

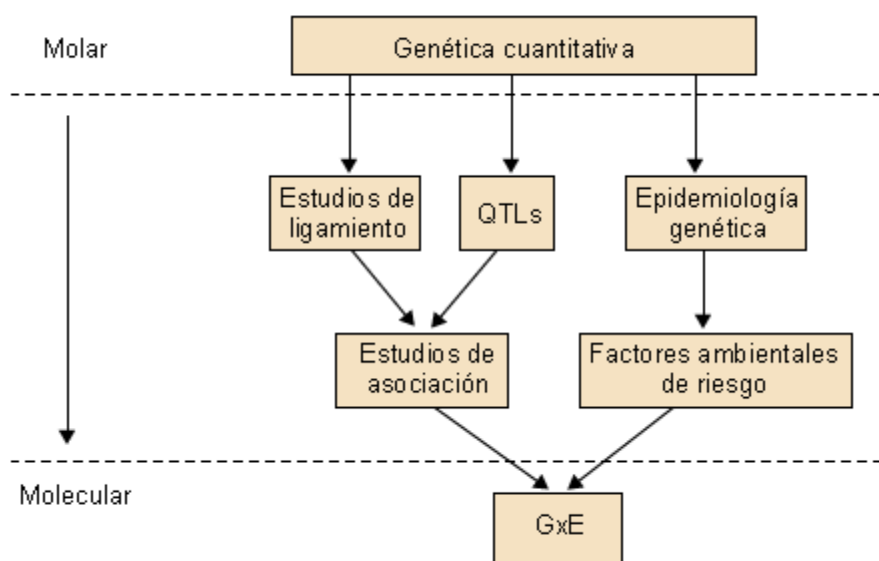
MÓDULO 1. MÉTODOS Y TÉCNICAS EN GENÉTICA DE LA CONDUCTA

CONCEPTO	TEORÍA	
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	El modelo biométrico de descomposición de la variancia	Introducción y concepto de heredabilidad y ambientalidad
		¿Cómo se relacionan ambiente y genotipo?
		Uniendo las piezas del rompecabezas: la descomposición de la varianza fenotípica o total
	Diseños y métodos de investigación	Estudios de gemelos
		Estudios de familias
		Análisis de extremos
		Cartografía de QTL y estudios de ligamiento
		Estudios de asociación
	Errores que evitar en la interpretación de estudios en genética del comportamiento	
MÉTODOS Y TÉCNICAS DE LABORATORIO	Conceptos generales	Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain reaction: PCR)
		Separación electroforética de ácidos nucleicos
		Mutaciones o polimorfismos
		Concepto de Haplotipo, desequilibrio de ligamiento y tagSNP. Proyecto HapMap
	Hibridación de ácidos nucleicos	Southern blot
		Northern blot
	Métodos de genotipado del ADN	Secuenciación de ADN
		Análisis de conformación de cadena sencilla (SSCP)
		Análisis de heterodúplex
		Determinación de polimorfismos mediante análisis de restricción (PCR-RFLP)
		Amplificación múltiple (PCR Multiplex)
		Amplificación múltiple dependiente de ligación de la sonda
		Determinación de polimorfismos microsatélites
		Genotipado mediante sondas TaqMan
		Chips de ADN para genotipado en gran escala
	Estudios de expresión génica	Análisis de la expresión mediante PCR cuantitativa
		Análisis de expresión masiva (microarrays)
MÉTODOS DE ESTUDIO EN MODELOS ANIMALES	Métodos de estudio de modificaciones epigenéticas. Metilación del ADN	Digestión con enzimas de restricción sensibles a Metilación
		Conversión del ADN mediante bisulfito
	Modelos animales utilizados en psicogenética	Estudios de las diferencias entre cepas de una misma Especie
		Estudios por medio de mutaciones genéticas Espontáneas
		Modelos clásicos en psicogenética: abordaje desde el Genotipo
		Modelos con animales manipulados genéticamente: abordaje desde el genotipo
	Utilidades de los modelos	Aportaciones a los estudios de psicogenética de las cepas

	animales en psicogenética	outbred
		Aportaciones a la psicogenética de las mutaciones genéticas espontáneas
		Aportaciones a la psicogenética de los modelos Clásicos
		Aportaciones a la psicogenética de los animales manipulados genéticamente

MÓDULO 1. MÉTODOS Y TÉCNICAS EN GENÉTICA DE LA CONDUCTA

MÉTODOS ESTADÍSTICOS



Todas las personas somos diferentes, pero todas tenemos cosas en común. Esta afirmación, que puede parecer tan sencilla, ha originado décadas de investigación en psicología diferencial. Tradicionalmente, las neurociencias se han ocupado de investigaciones universales, lo que sea aplicable a toda una especie, o en toda una clase. Sin embargo, se han ocupado poco de la variación intraespecífica. Esto plantea problemas en muchas áreas de la psicología. Por ejemplo, ¿por qué unos niños tienen dificultades para aprender a leer y otros no? La respuesta a estas preguntas radica en el estudio de las diferencias individuales.

