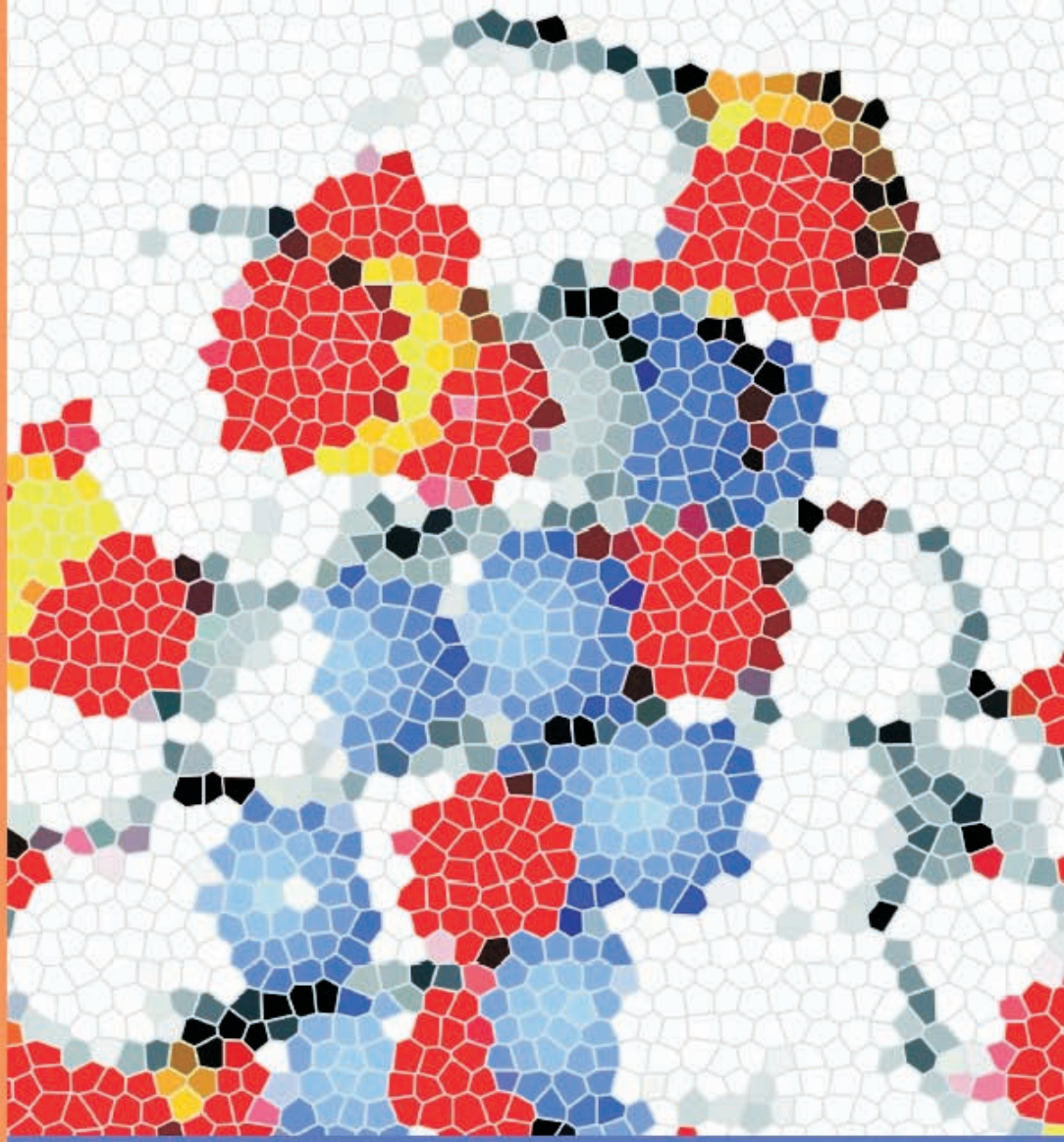
La vida que llevamos dentro

Genes, células, historia y más



Federico Abascal

editorial Hélice

La vida que llevamos dentro

Genes, células, historia y más

Federico Abascal

Serie Tangente

editorial Hélice

LA VIDA QUE LLEVAMOS DENTRO
Genes, células, historia y más

AUTOR:
Federico Abascal Sebastián de Erice

ILUSTRACIONES:
Federico Abascal

© Federico Abascal, 2010
© Editorial Hélice, 2010

EDICIÓN Y COORDINACIÓN:
Editorial Hélice
C/ Alberto Aguilera 13, 4º
28015 Madrid
info@editorialhelice.com

MAQUETACIÓN:
Rebeca Irazábal

DISEÑO DE PORTADA:
Pedro Elipe

IMPRESIÓN:
Closas-Orcoyen S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida total ni parcialmente, ni almacenada en un sistema informático, ni trasmitida de cualquier forma o por cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros métodos, sin previo aviso y expreso permiso de Editorial Hélice®.

Impreso en España
ISBN: 978-84-92914-02-9
(ISBN edición digital: 978-84-92914-03-6)
Depósito Legal:

Esta obra ha sido publicada con una subvención de la Dirección General del Libro, Archivos y Bibliotecas del Ministerio de Cultura, para su préstamo público en Bibliotecas Públicas, de acuerdo con lo previsto en el artículo 37.2 de la Ley de Propiedad Intelectual.

Anoche cuando dormía
soñé ¡bendita ilusión!
que una fontana fluía
dentro de mi corazón.

Dí: ¿por qué acequia escondida,
agua, vienes hasta mí,
manantial de nueva vida
en donde nunca bebí?

Antonio Machado

Índice

¿De qué estamos hechos? 9
El núcleo, el libro de instrucciones y las proteínas 13
Un paseo por la célula 21
El sistema nervioso, ¿nosotros? 29
El sistema inmunitario, los guardianes de nuestro cuerpo 37
Un espermatozoide, un óvulo y un buen plan 49
El cáncer, o el desafortunado éxito de una célula 59
¿De dónde venimos? El origen de la vida 69
Breve Historia de la vida en la Tierra 75
La Teoría de la Evolución 87
Cómo se hizo 97
Agradecimientos 111
Glosario 113
Índice analítico 115

¿De qué estamos hechos?

A LA pregunta de qué estamos hechos se puede responder de muchas formas. Alguien interesado en la trascendencia de nuestras vidas tal como Platón podría responder que somos un alma encerrada en un cuerpo. Un físico quizá respondería que estamos hechos de átomos que se han fraguado en el interior de las estrellas. Un químico tal vez matizaría qué tipo de moléculas se forman con esos átomos. A su vez, un médico probablemente diría que estamos hechos de una serie de órganos y tejidos que actúan de modo coordinado. Y un biólogo seguramente respondería que estamos hechos de células. Todos tienen razón. Aunque, en el caso de Platón, como entramos en el terreno de la metafísica, más allá de lo constatable, no lo podemos afirmar. En este libro voy a darte mi visión de biólogo, contándote cómo se organizan las células, de qué están hechas, cómo funcionan, y cómo se construye un ser vivo a partir de una sola célula. También te explicaré qué es el cáncer y por qué envejecemos. Te hablaré de los virus, unos seres que ponen en jaque nuestra visión de la vida. Expondré algunas especulaciones sobre cómo podría haberse originado la vida en nuestro planeta. Recorreremos rápidamente la historia de la vida en la Tierra y aclararemos juntos qué es y a qué se refiere la, a veces denostada, Teoría de la Evolución. Además, te contaré qué son el genoma y los genes, esos términos que tanto se escuchan desde hace unos años. Finalmente, pero no en este orden, te mostraré algunos de los fabulosos ingenios de los sistemas nervioso e inmunitario, explicándote, por ejemplo, cómo se las apañan nuestras defensas para diferenciar lo propio de lo ajeno, es decir, nuestras células de bacterias y virus.

Estamos hechos de células. Para ser más precisos deberíamos decir que estamos hechos de células y de lo que hay entre ellas. Por ejemplo, el hueso, que nos sustenta y que protege los órganos internos, está constituido tanto por células como por la matriz ósea, no celular. Las células son las encargadas de producir y remodelar la matriz, la cual es en parte mineral (básicamente cristales de calcio y fósforo) y en parte orgánica (proteínas y azúcares fabricados por las células). A pesar de su apariencia estática, los huesos están sometidos a un proceso continuo de remodelación en respuesta a las fuerzas ejercidas sobre ellos, y son células las que literalmente se comen la matriz no celular para modificar la forma de los huesos. Otras partes de nuestro cuerpo como los vasos sanguíneos, la piel, los músculos o los intestinos son mayoritariamente celulares. También hay células que se endurecen y se apilan unas con otras para, muriendo, dar lugar a estructuras como el pelo y las uñas. Así, podemos decir que, efectivamente, en parte somos células y, en parte, lo que hay entre ellas.

Estas células de las que estamos hechos provienen todas de una sola célula que resultó de la fusión de un espermatozoide y un óvulo de nuestros padres. La célula primigenia resultante se fue dividiendo y multiplicando en otras, las cuales han ido especializándose en diferentes funciones, asociándose entre sí y adquiriendo formas particulares hasta constituir un hígado, un corazón, los ojos, o el cerebro. Así, una célula del hígado, un hepatocito, está especializada en procesar los nutrientes que ingerimos y que desde los intestinos pasan a la sangre, preparándolos para que puedan llegar a las otras células del cuerpo y eliminando las sustancias tóxicas. Una neurona, en cambio, tiene un diseño adecuado para la comunicación, con multitud de prolongaciones celulares que hacen contacto con otras neuronas y, a través de las cuales, circulan impulsos nerviosos de naturaleza electroquímica. Este fascinante proceso de desarrollo embrionario por el cual a partir de una célula se construye un ser vivo tan complejo merece un capítulo aparte.

Una célula típica tiene un tamaño aproximado de diez micrómetros, es decir, la centésima parte de un milímetro. En la cabeza de un alfiler pequeño (de un milímetro cúbico) cabrían, por tanto, un millón de células. Son realmente pequeñas. Pero existen células más grandes, algunas enormes. Si quieres ver una célula gigante, abre un gajo de naranja o mandarina y fíjate en esas celdillas con forma de bolsita alargada. Se trata de un tipo especial de células. En nuestro cuerpo también hay células gigantes, pero no son tan fáciles de observar. Una neurona motora de las que dicen a los músculos de nuestras piernas que se muevan puede medir más de un metro. Su cuerpo celular es pequeño,

pero tienen prolongaciones muy largas, desde la espina dorsal hasta el músculo. También hay células más pequeñas.

Aunque antes te dije que todas las células de nuestro cuerpo provienen de una única célula primigenia, esto no es del todo cierto. De hecho las células que descienden de un espermatozoide y un óvulo representan una pequeña fracción. Y es que podemos decir que también somos bacterias. En nuestra piel, boca e intestinos viven algo así como 100 billones de bacterias. Las bacterias son, por tanto, diez veces más numerosas que *nuestras* células, aunque tienen un tamaño mucho menor. La flora intestinal bacteriana pesa alrededor de 1 kg, un peso parecido al del corazón (800 g) o el cerebro (1,4 kg). Allí hay más de 1.000 especies distintas de bacterias que nos ayudan a hacer la digestión y nos proporcionan vitamina K. Además, al estar colonizados por ellas, se ha establecido un ecosistema bacteriano donde la competencia por el espacio y los nutrientes hace difícil la entrada de bacterias patógenas. Esa es una de las razones para tener cuidado con los antibióticos. Por si no lo sabes, los antibióticos son un invento de los hongos para quitarse de en medio a la competencia bacteriana, y un invento maravilloso que a más de uno nos ha salvado la vida. Hay que tomarlos con precaución porque alteran el ecosistema bacteriano natural, lo que a veces desencadena problemas digestivos e infecciones secundarias.

Ya sabes que estamos hechos de células. Si tienes un espíritu científico, es decir, si sientes curiosidad por saber cómo son las cosas, querrás saber además de qué están hechas las propias células. A pesar de que son realmente pequeñas, las células son muy complejas, son como pequeños organismos. Su grado de autonomía es tal que hay muchos organismos vivos que están constituidos por una sola célula. Entre ellos se cuentan las bacterias, los protozoos que viven en el agua, o la levadura de la cerveza. Si tienes ocasión de mirar por un microscopio, echa un ojo a una gota de agua estancada. Encontrarás un mundo microscópico de organismos unicelulares con maravillosas formas, cada uno con su sistema de locomoción propio. Unos son depredadores, otros fotosintéticos (como las plantas), algunos están protegidos por formidables corazas de sílice. Pero hay algo muy importante que diferencia a nuestras células de las de estos organismos unicelulares: las nuestras han de actuar de modo concertado con otras células del cuerpo, para lo cual están en un continuo proceso de comunicación unas con otras. Fíjate qué importante es eso: si se independizan y siguen su libre albedrío surgen problemas, se desarrollan los tumores. Aunque existen muchos mecanismos de control dentro de las células para evitar que esto suceda, desafortunadamente a veces fallan.

Veamos entonces de qué están hechas las células. Una célula está envuelta por una membrana lipídica (grasa) que la separa del medio exterior, de modo análogo a como la piel recubre nuestro cuerpo. A través de la membrana la célula se comunica con el exterior e intercambia nutrientes y mensajes. Así, por ejemplo, nuestras células tienen en su membrana receptores para la hormona insulina. Mediante éstos la célula puede ser informada acerca de cuándo hay glucosa en el medio y así actuar en consecuencia (en el páncreas se secreta la insulina a la sangre cuando ingerimos hidratos de carbono, fuente de glucosa). También hay en la membrana transportadores específicos para captar la glucosa del exterior. Esta glucosa, una vez en el interior, puede ser almacenada como glucógeno o degradada para extraer la energía que está contenida en sus enlaces químicos. Existe toda una pléyade de receptores y transportadores específicos en la membrana. Son proteínas. Tendremos ocasión de hablar largo y tendido sobre ellas. Estos receptores tienen funciones tan importantes como responder a la luz en las células de nuestros ojos o, en el caso de las células de nuestro sistema inmunológico, identificar organismos invasores como bacterias o virus. No obstante, los roles de las proteínas no se limitan al transporte y la comunicación. De hecho hay una infinidad de nanomáquinas de proteínas implicadas en muchos procesos.

Como sabes, nuestro cuerpo está constituido por una serie de órganos, como el hígado, el corazón o el cerebro, que funcionan de forma coordinada, repartiéndose las tareas. Esta organización, curiosamente, se repite dentro de la célula, tras la membrana. Realmente, es sorprendente constatar cómo los esquemas organizativos de la Naturaleza se repiten muchas veces en diferentes escalas. Los órganos internos de la célula se denominan orgánulos y unos están especializados en la producción de energía, otros en el desguace de elementos celulares deteriorados o que ya no son útiles y otros en la fabricación de proteínas de exportación al exterior, por ejemplo. Al igual que la propia célula, la mayoría de los orgánulos están separados, a su vez, por una membrana de lípidos. Tienen nombres como mitocondria, proteosoma, peroxisoma, lisosoma, retículo endoplásmico o aparato de Golgi. Aunque como seres humanos una de nuestras atribuciones es la de poner nombre a las cosas, en general trataré de referirme a ellos más por su rol o función que por su nombre. Hay un orgánulo, sin embargo, que merece un capítulo aparte, y al cual sí llamaremos por su nombre: el núcleo. La mitocondria también merece una especial deferencia, y hablaremos de ella a lo largo de varios capítulos.

El núcleo, el libro de instrucciones y las proteínas

EL núcleo de la célula es como una gran biblioteca en miniatura. Allí dentro, protegido y separado por una membrana, se guarda un mensaje muy especial que está escrito en un peculiar alfabeto de sólo cuatro tipos de letras. Y es un mensaje muy largo, de 3.200 millones de caracteres. Fíjate, si lo escribiésemos en un libro necesitaríamos alrededor de un millón y medio de páginas. Imprimir un libro así no sería muy ecológico. En realidad, tampoco sería muy interesante leerlo porque no es fácil de entender. De hecho se necesitaron los esfuerzos de muchos científicos para descifrarlo. Y sólo las células saben interpretarlo. ¿Y qué dice este mensaje? Es nuestro genoma, el libro de instrucciones de la célula. Allí se detalla qué tareas han de llevarse a cabo para que la célula viva según el cometido que le ha sido asignado. Para que una neurona mande sus señales o para que una célula muscular se contraiga. Pero también es el libro de instrucciones del organismo completo, donde se explica cómo construir un individuo con sus distintos órganos, tejidos y tipos de células. Y es también la herencia que se transmite de generación en generación. Es un gran libro, y no sólo por su extensión.

Aunque en nuestro cuerpo hay muchos tipos de células diferentes, este libro que llevamos dentro, nuestro genoma, es el mismo en todas ellas. Se estableció cuando dos versiones reducidas de los libros de nuestros padres se combina-

ron. Una de las versiones viajaba a bordo de un espermatozoide. La otra esperaba en el óvulo. El libro resultante es una mezcla de ambas y está dividido en tomos, de modo que más que un libro parece una enciclopedia. Estos tomos son los cromosomas y en nuestras células hay 23 pares de ellos. Cada uno de estos pares contiene un cromosoma de origen paterno y otro materno. Ambos contienen información similar, aunque no idéntica. Los mismos capítulos pero en versiones diferentes. Pues bien, si unas células viven de un modo diferente a otras es porque en ellas se leen distintos capítulos del libro. Así, en una célula del páncreas se leen los capítulos que explican cómo y cuándo producir insulina, mientras que en una célula del corazón se leen los que dicen cómo bombear la sangre hacia las arterias. Además, a excepción de los gemelos, cada uno de nosotros porta una versión única del libro, responsable de muchas de nuestras diferencias.

El libro de instrucciones que se guarda en el interior del núcleo no está escrito utilizando papel como soporte, sino una larga molécula llamada ADN. Esta molécula se construye mediante el ensamblaje de cuatro tipos distintos de moléculas más pequeñas, los nucleótidos, que representan las diferentes letras del peculiar alfabeto de la vida. El modo de escribir sobre este soporte es lineal, una letra detrás de otra, tal como estoy escribiendo esto ahora mismo. Y es el orden y cadencia de estos cuatro elementos básicos lo que determina que surjan palabras, frases y capítulos que confieren al mensaje un sentido dentro de la célula. Si te cuesta imaginar cómo un alfabeto tan limitado puede servir para describir las instrucciones de la vida, piensa que los ordenadores utilizan un alfabeto aún más reducido, de sólo dos símbolos, unos y ceros, los cuales combinados sirven para almacenar y procesar texto, imágenes, o cualquier otro tipo de información. El mensaje es tan largo que se necesitan dos metros de ADN para escribirlo. Imagínate lo difícil que puede ser condensar este ADN para que quepa dentro de un lugar tan pequeño como el núcleo, de tan solo unas pocas micras (milésimas de milímetro, millonésimas de metro). El truco consiste en enrollar el ADN sobre una especie de bobinas. La fibra resultante, más ancha pero más corta, se enrolla a su vez sobre sí misma. Y así sucesivamente hasta conseguir el objetivo.

La unidad básica de información, el capítulo del libro, es el gen. Cada gen puede asemejarse a una instrucción concreta. Aunque se necesita todo el libro para alcanzar el significado pleno, el gen representa por sí mismo una fracción del mensaje con entidad propia. Hay distintos tipos de genes. La mayoría contienen instrucciones sobre el diseño de proteínas, los verdaderos actores en la

vida celular. Por ejemplo, la proteína receptora de insulina se fabrica de acuerdo al diseño descrito en un gen. Y hay muchos genes, entre 20 y 25 mil, los cuales están repartidos entre los distintos cromosomas.

Dentro de la biblioteca del núcleo, además de conservar el libro en buenas condiciones, se realizan otras tareas. Por una parte, se efectúa la copia del libro, necesaria antes de la división celular, para que cada célula hija reciba una copia fidedigna del mensaje. Y para que el legado llegue en buenas condiciones a nuestra descendencia. Este proceso de copiado lo lleva a cabo una nanomáquina de proteínas sorprendentemente fiable. Tan sólo comete un error por cada 10.000 letras copiadas. Pero además esta nanomáquina dispone de un mecanismo de detección de errores y autocorrección que finalmente consigue reducir la tasa a un error cada mil millones de letras. Funciona mucho mejor que nosotros mismos. Si no lo crees, abre el buzón y cuenta cuántas cartas traen tu nombre y dirección correctamente escritos. Si el buzón está vacío, no te aflijas y sigue leyendo. Por otra parte, en el núcleo también se leen y transcriben aquellos capítulos del libro (genes) necesarios para la vida de la célula. Distintos en cada célula. Pero siguiendo un mecanismo similar. El mensaje de cada gen se transcribe usando como soporte una molécula llamada ARN, prima del ADN, que también se escribe con un alfabeto de cuatro letras. Como si se hiciera una fotocopia del gen. De este modo, el mensaje puede salir del núcleo, fuera de la biblioteca, para ser descodificado sin riesgo de dañar el original. Finalmente, en el núcleo también se ensamblan los ribosomas, que son las máquinas o factorías que descodificarán los mensajes transcritos.

Hemos hablado del ADN y el ARN, los genes y sus fotocopias. Es el turno de las proteínas. Todos las conocemos por verlas en la composición nutricional de los alimentos, pero no son sólo los ladrillos que necesitan los niños para crecer. Son auténticas maquinas diminutas que desempeñan infinidad de funciones en la vida de la célula. Unas son capaces de importar glucosa a la célula, otras de copiar el libro de instrucciones, otras de atacar a microorganismos invasores. Necesitamos comerlas para extraer sus componentes últimos, los aminoácidos (pequeñas moléculas de nitrógeno, carbono, oxígeno, hidrógeno y, a veces, azufre) y así construir nuestras propias proteínas. Como si pudiera existir una fábrica capaz de producir tanto coches, como aviones, ropa o herramientas, en la fábrica de los ribosomas se producen proteínas de todo tipo. Cada una con un diseño particular adecuado para llevar a cabo su misión. Sofisticada ingeniería industrial. Aunque la sofisticación, curiosamente, no radica en la fábrica, los ribosomas. Lo único que éstos saben hacer, que no es poco, es traducir el

mensaje del gen. El truco consiste en que es en el propio mensaje donde se especifican las instrucciones, el plan de diseño industrial, sobre cómo será la proteína que se ha de fabricar. Veámoslo en más detalle. Los ribosomas reciben el mensaje en forma de ARN, la fotocopia del gen. Este mensaje, como el propio gen, está escrito con cuatro tipos de letras. Los ribosomas lo traducen a un lenguaje nuevo, el de las proteínas. Es un lenguaje muy distinto que consta de veinte tipos de letras, los aminoácidos. Para llevar a cabo esta traducción se tienen en cuenta una serie de correspondencias entre ambos lenguajes. Sabemos que el mensaje del gen está codificado siguiendo una pauta de palabras de tres letras consecutivas. Cada una de estas palabras o tripletes se corresponde con una letra del alfabeto de las proteínas. De tal modo que un mensaje de ADN que tuviera una longitud de 300 letras o nucleótidos contendría 100 palabras, por lo que daría lugar a una proteína constituida por 100 aminoácidos. Si eres aficionado al cálculo matemático quizá hayas sacado algunas cuentas y no te cuadren los números. Resulta que con las cuatro letras del alfabeto del ADN se pueden obtener 64 palabras distintas de tres letras, los tripletes, mientras que estamos hablando de sólo veinte letras del alfabeto de las proteínas. Lo que sucede es que hay aminoácidos que se corresponden con más de un triplete. Además, algunas combinaciones no se traducen, sino que se utilizan como signos de puntuación, para señalar el inicio y el fin del mensaje que se debe traducir.

La traducción al nuevo lenguaje, el de las proteínas, representa un hito muy especial. Es el paso de la teoría a la práctica, de la información a la acción, del libro a la vida. Miremos más de cerca a las proteínas para comprenderlo. Los veinte ladrillos con los que se construyen las proteínas, los aminoácidos, tienen propiedades físicas y químicas muy diferentes entre sí. Algunos aminoácidos son grandes, otros pequeños. A unos les gusta estar en contacto con el agua, mientras que otros, los hidrofóbicos, tratan de huir de ella. También hay aminoácidos con cargas eléctricas positivas y negativas. Las proteínas, por tanto, se construyen combinando veinte piezas de muy distinta naturaleza. Como si de tornillos, tuercas, interruptores, puntos de soldadura, juntas, diodos eléctricos u otras piezas de ingeniería se tratara. Y las instrucciones para ensamblarlas están descritas en los genes. Al final, dependiendo de la secuencia de unión de los aminoácidos, las proteínas adoptan estructuras tridimensionales características, lo que las convierte en maravillosas nanomáquinas con funciones muy específicas. Así, unas proteínas son capaces de unirse de forma específica a la insulina, otras de transportar la glucosa desde el medio hasta el interior celular, y otras

de romper los enlaces entre los átomos de la molécula de glucosa. De este modo, cada gen, al ser transcrito y traducido, da lugar a un tipo particular de proteína con una misión definida. Así, además, una sola fábrica, la de los ribosomas, es capaz de llevar a buen término un sinfín de diseños industriales.

En el libro del genoma no sólo hay genes compuestos por una serie de palabras de tres letras, de ésas que se traducen a aminoácidos. También hay genes que producen moléculas de ARN que no son traducidas. Y también hay signos de puntuación, combinaciones de letras, que marcan el inicio y el fin de un gen. Además, asociado a cada capítulo del libro, a cada gen, hay un manual de uso del mismo. Es un conjunto de palabras especiales que sirven para explicar cuándo y en respuesta a qué condiciones el gen debe ser leído y transcrito. Pero, ¿quién interpreta esos manuales de uso y decide qué capítulos han de leerse? La respuesta es que son las proteínas producidas a partir de las instrucciones del propio libro las que lo hacen. En particular un tipo de ellas que se llaman factores de transcripción. Cada una de estas proteínas tiene una estructura tal que encaja como un molde con una de las distintas palabras de los manuales de uso de los genes. Como piezas complementarias de un rompecabezas. Así, si un factor de transcripción encaja con la palabra "gen importante para el metabolismo de la glucosa", su presencia determina que todos aquellos genes que tienen dicha palabra se transcriban. Esto es así porque su unión al manual de uso actúa como un mecanismo de subrayado que facilita que otras proteínas, las responsables de transcribir los genes, se unan al gen en cuestión.

No sólo existen muchas palabras distintas en los manuales de uso de los genes, sino que además, del total de 20 ó 25 mil genes de nuestro genoma, unos dos mil contienen instrucciones para producir factores de transcripción. ¡Nada más y nada menos que el 10% de todos los genes! Fíjate si es importante la decisión de qué capítulos leer y en qué condiciones. Al final, gracias a esta regulación, los distintos tipos de células conviven en armonía, en cada una leyéndose una colección determinada de capítulos del libro en respuesta a la presencia de un conjunto característico de factores de transcripción. Algunos de estos genes o capítulos tienen funciones básicas, universales, y, por tanto, se leen en todas las células; como los que dan lugar a los ribosomas, las factorías de las proteínas, necesarios en cualquier célula. Otros, sin embargo, dan cuenta de las diferencias que existen entre ellas. Como el gen para producir insulina en el páncreas, o el que da lugar a la queratina en las células de la piel. Igualmente, esta compleja danza permite que una misma célula pueda responder de forma apropiada a las variables condiciones en que se pueda encontrar. Además, los

propios factores de transcripción regulan la lectura de genes responsables de producir otros factores de transcripción, estableciéndose complejos circuitos de regulación. Un tipo frecuente de estos circuitos surge cuando un factor de transcripción activa la lectura de una serie de genes entre los cuales se encuentra otro factor de transcripción. Este segundo factor actúa silenciando la lectura de aquellos mismos genes, de modo que un tiempo después de que el primer factor de transcripción estimulara la lectura, ésta cesará, lográndose una activación transitoria. Creo que con esto que te he contado podrás imaginar cuánto ajetreo hay en la biblioteca celular.

En el libro de nuestro genoma hay muchas otras cosas aparte de genes. De hecho, los genes sólo representan el 5% de todo el mensaje. El significado del resto no está muy claro, y se dio en llamar ADN basura, por su aparente inutilidad. Sin embargo, hoy en día sabemos que no merece tal apelativo. Parte de ese ADN consiste en una serie de cortas palabras repetidas miles y miles de veces. Estos motivos repetitivos se utilizan para dotar de una estructura particular a regiones concretas de los cromosomas, los tomos de la enciclopedia. Por ejemplo, en medio de los cromosomas hay una zona donde el ADN está muy empaquetado. Allí el ADN nunca se lee, salvo cuando ha de ser copiado, y sirve como punto de anclaje para que durante la división de la célula cada copia del cromosoma viaje a las células hijas.

En los extremos de los cromosomas también hay unas regiones especiales muy repetitivas. Se llaman telómeros (más adelante volveremos a hablar de ellos) y tienen una gran importancia en el cáncer y en el envejecimiento celular. Resulta que las nanomáquinas que copian el ADN no saben trabajar con los extremos de la molécula. La consecuencia es que tras cada ciclo de copiado, tras cada división celular, los cromosomas van encogiéndose por sus extremos. De modo que, después de un número determinado de divisiones, los cromosomas, al perder sus extremos, las tapas del libro, se deterioran. Es una de las causas del envejecimiento de la célula. Ya no podrá dividirse. Evidentemente, si no hubiese un mecanismo especial para copiar estos extremos, nuestros hijos y los hijos de nuestros hijos recibirían como herencia cromosomas cada vez más cortos e inestables. Esto no es viable. Para evitarlo, durante el desarrollo del embrión, y también durante la producción de espermatozoides y óvulos, actúa una proteína especial cuya misión es extender los extremos de los cromosomas, manteniendo las tapas del libro en buenas condiciones. Curiosamente, se ha visto que, en la gran mayoría de tumores, donde las células proliferan de forma excesiva, ajenas a las señales de sus vecinas y a todo mecanismo de control,

también actúa esta proteína. Así las células tumorales se saltan la limitación en el número de divisiones permitidas.

También dentro de nuestro genoma, en el llamado ADN basura, encontramos algo muy inquietante. Está plagado de genes de virus. Por todas partes. De hecho, casi la mitad de todo nuestro genoma son restos de virus. Los virus son unos enigmáticos seres a los que no sabemos si calificar como vivos. Portan un breve manual de instrucciones, un pequeño genoma, como cualquier ser vivo convencional, ya se trate de bacterias, plantas o animales. Pero no saben hacer nada. Para poner sus instrucciones genéticas en práctica necesitan de la vida de otros seres, con una dependencia absoluta. No sólo infectan a los animales, también los sufren las bacterias y las plantas. Aunque representan en conjunto un paradigma de diversidad en formas y estrategias vitales, básicamente todos funcionan de modo similar. Están constituidos por un genoma que viene protegido por una cubierta, ya sea una membrana grasa o un ensamblado regular de proteínas. Algunos tienen formas geométricas maravillosas, como en el caso de los virus icosaédricos, poliedros regulares de veinte caras. En este estado las partículas virales son inertes, ni comen ni desarrollan ningún metabolismo. No viven. Las proteínas de su superficie les sirven para identificar a sus víctimas y les permiten entrar en su interior. Allí, aprovechan los recursos celulares para fabricar nuevas partículas virales que abandonarán la célula en busca de nuevas víctimas. Algunos de estos enigmáticos seres, como los retrovirus, insertan su genoma dentro del nuestro durante una de las fases de su ciclo vital, para que nuestra maquinaria de transcripción les haga el trabajo de leer y copiar sus genes. Y para que después nuestros ribosomas fabriquen sus proteínas. Incluso algunos tienen mecanismos para inhibir la producción de las proteínas locales, monopolizando los recursos para su propio beneficio. Y a veces, algunos de esos genomas que se integran en el nuestro se quedan a vivir allí. Cuando esto ocurre en las células de la línea germinal, las que producen espermatozoides y óvulos, el virus podrá así pasar a formar parte de la herencia genética que legamos a nuestros hijos. Desde el punto de vista de su pervivencia a lo largo del tiempo, tal logro representa un éxito evolutivo para el virus.

La mayoría de los virus que nos acompañan han perdido ya su capacidad de producir partículas virales, simplemente se han quedado a vivir con nosotros, aunque no los hayamos invitado. Su presencia no es intrascendente. Sabemos que, a veces, cuando integran su genoma en puntos clave del nuestro —por ejemplo en un lugar donde se encuentra un gen de los que estimulan la proliferación celular—, pueden dar origen al desarrollo de un tumor. Pero también

sabemos que algunos de estos virus se han animado a colaborar en el control de la lectura del libro de instrucciones, cambiando su papel de parásitos por el de aliados. Además, se cree que este tejemaneje de genomas virales, que vienen y van, que saltan de un lugar a otro del genoma, arrastrando consigo a veces fragmentos del libro, ha podido contribuir a nuestra propia evolución, propiciando que se escriban nuevas páginas, algunas de las cuales pueden tener cosas interesantes que decir. Como corolario, podríamos decir que estamos hechos de células de las *nuestras*, de lo que hay entre ellas, de bacterias y, por qué no, también de virus. ¿No te resulta un poco inquietante?

