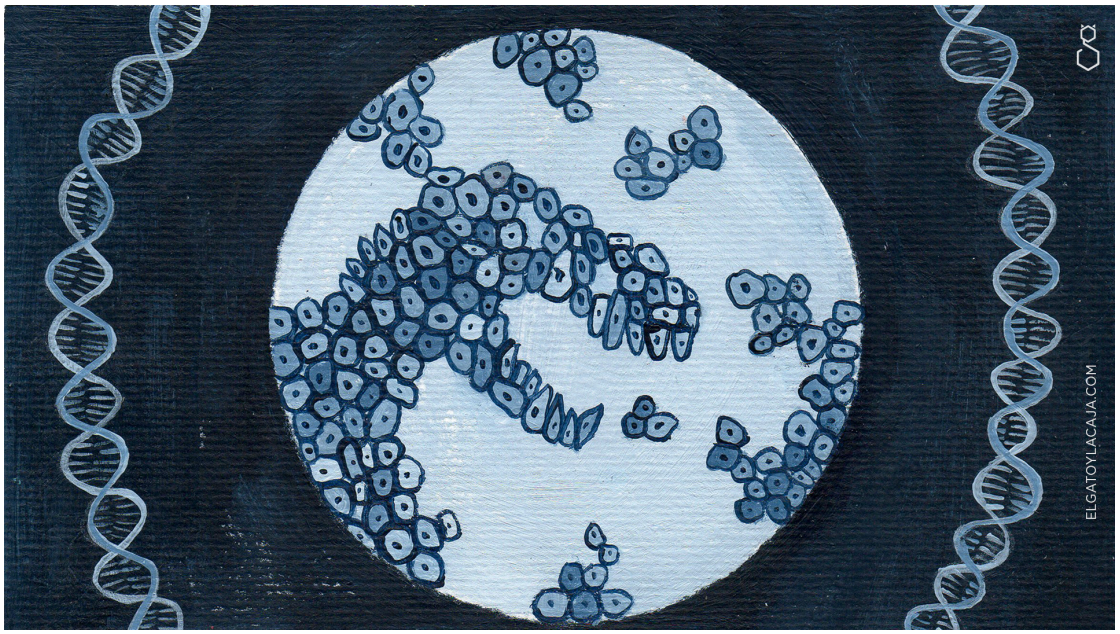


29/11/2016

Lázaro

TXT NICOLÁS RASCOVAN IMG HEXICO

¿Podemos revivir un dinosaurio? ¿Y un gen?

Todavía me acuerdo de cuando se estrenó Jurassic Park. Los ‘90 recién empezaban, Kurt Cobain estaba vivo, Axl Rose nos mostraba el culo desde el balcón de un hotel en Recoleta y yo me enojaba porque mi abuela, aconsejada por su disquero amigo, le había regalado el cassette de Roxette a mi primo y a mí un tal ‘Use your illusion II’ de esos flacos a los que todos puteaban (¡qué discazo resultaría ser! ¡Gracias, disquero anónimo!). Había también una expectativa generalizada por esa peli que se venía y que prometía mostrar por primera vez a los dinosaurios como realmente eran. El trailer dejaba ver poco, pero un par de patas muy realistas y un vaso de agua temblando eran suficiente para que no pudiéramos aguantar hasta que se estrenara.

Jurassic Park marcó un antes y un después para toda una generación. Nos convenció de que revivir dinosaurios podría llegar a ser posible algún día y de que, de alguna manera, la biología (y en particular la ingeniería genética, que dicho sea de paso no tenía ni idea de qué significaba pero sonaba cool) nos daría los medios para lograrlo. Una generación de pendejos flasheando revivir dinosaurios. Un verdadero cuadro de época.

