



DEBATE: GENÉTICA VS AMBIENTE; LA EPIGENÉTICA Y TÉCNICAS EN GENÉTICA DEL COMPORTAMIENTO

AUTOR: ESPERANZA SEPÚLVEDA ROJAS



San Marcos

Introducción	3
Debate: genética vs. ambiente	4
Relación genotipo-ambiente	6
Interacciones genotipo-ambiente	7
La epigenética	8
Alteraciones de los procesos epigenéticos y enfermedades humanas	10
Metodología y técnicas en genética del comportamiento	12
Abordaje desde el fenotipo	13
Cría selectiva o selección artificial.	13
Cepas consanguíneas	14
Modelos con animales manipulados genéticamente: abordaje desde el genotipo.	14
Bloqueo (knock-out) selectivo de genes	15
Animales transgénicos	16
Bibliografía	18

Debate: genética
vs. ambiente





Figura 1.

Fuente: shutterstock/639596623

Las relaciones entre **genes** y ambiente son muy complejas, por un lado tenemos que el ambiente puede modular la expresión de los genes, que los genes pueden modular el impacto del ambiente durante el desarrollo y, que a la vez, los genes pueden llegar a determinar el ambiente en el cual se expresan, así pues, la relación entre genes y ambiente es bidireccional.

Genotipo y ambiente, y sus correspondientes estimadores, no son entidades estancas y sin ningún tipo de relación entre ellas, más bien al contrario, acostumbran a interrelacionarse, y normalmente de forma imbricada, lo que dificulta la tarea de investigar estas relaciones. En general, ambiente y genotipo pueden correlacionar, o bien interactuar, ahora veremos de qué se trata en cada caso.



Genes

Unidad hereditaria que determina cada alternativa (alelo) de un carácter o rasgo genético.

Genotipo

Conjunto de la información genética que porta un individuo.

Relación genotipo-ambiente

La correlación entre genes y ambiente se refiere a que un individuo con un determinado genotipo tiende a desarrollarse en aquellos ambientes que sean propensos a favorecer la expresión de este genotipo. Tradicionalmente se ha propuesto una taxonomía con tres tipos de correlaciones diferentes:



Figura 2.

