

¿ha dominado la biología las leyes de la herencia?

por COLETTE y ROGER VENDRELY

Del Centro Nacional de Investigación Científica de Francia

Entre los numerosos problemas humanos que ocupan el mundo actual, hay uno del que el gran público se preocupa bastante poco y que ignora la mayor parte del tiempo. Es el problema del hombre considerado como un ser viviente, un fenómeno vital.

Se considera generalmente al hombre en sus relaciones con la sociedad; su comportamiento, su psicología son objetos de interés siempre renovado, y cuando este hombre se encuentra entre los jefes de Estado, es evidente que todos los elementos de su personalidad tienen una importancia considerable en la evolución histórica del país que él gobierna. Pero, ¿qué sabemos nosotros, qué sabe el hombre de la calle de los factores biológicos fundamentales que constituyen la base misma de toda personalidad, de lo que hace de cada individuo vivo un ser único, diferente de todos los demás? Muy poca cosa, en verdad, y sin embargo estamos en vías de vivir una época fundamental en la historia de las ciencias biológicas: en una quincena de años, los progresos de las ciencias han permitido alcanzar el fondo de la vida misma. El biólogo de antes, cualquiera que fuera su fe, se desesperaba por no comprender el milagroso encadenamiento de todos los procesos vitales; tenía él el presentimiento de que cualquiera cosa que fuera lo que él hiciera, lo que él descubriera, la esencia misma del problema de la vida se le escaparía siempre. En el momento actual, se sabe que el "programa" que define a un ser viviente en sus menores detalles, está inscrito en lenguaje codificado en la estructura de moléculas que están contenidas en todas las células que constituyen a este individuo. ¡Esas moléculas se llaman ácidos nucleicos, y el código de la vida acaba de ser descifrado! La Vida no es ya un misterio insondable, podría esperarse definirla en términos de interacción de átomos y de moléculas. Cada vez más numerosos, físicos, matemáticos, que no se apasionan ya por la ciencia nuclear, se vuelven hacia el problema de la vida aportando en este dominio sus métodos de trabajo y sus medios de expresión.

Más aún, se ha forjado la palabra "biología molecular" para definir la nueva ciencia de la vida.

Un millón de millones de células

Un ser viviente está constituido por células. Se ha calculado que el número de células que constituyen a un ser humano es de 10 elevado a la décimoquinta potencia (10^{15}). Cada célula es un conjunto funcional extremadamente complejo a pesar de su reducido tamaño (20/1.000 milímetros de diámetro para célula de hígado, por ejemplo). Gracias al microscopio electrónico (que permite distinguir objetos de 8 angstroms, o sea, 0,8 millonésimas de milímetro), ha sido posible estudiar la estructura interna de esta célula. Por otra parte, el empleo de centrifugadores extremadamente rápidos ha permitido separar los diferentes constituyentes de la célula después de ésta ha sido molida; su contenido se encuentra en suspensión en un líquido, y si se le somete a una fuerza centrífuga elevada, los diferentes elementos se separan según su tamaño y densidad. Así, es posible realizar un especie de disección de la célula y efectuar un análisis y un estudio precisos de las propiedades de sus diferentes constituyentes. La célula está rodeada de una membrana que es permeable al medio en el cual ella se encuentra, es decir, en los vertebrados que nosotros también somos, en el plasma, la cual regula los intercambios entre el medio interior de la célula y ese medio exterior. El medio interior de la célula está constituido en su mayor parte por agua (el 95% de la materia viva es agua); en el centro de la célula se encuentra el núcleo que es el centro director de la célula: ahí se encuentra en número constante y característico, según la especie, los cromosomas que portan los genes o factores determinantes de los caracteres hereditarios de todo ser viviente. El núcleo está rodeado por un citoplasma el que se encuentra recorrido enteramente por una red extremadamente compleja de canales; recibe el nombre de "retículo endoplasmático" y representa una verda-

dera red de comunicaciones al interior de la célula. Las paredes de esa red llevan innumerables granitos llamados ribosomas (éstos tienen alrededor de 230 angstroms de diámetro, es decir, 23 millonésimas de milímetro), y son organismos muy importantes en la célula; a su nivel se efectúa la síntesis de los elementos más importantes de la materia viva.

