

GENÉTICA

2016-2017

2º CUATRIMESTRE

Montserrat Rodríguez Lapuente

Bloque I: Naturaleza y organización del material hereditario

TEMA 1. DNA, GENES Y GENOMAS

1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

-El **DNA es el material hereditario**, como se conoce desde 1944 gracias al experimento de Griffith. Las características que la convierten en la transportadora de la información genética son las siguientes:

- **Se replica:** Es muy importante, pues esto permite que al dividirse, las dos células hijas tengan la misma información que la célula de la que proceden.
- **Almacena información, que es capaz de transcribirse:** A partir de una molécula de RNA, lo que permite sacar la información lineal y continuar el proceso.
- **Es capaz de expresar la información que contiene:** Mediante la **traducción**.
- **Puede mutar:** los cambios en la secuencia de bases nitrogenadas permiten la **variabilidad genética**. A veces esto no supone un cambio de aminoácido, por lo que la proteína realiza la misma función pero conteniendo distinta información (existencia de rasgos comunes pero con características distintas entre los miembros de una especie). Otras, en cambio, sí suponen un cambio en un aminoácido, lo que afecta a la funcionalidad de la proteína (son mutaciones perjudiciales en su mayoría)

-Los **genes** son regiones concretas de DNA que representan la unidad física y funcional que trasmite la información de una generación a la siguiente.

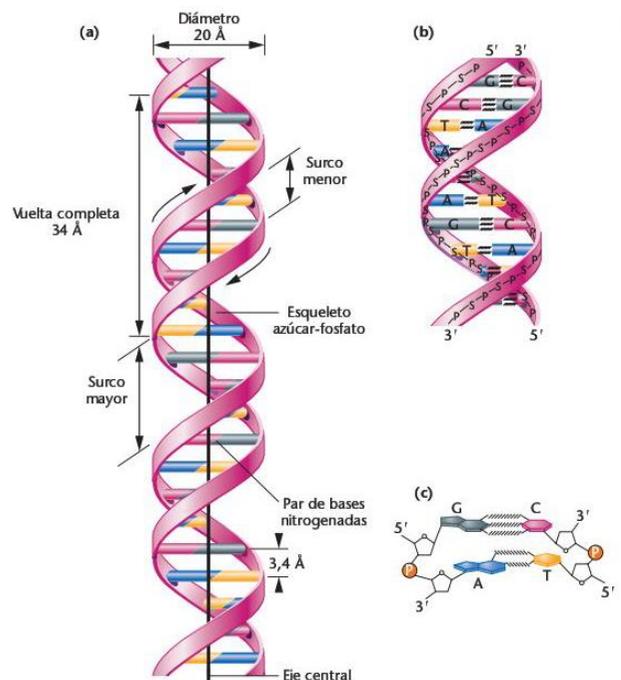
-Los **cromosomas** son el DNA organizado.

-El **genoma** es la totalidad del DNA contenido en una célula.

2. NATURALEZA QUÍMICA Y ESTRUCTURA DEL DNA

El **DNA** (ácido desoxirribonucleico) es un **polinucleótido** formado por dos cadenas que se enrollan en una **doble hélice dextrógira y antiparalela** (una hebra en sentido 5'-3' y la otra en sentido opuesto, 3'-5', para posibilitar la unión entre las cadenas). Esta **estructura secundaria** está estabilizada por dos fuerzas intermoleculares: enlaces de hidrógeno entre bases de cadenas distintas e interacciones entre las bases de una misma cadena, que tienen carácter hidrofóbico y se encuentran apiladas en el interior de la hélice, lo que la dota de gran estabilidad.

