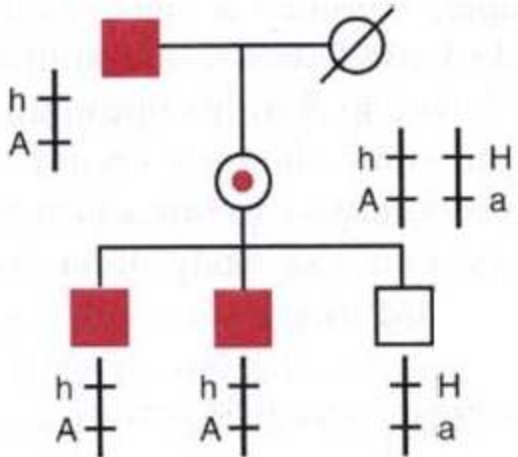


o VI. APLICACIONES DEL LIGAMIENTO

resolver problemas básicos de ligamiento con cruces dirigidos.

Realizar 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.



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

OBJETIVOS DEL SEMINARIO



Ver problemas básicos sobre herencia de genes ligados utilizando datos dirigidos.

Utilizar 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.

--

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Problemas básicos de ligamiento



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

Haplotipo de la mayor parte de los gametos mantiene la fase del parental:

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

• Todos los gametos que proceden de bivalentes sin sobrecruzamiento

• La mitad de los bivalentes con sobrecruzamiento



Conservan la fase del progenitor $AaBb$.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Haplotipo y fases de ligamiento

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

El enunciado del problema nos dicen que:

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

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

--

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Haplotipo y fases de ligamiento

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

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

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

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

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

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Cálculo de la distancia entre loci ligados (Θ)

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

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

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

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

La distancia aproximada entre esos dos loci ligados es: 6,25 cM.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

OBJETIVOS DEL SEMINARIO

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

Es necesario:

cuáles son los **requisitos** que debe cumplir una familia **para** que se dan llevar a cabo en ella **estudios de ligamiento**.

par al **familiar informativo** para determinar en él la **fase del haplotipo de familia**.

en el árbol genealógico concreto la **probabilidad de que un miembro de la familia tenga el alelo que causa una enfermedad (utilizando su ligamiento marcadores polimórficos)**. Esto nos va a permitir resolver casos sencillos diagnóstico pre-sintomático o prenatal.

The logo for Cartagena99 features the word "Cartagena99" in a stylized, green, cursive font. The text is set against a background of a light blue and white abstract shape that resembles a stylized map of the city or a decorative element. The number "99" is slightly larger and more prominent than the word "Cartagena".

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

genitor informativo: determinación de la fase del haplotipo familiar

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

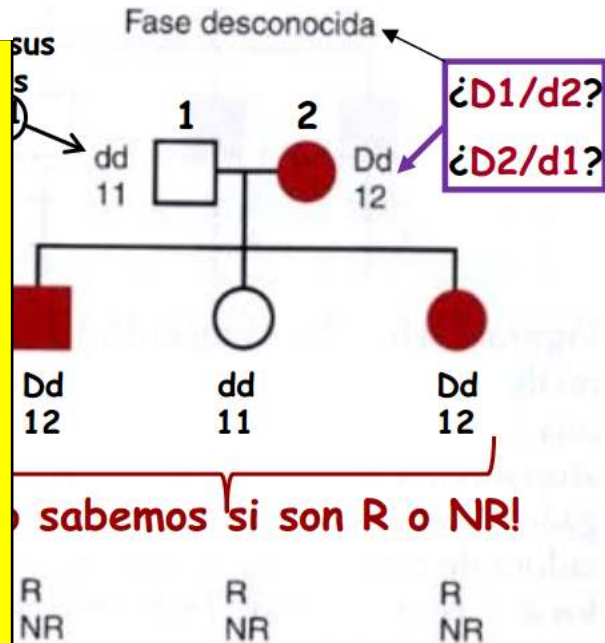
- 1ro) progenitor enfermo o portador,
- 2do) doble heterocigoto ($AaBb$) respecto al gen de la enfermedad (A) y al marcador utilizado (B)
- 3ro) con fase deducible del haplotipo de sus padres. **Para ello, el árbol debe contar al menos con tres generaciones, como se muestra a continuación:**



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

--

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

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.

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

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

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

El II-2 sí es
ha heredado de su
de su padre **D1**.

El II-2 fase es **D1/d2**. Es
probable heterocigota.