El modelo biométrico de descomposición de la variancia

El **modelo biométrico** entiende cualquier modelización cuantitativa de una variable biológica o de carácter (caracteres derivados de procesos biológicos, como por ejemplo el CI). Esto es, la cuantificación y transformación mediante modelos matemáticos y estadísticos (modelización) de un determinado carácter.

Como la mayoría de caracteres biológicos están muy influenciados por un gran número de factores, esto hace que estos caracteres muestren una gran variabilidad que dificulta su interpretación cuantitativa. Para permitir esta interpretación, y por tanto su estudio, se hace necesario definir y aplicar una metodología concreta que permita su medida e interpretación. Esto se realiza mediante la aplicación de modelos matemáticos y especialmente, de tipo estadístico. Todo ello: **la definición del carácter, su medición cuantitativa, y el tratamiento estadístico asociado, es el que finalmente configurará un modelo biométrico concreto.**

Introducción y concepto de heredabilidad y ambientalidad

Su proposición básica era que si un rasgo está determinado genéticamente, cuanto más cercanos sean dos parientes, más similares deberán ser para ese rasgo.

Francis Galton fue el primero que investigó científicamente las causas genéticas y ambientales de las diferencias individuales en humanos.

Ronald Fisher ofreció la primera explicación matemática de cómo las correlaciones entre familiares se pueden explicar a partir de la **herencia mendeliana** y contribuyó con el concepto de **verosimilitud**.

Decimos verosimilitud cuando primero tenemos los datos y luego estimamos los parámetros.

Decimos probabilidad cuando conocemos los valores de los parámetros e intentamos predecir un resultado.

Así pues, la determinación de la importancia relativa de los genes y el ambiente se consigue mediante el ajuste de diferentes modelos estadísticos, sin embargo, para entenderlos, antes debemos presentar dos conceptos que son clave, la **heredabilidad** y el **ambientalidad**.

La **heredabilidad**, también representada como H^2 , es un estadístico descriptivo que podemos definir como la proporción de **varianza fenotípica** de una población que se debe a su **variación genética**.

$$H^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_A^2}$$

El **Heredabilidad** en sentido estricto (h^2) permite calcular la proporción de varianza de un ser que se transmite de una generación a otra. Sólo es aplicable a poblaciones, no a individuos.

El ambientalidad es la proporción de varianza fenotípica de una población que se puede explicar por varianza ambiental.

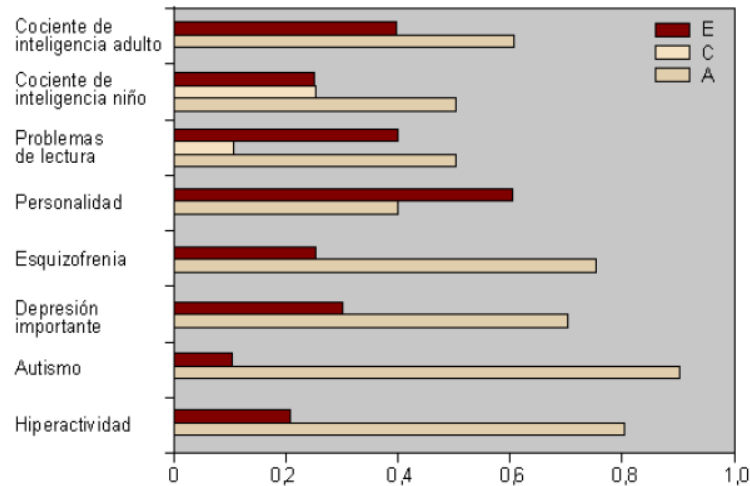
Ambiente compartido y no compartido: los miembros de una familia comparten parte de su ambiente y parte de las influencias que reciben del ambiente es independiente. El **ambiente compartido** tiende a hacer similares a los miembros de una familia este tipo de influencias ambientales tienen importancia en los primeros años de vida y disminuyen en la adolescencia. El **ambiente no compartido**, que tanto puede ser familiar como no, tiende a hacerlos diferentes.

