

VII Congreso Nacional de Ciencias
Exploraciones fuera y dentro del aula

26 y 27 de agosto, 2005 INBioparque, Santo Domingo de Heredia, Costa Rica

El cuadrado de la suma de un binomio y el cuadrado de la suma de un trinomio en la determinación de grupos sanguíneos

Omar Gätjens Boniche¹ y Anabelle Castro Castro¹

Escuela de Ciencias y Letras, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Santa Clara de San Carlos, Alajuela, Costa Rica.

Normalmente en la enseñanza formal de la matemática el apartado de aplicaciones es dejada de lado y los conceptos son presentados y tratados en el aula como cosas abstractas, planteando y resolviendo problemas fuera de contexto. Esto ha provocado una serie de dudas en los estudiantes sobre la utilidad o aplicación de los temas que ellos deben aprender, fomentando además la creencia de que estos conceptos nunca van a ser aplicados en el mundo real y que solo son para “complicarles la existencia”. Por esta razón con este taller se pretende realizar actividades que permitan visualizar aplicaciones del cuadrado de la suma de un binomio y del cuadrado de la suma de un trinomio en genética, mediante el estudio de frecuencias alélicas, tomando como ejemplo la herencia de grupos sanguíneos. El cálculo de las frecuencias alélicas se realizará a partir de una pequeña muestra de sangre tomada directamente a cada uno de los participantes en donde primeramente se les determinará su grupo sanguíneo.

INTRODUCCION:

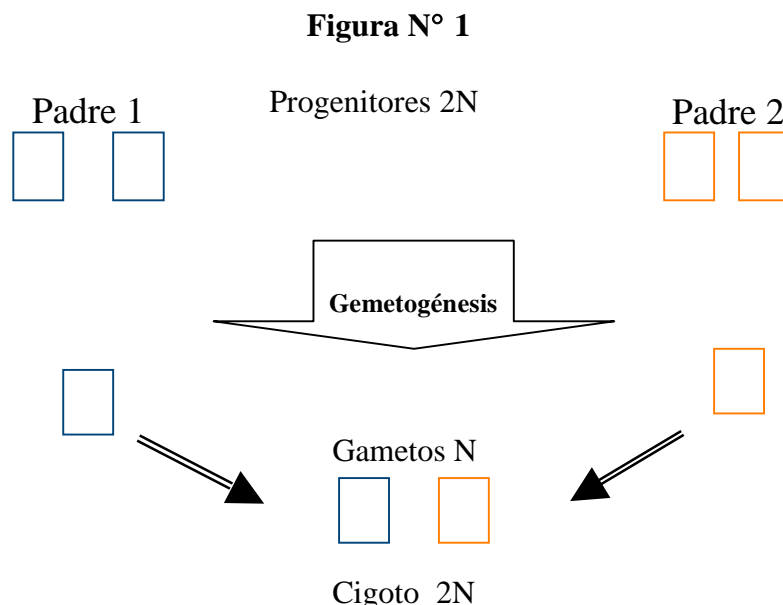
En los sistemas Biológicos las características hereditarias son transmitidas por medio de unidades hereditarias llamadas genes, los cuales a su vez están organizados de forma lineal en estructuras macromoleculares llamadas cromosomas. El lugar físico que ocupa un gen dado en un cromosoma recibe el nombre de locus (loci en plural). Si un gen presenta más de una variante de la característica para la cual codifica, a cada una de estas variantes se le conoce como alelo; los cuales pueden ser dominantes (A) o recesivos (a). Los organismos diploides (2N) presentan dos juegos de cromosomas homólogos, uno proveniente de cada progenitor. Por ello como una consecuencia de la herencia biparental, cada organismo diploide (2N) tiene dos copias de cada tipo de gen. Desde una perspectiva matemática, las parejas de cromosomas homólogos tienen genes idénticos, situados en los mismos locus a lo largo del cromosoma. En consecuencia un gen cualesquiera que presente n alelos, puede ocupar únicamente dos locus al mismo tiempo en un organismo dado.

