

## La consagrada dignidad de cada persona

AN Dr. Edgar R. Vera Béjar

*Profesor Principal, Jefe de la Unidad de Reumatología e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa*

Para concebir la majestuosidad del fenómeno humano, y la dignidad de cada persona, es necesario tener en cuenta los finos mecanismos contenidos en los conocimientos científicos actuales sobre el origen del Universo, la física de las partículas subatómicas, de la vida sobre La Tierra, la evolución de las especies, el surgimiento de la humanidad, el genoma humano y su expresión y relación con el medio ambiente. En esta ocasión abordaremos solamente, en base a la biología molecular, cómo se desarrolla la diversidad en la especie humana, y, en base a ella, cómo cada ser humano es una singularidad irrepetible en la Creación, lo que le confiere la base biológica de su dignidad: que merece algo en mérito a ser único.

La diversidad es muy rica en todos los seres vivos, pero en esta exposición resaltamos la de los seres humanos. Como sabemos, los genes de una persona determinan sus características físicas (morfológicas, y estructurales a nivel molecular) y las fisiológicas. Sin embargo, dos hermanos gemelos univitelinos que portan los mismos genes no son idénticos. Durante su crecimiento y desarrollo cada uno difiere del otro en algunos caracteres físicos y funcionales de sus células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas. Es decir, hay factores denominados epigenéticos que regulan y determinan la expresión de los genes, que los tornan disímiles, diversos, no idénticos, a pesar de tener genotipos similares. Esta exposición es acerca de esta enorme diversidad biológica de los seres humanos. Consideremos como ejemplo sólo lo relativo al sistema nervioso central, y sus diferencias en movilidad, sensibilidad, reflejos,

pares craneales, funciones intelectuales (inteligencia, memoria, abstracción, etc.), sentimientos, etc.

### 1. Causas de biodiversidad humana originadas en la membrana celular

La membrana celular, como barrera estructural y funcional entre el exterior y el interior de la célula, tiene numerosas funciones. Vamos a tomar como ejemplo cuatro de ellas.

Recordemos que en el contexto de la bicapa lipídica, unas moléculas de proteínas se organizan en forma de canales que seleccionan si las células entran o salen y en qué cantidad y cuándo, lo hacen sustancias como sodio, potasio o calcio. Otras están encargadas de dejar pasar sustancias transportándolas del exterior al interior de la célula. Hay moléculas que dejan pasar algunas sustancias por difusión simple, con o sin consumo de energía. Otras moléculas sirven como receptores de las sustancias denominadas ligandos que pueden llegar a las cercanías del exterior de la célula; la unión del receptor con su ligando resulta en la activación de numerosas proteínas intracelulares que se van activando “en cascada” para llevar el mensaje del ligando al núcleo celular, donde se activa determinado gen del cual depende una respuesta de la célula, por ejemplo la fabricación de una proteína o sustancia que luego cumplirá alguna función específica dentro o fuera de la célula.

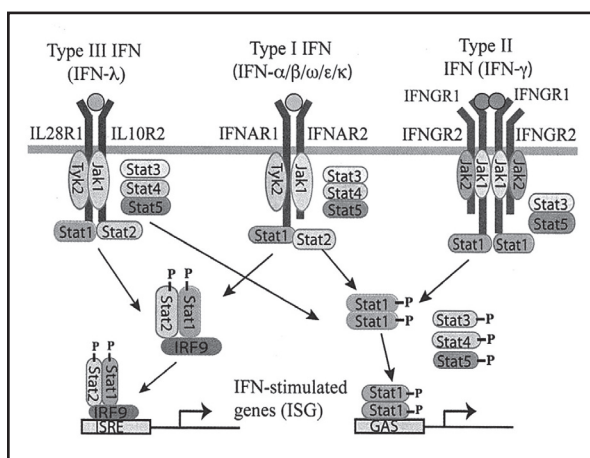
De la expresión del material genético del núcleo celular depende si alguna de éstas proteínas de membrana no se expresa en una persona portadora del gen

correspondiente, o si ese gen presenta un polimorfismo, o la proteína presenta alguna anomalía de plegamiento: en tales casos, la función de esa proteína será nula, o regulada a la baja (menor función) o al alza (función exacerbada). Ésta es una de las causas de diversidad entre seres humanos emparentados, aunque tengan los mismos genes. Y la diversidad de ellos, en comparación con los demás seres humanos no emparentados, será mayor.

## 2. Causas de biodiversidad originadas en el citoplasma de las células

De entre los innumerables estímulos que reconocen las membranas celulares, vamos a considerar en este ejemplo la activación de los receptores denominados 1 y 2 de membrana de los interferones: interferones gamma, e interferones alfa y beta, y los eventos resultantes en el citoplasma celular. Es en éste donde se desencadenan vías complejas de reacciones de activación o bloqueo de la acción de numerosas proteínas preexistentes que finalmente llevan un mensaje al núcleo celular para activar determinados genes, los cuales responderán al mensaje o estímulo. Por ejemplo, cuando interferones de tipo 1 (alfa y beta) se unen a su receptor localizado en la membrana celular de cualquier célula, uno de los efectos de la respuesta nuclear es el aumento de la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de la clase I en la membrana celular. (Fig. 1)

**Figura 1. Vías de signos utilizados por los receptores de interferones tipos III, I, y II (IL128R1, IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2)**



Eloranta ML, y col. (1). Con autorización de los autores.

Los receptores, y las janus kinasas JAK-1, JAK-2, y Tyk-2 asociadas al receptor, están indicadas como son, involucradas en los factores STAT. Estos últimos son activados por fosforilación. Los interferones (IFNs) tipos I y III activan típicamente a STAT-1 y STAT-2, con los cuales forman complejos trimoleculares con el factor 9 regulador de interferones (IRF-9), denominado factor-3 de transcripción de estimulación de IFN. Este último interactúa con el elemento de respuesta estimulada de IFN (ISRE) en los genes promotores de la estimulación de interferones (ISGs). STAT-1 también forma dímeros que interactúan con sitios activados por interferón gamma (GAS) en ISGs. Las vías de signos y los genes diana de interferones tipos I y III son similares y con parcial sobreposición con los de tipo IFN-II; este último causa la formación de dímeros de STAT-1, lo cual es menos pronunciado con los IFNs tipos I y III. Los interferones también activan STATs 3-6 y, además, vías no STAT que incluyen MAPK y fosfatidilinositol 3'-kinasa / Akt-diana de rapamicin de mamíferos (no se muestra). IL-28R = receptor de interleucina-28; IFNAR = receptor de interferones alfa/beta/w; IFNGR = receptor de interferón gamma.

