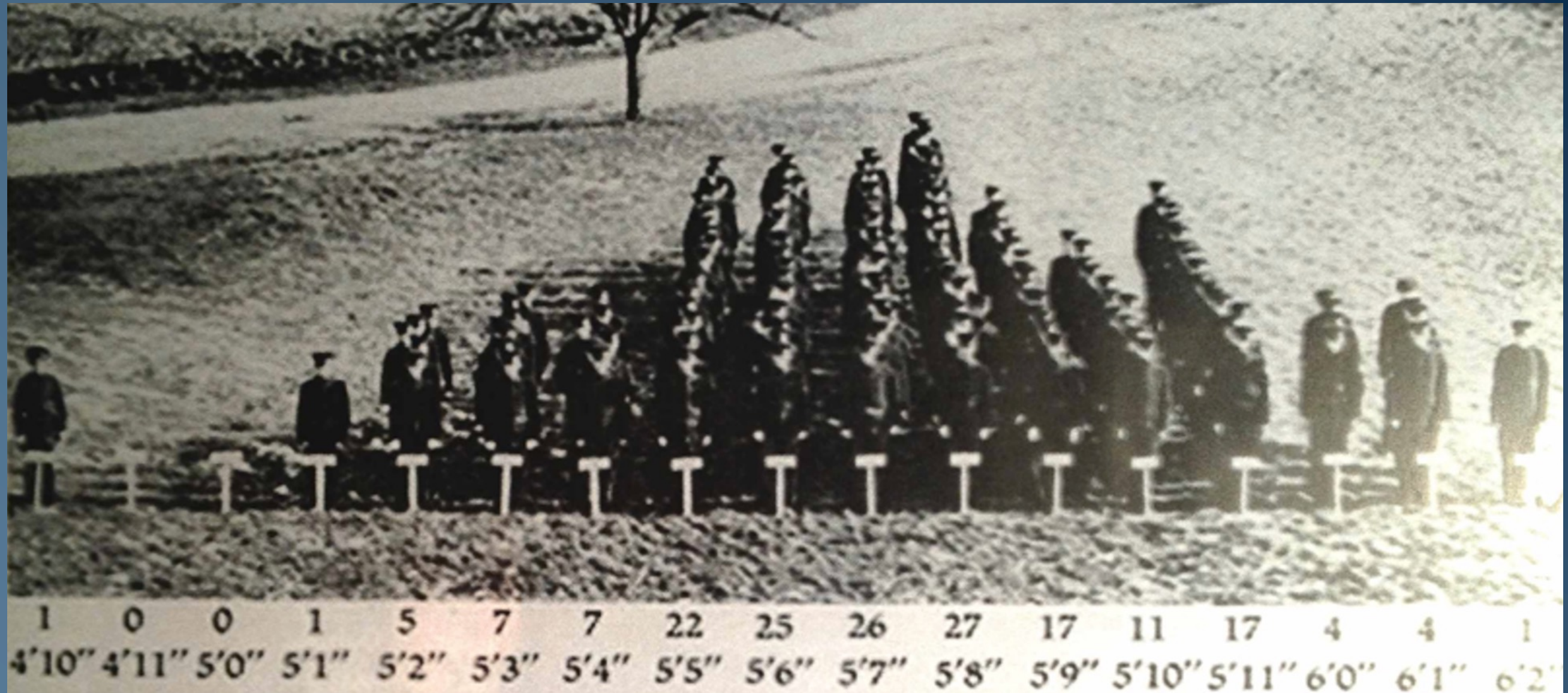
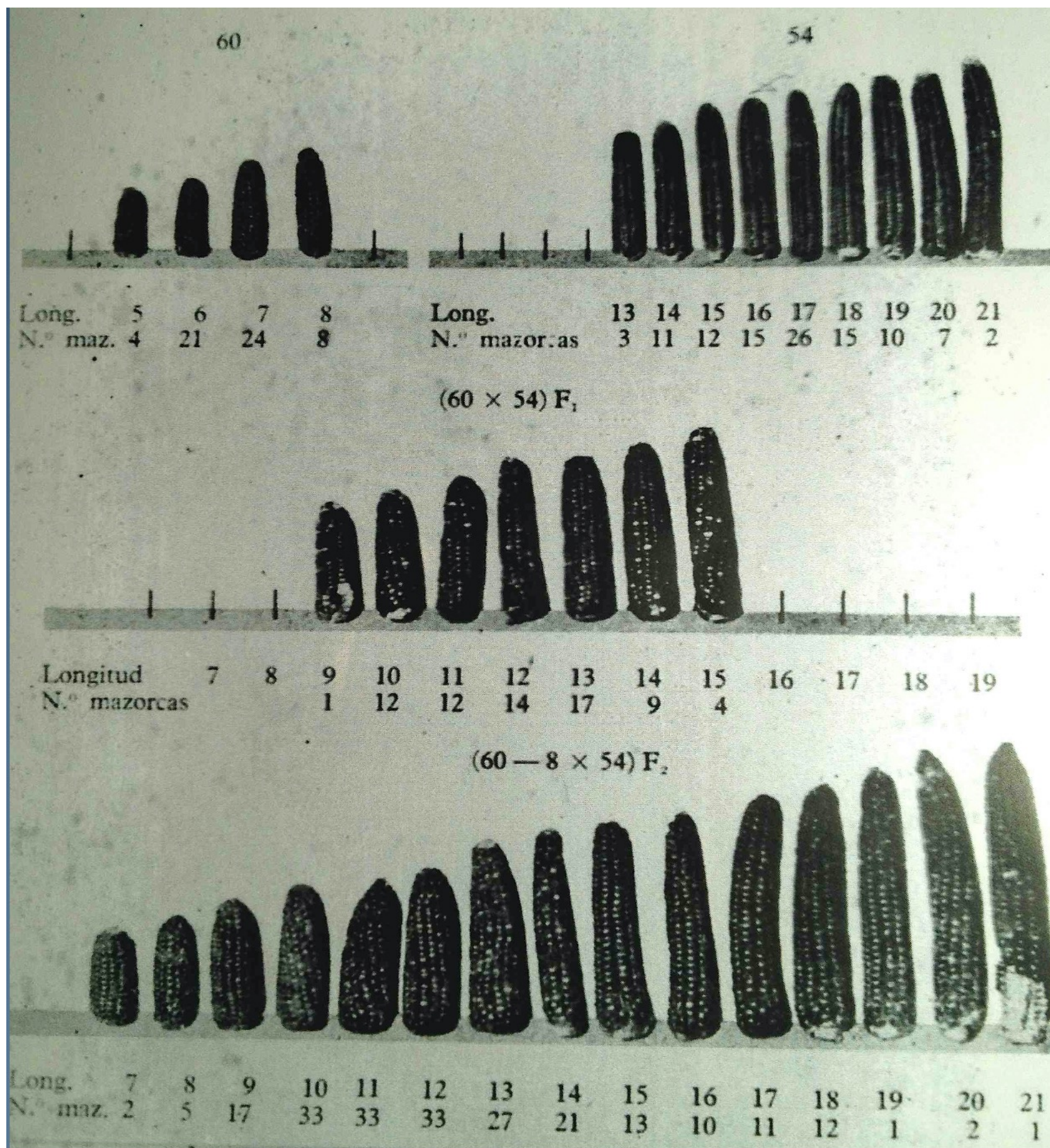
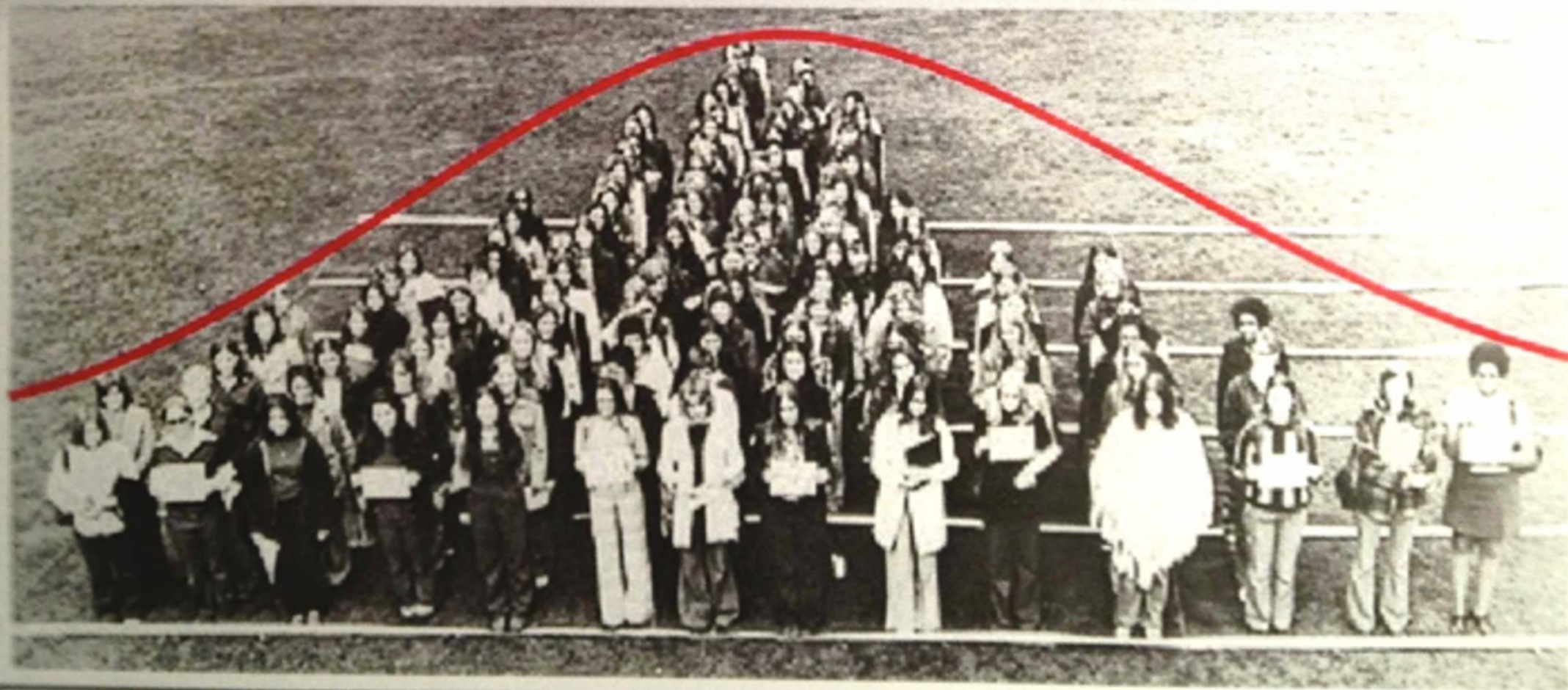


Genética cuantitativa

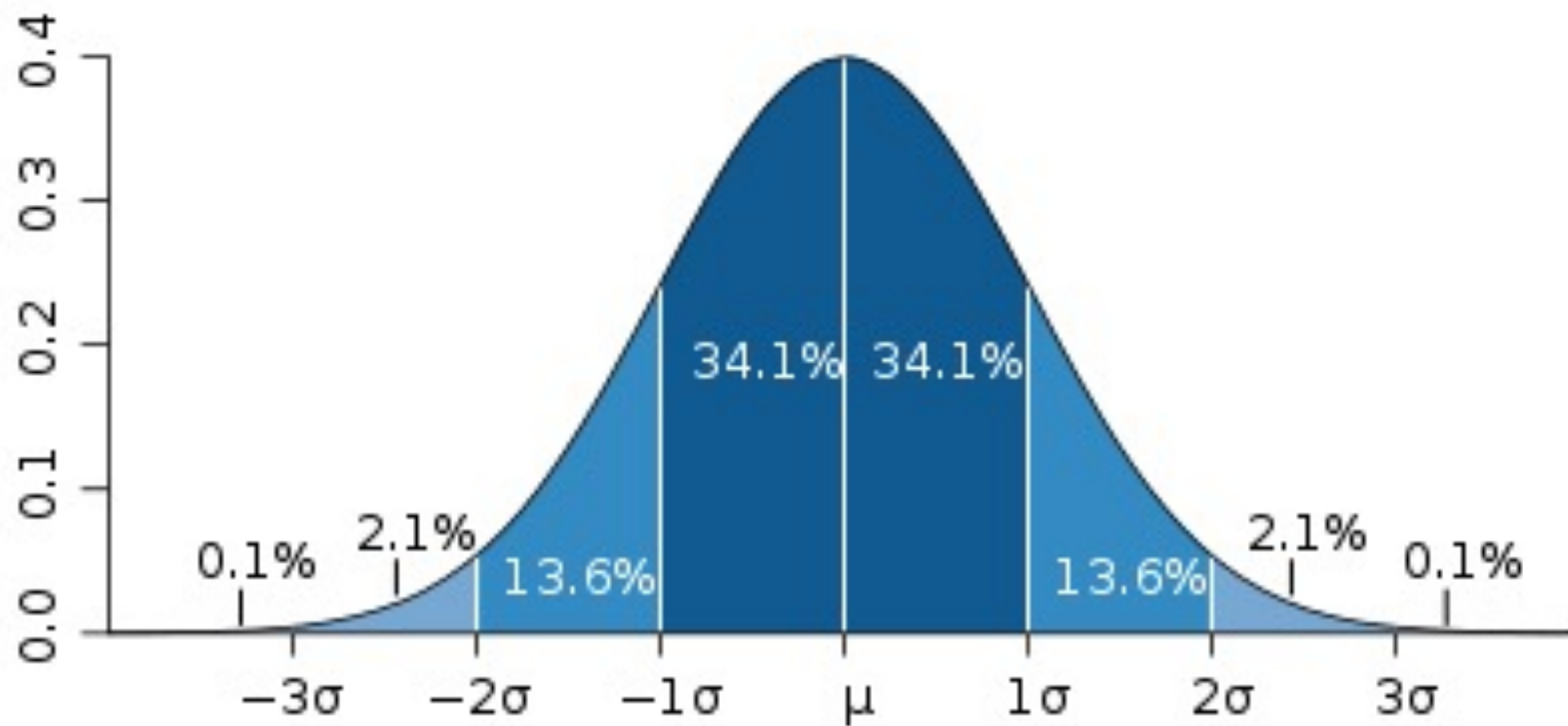




Number of individuals



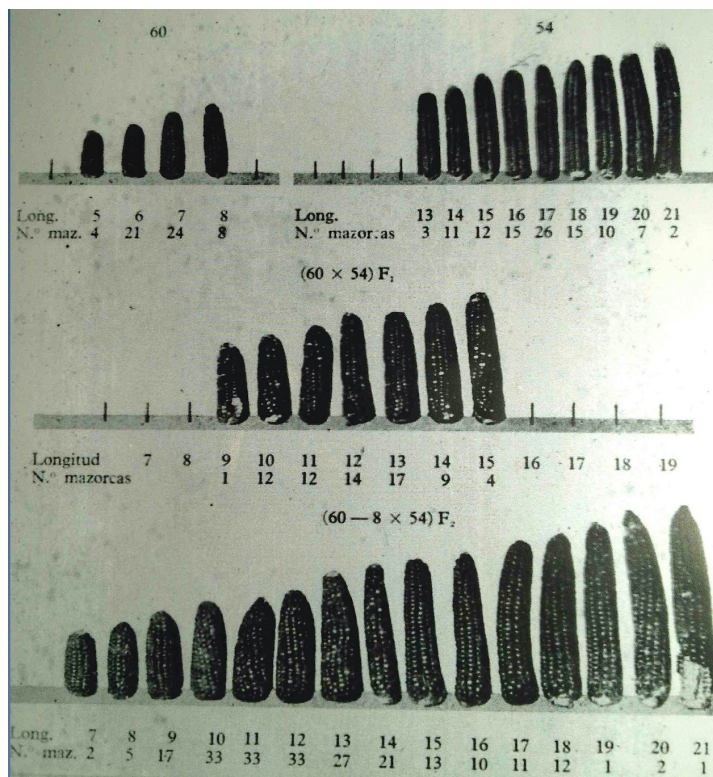
Height in inches



$$\mu = \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{n}$$

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \mu)^2}{n}$$



P60

media = 6,8 cm
D.T. = 1,1 cm

X

media = 25,3 cm
D.T. = 1,3 cm

P54

F1

media = 12,3 cm
D.T. = 1,2 cm

F2

media = 13,6 cm
D.T. = 2,0 cm

Problema básico de estadística

a) Calcule la media y la varianza muestrales de las medidas de altura del siguiente grupo de individuos:

X_1 : 160 cm

X_2 : 170 cm

X_3 : 180 cm

b) Estime la media y la varianza de la población de procedencia de los tres individuos e indique el error de la media.

