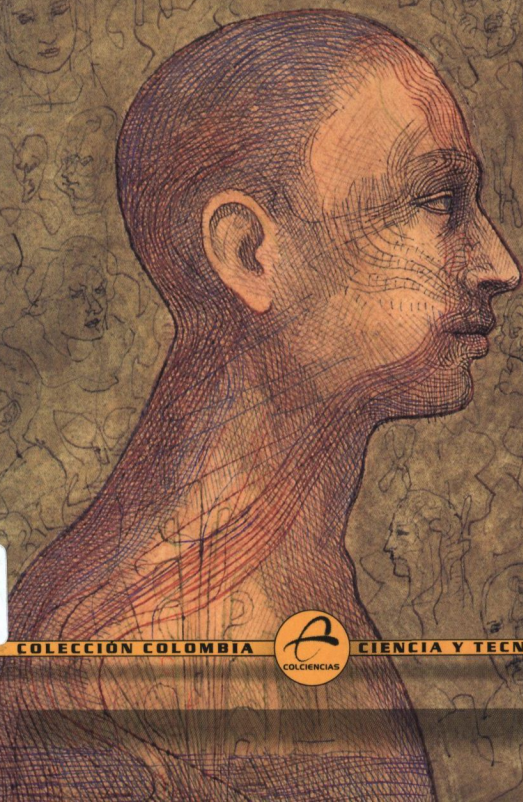


De genes y gentes

Una genealogía anecdótica
del genoma humano

Jaime Bernal Villegas



COLECCIÓN COLOMBIA



CIENCIA Y TECNOLOGÍA

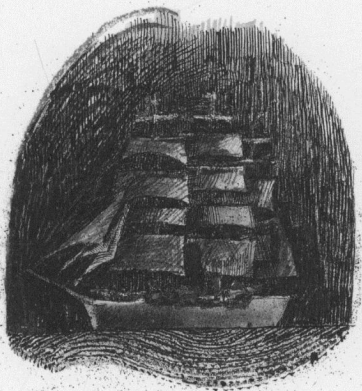
Jaime Bernal Villegas es médico de la Universidad Javeriana y Ph.D. en genética humana de la Universidad de Newcastle-upon-Tyne en Inglaterra. Durante los últimos 20 años ha estado vinculado a la Universidad Javeriana, donde fundó en 1980 el Instituto de Genética Humana, del que fue su director hasta 1998. Actualmente es profesor titular de genética humana en la misma universidad, de la que ha sido, además, miembro de su Consejo de Regentes y gestor y director de la Expedición Humana hasta ahora; es el fundador y director científico de la Red Colombiana de Medicina Genética (Pregen), miembro de la Academia Nacional de Medicina y actualmente miembro del Consejo Nacional de Biotecnología en Colciencias, donde fue jefe del Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud. Autor de cerca de 80 artículos en revistas internacionales de genética y de los libros *Genética inmunológica* (Norma, 1982), *Human Immunogenetics* (Londres, Taylor & Francis, 1986), *Genética clínica simplificada* (dos ediciones), *La herencia de Caín* (Primera Puerta, U.J. 1992), *El arte del chamánismo, la salud y la vida* (con R. Duncan e I. Briceño, Instituto Colombiano de Cultura Hispánica, 1994), también ha sido editor o coautor de otra veintena de libros, entre los que se encuentran quince tomos de los *Terrenos de la Expedición Humana*. Por su trabajo ha recibido múltiples distinciones, entre otras, la Henley International Lecture de la Universidad de Alabama en Birmingham, la Orden de San Jorge, la Orden Francisco Hernández de la Federación Panamericana de Facultades de Medicina, el Premio a la Vida y Obra de un Exbecario de la Gran Bretaña, el Premio a la Vida y Obra de un Científico Colombiano y la Medalla de Servicios Distinguidos, categoría especial, de la Policía Nacional. Jaime Bernal Villegas es exalumno del Gimnasio Campestre Colegio del que actualmente es rector.

Jaime Bernal Villegas es médico de la Universidad Javeriana y Ph.D. en genética humana de la Universidad de Newcastle-upon-Tyne en Inglaterra. Durante los últimos 20 años ha estado vinculado a la Universidad Javeriana, donde fundó en 1980 el Instituto de Genética Humana, del que fue su director hasta 1998. Actualmente es profesor titular de genética humana en la misma universidad, de la que ha sido, además, miembro de su Consejo de Regentes y gestor y director de la Expedición Humana hasta ahora; es el fundador y director científico de la Red Colombiana de Medicina Genética (Pregen), miembro de la Academia Nacional de Medicina y actualmente miembro del Consejo Nacional de Biotecnología en Colciencias, donde fue jefe del Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud. Autor de cerca de 80 artículos en revistas internacionales de genética y de los libros *Genética inmunológica* (Norma, 1982), *Human Immunogenetics* (Londres, Taylor & Francis, 1986), *Genética clínica simplificada* (dos ediciones), *La herencia de Calín* (Primera Puerta, U.J. 1992), *El arte del chamánismo, la salud y la vida* (con R. Duncan e I. Briceño, Instituto Colombiano de Cultura Hispánica, 1994), también ha sido editor o coautor de otra veintena de libros, entre los que se encuentran quince tomos de los *Terrenos de la Expedición Humana*. Por su trabajo ha recibido múltiples distinciones, entre otras, la Henley International Lecture de la Universidad de Alabama en Birmingham, la Orden de San Jorge, la Orden Francisco Hernández de la Federación Panamericana de Facultades de Medicina, el Premio a la Vida y Obra de un Exbecario de la Gran Bretaña, el Premio a la Vida y Obra de un Científico Colombiano y la Medalla de Servicios Distinguidos, categoría especial, de la Policía Nacional. Jaime Bernal Villegas es exalumno del Gimnasio Campestre Colegio del que actualmente es rector.

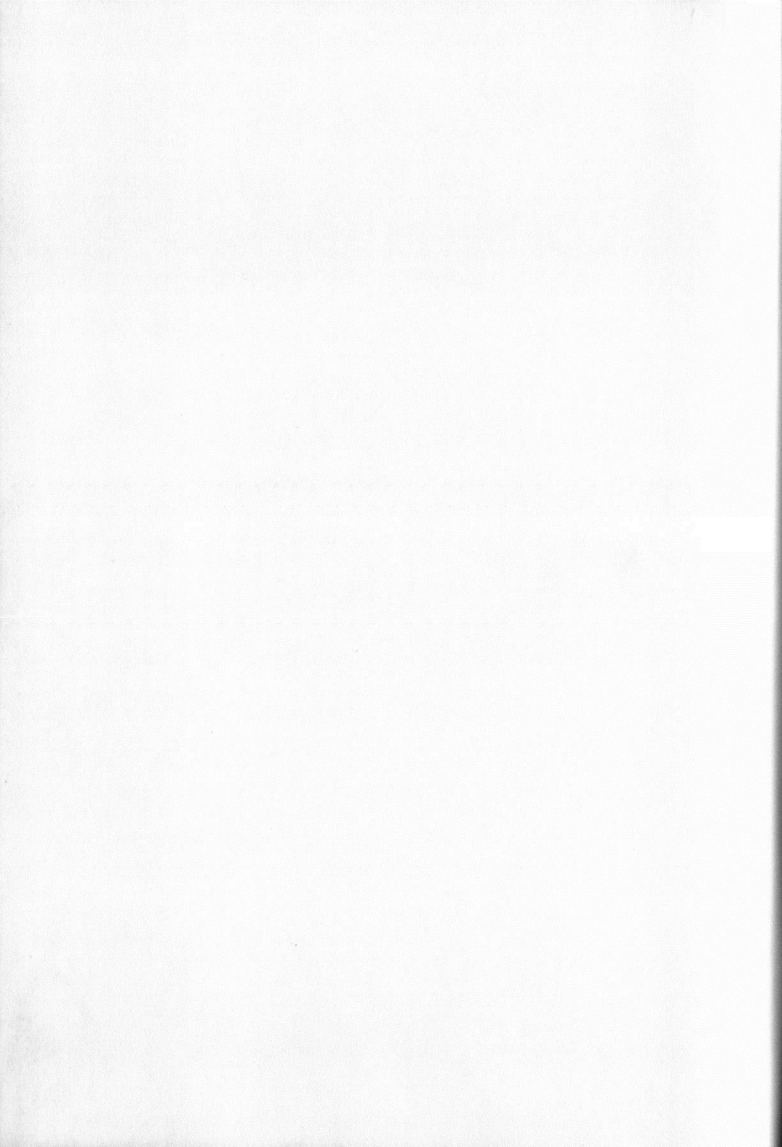
01902

De genes y gentes

Una perspectiva genética del ser humano

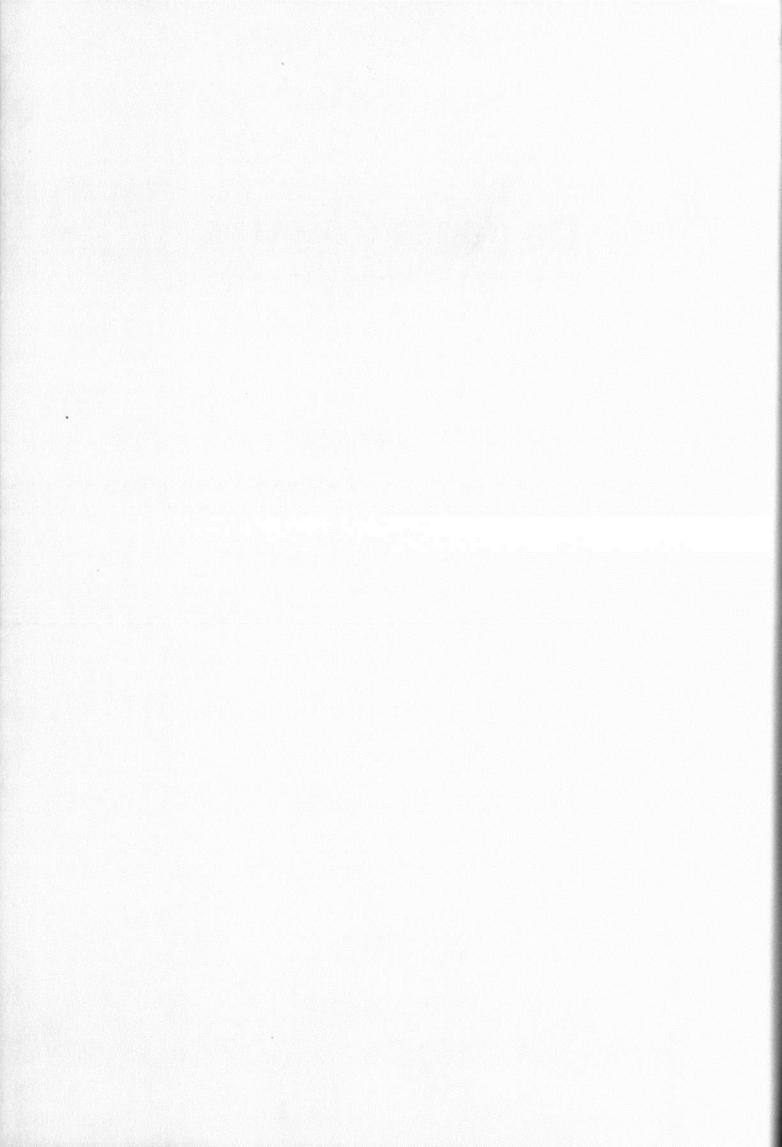


Viejo... te debía este
y sigo en saldo en rojo...



De genes y gentes

Una genealogía anecdótica del genoma humano



COL
00915

COLECCIÓN COLOMBIA CIENCIA Y TECNOLOGÍA

De genes y gentes

Una genealogía anecdótica del genoma humano

Jaime Bernal Villegas



COLCIENCIAS

Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia
y la Tecnología Francisco José de Caldas

Agradecimientos

Escribir un libro requiere un permanente ejercicio de la tolerancia... para aquellos que conviven o trabajan con el autor. Mis gracias van entonces, obviamente, para mis discípulos y colegas del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana y para mis colaboradores en el Gimnasio Campestre y en Pregon. Debo igualmente agradecer en Colciencias a Mauricio Nieto y Julita Aguirre por su generoso apoyo. Cada palabra escrita en este libro no me dejó oír otra de mis hijos o de María Mercedes. Sin embargo, ellos tuvieron que escuchar las mías repetidamente y, casi siempre, tarde en la noche, para comentarlas, discutir las, repensarlas. En los más estrictos términos, María Mercedes, Ana María, Alejandro y Luisa son coautores.

—Jaime Bernal Villegas

Esta publicación es una producción del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas • Colciencias.

Directora

Margarita Garrido de Payán

Subdirector de programas estratégicos

Mauricio Nieto Olarte

Coordinación editorial

Julia Patricia Aguirre G.

Diseño gráfico

Diego Amaral Ceballos

Armada, paginación y producción

Zona Ltda.: Alexandra Vergara

Ilustraciones

Darío Villegas

Corrección de textos

Elkin Rivera

Impreso en Colombia por:

Panamericana Formas e Impresos

ISBN: 958-8130-06-9

© 2002, Colciencias, Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas.

Índice

| | |
|--|----|
| Presentación | 11 |
| Prólogo | 13 |
| La reina Victoria y el parto sin dolor | 15 |
| Predicciones desde la Expedición Ashanti | 16 |
| De arvejas y reyes | 17 |
| Las enseñanzas de la isla de Cerdeña | 21 |
| La otra mitad del medio ambiente | 22 |
| Sueño en primavera | 23 |
| El fenotipo en varios niveles | 24 |
| Una estructura tan bella tenía que existir | 25 |
| El principio de transformación | 26 |
| Una idea estéticamente elegante | 27 |
| Lenguajes y mensajes | 31 |
| El adaptador | 34 |
| Modificaciones de la proteína | 34 |
| Autoduplicación del DNA | 35 |
| La mano con dos anillos | 36 |
| Dos caminos que se juntan | 39 |
| Cuerpos de color | 41 |
| Del jardín al microscopio | 41 |
| La máquina de tejer números | 43 |
| George Gordon | 44 |
| La máquina de tejer números | 45 |
| El libro de arena | 49 |
| Códigos de guerra | 50 |
| El equipo del parque Bletchley | 51 |
| La máquina de Turing | 51 |
| Computadores: la primera generación | 52 |
| El cociente intelectual, el transistor y los nuevos computadores | 52 |
| El libro de arena | 53 |
| Observando margaritas | 54 |
| Leonardo de Pisa | 54 |

| | |
|---|----|
| El mapa del imperio | 57 |
| Defectos cromosómicos | 59 |
| Grupo A, grupo B | 60 |
| La variación bioquímica humana | 60 |
| Mapas de ligamiento | 62 |
| La caja de herramientas | 65 |
| <i>Escherichia coli</i> | 67 |
| Vicisitudes en el canal de Panamá | 68 |
| Los filtros de porcelana | 69 |
| El mayor Walter Reed | 69 |
| El papel del mosquito | 70 |
| Los virus | 71 |
| La enfermedad de las langostas | 71 |
| ¿El DNA o la proteína? | 72 |
| Deben ser dos | 73 |
| Enzimas que defienden a las bacterias | 74 |
| Jugando a Dios | 75 |
| Clonación | 77 |
| Bibliotecas de DNA | 78 |
| Hibridación del DNA | 79 |
| Los <i>Extremophilus</i> | 80 |
| La reacción en cadena de la polimerasa | 82 |
| El mapa físico más fino | 83 |
| Satélites y rompecabezas | 84 |
| 384.000 km a la Luna y dos metros de DNA | 85 |
| Preocupaciones iniciales | 86 |
| Nace el Proyecto del Genoma Humano | 87 |
| La iniciativa privada | 88 |
| Cincuenta años de la doble hélice | 89 |
| El elegante gusano de la tierra | 90 |
| La propiedad del genoma | 91 |
| La minería del genoma | 93 |
| Sopa de letras | 94 |
| Millones de datos | 95 |
| Algoritmos de distintos tipos | 96 |
| Proteómica | 97 |

| | |
|---|-----|
| El chef, el maíz y el sushi | 99 |
| Ley de Zipf | 101 |
| Genómica <i>sushi</i> | 102 |
| Genes saltarines | 103 |
| Diversidad de anticuerpos | 104 |
| Genes grandes y pequeños | 105 |
| La clave de la complejidad | 105 |
| ¿Una nueva medicina? | 107 |
| ¿Sanos pero enfermos o enfermos pero sanos? | 109 |
| Sanos pero posiblemente enfermos | 111 |
| Los hijos de Sally Hemings | 113 |
| Las huellas de los dedos | 116 |
| El virus de la leucemia del ratón | 116 |
| Los asesinatos de Narborough | 117 |
| El <i>Homo sapiens</i>... ¿<i>sapiens</i>? | 119 |
| Los Kallikaks | 120 |
| Los estudios familiares | 121 |
| Más parecidos, pero más distintos | 122 |
| Las enfermedades mentales | 122 |
| Único e irrepetible en la historia del universo | 123 |
| La historia del hombre | 125 |
| Historia natural y moral de las Indias | 127 |
| Del Perú a la Polinesia y otros viajes | 127 |
| El hueso de Ishango | 128 |
| La pequeña Lucy | 129 |
| La primera revolución de la información | 129 |
| De Cro-Magnon a América | 130 |
| Una expedición humana | 131 |
| Del arte a los genes | 133 |
| Una península multirracial | 134 |
| Una América multiétnica | 136 |
| Largos años de largos viajes | 136 |
| La fábrica de sueños | 137 |
| Los que se están volviendo blancos | 138 |
| Se cubrían con achiote | 139 |
| Diversidad del genoma en Colombia | 140 |
| Magia en la expedición | 141 |
| Referencias | 144 |

Presentación

Desde muy temprano, Jaime Eduardo Bernal sintió una atracción especial por la genética; es así como a principios de los años setenta, cuando apenas cursaba el tercer año de medicina, se vinculó al laboratorio de investigación del Instituto Nacional de Cancerología, en Bogotá, para establecer el cariotipo normal del ratón. Fruto de estos estudios es una publicación, quizás la primera, de vasta producción científica.

De genes y gentes no es, pues, fruto del azar, o de una «mutación» en el pensamiento o en la obra del autor. Es la consecuencia de un trabajo metódico y continuo de 30 años de dedicación, no sólo a la investigación bibliográfica, como que Jaime Eduardo es un lector empedernido —lo que es muy aparente en la obra—, sino, y mucho más importante, a sus propias investigaciones en su laboratorio del Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana.

Con esa mezcla de humor e ironía que le son propios, y que por momentos se convierten en sarcasmo, el autor va enlazando anécdotas, personajes y descubrimientos científicos para, en una forma amena y sencilla, al alcance de todo lector, terminar tejiendo la historia de un código que hay que descifrar: el genoma humano.

Muy poco tiempo ha pasado realmente en la historia de la humanidad desde que Mendel postulara las leyes de la herencia en el siglo XIX, y es sólo en el siglo pasado cuando realmente, paralela a muchos de los descubrimientos e inventos de la ciencia, se comienza a desarrollar la genética.

Sin el desarrollo científico y tecnológico ocurrido en el siglo XX, originado y creado para fines muy distintos de la genética, habría sido imposible llegar al estado actual. Los computadores, los rayos X, la cromatografía o la máquina de tejer son apenas algunos de estos ejemplos. En este libro no se dan todas las respuestas, pues el autor prefiere poner

a trabajar la imaginación del lector. Es más bien una invitación a la investigación. Es claro que la genética está apenas en sus albores, son muchas más las preguntas que las respuestas, cada capítulo, cada párrafo, deja cabos sueltos, inquietudes que invitan a investigar, a conocer más, a ampliar el contenido, a profundizar en la materia.

No cabe duda de que el siglo XXI será el siglo de la genética. El mejor entendimiento de los mecanismos de la herencia, la posibilidad de la manipulación genética y de prevenir enfermedades o de alterar su curso genéticamente, la «producción» de órganos para ser trasplantados, son apenas algunos de los ejemplos de lo que veremos en el futuro próximo.

Finalmente, en forma clara pero contundente, se plantean algunos de los problemas éticos que traerán estos nuevos conocimientos. Patentes, propiedad intelectual y autoría, lucro, manipulación genética, clonación. Y que tendrán que ser abordados, estudiados y resueltos para el progreso y beneficio de la humanidad y no para su autodestrucción.

Francisco Henao

Decano académico

Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Javeriana

Prólogo

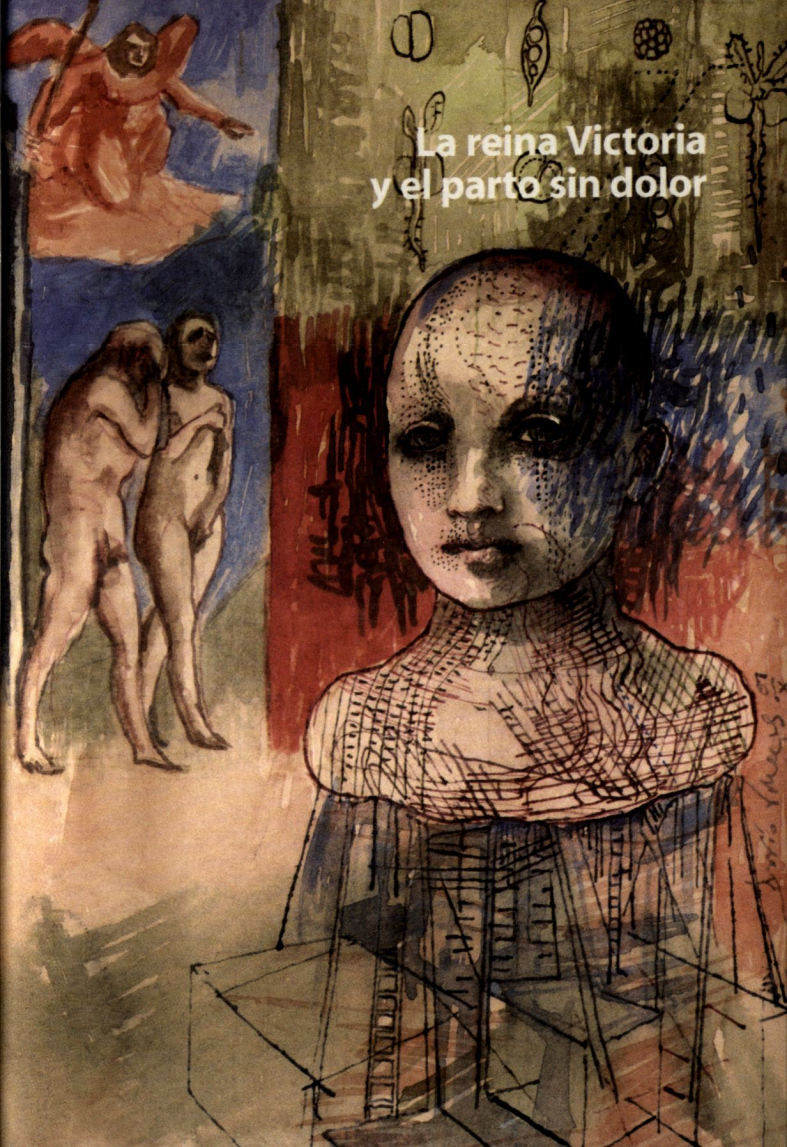
Hace cerca de 20 años, cuando escribí la primera versión del libro *Genética clínica simplificada*, acuñé el término *gen-ética*, que fue el título de uno de sus capítulos. En esos tiempos la genética no tenía un código ético propio, sino que simplemente se ajustaba a los lineamientos que regían toda la práctica médica; pero en ese capítulo resumía yo los elementos que hacían de la genética médica una especialidad humana. Los más parecido en el español a las acepciones inglesas de *humane* y *humanes* es *humanitario* y *humano*.

Yo me refería en ese capítulo a los aspectos que caben más dentro del término *humane*, humanitarios de la práctica de la genética médica, que además son parte de la ética, pues ésta es simplemente el compendio de la forma como nos debemos comportar los seres humanos. Hoy es cada vez más claro que la genética humana más que humana es humanitaria y más que genética es gen-ética. Es más humanitaria que humana porque salió de la esfera de la propiedad de los hombres de ciencia para hacerse propiedad de la humanidad. Cada día la humanidad, la sociedad tiene más que decir sobre los rumbos que nacen de la investigación en genética. Y además de humanitaria es gen-ética, porque el estudio de los genes está retando todos los aspectos de nuestro comportamiento en la familia y en la sociedad global.

Los recientes avances de la genética, representados en los desarrollos alrededor del Proyecto del Genoma Humano, hacen indispensable que toda la sociedad tenga un amplio conocimiento de estos temas, lo cual le permitirá tomar decisiones libres en un futuro. Pero debe tener también claros sus lineamientos éticos, para que estas decisiones no contravenzan el sentir común de muchos de sus ciudadanos. Sólo en sociedades con criterio y conocimientos podremos estar seguros de que los intereses personales de algunos no prevalecerán sobre los de las mayorías. Este libro es un pequeño intento por hacer legible un complejo tema, por ayudar a convertir la genética humana en una gen-ética humanitaria.

—Cartagena de Indias, 30 de julio de 2001

La reina Victoria
y el parto sin dolor



En una placa puesta en la abadía de Westminster, se lee:

«A aquel cuyo genio y benevolencia

Le debe el mundo bendiciones

Por el uso del cloroformo

Para el alivio del sufrimiento».

—Laus Deo

La historia de esta placa se remonta a un artículo publicado en el *Monthly Journal of Medical Science* el 1º de marzo de 1847, en que un joven médico escocés reportaba varios casos en los que facilitaba complicados trabajos de parto mediante el uso del éter. El trabajo de este médico —James Young Simpson— generaría una dura polémica, tanto desde el punto de vista científico como desde el religioso. Aducía entonces el puritano clero escocés que el Génesis obligaba a la mujer a sufrir los dolores del parto por su desobediencia en el Paraíso (Génesis 3, 16) y que suprimirlos contradecía la Biblia. Pero el ingenio de Simpson le permitió responderles que también la Biblia dice: «Y Dios sumió a Adán en un profundo sueño y él se durmió; y Él le sacó una de sus costillas» (Génesis 2, 21), muestra inequívoca de su anuencia a la anestesia. Desde la óptica científica, su más arduo detractor, Ever John Snow, criticaba la forma como Simpson usaba el éter y el cloroformo, aunque estaba a favor de la anestesia obstétrica. Y tan lo estaba, que fue Snow quien aplicó cloroformo a la reina Victoria en los partos de sus dos últimos embarazos. Leopoldo, duque de Albania, penúltimo hijo de la reina, tuvo pésima salud desde muy temprana edad, hasta el punto de que la misma reina Victoria le contó a Benjamín Disraeli que «ha estado al borde de la muerte cuatro o cinco veces». Leopoldo contrajo matrimonio muy joven, murió unos pocos años después y su pobre estado de salud siempre se asoció a la administración del cloroformo durante su parto.

Predicciones desde la Expedición Ashanti

En 1896 el príncipe Enrique, esposo de Beatriz, la última hija de la reina Victoria, se unió a la Expedición Ashanti y mientras viajaba por el África se detuvo en España, de donde envió una carta a su hija Victoria Eugenia, que decía: «Sé buena siempre y quiere a tu

mamá. Si haces esto, seguramente visitarás este hermoso país y verás que te gusta y que serás feliz aquí». Las predicciones no serían del todo ciertas. Al llegar la expedición a Ghana, el príncipe sufrió un ataque de fiebre y murió en el viaje de vuelta a Inglaterra. En ese mismo año el último rey de los Borbones de España, Alfonso XIII, quien buscaba entre la nobleza de Europa a quien debería ser su esposa, hizo una visita oficial a Inglaterra, en desarrollo de la cual el rey Jorge V lo invitó a cenar en Buckingham. En esa cena Alfonso conoció a Victoria Eugenia, sobrina del monarca; la boda se llevó a cabo en 1906 y poco tiempo después nació Alfonso, príncipe de Asturias. Al alborozo de su nacimiento siguió en pocos días la tristeza. En ese entonces era costumbre entre la realeza española circuncidar a los recién nacidos; en este acto, el príncipe de Asturias sangró incontroladamente.

De arvejas y reyes

Por la época en que James Young Simpson alcanzó notoriedad en Escocia, con sus primeras observaciones sobre la anestesia durante el parto, otro joven que marcaría la historia, esta vez de la biología, fracasó en la Universidad de Viena. «Le faltan perspicacia y el requisito de claridad en el conocimiento», escribió su examinador al reprobarlo. Este hijo de campesinos había sido enviado a la universidad por la orden agustina de santo Tomás en Brno para ser calificado como maestro, y ahora volvía a su monasterio con las manos vacías. Johann Mendel, su nombre de pila; Gregorio, el que adoptó en la orden. Pero había en su vida dos elementos de los que haría acopio: su experiencia como campesino y su contacto con Franz Unger, el único biólogo de importancia que conoció durante su estadía en Viena, de quien aprendió una visión muy práctica de la herencia. Durante los siguientes ocho años, Mendel se dedicó a cultivar plantas, a cruzar unas con otras y a anotar cuidadosamente todos sus resultados. La planta que eligió y a la que dedicó mayor tiempo fue la arveja común, de la que seleccionó siete características: la forma de las semillas, su color en el exterior e interior, diferencias en la posición de las flores y así sucesivamente, finalizando la lista con la longitud de los tallos. Utilicemos esta última característica para seguir con exactitud uno de los experimentos de Mendel. Comencemos por escoger las plantas progenitoras con el mismo criterio de Mendel:

«En experimentos con esta característica, la de talla larga de 6 a 7' se cruzó siempre con la corta de ¾' a 1½'».

Con el fin de que la planta corta no se fertilice a sí misma, la emasculamos y después la inseminamos artificialmente con polen de la planta larga. El proceso de fertilización sigue

su curso y las plantas producen vainas que, por ahora, no muestran nada sobre la longitud del tallo. Plantamos entonces las arvejas de estas vainas y esperamos a su crecimiento final. Esta primera generación de híbridos, una vez alcanzado su crecimiento final, consta exclusivamente de tallos largos. En palabras de Mendel, «en experimentos repetidos, las combinaciones híbridas de tallos de 1' y 6' producen, sin excepción, tallos que varían entre 6' y 7½'». Ahora el segundo paso: fertilizamos los híbridos —en esta ocasión con su propio polen—, permitimos la producción de las vainas y sembramos estas arvejas. Al final de su crecimiento, no todas son del mismo tamaño: predominan las plantas altas, pero hay una proporción importante de plantas bajas. «De 1.064 plantas, 787 tuvieron tallo largo y 277, tallo corto. En consecuencia, la razón es de 2,84:1... Cuando todos los experimentos se combinan, el radio entre el número de formas con la característica dominante y la recesiva es de 2,98:1». Mendel había descubierto que cada característica es codificada por dos partículas (que hoy se conocen como genes). Cada progenitor aporta una de ellas. Si las dos partículas son diferentes en un individuo, una será dominante sobre la otra. En este caso, el tallo largo es dominante sobre el corto. Mendel leyó este trabajo en la Sociedad de Historia Natural de Brno en 1866 y pasó casi inadvertido por los siguientes 30 años.

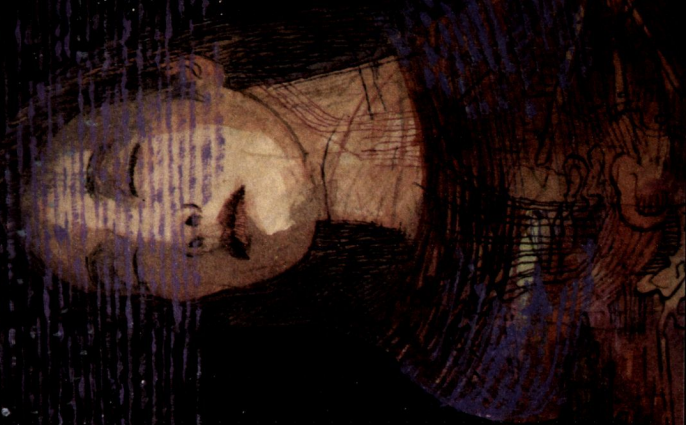
A pesar de que el *Talmud*, escrito hace 1.500 años, cuenta de un rabino que exceptuaba de la circuncisión al hijo de una mujer después de que tres hijos varones de sus hermanas hubieran muerto desangrados en el procedimiento, pero no exceptuaba al hijo de su hermano, el patrón de herencia de la hemofilia se dilucidó apenas en 1911. Se supo entonces que esta devastadora enfermedad, causada por la carencia de un factor de la coagulación que hace que se produzcan hemorragias espontáneas y que éstas sean muy difíciles de detener, se debe a la presencia de una mutación, un daño en un gen que se encuentra situado en el cromosoma X. Como las mujeres tienen dos cromosomas X, la mutación en uno de los dos genes no se manifiesta, pero se transmite. En el hombre, que sólo posee un cromosoma X, cualquier daño en uno de los genes de este cromosoma se manifiesta. La hemofilia se hereda, entonces, como una característica recesiva ligada al cromosoma X. La penosa enfermedad de Leopoldo, duque de Albania, no se debió a la utilización del cloroformo de Simpson durante el parto. Leopoldo fue hemofílico, como su sobrino Alfonso, príncipe de Asturias, que sangró durante la circuncisión, y muchos otros de los descendientes de la reina Victoria de Inglaterra.

En los primeros meses de 1900, tres investigadores redescubrieron de manera casi simultánea el trabajo de Mendel y cobró importancia lo que el monje realizó en su

pequeño jardín del monasterio. Fue claro, entonces, que los genes de la reina Victoria, que los genes humanos, se ajustan también a los mecanismos de herencia descritos por Mendel en los genes de la arveja.

En el momento en que cambió el mundo, de los siglos XIX a XX, cambió finalmente nuestra concepción de la herencia. Por fin se comprendió cómo se mueven los genes de padres a hijos. Y cien años después, al pasar del siglo XX al XXI, se anunció la culminación del Proyecto del Genoma Humano, la primera descripción completa de toda su secuencia. Una larga historia para tan corto tiempo.

