

# **Neurofisiología – cátedra 1**

Prof. Reg. Adj. a cargo: Nancy China

## **Elementos de genética y epigenética**

2024

## Índice

Preguntas para guiar la lectura.....	página 3
Aminoácidos y proteínas.....	página 4
¿Qué son el ADN y el ARN?.....	página 5
Qué información codifica el ADN? ¿Qué es el código genético?.....	página 6
¿Qué es el genoma? ¿Qué se entiende por gen? ¿Qué aportó el proyecto Genoma Humano?.....	página 9
Mutaciones y polimorfismos genéticos.....	página 11
Cromosomas, cromatina.....	página 12
Genotipo y fenotipo.....	página 14
La regulación de la expresión genética. La epigenética.....	página 16
Bibliografía consultada.....	página 20
Links a videos sobre transcripción y traducción del ADN.....	página 20

## Preguntas para guiar la lectura

A continuación, se plantea una serie de preguntas para dirigir la lectura del presente material; léelas atentamente. Es posible que no tengas los conocimientos suficientes para responder algunas (o muchas de ellas). Sin embargo, podés reflexionar sobre qué se está preguntando y anotar las ideas que te van surgiendo, aunque no constituyan una respuesta formal.

Activar los conocimientos previos, aunque sean insuficientes, es una parte muy importante para aprender nuevos conceptos. ¿Por qué? Porque aprender conceptos implica asociar nuevas ideas a las ideas preexistentes, estructurarlas y darles una nueva organización.

1. ¿Qué son el ADN y el ARN?
2. ¿Qué son los aminoácidos?
3. ¿Qué información codifica el ADN?
4. ¿Qué es el código genético?
5. ¿Qué se entiende por gen?
6. ¿Dónde se ubican los genes?
7. ¿Somos idénticos genéticamente?
8. ¿Qué se entiende por genoma y genotipo?
9. ¿Qué se entiende por fenotipo?
10. ¿Todas las células de un organismo humano tienen el mismo ADN?
11. ¿En todas las células está activo todo el ADN?
12. ¿Qué significa epigenética?
13. ¿Qué importancia tiene la epigenética para el estudio de la conducta?

## Elementos de genética y epigenética

“La totalidad de los organismos vivos, desde los virus al hombre, deben su origen, propiedades y desarrollo a dos grandes clases de macromoléculas: los ácidos nucleicos y las proteínas. La vida, con sus millares de variedades, está pues formada por los cuatro tipos de nucleótidos de los ácidos nucleicos y los 20 aminoácidos de las proteínas. No hay una conclusión en la biología más universal ni más impresionante”.

Jacques Monod

### Aminoácidos y proteínas

En este material, se expondrán algunos conceptos básicos sobre genética y epigenética (a nivel molecular) que son necesarios para comprender los mecanismos de la interacción entre los genes y el ambiente durante el desarrollo del sistema nervioso (ontogenia) y en la modificación plástica de los circuitos cerebrales por efecto de la experiencia y el aprendizaje.

Todos los organismos están constituidos por células y toda célula proviene de la división de otra célula. Las células hijas resultantes de la división heredan las características de la célula madre y las transmiten a sus propias células hijas gracias a la información genética contenida en el ADN. La información genética se utiliza para fabricar las proteínas estructurales que constituyen el edificio celular, así como las enzimas que regulan el metabolismo. Aunque sólo hay 20 aminoácidos en la naturaleza, su combinación permite fabricar una enorme cantidad de proteínas, cada una con propiedades funcionales distintivas<sup>1</sup>. La variedad de proteínas está asociada a la complejidad de un organismo. A mayor complejidad, mayor variedad proteica, porque la especialización de los distintos tipos celulares (células musculares, hepáticas, neuronas), la coordinación de las células dentro de los tejidos y órganos y el funcionamiento integrado del organismo requiere una enorme variedad de proteínas estructurales y enzimas. El ADN almacena y permite la transmisión hereditaria de la información para fabricar todas esas proteínas.

---

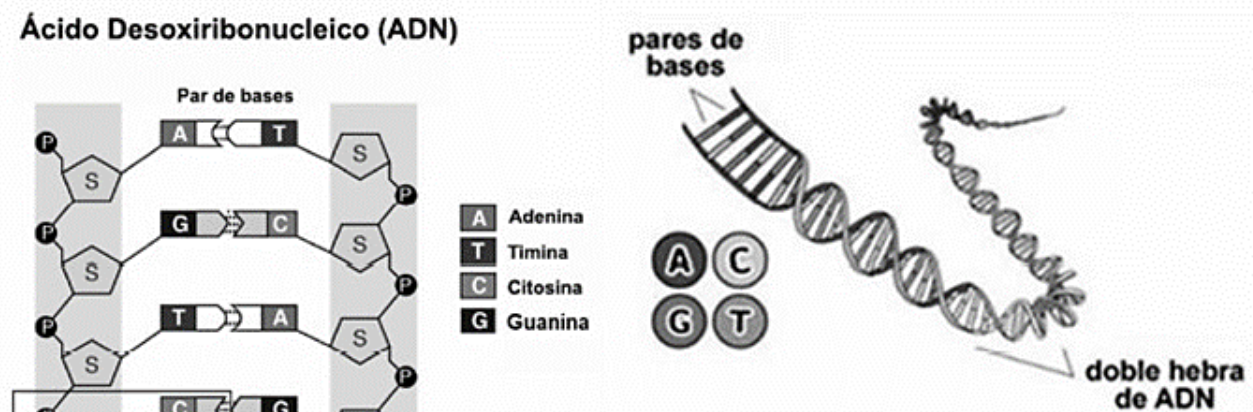
<sup>1</sup> Los aminoácidos (AA) son moléculas orgánicas caracterizadas por su composición química (poseen un grupo amino y un grupo carboxilo), capaces de unirse formando moléculas cada vez más complejas (dos AA que se unen forman un dipéptido, tres un tripéptido, etc). Las cadenas de AA se denominan péptidos o polipéptidos; cuando superan la longitud de 50 AA, se denominan proteínas. Las proteínas tienen una estructura tridimensional estable definida, por ejemplo, pueden formar un canal iónico o una fibra contráctil (miosina muscular).

## ¿Qué son el ADN y el ARN?

Hay dos tipos de ácidos nucleicos, ADN y ARN; ambos están constituidos por unidades menores: los nucleótidos.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la molécula que contiene las instrucciones genéticas necesarias para construir los componentes de las células, como las proteínas y las moléculas de ácido ribonucleico (ARN). El ADN es responsable del almacenamiento de la información genética y de la transmisión hereditaria de esa información. Químicamente, el ADN es un polinucleótido, formado por secuencias de unidades químicas menores denominadas nucleótidos. Los nucleótidos se caracterizan por poseer una base química. Hay cuatro bases distintas en el ADN: adenina, timina, citosina y guanina (A, T, C, G respectivamente). La secuencia del ADN se especifica nombrando sólo la secuencia de sus bases, y es la disposición de las cuatro bases a lo largo de la cadena la que codifica la información genética.