Fuente: shutterstock/386048860

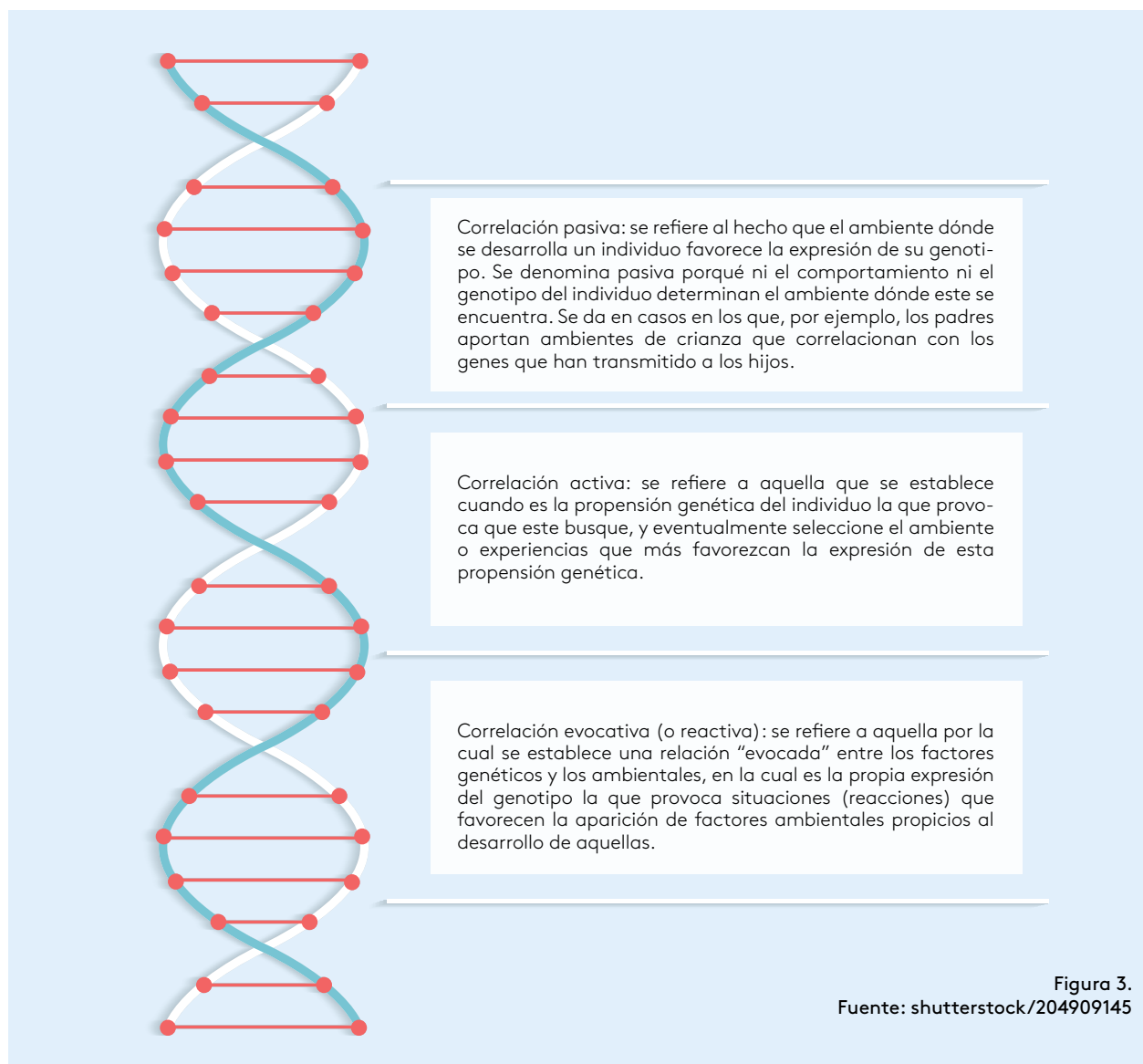


Figura 3.

Fuente: shutterstock/204909145

Interacciones genotipo-ambiente

En general, la interacción genotipo-ambiente hace referencia a la forma en que los genes y ambiente afectan al **fenotipo** conjuntamente, pudiéndose definir cómo el control genético de la sensibilidad a las diferencias ambientales. De esta forma, un mismo gen puede manifestarse de formas diferentes bajo la influencia de ambientes distintos, o bien **alelos** diferentes de un gen moderar la influencia de un mismo ambiente.



Fenotipo

Características morfológicas, fisiológicas y conductuales de un individuo o población.

Alelos

Forma alternativa de un gen.

A pesar de ser conceptos similares, el concepto de correlación se debe diferenciar claramente del de interacción. **El concepto de interacción hace referencia a como el ambiente puede regular diferencialmente la expresión de los genes, mientras que el concepto de correlación indica que el ambiente al que está expuesto un individuo tiende a estar asociado en cierta medida a su genotipo.** Es decir, no hay una distribución aleatoria de exposición a determinados ambientes, sino que algunos genotipos tienden a expresarse en determinados ambientes. Este tipo de interacciones es muy importante en las psicopatologías y también en las características de personalidad.

Cuando hablamos de herencia nos estamos refiriendo a los genes que todos los seres vivos portamos en todas y cada una de nuestras células, y no solo en las células sexuales, cuando somos concebidos. Este material genético, el genoma, podemos estudiarlo desde distintas perspectivas:

1. Por una parte, está el genoma propio o específico de cada especie. En nuestro caso es el material que compartimos todos los miembros de nuestra especie sin distinción, y que nos hace miembros de la especie Homo Sapiens Sapiens, distinta de todas las demás.
2. Por otra parte, están las posibles diferencias individuales que se pueden dar entre los miembros de nuestra especie, las llamadas diferencias interindividuales, con respecto a algunos determinados genes, y que podrían contribuir a explicar las diferencias en determinadas capacidades conductuales entre los individuos.