44.- Hayes observó los números de hojas por planta que se indican en la tabla, en dos líneas de tabaco (Cuban y Havana) y en las F1 y F2 obtenida a partir del cruzamiento entre ambas líneas:

	Número de hojas por planta																Total	media	varianza
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29			
Cuban			1	7	16	37	36	35	12	4	1	1					150	19.91	2.26
Havana				3	22	44	42	22	10	6	1						150	19.78	1.89
F1		1	1	3	8	39	60	30	7								149	19.81	1.28
F2	3	4	8	8	20	18	30	24	25	17	16	5	4	3	1	1	187	20.66	8.20

- a) ¿Por qué tiene la F1 menor varianza que la F2?
- b) ¿Por qué es mayor el rango de la F2 que el de las líneas parentales?

-Problema de estima de h^2 en humanos.

En un estudio de una población europea se midió el carácter “pigmentación de la piel” con un colorímetro en una muestra de 85 parejas de gemelos monocigóticos (idénticos) y en otra muestra de 450 individuos tomados al azar. Se estimó la varianza poblacional del carácter a partir de la muestra de 450 individuos. Por otro lado, se realizaron 85 estimas de varianza a partir de cada par de gemelos idénticos. Estas 85 estimas se promediaron para obtener el valor de la varianza dentro de las parejas de gemelos. Los resultados se indican en la siguiente tabla:

	Varianza
Estimación a partir de la muestra de 450 individuos:	16,8 u^2
Estimación a partir de las 85 parejas de gemelos:	2,5 u^2

(u: unidad de medida de la pigmentación dada en porcentaje de luz reflejada)

Realice una estima de la heredabilidad del carácter.

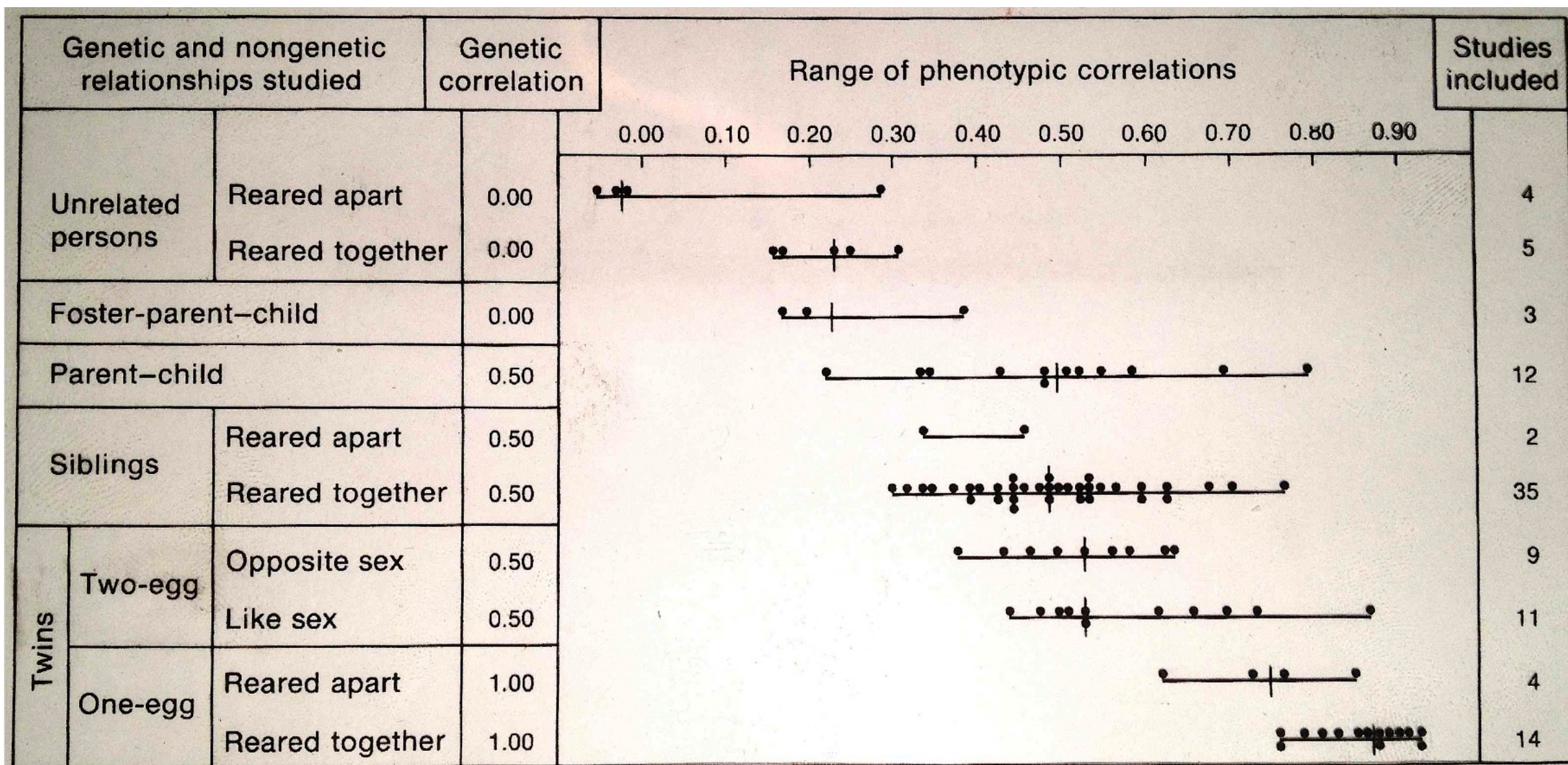
1/3- En un estudio del carácter “longitud media de los telómeros de leucocitos de sangre periférica a los 25 años” realizado sobre un grupo de 20 parejas de gemelos monocigóticos se estimaron las varianzas dentro de cada una de las 20 parejas que se dan en la tabla; es decir, se meten en la calculadora las dos longitudes medias (en pares de bases) de la primera pareja, se pulsa la tecla $\sigma_{(n-1)}$ de la calculadora y el resultado se eleva al cuadrado dando el primer valor de varianza que aparece en la tabla en pb^2 . El mismo proceso se repite para obtener el valor de varianza de la segunda pareja y así consecutivamente hasta completar el cálculo de las 20 varianzas:

nº de pareja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
varianza	20200	15000	26500	31400	28900	22700	14200	33300	17600	13800
nº de pareja	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
varianza	20600	15400	26900	31800	29300	23100	14600	33700	18000	14200

Por otro lado, la estima de la varianza fenotípica del carácter en la población resultó ser de **245600 pb^2** . Calcule la heredabilidad. **(2 puntos)**

La media de las 20 varianzas dentro de parejas es 22560 pb^2 y se puede considerar una estima de la varianza ambiental.

La estima de la varianza genotípica es $245600-22560 = 223040pb^2$, por lo que la estima de la heredabilidad sería: $223040 / 245600 = 0,91$



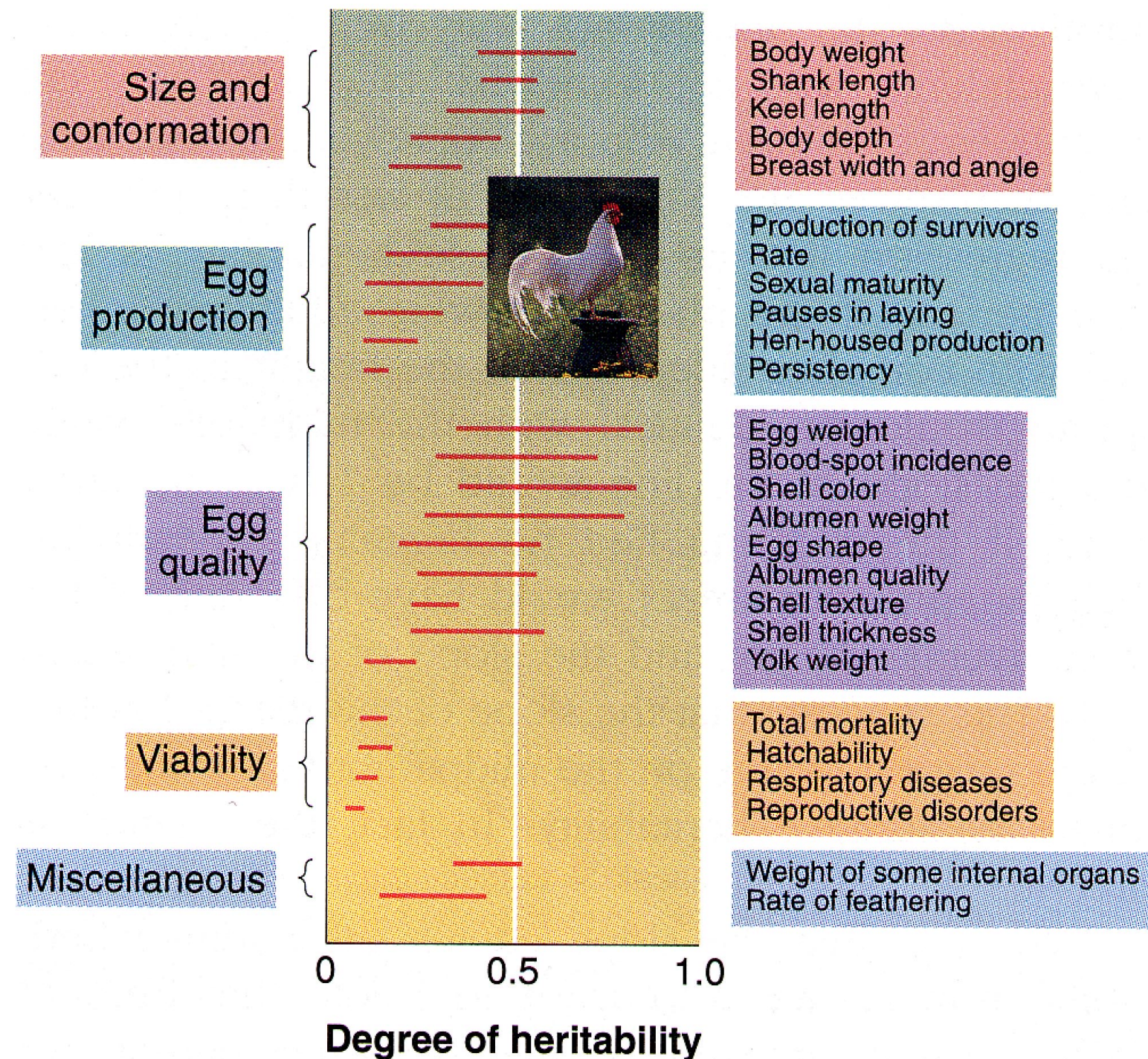


Figure 18-12 Ranges of heritabilities (h^2) reported for a variety of characters in chickens. (From I. M. Lerner and W. J. Libby, *Heredity, Evolution and Society*. Copyright © 1976 by W. H. Freeman and Company.) (Photo © Kenneth Thomas/Photo Researchers)

La h^2 permite hacer predicciones de la respuesta a la selección fenotípica

Si para cada individuo, el valor esperado de A es:

$$\hat{G} = P \cdot h^2$$

Entonces, para un grupo de individuos:

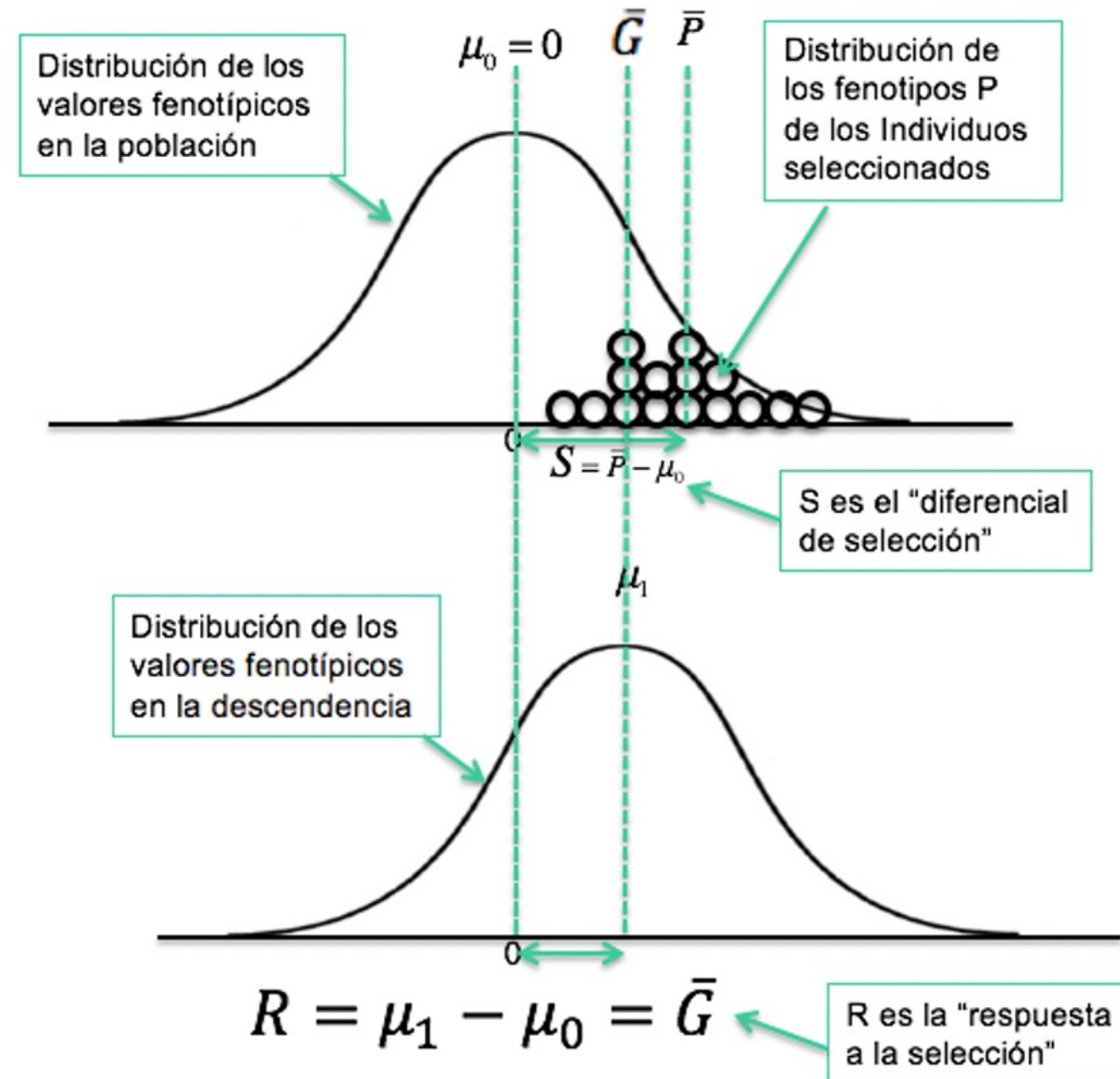
$$\bar{G} = \bar{P} \cdot h^2$$

Dado que $S = \bar{P}$

y que $R = \bar{G}$

entonces, podemos predecir la respuesta futura a partir del diferencial de selección y de la heredabilidad:

$$R = S \cdot h^2$$



45.- En una variedad de una especie vegetal la altura en centímetros de las plantas varía desde 50 a 58 cm. En esta población se seleccionaron para reproducirse y formar la siguiente generación las plantas con altura igual o superior a 56 cm. La distribución y frecuencia de las plantas con diferentes alturas de la población inicial (G_0) y de la generación obtenida tras la selección (G_1) se indica en la siguiente tabla:

	Altura (cm)									Media	Varianza
	50	51	52	53	54	55	56	57	58		
G_0	3	9	18	30	54	39	17	6	4	54.01	2.54
G_1	2	7	12	30	54	27	18	5	1	53.99	2.15

- a) Estime el valor de la heredabilidad del carácter “altura de la planta” en esta población.
- b) ¿Qué estrategia podría seguirse para obtener una variedad mejorada con mayor altura?

