

# GENETICA CUANTITATIVA

Dra. Lucía Cifuentes O.

Número de porotos de diferentes pesos en la progenie de las semillas de pesos diferentes pertenecientes a la **línea pura 13** de Johanssen (1903)

<i>Peso de las semillas progenitoras (cg)</i>	<i>Número de la progenie de peso(cg)</i>									<i>Peso medio de la progenie(cg)</i>
	<u>22,5</u>	<u>27,5</u>	<u>32,5</u>	<u>37,5</u>	<u>42,5</u>	<u>47,5</u>	<u>52,5</u>	<u>57,5</u>	<u>62,5</u>	
27,5		1	5	6	11	4	8	5		44,5
37,5	1	2	6	27	43	45	27	11	2	45,3
47,5		5	9	18	28	19	21	3		43,4
57,5		1	7	17	16	26	17	8	3	45,8

Peso promedio de los porotos de **diferentes líneas puras** de Johanssen.

	<i>Peso de las semillas</i>		<i>Peso medio (cg) en la línea</i>			
	<i>progenitoras(cg)</i>		<i>número</i>			
	<u>19</u>	<u>18</u>	<u>13</u>	<u>7</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
20		41,0		45,9		
30	35,8	40,7			57,5	
40	34,8	40,8	45,0	49,5	57,2	
50			45,1		54,9	
60			45,8	48,2	56,1	63,1
70					55,5	64,9
<b>Peso medio de toda la progenie de una misma línea</b>	<b>35,1</b>	<b>40,8</b>	<b>45,4</b>	<b>49,2</b>	<b>55,8</b>	<b>64,2</b>

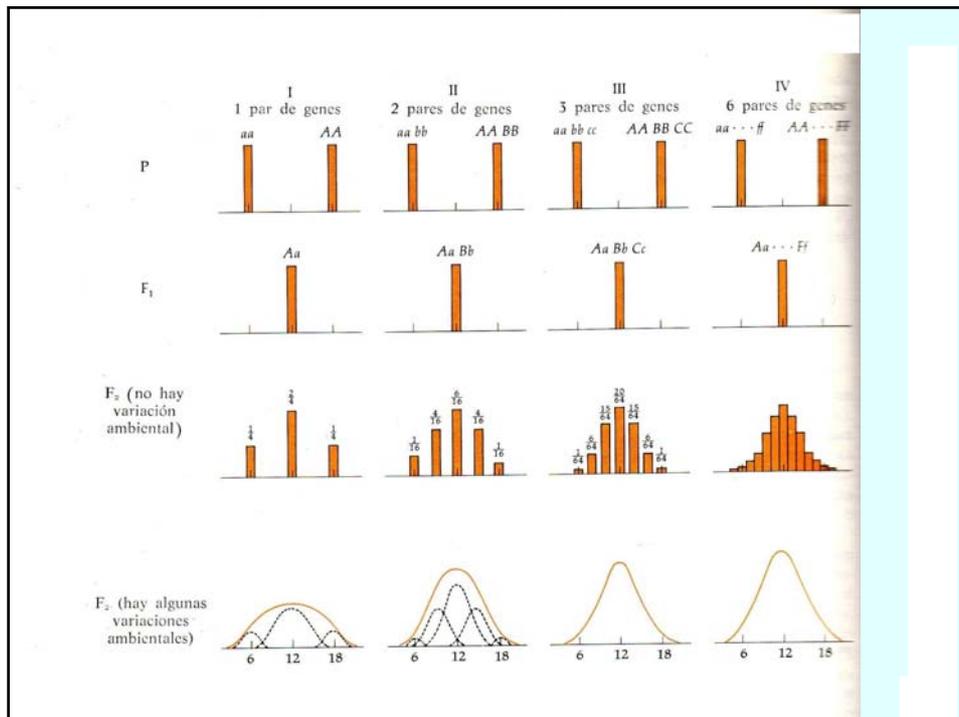
■ AABBCc x aabbcc      
 F<sub>1</sub> AaBbCc

AaBbCc x AaBbCc

	ABC							
ABC	6	5	5	5	4	4	4	3
ABc	5	4	4	4	3	3	3	2
AbC	5	4	4	4	3	3	3	2
aBC	5	4	4	4	3	3	3	2
Abc	4	3	3	3	2	2	2	1
aBc	4	3	3	3	2	2	2	1
abC	4	3	3	3	2	2	2	1
abc	3	2	2	2	1	1	1	0

