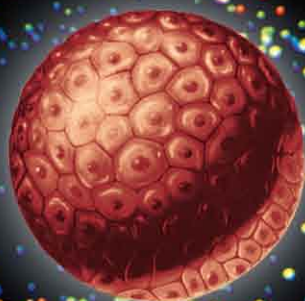


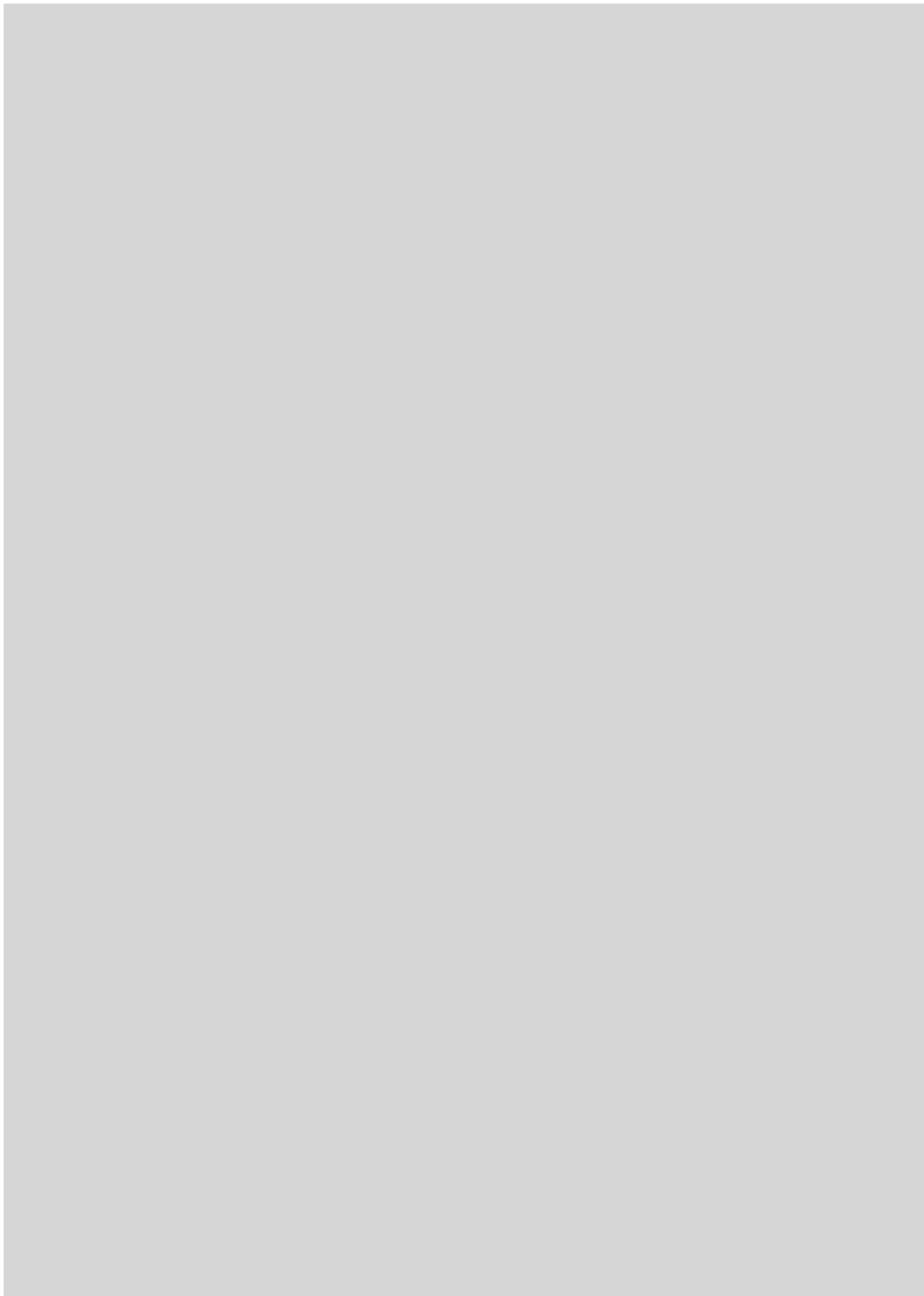
TEMAS 3

INVESTIGACION y CIENCIA

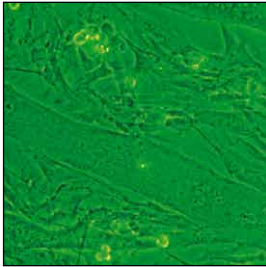


Construcción de un ser vivo





Sumario



La construcción de un ser vivo 2

Natalia López Moratalla

Genes inteligentes 6

Tim Beardsley

La fecundación en los mamíferos 16

Paul M. Wassarman

Una herencia distinta 24

Robin Holliday

Impronta parental de los genes 34

Carmen Sapienza

Espermatogénesis 42

Cristóbal Mezquita Pla

Las histonas, proteínas reguladoras de genes 51

Michael Grunstein

El gen de la histona *H1* 60

Jovita Mezquita Pla

Carbohidratos en el reconocimiento celular 72

Nathan Sharon y Halina Lis

Glicosfingolípidos 80

Sen-itiroh Hakomori

Genes con homeobox y el plan corporal de los vertebrados 92

Eddy M. De Robertis, Guillermo Oliver y Christopher V. E. Wright

Base molecular del desarrollo 100

Walter J. Gehring

Arquitectos moleculares del diseño corporal 112

William McGinnis y Michael Kuziora

Sustitución dirigida de genes 120

Mario R. Capecchi

Notas

Impronta paterna e impronta materna 32

El equilibrio de la dosis informativa del cromosoma X 41

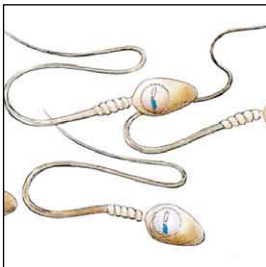
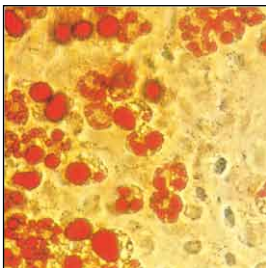
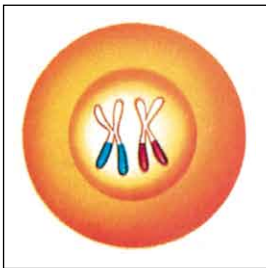
Antonio García-Bellido 70

La vitamina A y su cohorte 90

¿Niño o niña? 99

Cosecha de homeobox 119

Linajes celulares 128



La construcción de un ser vivo

Natalia López Moratalla

Todos los seres vivos, entre los que cada uno de nosotros se cuenta, están formados por células. Hay una enorme variedad de ellas, que tienen formas y tamaños tan distintos entre sí como lo puedan ser las apariencias de un microbio y de un elefante. Y también hay una enorme variedad de seres vivos, desde los que no consisten más que en una sola célula hasta los formados por millones y millones de ellas.