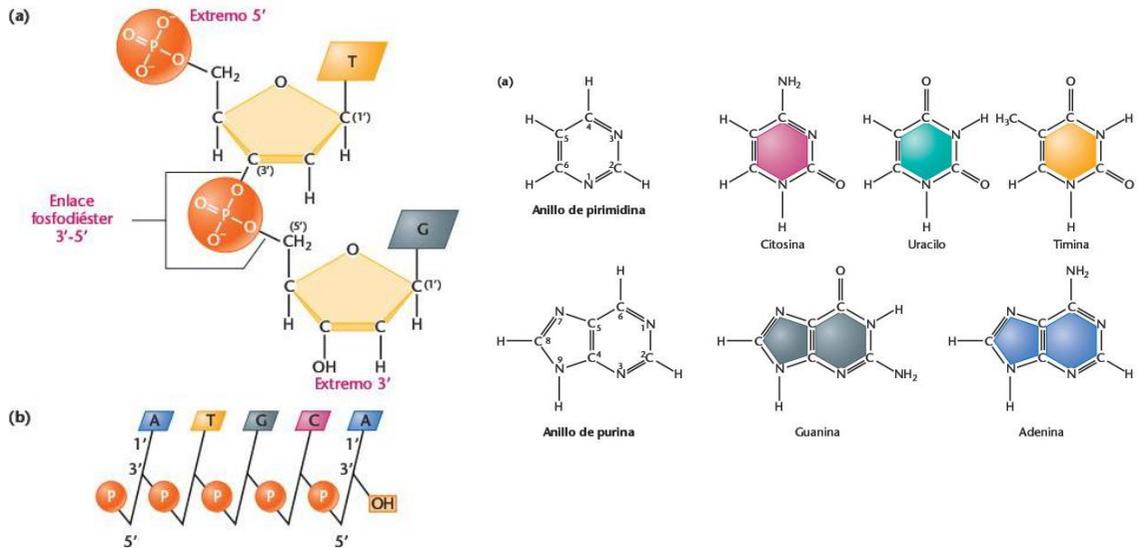
Las **bases nitrogenadas son complementarias** y se unen T//A y C//G, por enlaces de hidrógeno, y se encuentran orientadas hacia el interior, mientras que el esqueleto de azúcar-fosfato se orienta hacia



el exterior. La secuencia de las bases nitrogenadas constituya la estructura primaria, y la estructura terciaria implica el empaquetamiento de la doble hélice en distintos niveles hasta llegar a los cromosomas.

Los nucleótidos que forman ambas cadenas se forman por enlaces fosfodiéster entre el carbono 5' de la pentosa, que tiene el grupo fosfato, y el carbono 3' de la pentosa anterior. **La dirección de síntesis de estos enlaces de unión entre nucleótidos es siempre 5'-3'**. Este es un concepto fundamental para comprender los procesos de replicación, transcripción y traducción.

-Bases nitrogenadas y enlaces fosfodiéster 5'-3':



*Además de la doble hélice dextrógira que se ha explicado, pertenece al tipo DNA-B, y fue el primero estudiado (por Watson y Crick). Más adelante se han ido descubriendo más estructuras del DNA: DNA-A (dextrógira, más compacta, con las bases inclinadas respecto del eje, aparece en condiciones de deshidratación), DNA-Z (levógira y que se cree tendría funciones de regulación génica). Otros tipos obtenidos en laboratorio: DNA-C, DNA-D, DNA-E, DNA-P.

Replicación del DNA

Se caracteriza por ser:

- **Semiconservativa:** una hebra pertenece a la célula original, la otra, se sintetiza de novo.
- **Semidiscontinua:** una hebra, conocida como **cadena líder**, la que se lee en **sentido 3'-5'**, se replica de forma continua, a partir de un **cebador** o RNA primer, que permite que la **DNA polimerasa** realice su función de unir nucleótidos (50 nucleótidos/s). La otra cadena, conocida como **retrasada**, que se lee en **sentido 5'-3'** se replica de forma discontinua, en lo que se denominan **fragmentos de Okazaki**. Esto se debe a que la dirección de síntesis del enlace entre nucleótidos es 5'-3'. En eucariotas, no hay un solo punto de **origen de replicación**, y se forman numerosas horquillas y burbujas de replicación (**replicones: unidades de replicación**). Los orígenes de replicación adyacentes pueden estar a una distancia de entre 5 y 300 Kb (kilobases, 1000 bases nitrogenadas), y, para hacernos una idea, en mamíferos, suele haber de media unos 25000 replicones por célula.

