

## MAPEO GENÉTICO DE RASGOS USANDO SNPs

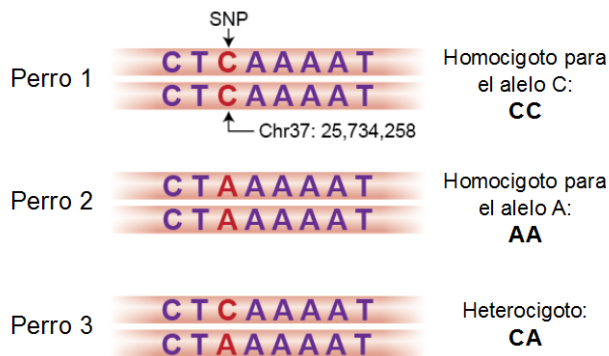
### INTRODUCCIÓN



**Figura 1.** Tasha. Un grupo de científicos secuenció el primer genoma canino con ADN de una bóxer llamada Tasha.

Esta es Tasha, una perra bóxer (**Figura 1**). En el 2005, un grupo de científicos usó el ADN de Tasha para obtener la primera secuencia completa del genoma de un perro. Al igual que todos los perros, el genoma de Tasha está compuesto por una secuencia de 2,400,000,000 pares de nucleótidos (A, C, T y G) que se organizan en 39 pares de cromosomas.

¿Qué hacen los científicos con esta información? Esta actividad mostrará cómo se usan las secuencias de los genomas para identificar los genes relacionados con características específicas de un organismo (o fenotipos), usando una estrategia conocida como estudios de asociación genómica (GWAS, por sus siglas en inglés). En los GWAS, se escanean secuencias de ADN de los genomas de muchos individuos —en este caso, muchos perros— para encontrar las diferencias (o las variaciones) asociadas con fenotipos específicos que permitan guiar la identificación de los genes responsables de estas diferencias. Hoy aprenderás los fundamentos científicos de los GWAS, mediante algunos ejercicios en los que buscarás variaciones relacionadas con el color, el largo y la textura del pelaje de los perros.



**Figura 2. Ejemplo de un SNP común en los perros.** Esta ilustración muestra un segmento de la secuencia de ADN del cromosoma 37 en el genoma de tres perros. Hay dos secuencias en cada perro; una del cromosoma materno y una del paterno. La mayoría de los perros tienen una C o una A en la posición 25,734,258. A cada posición en un cromosoma determinado se le asigna un número de referencia que se cuenta desde un extremo del cromosoma. (Ten en cuenta que para cada cromosoma se muestra solamente una de las hebras de la molécula de ADN. La secuencia de la hebra complementaria no se muestra en esta imagen.)

### Los SNPs son variaciones comunes en secuencias de ADN

En los GWAS se usan “marcadores” de ADN distribuidos a lo largo del genoma, que se denominan *polimorfismos de un solo nucleótido* (SNPs, por sus siglas en inglés). Un SNP es una variación de un solo nucleótido en una posición determinada del genoma (**Figura 2**). No todos los cambios de un solo nucleótido son SNPs. Para ser un SNP, el cambio debe ocurrir en más del 1 % de la población.

### Los SNPs se identifican comparando muchos genomas

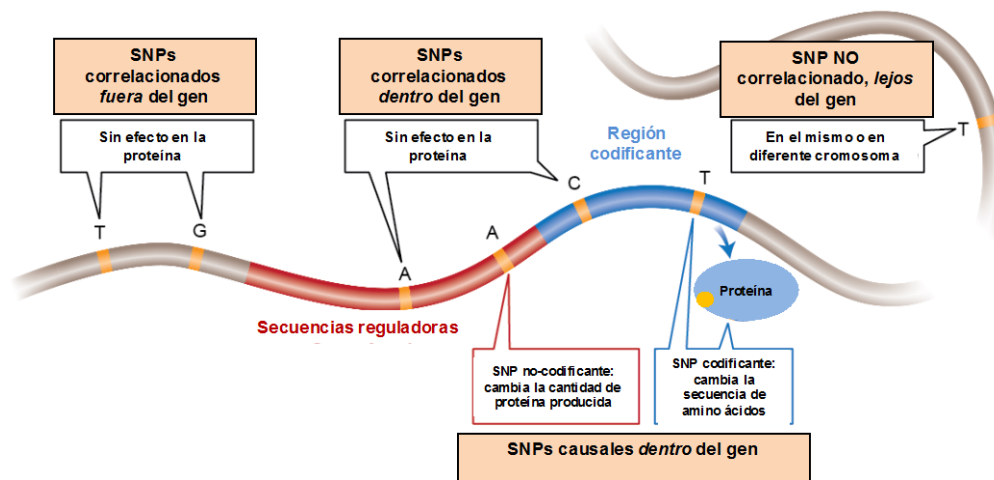
Tras secuenciar el genoma de Tasha, los científicos secuenciaron los genomas de muchos perros de diferentes razas y los compararon entre sí. Identificaron millones de variaciones comunes entre estos

