

Introducción

Con una simple mirada a nuestro alrededor podemos encontrar vida en toda su increíble diversidad. Desde las plantas verdes, que usan la luz para generar energía, hasta los animales acuáticos y los pájaros, capaces de volar. Por toda esta variedad, o quizá es mejor decir complejidad, es aún más sorprendente que la vida en nuestro planeta se base en unos pocos principios biológicos y químicos, de los cuales el ADN es sin duda el más universal. Por tanto, sorprende aún más decir que el ADN, o el ácido desoxirribonucleico, ha sido el último de la gran familia de moléculas biológicas en ser caracterizado en detalle. Mientras todos nos damos cuenta de que ingerimos carbohidratos y azúcares con las patatas y frutas, grasas con la panceta y proteínas con la carne o el pescado, pocas veces nos damos cuenta de que todos estos alimentos tienen una cantidad considerable de ADN.

Creemos que es muy importante llegar a nuestra dosis mínima de vitaminas, esto sí, aunque se trata de miligramos, pero los varios gramos de ADN (miles de veces más) caen en el olvido. La única vez que se ha hablado de forma pública sobre ADN en la comida fue con la incorporación por primera vez de plantas transgénicas en la dieta humana. Saltaron todas las alarmas porque el consumo de plantas transgénicas suponía ingerir también un ADN “raro” y eso quizá podría

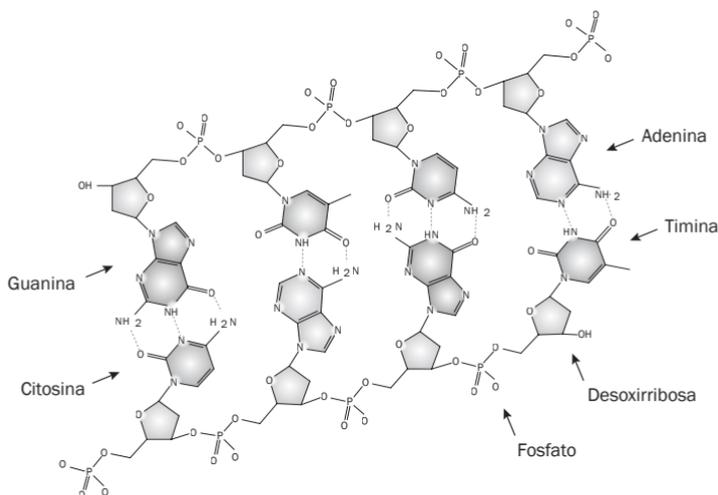
tener efectos en nuestro cuerpo. Pedimos, pues, a los lectores que olviden por un momento (mientras disfrutan de este libro) las historias de cómics y se centren en la parte científica: ¡la historia del ADN ya es lo bastante impresionante sin involucrar a superhéroes! Nos queda un largo recorrido para explicar las posibilidades e impedimentos de esta fascinante molécula, pero esperamos hacerlo a raíz de unas cuantas jugosas historias. El objetivo de este libro, sin embargo, no es únicamente mostrar una radiografía de la historia del ADN, sino incluir además los aspectos más humanos de su investigación para unificarlos desde el punto de vista de los propios investigadores. Al final, el descubrimiento del ADN ha supuesto un viaje de más de un siglo, aunque lo llevamos en el cuerpo desde el inicio de la humanidad. En relación con el ADN “raro” que comemos con las plantas transgénicas, al final del libro incluiremos una pequeña lista con preguntas frecuentes para resolver posibles dudas.

Empezamos. El libro ha sido dividido en capítulos que reflejan las épocas más importantes del ADN. Antes de repasar estos hitos o, mejor dicho, los pasos clave para llegar a los conocimientos actuales sobre el ADN, será útil aprovisionarnos de unas definiciones básicas. Estas nos ayudarán a entender, y esperamos que a disfrutar mejor, el resto de capítulos. Tener a mano unos conceptos básicos cambia nuestra perspectiva sobre los científicos del siglo pasado y pone en evidencia su sabiduría, además de su ignorancia. ¡Pero ojo! Es posible, o más bien probable, que una futura generación haga lo mismo con nosotros. Nuestras acciones presentes determinarán hacia qué lado se inclinará la balanza.