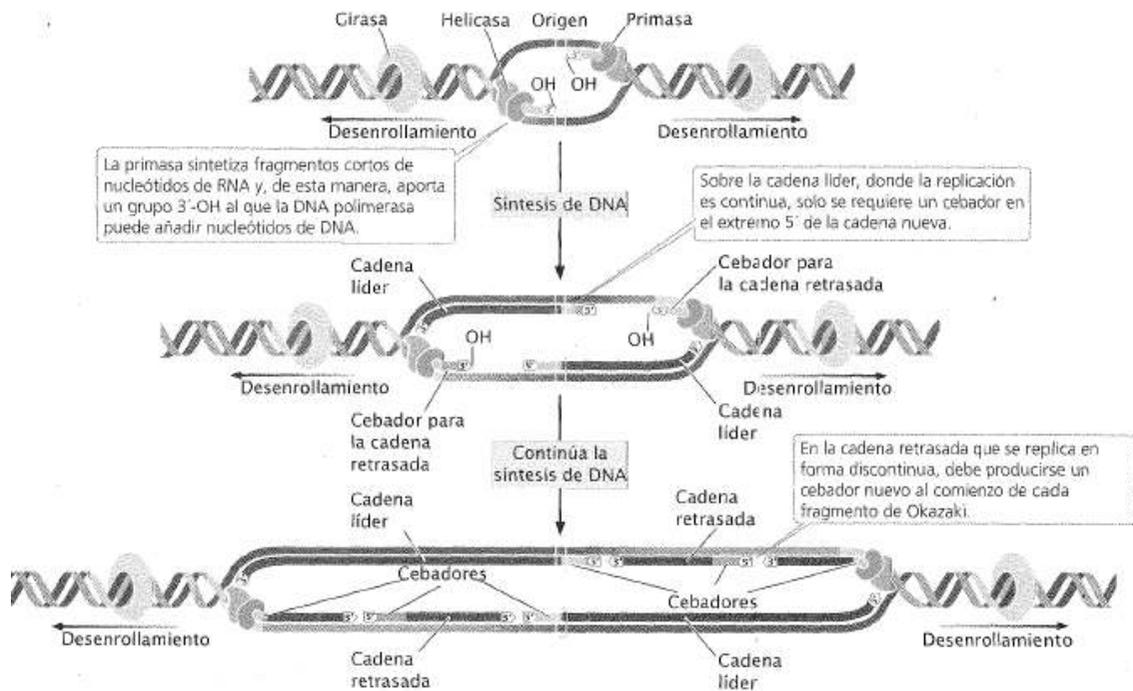


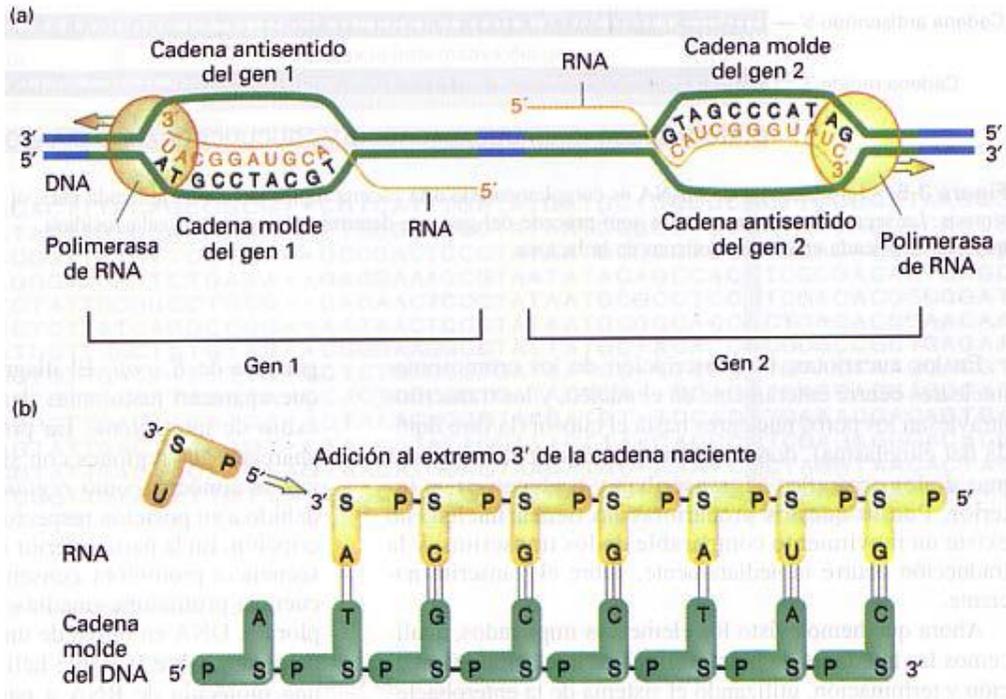
Fig. 12-13. La primasa sintetiza extensiones cortas de nucleótidos de RNA y, de esta manera, proporciona un grupo 3'-OH en el que la DNA polimerasa puede añadir nucleótidos de DNA.

