

# genética HUMANA

Soledad Berríos del Solar

MEDITERRANEO

697

# genética HUMANA

## EDITORA GENERAL

**Soledad Berrios del Solar**

Magister en Ciencias  
Profesora Asociada  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

## COMITÉ EDITORIAL

**Lucía Cifuentes Ovalle**

Magister en Ciencias  
Profesora Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Ángel Spotorno Oyarzún**

Doctor en Ciencias  
Profesor Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Valeria Sabaj Diez**

Doctora en Ciencias Biomédicas  
Profesora Asociada  
Programa Biología Celular y Molecular  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

GERMAS MANRIQUEZ  
— Sep, 2014

Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N° 240.966  
SOLEDAD BERRIOS DEL SOLAR

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro,  
mediante cualquier medio electrónico o mecánico,  
incluyendo las fotocopias, sin permiso escrito de los editores.

Dirección General: Ramón Álvarez Minder  
Dirección Editorial: M<sup>a</sup> Pilar Marín Villasante  
Editora: Cecilia Bravo Castro

© 2014. Editorial Mediterráneo Ltda.  
Avda. Andrés Bello N° 1.587-1.591, Santiago, Chile

ISBN: 978-956-220-364-7

Diseño y diagramación de interior y portada: tooL diseño & movimiento

IMPRESO EN CHINA

## COLABORADORES

### **Francisco José Ayala Pereda**

Profesor Titular de la Universidad de California, Irvine  
Miembro de la Academia de Ciencias de los EE.UU.  
Miembro de la Academia Americana de Artes y Ciencias  
Miembro de la American Philosophical Society

### **Soledad Berrios del Solar**

Magister en Ciencias  
Profesora Asociada  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Lucía Cifuentes Ovalle**

Magister en Ciencias  
Profesora Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Raúl Fernández-Donoso**

Profesor Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Patricio González Hormazábal**

Doctor en Ciencias Biomédicas  
Profesor Asistente  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Luisa Herrera Cisterna**

Doctora en Ciencias  
Profesora Asociada  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Yedi Israel Jacard**

Doctor en Ciencias  
Profesor Titular  
Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile

### **Elena Llop Romero**

Magister en Ciencias  
Profesora Asociada  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Germán Manríquez Soto**

Doctor en Ciencias Biomédicas  
Profesor Asociado  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Mauricio Moraga Vergara**

Doctor en Bioquímica  
Profesor Asociado  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Patricio Olguín Aguilera**

Doctor en Ciencias Biomédicas  
Profesor Asistente  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

### **Juana Pincheira Vega †**

Doctora en Ciencias  
Profesora Asociada  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Valeria Sabaj Diez**

Doctora en Ciencias Biomédicas  
Profesora Asociada  
Programa Biología Celular y Molecular  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Ángel Spotorno Oyarzún**

Doctor en Ciencias  
Profesor Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

**Carlos Valenzuela Yuraidini**

Doctor en Genética  
Profesor Titular  
Programa Genética Humana  
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile

# ÍNDICE

<b>PRÓLOGO</b> .....	9
<b>CAPÍTULO 1</b> • Información genética y ADN .....	11
<i>S. Berrios, V. Sabaj</i>	
<b>CAPÍTULO 2</b> • Información genética y fenotipo .....	25
<i>V. Sabaj, S. Berrios</i>	
<b>CAPÍTULO 3</b> • Núcleo y cromosomas .....	37
<i>S. Berrios, V. Sabaj</i>	
<b>CAPÍTULO 4</b> • Genoma humano .....	53
<i>M. Moraga</i>	
<b>CAPÍTULO 5</b> • Herencia y principios mendelianos .....	69
<i>S. Berrios</i>	
<b>CAPÍTULO 6</b> • Meiosis e individualidad .....	85
<i>S. Berrios, R. Fernández-Donoso</i>	
<b>CAPÍTULO 7</b> • Ligamiento genético .....	101
<i>L. Cifuentes</i>	
<b>CAPÍTULO 8</b> • Regulación de la expresión génica .....	113
<i>L. Herrera</i>	
<b>CAPÍTULO 9</b> • Interacción génica: ABO y Rh .....	133
<i>E. Llop</i>	
<b>CAPÍTULO 10</b> • Genética del desarrollo embrionario .....	145
<i>P. Olguin</i>	
<b>CAPÍTULO 11</b> • Genética cuantitativa .....	159
<i>G. Marríquez</i>	
<b>CAPÍTULO 12</b> • Fenotipos de herencia compleja .....	167
<i>P. González</i>	
<b>CAPÍTULO 13</b> • Mutaciones génicas y cromosómicas .....	179
<i>J. Pincheira</i>	
<b>CAPÍTULO 14</b> • Los genes en las poblaciones .....	195
<i>L. Cifuentes</i>	

## CAPÍTULO 11

## GENÉTICA CUANTITATIVA

GERMÁN MANRÍQUEZ

## METAS DE APRENDIZAJE

- Definir el concepto de fenotipo o carácter cuantitativo.
- Conocer las tareas y problemas de la genética cuantitativa
- Analizar los factores que explican la variación fenotípica de los caracteres cuantitativos.
- Definir heredabilidad y su significado en la variación de caracteres cuantitativos.