genomas, así como sus ubicaciones en los cromosomas. Al referirse a un SNP, su ubicación está indicada por el número del cromosoma, seguido del número de nucleótido en el que se encuentra la variación. Por ejemplo, en la posición 25,734,258 del cromosoma 37, algunos perros tienen una A, mientras que otros perros tienen una C (**Figura 2**). Los perros pueden tener dos copias del alelo C en esta ubicación, así como dos copias del alelo A o una copia de cada alelo.

**Los SNPs se usan para encontrar las ubicaciones de los genes asociados con determinados rasgos.**

Una vez que sabemos dónde se encuentran los SNPs en el genoma de un organismo, podemos utilizarlos para localizar aquellos genes que nos interesa estudiar. En un GWAS, los científicos normalmente comparan los SNPs de dos grupos de individuos: uno con una versión de un rasgo (por ejemplo, los perros de pelo largo) y el otro con otra versión del mismo rasgo (por ejemplo, los perros de pelo corto). Así, se pueden identificar los SNPs presentes con una frecuencia significativamente mayor en los perros con una versión del rasgo, en comparación con los perros con la otra versión del rasgo (por ejemplo, pelo corto frente a pelo largo). Estos SNPs sirven como "marcadores" de la región del genoma en donde reside un gen que contribuye a determinar el largo del pelaje.

¿Por qué ciertos SNPs están correlacionados o asociados con ciertos rasgos? Los SNPs presentes en un gen o en un área regulatoria próxima a un gen pueden afectar directamente la función de ese gen y, por ende, afectar el rasgo que el gen controla. Por ejemplo, el cambio de una A a una C, en el ejemplo de la **Figura 2**, puede ser responsable de que un perro tenga pelo largo en lugar de pelo corto. Sin embargo, no es necesario que un SNP sea la *causa* de un rasgo para que esté correlacionado con dicho rasgo. Si un SNP se encuentra lo suficientemente cerca de un alelo que da lugar a un rasgo, el alelo y el SNP pueden heredarse juntos casi todo el tiempo y así mantenerse correlacionados (**Figura 3**).

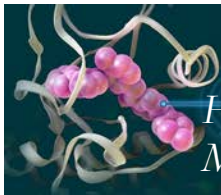


**Figura 3. Los SNPs "marcan" la ubicación de los genes.** Los SNPs pueden asociarse con un rasgo porque ocurren dentro o cerca del gen que da lugar a ese rasgo. Las ubicaciones de los SNPs en el genoma sirven de marcadores de las ubicaciones de un gen correlacionado con un rasgo determinado. (Gráfico adaptado de *Learn Genetics* "Making SNPs Make Sense").

**PROCEDIMIENTO**

**Parte 1: Lee y responde las preguntas**

Para empezar, lee el siguiente artículo y responde las preguntas.



### **Variantes en tres genes dan cuenta de la mayoría de las diferencias en el pelaje de los perros**

Las variantes en tan solo tres genes, que ocurren en diferentes combinaciones, dan cuenta de la amplia variedad de texturas del pelo de los perros: desde los rizos cortos de un caniche hasta el pelo recto y duro del beagle. Un equipo de investigadores del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (*National Human Genome Research Institute* o NHGRI, por sus siglas en inglés), parte de los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health*), anunció estos hallazgos hoy en la edición en línea de la revista *Science*.

"Este estudio es un ejemplo elegante de cómo el uso de técnicas genómicas puede revelar las bases genéticas de la diversidad biológica", declaró el director científico del NHGRI, Eric Green, M.D., Ph.D. "La genómica continúa mejorando nuestro conocimiento sobre las sorprendentes diferencias morfológicas que existen entre las variedades caninas, y genera conocimiento que aporta pistas sobre la biología humana y las enfermedades".