	Definición	Terminología usada	Ejemplos
Ambiente compartido	Todos los factores ambientales compartidos entre los familiares y que hacen que los parientes se asemejen entre ellos	- Ambiente compartido (puede ser familiar o no) - Ambiente común <i>Shared environment</i>	I) Dieta II) Nivel sociocultural de los padres
Ambiente no compartido	Todos los factores ambientales no compartidos entre los familiares y que hacen que los parientes sean diferentes entre ellos	- Ambiente no compartido (puede ser familiar o no) - Ambiente único - Ambiente independiente - Ambiente idiosincrático - Ambiente específico	I) Interacciones entre hermanos II) Accidentes o enfermedades III) Relaciones extra-familiares

¿Cómo se relacionan ambiente y genotipo?

Los genes se pueden manifestar de manera diferente en ambientes diferentes.

Ejemplos de la contribución del genotipo y del ambiente a diferentes características conductuales normales y trastornos psicopatológicos



Correlaciones genotipo-ambiente

La correlación entre genes y ambiente se refiere a que un individuo con un determinado genotipo tiende a desarrollarse en aquellos ambientes que sean propensos a favorecer la expresión de este genotipo.

Tradicionalmente, se ha propuesto una taxonomía con tres tipos de correlaciones diferentes:

Correlación pasiva: se refiere a que el ambiente donde se desarrolla un individuo favorece la expresión de su genotipo. Se denomina pasiva porque ni el comportamiento ni el genotipo del individuo determinan el ambiente donde se encuentra. Se produce en casos en los que, por ejemplo, los padres aportan ambientes de crianza que se correlacionan con los genes que han transmitido a los hijos.

Correlación activa: se refiere a la correlación que se establece cuando es la propensión genética del individuo la que provoca que éste busque, y eventualmente seleccione, el ambiente o experiencias que más favorezcan la expresión de esta propensión genética.

Correlación evocativa (o reactiva): se refiere a aquella por la que se establece una relación "evocada" entre los factores genéticos y los ambientales, en la que es la misma expresión del genotipo la que provoca situaciones (reacciones) que favorecen el aparición de factores ambientales propicios a su desarrollo.

Interacciones genotipo-ambiente:

La interacción genotipo-ambiente hace referencia a la forma en que los genes y el ambiente afectan al fenotipo conjuntamente, pudiéndose definir como el control genético de la sensibilidad a las diferencias ambientales. Un mismo gen puede manifestarse de formas diferentes bajo la influencia de ambientes diferentes, o bien alelos diferentes de un gen pueden moderar la influencia de un mismo ambiente. A pesar de ser conceptos similares, el concepto de correlación se debe diferenciar claramente del de interacción. El concepto de interacción se refiere a como el ambiente puede regular diferencialmente la expresión de los genes, mientras que el concepto de correlación indica que el ambiente al que está expuesto un individuo tiende a estar asociado en cierta medida a su genotipo. Es decir, no hay una distribución aleatoria de exposición a determinados ambientes, sino que algunos genotipos tienden a expresarse en ambientes determinados. Este tipo de interacciones es muy importante en las psicopatologías y también en las características de personalidad.

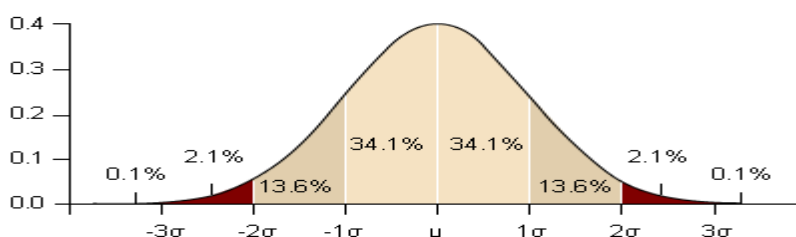
Las relaciones entre genes y ambiente son muy complejas; por un lado, tenemos que el ambiente puede modular la expresión de los genes, que los genes pueden modular el impacto del ambiente durante el desarrollo, y que, por otro, los genes pueden llegar a determinar la ambiente en el que se expresan. Así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

Uniando las piezas del rompecabezas: la descomposición de la varianza fenotípica o total

$$\sigma^2_F = (\sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I) + (\sigma^2_C + \sigma^2_E) + ((\sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I) \times (\sigma^2_C + \sigma^2_E))$$

A partir de esta ecuación, se pueden calcular parámetros como la heredabilidad o la ambientalidad, según diferentes modelos, como veremos más adelante cuando hablamos de los tipos de modelos en los estudios de gemelos.