Según el modelo de la doble hélice que elaboraron Watson y Crick en la década de 1950, las bases se disponen, una junto a otra, formando dos hebras complementarias. Se dice que son complementarias porque frente a una base A se ubica siempre una base T y frente a una C se ubica una G (figura 1).



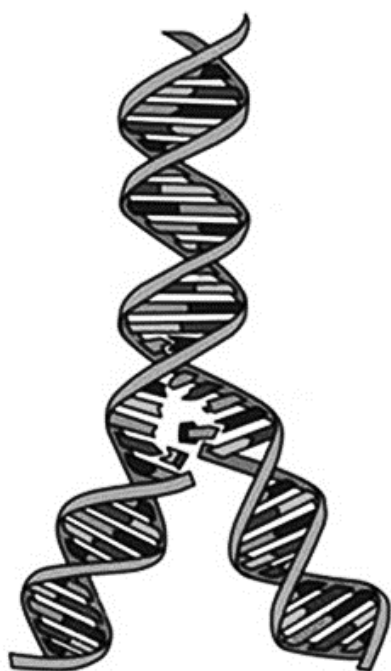
**Figura 1. ADN**

El nucleótido (abajo) es la pieza básica del ADN y del ARN. Está formada por una base nitrogenada (en este caso la citosina) unida a una azúcar (S) y un grupo fosfato (P). El ADN y el ARN son largas cadenas de nucleótidos (polinucleótidos).

El ADN (arriba) es una cadena doble de polinucleótidos en forma de doble hélice en la que se enfrentan pares de bases (adenina con timina y citosina con guanina).

El ARN es una cadena simple formada por las bases adenina, citosina, guanina y uracilo (en lugar de timina).

Un aspecto biológicamente muy importante es la duplicación del ADN durante la división celular por mitosis. Este mecanismo asegura que las dos células resultantes hereden el mismo ADN. Por ejemplo, todas las células que provienen del huevo o cigota tienen el mismo ADN. Antes de la división celular (mitosis), el ADN se duplica mediante el siguiente mecanismo: se separan las hebras de la doble hélice; cada hebra sirve como modelo para el copiado de una nueva hebra a través del acople sucesivo de bases complementarias (si hay A se acopla T, si hay C se acopla G) y se generan así dos hebras dobles (figura 2). Luego de esta duplicación del ADN, la célula puede dividirse y las dos células resultantes tendrán una copia exacta del ADN de la célula original. La conservación del orden de las bases dentro de las hebras de ADN es esencial. ¿Por qué? porque es la secuencia de las bases la que almacena la información genética. De esta manera, las células hijas tendrán la misma información genética que las células madre.



**Figura 2. Duplicación del ADN**

Previamente a la división celular, se duplica el ADN mediante el siguiente mecanismo: se separan las hebras de la doble hélice y cada hebra sirve de modelo para la formación de dos nuevas dobles hélices a través del acople sucesivo de las bases complementarias (A se acopla a T y C se acopla a G). De esta manera, el resultado son dos dobles hélices idénticas.

El ácido ribonucleico (ARN) es una molécula similar a la del ADN. También es un polinucleótido, pero de cadena simple, no doble. Además, la hebra de ARN está constituida por secuencias de cuatro bases: adenina, uracilo, citosina y guanina (A, U, C, G respectivamente). El ARN difiere del ADN en que no tiene la base T, que es reemplazada por la base U. Hay diferentes tipos de ARN en la célula: ARN mensajero (ARNm), ARN ribosomal (ARNr) y ARN de transferencia (ARNt). Más recientemente, se han encontrado algunos ARN de pequeño tamaño que están relacionados con la regulación de la expresión genética.

### **¿Qué información codifica el ADN? ¿Qué es el código genético?**

El primer gran descubrimiento sobre la función del ADN fue que codificaba la información necesaria para la síntesis de proteínas. Como dijimos, las proteínas son moléculas

complejas compuestas por elementos más simples denominados aminoácidos. Las proteínas pueden tener una función estructural o funcional. Por ejemplo, los microtúbulos de los axones, los receptores de los neurotransmisores o los canales iónicos de la membrana neuronal son proteínas estructurales. Las enzimas son proteínas funcionales que regulan el metabolismo de la célula. Por ejemplo, la síntesis de un neurotransmisor en una neurona requiere la intervención de un conjunto de enzimas, que encadenan las reacciones químicas necesarias para elaborar la molécula específica de ese neurotransmisor.

La síntesis de proteínas dentro de la célula requiere dos pasos principales: transcripción y traducción. La **transcripción** ocurre en el núcleo de la célula y es el proceso por el cual la información del ADN se copia a una hebra de ARN mensajero (ARNm) que sale al citoplasma para su utilización. La **traducción** ocurre en el citoplasma y es el proceso por el cual la información copiada en el ARNm se utiliza para sintetizar las proteínas (tabla 1).

**Tabla 1. El código genético**

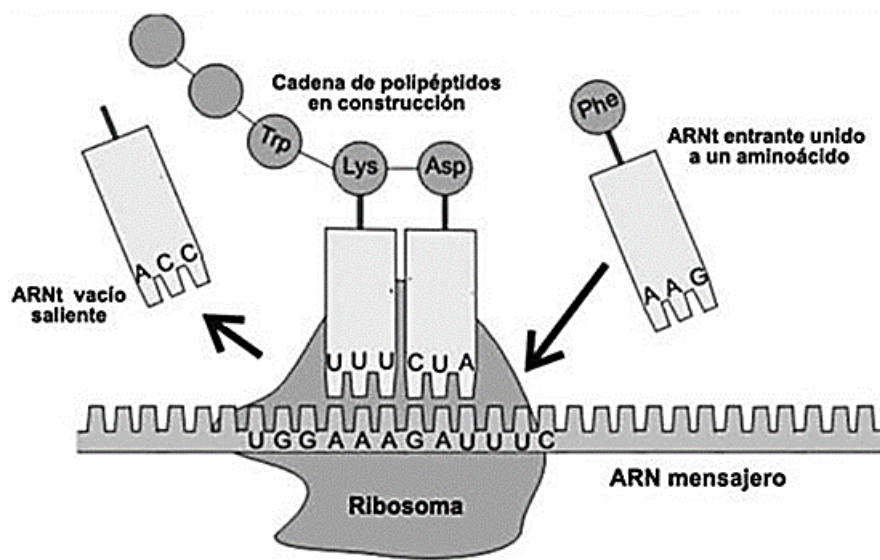
El código genético establece la relación entre las bases de ARNm y los aminoácidos con los que se fabrican las proteínas. Una secuencia de tres bases (codón) corresponde a uno de los 20 aminoácidos. A la izquierda, la tabla muestra las 64 combinaciones de las cuatro bases de ARNm (U, C, A, G). Hay codones "sinónimos" porque se codifican el mismo aminoácido. El codón AUG codifica para el aminoácido metionina y también indica el inicio de la secuencia de aminoácidos. Los codones UAA, UAG y UGA indican la finalización de la secuencia de aminoácidos.