Cuando estudiamos las capacidades iniciales de los recién nacidos estamos en la perspectiva primera: no nos interesa tanto las diferencias entre los distintos individuos, que sería la perspectiva segunda, en cuanto el estudio de las características de la mente humana antes de que se pueda producir un aprendizaje del tipo que sea: perceptivo, cognitivo o lingüístico. Por tanto, una cosa es la influencia que los genes puedan tener a la hora de explicar las diferencias entre los individuos, por ejemplo, en competencia verbal, y, otra muy distinta es afirmar el **carácter** puramente innato de la capacidad lingüística.



Carácter

Característica morfológica, fisiológica o conductual de un organismo.

La epigenética

En su acepción más moderna, la epigenética sería la parte de la genética que estudia los cambios en la expresión de los genes que *no se deben a modificaciones en la secuencia primaria de bases del ADN*, pero que se pueden heredar clonalmente durante las divisiones celulares o, incluso, de unas generaciones a otras. Sin embargo, el término epigenética no se ha utilizado siempre con el mismo sentido.

La epigenética se encuentra relacionada con los fenómenos que actúan a través de la metilación del ADN, y la metilación, fosforilación y acetilación/deacetilación de las histonas, provocando cambios en la configuración de la cromatina que facilitan o impiden la expresión de los genes.

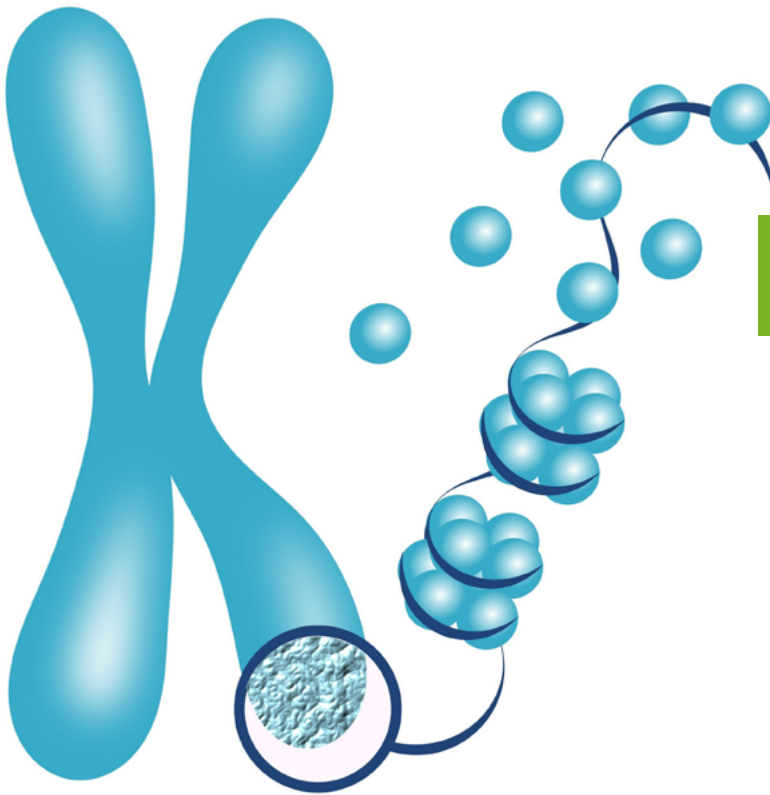


ADN

Ácido presente en todas las células, es el material hereditario que contiene toda la información genética. Al enrollarse con ayuda de las proteínas llamadas histonas forma los cromosomas.