Usualmente, para la mayoría de rasgos psicológicos, su distribución fenotípica suele ser normal. Es decir, la mayoría de la población muestra fenotipos similares a la media, mientras que a medida que nos alejamos de la media disminuye la frecuencia de individuos con otros fenotipos. En los estudios en que descomponemos la varianza total, lo que hacemos es estudiar qué parte de la desviación del conjunto de los fenotipos se explica por los factores que hemos comentado hasta ahora.



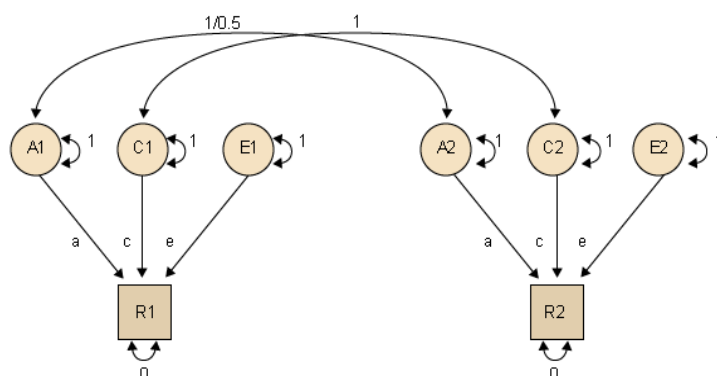
Diseños y métodos de investigación

Estudios de gemelos

Las parejas de gemelos DZ [Gemelos dicigóticos] y [monocigóticos] MZ (cuando son del mismo sexo), se diferencian básicamente porque los primeros comparten el 50% de sus genes en promedio, mientras que los segundos comparten el 100% de éstos, y ambos comparten el 100% del ambiente compartido, así como nada del ambiente específico o no compartido.

Se comparan gemelos MZ y DZ del mismo sexo. Gracias a este tipo de estudios podemos separar la variable ambiente en los componentes compartidos e independientes, posibilitan los estudios de control y permiten examinar las condiciones de manifestación de una psicopatología. Las **desventajas** son que el ambiente prenatal y postnatal de los gemelos MZ puede que sea más parecido que los del DZ. Los **problemas** son que la asunción de los ambientes iguales tanto en gemelos MZ como DZ y apareamiento selectivo (tendencia a buscar pareja con unas características de personalidad e inteligencia parecidas a las nuestras). Los padres de gemelos DZ compartirían más genes relacionados con la personalidad o inteligencia que los esperables por azar.

Diseños: Modelo ACE. Asume que toda la varianza genética se aditiva y que no hay interacción entre factores genéticos y ambientales. Permite determinar la contribución relativa del ambiente y los genes en un rasgo determinado.



Heredabilidad h^2 : es equivalente al doble de la diferencia entre el coeficiente de correlación entre MZ y el de DZ: $h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$, ya que la relación genética entre MZ = 1 y entre DZ = 0,5 $h^2 = r_{MZ} - r_{DZ} / 1 - r_{DZ}$

Estudios de familias

Se compara un rasgo entre sujetos relacionados biológicamente. Si el rasgo es cualitativo, será más frecuente cuanto más estrecha sea la relación entre los parientes y si es cuantitativo, la semejanza será mayor con más estrecha sea la relación biológica.

Utilidad: son útiles para entender la heterogeneidad de un diagnóstico, para hacer estudios de alto riesgo como estudios longitudinales de los descendientes jóvenes de los afectados, que permiten obtener información de los factores de riesgo y protección; también son útiles para comprender la expresividad variable de un gen y conocer el tipo de herencia mediante pedigrís.

Desventajas: los familiares comparten tanto la herencia como el ambiente, tienen edades diferentes y pertenecen a generaciones diferentes.

Diseños: los más empleados son control de un caso -un afectado se compara con un control-, estudios de alto riesgo -estudios longitudinales de descendientes de afectados para estudiar los primeros síntomas y factores de riesgo- y los árboles genealógicos, para determinar si la distribución de la enfermedad consiste en algún tipo de herencia.

Heredabilidad h^2 : el doble del coeficiente de correlación entre familiares de primer grado ya que comparten, en promedio, la mitad de los genes.

Estudios de adopciones

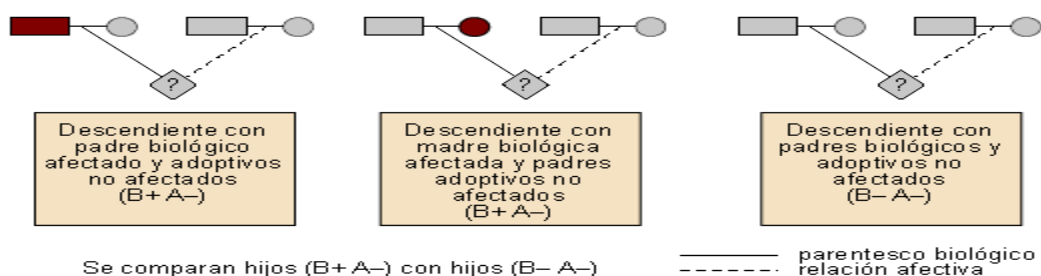
Las variables genéticas y ambientales se pueden separar por el proceso de adopción, siempre que los ambientes de destino sean diferentes del ambiente de origen. Preferible muestras de gemelos MZ que vivan en ambientes diferentes.