Transcripción del DNA

La principal diferencia con la replicación, es que en esta se sintetiza RNA, no DNA. Además, sólo se utiliza una cadena como molde, pues el RNA es una molécula monocatenaria. Esta cadena molde no siempre es la misma, pues para cada gen puede ser distinta, en función de la información que se quiera transmitir. Para que se dé la transcripción, necesitamos:

- **RNA polimerasa:** similar a DNA polimerasa, une nucleótidos en sentido 5'-3' para sintetizar la molécula de RNA.
- **Promotor: combinación de secuencias cortas de DNA,** que se encuentran en las proximidades de las zonas de inicio de transcripción de cada gen (todos tienen, aunque no todos se transcriban), que funcionan como **señales de reconocimiento para la unión de factores de transcripción.**
- **Factores de transcripción: proteínas** (codificadas tanto por genes cercanos al que se va a transcribir como incluso en otros cromosomas) que se unen al promotor y, con esta unión, **activan a RNA polimerasa.** Estos factores de transcripción se sintetizan en la célula de acuerdo a sus necesidades (la necesidad del producto de esa transcripción).

En definitiva, la **transcripción se realiza de acuerdo** a las distintas **necesidades** de cada célula, y, por tanto, **en distintas células se transcriben distintos fragmentos de DNA** (genes). Es más, la gran mayoría de estos, no llegará a transcribirse nunca.



Traducción

Para poder traducir la información lineal que contiene la secuencia de bases nitrogenadas del DNA, que se transcribe al m-RNA, a las proteínas que darán lugar a las características del ser vivo, se hace necesario un código: el **Código Genético**. El código se basa en tripletes de bases nitrogenadas: una secuencia de tres BN en el m-RNA constituyen un **codón**, que se corresponderá con el anticodón complementario en el t-RNA, y cada **triplete codifica para un aminoácido**.

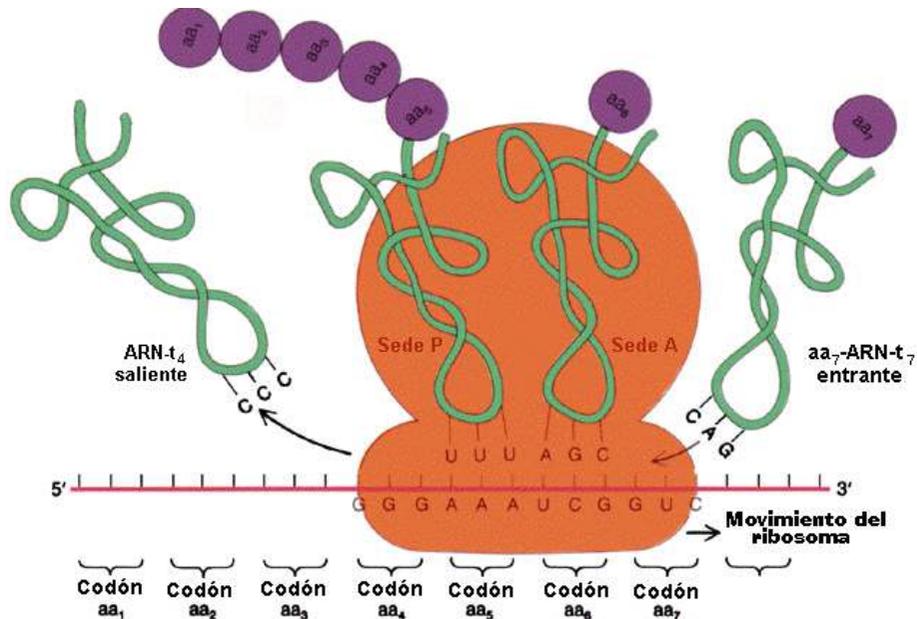
Las características de este Código Genético son las siguientes:

- **Universal:** es el mismo para todos los seres vivos, con excepción de las mitocondrias y el *Paramecium*.
- **Degenerado:** existen distintos codones que codifican para el mismo aminoácido. Esto se debe a que, por la naturaleza en tripletes de los codones, hay 64 posibles combinaciones de bases, pero sólo 20 aminoácidos que se sintetizan.

En cuanto al proceso de la traducción en sí, este sucede en los ribosomas que se encuentran en el citoplasma (ya sean polirribosomas o ribosomas asociados al RE).