Hasta la fecha, se sabía relativamente poco sobre los genes que influyen en la longitud, el patrón de crecimiento y la textura del pelaje de los perros. Los investigadores escanearon el genoma, buscando indicadores específicos de variaciones en el ADN — denominados polimorfismos de un solo nucleótido — en 1,000 perros representativos de 80 razas. Estos datos se compararon con las descripciones de sus diferentes tipos de pelos. Surgieron tres variantes genéticas que, al estar presentes en diferentes combinaciones, dan cuenta de prácticamente todos los tipos de pelaje en perros.

"Más allá de los genes en sí, lo importante de este estudio son los métodos que hemos usado para detectar los genes involucrados en los pelajes caninos, así como la manera en la que hemos determinado que trabajan en conjunto", declaró Elaine A. Ostrander, Ph.D., jefa de la Rama de Genética y Cáncer de la División de Investigación Intramural del NHGRI. "Consideramos que este tipo de estrategia nos va a ayudar a identificar diferentes genes involucrados en condiciones humanas complejas, como el cáncer, las enfermedades cardíacas, la diabetes y la obesidad".

La selección artificial, un proceso que busca favorecer los rasgos deseables en las especies domesticadas, ha generado cambios rápidos en un lapso breve de la historia canina. Si bien los investigadores estiman que las razas modernas de perros se derivaron de los lobos hace unos 15,000 años, los cambios genéticos asociados con tipos de pelos variados son probablemente el resultado de la domesticación de los últimos 200 años. De hecho, las razas de pelo corto como los beagles muestran las versiones originales de los tres genes identificados en el estudio; es decir, versiones similares a aquellas que se encuentran en los lobos.

Las razas modernas de perros forman parte de una estructura poblacional única, criada selectivamente a lo largo de muchos años. Sobre la base de esta estructura, los investigadores pudieron desglosar un fenotipo complejo, el pelaje, en sus posibles componentes genéticos. "Cuando juntamos estas variantes genéticas en combinaciones diferentes, podemos predecir la mayoría de las variedades de pelajes presentes en una de las especies más diversas del mundo: el perro", dijo la Dra. Ostrander. "Si podemos descifrar la base genética de un rasgo complejo, tal como el pelaje del perro, creemos que podemos hacerlo también con las enfermedades complejas".

(Tomado de un [artículo](#) publicado por los NIH, 27 de agosto del 2009)











1. ¿Cuántos genes dan cuenta de la amplia variedad de texturas del pelaje de los perros?
2. Describe con dos o tres oraciones cómo los científicos pudieron identificar estos genes.
3. En esta lectura, ¿por qué se describen los SNPs como "marcadores genéticos"?
4. ¿Por qué crees que fue importante analizar el ADN de muchos perros en esta investigación?
5. ¿Los humanos tenemos SNPs?
6. ¿De qué manera beneficia el proyecto del genoma canino a los humanos?

## Parte 2: Introducción a un GWAS

Veamos cómo funciona un GWAS con un ejemplo simple. Los científicos comparan los SNPs de dos grupos de perros: perros de pelo blanco y perros de pelo negro. Si un tipo de SNP se encuentra mucho más frecuentemente en los perros con pelo blanco que en los perros con pelo negro, se dice que el SNP se "correlaciona" o "asocia" con el pelaje blanco, y que se encuentra en una región del genoma que posiblemente contiene un gen responsable del color blanco del pelaje. La tabla 1 muestra alelos de 17 loci en el genoma de ocho perros, cuatro de ellos con pelo negro y cuatro con pelo blanco. Cada locus está representado por dos nucleótidos; uno para cada cromosoma parental. Para determinar si alguno