Utilidades: permiten estudiar el efecto de las influencias ambientales libres del sesgo de la herencia, permiten el análisis de la interacción genética-ambiente y permiten estudiar el ambiente prenatal.

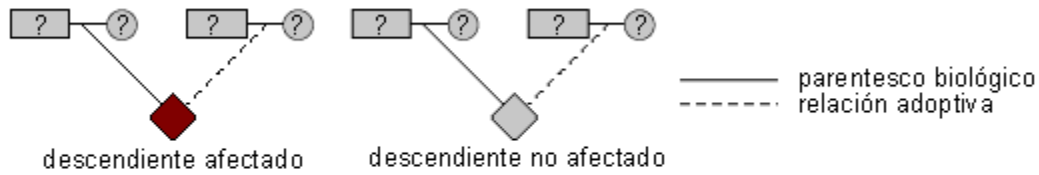
Desventajas: características de las madres que dan el hijo en adopción (posible drogadicción, etc), características de las parejas que adoptan (acomodación selectiva en sociedad).

Diseños:

Método del estudio de los adoptados: se comparan los hijos de padres biológicos afectados y adoptivos no afectados con controles.



Método de las familias de los adoptados: se comparan los familiares de los adoptados (tanto biológicos como adoptivos) con los familiares de los adoptados no afectados.



Método de las familias de los adoptados: se comparan los familiares (B y A) de los adoptados afectados con los de los adoptados no afectados

Método de la crianza cruzada o cross-fostering: se comparan tres grupos entre ellos: hijos con padres biológicos afectados y adoptivos no afectados; hijos con padres biológicos no afectados y adoptivos afectados y un grupo control.

Heredabilidad h^2 : se puede calcular de dos maneras. Bien a partir del coeficiente de correlación entre hermanos separados, bien a partir del coeficiente de correlación entre padres e hijos biológicos, cuando los hijos no han vivido con sus padres. En cualquier caso, h^2 sería el doble del coeficiente de correlación.

Análisis de extremos

En algunos casos, nos podemos encontrar que la característica que pretendemos estudiar no es cualitativamente diferente de una característica distribuida de manera normal en una población, sino cualitativamente. Por ejemplo, podríamos hacer la hipótesis de que la dislexia sea un extremo de la distribución de las habilidades lectoras en la población general.

Brevemente, las puntuaciones medias de lectura de los hermanos no afectados de cada pareja de gemelos MZ estarán más alejadas de la media de la población que las puntuaciones medias de los hermanos no afectados de dislexia de cada pareja de gemelos DZ.

Cartografía de QTL y estudios de ligamiento

Esta técnica no pertenece a la genética cuantitativa sino a la genética molecular. La idea es determinar el locus que produce un determinado carácter biológico mediante la cartografía genética. Los genes múltiples que contribuyen a un carácter cuantitativo denominan loci de caracteres cuantitativos (QTL). La cartografía revela si los QTL asociados a un carácter están agrupados en un único cromosoma o dispersos por todo el genoma.

Los investigadores miden la expresión del carácter en cada individuo de la población cartografiada e identifican distintos genotipos. Después se utilizan análisis estadísticos informatizados para examinar las correlaciones entre los genotipos y la variación fenotípica. Normalmente, cuando se detecta un QTL asociado a un rasgo, no se detecta el gen propiamente dicho, pero sí es posible que en esta región se encuentre el gen que provoca el efecto que observamos.

Estudios de asociación

Estudian si una determinada mutación o variante del marcador (por ejemplo, un alelo de un gen) es incrementada o disminuida significativamente en la población sujeta a estudio. Esta comparación permite el cálculo de unos valores estadísticos llamados "razón de ventaja" (odds ratio), que nos indican cuál es el riesgo de presentar un rasgo cualitativo o una enfermedad en los portadores en comparación con los no portadores de esta variante.

Gemelo / mellizo: En castellano se denomina "gemelo" al parto de gemelos monocigóticos, univitelinos o homocigótica. Se llama "mellizo" en el parto de gemelos dicigóticos o heterocigótico. Un 0'4% de los partos corresponden a gemelos homocigótica. Un 3% aprox. De los partos corresponden a gemelos heterocigótico.

