

## Genoma humano

Kornblihtt, Alberto

Biólogo, UBA. Doctor en Química, Fundación Campomar. Galardonado con los premios Konex de Platino en biología molecular y de Brillante como científico más destacado de la década 2003-2013.

**Introducción.** Todos los organismos vivos estamos compuestos por células. La información genética está contenida en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Esta sustancia química es el componente principal de los cromosomas del núcleo de las células. Las células del cuerpo humano tienen 46 cromosomas, en realidad, 23 pares. De cada par, uno de los cromosomas proviene del padre y el otro de la madre, y se dice que los dos cromosomas de cada par son *homólogos* entre sí. La molécula de ADN está formada por la repetición de unidades químicas menores llamadas *bases*.

Hay cuatro bases identificadas por las letras A, T, C y G, por adenina, timina, citosina y guanina, respectivamente. Dos hebras de ADN se aparean para formar la estructura en doble hélice descubierta por Watson y Crick en 1953. Las bases de cada hebra se enfrentan o aparean con las bases de la otra, siguiendo siempre la misma regla: frente a A sólo se ubica T y frente a C sólo se ubica G. Se dice que dos hebras que se aparean según estas reglas son complementarias. Así, una hebra de secuencia TGAATTGCCGCCGATAT tendrá como complementaria una hebra de secuencia ACTTAACGGCGGGCTATA. La complementariedad de bases permite que el ADN se duplique fielmente. Para esto primero se separan las dos hebras y cada una de ellas sirve de molde para fabricar, por medio de enzimas de la célula, otra complementaria y así tener dos dobles hélices idénticas a la original, es decir, con la misma secuencia, la misma información. Una vez duplicada, la información se transmite equitativamente de una célula madre a sus dos células hijas a través de la mitosis, o división celular. Otro tipo de división celular, llamada meiosis, ocurre en las células madres de las gametas (espermatozoides en el hombre y óvulos en la mujer). En la meiosis, se reduce a la mitad el número de cromosomas.

En los humanos, al igual que en la mayoría de los mamíferos, la información genética contenida en los 23 cromosomas de una gameta (célula haploide) tiene aproximadamente 3.300 millones de bases de longitud. Al poseer 46 cromosomas, el resto de las células (llamadas diploides) tiene el doble. Cuando decimos que se ha “secuenciado” el genoma humano, lo que queremos decir es que se ha determinado experimentalmente cuál es el ordenamiento preciso de esos 3.300 millones de bases del núcleo de una gameta humana. Todas las células de un organismo pluricelular, como los humanos, tienen la misma información genética, porque todas ellas derivan, por mitosis, de una única célula, el cigoto, que se forma por la fusión del espermatozoide con el óvulo. Hay excepciones a esta regla: un tipo especial de células de la sangre, los linfocitos, pierden una pequeña porción de ADN durante el desarrollo del individuo, como parte de un programa que permite la adaptabilidad del sistema inmunitario.

**Genoma y genes.** Llamamos *genoma* al conjunto de todo el ADN de una célula de una especie y los genes que éste contiene. En sentido estricto, el genoma humano no sólo comprende al ADN del núcleo sino también al de las mitocondrias que, aunque sólo tiene 16.000 bases de longitud, es esencial para el funcionamiento celular. Los genes son segmentos de ADN capaces de ser transcriptos –es decir, copiados– a una molécula de ARN (ácido ribonucleico) con igual secuencia que el gen. Los genes no se encuentran yuxtapuestos a lo largo de los cromosomas, sino más bien esparcidos y separados a grandes distancias por secuencias de ADN intergénicas. Las regiones intergénicas constituyen el 70% del genoma, mientras que los genes representan sólo un 30%. Se estima que el genoma humano tiene unos 20.000 genes. Estos genes codifican distintos tipos de ARN, entre los que se encuentran los llamados ARNs mensajeros, que codifican a su vez proteínas. Los otros ARNs, los que no son mensajeros, reciben el nombre genérico de *ARNs no codificantes*: no son intermediarios entre el gen y la proteína sino que cumplen funciones en sí mismos. Entre éstos están los ARNs ribosomales, de transferencia, nucleares pequeños, los micro ARNs y las ribozimas. Por lo tanto, la definición según la cual un gen es el segmento de ADN que codifica una proteína, no es estrictamente correcta: muchos genes codifican proteínas, pero no todos. Cada uno de los genes

que codifican proteínas tiene regiones que estarán representadas en el ARN mensajero maduro intercaladas por otras cuyas secuencias no estarán representadas allí. Las primeras regiones se llaman *exones*, en tanto que las segundas son los *intrones*. Mientras los intrones no son codificantes, la mayoría de los exones son las regiones del genoma que codifican proteínas. Estas regiones constituyen sólo el 1,5% del genoma.

