



MANUAL DE PROBLEMAS Y CASOS PRÁCTICOS DE GENÉTICA

Asignaturas:

Genética I, Grado de Biología
Genética II, Grado de Biología

MANUAL DE PROBLEMAS Y CASOS PRÁCTICOS DE GENÉTICA

Mohammed Bakkali
Francisco Javier Barrionuevo Jiménez
Miguel Burgos Poyatos
Josefa Cabrero Hurtado
Roberto de la Herrán Moreno
Manuel Ángel Garrido Ramos
Michael Hackenberg
Rafael Jiménez Medina
María Dolores López León
Inmaculada López Flores
Ángel Martín Alganza
Rafael Navajas Pérez
Francisco Perfectti Álvarez
Francisca Robles Rodríguez
José Carmelo Ruiz Rejón
Esther Viseras Alarcón
Federico Zurita Martínez

Departamento de Genética, Universidad de Granada

© Mohammed Bakkali
Francisco Javier Barrionuevo Jiménez
Miguel Burgos Poyatos
Josefa Cabrero Hurtado
Roberto de la Herrán Moreno
Manuel Ángel Garrido Ramos
Michael Hackenberg
Rafael Jiménez Medina
María Dolores López León
Inmaculada López Flores
Ángel Martín Alganza
Rafael Navajas Pérez
Francisco Perfectti Álvarez
Francisca Robles Rodríguez
José Carmelo Ruiz Rejón
Esther Viseras Alarcón
Federico Zurita Martínez

Portada: Carlos Garrido

I.S.B.N.: 978-84-15261-50-6
Depósito legal: GR:-3571/2011

ÍNDICE

Problemas	Página 3
1. Mendelismo	Página 9
2. Extensiones del Mendelismo	Página 37
3. Ligamiento, recombinación y Mapas genéticos	Página 66
4. Genética cuantitativa	Página 82
5. Genética de poblaciones	Página 93
6. Genética molecular	Página 113
7. Problemas avanzados	Página 131
Casos prácticos	Página 145
1. Dos síndromes para una alteración genética y viceversa	Página 147
2. Polimorfismos y susceptibilidad genética	Página 151
3. Proyecto Inocencia	Página 153
4. La atleta descalificada. Un caso de dopaje genético	Página 157
5. Construcción de un cromosoma artificial humano	Página 159

PROBLEMAS

MENDELISMO

1. GUÍA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Cruzamientos monohíbridos

En esta relación de problemas estudiaremos los principios de la segregación y de la transmisión independiente de Mendel, aprenderemos a realizar predicciones de los resultados de los cruzamientos genéticos y a comprender la utilidad de la probabilidad como herramienta en el análisis genético. Comenzaremos con los cruzamientos monohíbridos. Los **cruces monohíbridos** son aquellos cruzamientos en los que ambos progenitores difieren en una única característica. El cruzamiento monohíbrido entre dos líneas puras tiene como resultado una descendencia F1 en la que todos los individuos presentan el fenotipo de uno de los parentales (fenotipo dominante) mientras que en la F2, 3/4 de los descendientes presentan dicho fenotipo y 1/4 presentan el fenotipo del segundo parental (fenotipo recesivo). Para un caso hipotético en el que el carácter está controlado por un gen con dos alelos, uno de los cuáles determina fenotipo dominante (color de flor rojo, por ejemplo) y el otro determina el fenotipo recesivo (blanco), tendremos:

Rojo (A) > Blanco (a)

P:	Rojo (AA) x Blanco (aa)
F1:	100% Rojo (Aa)
F2:	1/4 Rojo (AA): 1/2 Rojo (Aa): 1/4 Blanco (aa)

La forma que tenemos de discriminar entre individuos de flor roja homocigóticos y heterocigóticos es mediante un cruzamiento prueba entre estos individuos de color de flor rojo y un parental de prueba homocigótico recesivo (aa), dado que el resultado será diferente en cada caso:

- a) Rojo x Blanco: 100% Rojo. En este caso, el individuo de fenotipo rojo era homocigótico AA y la descendencia del cruzamiento prueba será Aa.
- b) Rojo x Blanco: 50% Rojo, 50% Blanco. En esta caso, el individuo de fenotipo rojo era heterocigótico Aa y la descendencia será 1/2 AA (rojo) y 1/2 aa (blanco).

Probabilidad

La **probabilidad** expresa la posibilidad de que ocurra un determinado suceso. Se calcula como el número de veces que ocurre un evento particular dividido por el número total de resultados posibles.

Para predecir las proporciones de la descendencia producida por cruzamientos genéticos se utilizan dos reglas probabilísticas:

- **Regla de la multiplicación:** esta regla establece que la probabilidad de que dos o más eventos independientes ocurran simultáneamente. Se calcula multiplicando sus probabilidades independientes.
- **Regla de la adición:** esta regla establece que la probabilidad de ocurrencia de uno solo de dos o más eventos mutuamente excluyentes. Se calcula sumando las probabilidades de cada uno de ellos.

Para determinar la **probabilidad de una combinación particular de eventos** es útil usar la siguiente fórmula:

$$P = \frac{n!}{s!t!} p^s q^t$$

Donde *P* equivale a la probabilidad total de un suceso *X* con la probabilidad *p* de ocurrir *s* veces y de un evento *Y* con probabilidad *q* de ocurrir *t* veces. Donde: $s+t = n$; $p+q = 1$.

Cruzamientos dihíbridos y polihíbridos

Cuando analizamos la herencia simultánea de dos o más caracteres (cruces di-, tri-, polihíbridos) hay que considerar, para cada gen, los mismos principios que en un cruce monohíbrido, es decir: pueden presentar diferentes alternativas alélicas, existen relaciones de dominancia entre ellos y segregan durante la meiosis.

El principio de segregación establece que dos alelos de un locus se separan al formarse los gametos; el principio de transmisión independiente establece que, cuando esos dos alelos se separan, su separación es independiente de la separación de los alelos ubicados en otros loci.

Este principio mendeliano sólo se cumple en el caso de genes situados en cromosomas diferentes (o también, como veremos más adelante, en genes situados en el mismo cromosoma pero lo suficientemente alejados como para que ocurra entrecruzamiento en cada meiosis)

Hay que tener en cuenta las siguientes observaciones:

a) Cuando los alelos de dos loci se separan de forma independiente, los cruzamientos dihíbridos pueden analizarse como dos cruzamientos monohíbridos independientes y luego combinar las proporciones.

b) Puesto que son dos sucesos independientes, estas combinaciones se calculan mediante la regla de la multiplicación.

c) En el caso de un cruzamiento entre dos dihíbridos, las proporciones esperadas son 9:3:3:1.

d) Tipos de gametos producidos en el caso de dos genes:

<u>Individuos (Genotipo)</u>	<u>Gametos</u>	<u>Proporción</u>			
AABB	AB	1			
AABb	AB, Ab	1/2	1/2		
AAbb	Ab	1			
AaBB	AB, aB	1/2	1/2		
AaBb	AB, Ab, aB, ab	1/4	1/4	1/4	1/4
Aabb	Ab, ab	1/2	1/2		
aaBB	aB	1			
aaBb	aB, ab	1/2	1/2		
aabb	ab	1			

Se procede de la misma manera en el caso de tres o más genes, teniendo en cuenta la siguiente **regla**: según el principio de la segregación mendeliana, un gameto recibe sólo un alelo de cada gen.

e) Para obtener el resultado del cruzamiento entre individuos que difieren en dos o más caracteres, se puede realizar un cuadro de Punnet o bien un diagrama ramificado (método de bifurcación):

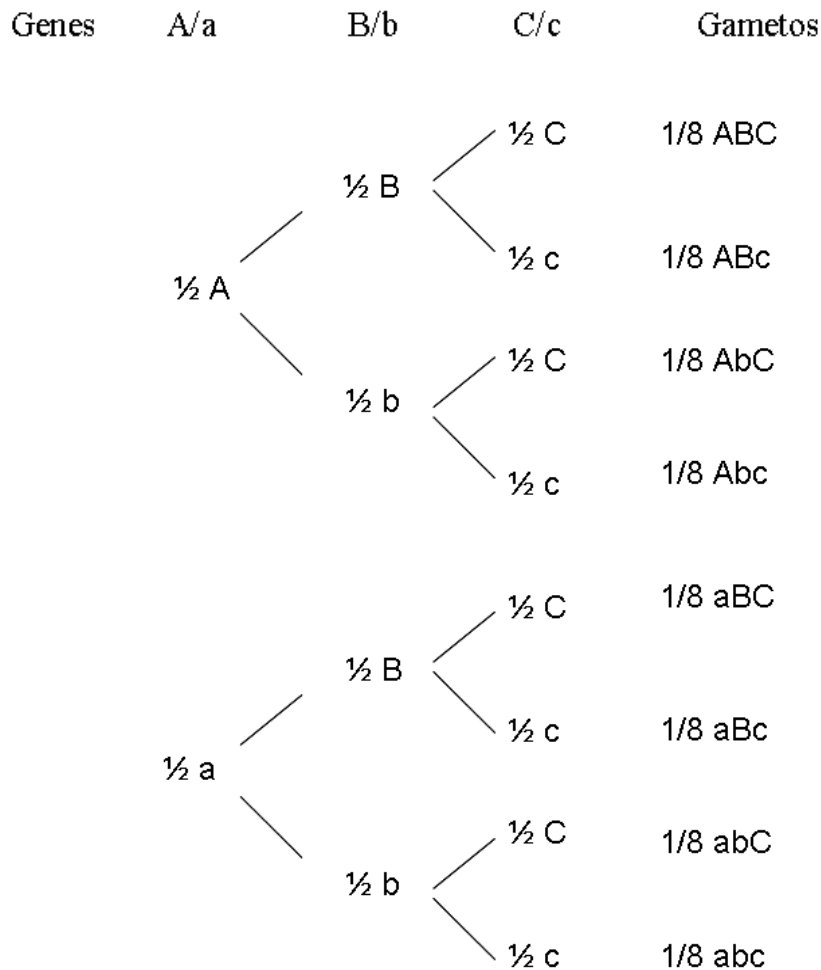
El cuadro de Punnet nos permite analizar las proporciones genotípicas y fenotípicas de la descendencia. Por ejemplo, en un cruce de prueba dihíbrido:

Parentales: AaBb x aabb

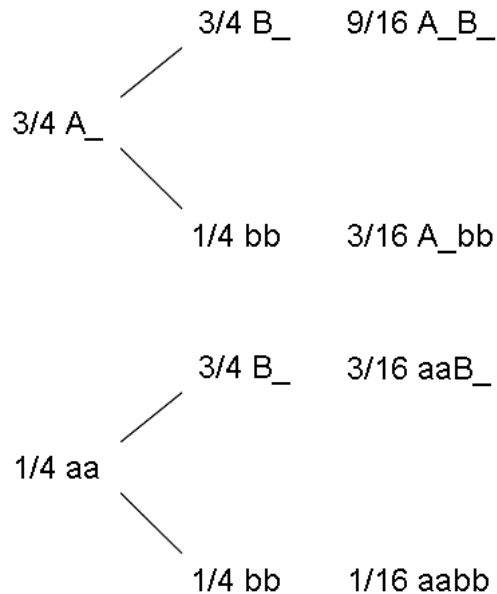
Gametos/Proporción	AB (1/4)	Ab (1/4)	aB (1/4)	ab (1/4)
ab (1)	AaBb (1/4)	Aabb (1/4)	aaBb (1/4)	aabb (1/4)

Se puede observar que el cruzamiento de prueba en el caso de dos genes, da como resultado las proporciones 1:1:1:1. Para tres genes es 1:1:1:1:1:1:1:1, etc.

El diagrama ramificado (método de bifurcación) permite analizar de forma rápida, las frecuencias de gametos o las frecuencias fenotípicas de la descendencia. Es útil en el caso de más de dos genes. Ejemplo: la proporción y tipos de gametos que produce un individuo trihíbrido será la siguiente.



De la misma forma se puede aplicar para determinar las frecuencias de las clases fenotípicas esperadas en la F2 de un cruzamiento polihíbrido. En el caso de un cruzamiento dihíbrido (AaBb x AaBb):



f) Cálculo de probabilidades en polihíbridos

Se calculan aplicando el término general de un polinomio. Por ejemplo, en el caso de cruces entre heterocigotos:

- Cálculo de las frecuencias genotípicas: las probabilidades de obtener un descendiente homocigoto dominante, heterocigoto u homocigoto recesivo en el cruce de un monohíbrido son 1/4, 1/2 y 1/4, respectivamente. Generalizando este caso, para n loci, la probabilidad de obtener un individuo cuyo genotipo sea dominante para d loci, heterocigoto para h loci y recesivo para de r loci será:

$$\frac{n!}{d!h!r!} (1/4)^d (1/2)^h (1/4)^r$$

Donde: $d+h+r = n$

- Cálculo de las frecuencias fenotípicas: las probabilidades de obtener un descendiente de fenotipo dominante o de fenotipo recesivo de un cruce monohíbrido son 3/4 y 1/4, respectivamente. Generalizando este caso, para n loci, la probabilidad de obtener un individuo cuyo fenotipo sea dominante para d loci, y recesivo para de r loci será:

$$\frac{n!}{d!r!} (3/4)^d (1/4)^r$$

Donde: $d+ r = n$

Prueba de la bondad del ajuste de chi-cuadrado

La **prueba de la bondad del ajuste de chi-cuadrado** es una prueba estadística que nos indica cuán correctamente se ajustan los valores observados a los valores esperados en un experimento. Esta prueba no sirve para conocer si un cruzamiento genético se ha realizado de forma correcta, si los resultados son correctos o si hemos elegido la explicación que más se ajusta a nuestros datos. En cambio, sí indica la probabilidad de que la diferencia entre los valores observados y los esperados se deba al azar. Se calcula mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\chi_{\text{exp}}^2 = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}}$$

Donde los valores observados y esperados se consideran en valores absolutos.

A continuación se compara el valor calculado de χ^2 con los valores teóricos que poseen los mismos grados de libertad en una tabla de χ^2 . Los grados de libertad representan el número de formas en las cuales las clases esperadas son libres para variar. En la prueba de χ^2 los grados de libertad equivalen a $n-1$, donde n es el número de clases fenotípicas existentes.

En la tabla, los grados de libertad están indicados en la columna de la izquierda, mientras que la columna superior indica probabilidad. Normalmente se utiliza un nivel de probabilidad de 0.05, que indica que si la probabilidad de que el azar sea el responsable de la desviación observada es igual o mayor de 0.05, las diferencias observadas se deben al azar. Cuando esta probabilidad es menor de 0.05, el azar no es responsable de la desviación y existe una diferencia significativa entre los valores observados y los esperados. Así, si el valor experimental de χ^2 es menor que el valor teórico para un nivel de significación de 0.05 y un número de grados de libertad de $n-1$, no rechazamos la hipótesis que habíamos establecido *a priori* para explicarlos y asumimos que los valores observados se ajustan a los esperados. En caso contrario, rechazaríamos dicha hipótesis.

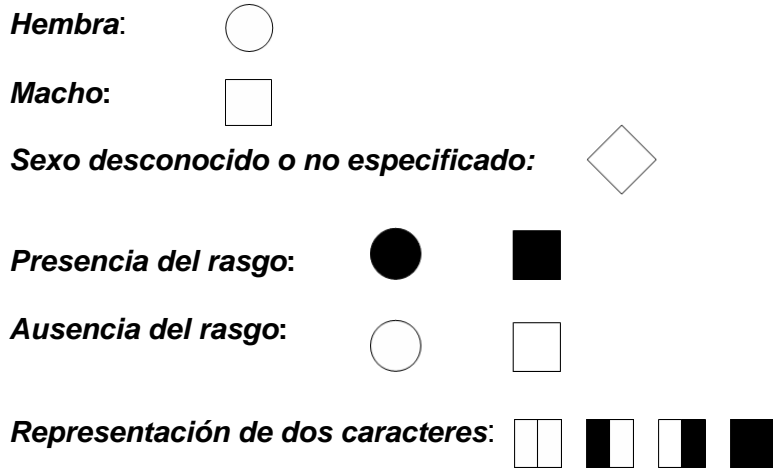
DISTRIBUCION DE χ^2

Grados de libertad	Probabilidad											
	0,95	0,90	0,80	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01	0,001	
1	0,004	0,02	0,06	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64	10,83	
2	0,10	0,21	0,45	0,71	1,39	2,41	3,22	4,60	5,99	9,21	13,82	
3	0,35	0,58	1,01	1,42	2,37	3,66	4,64	6,25	7,82	11,34	16,27	
4	0,71	1,06	1,65	2,20	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28	18,47	
5	1,14	1,61	2,34	3,00	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09	20,52	
6	1,63	2,20	3,07	3,83	5,35	7,23	8,56	10,64	12,59	16,81	22,46	
7	2,17	2,83	3,82	4,67	6,35	8,38	9,80	12,02	14,07	18,48	24,32	
8	2,73	3,49	4,59	5,53	7,34	9,52	11,03	13,36	15,51	20,09	26,12	
9	3,32	4,17	5,38	6,39	8,34	10,66	12,24	14,68	16,92	21,67	27,88	
10	3,94	4,86	6,18	7,27	9,34	11,78	13,44	15,99	18,31	23,21	29,59	
	No significativo								Significativo			

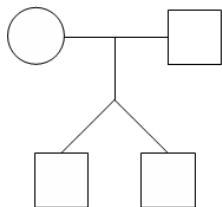
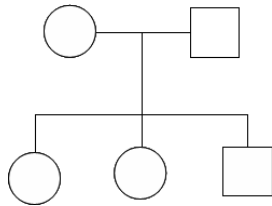
Análisis de pedigrís

Un **pedigrí** es una representación gráfica de la historia familiar que muestra la herencia de una o más características o enfermedades (fenotipos en general). El propósito es facilitar el análisis genético de un fenotipo concreto examinando su patrón de herencia en una familia en particular.

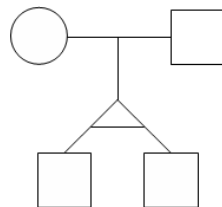
Los símbolos que se pueden encontrar comúnmente son:



Familia:



Gemelos dicigóticos



Gemelos monocigóticos

Las generaciones se suelen identificar con números romanos (I, II, III, IV, V,...) y dentro de cada generación se identifican los individuos con números arábigos (1, 2, 3, 4, 5,...).

2. PROBLEMAS RESUELTOS

Problema 1. Se cruzaron dos plantas de raza pura, una de tallo largo con otra de tallo corto. En la F2 se obtuvieron los siguientes fenotipos: 3/4 tallo largo y 1/4 tallo corto. El carácter tallo largo es dominante sobre el corto. ¿Cómo será el genotipo de los parentales, de los individuos de la F1 y los de la F2?

Respuesta

Denominemos T al alelo dominante que produce tallo largo y t al alelo recesivo.

Tallo largo > tallo corto

T > t (indica que T es dominante sobre t)

Los parentales son dos plantas de raza pura, una de tallo largo y otra de tallo corto. Por tanto, el genotipo de los individuos de este cruce será:

P tallo largo x tallo corto

TT x tt

F1 Todos los descendientes serán de fenotipo tallo largo y heterocigóticos (Tt).

Mediante autofecundación se obtiene la F2.

F2 Tt x Tt

$$\begin{array}{ccc} \underbrace{TT} & \underbrace{Tt} & tt \\ 3/4 \text{ tallo largo} & 1/4 \text{ tallo corto} & \end{array}$$

Como dice el enunciado del problema, en la F2 se obtienen los siguientes fenotipos: 3/4 tallo largo y 1/4 tallo corto, que corresponden a los genotipos TT y Tt (tallo largo) y tt (tallo corto).

Problema 2. En la planta de guisante la posición axial de las flores es dominante sobre la posición terminal, representando por “A” el alelo para la posición axial y “a” para la terminal. Se obtienen 400 individuos del cruce de dos plantas heterocigóticas, ¿cuántas tendrán posición axial y cuántas tendrán posición terminal?

Respuesta

Posición axial > posición terminal

A>a

El cruce de dos plantas heterocigóticas será: Aa x Aa

Clases genotípicas y proporción en la descendencia: AA (1/4); Aa (1/2); aa (1/4)

Clases fenotípicas y proporción en la descendencia: 3/4 posición axial (AA + Aa); 1/4 posición terminal (aa)

Del total de 400 individuos: 300 tendrán flores en posición axial y 100 tendrán flores en posición terminal.

Problema 3. Se cruzaron plantas de pimiento picante con plantas de pimiento dulce. La F1 fue de frutos picantes y en la F2 se obtuvieron 32 plantas de pimientos picantes y 10 de pimientos dulces.

- a) ¿Cuántas de las plantas picantes se espera que sean homocigóticas y cuantas heterocigóticas?
b) ¿Cómo averiguar cuáles de las 32 plantas picantes son heterocigóticas?

Respuesta

P picante x dulce
F1 picantes (autofecundación para producir la F2)
F2 32 picantes, 10 dulces

El carácter picante es dominante sobre el dulce, ya que del cruce de los parentales (P) se obtiene una descendencia de fenotipo 100% picante:

Picante > dulce
A > a

Además, los parentales tienen que ser líneas puras:

P picante x dulce
AA x aa el 100% de la F1 serán plantas heterocigóticas, de fenotipo picante:

F1 picantes
Aa la autofecundación de la F1 produce plantas picantes y dulces en proporción 3:1,

F2 AA (1/4) Aa (1/2) aa (1/4)

3/4 picantes (AA + Aa) y 1/4 dulces (aa)

El número de plantas que se obtiene en la F2 son 32 picantes y 10 dulces, valores que se ajustan a las proporciones 3:1 esperadas.

Entre las plantas picantes, 1/3 son homocigóticas y 2/3 heterocigóticas. De esta forma, las 32 plantas de fenotipo picante pueden ser de genotipo AA (homocigóticas) o Aa (heterocigóticas), mientras que las de fenotipo dulce son aa.

a) Hay dos posibilidades genotípicas para las plantas picantes: homocigóticas AA (1/3) y heterocigóticas Aa (2/3). Como se obtenían 32 plantas picantes en la F2: aproximadamente 11 plantas serán AA y 21 plantas serán Aa.

b) Para saber qué plantas picantes de la F2 son heterocigóticas, realizamos un cruzamiento prueba con plantas dulces (aa). En la descendencia obtendremos sólo plantas de pimiento picantes si el parental utilizado era homocigótico AA, mientras que si era heterocigótico Aa, 1/2 de los descendientes serán picantes y 1/2 serán dulces:

Picante x dulce	Picante x dulce
AA x aa	Aa x aa
↓	↓
Todas las plantas de la F1 serían picantes	1/2 picantes (Aa), 1/2 dulces (aa)

Problema 4. El albinismo (falta de pigmentación en la piel) en el hombre se debe a un alelo autosómico recesivo (a) mientras que la pigmentación normal es la consecuencia de un alelo dominante (A).

Dos progenitores normales tienen un hijo albino. Determinar la probabilidad de que:

- a) El siguiente hijo sea albino.
- b) Los dos hijos inmediatos sean albinos.
- c) Si los padres tienen dos hijos, que uno sea albino y el otro normal.

Respuesta

Pigmentación normal > falta de pigmentación o albinismo
(A>a)

Si dos progenitores con pigmentación normal tienen un hijo albino, es porque ambos padres tienen que ser heterocigóticos: Aa x Aa

Las proporciones genotípicas y fenotípicas de este cruce (Aa x Aa) serían:

Clases genotípicas y proporción en la descendencia: AA (1/4), Aa (2/4) y aa (1/4).

Clases fenotípicas y proporción en la descendencia: 3/4 pigmentación normal (AA +Aa) y 1/4 albinos (aa).

a) La respuesta al primer apartado sería 1/4, ya que “la probabilidad de que el siguiente hijo sea albino” es un suceso independiente, no influye que ya hayan tenido un hijo albino anteriormente.

b) En este caso los dos hijos inmediatos son albinos, por lo que hay que tener en cuenta la probabilidad de que uno sea albino “y” que el siguiente sea albino también (ambos sucesos son independientes).

Probabilidad de tener un hijo albino (1/4) “y” probabilidad de que el siguiente sea albino (1/4). Recordar la regla de la multiplicación (la probabilidad de que dos o más eventos independientes ocurran simultáneamente se calcula multiplicando sus probabilidades individuales).

Así que el resultado final será: $1/4 \times 1/4 = 1/16$.

c) Ahora tenemos que calcular la probabilidad de dos hijos, uno normal “y” otro albino.

Probabilidad de tener un hijo normal (3/4) x probabilidad de uno albino (1/4)

Pero en este caso hay que tener en cuenta otra alternativa: que el primer hijo sea albino y el segundo normal [probabilidad de tener un hijo albino (1/4) x probabilidad de uno normal (3/4)].

Es decir, como el problema no establece el orden de nacimiento de los hijos, hay que tener en cuenta todas las posibilidades:

normal y albino “o” albino y normal

Aplicamos en este ejercicio la regla de la adición (la probabilidad de que ocurra uno solo de dos o más eventos mutuamente excluyentes se calcula sumando las probabilidades de cada uno de ellos). Por tanto, el resultado final sería:

$$(3/4) \times (1/4) + (1/4) \times (3/4) = 6/16 = 3/8$$

Problema 5. La polidactilia en la especie humana se debe a un alelo autosómico dominante. Dos primos hermanos polidactílicos y cuyos abuelos comunes eran normales, desean tener siete hijos. Se desea saber las probabilidades siguientes:

- Que ningún hijo sea polidactílico.
- Que los dos mayores sean polidactílicos y los cinco siguientes sean normales.
- Que tres sean polidactílicos y cuatro no.
- Si los tres primeros fuesen normales, ¿cuál es la probabilidad de que el cuarto también lo sea? ¿y de que el quinto sea polidactílico?

Respuesta

Al ser la polidactilia un rasgo dominante y ambos miembros de la pareja ser polidactílicos pero sus abuelos comunes normales, ambos deben ser heterocigóticos Aa. Así el cruce es Aa x Aa y la probabilidad de tener un descendiente polidactílico (A_) será de 3/4 mientras que de ser normal será 1/4 (aa).

a) La probabilidad de que un hijo sea normal es 1/4. La probabilidad de que los siete sean normales será el producto de sus probabilidades individuales: $(1/4)^7 = 6,1 \times 10^{-5}$

b) $(3/4) \times (3/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) \times (1/4) = 5,5 \times 10^{-4}$

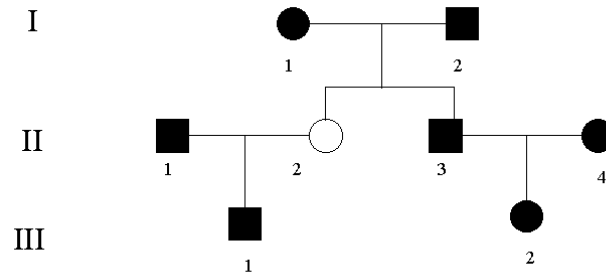
c) En este caso, al contrario de lo que ocurre en el apartado b en el que el orden de los descendientes estaba establecido, ahora existen diferentes posibilidades, tantas como combinaciones posibles de casos cumplan la condición de que tres de los descendientes sean polidactílicos y cuatro sean normales. Así:

$$P = \frac{n!}{s!t!} p^s q^t = \frac{7!}{3!4!} (3/4)^3 (1/4)^4 = 1,65 \times 10^{-3}$$

Donde P equivale a la probabilidad total de un suceso X (nacer con polidactilia) con la probabilidad p (3/4) de ocurrir s veces (3 descendientes polidactílicos) y de un evento Y (normal) con probabilidad q (1/4) de ocurrir t veces (4 descendientes normales).

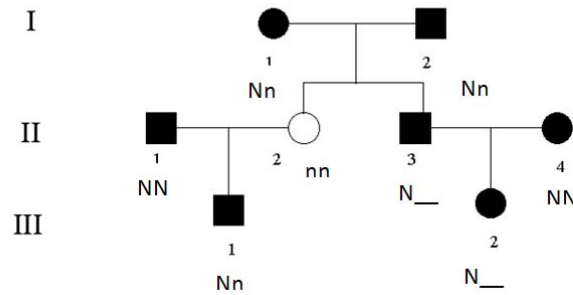
d) Son sucesos independientes uno de otro. Por tanto la probabilidad de que una pareja de heterocigotos tenga un hijo polidactílico es 3/4 y la de que tenga un hijo normal es 1/4, independientemente de la descendencia que haya tenido previamente.

Problema 6. El pelo negro de los cobayas está determinado por un alelo dominante N y el blanco por su alelo recesivo n. En el siguiente pedigrí, a menos que haya evidencias de lo contrario, asumir que los individuos II-1 y II-4 no llevan el alelo recesivo y calcular las probabilidades de que un descendiente III-1 x III-2 tenga pelo blanco (los símbolos sólidos representan pelo negro).



Respuesta

Los genotipos de cada individuo del pedigrí serán:



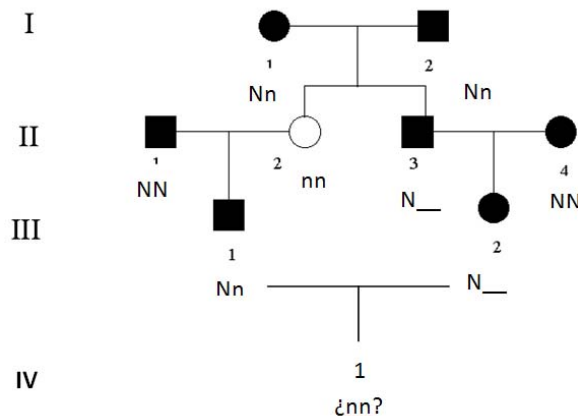
Los individuos I-1 y I-2 tienen que ser los dos heterocigotos porque tienen un descendiente (el individuo II-2) de pelo blanco.

Los individuos II-1 y II-4 son homocigotos dominantes para el carácter tal y como dice el enunciado del problema porque no hay evidencias de lo contrario.

El genotipo del individuo II-3 puede ser NN o Nn, en ambos casos su fenotipo es de pelo negro, pero tendríamos dos alternativas para el genotipo.

Lo mismo ocurre con el individuo III-2 dado que su genotipo puede ser NN o Nn, algo que dependerá del genotipo de su parental II-3 (que éste sea homocigótico dominante o heterocigoto).

El problema nos pide que calculemos las probabilidades de que un descendiente del cruce III-1 x III-2 tenga pelo blanco:



Para que el individuo IV-1 tenga el pelo blanco, el parental III-2 tiene que ser heterocigótico (así ambos parentales transmitirían al descendiente IV-1 el alelo "n").

Pero para que el individuo III-2 sea heterocigótico, el individuo II-3 también tiene que ser heterocigótico.

Vamos a calcular las probabilidades de que los ambos individuos (III-2 y II-3) tengan esos genotipos.

Cruce I-1 x I-2:

$$\begin{array}{c} \text{Nn} \times \text{Nn} \\ \downarrow \\ \text{NN} \quad \text{Nn} \quad \text{nn} \\ \underbrace{\hspace{2cm}} \\ \text{Pelo negro} \end{array}$$

Entre los descendientes de pelo negro, tendremos 1/3 de homocigóticos (AA) y 2/3 de heterocigóticos (Aa). Estos valores se corresponden con la relación 1:2 (1/4:2/4) entre homocigóticos y heterocigóticos del total de 3/4 de descendientes de pelo negro resultantes de un cruzamiento entre dos heterocigotos.

Así, la probabilidad de que el individuo II-3 sea heterocigótico será de 2/3.

Cruce II-3 x II-4:

$$\begin{array}{c} \text{Nn} \times \text{NN} \\ \downarrow \\ \text{NN} \quad \text{Nn} \\ \frac{1}{2} \quad \frac{1}{2} \\ \underbrace{\hspace{2cm}} \\ \text{Pelo negro} \end{array}$$

De este cruce obtendríamos el 100% de los descendientes con el pelo negro, pero la mitad serían homocigóticos dominantes y la otra mitad heterocigóticos. Así, la probabilidad de que el individuo III-2 sea heterocigótico es de 1/2.

Cruce III-1 x III-2:

$$\begin{array}{c} \text{Nn} \times \text{Nn} \\ \downarrow \\ \underbrace{\text{NN} \quad \text{Nn}}_{\frac{3}{4} \text{ Pelo negro}} \quad \underbrace{\text{nn}}_{\frac{1}{4} \text{ pelo blanco}} \end{array}$$

La probabilidad de obtener descendientes de pelo blanco de este cruce es de 1/4.

Así, la probabilidad total será: $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = \frac{2}{24} = \frac{1}{12}$

Problema 7. Un caballo negro de antepasados desconocidos fue apareado con cierto número de yeguas de color rojo de raza pura. Estos apareamientos dieron 20

descendientes de color rojo y 25 descendientes negros.

- ¿Cuál de dichos caracteres fenotípicos es más probable que esté causado por un homocigoto recesivo?
- Según su hipótesis, ¿cuántos individuos de cada clase habría esperado?
- Probar la hipótesis por el método de la χ^2 e indicar si, basándose en dicha prueba, se aceptaría o se rechazaría la hipótesis.

Respuesta

a) Las hembras son de raza pura, así que serán homocigóticas para este carácter. Si fueran homocigóticas dominantes, toda la descendencia debería ser de color rojo. Así que asumimos que el color en los caballos está determinado por un locus con los alelos A (Negro) > a (Rojo) y que el carácter rojo se debe seguramente a la presencia en homocigosis del alelo recesivo a.

b) Los genotipos de los progenitores y de la F1 deben ser los siguientes:

P: Caballo Negro Aa x Yegua Roja aa

↓

F1: 1/2 Negros Aa 1/2 Rojos aa

c) El número de individuos observados es:

Negros Aa: 25

Rojos aa: 20

Total: 45

El número de individuos esperados según nuestra hipótesis es:

Negros Aa: 22,5 (1/2 de 45)

Rojos aa: 22,5 (1/2 de 45)

Total: 45

Realizamos la prueba de χ^2 para ver si los datos observados se ajustan a los esperados:

$$\chi_{\text{exp}}^2 = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}} = (20-22,5)^2/22,5 + (25-22,5)^2/22,5 = 0,545$$

El valor de la χ^2 teórica para 1 grado de libertad (número de clases fenotípicas menos uno) y un nivel de significación de 0.05 es de 3.841. Dado que la χ^2 experimental es menor que la χ^2 teórica, no rechazamos la hipótesis propuesta y asumimos que los valores observados se ajustan a los esperados ($0.3 < p < 0.5$).

Problema 8. En el guisante de jardín (*Pisum sativum*) el color de las semillas se debe a dos alelos de un gen: el alelo A determina el color amarillo y es dominante sobre a que determina el color verde. Por otro lado, el alelo L es responsable de la formación de semillas lisas y domina sobre l que determina las semillas rugosas. Al cruzar una planta de semillas verdes y lisas con otra de semillas amarillas y lisas se ha obtenido una descendencia formada por unas plantas con semillas amarillas y lisas y otras con semillas amarillas y rugosas. Determinar los genotipos de los progenitores.

Respuesta

- Parental 1. Fenotipo: semillas verdes y lisas. Genotipo: al ser el color verde recesivo, la planta debe ser aa. Sin embargo, el carácter liso es dominante, por lo que debe tener al menos un alelo L_. Como su descendencia es tanto lisa (L_), como rugosa (ll), este parental debe ser heterocigoto (Ll). Por tanto, su genotipo será: aaLl

- Parental 2. Fenotipo: semillas amarillas y lisas. Genotipo: al presentar los dos caracteres dominantes, debe tener al menos un alelo dominante de cada gen: A_L_, pero podemos saber su genotipo si nos fijamos en la F1: todos los descendientes tienen semillas amarillas y puesto que el otro progenitor era de semillas verdes (aa), éste tiene que ser AA. En cuanto al otro carácter, puesto que en la F1 encontramos tanto individuos con semillas lisas como rugosas, el progenitor debe ser heterocigoto (Ll). Por tanto, su genotipo será: AaLl

Problema 9. En los cobayas el pelaje negro (B) es dominante sobre albino (b), y la piel rugosa (R) es dominante sobre la piel lisa (r). Un cobaya negro y rugoso se cruza con otro albino y rugoso y produce la siguiente progenie: 13 negros rugosos, 16 albinos rugosos, 6 negros lisos y 5 albinos lisos. Identificar los genotipos de los padres, usando el método de χ^2 para probar la hipótesis.

Respuesta

El cruzamiento: negro-rugoso (B_R_) x albino-rugoso (bbR_). El hecho de que en la progenie haya individuos albinos-lisos (bbrr) nos indica que el genotipo de los padres debe ser: BbRr y bbRr.

Si nuestra hipótesis es correcta, en la descendencia del cruce BbRr x bbRr, esperaríamos:

Gametos/Proporción	bR (1/2)	br (1/2)
BR (1/4)	BbRR (1/8)	BbRr (1/8)
Br (1/4)	BbRr (1/8)	Bbrr (1/8)
bR (1/4)	bbRR (1/8)	bbRr (1/8)
br (1/4)	bbRr (1/8)	bbrr (1/8)

Es decir:

Negro-rugoso (B_R_): 3/8

Negro-liso (B_rr): 1/8

Albino-rugoso (bbR_): 3/8

Albino-liso (bbrr): 1/8

Aplicamos el test de χ^2 para probar nuestra hipótesis:

Los resultados observados son:

Los resultados esperados son:

Negros-rugosos: 13

$$40 \times 3/8 = 15$$

Negros-lisos: 6

$$40 \times 1/8 = 5$$

Albinos-rugosos: 16

$$40 \times 3/8 = 15$$

Albinos-lisos: 5

$$40 \times 1/8 = 5$$

Total: 40

Puesto que hay cuatro clases fenotípicas, el número de grados de libertad es: $4-1=3$.

$$\chi^2_{\text{exp}} = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}} = 0.53; (0.9 < p < 0.95)$$

$$\chi^2_{\text{teórica}} (3; 0,05) = 7,815$$

No se rechaza la hipótesis, por lo que podemos concluir que el genotipo de los padres es: BbRr x bbRr

Problema 10. Dos condiciones anormales en el hombre, las cataratas y la fragilidad de huesos, son debidas a alelos dominantes de dos genes diferentes. Una pareja formada por un hombre con cataratas y huesos normales (cuyo padre tenía ojos normales) y una mujer sin cataratas pero con huesos frágiles (cuyo padre tenía huesos normales), desean tener hijos. Indicar la probabilidad de que tengan:

- Un descendiente normal
- Un descendiente con cataratas y huesos normales
- Un descendiente con ojos normales y huesos frágiles
- Un descendiente que padezca ambas enfermedades

Respuesta

Si denominamos C/c y H/h a los alelos de los genes implicados, siendo C/c los alelos dominante y recesivo del gen implicado en el desarrollo de cataratas y H/h los del gen implicado en la fragilidad de los huesos, el genotipo del hombre es Cchh. Al tener su padre los ojos normales, lo que quiere decir que es homocigoto para este carácter, el hombre tiene que ser portador de un alelo recesivo para este carácter. El genotipo de la mujer es ccHh. Al igual que en el hombre, su padre era homocigoto recesivo para el carácter de huesos y, por tanto, debe portar un alelo recesivo.

Los gametos que produce cada uno de ellos son:

Hombre: Ch y ch

Mujer: cH y ch

El resultado del cruzamiento entre ambos sería:

Gametos/Proporción	cH (1/2)	ch (1/2)
Ch (1/2)	CcHh (1/4)	Cchh (1/4)
ch (1/2)	ccHh (1/4)	cchh (1/4)

Así:

a) La probabilidad de que tengan un descendiente normal, es decir que sea doble homocigoto recesivo (cchh), es de 1/4.

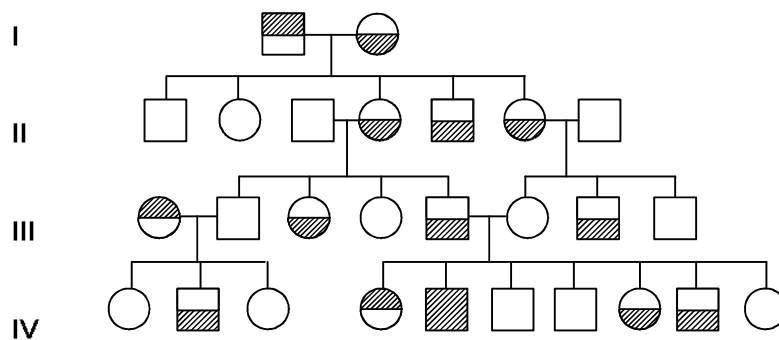
b) En este caso se nos pide la probabilidad de un descendiente con cataratas y huesos normales, por tanto el genotipo es Cc o CC para las cataratas y hh para huesos normales. Como se puede ver en la cuadro de Punnet, sólo uno de los cuatro posibles descendientes (Cchh) cumple las condiciones, por lo que la frecuencia es 1/4.

c) Un descendiente con ojos normales y huesos frágiles tiene como genotipos posibles $ccHh$ o $ccHH$. Si observamos la tabla, vemos que, en este cruce, sólo se obtiene el genotipo $ccHh$, con una probabilidad de $1/4$.

d) Por último, se nos pide la probabilidad de que nazca un individuo con ambas enfermedades. Esto quiere decir que el individuo puede tener como genotipos posibles $CcHh$, $CCHh$, $CcHH$ o $CcHh$. Sólo uno de estos genotipos ($CcHh$) puede producirse en este cruzamiento. La probabilidad de obtenerlo es de $1/4$.

Problema 11. En el siguiente pedigrí se presenta la transmisión de dos caracteres en una sola familia. El carácter 1 se indica sombreado la mitad superior del símbolo y el carácter 2 se indica sombreado la mitad inferior. Utilizando símbolos alfabéticos para los genes implicados (por ejemplo A/a para el carácter 1 y B/b para el carácter 2) responder a las siguientes preguntas:

- ¿Qué tipo de herencia se halla implicado en cada uno de los caracteres?
- Determinar hasta donde sea posible los genotipos de todos los individuos de la genealogía
- ¿Qué genotipos y fenotipos y qué proporciones se esperarían en el apareamiento entre los individuos IV-3 y IV-5?



Respuesta

a) Carácter 1: Dos individuos que no presentan el rasgo en sombreado (III-5 y III-6) tienen una hija (IV-4) y un hijo (IV-5) que lo presentan, por lo que debe ser recesivo.

Carácter 2: Dos individuos sin el rasgo en sombreado (III-1 x III-2) tienen un hijo que sí lo manifiesta (IV-2). Igualmente, debe ser recesivo.

En ambos casos, sólo hay dos fenotipos y la genealogía puede interpretarse considerando que en la herencia de ambos caracteres los rasgos (fenotipos) que aparecen en sombreado están determinados por alelos recesivos de sendos genes autosómicos A/a y B/b .

b) Los genotipos de los individuos serán:

- | | | |
|---------------|--------------|---------------|
| I-1, $aaBb$ | I-2, A_bb | |
| II-1, $AaBb$ | II-2, $AaBb$ | II-3, A_Bb |
| II-4, $Aabb$ | II-5, $Aabb$ | II-6, $Aabb$ |
| II-7, A_Bb | | |

III-1, aaBb	III-2, A_Bb	III-3, A_bb
III-4, A_Bb	III-5, Aabb	III-6, AaBb
III-7, A_bb	III-8, A_Bb	
IV-1, AaB_	IV-2, Aabb	IV-3, AaB_
IV-4, aaBb	IV-5, aabb	IV-6, A_Bb
IV-7, A_Bb	IV-8, A_bb	IV-9, A_bb
IV-10, A_Bb		

c) IV-3 es de genotipo AaBB ó AaBb. La probabilidad de cada una de estas combinaciones dependerá de la constitución genotípica de sus padres:

$$\begin{array}{ccc}
 \text{III-1} & \times & \text{III-2} \\
 \text{aaBb} & & \text{A_Bb} \\
 \downarrow & & \\
 \text{IV-3 AaB_} & &
 \end{array}$$

Como sabemos que IV-3 es de fenotipo dominante, será AaBB con probabilidad 1/3 y AaBb con probabilidad 2/3. No importa cómo sean sus padres para el locus A,a, ni que no se sepa con exactitud cuál es el genotipo de su madre para este locus, ya que sabemos que IV-3 es Aa con probabilidad 1.