En marcado contraste con el mundo inerte de su entorno (el agua, el aire o el suelo, que podemos explicar con fórmulas químicas relativamente sencillas), las estructuras de los seres vivos son intrincadas asociaciones de moléculas complejas, generalmente organizadas en una jerarquía de niveles diferenciados. Cada componente y cada parte del organismo tiene su función propia, al tiempo que mantiene una fina armonía con el conjunto, lo que hace que éste, el individuo, viva. En cualquier ser vivo el conjunto individual es más que la mera suma de las partes.

Pero empecemos por hacernos una idea general. Hasta el más modesto de los seres vivos es capaz de tomar de su entorno los materiales disponibles y emplearlos en la obtención de la energía que necesita para alimentarse, moverse, reproducirse, etc. Son estos mismos materiales los que se transforman en las estructuras con las que construye y modela su propio organismo. Pero la interacción de los seres vivos con el ambiente no se limita a esta captación de materiales y de energía, sino que, por un lado, también lo transforman y, por otro, se adaptan con frecuencia a lo que les ofrece, autorregulando sus capacidades.

Con todo, el atributo más llamativo y característico de los seres vivos es su capacidad de producir una réplica fiel de sí mismos, es decir, de utilizar una energía y unos materiales disponibles para construir otra entidad de la misma complejidad y características. ¿Cómo es esto siquiera imaginable?