La asociación de la función de una proteína con las funciones de otras proteínas (proteómica), es un aspecto crítico, determinante, para las habilidades funcionales de cada célula. Como algunas de las proteínas intracitoplasmáticas de una persona, y de otras en una persona diferente pueden ser disfuncionales, a pesar de haber sido sintetizadas a partir del mensaje de los mismos genes (veremos más adelante lo referente a la expresión de los genes), la disfunción o la no expresión de unas u otras de estas proteínas forman parte del numeroso grupo de causas de diversidad entre seres humanos que tienen o comparten un mismo gen.

## 3. Causas de biodiversidad originadas en el núcleo de las células, mecanismos epigenéticos, y el ADN no codificante

Ya en 1952 James D. Watson y Francis H.C. Crick elaboraron el modelo molecular de doble hélice helicoidal del ADN. En la década de 1960's se descubrió el código genético. Finalizado el Proyecto Multinacional para descifrar el Genoma Humano, iniciado en 1990 a un costo de 280'000,000 millones de dólares, sus resultados con el conocimiento completo de las secuencias de todos los genes codificantes del genoma humano fueron publicados en Febrero 2001 en las revista Nature (2) y

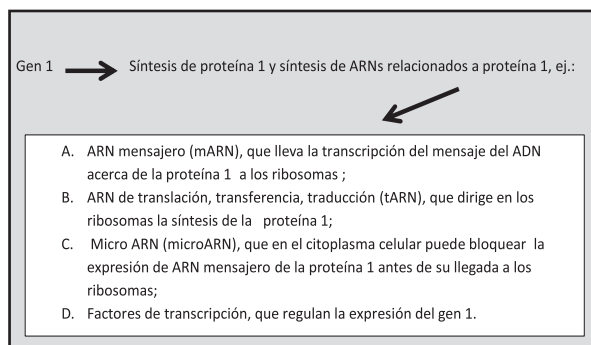
Science (3). El Proyecto fue dirigido por investigadores de la calidad de Francis Collins, John Sulston, Craig Venter y James Watson. El genoma humano tiene algo más de 30,000 genes, de los que depende la síntesis de alrededor de 100,000 proteínas.

Recordemos que genoma es la totalidad de ADN de una persona. Considerando un ser humano integral, en su genoma está la explicación de cómo construir en forma completa sus piezas moleculares, pero aún no se conoce dónde radica la información para armarlo en sus detalles (por ejemplo las interconexiones neuronales, o el instinto maternal). Seguramente esa información está también contenida en su genoma, y probablemente depende de las denominadas redes de interacciones genéticas que revisaremos más adelante.

Del ácido desoxirribonucleico (ADN), y los genes que contiene dependen la estructura molecular, la función de la célula y la herencia que pasará a sus células hijas. (Fig. 2) De cada gen depende la síntesis de una proteína específica y de otras proteínas relacionadas con ella como son moléculas de ácido ribonucleico (ARN) funcional (por ejemplo, ARN mensajero para la transcripción del mensaje genético), o de translación (para la transferencia- traducción del mensaje del ARN mensajero en los ribosomas que construyen la proteína correspondiente) o micro-ARN citoplasmáticos relacionados a esa proteína.

Recordemos que el lugar de un cromosoma donde se localiza información genética que codifica una característica se denomina locus. Cada gen que codifica un rasgo puede tener otra versión que se denomina alelo. Un genotipo es el conjunto de alelos de un organismo. El fenotipo es la manifestación o aparición de una serie de características que dependen de uno o varios genes.

**Figura 2. 1 gen = 1 proteína, y proteínas relacionadas a ella**



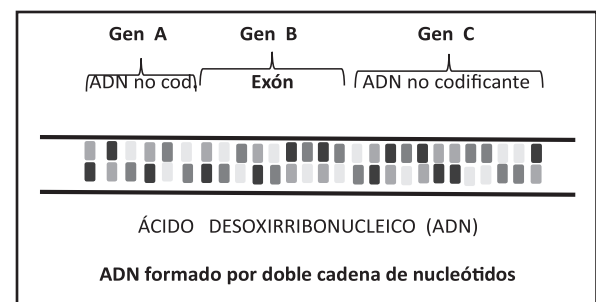
En cada célula, dependiendo de su actividad, no todos los genes están activos al mismo tiempo (4). Cada conjunto de 23 cromosomas del núcleo de una célula contiene aproximadamente tres mil millones (3,000'000,000) de bases nitrogenadas, los nucleótidos guanina, citosina, adenina, timina. El cuerpo adulto de un ser humano contiene entre 10 y 100 billones de células (1002 000,000'000,000).

En el ADN, nuestros conocidos cuatro nucleótidos se organizan en cadenas en las cuales se atraen adenina con timina, y guanina con citosina, pares de nucleótidos que resultan encadenados como los peldaños de una escalera. Cuando en una de las dos cadenas hay adenina, en la cadena paralela se ubica timina. Cuando en una de las dos cadenas hay guanina, en la cadena paralela se ubica citosina. Varias clases de una enzima denominada ADN polimerasa son las responsables de la unión de esos nucleótidos a una de las hebras del ADN.

En la doble cadena helicoidal de ADN contenido en los cromosomas, segmentos de secuencias de tripletes, denominados codones, son asociaciones de dos nucleótidos, algunas de las cuales son signos de puntuación que conforman los genes contenidos en el ADN. En esta forma, las posibilidades de combinación de estos 4 nucleótidos son alrededor de 30,000 en el genoma humano, es decir alrededor de 30,000 genes.

La figura 3 permite visualizar la estructura y localización de genes y cromosomas. La fabricación o síntesis de una o más proteínas depende de cada gen. Como ejemplo en la figura, el Gen A consta de 2 tripletes de nucleótidos, el B de 3 tripletes, y el C de 4 tripletes. Adenina . Timina . Guanina . Citosina . Cada gen tiene entre 5,000 a 100,000 nucleótidos de largo, es decir 1,666 a 33,333 tripletes. Un segmento de ADN que contiene 10 pares de nucleótidos tiene 410 secuencias posibles (1'048,576) que son diferentes unas de otras. La hélice formada por la doble cadena de nucleótidos tiene un diámetro de alrededor de 2 nanómetros (milésimas de milésimas de milímetro).

**Figura 3. Estructura y localización de genes, en un segmento muy pequeño de ADN (desenrollado) de uno de los cromosomas**



De los tres genes del ejemplo, uno se denomina exón porque codifica la síntesis de proteínas que dan las características estructurales y funcionales de una célula, y los otros dos son “no codificantes”, los cuales fueron inicialmente denominados ADN “basura”. Hoy se sabe que en estas zonas existen genes regulatorios de la expresión de los genes denominados exones. Algunos de esos genes regulatorios son los denominados “genes saltarines” o transposones, que se desplazan a otras zonas del ADN para regular (incrementar, disminuir, o anular) la expresión de determinados genes, en determinados momentos de la vida de la célula o en forma definitiva en algunas. Esta es otra forma mediante la cual la naturaleza produce diversidad, por ejemplo entre seres humanos, a pesar de portar también algunos genes comunes.