Cada cromosoma tiene muchos genes, y la posición que ocupa cada gen a lo largo del cromosoma se denomina *locus* (del latín, lugar). Cada gen tiene entonces su copia homóloga en el *locus* equivalente del otro cromosoma del par. Cada una de las dos copias del gen se llama *alelo*.

Digamos, entonces, que una célula humana tiene dos alelos para cada uno de sus 20.000 genes distintos. No todos los genes se expresan (es decir, se transcriben y se traducen) al mismo tiempo y en el mismo lugar. En un tejido o tipo celular determinado se expresa un subconjunto del conjunto de todos los genes. Uno de los puntos clave de la regulación de la expresión de los genes, es el control de la transcripción. Este control no sólo se ocupa de “encender” o “apagar” genes (efecto del todo o nada), sino también de regular la cantidad de producto (ARN o proteína) de los genes “encendidos”.

Sorprendentemente, el 50% de nuestro genoma está formado por secuencias repetidas en su mayoría de origen viral. Muchas de estas secuencias, mayormente localizadas en regiones intergénicas y en intrones, corresponden a los llamados elementos móviles, o transposones, segmentos de ADN “saltarines”, es decir, que pueden duplicarse e insertarse en otras regiones dentro del mismo genoma.

**Splicing.** La enzima que transcribe cada gen fabrica un ARN precursor, llamado *transcripto primario*, que copia tanto los exones como los intrones. Dentro del núcleo un sistema enzimático elimina los intrones del transcripto primario y une sus exones entre sí. Finalmente, el ARN mensajero maduro sin intrones abandona el núcleo y llega al citoplasma donde el proceso de traducción, llevado a cabo por los ribosomas, permite fabricar la proteína correspondiente. Un mismo gen puede dar muchas variantes de proteína. El mecanismo se conoce como *splicing alternativo*, y consiste en que durante el *splicing* algún exón, por ejemplo, pueda ser alternativamente incluido o excluido del ARN mensajero maduro. Se estima que podría haber centenares de miles de proteínas distintas codificadas por los 20.000 genes del genoma humano. Esto evidencia que el desciframiento del genoma no es suficiente para entender en su real complejidad el funcionamiento de las células en el plano molecular y que será necesario acelerar la etapa del estudio de las proteínas, en lo que se denomina la era posgenómica o de la proteómica. Por otra parte, como el número de genes humanos no es significativamente mayor que el de un gusano o el de una mosca, se estima que la mayor prevalencia del *splicing alternativo* en los humanos y otros vertebrados explica su mayor complejidad.

**Genotipo y fenotipo.** Al conjunto de la información genética particular de un individuo lo llamamos *genotipo*. El genotipo es esencialmente la secuencia de ADN. Todo aquello que “vemos” y que no es secuencia de ADN es el *fenotipo* (del griego, *faínein*, visible). El fenotipo es tanto lo macroscópico (forma, anatomía, fisiología, patología y comportamiento), como lo más pequeño (histología, bioquímica y estructura molecular). El fenotipo siempre es el resultado de la interacción de un determinado genotipo con un determinado ambiente, lo cual se expresa con la fórmula:

## **FENOTIPO = GENOTIPO + AMBIENTE**

Para algunos fenotipos, la influencia del componente genético es mayoritaria o determinante y, en consecuencia, la ambiental es virtualmente nula. Un buen ejemplo son las enfermedades hereditarias como la fibrosis quística, la corea de Huntington y la distrofia muscular: quien haya heredado el gen de la distrofina mutado padecerá la enfermedad, no importa en qué ambiente se encuentre. En otros fenotipos, la influencia del componente ambiental es mayoritaria y la del genético despreciable. Las enfermedades infecciosas producidas por contagio son un ejemplo.

Para la mayoría de los rasgos fenotípicos hay tanto un componente genético como uno ambiental. Muchas veces estamos seguros de la existencia de ambos pero no conocemos, o incluso sabemos que es difícil de estimar, la contribución parcial de cada uno. La mayor parte de las enfermedades no

estrictamente hereditarias, como las cardiovasculares, los cánceres, la hipertensión, el asma, el Alzheimer, el Parkinson y las autoinmunes como la artritis y el lupus, pueden tener un componente hereditario, pero sin duda poseen un componente ambiental no despreciable y, a veces, preponderante. En muchos casos la genética molecular ha llegado a descubrir genes cuyas mutaciones provocan predisposición a dichas enfermedades, pero eso no significa que quien tenga esa mutación padecerá indefectiblemente la enfermedad.

El comportamiento humano también es consecuencia de la interacción del genotipo con el ambiente. Sin embargo, salvo en unos pocos trastornos neurológicos hereditarios, no se ha demostrado una influencia genética específica. La pretendida base genética de fenotipos tan complejos como la inteligencia, la orientación sexual, la criminalidad, las capacidades artísticas o deportivas, debe ser tomada con pinzas y sujeta a riguroso análisis experimental en cada caso particular. De lo contrario se corre el riesgo de caer en el *determinismo genético*, que lejos de ser una ley biológica es un instrumento de discriminación y dominación socioeconómica.