Histonas

Proteínas ligeramente básicas solubles en agua y coagulables por el calor; presentes de manera mezclada con el ADN en casi todas las células eucarióticas. Pueden servir para enrollar ADN en los cromosomas y muy probablemente afectan la regulación de la actividad de los genes.



¡Datos!

Este tipo de fenómenos se han descrito en una amplia variedad de organismos (animales y vegetales), aunque existen excepciones tan notorias como el caso de la mosca de la fruta (*Drosophila*) cuyo genoma no tiene unos niveles significativos de metilación.

La epigénesis fue propuesta por Aristóteles como alternativa a las teorías preformacionistas de Demócrito y Leucipo. En el siglo XVII William Harvey y Casper Wolf presentaron nuevas formulaciones de la "epigénesis" para referirse a los mecanismos misteriosos que permitían la aparición de nuevas estructuras durante el desarrollo embrionario (como los órganos corporales) que no estaban presentes en el momento de la fecundación.

Figura 4.
Fuente: shutterstock/426380029



¡Datos!

1. En 1942 Waddington propuso su hipótesis “epigenética” para referirse a los cambios en los patrones de expresión génica que tendrían que producirse durante el desarrollo embrionario para explicar la formación de los distintos tipos de células y tejidos.
2. Finalmente, Wu y Morris propusieron la utilización del término “epigenética”, para referirse al estudio de los cambios en la expresión genética que se heredan a través de las mitosis o las meiosis, pero que no se pueden explicar por alteraciones en la secuencia de bases del ADN.
Las primeras evidencias sobre la existencia de este tipo de procesos epigenéticos se podían atribuir a Bárbara McClintock. Esta investigadora observó que algunos transposones del maíz experimentaban ciclos de inactividad (que ella denominó “cambios de fase”) que no se podían explicar por reordenaciones cromosómicas (“cambios de estado”). Estos “cambios de fase” eran fácilmente distinguibles porque dejaban sentir su efecto sobre la expresión de genes vecinos como los implicados en la formación de pigmentos (efectos de posición).

