

I. PARA INFORMARSE

1. COSAS QUE HACEN LOS GENES (Y COSAS QUE NO HACEN)

Un misterio cotidiano: la reproducción sexual

Una de las primeras cosas que aprende un niño en cuanto empieza a relacionarse con sus compañeros de guardería es que los niños y las niñas son diferentes. Con el paso de los años estas diferencias van tomando sentido. El resultado es el que usted ya sabe: de una manera más o menos consciente o voluntaria, una gran parte de la humanidad ha dedicado tiempo y esfuerzos a la perpetuación de la especie. La relación entre la práctica del sexo y el parto es conocida desde hace milenios pero los mecanismos biológicos que unen estos dos hechos tan lejanos en el tiempo no siempre han sido evidentes.

En un terreno más conceptual, ¿se ha planteado usted alguna vez por qué son necesarios dos sexos diferentes para la procreación? A lo largo de la historia diversos pensadores han intentado encontrar una respuesta a esta pregunta. Seguramente la que ha tenido más éxito es la que propuso Platón: las almas originales fueron divididas en cuerpos de sexos diferentes que, exiliados en la tierra, se buscan. Es la idea de la media naranja que ha llegado hasta nuestros días. Nosotros vivimos en una época que conoce los mecanismos de la reproducción hasta el punto en que podemos intervenir en ella de manera bastante precisa: el momento del parto puede programarse en función de las vacaciones de los implicados, la fecundación puede darse fuera del cuerpo de la futura madre, y así hasta una infinidad de posibilidades de manejar un proceso que había escapado a nuestro control durante siglos.

Pero eso no es todo. Existe un nivel mayor de complicación que se ha resistido durante mucho más tiempo a mostrar sus engranajes. La herencia, ese conocimiento intuitivo de que algunas características son heredadas de padres a hijos, es un elemento de la reproducción que hemos empezado a entender estos últimos cien años, a partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900.

Hablar de la herencia quiere decir hablar de los genes: la información heredada que guiará el desarrollo de la persona desde el momento de la concepción. Como veremos enseguida, la reproducción sexual está íntimamente ligada al mecanismo de la herencia: los humanos estamos hechos de tal manera que obligatoriamente nos tenemos que reproducir mediante el sexo. ¿Por qué? Por la manera como está construido nuestro genoma.

Cuando hablamos del genoma nos referimos al conjunto de genes que usted heredó de sus padres. Su genoma no es una abstracción: se puede ver y tocar. Es tan real como su hígado o sus pulmones, sólo que mucho más pequeño. Se encuentra repartido en 23 porciones de tamaños diferentes llamadas cromosomas. Para distinguir unos cromosomas de otros los numeramos según su tamaño: el más grande es el 1, luego el 2, hasta el 22. Una curiosidad: el cromosoma 21 es más pequeño que el 22, pero cuando se hizo la clasificación los investigadores erraron el cálculo y los ordenaron al revés. En la práctica no tiene ninguna importancia pero es un buen ejemplo de que esta clasificación no fue una tarea fácil.

Los primeros 22 cromosomas están duplicados: usted tiene dos cromosomas 1, dos cromosomas 2 y así sucesivamente. Una copia la recibió de su padre y la otra, de su madre. Estos son los llamados autosomas: 22 parejas de cromosomas numeradas del 1 al 22. Como están duplicados, al final usted tiene 44 autosomas.

Antes hemos dicho que su genoma se repartía en 23 porciones pero por ahora sólo hemos visto 22 parejas. ¿Qué ha pasado con el cromosoma número 23? Este es un cromosoma especial. A simple vista no se diferencia en nada de los

demás, pero tiene la particularidad de que contiene la información que define el sexo de la persona. Si usted es una lectora su pareja número 23 la forman dos cromosomas bastante grandes a los que nos referimos con la letra X. Si es usted un lector esta pareja la forman un cromosoma X y otro mucho más pequeño llamado Y. Esto se suele expresar gráficamente diciendo que las mujeres son XX y los hombres son XY. Más adelante veremos ejemplos de lo que pueden dar de sí estos cromosomas, los llamados cromosomas sexuales.

Ahora ya sabe que su genoma está repartido en 23 cromosomas: 22 autosomas duplicados y una pareja de cromosomas sexuales. En total, 46 cromosomas. Pero, ¿por qué está duplicado el genoma?

La respuesta a esta pregunta se encuentra en nuestro sistema de reproducción: la reproducción sexual. La mayoría de los seres vivos practican una forma u otra de sexo, si entendemos por sexo la mezcla de material genético. Para algunos, la reproducción está obligatoriamente ligada al sexo: este es el caso de la mayoría de los animales, nosotros incluidos. En cambio, para otros el sexo es opcional: muchos microorganismos e incluso algunos animales como las esponjas pueden alternar fases de reproducción sexual y asexual. Algunos gusanos pueden regenerar un individuo entero a partir de una cabeza o una cola, pero por supuesto este no es su sistema de reproducción habitual. Las plantas pueden reproducirse por medio de esquejes. El caso extremo de sexo totalmente desligado de la reproducción son las bacterias: el intercambio de material genético que practican es de tipo horizontal, es decir, los genes no pasan a la descendencia sino a la pareja. Esto significa que una bacteria puede pasarle a otra los genes que la harán resistente a un antibiótico, por ejemplo. Es como si, mediante intercambio de genes a través de la piel, usted pudiera incorporar algunas características físicas de la persona que se sentó a su lado en el autobús. Esta característica les da a las bacterias una gran capacidad de adaptación a cualquier ambiente, pero les dificulta el alcanzar niveles mayores de complejidad.

Desde un punto de vista de éxito evolutivo se podría argumentar que las bacterias son las vencedoras absolutas: las hay en cualquier parte, desde los hielos antárticos hasta las aguas termales, dentro de nosotros e incluso a varios miles de metros sobre el nivel del mar. Pero no nos podemos quejar: nuestra reproducción sexual de transmisión vertical (es decir, en que los caracteres son heredados por los hijos) permite que una parte de nuestro cuerpo combine nuevas mezclas de genes mientras el resto mantiene el genoma más o menos estable. Nos permite al mismo tiempo evolucionar y mantener nuestra complejidad. ¿Cómo es posible esto ?

