intereses concretos asumiremos esta simplificación. Y para facilitar el trabajo a nuestra imaginación, tanto en este primer capítulo introductorio como en la mayoría de capítulos del libro, centraremos los ejemplos en lo tocante a la especie *Homo sapiens*, salvo que se indique lo

contrario. Nuestra piel, nuestros músculos, nuestros huesos y nuestro cerebro, junto con todo lo que los rodea, están formados en su mayoría por células o por productos de estas. Las células funcionan, de hecho, como pequeños organismos que se alimentan, se reproducen y se comunican entre ellos. Es más, las primeras células que alguna vez existieron eran a su vez organismos y muchos de ellos sobreviven hasta nuestros días conviviendo con nosotros (incluso dentro de nuestro cuerpo, aunque no comamos yogures enriquecidos con “bichitos”).

Las células están delimitadas por barreras externas formadas por membranas; en su interior hay otras membranas parecidas que delimitan pequeños órganos que se sustentan en un entramado de estructuras a modo de esqueleto interno; todo ello bañado por un medio acuoso a través del que multitud de pequeños elementos interaccionan entre sí y con las estructuras internas de la célula, dándole forma, regulándola, controlando todo lo que acontece dentro de ella y la forma en que interactúa con las células de su alrededor. La plasticidad de las células para realizar distintas funciones con solo unos cuantos elementos es asombrosa: siguiendo el mismo patrón que acabamos de describir, podemos encontrar células especializadas en convertir nutrientes en energía, en intercambiar oxígeno y dióxido de carbono, en filtrar la sangre y liberarla de impurezas, en convertir energía lumínica en impulsos nerviosos, etc. Como ya hemos mencionado, hay células que se especializan en formar estructuras tan resistentes como los huesos o la capa externa de la piel. Pero un espermatozoide, con todas sus particularidades, también es una célula. ¿Cómo puede conseguirse semejante variedad? La genética y la epigenética pueden explicarlo. Pero por el momento sigamos con la idea de que una persona es un montón de células que funcionan juntas.

Reduciendo el objeto de estudio al nivel celular, es mucho más fácil comprender cómo un ser vivo pluricelular

llega a formarse y cómo se producen los fallos que conocemos como enfermedad. Entender la versatilidad de las células nos permite entender un poco mejor la complejidad de un organismo como el ser humano. Y solo mediante esta abstracción, del organismo completo a un conjunto de tipos celulares especializados y coordinados, podemos entender de verdad por qué somos como somos. Y es aquí donde la clave nos la dará la *genética*. En multitud de ocasiones oímos hablar de que los genes nos hacen ser como somos, que son la respuesta a por qué nos parecemos a nuestros padres y que los problemas genéticos dan lugar a enfermedades. Se dice que los genes son “el manual” con que se construye nuestro cuerpo; no obstante, aunque nos expliquen detalladamente en qué consiste un gen, nos costará mucho comprender el efecto global que los genes producen sobre el organismo final del que forman parte. Sin embargo, es más sencillo entender qué es un gen para una célula, y esta es la estrategia que principalmente usaremos. Explicar la genética celular hace más fácil entender la genética humana y, por ende, la epigenética, así que empezaremos por ahí.

Información, instrucciones y una lista de herramientas

Aunque las células funcionen como organismos en miniatura, en realidad su organización interna es más parecida a una gigantesca ciudad industrial en la que multitud de trabajadores, con sus tareas específicas, trabajan sin cesar para hacer que todos los departamentos funcionen de forma correcta. Existen caminos por los que estos trabajadores se desplazan, plantas energéticas que les proporcionan la energía necesaria para usar sus herramientas y compuertas por las que se comunican los diferentes compartimentos estancos de la célula con el exterior. Conociendo la economía de recursos de que hace gala normalmente la naturaleza, no

resulta extraño comprobar que estos trabajadores están formados por los mismos elementos que gran parte de las estructuras de la célula. En realidad, trabajadores, andamios, autopistas y compuertas son un mismo tipo de moléculas que conocemos como *proteínas*. Estas se forman por combinación de elementos más pequeños, los *aminoácidos*. Con apenas 20 aminoácidos, se pueden formar proteínas tan distintas en tamaño, forma y propiedades físicas y químicas que son capaces de cumplir con todas las funciones celulares que hemos mencionado de pasada, y muchísimas más. Pero existen unos cuantos tipos más de moléculas con un papel crucial para la biología de las células; en concreto, un tipo sin el cual todo lo que estamos describiendo no podría ni siquiera existir, no digamos ya estar dotado de cierto orden y capacidad para funcionar. Se trata de los archiconocidos *ácidos nucleicos*, cuyo más famoso representante es el *ácido desoxirribonucleico* o *ADN*. Nos centraremos ahora solo en el ADN, pero su primo, el *ácido ribonucleico* o *ARN*, tendrá bastante protagonismo en futuros capítulos.