Además, el libro de instrucciones que se guarda en el núcleo nos habla del pasado. La historia de la Vida, una historia de lucha por la supervivencia y de innovaciones biológicas, ha quedado reflejada en él. Pero todo esto lo entenderás mejor cuando te hable de la Teoría de la Evolución.

Un paseo por la célula

COMO ya te he comentado, en la célula hay distintos orgánulos que trabajan en equipo, cada uno con una serie de tareas asignadas. De modo que, como si de una ciudad muy organizada se tratara, dentro de la célula encontramos fábricas, estaciones de reciclaje, agentes de circulación, centrales térmicas o incluso una biblioteca, la del núcleo. Además, existe un código de circulación dentro de estas pequeñas ciudades muy bien definido, para que cada proteína llegue a su destino. Para que cada orgánulo ocupe su lugar. Demos un paseo por la urbe celular de la mano de las proteínas. Sigámoslas en su peregrinaje hacia sus destinos y conozcamos algunos lugares pintorescos.

Ciertas proteínas, después de ser fabricadas en los ribosomas, han de viajar hasta la frontera, la membrana externa, para cumplir su misión. Allí, unas actúan como receptores de señales externas, como en el caso del receptor de insulina, mientras que otras actúan como transportadores implicados en la importación y exportación de materiales. También allí, a la membrana, llegan un tipo de proteínas con una misión muy importante. Su cometido es el de servir de marcadores o señas de identidad de la célula. A través de estas proteínas una célula le dice a las demás quién es y también qué tipo de cosas están ocurriendo en su interior. Como si mostrasen su carné de identidad y un informe de vida laboral. Quizá te parezca mágico el que una proteína de membrana pueda informar de qué sucede en el interior. Pero es real y sabemos cómo funciona,

te lo contaré cuando hablemos del sistema inmunitario. Es uno de los maravillosos ingenios que nos acompañan.

El destino de otras proteínas es la mitocondria. Allí se produce una conversión energética, conocida como la respiración celular. Si necesitamos respirar oxígeno es para que dentro de estos orgánulos se produzca la combustión de azúcares y grasas. Un proceso que, cómo no, está controlado y catalizado por proteínas. La energía que se libera, en parte se pierde como calor (ningún motor es perfecto), y en parte se almacena en una especie de pilas energéticas estándar. Así, aquellas proteínas que para realizar sus funciones requieren un aporte energético pueden servirse de ellas. Estas pilas son moléculas de ATP. Recuerda su nombre porque más adelante hablaremos de ellas. Estas moléculas se caracterizan por tener un tipo de enlace químico fácil de romper. Cuando una proteína rompe dicho enlace, se libera una energía que, dependiendo del cometido de dicha proteína, puede ser utilizada para romper o construir otras moléculas, transportar materiales a través de la membrana, o para realizar movimientos dentro de la célula. Las pilas, una vez agotadas, retornan a la mitocondria para ser recargadas. Al final, la combustión mitocondrial genera dióxido de carbono, agua y energía (almacenada como ATP), tal y como ocurre en el motor de un coche.

También hay proteínas que han de viajar al núcleo, la biblioteca celular, ya sea para realizar la copia del ADN o para ayudar a decidir qué capítulos del libro de nuestro genoma han de leerse. Éste es el caso de los factores de transcripción, de los que ya te hablé en el anterior capítulo.

Otro destino típico de muchas proteínas es el de cruzar la frontera y salir fuera de la célula. Este exilio molecular es muy importante. Recuerda que estamos hechos de células, pero también de lo que hay entre ellas. Veamos un ejemplo que lo ilustra muy bien. El colágeno es un componente fundamental de nuestro cuerpo, la arcilla que sustenta los vasos sanguíneos, la piel o los huesos. Es tan abundante que representa el 25% de la masa de todas nuestras proteínas. Más que una nanomáquina, es una proteína estructural. Tiene un gran tamaño y resistencia, y forma un entramado con otros elementos del espacio intercelular para cumplir su misión de soporte estructural. Su fabricación requiere de la intervención de la vitamina C. El escorbuto, aquella enfermedad que sufrían los marinos que subsistían durante largos viajes con dietas pobres en frutas y verduras, fuente de vitamina C, nos ayuda a comprender su importancia. Los síntomas del escorbuto (enfermedad que sobreviene cuando hay

una disfunción en la fabricación de colágeno) incluyen hemorragias, deterioro de las encías, fragmentación del pelo, y finalmente, si no se corrige, la muerte. También se exportan al medio externo muchas otras proteínas además del colágeno. Es el caso de algunas hormonas que circulan por la sangre, actuando como mensajeros que coordinan la actividad en los distintos rincones del cuerpo. O de muchas proteínas implicadas en la respuesta inmunitaria, como los anticuerpos o algunas proteínas de acción bactericida.

Bien, ya hemos conocido algunos destinos frecuentes. Aunque no hemos recorrido toda la ciudad, espero que hayas podido hacerte una idea de cómo es la vida en ella. Todavía te contaré algunas cosas más. Quizá te preguntes cómo se las ingenian las proteínas para saber adónde deben viajar y cómo llegar hasta allí. La respuesta es que no son ellas mismas sino otras las que, cuales agentes de circulación, dirigen el tráfico celular. Podrás imaginar que es más sencillo asignar esta misión a unas pocas proteínas, en lugar de capacitar a todas con la habilidad de orientarse en la urbe celular. Y es que el diseño modular es un tema recurrente en la Naturaleza. Lo vemos reflejado en nuestro cuerpo, que está constituido por órganos y tejidos especializados en diferentes funciones. Pero también lo vemos dentro de la célula, donde los orgánulos y, en último término, las proteínas que viajan a ellos, se reparten las tareas. Incluso está plasmado en el modo como se construyen las proteínas. A partir del ensamblaje de tan solo veinte tipos distintos de piezas se logran infinidad de diseños alternativos.

Aunque las propias proteínas no saben adónde deben ir, sí portan consigo la dirección de destino. Escondidas en su mensaje existen unas señales o palabras claves que actúan como una especie de salvoconductos. Todo comienza cuando se lee un gen del ADN y se transcribe al lenguaje del ARN, es decir, cuando se hace la fotocopia del gen. Estos transcritos de ARN abandonan el núcleo, la biblioteca celular, saliendo al citosol a través de unas compuertas especiales, los llamados poros nucleares. El citosol, que es como la calle de la urbe celular, es un medio líquido, más bien gelatinoso, en el que flotan los distintos orgánulos. Y es allí, fuera del núcleo, donde el mensaje se traduce al lenguaje de las proteínas, en la fábrica de los ribosomas. A medida que se va leyendo el mensaje del ARN se van ensamblando los aminoácidos correspondientes de la proteína (un aminoácido por cada triplete de nucleótidos). Uno detrás de otro, de modo lineal o secuencial. Así, la proteína va siendo fabricada desde uno de sus extremos hasta el otro. Y, a medida que avanza en la cadena de montaje, el extremo ya ensamblado de la proteína asoma fuera de la fábrica. En ese extremo, en las

primeras letras escritas con el alfabeto de los aminoácidos, a veces hay una señal, una especie de pasaporte o salvoconducto, que indica qué camino principal debe seguir la proteína. Si esta señal está presente, entonces una de las proteínas que hace las veces de agente de circulación la reconoce, uniéndose a ella y propiciando que la maquinaria de traducción, los ribosomas, se ancle a un orgánulo membranoso llamado retículo endoplásmico. La proteína entonces será introducida en el interior de este orgánulo. Como si de una estafeta de correos se tratara, allí, en el retículo, se leen otras señales que llevan consigo las proteínas, se empaquetan en pequeñas bolsitas cubiertas de membrana y se les pone un matasellos, de modo que sean conducidas a destinos como el de la membrana externa o el de la exportación.

El anclaje al retículo endoplásmico representa la primera bifurcación de caminos en el viaje de las proteínas. El resto de proteínas, las que no tienen esta señal inicial, continúan su ensamblaje en el citosol. Más tarde se determinará su destino, gracias a señales que sólo se manifestarán cuando se hayan terminado de fabricar. Unas permanecerán en el propio citosol, mientras que otras serán conducidas al núcleo o a una mitocondria. También hay muchas proteínas que tienen visados especiales y que pueden viajar a múltiples destinos, según lo requieran las circunstancias. Son, por ejemplo, proteínas que han de transmitir información desde un lugar hasta otro. Mensajeros de la urbe celular. Como el caso del receptor de estrógenos, la hormona femenina por excelencia. A diferencia de otros receptores que están en la membrana, los más comunes, el receptor de estrógenos normalmente se encuentra flotando libre en el citosol. Cuando los estrógenos entran en la célula, se unen específicamente a esta proteína. Dicha unión hormona-receptor constituye un visado que le abre las puertas de la biblioteca celular. Una vez dentro del núcleo, este receptor tiene acceso al libro del genoma. Allí actúa como un factor de transcripción, propiciando, mediante su unión a regiones concretas del ADN, la lectura y transcripción de una serie de genes. Como podrás intuir, los genes activados por el receptor de estrógenos son los responsables de muchas de las diferencias que hay entre hombres y mujeres.

Ya hemos visto cómo en el caso de las proteínas son ellas mismas las que portan señales que determinan su destino en la célula. Gracias a la acción de otras proteínas, que podríamos asemejar a agentes de circulación, estas señales son reconocidas y las proteínas pueden alcanzar su destino. Pero la dinámica del movimiento de materiales dentro de la célula no termina ahí. Además de poner a cada proteína en su sitio, los orgánulos deben distribuirse de forma

apropiada, a veces en lugares muy concretos de la célula. Por ejemplo, en los espermatozoides, una multitud de mitocondrias se concentran en la cercanía de la cola del espermatozoide. Esta cola se llama flagelo y es el sistema de propulsión que permite al espermatozoide realizar la carrera de su vida en busca de su media naranja, el óvulo. Esta ordenada disposición de las mitocondrias alrededor de la base del flagelo mejora la hidrodinámica del espermatozoide y además optimiza el aporte energético, en forma de ATP, al motor del flagelo, una maravillosa nanomáquina constituida por decenas de proteínas diferentes.

Cada cierto tiempo los componentes celulares, sometidos a un proceso de desgaste y envejecimiento, deben ser conducidos a las centrales de reciclaje. Las proteínas, por ejemplo, son desarmadas en sus piezas elementales, los aminoácidos, con los que se fabricarán nuevas proteínas. Los orgánulos deteriorados, por su parte, son dirigidos hacia unos orgánulos membranosos llamados lisosomas, donde son literalmente engullidos. Allí, dentro de los lisosomas, hay un pH muy bajo, ácido, y están encerradas una serie de proteínas tan útiles como peligrosas. Son proteínas especializadas en romper moléculas, por lo que si estuvieran libres en el citosol podrían dañar a la célula.

Parte del código de circulación celular ya lo hemos descrito cuando te expliqué cómo se determina el destino de las proteínas dentro de la célula. Pero hay más. Las células constan de un andamiaje, una especie de esqueleto formado por distintos tipos de filamentos de proteínas que les permite adoptar formas características. Existe un tipo especial de estos filamentos que actúan como autopistas por las que circular de modo ordenado. Se llaman microtúbulos y emanan desde el centro de la célula, cerca del núcleo, hacia la periferia, la membrana celular. Estos caminos tienen una propiedad muy interesante. El modo en que están construidos, a partir del ensamblaje ordenado de múltiples copias de un par de proteínas, dota a estos microtúbulos de una polaridad, algo así como un norte y un sur. Tal como ocurre con una torre construida con piezas de *Lego*, la cual tiene en uno de sus extremos protuberancias sobre las que ensartar otras piezas, mientras que en el otro extremo lo que hay son agujeritos. Gracias a esta polaridad, si fuésemos una proteína lista y cayésemos en medio de uno de estos caminos de microtúbulos, tendríamos una forma de saber cómo ir hacia el centro de la célula o hacia la periferia. Obviamente, no todas las proteínas están dotadas con una brújula de estas características; recordemos que el diseño modular es una de las máximas en la Naturaleza. Pero algunas proteínas sí tienen esta habilidad. Son los taxistas celulares.

Por su enorme tamaño, las neuronas motoras ilustran de un modo excelente la relevancia del transporte de orgánulos y proteínas dentro de la célula. La labor de los taxistas celulares. En otras células más pequeñas este transporte es igual de importante, pero nos cuesta menos apreciarlo cuando imaginamos materiales recorriendo distancias de hasta un metro, tal y como sucede en algunas neuronas motoras. Estas neuronas tienen un pequeño cuerpo celular, con un diámetro similar al de otras células de nuestro cuerpo, a partir del cual nace una prolongación extremadamente larga: el axón, que puede llegar a medir un metro. El axón, así como otras prolongaciones más numerosas a las que llamamos dendritas, se encarga de transmitir señales a otras células, ya sean neuronas, células musculares o del intestino. Pero es en el cuerpo celular donde se llevan a cabo todos los procesos de fabricación, tanto de proteínas como de orgánulos. Por tanto, los materiales usados en el extremo del axón, como pueden ser las señales químicas o neurotransmisores, que se utilizan para transmitir información a otras células, han de recorrer un largo viaje hasta llegar allí.

Durante su migración hacia el axón los materiales viajan empaquetados en unas pequeñas bolsitas recubiertas de membrana llamadas vesículas, siguiendo los caminos de los microtúbulos que surcan el axón. Una proteína llamada kinesina los lleva de la mano. Esta proteína, uno de los taxistas celulares, está especializada en recorrer los caminos en sentido hacia la periferia. Es una nanomáquina fantástica. Actúa como dímero, es decir, en colaboración con otra kinesina. Consta de una región dedicada a enganchar las vesículas, que podemos asemejar a un par de manos, y de dos patitas que se anclan a los microtúbulos y que se mueven de forma alterna. Este movimiento, igual que el tuyo cuando caminas, requiere un aporte energético. En el caso de la kinesina, el movimiento está acoplado a la energía que se libera al romper las moléculas de ATP, las pilas que se cargan en la mitocondria. Gracias a estas características, la nanomáquina de la kinesina es capaz de caminar literalmente sobre los microtúbulos. A pesar de ser una máquina tan pequeña, cuya zancada es de sólo ocho nanómetros (milmillonésimas de metro), constituye un sistema de transporte bastante rápido, alcanzando velocidades de 300 micrómetros por minuto, unos 40 centímetros por día. Si lo trasladásemos a nuestra propia escala, considerando que la zancada fuera de un metro, esta velocidad permitiría recorrer el equivalente a 37 kilómetros en un solo minuto, es decir, viajar a 22.500 kilómetros por hora. Es un sistema muy rápido, pero el impulso nervioso lo es aún más. Si dependiera de la kinesina, tardaríamos un par de días en mover la pierna cuando el doctor nos martillease la rodilla. Pero eso es otra historia.

Creo que ya debes de tener una idea de qué están hechas las células. Nos hemos detenido un buen rato en la biblioteca del núcleo para descifrar el libro que allí se guarda. Hemos paseado de la mano de algunas proteínas por la urbe celular, conociendo algunos lugares pintorescos. Y sabemos cómo pedir un taxi para llegar a nuestro destino. A pesar de ser tan pequeñas, ¡cuántas cosas suceden en su interior! Es un buen momento para que te cuente cómo funcionan los sistemas nervioso e inmunitario, maravillosos ejemplos de la complejidad que llevamos dentro y de los ingenios de la Naturaleza.

El sistema nervioso, ¿nosotros?

TE encuentras conduciendo por la carretera, de vuelta del trabajo. Tarareas una canción mientras algo te hace recordar aquella cosa tan graciosa que sucedió ayer. Aceleras. Frenas. Aunque viajas aparentemente distraído, observas las señales, los movimientos de los otros vehículos. Respiras. Tu corazón bombea la sangre al ritmo adecuado. Todo esto es posible gracias a que tu cerebro está haciendo su trabajo. Diez mil millones de neuronas trabajando en equipo.

Nuestro cerebro, el núcleo del sistema nervioso, encierra muchos misterios. De alguna manera maravillosa que todavía no comprendemos, la red de interacciones que se va estableciendo entre las neuronas a medida que recorremos el camino de la vida nos permite hacernos una imagen del mundo que nos rodea, adquirir movimientos de una gran precisión tales como encestar una pelota de baloncesto desde largas distancias, o aprender una lenguaje de comunicación muy sofisticado, sin parangón en el reino animal. Y también nos permite plantearnos cuestiones filosóficas y leer libros de divulgación científica.

Algunas lesiones cerebrales ilustran cuán complejo es nuestro cerebro. Por ejemplo, hay ciertas lesiones que provocan la parálisis de la mitad del cuerpo. Estas lesiones, en principio, no son tan raras pues sabemos que cada lóbulo cerebral controla una mitad del cuerpo (el izquierdo controla la parte derecha, y el derecho la parte izquierda). Pero, en el caso de la anosognosia, los pacientes tienen la peculiaridad de no ser conscientes de su parálisis. De modo que si se

les pide que se anuden el cordón del zapato, lo harán con una sola mano, sin éxito, aunque ellos tendrán la impresión de haber completado la tarea satisfactoriamente con ambas manos. También hay lesiones que provocan que los afectados vean sólo la mitad de las cosas. Cuesta imaginarlo, ¿verdad? Y otras que producen una particular forma de ceguera. La ceguera al movimiento. Quienes la sufren ven el mundo como una serie de fotos fijas: son incapaces de percibir el movimiento. Un coche que viene por la calle para ellos no es más que un coche que antes estaba allí, ahora aquí y después más allá.

La clave del funcionamiento del cerebro está en las conexiones entre las neuronas. Un sinfín de circuitos que le permiten hacer su trabajo. Aunque desconocemos muchos aspectos sobre cómo funciona el cerebro como conjunto, sus piezas elementales han sido estudiadas hasta un nivel de detalle sin igual. Hablamos de las neuronas. Son células especializadas en la comunicación. Para que se concentren en su importante cometido viven protegidas y más o menos aisladas por otras células que las defienden y alimentan. Llegar hasta ellas no es fácil. Muchos nutrientes y medicinas no son capaces de atravesar la llamada barrera hematoencefálica que las aísla. Y no comen cualquier cosa. Son muy exquisitas, sólo les gusta el dulce, la glucosa. Aunque ésta no sólo se encuentra en los caramelos, sino en cualquier hidrato de carbono, como los cereales, el arroz, la pasta o el pan, más sanos para nuestro organismo. Cuando falta este nutriente, no les queda más remedio que echar mano de un derivado que fabrica nuestro cuerpo a partir de las reservas de grasa. Pero no les gusta, por lo que se quejan y nos piden que comamos. Este menú de supervivencia es el de los cuerpos cetónicos, parientes de la acetona. Por eso cuando ayunamos a veces nos huele el aliento a acetona.

Las neuronas normalmente se comunican con otras colegas neuronas, pero también transmiten órdenes a otras células, como las de los músculos o las del aparato digestivo. La comunicación generalmente se produce a través de las largas prolongaciones de su cuerpo celular. Son delgadas protuberancias que pueden llegar a ser verdaderamente largas. Aunque hay muchos tipos de neuronas, las prototípicas cuentan con dos clases de prolongaciones, las dendritas, muy ramificadas y numerosas, y los axones, más largos. Las primeras constituyen la vía para la recepción de instrucciones, el canal de entrada, y a través de ellas se establece contacto con muchas neuronas. Los axones, en cambio, constituyen la vía de salida, por donde se transmite la información. El cuerpo celular actúa como una central de procesamiento. Allí convergen todas las dendritas,

por lo que es el lugar donde se integran todas las señales recibidas. Y desde allí nace el axón, a través del cual se enviará el mensaje si se considera oportuno.

Además, las neuronas son como pilas eléctricas. Gracias a la acción de unas proteínas que hay en su membrana, ciertos iones con carga positiva son expulsados del interior celular. De este modo se altera su concentración iónica, que de otra forma tendería a igualarse a ambos lados de la frontera. Así, estas proteínas trabajan sin descanso para generar un potencial eléctrico en las neuronas (diferencia de carga entre el exterior y el interior) que será usado para transmitir el impulso nervioso.

Allá donde se produce el contacto entre las prolongaciones de dos neuronas se establece una íntima conexión entre sus membranas. Un marco ideal, llamado sinapsis, para que se comuniquen entre sí. La información, las *palabras* que intercambian, viaja entre las neuronas en forma de unos mensajeros químicos que se llaman neurotransmisores. Conducidos por el taxista celular kinesina, los neurotransmisores llegan al extremo del axón de la neurona emisora envueltos en unas bolsitas o vesículas recubiertas de membrana. Es un viaje relativamente lento, pero constante, para asegurar que las neuronas no se queden mudas, sin palabras.

Cuando la neurona emisora vierte el contenido de las bolsitas en la sinapsis, la neurona receptora capta el mensaje. Una proteína receptora de su membrana, allá en sus dendritas, se une al mensajero o neurotransmisor. Esta proteína es muy especial. Tiene la forma de un canal que atraviesa la membrana. A través de ella pueden circular libremente aquellos iones con carga eléctrica positiva que fueron expulsados fuera de la neurona. Pero normalmente sus compuertas están cerradas y sólo se abren cuando el mensajero se une a ella. Entonces, los iones, felices de poder equilibrar su concentración, entran en tromba a la neurona, reduciendo el potencial eléctrico. El resultado es que se ha producido la comunicación entre dos neuronas. En este caso, una señal química (la del mensajero o neurotransmisor) se convierte en eléctrica (la pérdida de potencial eléctrico en la neurona receptora).

El mensaje recibido tiene que recorrer grandes distancias hasta llegar al extremo del axón, para que, a su vez, la neurona receptora lo transmita. Imagina una neurona motora de las que le dicen a tu pie que se mueva. Su axón mide casi un metro, desde la espina dorsal hasta el músculo del pie. Una gran distancia. Afortunadamente, trabajar con electricidad es mucho más rápido que con moléculas químicas. Tapizando la membrana de la neurona hay unas proteínas

de tipo canal similares a las que reciben el mensaje. Igual que aquéllas, permiten la entrada de los iones con carga positiva. Pero en este caso sus compuertas se abren en respuesta a pérdidas de potencial eléctrico y no por la unión de un mensajero. Así, una variación de potencial eléctrico en la zona de la sinapsis se extiende por toda la neurona a medida que estas proteínas van abriéndose en cadena. De este modo, como una ola, la pérdida de potencial llega rápidamente hasta el axón. A una velocidad de más de cien metros por segundo.

En el extremo del axón de la neurona motora la señal se reconvierte nuevamente en una señal química, liberándose unos mensajeros que le dicen a las células musculares que se contraigan. El resultado: hemos movido el pie. Es un largo aunque rápido viaje desde que en nuestro cerebro surgió la orden. Un viaje a través de un par de sinapsis químicas entre neuronas y a través también de los largos cables eléctricos de los axones. Muchas veces la neurona recibe simultáneamente distintos mensajes a través de sus múltiples dendritas. Unos la estimulan, otros la inhiben. Pero todos ellos han de pasar por el cuerpo celular de la neurona, de donde nacen las prolongaciones de las dendritas. Allí se integran todas las señales y, si la conclusión es favorable, ésta viajará por el canal de salida, llegando al extremo del axón. Es la mecánica básica del sistema, lo que mejor conocemos.

En el cerebro hay muchos tipos de circuitos de neuronas. Y de conjuntos de ellas que se agrupan formando nervios. Existe un tipo básico de estos circuitos, un modelo que se repite en muchas partes del cerebro. Tiene forma de triángulo. Imagina tres neuronas que llamaremos A, B y C. La neurona A envía una señal activadora a las neuronas B y C, constituyendo la vía de entrada al circuito. La neurona B está, a su vez, conectada a la neurona C, pero su misión no es activarla sino inhibirla. Por tanto, la neurona C, que representa la vía de salida del circuito, es activada por A e inhibida por B. Una misma señal activa e inhibe a la misma neurona, pero la señal activadora llega antes porque la conexión entre A y C es directa, mientras que la señal inhibitoria ha de pasar por B, llegando con un cierto retraso. Puedes imaginar que dicho circuito puede servir para limitar en el tiempo la activación de la neurona C. Además, con un circuito de estas características, una señal binaria, un *sí* o un *no*, procedente de la neurona A, puede matizarse sutilmente dependiendo de la fuerza de la inhibición por la neurona C. La lógica de este ejemplo es muy similar a la de algunos de los circuitos que controlan qué capítulos o genes de nuestro genoma se han de leer. Tan sólo hay que reemplazar la palabra neurona por la de factor de transcripción. Así son los esquemas de la Naturaleza, repetitivos.

Aunque conocemos bien cómo funcionan y cómo se comunican las neuronas, cuando hablamos de los circuitos que se establecen entre ellas el panorama se complica. Ya no se trata de describir la mecánica de una neurona, sino la de un grupo de neuronas conectadas unas con otras. No es lo mismo predecir la trayectoria de una bola de billar en una mesa vacía que en una mesa repleta de bolas. Representa por tanto un nivel de complejidad superior, un escenario en el cual el estado de cada neurona depende del de las demás. Sabemos que estos circuitos constituyen el fundamento del aprendizaje y la memoria, pero nuestros conocimientos son más difusos. Para ilustrar cómo aprendemos te voy a hablar del cerebelo, una masa de neuronas que tenemos debajo del cerebro, un poco por encima de la nuca. Es una región muy importante, que está presente en todos los animales vertebrados. Es responsable, entre otras funciones, del aprendizaje de los movimientos y del equilibrio. Aunque la estructura interna es similar en todos los vertebrados, su tamaño no. En los reptiles y en los anfibios, más torpes, es mucho más pequeño que en las aves y en los mamíferos. Alcanza su mayor desarrollo en los primates, y es que caminar con dos patas, colgarse de las ramas o asir objetos con las manos debe de requerir una gran cantidad de recursos neuronales. Nuestro cerebelo ocupa un volumen equivalente al 10% del volumen del cerebro, pero allí se concentran el 50% de todas las neuronas. Además de las misiones clásicas atribuidas al cerebelo, recientemente se ha propuesto que esta región podría ser la encargada de asumir el desempeño de funciones cerebrales repetitivas, sirviendo así de desahogo para el cerebro. Pero ciñámonos al caso del aprendizaje de los movimientos. En el cerebelo se integra simultáneamente información de dos tipos: señales sensoriales, provenientes de nuestros sentidos; y señales motoras, es decir, órdenes de movimiento emitidas desde el cerebro. La integración de ambas señales es lo que permite al cerebelo evaluar si el resultado de una orden de movimiento es el esperado. El cerebelo también nos sirve para ejemplificar a la perfección la máxima de que se aprende por ensayo y error. Así que no tengas miedo a equivocarte, tu cerebro lo necesita.

Empecemos por el principio. Inicialmente, cuando comenzamos nuestra andadura por la vida, nuestros movimientos son muy imprecisos. Muchos circuitos ya están esbozados en el cerebro, pero la mayor parte de los billones de conexiones que existen entre las neuronas que los constituyen no tienen orden ni concierto. Son conexiones aleatorias que deberán ir ajustándose como reflejo del aprendizaje. Por esa razón las primeras órdenes de movimiento enviadas desde el cerebro tienen un efecto casi imprevisible. El cerebro se enfrenta en-

tonces a un problema de clasificación. Debe aprender a distinguir qué órdenes tienen el efecto esperado de aquéllas que no. Por ejemplo, llega un momento en la vida de un bebé en que, tras muchos intentos fallidos, acierta a agarrar su pie y llevárselo hasta la boca. Los circuitos que se han activado para conseguir esta hazaña, que tanta satisfacción le produce, son entonces reforzados, para que el movimiento pueda ser repetido cuando al bebé le plazca. Afortunadamente existen otros movimientos, como el de succión, que, a diferencia de éstos, vienen diseñados de antemano. Son los llamados movimientos reflejos, los cuales no es necesario aprender. Pero ¿cómo se logra distinguir qué circuitos neuronales han sido exitosos en la transmisión de las órdenes enviadas por el cerebro? Aquí es donde entra en juego el cerebelo.

Cuando el cerebro envía una orden de movimiento, ésta se divide en varios caminos dentro de la *circuitería* neuronal. Por una parte, la orden es transmitida a las neuronas motoras que inervan nuestros músculos. Por otra, la señal llega al cerebelo. Allí se recibe también información procedente de nuestros sentidos, como la vista o el oído, y esto le permite al cerebelo evaluar si la acción ejecutada concuerda con la esperada. Si el resultado ha sido exitoso, entonces se envía una señal de vuelta al cerebro que se traduce en un reforzamiento de las conexiones neuronales que habían sido activadas. Si, por el contrario, el resultado fue fallido, las conexiones implicadas se debilitan. Así es como aprendemos, por ensayo y error. Reforzando o debilitando conexiones entre neuronas. A nivel molecular, el reforzamiento o debilitamiento de las conexiones neuronales implica variaciones en las zonas de contacto entre neuronas, en las sinapsis. Puede que las neuronas implicadas estrechen el vínculo que las une, o que allí se concentren más proteínas de tipo canal. También implica modificaciones de estas proteínas que las hacen más sensibles a cambios en el voltaje, o que se produzcan tipos especiales de canales que contrarresten los impulsos eléctricos. Sea como fuere, ya sabes, es importante caerse para aprender a caminar.

Los seres humanos no sólo tenemos un gran cerebelo. Además somos animales eminentemente visuales, es decir, para nosotros el sentido de la vista tiene un gran valor. Quizá por eso hemos investigado tanto acerca de este sentido. Sabemos cómo reciben y envían la información las neuronas de nuestros ojos, pero ante la cuestión de cómo en el cerebro se construye una representación del mundo no podemos sino maravillarnos. Las neuronas de nuestros ojos tienen la particularidad de que son sensibles a la luz, por eso se llaman fotorreceptores. Su membrana está tapizada por unas proteínas que tienen una asom-

brosa capacidad. Cuando sobre ellas incide un fotón de luz, su estructura cambia. Esto desencadena una cascada de reacciones químicas mediadas por otras proteínas, cuyo objetivo es que la información sea transmitida al cerebro. Curiosamente, los fotorreceptores funcionan de forma inversa a otras neuronas. En ausencia de luz, se encuentran activos, es decir, tienen sus canales iónicos abiertos, enviando mensajeros o neurotransmisores a las neuronas de la retina, a las cuales inhiben. Sin embargo, cuando la luz excita a los fotorreceptores, se producen unos cambios en la célula que frenan la liberación de neurotransmisores. De este modo, cuando los fotorreceptores se apagan o callan, las neuronas de la retina se encienden. Es entonces cuando el mensaje viaja al cerebro.

En el interior del cerebro es donde realmente *vemos*. La información que llega se clasifica, para descartar la mayoría y conservar lo esencial. No queremos verlo todo, sería un derroche de recursos. Allá dentro se hace una reconstrucción de la imagen. No sabemos bien cómo ocurre, pero sí que el soporte que se utiliza son los circuitos de neuronas. Parte de la información se almacena en forma de memoria de uso rápido para que, cuando un instante después llegue otro fotograma, podamos combinarlos y construir una especie de película. Así logramos percibir el movimiento. Otra parte queda almacenada de una forma más duradera, pasando a formar parte de nuestros recuerdos.

En nuestros ojos hay distintos tipos de fotorreceptores. Unos son sensibles a los colores, en concreto al rojo, al verde o al azul. Otros, sin embargo, permiten una visión monocromática, en escala de grises. Éstos, aunque son más sosos, tienen la ventaja de que son tan sensibles a la luz que pueden activarse con tan solo un fotón. Si quieres ver con ellos haz el siguiente experimento. Coge algún objeto colorido. Para que sea más entretenido el experimento evita ver su color. Estira tu brazo hacia tu espalda y coloca el objeto donde tu vista no lo alcance. Ahora, poco a poco, y sin dejar de mirar hacia el frente, ve acercándolo a tu campo de visión, hasta que lo puedas ver con el rabillo del ojo. ¿Ya? ¿De qué color es? Sabes que está ahí, pero no puedes distinguir su color. Lo que ocurre es que los fotones procedentes de ese objeto están estimulando tus fotorreceptores monocromáticos, que son los únicos que hay en las zonas más laterales del ojo. Nos sirven, por ejemplo, para advertirnos de los objetos que hay a nuestro lado. Estarás de acuerdo conmigo en que, si una piedra se aproxima amenazadoramente desde tu derecha, no te importa mucho saber si es roja o amarilla.

Nuestros ojos cuentan con mecanismos para adaptarse a distintos niveles de luminosidad. Estas adaptaciones no sólo consisten en variaciones rápidas del

tamaño de las pupilas, sino en modificaciones más lentas que afectan a la sensibilidad de los propios fotorreceptores. Cuando entras en una habitación en penumbra, tus pupilas se abren casi instantáneamente; pero, hasta que no se modifican químicamente las proteínas que transmiten la señal lumínica, tus ojos no logran adaptarse a la nueva situación. El funcionamiento es muy similar al de una cámara fotográfica. Para una correcta exposición lumínica no sólo es importante ajustar la apertura del diafragma (la pupila), sino que también hay que considerar la sensibilidad de la película fotográfica, es decir, la sensibilidad de los fotorreceptores.