## INTRODUCCIÓN

Los caracteres estudiados por Mendel corresponden a fenotipos claramente discernibles, los cuales se distribuyen en la progenie de cruzamientos controlados, en proporciones que corresponden a lo esperado según los principios de segregación y transmisión independiente del material hereditario. Sin embargo, ¿cómo se puede estudiar cuál es el patrón de herencia de los fenotipos que varían de manera continua, como la estatura o la pigmentación de la piel? ¿Depende esta variación del número de genes involucrados? ¿Cuál es el peso relativo que tienen genes y ambiente en la expresión fenotípica de dichos caracteres? El planteamiento de estos problemas y la búsqueda de respuesta a ellos son tareas de la genética cuantitativa, cuyo objeto de estudio es el patrón de herencia de fenotipos con variación continua y expresión variable. Debido a su naturaleza, estos problemas se analizan con el uso combinado de herramientas de la genética y la estadística.

## VARIACIÓN FENOTÍPICA CUANTITATIVA

A diferencia de los caracteres analizados por Mendel, los fenotipos de variación cuantitativa no muestran diferencias que se puedan reconocer claramente en categorías separadas. En estos rasgos las diferencias entre las distintas alternativas para el carácter obedecen a una magnitud o cantidad de un atributo, razón por la cual reciben el nombre de “cuantitativos”. Estos fenotipos pueden mostrar una variación continua, como ocurre con el peso, la estatura, la pigmentación del iris (“color de ojos”), de la piel u otros, o una variación discreta, como el número de facetas oculares en la mosca del vinagre, el número de escamas en los peces, el número de vértebras en las serpientes, etc. En general se asocia a estos fenotipos con la contribución de alelos pertenecientes a más de un gen (poligenes), donde cada alelo incrementa (o disminuye) una determinada cantidad de producto génico, contribuyendo de manera aditiva al fenotipo final. Consecuentemente, son poligenes aquellos que contribuyen por igual y de manera aditiva a la expresión de un fenotipo y que en los individuos de una población presentan variación

cuantitativa y una distribución de frecuencias cercana a la esperada para una curva de distribución normal (curva de campana).

Además del número de genes involucrados, la variación observada en los caracteres cuantitativos depende de su norma de reacción y de la plasticidad fenotípica a la variación ambiental, así como del mayor o menor efecto que pueden ejercer en su expresión los factores epigenéticos.

 SABÍAS QUE?

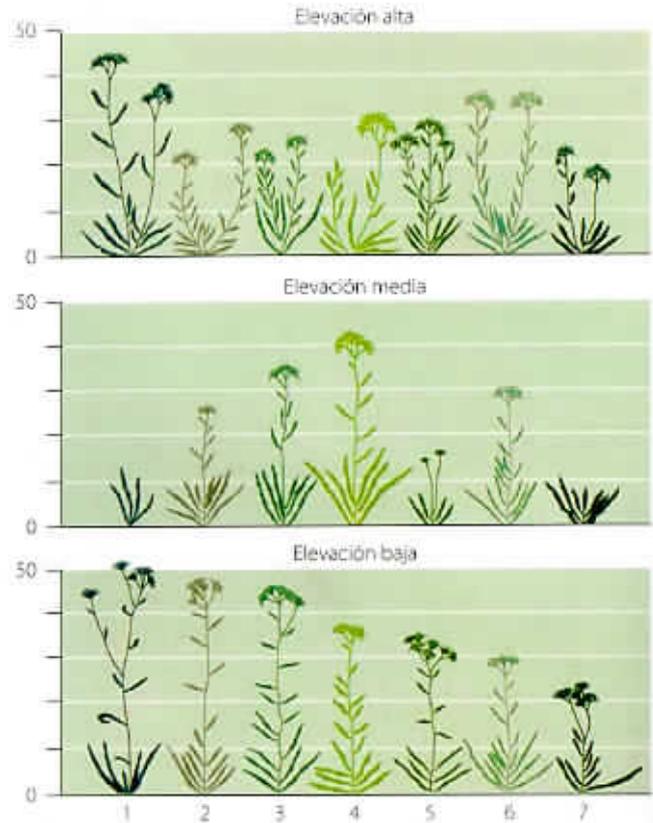
Fue Johannsen en el año 1903, a poco de redescubrirse los trabajos mendelianos, el primero en demostrar que un carácter cuantitativo está determinado tanto por el genotipo como por el medio ambiente. Lo hizo a través del estudio del peso de las semillas en diferentes líneas puras de habichuelas que él mismo había cultivado imitando el método mendeliano.