**Las enseñanzas
de la isla de Cerdeña**



Con excepción de los glóbulos rojos, todas las demás células del organismo tienen núcleo celular, una pequeña masa redonda que se tiñe oscura cuando coloreamos las células para observarlas al microscopio. Este núcleo está constituido básicamente por el material genético del individuo (ácido desoxirribonucleico o DNA), por sus genes. Y casi todos los genes se encuentran allí, con excepción de unos pocos que constituyen un grupo aparte, la mitocondria, que no se halla en el núcleo sino en el citoplasma que lo rodea. Los genes que están en el núcleo celular y en la mitocondria constituyen toda la dotación genética de cualquiera de nosotros, denominada el genoma o genotipo. Ahora bien, estos genes son el programa que permite la producción de proteínas, pues los genes producen proteínas, las cuales son esenciales para el funcionamiento del organismo. Tenemos entonces un gen que produce la hemoglobina, por ejemplo, la proteína que lleva el oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo, o la mioglobina, la proteína que es la base de nuestros músculos, y así sucesivamente. Al producto de los genes lo llamamos fenotipo.

La otra mitad del medio ambiente

Cuando miramos a la persona que está sentada al frente nuestro, estamos observando globalmente su fenotipo, pero hay en nuestra apariencia física características que dependen mucho de nuestros genes y otras que son el producto de una combinación de los genes y el ambiente en el cual hemos vivido. El color de los ojos es reflejo exclusivo de nuestros genes, pero cuando se usan lentes de contacto para cambiar este color de castaño a verde, por ejemplo, es el reflejo exclusivo del ambiente. La estatura, en cambio, es el producto de nuestros genes (los hijos tienden a no ser más altos que el más alto de los dos padres, ni más bajos que el más bajo de ellos), pero también de elementos del entorno

como la alimentación recibida en la infancia, el deporte, etc. Así las cosas, podemos decir que la genética es, literalmente, la otra mitad del medio ambiente, pues somos el resultado de dos fuerzas: los genes que heredamos de nuestros padres y el medio en el cual esos genes se desarrollan.

Averiguar qué parte de nuestro fenotipo depende de los genes y qué parte depende del medio ambiente ha sido tarea primordial de los genetistas, y en algunos casos se ha descubierto de las más curiosas maneras.

Sueño en primavera

Durante muchas decenas de años, los maestros de la isla mediterránea de Cerdeña observaron que, cada febrero, al llegar la primavera, algunos de sus alumnos parecían perder toda su energía, tenían problemas para estudiar, se quedaban dormidos en sus pupitres y se quejaban de mareos y náuseas. Al poco tiempo, sin embargo, volvían espontáneamente a la normalidad y se mantenían activos hasta el siguiente febrero.

La isla de Cerdeña es un experimento natural muy interesante. Poblada inicialmente por personas de origen norteafricano e ibérico, fue ocupada por los cartagineses, conquistada por los vándalos y retomada por los bizantinos alrededor del siglo V. Luego, sarracenos y pisanos se asentaron temporalmente allí, pero al retirarse todas estas gentes, los isleños retornaron a su tradicional estilo de vida, una de cuyas características es que durante cientos de años se han casado casi siempre entre ellos, manteniendo sus genes relativamente aislados. Fueron éstas las circunstancias que llevaron a varios investigadores a visitar esta isla alrededor de 1950, comenzando a estudiar los patrones de herencia de algunas enfermedades allí presentes. Al mismo tiempo, algunas instituciones en otras partes del mundo empezaban a examinar los orígenes de una curiosa enfermedad conocida como anemia hemolítica. Una de las formas de la anemia hemolítica es hereditaria y se presenta porque los glóbulos rojos explotan, literalmente, dentro de los vasos sanguíneos, liberando su contenido (la hemoglobina), la cual es filtrada por los riñones y expulsada en la orina. Si sólo explotan unos pocos glóbulos rojos, el resultado es una anemia que causa cansancio y adormecimiento; en algunos casos, sin embargo, el daño es mayor y puede llevar incluso a la muerte.

En 1956 un grupo de investigadores en Chicago descubrió que casi todos los individuos con anemia hemolítica hereditaria carecían de una proteína conocida como *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa* o *G-6-PD*, un eslabón en la cadena de producción de energía de la

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

Las enseñanzas de la isla de Cerdeña



Con excepción de los glóbulos rojos, todas las demás células del organismo tienen núcleo celular, una pequeña masa redonda que se tiñe oscura cuando coloreamos las células para observarlas al microscopio. Este núcleo está constituido básicamente por el material genético del individuo (ácido desoxirribonucleico o DNA), por sus genes. Y casi todos los genes se encuentran allí, con excepción de unos pocos que constituyen un grupo aparte, la mitocondria, que no se halla en el núcleo sino en el citoplasma que lo rodea. Los genes que están en el núcleo celular y en la mitocondria constituyen toda la dotación genética de cualquiera de nosotros, denominada el *genoma* o *genotipo*. Ahora bien, estos genes son el programa que permite la producción de proteínas, pues los genes producen proteínas, las cuales son esenciales para el funcionamiento del organismo. Tenemos entonces un gen que produce la hemoglobina, por ejemplo, la proteína que lleva el oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo, o la mioglobina, la proteína que es la base de nuestros músculos, y así sucesivamente. Al producto de los genes lo llamamos fenotipo.

La otra mitad del medio ambiente

Cuando miramos a la persona que está sentada al frente nuestro, estamos observando globalmente su fenotipo, pero hay en nuestra apariencia física características que dependen mucho de nuestros genes y otras que son el producto de una combinación de los genes y el ambiente en el cual hemos vivido. El color de los ojos es reflejo exclusivo de nuestros genes, pero cuando se usan lentes de contacto para cambiar este color de castaño a verde, por ejemplo, es el reflejo exclusivo del ambiente. La estatura, en cambio, es el producto de nuestros genes (los hijos tienden a no ser más altos que el más alto de los dos padres, ni más bajos que el más bajo de ellos), pero también de elementos del entorno

como la alimentación recibida en la infancia, el deporte, etc. Así las cosas, podemos decir que la genética es, literalmente, la otra mitad del medio ambiente, pues somos el resultado de dos fuerzas: los genes que heredamos de nuestros padres y el medio en el cual esos genes se desarrollan.

Averiguar qué parte de nuestro fenotipo depende de los genes y qué parte depende del medio ambiente ha sido tarea primordial de los genetistas, y en algunos casos se ha descubierto de las más curiosas maneras.

Sueño en primavera

Durante muchas decenas de años, los maestros de la isla mediterránea de Cerdeña observaron que, cada febrero, al llegar la primavera, algunos de sus alumnos parecían perder toda su energía, tenían problemas para estudiar, se quedaban dormidos en sus pupitres y se quejaban de mareos y náuseas. Al poco tiempo, sin embargo, volvían espontáneamente a la normalidad y se mantenían activos hasta el siguiente febrero.

La isla de Cerdeña es un experimento natural muy interesante. Poblada inicialmente por personas de origen norteafricano e ibérico, fue ocupada por los cartagineses, conquistada por los vándalos y retomada por los bizantinos alrededor del siglo V. Luego, sarracenos y pisanos se asentaron temporalmente allí, pero al retirarse todas estas gentes, los isleños retornaron a su tradicional estilo de vida, una de cuyas características es que durante cientos de años se han casado casi siempre entre ellos, manteniendo sus genes relativamente aislados. Fueron éstas las circunstancias que llevaron a varios investigadores a visitar esta isla alrededor de 1950, comenzando a estudiar los patrones de herencia de algunas enfermedades allí presentes. Al mismo tiempo, algunas instituciones en otras partes del mundo empezaban a examinar los orígenes de una curiosa enfermedad conocida como anemia hemolítica. Una de las formas de la anemia hemolítica es hereditaria y se presenta porque los glóbulos rojos explotan, literalmente, dentro de los vasos sanguíneos, liberando su contenido (la hemoglobina), la cual es filtrada por los riñones y expulsada en la orina. Si sólo explotan unos pocos glóbulos rojos, el resultado es una anemia que causa cansancio y adormecimiento; en algunos casos, sin embargo, el daño es mayor y puede llevar incluso a la muerte.

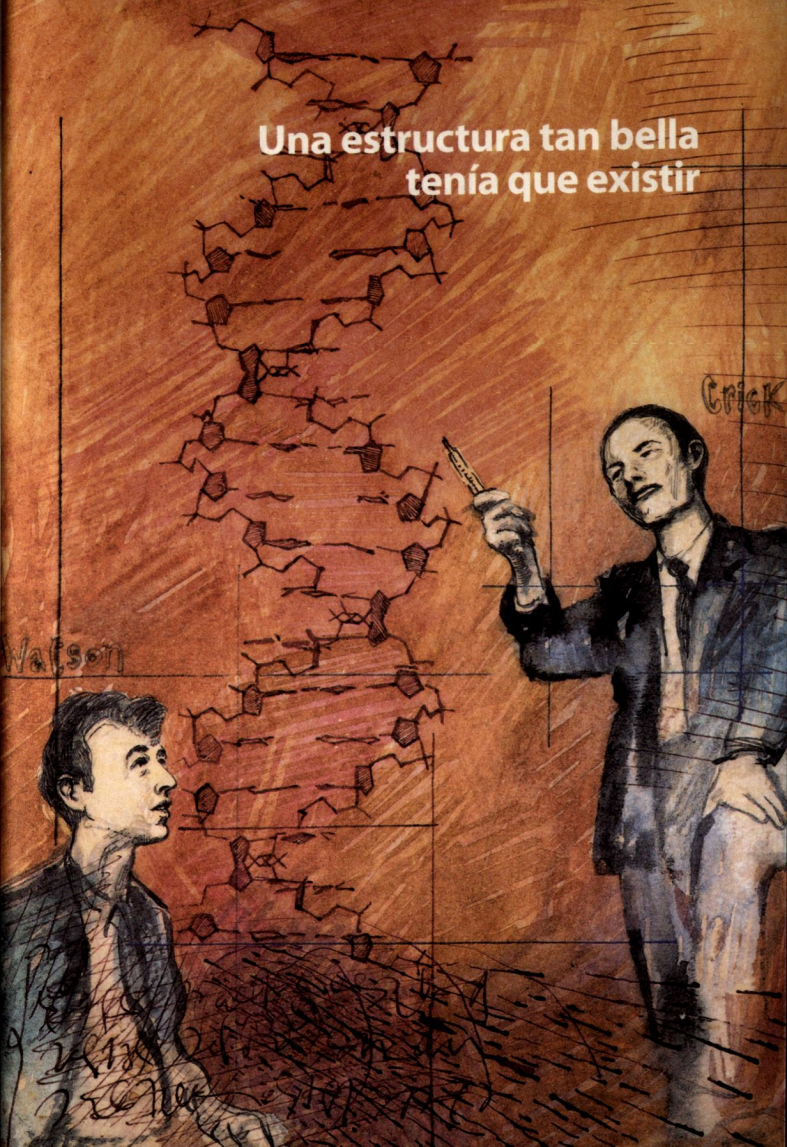
En 1956 un grupo de investigadores en Chicago descubrió que casi todos los individuos con anemia hemolítica hereditaria carecían de una proteína conocida como *glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa* o *G-6-PD*, un eslabón en la cadena de producción de energía de la

célula que, al faltar, hace más frágil su pared y la presión interna la hace explotar. Parecía claro entonces que los cerdeños que enfermaban deberían padecer esta deficiencia. Sin embargo, enfermaban sólo en primavera, luego debería haber también otro factor asociado al ambiente que desencadenaba finalmente la enfermedad. Entre las plantas que florecen en Cerdeña en primavera se encuentra el haba. Rápidamente se concluyó que la ingestión de habas, o incluso la inhalación de su polen, desencadenaba la anemia en aquellas personas que no poseían la *G-6-PD*. Hoy en día sabemos que hay más de cien millones de personas con esta deficiencia en el mundo, pero además aprendimos mucho sobre la relación entre los genes y el ambiente en los seres humanos.

El fenotipo en varios niveles

El caso de la deficiencia de *G-6-PD* nos sirve para ilustrar otro punto interesante. Algunos de los síntomas de la deficiencia de esta proteína son el cansancio, la anemia y la presencia de hemoglobina (sangre) en la orina. También se puede detectar al medir la presencia o ausencia de la *G-6-PD* en los glóbulos rojos o, finalmente, observando el gen por medio de los métodos que consideraremos después en estas páginas. Es obvio que mientras más nos adentramos desde el fenotipo hacia el genotipo, más preciso es el diagnóstico; mucha gente puede presentar cansancio, seguramente menos tendrán anemia, aún menos presentarán sangre en la orina y sólo aquellos con deficiencia de *G-6-PD* presentarán una mutación en el gen.

Una estructura tan bella
tenía que existir



La neumonía es causada por una bacteria llamada neumococo, descubierta por Fraenckel en Viena, pero sólo algunas cepas de neumococo producen la enfermedad, mientras otras son inofensivas; esta característica de ser o no ser virulenta es hereditaria en la bacteria. En los años cuarenta, algunos científicos iniciaron los estudios tendientes a averiguar las bases químicas de la virulencia, o sea, en qué parte del neumococo se decide si se produce o no la neumonía.

Fred Griffith, un taxonomista que trabajaba en ese entonces en el Ministerio de Salud en Londres y que se había dedicado toda su vida a desarrollar técnicas para clasificar los microbios que causan enfermedades, encontró que en los cultivos de los neumococos, los virulentos —que producían neumonía al inyectarlos en ratones— se podían distinguir de los no virulentos —los que no producían neumonía—. En seguida observó que si mataba los neumococos virulentos sometiéndolos al calor y luego los inyectaba en ratones, perdían su capacidad de causar la enfermedad. Pero descubrió poco después, sorprendentemente, que si combinaba neumococos virulentos muertos por el calor con no virulentos y los inyectaba juntos, se producía la neumonía. Y —más sorprendente aún— si recuperaba los neumococos de estos ratones, todos ellos eran del tipo virulento, a pesar de que las únicas bacterias vivas que se habían inyectado eran no virulentas. Y esta virulencia se mantenía en toda su descendencia. Algo genético había pasado de las bacterias muertas a las vivas y las había transformado.

El principio de transformación

Oswald Avery, hijo de un pastor inglés que emigró a Halifax, luego a Nueva Escocia y finalmente a Nueva York, se encontraba trabajando en el Instituto Rockefeller cuando se

enteró del trabajo de Griffith y resolvió aclarar el asunto. Para tal fin, combinó en un tubo de ensayo neumococos virulentos inactivados por el calor con no virulentos vivos, en presencia de un antisuero que mataría los no virulentos. Después de varios días, aparecieron nuevamente los neumococos virulentos vivos. La transformación había sucedido sin necesidad de inyectar las bacterias en ratones. El campo estaba abierto para identificar lo que Avery llamó «principio de transformación», que resultó ser el ácido desoxirribonucleico (DNA).

El DNA es como un largo collar con cuatro distintos tipos de cuentas. La información está dada por la forma como los cuatro tipos de cuentas se combinan. Cada una se conoce con el término de «base» y por su nombre repetitivo: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Por el tiempo en que se redescubrían las leyes de Mendel, ya estas bases eran conocidas por los químicos, quienes las habían clasificado en purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (citosina y timina). Pensaban entonces que si el DNA llevaba información genética, las cantidades de estas cuatro bases deberían ser distintas. Infortunadamente, por mucho tiempo se creyó —a raíz de experimentos bastante burdos— que el DNA contenía cantidades exactamente iguales de las cuatro bases. Esta, que se conoció como la hipótesis de los tetranucleótidos, se asocia particularmente al trabajo de P. Levene en el Instituto Rockefeller. Pero Levene estaba equivocado; Edwin Chargaff, un químico austriaco que trabajaba en la Universidad de Columbia, reportaría al poco tiempo que, según sus estudios, había una relación 1:1 entre la adenina y la timina, lo mismo que entre la guanina y la citosina, y pronto se vio que el DNA era una molécula muy grande, capaz de llevar la información genética; faltaba por averiguar su estructura, pero para esto se necesitaría una conjunción precisa de sucesos y algo de suerte.

Una idea estéticamente elegante

Para lograr dilucidar la estructura del DNA se requería poder analizar la molécula intacta y una de las técnicas posibles era la difracción de rayos X, que estaban aplicando el entonces muy joven sir Lawrence Bragg y su padre en los laboratorios Cavendish, de Cambridge. En esta técnica, se dispara un haz de rayos X a la sustancia que se está estudiando, los cuales interactúan con los átomos de la sustancia y salen por el otro lado, como un patrón complejo de rayos que puede captarse en una película fotográfica. Al analizar esas imágenes es posible deducir la estructura del espécimen en estudio. Al final de los años cuarenta, el laboratorio Cavendish designó a Max Perutz para que se encargara de ensayar la

cristalografía de rayos X en la elucidación de la estructura de las más complejas moléculas: las proteínas. Perutz nació en Viena en 1914, en el seno de una acaudalada familia que había hecho su dinero introduciendo los telares mecánicos en Austria en el siglo XIX. Luego de estudiar química en la Universidad de Viena, se trasladó en 1936 a la Universidad de Cambridge a aprender cristalografía en el laboratorio Cavendish, con la tutoría de John Desmond Bernal, uno de los más renombrados hombres de ciencia británicos; posteriormente, en 1947, fue designado para iniciar la Unidad de Biología Molecular del Cavendish, con John C. Kendrew como el único otro miembro del grupo, y para continuar el trabajo de elucidar la estructura de la hemoglobina, al que había dedicado varios años. Por esta investigación recibirían el premio Nobel de química en 1962. Pero el grupo de Perutz tenía la posibilidad, por el tipo de trabajo que estaba realizando, de atraer a otro tipo de personas, poco interesadas en las proteínas.

En 1950 la Universidad de Indiana le concedió el Ph.D. a un joven de apenas 22 años, James D. Watson. Había llegado a Indiana desde la Universidad de Chicago, donde hizo sus estudios de pregrado con Salvador Luria, con quien aprendió los principios de genética que se aplican a algunos virus. Al terminar en Indiana, Watson decidió ir a Copenhague; allí continuó sus estudios en virus, y como parte de esto viajó en 1951 a Nápoles, a una de las múltiples oportunidades que se tienen en la vida científica de oír y presentar los resultados de investigación. En esa ciudad conoció a Maurice Wilkins, quien trabajaba en King's College, parte de la Universidad de Londres. Wilkins era físico, con interés en biofísica, y en 1950 había obtenido, con el estudiante Raymond Gosling, buenos patrones de la difracción de rayos X del DNA. Wilkins acababa de recibir en su laboratorio a Rosalind Franklin, una inglesa entrenada en Cambridge que había aprendido en París los vericuetos de la difracción de rayos X.

En la reunión de Nápoles, Wilkins mostró fotos de rayos X del DNA. Inspirado por estas fotografías, Watson organizó una pasantía por el laboratorio de Perutz en Cambridge. Al llegar se encontró en una oficina que compartía con Francis Crick, otro físico que frisaba los 30 años, teórico pero con un gran interés en la biología, y con Jerry Donohue, también norteamericano como Watson, químico y cristalógrafo. Watson ya estaba allí cuando, en el otoño de ese mismo año, Rosalind Franklin presentó ante una pequeña audiencia un método mejorado para agregar agua al DNA, lo que cambiaba su estructura cuando se miraban los rayos X. De vuelta en Cambridge, Watson le comentó a Crick lo oído a Franklin; era evidente que los datos ya disponibles limitaban a unas pocas posibilidades la proba-

ble estructura del DNA. Les pareció entonces que era el momento de proponer una estructura hipotética que casara con los datos cristalográficos de Wilkins y Franklin y con los de la relación entre nucleótidos de Chargaff.

Durante las semanas siguientes, Watson se dedicó a elaborar modelos de cartón de las bases de DNA e, incluso, pidió a los mecánicos del laboratorio que construyeran modelos de metal. Algún día Watson logró ajustar un modelo que, aunque no casaba perfecto con las dimensiones de la cristalografía ni se ajustaba a las reglas de Chargaff, parecía ser adecuado. A los pocos minutos se encontró a Donohue, quien, con múltiples argumentos, destruyó su hipótesis. Al día siguiente, Watson desocupó todo su escritorio y comenzó a jugar con las bases de cartulina desde el principio. Al poco rato tenía la combinación que parecía perfecta: la unión de la adenina y la timina por dos puentes de hidrógeno era idéntica en forma a la unión de la guanina y la citosina con el mismo número de hidrógenos. Donohue no encontró objeción alguna a este modelo. Se había descubierto la doble hélice del DNA, dos cadenas de azúcar y fosfato que soportan las bases y que se mantienen juntas por el natural apareamiento entre la guanina y la citosina, y entre la adenina y la timina. «Nuestra idea era estéticamente elegante; una estructura tan bella tenía que existir», diría después Watson. A pesar del asombroso hallazgo, no todo el mundo compartió el entusiasmo. Erwin Chargaff, que nunca mostró simpatía por el trabajo de Watson y Crick, expresó con desdén lo que sentía: «El hecho de que hoy tales pigmeos proyecten sombras tan gigantesas sólo demuestra lo tarde que es». En 1962 Watson, Crick y Wilkins recibieron el premio Nobel de medicina. Rosalind Franklin había muerto de cáncer en 1958, a los 37 años de edad.

Handwritten text at the top of the page, partially obscured by the tree trunk.



Large block of handwritten text in a cursive script, appearing to be bleed-through from the reverse side of the page.



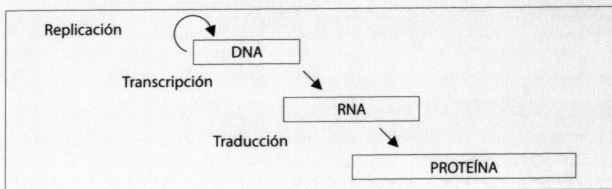
Lenguajes y mensajes

Large block of handwritten text in a cursive script, appearing to be bleed-through from the reverse side of the page.

La doble hélice del DNA no es un monumento, no está estática. Es un mensaje vivo que instruye a la célula sobre cómo realizar su proceso vital, paso a paso. Están en este mensaje las instrucciones precisas para alinear y formar ordenadamente los aminoácidos, constituyendo cadenas de ellos que son las proteínas. Y las proteínas son los ladrillos sobre los cuales se construye la vida diaria de la célula.

En el núcleo, el DNA se encuentra entonces como una doble hélice, en la que las bases de cada hélice son complementarias a las de la otra. Estas bases se mantienen unidas mediante los puentes de hidrógeno, lo cual les permite separarse y volverse a reunir. La adenina siempre se aparea con la timina y la guanina con la citosina. Ahora bien, cada célula contiene 6×10^9 pares de bases (A-Ts o G-Cs), lo que equivaldría a unos dos metros de DNA; y se ha calculado que la información genética contenida en el genoma correspondería a unos 200 libros de mil páginas cada uno. El número de genes que tenemos los humanos está aún en debate, pero se calculan alrededor de 30.000, lo que correspondería solamente al 2-3% del genoma, pues el resto (96%) es DNA no codificador, cuya función exploraremos más tarde.

Todo el DNA de la célula que se encuentra en su núcleo está envuelto por una membrana que se conoce como la membrana nuclear, la cual aísla los procesos que ocurren en el material genético de aquellos que ese material genera en el citoplasma de la célula. En la figura 1 se ilustra esquemáticamente el «Dogma central de la genética». Todo lo que sucede en este dogma puede verse simplemente como asunto de lenguajes; por un lado, está el lenguaje genético escrito en las cuatro letras de las bases (A, T, G, C). Sin embargo, al otro lado de la membrana nuclear, el lenguaje de las proteínas —cuyo mapa para construir las se encuentra en el DNA— se escribe con 20 letras que corresponden al número de



los aminoácidos. Cada proteína es simplemente una secuencia de aminoácidos. ¿Cómo se hace, entonces, la traducción de un lenguaje de cuatro letras a uno de 20 letras? Si una secuencia particular de las cuatro letras del DNA debe corresponder a una secuencia particular de las 20 letras de las proteínas, tiene que haber una forma de convertir un lenguaje en el otro. Este mecanismo es el que hoy en día se conoce como «código genético» y es bastante obvio.

Pensémoslo un momento: una base del DNA no puede corresponder a un aminoácido, ya que hay cuatro de las primeras y 20 de los segundos. Dos bases de DNA no pueden corresponder a un aminoácido, pues cuatro bases no se pueden combinar sino en 16 formas distintas de grupos de a dos, y son 20 aminoácidos (quedarían cuatro aminoácidos sin código); por tanto, el número mínimo de bases que puede «codificar» para un aminoácido sería tres, lo que permite 64 posibles combinaciones. Ciertamente son más combinaciones de las necesarias para los 20 aminoácidos, pero no se podría con menos. Luego la correspondencia entre el DNA y las proteínas es de tres letras de DNA por un aminoácido. Esa secuencia de tres bases de DNA, conocida como «codón», es universal a todos los organismos, con excepción del DNA mitocondrial, que utiliza codones ligeramente distintos. Un gen es, entonces, una serie lineal de codones que tiene una señal de principio, lo que hace que los codones se lean siempre en forma correcta. Para ver lo que sucedería si se leyeran sin señal clara de principio, miremos esta frase de palabras de tres letras:

HOY HAY MÁS LUZ

Si en vez de empezar su lectura en la primera letra (base) de la primera palabra (codón), la iniciamos en la segunda base de la misma palabra, la frase quedaría:

OYH AYM ASL UZ

Todos los codones habrían sido distintos y, por tanto, también los aminoácidos que codifican.

El adaptador

A pesar de tener claro el código genético, subsistían lagunas en el conocimiento sobre el funcionamiento del DNA. Paul Zamecnik y sus colegas del Hospital General de Massachusetts descubrieron los ribosomas, que son las fábricas de proteínas de las células. Sin embargo, los ribosomas están fuera del núcleo y no contienen DNA, mientras que el DNA está en el interior del núcleo. ¿Cómo se hacía el paso de información del uno al otro? El mismo Crick sugeriría la existencia de un adaptador que debería reconocer codones por un lado y aminoácidos por el otro. Muy pronto se descubrió que este adaptador era una forma del otro ácido nucleico: el RNA.

El RNA es muy similar al DNA, pero al contrario de éste, la mayoría de aquél se encuentra en el citoplasma y no en el núcleo. Por otra parte, las unidades, o bases, que conforman el RNA son iguales a las del DNA, pero en vez de timina tienen uracilo (U); no obstante, timina y uracilo son moléculas similares y tienen la misma propiedad de aparearse con la adenina. Además, el azúcar del DNA es una desoxirribosa y en el RNA es una ribosa. Hay, sin embargo, otra diferencia importante entre el DNA y el RNA: éste no es una doble hélice, la mayor parte de sus moléculas son cortas y vienen en una sola cadena.

Ahora bien, en el proceso de producción proteica, la secuencia del DNA no es leída directamente por las estructuras que fabrican proteínas. Primero es necesario que se copie la secuencia del DNA en una del RNA, y más precisamente en un tipo de RNA conocido como RNA mensajero o mRNA. Es esta copia del DNA en mRNA la que se traduce a proteínas en el citoplasma, en el ribosoma, mediante el «adaptador» previsto por Crick, que hoy en día se llama RNA de transferencia o tRNA. Sobre el templete de la molécula de mRNA (que es copia exacta del DNA original), cada molécula de tRNA reconoce por un lado la tripleta de bases y por el otro «engancha» el aminoácido correspondiente a la cadena que es la proteína. Este proceso se denomina transducción. Describas estas dos formas de RNA, el mensajero y el de transferencia, quedó entonces aclarado todo el proceso por el cual el material genético produce las proteínas.

Modificaciones de la proteína

Ni todo lo que está en el gen se encuentra en la proteína, ni todo lo que está en la proteína final se encuentra en el gen. La configuración final y tridimensional de la proteína se adquiere generalmente después de la transducción, luego de que se han enganchado todos los aminoácidos a la cadena. Estos cambios pueden ser tan notables como los que

llevan a la molécula definitiva de la insulina, por ejemplo, donde la proinsulina, que es una sola cadena de aminoácidos producida por el gen de la insulina, pierde un gran segmento de éstos, y los que quedan se conectan entre sí como dos cadenas. La insulina es, por tanto, muy distinta del gen que le dio origen.

Igualmente, diferentes proteínas se pueden producir a partir de un mismo gen, como sucede con los anticuerpos o inmunoglobulinas, en las cuales los rearrreglos de los genes permiten la síntesis de anticuerpos distintos a partir de los mismos genes, ya que los genes vienen en pedazos: unos que codifican para la proteína (llamados exones), separados por otros que no aparecerán representados en ella (denominados intrones). Hay además otras secuencias en los genes que no aparecerán en las proteínas: son todas aquellas que hacen el papel de señales para la iniciación o finalización de la síntesis de proteínas.

Autoduplicación del DNA

El hallazgo de la doble hélice de Watson, Crick y Wilkins no solamente nos permitió entender la estructura del DNA y su funcionamiento en la producción de proteínas. Ellos mismos avizoraron el mecanismo por el cual el DNA se replicaba, permitiendo que, en la división celular, las células hijas sean genéticamente idénticas a la progenitora. De hecho, en el artículo de la revista *Nature* en que reportaron la estructura del DNA escribieron: «No se nos ha pasado por alto que los pares específicos que hemos propuesto sugieren un posible mecanismo de copia para el material genético». Hoy sabemos, gracias al trabajo pionero de Arthur Kornberg, que el DNA se replica (duplica a sí mismo) mediante una enzima (una proteína que acelera los procesos biológicos) que separa las dos cadenas hasta el sitio en que se debe iniciar la duplicación, mientras que otras enzimas, llamadas polimerasas, van agregando las bases complementarias, hasta completar la réplica perfecta de cada una de ellas. Ya sabemos entonces cómo es la estructura y cómo se replica el DNA, permitiendo que se mantenga la transmisión de información fidedigna durante la división celular.

Ahora bien, para que la información genética que pasa de la célula madre a sus dos hijas sea siempre la misma, en el proceso de división celular el DNA del núcleo se organiza en cromosomas. Los seres humanos tenemos 46 cromosomas: 44 que llamamos autosomas y un par de cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el hombre). En seguida, el DNA de cada uno de estos cromosomas se replica (se duplica a sí mismo) y se escinde en dos, dejando a cada célula hija una copia perfecta de cada cromosoma. Esta división celular, conocida como mitosis, se hace permanentemente en nuestro organismo, muchos millo-

nes de veces al día. Hay además otro tipo de división celular en algunas de nuestras células. Si el óvulo y el espermatozoide (células gonadales) tuvieran 46 cromosomas, como todas las demás células, la unión del óvulo y el espermatozoide en la fertilización daría individuos con 92 cromosomas. Para que esto no suceda, las células gonadales poseen solamente 23 cromosomas, pero sus precursoras (las que van a dar origen al óvulo y al espermatozoide) tienen —como todas las demás células— 46 cromosomas. Luego hay un tipo de división celular especial para estas células, denominada meiosis, que las lleva de 46 a 23 cromosomas y que, además de permitir la generación de células con 23 cromosomas, posee unos mecanismos que hacen posible el intercambio de material entre los cromosomas, la recombinación, que es un importante factor de diversidad.

Los cromosomas llevan, pues, la información exacta de la célula madre a sus hijas, así como también la información genética del padre y la madre al hijo, en el momento de la fecundación.

La mano con dos anillos

En la noche del 23 de enero de 1896, la Sociedad de Medicina Física de Wurzburg, en Alemania, se dio cita para escuchar del protagonista las noticias de un asombroso procedimiento que acababa de publicarse en la prensa. La conferencia estaba a cargo del profesor Wilhelm Konrad Roentgen y su descubrimiento utilizaba —decía el *London Standard* el 7 de enero anterior— «la luz emitida por un tubo de Crookes, a través del cual se pasaba una corriente eléctrica que actuaba sobre una placa fotográfica ordinaria. Los rayos invisibles de la luz (...) tienen la peculiaridad de que, para ellos, la madera y varias otras sustancias orgánicas son transparentes, mientras que los metales y los huesos les son opacos». Después de mostrar a la comunidad científica su descubrimiento de los rayos X, Roentgen invitó al presidente de la sesión a dejarse examinar la mano con los nuevos rayos; un sonoro aplauso siguió a la demostración de la imagen al público: se veían con claridad los huesos de la mano izquierda con dos anillos de Albert von Kolliker, un famoso anatomista, profesor de la Universidad de Wurzburg, quien, entre otras cosas, había descrito la mitocondria en las células musculares.

Y esto me permite presentar dicho organelo celular. Como ya se mencionó, la mitocondria es el único lugar de la célula donde se encuentra DNA por fuera del núcleo; allí se hallan de dos a diez copias de una molécula de DNA circular de doble cadena, que tiene tres pequeñas diferencias con respecto al DNA del núcleo:

- Es transmitido exclusivamente por la madre y de allí que lo llamemos «la herencia de Eva». Parece que esto se debe a que el óvulo destruye las pocas copias de la mitocondria paterna que vienen en el espermatozoide.
- Contiene muy poquitas secuencias no codificadoras.
- El código genético es ligeramente diferente. Por ejemplo, el codón AUA codifica para isoleucina en el núcleo y para metionina en la mitocondria.

El DNA mitocondrial (mtDNA) contiene los genes para trece proteínas, todas ellas componentes importantes en la cadena respiratoria de la mitocondria.

Pero la noche del 23 de enero en que el profesor Roentgen presentó su hallazgo, fuera de ponernos en contacto con la mitocondria, tuvo un papel aún más importante en la historia de la genética. Dieciséis años después, en 1912, Paul Knipping —estudiante doctoral del Instituto de Roentgen—, Max von Laue y W. Friedrich decidieron experimentar los rayos X para examinar un pedazo de cristal de sulfato de cobre. Relata Von Laue que «después de que Friedrich me mostró los resultados, me dirigí por la calle Leopold, rumbo a mi casa, pensando profundamente. Y muy cerca de mi casa, en la calle Bismarck número 22, enfrente de la casa con el número 10 de la calle Siegfred, se me ocurrió una idea para la teoría matemática de los resultados». En una semana, Von Laue elaboró la teoría de la difracción de rayos X por cristales, trabajo que le mereció el premio Nobel de física en 1914. Y aún más. A finales de 1912, sir Lawrence Bragg y su hijo, en los laboratorios Cavendish de Cambridge, simplificaron la teoría de Von Laue, enunciaron la ley de Bragg y se hicieron acreedores al premio Nobel de física en 1915.

Y fue al laboratorio Cavendish adonde decidió trasladarse Watson cuando se conoció con Wilkins en Nápoles en 1951; y fue allí, y con esta técnica, donde se descubrió la estructura del DNA.

Seguramente nadie, aquella noche del 23 de enero, imaginó los sucesos que dependerían de estos hallazgos. El *London Standard* «asegura a sus lectores que no se trata de una chanza. Es un hallazgo serio, de un serio profesor alemán», decía en su edición del 7 de enero de 1896, saliéndoles al paso a quienes pensaban que se trataba de una broma, para dar vuelo a la imaginación de mirar bajo los largos trajes victorianos.