■.- En una variedad de una especie vegetal la altura en centímetros de las plantas varía desde 50 a 59 cm. En esta población se seleccionaron para reproducirse y formar la siguiente generación las plantas con altura igual o superior a 56 cm. La distribución y frecuencia de las plantas con diferentes alturas de la población inicial (G_0) y de la generación obtenida tras la selección (G_1) se indica en la siguiente tabla:

	Altura (cm)										Media	Varianza
	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59		
G_0	3	9	18	30	54	39	17	6	4	0	54.01	2.54
G_1	0	2	7	12	30	54	27	18	5	1	54.99	2.15

- a) Estime el valor de la heredabilidad del carácter “altura de la planta” en esta población.
- b) ¿Qué estrategia podría seguirse para obtener una variedad mejorada con mayor altura?

PROGRAMAS DE MEJORA GENÉTICA

-Inicio en la prehistoria.

-Intuitivamente selección de los mejores y más adaptados

-Desde hace mucho tiempo utilizada en animales "terrestres" y vegetales; relativamente nueva en acuicultura.

-Incrementos espectaculares:

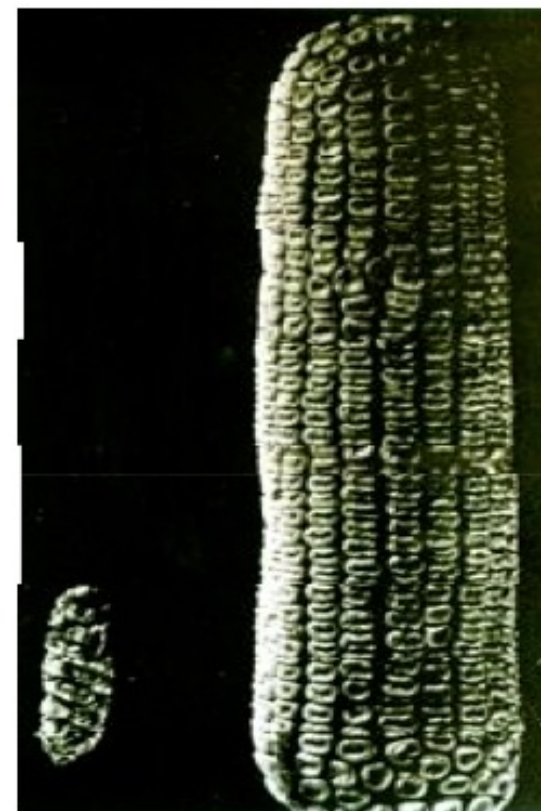
Nº huevos por gallina: 2,6% anual (de 165 a 235 en 20 años)

Lana de oveja: 11% anual

Litros de leche en vacuno: 2%



Incrementos relativos de 1940 a 1990 mediante la utilización de programas de mejora (selección) en especies animales



Mazorca de maíz primitivo (2000 a.C.)

«Cueva de los murciélagos» de Méjico en comparación con una de maíz híbrido obtenido por mejora genética

Tipos de Valoración en Mejora Genética (Animal):

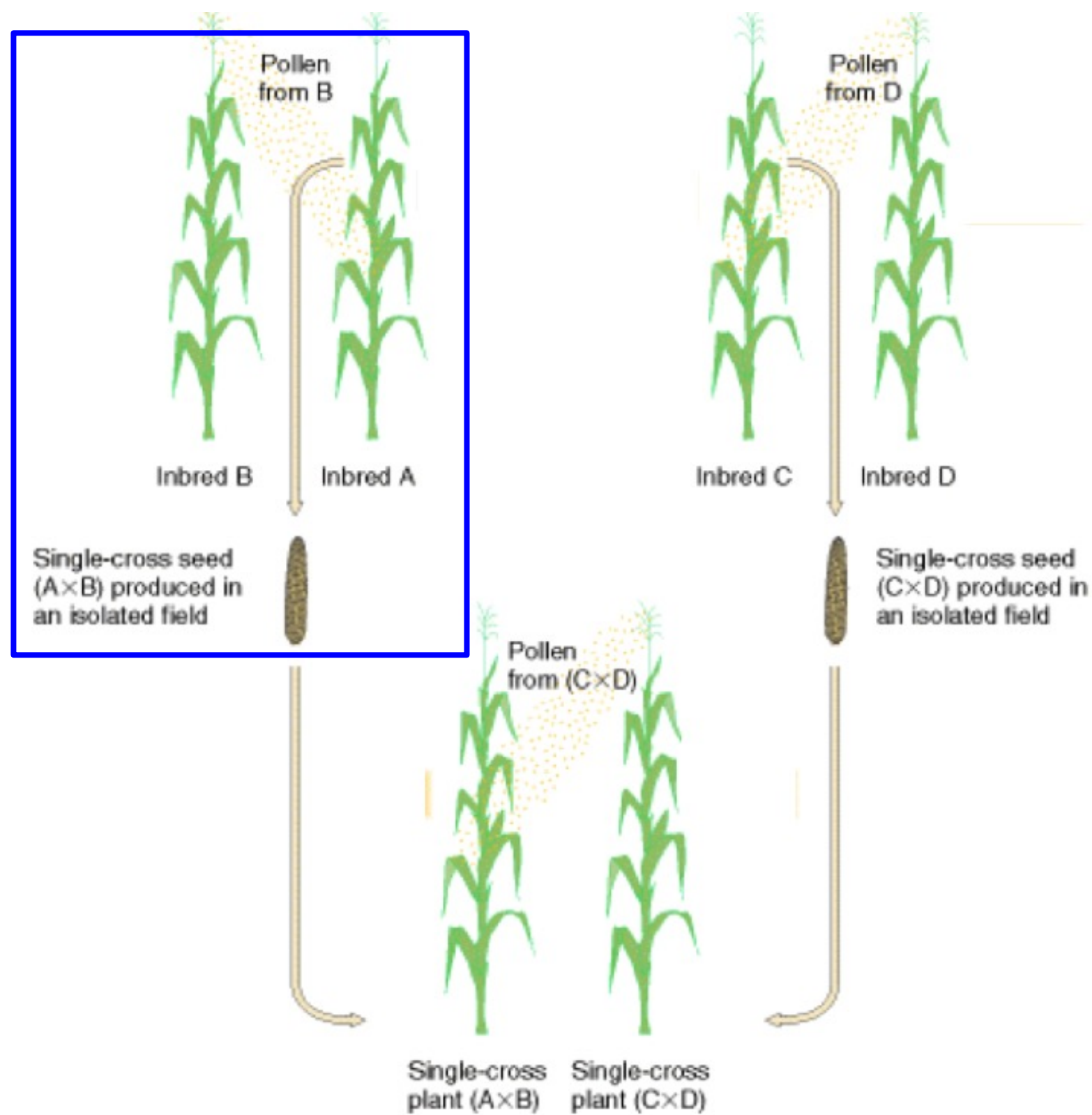
Valoración Fenotípica: El valor de un individuo está dado por su fenotipo.

Valoración por Indices: El valor de un individuo está dado por una combinación lineal de fenotipos de parientes (P_i). Los coeficientes (b_i) dependen del grado de parentesco.

$$I = b_1P_1 + b_2P_2 + b_3P_3 + \dots$$

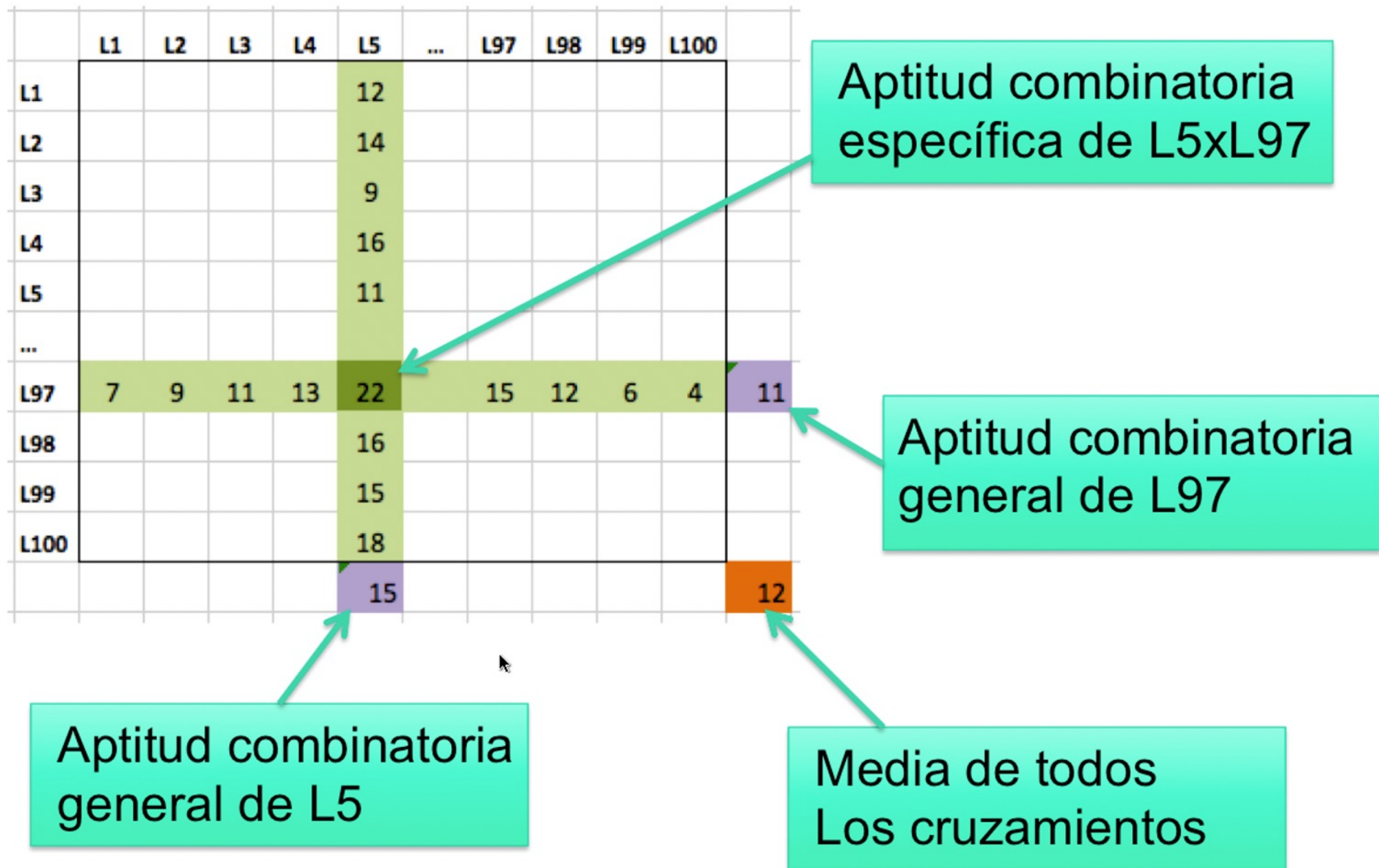
Ejemplo: Producción lechera. Indice asociado a un macho conocidos los valores fenotípicos de la madre (1) y dos medias hermanas (2 y 3) por parte de padre:

$$I = \frac{1}{2}P_1 + \frac{1}{4}P_2 + \frac{1}{4}P_3$$



Double-cross seed (A×B)×(C×D) is produced in an isolated field, sold to the farmer, and planted to produce high-yielding double-cross corn

Búsqueda de líneas de cruzamiento en especies alógamas:



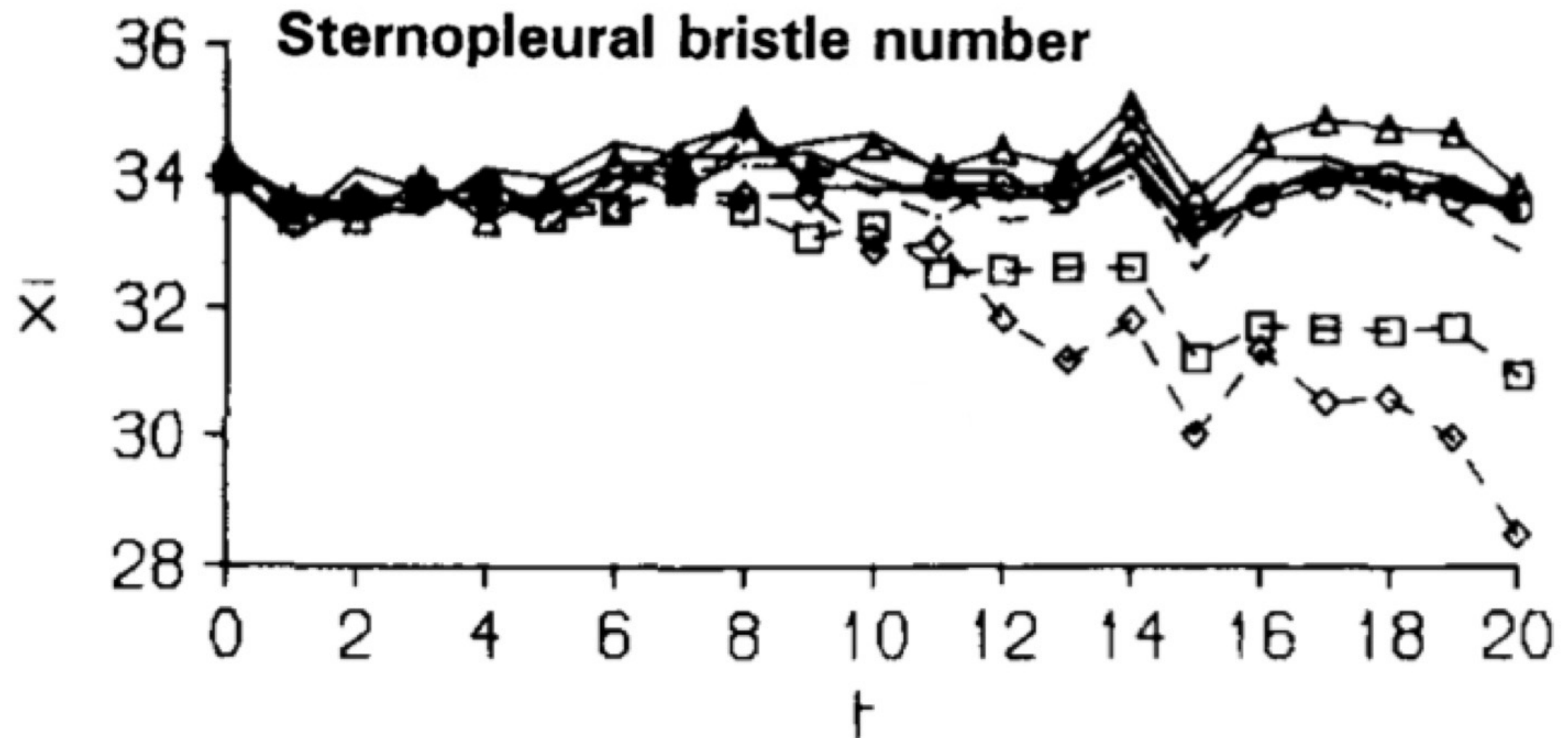
¿las mutaciones contribuyen a la respuesta a largo plazo?



