

A decorative grid of colored circles in various sizes and colors (blue, green, red, orange, purple, grey, pink, teal) arranged in a roughly rectangular pattern at the top of the page.

**Alfonso
Martínez Arias**

Las arquitectas de la vida

A small decorative cluster of colored circles (pink, purple, blue, green) located to the right of the word "Las".A decorative row of colored circles (red, green, orange, blue, green, teal, red) located below the title.

Cómo la nueva ciencia
celular está reescribiendo
la historia del ser humano

A decorative grid of colored circles in various sizes and colors (grey, pink, green, red, orange, teal, pink, red, yellow, pink, green, grey, purple, orange, blue) arranged in a roughly rectangular pattern at the bottom of the page.

PAIDÓS

ALFONSO MARTÍNEZ ARIAS

LAS ARQUITECTAS DE LA VIDA

Cómo la nueva ciencia celular
está reescribiendo la historia
del ser humano

Traducción de Pedro Pacheco González

PAIDÓS Contextos

Título original: *The Master Builder*, de Alfonso Martínez Arias
Esta edición se ha publicado por acuerdo con Basic Books, un sello de Perseus Books, LLC, una filial de Hachette Book Group, Inc., Nueva York, Nueva York, EE. UU.
Todos los derechos reservados.

1.ª edición, febrero de 2025

La lectura abre horizontes, iguala oportunidades y construye una sociedad mejor.
La propiedad intelectual es clave en la creación de contenidos culturales porque sostiene el ecosistema de quienes escriben y de nuestras librerías.

Al comprar este libro estarás contribuyendo a mantener dicho ecosistema vivo y en crecimiento.

En Grupo Planeta agradecemos que nos ayudes a apoyar así la autonomía creativa de autoras y autores para que puedan seguir desempeñando su labor.

Dirígete a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesitas fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puedes contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Queda expresamente prohibida la utilización o reproducción de este libro o de cualquiera de sus partes con el propósito de entrenar o alimentar sistemas o tecnologías de inteligencia artificial.

© Alfonso Martínez Arias, 2023

© de la traducción, Pedro Pacheco González, 2025

© de las ilustraciones, Selma A. Serra con la excepción de las Figuras 4, 6, 8, 19, 24 (dominio público), Figura 26 (modificado de una imagen cortesía de Bernadette S. de Bakker), Figura 30 (cortesía de Prisca Liberali y Koen Oost), Figura 31 (cortesía de Matthias Lutolf), Figura 32 (cortesía de Jenny Nichols), Figura 33 (cortesía de Giorgia Quadratto), Figura 34 (cortesía de Madeline Lancaster), Figura 36 (cortesía de Jacob Hanna), Figura 37 (cortesía de Miguel Concha) y Figura 38 (cortesía de Nicolas Rivron)

© de todas las ediciones en castellano,

Editorial Planeta, S. A., 2025

Paidós es un sello editorial de Editorial Planeta, S. A.

Avda. Diagonal, 662-664

08034 Barcelona, España

www.paidos.com

www.planetadelibros.com

ISBN: 978-84-493-4332-2

Maquetación: Realización Planeta

Depósito legal: B. 948-2025

Impresión y encuadernación en Gómez Aparicio Grupo Gráfico

Impreso en España – *Printed in Spain*



SUMARIO

Introducción.....	9
-------------------	---

PRIMERA PARTE LA CÉLULA Y EL GEN

1. No en los genes.....	21
2. La semilla de todas las cosas.....	61
3. Una sociedad de células.....	91

SEGUNDA PARTE LA CÉLULA Y EL EMBRIÓN

4. Renacimientos y resurrecciones.....	125
5. Patrones de movimientos.....	155
6. Oculto a la vista.....	191

TERCERA PARTE LA CÉLULA Y NOSOTROS

7. Renovación.....	223
8. El embrión <i>redux</i>	259
9. Sobre la naturaleza humana.....	285

Epílogo	311
Agradecimientos.	317
Lecturas complementarias	321
Notas.	335
Índice onomástico y de materias	343

No en los genes

En muchos aeropuertos del mundo, al pasar por el control de pasaportes te piden que coloques el dedo índice en una pequeña caja con una placa de cristal y una luz intermitente: es un escáner que «lee» tu huella dactilar. Este dispositivo se utiliza porque, a la hora de confirmar la identidad de una persona, es mucho más fiable que comparar su cara con una foto de pasaporte. Si ha pasado tiempo desde que te hiciste la foto que aparece en el pasaporte, es posible que hayas cambiado de peinado, ganado o perdido algunos kilos, o que se te hayan marcado líneas de expresión alrededor de la boca o líneas de preocupación en la frente. En cualquier caso, habrás envejecido; por desgracia, es algo que nos ocurre a todos. También es posible cambiar el aspecto facial para parecerse lo suficiente a la foto de otra persona y así lograr engañar tanto a los humanos como a los ordenadores actuales. Pero los patrones de las crestas de las yemas de los dedos no cambian. Serán exactamente iguales a los que tenías el día que naciste (en realidad, desde antes de nacer). Y no hay dos personas que tengan las mismas huellas dactilares.

Se podría pensar que, puesto que las huellas dactilares son únicas, deberíamos ser capaces de rastrearlas hasta llegar al gen responsable, quizá dos o tres. Después de todo, se nos ha dicho una y otra vez que lo que nos define es nuestro ADN, que somos genes. Pero la relación entre los genes y las huellas dactilares no es sencilla; incluso los gemelos idénticos, que comparten el cien por cien de su ADN al nacer, no poseen los mismos patrones de huellas dactilares. De hecho, cada uno de los diez dedos que tenemos posee su propia huella dactilar. Por eso

solo podemos desbloquear el móvil con un dedo concreto y no sirve el mismo dedo de la mano contraria.

Aunque los estudios genéticos han hallado cientos de genes asociados a las huellas dactilares, cada uno de ellos con una pequeña contribución a los patrones característicos, incluso sumados, su influencia no es significativa a la hora de definir la huella dactilar final.¹ Los genes contribuyen a esos patrones no como factores determinantes, sino como piezas de un proceso mayor que diseña y esculpe los surcos de las yemas de los dedos; las huellas dactilares no están escritas en los genes.