La reproducción sexual que practicamos nosotros y la mayor parte de los animales y plantas ha sido llamada “verdadera”, en el sentido de que cumple con todos los requisitos de la definición. Se basa en la producción de unas células especiales, las llamadas células germinales o gametos, que en nuestro caso sólo tienen 23 cromosomas, es decir, una única copia del genoma. Otros animales tienen un número diferente de cromosomas: 4 la mosca del vinagre, 18 el sapo o 20 el ratón, por ejemplo. La fusión de dos células germinales, es decir, un espermatozoide y un óvulo, da como resultado una célula nueva: el cigoto, que tiene una copia del genoma que le ha proporcionado el óvulo y otra que le ha facilitado el espermatozoide. Un óvulo tiene 22 autosomas y un cromosoma X, porque una mujer tiene dos cromosomas X y, divide como divide su genoma, cada mitad siempre recibirá uno de ellos. Un espermatozoide tiene más opciones: como un hombre tiene un cromosoma X y un cromosoma Y, al dividir el genoma podemos encontrar espermatozoides que contengan 22 autosomas y un cromosoma X o 22 autosomas y un cromosoma Y. Cuando se efectúa esta división, los cromosomas se disponen por parejas, cada uno de ellos con su homólogo. Los dos miembros de cada pareja son prácticamente iguales, por lo cual la situación es parecida a la que se da cuando dos personas que han hecho el mismo viaje (a Bali, Cozumel o Egipto) se enseñan mutuamente las fotos encima de una mesa: es probable que acaben intercambiado

fotos casi idénticas sin darse cuenta. Los cromosomas “comparables”, es decir, “homólogos” intercambian fragmentos de material genético cuando se acercan el uno al otro. Este intercambio es lo que hace que cada óvulo y cada espermatozoide sean diferentes a pesar de proceder de la misma persona. Durante este proceso se pueden producir errores: intercambios que den como resultado gametos incompletos o con más material del necesario. La mayoría de estos gametos no son viables y el cigoto resultante no llegará a implantarse en el útero o será abortado espontáneamente antes incluso de que se detecte el embarazo. Más de un 80% de los óvulos fecundados no consiguen implantarse o desarrollarse (un porcentaje muy parecido al que se obtiene mediante la fecundación asistida) y gran parte de esta baja eficiencia se debe a anomalías cromosómicas graves durante la formación de los gametos. Si el error no es incompatible con el desarrollo el cigoto dará lugar a un niño que sufrirá alguna enfermedad causada por esta anomalía cromosómica. La más común es el síndrome de Down (causado por la presencia de tres cromosomas 21), pero se conocen muchas otras.

La unión de un óvulo y un espermatozoide que contenga un cromosoma Y dará lugar a un niño con 22 parejas de autosomas y una pareja de cromosomas sexuales XY, mientras que la unión de un óvulo y un espermatozoide que contenga un cromosoma X dará lugar a una niña con 22 parejas de autosomas y una pareja de cromosomas sexuales XX.

Como ve, es inevitable que tengamos dos copias de todos los genes, excepto de los que están en los cromosomas sexuales. Más adelante veremos que estas dos copias no tienen por qué ser idénticas y qué implicaciones tiene esta variedad.

Aparte de los 46 cromosomas hay otro integrante de nuestro genoma, unos pocos genes que se encuentran dentro de un compartimento de nuestras células llamado “mitocondria”. Esta porción de nuestro genoma es un poco especial y la veremos en el capítulo 9. Antes, vale la pena contestar una pregunta que usted se debe de estar haciendo: ¿dónde está el

genoma? Usted sabe dónde está su hígado pero, ¿podría señalar dónde está su genoma? La respuesta es simple y elegante: en todo su cuerpo. Cada una de las células que lo forman, y son miles de millones, tiene los mismos cromosomas. No olvide que cada pareja de cromosomas homólogos intercambia fragmentos y, estrictamente hablando, no son del todo iguales. Aun así, los podemos reconocer de la misma manera que reconocemos dos coches del mismo modelo pero de distinto color. El hecho de tener los mismos cromosomas en todas las células no implica que todas las células sean iguales, pero si usted busca un gen lo va a encontrar igual en las células que quedan adheridas a la base de un cabello arrancado, en las que tapizan su paladar o en una neurona.

Las células que forman su hígado tienen la información para convertirse en médula ósea o en músculo. Si esto no sucede es porque, una vez que las células han tomado un camino (por ejemplo, formar un hígado), no pueden echarse atrás: una multitud de señales químicas en su entorno las mantiene especializadas en esa función. Es necesario modificar este entorno para que la célula rectifique su curso vital. La oveja *Dolly* es un ejemplo de que cualquier célula tiene toda la información genética: esta oveja se desarrolló a partir de una célula de la ubre de otra oveja. El material genético de la célula de la ubre fue situado en un entorno (un óvulo) que reprogramó su camino y, en lugar de construir una ubre, construyó una oveja entera. Como ve, la célula de la ubre tenía toda la información necesaria para el desarrollo de una oveja. Gracias a las señales químicas adecuadas pudo acceder a esta información que tenía silenciada. En la segunda parte volveremos sobre este fenómeno de la reprogramación celular y sus posibles utilidades.

Poco a poco se va repitiendo un concepto que nos va a acompañar durante el resto del libro: el gen.

La palabra gen fue acuñada por Wilhelm Johanssen en 1907, pero desde 1906 ya se hablaba de genética, término que usó por primera vez William Bateson para referirse a la

incipiente ciencia que investigaba los mecanismos de la herencia. A medida que aprendemos más cosas resulta más complicado dar una definición corta y exacta de lo que es un gen. Quizás valga la pena dar dos definiciones complementarias. Desde un punto de vista funcional, lo que llamamos gen es una unidad de información: las instrucciones para que la célula haga algo. Estructuralmente, un gen es un segmento de material genético (el DNA, como veremos enseguida) que puede ser reconocido por la maquinaria celular y expresado, *traducido*, en un producto funcional. Esto incluye tanto la secuencia codificante (el mensaje propiamente dicho) como otros elementos reguladores o estructurales. Pero vayamos por partes. Veamos con más detalle de qué está hecho un gen.

La materia de los genes

En el momento actual se suele considerar que la célula es la unidad de vida: la cosa más pequeña que podemos decir que está viva, el componente básico de todos los seres vivos pluricelulares. Es evidente que no siempre ha sido así: la vida se debió originar en formas mucho más simples, probablemente moléculas con capacidad de hacer copias de ellas mismas usando otras moléculas más simples presentes en el entorno. Comparados con estas moléculas vivas primitivas, los virus que conocemos son prodigios de ingeniería, y eso que sólo consisten en unos pocos genes envueltos en proteína. No discutiremos aquí si los virus están vivos o no: para lo que nos ocupa, diremos que no.