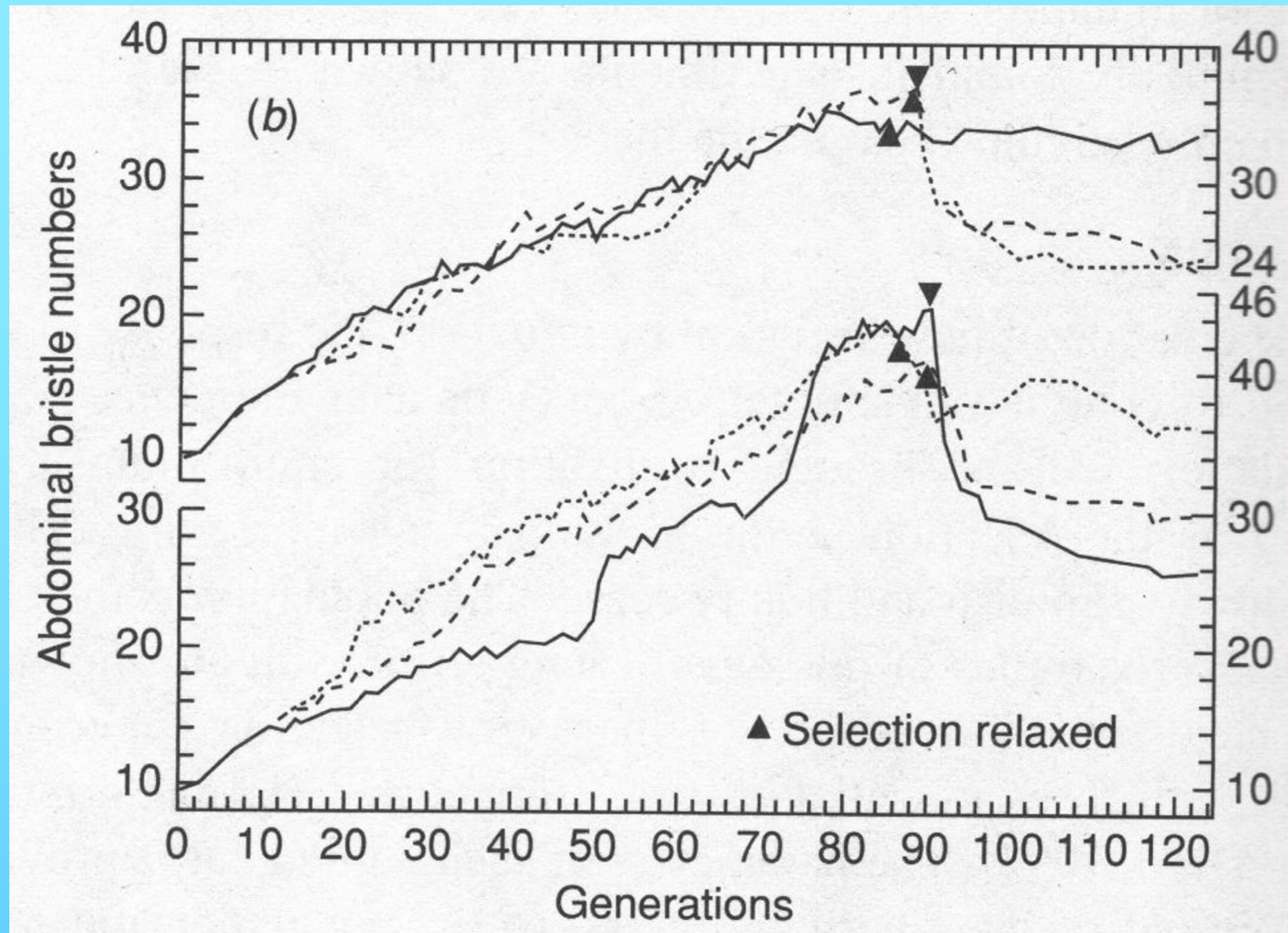
La mutación tiene una contribución relevante a la respuesta a la selección.

RESULTADOS DE SELECCION:

10 líneas isogénicas de *Drosophila* se seleccionan para menor número de quetas

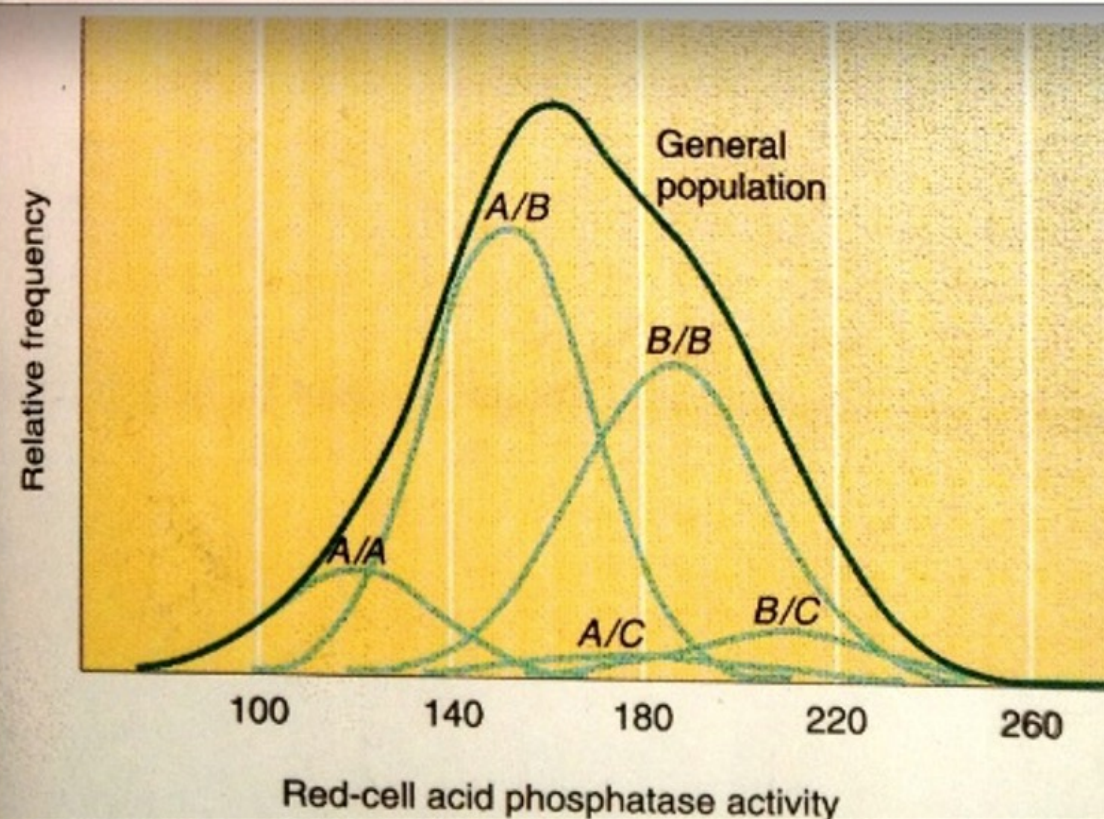


¿Respuestas tardías debidas a mutación?

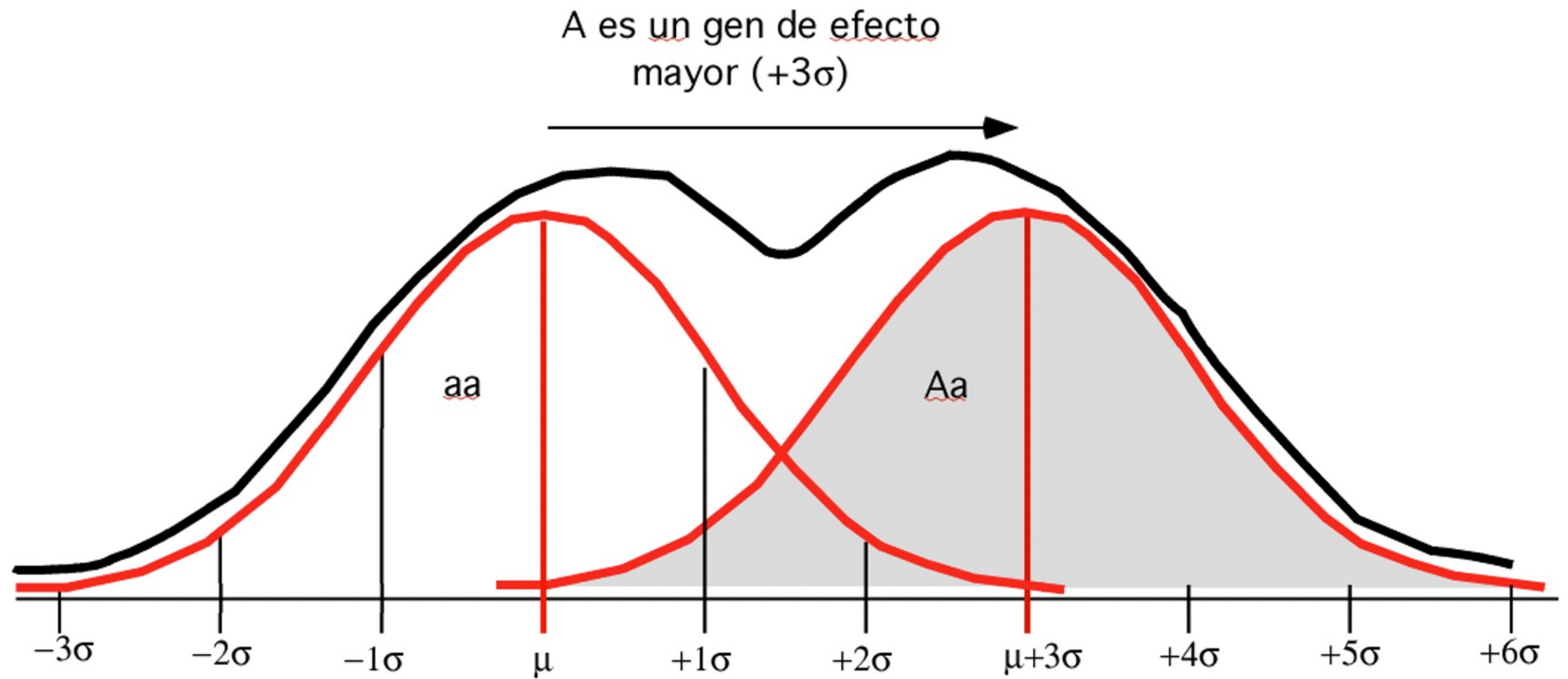


Red Blood Cell Activity of Different Genotypes of Red-Cell Acid Phosphatase in the English Population

Genotype	Mean activity	Variance of activity	Frequency in population
<i>A/A</i>	122.4	282.4	.13
<i>A/B</i>	153.9	229.3	.43
<i>B/B</i>	188.3	380.3	.36
<i>A/C</i>	183.8	392.0	.03
<i>B/C</i>	212.3	533.6	.05
<i>C/C</i>	~ 240	—	.002
Grand average	166.0	310.7	
Total distribution	166.0	607.8	

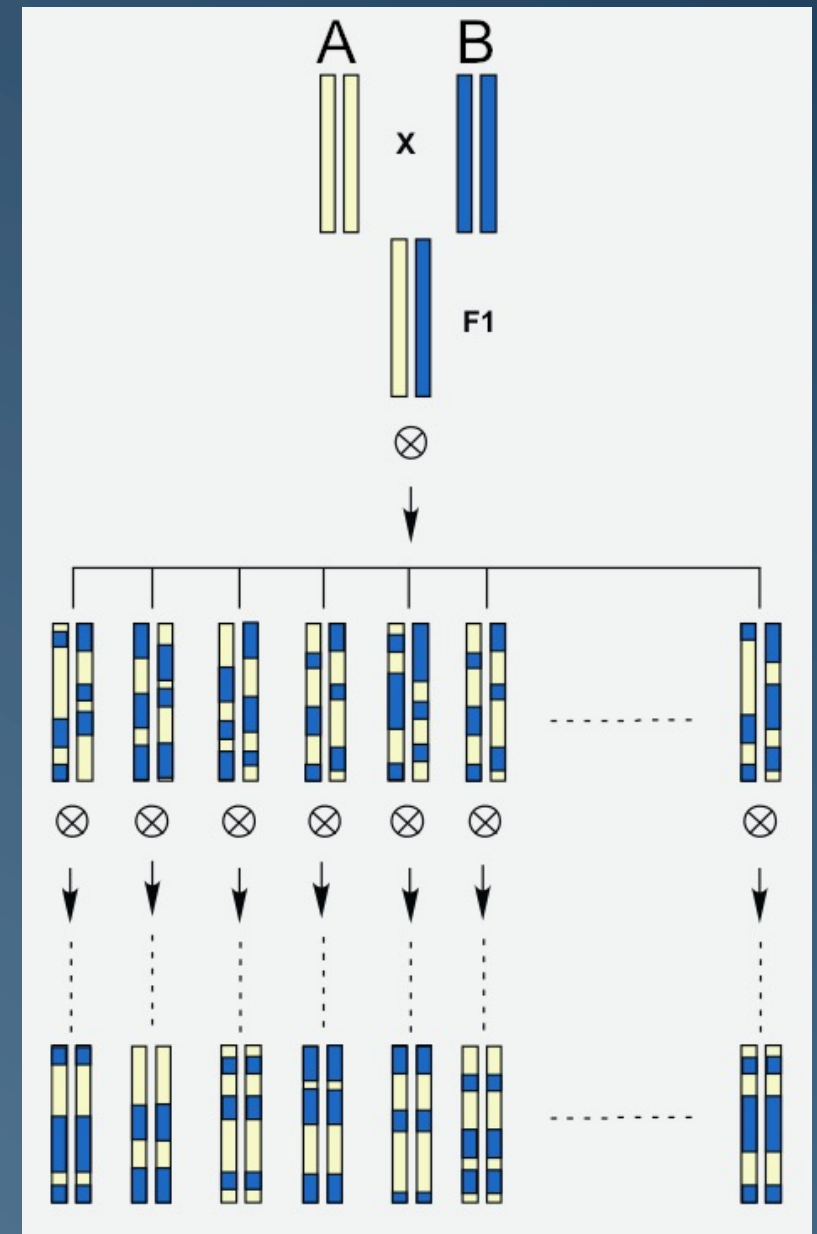
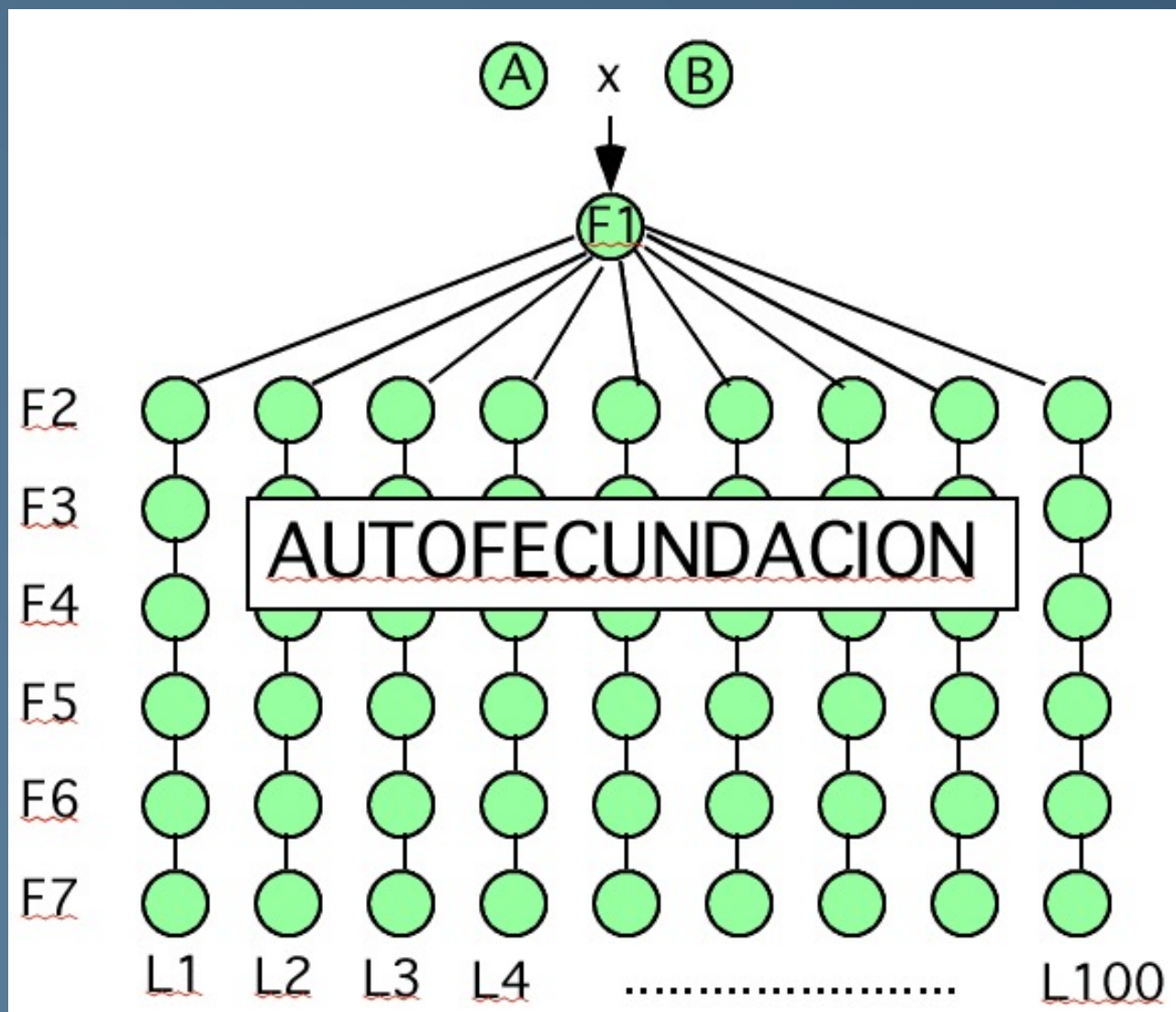


