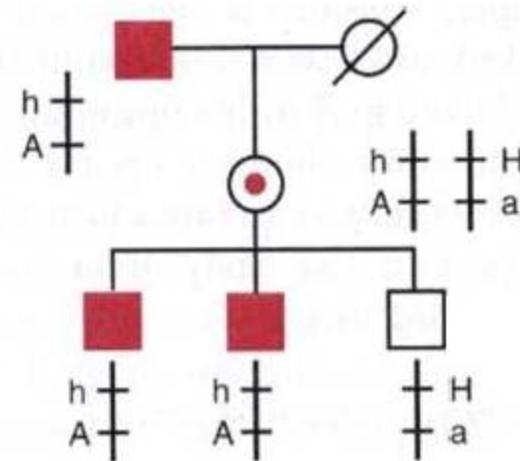


Seminario VI. APLICACIONES DEL LIGAMIENTO

- * 1) Resolver problemas básicos de ligamiento con cruces dirigidos.
- * 2) Analizar árboles de familias en las que se hereda una enfermedad, con el fin de llegar a un diagnóstico (pre-sintomático o prenatal), en casos sencillos.



OBJETIVOS DEL SEMINARIO

* 1) Resolver problemas básicos sobre herencia de genes ligados utilizando datos de cruces dirigidos.

* 2) Analizar árboles de familias en las que se hereda una enfermedad, con el fin de llegar a un diagnóstico (pre-sintomático o prenatal), en casos sencillos.

Problemas básicos de ligamiento

¿Cuál es la fase del haplotipo de un progenitor doble heterocigoto $AaBb$?

El haplotipo de la mayor parte de los gametos mantiene la fase del parental:

Porque (como veíamos en los temas 27 y 28 de ligamiento):

Todos los gametos que proceden de bivalentes sin sobrecruzamiento

Y la mitad de los bivalentes con sobrecruzamiento

➔ Conservan la fase del progenitor $AaBb$.

Haplotipo y fases de ligamiento
Problemas de ligamiento con datos de cruces dirigidos (1^{ra} de 3)

Si en el enunciado del problema nos dicen que:

Las proporciones de los fenotipos de los descendientes de un “cruzamiento prueba” entre **dobles heterocigotos** y **homocigotos recesivos** ($AaBb \times aabb$), son significativamente distintas al 1:1:1:1 (ó $1/4:1/4:1/4:1/4$) esperable si los loci fueran independientes.

Y nos piden deducir la fase del parental **$AaBb$** , partiendo de proporciones concretas de los fenotipos de los descendientes del cruce **$AaBb \times aabb$** .

Haplotipo y fases de ligamiento
Problemas de ligamiento con datos de cruces dirigidos (2da de 3)

Por ejemplo, si los descendientes del cruce $AaBb \times aabb$ fueran: 120 $AaBb$, 8 $Aabb$, 8 $aaBb$ y 120 $aabb$ (en vez de: $120+8+8+120=256$; $256/4=64$, cerca de 64 de cada fenotipo).

Como el parental $aabb$ (doble homocigoto recesivo) sólo produce gametos ab , mientras que el parental $AaBb$ produce los 4 gametos AB , Ab , aB y ab .

La fase del haplotipo del parental doble heterocigoto es la de los fenotipos de los descendientes más abundantes:

➡ En este ejemplo la fase del parental $AaBb$ es AB/ab

Cálculo de la distancia entre loci ligados (Θ)

Problemas de ligamiento con datos de cruces dirigidos (3^{ra} de 3)

La distancia entre loci ligados viene dada por la fracción de recombinación
 Θ : proporción de gametos recombinantes respecto al total de los gametos.

Con los datos del ejemplo anterior, en el que los descendientes del cruce $AaBb \times aabb$ fueron 120 $AaBb$, 8 $Aabb$, 8 $aaBb$ y 120 $aabb$, la fracción de recombinación será:

$$\Theta = 16 / (240 + 16) = 0,0625$$

Y la distancia aproximada entre esos dos loci ligados: 6,25 cM.

OBJETIVOS DEL SEMINARIO

- * 2) Para analizar árboles de familias en las que se hereda una enfermedad, con el fin de llegar a un diagnóstico (pre-sintomático o prenatal), en casos sencillos.