Imagine una línea que represente la complejidad de la materia, de izquierda a derecha: el extremo izquierdo comenzaría con las partículas subatómicas, los átomos y las moléculas más simples, entre ellas el oxígeno y el agua. En el otro extremo estarían los sistemas más complejos: la Tierra, el Sistema Solar, las galaxias y el universo entero. En algún punto de la línea entre estos dos extremos estaríamos noso-

tros y el resto de los seres vivos. Pero nosotros estamos vivos y los átomos no. Por lo tanto, entre los átomos que forman nuestro cuerpo y nosotros hay algún punto en que podemos decir que “eso” está vivo. Este punto se suele situar justo después de los virus, según la definición que se dé al concepto “vida”, y corresponde a lo que llamamos célula.

Hay células de muchos tipos, pero la clasificación más básica distingue entre las células con núcleo y las células sin núcleo. Las células sin núcleo son una bolsa llena de todo lo necesario para que la célula funcione: genes, nutrientes, maquinaria variada y mecanismos de defensa contra las agresiones. El reino de las células sin núcleo, los llamados procariotas, incluye a las múltiples especies de bacterias.

Las células con núcleo constituyen el reino de los eucariotas, en el que estamos todos los demás seres vivos. Estas células incluyen en su interior compartimentos especializados en diversas funciones y, más concretamente, un compartimento llamado núcleo. Dentro de la bolsa que es la célula, el núcleo es una bolsa más pequeña con una función muy concreta que veremos enseguida. Los compartimentos celulares están inmersos en un líquido llamado citoplasma, que contiene nutrientes y otras sustancias.

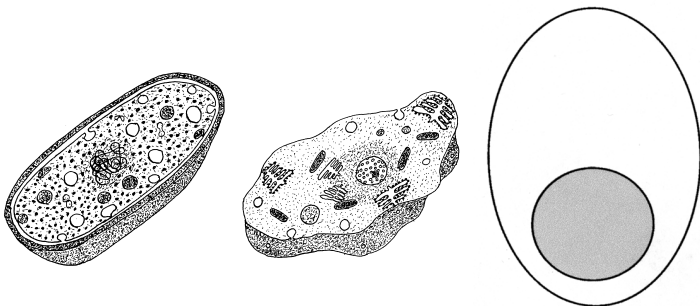


FIGURA 1. De izquierda a derecha, célula procariota, célula eucariota y huevo. No están dibujados a escala.

Piense en un huevo: la yema correspondería al núcleo y la clara sería el citoplasma. Tanto el núcleo como el citoplasma son extremadamente viscosos debido a la gran concentración de sustancias que contienen. No todas las células se parecen a un huevo, y en general son demasiado pequeñas para distinguirlas a simple vista, pero si alguna vez le piden que dibuje una célula eucariota puede representar algo parecido a un huevo sin temor a equivocarse. Durante el siglo que siguió al desarrollo de los primeros sistemas de análisis químicos, los científicos vieron que el núcleo de las células contenía gran cantidad de proteínas y de una sustancia ácida a la que, como no conocían su función, llamaron ácido nucleico.

En la composición del ácido nucleico sólo participan seis elementos: un azúcar, un fosfato y cuatro bases nitrogenadas. Los primeros observadores pensaron que con tan poca cosa el ácido nucleico debía de ser una especie de andamio sobre el que se situaban las proteínas. En cambio, las proteínas tienen una composición mucho más variada: están formadas por veinte elementos llamados aminoácidos combinados de infinidad de maneras. El nombre *proteína* está inspirado en el dios griego Proteo, hijo de Océano, una criatura marina que podía adoptar cualquier forma. No todas las proteínas tienen la totalidad de aminoácidos, y las proporciones de unos y otros cambian en cada proteína. A los primeros investigadores les parecía evidente que una información tan compleja como la herencia genética tenía que ser codificada y transmitida por las proteínas del núcleo celular.

El azúcar que participa en la composición del ácido nucleico más abundante se llama desoxirribosa, y por eso este ácido recibe el nombre de desoxirribonucleico, abreviado como DNA. El DNA se encuentra en el núcleo, en forma más o menos filamentosa, como un ovillo medio deshecho y medio enredado. La cantidad de DNA que hay en cada una de sus células es tan grande que cuesta imaginarlo. Si pudiera estirar el hilo de DNA de cada uno de sus cromosomas y extenderlo encima de una mesa, asegúrese de que esa mesa mide más de un metro de longitud, porque esto es lo que

mide su genoma. A escala humana es como si una escalera de mano de 50 centímetros de anchura pudiera alargarse hasta 255.000 kilómetros, tres cuartas partes de la distancia entre la Tierra y la Luna. Y sólo estamos contando una copia de su genoma, 23 cromosomas, pero usted tiene el doble. En total, en cada una de sus células usted tiene algo más de dos metros de hilo de DNA.

Puede imaginarse que empaquetar dos metros de hilo en un espacio más pequeño que la punta de una aguja no es un trabajo fácil. La célula lo soluciona de una manera muy ingeniosa, con enrollamientos y torsiones muy complicadas. Al final no sólo lo consigue sino que le queda todo el material ordenado en 46 madejas: los cromosomas.

La observación inicial del DNA fue hecha en 1869. La demostración de que el DNA es el material genético se hizo en 1944. ¿Por qué pasó tanto tiempo?

Porque todo el mundo estaba convencido de que las proteínas tenían la complejidad que requería la situación y a nadie se le ocurrió que un mensaje muy complicado puede expresarse con muy pocos signos. No hay ningún código que tenga sólo un signo, pero sí hay códigos que trabajan con sólo dos posibilidades: todos los circuitos que dependen de interruptores o chips o todos los sistemas de soporte de información digital. Por ejemplo, un CD.

Si usted toma un CD por el lado grabado no hay manera de saber lo que hay en él: como mucho verá unas líneas que no significan nada. Aunque pudiera ver los puntos grabados en la superficie del disco tampoco entendería gran cosa. Incluso si consiguiera imprimir esta información en un rollo de papel, le serviría de muy poco: la información digital es una larga secuencia de ceros y unos. Es necesario un aparato capaz de leer estos dígitos y traducir la señal a impulsos eléctricos que activen un amplificador de sonido. La diferencia entre un disco de Louis Armstrong y uno de Narciso Yepes está en las combinaciones de sólo dos elementos: 0 y 1. Con estos mismos elementos se pueden almacenar y reproducir en un DVD todas las películas de Buster Keaton. La mani-

pulación digital permite incluso hacerle aparecer en nuevas películas: las posibilidades son infinitas. Si toda la música y el cine del mundo pueden codificarse como ceros y unos, ¿qué no podrá hacerse con combinaciones del doble de elementos?