## Norma de reacción

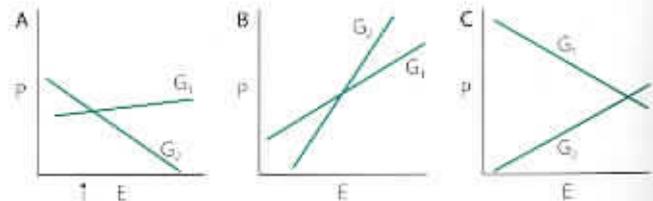
La norma de reacción corresponde al conjunto de fenotipos que un mismo genotipo puede expresar en un rango finito o acotado de ambientes. Para conocer una norma de reacción en particular se debe exponer a individuos de un mismo genotipo a distintas condiciones ambientales. Los resultados obtenidos en la planta medicinal aquilea (*Achillea millefolium*) que se resumen en la **Figura 11-1** ilustran claramente lo anterior (no olvidar que debido a la propiedad de reproducción asexual que tienen los vegetales, un vástago de la planta va a poseer el mismo genoma que la planta de la cual se ha obtenido). En primer lugar, en distintos ambientes (distinta altitud sobre el nivel del mar) los vástagos de una misma planta presentan distintos fenotipos, los cuales en su conjunto definen la norma de reacción de ese genotipo particular. Cada genotipo posee su propia norma de reacción. Por ejemplo, el genotipo del individuo 2 tiene una norma de reacción más amplia que el genotipo del individuo 7. En segundo lugar, y como era de esperar, la expresión de los distintos genotipos en un mismo ambiente también es variable. En este caso, hay un ambiente en particular (el de elevación media) que afecta en mayor grado el desarrollo de los distintos genotipos. En resumen, lo que se transmite de una generación a otra no son solo genes aislados sino que una norma de reacción específica determinada por la información del genoma, y por las interacciones que se establecen entre sus productos desde el momento de la formación del cigoto. El concepto norma de reacción, por lo tanto, es clave para entender la importancia de las interacciones genético-ambientales en la expresión fenotípica.

A partir del conocimiento de experimentos como el que se acaba de ver, y con el objeto de ilustrar la dinámica general de las interacciones entre los componentes genéticos y el ambiente, Richard Lewontin ha propuesto el uso de gráficos de norma de reacción (*norm-of-reaction plots*), donde el eje X muestra la variación E observada en el ambiente (E.: temperatura), el eje Y la variación en el valor fenotípico cuantitativo, y las trayectorias reflejan la norma de reacción de dos genotipos, G1 y G2, entre un estado inicial y un estado final del cambio ambiental. La observación general que se obtiene de estos gráficos es que la reacción al cambio ambiental es específica y única de cada genotipo, y que en términos convencionales tanto los genotipos como los cambios ambientales son la causa de las diferencias entre fenotipos. En la **Figura 11-2A** se observa un efecto del genotipo ( $G1 > G2$ ) y un efecto del ambiente (en promedio los fenotipos disminuyen su valor a medida que aumenta la temperatura). No obstante, dado que las trayectorias de ambos genotipos se cruzan, ninguno llega a ser superior al otro en términos absolutos. La **Figura 11-2B** muestra que hay un efecto del ambiente (ambos genotipos tienen una pendiente positiva), aunque no se observa un efecto del genotipo ya que si se consideran todos los ambientes ambos genotipos terminan mostrando el mismo efecto promedio. Solo en circunstancias especiales, como por ejemplo a muy bajas temperaturas, G1 podría

**Figura 11-1**  
Norma de reacción de distintos genotipos (eje x = 1 al 7) de la planta *Achillea millefolium*, respecto de la altura alcanzada (m) por las plantas en tres ambientes de elevación sobre el mar: alto, medio y bajo



**Figura 11-2**  
Norma de reacción fenotípica (P) de dos genotipos hipotéticos (G1 y G2) en ambientes diferentes (E)



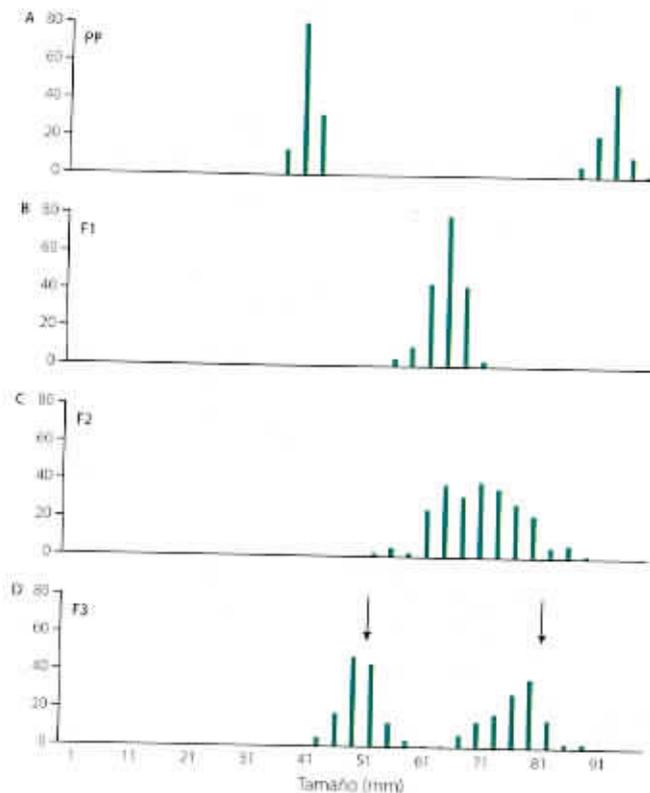
tener una ventaja sobre G2. La **Figura 11-2C** demuestra un efecto ambiental que es diferente y opuesto, para estos dos genotipos G1 y G2.