		Segunda posición				Tercera posición (extremo 3')
		U	C	A	G	
Primera posición (extremo 5')	U	UUU <i>phe</i>	UCU	UAU <i>tyr</i>	UGU <i>cys</i>	U
	UUC	UCC <i>ser</i>	UAC	UGC	UCG	C
	UUA	UCA	UAA <i>Stop</i>	UGA <i>Stop</i>	UGA	A
	UUG	UCG	UAG <i>Stop</i>	UGG <i>trp</i>	UGG	G
C	CUU	CCU	CAU <i>his</i>	CGU	CUU	U
	CUC	CCC <i>pro</i>	CAC	CGC	CUA	C
	CUA	CCA	CAA <i>gln</i>	CGA	CUU	A
	CUG	CCG	CAG	CGG	CUU	G
A	AUU	ACU	AAU <i>asn</i>	AGU	AUU	U
	AUC	ACC	AAC	AGC	AUU	C
	AUA	ACA	AAA	AGA	AUU	A
	AUG <i>met</i>	ACG	AAG	AGG	AUU	G
G	GUU	GCU	GAU <i>asp</i>	GGU	GUU	U
	GUC	GCC	GAC	GGC	GUC	C
	GUA	GCA	GAA	GGA	GUC	A
	GUG	GCG	GAG	GGG	GUC	G

■ Iniciación ■ Terminación



Alguna peculiaridad que merece la pena comentar sobre el proceso de traducción y del Código Genético es lo que se conoce como **flexibilidad de la tercera base** del anticodón o **tambaleo**. Esto consiste en que algunos t-RNA pueden incorporar su aminoácido específico en respuesta a varios codones, de manera que poseen **un anticodón** que es capaz de emparejarse con **varios codones diferentes**. Por ejemplo, si el extremo 5' del anticodón contiene una G, esta podrá emparejarse con C o U.

3. TIPOS DE DNA EUCARIÓTICO

-**Genes de copia única:** sólo aparecen una vez, es decir, **tiene un locus concreto** en un cromosoma (y, en ciertos casos, éste se conoce). Es el caso de los genes que codifican para las proteínas hemoglobina, transferrinas y albúmina. En definitiva, la **función de estos genes es sintetizar proteínas**.

-**DNA de secuencia repetida** (constituye un porcentaje muy elevado): aparece repetido muchas veces en el genoma.

- **Funcional:**

- **Codificantes:** como, por ejemplo, los genes que codifican para **histonas**. Estas proteínas, fundamentales para la compactación del DNA, para estructurarlo, y, por lo tanto, esenciales para la división celular, deben sintetizarse en grandes cantidades. Es por ello que los genes que las sintetizan se encuentran en **clusters**, repeticiones de cientos de veces del gen que las codifica, para que puedan sintetizarse de acuerdo a las necesidades celulares.
- **No codificantes:** como el DNA que encontramos en los **telómeros**, que consiste en la repetición un número enorme de veces de una secuencia corta "hueca". La función de estos fragmentos de DNA está relacionada con el **envejecimiento y el cáncer**. En el caso del **envejecimiento**, porque **se acortan debido a la baja actividad de la telomerasa** (que permite a la DNA polimerasa actuar y rellenar los huecos correspondientes a estas zonas, que no tienen cebador y de normal no pueden sintetizarse bien en la replicación). Y en el caso del **cáncer**, porque la **telomerasa está muy activa**, y, al no acortarse los telómeros, las **células no envejecen** y permanecen vivas indefinidamente.

(b) DNA lineal
Telómeros

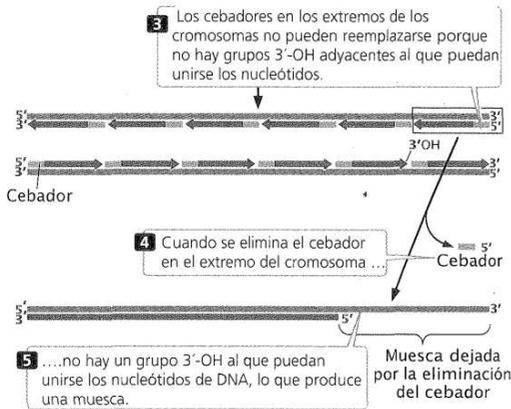


1 En el DNA lineal con muchos orígenes de replicación;...

Cebador

2 ... la elongación del DNA en replicones adyacentes proporciona el grupo 3'-OH para el reemplazo de los cebadores.

Replicación y desenrollamiento



Conclusión: en ausencia de mecanismos especiales, la replicación del DNA deja muescas debido a la eliminación de los cebadores en los extremos de los cromosomas.