Gracias a los rayos X en los últimos cien años hemos podido ver nuestros huesos, el cerebro y muchas otras estructuras, la calidad de los motores, las fisuras en las alas de los aviones, las pinceladas ocultas en los cuadros de los grandes pintores y la estructura del DNA.



Dos caminos que se juntan

A mediados del siglo XVII, un joven inglés dedicado a la incipiente ciencia de la microscopía, Robert Hooke, quiso averiguar las razones por las cuales las tapas de corcho sellaban tan adecuadamente una botella. Para tal fin, «tomé un buen pedazo de corcho y con una navaja, tan afilada como una cuchilla de afeitar, corté una pieza (...) examinándola en el microscopio me pareció un poco porosa, como un panal de abejas». Hooke llamó «células» a los poros, por su parecido con las habitadas por los monjes en los monasterios. De hecho, Hooke había observado células, pero desocupadas, porque el corcho es tejido vegetal muerto.

Por la misma época, un vendedor holandés de ropa y botones, que en su tiempo libre pulía lentes para sus pequeños microscopios y miraba a través de ellos todo lo que encontraba a su alrededor, analizó muestras de agua de una charca y, para su asombro, observó «pequeños animalículos» que saltaban ante sus ojos. A Antón van Leeuwenhoek se le reconoce el descubrimiento de las bacterias. Y mucho más. En 1677 él y su amigo L. Hamm examinaron el semen humano, y notaron en él la presencia de diminutos corpúsculos, los espermatozoides. Leeuwenhoek envió un relato de su descubrimiento a la Sociedad Real de Londres. Como detalle curioso, en carta anexa rogó no publicar sus hallazgos en el caso de considerarlos obscenos o inmorales, aclarando seguidamente que había obtenido el material examinado, no por métodos vergonzosos o pecaminosos, sino en forma que él consideraba legítima. La entidad publicó sin demora sus hallazgos.

Un poco más de cien años después un brillante italiano, Lázaro Spallanzani, conduciría los más novedosos experimentos de fertilización artificial. Se preguntaban entonces cuál era la parte del semen que llevaba al óvulo a transformarse en feto y luego en niño. ¿Era el olor, la exhalación, el *aura seminalis* del líquido seminal o los animalículos descubiertos

por Leeuwenhoek? Spallanzani estudió primero una rana, en la que la fecundación se hace en el medio externo. Recolectó el líquido seminal, lo filtró y observó que ya no poseía capacidad de fecundar. Para verificar lo que sucedía en la rana, tomó semen de un perro, lo filtró y lo inyectó a una hembra. El filtrado libre de espermatozoides no provocaba la fecundación, mientras que aquel sin filtrar conservaba su eficacia. Es tan comprensible su júbilo como sorprendentes sus conclusiones. Spallanzani no llegó con sus observaciones a la deducción obvia de que los espermatozoides son los elementos masculinos de la procreación. Era partidario de la escuela de los «ovistas», que atribuía solamente al óvulo la capacidad de procrear. Supuso entonces que los espermatozoides eran necesarios para que la parte líquida del semen estimulara el desarrollo del embrión. En la ciencia también se mueven los prejuicios, y en qué forma.

Cuerpos de color

Alrededor del año 1880, nuevamente casi un siglo después, los biólogos europeos se dedicaban a estudiar las actividades de las células mediante el uso del microscopio. Recordemos que entonces ya se habían enunciado las leyes de Mendel, pero éstas sólo se tendrían en cuenta a partir de 1900. En esa época, la transmisión de las características genéticas de padres a hijos continuaba viéndose como una mezcla de sangres. De allí los términos de pura sangre, media sangre, de sangre azul (de piel tan pálida que los vasos sanguíneos se ven azules), hermanos de sangre, a sangre fría. La observación al microscopio de células en división mostró que su núcleo se organizaba en filamentos a los que llamaron «cuerpos de color», es decir, los cromosomas.

El siguiente adelanto trascendental en la genética se logró en 1903, poco después del redescubrimiento de las leyes de Mendel, y fue una de esas intuiciones geniales que luego de ser desentrañadas parecen triviales. En ese año, y de manera independiente, Walter Sutton en Estados Unidos y Theodor Boveri en Alemania observaron que el comportamiento de los genes descrito por Mendel era semejante al de los cromosomas vistos al microscopio. Acompañemos a Sutton y Boveri en su viaje conceptual de los genes a los cromosomas.

Del jardín al microscopio

Mendel había descubierto que los genes no se mezclan sino que se separan. Si se cruzan dos variedades de arveja que difieren en que una posee flores rojas y la otra blancas, los

híbridos de la segunda generación (plantas de las semillas del primer híbrido) no tendrán flores con un color mezcla de rojo y blanco, sino que saldrán de uno u otro color, en proporciones predecibles. Esto quiere decir que al formarse las células sexuales del híbrido, unas quedaron con el gen para flores rojas y otras con el de las flores blancas. En la meiosis (la división que da origen al óvulo o al espermatozoide), Sutton y Boveri observaron que las células que van a formar óvulos o espermatozoides contienen dos juegos de cromosomas similares: uno de procedencia materna y otro paterno. Estos cromosomas se aparean y luego se escinden, de manera que entre las células sexuales que se forman la mitad llevará el cromosoma materno y la otra mitad, el paterno. Dicha investigación les permitió a Sutton y Boveri postular la hipótesis de que los cromosomas deberían ser los portadores de los genes, la cual no sólo resultó correcta, uniendo las ideas de Mendel a estructuras físicas en la célula, sino fructífera.

Entre 1910 y 1935, de la mano de Thomas Hunt Morgan y sus colaboradores, se convirtió en la base de una nueva rama del conocimiento: la citogenética. Utilizando la mosca de la fruta, Morgan dedujo que los genes se asientan linealmente a lo largo del cromosoma y que cada gen tiene un sitio fijo en un cromosoma determinado (denominado *locus*), iniciando así el proceso de hacer «mapas» de los genes de la mosca en cada cromosoma. Por sus notables contribuciones a la genética, Morgan obtuvo el premio Nobel de fisiología y medicina en 1933, y en su honor medimos la distancia entre los genes en unidades que llamamos centiMorgans.

La máquina de tejer números



CHARLES BABBAGE

Algunas de las telas que se utilizan hoy en día para forrar muebles tienen un curioso nombre. Por ejemplo, *jacquards*; veamos su origen. Como consecuencia de la revolución industrial, en múltiples labores la mano de obra humana altamente especializada se había vuelto obsoleta a finales del siglo XVIII, y en su remplazo se empleaban máquinas. En la industria textil esto había sido muy notorio, pues la manufactura manual de telas era larga y costosa; con la llegada de telares y máquinas de tejer mecánicos, se comenzaron a producir cantidades crecientes de textiles a menor costo, siempre y cuando fueran de un solo color o con patrones muy simples.

En 1801, Joseph Marie Jacquard, un inventor francés, diseñó un telar que permitía la producción de telas con muy complejos patrones en ellas. La idea central consistió en controlar los movimientos del telar mediante unas tarjetas perforadas en las que se reproducía el dibujo que se quería tejer. En 1806, el gobierno francés declaró propiedad pública el telar de Jacquard y a su inventor le concedieron una pensión y regalías sobre cada máquina producida. De allí viene el nombre de las ricas telas de hoy en día, pero Jacquard estuvo lejos de imaginar el giro que daría su invención.

George Gordon

Lord Byron (George Gordon) nació en Londres en enero de 1778, a pesar de que sus padres —Catherine Gordon Byron y John Byron— se escondían en Francia por sus obligaciones financieras. Finalmente, su madre se asentó en Escocia y su padre permaneció en la casa de su hermana en Francia hasta su muerte, en 1791.

Byron nació con un pie equino, y a pesar del tratamiento con botas especiales, cojeó siempre. Su vida fue en extremo peculiar. A la edad de diez años se convirtió en el sexto

lord Byron debido a la muerte del quinto, su abuelo, conocido como el Loco Jack, quien, entre otras cosas, había matado a uno de sus primos en duelo. En esas condiciones era obvio que las finanzas y la misma casa ancestral, Newstead, se encontrarán en ruinas. Lord Byron fue literalmente un donjuán, enredado en amoríos con sus primas (Mary Ann Chaworth) y con toda suerte de mujeres de la nobleza, como lady Carolina Lamb, lady Oxford, la condesa Guicioli, e incluso con su medio hermana, Augusta. Pese a sus devaneos, en 1814 le propuso matrimonio por segunda vez a Annabella Milbanke, prima de lady Carolina Lamb; fruto de esta unión, matrimonio que duró apenas un año, nació Augusta Ada, su único descendiente reconocido. Ada nunca conoció a su padre, que murió en Grecia en 1823. Sin embargo, lord Byron dejó este bello verso de su hija:

«Is thy face like thy mother's, my fair child!
 Ada! Sole daughter of my house and of my heart?
 When last I saw thy young blue eyes they smiled
 And then we parted, —not as now we part,
 but with a hope».

Que, con algo de libertad, podría traducirse así:

«Tu cara como la de tu madre, mi niña linda!
 ¡Ada! ¿Única hija de mi casa y mi corazón?
 La última vez tus jóvenes ojos azules sonreían
 Y entonces nos separamos, con ilusión,
 No como ahora».

Lady Byron quiso que su hija tuviera una formación distinta de la de su padre y muy pronto la inició con tutores en música y matemáticas, para contrarrestar las peligrosas tendencias poéticas de Byron. Ada creció mostrando ser una mujer inteligente y muy independiente para la época, y a los 17 años de edad, con ocasión de una de las múltiples veladas que se preparaban en la época para mostrar nuevos inventos, conoció el trabajo de Charles Babbage y desde entonces, hasta la muerte de ella, se mantuvieron en permanente contacto.

La máquina de tejer números

Babbage, nacido en Londres en 1791 y educado en matemáticas en Cambridge, era un inquieto intelectual. Alrededor de 1820, la Sociedad Astronómica Real le encomendó revisar las tablas que se usaban para la navegación y el análisis de experimentos científicos,

las cuales contenían datos astronómicos, logaritmos, funciones trigonométricas y varias constantes físicas, que se usaban para la navegación y el análisis de experimentos científicos; estas tablas se habían calculado a mano (por personas conocidas entonces como «computadores»), y algunas tenían más de dos siglos de haberse hecho. Debido a los cálculos manuales y a los copistas, estaban llenas de errores; solamente las que se usaban para navegar tenían más de mil errores conocidos y el catálogo de sus correcciones ocupaba siete volúmenes.

Mientras realizaba este tedioso trabajo, Babbage cayó en la cuenta de que la mayor parte de los cálculos requeridos eran rutinarios y de naturaleza puramente mecánica, por lo que resolvió inventar una máquina que hiciera este trabajo automáticamente. Más que el diseño mecánico de esta hipotética máquina, el aporte de Babbage consistía en todo un extenso trabajo que había realizado en funciones matemáticas.

En 1822, Babbage presentó a la Sociedad Astronómica Real una propuesta para construir la «Máquina de diferencias», la cual fue aprobada. Tanto esta máquina, como el plano de otra más avanzada que diseñaría después (la «Máquina analítica»), eran controladas por tarjetas perforadas, idea que Babbage tomó del telar de Jacquard. Los planos de estas máquinas contenían, entonces, todos los elementos que después se verían en los computadores de nuestros días: una unidad de entrada, una unidad de salida, otra de memoria, otra de mando y una aritmética, donde se realizaban los cálculos. No en vano se adjudica a Charles Babbage la paternidad del computador.

Y fue el diseño de una de estas máquinas el que atrajo a Ada Lovelace, quien la llamaría la «máquina de tejer números». Desde 1833, cuando se conocieron, hasta su muerte de cáncer en 1852, a los 37 años de edad, Ada se dedicó al pensamiento matemático de Babbage y al diseño de programas que podrían correrse en sus máquinas. De allí que algunos la postulen como la primera mujer «programadora» en la historia y que se haya bautizado con su nombre (ADA) un programa universal de computadores.

Las máquinas de Babbage no corrieron con buena suerte, en parte por la mala planeación de su desarrollo y en parte también por la dificultad de la época para manufacturar tan enorme número de piezas con la precisión requerida. A pesar de obtener apoyo económico del gobierno inglés por una cifra superior a las 17.000 libras esterlinas y de hacer un aporte similar de su propio bolsillo, las máquinas nunca se terminaron. Se dice que ante la solicitud de más ayuda financiera, sir Robert Peel —primer ministro de la época— exclamó: «Lo mejor que se hubiera podido hacer con esta máquina habría sido ponerla a

calcular la fecha en que podría funcionar». A lo cual Benjamin Disraeli habría replicado: «Imposible. Estaba demasiado ocupada sumando las astronómicas cifras gastadas en su construcción».

Hoy en día, el único pedazo que alcanzó a construirse de la «Máquina de diferencias» se encuentra en el Museo de Ciencia de la Universidad de Exeter, en Inglaterra. En 1971, este museo decidió fabricar uno de los prototipos de Babbage, el cual completaron, demostrando así que la máquina habría funcionado bien en su época.

El libro de arena



Los Estados Unidos demoraron siete años en elaborar manualmente las cifras del censo en 1880, y se calculaba entonces que el último censo del siglo XIX tardaría más de diez años en analizarse. Hermann Hollerith aplicó nuevamente el concepto de las tarjetas perforadas de Jacquard e ideó un lector de información que permitió completar el censo en menos de dos años. En vista de los resultados obtenidos fundó en 1896 su propia compañía, la TMC (Tabulating Machine Company), que en 1924 se convertiría en la International Business Machines (IBM).

Códigos de guerra

Durante la segunda guerra mundial los alemanes utilizaron unas máquinas para cifrar sus códigos, conocidas desde hacía casi 20 años como las Enigma. Estas máquinas reemplazaban cada letra de un mensaje por una nueva letra del alfabeto, pero escogían esa nueva letra de una manera muy compleja. Una *a* podía ser reemplazada por una *q* al principio del mensaje, y luego por una *m*, y después por una *j*. Lo que estaba en juego no era poca cosa: quien lograra descifrar los mensajes de los alemanes podría conocer información secreta de importante valor, como la posición de los submarinos U, que tenían en jaque a la flota real inglesa. El Servicio Criptográfico de la Gran Bretaña, que estaba a cargo de esa misión, en 1939 encomendó dicha tarea a un joven brillante: Alan Turing.

Turing nació en una enfermería del barrio Paddington, de Londres, el 23 de junio de 1912. En ese entonces, aquella edificación llevaba el nombre de Warrington Lodge, y como tal permaneció hasta 1935, cuando se convirtió en un hotel utilizado por muchos refugiados europeos, entre ellos Sigmund Freud, quien se alojó allí a su llegada de Viena, en 1938. La casa sigue funcionando hoy en día como hotel —Colonel Town House— y hace poco se puso en ella una placa conmemorativa a Turing. Aunque muy mal estudiante en la

escuela preparatoria, pronto demostró su interés por la ciencia y la matemática, logrando finalmente un puesto en King's College de Cambridge. Desde allí comenzó a publicar sus trabajos teóricos en lógica matemática que le dieron cierta fama internacional y lo llevaron a Princeton, donde estuvo dos años como estudiante de posgrado. En 1938 le ofrecieron un cargo en Princeton, pero Turing resolvió volver a Inglaterra.

El equipo del parque Bletchley

A este sitio, donde funcionaba el Servicio Criptográfico de la Gran Bretaña, llega Turing en septiembre de 1939, con un puesto de tiempo completo y el propósito de descifrar los mensajes secretos de los alemanes; gracias al trabajo de su equipo en el parque Bletchley, a partir de 1940 pudieron descifrar todos los mensajes de la fuerza aérea alemana. Sin embargo, los métodos Enigma eran mucho más complejos. A mediados de 1941, después del desarrollo de complicados procesos estadísticos, se estabilizó el desciframiento de los mensajes de la armada, lo que se mantuvo hasta cuando los alemanes modificaron la máquina Enigma de los submarinos U, en febrero de 1942. Tardó casi un año en descifrar nuevamente estos códigos, tiempo durante el cual las ideas estadísticas de Turing sirvieron también para romper el código del material «Fish», con el que se transmitían las comunicaciones estratégicas de Hitler.

La máquina de Turing

Pero sin lugar a dudas su trabajo más importante fue el diseño de la máquina que lleva su nombre, sobre todo porque en esa época no existían los computadores y, por tanto, no se sabía cómo construirlos ni qué podrían hacer. En su artículo de 1936 sobre números computables, Turing propuso una máquina conceptual muy simple, consistente en un rollo de papel dividido en cuadros y una cabeza lectora/impresora que se movía a la derecha o izquierda sobre el rollo de papel. Esta cabeza lectora/impresora paraba en cada cuadro, leía el símbolo que había allí y se refería a una lista de reglas o método, donde se le especificaba cuál sería el siguiente paso. La máquina de Turing contiene el principio esencial del computador: un artefacto que se puede poner a hacer una tarea definida, alimentándolo con el programa requerido. Esta lista de reglas o método es lo que se conoce hoy en día como «algoritmo», una palabra tan nueva en el lenguaje popular, como vieja en sus orígenes. Algoritmo viene de al-Khwarazmi, el hombre de Kwarazm (hoy Khiva, en Uzbekistán), quien popularizó el álgebra alrededor del año 800.

Computadores: la primera generación

A finales de la segunda guerra mundial aparece la primera generación de computadores, representados en el Colossus, creado por los ingleses para decodificar los códigos alemanes (en el que trabajó Turing), y el Computador e Integrador Numérico Electrónico (Eniac, por su sigla en inglés), desarrollado por el gobierno de los Estados Unidos y la Universidad de Pensilvania. Este último, que vino a ser el primer computador norteamericano, pesaba 30 toneladas y albergaba 18.000 tubos de vacío, 70.000 resistencias y consumía 160 kilovatios de energía. Se dice que cuando se encendía el Eniac, se bajaba la luz de todo un sector de Filadelfia.

El cociente intelectual, el transistor y los nuevos computadores

En 1948, en los laboratorios Bell, William Shockley, John Bardeen y Walter Brattain inventaron el transistor, el cual permitiría reemplazar los tubos de vacío, disminuyendo el tamaño y la temperatura de los computadores. La historia de este descubrimiento, que realmente revolucionó el mundo, tiene algunos aspectos interesantes. Shockley nació en Londres, de padres norteamericanos, pero se educó en California y obtuvo su Ph.D. en Massachusetts Institute of Technology (MIT). Shockley era consciente de que para hacer computadores más potentes se necesitarían más tubos al vacío, pero llegaría el momento en que el tamaño de los aparatos y la energía requerida para moverlos impedirían su crecimiento. Comenzó entonces a trabajar con cristales, particularmente con aquellos que conducían la electricidad, los cuales —si funcionaban— facilitarían la labor y reducirían el consumo de energía en cerca de un millón de veces. Después de dos años de trabajo, describieron el primer transistor, usando el germanio. En muy poco tiempo, los transistores reemplazaron los tubos al vacío en televisores, radios y computadores, y empezó la reducción en tamaño de estos aparatos. Shockley, Bardeen y Brattain obtuvieron el premio Nobel de física en 1956.

En la primavera de 1971, se llevaba a cabo la reunión anual de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos. Tanto en ese país como en Inglaterra estaba resurgiendo la eugenesia: sólo dos años antes, Arthur Jensen había publicado su artículo sobre las posibilidades de aumentar el cociente intelectual (C.I.) y mejorar los logros académicos de los jóvenes, artículo en el que revivía la posibilidad de que las bien conocidas diferencias en C.I. entre negros y blancos se debieran a factores genéticos. Durante esa reunión, William Shockley aprovechó para hablar nuevamente en público sobre sus ideas de lo

que él llamaba disgenesia: «Creo que el diagnóstico confirmará que nuestros programas de bienestar, noblemente intencionados, están promoviendo la disgenesia, la evolución regresiva, a través de la reproducción desproporcionada de los desventajosos genéticamente». Ya por esa época, Shockley llevaba casi diez años dedicado enteramente a sus teorías sobre las bases biológicas de las diferencias entre las razas humanas, luego de abandonar su trabajo en la industria electrónica; en encendidos discursos y publicaciones, sugirió la esterilización voluntaria y pagada para todos aquellos con C.I. menor de 100 y fue donante regular —hacia público alarde de ello— del «Banco de semen Nobel», diseñado para transmitir los genes de los genios. A su muerte de cáncer, a los 79 años de edad, estaba aún convencido de que su trabajo más importante había sido en genética.

El libro de arena

Aunque el transistor permitió grandes avances en los computadores, éstos aún generaban demasiado calor. La arena vendría a solucionar el problema, y es curioso pensar que un elemento tan común y que cumplió un papel fundamental en la adaptación de la vida en el mar a aquella sobre la tierra —permitiendo así la evolución humana— sería la clave para desarrollar el computador y, con ello, potenciar aún más la inteligencia humana. La arena altamente refinada para producir 99,9999% puro silicio es la base (*wafer*) sobre la cual se construyen la mayor parte de los *chips* de computador. El silicio es un semiconductor natural, barato y abundante, que puede conducir la electricidad o convertirse en un aislante. El trabajo que llevó al diseño del *chip* se debió a Jack Kilby, ingeniero de la Texas Instruments en 1958, y por esta contribución recibió el premio Nobel de física en 2001. Los primeros *chips* contenían apenas una decena de componentes; desde entonces, el número de componentes que se pueden poner en un *chip* se duplica cada año. Hoy en día, los *chips* pueden contener millones de componentes en cada uno. Más aún, en 1971 Intel diseñó un *chip* que contenía todos los elementos de un computador (unidad central de procesos, memoria y controles de entrada y salida) que, una vez programado, podía instalarse en televisores, hornos de microondas, automóviles, etc. Hoy en día todos estos elementos y muchos otros de uso diario llevan este tipo de circuitos integrados.

Finalmente, hace unos 20 años, el Departamento de Defensa de los Estados Unidos comenzó a experimentar con una red para conectar computadores entre sí, red que inicialmente llamó ARPAnet. Alrededor de los años ochenta, la Fundación Nacional de Ciencias de los Estados Unidos creó cinco centros de supercomputadores, con los cuales abrió

posibilidades de conexión a usuarios académicos de muchas partes del mundo. La invención del telégrafo, el radio, el teléfono y el computador hizo posible el desarrollo de la red mundial que hoy a todos nos parece tan necesaria. En *El libro de arena*, Borges se asombra ante un libro que trata de venderle un hombre de las Orcadas. Se llamaba *El libro de arena*, «porque ni el libro ni la arena tienen principio ni fin (...) No puede ser, pero es. El número de páginas de este libro es exactamente infinito. Ninguna es la primera; ninguna, la última». El silicio de la arena... las páginas de internet... ¿Qué imagen mental habrá tenido Borges de su libro de arena en 1975?

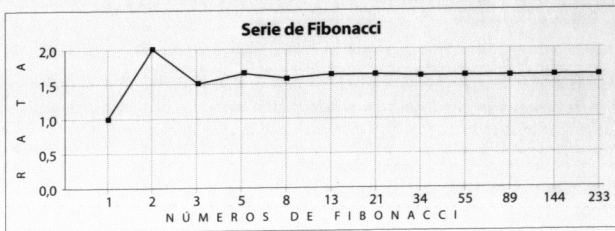
Observando margaritas

Volvamos entonces, para cerrar esta parte de la historia, a Alan Turing. Durante los últimos años de su vida, en los que usó el computador de la Universidad de Manchester, Turing —similar a lo sucedido con Shockley— cambió radicalmente sus intereses académicos y se volcó a la biología. Sólo que en este caso el resultado sería mucho más productivo.

Entre los documentos disponibles de Turing se encuentra un dibujo hecho por su madre en la primavera de 1923, «Alan en el hockey». Lo curioso de esta ilustración está en que mientras todos sus compañeros se encuentran en el juego, él está a un lado del campo observando unas margaritas. Su madre tituló su dibujo «Hockey u observando las margaritas». Veintisiete años después, Turing se dedicaría al estudio de los patrones de desarrollo de los seres vivos, en particular de las plantas, algo que se conoce como morfogénesis. Lo que atraía especialmente su atención era averiguar las razones por las cuales los pétalos de las margaritas se distribuyen en la forma que lo hacen, o la posición que van tomando los nuevos brotes de ramas en los troncos de las plantas, materia que se conoce como filotaxis, del griego «organización de las hojas». Pero para continuar con el interés de Turing, hay que introducir otro actor.

Leonardo de Pisa

Leonardo nació hacia 1175 en Pisa, una ciudad que entonces era un centro comercial importante con mucho contacto con puertos mediterráneos y su padre, Guglielmo Bonaccio (de ahí su otro nombre: Filius Bonaccio, hijo de Bonaccio o Fibonacci), era oficial de aduanas en la ciudad de Bugía (hoy Bejaía), en África del Norte. Es de presumir que Leonardo, desde muy temprano, se familiarizó con las muy diversas formas de hacer cálculos, a través de viajes y del conocimiento de gentes de distintos orígenes. En su obra *El libro del ábaco*,



introduce el sistema decimal en Europa, reemplazando los números romanos. Este sistema, proveniente de la India y Arabia, usa los números arábigos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y, más importante, el símbolo 0 para el cero. Pero lo que interesa de Fibonacci ahora es un problema que él planteó en un torneo de matemáticas en Pisa, ordenado por el emperador Federico II:

Si se comienza con una pareja de conejos jóvenes, los conejos gastan un mes en madurar y luego tienen un par de conejitos cada mes; ¿cuántos pares habrá a los doce meses?

Asumiendo que los conejos ni escapan ni mueren, la respuesta involucra la serie:

1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144

Esta es la que se conoce como la serie de Fibonacci o números de Fibonacci y cada número de la serie resulta de la suma de los dos anteriores.

Ahora bien, muy cercano a la serie de Fibonacci se encuentra un número que resulta de dividir dos términos sucesivos de esta serie, así:

1/1, 2/1, 3/2, 5/3, 8/5 etc.

Es más fácil ver lo que sucede con estos ratios si los expresamos en un cuadro:

Este ratio parece irse acercando a un valor particular que los griegos llamaron el ratio de oro y que tiene un valor de 1,61803. A este valor se le conoce como el número *Phi*.

Pues bien, por varios siglos se sabía que estos números de Fibonacci, y el número *Phi*, se encuentran en muy diversos sitios de la naturaleza. En biología, los pétalos de las flores, incluidas las margaritas, la distribución de las hojas en los tallos, las semillas en el corazón de los girasoles y muchos otros patrones siguen los números de esta serie.

A Turing le sorprendieron siempre los números de Fibonacci y su repetición en la naturaleza y se dio, entonces, a la tarea de esbozar ideas que pudieran, desde la matemática, explicar la simetría biológica. Infortunadamente, su temprana muerte dejó estos trabajos a mitad de camino, pero alcanzó a proponer reglas matemáticas que explicarían las reacciones químicas subyacentes, con lo cual es ampliamente citado como uno de los primeros gestores de la matemática biológica. Veremos posteriormente cómo empalma este trabajo con la biología molecular actual.



El mapa del imperio

Representar el genoma humano en mapas no es una idea nacida con el proyecto del genoma; por el contrario, es una tarea que los genetistas hemos emprendido casi desde el surgimiento de esta área de la ciencia.

A comienzos del siglo XX, cuando apenas se redescubría el trabajo de Mendel, aquellos dedicados al estudio de la célula —citólogos— trataron de contar el número de cromosomas humanos. Hoy en día sabemos que para obtener cromosomas distinguibles al microscopio se requieren células vivas y unos elementos para cultivarlas, donde se encuentran todos los nutrientes necesarios. En aquellos tiempos, sin embargo, se usaban tejidos obtenidos de cadáveres, particularmente de condenados a muerte, donde los cromosomas tienden a aglutinarse, dificultando su diferenciación. En 1912, Hans von Winiwarter obtuvo tejidos vivos recogidos durante una cirugía y mejoró las características de los cromosomas. Con ellos reportó que las mujeres tenían 48 cromosomas y los hombres, 47. Su explicación fue sencilla: las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres solamente uno.

Alrededor de 1920, un estudiante de Theophilus Painter, genetista de la Universidad de Texas, se encontraba haciendo una práctica médica en el manicomio de Austin, cuando se resolvió castrar a tres pacientes, dos negros y un blanco, por «excesivo autoabuso con características de locura». Unos pocos minutos después de la cirugía, Painter tuvo los seis testículos en su laboratorio y el análisis le permitió reportar que «con los mejores recuentos obtengo un número de 48 cromosomas para los negros y el blanco, y estoy muy seguro de que esto es correcto». Durante los siguientes 30 años nadie dudó de que los seres humanos tuviéramos 48 cromosomas.

En agosto de 1955, Joe-Hin Tjio, un joven indonesio que vivía en Zaragoza, volvió a Lund (Suecia) para trabajar con su amigo Albert Levan. Aunque ambos eran citólogos vegetales,

estaban interesados en trasplantar su tecnología de las plantas a las células humanas y estudiar la estructura de los cromosomas en células de pulmón fetal. Para entonces ya sabían que era necesario cultivar las células, someterlas a la acción de una sustancia que detiene la división celular a mitad de camino y luego exponerlas a una solución muy baja en sal para reventar las células, técnicas muy parecidas a las que se utilizan actualmente. Con esta metodología fue claro que los seres humanos teníamos sólo 46 cromosomas, convirtiéndose así en el primer mapa obtenido del genoma humano: la observación directa del número y estructura de los cromosomas.

Defectos cromosómicos

Al otro lado del mundo, en la Universidad de Western Ontario, el anatomista Murray L. Barr estudiaba las posibles alteraciones en las células del cerebro, producidas por aumento en su actividad. Para tal efecto tenía que extraer tejido nervioso del cerebro de gatos, el cual, al analizarlo al microscopio, mostró con alguna frecuencia una mancha oscura en el núcleo de estas células. Al revisar todos sus datos fue claro que esta mancha se encontraba solamente en las células de las hembras, por lo que la llamó «cromatina sexual». Hoy sabemos, gracias al trabajo de Mary Lyon, que esta mancha corresponde a uno de los dos cromosomas X de la hembra, que se inactiva para no entrar en conflictos con el otro.

El trabajo de Barr fue llevado aún más adelante por Paul Polani, médico del Hospital Guy's, en Londres, que había empezado a interesarse en la genética en su nativa Italia antes de la segunda guerra mundial. Entre sus pacientes, Polani había identificado tres mujeres con un defecto en la aorta que se presentaba usualmente en hombres y que tenían además las características de lo que ya se conocía entonces como el síndrome de Turner: baja estatura, cuello ancho y, especialmente, un pobre desarrollo de los ovarios y las características sexuales. Polani utilizó la técnica de Barr en sus tres pacientes y observó que, a pesar de ser mujeres, ninguna tenía la cromatina sexual. El siguiente paso era demostrar que efectivamente carecían de un cromosoma X y una forma ingeniosa de hacerlo, al no disponer de las técnicas para observar los cromosomas, era estudiar si estas mujeres expresaban características o enfermedades propias de los hombres. Una de ellas era bien conocida entonces: la ceguera para el color o daltonismo, que se presenta en hombres pues su gen se encuentra en el cromosoma X, como el de la hemofilia. Los hallazgos dieron aún más soporte a su hipótesis de que el síndrome de Turner se debía a la carencia de uno de los dos cromosomas X, lo cual se confirmaría viendo los cromosomas

posteriormente. Nació con esto el mapa de las anomalías en los cromosomas, que permitiría establecer poco después, por ejemplo, que los niños con síndrome de Down tienen tres cromosomas del par 21 y toda una serie de otros defectos cromosómicos hoy bien conocidos.

Estos primeros mapas del genoma, que facilitaron la identificación de los cromosomas y sus anomalías, sirvieron de base para construir mapas de los genes, o se tratar de ubicar genes en los sitios específicos que les corresponden en cada cromosoma. Pero para poderlo hacer hubo que emplear otros elementos que tienen también una vieja historia.

Grupo A, grupo B

Es posible que en la noche del 26 de enero de 1896, cuando Roentgen presentó su hallazgo de los rayos X, estuviera en la audiencia un joven austriaco que adquiriría notoriedad unos pocos años después: Karl Landsteiner. Nacido en Viena en 1868, Landsteiner estudió medicina en esa ciudad, y entre 1891 y 1896 adquirió conocimientos de química en el laboratorio de Emil Fischer, situado en la Universidad de Wurzburg. Luego volvió a la Universidad de Viena, donde trabajó como asistente de Fraenckel, el descubridor del neumococo. Durante su intensa vida académica, Landsteiner aportó a la inmunología de la sífilis y aclaró muchos de los mecanismos que producen la poliomielitis y otras enfermedades; pero el hallazgo por el que se le recuerda es la descripción de los grupos sanguíneos.

Los primeros ensayos de transfusión de sangre se habían hecho a finales del siglo XIX, al inyectar sangre de animales a seres humanos, con resultados obviamente desastrosos. Consciente de esto, Landsteiner probó entre distintos seres humanos y encontró las mismas reacciones. En 1909 clasificó los grupos sanguíneos tal como los conocemos hoy: A, B, AB y O, mostrando además que las transfusiones entre los mismos grupos no producían efectos indeseables. Por este trabajo, Landsteiner recibió el premio Nobel de fisiología y medicina en 1930.

La variación bioquímica humana

Por otra parte, Archibald Garrod, un eminente clínico británico que trabajaba en el Hospital de Niños Enfermos de Great Ormond Street, observó el oscurecimiento de la orina de un recién nacido y con base en esto describió la primera enfermedad causada por un trastorno genético en los mecanismos bioquímicos. La enfermedad descrita por Garrod fue la alcaptonuria, y el oscurecimiento de la orina se debía a la eliminación de un ácido

que sólo se excreta por la orina en este tipo de dolencias. Garrod además demostró que dicha enfermedad se heredaba de acuerdo con las leyes de Mendel. A Garrod se le atribuye el haber abierto el campo de la genética bioquímica.

En 1945, uno de estos trastornos del metabolismo, la fenilcetonuria, llamó la atención de un joven médico que prestaba servicio en la Real Fuerza Aérea Británica, en Burma; después de leer un artículo sobre esta enfermedad publicado en *The Lancet*, Harry Harris —así se llamaba— quedó impresionado con la sofisticación de las vías bioquímicas y, aún más, con el autor del artículo, Lionel Penrose, quien era profesor de eugenesia en University College en Londres. En 1946, sin sueldo, se vinculó al grupo de Penrose y comenzó a explorar otras características humanas que siguieran las leyes de Mendel, empezando por una muy particular: la habilidad para sentir el gusto de una sustancia conocida como feniltiocarbamida, una sustancia muy amarga cuyo sabor sólo lo percibe entre el 3 y el 30% de la población, característica que se hereda en forma mendeliana clásica.