## Más de un gen por carácter (poligenes)

Una característica distintiva de la progenie obtenida de cruzamientos entre fenotipos de variación cuantitativa es que no se cumplen las proporciones fenotípicas esperadas según Mendel. Este hecho se debe a que los factores antes mencionados aumentan la variación fenotípica en un

Figura 11-3

Cruzamientos de líneas parentales (PP) y las respectivas progenies F1 y F2 obtenidas por autofertilización para la herencia del tamaño de la corola en la planta *Nicotiana longiflora*. La F3 muestra el resultado de la autofecundación de los individuos extremos de la distribución observada en F2 (flechas)



grado tal, que las diferencias entre individuos de distinto genotipo se hacen mínimas, y en lugar de clases discretas (semillas lisas y rugosas, por ejemplo) lo que se observa es una distribución que tiende a ser continua, en forma de campana, como la esperada para una curva normal. En este tipo de distribución los individuos de distintos genotipos se superponen sus fenotipos. El siguiente ejemplo tomado de los trabajos clásicos de la genética del siglo XX ilustra esta situación. En cruzamientos de la planta *Nicotiana longiflora*, Edward East estudió la herencia del tamaño de la corola. Después de asegurarse de estar trabajando con líneas puras para dos tamaños extremos, cruzó a los individuos parentales y obtuvo una F1 cuyo tamaño promedio no difería significativamente del tamaño promedio de los progenitores tomados en su conjunto, repitiéndose este resultado en la F2 producto de la autofertilización de la F1 (Figura 11-3). Sin embargo, y a diferencia de la F1, en esta generación aumenta la variación porque han segregado las diferencias genéticas aportadas por las líneas parentales (el ambiente está controlado y no varía significativamente entre un cruzamiento y otro). Finalmente, el autocruzamiento de los individuos de los extremos de la distribución arrojó una

F3 que heredaba el tamaño de los respectivos individuos parentales de la F2 (Figura 11-3). Lo importante de estos resultados es que muestran claramente dos propiedades del patrón de herencia de los fenotipos de variación continua.

En primer lugar, los caracteres cuantitativos tienen base hereditaria y los factores que los determinan segregan según lo esperado por el primer principio mendeliano: el valor promedio de los individuos de la F3 corresponde al valor de aquella parte de la distribución de la F2 de donde se tomaron los respectivos individuos parentales.

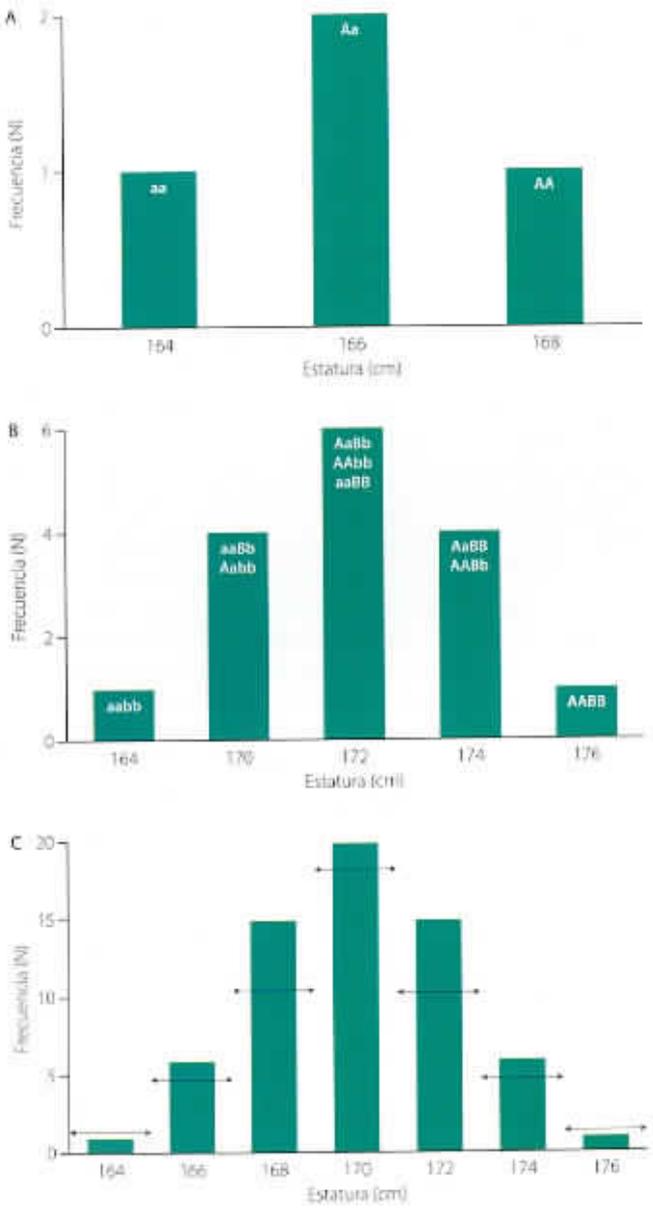
En segundo lugar, la variación en la expresión fenotípica cuantitativa observada entre las líneas parentales y su progenie se debe a diferencias entre sus respectivos genotipos, y además, a la interacción de los distintos genes de un mismo genotipo con el ambiente (norma de reacción). Si bien todas las plantas estaban en un ambiente de cultivo controlado (humedad, temperatura, riego, etc.), aún persisten diferencias en el patrón de desarrollo y en la respuesta individual al ambiente celular que no se someten a ese control.