		SEGUNDA BASE									
		U		C		A		G			
P R I M E R A  B A S E	U	fenilalanina	UUU	serina	UCU	tirosina	UAU	cisteína	UGU	U	T E R C E R A  B A S E
		fenilalanina	UUC	serina	UCC	tirosina	UAC	cisteína	UGC	C	
		leucina	UUA	serina	UCA	Fin	UAA	Fin	UGA	A	
		leucina	UUG	serina	UCG	Fin	UAG	triptófano	UGG	G	
	C	leucina	CUU	prolina	CCU	histidina	CAU	arginina	CGU	U	
		leucina	CUC	prolina	CCC	histidina	CAC	arginina	CGC	C	
		leucina	CUA	prolina	CCA	glutamina	CAA	arginina	CGA	A	
		leucina	CUG	prolina	CCG	glutamina	CAG	arginina	CGG	G	
	A	isoleucina	AUU	treonina	ACU	asparagina	AAU	serina	AGU	U	
		isoleucina	AUC	treonina	ACC	asparagina	AAC	serina	AGC	C	
		isoleucina	AUA	treonina	ACA	lisina	AAA	arginina	AGA	A	
		metionina	AUG	treonina	ACG	lisina	AAG	arginina	AGG	G	
G	valina	GUU	alanina	GCU	aspartato	GAU	glicina	GGU	U		
	valina	GUC	alanina	GCC	aspartato	GAC	glicina	GGC	C		
	valina	GUA	alanina	GCA	glutamato	GAA	glicina	GGA	A		
	valina	GUG	alanina	GCG	glutamato	GAG	glicina	GGG	G		

## La traducción y el código genético

La información contenida en el ADN es transcrita a una molécula de ARNm en el núcleo. El ARNm pasa al citoplasma y se une a un ribosoma. Allí, la secuencia de bases del ARNm es traducida a una cadena de aminoácidos de acuerdo con la correspondencia entre las bases de nucleótidos y aminoácidos que especifica el código genético. Por ejemplo, la secuencia de bases UGU (uracilo, guanina, uracilo) corresponde al aminoácido cisteína. La relación “secuencia de bases-secuencia de aminoácidos” permite el ensamblado de largas cadenas de aminoácidos (en polipéptidos y proteínas) en el citoplasma de la célula. Cada triplete de bases copiado en el ARNm, denominado codón, corresponde a uno de los 20 aminoácidos presentes en los humanos (figura 3). De la combinación de las 4 bases del ARNm resultan 64 tripletes o codones, de los cuales, 61 codifican para aminoácidos específicos. Si bien cada codón codifica para un aminoácido, hay codones “sinónimos” que codifican para el mismo aminoácido. Los 3 codones restantes son señales de finalización de la cadena de aminoácidos. Combinando los 20 aminoácidos se fabrican miles de proteínas; en la especie humana, se han identificado aproximadamente 20.000 proteínas diferentes, pero se calcula que pueden llegar a existir unas 100.000 proteínas. El código genético es casi idéntico en todos los seres vivos, pero la variedad de proteínas que pueden sintetizar es muy diferente.

Sucintamente, los pasos de la síntesis de proteínas son los siguientes: la secuencia de bases del ADN se transcribe a un ARNm en el núcleo, el ARNm pasa al citoplasma y se une a un ribosoma (ARNr) y, con la ayuda de ARN de transferencia (ARNt) traduce la secuencia de bases en una secuencia de aminoácidos (polipéptidos o proteínas) (figura 3). La secuencia de bases presente en el ARNm determina la secuencia de aminoácidos de la proteína y en esto consiste precisamente el código genético: la relación entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de una proteína.



### Figura 3. Traducción genética

El ARNm está formado por una secuencia de codones. En el citoplasma, el ARNm se une a un ribosoma. Los ARN de transferencia (ARNt) tienen en un extremo, un anticodón que sólo se une a un codón complementario; en el otro extremo, el sitio de unión para el aminoácido determinado por el código genético. Guiados por los codones del ARNm, los ARNt se unen al ribosoma y descargan los aminoácidos que forman los polipéptidos y las proteínas.



## **¿Qué es el genoma? ¿Qué se entiende por gen? ¿Qué aportó el Proyecto Genoma Humano?**

Se denomina genoma al conjunto de la información genética propia de una especie. Esta información está codificada en la secuencia de bases de ADN. El genoma humano está constituido por 3.000 millones de pares de bases. Los genes están dispuestos en los cromosomas; cada gen es una parte de la larga molécula de ADN que constituye cada cromosoma. Es decir, cada gen está constituido por una secuencia de bases que puede tener diferente longitud. El concepto de gen apunta a identificar la unidad básica de la herencia, la cantidad de información genética mínima que puede transmitir una característica a la descendencia. Según el viejo dogma “un gen = una proteína”, el gen se definía como la secuencia de bases necesarias para sintetizar una proteína. Como veremos, este dogma ha quedado desactualizado, sobre todo después de la descripción del genoma humano.

El objetivo del Proyecto Genoma Humano era conocer la secuencia completa de los 3.000 millones de pares de bases que constituyen el ADN humano, identificar los genes que contiene y situarlos en los 46 cromosomas. La descripción de la secuencia definitiva sorprendió a la comunidad científica porque se pensaba que los 3.000 millones de pares de bases podrían albergar unos 100.000 genes y el proyecto reveló que “sólo” había alrededor de 20.000 genes. La cifra resultó impactante porque la comparación de la cantidad de genes y cromosomas del genoma humano con el de otras especies mostró que la complejidad de los organismos no guarda una relación directa con el número de cromosomas ni con el número de genes. El funcionamiento biológico del organismo más complejo del planeta, el ser humano, se basa en unos 20.000 genes, menos que los que tiene el ratón casero (25.000 genes) y mucho menos que el arroz (44.000) (tabla 2 y recuadro 1).