En fin, la célula contiene igualmente en su citoplasma elementos alargados que son los proveedores de energía de la célula. Ellos almacenan la energía desprendida por la combustión de los alimentos bajo una forma inmediatamente utilizable por la célula.

La célula es, pues, comparable a una ciudad, con su red de comunicaciones, sus manufacturas y sus usinas generadoras de energía; el gobierno está representado por el núcleo.

La vida: una cadena infinita de reacciones químicas

He aquí, pues, la imagen que nos ofrece la célula; pero lo que no podemos ver es la actividad intensa que ahí se despliega cuando la célula está viva. A cada segundo, millares de reacciones químicas diferentes se producen ahí, dando por resultado la construcción de nuevas células o la destrucción de moléculas ya presentes. Es esta cadena infinita de reacciones químicas lo que caracteriza a la vida. Ahora bien, cada una de estas reacciones llega a ser posible por la presencia de una sustancia particular o enzima. Existen millares de enzimas en un mismo individuo y también enzimas diferentes cuando se pasa de una especie viva a otra. La multiplicidad de estos enzimas condiciona la infinita variedad del mundo animal y vegetal, y aún las diferencias más sutiles entre dos individuos de una misma especie. En efecto, cada una de las moléculas que componen el cuerpo de un ser vivo, está sintetizada en el curso de una larga cadena de reacciones químicas en la cual todas las etapas están comandadas por un enzima particular. Se comprende entonces que todas las diferencias que existen entre los seres vivos se deban al hecho de que su equipo enzimático sea diferente. Beadle, sabio genetista norteamericano, ha enunciado la siguiente ley: "Un gene, un enzima que es la base de toda la ciencia de la herencia: cada uno de los genes portados por los cromosomas dirige la formación de un enzima particular".

Los genes son ácidos nucleicos, los enzimas son proteínas.

El gran éxito de la biología molecular consistió en demostrar cómo una información inscrita en la estructura de un ácido nucleico, según un código particular, puede ser traducida en la estructura de las proteínas.

Ácidos nucleicos y proteínas son, pues, las sustancias fundamentales de la célula viva, y es importante en grado sumo conocerlas si se quiere concebir lo que es la vida.

Históricamente fueron primero estudiadas en detalle las proteínas. El gran químico alemán Emil Fischer señaló a principios de este siglo que estas sustancias son largas cadenas formadas por un gran número de elementos o aminoácidos. Estos elementos, que representan los eslabones de la cadena, no son todos idénticos, pero pueden pertenecer a veinte tipos diferentes. Se concibe, en estas condiciones, que el número de proteínas posibles sea inmenso: imaginémosnos que tenemos a nuestra disposición veinte sacos de perlas, cada saco conteniendo perlas diferentes de las de los otros sacos; si queremos hacer largos collares de varias centenas de perlas, cogiéndolos al azar de estos sacos, podemos realizar un número prácticamente infinito de collares completamente diferentes los unos de los otros. Esto es lo que pasa con las proteínas. Los diferentes aminoácidos son los siguientes: alanino, arginino, asparagino, ácido aspártico, cisteino, ácido glutámico, glutamino, glicino, histidino, isoleucino, leucino, lisino, metionino, fenilalanino, prolino, serino, treonino, triptofano, tirosino y valino. Las proteínas son largas frases en las que las letras son aminoácidos.

Los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos fueron descubiertos en 1868, pero su estructura sólo ha sido definida de modo satisfactorio en 1954. El inglés Crick y el norteamericano Watson construyeron mediante ácidos nucleicos un modelo de estructura que fue inmediatamente adoptado por todos los biólogos, lo cual les valió el Premio Nobel.

Existen en el hecho dos tipos de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN), que se encuentra en el núcleo de todas las células y que representa el constituyente de los genes, y el ácido ribonucleico (ARN), que está presente sobre todo en el citoplasma donde representa un componente importante de los ribosomas.

El ácido desoxirribonucleico detenta el mensaje de la herencia, pero gracias al ácido ribonucleico este mensaje es transcrito en el lenguaje de las proteínas.

