



**Universidad Nacional
Autónoma de México**



FACULTAD DE QUÍMICA

Curso Genética y Biología Molecular (1630)

Licenciatura

Químico Farmacéutico Biológico

Dra. Herminia Loza Tavera
Profesora Titular de Carrera
Departamento de Bioquímica
Lab 105, Edif E
5622-5280
hlozat@unam.mx

Objetivos del tema

	El alumno...	Conoci- miento	Compren- sión	Aplica- ción
II. GENÉTICA MENDELIANA Y SUS DESVIACIONES (8 h)	Conocerá los principios fundamentales que rigen la transmisión del material genético en los sistemas vivos.			
1. Leyes de Mendel	1.1. Enunciará y explicará las leyes de Mendel.	X		
	1.2. Definirá los conceptos de alelo, fenotipo, genotipo, dominancia, recesividad, homocigoto, heterocigoto y hemicigoto.	X		
	1.3. Predecirá e interpretará el resultado de cruzas genéticas monohíbridas y dihíbridas.		X	
	1.4. Conocerá los experimentos de T Morgan en <i>Drosophila melanogaster</i> y el concepto de herencia ligada al sexo.	X		
	1.5. Resolverá problemas relacionados con las leyes de Mendel.			X
	1.6. Empleará los conceptos de pleiotropismo, expresividad y penetrancia para describir el efecto de los alelos en el fenotipo.		X	
	1.7. Entenderá los sistemas de alelos múltiples y de genes ligados y podrá aplicar estos conceptos en la genética de grupos sanguíneos.		X	
	1.8. Reconocerá el fenómeno de epistasis como efecto de uno o varios genes sobre la expresión de otro.		X	
	1.9. Entenderá el concepto de cariotipo.	X		
	1.10. Discutirá las técnicas que se emplean para realizar el análisis citogenético.		X	

Objetivos del tema

	El alumno...	Conoci- miento	Compren- sión	Aplica- ción
2. Aplicaciones de la genética mendeliana	2.1. Conocerá los patrones de herencia autosómicos dominante y recesivo, ligados al X, holándricos y autosómicos limitados o influenciados por el sexo.	X		
	2.2. Dibujará y entenderá el uso de los árboles genealógicos para deducir el patrón de herencia.		X	
3. Desviaciones de la genética mendeliana	3.1. Entenderá que la presencia de mutaciones nuevas modifica la herencia clásica.		X	
	3.2. Reconocerá la existencia de mosaicos somáticos y germinales y su importancia en la predicción de riesgos de recurrencia.	X		
	3.3. Conocerá la existencia de disomía uniparental e impronta genómica.	X		
	3.4. Identificará las características de la herencia mitocondrial.		X	
	3.5. Comparará la herencia no mendeliana con la mendeliana.			X

SEGUNDO EXAMEN: Tema II.

Genética Mendeliana. Las leyes de la herencia



Gregor Mendel, 1860



Monasterio de Sto. Tomás, República Checa



Los Experimentos de Gregor Mendel (1865)

Material experimental:

Plantas de chícharo (*Pisum sativum*), con siete caracteres que presentan dos variaciones opuestas y claramente diferenciadas

Características del chícharo que lo hacen un buen modelo genético

- variedad de caracteres
- barato, disponible en el mercado
- corto tiempo de generación
- alto número de descendientes
- autopolinización

Caracteres fenotípicos contrastantes estudiados por Mendel



1. Semillas lisas o rugosas



2. Semillas amarillas o verdes



3. Flores purpuras o blancas



5. Vainas maduras infladas o hendidas



4. Vainas inmaduras verdes o amarillas



6. Flores axiales o terminales



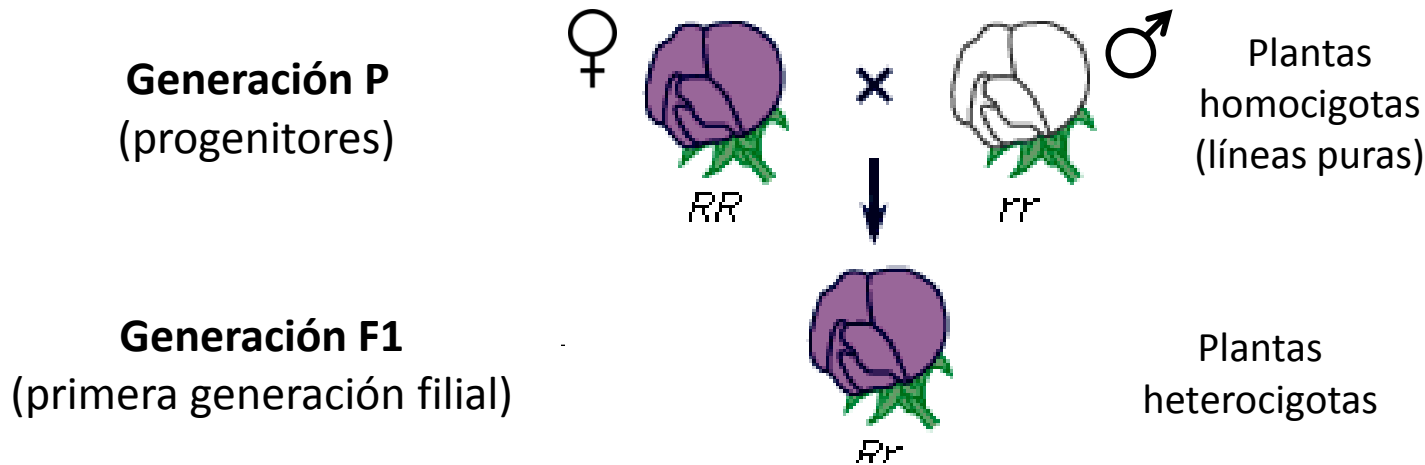
7. Tallos largos o cortos

Cruza monohíbrida (análisis de un sólo carácter)

Gen R => Flor con pétalos color violeta

Gen r => Flor con pétalos color blanco

R y r son formas alternativas
de un gen (alelos)

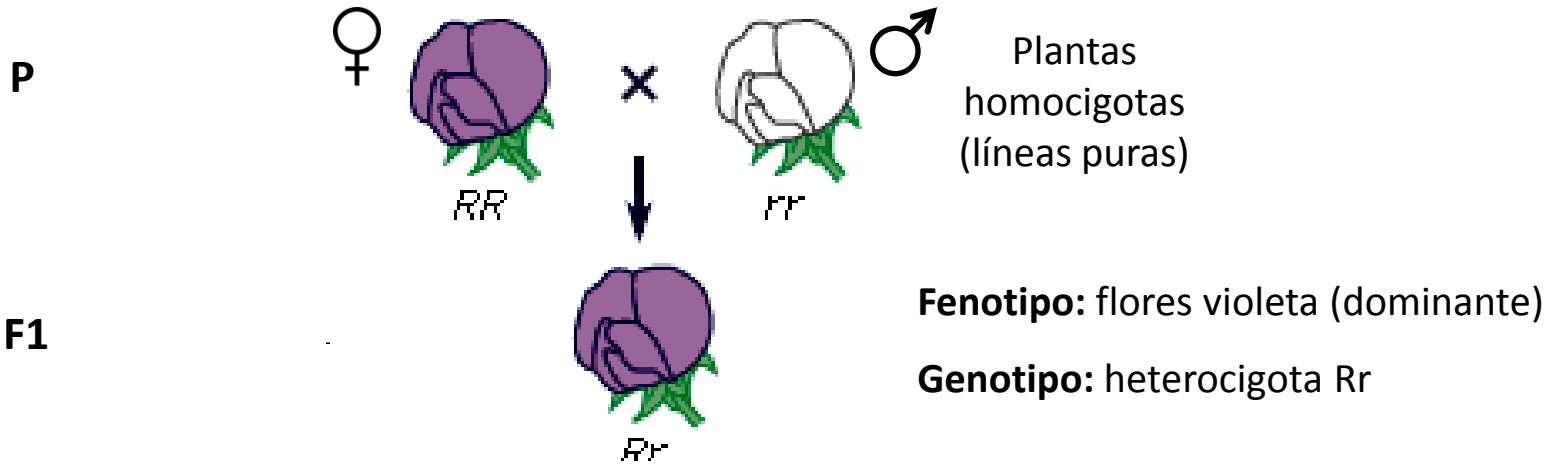


El carácter flores color violeta presenta **Dominancia** sobre el color blanco

El gen R es **dominante**, es decir **se expresa independientemente del otro par**.

El gen r es **recesivo** pues **no se expresa cuando otro miembro dominante está presente, es decir, para expresarse requiere estar en doble dosis**.





Cruza monohíbrida



Autocruza de la F1: *Rr* × *Rr*

Autopolinización



♀ \ ♂		pollen	
		<i>R</i>	<i>r</i>
ovules	<i>R</i>	 <i>RR</i>	 <i>Rr</i>
	<i>r</i>	 <i>Rr</i>	 <i>rr</i>

Análisis de la cruce empleando el Cuadro de Punnett

Generación F2

Relación fenotípica:

flores violetas: flores blancas

3:1

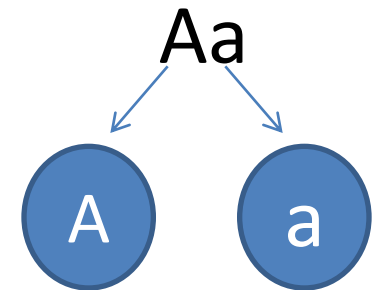
Relación genotípica:

1 *RR*: 2 *Rr*: 1 *rr*

A partir del estudio de la herencia de un par de alelos se dedujo la:

Primera Ley de Mendel (Ley de la segregación independiente):

en la formación de los gametos los dos alelos de un mismo gen segregan de tal manera que cada gameto recibe solamente un alelo.

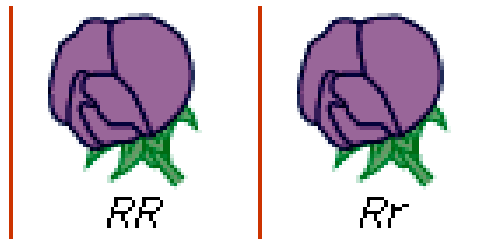


En una cruce monohíbrida que presenta dominancia completa la proporción fenotípica esperada es:

3:1

Alelos: formas alternativas de un gen. Los organismos diploides tienen dos alelos de un gen. Generalmente se usa el término alelo y gen de manera indistinta.

Pero... ¿cómo se puede distinguir un individuo heterocigoto de uno homocigoto dominante en la generación F2?



El fenotipo de los individuos **RR** y **Rr** es idéntico

Se hace una cruce con el progenitor que es homocigoto recesivo (**rr**) (retrocruza o cruce de prueba)

♀ \ ♂	R	r
r	Rr	rr
r	Rr	rr

Si el resultado de esta cruce es una relación fenotípica 1:1, entonces el individuo a prueba, es un heterocigoto.

♀ \ ♂	R	R
r	Rr	Rr
r	Rr	Rr

Si el resultado de esta cruce es que en la descendencia solo aparecen individuos con fenotipo dominante, entonces el individuo a prueba era un homocigoto.

El fenotipo de la descendencia permite conocer el genotipo de los progenitores

Cruza recíproca

Se realiza para saber si el carácter está codificado por genes autosómicos, no ligados al sexo



Si el resultado de ambas cruzas es el mismo, independientemente de que planta se utiliza como donadora de polen, entonces el carácter se encuentra en cromosomas autosómicos

Principio de uniformidad

Cuando el 100% de la progenie en la F1, se parece a uno de los padres.

Cruza dihíbrida

Mendel diseñó otro experimento, pero ahora estudiando dos caracteres de la semilla:

color: amarilla vs verde

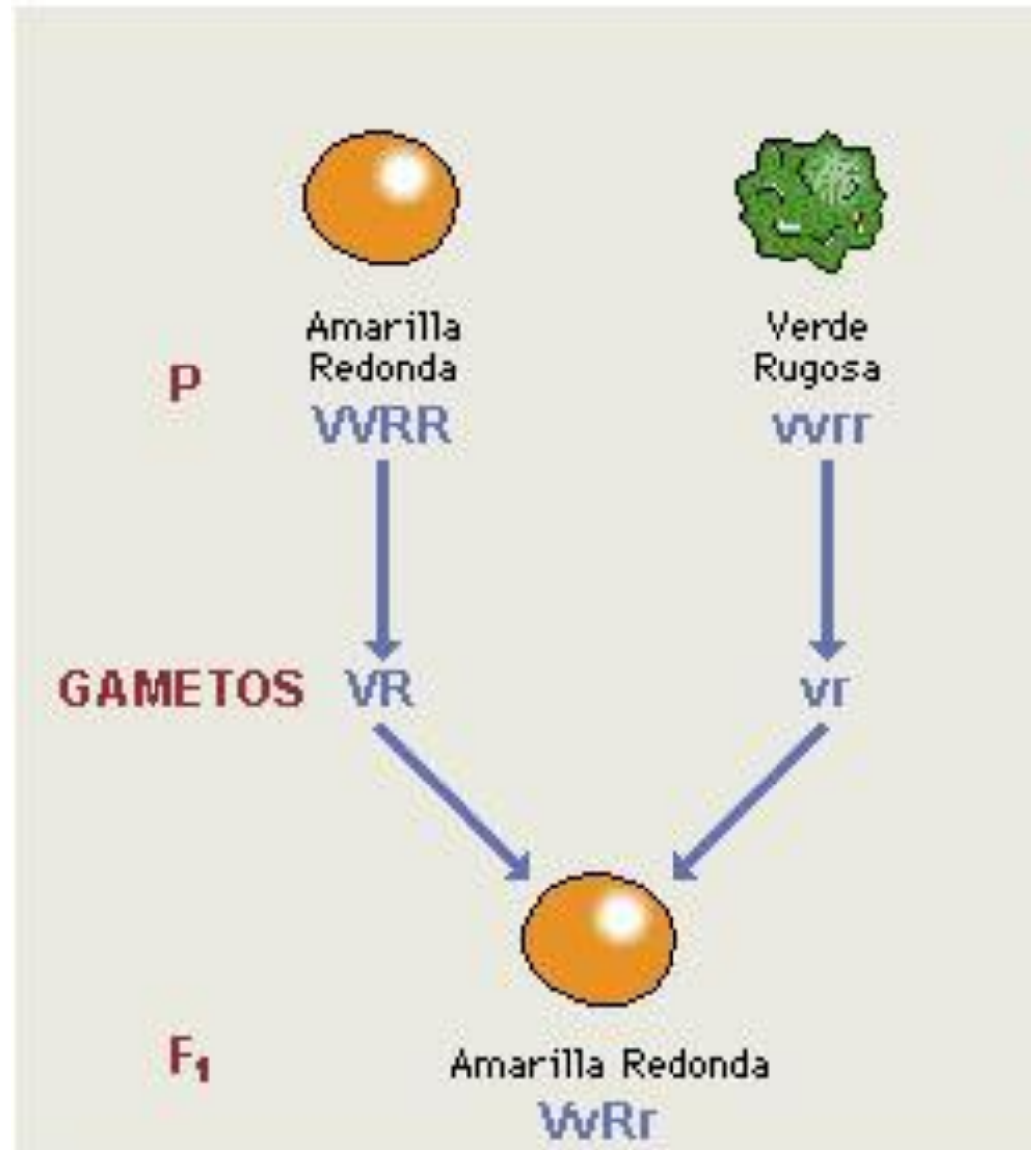
textura: redonda vs rugosa

Gen V => semilla amarilla

Gen v => semilla verde

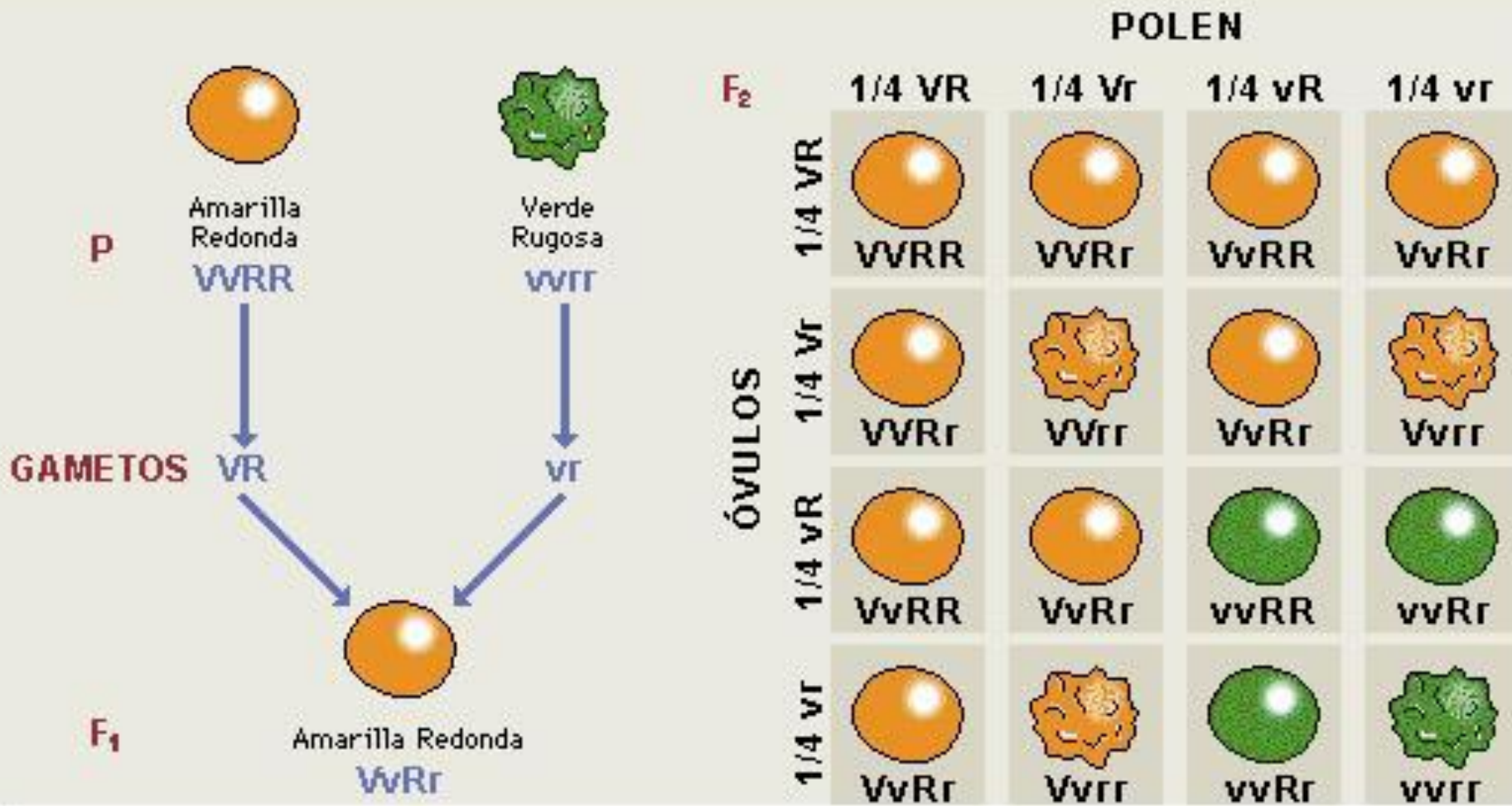
Gen R => semilla lisa

Gen r => semilla rugosa



En la F₁ de una cruce dihíbrida se genera un heterocigoto con los dos caracteres dominantes

Al autofecundar la F1, en la F2 vuelven a aparecer los caracteres recesivos



Relaciones genotípicas y fenotípicas de la F2 resultantes de la crucea dihíbrida



Autopolinización

Genotipo

Fenotipo

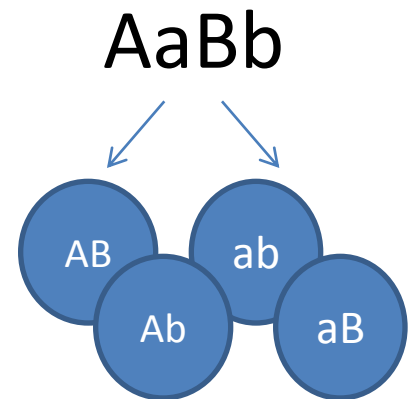
		POLEN			
		1/4 VR	1/4 Vr	1/4 vR	1/4 vr
ÓVULOS	1/4 VR	VvRR	VvRr	VvRR	VvRr
	1/4 Vr	VvRr	Vvrr	VvRr	Vvrr
	1/4 vR	VvRR	VvRr	vvRR	vvRr
	1/4 vr	VvRr	Vvrr	vvRr	vvrr

F₂

315	Amarilla lisa	VvRr	9	Ratio
108	Verde lisa	vvRr	3	
101	Amarilla rugosa	Vvrr	3	
32	Verde rugosa	vvrr	1	
556 seeds			16	

A partir del estudio de la herencia de dos pares de alelos se propuso la:

Segunda Ley de Mendel (Ley de la recombinación independiente): los alelos de cada uno de los genes segregan de manera independiente a los alelos de cualquier otro gen.

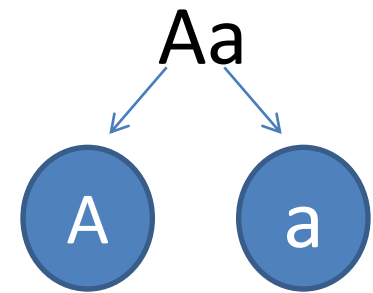


En una crucea dihíbrida que presenta dominancia completa la proporción fenotípica esperada es:

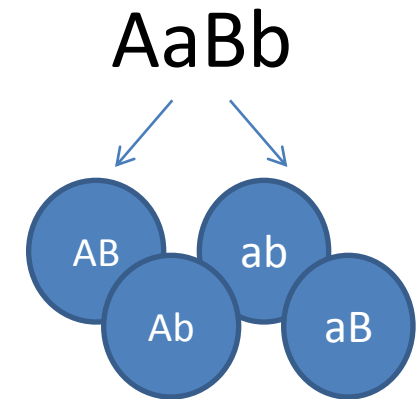
9:3:3:1

Leyes de Mendel

Ley de la segregación independiente: en la formación de los gametos los dos alelos de un mismo gen segregan de tal manera que cada gameto recibe solamente un alelo.



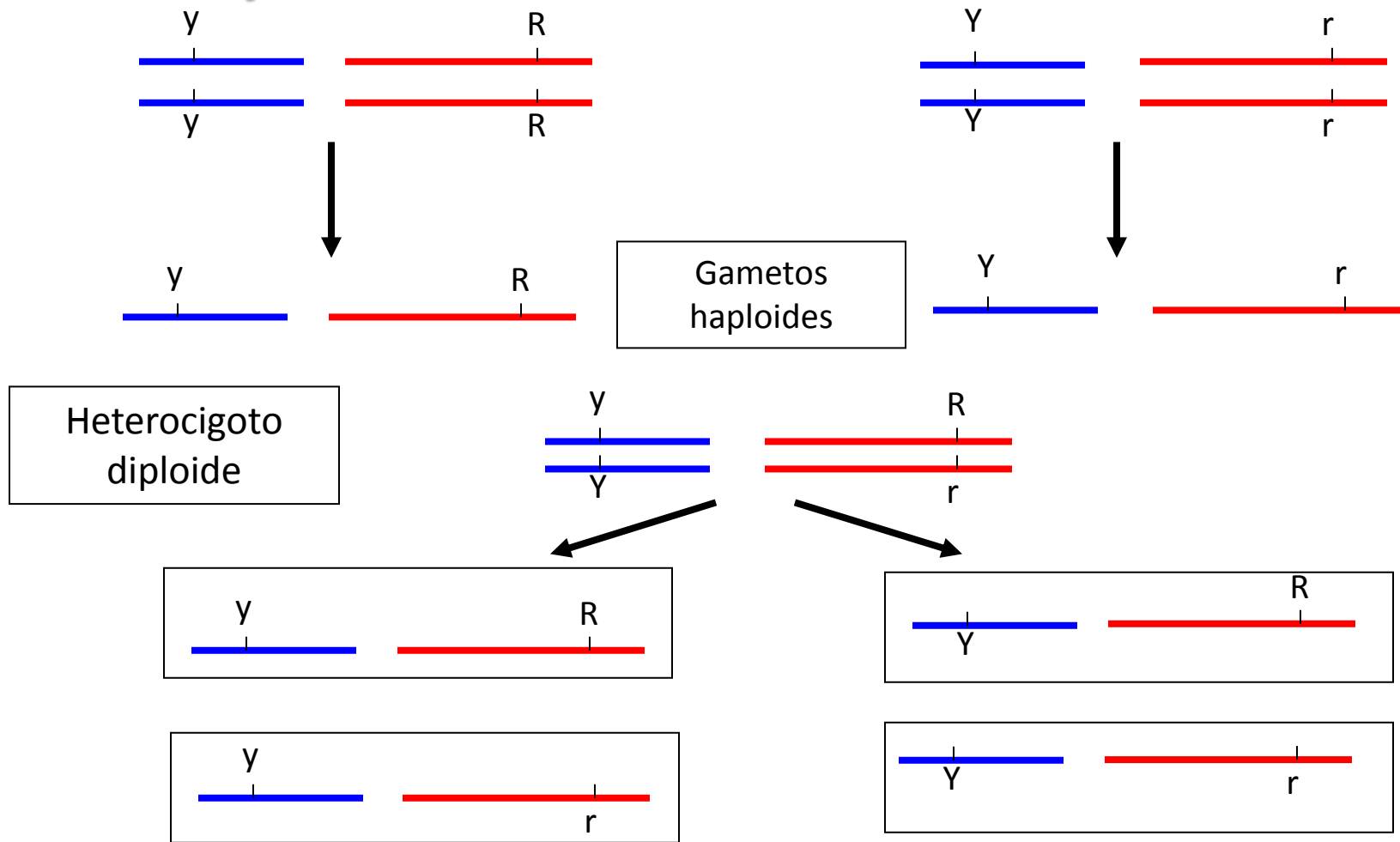
Ley de la recombinación independiente: los alelos de cada uno de los genes segregan de manera independiente a los alelos de cualquier otro gen.