Cada fenotipo es el resultado de un genotipo que se desarrolla dentro de un ambiente específico que regula la expresión de cada gen. Se heredan los alelos del genotipo, no el fenotipo. Y al mencionar fenotipo no nos estamos refiriendo solamente a la morfología sino a la estructura molecular de células, tejidos, aparatos, sistemas y su funcionamiento.

Los mecanismos que regulan o que alteran la expresión de los genes, son los denominados mecanismos epigenéticos, los cuales son causas de la diversidad entre seres humanos y son compartidos por algunos genes. Su conocimiento comenzó en la década de 1990 con las investigaciones de los científicos franceses Francois Jacob y Jacques Monod.

**Tabla 1. Algunos de los mecanismos epigenéticos que regulan o alteran la expresión de los genes, o la alteran. Diversidad entre 2 ó más personas en la expresión de un gen que es común a ellas Mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de los genes (Tablas 1 y 2).**

**Mecanismos que regulan la expresión de los genes:**

Segmentos de ADN no codificante:

- A. Los transposones que se desplazan de uno a otro segmento del ADN. Regulan un a la manera de un interruptor la activación o desactivación de exones particulares codificantes de la fabricación de proteínas o alteran sus niveles de expresión (al alza o a la baja). Este proceso de interacciones gen – gen se denomina epistasis;

- B. Factores de transcripción. Proteínas que regulan la transcripción y la expresión de los genes;
- C. Acción de los micros ARN (mARN) citoplasmáticos que silencian la expresión de genes;
- D. Redes de interacciones genéticas, con cientos de factores de transcripción que controlan la activación de los genes correctos y en el momento correcto.

**Mecanismos que alteran la expresión de los genes**

- E. Errores en la conformación del ARN mensajero (ARNm), o el de traducción, transferencia o traducción (ARNt);
- F. Plegamiento (enrollamiento/desenrollamiento) anormal de alguna proteína.;
- G. Alteraciones de las histonas, alrededor de las cuales normalmente se halla enrollado el ADN en el núcleo de una célula;
- H. Polimorfismo o mutación de uno o varios genes;

Las células regulan cuándo se expresan unos u otros genes, de acuerdo a las necesidades propias o de su entorno. Pero, de acuerdo al conocimiento actual, su entorno o el ambiente no puede modificar a los genes según las necesidades de tal ambiente.

Como hemos revisado, signos del exterior de la célula llegan a ella. Receptores de esos signos, ubicados en la membrana celular reciben el mensaje y desencadenan en el citoplasma celular la activación de cadenas de signos que son vías de transducción para llevar y hacer llegar (transcripción) el mensaje al núcleo celular. Allí un gen será activado, y amplificado y/o silenciado por los complejos mecanismos de control de la expresión genética.

**El ADN no codificante**

Segmentos del ADN no codificante de proteínas estructurales o funcionales (genes no codificantes) son de suma importancia, pues representa el 98 % del ADN humano. De ese 98 %, 12 % son pseudogenes, y 8 % son secuencias de retrovirus endógenos que se fueron incorporando en el genoma humano. Este tipo de ADN es transcrito para formar moléculas de ARN mensajero (ARNm), a ARN de traducción (ARNt) ribosomal, micro ARN, (mARN) y otros ARN regulatorios, o a factores de transcripción para las interacciones gen – gen (5).

El ADN no codificante separa espacialmente unos genes de otros, de tal manera que una mutación de un gen (inserción o delección de un triplete) no conduce a la alteración del cromosoma completo. Se considera que el ADN no codificante es el principal responsable de la diversidad de la especie humana, y de la complejidad y diversidad de las especies. En Medicina Forense se considera que el ADN no codificante es la región del ADN usado con más certeza para identificar a una persona. Algunas de las secuencias del ADN no codificante (genes no codificantes) son altamente conservadas en los seres vivos durante cientos de millones de años, por lo que deben tener otras importantes funciones biológicas. Mínimas alteraciones en estos finos mecanismos no anulan el proceso de expresión del mensaje genético, pero si producen diversidad en la expresión, diversidad en el fenotipo.

### 3. A. Los transposones o “genes saltarines”

Una región corta del ADN no codificante puede unirse a un set de factores de transcripción para regular al alza los niveles de transcripción de un gen. Esa región corta se denomina un facilitador. Por otro lado, un promotor es una región de ADN no codificante que facilita la transcripción de un gen particular; típicamente está localizado cerca al gen que regula. Un silenciador es una región del ADN no codificante que cuando se une a una proteína reguladora inactiva la expresión de un gen. Un “insulator” es una región del ADN no codificante en forma de un signo de puntuación en el proceso de transcripción del mensaje genético, comparable a una coma o un punto donde la secuencia de aminoácidos termina. Transposones son segmentos del ADN no codificante que ejercen control transcripcional de genes codificantes de proteínas. Los cis-regulatorios controlan a genes cercanos. Los trans-regulatorios (“genes saltarines”) controlan a genes distantes.

### 3.B. Los factores de transcripción

El genoma humano codifica por lo menos 3,000 factores de transcripción. Estas son proteínas que se unen a una región específica de regiones regulatorias de los genes para activar o inhibir su expresión. La activación ocurre cuando se unen a una región del gen denominada promotor para ubicar allí correctamente una molécula de ADN polimerasa a fin de que comience el proceso

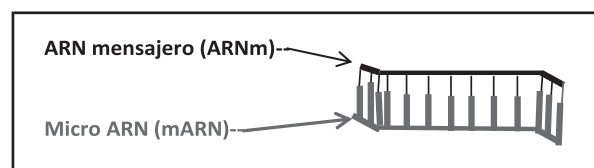
de escisión del ADN para la transcripción del mensaje de un gen específico al ARN mensajero (ARNm). Este comienzo de la transcripción de un solo promotor puede estar regulada por la acción de múltiples factores de transcripción. Este es otro ejemplo de la complejidad y diversidad de la expresión genética.