Es necesario:

- * Entender cuáles son los **requisitos** que debe cumplir una familia **para** que se puedan llevar a cabo en ella **estudios de ligamiento**.
- * Identificar al **familiar informativo** para determinar en él la **fase del haplotipo de la familia**.
- * **Calcular** en el árbol genealógico concreto la **probabilidad de que un miembro de la familia tenga el alelo que causa una enfermedad (utilizando su ligamiento con marcadores polimórficos)**. Esto nos va a permitir resolver casos sencillos de diagnóstico pre-sintomático o prenatal.

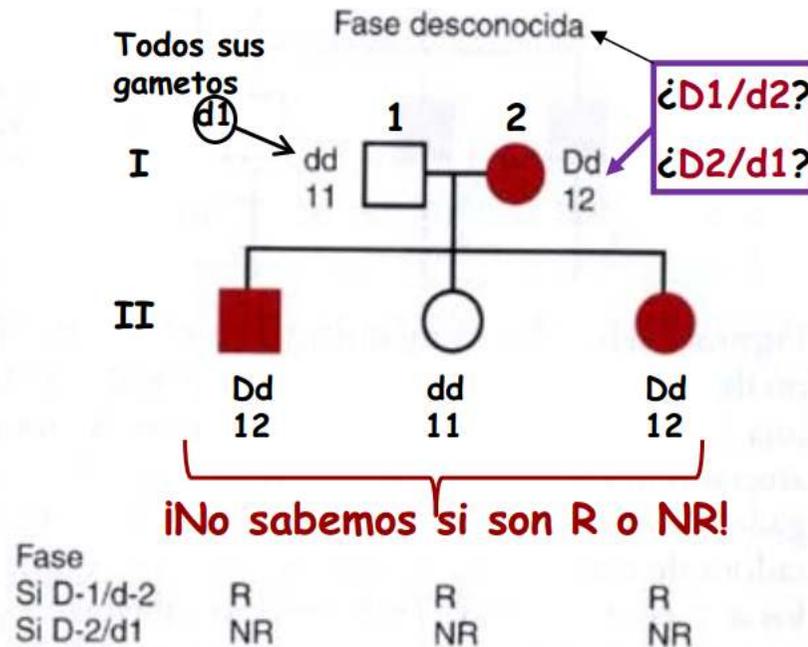
Progenitor informativo: determinación de la fase del haplotipo familiar

Para que se pueda **conocer la fase del haplotipo familiar**, es **Imprescindible que la familia tenga un progenitor informativo**. Un progenitor informativo es aquel individuo que es:

- 1ro) progenitor enfermo o portador,
- 2do) doble heterocigoto ($AaBb$) respecto al gen de la enfermedad (A) y al marcador utilizado (B)
- 3ro) con fase deducible del haplotipo de sus padres. **Para ello, el árbol debe contar al menos con tres generaciones, como se muestra a continuación:**



Para conocer la fase del haplotipo familiar se necesita que el árbol tenga al menos tres generaciones



Enfermedad AD: el genotipo de los enfermos con fenotipos ■ y ● es Dd. (D > d).

El marcador con los alelos 1 y 2 está muy cerca del locus del gen de la enfermedad.

Fig. 8-15 Thompson 2004

En este árbol con 2 generaciones I-2 no es informativa: desconocemos su fase



Para conocer la fase del haplotipo familiar se necesita que el árbol tenga al menos tres generaciones

En este árbol II-2 sí es informativa: ha heredado de su madre $d2$ y de su padre $D1$.

La fase de II-2 fase es $D1/d2$. Es enferma y doble heterocigota.