Por tanto, y dado que IV-5 es aabb, los dos cruces posibles serán:

$$\begin{array}{ccc}
 (1/3) \text{ AaBB} \times \text{aabb} & & (2/3) \text{ AaBb} \times \text{aabb} \\
 \downarrow & & \\
 \begin{array}{l} 1/2 \text{ AaBb} \\ 1/2 \text{ aaBb} \end{array} & & \begin{array}{l} 1/4 \text{ AaBb} \\ 1/4 \text{ aaBb} \\ 1/4 \text{ Aabb} \\ 1/4 \text{ aabb} \end{array}
 \end{array}$$

El primer cruce tiene una probabilidad de 1/3 y el segundo de 2/3, Combinándolos, obtendremos la solución a la pregunta:

Genotipos	Proporciones	Fenotipos
AaBb	$1/2 \times 1/3 + 1/4 \times 2/3 = 1/3$	Dominante para A y B (AB)
aaBb	$1/2 \times 1/3 + 1/4 \times 2/3 = 1/3$	Dominante para B (aB)
Aabb	$1/4 \times 2/3 = 1/6$	Dominante para A (Ab)
aabb	$1/4 \times 2/3 = 1/6$	Recesivo para A y B (ab)

Problema 12. En los gallos y gallinas, el rasgo patas plumosas (F) es dominante sobre el rasgo patas limpias (f) y la cresta en guisante (P) sobre la cresta sencilla (p). Dos gallos A y B se cruzan con dos gallinas C y D. Las cuatro aves tienen patas plumosas y la cresta en guisante. El gallo A tiene con ambas gallinas descendencia toda plumosa y con cresta en guisante. El gallo B con la gallina C tiene descendientes con las patas plumosas o limpias, pero todos con la cresta en guisante. El gallo B con la gallina D tiene todos los descendientes plumosos, pero parte con la cresta en guisante y parte con la cresta sencilla. ¿Cuáles son los genotipos de las cuatro aves progenitoras y de los descendientes de cada cruce?

Respuesta

Los individuos progenitores, A, B, C y D, por tener patas plumosas y cresta en guisante, serán F_P_. Habrá que averiguar cómo son los otros dos alelos estudiando cada cruce:

Cruces A x C y A x D (F_P_ x F_P_)

Toda la descendencia es plumosa con la cresta en guisante: F_P_. El que no aparezcan individuos con patas limpias (ff) nos indica que es altamente improbable que ambos progenitores porten el alelo f (sin embargo, sí podría llevarlo uno de ellos en cada cruce). Por la misma razón, al no aparecer individuos con cresta sencilla (pp) debemos pensar que el alelo p será portado por un progenitor como máximo en cada cruce.

Por el momento no pueden extraerse más conclusiones de estos cruces.

Cruce B x C (F_P_ x F_P_)

Los descendientes son de dos tipos: de patas plumosas y cresta en guisante (F_P_) y de patas limpias y cresta en guisante (ffP_).

Ello nos lleva a afirmar que B y C son heterocigotos para el gen F (Ff), ya que en su descendencia se encuentra la combinación ff. Respecto al segundo locus, como en los cruces anteriores, resultará muy improbable que ambos progenitores lleven el alelo recesivo, aunque uno de ellos podría ser portador del mismo.

Cruce B x D (FfP_ x F_P_)

Los descendientes son: plumosos con cresta en guisante (F_P_) o plumosos con cresta sencilla (F_pp).

Se deduce, por un razonamiento similar al anterior, que B y D son portadores del alelo p, y que sólo uno de ellos llevará el alelo f, en este caso, B. Por tanto, el genotipo de B es, sin género de dudas, FfPp y el de la hembra D es FFPP.

Revisando el cruce B x C, ahora que sabemos el genotipo de B podemos afirmar que el de la hembra C es FfPP.

Volviendo ahora a los cruces A x C y A x D, dado que C porta el alelo f, A no lo llevará probablemente, ni tampoco el p, ya que lo lleva D. Así, el genotipo de A será, por tanto, FFPP.

De este modo, los cruzamientos habrán sido:

A x C: FFPP x FfPP
 ↓
 FFPP Todos plumosos con
 FfPP cresta en guisante

A x D: FFPP x FFPP
 ↓
 FFPP Todos plumosos con
 FFPp cresta en guisante

B x C: FfPp x FfPP
 ↓
 FFPP Plumosos con cresta
 FFPp en guisante
 FfPP
 FfPp

 ffPP De patas limpias y
 ffPp cresta en guisante

B x D: FfPp x FFPP
 ↓
 FFPP Plumosos con cresta
 FfPP en guisante
 FFPp
 FfPp

 Ffpp Plumosos con cresta
 Ffpp sencilla

Problema 13. Si se autofecunda un individuo heterocigótico para cinco loci independientes (AaBbCcDdEe):

- ¿Cuántos gametos genéticamente distintos puede producir?
- ¿Qué número de genotipos diferentes aparecerán en la descendencia?
- ¿Cuál es la frecuencia esperada de individuos heterocigóticos para tres loci y homocigóticos dominantes para los dos restantes?
- ¿Cuál es la frecuencia esperada de descendientes AaBbCcDDEE?

Respuesta

a) El individuo es un pentaheterocigoto, es decir, heterocigoto para cinco loci. Como los genes son independientes, la segregación de cada uno de ellos es un suceso independiente de los demás. Hagamos el siguiente razonamiento: Si tenemos en cuenta, por ejemplo, solamente el gen A,a, podemos concluir que un individuo heterocigoto producirá dos tipos diferentes de gametos, uno con el alelo A y otro con el alelo a. El mismo resultado obtendremos si lo hacemos con el resto de los genes ya que el individuo es heterocigoto para los 5 genes. El resultado, puesto que son sucesos independientes, será: $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2$, es decir, $2^5 = 32$.

b) La descendencia de un cruce pentahíbrido, se ajusta, para cada gen, a las proporciones genotípicas mendelianas: 1/4: 1/2: 1/4. Por ejemplo, para el gen A,a, son 1/4 AA, 1/2 Aa, 1/4 aa, vemos que hay 3 clases genotípicas. Lo mismo ocurre para el resto de los genes y como los cinco genes son independientes, el número de genotipos diferentes es: $3 \times 3 \times 3 \times 3 \times 3 = 3^5 = 243$

c) Puesto que la pregunta no concreta qué genes deben ser los heterocigotos y cuales los homocigotos, podemos calcular las frecuencias genotípicas utilizando la función de probabilidad de la distribución binomial:

$$\text{Probabilidad} \left[\begin{array}{l} d \text{ loci homocigóticos } XX \\ h \text{ loci heterocigóticos } Xx \\ r \text{ loci homocigóticos } xx \end{array} \right] = \frac{n!}{d!h!r!} (1/4)^d (1/2)^h (1/4)^r$$

donde n = número de loci

Que, en el caso de la pregunta formulada en el enunciado, resulta ser:

$$\text{Probabilidad} \left[\begin{array}{l} 2 \text{ loci homocigóticos } XX \\ 3 \text{ loci heterocigóticos } Xx \\ 0 \text{ loci homocigóticos } xx \end{array} \right] = \frac{5!}{2!3!0!} (1/4)^2 (1/2)^3 (1/4)^0 = \frac{10}{128} = \frac{5}{64}$$

d) En este caso, la pregunta incluye la descripción detallada del genotipo de cada uno de los cinco genes, así que para el cálculo de frecuencias multiplicaremos las probabilidades de los genotipos en cada locus:

$$P(AaBbCcDDEE) = P(Aa) \cdot P(Bb) \cdot P(Cc) \cdot P(DD) \cdot P(EE) = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} = \frac{1}{128}$$

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. Mendel descubrió que en los guisantes la posición axial de las flores es dominante sobre la posición terminal. Representamos por "A" el alelo para la posición axial y por "a" para la terminal. Determinar las clases de progenie producida por cada uno de los siguientes cruzamientos:

- a) AA x aa;
- b) AA x Aa;
- c) Aa x aa;
- d) Aa x Aa.

Problema 2. La braquidactilia es un carácter humano raro dominante que causa el acortamiento de los dedos. Varios estudios han puesto de manifiesto que aproximadamente la mitad de la progenie de matrimonios braquidactílicos x normal son braquidactílicos. ¿Que proporción de descendientes braquidactílicos cabría esperar entre dos individuos heterocigóticos?

Problema 3. El pelo rizado en perros domina sobre el liso. Del cruce de una pareja de perros de pelo rizado se tuvo un cachorro de pelo rizado. ¿Qué tipo de cruce se podría hacer para comprobar si el cachorro es heterocigoto para este carácter?

Problema 4. En un experimento A, una cobaya de pelo blanco se cruza con otra de pelo negro y toda la descendencia obtenida es de pelo blanco. En un experimento B, una cobaya también de pelo blanco se cruza también con una de pelo negro, pero esta vez la descendencia está compuesta por 5 cobayas de pelo negro y otras 5 de pelo blanco. ¿Cómo serán los genotipos de los parentales y la descendencia en los distintos experimentos?

Problema 5. En los gatos, el pelaje negro es dominante sobre el gris. Se aparea una hembra de pelo negro cuya madre es gris, con un macho gris. Si la camada obtenida está compuesta de seis cachorros, ¿cuál es la probabilidad de que tres sean negros y tres grises?

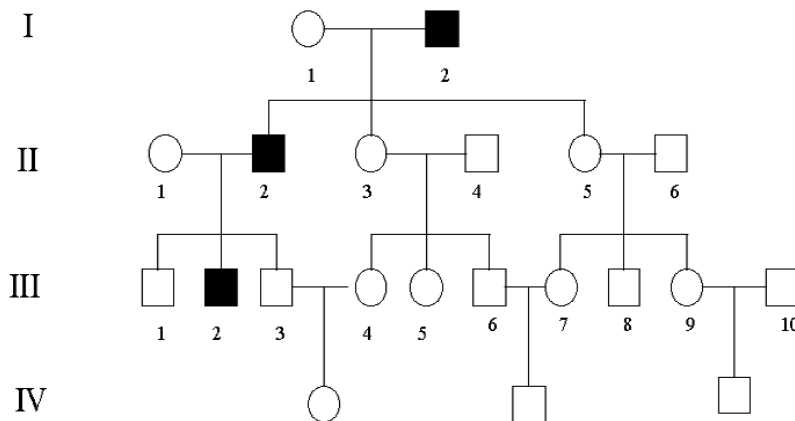
Problema 6. La ausencia de molares en la especie humana se debe a un alelo autosómico dominante. Del matrimonio de dos primos hermanos sin molares y cuyos abuelos comunes eran normales, nacen cinco hijos. Se desea saber las probabilidades siguientes:

- a) Todos los hijos sin molares.
- b) Los dos mayores sin molares y los tres pequeños con ellos.
- c) Tres con molares y dos sin ellos.
- d) Si los cuatro primeros son normales, ¿cuál es la probabilidad de que el quinto también lo sea? ¿y de que ese quinto no tuviera molares?.

Problema 7. El alelo recesivo *r* de un gen es la causa principal del color rojo del cabello en la especie humana. El cabello oscuro se debe al alelo dominante *R*. En el pedigrí mostrado a continuación asuma, a menos de que haya evidencia de lo contrario, que los individuos que se casan con los miembros de esta familia no son portadores del alelo *r*. Calcule la probabilidad de que un hijo de estos matrimonios tenga el pelo rojo:

- a) III-3 x III-9.
- b) III-4 x III-10.
- c) IV-1 x IV-2.
- d) IV-1 x IV-3.

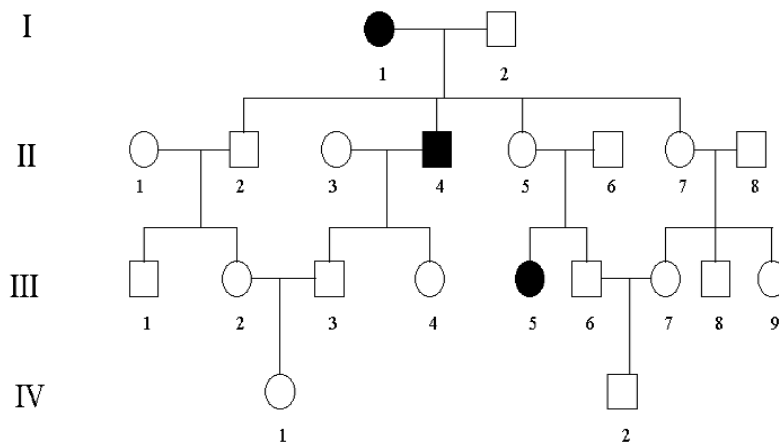
Los símbolos negros representan cabello rojo; los símbolos blancos, cabello oscuro.



Problema 8. El alelo que determina el pelaje moteado en los conejos (S) es dominante respecto al alelo para el color sólido (s). En el siguiente pedigrí considere que aquellos individuos que se han unido con los miembros de esta familia no son portadores del alelo del color sólido (s), a menos que esté demostrado lo contrario. Calcule las probabilidades de que nazcan conejos de color sólido en los siguientes apareamientos:

- a) III-1 x III-9.
- b) III-1 x III-5.
- c) III-3 x III-5.
- d) III-4 x III-6.
- e) III-6 x III-9.
- f) IV-1 x IV-2.
- g) III-9 x IV-2.
- h) III-5 x IV-2.
- i) III-6 x IV-1.

Los símbolos negros representan a los animales de color sólido; los símbolos blancos a animales moteados.



Problema 9. El pelaje negro en los cocker spaniels está gobernado por el alelo dominante B de un locus y el color rojo por su alelo recesivo b. El patrón uniforme del color está gobernado por el alelo dominante de un locus S, que se transmite independientemente, y el patrón moteado por su alelo recesivo s. Un macho de pelo color negro y uniforme se aparea con una hembra de color rojo y piel moteada, y producen una camada de seis cachorros: dos de color negro uniforme, dos rojo moteado, uno negro moteado y uno rojo uniforme. Determinar los genotipos de los progenitores.

Problema 10. Una planta leguminosa de tallo alto, legumbre amarilla y semilla redonda se cruza con otra enana, verde y redonda, dando lugar a 3/8 de plantas altas, verdes y redondas, 3/8 de enanas, verdes y redondas, 1/8 de altas, verdes y rugosas y 1/8 de enanas, verdes y rugosas. Determinar los genotipos de los padres.

Problema 11. En la F2 de dos variedades de maíz, obtenidas por el cruce de razas que diferían en dos genes, se obtuvieron las siguientes segregaciones fenotípicas:

	AB	Ab	aB	ab
Variedad a	117	26	18	7
Variedad b	82	12	33	8

¿Es significativa la desviación respecto de la segregación 9:3:3:1 en cada caso?

Problema 12. El cabello oscuro (R) en *Homo sapiens*, es dominante sobre cabello rojo (r). El color marrón de los ojos (M) domina sobre el azul (m). Una pareja formada por un hombre de ojos marrones y cabello oscuro y una mujer también de cabello oscuro, pero de ojos azules, tuvieron dos hijos, uno de ojos marrones y pelo rojo y otro de ojos azules y pelo oscuro. Determinar los genotipos de los padres y los de los hijos razonando la respuesta.

Problema 13. El cruzamiento de dos individuos de *Drosophila* de tipo salvaje dio una descendencia F1 enteramente de tipo salvaje. Cada mosca de la F1 fue posteriormente cruzada con moscas de ala reducida (mut. vestigial -vg-) y cuerpo negro (mut. ebony -e-). Se obtuvieron los resultados siguientes:

1/4 de los cruces dio: salvajes, vestigial, ebony, vestigial-ebony en la proporción 1:1:1:1.

1/4 de los cruces dio: una descendencia en la que todos eran salvajes.

1/4 de los cruces dio: salvajes, vestigial, en la proporción 1:1.

1/4 de los cruces dio: salvajes, ebony, en la proporción 1:1.

¿Cuáles son los genotipos de los dos individuos de la generación parental?

Problema 14. Teniendo en cuenta que en el tomate, el color rojo es dominante sobre el amarillo y el tamaño normal es dominante sobre el enano, si se cruzan tomates rojos híbridos y de tamaño normal homocigóticos, con una variedad amarilla enana. ¿Qué proporción de los tomates rojos de la F2 serán enanos?

Problema 15. Si dos pares de alelos se transmiten independientemente, siendo A dominante sobre a y B sobre b, ¿cuál es la probabilidad de obtener: a) un gameto Ab a partir de un individuo AaBb, b) un cigoto AABB a partir de un cruzamiento AaBB x AaBb, c) un gameto Ab a partir de un individuo AABb, d) un cigoto AABB a partir de un cruzamiento aabb x AABB, e) un fenotipo AB a partir de un cruzamiento AaBb x AaBb, f) un fenotipo AB a partir de un cruzamiento AaBb x AABB, y g) un fenotipo aB a partir de un cruzamiento AaBb x AaBB?

Problema 16. El carácter normal de pata hendida en los cerdos es producido por el alelo recesivo m, mientras que el alelo dominante M produce una condición de pata de mula. El color blanco del pelo está determinado por un alelo dominante de otro locus B y el negro por su alelo recesivo b. Un cerdo blanco con pata de mula se cruza con una hembra del mismo fenotipo. Entre la descendencia se encontraron seis cerdos blancos con pezuña normal; siete negros con pata de mula; quince blancos con pata de mula y tres negros con pezuña normal. Si se realiza un retrocruzamiento entre uno de los parentales y los individuos de la F1 con color negro con pata hendida ¿Qué frecuencia fenotípica podría esperarse entre la descendencia?

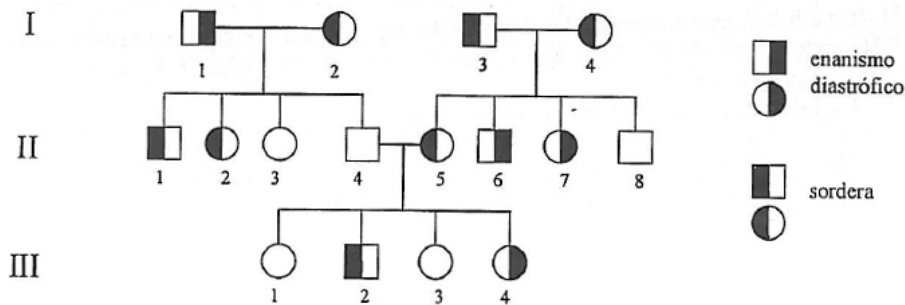
Problema 17. Una planta heterocigótica para 4 genes independientes (Aa Bb Cc Dd) se autofecunda. Determinar la frecuencia esperada de los siguientes genotipos en la progenie de esta planta: 1) aa bb cc dd; 2) aa bb Cc Dd; 3) Aa Bb Cc Dd.

Problema 18. Se ha obtenido una planta que es heterocigótica para 6 loci independientes (AaBbCcDdEeFf) cada uno de ellos con dos alelos y con dominancia completa. Suponiendo que se autofecunda dicha planta, se desea saber:

- ¿Cuál es la probabilidad de que un descendiente sea triple heterocigoto?
- ¿Cuál es la probabilidad de que un descendiente sea heterocigoto para cuatro loci y homocigoto recesivo para los otros dos?
- ¿Cuál es la probabilidad de que un descendiente sea homocigoto AA y heterocigoto para los restantes loci?
- ¿Cuántos genotipos distintos pueden formarse que sean heterocigotos para dos loci?

Problema 19. Una pareja heterocigótica para 5 genes independientes, tiene un hijo. Si denominamos A,B,C,D,E, a los alelos dominantes y a,b,c,d,e, a los alelos recesivos de estos loci ¿Cuál es la probabilidad de que el hijo tenga fenotipo dominante para 3 de estos caracteres? ¿Y fenotipo ABCde?

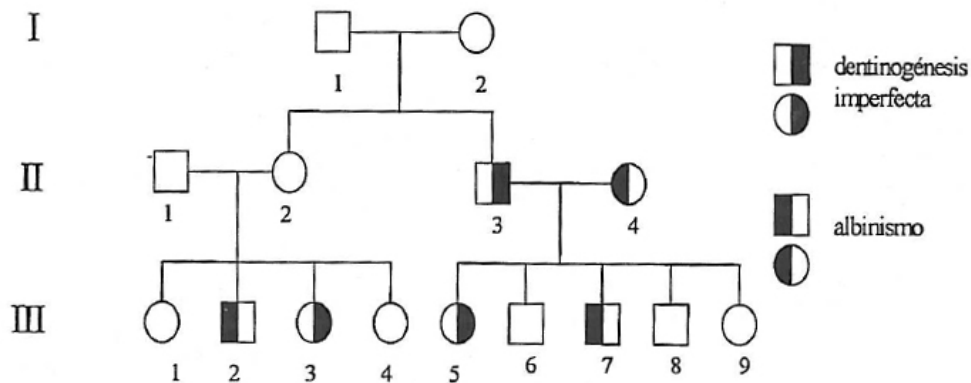
Problema 20. La siguiente genealogía muestra a una familia afectada por dos enfermedades que aparecen con baja frecuencia en la especie humana y que se sabe son debidas a genes situados en diferentes cromosomas.



- ¿Cuál es el tipo de herencia de cada una de estas enfermedades (determinar los genotipos de todos los individuos de la genealogía)?
- Calcular la probabilidad de que el primer descendiente de II-1 y III-4 sea:
 - sano/a
 - con sordera
 - afectado/a de enanismo
 - afectado/a sólo por cualquiera de las dos enfermedades.
- Si II-1 y III-4 tienen dos descendientes, ¿cuál es la probabilidad de que cada uno esté afectado por una enfermedad diferente?
- Si tienen 3 hijos, ¿cuál es la probabilidad de que dos estén afectados de sordera y el otro de enanismo diastrófico?

Problema 21. La siguiente genealogía muestra una familia afectada por dos enfermedades que aparecen con baja frecuencia en la especie humana,

dentinogénesis imperfecta y albinismo, y que se deben a genes situados en diferentes cromosomas.



- ¿Cuál es el tipo de herencia de cada una de estas enfermedades
- Determinar los genotipos de todos los individuos de la genealogía
- Calcular la probabilidad de que el primer descendiente de III-3 y III-7 sea:
 - sano,
 - afectado por las dos enfermedades
- Si III-3 y III-7 tienen cuatro descendientes, ¿cuál será la probabilidad de que
 - dos estén afectados por dentinogénesis?
 - sólo el tercero sea albino?

Problema 22. Se sabe que el color del pelaje en los ratones está determinado por varios genes. La presencia de una banda amarilla de pigmento cerca de la punta del pelo se llama patrón "agutí" y es producida por el alelo dominante A. La condición recesiva de este locus (aa) no tiene esta banda subapical y se conoce como no agutí. El alelo dominante de otro locus B produce color negro y el genotipo recesivo bb produce café. El genotipo homocigótico cc restringe la producción de pigmento a las extremidades del cuerpo en un patrón denominado Himalaya, mientras que el alelo dominante C permite que el pigmento se distribuya sobre todo el cuerpo. Al cruzar ratones de raza pura agutís, color café y patrón Himalaya con ratones, también de raza pura, no agutís, negros, no Himalayas, a) ¿cuáles son las proporciones fenotípicas esperadas en la F1 y en la F2? b) ¿Qué porcentaje de la F2 totalmente coloreada, negra y agutí se espera que sea de genotipo AaBBcc? c) ¿Qué porcentaje de todos los ratones Himalaya de la F2 podrían mostrar el pigmento café? d) ¿Qué porcentaje de todos los agutís en la F2 podría esperarse que muestren pigmento negro?

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1

- 100% Aa (fenotipo posición axial)
- 50% AA (fenotipo posición axial); 50% Aa (fenotipo posición axial)
- 50% Aa (fenotipo posición axial); 50% aa (fenotipo posición terminal)
- 25% AA (fenotipo posición axial); 50% Aa (fenotipo posición axial); 25% aa (fenotipo posición terminal)

Problema 2

75% Braquidactílicos (BB y Bb)

Problema 3

Un cruce de prueba con una hembra de pelo liso.

Problema 4

Experimento A: BB (blanco) x bb (negro): 100% Bb (blanco)

Experimento B: Bb (blanco) x bb (negro): 50% Bb (blanco), 50% bb (negro)

Problema 5. 5/16

Problema 6

a) $243/1024=23.7\%$

b) $9/1024 = 0.8\%$

c) $90/1024 = 8.8\%$

d) normal 1/4; sin molares 3/4

Problema 7

Genotipos:

I-1: Rr I-2: rr

II-1: Rr II-2: rr II-3: Rr II-4: RR II-5: Rr II-6: RR

III-1: Rr III-2: rr III-3: Rr III-4: R_ III-5: R_ III-6: R_ III-7: R_ III-8: R_ III-9: R_ III-10: RR

IV-1: R_ IV-2: R_ IV-3: R_

a) 1/8

b) 0

c) $1/4 \times 7/12 \times 5/12 = 0.061$

d) $1/4 \times 7/12 \times 1/4 = 0.036$

Problema 8

Genotipos:

I-1: ss I-2: Ss

II-1: SS II-2: Ss II-3: SS II-4: ss II-5: Ss II-6: Ss II-7: Ss II-8: SS

III-1: S_ III-2: S_ III-3: Ss III-4: Ss III-5: ss III-6: S_ III-7: S_ III-8: S_ III-9: S_

IV-1: S_ IV-2: S_

a) 1/16.

b) 1/4.

c) 1/2.

d) 1/6.

e) 1/12.

f) 0.069.

g) 0.059.

h) 0.236.

i) 0.097.

Problema 9. BbSs x bbss

Problema 10. Con los datos aportados no se puede conocer cuál de los dos fenotipos que afectan a la altura del tallo (alto o enano) es dominante.

V = legumbre verde; v = legumbre amarilla

R = semilla redonda; r = semilla rugosa.

Así, una posibilidad sería:

Tallo alto, legumbre amarilla y semilla redonda: AavvRr

Tallo enano, legumbre verde y semilla redonda: aaVVRr

Alternativamente:

Tallo alto, legumbre amarilla y semilla redonda: aavvRr

Tallo enano, legumbre verde y semilla redonda: AaVVRr

Problema 11. La desviación de la variedad **a** sí es significativa respecto a la proporción 9:3:3:1;

$\chi^2_{3g.l.}$ experimental= 13,27. (P<0,005). La $\chi^2_{3g.l.}$ teórica = 7,81, P <0.01

La desviación de la variedad **b** también es significativa respecto a la proporción 9:3:3:1;

$\chi^2_{3g.l.}$ experimental= 9,84. (P:0,02-0,01). La $\chi^2_{3g.l.}$ teórica = 7,81.

Problema 12. Hombre: MmRr. Mujer: mmRr. Hijos: Mmrr, mmR_

Problema 13. vg⁺vg⁺e⁺e⁺, vg⁺vg e⁺e

Problema 14.

Parentales: RrNN (Rojos Normales) x rrnn (Amarillos Enanos)

F1: Rr Nn (Rojos normales), rrNn (amarillos normales)

F2: La proporción de tomates rojos que son enanos es 1/4.

Problema 15. a) 1/4; b) 1/8; c) 1/2; d) 0; e) 9/16; f) 1; g) 1/4

Problema 16. 1/4 blanco-normal:1/4 blanco-mula:1/4 negro-normal:1/4 negro-mula.

Problema 17.

1) $(1/4)^4 = 0.0039$

2) $(1/2)^2(1/4)^2 = 0.0156$

3) $(1/2)^4 = 0.0625$

Problema 18.

a) 20/64=0.3125 b) 15/256=0.0586 c) 1/128=0.0078 d) 240

Problema 19.

- a) $P = 0,26$
- b) $P = 0,009$

Problema 20.

1) Sordera: autosómico dominante; Enanismo: autosómico recesivo.

S (sordera) > s y E > e (enanismo)

I-1: eess; I-2: E_Ss; I-3: EeSs; I-4: EeSs

II-1: EeSs; II-2: EeSs; II-3: Eess; II-4: Eess; II-5: EeSs; II-6: eess; II-7: eess; II-8: E_ss

III-1: E_ss; III-2: E_Ss; III-3: E_ss; III-4: eess

- 2) a) $1/4$ b) $1/2$ c) $1/2$ d) $1/2$
- 3) $1/8$
- 4) $3/64$

Problema 21.

- a) Albinismo y dentinogénesis son autosómicas recesivas.
- b) $D > d$ (dentinogénesis imperfecta) y $A > a$ (albinismo)

I-1: DdA_ ; I-2: DdA_

II-1: DdAa; II-2: DdAa; II-3: ddAa; II-4: Ddaa

III-1: D_A_ ; III-2: D_aa; III-3: ddA_ ; III-4: D_A_ ; III-5: ddAa; III-6: DdAa; III-7: Ddaa; III-8: DdAa; III-9: DdAa

- c) 1) $1/3$; 2) $1/6$
- d) 1) $3/8 = 0,375$; 2) $8/81 = 0,0987$

Problema 22.

- a) Genotipo de los parentales: AAbbcc x aaBBCC; F1: todos AaBbCc (agutí-negro-no Himalaya); F2: las proporciones de un trihíbrido: 27:9:9:9:3:3:3:1
- b) $2/3 \times 1/3 \times 2/3 = 4/27$ (14,8%)
- c) 25%
- d) 75%

EXTENSIONES DEL MENDELISMO

1. GUÍA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Genes ligados al sexo

Estos genes están situados en el segmento diferencial del cromosoma X y muestran diferentes proporciones fenotípicas en cruces recíprocos. El padre los transmite a sus hijas y la madre a sus hijos e hijas.

¿Cómo distinguir si un carácter es debido a una mutación recesiva ligada al sexo?

- a) Los machos presentan el carácter más frecuentemente que las hembras.
- b) La mitad de los hijos de mujeres portadoras presentan el carácter y ninguna de sus hijas (si el padre no presenta el carácter).
- c) Si la madre es homocigota normal, los hijos de machos con el carácter no presentan el carácter y las hijas son portadoras.

¿Cómo distinguir si la mutación es dominante ligada al sexo?

- a) Todas las hijas de un varón afectado poseen el carácter
- b) La mitad de las hijas y de los hijos de una mujer heterocigota tendrán el carácter

Genes holándricos

Estos genes están situados en el segmento diferencial del cromosoma Y; son exclusivos de los machos de las especies con determinismo del sexo XX/XY. En las especies con determinismo del sexo ZZ/ZW, los genes del segmento diferencial del cromosoma W son equivalentes a los holándricos y, en este caso, se denominan hologinos.

Genes influidos por el sexo

Son genes autosómicos pero las relaciones de dominancia entre los alelos es diferente en machos y hembras. Los homocigotos tanto hembras como machos tienen el mismo fenotipo, pero los heterocigotos poseerán un fenotipo u otro dependiendo del sexo. En estos casos, aunque son autosómicos, no hay que olvidar el sexo de los individuos al establecer su fenotipo.

Genes limitados a un sexo

Suelen ser genes autosómicos, que se transmiten a través de ambos sexos, pero que se expresan sólo en un sexo, es decir, lo presentan sólo los machos, o bien sólo las hembras. Un ejemplo de este tipo de caracteres es la presencia de plumaje vistoso en el caso de los pájaros machos, mientras que las hembras poseen coloraciones miméticas.

Dominancia incompleta y codominancia

A diferencia de la dominancia completa, cuando hay dominancia incompleta, las proporciones fenotípicas coinciden con las genotípicas. En los cruces monohíbridos estas proporciones son: 1/4, 1/2, 1/4. En el caso de dominancia intermedia, el fenotipo del heterocigoto (proporción 1/2) es intermedio al de los homocigotos, mientras que en el caso de codominancia, el heterocigoto presenta ambos fenotipos.

Alelismo múltiple

Los genes con más de dos alelos también tienen segregación mendeliana. Cada individuo diploide sólo presenta dos alelos aunque en la población haya muchos alelos diferentes de ese gen. Se pueden distinguir porque en la población se observan más de dos fenotipos diferentes para ese carácter. La prueba de alelismo o de complementación es la que nos permite saber si dos fenotipos mutantes son debidos a alelos del mismo gen, o bien si las mutaciones están en genes diferentes.

Letales

Los alelos letales son alelos que provocan la muerte del organismo que los porta. En sentido evolutivo, alelos letales son alelos que conllevan la “muerte genética”, es decir la incapacidad de reproducirse de los individuos que los poseen. En esos términos, un alelo mutante letal, que por ejemplo impida el desarrollo del cigoto, y otro alelo mutante letal que conlleve esterilidad son en términos genéticos iguales ya que ambos hacen, que los individuos que los portan no contribuyan a la generación siguiente.

Hay que distinguir entre recesivos letales y letales dominantes con efecto letal recesivo. Por ejemplo en la fenilcetonuria, el alelo mutante responsable de una actividad enzimática defectuosa es recesivo. Los individuos con ambas copias del gen mutadas tienen fenotipo fenilcetonúrico y en la práctica no se reproducen. El alelo es recesivo para el fenotipo “fenilcetonúrico” y recesivo para el carácter “letalidad” (aunque los individuos sean viables en la práctica se entienden que no dejan descendencia). Los hijos afectados de parejas de portadores serán 1 de cada 4.

Si el alelo es dominante para el carácter “letalidad”, una sola copia conlleva la incapacidad de reproducirse (o la muerte) en cuyo caso el alelo se pierde en esa generación y no pasa a la siguiente.

El alelo para el color amarillo de la cola de los ratones es dominante sobre el agutí que es recesivo. Pero en dosis doble el alelo para el color amarillo de la cola provoca letalidad, con lo cual el gen que controla el carácter “color de la cola” en ratones es un gen con efectos pleiotrópicos ya que influye sobre el carácter “color de la cola” y sobre el carácter “viabilidad del individuo” o “letalidad”. Para el carácter “color de la cola” es dominante y para el carácter “letalidad” es recesivo, con lo cual el alelo es **dominante con efecto letal recesivo**.

Al cruzar los ratones de fenotipo dominante, con cola amarilla, estos alelos dominantes con efecto letal recesivo distorsionan las proporciones fenotípicas mendelianas de 3/4 de la descendencia con fenotipo dominante y 1/4 con fenotipo recesivo y se obtienen proporciones de 2/3 : 1/3 amarillos:agutí.

Otra consecuencia de este fenómeno es que por definición los ratones con cola amarilla son heterocigotos y por tanto no se pueden obtener líneas puras de individuos con cola amarilla. La consecuencia es que al cruzar individuos de cola amarilla entre

sí, siempre aparecerán individuos de fenotipo recesivo (agutís) en la descendencia, y en proporciones predecibles de 1 de cada 2.

Interacción génica y Epistasis

Cuando dos genes están implicados en la determinación de un mismo carácter se dice que hay un fenómeno de interacción génica. Lo primero que hay que distinguir es si los dos genes que controlan el carácter lo hacen de manera independiente (genes que actúan en rutas metabólicas separadas) en cuyo caso la **INTERACCIÓN GÉNICA ES NO EPISTÁTICA**. En este tipo de interacción si son dos genes los implicados y cada uno de ellos tiene dos alelos con dominancia completa del uno sobre el otro, entonces surgen cuatro fenotipos posibles (dos por cada gen).

Si los genes actúan en la misma ruta y el producto de un gen es el sustrato del siguiente (a través de los enzimas codificados por los genes lógicamente) entonces la **INTERACCIÓN GÉNICA ES EPISTÁTICA**.

Si el alelo dominante de uno de los dos genes implicados determina el fenotipo, se dice que la epistasis es **simple dominante**.

Si el alelo recesivo (en dosis doble) de uno de los genes implicados determina el fenotipo la epistasis es **simple recesiva**

Si los alelos recesivos de los dos genes (en dosis doble ambos, aa__ ó __bb) dan el mismo fenotipo entonces la epistasis es **doble recesiva**.

Si cada uno de los dos alelos dominantes de cada uno de los dos genes (A_ ó B_) dan el mismo fenotipo entonces la epistasis es **doble dominante**.

Si el alelo dominante de uno de los genes y el recesivo del otro (A_ y __bb) dan el mismo fenotipo, entonces la epistasis es doble dominante y recesiva.

AL CRUZAR DOS DIHETEROCIGOTOS (y solo si se cruzan dos diheterocigotos) aparece una proporción 9:3:3:1 que en el caso de las epistasis se modifica de la siguiente manera:

Una epistasis es **simple dominante** si al cruzar dos diheterocigotos en vez de 9:3:3:1 la proporción que se obtiene es 12:3:1. (tres fenotipos)

La epistasis es **simple recesiva** si al cruzar dos diheterocigotos las proporciones fenotípicas que se observan son 9:3:4. (tres fenotipos)

En la epistasis es **doble recesiva**, al cruzar dos diheterocigotos en vez de 9:3:3:1 aparecen unas proporciones 9:7 (dos fenotipos)

En la epistasis **doble dominante** al cruzar dos diheterocigotos en vez de 9:3:3:1 aparecen unas proporciones de 15:1 (dos fenotipos)

En la epistasis **doble dominante y recesiva** al cruzar dos diheterocigotos, en vez de 9:3:3:1 aparecen unas proporciones de 13:3 (dos fenotipos).

Es importante identificar la interacción génica que mantienen dos genes **por cómo determinan estos los fenotipos y no aprendiendo las proporciones que aparecen al cruzar dos diheterocigotos**. Las relaciones epistáticas que mantienen dos genes son las mismas si se cruzan dos diheterocigotos que si se cruzan otros dos

cualesquiera genotipos y las proporciones mencionadas se dan solo cuando se cruzan dos diheterocigotos.

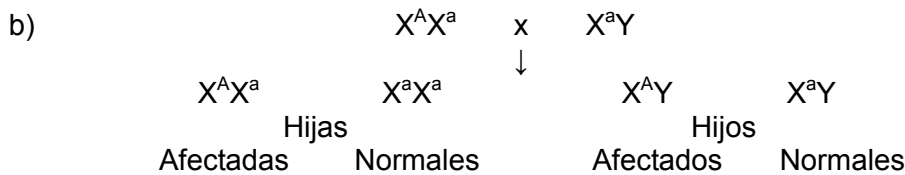
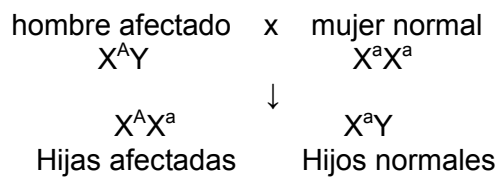
2. PROBLEMAS RESUELTOS

Problema 1. La hipofosfatemia provoca un tipo de raquitismo en el que los pacientes no responden a dosis normales de vitamina D. Este desorden es causado por un alelo dominante ligado al sexo. ¿Qué fenotipos se esperarán entre los hijos e hijas de los siguientes matrimonios?

- a) hombre afectado y mujer normal
- b) mujer afectada hija del matrimonio anterior y hombre normal.

Respuesta

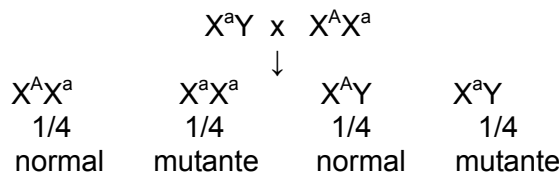
- a) Si llamamos "A" al alelo productor del raquitismo y "a" al alelo normal,



Problema 2. Se cruzan un macho hemicigótico para una mutación recesiva ligada al sexo y una hembra heterocigótica.

- a) ¿cuál es la probabilidad de que tengan un hijo con fenotipo mutante?
- Si esta pareja tiene 10 hijos,
- b) ¿cuál es la probabilidad de que una de sus hijas escogida al azar tenga el fenotipo mutante?
- c) ¿cuál es la probabilidad de que 7 sean machos mutantes y los otros 3 sean hembras normales?

Respuesta

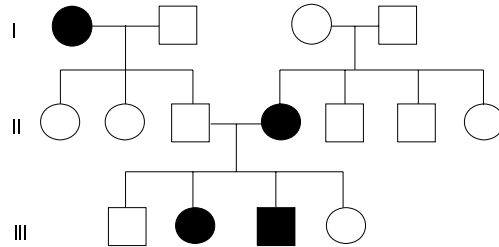


- a) 1/4.
- b) 1/2, ya que sabemos que es hembra, es decir, la mitad de las hembras.
- c) Puesto que la probabilidad de que nazca un macho mutante es 1/4, y de una hembra normal también es 1/4, la probabilidad total, será:

$$P = \frac{10!}{7! 3!} (1/4)^7 (1/4)^3$$

Problema 3. En el siguiente pedigrí se muestra la herencia de una pequeña mancha dorsal en cierta variedad de perdiz silvestre. Sabiendo que el alelo que la provoca es ligado al sexo y recesivo, determinar:

- a) la probabilidad de que un macho descendiente del cruce entre III-1 y III-2 lleve la mancha;
 b) la probabilidad de que el cruce entre II-4 y II-5 nazcan tres descendientes sin mancha y dos con ella.



Respuesta

Al tratarse de un ave, el sexo heterogamético es el femenino, y el homogamético el masculino:

hembra ZW/ macho ZZ

Así, los genotipos posibles serán:

Hembra con mancha: Z^aW

Hembra sin mancha: Z^AW

Macho con mancha: Z^aZ^a

Macho sin mancha: Z^AZ^A o Z^AZ^a

En la genealogía:

I-1, Z^aW

I-2, $Z^AZ^?$

I-3, Z^AW

I-4, Z^AZ^a

II-1, Z^AW

II-2, Z^AW

II-3, Z^AZ^a

II-4, Z^aW

II-5, $Z^AZ^?$

II-6, $Z^AZ^?$

II-7, Z^AW

III-1, Z^AZ^a

III-2, Z^aW

III-3, Z^aZ^a

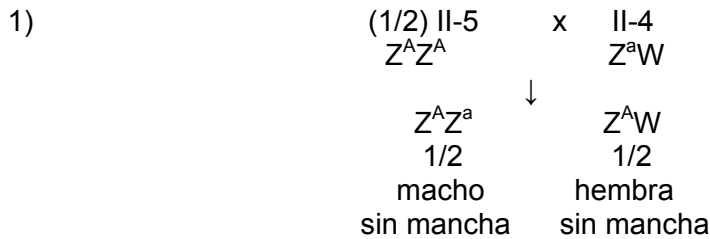
III-4, Z^AW

a) El cruce será:

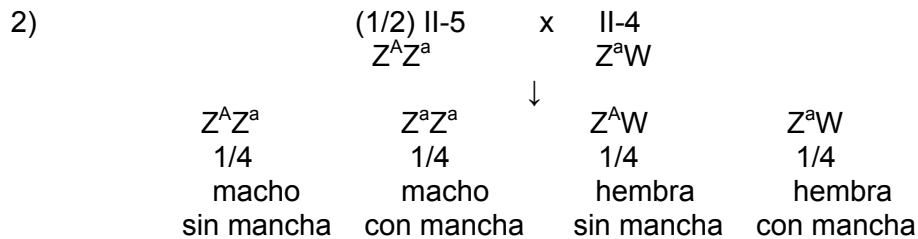
III-1 Z^AZ^a	x	III-2 Z^aW			
↓					
Z^AZ^a 1/4 macho sin mancha	Z^aZ^a 1/4 macho con mancha	Z^AW 1/4 hembra sin mancha	Z^aW 1/4 hembra con mancha		

La probabilidad de que un macho lleve la mancha será 1/2 (la mitad de los machos).

b) Como II-5 puede ser Z^AZ^A ($P = 1/2$) o Z^AZ^a ($P = 1/2$), habrá dos cruces posibles:



Como este cruce no produce descendientes con macha, no se puede considerar (recordemos que nos pregunta la probabilidad de que nazcan 3 descendientes sin mancha y dos con ella)



La probabilidad de un descendiente con mancha será:

$$P = 1/2$$

Y la probabilidad de un descendiente sin mancha:

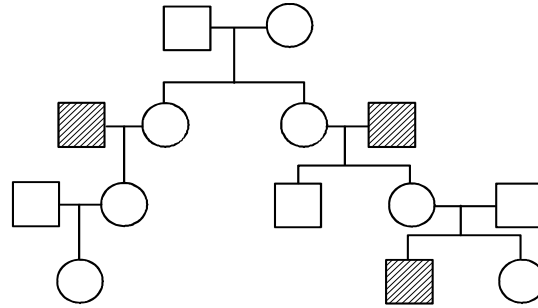
$$P = 1/2$$

Por tanto, la probabilidad que nos piden será:

$$P_T = \frac{5!}{3! 2!} (1/2)^3 (1/2)^2 = 10 (1/2)^3 (1/1)^2$$

Problema 4. El siguiente pedigrí ilustra la herencia del carácter "oreja aplastada" en úrsidos, mostrándose en negro los individuos afectados.

- a) Determinar el tipo de herencia, considerando las siguientes posibilidades: gen holándrico, gen ligado al sexo (alelo para el rasgo dominante o recesivo).
- b) ¿Cuál es la probabilidad de que IV-1 y IV-2 tengan un descendiente (de cualquiera de los dos sexos) afectado?
- c) ¿Cuál es la probabilidad de que una de sus hijas sea normal?
- d) ¿Cuál es la probabilidad de que tengan una hija normal?
- e) Si tienen seis hijos, ¿cuál es la probabilidad de que dos de ellos sean machos afectados, uno hembra normal, dos machos normales y uno hembra afectada?
- f) ¿Cuál es la probabilidad de que los dos primeros sean machos afectados, el tercero hembra normal, los dos siguientes machos normales y el último, una hembra afectada?



