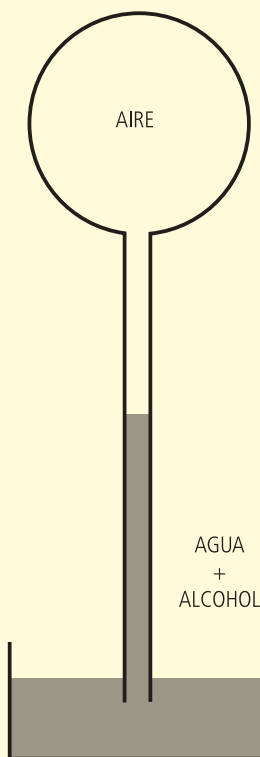


“Libre del Coch” y un hidalgo caballero nos presentan el flujo de la Información Genética

* Por Mariano Alló

Muchos conceptos de Biología Molecular se han entremezclado con la historia, la fantasía y la ciencia ficción en estos primeros capítulos. Nuestra máquina del tiempo ha funcionado casi sin descanso... y lo seguirá haciendo. Recorriendo callejuelas ancestrales, polvorientos recovecos en antiguas fortalezas nos preparamos para un nuevo tour medieval.

Muchas veces en el entretejido de historias mínimas aparecen lazos y conexiones reveladoras. El camino del aprendizaje nunca es lineal, como tampoco lo es el de la investigación y ¡qué mejor manera de indagar en sus principios que bajo estas mismas reglas!



En nuestro viaje anterior visitamos, fugazmente, a Galileo y vimos parte del legado científico que dejaría. Galileo vivía en Padua, donde ejercía como profesor de geometría, mecánica y astronomía. El 1604 fue un año prolífico para él: puso en marcha la bomba de agua, descubrió la ley del movimiento uniformemente acelerado que aún en nuestros días se enseña en cursos de física clásica, y descubrió la “NOVA” de la cual algo mencionamos en el capítulo anterior. A principios del siglo XVII no había forma de medir el calor o el frío, así que también fue el encargado de inventar un aparato revolucionario capaz de medir la temperatura de manera confiable: el termoscopio. El instrumento consistía en un tubo lleno de una mezcla de agua y alcohol, abierto en su extremo inferior y con una bola de vidrio llena de aire en el extremo superior. Al calentarse la bola de vidrio se dilataba el aire interior que, a su vez, empujaba el agua del tubo.

Al mismo tiempo, pero en otro lugar de Europa un hecho singular tendría lugar. Un hecho sobresaliente que ha atravesado todas las culturas y los tiempos. A casi 2.000 kilómetros en la ciudad de Madrid, en los talleres de la casa de Juan de la Cuesta comenzaba a imprimirse el famoso DON QUIJOTE DE LA MANCHA, bajo su título original “El ingenioso hidalgo Don Qvixote de la Mancha”. El Quijote

El primer termómetro. Diseño aproximado del invento de Galileo. El instrumento consistía en un tubo lleno de líquido, abierto en su extremo inferior y con una bola de vidrio llena de aire en el extremo superior. Al calentarse la bola de vidrio se dilataba el aire interior que, a su vez, empujaba el líquido del tubo y permitía registrar mediciones.

