

CIENCIA

Dilucidan la secuencia genética de un cromosoma humano

El primer capítulo del 'Libro de la Vida'

Al hacer pública, la semana pasada, la secuencia del cromosoma 22, el Proyecto del Genoma Humano alcanzó un hito histórico rumbo a su objetivo principal: dilucidar el contenido genético completo y hacerlo públicamente accesible sin restricciones

Por Miguel Rubio Godoy

Si la célula es el escenario y los cromosomas tan sólo los actores —parafraseando al bardo inglés del Siglo 16—, del trabajo publicado en *Nature* el 2 diciembre por el equipo británico de Ian Dunham y colaboradores todavía no se desprende cabalmente si el cromosoma 22 desempeña un papel central o más bien uno de reparto. Y no se sabe por infinidad de razones: la principal, que la publicación de la primera secuencia —casi— completa de un cromosoma humano es tan sólo el inicio de una nueva época de la biología, el primer capítulo del libro que habrá de cambiar definitivamente cómo se hace ciencia y tecnología en el siglo que despunta y la manera en que nos concebimos como organismos.

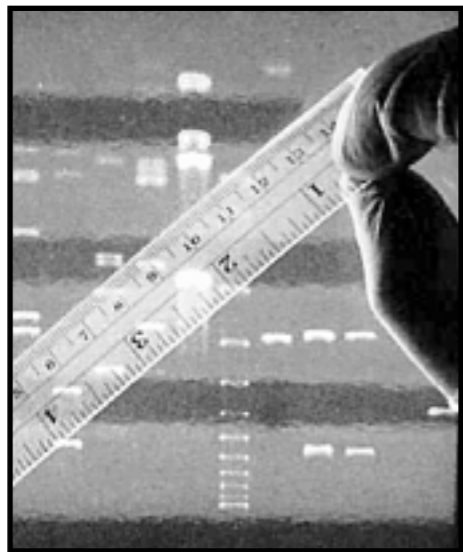
La secuencia en cuestión es una enorme lista que indica en qué orden aparecen más de 33 millones de veces las letras A, C, G y T, que representan a cada uno de los 4 compuestos químicos que contienen la información genética del ácido desoxirribonucleico (ADN): adenina, citosina, guanina y timidina. ¿Cuál es la relevancia de esta prácticamente ilimitada colección de letras? Su publicación constituye el primer fruto del sonado Proyecto del Genoma Humano (PGH), pues en algún lugar contiene genes que llevan las instrucciones para fabricar las proteínas indispensables para el mantenimiento de la vida. El genoma humano, en esencia, es la "receta" necesaria para hacer un ser humano.

Probablemente la del cromosoma 22 haya sido la primera secuencia en publicarse por la simple y sencilla razón de que es el segundo cromosoma más pequeño en las células humanas; sólo el cromosoma sexual que hace la diferencia entre los hombres (XY) y las mujeres (XX) es más chico. Para lograr este hito, el ingenioso grupo de científicos que colaboran en varios países del mundo en el PGH se valió de la mano de obra bacteriana: utilizaron un método conocido como secuenciación "clon por clon", en el que inicialmente se fragmenta el material genético humano, se introduce en bacterias que lo replican y así aumentan su cantidad, y una vez amplificada la información, una serie de complejos aparatos "lee" la secuencia (ver ilustración). Pieza por

pieza se genera un enorme rompecabezas que hay que volver a unir para que tenga sentido. La lógica que se sigue para determinar en dónde van las piezas es que éstas tienen regiones que se trasladan en sus extremos, y buscando los lugares duplicados de cada fragmento se puede ir formando la secuencia original.