Respuesta

a) Gen holándrico: No es posible, ya que tendría que pasar indefectiblemente de padres (machos) a hijos (también machos). II-1, por ejemplo, manifiesta el rasgo, pero no lo manifiesta su padre, y II-4 posee el carácter pero no su hijo.

Alelo dominante de un gen ligado al sexo: Tampoco es posible, ya que las hijas de los machos afectados (que reciben de ellos el X) y las madres de dichos machos (que les han pasado su X) deberían manifestar el rasgo. II-1, por ejemplo, que presenta el rasgo, tiene una hija que no lo manifiesta.

Alelo recesivo de un gen ligado al sexo: Puede ser, ya que los machos afectados reciben el X de su madre y lo transmiten a sus hijas, pero en ninguna de estas hembras se manifiesta el rasgo, por ser heterocigóticas. De acuerdo con esto, si designamos como X^A al alelo para el aspecto normal y como X^a al alelo para el rasgo (individuos afectados), siendo $X^A > X^a$, los genotipos de los diferentes individuos de la genealogía serán:

I-1, $X^A Y$	I-2, $X^A X^-$
II-1, $X^a Y$	II-2, $X^A X^-$
II-3, $X^A X^-$	II-4, $X^a Y$
III-1, $X^A Y$	III-2, $X^A X^a$
III-3, $X^A Y$	III-4, $X^A X^a$
III-5, $X^A Y$	
IV-1, $X^A X^-$	IV-2, $X^a Y$
IV-3, $X^A X^-$	

b) El cruce propuesto es:

IV-1 x IV-2
 $X^A X^-$ $X^a Y$

Para saber cómo puede ser realmente IV-1 y con qué probabilidades observamos el cruce de sus padres:

III-1 x III-2
 $X^A Y$ $X^A X^a$

↓

$X^A X^A$ $X^A X^a$ $X^A Y$ $X^a Y$

1/2 1/2 (sabemos que es hembra)

Habrán dos cruces posibles:

$(1/2) \text{ IV-1}$ $X^A X^A$ \downarrow $X^A X^a$ $1/2$ todos normales	x	IV-2 $X^a Y$ \downarrow $X^A Y$ $1/2$		$(1/2) \text{ IV-1}$ $X^A X^a$ \downarrow $X^A X^a$ $1/4$ normales	x	IV-2 $X^a Y$ \downarrow $X^a X^a$ $1/4$ afectados	x	$X^A Y$ $1/4$ normales	$X^a Y$ $1/4$ afectados
---	---	--	--	---	---	---	---	------------------------------	-------------------------------

Por tanto, la probabilidad que nos piden será:

$$\begin{aligned}
 P &= P(\text{IV-1} \times \text{IV-2} \rightarrow \text{afectado}) = \\
 &= P(\text{IV-1 } X^A X^A) \times P(\text{IV-2 } X^a Y) \times P(X^A X^A \times X^a Y \rightarrow \text{afectado}) + \\
 &+ P(\text{IV-1 } X^A X^a) \times P(\text{IV-2 } X^a Y) \times P(X^A X^a \times X^a Y \rightarrow \text{afectado}) = \\
 &= 1/2 \times 1 \times 0 + 1/2 \times 1 \times 1/2 = 1/4
 \end{aligned}$$

c) Si IV-1 es $X^A X^A$, todas sus hijas serán normales. Si es $X^A X^a$, la mitad de sus hijas lo serán:

$$P = 1/2 \times 1 + 1/2 \times 1/2 = 1/2 + 1/4 = 3/4$$

d) En el primer caso, la mitad de los descendientes serán hijas normales, y en el segundo lo serán una cuarta parte de los descendientes:

$$P = 1/2 \times 1/2 + 1/2 \times 1/4 = 1/4 + 1/8 = 3/8$$

$$e) P_T = \frac{6!}{2! 1! 2! 1!} \times (P_1)^2 \times (P_2)^1 \times (P_3)^2 \times (P_4)^1$$

Siendo: P_1 = Prob. tener un macho afectado
 P_2 = Prob. tener una hembra normal
 P_3 = Prob. tener un macho normal
 P_4 = Prob. tener una hembra afectada

$$\begin{aligned}
 P_1 &= 1/2 \times 0 + 1/2 \times 1/4 = 1/8 \\
 P_2 &= 1/2 \times 1/2 + 1/2 \times 1/4 = 1/4 + 1/8 = 3/8 \\
 P_3 &= 1/2 \times 1/2 + 1/2 \times 1/4 = 1/4 + 1/8 = 3/8 \\
 P_4 &= 1/2 \times 0 + 1/2 \times 1/4 = 1/8
 \end{aligned}$$

$$P_T = \frac{6!}{2! 1! 2! 1!} \times (1/8)^2 \times (3/8)^1 \times (3/8)^2 \times (1/8)^1 = 180 \times 27 \times (1/8)^6 = 4.860 \times (1/8)^6 = 0.02$$

$$f) P = (1/8)^2 \times (3/8)^1 \times (3/8)^2 \times (1/8)^1 = 27 \times (1/8)^6 = 0.0001$$

Problema 5. Las cabras de orejas largas que se aparean con cabras de orejas cortas producen crías con un tamaño mediano de orejas en la generación F_1 ; en la F_2 tendrán 1/4 orejas largas, 1/2 medianas y 1/4 cortas, tanto en machos como en hembras. Las

cabras machos imberbes apareadas con cabras hembras barbadas producen progenie masculina barbada y hembras imberbes. Los machos F_2 tienen una proporción $3/4$ barbados y $1/4$ imberbes, en tanto que las hembras F_2 tienen una proporción $3/4$ imberbes y $1/4$ barbadas.

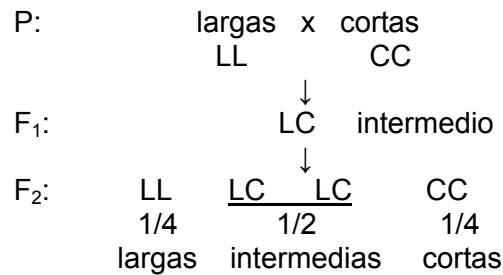
¿Cuál es el modo de herencia de estos dos caracteres?

Respuesta

a) El carácter tamaño de las orejas está determinado por un gen autosómico con dos alelos que presentan herencia intermedia. Esto se deduce, en primer lugar, al observar que las proporciones coinciden en machos y hembras y, en segundo lugar, porque en la F_1 aparece un fenotipo intermedio, que es la clase más frecuente en la F_2 , y que correspondería a los heterocigotos. Asignando símbolos arbitrarios podemos identificar cada fenotipo con su correspondiente genotipo:

LL = larga
 CC = corta
 LC = intermedia

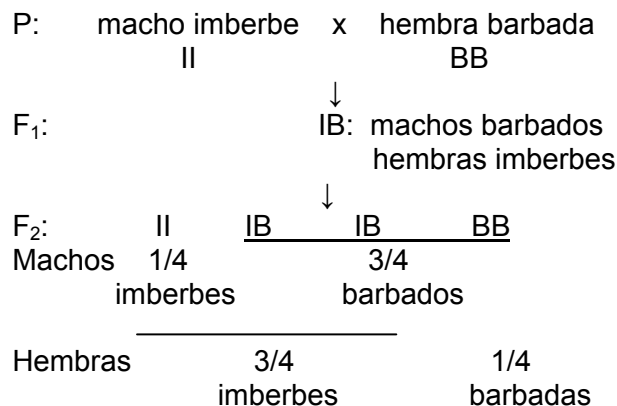
El cruce habrá sido:



La presencia o ausencia de barba parece ser, por su parte, un carácter mendeliano autosómico influido por el sexo. La condición barbada sería dominante en machos y recesiva en hembras, mientras que la manifestación imberbe sería dominante en hembras y recesiva en machos. Ello se desprende de la observación de la F_2 , en que las proporciones se invierten de machos a hembras. Asignando símbolos alfabéticos:

B = barbado
 I = imberbe
 B > I en machos
 B < I en hembras

El cruce del ejemplo habrá sido, por tanto:



Problema 6. Una mujer de fenotipo AMRh+ tiene una hija AMRh-.

- a) ¿Qué genotipos te permitirían descartar como posible padre a un individuo?
 b) ¿Qué fenotipos?

Respuesta

El sistema que determina el grupo sanguíneo MN tiene dos alelos principales, L^M y L^N , codominantes entre sí. Por su parte, el grupo ABO está determinado por la serie alélica $I^A = I^B > i$, y el grupo Rh más comúnmente caracterizado se debe a la acción de un gen autosómico con dos alelos: D, que produce el fenotipo Rh+, y d, que da lugar al fenotipo Rh-, siendo D dominante sobre d.

La mujer de este problema es AM+ y su hija AM-. Sus genotipos, por tanto, serán:

Madre: $I^A_L^M L^M Dd$ Hija: $I^A_L^M L^M dd$

En consecuencia, descartaríamos como posible padre a cualquier individuo que tuviera los posibles genotipos/fenotipos:

Grupo ABO: Genotipo $I^B I^B$, porque le hubiera pasado a la hija el alelo I^B , y ella hubiera debido manifestarlo. No podríamos descartar en principio a ningún individuo de genotipo $I^A I^A$, $I^A i$, $I^A I^B$, $I^B i$, o ii . En cuanto a los fenotipos, no podríamos descartar ninguno de ellos, porque entre los genotipos posibles se encuentran combinaciones correspondientes a cada uno de los cuatro fenotipos posibles (A, B, AB y O).

Grupo MN: Genotipo $L^N L^N$ (fenotipo N), porque el verdadero padre debiera poder pasarle un alelo L^M . No podrían descartarse los individuos de genotipo $L^M L^M$ (grupo M) o $L^M L^N$ (grupo MN).

Grupo Rh: **DD**, porque su padre le tuvo que pasar un alelo **d**. Como no podrían descartarse los individuos de genotipo **Dd** (grupo Rh+) o **dd** (Rh-), no podríamos en principio descartar ningún fenotipo.

Problema 7. En humanos, los grupos sanguíneos MN están controlados por un gen con dos alelos codominantes, M y N, de forma que el genotipo MM da lugar al grupo M, el genotipo MN al grupo MN y la combinación NN al grupo N. Un hombre, cuyos padres eran uno de grupo M y el otro de grupo N, se casa con una mujer de fenotipo desconocido y tienen un hijo de grupo M.

- a) ¿Qué se puede afirmar sobre el genotipo de la madre?
 b) Si además se sabe que el abuelo materno era de grupo N, ¿cuál es la probabilidad de que el siguiente hijo de esta pareja sea de diferente grupo que su hermano?
 c) Sabiendo que los dos miembros de la pareja son heterocigóticos para un gen que en homocigosis recesiva provoca determinada enfermedad de la piel, ¿cuál es la probabilidad de que, si tienen 3 hijos, uno de ellos sea de grupo MN y manifieste la enfermedad y los otros dos sean de un grupo diferente al MN y no manifiesten la enfermedad?

Respuesta

- a) El niño, al ser de grupo M, tiene un genotipo MM. Su padre es heterocigótico MN, y de su madre no puede saberse más que tiene un alelo M que le ha transmitido.
 b) Si el abuelo materno era de grupo N, su genotipo era NN y, por tanto, la mujer deberá ser MN. La probabilidad de que la pareja de heterocigotos tenga un hijo que no sea M (que sea MN o N) será 3/4:

$$\begin{array}{c}
 \text{MN} \quad \times \quad \text{MN} \\
 \downarrow \\
 \frac{\text{MM}}{1/4} \quad \frac{\text{MN}}{1/2} \quad \frac{\text{MN}}{1/2} \quad \frac{\text{NN}}{1/4}
 \end{array}$$

- c) El cruce será del tipo MN^Aa x MN^Aa, y la probabilidad que nos piden:

$$P = \frac{3!}{1! 2!} (P_1)^1 (P_2)^2$$

$$P_1 = P(\text{grupo MN y enfermo}) = 1/2 \times 1/4 = 1/8$$

$$P_2 = P(\text{grupo MN y no enfermo}) = 1/2 \times 3/4 = 3/8$$

$$\text{Sustituyendo, } P = (3/8)^3$$

Problema 8. Indicar si dos personas de fenotipo AB, Rh⁺ podrían tener los siguientes descendientes, consignando los posibles genotipos, en su caso:

- a) A Rh⁺
- b) A Rh⁻
- c) 0 Rh⁺
- d) 0 Rh⁻

Respuesta

El cruce propuesto será del tipo:

$$\begin{array}{c}
 \text{AB Rh}^+ \quad \times \quad \text{AB Rh}^+ \\
 \text{I}^{\text{A}}\text{I}^{\text{B}}\text{D}_- \quad \quad \text{I}^{\text{A}}\text{I}^{\text{B}}\text{D}_-
 \end{array}$$

a) Sí, genotipo I^AI^AD₋

b) Sí, genotipo I^AI^Add

c) y d) Es imposible, ya que para pertenecer al grupo 0 el descendiente tendría que ser ii.

Problema 9. En las cobayas se pueden encontrar distintos tipos de coloración del pelaje, como son el negro, albino, crema y sepia. Determinar los genotipos más probables de los padres en los siguientes cruzamientos.

	Cruce	negro	sepia	crema	albino
1	negro x negro	227			
2	negro x albino	10	9		
3	crema x crema			34	11
4	sepia x crema		24	11	12
5	negro x albino	13		12	
6	negro x crema	19	20		
7	negro x sepia	18	20		
8	sepia x sepia		26	9	
9	crema x albino			15	7

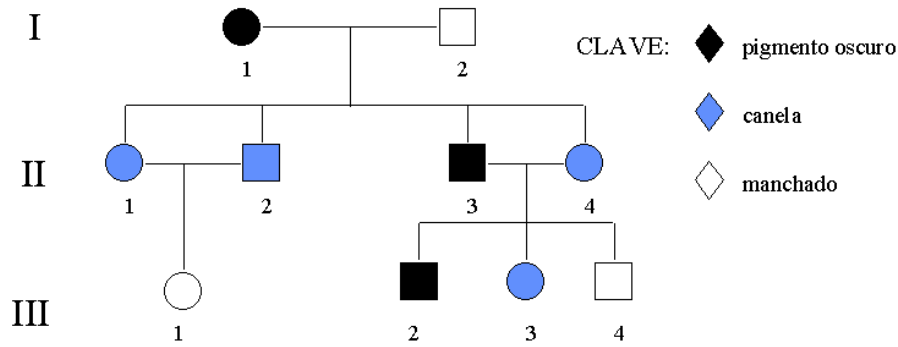
Respuesta

El hecho de que aparezcan diferentes fenotipos para el mismo carácter, puede llevar a creer que pudiera haber más de un locus implicado en la determinación del carácter. Para resolver esta cuestión debemos tener en cuenta que de todos los cruces realizados ninguno presenta más de tres tipos de descendientes diferentes, lo que sí sucedería con alguno de ellos si hubiese dos genes implicados. La prueba de complementación o de alelismo, resolvería esta cuestión.

Como se puede ver, hay cuatro fenotipos posibles que posiblemente se deben a cuatro alelos diferentes. De esta manera, de acuerdo con los resultados de los cruzamientos que se nos dan podemos decir que el negro (C) domina sobre todos, el sepia (c^s) sobre el crema y el albino y el crema (c^c) sobre el albino (c) (negro > sepia > crema > albino). De acuerdo con esto, los genotipos son:

- 1.- $Cc \times Cc$
- 2.- $Cc^s \times cc$
- 3.- $c^c c \times c^c c$
- 4.- $c^s c \times c^c c$
- 5.- $Cc^c \times cc$
- 6.- $Cc^s \times c^c c^c$ o $c^c c$
- 7.- $Cc^s \times c^s c^s$, $c^s c^c$ o $c^s c$
- 8.- $c^s c^c \times c^s c^c$
- 9.- $c^c c \times cc$

Problema 10. Una serie de alelos múltiples determina en los perros la distribución de los pigmentos del pelaje. El alelo A^s produce una distribución uniforme del pigmento oscuro sobre el cuerpo; el alelo a^y reduce la intensidad de la pigmentación y da lugar a los perros color canela; el alelo a^t produce pelajes manchados como canela y blanco, canela y café, etc. La jerarquía de dominancia es $A^s > a^y > a^t$. Dado el siguiente pedigrí:



- Determinar los genotipos de todos los individuos hasta donde sea posible.
- Calcule las probabilidades de que se produzcan descendientes manchados del apareamiento de III-1 y III-2.
- De los descendientes de pigmento oscuro, procedentes del cruce entre I-1 y II-3, ¿qué proporción serán heterocigotos?

Respuesta

a)

I-1: $A^s a^y$ I-2: $a^t a^t$

II-1: $a^y a^t$ II-2: $a^y a^t$ II-3: $A^s a^t$ II-4: $a^y a^t$

III-1: $a^t a^t$ III-2: $A^s _$ III-3: $a^y a^t$ III-4: $a^t a^t$

b) El individuo III-2 puede ser $A^s a^t$ o $A^s a^y$ con una probabilidad de 1/2 en cada caso. Solo se pueden producir descendientes manchados de ese cruce, si III-2 fuese $A^s a^t$. Por tanto, el cruce será:

$$(1/2) A^s a^t \times a^t a^t$$

$$\downarrow$$

$$1/2 A^s a^t, 1/2 a^t a^t$$

$$P = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

c) El cruce es:

$$A^s a^y \times A^s a^t$$

$$\downarrow$$

$$A^s A^s \quad A^s a^y \quad A^s a^t \quad a^t a^t$$

Pigmento oscuro

2/3 son heterocigóticos del 75% con pigmento oscuro

Problema 11. En una cepa de ratones surgió un mutante de cola corta. Al cruzar éste mutante de cola corta con ratones normales de cola larga, la F1 estuvo compuesta por 6 ratones de cola corta y 5 de cola larga. Se seleccionaron dos de los ratones de cola corta de la F1 y se cruzaron obteniéndose una F2 compuesta por 8 ratones de cola corta y 4 de cola larga.

- ¿Qué hipótesis propondrías para explicar ese tipo de herencia?
- ¿Qué proporciones fenotípicas esperarías al cruzar los ratones de cola corta y larga de la última descendencia?

Respuesta

a) Este tipo de herencia se explica si la mutación cola corta es dominante para la longitud de la cola y recesiva para la letalidad con lo cual nunca habrá homocigotos viables para la cola corta y todos los individuos de cola corta serán heterocigotos. Llamamos $C_$ al alelo de cola corta y cc al genotipo para la cola larga ya que al cruzar ratones de cola corta y cola larga aparecen ratones de cola corta y cola larga en proporciones de 2:1.

b) Los genotipos de los individuos de la F2 son : Cc (cola corta) y cc (cola larga) y por tanto la descendencia de ese cruce será $1/2 Cc$ (cola corta) y $1/2 cc$ (cola larga)

Problema 12. En el zorro los dos alelos de un gen, P y p , dan lugar a pelaje de color platino y plateado respectivamente. Al cruzar entre sí zorros de color platino siempre se obtienen zorros de color platinos y plateados por lo que no se han conseguido líneas puras de color platino.

- a) ¿Cómo explicarías esos resultados?
- b) ¿Qué proporciones fenotípicas esperarías de un cruce entre individuos de color platino y color plateados?
- c) ¿Qué proporciones fenotípicas esperarías del cruce entre individuos de color platino?

Respuesta

a) Ya que en la descendencia del cruce entre zorros de color platino siempre aparecen zorros de color plateado, y por tanto no se obtienen líneas puras de color platino (no aparecen individuos PP) la interpretación que mejor explica esos resultados es que el alelo para el color platino del pelo ($P_$) es dominante sobre el color plateado (pp) y para el carácter letalidad, dicho alelo P es recesivo.

b) El cruce es entre genotipos Pp (platinos) y pp (plateados) y por tanto la descendencia tendrá la mitad de los individuos Pp (platinos) y la mitad plateados (pp)

c) El cruce es entre individuos de genotipo Pp y portanto los genotipos de la descendencia serán: $1/4 PP$, $2/4 Pp$ y $1/4 pp$ pero como los PP no son viables la descendencia tendrá una composición fenotípica de $2/3$ platinos y $1/3$ plateados

Problema 13. Cuatro formas de cresta en las gallinas están determinadas por la interacción entre 2 genes: R,r y P,p , de forma que:

$R_ pp$ produce cresta en forma de ROSETA
 $rrP_$ produce cresta en forma de GUISANTE
 $R_ P_$ produce cresta en forma de NUEZ
 $rrpp$ produce cresta en forma SENCILLA

Apareamientos entre aves de cresta en "nuez" y de cresta en "roseta" produjeron en la F1: 4 de cresta sencilla, 5 en "guisante", 13 en "roseta" y 12 en "nuez".

¿Cuáles son los genotipos más probables de los progenitores?

Respuesta

Al aparecer 4 fenotipos, la interacción génica que mantienen esos dos genes es no epistática. Al aparecer en la descendencia individuos con cresta sencilla, los individuos con cresta en nuez tienen necesariamente que ser diheterocigotos (RrPp), y al aparecer individuos con cresta en roseta y guisante los individuos con cresta en roseta tienen que ser heterocigotos para el primer gen (Rrpp)

Problema 14. En *Drosophila* el ojo silvestre es de color rojo y éste se debe a la presencia de dos pigmentos: drosopterina y xantomatina, sintetizados en rutas metabólicas separadas. Cuando se cruzan mutantes autosómicos recesivos *brown* (sin drosopterina y con xantomatina) y *scarlet* (sin xantomatina y con drosopterina) la F1 tiene los ojos rojos y la F2 presenta las siguientes proporciones fenotípicas

9 rojos: 3 escarlata: 3 *brown*: 1 blanco

- a) ¿Qué tipo de interacción génica mantienen esos dos genes?
- b) Cuales son los genotipos de los individuos que se utilizado en ese cruce?

Respuesta

a) Al sintetizarse los dos pigmentos en rutas metabólicas separadas, caben 4 fenotipos posibles como dice el problema, que el individuo tenga los dos pigmentos (xantomatina y drosopterina, color rojo), que tenga solo drosopterina (*scarlet*, rojo brillante) que tenga solo xantomatina (*brown*, marrón) o que no tenga ninguno (ojos blancos). Por tanto son dos genes con dos alelos con dominancia completa de un alelo sobre el otro en cada uno de los dos genes y los dos intervienen en el carácter color del ojo. Al intervenir en rutas metabólicas separadas el tipo de interacción génica es no epistática.

b) Generación parental: $bwbw\ st^+st^+$ (*brown*) x $bw^+bw^+st\ st$ (*scarlet*)

F1: $bw^+bw\ st^+st$ (ojos rojos)

F2: 9 rojos: 3 escarlata: 3 marrón: 1 blanco

Problema 15. Brewbaker encontró que las plantas consanguíneas de la F1 que procedían de cruzamientos entres dos cepas de tréboles de flores blancas (*Trifolium repens*) daban lugar a una F2 formada por 5 rojas:75 blancas. No se indicó letalidad alguna.

- a) Utilizando la explicación más sencilla, ¿cuántos genes se hallan implicados en dichos cruzamientos?
- b) Empleando símbolos, definir los alelos implicados y dar el genotipo de las plantas rojas de la F2.

Respuesta

Generación parental: AAbb x aaBB

F1: AaBb

F2: 9 A_B_(blancas) 3 A_bb (blancas) 3 aaB_(blancas) 1aabb (rojas)

15 blancas: 1 roja

75 blancas/5 rojas es una relación de 15:1 que es la proporción fenotípica que se observa cuando los genes mantienen una relación de epistasis doble dominante y se cruzan dos diheterocigotos (los alelos dominantes de cada uno de los dos genes dan el mismo fenotipo).

Problema 16. El apareamiento entre ratas de genotipo idéntico produjo la siguiente descendencia: 14 color crema: 47 color negro: 19 albinas.

- a) ¿A qué proporción se aproxima la descendencia?
- b) ¿A qué tipo de epistasis se debe?
- c) ¿Cuáles son los genotipos de los progenitores y de los descendientes?

Respuesta

- a) Si se parte de una hipótesis de que son dos genes con dos alelos, se calcula sobre un total de 16 y nos da: 9.4, 3.8 y 2.8 es decir se aproxima a una proporción de 9:4:3
- b) Los genes mantienen una relación de epistasis simple recesiva ya que la proporción 9:3:4 es la que se obtiene al cruzar dos diheterocigotos y los genes mantienen ese tipo de epistasis.
- c) Las ratas de genotipo idéntico son diheterocigotas (AaBb) y la descendencia es
9 A_B_(negras) 3 A_bb (crema) 3 aaB_(albinas) 1aabb (albinas)

Problema 17. El alelo dominante (B) de un gen determina el color blanco del fruto de la calabaza y el alelo recesivo (b) el fruto con color. El fruto amarillo está regido por el alelo dominante (V) de un gen hipostático de distribución independiente y el fruto verde por su alelo recesivo (v). Cuando se cruzan plantas dihíbridas la descendencia aparece en una proporción de 12 blancas : 3 amarillas : 1 verde.

- a) ¿Qué tipo de epistasis mantienen esos dos genes?
- b) Qué proporción de color de fruto se espera en los cruces:
 - b1) Bbv v x Bbv v?
 - b2) Bbv v x bbVv?
- c) Si dos plantas son cruzadas produciendo 1/2 de la descendencia amarilla y el otro 1/2 de la descendencia verde, ¿cuáles son los genotipos y fenotipos de los progenitores?

Respuesta

a) Si está presente el alelo B los frutos son blancos y si no está presente tienen color, luego se trata de una epistasis simple dominante.

b1) Bbv v x Bbv v: 1/4 BBvv (blancos), 2/4 Bbv v (blancos) y 1/4 bbvv (verde) luego aparecen 3/4 blancos y 1/4 verdes.

b2) El individuo Bbv v forma dos tipos de gametos: Bv y bv y el individuo bbVv forma también dos tipos de gametos: bV y bv. Luego:

	1/2 Bv	1/2 bv
1/2 bV	1/4 BbVv	1/4 bbVv
1/2 bv	1/4 Bbv v	1/4 bbvv

Por tanto 2/4 de la descendencia son de fruto blanco, 1/4 de fruto amarillo y 1/4 de fruto verde

c) Ya que para tener color hace falta el genotipo bb y nos dice que la descendencia es toda con color (mitad amarilla, mitad verde) los individuos que se cruzan tienen que ser bb y como rinden verdes y amarillos en igual proporción en el segundo gen serán Vv y vv. Por tanto los genotipos que dan esas proporciones fenotípicas son bbVv y bbvv

Problema 18. Dos plantas de guisantes con flores blancas se cruzaron entre sí dando una F1 de flores púrpura. Un cruzamiento al azar entre dos plantas de la F1 produjo una descendencia de 96 plantas, de las cuales 53 eran púrpura y 43 blancas.

- a) ¿Qué razón fenotípica se espera aproximadamente en la F2?
b) ¿Cuáles fueron los genotipos probables de los padres?

Respuesta

a) Se espera una proporción de 9 púrpura: 7 blancas que es a la proporción a la que se aproximan las frecuencias que se observan (53:47). Se trata de una epistasis doble recesiva

b) Las plantas blancas son AA bb y aaBB, la F1 es diheterocigota: AaBb que es púrpura y la F2 será 9 A B (púrpuras) 3 A bb (blancas) 3 aaB $\text{}$ (blancas) 1 aabb (blancas)

Problema 19. El color rojo del trigo se debe al genotipo R B y el blanco al recesivo rrrb. Los genotipos rrB $\text{}$ y R bb producen color pardo. Se cruza una variedad roja homocigota con otra blanca.

- a) ¿Qué composición fenotípica se esperan en la F1? ¿y en la F2?
b) Si la F2 parda se cruza artificialmente al azar ¿qué proporciones fenotípicas se esperan en la descendencia?

Respuesta

a) Ya que dice que son homocigotas, el cruce es RRBB x rrrb y por tanto la F1 será de genotípicamente diheterocigota (RrBb) y de fenotipo rojo.

La F2, obtenida por el cruce de individuos de la F1 (RrBb x RrBb) tendrá los siguientes fenotipos y las siguientes frecuencias:

9 rojos (R B) 6 pardos (3 R bb 3 rrB $\text{}$) 1 blanco (rrrb)

b) Los individuos pardos de la F2 tienen los siguientes genotipos y las siguientes frecuencias:

1 RR bb, 2 Rrbb, 1 rrBB y 2 rrBb. El "pool" de gametos que formarán esos individuos será el siguiente:

1 RRbb dará 1 Rb
2 Rrbb darán 1 Rb y 1 rb
1 rrBB dará 1 rB

2 rRbB dará 1 rB y 1rb

Por tanto, sumamos:

Gametos Rb: 1+1 (sobre un total de "6 gametos")= 2/6 = 1/3 Rb

Gametos rB: 1+1 (sobre un total de "6 gametos")= 2/6 = 1/3 rB

Gametos rb: 1+1 (sobre un total de "6 gametos")= 2/6 = 1/3 rb

Entonces, el cruce será:

	1/3 Rb	1/3 rB	1/3 rb
1/3 Rb	1/9 RRbb (pardos)	1/9 RrBb (Rojos)	1/9 Rrbb (pardos)
1/3 rB	1/9 RrBb (rojos)	1/9 rrBB(pardos)	1/9 rrBb (pardos)
1/3 rb	1/9 Rrbb (pardos)	1/9 rrBb (pardos)	1/9 rrbb (blancos)

6/9 Pardos; 2/9 rojos y 1/9 blancos

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. Una pareja, cuyos dos miembros tienen visión normal, tienen un hijo daltónico.

- ¿Cuáles son los genotipos de los padres?
- ¿Cuál es el sexo y el genotipo del niño?

Problema 2. Una mujer de visión normal cuyo padre es daltónico se casa con un hombre cuya madre era daltónica ¿Que genotipos tendrá la descendencia de esta pareja si,

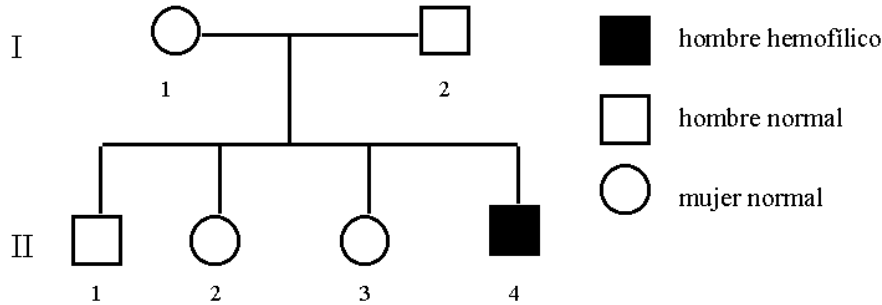
- son varones
- son mujeres

Problema 3. Supongamos un carácter ligado al sexo en aves exóticas tal que su alelo recesivo a determina plumas de la cola blancas y A plumas coloreadas. Si se cruza un macho heterocigótico con una hembra de plumas blancas y se obtienen ocho descendientes, ¿cuál es la probabilidad de que seis de ellos tengan las plumas de la cola coloreadas?

Problema 4. El siguiente pedigrí muestra un caso de hemofilia A, enfermedad debida al alelo recesivo de un gen ligado al sexo.

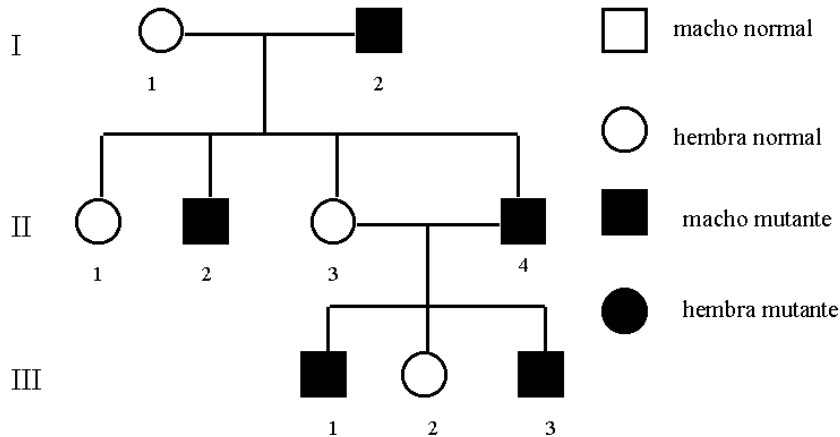
- Si II-2 se casa con un hombre normal, ¿cuál es la probabilidad de que su primer hijo sea un varón hemofílico?
- Suponiendo que su primer hijo es hemofílico, ¿cuál es la posibilidad de que su segundo hijo sea un varón hemofílico?

- c) Si II-3 se casa con un hombre hemofílico, ¿cuál es la probabilidad que su primer descendiente sea normal?
 d) Si la madre de I-1 era fenotípicamente normal, ¿qué genotipo tenía su padre?
 e) Si la madre de I-1 era hemofílica, ¿cuál era el fenotipo del padre de I-1?



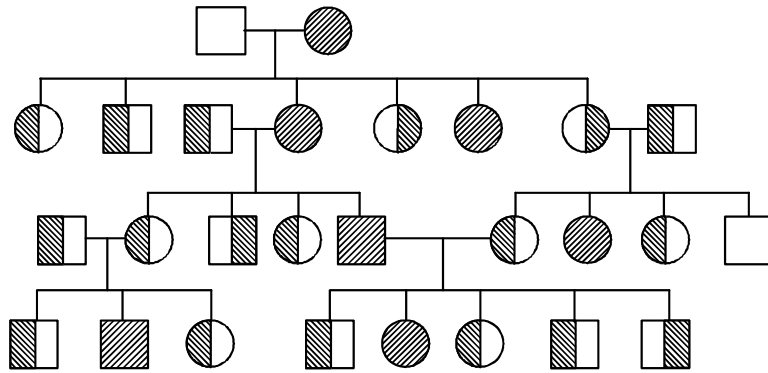
Problema 5. Observar el siguiente pedigrí,

- a) ¿Es compatible con la presencia de un gen holándrico?
 b) ¿Y con la de un alelo recesivo ligado al sexo?
 c) Si el apareamiento entre III2 y III3 produce una hembra mutante, ¿cuál de las dos hipótesis anteriores es aplicable? Usando símbolos apropiados asigne genotipo a cada uno de los individuos del pedigrí.



Problema 6. En el siguiente pedigrí se muestra la transmisión de dos caracteres humanos en una familia. Los individuos sombreados en la parte izquierda presentan asimetría nasal, y aquellos sombreados en el lado derecho muestran deformación del pabellón auditivo.

- a) ¿Qué tipo de herencia se halla implicado en cada uno de los caracteres?
 b) Determinar hasta donde sea posible los genotipos de todos los individuos de la genealogía.
 c) ¿Cuál es la probabilidad de que del cruzamiento IV-1 x IV-6 nazca una hija con asimetría nasal y pabellón auditivo normal?



Problema 7. Una pareja está formada por una mujer no calva (cuya madre sí lo era), y un hombre calvo pero cuyo padre no lo era. a) ¿Cuál será el genotipo de todos estos individuos?; b) ¿qué proporción de individuos calvos y no calvos esperaríamos en los descendientes de esta pareja?

Problema 8.- En el ganado, el color blanco está determinado por un alelo C^c dominante en los machos y recesivo en las hembras. El alelo para el color rojo C^R actúa como dominante en las hembras y recesivo en los machos. Del cruce de un macho rojo y una hembra blanca homocigótica,

- a) ¿Qué proporciones fenotípicas y genotípicas esperarías en la F_1 y la F_2 ?
- b) Si una vaca blanca homocigótica tiene un becerro rojo, ¿qué sexo tendrá el becerro?
- c) ¿Cuál es el genotipo que no es posible del progenitor masculino del apartado b)?

Problema 9. Las flores de ciertas plantas pueden ser rojas, rosas o blancas. Las flores rojas cruzadas con las blancas sólo producen rosas. Cuando plantas con flores rosas fueron cruzadas, produjeron 113 rojas, 129 blancas y 242 rosas. La hipótesis es que estos colores son producidos por un locus génico único con alelos que presentan herencia intermedia. Probar esta hipótesis mediante la prueba de χ^2 .

Problema 10. Un alelo dominante (L) determina el pelo corto en el conejillo de Indias, y el recesivo (l) el pelo largo. Alelos con herencia intermedia en un locus independiente determinan el color, siendo: $c^y c^y$ = amarillo; $c^y c^w$ = crema; $c^w c^w$ = blanco. Del cruzamiento de dos conejillos dihíbridos de pelo corto y color crema, predecir la frecuencia fenotípica esperada en la descendencia.

Problema 11. Los rábanos pueden ser: largos, redondos u ovalados en cuanto a su forma. El color puede ser rojo, azul y púrpura. Una variedad larga y azul es cruzada con otra variedad redonda y roja, produciendo una F_1 oval y púrpura. La F_2 obtenida fue: 9 larga, roja; 15 larga, púrpura, 19 oval, roja; 32 oval, púrpura; 8 larga, azul; 16 redonda, púrpura; 8 redonda, azul; 16 oval, azul; 9 redonda, roja.

- a) ¿Cuántas parejas alélicas están involucradas en la determinación de la forma y del color?
- b) ¿Qué fenotipos esperarían en cruzamientos entre la F_1 y cada uno de sus parentales?
- c) Si los rábanos oval-púrpura fueran preferidos comercialmente, ¿qué líneas de rábanos deberían ser mantenidas para producir mayor cantidad de esos rábanos y por

qué?

Problema 12. Un hombre con grupo sanguíneo A tiene un hijo de grupo sanguíneo O con una mujer de grupo sanguíneo B. a) ¿Cuáles son los genotipos de estas tres personas? b) ¿Qué otros genotipos, y con qué frecuencias, se pueden esperar en los hijos de esta pareja?

Problema 13. Un hombre AB- y una mujer O+ tienen un hijo B+.

- a) Determinar los genotipos posibles de cada uno de los individuos.
 b) Explique si alguno de los padres podría donarle sangre al hijo.

Problema 14. Las siguientes cinco madres, desde a) hasta e), con los fenotipos dados, tuvieron cada una un hijo del que se describe el fenotipo. Seleccionar los posibles padres de cada uno de esos niños de entre los cinco hombres de los que se dan los genotipos.

Madre	Fenotipo materno	Fenotipo del hijo	Genotipo de cada hombre
a	A M Rh+	O M Rh+	1. $I^A i L^M L^N rr$
b	B N rh-	B N rh-	2. $I^B i L^M L^N RR$
c	O M rh-	A MN Rh+	3. $ii L^N L^N rr$
d	A N Rh+	AB MN Rh+	4. $ii L^M L^M rr$
e	AB MN rh-	AB M rh-	5. $I^A I^A L^M L^N RR$

Problema 15. En un caso de paternidad discutida, el fenotipo del grupo sanguíneo de la madre es A MN rh- y el fenotipo del hijo es B N Rh+. Anótense todos los posibles fenotipos del grupo sanguíneo que puede presentar el padre.

Problema 16. Una mujer se casa con un hombre y tiene cuatro hijos legítimos con los siguientes genotipos: $ii RR L^M L^N$; $I^A i Rr L^N L^N$; $ii RR L^N L^N$; $I^B i rr L^M L^M$. ¿Cuáles son los genotipos de los progenitores?

Problema 17. La herencia del color de la piel en las reses está determinada por una serie de alelos múltiples con la jerarquía de dominancia siguiente: $S > s^h > s^c > s$. El alelo "S" pone una banda de color blanco alrededor de la mitad del animal que se denomina cinturón holandés; el alelo " s^h " produce las manchas tipo Hereford; el color sólido es el resultado del alelo " s^c ", y las manchas de tipo Holstein se deben al alelo "s". Los machos con cinturón holandés homocigóticos son cruzados con hembras con manchas tipo Holstein. Las hembras F_1 son cruzadas con machos manchados tipo Hereford con genotipo $s^h s^c$.

Predecir las frecuencias genotípicas en la descendencia.

Problema 18. Se cruzan entre sí ratones amarillos de cola curvada. Los descendientes dan una proporción de 6 amarillos con colas curvadas: 2 amarillos con colas normales: 3 agutí con colas curvadas: 1 agutí con cola normal.

- a) ¿Cuál de los dos caracteres está asociado con un alelo letal?
 b) ¿Está determinada la cola curvada por un gen dominante o recesivo?
 c) ¿Cuál es el genotipo de los ratones amarillos con la cola curvada?

d) ¿Cuáles son los genotipos de las cuatro clases fenotípicas?

Problema 19. Un carácter mutante ligado al sexo y denominado "muesca" (M) es letal en *Drosophila* cuando se presenta en los machos hemicigóticos (no puede haber hembras homocigóticas MM ya que tendrían que heredar el dominante del padre). Las hembras heterocigóticas (Mm) tienen pequeñas muescas en las puntas de sus alas. Las hembras homocigóticas recesivas (mm) y los machos hemicigóticos (m) tienen alas normales (tipo común).

- Calcular las proporciones fenotípicas viables esperadas en F1 y F2 sin considerar el sexo, cuando se cruzan machos de tipo común con hembras con muescas.
- ¿Cuál es la proporción de machos viables / hembras viables en F1 y F2?
- ¿Cuál es la proporción de animales viables con muescas / tipo común en F1 y F2?

Problema 20. Al cruzar perros calvos mejicanos entre sí, se obtiene una descendencia formada por perros calvos y perros normales en proporción 2:1. Al cruzar perros calvos mejicanos y perros normales, la descendencia presenta una razón fenotípica de 1:1 de "calvos mejicanos" y "normales".

- ¿Crees que sería posible obtener una raza pura de perros calvos? ¿Por qué?
- ¿Qué proporciones fenotípicas se esperan de un cruce entre los individuos "calvos mejicanos" y "normales" obtenidos en proporción 2:1 del enunciado del problema?

Problema 21. En la "serpiente del maíz" la coloración de la piel está controlada por dos genes con dos alelos cada uno de ellos con dominancia completa (A,a y B,b). Cada gen a través de los enzimas codificados por él, controla la síntesis de un pigmento distinto en rutas metabólicas separadas. Uno de esos dos genes produce un pigmento naranja (A_ presencia de pigmento naranja y aa ausencia del mismo) y el otro gen produce un pigmento negro (B_ presencia de pigmento y bb ausencia de pigmento negro). Esos dos genes se transmiten independientemente.

- ¿Qué tipo interacción mantienen esos dos genes?
- Una serpiente de tipo silvestre (con los dos pigmentos) se cruza con una albina (sin pigmentos) y la F1 es toda de color silvestre. ¿Qué composición fenotípica tendrá la F2?
- Si se cruzan al azar los individuos naranjas con los negros de la F2 ¿qué composición fenotípica tendrá la descendencia resultante de dicho cruce?

Problema 22. En la campanilla, el color silvestre de las flores es azul. Todos los intermediarios de la ruta que llega al pigmento antocianina (azul) son incoloros. Se dispone de dos cepas mutantes blancas, al cruzar plantas con flores blancas de esas dos cepas, las flores de la F1 son todas de color azul. Al cruzar estas plantas de la F1 entre sí, la F2 está compuesta por plantas con flores azules y plantas con flores blancas en proporción 9 azules: 7 blancas.

- ¿Qué tipo de herencia explicaría esos resultados?
- ¿Qué genotipos tienen las plantas de flores blancas utilizadas en el cruzamiento?
- ¿Qué genotipos tienen las plantas de la F1?
- ¿Qué genotipos tendrían que tener dos plantas de la F2 para que al cruzarlas se obtengan plantas con flores azules y blancas en proporción 1 azul: 3 blancas?

Problema 23. En una ruta metabólica que conduce a la síntesis de un pigmento azul,

se parte de un precursor incoloro que por la acción de un primer gen se transforma en un intermediario de color magenta ($A_$ transforma y aa no transforma). Este intermediario por la acción de un segundo gen se transforma en un pigmento azul ($B_$ transforma y bb no transforma).

- Identificar el tipo de interacción génica que mantienen esos dos genes.
- Al cruzar un individuo con flores de color magenta con un individuo de flores blancas (incoloro), la descendencia tiene flores de color magenta y al cruzar éstas entre sí, $\frac{3}{4}$ de la descendencia es de color magenta y $\frac{1}{4}$ incoloras. Determinar los genotipos de esas plantas.
- ¿Qué genotipos tendrían que tener dos plantas azules para que la descendencia obtenida al cruzarlas sea $\frac{3}{4}$ azules y $\frac{1}{4}$ magenta?

Problema 24. En el perro Labrador, el color del pelo está controlado por la acción de dos genes con dos alelos cada uno de ellos (B,b y E,e). Los individuos con genotipos $B_$ presentan color negro mientras los individuos bb tienen color marrón. El segundo gen (E,e) hace que el pigmento negro o marrón producido por el primer gen se deposite en el pelo, de manera que en los individuos $E_$ el pigmento se deposita en el pelo mientras que en los individuos ee el pigmento no se deposita en el pelo y éstos presentan entonces color dorado .