Importante: Las proporciones para cruzas monohíbridas y dihíbridas sólo son esperadas cuando se trata de genes con dominancia completa y localizados en cromosomas distintos.

Estos principios son la base de la Genética y del conocimiento de cómo se transmite la información genética de padres a hijos

Los alelos de cada uno de los genes segregan de manera independiente a los alelos de cualquier otro gen siempre y cuando estén en cromosomas diferentes



Cuatro combinaciones de alelos en los gametos del heterocigoto diploide

Al hacer cruzas y evaluar los fenotipos no siempre se obtiene una relación numérica perfecta de clases fenotípicas 3:1 o 9:3:3:1

Esto es porque existe variabilidad biológica y depende del número de individuos que se analizan

Por ejemplo, se hace una cruce monohíbrida y en la generación F2 se obtiene la siguiente relación fenotípica:

78 plantas con flores violetas / 27 plantas con flores blancas

Total = 105 plantas

La relación fenotípica observada es 2.89:1 y no de 3:1

















Por lo tanto, el fenotipo esperado en número de plantas sería:

78.75 plantas con flores violetas/26.25 plantas con flores blancas

¿Se puede considerar que esta relación cumple con una segregación mendeliana simple?

Otro ejemplo: al analizar la F2 de una crucea dihíbrida los fenotipos observados no corresponden exactamente a los esperados



		POLEN			
		1/4 VR	1/4 Vr	1/4 vR	1/4 vr
ÓVULOS	1/4 VR	 VVRR	 VVRr	 VvRR	 VvRr
	1/4 Vr	 VVRr	 VVrr	 VvRr	 Vvrr
	1/4 vR	 VvRR	 VvRr	 vvRR	 vvRr
	1/4 vr	 VvRr	 Vvrr	 vvRr	 vvrr

Número de plantas observadas

Proporción teórica

Número de plantas esperadas

315 Amarilla lisa



9

312.75

108 Verde lisa



3

104.25

101 Amarilla rugosa



3

104.25

32 Verde rugosa



1

34.75

556 plantas

16

¿Cómo saber si lo observado es una desviación "natural" de lo esperado ó si realmente no corresponde al supuesto?

Prueba de χ^2

La prueba estadística χ^2 (**chi cuadrada**) permite determinar si las diferencias entre lo que se observa y lo que se espera son lo suficientemente pequeñas para concluir que esta diferencia no es significativa

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}} \right]$$

Para realizar esta prueba es necesario analizar las proporciones de la descendencia y determinar la razón más probable de ese resultado, es decir plantear una hipótesis.

Si χ^2 calculada < χ^2 tablas se acepta la hipótesis

Prueba de χ^2

H_0 : Las proporciones observadas corresponden a una cruce dihíbrida (9:3:3:1).

Fenotipo	Observado	Esperado	Obs-Esp	(Obs-Esp) ²	$\frac{(\text{Obs-Esp})^2}{\text{Esp}}$
Amarillo/Liso	315	312.75	2.25	5.06	0.02
Amarillo/Rugoso	108	104.25	3.75	14.06	0.13
Verde/Liso	101	104.25	-3.25	10.56	0.10
Verde/Rugoso	32	34.75	-2.75	7.56	0.22
Suma	556				$\chi^2 = 0.47$

Si χ^2 calculada < χ^2 tablas se acepta la hipótesis nula

χ^2 de tablas con 3 grados de libertad (gl) y 0.05 de probabilidad = 7.82

Como χ^2 calculada (0.47) es menor que χ^2 de tablas (7.82) se acepta la hipótesis nula: **Las proporciones observadas corresponden a una cruce dihíbrida**

Tabla de valores críticos de la distribución de χ^2

Degrees of Freedom	Probability										
	0.95	0.90	0.80	0.70	0.50	0.30	0.20	0.10	0.05	0.01	0.001
1	0.004	0.02	0.06	0.15	0.46	1.07	1.64	2.71	3.84	6.64	10.83
2	0.10	0.21	0.45	0.71	1.39	2.41	3.22	4.60	5.99	9.21	13.82
3	0.35	0.58	1.01	1.42	2.37	3.66	4.64	6.25	7.82	11.34	16.27
4	0.71	1.06	1.65	2.20	3.36	4.88	5.99	7.78	9.49	13.28	18.47
5	1.14	1.61	2.34	3.00	4.35	6.06	7.29	9.24	11.07	15.09	20.52
6	1.63	2.20	3.07	3.83	5.35	7.23	8.56	10.64	12.59	16.81	22.46
7	2.17	2.83	3.82	4.67	6.35	8.38	9.80	12.02	14.07	18.48	24.32
8	2.73	3.49	4.59	5.53	7.34	9.52	11.03	13.36	15.51	20.09	26.12
9	3.32	4.17	5.38	6.39	8.34	10.66	12.24	14.68	16.92	21.67	27.88
10	3.94	4.86	6.18	7.27	9.34	11.78	13.44	15.99	18.31	23.21	29.59
	Nonsignificant								Significant		

El número de grados de libertad es el número de clases fenotípicas - 1

Si el valor de χ^2 calculado es menor al valor de la tabla, entonces se acepta la hipótesis de que la relación observada es cercana a la esperada

PRINCIPIOS DE PROBABILIDAD

Probabilidad: Es el cociente del número de veces que se espera que un evento particular ocurra, entre el número de intentos.

Ejemplo 1: ¿Cuál es la probabilidad de sacar un corazón de un paquete 52 cartas, si se sabe que 13 de ellas son corazones?

13/52

Ejemplo 2: ¿Cuál es la probabilidad de tener un bebé que sea niño?

1/2

Reglas de probabilidad:

Producto: La probabilidad de que dos eventos independientes ocurran simultáneamente es el producto de sus probabilidades individuales.

Ejemplo: ¿Cuál es la probabilidad de que una planta en la F2 sea Amarilla y lisa? $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = 9/16$

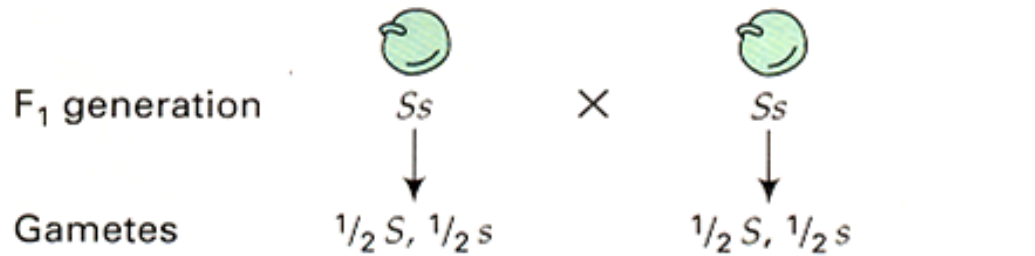
Suma: La probabilidad de que uno u otro de dos eventos independientes ocurran, es la suma de sus probabilidades individuales.

Ejemplo: ¿Cuál es la probabilidad que una familia tenga dos niños Ó dos niñas?

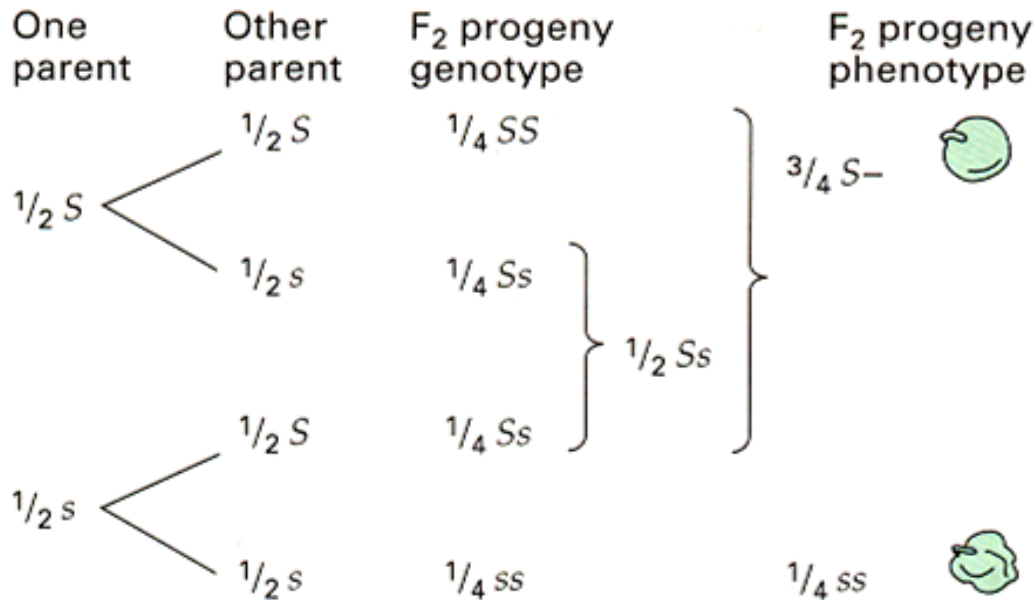
R= La probabilidad de tener dos niños $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$ + la probabilidad de tener dos niñas $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Entonces: $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$

Otra forma de analizar los resultados de una cruce monohíbrida: diagrama ramificado



Random combination of gametes results in:

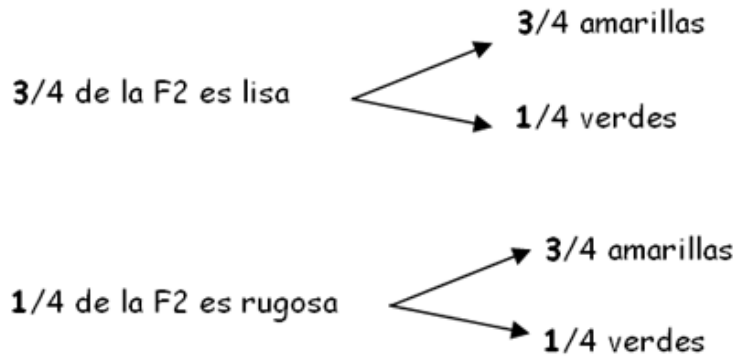


S₋ forma abreviada de SS o Ss indicando que un alelo es S y el otro puede ser S o s, generando el fenotipo dominante liso

ss, fenotipo recesivo, rugoso

Otra forma de analizar los resultados de una cruce dihíbrida: diagrama ramificado

Proporciones Fenotípicas (diagrama ramificado)



$$\begin{aligned}
 3/4 \text{ lisa} \times 3/4 \text{ amarillas} &= 9/16 \text{ amarillas lisas} \\
 3/4 \text{ lisa} \times 1/4 \text{ verdes} &= 3/16 \text{ verdes lisas} \\
 1/4 \text{ rugosa} \times 3/4 \text{ amarillas} &= 3/16 \text{ amarillas rugosas} \\
 1/4 \text{ rugosa} \times 1/4 \text{ verdes} &= 1/16 \text{ verdes rugosas}
 \end{aligned}$$

4 fenotipos diferentes

Proporciones Genotípicas (diagrama ramificado)

Gametos de F1

		$\frac{1}{4} SY$	$\frac{1}{4} Sy$	$\frac{1}{4} sY$	$\frac{1}{4} sy$
$\frac{1}{2} S$	$\frac{1}{2} Y$ →	$\frac{1}{4} SY$	$\frac{1}{4} Sy$	$\frac{1}{4} sY$	$\frac{1}{4} sy$
	$\frac{1}{2} y$ →	$\frac{1}{4} SY$	$\frac{1}{4} Sy$	$\frac{1}{4} sY$	$\frac{1}{4} sy$
$\frac{1}{2} s$	$\frac{1}{2} Y$ →	$\frac{1}{4} SY$	$\frac{1}{4} Sy$	$\frac{1}{4} sY$	$\frac{1}{4} sy$
	$\frac{1}{2} y$ →	$\frac{1}{4} SY$	$\frac{1}{4} Sy$	$\frac{1}{4} sY$	$\frac{1}{4} sy$

9/16	3/16	3/16	1/16
S_Y_	S_yy	ssY_	ssyy

9 genotipos diferentes

Número de clases fenotípicas y genotípicas esperadas de autofecundaciones de heterocigotos en los cuales todos los genes muestran dominancia completa

NUMBER OF SEGREGATING GENE PAIRS	NUMBER OF PHENOTYPIC CLASSES	NUMBER OF GENOTYPIC CLASSES
1 ^a	2	3
2	4	9
3	8	27
4	16	81
<i>n</i>	2 ^{<i>n</i>}	3 ^{<i>n</i>}

^a For example, from $Aa \times Aa$, two phenotypic classes are expected with genotypic classes of AA , Aa , and aa .

PROBLEMAS

El color de tipo común del cuerpo de la *Drosophila* está determinado por el gen dominante "N", su alelo recesivo "n" produce cuerpo de color negro. Cuando una mosca tipo común de raza pura se cruza con otra de cuerpo negro **¿Qué proporción de la segunda generación será heterocigótica?**

Por principio hay que escribir la leyenda del problema definiendo los símbolos para cada carácter

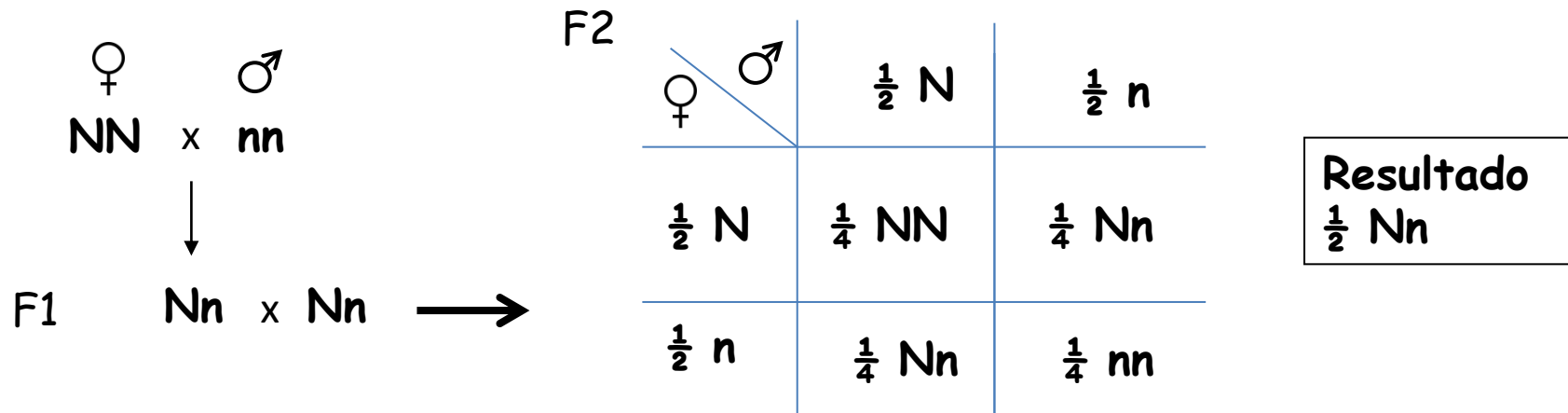
N_ color de cuerpo normal (dominante)

nn color de cuerpo negro (recesivo)

Después hay que especificar la cruce que se está describiendo en el problema. Como se indica que los individuos son líneas o razas puras entonces se deduce que son homocigotos

NN x nn

Por último se determina cuál es el resultado de la cruce empleando un cuadro de Punnett o un análisis ramificado.



En el hombre el color café de los ojos "A" domina sobre el color azul "a". Una pareja en la que el hombre tiene los ojos cafés y la mujer ojos azules tienen dos hijos, uno de ellos de ojos cafés y otro de ojos azules.

¿Cuál es el genotipo del padre?

¿Cuál es la probabilidad de que el tercer hijo sea de ojos azules?

Leyenda:

A_ ojos cafés (dominante)

aa ojos azules (recesivo)

Cruza:

♀		♂
ojos azules	x	ojos cafés
aa		A_



F1	1 hijo ojos azules	1 hijo ojos cafés
----	-----------------------	----------------------

Análisis

♀	♂	A	?
a		Aa	
a		Aa	

Genotipo del padre: **Aa**

Probabilidad de que el tercer hijo sea de ojos azules: $\frac{1}{2}$

Ciertos tipos de miopía en la especie humana dependen de un gen dominante (A); el gen para la vista normal es recesivo (a). ¿Cómo podrán ser los hijos de un varón normal y de una mujer miope, heterocigótica? Utiliza el cuadro de Punnett.

En la especie humana el poder plegar la lengua depende de un gen dominante (L); el gen que determina no poder hacerlo (lengua recta) es recesivo (l). Sabiendo que Juan puede plegar la lengua, Ana no puede hacerlo y el padre de Juan tampoco ¿Qué probabilidades tienen Juan y Ana de tener un hijo que pueda plegar la lengua? Utiliza el cuadro de Punnett.

Como Mendel descubrió, las semillas de color amarillo (A) en el chícharos son dominantes sobre las de color verde (a). En los experimentos siguientes, padres con fenotipos conocidos pero genotipos desconocidos produjeron la siguiente descendencia:

Progenitor	Amarillo	Verde	<u>Genotipo</u>	<u>Proporción verdes F2</u>
A. amarillo x verde	82	78		
B. amarillo x amarillo	118	39		
C. verde x verde	0	50		
D. amarillo x verde	74	0		
E. amarillo x amarillo	90	0		

Dar los genotipos más probables de cada progenitor

En las cruzas B, D, E, indique qué proporción de la descendencia amarilla producida en cada uno de ellos se esperaría que produjera descendientes verdes por autopolinización.

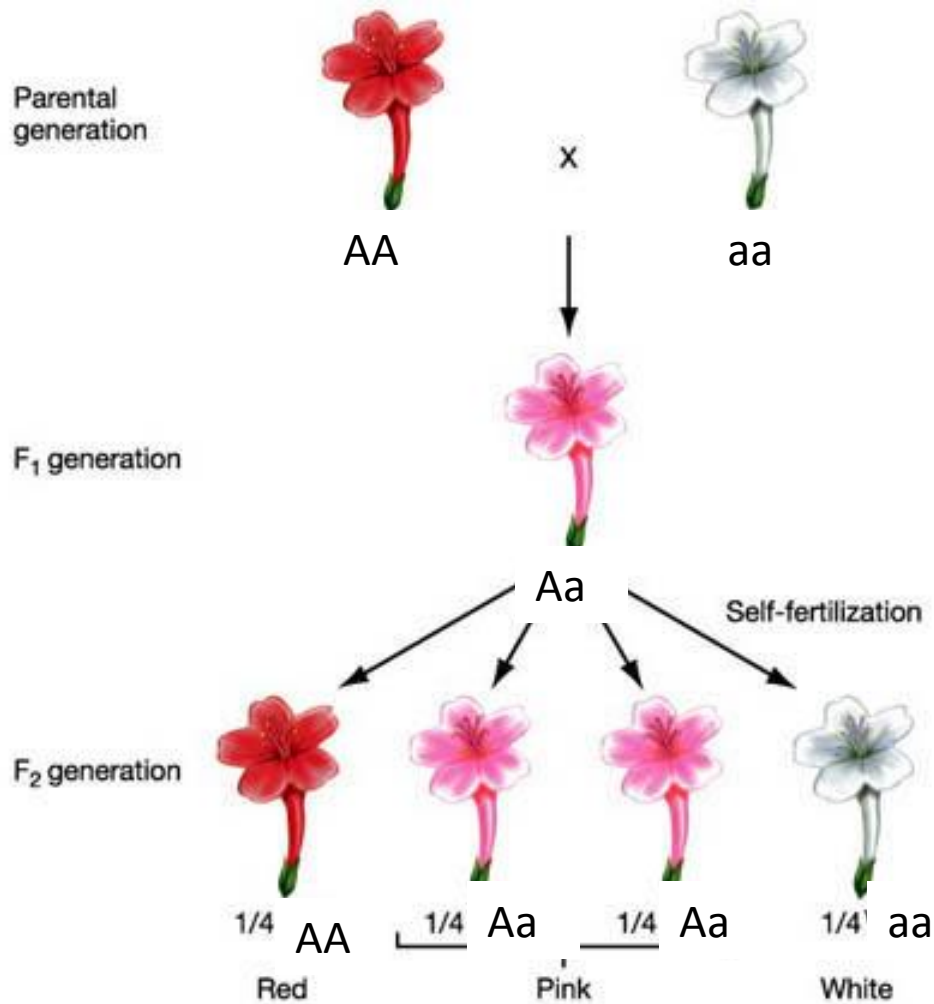
Interacciones génicas y proporciones mendelianas modificadas

Dominancia Completa: es la relación génica descubierta por Mendel, en la cual el fenotipo de un homocigoto para el alelo dominante es indistinguible del fenotipo del heterocigoto.

Sin embargo, en algunos casos, los alelos de un gen pueden interactuar de distintas maneras a nivel funcional (proteínas), lo que origina fenotipos distintos a los esperados en una segregación en la cual hay alelos recesivos y dominantes.

Dominancia Incompleta: Para dos alelos que muestran dominancia incompleta el heterocigoto muestra un fenotipo intermedio entre los dos padres homocigotos.

DOMINANCIA INCOMPLETA



El heterocigoto expresa un fenotipo intermedio entre los dos padres homocigotos

Hay tres genotipos...




1 : 2 : 1

...y tres fenotipos

Bases bioquímicas de la dominancia incompleta

El alelo A codifica una enzima que forma el pigmento rojo a partir de un precursor. El alelo a sí se expresa pero codifica una proteína no funcional.

La cantidad de pigmento producido depende de la cantidad de enzima presente, que a su vez depende del número de copias del alelo A. Efecto de dosis.