Las cuatro bases nitrogenadas que forman el DNA pueden combinarse para escribir mensajes. Las volveremos a ver en el capítulo 3; por ahora las llamaremos por su inicial: A, C, G y T. Si se combinaran de una en una sólo podríamos escribir cuatro mensajes diferentes: este es el punto en el que los primeros genetistas se encallaron durante tantos años. No tuvieron en cuenta la posibilidad de que el mensaje lo codificaran grupos de bases en lugar de bases sueltas. Si se combinaran las bases de dos en dos obtendríamos 4^2 combinaciones, es decir, $4 \times 4 = 16$ mensajes diferentes. No es mucho. Con combinaciones de 3 bases obtenemos 4^3 combinaciones: $4 \times 4 \times 4 = 64$ mensajes diferentes. Esto es más que suficiente para codificar los veinte aminoácidos que forman las proteínas. Hace casi cuarenta años que sabemos que esta es la respuesta correcta: el código genético es un idioma donde todas las palabras tienen tres letras, tomadas de entre cuatro posibles: A, C, G y T. Con estas 64 palabras tan cortas se puede narrar toda la historia de la vida en la Tierra.

El código genético

La información de un gen es un mensaje que nuestras células han de descifrar para seguir sus instrucciones. Como cualquier mensaje, está escrito en un idioma. El idioma de los genes es el código genético. No confunda el código genético con la información genética: con unas pocas excepciones, todos los seres vivos tenemos el mismo código pero no tenemos ni mucho menos la misma información genética. El código genético es el idioma y los genes son el mensaje.

El código genético es una especie de diccionario que la célula usa para traducir la información de un gen y conver-

tirla en una proteína. Las proteínas son las moléculas que hacen el trabajo dentro de las células: forman estructuras, participan en reacciones químicas, reconocen cuerpos extraños como los virus o los órganos trasplantados... Casi todo lo que pasa en una célula implica a alguna proteína.

Fenilalanina {	TTT TTC	Serina {	TCT TCC TCA TCG	Tirosina {	TAT TAC	Cisteína {	TGT TGC
Leucina {	TTA TTG CTT CTC CTA CTG	Prolina {	CCT CCC CCA CCG	STOP {	TAA TAG TGA	Triptófano {	TGG
Isoleucina {	ATT ATC ATA	Treonina {	ACT ACC ACA ACG	Histidina {	CAT CAC	Arginina {	CGT CGC CGA CGG AGA AGG
Metionina {	ATG	Alanina {	GCT GCC GCA GCG	Glutamina {	CAA CAG GAA GAG	Serina {	AGT AGC
Valina {	GTT GTC GTA GTG			Asparagina {	AAT AAC	Glicina {	GGT GGC GGA GGG
				Lisina {	AAA AAG		
				Ácido aspártico {	GAT GAC		

FIGURA 2. El código genético.

Entonces, ¿por qué nuestros genes no son directamente proteínas y así nos ahorramos todo el trabajo de pasar mensajes de un lado a otro? Esta pregunta es fundamental para entender la genética. Hasta que se encontró una respuesta la genética era una ciencia que observaba fenómenos pero no los podía explicar: guisantes verdes y amarillos, moscas de ojos blancos o rojos, incluso la evolución de las especies estaban a la vista de cualquiera sin que nadie pudiera darles una explicación. Acabamos de ver que el DNA tiene unas

características que lo hacen idóneo para almacenar y transmitir la información genética. Para ello los seres vivos hemos desarrollado el código genético.

El código genético tiene unas características muy interesantes para la transmisión de mensajes dentro de la célula: es universal, degenerado y no es ambiguo. Usted ya conoce estas palabras aplicadas a la vida cotidiana, pero ahora veremos que en este contexto tienen un significado un poco diferente.

Olvide por un momento que estamos hablando de genética y piense en cualquier idioma humano que conozca. Pregúntese: ¿es universal? Según como se mire, el inglés es un idioma que habla mucha gente en muchos lugares del mundo, pero ni los más optimistas dirían que es universal. El código Morse o las señales náuticas de banderas son universales sólo si tenemos en cuenta a los humanos que los han aprendido. Ni siquiera los signos corporales para mensajes tan simples como “sí” o “no” son iguales en todo el mundo. Parece evidente que no hay ningún código inventado por los hombres que sea auténticamente universal. El código genético sí lo es: todos los organismos vivos utilizan el mismo lenguaje para traducir el mensaje de los genes a proteínas. No hay regla sin excepción, y esta no puede ser menos, pero en este caso las excepciones son tan pocas que las podemos ignorar sin remordimientos.

Referido a un idioma, ¿qué quiere decir que es degenerado? Quiere decir que varias palabras tienen el mismo significado. Cuando varias palabras tienen el mismo significado decimos que son sinónimas. El código genético tiene sinónimos. Por ejemplo, TTT y TTC son sinónimos: ambos se traducen como “fenilalanina”, que es un aminoácido. En el capítulo 3 veremos que esta característica es muy útil para amortiguar la aparición de errores.

La última característica del código genético es la de su no ambigüedad: una palabra sólo tiene un significado. Donde veamos TTT siempre querrá decir fenilalanina. En los idiomas humanos la ambigüedad permite, entre otros beneficios,

el sentido del humor, pero el código genético no deja lugar a la duda cuando se trata de interpretar un mensaje.

Ya sabemos en qué idioma está escrito, pero aún no hemos visto lo que es un gen. Y lo que es más importante, cómo sabe la célula qué es un gen. Porque un gen no tiene rótulos que digan “está usted entrando en el gen de la insulina”. ¿O sí?

Del gen a la proteína: el dogma central de la biología

Los genes tienen indicadores, señales que una proteína puede identificar. Hay proteínas inmersas en el núcleo celular que recorren la cadena de DNA en los lugares en los que no está demasiado empaquetada. Estos lugares varían de un tipo celular a otro y ayudan a diferenciar qué genes se expresarán en cada uno de ellos. Cuando una proteína especializada en este trabajo recorre el DNA y reconoce unas bases concretas, se une allí. Otras proteínas reconocen a esta pionera y entre todas ponen en marcha la lectura del gen. Esta primera parte del proceso, llamada “transcripción”, tiene lugar dentro del núcleo de la célula, que es donde se encuentra el DNA. El paso siguiente debe darse fuera, en el citoplasma, porque allí están todos los elementos necesarios para traducir el mensaje de DNA a proteína.