**Tabla 2. Número de bases, genes y cromosomas de diversas especies**

Organismo	Número de bases	Número de genes	Número de cromosomas
Humano	3.000 millones	20.000	46
Ratón casero	3.000 millones	25.000	40
Perro	2.400 millones	20.000	78
Gallo	1.000 millones	18.000	66
Pez cebra	1.500 millones	18.000	48
Mosca de la fruta	168 millones	13.000	8
Arroz	487 millones	44.000	24
Gusano ( <i>Caenorhabditis elegans</i> )	103 millones	19.000	12
Levadura de panadería ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	12 millones	6.000	16

**Recuadro 1. Los genes y la complejidad de los organismos**

La comparación del genoma humano con el de otras especies mostró que la complejidad de nuestro organismo, del cerebro en particular, no está relacionado con el número de genes. En algunos casos las diferencias podrían explicarse porque, aunque el mismo gen esté presente en varias especies, el gen mismo evoluciona y experimenta mutaciones que pueden tener efectos. Pero ejemplo, el gen microcefalina-1, presente en varias especies de primates, muestra mutaciones acumulativas que se asocian con el aumento del tamaño cerebral en la línea evolutiva de los primates. Por otra parte, también es posible que la complejidad de un organismo pueda provenir más de la regulación de la expresión genética que de la mera cantidad de genes. Un ejemplo podría ser el desarrollo ontogénico de las distintas regiones del sistema nervioso que dependen de la acción de ciertos genes en cada región; la coordinación temporal del “encendido” y el “apagado” de estos genes podría tener un impacto mayor que su simple presencia en el genoma de la especie. El ajuste de la coordinación temporal de la acción de estos genes durante el proceso de desarrollo del cerebro podría explicar algunas diferencias evolutivas, por ejemplo, el enorme desarrollo del neocortex del cerebro humano.

Otro de los resultados sorprendentes del Proyecto Genoma Humano fue el descubrimiento de que sólo una pequeña parte del genoma codifica para proteínas. Se han identificado unos 20.000 genes que codifican para proteínas, integrados por unos 600 millones de bases, bastante lejos de los 3.000 millones de bases del genoma completo.

Se puede decir que el genoma está dividido en dos partes. Una parte, denominada ADN “codificante”, es la que codifica para proteínas y representa menos del 20% del genoma humano. A la otra parte se la denomina ADN “no codificante”, a falta de un término mejor. ¿Qué función tiene el ADN no codificante? En algún momento recibió el nombre de ADN “basura” porque se creía que no tenía función, pero tiene funciones importantes ya que codifica información para sintetizar ARN de transferencia, ARN ribosomal, y otros ARN que

tienen relación con la regulación de la acción de los genes. La regulación a cargo de estos genes no codificantes involucra ayudar a determinar dónde, cuándo y cuánto se tiene que activar cada uno de los genes que codifican proteínas. Dónde significa en qué tejido u órgano, o en qué parte de un órgano (por ejemplo, o en qué parte del sistema nervioso) se expresa un gen. Cuándo refiere a en qué momento de la vida de un organismo se expresa un gen; por ejemplo, puede expresarse durante el desarrollo y luego permanecer silenciado durante el resto de la vida o expresarse sólo en la adolescencia. Cuánto es un aspecto también esencial; se relaciona con la cantidad de la proteína codificada por el gen que se va a producir en la célula; por ejemplo, si se aumenta o se reduce la síntesis de receptores se modifica la sensibilidad de la sinapsis en cuestión. Además de los genes que codifican para proteínas, se han encontrado otros 20.000 genes “no codificantes” cuya función es conservar la información genética para sintetizar ARN de transferencia, ribosomal y otros ARNs.

Estos datos obligaron a revisar la noción de gen porque la vieja fórmula un gen = una proteína no incluía a los genes “no codificantes”. Una definición más actual afirma que un gen es una secuencia de bases, ubicada en una porción de la hebra de ADN, que constituye una unidad de información capaz de ser transcripta, es decir, copiada a un ARN. Hasta el momento podemos decir que: 1) los genes codificantes se transcriben en ARN mensajero para la síntesis de proteínas; y 2) que los genes no codificantes se transcriben en ARN ribosomal, ARN de transferencia, ARN nucleares pequeños, microARN y ribozimas (ARN con actividad enzimática).

Esta definición implica que los genes del ADN conservan y transmiten la información, no sólo porque codifican las proteínas que un organismo puede sintetizar, sino porque codifican los genes reguladores que ayudan a determinar dónde, cuándo y cuánto se va a sintetizar cada proteína.

## **Mutaciones y polimorfismos genéticos**

Se llama **mutación** a cualquier cambio en la secuencia de bases del ADN. Si la mutación es pequeña y produce la sustitución de sólo un aminoácido, tendrá pocas o nulas consecuencias en la proteína codificada por el gen. Pero si afecta secuencias de ADN más extensas puede comprometer severamente a la proteína resultante lo que, a su vez, puede afectar la funcionalidad de la célula y producir una patología. Las mutaciones que afectan a las células no sexuales pueden afectar al organismo, pero no se transmiten a la descendencia.

Hay un tipo de mutaciones muy importantes para los seres vivos que son las que se producen en las células sexuales o gametas (espermatozoides y óvulos) porque estas

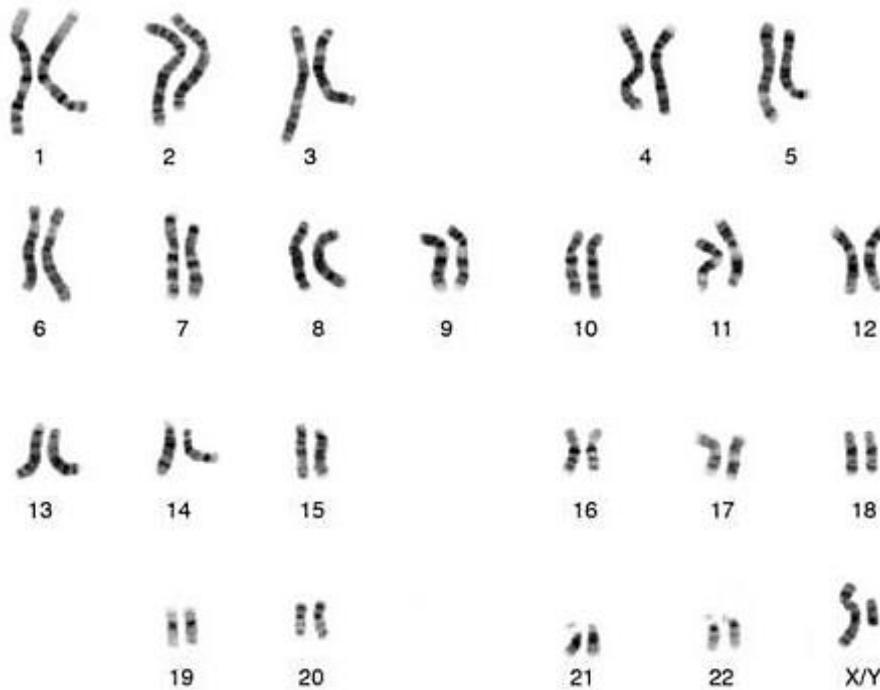
mutaciones pueden transmitirse a la descendencia. Si una mutación se ha transmitido a la descendencia de una población y está presente en más del 1% de esa población, se lo considera un **polimorfismo**. Como resultado de los polimorfismos existen, dentro de una población, más de una variante para un determinado gen. A estas variantes se las denomina **alelos** de un gen y pueden existir muchos alelos de un gen en una población. Por ejemplo, hay diferentes alelos (variantes) del gen que controla el color de los ojos. Así como hay muchos alelos de un gen en una población, un individuo posee sólo dos alelos de cada gen. Como nuestras células diploides tienen dos copias de ADN, sólo tenemos dos alelos de cada gen, uno heredado de la madre y otro del padre. Es decir, cada individuo solo posee dos alelos de los muchos que hay en una población.