	<u>Phenotype</u>	<u>Genotype</u>	<u>Amount of gene product</u>
	Red	AA	2x
	Pink	Aa	x
	White	aa	0

Codominancia

No hay un alelo dominante, el fenotipo de ambos alelos es expresado

Ejemplo de codominancia: Grupos sanguíneos ABO

Hay tres alelos: I^A , I^B , i

I^A , I^B son codominantes

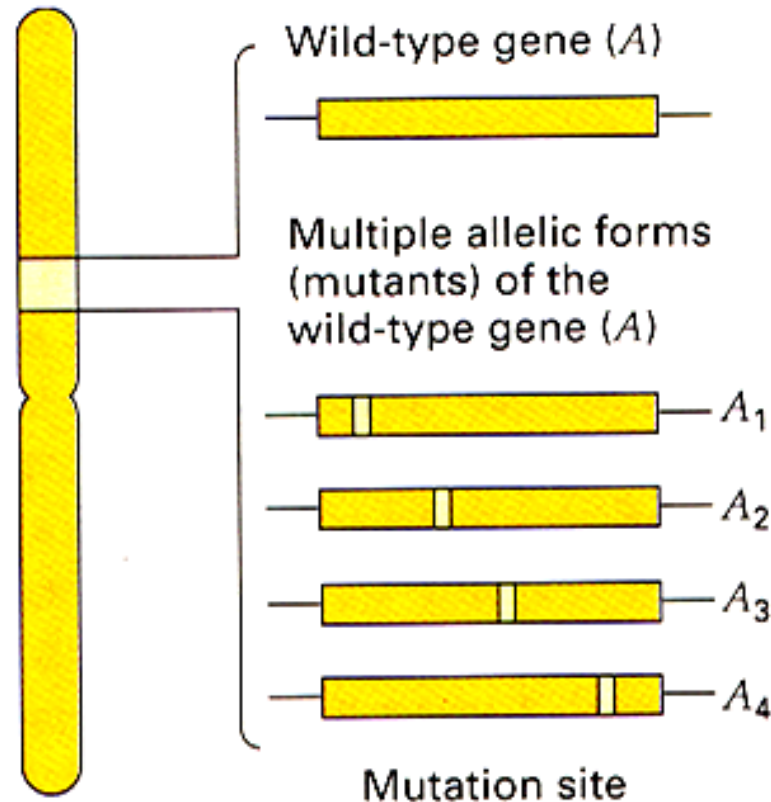
i es recesivo

Cuatro fenotipos posibles

Alelos múltiples

cuando un carácter puede ser codificado por más de dos formas de un gen

Existen en la mayoría de los genes



Grupos sanguíneos ABO

I^A , I^B son codominantes

i es recesivo

GENOTIPO	TIPO SANGUÍNEO
I^A/I^A ; I^A/i	A
I^B/I^B ; I^B/i	B
I^A/I^B	AB
i/i	O

I^A/i X I^B/i

Progenie: $I^A I^B$ (AB), I^A/i (A), I^B/i (B), i/i (O)

I^A/i X i/i

Progenie: I^A/i (A), i/i (O)

I^A/I^B X i/i

Progenie: I^A/i (A), I^B/i (B),

Grupos sanguíneos ABO

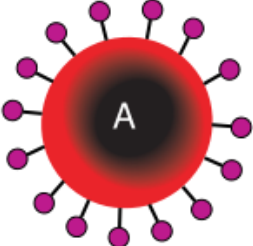
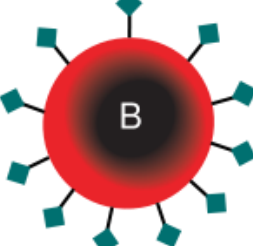
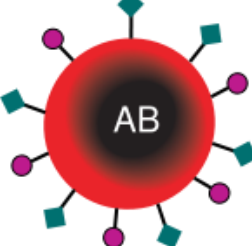



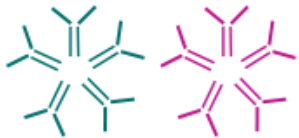



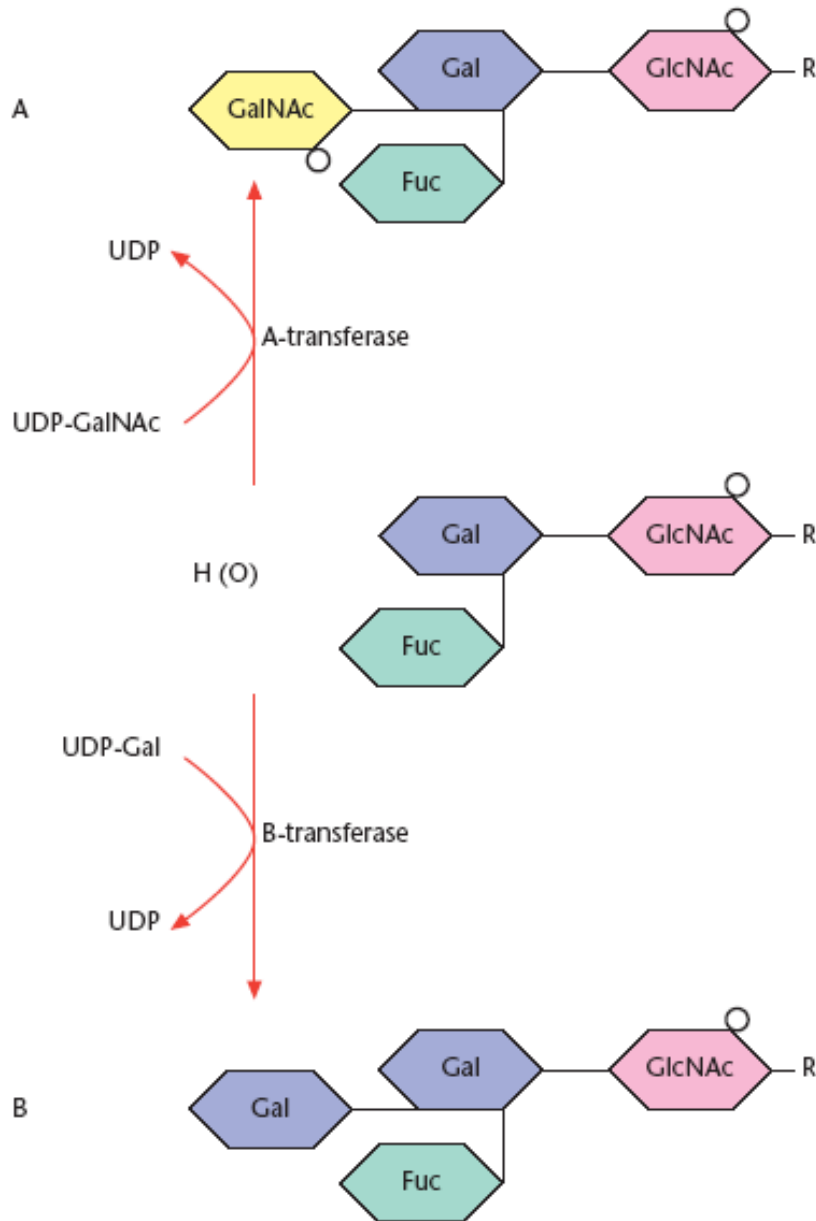
	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Sangre roja célula	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Anticuerpos	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	Ningunos	 <p>Anti-A y Anti-B</p>
Antígenos	 <p>A antígeno</p>	 <p>B antígeno</p>	 <p>A y B antígeno</p>	No antígenos

Table 1. ABO Blood Groups

Blood Type	Cell Antigen	Serum Antibodies	Donor
A	A	B	A or O
B	B	A	B or O
AB	AB	None	All
O	None	A and B	O

Bases moleculares de la genética de los grupos sanguíneos

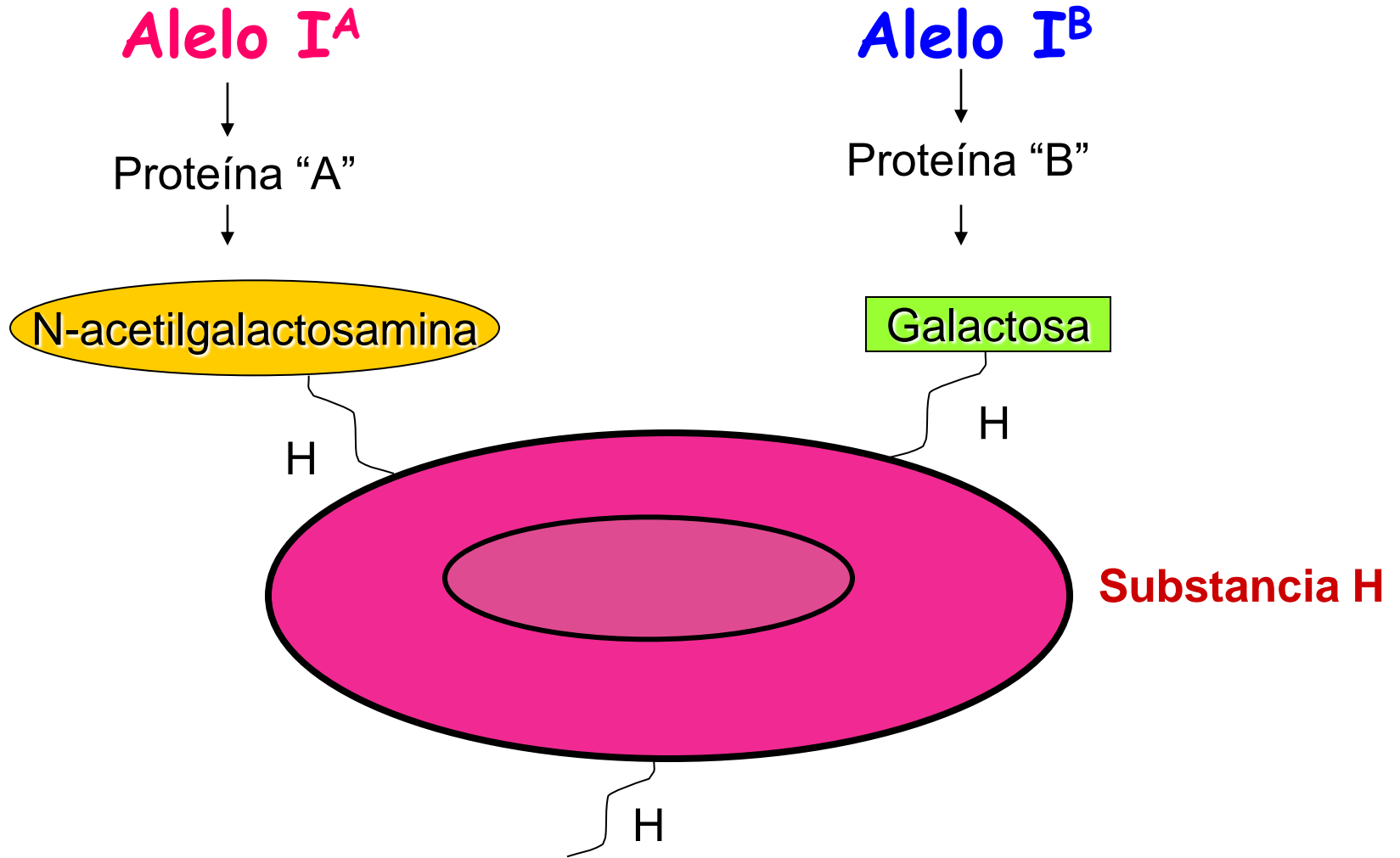


Los alelos A/B codifican glicosiltransferasas con distinta especificidad:

A: añade N-acetil galactosamina

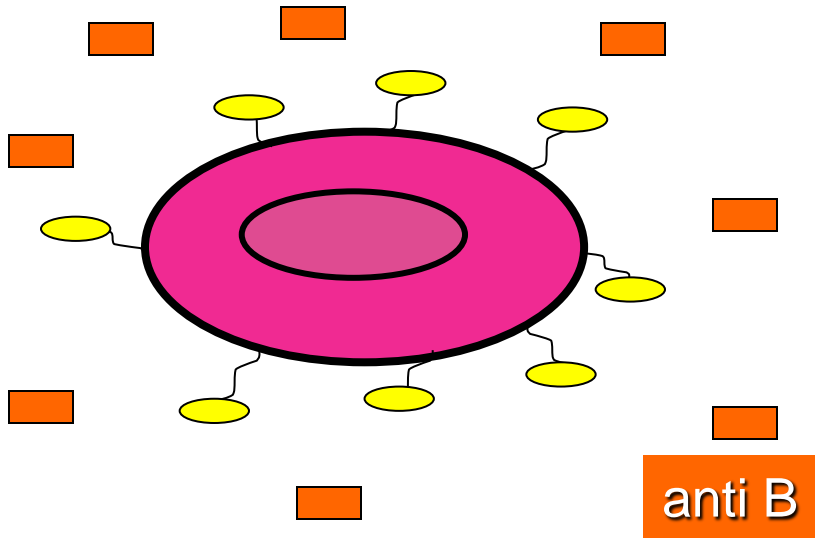
B: añade galactosa

O: codifica una enzima inactiva

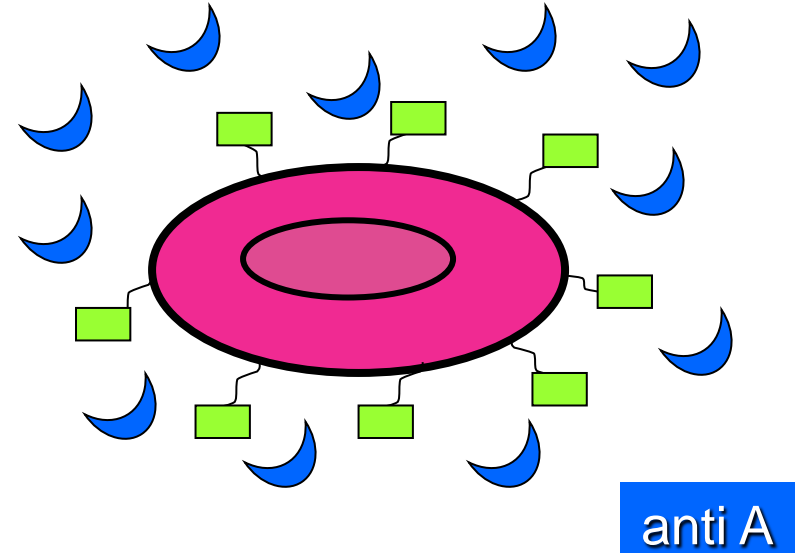


Alelo I^O → No se producen proteínas A ni B

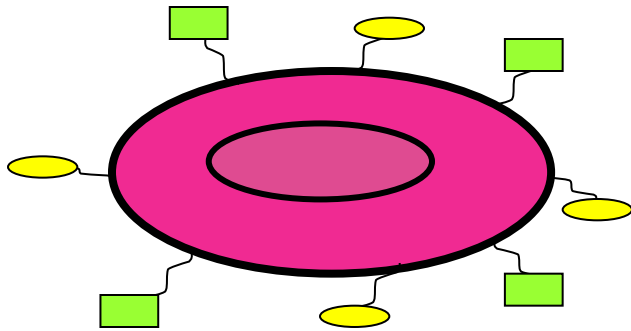
Grupo A



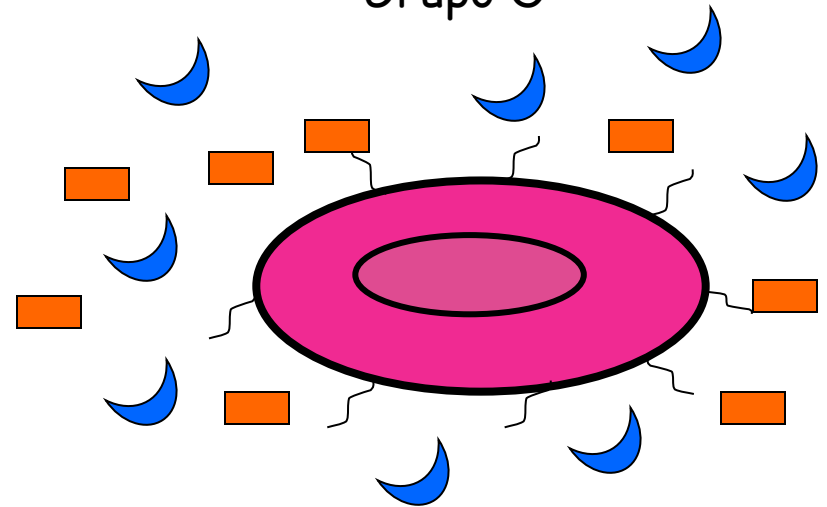
Grupo B



Grupo AB



Grupo O



anti A anti B

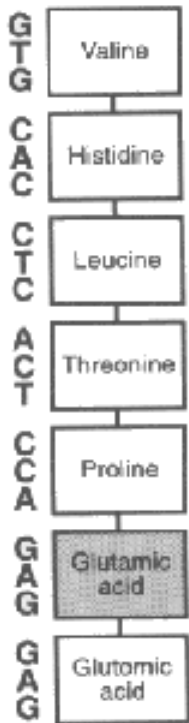
Otro caso de CODOMINANCIA

Anemia falciforme. Alelos de la hemoglobina (Hb)

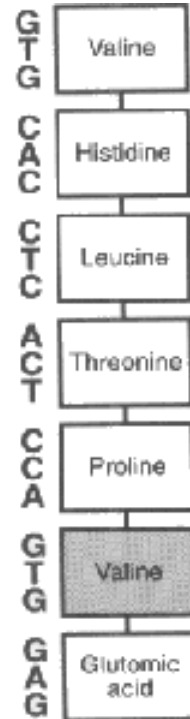
Genotipo	Fenotipo
Hb ^A /Hb ^A	Hemoglobina normal; glóbulos rojos no se deforman
Hb ^A /Hb ^S	No hay anemia; los glóbulos rojos se deforman solamente a bajas concentraciones de O ₂
Hb ^S /Hb ^S	Anemia falciforme. Glóbulos rojos deformados



La mutación en la Hb^S es un cambio en la secuencia del gen de la hemoglobina, Val por Glu

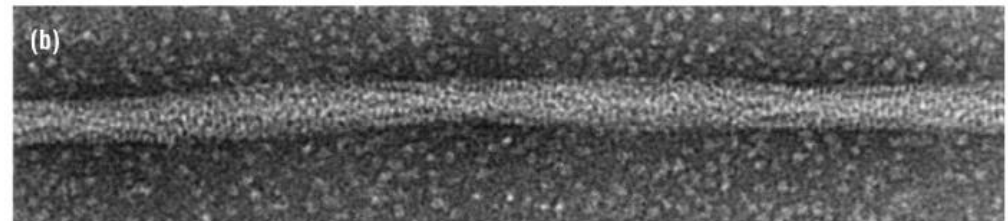
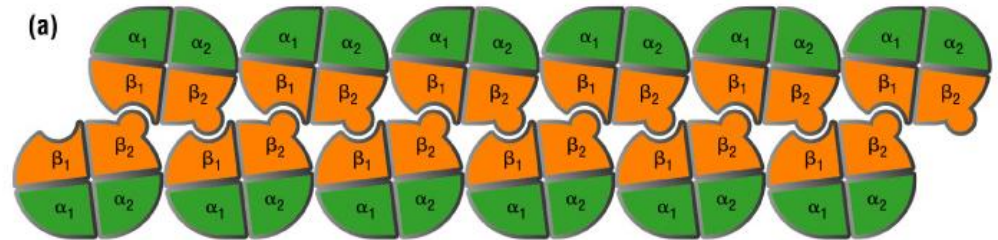


Hb^A



Hb^S

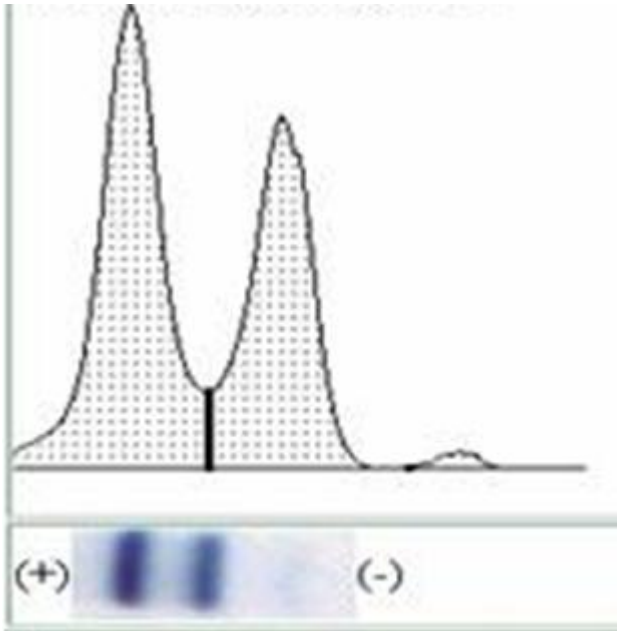
La presencia de Valina en uno de las subunidades de la Hb^S propicia la formación de fibras compuestas por los homotetrámeros, lo cual deforma al glóbulo rojo.



Los individuos heterocigotos Hb^A Hb^S son resistentes a la malaria

Los glóbulos rojos en forma de hoz generan taponamiento de los vasos sanguíneos y problemas de circulación en muchos órganos

La hemoglobina S se puede diferenciar de la hemoglobina A por su corrimiento electroforético



→
Migración electroforética

Phenotype	Genotype	Positions to which hemoglobins have migrated		Origin	Hemoglobin types present
		↓	↓		
Sickle-cell trait	Hb^S / Hb^A	●	●	□	S and A
Sickle-cell anemia	Hb^S / Hb^S		●	□	S
Normal	Hb^A / Hb^A	●		□	A

← Migration

Los productos de algunos genes interactúan causando cambios en las relaciones fenotípicas regulares

Acción génica complementaria

EPISTASIS

Cuando un alelo de un gen (A) enmascara la expresión de los alelos de **otro** gen (B) y expresa en su lugar su propio fenotipo.

La epistasis es indicativa de genes que interactúan en una misma ruta bioquímica o de desarrollo.

Tipos de epistasis:

1. Epistasis recesiva. Proporciones fenotípicas: 9:3:4
2. Epistasis doble recesiva. Proporciones fenotípicas: 9:7
3. Epistasis dominante. Proporciones fenotípicas: 12:3:1
4. Otra. Proporciones fenotípicas: 15:1

Epistasis recesiva

Ejemplo 1. Color de la flor en campanilla (*Collinsia parviflora*)

El color de las flores está determinado por los genes dominantes W y M, los cuales producen flores azules



Si se cruza una planta blanca y una planta magenta:

Blanca: $w/w; M/M$

\times

Magenta: $W/W; m/m$



$W/w; M/m \Rightarrow$ Azul

Cuando se hace una autocruza de esta planta:

$W/w; M/m$

\times

$W/w; M/m$

La relación fenotípica en la F2 es:

9 $W/w; M/m \Rightarrow$ Azul

3 $W/w; m/m \Rightarrow$ Magenta

3 $w/w; M/m \Rightarrow$ Blanca

1 $w/w; m/m \Rightarrow$ Blanca

9:3:4

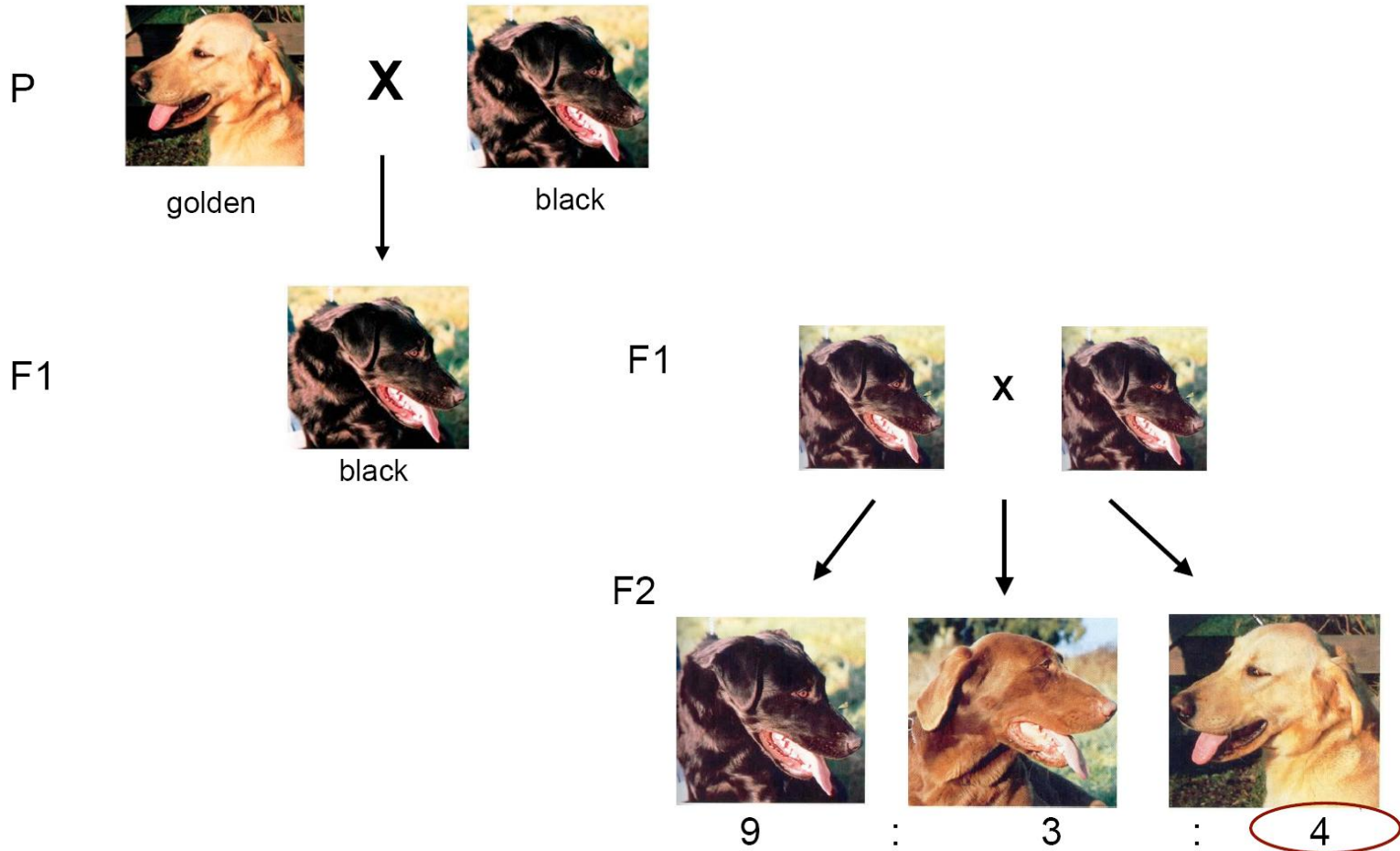
Epistasis recesiva

El alelo w enmascara la expresión de M . La actividad de M solamente se observa en presencia de W

Epistasis recesiva

Ejemplo 2:

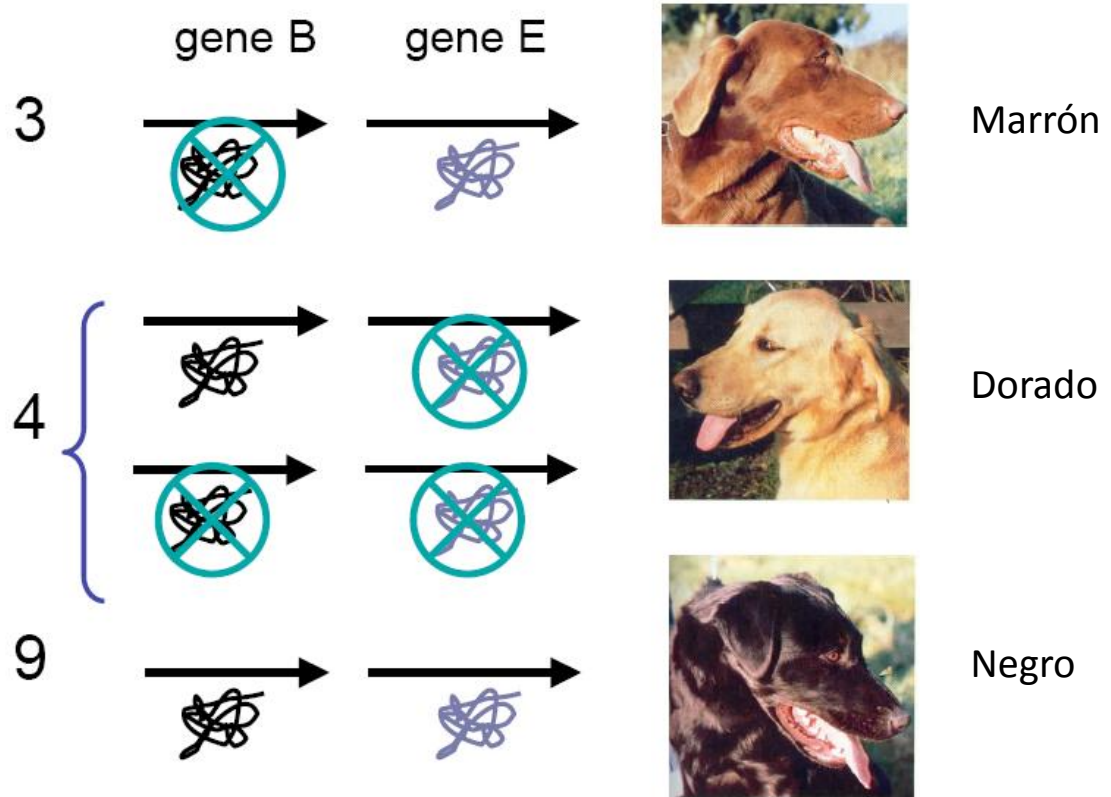
Color del pelaje del perro labrador "Golden retriever"



Relación fenotípica (epistasis recesiva)

Explicación:

La producción de pigmento (negro) está controlada por el gen B, mientras que la producción de pigmento marrón está controlada por el alelo b. El producto del gen E permite el depósito del pigmento en el pelaje. El alelo e es no funcional.