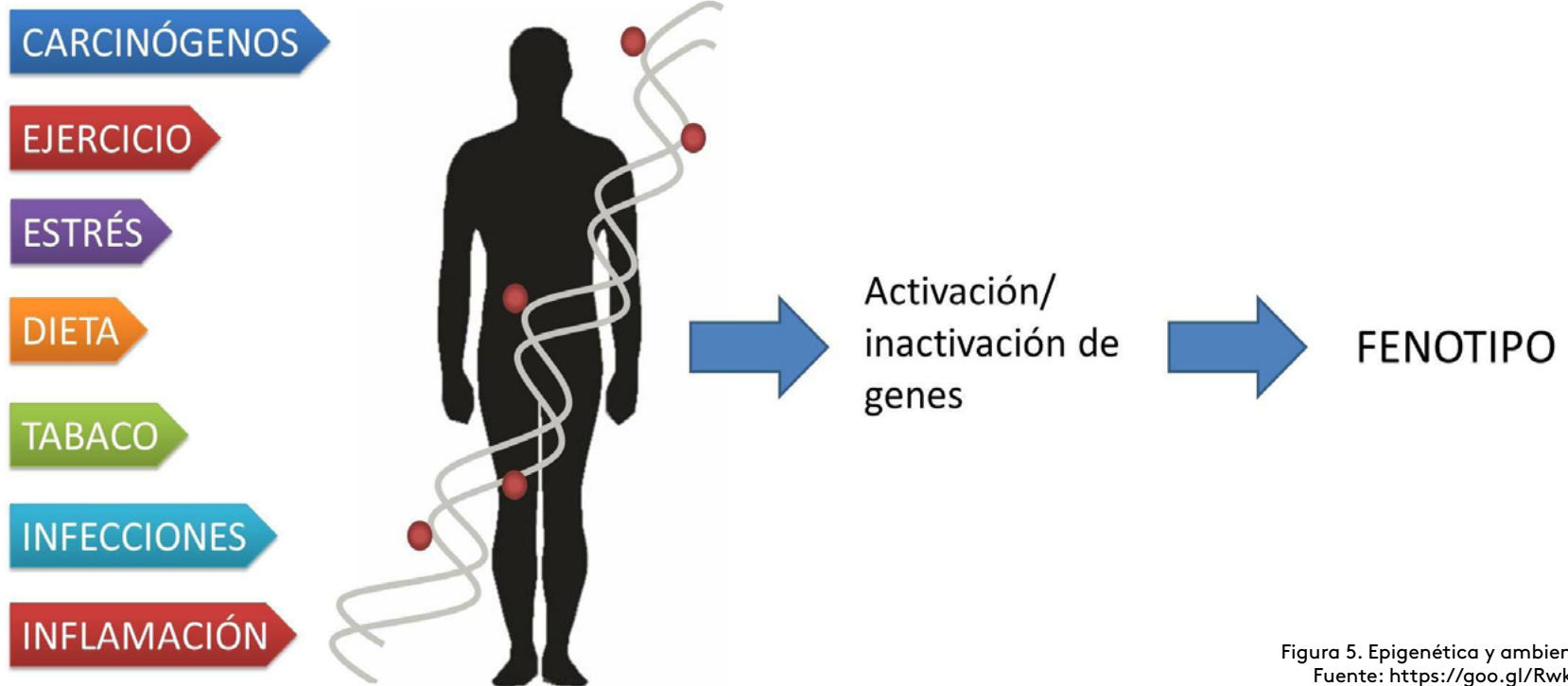


Figura 5. Epigenética y ambiente.
Fuente: <https://goo.gl/RwkEi1>

Alteraciones de los procesos epigenéticos y enfermedades humanas

Los procesos epigenéticos suceden de manera absolutamente normal y necesaria durante el desarrollo, y su alteración puede ser la causa de algunas enfermedades conocidas. **El Síndrome ICF (Immunodeficiency, Centromeric Instability, Facial Anomalies) se caracteriza por la submetilación del ADN satélite y la descondensación de regiones específicas de los cromosomas, y se debe a mutaciones en el gen de la metilasa DNMB (encargada específicamente de metilar el ADN satélite).**

El Síndrome de Rett se debe a una **mutación** en el gen de una proteína de unión a ADN metilado (MeCP2). El Síndrome de Beckwith-Wiedemann se puede atribuir a la herencia en exclusiva (ya sea por delección o por disomia unipaternal) de un cromosoma 15 materno. La delección del cromosoma 11 paterno produce el Síndrome de Prader-Willi, y la del materno el Síndrome de Angelman. Los cambios en los patrones de metilación del ADN han sido relacionados con el desarrollo de procesos neoplásicos.

Así, la hipermetilación de las secuencias promotoras parece ser la responsable de la inactivación de un buen número de genes supresores de tumores, sobre todo en cánceres esporádicos: p16/INK4a (en linfomas y muchos tumores sólidos), E-caderina (en carcinomas de mama, gástricos y de tiroides), BRCA1 (en carcinoma de mama), etc. Por otro lado, se han descrito "reactivaciones de genes marcados" (IGF2, H19 y p57/Kip2) en algunos casos de tumores de Wilms, hepatoblastomas, carcinomas uterinos, de esófago, de pulmón, de próstata, etcétera.

En cualquier caso, aunque no se alterasen los patrones normales de metilación, la metilación de las citosinas estaría siempre favoreciendo su desaminación espontánea y, por tanto, habría una clara tendencia a la producción de transiciones (C/G a T/A). Desde la obtención de la primera oveja clónica (Dolly) se ha generalizado la producción de organismos clónicos mediante trasplante nuclear a partir de células diferenciadas del adulto.