Errores que evitar en la interpretación de estudios en genética del comportamiento

Error 1: los efectos genéticos sobre los rasgos psicológicos son del tipo todo o nada.

Error 2: la vía de acción de un gen sobre una conducta o rasgo es simple, específica y directa.

Error 3: si un rasgo tiene un componente genético es inmutable.

Error 4: las conductas o rasgos que son influidos por mecanismos genéticos aparecen precozmente en el desarrollo del individuo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS DE LABORATORIO

Conceptos generales

Existen múltiples sistemas para realizar la extracción y purificación de ADN genómico a partir de distintos tejidos humanos.

Reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain reaction: PCR)

Es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis, el objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular. Por lo tanto, se amplifica el fragmento de ADN. Su utilidad es que después de la amplificación, resulta mucho más fácil reconocerlo e identificarlo hay patologías.

Para hacerlo se necesita:

- a) **TAQpolimerasa:** son unos enzimas aislados (*termophilus acuaticus*) que replican el ADN (agregan nucleótidos usando como molde la cadena complementaria). Actualmente se utilizan variedades que soportan temperaturas elevadas.
- b) **Encebador:** molécula de ADN de unos 15 o 20 nucleótidos que hibrida con el ADN genómico en las regiones apropiadas de 3' y 5'.
- c) **Nucleótidos activados (dNTP) (o trideoxinucleòtids):** De los cuatro tipos (A-G-C-T) para poder ser incorporados a la cadena naciente de forma específica.

Procedimiento:

- a) De todo el ADN se selecciona la secuencia, la región o moléculas que queremos amplificar (target sequence).
- b) Se aumenta la temperatura a 94 ° y así se consigue que ambas cadenas se separen.
- c) Una vez separadas se baja la temperatura a unos 50-65 ° para que los primeros o cebadores se unan a las regiones apropiadas de ADN 3' y 5' para empezar a reaccionar.
- d) Se vuelve a subir la temperatura hasta 72 ° que es la temperatura en que la ADNpolimerasa inicia. La ADNplimerasa cogerá nucleótidos usando como molde la cadena complementaria. Sólo copiará la región que queremos ampliar.
- e) Una vez hecho esto tenemos dos cadenas de ADN nuevas con las que volveremos a ejecutar el proceso durante "vegadas. Normalmente el ciclo se repite entre 30 y 40 veces.

La cinética de la reacción sería: $N \times 2^n$ (N = número de moléculas iniciales del fragmento diana; n = número de ciclos de PCR hechos).

Separación electroforética de ácidos nucleicos

Se otra técnica que sirve para separar las moléculas basándose en propiedades como el tamaño, la forma o el punto isoelectrico. El poder de resolución es tal que pueden separarse con claridad polinucleótidos que se diferencian por un solo nucleótido de longitud.

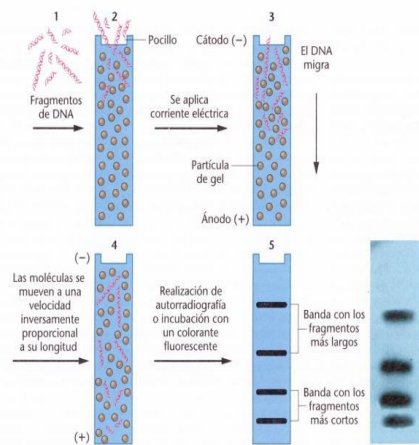


FIGURA 10.27 Separación electroforética de una mezcla de fragmentos de DNA de distinto tamaño. La fotografía muestra un gel de agarosa con las mismas bandas de DNA que el esquema.

Mutaciones o polimorfismos

Cuando una mutación está presente en menos del 1% de la población y no genera ningún fenotipo patológico se suele denominar polimorfismo.

Hay varios tipos de cambios o mutaciones del ADN:

a) **Cambios sencillos de nucleótidos (Single Nucleotide polymorphism o SNP):** Un nucleótido es sustituido por otro de diferente. Por lo tanto habrá dos alelos dentro del mismo locus, uno cambiando (alelo salvaje o wild) y el otro normal.

b) **Pequeñas deleciones o inserciones:** Un número reducido de nucleótidos se pierden o insertan, por lo que alteran la secuencia y tamaño de la molécula de ADN. Existe la posibilidad de que se rompa el marco de lectura, es decir, que a partir de donde se produzca la inserción / deleción se cambie la interpretación en el proceso de traducción proteica y se cambie completamente la secuencia de la proteína original, de lo que no tenga función metabólica.

c) **Cambios en el número de repeticiones de una secuencia de ADN:** Hay las microsatélites, que son repeticiones en tándem de secuencias de entre 2 y 4 pares de bases (pb), y minisatélites, que son repeticiones de entre 6 y 100 pb.