Cuando llegué a la secundaria me encontré con que la biología era bastante más abstracta y difícil de digerir de lo que me imaginaba. Me acuerdo todavía la confusión total que me generaba no saber la diferencia entre átomo, partícula, célula, molécula, parásito, microbio. Todas eran, seguro, algo muy, muy pequeño que no se distinguía a simple vista. Si bien a lo largo de la secundaría algunas de estas cosas se fueron aclarando de a poco, debo reconocer que ni yo puse demasiado entusiasmo, ni mis docentes colaboraron mucho para que despertara ningún tipo de interés particular por la biología. De todas maneras, eso de la ingeniería genética insistía en dar vueltas en boca de todos, aunque yo siguiera sin entender bien qué significaba. Lo que sí era claro es que me sonaba mucho más copado que Botánica y Zoología.

Un día el papá de un amigo me dio un libro. Se llamaba 'El siglo de la biotecnología' de Jeremy Rifkin. Lo que leí me voló la cabeza, fue como volver a ser ese niño que veía Jurassic Park y se convencía de que un día estaría en presencia de un dinosaurio. Si puedo sintetizar lo que leí en una sola idea, esta sería: 'con la biología se puede hacer realidad la ciencia ficción'. A mis 18 años, eso era todo lo que necesitaba para convencerme de estudiar algo en esa dirección.

El recuerdo de esta historia se me vino encima hoy, mientras viajaba en el tren al laburo, y medio entresueños, me puse a hablar con ese pibe de 18 años que un día decidió estudiar biología:

– Hola, Yo del futuro. Primero, ¿estás más gordo? O tengo que decir ¿estoy más gordo? No me respondas, eso no me preocupa tanto, pero sí lo del vaso que tiembla: al final, ¿sos, bah, soy, bah, ***somos*** *biólogos?*

– Primero, estamos en peso, quizá un toquecito pasados, pero es re fácil criticar desde tu metabolismo adolescente. Segundo, sí. Somos biólogos.

– ¿Y, está bueno? ¿Qué hacés?

– Qué sé yo, escribo papers, analizo datos en la compu, me preocupo por mi futuro laboral en un contexto creciente de desvalorización de la actividad científica. Cosas de biólogo.

– No tengo idea de qué es un paper, pero suena a que tu laburo es un embole.

– A veces un poco. Te diría que la burocracia es lo peor.

– ¿¿Burocrático?? ¿Pero sos biólogo o escribano? A ver, ponele, ¿descubriste algo? ¿Hiciste alguna cosa loca?

– Ehhhhhhhhh, no sé, ***hace poco reviví un gen que confiere resistencia a antibióticos, que encontramos en un esqueleto humano del siglo XIV. Había estado más de 600 años enterrado en un cementerio medieval. Reconstruí el gen en la computadora, lo mande a fabricar, lo metí en una bacteria y la bacteria se hizo resistente al antibiótico.*** *También llené el informe anual de carrera. Estoy un poco orgulloso de lo segundo porque fue lo más difícil.*

– Nahhh... Qué flaaaaaaaaaaash.

– Sí, posta. Estoy orgulloso. Entregué todos los papeles a tiempo.

Ahí me di cuenta de que a veces naturalizamos lo que hacemos. Nos olvidamos de dar un paso al costado y mirar las cosas que nos pasan con una perspectiva más amplia. Es verdad que, desde el punto de vista estrictamente científico, este trabajo que le contaba a mi Yo adolescente no era nada del otro mundo. Los científicos nos dedicamos a hacer estas cosas y, como en cualquier otra profesión, forma parte de nuestro día a día.

