

Genética y epigenética

Manuel Béjar Gallego

Cátedra Ciencia, Tecnología y Religión
Universidad Pontificia Comillas (Madrid)
E-mail: mbejar@recuerdo.net

Tradicionalmente los dos pilares de la biología han sido la teoría de la evolución y la teoría celular. Como es razonable los biólogos dan por supuesto que el universo inerte de la física se ha tornado en un complejo mundo repleto de vida. El fenómeno de la vida se asume, no se explica. El objeto de estudio de la biología son los seres vivos. Concretamente buscan conocer su estructura, su función, su desarrollo, su evolución y su distribución en ecosistemas. Para ello se necesitan tanto conceptos propios de la biología a nivel genético y molecular como los de la biología evolutiva que estudia el dinamismo de las especies en función de su genómica y capacidad de adaptación al medio. Nuestro objetivo es dar cuenta del desarrollo de la genética y de su importancia para codificar la biología de los seres vivos, así como subrayar sus limitaciones, que implican la existencia de factores epigenéticos manifiestos.

Fue Francis Crick quien acuñó la expresión “dogma central de la biología” para referirse a los procesos bioquímicos que expresan biológicamente la información genética. Aunque quizás el término “dogma” no fue apropiadamente elegido, el dogma central de la biología resuena con fuerza en ciencia y permite explicar cómo se sintetiza una estructura biológica denominada proteína a partir de la información contenida en el ADN almacenado en el interior del núcleo celular. Simplificando a la mínima explicación diríamos que parte del ADN se copia en ARN y el ARN indica qué secuencia de aminoácidos se necesita para formar una proteína. Esta es la idea básica de la genética. Las diferentes críticas por incluir la palabra “dogma” no evitan que exista un marcado determinismo biológico. Somos nuestro ADN y no puede ser de otra forma. Así, se entiende que cada individuo es su dote genética recibida por parte

de padre y madre. Precisamente, la epigenética ofrece una ventana hacia un nuevo horizonte más allá del determinismo biológico.

El ADN es una enorme colección de miles de millones de nucleótidos formados por azúcar, un grupo fosfato y un tipo de base nitrogenada (A, T, G, C). La biología del siglo XXI ha desvelado que casi todo el ADN de los animales superiores no sirve para codificar proteínas. Solo alrededor del 2% es ADN codificante. El orden de las bases en la región codificante del ADN determina la naturaleza de la proteína que resulta de la interpretación del código genético. De acuerdo con el dogma central de la biología un gen es la cadena de ADN codificante necesaria para formar una proteína a partir de la información copiada por ARN. Así, el determinismo más cerrado concluiría que un gen codifica una proteína con una función muy concreta. Si esto es así, ¿qué ocurre con toda la inmensidad de ADN no codificante?

No hace mucho tiempo se pensaba que el ADN no codificante carecía de interés funcional. Aunque es difícil pensar cómo algo tan abundante y tan poco apreciado podría haber sido mantenido por la evolución biológica durante tantos años, inicialmente fue calificado en la jerga científica como

ADN basura. El ADN basura no sirve para codificar proteínas y se creía que era un resto evolutivo. Hoy sabemos que es verdaderamente valioso. Con la publicación de los resultados del exitoso proyecto genoma humano liderado por Francis Collins se consiguió un importantísimo hito científico al secuenciar los miles de millones de bases que componen la información genética de nuestra especie. Nos referimos al denominado genoma humano, el lenguaje de la vida¹.

La culminación de este proyecto permitió cartografiar los más de 20.000 genes distintos en el ADN para configurar más de los 100.000 tipos de proteínas. No es un error, sino una evidencia. Bastan 20.000 genes para producir 100.000 tipos de proteínas. Se hace necesario, por tanto, revisar el dogma central de la biología que establecía una relación uno a uno entre genes y proteínas. Tras la secuenciación del genoma humano sabemos que existe una mayor versatilidad genética que la anticipada en el siglo XX. Y esta mayor potencialidad genética es una característica de los animales superiores. En el pasado pudiera haber sido razonable pensar que la complejidad

¹ Cf. F. S. COLLINS, *El lenguaje de la vida*, Crítica, Barcelona 2014.

se correlacionaba siempre con la cantidad o calidad de genes. Nada más lejos de la realidad. Humanos y gusanos poseen el mismo número de genes. Lo que diferencia al *Sapiens* del *C. elegans* es su versatilidad para generar proteínas más complejas con funcionalidades más sutiles. Pero el contraste genético más sobresaliente es el porcentaje de ADN basura, es decir del tamaño de su ADN no codificante.

