
El genoma humano
The human genome

S. Grisolia

El Genoma debe ser entendido como la totalidad de la información genética almacenada en el ADN de las células. Cada persona tiene su propio genoma, el cual guarda una gran similitud (99,8%) con todos los de su propia especie y tan solo se diferencia de la del chimpancé en algo más del 1%. Esa información, que se encuentra almacenada en todas y cada una de sus células y que le define e identifica como ser único e independiente, es lo que conocemos como su patrimonio genético o genoma.

El genoma humano, ese gran libro de la vida que contiene las instrucciones que determinan las características físicas y en parte psicológicas e intelectuales del individuo, ha sido recientemente descifrado en más del 99% de su totalidad, gracias al esfuerzo de un consorcio público internacional (Proyecto Genoma Humano) y una empresa privada (Celera). Pero, habrá que esperar algunos años más, hasta disponer de la información completa del genoma.

Una vez conocida la secuencia de letras contenidas en el ADN que simbólicamente podemos considerar que forman las palabras y frases de este gran libro de la vida, queda todavía un importante camino que recorrer, y es conseguir interpretar y comprender dicha información, saber la localización y relevancia de cada uno de los genes así como sus implicaciones en el diagnóstico de las enfermedades y en la terapéutica personalizada de cada individuo. En este sentido, la secuenciación del genoma abre una nueva avenida en el conocimiento y fundadas expectativas de interés en el área socio-sanitaria. Pero quedan todavía importantes cuestiones por resolver antes de que estas expectativas sean una realidad.

ORGANIZACIÓN DEL GENOMA

Las personas estamos formadas por un ingente número de células y, aunque las que constituyen la piel, el hígado, el

músculo, la sangre, el sistema nervioso, etc., muestran características morfológicas y funcionales diferentes, todas ellas encierran, en compartimentos específicos, una información genética idéntica, la cual no se expresa de forma simultánea en una misma célula sino que a lo largo del desarrollo se seleccionan grupos de genes que determinan su futuro estructural y funcional. En este sentido, todas las células de nuestro organismo proceden, por divisiones sucesivas, de una célula precursora común que comparte una información materna y paterna para constituir su propio genoma, y las características morfo-funcionales propias de cada tipo celular dependen básicamente del particular grupo de genes que han sido seleccionados para manifestarse.

El ADN es la molécula responsable del soporte de la información genética, la cual está basada en una secuencia específica de otras moléculas muchísimo menores denominadas nucleótidos. El orden de estos nucleótidos en el ADN es de crucial importancia porque define la secuencia específica de aminoácidos que tendrá la futura proteína. Sólo participan 4 nucleótidos diferentes que, combinados en grupos de tres, establecen un código específico que define el significado de esta información. Cada nucleótido dispone de tres elementos: una base nitrogenada, un azúcar (la desoxirribosa) y un grupo fosfato. La base es la verdaderamente responsable de la especificidad de la información y existen cuatro diferentes, que se identifican con las letras A (Adenina), G (Guanina), C (Citosina) y T (Timina) y representan las cuatro letras con las que se escribirá el libro de la vida; los otros componentes del nucleótido (el azúcar y el grupo fosfato) desempeñan una función estructural y facilitadora de la polimerización mediante el engarce consecutivo de los diferentes nucleótidos.

Estructuralmente, el ADN es una molécula de doble cadena, cada una de las cuales está dirigida en sentido antiparalelo (considerando la dirección de su polimerización o crecimiento) y ambas cadenas forman una estructura en espiral (a modo de escalera de caracol) en donde los grupos azúcar-fosfato constituyen el esqueleto o armazón que representan los laterales paralelos de la escalera de caracol, mientras que las bases nitrogenadas están orientadas hacia el eje central de la espiral y representan los peldaños de la escalera. El apareamiento de las bases entre ambas cadenas se realiza con una extraordinaria selectividad, de acuerdo con la siguiente regla: Adenina con Timina (A-T) y Citosina con Guanina (C-G) y cada 10 pares de bases (peldaños) da lugar a una vuelta completa de la hélice.