Alejémonos un poco para observar el cuadro completo del sistema nervioso. Imagínate los diez mil millones de neuronas del cerebro. Hay muchos tipos distintos de ellas, con particulares ramificaciones en sus dendritas y axones, estableciendo complejos circuitos. El número de conexiones se estima que es mil veces mayor que el de neuronas. ¡Diez billones de conexiones! Y se comunican de modos muy variados. Unas lo hacen mediante impulsos eléctricos, sin mediar señales químicas, de una manera muy rápida. Otras, como las neuronas motoras, utilizan señales químicas en forma de neurotransmisores. La transmisión de la información en éstas es más lenta, pero ofrece más posibilidades para su afinación. Además, se conocen muchos tipos de neurotransmisores. Seguro que algunos de ellos te suenan, como la serotonina, la dopamina, el glutamato o la adrenalina. En cuanto a las proteínas que actúan como canales de membrana que regulan el potencial eléctrico de la neurona, también hay muchos tipos y cada uno tiene propiedades diferentes. Con todos estos ingredientes, de alguna manera que no alcanzamos a comprender, nuestro cerebro consigue asir la realidad, abstraerse con las matemáticas, escribir un poema, recordar un chiste, deleitarse con la música, o preguntarse de qué estamos hechos y de dónde venimos. Ciertamente falta mucho por pintar en este cuadro, pero espero que estas gruesas pinceladas te permitan adivinar algunas formas y colores. ¿Cuántas conexiones neuronales habrán cambiado en tu cerebro tras leer este capítulo?

El sistema inmunitario, los guardianes de nuestro cuerpo

SOMOS un plato muy suculento. Puros nutrientes. Muchas bacterias y otros microorganismos estarían encantados de darnos un buen bocado. Y muchos virus de utilizarnos para su propagación. Pequeños depredadores que nos acechan. Todos los seres vivos hemos desarrollado mecanismos de defensa a nivel celular para protegernos de ellos. Incluso las propias bacterias. Ellas cuentan con unas nanomáquinas especializadas en romper moléculas de ADN, los libros de instrucciones de la vida. Marcan su propio ADN químicamente para poder distinguirlo del ADN extraño invasor. Así evitan autolesionarse. Aún así, también sufren infecciones virales, como nosotros. Algunos protozoos, animales de una sola célula, desarrollan fuertes corazas de sílice que hacen de escudo frente a los depredadores. Los hongos, por su parte, son los inventores de los antibióticos, y los usan para quitarse de en medio a la competencia bacteriana. Las plantas tampoco son una excepción y disponen de proteínas de acción antibacteriana y fungicida, además de sólidas barreras físicas. Insectos, gusanos, crustáceos, moluscos y otros invertebrados cuentan con sistemas de defensa capaces de distinguir lo propio de lo ajeno y con todo un arsenal de armas de ataque que incluyen proteínas antimicrobianas, así como células capaces de comerse a los microorganismos invasores. Todos estos mecanismos de defensa se consideran de tipo innato o natural. Tal como ocurre con los reflejos no aprendidos, estos

mecanismos vienen incluidos de fábrica. No hay lugar para la improvisación o el aprendizaje.

En cambio, tanto nosotros como nuestros parientes vertebrados, aquéllos con un esqueleto interno, además de este sistema de inmunidad innato que sirve como primera línea defensiva, contamos con un tipo de defensa mucho más sofisticado. Peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos estamos salvaguardados por un ejército preparado para adaptarse a diferentes enemigos, capaz de dar una respuesta muy específica y dirigida. En cierto sentido funciona de forma análoga al cerebro. Es un sistema capaz de innovar. También de aprender y recordar al enemigo, de modo que pueda atacarlo más eficientemente en futuras batallas. Este sistema tan plástico es el de la inmunidad adquirida, un ejército que resulta entrenado a lo largo de toda nuestra vida.

Dos tipos de células son las responsables del aprendizaje y la respuesta específica del sistema inmunitario. Los linfocitos B y T. Los unos lanzan sus ataques a larga distancia, mientras que los otros luchan cuerpo a cuerpo, célula a célula. Los primeros se entrenan en la médula ósea roja, en el interior de huesos planos como los de la pelvis y las costillas. Los segundos en el timo (de ahí la T de su nombre), un pequeño órgano que se encuentra detrás del esternón. Una vez preparados, ambos tipos de linfocitos parten desde sus lugares de origen hacia la sangre y el sistema linfático para cumplir su misión defensiva.

El ejército de los linfocitos es muy numeroso, consta de billones de soldados. De hecho en conjunto representan una masa similar a la del cerebro o el hígado. Pero, a diferencia de lo que ocurre en estos órganos, los linfocitos no se concentran en un lugar concreto sino que deambulan por todo el cuerpo. Para intercambiar información unos con otros y coordinar su acción requieren, por tanto, de estrategias especiales. Los ganglios linfáticos actúan como puntos de encuentro donde los centinelas comparten experiencias. Cuando tienes una infección en la garganta habrás notado que te aparecen dos bultitos en el cuello, justo bajo el final de la mandíbula. Son ganglios que se inflaman, lugares que, ante la amenaza de una infección, se convierten en ferias por donde transitan y proliferan las huestes de nuestros linfocitos. Además, los linfocitos y otras células del sistema inmunitario también se comunican mediante mensajeros químicos que son exportados y que viajan por entre los tejidos y la sangre, de modo que las noticias y las llamadas al reclutamiento puedan llegar a todos los rincones del cuerpo.

El ingenio que nos distingue a los vertebrados, aquél que confiere a nuestro sistema la capacidad para aprender e innovar, viene dado porque cada linfocito fabrica una proteína distinta. Su arma particular. Millones de armas diferentes en el ejército. Cada una de estas proteínas tiene una forma un poco diferente, de modo que cada una se une de forma específica a un motivo molecular distinto. Como una llave que encaja en una cerradura. A estos motivos moleculares o cerraduras reconocidos por los linfocitos los llamamos antígenos. Son característicos de cada molécula, distintos en cada proteína. Funcionan como una huella de identidad. Dado que una bacteria, o cualquier otro ser vivo, fabrica proteínas características, sus antígenos también son diferentes a los nuestros. Si somos capaces de reconocerlos, si contamos con la llave apropiada, también los podemos atacar. Enseguida comprenderás por qué las llaves de los linfocitos son el fundamento de la innovación y el aprendizaje.

Quizá recuerdes que en el libro de nuestro genoma existen 20 ó 25 mil capítulos o genes. Instrucciones para fabricar miles de proteínas. Pero no millones. ¿Cómo entonces se pueden desarrollar tantas proteínas diferentes en los linfocitos? Es un ingenio fabuloso. Todas estas proteínas receptoras, las *llaves*, se producen a partir de un mismo gen (aunque diferente en los linfocitos B y T). El truco consiste en que, durante la maduración de los linfocitos, se activa un mecanismo para cortar y empalmar trocitos de ADN de esos genes, de modo que, recortando y combinando aleatoriamente distintas frases y palabras, en cada célula se reescribe de modo diferente un mismo capítulo. Así, cada linfocito ensaya una innovación diferente, fabricando una llave nueva. El destino de cada llave no se conoce *a priori*. De hecho, es posible que no exista una cerradura complementaria. Pero como producimos una infinidad de llaves diferentes, nos aseguramos de ser capaces de abrir casi cualquier cerradura. Se sigue, por tanto, la estrategia de que "más vale que sobre que no que falte". Así innova nuestro cuerpo para ser capaz de reconocer cualquier antígeno extraño y afrontar la invasión. El invento es extraordinario porque implica que nuestro libro de instrucciones contiene instrucciones para reescribirse a sí mismo.

Nuestras huestes de linfocitos no sólo innovan, también son entrenadas. Son capaces de aprender. Una asignatura fundamental que deben superar es la de aprender a distinguir lo propio de lo ajeno. Es decir, saber diferenciar a nuestras células de bacterias, virus y otros invasores. Como la reescritura del capítulo que contiene las instrucciones para fabricar las llaves se produce de forma aleatoria, muchas de las llaves creadas, quizá la mayoría, reconocerán cerraduras o antígenos que no son extraños, sino característicos de nuestras propias

células. Evidentemente, un ejército dotado con armas contra uno mismo representa un peligro. Para evitar que esto suceda, durante el entrenamiento de los linfocitos se les muestra cuáles son los antígenos propios. Si durante esta fase de maduración algún linfocito porta una llave capaz de encajar con las cerraduras propias, entonces es eliminado para evitar que más tarde desencadene una guerra civil. Sólo los que no han reconocido nada son graduados. En resumen, innovar sí, pero asegurándonos de que el resultado no es perjudicial para nosotros mismos. Desgraciadamente, algunas veces los mecanismos de control fallan. Así es como surgen las enfermedades autoinmunitarias. Ocurre por ejemplo en el caso de la esclerosis múltiple, cuando nuestros linfocitos confunden la mielina, una sustancia que recubre los cables de los circuitos neuronales, con un agente invasor. Comienzan, entonces, una larga batalla, con treguas de duración variable, que provoca graves daños en el sistema nervioso.

La capacidad de aprender que caracteriza a nuestro sistema inmunitario no se limita a distinguir lo propio de lo ajeno. El sistema también cuenta con una forma de memoria que le permite aprender del enemigo. El objetivo es responder más rápida y eficazmente frente a futuros intentos de invasión. Veamos cómo sucede. Cuando un linfocito, del tipo que sea, encuentra una cerradura en la que encaja su llave, se produce su activación. Una de las cosas que sucede entonces es que el linfocito comienza a dividirse, a proliferar, produciendo una numerosa descendencia que recibe como herencia aquella llave. Así se constituye todo un batallón de linfocitos que ayudan a combatir la invasión. Cuando ésta remite, una parte del batallón queda en la reserva, vigilante. De este modo, aquel invasor no lo tendrá tan fácil si lo vuelve a intentar. Hemos aprendido a luchar contra él.

En el caso de los linfocitos B el aprendizaje es especialmente sofisticado. Los linfocitos B son los encargados de producir los anticuerpos. Un tipo de llaves de las que te he hablado. Los anticuerpos tienen la particularidad de que pueden actuar a grandes distancias ya que los linfocitos los exportan a la sangre. Algunos de estos anticuerpos, sin embargo, se mantienen allí donde fueron fabricados, en la membrana del propio linfocito. A través de ellos, el linfocito puede detectar cuándo hay un invasor en el cuerpo para el cual sus armas son adecuadas. Cuando tal cosa ocurre, se produce la activación del linfocito, tal y como te conté anteriormente. La peculiaridad de los linfocitos B radica en un ingenio fabuloso. Cuentan con un mecanismo para perfeccionar la llave, para que ésta encaje mejor en la cerradura. Durante la proliferación que sigue a la activación, ocurre una cosa muy curiosa. Se incrementa el número de errores

que se producen durante el copiado del libro del genoma. Así, cada linfocito B hijo recibe una serie de mutaciones como herencia. Normalmente, este tipo de errores no son deseables. Pero los linfocitos B son capaces de concentrar los errores sobre el capítulo o gen que contiene las instrucciones para fabricar los anticuerpos. En otras palabras, las mutaciones sólo afectan a la llave. Así, a partir del capítulo nuevo que había sido reescrito se ensayan pequeñas modificaciones, sutiles correcciones de estilo. Como resultado, a partir del linfocito padre se generan una serie de hijos y nietos con anticuerpos ligeramente diferentes. Entre estos descendientes, seguramente alguno portará una llave que encaje aún mejor con la cerradura que la llave original. Si es así, este descendiente proliferará más que los otros, pues la señal que induce la proliferación de los linfocitos B viene dada por el reconocimiento antígeno-anticuerpo. A mejor reconocimiento, mayor proliferación. Es una forma adicional de innovación, en este caso estrechamente vinculada al aprendizaje, que permite mejorar la respuesta frente al enemigo.

Si piensas detenidamente en cómo los linfocitos aprenden a distinguir lo propio de lo ajeno puedes percatarte de un hecho curioso. Un anticuerpo, como proteína que es, puede constituir también un antígeno que sea reconocido por otro anticuerpo. Es decir, además de llave puede actuar como cerradura. De acuerdo a la máxima de que los linfocitos deben reconocer sólo antígenos extraños y no propios, aquellos linfocitos que reconozcan nuestros anticuerpos deberían ser eliminados. Pero resulta que producimos nuevos anticuerpos a lo largo de toda nuestra vida, y que los anticuerpos que aún no se han inventado obviamente no pueden formar parte del catálogo de antígenos propios que se utiliza para el entrenamiento de los linfocitos. El resultado es que en nuestro cuerpo hay linfocitos que reconocen los anticuerpos de otros linfocitos como antígenos extraños. Sus anticuerpos se acoplan a ellos. Y los de otros se acoplan a éstos. Llaves contra llaves. Menudo lío. Aunque aparentemente representa un problema de autoinmunidad, esta característica del sistema inmunitario sirve de fundamento para la memoria del sistema.

La idea es la siguiente. Si un anticuerpo reconoce a un antígeno de una bacteria es porque ambos, llave y cerradura, tienen formas complementarias. Pues bien, si un segundo anticuerpo reconoce a este primer anticuerpo como si fuera un elemento extraño, puede que sea porque él mismo tenga una forma similar a la del antígeno bacteriano. Así, este segundo anticuerpo podría constituir una representación molecular del enemigo. Si así fuera, este aparente fenómeno de autoinmunidad (anticuerpos contra anticuerpos) podría utilizarse para

mejorar la respuesta inmunitaria. Imagina que una bacteria decide alimentarse de nosotros. Los antígenos que porta consigo permiten a nuestras huestes de linfocitos identificarla como extraña y responder al ataque. Como esta bacteria presenta muchos antígenos, se abren múltiples frentes de batalla. Pero concentrémonos en un solo antígeno para simplificar el escenario. Este antígeno estimula la producción de un primer anticuerpo, un evento que representa el inicio de la batalla (más tarde te contaré cómo se desarrolla). Una de las consecuencias que siguen es que este anticuerpo repentinamente se convierte en una proteína abundante dentro del cuerpo porque el linfocito activado y su descendencia comienzan a fabricarlo en masa. En este escenario, si resulta que algún linfocito porta un anticuerpo complementario a este primer anticuerpo, entonces es muy posible que también se active, comenzando a producir en masa el segundo anticuerpo. Y la producción de este segundo anticuerpo estimulará a su vez la del primero. Es una estimulación mutua, en las dos direcciones. Lo bueno de todo esto es que esta estimulación tendrá lugar incluso cuando la infección haya remitido. Aunque la bacteria y sus antígenos ya no estén presentes en el cuerpo, la producción del primer anticuerpo continuará gracias a la estimulación inducida por el segundo anticuerpo. Y viceversa. Esto le sirve al sistema para recordar el *rostro* de la bacteria, representado por el segundo anticuerpo, y así mantenerse entrenado. Por eso consideramos que el segundo anticuerpo constituye una representación molecular del enemigo y sirve para poner un cartel de *Se busca*.

Veamos ahora cómo es la batalla que desencadenan los anticuerpos. Son armas que actúan a larga distancia. Cuando el linfocito B se activa, los fabrica en abundancia y los exporta al exterior, para que lleguen a todos los rincones del cuerpo. Si estos anticuerpos encuentran al invasor, se unen a él. Imagina nuevamente que se trata de una bacteria. La unión antígeno-anticuerpo tiene varias consecuencias. Por una parte, actúa como una forma de neutralizar a la bacteria, dificultando sus movimientos y su progresión por el cuerpo. Por otra parte, la presencia de múltiples anticuerpos unidos a la superficie de la bacteria permite que unas proteínas de acción bactericida que circulan por la sangre se concentren allí. Estas proteínas, que pertenecen al llamado sistema del complemento, son auténticas armas biológicas. Se les dio ese nombre porque se descubrió que *complementaban* la acción de las células del sistema inmunitario. Atraídas por el anticuerpo estas proteínas se ensamblan entonces unas con otras formando grandes canales, verdaderos agujeros, que atraviesan la membrana de la bacteria, provocando su muerte. Finalmente, los anticuerpos tam-

bién actúan como señales que son reconocidas por un tipo de células que están especializadas en comer células, entre otras cosas. De hecho se llaman macrófagos, que en griego significa "grandes comedores". Reclutados por el anticuerpo, los macrófagos proceden a darse un banquete bacteriano. *Sayonara*, bacteria.

Hasta ahora te he explicado cuáles son las bases de la innovación y el aprendizaje de nuestras defensas. También cómo es la respuesta de los linfocitos B y cómo actúan sus armas, los anticuerpos. Y hemos hablado de la lucha contra las bacterias. Pero si de virus hablamos, han de entrar en escena otro tipo de linfocitos. Los anticuerpos pueden ser útiles para interceptar a los virus cuando éstos circulan por la sangre, pero en el momento en que entran en las células, quedan fuera de su alcance. Allí dentro, escondidos, los virus toman la vida que no tienen, utilizando la maquinaria celular para reproducirse y fabricar sus propias proteínas. Afortunadamente contamos con los linfocitos T para defendernos de ellos.

De igual modo como ocurre con los linfocitos B, los T cuentan con receptores o llaves para reconocer antígenos extraños. Su enorme diversidad se genera por los mismos mecanismos de innovación que en el caso de los anticuerpos. Pero hay una diferencia importante. Al contrario de aquéllos, las llaves de los linfocitos T siempre permanecen ancladas en su membrana, lo que explica por qué este tipo de linfocitos luchan cuerpo a cuerpo, célula a célula.

Los linfocitos T actúan como policías que leen los carnés de identidad de las células, así como sus informes de vida laboral. Las células les cuentan quiénes son y qué cosas están sucediendo en su interior. Evidentemente las células no disponen de cuerdas vocales para comunicarles esta información. Ni tampoco los linfocitos T cuentan con rayos X para ver a través de la membrana. Entonces, ¿cómo es posible que los linfocitos T, sin entrar dentro de la célula, puedan saber qué está ocurriendo allá dentro? Otra maravilla de la Naturaleza. Resulta que todas las proteínas de la célula están sometidas a un continuo proceso de reciclaje. Son rotas en trozos más pequeños, hasta extraer sus piezas elementales, los aminoácidos, con los que se fabricarán nuevas proteínas. Algunos de estos trozos, cadenas de unos pocos aminoácidos, salen prematuramente de la cadena de reciclaje y se transportan hasta la membrana de la mano de otras proteínas. Allí, en la frontera, los fragmentos quedan expuestos para que los linfocitos T puedan inspeccionarlos. Si entre ellos hay alguno que tenga una forma nunca antes vista, no propia del cuerpo, entonces posiblemente algún

linfocito T contará con un receptor que permita identificarlo como extraño. La llave apropiada para esa cerradura. Si tal cosa ocurre, el linfocito T procederá a eliminar la célula en cuestión. Si por el contrario en el registro no se encuentra nada anormal, el linfocito le da una palmadita en la espalda a la célula y continúa su trabajo. Así es como el sistema inmunitario controla qué ocurre en el interior de cada célula, pudiendo detectar cuándo una célula ha sido infectada por un virus.

Las proteínas que se encargan de llevar los fragmentos de proteínas a la membrana para presentar los antígenos son tan importantes como interesantes. Existen muchas versiones del gen que produce estas proteínas. Cada versión porta un mensaje ligeramente diferente. A todos nosotros nos han tocado dos copias del gen en cuestión, una nos la ha legado nuestro padre y otra nuestra madre. Resulta que cada una de las versiones del gen es adecuada para presentar un abanico de antígenos característico y limitado. Por ejemplo, una de las versiones puede ser más eficiente que las otras uniendo y presentando antígenos del virus VIH, pero al mismo tiempo puede no ser idónea para presentar antígenos del virus de la gripe. Lo ideal, por tanto, es que las dos copias del capítulo que portamos en nuestro libro de instrucciones se correspondan con dos versiones diferentes que se complementen la una a la otra y no con una doble copia de una misma versión. De ese modo quedamos protegidos frente a un espectro más amplio de invasores. Esa es la situación ideal. Y, curiosamente, es lo que ocurre. Resulta que hay diversos estudios que sugieren que, cuando elegimos pareja, nos inclinamos por personas que tienen versiones de estos capítulos distintas a las nuestras. ¿Cómo podemos ser capaces de saber qué capítulo tiene el otro o la otra? Indudablemente no podemos leer su libro de instrucciones directamente. Lo que ocurre es que nos atrae más su olor, sus feromonas. De este modo, gracias a las feromonas, nuestros hijos posiblemente recibirán una herencia inmunitaria más rica. Imagina cuán importante es la defensa frente a los invasores que nuestra biología se las ha ingeniado para que, a través del olor corporal, podamos informar de nuestras capacidades defensivas.

Estas proteínas de las que te estoy hablando también son las responsables del rechazo de tejidos trasplantados. De hecho, fue así como se descubrieron y por eso se bautizaron como proteínas del complejo de histocompatibilidad (en griego, *histos* significa "tejido"). Resulta que cuando nuestros linfocitos T realizan el registro celular habitual, sus llaves o receptores se unen, por una parte al complejo de histocompatibilidad, y por otra, al antígeno allí presentado. Si la versión del complejo de histocompatibilidad que porta un tejido trasplantado

no se corresponde con las versiones que hay en nuestro libro de instrucciones, la interacción puede interpretarse erróneamente y producir un rechazo, un ataque de nuestros linfocitos.

La capacidad de innovar y aprender de nuestras defensas es un gran logro biológico. Pero los invasores no se quedan impasibles. Los virus son expertos innovadores. Se las ingenian como pueden para escapar de nuestras huestes. En algunos casos provocan incluso el colapso del sistema. Es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana, el VIH. Es particularmente peligroso porque infecta a un tipo de linfocitos T muy importantes. La infección desencadena una lucha interna entre soldados que termina diezmándolos. No provoca la enfermedad del SIDA directamente, pero deja al sistema inmunitario tan dañado que quedamos desprotegidos, a expensas de otros invasores.

La muerte del individuo infectado no es una buena estrategia para la supervivencia de un virus a largo plazo. Sin su hospedador, un virus no es nada, no puede vivir. Por esa razón, el virus de la gripe tiene más visos de perdurar en el tiempo que el del VIH (el que provoca la enfermedad del SIDA). También es un virus muy interesante, y no se queda atrás en cuanto a innovar se refiere. Tiene una gran capacidad de mutar, de cambiar su pequeño libro de instrucciones. Cuando tienes una descendencia tan numerosa como el virus de la gripe te lo puedes permitir. Las más de las veces las mutaciones comportan una pérdida de facultades, pero algunas aportan ventajas. Como la de evitar ser reconocido por el sistema inmunitario. Cuando padecemos la gripe, nuestros linfocitos aprenden a reconocer sus antígenos. Pero cuando llega el invierno siguiente y nos encontramos nuevamente con el virus, es posible que se haya disfrazado, que sus antígenos ya no sean los mismos y que no sepamos detenerlo a tiempo.

En ocasiones el virus de la gripe varía radicalmente. Ocurre por ejemplo cuando intercambia fragmentos de su libro de instrucciones con su pariente el virus de la gripe aviar, el de las aves. Para que esto ocurra es necesario que una persona se infecte tanto por el virus humano como por la versión de las aves. Así se constituye un peligroso punto de encuentro para los dos virus. El humano podría aportar la capacidad de transmitir la enfermedad de persona a persona. El de las aves carece de esta habilidad, su contagio se produce desde las aves a las personas, pero es sumamente agresivo. Esa podría ser su aportación. Si se produjese este mestizaje las consecuencias podrían ser desastrosas, pudiendo desatarse una pandemia mortal. Como la que tuvo lugar en el año 1918, cono-

cida como la gripe española, y que causó la muerte a muchos millones de personas. Por eso la Organización Mundial de la Salud sigue muy de cerca los pasos de este virus, manteniéndose alerta para frenar los posibles brotes de infección. Y es que, en un mundo como en el que vivimos, en el que las distancias se han hecho cortas y en el que a diario millones de personas viajan de un lado a otro, el peligro es mayúsculo. Puede resultar paradójico, y a la vez inquietante, pero desde un punto de vista de éxito biológico, los virus responsables de la pandemia son un fracaso. Su agresividad es tan grande que dificulta su pervivencia a largo plazo. Eso sí, se hacen famosos.

Los seres humanos hemos entrado en el juego de la innovación, tratando de ayudar a nuestras defensas en la carrera armamentística que mantienen con los virus. Hemos aprendido a entrenar nuestras defensas. Allá por el año 1796 no sabíamos cómo funcionaba el sistema, pero un investigador, médico y poeta llamado Edward Jenner se percató de que, si se inoculaba a una persona con el supurado de una vaca enferma de viruela, dicha persona sufría una infección muy suave, quedando protegida frente a la mortal viruela humana. La idea surgió a raíz de lo que le dijo una lechera: "Yo no cogeré la viruela mala porque ya he cogido la de las vacas". Y es que científicos hay en cualquier profesión. La inoculación de la viruela vacuna constituyó la primera vacuna. Por eso se llama así. Esta es la historia oficial. Sin embargo, existe cierta polémica sobre a quien se debe atribuir el mérito del invento, pues la idea de inocular viruelas menos virulentas llevaba mucho tiempo rondando y ensayándose en distintos países. Sea como fuere, hoy en día comprendemos por qué la *vacuna* sirvió de protección. El virus que afectaba a las vacas era pariente del de la viruela humana. Como parientes que eran, portaban consigo antígenos similares. Similares pero no idénticos, por eso el de las vacas no resultaba tan agresivo para las personas. Al introducir el virus de las vacas en nuestro cuerpo, lo que se conseguía era entrenar a nuestras defensas, es decir, conseguir que proliferaran aquellos linfocitos capaces de reconocer sus antígenos. Así, si al virus de la viruela humana se le ocurría hacer de las suyas, se encontraría con un ejército bien preparado para atacarlo. Hoy en día el virus de la viruela humana está erradicado. Tan sólo se conservan unas muestras en dos laboratorios. Algunas personas han pedido que se eliminen, por seguridad, pero la curiosidad científica ha prevalecido, pues es poco lo que conocemos de este enemigo que tanto daño causó.

Por último, por si fuera poca su complejidad, te quiero hablar de otra dimensión del sistema inmunitario. Quizá hayas observado que cuando sufres estrés, cuando estás afligido ante problemas para los que no encuentras solu-

ción, tienes mayor tendencia a enfermar. Si no lo has hecho, presta atención la próxima vez. Hay una relación muy clara entre nuestro estado de ánimo y la resistencia a enfermedades. Esto quiere decir que existe una vía de comunicación entre nuestros sistemas nervioso e inmunitario, entre nuestro cerebro y nuestras defensas. En ambos sentidos. Desde el sistema inmunitario, por ejemplo, cuando se produce una infección, se envían mensajes para que el cerebro regule la temperatura corporal y para estimular el sueño. Así, la fiebre ayuda al sistema a luchar contra virus y bacterias. Y el sueño nos obliga a frenar el ritmo de vida. Este tipo de comunicación, desde el sistema inmunitario al cerebro, es conocido desde hace mucho tiempo. Pero además, hoy en día sabemos que el cerebro también regula las defensas.

Al principio muchos científicos eran reacios a aceptar que el cerebro pudiera tener un protagonismo en el control del sistema inmunitario. Sin embargo, hoy día son muchos los estudios que así lo indican. Se ha constatado, por ejemplo, que la supervivencia frente a tumores y enfermedades como el SIDA es mayor cuando afrontamos la vida con buen ánimo, con esperanza y optimismo. También que hay personalidades, menos afectivas, con mayor tendencia a enfermar. La existencia de este vínculo está clara hoy en día, incluso se conocen algunos de los mecanismos moleculares de esta comunicación. Lo que aún no sabemos, y posiblemente constituye la cuestión más interesante, es la razón de que exista tal conexión. ¿Qué sentido tiene que nuestro cerebro tenga la facultad de estimular o deprimir nuestras defensas? Podríamos estar ante un efecto indirecto de otros procesos biológicos, tal y como ocurre con el rechazo a trasplantes (si rechazamos tejidos extraños no es por seguridad, sino que representa un efecto colateral del modo de trabajar de nuestras defensas). Pero en este caso es más probable que la conexión tenga un significado biológico, que sea relevante y comporte algún tipo de ventaja. Especulando mucho podríamos imaginar que, si forzamos demasiado la máquina, si estresamos a nuestro cerebro pidiéndole más de lo que nos puede dar, podría defenderse disminuyendo nuestras defensas. Qué modo de defensa tan extraño, ¿verdad? Pero si lo piensas bien, la enfermedad, ya sea un catarro o una gripe, nos fuerza a entrar en *boxes*, pararnos, descansar, reflexionar, depender del cuidado de otros, de modo que constituye una oportunidad para reubicarnos en la vida de un modo más acorde a nuestra naturaleza. No es más que pura especulación. Quizá a ti se te ocurra alguna otra explicación más convincente. Espero que en los próximos años hallemos la respuesta a este enigma. De momento, en cualquier caso, vivamos tranquilos y confiados para defendernos mejor.

Un espermatozoide, un óvulo y un buen plan

TUS ojos, tu pelo, tu cerebro, tu incansable corazón, tus intestinos... Todo ello proviene de una sola célula. Es una historia que comenzó con el emparejamiento de un espermatozoide y un óvulo de tus padres. Aquel espermatozoide fue el ganador de una carrera en la que participaron millones de ellos. El primero en llegar y entrar dentro de un gordito óvulo que esperaba tranquilamente. Tanto el espermatozoide como el óvulo, portaban una versión reducida de los libros de instrucciones de tus padres. Su fusión resultó en un libro único, distinto al de cualquier otro individuo (salvo que tengas un hermano gemelo). Un libro con las instrucciones para construir un ser vivo.

Veamos de dónde viene este libro. En la biblioteca celular tenemos 23 pares de cromosomas, 23 pares de tomos de la enciclopedia. Cada par contiene información similar, aunque no idéntica. Durante su maduración las células sexuales sufren un tipo de división celular peculiar. A diferencia de la división clásica, ésta otra tiene como objetivo que, al final, cada espermatozoide y cada óvulo porten un solo cromosoma de cada par. La mitad de tomos que una célula normal, o lo que es lo mismo, una versión no redundante de la enciclopedia completa. Así, aquel espermatozoide de tu padre que alcanzó la meta acarreaba algunos cromosomas de tu abuelo y otros de tu abuela. Lo mismo sucedió con el óvulo de tu madre. Igualmente, si tienes hijos les transmitirás

unos cromosomas de tu padre y otros de tu madre. Como contamos con 23 pares de cromosomas, las posibles formas de combinarlos son 2^{23}. Es decir, a partir de tu libro se pueden obtener más de ocho millones de enciclopedias distintas. Son muchas, pero además la Naturaleza cuenta con un mecanismo que permite incrementar aún más la diversidad. Un mecanismo mediante el cual, durante la producción de óvulos y espermatozoides, los cromosomas de cada par se aparean entre sí logrando entremezclar los capítulos de uno y otro. De este modo, características de tu abuela pudieron ser combinadas con características de tu abuelo, aunque ambas estuviesen escritas en un mismo tomo. El resultado es un libro único, nuevo, creado mediante la combinación de libros ya existentes. En eso consiste el maravilloso invento de la reproducción sexual, tan extendida en los reinos animal y vegetal. Su objetivo no es sólo dejar descendencia. Si así fuera, la Naturaleza nos habría capacitado para generar clones. De hecho sería más sencillo, es lo que hacen las bacterias. Los nuevos libros, en cambio, representan una oportunidad de obtener versiones mejor escritas, de promover la evolución de la vida.

Bien, el espermatozoide ha logrado su objetivo. Millones de colegas han quedado por el camino, exhaustos. Una vez que el ganador entra en el óvulo, la membrana de éste sufre, entre otras modificaciones, una pérdida de potencial eléctrico (similar a lo que ocurre en las neuronas cuando transmiten el impulso nervioso). Así se evita que otros espermatozoides penetren en su interior. La fusión con el óvulo da lugar a una célula de las típicas, con una enciclopedia duplicada, en parte redundante. Además de promover la diversidad, la redundancia tiene muchas otras ventajas. Por ejemplo, si una de las dos versiones que recibimos de cada capítulo viene estropeada, disponemos de otra. Y en otros casos, como en el del complejo de histocompatibilidad, aquél que presenta los antígenos a las células del sistema inmunitario, contar con dos versiones diferentes no hace sino enriquecer nuestra biología. Además, disponer de múltiples copias de un gen representa un soporte para la innovación y el desarrollo. Un colchón de seguridad. Permite que una de las copias del gen sea reescrita con el fin de explorar nuevos diseños de nanomáquinas de proteínas. Y es que, si el experimento fracasa, siempre nos queda otra copia en buen estado.