- Identificar el tipo de interacción génica que mantienen esos dos genes.
- Individuos de color negro se cruzaron con razas puras de color dorado y la descendencia presentó una composición fenotípica 1 negro: 1 marrón: 2 dorados. ¿Qué genotipos tenían los parentales?
- ¿Qué composición fenotípica se espera al cruzar los individuos negros de la F1 anterior?

Problema 25. La síntesis de un determinado pigmento en una ruta metabólica es un proceso en dos pasos controlado por dos genes con dos alelos cada uno (A,a y B,b). La enzima codificada por el primer gen necesita dosis doble (aa) para poder transformar un precursor incoloro en una sustancia intermedia también incolora. Sobre esta sustancia intermedia actúa el enzima codificado por el segundo gen que también se necesita en dosis doble (bb) para poder transformar la sustancia intermedia en un pigmento de color rojo.

- ¿Qué tipo de interacción mantienen esos dos genes?
- ¿Qué proporciones fenotípicas se esperan de un cruce entre una planta diheterocigota para esos dos genes y una planta con flores rojas?
- ¿Qué proporciones fenotípicas se esperan de un cruce entre dos plantas diheterocigotas?

Problema 26. Un gen con dos alelos codifica un enzima que transforma un precursor incoloro en una sustancia intermedia que es también incolora. Se necesita al menos un alelo funcional ($A_$) de ese primer gen para que se pueda llevar a cabo la reacción. Un segundo gen, transforma la sustancia intermedia en pigmento. Este segundo gen tiene dos alelos: B (pigmento rojo) y b (pigmento amarillo).

- ¿Qué tipo de interacción génica mantienen esos dos genes?
- Al cruzar dos líneas, una de flores rojas y la otra de flores blancas se obtiene una F1 compuesta por flores rojas, amarillas y blancas en proporción 1:1:2. ¿Qué genotipos tienen las dos líneas parentales?

Problema 27. Un gen con dos alelos codifica un enzima que transforma un precursor incoloro en una sustancia intermedia que es también incolora. Se necesitan los dos alelos funcionales de ese primer gen para que se pueda llevar a cabo la reacción (**A**_ no transforma y **aa** transforma). Un segundo gen transforma la sustancia intermedia en pigmento verde. Este segundo gen tiene también dos alelos: **B**_ que no transforma la sustancia intermedia en pigmento y **bb** que transforma la sustancia intermedia en pigmento verde)

- ¿Qué tipo de interacción génica mantienen esos dos genes? ¿Por qué?
- Al cruzar una líneas de flores blancas con una de flores verdes se obtiene una F1 con flores blancas y verdes en proporción 3/4 blancas y 1/4 verdes. ¿Qué genotipos tienen esas dos líneas?

Problema 28. En *Drosophila*, el color morado de los ojos se debe al alelo recesivo de un gen (*pd*). El alelo recesivo (*s*) de otro gen no ligado, suprime el fenotipo mutante "ojos de color morado" (*pdps*). De esta forma un individuo de genotipo *pdps* tiene ojos rojos (fenotipo silvestre en *Drosophila* en cuanto al color de ojos se refiere).

- ¿Qué interacción génica mantienen esos dos genes?
- Si se cruza una mosca de ojos morados y no portadora del alelo supresor con una mosca homocigótica de ojos rojos y homocigótica para el supresor, ¿qué composición fenotípica tendrá la descendencia?
- ¿Qué genotipos tendrán dos moscas cuya descendencia es 3/4 rojos, 1/4 morados?
- ¿Qué genotipos tendrán dos moscas cuya descendencia es 13 rojos:3 morados.

Problema 29. Las hojas de las piñas pueden presentar tres fenotipos: "espinosas", "de punta espinosa" y "sin espinas". Al cruzar líneas puras de individuos con "punta espinosa" con individuos "espinosas" toda la F1 presentó "punta espinosa" y la F2 una razón fenotípica de 3 "punta espinosa":1"espinosa". Al cruzar líneas puras de individuos "sin espinas" con individuos de "punta espinosa", la F1 era toda "sin espinas" y la F2 "sin espinas"/"punta espinosa" en relación 3:1. Por último se cruzaron líneas puras de individuos sin espinas con individuos espinosas, la F1 fue sin espinas y la F2 12 "sin espinas": 3 "punta espinosa" y 1 "espinosa".

- ¿Cuántos genes están implicados en el carácter "forma de las hojas de la piña"?
- Asignar símbolos a esos genes
- ¿Mantienen algún tipo de interacción esos genes?
- Determinar las proporciones fenotípicas que se esperan al cruzar entre sí los individuos "sin espinas" del último cruce del enunciado

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1.

- madre $X^+ X^d$; padre $X^+ Y$;
- hijo: niño $X^d Y$

Problema 2.

- varones: 50% daltónicos, 50% visión normal
- mujeres: 50% daltónicas, 50% visión normal (pero portadoras)

Problema 3.

$$P = \frac{8!}{6!2!} (1/2)^6 (1/2)^2 = 28 (1/2)^8$$

Problema 4.

- a) 1/8
- b) 1/4
- c) 3/4
- d) puede ser normal o hemofílico
- e) normal

Problema 5

- a) Sí
- b) Sí
- c) La segunda hipótesis

Problema 6.

- a) Carácter Asimetría: ligado al sexo dominante

Carácter Deformación del pabellón: autosómico recesivo

b)

I-1, X^aYDd I-2, X^AX^add

II-1, X ^A X ^a Dd	II-2, X ^A YDd
II-3, X ^A YDd	II-4, X ^A X ^a dd
II-5, X ^a X ^a dd	II-6, X ^A X ^a dd
II-7, X ^a X ^a dd	II-8, X ^A YDd

III-1, X ^A YDd	III-2, X ^A X ^a Dd
III-3, X ^a Ydd	III-4, X ^A X ^a Dd
III-5, X ^A Ydd	III-6, X ^A X ^a Dd
III-7, X ^A X ^a dd	III-8, X ^A X ^a Dd
III-9, X ^a YDd	

IV-1, X ^A YD ₋	IV-2, X ^A Ydd
IV-3, X ^A X ^a D ₋	IV-4, X ^A YDd
IV-5, X ^A X ^a dd	IV-6, X ^A X ^a Dd
IV-7, X ^A YDd	IV-8, X ^a Ydd

c) 5/12

Problema 7.

- a) Mujer no calva (C₁ C₂), la madre calva (C₁ C₁), el hombre calvo (C₁ C₂), su padre no calvo (C₂ C₂)
- b) 3/4 de los varones serán calvos y 1/4 de las hijas serán calvas.

Problema 8.

- a) F1: hembras rojas, machos blancos

F2: Hembras: 25% blancas, 75% rojas

Machos: 25% rojos, 75% blancos

b) Hembra

c) No podría ser C^cC^c

Problema 9.

$\chi^2_{\text{experimental}} = 1.057 < \chi^2_{\text{teórica}}$ Herencia intermedia

Problema 10.

Pelo corto amarillo: 3/16

Pelo corto crema: 6/16

Pelo corto blanco: 3/16

Pelo largo amarillo: 1/16

Pelo largo crema: 2/16

Pelo largo blanco: 1/16

Problema 11.

a) 2 parejas alélicas FL/FR CB/CR

b) FLFR CBCR x FLFL CBCB

1/4 larga azul; 1/4 larga púrpura; 1/4 oval azul; 1/4 oval púrpura

FLFR CBCR x FRFR CRCR

1/4 redonda roja; 1/4 oval púrpura; 1/4 oval roja; 1/4 redonda púrpura

c) Se mantendrán las líneas homocigotos parentales, ya que toda su descendencia será de la variedad preferida comercialmente.

Problema 12.

a) Hombre: I^Ai. Mujer: I^Bi. Hijo: ii

b) Genotipo	I ^A I ^B	I ^A i	I ^B i	ii
Fenotipo	AB	A	B	0
Frecuencia	1/4	1/4	1/4	1/4

Problema 13.

a) Padre AB-: I^AI^Bdd

Madre 0+: ii DD o iiDd

Hijo B+: I^BiDd

b) El padre no, la madre, sí.

Problema 14.

a) padres 1, 2 y 4

b) padres 1 y 3

c) padre 5

d) padre 2

e) padre 1

Problema 15.

Hay 12 posibles padres: I^B_ L^N_ R_

Problema 16.

I^Ai LMLN Rr x I^Bi L^ML^N Rr

Problema 17.

50% Cinturón holandes: Ss^h Ss^c

25% Hereford s^hs

25% color sólido s^cs

Problema 18.

a) El color del pelo amarillo es dominante para el carácter "color del pelo" y recesivo para el carácter "letalidad".

b) La cola curvada es dominante

c) AaCc

d) AA letal; Aa amarillo; aa agutí. C_ cola curvada; cc cola normal

Problema 19.

a) F1: 2/3 normales, 1/3 muescas; F2: 6/7 normales, 1/7 con muescas

b) F1: 2 hembras:1 macho; F2: 3 machos: 4 hembras

c) F1: 1:2; F2: 1:6;

Problema 20.

a) No sería posible porque el alelo dominante "calvo" es recesivo para la letalidad. Los "calvos" son heterocigotos

b) 1 normal: 1 calvo

Problema 21.

a) Interacción génica no epistática

b) 9 silvestres: 3 naranjas : 3 negros :1 albino

c) 4/9 silvestres, 2/9 naranjas, 2/9 negros, 1/9 albinos

Problema 22.

a) Epistasia doble recesiva

b) AAbb y aaBB

c) AaBb

d) AaBb y aabb o también Aabb y aa Bb

Problema 23.

a) Epistasia simple recesiva

b) AAbb y aabb

c) AABb y AaBb

Problema 24.

a) Epistasia simple recesiva

b) BbEe y bbee

c) 9 negros: 4 dorados: 3 marrones

Problema 25.

a) Epistasia doble dominante

- b) 3/4 blancas y 1/4 rojas
- c) 15/16 blancas, 1/16 rojas

Problema 26.

- a) Epistasis simple recesiva
- b) AaBb y aabb

Problema 27.

- a) Epistasis doble dominante
- b) AaBb y aabb

Problema 28.

- a) Epistasis doble dominante y recesiva
- b) Todos de ojos rojos
- c) PdpdSs y pdpdss (ambas de ojos rojos)
- d) PdpdSs y PdpdSs

Problema 29.

- a) Dos genes con dos alelos con dominancia completa de un alelo sobre el otro
- b) A_ sin espinas, B_ punta espinosa y bb espinosa.
- c) El gen A epistático sobre el B. Al estar el alelo A ya el fenotipo será "sin espinas" independientemente del genotipo del segundo gen, luego la interacción génica que mantienen esos dos genes es epistasis simple dominante.
- d) 32/36 "sin espinas", 3/36 "punta espinosa" y 1/36 "espinosa"

LIGAMIENTO, RECOMBINACIÓN Y MAPAS GENÉTICOS

1. GUÍA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Consideraciones generales

En primer lugar, hay que tener siempre presente que para poder utilizar el ligamiento y la recombinación para elaborar mapas genéticos, hemos de basarnos en la realización de cruces entre individuos di-híbridos o tri-híbridos (obtenidos generalmente mediante el cruce entre dos razas puras) y el homocigoto recesivo para todos los genes en consideración (cruce de prueba). Cualquier otro tipo de cruce no permitirá, generalmente, este tipo de análisis genético. En un cruce de prueba, la distribución de fenotipos en la descendencia refleja fielmente la distribución de gametos producidos por el híbrido, ya que el homocigoto sólo aporta gametos recesivos.

Existen distintos tipos de problemas en este apartado, en función del número de genes a analizar simultáneamente y del planteamiento que hagamos. En relación con el número de genes, los problemas más típicos son los de cruce di-híbrido y tri-híbrido, aunque también podemos manejar más de tres genes en un mismo problema. En cuanto al planteamiento, podemos encontrarnos problemas con planteamiento directo, en los que nos pedirán predecir el tipo y frecuencia de descendientes que se espera en un cruce de prueba, conociendo el número total de descendientes y las distancias genéticas, y problemas con planteamiento inverso, en los que a partir de los datos de un cruce de prueba, nos pedirán calcular las distancias genéticas. Estos problemas pueden complicarse además en aquellos casos en que existe ligamiento al sexo o alguna interacción génica entre ellos. Veamos como deberemos abordar la resolución de cada uno de estos tipos de problemas de ligamiento y recombinación en organismos diploides.

Problemas con planteamiento inverso

Cruce di-híbrido

Nos proporcionarán el número de descendientes que han aparecido de cada uno de los 4 fenotipos posibles en un cruce de prueba de un di-híbrido. y nos pedirán que calculemos la distancia genética entre los genes en cuestión.

En primer lugar deberemos comprobar que los dos genes están ligados, constatando que la descendencia no se ajusta a una distribución 1:1:1:1, es decir, que todos los fenotipos no aparecen con igual frecuencia. Si es preciso, porque las diferencias no son evidentes, o porque así lo pide el enunciado del problema, podemos demostrar el ligamiento aplicando un test de χ^2 . Entonces podremos averiguar (o comprobar) cuales son los gametos recombinantes producidos por el di-híbrido, que identificaremos en los fenotipos de menor frecuencia en la descendencia. Ya podremos calcular la frecuencia de recombinantes aplicando la fórmula: **P = N° recombinantes / N**. La distancia genética resultará de multiplicar esa frecuencia por 100 y la expresaremos en centi-Morgans (cM) o en unidades de mapa (u.m.).


(Ver problema resuelto 2)

Cruce tri-híbrido

Nos proporcionarán el número de descendientes que han aparecido de cada uno de los 8 fenotipos posibles en un cruce de prueba de un tri-híbrido. Nos pedirán que calculemos la distancia genética entre los genes en cuestión.

No obstante, en un cruce tri-híbrido puede ocurrir 1) que los tres genes sean independientes, 2) que dos estén ligados y el tercero sea independiente, o 3) que los tres genes estén ligados. Cada uno de estas posibilidades puede analizarse mediante test de χ^2 si es necesario o requerido. Para comprobar si los tres genes son independientes comprobaremos la hipótesis de que no están ligados, lo que implica una distribución esperada 1:1:1:1:1:1:1:1, es decir, que todos los tipos de individuos de la descendencia aparecen con igual frecuencia. Para comprobar si dos genes están ligados y el otro es independiente, hemos de realizar tests de independencia mediante χ^2 para cada una de las tres parejas de genes, para lo cual deberemos construir tres tablas que reúnan los números observados de cada uno de los descendientes, considerando sólo dos genes y no tres. Por ejemplo, a partir de la tabla de descendientes del ejercicio 4 de nuestra relación de problemas, podemos extraer otra en la que consideremos exclusivamente los genes $+a$ y $+b$:

Fenotipo	Número
+++	92
++c	25
+b+	1
+bc	399
abc	77
a++	426
a+c	3
ab+	31
TOTAL	1054

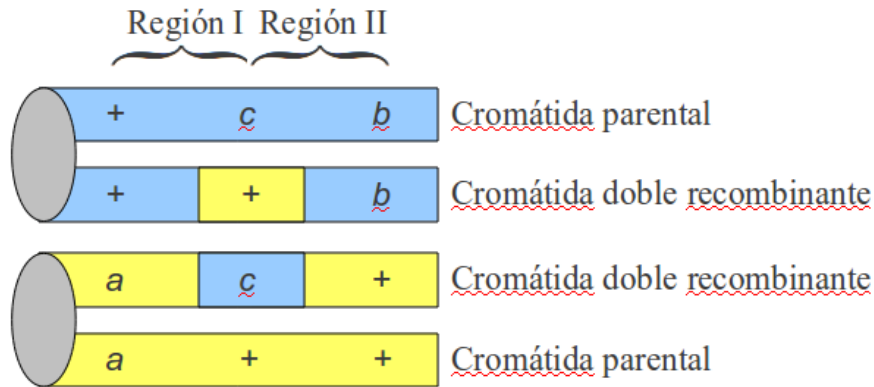


Fenotipo	Número
++	92+25=117
+b	1+399=400
a+	426+3=429
ab	77+31=108
TOTAL	1054

Con estos nuevos datos podremos aplicar un test de χ^2 para comprobar si $+a$ y $+b$ están ligados entre sí o no. Tras repetir con las otras dos parejas de genes ($+a$ con $+c$ y $+b$ con $+c$), sabremos las relaciones de ligamiento entre los tres genes.

Si los tres genes están ligados, entonces podremos calcular las distancias genéticas entre ellos. En primer lugar necesitaremos saber el orden relativo de los genes en el cromosoma. Para ello, hemos de comparar los genotipos de los gametos parentales, que reconoceremos en la descendencia por ser los fenotipos más frecuentes ($+bc$ y $a++$, en la tabla de la izquierda), con los de los dobles recombinantes, que serán los menos frecuentes ($+b+$ y $a+c$). Si los comparamos dos a dos, nos daremos cuenta de que entre $+bc$ (parental) y $+b+$ (recombinante) sólo cambia la posición de los alelos del gen $+c$, y que entre $a++$ (parental) y $a+c$ (recombinante), sólo cambia, de nuevo, la posición de los alelos del gen $+c$. Esto nos indica que gen $+c$ se encuentra entre los otros dos, ya que en un doble recombinante (cuando hay recombinación en las regiones I y II), sólo cambia de cromátida el gen central, tal como vemos en este

esquema:



Una vez establecido el orden de los genes, podemos calcular las distancias desde el central hasta cada uno de los genes extremos. Llamaremos P_1 a la distancia entre los genes que definen la región I, según la siguiente fórmula, donde RI es el número de recombinantes de la región I, DR es el número de dobles recombinantes y N es el número total de individuos analizados.

$$P_1 = \frac{RI + DR}{N} \quad \text{Del mismo modo,} \quad P_2 = \frac{RII + DR}{N}$$

Para calcular la distancia entre los dos genes extremos, hemos de aplicar esta otra fórmula:

$P = P_1 + P_2 - (2 \times CC \times P_1 \times P_2)$, donde CC es el coeficiente de coincidencia:

$$CC = \frac{\text{Frecuencia observada de dobles recombinantes}}{\text{Frecuencia esperada de dobles recombinantes}} = \frac{DRO / N}{P_1 \times P_2}$$

donde DRO es el número total de dobles recombinantes observados.

El coeficiente de interferencia (I) tendrá el valor complementario de CC, es decir:

$$I = 1 - CC.$$

(Ver problema resuelto 4)

Problemas con planteamiento directo

Cruce di-híbrido

Nos proporcionarán datos de ligamiento entre dos genes, incluida su distancia genética y el genotipo del di-híbrido y nos pedirán que calculemos el número esperado de cada uno de 4 los fenotipos posibles, entre un total de N descendientes.

Primero calcularemos el número de individuos recombinantes, despejando R de la fórmula de la frecuencia de recombinantes: $P = \text{N}^\circ \text{ recombinantes} / N$, por lo que **Nº recombinantes = P x N** (calcularemos P dividiendo por 100 la distancia genética; por ejemplo, a una distancia de 20 cM corresponde un valor de $P=0,2$). Del total de recombinantes calculado así, la mitad corresponderá a cada uno de los dos tipos de recombinantes posibles.

Para calcular el número de parentales, sólo tenemos que restarle a N el total de recombinantes calculado antes. Del resultado, la mitad corresponderá a cada uno de los dos tipos de parentales posibles.

(Ver el problema resuelto 3)

Cruce tri-híbrido

Nos proporcionarán datos de ligamiento entre tres genes, incluidas sus distancias genéticas y el genotipo del tri-híbrido y nos pedirán que calculemos el número esperado de cada uno de 8 los fenotipos posibles, entre un total de N descendientes.

En primer lugar tendremos que definir cuales son los 8 genotipos posibles, derivados del cruce de prueba de un tri-híbrido, cuyas frecuencias relativas dependerán del genotipo del tri-híbrido. Si se trata de un trihíbrido en fase de acoplamiento, como el del problema resuelto 5, su genotipo será: $+++/abc$, y, por tanto producirá estos 8 tipos distintos de gametos, distribuidos de la siguiente forma:

Tipo de gameto	Genotipo
Parentales	+++
	abc
Recombinantes región I (a-b)	+bc
	a++
Recombinantes región II (b-c)	++c
	ab+
Dobles recombinantes	+b+
	a+c

Si alguno de los genes está en fase de repulsión, su genotipo podría ser como este: $++c/ab+$ y, por tanto, producirá los mismos 8 tipos distintos de gametos, pero distribuidos de esta otra forma forma:

Tipo de gameto	Genotipo
Recombinantes región II (b-c)	+++
	abc
Dobles recombinantes	+bc
	a++
Parentales	++c
	ab+
Recombinantes región I (a-b)	+b+
	a+c

En otros casos, se procedería de igual forma para clasificar los fenotipos de los descendientes. Una vez hecho esto, el número esperado de cada genotipo se calcula según este orden: 1º) dobles recombinantes, 2º) recombinantes simples y 3º) parentales.

El número esperado de dobles recombinantes se despeja de la fórmula del coeficiente de coincidencia (ver apartado 1b), por lo que: $DR = CC \times P_1 \times P_2 \times N$. De ellos, la mitad serán de cada uno de los dos tipos de dobles recombinantes posibles.

Los números de recombinantes simples de cada tipo se despejan de las fórmulas de las distancias genéticas de las regiones I y II (ver 1b). Así: $RI = P_1 \times N - DR$ y $RII = P_2 \times N - DR$. En ambos casos, la mitad serán de cada uno de los dos tipos de recombinantes simples posibles.

El número de parentales se obtiene restando del total del número de recombinantes de las regiones I y II y de recombinantes dobles: $Parentales = N - RI - RII - DR$. De nuevo, la mitad serán de cada uno de los dos tipos de parentales posibles.

(Ver problema resuelto 5)

Problemas con más de tres genes

Pueden tener planteamiento directo o inverso pero, en cualquier caso, este tipo de problemas se resuelve subdividiendo los datos en grupos de tres genes, cada uno de los cuales se resuelve independientemente como hemos visto anteriormente para cruces tri-híbridos. Una vez hecho esto, se vuelven a reunir los datos de todos los genes. La resolución de estos problemas no es conceptualmente difícil, pero sí larga y sistemática.

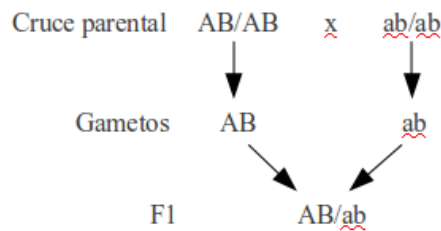
2. PROBLEMAS RESUELTOS

Problema 1. Supongamos que el alelo recesivo *a* induce la formación de flores blancas (las normales son rojas) y el alelo recesivo *b* origina hojas rugosas (las normales son lisas) en una especie de planta ornamental. Considerando de estos genes están situados en un mismo cromosoma a una distancia de 30 centi-Morgans (cM), si cruzamos individuos *AABB* con otros *aabb*.

- ¿Que genotipos y fenotipos aparecerían en la F1?
- ¿Que frecuencias tendrían esos fenotipos y genotipos?
- ¿Que tipos de gametos producirán las hembras de la F1?
- ¿Cuáles serán sus frecuencias relativas?
- Si cruzásemos plantas femeninas de la F1 con plantas masculinas *aabb*, ¿cuáles serían las frecuencias de los fenotipos resultantes?

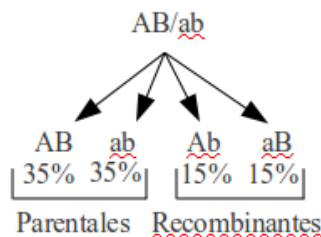
Respuesta

a)



Por tener ambos alelos dominantes, los individuos de la F1 serán normales

b) El 100% de los descendientes en la F1 serán dihíbridos en fase de acoplamiento y normales



c) y d) Se producen dos gametos parentales distintos (70% en total; 35% de cada tipo) y dos recombinantes (30% en total; 15% de cada tipo).

e)

	Gametos femeninos y sus frecuencias			
	AB 0,35	ab 0,35	Ab 0,15	aB 0,15
Gemeto masculino ab 1,0	AB/ab 0,35	ab/ab 0,35	Ab/ab 0,15	aB/ab 0,15
Fenotipos	Normales	Flores blancas y hojas rugosas	Flores blancas	Hojas rugosas

Problema 2. Del cruce de un individuo dihíbrido en fase de repulsión (Ab/aB) con un doble homocigoto recesivo (ab/ab), se obtienen 1000 descendientes con los siguientes fenotipos y números: 408 Ab, 392 aB, 106 AB y 94 ab.

- a) ¿Están ligados estos genes?
 b) En caso afirmativo, ¿a qué distancia genética se encuentran?

Respuesta

a) Es evidente, observando los resultados del cruce, que los cuatro tipos de gametos posibles que puede formar el dihíbrido no aparecen en igual proporción de 1/4. Un test estadístico de χ^2 probablemente indicaría que esta distribución de fenotipos de la descendencia se aparta significativamente de la 1:1:1:1, esperada para genes independientes. Por tanto, concluimos que estos genes están ligados.

b) La distancia genética se estima por la frecuencia de gametos recombinantes que produce el dihíbrido. En este caso, los gametos recombinantes son AB y ab, dado que en el dihíbrido están en fase de repulsión (los gametos parentales tendrían, por tanto, estos genotipos: Ab y aB). La frecuencia de individuos de fenotipo recombinante (provenientes de gametos recombinantes) sería:

$$P = \frac{106 + 94}{408 + 392 + 106 + 94} = 0,2$$

Por tanto, la distancia genética entre estos dos genes es de 20 centi-Morgan (cM) o unidades de mapa.

Problema 3. Si dos genes A/a y B/b se encuentran ligados a 28 cM de distancia genética, ¿cómo se distribuirían los 1000 descendientes del siguiente cruce: AB/ab x ab/ab ?

Respuesta

Puesto que se trata de un cruce de prueba, la composición de la descendencia dependerá exclusivamente de los tipos de gametos de produzca el dihíbrido. En este caso, los gametos y sus frecuencias serían:

	Parentales 72%		Recombinantes 28%	
Gametos	AB	ab	Ab	aB
Frecuencias	0,36	0,36	0,14	0,14

Para calcular el número esperado de descendientes de cada tipo en un total de 1000, sólo tenemos que multiplicar por este número la frecuencia de cada gameto, resultando:

	Descendientes			
	Parentales		Recombinantes	
Genotipos	AB/ab	ab/ab	Ab/ab	aB/ab
Fenotipos	AB	ab	Ab	aB

Número	360	360	140	140
--------	-----	-----	-----	-----

Problema 4. Sean tres genes ligados, $+a$, $+b$ y $+c$, cuyo orden en el cromosoma no se conoce. Se cruza un trihíbrido con el triple homocigoto recesivo, obteniéndose la siguiente descendencia:

$+++$	92
$++c$	25
$+b+$	1
$+bc$	399
abc	77
$a++$	426
$a+c$	3
$ab+$	31
TOTAL	1054

- a) ¿Que genotipo tenía el trihíbrido?
 b) ¿En qué orden están los genes en el cromosoma?
 c) ¿Que distancias genéticas hay entre todos ellos?

Respuesta

a) El genotipo del trihíbrido se deduce a partir de los fenotipos de los descendientes más frecuentes, ya que esos derivarán de gametos parentales. Estos son los de fenotipo $+bc$ y $a++$, cuyos genotipos deberán ser: $+bc/abc$ y $a++/abc$ ya que vienen del cruce de gametos $+bc$ y $a++$, respectivamente, con los gametos abc que produce el triple homocigoto recesivo. En consecuencia, el genotipo del trihíbrido sería: $+bc/a++$.

b) El orden es $a-c-b$, se deduce observando a los parentales ($+bc/abc$, $a++/abc$) con los dobles recombinantes ($a+c/abc$, $+b+/abc$) Se observa que el gen que cambia de posición es el $c/+$, por lo que es el gen central.

La distancia entre $+a$ y $+c$ sería:

$$P_1 = \frac{92+77+1+3}{1054} = 16,41 \text{ cM}$$

y la distancia entre $+c$ y $+b$ sería:

$$P_2 = \frac{25+31+1+3}{1054} = 5,69 \text{ cM}$$

Para calcular la distancia entre los dos genes extremos ($a-b$):

$$P_1 + P_2 = 16,41 + 5,69 = 22,1 \text{ cM}$$

Problema 5. Sean tres genes $+/a$, $+/b$ y $+/c$ que se encuentran ligados en ese orden y separados por las siguientes distancias: $P_{a-b} = 30$ cM y $P_{b-c} = 20$ cM. En esa región cromosómica, la interferencia tiene un valor de 0,5. Tras someter a cruces de prueba trihíbridos en fase de acoplamiento, se analizan un total de 10.000 descendientes. ¿Que número aparecerá de cada uno de los distintos tipos de descendientes?

Respuesta

Los trihíbridos en fase de acoplamiento tienen este genotipo: $+++/abc$. Por tanto podrán producir 8 tipos distintos de gametos, distribuidos de la siguiente forma:

Tipo de gameto	Genotipo
Parentales	+++
	abc
Recombinantes región I (a-b)	+bc
	a++
Recombinantes región II (b-c)	++c
	ab+
Dobles recombinantes	+b+
	a+c

$DRO = 0,5 \times 0,3 \times 0,2 \times 10.000 = 300$, de los cuales 150 (la mitad) serán de fenotipo $+b+$ y los otros 150 serán $a+c$.

$RI = 0,3 \times 10.000 - 300 = 2.700$, de los cuales la mitad (1.350) serán $+bc$ y la otra mitad (1.350) serán $a++$.

$RII = 0,2 \times 10.000 - 300 = 1700$, de los cuales la mitad (850) serán $++c$ y la otra mitad (850) serán $ab+$.

Parentales = $10.000 - 2.700 - 1.700 - 300 = 5300$, de los cuales 2650 serán $+++$ y otros tantos serán abc .

Los resultados pueden ordenarse en la siguiente tabla:

Fenotipo	+++	abc	+bc	a++	++c	ab+	+b+	a+c	TOTAL
Nº esperado	2650	2650	1350	1350	850	850	150	150	10000

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. En determinada especie vegetal dióica, el alelo recesivo l induce la formación de hojas lanceoladas y el alelo recesivo p origina hojas sin pigmento. Los dos genes están situados en un mismo cromosoma y presentan un 30% de recombinación. Se cruza un individuo $LLPP$ con otros $llpp$.

- ¿Qué genotipos y fenotipos aparecerían en la F1?
- ¿Qué frecuencias tendrían esos fenotipos y genotipos?
- ¿Qué tipos de gametos producirán las hembras de la F1?
- ¿Cuáles serán sus frecuencias relativas?
- Si cruzásemos las hembras de la F1 con machos $llpp$, ¿cuáles serían las frecuencias de los fenotipos resultantes?

Problema 2. El color negro del cuerpo de *Drosophila* está determinado por el alelo recesivo e y las alas vestigiales por el alelo recesivo vg de otro gen ligado con el primero a una distancia de 20 unidades de mapa aproximadamente. ¿Qué fenotipos y frecuencias se espera que aparezcan en:

- Un cruzamiento de hembras heterocigotas cuyos alelos están en fase de repulsión con machos heterocigotos cuyos alelos están en fase de acoplamiento.
- Un cruzamiento recíproco al del apartado anterior.
- Un cruzamiento en donde ambos progenitores heterocigotos presenten sus alelos en fase de repulsión.

Problema 3. En cierto mamífero, el color de los ojos está determinado por la interacción de dos genes ligados, A/a y B/b . Se trata de una interacción epistática doble recesiva, de modo que la presencia simultánea de los alelos dominantes de A y B produce ojos negros, mientras que los individuos doble o simple recesivos tienen los ojos claros. Individuos homocigóticos negros (AB/AB) se cruzan con otros dobles recesivos (ab/ab) y los descendientes de la F1 se someten a un cruzamiento de prueba, obteniéndose 1.255 animales con ojos negros y 1.777 de ojos claros. Por otro lado se cruzaron individuos Ab,Ab con otros aB,aB y la F1 se sometió a un cruzamiento de prueba, obteniéndose en la descendencia 147 animales de ojos negros y 1.540 de ojos claros. Calcúlese la distancia genética entre estos dos genes.

Problema 4. El color de la flor de cierta planta está determinado por un gen cuyos alelos B y b determinan, respectivamente, color rojo y color blanco. El porte de la planta está determinado por el gen E/e cuyos alelos determinan planta normal (E) y planta enana (e). En la siguiente tabla se muestran los fenotipos y sus frecuencias de los cruzamientos de prueba de dos plantas heterocigóticas:

Planta	I	II
Flores rojas y planta normal	88	23
Flores rojas y planta enana	12	170
Flores blancas y planta normal	8	190
Flores blancas y planta enana	92	17
Total	200	400

- a) ¿Cuáles son los genotipos de las plantas heterocigóticas I y II?
 b) ¿Cuál es la distancia genética entre estos genes?
 c) Si se cruzan entre sí las dos plantas heterocigóticas, ¿qué frecuencia de descendientes con flores blancas y porte enano cabría esperar?

Problema 5. Los genes *A* y *B*, localizados en el mismo cromosoma, se encuentran a una distancia genética de 20 unidades de mapa. Los genes *C* y *D*, localizados en otro cromosoma, están a 30 unidades.

Se cruza un individuo homocigoto dominante *AABBCCDD* con un homocigoto recesivo *aabbccdd*. Después se cruza un individuo de la F1 con el progenitor recesivo. ¿Qué genotipos y con qué frecuencias aparecerán en la descendencia?

Problema 6. Los alelos recesivos, *e* y *vg*, de 2 genes ligados en *Drosophila*, producen cuerpo negro y alas vestigiales respectivamente. Cuando a las moscas de tipo común se les cruza con mutantes doble recesivo los individuos de la F1 son dihíbridos en fase de acoplamiento. Posteriormente el cruzamiento de prueba de la F1 dio los siguientes resultados: 1.930 tipo salvaje, 1.888 negras y vestigiales, 412 negras y 370 vestigiales.

- a) Calcúlese la distancia entre los loci *e* y *vg*.

Otro gen (*cn*), cuyo alelo recesivo está situado entre los loci de *e* y *vg*, produce ojos color cinabrio. Cuando moscas de fenotipo salvaje se cruzan con moscas de fenotipo triple mutante, se obtiene una F1 trihíbrida, que sometida a cruzamiento de prueba, dio los siguientes resultados: 664 moscas salvajes, 652 negras, cinabrio y vestigiales, 72 negras y cinabrio, 68 vestigiales, 70 negras, 61 cinabrio y vestigiales, 4 negras y vestigiales y 8 cinabrio.

- b) Calcular la distancia de mapa entre los tres genes.
 c) ¿Coinciden las distancias *e-vg* calculadas en el apartado a) y en el b)? Explique por qué.
 d) ¿Cuál es el coeficiente de coincidencia?
 3) ¿Y la interferencia?

Problema 7. En *Drosophila*, los caracteres alas curvadas y la falta de antenas se deben a la acción de los correspondientes alelos recesivos de dos loci diferentes.

En la F1 del cruzamiento de una hembra de alas curvadas con un macho sin antenas, todas las hembras eran normales y todos los machos de alas curvadas. La segregación obtenida en la F2 fue la siguiente:

Fenotipos	Hembras	Machos
Normales	390	129
Alas curvadas	378	243
Sin antenas		240
Alas curvadas y sin antenas		132
Total	768	744

A partir de estos datos, ¿qué podemos decir en cuanto a la localización de estos genes?

Problema 8. Supongamos tres genes ligados, $+/a$, $+/b$ y $+/c$, no necesariamente en ese orden. Tras cruzar un trihíbrido y someterlo a un cruce de prueba se obtuvieron las siguientes frecuencias fenotípicas:

Fenotipos	Número
$+ + +$	88
$+ + c$	21
$+ b +$	2
$+ b c$	339
$a b c$	55
$a + +$	355
$a + c$	2
$a b +$	17
Total	879

- ¿Cuales son los genotipos de los padres homocitóticos usados para obtener el trihíbrido?
- Determinar el orden relativo de esos genes en el cromosoma.
- Calcular las distancias genéticas entre ellos

Problema 9. Los alelos recesivos r , c , y n , de tres genes ligados producen, respectivamente, ojos en forma de riñón, ojos color cardenal y cuerpo negro en una especie de insecto. Hembras homocigóticas de ojos en forma de riñón y color cardenal son apareadas con machos homocigóticos de color negro. A las hembras trihíbridas de la F1 se les hace el cruzamiento de prueba y entre los 4.000 descendientes analizados se encuentran los siguientes tipos y números: 1.761 riñón cardenal, 1.773 negros, 128 riñón negro, 138 cardenal, 97 riñón, 89 negro cardenal, 8 tipo común y 6 riñón cardenal negro.

- Calcular el orden y las distancias de mapa.

Problema 10. El alelo recesivo del gen *horquilla* (h), produce élitros separadas en una supuesta especie de coleóptero. El alelo recesivo de otro gen, llamado *alto* (a), determina una mayor longitud de las patas. El alelo recesivo de un tercer gen, llamado *granate* (g), produce color rojizo del cuerpo. Hembras heterocigóticas tipo común para los tres loci fueron cruzadas con machos tipo común. Los datos de la F1 aparecen a continuación:

Hembras	Todas tipo común	
Machos	57 <i>granate</i> , <i>alto</i>	2 <i>granate</i>
	419 <i>granate</i> , <i>horquilla</i>	439 <i>alto</i>
	60 <i>horquilla</i>	13 <i>tipo común</i>
	1 <i>alto</i> , <i>horquilla</i>	9 <i>granate</i> , <i>alto</i> , <i>horquilla</i>

- a) ¿Qué tipo de sistema cromosómico de determinación sexual tendría probablemente esta especie?
- b) ¿Qué gen está en el centro?
- c) ¿Cuál es la distancia entre los loci *h* y *a*?
- d) ¿Cuál es la distancia entre los loci *h* y *g*?
- e) ¿Cual es el valor del coeficiente de interferencia?

Problema 11. Supónganse tres pares de alelos en una especie de ave: *+/n*, *+/o* y *+/p*. Los alelos *n*, *o*, *p* son todos recesivos y ligados al sexo. En el cromosoma Z se encuentran en el orden *n-o-p*, siendo la distancia entre *n* y *o* de 12 unidades de mapa y entre *o* y *p* de 10 unidades. Para esta región del cromosoma Z, el coeficiente de coincidencia es de 0,5. En un cruzamiento entre un macho normal de genotipo *++p/no+* y hembras *nop/W*:

Predecir los tipos y frecuencias de los genotipos que se espera que aparezcan entre un total de 200 hembras de la descendencia escogidas al azar.

Problema 12. En cierto organismo se dispone de dos cepas, A y B, cuyos genotipos son *OOPPQQ* y *ooppqq*, respectivamente. la descendencia del cruzamiento de A X B fue retrocruzada con B y se obtuvo una descendencia con la siguiente distribución:

<i>OPQ</i> 100	<i>Opq</i> 25
<i>opQ</i> 100	<i>oPq</i> 25
<i>OPq</i> 100	<i>oPQ</i> 25
<i>opq</i> 100	<i>OpQ</i> 25

Determinar las relaciones de ligamiento entre estos tres loci, sabiendo que pertenecen a un mismo grupo de ligamiento.

Problema 13. Se dispone de una cepa homocigótica para cuatro mutaciones recesivas distintas *a*, *b*, *c*, y *d*, situadas en el mismo cromosoma (pero no presentando necesariamente este orden), que se cruza con una cepa homocigótica para los alelos dominantes de tipo salvaje. A continuación se efectúa el cruzamiento de las hembras de la F1 con machos homocigóticos recesivos y se cuentan 2000 individuos de la F2, obteniéndose los siguientes resultados:

Fenotipo	Número	Fenotipo	Número
<i>a b c d</i>	668	<i>a b c +</i>	97
<i>a b + d</i>	5	<i>a+ c d</i>	2
<i>a + c +</i>	69	<i>a b + +</i>	1
<i>a + + +</i>	145	<i>a + + d</i>	0
<i>+ + + +</i>	689	<i>+ + + d</i>	98
<i>+ + c +</i>	5	<i>+ b + +</i>	1
<i>+ b + d</i>	76	<i>+ + c d</i>	1
<i>+ b c d</i>	143	<i>+ b c +</i>	0

- a) Determinar las distancias existentes entre los cuatro genes y dibujar el mapa

genético parcial para los mismos.

- b) ¿Cuál es el coeficiente de interferencia que se produce entre los genes situados en primer y tercer lugar?
 c) ¿Y entre los genes situados en segunda y cuarta posición?
 d) El número de triples recombinantes, ¿es igual al esperado?

Problema 14. En cierta especie se aislaron cinco mutaciones recesivas: a, b, c, d y e, dos de las cuales (b y e) mapean a cinco unidades una de otra. Con el fin de establecer las relaciones de ligamiento entre los cinco loci correspondientes, se efectuaron dos cruzamientos diferentes, cuyas descendencias presentaron las siguientes composiciones fenotípicas:

<i>AaDdEe x aaddee</i>		<i>BbCcDd x bbccdd</i>	
<i>ADE</i>	43	<i>BCD</i>	305
<i>ADe</i>	171	<i>BcD</i>	111
<i>AdE</i>	20	<i>bCD</i>	10
<i>aDE</i>	3	<i>Bcd</i>	8
<i>Ade</i>	2	<i>bcD</i>	60
<i>aDe</i>	25	<i>BCd</i>	12
<i>adE</i>	184	<i>bCd</i>	117
<i>ade</i>	52	<i>bcd</i>	317

Determinar, a partir de estos datos, a) la ordenación de los cinco loci, y b) las distancias genéticas existentes entre ellos.

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1.

- a) Fenotipo salvaje (normal), con genotipo heterocigoto *LP/lp*
 b) Todos los individuos de la F1 serán así
 c) *LP*, *lp*, *Lp* y *IP*
 d) *LP* 0,35 *lp* 0,35 *Lp* 0,15 *IP* 0,15
 e) Salvaje 35%; Lanceolado-sin pigmento 35%; Lanceolado 15%; Sin pigmento 15%

Problema 2.

- a) Salvaje 0,55; negro 0,2; negro-vestigial 0,05; vestigial 0,2
 b) Salvaje 0,55; negro 0,25; negro-vestigial 0; vestigial 0,25
 c) Salvaje 0,5; negro 0,25; negro-vestigial 0; vestigial 0,25

Problema 3.

17,33 unidades de mapa o centi-Morgans (cM)

Problema 4.

- a) Planta I: *BE/be*; Planta II: *Be/bE*
 b) En ambos casos, 10 cM

c) 0,0225

Problema 5.

<i>ABCD</i>	0,14	<i>ABcd</i>	0,14	<i>ABCd</i>	0,06	<i>ABcD</i>	0,06
<i>AbCD</i>	0,14	<i>Abcd</i>	0,14	<i>AbCd</i>	0,06	<i>AbcD</i>	0,06
<i>AbCD</i>	0,035	<i>Abcd</i>	0,035	<i>AbCd</i>	0,015	<i>AbcD</i>	0,015
<i>ABCD</i>	0,035	<i>ABcd</i>	0,035	<i>ABCd</i>	0,015	<i>ABcD</i>	0,015

Problema 6.

- 17 cM
- Distancia $e-cn = 8,94$ cM; distancia $cn-vg = 9,51$ cM
- Esas distancias no resultan idénticas, aunque muy parecidas, puesto que se trata de experimentos diferentes.
- CC = 0,883
- I = 0,117

Problema 7.

Los genes están localizados en el cromosoma X y ligados a una distancia de 35,1 cM.

Problema 8.

- Los genotipos de los padres son: $(+bc/+bc)$ y $(a++/a++)$.
- El orden es: $a - c - b$
- Distancia $a-c = 16,72$ cM; distancia $c-b = 4,78$ cM; distancia $a-b = 20,59$ cM.

Problema 9.

- Los tres genes están ligados.
- El orden relativo es: $r - e - c$. Distancia $r-e = 7$ cM; distancia $e-c = 5$ cM.

Problema 10.

- Esta especie probablemente tendrá un sistema cromosómico de determinación del sexo del tipo XX/XY o bien XX/X0, puesto que los datos indican que los genes en cuestión se encuentran localizados en un cromosoma sexual del tipo X.
- El gen h se encuentra entre los otros dos.
- La distancia entre h y a es de 2,5 cM.
- La distancia entre h y g es de 12 cM.
- No existe interferencia en esta región cromosómica: I = 0

Problema 11.

