



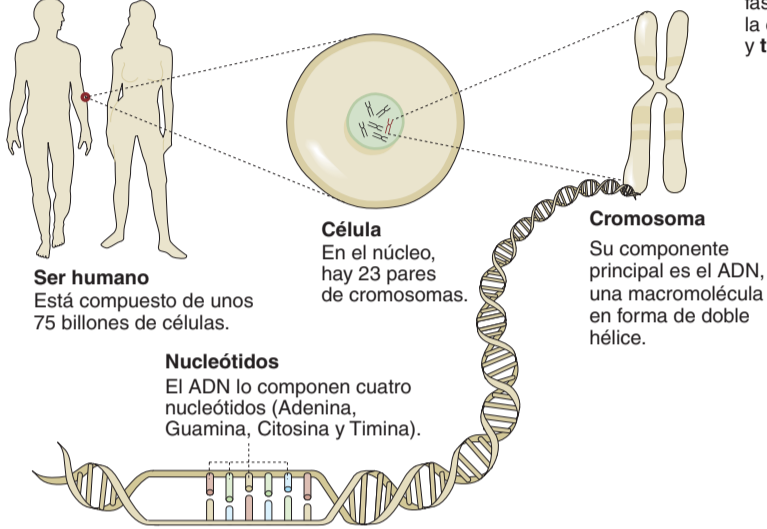
Las células madre, la clonación, el genoma humano. Se están poniendo los cimientos de una revolución biomédica. Juan Carlos Izpisúa, Diego Rasskin y Ángel Raya (en la foto), investigadores del Instituto Salk, en California, escriben para EL PAÍS una serie de nueve capítulos para divulgar cada domingo los secretos de la nueva biología. Éste es el primero

GENES Y PROTEÍNAS

- El genoma es la gran biblioteca donde se guardan los manuales de instrucciones de todo ser vivo. Cada especie tiene su propio genoma característico pero todos ellos tienen el mismo soporte físico: el ADN.
- Las instrucciones las portan los genes, que en el genoma humano son entre 30.000 y 40.000, agrupados en 23 pares de cromosomas.

ORGANIZACIÓN GENÉTICA

Cada individuo tiene el genoma característico de su especie.