Los ácidos nucleicos se componen de ácido fosfórico, de un azúcar (la ribosa para el ácido ribonucleico, la desoxirribosa para el ácido desoxirribonucleico) y de cuatro tipos de bases: dos bases púricas: adenina y guanina, y dos bases pirimídicas: la citosina y la timina. El ARN difiere del ADN en que la timina es en él reemplazada por uracila.

Watson y Crick, basándose en supuestos químicos así como en los resultados obtenidos por el estudio de los diagramas de difracción de los rayos X por los ácidos nucleicos, representaron el ADN como una doble hélice, una especie de escalera helicoidal en la cual las dos rampas estarían constituidas por moléculas de ácido fosfórico y de azúcar alternadas, y en la cual cada peldaño estaría formado por dos moléculas de bases pareadas, estando la base púrica A obligatoriamente asociada con la base pirimídica T, la base púrica G con la base pirimídica C. El diámetro de esta molécula es de veinte angstroms, el largo desde varios miles de angstroms a varios milímetros. Las dos cadenas así asociadas la una a la otra, no son idénticas, son complementarias; si representamos por AGCT las diferentes bases, a la secuencia AATCGGG en una línea de cadenas, corresponderá la secuencia TTAGCCC. Cuando la célula se prepara para la división, la doble hélice se desenrolla progresivamente y se abre al modo de cierre-eclair frente a cada una de las dos secuencias de bases así desenmascaradas, se forma una cadena complementaria que, cada vez más cerca, dobla la antigua cadena. El proceso termina así con la formación de dos moléculas en forma de doble hélice, idénticas a la molécula original, cada una comprendiendo una fibra proveniente de esta molécula primitiva y una fibra nuevamente sintetizada.

Es así como la secuencia de las bases del ADN es transmitida parecida a sí misma a través de todas las generaciones. Se nota entonces que el lenguaje de las proteínas se compone de veinte palabras en tanto que el del ácido nucleico no se compone más que de cuatro (las cuatro bases). Esto no es una verdadera dificultad si se agrupa a las bases de a dos teniéndose 16 combinaciones posibles (4²), pero se las agrupa de a tres, obteniéndose 64 posibilidades (4³), ya no es necesario esto para establecer una corres-

pondencia entre grupos de bases y aminoácidos.

En el hecho, Crick ha mostrado por medio de experiencias de orden genético que la base del código del ácido nucleico es justamente tres y que el código ha degenerado, es decir, que a un aminoácido pueden corresponder varios "triples" de bases. Es, pues, muy posible pasar del lenguaje de cuatro caracteres de los ácidos nucleicos al lenguaje de veinte caracteres de las proteínas.

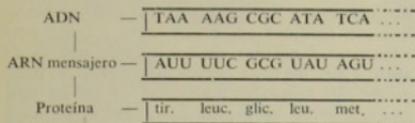
El modo por el cual se hace esta transmisión ha sido elucidado de manera muy elegante por los trabajos de numerosos bioquímicos que estudiaban la síntesis de las proteínas, al agregar a las moliendas de células más o menos completas aminoácidos radiactivos.

Si una proteína se forma en estas condiciones, ella entonces es radiactiva del mismo modo que las proteínas ya presentes al comienzo de la experiencia no lo son. Se puede estudiar así, de igual modo, la síntesis del ARN utilizando la uridina radiactiva que es un precursor de este ARN.

ARN mensajero y ARN de traspaso

Se ha podido demostrar que existe un tipo de ARN particular, de una sola fibra, que se forma rápidamente al contacto del ADN y cuya estructura está copiada de la del ADN; se le llama *ARN mensajero*. Se admite que el ARN mensajero se forma por complementariedad al nivel de una porción de cadena de ADN separada provisoriamente de su compañera. El ARN mensajero es, pues, una copia de un fragmento del mensaje transportado por el ADN, es por lo tanto la copia de un gene. El diámetro del ARN es de 10 a 15 angstroms, el largo varía según el mensaje de 1.000 a varios miles de angstroms. Este ARN mensajero rinde cuentas entonces en el citoplasma donde él encuentra los ribosomas. El mensaje así llevado es "leído" por los ribosomas. Cada ribosoma se desplaza a la largo de la cadena del ARN y forma a la medida una cadena de aminoácidos agregándole a cada etapa el aminoácido correspondiente al triple del que él está ya "leyendo". Cada aminoácido es llevado al lugar de síntesis por un tercer tipo de ARN, el *ARN de traspaso*, que es una pequeña molécula de 250 angstroms de largo, capaz de reconocer al aminoácido que él debe transportar y el lugar de ese aminoácido en el mensajero. Hay, pues, tantos tipos de ARN

de traspaso como aminoácidos. Es así como los diferentes aminoácidos son alineados en el orden definido por el mensajero y forman una proteína particular.