¹ ogatjens@hotmail.com acastro@itcr.ac.cr

Durante la anafase I de la Meiosis se da la división reduccional del complemento cromosómico de la célula, por lo que la misma pasa de tener dos cromosomas de cada tipo a tener un cromosoma de cada tipo, ambos estados se representan como $2N$ Y N respectivamente. Por consiguiente las células gaméticas o sexuales que se forman, tienen la mitad del complemento cromosómico, esto es un complemento de N . El complemento cromosómico $2N$ se reestablece en organismos de reproducción sexual al fusionarse los gametos o células sexuales para formar el cigoto.

Durante el proceso de Meiosis (formación de gametos) los pares de genes de cromosomas homólogos se separan o segregan al azar para dar origen a los gametos o células sexuales, de tal forma que cada gameto recibe sólo uno de cada par de genes presentes en un organismo, con la misma probabilidad.

Si representamos los locus disponibles de un cromosoma X, en los progenitores de un cruce monohíbrido como un espacio representado por un rectángulo, entonces el proceso de gametogénesis se podría representar de forma simplificada por medio del siguiente diagrama:



Si la probabilidad de formación de los gametos es mutuamente excluyente y si la formación de todos los gametos es igualmente probable (primera y segunda ley de Mendel), se puede establecer que para un cruce monohíbrido (característica determinada

por un solo gen) la probabilidad de formación de cada alelo es de $\frac{1}{2}$ para genes heterocigotos y la suma de las probabilidades de los casos posibles debe ser igual a 1.

En el caso del gen que determina el grupo sanguíneo ABO en humanos, existen tres alelos en la población, a saber el alelo I^A , I^B e I^O , no obstante por lo mencionado anteriormente, un individuo solo podría tener dos alelos a la vez. Además del grupo ABO, otro grupo sanguíneo importante en los seres humanos es el grupo sanguíneo Rh, el cual presenta dos alelos o variantes, el Rh^+ y el Rh^- . Para el gen que determina el grupo sanguíneo ABO, este presenta dos alelos dominantes (I^A y I^B) y uno recesivo, (I^O). Los alelos I^A y I^B determinan la presencia de una sustancia química en la superficie de los glóbulos rojos (antígeno A y antígeno B), en tanto que el alelo O no produce ninguna sustancia en estas células sanguíneas.

Por su parte el grupo Rh es determinado por un gen diferente, tal como se mencionó anteriormente y en cuyo caso el alelo Rh^+ produce una sustancia o antígeno en la superficie de los glóbulos rojos y el alelo Rh^- no produce ninguna sustancia. La presencia o ausencia de estas sustancias sobre la superficie de los glóbulos rojos se puede determinar observando la aglutinación en una muestra de sangre, en presencia de anticuerpos contra las sustancias formadas por los alelos I^A y I^B o bien por Rh^+ . Así de acuerdo a lo establecido anteriormente, definiremos a las sustancias químicas producto de los alelos I^A , I^B y Rh^+ con el nombre de antígenos, cuando estas son detectadas con anticuerpos. De esta forma el fenotipo observable de los alelos I^A , I^B y Rh^+ , es la detección del antígeno sintetizado por estos. Una cosa es su aspecto o fenotipo y otra su constitución genética: genotipo.

Cuadro N° 1

A) Calculo de las frecuencias alélicas y genotípicas para el grupo Rh:

Antígenos y anticuerpos producidos según el tipo de sangre			
Grupo sanguíneo Rh			
<i>Fenotipo</i>	<i>Genotipo</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Prueba con Anticuerpos</i>
Rh^+	$Rh^+ Rh^+$ o $Rh^+ Rh^-$	Rh^+	Anti Rh
Rh^-	$Rh^- Rh^-$	Rh^-	Anti Rh

En la actualidad el cuadrado de Punnett, diseñado por el matemático, Reginald Punnett, es empleado para visualizar los eventos de un cruce monohíbrido. En este cuadrado se representan todos los posibles cruces que pueden resultar de cada una de las características que aporta cada alelo, conjuntamente con la probabilidad o frecuencia de ocurrencia de cada uno. Es decir todas las posibles combinaciones alélicas.