Las mutaciones que se transmiten a la descendencia son el “ruido de fondo” que está por detrás de la evolución. Dentro de una especie se producen permanentemente pequeños cambios, algunos de los cuales pueden tener valor adaptativo e influir en la evolución de la especie. La evolución no sería posible sin la variación genética producida por este “ruido de fondo”.

Las mutaciones también pueden ser inducidas en un individuo por la radiación u otras noxas. Estas mutaciones pueden producir enfermedad en los organismos adultos o alteraciones del proceso de desarrollo, si actúan durante la etapa embrionaria.

## **Cromosomas, cromatina**

Los **cromosomas** están ubicados en el núcleo de la célula y son las estructuras que albergan al ADN. Cada cromosoma está formado por una única larga doble hebra de ADN en forma de paquetes ordenados. Cada especie tiene un conjunto característico de cromosomas en cuanto a su número y organización. Salvo las gametas, todas las células humanas son diploides, es decir, tienen pares de cromosomas homólogos. Tenemos 23 pares de cromosomas, 22 pares autosómicos, numerados del 1 al 22, y un par de cromosomas sexuales (que puede ser XX o XY) (figura 4). Los organismos con células diploides tienen dos copias del genoma en sus células y, por lo tanto, dos copias de cada gen que se ubican una en cada uno de los cromosomas del par homólogo. La excepción son las gametas (óvulos y espermatozoides), células denominadas haploides. En el núcleo de las células haploides sólo hay un cromosoma de cada par y, por lo tanto, una sola copia del genoma. Al unirse un óvulo y un espermatozoide en la fecundación, cada uno aporta la mitad de la información genética a la primera célula del embrión (cigota) que, de esta manera, se restituyen los 23 pares de cromosomas de la célula diploide humana.



**Figura 4. Cariotipo humano**

Los 23 pares de cromosomas humanos. El inventario se elabora a partir de la imagen al microscopio de cromosomas condensados en metafase.

Mientras la célula no está en proceso de división (interfase), los cromosomas no son individualizables al microscopio, sino que aparecen como fibras de cromatina dentro del núcleo. Durante una de las etapas del ciclo de división celular (la metafase) los cromosomas se condensan y se pueden distinguir más fácilmente dentro de la célula en división. Las células en metafase se utilizan en los estudios genéticos clínicos para determinar si todos los cromosomas están presentes y si están o no intactos. Esta imagen de los cromosomas al microscopio se llama cariotipo y sirve para diagnosticar anomalías cromosómicas (figura 4), por ejemplo, la trisomía del cromosoma 21 (tres copias del cromosoma 21 en cada célula) en la enfermedad o síndrome de Down.

La **cromatina** es el material del que están compuestos los cromosomas y consiste en ADN enrollado alrededor de un tipo de proteínas denominadas **histonas**. La función de las histonas es la de empaquetar y organizar el ADN dentro del núcleo. El empaquetamiento permite reducir el espacio que ocupa el material genético en el núcleo. Pero no es sólo una cuestión de espacio; los cambios químicos en las histonas producen marcas y cambios en la estructura de la cromatina que tienen un papel importante para el acceso al ADN durante la duplicación y la expresión genética (recuadro 2 y figura 5).

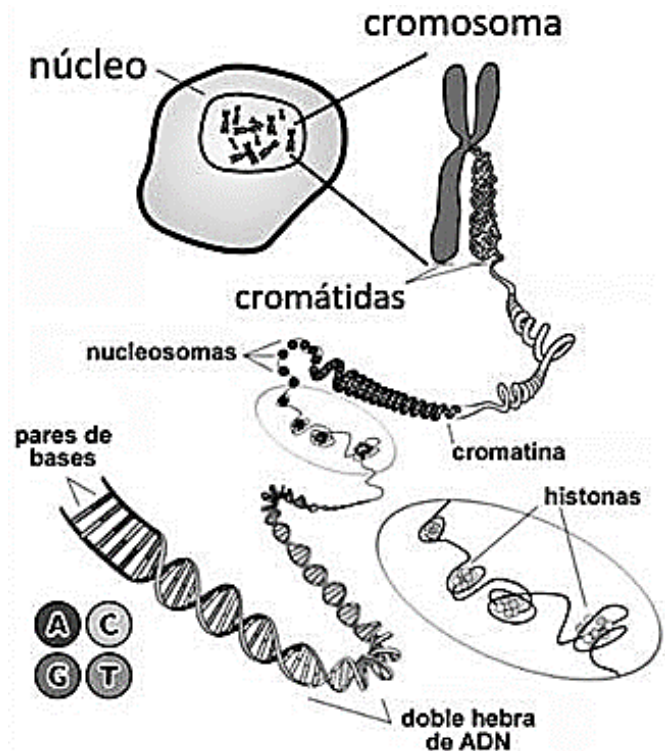
#### **Recuadro 2. Las histonas y el empaquetamiento de la cromatina**

Desenrollado, todo el ADN de los cromosomas de una célula formaría un hilo de casi 2 metros que tiene que caber dentro del núcleo celular de apenas 6 micrones de diámetro. Esto es equivalente a meter 16,000 kilómetros de espagueti en una pelota de basquetbol. Para lograr la hazaña, el ADN se comprime 10,000 veces al enrollarse alrededor de unas proteínas denominadas histonas. El complejo ADN-histonas se denomina cromatina.

Las histonas tienen “colas” que se extienden más allá del ADN enrollado. Las colas sirven para localizar un gen dentro de la hebra del cromosoma y también como marcas moleculares para la maquinaria de transcripción. Para poner en perspectiva la enormidad de la tarea de localizar un gen, pensá que es el equivalente a encontrar un segmento de 2 cm de espagueti entre los 16,000 kilómetros medidos en la pelota de basquetbol.