### 3.C. Acción de los micros ARN (mARN) citoplasmáticos

Son pequeñas moléculas de una cadena de ácido ribonucleico (ARN), de 19 a 23 nucleótidos, no codificantes (no traducen a proteínas), de las cuales en mamíferos inicialmente se identificaron alrededor de 700. Tienen un rol crucial en varios aspectos de biología celular: crecimiento, desarrollo, diferenciación y muerte celular programada, así como la homeostasis de la respuesta inflamatoria y del sistema inmunitario. Suprimen, a nivel postranscripcional, la expresión de múltiples genes que codifican proteínas, o aceleran la degradación de su ARN mensajero (ARNm), afectando su estabilidad. Se caracterizan porque tienen la habilidad de actuar sobre diferentes RNA mensajeros simultáneamente, pudiendo influenciar varias vías de signos intracitoplasmáticos a la vez. (Fig. 4)

En la actualidad están registrados alrededor de 1,600 micro-RNA humanos, y cada uno de ellos tiene como “blanco” alrededor de 200 genes o RNA mensajeros. Controlan al ARN mensajero (ARNm) de por lo menos el 30 % de los genes codificantes de mamíferos, incluidos los seres humanos, acelerando su degradación y afectando su estabilidad como molécula. Su acción es mediada por proteínas denominadas argonautas que facilitarían el reconocimiento de secuencias complementarias. La proteína argonauta denominada Ago2 guía a microRNA hacia los nucleótidos 2 a 5 de ARNs mensajeros, promoviendo cambios conformacionales para su represión.

Figura 4. Esquema de micro ARN suprimiendo, bloqueando, o silenciando la expresión de ARN mensajero (ARNm)



Los genes que codifican para la síntesis de micros ARN (mARN) están localizados en todos los cromosomas excepto el cromosoma Y. El 70 % de esos genes están en el ADN no codificante.

### 3.D. Redes de interacciones entre genes para la regulación de la expresión de genes

La complejidad y la diversidad de los seres vivos depende de mecanismos de regulación de la expresión de cada gen. Estos mecanismos son las denominadas redes de interacción entre genes (6)(7).

Por su lado, una red de regulación genética puede ser definida como un conjunto de segmentos de ADN que interactúan entre sí para regular las tasas a las que los genes de esa red se transcriben a ARN mensajero. Los componentes de esas redes son proteínas cuya síntesis depende del ADN no codificante; por ejemplo, los factores de transcripción que generan, y los micro - RNA citoplasmáticos. Esas interacciones también se realizan mediante la acción de los transposones.

Estas redes de interacción entre genes para la regulación de la expresión de un gen, son intrínsecamente estocásticas, es decir, como en todos los otros procesos biológicos, son procesos cuyo comportamiento es no determinista en el sentido que el siguiente estado del proceso o del sistema está determinado tanto por las interacciones predecibles del proceso, como por elementos aleatorios (al azar) que sólo puede ser analizables en términos de probabilidad. Estas redes se expresan de diferente forma en diferentes personas. La persona resultante, como un número ganador de lotería, es irrepetible, sobre todo si en los números de una lotería se tuvieran en cuenta, además de otras variables, colores y tamaños de los números.

Hay puntos en común y superposición de interacciones de decenas de genes y redes, confirmadas en cuatro especies de mamíferos incluidos los seres humanos. Hay cascadas de redes regulatorias, en las cuales activado un elemento de la cascada, inevitablemente se activan los otros elementos "en cascada". Como se puede percibir, el conocimiento de estas redes muestra niveles crecientes de complejidad

Mecanismos epigenéticos que alteran la expresión de los genes (Fig. 5)

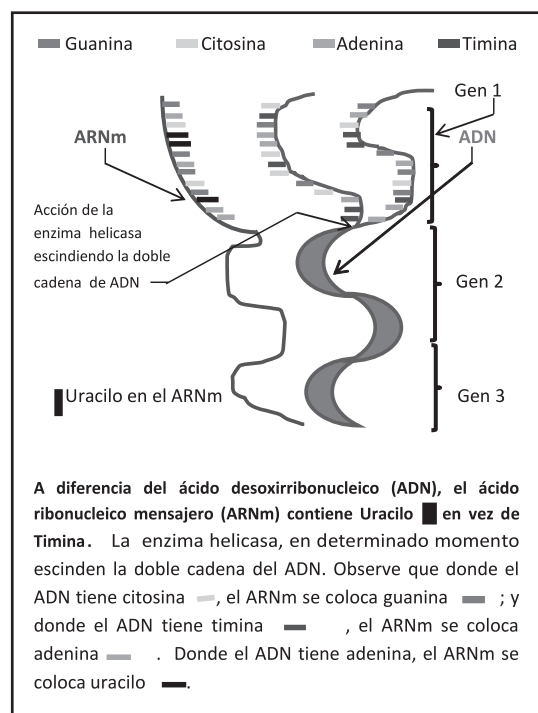
### 3.E. Errores en la copia del mensaje del ácido desoxirribonucleico (ADN) al ácido ribonucleico mensajero (ARNm), y/o en la translación-traducción del mensaje en los ribosomas

Estos errores pueden producir una proteína no funcionante o disfuncional. Para entender la importancia de estos errores en la diversidad de los seres humanos, tenemos que revisar su mecanismo fisiológico.

Cada molécula de ARN mensajero va a inducir la construcción de una proteína específica o un conjunto de proteínas relacionadas a esa proteína específica. Si esa proteína específica es una enzima, las proteínas relacionadas son sus factores de transcripción que se unen por ejemplo a la región promotora en el comienzo de la secuencia de su gen. Algunos factores de transcripción tienen acción inhibitoria.

Recordemos que el ácido ribonucleico (ARN) está formado por una cadena simple helicoidal de ribonucleótidos, presente tanto en las células procariontes como en las eucariontes.

**Figura 5. TRANSCRIPCIÓN del mensaje genético. El ARNm lee el mensaje del ADN. El ADN con sus 2 cadenas escindidas, y la copia del mensaje genético del ADN al ARN mensajero (ARNm) que se acerca al ADN cuando éste se escinde.**



**Tabla 2. Diferencias y semejanzas en la composición de ADN y ARN**

Formado por		ADN	ARN
Pentosa (azúcar)		Desoxirribonucleótidos	Ribonucleótidos
Bases nitrogenadas		Desoxirribosa	Ribosa
Purinas		Adenina y guanina	Adenina y guanina
	Pirimidinas	Citosina y Timina	Citosina y Uracilo

Hay varios tipos de ácido ribonucleico (ARN) relacionados a cada gen codificante (exón) (Tabla 3)

**Tabla 3. Tipos de ARN**

<p><b>ARN mensajero (ARNm) codificante.</b> Lleva la información genética del ADN a los ribosomas, que es lugar dentro de las células donde se fabrican las proteínas. La secuencia de nucleótidos en el ARNm determina la secuencia de aminoácidos de una proteína.</p> <p><b>ARN de transloción-transferencia (ARNt).</b> Transfiere un aminoácido específico al polipéptido que se está formando en un ribosoma durante la traducción del mensaje nuclear transportado por el ARNm.</p> <p><b>ARN ribosómico (ARNr).</b> Se halla combinado con proteínas formando los ribosomas, que se encargan de crear los enlaces entre los aminoácidos que conforman la proteína que fabrican.</p> <p><b>Riboswitch.</b> Es una parte del ARN mensajero que puede unirse a moléculas pequeñas que afectan la actividad del ARNm y por tanto la expresión del gen que dio el mensaje al ARNm. Es otra de las causas de biodiversidad entre personas que portan algún gen común.</p> <p><b>ARN pequeño nucleolar.</b> Dirige la modificación de nucleótidos de otros ARN, transformando alguna de las cuatro bases nitrogenadas típicas (adenina, guanina, citosina, uracilo) en otras. Una causa más de diversidad portando algunos genes comunes.</p>
--

Las células producen un ARNm particular solamente cuando es necesario que fabriquen la proteína codificada en el ADN.