Cuesta mucho sorprender a un colega porque todos, aun si tenemos campos de estudio drásticamente distintos, hacemos más o menos las mismas cosas o podemos imaginarnos con relativa facilidad cómo hacen los demás las cosas (¿Acaso el Pipi Romagnoli se sorprende de cómo juega Ortigoza? Probablemente, no). Pero cuando compartimos lo que sabemos hacer con nuestros amigos, familia o adolescentes-pelilargos-interiores, la cosa toma otro brillo. ¿O acaso a los amigos de Romagnoli no les gusta verlo hacer jueguito con la pelota? ¿O verlo meterle un gol a Boca? Sí, los delanteros laburan de meter goles, y por lo tanto no debería

sorprendernos cuando lo hacen, pero seguro que cuando el Pipi sale a la cancha o cuando mete la bocha en el arco y piensa en ese pibe de 8 años peloteando en el recreo, se pone todo contentote y salta de alegría. Yo, en cambio, disfruto mi laburo cuando juego a Jurassic Park y *'revivo'* un gen de hace 600 años, y más lo disfruto cuando aparte del informe de subsidio, puedo escribir esto para todos los pelilargos (o el corte que esté de moda por estos días) indecisos que una vez escucharon ingeniería genética y no se lo pudieron sacar de la cabeza.

Para resucitar un gen (bah, para rastrear y recomponer un gen, pero suena muchísimo menos impactante), lo primero que necesitan saber es que en nuestro planeta, cualquier superficie de casi cualquier lugar, está cubierta de microorganismos que no vemos (eso nos incluye también a nosotros, por fuera y por dentro*). Lo segundo es que todas las formas de vida de nuestro planeta tienen una cosa en común: su información genética (ese manual de instrucciones que les dice cómo construirse y funcionar y que les permite transmitir esas instrucciones a sus descendientes) está guardada en formato ADN (para ser estrictísimo, 'ADN o compatible'). Con lo cual, si sumamos A+B, podemos decir que en cualquier superficie de la Tierra hay mucho ADN, el cual podemos recuperar como un cocktail de información genética de todos los bichos que viven o pasaron por ahí.

Lo tercero y último que debemos saber es que **hoy existen máquinas que nos permiten leer mucho ADN, es decir, leer los manuales de instrucciones de los seres vivos, y que tenemos además herramientas informáticas para leer y ensamblar esa información.** Sumar todo esto implica que, en teoría, puedo ir a cualquier ambiente, tomar una muestra (supongamos un pedazo de suelo, un poco de agua, un pedazo de hueso enterrado), extraer todo el ADN (**), luego leerlo y enterarme de todos los bichos que hay o hubo en la muestra.

Concretamente, lo que hicimos fue buscar los trabajos de mucha gente que analizó el ADN de muestras antiguas (huesos y dientes humanos de hace muchos siglos, huesos de mamut, suelos congelados hace 30.000 años, momias, etc.). En todos esos casos, lo que hicieron los científicos fue extraer todo el ADN que pudieron encontrar en la muestra (de todos los bichos que hubiera, y sobre todo aquellos que habían formado parte de la muestra hace cientos o miles de años, todo

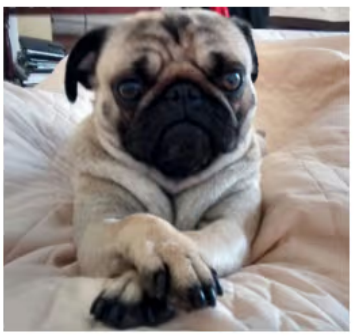
mezclado) y lo secuenciaron en forma masiva con estas máquinas. Cuando los científicos generamos esta enorme cantidad de información, no nos da el cuero para analizar todo lo que los datos nos pueden decir, y entonces analizamos lo que nos interesa y después dejamos los datos crudos accesibles para que toda la comunidad científica los pueda usar de nuevo. Cual carroñeros bioinformáticos, recopilamos los datos crudos de esos trabajos que estudiaron muestras antiguas y empezamos a buscar genes que nos interesaban a nosotros. En particular, los genes que buscábamos eran los genes de resistencia a antibióticos, es decir, aquellos que les permiten a las bacterias mantenerse vivitas y coleando cuando tomamos, por ejemplo, amoxicilina (porque la bacteria que nos enfermó tiene un gen o una mutación que le permite evadir el efecto del antibiótico).