Construir evoca de inmediato la idea de edificar, fabricar, hacer de nuevo algo siguiendo un diseño o un proyecto. La construcción de un ser vivo se parece, en cierto sentido, a la tarea de armonizar las notas musicales para que surja el complejo entramado de una sinfonía. Con

frecuencia se compara el mensaje genético, el diseño para que se construya un ser vivo contenido en los genes, con una partitura musical. La música escrita sería el equivalente del mensaje genético que define una especie —bacteria, nogal, camello—. Y así como una misma partitura puede interpretarse miles de veces con sutiles cambios de matiz expresivo, cada especie puede concretarse en miles o millones de individuos, que son iguales y a la vez diversos. Mientras que una partitura se escribe y se interpreta mediante notas musicales, el mensaje genético se escribe, se expresa y se traduce en clave de compuestos químicos capaces de combinarse. Pero, más allá de cualquier analogía, un ser vivo no es un artefacto, ni una poesía, ni una canción. Tiene una vida suya y propia, con un inicio, un desarrollo temporal en el que se completa, crece, se adapta a diversas circunstancias del ambiente, se reproduce y alcanza su final.

Desde la más remota antigüedad los hombres se han preguntado acerca de ese “vivir” de los seres vivos: ¿cómo surgen?, ¿por qué hasta el más insignificante de los organismos es capaz de engendrar otro igual a él, mientras que el más maravilloso de los diamantes jamás podrá hacer una réplica suya?, ¿cómo consiguen una semilla o un huevo fecundado llegar a ser planta o animal?, ¿por qué todo lo que tiene vida muere inexorablemente en un período de tiempo siempre relativamente breve?

Sólo en la segunda mitad del siglo XIX comenzó la ciencia biológica a comprender algo de la lógica de los seres vivos. Desde la especulación basada en la observación contemplativa de lo viviente se fue abriendo paso un conjunto de ciencias activas y rigurosas, con bases firmes en que asentar nuevos descubrimientos, capaces de dar razón de esa lógica de la vida al explicar los procesos vitales en términos de unas moléculas cuya estructura les permite organizarse en otras estructuras superiores: complejos moleculares, células, tejidos, órganos y organismos.

Sabemos actualmente que la clave del proceso se encierra en las estructuras tan peculiares que son los cromosomas, celosamente custodiados de ordinario en el núcleo de la célula. Contienen éstos la

información genética encriptada en forma de secuencias específicas de los cuatro nucleótidos del ADN. Un material muy particular, que no sólo sirve como receptáculo de información, sino que, merced a la complementariedad de su estructura, permite que el proceso molecular de realización de copias tenga la elasticidad suficiente para que, al tiempo que se conserva lo fundamental del mensaje previo, se puedan “inventar” nuevos mensajes. Es así como los seres vivos surgen por generación de progenitores y evolucionan.

Los materiales de construcción y la energía

Los materiales de que están contruidos los seres vivos son en su mayoría compuestos orgánicos de carbono, en estado reducido o hidrogenado y acompañados de nitrógeno. Se combinan de formas muy variadas y a veces extraordinariamente complejas. Se calcula que una bacteria como *Escherichia coli*, uno de los seres vivos unicelulares más sencillos, tiene unos cinco mil tipos diferentes de estas moléculas. Es, sin embargo, muy simple, si se la compara con un organismo superior. Se calcula que el cuerpo humano tiene unas cien mil proteínas diferentes, frente a las tres mil de esta bacteria. Y si tenemos en cuenta que existen alrededor de un millón y medio de especies, el conjunto podría ascender a unos cuantos billones de moléculas diferentes, lo que supone un gran contraste con el reducido número de moléculas constituyentes de la materia inanimada.

Desde otro punto de vista, sin embargo, la organización molecular básica de una célula es relativamente simple, puesto que los grandes bloques constructivos, o sillares, de la gran mayoría de las biomoléculas mencionadas pertenecen a un reducido número de tipos. Estas moléculas sencillas, y comunes a todos los seres vivos, se combinan de formas distintas para formar orgánulos, fibras o membranas. Dos de ellas, los ácidos nucleicos —el ADN y el ARN— y las proteínas necesariamente presentes en todo organismo dan identidad a cada una de las especies. Cada individuo de una especie posee un conjunto, distintivo de la especie, de ambas biomoléculas.