El ARNm utiliza el quinto nucleótido del código genético universal: el Uracilo. Es de resaltar que si el ARNm no tuviera Uracilo en vez de Timina, la célula lo confundiría con una de las dos hebras de ADN y el ARNm no cumpliría su función: No habría expresión de los genes. Esta es una de las sabidurías de las maquinarias moleculares al interior de cada célula. Cada molécula de ARN mensajero (ARNm) puede inducir la formación de un set de proteínas, por ejemplo: una proteína estructural, una proteína que es una enzima o tiene otro efecto funcional, o proteínas que son factores de transcripción o que activan o inhiben a otros genes.

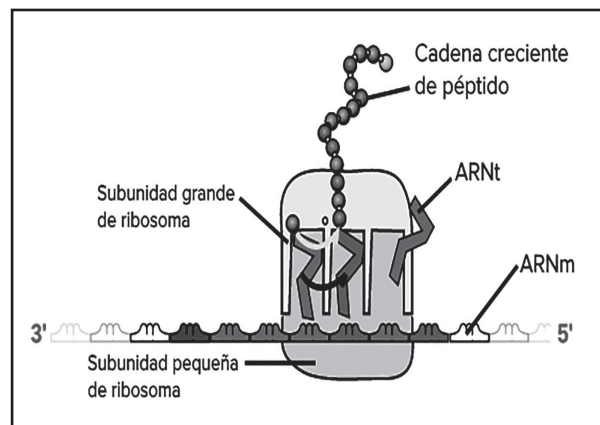
La ARN polimerasa se mueve a lo largo de la hebra escindida de ADN utilizándola como molde para unir nucleótidos correspondientes en el ARN mensajero (ARNm). Luego el ARN mensajero sale del núcleo celular y se mueve hasta llegar a los ribosomas que están localizados en el citoplasma de la célula.

Normalmente hay un equilibrio entre activadores (amplificadores) y represores (silenciadores) de este proceso de transcripción del mensaje genético del ADN al ARNm. Otra causa de diversidad entre seres humanos.

Existen 64 codones o tripletes diferentes: 61 son específicos de 20 aminoácidos y 3 son codones de iniciación o de finalización.

El ARNm luego migra hacia un ribosoma del citoplasma celular, y con su mensaje genético allí se fabrica una proteína (secuencias de aminoácidos), la cual en el interior o en el exterior de la célula cumplirá alguna función estructural o funcional. (Fig. 6). Cada ribosoma, que recorre en toda su longitud al ARNm y mediante moléculas de ARN de transferencia (ARNt) realiza la transloción-traducción del mensaje genético traído por el ARNm : Donde el ARNm tiene guanina, la proteína fabricada en el ribosoma coloca citosina; donde el ARNm tiene adenina, la proteína fabricada en el ribosoma coloca timina; donde el RNAm tiene uracilo, la proteína fabricada en el ribosoma coloca adenina. Así resulta fabricada (sintetizada) una proteína (secuencia de aminoácidos en una cadena lineal), según lo determina el ADN de un gen. (Fig. 7)

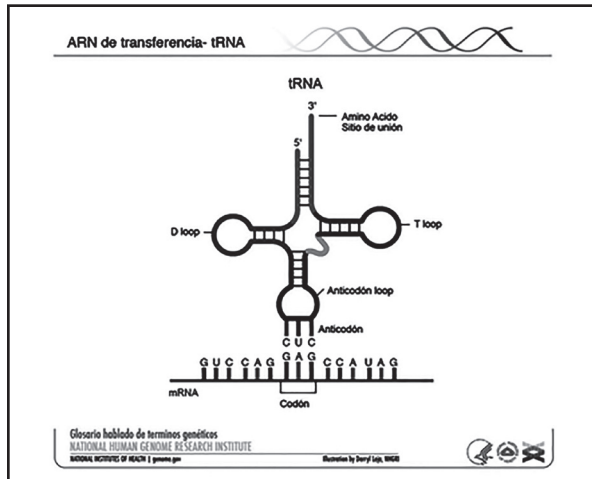
**Figura 6. ARN mensajero (ARNm), dando el mensaje genético de un gen a un ribosoma ubicado en el citoplasma celular. mediante los tripletes del ARNm y el ARN de transferencia (ARNt) del ribosoma**



KHANACADEMY. Open Stax Biología (8)

ARNm (ARN mensajero) proveniente del núcleo celular. ARNt (ARN de transferencia) ubicado dentro del ribosoma. Los ribosomas están en el citoplasma celular, en el retículo endoplásmico rugoso.

Figura 7 Molécula del ARN de transferencia (ARNt) que actúa en el interior de un ribosoma realizando la traducción del mensaje genético que le trae el ARN mensajero (ARNm), para fabricar una secuencia de aminoácidos (proteína).



National Human Genome Research Institute, U.S.A. (9).

En la Tabla 4 está resumido el código genético, diccionario que traduce la información existente en cada gen mediante la secuencia de tripletes de pares de nucleótidos. La traducción de esa secuencia la realizan los ribosomas, donde a partir del el ARN mensajero los ribosomas fabrican los péptidos (proteínas). Este es el lenguaje universal válido para todos los seres vivos sobre la Tierra (microbios, vegetales, animales). Se pueden formar 64 codones para la síntesis de proteínas. Cada codón es el mensaje para la síntesis de 1 de los 20 aminoácidos; por lo tanto, un aminoácido puede ser designado por más de un codón. Algunos codones son signos de puntuación, por ejemplo UGA, UAG, UAA.