Cuando empezamos a mirar toda la información que habíamos recuperado, teníamos el ADN de una pila de bichos, todo mezclado en un archivo de compu (***). Literalmente tenía cientos de Gigabytes ocupados en el disco rígido con secuencias de ADN cortitas (miles de millones de secuencias, cada una de unas 200 letras de tipo A, C, G, T). No sólo no tenía ni idea de qué decían sino que además la información estaba totalmente fragmentada en pequeños pedacitos de los genomas de esos bichos. Como la información genética de los seres vivos está codificada en fragmentos de ADN mucho más largos de los que yo tenía, lo primero que tuve que hacer (lo hizo mi computadora en verdad) fue jugar al rompecabezas, es decir, buscar pedacitos de ADN que tuvieran una parte en común y así ir reconstruyendo secuencias cada vez más largas, del orden de miles o cientos de miles de letras cada una (***). Este proceso se llama ensamblado y es literalmente imposible que lo pueda hacer un humano por sí solo.

Después de jugar al rompecabezas nos fuimos de pesca, y lo que hicimos fue comparar toda la información que habíamos ensamblado con una base de datos que contenía todas las secuencias de ADN de los genes de resistencia a antibióticos descubiertos hasta el momento y así identificar por similitud aquellas secuencias de ADN nuestras que tenían pinta de ser de este tipo de genes (adivinaron: esto también lo hace la compu). Les tiro un par de números para asustar un poco: **empezando con un total de 525.038.237 secuencias de ADN cortitas, luego**

del paso de rompecabezas, logramos reconstruir un total de 1.790.149 genes (***), de los cuales 4.124 parecían ser genes de resistencia a antibióticos. Entre ellos, nos interesaban aquellos genes que fueran lo suficientemente parecidos a genes conocidos, como para poder suponer que se trataba de uno de estos genes que buscábamos, y lo suficientemente diferentes para que pudiéramos asegurar que se trataba de algo distinto a todo lo conocido hasta ahora.

Entre toda esa montaña de información, nos llamó la atención un gen de resistencia a antibióticos que apareció en un esqueleto de hace 600 años, recuperado de un cementerio medieval. Ahí, mezclado con el ADN del finado, estaba el de la bacteria que lo mató (la que produce Brucelosis) y el de muchas bacterias más que posiblemente se morfaron al tomuer cuando lo enterraron. Todo tan, pero tan viejo, que estaba hecho percha. Sin embargo, mediante la increíble resistencia del ADN al paso del tiempo, las técnicas que existen para recuperar el ADN antiguo, las metodologías recién salidas del horno para secuenciarlo, los complejos programas informáticos desarrollados para analizar las secuencias de ADN y las indispensables bases de datos para interpretar la información, fuimos capaces de reconstruir, a partir de fragmentitos de ADN perdidos en el tiempo, un gen completo de una bacteria que vivió en el medioevo. Lo interesante es que este gen se parecía un poco a los genes que usan las bacterias para resistir al antibiótico penicilina, pero no era muy similar a ningún gen conocido hasta ahora. Era la versión genética de ver un pug y pensar que se relaciona directamente con los lobos. Tan iguales, pero tan distintos, y con tanta selección natural en el medio. Suficientemente parecidos como para decir que pertenecen al mismo grupo (los caninos, supongamos), aunque realmente hay que ponerle muchas ganas para asociarlos.



A la izquierda, un lobo. A la derecha, un pug. Acá, un epígrafe más bien innecesario, salvo que alguien no vea la diferencia entre un lobo y un pug.

Como era interesante, lo mandamos a fabricar. Esto suena raro, pero **es parte de aceptar la vida como una propiedad emergente de relaciones químicas, y aceptar que los átomos que nos forman no son copos de nieve especiales: son átomos y ya.**

Entonces, si yo sé la secuencia de un gen de hace 600 años, la escribo en un papel (o un mail), y se la mando a un chabón que sintetiza una molécula de ADN que representa letra por letra esa secuencia. ¡Listo! *'revivi'* ese gen, que ahora navega las aguas de un tubito de laboratorio, conteniendo esa información en forma de tira de material genético.