Tipo de gameto masculino	Genotipo de las hembras F1	Número esperado
Dobles Recombinantes	$+op/W$	0,6
	$n++/W$	0,6
Recombinantes Región I	$+o+/W$	11,4
	$n+p/W$	11,4
Recombinantes Región II	$+++/W$	9,4
	nop/W	9,4
Parentales	$++p/W$	78,6
	$no+/W$	78,6

Problema 12.

O y P están ligados a una distancia de 20 cM.

Problema 13.

- a) distancia $a-c$ 15 cM
- distancia $c-b$ 8 cM
- distancia $b-d$ 10 cM
- b) $I_{ab} = 0.5$
- c) $I_{cd} = 0,688$
- d) No. 2,4 esperados y 2 observados.

Problema 14.

- a) orden: $a - d - b - e - c$
- b) distancia $a-d$ 10 cM
- distancia $d-b$ 15 cM
- distancia $b-e$ 5 cM
- distancia $e-c$ 20 cM

GENÉTICA CUANTITATIVA

1. GUÍA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

El **valor fenotípico** de un rasgo para un individuo es la medida de ese rasgo en ese individuo. Así, si la altura de una persona es 1,74 cm, ése será su valor fenotípico.

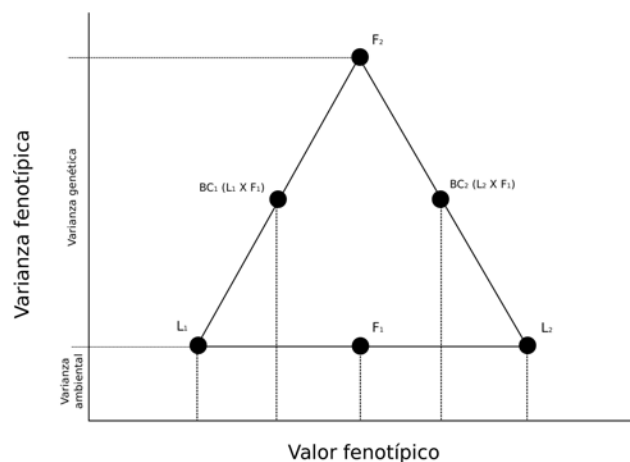
Para un conjunto de individuos (una población, una muestra, una generación, etc) se puede calcular su media y su varianza. La media para ese rasgo será el valor fenotípico medio y la varianza se corresponderá con la varianza fenotípica o varianza total. A su vez, la partición de la **varianza fenotípica** en varios componentes sería:

$$\sigma_P^2 = \sigma_G^2 + \sigma_E^2 + \sigma_{G \times E}^2$$

σ_P^2 representa a la varianza fenotípica total, σ_G^2 a la **varianza de origen genético**, σ_E^2 a la **varianza de origen ambiental** y $\sigma_{G \times E}^2$ a la varianza debida a la interacción genotipo ambiente. Esta última varianza se suele considerar cero si no hay evidencias de su existencia. El superíndice ² no indica que sean varianzas al cuadrado, sino tan solo desviaciones al cuadrado, o sea, varianzas.

A su vez, la varianza genética puede descomponerse en varios subcomponentes, tales como la varianza genética aditiva, la varianza genética debida a la dominancia, o la debida a la epistasia.

Cuando se conocen los valores fenotípicos y varianzas para dos líneas puras y para la F_2 es interesante construir una gráfica con la media del valor fenotípico en las abscisas y la varianza en las ordenadas. Esta gráfica puede ser muy útil para obtener los valores de heredabilidad y los componentes de la varianza. Si el carácter se comporta de forma puramente aditiva, entonces el valor fenotípico para las medias de la F_1 y la F_2 será el mismo y coincidirá con el valor medio entre las dos líneas puras. Como se trata de dos líneas puras, la varianza genética será igual a cero y toda la varianza que muestren estas líneas será debida al ambiente.



La **heredabilidad** en sentido amplio (H^2) se calcula como el cociente entre la varianza genética y la varianza total. Igual que para el caso de las varianzas, el superíndice ² no indica elevado al cuadrado.

$$H^2 = \frac{V_G}{V_P} = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_G^2 + \sigma_E^2 + \sigma_{GxE}^2}$$

La **heredabilidad en sentido restringido** (h^2) se calcula como el cociente entre la varianza genética aditiva y la varianza fenotípica total.

$$h^2 = \frac{V_{Gaditiva}}{V_P} = \frac{\sigma_A^2}{\sigma_G^2 + \sigma_E^2 + \sigma_{GxE}^2}$$

Hay diversos métodos para calcular la heredabilidad. Uno de ellos es estimando los valores de las varianzas genéticas y ambientales (por ejemplo haciendo una línea pura y estimando en ella el valor de la varianza fenotípica que se corresponderá con el valor de la varianza ambiental, puesto que las líneas puras no presentan varianza genética). Otro basándose en el parecido entre parientes. Un tercer método utiliza la estima de diversos parámetros en un proceso de **selección artificial**. En este último caso, bastaría con aplicar la siguiente fórmula:

$$h^2 = \frac{G}{D} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_0|}{|\bar{x}_S - \bar{x}_0|}$$

donde G representa la ganancia o progreso de selección, D el diferencial de selección y los valores de x son los valores medios para el rasgo en la generación inicial antes de la selección (x_0), los individuos seleccionados (x_S) y la generación producto de la selección (x_1).

Cuando el **número de genes que contribuyen a un rasgo cuantitativo** no es muy elevado es posible obtener una aproximación a este número. Para ello es necesario conocer el valor fenotípico de dos líneas puras que difieran en el rasgo en cuestión y conocer la varianza genética. Así el número mínimo de genes (n) en que difieren dos líneas será:

$$n = \frac{(L_1 - L_2)^2}{8\sigma_G^2}$$

donde L_1 y L_2 son los valores fenotípicos de cada línea y σ_G^2 la varianza de origen genético. Esta estima siempre será una estima mínima.

Si se conoce que un número de loci bialélicos (n) contribuye de forma aditiva e igual a determinar un rasgo se puede deducir el **valor fenotípico de los diversos genotipos** para esos loci. Para cada uno de esos loci habría dos alelos (A y a) que contribuirían con un cierto valor al rasgo, de tal forma que el representado por la letra mayúscula sería el de mayor contribución. Así, el valor fenotípico (VF) sería

$$VF = x \cdot M + (2n - x) \cdot m$$

donde x es el número de alelos de máxima contribución, (2n- x) el número de alelos de menor contribución, M la aportación al fenotipo de los alelos de máxima contribución y m la aportación de los alelos de mínima contribución.

La distribución de los fenotipos desde el de menor valor fenotípico (aa bb cc dd ee ...) hasta el de mayor valor fenotípico (AA BB CC DD EE ...) en una progenie como la F₂ seguiría una binomial de la forma:

$$\text{Frecuencia de la clase con } x \text{ alelos de máxima contribución} = \frac{2n!}{x!(2n-x)!} A^x a^{2n-x}$$

donde A y a son la frecuencia de esos alelos en la progenie. Para el caso de una F₂, estos valores equivalen a 1/2

2. PROBLEMAS RESUELTOS

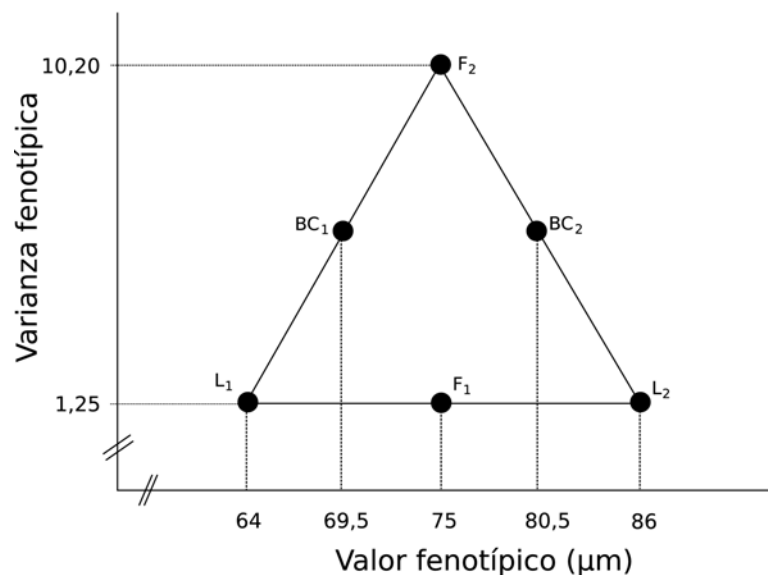
Problema 1. A partir de una muestra natural de *Drosophila suboscuro* se obtuvieron por selección dos líneas que diferían en la longitud de las alas estimada como la longitud de varias de las venas que muestran las alas de estos insectos. En una de las líneas los machos presentaban en promedio alas de 64 μm de longitud, y en la otra alas de 86 μm. La varianza fenotípica observada en cada línea fue de 1,25 μm². Cuando se cruzaron y se obtuvo la F₂, se observó que la varianza fenotípica fue de 10,24 μm².

Suponiendo que la longitud del ala en los machos sigue una herencia poligénica puramente aditiva y que las dos líneas se pueden considerar puras,

- Determinar el valor fenotípico para este rasgo en la F₁, la F₂
- Calcular la heredabilidad
- Determinar los valores fenotípicos de los retrocruzamientos entre la F₁ y las líneas parentales.

Respuesta

Para resolver este problema es interesante representar los valores fenotípicos y las varianzas en una gráfica donde se enfrenten valor fenotípico (como abscisas) y varianzas fenotípicas (como ordenadas):



Si el carácter se comporta de forma puramente aditiva, entonces el valor fenotípico para las medias de la F_1 y la F_2 será el mismo y coincidirá con el valor medio entre las dos líneas puras. Así el valor fenotípico medio será de $75 \mu\text{m}$ tanto para la F_1 como para la F_2 .

Si se trata de dos líneas puras, la varianza genética será igual a cero y toda la varianza que muestren estas líneas será debida al ambiente. En este problema, esta varianza equivale a $1,25 \mu\text{m}^2$. En la F_1 todos los individuos son genéticamente homogéneos y su varianza genética también será cero. Sin embargo, en la F_2 se producen nuevas combinaciones genéticas y esta generación mostrará tanto varianza genética como ambiental. La varianza genética de la F_2 será la diferencia entre la varianza total de la F_2 y la varianza ambiental (la que muestran tanto L_1 , como L_2 y F_1). En este caso la varianza genética es

$$V_g = V_{PF_2} - V_{PF_1} = 10,20 - 1,25 = 8,95 \mu\text{m}^2$$

Y si conocemos la varianza genética y la varianza total (la varianza fenotípica de la F_2), entonces la heredabilidad (H^2) se calcula como:

$$H^2 = \frac{V_g}{V_{TOTAL}} = \frac{8,95}{10,20} = 0,878$$

A partir de la Figura es fácil determinar tanto la varianza total como el valor fenotípico de las progenies obtenidas en los retrocruzamientos entre la F_1 y las líneas parentales. Si llamamos a estas progenies BC_1 (retrocruzamiento $L_1 \times F_1$) y BC_2 (retrocruzamiento $L_2 \times F_1$), el valor fenotípico de BC_1 se situará en la media entre los valores fenotípicos de L_1 y F_1 , y de forma similar para BC_2 . Además, la varianza fenotípica para estas progenies se situará en la media entre las varianzas de L_1 y de F_2 , tal y como se indica en la figura.

Así, el valor fenotípico para BC_1 será $69,5 \mu\text{m}$ y de $80,5 \mu\text{m}$ para BC_2 .

Resultados:

(a)

Valor fenotípico medio de la F_1 : $75 \mu\text{m}$

Valor fenotípico medio de la F_2 : $75 \mu\text{m}$

(b)

Heredabilidad: 0,878

(c)

Valor fenotípico medio de la BC_1 : $69,5 \mu\text{m}$

Valor fenotípico medio de la BC_2 : $80,5 \mu\text{m}$

Problema 2. A partir de los datos del problema anterior ¿es posible determinar el número de loci que controlan el rasgo longitud del ala en machos?

Respuesta

Es posible obtener una estimación mínima de este número. Así, el número de loci que contribuyen a este rasgo cuantitativo en que difieren estas líneas de *Drosophila subobscura* se puede calcular como:

$$n = \frac{(L_1 - L_2)^2}{8\sigma_G^2}$$

donde L_1 sería el valor fenotípico de la línea 1 (64 μm), L_2 el valor fenotípico de la línea 2 (86 μm) y la varianza genotípica se obtiene como la diferencia entre la varianza de la F_1 (o de las líneas puras) y la varianza de la F_2 . En las líneas puras y en F_1 tan solo encontramos varianza ambiental, mientras que la varianza de la F_2 está formada tanto por varianza genética como ambiental, por tanto su diferencia es la varianza de origen genético.

$$n = \frac{(L_1 - L_2)^2}{8\sigma_G^2} = \frac{(64 - 86)^2}{8 \cdot (10,20 - 1,25)} = 6,76$$

Tras el correspondiente redondeo podemos concluir que el rasgo está controlado por un mínimo de 7 loci.

Resultado: al menos 7 loci.

Problema 3. En una serie de experimentos con ratones para variar la concentración de colesterol en plasma, Weiburst (1973, Genetics 73:303-12) encontró que la heredabilidad estimada a partir de experimentos de selección fue de 0,42. Si en una población de ratones con nivel de colesterol de 2,16 mg ml^{-1} se seleccionan como progenitores de la siguiente generación a aquellos que presentan los más bajos niveles de colesterol (con media de 2,00 mg ml^{-1}), ¿cuál será la media del carácter colesterol en plasma en la siguiente generación?

Respuesta

Éste es un típico problema de selección artificial. A partir de una población o grupo de individuos se seleccionan como reproductores a un grupo de individuos que presentan valores favorables del carácter a seleccionar. En el problema se infiere que se quiere hacer una selección a favor de reducir el nivel de colesterol y por esto se seleccionan individuos con valores bajos de colesterol en plasma. A partir de la fórmula de la heredabilidad obtenida en experimentos de selección:

$$h^2 = \frac{G}{D} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_0|}{|\bar{x}_s - \bar{x}_0|}$$

podemos despejar el progreso de selección:

$$G = h^2 \cdot D = h^2 \cdot |\bar{x}_s - \bar{x}_0|$$

Para este problema tendremos que $h^2 = 0,42$, la media de los seleccionados es $x_s = 2,00 \text{ mg ml}^{-1}$ y la media de la población original es $x_0 = 2,16 \text{ mg ml}^{-1}$

$$G(\bar{x}_1 - \bar{x}_0) = h^2 \cdot |\bar{x}_s - \bar{x}_0| = 0,42 \cdot |2,00 - 2,16| = 0,0672$$

que se correspondería con el avance de la selección. En este caso es una reducción en la concentración de colesterol y, por lo tanto, el valor en la siguiente generación será:

VF en la generación siguiente (\bar{x}_1) = $\bar{x}_0 - G = 2,16 - 0,0672 = 2,09$

Media del colesterol en plasma en la siguiente generación: 2,09 mg ml⁻¹

Problema 4. Se han obtenido dos líneas puras de maíz que muestran alturas medias de 120 y 180 cm. Supongamos que el rasgo está controlado por 5 genes que contribuyen de forma igual y aditiva y que la línea de menor altura es de genotipo *aa bb cc dd ee* y la de mayor altura es *AA BB CC DD EE*. Al cruzar ambas líneas ¿qué valor fenotípico tendrá la F₁? ¿Cómo será la distribución fenotípica en la F₂?

Respuesta

Realmente podemos calcular cuál será el valor fenotípico (VF) medio de los diversos genotipos, puesto que el ambiente también modificará el valor fenotípico de cada individuo. Si las líneas puras tienen VF de 120 y 180 cm, podemos calcular cuanto contribuye cada alelo al valor del rasgo:

Contribución de los alelos “minúscula” o de mínima contribución:

Línea *aa bb cc dd ee* (120 cm), por lo tanto cada alelo “minúscula” contribuirá:
120 cm/10 alelos = 12 cm.

Contribución de los alelos “mayúscula” o de máxima contribución:

Línea *AA BB CC DD EE* (180 cm), por lo tanto cada alelo “mayúscula” contribuirá
180 cm/10 alelos = 18 cm.

La F₁ será de genotipo *Aa Bb Cc Dd Ee* y por lo tanto su VF será de 5 x 12 cm + 2 x 18 cm = 150 cm, lo que se corresponde con el valor medio entre las dos líneas puras.

La F₂ tendrá también un VF medio de 150 cm, pero se nos pide que calculemos la distribución de fenotipos y no solo el valor medio. Para hacer esto es adecuado pensar que en la F₂ habrá una distribución de clases fenotípicas que difieren entre ellas en la presencia de alelos mayúscula. Así tendremos clases de 0 alelos mayúscula, de 1 alelo mayúscula, de 2 alelos mayúscula, etc. hasta llegar a la clase de 10 alelos mayúsculas. La frecuencia de estas clases viene dada por el desarrollo de la binomial:

$$\text{Frecuencia de la clase con } x \text{ alelos de máxima contribución} = \frac{2n!}{x!(2n-x)!} A^x a^{2n-x}$$

donde n es el número de loci, x representa el número de alelos “mayúscula” y A y a es la probabilidad de encontrar el alelo mayúscula o minúscula en un genotipo. Estas probabilidades (A y a) se corresponden con un valor de 1/2 en el caso de una F₂.

Genotipo	Frecuencia	Valor fenotípico (cm)
Con 0 alelos de máxima contribución (<i>aa bb cc dd ee</i>)	1/1024	120
Con 1 alelo de máxima contribución	10/1024	126
Con 2 alelos de máxima contribución	45/1024	132
Con 3 alelos de máxima contribución	120/1024	138
Con 4 alelos de máxima contribución	210/1024	144
Con 5 alelos de máxima contribución	252/1024	150
Con 6 alelos de máxima contribución	210/1024	156
Con 7 alelos de máxima contribución	120/1024	162
Con 8 alelos de máxima contribución	45/1024	168
Con 9 alelos de máxima contribución	10/1024	174
Con 10 alelos de máxima contribución	1/1024	180

Problema 5. A partir de una población de maíz en la que la longitud media de la mazorca era de 18 cm y la varianza fenotípica para este rasgo era de 5 cm se obtuvo una línea pura con mazorcas de 15 cm (valor medio) y varianza de 2 cm. Calcular la heredabilidad para la longitud de la mazorca.

Respuesta

Las líneas puras no presentan variación de origen genético, implicando que toda la variación fenotípica que muestran es de origen ambiental. Así, la línea pura del problema muestra una varianza fenotípica total equivalente a la varianza ambiental ($V_E = 2$ cm).

Sin embargo, la población original muestra una varianza fenotípica total (V_T) que es la suma de la varianza genética y la varianza ambiental $V_T = V_G + V_E = 5$ cm.

A partir de esta expresión se puede obtener el valor de la varianza genética: $V_G = 5$ cm – V_E , siendo $V_E = 2$ cm y por tanto la varianza genética $V_G = 3$ cm.

Conociendo ambas varianzas (genética y ambiental) es directo obtener el valor de la heredabilidad:

$$H^2 = \frac{V_g}{V_{TOTAL}} = \frac{3cm}{3cm + 2cm} = 0,6$$

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. Tras obtener dos líneas puras de cierto insecto, se cruzaron y se obtuvo la F_1 y la F_2 . Para el carácter longitud del ala se obtuvieron los siguientes resultados:

	Longitud media del ala en mm	Varianza fenotípica en mm ²
Línea 1	4,90	0,08
Línea 2	10,71	0,07
F_1	8,82	0,10
F_2	9,13	1,16

Suponiendo que en este carácter no se presentan efectos de dominancia ni epistáticos y que todos los individuos se desarrollaron en las mismas condiciones de laboratorio,

- a) ¿en cuántos loci implicados en este carácter difieren las líneas 1 y 2?
- b) ¿cuántos loci controlan la expresión del carácter longitud del ala en ese insecto?

Problema 2. Si 3 loci que segregan independientemente con 2 alelos cada uno (*Aa*, *Bb*, *Cc*), determinan la altura en una planta, de modo que la presencia de los alelos representados por las letras mayúsculas añade 2 cms. a la altura base de 2 cms.

- a) Determinar la altura que esperaríamos en la F_1 de un cruzamiento entre las cepas homocigóticas: *AABBCC* (14 cms.) x *aabbcc* (2 cms.).
- b) Determinar la distribución de las alturas (fenotipos y frecuencias) que se espera en un cruzamiento F_1 x F_1 .
- c) ¿Qué proporción de esta F_2 tendrá la misma altura que las cepas paternas?
- d) ¿Qué proporción de la F_2 siendo homocigótica tendría la misma altura de la F_1 .

Problema 3. Supongamos que la diferencia entre una raza de cebada que produce 4 gr. por planta y una que produce 10 se debe a tres factores múltiples iguales y de acción acumulativa, *AABBCC*. Crúcese un tipo con el otro.

- a) ¿Cómo serán los fenotipos de la F_1 ?
- b) ¿Cómo serán los fenotipos de la F_2 ?

Problema 4. Supongamos que en las calabazas la diferencia del peso del fruto entre un tipo de 1350 gramos y otro de 2700 se debe a tres genes *Aa*, *Bb* y *Cc*, contribuyendo cada uno de los contributivos en 225 gramos de peso del fruto. Crúcese una planta de 1350 gramos (*aabbcc*) con una de 2700.

- a) ¿Cuáles serán los fenotipos de la F_1 ?
- b) ¿Y de la F_2 ?

Problema 5. Dos líneas puras de maíz (*AABBCCDDEE* y *aabbccdde*) que difieren en cinco loci independientes para el carácter longitud de la mazorca tienen un valor fenotípico de 25 cm. y 15 cm. respectivamente.

Se obtiene una F_2 de 512 plantas y se desea saber cuántas de ellas tendrán mazorcas de 19 cm. de longitud.

Problema 6. Cierta raza de conejos tiene un peso corporal promedio de 3.600 g. Otra raza tiene un promedio de 1.875g. Los apareamientos entre estas dos razas producen una F_1 intermedia con una desviación típica de 162 g. La variabilidad de la F_2 es mayor, pues su desviación típica es 230 g.

Calcular el número de genes que contribuyen al peso corporal de los conejos adultos.

Problema 7. A partir de una población de *Drosophila melanogaster* que presentaba una longitud variable en el ala con una media $x_0 = 3,415$ y una varianza $Vp_0 = 0,650$, se obtuvo por consaguinidad una línea pura que presentaba una media de para este carácter $x_1 = 3,180$ y una varianza $Vp_0 = 0,403$.

Calcúlese la heredabilidad para este carácter longitud del ala en dicha población

Problema 8. En una cepa de *Drosophila melanogaster* que presentaba un número variable de quetas extra, se realizó una selección para incrementar dicho número, eligiendo como genitores en la cepa inicial G_0 para formar la generación siguiente G_1 , aquellos individuos que presentaban mayor número de quetas, hasta completar un 25% de los individuos de dicha cepa. A continuación se expresan los datos observados en ambas generaciones:

	Número de quetas extra															Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
G_0		2	9	12	21	34	30	17	13	4	2						144
G_1				3	11	12	15	27	16	10	5	2					101

- a) Calcúlese la heredabilidad para el carácter "número de quetas extra" en esta generación.
 b) ¿Variaría la heredabilidad para este carácter en generaciones sucesivas de selección? Razonar la respuesta.

Problema 9. En cierta población de cerdos se ha estimado que el espesor de la grasa tiene una heredabilidad del 80%. El espesor promedio de la grasa de esta población es de 1,2 pulgadas y el promedio de los individuos seleccionados de esta población como progenitores de la siguiente generación es 0,8 pulgadas.

¿Cuál es el promedio esperado en la siguiente generación?

Problema 10. En una gran población de gallinas, el peso medio es de 2,98 kg con una varianza de 1,278. A partir de estas gallinas hemos seleccionado una línea pura para el peso y en esta población la media del peso es de 3,57 kg con una varianza de 0,813. Para obtener la generación siguiente, seleccionamos solamente a las más gordas de las dos poblaciones, teniendo la población seleccionada a partir de la población grande una media de 4,45 kg y la población de gallinas seleccionadas a partir de la línea pura una media de 4,57 kg.

Determinar el peso medio de la descendencia obtenida en la población general seleccionada y en la línea pura seleccionada.

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1.

- a) 4 loci.
 b) En al menos 4 loci.

Problema 2.

- a) 8 cm.

b)

	Frecuencia	Valor fenotípico (cm)
Con 0 alelos de máxima contribución	1/64	2
Con 1 alelos de máxima contribución	6/64	4
Con 2 alelos de máxima contribución	15/64	6
Con 3 alelos de máxima contribución	20/64	8
Con 4 alelos de máxima contribución	15/64	10
Con 5 alelos de máxima contribución	6/64	12
Con 6 alelos de máxima contribución	1/64	14

c) 2/64

d) Cero.

Problema 3.

a) la F1 es genéticamente homogénea y con un valor medio de 7g

b) En la F2 se observan 7 clases fenotípicas (si la varianza ambiental es muy baja):

	Frecuencia	Valor fenotípico (g)
Con 0 alelos de máxima contribución	1/64	4
Con 1 alelos de máxima contribución	6/64	5
Con 2 alelos de máxima contribución	15/64	6
Con 3 alelos de máxima contribución	20/64	7
Con 4 alelos de máxima contribución	15/64	8
Con 5 alelos de máxima contribución	6/64	9
Con 6 alelos de máxima contribución	1/64	10

Problema 4.

a) F₁: AaBbCc 2025 g

b)

	Frecuencia	Valor fenotípico (g)
Con 0 alelos de máxima contribución	1/64	1350
Con 1 alelos de máxima contribución	6/64	1575
Con 2 alelos de máxima contribución	15/64	1800
Con 3 alelos de máxima contribución	20/64	2025
Con 4 alelos de máxima contribución	15/64	2250
Con 5 alelos de máxima contribución	6/64	2475
Con 6 alelos de máxima contribución	1/64	2700

Problema 5. Aproximadamente 105 individuos

Problema 6. 14 loci

Problema 7. H² = 0,38

Problema 8.

a) $h^2=0,585$

b) Conforme avanza el proceso de selección, cada vez la varianza genética es menor y por lo tanto la heredabilidad será cada vez menor.

Problema 9. El promedio esperado en la siguiente generación es de 0,88 pulgadas

Problema 10. El peso medio de los descendientes de los individuos seleccionados será de 3,51 kg. El peso medio de la línea será 3,57 kg.

GENÉTICA DE POBLACIONES

1. GUÍA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Estructura poblacional

El cálculo de las frecuencias genotípicas y las frecuencias alélicas para un *locus* con dos alelos (A_1 y A_2 , por ejemplo) en una población determinada se realiza de la siguiente manera:

Frecuencias genotípicas:

Para calcular la frecuencia de cada genotipo en la población, se divide el número de individuos que presenta un genotipo determinado entre el número total de individuos de dicha población. Así, si llamamos D a la frecuencia de los homocigotos para un alelo (A_1 , por ejemplo), R a la de los homocigotos para el otro alelo (A_2) y H a la frecuencia de los heterocigotos, tendremos que $D+H+R=1$.

Este cálculo se hace más sencillo si se trata de un *locus* con alelos codominantes dado que el número de individuos que pertenece a cada clase fenotípica coincide con el de cada clase genotípica. En el caso de un *locus* con dominancia de un alelo sobre otro, si no tenemos ningún instrumento para diferenciar entre los individuos de fenotipo dominante aquellos que son homocigotos para el alelo dominante de aquellos que son heterocigotos, es imposible determinar las frecuencias genotípicas (y las alélicas) a no ser que la población se encuentre en equilibrio de Hardy-Weinberg (como veremos más adelante).

Frecuencias alélicas:

Para calcular la frecuencia de cada alelo en la población, lo que tendremos que hacer es dividir el número de copias de cada alelo (A_1 y A_2) entre el número total de copias de todos los alelos existentes en la población para el *locus* considerado.

Así, si llamamos p a la frecuencia del alelo A_1 y llamamos q a la frecuencia del alelo A_2 :

$$p = \frac{2D + H}{2D+2H+2R} = \frac{2(D + 1/2 H)}{2(D + H + R)}; p = D + 1/2 H$$

$$q = \frac{2R + H}{2D+2H+2R} = \frac{2(R + 1/2 H)}{2(D + H + R)}; q = R + 1/2 H$$

[Recuerda que $D + H + R = 1$]

Equilibrio de Hardy-Weinberg:

En una población panmíctica (es decir, donde los individuos se aparean al azar), de gran tamaño y en ausencia de fuerzas evolutivas (mutación, migración, deriva, selección natural), el proceso de la herencia, por sí mismo, no cambia las frecuencias alélicas ni las frecuencias genotípicas de un determinado *locus*. Además, las frecuencias genotípicas de equilibrio se logran en una sola generación de apareamiento al azar y las frecuencias alélicas de la siguiente generación serán las mismas que las de la generación parental. En dicha situación de equilibrio, las frecuencias genotípicas vienen dadas por el desarrollo del

cuadrado de la suma de las frecuencias alélicas $[(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2]$.

Siendo, en el equilibrio:

p^2 = frecuencia de individuos A_1A_1
 $2pq$ = frecuencia de individuos A_1A_2
 q^2 = frecuencia de individuos A_2A_2

Estima de las frecuencias de equilibrio en poblaciones naturales

Genes autosómicos, codominancia: pueden distinguirse fenotípicamente todos los genotipos. Por tanto, calculamos las frecuencias genotípicas observadas en la población y, a partir de ellas, calculamos p y q (frecuencias alélicas). El cálculo de las frecuencias alélicas nos permite estimar cuáles serían las frecuencias genotípicas esperadas en una situación de equilibrio (p^2 , $2pq$, q^2). Si las frecuencias observadas coinciden con las esperadas, podemos asumir que la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. Si hay diferencias entre valores observados y esperados, comprobamos la significación de las diferencias mediante un test χ^2 de bondad de ajuste siendo la hipótesis nula la de existencia de equilibrio Hardy-Weinberg:

$$\chi_{\text{exp}}^2 = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}}$$

Para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg, el número de grados de libertad no es igual al número de clases fenotípicas menos uno, sino al número de clases fenotípicas menos el número de alelos. Esto es debido a que, conociendo la frecuencia de un alelo (o la frecuencia de un fenotipo o genotipo) y el total de individuos, se pueden conocer las frecuencias de todos los genotipos, dado que los valores esperados se basan en las frecuencias alélicas observadas.

Genes autosómicos, dominancia: El fenotipo no permite distinguir el genotipo heterocigótico (Aa) del homocigoto dominante (AA). Por ello, no pueden obtenerse directamente las frecuencias alélicas, ya que se desconocen dos de las frecuencias genotípicas.

Sin embargo, podríamos calcular la frecuencia q como la raíz cuadrada de q^2 , que sería la frecuencia de los homocigotos recesivos. Algo que se puede hacer sólo en el caso de que la población esté en equilibrio de Hardy-Weinberg.

En este caso:

$$q = \text{frecuencia del alelo } a = \sqrt{q^2}$$

Y, por tanto, p (frecuencia del alelo A) valdría: $1 - q$.

A partir de este cálculo de p y q , podríamos determinar ahora las frecuencias genotípicas en el equilibrio (p^2 , $2pq$, q^2)

Genes ligados al sexo: En los genes ligados al sexo, las frecuencias genotípicas de equilibrio para los individuos del sexo homogamético (en general, hembras) coinciden con las de los genes autosómicos, dado que reciben un alelo de cada uno de sus progenitores. En cambio, el sexo heterogamético (machos) recibe su único cromosoma X de su madre, por lo que las dos frecuencias genotípicas en este sexo coinciden con las respectivas frecuencias alélicas en las hembras de la generación precedente, p y q .

p = frecuencia del alelo A

q = frecuencia del alelo a

Por tanto:

Frecuencia de machos con fenotipo dominante (hemicigóticos para el alelo dominante): p

Frecuencia de machos con fenotipo recesivo (hemicigóticos para el alelo recesivo): q

Frecuencia de hembras con genotipo homocigoto dominante: p^2

Frecuencia de hembras heterocigotas: $2pq$

Frecuencia de hembras con genotipo homocigoto recesivo: q^2

En el caso de los genotipos de los machos, estas frecuencias son las proporciones entre todos los machos; en el caso de los genotipos de las hembras, estas frecuencias son las proporciones entre todas las hembras.

Mutación

Para calcular la frecuencia en la que se encuentra un alelo A tras un número determinado de generaciones por mutación desde $A \rightarrow a$, la fórmula que hay que aplicar es:

$$p_t = p_0 (1 - u)^t$$

Dónde p_t es la frecuencia del alelo A tras t generaciones, p_0 es la frecuencia inicial de A en la población y u es la tasa de mutación.

Si existe una tasa u de mutación directa ($A \rightarrow a$) y una tasa v de mutación inversa ($a \rightarrow A$), las frecuencias de equilibrio de los dos alelos A y a de un locus, se estiman así:

$$p_e = v / (u + v)$$

$$q_e = u / (u + v)$$

Migración

Si llamamos m a la proporción de individuos que pasan de una población (población I) a otra (población II) en cada generación, $1 - m$ será la proporción de individuos iniciales en la población receptora (población II). Si denominamos P a la frecuencia de un alelo determinado en la población I y p_0 a su frecuencia en la población II, tendremos que en la población II la frecuencia del alelo tras un evento de migración, en ausencia de otros factores, será p_1 :

$$p_1 = (1 - m)p_0 + mP = p_0 - m(p_0 - P)$$

La siguiente expresión nos permite calcular el número de generaciones (t) necesario para un cambio determinado en las frecuencias génicas debido a la migración:

$$(1 - m)^t = (p_t - P) / (p_0 - P)$$

De aquí se puede despejar p_t con el fin de estimar la frecuencia de un alelo determinado tras t generaciones.

Selección

La eficacia biológica (w) es una medida de la eficacia reproductora de un genotipo. Por conveniencia, $w = 1$ para el genotipo de mayor eficacia reproductora, mientras que las eficacias de los demás genotipos vendrán dadas en relación con el primero. Así, una forma de estimar las eficacias biológicas de cada genotipo es dividiendo el número medio

de descendientes de cada uno por el número medio de descendientes producidos por el genotipo con mayor progenie.

El coeficiente de selección (s) se calcula como $1 - w$.

Tras una generación de selección, en una población suficientemente grande y con apareamiento al azar, si aplicamos el modelo general de selección natural, tendremos que las frecuencias genotípicas relativas esperadas serán:

$$\text{Frecuencia del genotipo } AA: p^2 w_{AA} / \bar{W}$$

$$\text{Frecuencia del genotipo } Aa: 2pq w_{Aa} / \bar{W}$$

$$\text{Frecuencia del genotipo } aa: q^2 w_{aa} / \bar{W}$$

$$\text{Dónde } \bar{W} \text{ (eficacia biológica media de los tres genotipos)} = p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa}$$

Y, por tanto,

$$p' = p^2 w_{AA} + 1/2 2pq w_{Aa}$$

$$q' = q^2 w_{aa} + 1/2 2pq w_{Aa}$$

2. PROBLEMAS RESUELTOS

Problema 1. En una población humana de 1200 individuos, el análisis para el grupo sanguíneo del sistema MN reveló la existencia de 365 individuos M, 556 individuos MN y 279 individuos N ¿Cuáles son las frecuencias genotípicas y las frecuencias alélicas en esta población para el locus MN?

Respuesta

El grupo sanguíneo del sistema MN está determinado por la presencia de antígenos de dos tipos codificados por dos alelos codominantes de un gen, L^M y L^N :

Los individuos M son homocigotos $L^M L^M$

Los individuos MN son heterocigotos $L^M L^N$

Los individuos N son homocigotos $L^N L^N$

Al existir codominancia, las clases y frecuencias fenotípicas coinciden con las genotípicas por lo que para calcular las frecuencias genotípicas sólo tenemos que dividir el número de individuos que presentan cada fenotipo por el total de individuos de la población:

Frecuencia genotípica = número individuos con el genotipo/número total individuos en la población

$$D = \text{Frecuencia del genotipo } L^M L^M = 365/1200 = 0.304$$

$$H = \text{Frecuencia del genotipo } L^M L^N = 556/1200 = 0.463$$

$$R = \text{Frecuencia del genotipo } L^N L^N = 279/1200 = 0.233$$

Tal que: $D + H + R = 1$.

Mientras que para calcular las frecuencias alélicas, lo que tendremos que hacer es dividir

el número de copias de cada alelo (L^M y L^N) entre el número total de copias de todos los alelos existentes en la población para el locus considerado.

Así, si llamamos p a la frecuencia del alelo L^M y llamamos q a la frecuencia del alelo L^N :

$$p = \frac{2D + H}{2D + 2H + 2R} = \frac{2(D + 1/2 H)}{2(D + H + R)} = D + 1/2 H$$

$$q = \frac{2R + H}{2D + 2H + 2R} = \frac{2(R + 1/2 H)}{2(D + H + R)} = R + 1/2 H$$

[Recuerda que $D + H + R = 1$]

Es decir:

$$p = 0.304 + 1/2 \cdot 0.463 = 0.5355$$

$$q = 0.233 + 1/2 \cdot 0.463 = 0.4645$$

[Recuerda que $p + q = 1$, y que $q = 1 - p$]

Problema 2. En una población se han determinado los genotipos de todos sus individuos para el locus A y se han encontrado 200 individuos homocigóticos A_1A_1 , 522 homocigóticos A_2A_2 y 678 heterocigóticos A_1A_2 . ¿Se encuentra esta población en equilibrio de Hardy-Weinberg? Comprobar la hipótesis mediante el uso del test estadístico de la χ^2 de bondad de ajuste.

Respuesta

Las frecuencias genotípicas observadas son [$N =$ número total de individuos = 1400]:

$$D = \text{frecuencia de individuos } A_1A_1 = 200/1400 = 0.143$$

$$H = \text{frecuencia de individuos } A_1A_2 = 678/1400 = 0.484$$

$$R = \text{frecuencia de individuos } A_2A_2 = 522/1400 = 0.373$$

De donde:

$$p = \text{frecuencia del alelo } A_1 = D + 1/2 H = 0.143 + 1/2 \cdot 0.484 = 0.385$$

$$q = \text{frecuencia del alelo } A_2 = R + 1/2 H = 0.373 + 1/2 \cdot 0.484 = 0.615$$

En equilibrio, las frecuencias genotípicas esperadas serían:

$$p^2 = \text{frecuencia de individuos } A_1A_1 = (0.385)^2 = 0.148$$

$$2pq = \text{frecuencia de individuos } A_1A_2 = 2(0.385)(0.615) = 0.474$$

$$q^2 = \text{frecuencia de individuos } A_2A_2 = (0.615)^2 = 0.378$$

[Recuerda que $p^2 + 2pq + q^2 = 1$]

En valores absolutos, el número esperado de individuos sería:

$$\text{Frecuencia de individuos } A_1A_1 = 0.148 \times 1400 = 207$$

$$\text{Frecuencia de individuos } A_1A_2 = 0.474 \times 1400 = 664$$

$$\text{Frecuencia de individuos } A_2A_2 = 0.378 \times 1400 = 529$$

Las frecuencias observadas y esperadas son parecidas por lo que cabría suponer que la población está en equilibrio, algo que vamos a comprobar mediante el test estadístico de

la χ^2 :

$$\chi^2_{\text{exp}} = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}} = \frac{(200 - 207)^2}{207} + \frac{(678 - 664)^2}{664} + \frac{(522 - 529)^2}{529} =$$

$$0.237 + 0.295 + 0.093 = 0.625$$

Para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg, el número de grados de libertad no es igual al número de clases fenotípicas menos uno, sino al número de clases fenotípicas menos el número de alelos. Esto es debido a que, conociendo la frecuencia de un alelo (o la frecuencia de un fenotipo o genotipo) y el total de individuos, se pueden conocer las frecuencias de todos los genotipos, dado que los valores esperados se basan en las frecuencias alélicas observadas.

Por tanto, la χ^2 teórica con la que hay que comparar esta χ^2 experimental es la correspondiente a 1 grado de libertad (3 clases fenotípicas – 2 alelos). El valor de la χ^2 teórica para un nivel de significación de 0.05 es de 3.84:

DISTRIBUCION DE χ^2

Grados de libertad	Probabilidad										
	0,95	0,90	0,80	0,70	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,01	0,001
1	0,004	0,02	0,06	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64	10,83
2	0,10	0,21	0,45	0,71	1,39	2,41	3,22	4,60	5,99	9,21	13,82
3	0,35	0,58	1,01	1,42	2,37	3,66	4,64	6,25	7,82	11,34	16,27
4	0,71	1,06	1,65	2,20	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28	18,47
5	1,14	1,61	2,34	3,00	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09	20,52
6	1,63	2,20	3,07	3,83	5,35	7,23	8,56	10,64	12,59	16,81	22,46
7	2,17	2,83	3,82	4,67	6,35	8,38	9,80	12,02	14,07	18,48	24,32
8	2,73	3,49	4,59	5,53	7,34	9,52	11,03	13,36	15,51	20,09	26,12
9	3,32	4,17	5,38	6,39	8,34	10,66	12,24	14,68	16,92	21,67	27,88
10	3,94	4,86	6,18	7,27	9,34	11,78	13,44	15,99	18,31	23,21	29,59
	No significativo								Significativo		

Dado que la χ^2 experimental es menor que la χ^2 teórica, no rechazamos la hipótesis de equilibrio y asumimos que los valores observados se ajustan a los esperados en equilibrio ($0.3 < p < 0.5$).

Problema 3. En una población panmíctica compuesta por 1000 individuos, las frecuencias de los genotipos para el locus autosómico A son: 90 individuos A_1A_1 , 100 A_1A_2 y 810 A_2A_2 . Determinar si la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg, comprobando la hipótesis mediante el test de χ^2 de bondad de ajuste.

Respuesta

Las frecuencias genotípicas observadas son:

$$D = \text{frecuencia de individuos } A_1A_1 = 90/1000 = 0.09$$

$$H = \text{frecuencia de individuos } A_1A_2 = 100/1000 = 0.10$$

$$R = \text{frecuencia de individuos } A_2A_2 = 810/1000 = 0.81$$

Dadas esas frecuencias genotípicas, las frecuencias alélicas serían:

$$p = \text{frecuencia del alelo } A_1 = D + 1/2 H = 0.09 + 1/2 \cdot 0.10 = 0.14$$

$$q = \text{frecuencia del alelo } A_2 = R + 1/2 H = 0.81 + 1/2 \cdot 0.10 = 0.86$$

En equilibrio, las frecuencias genotípicas esperadas serían:

$$p^2 = \text{frecuencia de individuos } A_1A_1 = (0.14)^2 = 0.02$$

$$2pq = \text{frecuencia de individuos } A_1A_2 = 2 (0.14) (0.86) = 0.24$$

$$q^2 = \text{frecuencia de individuos } A_2A_2 = (0.86)^2 = 0.74$$

Los valores esperados serían:

$$\text{Frecuencia de individuos } A_1A_1 = 0.02 \times 1000 = 20$$

$$\text{Frecuencia de individuos } A_1A_2 = 0.24 \times 1000 = 240$$

$$\text{Frecuencia de individuos } A_2A_2 = 0.74 \times 1000 = 740$$

Los valores observados y esperados son muy diferentes por lo que cabría suponer que la población no está en equilibrio, algo que vamos a comprobar mediante el test estadístico de la χ^2 :

$$\chi^2_{\text{exp}} = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}} = \frac{(90 - 20)^2}{20} + \frac{(100 - 240)^2}{240} + \frac{(810 - 740)^2}{740} =$$

$$245 + 81.66 + 6.62 = 333.28$$

El valor de la χ^2 teórica para un nivel de significación de 0.05 es de 3.84. Dado que la χ^2 experimental es mucho mayor que la χ^2 teórica, rechazamos la hipótesis de equilibrio.

Problema 4. En una población humana en equilibrio de Hardy-Weinberg, la frecuencia de individuos afectados por una enfermedad autosómica recesiva es de 4 por cada 10000 individuos. ¿Cuáles serían las frecuencias alélicas y las frecuencias genotípicas en esta población?

Respuesta

Dado que no hay codominancia en este locus, sino que del enunciado se deduce que hay un fenotipo causado por la homocigosis de un alelo recesivo, no puede distinguirse fenotípicamente el genotipo heterocigótico (Aa) del homocigótico dominante (AA). Por ello, no pueden obtenerse directamente las frecuencias alélicas, ya que se desconocen dos de las frecuencias genotípicas. Sin embargo, podríamos calcular la frecuencia q como la raíz cuadrada de q^2 , que sería la frecuencia de los homocigotos recesivos. Algo que se puede hacer sólo en el caso de que la población esté en equilibrio de Hardy-Weinberg, que es lo que ocurre en esta población tal como nos dice el enunciado del problema.