Pensamos que rasgos como el color de nuestros ojos y de nuestro pelo, la forma y el tamaño de nuestra nariz o la longitud de nuestros dedos están ligados a los genes que hemos heredado de nuestros progenitores, pero en realidad la contribución de la genética a estos rasgos no es la que nos han hecho pensar. Heredamos de nuestros progenitores el color básico de los ojos (marrones, azules, grises o verdes), pero si miras de cerca tus iris, observarás que tienen un intrincado patrón de anillos, criptas y surcos. A pesar de compartir los mismos genes, cada ojo tiene un patrón totalmente distinto y único, y, como ocurre con las huellas dactilares, los genes por sí solos no pueden explicar cómo llegaron a adoptar su forma final.

Resulta sorprendente que los biomarcadores en los que más a menudo confiamos para distinguirnos de los demás no estén escritos en nuestro ADN. Esto se debe a que las yemas de los dedos y el iris de los ojos no están fabricados por los genes; están hecho de y por células. Si observamos las yemas de nuestros dedos con una lupa, veremos un delicado patrón de crestas esculpidas sobre una alfombra borrosa bajo la cual, invisible a nuestros ojos, miles de células están pegadas unas a otras. Esos patrones fueron creados, cuando estábamos en el útero, por las propias células utilizando herramientas y materiales proporcionados por los genes.

Entonces, ¿cómo hemos llegado a creer que nuestro ser y nuestra identidad están codificados en nuestros genes? Para responder a esta pregunta, primero tenemos que entender cómo se convirtieron los genes en los protagonistas de la narrativa que explica nuestro desarrollo. Empezaremos por el principio. Explicaré, desde otra perspectiva, qué son los genes, cómo funcionan y por qué se han convertido en la

clave de gran parte de lo que somos y de cómo llegamos a serlo. Es una historia en la que intervienen ácidos nucleicos, proteínas y mutaciones, así como científicos visionarios. Comprender estos principios básicos de nuestra existencia es crucial para entender la obra de las células.

REGLAS DE LA HERENCIA

A lo largo de la historia, nos hemos ido dando cuenta de que algunos aspectos importantes de nuestro ser son hereditarios. Los perros engendran perros, las ovejas engendran ovejas, y tanto las antiguas prácticas de cría de animales como la agricultura se basan en la comprensión de que los rasgos de un individuo pueden transmitirse a la siguiente generación. No importa irse muy lejos para comprobarlo. Algunos nos parecemos a uno de nuestros progenitores o abuelos. Este tipo de semejanzas llevaron a sospechar que algo fundamental de la existencia de un organismo se transmitía de generación en generación, y durante mucho tiempo se sospechó que el vehículo era la sangre. Esta idea estaba estrechamente ligada a las dinastías reales, cuyos honores y privilegios se transmitían de una generación a la siguiente a través de la sangre.

La idea de la herencia de los caracteres cobró fuerza al comprobar que no solo la apariencia, sino también otros rasgos definidos se transmitían en las familias. En 1751, el polímata francés Pierre-Louis Moreau de Maupertuis publicó una genealogía compuesta por tres generaciones de una familia, muchos de cuyos miembros tenían seis dedos, lo que llevó a la conclusión de que este rasgo era hereditario. Es muy posible que este fuera el primer relato formal sobre la herencia de un carácter. También surgieron observaciones similares sobre la herencia de algunas enfermedades, como en el caso de la hemofilia, descrita por primera vez en 1803 por Joseph Conrad Otto, médico de Filadelfia, como «sangrado hemorrágico familiar limitado a los varones», cuya existencia pudo rastrear hasta llegar a una mujer que se había mudado a Plymouth, Nuevo Hampshire, en 1720.

A medida que los humanos aprendíamos sobre la herencia, pusimos en práctica esos nuevos conocimientos. Durante miles de años

hemos criado animales en función de su aspecto, con el objetivo de mejorar la calidad de su carne y su piel según nuestras necesidades y propósitos. En el siglo XVIII, los granjeros y ganaderos habían aprendido lo suficiente sobre la herencia como para poner en marcha la cría a gran escala. El más influyente de los criadores, un hombre llamado Robert Bakewell que vivía en Dishley Grange, en Leicestershire, reunió ovejas de toda Inglaterra para desarrollar una variedad que tenía una lana espléndida y un cuerpo mucho más rollizo. Los toros que criaba también eran más grandes y rollizos. En el año 1700, antes de que se produjera la revolución agrícola británica, el toro medio que llegaba al matadero pesaba 170 kilos; un siglo después pesaba unos 370 kilos. Bakewell tenía en cuenta el animal en su conjunto, buscaba los ejemplares que reunían todas las cualidades que deseaba y, cuando los encontraba, los cruzaba entre sí. Las crías que no se ajustaban al tipo deseado eran eliminadas de su programa de cría. Y tuvo un éxito enorme, a pesar de que ese método de cría se basaba única y exclusivamente en los rasgos observados de los animales, lo que los científicos llaman ahora fenotipo.

Los criadores de plantas y animales sabían que algo se transmitía de una generación a la siguiente, pero para descubrir lo que había detrás de esos pedigríes había que ser metódico, prestar atención a los detalles y contar guisantes.