Tabla 4. El Código Genético Universal en los codones del RNA mensajero (RNAm), según la secuencia de 4 nucleótidos en posiciones primera, segunda y tercera, y el aminoácido correspondiente en la cadena de proteína que sintetiza un ribosoma

Nucleótido en Segunda posición					
Primera posición	U	C	A	G	Tercera posición
<b>U</b>	UUU Fen	UCU Seri	UAU Tir	UGU Cis	U
	UUC Fen	UCC Seri	UAC Tir	UGC Cis	C
	UUA Leu	UCA Seri	UAAStop	UGAStop	A
	UUG Leu	UCG Seri	UAGStop	UGG Tri	G
<b>C</b>	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Glu	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Glu	CGG Arg	G
<b>A</b>	AUU Ile	ACU Tre	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Tre	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Ile	ACA Tre	AAALis	AGA Arg	A
	AUG Me	ACG Tre	AAG Lis	AGG Arg	G
<b>G</b>	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gli	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gli	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Agl	GGA Gli	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Agl	GGG Gli	G
<b>20 Aminoácidos</b>					

La secuencia de 3 nucleótidos en el ADN y en el ARNm codifica para la fabricación o síntesis de un aminoácido. Agl: ácido glutámico. Ala: alanina. Arg: arginina. Asn: Asparragina. Asp: ácido aspártico. Cis: cisteína .Fen: fenilalanina. Gli: glicina. Glu: glutamina. His: histidina. Ile: isoleucina. Leu: leucina. Lis: lisina. Me: metionina. Pro: prolina. Ser: serina. Tir: Tirosina. Tre: Treonina. Tri: triptofano. Val: valina.

Nucleótidos en el mRNA: U: Uracilo. C: Citosina. A: Adenina. G: Guanina.

Si en el primer codón o exón del ARN mensajero (ARNm), que contiene 3 nucleótidos, la secuencia de esos 3 nucleótidos sería la siguiente: en primera posición Uracilo, en segunda posición Uracilo, y en tercera posición Uracilo, esto es una orden para que en el ribosoma se fabrique una proteína cuyo primer aminoácido sea Fenilalanina. Si en el segundo codón la secuencia de tres nucleótidos es Uracilo Uracilo - Adenina, en el ribosoma el segundo aminoácido de la proteína que se está fabricando será Leucina. Y luego continuará siendo traducido en el ribosoma el mensaje que le trae el ARNm hasta llegar a un signo de puntuación, por ejemplo el triplete Uracilo - Guanina Adenina que le dice al ribosoma que allí termina la síntesis de esa proteína que estuvo fabricando. Una proteína así fabricada se denomina polipéptido pues está compuesta de decenas de aminoácidos; normalmente tiene un plegamiento (enrollamiento) tridimensional y cumplirá una función



dentro o fuera de la célula que la fabricó. Si cada una de las proteínas tuviera 400 aminoácidos, existen 20,400 posibilidades de secuencias de aminoácidos diferentes y por lo tanto 20,400 proteínas diferentes. En la realidad ese número de proteínas es mucho mayor pues las proteínas conocidas tienen cada una entre 100 a 1000 aminoácidos.

Las proteínas constituyen el 20 % del peso de una célula. Un hepatocito tiene alrededor de 10,000 proteínas diferentes.

Las proteínas así sintetizadas a partir de cada gen codificante de cada célula, tienen diferentes funciones dentro y afuera de la célula, de tal manera que una alteración en todo el proceso de cualquiera de las alrededor de 100,000 proteínas que dependen del genoma humano de una persona, la hará disímil, diversa en relación a las otras personas con las que comparte un mismo gen, porque una proteína ligeramente anormal puede ser no funcionante o disfuncionante.

**Tabla 5 Ejemplos de algunas de las proteínas y sus funciones**

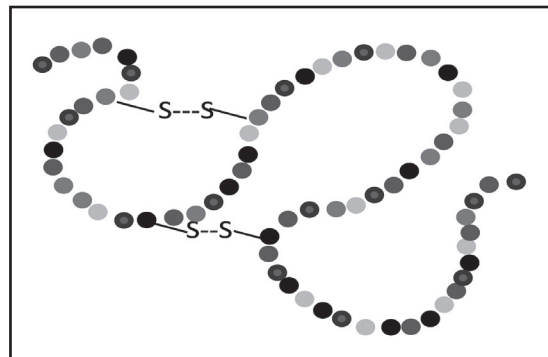
1. Dan estructura a las células (proteínas del citoesqueleto) y realizan la mayoría de sus funciones;
2. Son moléculas de adhesión intercelular;
3. Sensores que en la membrana celular de cada célula detectan alteraciones de su entorno extracelular, por ejemplo temperatura, concentraciones de átomos en estado de iones como sodio (Na), potasio (K);
4. Moléculas que en la membrana celular de cada célula actúan como receptores específicos que reconocen moléculas específicas que traen mensajes a las células;
5. Enzimas, que dentro o afuera de cada célula, aceleran reacciones químicas;
6. Proteínas que dentro o fuera de cada célula activan a otras proteínas, las ponen en funcionamiento;
7. Proteínas que transportan sustancias hacia afuera o hacia adentro de la célula;
8. Proteínas que actúan afuera de la célula que las fabricó: hormonas (ej. del crecimiento, insulina, estrógenos de las mujeres, andrógenos de los hombres), anticuerpos (una de las herramientas defensivas del sistema inmunitario), la hemoglobina (que transporta oxígeno a todas las células y tejidos, interleucinas, quimiocinas);
9. El ácido desoxirribonucleico (ADN) de los genes (material de la herencia localizado en el núcleo celular);
10. Proteínas que se unen a genes específicos, activándolos o regulándolos, o silenciándolos

Cada proteína tiene una función distinta a otra proteína (Tabla 5) pero todas contienen los 20 aminoácidos en secuencias (ordenamientos sucesivos) diferentes en una proteína que en otra. Cada molécula de la mayoría de las proteínas tiene entre 100 a 1000 aminoácidos. Existen plegadas o enrolladas (se pliegan), adoptando las más variadas formas tridimensionales. Del plegamiento o enrollamiento correcto depende su función. Cada célula en su interior tienen numerosas y diferentes proteínas. La información de cómo, cuándo y dónde se debe producir cada clase de proteína existe en los genes.

### 3.F. El plegamiento normal y el anormal de las proteínas

Una vez sintetizada (fabricada) una proteína, alteraciones en su plegamiento (enrollamiento) la pueden tornar disfuncionante (mal funcionamiento) o afuncionante (no funcionamiento). La cadena lineal de cada proteína, de 100 a 1000 aminoácidos, se moviliza formando pliegues (se enrolla) adquiriendo una estructura tridimensional compleja y distintiva de una proteína a otra, la cual está relacionada a una función específica, sobre todo cuando en el movimiento tridimensional de la cadena coinciden adyacentes unos aminoácidos específicos con otros. (Fig. 8)

**Figura 8. Anomalías del plegamiento de proteínas**



La secuencia específica de aminoácidos de una proteína adquiere funcionalidad cuando tiene un plegamiento tridimensional específico. Su alteración la torna no funcional o disfuncional.