Así, como en esta población, la frecuencia de enfermos es de 4 cada 10000 habitantes:

$$q^2 = \text{frecuencia de los homocigotos recesivos} = 4/10000 = 0.0004;$$

$$q = \text{frecuencia del alelo } a = \sqrt{0.0004} = 0.02$$

Y, por tanto, p (frecuencia del alelo A) valdría: $1-q = 1 - 0.02 = 0.98$

Con estas frecuencias alélicas, las frecuencias genotípicas de equilibrio serían:

$$p^2 = \text{frecuencia de AA} = 0,9604$$

$$2pq = \text{frecuencia de Aa} = 0.0392$$

$$q^2 = \text{frecuencia de aa} = 0.0004$$

Problema 5. La frecuencia en una población humana de una enfermedad resultado de un alelo autosómico recesivo es del 4%. Suponiendo que la población está en equilibrio, determinar la probabilidad de que una pareja sana tenga un hijo enfermo.

Respuesta

Como en el problema anterior, dado que asumimos que la población está en equilibrio, sabemos la frecuencia de los individuos homocigóticos recesivos (q^2), lo que nos permite determinar los valores de p y q :

$$q^2 = 0.04;$$

$$q = \text{frecuencia del alelo } a = \sqrt{0.04} = 0.2$$

Y, por tanto, p (frecuencia del alelo A) valdría: $1-q = 1 - 0.2 = 0.8$

Con estas frecuencias alélicas, las frecuencias genotípicas de equilibrio serían:

$$p^2 = \text{frecuencia de AA} = 0.64$$

$$2pq = \text{frecuencia de Aa} = 0.32$$

$$q^2 = \text{frecuencia de aa} = 0.04$$

Como lo que nos piden es la probabilidad de que una pareja sana tenga un hijo enfermo y para que eso ocurra ambos miembros de la pareja han de ser heterocigotos, lo que tenemos que determinar en primer lugar es la frecuencia de heterocigotos entre el total de individuos sanos:

$$\text{Frecuencia de heterocigotos entre sanos} = 2pq/2pq+p^2 = 0.32/0.32+0.64 = 0.33$$

Siendo ambos progenitores heterocigotos, la probabilidad de tener un hijo enfermo sería de 1/4.

Con lo que la probabilidad de tener un hijo enfermo para esa pareja sería:

$$P = P(Aa) \times P(Aa) \times P(Aa \times Aa \rightarrow aa) = 0.33 \times 0.33 \times 0.25 = 0.027$$

La probabilidad sería del 2.7%.

Problema 6. Se muestrea una población humana y se encuentra que 36 de cada 10.000 mujeres son daltónicas (X^dX^d). Sabiendo que la población está en equilibrio:

- Calcular la frecuencia de varones sanos y daltónicos y la frecuencia de mujeres sanas homocigóticas y sanas portadoras.
- ¿Cuántos hombres daltónicos deben esperarse por cada mujer que padezca la enfermedad?

Respuesta

a) En los genes ligados al sexo, las frecuencias genotípicas de equilibrio para los individuos del sexo homogamético (en general hembras y, en este caso, mujeres) coinciden con las de los genes autosómicos, dado que reciben un alelo de cada uno de sus progenitores. En cambio, el sexo heterogamético (en nuestro problema, los varones) recibe su único cromosoma X de su madre, por lo que las dos frecuencias genotípicas en este sexo coinciden con las respectivas frecuencias alélicas en las hembras de la generación precedente, p y q .

Así, si la frecuencia de daltónicas es de 36/10000:

$$q^2 = 0.0036$$

$$q = \text{frecuencia del alelo } d = \sqrt{0.0036} = 0.06$$

$$p = \text{frecuencia del alelo } D = 1 - q = 0.94$$

Y, por tanto:

Varones sanos = $p = 0.94$ (94% de los hombres)

Varones daltónicos = $q = 0.06$ (6% de los hombres)

Mujeres sanas homocigóticas = $p^2 = (0.94)^2 = 0.8836$ (88.36% de las mujeres)

Mujeres sanas portadoras = $2pq = 2(0.94)(0.06) = 0.1128$ (11.28% de las mujeres)

Mujeres daltónicas = $q^2 = 0.0036$ (0.36% de las mujeres)

b) Hombres daltónicos/Mujeres daltónicas = $0.06/0.0036 = 16.66$

Problema 7. En cierto *locus* la tasa de mutación de $A \rightarrow a$ es 10^{-6} , siendo despreciable la tasa de retromutación. ¿Cuál será la frecuencia de A después de 10, 100 y 100.000 generaciones de mutación, si partimos de una frecuencia inicial de 0.5?

Respuesta

Si p_0 es la frecuencia inicial de un alelo A que muta al alelo a con una frecuencia u por generación, en la siguiente generación la frecuencia de A (p_1) será:

$$p_1 = p_0 - up_0 = p_0 (1 - u)$$

En una generación más, la nueva frecuencia de A será:

$$p_2 = p_1 - up_1 = p_1 (1 - u) = p_0 (1 - u) (1 - u) = p_0 (1 - u)^2$$

En t generaciones,

$$p_t = p_0 (1 - u)^t$$

Por tanto, en el problema que nos ocupa, dado que $p_0 = 0.5$ y $u = 10^{-6}$, tras 10 generaciones, la frecuencia de A será:

$$p_{10} = 0.5 (1 - 10^{-6})^{10} = 0.499995$$

En 100 generaciones: $p_{100} = 0.5 (1 - 10^{-6})^{100} = 0.49995$

En 100.000 generaciones: $p_{100.000} = 0.5 (1 - 10^{-6})^{100.000} = 0.4524$

Problema 8. Suponiendo que las tasas de mutación directa e inversa en cierto *locus* de *Drosophila melanogaster* son:

$A \rightarrow a: 2 \times 10^{-5}$

$a \rightarrow A: 6 \times 10^{-7}$

¿Cuáles son las frecuencias alélicas de equilibrio esperadas si no interviene otro proceso?

Respuesta

Si la tasa de mutación $A \rightarrow a$ es u y la tasa de mutación $a \rightarrow A$ es v , y siendo las frecuencias iniciales de A y a , p_0 y q_0 , respectivamente, después de una generación de mutación la frecuencia de A será:

$$p_1 = p_0 - up_0 + vq_0$$

Si representamos por Δp el cambio en la frecuencia de A :

$$\Delta p = p_1 - p_0 = p_0 - up_0 + vq_0 - p_0 = vq_0 - up_0$$

En el equilibrio, no debe haber cambios en las frecuencias alélicas; por tanto, $\Delta p = 0$. Llamando p_e y q_e a las frecuencias alélicas de equilibrio y sabiendo que $p_e + q_e = 1$,

$$\Delta p_e = vq_e - up_e = 0.$$

$$\text{Así: } up_e = vq_e$$

$$\text{Y, por tanto: } up_e = v(1 - p_e) = v - vp_e; p_e = v / (u + v)$$

$$\text{De la misma manera: } vq_e = u(1 - q_e) = u - uq_e; q_e = u / (u + v)$$

En nuestro problema,

$$p_e = 6 \times 10^{-7} / 2 \times 10^{-5} + 6 \times 10^{-7} = 0.029$$

$$q_e = 2 \times 10^{-5} / 2 \times 10^{-5} + 6 \times 10^{-7} = 0.971$$

Problema 9. En una población que mantiene constante su tamaño a lo largo de las generaciones, la frecuencia de un alelo en un *locus* autosómico en un momento determinado es 0.4. La tasa de migración a esa población desde otra población vecina donde la frecuencia de dicho alelo es 0.6 es del 20%.

- ¿Cuál será la frecuencia del alelo en cuestión una generación después?
- ¿Cuál será después de 5 generaciones?
- ¿Llegará algún momento en que, en estas condiciones, no se modifiquen las frecuencias génicas?

Respuesta

Si llamamos m a la proporción de individuos que pasan de una población (población I) a otra (población II) en un momento dado, $1 - m$ será la proporción de individuos iniciales en la población residente (población II). Si denominamos P a la frecuencia de un alelo determinado en la población I y p_0 a su frecuencia en la población II, tendremos que en la población II la frecuencia del alelo tras un evento de migración, en ausencia de otros factores, será p_1 :

$$p_1 = (1 - m)p_0 + mP = p_0 - m(p_0 - P)$$

El cambio en las frecuencias alélicas debido a la migración (Δp) será:

$$\Delta p = m(p_0 - P)$$

[Con lo que cuando se igualen p_0 y P , ya no habrá más cambios en la población II aunque la migración continúe]

La diferencia entre las frecuencias alélicas en ambas poblaciones será:

$$p_1 - P = p_0 - m(p_0 - P) - P = p_0 - mp_0 + mP - P = (1 - m)p_0 - (1 - m)P = (1 - m)(p_0 - P)$$

De la misma forma, tras 2 generaciones de migración:

$$p_2 - P = (1 - m)^2 (p_0 - P)$$

Por tanto, la diferencia entre las frecuencias génicas de las dos poblaciones tras t generaciones de migración vendrá dada por la fórmula:

$$p_t - P = (1 - m)^t (p_0 - P)$$

de donde:

$$(1 - m)^t = (p_t - P) / (p_0 - P)$$

Esta expresión nos permite calcular el número de generaciones necesario para un cambio determinado en las frecuencias génicas debido a la migración.

En el problema que nos ocupa:

a) $p_1 = p_0 - m(p_0 - P) = 0,4 - 0,2(0,4 - 0,6) = 0,44$

b) $(1 - m)^t = (p_t - P) / (p_0 - P) \rightarrow (1 - 0,2)^5 = (p_5 - 0,6) / (0,4 - 0,6) \rightarrow p_5 = 0,534$

c) Cuando las frecuencias alélicas se igualen, una vez que la frecuencia del alelo en la población receptora se eleve hasta 0,6 (valor de su frecuencia en la población donadora), aunque siga existiendo flujo génico no se modificará dicha frecuencia ($\Delta p = 0$; $p_0 = P$):

$$p_t = p_{t-1} - m(p_{t-1} - P)$$

Si $p_{t-1} = P$, entonces $p_t = p_{t-1}$

Problema 10. En una población de insectos, grande y con apareamiento al azar, se ha analizado la progenie producida en promedio por los individuos que pertenecen a cada una de las tres clases genotípicas posibles para un *locus* con dos alelos (*A* y *a*) obteniéndose los siguientes resultados:

Genotipo	Promedio de descendencia
AA	150
Aa	120
aa	75

- a) ¿Cuál es el valor de la eficacia biológica en cada caso?
 b) ¿Cuál es el valor del coeficiente de selección de cada uno de los genotipos?
 c) Siendo la frecuencia *p* del alelo *A* igual a 0.6, ¿cuál será su frecuencia en la generación siguiente?

Respuesta

a) La eficacia biológica (*w*) es una medida de la eficacia reproductora de un genotipo. Por conveniencia, *w* = 1 para el genotipo de mayor eficacia reproductora, mientras que las eficacias de los demás genotipos vendrán dadas en relación al primero. Así, una forma de estimar las eficacias biológicas de estos tres genotipos es dividiendo el número medio de descendientes de cada genotipo por el número medio de descendientes producidos por el

genotipo con mayor progenie:

Eficacia biológica de AA (w_{AA}): $150/150 = 1$
 Eficacia biológica de Aa (w_{Aa}): $120/150 = 0.8$
 Eficacia biológica de aa (w_{aa}): $75/150 = 0.5$

b) El coeficiente de selección (*s*) se calcula como $1 - w$:

Coefficiente de selección contra el genotipo AA: $s = 1 - 1 = 0$
 Coeficiente de selección contra el genotipo Aa: $s = 1 - 0.8 = 0.2$
 Coeficiente de selección contra el genotipo aa: $s = 1 - 0.5 = 0.5$

c) Tras una generación de selección, aplicando el modelo general de selección natural, tendremos que las frecuencias genotípicas relativas esperadas serán:

Frecuencia del genotipo AA: $p^2 w_{AA} / \bar{w}$
 Frecuencia del genotipo Aa: $2pq w_{Aa} / \bar{w}$
 Frecuencia del genotipo aa: $q^2 w_{aa} / \bar{w}$

Dónde \bar{w} (eficacia biológica media de los tres genotipos) = $p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa} = (0.6)^2(1) + 2(0.6)(0.4)(0.8) + (0.4)^2(0.5) = 0.36 + 0.384 + 0.08 = 0.824$

[Dado que $p = 0.6$ y $q = 0.4$]

Así:

Frecuencia del genotipo AA: $p^2 w_{AA} / \bar{w} = 0.36/0.824 = 0.437$
 Frecuencia del genotipo Aa: $2pq w_{Aa} / \bar{w} = 0.384/0.824 = 0.466$

Frecuencia del genotipo aa : $q^2_{w_{aa}}/\overline{W} = 0.08/0.824 = 0.097$

Y, por tanto,

$$p = 0.437 + 1/2 \cdot 0.466 = 0.67$$

$$q = 0.097 + 1/2 \cdot 0.466 = 0.33$$

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. Una población se inicia con las siguientes frecuencias genotípicas:

$$0,24 \text{ AA} \quad 0,32 \text{ Aa} \quad 0,44 \text{ aa}$$

En una situación de equilibrio Hardy-Weinberg (apareamiento aleatorio, tamaño de población muy grande y ausencia de fuerzas evolutivas), ¿cuáles serán las frecuencias genotípicas en la generación siguiente?

Problema 2. En una muestra de 1000 personas se encontró que 326, 470 y 204 individuos tenían grupos sanguíneos M, MN y N, respectivamente.

- Calcula las frecuencias de los alelos y las frecuencias genotípicas esperadas por Hardy-Weinberg.
- Utiliza la prueba de χ^2 para determinar si las cantidades esperadas y observadas están en concordancia estadística.

Problema 3. Del gen causante de una enfermedad hereditaria en humanos existen dos variantes alélicas A y a , tal que los individuos aa presentan la enfermedad, mientras que los heterocigotos Aa presentan síntomas leves de dicha enfermedad, siendo normales los AA . En una población de 10000 individuos, 4 mostraron manifestación total de la enfermedad y 400 mostraron sintomatología leve. Determinar si la población está, o no, en equilibrio de Hardy-Weinberg para el *locus* causante de esta enfermedad.

Problema 4. ¿Cuál es la frecuencia de los heterocigotos Aa en una población en equilibrio Hardy-Weinberg en la que la frecuencia del fenotipo dominante es 0.19?

Problema 5. En una población de 10000 individuos en la que frecuencia del alelo dominante para determinado carácter es 0.7, ¿cuántos individuos se espera que muestren fenotipo dominante si dicha población está en equilibrio Hardy-Weinberg?

Problema 6. Sea un carácter determinado por dos alelos codominantes A_1 y A_2 . En una población de 200000 individuos, el 64% son homocigotos A_1A_1 . ¿Cuántos se espera que sean homocigotos A_2A_2 y cuántos heterocigotos, si la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg?

Problema 7. La frecuencia de albinos en una población humana en equilibrio de Hardy-Weinberg es de 1 por cada 10.000 individuos. ¿Cuáles serían las frecuencias alélicas y las frecuencias genotípicas en esta población?

Problema 8. Se muestrea una población humana y se encuentra que 1 de cada 10.000 individuos es fenilcetonúrico. La fenilcetonuria es una enfermedad resultado de un alelo autosómico recesivo. Suponiendo que la población está en equilibrio, determinar la probabilidad de que una pareja sana tenga un hijo fenilcetonúrico.

Problema 9. La hemoglobina anormal está determinada por el alelo Hb^S , siendo el alelo normal Hb^A . Los homocigotos para el Hb^S padecen una anemia grave. Suponiendo que una población humana está en equilibrio de Hardy-Weinberg para este locus y que los individuos afectados de anemia grave aparecen con una frecuencia de 1 por 1000. ¿Cuál es la proporción de individuos sanos pero portadores de la enfermedad?

Problema 10. La forma más común de hemofilia se debe a un alelo recesivo ligado al sexo con una frecuencia de 0,0001 en una población humana en equilibrio de Hardy-Weinberg.

- ¿Cuáles son las frecuencias esperadas de los dos genotipos masculinos y de los tres genotipos femeninos en la población?
- ¿Cuántos hombres hemofílicos deben esperarse por cada mujer que padezca la enfermedad?

Problema 11. El 70% de los varones de una población humana en equilibrio de Hardy-Weinberg muestran fenotipo dominante para un *locus* ligado al sexo. ¿Qué porcentaje de mujeres en esa población presentarán fenotipo dominante?

Problema 12. En cierto *locus*, la tasa de mutación de $A \rightarrow a$ es 10^{-5} , siendo despreciable la tasa de retromutación. ¿Cuál será la frecuencia de A después de 10, 100 y 100.000 generaciones de mutación, si partimos de una frecuencia inicial de 0.3?

Problema 13. Suponiendo que las tasas de mutación directa ($A \rightarrow a$) e inversa ($a \rightarrow A$) en cierto *locus* de *Paravespula vulgaris* son 10^{-6} y 10^{-8} , respectivamente, ¿cuáles son las frecuencias alélicas de equilibrio esperadas si no interviene otro proceso?

Problema 14. En una población que mantiene constante su tamaño a lo largo de las generaciones, la frecuencia de un alelo en un *locus* autosómico en un momento determinado es 0.2. La tasa de migración a esa población desde otra población vecina donde la frecuencia de dicho alelo es 0.7 es del 10%.

- ¿Cuál será la frecuencia del alelo en cuestión una generación después?
- ¿Cuál será después de 10 generaciones?

Problema 15. En una población humana, para un *locus* dado A/a , la frecuencia del alelo A (p) es de 0.5 y por cada descendiente que tienen los individuos con genotipo AA , los heterocigotos tienen también por término medio un descendiente mientras que los individuos aa producen 0.8 descendientes de media.

- ¿Cuál es el valor de la eficacia biológica en cada caso?
- ¿Cuál es el valor del coeficiente de selección de cada uno de los genotipos?

c) ¿Cuál será la frecuencia de cada genotipo en la generación siguiente?

d) ¿Cuál será la frecuencia del alelo A en la siguiente generación?

Problema 16. El alelo *a* de un gen humano es letal recesivo, mientras que *A* en homocigosis produce una reducción de fertilidad del 40%.

- a) ¿Cuál es el valor del coeficiente de selección de cada uno de los genotipos?
- b) ¿Cuál es el valor de la eficacia biológica en cada caso?
- c) ¿Cuánto valdrán las frecuencias alélicas (*p* y *q*) tras una generación de selección si las frecuencias iniciales eran de 0.8 y 0.2, respectivamente?

Problema 17. En una población de roedores, grande y con apareamiento al azar, se ha analizado la progenie producida en promedio por los individuos que pertenecen a cada una de las tres clases genotípicas posibles para un *locus* con dos alelos (*A* y *a*) obteniéndose los siguientes resultados:

Genotipo	Promedio de descendencia
AA	8
Aa	12
aa	25

- a) ¿Cuál es el valor de la eficacia biológica en cada caso?
- b) ¿Cuál es el valor del coeficiente de selección de cada uno de los genotipos?
- c) Siendo la frecuencia *p* del alelo *A* igual a 0.9, ¿cuál será su frecuencia en la generación siguiente?

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1. Para un único gen autosómico, si el apareamiento es aleatorio, el equilibrio se alcanza en una sola generación, independientemente de los valores de las frecuencias alélicas de partida. Por tanto, las frecuencias genotípicas que se nos piden serán las del equilibrio y se calcularán en función de las frecuencias alélicas:

$$\text{Frecuencia de } A = p = 0,24 + 1/2 \cdot 0,32 = 0,4$$

$$\text{Frecuencia de } a = q = 0,44 + 1/2 \cdot 0,32 = 0,6$$

$$\text{Frecuencia de } AA = p^2 = 0,16$$

$$\text{Frecuencia de } Aa = 2pq = 0,48$$

$$\text{Frecuencia de } aa = q^2 = 0,36$$

Problema 2.

a)

$$D = \text{Frecuencia de } L^M L^M = 326/1000 = 0.326$$

$$H = \text{Frecuencia de } L^M L^N = 470/1000 = 0.470$$

$$R = \text{Frecuencia de } L^N L^N = 204/1000 = 0.204$$

$$p = \text{Frecuencia del alelo } L^M = 0.326 + 1/2 \cdot 0.470 = 0.561$$

$$q = \text{Frecuencia del alelo } L^N = 0.204 + 1/2 \cdot 0.470 = 0.439$$

$$p^2 = \text{Frecuencia de } L^M L^M \text{ esperada en el equilibrio} = 0.3147 \text{ (x 1000 = 315)}$$

$$2pq = \text{Frecuencia de } L^M L^N \text{ esperada en el equilibrio} = 0.4925 \text{ (x 1000 = 492)}$$

$$q^2 = \text{Frecuencia de } L^N L^N \text{ esperada en el equilibrio} = 0.1927 \text{ (x 1000 = 193)}$$

b)

$$\chi^2_{\text{exp}} = \sum \frac{(\text{Observados} - \text{Esperados})^2}{\text{Esperados}} = \frac{(326 - 315)^2}{315} + \frac{(470 - 492)^2}{492} + \frac{(204 - 193)^2}{193} = 1,995$$

El valor de la χ^2 teórica (1 grado de libertad) para un nivel de significación de 0,05 es de 3,84. Dado que la χ^2 experimental es menor que la χ^2 teórica, no rechazamos la hipótesis de equilibrio y asumimos que los valores observados se ajustan a los esperados en equilibrio ($0.1 < p < 0.2$).

Problema 3. Según los datos del enunciado, las frecuencias genotípicas y alélicas para este *locus* en esta población son:

$$D \text{ (Frecuencia de } AA) = 0,9596; H \text{ (Frecuencia de } Aa) = 0,04; R \text{ (Frecuencia de } aa) = 0,0004$$

$$p \text{ (frecuencia de } A) = 0.9796; q \text{ (frecuencia de } a) = 0.0204.$$

En una situación de equilibrio, las frecuencias esperadas serían:

$$p^2 = 0.9596 \text{ (9596 individuos del total de 10000 existentes en la población).}$$

$$2pq = 0.04 \text{ (400 individuos del total de 10000 existentes en la población).}$$

$$q^2 = 0.0004 \text{ (4 individuos del total de 10000 existentes en la población).}$$

Los valores observados coinciden con los valores esperados. Por tanto, la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Problema 4. Si la frecuencia de los individuos con fenotipo dominante es de 0.19, la frecuencia de individuos con fenotipo recesivo será de 0.81. Dado que la población está en equilibrio:

$$q^2 = 0.81; q = 0.9; p = 0.1$$

$$p^2 = 0.01; 2pq = 0.18; q^2 = 0.81$$

La frecuencia de heterocigotos *Aa* ($2pq$): 18%.

Problema 5. Dado que $p = 0.7$ ($q = 0.3$) y la población está en equilibrio, la frecuencia esperada de individuos con fenotipo dominante es la frecuencia de homocigotos *AA* (p^2) más la de heterocigotos *Aa* ($2pq$):

$$p^2 = 0.49$$

$$2pq = 0.42$$

La frecuencia de individuos con fenotipo dominante será de 0.91, es decir, de un total de 10000 individuos, 9100 mostrarán dicho fenotipo.

Problema 6. Si llamamos p a la frecuencia del alelo A_1 y q a la del alelo A_2 , tendremos que la en esta población en equilibrio, la frecuencia de A_1A_1 será p^2 , la de A_1A_2 será $2pq$ y la de A_2A_2 será q^2 :

$$p^2 = 0.64; p = \sqrt{0.64} = 0.8; q = 1 - p = 0.2;$$

$$2pq = 0.32; q^2 = 0.04$$

Así, de un total de 200000 individuos, el 32% serán heterocigotos (64000) y el 4% serán homocigotos A_2A_2 (8000). Los 128000 restantes (64%) serán los A_1A_1 indicados en el enunciado del problema.

Problema 7.

$$q^2 = 0,0001; q = 0,01; p = 0,99$$

$$p^2 = 0,9801; 2pq = 0,0198; q^2 = 0,0001$$

Problema 8.

$$q = 0,01; p = 0,99; p^2 = 0,9801; 2pq = 0,0198; q^2 = 0,0001$$

$$\text{Frecuencia de heterocigotos entre sanos} = 2pq/2pq+p^2 = 0,0198/0,9999 = 0,0198$$

$$P = P(Aa) \times P(Aa) \times P(Aa \times Aa \rightarrow aa) = (0,0198)(0,0198)(0.25) = 0,000098$$

Problema 9.

$$q = 0.032; p = 0.968;$$

$$p^2 = 0.937; 2pq = 0.062; q^2 = 0.001$$

La proporción de individuos sanos pero portadores de la enfermedad ($2pq$) es del 6.2%.

Problema 10.

a)

Varones:

Normales: $p = 0,9999$

Hemofílicos: $q = 0,0001$

Mujeres:

Normales homocigóticas: $p^2 = 0,9998$

Normales heterocigóticas: $2pq = 1,9998 \times 10^{-4}$

Hemofílicas: $q^2 = 1 \times 10^{-8}$

b)

$$\text{Hombres hemofílicos/Mujeres hemofílicas} = 1 \times 10^{-4}/1 \times 10^{-8} = 10000$$

Problema 11.

Varones:

Fenotipo dominante: 0,7

Fenotipo recesivo: 0,3

En el caso de los varones, al ser hemicingóticos para los genes ligados al sexo, las frecuencias genotípicas coinciden con las frecuencias alélicas:

$$p \text{ (frecuencia de } A) = 0.7; q \text{ (frecuencia de } a) = 0.3.$$

En equilibrio, las mujeres estarán distribuidas por clases genotípicas de la siguiente manera:

Homocigóticas para el alelo dominante: $p^2 = 0.49$

Heterocigóticas: $2pq = 0.42$

Homocigóticas para el alelo recesivo: $q^2 = 0.09$

Y por clases fenotípicas:

Fenotipo dominante: $0.49 + 0.42 = 0.91$

Fenotipo recesivo: 0.09

Problema 12.

$$p_t = p_0 (1 - u)^t$$

$$p_{10} = 0.3 (1 - 10^{-5})^{10} = 0.2999$$

$$p_{100} = 0.3 (1 - 10^{-5})^{100} = 0.2997$$

$$p_{100000} = 0.3 (1 - 10^{-5})^{100000} = 0.1104$$

Problema 13.

$$p_e = v / (u + v) = 10^{-8}/10^{-6} + 10^{-8} = 0.0099$$

$$q_e = u / (u + v) = 10^{-6}/10^{-6} + 10^{-8} = 0.9911$$

Problema 14.

$$a) p_1 = p_0 - m (p_0 - P) = 0.2 - 0.1 (0.2 - 0.7) = 0.25$$

$$b) (1 - m)^t = (p_t - P) / (p_0 - P) \rightarrow (1 - 0.1)^{10} = (p_{10} - 0.7) / (0.2 - 0.7) \rightarrow p_{10} = 0.53$$

Problema 15.

$$a) w_{AA} = 1; w_{Aa} = 1; w_{aa} = 0.8$$

$$b) s_{AA} = 0; s_{Aa} = 0; s_{aa} = 0.2$$

$$c) \bar{W} \text{ (eficacia biológica media de los tres genotipos)} = p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa} = 0.25 + 0.5$$

$$+ 0.20 = 0.95$$

Así:

$$\text{Frecuencia del genotipo AA: } p^2 w_{AA} / \bar{W} = 0.25/0.95 = 0.263$$

$$\text{Frecuencia del genotipo Aa: } 2pq w_{Aa} / \bar{W} = 0.5/0.95 = 0.526$$

$$\text{Frecuencia del genotipo aa: } q^2 w_{aa} / \bar{W} = 0.2/0.95 = 0.211$$

d) Por tanto,

$$p = 0.263 + 1/2 \cdot 0.526 = 0.526$$

$$q = 0.211 + 1/2 \cdot 0.526 = 0.474$$

Problema 16.

a) $s_{AA} = 0.4$; $s_{Aa} = 0$; $s_{aa} = 1$

b) $w_{AA} = 0.6$; $w_{Aa} = 1$; $w_{aa} = 0$

c) \bar{W} (eficacia biológica media de los tres genotipos) = $p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa} = 0.384 + 0.32 + 0 = 0.704$

Así:

$$\text{Frecuencia del genotipo AA: } p^2 w_{AA} / \bar{W} = 0.384/0.704 = 0.5454$$

$$\text{Frecuencia del genotipo Aa: } 2pq w_{Aa} / \bar{W} = 0.32/0.704 = 0.4545$$

$$\text{Frecuencia del genotipo aa: } q^2 w_{aa} / \bar{W} = 0/0.704 = 0$$

Por tanto,

$$p = 0.5454 + 1/2 \cdot 0.4545 = 0.773$$

$$q = 0 + 1/2 \cdot 0.4545 = 0.227$$

Problema 17.

a)

Eficacia biológica de AA (w_{AA}): $8/25 = 0.32$

Eficacia biológica de Aa (w_{Aa}): $12/25 = 0.48$

Eficacia biológica de aa (w_{aa}): $25/25 = 1$

b)

Coefficiente de selección contra el genotipo AA: $s = 1 - 0.32 = 0.68$

Coefficiente de selección contra el genotipo Aa: $s = 1 - 0.48 = 0.52$

Coefficiente de selección contra el genotipo aa: $s = 1 - 1 = 0$

c)

\bar{W} (eficacia biológica media de los tres genotipos) = $p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa} = 0.2592 + 0.0864 + 0.01 = 0.3556$

Así:

Frecuencia del genotipo AA: $p^2w_{AA}/\bar{W} = 0.2592/0.3556 = 0.729$

Frecuencia del genotipo Aa: $2pqw_{Aa}/\bar{W} = 0.0864/0.3556 = 0.243$

Frecuencia del genotipo aa: $q^2w_{aa}/\bar{W} = 0.01/0.3556 = 0.028$

Y, por tanto,

$$p = 0.729 + 1/2 \cdot 0.243 = 0.85$$

$$q = 0.028 + 1/2 \cdot 0.243 = 0.15$$

GENÉTICA MOLECULAR

1. GUÍA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Mapas de restricción

Un mapa de restricción representa una secuencia lineal de los sitios en los que diferentes enzimas de restricción poseen dianas en una molécula de ADN particular. Consiste en la ordenación de una serie de dianas para enzimas de restricción en una molécula de ADN concreta. En el mapa se representan las distancias entre dichas dianas, distancias que se miden en pares de bases (o en kilobases).

Cuando una molécula de ADN es cortada con una enzima de restricción y los fragmentos generados se separan por electroforesis en un gel de agarosa, se puede determinar el número de sitios de restricción y la distancia entre ellos a partir del número y la posición de las bandas en el gel. Cabe distinguir entre moléculas de ADN lineal y ADN circular:

ADN lineal: hay que tener en cuenta que el número de fragmentos que se generan tras una digestión, es el número de dianas presentes en su secuencia para esa enzima más uno. La suma del tamaño de los fragmentos debe de coincidir con el tamaño total del ADN digerido. Pero hay que tener en cuenta que el número de fragmentos no es siempre coincidente con el número de bandas que aparecen en un gel de agarosa, ya que puede haber fragmentos de igual tamaño que migran juntos.

ADN circular: el número de fragmentos que se generan tras una digestión, es el mismo que el número de dianas presentes en su secuencia para esa enzima. Cuando una enzima corta una vez sólo, nos revela el tamaño del ADN circular. La suma del tamaño de los fragmentos debe de coincidir con el tamaño total del ADN digerido. Como antes, hay que tener en cuenta que el número de fragmentos no es siempre coincidente con el número de bandas que aparecen en un gel de agarosa, ya que puede haber fragmentos de igual tamaño que migran juntos.

En cualquier caso, la información obtenida mediante electroforesis no nos revela el orden ni la localización de las dianas de restricción. Para poder realizar un mapa, se ha de cortar una muestra del ADN a mapear con una enzima de restricción, una segunda muestra del mismo ADN con otra enzima diferente y una tercera muestra de dicho ADN con las dos enzimas simultáneamente (digestión doble). Esta tercera digestión nos da la clave para determinar el orden de las dianas para ambas enzimas de restricción.

Marcadores moleculares

Es importante asignar los genotipos a los individuos del pedigrí para intentar ver la coincidencia entre sus alelos y los patrones de bandas.

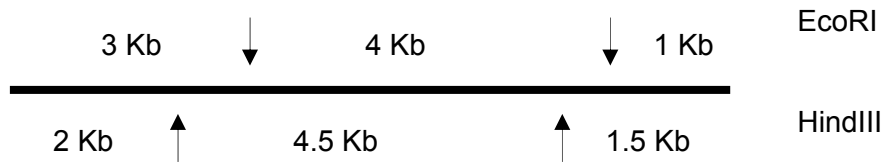
Hay que tener en cuenta la distancia entre dianas, que nos dará el tamaño de las bandas observables pero, además, hay que prestar especial atención a la región con la que hibrida la sonda, pues aquellos fragmentos con los que no hibride, no podrán ser detectados tras el revelado.

En el caso de los microsatélites, los diferentes tamaños amplificados para un locus, pueden considerarse como alelos. Los microsatélites presentan herencia mendeliana

simple y son codominantes. Para un locus microsatélite, cada uno de los alelos presentes en el genotipo de un individuo (tamaño de amplificado) procede uno del padre y otro de la madre.

2. PROBLEMAS RESUELTOS

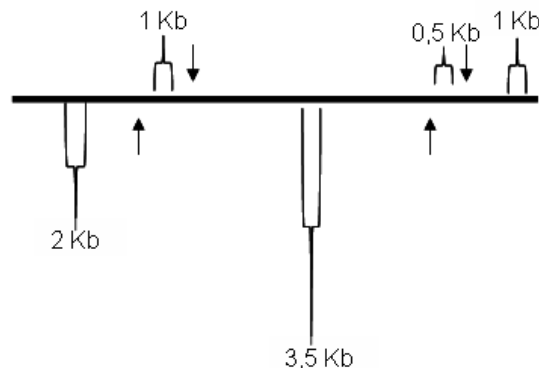
Problema 1. Un gen clonado muestra el siguiente mapa de restricción para las enzimas EcoRI y HindIII:



- Dibujar los patrones de los fragmentos de ADN esperados con cada enzima al separar los fragmentos mediante electroforesis en gel de agarosa. Hacer lo mismo para el caso de la digestión doble.
- Dibujar el patrón esperado para una copia mutante del gen que ha perdido el primero de los cortes de EcoRI
- Dibujar el patrón esperado para una copia mutante del gen en la que ha aparecido una nueva diana para HindIII en el centro del fragmento de 2Kb.

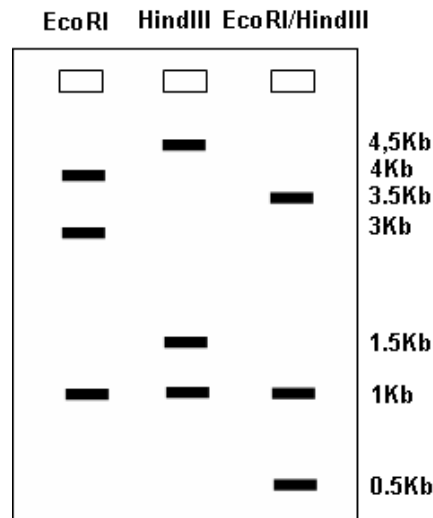
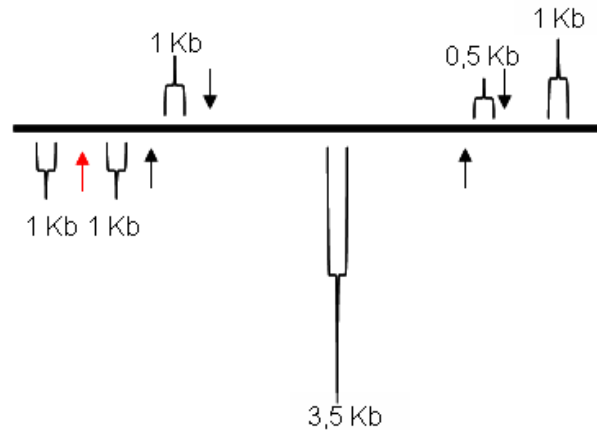
Respuesta

a) Para EcoRI el gen tiene dos dianas, por lo que será cortado en tres fragmentos de tamaños 4Kb+3Kb+1Kb. Para HindIII también tiene dos dianas, pero en diferentes posiciones, por lo que generará tres fragmentos pero de tamaños 4.5Kb+2Kb+1.5Kb. Cuando utilizamos las dos enzimas para digerir el gen, obtendremos 5 fragmentos diferentes (existen 4 puntos de corte, generando fragmentos de diana a diana de ambas enzimas), aunque dos de ellos presentan el mismo tamaño (1Kb), por lo que los observaremos como una única banda en el gel de agarosa. Los tamaños serán, por tanto, de 3.5Kb+2Kb+1(x2) Kb+0.5Kb (ver figura).



Así, en un gel de agarosa, observaremos los siguientes patrones de bandas:

c) En este caso, cuando cortamos el gen con HindIII, al tener una diana más (tres puntos de corte) obtendríamos un fragmento más. Sin embargo, en el gel, no aparecerían 4 bandas, ya que se han generado dos fragmentos de igual tamaño (1Kb), por lo que correrán de igual forma. Los fragmentos para HindIII serían 4,5Kb+1,5Kb+1Kb(x2). Para EcoRI el patrón no se ve afectado y para la digestión doble los fragmentos generados serían 3,5Kb+1Kb(x4)+0,5Kb (ver figura).



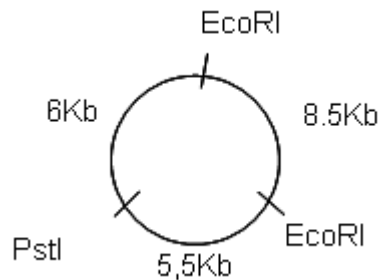
Problema 2. Se ha cortado con PstI un plásmido bacteriano circular que contiene un gen de resistencia a la ampicilina. Tras la electroforesis se observa una banda de 20 Kb. ¿Qué deducirías de los resultados que se plantean a continuación?

- a) Con EcoRI, el plásmido se corta en dos fragmentos: uno de 11.5 Kb y otro de 8.5 Kb
- b) La digestión PstI+EcoRI genera tres fragmentos de: 6 Kb, 5.5 Kb y 8.5 Kb
- c) El ADN del plásmido cortado con PstI se ha mezclado y ligado con fragmentos de ADN cortados con PstI. Todos los clones recombinantes son resistentes a la ampicilina.
- d) Tras cortar uno de los clones recombinantes con PstI se obtienen dos fragmentos: 20 Kb y 6 Kb.
- e) El clon anterior se corta con EcoRI y se obtienen 10 Kb, 8.5 Kb y 7.5 Kb.

Respuesta

a) Al sumar los fragmentos 11.5 Kb + 8.5 Kb nos da un valor de 20 Kb. Este valor es coincidente con el fragmento generado con PstI, lo que significa que el plásmido tiene un tamaño de 20 Kb y que, por tanto, PstI lo corta una sola vez mientras que EcoRI tiene dos dianas dentro de la molécula circular.

b) Con la digestión doble podemos, ahora, obtener un mapa de restricción de esta molécula circular. Podemos deducir que el fragmento de 11.5 Kb generado por EcoRI, es cortado en dos fragmentos menores de 6 Kb y 5.5 Kb por la enzima PstI:

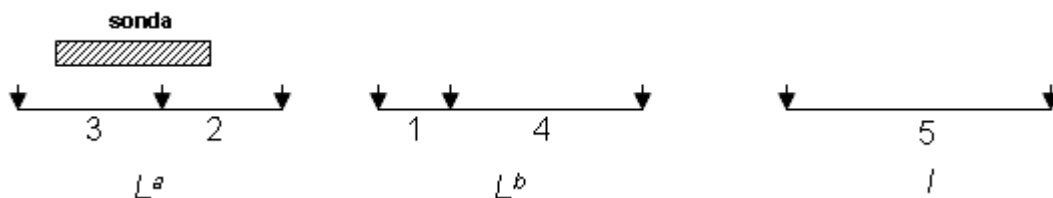


c) Al cortar con PstI, el plásmido se queda en forma lineal con extremos cohesivos para ese enzima. Al poner en contacto fragmentos de ADN cortados también con PstI junto con una enzima ligasa, los fragmentos, que tienen extremos complementarios, se ligan al plásmido y la molécula recirculariza con un inserto dentro de ella, obteniendo un plásmido recombinante. Si la diana para PstI estuviera dentro del gen de la ampicilina, el inserto “rompería” este gen, por lo que quedaría inactivo y las bacterias serían sensibles a la ampicilina. Por eso, podemos deducir que la diana para PstI no se encuentra dentro del gen de resistencia a la ampicilina.

d) Al cortar de nuevo con la enzima PstI, lo que estamos haciendo es separar nuevamente el plásmido del inserto, por lo que obtenemos un fragmento de 20 Kb correspondiente al plásmido y otro de 6 Kb que sería el tamaño del fragmento clonado.

e) Al aparecer un nuevo fragmento cuando cortamos con EcoRI el plásmido recombinante, que no aparecía en el plásmido bacteriano inicial, significa que existe una nueva diana para este enzima. La diferencia entre el plásmido bacteriano inicial y el plásmido recombinante, es la presencia del inserto de 6 Kb. Por eso, deducimos que el fragmento clonado tiene una diana para EcoRI y que se encuentra situada entre las dos dianas EcoRI separadas por 11,5 Kb.

Problema 3. Se conoce un gen autosómico con tres alelos L^a , L^b y I que se diferencian en una diana para la enzima de restricción PstI (↓ sitio de corte):



Diseñar un experimento para diferenciar los genotipos de los diferentes individuos que pudieren existir en una población si utilizamos como sonda el fragmento homólogo de ADN señalado en el esquema.

Respuesta

La diferencia entre los distintos alelos del gen corresponde a diferencias en secuencia nucleotídica. En este caso, estas diferencias de nucleótidos afectan a secuencias dianas para la enzima PstI. Esta información la vamos a utilizar para realizar un experimento que detecte un marcador RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción).

Para ello, debemos seguir los siguientes pasos:

- a) Digerir todo el ADN genómico con la enzima PstI, ya que inicialmente, no podemos aislar nuestro gen del resto del genoma.
- b) Para separar los fragmentos generados, según su tamaño, debemos ahora realizar una electroforesis en gel de agarosa.
- c) Los fragmentos de ADN, tal como se encuentran ordenados en el gel de agarosa, deben de transferirse a una membrana de nylon mediante la técnica de Southern-blot.
- d) Mediante una hibridación tipo Southern-blot, utilizando la sonda señalada en el esquema, podremos localizar específicamente la región correspondiente al gen estudiado, ya que es complementaria a esta región.
- e) El revelado de la hibridación pondrá de manifiesto los fragmentos de ADN genómico con los que la sonda ha hibridado

Así, tenemos diferentes genotipos posibles, que coincidirán con patrones de bandas:

L^aL^a : bandas de 3Kb y 2Kb

L^aL^b : bandas de 3Kb y 2Kb para el primer alelo y de 1Kb y 4Kb para el segundo alelo

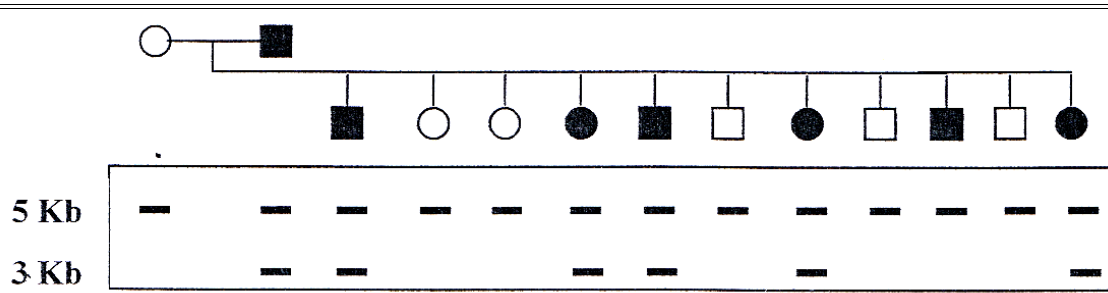
L^aI : bandas de 3Kb y 2Kb para el primer alelo y de 5Kb para el segundo

L^bL^b : bandas de 1Kb y 4Kb

L^bI : bandas de 1Kb y 4Kb para el primer alelo y de 5Kb para el segundo

I : banda de 5Kb

Problema 4. El siguiente pedigrí representa a una familia con alguno de sus miembros afectado por una enfermedad autosómica dominante. El ADN de todos los individuos fue digerido con la enzima PstI y sometido a electroforesis en gel de agarosa. Se analiza este ADN mediante hibridación tipo Southern con una sonda que corresponde a un fragmento de ADN humano clonado en un plásmido bacteriano. Los resultados del revelado de la hibridación se muestran junto al pedigrí.