El conocimiento del genoma no autoriza a nadie a estigmatizar a las personas como resultado irreversible de lo que ordenan sus genes. Los genes nos dicen que podemos hablar, pero no qué idioma; que podemos amar, pero no a quién; que podemos disfrutar de la música, pero no de cuál.

Los distintos tipos de inteligencia, las capacidades, los afectos y nuestros actos son resultados del proceso de culturización, el cual no está registrado en ningún gen y, en cambio, está fuertemente influenciado por el ambiente familiar, social y económico en que vivimos.

**Lo heredado y lo adquirido.** Para referirnos al carácter heredado o adquirido de un rasgo resulta muy importante diferenciar tres conceptos biológicos: *congénito*, *genético* y *heredable*. *Congénito* es aquello que le puede ocurrir al embrión o al feto durante la vida intrauterina, sea o no causado por mutaciones en los genes (es decir, *genético*) y sean o no esas posibles mutaciones heredadas de alguno de los padres (*heredable*). Así, un defecto o característica *congénita* de un individuo puede provenir de situaciones vividas por la madre durante el embarazo o simplemente de fenómenos no controlables conocidos como “ruido” del desarrollo embrionario. En este caso, afectará la vida de ese individuo pero no se transmitirá a su descendencia.

Una característica *genética* está causada por alteraciones en los genes, pero no es necesariamente *heredable*. Por ejemplo, un tumor de piel tiene origen genético porque está producido por mutaciones en los genes de alguna célula de la piel. Pero ese cambio en los genes de esa célula no es transmitido a la descendencia porque no afecta a las células germinales (óvulos o espermatozoides). Quiere decir que es *genético*, pero no es *heredable*.

Por último, lo *heredable*, que siempre es genético, es lo único que podría ser tenido en cuenta para avalar una teoría puramente determinista. Las alteraciones genéticas se transmiten mediante ciertas leyes de padres a hijos.

Cuando sin pruebas se atribuyen de comportamiento o capacidades intelectuales humanas a los genes, y se supone que las variantes de estos genes están distribuidas en forma asimétrica en distintos grupos humanos, se terminan postulando hipótesis deterministas como, por ejemplo, que ciertos grupos tienen un techo intelectual y que no “vale la pena” invertir dinero en educación para ellos porque están “genéticamente” limitados.

**Epigenética.** Existen mecanismos de control de la actividad de los genes que no afectan su información o secuencia de bases, sino que modifican su encendido y apagado de una forma más o menos estable.

Entendemos que un gen está encendido cuando se encuentra activa su transcripción y, en consecuencia, la fabricación de la proteína correspondiente. Por el contrario, un gen está apagado cuando no está siendo transcrito.

Un gen puede pasar de estar encendido a apagado y viceversa en distintos momentos de la vida de una célula, en distintos tipos celulares del mismo individuo y en respuesta a señales externas. Los mecanismos de control a los que nos referimos forman parte del terreno de la *epigenética* e incluyen

el agregado de grupos químicos a las bases del ADN y/o a los aminoácidos de las histonas. Las histonas son proteínas que se asocian al ADN de los genes. La asociación entre ADN e histonas es lo que se conoce como *cromatina*, y la cromatina es el ingrediente principal de los cromosomas.

Depende de qué grupos químicos sean agregados por ciertas enzimas de la célula al ADN o a las histonas de un gen dado, para determinar si ese gen va a estar apagado o encendido. Por ejemplo, si el ADN de un gen dado está muy metilado, es muy probable que ese gen permanezca apagado. Lo mismo puede pasar si ciertos aminoácidos de las histonas están metilados, y lo opuesto si esos mismos aminoácidos están acetilados.

Las modificaciones epigenéticas de un gen dado pueden heredarse de una célula madre a sus células hijas, de modo que las hijas no sólo hereden la información del gen (secuencia de bases) sino el estado de expresión (encendido o apagado) de ese gen. Esto tiene mucha importancia en garantizar que todas las células de un órgano (p.ej., el hígado) no sólo tengan la misma información, sino también el mismo patrón de expresión de sus genes y se encuentren diferenciadas de la misma manera. La epigenética puede proveer entonces un nivel adicional de heredabilidad al de la genética. No obstante, frente a la expectativa de que los fenómenos epigenéticos expliquen un lamarckismo, es decir, una herencia de caracteres adquiridos fenotípicamente, debemos considerar lo siguiente:

- Los cambios epigenéticos forman parte de los cambios del ambiente.
- Si bien se ha corroborado la herencia de cambios epigenéticos de una célula a sus hijas, en muy pocos casos de plantas y en muchos menos de animales, se ha podido corroborar herencia transgeneracional.
- Cualquier herencia transgeneracional presunta de un cambio epigenético impone la necesidad de que ese cambio ocurra en las células madres de las gametas. En este sentido, sería difícil que un cambio epigenético del ADN de ciertas neuronas del cerebro de un animal, que determinara un patrón de comportamiento, fuera transmitido a sus hijos, ya que éste ocurre en células distintas y alejadas de las gametas.
- Los cambios suelen revertirse si no persiste el estímulo externo que los generó. Es por eso que se dice que la epigenética es un tipo de herencia “blanda” a diferencia de la genética que sería una herencia “dura”.