El esquema superior muestra un mensaje en código del ADN transcrito por el ARN mensajero y traducido en seguida en aminoácidos para formar una proteína; no se trata aquí de un ejemplo teórico. Una serie de trabajos recientes ha permitido, en efecto, efectuar la "descodificación" de los ácidos nucleicos y establecer un diccionario que da la traducción en triples de bases de ácidos nucleicos de los veinte aminoácidos conocidos.

Este magnífico éxito se debe a los trabajos de dos laboratorios norteamericanos: el de Nirenberg y el de Ochoa.

La técnica empleada es la siguiente: se utiliza molindas de células (bacterias: el colibacilo) que contienen ADN, ARN mensajero, ribosomas, ARN de traspaso, enzimas, en suma, todo lo que es preciso para que la síntesis de las proteínas sea posible y, efectivamente, si se le agrega substancias ricas en energía y aminoácidos radiactivos, se percibe que se forman proteínas nuevas reconocibles por su radiactividad. Si se destruye el ADN de esta mezcla, no puede ya formarse el ARN mensajero, y la síntesis de proteínas se detiene. Ella se recupera si se agrega cualquier ARN mensajero. Nirenberg tuvo la idea genial de utilizar para esto no un ARN mensajero natural, sino ARN mensajero de síntesis preparado según el método de Ochoa. Ahí, todo llega a ser posible, el experimentador puede escoger el mensaje puesto que él mismo lo compone. Es así como fue agregado un mensajero que no contenía más que uracila (poliuracila o poli-U). Se cayó en cuenta, entonces, que la proteína obtenida era

una larga cadena formada únicamente por fenil-alanina. Luego, al triple UUU corresponde el aminoácido fenil-alanina. Haciendo variar la composición de los ARN mensajeros artificiales se puede así descifrar el código.

Este código ha sido establecido en las más diferentes bacterias; resultados más recientes permiten pensar que es universal. Lo que es verdad para las bacterias es verdad para los hombres y para todos los seres vivientes. Ciertas enfermedades hereditarias son caracterizadas por un "error" de un aminoácido en una cadena proteica.

Es así como la hemoglobina de la sangre de un enfermo atacado de anemia en las células falciformes, difiere de la hemoglobina normal sólo porque ella posee en un cierto punto de su cadena una valina en lugar de un ácido glutámico. Siendo la palabra de código del ácido glutámico "AGU" y la de la valina "UGU", bien parece que esta enfermedad se deba a la sustitución de una base por otra en un solo triple de ADN.

Así, el hombre ha tenido éxito en descifrar el código de la vida. Ciertamente, quedan aún problemas por resolver, especialmente en lo que concierne a la regulación de la actividad de los genes; en efecto, todas las células del individuo poseen todo el mensaje hereditario, pero cada una no tiene necesidad más que de una pequeña parte de ese mensaje, el resto no se expresa nunca. De este modo, una célula de hígado no utilizará nunca el mensaje concerniente al color de los cabellos o al de los ojos. Debe haber ahí en los cromosomas un factor encargado de este papel de regulación, que decida cuál parte del mensaje debe ser copiada por un ARN mensajero y cual otra no debe ser utilizada. Se tiene algunas razones para creer actualmente que es "l'histoire", proteína constantemente asociada al ADN en los cromosomas, quien podría jugar este papel.

Cualquiera que éste sea, el conocimiento del código permite enfrentar en el porvenir la posibilidad de realizar modificaciones controladas de los caracteres hereditarios al actuar sobre el ácido nucleico. Las experiencias de Wittman acerca del virus del mosaico del tabaco muestran que esta acción es posible. Es esta una perspectiva bastante exaltante para el hombre.