Cromosomas

Estructura visible al microscopio que se observa antes de la duplicación celular en el núcleo de las células. Por lo general, tiene forma de bastoncillo. Está compuesto por el llamado ácido desoxirribonucleico (ADN) y algunas proteínas. El número de e identificación de utilizando ello cromosomas es siempre el mismo para todos los individuos de una especie y para todas las células de un individuo, excepto para las sexuales (espermatozoides y óvulos), cuyo número se reduce a la mitad.

Mutación

Cambio en la información hereditaria debida al azar. Este cambio puede comprender desde un par de bases en el ADN hasta segmentos enteros de cromosomas.



Figura 6.
Fuente: shutterstock/73158286

Sin embargo, solo un porcentaje muy pequeño consiguen llegar a término (la mayoría no sobrepasan el estadio de blástula), y suelen presentar una gama bastante amplia de anormalidades. Incluso cuando se consigue completar el proceso de desarrollo, los organismos clónicos que se han obtenido hasta la fecha empiezan a presentar indicios de envejecimiento precoz. Habiéndose descartado otras explicaciones, como el acortamiento de los telómeros, los datos actuales apuntan que la “reprogramación epigenética incorrecta” de los núcleos somáticos trasplantados podría ser la causa principal de todos los problemas mencionados.



¡Lectura recomendada!

Contribución genética, ambiental y epigenética en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista

Adriana Díaz y Alejandro Díaz.

Metodología y técnicas en genética del comportamiento

La genética necesita de modelos animales para el estudio de los rasgos y procesos que serían imposibles en seres humanos, no solo por motivos éticos sino también debido a limitaciones temporales. Estos modelos animales permiten, entre otros, aislar fenotipos, cruzar sujetos consanguíneos, incluir o excluir genes del genoma de los sujetos experimentales, clonar sujetos, sobreexpresar productos biológicos, etcétera.



Ejemplo

Los estudios genéticos utilizan diversos organismos para sus estudios, entre ellos bacterias, levaduras, moscas, gusanos, peces y diversos tipos de mamíferos (roedores, conejos, ovejas,). En el caso de la psicogenética las especies más utilizadas son los roedores, tanto ratas como ratones.



Figura 7.
Fuente: shutterstock/691546582

Abordaje desde el fenotipo

La investigación en psicogenética empezó utilizando modelos animales que no implicaban ningún tipo de manipulación genética y que se basan en apareamientos programados. De esta manera, se conseguían aislar fenotipos concretos y con ello a los genes asociados a esos fenotipos, por eso se dice que este tipo de abordaje es desde el fenotipo al gen.

Cría selectiva o selección artificial

Mediante este procedimiento se persigue obtener líneas de animales extremos para una característica fenotípica. En el caso de la psicogenética, lo más interesante es criar dos líneas opuestas para un rasgo para poder comparar sus genotipos. Para ello se parte de una población heterogénea, de manera que estén representados todos los genes, la cual se evalúa para el rasgo que quiere estudiar, por ejemplo: la inteligencia. En este caso, y tratándose de roedores, se podrían utilizar un Laberinto de Tolman que es un laberinto elevado en el que el roedor es situado en un compartimiento de salida y debe encontrar la meta, en la que obtendrá un reforzador (normalmente comida).

El recorrido es el siempre el mismo, de manera que los animales deben aprenderlo y evitar entrar en los brazos del laberinto que no conducen a la meta. A partir de las puntuaciones obtenidas se escogen aquellos sujetos que tienen puntuaciones más extremas para ese rasgo y se agrupan en función de los resultados dos en dos grupos opuestos (grupo de animales más listos y grupo de animales más torpes). Una vez hechos los grupos opuestos, se aparean los animales de cada grupo entre ellos.