Gen de efecto mayor:



Obtención de líneas (individuos) para análisis de QTLs (Quantitative Trait Locus)

- Las líneas pueden ser líneas endogámicas (preferentemente en vegetales). Un método de obtención son las RILs (Recombinant Inbred Lines)





Xana



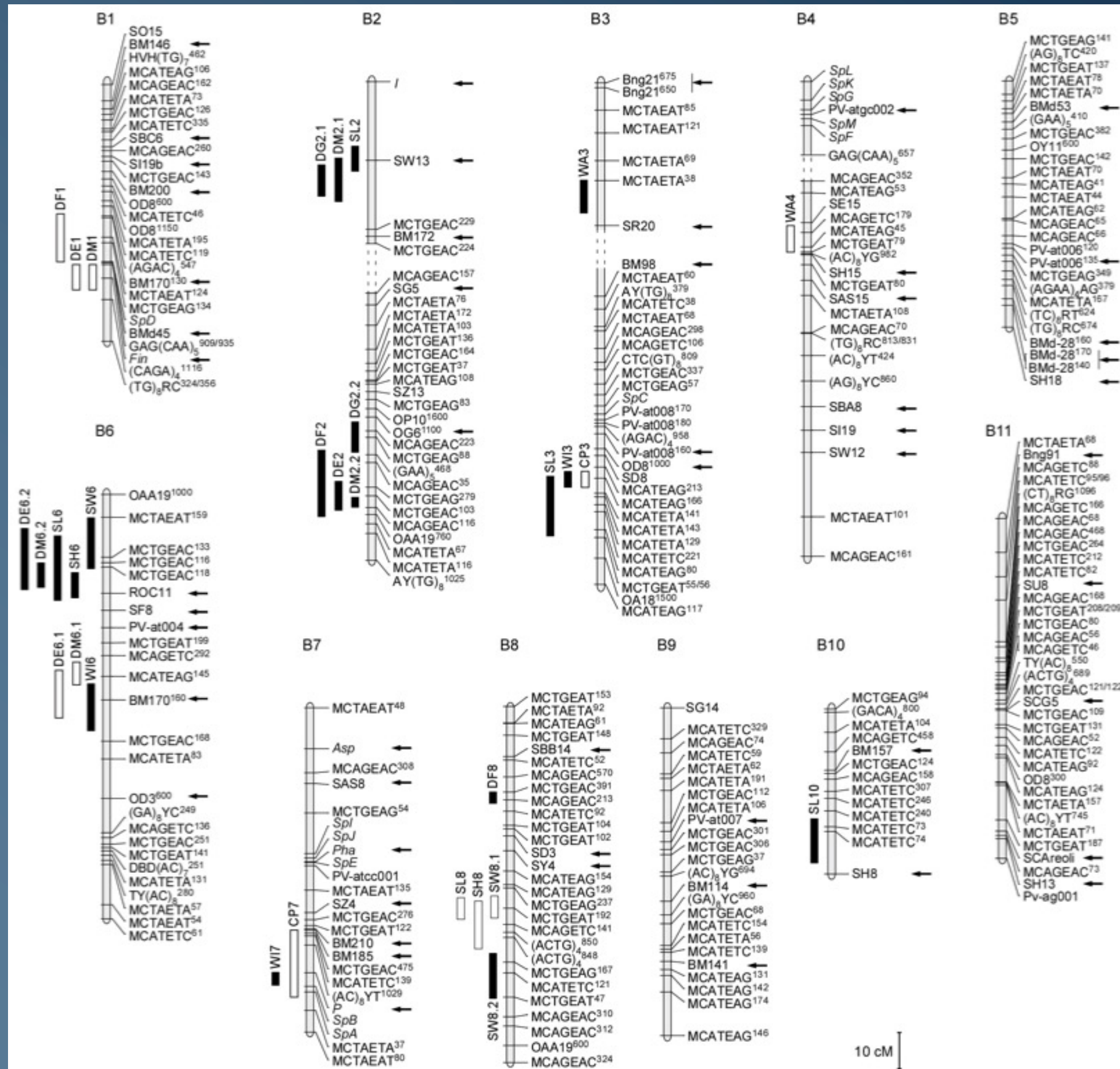
Cornell 49242



cm

RILs

Las RILs permiten la elaboración de mapas genéticos que combinan marcadores moleculares (microsatélites en este caso) y caracteres de interés



Principio de análisis de QTLs:

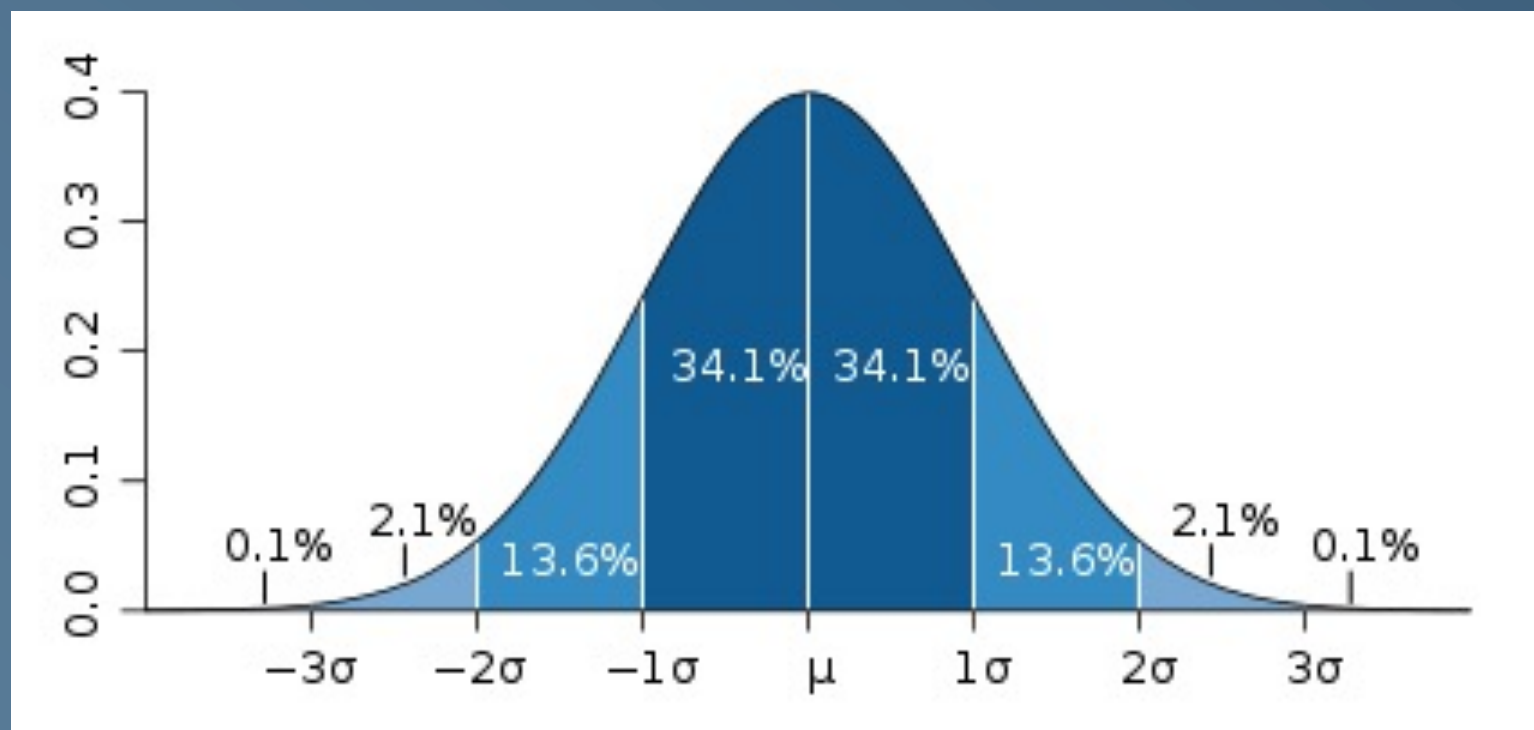
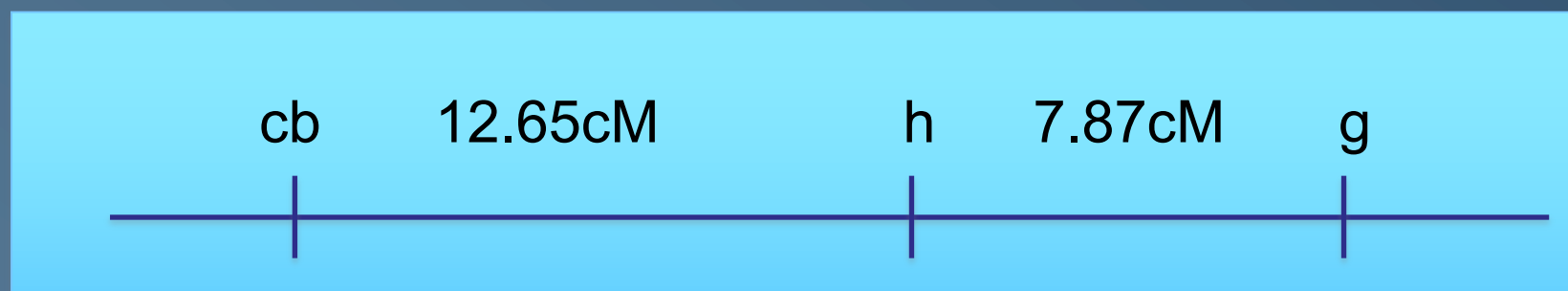
Se buscan regiones cromosómicas que tengan relación con la expresión del carácter.

MARCADORES:	LOCAL.(cM)	INDIVIDUOS																						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
PVag004	0.0	B	A	B	A	-	A	B	B	B	A	A	B	B	-	A	A	-	A	B	B	A	A	B
SpL	19.1	A	-	B	A	B	A	A	A	B	B	A	A	B	B	A	A	A	B	-	B	B	B	A
SpK	26.6	A	-	A	A	B	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	B	A	B	-	B	B	A	A
SpG	31.6	-	-	B	A	B	B	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	-	B	B	A	A
BMd15	33.2	B	A	B	A	-	A	-	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	B	A	A
PV/atgc002	33.2	B	-	B	A	-	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	B	A	-
BMd9	33.2	B	A	B	A	-	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	-	B	A	A
BMarc22	34	B	A	B	A	-	A	-	A	B	B	A	A	B	A	B	A	A	-	A	B	B	-	A
SpF	37.3	B	-	B	A	B	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	-	B	B	A	A
SpM	40.9	-	-	B	A	B	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	-	B	B	A	A
GAG(CAA)5(657)	49.1	B	-	B	A	-	A	B	A	A	B	A	A	B	A	B	A	A	B	A	B	B	A	-
McagEac(70)	98.9	B	-	B	A	-	A	-	B	B	B	A	A	B	-	A	B	A	B	B	B	B	A	B
McagEac(352)	129.9	A	-	B	-	-	B	-	A	A	A	B	A	B	-	A	B	A	B	A	B	A	B	B
MctgEat(80)	146.7	A	-	A	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
SH15	150.7	B	-	A	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
(AC)8YG(982)	151.2	B	-	A	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	-
ATA20	151.7	B	A	A	A	-	A	B	A	B	B	-	-	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
MctgEat(79)	151.7	B	-	A	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
PVBR112	152.7	B	A	A	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
McatEag(45)	155.4	B	-	-	A	-	A	B	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
SAS15	161.9	B	-	A	A	-	A	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B
SE15	172	B	-	A	A	-	A	A	A	B	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
McagEtc(179)	183.6	B	-	B	B	-	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	A	B	A	B	B
McagEtc(180)	191.3	B	-	B	B	-	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	A	B	B
McatEag(53)	216	B	-	A	A	-	A	B	A	B	A	A	A	B	B	A	B	B	B	A	A	-	-	-
VALOR DEL CARÁCTER:		5.84	5.30	5.38	5.42	6.71	4.67	4.77	7.57	5.79	5.50	4.82	7.14	5.34	6.64	5.90	6.65	4.43	4.58	6.28	5.17	5.51	6.65	4.95