### Figura 5. Enrollamiento del ADN

Un cromosoma es una larga doble hebra de ADN. El ADN se enrolla alrededor de las histonas para formar los nucleosomas de la cromatina. La cromatina es el compuesto de ADN + histonas. Cuando la célula no se está dividiendo (interfase), la cromatina aparece como fibras dentro del núcleo. Cuando la célula se divide, el ADN se duplica y luego se compacta, por lo que resulta más sencillo observarlo bajo el microscopio. En el dibujo se representa un núcleo durante una de las fases de la división celular (metáfase), cuando ya se ha duplicado el ADN y aparecen los cromosomas formados por dos cromátidas (arriba a la derecha). Cada cromátida es una copia completa de un cromosoma y está destinada a una de las dos células hijas.



## Genotipo y fenotipo

El **genotipo** es la composición genética de un individuo, su colección de genes. Ya hemos mencionado que el genoma de cualquier especie normalmente incluye numerosas variaciones o polimorfismos en muchos de sus genes. Por lo tanto, se podría decir que el genotipo de un individuo es su versión individual del genoma de su especie. Todas las personas, como individuos de la especie humana, compartimos una gran cantidad de ADN. Nuestro genotipo surge de las alternativas que tiene el genoma humano y por eso compartimos una enorme proporción de información genética. Pero también es importante señalar que, como en cualquier especie, hay variación genética entre las personas, no todas tenemos los mismos alelos de cada gen ni la misma configuración de alelos. Debido a ello, las diferencias, desde las físicas (como la estatura, el color de cabello o de piel), hasta las cognitivas (como las habilidades verbales o de memoria de trabajo) dependen, en parte, de nuestras diferencias genéticas.

El término genotipo se relaciona con otro: fenotipo. Se denomina **fenotipo** al conjunto de características o rasgos observables de una especie. Los rasgos o características pueden

ser anatómicas (altura, forma de las extremidades, color de ojos, distribución del pelo), fisiológicas (control de la temperatura, tipo de respiración, alimentación), rasgos de comportamiento (conducta de defensa, de cortejo) y habilidades cognitivas (tipos de memoria, presencia de lenguaje, habilidades aprendidas como la lectura). El concepto de fenotipo también puede aplicarse a un individuo (conjunto de características anatómicas, fisiológicas, cognitivas) o a un grupo de individuos (características étnicas o por sexo), o incluso a las células (por ejemplo, las características de los distintos tipos/fenotipos de neuronas). En psicología y medicina, el concepto de fenotipo también se utiliza para describir las características de una condición o trastorno; por ejemplo, el fenotipo de la esquizofrenia, el fenotipo de la dislexia, el fenotipo del autismo, etc. Estos fenotipos describen los síntomas y las características cognitivas y conductuales de los trastornos o condiciones. Podemos sintetizar esto diciendo que se denomina fenotipo al conjunto de características o rasgos observables de una especie/individuo/grupo de individuos/células.

El fenotipo es el resultado de la interacción de la información genética con el ambiente. De allí, la fórmula  $FENOTIPO = GENOTIPO + AMBIENTE$ . Las características de todo individuo dependen de la interacción de su dotación genética con los factores ambientales. La variación en algunos rasgos fenotípicos está fuertemente influida por el genotipo (el color de los ojos, la estatura), mientras que la variación en otros rasgos está más influida por factores ambientales (por ejemplo, las diferencias en la habilidad para la lectura están fuertemente influidas por la calidad de la enseñanza y la práctica de lectura).

¿Y a qué llamamos ambiente? Llamamos ambiente a todas las condiciones del entorno de la especie, individuo o célula: a los aspectos físicos (hábitat terrestre o acuático, árido, húmedo), a las condiciones biológicas de supervivencia (presencia de alimentos, predadores), al entorno social (interacción con los congéneres de la misma especie). La especie humana, como ninguna otra, ha modificado su entorno creando la sociedad y la cultura. En las personas, las condiciones sociales del entorno influyen poderosamente sobre el desarrollo de sus características cognitivas y conductuales. Entre esas condiciones sociales, se encuentran las variables socio-económico-culturales, el acceso a la educación, a la información y a la tecnología, la presencia de barreras religiosas, raciales e ideológicas.

Los rasgos o características fenotípicas psicológicas son generalmente de origen multigénico, es decir, están influidas por la acción de muchos genes. No hay un gen del lenguaje, ni un gen de la memoria, ni un gen de la atención. La formación y mantenimiento de los circuitos que sustentan las habilidades cognitivas y conductuales dependen de la acción de muchos genes que intervienen en el desarrollo embrionario y fetal del sistema nervioso y, luego del nacimiento, en los cambios plásticos provocados por el aprendizaje y la experiencia. Por eso, los trastornos cognitivos y conductuales generalmente también son multigénicos, es decir, dependen de fallas de muchos genes que dan por resultado un

**riesgo genético** para el trastorno. Sin embargo, el riesgo genético no es suficiente para que emerja un fenotipo patológico. Si el riesgo genético coincide con **factores ambientales adversos**, el trastorno se hace presente o se exagera su severidad. Si el riesgo genético coincide con **factores ambientales protectores**, el trastorno es leve o no se hace presente.

En síntesis, el genotipo puede definirse como el conjunto de genes de un organismo y el fenotipo como el conjunto de rasgos de un organismo. El fenotipo de un individuo resulta de la interacción entre el genotipo y el ambiente en el cual se desarrolla y actúa.

## **La regulación de la expresión génica. La epigenética**

El comportamiento de un organismo en un momento dado resulta de la interacción entre su genética, su desarrollo ontogenético y la influencia de los entornos que experimentó a lo largo de su vida. A partir de un genotipo, se pueden desarrollar fenotipos diferentes debido a la influencia del ambiente. Ejemplo de esto lo proporcionan los estudios con gemelos monocigotas que tienen exactamente el mismo ADN (son clones naturales porque se desarrollan a partir de la división de un mismo huevo o cigota). Aunque muy parecidos en muchos aspectos de su cognición y comportamiento, los gemelos llegan a ser bastante divergentes en otros aspectos y esta divergencia aumenta con la edad.

Uno de los desafíos de la biología en nuestro campo de interés es comprender, a nivel molecular, cómo el ambiente (tanto el microambiente extracelular, como el ambiente exterior al organismo y la exposición a experiencias particulares) puede interactuar con la genética para modificar el sistema nervioso y dar lugar a los fenotipos individuales y a los aprendizajes.