En el caso del rompecabezas del cromosoma 22 no se logró llenar todos los huecos —el 3 por ciento no se pudo completar debido a limitaciones tecnológicas—, pero con el 97 por ciento del acertijo completo se adivina bien la figura subyacente. Y lo interesante es que no se trata de la silueta de una persona en particular, sino de la humanidad en su conjunto; en su gran conjunto, pues no sólo habla de los humanos de hoy, sino de los de ayer; y tiene el potencial de cambiar a los del mañana. Conocer el genoma humano permitirá seguir los pasos de las grandes migraciones del pasado; analizar las cicatrices de las eternas batallas por la supervivencia y contra los parásitos; sacarle todo el potencial al fósil viviente que es nuestra información genética. También permitirá comprender mejor cómo funcionamos, cómo surgimos de una sola célula. A la larga, facilitará la prevención de enfermedades, al poderlas manejar antes de que aparezcan, o evitando los riesgos con base en el conocimiento certero de las predisposiciones a ciertos padecimientos hereditarios. En efecto, el conocer toda la información genética del ser humano —que se planea tener completa para el año 2003— permitirá hurgar en nuestra naturaleza de una manera hasta ahora imposible.

Pero antes de poder hacer todo esto, hay que ser capaces de detectar a los genes en las inmensas listas de ACTG; y ésto no es un problema trivial. En el cromosoma 22, por ejemplo, en los 33 millones de letras recién publicadas, se estima que hay unos mil genes, de los cuales sólo se han localizado sin lugar a dudas 545; encontrar un gene será como buscar una aguja en un pajar si consideramos que toda la información genética del ser humano se compone de unos 3 mil millones de letras ACTG ordenadas de manera que todavía no siempre sabemos leer. Actualmente, la búsqueda se ha visto auxiliada por las computadoras, que cotejan la in-



Las instrucciones de la herencia están escritas con cuatro letras, A, C, G y T, correspondiendo a grupos químicos. Cada banda en la foto representa una letra.

En cuatro letras...

- Se identificó un total de 545 genes y 134 pseudogenes (genes sin función conocida) en el cromosoma 22. Se estima que podría haber hasta mil.
- Se especula que las alteraciones del cromosoma 22 podrían estar involucradas en la esquizofrenia, el síndrome de Di George y tal vez el autismo.
- Cinco por ciento del presupuesto del PGH está destinado a estudiar las implicaciones éticas, legales y sociales de su conocimiento.
- Se reporta un 36 por ciento de avance en la secuenciación total del genoma humano.
- Habrá una versión preliminar para el verano del 2000, y la versión final, de alta calidad, debe estar lista en el 2003.

formación incógnita con genes ya conocidos o con secuencias que se supone pueden formar genes. En ambos casos hay que comprobar que el presunto gene realmente sea tal. Y una vez detectado un gene, hay que ver para qué sirve. En esta carrera, que se inició con el descubrimiento de los genes por Mendel en 1866, llegamos a un punto en el que el conocimiento se acerca al límite de nuestra comprensión —ya está al borde de nuestra actual capacidad de manejo—, y resulta curioso que el descubrimiento que habrá de moldear el rumbo del próximo siglo sólo quepa y pueda manipularse en el de éste: las computadoras. Pero "manejo" no implica "comprensión"; se necesitan entre 200 mil y 300 mil proteínas para "hacer" un ser humano, y las complicaciones de una receta con tantos ingredientes y permutaciones no son pocas.

Como tampoco lo es el potencial comercial del conocimiento generado. La empresa privada estadounidense Celera, acaso el competidor

Apenas una "postal"

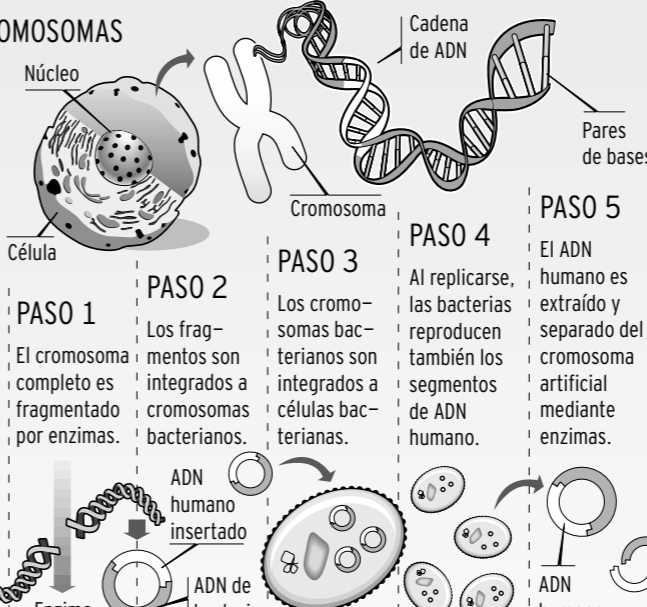
El genoma humano contiene alrededor de 300 mil millones de letras. Leerlo ayudará a los científicos a comprender cómo se comportan los genes que contienen las instrucciones que sigue cada célula durante su vida.