Algunas mutaciones microsatélites son inestables o dinámicas debido a que el número de repeticiones de estas variantes puede cambiar de una generación a otra. El número de repeticiones puede estar directamente relacionado con la patogenicidad. Ejemplo: repeticiones en el gen de la Hungtintina, en la enfermedad de Huntington.

Huntington. En 1983 se localizó el gen IT15 (cromosoma 4) como responsable de esta enfermedad. Esta enfermedad tiene una herencia autosómica dominante, con fenómeno de anticipación. Es decir, que una persona asintomática con un progenitor afecto tiene el 50% de probabilidades de presentar la mutación, y es el inicio de la enfermedad más precoz en generaciones posteriores.

d) **Grandes reorganizaciones:** Ganancias, pérdidas o cambios en la orientación de grandes fragmentos de ADN. Pueden incluir un gen entero o un grupo de genes. A veces se puede visualizar mediante el microscopio.

Un cambio genético no tiene por qué causar alteraciones en el fenotipo. Dependerá de las características fisicoquímicas del aminoácido cambiado, de la región o dominio de la proteína, etc. Cuando encontramos una mutación debemos asegurarnos que sea patogénica. Por ello, tenemos varias posibilidades:

1) Si se trata de un caso familiar, hacer un estudio de segregación. Es decir, determinar si dentro de una familia, la mutación está presente en los enfermos y no está en los miembros sanos.

2) genotipo cientos de individuos en la población general para determinar la presencia de esta mutación. Si no está presente será más probable que se trate de una mutación patogénica y no de un polimorfismo inocuo.

3) Predicciones informáticas que computan la probabilidad de que un determinado SNP, dentro de una secuencia determinada, pueda causar alteraciones en alguna actividad biológica, o en el empalme alternativo, la expresión, ...

4) Estudios funcionales (modelos animales, celulares,...) con los que podamos comprobar si la mutación causa una alteración funcional de la proteína mutada.

Concepto de Haplotipo, desequilibrio de ligamiento y tagSNP. Proyecto HapMap

Todos los polimorfismos y mutaciones están formando haplotipos. Su utilización es muy útil en la búsqueda de genes que influyen en un fenotipo determinado.

Un haplotipo es un conjunto de polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) de una sola cromátida que estadísticamente se encuentran asociados.

En cada generación se produce recombinación entre diferentes cromátidas, y se mezclan las cadenas de ADN y, por tanto, también los diferentes polimorfismos de cada progenitor. Esta recombinación, sin embargo, no es totalmente al azar.

Las zonas "hot spots" son lugares con más probabilidad de recombinación. Los polimorfismos entre áreas hot spots (o de recombinación contiguas), tenderán a seguir transmitiéndose en bloque y conservando a lo largo de muchas generaciones.

Cuando dos polimorfismos son dentro del mismo haplotipo no segregan independientemente en cada generación, sino siempre juntos. Entonces se dice que ambos polimorfismos se encuentran en desequilibrio de ligamiento completo.

La combinación meiótica puede actuar en contra de la conservación de los haplotipos antiguos. Por ello, el desequilibrio de ligamiento completo entre dos polimorfismos puede ir desapareciendo con el tiempo, pasando por estadios de desequilibrio de ligamiento parcial.

El tagSNP es el conjunto mínimo de SNPs necesario para identificar un haplotipo.

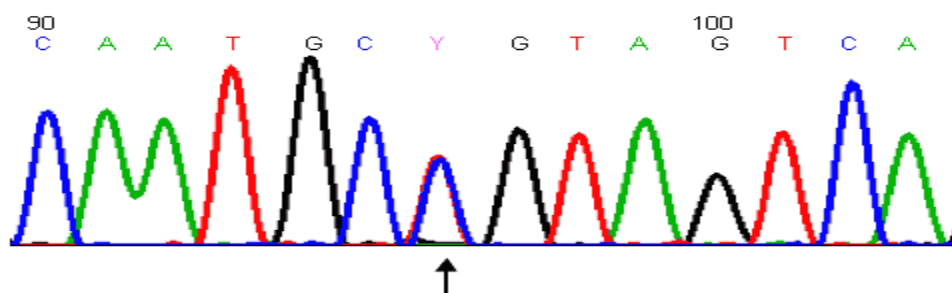
Como hay muchos polimorfismos que se transmiten en un bloque determinado sería redundante genotipar todos. Sabiendo que hay un desequilibrio de ligamiento completo podemos genotipar sólo uno, el que nos estará dando información sobre toda la serie de polimorfismos asociados a este tagSNP.