Con las crías nacidas se repite el mismo procedimiento durante generaciones sucesivas (unas 20), evitando apareamientos consanguíneos. Si el rasgo estudiado depende de factores genéticos, después de varias generaciones conseguimos fenotipos opuestos en las cepas seleccionadas: una línea de animales extremadamente listos contra una línea de animales extremadamente torpes. Pese a que se evitan los cruces consanguíneos, los sujetos que pertenecen a la misma línea comparten una homocigosis aproximada del 60 % de sus alelos. Así pues, la cría selectiva es una metodología basada en el fenotipo: se selecciona a los animales con puntuaciones extremas para un rasgo para crear dos líneas opuestas para ese fenotipo.

Figura 8.
Fuente: shutterstock/691546411

Cepas consanguíneas

Este tipo de cría selectiva pretende obtener sujetos homocigóticos para todos los loci con base en cruzar hermanos entre sí y así, después de sucesivas generaciones, obtener sujetos idénticos tanto genotípicamente como fenotípicamente. A las cepas consanguíneas también son denominadas cepas inbred (endogámico en inglés), que es un término que se contrapone al de outbred, que indica que los apareamientos se realizan evitando cualquier parentesco genético. Se parte de una población general y se inician los apareamientos entre hermanos, las crías de estos hermanos se aparean entre ellos, y así sucesivamente, durante aproximadamente unas 20 generaciones.

Las diferencias individuales dentro de una cepa se deben a factores ambientales. En cambio, cuando se comparan dos cepas inbred que viven bajo el mismo ambiente, las diferencias entre estas ponen de manifiesto influencias genéticas para la conducta estudiada.

Modelos con animales manipulados genéticamente: abordaje desde el genotipo



Las recientes técnicas de manipulación genética han permitido alterar a voluntad el genotipo de los individuos, tanto excluyendo genes, como haciendo que los genes se expresen en momentos determinados, como introduciendo genes de una especie en otras. El objetivo de estas manipulaciones es observar cómo afecta la manipulación de un gen concreto al fenotipo de los sujetos, por eso se trata de un abordaje desde el genotipo. Los animales que suelen utilizarse para este tipo de manipulaciones son los ratones (modelos murinos), ya que el genoma de esta especie está ampliamente caracterizado. **Las principales técnicas de manipulación genética utilizadas por la psicogenética son la eliminación de genes (knock-out) y la introducción de genes de una especie en otra (transgénicos).**

Bloqueo (*knock-out*) selectivo de genes

Es posible alterar el genoma de un animal manipulando genes individuales mediante el uso de una compleja secuencia de tratamientos. Células madre embrionarias (ES, del inglés **Embryonic Stem Cells**) son tomadas del blastocisto de un ratón en desarrollo, durante el estadio de mórula del desarrollo temprano. Estas células normalmente generarían un animal adulto, pero pueden ser cultivadas en un medio que impide su diferenciación, pero no su crecimiento y multiplicación. Las células ES detenidas en su desarrollo pueden entonces ser sometidas a uno de una variedad de procedimientos para insertar segmentos de ADN en lugares específicos.

Las células ES resultantes pueden ser evaluadas para determinar si portan la secuencia de ADN modificada. Por ejemplo, si el gen insertado confiere resistencia a un antibiótico específico, las células con este nuevo gen crecerán en un medio conteniendo el antibiótico. Una vez que se determinó que las células contienen el gen apropiado, son inyectadas en un blastocisto receptor, y este es implantado en una hembra receptora. El ratón resultante se describe como un animal quimérico porque es creado con fragmentos de ADN de más de dos organismos diferentes.



¡Datos!

1. Este procedimiento generalmente resulta en la perturbación de un gen particular en el animal quimérico.
2. En algunos casos, esos animales quiméricos pueden ser detectados visualmente por el patrón de su pelaje. Líneas de ratones de genes *knock-out* (bloqueados) pueden entonces ser producidas de acuerdo a protocolos de cría estándar.
3. Las técnicas de *knock-out* han sido utilizadas para producir cepas de ratones que carecen de **proteínas** receptoras de neurotransmisores particulares.
4. Los animales resultantes son, por lo tanto, deficientes en su habilidad de responder a un neurotransmisor muy específico.