Cruza dihíbrida

BbEe



X



BbEe

F2

	BE	Be	bE	be
BE	BBEE	BBEe	BbEE	BbEe
Be	BBEe	BBee	BbEe	Bbee
bE	BbEE	BbEe	bbEE	bbEe
be	BbEe	Bbee	bbEe	bbee

9:3:4

Epistasis recesiva

9 negro; 3 marrón; 4 dorados

(9 B-E-: 3 bbE-: 3 B-ee: 1 bb ee)

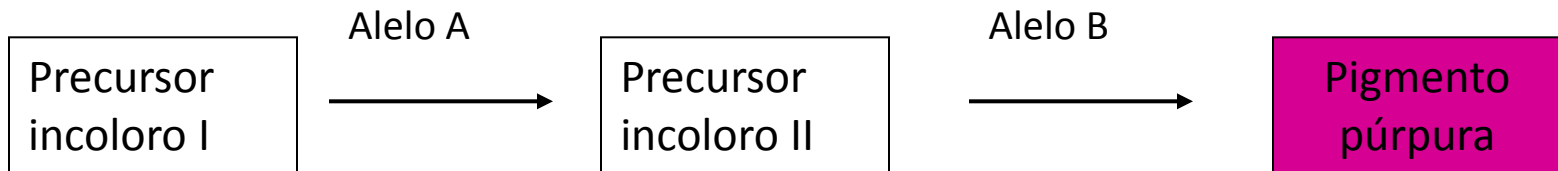
El alelo recesivo (ee) en homocigosis es epistático sobre los otros dos genes

Epistasis doble recesiva

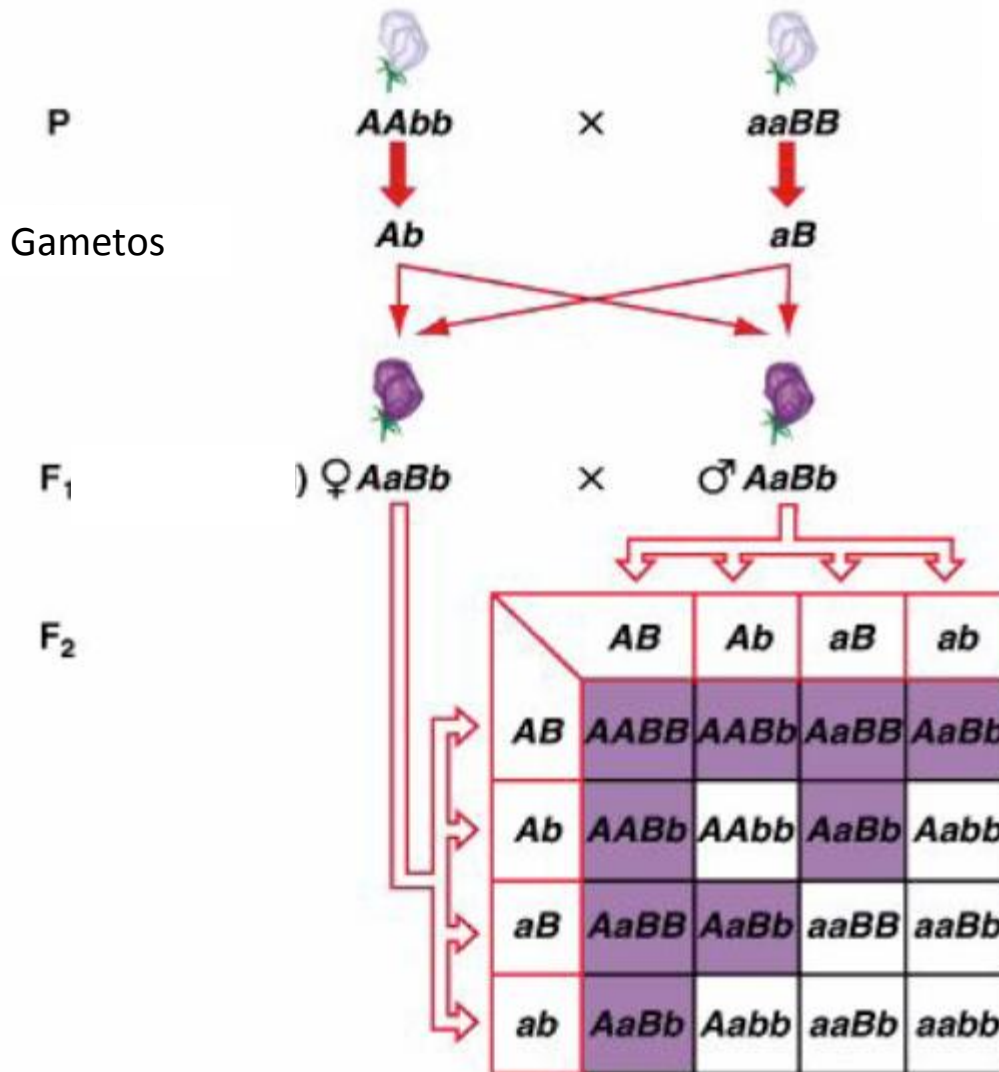
Se requiere la presencia de un par de genes distintos para producir un fenotipo específico.

Clases genotípicas distintas pueden presentar el mismo fenotipo.

Debe estar presente un alelo dominante de cada uno de los genes para que se produzca el fenotipo.



Epistasis doble recesiva



9 A₋B₋ (púrpura)

3 A₋bb blancas

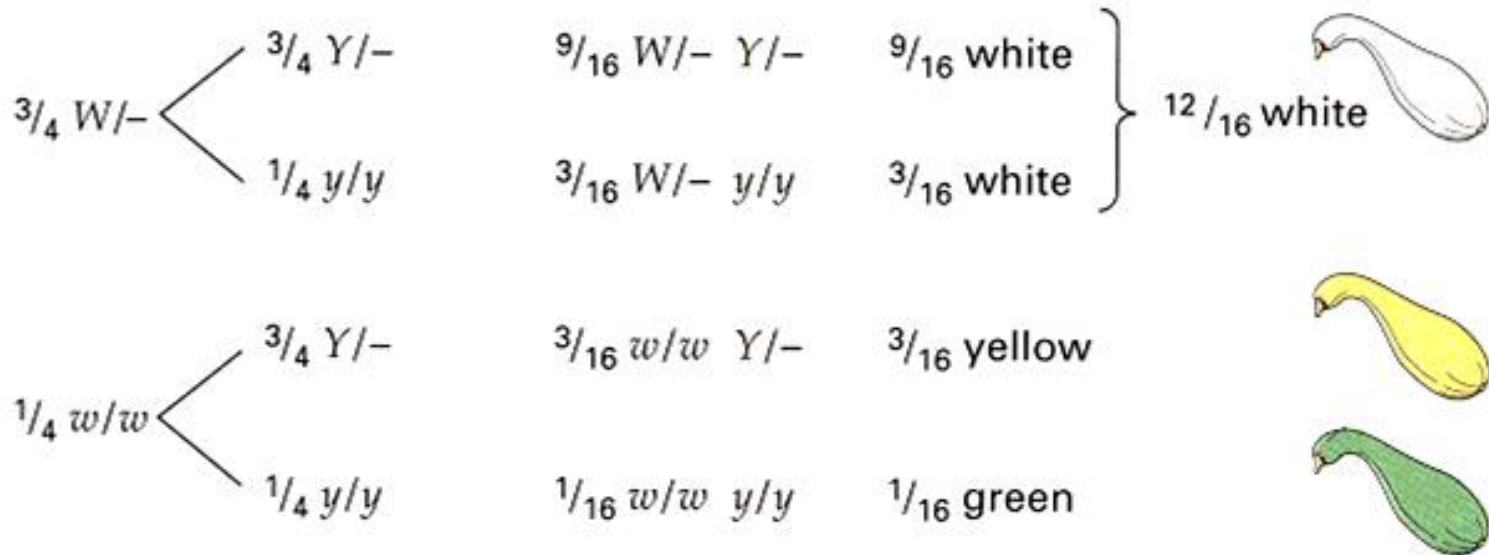
3 aaB₋ blancas

1 aabb blancas

Epistasis simple dominante

$F_1 \times F_1$ $W/w \ Y/y$  \times $W/w \ Y/y$ 
 white fruit white fruit

F_2 ratio for $W/w \times W/w$ F_2 ratio for $Y/y \times Y/y$ Combined F_2 ratios F_2 phenotypic proportions

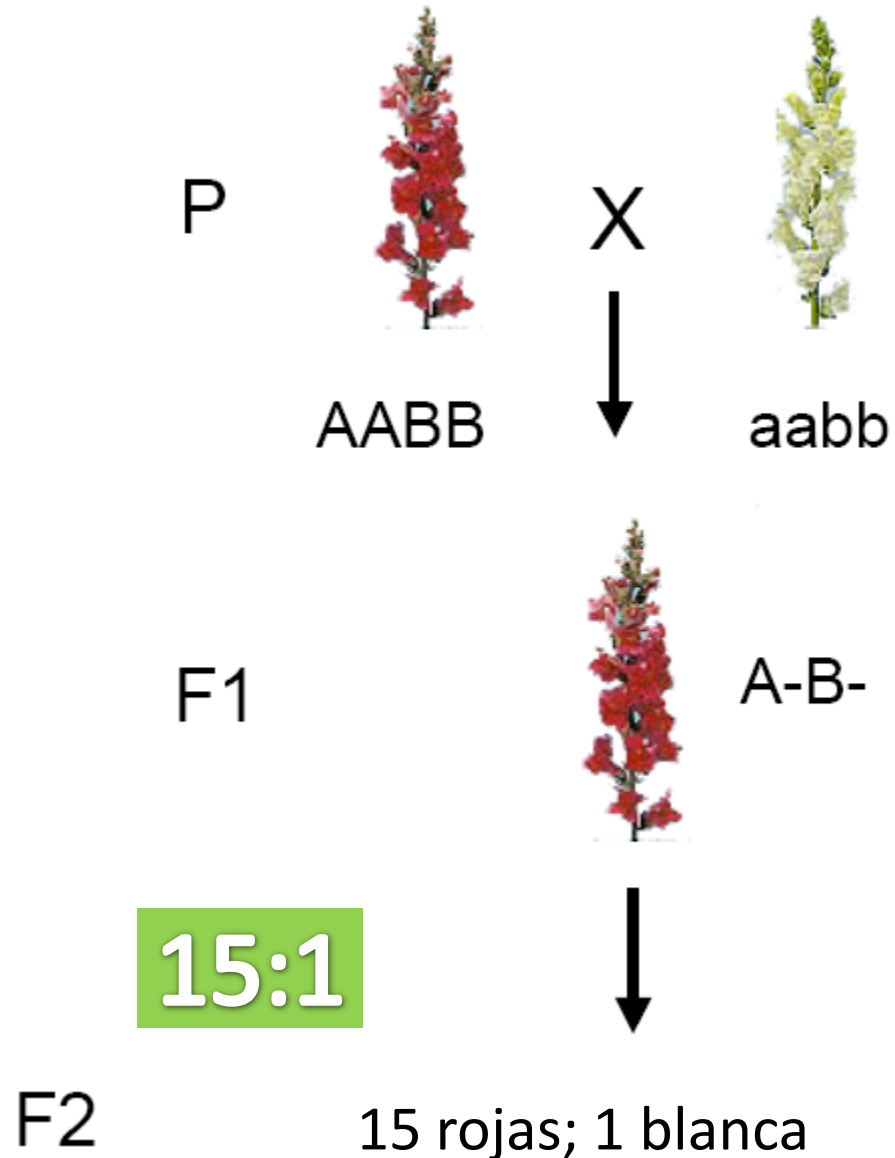


12:3:1

Efecto de genes duplicados (responsables del mismo carácter)

Color de flores de
Antirrhinum majus

Tanto el gen A como el
gen B determinan el
color rojo de las flores.



A-B-



X



A-B-

AB

Ab

aB

ab

AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

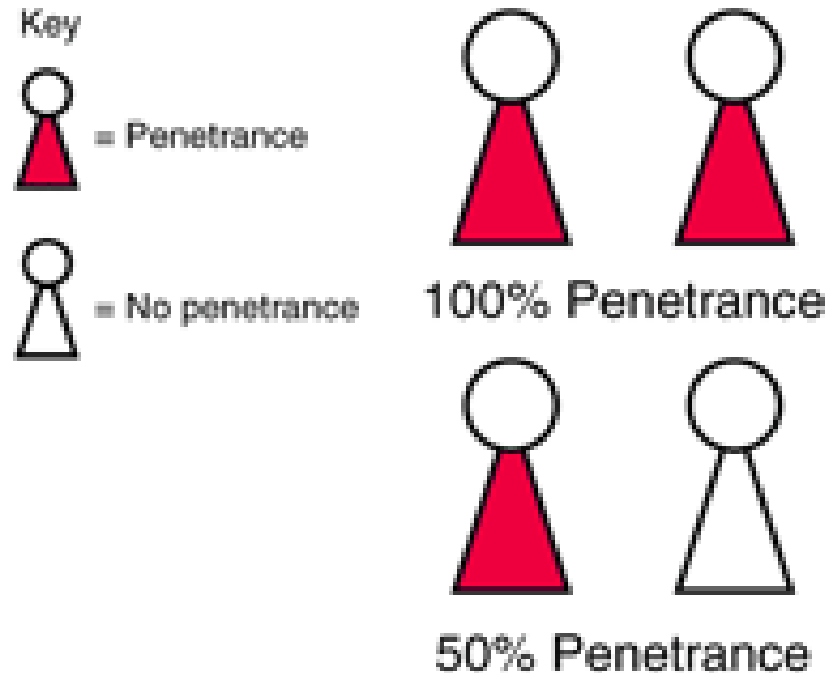
15/16 A-B- → rojas

1/16 aabb → blancas

15:1

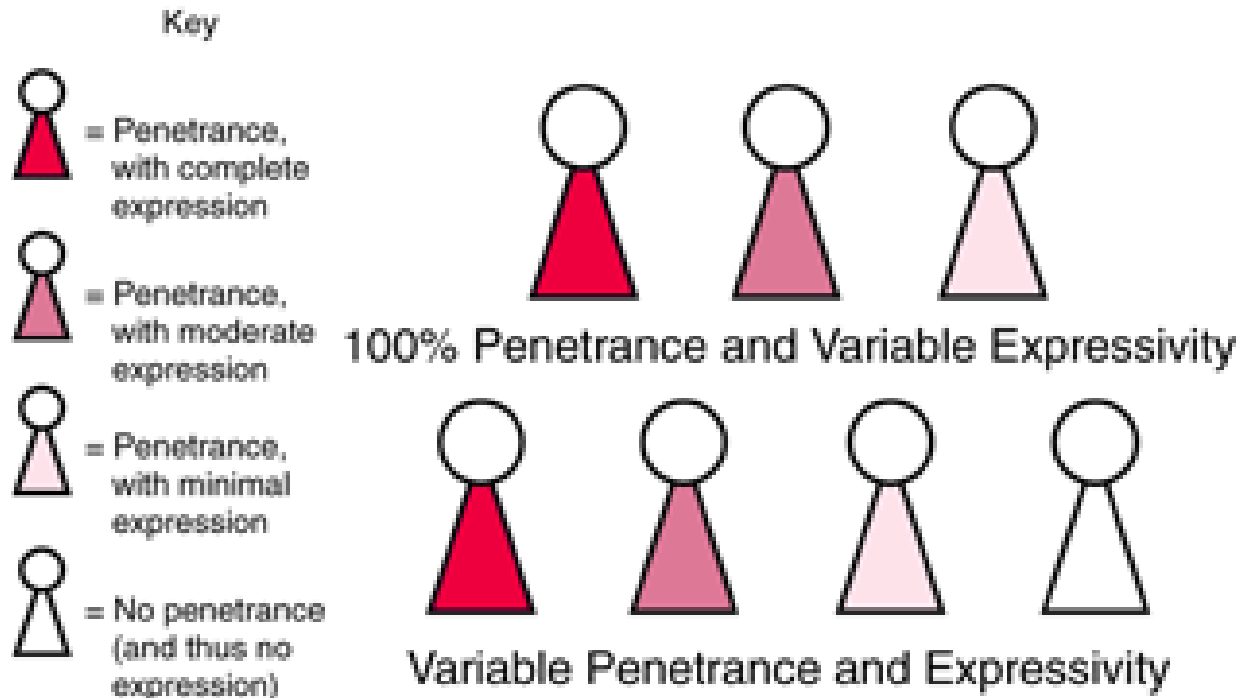
Penetrancia

Se refiere a si un gen que está presente en un individuo se expresa o no. Se estudia en poblaciones para determinar el % de individuos que muestran el fenotipo asociado a ese genotipo. Penetrancia completa 100% o incompleta, cualquier fracción menor al 100%.



Expresividad

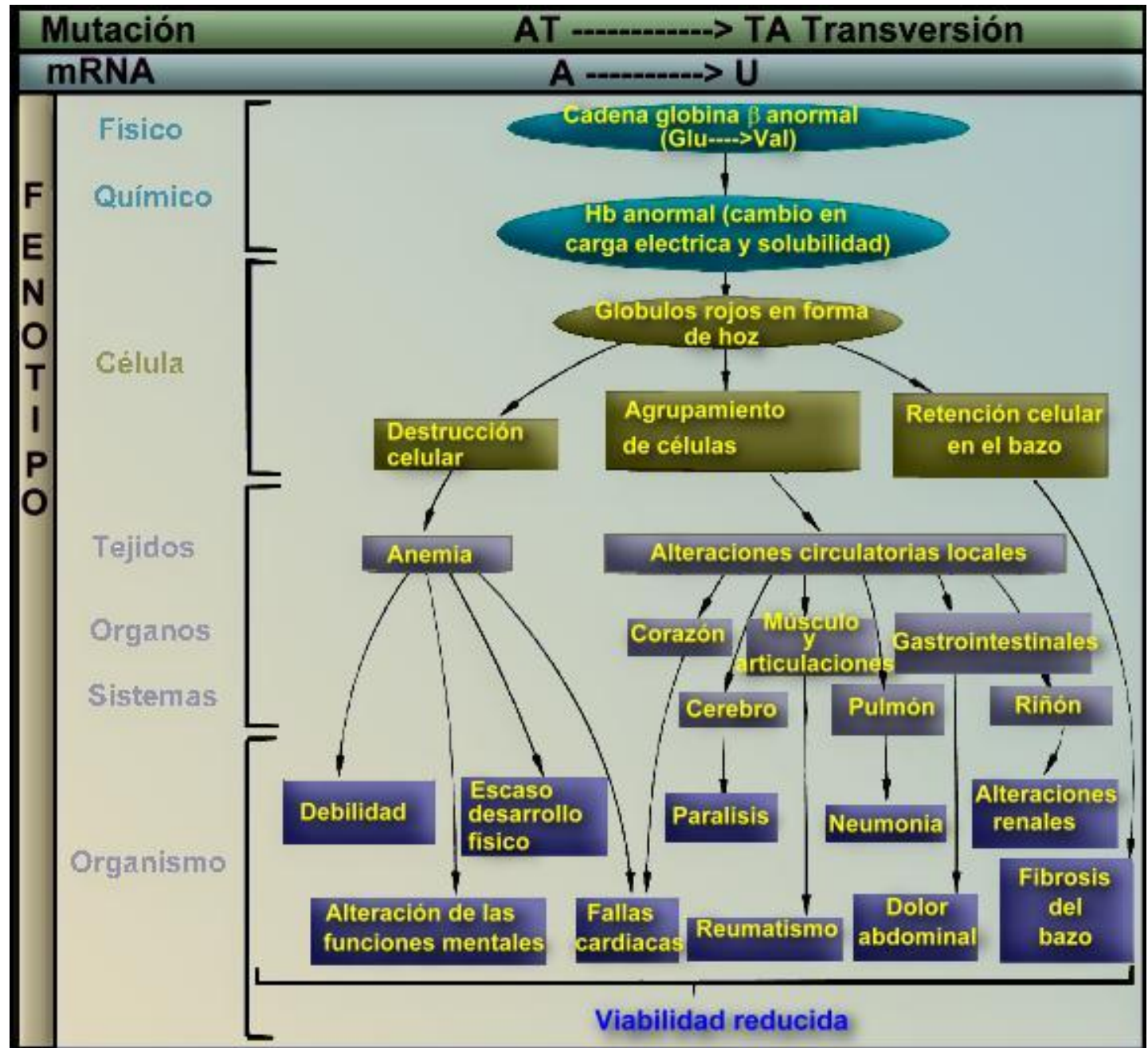
Mide el grado o intensidad con la que se expresa fenotípicamente un genotipo determinado. Las diferencias en el grado de expresión se debe a la constitución alélica del resto del genoma y a factores ambientales.



Pleiotropismo

Expresiones fenotípicas múltiples que ocurren como consecuencia de la expresión de un gen

Ejemplo: anemia de células falciformes



Cariotipo

es el set de cromosomas de una célula o individuo

Análisis citogenético: durante la metafase de la mitosis, los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula. Linfocitos son cultivados y las células en mitosis son tratadas con colchicina para detener la división celular. Estas células son colocadas en un portaobjetos y presionadas para que se extiendan (squash), se tiñen para así poder observar los cromosomas.