Estando en este trabajo, Harris conoció a Charles Dent, un médico que trabajaba en el Hospital del University College, que conocía un método recién desarrollado para identificar los compuestos bioquímicos: la cromatografía en papel. La cromatografía, aunque inicialmente muy compleja en el laboratorio, fue simplificada al poner el compuesto que había que analizar en el extremo de una tira de papel de filtro que se sumerge de modo parcial en un solvente. Gradualmente, el solvente se difunde por el papel y los compuestos en la muestra migran con el solvente, pero a diferentes velocidades, por lo que se separan unos de otros. Una vez terminado el proceso, se observarán una serie de manchas en el papel, que corresponden a cada uno de los compuestos de la muestra. Utilizando esta técnica, se comenzó el estudio de las hemoglobinas, los aminoácidos y otra serie de elementos. Pero fue la electroforesis, cuyo desarrollo dio el premio Nobel de química a Arno Tiselius en 1948, la que permitió observar que, así como en los grupos sanguíneos hay personas con grupo A, otras con B, etc., en casi todas las demás proteínas hay pequeñas variaciones en su estructura, las cuales se encuentran también, como los grupos sanguíneos, en diferentes proporciones en las poblaciones humanas. Esto es lo que se conoce como polimorfismo; decimos que el sistema de los grupos sanguíneos es polimórfico, pues existen tres formas distintas del gen: A, B y O. Pero hay muchos grupos sanguíneos más, como el sistema Rh, el MNS, etc., y cada uno de ellos es igualmente polimórfico, lo mismo que muchas de las proteínas que se encuentran en nuestra sangre y otros líquidos corporales.

Mapas de ligamiento

Como lo mencionamos en páginas anteriores, Thomas Hunt Morgan descubrió que los genes se encuentran ubicados linealmente a lo largo de los cromosomas. Es decir, que en cualquier nivel de un cromosoma sólo puede haber un gen; el siguiente está más arriba o más abajo que él, pero no al lado. Ahora bien, el óvulo y el espermatozoide tienen sólo 23 cromosomas, pero se forman a partir de células que tienen 46 cromosomas. En este proceso hay intercambio de material genético entre los cromosomas del mismo par, lo que se llama entrecruzamiento. O sea que de los dos cromosomas 1, por ejemplo, que tiene nuestro padre, no heredamos el uno u el otro; heredamos pedazos de ambos y, por tanto, genes que se hallaban en los dos cromosomas 1 de él.

Ahora bien, es más factible que heredemos dos genes que se encuentran muy cerca, en el mismo cromosoma, que dos que estén muy lejos. Es muy simple: si rompo en dos pedazos, al azar, una regla de 30 cm, la marca del milímetro 1 y la del 300 me van a quedar siempre en distintos pedazos, pero seguramente muchas veces el milímetro 220 va a quedar en el mismo pedazo de regla que el milímetro 221. En términos de genética, si cada milímetro es un gen, los milímetros 220 y 221 están «ligados» y el 1 y el 300 están sólo en el mismo cromosoma. Volviendo a los genes de nuestros padres, los genes que se encuentran más cerca, en el mismo cromosoma de ellos, los heredaremos juntos con más frecuencia que aquellos que están más lejos. Esta distancia entre ellos la medimos en centiMorgans (cM): si dos genes «recombinan» (se separan de una generación a otra) en apenas el 1% de las personas, diremos que se encuentran a 1cM; si lo hacen en 10%, estarán a 10cM, y así sucesivamente.

Con el hallazgo de los grupos sanguíneos y todos los otros polimorfismos, así como con la definición de los cromosomas, sólo quedaba esperar «experimentos de la naturaleza», familias en las que se encontraban características genéticas o enfermedades curiosas, para empezar a ubicar genes en los cromosomas. En 1954 se observó que el gen del grupo sanguíneo Rh se hallaba ligado al gen de un defecto de los glóbulos rojos conocido como eliptocitosis, y en 1955 se describió el ligamiento del gen de los grupos sanguíneos ABO con una enfermedad en que se carece de la rótula. Posteriormente, en 1968, se localizó el gen del grupo sanguíneo Duffy en el cromosoma 1 gracias a una familia que tenía una variante en la estructura de este cromosoma. Gracias a estos métodos, entre los años setenta y ochenta se ubicaron algunas decenas de genes en sitios específicos de los cromosomas, y a medida que estos genes se fueron localizando en el genoma se convir-

tieron en «mojones» de referencia. En este estado se encontraba la genética humana cuando comenzaron a aparecer los estudios que nos permitían analizar directamente los genes y no sus manifestaciones.

Representar el conocimiento en mapas ha fascinado al hombre desde sus muy tempranos albores. Y la literatura nos trae algunas interesantes reflexiones sobre la relación existente entre los mapas y la realidad, como aquella que inventa Borges en *Del rigor de la ciencia*, que comienza así:

«... En aquel imperio, el arte de la cartografía logró tal perfección que el mapa de una sola provincia ocupaba toda una ciudad, y el mapa del imperio, toda una provincia. Con el tiempo, estos mapas desmesurados no satisficieron y los colegios de cartógrafos levantaron un mapa del imperio, que tenía el tamaño del imperio y coincidía puntualmente con él».

No pocos piensan hoy en día que es posible construir un mapa del hombre que coincida específicamente con su genoma. Pero volveremos sobre este tema después.

La caja de herramientas



Don. V. V. V.

Robert Falcon Scott fue el líder y alma de la primera expedición británica al Antártico. En los dos años que duró la agotadora aventura a bordo del Discovery, se tomaron datos científicos, pero no fue posible alcanzar el polo Sur, a pesar de haber llegado a sólo 400 millas el 30 de diciembre de 1902; alcanzar el polo era el objetivo último de esta y las siguientes excursiones, en el período conocido como la «era heroica» de las expediciones al Antártico. Scott volvió a Inglaterra en 1903.

En su tripulación se encontraba un curioso personaje irlandés: Ernest Shackleton. Nacido en 1874, este segundo de diez hijos pasó la infancia en las labores agrícolas hasta que su padre, movido por la catástrofe de los cultivos de papa que es hoy parte de la historia irlandesa, se radicó en Dublín y comenzó sus estudios de medicina. Shackleton pasó su juventud en Londres, donde su padre ejerció la medicina por cerca de 30 años; fue allí donde se alistó en la marina mercante y a los 24 años de edad ya estaba calificado para comandar un barco británico en cualquiera de los siete mares, experiencia que le permitió unirse a Scott en su primer viaje al Antártico.

En 1903, a su regreso, Shackleton decidió alcanzar él mismo el polo Sur. Luego de presentar su idea a la Sociedad Geográfica Real en 1907, organizó en muy poco tiempo su expedición, con escasa ayuda oficial. El barco que pudo adquirirse para la aventura dejaba mucho que desear: el Nimrod era un usado pesquero, en regulares condiciones; pero lo que más molestó a Shackleton en su inspección inicial fue su nauseabundo olor a aceite de ballena. Entre los preparativos curiosos para su expedición se encontraron el cambio de perros para trineos por ponis siberianos, y el encargo que le hizo a la firma Humphreys, de Knightsbridge, para la construcción de un campamento que los alojaría en el Antártico y que se llevaría en piezas a bordo del Nimrod. El 4 de agosto de 1907, en el puerto de

Cowes, el rey Eduardo VII y la reina, acompañados del príncipe de Gales, la princesa Victoria, el príncipe Eduardo y el duque de Connaught, visitaron el barco y condecoraron a Shackleton con la Orden Victoriana. A la mañana siguiente levaron anclas, llegando al mar de Ross mediando enero de 1908 y asentando en febrero, en el cabo Royds, el campamento que habían traído en piezas. Allí permanecieron hasta principios de 1909 cuando lo abandonaron, luego de llegar a escasos 97 kilómetros del polo Sur.

El campamento permanece erguido aún hoy, pero en los años cincuenta fue visitado por un grupo de científicos que recogió materia fecal congelada del tiempo de la expedición de Shackleton. La sorpresa se la llevarían los científicos de vuelta a sus laboratorios con este material: luego de descongelar y cultivar la materia fecal, encontraron bacterias aún vivas, después de cerca de 40 años a la temperatura del Antártico. Las bacterias halladas correspondieron a un tipo conocido como *Escherichia coli*, familia bacteriana que vendría a constituirse en un pilar fundamental de las herramientas necesarias para el estudio del genoma.

Escherichia coli

Theodor von Escherich describió la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) en 1885; conocida inicialmente como bacteria *coli* —del intestino—, fue rebautizada en este siglo con el nombre de su descubridor. Escherich fue un pediatra alemán nacido en 1857, que dedicó la mayor parte de su tiempo al estudio de los problemas que afectaban la salud infantil. Además de describir la bacteria, Escherich identificó algunas cepas de ella que eran responsables de la diarrea en los niños.

La *E. coli* es una bacteria muy común; coloniza el intestino del hombre y los animales de sangre caliente unas pocas horas después de su nacimiento, bien a través del agua o directamente de otros individuos, y permanece allí por años o meses, resistencia que fue bien demostrada en el caso de Shackleton. Esta bacteria es la cabeza de una familia muy grande conocida como bacterias del intestino o enterobacterias, muy versátiles y que pueden vivir en presencia o ausencia de oxígeno. Considerando que es un organismo unicelular, la *E. coli* tiene una notable capacidad de respuesta a cambios en su medio ambiente. Por ejemplo, puede identificar la presencia o ausencia de químicos en su ambiente y moverse hacia ellos o alejarse, según su conveniencia. Por lo general se mueve con libertad en su entorno, pero también puede hacer crecer unas prolongaciones filamentosas y anclarse a las células del intestino. Ante los cambios de temperatura exte-

rior, es capaz de modificar el diámetro de los poros de su membrana externa para impedir o promover el intercambio de determinados elementos.

Este pequeño y asombroso organismo rápidamente se convirtió en el preferido de muchos laboratorios de experimentación. De hecho, el viejo adagio que le daba al conejillo de Indias el papel central de sujeto de experimentación, es hoy realmente compartido entre el ratón y la *Escherichia coli*; ambos merecen un destacado puesto en la historia de la ciencia. Volveremos a la *E. coli* en su debido momento.

Vicisitudes en el canal de Panamá

En 1878 Ferdinand de Lesseps, el ingeniero constructor del canal de Suez, constituyó en Francia la Compañía Universal del Canal Interoceánico, con el fin de construir el canal de Panamá. Los trabajos comenzaron en 1882, pero tanto los problemas financieros de su compañía como las enfermedades prevalentes en la región detuvieron varias veces las labores. Se calcula que entre 1882 y 1888 murieron casi veinte mil hombres en el área, atacados por enfermedades que apenas se conocían. En 1889 se liquida la firma para tratar de pagar deudas y cinco años más tarde se funda la Nueva Compañía del Canal de Panamá, también en Francia, para intentar terminar el proyecto. El asesinato del presidente McKinley el 6 de septiembre de 1901 en los Estados Unidos, la política internacional de su sucesor —Theodore Roosevelt—, la situación política de Colombia en el momento y la perentoria necesidad mundial de un canal de comunicación entre ambos océanos se conjugaron para que, finalmente, el Congreso de los Estados Unidos aprobara la compra de la Nueva Compañía del Canal de Panamá. En pocos meses, Panamá declaró su independencia de Colombia, Roosevelt fondó el artillero Nashville para «proteger las vidas de los norteamericanos», reconoció la soberanía de la nueva nación para protección de sus propios intereses y reanudó las labores en el canal.

Sin embargo, antes de que cualquier trabajo físico pudiera iniciarse, había que superar el más mortal escollo en el istmo: las enfermedades. Al fin de cuentas, Estados Unidos no estaba dispuesto a asumir la mortalidad que había diezmando a los obreros de la compañía francesa. Con este propósito llegó a la región el doctor William Gorgas, quien consciente de la necesidad de erradicar los mosquitos del área, se dedicó a vaciar o cubrir con una mezcla de petróleo e insecticida los diques y pozos de agua que construyeron los franceses con miras a protegerse de las hormigas. Finalmente, Gorgas obtuvo su propósito y pudieron reanudarse las labores.

Los filtros de porcelana

La metodología utilizada por Gorgas, que fue factor fundamental en la construcción del canal interoceánico, tenía una sustentación científica de muy pocos años. A finales del siglo XIX ya se sabía que los filtros de agua fabricados en buena porcelana retenían las bacterias, pues éstas no se observaban al microscopio en el agua filtrada; no obstante en 1892, Dimitri Iwanovski, un botánico ruso, al experimentar con la llamada enfermedad del mosaico del tabaco, encontró que ésta se podía reproducir incluso con fluidos filtrados, pero el agente no se podía identificar en ellos al microscopio. Estos agentes, que pasaban por los filtros y que no se veían al microscopio de luz, comenzaron entonces a conocerse como agentes filtrables o virus filtrables y, finalmente, como virus. Este era el estado del arte de los virus cuando se desató la guerra entre Estados Unidos y España, cuyo epicentro fue Cuba. Después de la explosión del Maine, cuyas causas nunca se conocieron pero que encendió el conflicto, sólo 968 soldados norteamericanos murieron en combate, pero más de cinco mil fallecieron a causa de enfermedades y de ellas la fiebre amarilla era la más temida. En el momento de la primera ocupación de Cuba, había en la isla más de cincuenta mil norteamericanos, y aunque pronto se firmó el Tratado de París y España se rindió, era evidente que había que hacer algo para proteger a las tropas que tendrían que continuar allí hasta que la región se estabilizara políticamente. Los oficiales encargados de la salud de los norteamericanos en Cuba eran entonces George Miller Sternberg, cirujano general de la armada, y Leonard Wood, gobernador general de Cuba. Sternberg, un respetado experto en bacteriología, se llevó a Cuba a Walter Reed, a quien él mismo había nombrado profesor de microscopía clínica y sanitaria en la Escuela Médica del Ejército en 1893, y a otros tres investigadores: James Carroll, Aristides Agramonte y Jesse Lazear, con el fin de estudiar a fondo la fiebre amarilla.

El mayor Walter Reed

Walter Reed nació el 13 de septiembre de 1851 en Belroi (Virginia), y a los 19 años ya había completado su entrenamiento médico en la universidad del mismo estado, convirtiéndose en el más joven graduando de su historia. Después de un año más de estudio en el Colegio Médico de Bellevue, en Nueva York, y de varios años de internado en el Hospital Kings County, Reed trabajó como inspector del Consejo de Sanidad de Brooklyn. En 1875 se enrola en el ejército como asistente médico con el grado de primer teniente, y durante los siguientes 18 años ejerce la medicina en fuertes de avanzada del ejército estadounidense.

En 1890 vuelve a Baltimore, donde se vincula al Johns Hopkins como estudiante de bacteriología; allí traba amistad con Sternberg, y entre 1893 y 1900 se dedica a la docencia y la investigación, particularmente en fiebre tifoidea y fiebre amarilla. En junio de 1900, Reed llega entonces a las barracas del ejército en Quemados, a unos pocos kilómetros de La Habana, en su cargo de director del Consejo para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas en Cuba.

El papel del mosquito

En los meses siguientes el trabajo es febril. En vez de dedicarse a identificar el agente de la fiebre amarilla, el consejo resuelve aclarar la forma como ésta se transmite, tratando de probar la hipótesis de un médico cubano, Carlos Juan Finlay, quien había propuesto un mosquito (entonces conocido como *Culex fasciatus* y hoy en día como *Aedes aegypti*) como agente transmisor, pero no había podido demostrarlo experimentalmente. Para tal fin se inocularon voluntarios, se estableció un cultivo de los mosquitos, se construyeron dos edificios con todos los mecanismos para exponer a los voluntarios, tanto a las ropas y pertenencias de personas afectadas (en el edificio de «ropas infectadas»), como a mosquitos infectados.

En pocos meses, Reed registró en su diario de campo los datos suficientes para deducir que el mosquito tenía que picar al individuo durante los tres primeros días de su enfermedad, tiempo durante el cual el agente infeccioso permanecía en su sangre, y luego demoraba doce días en madurar en el mosquito y pasar a sus glándulas salivales, para poder infectar nuevamente; en tan escaso tiempo fue claro entonces el papel del mosquito. En 1901 Carroll demostró que el agente era filtrable y, por tanto, un virus; pero en el proceso murieron varios voluntarios, entre ellos el mismo Jesse Lazear, un verdadero mártir de la ciencia. El 31 de diciembre de 1900 Reed escribía en una carta:

«Mis asistentes y yo hemos podido levantar el velo impenetrable que rodeaba la causa de esta terrible peste de la humanidad y darle unas bases científicas y racionales (...) mis oraciones de más de 20 años pidiendo que de alguna forma, o en algún momento, pudiera hacer algo para aliviar el sufrimiento humano, han sido oídas».

Esta carta iba dirigida al coronel William Gorgas, entonces jefe de Sanidad en Cuba, quien a raíz del trabajo de Reed ordenó eliminar los reservorios de agua cercanos a las viviendas, para impedir la reproducción del mosquito; el mismo Gorgas que unos pocos

años después repetiría esta experiencia en Panamá, que permitiría la terminación del canal. Walter Reed no estaría allí: murió de peritonitis el 23 de noviembre de 1902; en su tumba, en Arlington, se lee simplemente: «Entregó al hombre el control de un horrendo azote: la fiebre amarilla». Se había descrito el primer virus relacionado con una enfermedad humana.

Los virus

Los virus, que en latín quieren decir «veneno», pueden definirse como entidades moleculares sumamente complejas, o como muy simples. Los virus contienen algunas de las estructuras y de las actividades comunes a los seres vivos, pero también carecen de otras. En general, están compuestos solamente por una cadena de DNA o RNA envuelta en una cápsula de proteínas. Les faltan aquellas otras estructuras internas que caracterizan a los seres vivos, incluyendo toda la maquinaria que les permita reproducirse; por eso necesitan una célula para hacerlo.

Los virus existen en dos estados. Cuando no se hallan en contacto con una célula que les permita reproducirse, una «célula huésped», no tienen actividad biológica alguna; se conocen entonces como «viriones» y pueden permanecer así por largos períodos. Sin embargo, cuando se encuentran con la célula adecuada, se activan y se conocen como «virus», momento en el que despliegan todas las características de los seres vivos. Entre 1901 —cuando Reed descubrió el primer virus humano— y 1915 se describieron otros virus, pero pronto se veía que los seres humanos no eran los únicos que podían ser infectados por éstos; todos los seres vivos, incluso las bacterias, podían ser atacados por los virus.

La enfermedad de las langostas

En 1910 se presentó una invasión de langostas en la península de Yucatán (México). Allí se encontraba entonces un bacteriólogo francés nacido en el Canadá, de nombre Félix d'Hérelle, quien después de estudiar medicina en Francia y Montreal, había viajado a Guatemala y México. Relata que estando allí, «los indios me contaron de un sitio donde el suelo se encontraba repleto de langostas muertas. Fui allí y pude recolectar muy fácilmente langostas enfermas, pues el principal síntoma era una diarrea negruzca abundante. Esta enfermedad de las langostas no se había descrito antes; la estudié y resultó ser una septicemia con síntomas intestinales causada por una bacteria: el cocobacilo de la langosta». En los si-

guientes años, se dedicó a estudiar su cocobacilo, al que veía como un buen elemento para controlar las plagas de langosta, pues lo cultivaba en el laboratorio y luego lo espolvoreaba en las plantas, con lo cual los insectos se contaminaban al ingerirlas.

En efecto, entre 1911 y 1915 viajó a Argentina, Turquía y Tunicia para controlar plagas de langostas, y fue en este último sitio donde hizo su más importante observación: cultivaba sus cocobacilos en la superficie de una gelatina —agar, como se hace aún hoy día— y éstos, al multiplicarse, producían colonias que se veían como manchas oscuras en la gelatina; con todo, en varios de esos cultivos notó que había áreas muy pequeñas —puntos claros—, de dos o tres milímetros de diámetro, en las que no crecían los bacilos. Pero sería sólo en 1915, en el Instituto Pasteur en París, cuando caería en la cuenta de la verdadera trascendencia de su observación: «La causa de mis puntos claros era, de hecho, un microbio invisible, un virus filtrable, un virus que parasita la bacteria». Félix d'Hérelle le puso nombre a este virus: bacteriófago (que devora bacterias). Sin embargo, el crédito por el descubrimiento de los bacteriófagos, o fagos, no se le ha dado solamente a él; casi simultáneamente Frederick Twort los describió en Inglaterra, y por algún tiempo los bacteriófagos se conocieron como el «fenómeno Twort-d'Hérelle». Hoy en día hay una gran variedad de fagos que parasitan muy diversas bacterias. Fue éste el primer fago descrito, y aunque Félix d'Hérelle tuvo siempre la esperanza de que su descubrimiento sería de utilidad, nunca imaginó la forma como esto se haría.

¿El DNA o la proteína?

En 1952, sin haberse descrito aún la estructura del DNA, dos biólogos norteamericanos se dedicaron al estudio de los bacteriófagos. Ellos sabían ya que un virus bacteriano era muy simple, compuesto solamente por DNA y una cobertura de proteínas. También sabían que cuando un virus infectaba a una bacteria, el virus utilizaba la maquinaria genética de ésta para producir más virus. Sin embargo, no se conocía entonces si el timón de la maquinaria genética de la bacteria lo tomaban el DNA o las proteínas del virus.

Para averiguar esto, Alfred Hershey y Martha Chase, quienes trabajaban en los laboratorios de Cold Spring Harbor, diseñaron uno de los más inspiradores experimentos que aún hoy en día asombran por su simplicidad y elegancia. Para tal fin hicieron uso de una diferencia existente entre el DNA y las proteínas: se sabía que las proteínas contienen azufre mientras que el DNA no, pero el DNA contiene mucho fósforo y las proteínas, muy poco. Hershey y Chase tomaron entonces unos bacteriófagos y los pusieron a cultivar en

un medio con azufre radiactivo y a otros los pusieron a cultivar en un medio con fósforo radiactivo. Los fagos cultivados en el medio con azufre radiactivo incorporaron este azufre a sus proteínas, y aquellos cultivados en el medio con fósforo radiactivo incorporaron un poco de éste a sus proteínas, pero la mayoría fue tomado por su DNA. De esta manera, quedaron con dos grupos de bacteriófagos: unos con proteínas altamente radiactivas y otros con DNA altamente radiactivo. Pusieron entonces a cada uno de estos grupos a infectar una colonia de *E. coli* y luego agitaron esto en una licuadora para liberar todos los fagos que podían estar en las paredes de las bacterias y lo centrifugaron, con lo cual todo lo pesado, como las bacterias, se va al fondo y lo más liviano, como los fagos, se queda arriba. Al observar cómo estaba distribuida la radiactividad, encontraron que el azufre radiactivo (las proteínas de los fagos) estaba arriba con los fagos, mientras que el fósforo radiactivo (el DNA de los fagos) estaba abajo con las bacterias. Por tanto, el DNA de los fagos era lo que había entrado a las bacterias y dirigía la maquinaria genética de las bacterias cuando las infectaba. Fueron estos experimentos la prueba final que requirieron Watson, Crick y Wilkins para demostrar que el DNA era el material genético. Por su trabajo con los bacteriófagos, Hershey compartió el premio Nobel de medicina con Salvador Luria y Max Delbrück en 1969. Salvador Luria había sido el director de la tesis de doctorado de James Watson en la Universidad de Indiana, en 1950, sobre los efectos de los rayos X en la multiplicación de los bacteriófagos. Con esto hemos presentado la segunda herramienta del análisis molecular, el fago, y su interacción con la primera herramienta, la bacteria *E. coli*.

Deben ser dos

«Deben ser dos para que la vida tenga éxito». Con estas palabras inició su conferencia el profesor H. Theorell, miembro del comité Nobel, en la solemne sesión de entrega de los premios de medicina en 1959. Y aunque se refería a la letra de una canción popular danesa, muy pronto la comparó con la relación entre el DNA y las proteínas. Como lo vimos ya en páginas anteriores, el DNA es el «plano» para construir las proteínas. Hacía apenas unos pocos años se había descubierto la doble hélice del DNA y flotaba entonces en el ambiente una pregunta lógica: cuando la célula se divide y da origen a dos células hijas, ¿cómo se duplica el DNA? Después de la conferencia del profesor Theorell, el rey de Suecia entregó el premio Nobel de medicina a Arthur Kornberg y Severo Ochoa, quienes describieron las proteínas que se requieren para que el DNA y el RNA se dupliquen a sí mismos.

Hoy en día se sabe de la existencia de muchas de estas proteínas —que se conocen con el término genérico de enzimas—, entre las que se encuentran las polimerasas, que se adhieren a la molécula de DNA y van identificando cada uno de los nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina) en ella, para guiar el ensamble del nucleótido que le corresponde a la cadena nueva de DNA que se está generando; igualmente, hay otras como las ligasas, que permiten que se unan dos cadenas complementarias de DNA. Esta área de la enzimología de los ácidos nucleicos es bastante compleja y baste decir que se requieren más de 30 diferentes proteínas para que se replique el DNA de la *E. coli*, que fue el modelo que usó Kornberg para su estudio.

Curioso pensar que en el DNA se encuentran también las instrucciones para fabricar las proteínas que le permiten al DNA replicarse a sí mismo. Una peculiar recursión. Razón tenía Theorell: deben ser dos para que la vida tenga éxito.

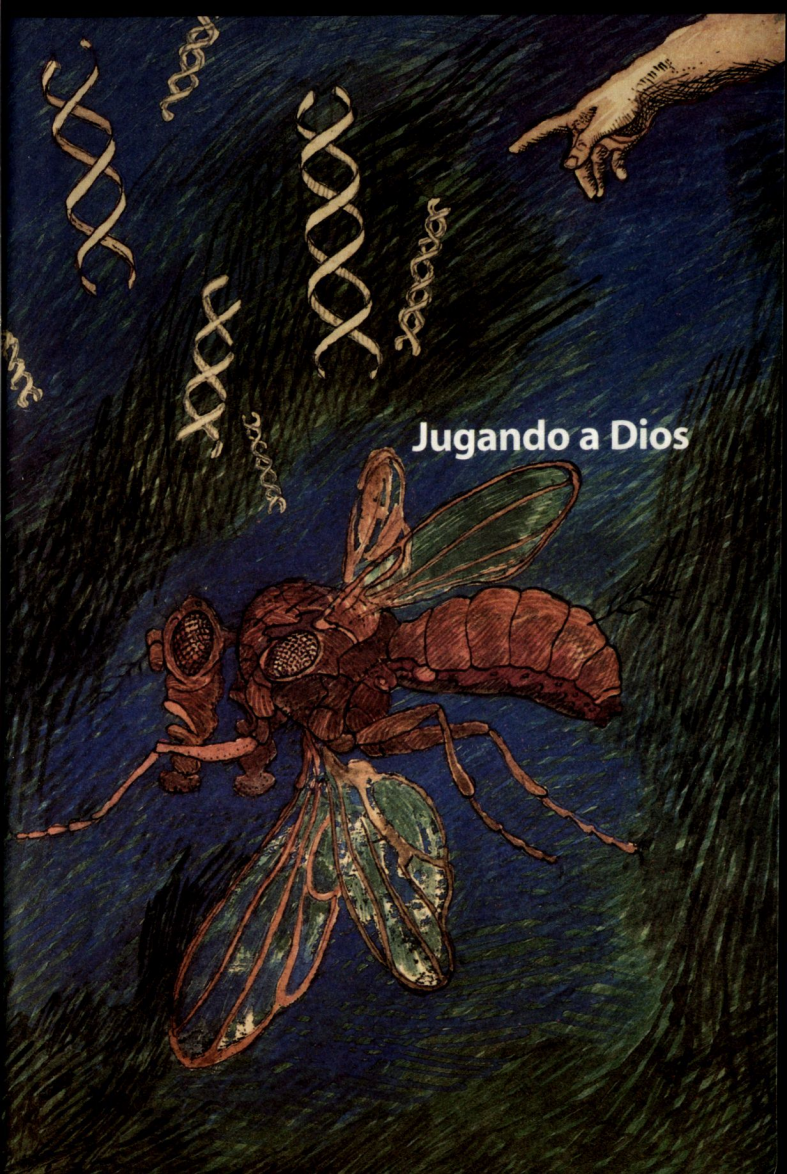
Enzimas que defienden a las bacterias

En la década de los años setenta se observó que las bacterias como la *E. coli* producían unas enzimas que destruían el DNA de los virus que las infectaban. Esta era una buena estrategia para protegerse de la invasión de los bacteriófagos, siempre y cuando la enzima que destruye el DNA del virus pueda distinguirlo del de la propia bacteria; de lo contrario, la enzima de la bacteria destruiría los dos DNA. Poco después se descubrió que, en efecto, la bacteria tiene otra enzima que marca químicamente su DNA, distinguiéndolo del viral, y como estas enzimas «restringen» la posibilidad de que los bacteriófagos infecten a las bacterias, se llamaron «enzimas de restricción». Muy pronto fue evidente, además, que estas enzimas cortan el DNA por sitios muy precisos y distintos para cada bacteria. Por ejemplo, la de la *E. coli* (que se llama *EcoRI*, por primera enzima de restricción de la *E. coli*) corta el DNA siempre que encuentra la siguiente secuencia:

GAATTC

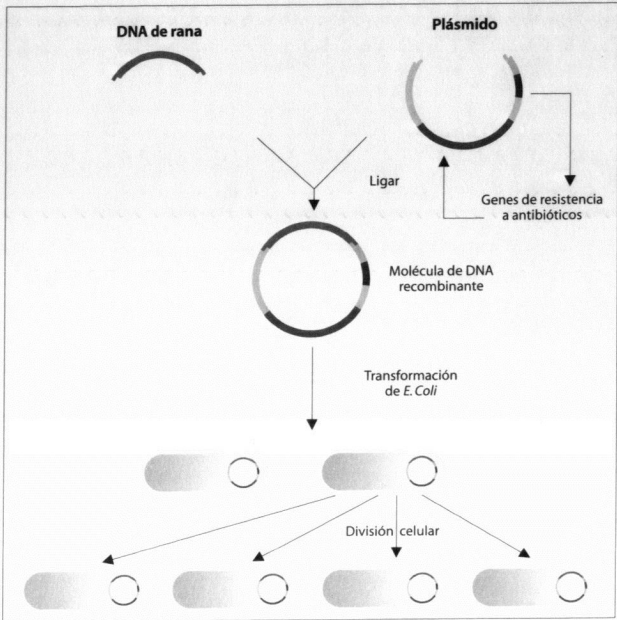
CTTAAG

Y lo corta entre la guanina y la adenina en ambas cadenas. Hoy en día se han aislado más de 900 enzimas de restricción, sacadas de más de 200 cepas bacterianas diferentes, cuyos sitios de corte son bien conocidos. Estas tijeras biológicas son entonces nuestra cuarta herramienta, con la *E. coli*, los fagos y las polimerasas. Está completa nuestra caja de herramientas; faltan apenas algunos instrumentos, que iremos describiendo en la medida en que se requieran.



Jugando a Dios

Con todas estas herramientas en el laboratorio, lo primero que puede hacerse es extraer el DNA de las células de un individuo (una técnica hoy en día muy simple) y someterlo a la acción de una cualquiera de las enzimas de restricción. Esta enzima romperá el DNA en muchos pedazos de distinto tamaño, pero para poderlos ver es necesario usar la electroforesis: someter el DNA a la acción de la corriente eléctrica en algún medio que lo soporte, como una gelatina de agarosa. De esta manera, la corriente eléctrica separará los fragmentos de DNA de acuerdo con su tamaño: los más pequeños correrán más y los más pesados correrán menos. Luego se agrega algún colorante que marque las bandas y se podrán identificar por el tamaño, mediante la comparación con un patrón conocido que se somete al mismo tiempo a la acción de la corriente. Con este método se vio muy pronto que los fragmentos generados con cada una de las enzimas de restricción son constantes para cada uno de nosotros, pero existen variaciones de individuo a individuo debido a las variaciones en nuestra secuencia del DNA, que pueden hacer que uno tenga un sitio de restricción que otros no tienen o viceversa. Esta variación, descrita por primera vez en 1980 por David Botstein y sus colaboradores, se conoce como «polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción» o RFLP. Ahora bien, al separar estos fragmentos por tamaño, no sabemos en qué cromosoma se encuentran y por tanto poco nos servirían como mojones para ubicar otros genes en el genoma. Con el fin de lograr esto, el Centro de Estudio del Polimorfismo Humano, en París, ha establecido una colección de células de más de 40 familias de tres generaciones, que tienen múltiples polimorfismos, y las utilizan para hacer estudios de ligamiento con los RFLP para ayudar a ubicarlos en el genoma. De esta manera se han podido describir más de 400 RFLP distribuidos a lo largo del genoma, con un promedio de distancia de 10 cM entre ellos. Este es, entonces, un mapa del genoma



humano a otro nivel, con pequeños cambios en la secuencia del DNA, localizados debidamente en los cromosomas.

Clonación

Teniendo el DNA cortado en pedazos por las enzimas de restricción, también puede integrarse a otros genomas, algo que descubrieron Stanley Cohen y Herbert Boyer en 1973 y que llamaron «DNA recombinante», tecnología que patentaron en 1980. Si se toma un bacteriófago, por ejemplo, y se somete su genoma a la misma enzima de restricción, se producirán fragmentos que tienen «bordes» complementarios a los del DNA humano, pues la enzima de restricción corta ambos genomas por los mismos sitios. Si ahora se

juntan los dos genomas fraccionados, y se someten a la acción de la ligasa, el DNA viral se combinará con el DNA humano y la combinación de estos dos podrá empaquetarse nuevamente en fagos. Ahora bien, estos fagos infectan bacterias del tipo *E. coli* y utilizan los mecanismos de la bacteria para reproducirse y para reproducir el pedazo de DNA humano que incorporaron a su DNA. De esta manera se pueden producir en el laboratorio millones de fagos que contienen la misma secuencia de DNA humano. El fago es, entonces, un «vector» que permite llevar una secuencia de DNA de una especie a otra.