La primera definición o aclaración es, por supuesto, la del propio ADN. Clasificamos el ADN como una molécula por comodidad, pero en realidad es una colección muy variada de moléculas con propiedades muy similares. El ADN es un polímero, lo que significa que está hecho de una concatenación de muchas unidades más o menos similares. Pero en contraste con los polímeros químicos que usamos todos los días (pensemos en los plásticos, el pegamento o la goma), el

ADN se compone de cuatro unidades distintas. Las unidades individuales, que llamamos “bases” o “nucleótidos”, llevan la información genética y a veces se comparan con letras del alfabeto. Los nucleótidos son lo bastante similares para ser compatibles y formar cadenas largas, pero lo bastante diferentes para tener un carácter individual y así transmitir información. Cada uno de los nucleótidos, indicados con un código de una letra (A, C, G, y T) es un derivado del azúcar ribosa (que da nombre a su molécula hermana ARN), que ha sido modificado para formar la desoxirribosa, que resulta ser un poco más estable. Los nucleótidos pueden contactar con la cadena opuesta mediante dos o tres dedos y esto determina qué tipo de información transmiten, aparte de estar encadenados para crear un esqueleto longitudinal.

FIGURA 1
Representación esquemática del ADN.



FUENTE: ADAPTADO DE WIKIMEDIA COMMONS BAJO LICENCIA CC BY-SA 3.0.

Si comparamos esta molécula con otra fuente de información, el lenguaje humano, se puede observar que el propio ADN compone tanto el papel (el esqueleto de azúcares)

como las letras escritas en él (las bases ATCG). Por esta razón, ¡sin duda debe considerarse una de las sustancias más curiosas de nuestro planeta!

Un alfabeto con cuatro letras seguramente parece muy pobre, pero los nucleótidos pueden encadenarse en cualquier orden para dar lugar a cadenas con varios millones de letras. Si cambia el orden de las letras, o el número de veces que se repiten, se trata de otra molécula. Lo mismo pasa en el lenguaje humano, las palabras “alambre” y “rambla” comparten cinco letras, pero tienen significados muy distintos. Es fácil imaginar que el número de combinaciones se dispara con el tamaño de la cadena, añadir una sola letra multiplica por cuatro el número de posibilidades porque existen cuatro nucleótidos distintos. La cantidad de combinaciones es infinita: una cadena de tan solo 150 nucleótidos es suficiente para generar más combinaciones diferentes que el número de átomos en el universo.

De esta manera, en el lenguaje corriente decimos “el ADN” por conveniencia y porque así aparece en el diccionario, pero sería más correcto decir “los ADN” igual que nos referimos a “los cromosomas”. Cada cromosoma en una célula representa exactamente una molécula de ADN: los humanos tenemos en general 46 moléculas distintas de ADN en el núcleo de la célula (heredamos la mitad de nuestra madre y la mitad de nuestro padre) más una en las mitocondrias (esta siempre proviene de nuestra madre), que es más pequeña pero igual de importante. Es curioso encontrarse con la situación en el laboratorio donde con toda normalidad un científico dice “las proteínas”, ya que adscribimos propiedades y funciones diferentes a cada proteína, pero incluso los compañeros nos miran raro si decimos “los ADN” o “un ADN”. No es porque quede feo usar las abreviaturas en plural, sino porque consideramos el ADN como una entidad homogénea. Por estas razones emplearemos “el ADN” en el resto del libro.

Sabemos que los humanos tienen 46 cromosomas y por lo tanto 46 moléculas de ADN, porque se genera una copia

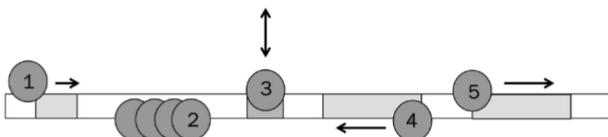
exacta cuando se duplica una célula. En realidad, cada célula con un núcleo tiene estos 46 cromosomas, lo cual se traduce en miles de millones de copias exactas en nuestro cuerpo, simplemente porque tenemos tantas células. En la práctica volvemos a la misma idea de antes y podemos hablar del cromosoma 21 como uno solo, porque la secuencia de los cromosomas 21 es muy similar en todas las personas y por lo tanto nos referimos a una propiedad compartida por un número muy alto de moléculas.