La información contenida en el ADN es decodificada en dos etapas consecutivas denominadas transcripción y traducción. La transcripción supone la síntesis de ARN (ácido ribonuclei-

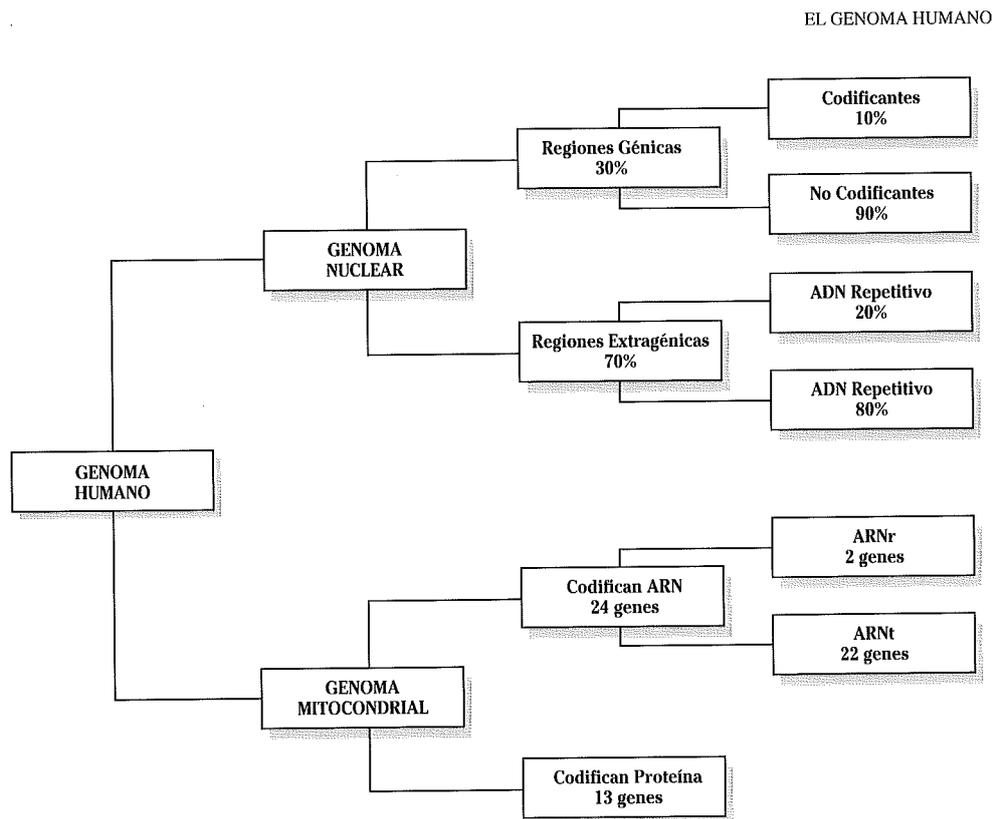


Figura 1. Organización del Genoma Humano.

co) costituito por una sequencia de cuatro nucleótidos (ribonucleótidos) conteniendo las mismas bases que los nucleótidos que forman parte del ADN (desoxirribonucleótidos) con la salvedad que la Timina es substituida por Uracilo. El orden de los nucleótidos en el ARN viene definido por la sequencia de los mismos en una de las cadenas del ADN que sirve de molde. Por último, la traducción supone el cambio del código basado en una sequencia de nucleótidos en otro basado en una sequencia de aminoácidos (proteína), merced a unas moléculas de ARN especiales denominadas ARNt (ARN de transferencia).

ESTABILIDAD DEL GENOMA

Dada la importante función que tiene asignada la molécula de ADN, tanto en el propio individuo como en la preservación de la información genética a través de la evolución, el ADN debe garantizar la estabilidad de esta información, que será transmitida a sus propias células y a la descendencia. Para garantizar la estabilidad del genoma, éste no sólo se encuentra protegido y localizado en compartimentos específicos dentro de la célula, sino que además se establecen mecanismos

1ª BASE extremo 5'	2ª BASE				3ª BASE extremo 3'
	U	C	A	G	
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U C A G
	UUC Phe	UCC Ser	UAC Tyr	UGC Cys	
	UUA Leu	UCA Ser	UAA STOP	UGA STOP (Trp)	
	UUG Leu	UCG Ser	UAG STOP	UGG Trp	
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U C A G
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U C A G
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	
	AUA Ile (Met)	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg (STOP)	
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg (STOP)	
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U C A G
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	

Tabla 1. Tabla del código genético nuclear y mitocondrial.