Como te iba diciendo, así como tenemos pares de cromosomas, paternos y maternos, disponemos de dos versiones de cada gen. Pueden ser iguales, pero también distintas. A veces, algunas versiones dominan sobre otras. Imagina que mezclamos sal y harina a partes iguales. ¿A qué sabría? Principalmente a sal, ya

que es un sabor dominante. Algo similar ocurre con algunos genes. Hay versiones de los mismos que se manifiestan con predominancia sobre otras versiones. De modo que, para que una característica no dominante se manifieste, es requisito que las dos versiones sean de ese mismo tipo. Vamos, que para que la mezcla sepa a harina ha de ser de harina con harina. A estas versiones que no dominan las llamamos recesivas.

El resultado de las interacciones entre las versiones de genes que recibimos, nuestro genotipo, es lo que conocemos por fenotipo. Hablamos de nuestra fisonomía, nuestro carácter, nuestro metabolismo. Características que, por supuesto, también están influenciadas por el ambiente en que nos desarrollamos. En el caso de algunas características pesa más el componente genético, mientras que en otras tiene mayor influencia el ambiente. Las más de las veces no sabemos cuantificar la importancia relativa de ambos. Algunos rasgos del fenotipo dependen de un solo gen, mientras que otros dependen de muchos. La altura de nuestro porte es uno de estos casos. Sobre ella influyen genes implicados en el desarrollo de los huesos, las hormonas o la musculatura. Pero también está condicionada por la cantidad de leche que bebemos, los deportes que practicamos o cuánta radiación solar recibimos, indispensable para la formación de los huesos. Como resultado, aunque de padres altos suelen salir hijos altos, la relación no es exacta sino que refleja una tendencia estadística.

Existen características heredables más previsibles que la altura. Algunas son muy curiosas. Por ejemplo, la forma de entrecruzar los dedos al juntar las dos manos. Haz la prueba. Ahora prueba a cruzarlos al revés. Te resulta incómodo, ¿verdad? Es una de las características que has heredado de tus padres. Resulta que existe una versión dominante de algún gen (no sabemos cuál) cuya presencia determina que uno se sienta más cómodo con el pulgar izquierdo sobre el derecho. Por tanto, si es así como cruzas los dedos, quiere decir que una de las copias que recibiste del gen, o quizá ambas, son de la versión dominante. Si por el contrario es tu pulgar derecho el que queda por encima, entonces sabes con certeza que recibiste dos versiones del tipo recesivo. Harina con harina. Pero esto no implica que tus padres deban hacerlo del mismo modo. Podría ocurrir que tus progenitores tuvieran tanto una versión dominante como una recesiva, y que a ti te hayan transmitido sus versiones recesivas. Porque recuerda que cada uno te da como herencia la mitad de su libro de instrucciones. Hay otros casos en los que, sin embargo, sí puedes tener una certidumbre. Si tanto tu madre como tu padre entrecruzan los dedos con los pulgares derechos sobre los izquierdos, entonces todos sus hijos deberían hacerlo igual, porque

ellos sólo cuentan con la versión recesiva, en doble copia. Si esto no se cumple, tampoco te asustes ni dudes de ellos, siempre puede haber ocurrido alguna mutación por el camino. La herencia de estas características está lejos de constituir una de esas pruebas de paternidad empleadas en los juicios. Dejando de lado estas cuestiones, puede que te estés preguntando qué sentido tiene que haya un gen con instrucciones sobre cómo entrecruzar los dedos. No parece lógico que exista un gen con tal información. Más bien debe de tratarse de un gen implicado en el desarrollo del sistema nervioso. La característica posiblemente surge como un efecto indirecto. Además de la forma de entrecruzar los dedos, existen muchas otras características curiosas cuyas reglas hereditarias también son fáciles de establecer. Por ejemplo, la forma del lóbulo de la oreja, la capacidad de enroscar la lengua en forma de U, la curvatura del dedo meñique o el hecho de tener el cuerpo decorado con pecas.

Los fenómenos de dominancia y recesividad entre las distintas versiones de los genes también permiten explicar por qué hay características que pueden saltarse una generación. Rasgos de tus abuelos que no se mostraron en tus padres pero sí en ti. Se trata de características determinadas por versiones recesivas. En presencia de una versión dominante pasan desapercibidas. Pero siguen ahí, ocultas, hasta que se encuentran con otra versión recesiva.

A partir de la unión óvulo-espermatozoide y de la creación de un nuevo libro de instrucciones, único en el mundo, comienza un maravilloso y enigmático camino que conduce al desarrollo de un ser vivo completo a partir de una sola célula. Es un proceso durante el cual se van incorporando avances paulatinamente. Primero los más sencillos, después los más complejos. Seguramente recordarás que todas las células del cuerpo poseen un mismo libro de instrucciones, aunque lo puedan leer de forma distinta. Y que son las proteínas, en particular los factores de transcripción, las encargadas de decidir qué capítulos han de leerse. Entonces, puede que te preguntes cómo, a partir de una sola célula fecundada, con un libro único y un conjunto de factores de transcripción determinado, pueden surgir células tan distintas como una neurona o una célula muscular. Veamos cómo y cuándo surgen las diferencias.

Una vez que se han fusionado las bibliotecas del espermatozoide y del óvulo comienzan una serie de divisiones celulares, siguiendo planos de separación establecidos. La primera división da lugar a dos células. Éstas se dividen a su vez, dando lugar a cuatro y después a ocho células. En este momento, al menos en el caso de los mamíferos, todas las células son iguales, no sólo porque tienen

un mismo libro, sino porque poseen una misma forma y contenido. Forman una especie de diminuta bola. En la parte de la membrana de estas células que queda en la superficie se desarrollan una especie de vellosidades o diminutas protuberancias. Es, por tanto, una pequeña bola peluda. La siguiente división de cada una de estas ocho células, al seguir un plano paralelo a la superficie de la bola, crea la primera diferencia entre las células. Una de las células hijas continuará estando en contacto con el exterior, mientras que la otra quedará oculta en el interior de la bola. Una poseerá las vellosidades que tapizan la bola, mientras que la otra no. Es una pequeña diferencia, pero tendrá una gran trascendencia.

Volvamos a la bola. Su crecimiento continúa, dejando un hueco en el interior. A partir de cierto momento, unas células de la superficie comienzan a migrar hacia el interior de la bola, creándose una especie de cavidad. Como si apretásemos con el dedo un globo. Es algo que hacen todos los animales y recibe el nombre de gastrulación. Ocurre en animales tan básicos como las esponjas, pero también en los insectos, los anfibios y los mamíferos. La cavidad creada constituye una especie de aparato digestivo primitivo, como el de aquellos animales que utilizan una misma abertura como boca y como ano. En este momento hay dos capas de células, la interna y la externa, el ectodermo y el endodermo. Tendrán destinos muy diferentes. En muchos animales, los más complejos, también se desarrolla una tercera capa intermedia de células, la del mesodermo.

El proceso es esencialmente similar en todos los animales, pero no así el ritmo al que tiene lugar. En los animales que ponen huevos, las divisiones celulares del embrión se suceden muy rápidamente. El alimento del huevo ya está fabricado antes de la fecundación, de modo que lo único que tienen que hacer las primeras células es copiar el libro y dividirse. Así disminuye el riesgo de que algún depredador se los coma. En el caso de los mamíferos, sin embargo, el embrión se desarrolla a salvo dentro de una mamá, por lo que el proceso es más lento. Por eso, mientras que en el erizo de mar la gastrulación comienza a las diez horas de la fecundación, en nuestras mamás no tiene lugar hasta la tercera semana de embarazo.

Tras esta fase de gastrulación, y mediante procesos análogos de diferenciación, se desarrollarán los distintos tipos de tejidos y órganos. Las células de la capa externa, el ectodermo, darán lugar a la piel, los dientes, el pelo y el sistema nervioso. Las del mesodermo, la capa intermedia, constituirán el sistema

circulatorio, las células de la sangre y del sistema inmunitario, los músculos, los huesos, los riñones y también los órganos reproductores. Y, finalmente, las del endodermo, las más interiores, las que tapizaban aquel tubo digestivo primitivo que se formó tras la gastrulación, constituirán los epitelios que recubren el aparato digestivo, así como los pulmones, el páncreas y el hígado. Todo tiene una lógica muy aparente, aunque resulta llamativo que el sistema nervioso, a diferencia de otros órganos internos, se desarrolle a partir de la *piel*.

La diferenciación celular es un proceso paulatino, gracias al cual una célula puede hacer una lectura subjetiva del libro de instrucciones, leyendo aquellos capítulos que le permiten desempeñar su cometido. Dos son los mecanismos básicos que conducen a la madurez de una célula. El más relevante viene dado por el conjunto de factores de transcripción presentes en la célula. Las pequeñas diferencias que se establecen al comienzo del desarrollo embrionario implican pequeños cambios en la población de factores de transcripción de cada célula. Aunque inicialmente las diferencias son pequeñas, más tarde se acentúan. Como resultado, en una neurona se producen proteínas que permiten el desarrollo de largos axones que viajan por y entre los tejidos buscando sus objetivos, mientras que en una célula muscular se desarrollan fibras de proteínas contráctiles. Así mismo, en una célula de la piel se producen grandes cantidades de una proteína muy resistente, la queratina, y en un hepatocito del hígado se desarrolla una membrana a través de la cual se importan y exportan sustancias a la sangre.

Pero, además de los factores de transcripción, hoy en día sabemos que existe otra forma de impulsar la maduración o diferenciación de una célula. Consiste en pequeñas modificaciones del libro de instrucciones. No se cambia el mensaje del libro, pero estas modificaciones hacen que algunas partes del libro queden más empaquetadas, de forma que resulta más difícil acceder a su contenido. Es una forma de archivar ciertos capítulos.

El rol que adquiere la célula al llegar a su madurez no sólo viene dado por el contexto en el que se halla, el cual es muy importante ya que las células son seres sociales, sino que es intrínseco a ella misma. Esto explica por qué si se implanta una célula de la piel en otro tejido conservará su identidad, pudiendo desarrollar una especie de quiste epitelial. Además, el rol que le ha sido asignado a una célula es parte de la herencia que transmite a sus células hijas. Por eso podemos decir que las células tienen memoria, su propia historia, y que los caminos que siguen muchas veces no tienen retorno. Es similar a lo que ocurre

con las personas. Al comienzo de nuestra vida podemos ser muchas cosas: bomberos, astronautas, jardineros, bailarinas, princesas... Pero una vez que nos especializamos en una profesión determinada, el cambio a otra no es sencillo. Estarás de acuerdo en que no es fácil reconvertir a una princesa en bombero. Y, si a pesar de las dificultades, conseguimos cambiar, siempre conservaremos la huella de nuestro pasado.

También es cierto que existen personas que conservan su carácter polivalente durante gran parte de su vida. A estas personas, así como a los niños, las podríamos comparar con las llamadas células madre. Son células que todavía no tienen un rol definido, pudiendo dar lugar a muchos tipos de células. Pero no todas las células madre son iguales. Unas tienen capacidades ilimitadas, pudiendo dar lugar a cualquier tipo de célula, incluso a un organismo completo. Las puedes encontrar en el cordón umbilical de un recién nacido. Otras, en cambio, tienen capacidades más restringidas. En tu cuerpo hay muchas de ellas. Ayudan a regenerar los tejidos. Así, bajo tu piel hay células madre que se dividen cuando hay que curar una herida o simplemente cuando es necesario compensar el continuo desgaste a que está sometida la piel (producimos kilos y kilos de piel a lo largo de nuestra vida). También puedes encontrar células madre dentro algunos de tus huesos, en la médula roja. Se dividen continuamente para producir glóbulos rojos y células del sistema inmunitario. Hay algunos estudios recientes que sugieren que quizá también en el sistema nervioso se esconden algunas células madre. Son resultados muy esperanzadores, pues estas células podrían ser utilizadas para conseguir la regeneración neuronal y de ese modo reparar lesiones cerebrales.

Hemos hablado de nuestros padres y los libros que recibimos de ellos como herencia. También de cómo surgen las primeras pequeñas diferencias en las células del embrión, y cómo más tarde se acentúan. Y de cómo es la maduración de las células que, siguiendo caminos diferentes, aprenden a desempeñar sus cometidos particulares. Pero en realidad no te he explicado cómo se construye un ser vivo. ¿Cómo sabe un grupo de células que tiene que dar lugar a un brazo o a una pierna? Imagina que eres parte de una muchedumbre y se os pide que forméis la silueta de un ser humano. Como eres parte del gentío, los árboles no te dejan ver el bosque. No sabes dónde estás. Y no hay nadie que desde arriba os guíe en vuestra misión. Nadie con un megáfono que diga "A ver, el de rojo... sí, tú, muévete un poco más a la derecha". Sería difícil lograr el objetivo, ¿verdad? Pues bien, durante el desarrollo embrionario se resuelve un problema similar. En parte se solventa porque las células reciben información

sobre su posición espacial. No hay un ente supremo que las guíe, sino que a lo largo del crecimiento del embrión van heredando y modificando un patrón de localización. Una especie de coordenadas. Así, las células que han de formar un brazo saben que ese es su objetivo. Por eso, si extraes un trocito del primordio de las patas aún no formadas del embrión de un pollo, y lo implantas allá donde se encuentra el primordio de las alas, dichas células tratarán de construir allí una pata.

El tritón, un anfibio con capacidad de regenerar sus extremidades, ilustra un aspecto muy interesante. Si se corta su extremidad a la altura de la mano, regenerará la mano. Pero si se corta a la altura del brazo, regenerará el brazo completo, incluyendo la mano. Esto indica que las células que inician la regeneración, allá donde se produjo el corte, no sólo conservan en su memoria el rol que tienen asignado, ya sean células de la piel, de los huesos o del músculo, sino que también conservan la información sobre su localización espacial. Fabuloso.

En los animales vertebrados, como el pollo, el tritón o nosotros mismos, es difícil estudiar este proceso y desentrañar en qué consiste el ingenio. En su lugar, los insectos, en particular las moscas, nos han dado muchas pistas sobre cómo la Naturaleza resuelve el problema. El cuerpo de los insectos está segmentado. Dividido en regiones claramente definidas. El de una mosca consta de una cabeza, tres segmentos torácicos y nueve abdominales. El primer segmento torácico da lugar a un par de patas; el segundo, a un par de patas y otro de alas; y el tercero a un par de patas y a dos vestigios de alas llamados balancines que permiten a las moscas realizar increíbles acrobacias aéreas. Se han encontrado moscas mutantes con características muy extrañas, como aquéllas que desarrollan patas en su cabeza, allá donde debería haber antenas. El estudio genético de estos mutantes ha permitido identificar los genes responsables de estas aberraciones. Se trata de genes con instrucciones para fabricar factores de transcripción. Es decir, proteínas de las que regulan qué capítulos del libro de instrucciones han de leerse. Cuando se ha medido la presencia de estos factores en las distintas células del embrión de la mosca se ha encontrado algo sorprendente. Su presencia sigue un patrón coincidente con el de los segmentos corporales. De modo que en cada segmento existe una combinación característica de estos factores de transcripción, la cual actúa como un indicador de posición espacial y activa un desarrollo alternativo en cada caso. Así, en un segmento se desarrollan patas mientras que en otro se construye un ano. Además, dentro de cada segmento también surgen patrones adicionales de posición.

Las moscas mutantes nos han enseñado algo más. Algo muy importante. Que basta con pequeños cambios en los genes que guían el desarrollo para obtener individuos muy diferentes. En otras palabras, las diferencias anatómicas entre los distintos insectos —o incluso entre animales menos similares—, aunque sean muy llamativas, pueden basarse en pequeños cambios genéticos sobre los genes que dirigen el desarrollo embrionario. Curiosamente en nuestro libro de instrucciones, el genoma humano, existen genes muy similares a estos que se han identificado en la mosca. Sin embargo, aunque se parecen mucho, aún no está claro si tienen la misma relevancia.

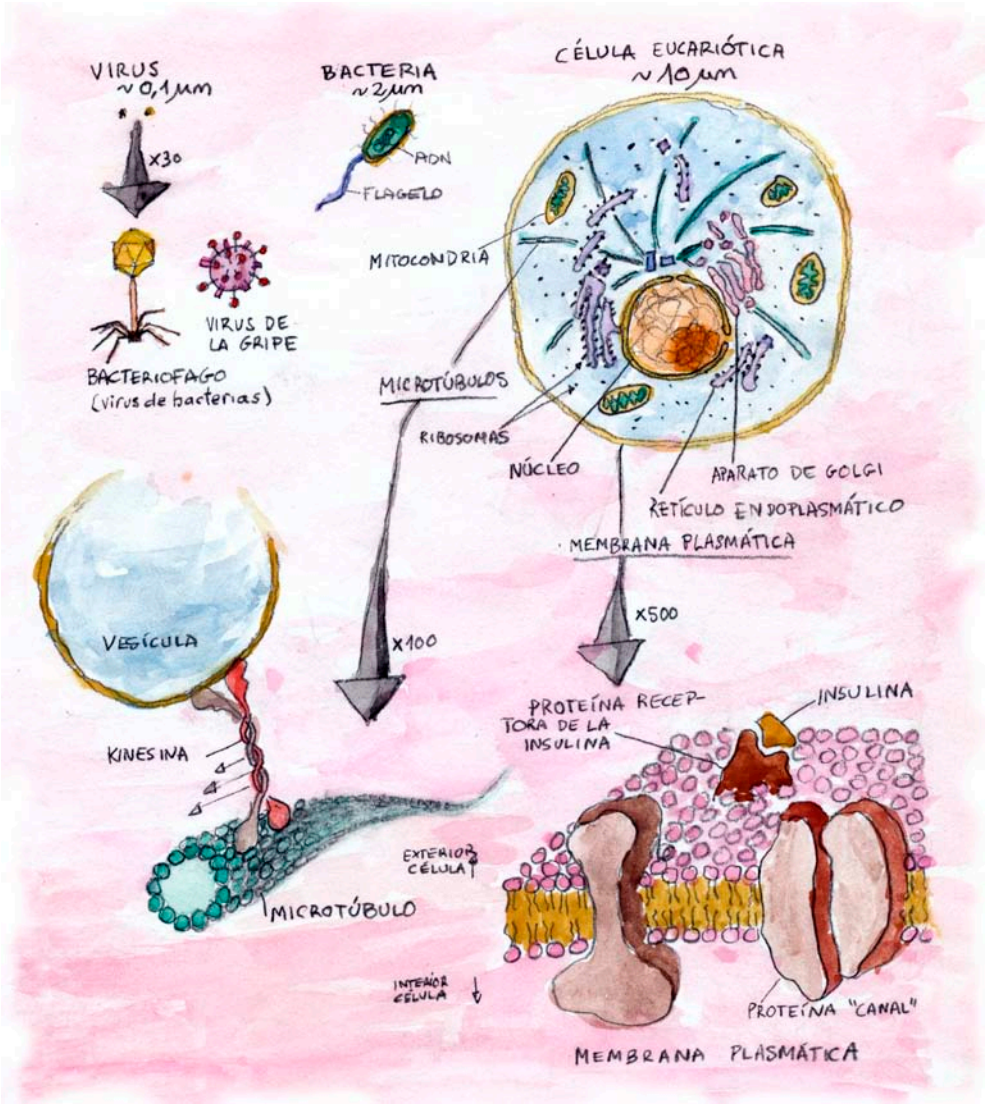
Durante el desarrollo embrionario también se define el sexo del individuo. En algunas especies está determinado por las condiciones ambientales. Por ejemplo, los huevos de los cocodrilos dan lugar a hembras si se desarrollan a menos de 27 °C. Algunos peces, por su parte, son capaces de cambiar de sexo cuando son adultos. En la mayoría de los animales, sin embargo, la condición sexual está escrita en el libro de instrucciones que heredamos. Depende de la dotación cromosómica. En nuestro caso, la diferencia radica en el par de cromosomas sexuales. Podemos recibir doble copia del cromosoma llamado X, o bien una copia del X, procedente de nuestra madre, y un pequeño cromosoma conocido como Y de nuestro padre. Estas diferencias dan bastante juego para absurdas batallas de sexos. Se puede decir que las mujeres tienen una enciclopedia más grande, ya que el par de cromosomas XX contiene un conjunto mayor de genes que el par XY. Pero también se puede decir que los hombres cuentan con genes de los que carecen las mujeres, aquéllos que se encuentran en el pequeño cromosoma Y. Lo que no se puede negar es que somos diferentes, tanto en el continente como en el contenido.

Las diferencias anatómicas más notables entre hombres y mujeres son las del aparato reproductor. No obstante, es curioso que, aunque son aparentemente tan distintos, las subestructuras de uno y otro sexo son homólogas; es decir, derivan de una misma estructura que ha seguido caminos divergentes durante el desarrollo embrionario. Así, los testículos y los ovarios tienen un origen común, y el clítoris y los labios de la vulva son homólogos al pene y al escroto, respectivamente. La próstata, por su parte, comparte su origen con las glándulas de Skene.

Las hormonas son las responsables de que las mismas células sigan caminos diferentes en hombres y mujeres. Pero también son responsables de parte de nuestro comportamiento como adultos. Para comprobarlo basta con preguntar

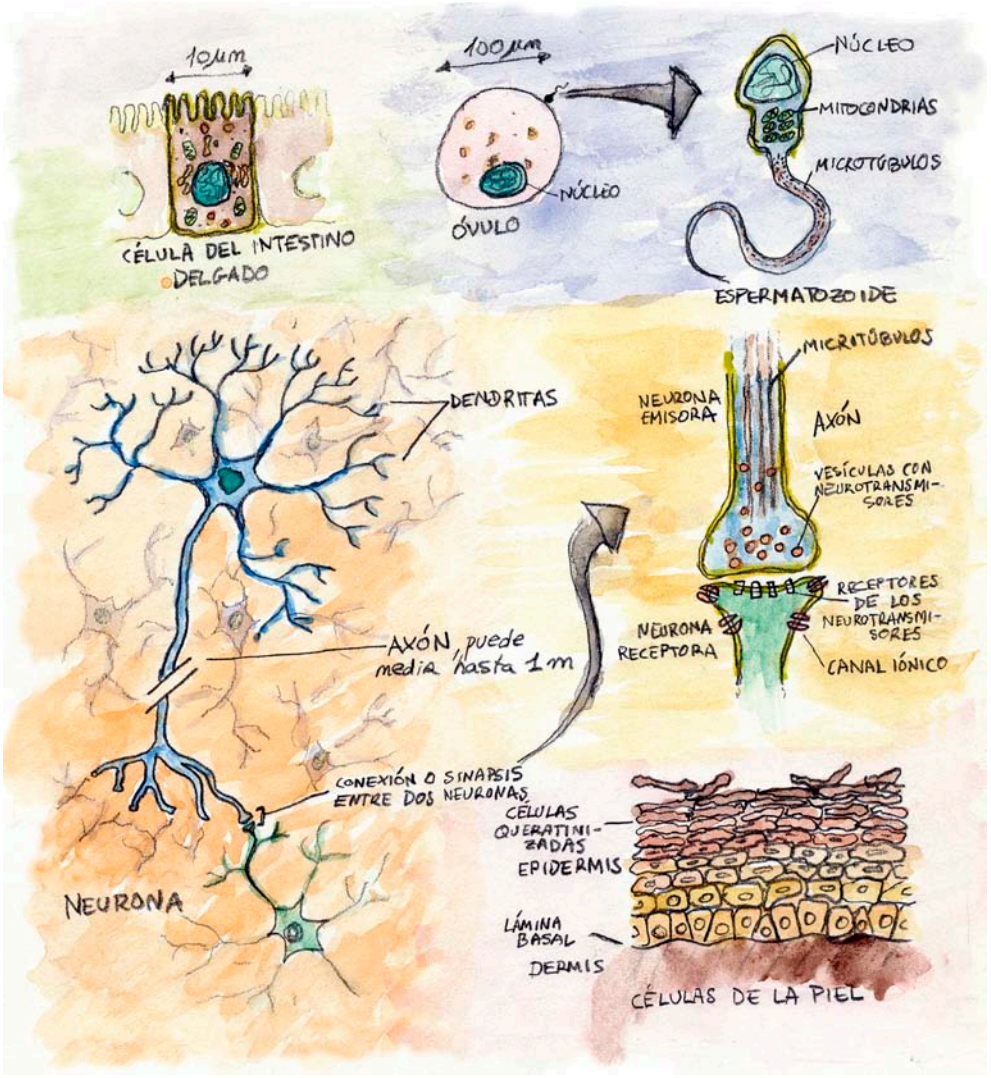
a una mujer si su estado anímico varía cada 28 días. Los estrógenos, un tipo de hormonas femeninas, se producen mayoritariamente en los ovarios y estimulan, entre otras cosas, el crecimiento de los pechos, el ensanchamiento de las caderas y la reducción de la masa muscular. La testosterona, que en los hombres se produce en los testículos, y en las mujeres en menor cantidad en los ovarios, además de reconducir el desarrollo del aparato reproductor masculino, tiene efectos vigorizantes, aumenta la masa muscular y estimula la libido.

La testosterona también tiene una gran influencia sobre el cerebro. Sin caer en chistes fáciles, resulta que esta hormona es responsable de que existan diferencias anatómicas entre los cerebros de hombres y mujeres. Podríamos decir, exagerando un poco, que el cerebro del hombre lo hace la testosterona, mientras que el de la mujer lo hace la falta de ella. Por eso, aunque afortunadamente existen todo tipo de personas, se suelen apreciar ciertas diferencias psicológicas y neuronales entre hombres y mujeres. Por ejemplo, es bastante notorio que las mujeres pueden realizar un mayor número de actividades simultáneamente, mientras que a los hombres se les atribuye una mayor capacidad de concentración. Además, las mujeres suelen mostrar una mayor empatía frente a las emociones de los demás, y utilizan más el lenguaje verbal. Por su parte, los hombres acostumbran a tener una mejor visión espacial. Esto explica por qué cuando estamos perdidos y no encontramos una calle, las mujeres tienden a preguntar y pedir indicaciones mientras que los hombres se intentan apoyar en el sentido de la orientación.



Formas básicas de vida y escala. Organización interna de las células con núcleo
En la parte superior se muestran los tamaños relativos de virus, bacterias y células eucarióticas (con núcleo). En la parte inferior podemos ver aumentados dos componentes celulares: a la izquierda, un microtúbulo sobre el que *camina* la kinesina portando una vesícula; a la derecha, la membrana celular, surcada por distintos tipos de proteínas de membrana: canales, receptores, etc.

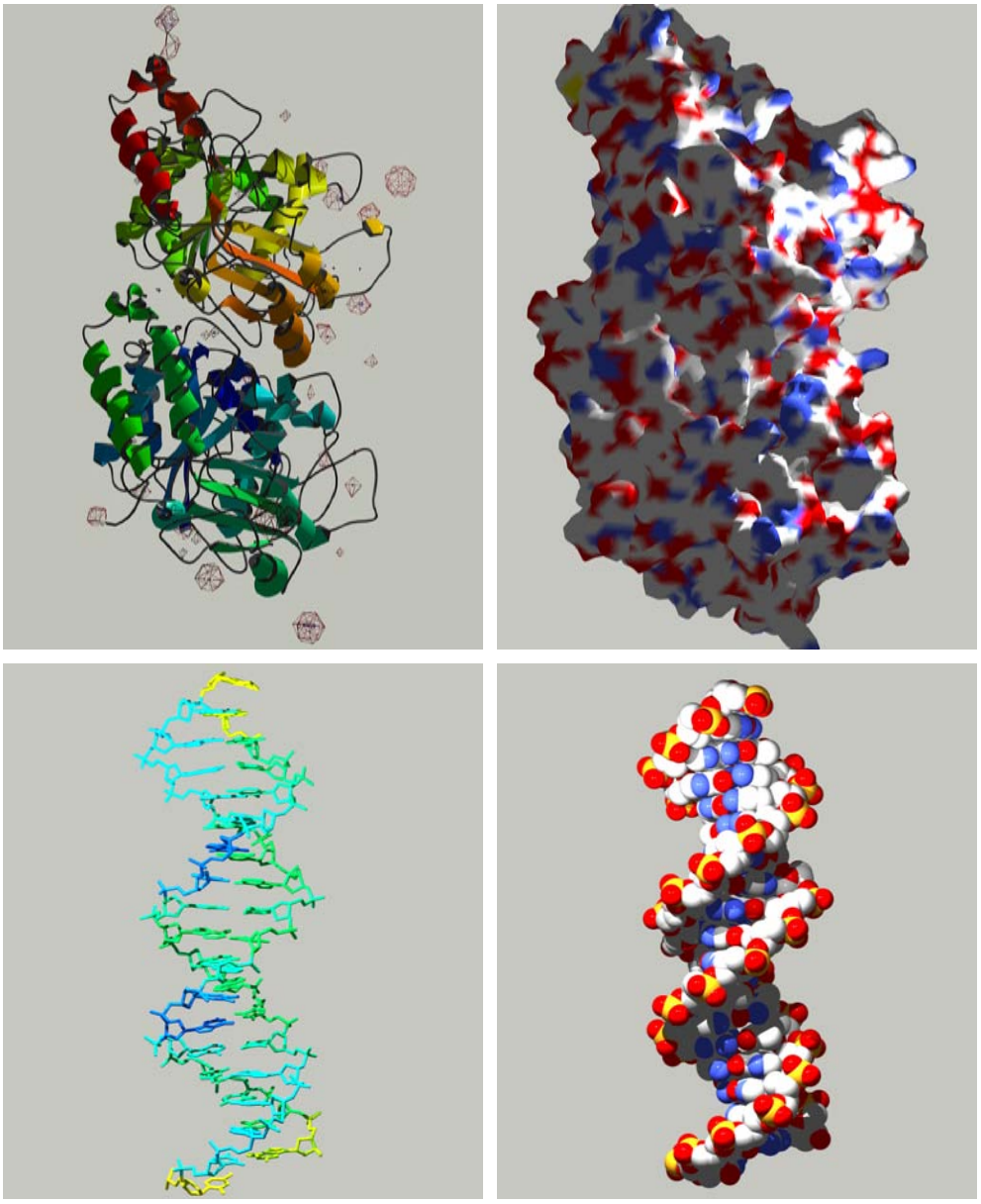
Dibujo del autor



Diversidad de las células

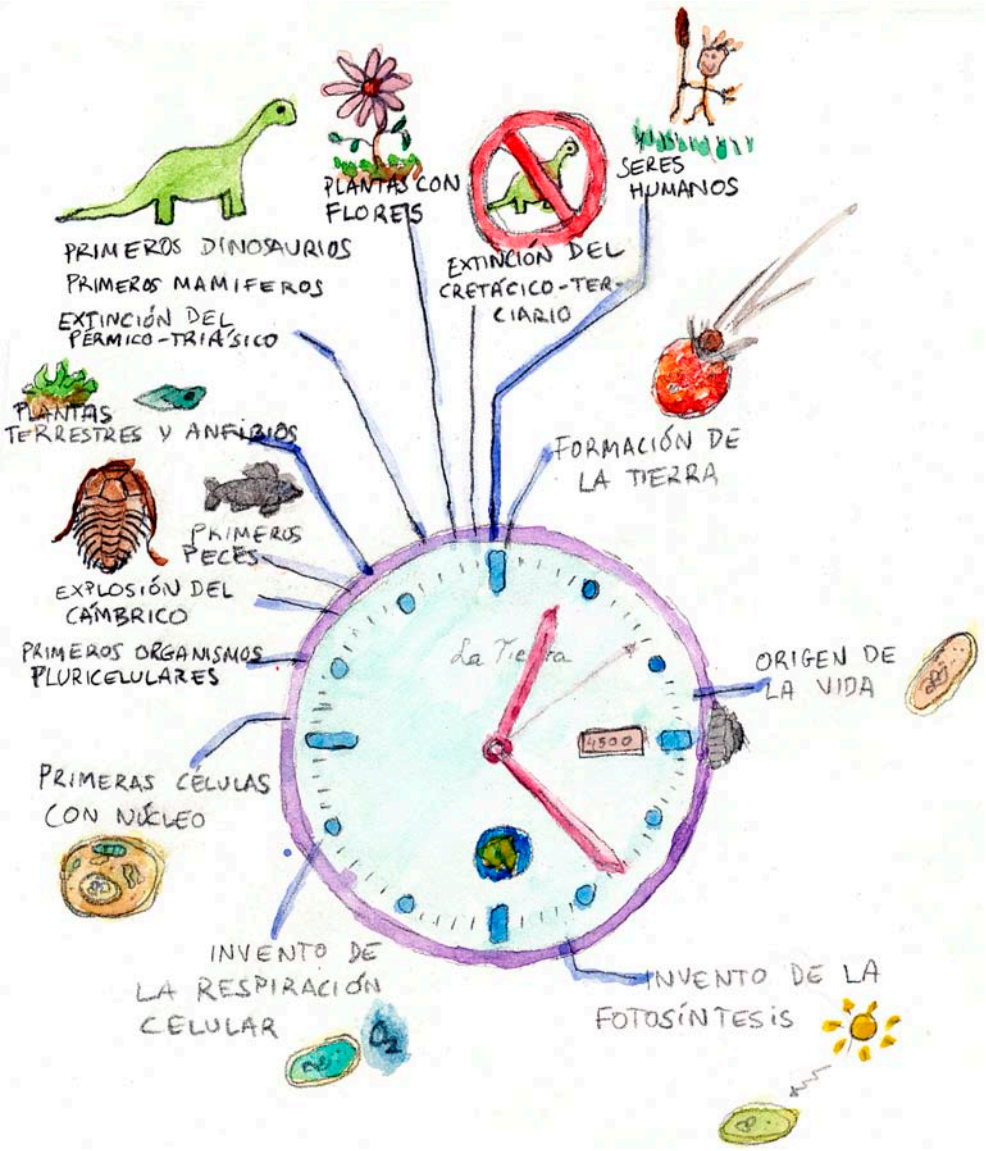
Distintos tipos de células que ilustran su adaptación a funciones específicas. Las células del intestino tienen muchas proyecciones de su membrana para aumentar la superficie de absorción de nutrientes. El óvulo tiene un gran volumen, pues cuenta con reservas en su interior. En cambio, el espermatozoide es pequeño y muy móvil. Las neuronas están muy ramificadas para comunicarse con otras células, generalmente otras neuronas. Se muestra ampliada una sinapsis entre dos neuronas. Finalmente, las células de la piel se apilan unas sobre otras y, a medida que se aproximan a las capas superiores, van rellenándose de una proteína muy resistente llamada queratina.