Cuadro N° 2

Representación del cruce para el grupo sanguíneo Rh por medio del cuadrado de Punnet

		Frecuencias de alelos	
F r e c u e n c i a		$F(Rh^+) = p$	$F(Rh^-) = q$
	$F(Rh^+) = p$	$F(Rh^+ Rh^+) = p^2$	$F(Rh^+ Rh^-) = pq$
de alelos	$F(Rh^-) = q$	$F(Rh^+ Rh^-) = pq$	$F(Rh^- Rh^-) = q^2$

Rh^+ : alelo dominante
 Rh^- : alelo recesivo

p : frecuencia del alelo dominante Rh^+ .
 q : frecuencia del alelo recesivo Rh^-

Por las propiedades de probabilidades:
 $p + q = 1$

Puesto que la suma de todos los eventos posibles es igual a la suma de todos los genotipos provenientes de un cruce cualesquiera para el gen que determina el grupo Rh, se tiene que:

$$F(Rh^+ Rh^+) + F(Rh^+ Rh^-) + F(Rh^- Rh^-) = 1 \tag{2}$$

y tal como se puede observar del cuadrado de Punnet:

$$F(Rh^+ Rh^+) = p^2 \quad F(Rh^+ Rh^-) = 2 p q \quad F(Rh^- Rh^-) = q^2 \tag{3}$$

De (2) y de (3) se concluye:
$$p^2 + 2 p q + q^2 = 1 \tag{4}$$

$$(p + q)^2 = 1$$

Debido a que el alelo Rh^- es recesivo, el fenotipo recesivo únicamente se expresará cuando ambos alelos del genotipo son Rh^- . ASÍ solo para los individuos negativos para

el antígeno Rh, la frecuencia fenotípica de estos, es igual a la frecuencia genotípica. Por tanto matemáticamente se puede obtener la frecuencia alélica directamente de la muestra, de la siguiente manera:

$$f(\text{Rh}^-) \text{ en la muestra} = \frac{n_{\text{Rh}^-}}{N}$$

n = número de individuos con Rh⁻
N = Total de individuos de la muestra

De esta manera observe que:

1. La frecuencia del fenotipo **Rh⁻** es igual a $f(\text{Rh}^-)$ y se da cuando genotípicamente se tiene: **Rh⁻ Rh⁻**, lo que tiene una probabilidad de q^2 . (Cuadro N°1)
Es decir: $f(\text{Rh}^-) = F(\text{Rh}^- \text{ Rh}^-) = q^2$. (5)

2. La frecuencia del fenotipo **Rh⁺** es igual a $f(\text{Rh}^+)$ y éste se presenta cuando genotípicamente se tiene: **Rh⁺ Rh⁺** o **Rh⁺ Rh⁻**
Por lo que la $f(\text{Rh}^+) = F(\text{Rh}^+ \text{ Rh}^+) + F(\text{Rh}^+ \text{ Rh}^-) =$
 $p^2 + p q + p q =$
 $p^2 + 2 p q$ (6)

Se tiene de esta manera que las frecuencias genotípicas para el grupo Rh son

$$\underbrace{F(\text{Rh}^+ \text{ Rh}^+)}_{p^2} \quad \text{o} \quad \underbrace{F(\text{Rh}^+ \text{ Rh}^-)}_{2p q} \quad \text{o} \quad \underbrace{F(\text{Rh}^- \text{ Rh}^-)}_{q^2}$$

por lo que para el cálculo de las frecuencias alélicas del grupo Rh, conviene primero determinar la frecuencia de Rh⁻, dado que involucra solo a la variable q (5), para luego sustituir ese valor en (6) y proceder a determinar el valor de la variable p.

Cálculo de q

De la muestra: $f(\text{Rh}^-) = \frac{n_{\text{Rh}^-}}{N_{\text{total}}} = F(\text{Rh}^- \text{ Rh}^-) = q^2 \implies$

$$\sqrt{f(\text{Rh}^-)} = \sqrt{F(\text{Rh}^- \text{ Rh}^-)} = \sqrt{q^2} = q$$

Tal y como se mencionó, con el dato de q se puede con facilidad realizar el cálculo de p.