**Genoma, variabilidad genómica y razas.** Podemos definir una *especie* como un conjunto de individuos capaces de dar descendencia fértil por reproducción sexual. Los individuos que pertenecen a una misma especie a menudo presentan diferencias genéticas. Esto es así porque, aunque para cada gen el individuo presenta dos alelos –dos variantes del mismo gen–, el número de alelos de un gen existente en la especie en su conjunto es generalmente mayor que dos. Un gen puede tener decenas de alelos diferentes, pero en cada individuo sólo habrá dos de ellos. Una *raza* es una subpoblación de individuos de una especie que tiene una alta homogeneidad genética, es decir que los individuos que la componen comparten muchos más alelos entre sí que con cualquier otro individuo de la misma especie, pero de otra raza.

Las comparaciones de secuencias de ADN entre humanos indican que las grandes diferencias genéticas, de existir, tienen lugar entre individuos y no entre poblaciones. En términos más sencillos, por ejemplo, una persona caucásica (blanca) de Europa puede compartir muchas más variantes alélicas con un asiático o un africano que con otro europeo del mismo color de piel. Dos negros africanos pueden distar mucho más genéticamente entre sí que cualquiera de ellos respecto de un blanco. Esto hace, por ejemplo, que en muchos casos la histocompatibilidad (o sea, cuán compatibles son sus órganos y tejidos) entre un negro y un blanco sea mayor que entre dos individuos de la misma “raza” y, como consecuencia, un negro sea más apto que un blanco para donar un órgano de trasplante a otro blanco. Estudios moleculares del genetista Svante Paabo confirman que las razas humanas no existen. El mismo concepto fue expresado en forma sencilla y elegante por el genetista brasileño Sérgio Pena: “No es que seamos todos iguales, sino que somos todos igualmente distintos”.

Una de las fuentes de variabilidad intraespecífica son los cambios de una base en la misma posición entre distintos individuos. Estos cambios son llamados SNPs (pronunciado snips), por single

nucleotide polymorphisms. Si bien los SNPs no están uniformemente distribuidos a lo largo de nuestro genoma, se estima que aparece en promedio un SNP cada mil bases de secuencia. Esto indica que el genoma de nuestra especie, *Homo sapiens*, es altamente homogéneo con una similitud de secuencia del 99,9%. La similitud de secuencia entre humanos y chimpancés es de alrededor del 98%. No obstante, hay diferencias, tanto entre humanos entre sí como entre humanos y chimpancés que no se deben a SNPs sino a variaciones del número de copias de un dado segmento de ADN dentro del mismo genoma, lo cual puede elevar las diferencias entre individuos a niveles del 5-6%.

Aún no está claro cómo contribuyen las variaciones en el número de copias al fenotipo de los humanos.

**Genoma humano patrimonio de la humanidad.** El 11 de noviembre de 1997 la UNESCO aprobó unánimemente la [Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos](#). Define esta Declaración que el genoma humano es la base de la unidad fundamentalmente de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad y que cada individuo tiene derecho al respeto de su dignidad y derechos, cualesquiera que sean sus características genéticas, respetándose el carácter único de cada uno y su diversidad.

## Bibliografía

CECTE (Comité Nacional de Ética en Ciencia y Tecnología de Argentina). Informes sobre "Confidencialidad de los datos genéticos", "Recomendaciones sobre la Resolución "Privacidad genética y no discriminación" de la UNESCO". Disponible en <http://www.cecte.gov.ar/recomendaciones-e-informes/>

KORNBLIHTT, A. (2015). *La humanidad del genoma*. Buenos Aires: Siglo XXI.

PURROY, J. (2001). *La era del genoma*. Barcelona: Salvat ciencia.

SULSTON, J. - FERRY, G. (2003). *El hilo común de la humanidad*. Madrid: Siglo XXI.

UNESCO. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. Disponible en [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=13177&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) (1997).

WATSON, J. D.; BAKER, T.; BELL, S.; GANN, A.; LEVINE, M.; LOSICK, R. (2016). *Biología molecular del gen* (7ª edición). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

-----  
Recibido: 19/07/2016; Publicado: 03/2017