La fase de la familia es la de II-2: $D1$ y $d2$ en CIS o $D1/d2$

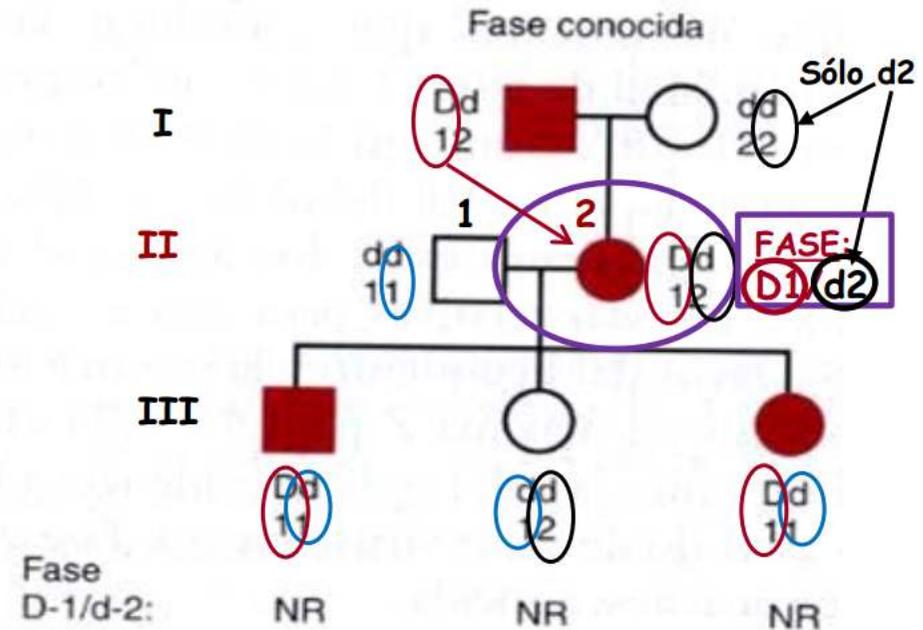


Fig. 8-15 Thompson 2004

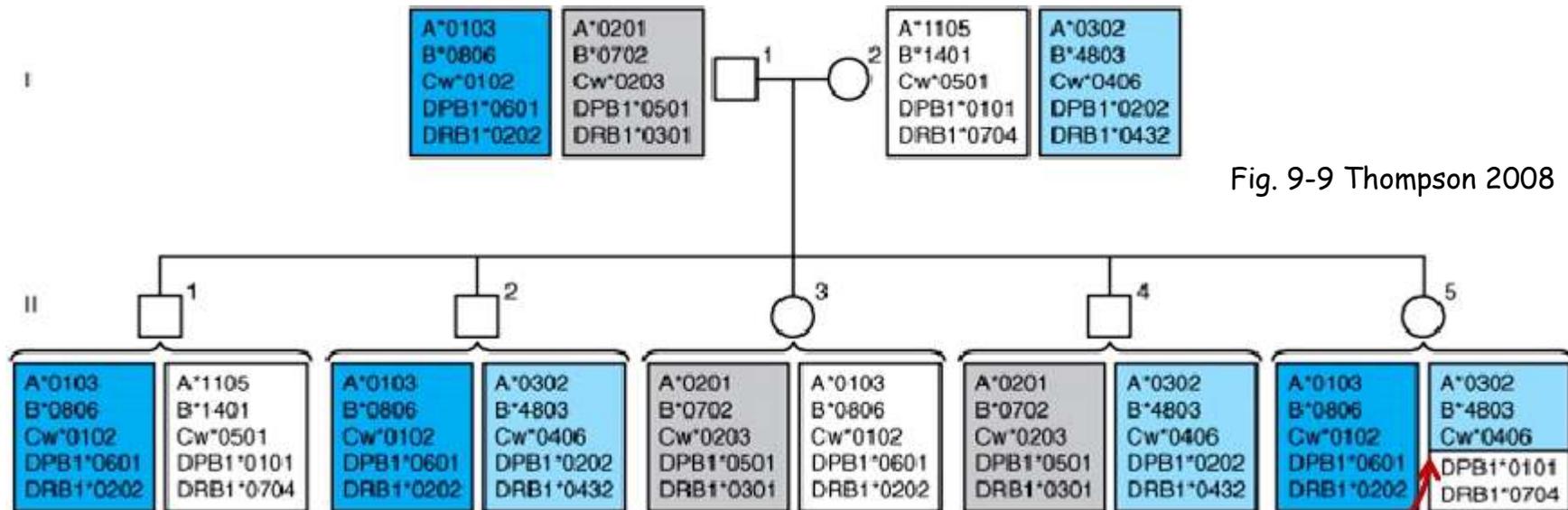
En familias informativas se puede calcular la distancia entre loci ligados (Θ)

Para calcular Θ , primero hay que **identificar al familiar informativo**, que nos muestra en qué fase está ligado el alelo causante de la enfermedad con el marcador en la familia concreta que se estudia (**fase del haplotipo familiar**).

Una vez conocida la fase del familiar informativo, **se cuentan los hijos de éste en los que ha cambiado la fase del haplotipo**. Todos los hijos con la fase cambiada proceden de gametos recombinantes.

El cociente entre el número de hijos originados a partir de gametos recombinantes y el número total de hijos será Θ : distancia aproximada entre el alelo que causa la enfermedad y el marcador ligado a él.