Los plásmidos son otros vectores y funcionan de modo muy similar. Ya vimos que el plásmido es una estructura circular que puede abrirse con una enzima de restricción y al fraccionar el DNA humano con la misma enzima y someterlos a la acción de la ligasa, se obtienen plásmidos que contienen secuencias humanas. Es sabido que la *E. coli*, si se somete a un pequeño choque eléctrico, interioriza dichos plásmidos y duplica este material cada vez que se reproduce. Así puede obtenerse un cultivo de bacterias que contiene un segmento de DNA humano que está reproduciéndose permanentemente. Además de los fagos y los plásmidos hay otros vectores, y cada uno de ellos tiene una aplicación específica, particularmente por el tamaño de los segmentos de DNA que pueden incorporar. Los plásmidos y los fagos sólo aceptan pedazos de DNA de alrededor de 20.000 pares de bases (20 kbp) y, por tanto, se requerirían 3.000 cultivos de bacterias o fagos únicamente para clonar el DNA de un solo cromosoma humano. El invento de un cromosoma artificial de la levadura, literalmente construido en el laboratorio, ha permitido trabajar con pedazos mucho más grandes.

Bibliotecas de DNA

Insertar DNA en virus o bacterias no sólo sirve para producirlo en cantidades abundantes. Uno de los propósitos más importantes es generar una biblioteca de DNA de todo el genoma o de cada cromosoma de un organismo. Sin embargo, si se corta el DNA con una enzima de restricción, va a quedar una serie de pedazos que sólo pueden identificarse por su tamaño, pero que no es posible saber en qué orden estaban. Con el fin de lograr esto, es necesario cortarlo de tal modo que queden fragmentos que contengan regiones comunes y esto se logra sometiendo el DNA a la enzima en baja concentración, de tal manera que no corte por todos los sitios. Se obtienen así muchos más fragmentos, pero al examinarlos puede reconstruirse el orden en el que estaban, con base en las partes de ellos que comparten diversos segmentos. Si ahora inserto todos esos segmentos en bacterias o

virus, la colección de éstos será una biblioteca del DNA de ese organismo llamada una biblioteca «genómica», la cual contiene toda la secuencia del genoma, tanto el que codifica para proteínas como el que no lo hace.

Con todo, si se toma el RNA mensajero de un tejido, que es una copia del DNA de ese tejido que se traduce a proteínas, se puede usar como guía para producir una copia de él en DNA de una sola cadena y luego se puede volver de dos cadenas e insertarlo en bacterias o virus, obteniéndose una biblioteca del DNA codificador de ese tejido, denominada biblioteca de DNA complementario (complementario al RNA, por supuesto) o *cDNA*. Las bibliotecas de *cDNA* son más pequeñas que las genómicas y tienen además otra utilidad: si se quiere buscar el gen de la insulina, por ejemplo, es más fácil encontrarlo en una biblioteca complementaria del páncreas, que entre todos los segmentos de DNA de cualquier tejido. Este tipo de información basada en bibliotecas, donde se tiene todo el genoma en fragmentos que pueden organizarse en orden, constituye lo que se conoce como «mapas físicos» del genoma.

Hibridación del DNA

Uno de los hallazgos más interesantes de la biología moderna ha sido descubrir que hay genes que cumplen funciones muy similares en todas las especies y la mosca de la fruta ha sido la protagonista de esta parte de la historia. Los mapas de los genes de esta mosca se han venido desarrollando desde el tiempo de Thomas Hunt Morgan, pero en 1960 E.B. Lewis encontró algunos que eran responsables de la formación de las partes del cuerpo. Uno de ellos, el *antenopedia*, produce una proteína que impide que se formen estructuras de la cabeza en el tórax del animal. Cuando falta este gen, salen antenas donde deberían estar las patas, y en otros casos, cuando la proteína de este gen se expresa en la cabeza durante la formación de la mosca, a ésta le salen patas en el sitio de los ojos.

La pregunta obvia era si estos genes podrían existir en los vertebrados. Para resolverla, se tomó DNA de varios vertebrados y se sometió al efecto de una enzima de restricción. Luego se les hizo una electroforesis, con lo cual quedaron los segmentos de DNA en la gel, separados solamente por su tamaño. Sin embargo, ahí en la gel se tiene DNA de doble cadena imposible de identificar. Es entonces cuando nos toca introducir el «*blotting* de Southern», que se basa en el principio obvio del DNA: dos moléculas de DNA se unen entre sí cuando sus secuencias de nucleótidos son complementarias. Para poder hacer esto en la gel, es necesario, primero, volver el DNA de una sola cadena, lo cual se logra mediante un

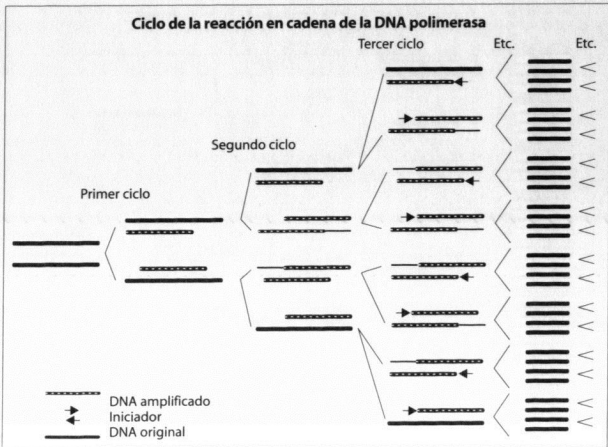
tratamiento con agentes alcalinos, y luego transferir ese DNA a un medio de soporte donde se sostenga para los análisis que siguen.

Southern descubrió que si se pone encima de la gel un pedazo de papel de nitrocelulosa y algo de peso, el DNA pasa de la gel al papel, en la misma posición en que se encontraba cuando terminó la electroforesis. Luego el papel se calienta un poco en el horno para que el DNA se agarre firmemente a él y quedan entonces todos los fragmentos, de pequeño a grande, en DNA de una sola cadena. Para resolver la pregunta del gen antenopedia, se usó un segmento de este gen de la mosca que ya se tenía en una biblioteca de cDNA, que se marcó con una sustancia radiactiva y se incubó con el DNA fijado en el papel. Es obvio que este pedazo del gen buscará las secuencias complementarias en el DNA de los vertebrados en estudio, se adherirá a ellas por complementariedad y mediante una placa sensible a la radiación sabremos en qué segmentos hay secuencias similares a la del gen antenopedia en estos vertebrados. Y los hallazgos mostraron que, efectivamente, todos los vertebrados tienen secuencias similares a las de este gen, que hoy se conocen como genes *HOX*; la mosca de la fruta tiene ocho diferentes genes *HOX*, mientras los vertebrados poseen 38 distintos, cuyas proteínas van dando información sobre la posición en el espacio de las células del embrión. Y fue este el tema que trató de elucidar Alan Turing al final de su vida, pero desde el punto de vista matemático. Sin saber entonces que existían los genes *HOX*, Turing utilizó las matemáticas para generar el modelo de «reacción-difusión», que explicaría la manera como las concentraciones de estas proteínas podrían informar a las células embrionarias cuándo y hacia dónde crecer. Aunque el modelo de Turing podría funcionar para explicar el proceso embriológico que lleva al crecimiento del brazo humano o de las antenas de la mosca de la fruta, apenas se ha demostrado en la formación de los patrones de pigmentación de un pez —el *Pomacanthus semicirculatus*— y en el desarrollo de las rayas de las cebras.

Hacer hibridaciones de DNA de una especie con el de otra no es un proceso extraño. Esta técnica, que se conoce como «Zoo-blot», se basa en el hecho de que durante el proceso evolutivo se han preservado muy similares todas las secuencias del genoma que codifican para proteínas. En términos muy sencillos: repollos y reyes comparten los mismos genes (guardadas las proporciones, ¡claro está!).

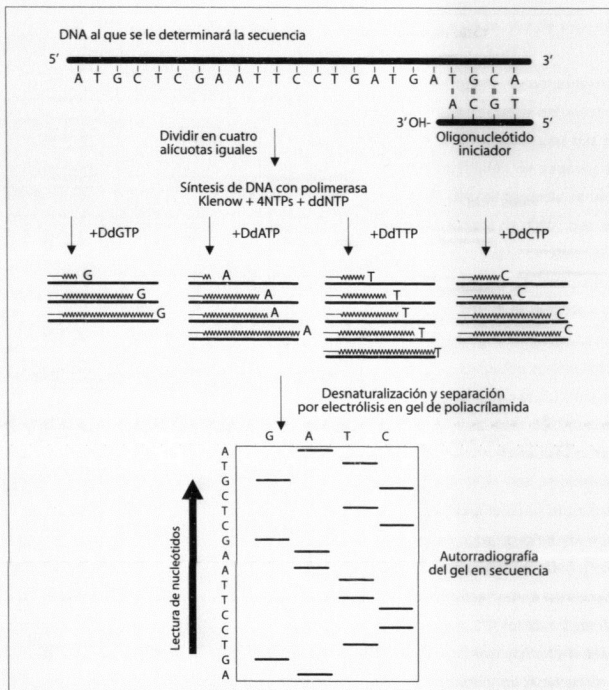
Los *Extremophilus*

Los *Extremophilus* son bacterias que viven y se reproducen a temperaturas o en ambientes en los cuales no podría haber vida humana ni la de muchas otras especies. Volviendo a la



Antártida, por ejemplo, James T. Stanley y sus colegas de la Universidad de Washington han identificado toda una serie de bacterias que habitan las aguas que permanecen congeladas la mayor parte del año. Una de ellas, la *Polaromonas vacuolata*, es el representante ideal de las bacterias que requieren el frío para sobrevivir. Esta bacteria se reproduce alrededor de los 4°C, y a temperaturas alrededor de los 12°C ya no puede hacerlo. Pero también las hay que florecen en sitios en extremo básicos o ácidos.

En general, los ambientes del planeta son neutros con respecto al pH, pero se encuentran bacterias que viven en ambientes muy alcalinos, con pH por encima de nueve, o en muy ácidos, con pH menor de cinco, como los sitios con altas concentraciones de gases azufrados, localizados en los volcanes. Sin embargo, los mejor estudiados de todos son los *Termophilus*, que se reproducen a temperaturas mayores a los 45°C, pero hay algunos que lo hacen a los 80°C, y unos *Extremophilus* que crecen a más de 100°C, la temperatura de ebullición del agua. Los *Termophilus* los comenzó a estudiar Thomas D. Brock hace unos 30 años, en un extenso trabajo sobre la vida microbiana en las aguas termales del parque Yellowstone (Wyoming) y a finales de 1960 identificó el primero de ellos, capaz de reproducirse a temperaturas superiores a los 70°C, al que llamó *Termophilus aquaticus*.



La reacción en cadena de la polimerasa

En 1983, cuando trabajaba para la Cetus Corporation, cerca de Berkeley (California), Kary Mullis se ingenió un método para reproducir el DNA sin tener que utilizar bacterias o fagos. Como es usual en los grandes hallazgos científicos, la técnica es tan sencilla que uno se pregunta por qué no se había descrito antes.

Lo único que se requiere para duplicar el DNA en el laboratorio es la polimerasa (enzima que duplica el DNA), los nucleótidos (con los cuales se construirá el nuevo DNA), dos segmentos muy pequeños de DNA (llamados oligonucleótidos), que deben ser comple-

mentarios al sitio donde se quiere empezar a replicar el DNA y al sitio en donde se quiere terminar, y DNA. Resulta, pues, claro que para poder reproducir un segmento de DNA se tiene que conocer al menos un pedazo del principio y un pedazo del final de ese segmento y hacer esos oligonucleótidos (también conocidos como *primers* o «cebadores») en el laboratorio.

Veamos entonces cómo funciona la técnica. Se combinan en un tubo el DNA, los nucleótidos, los *primers* y la polimerasa. La mezcla se lleva a una temperatura de 92 a 94°C, lo cual hace que la doble hélice del DNA se disocie, dejando todo el DNA en cadenas únicas. Luego se enfría para que los oligonucleótidos se unan a los sitios que les corresponden en el DNA (por complementariedad), y la polimerasa actúa agregando todos los nucleótidos en serie desde el principio hasta el final. Cuando esta fase ha acabado, se vuelve a calentar el DNA, con lo cual se separan las dos cadenas originales de sus dos copias y se vuelve a enfriar para repetir el ciclo; en cada ciclo se duplica entonces la cantidad anterior de DNA.

En la descripción original de la técnica, Mullis utilizó polimerasa de la *E. coli*, la cual se desnaturalizaba al aumentar la temperatura para separar las cadenas de DNA (obvio, pues la *E. coli* se reproduce alrededor de los 37°C), lo cual hacía necesario agregar nueva polimerasa cada vez que se enfriaba la mezcla. Fue entonces cuando David Gelfand y sus colegas, también en Cetus Corporation, rescataron las cepas de *Thermophilus aquaticus* que había conseguido Brock en el parque Yellowstone y purificaron su polimerasa, que hoy conocemos como *Taq polimerasa*. Como esta polimerasa no se inactiva a altas temperaturas, la reacción en cadena pudo hacerse sin tener que abrir el tubo durante el proceso. Por la descripción de esta técnica, a Mullis se le otorgó el premio Nobel de química en 1993.

El mapa físico más fino

El último nivel de resolución al que se desea observar el genoma humano es la secuencia de todos sus nucleótidos. La técnica para conocer la secuencia de un segmento de DNA, descrita por Sanger, Nicklen y Coulson en Cambridge en 1977, es simple y elegante. Igual que las otras técnicas que hemos descrito, ésta toma el segmento de DNA de doble cadena que se quiere estudiar, se convierte en una sola cadena mediante la acción del calor, se marca el sitio en donde se desea comenzar la secuenciación por medio de un pequeño segmento complementario a ella (un oligonucleótido), pero esta vez marcado con algún agente fluorescente o radiactivo, y a esta mezcla se le agregan la polimerasa (para que se

replique el DNA) y los nucleótidos. El truco está, sin embargo, en introducir con los nucleótidos «normales» una pequeña cantidad de otros modificados de tal modo que, una vez que se pegan a la cadena de DNA que se está replicando, detienen la replicación de esa cadena. Con estos datos, hagamos entonces el experimento en cuatro tubos de ensayo, todos ellos con DNA de una sola cadena, oligonucleótido marcado, polimerasa y nucleótidos. Al primer tubo le agregamos una pequeña cantidad de adenina modificada; al segundo tubo, timina modificada; al tercero, guanina modificada; al cuarto le añadimos citosina modificada y dejamos que se sinteticen las nuevas cadenas de DNA. Como los nucleótidos modificados están presentes en pequeñas cantidades, se introducirán al azar en las nuevas cadenas y al final quedarán entonces cadenas que pararon en la primera adenina, por ejemplo, y en la segunda, en la tercera, etc. Si después se someten a electroforesis los productos de los cuatro tubos, uno al lado del otro, podemos deducir la secuencia del segmento de DNA estudiado. Esta técnica, en un principio manual, está hoy en día automatizada mediante secuenciadores que leen cientos de segmentos en muy poco tiempo.

Satélites y rompecabezas

Resumiendo, podemos introducir otros dos conceptos. Si se mira nuevamente todo lo que hemos revisado en estas últimas páginas, es evidente que hay sólo dos formas conceptuales de hacer mapas del genoma:

- «De arriba abajo», que sería aquel mapa que enfoca primero, por ejemplo, la galaxia, luego el sistema solar, después el planeta Tierra, luego la ciudad de Bogotá, en seguida el edificio del Congreso y, finalmente, las sillas vacías.
- «De abajo arriba», que sería el tipo de mapa que construimos al hacer un rompecabezas. Se van encontrando las piezas que conforman el cielo, al mismo tiempo otras pocas que hacen parte de un río o una casa, etc., hasta que se completa la figura total.

Los mapas genéticos se hacen siempre de arriba abajo, mientras que los mapas físicos del genoma se pueden hacer usando ambas estrategias.

**384.000 km a la Luna
y dos metros de DNA**



La aparición del Proyecto del Genoma Humano era una consecuencia muy obvia de todos los adelantos de la genética y la biología molecular, incluida la tecnología disponible alrededor de los años ochenta. Más aún, si no se hubiera dado la figura de una organización central que aunara y coordinara todos los esfuerzos, la continua descripción de nuevos genes y segmentos del DNA habría desembocado, necesariamente, en un bosquejo general del genoma humano. Sin embargo, en 1978 ya parecía necesario reunir sistemáticamente la información que se estaba obteniendo en laboratorios de todo el mundo y unos pocos años después se establecieron bases de datos gemelas en Heidelberg (que dependía del Laboratorio Europeo de Biología Molecular) y GenBank, en el laboratorio de Los Álamos.

Entre 1984 y 1985 tres personas sugirieron, en forma independiente, el proyecto de estudiar la totalidad del genoma humano: el canciller de la Universidad de California en Santa Cruz, Robert Sinsheimer, lo propuso como una iniciativa para obtener recursos para investigación; Renato Dulbecco, en el Instituto Salk, lo concibió como una manera de entender la genética del cáncer, idea que comunicó en una nota en la revista *Science* en marzo de 1986, y Charles DeLisi, dedicado a la matemática biológica y que dirigía entonces la Oficina de Investigación Ambiental y de Salud del Departamento del Ambiente (DOE) de los Estados Unidos. A pesar de haber sido el tercer proponente, desde su oficina se lanzó el proyecto del genoma.

Preocupaciones iniciales

La discusión inicial sobre la posibilidad de establecer el proyecto mostró, en general, preocupaciones en varios niveles. La más importante se centró siempre en la conveniencia

de establecer un macroproyecto, particularmente, en la posibilidad de acabar con la financiación del resto de la comunidad científica. También se preguntaba con frecuencia si al país le interesaba tener un gran centro de estudios del genoma que contara con una proporción importante de científicos bien calificados. El costo fue igualmente motivo de discusiones. Algunos se deslumbraban con la posibilidad de que la biología entrara en las grandes ligas, con la física de partículas y la exploración del espacio. A otros les parecía desproporcionado. Esta controversia tuvo su punto más álgido en junio de 1986, durante una reunión en el laboratorio de Cold Spring Harbor; sin embargo, en septiembre de ese mismo año terciaron la Academia Nacional de Ciencias a través de su Consejo Nacional de Investigaciones (NRC), que nombró un comité de prestigiosos investigadores, liderados por Bruce Albert, de la Universidad de California, y la Oficina de Asesoría Tecnológica (OTA), del Congreso de los Estados Unidos, que hizo lo propio. Ambos estudios, publicados en 1988, recomendaron la ayuda estatal al establecimiento del programa, pero mientras el informe del NRC se centraba en aspectos científicos, el de la OTA hacía más énfasis en los sistemas de administración del proyecto.

La Academia recomendó comenzar el proceso con el establecimiento de mapas físicos en varios niveles, pero esperar hasta que se desarrollaran mejores tecnologías para iniciar la secuenciación del DNA. Igualmente propuso efectuar en forma simultánea el estudio de varios DNA no humanos, como el del ratón, la mosca de la fruta, un nematodo, una levadura y la *E. coli*, aduciendo que la conservación evolutiva de los genes permitiría utilizar estos modelos para estudiar el genoma humano. Por su parte la OTA concluía que no parecía necesario designar un líder del proyecto, pues esto generaría fricciones entre el Departamento del Ambiente (DOE) y los Institutos Nacionales de Salud (NIH). El NRC, sin embargo, sugería que se entregara el liderazgo al NIH, dada su experiencia como agente financiador de investigaciones en los Estados Unidos. Ante esto, el Congreso propuso una estrecha colaboración entre ambas agencias y nombró un comité que se cerciorara de que se generaran estos mecanismos.

Nace el Proyecto del Genoma Humano

En la primavera de 1988, el director del NIH anuncia la creación de la Oficina de Investigación del Genoma y nombra a James Watson como su director. Esta oficina cambia de forma y adquiere más libertades —financiación independiente, capacidad de financiar otras investigaciones— en octubre de 1989. Al mismo tiempo, el DOE reorganiza sus programas

de genética y eleva a la categoría de Centros de Genómica sus laboratorios en Los Álamos y en el Lawrence Livermore. Charles Cantor es nombrado a cargo de todo el programa. Y, finalmente, se firma un «Memorando de Entendimiento» entre ambas instituciones. El Proyecto del Genoma Humano realmente comienza, entonces, en 1990 con el reporte que se publica en conjunto señalando los objetivos para los primeros cinco años, pero los recursos comienzan a fluir en el año fiscal de 1991, aunque a través del NIH y del DOE se hubieran presupuestado partidas para años anteriores.

En otras latitudes, el programa italiano comenzó en 1987, gracias al interés de Renato Dulbecco, y por la misma época empezó también el proyecto soviético. Muy pronto Inglaterra, la Comunidad Europea, Japón, Francia y Canadá se sumaron al esfuerzo y la Unesco crea la Organización del Genoma Humano (Hugo) para coordinar el trabajo de la comunidad científica alrededor del mundo. En los años siguientes, el proyecto adecua repetidamente sus objetivos iniciales: de las enfermedades unigénicas (debidas a una mutación en un solo gen) pasa a las debidas a factores genéticos y ambientales, al tiempo que se refina el nivel al cual se van construyendo los mapas del genoma.

Sin embargo, varios de los objetivos iniciales se mantienen invariables. Uno de ellos ha sido el compromiso de fomentar investigaciones en los aspectos éticos, legales y sociales que atañen a la investigación del genoma (Elsi), que termina constituyéndose en el programa de bioética más grande del momento. Otro ha sido asegurar una transición rápida entre la investigación básica y sus aplicaciones, financiando proyectos que lleven a la generación de herramientas que sirvan para el propio desarrollo del proyecto, así como también para aplicaciones clínicas o de cualquier otra naturaleza.

La iniciativa privada

Poco tiempo después de establecidos los programas gubernamentales, en varios países fluyeron fondos de entidades privadas. En los Estados Unidos, el Instituto Médico Howard Hughes apoyó el establecimiento de bases de datos y de Hugo; en el Reino Unido se sumaron el Wellcome Trust y el Consejo de Investigación Médica (MRC), y en Francia el Centro de Estudios del Polimorfismo Humano y la Asociación Francesa de la Distrofia Muscular. No obstante, a comienzos de 1992 se sumaron otras instituciones, ya con claros intereses comerciales. En esa época Craig Venter crea el Instituto de Investigación Genómica (TIGR), fundado como un centro sin ánimo de lucro pero con acuerdos establecidos sobre propiedad intelectual con la empresa Human Genome Sciences, Inc, que a su vez firmó un

convenio por 125 millones de dólares con la farmacéutica Smith-Kline-Beechman en 1993; pronto se sumaron una decena de otras firmas con intereses comerciales, como Genomix, Applied Biosynthesis y Myriad Genetics, todas ellas atraídas por la posibilidad de desarrollar aplicaciones diagnósticas o nuevas drogas.

Obviamente, la inversión de capitales privados en el proyecto del genoma no ha tenido como motivo el desarrollo de la ciencia en sí misma, sino sus aplicaciones prácticas; por un lado, el desarrollo de nuevas tecnologías aplicables tanto al mismo proyecto del genoma como a otras áreas ha atraído fuertes inversiones, y esta parte del desarrollo instrumental va desde la automatización de protocolos ya existentes para acelerar el proceso de secuenciación, hasta el desarrollo de nuevas tecnologías —tecnologías de punta— para realizar las mismas tareas.

La automatización ha utilizado la robótica, en muchos casos, de manera que lo que antes hacía repetidamente un técnico en el laboratorio, puede efectuarse ahora más rápido, barato y eficiente mediante un robot. Tal es el caso de un sistema robotizado para la reacción en cadena de la polimerasa, inventado por la Universidad de Berkeley. En el desarrollo de nuevas tecnologías hay varias direcciones de trabajo, pero una de las más interesantes es la miniaturización de las técnicas, la llamada «nanotecnología», que incluye, por ejemplo, la adaptación a sistemas biológicos de las técnicas por las cuales se fabrican los *chips* de computador, con lo cual se pueden manipular cantidades minúsculas de reactivos y llevar a cabo las pruebas en el mismo *chip*. Esto permite hacer miles de ensayos en una pequeña placa, que es leída directamente por un computador mediante un lector de fluorescencia, por ejemplo.

Cincuenta años de la doble hélice

En el año 2003 se cumplirán 50 años de la descripción de la doble hélice y, en consecuencia, el Proyecto del Genoma Humano ha establecido una serie de objetivos para el período 1998-2003, con miras a conmemorar este suceso. Revisemos algunos de ellos.

- *Secuencia del genoma humano.* La propuesta para estos cinco años era completar un tercio de la secuenciación y un mapa general del resto para el final de 2001. Esto fue lo que se presentó en los últimos meses de 2000. Se espera la totalidad de la secuencia para 2003, o antes.
- *Tecnología para la secuenciación.* Se intenta aumentar la velocidad y reducir el costo de secuenciación de 50 a 25 centavos de dólar por base.

- *Variaciones normales en la secuencia del genoma humano.* En esta fase se contempla tal objetivo, que no se encontró entre los iniciales: la variación normal del genoma entre individuos de diversos orígenes, y se plantea como tarea la identificación de variaciones moleculares muy pequeñas, apenas un par de bases, que se encuentran, más o menos, cada mil bases en cada uno de nosotros. A estas pequeñas variaciones se las conoce como «polimorfismos de nucleótidos únicos», o SNPs en la terminología inglesa (leído como «snips»).
- *Genómica funcional.* Por comparación con la genómica estructural, que es el estudio de cómo es el DNA (al que hemos dedicado la mayor parte de las últimas páginas), aparece el objetivo de estudiar de qué manera funcionan los genes, la genómica funcional, y se propone como tarea el desarrollo de la tecnología que permita analizar la función de los genes y de las proteínas que codifican. Este estudio de las proteínas ha recibido recientemente el nombre de «proteómica».
- *Genómica comparativa.* Se conoce así el estudio de otros genomas distintos del humano. Hasta la fecha se han completado el de la *E. coli*, la levadura, el gusano de la tierra (*Caenorhabditis elegans*) y la mosca de la fruta. Está en proceso el del ratón común.

El elegante gusano de la tierra

Hasta los años sesenta, la genética se había aventurado a estudiar organismos unicelulares, como la *E. coli*, pero entre los de más complejo orden sólo la mosca de la fruta había ocupado su atención. En 1963, Max Perutz promovió una serie de discusiones alrededor de la reorganización de ideas en el laboratorio Cavendish, en Cambridge. Se encontraba allí Sydney Brenner, un surafricano, quien luego de discutirlo con Francis Crick y Perutz, propuso estudiar el *Caenorhabditis elegans*, un gusano de la tierra de unos pocos milímetros de longitud, que se alimenta de bacterias, particularmente *E. coli*, y que tiene la enorme ventaja de ser transparente. «Nos proponemos identificar cada célula del gusano», escribió Brenner, liderando el paso de los microbios a los organismos multicelulares. Hoy sabemos que el gusano no tiene células inmunológicas ni sanguíneas; de hecho, no posee ninguna célula que circule por su organismo. Cada una de sus 959 células es ahora conocida y se sabe también que otras 131 células están programadas para morir en el camino. Cada neurona, de las 302 que tiene, se ha estudiado en detalle y el genoma completo, cien millones de pares de bases se ha secuenciado y están en proceso de identificación todos sus genes, que pueden ser cerca de 20.000. Como hemos visto ya en

la mosca de la fruta, seguramente también compartimos con el *C. elegans* muchos de sus genes y su estudio puede permitirnos entender el proceso del desarrollo del embrión de nuestra especie o algunas enfermedades humanas. Esta es la genómica comparativa.

La propiedad del genoma

Sin lugar a dudas, uno de los aspectos que más polémica han generado en el transcurso de los últimos años ha sido aquel referente a la propiedad del genoma humano, las patentes de genes. Infortunadamente, la discusión se ha enmarcado en términos éticos pobremente sustentados, relacionando los genes humanos con la dignidad humana, como si en los primeros residiera la segunda, cuando las diferencias entre los genes humanos y los del chimpancé apenas alcanzan al 2% y, como lo vimos antes, hay una marcada homología entre los genes de todos los seres vivos. Más aún, quien relaciona la dignidad humana con sus genes puede igualmente relacionar con ellos otras características del hombre como la etnicidad, la libertad, el comportamiento, etcétera.

Y es precisamente lo contrario lo que se espera que produzca el conocimiento de nuestro genoma: abolir de nuestras mentes el determinismo genético. La problemática alrededor del patentamiento del genoma no puede entonces sustentarse sobre tan débil base; detrás de los genes no se encuentra la dignidad, sino asuntos puramente económicos que se iniciaron en 1991, cuando el NIH, donde trabajaba entonces Craig Venter, presentó una solicitud para patentar una serie grande de segmentos del genoma humano. La solicitud provocó una enorme controversia internacional que se ha prolongado hasta hoy y que se debate en todos los foros de bioética.

A finales de la década de los ochenta Venter fundó TIGR y Celera Genomics, y asociado a Perkin-Elmer, el productor más importante de secuenciadores automáticos, se lanzó a hacer en tres años el trabajo que al Proyecto del Genoma Humano le tomaría siete. La carrera ha sido productiva, en el sentido de crear la necesidad de acelerar todos los procesos, y fue en últimas la que permitió que se terminara la primera fase en el año 2000. Sin embargo, la posición de Venter respecto a la propiedad del genoma continúa generando controversias, ya que ha pretendido establecer un monopolio sobre los usos comerciales del conocimiento del genoma humano. De hecho, mientras la información obtenida por el Proyecto del Genoma Humano ha estado siempre disponible, sin costo alguno a través de los bancos de datos en internet, los resultados de Celera se han guardado celosamente y su uso sólo se permite mediante el pago de unos derechos; no

obstante, a partir de 2001 Celera ha facilitado el uso de sus bases de datos a la comunidad académica, lo cual es indicativo de la dirección cooperativa que está tomando la empresa de secuenciar el genoma humano.

A pesar de que los requisitos para patentar secuencias de DNA se han hecho un poco más estrictos, y de la presión del Proyecto del Genoma Humano para que todos los hallazgos estén disponibles libremente, el panorama no es aún claro. De todas maneras, el asunto de las patentes continuará generando problemas, no solamente a nivel bioético o social. Hace unos años, la Universidad de California acusó a Genentech de utilizar una patente de la universidad sobre una secuencia de DNA relacionada con la hormona del crecimiento. Después de varias visitas a la Corte, Genentech accedió a pagar 200 millones de dólares a la universidad, el acuerdo más costoso logrado en el campo de las patentes biotecnológicas. Seguramente veremos más situaciones similares en los próximos años.

«**C**uando se proclamó que la biblioteca abarcaba todos los libros —dice Borges en *La biblioteca de Babel*—, la primera impresión fue de extravagante felicidad. Todos los hombres se sintieron señores de un tesoro intacto y eterno». Estamos viviendo épocas de triunfalismo, comparándonos al momento en que se describía la tabla periódica de los elementos; se están viviendo ya, o se ven en el próximo futuro, cambios en nuestra práctica médica, en los procesos de identificación de los seres humanos, en los seguros de vida y salud y en la concepción del hombre y su comportamiento. Veamos en qué lugar del camino nos encontramos.

Sopa de letras

En la medida en que se va completando el proceso de determinar la secuencia completa del DNA del genoma humano, se han venido implementando toda una serie de aproximaciones que permitan su análisis. Téngase en cuenta que el genoma humano consta de unos tres mil millones de pares de bases (letras), que equivaldrían al contenido de 134 *Enciclopedias Británicas* completas. De todo este material, sólo el 3% codifica para proteínas y al 97% restante lo llamamos DNA «basura», mientras averiguamos cuál es su oficio.

La tarea es entonces colosal. Se tienen 134 *Enciclopedias Británicas* completas, llenas de letras, pero sin distinguir las palabras, ni la puntuación, ni los párrafos, ni los capítulos. Y todas estas estructuras son esenciales para poder leer el texto. En ese estado se encuentra actualmente el Proyecto del Genoma Humano: reconstruyendo palabras y sintaxis (los genes y sus funciones) a partir de la serie de los tres mil millones de letras del DNA. De no haber muerto, Alan Turing tendría 89 años y creo que el reto de descifrar el código del DNA habría superado su antiguo interés por los códigos Enigma del ejército alemán. Pero

sentó las bases para el desarrollo del computador, haciendo posible lo que hoy se llama *genética in silicio*, por comparación con las anteriores fases *in vitro* e *in vivo*. Más que una ciencia biológica, que lo continúa siendo, la genética es hoy en día una ciencia de la información y de ahí su otro nuevo nombre: bioinformática. Sin la informática, la propuesta de secuenciar los tres mil millones de letras de nuestro DNA habría sido una tarea quimérica. «Un libro que mi padre vio constaba de las letras M C V perversamente repetidas desde el renglón primero hasta el último», dice Borges.

Millones de datos

Aunque repetidamente se indica el comienzo de la bioinformática en los años ochenta con la creación de la base de datos GenBank, no puede desconocerse que el trabajo que llevó a esto se había iniciado hacia 1966, cuando Victor McKusick publicó la primera versión de su catálogo sobre *La herencia mendeliana en el hombre* (MIM). En ese tiempo conocíamos apenas unas 1.500 características y enfermedades humanas que se heredaban, de acuerdo con las leyes de Mendel.

El trabajo tesonero de McKusick llevó a la publicación de doce ediciones de su catálogo entre 1965 y 1995, cuando lo puso en la internet, llamándolo entonces Omim (On-line Mendelian Inheritance in Man). Hoy el catálogo recoge 12.458 entradas a abril de 2001, y a través de él se puede seguir en detalle el proceso de ubicación de nuevos genes. Sin embargo, con el advenimiento de las nuevas técnicas de la biología molecular comienzan a reportarse en la literatura científica cantidades crecientes de secuencias de DNA, para lo cual se organiza GenBank, que era al principio un salón lleno de operarios, sentados al frente de computadores que sólo tenían las teclas A, C, G y T. Muy poco después, al pasar a depender del NIH, se podía acceder a GenBank por el teléfono, y hoy se tiene entrada gratuita a través de la internet, cuando la base contiene información sobre algo más de 700 millones de bases de DNA.

Pero GenBank no está solo; el Laboratorio Europeo de Biología Molecular y la base de datos de DNA del Japón también ofrecen el servicio a través de internet y, además, las empresas privadas que han establecido proyectos de secuenciación tienen, igualmente, bases de datos propias. Tal es el caso de Celera Genomics y de Incyte Genomics, entre otras. Este tipo de bases se conoce como bases moleculares, por contraste con las bases genéticas, en las que se encuentran datos sobre el nombre del gen, su localización precisa, sus asociaciones a enfermedades, etc. El Omim y la Base de Datos del Genoma son de este tipo.