EL PRIMERO DE LOS CROMOSOMAS

El Proyecto del Genoma Humano se ha anotado su primer gran éxito: la secuenciación completa del cromosoma 22, nada menos que 33.5 millones de letras.

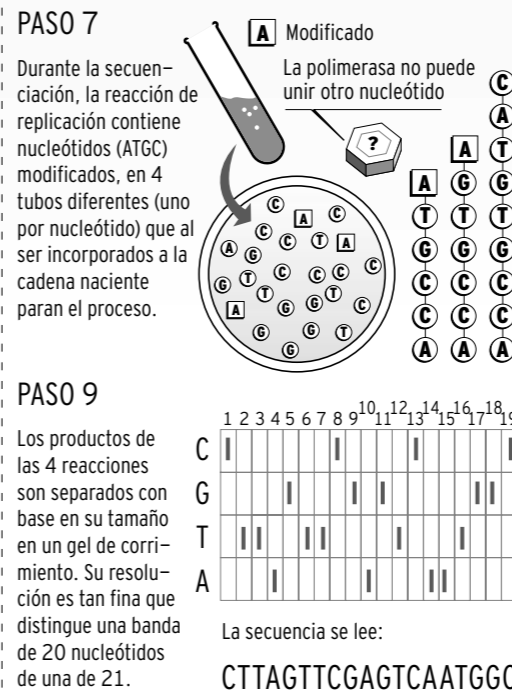
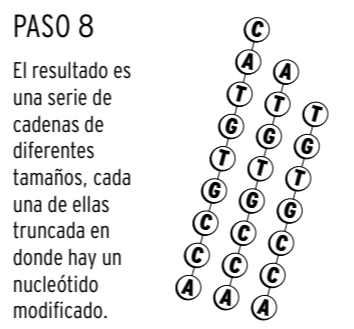
LA SECUENCIACIÓN

La lectura del genoma humano ha implicado años de investigación, trabajo e innovaciones tecnológicas. La forma en que los científicos secuencian el gen raya en lo increíble. Todo empieza en los cromosomas:



El Proyecto del Genoma Humano se ha anotado su primer gran éxito: la secuenciación completa del cromosoma 22, nada menos que 33.5 millones de letras.

La lectura del genoma humano ha implicado años de investigación, trabajo e innovaciones tecnológicas. La forma en que los científicos secuencian el gen raya en lo increíble. Todo empieza en los cromosomas:



científico más cercano del PGH, saca provecho de las secuencias genéticas que genera cobrando cuotas de suscripción para tener acceso a sus bases de datos. En contraste, los laboratorios agrupados en la Organización del Genoma Humano (HUGO) —cuyas secuencias emplea extensivamente Celera para obtener las suyas— están sujetos al llamado "Acuerdo de Bemuda", que dice, a la letra:

INFO-CLICK

Para saber más
www.info-click.com

- Artículos originales en la revista *Nature*.
- Información y materiales educativos sobre el PGH.
- Un diccionario de Genética en español.

Además, "las secuencias ya armadas deben ser liberadas tan pronto como sea posible; en algunos países (...) diariamente, de forma automática".

En este contexto que tuvo lugar la publicación de la secuencia del cromosoma 22.



Esclarecer la secuencia genética completa es el objetivo del Proyecto del Genoma Humano.

El genoma Humano en México

REFORMA/Redacción

La población mexicana muestra tal propensión a la diabetes que vale preguntarse si el examen detallado del genoma no arrojaría información útil para su prevención y tratamiento.