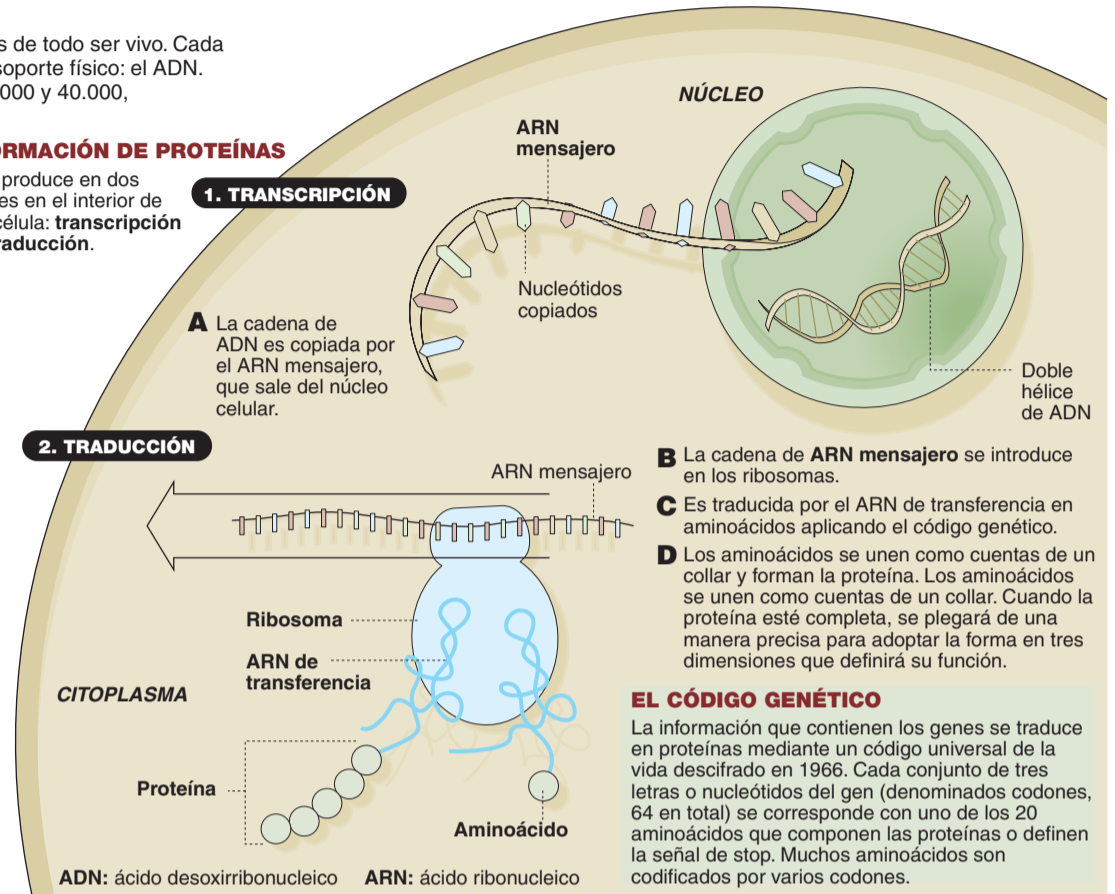


- Los genes son largas frases que están escritas con sólo cuatro letras o nucleótidos.
- Los genes, que son información pura, se convierten en la realidad viva que vemos al ser traducidos en proteínas. Son éstas las que forman las estructuras celulares o aceleran los procesos químicos vitales.

Fuente: Elaboración propia

FORMACIÓN DE PROTEÍNAS

Se produce en dos fases en el interior de la célula: **transcripción** y **traducción**.



R. S. / EL PAÍS

1. EL GENOMA

Una gran biblioteca con las instrucciones de la vida

JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE / ÁNGEL RAYA / DIEGO RASSKIN

El chico se parece al padre, tiene los ojos del abuelo materno y las manos del abuelo paterno, las orejas y los labios tienen el dibujo de la madre y la sonrisa, del padre. Es genética. Para que la vida posea continuidad en el tiempo, es necesario transmitir la información de padres a hijos para que pueda reconstruirse de modo semejante. La herencia de caracteres de generación en generación es producto de la transmisión de la información genética, agrupada en el genoma, el conjunto de genes que proporcionan los manuales de instrucción para el ensamblaje de proteínas.

La genética tuvo su arranque con los trabajos de Gregor Mendel a mediados del siglo XIX y el año pasado alcanzó uno de sus hitos con la publicación de dos borradores del genoma humano. La secuenciación de este genoma es un gran logro científico de nuestro tiempo, aunque está lejos de ser la promesa de curación final de todas las enfermedades, como ha sido a veces presentado en los medios. La curación de enfermedades debe atender todos y cada uno de los distintos elementos que propician su aparición: la genética, el desarrollo, la nutrición y otros condicionamientos sociales.

La importancia de los trabajos de Mendel radica en haber puesto en relación estadística un hecho sobradamente conocido: los caracteres que definen a un individuo (por ejemplo el color

El código genético es la lengua viva de todos los organismos que pueblan o han poblado este planeta desde hace casi 4.000 millones de años

del pelo, el color de los ojos o el de la piel) son hasta cierto punto independientes unos de otros y parecidos a los de los padres. La independencia de los caracteres en su paso de padres a hijos significa, razonó Mendel, que estos deben, de algún modo, depender de estructuras separadas, que más tarde se dieron en denominar genes.

Para comprender en mejor medida la relación entre gen y carácter fue necesario recurrir a una herramienta metodológica que revolucionó a la biología: el estudio de las mutaciones naturales y la inducción artificial de las mismas desarrollada principalmente por Thomas Morgan en la mosca del vinagre. Gracias

a esta herramienta experimental se confirmó la relación entre gen y carácter, si bien Morgan no sabía cuál era la naturaleza de los genes. Más adelante, las investigaciones de Oswald Avery confirmaron que era una molécula denominada ADN (ácido desoxirribonucleico), y no las proteínas, la encargada de transmitir la herencia. Esto llevó, en los años cincuenta, al descubrimiento de la estructura tridimensional del ADN, la famosa doble hélice, por Jim Watson y Francis Crick. Más tarde, Sydney Brenner descubrió la existencia del ARN, molécula intermediaria entre el ADN y las proteínas.