Cálculo de p

Se procede también de los datos obtenidos de la muestra

$$f(\text{Rh}^+) = \frac{n_{\text{Rh}^+}}{N_{\text{total}}} = F(\text{Rh}^+ \text{Rh}^+) + F(\text{Rh}^+ \text{Rh}^-) = p^2 + 2pq$$

Para encontrar la frecuencia esperada de los genotipos $\text{Rh}^+ \text{Rh}^+$ y $\text{Rh}^+ \text{Rh}^-$ simplemente se sustituyen los valores de las respectivas frecuencias alélicas, así:

$$F(\text{Rh}^+ \text{Rh}^+) = p^2 \text{ y } F(\text{Rh}^+ \text{Rh}^-) = 2pq$$

De (4) se tiene que

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Al sustituir el valor de q , se obtiene una ecuación sencilla de segundo grado por resolver y se obtiene así el valor de p .

Otra forma de calcular p

Fundamentado en la teoría de probabilidades tal y como se menciona en (1), el valor de p puede calcularse una vez que se conoce el valor de q ; con solo sustituir este valor y despejar p , tal y como se muestra a continuación.

$$p = 1 - q$$

Cuadro N° 3

B) Cálculo de las frecuencias genotípicas y alélicas para el grupo ABO:

Antígenos y anticuerpos producidos según el tipo de sangre			
<i>Grupo sanguíneo ABO</i>			
<i>Fenotipo</i>	<i>Genotipo</i>	<i>Antígenos</i>	<i>Prueba con Anticuerpos</i>
A	$I^A I^A \text{ o } I^A i^O$	A	Anti A positiva
B	$I^B I^B \text{ o } I^B i^O$	B	Anti B positiva
AB	$I^A I^B$	AB	Anti A y Anti B (positivas y negativas)
O	$i^O i^O$	Ninguno	Anti A y Anti B (positivas y negativas)

Las posibles combinaciones de los alelos y las respectivas Frecuencias Genotípicas y fenotípicas poblacionales se pueden deducir a partir de la siguiente matriz.

Cuadro N° 4

	F(A) = p	F(B) = q	F(O) = r
F(A) = p	F (AA) = p²	F (AB) = p q	F(AO) = p r
F(B) = q	F (AB) = p q	F (BB) = q²	F(BO) = q r
F(O) = r	F (AO) = p r	F (BO) = q r	F (OO) = r²

Las frecuencias genotípicas corresponden a la probabilidad de que cada uno de los eventos se de, por lo tanto para obtener todos los genotipos posibles en la población, se deben sumar los resultados de todos los posibles cruces, lo que corresponde a la suma de todos los genotipos obtenidos a partir de la tabla anterior. Se debe además recordar que por tratarse de eventos independientes la suma de las probabilidades o frecuencias es igual a 1.

$$\mathbf{F (AA) + F (AB) + F (AO) + F (AB) + F (BB) + F (BO) + F (AO) + F (BO) + F (OO) = 1}$$

$$p^2 + pq + pr + pq + q^2 + qr + pr + qr + r^2 = 1$$

La suma anterior es la expresión desarrollada del cuadrado de un binomio, por lo que se puede establecer la siguiente igualdad:

$$\begin{aligned} p^2 + pq + pr + pq + q^2 + qr + pr + qr + r^2 &= \\ p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr &= \\ (p + q + r)^2 &= 1 \quad \implies \\ p + q + r &= 1 \quad (7) \end{aligned}$$

Cuadro N° 5

Fenotipo	Genotipo	Frecuencias genotipos
$f(O)$	F (OO)	$r^2 = f(O)$
$f(A)$	F(AA) y F(AO)	$p^2 + 2pr = f(A)$