Una molécula de DNA es demasiado grande para salir del núcleo, así que la célula realiza una copia del gen: no puede sacar libros de la biblioteca pero sí fotocopiar los capítulos que le interesen. Para esta copia se utiliza otro material llamado ácido ribonucleico, abreviado como RNA. Hay varios tipos de RNA: el que lleva el mensaje fuera del núcleo es llamado RNA mensajero o mRNA. Una copia no dura para siempre: al cabo de poco de ser leída es destruida y sus componentes vuelven a estar disponibles para copiar otro gen. De esta manera la célula puede regular que el producto de un gen sólo esté presente cuando sea necesario.

Recuerde que todo este movimiento de proteínas que

COSAS QUE HACEN LOS GENES (Y COSAS QUE NO HACEN)

reconocen y leen genes y moléculas mensajeras es una manera de hablar: las proteínas no van en busca de un gen, simplemente lo encuentran. Los encuentros entre las proteínas y el DNA son al azar y, cuando se reconocen, se inicia una reacción química. No piense que hay manos diminutas jugando con estas piezas, ni que las proteínas “quieren” leer genes. Las proteínas “hacen” cosas en la célula, pero no de la misma manera que usted o yo “hacemos” algo.

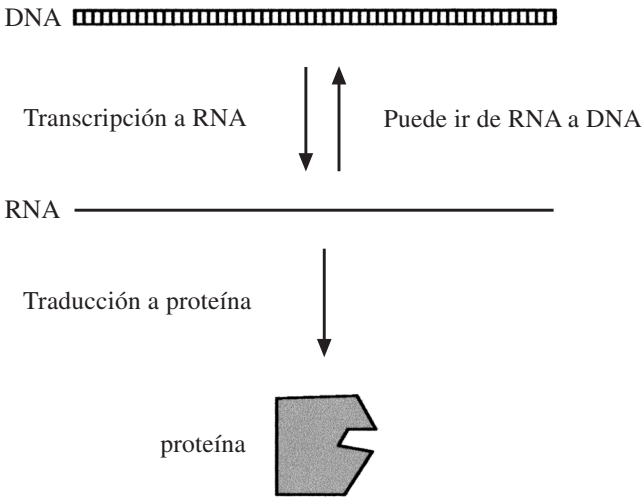


FIGURA 3. El dogma central de la biología. La información genética se almacena en forma de DNA (con algunas excepciones, como los retrovirus), se transcribe a una molécula de RNA y esta molécula es traducida a proteína.

Hemos dejado al RNA mensajero saliendo del núcleo de la célula. Como es un hilo pequeño comparado con la enormidad de un cromosoma puede salir fácilmente por los poros que hay en las paredes del núcleo.

En el citoplasma se encuentra con otras moléculas que reconocen este hilo de RNA, se unen a él y empiezan la última etapa del proceso: la traducción del RNA a proteína. Simultáneamente, otras hebras están flotando alrededor, listas también para ser traducidas: no olvide que la célula hace miles de cosas a la vez. ¿Por dónde empiezan la traducción? Porque todo esto de las tres letras por aminoácido está muy bien, pero no es lo mismo empezar por un sitio que por otro. Veamos por qué.

Suponga que el RNA mensajero en el que nos fijamos empieza así: ATTCGCCATGGCT... hasta mil o dos mil letras más, incluso varios millares si el gen es muy grande.

Si consultamos el código podemos traducir esta secuencia a proteína, leyendo las bases de tres en tres a partir de la primera. Así, ATT-CGC-CAT-GGC se traduce como: “isoleucina-arginina-histidina-glicina”. No se preocupe por los nombres de los aminoácidos; ahora mismo nos interesan sólo como ejemplo. Fíjese solamente en lo que obtenemos si ignoramos la primera letra y empezamos a leer por la segunda: TTC-GCC-ATG-GCT es lo mismo que “fenilalanina-alanina-metionina-alanina”. Observe lo que decíamos de los sinónimos: en esta lectura hemos encontrado dos sinónimos de la alanina. Si empezáramos por la tercera letra, leeríamos: TCG-CCA-TGG, que es como decir “serina-prolina-triptófano”.

Estas lecturas no se parecen en nada, ¿no? Pero sólo una es la correcta. Igual que pasaba antes, cuando se trataba de detectar el principio de un gen, la maquinaria de traducción ha de saber por dónde debe empezar. Lo que hace es buscar una secuencia concreta, normalmente ATG, y continuar a partir de aquí. Esta secuencia codifica el aminoácido metionina y es la señal universal de inicio: con unas pocas excepciones, la traducción no se pone en funcionamiento hasta que se encuentra esta señal. Le recuerdo que no se trata de “buscar” en el sentido humano, sino de que, cuando la maquinaria de traducción encuentra estas tres letras, se activa la reacción química. En nuestro ejemplo, la lectura correcta sería la segunda.

COSAS QUE HACEN LOS GENES (Y COSAS QUE NO HACEN)



asól oun ae sl acorrect
sólo una es la correcta
ólou nae sl ac orrectas
loun aes la co rrectaso

FIGURA 4. Diferentes pautas de lectura: sólo una es la correcta.

El proceso que acabamos de ver fue definido por Francis Crick como el “dogma central de la biología” y se puede expresar diciendo que la información genética se almacena y transmite en forma de DNA que es transcrito a RNA, el cual a su vez es traducido a proteína. El doctor Crick utilizó la palabra “dogma” con ironía, definiéndola como “idea para la cual no hay evidencia razonable”. Las pruebas fueron llegando y hoy el *dogma* está claramente demostrado, aunque algunos casos especiales han obligado a reformularlo, pues se ha visto que algunos virus almacenan su genoma en moléculas de RNA.

Volvamos a la pregunta que nos planteábamos hace unos párrafos: ¿por qué los genes no son proteínas? Ahora ya sabemos la razón: porque las proteínas no son capaces de transmitir su información. A diferencia del DNA, no pueden hacer copias de ellas mismas.

Cosas que hacen los genes

Básicamente, los genes no hacen nada. Están en el núcleo celular esperando a ser leídos. Un libro tampoco hace nada: está en la estantería hasta que alguien lo coge, lo lee y lo devuelve. Hay libros que uno consulta constantemente y otros que durante años se van llenando de polvo. Algunos libros que nos hicieron felices cuando éramos niños ahora no nos interesan en absoluto. Otros no los podemos leer hasta haber alcanzado madurez, unos conocimientos previos. Hay volúmenes enteros que no significan nada para nosotros: páginas y más páginas escritas en idiomas inauditos que quizá nuestros bisabuelos hablaban o que tal vez no son sino garabatos al azar. Nuestro genoma es, de alguna manera, una gran biblioteca que llevamos puesta y que cada una de nuestras células consulta cuando le hace falta. Los 23 volúmenes de esta biblioteca son los cromosomas, que están repetidos porque hemos heredado un juego completo de cada uno de nuestros dos progenitores.