El siguiente paso de gigante consistió en descifrar el código

genético, lo cual ocurrió en 1966 por los trabajos de Marshall Nirenberg y Heinrich Matthei, quienes dilucidaron la relación entre la secuencia de bases del ADN y la secuencia de aminoácidos de la proteína. Más tarde, François Jacob y Jacques Monod abrieron el camino al estudio de cómo funcionan y cómo están organizados los genes.

Severo Ochoa, una de nuestras más ilustres personalidades científicas, contribuyó al desciframiento del código genético y sintetizó ARN por primera vez en un tubo de ensayo. El código genético es la piedra Roseta universal de la vida, presente en todos los reinos del mundo vivo, desde bacterias hasta animales, lengua viva de todos los organismos que pueblan o han poblado este planeta desde que surgió la vida, hace casi 4.000 millones de años.

Como la biblioteca de Borges

Imaginemos, como hizo Borges, una extensa biblioteca en donde existen libros que tienen sentido, libros que podrían tenerlo y libros que son combinaciones al azar de letras. Imaginemos todo ello dentro del núcleo de una célula con un diámetro de una micra, una milésima de milímetro. Eso es el genoma. Ahora multipliquemos esta extensa biblioteca decenas de billones de veces, una por cada una de las células de un organismo como el de los humanos. Esa es toda la información genética existente dentro de un ser humano.

Los libros de estas bibliotecas son los genes y su contenido lleva las instrucciones para el ensamblaje de las proteínas. Cada

Nuevos animales, nueva medicina

LOS AVANCES de la genética han permitido el desarrollo de una serie de técnicas cuya aplicación puede llegar a tener importancia social y económica. Veamos sus más importantes áreas de aplicación.

► **TERAPIA GÉNICA.** Es el tratamiento de enfermedades mediante la transferencia de material genético. La técnica se basa en introducir en las células enfermas material genético del que carezcan o que reemplace al dañado. Esta técnica produjo un gran interés en los años noventa al despertar la esperanza de que muchas enfermedades podrían ser tratadas con ella. Pero la mayoría de dolencias genéticas son causadas por varios genes, y en la actualidad sólo se mantiene como técnica prometedora para las enfermedades provocadas por la alteración de un solo gen o para las formas intratables de cáncer. En estos momentos se llevan a cabo en EE UU más de 500 ensayos clínicos de terapia génica en enfermedades como la fibrosis quística, la hemofilia, varios tipos de anemia y, sobre todo, el cáncer, que suma el 70% de los ensayos.

► **TRANSGÉNICOS.** Son animales o plantas a los que se ha introducido un gen exógeno, es decir, perteneciente a otro individuo de una especie diferente o creado mediante ingeniería genética. El primer animal transgénico, logrado en los años ochenta, fue un ratón al que se introdujo el gen de la hormona del crecimiento humano y resultó un ratón gigante. Desde entonces se han generado conejos, ratas, cerdos, cabras, vacas, ovejas y pollos transgénicos.

Estas técnicas se utilizan también en agricultura para crear variedades nuevas que presenten ventajas comerciales, como plantas resistentes a parásitos o que puedan crecer en terrenos salinos. También puede hacerse que un animal segregue proteínas en la leche para ser utilizadas en el tratamiento de enfermedades.

Aunque la manipulación genética de plantas y animales despierta temor en la opinión pública, cabe recordar que la humanidad viene seleccionando variedades desde que aprendió a cultivar y domesticar. La transgénesis sólo acelera este procedimiento.

biblioteca tiene una serie de bibliotecarias encargadas de ir a buscar libros, fotocopiarlos, abrir las estanterías, cerrarlas, reparar libros rotos, etcétera. Estas bibliotecarias son proteínas especializadas que reciben nombres como ADN polimerasa, ARN polimerasa, helicasa, ligasa o recombinasa. Además hay otras bibliotecarias que permiten el acceso a unos libros y no a otros: son unas proteínas llamadas factores de transcripción, que llevan una llave para abrir las cerraduras que permiten el acceso a los libros. Estas cerraduras son cruciales, están formadas por secuencias específicas de ADN y se denominan secuencias reguladoras.

