

TEMA 3: GENÉTICA DE LA CONDUCTA

3.1 CONCEPTO DE LA GENÉTICA DE LA CONDUCTA

Lo difícil de este caso es definir el fenotipo, pues la conducta es algo continuo, variable y difícil de definir objetivamente.

Galton, fundador de la Genética de la Conducta, demostró que la inteligencia humana tiene una base genética: el grado de eminencia intelectual de los familiares masculinos de personajes eminentes era más probable cuanto mayor era el grado de parentesco familiar.

Objetivo: explicar cómo y cuánto influyen los genes (genotipo) sobre la conducta (fenotipo)

Conceptos:

- **Rasgo monogénico o mendeliano**: un único gen involucrado
- **Herencia poligénica**: es lo más normal: rasgo conductual influido por varios genes
- Lo normal es que las **diferencias fenotípicas** entre individuos sean **cuantitativas**: los rasgos cuantitativos suelen ser poligénicos

Asume como propios los postulados y datos de la genética mendeliana, de la **genética molecular** y de la **teoría sintética de la evolución**.

3.2 GENÉTICA MENDELIANA DE LA CONDUCTA

3.2.1 Conducta humana

Fenilcetonuria: retraso mental debido a un defecto monogénico. Sin recibir ningún tipo de tratamiento temprano tienen un CI inferior a 50. Esto se debe a un alelo recesivo de un gen ubicado en el cromosoma 12. Se previene con una dieta carente de fenilalanina mantenida hasta después de la adolescencia.

Síndrome de X frágil: defecto monogénico asociado a una discapacidad psíquica. Es la segunda causa de discapacidad psíquica moderada en varones, sólo por detrás del síndrome de Down. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres ya que se trata una alteración genética asociada al cromosoma X (enfermedad genética ligada al sexo).

Es difícil establecer la relación directa entre un gen y un rasgo conductual definido porque:

- La conducta suele estar muy influida por el ambiente
- Es habitual el **pleiotropismo**: cada gen influye sobre la expresión de otros genes

Casos de caracteres mendelianos o monogénicos:

OBESIDAD. Tres tipos:

- **Gen responsable de la producción de leptina,** hormona que regula la ingesta actuando sobre receptores hipotalámicos: potencia la señal de saciedad y reduce el valor hedónico de la comida. La mutación consiste en una delección de guanina en la posición 133 que da lugar a una leptina fisiológicamente inactiva.
- **Alelo mutante en el gen que codifica el receptor neuronal de leptina:** mutación que determina un truncamiento de la proteína receptora que anula su funcionalidad.
- **Gen que codifica el receptor de melanocortina MCR4:** mutaciones que deterioran su funcionalidad van acompañadas en los sujetos portadores de hiperfagia y obesidad, aunque no tan importantes como en los casos descritos relacionados con la leptina.

LENGUAJE. Mutación sin sentido en el gen FOXP2: alteración de capacidades lingüísticas y dificultades motoras orofaciales (dispraxia facial). Es un gen muy conservado filogenéticamente y ha sufrido una evolución muy rápida muy tardíamente (solo 3 sustituciones de aminoácidos de la proteína difieren entre ratones y humanos y 1 entre primates y ratones). Ha sufrido una fuerte selección positiva en la especie humana. Tiene pocas variantes y son muy negativas.

MODELOS ANIMALES. El fenotipo se define operativamente. Lo más que podemos afirmar es que ese gen es factor necesario para la presencia de ese fenotipo en ese contexto.

Narcolepsia. Trastorno relacionado con el sueño, se manifiesta con cataplejía (pérdida de tono muscular y equilibrio). Mediante crianza selectiva de perros se demostró que la causa es un alelo recesivo: mutación del gen que codifica la **hipocretina** (neurotransmisor en el hipotálamo que regula los niveles de alerta o vigilancia).

3.2.2 Genética Mendeliana de la Conducta: Base Neurobiológica

El exceso o carencia de cada uno de los **neurotransmisores** suele relacionarse con alteraciones muy notables en la conducta humana. Sobre ellos actúan los **psicofármacos** y las **sustancias psicoactivas**.