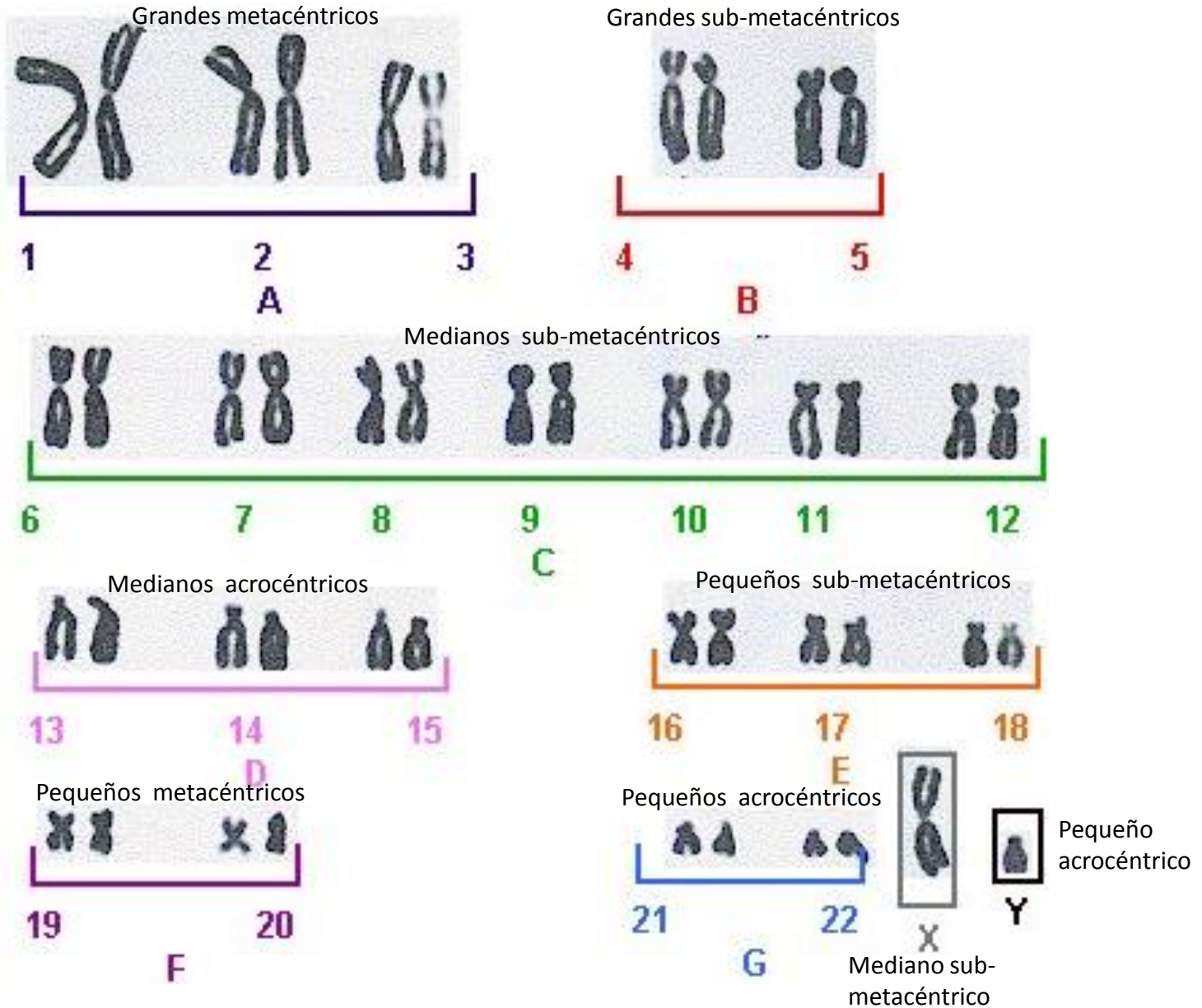
Éstos son fotografiados, se recortan y se ordenan de acuerdo a su tamaño y la posición del centrómero (cariotipo).

En humanos, el número diploide de cromosomas es 46, de los cuales 44 son autosomas y 2 son cromosomas sexuales:

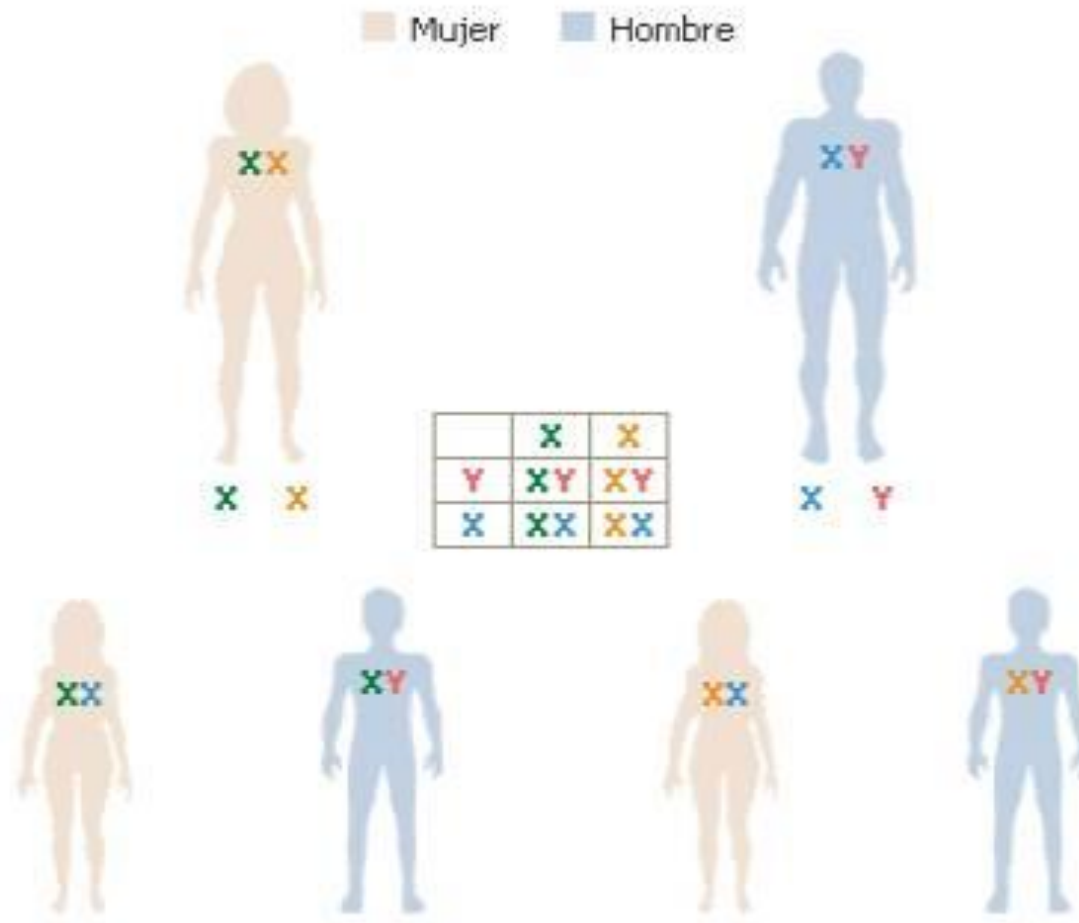
Femenino: 44A + XX

Masculino: 44A + XY

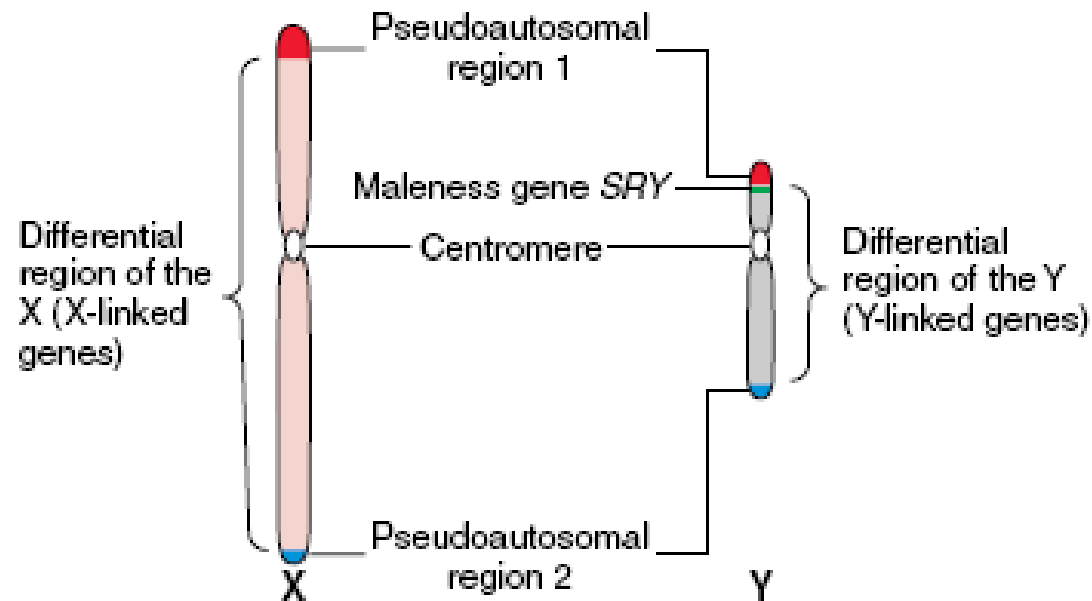
Cariotipo humano



Determinación del sexo en humanos



Los cromosomas X y Y tienen una pequeña región de homología en sus extremos, suficiente para aparearse durante la meiosis. Se distribuyen de manera igualitaria en los gametos.



En otros organismos la determinación sexual es diferente que en humanos

Table 2-3 Chromosomal Determination of Sex in *Drosophila* and Humans

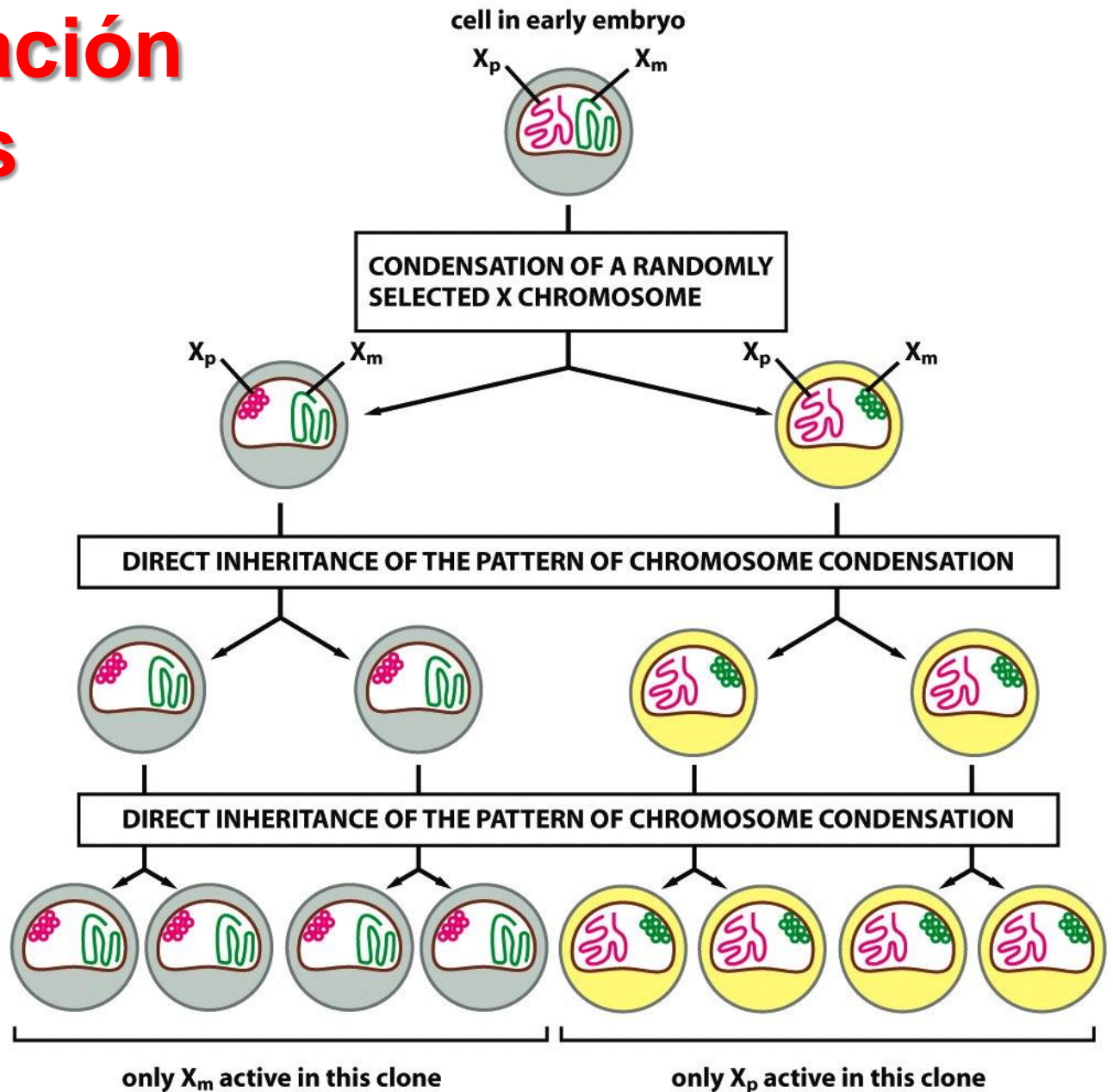
Species	<i>Sex chromosomes</i>			
	XX	XY	XXY	XO
<i>Drosophila</i>	♀	♂	♀	♂
Human	♀	♂	♂	♀

En humanos, la presencia de Y determina ♂

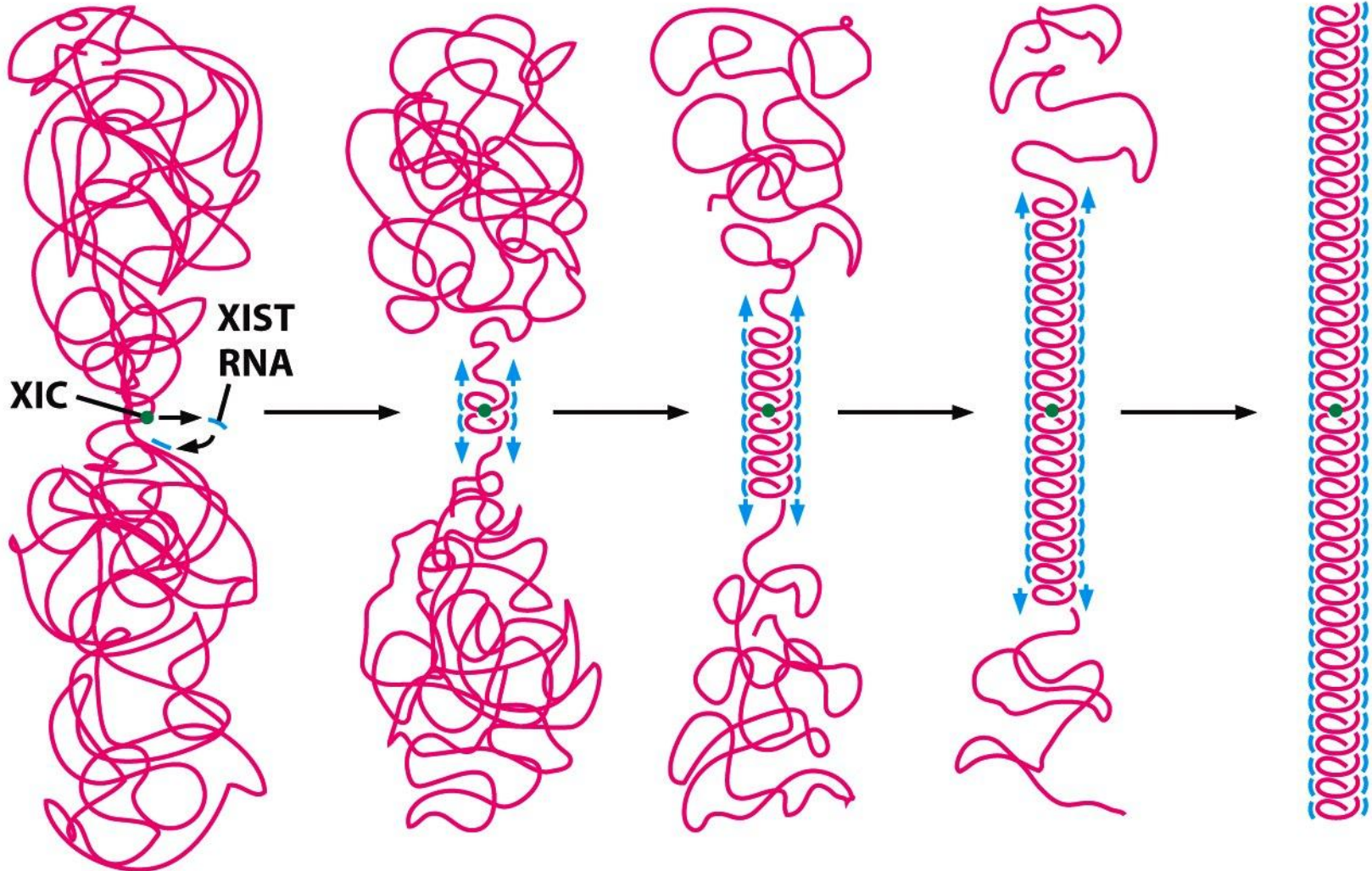
En *Drosophila*, XX determina ♀ , mientras que X determina ♂

Compensación de la dosis genética

En la hembra, un sólo cromosoma X es activo, el otro se heterocromatiniza constituyendo un "cuerpo de Bar"



Heterocromatinización de un cromosoma X en hembras



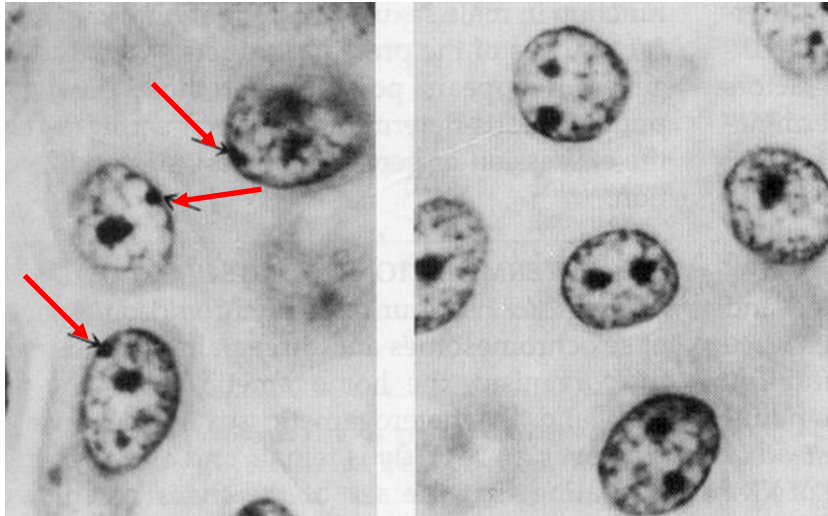
**active
X chromosome**

**inactive
X chromosome**

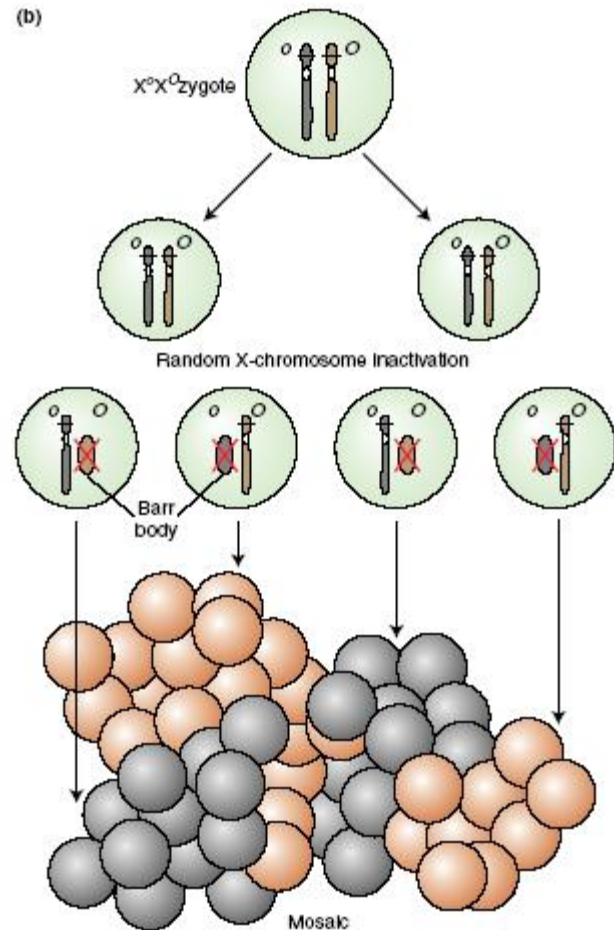
Cuerpos de Bar

XX

XY

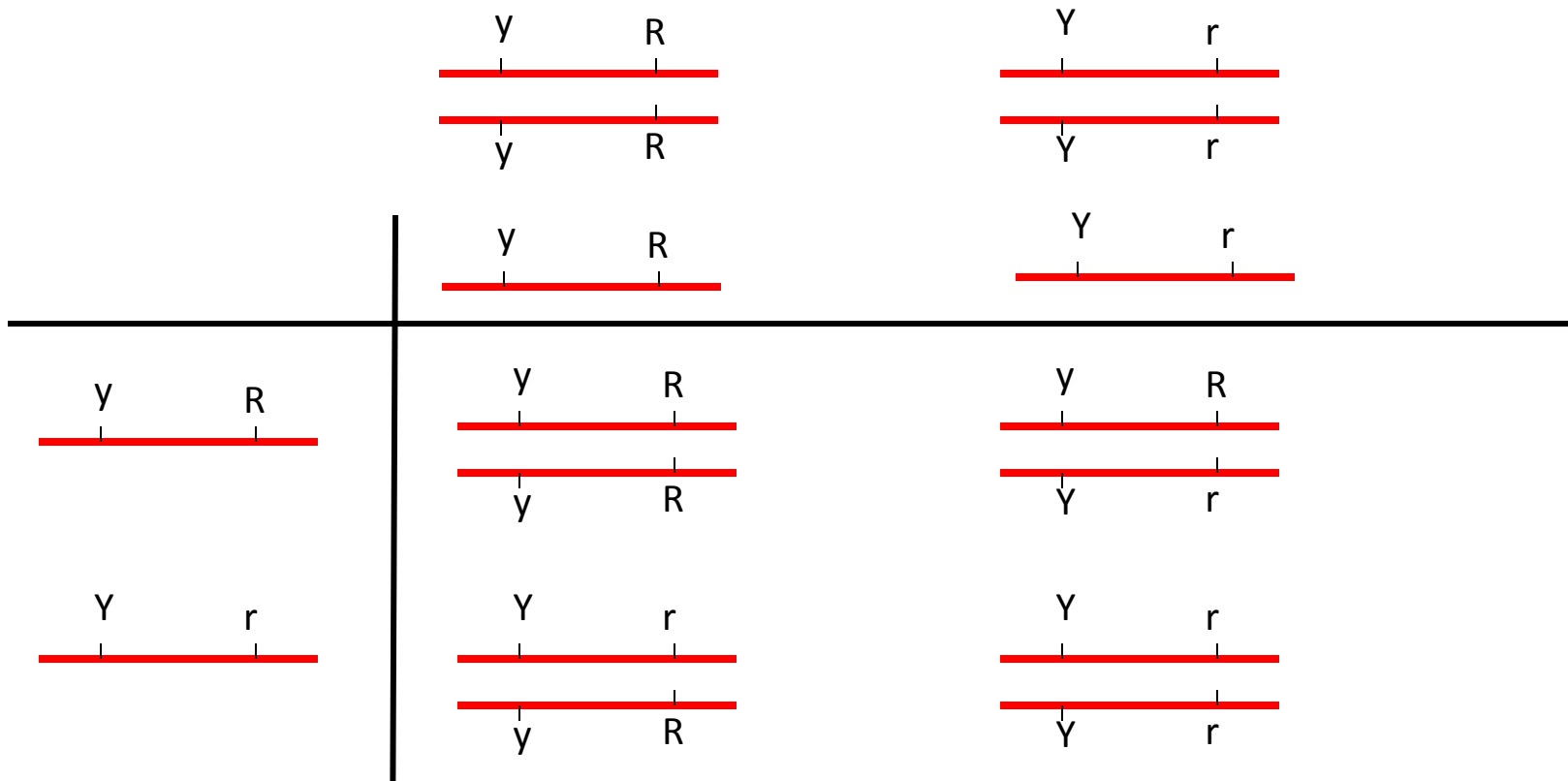


Mosaico genético



Hasta ahora hemos analizado solamente casos en los que los genes se encuentran en cromosomas distintos

Pero.....¿qué sucede si los dos genes se encuentran en el mismo cromosoma?