El ADN se encuentra en el núcleo de las células. El núcleo celular es un centro de control delimitado por su propia membrana. Del mismo modo que las proteínas, el ADN está formado por una repetición de moléculas más pequeñas, todas encadenadas: los *nucleótidos*. En este caso, solo existen cuatro distintos en función del tipo de base nitrogenada que contengan, que puede ser adenina, timina, citosina y guanina (las famosas cuatro letras con las que se resume una “lectura” de secuencia de ADN: A, G, C y T). Los nucleótidos se van repitiendo y alternando a lo largo de una cadena larguísima, y así es como el ADN codifica la información: cada tres nucleótidos se corresponden con un único aminoácido.

Ya vamos encajando las piezas: si leyésemos el ADN nucleótido por nucleótido, podríamos ir traduciendo esa secuencia en forma de combinaciones de aminoácidos. Y

así, podríamos ir ensamblándolos hasta formar una proteína. Estas labores se resumen en los procesos de transcripción (paso de ADN a ARN) y traducción (ensamblaje de proteínas a partir de la secuencia de ARN). De modo que el símil más obvio, y más utilizado por ende, es que el ADN son las instrucciones que la célula sigue para poder funcionar. El conjunto del ADN de todo un organismo, que es lo que se llama *genoma*, sería entonces un gigantesco manual de instrucciones.

El problema con este símil es que puede llevar a pensar que en el ADN vienen impresos los planos detallados de las estructuras celulares, qué piezas se necesitan, cómo encajan y en qué orden se deben ensamblar. Pero según hemos descrito estos elementos, podemos matizar un poco más y decir que estas instrucciones son únicamente una lista, una enumeración de piezas. Dado que solo hay una manera de ensamblar las piezas (recordemos que cada sucesión de tres nucleótidos corresponde, salvo excepciones, a un único aminoácido), es obvio que el ADN es entonces una lista de proteínas (siendo estrictos, sería más bien una lista de aminoácidos). Si hemos dicho que las proteínas son los trabajadores, las herramientas, las piezas y los ladrillos que forman las células, entonces podemos afirmar que, en función de la información contenida en el ADN, la célula dispondrá de una serie de proteínas, una serie muy concreta y específica. Este conjunto de proteínas será todo lo que tenga la célula para construirse a sí misma. Por tanto, una célula es lo que es por las proteínas que contiene y vivirá, crecerá, se reproducirá o morirá en función de las que disponga en cada momento concreto. Esto hace más fácil entender la relación entre el ADN y el funcionamiento de las células y, por tanto, entre el ADN y el funcionamiento de un ser humano. Salta a la vista que, por más sencilla que sea la correspondencia entre ADN y proteínas, no debe de ser fácil organizar toda una célula y sus estructuras solo mediante una lista larguísima de

herramientas consecutivas. La organización es clave, y es aquí donde la genética, la ciencia que estudia el ADN y su codificación de la información, entra en juego.

Los genes son las unidades de información en que se organiza esta larguísima lista de aminoácidos; podría decirse que estamos ante una mera cuestión de etiquetado. Los nucleótidos aparecen todos seguidos en la molécula de ADN y cada cierto tramo corresponde a un gen. En sentido amplio, cada gen es el listado de aminoácidos necesarios para construir una proteína concreta y ese es el criterio para “separar” conceptualmente los tramos de nucleótidos consecutivos y llamarlos *genes*. Pero la genética moderna nos ha demostrado que no todo lo que está contenido en el ADN termina formando parte de una proteína, y de nuevo la palabra “organización” es la clave. Además surge otra cuestión: ¿cómo es posible que los diferentes tipos de células sean tan distintos? ¿Acaso tienen distinto genoma (y, por tanto, distinto número o tipo de genes; o según nuestra analogía, distinto catálogo de herramientas) un espermatozoide y una neurona en un mismo ser humano? La respuesta corta es “no”. Y la larga la trataremos en el capítulo 2, aunque podemos introducirla con una analogía.