El primer enfoque científico para comprender la herencia se planteó en 1866, cuando el monje moravo Gregor Mendel dio una serie de conferencias sobre los resultados de sus experimentos cultivando plantas de guisante. Mendel había observado que cuando los guisantes de ambas plantas progenitoras eran arrugados, lo mismo ocurría con las plantas descendientes. Si solo uno de los progenitores tenía guisantes arrugados y el otro procedía de una línea estable de guisantes lisos, toda la descendencia tenía guisantes lisos normales. Sorprendentemente, sin embargo, cuando cruzaba estos descendientes con otros del mismo tipo, las arrugas reaparecían en una parte de la siguiente generación. Mendel descubrió que lo mismo ocurría con otros rasgos: si la planta era alta o baja, si las vainas de los guisantes eran prietas o por el contrario estaban más hinchadas, o si las flores eran moradas o blancas. Había patrones identificables en la transmisión de los rasgos de padres a hijos que desaparecían y reaparecían a lo largo de varias gene-

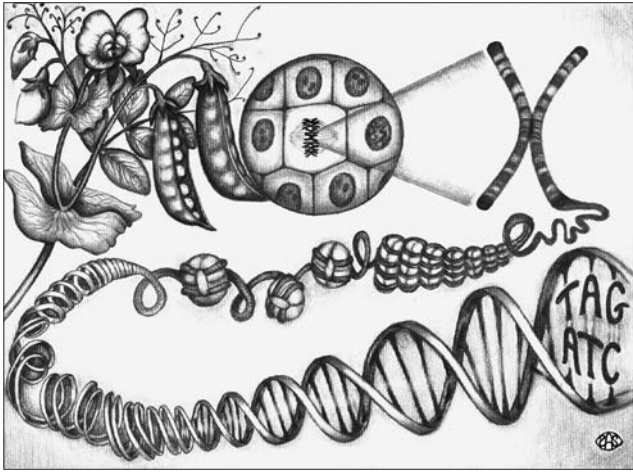


Figura 1. Los experimentos de Gregor Mendel con guisantes condujeron al descubrimiento de los genes, los cromosomas y, más adelante, a su componente material: la doble hélice de ADN.

raciones. Además, estos patrones de herencia seguían una serie de reglas numéricas.

Esto llevó a Mendel a proponer que era posible que, de generación en generación, se transmitiera un rasgo asociado a alguna clase de partícula física. Las plantas, sostuvo, tenían dos partículas asociadas a cada característica; una se heredaba del progenitor masculino, y la otra, del femenino. Algunas partículas eran *dominantes* y otras *recesivas*, de modo que cuando una partícula dominante y una recesiva se emparejaban, en la descendencia solo aparecían los rasgos asociados a la partícula dominante. Por ejemplo, liso es dominante sobre arrugado, por lo que un guisante solo puede ser arrugado si ha heredado partículas arrugadas de ambos progenitores. Esta regla explicaba lo que había observado, pero no le ayudaba a descifrar la naturaleza de las partículas ni a identificar el mecanismo biológico (distinto de la reproducción sexual) que determinaba los patrones de herencia que observaba.

Mendel publicó sus resultados con entusiasmo, pero solo unos pocos científicos le prestaron atención. Se dice que las páginas del estudio de Mendel permanecieron intactas y sin leer en la biblioteca de Charles Darwin. No fue hasta los albores del siglo xx cuando los investigadores se enteraron de la existencia del trabajo de Mendel tras

observar patrones similares de herencia en diversas plantas. Concretamente, el biólogo británico William Bateson quedó cautivado por los experimentos de Mendel y, junto con Edith Saunders, contrató a un grupo de mujeres del Newnham College de la Universidad de Cambridge para llevar a cabo una investigación pionera sobre los detalles de la herencia de los rasgos. Todos los estudios que se llevaron a cabo, tanto con animales como con plantas, confirmaron los resultados de los experimentos de Mendel y corroboraron sus reglas de la herencia: los rasgos individuales se transmitían de progenitores a hijos en forma de partículas que, aunque misteriosas e invisibles, seguían patrones numéricos precisos y reproducibles según fueran dominantes o recesivas.

En 1905, Bateson acuñó la palabra *genética* (del griego *genos*, que significa «nacimiento») para describir el estudio de la herencia de los rasgos. El término *gen* fue adoptado unos años más tarde para referirse a la unidad más pequeña de herencia asociada a un rasgo determinado que podía observarse y seguirse a través de las generaciones (similar a la partícula que, según Mendel, hacía que los guisantes fueran arrugados o lisos). La combinación de genes asociada a un rasgo específico pasó a denominarse genotipo, un análogo invisible del fenotipo, concepto utilizado para referirse a las características observadas. Con los años, la genética pasó de ser el estudio de la herencia al estudio de la transmisión y del efecto de los genes, incluso antes de que nadie hubiera visto uno o supiera en qué consistían. Cuando las reglas de Mendel sobre la herencia quedaron firmemente establecidas, los científicos se dedicaron a buscar estas escurridizas partículas. El lugar más natural para buscarlas eran las células, la unidad más pequeña de la vida.

Cuando los investigadores observaron las células con detalle al microscopio, vieron un núcleo interno. Se parecía a una bóveda llena de pequeñas estructuras filiformes, a las que los científicos llamaron cromosomas (del griego *chromo*, que significa «color», y *soma*, que significa «cuerpo») porque podían teñirse con determinados colorantes. Contando el número de cromosomas y observando cómo cambiaban cuando se cruzaban plantas o animales para crear descendencia, quedó claro que eran el lugar más probable en el que encontrar lo que Bateson había llamado genes. Curiosamente, todos los organismos pa-

recían tener un número constante de cromosomas, en pares, tal y como se esperaba a partir de los descubrimientos de Mendel. Por ejemplo, los humanos tenemos 23 pares de cromosomas, es decir, 46 en total; las moscas de la fruta tienen 4 pares, es decir, 8 en total; y el cangrejo ermitaño tiene 127 pares, con un total de 254. Pero el récord mundial corresponde a ciertos helechos que tienen unos 1.200 cromosomas. Además, machos y hembras difieren en uno de los pares: en los humanos, las hembras tienen dos cromosomas X, mientras que los machos tienen un cromosoma X y un cromosoma Y más pequeño. ¿Podría ser que los cromosomas determinaran nuestras diferencias, es decir, que las partículas materiales de Mendel residieran en ellos?

Los científicos sabían dónde buscar los genes, pero aún quedaba mucho por descubrir. Sospechaban que los fenotipos estaban asociados a esas estructuras del núcleo que se transmitían de padres a hijos en cantidades específicas para cada especie, pero cómo funcionaba todo seguía siendo un misterio. Si pudieran descifrar su compleja composición química (proteínas, ácidos, bases e incluso fósforo, un elemento poco habitual en un sistema vivo), podrían desentrañar los planos genéticos encerrados en el núcleo de la célula.

¿QUÉ HAY «EN» UN GEN?