Aunque en los comienzos del desarrollo de la genética se puso en duda la base hereditaria de los fenotipos de variación cuantitativa, gracias al trabajo de Ronald Fisher y John B. Haldane se demostró que estos rasgos obedecían al mismo patrón de transmisión hereditaria que los descritos originalmente por Mendel, caracterizándose además porque cada variante alélica contribuye en igual medida al fenotipo cuantitativo final. De este modo, el número de variantes fenotípicas así como el nivel de sobreposición fenotípica entre ellas estaría correlacionado directamente con el número de genes que determinan el rasgo cuantitativo. El siguiente ejemplo ilustra esta propiedad. En las Figuras 11-4A y 11-4B se ilustra la distribución fenotípica que se observaría si hubiera un gen o dos genes, respectivamente, determinando el carácter, suponiendo dos alelos para cada uno y ausencia de efecto ambiental. En la Figura 11-4C se observa esta misma distribución fenotípica bajo el supuesto de acción de tres genes. Suponga tres genes que determinan la estatura en una población con una estatura promedio de 160 cm, donde cada gen actúa con dos alelos. Luego, suponga que los alelos de los genes A y B añaden, cada uno, 4 cm a la estatura promedio, los alelos a y b añaden 2 cm y un tercer gen está representado por alelos que disminuye en 2 cm (C) o bien no alteran dicho promedio (c). Los fenotipos esperados en la F1 de los cruzamientos de individuos heterocigotos se muestran en las Figuras 11-4B y 11-4C. Resulta evidente que a medida que aumenta el número de genes, considerando que los alelos actúan de manera aditiva, la variación fenotípica tiende a ser continua, acercándose a lo esperado para una distribución normal. Si a lo anterior se suman el efecto de la norma de reacción que cada genotipo posee considerando el ambiente en el que se expresa, la tendencia a la sobreposición de los fenotipos será aún mayor (flechas en la Figura 11-4C).

En la Tabla 11-1 se muestra el patrón de herencia de otro rasgo cuantitativo, como la pigmentación, controlada en este modelo por tres genes cuyos alelos determinan la acumulación del pigmento. Los resultados corresponden a

**Figura 11-4**

Histogramas de frecuencias en una población donde las diferencias respecto de una estatura promedio de 160 cm están determinadas por un número creciente de genes:  
**A:** un par de genes; **B:** 2 pares de genes; **C:** tres pares de genes



la F2 de un cruzamiento de líneas puras parentales (AABBCC x aabbcc) con autofecundación de la F1 (AaBbCc x AaBbCc). En este ejemplo se supone que en la formación de los gametos estos genes segregan, se asocian independientemente y al expresarse en el fenotipo tienen un efecto aditivo (ABC > ABc > Abc, etc.). Las cifras indican el grado de pigmentación (6) hasta su total ausencia (0), pasando por la correspondiente gama intermedia (5, 4, 3 y 2). Nótese que las proporciones genotípicas corresponden a lo esperado para un patrón mendeliano de herencia de tres genes con dos alelos cada

gen (1:6:15:20:15:6:1), que coincide con lo representado en la **Figura 11-3C** para la herencia de la estatura. Debe tenerse en cuenta que ambos ejemplos son modelos simplificados de lo que ocurre en la realidad, donde el número de genes que participa en la determinación de un fenotipo puede alcanzar varias decenas, presentando cada uno de ellos una compleja red de interacciones con los demás genes y con el ambiente.

**Tabla 11-1**

Patrón de herencia de la pigmentación controlada por tres loci cuantitativos con dos alelos cada uno. La cantidad de pigmento se expresa en un rango que va desde 0 pigmento a un valor de 6, equivalente a la cantidad máxima de pigmento

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

**¿ SABÍAS QUE?**

En un carácter cuantitativo suele ocurrir que dos progenitores con un fenotipo intermedio pueden tener descendientes con fenotipos más extremos que ambos padres. En relación a la estatura en humanos, por ejemplo, ocurre que muchas veces padres de estatura intermedia, tienen hijos mucho más altos o mucho más bajos que ellos. Esto se explica por la diferente combinación de genes aditivos.