Cada vez que la célula necesita una proteína, es necesario ir a buscar estos manuales a su biblioteca particular para poder fabricarla. La organización de esta biblioteca es muy eficaz, en unas estanterías que llamamos cromosomas. Cada uno de ellos está formado por una larga cadena de ADN empaquetada y plegada de manera increíble sobre unas proteínas denominadas histonas.

Genes específicos

Dependiendo de su ubicación dentro del cuerpo, cada célula traducirá unos genes específicos, típicos del tejido al que pertenece. Por ejemplo, si es la célula de un músculo expresará grandes cantidades de las proteínas actina y miosina, y si es parte de un tendón expresará fundamentalmente colágeno. Esta especialización es conseguida por las células durante el desarrollo embrionario. Pero, ¿cómo sabe la célula qué proteínas puede expresar y cuáles están fuera de sus posibilidades? La clave está en las secuencias reguladoras y en los factores de transcripción, que son capaces de reconocerlas.

Volvamos a nuestra biblioteca. Todos sus libros se encuentran normalmente bajo llave, para evitar que se puedan leer todos a la vez, lo cual supondría un caos total. Para que todo funcione correctamente, las proteínas bibliotecarias tienen que actuar de manera concertada. Por un lado, las ARN polimerasas están esperando para engancharse a una secuencia de comienzo de transcripción de un gen, cosa que harán si la cerradura de la secuencia reguladora está abierta. De eso se encargan los factores de transcripción, que actúan como si fueran cerrajeros, capaces de reconocer una secuencia reguladora específica y, al unirse a ella, abrirla. Una vez abierto el cerrojo, la polimerasa ya puede engancharse y empezar la lectura del libro, copiándolo a una cadena simple de ARN que será exportada fuera del núcleo para su traducción (véase gráfico).

El genoma cumple, por tanto, dos cometidos principales. Por una parte proporciona las instrucciones para la fabricación de proteínas, condicionando el desarrollo y funcionamiento de un organismo. Por otra, el genoma actúa como un almacén de esta información que se transmite a la descendencia. La continuidad de la vida depende de la reproducción fidedigna de todo el contenido del genoma. La evolución de las especies depende, en parte, de los errores que ocurren naturalmente (mutaciones) que se cometen durante la replicación del ADN y son transmitidos a la descendencia. Estas mutaciones ocurren por errores en la duplicación que, aunque deben ser reparados por proteínas especializadas que patrullan las cadenas de

FRANCIS CRICK

PREMIO NOBEL DE MEDICINA EN 1957 POR DESCUBRIR LA ESTRUCTURA EN DOBLE HÉLICE DEL ADN

“En biología no hay leyes, sólo hay mecanismos”

Francis Crick (1916, Northampton, Reino Unido) obtuvo en 1957 el Premio Nobel de Medicina y Fisiología tras proponer, junto a Jim Watson, el famoso modelo de doble hélice del ADN. Más tarde, el foco de su interés se ha centrado en la estructura y funcionamiento del cerebro (la corteza visual) y su relación con las funciones cognitivas superiores. Esta última actividad la ha desarrollado en el Salk Institute, donde dirige el Centro Kieckhefer de Biología Teórica.

Pregunta. ¿Cree que el ADN habría levantado tanta expectación si, en vez de encontrar una elegante doble hélice, hubiesen hallado, por ejemplo, una estructura globular u otra más complicada?