La idea podría funcionar como línea estratégica de investigación, pues hay en México varios grupos suficientemente capacitados para ello, afirma el doctor Jaime Mas Oliva, del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.

Por otro lado, el doctor José María Cantú, del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS (CIBO), en Guadalajara, es el representante para América Latina de HUGO, la organización mundial de científicos involucrados en el Proyecto del Genoma Humano, de modo que un plan semejante podría contar con apoyo y producir repercusiones internacionales.

Ello no obstante, ni a nivel de los centros de investigación coordinados por la Secretaría de Salud, ni al de la Universidad Nacional hay tal cosa como un programa interinstitucional de investigación sobre el Genoma Humano en México.

"En cuanto la UNAM salga del marasmo, se deberá concretar un Programa Universitario sobre el Genoma Humano, con personalidad propia, como los que ya hay sobre Alimentación o Salud", sugiere Mas Oliva. "El impacto que tendría es así de importante".

En su opinión, sería fundamental trazar planes estratégicos en la materia. Elaborar, primero, un catálogo de los recursos con que se cuenta y de las investigaciones en marcha, y buscar concretar en problemáticas donde la investigación tuviese impacto social. "Valdría la pena entrar al Genoma Humano con un plan estratégico para diabetes", propone.

El doctor Luis Figueroa, colega de Cantú en CIBO, ofrece más ejemplos de investigaciones mexicanas. "Estudiamos mutaciones características de nuestra región, o enfermedades como talasemias —defectos de la hemoglobina— características de la población mexicana. Estos estudios son extensivos a la Costa del Pacífico, y toman en cuenta las migraciones".

Se trabaja también en la distrofia muscular, aspectos genéticos del cáncer y marcadores genéticos para cáncer de próstata.

Pero Figueroa rescata un aspecto interesante de la comunidad científica mexicana involucrada en estos temas: hay, a pesar de todo, cierto nivel de organización institucional.

"Se creó la Red Mexicana de Biomedicina Molecular, que reúne a quienes trabajan en Genoma Humano para estar en contacto, no duplicar y ser más productivos con los recursos, que son pocos. Por ejemplo, trabajamos en hemofilia en Guadalajara y nos envían datos para procesar, investigar y hacer asistencia. Conacyt apoya con 50 por ciento del presupuesto, y las instituciones el resto".

El capital privado, en cambio, escasea, para lamentación de Mas Oliva: "La industria farmacéutica en México no genera conocimiento. Se tabletea, se encapsula y se empaqueta, pero la investigación farmacéutica sería, financiada por empresas privadas, es inexistente".

Sería muy interesante, opina, tener un plan de desarrollo que atrajera esas contribuciones.

ALEPH CERO

Gödel, Einstein, Kant

Por Shahan Hacyan

Yo suelo regresar eternamente al Eterno Regreso.
J. L. Borges, *El tiempo circular*.

KURT GÖDEL FUE UN GRAN MATEMÁTICO CUYA OBRA REVOLUCIONÓ POR COMPLETO LA lógica formal. A él se debe un famoso teorema que muestra la imposibilidad de construir un sistema lógico perfecto, ya que, en toda estructura lógica libre de contradicciones, siempre hay proposiciones que no se pueden probar ni refutar.

Los trabajos de Gödel sobre lógica matemática se remontan a los años treinta, cuando él trabajaba en la Universidad de Viena. Al empezar la segunda guerra mundial, Gödel huyó de Austria y, después de dar la vuelta al mundo a través de Siberia y el Pacífico, llegó con su esposa a los Estados Unidos. Allí, fue contratado por la Universidad de Princeton, donde conoció a Albert Einstein, otro ilustre refugiado político. Los dos científicos desarrollaron una estrecha amistad que habría de perdurar hasta la muerte del gran físico en 1955. Cuentan aquellos que los conocieron en esa época, que los dos solían discutir durante horas sobre cuestiones de filosofía, política y ciencia; lamentablemente, esas conversaciones nunca fueron registradas.

