



## Comprendiendo la variación del color de la piel en los humanos

### INTRODUCCIÓN

Comúnmente hablamos sobre el color de la piel como si existieran solamente tres variaciones: personas con piel negra, piel blanca o piel marrón. Si esta simplificación fuera cierta, sugeriría que el color de piel es el resultado de un solo gen con tres **alelos** (variantes), o tal vez un gen con dos alelos que siguen un patrón de dominancia incompleta. Pero una mirada alrededor del mundo nos muestra que el color de piel de las personas se presenta en muchas tonalidades diferentes, desde el rosado más claro hasta el marrón más oscuro. ¡Toda esta variación no puede ser explicada por un solo gen! El color de la piel de los humanos es tan variado porque es una **característica poligénica**. Las características poligénicas se determinan por el efecto combinado de más de un gen, cada uno de ellos con dos o más alelos, ubicados en diferentes **loci** (lugares) a lo largo del genoma.

### PROCEDIMIENTO

Conteste las preguntas en cada sección.

#### PARTE 1: Usando un modelo para comprender la genética del color de la piel.

Los científicos comúnmente usan **modelos** para explicar o predecir un fenómeno. En esta sección, usted va a usar un modelo matemático simple para comprender la relación entre el número de genes involucrados en una característica y el número de fenotipos derivados de la combinación de los alelos. Las reglas del modelo son:

- Cada gen involucrado en la variación del color de la piel tiene exactamente dos alelos. El alelo 1 resulta en pigmentación, el alelo 0 resulta en falta de pigmentación.
- Cada gen afecta el color de la piel de la misma forma (*en el mismo grado o magnitud*).
- Cada alelo actúa en forma aditiva, ningún alelo es dominante sobre el otro.

Usando este modelo, si hay un gen afectando el color de la piel (gen A) con dos alelos ( $A^1A^0$ ), habrá cuatro genotipos posibles:  $A^1A^1$ ,  $A^1A^0$ ,  $A^0A^1$  y  $A^0A^0$ . De acuerdo al modelo,  $A^1A^0$  y  $A^0A^1$  resultarían en fenotipos idénticos, de tal manera que hay tres fenotipos posibles: dos alelos con pigmentación ( $A^1A^1$ ), un alelo con pigmentación ( $A^1A^0$  ó  $A^0A^1$ ), y cero (*ningún*) alelo con pigmentación ( $A^0A^0$ ).

La tabla a continuación muestra todos los genotipos posibles cuando hay uno, dos o tres genes contribuyendo al color de la piel en nuestro modelo. Complete la tabla, determinando el número de fenotipos posibles cuando hay dos genes involucrados. Use lápices o lapiceras del mismo color para marcar a todos los genotipos que correspondan al mismo fenotipo.