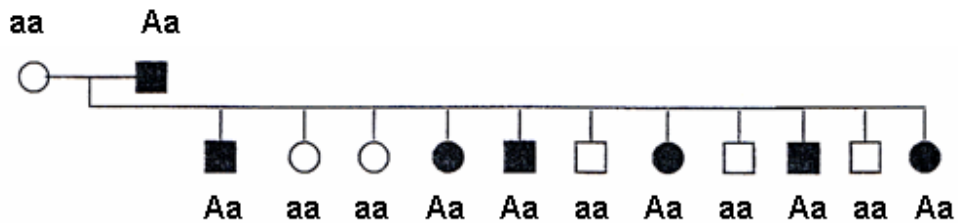


- a) Explica el protocolo seguido y los resultados obtenidos en los distintos individuos
 b) ¿Podemos usar la sonda con fines diagnósticos para esta enfermedad?

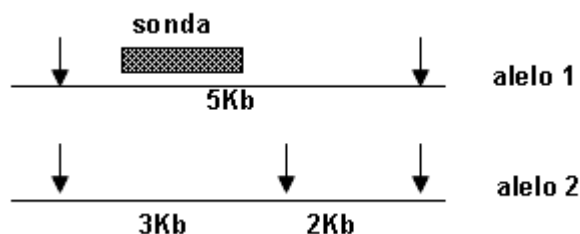
Respuesta

a) El marcador molecular utilizado en este análisis corresponde con un RFLP. El ADN genómico se ha digerido con la enzima PstI y los fragmentos generados se han separado mediante electroforesis en gel de agarosa. A continuación, se realiza una transferencia de esos fragmentos (tal y como han migrado en el gel) a una membrana de nylon, a la cual, se fijan. Sobre esta membrana se realiza una hibridación (hibridación tipo Southern) con un fragmento de ADN marcado (sonda). Al revelar esta hibridación, nos aparecen bandas de diferentes pesos moleculares, indicando tamaños de fragmentos de ADN genómico que son homólogos a la sonda.

El primer paso consiste en asignar los genotipos a los individuos del pedigrí, teniendo en cuenta que la enfermedad es autosómica dominante:

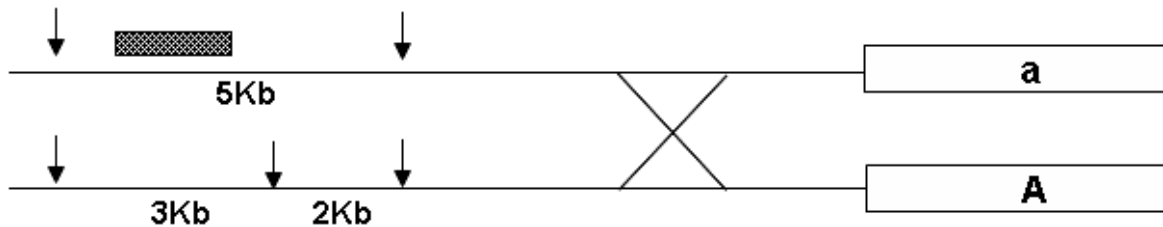


Al comparar los resultados del marcador molecular con los fenotipos (afectados/no afectados por la enfermedad) podemos ver cómo existe coincidencia entre el número y los tamaños de bandas del RFLP y el desarrollo o no de la enfermedad. Así, a excepción de un individuo (II-9), todos los afectados presentan dos bandas de 5Kb y 3Kb y los no afectados una única banda de 5Kb. Teniendo en cuenta que, en especies diploides, existen parejas de regiones homólogas (cromosomas homólogos), debemos de "identificar" dos alelos que. Así, la diferencia en secuencia entre estos alelos podría ser detectada si afectara a una diana para la enzima PstI, tal como se muestra en el esquema:



Si la sonda hibrida en la región indicada, y teniendo en cuenta que la banda de 3Kb es exclusiva para los afectados, podemos deducir, que el *alelo 1* del esquema anterior corresponde al *alelo a* del pedigrí, mientras que el *alelo 2*, corresponde con el *alelo A*, que es el causante de la enfermedad. Entonces, los individuos heterocigotos (Aa) presentan dos bandas, 5Kb del *alelo a* y 3Kb del *alelo A* (ya que el fragmento de 2Kb de este *alelo A* no es detectado por la sonda). Los individuos homocigotos sanos (aa) presentan una única banda de 5Kb. Los hipotéticos individuos homocigotos (AA) presentarían una única banda de 3Kb.

b) Al establecer la relación entre los genotipos y el patrón de bandas, observamos que el individuo II-9 no presenta esta correspondencia. Esto se podría explicar porque las diferencias observables en el patrón de bandas no son debidas a cambios en la secuencia del propio gen causante de la enfermedad, sino a regiones cercanas a él. Es decir, el RFLP que detectamos no se corresponde con diferencias en la secuencia de los alelos del gen, sino que se encuentra en regiones ligadas al mismo, tal como muestra el siguiente esquema:



Este esquema ilustra el caso del padre (individuo I-2; genotipo Aa) que se encuentra afectado. Si durante la formación de los gametos de este individuo existiera un entrecruzamiento entre el RFLP y el gen causante de la enfermedad (como se indica en la figura), se generaría un gameto con genotipo A pero con marcador RFLP de 5Kb. Esto es lo que le ocurre al individuo II-9, que tiene un alelo *a* (5Kb) de la madre y un alelo *A* (recombinante de 5Kb) del padre.

Por tanto, la sonda se podría usar como diagnóstico, pero debemos tener en cuenta que existe un porcentaje de error debido a la posibilidad de recombinación entre el marcador RFLP y el gen causante de la enfermedad.

Problema 5. En un análisis con 4 marcadores de microsatélites se obtuvieron los siguientes resultados para 5 individuos (los números indican tamaños de fragmentos amplificados en pb):

	Individuo 1		Individuo 2		Individuo 3		Individuo 4		Individuo 5	
	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2	Alelo 1	Alelo 2
Locus 1	130	134	134	134	136	138	128	134	128	136
Locus 2	250	256	256	260	258	260	252	260	250	258
Locus 3	140	140	140	144	146	148	138	144	140	150
Locus 4	187	193	185	187	183	189	185	191	181	189

- a) ¿Qué diferencia existe entre los diferentes alelos de un mismo locus de microsatélite?
- b) ¿Cuántos alelos tienen los diferentes loci de microsatélites analizados en este estudio?
- c) ¿Se puede saber el número de repeticiones para cada uno de ellos? ¿Y el motivo de repetición?
- d) Si el individuo 1 es la madre del individuo 2, ¿cuáles de los otros tres individuos pueden descartarse como posibles padres?

Respuesta

a) Entre los diferentes alelos de un mismo microsatélite las diferencias existentes corresponden a un número variable de repeticiones de un motivo (generalmente dinucleótido, trinucleótido o tetranucleótido).

b) Con esta muestra no podemos saber el número de alelos totales existentes en la población, ya que pueden existir más alelos que no están representados en estos individuos. En los individuos analizados tenemos en el locus 1, 5 alelos; en el locus 2, 5 alelos; en el locus 3, 6 alelos y en el locus 4, 7 alelos.

c) A la hora de amplificar las repeticiones de los microsatélites se utilizan las regiones flanqueantes para diseñar los primers. La distancia en pares de bases entre el motivo repetido y las regiones donde se diseñan los primers son variables para cada microsatélite, por lo que el fragmento amplificado incluye el motivo repetido y parte de las regiones flanqueantes cuyo tamaño, en este caso, no conocemos. Por eso, no podemos saber el número de repeticiones en cada alelo. Tampoco sabemos el motivo de repetición, pues no tenemos información de la secuencia. Lo que sí sabemos, es que en los cuatro microsatélites, este motivo corresponde a dos nucleótidos, ya que los alelos tienen variaciones de dos pares de bases entre ellos.

d) Podemos descartar a los individuos 3 y 5, pues el individuo 2, debe de tener para cada microsatélite un alelo procedente de la madre y otro del padre.

3. PROBLEMAS PARA RESOLVER

Problema 1. Un fragmento de ADN se corta con PstI y HindIII por separado. Posteriormente, se utiliza una mezcla una mezcla de ambas enzimas obteniéndose los fragmentos indicados a continuación:

PstI: 3Kb y 4Kb
HindIII: 2Kb y 5Kb
PstI+HindIII: 1Kb, 2Kb y 4Kb

Dibujar el mapa de restricción de este segmento de ADN

Problema 2. Se digiere un fragmento de ADN clonado con las enzimas de restricción HindIII y SmaI y con una mezcla de ambas. Se obtiene:

HindIII: 2,5Kb y 5Kb
SmaI: 2Kb y 5.5Kb
HindIII+SmaI: 2Kb, 2,5Kb y 3Kb.

a) Dibujar el mapa de restricción

b) Cuando la mezcla de fragmentos producida por la actuación de las dos enzimas a la vez se corta además con la enzima EcoRI, se observa la pérdida del fragmento de 3Kb y la aparición de una banda de 1,5Kb en el gel de agarosa. Indicar sobre el mapa anterior el punto de corte de EcoRI

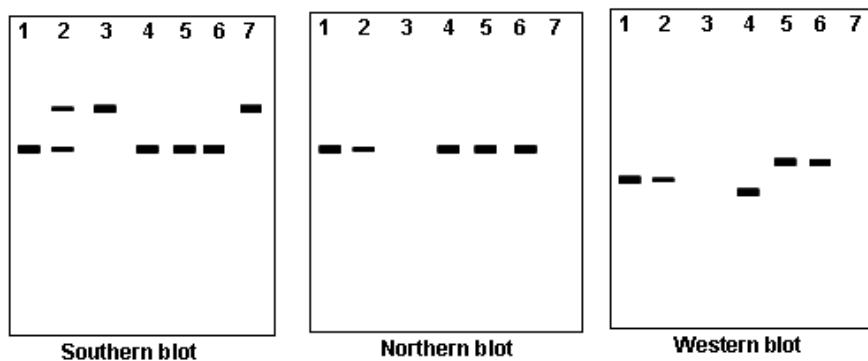
Problema 3. Un fragmento lineal de ADN de 11Kb se corta por separado con las enzimas de restricción EcoRI y HaeIII y con una mezcla de ambas obteniéndose los fragmentos indicados a continuación. EcoRI: 6Kb, 3Kb y 2Kb; HaeIII: 7Kb y 4Kb; EcoRI+HaeIII: 5Kb, 3Kb, 2Kb y 1Kb. Dibujar el mapa de restricción de este segmento de ADN.

Problema 4. El plásmido pAl21 se cortó con diferentes enzimas de restricción y se observaron las siguientes bandas en un gel de agarosa: BamHI (3.7 Kb, 3.5Kb), PvuII (7.2Kb), HindIII (7.2Kb), BamHI+PvuII (3.5Kb, 2.4Kb, 1.3Kb), PvuII+HindIII (3.6Kb). Dibuja el mapa de restricción del plásmido.

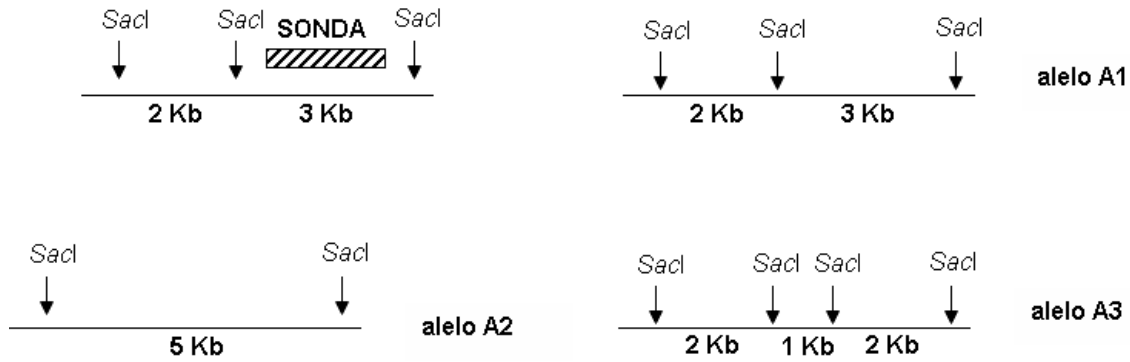
Problema 5. Una proteína está codificada por un gen que no tiene intrones. El fragmento de restricción SacI que contiene el gen completo puede ser identificado por hibridación tipo Southern-blot con el ADNc del gen marcado radiativamente. Para determinar la causa de una enfermedad desconocida, se obtuvo sangre de pacientes y de personas sanas como controles. Se extrajo su ADN, se cortó con la enzima SacI, se transfirió a una membrana de nylon y se hibridó con el ADNc marcado como sonda. Igualmente, se extrajo ARN, se sometió a electroforesis, se transfirió a una membrana (Northern-blotting) y se hibridó con el ADNc. Además se realizó la técnica de Western-blotting y se probó la proteína codificada por el gen mediante el uso de un anticuerpo específico frente a ella.

Los resultados se muestran a continuación (las personas 1 y 2 son controles sanos y las personas 3, 4, 5, 6 y 7 son enfermos).

¿Cuál puede ser la causa de la enfermedad en cada uno de los individuos enfermos?

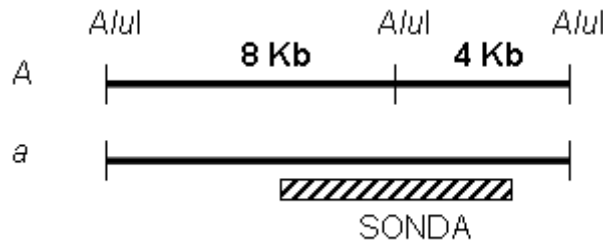


Problema 6. Tras una búsqueda de marcadores moleculares para una especie, se diseña una sonda complementaria al ADN genómico de esta especie en la región indicada en el esquema, y que permite diferenciar tres alelos distintos (A1, A2 y A3). El ADN extraído de diferentes individuos se corta con SacI, se realiza una electroforesis y se transfiere el ADN posteriormente a una membrana de nylon. Esta membrana se hibrida con la sonda (marcada radiativamente) y se realiza una autorradiografía.



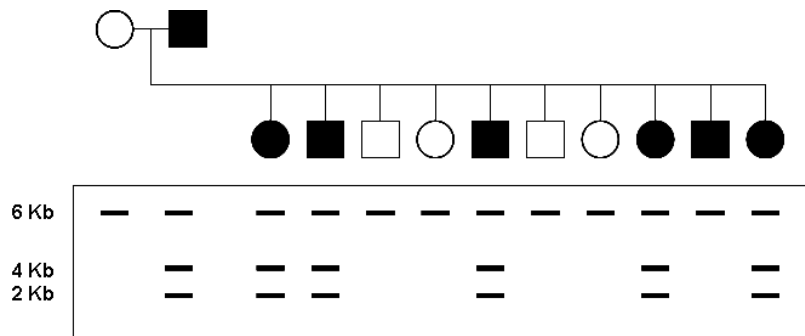
Dibujar esquemáticamente el resultado esperado para: Un homocigoto para A1, un heterocigoto A1A2, un homocigoto A2 y un heterocigoto A1A3.

Problema 7. Un gen autosómico con dos alelos *A* y *a* se diferencian para la enzima de restricción *AluI* según indica la figura. Diseña un experimento para diferenciar los distintos genotipos de una población. Dibuja los posibles resultados.



Problema 8. Se prueban distintas sondas de ADN hibridando con el ADN genómico de los individuos de una familia numerosa en la que algunos miembros están afectados por una enfermedad autosómica dominante de manifestación tardía (aproximadamente a los 40 años). Sobre el Southern-blot obtenido con *TaqI*, una de las sondas detecta un polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). Los patrones del RFLP de cada individuo del pedigrí se muestran en la figura.

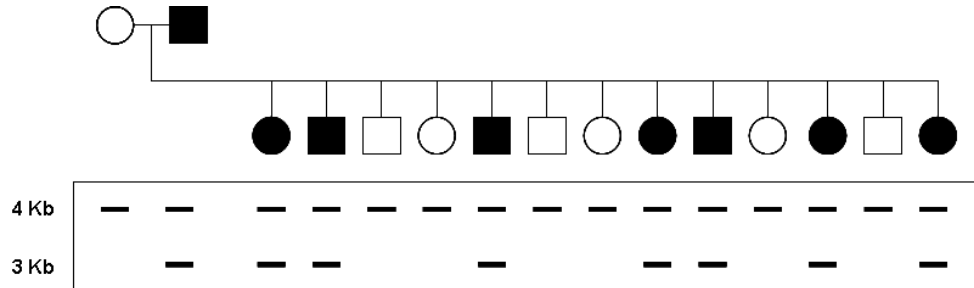
- Explicar los resultados.
- Analizar si existe ligamiento entre el RFLP y el gen causante de la enfermedad.



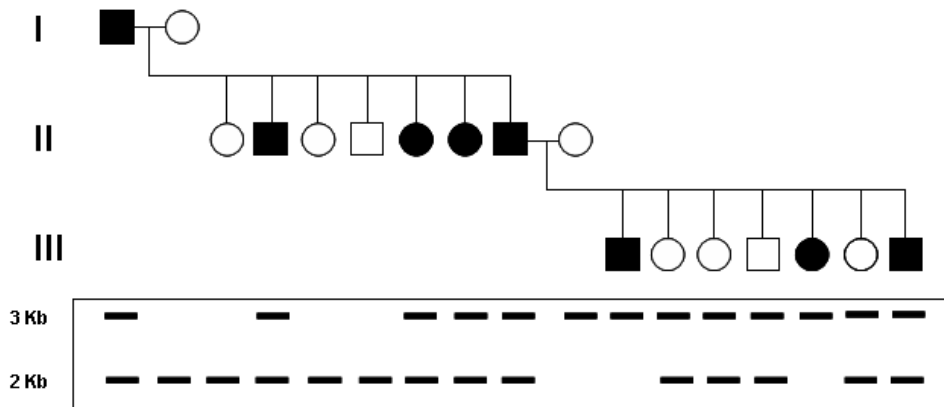
Problema 9. Se probaron distintas sondas de ADN hibridando con el ADN genómico de los individuos de una familia numerosa en la que algunos miembros están afectados por una enfermedad autosómica dominante leve. Sobre el Southern-blot obtenido con EcoRI, una de las sondas detecta un polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). Los patrones del RFLP de cada individuo del pedigrí se muestran en la figura.

a) Explicar los resultados.

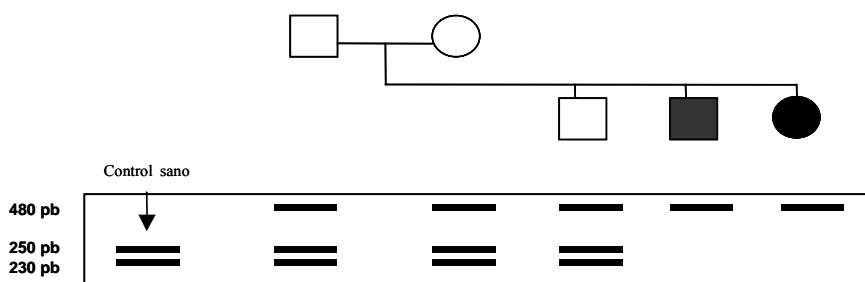
b) Analizar si existe ligamiento entre el RFLP y el gen causante de la enfermedad.



Problema 10. Se extrae ADN genómico de los miembros de una familia en la que existen afectados para una enfermedad autosómica dominante. Se digiere con PvuII y los fragmentos se separan en gel. Tras hibridación tipo Southern-blot con una sonda que detecta un RFLP se obtienen los resultados de la figura. ¿Está ligado el RFLP al gen causante de la enfermedad?



Problema 11. Una enfermedad está asociada a la ausencia de actividad de una enzima determinada. En cada miembro de la familia que se muestra a continuación, se amplificó el exón 2 del gen que codifica dicha enzima y se digirió con la enzima de restricción EcoRI, obteniéndose los siguientes resultados:

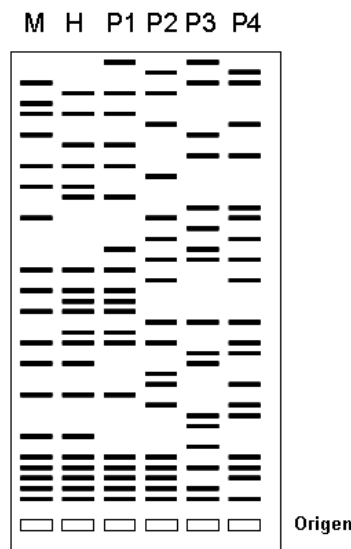


¿Se puede utilizar este marcador como método de diagnóstico? ¿Qué tipo de enfermedad se describe en el pedigrí? Explica, mediante un esquema, los resultados obtenidos a nivel molecular.

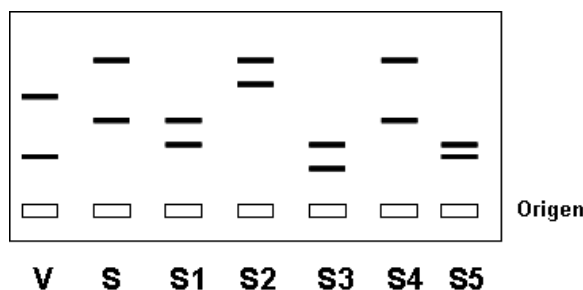
Problema 12. Una sonda detecta un RFLP con dos alelos alternativos de 1,7Kb y 3,8 Kb a partir de ADN de ratón digerido con HindIII. Un ratón, heterocigoto para un alelo dominante que determina cola curvada y con alelos para el RFLP de 1,7Kb y 3,8Kb, se cruza con un ratón silvestre que muestra sólo el fragmento de 3,8Kb. La mitad de los descendientes presenta cola curvada. Al analizar estos ratones con cola curvada para el RFLP, encontramos que un 20% de ellos son homocigotos para el alelo de 3,8Kb y el 80% son heterocigotos para los alelos 3,8Kb y 1,7Kb. a) ¿Está ligado el locus que determina la cola curvada al RFLP?; b) ¿Si lo está, a qué distancia se encuentran?; c) Explica estos resultados mediante un esquema.

Problema 13. Cuatro hombres se disputan la paternidad de un niño. Los forenses deciden utilizar el método de la huella genética para resolver el caso, analizando el ADN de la madre (M), del hijo (H) y de los cuatro posibles padres (P1 a P4). Los resultados obtenidos se muestran en la figura.

- a) ¿Quién es más probable que sea el padre?
- b) Atribuir el mayor número posible de bandas al padre y a la madre.



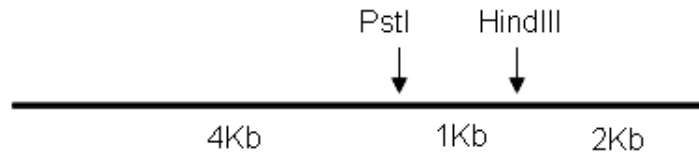
Problema 14. Se extrae el ADN de la sangre de una víctima de violación (V), del semen extraído de su cuerpo (S) y de muestras tomadas de 5 sospechosos (S1, S2, S3, S4 Y S5). Se lleva a cabo un estudio de microsatélites empleando una pareja de cebadores específicos de un locus. Una vez realizada la amplificación con la pareja de cebadores, se obtienen los siguientes resultados:



- a) Explicar los patrones de amplificación obtenidos.
- b) ¿Existe algún sospechoso que parezca culpable?

4. SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

Problema 1.

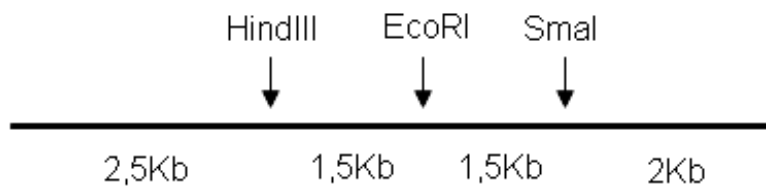


Problema 2

a.



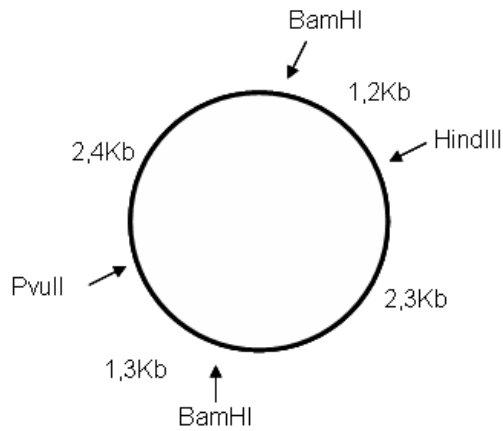
b.



Problema 3.



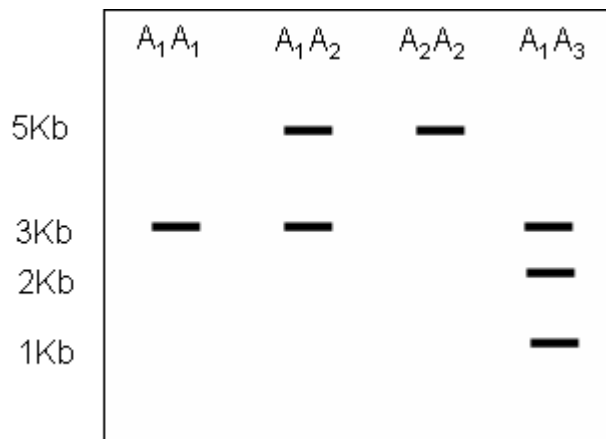
Problema 4.



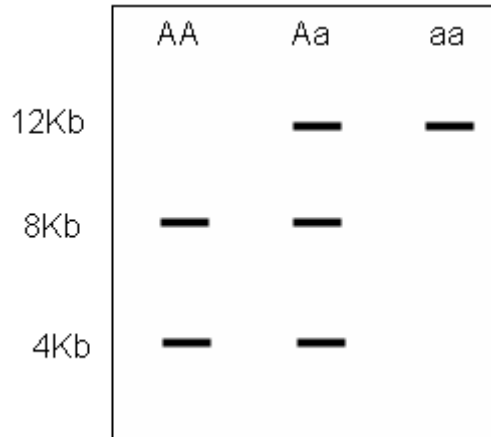
Problema 5.

No se transcribe el gen (individuos 3 y 7) o las proteínas producidas son defectuosas (individuos 4, 5 y 6). El individuo 1 es homocigótico para alelo normal y el 2 es heterocigótico portador de alelo que no se transcribe y produce la mitad de ARNm y de proteína que el 1. Los individuos 3 y 7 son homocigóticos para este último alelo y no producen proteína. Los individuos 4, 5 y 6, son homocigóticos para alelo que se transcribe y produce ARNm de igual longitud que alelo normal pero han sufrido algún cambio que cambia la secuencia de la proteína.

Problema 6.



Problema 7. Se digiere el ADN genómico de los individuos con la enzima AluI, se somete el ADN cortado a una electroforesis y mediante la técnica de Southern-blot se transfieren los fragmentos a una membrana de nylon. Se realiza una hibridación utilizando la sonda para detectar las regiones homólogas a ellas. Los resultados posibles son:



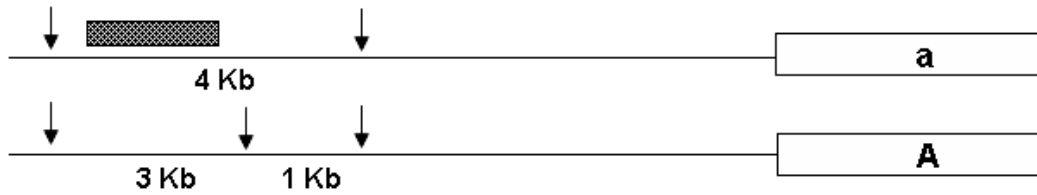
Problema 8.

Están ligados, y una posible interpretación de los resultados se muestra en el siguiente esquema:

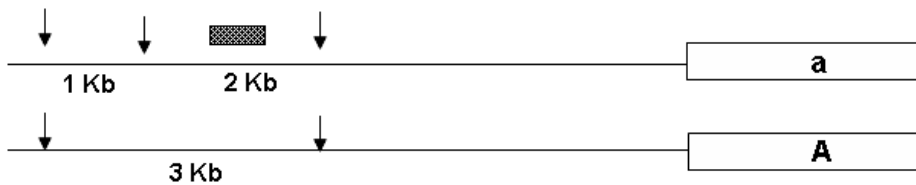


Afectados, Aa (6Kb/4Kb/2Kb); Sanos, aa (6Kb). El genotipo del individuo II-9 es resultado de un entrecruzamiento entre la región que contiene al RFLP y el gen causante de la enfermedad en una de las meiosis del padre.

Problema 9. Están ligados, y una posible interpretación de los resultados se muestra en el siguiente esquema:



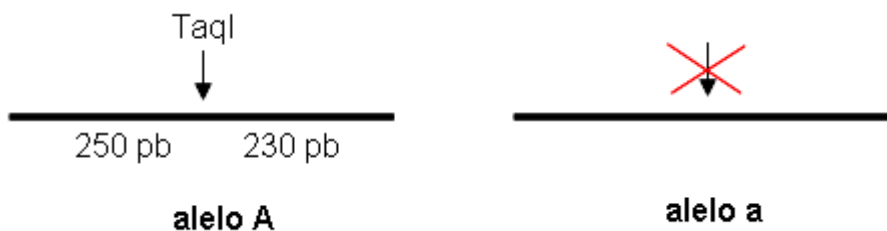
Problema 10. Se encuentran ligados. La interpretación podría ser:



Afectados, Aa (3Kb/2Kb); Sanos aa (2Kb). Esto sería para las generaciones I y II. El individuo II-8 es un individuo procedente de otra familia, en el que, ahora, el alelo a está asociado a la banda 3Kb. Esto hace que el patrón de bandas cambie en la generación III. Así, los afectados Aa (A del padre y a de la madre) sean homocigóticos (3Kb/3Kb) y los sanos aa (a del padre y a de la madre) sean heterocigóticos (3Kb/2Kb).

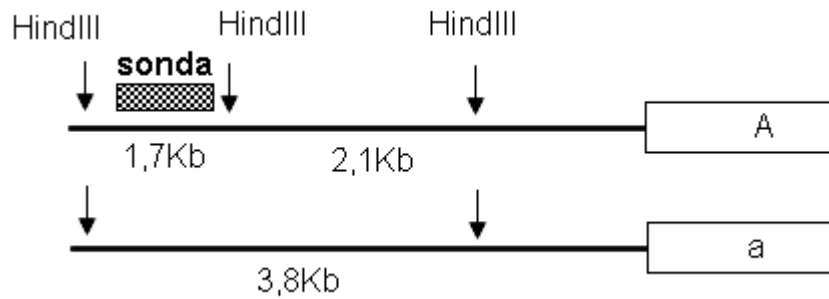
El individuo III-7, es el resultado de un entrecruzamiento entre el RFLP y el gen causante de la enfermedad en el padre heterocigoto (II-7)

Problema 11. Sí. Una enfermedad autosómica recesiva.



Problema 12.

- a) Sí, se encuentran ligados.
- b) 20 u.m.
- c)



Problema 13.

- a) El individuo P1.
- b) La mitad deben de estar presentes en la madre y la otra mitad en el padre.

Problema 14.

- a) Son debidos a la diferencia en el número de repeticiones en tándem
- b) El S4

PROBLEMAS AVANZADOS

1. PROBLEMAS RESUELTOS

Problema 1. En *Drosophila* tenemos cuatro cepas que difieren en el color de los ojos: salvaje, naranja-1, naranja-2 y rosado. Se llevaron a cabo los siguientes cruzamientos entre individuos de líneas puras.

Cruzamiento	F1
Salvaje x naranja-1	Todos salvajes
Salvaje x naranja-2	Todos salvajes
Naranja -1 x naranja-2	Todos salvajes
Naranja -2 x rosado	Todos naranja- 2
F1 (naranja-1x naranja-2) x rosado	¼ naranja-2: ¼ rosado: ¼ naranja-1, ¼ salvaje

¿Qué proporción se esperaría en la F2 si se autofecundase la F1 descendiente del cruzamiento naranja-1 x naranja-2?

Respuesta

Primero analizaremos todos los cruces realizados para poder determinar la dominancia de los alelos implicados y si hay más de un gen que determine el carácter.

Cruce salvaje x naranja-1: El carácter salvaje es dominante sobre naranja -1

Cruce salvaje x naranja-2: El carácter salvaje es dominante sobre naranja – 2

Naranja-1 x naranja-2: Todos salvajes

Este cruce nos permite deducir que existen dos genes diferentes implicados en la determinación del carácter puesto que al cruzar dos individuos mutantes nos aparecen todos los individuos de fenotipo salvaje. Y los genotipos de los individuos serían:

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Naranja-1} & \times & \text{Naranja-2} \\
 \text{AA}bb & & \text{aa}BB \\
 & \downarrow & \\
 \text{F1 AaBb} & \text{todos fenotipo salvaje} &
 \end{array}$$

De aquí podemos deducir que los cruces 1 y 2 serían:

Cruce 1:	Cruce 2:
Salvaje x naranja-1	Salvaje x naranja -2
AABB x AAbb	AABB x aaBB

F1: AABB todos salvajes	AaBB todos salvajes
-------------------------	---------------------

Naranja-2 x rosado: Todos naranja-2. Los genotipos de los individuos serían:

$$\begin{array}{ccc}
 \text{Naranja-2} & \times & \text{rosado} \\
 \text{aa}BB & & \text{aabb} \\
 & \downarrow & \\
 \text{F1 aaBb} & \text{todos naranja -2} &
 \end{array}$$

c)

Cruce 1: $Z^c Z^c \times Z^c W$: Descendencia: $Z^c Z^c$, $Z^c W$

Cruce 2: $Z^C Z^c \times Z^c W$: Descendencia: $Z^C Z^c$, $Z^c Z^c$, $Z^c W$, $Z^c W$

Cruce 3: $Z^C Z^C \times Z^c W$: Descendencia: $Z^C Z^c$, $Z^c W$

Cruce 4: $Z^c Z^c \times Z^c W$: Descendencia: $Z^c Z^c$, $Z^c W$

Cruce 5: $Z^C Z^C \times Z^c W$: Descendencia: $Z^C Z^c$, $Z^c W$

Cruce 6: $Z^C Z^c \times Z^c W$: Descendencia: $Z^C Z^c$, $Z^c Z^c$, $Z^c W$, $Z^c W$

Problema 3. La síntesis de un pigmento en los habitantes de “un mundo feliz”, está controlada por dos genes. El primer gen presenta dos alelos (A,a) y es epistático sobre el segundo gen que también presenta dos alelos (B,b). El alelo A del primer gen transforma un precursor incoloro en una sustancia intermedia también incolora (aa no transforma). Sobre la sustancia intermedia actúa el alelo B del segundo gen que la transforma en un pigmento púrpura (bb no transforma). Hembras diheterocigotas se cruzan con machos que presentan el pigmento verde y que son heterocigotos para el segundo gen. La descendencia tiene la siguiente composición fenotípica:

6/16 hembras con pigmento; 2/16 hembras sin pigmento; 3/16 machos con pigmento; 5/16 machos sin pigmento.

- ¿Qué tipo de interacción génica mantienen esos dos genes?
- ¿Qué genotipos tienen los machos y hembras utilizados en el cruce?
- ¿Qué proporciones fenotípicas se esperan del cruce de las hembras sin pigmento púrpura de la F1 con los machos con pigmento púrpura de esa F1?

Respuesta

a) Solo los individuos con al menos un alelo dominante de cada uno de los genes ($A_B_$) presenta el pigmento, luego **la epistasis es doble recesiva**.

b) Hay diferencias en la composición fenotípica entre machos y hembras en la F1, que hacen pensar que alguno de los genes (o los dos) están ligados al sexo. Si el primer gen está ligado al sexo y el segundo no, las hembras serían $X^A X^a Bb$ y los machos $X^A Y Bb$. Tiene que considerarse que sea el segundo gen el que está ligado al sexo y el primero autosómico y por último tiene que considerarse que ambos estén ligados al sexo. Si se hacen los cruces, se comprueba que es la primera de las opciones la que explica los fenotipos observados en la F1, por tanto **las hembras son $X^A X^a Bb$ y los machos $X^A Y Bb$**

c) Las hembras sin pigmento de la F1 son : **1 $X^A X^a bb$ y 1 $X^a X^a bb$** .
Los machos con pigmento de la F1 son: **1 $X^A Y BB$ y 2 $X^A Y bb$** .

El “pool” de gametos que se forman de las hembras sin pigmento de la F1 es: **3/4 $X^A B$ y 1/4 $X^a b$**

El “pool” de gametos que se forman de los machos con pigmento de la F1 es:

2/6 $X^A B$; 2/6 $Y B$; 1/6 $X^a b$ y 1/6 $Y b$.

La descendencia tendrá por tanto la siguiente composición fenotípica: **11/24 hembras con pigmento; 1/24 hembras sin pigmento; 9/24 machos con pigmento; 3/24 machos sin pigmento.**

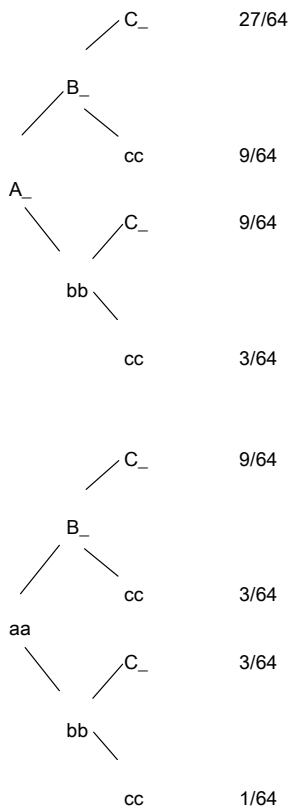
Problema 4. Una determinada especie vegetal puede presentar flores con cuatro coloraciones diferentes dependiendo de su genotipo: plantas con flores moradas, plantas con flores rojas, plantas con flores amarillas y plantas con flores blancas. Cuando se cruzó una planta de flores amarillas con una de flores blancas, la descendencia estuvo compuesta en su totalidad por plantas de flores moradas. La autofecundación de estas plantas de la F1 dio lugar a una F2 compuesta por 27/64 de plantas con flores moradas, 18/64 de plantas con flores rojas, 3/64 de plantas con flores amarillas y 16/64 de plantas con flores blancas.

- Determinar el modo de herencia del color de las flores en esta planta y los genotipos de las plantas de flores amarillas y blancas progenitoras.
- Calcular la probabilidad de obtener plantas de flores amarillas al cruzar dos plantas de flores blancas

Respuesta

a) Si nos fijamos en las proporciones observadas en la F2 del cruzamiento (sesenta y cuatro -avos; en el caso de plantas de flores blancas, 1/4 sería equivalente a 16/64) podremos comprobar que se corresponden con frecuencias esperadas para la segregación de 3 genes con dos alelos. Dado que se trata de un sólo carácter (color de la flor), estamos ante un caso de interacción génica entre tres genes. Para que en la F2 aparezcan estas frecuencias, los progenitores de la F1 deben ser heterocigóticos para los tres genes. Por tanto el genotipo de las plantas de flores moradas de la F1 será: AaBbCc. Dado que la F1 es homogénea, los parentales amarillo y blanco han de ser homocigóticos para todos sus genes. Pero, ¿cuál es su genotipo? Un cruce del tipo AABBCC x aabbcc no puede ser dado que los AABBCC tendrían las flores moradas.

Veamos las clases fenotípicas/genotípicas de la F2 del cruzamiento trihíbrido y sus proporciones:



La proporción 27/64 esperada para el genotipo A_B_C_ nos indica que este genotipo determina fenotipo morado como sabíamos por la F1.

La proporción 3/64 en la que aparecen las plantas de flores amarillas se corresponde con genotipos en los que sólo uno de los genes presenta alelos dominantes (A_bbcc, aaB_cc o aabbC_). La proporción 16/64 resulta de la suma de genotipos en los que al menos uno de los genes se presenta en condición homocigótica recesiva (aa____; ____bb__; ____cc). Si nos fijamos, los genotipos aa____ suman 16/64 (9/64 + 3/64 + 3/64 + 1/64), al igual que los genotipos ____bb__ o los genotipos ____cc).

Este último dato nos puede hacer pensar que alguno de los tres genes ejerce una interacción génica epistática (simple recesiva) sobre el resto de genes. Supongamos que el epistático es el alelo recesivo del gen A/a. Así, los genotipos: aaB_C_, aaB_cc, aabbC_ y aabbcc, que suman 16/64, determinarían el fenotipo blanco.

Si el alelo recesivo del gen A/a fuera el epistático, el genotipo A_bbcc (3/64) determinaría el fenotipo amarillo.

Mientras que los genotipos A_B_cc y A_bbC_ (18/64), determinarían el fenotipo rojo.

¿Qué tipo de interacción existe entre los genes B/b y C/c?

Si nos centramos en los resultados de la segregación de estos dos genes (BbCc x BbCc):

B_C_ : 9/16 Fenotipo púrpura (cuando para A/a son A_)
B_cc: 3/16 Fenotipo rojo (cuando para A/a son A_)
bbC_ : 3/16 Fenotipo rojo (cuando para A/a son A_)
bbcc: 1/16 Fenotipo amarillo (cuando para A/a son A_)

Se trataría de una interacción génica no epistática 9:6:1

Todos estos genotipos darían fenotipo blanco en presencia de aa. Por tanto, el genotipo aa impide la coloración de la flor (fenotipo albino). El genotipo A_ permite la coloración de la flor. En este caso, la presencia simultánea de alelos dominantes de B y C determina el color púrpura, la presencia de alelos dominantes de uno de estos dos genes determina el color rojo, mientras que la ausencia de alelos dominantes para ambos genes determina el color amarillo.

Genotipos de las plantas parentales: AAbbcc (amarillo) x aaBBCC (blanco)

b) Al cruzar plantas blancas entre sí (aa____ x aa____) sólo se pueden obtener descendientes de color blanco (aa____), por tanto la probabilidad de obtener plantas con flores amarillas es cero.

Problema 5. Una especie de mamífero tiene un gen implicado en la determinación de la forma de los dientes (A: forma aplanada; a: forma puntiaguda). A 10 unidades de mapa está localizado otro gen que determina la presencia o ausencia de pelo en el hocico (B: con pelo; b: sin pelo). En el mismo cromosoma está localizado un tercer gen C para el que una mutación recesiva interfiere con el desarrollo completo de la cola (C: desarrollo normal; c: desarrollo incompleto). La ordenación de estos tres genes en el cromosoma es A-B-C. Sabiendo que el valor de la interferencia es del 0.4 y que se han producido 50 individuos dobles recombinantes, determinar el número de individuos de cada genotipo y fenotipo de entre 2000 descendientes de un cruzamiento prueba de un macho triheterocigótico cuyo padre tenía dientes aplanados, pelo en el hocico y

cola incompleta y cuya madre tenía dientes puntiagudos, carecía de pelo en el hocico y tenía cola normal.