En 1943, en plena Segunda Guerra Mundial, un bacteriólogo que trabajaba en el Instituto Rockefeller de Nueva York estaba elaborando un resumen de las investigaciones que había llevado a cabo los veinte años anteriores. El tema de su trabajo era la naturaleza química de lo que él llamaba el «principio transformador», una sustancia misteriosa que parecía transformar al neumococo, el bacilo que causa la neumonía, de modo que pasaba de ser un organismo benigno a ser un asesino.

Oswald Avery se había interesado por primera vez en el neumococo en la década de 1920, cuando intentaba desarrollar una vacuna que evitara otra pandemia como la gripe española, que había devastado Europa y Estados Unidos al final de la Gran Guerra. En aquella época aún no se había identificado el virus de la gripe, y se consideraba que la neumonía era el enemigo número uno de la salud pública. A Avery

le intrigaban los trabajos de Frederick Griffiths, del Ministerio de Salud Pública del Reino Unido, quien descubrió que dos cepas de neumococo, denominadas R y S, se comportaban de forma muy diferente cuando se inyectaban en un ratón. La cepa R rara vez causaba neumonía, mientras que la cepa S mató a todos los animales expuestos a ella. Sin embargo, si mezclaba células muertas de la cepa S con células vivas de la cepa R, todos los animales inyectados con la mezcla morían también. Avery se preguntó qué parte de una célula muerta podía ser tan poderosa como para transformar el carácter de las células vivas que se introducían en el mismo tubo de ensayo.

La ciencia suele ser un proceso de descubrimiento incremental. Cambias una cosa y miras a ver qué pasa. Vuelves a empezar y cambias otra. Empiezas de nuevo, una y otra vez, hasta que observas una relación causa-efecto. Avery eliminó uno a uno los componentes de las células S muertas para ver cuál convertía a las células R benignas en asesinas. Le llamó la atención una sustancia llamada ácido desoxirribonucleico (ADN). Cuando extrajo el ADN de los restos de la cepa S, la cepa R se mantuvo fiel a sí misma; no se convirtió en asesina. Al proporcionar ADN de la cepa S a la cepa R, esta se convertía en asesina. De esa forma, identificó la materia genética que poseía la capacidad de cambiar las propiedades de un organismo vivo.

El ADN determinaba las características fundamentales del neumococo. En una carta a su hermano, Avery reflexionaba sobre las implicaciones de estos descubrimientos:

¿Cuál es la naturaleza química del principio transformador? [...] Evidentemente, el problema está lleno de implicaciones [...]. Tiene que ver con la genética, la química de las enzimas, el metabolismo celular, la síntesis de los hidratos de carbono, etc. Hoy en día se necesitan muchas pruebas bien documentadas para convencer a alguien de que [...] el ácido desoxirribonucleico, sin necesidad de proteínas asociadas, podría estar dotado de propiedades tan activas y específicas biológicamente.

Eso supuso un avance significativo en nuestra comprensión de la herencia. El ADN parecía ser la sustancia de la que estaban compuestas las escurridizas partículas de Mendel. Y lo que es más interesante, estos rasgos no solo se heredaban, sino que podían transferirse de

una célula a otra, transformando las características de una de ellas al margen de la cría y la reproducción.

Quizá porque, como en el caso de Mendel, lo que descubrió suponía dar un salto muy grande, poca gente prestó atención al hallazgo de Avery. Uno de los que sí lo hizo fue James D. Watson, entonces estudiante de la Universidad de Chicago. Tuvo la corazonada de que el principio transformador de Avery podría albergar el secreto de cómo los sistemas vivos heredan características distintivas.

A principios de la década de 1950, en el Reino Unido, Watson se asoció con el físico Francis Crick en Cambridge para intentar desentrañar la estructura física del ADN. En aquel momento se conocía la química básica del ADN, pero esta parecía ser demasiado simple para explicar la variedad de la vida en la Tierra. El ADN estaba formado por el azúcar ribosa, un grupo fosfato y cuatro compuestos químicos (adenina [A], citosina [C], guanina [G] y timina [T]) llamados *bases* por su naturaleza química. Las cuatro bases aparecen en proporciones específicas en distintos organismos. ¿Podrían ser estas cuatro letras el secreto de la vida en la Tierra? La pregunta seguía siendo la misma: ¿cómo se organizaban estas sustancias químicas?

La respuesta se obtuvo gracias a una serie de fotografías nítidas de rayos X de fibras de ADN. Fueron tomadas por una joven y experta científica, Rosalind Franklin, y examinadas (sin el permiso de Franklin) por Watson y Crick entre 1951 y 1953. Utilizando modelos que representaban lo que se veía en las fotografías, descifraron la icónica estructura de doble hélice: dos hebras, dentro de una espina dorsal básica compuesta por azúcar y fosfato, que se enroscaban una alrededor de la otra, cada una de ellas formada por una combinación lineal de adeninas, citosinas, guaninas y timinas. Cada hebra era un fiel reflejo de la otra, y las bases se unían en pares concretos: A unida a T y G unida a C. Cuando una hebra tenía un tramo AGCT, su compañera en la hélice tenía el tramo TCGA.

A Watson y Crick se los asocia, con razón, con el descubrimiento de la estructura del ADN (utilizando los datos de Rosalind Franklin), pero hicieron algo más audaz y trascendental. En la doble hélice encontraron la respuesta a muchas de las preguntas planteadas por sus predecesores: las partículas de Mendel, los genes de Bateson, el principio transformador de Avery y la base de las mutaciones con las que

trabajaban los genetistas. Las dos hebras que describían podían juntarse (una original y la otra siendo su imagen especular) para reproducir células y órganos, ya que utilizando una hebra como molde se podía fabricar la segunda. La doble hélice explicaba por qué de los gorriones nacen gorriones y no golondrinas, por qué de las ballenas azules nacen ballenas azules y no delfines, y por qué los hijos se parecen a los padres y a las madres, a los abuelos y a las abuelas. La complementariedad de las dos hebras significaba que cada vez que una célula se divide, cada vez que un organismo se reproduce, una de las hebras puede recrear la hebra que faltaba a partir de una plantilla (excepto los posibles errores, por supuesto). Sugirieron que todo lo que definía a un gorrión, a una golondrina, a una ballena, a un delfín, a ti y a mí se encontraba en esa secuencia de sustancias químicas. La doble hélice sentó las bases de la visión genocéntrica de la naturaleza que ha dominado durante casi un siglo la forma en que vemos la vida.