**Tabla 1:** Datos del modelo con diferentes números de genes involucrados.

Caso	Genotipos Posibles	Número de Fenotipos Distintos
1: Un gen (A)	$A^1A^1$ $A^1A^0$ $A^0A^1$ $A^0A^0$	3
2: Dos genes (A, B)	$A^1A^1B^1B^1$ $A^1A^1B^0B^1$ $A^0A^1B^1B^1$ $A^0A^1B^0B^1$ $A^1A^1B^1B^0$ $A^1A^1B^0B^0$ $A^0A^1B^1B^0$ $A^0A^1B^0B^0$ $A^1A^0B^1B^1$ $A^1A^0B^0B^1$ $A^0A^0B^1B^1$ $A^0A^0B^0B^1$ $A^0A^0B^1B^0$ $A^0A^0B^0B^0$ $A^0A^0B^1B^0$ $A^0A^0B^0B^0$	
3: Tres genes (A, B, C)	$A^1A^1B^1B^1C^1C^1$ $A^1A^1B^1B^1C^0C^1$ $A^1A^1B^0B^1C^1C^1$ $A^1A^1B^0B^1C^0C^1$ $A^0A^1B^1B^1C^1C^1$ $A^0A^1B^1B^1C^0C^1$ $A^0A^1B^0B^1C^1C^1$ $A^0A^1B^0B^1C^0C^1$ $A^1A^1B^1B^1C^1C^0$ $A^1A^1B^1B^1C^0C^0$ $A^1A^1B^0B^1C^1C^0$ $A^1A^1B^0B^1C^0C^0$ $A^0A^1B^1B^1C^1C^0$ $A^0A^1B^1B^1C^0C^0$ $A^0A^1B^0B^1C^1C^0$ $A^0A^1B^0B^1C^0C^0$ $A^1A^1B^1B^0C^1C^1$ $A^1A^1B^1B^0C^0C^1$ $A^1A^1B^0B^0C^1C^1$ $A^1A^1B^0B^0C^0C^1$ $A^0A^1B^1B^0C^1C^1$ $A^0A^1B^1B^0C^0C^1$ $A^0A^1B^0B^0C^1C^1$ $A^0A^1B^0B^0C^0C^1$ $A^1A^1B^1B^0C^1C^0$ $A^1A^1B^1B^0C^0C^0$ $A^1A^1B^0B^0C^1C^0$ $A^1A^1B^0B^0C^0C^0$ $A^0A^1B^1B^0C^1C^0$ $A^0A^1B^1B^0C^0C^0$ $A^0A^1B^0B^0C^1C^0$ $A^0A^1B^0B^0C^0C^0$ $A^1A^0B^1B^1C^1C^1$ $A^1A^0B^1B^1C^0C^1$ $A^1A^0B^0B^1C^1C^1$ $A^1A^0B^0B^1C^0C^1$ $A^0A^0B^1B^1C^1C^1$ $A^0A^0B^1B^1C^0C^1$ $A^0A^0B^0B^1C^1C^1$ $A^0A^0B^0B^1C^0C^1$ $A^1A^0B^1B^1C^1C^0$ $A^1A^0B^1B^1C^0C^0$ $A^1A^0B^0B^1C^1C^0$ $A^1A^0B^0B^1C^0C^0$ $A^0A^0B^1B^1C^1C^0$ $A^0A^0B^1B^1C^0C^0$ $A^0A^0B^0B^1C^1C^0$ $A^0A^0B^0B^1C^0C^0$ $A^1A^0B^1B^0C^1C^1$ $A^1A^0B^1B^0C^0C^1$ $A^1A^0B^0B^0C^1C^1$ $A^1A^0B^0B^0C^0C^1$ $A^0A^0B^1B^0C^1C^1$ $A^0A^0B^1B^0C^0C^1$ $A^0A^0B^0B^0C^1C^1$ $A^0A^0B^0B^0C^0C^1$ $A^1A^0B^1B^0C^1C^0$ $A^1A^0B^1B^0C^0C^0$ $A^1A^0B^0B^0C^1C^0$ $A^1A^0B^0B^0C^0C^0$ $A^0A^0B^1B^0C^1C^0$ $A^0A^0B^1B^0C^0C^0$ $A^0A^0B^0B^0C^1C^0$ $A^0A^0B^0B^0C^0C^0$	7

1. Describa la relación entre el número de fenotipos distintos y el número de genes responsables según este modelo.
2. Considere el número de fenotipos distintos que resultan de la acción de un gen y de dos genes. El número de fenotipos esperados para tres genes es siete. Desarrolle una expresión matemática que calcule el número de fenotipos ( $P$ ) que pueden resultar usando  $N$  número de genes.
3. Basándose en su expresión matemática, prediga cuántos fenotipos diferentes podrían resultar usando seis genes, considerando que cada uno tendría dos alelos, según las reglas del modelo.

- Estudios sobre la genética del color de la piel humana han concluido que al menos 34 genes tienen una influencia medible en el color de la piel (Sturm and Duffy, 2012), pero es posible que haya muchos más. Basándose en la expresión matemática que usted desarrolló en el punto 3, y asumiendo que cada uno de los 34 genes tiene dos alelos, ¿Cuántos fenotipos diferentes podrían generarse? Muestre su trabajo.

## PARTE 2: Buscando los genes que determinan el color de la piel.

¿Cómo sabemos qué genes están involucrados en determinar el color de la piel? Los científicos realizan estudios genómicos de asociación para identificar diferencias genéticas entre individuos, o incluso entre poblaciones, que estén relacionadas con diferencias fenotípicas. Estos estudios incluyen comparaciones entre las secuencias de ADN de los genomas de un gran número de individuos, buscando variaciones que estén consistentemente asociadas con un fenotipo en particular. Estas variaciones son llamadas **polimorfismos de un solo nucleótido, o SNPs** (SNPs por sus siglas en inglés, pronúnciese “snips”). Un SNP es una variación en un solo nucleótido en una posición determinada, o **locus**, en el genoma. No todos los cambios en un solo nucleótido son SNPs. Para ser clasificado como un SNP, el cambio debe encontrarse en más del 1% de la población. Los SNPs son también llamados marcadores.