Ambos códigos genéticos son similares pero no idénticos. Combinaciones de 3 nucleótidos (codones) en un ARNm son traducidos a aminoácidos en el transcurso de la síntesis de proteínas, de acuerdo con los significados indicados en la tabla. El apareamiento de bases codón-anticodón entre ARNm y ARNt permite que el reconocimiento de las dos primeras bases se realice con normalidad [A-U, C-G], pero a nivel de la tercera base se produce un tambaleo excepcional (hipótesis del tambaleo) permitiendo que en dicha posición el apareamiento G-U sea también admitido.

de control que garantizan la ausencia de errores al realizar las copias del mismo. En la actualidad se asume que durante la duplicación del material genético se comete sólo un error cada mil millones de pares de bases, lo cual permite apreciar la gran fidelidad de las copias y el elevado grado de estabilidad de la información en el proceso de la herencia. Pero, el genoma humano no es una entidad absolutamente estable, sino que puede ser objeto de diferentes tipos de cambios denominados mutaciones, las cuales pueden llegar a ser transmisibles a la descendencia si estos cambios afectan a las células germinales. Las mutaciones surgen como resultado de la actividad normal de la célula (mutaciones espontáneas) o de su interacción con agentes químicos o físicos del entorno (mutaciones inducidas) y pueden ser de diferentes tipos, oscilando entre la alteración de un simple par de bases (mutaciones puntuales) hasta las anomalías cromosómicas a gran escala. Las mutaciones de genes y cromosomas han contribuido tanto a la biodiversidad genética de los individuos como a la aparición de patologías de origen genético.

El ADN no se encuentra en la célula como molécula desplegada y desnuda sino que habitualmente se repliega sobre sí mismo y se asocia con otras moléculas, fundamentalmente proteínas, para generar una estructura más estable y compleja denominada cromosoma. Cualquier cromosoma está constituido básicamente por un centrómero (región central), dos telómeros (uno en cada extremo) y un número variable de orígenes de replicación, distribuidos a lo largo del mismo, que son los puntos en donde se inicia, de forma asincrónica, la duplicación del material genético. Para que el cromosoma sea realmente operativo, éste ha de ser capaz de replicarse (realizar una copia exacta de sí mismo), segregarse en dos copias durante el proceso de la mitosis y autoconservarse en la célula durante generaciones, ya que el número de copias necesarias desde la primera célula hasta el individuo adulto, rebasa la cifra de la unidad seguida de catorce ceros (10^{14}). Durante la división celular, las células hijas reciben una dotación genética idéntica a la célula progenitora mediante un proceso de replicación o duplicación del ADN durante el cual, las dos hebras de la doble hélice de ADN se separan y cada una de ellas sirve de molde para generar una nueva hebra complementaria, de acuerdo con la regla de apareamiento de bases anteriormente mencionada (A-T y C-G). La transmisión o herencia de esta información en el ADN es de tipo semiconservativa de forma que cada una de las células hija recibe una hebra de nueva síntesis y su complementaria antigua, que ha servido de molde para generar la nueva.