Los genes están en los cromosomas. Cada uno de sus 23 cromosomas es un hilo a lo largo del cual se encuentran unos genes concretos, siempre en el mismo orden, igual que los pueblos y las ciudades se hallan siempre en el mismo orden en una carretera. El hecho de que los genes se encuentren en orden nos permite elaborar mapas genéticos. Cuando decimos que los genes están en los cromosomas no piense en los cromosomas como cajones llenos de genes. Veamos, por ejemplo, un libro: el que tiene ahora en las manos está formado por páginas. Si quiere hablar con precisión no dirá que las páginas “están” en el libro, sino que las páginas “forman” el libro: no puede existir un libro sin páginas. Con los genes y los cromosomas es lo mismo: los genes forman el cromosoma. Algunos están muy juntos y otros están separados por largos trechos de DNA que nunca es copiado a RNA y que no sabemos si hace algo en la célula. Algunos investigadores han llamado “DNA basura” al DNA que no codifica proteínas, pero últimamente esta denominación está perdiendo

popularidad. Se han propuesto varias teorías que intentan explicar la existencia de este excedente de DNA, pero ninguna de ellas ha conseguido ser mayoritariamente aceptada hasta ahora. Este DNA que se encuentra entre un gen y otro o dentro mismo de un gen es el equivalente de la publicidad de un suplemento dominical: cuando estamos leyendo un artículo distinguimos perfectamente si el texto que nos interesa es interrumpido por un anuncio. La célula también hace esta distinción.

Veamos dos ejemplos de genes y sus situaciones en el genoma humano (entre los miles que se conocen ahora, a mediados del año 2001).

El gen que codifica la distrofina, una proteína que mantiene la forma de sus fibras musculares, se encuentra en el cromosoma X. Este fue el primer gen clonado gracias al conocimiento previo de su situación en el genoma. Por decirlo así: los investigadores sabían dónde estaba y fueron a por él. Otras veces es al revés: los investigadores encuentran un gen pero no saben dónde situarlo. ¿Cómo se puede encontrar un gen sin saber de dónde viene? “Por sus obras los conoceréis”: se puede purificar el RNA mensajero presente en un fragmento de tejido como, por ejemplo, una biopsia de músculo, y cada mensaje corresponde a un gen que ha sido leído en ese tejido en particular.

Otro ejemplo de gen podría ser el que codifica el receptor de las LDL, que se encuentra en el cromosoma 19. Las lipoproteínas de baja densidad o LDL se han hecho famosas desde que la gente de las sociedades occidentales se preocupa por el colesterol. Este receptor reconoce las LDL que circulan por la sangre y las capta, con lo cual se reduce el nivel de colesterol circulante.

Hace dos párrafos ha aparecido otra palabra fundamental en la genética de los últimos treinta años: el verbo clonar.

La palabra griega *clon* significa “brote”, referido a la ramita que crece a partir de una rama más gruesa: los clones del tiempo de Pericles eran olivos que se habían desarrollado a partir de una rama plantada en el suelo. En los años

setenta se introdujo esta palabra en el idioma inglés para referirse a un grupo de organismos derivados de un solo individuo mediante reproducción no sexual. Los primeros clones eran colonias de bacterias que provenían de las sucesivas divisiones de una bacteria inicial. Todas las descendientes eran iguales a la original, porque las bacterias se reproducen de forma no sexual, de modo que no se daba intercambio de material genético.

Con la llegada de la tecnología del DNA recombinante (también llamada “ingeniería genética”, y que analizaremos en el próximo capítulo), los microorganismos acudieron en auxilio de los investigadores: un fragmento de DNA introducido en una bacteria podía ser producido en grandes cantidades haciendo crecer (“cultivando”) esta bacteria en un frasco con nutrientes. No vamos a ver con detalle de qué manera se puede introducir un gen en una bacteria, pero piense que podemos partir de una cantidad ínfima de DNA, mil millones de veces menor que un gramo, y obtener gramos de DNA idéntico. El mismo procedimiento también se practica usando virus en lugar de bacterias. Utilizamos estos microorganismos como fotocopiadoras de DNA: colocamos una hoja original y obtenemos miles de copias iguales. El cultivo de bacterias que contiene el DNA que nos interesa es un clon, porque todas ellas descienden de la bacteria original en que lo introdujimos. Por eso decimos que hemos clonado un gen cuando lo hemos introducido en un clon. Un clon es estable: se puede conservar congelado y nos permite obtener copias ilimitadas de este gen. Es como dejar el original dentro de la fotocopiadora: cuando necesitamos más copias, nos basta con apretar un botón. Para cada original necesitaremos una máquina diferente, pero en el caso de las bacterias o los virus esto no supone ningún problema: varios millones de ellos pueden caber cómodamente en un dedal.

Historia de una simplificación

Volvamos por un momento a nuestros dos genes de ejemplo: el de la distrofina y el del receptor de LDL. Como ve, tenemos la costumbre de hablar de los genes como “el gen de...” y a veces esto condiciona la visión que tenemos de ellos. Veamos cómo.

El iniciador de esta costumbre de referirse a los genes como “el gen de...” fue Thomas Hunt Morgan, quien hace casi cien años realizó unos experimentos con la mosca del vinagre, inaugurando así la fructífera colaboración entre la mosca *Drosophila* y los genetistas.

Su método de trabajo consistía en cruzar moscas de características distintas y anotar qué pasaba. Él y sus discípulos utilizaban una palabra que Hugo De Vries acababa de incorporar al vocabulario de los genetistas: la palabra “mutación”. Algunas veces, como resultado de un cruce entre moscas aparentemente normales, aparecía una mosca con los ojos blancos en lugar de rojos, las alas minúsculas o con patas en vez de antenas: esta mosca era calificada de “mutante”. Morgan deducía que un gen era el responsable del color de los ojos, del tamaño de las alas o de la formación de las antenas, y este gen era denominado según la característica nueva que presentaba el mutante.

En la práctica se hablaba del “gen de las alas minúsculas”, como si hubiera un gen encargado de producir alas minúsculas. Cuando, más de medio siglo después, se empezaron a identificar genes humanos, se adoptó el mismo tipo de simplificación. Por eso hablamos del gen del Alzheimer o del gen del cáncer de mama: da la impresión de que los humanos tenemos un gen que sirve para causar la enfermedad de Alzheimer en quienes lo tienen, mientras aquellos que no lo tienen pueden vivir tranquilos y morir de otra cosa.