Uniones químicas disulfuro (S—S) acercan aminoácidos para producir el plegamiento. Un ejemplo: Un trastorno de causa genética es la denominada Hipercolesterolemia Familiar Tipo II. En ella está afectado el gen que codifica la síntesis de una proteína que resulta ser el receptor de lipoproteínas de baja densidad. Éste es un receptor

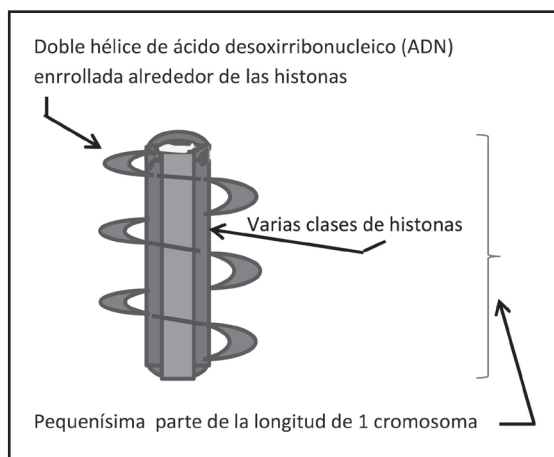
localizado en la membrana celular. En este caso éste receptor tiene un defecto molecular que lo hace estar mal plegado y retenido en el retículo endoplásmico del citoplasma celular. No llega a su destino que es estar en la membrana de la célula para introducir en ella estas grasas y metabolizarlas (extraer de ellas energía y destruirlas), evitando así su depósito en arterias y la producción de la enfermedad denominada aterosclerosis.

### 3. G. Alteraciones de las histonas

Las histonas son cinco clases de proteínas designadas como H1, H2A, H2B, H3 y H4, algunas de ellas con notable similitud entre unas y otras especies, incluyendo vegetales. Alrededor de estas histonas, el ADN en doble hélice está enrollado como un hilo alrededor de un carrete. Este conjunto se denomina cromatina. (Fig. 9)

Las histonas influyen en la expresión de los genes. Algunas alteraciones de estas histonas pueden alterar la estructura de la cromatina, y la transcripción y replicación del ADN. Ejemplos de esas alteraciones son: acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, que pueden inactivar genes, o predisponer a sufrir enfermedades inflamatorias, cáncer u otras.

**Figura 9. Historias y cromatina**



### 3.H. Polimorfismos y mutaciones de genes

Estas definiciones no son rigurosas sino convencionales. Un polimorfismo es una variación en la secuencia del ADN que es común en la población (arbitrariamente en > 1 % de la población general), que produce no un alelo único sino dos o más alternativas igualmente aceptables.

Generalmente no causan enfermedades, pero si pueden ser disfuncionales produciendo susceptibilidad a algunas enfermedades o influenciar en las respuestas a medicamentos (10).

Una mutación es cualquier cambio en la secuencia del ADN, rara y anormal (en < 1 % de la población general), comparando con el alelo normal que es prevalente en la población. La mayoría de ellas causan enfermedad.

En los seres humanos miembros de una misma familia existen muchos rasgos que no se pueden explicar siguiendo el pensamiento mendeliano donde un carácter genético es dominante frente a otro que es recesivo. Estos caracteres se ajustan a otros factores y variables centrados en interacciones entre los denominados alelos. Un organismo diploide tiene dos alelos que codifican un rasgo, que se separan cuando se forman los gametos. El alelo dominante se observa en el fenotipo. El otro alelo es recesivo. Un alelo es otra versión funcionante de un gen, relacionada con alteraciones en la secuencia de nucleótidos de ese gen. Y ese mismo gen en otro miembro de la misma familia puede ser portador de otro alelo diferente. Por lo tanto, estas dos personas de esa misma familia serán diferentes a los otros miembros en la expresión del gen (fenotipo no idéntico) que comparten. Cuando en una persona existen dos alelos de un mismo gen, se expresan determinando un fenotipo intermedio de ambos caracteres. Ése carácter o cualidad puede ser una molécula estructural, o funcional, por ejemplo una enzima.

En los seres humanos hay una enorme variación alélica que ocurre en forma natural. Como se ha dicho alelos son diferentes formas o variantes de un gen. Un alelo puede tener luego un fenotipo con disminución, pérdida o ganancia de función en relación a la versión original "silvestre" del gen. Otra de las causas de biodiversidad.

Desde luego que existen alelos que son no funcionantes, y otros que son disfuncionales, y otros que producen enfermedad, o son deletéreos para la vida de la persona. Pueden haber alelos múltiples de un gen. Cuando ocurren en > 1 % de la población general se denomina polimorfismos, que pueden ser la causa de varios fenotipos alternativos, comunes y normales.

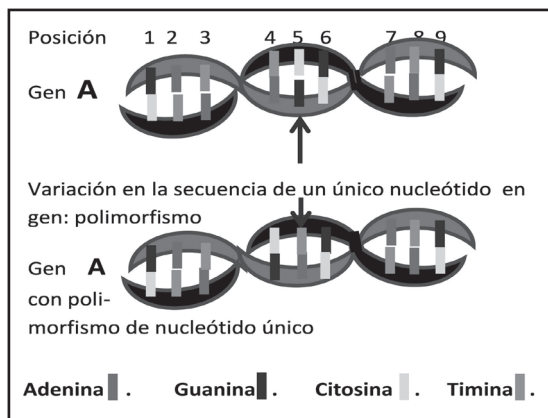
Haplotipos son un conjunto de polimorfismos de nucleótido único en un mismo cromosoma que son heredados como una unidad. Son otra causa de variabilidad genética.

Polimorfismos en algún o algunos genes. Polimorfismo genético (Fig. 10)

La mayoría de los polimorfismos observados están en las regiones de ADN no codificante. Un ejemplo es polimorfismo de nucleótido único.

Polimorfismos son variaciones normales en la secuencia del ADN en uno o más genes en más del 1 % de la población en una especie. Al término del Proyecto Multinacional Genoma Humano en 2003, se identificaron alrededor de 1'200,000 polimorfismos en la especie humana actual, 2/3 de los cuales son sustitución de citosina por timina.

**Figura 10. Polimorfismo de un único nucleótido**



Al variar en la secuencia un único nucleótido, varía además el nucleótido con el que se atrae y se acompaña siempre en forma natural. En el ejemplo, al variar en la secuencia un nucleótido de timina de la posición 4 a la posición 5, el nucleótido que lo acompaña es adenina, y por lo tanto citosina resulta desplazada a la posición 4.