Dibujo del autor



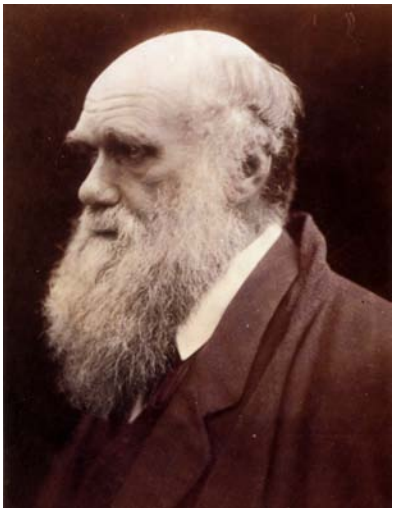
Estructura tridimensional del dímero de tubulinas y de la doble hélice de ADN
Parte superior: Estructura tridimensional de las proteínas tubulina alfa y beta. El dímero que ambas forman constituye la unidad elemental con que se construyen los microtúbulos. Se muestran dos representaciones visuales diferentes: la de la izquierda resalta los elementos estructurales básicos; y la de la derecha, la superficie molecular y la presencia de cargas positivas (rojo) y negativas (azul).
Parte inferior: Estructura tridimensional del ADN (en su conformación típica), representada mediante palitos (izquierda) y esferas (derecha).

Imágenes del autor



Historia de la Vida en 12 horas
Este reloj muestra, comprimida en 12 horas, la historia de la vida en la Tierra; desde la formación del planeta, hace unos 4.500 millones de años, hasta el presente. La vida comienza a las 2:40, los seres humanos aparecemos a las 11h 59′ 41″, y la escritura se inventa cuatro centésimas de segundo antes de las 12.

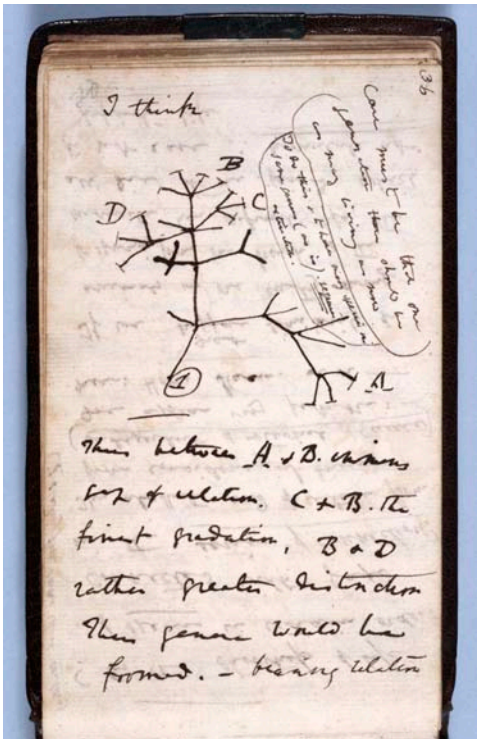
Dibujo del autor



Charles Darwin (1809-1882)
Desde que realizó su célebre viaje con el *Beagle* hasta que publicó "El origen de las especies por medio de la selección natural" (1859), pasaron muchos años en los que forjó y afinó su teoría.

Alfred Russel Wallace (1822-1913)
Su ensayo "Sobre la tendencia de las variedades a diferenciarse indefinidamente del tipo original" se leyó en 1855 en la Sociedad Linneana de Londres con la aprobación de Darwin, quien dijo: "¡no podría haber escrito un mejor resumen!".

El *HMS Beagle* en la Tierra de Fuego, recibido por los nativos, durante el viaje de Darwin (1831-1836). Acuarela pintada por Conrad Martens, dibujante de abordo.

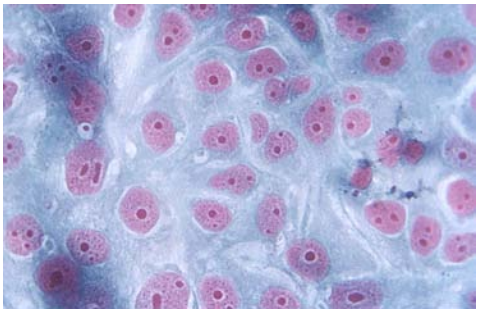


Página del "Cuaderno B" de Darwin, donde plasmó gráficamente, y por primera vez, la idea de la ascendencia común de los seres vivos, precediéndola del célebre "I think…".
© *Reproduced by kind permission of the Syndics of Cambridge University Library*. DAR. 121: p. 36.

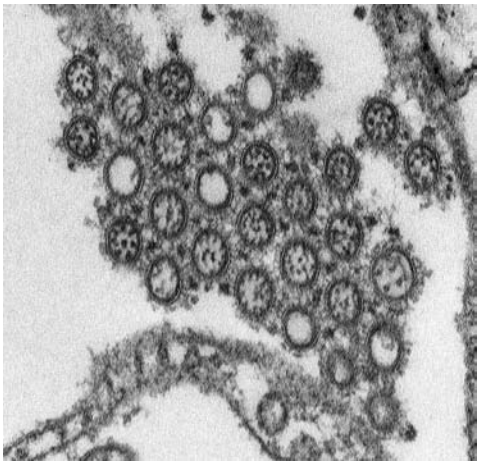
Charles Darwin, Alfred Wallace, el *Beagle* y el cuaderno de notas de Darwin

Árbol de la vida
Este árbol de la vida muestra las relaciones de parentesco (evolutivas) entre algunos de los grupos de seres vivos más comunes.

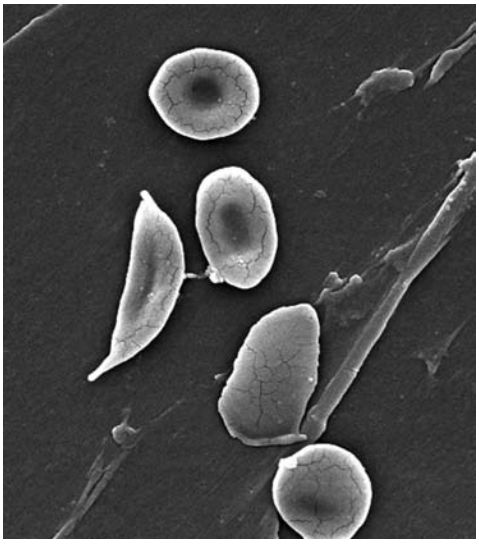
Dibujo del autor



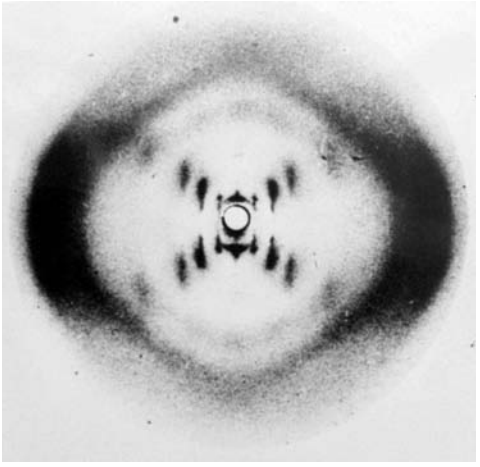
A



B



C



D

Técnicas de microscopía y difracción de rayos X

A) Imagen de microscopía óptica de células de tejido fibroso conectivo (meninges). CDC/ Dr. George R. Healy.

B) Imagen de microscopía electrónica de viriones de la nueva gripe H1N1. CDC/ Cynthia Goldsmith.

C) Imagen de microscopía electrónica de barrido de glóbulos rojos normales y falciformes. CDC/ Sickle Cell Foundation of Georgia: Jackie George, Beverly Sinclair.

D) Difractograma del espectro de rayos X de la forma B del ADN. © Cortesía de Cold Spring Harbor Laboratory Archives.

Determinación del código genético, la *gramática* de la vida
Cuaderno de laboratorio (1965) donde Marshall W. Nirenberg registró los experimentos que le permitieron descifrar los 64 codones de ARN y sus correspondientes aminoácidos.
The Marshall W. Nirenberg Papers. National Library of Medicine.

El cáncer, o el desafortunado éxito de una célula

RECUERDO de mis tiempos de estudiante el terror que inicialmente sentí al comprender las bases de la enfermedad del cáncer. Especialmente su componente de azar tan elevado. El cáncer se origina por alteraciones en el libro de instrucciones de una célula. Palabras que cambian de significado, capítulos del libro que se entremezclan, pierden o repiten, o cuyos manuales de uso sufren modificaciones. Estos cambios o mutaciones se producen de forma más o menos aleatoria. Por esa razón, que afecten a genes implicados en el control de la proliferación celular es cuestión del azar. Te puede tocar o no. En parte depende de cuánto juegues a la lotería del cáncer. Si fumas, estás apostando al cáncer de pulmón. Y si no tienes cuidado con el Sol, inviertes en melanomas. Pero también te puede tocar sin que compres lotería. Además, es posible que tengas cierta predisposición si has heredado de tus padres alguna mutación. Esta condición suele reflejarse como una elevada tasa de la enfermedad en la familia. Por ejemplo, hay una mutación bien conocida, en el gen *BRCA*, que predispone al cáncer de mama. Quienes portan esta alteración tienen cinco o seis veces más probabilidades de desarrollar un cáncer de mama. Este gen está involucrado en muchas funciones celulares, pero, de cara al cáncer, posiblemente destaca su implicación en la reparación del ADN.

Pero también recuerdo de aquellos tiempos cómo me tranquilicé cuando conocí más a fondo las bases de la enfermedad. Es cierto, depende del azar,

pero la historia que hay detrás de un cáncer es larga y compleja. Y en cada caso es una historia diferente. De hecho, el cáncer no es una sola enfermedad sino muchas. Quizá tantas como casos de cáncer. En la historia particular de cada caso se entremezclan el azar y los sucesos históricos previos. Se parece un poco a la propia historia de los seres humanos. Los acontecimientos históricos tienen lugar en un momento y circunstancias determinadas, lo que determina su repercusión. En el caso del cáncer el motor principal del cambio son las mutaciones, las alteraciones del libro de instrucciones. Ocurren de manera aleatoria, pero acontecen en una coyuntura determinada de mutaciones previas. Para que se desarrolle la enfermedad es necesario que se produzcan múltiples mutaciones, pues son muchos los sistemas de control naturales que deben ser infringidos. Las más de las veces, las células tumorales no concluyen su transformación maligna, deteniéndose en alguna etapa intermedia. Es lo que sucede con los tumores benignos, como el caso de los lunares. En ocasiones, las alteraciones ni siquiera se manifiestan, permanecen ocultas.

Las mutaciones han de afectar a los genes o capítulos encargados del control de la proliferación celular. Las células viven en sociedad, y para el buen funcionamiento de la misma, del individuo en definitiva, tienen que respetar ciertas normas. Un aspecto crucial del código civil celular es el de la regulación de la proliferación, un proceso que está controlado muy finamente. La división celular es muy activa durante el desarrollo embrionario y el crecimiento. Pero después debe limitarse. Ocurre durante la regeneración de los tejidos, algunos de los cuales, como la piel, están sometidos a mucho desgaste. También durante la incesante producción de las células de la sangre, ya se trate de glóbulos rojos o células del sistema inmunitario. O en situaciones especiales, como cuando crecen los pechos de las mamás, que se convierten en centrales lecheras.

La Historia de la humanidad no se explica como la historia de individuos aislados, sino de complejas sociedades en las que éstos interactúan y compiten, compartiendo un legado cultural. Al cáncer le ocurre lo mismo. No es la historia de una sola célula, sino de una población de ellas. Puede que todo comience a partir de una sola célula original. Una célula que sufre una mutación que le permite proliferar más que sus vecinas. Pero pronto se establece una población de células descendientes de esta célula (a la que me referiré como fundadora) que reciben como herencia sus alteraciones genéticas. Así se establece una compleja interrelación entre los individuos de la población.

Cuando hablamos de proliferación lo hacemos también de división celular. Y para la división es necesario el copiado del libro de instrucciones. Éste es un proceso sujeto a errores que los agentes externos cancerígenos, como el humo del tabaco o la radiación solar, propician. Por eso, a alguna de las células hijas de la fundadora podría tocarle la *lotería* y sufrir una segunda alteración que la habilite para infringir otra de las normas de convivencia celular. Si tal cosa sucede, dicha célula tendrá ventaja incluso sobre las otras hijas de la célula fundadora. Por esa razón, cuando se produzcan nuevos episodios de proliferación celular posiblemente la mayoría de las células que nazcan serán de su linaje. En otras palabras, sus alteraciones genéticas tenderán a expandirse en la población. A su vez, alguna de sus hijas, nietas de la fundadora, podrían sufrir nuevas mutaciones. Y así sucesivamente. De este modo, cuantas más alteraciones sufre una célula, de aquéllas que la habilitan para infringir las normas de convivencia, mayor es su capacidad de proliferación. Las mutaciones, por tanto, son la clave para alcanzar un peculiar éxito.

Existen muchos caminos posibles para que se desarrolle el cáncer. En cada tipo de célula la proliferación se regula de forma distinta, por lo que las alteraciones necesarias para que se alcance el fatal destino también son diferentes. A pesar de esta enorme heterogeneidad, y afortunadamente para médicos, pacientes y biólogos, todos los cánceres comparten una serie de características que permiten estudiarlos en conjunto. Estas características están relacionadas con la violación de una serie de sistemas de control básicos, comunes a todas las células. Concretemos un poco. ¿Cómo son los sistemas de control naturales? ¿De qué modo consiguen las células tumorales violarlos? Los expertos hablan de cinco tipos.

Las células tumorales han de adquirir la capacidad de estimular su propia proliferación. La activación de la división celular depende de señales producidas por otras células. De señales externas a ella misma, por tanto. Ésta es una de las claves de los sistemas de control. Por eso son robustos. Las señales normalmente tienen la forma de factores de crecimiento, un tipo de proteínas de las que se exportan al exterior de las células. Cada tipo de célula es receptiva a una variedad distinta de estos factores, gracias a que en su membrana presenta receptores específicos para ellos. Por ejemplo, las células de la piel responden al factor de crecimiento epidérmico, pero no a otros. Cuando el receptor de una célula capta uno de estos factores de crecimiento envía señales al interior de la célula, las cuales son integradas en los complejos circuitos que regulan la división celular. Normalmente existe una competencia natural entre las células

vecinas por captar la limitada producción de estos factores. Una mutación capaz de constituir una ventaja proliferativa es la de producir más receptores para estos factores. Esto le permite a la célula acaparar los estímulos para sí misma. Pero son muchas las alteraciones posibles. Algunas células tumorales adquieren la capacidad de fabricar sus propios factores de crecimiento. Y otras producen receptores mutados que, aun en ausencia del factor de crecimiento complementario, envían incesantemente falsas señales proliferativas al interior de la célula. Es muy frecuente también que las células tumorales hayan sufrido alteraciones en proteínas responsables de integrar las señales enviadas por estos receptores.

Otra conquista de las células tumorales es la de insensibilizarse a las señales que inhiben el crecimiento y la división celular. Al igual que ocurre con los factores de crecimiento, estas señales llegan de forma natural a las células desde el exterior. Para que la célula tumoral progrese, ha de adquirir la capacidad de hacer oídos sordos a estas advertencias, ya sea dejando de producir los receptores encargados de captar las mismas o alterando los circuitos de proteínas que integran estas señales en el interior de la célula, de forma análoga a como ocurre con la alteración de la capacidad de estimular el propio crecimiento.

Además, las células tumorales han de aprender a evitar el programa de suicidio celular, la llamada apoptosis. Es un programa que se activa cuando la célula se encuentra deteriorada, o cuando muestra un comportamiento anómalo. Este programa puede ser activado tanto por estímulos externos como internos. Entre los primeros, encontramos las órdenes de muerte que envían los linfocitos del sistema inmunitario cuando hallan algo anormal en el registro celular. Y es que las alteraciones genéticas de las células tumorales muchas veces producen proteínas nuevas que constituyen antígenos extraños que pueden ser reconocidos por los linfocitos. En muchos casos la pérdida de contacto con las células vecinas o con la matriz extracelular es interpretada también como una señal de peligro que activa este programa. La conexión entre el suicidio celular y el anclaje al medio se consigue gracias a que las proteínas de membrana que actúan como sistemas de anclaje tienen la propiedad de servir al mismo tiempo como sensores que transmiten información al interior de la célula. Evidentemente, en otras células, como las del sistema inmunitario, en las cuales el contacto célula-célula es circunstancial, este fenómeno no es tan relevante. Una de las estrategias que emplean las células tumorales para evadir la apoptosis consiste en alterar los receptores que captan las señales externas que inducen la muerte celular, haciendo oídos sordos a las órdenes de los linfocitos. Pero la apoptosis

también es un programa de autocontrol interno que se activa cuando la célula detecta que su propia integridad está comprometida. Se activa de forma natural cuando el libro de instrucciones sufre graves daños. La mutación del gen *p53,* posiblemente el más estudiado de la historia, constituye una de las características que comparten muchos tumores, más del 50%. Este gen se ha vinculado con muchos procesos celulares. Una de sus misiones es la de actuar como sensor frente a daños en el ADN. Cuando éstos se producen, el gen *p53* decide si deben ser reparados o si, en su lugar, es más conveniente morir controladamente. La pérdida de esta función es particularmente peligrosa. Tiene el efecto de que las células tumorales pueden sufrir numerosas alteraciones en el libro y vivir para contarlo.

Existe una característica de los tumores que no está relacionada con los sistemas de control. Se trata de una limitación de naturaleza logística. Las células tumorales han de superarla antes de progresar. En este caso no es que haya alguna señal que saltarse, una norma que violar, sino que un tumor en crecimiento se enfrenta a un problema de abastecimiento. El sistema sanguíneo es el encargado de llevar los nutrientes y el oxígeno a las células. Se desarrolla durante el crecimiento, y se constituye de modo que cada rincón de nuestro cuerpo pueda recibir su ración de comida y aire. Pero, una vez constituido, no es tan fácil reactivar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Por esa razón, cuando un tumor alcanza cierto volumen, la masa de células se encuentra con un problema de limitación de recursos, de falta de comida y oxígeno. No podrá crecer más. A no ser que... a no ser que se las ingenie para estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. Para ello deberá ser capaz de producir factores de crecimiento específicos para los capilares sanguíneos. Parece ser que el famoso gen *p53* también podría estar vinculado a la adquisición de esta capacidad.

Las células normales portan consigo una especie de fecha de caducidad. El libro de instrucciones de una célula es una enciclopedia formada por numerosos tomos, los cromosomas. La nanomáquina que copia el libro no sabe copiar los extremos de éstos, los llamados telómeros, por lo que, tras cada ronda de copiado, tras cada división celular, los cromosomas sufren un acortamiento. A lo largo del desarrollo embrionario, y también durante la producción de espermatozoides y óvulos, actúa una proteína especial encargada de mantener las tapas de los tomos de la enciclopedia en buenas condiciones. Pero en las células normales, las que ya tienen su rol asignado, no se fabrica esta proteína porque el capítulo o gen que contiene las instrucciones para producirla se en-

cuentra silenciado. Esto impone un límite al número de divisiones celulares posibles, tras las cuales los cromosomas se encuentran tan deteriorados que la subsistencia no es posible, ni siquiera para una célula tumoral. Ha caducado. Pero las células tumorales encuentran la fuente de la eterna juventud, la de la inmortalidad celular, cuando aprenden a reactivar este gen. Es una alteración muy común, que afecta a alrededor del 90% de los tumores. El resto se las ingenia de un modo alternativo, pero siempre superan esta limitación.

Si se han acumulado todas estas alteraciones de que te he hablado, nos encontraremos ante un tumor confinado al lugar donde se originó. El peligro aumenta cuando las células tumorales adquieren la capacidad de viajar a otros destinos y colonizarlos. Estamos hablando de la metástasis, la extensión del tumor a otros rincones de nuestro cuerpo. Es, quizá, el cambio más complejo. Por una parte las células tumorales han de ser capaces de perder su anclaje al medio, tanto a sus células vecinas como a la matriz extracelular. Y sobrevivir a tamaño cambio. Por otra parte, han de adquirir la capacidad de migrar a través de los tejidos. Para conseguirlo, aprenden a fabricar unas proteínas capaces de romper los componentes de la matriz extracelular. Así se abren paso entre la maleza. Además las células tumorales deben ser capaces de sobrevivir en el nuevo territorio que pretenden colonizar. Si finalmente adquieren todas estas alteraciones, habrán llegado al destino final, habrán alcanzado su particular éxito evolutivo. Han logrado independizarse de sus vecinas y proliferar ajenas a todos los mecanismos de control. Pero este éxito tan solo es aparente y parcial, ya que se tornará en fracaso si el desenlace del individuo es fatal.

Te voy a contar algo curioso. Algunos genes involucrados en la enfermedad del cáncer se descubrieron cuando se analizó el genoma de ciertos virus. Resulta que algunos de estos extraños seres portan consigo genes capaces de estimular la proliferación de las células que infectan. Como los que causan el crecimiento de las verrugas, las cuales no son sino pequeños tumores. A estos visitantes que no han sido invitados les interesa que la célula en la que entran active su crecimiento y proliferación, que ponga toda su maquinaria de copiado de ADN y fabricación de proteínas a pleno rendimiento. Así, haciendo uso de estos recursos, el virus se asegura una rápida y fecunda proliferación propia. Por esta razón, llevar consigo este tipo de genes representa una ventaja para ellos.

Curiosamente, cuando se analizaron los genes virales que estimulan la proliferación celular se constató que eran muy similares a genes que naturalmente

están presentes en nuestro libro de instrucciones. Tan sólo se diferencian en que portan alguna que otra mutación que los hacen más activos como estimuladores de la proliferación. Entonces, ¿cuál es el origen de estos genes virales? ¿Acaso los virus han sido capaces de diseñar genes similares a los nuestros? La explicación no es esa. Lo que ocurre es que nos los han robado. Muchos virus insertan su genoma dentro del nuestro. Y, cuando deciden abandonar la célula, a veces arrastran consigo fragmentos de nuestro libro de instrucciones. En algún momento, alguno de estos virus se apropió de uno de estos genes. Con alguna que otra mutación, dichos virus encontraron una herramienta muy útil para prosperar en el mundo. Así es como nos atacan los virus, pero también como nos ayudan a conocer mejor la biología de la proliferación celular.

¿Te has preguntado alguna vez por qué envejecemos? Las razones para que no podamos celebrar un 200 cumpleaños no son obvias. Hay seres vivos como las bacterias que, en cierta manera, viven indefinidamente. Y animales que viven más tiempo que nosotros. Las tortugas, por ejemplo, pueden vivir un siglo y medio. Por no hablar de las plantas. Algunos árboles son milenarios. Pero dejemos aparte a bacterias y plantas. Son tan diferentes a nosotros, los animales, que las causas de su envejecimiento seguramente son distintas. En su lugar, los científicos se han concentrado en estudiar ciertos animales. Como un pequeño gusano nematodo llamado *Caenorhabditis elegans*. Es un habitual del laboratorio. Comparado con otros animales es relativamente simple. Además es pequeño y tan solo vive dos o tres semanas. Ideal para este tipo de estudios. Los científicos han encontrado en su libro de instrucciones algunos genes cuya función está asociada a la longevidad. Así, han logrado modificar la genética de estos gusanos para conseguir que vivan hasta cinco veces más de lo habitual. Es un hallazgo muy importante porque indica que el envejecimiento está controlado, en parte, por el mensaje que hay en el libro de instrucciones.

El estudio de aquellos genes cuya mutación aumenta la longevidad de *C. elegans* ha permitido averiguar varias cosas. En primer lugar, que la dieta tiene un gran protagonismo. Las que son hipocalóricas alargan la vida. Y no sólo en el gusano, también en los mamíferos, como nosotros. En segundo lugar, algunos de los genes mutantes están implicados en la percepción sensorial. Su eliminación implica la pérdida de sentidos como el gusto o el olfato, y se traduce también en una prolongación de la vida. Todo esto indica que, probablemente, lo que en realidad ocurre con estos pequeños y longevos *frankensteins* es que viven más despacio y menos intensamente que sus parientes.

De modo similar a lo que ocurre con el pequeño gusano *C. elegans*, la longevidad de los animales vertebrados también podría estar relacionada con el ritmo al que vivimos. Las tortugas pueden vivir más de un siglo, pero lo hacen lentamente. En cuanto a los mamíferos, existe una relación estadística más o menos clara entre el ritmo al que bombea sangre nuestro corazón y nuestra fecha de caducidad. Parece que vivimos aproximadamente unos mil millones de latidos. Así, un hámster posee un corazón que late 450 veces por minuto, por lo que vive unos tres años. Un elefante, por su parte, alcanza los 70 años de edad gracias a que tiene alrededor de 30 pulsaciones por minuto. Pero existe un animal que se sale de la escala. Nosotros. De acuerdo a nuestro ritmo cardíaco deberíamos morir mucho antes de lo que acostumbramos. No sabemos cuál es la razón por la que nuestra vida se prolonga tanto. Probablemente se lo debemos a los avances médicos y tecnológicos. En cualquier caso, obviemos el extraño caso de nuestra especie. La estrecha relación entre ritmo cardíaco y longevidad podría explicarse porque un ritmo mayor refleja un metabolismo más elevado, una vida más intensa. Estas pistas, al igual que las que ofrece *C. elegans*, sugieren, por tanto, que es la vida la que nos desgasta y envejece. Pero, espera, no extraigamos conclusiones prematuras.

Los mamíferos somos mucho más complejos que el pequeño gusano *C. elegans*. Aun cuando somos adultos, a diferencia de lo que ocurre en este pequeño nematodo, nuestras células continúan dividiéndose y regenerando los tejidos. Es una diferencia notable, enseguida comprenderás por qué. Estudiando la genética de los ratones, los investigadores han identificado varios genes implicados en el envejecimiento. Uno de ellos es particularmente relevante, aunque su nombre no es fácil de recordar: $p16^{INK4a}$. Resulta que este gen o capítulo del libro de instrucciones se lee con mayor intensidad cuando los tejidos envejecen. Y parece que actúa limitando su capacidad de regeneración. Es, por tanto, uno de los culpables de que cuando nos hacemos mayores nos salgan arrugas y de que nuestras heridas tarden más tiempo en cicatrizar. Pero, ¿cómo actúa $p16^{INK4a}$? Alterando la genética de los ratones se ha podido saber qué ocurre cuando falta este gen. El resultado es que, en estos ratones, los tejidos conservan durante más tiempo su capacidad de regeneración, es decir, la capacidad de proliferar y producir nuevas células. Su juventud, en definitiva. Esto tiene una enseñanza muy importante. Los tejidos no sólo envejecen porque el paso del tiempo los deteriore, sino porque existe un programa genético para promover el envejecimiento. Alguna razón habrá para que esto ocurra, ¿no crees?

El cáncer podría tener la respuesta al porqué del envejecimiento. Se ha observado que en los ratones la pérdida del gen *p16 INK4a* no sólo comporta beneficios. Estos ratones prolongan la juventud de sus tejidos pero, al mismo tiempo, sufren más tumores que los ratones normales, por lo que frecuentemente mueren antes que ellos. Las investigaciones con el gen que permite conservar los telómeros o extremos de los cromosomas en buen estado, ofrecen resultados similares. Una mayor actividad de este gen alarga la vida de los tejidos, pero incrementa el riesgo de que se desarrollen tumores. La conclusión está servida: el cáncer y el envejecimiento está íntimamente relacionados.

Existe un delicado balance entre cáncer y envejecimiento. A medida que transcurre nuestra vida, el libro de instrucciones que porta cada una de nuestras billones de células sufre modificaciones accidentales. Vivir, por tanto, implica acumular más y más alteraciones. Más y más probabilidades de que una célula infrinja los mecanismos de control y dé lugar a un tumor. De modo que lo ideal es que la capacidad de proliferar de las células, es decir, de mantener los tejidos jóvenes, disminuya a medida que envejecemos. Y eso es precisamente lo que ocurre. El envejecimiento es, por tanto, el precio que debemos pagar por ser tan complejos. Nuestro cuerpo es una compleja sociedad de billones de células en la que basta que una de ellas infrinja las normas básicas de convivencia para que la supervivencia del individuo quede comprometida. No podemos decir lo mismo de las bacterias y las plantas. De hecho, aunque algunos árboles también sufren tumores, para ellos no suelen tener una mayor trascendencia. Por eso un viejo roble podría contarnos tantas cosas de nuestra historia. A cuántas batallas, avances tecnológicos e historias de amor habrá asistido uno de aquellos viejos robles desde que brotara una primavera de hace mil años, allá en la Edad Media.

¿De dónde venimos? El origen de la vida

QUIZÁ te hayas preguntado alguna vez cómo ha surgido la vida en la Tierra, cómo se han llegado a desarrollar seres vivos, algunos tan complejos como para ser capaces de preguntarse sobre su propio origen. Muchos científicos también lo han hecho. Antiguamente, aunque no hace tanto tiempo, estaba muy extendida la creencia de que la vida surgía por generación espontánea. Seguramente porque no se conocía tan bien como ahora la complejidad que subyace incluso en el organismo más simple. Después de lo que te he contado, ¿piensas que de la putrefacción de la carne podrían surgir espontáneamente organismos como las larvas, con todas sus células y estructuras internas y con un mensaje de ADN de varios millones de letras? Eso era lo que muchos científicos creyeron observar. A pesar de que ahora nos resulta obvio que dichas larvas provienen de los huevos puestos por unas moscas, fueron necesarios unos cuantos experimentos para convencer a la gente de que la vida no surgía así como así. Por ejemplo, en 1668 Francesco Redi cogió dos trozos de carne y los introdujo en sendos vasos, uno de ellos abierto y el otro herméticamente cerrado, evitando la entrada de moscas. Así, al cabo de un tiempo, observó que sólo aparecían larvas en el vaso que había permanecido abierto. Lazzaro Spallanzani demostró en 1769 que, si se calentaba durante suficiente tiempo el caldo de carne (hasta su esterilización) y luego se sellaba, no se desarrollaban microorganismos, descartando por tanto la generación es-

pontánea de éstos. Más tarde, a mediados del siglo XIX, como el tema todavía no había quedado suficientemente claro, Luis Pasteur demostró definitivamente, con un experimento similar al de Redi, que todo ser vivo provenía de otro ser vivo, por muy pequeño que fuera.

De acuerdo, la generación espontánea no es una explicación válida. Ahora bien, si todo ser vivo proviene de otro ser vivo, ¿cuál o cuáles fueron entonces los primeros seres vivos? ¿cómo surgió la primera célula? Entramos en un terreno delicado para muchas personas: hablamos de nuestro origen. Antes de entrar en materia, conviene explicar que la ciencia no pretende cuestionar nuestras creencias, sino tratar de buscar hipótesis verosímiles. Independientemente de tus creencias religiosas, de si piensas que la vida fue creada por Dios o surgió de la mano del azar, como científico has de tratar de encontrar una explicación que sea constatable y coherente con las observaciones. Lo demás queda en el ámbito de las creencias o de la metafísica. Si la Ciencia, en su afán por explicar el mundo, derrumba algunos mitos, como el de que la Tierra era el centro del universo alrededor de la cual giraban los astros, no es por malicia. También es cierto que algunas confrontaciones entre Ciencia y Religión surgen porque a veces existen abusos por parte de los científicos. Algunos piensan que, por el simple hecho de conocer a fondo la biología humana, les corresponde un poder exclusivo para dirimir cuestiones éticas como las que implica la clonación o la investigación con embriones humanos. Es cierto que no está de más un poco de formación en biología para opinar sobre estos temas, pero no es la única formación necesaria.