**Herencia poligénica aditiva**

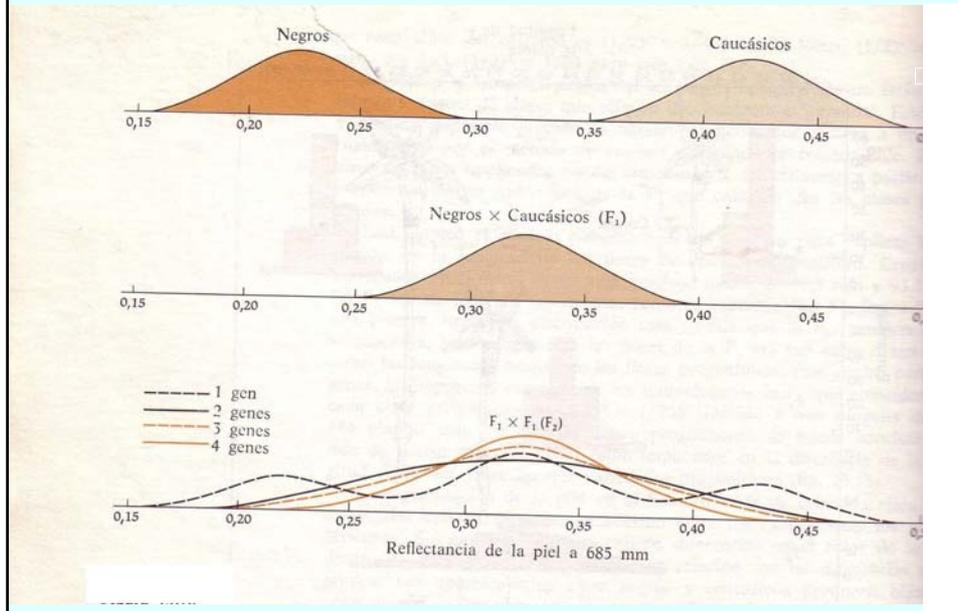
Nilsson Ehle 1909



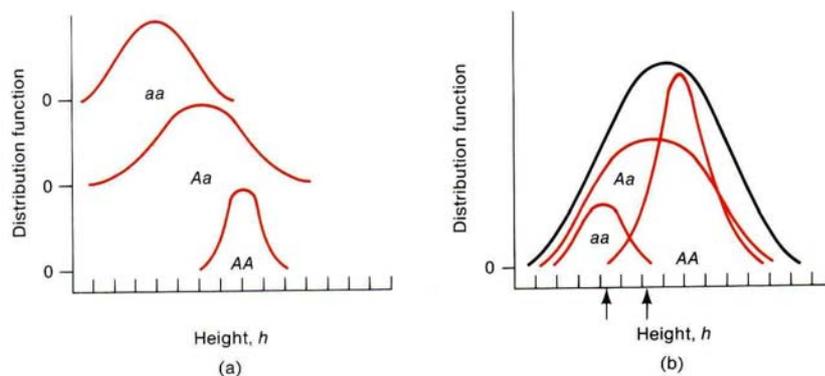
### Estimación del número de genes en la determinación de un fenotipo de herencia poligénica

- East cruzó plantas cepas puras de 40,5 mms de altura con otras de 93,3 mms de altura, también puras
- La F<sub>1</sub> tuvo alturas intermedias
- En la F<sub>2</sub> recolectó 444 plantas, pero ninguna de ellas era tan alta o tan baja como los parentales
- Interpretación:
- Si estuvieran participando 4 pares de genes, los individuos AABBCDD serían tan altos como el parental alto y ellos tendrían una frecuencia de  $(\frac{1}{2})^8$  en la progenie del cruzamiento entre las plantas de la F<sub>1</sub>, o sea 1 de cada 256.....en este caso.....

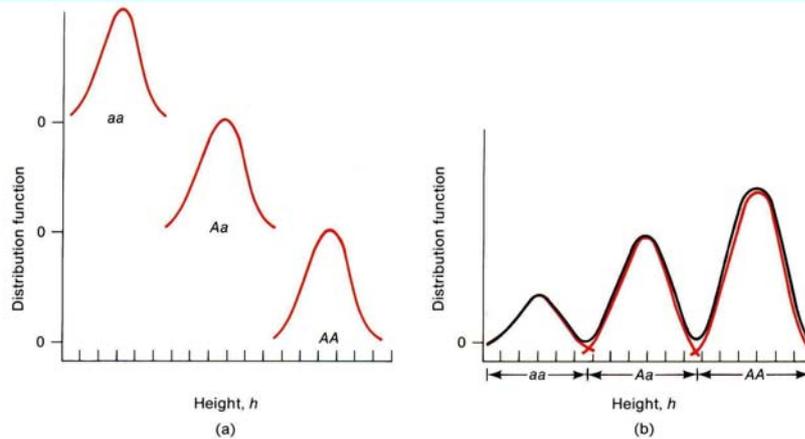
## Herencia del color de la piel en la especie humana



**Un rasgo cuantitativo puede ser el resultado de los alelos de un solo gen más el efecto ambiental:**



Si estos tres tipos de plantas se cultivan en ambiente homogéneo:



En un fenotipo cuantitativo ocurre que

Las diferencias fenotípicas entre individuos de **distinto genotipo** son pequeñas, comparadas con la variación fenotípica que hay entre los individuos de un **mismo genotipo**

## Herencia multifactorial:

- Fenotipo determinado por los **genes** (herencia poligénica) y por el **medio ambiente**, ej: estatura, peso, colesterolemia, presión arterial, etc.
- ¿Cómo medir la importancia relativa del genotipo y el ambiente?