Imaginemos que nos encomiendan construir algo, no sabemos qué, pero nos dan una lista de todas las piezas y herramientas que necesitamos usar de entre todas las que podemos comprar en un gran almacén. Siguiendo al pie de la letra esta lista de la compra, vamos obteniendo el material y descubrimos que solo hay una forma de hacer que herramientas y piezas encajen, con lo que de manera automática vamos viendo qué es lo que obtenemos. Esto es lo que sucede en las células: una célula del hígado debe su forma y su particular metabolismo a las proteínas que construye desde que comienza su andadura independiente (toda célula deriva de otra célula, algo de lo que también hablaremos en profundidad más adelante). Pero ya hemos introducido antes

una cuestión de capital importancia: todas las células del organismo parten de una misma lista de herramientas, puesto que el genoma es el mismo. Esto es fácil de entender, pues debemos recordar que nuestro genoma proviene de la mezcla de medio genoma de nuestra madre y medio del de nuestro padre, y de esa mezcla inicial durante la fecundación se derivan, por consecutivas divisiones, todas las células de nuestro organismo. A partir de esta lista gigantesca que es el genoma (constituida en cada uno de los miembros de nuestra especie, por 46 moléculas de ADN en forma de cromosomas), cada célula tiene que especializarse al máximo. Como en el organismo (y en la biología en general) todo funciona por automatismos, la forma más sencilla de asegurarse de que cada célula disponga de una lista selecta de herramientas que le permitan única y exclusivamente convertirse en un tipo de célula y no en otro es tachar todas las herramientas y piezas que no sean necesarias. Según nuestra analogía, nos encontraríamos en un almacén de piezas gigantesco con una lista llena de tachones y solo podríamos comprar las piezas y herramientas mediante las cuales únicamente podríamos construir, digamos, un cuarto de baño. Sin embargo, otra persona que dispusiera de otra versión de la misma lista, con otra selección de herramientas tachadas, podría construir un dormitorio mediante su compra final. Entre varias personas, cada una con su lista personalizada, finalmente se podría llegar a construir una casa entera, en la que cada sección (cada dormitorio, la cocina, los distintos baños, puertas de entrada y salida, ascensor, etc.) habría sido construida y sería mantenida por un operario concreto. Retomando los términos biológicos, la casa sería el organismo y las distintas habitaciones y elementos los diferentes tipos celulares, formados y regulados por las proteínas derivadas de sus listas de genes particulares.

La genética nos da las claves para entender cómo se guarda la información en la lista maestra de la que derivan

todas las demás, así como con qué tipo de tinta está escrita. También nos permite entender por qué algunas casas se parecen mucho a otras. Cada lista es una modificación de una lista anterior, y así es como la genética permite entender la evolución (o, dicho de otro modo, cómo nuestra genética se puede entender gracias a la de nuestros ancestros y a lo que conocemos de los mecanismos evolutivos). Y la epigenética, podemos adelantar, sería lo que explicaría cómo se tachan determinadas piezas de cada lista, por qué y en qué momento concreto. Pero antes de meternos de lleno en estas explicaciones, repasemos brevemente el contexto histórico en el que la epigenética surgió como una disciplina derivada de la genética.

Los genes acaparan la atención

Llegados a este punto, ya podemos ir poniendo nombres y apellidos a los términos y protagonistas en torno a todos estos conceptos, contextualizando un poco. La historia de la genética se ha contado numerosas veces utilizando algunos protagonistas indispensables: desde el archiconocido Gregor Mendel y sus experimentos con guisantes en el siglo XIX, hasta Craig Venter y sus células sintéticas ya en pleno siglo XXI; pasando, por supuesto, por Watson, Crick, Franklin y Wilkins, cuyo trabajo en la determinación de la estructura de doble hélice del ADN en 1953 dio el pistoletazo de salida para crear lo que hoy conocemos como *biología molecular*. Huelga decir que muchísimos más investigadores a lo largo de distintas épocas han dado forma a lo que hoy aglutinamos bajo el término *genética*, pero lo más interesante es cómo los pioneros de la genética manejaban los datos y planteaban certeras hipótesis sin tener siquiera una idea de lo que era el ADN. Durante la etapa anterior a la determinación de la doble hélice se estudiaban los patrones de

herencia de los rasgos visibles a simple vista (recordemos a Mendel y la forma en que pudo incluso modelizar matemáticamente la frecuencia con que se heredaba el color de las semillas del guisante). Trazando esta transmisión de caracteres fácilmente observables, años después de Mendel, Thomas Hunt Morgan y sus colaboradores, ya a principios del siglo XX, fueron capaces incluso de calcular la distancia relativa a la que se encontraban los genes que codificaban ciertos rasgos basándose en la frecuencia con que ciertas parejas de características se transmitían conjuntamente en la descendencia. Para ello utilizaron la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), siguiendo la pista del linaje de un individuo con la extraña peculiaridad de tener los ojos blancos. Con estos estudios se determinó que la herencia de los caracteres estaba en los cromosomas, formados por el ADN, y sin saber la estructura de este ya se dedujo que los fragmentos de información (los genes) se encontraban distribuidos de forma lineal, pues a veces dos rasgos se transmitían juntos, otras separados, y esta distribución se correspondía con su posición en los cromosomas (se achacó además el papel de los cromosomas a la determinación del sexo, precisamente gracias al seguimiento de las moscas de ojos blancos, que siempre resultaron ser machos).