Respuesta

El cruzamiento prueba es AaBbCc x aabbcc. Dado que los tres genes están ligados, lo primero que debemos determinar son las relaciones de acoplamiento/repulsión entre los alelos de estos genes. Dado que los padres del heterocigoto eran:

Padre: dientes aplanados, pelo en el hocico y cola incompleta (AABBcc)
 Madre: dientes puntiagudos, sin pelo en el hocico y cola normal (aabbCC)

Las relaciones son: A/a y B/b en acoplamiento entre ellos y en repulsión con respecto a C/c:

ABc/abC

Los gametos y descendientes del cruzamiento prueba del trihíbrido:

Parentales:

ABc	AaBbcc	Dientes aplanados, con pelo en el hocico y cola incompleta
abC	aabbCc	Dientes puntiagudos, sin pelo en el hocico y cola normal

Recombinantes entre A/a y B/b:

AbC	AabbCc	Dientes aplanados, sin pelo en hocico y cola normal
aBc	aaBBcc	Dientes puntiagudos, con pelo en hocico y cola incompleta

Recombinantes entre B/b y C/c:

ABC	AaBbCc	Dientes aplanados, con pelo en hocico y cola normal
abc	aabbcc	Dientes puntiagudos, sin pelo en hocico y cola incompleta

Dobles recombinantes:

Abc	AAbbcc	Dientes aplanados, sin pelo en hocico y cola incompleta
aBC	aaBbCc	Dientes puntiagudos, con pelo en hocico y cola normal

Para calcular la cantidad de descendientes de cada tipo de un total de 2000 tenemos que tener en cuenta cuántos descendientes recombinantes y dobles recombinantes se obtendrían en el conjunto de la descendencia para lo que partiríamos de dos datos: distancias genéticas entre los tres genes y valor de la interferencia. Nos falta el dato de la distancia entre B/b y C/c, pero tenemos el valor de la interferencia y el número de dobles recombinantes obtenidos. Por tanto, a partir del valor del coeficiente de coincidencia podremos determinar la distancia entre B/b y C/c:

$$I = 0.4; CC=1-0.4=0.6; CC=0.6=DRO/DRE=50/R_{A-B} \times R_{B-C} \times 2000=50/0.1 \times R_{B-C} \times 2000$$

$$R_{B-C}=0.42$$

Por tanto:

$$R_{A-B}=0.10=R_{A-B}+DR/2000=R_{A-B}+50/2000; R_{A-B}=150$$

$$R_{B-C}=0.42=R_{B-C}+DR/2000=R_{B-C}+50/2000; R_{B-C}=790$$

Los parentales: 2000-150-790-50=1010

Y así:

Parentales:

ABc AaBbcc Dientes aplanados, con pelo en el hocico y cola incompleta: 505

abC aabbCc Dientes puntiagudos, sin pelo en el hocico y cola normal: 505

Recombinantes entre A/a y B/b:

AbC AabbCc Dientes aplanados, sin pelo en hocico y cola normal: 75

aBc aaBBcc Dientes puntiagudos, con pelo en hocico y cola incompleta: 75

Recombinantes entre B/b y C/c:

ABC AaBbCc Dientes aplanados, con pelo en hocico y cola normal: 395

abc aabbcc Dientes puntiagudos, sin pelo en hocico y cola incompleta: 395

Dobles recombinantes:

Abc AAbbcc Dientes aplanados, sin pelo en hocico y cola incompleta: 25

aBC aaBbCc Dientes puntiagudos, con pelo en hocico y cola normal: 25

Problema 6. En un laboratorio en el que trabajaban con una especie de díptero encontraron una hembra que tenía una mutación que alteraba la forma del ala. Al cruzarla con un macho normal obtuvieron una F1 compuesta por 1/3 de hembras normales, 1/3 de hembras mutantes y 1/3 de machos normales. El cruzamiento entre las hembras normales y los machos normales de la F1, produjo una F2 enteramente normal. Sin embargo, el cruzamiento de las hembras mutantes con los machos de la F1, produjo 1/3 de hembras normales, 1/3 de hembras mutantes y 1/3 de machos normales.

Explicar estos resultados.

Respuesta

La ausencia de machos mutantes en cualquiera de las descendencias de los cruces realizados nos puede hacer pensar en la naturaleza letal de la mutación. Dado que en algunos cruzamientos, los resultados obtenidos difieren entre machos y hembras, cabría pensar también que, además, el gen mutado está situado en el cromosoma X. En este caso, los machos hemicigóticos portadores del alelo mutante serían inviables. Faltaría determinar si la mutación es dominante o recesiva.

Si fuera recesiva, y letal, las hembras mutantes morirían. Aún en el caso de que la mutación no fuese letal, la F1 habría estado compuesta por hembras normales y machos mutantes. Además al cruzar hembras y machos normales, sólo se obtiene descendencia normal. Por tanto, cabe suponer que la mutación es dominante.

Así, el primer cruzamiento entre la hembra mutante y el macho normal:

P: $X^A X^a$ x $X^a Y$

F1: $X^A X^a$ $X^a X^a$ $X^a Y$ ~~$X^A Y$~~

El cruzamiento entre las hembras normales y los machos normales de la F₁:

P: X^aX^a x X^aY

F₁: X^aX^a X^aY

Y el cruzamiento de las hembras mutantes con los machos de la F₁:

P: X^AX^a x X^aY

F₁: X^AX^a X^aX^a X^aY ~~X^AY~~

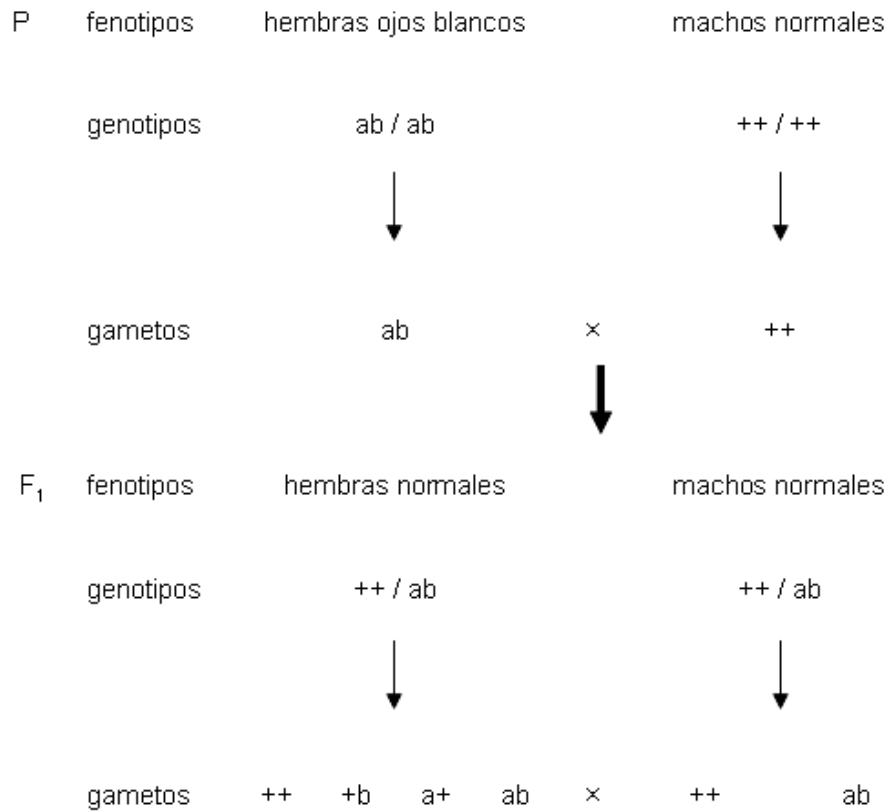
Problema 7. En cierta especie de insecto, los ojos pueden ser de color negro, rojo, marrón o blanco. Cuando se cruzaron hembras mutantes de raza pura, con ojos de color blanco, con machos normales de ojos negros, también de raza pura, se obtuvo una F₁ completamente normal. Sin embargo, la F₂ presentó una distribución fenotípica no muy común: negro 5/8, rojo 1/8, marrón 1/8 y blanco 1/8. ¿Como podemos explicar estos resultados, teniendo en cuenta que en este insecto, como en *Drosophila*, no se produce recombinación entre los cromosomas de los machos?

Respuesta

La existencia de cuatro formas fenotípicas distintas para un mismo carácter sugiere un caso de interacción génica no epistática entre dos genes, ambos implicados en determinar el color de los ojos en ese insecto.

A_ B_	A_ bb	aa B_	aa bb
9	3	3	1
Negro	Rojo	Marrón	Blanco

Por otra parte, el hecho de que las frecuencias fenotípicas de la F₂ no se den en fracciones de dieciseisavos, sino de octavos, indica que el cuadro de Punnett del que se extraen esas frecuencias fenotípicas no tiene 16 sino 8 casillas, lo que implica que uno de los sexos produce cuatro tipos de gametos, mientras que el otro sólo produce dos. Si tenemos en cuenta además el dato que proporciona el enunciado, según el cual no hay recombinación en los machos, podemos sospechar son éstos los que producen sólo dos tipos de gametos (los parentales), y que los dos genes implicados en este carácter se localizan en el mismo cromosoma (no podemos saber aún si están ligados o no). Según esta hipótesis, los cruces planteados para la generación parental y la F₁ serían:



La F₂ saldrá del cruce entre estos cuatro tipos distintos de gametos femeninos y los dos tipos distintos de gametos masculinos, según este cuadro de Punnet:

gametos	++	+b	a+	ab
++	++ / ++ (negro)	++ / +b (negro)	++ / a+ (negro)	++ / ab (negro)
ab	ab / ++ (negro)	ab / +b (rojo)	ab / a+ (marrón)	ab / ab (blanco)

Vemos que de ocho genotipos distintos en la F₂, cinco (5/8) son negros, uno (1/8) es rojo, uno (1/8) es marrón y uno (1/8) es blanco, lo que coincide plenamente con las proporciones fenotípicas indicadas en el enunciado, apoyando así la hipótesis planteada respecto al modo de herencia del carácter y la localización de los dos genes en un mismo cromosoma. Además, el hecho de que los resultados muestren que los cuatro tipos de gametos producidos por las hembras dihíbridas se forman con igual proporción (1/4 de cada uno de ellos), implica que los dos genes son independientes a pesar de estar localizados en el mismo cromosoma. Si estuviesen ligados, las proporciones de esos cuatro tipos de gametos no sería iguales y las de los ocho genotipos resultantes no serían fracciones con denominador 8.

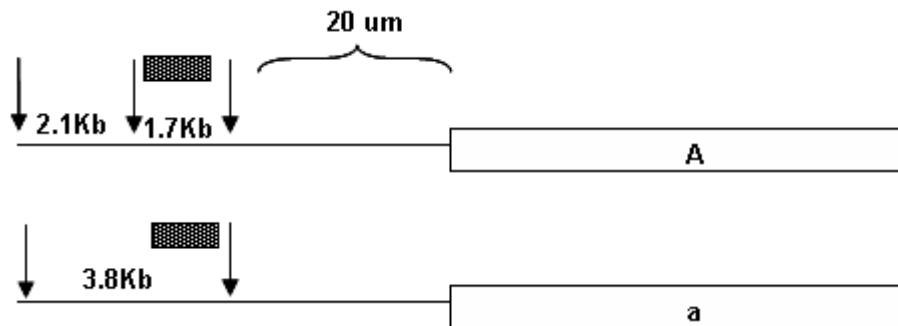
Problema 8. Una sonda detecta un RFLP con dos alelos alternativos de 1,7Kb y 3,8 Kb a partir de ADN genómico de ratón digerido con HindIII. Un ratón heterocigoto para un alelo dominante que determina cola curvada y con alelos para el RFLP de 1,7Kb y

3,8Kb, se cruza con un ratón silvestre que muestra solo el fragmento de 3,8 Kb. La mitad de los descendientes presenta cola curvada. Al analizar estos ratones con cola

curvada para el RFLP, encontramos que un 20% de ellos son homocigotos para el alelo 3,8Kb y el 80% son heterocigotos para el RFLP. Explica los resultados obtenidos a nivel fenotípico y relaciona estos resultados con los obtenidos a nivel del marcador molecular.

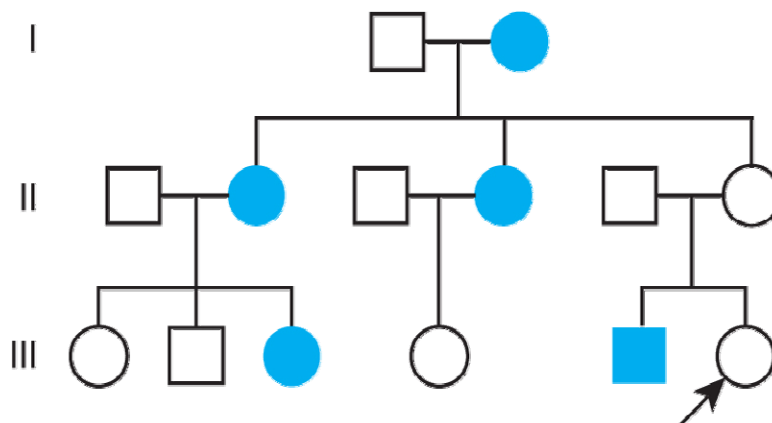
Respuesta

- El ratón de cola curvada corresponde al genotipo Aa, mientras que el silvestre es de genotipo aa.
- En cuanto al RFLP, el alelo A se corresponde el fragmento de 1,7Kb, mientras que el a, se corresponde con el de 3,8Kb.
- Al hacer el cruzamiento $Aa (1,7/3,8) \times aa (3,8/3,8)$, el resultado es del 50% Aa y 50% aa.
- Los individuos heterocigotos, deben de ser para el RFLP 1,7/3,8, sin embargo, el 20% son 3,8/3,8. Esto significa, que estos individuos son recombinantes entre el marcador RFLP y el gen responsable de la forma de la cola. De esta forma, el RFLP y el gen, estarían separados por 20u.m
- Un esquema a nivel molecular quedaría de esta forma (en donde el rectángulo sombreado corresponde con la sonda empleada y las flechas señalan sitios de corte para HindIII):



Problema 9. En el siguiente pedigrí se muestra la transmisión de la deformidad de la mano hendida (trastorno autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia del 70%).

¿Qué probabilidad tiene un hijo nacido de III-6 y un varón normal no consanguíneo de presentar el trastorno?



Llamemos D al alelo para la deformidad y d al normal. El alelo D ya está en la familia desde la generación I, así que el hijo que tiene II-6 debe haberlo recibido de ella. Debemos suponer por tanto que II-6 es portadora.

Los padres de III-6 son Dd y dd. Este cruce debería dar 1/2 de hijos Dd y 1/2 de hijos dd. En total, serían afectados el 70% de los Dd: $0,5 \times 0,7 = 0,35$ y no afectados, todos los dd más el 30% de los Dd: $0,5 + 0,5 \times 0,3 = 0,65$

Por tanto, entre los no afectados (caso de III-6), serán dd: $0,5/0,65 = 0,769$ y serán Dd: $0,15/0,65 = 0,231$. Ésta es la probabilidad de que III-6 sea portadora.

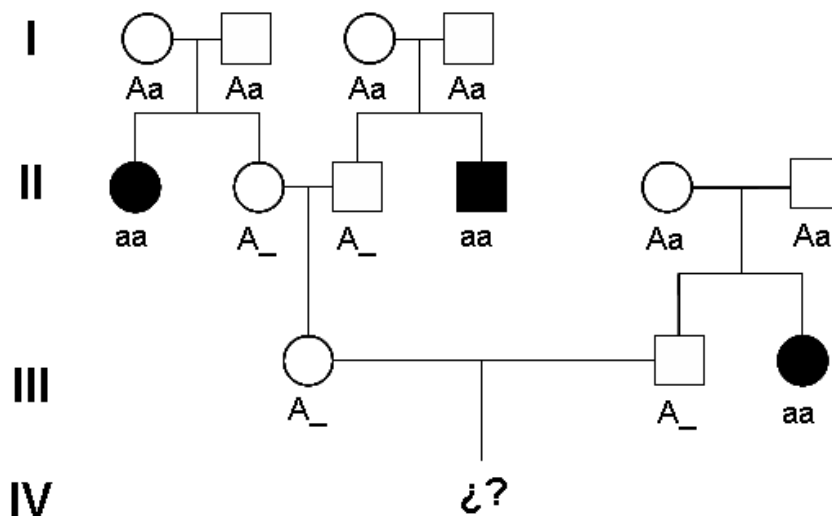
El cruce que nos piden debería ser Dd x dd (ya que es de suponer que el varón no es portador del alelo D puesto que no pertenece a la familia). Habría que multiplicar la probabilidad de que III-6 fuera Dd por la probabilidad de que un hijo nacido de Dd x dd fuera Dd con penetrancia del alelo D: $0,231 \times 0,35 = 0,081$

Problema 10. La enfermedad de Tay-Sachs es un error del metabolismo humano que produce la muerte temprana en homocigosis recesiva. Una pareja fenotípicamente normal que desea tener hijos acude a un consejero genético. El hombre tuvo una hermana que murió de la enfermedad y la mujer, un tío paterno y una tía materna que murieron también de dicha enfermedad.

- a) Dibujar la genealogía de las familias de esta pareja.
- b) Calcular la probabilidad de que tanto el hombre como la mujer sean portadores del alelo causante de la enfermedad de Tay-Sachs.
- c) ¿Cuál es la probabilidad de que ninguno de los dos sea portador?
- d) ¿Cuál es la probabilidad de que uno de ellos sea portador y el otro no?

Respuesta

a)



b) Probabilidad de que el hombre sea portador (Aa). Dado que es fenotípicamente normal, su genotipo será AA o Aa. Como sus padres son heterocigóticos (al tener una hija enferma y ser fenotípicamente normales), la probabilidad es 2/3.

Probabilidad de que la mujer sea portadora (Aa). Depende del genotipo de sus padres. Estos pueden ser AA o Aa. Dado que los abuelos son heterocigóticos, la probabilidad de que los padres sean homocigóticos AA es 1/3 y la de que sean heterocigóticos es 2/3. Posibilidades alternativas:

1. Madre II-2 AA (1/3) x Padre II-3 AA (1/3) → Probabilidad de tener hija Aa (III-1)= 0
2. Madre II-2 AA (1/3) x Padre II-3 Aa (2/3) → Probabilidad de tener hija Aa (III-1)= 1/2
3. Madre II-2 Aa (2/3) x Padre II-3 AA (1/3) → Probabilidad de tener hija Aa (III-1)= 1/2
4. Madre II-2 Aa (2/3) x Padre II-3 Aa (2/3) → Probabilidad de tener hija Aa (III-1)= 2/3

Así, la probabilidad de que III-1 sea heterocigótica siendo fenotípicamente normal es:

$$(1/3 \times 1/3 \times 0) + (1/3 \times 2/3 \times 1/2) + (2/3 \times 1/3 \times 1/2) + (2/3 \times 2/3 \times 2/3) = 0 + 1/9 + 1/9 + 8/27 = 14/27 = 0.518$$

Luego, la probabilidad de que ambos (III-1 y III-2) sean heterocigóticos es:

$$14/27 \times 2/3 = 28/81 = 0.34$$

c) La probabilidad de que III-2 no sea portador (AA) es 1/3.

La de que III-1 no sea portadora (AA):

1. Madre II-2 AA (1/3) x Padre II-3 AA (1/3) → Probabilidad de tener hija AA (III-1)= 1
2. Madre II-2 AA (1/3) x Padre II-3 Aa (2/3) → Probabilidad de tener hija AA (III-1)= 1/2

3. Madre II-2 Aa (2/3) x Padre II-3 AA (1/3) → Probabilidad de tener hija AA (III-1)= 1/2
4. Madre II-2 Aa (2/3) x Padre II-3 Aa (2/3) → Probabilidad de tener hija AA (III-1)= 1/3

Es decir:

$$(1/3 \times 1/3 \times 1) + (1/3 \times 2/3 \times 1/2) + (2/3 \times 1/3 \times 1/2) + (2/3 \times 2/3 \times 1/3) = 1/9 + 1/9 + 1/9 + 4/27 = 13/27 = 0.482$$

Y, por tanto, la probabilidad de que ambos (III-1 y III-2) sean homocigóticos es:

$$13/27 \times 1/3 = 13/81 = 0.16$$

d) Hay dos posibilidades:

Que III-1 sea heterocigótica y III-2 sea homocigótico o que, alternativamente, III-1 sea homocigótica y III-2 sea heterocigótico:

$$(14/27 \times 1/3) + (13/27 \times 2/3) = 14/81 + 26/81 = 0.494$$

Problema 11. En el caso de una enfermedad humana autosómica recesiva:

- a) Si dos progenitores normales tuviesen una hija con la enfermedad y un hijo normal, ¿cuál es la probabilidad de que el hijo sea portador del alelo recesivo?
- b) Si ese hijo se casase con una mujer normal cuyo hermano estuviese afectado por dicha enfermedad, ¿cuál es la probabilidad de que el primer descendiente de dicho matrimonio esté afectado?
- c) En ese mismo caso anterior, ¿cuál sería la probabilidad de que tuvieran 4 hijos normales y 2 enfermos?
- d) Si el primer hijo nacido del matrimonio b estuviera afectado, ¿cuál sería la probabilidad de que el segundo hijo también lo esté?

Respuesta

a) Dado que ambos progenitores deben ser heterocigóticos al tener una hija con la enfermedad, la probabilidad de que su hermano sea portador es $2/3$.

b) Para tener un hijo afectado por la enfermedad ambos deben ser heterocigotos. La probabilidad de que él sea heterocigótico es $2/3$ como hemos mencionado en el apartado (a). La probabilidad de que la mujer sea heterocigótica depende del genotipo de los padres. Dado que su hermano tiene la enfermedad, sus padres son heterocigóticos y, por tanto, la probabilidad de que ella también lo sea es $2/3$. Así, la probabilidad de tener un hijo enfermo, siendo ambos progenitores Aa, es:

$$2/3 \times 2/3 \times 1/4 = 1/9$$

c) Si la probabilidad de que tengan un hijo enfermo es $1/9$, la de que lo tengan sano es $8/9$. Como existen diferentes posibilidades alternativas de tener 4 hijos sanos y 2 enfermos:

$$P = \frac{6!}{4!2!} (8/9)^4 (1/9)^2 = 0.07$$

d) Con este dato, se confirma que ambos progenitores son heterocigóticos y la probabilidad independiente de que ambos tengan un nuevo hijo aa es $1/4$.

CASOS PRÁCTICOS

Dos síndromes para una alteración genética y viceversa

En el servicio de estudios genéticos y reproducción asistida del hospital Wellington de Madison (Wisconsin) se reportaron los casos de dos pacientes no emparentados: un niño, Eric, de 3 años y una niña, Angee, de 4 que presentaban ambos un cierto retraso mental aunque diferían para otras alteraciones clínicas analizadas. Así, el varón presentaba hipotonía, hipogonadismo, estatura corta, hiperfagia y obesidad, mientras que la niña mostraba una ausencia casi total de lenguaje, facies risueña, epilepsia, microcefalia y mentón prominente. Ambos pacientes eran los primogénitos de dos familias con padres fenotípicamente normales y habían nacido tras un embarazo y parto que habían transcurrido con normalidad y sin contacto de la madre con fármacos o productos teratogénicos. Consultadas ambas familias acerca de la posible existencia de antecedentes familiares de cuadros clínicos similares se concluyó que ambos pacientes eran los primeros individuos afectados en sus respectivas familias. El estudio cariotípico estaba perfectamente indicado por lo que tras analizar varias preparaciones cromosómicas de Eric y Angee, sometidas a bandejo G, el laboratorio de citogenética del servicio demostró la existencia, en ambos pacientes, de una misma deleción que afectaba a la misma región cromosómica del mismo cromosoma.

El estudio de ambos casos concluyó que una misma deleción cromosómica está causando dos cuadros fenotípicos patológicos completamente distintos.

Pregunta 1

¿Cuál de las siguientes afirmaciones te parece adecuada para explicar la particular situación anteriormente descrita?

- a.- La deleción afecta a una región de heterocromatina
- b.- La deleción tiene una "expresividad variable"
- c.- La deleción afecta al cromosoma X
- d.- La deleción se localiza en un autosoma
- e.- La deleción cromosómica es autosómica y afecta a genes improntados
- f.- La deleción no debe ser la responsable ya que en heterocigosis no debería tener efecto alguno.

Los cuadros clínicos descritos son compatibles con los mostrados en el Síndrome de Prader-Willi (PWS), en el caso de Eric, y de Angelman (AS), en el caso de Angee. Ambos síndromes se producen por una deleción en heterocigosis del brazo largo del cromosoma 15, afectando al segmento 15q11-q13, con la particularidad de que si el cromosoma delecionado es de origen paterno se produce un síndrome de Prader-Willi y si es heredado de la madre, el individuo afectado muestra un síndrome de Angelman. Ambos síndromes son muy distintos desde el punto de vista fenotípico y afectan de igual modo a individuos de ambos sexos.

La consecuencia de esta situación cromosómica es que los individuos afectados por estos síndromes heredan de solo uno de sus progenitores la información genética correspondiente al segmento delecionado. Si el origen paterno (PWS) o materno (AS) del cromosoma delecionado está haciendo que la expresión de esa alteración sea tan distinta tenemos que pensar que el fenómeno está relacionado con la impronta genómica, es decir, que los genes que contiene el segmento delecionado en ambos síndromes, se transmiten con un patrón de expresión distinto dependiendo de si lo

transmite el padre o la madre. Todo esto nos hace ver la importancia del origen parental de un cromosoma en la expresión génica de su contenido génico.

Pregunta 2

¿Cómo crees que podría haberse producido en ambos casos esta deleción?

- a.- Se produjo “de novo” en el cigoto que dio lugar al individuo
- b.- Se produjo durante la meiosis de uno de sus progenitores mediante un crossing-over desigual
- c.- Uno de los progenitores era portador de la deleción

Discute la adecuación de cada una de estas respuestas

Varios meses más tarde en una Reunión Nacional de Expertos en Diagnóstico Genético, otro grupo de investigadores pertenecientes al Departamento de Consejo y Diagnóstico Genético de la empresa Chromogen con sede en Boston, presentaron el caso de un paciente de 5 años de edad y sexo masculino con síndrome de Angelman pero cuyo cariotipo no evidenciaba ninguna deleción en el cromosoma 15, portando dos cromosomas 15 citogenéticamente normales.

Pregunta 3

¿De qué forma un cariotipo aparentemente normal puede dar lugar a un síndrome de Angelman? ¿Puedes imaginar alguna anomalía en el cariotipo que pasara inadvertida a los analistas?

Ciertamente, es posible encontrar en algunos individuos un cariotipo equivalente, a nivel funcional, a la presencia de la deleción 15q11-q13 de origen materno que da lugar al síndrome de Angelman. Esto ocurre cuando los dos cromosomas 15 del individuo proceden de su padre. Esta situación es lo que se conoce como disomía uniparental y aparece cuando los dos miembros de un par cromosómico se heredan de un mismo progenitor. La condición cromosómica de disomía parental se conoce desde hace más de dos décadas y cada vez son más numerosos los cuadros clínicos, sospechosos de enfermedad genética, que acaba diagnosticándose en algunos individuos en base a la existencia de una disomía parental. Algunos ejemplos son la fibrosis quística, la osteogénesis imperfecta, la atrofia muscular espinal de tipo III o la distofia muscular de Duchenne.

Así pues, una misma deleción puede dar lugar a dos síndromes distintos (PWS y AS) y un mismo síndrome, como el AS, puede estar producido por dos alteraciones genéticas diferentes (deleción y disomía uniparental)

Pregunta 4

¿Podrías aventurar un mecanismo que posibilite la disomía uniparental?

Pregunta 5

La disomía uniparental también podría producir un síndrome de Prader-Willis. ¿Estás de acuerdo con esta afirmación?

El diagnóstico definitivo de una disomía parental necesita de una serie de análisis que permitan establecer el origen parental de los dos cromosomas homólogos.

Pregunta 6

¿Que técnicas emplearías para determinar el origen parental de una pareja cromosómica?

Realmente, hay varios subtipos de síndromes de Prader-Willi y Angelman de acuerdo a su origen genético. La mayoría de los casos descritos en ambos síndromes, casi un 70%, se debe a una microdelección, de unas 4Mb, en el brazo largo del cromosoma 15, pero en aproximadamente un 20% de los casos comunicados de PWS y un 2% de los casos de AS son debidos a la ausencia del cromosoma 15 paterno o el materno como consecuencia de una disomía uniparental materna o paterna, respectivamente. Una tercera posible causa (1%) la encontramos en el mal funcionamiento de los centros de impronta en la región del cromosoma 15 implicada. También son posibles otras causas como las translocaciones.

Pregunta 7

La disomía uniparental ¿debería ser también valorada como posible causa para el esclarecimiento de las siguientes alteraciones genéticas?

- a.- determinada por un alelo recesivo cuando ambos progenitores son portadores
- b.- determinada por un alelo recesivo cuando solo conocemos como portador a uno de los progenitores
- c.- determinada por un alelo dominante cuando solo uno de los progenitores es portador
- d.- expresada en una hembra cuyos padres no están afectados del carácter recesivo ligado al sexo.

Recursos útiles para el estudio del caso

- Atlas of Genetics and Cyogenetics of Oncology and Haematology: <http://atlasgeneticsoncology.org/>
- Biblioteca virtual Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Annual Reviews web sites: <http://www.annualreviews.org/loi/genom>
- European Journal of Human Genetics: <http://www.nature.com/ejhg/index.html>
- Libros de texto de Genética y citogenética humana y clínica.
- Books google: <http://books.google.com/>
- Bookshelf: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>

Polimorfismos y susceptibilidad genética

En una zona de agricultura intensiva andaluza han comenzado a acudir a los servicios de urgencias niños y adultos que comparten una serie de síntomas que no están asociados a ninguna enfermedad en particular. Los síntomas son náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, vértigo, visión borrosa, taquicardia y espasmos musculares. Todas las personas afectadas acudieron a los servicios sanitarios en la última semana del mes de septiembre, y la mayoría de ellas afirmaron haber notado síntomas similares, aunque más leves, unos meses atrás. Cuando se trataba de varios miembros de una misma familia, uno o los dos progenitores presentaban molestias más intensas que los hijos, y no todos los hijos estaban afectados. Prácticamente todos los adultos afectados resultaron ser trabajadores de invernaderos. No obstante, compañeros de los afectados que trabajaban en los mismos invernaderos no presentaban ninguno de los síntomas aunque algunos de sus hijos sí que los presentaban. Los afectados eran igualmente hombres y mujeres, niños y niñas. En todos los casos, los síntomas remitieron en unos días.

Pregunta 1

¿Cuál es la causa más probable de la presencia de estos síntomas en la población? Explique las razones para su elección y justifique el porqué no puede ser debido al resto de las opciones.

- a) Enfermedad causada por un alelo autosómico recesivo.
- b) Enfermedad causada por un alelo autosómico dominante.
- c) Una enfermedad rara.
- d) Enfermedad debida a un gen ligado al sexo.
- e) Un compuesto químico utilizado en agricultura que es tóxico.
- f) Una intoxicación alimentaria.

Pregunta 2

Identificar la base genética responsable de la diferente susceptibilidad de los individuos a los efectos tóxicos de los insecticidas organofosforados.

Pregunta 3.

Diseñar un experimento para identificar los SNPs presentes en los alelos del gen que codifica para la enzima PON1 en la población andaluza de la región.

Pregunta 4.

¿Cómo podrían identificarse otros genes candidatos de interés que pudieran ser responsables de la mayor susceptibilidad genética de algunas personas a estos insecticidas?

Pregunta 5.

¿Podría darse alguna recomendación para evitar los efectos de posibles exposiciones a estos insecticidas a las personas más susceptibles?

Otros temas de discusión:

- Haplotipos
- Citar otras posibles circunstancias en las que el estudio de SNPs fuera apropiado.
- Utilidad general de pruebas genéticas individualizadas.
- Privacidad de resultados derivados de análisis genéticos.
- Estado actual de las leyes de protección de datos genéticos.

Recursos útiles para el estudio del caso

- Libros de texto de Genética General

Recursos en Internet:

- Base de datos Genebank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), secuencia gen PON1.
- Base de datos Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), bibliografía específica.
- Base de datos OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)

Proyecto Inocencia

El Proyecto Inocencia (<http://www.innocenceproject.org>) comenzó en una clínica sin ánimo de lucro, creada en 1992 en la Facultad de Derecho Benjamin N. Cardozo, de Nueva York. Es una ONG que investiga y presenta a la Justicia casos en que un análisis de material genético posterior a la sentencia podría constituir una prueba concluyente de inocencia. Estudiantes de Derecho manejan los casos, supervisados por un equipo de abogados y personal de la clínica. Uno de sus fundadores es Barry C. Scheck, conocido como el abogado que mediante una prueba basada en análisis de ADN, logró la absolución del jugador de fútbol americano O. J. Simpson, acusado del asesinato de su esposa en 1995. El cofundador es el abogado Peter J. Neufeld. La mayoría de los clientes son pobres, olvidados, y ya agotaron todas las vías legales para demostrar su inocencia. Miles están a la espera de la evaluación de sus casos. Actualmente, existen "Proyectos Inocencia" en la mayoría de los estados de Estados Unidos y Canadá, y se está extendiendo a Colombia y Costa Rica. La Red Inocencia, un grupo de facultades de derecho, escuelas de periodismo y bufetes públicos de todo el país, ayuda a los reclusos que intentan probar su inocencia, tanto si los casos requieren llevar a cabo análisis de ADN como si no lo requieren.

El Proyecto Inocencia ha logrado, gracias a análisis de ADN y otras pruebas, la libertad de 261 personas condenadas por error en Estados Unidos, muchas de ellas en el corredor de la muerte y algunas de las cuales lograron escapar de la ejecución en el último momento. El problema es que la exoneración de culpa llegó demasiado tarde para algunos, una media de 13 años después. Muy pocos han sido compensados y ninguno consigue superar ese capítulo. La mayoría son personas sin antecedentes delictivos y un 70% de ellas pertenecen a minorías. Actualmente, la demanda de estos servicios se ha disparado. El personal de la ONG, ayudado por estudiantes de Derecho, examina en estos momentos más de 200 casos en nombre de convictos que quieren que se les realicen las pruebas de ADN. Tienen más de 1.500 cartas de reclusos que piden que les represente, que aún no han tenido tiempo de analizar, y cerca de 4.000 solicitudes pendientes.

Caso de Larry Mayes

Uno de estos casos fue el de Larry Mayes, de Indiana, acusado de violación y robo y que, tras 18 años en la cárcel, gracias a pruebas de ADN, fue declarado inocente.

En octubre del año 1980, dos asaltantes entraron en una gasolinera de Hammond, Indiana, y amenazaron a la dependienta con un arma de fuego, le exigieron que les diera dinero y la obligaron a marcharse con ellos. La mujer fue golpeada con un arma y violada. Después, la dejaron en libertad.

La descripción que hizo la mujer de sus asaltantes y su posterior identificación fueron utilizadas para condenar a Larry Mayes, en 1982, a 80 años de cárcel por los cargos de violación, robo y atentado al pudor. Según la descripción de la víctima, uno de los asaltantes era mucho más alto y corpulento que el otro. La víctima examinó una serie de fotografías e identificó a Mayes como el asaltante de menor tamaño, aunque previamente no había podido reconocerlo en dos ruedas de sospechosos a las que asistió. Ninguna de las huellas dactilares que se encontraron en la escena del crimen pertenecía a Larry. Se realizaron pruebas serológicas con muestras del agresor obtenidas de la víctima, pero los resultados no permitían la identificación del agresor. Después de que el jurado dictase la condena, Mayes exigió el acceso a las muestras

biológicas para someterlas a pruebas de ADN. Durante años le dijeron que esas muestras se habían extraviado. Sin embargo, en agosto de 2000, un oficial del juzgado

confirmó que las pruebas de la violación aún existían y que estaban en posesión del tribunal. Finalmente, los análisis genéticos que se realizaron en 2001 establecieron de manera concluyente que Larry Mayes, tal como había sostenido desde su detención, era inocente. La pesadilla de este hombre terminó en diciembre de 2001, cuando fue exonerado y puesto en libertad tras haber pasado 18 años y medio en prisión por un delito que no había cometido.

Pregunta 1

El análisis serológico realizado consistió en un estudio del grupo sanguíneo, pero no permitió identificar al agresor ¿Consideras que este tipo de prueba es lo suficientemente informativa como para que sea crucial en la decisión del juzgado?

Pregunta 2

¿Qué es una muestra biológica? ¿Qué posibles muestras o indicios biológicos son susceptibles de ser identificados por análisis de ADN?

Pregunta 3

La obtención de ADN en el ámbito penal suele tener dos escenarios y dos momentos distintos dentro del proceso. Identifícalos.

Pregunta 4

¿Por qué el protocolo de actuación en la escena del delito conlleva el rápido aislamiento de la escena?

Pregunta 5

¿Cómo se puede obtener de forma simple una muestra biológica de una persona, para el estudio de su ADN? ¿En España es necesario el consentimiento informado de los sospechosos para la obtención de su ADN?

Pregunta 6

¿Qué pruebas genéticas se realizan en la investigación de un delito?

Pregunta 7

¿Qué similitudes y diferencias tienen la replicación y la técnica de PCR?

Pregunta 8

Ordena los pasos que hay que seguir en una PCR, para obtener la amplificación de fragmentos.

Pregunta 9

¿Qué tipo de secuencias se investigan en el estudio genético de delitos? ¿Son codificantes las secuencias utilizadas en los análisis genéticos? ¿son polimórficas?

Pregunta 10

¿Qué aplicaciones forenses tienen las pruebas del ADN? ¿Por qué se llaman huellas genéticas o perfil de ADN?

Pregunta 11

Spongamos que uno de los marcadores moleculares utilizado es el siguiente:

Marcador STR-1 Alelos	Frecuencias en la población
5	1/200
6	1/10
7	1/100
8	1/8
9	1/5
10	1/300

¿Cuál es la probabilidad de que dos personas posean los alelos 5 y 8?

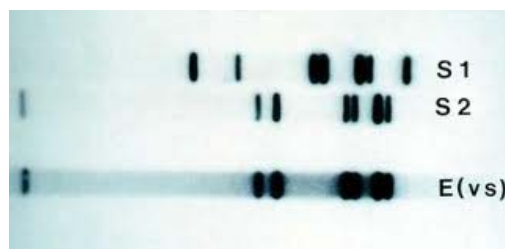
Supongamos un segundo marcador:

Marcador STR-2 Alelos	Frecuencias en la población
1	1/8
2	1/100
3	1/200
4	1/6
11	1/20
12	1/30

¿Qué probabilidad hay de que dos personas posean la combinación de alelos 5 y 8 para un marcador y 2 y 11 para el otro?

Pregunta 12

El análisis molecular realizado a la muestra encontrada en la escena del crimen (E) y a muestras de saliva de dos sospechosos, dio el siguiente resultado:



Si la muestra de Larry Mayes fuese la número 1, ¿Qué nos indicaría acerca de su culpabilidad?

Pregunta 13

¿Qué tipo de análisis se debe realizar a las muestras obtenidas en la escena del delito, en el caso de que no hubiese sospechosos?

Pregunta 14

Discuta las ventajas y desventajas de utilizar tests genéticos en los estudios forenses de delitos.

Pregunta 15

Las bases de datos de ADN: debate

Recursos útiles para el estudio del caso

- El Proyecto Inocencia: <http://www.innocenceproject.org>
- Libro de texto de Genética. Capítulos: Replicación, Análisis molecular del genoma
- Human Genome Project Information: DNA forensics:
http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/elsi/forensics.shtml
- Genética forense: Aspectos científicos, éticos y legales:
http://payala.mayo.uson.mx/QOnline/Genetica_forense.htm
- DNA Fingerprinting in Human Health and Society:
http://www.accessexcellence.org/RC/AB/BA/DNA_Fingerprinting_Basics.php
- International Society for Forensic Genetics: <http://www.isfg.org/>
- Base de datos de los haplotipos del cromosoma Y: <http://www.ystr.org/>

La atleta descalificada. un caso de dopaje genético.

Caster Semenya ganó la final femenina de 800 m del Campeonato Mundial de Atletismo celebrado en Berlín en 2009 con la mejor marca del año, confirmando un gran palmarés deportivo. Pero esta victoria creó polémica. Otras atletas mostraron dudas acerca del sexo de la corredora, dudas que se acrecentaron al conocerse que la Asociación Internacional de Federaciones de Atletismo (IAAF) le había solicitado un test de verificación del sexo al detectar que sus niveles de testosterona eran tres veces superiores a los niveles normales en mujeres. Pronto aparecieron rumores de que la corredora no era mujer, sino hermafrodita.

Casos parecidos han ocurrido antes tanto en atletismo como en otros deportes. Un caso muy llamativo fue el de la atleta polaca Stanislaw Walasiewiczówna, ganadora de dos medallas olímpicas en la década de 1930. Tras morir y gracias a la autopsia se descubrió que poseía genitales masculinos. Dora Ratjen, que corrió en el equipo olímpico alemán en 1936, reconoció posteriormente que en realidad era Heinrich Ratjen y declaró que había sido obligado por el gobierno nazi a participar en los juegos olímpicos como una mujer. Ya en los años 60, otras atletas soviéticas también sembraron dudas acerca de su sexo. Todas estas circunstancias llevaron al Comité Olímpico Internacional a establecer pruebas obligatorias de determinación del sexo para las atletas. Las rusas Tamara e Irina Press, habiendo sido medallistas olímpicas en los años 60, no se sometieron a las pruebas de determinación del sexo y dejaron de competir. Estas pruebas dejaron de ser obligatorias en el año 1999. Sin embargo, todavía se producen casos de descalificación por motivo de sexo. Recientemente, en los juegos asiáticos 2006, a la deportista india Santhi Soundarajan le arrebataron su medalla de plata conseguida en los 800 m por no verificar su sexo femenino en una prueba de sexo.

Pregunta 1

¿Cómo determinarías el sexo de una atleta?

Pregunta 2

¿Cómo determinar el sexo cromosómico?

Pregunta 3

¿Cómo determinar el sexo genético?

Pregunta 4

Las atletas -como la deportista indú Santhi Soundarajan- que han sido descalificadas por poseer un cariotipo masculino ¿Cómo es posible que presenten un fenotipo de mujer?

El motivo para realizar los test de determinación del sexo ha sido evitar que algunas atletas tuviesen una ventaja desleal frente a las demás competidoras debido a su constitución XY. Sin embargo, las personas con CAIS se desarrollan como mujeres a pesar de tener un cromosoma Y, y actualmente se acepta que sus cuerpos no les proporcionan una ventaja adicional en el deporte. Por el contrario existen otros procesos que si pueden suponer una ventaja competitiva, como algunos tumores secretores de andrógenos o la hiperplasia adrenal congénita. Estos eventos pasan completamente desapercibidos en las pruebas de determinación del sexo.

Y volviendo al caso de Caster Semenya, esta deportista ha conseguido, tras innumerables rumores acerca de su feminidad y del resultado de las pruebas de

determinación del sexo, mantener su medalla de oro y que no se hagan públicos los resultados de los tests.

Otros temas para discusión

- Dopaje genético
- Conflictos de identidad sexual, transexualidad y participación en deportes.
- Hermafroditismo
- Hiperplasia adrenal congénita
- Síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos
- Otros sistemas de determinación del sexo
- Síndromes de Turner y Klinefelter

Recursos en Internet:

- Howard Hughes Medical Institute animación sobre los test de determinación del sexo en atletas:

<http://www.hhmi.org/biointeractive/gendertest/gendertest.html>

- Síndrome de insensibilidad a los andrógenos en *Medline*:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001180.htm>

Construcción de un cromosoma artificial humano

Los **cromosomas artificiales humanos**, también conocidos por su acrónimo en inglés **HAC** (*Human artificial chromosome*) son vectores de transferencia de genes que se comportan como los cromosomas humanos normales. Se replican, segregan de manera estable y usan los componentes funcionales de la célula humana, evitando así los problemas de integración en el genoma del huésped, por tanto, pueden introducirse en otras células humanas sin problema. Resultan muy útiles para estudiar la expresión y entender la función de los cromosomas, ya que ofrecen la posibilidad de expresar grandes fragmentos de ADN humano en otros modelos animales.

La combinación de fragmentos de cromosomas o los cromosomas artificiales humanos por transferencia mediada por microcélulas ha facilitado el mapeo de genes humanos y de diversos estudios genéticos. La reciente aparición de la ingeniería de tejidos madre basada en células ha abierto nuevas vías para las terapias génicas y celulares. Ahora la tarea es el desarrollo de vectores seguros y eficaces que puedan introducir genes terapéuticos en células madre y mantener la expresión reguladora específica a largo plazo de estos genes. Aunque sigue siendo necesario mejorar la eficiencia de la transferencia, los HACs poseen varias características que se requieren para un buen vector de terapia génica, incluido el mantenimiento estable episomal y la capacidad de inserción de genes de gran tamaño. Además, los HACs también pueden portar loci genómicos con elementos reguladores, que permiten la expresión de transgenes en un entorno genético similar al cromosoma natural.

Te ha contratado una empresa biotecnológica con el fin de que recabes información, diseños y desarrollos cromosomas artificiales humanos.

Pregunta 1

¿Componentes que han de constituir un cromosoma artificial?

Pregunta 2

Métodos recogidos en la bibliografía por medio de los cuales pueden construirse cromosomas artificiales.

Pregunta 3

Una vez conocidos los métodos ¿cuál sería el que escogerías para tus investigaciones?

Pregunta 4

Uso del HAC como vehículo de transferencia

Otros temas para discusión

- Terapia génica
- Ingeniería genética
- ¿Se podrían heredar los cromosomas artificiales?
- ¿Se podría llegar a crear vida artificial componiendo cromosomas artificiales?

Recursos útiles para el estudio del caso

Basu J, Willard HF. (2006) Human artificial chromosomes: potential applications and clinical considerations. *Pediatr Clin North Am.* 53:843-853.

Kazuki Y, Oshimura M (2011) Human Artificial Chromosomes for Gene Delivery and the Development of Animal Models. *Molecular Therapy*, (12 July 2011 *on line*)| doi:10.1038/mt.2011.136.

Macnab S, Whitehouse A (2009) Progress and prospects: human artificial chromosomes. *Gene Therapy* 16:1180-1188.