**INTERACCIÓN ENTRE GENES Y AMBIENTE: VARIANZA FENOTÍPICA**

En genética la relación entre genes y ambiente se describe tradicionalmente a partir de la ecuación según la cual la varianza fenotípica ( $V_f$ ) corresponde a la suma de un componente de varianza genética ( $V_G$ ) y otro ambiental ( $V_e$ ), tal que:

$$V_f = V_G + V_e \quad (1)$$

El término "varianza" se refiere a la distancia o dispersión que tienen los valores individuales respecto del valor promedio. Es importante destacar que el valor de  $V_G$  corresponde al grado de diferencias genotípicas entre los individuos.

Así, un alto valor de  $V_G$  significa que hay mayor cantidad de genotipos diferentes que en las muestras donde se registra un valor bajo de  $V_G$ . En ningún caso el valor de  $V_G$ , o de la varianza en general, se refiere al valor que muestran los genes (o la influencia del ambiente) de un individuo en particular. En el modelo representado por la ecuación (1), el componente genético de la varianza fenotípica ( $V_G$ ) se descompone, a su vez, en la varianza genotípica aditiva ( $V_A$ ), la varianza genotípica debida a la dominancia ( $V_D$ ) y la varianza genotípica explicada por la interacción epistática ( $V_I$ ), tal que:

$$V_G = V_A + V_D + V_I \quad (2)$$

La varianza genotípica aditiva se debe al aporte acumulativo de los genes que determinan caracteres cuantitativos. Por ejemplo, en los cruzamientos mostrados en la **Tabla 11-1** la cantidad de pigmentación determinada por el genotipo AABBCc es mayor que la que determina el genotipo AABbCc. Por su parte, la varianza genotípica debida a la dominancia se relaciona con el enmascaramiento del efecto aditivo de los alelos recesivos cuando se encuentran en estado heterocigoto. En el ejemplo de la **Figura 11-4**, esto significa que el genotipo AaBb que normalmente aporta 12 cm a la estatura promedio, en caso de presentar dominancia su aporte va a ser solo de 8 cm, resultando equivalente al del genotipo aabb. Finalmente, la varianza genotípica debida a la interacción epistática se puede ilustrar si en el mismo modelo presentado en la **Figura 11-4**, se interpreta que el alelo C podría impedir el efecto aditivo de los genes A y/o B.

Debido a que en el ámbito de la ganadería y la agricultura el mayor interés económico lo presenta el incremento en la producción de fenotipos controlados por genes cuantitativos (cantidad de leche, número de granos, número de huevos, intensidad de coloración, etc.), los criadores en sus cruzamientos se preocupan principalmente en controlar el componente aditivo de la varianza genética ( $V_A$ ). Esta varianza corresponde específicamente a la cuantía de diferencias genotípicas debidas a poligenes.

La premisa que subyace a las ecuaciones (1) y (2) es que para conocer el efecto que tienen los componentes genético y ambiental sobre la expresión de un fenotipo, estos deben ser analizados por separado. Una de las consecuencias que tiene no distinguir entre la aplicación de este enfoque analítico en condiciones experimentales y la realidad de los procesos que ocurren en las poblaciones naturales es que se llega a pensar que en la expresión de un fenotipo el componente genético estaría actuando por separado respecto del componente ambiental. Este error conceptual se refleja en la clásica pregunta, ¿genes o ambiente? Como enseña la genética moderna, la respuesta es que los fenotipos son el resultado de las interacciones de genes y ambiente que se dan con diferente intensidad durante los distintos estadios del desarrollo. Por ello, una ecuación más realista de la varianza fenotípica es la que incluye el componente de covariación génico-ambiental

y toma además en cuenta la variación que ocurre en los estados iniciales de la ontogenia ( $e$ ):

$$V_F = V_G + V_E + 2CovGE + e \quad (3)$$

## HEREDABILIDAD

La heredabilidad corresponde a la proporción de varianza fenotípica de un carácter dado que se explica por la varianza genotípica, es decir, por la magnitud o cuantía de las diferencias entre los genotipos. Es un error común confundir este concepto con la noción más general de herencia genética, que se refiere simplemente al hecho de que hay caracteres que se transmiten de padres a hijos a través de los gametos, en contraposición a los caracteres que se adquieren en la misma generación por factores ambientales que claramente no se están transmitiendo por vía genética, como por ejemplo, el idioma o el tipo de vestimenta. Este error tiene como consecuencia suponer que la heredabilidad corresponde al "porcentaje" o "medida" en que un fenotipo en particular está determinado genéticamente (por ejemplo, un carácter con heredabilidad de 0,8 sería erróneamente interpretado como "más genético" que uno con valor de heredabilidad de 0,3).

