



El genoma humano: la apertura del libro de la vida

La doble hélice deletreada

La publicación de los dos primeros análisis de la secuencia del genoma humano contiene inesperadas revelaciones, pero se trata solo del comienzo para intentar descifrar ese manual de instrucciones (cfr. servicio 94/00). En un asunto decisivo, que ha pasado del silencio de los laboratorios al primer plano de la atención pública, el profano necesita comprender un mínimo de vocabulario para saber de qué se está hablando. Con este fin, resumimos en preguntas y respuestas algunas cuestiones básicas.

¿Qué es un genoma?

Un genoma es la suma de genes que define cómo se desarrolla y cómo funciona un ser vivo; es su manual de instrucciones. El genoma se transmite, con variaciones individuales, de generación en generación y determina la especie del ser vivo. En este programa genético se encuentran escritas nuestras características hereditarias encargadas de dirigir el desarrollo, crecimiento, maduración y funcionamiento biológicos de cada individuo. Las enfermedades hereditarias también están escritas en el genoma. Todos los seres vivos, desde los más grandes, como el elefante y la ballena, hasta los más pequeños, como los virus y las bacterias, incluso las plantas y árboles, y por supuesto el ser humano, tienen genoma. La mitad del genoma que se hereda proviene del macho y la otra mitad de la hembra. Así se reconstruye el árbol genealógico de cada ser vivo y la herencia recibida de todos sus antepasados figura en el genoma de cada uno de los seres vivos. El genoma está escrito en el lenguaje químico del ADN (ácido desoxirribonucleico).

¿Qué tamaño tiene un genoma?

El tamaño del genoma depende de la especie. El número de instrucciones o "letras" que contiene está de acuerdo, en general, con la complejidad del ser vivo que lo hereda. Así, los virus y las bacterias tienen genomas más pequeños que los animales y plantas. Sin embargo, no hay tanta diferencia entre una mosca (2x900 millones de instrucciones) y el ser humano (2x3.000 millones de instrucciones), ni entre el hombre y el gorila, el ratón, el perro, el caballo; y algunas plantas como el pino (2x68.000 millones), el trigo (2x16.000 millones) o el maíz (2x5.000 millones) tienen genomas muy superiores en tamaño al del ser humano.

En el ser humano el genoma contiene casi tantas instrucciones como habitantes hay actualmente en la Tierra. Si pusiéramos cada instrucción al tamaño de las letras de un libro, el genoma del ser humano ocuparía una biblioteca de más de 1.000 libros. Colocadas cada una de ellas, una detrás de otra a su tamaño natural, formarían un hilo muy delgado de 2 metros.

La secuencia del genoma humano es un importante comienzo, pero aún falta mucha investigación para comprender el origen de las patologías y las relaciones en la organización de los seres vivos.

Químicamente, este hilo es de ADN. Está fragmentado y empaquetado en el hombre en 46 partes o cromosomas (23 procedentes del padre y 23 procedentes de la madre), organizados en pares. El genoma de cada ser humano contiene, por lo tanto, 23 pares de cromosomas. Uno de los pares corresponde a los cromosomas sexuales: XX en la mujer y XY en el varón. Los cromosomas son tan pequeños que enrollados caben en una milésima de milímetro y, sin embargo, en cada uno de ellos hay más de cien millones de instrucciones.

¿Qué es un gen?

Es el ADN que codifica una proteína. Un gen es cada una de las unidades del genoma con las que se construye y funciona un ser vivo. Cada gen contiene todas las instrucciones para reunir los componentes básicos, que vamos adquiriendo con los alimentos, y construir una proteína. Cada gen tiene una cantidad variable de instrucciones, que van desde 1.000 a 5.000. El orden y el número total de esas instrucciones codifica cada proteína, según el propio código genético.

Si cada instrucción de ADN fuera una letra, un gen sería una palabra. El código genético sería el lenguaje en el que está escrito el genoma. A partir del código se construye cada pieza: una proteína, otra y otra, hasta tener todos los elementos necesarios para construir un ser vivo.

Cambiando una sola instrucción de este código, se puede cambiar, no sólo la forma, sino incluso también, la longitud de la proteína que codifica el gen. Según los datos obtenidos al secuenciar el genoma humano, el número de genes del hombre está en torno a 30.000.

Las instrucciones que el gen tiene, están codificadas en el ADN genético, que es un rosario de instrucciones químicas. El alfabeto genético solo tiene 4 tipos distintos de instrucciones o "letras": A (adenina), T (timina), G (guanina) y C (citocina), que son bases nitrogenadas. Los genes están escritos enteramente con palabras de tres letras.