Sin embargo, esta perspectiva centrada en el gen no lo explica todo. Desde que se descubrió la estructura del ADN, es común referirse a él como el «libro de la vida», un texto formado por una secuencia de letras (las bases A, G, C y T) que sirve de manual de instrucciones para construir organismos. Pero ¿para qué sirven las instrucciones y quién se encarga de llevarlas a cabo?

El ADN se parece menos de lo que creemos a un manual de instrucciones. Cuando nos imaginamos uno (por ejemplo, el que nos explica cómo montar un mueble), este suele estar compuesto por una serie de imágenes que nos muestran las piezas que necesitamos en cada fase, con flechas que nos indican cómo ensamblarlas para formar la estantería o el armario que deseamos. Pero mientras que los manuales de instrucciones nos indican el orden en que hay que hacer las cosas, dónde hay que hacerlas y qué hay que utilizar para realizar cada paso, el ADN no hace nada de eso. Aunque las letras de los pares de bases están dispuestas a lo largo de una cadena, no hay un orden establecido en el que deban aparecer. Sin embargo, algunos tramos de la cadena sí transmiten mensajes: son lo que llamamos *genes*. Encontrarlos no es fácil.

A pesar de todo lo que hemos aprendido sobre genética, descomponer las cadenas de ADN en unidades individuales, los genes, no es una tarea sencilla. Si hablas con los biólogos, te dirán que es casi im-

posible definir lo que es un gen. Para algunos, un gen no es más que una simple estructura química, una secuencia heredada de ADN formada por combinaciones de esas cuatro letras esenciales. Pero para muchos, tanto científicos como no científicos, un gen es específicamente una unidad de herencia asociada directamente a una característica concreta. El origen de este desacuerdo sobre la definición de lo que es un gen se debe al embarazoso hecho de que solo entre el 1 y el 3 % de nuestro genoma (es decir, la cantidad total de ADN de cada una de nuestras células) está directamente asociado a rasgos heredados. Este porcentaje varía de un organismo a otro, pero en todos los casos solo una parte del ADN está asociada a los genes. En cuanto al resto de las secuencias de las bases A, G, C y T, aún no sabemos mucho sobre su función. Por eso, a veces se dice que los genes son como palabras escondidas en largos tramos de galimatías, aunque, por supuesto, los genes no son palabras, sino sustancias químicas.

Sin embargo, tiene algo de sentido comparar un gen con una «palabra», ya que, al igual que ocurre con las palabras, los genes tienen significado, y cuanto más larga sea la cadena de letras que componen un gen, más largo será el mensaje que transmita. Cada posición a lo largo de la cadena puede ser ocupada por cualquiera de las cuatro bases químicas: A, G, C o T. Por ejemplo, si un gen tiene cuatro letras, podría tener 4^4 (256) combinaciones diferentes, lo que significa que podría tener 256 significados químicos distintos. Si tiene cinco letras, puede tener 4^5 (1.024) combinaciones diferentes. Si tiene miles de letras, que es lo que suele ocurrir, las combinaciones posibles son prácticamente infinitas. Sin embargo, como en cualquier idioma, no todas las longitudes y combinaciones de letras y palabras tienen sentido.

Para empezar a comprender qué son los genes y si su papel es realmente tan importante como podría sugerir la visión genocéntrica, los científicos necesitaban saber más y descifrar cómo se definen, escriben y leen las palabras y los textos de un genoma.

EL LENGUAJE DE LOS GENES

Steve Jones, genetista del University College de Londres y autor de varios libros de divulgación sobre genética, comienza sus cursos sobre

esta materia diciendo a los estudiantes que su trabajo consiste en hacer que el sexo sea aburrido. La disciplina genética, dice, es sexo, pero sin diversión. Probablemente tenga razón. El sexo es la esencia de la genética, pero, aunque en el cruce de plantas de guisantes y ratones hay que tener en cuenta el sexo, no hay nada estimulante en contar clases de guisantes, contabilizar capas de color o calcular exponenciales, y, desde luego, no resulta excitante murmurar frases como AAAGTCCCTTA.

En definitiva, el genoma es más parecido a un enigmático texto literario que hay que descifrar que a una tórrida novela romántica. Además de referirse al ADN como el «libro de la vida», como si se tratase de un guion, los científicos suelen hablar de mensajes en el ADN que se *transcriben* en un intermediario, un mensajero entre el gen y el rasgo expresado. Otro ácido nucleico, el ácido ribonucleico (ARN), desempeña ese papel. La molécula de ARN es muy similar a la de ADN, con dos diferencias: en lugar del azúcar desoxirribosa tiene ribosa, y en lugar de la base timina (T) tiene uracilo (U). Debido a estas diferencias moleculares, el ARN no forma una doble hélice como ocurre con el ADN, sino que forma cintas lineales o complejas estructuras tridimensionales.

Durante la transcripción, tramos de la doble hélice de ADN se «desenredan» de un cromosoma y se disponen como dos hebras separadas. Las partes del ADN necesarias para una tarea concreta se copian en una cinta de ARN que, a diferencia del ADN, puede abandonar el cromosoma. Así es como se expresan los genes (se «transcriben»). En el ADN solo hay una copia del gen, pero en la cinta de ARN se hacen muchas copias. Además, mientras que el ADN existe durante toda la vida de la célula y puede sobrevivir incluso después de la muerte del organismo (como descubrió Oswald Avery con su neumococo S asesino), el ARN tiene una vida corta. Una vez realizadas las copias de ARN, el ADN se vuelve a comprimir para minimizar las posibilidades de que se pierda la información que contiene.