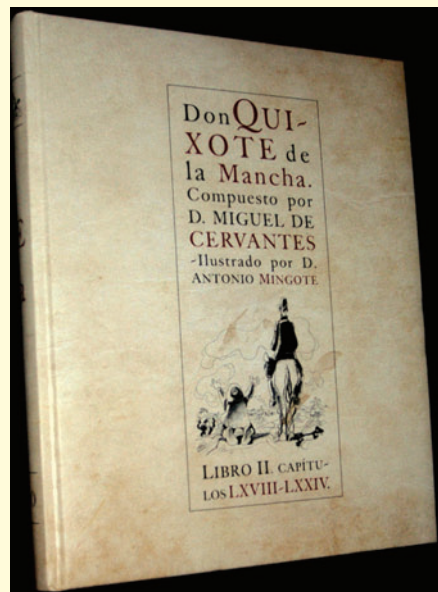
es la obra cumbre de la literatura española, ha sido reeditada cientos de veces y traducida a muchas lenguas del mundo. Consta de dos partes: la primera, que fue publicada en 1605 y la segunda, que fue editada en 1616. El propósito de Cervantes era el de ridiculizar las novelas de caballería, para lo cual hizo que un hidalgo (algo así como un noble) enloquezca leyendo tales obras, y luego, se lance a la vida de la España de esa época según los ideales caballerescos. Don Quijote vendría a ser el antihéroe, totalmente humanizado, lejos de la idealización que se les otorgaba a los héroes en esos tiempos. Por otra parte, el hidalgo en su recorrido atraviesa muchos paisajes de esa España lejana y nos muestra la visión que tenía Cervantes de ella.

El Quijote tuvo un éxito fulminante y en el Siglo XVIII fue considerado como una obra clásica y modelo del lenguaje. En el XIX aumentó su fama y se enriqueció su interpretación. Con el paso del tiempo ha seducido a gente de todas las épocas y de diferentes clases sociales. Con el Quijote, la prosa española alcanza su cumbre.

Quizás suene extraño, pero mucho antes de que existieran las computadoras, los dvd y el divx ya existía la piratería y no me refiero a LA PIRATERÍA MARÍTIMA, sino a la intelectual. El pobre Cervantes la sufrió en carne propia hace cuatrocientos años. En 1614 fue publicado un libro titulado "Segundo tomo del ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha" en una imprenta tarraconense. El libro comenzaba donde Cervantes había dejado en la primera parte pero, sencillamente, ésta no estaba escrita por el famoso manco sino por un tal Alonso Fernández de Avellaneda, natural de Tordesillas (a Cervantes lo llamaban el manco de Lepanto ya que había participado en aquella cruzada contra los turcos en 1571, siendo herido en uno de sus brazos quedándole casi inutilizable).

El libro de Avellaneda ataca sin pudor a Cervantes. En el prólogo del libro existe una impresionante lista de insultos: manco, viejo, deslenguado, orgulloso... Sutilmente acusa de haber insultado en su primera obra al propio Avellaneda y a Lope de Vega, enemigo declarado de Cervantes quien, en ese momento, se encontraba preparando la verdadera segunda parte de su obra cumbre. Al año siguiente de la publicación de la obra apócrifa Cervantes finalmente publica su segunda parte y firma de la siguiente manera: "Por Miguel de Cervantes Saavedra, autor de la primera parte".

Juan Ramón Lacadena, Ingeniero Agrónomo Español nos cuenta en la página web del ISFTIC (Instituto Superior de Formación de Recursos en Red para el Profesorado del Ministerio de Educación de aquel país) una forma muy diferente de abordar el Quijote, analizando meticulosamente su composición sintáctica, semántica o morfológica. El profesor Fisias, de una novela de Miguel Ángel Blasco llamada *Esperando a un Arcángel*, analiza **El Quijote** a través de lo que él llama **espectros** (presta mucha atención a los siguientes definiciones): el **espectro literal** indica cuántas veces aparece cada letra (a, b, c, ..., z) en promedio cada mil letras; por ejemplo, la "a" aparece 125 veces cada mil (es decir, 1 cada 8 letras), allí nos indica que en la versión inglesa la proporción hu-



Don Quixote de la Mancha. Tapa del famoso libro de Cervantes, la obra cumbre de la literatura española.

biera sido de 80 cada 1.000, en la francesa de 100 cada 1.000 y en la portuguesa de 140 cada 1.000. Por otro lado, sugiere que el **espectro de léxico** nos informa sobre cuántas palabras se utilizan en el texto, cuántas de ellas eran diferentes y cuántas veces se repetían, definiendo como **índice de diversidad del léxico** la relación entre el número de palabras distintas y el total de palabras del texto. A su vez, el **espectro gramatical** mide las proporciones de artículos, sustantivos, adjetivos, verbos, preposiciones, etc. Según el profesor Fisias los **espectros** eran algo así como la huella digital de cada autor e incluso de cada obra. Por ejemplo, la palabra “que” aparece en **El Quijote** 54 veces cada mil palabras y sólo 48 en **La Celestina**, otra de las obras cumbres de la época. Todo esto puede sonar extraño y confuso, pero a no desesperar ni decepcionarse porque en pocos renglones más irá saliendo el sol y todo será más claro.