- **Sin función conocida:** como el DNA que forma la **heterocromatina del centrómero**, la constricción primaria del cromosoma y que no se transcribe. O como ciertas **repeticiones en tándem**, que tienen un número variable de secuencias, a las que aún no se le ha encontrado una función.

4. GENES: INTRONES Y EXONES

Los genes eucarióticos son discontinuos, y tiene zonas distintas:

- Por un lado, los **exones: aparecen en el RNA maduro**, y es DNA codificante, aunque no todos los exones se acaban traduciendo a proteínas, por ejemplo, hay ciertas regiones que dan estabilidad.
- Por otro, los **intrones: DNA que no aparece en el RNA maduro**, pues se corta, separándolo de los exones, que se empalman después. No es codificante.

La distinción entre intrones y exones se puede observar en la hibridación entre DNA y m-RNA maduro. Al unirlos, se ponen en contacto las bases complementarias, pero en el m-RNA maduro no están los intrones, que sí aparecen en el DNA, y se observan una especie de bucles de DNA

denominados heterodúplex, que contienen los intrones.

5. GENOMAS: TAMAÑO Y NÚMERO DE GENES

El tamaño del genoma no está relacionado con la complejidad del organismo.

TEMA 2. ORGANIZACIÓN DEL MATERIAL HEREDITARIO EN EUCARIOTAS

1. MATERIAL HEREDITARIO NUCLEAR

Todas y cada una de nuestras células contienen en su núcleo toda la información genética, desde el color del pelo, hasta nuestro carácter.

Entre las características que distinguen al DNA, no se encuentra sólo la **capacidad de replicarse**, sino que, además, es **capaz de compactarse** hasta caber en nuestras células, pues la longitud del ácido nucleico es mucho mayor que el compartimento que lo contiene (en células humanas, de 1'8 m que mediría estirado, se condensa hasta ocupar 6 μm). La base de la estabilidad del material genético, es, como ya hemos mencionado, los enlaces de hidrógeno que se crean entre las bases nitrogenadas complementarias. Esto hace que el DNA no se degrade a temperatura ambiente.

2. ESTRUCTURA INTERNA DEL CROMOSOMA EUCARIÓTICO

El DNA del núcleo se halla condensado en forma de eucromatina y heterocromatina cuando la célula está en interfase. Al ir a dividirse, se condensa todavía más, alcanzando niveles de compactación mayores, sucesivamente, gracias a la interacción con histonas.

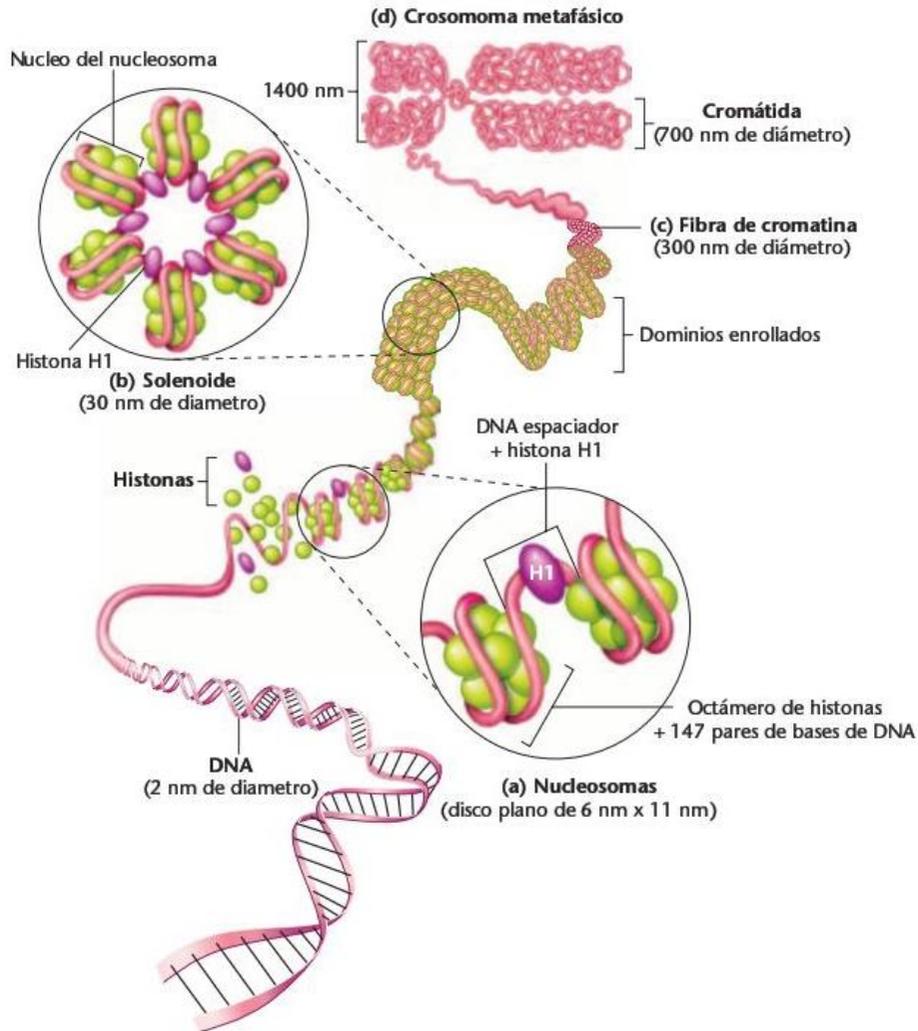
Niveles de empaquetamiento del DNA, célula mitótica