Pero, como en la cancha se ven las resistencias a antibióticos, lo que hicimos fue meter esa información genética sintética basada en una secuenciación de muerto medieval en una bacteria que era sensible a la penicilina (es decir, le ponías penicilina y se moría), y lo increíble fue ver que pasaba EXACTAMENTE lo que pensábamos que tenía que pasar: la bacteria expresaba ese gen (o sea, en este caso, sintetizaba una proteína) y era ahora capaz de resistir el antibiótico.

Si bien esto de por sí es un flash, capaz **lo más interesante es estar tan de frente a la noción de la vida como información, o como entretejido de una pila de niveles de información compleja.** La información que había quedado guardada/archivada en esa bacteria muerta hace 600 años seguía siendo legible y recuperable. La bacteria actual, que recibió un gen de afuera (****) y que encima venía de otra especie de bacteria, no paró a preguntar de dónde llegaba la información, sino que simplemente la leyó y fabricó una proteína que antes no tenía y que le permitía destruir el antibiótico. En algún punto, **un gen que había sido seleccionado hace mucho, pegó un salto asistido por nosotros, de una rama del árbol de todo lo vivo hasta una rama completamente distinta, después de haber pasado 600 años en el banco, esperando que le diéramos la orden de sacarse la pechera y buscar al cuarto árbitro.**

Uno podría decir uh, que sarpado, revivir un gen de hace 600 años. Pero lo que más loco me resulta a mí (y lo que realmente me parece asombroso y compartible), es que hacer esto hoy sea, hablando mal y pronto, una boludez. Realmente,

aunque suene de ciencia ficción, hoy *revivir* un gen de hace 600 años es muy fácil y lo puede hacer cualquiera que tenga los materiales y equipos más básicos de un laboratorio de biología molecular. ¡Y en pocos días! Es que lo interesante de esto es pensarlo en perspectiva.

Hace 10 años esto habría sido muy, MUY difícil de hacer, porque pescar un pedazo de ADN en particular en las cantidades bestiales de ADN que hay en cualquier muestra ambiental requería mucho trabajo, mucha gente (*****), mucho tiempo y mucha plata. Entonces, a menos que fuera REALMENTE importante, nadie lo iba a hacer.

Hace 30 años, quizá algo que se podía vislumbrar como posible, pero tan lejano que hubiese quedado relegado a historias de ciencia ficción.

Hace un siglo, directamente no hubiese tenido sentido nada de todo esto. Aún el científico más reconocido de la época te habría mirado con los ojos abiertos como dos platos, atónito y te hubiese dicho: 'Flaco, no tengo claro qué acabás de fumar, pero tenemos que investigarlo porque te está pegando en la zona del cerebro que se dedica a flashearla'.

Pero la locura no termina mirando para atrás. Si hacemos el ejercicio inverso, hoy revivir un gen nos parece una huevada. Fabricar un genoma entero, aún de los más pequeños que existen (como el de una bacteria) nos parece bastante jodido (por ahora sólo uno o dos laboratorios lo pudieron hacer en toda la historia). Si nos planteamos un genoma de un bicho más grande, olvidate, es algo factible pero imposible de hacer ahora. No tenemos los recursos necesarios. Y si pensamos en traer de vuelta a la vida a una especie extinta, bueno, nos parece una idea de esas que disparan charlas inquisitivas sobre consumo de sustancias. Pero hay un par de jipis visionarios científicos por ahí dando vueltas ¡que se están planteando revivir al mamut! ¡Y dicen que en 20 años lo tienen hecho! Lo que pasa es que los mamuts se murieron hace muy poco y por eso todavía se encuentran restos muy bien conservados en Siberia y lugares muy fríos. Y esos restos tienen todavía ADN de Mamut e incluso tejidos que podemos ver, estudiar y leer. Para tener una idea, cuando los humanos estaban levantando sus primeras grandes construcciones, hace unos 4000-5000 años, todavía había mamuts pululando por ahí. El mamut se

extinguió, pero es contemporáneo a nosotros y puede que pronto lo volvamos a ver pastando en las estepas siberianas.