Los SNPs permiten a los científicos usar las diferencias entre poblaciones para determinar el gen o genes responsables de los fenotipos observados. Usando esta metodología, muchos genes que cumplen un rol en la determinación de la pigmentación de la piel han sido identificados. Los genes conocidos con el mayor efecto en la determinación del color de la piel son *TYR*, *TYRP1*, *OCA2*, *SLC45A2*, *SLC24A5* y *MC1R*. Entre éstos, *el gen del receptor de la melanocortina 1 (MC1R)* es el que más contribuye a la variación normal en la pigmentación de la piel. Hasta la fecha, los científicos han identificado más de 50 SNPs dentro del gen *MC1R*. Cada SNP representa un alelo diferente, resultando en más de 50 alelos conocidos para el gen *MC1R*.

Los SNPs pueden ser usados también para obtener información sobre la ascendencia de un individuo. Los científicos han comparado SNPs en poblaciones **indígenas**, es decir en personas nativas de una región, y cuantificado la frecuencia en estas poblaciones de los diferentes alelos. Esta medida de la frecuencia relativa de un alelo en particular es llamada **frecuencia alélica**, y es normalmente expresada en porcentaje. Por ejemplo, el gen del color de la piel *SLC24A5* tiene un SNP conocido como el locus rs1426654. Hay dos alelos para este locus, un individuo puede tener una adenina (A), o una guanina (G). Estudios en poblaciones indígenas han revelado que la frecuencia alélica del alelo A es 100% entre los europeos (haciendo que la frecuencia del alelo G sea del 0% en este grupo) y 2.5% entre los africanos (haciendo que la frecuencia del alelo G sea del 97.5% en este grupo). Considerando únicamente estos dos grupos, uno esperaría que un individuo con dos alelos A tenga ascendencia europea, mientras que una persona con dos alelos G sería de ascendencia africana. Usando las frecuencias de los SNPs presentes a lo largo del genoma, un investigador puede proponer hipótesis respaldadas con datos genéticos acerca de la ascendencia de un individuo, como se verá en la Parte 3.

- Para buscar los genes involucrados en la determinación del color de la piel, los científicos buscan SNPs asociados con diferentes colores de piel. Los SNPs son variaciones de un sólo nucleótido dentro de un genoma. ¿Cómo puede ser que un cambio en un sólo nucleótido sea responsable de las diferencias en el color de la piel? ¿O en términos más generales, responsable de cambios en la función de un gen?

La mayoría de las características fenotípicas varían entre los individuos de una población. Para muchas características, el fenotipo de un individuo es determinado tanto por influencias ambientales como por su composición genética. Una medida del grado en el cual las diferencias en una característica son el resultado de la genética, se llama **heredabilidad**. Los valores de heredabilidad tienen un rango de 0 a 1.

- Un valor de heredabilidad de 1.0 significa que el 100% de las diferencias (en una característica particular) entre los individuos de una población son causadas por diferencias genéticas.
- Un valor de heredabilidad de 0.0 significa que el 100% de las diferencias (en una característica particular) entre los individuos de una población son causadas por diferencias ambientales.

Para cualquier característica, la heredabilidad normalmente está entre estos dos extremos. Siempre que una característica tenga una heredabilidad mayor que 0, puede ser sujeto de la selección natural.

Téngase en cuenta que una medida de heredabilidad es útil solamente para una población en particular y en un momento específico. No es un número absoluto o inmodificable.

Los biólogos estiman la heredabilidad de una característica en una población comparando a parientes cercanos, por ejemplo, padres e hijos, o hermanos gemelos. Cuanto más parecida es la expresión de una característica entre parientes cercanos, mayor es la probabilidad de que tenga una alta heredabilidad.

6. ¿Por qué los hermanos gemelos son una buena fuente de datos para estudios de heredabilidad?