Proteínas

Macromoléculas formadas por cientos o miles de aminoácidos, diversas funciones en los seres vivos, como transportadores, catalizadores estructuras, etcétera.



Ejemplo

Por ejemplo, perturbar el gen que codifica para uno de los tipos de receptores de serotonina, llamado 5-HT 1B, produce ratones deficientes en receptores de serotonina que exhiben una variedad de efectos comportamentales.

Éstos son generalmente más agresivos, desarrollan más rápidamente una adicción a la cocaína y responden más rápidamente en tareas de aprendizaje que los ratones salvajes (Brunner y Hen, 1997). Dichos resultados son consistentes con más estudios convencionales, sugiriendo que la serotonina está implicada en la regulación de los niveles generales de activación o impulsividad. Se puede argumentar que algo similar ocurre con otro neurotransmisor, la dopamina, que también tiene varios tipos de receptores en el sistema nervioso de los mamíferos. Una cepa **knock-out** deficiente en uno de estos receptores, llamado D₃, es notoria por su tendencia a entrar en espacios abiertos (Steiner et ál., 1998). La evitación de espacios abiertos de los ratones normales es parte de su repertorio de comportamiento antipredatorio.

Así, los ratones deficientes en receptores de serotonina y receptores de dopamina son más impulsivos que los salvajes de su misma especie. Nótese, sin embargo, que en estos casos el cambio genético es introducido muy temprano en el desarrollo, permitiendo así que ocurran reacciones compensatorias. **Cuando el objetivo es entender las relaciones genes-comportamiento, sería deseable tener la capacidad de activar e inhibir genes en tejidos específicos (p. ej., en un área cerebral determinada, en un momento específico).** Los knock-outs inducibles minimizarían los procesos compensatorios.

Animales transgénicos

La creación de organismos transgénicos consiste en introducir un gen de una especie (humana) en el genoma de otra especie (ratones). De esta forma se puede aislar y caracterizar la expresión de ese gen, lo que facilita el estudio de su participación en la expresión de rasgos y enfermedades, así como sus mecanismos de actuación. Además, pueden utilizarse estos animales para probar nuevos agentes terapéuticos. En este caso la inserción del gen no está dirigida como en los **knock-outs** si no que se produce de forma aleatoria. En la primera fase se aísla la secuencia de ADN que contiene el gen objeto de llamado transgen.



Figura 10.
Fuente: shutterstock/556378909

Mediante técnicas de manipulación genética se añade a secuencia un promotor propio de la especie a la que vamos a inyectar el transgen para garantizar la expresión génica. Aunque esta secuencia de ADN modificada puede introducirse en el genoma del receptor a través de la infección de células madre embrionarias (igual que en los **knock-out**), la técnica más utilizada y eficaz es inyectar la secuencia directamente en óvulos fecundados, concretamente en el pronúcleo masculino.

Así a los animales transgénicos se introduce un gen de otra especie para poder estudiar de forma controlada su expresión y poder caracterizar sus mecanismos y probar nuevos agentes terapéuticos en ellos.



Video

Ciencia express: Transgénicos

PV/EHUko Kultura Zientifikoko Katedra - Cátedra de Cultura Científica de la UPV/EHU

Corral, A., y Pardo, P. (2005). *Psicología evolutiva I: introducción al desarrollo*. Vol. I. (2012). Madrid, España: UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.

Fernández, P. J., Fernández, P. A. M., y Santos, H. J. (2004). *Genética*. Madrid, España: Editorial Ariel.

Karp, G., (2014). *Biología celular y molecular*. (7 ed.), México, D. F., México: Editorial McGraw-Hill Interamericana.

BIBLIOGRAFÍA