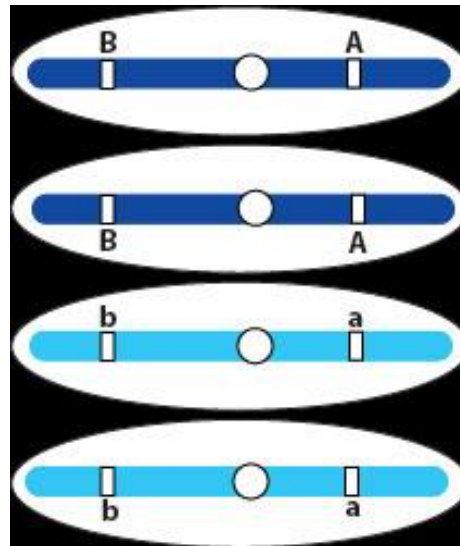


Si los genes están en el mismo cromosoma no van a segregar de manera independiente por lo que se considera que son **GENES LIGADOS**

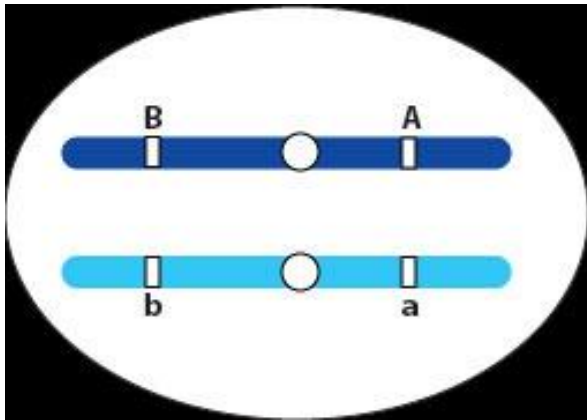
Genes ligados

Cada cromosoma tiene muchos genes ordenados a lo largo de éste. En los cromosomas humanos, hay un promedio de 1,300 a 1,700 genes en cada cromosoma. Hay genes que están contiguos, pero otros están muy lejanos en un cromosoma, por ejemplo, los genes A y B en el esquema.

A y B siempre segregan juntos (ligados) pues están en el mismo cromosoma.



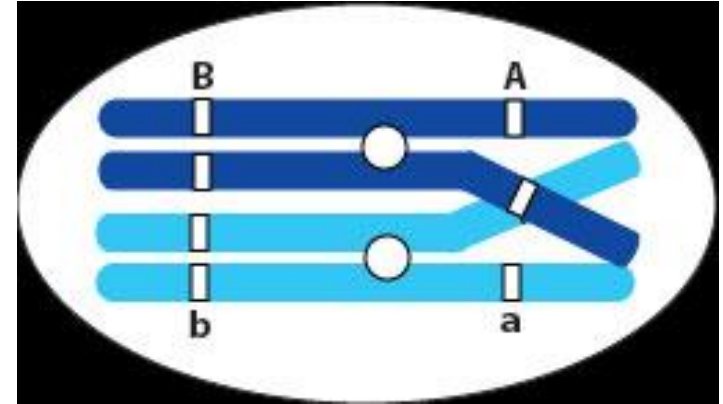
Pero....¿qué sucede cuando hay recombinación?



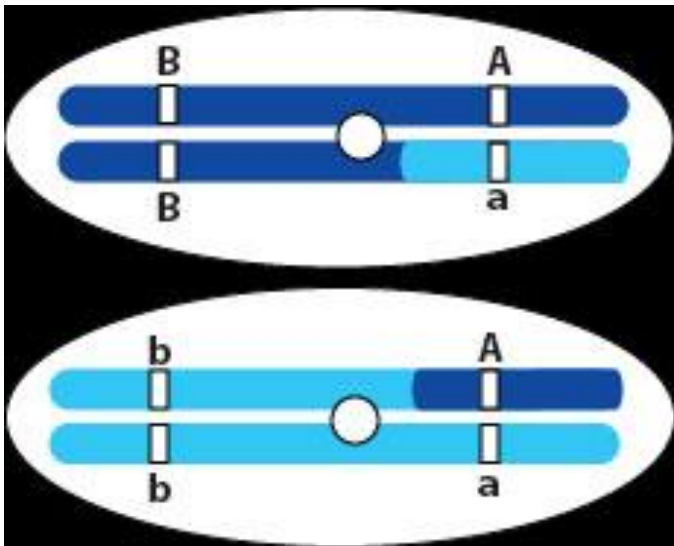
Recombinación
DNA



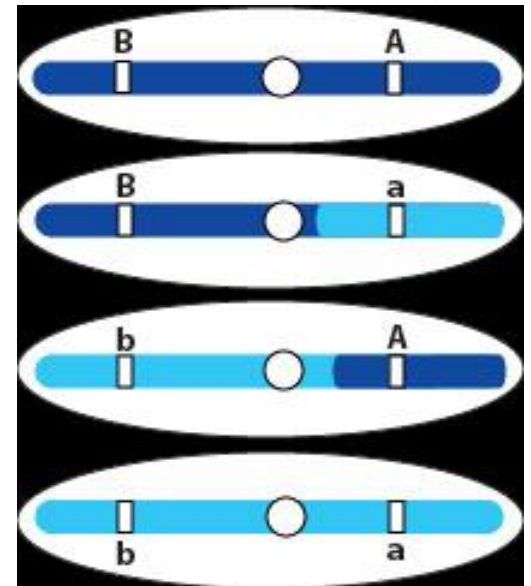
Durante la profase I de la meiosis ocurre recombinación (entrecruzamiento) de cromosomas



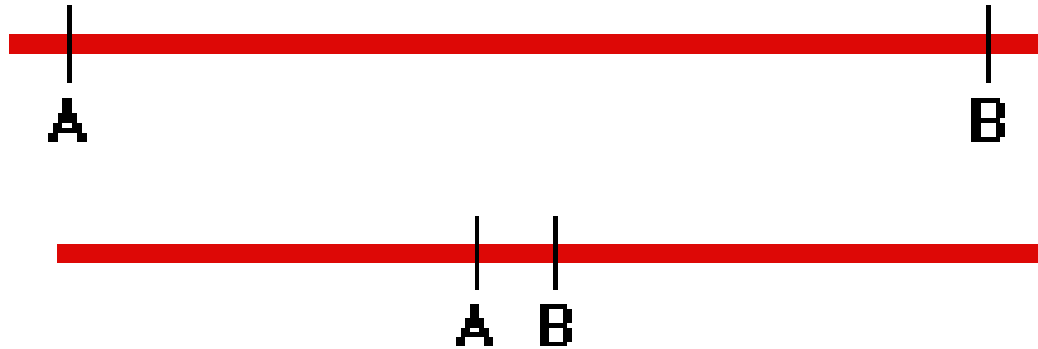
Al final de la meiosis I, A y B ya no están ligados en una de las células resultantes de la división celular



Al final de la meiosis II, A y B ya no están ligados en dos de los gametos. Hay 4 combinaciones alélicas.



¿En cuál de las siguientes opciones es más probable que ocurra recombinación entre los genes A y B?



En la opción superior

Entonces, la distancia entre dos genes en un cromosoma se puede medir por la frecuencia de recombinación que exista entre estos genes.

Es decir, con qué frecuencia segregan dos caracteres siempre juntos en una población. Esto constituye los principios del mapeo genético.

La distancia genética entre dos puntos en un cromosoma es igual al número de entrecruzamientos (recombinaciones) que ocurra entre ellos.

1 unidad de mapeo = 1% entrecruzamiento = 1 Centimorgan

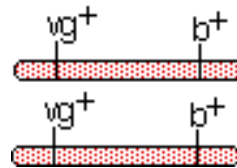
Drosophila melanogaster / genes ligados

vg^+ = alas verdaderas

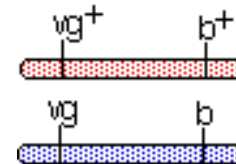
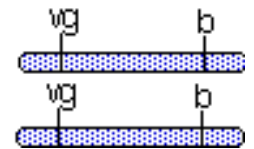
b = color de cuerpo café

vg = alas vestigiales

b = color de cuerpo negro



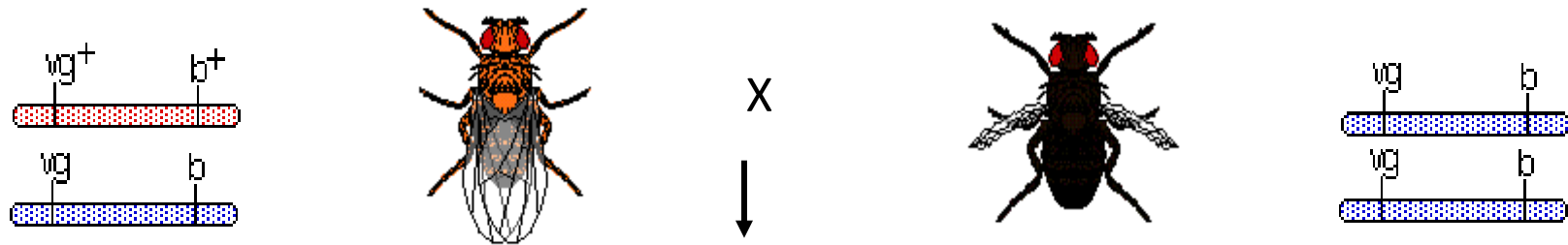
X



Library of Congress

Thomas H. Morgan

Cruza del heterocigoto con el progenitor recesivo



Alas normales	Alas vestigiales	Alas vestigiales	Alas normales
Cuerpo normal	Cuerpo negro	Cuerpo normal	Cuerpo negro
415	405	92	88

¿Cuántas moscas heredaron solamente uno de los caracteres asociados a la mutante?

92+88=180
de un total
de 1000

$180/1000 = 0.18 = 18\% = 18$ unidades de mapeo = 18 centimorgans

Herencia ligada al sexo



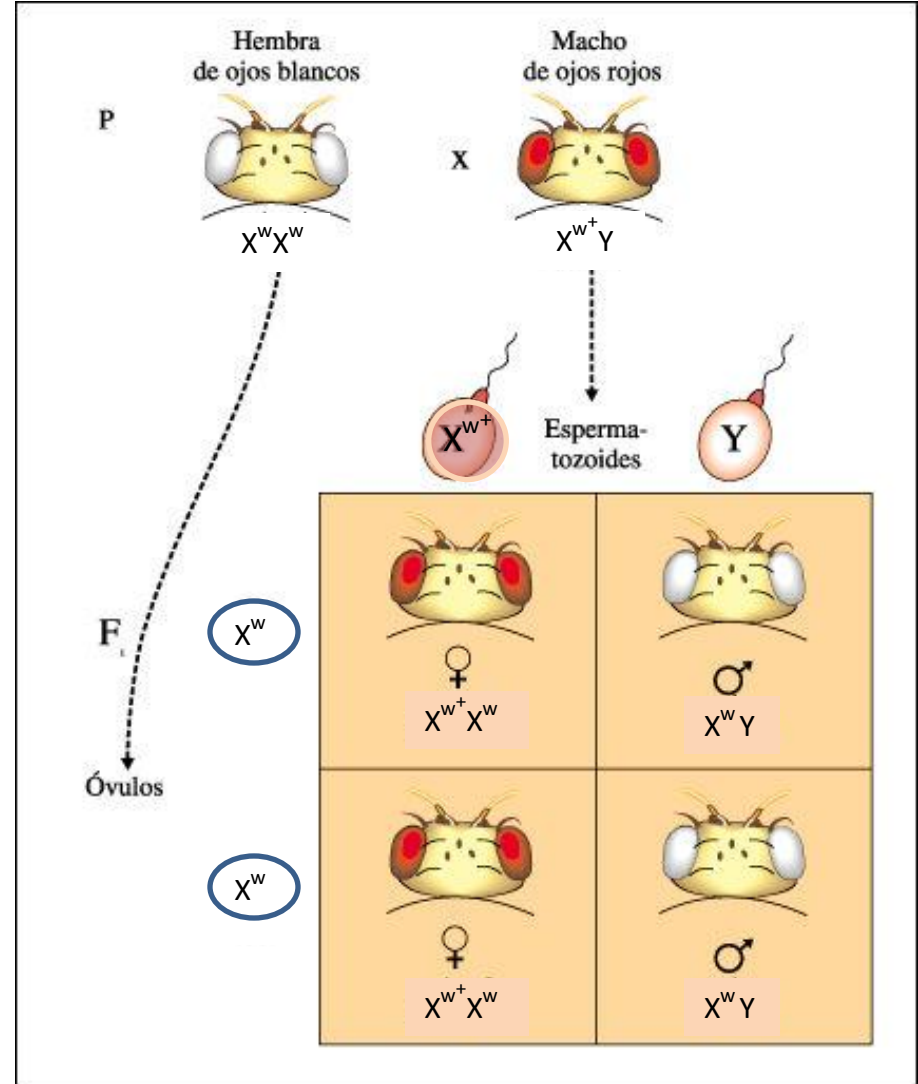
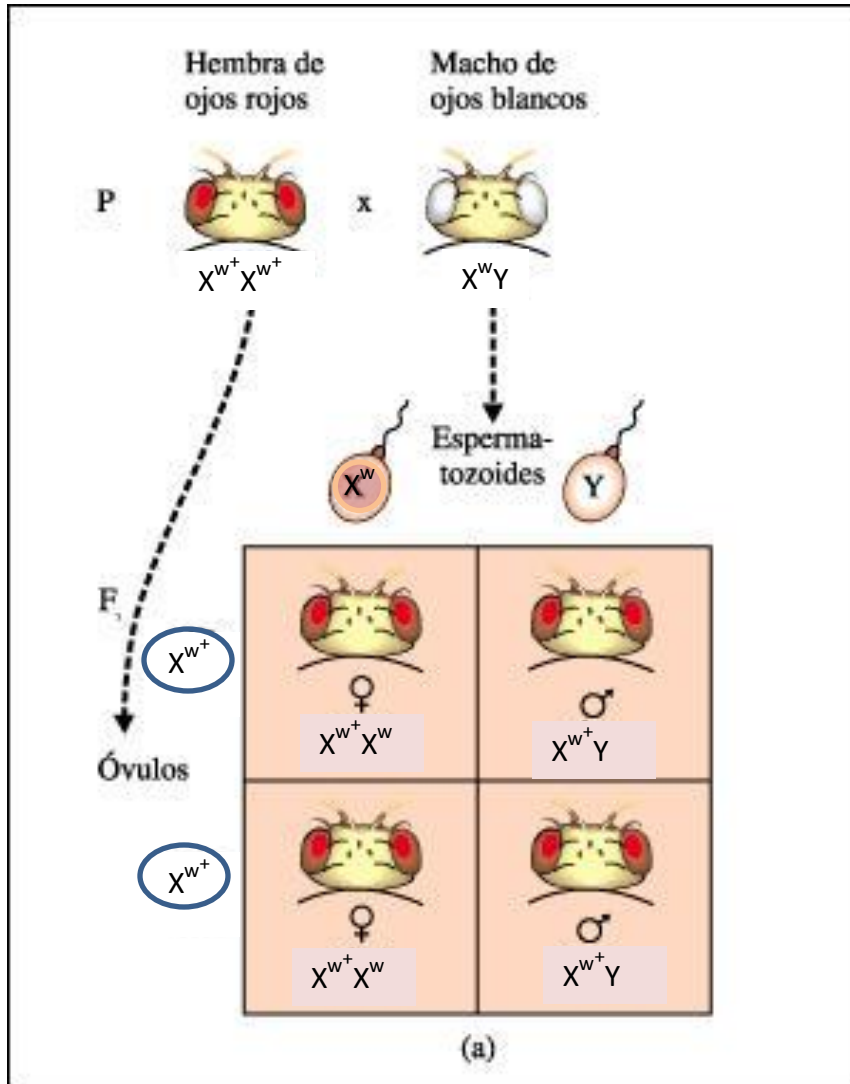
Thomas Hunt Morgan

White-eyed mutant fly



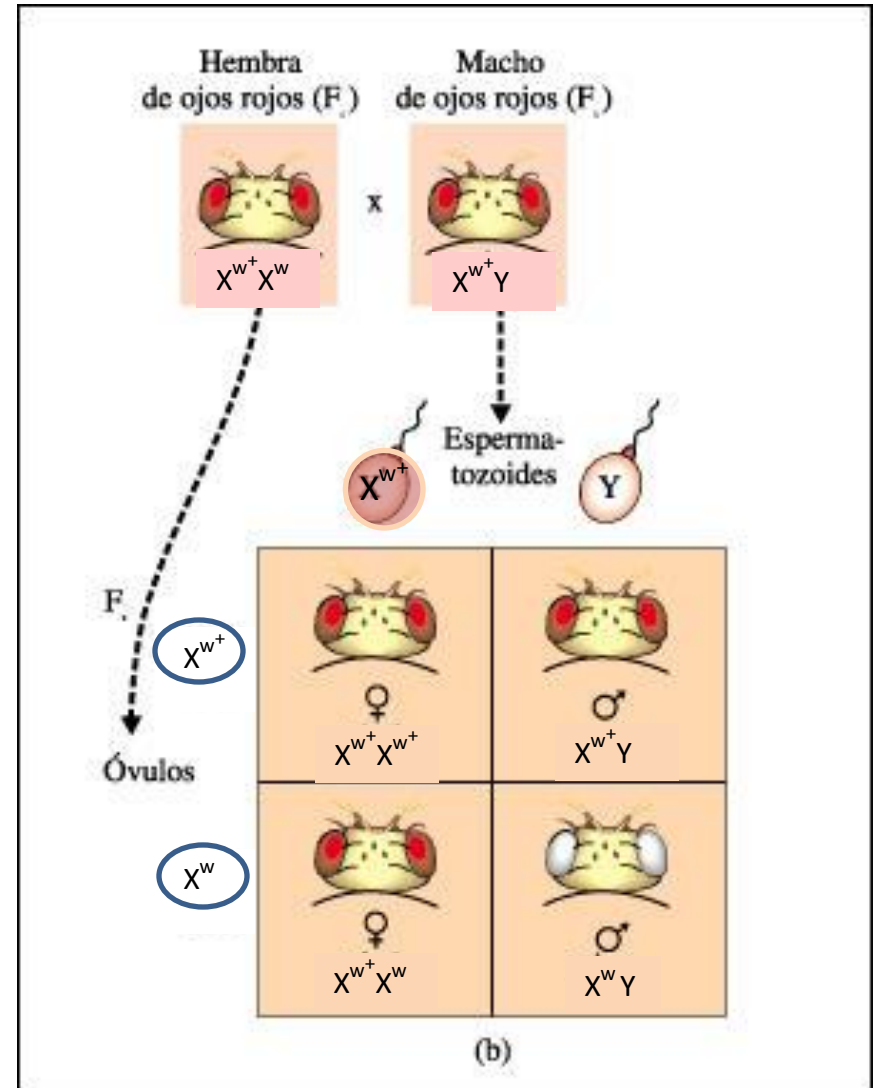
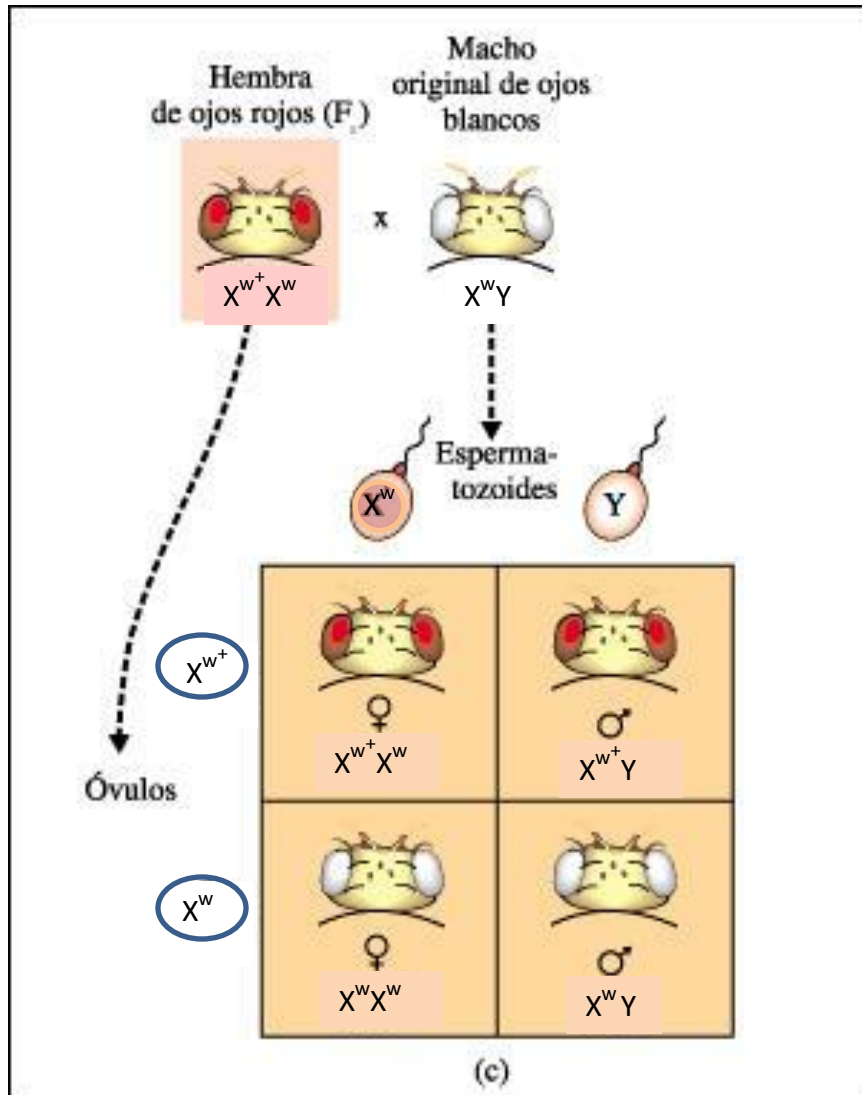
Red-eyed wild-type fly

Para caracteres ligados al sexo, en las **cruzas recíprocas**...

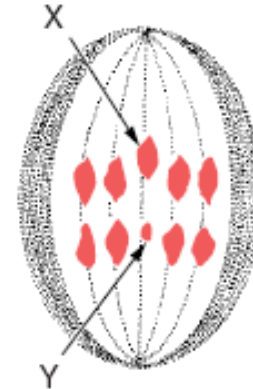
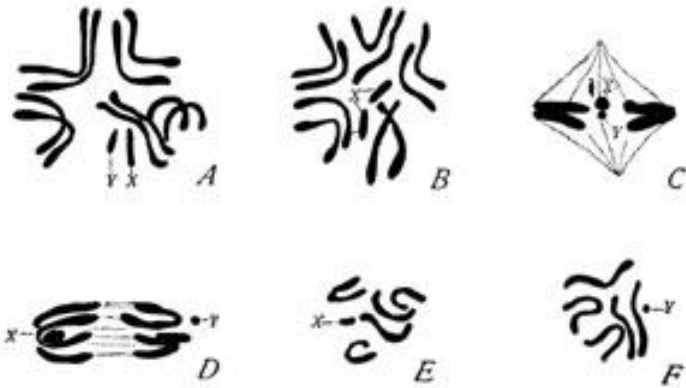


... la proporción fenotípica de la progenie no es la misma

Retrocruzas de las F₁ para conocer sus genotipos

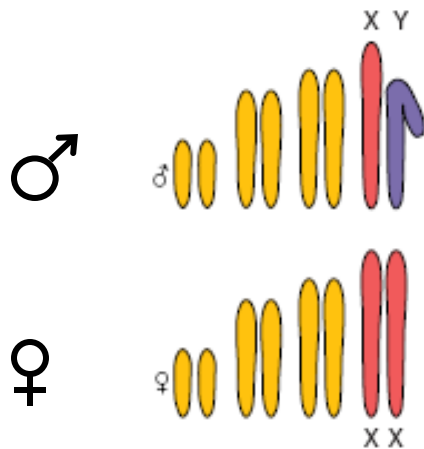


Datos citológicos:



Cromosomas heteromorfos

Nettie Stevens, 1909



Los cromosomas de *Drosophila*

Los genes que se encuentran en el cromosoma X se les conoce como “genes ligados al sexo”

Ejemplo en humanos: Hemofilia, es la deficiencia en el factor de coagulación VIII o IX.
Carácter recesivo, ligado al sexo

$$X^H X^h \quad \times \quad X^H Y$$

	X^H	Y
X^H	$X^H X^H$	$X^H Y$
X^h	$X^H X^h$	$X^h Y$

Fenotipo:

- 2 mujeres normales
- 1 hombre normal
- 1 hombre hemofílico

$$X^H X^h \quad \times \quad X^h Y$$

	X^h	Y
X^H	$X^H X^h$	$X^H Y$
X^h	$X^h X^h$	$X^h Y$

Fenotipo:

- 1 mujer normal
- 1 mujer hemofílica
- 1 hombre normal
- 1 hombre hemofílico

Aplicaciones del Mendelismo en humanos

Las leyes de Mendel son válidas en todos los organismos, incluyendo humanos.