Pero volvamos a la pregunta de dónde venimos. Muchos científicos se han aventurado a especular sobre el origen de la vida. Los sedimentos geológicos nos ofrecen algunos indicios que sugieren que la vida en la Tierra comenzó hace unos 3.500 millones de años, mil millones de años después de que nuestro planeta iniciara su danza alrededor del Sol. Diez mil millones de años después de que la gran explosión, el *Big Bang*, diera origen al Universo. Por aquel entonces los volcanes expulsaron grandes cantidades de vapor de agua, metano y amoníaco. En aquellos tiempos no había oxígeno en la atmósfera y, por tanto, tampoco una capa de ozono que protegiera al planeta de los rayos cósmicos y la luz ultravioleta. No era un lugar muy acogedor. Algunos científicos han recreado en el laboratorio estas condiciones. El resultado ha sido que, bajo estas condiciones tan poco favorables para la vida, paradójicamente, se pudieron formar los ladrillos necesarios para que ésta surgiera tiempo después. Se cree que así, a lo largo de mucho tiempo, millones y millones de años de inhóspitas

condiciones, se fueron formando y acumulando en los océanos moléculas como aminoácidos y nucleótidos (materia orgánica), los ladrillos con los que están hechas biomoléculas como las proteínas, el ADN o el ARN. Aquellos océanos, muy distintos a los de ahora, se convirtieron de ese modo en una especie de caldo rico en materia orgánica. Esto parece bastante verosímil. Sin embargo, a partir de aquí hay que recurrir a la especulación, ya que no contamos con experimentos que sustenten lo que se propone que sucedió después. Lo que se especula es que estas pequeñas moléculas, los ladrillos de la vida, fueron combinándose entre sí para dar lugar a moléculas de mayor envergadura. De forma aleatoria, durante millones y millones de años se ensayaron distintas combinaciones. Como si juntáramos piezas del juego del *Lego* al azar. Hasta que un día surgió una combinación especial de ladrillos que dio lugar a una nanomáquina con capacidad para copiarse a sí misma. Un invento de tales características dio así con la clave para perdurar a lo largo del tiempo. Se cree que, después, algunas de estas primeras nanomáquinas adquirieron la capacidad de rodearse de una membrana. Estamos frente a la primera proto-célula, independizada del medio externo gracias a una membrana y dotada con un mecanismo de auto-copiado que le permite su expansión y supervivencia. Esta proto-célula, sin competencia de otros seres vivos y en un medio tan rico en nutrientes como eran aquellos océanos, pobló los mares. Debió de tener mucho éxito, ya que parece que todos los seres vivos que conocemos provienen de ella. ¿Te cuesta imaginar que la vida haya surgido así? A mí también. Pero, si tienes en cuenta que estos experimentos de formación de biomoléculas tuvieron lugar durante millones y millones de años, quizá te resulte un poco más fácil imaginarlo. Piensa en el juego del *Lego*. Seguro que, tras muchos ensayos uniendo piezas al azar, al final aparecerían construcciones con forma de coche, o magníficas torres, o naves espaciales.

Cuando tratamos de imaginar cómo funcionaban aquellas primeras células inspirándonos en lo que conocemos de la biología celular actual, nos topamos con una paradoja importante. Los seres vivos que conocemos utilizan la molécula del ADN como soporte para almacenar el libro de instrucciones. Allí se explica cómo diseñar las proteínas que llevan a cabo las tareas celulares. Pues bien, resulta que quien copia y lee el libro son las propias proteínas que están escritas en él. Por tanto, para hacer proteínas es requisito indispensable que haya ADN y proteínas previamente. Y viceversa. Es poco verosímil que los experimentos de combinación de ladrillos diesen lugar simultáneamente tanto al ADN como a las proteínas. He aquí la paradoja, similar a la del huevo y la galli-

na. ¿Quién fue primero, el ADN o las proteínas? Los científicos han encontrado una forma de escapar de este callejón sin salida, cediendo el protagonismo a un tercero, la molécula del ARN. Esta molécula, que es pariente de la del ADN, es utilizada actualmente por las células para hacer una especie de fotocopia del gen (ADN) que será traducida después al lenguaje de las proteínas, en la fábrica de los ribosomas. Los ladrillos o letras que constituyen el ARN, los nucleótidos, son muy similares a los del ADN. Tan sólo se diferencian en que donde éstos tienen un hidrógeno, los del ARN tienen, además, un oxígeno, es decir, un grupo OH (alcohol, oxígeno e hidrógeno) en lugar de un grupo H (sólo hidrógeno). Es una pequeña diferencia, pero confiere al ARN propiedades muy distintas a las del ADN. Por una parte, el ARN es mucho menos estable, se rompe con facilidad y, por tanto, no constituye un soporte muy fiable para almacenar información. Pero, por otra parte, el ARN es una biomolécula con poder reactivo. Esto quiere decir que el ARN tiene capacidad para catalizar reacciones químicas, constituyendo nanomáquinas, tal como hacen las proteínas. Por tanto, parece una solución plausible a la paradoja el que inicialmente la vida se basara en esta biomolécula, representando tanto el huevo como la gallina, quien almacenaba la información y se copiaba a sí mismo, y quien hacía las veces de nanomáquina catalizando las reacciones químicas necesarias para el mantenimiento de la célula. A partir de este hipotético mundo de ARN, es más fácil explicar el origen del huevo y de la gallina. En algún momento pudieron surgir moléculas de ARN capaces de fabricar proteínas, que resultaron ser catalizadores más eficientes que éste. Y no resulta tampoco tan complicado plantear que en algún momento, a partir de este ARN, también se inventase el ADN, lo que permitía disponer de un soporte para el libro de instrucciones de mejor calidad. ¿Te parece demasiado fantasioso? Resulta que hay muchas evidencias que sustentan esta hipótesis. En primer lugar, que el ARN puede servir como libro de instrucciones está avalado por unos extraños seres que existen hoy en día. Ya te he hablado de ellos. Hay virus, seres que no sabemos si calificar como vivos, como por ejemplo el virus del SIDA (VIH), en los cuales el libro de instrucciones, su genoma, está escrito usando como soporte ARN en lugar de ADN. En segundo lugar, el papel del ARN como ancestro del ADN y de las proteínas podría haber quedado reflejado en el hecho de que el ARN es actualmente la biomolécula intermediaria entre ambos. Es la fotocopia que media entre la lectura del libro y su descodificación al lenguaje de las proteínas. En tercer lugar, aunque en las células que conocemos las nanomáquinas están constituidas por proteínas, existe un caso excepcional en el que, tal y como se cree que ocurrió en aquel mundo hipotético, es el ARN quien tiene ese papel.

Y, curiosamente, esta peculiar nanomáquina de ARN está presente dentro de los ribosomas, la fábrica donde se ensamblan las proteínas. Esto encaja muy bien con la hipótesis, porque si en algún momento, a partir del mundo de ARN, se inventaron las proteínas, debió de ser el ARN quien las fabricara. En caso de ser válida la hipótesis, esta nanomáquina de ARN representaría un fósil molecular que se ha conservado hasta nuestros días, una reminiscencia de aquel mundo de ARN que tal vez existió en la Tierra hace mucho tiempo. Aunque son muchas las piezas que encajan en esta hipótesis, debo decirte que hay algunos problemas con la asunción de un mundo primitivo de estas características. En concreto algunas dificultades para explicar cómo se formaron los ladrillos del ARN en aquellas condiciones ancestrales. Sin duda, encontrar vida en otros planetas como Marte, no sólo sería fabuloso por el hecho mismo de hallar vida fuera de la Tierra, sino por la curiosidad de saber qué otras posibles soluciones, aparte del trío ADN-ARN-proteínas, han podido servir como andamiaje de la vida.

Como habrás podido advertir, hemos tenido que especular considerablemente al aventurarnos a explicar el origen de la vida. Pero espero que haya servido para mostrarte que hay intentos de buscar nuestro origen con fundamentos científicos, y también que son muchas nuestras lagunas. Desde un punto de vista científico, especular es muy sano, siempre y cuando no olvidemos que eso es lo que estamos haciendo.

Breve Historia de la vida en la Tierra

AUNQUE sabemos poco sobre cómo se originó la vida, es mucho lo que conocemos acerca de su historia en la Tierra. El registro fósil y la Teoría de la Evolución nos ofrecen un marco sobre el que encajar las piezas del rompecabezas. Y encajan muy bien. Creemos que todos los seres vivos que existen hoy día provienen de una misma célula ancestral. Y es que, al nivel más elemental, bacterias, plantas y animales nos parecemos mucho. Todos utilizamos el ADN para almacenar la información, y todos usamos máquinas similares para fabricar las proteínas. Pero vayamos por pasos, recorramos la historia de la vida. Es una historia que comenzó hace mucho tiempo.

Los primeros organismos vivos de los que tenemos constancia datan de hace 3.500 millones de años. Constaban de una sola célula y debían de ser muy parecidos a las bacterias que existen hoy día. Poco a poco, estos organismos fueron comiéndose los nutrientes de aquella sopa rica que eran los océanos primitivos. Como respuesta a la subsiguiente escasez de alimento se realizó el maravilloso invento de la fotosíntesis. Algunos seres vivos aprendieron a utilizar la energía del Sol para fabricar su propia materia orgánica, sus propios ladrillos. Como material de desecho producían un gas muy contaminante que, por aquel entonces, no existía en la atmósfera de la Tierra. El oxígeno. Así, poco a poco, la actividad incesante de estas bacterias cambió radicalmente la composición del aire. Fue un cambio muy importante. Por una parte el oxígeno representaba un nuevo peligro. Es un elemento muy agresivo que reacciona con las

biomoléculas, dañándolas. Cada cual se defendió como pudo. Unas bacterias fueron confinadas a lugares alejados de este peligroso elemento. Otras inventaron formas de neutralizarlo. Y otras, más ingeniosas, se aliaron con el nuevo enemigo, realizando el maravilloso invento de la respiración. Ocurrió hace unos 1.500 millones de años. Aquellas bacterias aprendieron a utilizar el oxígeno en la combustión de azúcares y grasas, lo que les permitía extraer una mayor cantidad de energía de los nutrientes. Fue un gran invento que tuvo grandes consecuencias en la Historia de la vida.

Por aquellos tiempos, y actualmente también, había dos tipos distintos de bacterias: las bacterias típicas y las arqueas. [Nota: El nombre que reciben las arqueas, también conocidas como arqueobacterias, hace referencia al supuesto honor de ser los seres vivos más arcaicos de la Tierra (la raíz griega *arkhaios* = antiguo; indica "comienzo" o "elemento primigenio"). Sin embargo, hoy en día no está tan claro que merezcan este nombre, contemplándose la posibilidad de que las arqueas se originaran a partir de un grupo de bacterias típicas para, más tarde, desarrollar su propia idiosincrasia.] Aunque aparentemente son similares, el estudio de su maquinaria interna ha revelado que existen grandes diferencias en el modo como llevan a cabo procesos básicos. Entre ellas hay más diferencias incluso de las que puedes encontrar entre una de nuestras células y la de una planta. Comparten una característica, eso sí, que las distingue de las células de hongos, protozoos, plantas y animales. Las bacterias, tanto las típicas como las arqueas, carecen de núcleo. Su genoma no está protegido dentro de la célula. El de nuestras células sí. Bajo la justificada asunción de que existe un origen común de todos los seres vivos, los científicos se han preguntado con cuál de estos tipos de bacterias están emparentadas las células con núcleo. Curiosamente, si comparamos la maquinaria interna de las células con núcleo con la de las bacterias, observamos que algunas partes se parecen a las de las bacterias típicas, mientras que otras, la mayoría, se parecen más a la maquinaria de las arqueas (más tarde te explicaré cómo se realizan estas comparaciones). Entonces, ¿a partir de cuál de los dos tipos de bacterias se desarrollaron las células con núcleo? Este enigma ha traído de cabeza a los científicos durante mucho tiempo, y se han propuesto varias explicaciones. Se cree que cuando apareció el oxígeno en la atmósfera, una bacteria de tipo arquea —desprotegida frente al oxígeno— engulló a una bacteria de las típicas —de las que habían aprendido a respirar oxígeno— estableciéndose una relación de simbiosis entre ambas. Esta célula resultante, ancestro de las células con núcleo, conservó algunas características de las arqueas y otras de las bacterias típicas.

Quizá pienses que estoy especulando demasiado, pero verás que no es así. Una de las claves la encontramos en las mitocondrias, esos orgánulos de los que ya te he hablado y que están implicados en la respiración celular, en la combustión de azúcares y grasas para proveer de energía a la célula. Si miras dentro de estos orgánulos encontrarás algo asombroso. En su interior hay un genoma, un libro de instrucciones, distinto al que se encuentra en el núcleo. Curiosamente, el modo como se copia ese libro de instrucciones, y el modo como se fabrican las proteínas que allí están descritas, sigue el patrón de las bacterias típicas. En cambio, fuera de la mitocondria, el patrón seguido es el de las arqueas. ¿Te dice algo? Resulta que nuestras mitocondrias son, más bien fueron, bacterias. De las típicas. Han perdido su autonomía. Gran parte de su material genético, su ADN, ha sido transferido al núcleo de la célula, desde donde se gobierna la función mitocondrial. Aunque técnicamente es una simbiosis, una relación de beneficio mutuo, más bien parece que hubiéramos esclavizado a unas bacterias. Las piezas encajan, ¿no crees? No tiene sentido discriminar si las células con núcleo, las nuestras (y las de hongos, protozoos, plantas y animales), provienen de una bacteria típica o de una arquea. Sencillamente provienen de ambas.

Sigamos con la historia de la vida. Hace unos 1.500 millones de años surgieron las primeras células con núcleo. Y con mitocondrias. Después pasó mucho tiempo durante el cual el individualismo reinó en la Tierra. Entonces, hace unos 700 millones de años, aparecieron organismos que encontraron alguna ventaja en estar formados por múltiples células. El largo período de tiempo transcurrido da idea de la complejidad que subyace tras este invento. Estos primeros organismos pluricelulares, así nos referimos a ellos, fueron las esponjas. Su organización celular era, y es, relativamente simple, al menos en comparación con lo que vendría después. El siguiente gran invento fue el de la simetría bilateral. Este esquema de simetría corporal es el que compartimos la mayoría de los animales, e implica que estamos formados por dos mitades similares, tu parte izquierda y tu parte derecha. También implica que existe una parte delantera y una trasera. Aparentemente sencillo, pero fue un gran invento. El nuevo plan de diseño corporal sirvió de andamiaje para muchos otros avances. Por ejemplo, se pudo desarrollar un sistema digestivo más eficaz, constituido por un tubo digestivo, con una vía de entrada de alimentos distinta a la vía de salida, es decir, con una boca y un ano. También sirvió de soporte para el desarrollo de medios de locomoción más eficaces, enfocando el desplazamiento hacia delante o hacia atrás. Y abrió el camino para una mayor organización interna.

Fueron apareciendo órganos cada vez más complejos. Asimismo, la actividad del sistema nervioso, que en los animales con simetría radial (como las estrellas de mar) se limitaba a una red difusa de neuronas, pudo concentrarse en regiones particulares. Inicialmente, en gusanos, moluscos (caracoles, bivalvos, pulpos) y artrópodos (insectos, arañas, crustáceos), se constituyeron ganglios en regiones concretas donde se concentraban las neuronas. Más tarde, cuando aparecieron los animales vertebrados (los que tenemos un esqueleto interno), se desarrolló un cerebro. El esquema organizativo de los animales con simetría radial, el que siguen las medusas y las estrellas de mar, ha tenido, sin embargo, menos éxito.

Pero retrocedamos un poco, todavía no han aparecido los vertebrados. Estamos llegando a un período de la Historia de la vida en la Tierra muy interesante. Hablamos del período del Cámbrico, hace unos 540 millones de años. El registro fósil asociado muestra que entonces se produjo una enorme diversificación de especies animales. Por eso se habla de la explosión del Cámbrico. Múltiples animales nuevos poblaron los mares. Pero no sabemos cuáles fueron las causas de este destello de vida. Quizá fue el fin de una era glaciar, con el consiguiente calentamiento de los océanos. O quizá fueron los inventos que anteceden a este período, en particular el de la simetría bilateral, los que abrieron nuevas puertas. De hecho, es muy frecuente que, tras un gran invento, tenga lugar una diversificación de seres vivos que siguen la nueva moda. Los trilobites, un tipo de artrópodos (animales con un esqueleto externo y articulaciones), son muy característicos de este período Cámbrico. Gracias al registro fósil se han podido describir más de 4.000 especies de ellos. Algunos eran depredadores, otros carroñeros. Y algunos se alimentaban filtrando el agua. Típicamente su tamaño oscilaba entre tres y diez centímetros, pero se han encontrado ejemplares enormes, de hasta 72 centímetros. Estos y muchos otros animales, la mayoría de los que poblaron aquellos mares, ya no existen en la actualidad, se extinguieron. Los trilobites resistieron frente a importantes cambios y lograron sobrevivir a dos extinciones masivas, pero finalmente, hace unos 250 millones de años, también desaparecieron. Fue en la extinción del Pérmico-Triásico, las más dramática de las seis extinciones masivas conocidas. No conocemos sus causas, pero sabemos que el 96% de las especies marinas sucumbieron entonces.

Después del período del Cámbrico, hace unos 500 millones de años, un manto verde comenzó a cubrir la faz de la Tierra cuando las plantas colonizaron el medio terrestre. También se aventuraron en aquel medio algunos inver-

tebrados excavadores. Más tarde lo harían los insectos. Mientras, en los mares aparecieron los primeros animales vertebrados y también los bivalvos. La vida animal continúo allí su evolución, principalmente. Aparecieron los peces, quienes aprendieron a colonizar tanto los mares como los lagos de agua dulce.

Hace unos 400 millones de años los vertebrados también tomaron tierra. Al igual que en otras ocasiones, fue una historia de lucha por la supervivencia. Fueron necesarios grandes cambios para lograr la adaptación a un medio tan diferente al acuático. Los organismos tuvieron que adaptarse a la escasez de agua, tan necesaria para la vida. Y a grandes variaciones de temperatura. A pesar de las dificultades, el nuevo medio representaba un hábitat virgen donde prosperar, un lugar más seguro donde vivir. Veamos cómo ocurrió. En aquellos tiempos, período del Devónico, el clima se volvió muy inestable. Las charcas y lagunas donde vivían los peces de agua dulce, a veces se secaban. Las branquias de los peces, tan eficaces para capturar oxígeno bajo el agua, se tornaban inútiles entonces y los peces morían. En ese contexto un invento tuvo particular éxito. Aparecieron los peces pulmonados, capaces de respirar fuera del agua. Todavía existen hoy en día. Son capaces de resistir largos períodos de sequía enterrados en el barro. Estarás de acuerdo conmigo en que esos peces tenían más probabilidades de sobrevivir en las nuevas condiciones que sus colegas no pulmonados. Algunos de estos peces también desarrollaron fuertes aletas que les permitían arrastrarse hasta una charca cercana cuando la suya se secaba. En algún momento estas aletas se transformaron en patas. Había surgido el primer anfibio. Aunque el registro fósil no ha inmortalizado todos estos cambios, tenemos una forma de observarlos hoy en día. Curiosamente, la transición propuesta entre los esquemas corporales de los peces y los anfibios ha quedado reflejada durante el ciclo de vida de los anfibios. Los renacuajos viven en el medio acuático. Allí respiran mediante branquias, como los peces, y carecen de patas. Durante la metamorfosis, cuando los renacuajos se transforman en ranas, se desarrollan los pulmones y las extremidades, y se adquiere la capacidad de abandonar el medio acuático. Si un renacuajo, a partir de un mismo libro de instrucciones, puede transformarse en rana, por qué no un pez en anfibio.

Durante el período que siguió, el clima fue templado y húmedo, idóneo para que los anfibios prosperaran. Es el período de los grandes bosques de helechos y licopodios gigantes. En aquel tiempo, hace algo más de 300 millones de años, los licopodios superaban los treinta metros de altura. Se han encontrado restos fósiles que dan testimonio tanto de su existencia como de su porte, y sin embargo no sabemos exactamente qué aspecto tenían. Ironías de la vida,

los licopodios que existen actualmente son muy pequeños. Algunos los podemos encontrar en las hendiduras de las rocas, junto a algún que otro helecho. Lentos pero implacables procesos geológicos sepultaron muchos de aquellos bosques, lo que dio lugar a los yacimientos de carbón. Por eso a este período se le llama Carbonífero. Estos bosques estaban habitados por insectos gigantes que debían de suponer suculentos bocados para los anfibios. Por entre aquella exuberante flora volaban enormes libélulas de hasta 75 centímetros. Imagínate qué susto te llevarías si te topases con una de ellas. Pero la vida por aquel entonces no era completamente independiente del medio acuático. Tanto los vertebrados terrestres, los anfibios, como los artrópodos, tenían fases vitales acuáticas. Los huevos de los anfibios, al carecer de cáscara, sólo podían sobrevivir dentro del agua. Además, sus larvas respiraban mediante branquias. Pero entonces surgieron unos animales nuevos, a los que llamamos amniotas. Este grupo de animales incluye tanto a los reptiles como a los mamíferos. El invento subyacente consistió en simular el medio acuático en el que se desarrolla la fase larvaria, ya fuera dentro de resistentes huevos o en la barriga de nuestras madres, recreando así el ambiente de la *charca*. Los primeros en aplicar el invento fueron los reptiles. Tuvieron un gran éxito y reinaron en la Tierra durante más de doscientos millones de años, desplazando a buena parte de los anfibios. Lagartos, dinosaurios, tortugas, serpientes, pterosaurios y cocodrilos no sólo poblaron la tierra, también conquistaron el aire y el agua. Algunos, adquirieron proporciones faraónicas. En el libro de los récords de los dinosaurios encontramos los 18 metros de altura del *Sauroposeidon*, más o menos tan alto como diez personas una encima de otra, o como tres o cuatro jirafas. Su nombre, que en griego significa "lagarto dios de los terremotos" le sienta bastante bien. Los *Diplodocus* no eran tan altos, pero su longitud de hasta 50 metros representa otro gran récord digno de mención.

Al igual que ocurre con los anfibios, hoy en día existen muchos reptiles. Pero ya no son los reyes del planeta. La gran mayoría, incluidos los grandes dinosaurios, sucumbieron durante la extinción del Cretácico-Terciario, hace 65 millones de años. Se ha debatido mucho sobre cuál pudo ser la causa de esta debacle. La explicación más convincente es la de que un meteorito de gran tamaño colisionó con nuestro planeta. Como si de una gran bomba se tratase, una bomba 5.000 millones de veces mayor que la que arrasó Nagasaki, el impacto envió a la atmósfera grandes cantidades de polvo y cenizas, oscureciendo y enfriando nuestro planeta durante mucho tiempo. Los pobres dinosaurios, y muchos otros seres vivos, sobre todo los de gran tamaño, no pudieron soportar

el largo y crudo invierno que siguió. Hay diversas evidencias que avalan esta hipótesis, pero la más convincente es, sin duda, el hallazgo de un cráter de impacto de 170 kilómetros de diámetro en la península de Yucatán, en México. Un evento que se corresponde en el tiempo con la extinción de la que te hablo. De todas formas, hay muchos flecos sueltos y algunos científicos tienen argumentos convincentes que contradicen esta hipótesis.

Mucho antes de esta controvertida extinción, entre el Jurásico y el Cretácico, unos seres con plumas comenzaron a surcar el cielo. El medio aéreo ya había sido conquistado por insectos y reptiles (los pterosaurios), pero estos nuevos seres llevaron al extremo el arte de volar, recorriendo de punta a punta todos los rincones del planeta. Seguro que sabes de quién hablamos. Se trata de las aves. Sus antecesores son los reptiles, con quienes están directamente emparentadas. En este caso, el registro fósil sí ha inmortalizado uno de los eslabones *perdidos*. Se encontró en Alemania, en 1861. Era el fósil de un animal muy extraño. Su cabeza tenía una forma similar a la de los pájaros aunque, a diferencia de éstos, tenía dientes. Su cuerpo, sin embargo, era más parecido al de un reptil. Pero lo más llamativo era que todo él estaba recubierto por un invento exclusivo de las aves: las plumas. Se construyen siguiendo un patrón que se repite a diferentes escalas. Cada uno de los pelitos o barbas que forman la pluma tiene una estructura similar a la de la propia pluma. Como resultado las plumas son tan resistentes como ligeras. Ideales para volar.

También fue por aquel entonces, aunque unos cuantos millones de años antes, cuando aparecieron los primeros mamíferos. El éxito que tiempo después alcanzaron sobre la faz de la Tierra es comparable al del hombre, también mamífero. Supieron adaptarse a todos los medios, desarrollando todo tipo de formas y estrategias vitales. Pero los principios no fueron fáciles. En aquellos tiempos, los primeros mamíferos, de pequeño tamaño, compartieron la casa con los grandes dinosaurios depredadores. Como tantas otras veces, fue la lucha por la supervivencia la que motivó el desarrollo de novedosos inventos biológicos. Fueron muchos, y se adquirieron paulatinamente, quedando muy bien plasmados en el registro fósil. En el caso de los mamíferos es difícil destacar uno de estos inventos como responsable de nuestro avance. Probablemente fue el conjunto de ellos lo que marcó las diferencias. Estos primeros mamíferos pequeños aprendieron a ocupar los espacios o nichos que los dinosaurios dejaban libres. Para conseguirlo, adquirieron la capacidad de regular la temperatura corporal, convirtiéndose en animales de sangre caliente, lo que les permitió adaptarse a ambientes fríos. Sin duda, la adquisición de pelo, característica úni-

ca y distintiva de nosotros, los mamíferos, tuvo un papel destacado en esta adaptación. La visión, en detrimento del oído, se desarrolló enormemente, dotando a los primeros mamíferos de visión nocturna, protegidos así de los depredadores. También hubo otras modificaciones importantes, como la adquisición de unas mandíbulas muy fuertes y la capacidad de respirar al mismo tiempo que se mantiene a una presa en la boca. Además, frente a la fuerza de los dinosaurios, se desarrolló la inteligencia de los mamíferos, con cerebros proporcionalmente más grandes. Y aún hay más. Los mamíferos, en lugar de poner huevos que quedan a merced de depredadores, damos a luz crías vivas que son alimentadas y protegidas por las propias madres. Todos estos avances, como te digo, pusieron la semilla del éxito de los mamíferos. Pero fueron necesarios 150 millones de años para que se produjera su gran diversificación y expansión en la Tierra, cuando los dinosaurios dejaron libre la casa.

No está muy claro cuándo aparecieron los primeros primates, nuestros ancestros. Puede que ocurriera a finales del Cretácico, antes de la gran extinción, o quizá después, a comienzos del Terciario. Vivían en los árboles. Sus manos y pies eran muy hábiles, lo que les permitía agarrarse a las ramas. El mayor desarrollo de su cerebro les confirió la capacidad de coordinar la visión y los movimientos. Además, al tener los dos ojos orientados hacia el frente, poseían una visión tridimensional, muy útil para calcular distancias. Su dieta era rica en frutas. Rica en vitamina C, por tanto. Esto podría explicar por qué los primates, a diferencia del resto de los mamíferos, hemos perdido la capacidad de producir esta vitamina, tan necesaria para fabricar el colágeno de nuestra piel y huesos. En algún momento, alguno de los ancestros de los primates perdió un gen necesario para la producción de vitamina C. No sabemos si fue por un fallo durante la copia del libro del ADN, o bien por la inserción de un virus justo en el lugar ocupado por ese gen en el genoma. El caso es que, con una dieta tan rica en vitamina C, dicha pérdida no tuvo mayores consecuencias por aquel entonces. No obstante, más tarde fue de vital trascendencia. En primer lugar, tiempo después, cuando el clima cambió, muchos bosques desaparecieron. Esto obligó a algunos primates a bajar de los árboles y recorrer grandes distancias para encontrar alimento y complementar su dieta con fruta. Así fue como creemos que aparecieron los primeros primates bípedos, los que andan con dos patas, como nosotros. No eran fuertes ni rápidos. Posiblemente fue esa la razón por la que desarrollaron una gran inteligencia. En segundo lugar, se ha propuesto un mecanismo molecular por el que la falta de vitamina C pudo acelerar la evolución de los primates. Sabemos que esta vitamina es un potente antioxidante. Como

ya te he comentado anteriormente, el oxígeno y sus derivados, los radicales libres, son muy peligrosos para la vida. Pueden dañar biomoléculas como las del ADN, donde se almacenan las instrucciones para construir un ser vivo. Algunos científicos han propuesto que, al faltar vitamina C, el ADN, nuestro libro de instrucciones, quedó desprotegido frente al ataque de estos agentes oxidantes, lo que se habría traducido en un incremento en el número de mutaciones. Todo cambio implica un riesgo. La mayoría de las veces, cambiar una letra por otra conlleva una pérdida de significado. Pero los cambios también representan una inversión en innovación. De modo que algunos de ellos pueden servir para escribir capítulos nuevos o modificar los que ya existían. La asignación de un papel tan crucial a la vitamina C en nuestra evolución es muy especulativa, pero ilustra muy bien cómo un acontecimiento sin aparente trascendencia puede tener grandes consecuencias cuando las condiciones cambian. La próxima vez que bebas un zumo de naranja acuérdate de esta historia.

Hace tan sólo unos dos millones de años, a partir de alguno de estos primates bípedos que necesitaban ingerir vitamina C, aparecieron en África los primeros seres humanos, nuestros antepasados. El nombre científico de nuestra especie, *Homo sapiens*, hace referencia a nuestra cualidad más característica: la sabiduría. Yo creo que no es falta de modestia ponernos un nombre de tanta altura. Tendremos muchos defectos como especie animal, pero nadie puede negar que es admirable todo lo que hemos aprendido a lo largo de la Historia.

En el libro del Génesis se cuenta que tanto Eva como las féminas descendientes de ella, recibieron el castigo de parir a los hijos con dolor por comer la fruta del árbol prohibido, el árbol del conocimiento del bien y del mal, también llamado el árbol de la sabiduría. Curiosamente, la realidad biológica revela una lógica similar. El aumento del tamaño de nuestro cerebro y, por consiguiente, también de nuestro cráneo, es la razón por la cual el parto es doloroso para la mujer. Este avance cerebral tiene otras consecuencias. Por una parte, si nos comparamos con otros animales, los seres humanos nacemos en un estado larvario muy prematuro para permitir que nuestro cráneo siga creciendo y creciendo fuera de la madre. Y no sólo somos prematuros, también nuestro desarrollo es muy lento. Así como el resto de especies de mamíferos aprenden a caminar al poco de nacer, los bebés humanos tardamos un año en adquirir esta habilidad. Y muchos años más hasta alcanzar la edad adulta. La ventaja es que disponemos de mucho tiempo para el desarrollo de nuestro cerebro. Y que este desarrollo se produce en contacto con el mundo, aprendiendo lentamente, como un buen guiso. Además, llegamos a este mundo ligeros de equipaje.

La gran maleta de nuestro cerebro viene casi vacía. Además de un pan bajo el brazo, al menos eso dicen, apenas traemos unos cuantos reflejos en nuestro bagaje de habilidades innatas. Algunos de estos reflejos son muy curiosos. El de agarrar con los pies, tal y como hacen los monos, podría ser una reminiscencia de nuestro pasado en los árboles. ¿No me crees? Es una especulación, pero recuerda lo que te conté cuando hablamos de las invenciones de los anfibios y cómo éstas las revivían en sus propias carnes los renacuajos. El caso es que es sabido, aunque es un tema muy controvertido, que durante el desarrollo embrionario se reproducen algunas de las innovaciones biológicas conquistadas a lo largo de la Historia de la Vida.

A diferencia de lo que ocurre con los mamíferos, en el caso del hombre sí sabemos qué invento es el responsable del éxito alcanzado. La adquisición de una incomparable capacidad de aprender significó el salto a un nuevo tipo de evolución. Nuestra supervivencia ya no sólo dependía de nuestra biología, sino de lo que aprendíamos de otros seres humanos, de nuestros padres, por ejemplo. En este contexto el lenguaje tuvo una gran trascendencia como instrumento de comunicación. Así, las sociedades humanas fueron adquiriendo conocimientos que les ayudaban a subsistir en el mundo. Estos avances, como te digo, ya no requerían modificaciones de nuestro libro de instrucciones. Más bien se basaban en los pequeños, a veces grandes, descubrimientos que realizaban personas como tú o como yo. Los avances abarcaban múltiples terrenos. La agricultura, la tecnología, la filosofía, el arte, la espiritualidad. Y aquí estamos hoy, hablando de todo aquello. Hemos avanzado mucho, y continuaremos haciéndolo. Seguramente no somos más listos que los primeros seres humanos, pero hemos aprendido más cosas porque nuestra herencia cultural es muy amplia. Es un modo de evolución nuevo, de gran éxito. En tan solo dos millones de años hemos colonizado todos los medios. Incluso hemos caminado sobre la Luna. Y los avances han sido cada vez más rápidos, catalizados por inventos como el de la escritura. Pero hay que hacer una reflexión importante. Te he hablado del éxito de nuestra especie. Éste es muy aparente. Pero si el objetivo de una especie es el de perdurar en el planeta, quizá no lo sea tanto. Estamos degradando el medio ambiente a un ritmo muy elevado, amenazando nuestra propia supervivencia y la de muchas especies. Además, muchos avances tecnológicos, como el de la fusión nuclear, han sido utilizados para exterminar a otros congéneres.