Lacadena agrega que, en los 126 capítulos del libro **Don Quijote de la Mancha**, sin incluir los prólogos, se pueden contar un total de 1.603.948 letras, de las que 744.954 son vocales. El total de palabras es de 370.721, de las que sólo 22.318 son diferentes. De éstas, 10.906 (algo menos de la mitad) aparecen una sola vez en todo el texto, mientras que las más repetidas son “que” (20.233 veces, más 832 veces en las que aparece “qué” acentuada), seguida de “y” (17.788 veces) y de “de” (17.724 repeticiones). Poniendo una tras otras las repeticiones de la palabra “que” se rellenarían más de 40 páginas. Sorprendentemente, utilizando solamente las 50 palabras más repetidas se podría escribir la mitad del “Quijote”. La palabra más larga tiene 21 letras (“bienintencionadamente”).

¿Qué importancia puede tener todo esto? Hagamos entonces una comparación entre la obra magna de Miguel de Cervantes con lo que ocurre en nuestro genoma. Ya hemos visto cómo está conformado el genoma, por 3.000 millones de combinaciones de las cuatro posibles letras (A, C, G y T). Dentro de esa sopa de letras tenemos genes, que dijimos, tienen la información para que se forme, al menos, una proteína. Un gen tiene un principio (a veces más de uno) y un fin (a veces más de uno también). En el análisis del libro se habla de palabras (que podrían considerarse equivalentes a genes o secuencias) de las que algo menos del 50% son palabras únicas (secuencias únicas), hay también palabras repetidas (como en nuestro genoma tenemos secuencias repetidas) y algunas de ellas repetidas muchas veces (secuencias altamente repetidas), hay palabras muy largas lo mismo que hay genes “gigantes”, como el que codifica (tiene la información para generar la proteína) para la distrofina, responsable de la enfermedad distrofia muscular de Duchenne, que tiene más de dos millones de letras. De esta manera podríamos desglosar nuestro genoma de manera análoga al análisis del profesor Fisias con el Quijote y, de hecho, es lo que han hecho y hacen quienes estudian nuestro genoma, aunque eso lo veremos con más detalle en el próximo capítulo. A nuestros fines didácticos es importante que carguemos en nuestra mente la imagen del genoma como un gran libro, el cual puede tratar de interpretarse según la aparición de las palabras y las letras y que está escrito en un lenguaje, en principio desconocido, que nosotros estamos intentando descifrar.

Para continuar haremos otra parada en nuestro recorrido, viajaremos desde Madrid 2.155 km en dirección a Italia y retrocederemos 300 años en el tiempo.

Nos situaremos en el Castillo de Nápoles, un hermoso baluarte medieval fundado por Carlos I de Anjou en 1270 y completamente destruido durante la guerra entre Remi de Anjou y Alfonso V.

Sin duda se trataba de un castillo con cierta mística ya que había sido morada de personajes del arte renacentista como Giotto, Petrarca y Boccaccio. Sin embargo, nada ha quedado de aquel monumento original, sólo se sabe que tenía nueve altas torres y era un castillo gótico. Cuando Alfonso “El magnánimo” entró victorioso en Nápoles allá por 1442, decidió reconstruirlo y, para ello, llamó al famoso arquitecto y escultor mallorquí Guillem Sagrera. El castillo empezó a reconstruirse en 1454 y las obras duraron varios años. De planta trapezoidal, con seis torres, tres en la fachada principal que mira a la ciudad y tres que miran al mar. En el patio interior se abría una escalera en estilo gótico catalán dando acceso a la sala capitular o “sala de los Barones”, donde el rey reunía el consejo de nobles.