LOCALIZACIÓN DEL GENOMA

El genoma humano está constituido por un genoma nuclear y otro mitocondrial. La parte más importante del genoma se localiza en el núcleo de la célula (genoma nuclear) el cual está separado del resto por una envoltura nuclear que limita y regula el intercambio que se establece entre el interior del núcleo (en donde se encuentra el ADN) y el exterior del mismo (citoplasma celular) donde se encuentra la maquinaria relacionada con la decodificación de la información genética, responsable en última instancia de la síntesis de proteínas. El genoma nuclear, que está dispuesto en forma lineal y representa el genoma al que habitualmente nos referimos al hablar del genoma humano, está constituido por algo más de tres mil millones de pares de bases (o nucleótidos) conteniendo aproximadamente unos mil genes. Cada cromosoma nuclear está constituido por una sola hebra de doble cadena de ADN (lógicamente asociada a proteínas) con una longitud de 1,7 a 8,5 cm, conteniendo entre 50 y 250 millones de pares de bases de nucleótidos. Sin embargo, esta molécula habitualmente se encuentra en grados de mayor o menor empaquetamiento y esta especial forma de plegamiento de los cromosomas per-

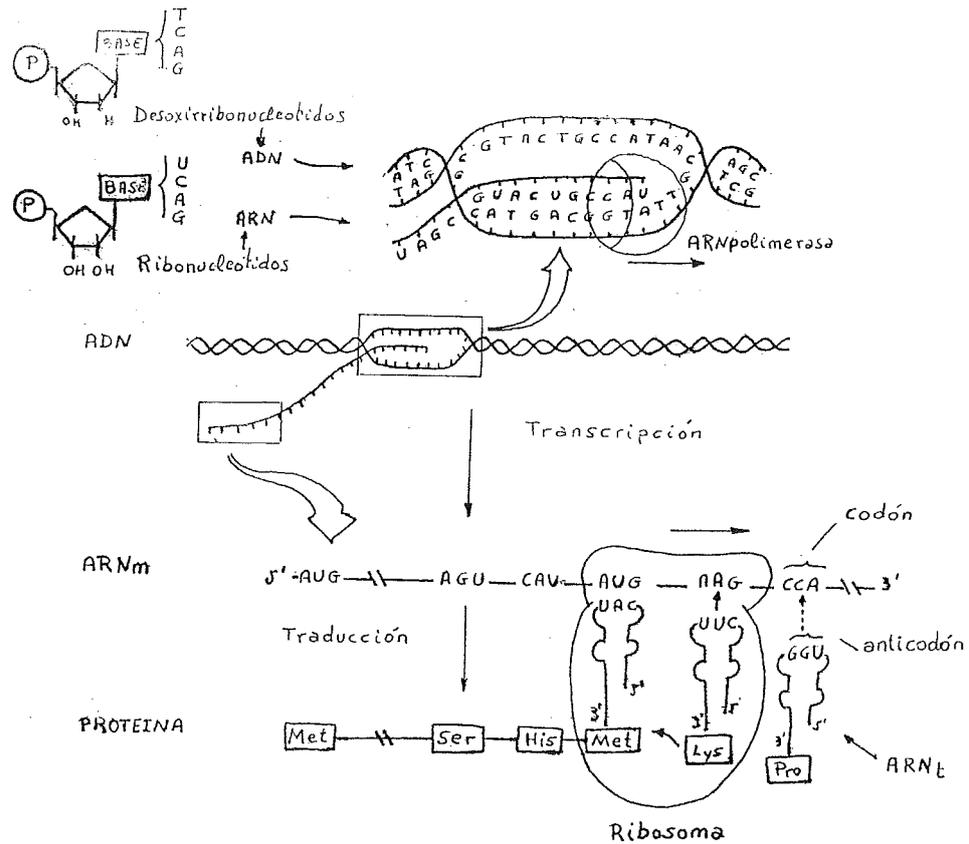


Figura 3. Decodificación de la información genética.