Cuando se tiene conocimiento de la varianza genotípica total (recordar que  $V_G = V_A + V_D + V_I$ ), la heredabilidad se define por la ecuación:

$$H^2 = V_G / V_F \quad (4)$$

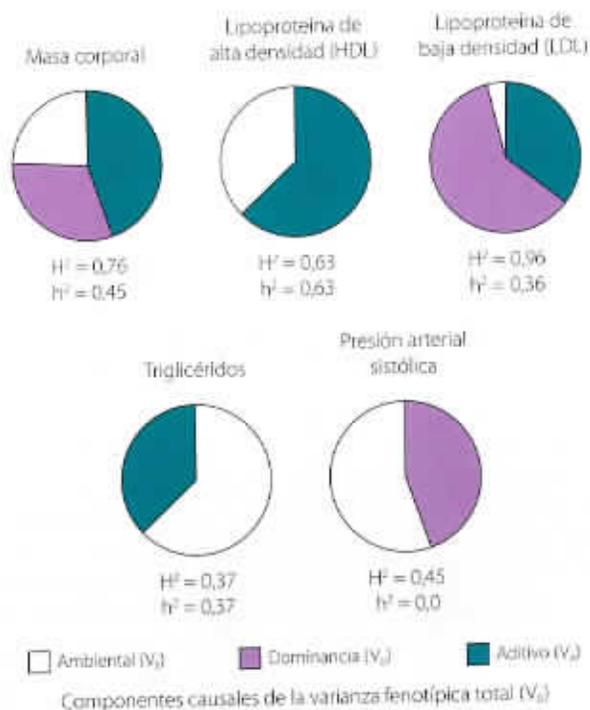
Considerando las dificultades que presenta la estimación de los componentes de la varianza genotípica debida a la dominancia ( $V_D$ ) y la varianza genotípica explicada por la interacción epistática ( $V_I$ ), en la práctica la mayor parte de los valores de heredabilidad se estima a partir del valor de la varianza genética aditiva, y se define como:

$$h^2 = V_A / V_F \quad (5)$$

Al valor de  $H^2$  en la ecuación (4) se le conoce como heredabilidad en sentido amplio, y al valor de  $h^2$  en la ecuación (5) como heredabilidad en sentido estricto.

Es muy importante destacar que tanto  $H^2$  como  $h^2$  se pueden estimar correctamente solo cuando se tiene control de la parte de varianza fenotípica que se debe a la variación ambiental. Cuando los caracteres de interés se pueden analizar en condiciones ambientales controladas experimentalmente, dicha estimación es relativamente fácil de obtener. Por ejemplo, en caracteres con valor productivo, como el número de huevos que produce una determinada raza de gallinas, o el número de semillas que se obtiene de una cepa de trigo. Sin embargo, cuando lo que se busca estimar es la heredabilidad de caracteres en poblaciones naturales o en humanos, dicha estimación es mucho más difícil. En el caso del ser humano, además de las dificultades que conlleva el control del factor ambiental, hay una evidente

**Figura 11-5**  
Valores de heredabilidad en sentido amplio ( $H^2$ )  
y estrecho ( $h^2$ ) en cinco rasgos cuantitativos relacionados  
con la presión sanguínea



e indiscutible razón ética que impide categóricamente la manipulación experimental y el control de los cruzamientos. Los estudios clásicos se han realizado en individuos genéticamente idénticos (gemelos monocigóticos) que se crían en ambientes claramente diferentes (padres adoptivos), con una probabilidad prácticamente nula de algún tipo de similitud entre ambos ambientes. Por este motivo, existen otras alternativas indirectas para estimar la heredabilidad en poblaciones humanas, como por ejemplo, en base al coeficiente de correlación para el carácter, entre individuos genéticamente emparentados. De manera alternativa se pueden aprovechar las condiciones de aislamiento en que viven algunos grupos que, por motivos sociales, culturales o religiosos conservan información genealógica de sus ancestros y de sus miembros actuales, pudiendo hacerse un seguimiento de la transmisión de caracteres cuantitativos como, por ejemplo, algunos indicadores del estado de salud. En la Figura 11-5 se muestran los resultados obtenidos en uno de estos grupos (anabaptistas en el norte de Canadá) al estimar la heredabilidad de cinco caracteres cuantitativos indicadores de la presión sanguínea, en una muestra de

806 individuos con genealogías conocidas a partir de 64 individuos parentales.

Se debe tener en cuenta que las estimaciones de los valores de heredabilidad, ya sea en sentido amplio o estricto, dependen en gran medida del ambiente y de la población en que se realizaron las mediciones originales. Una estimación realizada en una población no necesariamente se va a reproducir en otra población de la misma especie. Esto se explica por el hecho de que el ambiente y las frecuencias alélicas generalmente varían entre poblaciones, lo que causa que también se modifiquen los valores de la varianza genética aditiva.

## ENLACE CON LA HISTORIA

A comienzos del siglo xx la genética de la época presentaba dos grandes enfoques considerados antagónicos entre ellos: el mendeliano y el biométrico o galtoniano. El origen de la discusión radicaba en que la herencia de los caracteres cuantitativos no se ajustaba a lo esperado según los principios mendelianos. Gracias al trabajo pionero de R. Fischer y J. S. B. Haldane se sentaron las bases para entender que el carácter continuo de la distribución de los fenotipos cuantitativos se debía a su mayor norma de reacción, baja heredabilidad y alto número de genes involucrados.