Pero hay un tercer tipo de bases de datos, aquellas que guardan información sobre otros organismos, como la del *C. elegans*, la de la mosca de la fruta o la del ratón. Finalmente, hay bases de datos donde se guarda la información que se ha publicado, los artículos aparecidos en revistas científicas, y que es vital en el proceso de análisis de los hallazgos de cualquier investigador. La más conocida de éstas es Medline. Parece claro entonces que, a pesar del esfuerzo del Proyecto del Genoma Humano, hay información de distintos estilos, disponible en diferentes sitios. Con todo, ya hay empresas que trabajan en hacer compatibles, «interoperables», todas estas bases de datos.

Algoritmos de distintos tipos

Sin embargo las bases de datos, por sofisticadas que sean, sólo permitirían mantener una información debidamente guardada y tener acceso a ella en el momento requerido, si no fuera por los programas diseñados para buscar entre ellas los genes, o secuencias que pueden ser genes. No menos de 30 distintos algoritmos computarizados se han diseñado para este efecto. Algunos utilizan la técnica de buscar secuencias que estén enmarcadas por una señal de inicio y una señal de pare; como todo gen tiene ambas, las secuencias en que éstas se encuentren pueden ser genes. Otros algoritmos buscan secuencias similares a las de otros genes de la misma o de diferente especie. Por ejemplo, hay en las células una serie de proteínas que tienen una parte de la cadena mirando hacia el exterior de la célula y otra hacia el interior de ella. Estas proteínas cumplen funciones de receptores de otras proteínas, las cuales, una vez unidas a la parte exterior, hacen que la parte interior de la proteína instruya a la célula sobre lo que debe hacer; tales proteínas, conocidas como receptores transmembrana, son de más de cien tipos distintos, pero todas muy similares entre sí y, por tanto, con genes muy parecidos. Ante una nueva secuencia de DNA, un algoritmo puede compararla con las de estos tipos de genes y decir si se trata del gen de otro de estos receptores. De esta manera se puede saber que la secuencia corresponde a un gen y, también, su posible función.

Dos de estos algoritmos están bien implementados hoy en día: *Fasta*, que depende de la Universidad de Georgetown, y *Blast*, al que se puede llegar por el NIH. Aun otros algoritmos buscan identificar la parte de los genes que se transcribe al RNA, o sea los intrones. Recuérdese que los genes contienen pedazos que quedan representados en la proteína y otros que se pierden cuando el DNA se copia en el RNA; los primeros son los exones y los segundos, los intrones. Esta búsqueda es un poco más truculenta y creo que habría

interesado particularmente a Alan Turing, pues se basa en que diferentes especies utilizan con distinta frecuencia varias tripletas de bases o codones, algo parecido al complejo lenguaje Enigma. La tarea que tiene la bioinformática por delante es larga y compleja, más si se tiene en cuenta que se trata de identificar solo el 2-3% del genoma que codifica para proteínas. Al fin de cuentas, en palabras de Borges, ... «es un mero laberinto de letras, pero la penúltima página dice *Oh tiempo tus pirámides*. Ya se sabe: por una línea razonable hay leguas de farragos verbales».

Proteómica

Finalmente, el paso siguiente, que ya se está dando, es el estudio de las proteínas. Si el Proyecto del Genoma Humano busca describir los genes —no sólo al nivel del DNA sino también del RNA—, la proteómica (por contraste con la genómica) busca elucidar el paso del RNA a las proteínas y éstas en sí mismas. Las condiciones de laboratorio para el estudio de las proteínas, aunque más antiguas, son más dispendiosas y buscan aclarar lo que sucede con la proteína después de ser producida, su distribución en las células del organismo, su vida media y su interacción con otras proteínas. Ya hay disponibles en internet bases de datos con información sobre las proteínas, similares a las de la secuencia del DNA, y el proyecto del proteoma ha conseguido en los últimos meses sus primeros inversionistas.



El chef, el maíz y el *sushi*

El 20 de abril de 1995, Phillip Sharp, director del Departamento de Biología del MIT, recibió en su oficina una curiosa carta que decía:

«Doctor Sharp: sería benéfico para su salud que detuviera su investigación en genética. Esta es una advertencia de F.C. Warren Hoge, del New York Times, puede confirmarle que esta nota viene de F.C.».

Una nota anónima similar recibió, por los mismos días, otro notable investigador, Richard Roberts, en su oficina del New England Biolabs. Ambas notas formaban parte de una serie que venía enviando hacia cerca de 16 años el que se conocería después como el «Unabomber», entre las cuales se encontraban dos decenas de cartas bomba, cuyos blancos eran personas en las universidades, la industria aérea y la de computadores. La dramática historia del Unabomber, que mató a tres personas, e hirió a varios hombres de la ciencia y la industria, terminó en condena a tres cadenas perpetuas. Pero sirve aquí para presentar a Phillip Sharp y Richard Roberts, dos de sus potenciales blancos y, también, dos personas cuyo trabajo nos ha ayudado a comprender mejor el genoma humano. Richard J. Roberts nació en Derby (Inglaterra), y muy pronto se trasladó a Bath, donde hizo sus primeros estudios. Matriculado ya en química en la Universidad de Sheffield, él mismo relata en su autobiografía que encontró un libro de John Kendrew, el primer colaborador de Max Perutz, en el que describía la historia de la cristalografía y la biología molecular en el laboratorio del Cavendish, que lo enganchó en esta área del conocimiento y lo llevó en 1969 a la Universidad de Harvard a trabajar en biología molecular. De allí pasó, en 1972, al laboratorio de Cold Spring Harbor, entonces dirigido por James Watson. Por la misma época Salvador Luria, quien había asesorado la tesis doctoral de Watson, dirigía el Centro de Investigación del Cáncer del MIT, y se trajo a su laboratorio a Phillip Sharp, quien había

hecho química en Illinois y un año de posgrado en el laboratorio de Cold Spring Harbor, con la dirección del mismo Watson.

En ese tiempo se pensaba que los genes correspondían a segmentos de DNA que se copiaban idénticos en el RNA. Sin embargo, en 1977, Roberts y Sharp se encontraban analizando al microscopio electrónico lo que sucedía con el DNA de un virus cuando se copiaba en el RNA. La sorpresa fue mayúscula: había partes del DNA que no tenían contrapartida en el RNA y quedaban como «asas» sueltas. Era evidente, entonces, que había segmentos de los genes que no se copiaban en el RNA y que, por tanto, no aparecían en la proteína. Y a estos genes se les llamó «genes partidos». Al año siguiente, Walter Gilbert en Harvard les puso nombre a estos pedazos de genes: aquellos segmentos del gen que no salen en el RNA se llaman intrones y aquellos que aparecen en el RNA se llaman exones. Muy pronto fue evidente, como se ha descrito en varias partes de estas páginas, que las interrupciones en el texto de los genes se encontraban en casi todos los genes de los animales multicelulares, hallazgo por el que Roberts y Sharp compartieron el premio Nobel de medicina en 1993.

Este descubrimiento mostró que hay una parte del genoma que es silencioso desde el punto de vista biológico; las proteínas no son una traducción directa de la información que hay en el genoma; más bien, la información viene en pedazos que se ensamblan, de manera que algunas piezas del DNA no quedan representadas en la proteína. Más aún, de todo el genoma humano sólo el 2-3% corresponde a exones, o sea que queda representado en las proteínas, mientras que el 25% corresponde a intrones, cuyas secuencias no codifican para proteínas, es decir, que no llevan ningún mensaje. ¿Y será que de verdad no llevan mensaje alguno?

Todavía no sabemos cuál es la función de los intrones, aunque se ha sugerido que podrían servir para corregir errores en el paso del DNA al RNA, o para permitir movilidad de los genes; con todo, una aproximación matemática muy curiosa sugiere que hay algún mensaje oculto en estas secuencias de DNA.

Ley de Zipf

Según los lingüistas, todas las lenguas siguen la ley de Zipf, que puede explicarse de una manera muy sencilla. Supongamos que tomamos un libro cualquiera escrito en español, y contamos la frecuencia con que aparece cada palabra, encontrando, por ejemplo, que la más frecuente es el artículo «el», que apareció, digamos, 3.800 veces; la segunda en frecuen-

cia es el adjetivo «bueno», que apareció 3.750 veces, y así hasta la palabra menos frecuente, que fue, por ejemplo, «elefante», que apareció sólo una vez. Si ahora ubicamos en una columna el número de frecuencia de las palabras (1, 2, 3 ... etc.) y al frente de cada uno el número de veces que apareció la palabra, y luego hacemos una gráfica del orden de frecuencia versus la frecuencia, se obtendrá una línea recta. Y esto sucede con cualquier lenguaje: español, esquimo, sueco, etcétera.

Los intrones del DNA no tienen, por supuesto, equivalente a las palabras; son sólo una larga cadena de letras. Sin embargo, hace poco unos lingüistas y científicos tomaron la secuencia de un largo fragmento de DNA e hicieron con ella palabras artificiales, partiéndola en segmentos de tres nucleótidos. Y la ley de Zipf se cumplió a cabalidad, lo mismo que partiéndola en letras de cuatro, cinco y hasta ocho nucleótidos. Todo parece indicar, entonces, que hay un lenguaje escondido en los intrones, de pronto más complejo que el código genético ya conocido en los exones: una especie de metalenguaje.

Genómica *sushi*

Una de las delicias culinarias en el Japón es un pez conocido como fugu o fukú, que posee una poderosa toxina, la tetrodotoxina, en atención a los cuatro dientes que tiene esta especie. A pesar de su conocida peligrosidad y de requerirse una licencia para servir esta comida, en el Japón mueren intoxicados algunos cientos de personas al año, pues la mortalidad es del 60% y hay más de 1.500 restaurantes que la sirven en Tokio. De hecho, su preparación es tan compleja, que sólo el 25% de quienes solicitan la licencia aprueba el examen escrito. Hay además una prueba oral, literalmente oral: comerse el fugu que él mismo ha preparado. Creo saber el orden en que se hacen las pruebas.

Pero además de su importancia culinaria, el fugu tiene un particular interés en la genómica comparativa y nuevamente es el trabajo de Sydney Brenner el que nos permite darle un vistazo a esta curiosa historia. El fugu posee posiblemente un número de genes semejante al de los mamíferos y los genes mismos guardan una marcada homología con los humanos, pero su genoma es mucho más pequeño, pues pese a tener similares exones, los intrones son menores, y aún más interesante, no posee casi DNA disperso entre unos genes y otros, el llamado DNA «basura». Así entonces, cerca del 20% de su genoma son exones. Un modelo realmente económico, tal vez el más económico conocido; peligroso, pero de buen sabor.

En cambio, el chef que prepara el *sushi* de fugu tiene un genoma en el que sólo el 2-3% corresponde a exones y el resto (97%) no codifica para proteínas, incluido el 25% que

corresponde a los intrones. La cantidad de este DNA «basura» que tenemos los humanos es asombrosa, pero es posiblemente una de las características que nos permiten aprobar el examen para preparar el fugu y estar al frente de la plancha del *sushi* y no en ella. En cuanto al número de genes, no estamos muy lejos de esta y otras especies; se calcula que los humanos poseemos apenas unos 30.000 a 40.000 genes, mientras el gusano *C. elegans* tiene 19.000. Pero el genoma humano es 30 veces más grande que el del gusano; la diferencia es el DNA «basura». Más de la mitad de este DNA corresponde a secuencias que se encuentran repetidas muchas veces en el genoma y una parte muy grande de éste corresponde a secuencias derivadas de DNA «parásito», llamadas transposones.

Genes saltarines

Vimos en páginas anteriores que el trabajo de Sutton y Boveri permitió definir los cromosomas como los lugares en que se asientan los genes, y que Morgan describió luego que cada gen tiene un sitio fijo en un cromosoma; esta ubicación exacta de los genes nos permite, hoy en día, hacer mapas de los genes y llevar a cabo todo el Proyecto del Genoma Humano. No obstante, no todos los genes tienen un sitio fijo. Esta parte del conocimiento de nuestros genes se debe a una extraordinaria mujer: Bárbara McClintock, nacida en 1902 en Hartford (Connecticut).

Mientras trabajaba en la Universidad de Cornell, en 1923, McClintock se dedicó primero a identificar con precisión cada uno de los diez cromosomas del maíz, y luego a estudiar sus genes y ubicarlos en sitios precisos de sus cromosomas; un trabajo parecido al que, por la misma época, hacía Morgan en la mosca de la fruta. En 1942 se trasladó al laboratorio de Cold Spring Harbor y allí notó una serie de manchas en las plantas, que sugerían la aparición de mutaciones durante su desarrollo. Curiosamente, estas plantas tenían una fractura en el cromosoma número 9 y, además, la distribución de las manchas le indicaba que había algo regulando la tasa de mutación en cada planta. Aún más, en algunas de esas plantas encontró pequeñas porciones, en las que las mutaciones estaban muy aumentadas o muy disminuidas.

Con base en estos datos propuso la existencia de un factor que causaba las mutaciones y otro que las regulaba, y poco después descubrió que dicho factor se encontraba exactamente en el sitio de la ruptura del cromosoma 9, mientras el otro se hallaba en otra parte del mismo cromosoma; posteriormente, en 1951, presentó evidencia de que ambos factores podían cambiar de sitio en el genoma, por lo cual los llamó «elementos transposables»,

más conocidos como transposones o genes saltarines. Por estos trabajos, Bárbara McClintock recibió el premio Nobel de medicina en 1983, una de las dos mujeres que han recibido este premio sin compartirlo con otros investigadores. La otra había sido María Curie.

Los transposones son pequeños segmentos de DNA que muestran signos de que alguna vez fueron genomas de entidades independientes. Por ejemplo, varios de ellos tienen señales que hacen que la maquinaria celular los replique; otros, la secuencia de alguna enzima, como por ejemplo la transcriptasa reversa, que les permite insertarse en un sitio nuevo del genoma, enzima que también utilizan algunos virus, como el del sida, para insertarse en el genoma humano. Es interesante pensar, entonces, que una gran parte de nuestro genoma es una especie de memoria arqueológica de pasados contactos con otras especies, como virus.

Otro aspecto importante de los transposones es que tienden a agruparse en sitios donde hay muchos genes, ya que éstos no están esparcidos igualmente en el genoma, y precisamente en estas regiones se reúne el mayor número de copias de los transposones. Parece entonces, por esta distribución, que algún papel trascendental cumplen en el genoma y en el proceso evolutivo de las especies, tal vez relacionado con la capacidad de reorganizar intrones y exones para producir distintas proteínas, con el número mínimo de genes.

Diversidad de anticuerpos

Uno de los más apasionantes dilemas en la historia de la genética reciente tiene que ver con nuestro mecanismo de defensa del medio ambiente: el sistema inmunológico. Se sabía que el sistema inmunológico era capaz de producir un anticuerpo específico para cada elemento (antígeno) que se ponía en contacto con él, lo cual implicaba que podían producirse miles o millones de distintas proteínas, para las cuales no podría haber miles o millones de genes.

En 1976, Susumu Tonegawa, un japonés que trabajaba en el MIT, decidió mirar en detalle el asunto, comparando los genes de los anticuerpos en células del embrión y del adulto. Para su sorpresa, los pedazos de genes que se encontraban juntos en el adulto, no lo estaban en el embrión. Con el tiempo fue claro que los anticuerpos se producen como resultado de varios juegos de genes, en distintas partes del genoma, y que es este ensamblaje el que permite fabricar tal cantidad de proteínas distintas con un poco menos de 800 exones diferentes. Por este trabajo, Tonegawa recibió el premio Nobel en 1987.

Genes grandes y pequeños

Los genes vienen en distintas formas y tamaños, pero tienen en común la existencia de intrones y exones que también varían de unos a otros. Analicemos unos pocos de ellos para observar su diversidad. La interleukina-2 es una proteína de 153 aminoácidos, que se ha utilizado para el tratamiento de algunos cánceres. El gen tiene cuatro exones y tres intrones, y sólo el 9% de su secuencia se expresa en la proteína. La fenilalanina hidroxilasa es una enzima cuya ausencia produce un severo retardo mental, que únicamente se previene restringiendo la dieta de fenilalanina. Su gen tiene 87.000 nucleótidos, con trece exones, pero sólo el 2% del gen se expresa en la proteína. El factor IX de la coagulación es una de las proteínas cuya ausencia produce el sangrado típico de la hemofilia. La proteína es tamaño promedio, de 461 aminoácidos, y el gen tiene cerca de 34.000 nucleótidos, con ocho exones, y apenas el 4% de él se encuentra representado en la proteína.

Pero el campeón de todos los genes en tamaño, hasta el momento, es la distrofina, cuya anomalía causa un trastorno de los músculos conocido como distrofia muscular de Duchenne. La distrofina es una proteína de cuatro mil aminoácidos —diez veces el tamaño de una proteína promedio— y el gen tiene dos millones de nucleótidos, con 75 exones (casi la mitad del tamaño de todo el genoma de la *E. coli*), y por tanto, se requiere menos del 1% de la secuencia del gen para fabricar la proteína.

Y el campeón de todos los genes en cuanto al número de exones es el de la titina, que tiene 178 exones que deben combinarse para producir la proteína final.

La clave de la complejidad

De la observación cotidiana parece evidente que el ser humano es más complejo que el gusano de la tierra o la mosca de la fruta. Sin embargo, la mirada general de los genomas no parece sustentar esto, pues con 30.000-40.000 genes tenemos apenas un poco más del doble que la mosca de la fruta (13.000 genes), un 50% más que el *C. elegans* (19.000 genes) y unos pocos miles de genes más que la planta de la mostaza (26.000 genes).

El número de genes no explica entonces la enorme complejidad humana, a pesar de que es claro que el número de algunos tipos de genes ha aumentado en los humanos, lo cual es particularmente cierto para aquellos genes cuyas proteínas tienen funciones de señales en el proceso de desarrollo; por ejemplo, mientras que la mosca y el gusano poseen dos genes que producen proteínas que aceleran el crecimiento de los fibroblastos, los humanos tenemos 30. Lo mismo sucede con las proteínas del sistema inmune: en los

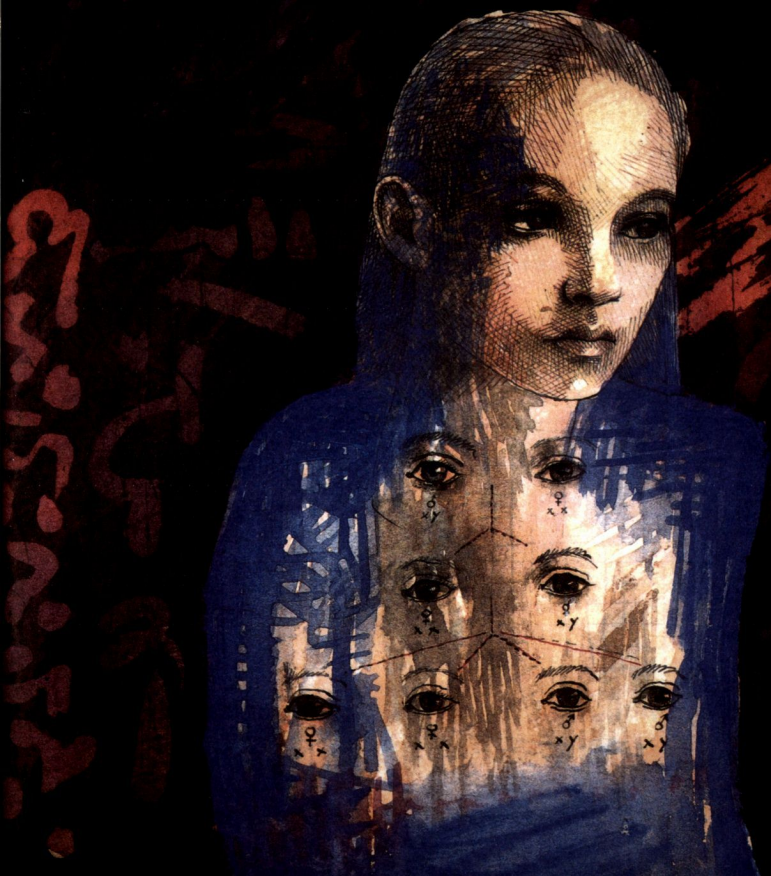
humanos hay cerca de 800 exones para ellas, mientras que la mosca tiene 140, el gusano 60 y la mostaza no tiene ninguno.

Parte de esta expansión de genes se debe a duplicaciones de pedazos grandes del genoma, que se insertan en otra parte y pueden adquirir una función diferente, aunque tampoco hay muchas diferencias en cuanto al tipo de genes, ya que menos del 10% de los genes son realmente propios de los vertebrados. Luego la complejidad de nuestros sistemas no parece dada ni por el número de genes, ni por la posesión de genes radicalmente distintos de los de otras especies, lo cual es una noticia desalentadora para quienes pensaban que, al describir el genoma humano, encontraríamos aquello que nos hace humanos.

Parece entonces que la clave de nuestra complejidad es... compleja (tal vez, de haberlo pensado antes, lo habríamos sabido) y resultado de varios factores, como la plasticidad en la combinación de exones (uno de cada dos genes humanos tiene más de dos alternativas para combinar exones, mientras que esto sucede en uno de cada cinco genes en la mosca) y variaciones a otro nivel que no veremos aún con los resultados del Proyecto del Genoma Humano, como las señales para activar o desactivar genes, los cambios en las proteínas una vez manufacturadas, etcétera.

Con esto hemos completado una visión general del estado de la descripción del genoma humano. Veamos entonces qué puede resultar de estos conocimientos.

¿Una nueva medicina?



Hasta el advenimiento de la biología molecular, la práctica médica de la genética se basaba en la identificación de patrones de herencia que nos permitían clasificar la enfermedad de un paciente de acuerdo con el mecanismo por el cual se estaba heredando, ubicándolas según las leyes mendelianas en alguno de los tres tipos clásicos: dominantes, recesivos o ligadas a X. Con el correr del tiempo se fue haciendo un catálogo de aquellas enfermedades humanas que se heredaban según las leyes de Mendel —la *Herencia mendeliana en el hombre*, recopilado por Víctor McKusick—, que se convirtió en la más valiosa herramienta para el trabajo clínico de los genetistas. En otras palabras, deducíamos la existencia de los genes por la forma como se heredaban en las familias y por sus manifestaciones clínicas, o sea que veíamos el fenotipo, la apariencia externa, y deducíamos el genotipo, los genes.

Sin embargo, en la medida en que progresaron los métodos de laboratorio pudimos ver el fenotipo «un poco más allá», no sólo la apariencia física de las personas, sino también algunas de sus características biológicas; por ejemplo, una radiografía de los huesos largos nos sirve para ver mejor el fenotipo en los casos de enanismo y clasificar su enfermedad teniendo en cuenta, también, las observaciones hechas en sus huesos a través de los rayos X.

La hemofilia es otro ejemplo; el proceso de la coagulación de la sangre es muy complejo e involucra más de doce proteínas diferentes, dos de las cuales tienen sus genes en el cromosoma X y, por tanto, se heredan de la misma forma. Pero en una de estas hemofilias, el daño se encuentra en el factor VIII de la coagulación, mientras que en la otra está en el factor IX. La reina Victoria transmitió a sus descendientes la mutación en el factor VIII, tipo de hemofilia que se conoce como «hemofilia A», mientras que el daño en el factor IX se

conoce como «hemofilia B o enfermedad de Christmas», no por tener alguna asociación con la navidad, sino porque éste era el apellido de la familia en la que se describió por primera vez; no obstante, ambas se manifiestan de manera muy parecida, pese a que sus orígenes moleculares son diferentes.

Estos dos ejemplos sirven para señalar la forma como el Proyecto del Genoma Humano está ayudando a delinear una nueva patología. Si antes se trataba de correlacionar los hallazgos clínicos con lo que se observaba en los tejidos o en los exámenes de laboratorio, hoy tenemos un nuevo actor: el gen y sus mutaciones. Seguramente esta nueva patología humana nos llevará a una mejor clasificación de las enfermedades heterogéneas molecularmente, pero que tienen sintomatología similar.

¿Sanos pero enfermos o enfermos pero sanos?

Las mismas herramientas diagnósticas que nos permiten una mejor clasificación de las enfermedades, tienen unas consecuencias a veces difíciles de enfrentar.

En 1872, a la edad de 22 años y ya terminada su carrera médica en la Universidad de Columbia, George Huntington describió con precisión la enfermedad que hoy lleva su nombre: la corea de Huntington. La palabra «corea» —que viene del griego y quiere decir «danza»— fue utilizada por primera vez por Paracelso en el siglo XV, para describir los movimientos rítmicos e involuntarios que se presentan en esta y otras enfermedades, como la corea de Sydenham o «mal de san Vito», llamado así por un santo italiano del tiempo del emperador Diocleciano, que cuidaba de los epilépticos. Realmente, la importancia del trabajo de Huntington consistió en la observación de dos características de la enfermedad: su naturaleza hereditaria y su aparición tardía en la vida. Y son estas dos características las que la hacen más interesante ahora, a la luz de la biología molecular.

La corea de Huntington se hereda de forma dominante autosómica; esto quiere decir que la pueden padecer hombres y mujeres por igual, y que quien la padezca la transmitirá a la mitad de sus hijos. Pero como ésta se manifiesta entre los 30 y 40 años de edad, el diagnóstico se hace frecuentemente cuando ya se tienen hijos, que pueden poseer el gen pero que se demorarán 20 o 30 años en saberlo. Y si ellos a su vez quisieran tener hijos, no sabrían si les estarían transmitiendo la enfermedad. Si agregamos a este cuadro tan complejo el hecho de que los primeros síntomas son pequeños movimientos involuntarios, que progresan en una o dos décadas hasta impedir, incluso, el mantenerse de pie, caminar, alimentarse o vestirse por sí mismo, acompañados, con frecuencia, de trastornos mentales

serios, es fácil advertir la carga emocional que acarrea el diagnóstico de esta corea en un miembro de la familia.

Pues bien, hasta hace algunos años lo único que podíamos ofrecer los genetistas a estas familias era un consejo basado en su mecanismo de herencia, algo así como: «La mitad de sus hijos puede, en el futuro, desarrollar su misma enfermedad». Pero no podíamos decir cuáles de ellos lo harían y cuáles no. Esto es posible actualmente con las técnicas de biología molecular, pero todavía no se puede impedir el desarrollo de la enfermedad o hacerla, al menos, más llevadera. En otras palabras: podemos dar el diagnóstico cuando el paciente aún está sano; literalmente, cuando todavía no es paciente. A esto lo llamamos «diagnóstico presintomático», el cual acarrea los más complejos dilemas en la práctica médica. Por ejemplo, ¿es causa para abortar un feto el demostrar que va a desarrollar la enfermedad a los 40 años de edad? ¿Se debe hacer la prueba a un menor de edad para que sus padres estén tranquilos, cuando uno de ellos ha desarrollado la enfermedad? Sabiendo que la enfermedad acarrea trastornos mentales, ¿se debe hacer la prueba a todo el que la solicita? ¿Habría razones para negarle a alguien la prueba? Si el hijo de un enfermo no quiere saber si heredó la enfermedad, pero los hijos de él sí quieren, ¿pueden hacerse ellos la prueba aunque con esos resultados su padre sepa lo que no quiere saber?

Están aquí representados algunos de los más complejos dilemas éticos del momento: autonomía, responsabilidad hacia otros, propiedad del genoma, el derecho de saber, el derecho de no saber, el estatus del genoma del menor. En la práctica, un estudio realizado en Holanda en más de cinco mil personas con historia familiar de Huntington ha mostrado que más de la mitad de las parejas ya tenían hijos cuando decidieron hacerse el examen y que el 90% de quienes podían haber heredado el gen prefería mantener la incertidumbre en vez de hacerse la prueba.

Quisiera pensar que todo esto se resolvería favorablemente si lográramos un tratamiento para la enfermedad; no obstante, hay dos problemas por enfrentar. El primero es que, por lo menos hasta ahora, ningún tratamiento médico logra la curación en el ciento por ciento de los pacientes. ¿Con qué porcentaje de éxito, o de falla, se resolverían los dilemas éticos? El segundo es que aunque pudiéramos curar a todos los pacientes, no se ha aceptado que cambiemos la estructura genética de nuestras células gonadales y continuaremos, entonces, transmitiendo el gen a nuestra descendencia. Este claro acuerdo sobre la no manipulación genética de las células gonadales (óvulo y espermatozoide) tiene al menos dos razones: una es que no sabemos qué efectos pueden tener estos

cambios en la futura población humana de la Tierra y la segunda es que todos tendríamos que recurrir a ella, pues cada uno de nosotros es portador de diez a doce mutaciones que pasan inadvertidas —por tener una contraparte normal para ese gen—, pero que pueden manifestarse en nuestra descendencia. De paso queda claro que no hay persona alguna, o grupo humano alguno, que pueda pregonar ser «sano» genéticamente, algo que no supo Shockley cuando organizó su banco de semen Nobel.

Sanos pero posiblemente enfermos

El caso de la corea de Huntington muestra un extremo del espectro: siempre que se hereda el gen, se manifiesta la enfermedad. Sin embargo, no todo es tan claro, pues al otro lado del espectro hay una serie de enfermedades en las que se puede heredar el gen y no manifestarse la enfermedad, o en las que puede manifestarse la enfermedad sin haberse heredado el gen del que depende. En los últimos años se han descubierto una serie de genes que predisponen al desarrollo de cáncer de seno en la mujer. Este, como todos los cánceres, no depende del daño en un solo gen, sino de varios factores genéticos y de algunos elementos del medio ambiente; son del tipo de enfermedades que llamamos de origen multifactorial.

Uno de los genes involucrados en el desarrollo de algunos casos de cáncer de seno es el llamado BRCA1 (por la sigla de cáncer de seno en inglés), que parece ser el más implicado, pues el 30% de las mujeres con mutaciones en este gen ha desarrollado un cáncer de seno a los 40 años de edad, y el 85% ya lo habrá hecho a los 85 años de edad; con todo, el 15% no desarrollará nunca el cáncer y esto plantea un complejo dilema en la escogencia de alternativas, pues la única forma de prevención es la extirpación de ambos senos a temprana edad, lo cual tampoco da una seguridad total. En el cáncer de seno se muestran todas las dificultades de este tipo de diagnóstico, pues el tener mutaciones en el gen no garantiza que se desarrolle la enfermedad y el no tenerlas tampoco es garantía de que no se desarrolle, ya que sólo el 3% de los casos de cáncer de seno se debe a mutaciones en el gen BRCA1. Excluir la existencia de la mutación es buena noticia, pero genera una falsa sensación de seguridad, en tanto que documentar la existencia de la mutación es mala noticia, pero el riesgo de no desarrollar el cáncer es aún importante. Y el único tratamiento preventivo posible es altamente mutilante.

En resumen, del Proyecto del Genoma Humano saldrán en forma creciente métodos para el diagnóstico de enfermedades o para conocer la susceptibilidad de una persona a

desarrollar una determinada enfermedad; no obstante, el impacto que estos conocimientos tengan en la medicina de los próximos años dependerá claramente de la disponibilidad de tratamientos o medidas preventivas adecuadas, cuyo desarrollo aún está en sus primeras fases. Mientras tanto, continuaremos sabiendo cada vez más pero pudiendo hacer, por ahora, muy poco.



Los hijos de Sally Hemings



Mary

John

William

James

David

Samuel

John

John

Mary

John

2

En los primeros años del siglo XVIII, en Virginia, un capitán inglés de apellido Hemings propuso a John Wayles, un terrateniente de la región, la compra de una joven mujer, hija de Hemings con una de las esclavas de Wayles. La transacción de esta mujer, de nombre Elizabeth, nunca pudo llevarse a cabo; al enviudar, Wayles la tomó como concubina y con ella tuvo seis hijos, uno de los cuales fue Sally Hemings.

En 1743, en la vecina Shadwell, nació Thomas Jefferson; su padre era un exitoso agricultor, y su madre, Jane Randolph, pertenecía a una de las más rancias familias de la región. A los 29 años de edad se casa con Marta, una de las hijas del matrimonio de John Wayles. Ya para entonces había heredado de su padre un vasto terreno, donde comenzó la construcción de su hacienda Monticello. Este matrimonio duraría apenas diez años, pues enviuda en 1782, quedando con tres hijas y una jugosa herencia de su suegro en tierras y esclavos, entre ellos Elizabeth Hemings y sus hijos, incluida Sally, que si la historia es correcta, eran hermanos medios de Marta, su fallecida esposa.

La vida política de Jefferson es bien conocida por muchos: gobernador de Virginia, redactor de la Declaración de la Independencia y tercer presidente de los Estados Unidos. Como parte de su trabajo, ya viudo viaja como ministro de los Estados Unidos a Francia y pide que le manden a su hija Polly, acompañada de Elizabeth, esclava ya mayor. En vez de ella, Sally es enviada como su dama de compañía, a pesar de tener entonces sólo unos catorce años de edad. Un hermano de Sally, James, se encontraba ya en Francia, pues había acompañado a Jefferson con el encargo de aprender culinaria francesa. Ambos hermanos volvieron a Estados Unidos después de terminada la misión de cinco años de Jefferson en ese país, pese a que, de acuerdo con la legislación francesa, ellos no eran esclavos en esa nación. Al parecer, Sally llegó embarazada y tuvo un hijo

que tomó luego el nombre de Tom Woodson. En los siguientes años, Sally tuvo seis hijos más.

James Callender era un reportero del periódico de Richmond, diario que tenía alguna enemistad con Jefferson; posiblemente por este motivo, lo acusó en 1802 de haber embarazado a una de sus esclavas, y a pesar de que esto no impidió su reelección a la presidencia de los Estados Unidos, desde entonces la acusación ha sido punto de enorme controversia histórica.

En 1997 alguien le sugirió a Eugene Foster, un patólogo retirado, tratar de averiguar la verdad de esta historia mediante la moderna tecnología biológica y el plan que se puso en práctica fue buscar entre los descendientes de Sally Hemings el cromosoma Y de Jefferson. Pero como éste no tuvo hijos hombres, se recurrió a la descendencia masculina de uno de sus tíos, Field Jefferson; de paso, se buscó a los descendientes de los hermanos Peter y Samuel Carr, compañeros y amigos muy cercanos del presidente, de quienes también se rumoraba que podían haber sido padres de alguno de los hijos de Sally. En total se tomaron muestras de sangre a 19 personas, entre ellas cinco descendientes de dos hijos de Field Jefferson, tres descendientes de tres hijos del abuelo de los Carr, cinco descendientes de dos hijos de Thomas Woodson (posible primer hijo de Sally) y un descendiente de Eston Hemings, último hijo de Sally.