Proceso que permite pasar la información genética de un lenguaje codificado en secuencias de nucleótidos a otro basado en secuencias de aminoácidos.

mite que todo el genoma pueda ser almacenado en el espacio nuclear de la célula, que viene a representar una esfera con un diámetro de unas cinco milésimas de milímetro, en donde se almacena una información equivalente al contenido de 800 Biblias. El otro genoma es el genoma mitocondrial, ubicado en la matriz de un orgánulo celular (mitocondria). La organización del genoma mitocondrial humano es radicalmente diferente del genoma nuclear, pero tiene grandes similitudes con la mayoría de los genomas de las bacterias (células procariotas): es más simple, está constituido por unos dieciséis mil seiscientos pares de bases, conteniendo 37 genes y con una disposición circular. Se cree que la célula eucariótica actual, conteniendo ambos genomas nuclear y mitocondrial, procede de la simbiosis entre dos células diferentes, una nucleada (eucariota) y otra sin núcleo diferenciado (procariota). Esta

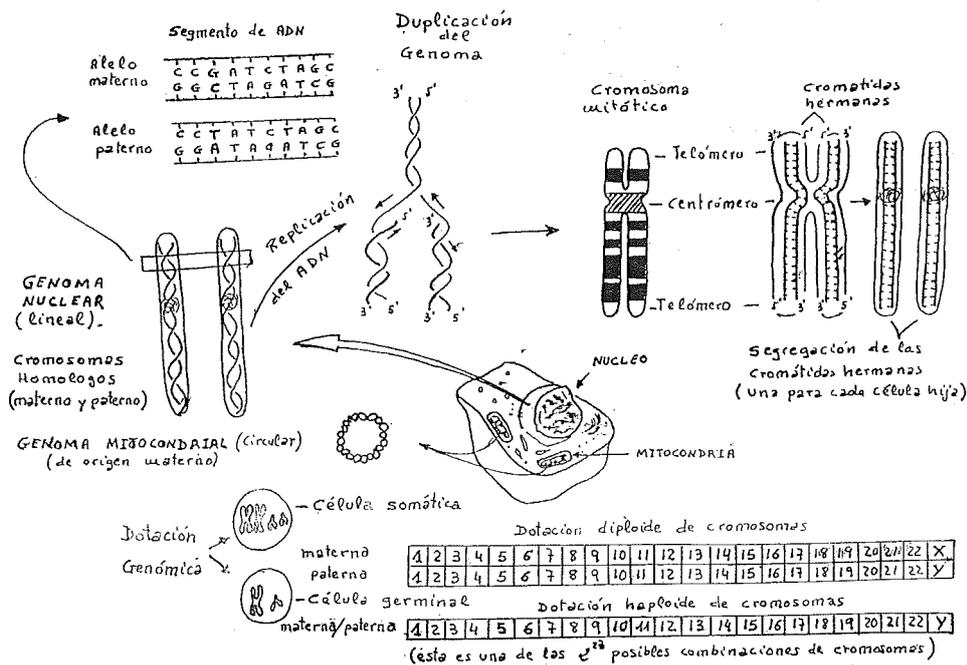


Figura 4. Localización y herencia del genoma.

Proceso que permite pasar la información genética de un lenguaje codificado en secuencias de nucleótidos a otro basado en secuencias de aminoácidos.

simbiosis debe ser entendida en los orígenes de la vida. Ésta surgió en un ambiente con una atmósfera reductora y las células liberaban oxígeno al medio como residuo de su metabolismo. En esta época, el oxígeno resultaba ser altamente tóxico para la inmensa mayoría de células eucariotas, aunque surgieron algunas células procariotas con capacidad para utilizar el oxígeno con fines metabólicos. La masiva liberación de oxígeno al medio (hace unos 1500 millones de años), provocó un enriquecimiento de oxígeno en la atmósfera de la tierra, incompatible con la vida. Sin embargo, gracias a la simbiosis de algunas células eucariotas primitivas con las células procariotas (con capacidad para consumir el oxígeno), las primeras pudieron adaptarse y sobrevivir en las nuevas condiciones oxidantes de la atmósfera.