La familia es la de II-2:
Fase D-1/d-2: **D1/d2**

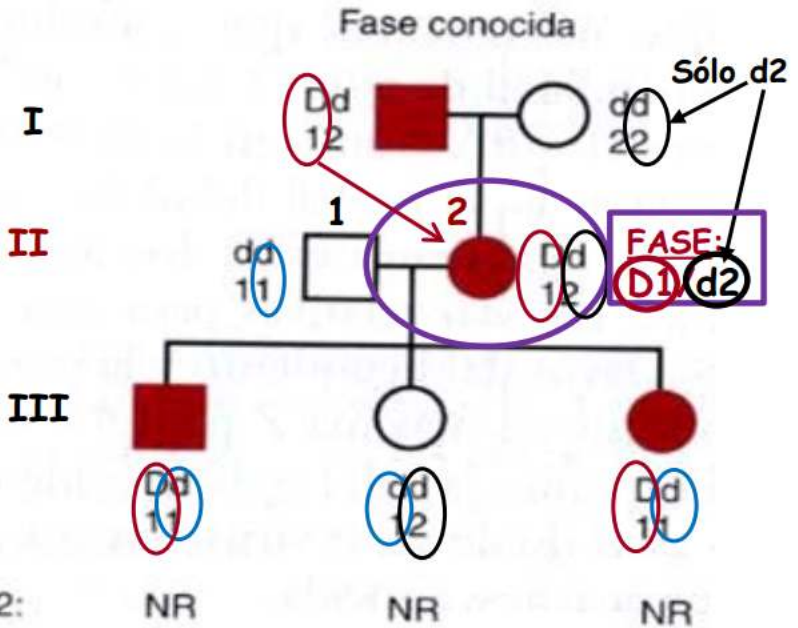


Fig. 8-15 Thompson 2004

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

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

Para calcular Θ , primero hay que **identificar al familiar informativo**, que nos indica 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 se ha cambiado la fase del haplotipo**. Todos los hijos con la fase diferente proceden de gametos recombinantes.

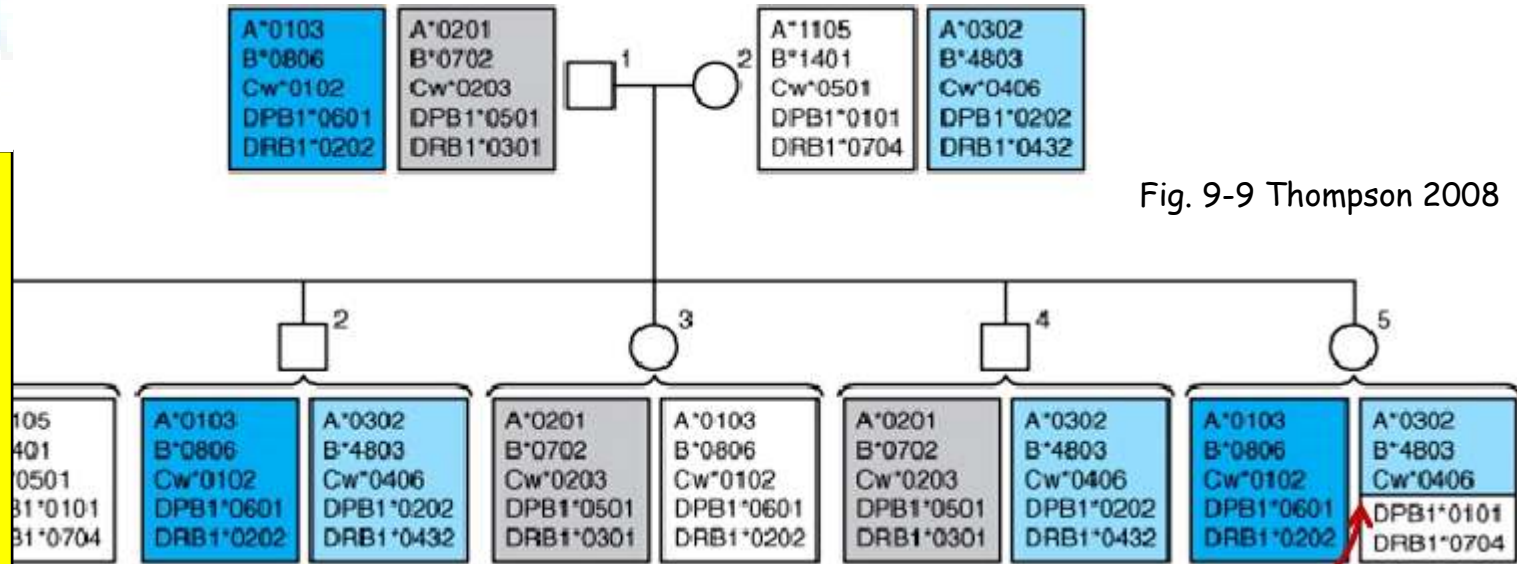
La distancia entre el número de hijos originados a partir de gametos recombinantes y el número total de hijos será Θ : distancia aproximada entre el marcador que causa la enfermedad y el marcador ligado a él.