Le he confesado en la introducción que en este libro encontraría muchas simplificaciones y omisiones. Sin embargo, uno de los objetivos de este libro es que usted abandone el hábito de pensar en los genes de esta manera

“simplificada”, atribuyéndoles funciones y objetivos que no tienen. Repasemos brevemente qué hacen los genes o, como incorrectamente se suele decir, para qué *sirven*.

Los genes son un mensaje que le dice a la célula qué debe hacer en diversas situaciones. En el ejemplo anterior, un gen le dice a la célula cómo tiene que construir la distrofina (una proteína que mantiene la forma de las fibras musculares). No es incorrecto, entonces, hablar del “gen de la distrofina”. Si el gen codifica unas instrucciones erróneas y se produce una proteína inoperante las fibras musculares no podrán desarrollarse normalmente. A la persona que tenga este problema le dirán que padece una enfermedad llamada distrofia muscular de Duchenne. Pero no existe un gen de la distrofia muscular de Duchenne: esto es una simplificación. En todos los laboratorios del mundo los científicos hablan de genes de enfermedades, pero saben perfectamente que se refieren a genes que, cuando no codifican correctamente, causan errores de funcionamiento en la célula que pueden dar lugar a enfermedades. Esta simplificación del lenguaje es peligrosa porque condiciona nuestra manera de ver la genética, acaba culpabilizando a los genes y, de rebote, a sus portadores. Trataremos este tema con más detalle en el capítulo 9. Mientras tanto, es más exacto decir que un gen “está implicado en” la enfermedad de Alzheimer y no que es “el gen del” Alzheimer.

(y cosas que no hacen)

Para empezar: los genes no causan enfermedades.

Los genes presentan variantes, cambios en la secuencia de bases que los forman, igual que un mismo modelo de coche puede tener distintos colores o prestaciones. Estas variantes dan lugar a las diferencias en el color de los ojos, la resistencia a algunas infecciones, la forma de las orejas y muchas otras características de nuestro cuerpo. Las variantes de un gen reciben el nombre de “alelos”. Esta definición es importante: un gen es una categoría, los alelos son los ejemplares

de esta categoría. Vea dos ejemplos en los que, sin tanta justificación filosófica, usted utiliza habitualmente esta distinción.

Un idioma es una categoría: nadie habla “castellano” en abstracto. Lo que cada persona habla es un ejemplar de este idioma, con sus acentos y sus giros. La letra A es una categoría, y las letras **A**, *ā*, \bar{A} y *a* son ejemplares concretos que podemos encontrar de letra A. Son diferentes entre ellas, pero las podemos reconocer como integrantes de una misma categoría.

Algunos alelos pueden contener errores que produzcan una proteína defectuosa, y esto puede dar lugar a una enfermedad. Volveremos sobre este tema a lo largo de los próximos capítulos, porque esta es la base de la moderna genética médica.

Entonces, ¿a qué nos referimos cuando hablamos de enfermedades genéticas? Esta definición incluye todas las enfermedades que, de una manera u otra, tienen una base hereditaria o son resultado de un error en el DNA. Normalmente distinguimos dos clases de enfermedades genéticas. Unas son las que llamamos “monogénicas”, y se deben a un error en un único gen. Estas suelen ser raras, con una frecuencia muy baja en la población. La fibrosis quística, la hemofilia o la acondroplasia son ejemplos de enfermedades monogénicas que veremos a lo largo del libro. El otro grupo es el de las llamadas enfermedades “poligénicas” o “complejas”, e incluye afecciones mucho más comunes como el asma, la diabetes o la osteoporosis. En el desarrollo de estas enfermedades intervienen varios genes, ninguno de los cuales tiene un efecto muy importante por sí mismo, y en diferentes personas unos tienen un efecto más claro que otros. El ambiente, es decir, la dieta, la exposición a sustancias tóxicas, el estilo de vida y el clima tienen un papel muy importante en el desarrollo de las enfermedades complejas. Esta clasificación, no hace falta decirlo, es arbitraria, y sólo sirve para situarse en el esquema general. Incluso para las enfermedades monogénicas cada vez es menos claro el

esquema “un gen, una enfermedad”. En muchos casos el ambiente o la interacción con los productos de otros genes pueden variar la manifestación de una enfermedad teóricamente simple.

Todos tenemos los mismos genes; lo que nos diferencia es qué alelos de este gen hemos heredado (uno de nuestro padre y otro de nuestra madre). Un gen puede estar implicado en una enfermedad, pero la causa no será el gen en sí mismo, sino alguno de sus alelos. Todas las relaciones entre genes, sus alelos y las enfermedades en que están implicados quedan registradas en una base de datos llamada OMIM. Hasta ahora se han descrito poco más de mil genes que presentan algún alelo relacionado con una enfermedad. Usted y yo tenemos estos mil genes, pero no necesariamente hemos heredado los mismos alelos para todos ellos.

Otra cosa que no hacen los genes: determinar nuestro carácter. A medida que se conocen más datos sobre el genoma se está creando un extraño híbrido entre la genética y la astrología. El resultado está en muchas revistas de información general que hablan de los genes de la depresión, el alcoholismo o la homosexualidad como si se tratara de un nuevo tipo de horóscopo.

El carácter de una persona es un mundo muy complejo: ni los profesionales del estudio de la conducta pueden predecir con exactitud qué hará alguien en un momento concreto. En el cine, la misma broma divierte a unos y ofende a otros; una situación adversa nos puede estimular o deprimir; hay quien fuma y hay quien no; hay quien se siente atraído por personas de su mismo sexo y hay quien no. Si sabemos que los genes codifican proteínas, se hace muy difícil creer que la predilección por las películas de los hermanos Marx pueda depender de un imaginario gen del sentido del humor.

Sin embargo, hay ejemplos conocidos de características de la personalidad como el autismo o la depresión que tienen un claro componente genético. No se ha encontrado un gen implicado en el desarrollo de la esquizofrenia, pero se han visto combinaciones genéticas que predisponen a sufrir

algún tipo de esquizofrenia a lo largo de la vida. ¿Quiere esto decir que hay un gen de la esquizofrenia?