Ejemplo de cómo se puede calcular directamente la distancia entre loci cuando se conoce la fase de la familia, comparando los haplotipos de padres e hijos



En este caso de haplotipos HLA en el que vemos cómo se transmiten los alelos de padres a hijos, sólo en II-5 se ha producido un cambio de la fase de ligamiento (el fragmento del cromosoma en el que están los loci de clase II: DPB1*0101 y DPB1*0704 está recombinado con el de los de clase I: A*0302, B*4803 y Cw*0406, por un sobrecruzamiento entre ambos).

La distancia aproximada entre estos dos grupos de loci (\ominus) es $1/5 = 20$ cM. Es la frecuencia con la que cambian de fase entre sí al pasar de una a otra generación.

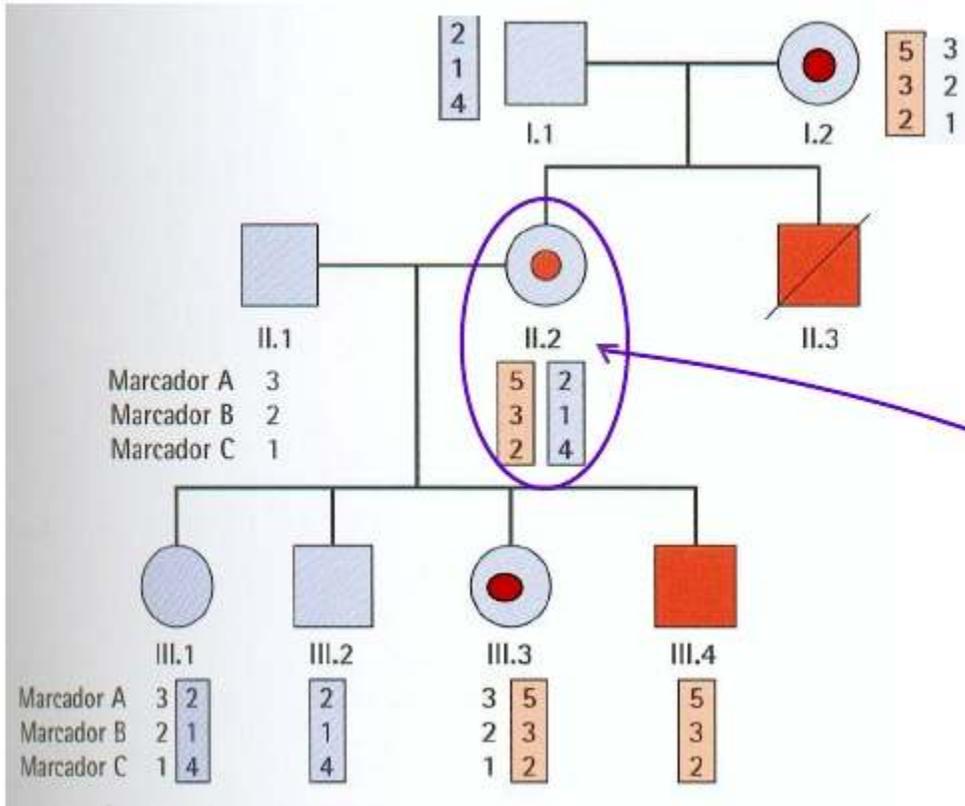
OBJETIVOS DEL SEMINARIO

- * 2) Para analizar árboles de familias en las que se hereda una enfermedad, con el fin de llegar a un diagnóstico (pre-sintomático o prenatal), en casos sencillos.
- * Entender cuáles son los requisitos que debe cumplir una familia para que se puedan llevar a cabo en ella estudios de ligamiento.
- * Identificar al familiar informativo, determinando en él la fase del haplotipo de la familia.

Permite:

- * **Calcular en un árbol genealógico concreto la probabilidad de que un miembro de la familia tenga el alelo que causa una enfermedad, utilizando su ligamiento con marcadores polimórficos, para resolver casos sencillos de diagnóstico (pre-sintomático y/o prenatal) de enfermedades genéticas.**

Probabilidad de que miembros de la familia tengan el alelo que causa la enfermedad



En enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne, en la que -por lo grande que es el gen de la distrofina- es muy frecuente que no se llegue a conocer la mutación concreta de una familia, el análisis de ligamiento permite calcular la probabilidad de que miembros de la familia hayan heredado el haplotipo ligado al alelo defectuoso.