El tipo de análisis genético en humanos se hace por pedigrí, que sirve para deducir algunas características de enfermedades genéticas.

Se emplean símbolos universales para elaborar el pedigrí:



Unaffected male



Affected male



Unaffected female



Affected female



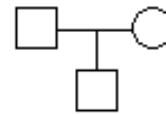
Person whose sex is not known



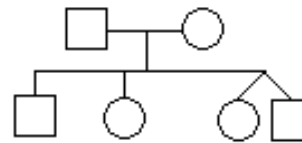
Marriage (mating)



Consanguineous marriage



vertical line = offspring
(in this case, son)



A family of four brothers and sisters. The last two are non-identical twins



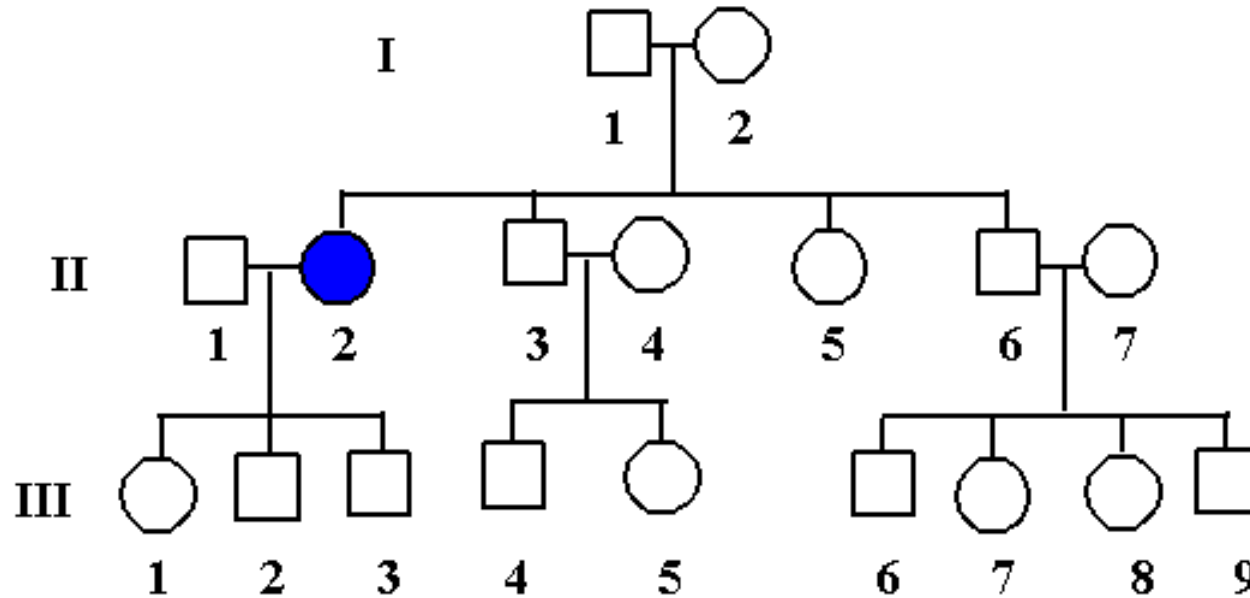
Identical twins

Enfermedades autosómicas recesivas

		Gametos del padre	
		D	d
Gametos de la madre	D	DD	Dd
	d	Dd	dd

- Hombres y mujeres tienen la misma posibilidad de estar afectados.
- Los padres (heterocigotos) son acarreadores y no están afectados.
- El riesgo de tener un hijo(a) afectado(a) es del 25%
- Matrimonios entre parientes incrementa el riesgo.

Pedigrí de una enfermedad autosómica recesiva



Fenilcetonuria

Defecto en hidroxilasa de fenilalanina. Acumulación de fenilalanina que se convierte en ácido fenilpirúvico.

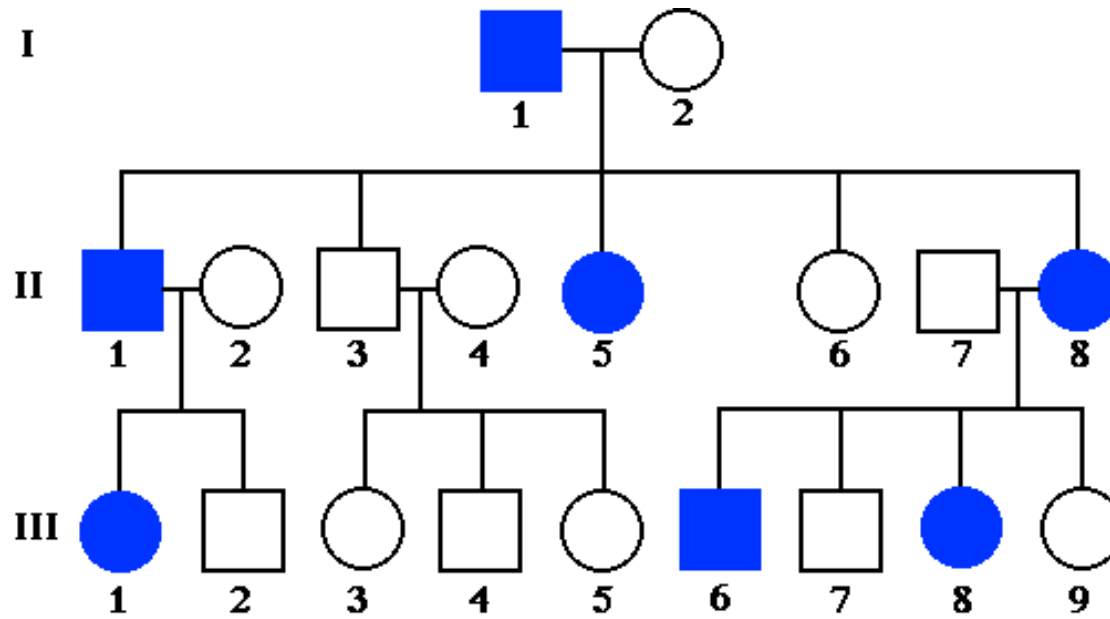
Enfermedades autosómicas dominantes

		Gametos del padre	
		D	d
Gametos de la madre	d	Dd	dd
	d	Dd	dd

Por lo general, la condición de homocigosis (DD) de este tipo de enfermedades es letal

- Hombres y mujeres tienen la misma posibilidad de estar afectados.
- El riesgo de tener un hijo(a) afectado(a) es del 50%.

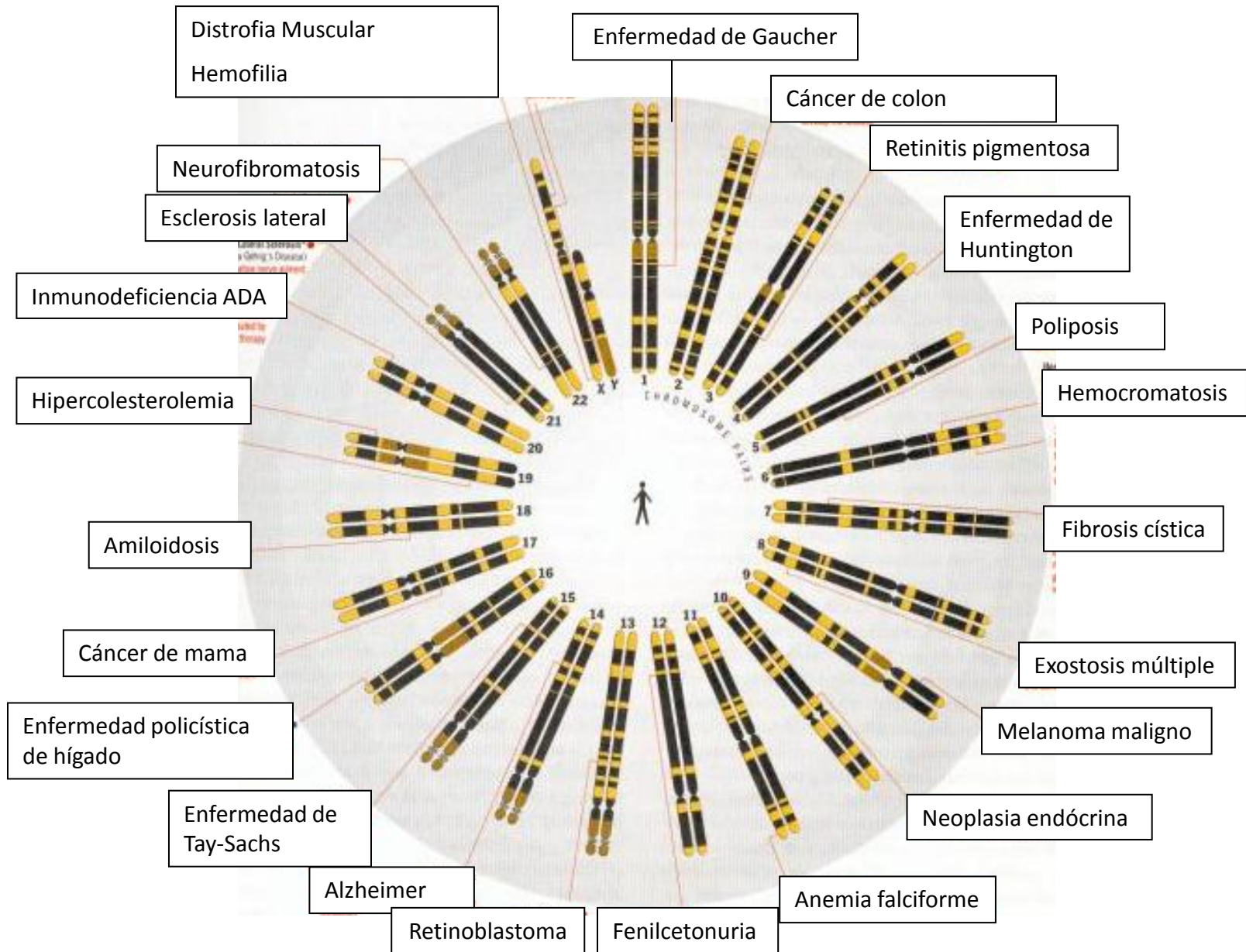
Pedigrí de una enfermedad autosómica dominante



Enfermedad de Huntington:

Acumulación de huntingtina. El gen afectado es más largo pues tiene repetido el codón CAG hasta 40 veces. La huntingtina afecta células del sistema nervioso central.

Mapa de genes anormales causantes de enfermedades en humanos



Enfermedades dominantes asociadas al cromosoma X

Cuando un gen responsable de una enfermedad está en el cromosoma X, se dice que la enfermedad está asociada a X.

El patrón hereditario difiere de la herencia autosómica.

Sigue el patrón de segregación de los cromosomas X Y en la meiosis y la fertilización. Tanto el padre como la madre pueden aportar el cromosoma con la mutación.

Caso 1. Padre afectado ($X^A Y$), Madre normal ($X X$)

		Gametos del padre	
		X^A	Y
Gametos de la madre	X	XX^A	XY
	X	XX^A	XY

El padre no transmite la patología a los HIJOS

Todas las HIJAS de un padre afectado tendrán la enfermedad si el gen es dominante.

Caso 2. Padre normal (X Y), madre afectada (X^A X)

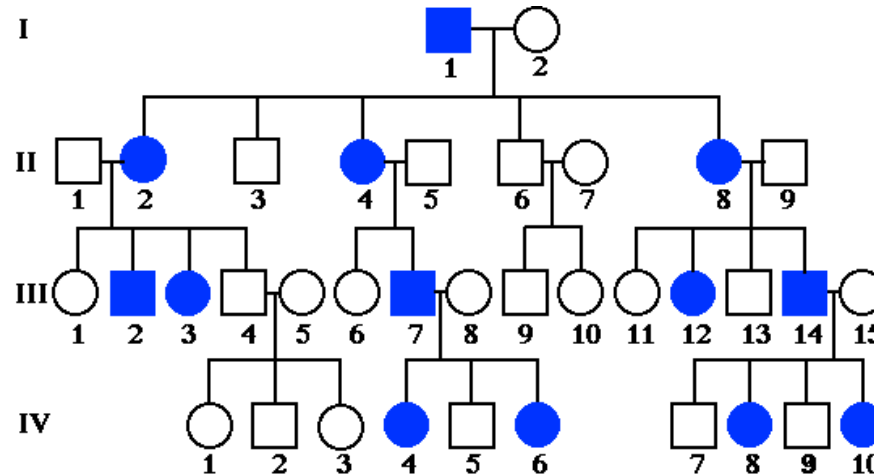
Gametos del padre

		X	Y
Gametos de la madre	X^A	X^AX	X^AY
	X	XX	XY

La probabilidad de heredar la enfermedad a una HIJA es del 50%

La probabilidad de heredar la enfermedad a un HIJO es del 50%

La enfermedad es más severa en varones que en mujeres. ¿Por qué?



Enfermedades dominantes asociadas al cromosoma X

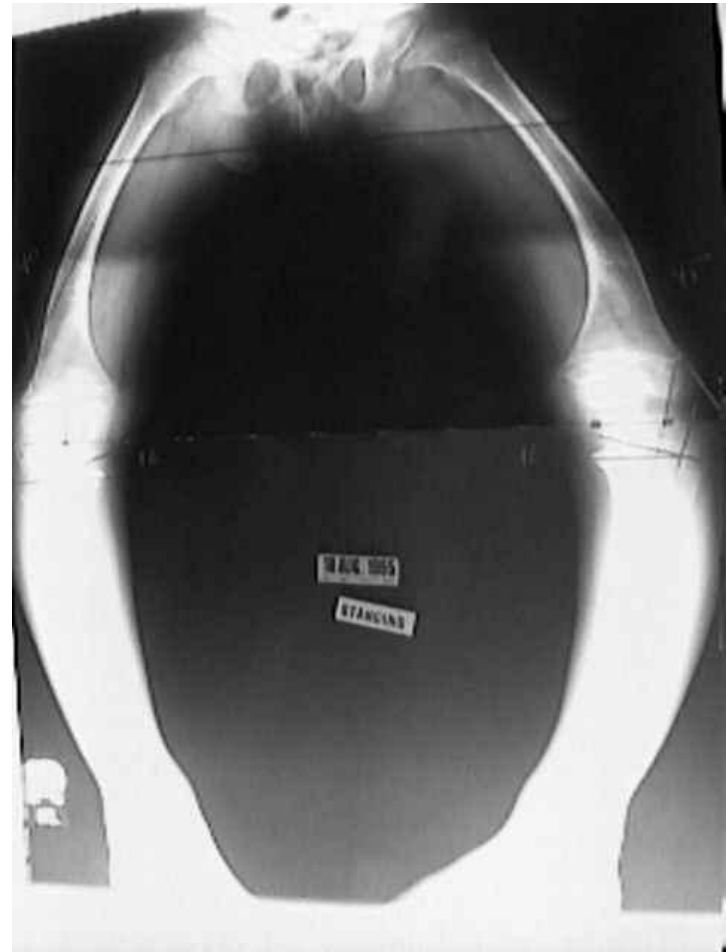
Ejemplo: Raquitismo-hipofosfatemia.

Baja estatura, crecimiento lento, pobre desarrollo del sistema óseo.

Baja reabsorción de fósforo

Mutación en el gen PHEX

Huesos de las
piernas de un niño
afectado con
raquitismo



Enfermedades recesivas ligadas a X

Caso 1: Padre afectado (X^aY); Madre normal (X^AX^A)

Gametos del padre

		X^a	Y
Gametos de la madre	X^A	X^AX^a	X^AY
	X^A	X^AX^a	X^AY

Todas las hijas son portadoras. Los hijos no son afectados, son normales.

Caso 2: Madre afectada (X^aX^a); Padre normal (X^AY)

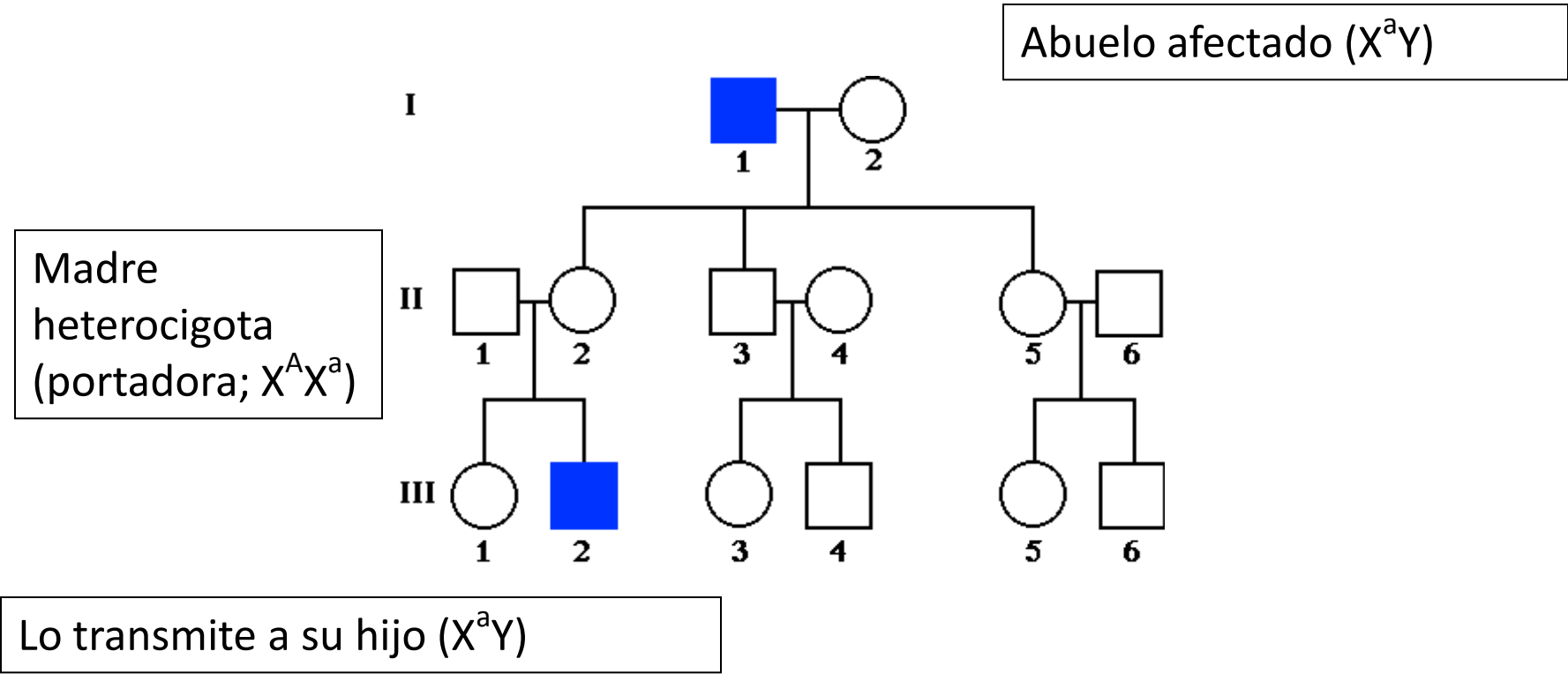
Gametos del padre

		X^A	Y
Gametos de la madre	X^a	X^AX^a	X^aY
	X^a	X^AX^a	X^aY

Todas las hijas portadoras

Todos los hijos afectados.

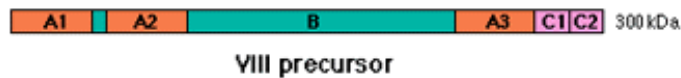
Pedigrí de una enfermedad recesiva ligada a X



Enfermedades recesivas asociadas al cromosoma X

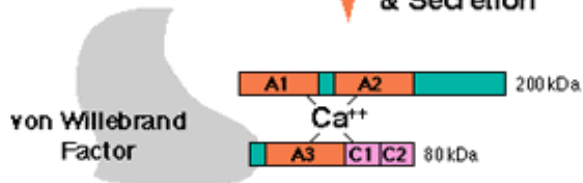
Hemofilia

Mutación: Se genera una proteína truncada con baja/nula actividad.



VIII precursor

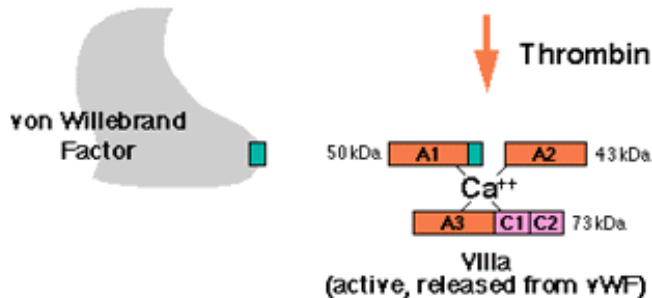
Proteolytic processing & Secretion



von Willebrand Factor

VIII (inactive, bound to vWF)

Thrombin

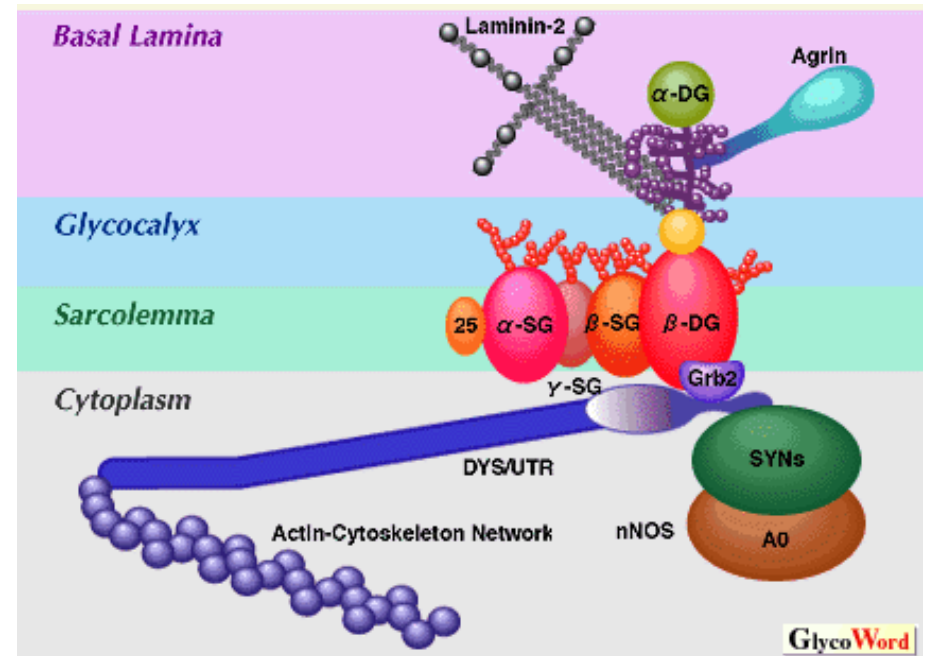


von Willebrand Factor

VIIIa (active, released from vWF)

Distrofia muscular de Duchenne

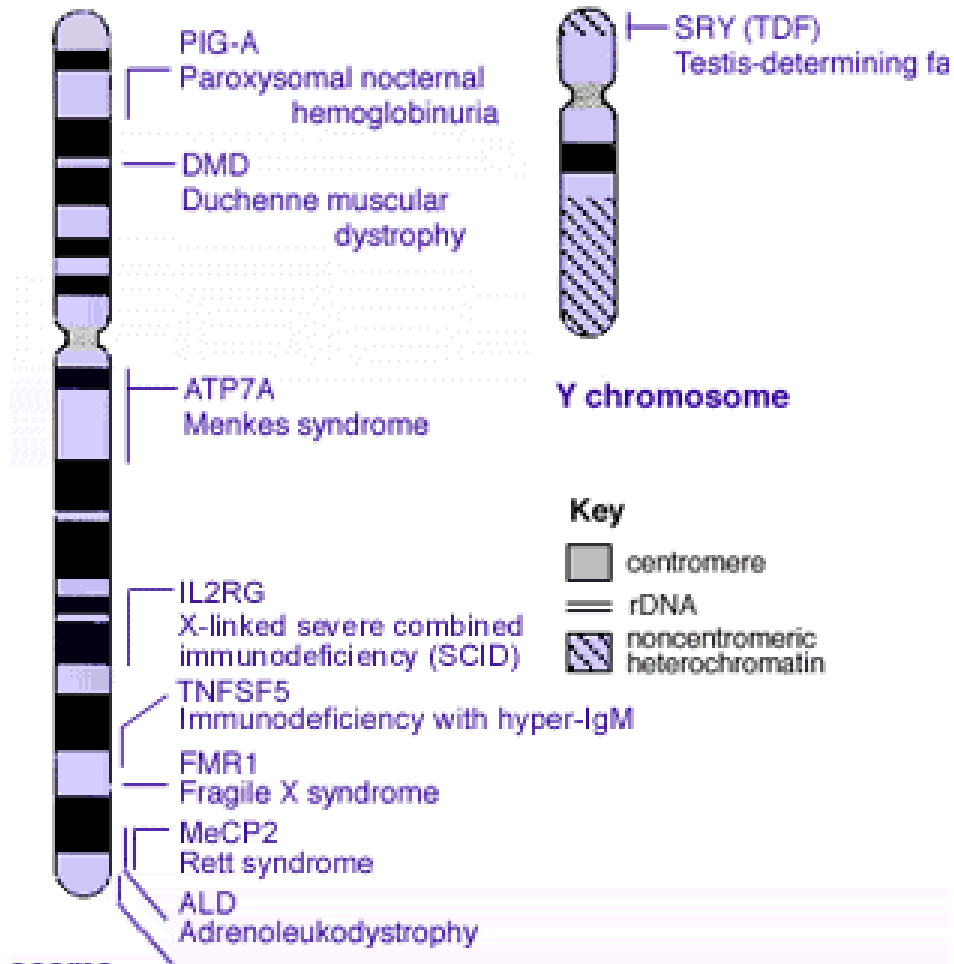
Mutación en el gen DMD que codifica la distrofina.