Algunas moléculas de ARN desempeñan un papel importante en el control de lo que hace el ADN, incluido cuándo y dónde se expresan los genes. Y lo que es más importante, a través de las moléculas de ARN se descodifica el significado de las «palabras» cifradas en el ADN. Esto se hace convirtiendo el mensaje del ARN en una proteí-

na. Este tipo de moléculas de ARN se denominan ARN mensajero (ARNm).

Las proteínas son la mano de obra de la célula y existen muchas clases diferentes. Una de ellas, las enzimas, lleva a cabo reacciones químicas que median en procesos como la digestión, en la que los alimentos se descomponen en partículas moleculares para generar energía, y también en las respuestas inmunitarias, en las que las toxinas son descompuestas en residuos inofensivos. Otras proteínas tienen funciones más estructurales: la proteína queratina proporciona soporte estructural y protección a las células y forma la mayor parte del cabello y las uñas, mientras que la hemoglobina que hay dentro de los glóbulos rojos transporta el oxígeno por todo el cuerpo. La proteína distrofina es un agente de unión flexible que conecta las células entre sí y con cosas situadas fuera de las células, ya que estas se mueven y se comunican.

El proceso mediante el cual se crean proteínas a partir del ARNm se llama traducción, porque las proteínas están formadas por aminoácidos, entes químicos totalmente distintos de los ácidos nucleicos. Mientras que el ADN y el ARN se componen de cuatro unidades moleculares (en diferentes cantidades) que se unen de forma estrictamente ordenada para formar cintas o hélices, las proteínas utilizan veinte aminoácidos diferentes. A diferencia de la uniformidad de las bases que forman la estructura de la doble hélice del ADN, los aminoácidos son algo así como una variedad de piezas de Lego que pueden utilizarse para ensamblar una asombrosa gama de estructuras y formas, dependiendo de las piezas utilizadas y del orden de ensamblaje. El orden depende de la traducción de un lenguaje de cuatro letras a uno de veinte.

Al igual que el orden de las letras en el ADN no sigue ninguna regla, el de las del ARN solo sigue una: tiene que ser una copia del mensaje en el ADN, con la U sustituida por la T. Cualquier base química puede ir seguida de cualquier otra base química. Por lo tanto, utilizando aritmética simple, podemos calcular que traducir las bases A, C, T y G en todos los aminoácidos naturales requerirá combinaciones de tres letras. Esto se debe a que copiar una sola letra por aminoácido solo daría lugar a cuatro códigos de aminoácidos, y copiar combinaciones de dos letras por aminoácido solo daría dieciséis (4×4). Pero las proteínas están compuestas por veinte clases diferentes de aminoá-

cidos. Si, por el contrario, el código de un aminoácido tuviera tres letras, tendríamos sesenta y cuatro ($4 \times 4 \times 4$) opciones, más que suficientes.

Diversos experimentos han demostrado que los tripletes de bases se corresponden efectivamente con los diferentes aminoácidos, y que algunos están codificados por más de un triplete. También hay un triplete (ATG) que indica dónde empieza el código genético de los aminoácidos que componen una proteína, y tres tripletes (TAA, TAG y TGA) indican dónde debe dejar de traducirse el código. Este código es el que utilizan todos los animales y plantas vivos; es universal, lo que sugiere la asombrosa posibilidad de que todo el ADN descienda de un exitoso acto de invención molecular que ocurrió hace eones. El proceso de traducción lo llevan a cabo unas asombrosas máquinas moleculares llamadas ribosomas, formadas por proteínas y ARN, que escanean la cinta de ARNm como si fuera una cinta de telégrafo y ensamblan proteínas de acuerdo con lo que leen.

Con todo lo dicho ya sabemos, en líneas generales, qué es un gen y cómo se traduce en un rasgo observable. Las hebras del ADN se sepa-

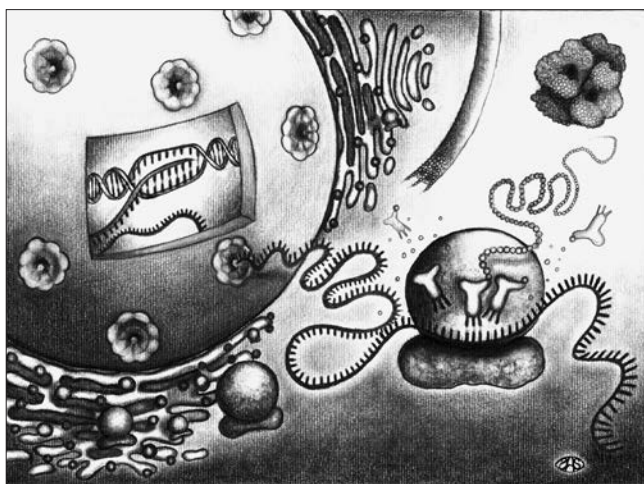


Figura 2. Según el dogma central de la biología molecular, la doble hélice de ADN se replica dentro de la bóveda que es el núcleo, donde también se transcribe en múltiples moléculas de ARN mensajero. Algunos de estos se envían al citoplasma, donde se traducen en proteínas dentro de unas nanomáquinas llamadas ribosomas, representadas en este dibujo por la gran estructura que se desliza a lo largo del ARNm.

ran para transcribirse en ARN, que a su vez se traduce, por ejemplo, en una enzima que desempeñará una función en la célula. Los lugares del cromosoma donde comienza y termina la transcripción del ADN en ARN también están marcados por intervalos específicos de las bases A, G, C y T, y es a estos intervalos a los que llamamos genes. Así pues, los genes adquieren «significado» gracias al ARN y a las proteínas que surgen de las copias y traducciones llevadas a cabo por los lectores, mensajeros y traductores. Esto hace que nos planteemos preguntas sobre el funcionamiento detallado de estos mecanismos y cómo se iniciaron los procesos relacionados, pero tendremos que dejar eso para otro libro.

Tener que recorrer el genoma humano en busca de las instrucciones para fabricar proteínas es como disponer de un manual de instrucciones compuesto por unos seis mil millones de letras y tener que encontrar unas veinte mil palabras intercaladas en el texto que te digan cómo montar una estantería. A lo largo de los años, mediante ensayo y error, hemos aprendido a identificar esos mensajes, localizarlos en los cromosomas y, la mayoría de las veces, descodificarlos. Sin embargo, el orden de las instrucciones no es obvio y, si quisiéramos construir un organismo a partir de la secuencia de letras del ADN, tendríamos que probar todas y cada una de las combinaciones de letras posibles y observar qué ocurre.