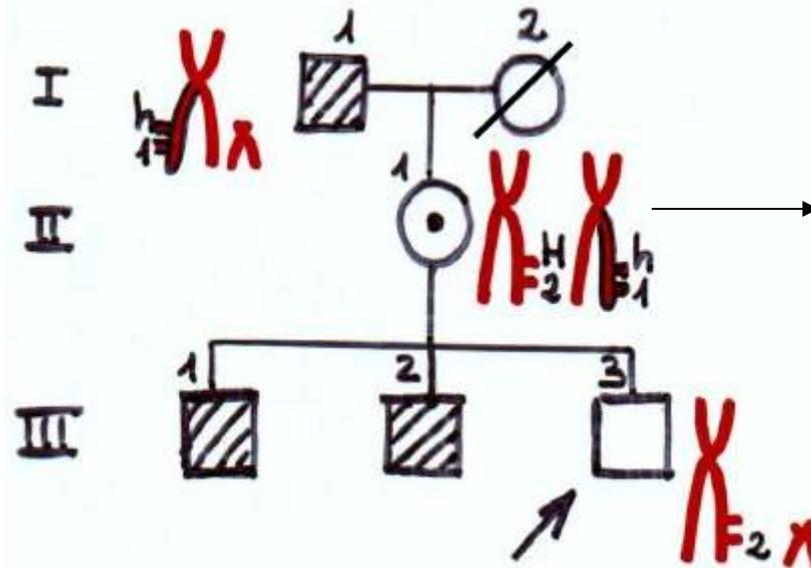
En este árbol conocemos la fase de la familia (II-2 es informativa): El haplotipo 5.3.2 está ligado en CIS con el alelo que produce la enfermedad.

III-1 y III-3 consultaron para saber cuál era su riesgo de tener hijos con la misma enfermedad que su hermano III-4. Sólo III-3 resultó ser portadora del haplotipo de alto riesgo. Cuando III-3 esté embarazada, si su hijo fuera varón podría saber qué probabilidad tiene de ser enfermo determinando su haplotipo. Fig.4-22 Emery 2009 modificada.

Diagnóstico prenatal para hijos de madres portadoras de genes situados en el cromosoma X

El modo de herencia del cromosoma X permite conocer la fase de II-1, madre del probandus (portadora heterocigótica), con sólo determinar la de su padre I-1, (hemicigótico). **El marcador del probandus predice la probabilidad de que esté o no presente el alelo que causa la enfermedad si en la ovogénesis de II-1 no sucede una recombinación entre ambos loci.**

 hemofilia (h)
 portadora (Hh)



II-1 es un progenitor informativo

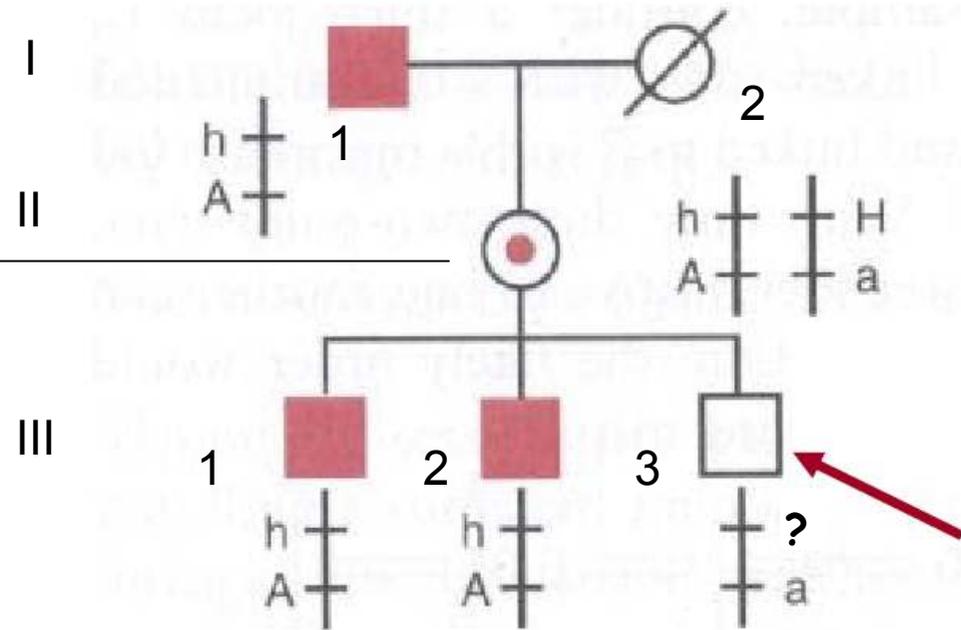
La fase de la familia es: H2/h1

Árbol de la diapositiva anterior, utilizando otro marcador con alelos A y a:

Thompson 6ª Ed.
Fig. 8-16

II-1 es un progenitor informativo

La fase de la familia es: H_a/hA

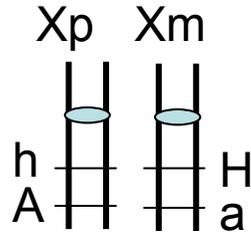


Lo mas probable es que el probandus sea sano. Para que el probandus sea hemofílico teniendo el alelo a del marcador, en la meiosis de su madre en la que se formó el gameto del que él procede tendría que haberse producido un sobrecruzamiento entre el locus del gen de la hemofilia y el del marcador.