Las células actúan como fábricas dota-

das de una maquinaria de gran precisión que produce las moléculas requeridas. Su funcionamiento depende en buena medida de que algunas de sus proteínas sean enzimas, es decir, catalizadores de gran especificidad y eficacia, que aceleran la velocidad de síntesis, con rendimientos de reacción del 100 por cien y que no generan subproductos. Para realizar su trabajo no necesitan elevadas temperaturas ni presiones. El funcionamiento tan especial de estos procesos de fabricación de los componentes celulares se apoya en la estructura de las propias biomoléculas, que son capaces de reconocerse entre sí e interactuar de forma extraordinariamente selectiva y específica.

La energía necesaria para la síntesis de biomoléculas, para el transporte de materiales por el interior celular, para la locomoción, etc., es toda energía química, que proviene del ATP (adenosina trifosfato), la moneda energética universal. El ATP hace posible el aporte de energía al hidrolizar o transferir un fosfato terminal, convirtiéndose en ADP (adenosina difosfato). Este ADP puede participar de nuevo en reacciones que aporten energía química y le permitan recuperar un grupo fosfato. Las células captan energía del entorno y la aprovechan para la síntesis de ATP. Esto sucede tanto si obtienen la energía de la luz solar (células fotosintéticas), como si aprovechan la que proviene de moléculas, como la glucosa, cuyas reacciones de degradación tienen gran potencial energético, que consumen en su metabolismo; esto es lo que hacen las células llamadas heterotróficas. Las células cuentan con dos tipos de orgánulos para realizar esta función: los cloroplastos, que absorben la luz solar, y las mitocondrias, que mediante reacciones de oxidación obtienen la energía contenida en las moléculas "energéticamente ricas".

Un notable modo de construir

Más del 95 por ciento de las especies vivas tienen una reproducción sexual. Incluso las bacterias poseen una forma de reproducción

de este tipo, que se denomina conjugación. El resultado inicial es una única célula.

En rigor sólo es reproducción sexual la que transmite la vida por fusión de las células germinales, o gametos, procedentes de dos individuos de diferente sexo. Cada gameto porta únicamente la mitad de los cromosomas normales, de modo que, al fundirse los gametos en la fecundación, cada individuo recibe en esa primera célula una dotación cromosómica completa, formada por una combinación de los conjuntos de cromosomas, o genomas, paterno y materno. Esta mezcla le confiere su individualidad, basada en una

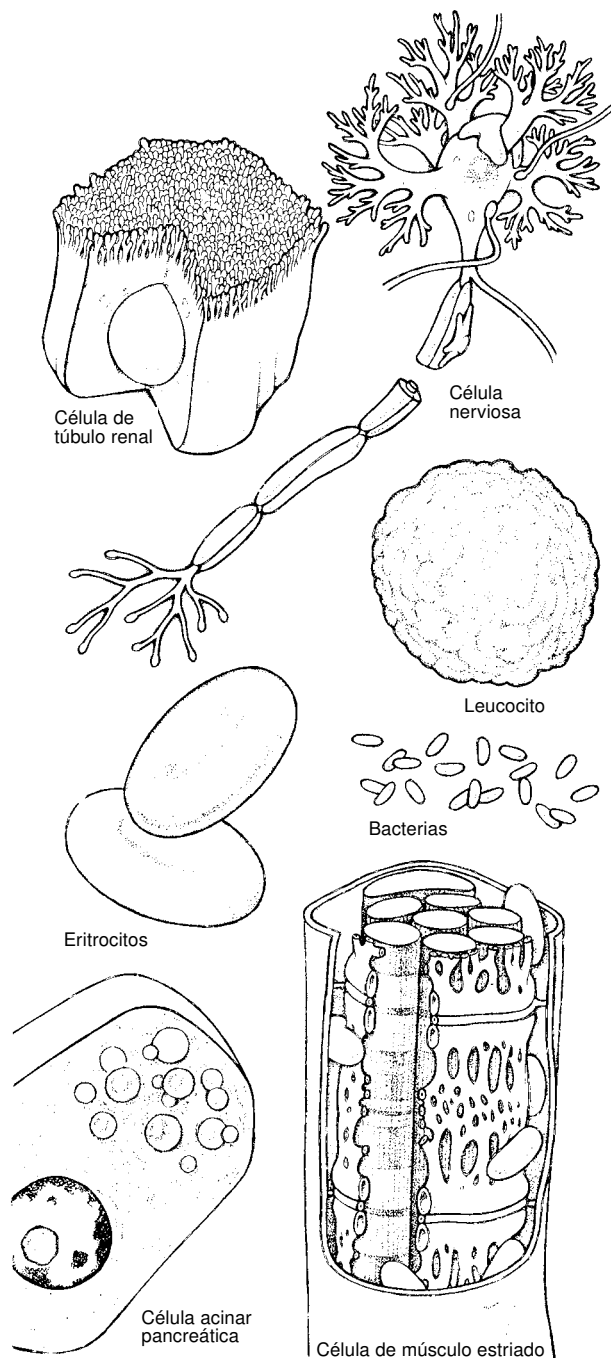
de las numerosísimas combinaciones de genes posibles.