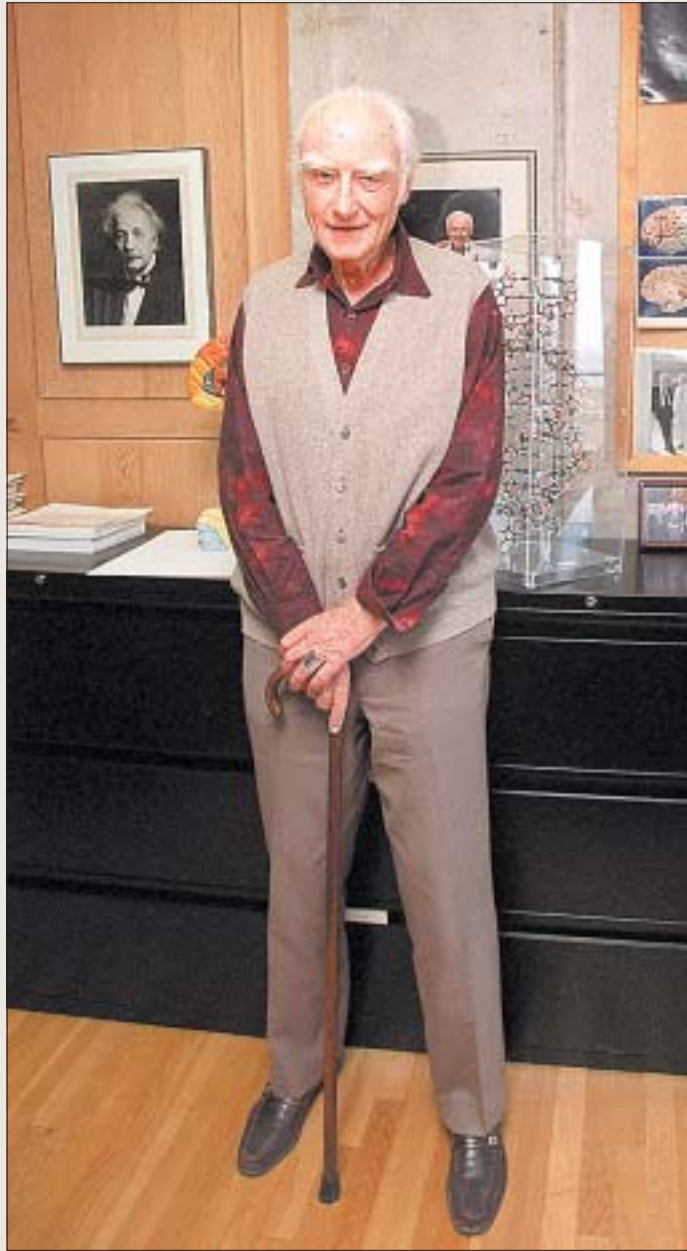
Respuesta. ¡Ah, sí! ¡El modelo de ADN atrajo tanta atención porque era tan simple que se explicaba solo! Nos agradó mucho.

P. Algunos dicen que se decidió a estudiar el ADN sólo porque era la macromolécula más abundante en la célula.

R. Realmente no es cierto. El ADN era importante porque era un componente principal de los cromosomas, por un lado, y porque Avery, McCloud y McCarthy mostraron que era por lo menos parte del material genético.

P. ¿Podría poner el Proyecto Genoma Humano en perspectiva? Mucha gente habla de los genes como responsables del comportamiento; por ejemplo, del comportamiento criminal.

R. Bueno, todo el mundo sabe que hay unos pocos casos en los que un solo gen puede suponer una gran diferencia. La anemia falciforme, por ejemplo, o algunos colores de los ojos. En la mayoría de los casos, para cualquier comportamiento existen varios genes que lo influyen, como en la esquizofrenia. Sabemos ya, por ejemplo, que en el comienzo del alzheimer hay distintos genes que poseen un efecto claro y seguramente actúan a través de la misma ruta.



Francis Crick, en su despacho del Instituto Salk.

ULY MARTÍN

Pero, ¿cómo es posible comprender fenómenos que suceden como resultado de la influencia de mucho más que un gen?, ¿qué métodos se pueden utilizar para ello? No creo que haya una respuesta sencilla a esto. Ahora la gente se da cuenta de que muchas condiciones mentales, como la esquizofrenia o el autismo, poseen un componente genético. Hace 30 años ni siquiera se pensaba esto. Se creía que era debido a que los padres no trataban al

niño correctamente. Eso es un gran cambio, pero existe la tendencia a ir demasiado lejos en el sentido opuesto.

P. ¿Diría que las ciencias de la vida son *elegantes* en el sentido de que tarde o temprano seremos capaces de encontrar leyes biológicas unificadoras?