de estos loci tiene un SNP correlacionado con el color blanco del pelaje, debes comparar los SNPs de los perros de pelo negro con los de los perros de pelo blanco.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	CC	AT	CC	GG	AA	TC	TT	CC	GG	AA	TT	GT	AG	AA	CC	GG	AT
	CC	AT	AC	GG	GG	TT	TT	CC	GG	AG	TT	GG	AG	AG	CC	GG	AT
	CC	AA	AC	CG	GG	TT	TT	CT	GG	AA	TT	GT	AG	AG	CC	TT	AT
	CC	AA	AC	GG	AG	TT	TT	CT	GG	GG	TT	GG	AG	AG	CC	GT	AT
	CC	AT	CC	CG	AA	TT	AA	CT	GG	AA	TT	GT	AA	AA	CC	GT	AT
	CC	AT	CC	GG	AA	TT	AA	TC	GG	AA	TT	GG	AG	AA	CC	GG	TT
	CC	AT	CC	GG	AA	TT	AA	CC	GG	AA	TT	GG	AA	AA	CC	GT	AT
	CC	AA	CC	GG	AG	TT	AA	TC	GG	GG	TT	GG	AA	AA	CC	TT	AT

**Tabla 1. Nucléotidos en 17 loci de dos grupos de perros.**

1. Un SNP está 100% correlacionado con el color del pelaje cuando *todos* los perros de pelo blanco tienen el mismo nucleótido en esa posición, mientras que *todos* los perros de pelo negro tienen un nucleótido distinto en esa misma posición. Si un SNP está 100% correlacionado con un fenotipo, es posible que el SNP se encuentre dentro del gen responsable del fenotipo, e incluso que sea la mutación responsable de la diferencia en los rasgos. Haz un círculo alrededor del o de los SNPs de la Tabla 1 que estén 100% correlacionados con el color del pelaje. ¿Cuál es o cuáles son los números de los loci de los SNPs 100% correlacionados? \_\_\_\_\_

2. En general, cuanto más cercanas físicamente estén dos secuencias de ADN en un cromosoma, mayor es la probabilidad de que se hereden juntas. Mientras más cerca esté un SNP a un gen, mayor es la probabilidad de que se herede junto con ese gen. El grado de correlación entre un SNP y un fenotipo predice cuán próximo se encuentra el SNP a un gen que es responsable de ese fenotipo. Haz un rectángulo alrededor del o de los SNPs de la Tabla 1 que estén "parcialmente correlacionados" con el color del pelaje. ¿Cuál es o cuáles son los números de locus de los SNPs parcialmente correlacionados?  
\_\_\_\_\_

3. Los SNPs no correlacionados ocurren prácticamente con igual frecuencia en los perros de pelaje negro y en los perros de pelaje blanco. ¿Cuál es el número (o los números) de locus de los SNPs no correlacionados? \_\_\_\_\_

4. ¿Cuáles son dos explicaciones posibles de por qué un SNP puede estar correlacionado con un fenotipo como el color del pelaje?

### Parte 3: Identifica las correlaciones mediante datos reales de SNPs

Cuando los investigadores escanean el genoma con miles de marcadores para identificar variaciones que estén correlacionadas con fenotipos particulares, necesitan técnicas para evaluar la solidez de las correlaciones, de modo que sepan cuáles SNPs están más próximos a las ubicaciones de los genes pertinentes. ¿Cómo se hace esto?

#### Longitud del pelaje del perro

Tu profesor te entregará 12 tarjetas de SNPs para el largo del pelo del perro (**Figura 4**). Cada tarjeta representa una secuencia obtenida de un perro. Las secuencias muestran los SNPs en siete loci presentes en el cromosoma 32. El ADN canino se obtuvo de muestras de saliva tomadas por los dueños de los perros. Científicos del Broad Institute de Cambridge determinaron las secuencias de ADN a partir de estas muestras.

Dedica un momento a observar las tarjetas. Junta todas las secuencias de los perros de pelo largo en un grupo y las de los perros de pelo corto en otro grupo. Luego compara los dos grupos.

1. Observa estas tarjetas y predice cuáles SNPs tienen una fuerte correlación con los fenotipos de pelo largo y de pelo corto. Anota tu respuesta y explica tu razonamiento.