Problema de mapeo de QTL

Se cruzaron dos líneas A y B de *Phaseolus* que difieren para un gran número de marcadores. En concreto, para tres microsatélites estrechamente ligados, la línea A tiene constitución c-h1-g2, mientras que la línea B es b-h2-g1. Sobre el mapa de microsatélites que se representa, diga si hay un QTL para altura de la planta en la región genética donde se localizan estos marcadores. Los valores medios de las distintas combinaciones son los siguientes (media+1DT de error):

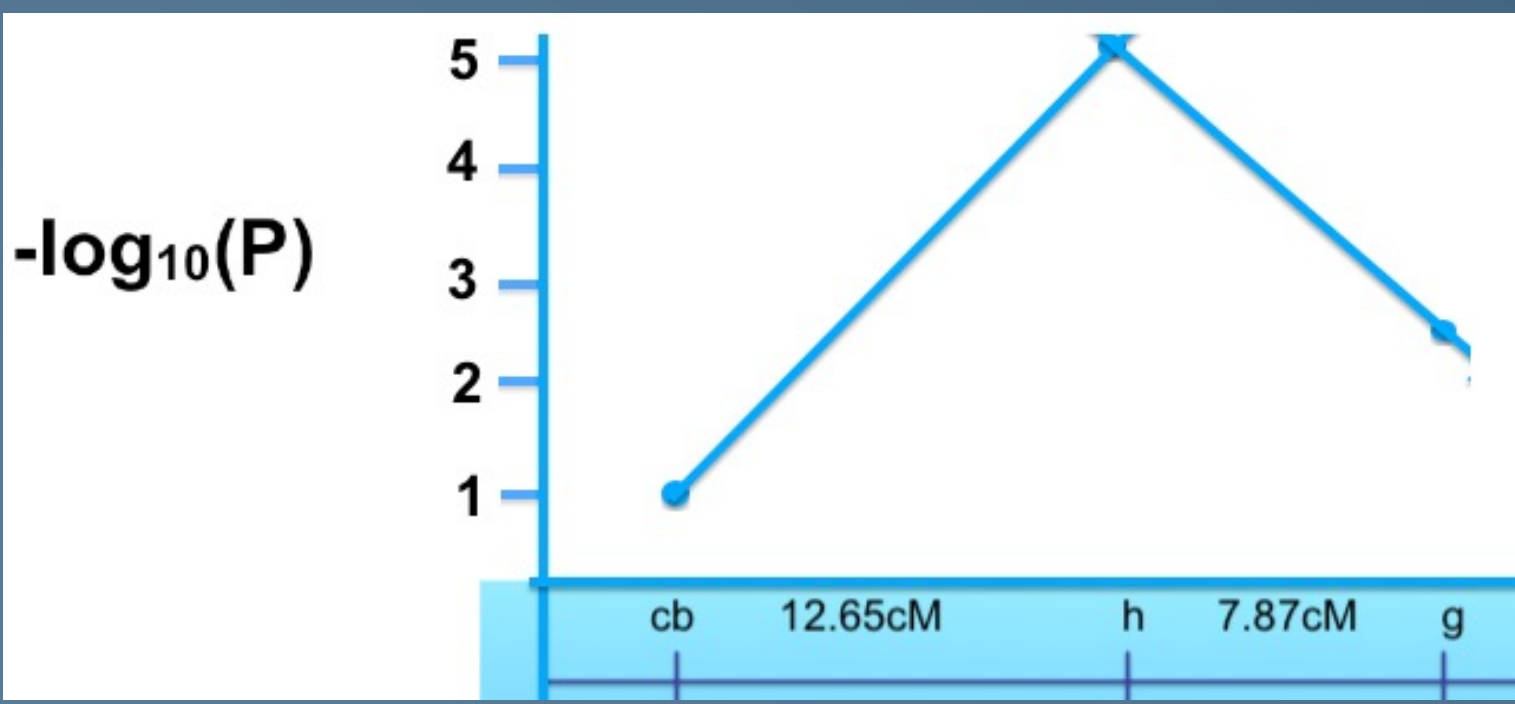
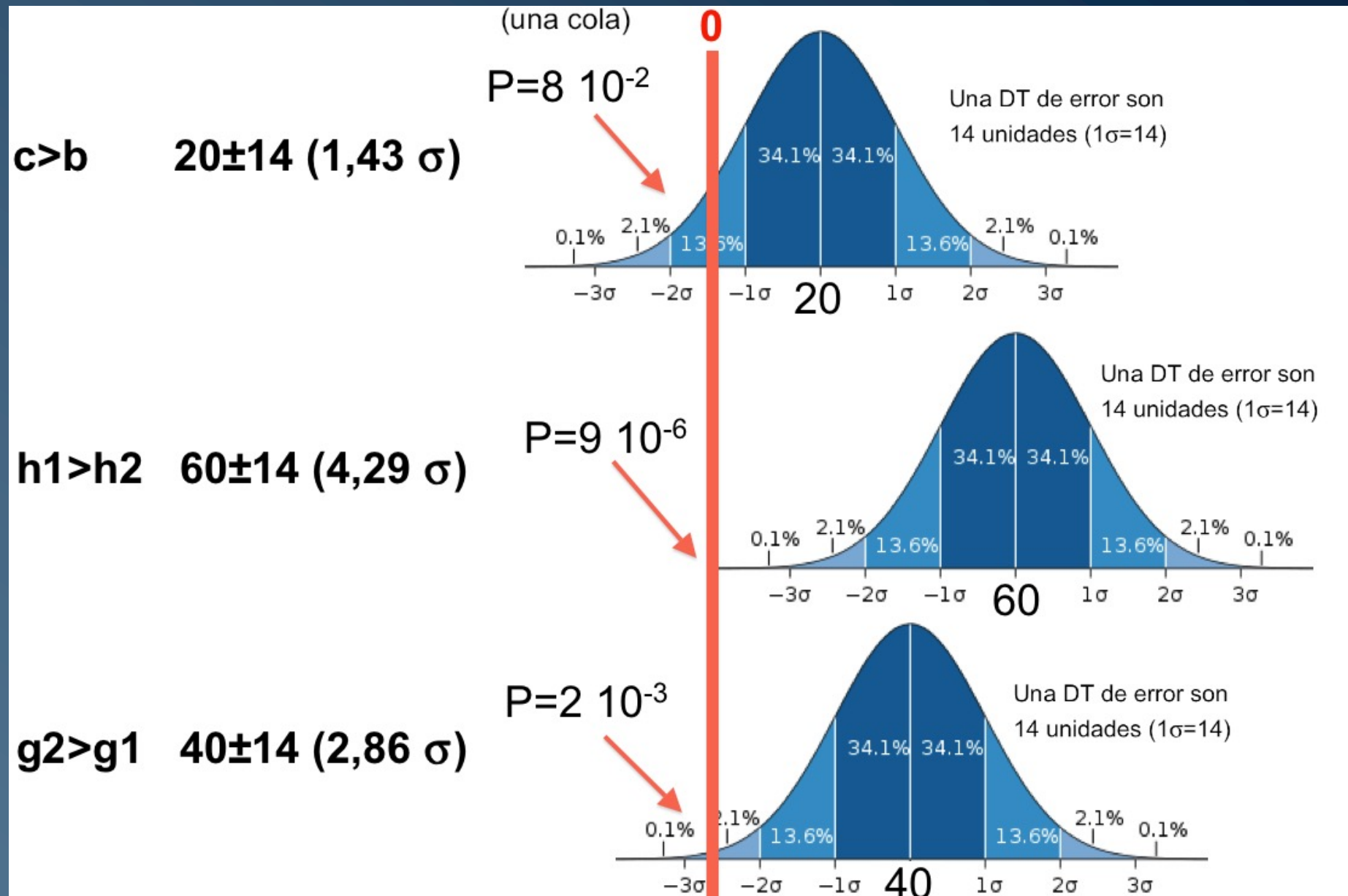
media de RILs c: 200cm $\pm$ 10cm, media de RILs b: 180cm $\pm$ 10cm
 media de RILs h1: 220cm $\pm$ 10cm, media de RILs h2: 160cm $\pm$ 10cm
 media de RILs g2: 210cm $\pm$ 10cm, media de RILs g1: 170cm $\pm$ 10cm



A normal distribution curve is shown with a vertical dashed line at the mean μ . The area under the curve to the left of μ is shaded in purple.

Distribucion Normal (una cola)	
D.T.	Probabilidad
1	0,1586
2	2,27E-02
3	1,35E-03
4	3,17E-05
5	2,86E-07
6	9,87E-10
7	1,28E-12
8	6,22E-16
9	1,12E-19
10	7,62E-24

Problema de mapeo de QTL (continuación)

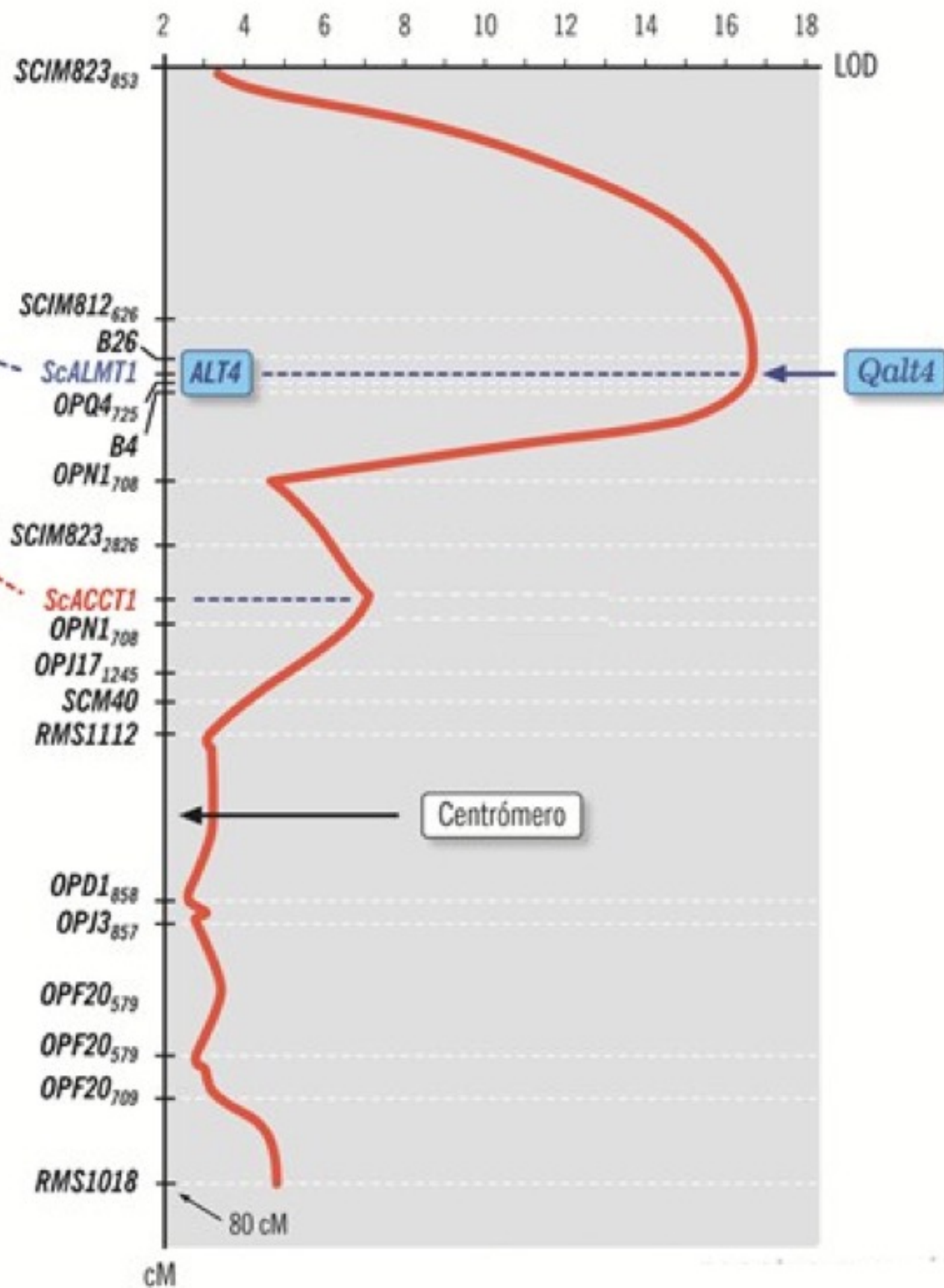


7R



7RS

7RL

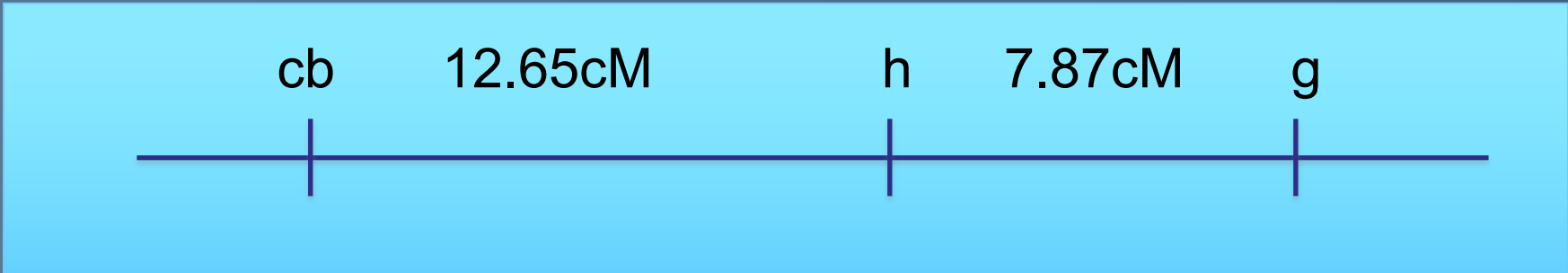


Problema de mapeo de QTL

Se cruzaron la línea A, resistente a una raza de un hongo y la línea B, sensible al hongo. En concreto, para tres microsatélites estrechamente ligados, la línea A tiene constitución c-h1-g2, mientras que la línea B es b-h2-g1. Sobre el mapa de microsatélites que se representa, diga si hay un QTL para resistencia en la región genética donde se localizan estos marcadores. Los números de RILs resistentes y sensibles asociados a cada marcador fueron los siguientes:

	Resister	Sensibles		Resister	Sensibles		Resister	Sensibles	
c	30	20		h1	45	5	c	40	10
d	20	30		h2	5	45	d	10	40
$\chi^2_{(1gl)} = 4$			$\chi^2_{(1gl)} = 64$			$\chi^2_{(1gl)} = 36$			

$\chi^2 (1 gl)$	signif.
3,84	0,05
6,63	0,01
10,83	10^{-3}
15,14	10^{-4}
19,51	10^{-5}
23,93	10^{-6}
28,37	10^{-7}
32,84	10^{-8}
37,32	10^{-9}
41,82	10^{-10}
46,33	10^{-11}
50,80	10^{-12}
55,35	10^{-13}
59,85	10^{-14}
64,48	10^{-15}



Búsqueda de líneas de cruzamiento en especies alógamas:

	L1	L2	L3	L4	L5	...	L97	L98	L99	L100
L1					12					
L2					14					
L3					9					
L4					16					
L5					11					
...										
L97	7	9	11	13	22		15	12	6	4
L98					16					
L99					15					
L100					18					