Por su parte, el castillo además contaba con una enorme biblioteca principesca y políglota formada a base de manuscritos calografiados en letra gótica y adornada con numerosos minios.

A mediados del siglo XV, Ruperto de Nola, el cocinero mayor del Rey Fernando I de Nápoles, hijo de Alfonso V de Aragón, escribía un libro titulado *Libre de Coch* o *Libro de guisados, manjares y potajes*, el cual contaba con una infinidad de exquisitas recetas aragonesas, catalanas, francesas y moriscas. La obra de Ruperto estaba formada por grandes volúmenes que albergaban los secretos de la más refinada cocina europea de la Edad Media. Estos habían sido escritos en gótico y mostraban una caligrafía cuidada y riqueza en las ilustraciones, convirtiéndolos en pequeñas obras de arte.

Como consecuencia del excesivo tamaño de estos libros era imposible sacarlos de la biblioteca, por lo tanto, Ruperto enviaba a su ayudante de cocina para que con la ayuda del bibliotecario copiara la receta que necesitaba en papel o pergamino. Antonio Rubén Nuñez (A.R.N.) era su ayudante principal, y en consecuencia, el encargado de trasladar la información para cada plato desde la biblioteca ubicada en el corazón del castillo hasta la cocina. Una vez allí, Ruperto seguía cuidadosamente las instrucciones de la receta para traducirlas en deliciosos platos.

Si quisiéramos describir, brevemente, cómo esa información es utilizada y qué recorrido lleva a cabo, podríamos decir que:



a. El castillo de Nápoles. Foto actual del castillo donde Ruperto se hizo famoso gracias a su extraordinaria cocina.

b. Libros medievales. Las recetas estaban almacenadas en enormes libros imposibles de trasladar fuera de la biblioteca del castillo.

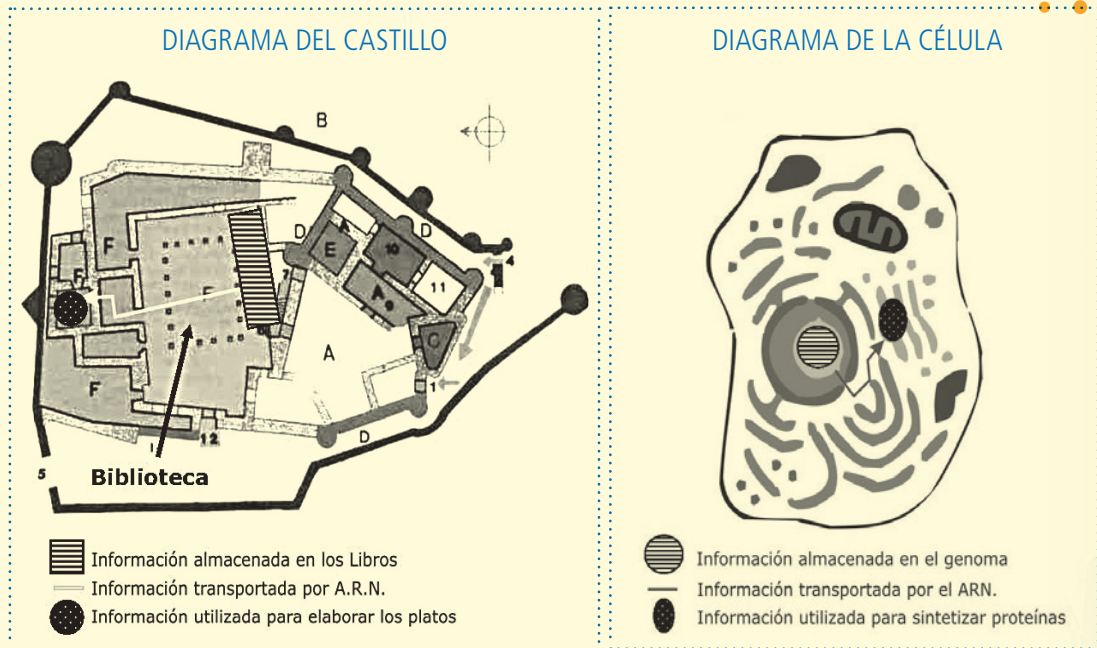
las recetas se encuentran guardadas en libros escritos en un lenguaje preciso, a su vez los libros están almacenados en un espacio físico determinado, la biblioteca del castillo; son copiadas o transcritas en papel con algunas modificaciones leves, que permiten una escritura más veloz, y transportadas por A.R.N. hasta otro espacio físico, la cocina, donde finalmente Ruperto de Nola transformará las letras góticas y dibujos en exquisitos manjares.