Pese a que durante mucho tiempo se acumularon evidencias importantísimas, sin duda el punto de inflexión fue la ya mencionada determinación de la estructura de doble hélice del ADN, justo en la mitad del siglo XX. No solo este modelo explicaba una ingente cantidad de datos acumulados por otros investigadores, sino que conseguía dar forma a todos los hallazgos previos. Con la doble hélice en mente, la forma en que esta podía separar sus dos hebras para copiarlas y dar lugar a nuevas dobles hélices permitió comprender cómo las células copiaban su material genético cada vez que se dividían, manteniendo fidelidad al original pero permitiendo sutiles variaciones. Una vez se desmenuzó el

proceso por el que la información genética fluía, gracias a conocer la estructura de los ácidos nucleicos y las bases del código genético (que es como se conoce la equivalencia entre los nucleótidos que forman el ADN y los aminoácidos que forman las proteínas, siguiendo un código universal), se asentó una forma de estudio que dura hasta nuestros días: la secuencia del ADN se copia al ARN, el cual a su vez se traduce a una concatenación de aminoácidos que forma una proteína. Y aquí nos topamos con la abstracción con la que hemos empezado: sabemos que, por sus características físico-químicas, las proteínas pueden producir, por ejemplo, una determinada coloración. Por lo tanto, el gen que determina “semillas amarillas” en un guisante u “ojos blancos” en una mosca guarda la información de una proteína cuya presencia o ausencia en las células del organismo de estudio se delata a simple vista. Ahora, si en vez de pensar en colores pensamos en todo lo que necesita un organismo para funcionar, parece que todo se complica de nuevo: ¿cómo se parte de una lista de proteínas para construir todo un organismo? Durante mucho tiempo se buscó la respuesta a esta pregunta centrando toda la atención en los genes, así que hablaremos un poco más de ellos.

Con el código genético en la mano, y el diagrama de flujo de información *ADN-ARN-proteína*, se ha trabajado durante años leyendo ácidos nucleicos, jugando con su secuencia y manipulando las proteínas. Así se ha abordado el estudio de numerosas enfermedades, llegando a conseguir tratamientos imposibles de determinar mediante otras estrategias. En su día, Francis Crick acuñó el desafortunado término “dogma de la biología molecular” para referirse a este flujo de la información genética; años más tarde, el propio Crick se lamentaría públicamente de ello, y no sin razón. No solo porque hablar de “dogmas” en materia de ciencia es un sinsentido, sino porque tan rápido como se estableció esa norma universal y aparentemente

inamovible comenzaron a aparecer matices. Seis décadas después, sabemos que el ARN puede volver a codificar ADN (proceso conocido como *retrotranscripción*, y que utiliza, entre otros, virus tan famosos como el VIH, responsable del sida); que existen moléculas de ARN que jamás van a dar lugar a una proteína; que hay regiones inmensas a lo largo de la cadena de ADN en nuestro genoma cuya función es estructural o reguladora, sin contener información para construir proteínas; y que determinados tipos de ARN pueden unirse a regiones génicas concretas, impidiendo su funcionamiento y desactivando los genes que allí se encuentran. Algunos de estos matices pertenecen al ámbito de la epigenética y, por lo tanto, aparecerán a lo largo de las próximas páginas, pero el principal mecanismo que propició el avance de esta disciplina corresponde al descubrimiento de que la secuencia del ADN puede alterarse químicamente, sin que por ello se sufra una mutación. Veamos esto con más detenimiento.

FIGURA 1

Las flechas grises representan lo que desafortunadamente se denominó 'dogma de la biología molecular'; las flechas negras marcan dos de las más grandes contradicciones a este dogmático flujo de la información genética: los casos de retrotranscripción, que convierten ARN en ADN, y la existencia de moléculas de ARN que o bien no codifican ninguna proteína o se encargan de evitar que otros ARN cumplan con la función de servir de modelo para la construcción de proteínas (impidiendo el proceso de traducción).