Aptitud combinatoria específica de L5xL97

Aptitud combinatoria general de L97

Aptitud combinatoria general de L5

Optimización Mediante Selección Asistida por Marcadores

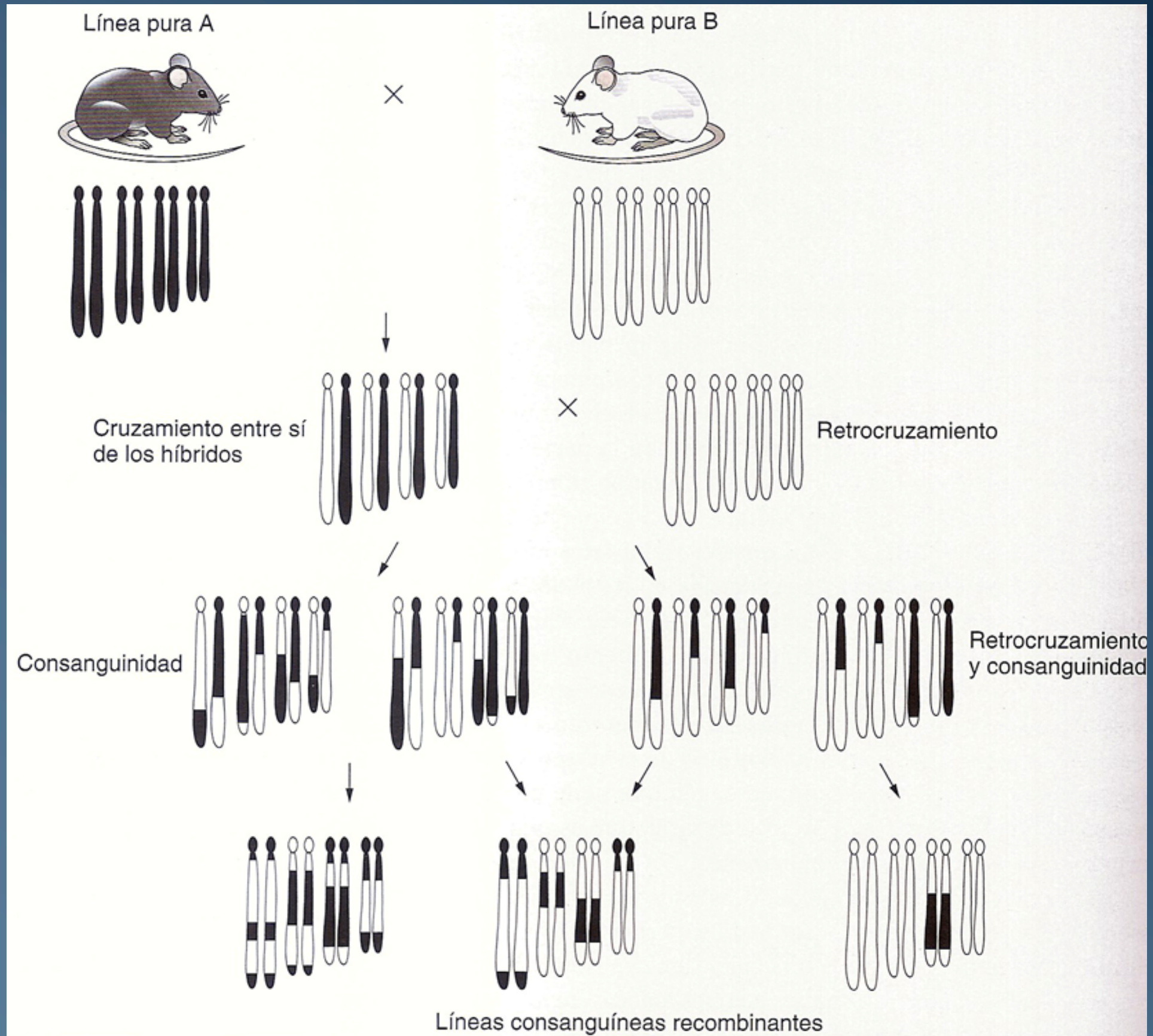


Aplicación a otras estructuras familiares:

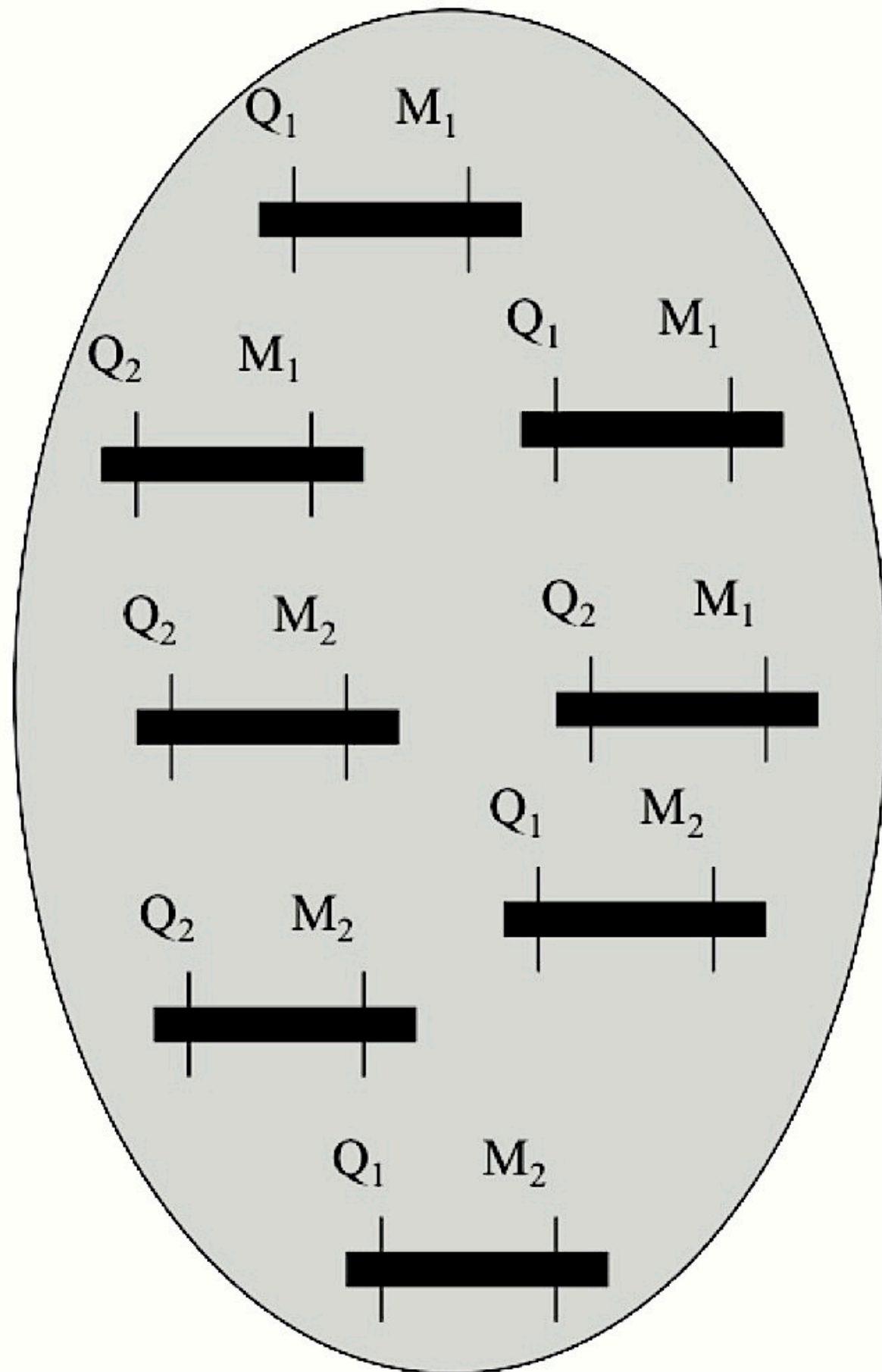
El principio básico de mapeo con RILs se pueden aplicar a otros sistemas:

- Análisis de F2, segregaciones familiares y genealogías (mejora vegetal y animal)
- Análisis de grupos de individuos no emparentados muestreados de la población (humanos). Exige el genotipado para un número muy grande de marcadores (GWAS – Genome Wide Association Study) a no ser que se tenga información previa de posibles marcadores asociados.

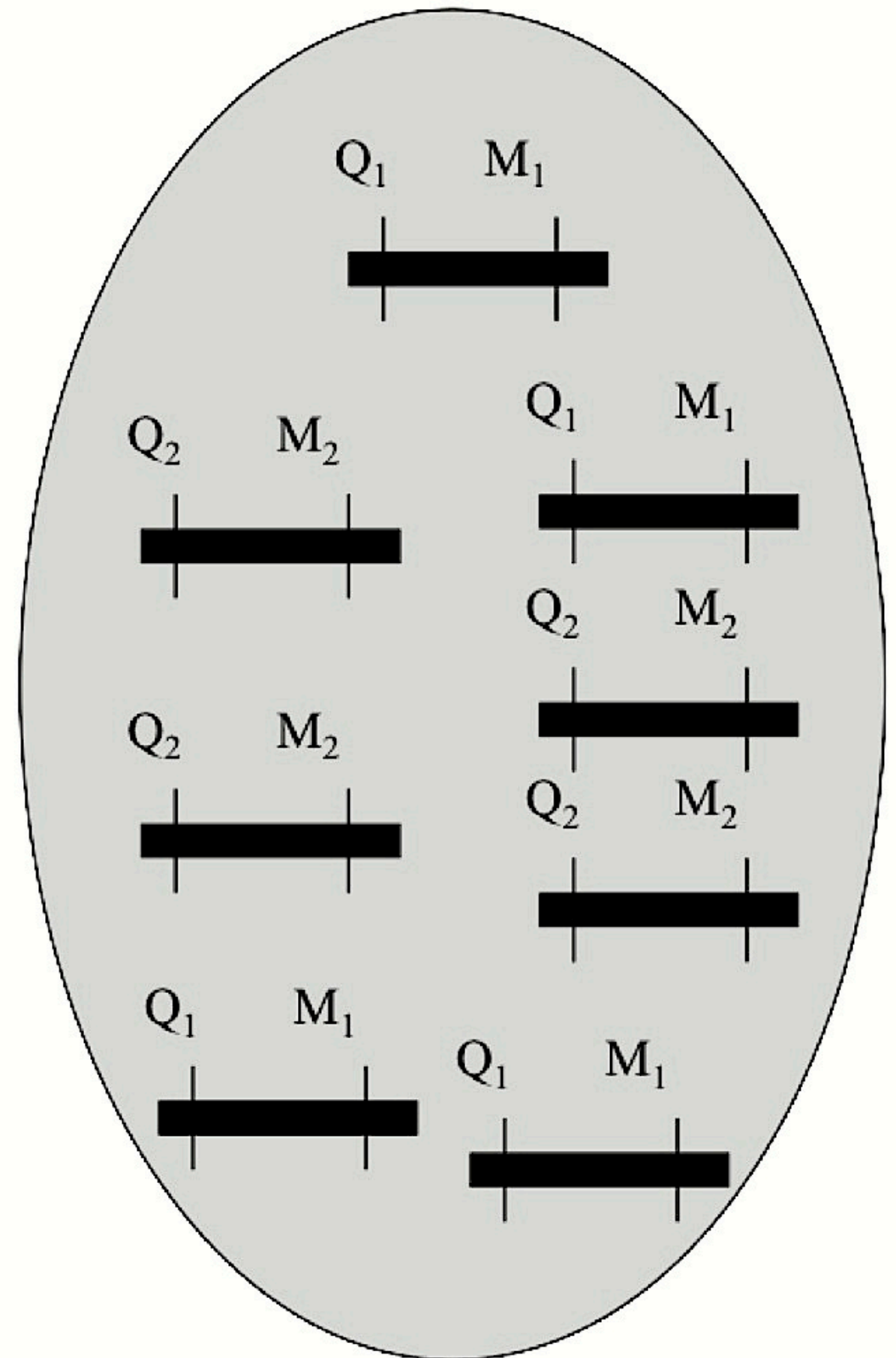
Obtención de recombinantes mediante retrocruzamientos