Seguramente influenciado por Einstein, Gödel empezó a interesarse en la teoría de la relatividad general durante su estancia en Princeton. El principio

fundamental de esta teoría es que el espacio y el tiempo, unidos, forman un espacio-tiempo *curvo* de cuatro dimensiones; la materia deforma al espacio-tiempo y la fuerza gravitacional es una manifestación de su curvatura. Einstein formuló la versión final de esta teoría en 1915, cuando encontró las ecuaciones matemáticas que describen la geometría del espacio-tiempo en función de la distribución de materia. Como una de las primeras aplicaciones de su teoría, Einstein propuso el modelo de un universo en el que el espacio se cierra sobre sí mismo, al igual que la superficie de una esfera, de tal modo que si una nave espacial viaja siempre en la misma dirección, dará la vuelta al universo y regresará a su punto de partida.

En 1947, Gödel publicó un trabajo sobre relatividad general que, hasta la fecha, sigue despertando interés por sus extrañas implicaciones. Se trata de una solución muy particular de las ecuaciones de Einstein que representa un universo en rotación. Lo más curioso es que, en el universo de Gödel, es posible dar la vuelta y regresar no sólo al mismo punto en el espacio —tal como en el universo de Einstein—, sino también al mismo instante en el tiempo. En otras palabras, en el universo de Gödel existen trayectorias de eterno retorno, sin distinción entre pasado y futuro.

La conclusión principal del trabajo de Gödel no es tanto que se pueda construir una máquina del tiempo, ya que, para entrar en un ciclo eterno, una nave espacial tendría que moverse a una velocidad cercana a la de la luz y recorrer una distancia comparable al radio del universo. La implicación esencial es que la distinción entre pasado y futuro no es una consecuencia de la teoría de la relatividad, ya que esta teoría no excluye el eterno retorno. El origen del tiempo debe buscarse en algún otro principio fundamental.

Con motivo del septuagésimo aniversario de Einstein, Gödel escribió un ensayo filosófico en el que, a la luz de la relatividad, analiza la idea de Kant de que el tiempo no es más que una forma de percepción. Gödel señala que la teoría de Einstein no permite definir un tiempo absoluto y el qui-

ta todo sentido al concepto de simultaneidad, lo cual, para Gödel, es una evidencia de que el tiempo no tiene una realidad objetiva: "Tenemos una prueba inequívoca para el punto de vista de aquellos filósofos, como Parménides, Kant, y los idealistas modernos, que niegan la objetividad del cambio y consideran a éste una ilusión o una apariencia producto de nuestro modo especial de percepción". Gödel hace notar que, en la teoría de Einstein, sólo hay intervalos de "tiempo propio" para cada observador, y que un tiempo absoluto y objetivo no es consecuencia necesaria de la teoría de la relatividad, como lo demuestra su modelo cosmológico.

En su respuesta al planteamiento de su amigo, Einstein reconoce la seriedad del problema. El hecho de que el futuro no pueda influir causalmente sobre el pasado está relacionado con la ley del aumento de la entropía, pero, dice Einstein, eso sólo se aplica a dos sucesos suficientemente cercanos. Decir que un suceso A antecede a un suceso B tiene sentido físico gracias a esta ley, pero no es evidente, reconoce Einstein, que el orden causal siga teniendo sentido si A y B están muy separados entre sí en el espacio, como sucede en el universo de Gödel.

Hasta la fecha, de acuerdo con la física moderna, el paso del tiempo es una propiedad estadística de los sistemas que, como nuestro mundo cotidiano, están compuestos de billones y billones de partículas, y para los cuales se puede definir una entropía. Tanto en el mundo atómico como en el universo de Gödel, el tiempo no tiene un carácter objetivo, ya que no hay distinción entre futuro y pasado. "Las cosas que se mueven en el mundo de los sentidos son Formas del Tiempo que imitan la eternidad y giran según los números", escribía Platón (*Timeo* 38). Veinticuatro siglos después, Einstein afirmaba: "Para nosotros los físicos, el tiempo es sólo una ilusión".