SEROTONINA: Niveles bajos -> **depresión, dificultades** para el **autocontrol** y despliegue excesivo de **conductas agresivas**. Los genes relacionados son:

- **Gen que codifica el transportador de la serotonina,** del cual existen dos alelos en la población humana (L "long" y S "short"):
 - Homocigóticos para el alelo S: ansiedad y tendencia a evitar situaciones amenazantes, puntuación más alta en neuroticismo, y para ellos y en menor medida para los heterocigóticos LS las experiencias traumáticas (estrés, maltrato, etc.) provocan con mayor frecuencia trastornos depresivos que en los homocigóticos L.
 - Homocigóticos LL: sociables
 - Portadores del alelo S: muestran hiperreactividad de la amígdala, involucrada en el procesamiento emocional de los estímulos

- **Gen de la monoaminooxidasa A (MAOA):** era inactivo en una familia con un historial de impulsividad, conductas violentas y antisociales. En adultos la inhibición de este gen aumenta los niveles de serotonina. Durante el desarrollo esa inhibición ocasiona una regulación del sistema que, al final, hace que los niveles de serotonina bajen o no tengan efecto sobre las neuronas postsinápticas.

DOPAMINA: Niveles bajos -> alteraciones motoras: **Parkinson**. Niveles altos -> deterioro conductual: **Esquizofrenia**

- **Poliformismo en la proteína que constituye el receptor D4 de dopamina:** los individuos que portan la variante codificada por el alelo largo tienden a ser personas ávidas de novedad y buscadores de situaciones placenteras. Relacionada con las alteraciones del síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Portadores de este alelo son propensos a hacerse adictos a sustancias de abuso.

3.3 GENÉTICA CUANTITATIVA DE LA CONDUCTA

Cada alelo contribuye con una cierta cantidad al fenotipo observado. Mientras que los rasgos cualitativos son **monogénicos**, los cuantitativos son, por lo general, **poligénicos**.

Dosis génica: *número de veces que aparece un alelo de un gen en un genotipo.*

Valor genotípico: *resultado de sumar la dosis génica de cada alelo multiplicada por el valor aditivo de cada alelo.* Para obtener el **valor total** (cuantitativo) **del fenotipo** tenemos que sumar los valores genotípicos de todos los genes aditivos que intervienen en el rasgo.

3.3.1 Concepto de heredabilidad

Heredabilidad (H): *valor numérico entre 0 y 1 que representa la proporción de variabilidad atribuible a diferencias genéticas.*

Varianza fenotípica o total (**VT**)= varianza genética (**VG**) +varianza ambiental (**VA**)

$$H = V_G / V_T \quad H = V_G / (V_G + V_A)$$

Cría selectiva o selección artificial: usada en agricultura y ganadería para conseguir razas cada vez más productivas, seleccionando a los reproductores ideales o a los mejores ejemplares. Sse puede aplicar a rasgos anatómicos o fisiológicos y a rasgos conductuales.

Una manera directa de calcular la heredabilidad (H) consiste en evaluar el efecto de la cría selectiva entre dos generaciones:

Diferencial de Selección S= Diferencia de medias entre la de la población general (M) y la de la elegida (M'): $S = (M' - M)$

Respuesta de Selección R= Diferencia entre la media de las alubias descendientes (M'') y la media de la población general: $R = (M'' - M)$

La heredabilidad del rasgo puede escribirse como: $R/S = (M'' - M) / (M' - M)$

Fenómenos de **dominancia** y **epistasia**:

- V_{Gd} : varianza debida al efecto de la **dominancia** (basta una copia del alelo dominante para obtener el efecto máximo sobre el genotipo; si toda la varianza en la población se debiese a este efecto, no respondería a la selección): interacción intralocus
- V_{Gi} : varianza atribuible a la **epistasia** (se da interacción entre genes que ocupan diferentes loci)

Entonces la heredabilidad en sentido amplio:

$$H = (V_{Ga} + V_{Gd} + V_{Gi}) / (V_{Ga} + V_{Gd} + V_{Gi} + V_A)$$

La **heredabilidad en sentido estricto** se puede expresar como: $H = V_{Ga} / V_T$

Desde la genética de la conducta se evalúa la varianza genética a través del parentesco genético, y en cada parentesco se combinan de forma diferente los tres componentes de la varianza genética. La **epistasia** es compartida sólo al 100% entre los hermanos monocigóticos. Su efecto sobre los rasgos cuantitativos es escaso.

El valor de la heredabilidad calculado a partir del parentesco, es el valor de la correlación entre los parientes considerados dividido por el grado de parentesco genético. Esto puede hacerse cuando es posible asumir que los efectos del ambiente se distribuyen al azar con respecto a los valores genotípicos y que no se da interacción genotipo-ambiente.

Cuando la influencia del ambiente no correlaciona con la de los genes (cosa que no siempre es así) como p. ej., en la **dermatoglia** (el estudio de las huellas dactilares), la heredabilidad es igual al valor de la correlación entre gemelos monocigóticos. Aquí se habla de heredabilidad en sentido amplio, ya que comparten el 100% de los alelos (aditivos y no aditivos).