--

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

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



de haplotipos HLA en el que vemos cómo se transmiten los alelos de los padres, sólo en II-5 se ha producido un **cambio de la fase de ligamiento** (el alelo de clase II en el cromosoma en el que están los loci de clase II: DPB1*0101 y DRB1*0704 está recombinado con el de los de clase I: A*0302, B*4803 y Cw*0406, producto de un cruzamiento entre ambos).

La distancia genética 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.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

OBJETIVOS DEL SEMINARIO

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.

definir 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:

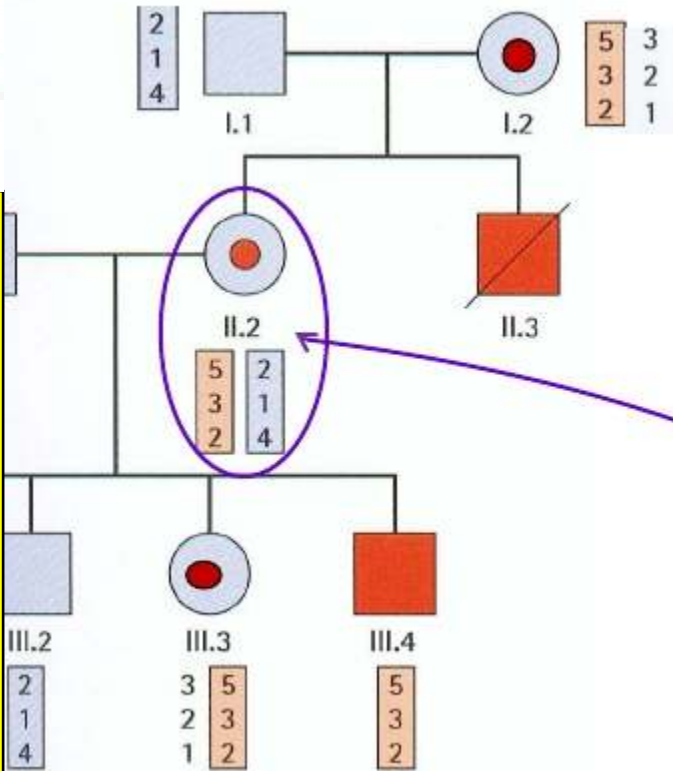
estimar en un árbol genealógico concreto la probabilidad de que un miembro de la familia tenga el alelo que causa una enfermedad, utilizando su ligamiento con marcadores polimórficos, **para resolver casos sencillos de diagnóstico (pre-sintomático y/o prenatal) de enfermedades genéticas.**

--

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

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.

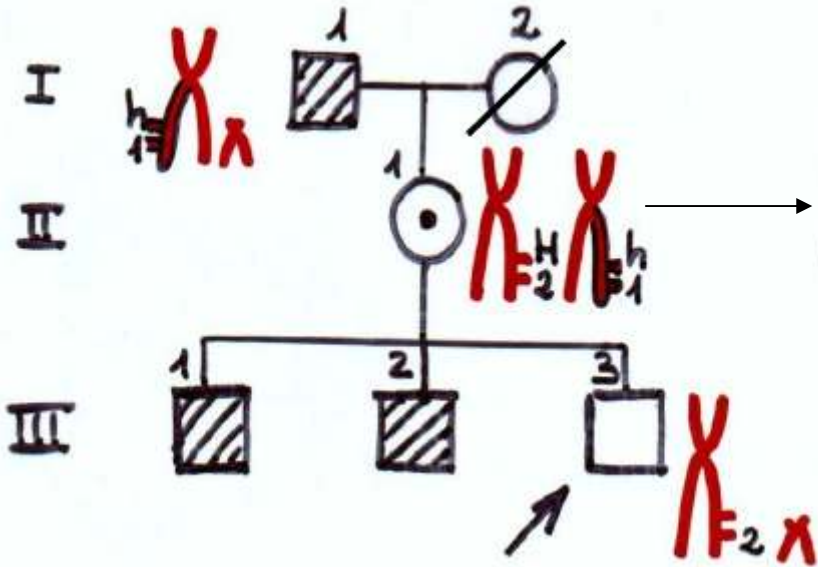
En este árbol conocemos la fase de la familia (II-2 es informativa): El haplotipo 5.3.2 está ligado en CIS con el alelo que produce la enfermedad.