**Localización de los 7 SNPs**

Perro	Pelaje	chr32 7420804	chr32 7472206	chr32 7473337	chr32 7479580	chr32 7482867	chr32 7490570	chr32 7492364
	Corto	CC	GA	GT	CT	AG	CT	GG
	Corto	TC	GA	GG	CT	AA	TT	CG
	Corto	CC	GA	GT	CT	AG	CT	GG
	Corto	TC	AA	GG	TT	GG	CC	GG
	Corto	TC	AA	GT	TT	AG	TT	CG
	Corto	TC	AA	GG	TT	GG	CC	CG
	Largo	TT	AA	TT	TT	GG	TT	GG
	Largo	TC	AA	TT	TT	GG	TT	GG
	Largo	CC	AA	TT	TT	GG	TT	GG
	Largo	CC	AA	TT	TT	GG	CT	CG
	Largo	TC	AA	TT	TT	GG	TT	GG
	Largo	CC	AA	TT	TT	GG	TT	GG

Perros de pelo corto

Perros de pelo largo

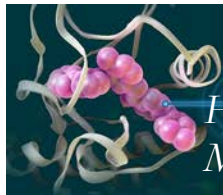
**Figura 4. Tarjetas de SNPs.**

Estas tarjetas muestran los alelos de los SNPs en siete loci a lo largo del cromosoma 32. Seis de los perros tienen pelo corto y seis tienen pelo largo. Cada locus aporta dos nucleótidos; uno en cada copia del cromosoma 32. La tarjeta en la parte superior muestra las ubicaciones de los SNPs; es decir, el número del cromosoma seguido de un número de nucleótido de siete dígitos (por ejemplo, Cr32 7479580).

En esta parte de la actividad, debes estudiar los datos para determinar cuáles SNPs tienen la correlación más fuerte con estos fenotipos.

Para cada locus, cuenta el número de veces que aparece cada alelo en las tarjetas. Registra la cantidad en la casilla apropiada de las tablas provistas a continuación. Ten en cuenta que si un SNP es homocigoto (por ejemplo, TT), deberás contar el alelo T dos veces. Si es heterocigoto (por ejemplo, TC), deberás contar el alelo T una vez y el alelo C una vez.

Cuando hayas registrado cuántas veces aparece cada alelo, calcula la diferencia entre los dos grupos de perros y anota esa cantidad. Suma el número de diferencias presentes en el SNP y registra esa cantidad en la última casilla de la tabla. **Una diferencia total mayor indica una correlación más fuerte entre ese SNP y el fenotipo.**



Los dos primeros SNPs se muestran como ejemplo. Completa los cinco siguientes.

Cr32 7420804	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia
	T	4	4	0
	C	8	8	0
			Total de diferencias	0

Cr32 7472206	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia
	A	9	12	3
	G	3	0	3
			Total de diferencias	6

Cr32 7473337	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia
			Total de diferencias	

Cr32 7479580	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia
			Total de diferencias	

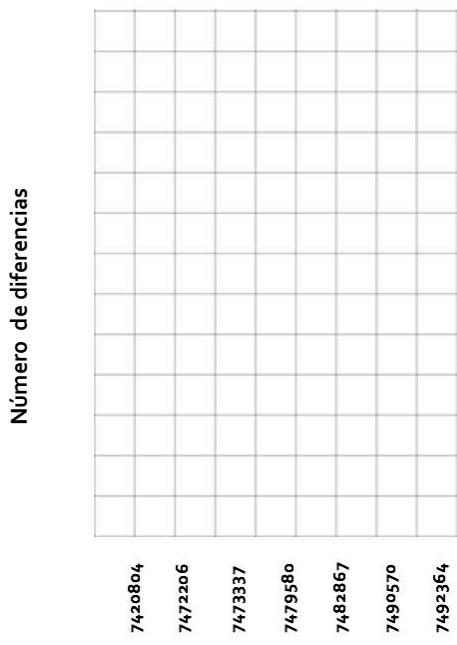
Cr32 7482867	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia
			Total de diferencias	



	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia	
<b>Cr32 7490570</b>					
				Total de diferencias	

	Alelo	Pelo corto	Pelo largo	Diferencia	
<b>Cr32 7492364</b>					
				Total de diferencias	

Crea un gráfico donde se muestre el número de diferencias que contaste en tus tarjetas de SNPs para los siete loci.



1. Examina el gráfico. ¿Cuál (o cuáles) SNPs tiene(n) mayor correlación con la longitud del pelo? (Anota el locus o los loci).  
\_\_\_\_\_
2. ¿Cuál (o cuáles) SNPs tiene(n) correlación más débil con la longitud del pelo?  
\_\_\_\_\_

Textura del pelaje

Tu profesor te entregará 10 tarjetas de SNPs para el tipo de pelaje. Los datos en las tarjetas del tipo de pelaje muestran SNPs en seis loci en el cromosoma 27, determinados en cinco perros de pelo rizado y cinco perros de pelo lacio.