Este polimorfismo significa que normalmente existen múltiples alelos o expresiones alternativas de un gen en poblaciones normales, causando mayor biodiversidad entre seres humanos. Estos polimorfismos a veces pueden conducir a predisposición o a resistencia de algunas enfermedades. Son muy estables, con bajas tasas de mutación. Generalmente son responsables de cambios funcionales, no morfológicos.

**Mutaciones de uno o varios genes**

Se considera que son alteraciones del ADN patológicas o anormales, que pueden conducir a malformaciones morfológicas, a restricción o pérdida de función de una

proteína, o a ganancia o sobreexpresión de una proteína, o ser letales causando la muerte. Pueden ser causa, por ejemplo, de una versión de una enzima no funcionante.

Sin embargo, en la historia de los seres vivos algunas de las mutaciones espontáneas ocurridas al azar han resultado ventajosas para la evolución de las especies, y han sobrevivido los seres más aptos de acuerdo a las exigencias del medio ambiente.

Ocurren en menos de 1 % de la población de una especie. En la especie humana las mutaciones que ocurren son por cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN.

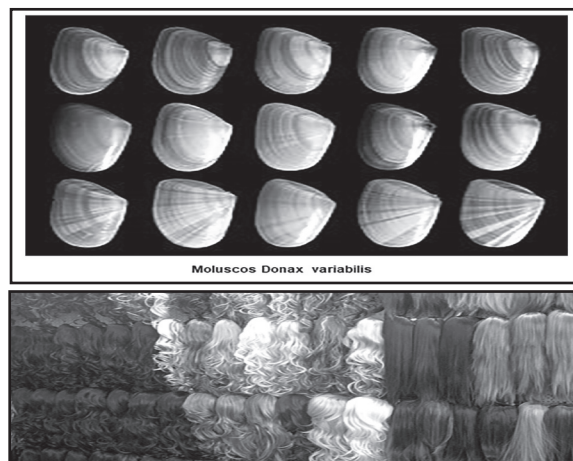
Esos cambios en la secuencia no son solamente como en el caso de los polimorfismos, variaciones en la secuencia de un único nucleótido, sino que son variaciones en la secuencia de nucleótidos por sustitución, inserción (adición), o deleción (borramiento) de nucleótidos.

**1. La biodiversidad humana**

El término biodiversidad lo usó por primera vez Walter G. Rosen en una conferencia en 1986. La biodiversidad se entiende de varias maneras. Diversidad de seres vivos (varias formas de vida: microorganismos, vegetales, animales); diversidad de vegetales; diversidad de animales; o diversidad de vegetales o de animales dentro de una misma especie (por ejemplo razas de perros).

Considerando sólo el aspecto exterior de los seres vivos, en los reinos vegetal y animal todo es diversidad dentro de una misma especie, por ejemplo el aspecto exterior de moluscos, y cabello humano.

**Figura 11. Los colores y su distribución en el aspecto exterior de moluscos, y el color y la textura de cabellos humanos.**



En la especie humana esa diversidad es mucho más compleja pues no solo comprende la diversidad morfológica y estructural molecular del aspecto externo del cuerpo humano, de las células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas, sino también el funcionamiento de esos elementos, y las funciones intelectuales. El fenotipo tiene que ver con características físicas, moleculares, bioquímicas y conductuales. Se hereda el genotipo, no el fenotipo. (Fig. 11)

### Conclusiones:

En esta exposición hemos resaltado la diversidad de la expresión genética entre seres humanos que comparten un mismo gen, pero que se puede expresar de varias formas, es decir que compartiendo, dentro de los 30,000 genes que tiene cada uno de ellos, un mismo gen, éste no se manifestará en forma idéntica: en unas personas se expresará "al alza", y en otras "a la baja", o no se expresará. Ese gen se manifestará de una forma disímil en una persona que en otra, generando una diversidad enorme. Aún en gemelos univitelinos, uno o varios de los 30,000 genes que comparten se manifestará en uno de ellos en forma disímil (con alguna diferencia), lo que se refleja en diversidad en la estructura molecular y/o el funcionamiento de unas u otras células, en unas u otras personas.

Más allá de la razón, y de las funciones intelectuales más elaboradas como la abstracción (arte, ciencia, etc.), la evolución de la humanidad conduce a los valores morales. Y en esto, también somos muy diversos, cada ser humano es singular. Por ejemplo entre dos científicos, o entre dos pensadores del más alto nivel, uno es más o menos apasionado en su desarrollo que el otro.

Si los seres vivos habitantes del planeta Tierra tienen el Bien Común de la inteligencia (capacidad de resolver problemas), el ser humano tiene, además, el Bien Supremo de la razón, de la reflexión, de la abstracción, que le permiten ser responsable (capacidad de respuesta ante una obligación voluntariamente elegida y aceptada), ser íntegro (completo e indemne), y tener valores morales (actitud, disposición permanente del ánimo) para asumir responsabilidad [capacidad de respuesta ante una obligación voluntariamente elegida y

aceptada] en la realización de los ideales de superación, de perfección del ser humano: el amor al prójimo, la solidaridad, la honestidad, la valentía, el heroísmo, el bien común, el ser íntegro [completo e indemne], el arte, la búsqueda de la justicia y a través de ella, la paz, y a través de ella la felicidad, etc.)

Esta enorme biodiversidad humana, aparte de su importancia en la dignidad de cada ser humano, es la base biológica de la medicina personalizada. De allí la afirmación que cada ser humano es único, irrepetible, es singular. Jamás existirá una persona igual a él, ni antes ni después de su existencia. Según la Teoría del Big Bang, la Creación del Universo comenzó a partir de una singularidad, y cada ser humano es una singularidad.

### Referencias Bibliográficas:

- (1) Eloranta ML, Alm GV, Ronnblom L. Plasmacytoid Dendritic Cells and Their Role in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):853-863.
- (2) Lander ES, Linton LM, Birren B y col. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- (3) Venter JC, Adams MD, Myers EW y col. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
- (4) Lodish H, Berk A, Matsudaira P y col. Massachusetts Institute of Technology. *Biología Celular y Molecular* 5a Edición. Editorial Médica Panamericana. 2004.
- (5) Karp G. *Biología celular y molecular*. 7a Edición, 2014. Editorial McGraw-Hill.
- (6) Milo R, Shen-Orr SS, Itzkovitz S, y col. Network motifs: simple building blocks of complex networks. *Science* 2002;298: 824-827.
- (7) Davidson E, Levin M. Gene regulatory networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2005;102 (14): 4935.
- (8) <https://www.Khanacademy.org>
- (9) <https://www.genome.gov.NIH>
- (10) Blum K, Werner T, Carnes S, y col. Sex, Drugs, and Rock 'N' Roll: Hypothesizing Common Mesolimbic Activation as a Function of Reward Gene Polymorphisms. *Journal of Psychoactive Drugs* 2012; 44(1):38-55.