TABLA 3.2. Relación genética según el parentesco y proporción de varianza genética compartida

PARENTESCO	GRADO DE RELACIÓN GENÉTICA (R)	PROPORCIÓN VARIANZA ADITIVA COMPARTIDA	PROPORCIÓN DE VARIANZA GENÉTICA POR DOMINANCIA COMPARTIDA
Hermanos gemelos monocigóticos (MZ)	1 (100%)	1	1
Hermanos gemelos dicigóticos (DZ)	0.5 (50%)	0.5	0.25
Hermanos completos (HC)	0.5 (50%)	0.5	0.25
Hermanos por parte de un solo progenitor (1/2H)	0.25 (25%)	0.25	0
Progenitor/Hijo (PH)	0.5 (50%)	0.5	0

En el caso de los rasgos psicológicos el ambiente es relevante. Para ello se usan las fórmulas de **Falconer** (Falconer y Mackay, 1996):

- Heredabilidad en sentido amplio: $H = r_{MZ}$ ó $H = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$
- Efecto del ambiente compartido: $c^2 = 2r_{DZ} - r_{MZ}$
- Ambientalidad específica no compartida: $e = 1 - r_{MZ}$

Las fórmulas están basadas en las siguientes igualdades:

$$r_{MZS}=H,, \quad r_{DZS}=0.5H,, \quad r_{MZJ}=H+c^2,, \quad r_{DZJ}=0.5H+c^2,, \quad r_{ADOPT}=c^2$$

Entre hermanos se calcula a partir de la correlación entre hermanos completos y la correlación entre medios hermanos: $H = 4 (r_{HC} - r_{HM})$

Todas estas fórmulas dan un valor aproximado de la heredabilidad y asumen que las correlaciones entre genes y ambiente son las mismas para todos los grados de parentesco. La principal **limitación** es que su aplicación se limita al momento y a la población en que se ha obtenido.

Cooper y Zubek en 1958, con el experimento de las ratas *listas* y *torpes*, mostraron que un valor alto de H no significa que ese rasgo no esté influido por factores ambientales.

3.3.2 Genética Cuantitativa de la Conducta Humana

La inteligencia (I)

Se mide a través del **cociente intelectual (CI)** y su **distribución es normal** con media 100 y desviación típica de 15. Los resultados se dan en **percentiles** (porcentaje de la población que está por debajo, no permite comparar personas individuales: no sabemos qué significa 1 punto de diferencia en el CI).

H en sentido amplio del CI: 0.75 para MZS, 0.04 para ADOPTJ -> la influencia del ambiente compartido es nula: los factores ambientales de variabilidad son peculiares para cada individuo. H aumenta con la edad a la vez que disminuye la influencia del ambiente (sugiere que los individuos buscan el ambiente que correlaciona con sus propensiones genéticas).

La mayor parte de la varianza genética de la I general o factor g es de tipo aditivo. En cuanto a capacidades cognitivas más específicas (I verbal, I espacial, memoria...) **H** es algo menor que la del CI, dando **0.5**.

Psicopatología

Esquizofrenia: caracterizada por alucinaciones y falsos pensamientos, deterioro en la capacidad para diferenciar la realidad de la ficción, paranoia o manía persecutoria. Incidencia del 1% en todas las sociedades.

Alteraciones del humor:

- **Síndrome bipolar:** alternancia de fases maníacas y depresivas, con una incidencia del **1%**
- **Síndrome unipolar** (depresión unipolar), incidencia hasta de un **5%**, (doble de mujeres que de hombres). Del 15-20% de estos pacientes se suicidan. Son síndromes influidos por factores genéticos en cierta medida.

Trastornos de ansiedad:

Entre los trastornos de la ansiedad se encuentran:

- **Neurosis obsesivo-compulsiva**, intrusión de pensamientos obsesivos y necesidad compulsiva de ejecutar repetidamente actos normalmente irrelevantes para evadir la amenaza que sugieren los pensamientos obsesivos.
- **Ataques de pánico y fobias**: por ejemplo, agorafobia.

Aquí los estudios sobre el porcentaje de coincidencia entre los familiares no son concluyentes, pero debe destacarse la influencia de factores genéticos. Los estudios de selección con ratones demuestran que la emocionalidad es un rasgo influido por genes aditivos.