Usando el mismo método, cuenta el número de veces que aparecen los alelos para cada uno de los seis SNPs y anota las cantidades en las casillas correspondientes. Calcula las diferencias para cada SNP.

	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
<b>Cr27</b> <b>5525002</b>				
			Total de diferencias	

	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
<b>Cr27</b> <b>5541113</b>				
			Total de diferencias	

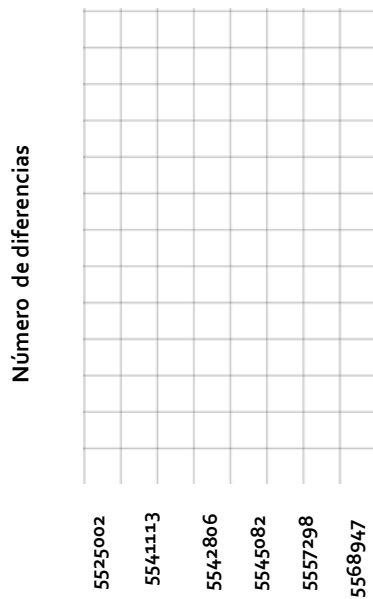
	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
<b>Cr27</b> <b>5542806</b>				
			Total de diferencias	

	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
<b>Cr27</b> <b>5545082</b>				
			Total de diferencias	

	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
<b>Cr27</b> <b>5557298</b>				
			Total de diferencias	

	Alelo	Pelo rizado	Pelo lacio	Diferencia
Cr27 5568947				
			Total de diferencias	

Crea un gráfico donde se muestre el total de diferencias que contaste en tus tarjetas de SNPs.



3. Examina el gráfico. ¿Qué SNPs muestra(n) mayor correlación con la textura del pelaje? \_\_\_\_\_

4. Si tuvieses que buscar un gen involucrado en la longitud del pelo, ¿en qué región del genoma enfocarías tu análisis? ¿Y en el caso de un gen relacionado con la textura del pelo?

#### Parte 4: Análisis de chi cuadrado ( $\chi^2$ )

Esta parte de la actividad es opcional. Complétala si forma parte de lo que asignó tu profesor.

Acabas de identificar SNPs que parecen estar correlacionados con la longitud y la textura del pelo. ¿Cómo determinas si estas correlaciones son reales? Es posible que, por casualidad, la frecuencia de los alelos difiera entre los dos grupos de perros. Sin embargo, si estas diferencias no ocurren por casualidad, las correlaciones podrían indicar que los SNPs marcan las ubicaciones de los genes relacionados con la longitud y con la textura del pelaje.

Para determinar si estas correlaciones son estadísticamente significativas (es decir, si es poco probable que se deban al azar), realizarás un análisis de chi cuadrado.

Esta es la fórmula para calcular el valor del chi cuadrado:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

En la ecuación, O y E hacen referencia a las cantidades **observadas** y las **esperadas**, respectivamente. Cuanto mayor sea la diferencia entre los valores observados y esperados, mayor será el valor de chi cuadrado. ¿Cuán grande debe ser una diferencia para que se la considere "significativa"? Para un experimento con 1 grado de libertad, las diferencias con un valor de chi cuadrado superior a 3.84 son consideradas significativas.

Tomemos en consideración el largo del pelaje. La hipótesis nula ( $H_0$ ) es que no hay diferencia en la distribución de alelos entre los perros de pelo corto y los perros de pelo largo, y que cualquier diferencia entre los dos grupos es el resultado del azar.

#### Determina los valores esperados

Para determinar si puedes rechazar la hipótesis nula aplicada al **SNP que muestra la mayor correlación con el largo del pelo**, deberás calcular la distribución esperada de los alelos para este SNP. El valor esperado es igual a la cantidad total de veces que ocurre un alelo en un locus, dividido entre 2.

Veamos un ejemplo con un SNP en la posición Cr32: 7492364. Este SNP tiene dos alelos, C y G. El alelo C estuvo presente tres veces en los perros de pelo corto y una vez en los perros de pelo largo; es decir, cuatro veces en total. Si no hay diferencia en la distribución de este alelo entre los perros de pelo largo y los perros de pelo corto, uno no esperaría encontrar ninguna diferencia entre los dos grupos. La distribución esperada del alelo C es  $4/2 = 2$ . Si haces los mismos cálculos para el alelo G, la respuesta es 10.