Un organismo pluricelular está formado, sin embargo y como hemos dicho, por muy distintos tipos de células. ¿Cómo se llega a ellas desde esa célula única? La respuesta está en su multiplicación repetida, acompañada de una diferenciación sucesiva, determinadas ambas de forma detallada por el genoma.

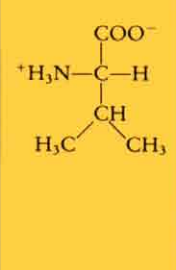
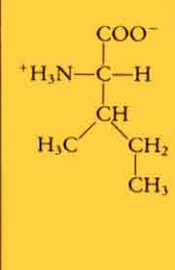
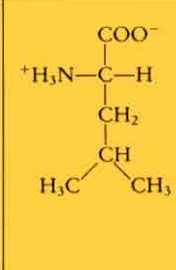
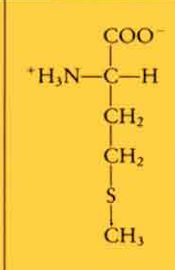
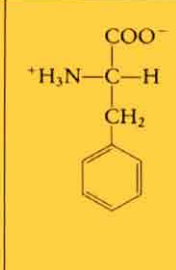
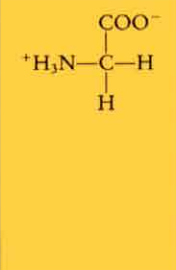
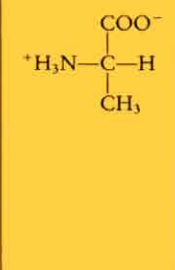
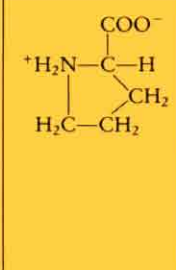
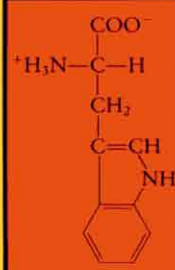
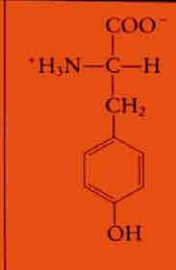
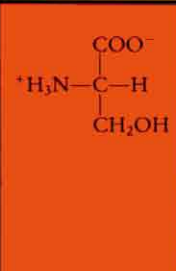
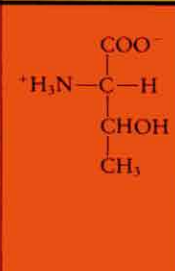
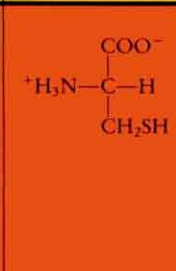
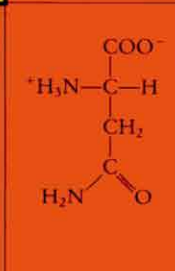
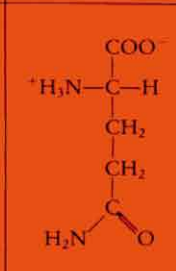
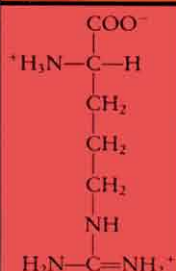
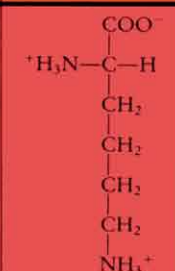
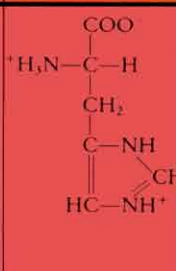
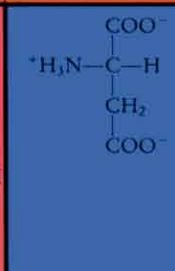
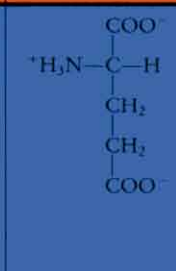
La diferenciación celular es un proceso ordenado y preciso por el cual unos genes concretos se activan y permiten su expresión, mientras que otros permanecen inactivos. La diversa actividad interna resultante hará que la célula adquiera un tipo determinado, tenga un fenotipo concreto: fabricará un tipo u otro de materiales, tendrá un tamaño y forma determinados, y no otros, y desempeñará un tipo u otro de función. En muchos casos la diferenciación viene a ser como un acontecimiento final: una célula embrionaria recorre muchos pasos hasta llegar a ser un hepatocito y construir el hígado, pero una vez que entró en esa vía tiene ya adquirido el compromiso de ser ese tipo celular y no otro.