Ahora se sabe que las diferencias ambientales, incluida la experiencia, pueden cambiar la acción de los genes a través de ciertas marcas químicas que afectan la acción de los mismos. La **epigenética** es la disciplina que estudia los mecanismos moleculares que modifican la acción de los genes sin modificar a los genes mismos. Estos mecanismos están “por encima del ADN” (de allí, el prefijo “epi”), modifican la actividad del ADN, pero sin cambiar las secuencias de bases del ADN en sí mismas. A diferencia del ADN que se mantiene estable y asegura la herencia, las marcas epigenéticas son lábiles, pueden verse afectadas por el entorno celular (desde una sustancia tóxica hasta una señal sináptica provocada por un estímulo). Por ello las marcas epigenéticas representan un nexo molecular fascinante entre la genética de un organismo y su entorno. La posibilidad de cambiar la acción de los genes sin cambiar los genes es lo que permite que se desarrolle una variedad de fenotipos a partir de un genotipo único como consecuencia de los factores ambientales. Al estudiar la interacción entre los genes y el medio ambiente, la epigenética se convierte en la disciplina que estudia los cambios que dan origen al fenotipo.



¿De qué manera los mecanismos epigenéticos modifican la acción de los genes? Estos mecanismos actúan a través de la regulación de la expresión genética. La **expresión genética** es el proceso por el cual la información codificada en un gen se utiliza para dirigir el montaje de una molécula de proteína. Un gen o un conjunto de genes “se expresan” cuando la maquinaria celular sintetiza la proteína/las proteínas que esos genes codifican. Es decir, cuando la información genética codificada en el ADN es copiada (transcripción) y utilizada para sintetizar proteínas (traducción).

La expresión genética se modifica mediante cambios químicos celulares que afectan la transcripción y la traducción de los genes. De esta manera, se silencia o potencia la expresión de los genes. Estos mecanismos son importantes para dos aspectos cruciales del sistema nervioso: su desarrollo ontogenético y sus modificaciones plásticas como consecuencia de la experiencia.

Todas las células de un organismo tienen la misma información genética en el ADN de sus núcleos, pero ninguna célula fabrica todas las proteínas codificadas en su ADN. Lo que hace que un hígado sea un hígado y un riñón sea un riñón es que en las células de estos órganos sólo se expresa un subconjunto de la información genética contenida en el ADN. Cada célula, según el tejido del que forma parte, tiene una fracción de genes “encendidos” y una fracción de genes “apagados” o silenciados. En una célula del hígado, se expresa una fracción de la información genética y en una neurona se expresa una fracción distinta. Las neuronas no producen proteínas específicas del hígado, el riñón, el pulmón, el corazón, los huesos, etc., a pesar de que su núcleo contiene el ADN necesario para codificar cualquier proteína humana.

La regulación de la expresión genética explica las diferencias entre las células de distintos órganos y, dentro del sistema nervioso, los diferentes fenotipos neuronales. Un gen puede pasar de estar encendido a estar apagado o viceversa, en distintos momentos de la vida de una célula, como respuesta a señales externas a la célula.

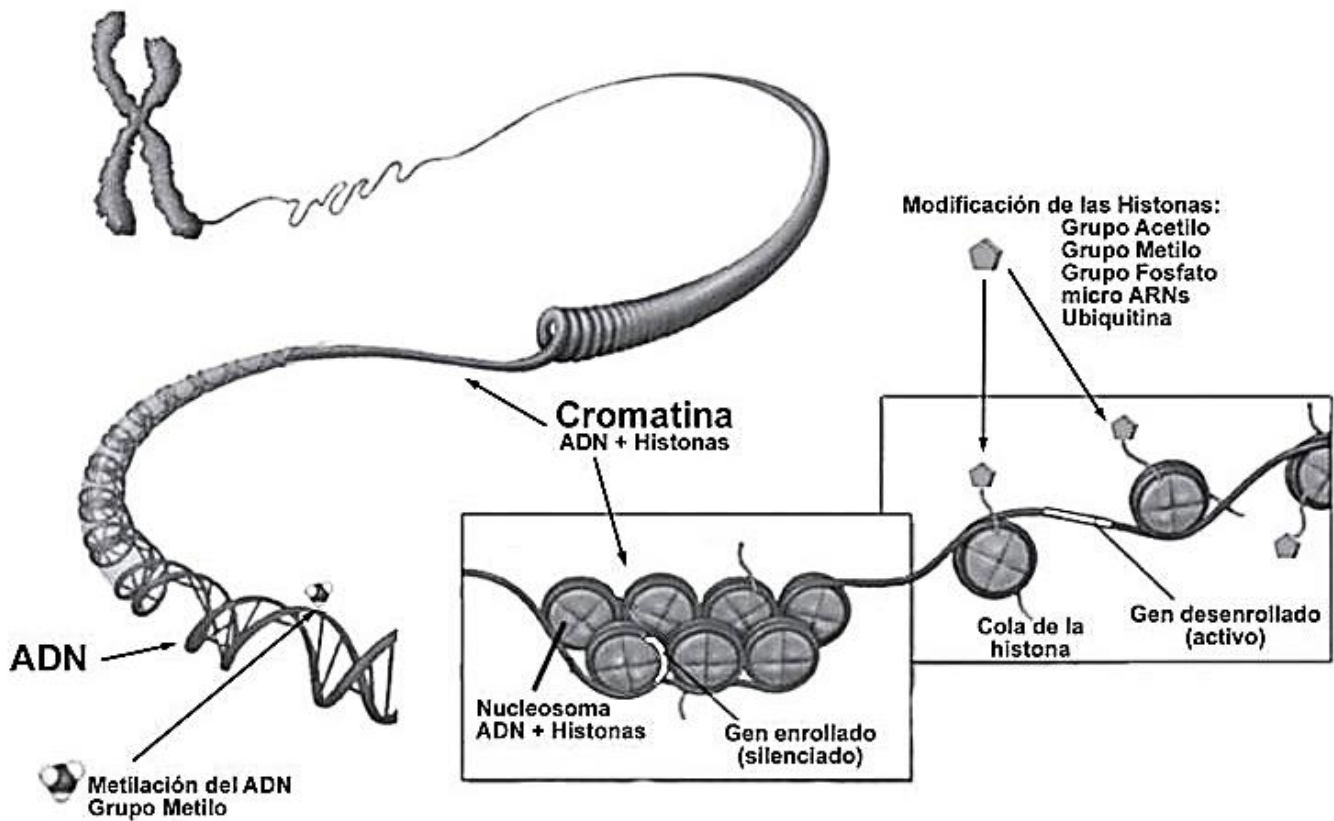
Dentro de la ontogenia, el desarrollo de un órgano tan complejo como el cerebro constituye una situación extraordinariamente exigente en cuanto a la sincronización de la expresión de los genes. La proliferación, la migración y la diferenciación de las neuronas, el crecimiento axonal y la formación de las sinapsis, etc., todos estos procesos implican la expresión y el silenciamiento de diferentes grupos de genes en lugares precisos del sistema nervioso en formación y en momentos precisos y coordinados del desarrollo. Por ejemplo, los genes que intervienen en la proliferación de las neuronas, proceso mediante el cual se generan nuevas neuronas por división celular, dejan de actuar en cierto momento del desarrollo prenatal disminuyendo enormemente la multiplicación celular después del

nacimiento. Una interrupción anticipada o retrasada de la multiplicación celular en el cerebro puede dar origen a una malformación cerebral.