<p><b>Locus: Cr32 7492364</b></p> <p>Cantidad total de alelos C = pelo corto + pelo largo = 3 + 1 = 4</p> <p>Cantidad esperada de alelos C = 4/2 = 2</p>
<p>Cantidad total de alelos G = pelo corto + pelo largo = 9 + 11 = 20</p> <p>Cantidad esperada de alelos G = 20/2 = 10</p>

1. Usa el espacio a continuación para calcular la distribución esperada de los alelos para el SNP que se consideró "más correlacionado" con el largo del pelaje (de la pregunta 1, parte 3).

<b>Locus:</b>

Calcular los valores de chi cuadrado

Ahora deberás **calcular el valor de chi cuadrado** usando el número de alelos que hayas observado para el SNP "más correlacionado" y el valor esperado que acabas de calcular. Una vez más, a manera de ejemplo, considera el locus Cr32 7492364

Alelo	Pelo corto, valor observado	Pelo largo, valor observado	Valor esperado
C	3	1	2
G	9	11	10

El valor de chi cuadrado para el locus Cr32 7492364 es:

$$\text{corto } (3 - 2)^2/2 + \text{corto } (9 - 10)^2/10 + \text{largo } (1 - 2)^2/2 + \text{largo } (11 - 10)^2/10 =$$

$$0.5 + 0.1 + 0.5 + 0.1 = 1.2$$

2. Ahora, completa la tabla para el SNP de mayor correlación con el largo del pelaje.

Alelo	Corto	Largo	Esperado

3. Calcula el valor de chi cuadrado para el SNP de mayor correlación con el largo del pelaje (muestra tu trabajo):

4. Anota el valor de chi cuadrado: \_\_\_\_\_.

Determina el valor  $p$

Ahora debes estudiar la tabla de distribución de chi cuadrado para encontrar el valor  $p$  para el valor de chi cuadrado que calculaste.

En este estudio hay dos alelos, de modo que los grados de libertad ( $gl$ ) = 1

$$(gl = \#categorías\ de\ alelos - 1)(\#categorías\ de\ pelaje - 1) \text{ es igual a } (2 - 1)(2 - 1) = 1.$$

Para el ejemplo con el locus Cr32 7492364:

$\chi^2 = 1.2$  con 1 grado de libertad. Para un experimento con 1 grado de libertad, un valor de chi cuadrado menor que 3.841 indica que la diferencia entre los dos grupos no es significativa. Para este locus en particular, no podemos rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia entre los dos grupos de perros. En la tabla a continuación, la posición del valor de chi cuadrado  $\chi^2$  de 1.2 tiene un valor  $p$  entre 0.975 y 0.2. Esto indica que la probabilidad de que exista una diferencia tan grande como la observada, simplemente a causa del azar, es mucho mayor al límite comúnmente aceptado del 5% (0.05).

	P										
DF	0.995	0.975	0.20	0.10	0.05	0.025	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
1	0.0000393	0.000982	1.642	2.706	3.841	5.024	5.412	6.635	7.879	9.550	10.828
2	0.0100	0.0506	3.219	4.605	5.991	7.378	7.824	9.210	10.597	12.429	13.816
3	0.0717	0.216	4.642	6.251	7.815	9.348	9.837	11.345	12.838	14.796	16.266
4	0.207	0.484	5.989	7.779	9.488	11.143	11.668	13.277	14.860	16.924	18.467
5	0.412	0.831	7.289	9.236	11.070	12.833	13.388	15.086	16.750	18.907	20.515








5. Anota el valor  $p$  para el SNP con la máxima correlación con el largo del pelaje: \_\_\_\_\_

6. ¿Qué indica este valor  $p$ ?
7. ¿Cuál SNP tiene mayor correlación con el pelaje rizado, en comparación con el pelaje no rizado?  
\_\_\_\_\_
8. ¿Es estadísticamente significativa esta correlación? \_\_\_\_\_
9. ¿En qué evidencia basas tu respuesta?