Dos millones de años. Realmente llevamos muy poco tiempo en esta casa. Pero nos cuesta imaginar este tipo de escalas de tiempo. Nuestro cerebro está

acostumbrado a medir el tiempo en años, días, horas, minutos. Es lo que ha aprendido. Por esta razón muchas veces se utiliza el símil de un calendario anual para contar la historia de la Tierra. Recorrámoslo rápidamente. Imagínate que la Tierra existe desde el 1 de enero. A finales de marzo, más o menos cuando comienza la primavera, surge la vida en el planeta, de la mano de las primeras bacterias. A la vuelta de vacaciones, el 1 de septiembre, algunas bacterias aprenden a utilizar el oxígeno que ha ido acumulándose en la atmósfera. Dos meses más tarde, el 2 de noviembre, surgen los primeros seres pluricelulares. La explosión del Cámbrico está cerca. Los trilobites conquistan los mares un 16 de noviembre. El 1 de diciembre los anfibios colonizan el medio terrestre. El 13 de diciembre comienza la era de los dinosaurios, que apenas dura dos semanas. Durante las dos últimas horas del año, el 31 de diciembre, aparecen nuestros antepasados, los primeros seres humanos. Un minuto antes de que suenen las campanadas, inventamos la escritura. Nuestra vida, menos que un suspiro. El futuro, ¿quién sabe?

La Teoría de la Evolución

ES posible que, si has seguido con interés lo que te he ido contando a lo largo de este libro, ya tengas una idea de qué es la Teoría de la Evolución, aunque no te haya hablado de ella de forma explícita. Y es que toda la biología habla de evolución. A distintas escalas. Por ejemplo, cuando una célula alcanza su particular éxito evolutivo convirtiéndose en tumoral, saltándose todas las barreras de control para proliferar indefinidamente. O durante la proliferación de los linfocitos B y la subsiguiente selección natural de aquéllos que producen anticuerpos más efectivos frente al invasor. Y, cómo no, a mayor escala, la evolución se plasma magníficamente en la propia historia de la vida en la Tierra, en la lucha de seres vivos por su supervivencia y en la adopción de ingeniosas soluciones.

Con diez cañones por banda, viento en popa, a toda vela, no corta el mar, sino vuela, un velero bergantín. Corre el año 1831. El bergantín recibe el nombre de *Beagle*, y navega bajo las órdenes del capitán Fitz Roy. La misión, cartografiar las costas de Sudamérica y sus islas aledañas. A bordo viaja un joven naturalista que ha terminado recientemente sus estudios. No sabe lo que le espera. Ni que va a sufrir tanto los rigores de la navegación. Se llama Charles Darwin. Su cometido, recopilar, catalogar y describir plantas, animales y la geología de los lugares que conocerá. Un viaje que cambiará su vida. Que cambiará nuestra concepción de la Vida.

Por aquel entonces se conocía muy poco acerca de las bases de la vida. Ni siquiera se sabía que los seres vivos portan un libro de instrucciones, un geno-

ma, que es legado a las generaciones venideras. Puedes imaginar que sin esas pistas la evolución biológica no era en absoluto evidente. No obstante, dos visionarios, Charles Darwin y Alfred Wallace, intuyeron, a través de la observación de la diversidad de los seres vivos y el registro fósil de tiempos pasados, la magnitud de lo que se ocultaba bajo la punta del iceberg. Cinco años a bordo del *Beagle* recorriendo el planeta, principalmente las costas de Sudamérica y sus islas, pero también Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica, permitieron a Darwin constatar cuán diversas eran las formas animales y vegetales a lo largo y ancho del planeta, y cómo los animales estaban adaptados a los lugares en los que vivían. Esta diversidad era particularmente llamativa en las islas, como en el caso de las tortugas gigantes de Las Galápagos, donde el aislamiento geográfico y las peculiaridades locales servían de caldo de cultivo para el desarrollo de nuevas especies de animales. Especies distintas aunque similares a las de territorios cercanos. Además, durante el viaje, Darwin encontró muchos fósiles y describió la geología de los lugares que tuvo ocasión de conocer. A partir de estas observaciones supo intuir algunos de los lentos procesos que dan lugar a los cambios geológicos. Posiblemente ésta constituyó una primera aproximación al concepto de cambio y evolución. A su regreso a Inglaterra, tras cinco años de aventuras, Darwin escribió el diario de su viaje. Fue un gran éxito. Pero fueron necesarios muchos años más, más de veinte, para que Darwin madurara en su cabeza todo lo que había visto. Para que se gestara la Teoría de la Evolución, la explicación a la diversidad de la vida en la Tierra y los cambios que jalonan la historia de la vida.

Algunas ideas inspiradas en teorías económicas de las poblaciones humanas, y especialmente la correspondencia que mantuvo con Wallace, quien llevaba muchos años dándole vueltas a las mismas cuestiones, catalizaron el parto de la teoría. El mérito, tradicionalmente asignado a Darwin, debe ser compartido, por tanto, con Wallace. Veamos cuál fue la revolucionaria idea. Lo que propusieron era tan sencillo como innovador, tal como suele ocurrir con las grandes ideas. Plantearon que los seres vivos sufren cambios que son heredados de generación en generación. Cambios que están sometidos a un proceso de selección, de forma que aquellos individuos mejor adaptados, con cambios más apropiados a sus circunstancias vitales, tienen mayores posibilidades de subsistir y, por tanto, de transmitir dichos cambios a la descendencia. Es la llamada selección natural. Puesta en el contexto de ambientes aislados, como ocurría en el caso de las islas, esta idea explicaba satisfactoriamente la diversidad de especies encontrada y cómo surgían nuevas especies. También explicaba por qué

las especies actuales eran diferentes a las que se encontraban en el registro fósil. La vida evolucionaba, y se regía por principios de competencia y adaptación al medio. Así, cuando en una población aislada se acumulan tantos cambios que los individuos ya no pueden reproducirse con los de la especie original, han ido surgiendo, y continúan haciéndolo en la actualidad, nuevas especies. Si te cuesta imaginarlo piensa en cómo evolucionan las lenguas humanas. Existen relaciones de parentesco entre ellas, y unas se parecen más a otras. Retrocedamos unos siglos en busca del origen de algunas lenguas. El latín conquistó buena parte del Mediterráneo de la mano de las legiones romanas. En aquel tiempo, en esta parte del mundo, resultaba más fácil entendernos unos con otros. Pero el Imperio Romano, tras muchos siglos de dominio, fue cediendo territorios. Éstos quedaron aislados políticamente, y así el latín continuó su evolución siguiendo caminos diferentes, hasta dar lugar a lenguas distintas, como el portugués, el español, el francés, el rumano o el italiano. Lenguas que, aunque emparentadas, son diferentes, de modo que los individuos que hablamos una u otra ya no nos entendemos. Así, el número *dos* en latín se decía *duos*, y evolucionó a *dois* en portugués, *dos* en español, *deux* en francés, *doi* en rumano y *due* en italiano. Además en cada territorio se desarrollaron dialectos diferentes. En este caso, sin embargo, y al igual que ocurre con las especies, al no estar aislados unos de otros no dieron lugar a lenguas diferentes. En su lugar, esta variedad no hace sino enriquecer el acervo lingüístico, tal y como ocurre con la riqueza genética de una especie. Seguro que ahora comprendes mejor cómo se produce la aparición de nuevas especies.

Algunas personas han criticado la Teoría de la Evolución simplemente porque consideran que se opone a sus creencias, sin ofrecer argumentos científicos capaces de rebatir una explicación tan sólida. Otras personas han manipulado inconscientemente el lenguaje señalando que la Teoría de la Evolución es sólo una *teoría*. Sin embargo, aquí hay que hacer una consideración muy importante. Una teoría científica es algo muy distinto a una de esas teorías que formulamos a diario. Normalmente, en el lenguaje popular, éstas se corresponden con lo que en Ciencia se denominan hipótesis. Es decir, una posible explicación que satisface algunos principios básicos de sencillez. Evidentemente ni siquiera todas las teorías cotidianas cumplen estos principios, algunas son tan desacertadas que ni siquiera merecerían el apelativo de hipótesis, pero eso es otra historia. Una teoría científica, no obstante, es mucho más. Explica una serie de hechos observados de acuerdo a múltiples evidencias. Y lo hace de un modo tan contrastado que no se espera obtener nuevos indicios que la contradigan.

Además constituye un marco sobre el que elaborar predicciones válidas. Entre otras teorías científicas compañeras de viaje de la Teoría de la Evolución, y con un grado similar de validez, encontramos la de la Gravedad (usualmente llamada "Ley"), la Atómica, la de la Relatividad, o la del *Big Bang*. Cuestionar una teoría es saludable, pero antes de hacerlo debemos conocer bien sus fundamentos e, idealmente, ofrecer alternativas convincentes. De momento, has de saber que no existe una alternativa científica a la teoría de la evolución. Si realmente existe un Creador, todo parece indicar que ha trabajado de acuerdo a estos principios que se reflejan en el mundo que observamos, dondequiera que miremos.

Los parecidos morfológicos (en su forma) entre especies de animales o plantas, que advirtieron científicos como Darwin y Wallace, han permitido, y continúan haciéndolo, establecer relaciones de parentesco entre los seres vivos. Así, la comparación y clasificación de animales, plantas y otros seres vivos hace posible inferir el árbol de la vida. Una genealogía de especies emparentadas, agrupadas de acuerdo a su pasado común. Todas comparten un mismo ancestro, por eso hablamos de un árbol y no del bosque de la vida. Aquellas especies que están más cercanas evolutivamente se encuentran en ramas próximas entre sí. Este árbol constituye, por tanto, un marco ideal sobre el que describir la historia de la vida, sobre el que representar las distintas innovaciones biológicas y cómo se han explorado las diferentes posibilidades de la vida. Recorrámoslo. Empecemos por la raíz, donde comenzó todo. Allí encontramos la célula ancestral, aquélla que seguramente dio lugar a todas las formas vivas de la actualidad. Las primeras ramas que encontramos conducen a tres formas muy diferentes, la de las bacterias típicas, la de las bacterias de tipo arquea y la de las células con núcleo (que posiblemente se originaron por una fusión de las dos anteriores). Sigamos por la rama de las células con núcleo. De aquí surgen muchas otras, como la de los protozoos, la de las esponjas, la de los organismos con simetría radial (estrellas de mar, medusas) y la de los que tenemos simetría bilateral. Si continuamos escalando por esta última rama, la de los que tenemos una parte izquierda y otra derecha, encontraremos muchos tipos de gusanos, y también, por supuesto, los artrópodos y los vertebrados, entre muchos otros. Agarrémonos a la rama que da origen a los artrópodos. De ésta surgen otras, la de las arañas, con sus ocho patas, la de los insectos, con seis, o la de los crustáceos (gambas y demás), con dos pares de antenas. Todos ellos, aunque son aparentemente tan distintos, comparten características básicas como la posesión de un esqueleto externo. Es más razonable suponer que dicho invento biológico fue adquirido por el ancestro de estos animales y después heredado y explotado

por las especies descendientes. Por eso surgen de la misma rama. La hipótesis alternativa, menos probable, sería que tal invento se alcanzó de forma independiente en varias ramas del árbol no emparentadas. Continuemos escalando. Agarrémonos a la rama del grupo de los insectos. No tengas miedo, no se va romper. De hecho es la más gruesa del árbol. Este grupo es tan diverso y abundante que abarca más de la mitad de todas las especies animales. Casi un millón de especies. De ésta nacen muchas otras ramas. Todas comparten la característica de englobar a especies con seis patas, dos alas (o vestigios de ellas) y un par de antenas. Y, por supuesto, siendo coherentes con las ramas a las que nos hemos asido para llegar hasta aquí, son especies caracterizadas por la posesión de un exoesqueleto, por tener simetría bilateral y por contar con núcleo en sus células. Si continuásemos escalando encontraríamos libélulas, escarabajos, abejas, o moscas, todos ellos con rasgos distintivos. Así se organiza la vida. Unos avances sobre otros, siguiendo principios de simplicidad. Tan sencillos como los de la propia Teoría de la Evolución.

¿Recuerdas cuando te conté que los pobres renacuajos representan el eslabón *perdido* entre peces y anfibios? ¿Y cómo muchos de los avances biológicos conquistados durante la historia de la vida han quedado plasmados en el desarrollo embrionario? Es como un espejo de la historia de la vida. Asomarnos dentro nos permite mirar al pasado. De forma análoga a como crece el árbol genealógico de las especies, el armazón sobre el que se construye un ser vivo durante su desarrollo incorpora los avances biológicos paulatinamente. De hecho, las primeras fases del desarrollo embrionario son similares entre una mosca, un pez o un ser humano. Afortunadamente pronto surgen las diferencias. Más tarde es sorprendente cuán parecidos son aún nuestros embriones a los de cualquier otro vertebrado, ya se trate de un pájaro, un reptil u otro mamífero. Pero el desarrollo continúa. Las primicias de las extremidades, tan parecidas inicialmente, se transforman entonces en alas o patas. Como sistema respiratorio se desarrollan branquias o pulmones. Y así sucesivamente. Siguiendo los mismos principios de simplicidad y jerarquía que observamos en el árbol de la vida. La elegancia de la vida. Así como unas especies han surgido a partir de otras, los avances biológicos se implantan sobre otros que los anteceden. Por eso, el desarrollo embrionario constituye un documento histórico tan interesante. Estas ideas, sin embargo, son muy controvertidas. En parte porque el promotor de este tipo de pensamiento, Ernst Haeckel, lo llevó al extremo y falsificó algunos dibujos para convencer al personal. Postuló que antes de convertirnos en seres humanos reproducíamos toda la historia evolutiva que nos antecede,

pasando, por ejemplo, por una fase en la que éramos como peces. Hoy sabemos que lo que más bien sucede es que nuestros embriones reproducen las fases embrionarias de los peces, pero no su estado adulto. Aunque Haeckel exagerase mucho, provocando al final el descrédito de muchas ideas evolutivas, sí es cierto que hay conexiones entre el desarrollo embrionario de un individuo y su historia evolutiva, y que cuanto más cercanas son dos especies más se parecen sus embriones.

¿Adivinas cómo se producen los cambios que dan lugar a la adaptación de las especies? ¿sobre qué soporte quedan registrados y cómo se heredan de padres a hijos? Son cambios en los libros de instrucciones, en el genoma de cada individuo. Allá donde se explica cómo construir un ser vivo y cómo ha de trabajar cada célula. Dado que creemos que todos los seres vivos, bacterias, plantas o animales, provenimos de una misma célula ancestral, todo debió de comenzar a partir de un mismo libro. Al igual que de la lengua del latín han surgido otras, este libro ha sido reescrito de muchas maneras, explorando las múltiples posibilidades de la vida, dando lugar a ediciones paralelas. El editor, quien ha aceptado o rechazado las modificaciones de aquel borrador, ha sido la selección natural. Los cambios se producen de muchas formas, en general de una manera aleatoria, al azar. Pueden ser causados por pequeños, a veces grandes, *errores* durante el proceso de copiado del libro. Letras, frases y capítulos que cambian, se repiten o entremezclan entre sí. Así se inventan nuevos genes. Y así se pierden otros. Los virus tienen su protagonismo en la reescritura del libro. A veces, en sus movimientos de célula a célula, de individuo a individuo, arrastran consigo, junto a su genoma, fragmentos del genoma de la célula que infectaron. Sea como fuere, los cambios incorporados en nuestro libro, si pasan el filtro de la selección natural, son legados a las generaciones venideras, es decir, son trasmitidos verticalmente, de padres a hijos. Pero, además, de igual modo a como ocurre con las lenguas humanas cuando toman prestadas palabras de otras lenguas no emparentadas, sabemos que a veces se produce una transferencia horizontal de capítulos o genes entre individuos de especies distintas, entre ramas alejadas del árbol de la vida. Anglicismos, germanismos, arabismos, hispanismos. Genes que han saltado las barreras de las especies, de forma que inventos de unas y otras han podido ser compartidos. A veces ocurre porque una célula capta del exterior un fragmento de ADN libre, quizá resultado de la muerte de otro organismo. En otras ocasiones, los virus son los responsables del baile de genes entre especies distintas, arrastrando consigo genes de las especies que infectan y llevándolos hasta otras. La mezcolanza es un tema

recurrente de la Naturaleza. También es el motor de la reproducción sexual, ese invento por el cual se entremezclan los libros de padres y madres para combinar las innovaciones que unos y otros portan, enriqueciendo así la herencia de los hijos.

Los cambios son aleatorios, pero los podemos clasificar de acuerdo al efecto que tienen. La mayoría de las veces comportan una pérdida de significado, un empobrecimiento del contenido del libro. La selección natural actúa entonces evitando que estos cambios sean legados a la descendencia. Es un editor muy crítico, aunque unas veces lo es más que otras, dependiendo de las circunstancias, de las dificultades que hayan de afrontar los seres vivos. En otros casos los cambios comportan algún tipo de ventaja. Como aquéllos que permitieron a unos peces desarrollar pulmones para respirar fuera del agua y resistir a los períodos de sequía. O esos otros mediante los cuales los reptiles construyeron huevos resistentes para que sus crías pudieran desarrollarse en un ambiente seco. El editor, la selección natural, aceptó estas sugerencias, pues constituían un beneficio para los individuos que las portaban. Por eso han perdurado, recorriendo la historia de la vida de generación en generación, permitiendo que podamos observar dichas adaptaciones hoy en día. Hay un tercer tipo de cambios. Los neutrales. Afectan a partes no esenciales del libro. Para el organismo que los porta no representan ni una ventaja ni una desventaja sobre su capacidad de adaptarse y sobrevivir. Aunque, en ocasiones, sucede que un cambio es neutral en una circunstancia determinada pero más tarde se torna determinante. Es lo que posiblemente ocurrió con la pérdida de un gen necesario para producir vitamina C en el ancestro de los primates. Cuando este suceso tuvo lugar, aquellos primates comían tanta fruta que no debió de importarles mucho. Pero más tarde, cuando la fruta escaseó, esta pérdida les obligó a modificar su conducta para complementar su dieta.

El libro de instrucciones que portamos los seres vivos no es, por tanto, sólo un libro de vida, también es un libro de Historia. Allí ha quedado reflejado nuestro origen y la historia de la lucha por la supervivencia. La comparación de las distintas ediciones del libro, de los genomas de especies diferentes, no sólo nos ayuda a establecer el árbol genealógico de las especies, sino también a interpretarlo y comprender mejor la naturaleza de la vida misma. Algunos libros de instrucciones se parecen mucho entre sí. Así ocurre con los libros de distintas personas. Pero, aunque son casi idénticos, esconden pequeñas diferencias que explican parte de nuestra idiosincrasia. También son muy parecidos los libros de especies diferentes pero cercanas evolutivamente. Seres humanos y

chimpancés tenemos libros que son idénticos en un 98% de las letras. Y es que hace poco tiempo, sólo unos pocos millones de años, que nuestras ramas se separaron. Otros genomas se parecen menos. Si nos comparamos con una bacteria, encontramos que muchos de los capítulos de nuestro libro no están presentes en ella. Y viceversa. Pero, sorprendentemente, a pesar de haber divergido hace miles de millones de años, todavía compartimos algunos. Y es que ciertos capítulos que estaban presentes en el borrador ancestral del libro se han mantenido a lo largo del tiempo y acompañan a todos los seres vivos. Hablan de nuestro origen común. Pero también nos dicen otras cosas. Puesto que a todos nos acompañan y ninguno se ha permitido el lujo de perderlos, sabemos que estos capítulos deben de portar un mensaje muy importante. De hecho, se corresponden con genes que están implicados en procesos esenciales para la vida, como la fabricación de proteínas. No es que hayan permanecido inmutables. De hecho han sufrido cambios internos, distintos en cada linaje. Pero el contenido básico se ha conservado. Algo parecido sucede con los cuentos que contamos a los niños. Piensa en el de la rana que se convierte en príncipe cuando una hermosa princesa le regala un beso. Transmitido oralmente, de padres a hijos, este cuento puede adoptar formas distintas. Para narrarlo podemos servirnos de palabras diferentes, o recurrir a diversas anécdotas o escenarios. Pero seguramente siempre utilizaremos ciertas palabras, como "rana" y "princesa". Si las cambiásemos, el cuento perdería su sentido original y, posiblemente, también su atractivo. Lo mismo sucede con los genes. Y con las proteínas que están descritas en ellos. Así, al superponer y comparar la cadena de ensamblado de aminoácidos de una misma proteína en especies alejadas evolutivamente, vemos que algunas piezas o aminoácidos han variado mucho sin que por ello la función de la proteína se haya alterado. Donde en una especie se usa un *tornillo*, en otra se usa una *junta*, y en otra una *tuerca*. Estas piezas, que han variado sin alterar el cometido de la proteína, se corresponden normalmente con piezas accesorias de la nanomáquina. Son cambios de tipo neutral, sin oficio ni beneficio. Pero hay otras piezas que sí se han conservado. Son idénticas en todas las ediciones o versiones de los seres vivos, por muy alejados que estén en el árbol de la vida. Son partes de la nanomáquina donde siempre hay un mismo tipo de aminoácido, ya sea un *tornillo* o una *junta*. La rana y la princesa del cuento. Su constancia no se explica porque a lo largo de la historia no se hayan producido cambios sobre ellas, sino porque cuando tal cosa ha sucedido se ha trastocado la función de la proteína. La máquina se ha estropeado y el individuo con tal alteración no ha tenido muchas posibilidades de so-

brevivir. El cambio se ha producido, pero no ha perdurado. La selección natural ha actuado.

La constancia, en sus distintas formas, ya nos refiramos a genes completos o a partes de ellos (las piezas de las proteínas), nos ofrece pistas fundamentales que nos ayudan a interpretar el libro de la vida. No sólo nos habla de orígenes comunes. Nos dice otras cosas. Lo constante también es sinónimo de esencial. Y es que, si algo no es esencial para la vida, seguramente variará o se perderá en el devenir del tiempo. Los biólogos que hemos trabajado en estos temas, y a mí me ha tocado hacerlo durante muchos años, nos sentimos, por tanto, como historiadores tratando de descifrar extraños documentos. Escritos legados por la vida que nos permiten comprender mejor cómo nos las ingeniamos para vivir, hallando respuestas a las eternas preguntas: ¿dónde? ¿cuándo? ¿cómo? y ¿por qué?

Cómo se hizo

NO voy a hablarte de cómo he escrito este libro. Lo que voy a explicarte es más bien cómo hemos llegado a saber tanto de unas entidades tan pequeñas como son las células. Tan minúsculas que hasta un millón de ellas cabría en la punta de un pequeño alfiler. Es realmente admirable que hayamos sabido adentrarnos en el universo celular. Constituye un éxito que responde a la dedicación de muchas generaciones de investigadores, algunos de los cuales han puesto todas sus energías en el empeño. Y es que descubrir algo es una experiencia maravillosa. Pero también muy absorbente y, a veces, no se obtiene la recompensa esperada. Por eso no resulta tan desacertado el tópico del científico despistado. Tantos átomos, moléculas, genes, proteínas y células en la cabeza dejan poco sitio para otros pensamientos más comunes y prácticos.

Salvo en casos excepcionales, las células no pueden observarse a simple vista. Pero sí con la ayuda de un microscopio. Los primeros que se desarrollaron fueron los microscopios ópticos, allá por el siglo XVII. Este avance tecnológico permitió a Robert Hooke observar las primeras células, las células muertas del corcho. Unos años más tarde, un tratante de paños holandés fue el que más partido sacó al invento. No tenía una formación académica, pero su natural curiosidad hizo de él un excelente científico. Se llamaba Anton van Leeuwenhoek. Construyó sus propios microscopios, mejores que los de ningún otro, e hizo grandes descubrimientos con ellos. Pudo observar bacterias y protozoos. Y tam-

bién constató que el semen contenía espermatozoides. Imagina cuán fascinado debió de sentirse al descubrir que nuestro mundo estaba poblado por infinidad de seres diminutos.

Algunos de los descubrimientos de Leeuwenhoek eran difíciles de aceptar en aquella época. En una carta narraba lo siguiente: "He tenido en mi casa varias señoras interesadas en observar las pequeñas anguílulas del vinagre. A alguna de ellas les gustó tan poco el espectáculo que prometieron no volver a utilizar vinagre. Sin embargo, ¿qué pasaría si les dijera a esa gente, en el futuro, que en la capa que recubre los dientes de la boca de un hombre hay más animales vivos que personas en todo el reino?". Han pasado varios siglos. Creo que podríamos contarle a Leeuwenhoek que, hoy en día, hemos asimilado la idea de que vivimos rodeados de bacterias y otros microorganismos. Tan asimilado lo tenemos que incluso algunos fabricantes de yogures utilizan su contenido en millones y millones de bacterias como reclamo publicitario. Pero, al mismo tiempo, quizá tratando de hacer resonar nuestros temores atávicos, se venden limpiadores que prometen aniquilar al 99,9% de las bacterias.

Los microscopios ópticos han acompañado a la biología en su avance durante mucho tiempo. Y continúan haciéndolo. Permiten describir los distintos tipos de tejidos vivos y células. Pero los detalles del interior celular quedan fuera de su alcance. Estos aparatos están limitados a un máximo de 500 aumentos. O, lo que es lo mismo, no pueden distinguir objetos que estén separados por menos de 0,2 micrómetros (un micrómetro es la millonésima parte de un metro, o la milésima de un milímetro). Añadiendo más y más lentes podremos agrandar el tamaño de la imagen, pero la resolución empeorará. Es una limitación intrínseca a la naturaleza de la luz. Se debe a que los fotones no viajan en línea recta, sino en forma de onda. Y las dimensiones de estas ondas determinan el tamaño mínimo de detalles que se pueden distinguir.

Movidos por una insaciable curiosidad, los seres humanos hemos sabido explorar nuevas tecnologías capaces de mostrarnos cosas más pequeñas. Como te decía, el factor que limita el tamaño de los objetos que podemos ver es la dimensión de la onda. La luz visible no nos permite adentrarnos en el universo celular, pero otros tipos de radiaciones sí. Tal es el caso de los haces de electrones cuando viajan a alta velocidad. Los microscopios electrónicos se basan en ellos, y por eso consiguen distinguir detalles cien veces más pequeños que los microscopios ópticos. Representan la entrada al universo celular. Gracias a ellos se han desvelado detalles de la organización interna de la célula, incluso de los

propios orgánulos que alberga, como el núcleo o la mitocondria. La técnica es tan poderosa que permite distinguir grandes biomoléculas como los ribosomas, las fábricas de proteínas. Además, usando variantes especiales, como la del microscopio electrónico de barrido, se han obtenido imágenes bellísimas que nos muestran cuál es la estructura tridimensional de las células. No obstante, los microscopios electrónicos también tienen sus propias limitaciones. Con ellos no podemos observar ni las proteínas ni la estructura fina del ADN, el soporte sobre el que está escrito el libro de instrucciones. Su tamaño es demasiado pequeño.

Nuestra curiosidad nuevamente motivó la búsqueda de nuevas radiaciones. En este caso se investigaron los rayos X. Pero tienen un inconveniente. Aunque la dimensión de su onda cumple el requisito de ser menor que la de fotones y electrones, su comportamiento es completamente distinto. No permiten ver directamente la materia, sino la difracción o dispersión que sufren los rayos al incidir en ella. El modo como los rayos rebotan y emanan depende de la estructura del objeto. El resultado es el llamado espectro de difracción. Antes de aplicar esta tecnología a la materia viva se requiere un arduo trabajo previo. Imagina que queremos *ver* una proteína con rayos X. Lo primero que debemos hacer es purificarla, es decir, separarla del resto de componentes celulares (éste es un arte del que más tarde te hablaré). Si no lo hiciéramos, el patrón de difracción dependería de la forma de tantas moléculas, que resultaría imposible interpretarlo. Pero, además de aislar la proteína, hay que cristalizarla. Es una forma de conseguir que todas las copias de la proteína queden ordenadas, como un pelotón al que se está pasando lista. Es otro requisito para simplificar los espectros de difracción. Inmortalizados en una placa fotográfica, los espectros resultantes se muestran como una infinidad de puntitos de diferente tamaño, ordenados de acuerdo a extrañas formas geométricas. A quienes no somos matemáticos nos resulta sorprendente que estos extraños cuadros contengan información suficiente para inferir la estructura del objeto que los originó. Pero incluso a los expertos les cuesta interpretarlos. Esta técnica permitió realizar uno de los mayores descubrimientos de la Biología, el de la estructura del ADN.

Corría el año 1953. No hacía mucho tiempo que se había demostrado que la información hereditaria estaba contenida en unas moléculas que se hallaban dentro del núcleo de las células. El ADN. Anteriormente, se creía que las instrucciones de la vida se conservaban y transmitían de generación en generación a través de las proteínas, más diversas en formas y compuestas por una varie-

dad mayor de piezas elementales (los veinte aminoácidos). Parecía más lógico, pero no era así. Tal función recaía sobre la molécula de ADN. Pero se sabía poco acerca de ella, tan sólo que estaba formada por cuatro tipos de moléculas menores llamadas nucleótidos, sus piezas elementales. Con el fin de comprender cómo era el lenguaje de la vida, muchos científicos se afanaron por descubrir la estructura de la molécula de ADN. Rosalind Franklin dio un gran paso al obtener cristales de ADN y los espectros de difracción de rayos X correspondientes. Fue un gran trabajo. Pero alguien filtró sus resultados a dos jóvenes avispados que se adelantaron a ella en la interpretación de los espectros. Y sus nombres fueron los que pasaron a la historia. Eran James Watson y Francis Crick. En tan sólo una página de la prestigiosa revista *Nature* supieron explicar cuál era la estructura del ADN. Tenía forma de doble hélice. Como si fueran dos escaleras de caracol enfrentadas la una a la otra, pero una de ellas girada 180º. Una extraña escalera doble donde una mitad sube y la otra baja. Cada peldaño está constituido por dos ladrillos o nucleótidos, complementarios en sus formas, como piezas de un rompecabezas. Y cada uno de estos ladrillos es aportado por una de las escaleras. Además, existen cuatro tipos diferentes de ladrillos, las letras del alfabeto de la vida. Esto tenía una implicación muy importante. Partiendo de cualquiera de las mitades, era posible inferir cómo era la otra mitad. Así, la estructura del ADN permitió comprender cómo éste podía servir de soporte para conservar el mensaje del libro de la vida. Las instrucciones debían de estar codificadas mediante una secuencia determinada de escalones, de nucleótidos ensamblados uno detrás de otro. Tal y como la combinación de 27 letras diferentes puede dar lugar a un libro. Además, la estructura doble del ADN sugería cuál debía de ser el mecanismo para copiar el libro y transmitirlo de forma fiable a las células hijas. Si se separaban las dos escaleras, cada una de ellas contenía la información necesaria para fabricar una escalera complementaria, de modo que, a partir de una sola molécula de ADN, se podían obtener de forma sencilla dos moléculas idénticas. Creo que no exagero si afirmo que la estructura de ninguna otra molécula ha revelado tantas cosas. Además de hermoso, fue un descubrimiento que dio comienzo a la época más fecunda en investigación biológica de la historia.

El descubrimiento de la estructura del ADN dio respuesta a muchas preguntas pero, al mismo tiempo, suscitó un sinfín de nuevos interrogantes. Suele ocurrir. Es una característica curiosa y recurrente del saber científico. Los grandes avances no hacen sino presentarnos nuevos y vastos horizontes que explorar. Cuando escalamos a la cima del saber, descubrimos una nueva cima mucho

más alta que permanecía oculta por la anterior. Es posible que la aventura de la Ciencia no tenga fin. Sea como fuere, una vez que se supo que el ADN era el soporte sobre el que se registraba el lenguaje de la vida, y se conocieron los detalles de ese soporte, su estructura, surgió una cuestión acuciante. El mensaje estaba escrito usando cuatro tipos de letras encadenadas una detrás de otra. El orden en que estaban colocadas estas letras debía de ser por tanto lo que confería sentido al libro. Sin embargo no se sabía nada acerca de cómo se organizaba la información. Sus reglas gramaticales eran un misterio. El problema era similar al de descifrar la escritura jeroglífica de los egipcios. No sólo no se conocía el significado de las palabras, sino que ni siquiera se sabía cómo eran las palabras. Pero no todo eran incógnitas. Se habían realizado múltiples experimentos que indicaban que el libro de instrucciones estaba dividido en capítulos o genes, y que cada uno de ellos, de alguna manera, estaba relacionado con la fabricación de una proteína. Es decir, se sabía que existía algún tipo de correspondencia entre los lenguajes del ADN y las proteínas. Muchos científicos se pusieron manos a la obra en busca de la piedra Rosetta que permitiera descifrar el libro de la vida. Lo primero que averiguaron fue que, dentro de cada gen, el mensaje estaba codificado siguiendo una pauta de tres letras consecutivas, los llamados tripletes. Es decir, el mensaje constaba de palabras de tres letras. Tres escalones. Dado que el alfabeto del ADN está constituido por cuatro tipos de letras, se pueden escribir 64 palabras diferentes combinándolas de tres en tres. Cada una de estas palabras se corresponde con una de las 20 letras del alfabeto de las proteínas, los aminoácidos (Es evidente que hay más palabras de ADN o tripletes que aminoácidos. Lo que ocurre es que algunos aminoácidos se corresponden con más de un triplete. De igual modo que para referirnos a un mismo concepto disponemos de varias palabras sinónimas). También averiguaron que había palabras que servían de signos de puntuación, indicando dónde comenzaba y terminaba el mensaje de un gen. Finalmente, concibieron ingeniosos experimentos que permitieron establecer todas las correspondencias entre los 64 posibles tripletes y los veinte aminoácidos, hasta completar el diccionario de traducción ADN-proteínas, el llamado código genético. La gramática elemental de la vida.