Cuando consideramos los cambios neurales relacionados con el aprendizaje y la experiencia, la situación es un poco, pero no totalmente diferente. En el cerebro adulto, la gran mayoría de las neuronas están diferenciadas terminalmente, lo que significa que no continúan dividiéndose para producir células hijas y que ya poseen su fenotipo típico (neurona piramidal, sensorial, de Purkinje, interneurona, etc.). Los cambios inducidos por la experiencia y el aprendizaje no se relacionan con la multiplicación celular ni con la adquisición del fenotipo neuronal, sino con la modificación en las conexiones. Estos cambios en la conectividad se deben al brote y la poda de conexiones sinápticas (similares, pero no tan masivos como los que se observan en el desarrollo temprano) y a cambios en la eficacia de las sinapsis en respuesta a estímulos externos e internos.

Aunque el tema se encuentra en pleno desarrollo, ya se conocen varios mecanismos epigenéticos. Dos de los más conocidos actúan sobre la transcripción y son la metilación del ADN y la modificación de las histonas (figura 6).

Los hallazgos recientes de la epigenética permiten suponer que durante distintas formas de aprendizaje actúan diferentes mecanismos de regulación genética, probablemente sobre distintos genes y en distintas partes del cerebro. De esta manera, los estímulos del ambiente originan cambios en la actividad de los circuitos neurales que, en determinadas condiciones, pueden cambiar la expresión genética en las neuronas del circuito implicado. Dicho cambio en la expresión genética modifica a largo plazo el circuito mediante la proliferación y la poda de terminaciones sinápticas, o mediante cambios en la eficacia de las sinapsis implicadas (a través, por ejemplo, de la modulación de la síntesis de neurotransmisores y receptores). Esta plasticidad neural permite al organismo cambiar, reorganizar su estructura y su función en respuesta a las señales ambientales. La importancia de la plasticidad adaptativa basada en los mecanismos epigenéticos puede verse como la capacidad de desarrollar una variedad de fenotipos a partir de un genotipo único, por influencia de factores ambientales, también en el dominio del comportamiento y la cognición. El significado adaptativo es que la plasticidad permite una gama de fenotipos a desarrollarse a partir de un solo genotipo, dependiendo de los factores del entorno. Esto significa que es insuficiente conocer qué ADN está presente en un individuo para saber cómo se expresará ese ADN en una célula en particular y cuál será el fenotipo resultante. La epigenética se suma al enfoque que insiste en la importancia atender al entorno (prenatal, del cuidado temprano, de la infancia, de la adolescencia, del adulto y del adulto mayor) para encontrar más vías dirigidas a lograr mejores resultados en el desarrollo, la educación y la salud. Se confirma lo que ya sabíamos: que nuestro ADN per se no es nuestro “destino”.



**Figura 6. Dos mecanismos epigenéticos**

A la izquierda: un alto grado de metilación del ADN bloquea la región promotora de un gen e impide que se ponga en marcha la maquinaria de transcripción de dicho gen y, por lo tanto, su expresión. A la derecha: las colas de las histonas son sitios sobre los que actúan diferentes sustancias que modifican el enrollamiento del ADN alrededor de estas proteínas. Un gen desenrollado puede transcribirse y expresarse. Un gen enrollado es inaccesible para la maquinaria de transcripción.

En síntesis, ya se sabía que la experiencia tiene efectos duraderos sobre la función neuronal, pero la evidencia ahora emergente muestra que los mecanismos epigenéticos son procesos que pueden mediar estos efectos a nivel molecular. La epigenética estudia las modificaciones de la acción de los genes que no implican un cambio en la secuencia de bases de ADN de los mismos. Las modificaciones epigenéticas consisten en marcas químicas que regulan la expresión genética controlando la transcripción del ADN en ARNm. Los eventos ambientales, tanto en el desarrollo temprano como en la vida adulta, pueden modificar el estado epigenético de las células cambiando la expresión genética y la función neuronal. La importancia de los cambios epigenéticos consiste en que dilucidan la base molecular de la interacción entre los estímulos del ambiente y el genoma. Los genes (el ADN) son el plano, las instrucciones, para la conformación de un fenotipo, pero la manera en que se implementan esas instrucciones puede modificarse, en respuesta a influencias externas, mediante mecanismos epigenéticos que controlan cuándo, dónde y cuánto se

expresa el gen. La importancia fundamental de la epigenética es que contribuye a la explicación de las diferencias individuales en el comportamiento y la cognición.

## **Bibliografía consultada**

Curtis, H., & Barnes, N. S. Schnek A. & Massarini A. (2008). *Biología*. 7ta. Edición. España: Editorial Médica Panamericana.

Davies, W., & Wilkinson, L. (2019). Editorial overview: Epigenetics, genomic imprinting and behaviour. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 25, iii-v.

Kandel, E. R., Schwartz & Jessel T. M. (2001). *Principios de neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana.

Lester, B. M., Conradt, E., & Marsit, C. (2016). Introduction to the special section on epigenetics. *Child development*, 87(1), 29-37.

Molfese, D. L. (2011). Advancing neuroscience through epigenetics: molecular mechanisms of learning and memory. *Developmental neuropsychology*, 36(7), 810-827.

## **Links a videos sobre transcripción y traducción del ADN**

[https://www.youtube.com/watch?v=tFN8tk\\_Rx4Q](https://www.youtube.com/watch?v=tFN8tk_Rx4Q) Del cromosoma a la doble hélice y la secuencia de bases

<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA> Del ADN a la proteína transcripción y traducción, en Ingles, subtulado

[https://www.youtube.com/watch?v=r2m-vNRV0\\_A](https://www.youtube.com/watch?v=r2m-vNRV0_A) del ADN a la proteína ídem anterior, en español.

<https://www.youtube.com/watch?v=z2sICp8E1BA> ARNm y traducción a proteínas, en español

<https://www.youtube.com/watch?v=pdMD6ohp1fM> Transcripción, traducción, gen, promotor, intrones, splicing, codón y código

<https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw> Replicación de ADN español