**Parte 5: ¿Cuáles son los genes?**

Ahora conoces el concepto básico de cómo se usan los SNPs para buscar correlaciones con rasgos fenotípicos. Una vez que se identifican los SNPs correlacionados, los investigadores estudian la región en la que están los SNPs para encontrar los genes involucrados con los rasgos de interés.

Usando esta técnica, los investigadores analizaron el ADN de varios lobos grises (nombre de la especie: *Canis lupus*) y de más de 1,000 perros pertenecientes a 80 razas reconocidas. Ese análisis permitió a los investigadores identificar tres SNPs correlacionados con tipos de pelaje. Estos SNPs están presentes dentro de los genes *FGF5*, *RSPO2* y *KRT71* (Figura 5). Estos son los genes que se mencionan en el artículo que leíste al comienzo de esta actividad.

Perro	Fenotipo	Genotipo		
		<i>FGF5</i>	<i>RSPO2</i>	<i>KRT71</i>
Basset Hound 	corto	-	-	-
Border Terrier 	duro	-	+	-
Airedale Terrier 	duro y rizado	-	+	+
Golden Retriever 	largo	+	-	-
Bearded Collie 	largo con mechones	+	+	-
Irish Water Spaniel 	rizado	+	-	+
Bichon Frisé 	rizado con mechones	+	+	+

**Figura 5.** Los fenotipos se indican en la columna de la izquierda y los genes relacionados con cada fenotipo se indican en la parte superior. El signo de menos (-) representa el alelo ancestral y el signo de más (+) indica variantes más recientes. (Gráfico adaptado de Cadieu et al., *Science*, 326(5949): 150-153, 2009).

Los lobos grises, ancestros de los perros modernos domesticados, tienen pelaje corto y lacio, y carecen de mechones (los pelos sobre los ojos y alrededor de la boca). Las versiones de los genes *FGF5*, *RSP02* y *KRT71* en los lobos grises representan los “alelos ancestrales” y se muestran con un signo menos en el cuadro de la Figura 5. El *Basset Hound*, por ejemplo, tiene alelos ancestrales en esos tres genes.

Los alelos más recientes que están presentes en algunas razas tienen cambios de un solo nucleótido en el ADN, en comparación con los alelos ancestrales. Los primeros se indican con el signo de más (+), mientras que los segundos se indican con el signo de menos (-). Las distintas combinaciones de estos alelos ancestrales con los alelos más recientes dan cuenta de los siete principales tipos de pelaje en los perros de raza pura (Figura 5). Si observas las versiones del gen *FGF5* en las diferentes razas caninas, puedes ver que el alelo ancestral (-) está asociado con el pelaje corto, mientras que el alelo con la variación más reciente (+) está asociado con el pelaje largo.

1. ¿Con qué fenotipo está asociado el alelo ancestral del gen *KRT71*? ¿Con el pelo lacio o el pelo rizado?

\_\_\_\_\_

2. ¿Qué razas exhiben el fenotipo correspondiente a un alelo reciente de *FGF5* combinado con un alelo ancestral en el gen *KRT71*? \_\_\_\_\_

La identificación de los genes que afectan el tipo de pelaje de un perro es importante y de interés para los criadores de perros, pero ¿aporta algún otro beneficio? ¡Sin duda! Estos genes no solo están relacionados con diferencias en el pelaje. Se sabe que producen proteínas que regulan una variedad de procesos en todos los mamíferos, no solo las variaciones de pelo en los perros. Por ejemplo, el factor de crecimiento de los fibroblastos 5 (*FGF5*) cumple una función en el desarrollo embrionario, así como en el crecimiento celular, la morfogénesis, la reparación de tejidos y en el crecimiento tumoral. Comprender las funciones de diferentes genes en los perros ayuda a que los científicos comprendan mejor los mecanismos de enfermedades que afectan tanto a perros como a humanos. Además, muchos rasgos en los humanos (por ejemplo, la estatura o la predisposición a la diabetes o a las enfermedades cardiovasculares) son controlados por más de un gen. Si aprendemos a identificar en el genoma canino los genes responsables de rasgos complejos, tal vez podamos aplicar los mismos métodos para identificar los genes involucrados en las enfermedades humanas.

## REFERENCIAS

Cadiou et al., *Science* **326**: 150–153 (2009).

Karlsson et al., *Nature Genetics* **39**: 1321–1328 (2007).