3.4 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y CONDUCTA HUMANA

Consideramos como mutación:

- Cualquier **cambio** en la secuencia normal de **nucleótidos** del ADN
- **Cambios cuantitativos**: aumento o disminución del ADN del núcleo celular
- **Modificaciones en la ubicación** de trozos de ADN con o sin efectos fenotípicos

3.4.1 Alteraciones del Número de Cromosomas: Mutaciones Genómicas

La **diploidía** es la situación normal: por cada cromosoma hay otro cromosoma estructuralmente igual, su **homólogo**. A la dotación cromosómica de una célula se le da el nombre de **cariotipo**.

POLIPLODÍAS: cuando el nº de cromosomas de una célula o de todas las células del organismo es múltiplo exacto del nº haploide normal (n) se dice que esa **célula** u organismo es **euploide**.

- **Triploidía**: $n=3$. Se puede deber a la fecundación de un óvulo por 2 espermatozoides o a que en alguna de las dos divisiones meióticas no tenga lugar la disyunción normal de los cromosomas (gameto diploide). La triploidía **no es viable**, y causa un 15-18% abortos humanos.
- **Tetraploidía**: $n=4$. Produce el 5% de los abortos espontáneos humanos. Debidos a duplicación cromosómica sin división celular (**endoploidía**, normal en tejidos con intensa actividad metabólica, como el hígado).

ANEUPLOIDÍAS: Alteración en el número normal de cromosomas, debido a la no disyunción meiótica (en la 1ª ó en la 2ª división meiótica), dando lugar a un gameto con un cromosoma repetido o ausente.

- **Monosomías**: ($2n-1$). Incompatibles con el desarrollo. El único caso viable es el del síndrome de Turner cuyo signo es **45, X** (falta el cromosoma X). Mujeres (1/3.000): baja estatura, cuello ancho, tórax en escudo y escaso desarrollo sexual en la pubertad (pobre desarrollo de horarios), $CI < 90$. Los varones no presentan cromatina sexual o corpúsculo de Barr.
- **Trisomía**: ($2n+1$). En las relacionadas con los cromosomas sexuales, hay 3 acompañadas de fenotipos casi normales:
 - **47,XXX**: en mujeres fenotípicamente normales con un mayor nivel de discapacidad psíquica y menor índice de fertilidad.

- **47,XXY** o síndrome de Klinefelter: son varones que al llegar a la pubertad empiezan a dar muestras de **hipogonadismo**, presentan poco desarrollo sexual y son poco fértiles. Suelen ser altos, delgados y de piernas largas. Su CI es ligeramente inferior al normal. Incidencia 1/1000.
- **47, XYY** son varones particularmente corpulentos, de carácter violento y propensos a realizar delitos penales, aunque esto no demuestra que el cromosoma Y extra sea responsable de la agresividad de estos individuos.
- **Trisomías Autosómicas**: El síndrome de Down o trisomía 21 es el más común y mejor conocido, y constituye la causa genética más frecuente de retraso mental moderado. Fue descrito por primera vez por Langdon Down (1866). Dos aspectos destacados de la presencia poblacional:
 - Edad avanzada de la madre cuando nacen estas personas (pierde eficiencia el proceso de aborto de embriones anormales). La trisomía es causada por la no disyunción en la gametogénesis femenina (formación del óvulo). 5-6% es de origen paterno.
 - La variante familiar implica una translocación

Siempre que aparece un cromosoma Y el fenotipo es masculino (independiente del número de cromosomas que presente) y aparece un corpúsculo de Barr por cada cromosoma X extra.

Cromosomas Sexuales, Sexo y Cromatina de Barr

(**Sexo heterogamético**: masculino (dos cromosomas sexuales diferentes: X e Y). **Sexo homogamético**: femenino (XX)). La masculinidad es el resultado de la expresión de un gen (llamado **SRY**) que se halla sólo en el cromosoma Y, el cual produce una sustancia llamada **factor de determinación testicular** (FDT o TDF) que determina la diferenciación de los testículos de las células germinales embrionarias indiferenciadas.

La mayor parte del cromosoma X se inactiva a partir de cierto momento dando lugar a la cromatina de Barr que aparece como un cuerpo oscuro y compacto de células teñidas en interfase (cuando no se están dividiendo) y siempre aparece cuando hay más de un cromosoma X. La inactivación se debe a un gen llamado **XIST** que produce un ARN que se une al cromosoma X (a uno de los 2 al azar) impidiendo su transcripción. Esta inactivación permite asegurar que la dotación génica de machos y hembras sea la misma.