Cada gen contiene información para producir una proteína específica, lo que tiene lugar a través de un proceso de descodificación; es decir, se traduce el mensaje contenido en el ADN y de ese modo comienza a producirse la proteína en cuestión. Cada gen origina su proteína durante períodos limitados de tiempo, cuando es necesaria o durante el desarrollo embrionario.

¿Dónde se encuentra el genoma?

Cada ser vivo se compone de células. Cada célula, que es como una esfera de 0,01 mm de diámetro, contiene en su núcleo las dos mitades, materna y paterna, del genoma del individuo. En el ser humano se encuentran los 23 pares de cromosomas, cada uno compuesto de una larga molécula enrollada en forma de doble hélice.

¿Cómo se origina un nuevo genoma?

Un nuevo genoma se origina por fecundación durante la reproducción. Esencialmente la reproducción sexual consiste en la combinación de dos células sexuales: una célula masculina (espermatozoide) con otra femenina (óvulo), en la mayoría de los seres vivos. Sin embargo, las células sexuales, a diferencia de las otras, solo tienen la mitad del genoma. Mitad que no es ni la masculina ni la femenina, sino una combinación de ambas. Para ello, en los órganos reproductores de cada organismo adulto se generan, por un proceso diferente al del resto de las células, las células sexuales, combinándose al azar partes del genoma de su mitad masculina con partes de su mitad femenina. En el ser humano, las combinaciones posibles son 3.000 millones $\times$ 3.000 millones. La probabilidad de repetir una nueva combinación es prácticamente nula. Cada célula sexual del mismo individuo lleva una combinación única, que nunca se formó antes y que nunca después volverá a formarse.

Sin embargo, entre todas esas instrucciones y posibilidades, está ya determinada la especie adecuada y la individualidad del nuevo ser.

¿Cómo se desarrolla el nuevo genoma?

El nuevo genoma es totalmente autosuficiente en su desarrollo, solo necesita alimentarse. Inmediatamente después de la fecundación, comienza el desarrollo celular dirigido por el genoma. La primera célula ya contiene todo el programa genético capaz de formar el nuevo ser individual. A partir de ahí se genera, en unas pocas horas, una copia completa de su genoma y se forman dos células, cada una con una copia completa del genoma. Luego se repite el proceso y se forman 4 células, más tarde 8 células y así hasta unas 100 primeras células, todas iguales.

Estas células aún no se han diferenciado, es decir, aún no tienen una función concreta. Aunque to-

Cada genoma humano es irrepetible, y tras la fecundación no habrá más aporte de información genética.

3

Comparación entre genomas secuenciados

Organismo	Millones de bases secuenciadas	% del genoma secuenciado	% de ADN portador de genes secuenciado	Nº de genes	Nº de genes por millón de bases secuenciadas
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura)	12	93	100	5.800	483
<i>Caenorhabditis elegans</i> (gusano)	97	99	100	19.099	197
<i>Drosophila melanogaster</i> (mosca)	116	64	97	13.601	117
<i>Arabidopsis thaliana</i> (planta)	115	92	100	25.498	221
Hombre (según consorcio público)	2.693	84	90	31.780	12
Hombre (según Celera Genomics)	2.654	83	88-93	39.114	15

Fuente: Nature.

das las células de un ser vivo contienen el mismo genoma para hacer ese ser vivo concreto, una vez que ese programa ha determinado lo que va a hacer esa célula en el organismo adulto, ya no hay vuelta atrás, si bien experimentos recientes para clonar tejidos de adultos han logrado una reprogramación limitada de células ya diferenciadas. Para eso, en su ADN, unos genes se activan y otros enmudecen para siempre; lo que apenas se conoce es por qué mecanismos ocurre eso. A partir de aquí, cada célula comienza un camino distinto según el desarrollo diferente del programa genético. Así, unas células darán lugar a la piel, otras al intestino, otras al incipiente cerebro, etc.

El nuevo genoma ha producido ya cientos de células y en el caso de los mamíferos se ha encargado de enviar mensajes al cuerpo de la hembra para evitar su rechazo y detener su menstruación.

En las aves y los peces, las primeras células sanguíneas del nuevo ser se originan en el huevo; en los mamíferos, en su placenta. Todos los órganos comienzan ya a formarse; aparecen las contracciones del corazón y se ve claramente la circulación de la sangre. El comienzo de este desarrollo varía según las especies. En el ser humano todo esto sucede entre los 17-20 días después de la fecundación. En los peces y aves, entre 2-3 días y su velocidad depende además de la temperatura ambiental.

¿Cómo es el desarrollo del ser humano?

En el ser humano, un mes después de la fecundación, se puede comprobar cómo late el corazón y circula la sangre, los ojos en formación, la médula espinal, los pulmones, el estómago y los intestinos.