- El primer nivel de compactación es lo que se conoce como **NUCLEOSOMA** o collar de perlas, una fibra de DNA de unos 10 nm. La doble hélice de DNA se enrolla alrededor de un octámero de histonas (2 H2A, 2 H2B, 2 H3, 2H4) y esta subunidad se une también a un quinto tipo de histona, la H1.

En definitiva, la unidad de este tipo de empaquetamiento **contiene 200 pares de bases:**

- 146 pares de bases se enrollan dando 1,8 vueltas en torno a un octámero de histonas.
- Cada vuelta requiere 80 pares de bases: dos secuencias situadas a esta distancia se encuentran muy próximas en torno a un nucleosoma.
- 54 pares de bases separan un octámero de histonas con su DNA enrollado de los octámeros contiguos.
- El siguiente nivel de empaquetamiento es el **SOLENOIDE**, constituido por 6 nucleosomas que giran consecutivamente adquiriendo una estructura en espiral, en un proceso facilitado por la histona H1, y que da lugar a una fibra de unos 30 nm.
- Por último, se alcanza el nivel denominado **SUPERHÉLICE**: el solenoide, a partir de un armazón proteico, y gracias a la enzima **topoisomerasa** (una DNA girasa), que permite romper el DNA por ciertas secuencias o regiones específicas de unión a ese armazón proteico, para poder girarlo y torsionarlo aún más sobre sí mismo antes de volverlo a unir, logrando así el **máximo empaquetamiento**.

De esta forma, el DNA se compacta hasta formar los **cromosomas**.



Cromatina interfásica: Heterocromatina y eucromatina

Sin embargo, como hemos explicado, en la célula interfásica no se observan los cromosomas, sino la cromatina “enmarañada”. A pesar de lo que pueda parecer en un principio, en este estado, la cromatina también tiene distintas formas de empaquetamiento.

- **EUCROMATINA:** menos condensada, contiene la **mayoría de genes activos**, es decir, que se transcriben y/o traducen (por ejemplo los genes ribosómicos sólo se transcriben). En definitiva, contiene el DNA que se va a expresar.
- **HETEROCROMATINA:** **más condensada**, con un nivel de empaquetamiento similar al de los cromosomas, contiene **muchos menos genes activos**. Sin embargo, esto no quiere decir que no se transcriba, sino que en proporción es muchísimo menor que en la eucromatina. Por cada 100 genes activos en eucromatina, se detecta 1 en heterocromatina. Se distinguen dos tipos:
 - **Constitutiva:** que se localiza en una posición fija, como la heterocromatina del centrómero.
 - **Facultativa:** que puede localizarse en cualquier parte del cromosoma, o incluso ser uno entero, como en el caso del cromosoma X en mamíferos, que se inactiva dando lugar al Corpúsculo de Barr.

Además, con la microscopía electrónica se observa que la heterocromatina (más oscura), se encuentra pegada a la membrana nuclear interna, si bien **no taponan los poros**. Esto es fundamental para permitir el **flujo de información genética** entre el núcleo y el resto de la célula (m-RNA que sale para la traducción de proteínas, proteínas como las histonas o los factores de transcripción que deben entrar...).

Bandas cromosómicas

Para poder distinguir unos cromosomas de otros, se suelen utilizar distintas tinciones que ponen de manifiesto una **característica única** de cada uno: el **bando cromosómico**. Como cada cromosoma contiene genes distintos, no se tiñe de la misma forma, y presenta un patrón de bandas específico (dentro de cada especie).