La multitud de posibles combinaciones nos lleva a la segunda aclaración, la de secuencia. Visto que los polímeros de ADN presentan propiedades químicas muy homogéneas, el orden de los nucleótidos determina el tipo de información transmitida. La posibilidad de leer la secuencia de un fragmento de ADN natural ha sido uno de los logros más importantes de la biotecnología, que explicaremos en detalle en el capítulo 4. En teoría, una secuencia es exactamente lo que dice, una serie continua de nucleótidos en los cuales las bases crean un patrón determinado. Al final son las bases A, C, T y G las que contienen la información. Además, el número de bases (también kilobases y megabases) corresponde al tamaño del ADN y se presta para calcular las coordenadas de una secuencia dentro de un fragmento más grande. Por supuesto, el ADN no entiende de números: las coordenadas sirven para los científicos, pero la célula tiene que comunicarse de otras maneras.

Si recordamos las 150 bases del principio de este capítulo, veremos que las cadenas de ADN son mucho más largas de lo necesario para su capacidad teórica de codificación. La razón detrás de este aparente derroche es la manera en que el ADN presenta su información a la célula, en secciones bien definidas con una función propia. Un buen ejemplo de una sección con una función determinada son los genes, pero también se han identificado secciones dedicadas a la replicación o para sujetar un cromosoma dentro del núcleo de una célula. El ADN en el entorno natural casi nunca se encuentra en un estado puro, pero se alberga dentro de las células con las cuales intercambia su información continuamente.

FIGURA 2

La secuencia física del ADN engloba toda una molécula (podemos decir 'cromosoma') desde el principio hasta el final, pero las secuencias funcionales están restringidas en secciones y reconocidas por sus respectivas proteínas (mayúsculas). El ADN está representado por la barra y las proteínas por los globos. En una célula, las proteínas continuamente se cuelgan y descuelgan, y frecuentemente se mueven a lo largo del ADN (flechas). Los números indican un caso hipotético de coordenadas para que los humanos tengamos una referencia, ¡las células no saben contar!



Ha habido, y todavía hay, mucha discusión sobre por qué el ADN derrocha gran parte del espacio disponible. Hemos oído hablar en numerosas ocasiones del “ADN basura”, que no parece hacer nada salvo abultar los cromosomas (la parte clara en la figura 2). En los últimos años, la comunidad científica está aprendiendo que incluso el ADN basura puede desempeñar algún papel, por ejemplo controlando el acceso al cromosoma por parte de las proteínas. Sobre todo las nuevas técnicas informáticas, que trataremos en los últimos capítulos, han contribuido a descifrar parte de la materia oscura dentro de los cromosomas. Otra observación en relación con el ADN basura es el coste energético de producir ADN, el cual es varias veces menor que la síntesis de las proteínas. Entonces, generar un cromosoma grande igual que hacen los mamíferos no tiene un especial impacto energético, aunque su replicación sí cuesta más tiempo y todo este ADN requiere espacio.

Con la idea de hacer copias de una secuencia, una acción que se realiza “a mano” al igual que copiar un texto con un bolígrafo, cabe la posibilidad de cometer un error y cambiar la información. En el mundo del ADN, un cambio de secuencia se llama “mutación”. Aunque la propia composición del

ADN en dos cadenas protege en parte contra mutaciones, debemos tener en cuenta que toda la información de una célula se duplica en cada división. La inmensa cantidad de información para copiar significa que algún pequeño error es a veces inevitable. Justo esto lo vemos reflejado en el día a día, por ejemplo en las enfermedades raras, donde un único cambio fortuito provoca un problema de salud.

Después de unas décadas de aprender a estudiar y manipular el ADN, la posibilidad de crear, pero también de deshacer mutaciones de manera dirigida, se ha convertido en una de las principales armas de la investigación y en una esperanza para la medicina. Del capítulo 4 al 6 describiremos el proceso de aprendizaje que ha dado lugar a nuestro “dominio” sobre el ADN, y en los capítulos 7 y 8 veremos las posibilidades y limitaciones del ADN en aplicaciones prácticas. Pero antes de llegar a esta proyección del futuro, nos parece interesante volver brevemente la mirada a los héroes de siglos pasados. Empezaremos recordando una época donde la falta de herramientas tecnológicas se compensaba con dedicación, tiempo y una buena mente analítica.