En octubre de 1998 la revista *Nature* publicó los resultados, que no mostraron correspondencia entre el DNA de los descendientes de los Jefferson y de Woodson, que era el hijo que se le imputaba al presidente en el escándalo. Tampoco hubo correspondencia entre los Carr y los dos descendientes de Sally, lo cual indicaba que ninguno de los hermanos Carr había sido el padre de Woodson o Hemings. Sin embargo, se encontró correspondencia entre los descendientes de Field Jefferson y los de Eston Hemings, por lo cual el artículo en que se publicaron los datos en la revista *Nature* se tituló «Jefferson, padre del último hijo de la esclava». Ciento noventa y cinco años después del escándalo, se había podido probar la existencia de material genético de la familia Jefferson en los descendientes de su esclava, aunque a pesar del título del artículo, esto no probaba necesariamente que Thomas Jefferson hubiera sido el padre de ese hijo.

Esta historia sirve para ilustrar las aplicaciones forenses que se han desprendido de los conocimientos de la biología molecular, particularmente aquellas que tienen que ver con la identificación de los seres humanos, con las características que permiten diferenciar con precisión a un individuo de otro.

Las huellas de los dedos

A mediados del siglo XIX un tal mayor Ferris, del ejército británico acantonado en Bengala, se encontraba en serias dificultades para distinguir a los bengalíes, ya que «la uniformidad en el color del pelo, los ojos y la compleción de las razas Indias hace su identificación muy difícil» y, además, identificarlos era indispensable dada su «proverbial propensión a la mentira». En consecuencia, puso en práctica el uso de las huellas dactilares como método de identificación individual, huellas que habían sido caracterizadas en 1823 por Joannes Evangelista Purkinje, un fisiólogo checo mejor conocido por su descripción de las células del cerebelo que llevan su nombre. Aunque las huellas dactilares, conocidas científicamente con el nombre de dermatoglifos, no fueron aceptadas inicialmente, el trabajo de Francis Galton —primo de Darwin— hizo de ellas el instrumento que ha sobrevivido hasta nuestros días como la mejor herramienta para identificar a cada ser humano, pues no hay dos personas con los mismos dermatoglifos; ni siquiera los gemelos idénticos, que comparten todos los genes, tienen las mismas huellas en las pulpas de los dedos, y con los mismos genes tenemos huellas distintas en la mano derecha y en la izquierda. Sin embargo, a pesar de su precisión, los dermatoglifos no permiten saber quién es el padre de un niño, ni tampoco identificar a un individuo a través de una muestra de sangre o de cualquier otro tejido.

El virus de la leucemia del ratón

Hace casi 30 años, Frank Lilly esperaba pacientemente en su laboratorio del Sloan-Kettering Cancer Center, en Nueva York, los resultados del cruce de dos cepas de ratones. Lilly sabía que una de estas cepas, llamada CH3, era muy susceptible a un virus que causa la leucemia del ratón, mientras que la otra, la C57, era resistente al mismo; por eso había diseñado el experimento para descubrir dónde se encontraba la característica que hacía a unos ratones sensibles y a otros resistentes a la acción del virus. Pero la historia había comenzado en 1930 cuando Peter Gorer, en el Hospital Guy's, de Londres, se dedicó a averiguar si existía en los ratones algo parecido a los grupos sanguíneos humanos y en el curso de sus experimentos descubrió que los glóbulos blancos tenían algo parecido a los grupos sanguíneos que se encuentran en los glóbulos rojos. A estas proteínas que se hallan en los glóbulos blancos del ratón las llamó sistema H2, pero su hallazgo pasó inadvertido por varias décadas. En los años cincuenta, al otro lado del Atlántico, Ludwik Gross acababa de descubrir, en su laboratorio del Hospital de Veteranos de Nueva York, que un virus que

infectaba las células de la médula ósea del ratón podía producir leucemia. Gross no sabía de la existencia del sistema H2, pero al publicar sus resultados incluyó una lista de las cepas de ratón que había utilizado en sus experimentos, lista que llamó la atención de Gorer en Inglaterra, al constatar que las cuatro cepas utilizadas por Gross tenían el mismo tipo de H2. ¿Simple coincidencia, o el H2 tendría algo que ver con el desarrollo de la leucemia? Gorer murió antes de saberlo, pero su inquietud alcanzó a llegar a otros, entre ellos a Lilly; su bien diseñado experimento mostraría, efectivamente, que las características genéticas del sistema H2 eran piezas claves en el desarrollo de la leucemia.

En la ciencia las ideas van y vienen. Si el sistema H2 del ratón se descubrió buscando en él los equivalentes a los grupos sanguíneos humanos, ahora se volvía a los humanos para buscar en ellos el equivalente al sistema H2. Y no tardó en encontrarse; en 1958 el francés Jean Dausset halló en Francia la primera de estas proteínas o antígenos de los leucocitos humanos, y de allí la sigla HLA con que se conocen; poco después se descubrió su importancia en el rechazo de trasplantes, por lo cual su descubrimiento ha hecho posible el que tanta gente alrededor del mundo pueda beneficiarse hoy en día de un trasplante de riñón o médula ósea, con excelentes posibilidades de sobrevivencia.

Pero más importante que eso para el propósito de este capítulo es que el HLA resultó ser un sitio de un extraordinario polimorfismo, pues mientras hay sólo tres alelos o posibilidades para los grupos sanguíneos (A, B y O), existen varias decenas de alelos para el HLA, lo cual lo hizo muy útil para el estudio de casos de paternidad en disputa durante los últimos 20 años, combinándolo con otras características como los polimorfismos de los mismos grupos sanguíneos y de otras proteínas del suero.

Los asesinatos de Narborough

Entre los años de 1986 y 1989, la pequeña villa de Narborough (Inglaterra) vivió en el terror por la violación y asesinato de dos niñas de quince años de edad. Ambas fueron vistas por última vez cuando caminaban de vuelta a casa por un camino rural y poco después del segundo asesinato, en 1989, la policía arrestó a un trabajador del hospital mental local, quien confesó haber matado a la segunda niña pero no a la primera.

Por la misma época Alec Jeffreys, en la Universidad de Leicester, había descubierto unos segmentos del genoma consistentes en repeticiones de hasta 60 nucleótidos, que podían encontrarse varias decenas de veces en el genoma de un individuo, conocidos desde entonces como minisatélites, cuyo perfil conforma la llamada huella dactilar genética o

fingerprinting. La policía de Narborough envió a Jeffreys muestras forenses tomadas de las víctimas y una muestra de sangre del sospechoso y, para sorpresa de todos, el patrón de DNA de éste no correspondió con el material hallado en ninguno de los dos casos. Teniendo entonces la huella dactilar genética del homicida, la policía solicitó a todos los hombres del vecindario, entre 18 y 35 años de edad, una muestra voluntaria de sangre; al laboratorio llegaron más de 5.000 muestras, pero el homicida —Colin Pitchfork— casi escapa, pues le pidió a un amigo que donara sangre en su nombre. Sin embargo una noche, al calor de unas cervezas en el bar local, éste contó a algunos otros que había remplazado a Pitchfork; se informó a la policía y luego de aprehenderlo, su muestra correspondió con precisión a las de los dos asesinatos. Pitchfork cumple hoy condena de por vida. Este fue el primer caso en que se utilizaron minisatélites para identificación forense y desde entonces se usan rutinariamente para este efecto, como también para estudios de paternidad.

Hemos visto en unas pocas pinceladas el proceso que se ha seguido a través de los años para identificar a los seres humanos: desde el fenotipo más fácilmente observable —las huellas dactilares— hasta el genotipo —los minisatélites—, pasando por un fenotipo que requiere elaboradas técnicas de laboratorio para su observación —las proteínas del HLA—. Se repite aquí lo que ha sucedido en las aplicaciones de la genética a la práctica médica y en general lo que ha sido el obvio desarrollo de los conceptos de la genética: el paso del fenotipo al genotipo.



El *Homo sapiens*... ¿*sapiens*?

Difícilmente se encuentra un área que haya generado más controversias que la relación entre los genes, la inteligencia y el comportamiento humanos. Cualquiera que sea el punto de vista que uno tenga siempre encontrará, dondequiera que esté, una o más personas que asumen la posición contraria, no tolerándose, ni siquiera, la neutralidad. El problema no está —obviamente— en la evidencia científica, sino en la forma como ésta se maneja por las creencias personales.

Los Kallikaks

La historia de este debate es muy antigua, pero basta llevarla hasta los principios del siglo XX cuando un tal doctor Goddard, que trabajaba en una institución de retardo mental en Nueva Jersey, se encontró dos grupos familiares en la vecindad a los que llamó los «Kallikaks» (un compuesto de las palabras griegas para *bueno* y *malo*). Las dos familias eran descendientes de un soldado de «buena clase», Martin Kallikak, que se casó después de la guerra con una mujer cuáquera de la que tuvo siete hijos. Sus descendientes fueron clasificados por Goddard como «buenos Kallikaks». Sin embargo, se había enredado con una mujer de «baja clase», de la que tuvo un hijo que llegó a conocerse como el «viejo horror», quien tendría después diez hijos propios. Todos estos descendientes eran los «malos Kallikaks». Y de hecho, los «buenos» fueron bien educados, socialmente aptos, etc., mientras que los «malos» no estudiaron, se dedicaron al robo, el pillaje y la prostitución.

Por mucho tiempo se mostró esta familia como una clara ilustración de ancestros «superiores» e «inferiores», y Goddard fue admirado como uno de los más notables psicólogos americanos. Si aún en el siglo XXI hay quienes se identifican con Goddard, los hay también del otro bando: los que piensan que los genes desempeñan un papel insignifi-

cante en la inteligencia y la personalidad humanas. Y, lo que es peor, manifiestan que quienes buscan este tipo de genes, lo único que están haciendo es tratando de demostrar la superioridad de una raza, un sexo o un grupo humano. Por estas razones la genética del comportamiento es la aproximación que explica simplemente qué porcentaje de las diferencias individuales se debe a los genes, mientras que la sociobiología y la psicología evolutiva lo miran más por la especie que por el individuo.

Los estudios familiares

Los estudios familiares proveen, obviamente, información sobre el papel de los genes en el comportamiento. Sin embargo, los familiares compartimos no sólo nuestros genes sino también el ambiente provisto por la familia y la estructura social que nos rodea; por consiguiente, el que los hijos nos parezcamos a nuestros padres no puede tomarse como una evidencia genética. Lo que hay que explicar es cuánto de ese parecido se debe a los genes y cuánto corresponde al ambiente.

Los estudios de gemelos son otra útil herramienta y la inteligencia ha sido el objetivo de varias de estas investigaciones, a pesar de ser tan difícil de definir como de medir. El primero de estos estudios lo hizo el célebre sir Cyril Burt, colaborador de sir Francis Galton; con el tiempo se vería que Burt se inventó los gemelos, se inventó las cifras y hasta se inventó los colaboradores que aparecieron en sus publicaciones.

Con todo, hay otra forma interesante de diseccionar lo que corresponde a los genes de lo que corresponde al ambiente: el estudio de hijos adoptados. En estos estudios se han observado las más interesantes conclusiones. Por un lado, los hijos adoptados se parecen a sus padres biológicos en el sentido en que a más alto cociente de éstos, más alto el cociente del hijo; por tanto, los genes deben desempeñar algún papel en el cociente intelectual. Sin embargo, los hijos adoptados tienen cocientes intelectuales unos 20 puntos más altos que los de sus padres biológicos; aunque los padres con cocientes más altos tienen hijos con cocientes más altos, los hijos adoptados superan en el cociente intelectual a sus padres biológicos.

De hecho, el promedio de cociente de los hijos adoptados es igual al de los padres adoptantes, que en estos estudios han mostrado tener cocientes más altos que los padres biológicos. La conclusión es muy importante: el hecho de que los genes influyan en una característica no quiere decir que ésta sea fija. El ambiente de los hijos adoptados aumenta su cociente intelectual, sin negar con esto la influencia genética de sus verdaderos padres.

Más parecidos, pero más distintos

Hasta hace poco se creía que el comportamiento humano se debía a factores ambientales. Hoy se sabe que muchas de esas características tienen una fuerte influencia genética, lo cual no quiere decir que no puedan modificarse. Inteligencia, memoria, capacidad emprendedora, timidez y sociabilidad muestran alguna base en los genes; no obstante, los estudios de genética del comportamiento han venido a retar las bases fundamentales de la psicología del desarrollo. Hasta hace poco se sostenía que los factores genéticos eran vitales en la infancia y la juventud temprana, y que luego entraban a funcionar los factores ambientales; actualmente se sabe que, para muchas características, la expresión de los factores genéticos aumenta desde la infancia hasta la madurez. Por otro lado, también se creía que los miembros de la familia compartían las influencias ambientales importantes para el desarrollo del comportamiento; hoy es claro que, también para muchas características, estas experiencias ambientales hacen a los miembros de la familia más distintos, en vez de hacerlos más similares. En palabras simples: los genes trabajan durante nuestra infancia y juventud para volvernos semejantes a nuestros padres y hermanos. El ambiente nos permite hacernos distintos.

Las enfermedades mentales

Hoy en día es claro que muchos de los que se llaman trastornos psiquiátricos «mayores» van en familia, o sea que tiende a haber más de un caso en las familias en que se presentan; en las depresiones, por ejemplo, existen más de catorce genes distintos que podrían estar involucrados en una forma u otra.

Sabemos además que los familiares de los pacientes que desarrollan la depresión tempranamente tienen más riesgo de padecer la enfermedad, que una de estas depresiones es dos veces más frecuente en mujeres y que cuando ambos padres están afectados por la enfermedad los hijos tienen un riesgo de 50-75% de desarrollarla. En la esquizofrenia los estudios familiares, de mellizos y de adoptados soportan con fuerza la existencia de un solo gen causante de la enfermedad. En los trastornos conocidos globalmente como déficit de atención e hiperactividad, la concordancia del trastorno es mayor en gemelos idénticos que en mellizos y los hermanos de los afectados tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad que los medio hermanos. El autismo afecta más a hombres que a mujeres, pero en las mujeres es más profundo.

Único e irreplicable en la historia del universo

Parte muy importante de los problemas éticos inherentes a los estudios genéticos sobre el comportamiento humano nace de comparar grupos por sexo, por origen étnico, por intereses o por cualquier otro criterio. Estas diferencias que pueden observarse entre un grupo y otro son con frecuencia malinterpretadas, pues se piensa que significan que todos, o casi todos los miembros de un grupo, son superiores a todos, o casi todos los miembros del otro grupo. La realidad es muy distinta, pues las pequeñas diferencias entre hombres y mujeres o entre blancos y negros no quieren decir que todos los hombres seamos inferiores o superiores a las mujeres, ni los negros a los blancos. Cada ser humano es tan distinto de los de su grupo (sexo, etnia, país, etc.) como lo es de la totalidad de la población. Esta tendencia a exagerar las diferencias entre los grupos humanos ha llevado a estereotipos nada deseables. Pero también ha llevado a otros, con buenas intenciones, a desconocer las diferencias. La estrategia que debemos seguir no es desconocer las diferencias, sino educar al público en general sobre su verdadera dimensión.

Otros de los dilemas éticos planteados por la nueva biología, particularmente los que tienen que ver con el comportamiento humano, dejarían de ser problemáticos si se aceptara la necesidad que tiene la especie humana de hacer a cada uno de nosotros distinto de los demás. Hace años memoricé un pequeño verso de Aldous Huxley, que traduzco ahora a la ligera:

*«Un millón de millones de espermatozoides
 Todos ellos vivos.
 Y en ese cataclismo
 Sólo un pobre Noé
 Espera sobrevivir.
 Y en ese billón menos uno
 Podría estar Shakespeare, otro Newton
 Un nuevo Donne
 Pero el que fue, fui yo».*

A raíz de este verso calculé la hipotética probabilidad de que uno cualquiera de nosotros pudiera repetirse y la cifra a la que llegué —sin introducir todas las posibilidades de recombinación genética— fue uno sobre diez a la potencia veintitrés, o sea uno dividido por 1.000.000.000.000.000.000.000.000. Ante esta cifra tan infinitesimal, no pude menos que concluir que cada uno de nosotros es un experimento biológico único e irreplicable en la

historia del universo y que la probabilidad de que se haya dado o se vuelva a dar en el futuro mi propia combinación de genes es cercana a cero. Pero más que los genes, lo que es único es la persona; y en esta era del genoma humano no podemos perder de vista que no vamos a ser los genetistas, sino la familia, el colegio, la sociedad los que tienen que dar las herramientas para que cada individuo pueda reafirmar todos los días la intensa sensación de saberse él y de saber a todos sus congéneres, únicos e irrepetibles. Ese día habremos rebasado la barrera evolutiva. Ya no seremos simplemente el *Homo sapiens sapiens*, el hombre que sabe que sabe, sino el que yo propondría llamar el *Homo sapiens sibe*, el hombre que sabe quién es.



La historia del hombre



En enero de 1997, una docena de prominentes arqueólogos norteamericanos se dio cita para viajar a Suramérica, más precisamente a unos 700 kilómetros al sur de Santiago de Chile, a un lugar conocido como Monte Verde. Allí, en las orillas de la quebrada Chinchuapi, un grupo de arqueólogos liderado por Tom Dillehay, de la Universidad de Kentucky, había trabajado durante 20 años excavando en la región, recuperando y estudiando toda una serie de elementos, lo que les permitió reconstruir un asentamiento humano donde vivieron unas 30 personas durante un año, al menos, en doce rústicas viviendas de troncos cubiertas con pieles.

Entre los hallazgos hechos hay 42 tipos de plantas comestibles, como papa, champiñones, tallos de bambú, nueces y frutas, un mortero, flechas, piedras redondas talladas, plantas de posible uso medicinal y huesos de animales. Más aún, un hueso de éstos tenía todavía adherido un pedazo de carne, lo que permitió realizar un análisis de DNA y establecer que se trataba de un mastodonte. Y como si sus habitantes acabaran de marcharse, quedó allí —congelada en el tiempo— la huella de un pequeño pie en la ceniza, alrededor de una hoguera. Había suficiente para sorprenderse en Monte Verde. Sin embargo, la mayor sorpresa vendría al comprobar, mediante las técnicas de carbono 14, que el asentamiento tenía 13.000 años, el más antiguo encontrado en América. Hallazgo de tal importancia bien merecía la presencia de una docena de conocidos arqueólogos que respaldara el descubrimiento, y este era el motivo de su viaje, pues Monte Verde contradecía dos principios fundamentales sobre la manera como hasta entonces se entendía el poblamiento de América:

- Que los primeros seres humanos sólo pudieron haber cruzado por el estrecho de Bering, máximo hace 11.500 años, cuando la gruesa capa de hielo que cubrió al Canadá entre los años 100.000 y 10.000 a.C. comenzó a derretirse.

- Que esos individuos vivían en pequeños grupos móviles, cazando grandes presas, contrario a lo observado en Chile donde había evidencia de la manufactura de utensilios, del consumo de plantas, de la construcción de albergues e, incluso, de la utilización de plantas medicinales.

Los hallazgos de Monte Verde, aunque aún en debate, fueron la piedra de toque para iniciar el desmonte del paradigma predominante y hoy se piensa que los primeros hombres en llegar a América pudieron haberlo hecho hace 20.000 o quizás 40.000 años.

Historia natural y moral de las Indias

En 1569 llega a Lima un joven jesuita de apenas 29 años, hijo de una adinerada familia de Medina del Campo (España), a ocupar la cátedra de teología. El padre José de Acosta, ese era su nombre, gozaba ya entonces de reconocimiento por su capacidad oratoria, y permanecería en América hasta 1594, organizando universidades en Perú, Bolivia, Panamá y México. A más de orador y teólogo, Acosta fue un naturalista en todo el sentido del término, o más que eso, lo que en su época correspondería a un avanzado hombre de ciencia, de lo que dejó constancia en varios libros, de los cuales interesa aquí la *Historia natural y moral de las Indias*, que se publicó en latín en Sevilla en 1590 y muy pronto se tradujo a otras lenguas.

En esta obra el padre Acosta propuso, por primera vez, que las poblaciones del Nuevo Mundo se originaron en Siberia. La teoría prosperó y ya en el siglo XX los arqueólogos habían identificado una serie de elementos que les permitían definir las características de los primeros americanos. Múltiples lugares aparecieron en todo el continente que compartían tanto la fecha (máximo 11.500 años a.C.), como herramientas muy similares, haciendo pensar que todas estas gentes tenían alguna cultura común y que se habían movilizad juntos hacia América. Los arqueólogos llamaron «Clovis» a esta gente y a su cultura, en atención al lugar donde se encontró el primero de estos artefactos: Clovis (Nuevo México). La aparición de Monte Verde y, por tanto, de culturas «preClovis», que se han identificado posteriormente en otros sitios americanos, ha abierto la puerta a especulaciones que habrían provocado risas en un auditorio hace 20 años, como la posibilidad de varias rutas distintas de llegada de humanos al continente, entre éstas la vía marítima.

Del Perú a la Polinesia y otros viajes

En 1937, en la distante Polinesia, ocurrió algo poco común: un joven noruego y su novia, que habían llegado apenas unos días antes, eran acogidos como parte de la familia del jefe

Teriiero de Tahití. El joven era Thor Heyerdahl, quien había comenzado sus estudios de geografía y zoología en la Universidad de Oslo y venía a estas islas a estudiar la vida animal; sin embargo, al poco tiempo comenzó a interrogarse a sí mismo sobre el origen de los habitantes de la Polinesia y muy pronto se convenció de que éstos deberían haber llegado del este, siguiendo las corrientes marinas, en vez del Asia suoriental, como era entonces de común aceptación.

Después de la segunda guerra mundial, en la que sirvió como paracaidista de las fuerzas noruegas, Heyerdahl decidió comprobar sus teorías para convencer a los numerosos académicos escépticos y se puso en la tarea de construir una réplica exacta de las balsas utilizadas por los indígenas peruanos, a la que llamó la Kon-Tiki; en 1947, acompañado de otras cinco personas, dejó las costas del Perú y 101 días después, a la merced de las corrientes y los vientos, arribó a la Polinesia, probando así que esta ruta se podría haber usado para poblar las islas. Muchas otras expediciones realizó Heyerdahl que lo llevaron a hacer estudios arqueológicos en la isla de Pascua y en las Galápagos, así como a probar navíos prehistóricos, comprobando la capacidad de navegar que pudieron haber tenido las tempranas poblaciones humanas. Hoy, cuando los nuevos datos arqueológicos sugieren un más temprano poblamiento americano, las demostraciones de Heyerdahl pueden dar piso a casi cualquier hipótesis. Infortunadamente, los grupos humanos que pudieron haber tomado una ruta marina para acercarse a América debieron hacer sus asentamientos de tránsito en lugares cercanos a las costas, lugares que fueron posteriormente cubiertos por el agua al terminarse la edad del hielo, cuando los mares subieron de nivel por el derretimiento de los glaciales. Si algún testimonio quedó de su actividad, tendrá que esperarse a que la naciente ciencia de la arqueología marina nos provea las respuestas.

El hueso de Ishango

En 1950, el profesor belga J. de Heinzelin descubrió un hueso en Ishango, un caserío situado en las riberas del lago Edwards, en la frontera entre Uganda y el Congo. El artefacto, que puede tener más de 30.000 años de edad, presenta una serie de muescas en sus caras, organizadas en tres series. Mucho se ha especulado sobre el uso que los hombres prehistóricos pudieron haberle dado al «hueso de Ishango», pero su hallazgo nos lleva a la historia del hombre sobre la tierra, a dar un vistazo a los millones de años que transcurrieron antes de que el hombre pudiera escribir su historia y, además, nos conecta al origen del hombre en América que acabamos de esbozar en simples trazos.

La pequeña Lucy

Donald Johanson se levantó muy temprano aquel 30 de noviembre de 1974, en su campamento localizado a 130 kilómetros de Addis Abeba (Etiopía). Experto buscador de fósiles humanos, Johanson llevaba varias semanas allí y, como todos los arqueólogos, esperaba cada día el golpe de suerte que le deparara algún hallazgo trascendental. Tom Gray, un estudiante norteamericano, se le unió a la hora del café matutino y resolvieron caminar juntos por uno de los sectores demarcados para el estudio. Esta zona, que se encuentra en la mitad del desierto de Afar, es una extensa y árida región donde los fósiles se encuentran fácilmente expuestos en la superficie. Y allí, súbitamente y cuando ya habían resuelto regresar, Donald identificó un trozo de hueso de un brazo claramente humanoide, y luego un par de vértebras junto a un fragmento del cráneo. En las siguientes tres semanas desenterraron el 40% del esqueleto de un individuo de sexo femenino a quien llamaron Lucy, por la tonada de los Beatles *Lucy in the sky with diamonds*, que oyeron repetidamente aquella primera noche después del hallazgo. Con el tiempo se sabría que Lucy vivió hace cerca de tres millones de años, no tenía más de 1,30 metros de estatura y su cerebro era del tamaño de una naranja. Pero probablemente caminaba en los dos pies y sus restos nos permiten saber cómo eran los homínidos cuando el proceso evolutivo los separó de los simios, abriendo la avenida que terminaría en el hombre de nuestros días.

Desde Lucy hasta hoy, el hombre construyó herramientas de piedra hace unos dos millones de años (*Homo habilis*), salió del África a poblar Europa y Asia hace un millón de años (*Homo erectus*), fabricó agujas y anzuelos de hueso, cosió sus ropas y decoró a sus muertos para enterrarlos hace 200.000 años (el hombre de Neandertal u *Homo sapiens*) y se inventó el arco y la flecha, usó lámparas de aceite y dejó las más hermosas pinturas en cavernas hace 25.000 a 10.000 años (el *Homo sapiens sapiens* u hombre de Cro-Magnon, en Europa).

La primera revolución de la información

Hay un momento particular en estos tres millones de años que interesa traer a colación. Hace 30.000 años, cohabitaron en Europa el hombre de Cro-Magnon, que venía del África, y el hombre de Neandertal, el cual desapareció por esa época. ¿Exterminó el hombre de Cro-Magnon al de Neandertal? ¿Se cruzó con él y absorbió sus genes? ¿El hombre de Neandertal desapareció por la competencia de recursos? No tenemos una respuesta clara.

Recientemente se encontró en Portugal un esqueleto con características físicas de ambos, lo que sugiere que pudo haber entrecruzamiento. Por otro lado, en un trabajo liderado el año pasado por Igor Ovchinnikov se logró extraer DNA mitocondrial de los restos óseos de un Neandertal de hace 29.000 años y comparar los resultados con los de poblaciones humanas actuales, descartando la presencia de genes de esta región en los seres humanos de hoy en día.

Finalmente, Alexander Marshack sugiere que la desaparición del hombre de Neandertal está ligada a su más limitada capacidad de manejar información. Según él, el hueso de Ishango del hombre de Cro-Magnon corresponde con exactitud a las fases de la Luna, con lo cual se convertiría en la más antigua demostración de la capacidad de nuestra especie de traducir ideas en símbolos escritos. Y es posible imaginar, como lo hace Marshack, lo útil que pudo haber sido el disponer de un calendario lunar portátil para reunir a esas dispersas bandas de individuos en momentos precisos para la caza. Tal vez fue solamente la tecnología de la información lo que dio la ventaja competitiva al hombre de Cro-Magnon sobre su competidor ecológico de Neandertal.

De Cro-Magnon a América

La coexistencia en Europa del hombre de Cro-Magnon y el de Neandertal hace 30.000 años plantea también interrogantes con respecto a América. El descubrimiento de sitios «preClovis» puede llevar la fecha del poblamiento de América a la época de esta coexistencia, abriendo la posibilidad de que tanto los unos como los otros pudieran haber sido los primeros pobladores de este continente. Es posible además que independientemente de cuál hubiera sido el primero, no habría sido el único, y que posteriores migraciones por diferentes vías, incluida la marítima, terminaran conformando la población humana que encontraron los primeros conquistadores hace 500 años. Salta a la vista el aporte que puede hacerse desde América a la comprensión de los procesos que dieron origen a la especie humana.



Una expedición humana

A punto de terminar mi medicatura rural como jefe de Sanidad de la Defensa Civil Colombiana, tal vez en 1976, visité por primera vez un grupo indígena de nuestro país. Volamos entonces a los alrededores de Cravo Norte, donde se asentaban los sikuni, y permanecemos con ellos algo más de una semana; en ese lapso, además de prestarles algún servicio médico, ellos me permitieron estudiar sus dermatoglifos. Al poco tiempo viajé a Inglaterra a estudiar genética, llevando conmigo las más de cien hojas de papel en que estaban registradas las huellas de las manos y los dedos de igual número de indígenas sikuni, lo cual me acarreó no pocos problemas al tratar de hacer entender a un guarda de aduanas del Viejo Mundo que éstas nada tenían que ver con información secreta sobre individuos con antecedentes delictivos, sino que formaban parte del trabajo que haría en mi doctorado; en ese entonces la genética, como pudo apreciarse en las páginas anteriores, se basaba en el estudio del fenotipo de los individuos y los dermatoglifos eran un área de investigación muy atractiva.

Ya de vuelta en Colombia, a comienzos de la década de los años ochenta, tuve la primera oportunidad de convivir con los huitoto en los alrededores de Aracua y creo que es el grupo que más he visitado en estos años. Mis primeros estudios entre los huitoto se limitaron a identificar enfermedades genéticas raras, que se presentan en todas las poblaciones humanas pero que adquieren particular interés para los genetistas cuando se hallan en grupos aislados. Con el tiempo encontramos entre ellos, y entre otros treinta y tantos grupos indígenas que hemos estudiado con detenimiento, toda una gama de trastornos que nos han permitido conocer algunos de sus genes a través del fenotipo.

Del arte a los genes

En algún momento al final de los años ochenta me invitaron a conocer la colección de cerámica que posee el Instituto Colombiano de Antropología, que entonces se hallaba a unas pocas cuadras de la Universidad Javeriana, en el panóptico que hoy ocupa el Museo Nacional. Recuerdo bien que la primera figura que me mostraron la clasifiqué inmediatamente como un trastorno metabólico raro pero bien conocido para los genetistas: el síndrome de Morquio. La figura era tan maravillosa que me daba la real impresión de tener al frente a uno de mis pacientes actuales con la misma enfermedad. En los meses siguientes revisamos en el Instituto de Antropología todas las figuras de esta cultura, casi el único remanente de un grupo indígena que desapareció alrededor del año cuatrocientos de nuestra era: la cultura Tumaco-La Tolita. Viajamos luego al sur de Colombia y al Ecuador, donde también sostuvimos, describimos y fotografiamos todas las piezas de colecciones públicas y privadas que nos abrieron sus puertas. Como resultado pudimos documentar toda una serie de enfermedades que ya estaban presentes en América a la llegada de Colón, muchas de las cuales representaban enfermedades genéticas o malformaciones congénitas de la más variada índole.

Es curioso pensar que las enfermedades genéticas y los defectos de nacimiento hayan ejercido por siglos tan rara influencia en la imaginación humana, hasta el punto de que todas las culturas con tradición escrita o artística nos han dejado recuentos de ellas. La historia de la enfermedad genética está involucrada de manera extraña con la historia de las ideas; el concepto de malformación que reinó en Europa hasta el Renacimiento fue una amalgama de ideas babilónicas, griegas y romanas. Para los babilonios, dos siglos antes de Cristo, los nacimientos de monstruos, como hasta hace poco se les llamó, se consideraban presagios de calamidades y hambrunas. Los griegos tuvieron también una asombrosa variedad de ideas sobre las figuras monstruosas; primero estaban los monstruos de su mitología: sátiros, centauros, sirenas, tritones, involucrados en su visión cosmológica de los dioses y del mundo. Aristófanes, por ejemplo, nos relata en el *Banquete de Platón* el origen de los dos sexos humanos con base en monstruos esféricos con dos caras, cuatro orejas, cuatro pies, cuatro manos y una doble dosis de genitales; estas curiosas figuras, que rodaban a gran velocidad, inquietaron tanto a Zeus que decidió dividirlos en dos; Apolo fue el encargado de operar a los andróginos, y desde entonces los seres humanos andamos por el mundo con sólo dos orejas, dos pies, dos manos y una bastante más modesta dotación genital. Pero los griegos también fueron responsables de la invención de los que

se han llamado monstruos etnográficos: razas enteras de monstruos que habitaban al este, sobre todo en la India.

En los siglos siguientes estas ideas crecieron y se repitieron; llegaron a Europa y allí se tuvieron por ciertas hasta el siglo XVII; en todos estos siglos muy prominentes personajes nos antecedieron a los genetistas en el trabajo de recoger y clasificar información sobre los defectos congénitos. Sólo para citar algunos, Aristóteles hizo una adecuada aproximación metodológica y filosófica al problema en su libro *De la generación de los animales*; Plinio el Viejo, en la Roma del siglo I antes de Cristo, recogió en una obra, *La historia natural*, todos los reportes e historias de monstruos y razas monstruosas, que sobrevivió como el más autorizado tratado hasta la edad media; san Agustín, san Alberto Magno, san Isidoro de Sevilla y santo Tomás escribieron sus impresiones sobre el origen de la malformación y la deformación congénitas; el emperador Maximiliano, Lutero y Picco de la Mirandola también hicieron referencias a la materia y hasta un jesuita, el padre Stengel, publicó en 1647 su tratado *De monstruos y monstruosidades*. Sin embargo, es con el advenimiento del método científico cuando realmente se inicia el estudio de estos trastornos, desproveyéndolos poco a poco de las connotaciones mitológicas, aunque muchas de ellas aún persisten en nuestros días.

Aquí en América la cultura Tumaco-La Tolita nos deja una gran profusión de figuritas de cerámica, casi su único remanente identificable. Mucho de su vida cotidiana se encuentra en ese pequeño mundo de arcilla; al lado de las figuras de animales y de animales humanizados, que son ciertamente representaciones míticas, encontramos al hombre y la mujer, a los niños, los jóvenes y los ancianos; sus construcciones, utensilios, ropas y adornos son muy parecidos a los usados hoy en día por los indígenas embera. Y, con ellos, la enfermedad genética y la malformación congénita en sus más variadas formas.

Es fácil asombrarse ante una cualquiera de estas figuras por su finura, por la fidelidad anatómica, por la precisa descripción de los signos de enfermedad y la exacta armonía con que los expresaron en las piezas, lo que nos permitió, miles de años después, abrir una ventana a lo que pudo haber sido la historia biológica de este pueblo y conectarla a lo observado en los actuales pobladores nativos de nuestro país.