En un estudio (Clark *et al.* 1981), los científicos midieron el color de la piel usando un **reflectómetro** (un aparato que mide la reflectancia de una superficie) en 134 pares de hermanos gemelos. Algunos de los pares eran gemelos idénticos y otros eran solo mellizos (no idénticos). Los participantes del estudio vivían en la misma zona geográfica y tenían similar exposición al sol. El estudio concluyó que el color de la piel tenía una heredabilidad de 0.83.

7. Respalde la siguiente afirmación usando las evidencias proporcionadas: Las diferencias en el color de la piel de los humanos son causadas principalmente por diferencias genéticas.

8. Se sabe que muchos genes (algunos de ellos con muchos alelos diferentes) contribuyen al color de la piel, pero los genes por sí solos no explican la diversidad de pigmentación que se observa en los humanos; los factores ambientales también juegan un rol. Proponga una explicación de cómo alguno de estos factores podría alterar la expresión de los genes responsables del color de la piel.

### PARTE 3: Usando frecuencias alélicas de SNPs en genes asociados con el color de la piel para inferir ascendencia

¿Alguna vez se ha preguntado cómo algunas compañías pueden determinar su ascendencia en base a una muestra de saliva? Usando genética, modelos matemáticos y secuencias de ADN, los científicos pueden comparar frecuencias de alelos en el ADN de un individuo con frecuencias de los mismos alelos asociadas con diferentes regiones geográficas, para inferir la ascendencia de las personas. Primero, se extrae el ADN de una muestra de saliva y se lo analiza usando un chip de SNPs, una pequeña pieza de vidrio con pedacitos de ADN adheridos. Estos pedacitos de ADN son complementarios a SNPs específicos. Cuando el ADN de un individuo es expuesto al chip,

solo moléculas de ADN complementarias a cada pedacito se “adhieren”, o son “reconocidas” por el chip. Esto puede identificar el nucleótido que una persona tiene en el locus de cada SNP. Un chip de SNPs puede evaluar varios cientos de miles de loci en una muestra. Los SNPs de un individuo son luego comparados con un banco de datos para hacer una predicción acerca de la ascendencia del individuo. Este proceso se logra aplicando modelos matemáticos.

En esta actividad, usted va a practicar análisis de SNPs para hacer inferencias acerca de la región de la que proceden diferentes personas. La tabla 2 contiene las frecuencias alélicas para varios SNPs en cinco genes involucrados en la pigmentación de la piel. Se proporcionan las frecuencias alélicas de cuatro poblaciones indígenas: europeos, chinos, japoneses y africanos.

El análisis que está realizando implica dos simplificaciones. Para comenzar, analizará perfiles que contienen solo 13 SNPs y todos estos SNPs están asociados con genes que controlan la pigmentación de la piel. En la realidad, la estimación de ascendencia involucra el análisis de muchos SNPs distribuidos por todo el genoma, y los SNPs que se usan en estos análisis no son únicamente aquellos asociados con genes de la pigmentación. Además, usted considerará en su análisis un solo alelo por cada locus. Las personas pueden ser homocigotas para un SNP, en cuyo caso el uso de un solo alelo es correcto, pero tome en cuenta que las personas pueden también ser heterocigotas para un SNP, y tener dos alelos diferentes en un locus determinado.

**Tabla 2:** Frecuencias alélicas en SNPs presentes en genes asociados con la pigmentación de la piel en diferentes poblaciones indígenas. (Datos de Strum R.A. 2009 y de The 1000 Genomes Project Consortium.)