La diferenciación no es una capacidad exclusiva de los organismos superiores, animales o plantas, constituidos por millones de células de muy diversos tipos. Los microorganismos unicelulares también se diferencian, es decir sufren cambios notables de estructuración, modificándose en respuesta a las variaciones del entorno. Por ejemplo, si no hay nutrientes adecuados, un hongo puede desarrollar una espora: una célula inactiva capaz de sobrevivir en ambientes adversos durante largo tiempo y germinar después cuando reaparezcan las condiciones propicias, generando una célula vegetativa. Y de igual forma una bacteria expresa una batería de genes que codifican las proteínas necesarias para sintetizar un determinado compuesto, un aminoácido por ejemplo, si no lo tiene en el entorno; por el contrario, si lo tiene, reprimirá la expresión de esos genes.

El mecanismo de la expresión y de la represión selectiva de un gen, o de un con-



1. DIVERSOS TIPOS DE CELULAS, representativos de sus grandes diferencias morfológicas.

No polares					
	Valina	Isoleucina	Leucina	Metionina	Fenilalanina
Polares, sin carga					
	Glicina	Alanina	Prolina	Triptófano	Tirosina
Polares, con carga positiva					
	Serina	Treonina	Cisteína	Asparagina	Glutamina
Polares, con carga negativa					
	Arginina	Lisina	Histidina	Acido aspártico	Acido glutámico

2. FORMULAS QUIMICAS de los aminoácidos de que disponen los genes para realizar su tarea. Con ellos se construyen las proteínas. Y las proteínas son los materiales básicos utilizados para la construcción de todas las células, junto con otros pocos tipos de moléculas diferentes (azúcares, lípidos, etc.).

junto de genes, es siempre el mismo: una señal del entorno se traduce en otra señal intracelular que lleva instrucciones hasta su ADN para regular la expresión de los genes. La señal originaria puede ser tanto el contacto con las células circundantes (así sucede, por ejemplo, en el embrión) como la presencia o ausencia de moléculas que la célula reconoce a través de receptores específicos. Por su parte las señales intracelulares son moléculas, denominadas segundos mensajeros, que se sintetizan o degradan en respuesta a la señal procedente del exterior. Y los reguladores de los genes son proteínas que se sintetizan en ese momento como consecuencia de la señal del segundo mensajero

o, si ya existían en esa célula, sufren una modificación y se tornan activas.

Variedad de tipos

La diferenciación celular se va produciendo a lo largo del proceso de desarrollo como la ejecución de un programa, con etapas sucesivas de expresión de genes, ordenadas en el tiempo y dependientes del sitio que cada célula ocupa en el conjunto del organismo en desarrollo. El ambiente en que se encuentra una célula vegetal o animal determinará su destino al inducirle cambios de sus características y fijar sus funciones. Ahora bien, las señales enviadas por el entorno se interpretan de forma diferente según cuál sea

bien el silenciamiento de genes concretos. Las plantas tienen moléculas que cambian de forma con la luz y sólo cuando adquieren la conformación adecuada se unen al ADN. La luz transmite así instrucciones a las plantas: hasta qué altura deben crecer, cuándo deben florecer, dar fruto, envejecer y morir.