3.4.2 Alteraciones Estructurales de los Cromosomas: Mutaciones Cromosómicas

Los cromosomas a veces pierden o ganan material genético (ADN), produciéndose un cambio estructural:

Deleciones e Imprinting Genómico

Se pierde un trozo del cromosoma y desaparece del cariotipo. Se produce un desequilibrio cromosómico. Una persona portadora será **hemicigótica** en ese segmento. La consecuencia fisiológica y psicológica de cada deleción depende del tamaño del segmento deleciónado y del número y función de los genes que lleva el fragmento. Se necesitan dos alelos de cada gen

contenidos en cada uno de los cromosomas homólogos para un desarrollo normal y que cada uno proceda de cada uno de los dos progenitores.

La deleción puede ser **terminal** o **intersticial** y puede generarse por:

- Rotura cromosómica y pérdida del segmento acéntrico
- Recombinación desigual entre cromosomas homólogos o cromátidas hermanas mal alineadas
- Segregación anormal de una translocación o una inversión equilibrada

Se puede identificar mediante técnicas de bandeado de alta resolución y constituyen mecanismos de mutación. Síndromes asociados a deleciones:

- **Síndrome de Prader-Willi y Angelman:** la **impresión genómica** (masc./ fem.) o gamética, un proceso que marca los cromosomas materno y paterno de modo diferente, puede generar diferencias en la expresión fenotípica en pacientes con deleciones que parecen idénticas en extensión, pero resultan diferentes en cuanto a su origen parental. Ambos síndromes aparecen cuando se da una deleción en el brazo largo del cromosoma 15.
- **Síndrome de maullido de gato:** aparece cuando se pierde por deleción el trozo p (petit) 15 del cromosoma 5. El llanto de estos niños se parece al maullido de un gato debido a malformación en laringe y glotis, son deficientes mentales y sufren otras malformaciones anatómicas.
- **Mola:** Se desarrolla cuando un espermatozoide humano fecunda un óvulo que carece de núcleo. Es una masa placentaria carente de feto. Aunque el número de cromosomas es diploide, 46 XX (parece que los cromosomas del espermatozoide se duplican), el hecho de que no haya aportación materna ocasiona un desarrollo enormemente anómalo. Es otro ejemplo de **impresión genómica.**

Traslocaciones

El trozo no se pierde y se une a otro cromosoma. Son **reordenaciones genéticas equilibradas:**

- **Traslocaciones recíprocas.** Son intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos. No suelen producir efectos sobre el fenotipo por ser equilibrado. Si es desequilibrado dificulta el apareamiento de los segmentos homólogos durante la 1ª división meiótica, pudiendo afectar a los descendientes.
- **Traslocaciones robertsonianas.** Es la unión por el centrómero de los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos con pérdida de los brazos cortos (al fusionarse 2 cromosomas, en el cariotipo aparecen como uno solo). Alrededor de un 5% de individuos con Síndrome de Down no presentan la trisomía del cromosoma 21, pero sí una traslocación robertsoniana 14-21.

Inversión

El trozo se inserta donde estaba pero orientado en sentido contrario:

- **Inversiones pericéntricas:** el fragmento que se rota tiene el centrómero

- **Inversiones paracéntricas:** el fragmento que se rota no tiene el centrómero

Conllevan a dificultades en la recombinación, apareciendo **bucles** (apareamientos complejos de más de dos cromosomas)-> gametos estériles.

Duplicación

Un trozo de ADN de un cromosoma se copia dos veces. Si es muy grande puede contener un gen completo o más. Se puede producir por un apareamiento desigual entre cromosomas homólogos en la meiosis I, donde al separarse uno de los cromosomas roba un fragmento de su homólogo en vez de intercambiarlo como es lo normal en el sobrecruzamiento.

ENFERMEDADES

Genética mendeliana de la conducta:

- **Fenilceturia:** alelo recesivo 12
- **Síndrome de X frágil:** cromosoma X
- **Obesidad:** leptina, su receptor y melanocortina
- **Dispraxia facial** (gen FOXP2)
- **Narcolepsia:** neurotransmisor hipocretina

Mutaciones genómicas:

- 45, X: **Síndrome de Turner**
- 47, XXX: **Síndrome de Klinefelter**
- 47, XYY: hombre corpulentos y violentos
- Trisomía 21: **Síndrome de Down**

Mutaciones cromosómicas:

- **Síndrome de Prader-Willi** (impresión genómica masculina)
- **Síndrome de Angelman** (impresión genómica femenina)
- **Síndrome de maullido de gato** (deleción p15 cromosoma 5)
- **Mola**, 46XX (óvulo sin núcleo, impresión genómica)