Es en ese momento, cuando la madre sospecha la presencia de un nuevo ser porque no ha tenido lugar la menstruación. A los 40 días de la fecundación se puede hacer al embrión un electrocardiograma y poco después el electroencefalograma detectará actividad eléctrica en su cerebro. Cumplidos los 50 días ya son perceptibles sus huellas digitales, que diferenciarán este ser de millones de sus semejantes y que ya han quedado fijadas para siempre. Son claramente visibles sus ojos, orejas y la nariz. Los labios se abren y cierran. A los 60 días todos los sistemas del cuerpo están funcionando; mide 4 cm y pesa 4 gramos. El desarrollo futuro de este nuevo ser consiste únicamente en un aumento de tamaño hasta los 21-23 años.

El nacimiento (la rotura del huevo, en peces y aves, o el alumbramiento en los mamíferos) es un episodio ciertamente traumático. Sin embargo, no representa un cambio esencial para el nuevo ser.

¿Cada genoma es irrepetible?

De los cientos de espermatozoides que intentan penetrar en el óvulo, el primero que logra atravesar la membrana externa del óvulo provoca simultáneamente un cambio en dicha membrana que evita que penetre otro espermatozoide. De esta manera se asegura que el nuevo genoma tenga su origen en la fusión de una sola copia materna y una sola copia paterna.

En toda la vida del nuevo genoma ya no habrá ninguna otra aportación de información genética para este genoma. Cada nuevo ser es individual y posee su sistema de identificación infalible, único e intransferible. Esta individualidad, sin embargo, no se

Cada gen contiene información para producir una proteína específica durante un periodo limitado de tiempo, cuando es necesaria o durante el desarrollo embrionario.

debe únicamente al genoma, ya que en ese caso no se explicaría cómo dos gemelos idénticos, aun siendo genéticamente idénticos (poseyendo el mismo genoma), son dos individuos distintos.

¿Los gemelos tienen el mismo genoma?

La irrepitibilidad del ser vivo en relación con los otros (vivos o muertos) tiene excepciones en la naturaleza: los gemelos. Los gemelos se originan a partir de un solo genoma cuando éste se ha dividido en varias células que todavía tienen la capacidad de generar un ser vivo completo. Son los clónicos naturales. Su separación, por una presión mecánica, por ejemplo, provoca que en vez de un ser adulto se desarrollen dos, pero con el mismo genoma. Este hecho natural, bien conocido, puede provocarse *in vitro* y de esta forma ser capaces de generar copias idénticas: réplicas clónicas.

Después de la casi infinita e improbable lotería que decide la aparición de un cuerpo, el genoma correspondiente se expresa de diferentes maneras según las variadas historias concretas de cada ser vivo (alimentación, educación, accidentes físicos, enfermedades no hereditarias, etc.).

Por encima de todo esto, aparece además en el ser humano lo más íntimo de cada uno de nosotros, nuestro yo inmaterial, el programador autoconsciente, que reconocemos cada uno de nosotros en nuestro interior (alma, espíritu, conciencia, pensamiento, subjetividad, vida mental interior...). Es un yo que de alguna manera se "da cuenta" de mi genoma, de mi cuerpo, el que me ha tocado y de mi historia, y que es lo único que permanece a través del tiempo como lo más mío.

La reproducción natural de los genomas, la herencia genética, asegura la biodiversidad de la vida, no solo a nivel de especie, sino de individuo.

Redacción de Acepresa con la colaboración de **Julio Coll Morales**, Dr. en Ciencias Biológicas.

Algunas revelaciones de la exploración del genoma humano

➤ Los genes humanos se presentan en islotes separados por vastas zonas de ADN casi desiertas, sin que, en el estado actual de conocimientos, se les pueda atribuir una función particular. Estas zonas desiertas son un 25% del ADN; otro 35% contiene secuencias repetidas.

➤ La cantidad de ADN que define cada raza humana es muy pequeña. Cada individuo comparte el 99,99% del mismo código genético con el resto de los seres humanos. Las variaciones individuales se deben al restante 0,01% del genoma. "Individuos

de grupos raciales diferentes —escriben los autores del estudio publicado en *Science*— pueden ser más similares genéticamente entre ellos que individuos tomados del mismo grupo".

➤ Tras la secuenciación del 95% del genoma, se estima que el número total de genes humanos se sitúa entre 31.000 y 39.000, número bastante inferior a lo que se creía. Pero todavía no se sabe con precisión. Puede haber genes que resulten de combinaciones de otros genes. Es probable que existan proteínas que se sintetizan a partir de más de un gen o genes que sirven para sintetizar más de una proteí-