Una península multirracial

Hace 500 años llegaron los europeos a América, iniciando así una serie de hibridaciones y contactos que marcaron definitivamente a las poblaciones nativas y también a las foráneas

que se asentaron en este continente, pues ambas eran el resultado milenario de integraciones y desintegraciones de diversos grupos humanos. En el mismo año de 1492, Colón pisa tierra americana, abriendo este continente a Europa, al tiempo que el matrimonio de Isabel de Castilla y Fernando de Aragón prepara el camino para la unión de estos dos reinos.

La historia humana de esta España había comenzado en el siglo VI a.C. con los iberos provenientes del África, a los que se sumarían los celtas, arios que aportarían a la formación de los celtiberos que, agrupados en varias tribus, empezarán a dar nombre a actuales porciones de la península (cántabros, astures, lusitanos). Vendrían después los fenicios, los griegos y los cartagineses, que ocuparían casi toda España. Luego Roma la tomaría bajo su dominio durante seis siglos y a su caída la invadirían suevos, vándalos y alanos, que fueron derrotados por los visigodos. A finales del siglo VIII los árabes se introdujeron por el sur y tomaron todo el país muy rápidamente, excepto un pequeño baluarte en el norte; allí permanecerían los siguientes ocho siglos hasta que, ya durante el reinado de Isabel y Fernando, se reconquista Granada.

Finalmente, hay versiones según las cuales los judíos estuvieron en la península ibérica desde muy tempranas épocas, pero es claro que su florecimiento fue más notorio durante la época árabe. Aunque una proporción desconocida de ellos se convirtió al cristianismo, por la época de la llegada de Colón a América se produjo su expulsión de España; algunos fueron a Marruecos, Italia y el imperio otomano, pero la mayoría se radicó en Portugal, de donde serían expulsados unos pocos años después para permitir el matrimonio del rey Manuel con Isabel, la hija de los Reyes Católicos.

Para completar este mosaico del origen de las gentes, y por tanto de los genes españoles, no puede quedar por fuera el África, ya que no sólo vinieron de allí sus muy iniciales pobladores. Según los cronistas, de los 100.000 habitantes de Lisboa en 1552, 10.000 eran esclavos negros, lo mismo que el 2,5% de los nueve millones de españoles de la época. Y estos africanos llegaron al tiempo con los primeros europeos al continente americano, como lo atestigua la presencia de nombres como el de Nuflo de Olano entre la tripulación de Balboa cuando se descubrió el mar del Sur, en 1513.

Nuflo de Olano formaba parte de los que se conocían entonces como negros ladinos, llamados así por estar familiarizados con la lengua y las costumbres de españoles y portugueses, y provenían de aquellos que desde antes de 1450 habían comenzado a llegar a la península ibérica a bordo de las barcas de Enrico el Navegante y otros marinos que ya merodeaban las costas del África. Fueron, pues, siglos de hibridaciones y contactos

en la península ibérica los que permitieron la conformación de su población, y todo esto debió estar representado en los posteriores contactos con América.

Una América multiétnica

Un cuadro similar encontrarían los españoles en este continente: cerca de cien millones de habitantes, imperios como el azteca o el inca, con claras estructuras sociales y divisiones del poder, con conocimientos matemáticos y astronómicos representados en sus calendarios y estructuras arquitectónicas, con un sistema de carreteras que cubría más de 20.000 km en el caso de los incas, por ejemplo, donde los chasquis, entrenados desde muy jóvenes para esa tarea, llevaban y traían mensajes y mercancías, manteniendo unido un imperio que abarcaba desde el sur de Colombia hasta la parte media de Chile. Aunque no hay datos exactos, la población de lo que es hoy Colombia podría estar en ese entonces entre tres y once millones de habitantes, distribuidos en más de un centenar de grupos étnicos distintos que hablaban seis o siete docenas de lenguas. Es evidente que mucha de esta diversidad se ha perdido en los últimos 500 años, pero aun así sobreviven unos 80 grupos étnicos diferentes, que hablan cerca de 64 lenguas. Si a ellas sumamos los lenguajes criollos del archipiélago de San Andrés y del Palenque de San Basilio, es evidente que en Colombia se presenta un abanico de hablas, apariencias físicas y culturas que amerita ser contemplado y hecho propio.

Largos años de largos viajes

A principios de los años ochenta se inició el trabajo de lo que sería la Expedición Humana, como un proceso natural de investigación sobre los aspectos médicos y genéticos de nuestros pueblos. Como proceso coordinado de esfuerzos para estudiar una población humana tan grande como la colombiana, no había ningún otro grupo de investigación haciendo algo parecido en el mundo. Sí se habían publicado varias obras en las que múltiples autores reportaban conjuntamente sus investigaciones sobre los amish, por ejemplo, liderados por Victor McKusick, o sobre los pobladores de las Orcadas, a cargo de Howard Firth, o sobre los pigmeos africanos, con el escrutinio de Luca Cavalli Sforza, y algunos otros, pero manteniéndose siempre la tradición de trabajar y publicar aparte los hallazgos de las ciencias biológicas y los de las ciencias sociales.

Con el tiempo, y en la medida en que se fueron sucediendo los viajes a las distintas comunidades indias, afrocolombianas o aisladas, fue haciéndose evidente la necesidad de

involucrar especialistas de muchas otras disciplinas que aportaran su particular óptica para sumarla y contrastarla con la nuestra, produciendo así una más coherente visión de nuestras gentes. Y fue finalmente esto lo que marcó la gran diferencia entre la Expedición Humana y cualquier otro proyecto de estudio de poblaciones, incluido el Proyecto de la Diversidad del Genoma Humano que lanzaría posteriormente Cavalli Sforza y que ha encontrado toda serie de dificultades para llevarse a cabo. Creo que en todos estos años hemos hecho unos 70 viajes de trabajo de campo, desde la Amazonia hasta La Guajira y desde los llanos orientales hasta la costa pacífica. En su última fase de campo, a la que llamamos Gran Expedición Humana, tomaron parte 400 profesores y alumnos de varias universidades del país, que recorrimos ininterrumpidamente más de 56.000 km por toda la geografía nacional, entre el 12 de octubre de 1992 y el 13 de julio de 1993, en una verdadera aventura interdisciplinaria.

Pero no fue ésta una visión ligera y rápida de nuestras gentes; más de 50 propuestas de investigación se habían articulado unas a otras para obtener finalmente información sobre temas tan diversos como los parásitos intestinales, la salud ocular, la arquitectura o la visión de los artistas. De entonces a hoy se continúa analizando la enorme cantidad de datos obtenidos, mantenidos cuidadosamente en bases de datos diseñadas para tal fin en nuestro Instituto de Genética.

A la fecha se han publicado trece libros de resultados, tres carpetas con los dibujos de artistas y arquitectos, una selección de la música grabada en esas regiones, cerca de 150 publicaciones en revistas científicas de reconocida trayectoria, catorce volúmenes de la revista *América Negra* y una serie grande de boletines e informaciones de otro tipo. Además, el trabajo de la Expedición Humana me ha llevado a mostrar en muchas latitudes del orbe la extraordinaria diversidad biológica y cultural de Colombia.

La fábrica de sueños

«A finales de 1990 —escribió Nina de Friedemann en las primeras páginas de su libro *La saga del negro*—, leyendo un editorial escrito por el director Bernal Villegas en el boletín de la Expedición Humana, estuve cerca de sentirme alucinada con los siguientes apartes:

“Soñar es una experiencia cotidiana (...) pero más que la experiencia onírica, o lo que la sustenta fisiológicamente, soñar tiene la acepción de imaginar las cosas como deberían ser o como uno quisiera que fueran. Soñar se convierte entonces en una experiencia para la cual no se requiere estar dormido...”

Los momentos que pasa nuestro país ahora requieren mucho los sueños de cada uno de los colombianos. Soñar en lo que podemos ser, en lo que debemos ser. Verá claro cada uno lo que es necesario hacer para convertir ese sueño en una realidad.

Mi reacción inmediata —continuó Nina— fue ir a conocer esa fábrica de realidades a partir de sueños». Y desde ese primer día en que se acercó a mi oficina a conocerme, Nina de Friedemann se quedó en la Expedición Humana, permitiéndonos aprovechar la que creo fue su más productiva etapa. Con ella y Jaime Arocha, su entrañable colega, publicamos durante ocho años la revista *América Negra*, en la que los más destacados estudiosos de la africanía se dieron cita para poner en letras de molde los hallazgos de sus investigaciones. Con Nina, aparte de discutir los resultados de nuestras propias averiguaciones para encontrar explicaciones antropológicas o históricas a lo observado por los genetistas, anduve por todas las regiones de impregnación negra en Colombia. Difícil olvidar los largos ratos de apacible conversación, ya en medio de los aguaceros torrenciales de Bagadó, ya bajo el sol reverberante del Palenque. Su inesperada desaparición privó al país de uno de sus más notables antropólogos y de la más clara defensora de las causas de los afrocolombianos. En el Instituto de Genética extrañamos su afecto y su enciclopédico conocimiento.

Los que se están volviendo blancos

Siguiendo la norma que nos trazó William Bateson de que «la excepción es un tesoro», algún día, tal vez en 1987, me informaron que había en nuestra isla de Providencia algunas personas que, a pesar de su claro origen africano, tenían grandes parches de piel clara en todo el cuerpo. Parecía, además, que unos de ellos tenían dificultades auditivas, lo cual me trajo a la memoria una serie de problemas genéticos en los que se encuentran simultáneamente las sorderas y los trastornos de pigmentación de la piel o el cabello.

Providencia tiene una historia muy interesante. La isla pudo haber sido descubierta por Colón mismo en uno de sus dos primeros viajes y fue poblada posteriormente por holandeses hasta la llegada del *Seaflower* en 1629, cuando los primeros ingleses se asentaron en la isla; vendrían después los españoles, los esclavos llevados desde el África por el capitán Francis Archbold en 1788 y algunas oleadas esporádicas de individuos provenientes de Jamaica, las Caimán y otras islas caribes.

Con estos antecedentes ya en mente, organicé el primer viaje a la isla, acompañado de Martalucía Tamayo y Pedro José Ruiz, mis primeros discípulos. En ese viaje, y tantos que

seguirían después, trazamos todo el árbol genealógico de la isla, buscamos sus raíces, examinamos a cada uno de sus pobladores y entrevistamos a sus historiadores. El trabajo de Martalucía ha permitido identificar, desde entonces, los genes responsables de esta curiosa enfermedad que se conoce como el síndrome de Waardenburg; no obstante lo más interesante fue encontrar que hay al menos dos formas distintas de sordera en la isla, provenientes, posiblemente, de distintos inmigrantes que arribaron en algún momento a Providencia. No sabemos aún quiénes fueron ni cuándo vinieron; quizá no lo sabremos nunca, pero desde aquel primer viaje a Providencia, Martalucía se ha dedicado exclusivamente al estudio de los aspectos genéticos de las sorderas y es grande su aporte al conocimiento en esta área.

Se cubrían con achiote

El 8 de junio de 2000 María Mérida Durán presentaba su trabajo para ingresar a la Academia Nacional de Medicina. De acuerdo con el protocolo, debe haber un miembro de ella que comente el trabajo de quienes están solicitando ingreso y la Academia me escogió para hacerlo. Aquella fue la primera y única vez, en que ella y yo relatamos lo que había sido nuestro trabajo conjunto de los últimos diez o más años. A María Mérida la conocí desde las épocas de estudiante de la Facultad de Medicina, y luego seguí con agrado su ascendente carrera en la dermatología que la llevó, finalmente, a la dirección del Instituto Dermatológico Federico Lleras. Llegando al final de este período de su vida, logramos que la Universidad Javeriana la vinculara de planta al Instituto de Genética y montamos un proyecto para estudiar los aspectos genéticos de una curiosa enfermedad conocida como el prurigo actínico.

El prurigo actínico es un trastorno de la piel inducido por la luz, en el que las zonas expuestas al sol se secan y erosionan; pero tiene una particularidad conocida de vieja data: se presenta casi exclusivamente entre personas de origen indígena en América. Nos interesaba averiguar entonces cómo hacía la luz del sol para producir la enfermedad en unas personas y no en otras y por qué era más frecuente entre los indios, lo cual requería estudiar las características genéticas en afectados y no afectados por la enfermedad, y ver luego si esa característica genética que hacía a la gente más susceptible a la enfermedad era más frecuente en indios que en otros grupos étnicos. A mitad de camino de esta investigación recibimos una llamada de la médica rural de San Ángel (Magdalena), quien había encontrado que en un grupo indígena a su cuidado (los chimila) muchos de ellos tenían una peculiar enfermedad de la piel y sospechaba, obviamente, que era genética.

Unos pocos días después llegamos María Mérida y yo al lugar, para comprobar que se trataba del prurigo actínico, que los indígenas chimila ya sabían que lo producía la luz solar, por lo cual trataban de protegerse y se cubrían las lesiones con achiote.

No hay nada nuevo bajo el sol. Este experimento natural es posiblemente hoy en día el mejor documentado en el mundo, y nos ha permitido describir muchos elementos de la etiología y el tratamiento de esta enfermedad. María Mérida murió de cáncer a las pocas semanas de su presentación en la Academia de Medicina. Su investigación en prurigo continúa.

Podría escribir muchas más páginas sobre las investigaciones llevadas a cabo en la Expedición Humana, sobre la forma como construyen sus viviendas, sus utensilios de uso diario, las enfermedades parasitarias o la prevalencia de la hepatitis, por ejemplo. O podría citar el trabajo de otros de mis colaboradores en estos años, pero para el propósito del presente libro es preciso volver en este capítulo a los genes y dar una rápida mirada a lo que ellos nos informan.

Diversidad del genoma en Colombia

Lo primero que salta a la vista al estudiar las características genéticas de nuestras poblaciones es la reducida variedad en las poblaciones indígenas al contrastarla con la marcada diversidad de los grupos de origen africano. Esto puede verse, por ejemplo, en los grupos sanguíneos, donde los indígenas son casi exclusivamente grupo O, mientras que hay O, A y B en los afrocolombianos y en los mestizos, y algo semejante se observa en casi todas las características genéticas analizadas hasta el momento. Es probable que esto se deba a que muy pocos individuos llegaron originalmente y, por tanto, representaban apenas unas pocas de las variantes genéticas presentes en las antiguas poblaciones, o a que, aunque podían haber estado originalmente presentes en América, desaparecieron de la población por algún factor que las diezmó.

El segundo punto que hay que considerar es la presencia de genes de origen africano en algunas de las poblaciones indígenas, lo cual se puede explicar en varios casos, como el de los indígenas de los llanos orientales, donde se sabe que la colonización de estas tierras se hizo desde territorio hoy venezolano por grupos de individuos que incluían esclavos.

El tercer punto de interés es que la variación genética en Colombia no sigue «gradientes» a lo largo del territorio —como sucede en Europa, por ejemplo—, lo cual puede deberse a

que muchas de estas poblaciones no se encuentran hoy en día en el mismo sitio que ocuparon hace varios miles de años; de hecho, el proceso de colonización del país está empujando a las comunidades indígenas cada vez más hacia la periferia geográfica.

Cuando todos estos factores se tienen en cuenta y se suma a ellos la clasificación de los lenguajes (ya de por sí una compleja tarea), es aparente que muchas veces existe una buena correlación entre lengua y genes, lo que era de esperarse, pues las afinidades lingüísticas representan relaciones biológicas. Aún más, algunas de las características genéticas estudiadas, particularmente en el DNA mitocondrial, soportan posibles migraciones a América de distintos sitios de origen, dando fuerza a la versión de alguna migración de la Polinesia, aunque estemos lejos de un acuerdo sobre este punto.

Magia en la expedición

Aquella mañana, algún día de enero de 1993, salimos temprano del Palenque de San Basilio en Sasbiza, una de las camionetas de la Expedición Humana, con rumbo al aeropuerto de Cartagena; Nina debía estar temprano en Bogotá y traía con ella, cuidándolos como un tesoro, los dibujos que Luis Guillermo Vallejo —uno de los artistas de la expedición— había elaborado para el siguiente número de *América Negra*. Llevábamos varios días en Palenque con Nina y Vallejo había desarrollado un trabajo febril; en las hojas de papel *bond* había dejado consignados los rostros de muchos de nuestros anfitriones, ataviados con sombreros «vueltaíos» o con gorros que recordaban algún lugar del África, las mujeres danzando, los grupos musicales y los contrastes arquitectónicos que no son raros en Palenque.

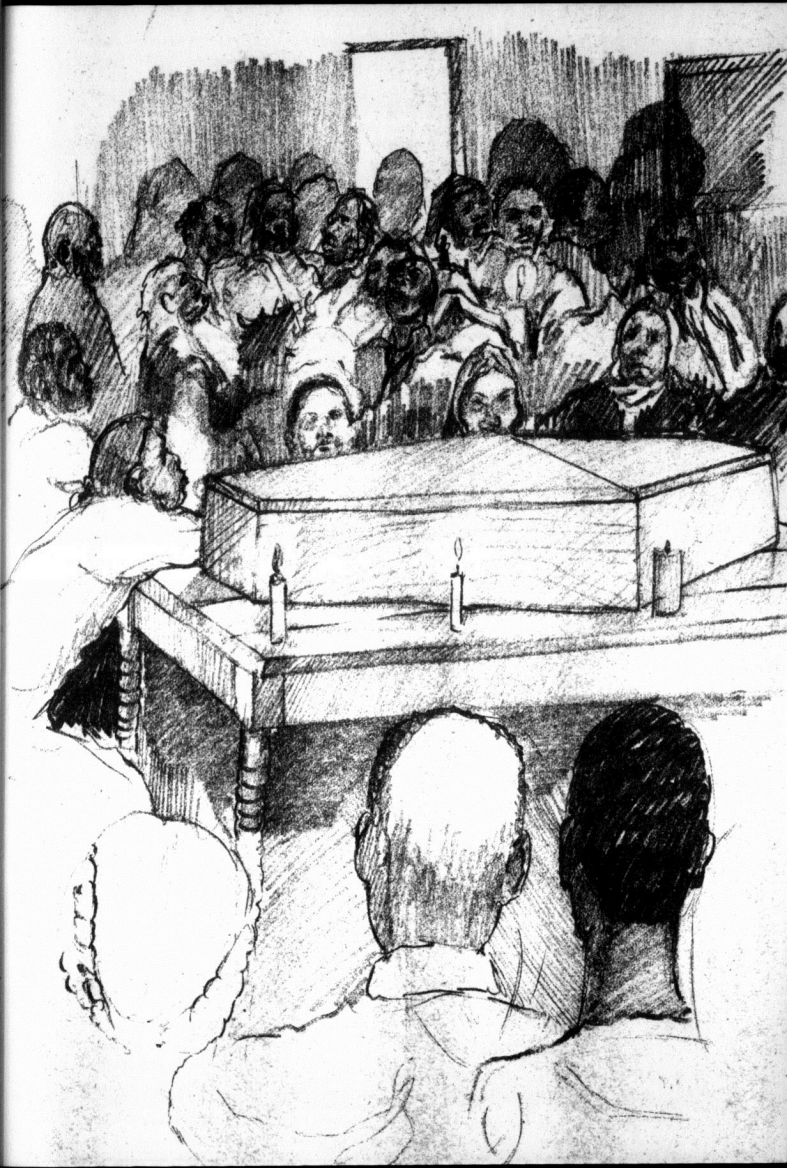
Alguna noche, ya tarde —tal vez amanecía, supimos después—, Vallejo fue sacado de la hamaca por unas voces que cantaban a lo lejos. Entonces, siguiendo su intuición, caminó en busca de los cantos. Pronto fue interrumpido, sin embargo, por alguno de los locales, que lo envió de vuelta a su habitación. Allí, con algo de susto —según su propio relato—, tomó una hoja de papel y el lápiz —no él, nos dijo— trazó con asombrosa rapidez y en maravilloso detalle un velorio. Hecho esto, concilió el sueño. Al día siguiente, Nina aseguró que aquel dibujo representaba con fidelidad el velorio al que la noche anterior no había podido llegar Vallejo.

En Sasbiza transitamos con lentitud el polvoriento camino que separa al Palenque de la troncal. Llegados allí pude acelerar a fondo; había algo de prisa. Concentrado en el camino creo haber oído cuando Adriana le pidió a Nina que le dejara ver los dibujos. Lo siguiente que recuerdo es el grito de Nina: «Se voló un dibujo...». Sin embargo, si la memoria no me

engaña, creo que lo vi volar primero y por el espejo retrovisor seguí sus piruetas en el aire. A la orilla de la carretera esperé a que el pesado tráfico me permitiera volver atrás; al fin, después de un tiempo que pareció eterno, estuvimos al lado del pequeño cuadro blanco, tan fácilmente identificable en la negra cinta de asfalto. El que quiso volar fue... el velorio.

Queda aún mucho trabajo por hacer en el proceso de usar los genes para ayudar a reconstruir la historia humana de nuestro país, pues nunca antes habíamos tenido herramientas tan poderosas para estos estudios. Lo que sí está claro es que la biología molecular, la genética, es sólo eso: una herramienta, que debe complementarse con las otras formas de mirar al ser humano, para producir finalmente una pintura coherente. A este nivel tampoco tiene cabida el reduccionismo genético, pues las gentes no tienen esas lenguas porque tengan esos genes, sino que tienen esos genes porque tienen esas lenguas.

El Proyecto del Genoma Humano no es la nueva piedra filosofal que convierte todos nuestros problemas en asuntos de genes. Encontraremos en él muchas respuestas a problemas puntuales, específicos. Seguramente deberemos repensar nuestras posiciones personales, hacer valer nuestros derechos y respetar nuestras libertades y las de otros. Pero es en la sociedad y el entorno donde tendremos que continuar trabajando, ahora con más esmero, si queremos construir una sociedad justa en la que podamos convivir todos juntos, en razonable armonía, sin importar nuestros genes. Este es, en mi opinión, el mayor reto del Proyecto del Genoma Humano, y no depende de él sino de la sociedad humana que lo hace propio.



Referencias

- Alan Turing. <http://cc.kzoo.edu/~k98tm01/alanturing.html#backbombe>
- Alan Turing Internet Scrapbook. <http://www.turing.org.uk/turing/scrapbook/wondrous.html>
- A Brief History of Chromatography. <http://chemed.chem.purdue.edu/analyticalreview/chromatography/history.html>
- A Brief History of Sickle Cell Disease. http://sickle.bwh.harvard.edu/scd_history.html
- A Garden of Genomes. http://www.animal.discover.com/mar_01/gthere.html?article=breakbronto.html
- Anthropology and Archaeology of The Americas. <http://arcticculture.about.com/library/history/blbilljones2a.htm?once=true&>
- Arthur Kornberg. http://www.accessexcellence.org/AB/BC/Arthur_Kornberg.html
- Augusta Ada King, Countess of Lovelace. <http://www-groups.dcs.st-and.ac.uk/~history/Mathematicians/Lovelace.html>

Authors on the Web

- A Collection of Biographical Sketches. <http://www.people.virginia.edu/~jhb/author.html>
- A Virtual Tour of Bletchley Park. <http://www.codesandciphers.org.uk/bletchleypark/tour1.htm>
- A (short) History of PCR. http://www.genevue.com/A_PCR/PCRhistory_2.html
- Barbara McClintock and the Jumping Genes. <http://biocrs.biomed.brown.edu/books/Essays/JumpingGenes.html>
- Benford's Law and Zipf's Law. http://www.cut-the-knot.com/do_you_know/zipfLaw.html
- Brief History of Virology. <http://www.bio.indiana.edu/courses/M430-Taylor/history.html>
- Charles Babbage (1791-1871). <http://www.museums.reading.ac.uk/vmcc/babbage/#diff-engine>
- Claessens, M. *Los descubrimientos científicos contemporáneos*, Barcelona, Editorial Gedisa S.A. 1996
- Cloning and Molecular Analysis of Genes. <http://www.ndsu.nodak.edu/instruct/mcclean/plsc431/cloning/clone3.htm>
- CMPUT 280 Laboratory Manual
<http://ugweb.cs.ualberta.ca/~c280/manual/manual.html>
- Count of Mapped Genes by Chromosome. <http://gdbwww.gdb.org/gdbreports/CountGeneByChromosome.html>
- Cro-Magnon's Secret Weapon. http://www.bionomics.org/text/resource/articles/ar_020.html
- DNA and Molecular Genetics. <http://gened.emc.maricopa.edu/bio/bio181/biobk/biobookdnamolgen.html>
- DNA Replication. <http://esg-www.mit.edu:8001/esgbio/dogma/repl.html>
- Dr. Thor Heyerdahl. <http://www.gci.ch/GreenCrossFamily/board/bios/heyerdahl.html>
- El origen del estudio de los cristales. <http://www.unam.mx/smc/Noticias/origen1.htm>
- Extremophiles. <http://www.sciam.com/0497issue/0497marrs.html>
- Felix d'Herrell. <http://www.asmsa.org/mbrsrc/archive/pdfs/480882p345.pdf>
- Field Guide to the New Biology Lab. <http://www.sciam.com/1998/1098issue/1098wonders.html>
- Fibonacci Numbers and Nature. <http://www.mcs.surrey.ac.uk/Personal/R.Knott/Fibonacci/fibnat.html#Rabbits>
- Flatow, I. *They All Laughed...* Nueva York, Harper Collins, 1992.
- Fruit fly gene success. http://news.bbc.co.uk/1/english/sci/tech/specials/washington_2000/newsid_647000/647139.stm
- George «Don Juan» Gordon, Lord Byron. <http://www.incompetech.com/authors/byron/>

- George Gordon, Lord Byron (1788-1824). <http://www.library.utoronto.ca/utel/rp/poems/byron10.html>
- Goodfield, J. *Playing God*, London, Sphere Books, 1978.
- Harsanyi, Z.; Hutton, R. *Genetic Prophecy*, Granada Publishing Company, 1983.
- History of the DOE Human Genome Program. <http://www.er.doe.gov/production/ober/history.html>
- History of the Human Genome Project. <http://www.ornl.gov/hgmis/project/hgp.html>
- History of the Mayas. <http://www.geocities.com/RainForest/Vines/4273/tindex0.htm>
- Homo sapiens - cutoff 1000 nucleotides. <http://www.ebi.ac.uk/genomes/mot/>
- How was a murderer traced through blood samples? <http://www.faseb.org/genetics/gsa/careers/bro-05.htm>
- Human Genome Landmarks. <http://www.ornl.gov/hgmis/posters/chromosome/>
- Is life just genes?. http://news.bbc.co.uk/1/hi/english/sci/tech/newsid_556000/556958.stm
- James Watson (1928-), Francis Crick (1916-), and Maurice Wilkins (1916-) <http://www.chemheritage.org/EducationalServices/chemach/ppb/cwwf.html>
- Jefferson's DNA and Sally Hemings. <http://www.geocities.com/CapitolHill/7970/jefpnotg.htm>
- John Desmond Bernal. <http://www.comms.dcu.ie/sheehanb/bernal.htm>
- Jones, S. *In the Blood*. London, Harper Collins, 1996.
- José de Acosta. *De natura novi orbis*. <http://www.tulane.edu/~latinlib/acosta.html>
- Joseph-Marie Jacquard. <http://cct.georgetown.edu/curriculum/505-98/students/cate/page6.htm>
- Karl Landsteiner — Biography. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1930/landsteiner-bio.html>
- Kevles, D.J. *In the Name of Eugenics*, London, Penguin Books, 1985
- Lewontin, R.C., *The Doctrine of DNA*, London, Penguin Books, 1992
- Looking For The Neolithic In South America. http://www.csun.edu/~ms44278/neo_sa.htm
- Major Events in the U.S. Human Genome Project and Related Projects. <http://www.ornl.gov/hgmis/project/timeline.html>
- Major Walter Reed. <http://www.wramc.amedd.army.mil/welcome/history/>
- Mapping and Sequencing the Human Genome. <http://www.bis.med.jhmi.edu/Dan/DOE/prim2.html>
- Matriarch of Mulberry Row. <http://archaeology.about.com/gi/dynamic/offsite.htm?once=true&site=http://www.archaeology.org/online/news/monticello.html>
- Max Ferdinand Perutz. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1962/perutz-bio.html>
- Max Theodor Felix Von Laue. <http://www.nobel.se/physics/laureates/1914/laue-bio.html>
- MendelWeb. <http://www.netspace.org/MendelWeb/MWtoc.html>
- Mitochondrial DNA and the Peopling of the New World. <http://www.sigmaxi.org/amsci/articles/00articles/Schurr.html>
- Monte Verde Excavation. http://www.unl.edu/rhames/monte_verde/MonteVerde.htm
- Monte Verde Revisited. <http://www.discoveringarchaeology.com/0699toc/6special-mv1.shtml>
- Monticello. <http://www.monticello.org/visit/index.html>
- Native Peoples Of North America. <http://www.cabrillo.cc.ca.us/divisions/socsci/anthro/index/mverde.html>
- Origin & evolution of mitochondria. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/oxphos/evolve.htm>
- Paleoamerican Origins. <http://www.si.edu/resource/faq/nmnh/origin.htm>
- Pathogenic E. coli. <http://www.bact.wisc.edu/Bact330/lectureecoli>
- Phillip A. Sharp. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1993/sharp-autobio>
- Pinós, T., *Hazañas Médicas*, Barcelona, Editorial Planeta, S.A., 1997.
- Reading the Book of Life. <http://www.sciam.com/explorations/2001/021201humangenome/>
- «Research and Promotion: about the first mathematical artifact: The Ishango bone». http://www.math.buffalo.edu/mad/AMU/amu_chma_24.html
- Restriction Enzymes. Background Paper. <http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/CC/restriction.html>
- Sacks, O.; Kevles, D.J.; Lewontin, R.C.; Jay Gould, S.; Miller, J. *Historias de la ciencia y del olvido*, Madrid, Ediciones Siruela, 1996.
- Sally Hemings. <http://www.famouspeople.com/famous/60.html>
- Semiconductor Manufacturing. <http://www.infras.com/Tutorial/sld001.htm>
- Sir John Cowdery Kendrew. <http://www.nobelprizes.com/nobel/chemistry/1962b.html>
- Southerns, Northernns, Westernns, & Cloning: «Molecular Searching» Techniques. <http://esg-www.mit.edu:8001/esgbio/rdna/rdna.html>
- Spaniards v. Incas and the Fall of the Inca Empire. <http://www.millersv.edu/~columbus/papers/white.html>
- Stern, C.; Sherwood, E. R., *The Origin of Genetics. A Mendel Source Book*, San Francisco, W.H. Freeman and Co. 1966.
- Sydney Brenner. <http://elegans.swmed.edu/Sydney.html>

- Taton, R., *Causalidad y Accidentalidad en los Descubrimientos Científicos*, Barcelona, Editorial Labor, 1967.
- The Bioinformatics Gold Rush. <http://www.sciam.com/2000/0700issue/0700howard.html>
- The Cavendish Laboratory. <http://www.phy.cam.ac.uk/cavendish/history/years/>
- The Empire of the Incas. http://www.millville.org/Workshops_f/Acker_Inca/inca.htm
- The Fate of Neandertals. <http://sapphire.indstate.edu/~ramanank/fate.html>
- The First Human Creations. <http://users.hol.gr/~dilos/prehis/prerm4.htm>
- The Hershey-Chase Experiments (1952). http://www.accessexcellence.org/AB/BC/Experiments_that_Inspire.htm
- The Impact of Mathematics on Cellular and Molecular Biology. <http://www.bis.med.jhmi.edu/Dan/mathbio/2.html>
- The Ishango bone. http://www.math.buffalo.edu/mad/Ancient-Africa/mad_zaire-uganda.html
- The Jefferson Family. <http://hometown.aol.com/dwidad/tj.html>
- Thomas Jefferson - Sally Hemings DNA Study. <http://angelfire.com/va/TJTruth/>
- The life and numbers of Fibonacci. <http://pass.maths.org/issue3/fibonacci/index.html>
- The Life & Times of Early Man. <http://members.aol.com/Donnpages/EarlyMan.html#EARLY>
- The Sex Chromatin, Or The «Barr Body». http://www.chrcrm.org/doc_contrE01.htm
- The Spanish-American War. <http://lcweb.loc.gov/rr/hispanic/1898/trask.html>
- University of Wurzburg. <http://www.medinfo.ufl.edu/other/histmed/klioze/slide5.html>
- Where do spots come from? Turing's answer. <http://homepage.ntlworld.com/j.swinton1/jonathan/Turing/rdintro.htm>
- Yellow Fever/Reed Commission exhibit <http://www.med.virginia.edu/hs-library/historical/yelfev/tabcon.html>

La producción gráfica de este libro
se realizó en Zona Ltda.
y su impresión se terminó en el mes de enero de 2002
en los talleres de Panamericana Formas e Impresos,
Bogotá, Colombia.

La Colección Colombia, Ciencia y Tecnología es una invitación a todos los científicos colombianos a salir de los círculos académicos especializados y a presentar los avances de su campo de investigación científica o de desarrollo tecnológico a un público amplio.

Esta colección busca mostrar cómo la ciencia y la tecnología que se desarrollan en el país tienen una estrecha relación con nuestras vidas, con nuestra capacidad de producción, con nuestra cultura, y con el cuidado y aprovechamiento de nuestros recursos.

Indudablemente los recientes avances logrados en la genética, sobre todo los desarrollos alcanzados con respecto al Proyecto del Genoma Humano, partieron en dos la historia de la medicina en particular y de la sociedad en general.

Gracias a estos avances se podrán comprender mejor los mecanismos de la herencia, habrá la posibilidad de hacer manipulaciones genéticas y, lo más importante, se podrán prevenir enfermedades o modificar su curso, así como también producir órganos destinados a cubrir el faltante existente en el área de transplantes, todo esto en un futuro tal vez no muy lejano.

Así las cosas, a lo largo del libro se plantea que el Proyecto del Genoma Humano no es la nueva piedra filosofal que convertirá nuestros problemas en asuntos de genes, pero a la vez se dice que éste es una herramienta fundamental para ayudar a reconstruir la historia del hombre, para entendernos mejor como seres humanos y para enfrentar el futuro como especie.

Igualmente, se habla sobre los inconvenientes de tipo ético y moral que estos conocimientos entrañan, tales como los relacionados con patentes, propiedad intelectual, lucro y clonación, los cuales deberán analizarse y resolverse para bien de la humanidad.

Por eso este texto, resultado de más de 30 años de trabajo concienzudo y de innumerables investigaciones, se convierte en material de consulta obligado para profesionales de la salud, estudiantes e interesados en el tema que quieran indagar por los antecedentes históricos y teóricos de la genealogía del genoma humano.

ISBN 958813006-9



9 789588 130064



Instituto Colombiano para el Desarrollo
y la Tecnología Francisco José

Centro de Documentación



01022897

COLCIENCIAS