En cierta manera, podemos asegurar que, en nuestras células, ocurre algo similar. Gran parte de la información necesaria para formar un organismo como el nuestro se encuentra almacenado en el “Libro” del genoma. Es importante resaltar que sólo “parte de la información” para conformar un ser vivo se encuentra en el genoma.

Como señalamos, los libros de Ruperto contienen la información, aunque ésta, por sí sola, no hace nada, los platos no salen del “libre de coch” por arte de magia, se necesitan más actores. En el núcleo y en la biblioteca de la célula, la información es almacenada en la molécula de ADN (la enciclopedia de la vida). Por su parte, en la célula también contamos con un mensajero que transporta la información que también se llama ARN, pero en este caso es Ácido Ribonucleico. El ARN es el encargado de transportar la información almacenada en el genoma, desde el núcleo (donde se encuentra confinada) hasta el citoplasma. Aquí aparece el primer proceso celular llamado Transcripción, por medio del cual la información es «transcripta» o copiada, del ADN al ARN. Como señalamos este mensajero llevará esa información hasta la cocina celular (el citoplasma) donde, finalmente, los cocineros moleculares (llamados ribosomas) van a utilizarla para formar las proteínas, los platos de Ruperto en nuestro ejemplo medieval. Estos cocineritos celulares van a utilizar un código muy particular e interesante para formar las proteínas, el CÓDIGO GENÉTICO, mediante el cual transformarán la información almacenada en el lenguaje de letras del ARN a un lenguaje nuevo, de aminoácidos en las proteínas. Las letras que forman el mensaje en el ARN son las mismas que en el ADN a excepción de la T (Timina) que es reemplazada por la U (Uracilo).

Éste es el segundo proceso molecular trascendente del cual hablaremos: la Traducción. Imaginemos que, en los tiempos de Ruperto, también existía un código para la cocina, cada receta estaba formada por una secuencia de pasos (ingredientes que colocar) y, cada ingrediente, era señalado en la receta con tres palabras (tomates rojos frescos, por ejemplo). Por lo tanto, para poder interpretarla el cocinero debía separarla cada tres palabras y siguiendo el orden de aparición; entonces, sabría qué ingrediente debía poner y cuándo. Ahora volvamos a la célula. La receta celular escrita con sólo cuatro letras es leída por los ribosomas en conjuntos de a tres (como si fueran 3 palabras) y cada triplete o conjunto de tres letras indica el ingrediente para colocar. En la cocina molecular sólo existen veinte ingredientes diferentes para ser combinados: los veinte aminoácidos. En este código tres letras indican un aminoácido. Por ejemplo, CUU indica Leucina, GUU Valina, CGG Arginina y, así, sucesivamente. Digamos que cada triplete es un sobrenombre del aminoácido.

Resumiendo, en nuestro ejemplo el núcleo celular es el espacio físico donde se encuentra guardada la información, siendo equivalente a la biblioteca del castillo, mientras que el citoplasma equivaldría a la cocina. Por lo tanto, contamos con compartimentos separados donde ocurre cada proceso: la transcripción en el núcleo y la traducción en el citoplasma. El mensajero, en ambos casos es llamado ARN, y los platos creados por Ruperto son llamados proteínas en la célula.