El proyecto genoma humano ha conseguido clarificar el origen genético de algunas enfermedades, subrayar las semejanzas genéticas entre humanos, chimpancés y otros animales complejos, así como comprobar que casi todo nuestro ADN es no codificante. Quizás hoy podamos decir que es más acertado hablar del ADN basura como una valiosa información genética que no codifica directamente proteínas, pero sí sirve para regular su expresión. Cuanto mayor es la complejidad animal, más compleja es la naturaleza de sus proteínas y consecuentemente se precisa de una red proteica más sofisticada para su regulación. En definitiva si con el ADN codificador se consiguen sintetizar complejas y variadas proteínas, debe existir también una fuente de información genética no codificadora que permita regular la

expresión de esas proteínas. A fin de cuentas todas nuestras células comparten el mismo ADN pero no son iguales, ni hacen lo mismo, porque simplemente se expresan distintos genes y, en consecuencia, distintas proteínas. ¿Por qué son distintas las neuronas de las demás células?

Las respuestas a estas preguntas las hallamos en el ADN regulador. Pero antes de dar la clave epigenética, necesitamos profundizar en la estructura del ADN. Todos hemos visto representado el ADN como una doble cadena en forma de una doble hélice que se mantiene unida mediante bases complementarias (A-T y G-C). A pesar de que el ADN de una sola célula mediría más de un metro si mentalmente lo desplegáramos en línea recta, su compleja arquitectura lo vuelve invisible y eficientemente plegado para permanecer en el núcleo de una célula. Si forzamos este ejercicio mental el despliegue de todo nuestro ADN cubriría la distancia Tierra-Sol. Y con un poco más de imaginación crearíamos complejas redes cósmicas con todo el ADN humano. Parece impactante pero la grandeza del ADN está en su arquitectura. El descubrimiento de la doble hélice de ADN fue realizado hace más de 50 años. Hoy sabemos que además de esta ordenación

estructural existen mecanismos reguladores que favorezcan la expresión de unos genes activos en detrimento de otros que quedan silentes. Es decir, no se expresa todo el potencial genético. Y en esta decisión están implicados factores epigenéticos reguladores.

El ADN queda encerrado en el interior del núcleo celular pero no está tan amontando en el núcleo como se pensaba a principios del xx. El núcleo celular consta de una mezcla de ADN y proteínas (histonas) llamada cromatina. La cromatina es una compleja red que conecta distintas partes del genoma correspondientes a genes activos. Durante la división celular se condensa en 23 pares de piezas parecidas a relojes de arena. Nos referimos a los 46 cromosomas que resultan del empaquetamiento del ADN por las histonas. En el núcleo es posible diferenciar territorios cromosómicos mediante técnicas de pintado cromosómico. La posición radial de cada cromosoma en el núcleo pauta la formación de diferentes grupos de afinidad asociados con una tipología celular concreta.

Resulta que la distribución nuclear de los cromosomas influye en la activación o desactivación de los genes que contiene. La posición del gen afecta a su funcionalidad. Los genes de la periferia

permanecen generalmente inactivos y cargados de marcadores epigenéticos. La metilación, por ejemplo, es un marcador epigenético que dificulta la expresión del gen, pues hace más difícil que pueda ser copiado en ARN iniciando el proceso de transcripción. Una metilación elevada termina silenciando ciertos genes. Ahora entendemos la diferencia epigenética entre distintos tipos de células. Aunque tienen el mismo ADN tienen distintos genes silenciados por marcadores epigenéticos.