Si el marcador elegido está a una distancia de **5 cM** del locus del gen de la hemofilia (Θ entre ambos loci=0.05), la probabilidad de que el probandus (con el alelo a) tenga una H y ser sano se estima en un 95% mientras que la probabilidad de tener h y ser hemofílico se estima en un 5%.

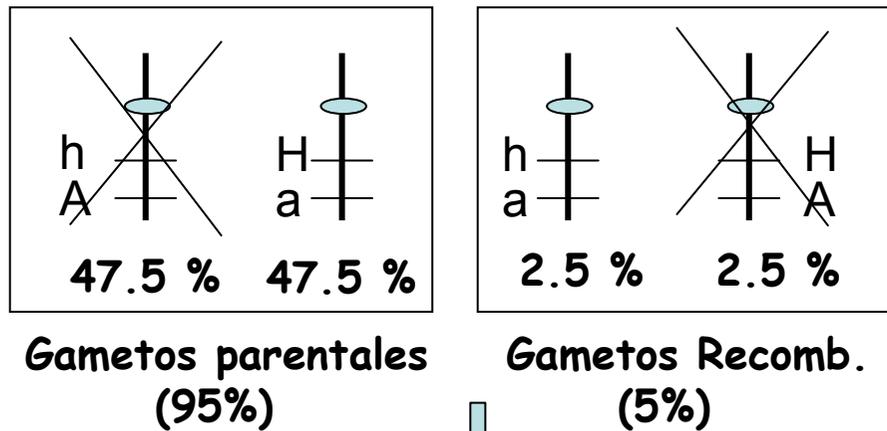
¿Por qué una probabilidad de 5% de ser hemofílico ?

La fase es:
Ha/hA

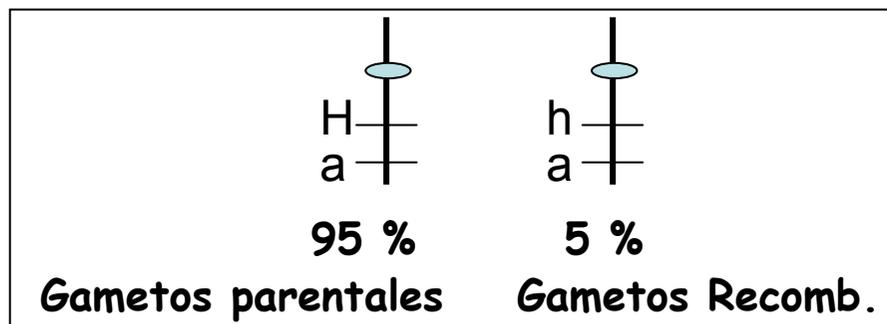


El marcador elegido está a una distancia de 5 cM del locus del gen de la hemofilia, lo que implica que un 5 % de sus gametos serán gametos recombinantes (Θ entre ambos loci=0.05),

Dado que es un individuo doble heterocigoto (HhAa) y que Θ no es cero, puede formar Cuatro tipos de gametos distintos



Como sabemos que III 3 tiene el Alelo a del marcador entonces estos gametos tachados con una X gigante no son casos posibles a la hora de calcular la probabilidad de ser enfermo



Gametos posibles de lo que Puede provenir III 3 y sus Porcentajes. Por eso III 3 tiene un 95% de posibilidades de ser sano y un 5% de ser hemofílico

PROBLEMAS DE LIGAMIENTO

Es importante hacer los Problemas 2 antes de asistir a la sesión de problemas correspondiente, ya que sólo así a cada uno nos surgen nuestras propias dudas sobre el Ligamiento que podremos solucionar entre todos en esa sesión.

Para practicar resolviendo más problemas de ligamiento son útiles:

* Problemas de ligamiento del capítulo 8 del Jorde,
solucionados al final del libro.

* Problemas de ligamiento del capítulo 10 del Thompson 7ªEd, con
soluciones al final del libro.