Como derivación del Proyecto Genoma Humano, se ha elaborado una base de datos en la que se describen las diferentes estructuras haplotípicas en varias poblaciones humanas analizando cientos de miles de SNP distribuidos a lo largo de todo el genoma. Se denomina International HapMap Project.

Métodos de genotipado del ADN

Secuenciación de ADN

La **secuenciación del ADN** es la **determinación del orden de los diferentes nucleótidos en un fragmento dado**. Hay varios métodos para secuenciar el ADN: **el método Sanger**, el método de la priosecuenciación, la técnica de análisis de conformación de cadena sencilla (SSCP), el análisis de heteroduplex, la técnica de la PCR-RFLP (polymerase chain reaction -restriction fragment length polymorphism), el método de las sondas TaqMan, etc.



MÉTODOS DE ESTUDIO EN MODELOS ANIMALES

Métodos de estudio de modificaciones epigenéticas

Modelos animales utilizados en psicogenética

Los modelos animales son necesarios por motivos éticos y también debido a las limitaciones temporales. Los estudios genéticos utilizan diferentes organismos para sus estudios, como bacterias, levaduras, moscas, gusanos, peces y varios tipos de mamíferos (roedores, conejos, ovejas). En psicogenética, las especies más utilizadas son los roedores, tanto ratas como ratones.

Estudios mediante mutaciones genéticas espontáneas

Conociendo el fenotipo normal de los sujetos de una especie, podemos detectar aquellos que son portadores de mutaciones. **Ex: albinismo, alteraciones en la síntesis de proteínas u hormonas, o que se traduzca en cambios conductuales (ansiedad).** Una vez detectada la mutación fenotípicamente, con técnicas moleculares se pueden detectar las regiones del genoma mutadas e identificar con precisión los genes implicados en el disparo / proceso alterado. Así conocemos genes candidatos a la regulación de un fenotipo.

Modelos clásicos en psicogenética: abordajes desde el fenotipo (sin manipulación genética).

Cría selectiva o selección artificial

Es una metodología basada en el fenotipo: se seleccionan los animales con puntuaciones extremas para un disparo para crear dos líneas opuestas para este fenotipo. **Ej. En ganadería se escogen para la reproducción las vacas que producen más leche, los toros más agresivos,...** Hay que evitar los emparejamientos consanguíneos.

Cepas consanguíneas ("inbred" o endogámicas)

Es una metodología que pretende conseguir sujetos homocigóticos para todos los **loci** mediante emparejamientos entre hermanos.

Recombinación de cepas consanguíneas

Consiste en recombinar las cepas consanguíneas para crear mapas genéticos. Preferiblemente aparean animales de fenotipos opuestos. Se utilizan enzimas de restricción y polimorfismos genéticos para localizar los diferentes genes.

Utilidades de los modelos animales en psicogenética

Los modelos animales permiten, entre otras cosas, aislar fenotipos, hacer cría utilizando sujetos consanguíneos, incluir o excluir genes del genoma de los sujetos experimentales, clonar sujetos, sobre expresar productos biológicos, etcétera. Los animales más utilizados en psicogenética son los roedores.

Bases genéticas de la conducta

<http://www.pacsolver.com>

Ventajas del uso de roedores en Psico-genética	Desventajas del uso de roedores en Psico-genética
• Son fáciles de manipular • Salvo excepciones, no requieren cuidados especializados • Son especies muy fértiles y prolíficas (producen muchos óvulos, embriones muy resistentes, camadas de entre 7-12 crías) • Corto período de gestación (19-21 días), rápido destete y rápido celo después del parto • Amplio conocimiento de embriología de estas especies • Poseen un genoma muy similar a los humanos (aproximadamente un 80% de genes en común) • Queda demostrada su capacidad de aprendizaje, memoria, etc. en el caso que se quieran realizar pruebas conductuales con ellos	• El 20% de genes no compartidos pueden influir en los resultados y hacer que no sean completamente extrapolables a los humanos • Generación de animales artificiales, que no existen en la naturaleza • Aparición de efectos compensatorios no controlados debido a la manipulación de genes

Se puede alterar a voluntad el genotipo de los individuos, tanto excluyendo nada (animales knock-out) como introduciendo genes de una especie en otros (transgénicos). El objetivo es observar aisladamente la influencia de un gen sobre el fenotipo.