## Heredabilidad

- Proporción de la variabilidad fenotípica observada en la población, que obedece a diferencias genotípicas entre los individuos

- $H = h^2 = \frac{\text{Varianza genética}}{\text{Varianza genética} + \text{Varianza ambiental}}$

La heredabilidad estimada para un fenotipo varía según la población y el momento en que se mida

**Heredabilidades para ciertos rasgos en el hombre  
(determinados por el estudio de los gemelos)**

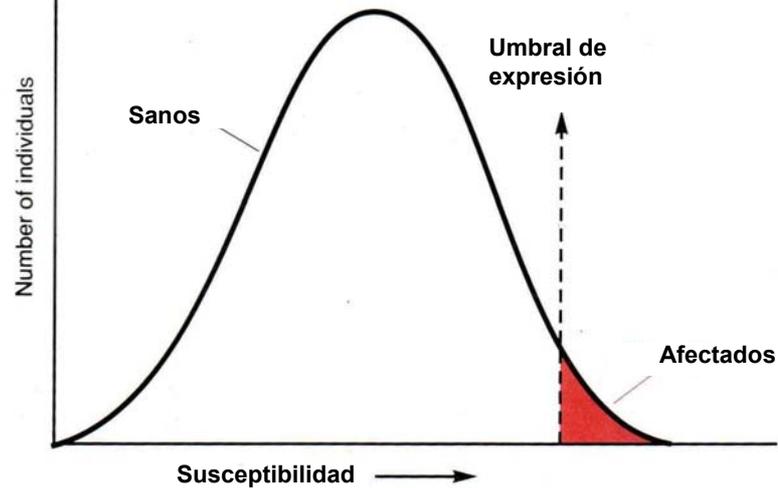
<b><i>Rasgo</i></b>	<b><i>Heredabilidad</i></b>
Estatura	0,81
Altura sentado	0,76
Peso	0,78
Índice cefálico	0,75
Edad mental de Binet	0,65
CI de Binet	0,68
CI de Otis	0,80
Aptitud verbal	0,68
Aptitud aritmética	0,12
Aptitud para las ciencias	0,34
Aptitud para la historia y la literatura	0,45
Habilidad para deletrear	0,53
Velocidad de zapateo	0,50

Se puede estimar la heredabilidad comparando las varianzas entre mellizos:

$$H = \frac{2 ( \text{Varianza en MD} - \text{Varianza en MM} )}{\text{Varianza fenotípica total}}$$

También se puede estimar la heredabilidad comparando las varianzas entre parientes de distinto grado de parentesco

## Herencia multifactorial con umbral de expresión Explica la herencia de enfermedades complejas:



### Características de las enfermedades de herencia compleja:

- Existe agregación familiar de la enfermedad
- No siguen un patrón mendeliano de herencia
- Pueden tener distinta frecuencia en hombres que mujeres
- Existe variabilidad en la expresión de los síntomas
- Dependen de factores genéticos (varios genes con distinta importancia) y factores ambientales

## Hereditabilidad estimada para algunas enfermedades complejas

<u>Patología</u>	<u>Hereditabilidad %</u>
Esquizofrenia	85
Asma bronquial	80
Labio leporino	76
Displasia de caderas	60
Enf. Coronaria	65
Hipertensión arterial	62

## Comparación entre enfermedades de herencia monogénica y herencia compleja

### Enf. Monogénicas

- Poco frecuentes
- Relación directa  
gen → enfermedad
- Alta penetrancia de  
de los alelos responsables
- Siguen patrón mendeliano
- Ejs: fibrosis quística  
hemofilia  
anemia falciforme

### Enf. Complejas

- Frecuentes
- Difícil de establecer relación  
gen → enfermedad
- Baja penetrancia  
de los alelos responsables
- No sigue patrón  
mendeliano
- Ejs: infarto al miocardio  
diabetes  
osteoporosis

En las enfermedades complejas el consejo genético se hace en base al riesgo de recurrencia de la enfermedad en los familiares:

**El riesgo de recurrencia debe estimarse empíricamente**

**Riesgo de recurrencia en parientes (%) :**

Enfermedad	Grado de parentesco			
	1er	2do	3er	4to
Labio leporino y/o				
Fisura palatina	4	0,7	0,3	0,1
Pie Bot	2,5	0,5	0,2	0,1
Displasia de				
cadera	5	0,6	0,4	0,2
Autismo infantil	4,5	0,1	0,05	0,04

**El riesgo de recurrencia de una enfermedad compleja en los familiares de un paciente, aumenta si:**

- Hay más miembros afectados en la familia
- El familiar enfermo tiene una expresión grave de la enfermedad
- El familiar afectado es del sexo que se afecta con menor frecuencia

**¿ Cómo demostrar que factores genéticos participan en una patología humana ?:**

- Estudio de la agregación familiar
- Método de mellizos
- Estudios de adopción
- Estudios de inmigración
- Asociaciones con polimorfismos genéticos

## Estudio de la agregación familiar

$\lambda$  = Riesgo relativo en parientes de afectados =

$$\lambda = \frac{\text{Frecuencia de la enf. en parientes}}{\text{Frecuencia de la enf. en la población general}}$$

$\lambda$  es significativamente mayor a 1 cuando hay agregación familiar

(  $\lambda$  ) Riesgo relativo en parientes de 1º grado para algunas enfermedades complejas:

<u>Enfermedad</u>	<u>frecuencia en parientes de 1º grado</u>	<u>frecuencia en la población general</u>	<u><math>\lambda</math></u>
Fisura lab/palatina	4 %	0,1 %	40
Diabetes No ID	15 %	4,0 %	3,8
CIV	3,2 %	0,07 %	46
Displasia de caderas	5 %	0,2 %	25
Esquizofrenia	11 %	1 %	11

## **Método de mellizos** (Galton 1876)

Mellizos monocigóticos: igual ambiente e  
igual genotipo

Mellizos dicigóticos: igual ambiente pero  
distinto genotipo

Si la concordancia entre mellizos  
monocigóticos, para un rasgo, es  
mayor que la concordancia para  
mellizos dicigóticos:



Entonces existen factores  
genéticos en la determinación de  
ese rasgo

**Tasa de concordancia entre mellizos  
para distintas patologías:**

<u>Enfermedades</u>	<u>% concordancia</u>	
	<u>m. monocigóticos</u>	<u>m. dicigóticos</u>
Hipertensión arterial	63	36
Pie Bot	32	3
Diabetes Mellitus	85	37
Sarampión	95	87
Tuberculosis	54	22
Raquitismo	88	22
Esquizofrenia	58	10
Gripe	85	85

**Como encontrar los genes  
involucrados en una patología**

- **Estudio de ligamiento en familias**
- **Asociación con marcadores genéticos en la población general**

**Estudio de asociación entre Enfermedad de Alzheimer y el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la APOE:**

<b>Genotipo</b>	<b>con enf. Alzheimer</b>	<b>sanos</b>
<b>Con alelo <math>\epsilon 4</math></b>	<b>78 %</b>	<b>34 %</b>
<b>Sin alelo <math>\epsilon 4</math></b>	<b>22 %</b>	<b>66 %</b>
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

**Genes candidatos a estar involucrados en la hipertensión arterial esencial:**

<b>Estudio realizado</b>		
<b>Gen</b>	<b>Asociación</b>	<b>Ligamiento</b>
• Subunidad canal de sodio	----	positivo
• Angiotensinógeno	positivo	positivo
• Enzima convertidora de angiotensina	negativo	negativo
• Renina	negativo	negativo
• Receptor de glucocorticoide	positivo	----
• Proteína de célula endotelial	positivo	----
• Apolipoproteína C III	positivo	----
• Receptor de insulina	positivo	----

**Tabla 14.3.** Riesgos de recurrencia de la hipertensión

Grupo	%
Población	5
2 padres normotensos	4
1 padre hipertenso	8-28
2 padre hipertensos	25-452

De Burke W, Motlsky A G. Hipertensión. Capítulo 10 en King, Rotter y Motulsky 1992

## **Diabetes Mellitus Insulino Dependiente (DMID o tipo I)**

- Factores autoinmunes
- Agente viral desencadenante
- Concordancia en M monocigóticos 50%
- Concordancia en M. dicigóticos 6 a 10 %
- Asociación con genotipo DR3/DR4 del sist. HLA

## **Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (DMNID o tipo II)**

**Hay:**

- **Secreción anormal y resistencia a la insulina**
- **Aumento de la producción de glucosa a nivel hepático**
  
- **Evidencia factores genéticos:**  
**Concordancia en M. monocigóticos 90 %**  
**Concordancia en M. dicigóticos 20 %**
  
- **Evidencia factores ambientales:**
- **Asociación con obesidad, sedentarismo, etc.**