HERENCIA DEL GENOMA

En nuestro organismo podemos diferenciar dos grandes grupos celulares, en función de la carga genómica disponible. Unas son las células somáticas las cuales participan estructural y funcionalmente en la actividad de nuestro organismo y son la mayoría de las que forman parte de nuestro ser. Se

caracterizan por disponer de una información genética nuclear duplicada (numero diploide de cromosomas) dispuesta en 22 pares de cromosomas homólogos (autosomas) y dos tipos de cromosomas sexuales X e Y, de cuya combinación depende el sexo femenino (XX) o masculino (XY) de la persona. Las otras células, presentes en menor proporción, son aquellas cuya función está relacionada con la fecundación y son las células germinales o gametos, denominadas óvulo (en el caso de la mujer) o espermatozoide (en el hombre). Todas ellas disponen de una dotación simple de cromosomas (número haploide) constituido por 22 autosomas más un cromosoma sexual. Durante la fecundación, cada una de las células germinales, aportará una dotación haploide de cromosomas, de cuya combinación dependerá el sexo masculino o femenino del nuevo ser, con una dotación final diploide de cromosomas. De ahí que el genoma nuclear del nuevo ser esté constituido al 50% por la información genética derivada del padre y el otro 50% derivado de la madre. Esta información paterna y materna permanecerá almacenada en las células somáticas siempre de forma físicamente independiente (son cromosomas homólogos pero diferentes) mientras que en las células germinales se produce una recombinación entre cromosomas homólogos, generando cromosomas singulares basados en la recombinación del ADN materno y paterno. Además, cada célula germinal esta constituida por una de las 223 posibles combinaciones haploides de cromosomas maternos y paternos. En este sentido, el mecanismo de reproducción sexual garantiza la diversidad evolutiva de la especie, ya que asegura que el genoma nuclear del nuevo individuo es el resultado de una recombinación particular (en las células germinales) de los respectivos genomas de sus progenitores. Sin embargo, debemos destacar que la herencia mitocondrial es exclusivamente materna puesto que durante la fecundación el espermatozoide sólo aporta su núcleo al óvulo, mientras que en el óvulo se encuentran ambos genomas, el nuclear y el mitocondrial, ubicado este último en los orgánulos mitocondriales citoplasmáticos. En este sentido, el genoma mitocondrial es un instrumento de gran utilidad para seguir el linaje materno en el proceso de la herencia.

TECNOLOGÍA Y AVANCES SOBRE EL GENOMA

Los conocimientos requeridos para el avance del conocimiento sobre el genoma humano requieren al menos tres etapas consecutivas: i) completar la secuenciación de bases del ADN para obtener la información genética común a partir de un número suficiente de personas; ii) conocer qué genes o grupos de genes participan en cada tipo celular y en qué enfermedades podrían estar implicados; iii) adquirir datos referentes a todas las que se producen en la célula y su pre-

sencia relativa en los distintos tipos celulares y en las distintas enfermedades. Hasta la actualidad el conocimiento sobre la expresión de los genes se lleva a cabo de una forma muy reducida y selectiva, analizando o estudiando gen a gen su comportamiento e implicaciones en la salud y la enfermedad y a lo sumo estudiando simultáneamente un número reducido de genes. Los nuevos procedimientos basados en análisis sobre micromatrices (*microarrays*) de ADN permitirán analizar de forma simultánea la práctica totalidad de los genes, utilizando un soporte (chip) con una superficie aproximada de un centímetro cuadrado. Esta nueva capacidad de identificación simultánea y rápida de los genes, permitirá conocer el grado de interrelación entre genes o grupos de genes y su influencia en relación con la actividad funcional normal de la célula y por tanto, también de sus alteraciones e implicaciones en la patología. De igual modo, facilitará conocer la influencia de sustancias químicas exógenas sobre la expresión o alteración de los genes en los individuos. En un sentido amplio, nos permitirá comprender mejor que el genoma es el soporte de un potencial desarrollo físico del individuo y que su manifestación definitiva viene también definida por los factores ambientales que modulan la expresión del genoma de cada persona. En la actualidad los expertos están de acuerdo en que más de 6.000 enfermedades tiene un origen claramente hereditario y de ellas, tan solo en un 3% de los casos se ha podido llegar a identificar el gen responsable de la misma. Enfermedades como el Parkinson, Alzheimer, hemofilia, Síndrome de Down, multitud de patologías cardíacas, etc. podrían beneficiarse directamente de los avances en el conocimiento del genoma pero, las aplicaciones diagnósticas y terapéuticas podrían incrementarse por un factor importante, considerando que la manipulación genética de células puede ser utilizada también de forma indirecta con fines terapéuticos, modificando o modulando la expresión génica de células normales, por ejemplo con el fin de potenciar la respuestas del sistema inmunitario, como es el caso de las vacunas. Esto abre también nuevas expectativas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades adquiridas, como son el cáncer, las enfermedades infecciosas, etc. En este contexto, surge la terapia génica como una parte especializada de éste conocimiento que pretende estudiar y evaluar la posibilidad de reparar, sustituir o silenciar parte del repertorio genético de las células, con fines terapéuticos. Pero destacar que detrás de estos descubrimientos hay importantes intereses económicos, con un gran potencial de suculentos beneficios, lo cual abre un amplio debate sobre la posibilidad de patentar los genes o las aplicaciones médicas de estos nuevos hallazgos. El desarrollo de nuevos fármacos basados en la información derivada de nuestro conocimiento sobre el genoma abre, pues, un nuevo