Dos conceptos fundamentales: predisposición y determinismo

Normalmente, cuando decimos que un gen está implicado en una enfermedad queremos decir que ciertas variantes de este gen predisponen a sufrirla. A veces esta predisposición es total y la persona que ha heredado una variante concreta sufrirá la enfermedad con toda certeza. Este es el caso de algunas enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington. Otras veces la predisposición se manifiesta como un aumento del riesgo, pero sin una seguridad completa de que la enfermedad aparezca. En las enfermedades psiquiátricas y, en general, en todo lo que tenga que ver con el comportamiento de las personas, se puede hablar de predisposición, pero siempre hay que tener en cuenta el factor ambiente. Se suele decir que estas enfermedades siguen un modelo de “vulnerabilidad-estrés”, en el que una base genética expuesta a unos factores ambientales da como resultado un trastorno de la personalidad. Los factores ambientales no tienen que ser necesariamente negativos: es igual de estresante perder a un familiar que tener un hijo. Lo mismo cabe decir de los genes implicados en otras enfermedades complejas, como el cáncer de mama y ovario: las mujeres que han heredado unas variantes concretas pueden tener un riesgo más alto, pero en cualquier caso el ambiente influye en el resultado de esta predisposición.

Hablar de la predisposición nos lleva a hablar del determinismo. El determinismo es una especie de evolución del fatalismo: nuestro destino está escrito en algún sitio. Para unos son las estrellas, para el personaje de Diderot Jacques el Fatalista es “el gran rollo de allí arriba”, para los modernos deterministas todo está escrito en los genes. Qué enfermedades padeceremos, si nos gustará el vino o la cerveza o cuánto tiempo viviremos.

Como tantas otras ideas, el determinismo tiene una base lógica. Si mi gen del receptor de las LDL codifica una proteína inoperante, mi probabilidad de morir joven es más alta que si Saturno estaba en casa de Venus cuando nací. Estamos de acuerdo. Pero mis afinidades por el vino y Groucho Marx o mi aversión a los animales domésticos no se pueden explicar sólo como una combinación de genes.

Hay una herramienta muy útil para los investigadores de la genética del comportamiento: los estudios con mellizos. Dos hermanos mellizos tienen exactamente la misma información genética. Dos hermanos cualesquiera pueden parecerse mucho, pero dos mellizos son genéticamente iguales: tienen las mismas variantes para todos los genes. Los investigadores toman parejas de mellizos que hayan vivido separados durante gran parte de sus vidas (por divorcios, emigraciones o adopciones) y analizan sus hábitos y caracteres. Lo que tengan en común no podrá atribuirse a la educación, la alimentación o el clima, puesto que han vivido en ambientes diferentes. Esto da una medida de qué aspectos son más heredables y cuáles son más fruto del ambiente.

Los estudios con mellizos son de gran valor para la comprensión de la genética del comportamiento. Normalmente presentan resultados muy matizados, lejos de los titulares simples. Gracias a ellos sabemos que algunas características como la agresividad o el autismo tienen un fuerte componente hereditario, mientras que otras como las ideas políticas o la orientación profesional dependen casi totalmente del ambiente.

Si le gusta la música, seguramente sabe que en la familia de Johann Sebastian Bach el talento musical era una característica muy habitual: muchos de sus miembros se dedicaron a la música y algunos fueron verdaderos maestros. No sabemos hasta qué punto el talento depende del hecho de nacer en una familia donde este talento se vea estimulado y se pueda expresar. Por lo menos, cabe suponer que una parte del genio musical de los hijos de Bach se debió al ambiente en que crecieron.

La genética del comportamiento a veces presenta resultados claros en que un gen interviene directamente en una conducta, en este caso un tipo de conducta violenta. Hace pocos años, unos investigadores observaron que el gen de la monoaminoxidasa (familiarmente MAO) estaba dañado en los hombres de una familia que presentaban un comportamiento muy violento. Este gen interviene en el desarrollo y funcionamiento del cerebro. Por otro lado, los inhibidores de la MAO, que inactivan el producto de este gen, se utilizan como fármacos antidepresivos. Esto nos sugiere que el equilibrio entre una conducta violenta y la mejora del ánimo tras una depresión puede depender de la cantidad de esta proteína que se encuentre presente en una zona concreta del cerebro.

Conforme aparecen más datos sobre el genoma, incluso los científicos más reduccionistas admiten que los genes no son la única variable que hay que tener en cuenta para explicar el comportamiento humano. Un ejemplo es Richard Dawkins que, en su libro ya clásico *El gen egoísta*, reconoce la importancia de los factores culturales en la evolución humana, e introduce el concepto de “meme” para referirse a la “unidad de cultura” que puede heredarse (no necesariamente de padres a hijos: gran parte de la transmisión cultural se da entre personas de la misma generación).

La única receta válida por lo que se refiere a la influencia de los genes en nuestra conducta es esta: tome con pinzas los datos que aparezcan. A menudo los matices se pierden por el camino del laboratorio hasta el público.

Parece que ya tenemos el equipaje suficiente para embarcarnos en los capítulos siguientes: sabemos que los genes son instrucciones que la célula necesita para construir proteínas; que los genes se encuentran a lo largo de los cromosomas dentro del núcleo de cada una de sus células; y que siempre están en el mismo cromosoma y en el mismo orden. Hemos visto que estas instrucciones están escritas en un idioma que es el código genético, que permite traducir las palabras de tres letras del DNA a los veinte aminoácidos que son los

ladrillos de que están hechas las proteínas. Este código es el mismo para casi todos los seres vivos: la vida se puede describir con sólo cuatro letras.

Sabemos que todo lo que hacen los genes es estar en el núcleo, esperando a que la célula necesite sus instrucciones y los lea. Por lo tanto, no son culpables de nada de lo que nos pase a los humanos: nuestras enfermedades, nuestros gustos o el tiempo que hemos de vivir dependen en parte de la información genética que hayamos heredado, pero no podemos perder de vista que el ambiente y nuestros hábitos desempeñan un papel muy importante en nuestras enfermedades. Tomar demasiado el sol le puede provocar un cáncer de piel pero no tomarlo nunca le puede ocasionar déficit de vitamina D y depresiones. Un exceso de ejercicio físico le puede provocar problemas cardíacos, mientras que la falta de ejercicio puede facilitar la aparición de trombosis por coágulos de colesterol.

Ahora usted tiene una idea de lo que es el genoma, qué son los genes y qué no son. Seguro que le interesará saber algo más sobre la idea que ha unido a científicos de todo el mundo para el estudio del genoma: el Proyecto Genoma Humano. Veamos a continuación en qué consiste y qué condiciones se han dado para que este proyecto se haya emprendido precisamente ahora y no hace sesenta años, cuando se demostró que el DNA era el portador de la información genética.