R. En biología no hay leyes en el sentido ordinario que se tiene en física. Esto es así porque ha evolucionado por medio de la selección natural. Lo que tenemos en biología es

una serie de mecanismos, y a menudo hay excepciones a esos mecanismos. Por ejemplo, se podría pensar que el hecho de que los genes están hechos de ácidos nucleicos es un buen principio general. Pero en realidad sabemos que hay entes como los priones que no tienen ácidos nucleicos y realizan funciones parecidas a las de los genes, así que hay que tener cuidado.

Encontramos algunos aspectos *elegantes* en biología. Por ejemplo, el modo por el que las señales eléctricas se transmiten a lo largo de un axón es algo muy bonito. Pero lo que encontramos a menudo son mecanismos como la replicación del ADN, acompañados de muchos submecanismos tales como los de reparación de los errores. Se dan cuenta. No hay nada como eso en la mecánica cuántica o en la relatividad. Mi idea es que existen mecanismos y submecanismos que los apoyan, en lugar de leyes. La biología es más intrincada que la física.

P. En los últimos años ha investigado el funcionamiento y estructura del cerebro. ¿Cree posible que lleguemos a integrar la dinámica molecular de las neuronas con la complejidad cognitiva del cerebro humano en un único modelo?

R. Bueno, no necesitamos un único modelo, es el mismo argumento que antes. Tendremos muchos mecanismos complejos. Por otro lado, hay que recordar que también la biología molecular se hará más intrincada. Si se piensa en células bacterianas, donde no hay intrones, se va de la secuencia de ADN a la de ARN y a la proteína, todos ellos procesos de secuenciación lineales. Por el contrario, las concentraciones a las que se expresan las proteínas pasan por un proceso no lineal, y eso es más difícil de analizar. Los biólogos moleculares tendrán muchos de los problemas que tenemos en el cerebro, pero no serán tan difíciles como en el cerebro. El cerebro es simplemente más intrincado.

ADN para verificar que la copia está bien hecha, en algunas ocasiones esta reparación falla.

Con todo, el ADN no es el integrante más importante del cóctel vital. Al contrario de lo preconizado por numerosos investigadores que presentan la historia de la vida como una mera lucha de los genes por sobrevivir (hipótesis del *gen egoísta*) quizá se ajuste más a la realidad un modelo de *proteína egoísta* (o fenotipo egoísta), en el cual la evolución ha encontrado un ingenioso método que permite conservar la información para fabricar proteínas usando el ADN.

Mucho camino por recorrer

Para finalizar, volvemos sobre el Proyecto Genoma Humano, que ha supuesto un gasto de fondos públicos y privados sin precedentes en la historia de la biología. Tras su finalización, ya dispone-

mos de la información lineal contenida en el genoma. Hemos abierto la biblioteca completamente y leído los libros. Pero los hemos leído de un tirón, sin tener claro dónde empieza uno y acaba otro. Tampoco tenemos claro cuántos libros hay.

Nos queda un enorme esfuerzo para llegar a entender los mensajes contenidos en estos libros. La forma en que esto se está intentando resolver es mediante técnicas de bioinformática. En cierto sentido, se está intentando entrenar a ordenadores para que se comporten como una célula e interpreten la secuencia del ADN. La información que se ha recopilado con los genes que ya conocemos (dónde empiezan y acaban, en qué situaciones se expresan, etcétera) se está introduciendo en los ordenadores en forma de ejemplos, para que ellos bus-

Con el Proyecto Genoma Humano hemos abierto la biblioteca completamente y leído los libros o genes. Pero aún no tenemos claro ni cuántos libros hay

quen luego en el genoma casos parecidos.

Los avances realizados en este sentido son prometedores y nos permiten prever que en un futuro cercano entenderemos cómo una célula lee el ADN. Nos quedará entonces saber qué pasa con las proteínas codificadas por cada gen, con qué otras interactúan y qué se deriva de esas interacciones, cómo consiguen formar estructuras que acaban generando una célula, cómo las células interactúan entre sí y forman estructuras dinámicas que acaban generando tejidos y órganos, cómo los tejidos y órganos acaban formando un organismo que funciona de forma integrada y exquisitamente regulada. Y cómo a veces este equilibrio se rompe y aparece la enfermedad.

La secuenciación del genoma nos ha situado un paso más cerca de encontrar estas respuestas.