Las plantas y algunos animales menos complejos que los mamíferos, como la estrella de mar o la rana, mantienen en fases muy avanzadas de su desarrollo, e incluso en su estado adulto, células totipotentes, es decir, con capacidad de convertirse en cualquier otra. Esta es la razón de que el núcleo de una de estas células, o una parte del organismo, pueda

la célula que las recibe, que puede estar ya predeterminada para seguir un destino concreto.

El diseño de construcción de un vegetal configura un programa bastante más simple que el requerido para el desarrollo de un animal. La diferencia fundamental estriba en la notable capacidad que tienen las plantas para responder a los cambios del entorno exterior con modificaciones de su crecimiento e incluso de su construcción. Así, según sea la intensidad o la duración de luz que recibe, la planta responderá acortando o alargando los entrenudos de su tallo. Y también, dependiendo de ciertas condiciones ambientales, la zona conocida como meristemo apical puede continuar formando nuevas hojas y tallos o, por el contrario, modificar su programa de desarrollo y dar flores.

A pesar de ser mucho más complejo, el desarrollo animal ha sido mucho más estudiado y se conoce mejor que el vegetal. En el caso de los animales el programa es mucho más rígido y no responde a los cambios en el ambiente externo, del que está incluso físicamente aislado. No obstante, el principio de funcionamiento es el mismo. Las plantas tienen hormonas vegetales, que son mensajes o señales químicas que informan a las células de cómo han de construirse y adaptarse a las condiciones ambientales, dirigiendo la expresión o

regenerar la estructura completa de otro individuo. En este sentido se habla de que el programa de desarrollo es reversible.

Las células de los mamíferos, en cambio, alcanzan durante el desarrollo embrionario una etapa en la que quedan irreversiblemente determinadas para seguir por un camino prefijado y llegar a ser parte de un tejido o de un órgano concretos. El programa no es reversible, debido a que en su ADN se van introduciendo modificaciones, que cierran definitivamente otras posibilidades en el camino de la diferenciación. Y estas modificaciones se instauran en fases muy tempranas de su desarrollo embrionario, por lo que sus células dejan muy pronto de ser totipotentes.

Los hitos del camino

El desarrollo de un embrión a partir de una única célula puede dividirse en varias etapas. La fecundación conlleva la fusión de un espermatozoide y un oocito. Inmediatamente después comienzan las divisiones celulares y miles de células poco diferenciadas aún se organizan en el estado de blástula. Un acontecimiento importante en el desarrollo de un embrión animal es la gastrulación, una fase en que movimientos organizados de capas celulares generan tres estratos de células que son progenitoras de todos los demás tejidos y órganos, incluidas las células germinales. Cada línea de células va siguiendo una vía que conducirá a su especialización. Las divisiones celulares hacen también que el embrión crezca.

Después del nacimiento el organismo seguirá creciendo y seguirá manteniendo y regenerando sus células. La mayoría de las estructuras de un recién nacido simplemente crecen de tamaño, sin que ocurran cambios cualitativos, excepto en lo que se refiere al establecimiento de las conexiones neuronales en el sistema nervioso de los vertebrados. Con la excepción del cerebro, los distintos órganos y tejidos animales se regeneran a mayor o menor velocidad, evitándose así que las alteraciones de sus componentes comprometa la vida.

Ese recambio celular es posible gracias a la existencia de las llamadas células madre. Estas células se dividen en el organismo de una forma perfectamente regulada; algunas de ellas conocidas como unipotentes se diferencian hacia un solo tipo celular, como es el caso de las células de la piel. Otras son pluripotentes y dan lugar a varios tipos de células diferenciadas, como es el caso de las células de la sangre.

La última etapa del programa consiste en poner en marcha las instrucciones que indican el término de la vida del organismo. Los individuos pertenecen a una especie y sólo pueden vivir un tiempo máximo,

algo que está también genéticamente determinado para cada una de ellas.

Patrones de tamaño y forma

Todo organismo, animal o vegetal, tiene un patrón estructural: un sitio fijo para la cabeza y otro para los pulmones, o para las alas, las raíces o las hojas. Las células que constituyen un riñón no sólo son diferentes de las que forman un dedo, sino que el riñón que originan también está situado en una posición fija.