En ambos casos, podemos apreciar un flujo de información, un camino recorrido en una dirección, desde el sitio donde esa información es almacenada y hacia el lugar donde será utilizada para construir algo, ya sea una proteína o una torta. Cuando nos referimos a la información genética, hablamos del flujo de la información genética que, también, tiene un único sentido:

ADN (núcleo) → ARN (viaja al citoplasma) → Proteínas (citoplasma).

Esto no quiere decir que, a las proteínas, las encontramos sólo en el citoplasma porque estaríamos contradiciendo todo lo que hemos aprendido hasta aquí, sino que su lugar de síntesis es allí.

Agreguemos ahora un poco de complejidad a nuestro ejemplo medieval. Digamos que las recetas están escritas una tras otra sin separación aparente, de manera que todo un libraco empieza y termina con la sucesión de palabras sin puntos, ni comas y hasta sin espacios. La labor del ayudante de cocina (ARN), ahora, se va a hacer mucho más complicada. Si Ruperto le pidiera: “ve por la receta de Pato sazonado con hierbas silvestres”, podemos estar seguros de que Antonio se querría morir. Imaginemos tener que ir a leer semejante libro de punta a punta sin saber siquiera por dónde empezar a buscar la receta pedida por Ruperto. Bueno, para eso podrá contar con la ayuda del bibliotecario y de algún que otro colaborador. Ellos habrían perfeccionado técnicas para ubicar recetas en los libros. Digamos que si bien no existe ninguna separación notable entre las recetas, sí existen palabras que definen dónde comienzan y dónde terminan. Ellos deben encontrar con mayor facilidad el comienzo y el fin de cada receta. Para eso van leyendo parte por parte del libro y van realizando marcas en él. Imaginemos el inicio de la receta en el libro original de la siguiente manera:

Imaginemos el inicio de la receta en el libro original de la siguiente manera:

HOJASDELAURELBATATASENCUBITOSCEBOLLASENTIRITASNUEVARECETAPATOS
 AZONADOCONHIERBASAGUAPORHERVIRDOSPATOSPREPARADOSCIRUELASMU
 YSECAS

Los colaboradores y el bibliotecario leerán el libro separando de a tres palabras hasta encontrar un indicio de que comienza una nueva receta, marcado en rojo en nuestro ejemplo. Y, a partir de allí, comenzarán a transcribir la receta a un papel. Como podrán imaginar, en este punto, se ha complicado mucho la tarea de transcribir una receta. Pero aún debemos complicarla más. Como existía una enorme rivalidad entre los cocineros reales, estos modificaban las recetas agregando muchas palabras sin sentido entre medio de cada receta original. De manera tal, que una receta quedaba dividida en varios fragmentos interrumpidos por falsos ingredientes. Claro que tenían un código capaz de reconocer ellos mismos, para saber cuándo comenzaba y terminaba cada fragmento de la receta verdadera con diferentes combinaciones de tres palabras. Por ejemplo: al inicio y al final de los fragmentos falsos ponían: AJOPIMIENTASAL (inicio) y SALAJOPIMIENTA (final). Ahora, los colaboradores no sólo debían encontrar el inicio y el final de cada receta, sino además el inicio y el final de cada fragmento falso dentro de la receta. Para hacer este procedimiento más eficiente uno de los colaboradores se encargaba de encontrar el inicio y el fin de la receta, llamaba a ARN para que éste la transcribiera en forma completa y, luego, con la ayuda de un segundo ayudante se detectaban las regiones falsas de la receta para, luego, cortarlas, eliminarlas y así entregar la receta verdadera y final a Ruperto.