Como manual de instrucciones, el genoma no es especialmente útil. Como libro, es difícil de leer. Aun así, contiene información sobre las piezas, las herramientas y los materiales que, de algún modo, se unirán en la forma correcta para crear un animal o una planta, tú o yo. Pero incluso si podemos encontrar en lo más profundo del genoma algún código que contenga la información para algún rasgo específico, sigue sin estar claro cómo se transforman esos mensajes del ADN en los complicados tejidos y órganos de los que depende nuestra vida. La solución a este rompecabezas empieza a desvelarse cuando profundizamos en el significado y la expresión de cada uno de los genes.

FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN

Como hemos visto, antes de Mendel ya existían indicios de que las enfermedades se heredaban, pero no estaba claro qué era lo que se

heredaba exactamente, es decir, la causa material de la enfermedad que se transmitía. La primera enfermedad que se demostró que se heredaba de forma mendeliana tenía que ver con la instrucción para la fabricación de una enzima, la homogentisato oxidasa. En la alcaptonuria, el cuerpo de una persona carece de la cantidad suficiente de esta enzima para degradar una sustancia química llamada ácido homogentísico en sus componentes, por lo que el ácido se acumula en la orina. Esta acumulación provoca artritis y otros problemas. Cuando se expone al aire, el ácido se vuelve negro; de ahí que esta afección se denomine comúnmente «enfermedad de la orina negra», que es lo que significa alcaptonuria. Este extraño fenotipo llamó la atención del doctor Archibald Garrod del Great Ormond Street Hospital de Londres en los últimos años del siglo XIX.

Garrod empezó a llevar un registro de los bebés nacidos en el hospital cuyos pañales estaban manchados de orina negra y descubrió que la enfermedad era hereditaria. También se dio cuenta de que no solo se detectaba entre los miembros de una misma familia, sino también entre primos hermanos. Garrod consultó a William Bateson en Cambridge, quien le dio a conocer los experimentos de Mendel con guisantes. Como la alcaptonuria era muy poco común, se trataba claramente de un rasgo recesivo. En 1902, Garrod publicó un artículo en el que afirmaba que los niños poseían una «individualidad química»; cuando el uso de la palabra *gen* se generalizó, la alcaptonuria pasó a clasificarse como una enfermedad genética resultante de un rasgo o déficit hereditario, una mutación en el gen que contiene la información para la fabricación de la homogentisato oxidasa. Una vez sabido esto, la enfermedad se curaba fácilmente proporcionando la proteína que faltaba.

Como la alcaptonuria está causada por la falta de una enzima debida a una mutación producida en un gen, los científicos pensaban que los genes estaban siempre asociados a las enzimas. Pero resulta que muchos genes no están vinculados a un rasgo de forma tan sencilla y directa, y su búsqueda da lugar a sorpresas.

Alrededor del año 1900, una maestra jubilada llamada Abbie Lathrop montó un negocio de cría de animales para venderlos como mascotas en Massachusetts. Tuvo la prudencia de empezar con ratones y ratas, animales pequeños que se reproducen con rapidez y que le

permitirían obtener beneficios desde el principio. Una de las primeras parejas de ratones de su colección fueron ratones bailarines japoneses, criados como animales de compañía en Japón y China en el siglo XVII. Los ratones de esta cepa se comportan de una forma poco habitual: en lugar de quedarse quietos o correr en línea recta, se mueven en círculos, dando vueltas sobre un eje como si bailaran. A veces ni siquiera corren; simplemente giran sobre una pata trasera, una y otra vez, cientos de veces. La cabeza también gira en círculos. Ahora se entiende por qué se criaban estos ratones: atraían la curiosidad de los humanos antes de que existieran la televisión e internet.

Con el tiempo, la descendencia de esos ratones y de otras cepas «extravagantes» que Lathrop crio superó los diez mil ejemplares. Sabía que esos rasgos eran hereditarios y que tenía que aparear ratones bailarines con otros ratones bailarines si quería que su descendencia también lo fuera. De esta forma, sus generaciones de ratones eran endogámicas: se apareaban hermanos o primos entre sí. Al cabo de unos años, se dio cuenta de que algunas de sus cepas consanguíneas desarrollaban bultos en la piel y que su descendencia también los tenía. Los bultos le parecían tumores y se puso en contacto con algunos científicos para que le dieran su opinión. Finalmente, acabó trabajando con el patólogo Leo Loeb de la Universidad de Washington en San Luis para identificar cepas endogámicas de ratones más susceptibles a ciertos tipos de cáncer. Entre 1913 y 1918 publicaron diez artículos pioneros sobre el cáncer en los que sugerían que, en los ratones, la tendencia a sufrir los tumores mamarios era hereditaria. Con este trabajo, el ratón entró en el laboratorio como modelo para la biología del cáncer y nunca se ha ido. Tampoco lo hizo la idea de que los genes causan enfermedades, en particular el cáncer.

Una cosa era decir que los colores y las texturas de los guisantes se heredan y otra muy distinta que ocurre lo mismo con las enfermedades neurológicas y el cáncer. Recordemos que esto ocurría más de tres décadas antes de que Avery observara el poder transformador del ADN y casi medio siglo antes de que Watson y Crick identificaran la estructura química del ADN en la cadena compuesta por las bases A, C, G y T.

Hoy en día, al hablar de mutaciones, nos referimos a alteraciones producidas en una sección del texto del ADN. Puede tratarse de la

sustitución o supresión de una o varias letras, lo que repercute en rasgos específicos y se transmite de generación en generación. Los cambios que se producen pueden ser de varios tipos: una sola letra puede intercambiarse por cualquiera de las otras tres, puede introducirse un espacio en blanco o puede repetirse un pasaje del código. Cualquier cambio que se produce en un tramo de letras asociado a un gen crea un alelo, una nueva forma del gen. Si imaginamos que la «palabra» asociada a un gen es un verbo, entonces los alelos del gen serían los diferentes tiempos verbales, que modifican el significado del verbo. Cuando el cambio producido en el gen se transcribe en ARN y se traduce en una proteína, estos cambios determinarían qué es lo que puede o no puede hacer la proteína formada. Si la proteína es necesaria para una función corporal concreta (como degradar el ácido homogentísico en sus componentes), la alteración del texto original da lugar a un cambio en el significado del verbo. Una deficiencia de este tipo puede significar algo tan simple como no tener suficiente cantidad de una enzima que crea una piel lisa, de modo que acabas teniendo guisantes arrugados.