Las investigaciones de los últimos años han revelado la compleja organización interna del genoma. Además de los genes, existen reguladores que los activan y desactivan. La expresión de los genes está influenciada tanto por ADN regulador cercano como por secuencias de ADN muy distantes. Existen también mecanismos reguladores epigenéticos que cambian la química del ADN o de sus histonas sin alterar sus bases, variando el nivel de empaquetamiento y la accesibilidad para las moléculas replicadoras. La mayoría de las secuencias del ADN formará ARN no codificante con una función reguladora de la expresión de otros genes; bien activándolos, o bien inhibiéndolos del proceso de replicación. La va-

riedad de los ARN no codificantes y su frecuencia son una evidencia de la importancia de su función reguladora. Hoy empezamos tan solo a imaginar el potencial de la epigenética. Pero los sueños nos evocan los éxitos del pasado cuando hace más de medio siglo unos científicos arrojaron luz donde nadie alcanza a ver.

1. El descubrimiento de la estructura del ADN

Al igual que los átomos, el ADN no puede verse, ni a simple vista ni con microscopio. Para descubrir su estructura fue necesario aplicar técnicas de cristalografía con rayos X. Se trata de una radiación electromagnética con una longitud de onda inferior a la de la luz visible. La menor longitud de la radiación permite interactuar con la estructura invisible de ADN y formar un patrón visible que resulta de la difracción de la radiación electromagnética por la estructura del ADN. Rosalind Franklin, científica experimental, conoció con la destreza suficiente el patrón de difracción del ADN. El patrón número 51 ha pasado a la historia como su resultado más sobresaliente, que sirvió a James Watson y Francis Crick como soporte experimental para descubrir la estructura de la doble hélice de

ADN en 1953. Watson, Crick y Maurice Wilkins compartieron el Nobel en 1962. Franklin ya había muerto. ¿Quién fue Wilkins? ¿Por qué Franklin no fue galardonada? No nos es posible seguir en este episodio de la historia de la ciencia. Volvamos al siglo XXI.

2. El proyecto genoma humano

En abril de 2003 se presentó ante el mundo la secuencia del genoma humano. Se había descubierto el orden de las bases de todo ser humano. El éxito fue sobresaliente pues desde entonces disponemos del código biológico que hace del ser vivo un individuo humano. Aún hoy no sabemos interpretar completamente este código de la vida humana pero se han abierto importantísimas líneas de investigación para el tratamiento y prevención de enfermedades congénitas. El coste para que cada ciudadano obtenga su genoma se ha reducido muchísimo hasta rondar los 200 euros. Por este precio hay empresas que secuencian el genoma individual a partir de una muestra de saliva. Increíble. Pero, ¿qué provecho puede obtenerse de esa inversión? Resulta que, junto a la secuenciación del genoma, el cliente recibe una lista de las probabilidades de sufrir tal o cual enfermedad. Sabiendo las

propensiones genéticas a padecer esa enfermedad se puede iniciar un tratamiento preventivo. Por ejemplo, si a usted le informan de que es genéticamente propenso a padecer diabetes, siga la dieta prescrita por su médico antes de que debute la enfermedad.

3. Más allá del determinismo genético

El proyecto genoma humano es un hito científico. Ahora bien, no implica un determinismo claro. Errores genéticos pueden o no causar enfermedades. ¿De qué depende? Entre otras limitaciones sabemos que conocer la secuenciación del genoma no revela cómo el genoma dirige la actividad celular. Por eso está en marcha otro interesante proyecto que estudia la naturaleza y la funcionalidad de los reguladores genéticos. Se trata del proyecto ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*) que subraya la importancia de los mecanismos reguladores epigenéticos. Hoy sabemos que algunas enfermedada-

des van asociadas a fenómenos de desregulación génica. Es decir, el problema puede no ser una anomalía del gen sino una extraña regulación a distancia mediada por factores epigenéticos. Los avances en el conocimiento de la relación entre la regulación genómica y la salud ayudará al desarrollo de una medicina preventiva epigenética. Sabemos que parte del riesgo de padecer un cáncer es genético pero también epigenético. Y en el caso de enfermedades psiquiátricas como una depresión o una adicción el riesgo epigenético es más determinante.

* * * *

Genética y epigenética ofrecen hoy un mapa del potencial genético y de los reguladores que hacen único a cada individuo en función de su dote genómica y el ambiente, la sociedad y la cultura, que afectan a los cambios epigenéticos. Sin duda esta imagen moderna de la biología molecular es mucho menos proclive a la defensa de un determinismo dogmático. ■