espacio en donde los conceptos bioéticos deberán aportar luz o límites a la hora de regular el posible conflicto de intereses que pudiera presentarse entre los beneficios a la humanidad y los intereses privados de empresas o grupos comerciales. En este sentido, no debe resultar baldío insistir en que el genoma humano es uno de los más valiosos patrimonios del ser humano y, por tanto, su información genética debe ser considerada como un patrimonio indiscutible de la humanidad.

PERSPECTIVAS DEL GENOMA

Con el fin de apreciar el insospechado potencial que tiene el conocimiento del genoma desde el punto de vista socio-sanitario, diremos que todo lo mencionado en relación con las enfermedades deriva del conocimiento que en la actualidad disponemos respecto de los genes, los cuales son aquellas regiones del ADN que se manifiestan en forma de proteína después de ser decodificada su información genética. Los genes son la parte más importante del genoma porque es la región que define las características estructurales y funcionales de nuestro organismo. Sin embargo, debemos señalar que las regiones génicas representan solo el 3% del genoma, mientras que el resto de este gran libro de la vida, es decir, el 97% restante de las secuencias de nucleótidos presentes en el ADN, no tiene una función claramente codificante y desempeña funciones reguladoras, estructurales y, en gran medida, su función es desconocida. Algunos autores se refieren a estas regiones como ADN basura, lo cual no deja de ser una interpretación reduccionista. En cualquier caso, el mayor conocimiento sobre el significado y función de cada una de las partes del genoma y la posibilidad de modular o regular las funciones de los genes, actuando no sólo directamente sobre los mismos, sino también sobre las regiones no codificantes, abrirá, sin lugar a dudas, un potencial de aplicación socio-sanitario con insospechadas ventajas. En este sentido, es razonable pensar que un conocimiento completo desde el punto de vista estructural y funcional del genoma humano no se alcanzará antes de varias décadas. Sin embargo, los conocimientos actualmente disponibles son muy alentadores y ponen de manifiesto que constituyen los cimientos de la medicina molecular del siglo XXI. Mientras tanto, debemos señalar que el conocimiento adquirido en los últimos años sobre el genoma nos ha de permitir comprender mejor la normalidad y la enfermedad, las limitaciones y expectativa de vida de un individuo, las bases moleculares de la enfermedad, los mecanismos de la diferenciación celular, la regulación de la expresión de los genes, la biodiversidad de los individuos y las especies en la naturaleza y de cómo en la actualidad los avances en la tecnología del ADN recombinante o ingeniería genética, sumados a los conocimientos derivados del Proyecto

Genoma Humano, tendrán una repercusión directa en las nuevas terapias basadas en la utilización elementos genéticos (terapia génica), así como ofrecernos un marco de comprensión del significado potencial de la clonación humana y su potencial aplicación en el transplante, como fuente inagotable de tejidos y órganos.

Nota: dados los rápidos avances en el conocimiento del Genoma, este comunicado es un borrador básico que habrá de modificarse y/o extenderse a su debido tiempo. Se basa en un artículo de Salvador Aliño y Santiago Grisolia.