Pero, con lo dulce, me toca lo amargo. En respuesta a lo que vos, yo, Gachi, Pachi y mi yo de 18 años estamos pensando: no, Jurassic no se puede. **Revivir a un dinosaurio hoy es técnicamente imposible porque el ADN no resiste 65 millones de años** (ni siquiera en el ámbar ese, adentro de un mosquito). Según varios estudios científicos, el ADN después de 1 millón de años, siendo muy generosos y en condiciones muy ideales, ya se desintegró en forma espontánea y no queda nada que se pueda leer, no importa cuán bien se conserve. Pero yo prefiero ser positivo y nunca perder la esperanza. Hace poquito encontraron algo que siempre pensamos que era imposible: tejidos blandos de tiranosaurio, algunos puchitos de colágeno y restos de sangre. Este descubrimiento está algo discutido, pero cada vez más firme. El punto que es que ninguna evidencia encontrada hasta el momento sostiene siquiera la posibilidad de que el ADN dure tanto.

Quién te dice, capaz en un par de años rasguñamos la información necesaria, armamos un genoma completo y en la próxima charla conmigo mismo, en vez de contar una anécdota, miramos una película de los '90 y me cuento cómo la convertimos en una basada en hechos reales.

** Cuando digo dentro, me refiero al tracto digestivo, respiratorio y urinario/genital que, siendo rigurosos, es en verdad también el exterior del cuerpo, pero 'plegado hacia adentro'. El interior real del cuerpo es el sistema circulatorio, el interior de las células, etc. (todo lo que no está conectado al exterior sin atravesar una membrana), y este interior no tiene microorganismos, al menos que estés muy enfermo.*

*** El ADN es una sustancia química y como tal, tiene propiedades particulares, como así también todo el resto del material que compone la célula. Aprovechando esas particularidades, los científicos desarrollaron métodos para poder romper las células, separar el ADN de todos los demás compuestos que no interesan y quedarse con un tubito que tiene el ADN purificado disuelto en agua.*

**** Cuando uno 'lee' el ADN, o lo secuencia para usar el término preciso, lo que hace es reconstruir la secuencia de nucleótidos (A, C, G, T) que compone las moléculas de*

ADN. Por ejemplo, los humanos tenemos tenemos 3,000 millones de letras, en un orden bien preciso y distribuidas en 23 pedazos (llamados cromosomas). Cuando secuenciamos nuestro ADN (o el de cualquier otra especie), lo que hacemos es escribir archivos de Texto (que los podríamos abrir en el Microsoft Word o en el Notepad) con la secuencia de nucléotidos que leímos. Por ejemplo, todo el genoma humano (la secuencia de 3 mil millones de nucleótidos), entra en un archivo de texto de aproximadamente 700 Megabytes, es decir, toda tu información genética entra en un CD-ROM. Y lo podrías abrir en cualquier procesador de texto normal.

***** Técnicamente esto se llama transgénesis, y lo que hicimos fue una bacteria transgénica, porque le metimos un gen de otra especie.*

****** Esto tampoco lo puede hacer un humano. Existen programas de computadora diseñados para identificar genes en secuencias de ADN. Estos programas no necesitan entender de qué gen se trata (que función tienen, cómo se llaman, etc). Por el contrario, lo que hacen es entrenarse en reconocer 'qué pinta tienen' en general los genes conocidos en los seres vivos ya estudiados y luego buscar estructuras que probabilísticamente sean similares en secuencias desconocidas.*

Rascovan N., Telke A., Raoult D., Rolain JM., Desnues C. (2016) Exploring divergent antibiotic resistance genes in ancient metagenomes and discovery of a novel beta-lactamase family. *Environmental Microbiology Reports*. doi: 10.1111/1758-2229.12453

Sumate en
eglc.ar/bancar