Pondré un ejemplo sencillo para ilustrarlo. Tomemos una frase formada por palabras de tres letras, como los tripletes que codifican los aminoácidos: UNA VÍA SIN FIN. La supresión de la A de UNA provoca que la frase carezca de sentido, ya que ahora se leería (recordemos que tenemos que leer en tripletes) UNV IAS INF IN. Así pues, una mutación de este tipo arruinaría la función de la proteína codificada. No obstante, también es posible que se produzca un ligero cambio de una letra en uno de los tripletes, pero que el resultado siga teniendo sentido, por lo que podríamos seguir entendiendo su significado en función de dónde se produzca el cambio. Por ejemplo, si la V de VÍA muta y pasa a ser una R, UNA RÍA SIN FIN sigue teniendo sentido, pero si la A cambia por una W, no sabremos qué es lo que no tiene fin, ya que el triplete se leería VIW en lugar de VÍA. Un cambio así podría tener graves consecuencias para la función de una proteína.

Lo que Garrod asociaba a la alcaptonuria y Lathrop seleccionó en sus extravagantes ratones eran mutaciones. De hecho, lo que provoca el comportamiento peculiar del ratón bailarín es una mutación en un gen que codifica una proteína que mantiene unidas las células del oído

interno que controlan el equilibrio. La misma mutación genética provoca en los humanos el síndrome de Usher, que causa problemas de equilibrio, audición y visión. La proteína no es una enzima, y este es el gran reto de la genética: cómo averiguar cuál es la función normal codificada en un gen en comparación con la disfunción que resulta de una mutación cuando el producto del gen no es una enzima. La primera vez que se planteó este problema fue por culpa de las mutaciones que afectan a la cola de los ratones.

T DE TAIL («COLA»)

En la década de 1920, Nadine Dobrovolskaya-Zavadskaya, una emigrante que, tras abandonar Rusia al estallar la Revolución, encontró trabajo en el Instituto del Radio de París, se interesó por la posibilidad de que la radiación provocara mutaciones. Lo que motivó su interés fue la gran cantidad de muertes, muchas de ellas provocadas por anemias, fracturas de huesos y tumores, que sufrieron las mujeres que habían estado utilizando las propiedades fluorescentes del radio para decorar artículos domésticos.

En colaboración con el Instituto Pasteur, Dobrovolskaya-Zavadskaya irradió los testículos de ratones macho para ver si, tras reproducirse, esto causaba mutaciones en su descendencia. Después de tres mil cruces de este tipo, detectó dos cepas *mutadas*, es decir, dos cepas que tenían mutaciones que se mantuvieron a lo largo de varias generaciones. Una de ellas tenía la cola muy corta. Llamó a este mutante *T*, por *tail* («cola»). Ahora se conoce como *Brachyury*, que significa «cola corta» en griego. Siguiendo la convención aceptada por los genetistas, utilizó la *T* mayúscula para indicar que se trataba de un rasgo dominante, es decir, se manifestaba en la descendencia aunque solo lo hubiera heredado de uno de los progenitores. Y lo que ocurrió fue que el nombre del mutante se transfirió al gen asociado a la mutación.

Dobrovolskaya-Zavadskaya había descubierto una mutación que se producía de una forma muy particular. Cuando una copia del gen *Brachyury* era destruida por la irradiación del «patriarca» de la línea hereditaria, la descendencia nacía con cola, pero esta era corta. Sorprendentemente, si faltaban ambas copias del *Brachyury*, la cría mo-

ría como embrión en el útero. La suya fue una investigación admirable. No sería la única vez que un estudio diseñado para aprender sobre el cáncer aportaba lecciones sobre el desarrollo, es decir, la forma en que se construyen los organismos. La muerte de esos ratones daba a entender que existía algo muy prometedor oculto en las mutaciones.

En aquel momento, Dobrovolskaya-Zavadsкая no creía que la radiación provocara cambios en los genes de los ratones. Pensaba que la radiación «ponía de manifiesto una condición latente preexistente» que destruía algo que había mantenido la mutación bajo control. Más tarde, los científicos decidieron observar qué quedaba en el útero en aquellos casos en los que la mutación era letal. Encontraron embriones con médulas espinales cortas, músculos torácicos desubicados y sin cola. Esto sugería que, si el gen *Brachyury* estaba asociado a una enzima, entonces los defectos causados por su pérdida se presentaban componiendo un espectro. Cuanta menos presencia haya de *Brachyury*, la función será menor y aparecerán más defectos; el fenotipo, la manifestación física del genotipo, será más sólida.

Es fácil entender cuál es la función de los genes que proporcionan instrucciones para la fabricación de enzimas específicas como ocurre en la alcaptonuria. En este caso, la enzima tiene una función clara: degradar una sustancia, el ácido homogentísico, en los aminoácidos que la componen para que el organismo pueda utilizarlos. Si la enzima no está presente, la sustancia se acumula y causa la enfermedad, pero podemos superar esa deficiencia proporcionando la sustancia química que falta. Así es como funcionan las terapias de sustitución enzimática en medicina para tratar algunas enfermedades. Sin embargo, los genes responsables de mutaciones como la de *Brachyury* planteaban un complejo enigma. No se sabía para qué codificaba este gen, pero parecía definir no solo la longitud de la cola, sino también el número y la forma de las vértebras y los músculos, y tal vez la propia organización del cuerpo. Aunque es relativamente fácil comprender cuáles son las consecuencias de la mutación, es difícil entender para qué codifica la versión normal del gen o cómo contribuye a crear un patrón normal de vértebras.