GlycoWord

La distrofina se asocia a proteínas del citoesqueleto y de la membrana plasmática.

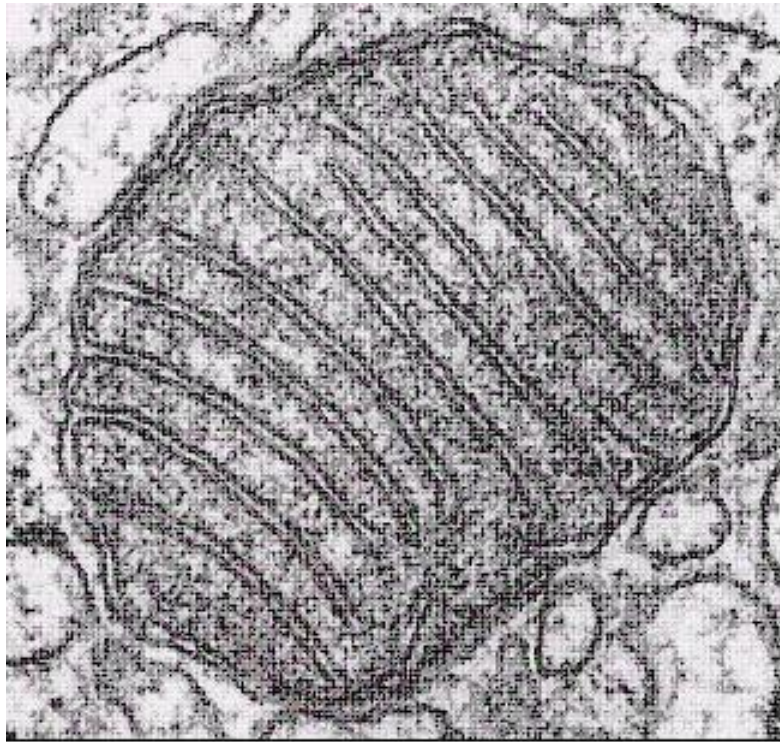
Caracteres holándricos



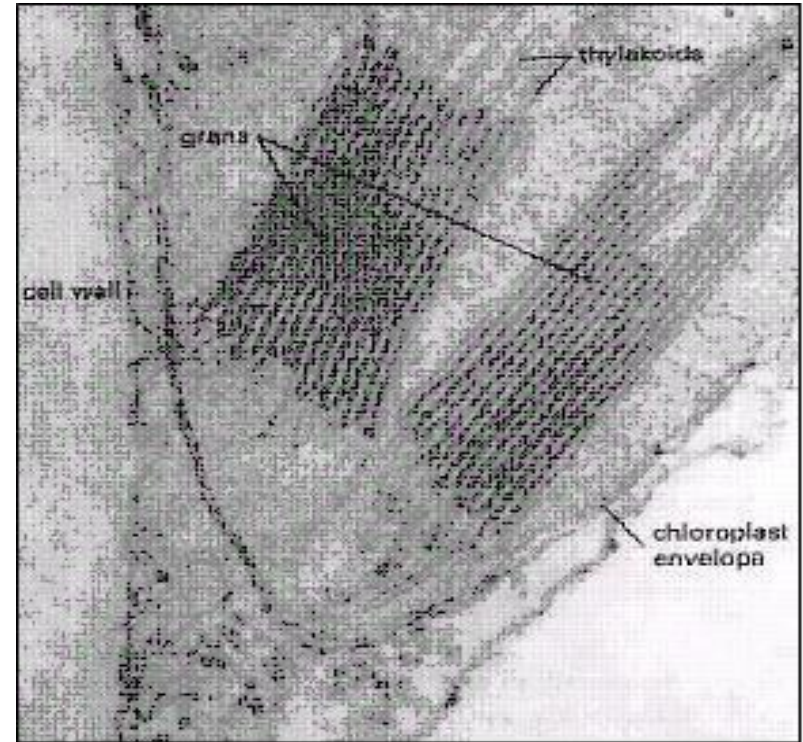
Carácter **holándrico** se refiere a que está controlado por un locus en el cromosoma Y. Involucra transmisión de padre a HIJO.

Hay pocas enfermedades asociadas al cromosoma Y. Es un cromosoma muy pequeño y contiene pocos genes.

Herencia citoplásmica/Herencia materna



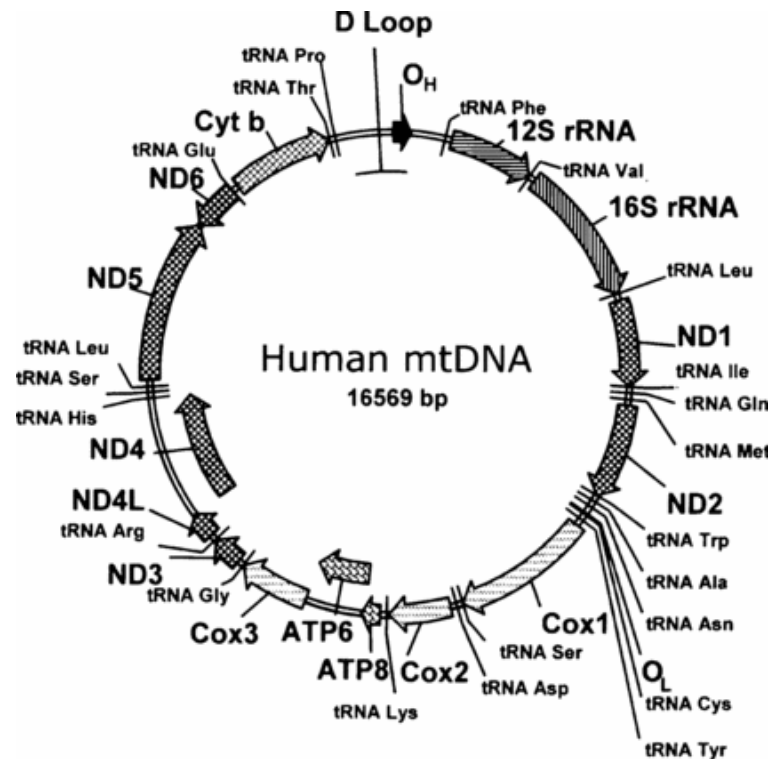
mitocondrias



cloroplastos

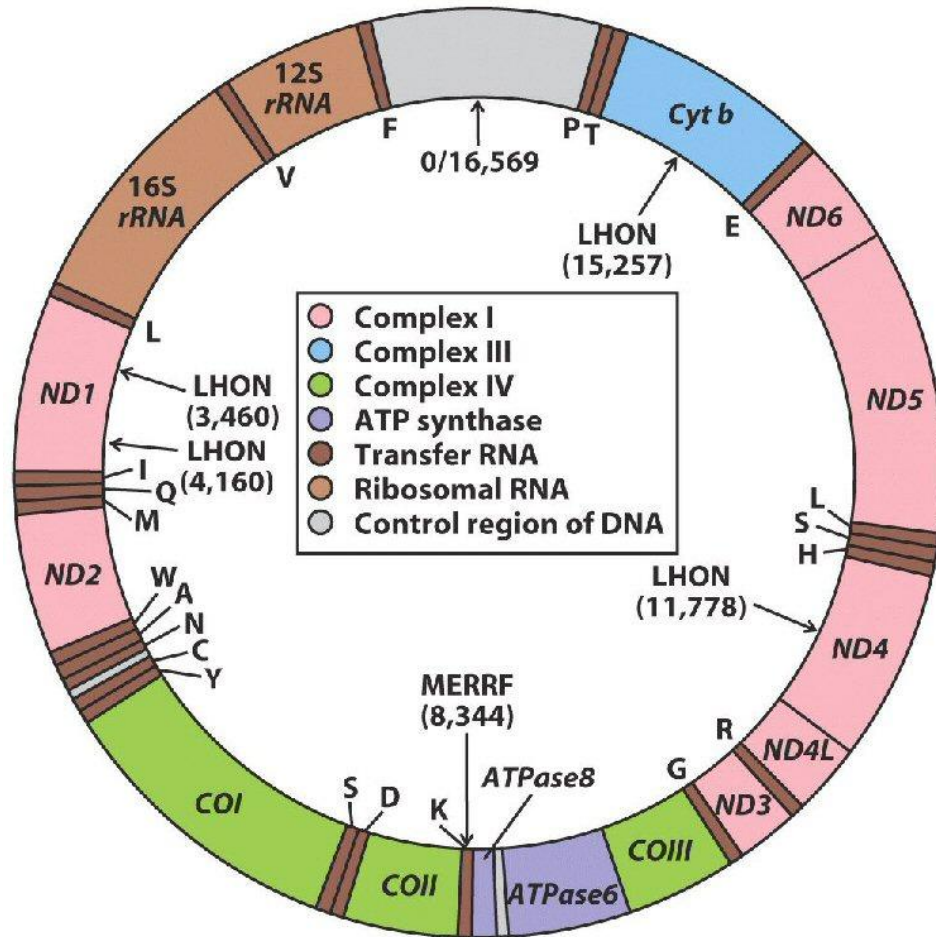
mutante ♀ **x** **tipo silvestre** ♂ **→** **todos mutantes**
tipo silvestre ♀ **x** **mutante** ♂ **→** **todas silvestres**

La mitocondria tiene su propio genoma. En el genoma mitocondrial se encuentran los genes de algunas proteínas involucradas en la fosforilación oxidativa (COX, ATP) y de RNAr, RNAt, así como de proteínas ribosomales.



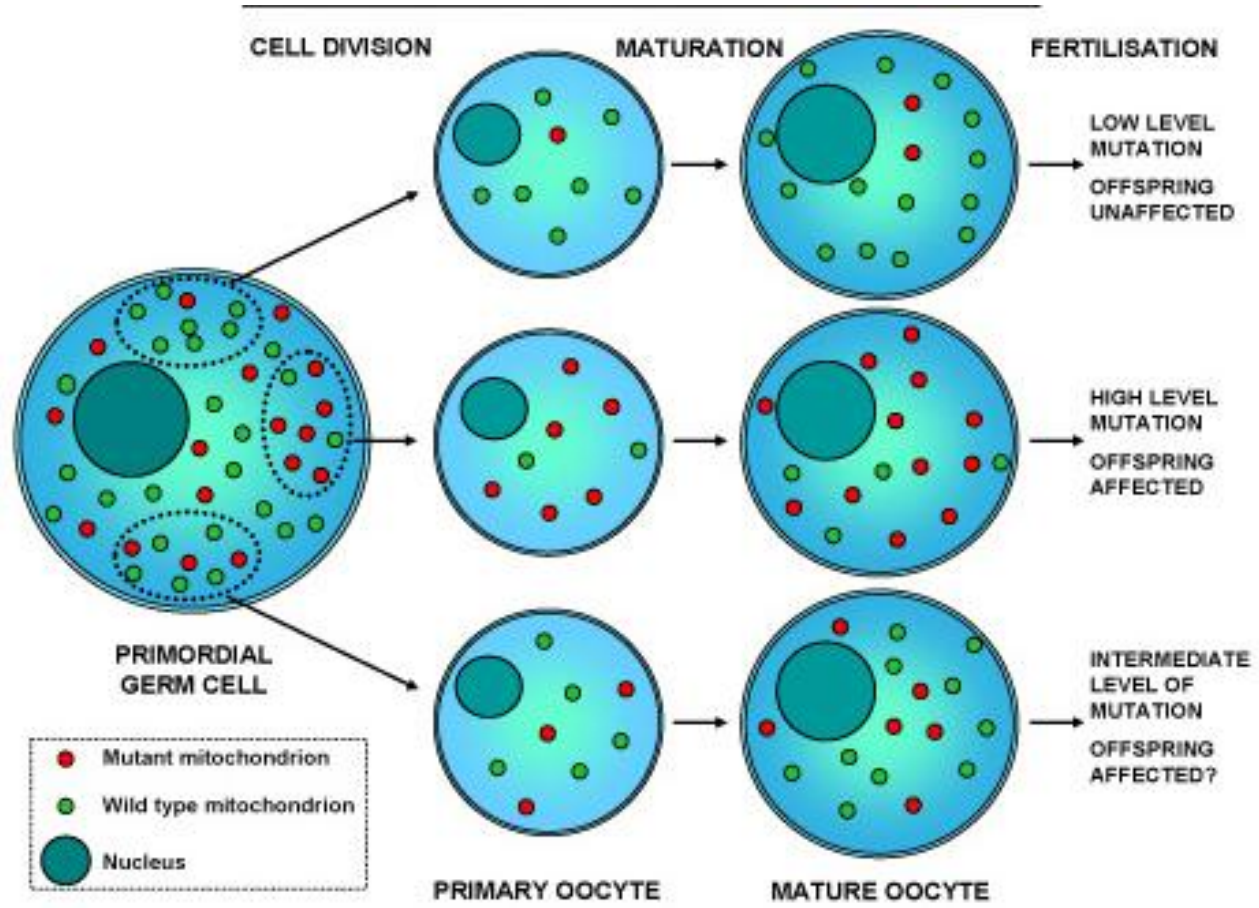
El genoma mitocondrial humano se ha reducido durante la evolución (17 kpb). Está sujeto a mutaciones.

Herencia mitocondrial

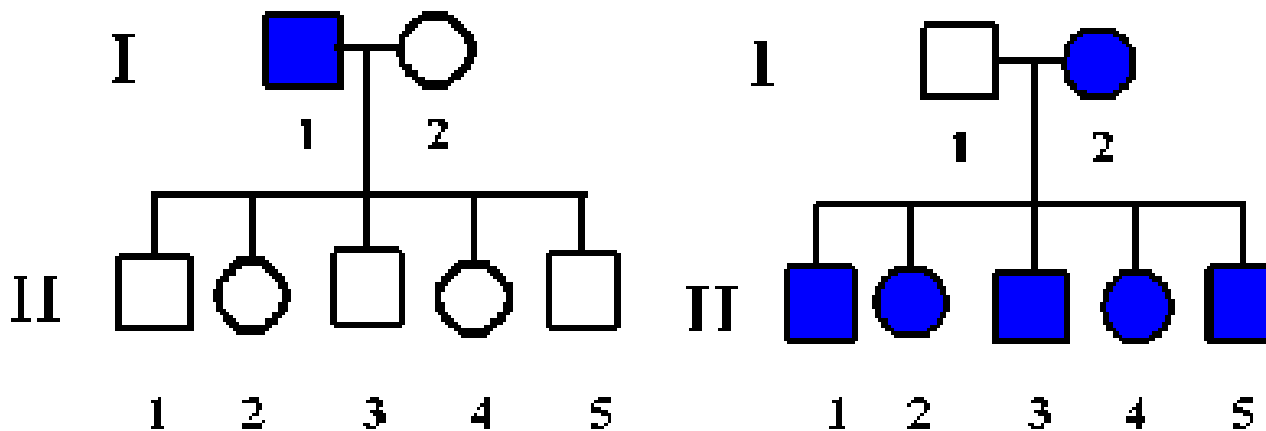


El gameto femenino tiene unas 100,000 copias de DNA mitocondrial mientras que los espermatozoides solamente unas 100 copias, que probablemente se pierden durante la fertilización.

Las proporciones de mitocondrias defectuosas pueden variar después de varias divisiones, lo que genera variabilidad y grados de severidad en las patologías asociadas.



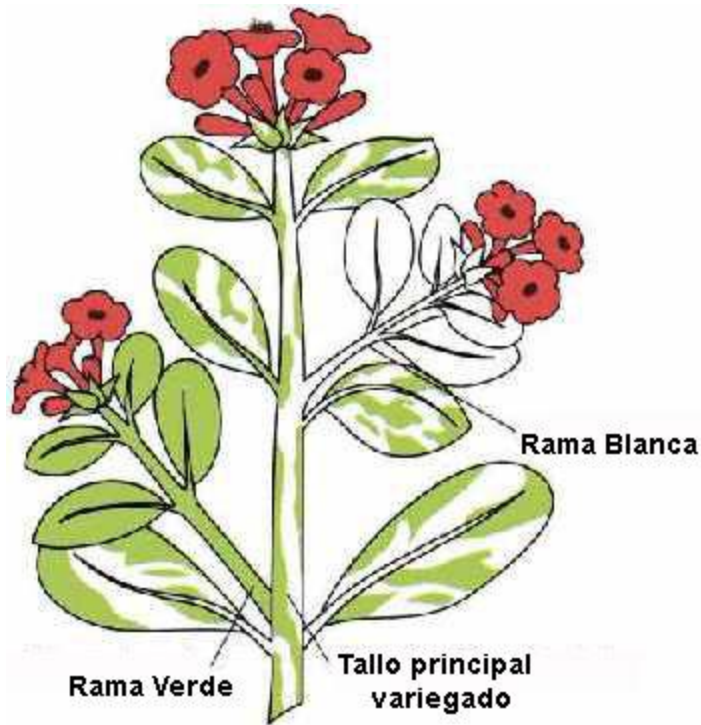
Algunas enfermedades (miopatías) son transmitidas solamente por la madre, por lo que muestran un pedigrí con estas características:



¿Cómo se puede explicar este tipo de herencia?

Herencia cloroplástica

Hojas variegadas



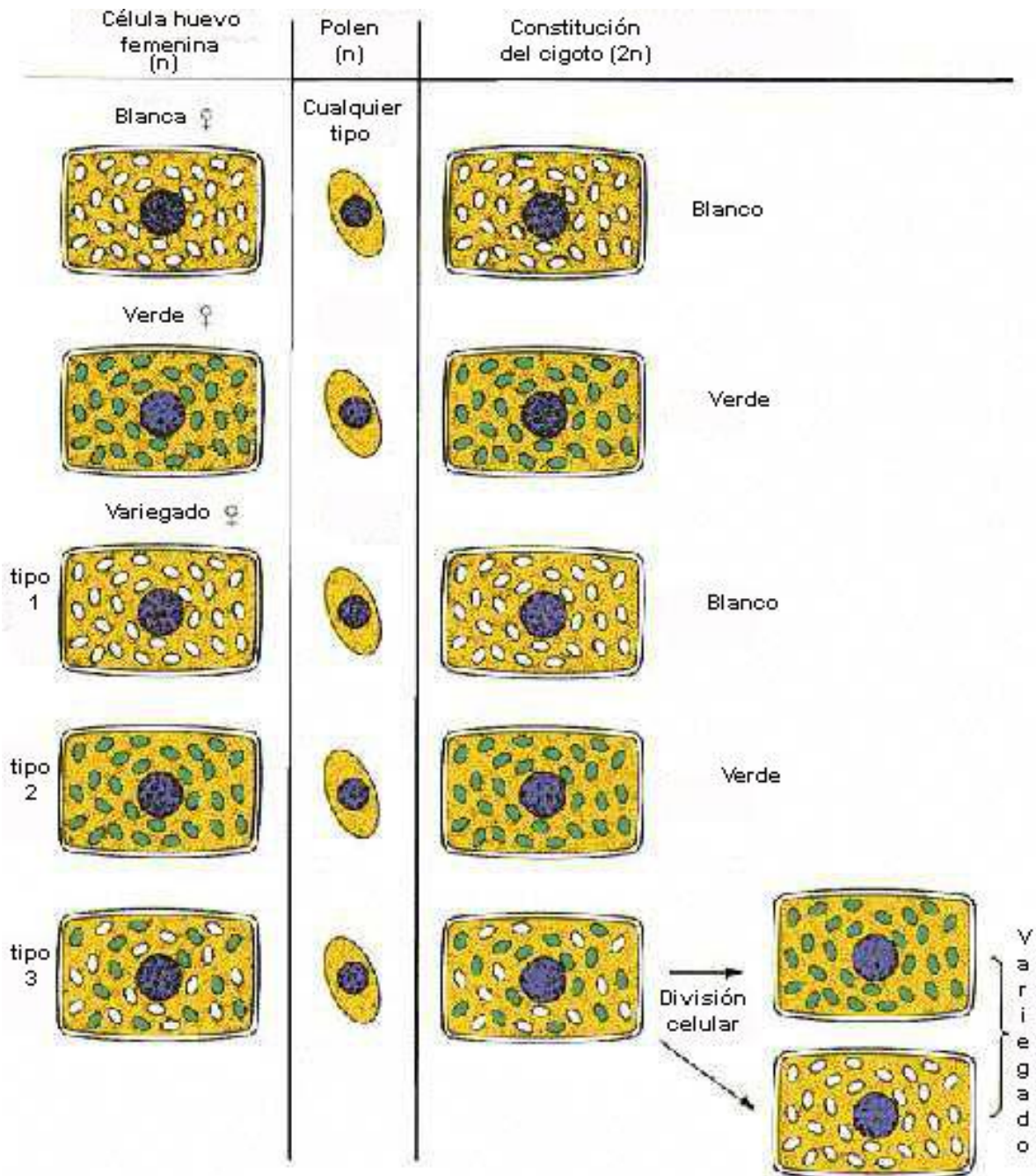
Mirabilis jalapa



Table 22-1 Results of Crossing Flowers on Variegated Four-o’Clock Plants

Phenotype of branch bearing egg parent (♀)	Phenotype of branch bearing pollen parent (♂)	Phenotype of progeny
White	White	White
White	Green	White
White	Variegated	White
Green	White	Green
Green	Green	Green
Green	Variegated	Green
Variegated	Green	Variegated, green, or white
Variegated	Green	Variegated, green, or white
Variegated	Variegated	Variegated, green, or white

Carl Correns, 1909



Problemas

1. El color blanco en el fruto de la calabaza está determinado por un gen dominante (W) y el fruto coloreado por su alelo recesivo (w). El fruto amarillo está determinado por un gen (G) que es epistático al anterior y segrega independiente de él y el fruto verde por su alelo recesivo (g). Cuando se cruzan plantas dihíbridas, la descendencia obtenida sigue las proporciones de una epistasis dominante. ¿Qué proporciones fenotípicas se esperará en la descendencia de los siguientes cruzamientos?

a) $Wwgg \times WwGG$

b) $WwGg \times \text{verde}$

c) $Wwgg \times wwGg$

d) $WwGg \times Wwgg$

e) Si se cruzan dos plantas de calabaza y la descendencia obtenida es de 1/2 amarilla y 1/2 verde. Determinar los fenotipos y genotipos de las plantas parentales

2. Un criador de perros dispone de tres ejemplares de la raza Labrador: una hembra de pelaje dorado, un macho de pelaje marrón y un macho de pelaje negro. Al cruzar la hembra con cada uno de los machos se presentó la siguiente descendencia:

hembra dorada x macho marrón..... $1/2$ dorados, $1/4$ negros, $1/4$ marrones

hembra dorada x macho negro..... $4/8$ dorados, $3/8$ negros, $1/8$ marrones

Establecer una hipótesis que explique la herencia del color del pelaje en esta raza de perros, indicando el genotipo de los progenitores y descendientes de cada uno de los cruzamientos.