$f(B)$	$F(BB)$ y $F(BO)$	$q^2 + 2qr = f(B)$
$f(AB)$	$F(AB)$	$2pq = f(AB)$

Debido a que el alelo i^O es recesivo, el fenotipo recesivo únicamente se expresará cuando ambos alelos del genotipo son i^O . ASÍ solo para los individuos negativos para los antígenos A y B, esto es individuos $i^O i^O$, la frecuencia fenotípica de estos, es igual a la frecuencia genotípica. Por tanto matemáticamente se puede obtener la frecuencia alélica directamente de la muestra, de la siguiente manera:

$$\text{Si } r^2 = F(OO) = f(O) \implies r = \sqrt{F(OO)} = \sqrt{f(O)} \quad (8)$$

Al sumar $f(O)$ y $f(A)$ se tiene:

$$f(O) + f(A) = p^2 + 2pr + r^2 = (p+r)^2 \implies$$

$$p+r = \sqrt{f(A) + f(O)} \implies$$

$p = \sqrt{f(A) + f(O)} - r$	(9)
------------------------------	-----

Como: $p + q + r = 1$ por (7) \implies

$$q = 1 - p - r \implies \text{sustituyendo el valor de p en (9)}$$

$$q = 1 - (\sqrt{f(A) + f(O)} - r) - r =$$

$$1 - (\sqrt{f(A) + f(O)} - r) - r =$$

$1 - (\sqrt{f(A) + f(O)})$	(10)
----------------------------	------

De (8), (9) y (10) se obtienen las respectivas frecuencias genotípicas y fenotípicas poblacionales

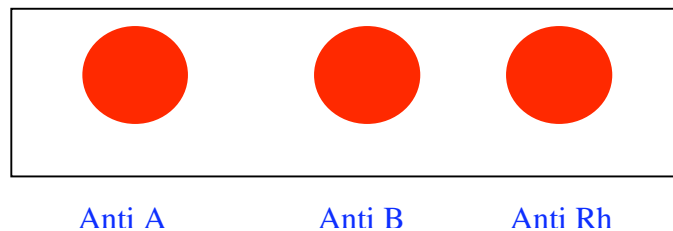
Observación:

Para realizar esta práctica se recomienda coordinar con el centro de salud más cercano, con el fin de que un profesional en salud sea quien tome las muestras de sangre.

Procedimiento:

- Limpie cuidadosamente la superficie de la punta del dedo índice con un algodón impregnado de alcohol. Proceda de igual manera a limpiar la punta de un alfiler.
- Con la ayuda del alfiler o una lanceta previamente esterilizada, “pinche” ligeramente la punta del dedo índice, aplicando una presión ligera sobre el dedo con la otra mano.
- Coloque una gota de su sangre en tres puntos diferentes sobre un portaobjetos de vidrio, de forma que queden separados tal y como se muestra en la siguiente figura.

Figura N° 2



- Seguidamente agregue anticuerpos anti A, a una de las gotas de sangre, después anticuerpos anti B a la otra gota de sangre y finalmente anticuerpos anti Rh a la tercer gota de sangre. Deje reposar por unos minutos y observe.
- Anote lo que observa en el siguiente cuadro

Cuadro N° 6

Individuo	Prueba inmunológica (fenotipo)			Grupos sanguíneos (fenotipo)	Genotipo probable
	Antígeno A	Antígeno B	Antígeno Rh ⁺		
1					
2					
3					
4					
5					
6					

- Con base en los datos obtenidos calcule las frecuencias fenotípicas, genotípicas y alélicas de la muestra.

REFERENCIAS:

- Barrantes, U. Biología Décimo año.
- Gallardo, R. Fórmulas notales en genética. 2002. memorias IV Festival Nacional de Matemática y I Internacional. San José. Costa Rica. P: 2
- Griffiths J.F., Miller J. H. y Suzuki D. 1996. An Introduction to Genetic Analysis. Six Edition W. H. Freeman and Company, San Francisco. P: 96 – 204.
- Klug W. y Cummings M. 1999. Conceptos de Genética. Quinta Edición. Printice Hall. Madrid, España. P: 19 – 71.
- Spiegel M. R. 1997. Probabilidad y Estadística. McGraw Hill. Bogotá, Colombia. P: 1 – 38.
- Tamarin R H. 1996. Principios de Genética. Cuarta Edición. Editorial Reverté S. A. Barcelona, España. P: 545 – 581.