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

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

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

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



II-1 es un progenitor informativo

La fase de la familia es: H2/h1

Cartagena99

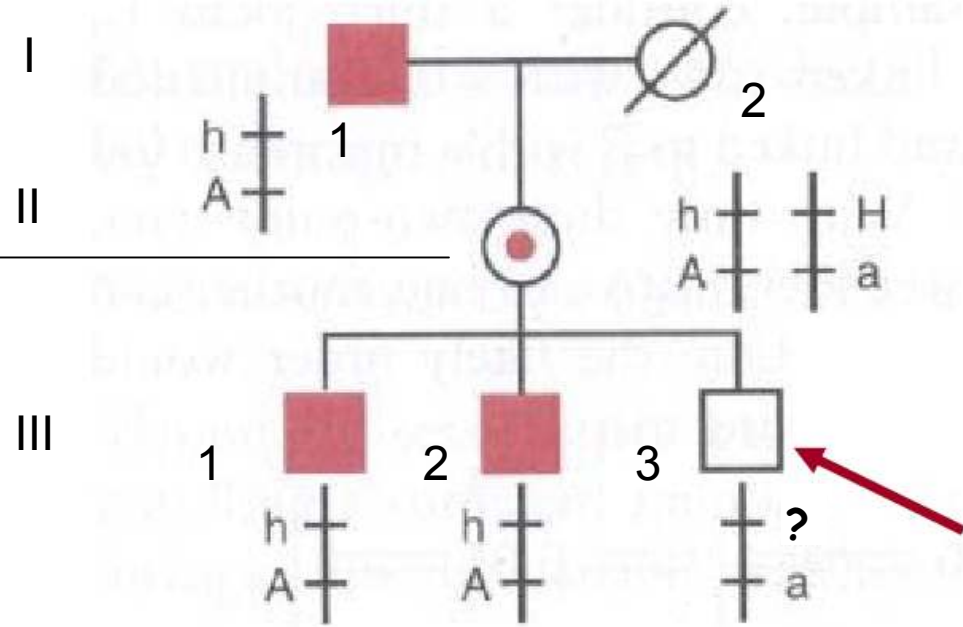
CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

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

ºEd.

progenitor

familia es:

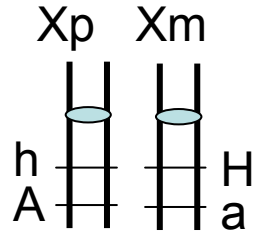


Probable es que el probandus sea sano. Para que el probandus sea hemofílico alelo **a** del marcador, en la meiosis de su madre en la que se formó el que él procede tendría que haberse producido un sobrecruzamiento entre gen de la hemofilia y el del marcador.

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

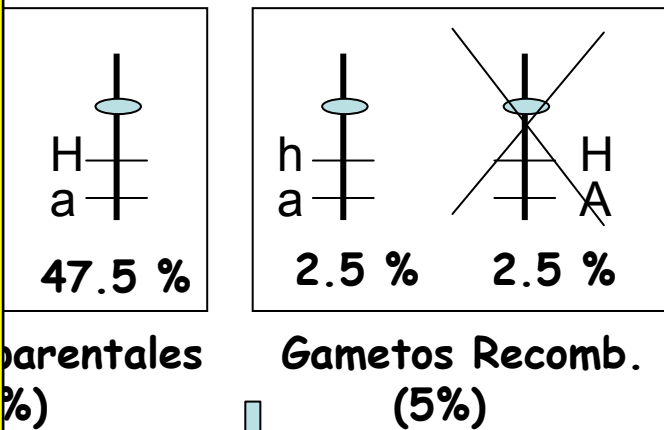
CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

probabilidad de 5% de ser hemofílico ?

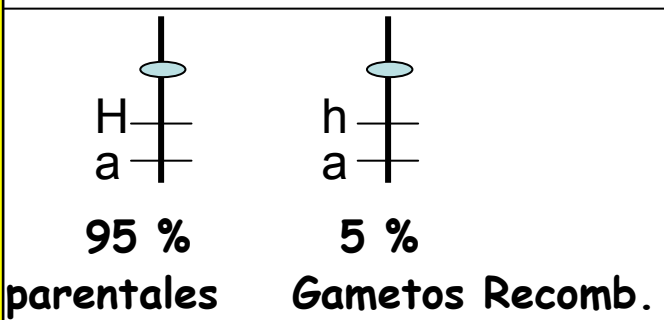


El marcador elegido está a una distancia de 5 cM del locus del gen de la hemofilia, lo que implica que un 5 % de sus gametos serán gametos recombinantes (Θ entre ambos loci=0.05),

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

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

PROBLEMAS DE LIGAMIENTO

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

The logo for Cartagena99 features the word "Cartagena99" in a stylized, green, cursive font. The text is set against a background of a light blue and white abstract shape that resembles a stylized 'C' or a wave. Below the text, there is a horizontal orange and yellow gradient bar.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70