Me quedé pensando en algo... sí, en el código genético, por eso hay otra pequeña historia que me gustaría contarte. De nuevo partimos con nuestra *máquina del tiempo*,

esta vez haremos el viaje en el tiempo más lejano 5.000 años para atrás. Una de las culturas más prósperas e interesantes de nuestra historia estaba irguiéndose a orillas del Nilo, en África. Si bien aún existen notables controversias entre los investigadores se cree que 3.500 años antes de Cristo (a.C.), aproximadamente, pequeños pueblos agricultores comienzan a unirse bajo una especie de gobierno. En el 3.100 a.C. habrían dado origen al primer gran Imperio Egipcio que se convertiría en la mayor potencia cultural-política-económica y militar por más de 2.500 años. El legado dejado por los egipcios en nuestra cultura occidental es grande, desgraciadamente, pudimos haber tomado mucho más de lo que realmente tomamos.



Las delicias de Ruperto. Después de ser copiadas por ARN y transportadas desde la biblioteca hasta la cocina, las recetas se convertían en exquisitos platos medievales.

Uno de los acontecimientos más destacados en la historia de la humanidad tuvo lugar en Egipto. Después del fuego, la escritura ha sido el descubrimiento más trascendente del hombre y, según se cree, la forma de escritura más antigua junto con la cuneiforme (en Mesopotamia) fue la egipcia. Una vez constituida la escritura nace la época histórica y faraónica, como en una suerte de generación espontánea: constituye un verdadero milagro egipcio. En efecto, no se constata la existencia de períodos de balbuceo del sistema jeroglífico. Luego de algunas imágenes y escenas pintadas en muros o sobre vasos, o esculpidas sobre la piedra, las paletas y las estelas, los signos de esta escritura aparecen bruscamente, casi de la nada.

Los jeroglíficos fueron utilizados en Egipto hasta el fin del siglo IV de nuestra era. En aquel momento se interrumpe, completamente, la escritura y la lectura de “las palabras divinas” de la lengua de los faraones. Aquellos jeroglíficos que habían servido para relatar heroicas batallas, los pactos con los dioses y el camino del alma hacia la eternidad se transformaron en una lengua muerta, petrificados como un dinosaurio sobre los monumentos de la antigua civilización. Treinta y cinco siglos de civilización parecían definitivamente enmudecidos. El autor intelectual de aquella tremenda obra



censuradora ocurrida en el año 394 después de Cristo (d. c.) fue el emperador Teodosio, romano y cristiano, quien firmó el decreto que prohibió el paganismo en los templos de Egipto, la lectura y escritura jeroglífica.

La escritura jeroglífica está conformada por frases que agrupan palabras escritas por medio de signos -imágenes representando objetos- o símbolos con un determinado valor. No se usa puntuación ni mayúscula al principio de las frases y las palabras no están separadas unas de otras por un espacio (como las recetas en el ejemplo final de la biblioteca, el libro, la transcripción, el corte de falsos ingredientes y finalmente la traducción). Podía escribirse de derecha a izquierda o de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba.

La escritura de los dioses. Los jeroglíficos fueron utilizados en Egipto por más de 3.000 años. Sus símbolos pueden representar tanto sonidos como ideas abstractas.

Llegaron a coexistir cuatro formas de escritura diferentes en Egipto: Jeroglífica, Hierática, Demótica y Copta. La primera se utilizaba, casi exclusivamente, para las inscripciones sagradas. La segunda, era más bien de carácter religioso y una especie de cursiva del jeroglífico. Estas son las únicas dos pertenecientes al antiguo Egipto. La escritura demótica se utilizó para temas jurídicos, privados, administrativos y de la vida cotidiana, teniendo su aparición en los últimos siglos del esplendor faraónico. Finalmente, el copto es una transcripción del egipcio a caracteres griegos.

El sistema gráfico egipcio empleaba, simultáneamente, signos de ideas (ideogramas) y signos de sonidos (fonogramas). Los caracteres fonéticos formaban una parte considerable de los textos egipcios jeroglíficos, hieráticos y demóticos y, al combinarse entre ellos, representan los sonidos y las articulaciones de palabras propias de la lengua