Quizá recuerdes que las bacterias, como nosotros, disponen de su propio sistema inmunitario. Les permite defenderse de virus y otros invasores. Es un sistema sencillo, basado en unas nanomáquinas de proteínas especializadas en romper moléculas de ADN extrañas. Son como unas tijeras moleculares que reconocen palabras concretas. Pues bien, el descubrimiento de estas nanomá-

quinas y de otras proteínas que son capaces de unir fragmentos de ADN, abrió las puertas a la sofisticada tecnología del *corta y pega*. De pronto, el ser humano no sólo conocía el lenguaje de la vida, sino que también tenía las herramientas necesarias para manipularlo. Tijeras para cortar palabras, frases o capítulos, y pegamento para unir esos fragmentos. La posibilidad de escribir nuevas páginas. El poder de esta tecnología es enorme. Y sus aplicaciones, incontables. Puede utilizarse, por ejemplo, para extraer un gen humano e introducirlo en una bacteria. Así podemos conseguir que la bacteria fabrique una proteína determinada. Es la mejor estrategia para producir la hormona insulina, tan necesaria para los diabéticos. Su síntesis química en el laboratorio es complicada y costosa. Purificarla de la sangre de algún animal también. Pero si el trabajo lo hacen unas bacterias, la cosa cambia. No hay que pagarles un salario y, mientras haya comida, trabajan sin descanso.

Las bacterias también se utilizan para fabricar proteínas más comunes. Con algunas de ellas nos topamos a diario. Como las que encontramos en el detergente que usamos para lavar la ropa. Sí, allí hay nanomáquinas de proteínas que ayudan a hacer la colada. A veces las llamamos enzimas, quizá te suene más ese nombre. Y es que la industria ha sabido comprender que si las nanomáquinas de proteínas saben romper una gran variedad de enlaces moleculares —como los de las grasas—, utilizarlas puede ayudarnos a conseguir una limpieza más profunda. La industria del detergente también ilustra otra de las aplicaciones de la tecnología del *corta y pega*. No sólo se ha enfrentado al reto de producir proteínas a gran escala usando la mano de obra bacteriana, sino que se ha visto obligada a modificar estas proteínas. En ocasiones la temperatura de lavado puede ser muy elevada. Pero las proteínas corrientes no están acostumbradas a tanto calor, por lo que se estropean. Sin embargo, alterando un poco su diseño, modificando algunas palabras del mensaje del gen, en definitiva, cortando y pegando, esta industria ha sabido sustituir algunas piezas elementales para hacer nanomáquinas de proteínas más resistentes a las altas temperaturas de lavado. Pero no creas que la industria de los seres humanos ha sido pionera. Algunas bacterias han sabido adaptarse desde tiempos inmemoriales a vivir en ambientes de más de cien grados centígrados, por encima incluso del punto de ebullición del agua. Sus proteínas tienen diseños característicos que pueden servirnos de inspiración.

La tecnología del *corta y pega* también se utiliza para la mejora de plantas y animales. Seguro que habrás oído hablar de los organismos transgénicos. En ellos se ha introducido un gen proveniente de otra especie. Como el maíz que

porta el gen de una bacteria que produce un insecticida. También hay organismos cuya genética ha sido modificada, pero no mediante la incorporación de un gen extraño, sino alterando algún gen propio. Esto es similar a lo que venimos haciendo desde los comienzos de la agricultura y la ganadería, cuando seleccionábamos aquellas plantas que producían frutos más grandes y sabrosos, o las vacas que daban más leche. La diferencia es que, con la tecnología del *corta y pega*, la intervención humana es mucho más directa. Estos nuevos avances han suscitado mucha polémica. Los beneficios que podrían comportar son muy aparentes. Desde una mayor producción agrícola, hasta la obtención de alimentos más nutritivos. Como en el caso del *arroz dorado*. Este arroz incorpora un gen que produce vitamina A. El objetivo es suplir la habitual carencia de esta vitamina en muchos rincones del mundo. Pero no todo es tan bonito como con el arroz dorado. Existen algunos riesgos que hay que valorar. En primer lugar hay una dimensión socio-económica. Las nuevas especies quedan en poder de las compañías que invierten en su desarrollo. Para garantizar su negocio utilizan estrategias inquietantes. Como la de vender semillas que dan lugar a plantas aparentemente normales, aunque incapaces de producir semillas fértiles. Así, año tras año el agricultor se ve obligado a comprar nuevas semillas. Además, algunas voces protestan señalando que la competencia introducida es desleal. Resulta que, efectivamente, la producción de los cultivos transgénicos es mayor. Esto tiene un efecto obvio sobre el mercado. Los precios se abaratan, y quien lo sufre es el agricultor que no ha entrado en el juego. La amenaza socio-económica de los transgénicos depende, por tanto, de en manos de quién está la tecnología, pero no de la tecnología en sí misma. En segundo lugar, la natural variabilidad genética de los seres vivos podría estar amenazada. Todos los individuos de una especie portan ligeras variaciones en sus libros de instrucciones. La combinación de estas innovaciones particulares es lo que posibilita que surjan individuos capaces de hacer frente a nuevas condiciones, como cambios climáticos o la aparición de nuevas plagas y enfermedades. En este sentido, los cultivos tradicionales portan una variedad genética mucho mayor que los transgénicos, provenientes de una o unas pocas plantas modificadas en el laboratorio. Desdeñar esta riqueza natural podría ser un error. Un mundo en donde el laboratorio ha reemplazado a la Naturaleza no puede dar marcha atrás fácilmente. Ante problemas imprevistos, la solución seguramente dependerá del desarrollo de nuevos transgénicos. Quizá suena demasiado alarmante. Es posible que los riesgos biológicos no sean tan importantes. También puede que depender del laboratorio al fin y al cabo no sea tan dramático. En cualquier caso, se hace deseable un poco de conocimiento en el debate. Y si al fi-

nal decidimos que merece la pena asumir los riesgos, que sea para beneficio de la humanidad, y no de unos pocos.

La tecnología del *corta y pega* también se ha utilizado como una forma de comprender las instrucciones que portan los genes. Interpretarlas no es sencillo. Una cosa es ser capaces de leer una poesía. Y otra distinta comprender su significado último. Análogamente, nuestra habilidad para discernir qué proteína se fabrica a partir de qué gen no implica que comprendamos cuál es su misión en la célula. Una curiosa forma de intentar responder a estos interrogantes consiste en eliminar el gen. Cortar y pegar. La idea es observar qué sucede cuando falta una pieza del rompecabezas. Quizá así sepamos qué funciones tiene dicha pieza. Los ratones KO (*knock-out*, o fuera de combate) saben bien de qué hablamos. En ellos se ha inutilizado un gen. La tecnología se ha aplicado a infinidad de genes. Infinidad de ratones, por tanto. A veces el ratón KO ni siquiera llega a nacer, indicando que el gen que se ha inutilizado debe de tener una misión muy importante. Otras veces el ratón manifiesta alteraciones que indican de un modo más claro en qué tipos de procesos podría estar implicado el gen. Dejar KO un gen constituye, por tanto, una peculiar forma de aproximarse a la comprensión de la vida celular. Ante la dificultad de asimilar el sistema en conjunto, equivale a preguntarse "¿qué sucede si quito esta pieza?". El pobre ratón quizá podría responder "¿y qué pasa si te muerdo el dedo?".

Hay un avance muy importante relacionado con el lenguaje de la vida del que todavía no te he hablado. Allá por la década de los 70 se desarrollaron métodos químicos que hacían posible leer el mensaje de un gen. Una forma de saber con qué ladrillos está construido cada peldaño de la escalera. Es la secuenciación del ADN. La llamamos así, *secuenciación*, porque desvela cuál es la secuencia de letras que hay en el mensaje. Con este avance en la mochila, a mediados de los años 80, un grupo de científicos se embarcó en una gran aventura. Se propusieron leer el mensaje completo de nuestro libro de instrucciones, el genoma humano. Pareció no importarles su enorme extensión, de más de 3.500 millones de letras, ni tampoco las limitaciones de la tecnología de secuenciación, rudimentaria en sus comienzos. Era el proyecto Genoma Humano. Tan ambicioso que, a pesar de que en él trabajaban muchas personas, no tenía visos de concluir en un tiempo razonable. De hecho, posiblemente la responsabilidad de concluir la tarea recaería sobre las generaciones futuras. Pero la tecnología fue avanzando y nuevos científicos se apuntaron a la aventura. La industria también hizo su incursión. Trató de hacer de este proyecto una carrera, prometiendo métodos de secuenciación más rápidos y eficaces, y, lo

más preocupante, amenazando con patentar los genes. Los científicos que trabajaban en el proyecto financiado con fondos públicos, ofendidos y alarmados ante el peligro de que nuestro libro de instrucciones se convirtiera en un producto comercial, apretaron los dientes y aceleraron el ritmo. Al final, en abril de 2003, mucho antes de lo previsto, y justo 50 años después del descubrimiento de la estructura del ADN, se concluyó un primer borrador del genoma humano. Sin duda representa uno de los hitos más importantes de la historia de la humanidad y, por supuesto, de la historia de la vida en este planeta. Las expectativas eran enormes, pero como suele ocurrir en la Ciencia, este avance no sólo representaba el final de un camino, sino el comienzo de otro nuevo. En palabras del Nobel Sydney Brenner: "La mayor parte de la gente cree que la secuencia del genoma humano va a ser una especie de mensaje llegado de los cielos. Pero lo cierto es que ese mensaje nos va a decir muy poco. Nos va a decir algo como: 'Mira, esto es lo que tienes que entender ahora'".

Lo primero que aprendimos fue que nuestro libro de instrucciones, el genoma humano, contenía unos 25 mil capítulos o genes. Aunque es una cifra muy grande, era mucho menor de lo esperado. Algunos habían estimado que encontraríamos hasta cien mil genes. Además, era una cifra muy similar a la de las moscas o los gusanos. Esto nos enseñó que nuestra mayor complejidad no se explicaba por poseer un libro más extenso, sino por la naturaleza del libro. Del mismo modo que la cantidad no es sinónimo de calidad, tampoco lo es de complejidad.

Le hemos dado un buen repaso a los avances relacionados con el ADN y el genoma. Pero no sólo de libros de instrucciones vive nuestro saber. También del estudio de las células. Y de las proteínas, las nanomáquinas cuyo diseño está descrito en los genes. Son quienes ponen en práctica las instrucciones del libro. La vida en la célula es sumamente compleja. Una multitud de proteínas cohabitan en ella, ocupando distintos lugares y orgánulos, interactuando entre sí. Aproximarnos a describir una sociedad de estas características no es un asunto baladí. Según el filósofo Descartes, el método científico debe seguir cuatro reglas básicas. Uno de los propósitos que se imponía así mismo el filósofo era el de "dividir cada una de las dificultades que examinase en tantas partes como fuera posible y como requiriese para resolverlas mejor". Los científicos no hacen oídos sordos a este consejo. Un paso esencial para comprender la vida de la célula consiste en separar y aislar sus distintos componentes, ya sean orgánulos completos como las mitocondrias, o pequeñas proteínas. Así, en lugar de estudiar el *todo* celular, podemos centrarnos en comprender algunas de sus partes.

Cuando se trata de separar los distintos orgánulos, podemos utilizar técnicas de centrifugación. El principio es el mismo que el de una lavadora. Pero las del laboratorio son extremadamente potentes, llegando a girar a velocidades de hasta 80.000 revoluciones por minuto (unas 1.333 vueltas cada segundo). Estas velocidades se traducen en fuerzas 500.000 veces superiores a las de la gravedad. Gracias a ellas es posible clasificar los componentes celulares de acuerdo a su tamaño. En la parte baja del tubito quedan los más grandes, como los núcleos. Un poco más arriba, las mitocondrias. Y si continuamos ascendiendo, encontramos otros orgánulos menores y, finalmente, los ribosomas y otras proteínas que no están asociadas a ningún orgánulo. Es una forma de clasificar *grosso modo* los materiales celulares.

En ocasiones, el objetivo es separar algo pequeño entre lo más pequeño. Separar una proteína en concreto del resto de proteínas. Es más difícil incluso que encontrar una aguja en un pajar. De lo que se trata es de encontrar una pajita dentro del pajar. Los métodos para lograrlo se basan en que las proteínas tienen propiedades características. Unas son más grandes, otras más pequeñas. Algunas tienen carga eléctrica o se encuentran más cómodas en distintos medios líquidos. Una sola de estas características no permite encontrar la pajita, pero si combinamos muchas de ellas es posible que lo logremos. Es todo un arte. Para que te hagas una idea de cómo funcionan estos métodos te voy a hablar de uno de ellos, el de la cromatografía de intercambio iónico. Su nombre intimida un poco, pero el principio es sencillo. Imagina que tenemos un tubo muy largo con una entrada por arriba y una salida por abajo. Y que lo rellenamos con una matriz sólida a la par que porosa, la cual alberga moléculas con carga eléctrica negativa. Si hacemos pasar por el tubo una mezcla de proteínas, éstas tendrán que realizar un largo viaje entre los poros de esta matriz antes de llegar a la salida. Y el viaje de cada una de ellas será tanto más lento cuanto más se detenga por el camino. ¿Adivinas en este caso qué proteínas tardarán más en salir? Aquéllas que tienen una carga eléctrica positiva, ya que se sentirán atraídas por las cargas complementarias de la matriz.

La separación o purificación de una proteína constituye el punto de partida de muchos estudios. Si queremos saber cuál es su estructura, una vez aislada podemos cristalizarla y obtener su espectro de difracción de rayos X. Si en su lugar queremos averiguar cuál es su cometido en la célula, podemos realizar distintos ensayos añadiendo diferentes reactivos u otras proteínas. Dado que el sistema es sencillo, podemos analizar fácilmente el resultado. Entre los muchos ejemplos posibles, te voy a contar uno que ilustra el grado de sofisticación al

que se ha llegado. Supón que queremos averiguar en qué parte de la célula vive una proteína humana en concreto, dónde lleva a cabo su misión. Puede que resida en el núcleo, en la mitocondria o quién sabe dónde. Como las proteínas son tan pequeñas no podemos utilizar un microscopio para buscarla en el interior de la célula. Pero podemos hacer un truco. Si la separamos del resto de proteínas y la inyectamos dentro de un ratón, los linfocitos de éste no la reconocerán como propia, por lo que producirán anticuerpos contra ella. Estos anticuerpos, dada su naturaleza, se unirán de forma específica a nuestra proteína. Si los aislamos a partir del suero del ratón, dispondremos de un anzuelo para pescar la *pajita* que buscamos. Pueden servirnos para purificarla de forma más sencilla, en un solo paso. Pero también para responder a nuestro interrogante original. El truco consiste en añadir a estos anticuerpos un compuesto fluorescente, una especie de marca que nos permite saber adónde van. Bien, si inyectamos estos anticuerpos de ratón en una célula humana, ¿a dónde irán? Adonde se encuentre la proteína que nos interesa, aquélla que saben reconocer específicamente. Tan solo nos falta mirar por un microscopio. Allá donde veamos una lucecita será donde se encuentre la proteína. Es sólo un ejemplo, entre los miles posibles, para que veas cuán complejos y laboriosos son cada uno de los pasos que permiten el avance de nuestro conocimiento.

Por último, te voy a hablar de una revolución que estamos viviendo actualmente en la investigación biológica. Una revolución que supone el abandono de algunos de los principios de Descartes. Y es que, ahora que conocemos tantos detalles de las células, nos hemos dado cuenta de que los sistemas biológicos son tan complejos que su funcionamiento no puede ser deducido a partir del conocimiento de sus partes (aunque sí puede ser explicado *a posteriori* por ellas). Como alguien dijo, "el todo es más que la suma de sus partes". El caso del sistema nervioso lo ilustra muy bien. Conocemos sus piezas elementales, las neuronas, mejor de lo que conocemos ninguna otra célula, pero no por eso comprendemos, aunque sí intuimos, cómo se las ingenia el cerebro para asir la realidad y formular pensamientos abstractos.

La revolución actual de la investigación biológica está impulsada por el desarrollo de nuevas tecnologías. Frente a los estudios clásicos de unos pocos genes o proteínas de forma aislada, estas tecnologías ofrecen la posibilidad de analizar todos los genes al mismo tiempo. Así, en lugar de dividir las dificultades en tantas partes como sea posible, podemos estudiar el sistema en conjunto. Son cambios de un profundo calado que están teniendo lugar a un ritmo vertiginoso. Los investigadores hacen todo lo posible por no quedarse atrás. El primer

paso en este camino hacia la globalización lo dimos de la mano de los *chips* de ADN. Son diminutas placas que contienen miles de agujeritos. Sofisticados robots introducen en cada uno de ellos pequeños fragmentos de ADN. Cada uno de estos fragmentos representa el extracto o huella dactilar de un gen en particular. El resultado es que, en estas placas o *chips*, por tanto, están representados todos o casi todos los genes de nuestro libro de instrucciones, cada uno en su agujerito correspondiente. A partir de estos *chips* se pueden realizar diversos experimentos. Por ejemplo, pueden servir para determinar qué capítulos del libro se están leyendo en una determinada célula en un momento dado. Te contaré cómo se consigue. Lo que se hace es extraer o aislar todas las moléculas de ARN que hay en una célula. Son las fotocopias de los genes que median en la fabricación de proteínas. Y hay millones de ellas en una célula. Su estudio, por tanto, nos permite saber qué genes se están leyendo y qué proteínas se van a fabricar. Al poner este batiburrillo de fotocopias sobre el *chip*, cada una de ellas tenderá a ocupar el agujerito correspondiente al gen del que proviene. No es magia. Cuando una hebra de ARN encuentra una hebra de ADN huérfana y complementaria a ella, forman juntas una doble hélice. Tal y como hacen de forma natural dos hebras de ADN. Midiendo la cantidad de ARN en cada agujerito sabemos, por tanto, qué capítulos del libro de instrucciones se están leyendo e incluso a qué ritmo lo están haciendo. Es una forma de obtener una foto panorámica de la vida celular. Este es el *modus operandi* básico de la técnica que constituye el punto de partida para formular otras preguntas. Podemos averiguar, por ejemplo, cómo varía a largo del tiempo la lectura del libro. Sólo necesitamos repetir el experimento a distintos intervalos. Así, en lugar de una foto, obtenemos una especie de película. En ella podemos ver cosas muy interesantes. Capítulos cuya lectura sigue un determinado ritmo, activándose y cesando sucesivamente. Otros que se leen exclusivamente en un instante determinado, u otros cuya lectura es constante. Esta tecnología también permite comparar cómo interpretan el libro de instrucciones distintos tipos de células. Basta con encontrar las diferencias entre distintas *fotos*. De este modo podemos averiguar qué capítulos hacen diferente a una célula del músculo o a una neurona. O qué diferencias hay entre una célula tumoral y otra sana. Y todavía hay más. Podemos determinar cómo varía la lectura del libro en determinadas condiciones. Por ejemplo, tras la aplicación de un fármaco.

El potencial de estas nuevas tecnologías es enorme. Aunque el todo es más que la suma de sus partes, hay algún que otro *pero*. El análisis y la interpretación de los datos que generan representa una tarea sumamente compleja. El

volumen de los datos es inmenso, y además los datos son ruidosos, es decir, sus variaciones no siempre reflejan diferencias reales sino limitaciones de la propia tecnología o variaciones estocásticas. Todo esto ha promovido que computadoras y matemáticos hayan adquirido un gran protagonismo. Y que se produzca una descompensación entre información y conocimiento. Y es que, ante tantos datos, muchas veces no encontramos las preguntas apropiadas. Por eso también los visionarios han vivido su auge particular. El futuro es prometedor, pero también incierto. Ante la *globalización* tecnológica de la investigación biológica debemos ser cautos. El reto actual es tratar de no dar por válido el viejo refrán de "quien mucho abarca, poco aprieta".

Agradecimientos

HAY dos magníficos libros de Biología que me han acompañado muy de cerca durante la escritura de éste que tienes en tus manos. No sólo han sido fuente de información sino también de inspiración, por lo que es de justicia mencionarlos. Son los libros *Biología Molecular de la Célula*, de Bruce Alberts y colaboradores (Editorial Omega), y *Zoología, Principios Integrales*, de Hickman, Roberts y Larson (Editorial Interamericana-McGraw Hill). Un tercer libro, el de *Breve historia del mundo*, de Ernst H. Gombrich (Editorial Península), ha constituido un modelo a imitar por su sencillez y cercanía, a pesar de tratar temas muy distintos. En Internet he encontrado muchos datos e ideas sugerentes, en particular en la Wikipedia, esa enciclopedia cimentada con los generosos granitos de arena de muchas personas. Un trabajo de Douglas H. Hanahan y Robert A. Weinberg publicado en la revista *Cell* (volumen 100, páginas 57-70) me ha ayudado mucho a la hora de escribir el capítulo del cáncer. Además, los años me han enseñado a intuir la imprecisa huella que han dejado en mí los profesores. Quiero agradecerles su generosa labor, pues en cierto modo también ellos han escrito estas páginas. Los ánimos, sugerencias y correcciones de mi familia han sido fundamentales e imprescindibles para llevar este proyecto adelante. También deseo agradecer a Alicia Irurzun, editora de este libro, su apoyo, su confianza, su contribución. Este libro está dedicado a mi padre.

Glosario

ADN: ácido desoxirribonucleico. Constituye el soporte y el lenguaje de la *enciclopedia o libro de instrucciones* (genoma) de los seres vivos. Adopta la estructura de una doble hélice.

Aminoácido: monómero cuyo ensamblado secuencial da lugar a las proteínas. Los distintos tipos de aminoácidos tienen propiedades físico-químicas características. La combinación precisa de estas propiedades determina la estructura y la función de las proteínas.

Anticuerpo: proteína fabricada por los linfocitos B, capaz de reconocer específicamente moléculas extrañas, no propias del cuerpo (antígenos), y desencadenar la respuesta defensiva.

Antígeno: véase ***anticuerpo***.

ARN: ácido ribonucleico. Su fórmula química es muy parecida a la del ADN, solo difiere en un átomo, pero adopta conformaciones tridimensionales diferentes a éste y es mucho más reactivo e inestable. Existen muchos tipos de ARN. El **ribosómico** forma parte de los ribosomas. El **mensajero** es la transcripción o *fotocopia* de un gen (ADN) y constituye el molde para fabricar las proteínas.

ATP: adenosina trifosfato. Pequeña molécula utilizada como moneda energética en la célula. Generalmente se recarga en la mitocondria y su descarga se acopla a distintas reacciones químicas catalizadas por proteínas.

Bacteria: microorganismos que no poseen núcleo. Existen dos grupos: las bacterias típicas y las arqueobacterias.

Célula: unidad fundamental de los seres vivos, capaz de multiplicarse a sí misma y poseedora de un cierto grado de autonomía.

Célula eucariótica: tipo de célula que está dotada de mitocondrias y un sistema interno de membranas, y en la que el genoma se encuentra dentro del núcleo.

Cromosoma (*tomo de la enciclopedia*): Cada una de las moléculas en las que se divide el genoma. En los seres humanos existen 23 pares de cromosomas.

Factor de transcripción: proteína implicada en la decisión de qué genes han de leerse y en qué momento. En los seres humanos existen más de 2.000.

Gen (*capítulo del libro*): unidad básica de los genomas. Existen distintos tipos de genes. Una buena parte de ellos (~25.000-30.000 en los seres humanos) contiene instrucciones para fabricar proteínas.

Genoma (*enciclopedia, libro de instrucciones*): conjunto de genes y otros elementos que guardan codificadas las instrucciones para el desarrollo de un individuo y para el funcionamiento de cada una de sus células.

Linfocitos: tipo de células del sistema inmunitario que le confieren la capacidad de innovar, aprender y recordar.

Microtúbulos: especie de filamentos que recorren la célula. Nacen en el centro de ésta y terminan en la periferia, constituyendo así las principales vías de circulación intracelular. También forman parte de la cola de los espermatozoides y de otras estructuras celulares.

Mitocondria: orgánulo responsable de extraer energía de los nutrientes mediante la oxidación de los mismos (respiración celular). Tiene origen bacteriano.

Neurona: célula del sistema nervioso especializada en la recepción y transmisión de distintos tipos de impulsos, ya sean eléctricos o químicos.

Núcleo (*biblioteca*): orgánulo celular donde se conserva protegido el genoma.

Nucleótido: monómero cuyo ensamblado secuencial da lugar al ARN o al ADN. Existen distintos tipos que se representan con cuatro letras diferentes en los alfabetos de ADN y ARN. Son las *letras* con las que está escrito el genoma.

Proteína: es un polímero de aminoácidos ensamblados secuencialmente. La combinación precisa de los aminoácidos (de acuerdo a las instrucciones de los genes) determina la estructura y la función de la proteína. Entre los muchos tipos de proteínas, algunas actúan como pequeñas máquinas (*nanomáquinas*), otras se encargan de determinar qué genes han de leerse, y otras tienen funciones estructurales.

Ribosoma: una de las máquinas más grandes y complejas de las células. Constituidos por casi cien proteínas distintas y varias moléculas de ARN ribosómico, los ribosomas se cuentan por millones en cada célula, y son responsables, junto a otros *actores*, de la traducción del ARN mensajero y la fabricación de proteínas.

Índice analítico

adaptación al medio, 89
ADN, 14, 37, 71, 75
  basura, 18
  chips, 108
  doble hélice, 99
  recombinante, 102
  reparación, 15, 59, 63
  secuenciación, 104
adrenalina, 36
agente
  antioxidante, 82
  cancerígeno, 61
aminoácido, 15, 16, 94, 101
amniota, 80
anfibio, 79
animal
  invertebrado, 78
  vertebrado, 79
anosognosia, 29
antibiótico, 11
anticuerpo, 23, 40, 42, 107
antígeno, 39
aparato
  digestivo, 53
  reproductor, 57
apoptosis, 62
aprendizaje, 33
árbol de la vida, 90
ARN, 15, 71, 72
arqueobacteria, 76
ATP, 22, 26
autoinmunidad, 40, 41
aves, 81
axón, 26, 30

bacteria, 11, 37, 41, 76, 77, 90, 101
balancines de la mosca, 56
barrera hematoencefálica, 30
Beagle, 87
Big Bang, 70
branquia, 80, 91
Brenner, Sydney, 105

Caenorhabditis elegans, 65
cambio evolutivo, 93
Cámbrico, 78, 85
cáncer, 59
  de mama, 59
  de pulmón, 59
capa de ozono, 70
Carbonífero, 80
ceguera al movimiento, 30
célula, 10, 75, 97
  con núcleo, 13, 76, 77, 90
  madre, 55
  sexual, 49
  tamaño, 10
  tumoral, 61
centrifugación, 106
cerebelo, 33
cerebro, 29, 35, 47, 58, 83
circuito neuronal, 32
citosol, 23
cocodrilo, 57
código genético, 101
colágeno, 22
competencia, 89

complejo de histocompatibilidad, 44, 50
complemento, 42
Cretácico, 81, 82
Crick, Francis, 100
cromatografía, 106
cromosoma, 14, 49, 63
  sexual, 57
cuerpo celular, 30
cuerpos cetónicos, 30

Darwin, Charles, 87
dendrita, 26, 30
Descartes, René, 105
Devónico, 79
dieta, 65
diferenciación celular, 54
dinosaurio, 80
diseño modular, 23
división celular, 15, 18, 49, 60
dominancia, 52
dopamina, 36

ectodermo, 53
embrión, 53
endodermo, 53
energía, 22
ensayo y error, 33
envejecimiento, 65
enzima de restricción, 102
esclerosis múltiple, 40
escorbuto, 22
espectro de difracción, 99
espermatozoide, 10, 14, 25, 49

esqueleto
externo, 90
interno, 78
estrés, 46
estrógenos, 58
evolución, 50
extinción, 78, 80, 82

factor
de crecimiento, 61
de transcripción, 17, 24, 32, 52, 56
fenotipo, 51
feromona, 44
fiebre, 47
flagelo, 25
fotón, 35
fotorreceptor, 34
fotosíntesis, 75
Franklin, Rosalind, 100

ganglio linfático, 38
gastrulación, 53
gen, 14, 92, 108
BRCA, 59
de virus, 19
p16^{INK4a}, 66
p53, 63
generación espontánea, 69
genoma, 13, 94
humano, 104
mitocondrial, 77
genotipo, 51
glucógeno, 12
glucosa, 12, 16, 30
glutamato, 36
gripe española, 46

Haeckel, Ernst, 91
hepatocito, 10, 54
herencia genética, 19, 51
Homo sapiens, 83
Hooke, Robert, 97
hormona, 23, 57
hueso, 10

inmunidad
adquirida, 38
innata, 37
inmunización, 46
insulina, 12, 14, 16, 102
inteligencia, 82
ión, 31

Jenner, Edward, 46
Jurásico, 81

kinesina, 26, 31

Leeuwenhoek, Anton van, 97
lenguaje, 84
Ley de la Gravedad, 90
licopodio, 79
linfocito, 38, 62
B, 40
T, 43
lisosoma, 25
longevidad, 65
luz ultravioleta, 70

macrófago, 43
mamífero, 80, 81
matriz extracelular, 10, 62, 64
mecanismos de defensa, 37
médula roja, 38, 55
melanoma, 59
membrana
bacteriana, 42
celular, 12
nuclear, 13
memoria inmunológica, 40, 41
mesodermo, 53
metástasis, 64
microscopio
electrónico, 98
óptico, 97
microtúbulo, 25, 26
mielina, 40
mitocondria, 22, 25, 77, 106
mosca, 56
movimiento
aprendido, 33
reflejo, 34
mutación, 41, 45, 56, 59, 60, 62
mutante, 57

nervio, 32
neurona, 10, 30
conexión, 30
emisora, 31
motora, 26
receptora, 31
transporte, 26
neurotransmisor, 31
núcleo, 13, 106
nucleótido, 14, 72

ojo, 34
organismo transgénico, 102
Organización Mundial de la Salud, 46
órgano, 12
orgánulo, 12
origen de la vida, 70
óvulo, 10, 14, 49
oxígeno, 22, 63, 70, 75, 79, 83

Pasteur, Luis, 70
pelo, 81
Pérmico, 78
planta, 78
pluma, 81
poro nuclear, 23
potencial eléctrico, 31, 50
primate, 82
proteína, 15, 71, 94, 101
canal, 31, 34
cristalización, 99
difracción de rayos X, 106
estructural, 22
receptor, 21
separación, 106
transportador, 21
proto-célula, 71
proyecto Genoma Humano, 104
pulmón, 79, 91
pupila, 36

queratina, 17, 54

radicales libres, 83
ratón *knock-out* , 104
rayos
cósmicos, 70
X, 99
receptor, 21
de estrógenos, 24
de insulina, 15
recesividad, 52
reconocimiento antígeno-anticuerpo, 41
Redi, Francesco, 69
registro celular, 44
reproducción sexual, 50
reptil, 80
respiración celular, 22
retículo endoplásmico, 24
retrovirus, 19
ribosoma, 15, 106

selección natural, 88
señal
eléctrica, 31
motora, 33
química, 31
sensorial, 33
serotonina, 36
sexo, 57
SIDA, 45, 47
simetría
bilateral, 77, 90
radial, 78, 90
sinapsis, 31
sistema
del complemento, 42

digestivo, 77
inmunitario, 38, 47
linfático, 38
nervioso, 29, 47
Spallanzani, Lazzaro, 69
suicidio celular. *Véase* apoptosis

telómero, 18, 63, 67
Teoría de la Evolución, 75, 87
testosterona, 58
tijeras moleculares, 101
timo, 38
tráfico celular, 23
transportador, 21
trasplante, 47
trilobites, 78
triplete, 16, 101
tritón, 56
tumor, 19

Universo, 70

vacuna, 46
vesícula, 26
VIH, 45, 72
viruela, 46
virus, 19, 37, 43, 64, 92
de la gripe, 45
aviar, 45
de la inmunodeficiencia humana. *Véase* VIH
de la viruela, 46
vista, 34
vitamina
A, 103
C, 22, 82, 93
K, 11

Wallace, Alfred, 88
Watson, James, 100