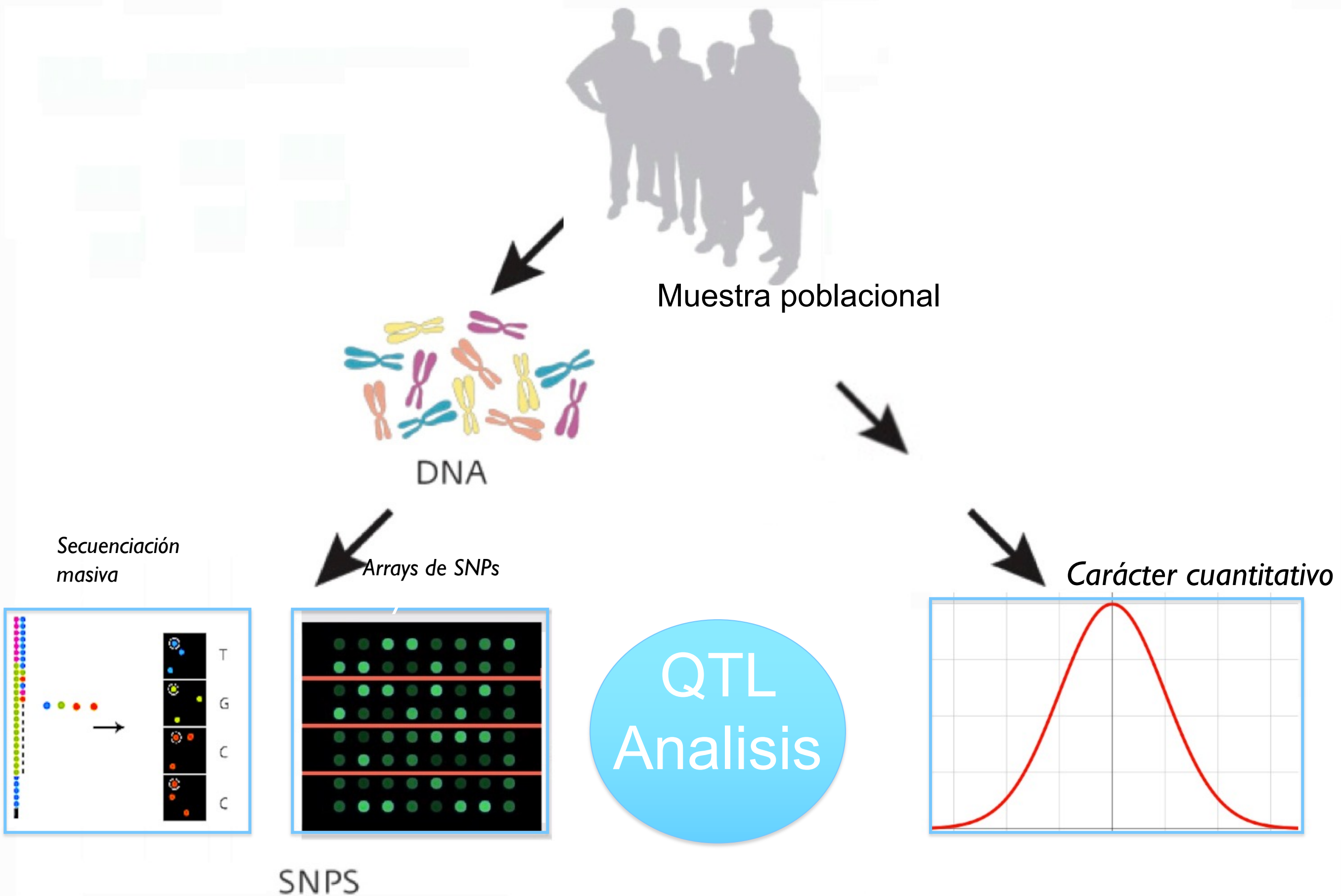
Linkage equilibrium



Linkage disequilibrium

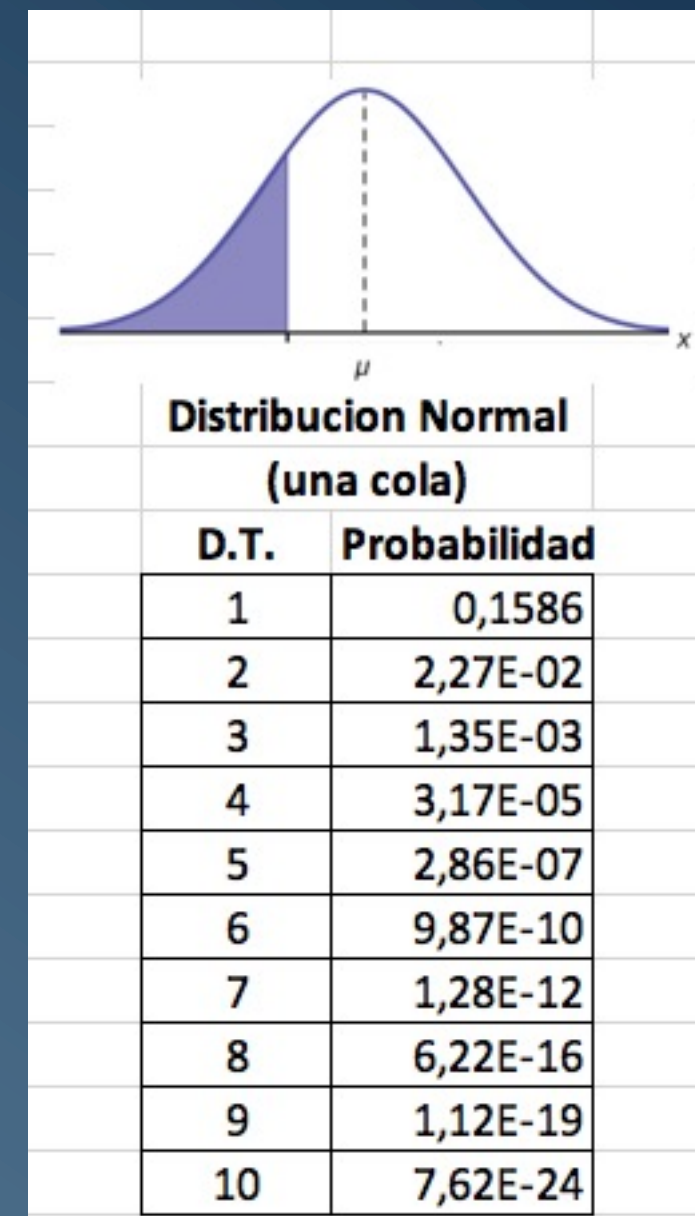


Caracteres cuantitativos en humanos:



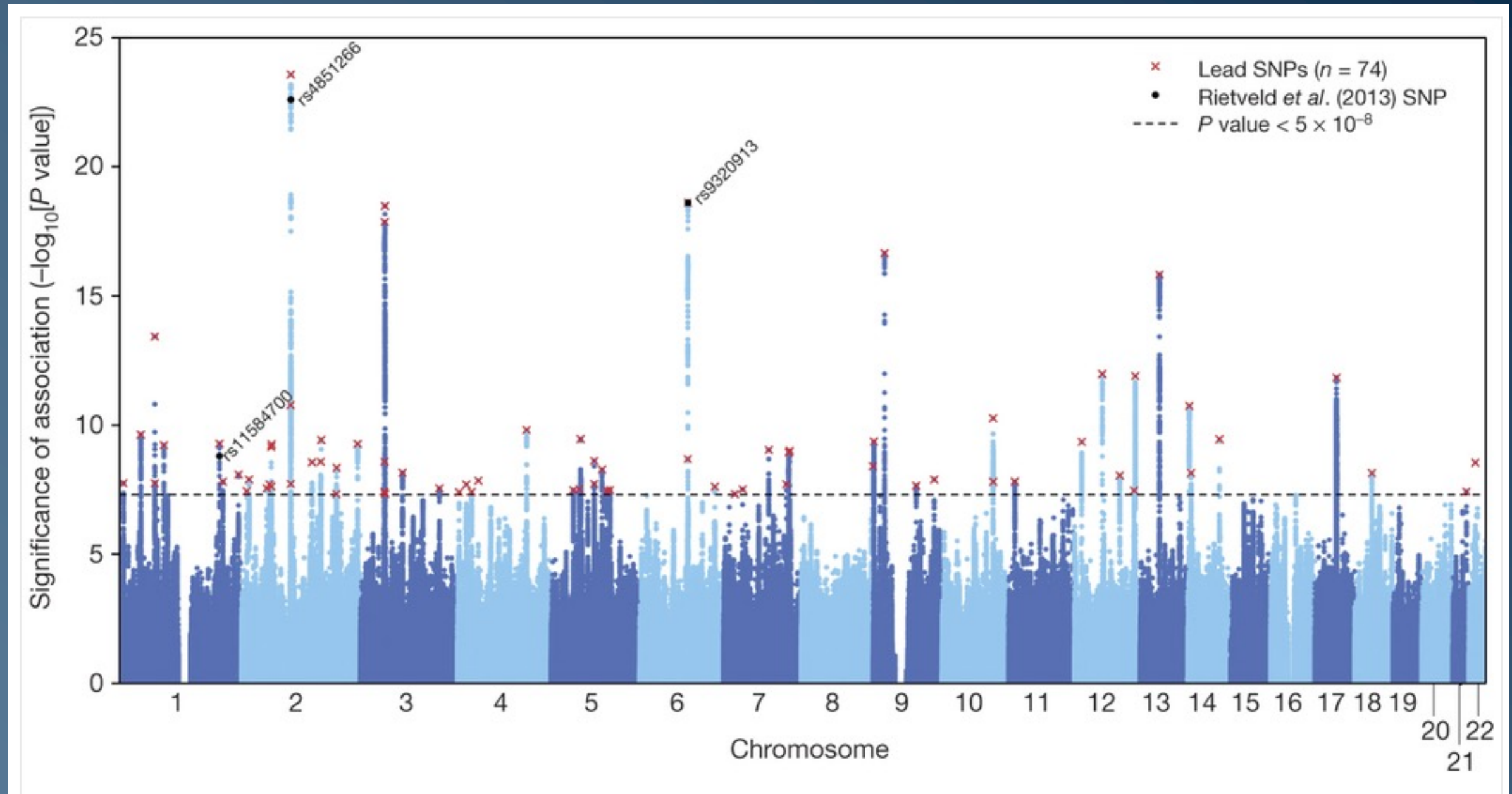
Se desea probar que el snp rs4500960 localizado en el gen TBR1 está asociado al rendimiento escolar. En un estudio de 293723 individuos se obtuvieron los siguientes valores de rendimiento asociados a cada genotipo:

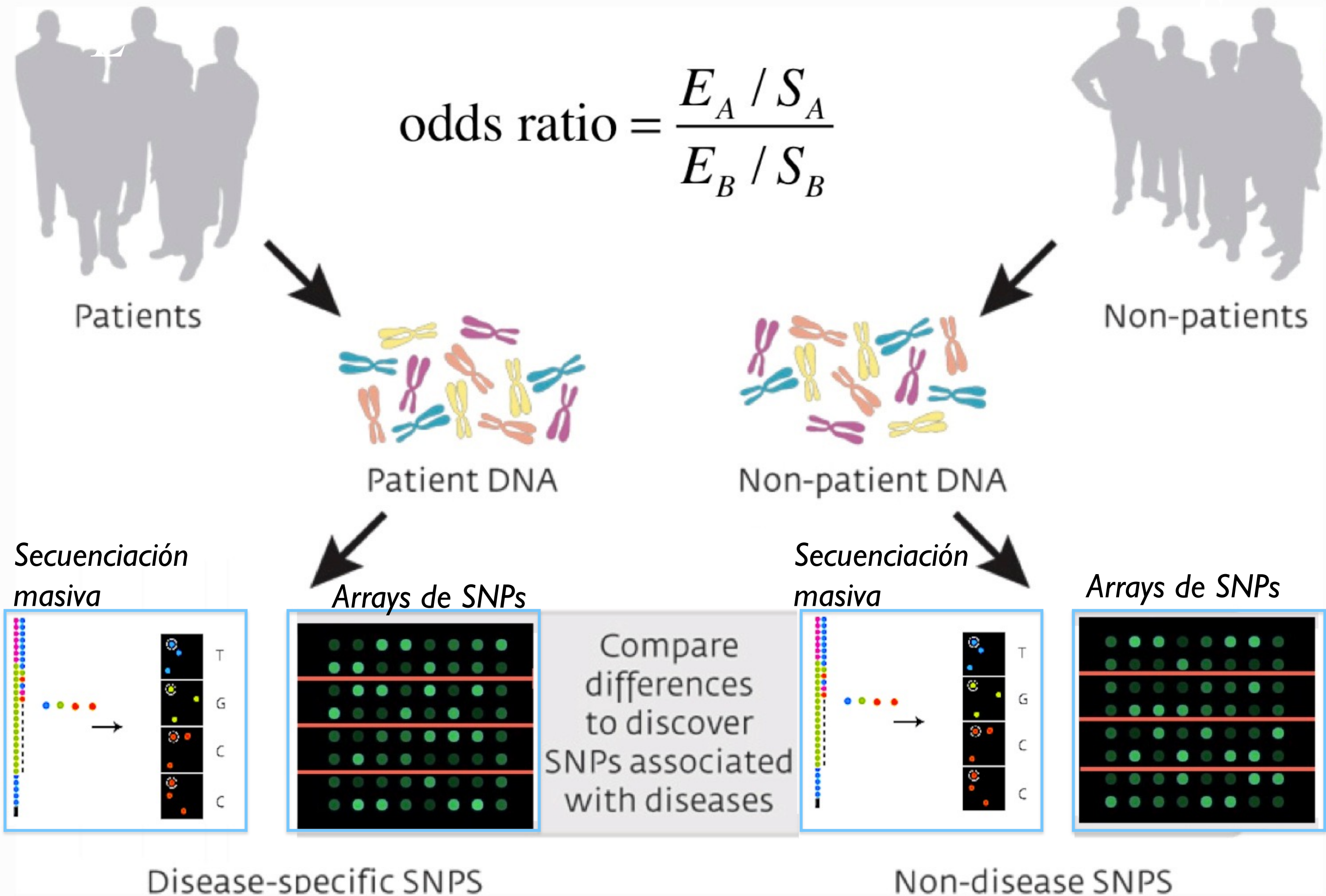
	rendimiento +/- error
TT	99.6 +/- 0.22
TC	102 +/- 0.44



-Determine si el snp es un marcador del rendimiento y calcule su probabilidad.

Rendimiento escolar:





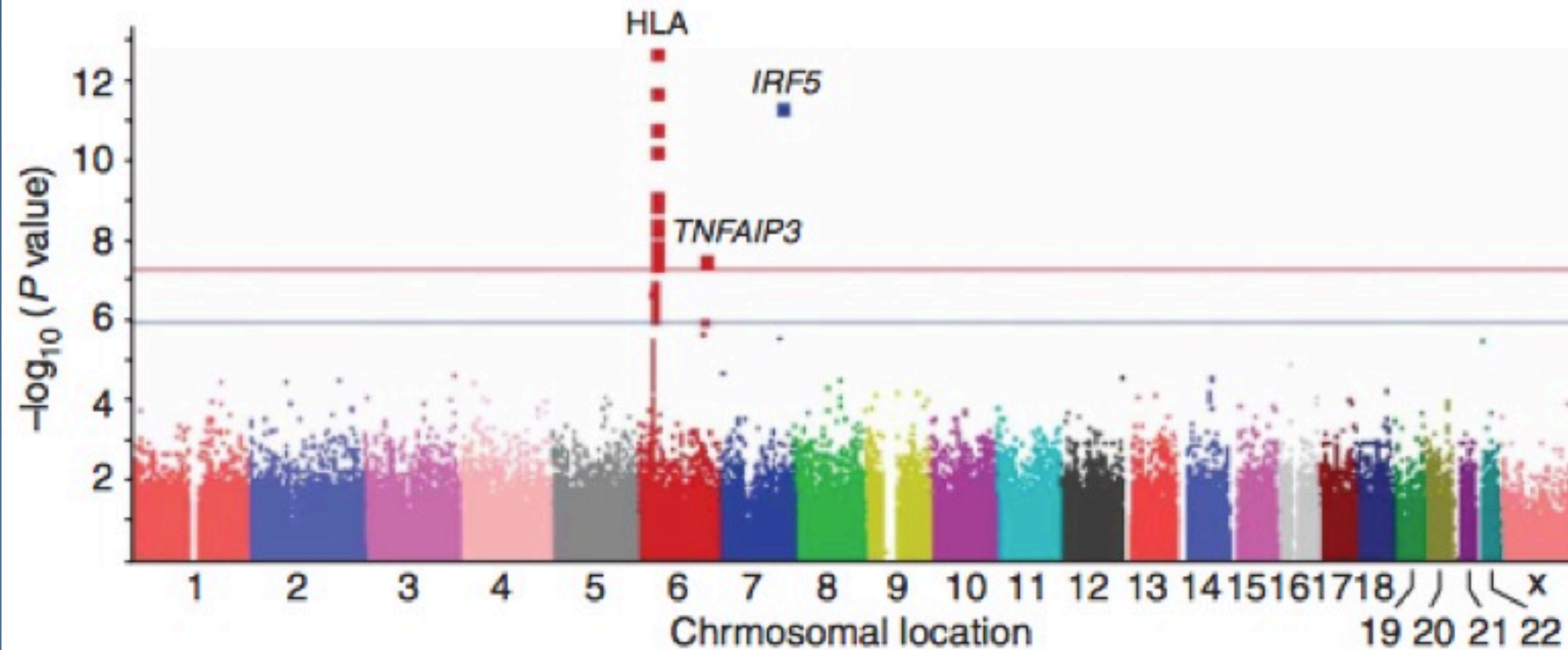
Se cree que la variación genética para el gen TNF está asociada a la susceptibilidad a la sepsis severa. En un estudio para encontrar marcadores genéticos que permitan predecir la evolución de la enfermedad, se establecieron tres grupos de individuos (sanos, con sepsis y con sepsis severa) que se analizaron para determinar su genotipo para el snp rs1800629 localizado en la región del promotor y que presenta los alelos G/A. La tabla da la clasificación de los individuos para los dos caracteres:

	Sanos	Sepsis severa
GG	912	369
GA	61	56
AA	2	2

χ^2 (1 gl)	signif.
3,84	0,05
6,63	0,01
10,83	10^{-3}
15,14	10^{-4}
19,51	10^{-5}
23,93	10^{-6}
28,37	10^{-7}
32,84	10^{-8}
37,32	10^{-9}
41,82	10^{-10}
46,33	10^{-11}

-Determine si el snp es un marcador de la enfermedad y calcule el odds ratio.

Septicemia



GWAS en humanos:

Disease	Number of loci	Percent of Heritability Measure Explained	Heritability Measure
Age-related macular degeneration	5	50%	Sibling recurrence risk
Crohn's disease	32	20%	Genetic risk
Systemic lupus erythematosus	6	15%	Sibling recurrence risk
Type 2 diabetes	18	6%	Sibling recurrence risk
HDL cholesterol	7	5.2%	Phenotypic variance
Height	40	5%	Phenotypic variance
Early onset myocardial infarction	9	2.8%	Phenotypic variance
Fasting glucose	4	1.5%	Phenotypic variance