Hay una información genética posicional según la cual se establece en el embrión desde muy pronto una polaridad cabezocola y otra dorsoventral. Las células guardan memoria del sitio que ocuparon en ese momento en forma de moléculas de proteína, codificadas por los genes que portan la información morfológica, que les dan un etiquetado concreto. Estas proteínas indicarán qué genes deben expresarse y cuáles no en cada célula concreta. Grupos de células situadas en la cercanía de la cabeza se diferenciarán, por ejemplo, para dar los pulmones, mientras que otras células más alejadas acabarán, gracias a sus instrucciones, convirtiéndose en los riñones. Los mismos mecanismos moleculares sitúan la mano más alejada que el antebrazo en la extremidad o, en la construcción de una flor, disponen ordenadamente los sépalos, pétalos, estambres o carpelos desde la periferia al centro.

Esa información de posición permite que tipos similares de células se configuren de modo diferente. La misma batería de proteínas mensajeras informa simultáneamente a los genes sobre el número de divisiones celulares que deben inducir, con lo que se fija el tamaño que debe alcanzar cada órgano. Por ejemplo, la formación correcta de las extremidades requiere un desarrollo diferencial de músculos, nervios, huesos y piel en cantidades y en ordenaciones distintas según que esa extremidad vaya a ser un brazo o una pierna. Para que la construcción de la forma sea correcta, el crecimiento de las células está controlado por regiones delimitadas a su vez en compartimentos. Los tamaños de estos compartimentos celulares y sus fronteras forman parte del diseño contenido en el mensaje genético y están controlados por genes específicos.

No todo está decidido de antemano

La expresión metafórica que se emplea para referirse al proceso de diferenciación y crecimiento hasta el estado adulto como un “programa de desarrollo” induce a equiparar el proceso de construcción de un ser vivo con un rígido programa de ordenador, cuyas instrucciones predeterminasen por completo el resultado final.

La realidad biológica es bien diferente. El proceso está recibiendo continuamente nuevos datos que le permiten no sólo ramificarse hacia otros tipos alternativos de instrucciones, sino también cambiarlas. Es decir, los organismos tienen “historia”, guardan memoria de situaciones por las que han pasado previamente y su proceso vital sólo en parte está determinado por los genes.

Para predecir cómo será el fenotipo de un individuo en el futuro no basta saber cuáles son las peculiaridades propias del mensaje genético heredado, ni es suficiente descubrir el entorno que le afectará en el futuro inmediato, sino que han de conocerse ambos factores. La nutrición, la altitud a la que viva, etc., se alían con la dotación genética para determinar, por ejemplo, la talla. Y hay, por último, una tercera variable que contribuye a las características morfológicas del organismo: los acontecimientos aleatorios que ocurren durante su desarrollo. Es frecuente que haya asimetría en dos estructuras paralelas de un organismo, o peculiaridades en la distribución del pelo, coloración de la piel, etc. Es el llamado “ruido del desarrollo”: pequeñas variaciones al azar en la concentración y localización de mensajeros en el interior de células en crecimiento y diferenciación que aportarán su contribución al fenotipo.

Por ello, aunque los genes sean los determinantes reales de la arquitectura y construcción de un organismo, no debe pensarse en modelos del tipo de fabricación con molde. Al considerar un ser vivo hay que pensar más bien en términos de construcción artesanal donde el artífice conoce el diseño y, por detallado que éste sea, no le saldrán nunca dos obras exactamente iguales; aunque intentara la máxima uniformidad, a medida que avanza su tarea, los materiales ejercen su propia influencia en el resultado final por su calidad, textura, etc.

Por último, si nos referimos a la construcción de los organismos más complejos, hay que tener en cuenta que algunos órganos esenciales, como el cerebro, tienen un proceso de desarrollo que no se completa hasta pasados bastantes años de vida. Y, si hablamos de un organismo humano, sobrepuesto a la dotación genética, al ambiente y al ruido del desarrollo, la conciencia del yo actúa además como cauce de relaciones personales, de asunción de tareas, etc. Se hace así posible que ciertos rasgos corporales, gestos, o hasta el modo de moverse, reflejen una biografía no escrita en los genes.

NATALIA LOPEZ MORATALLA es
catedrática de bioquímica y biología molecular de la Universidad de Navarra.