## ESTADÍSTICA Y GENÉTICA CUANTITATIVA

Los caracteres cuantitativos se caracterizan por su tendencia a seguir una distribución similar a la normal. Por este motivo es importante manejar algunas herramientas básicas de la estadística que permitan describir y comparar los resultados de la segregación y transmisión de estos caracteres en las poblaciones. Las más comunes son las medidas de tendencia central, medidas de dispersión y de relación. Entre las primeras destacan la moda, que es la observación más frecuente, y la media que corresponde al promedio aritmético de las observaciones. Por su parte para caracterizar la dispersión de una distribución se utiliza la varianza, que corresponde a la suma de las distancias entre una medición individual y su promedio, elevada al cuadrado y dividida por el tamaño total de la muestra. Por último, para conocer el nivel de relación entre distintas variables se utiliza el valor de correlación que es igual al producto promedio de la desviación de una variable respecto de su promedio, en comparación a la desviación de otra variable respecto de su propio promedio.

### CONCEPTOS FUNDAMENTALES

- **Caracteres cuantitativos:** son caracteres de expresión fenotípica variable, cuyas clases fenotípicas no se distinguen claramente unas de otras, tendiendo a una distribución normal o en forma de campana. Aunque no es posible distinguir clases fenotípicas mendelianas clásicas, el patrón de herencia subyacente es mendeliano, debiéndose a la acción combinada de múltiples genes que se caracterizan, en mayor o menor medida, por presentar diferencias en la norma de reacción y el nivel de efectos epigenéticos. Al efecto de la acción de los genes se suma el efecto del medio ambiente sobre estos caracteres.
- **QTL (*Quantitative trait loci*):** son sectores de ADN que están ligados a un carácter cuantitativo o que lo determinan directamente.
- **Norma de reacción:** corresponde al rango de fenotipos que expresa un determinado genotipo al ser expuesto a distintos ambientes. La manera específica en que esta norma se expresa en los estados iniciales de la ontogenia generalmente define la expresión fenotípica que se observa en el estado adulto del individuo.
- **Heredabilidad:** es la proporción de varianza fenotípica debida al efecto de la variabilidad genética aditiva (heredabilidad en sentido estricto) o de la variabilidad genética total (heredabilidad en sentido amplio).

### BIBLIOGRAFÍA

- East EM. Studies on size inheritance in *Nicotiana*. *Genetics* 1916; 1:164-76 (disponible sin costo en <http://www.genetics.org/content/1/2.toc>).
- Lewontin RC. The analysis of variance and the analysis of causes. *Am J Hum Genet* 1974; 26:400-11 (reimpresión disponible sin costo en *International Journal of Epidemiology* 2006; 35:520-25 (<http://ije.oxfordjournals.org/content/35/3.toc>)).
- Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics*. 2<sup>nd</sup> ed. Chap. 19. Complex diseases: theory and results. New York: Wiley-Liss, 1999 (disponible sin costo en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7564/>).

## EVALUACIÓN

Responda si las siguientes afirmaciones son verdaderas (V) o falsas (F). Fundamente.

1. El número de genes que determina un carácter cuantitativo está directamente relacionado con el aumento de la varianza de los fenotipos \_\_\_\_

---



---



---

2. Los cambios en los estados iniciales del desarrollo determinan la norma de reacción del adulto \_\_\_\_

---

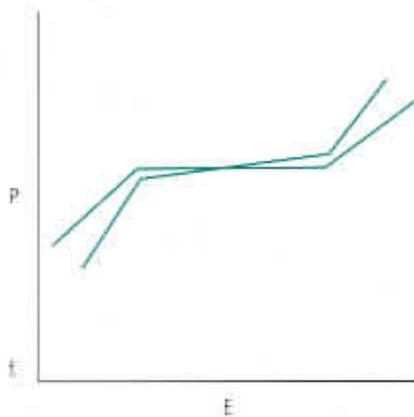


---



---

3. En la figura se ilustra la trayectoria de la norma de reacción de dos genotipos sometidos a un rango  $x$  de ambientes ( $E$ ) con sus correspondientes valores fenotípicos ( $P$ ).



Sobre la base de esta información, es posible afirmar:

- I. Los valores fenotípicos de estos genotipos poseen una alta heredabilidad ( $b^2$ ).
- II. Las diferencias en las normas de reacción son mayores en ambientes extremos.
- III. Para ambientes intermedios se espera que la varianza fenotípica total de ambos genotipos sea la menor.

- A) Solo I
- B) Solo II
- C) Solo III
- D) Solo II y III

4. El mayor parecido de un hijo con uno de sus padres para un rasgo cuantitativo cualquiera tiene como causa más probable:

- A) El efecto de la varianza genética aditiva.
- B) El efecto de la varianza debida a la interacción epistática.
- C) El efecto de la varianza debida a la dominancia.
- D) El efecto de la varianza ambiental.