			Frecuencia Alélica en Poblaciones Indígenas			
Gen	Locus SNP	Alelo	Europea	China	Japonesa	Africana
TYR	rs1042602	C	0.583	1.0	1.0	1.0
		A	0.417	0.0	0.0	0.0
	rs1800422	G	0.604	1.0	1.0	0.935
		A	0.396	0.0	0.0	0.065
	rs1126809	G	0.783	1.0	1.0	1.0
		A	0.217	0.0	0.0	0.0
TYRP1	rs1408799	C	0.30	0.989	0.978	0.775
		T	0.70	0.011	0.022	0.225
	rs2733832	C	0.367	0.989	0.977	0.933
		T	0.633	0.011	0.023	0.067
OCA2	rs1800401	C	0.935	1.0	1.0	0.979
		T	0.065	0.0	0.0	0.021
	rs1800407	G	0.933	1.0	1.0	1.0
		A	0.067	0.0	0.0	0.0
	rs1800414	A	1.0	0.367	0.477	1.0
		G	0.0	0.633	0.523	0.0
	rs12913832	T	0.208	1.0	1.0	1.0
		C	0.792	0.0	0.0	0.0
SLC45A2	rs26722	G	1.0	0.611	0.591	0.95
		A	0.0	0.389	0.409	0.05
	rs16891982	G	0.017	0.989	1.0	1.0
		C	0.983	0.011	0.0	0.0
SLC24A5	rs1426654	G	0.0	0.989	0.989	0.975
		A	1.0	0.011	0.011	0.025
KITLG	rs642742	A	0.136	0.267	0.114	0.922
		G	0.864	0.733	0.886	0.0778

El perfil 1 (en la próxima página) muestra los alelos en estos 13 SNPs para un individuo. Use la información en la Tabla 2 para determinar la ascendencia genética más predominante en este individuo; en otras palabras, ¿es este individuo mayormente de ascendencia europea, china, japonesa o africana?

Para responder a esta pregunta, observe cada alelo presente en este individuo y escriba la frecuencia de dicho alelo en cada una de las cuatro poblaciones, usando la Tabla 2. Por ejemplo, este individuo tiene el alelo C para el TYR SNP rs1042602. De acuerdo a la Tabla 2, la frecuencia de este alelo entre europeos es 0.583, lo que significa que el 58.3% de los individuos europeos tienen este alelo. Por otra parte, la frecuencia de este alelo es 100% entre las personas de origen chino, japonés, y africano.

Luego de completar las frecuencias, encierre en un círculo la(s) frecuencia(s) más altas para cada alelo, esto lo ayudará a concluir cuál es probablemente la mayor fuente de ascendencia de este individuo. La línea 1 se ha completado como ejemplo.

**Perfil 1**

Gen	Locus SNP	Alelo	Frecuencia Alélica en Poblaciones Indígenas			
			Europea	China	Japonesa	Africana
TYR	rs1042602	C	0.583	1.0	1.0	1.0
	rs1800422	G				
	rs1126809	G				
TYRP1	rs1408799	C				
	rs2733832	C				
OCA2	rs1800401	C				
	rs1800407	G				
	rs1800414	A				
	rs12913832	T				
SLC45A2	rs26722	G				
	rs16891982	C				
SLC24A5	rs1426654	G				
KITLG	rs642742	A				

9. Basándose en su análisis, ¿La ascendencia de este individuo es mayoritariamente europea, china, japonesa o africana? Explique su respuesta.

Repita el proceso para este segundo individuo.

**Perfil 2**

Gen	Locus SNP	Alelo	Frecuencia Alélica en Poblaciones Indígenas			
			Europea	China	Japonesa	Africana
TYR	rs1042602	C				
	rs1800422	G				
	rs1126809	G				
TYRP1	rs1408799	T				
	rs2733832	C				
OCA2	rs1800401	C				
	rs1800407	G				
	rs1800414	G				
	rs12913832	T				
SLC45A2	rs26722	A				
	rs16891982	G				
SLC24A5	rs1426654	G				
KITLG	rs642742	G				

- ¿Qué puede usted concluir sobre la ascendencia de este individuo en base a los datos analizados? Explique su respuesta.
- Cuando uno trata de inferir ascendencia, algunos alelos de los SNPs ayudan más que otros. ¿Cuál es más útil en determinar la probable ascendencia: el alelo C en rs104260 o el alelo C en rs12913832? Explique su respuesta.
- ¿Información adicional sobre otros SNPs podría o no ayudar a sacar conclusiones sobre la ascendencia del individuo con el Perfil 2?
- Si usted tuviera que desarrollar un chip de SNPs usando cinco de los loci en la Tabla 2, ¿Cuáles cinco elegiría y por qué?
- Cuando una persona recibe la información sobre su ascendencia genética, generalmente no es concluyente. En lugar de decir “usted es japonés,” uno puede recibir información diciendo que es 23% europeo, 65% japonés, 6% chino, y 6% africano. ¿Cómo es posible que un individuo tenga una ascendencia genética tan diversa?