La tinción más utilizada en genética y la primera descubierta es la **tinción GIEMSA**, que permite la visualización de lo que se denominan las **bandas G**. Estas son más o menos densas en función de la densidad de compactación (a mayor empaquetamiento, menos densidad de genes activos y viceversa) o del tiempo de replicación. La principal ventaja de estas preparaciones (digestión con tripsina + tinción GIEMSA) es su larga duración.

Otras bandas que aparecen son: **bandas C** (se emplea una tinción que tiñe la heterocromatina cromosómica), **bandas R** (también con GIEMSA) o las **bandas Q** (se emplea un colorante fluorescente, la quinacrina. Funciona como sondas fluorescentes).

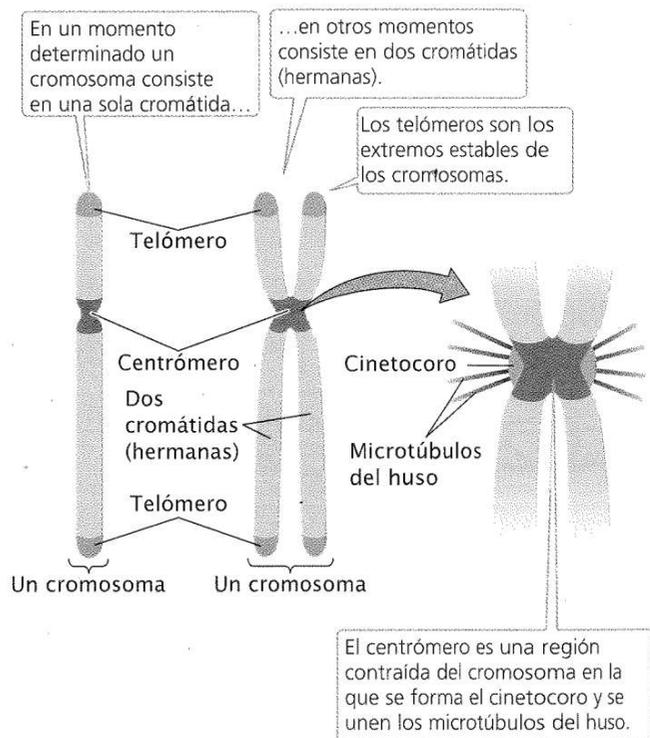
3. ESTRUCTURA EXTERNA DEL CROMOSOMA

Como hemos explicado, los cromosomas sólo se observan en la fase de división celular (**mitosis**).

Forma, tamaño y número

Los cromosomas presentan una morfología característica, y pueden distinguirse las siguientes partes:

- **Telómeros:** contienen las secuencias teloméricas, que se asocian con la longevidad (estudios en *C. elegans*)
- **Brazo corto o p**
- **Brazo largo o q**
- **Centrómero** o constricción primaria), donde se sitúa el cinetocoro, al que se unen los haces del huso mitótico.
- **Satélites** o constricciones secundarias, que pueden aparecer en cualquiera posición y no tienen un papel o función fundamental: son sólo un motivo estructural.



DNA de cloroplastos

Tiene una estructura muy similar al mitocondrial, con un tamaño que puede variar de las 80 a las 600 Kb. Las mutaciones en este caso, provocan fallos en la fotosíntesis.

TEMA 3. ORGANIZACIÓN DEL MATERIAL HEREDITARIO EN PROCARIOTAS

Desde los años 40, el estudio del DNA en virus y bacterias ha supuesto la plataforma para otros descubrimientos en Genética Molecular, pues estudiar lo sencillo, sirve como **base para estudiar organismos más complejos**.

En concreto, virus y bacterias tienen las siguientes características que los hacen idóneos para esto:

- Se producen numerosas progenies.
- Se **reproducen rápidamente** de forma **asexual** (lo que permite estudiar colonias concretas o cepas genéticamente puras al simplificar el proceso de aislamiento).
- Son **fáciles de cultivar** en el laboratorio y requieren poco espacio.
- Tienen un **genoma pequeño y haploide** (permite que todas las mutaciones se expresen de modo directo), fácilmente caracterizable y fácil también de **manipular genéticamente** mediante distintas técnicas de Ingeniería Genética. Esto tiene **numerosas aplicaciones** en campos tan variados como la salud (tienen mucha importancia médica), agricultura y ganadería, industria (para producir sustancias de valor comercial) ...

1. MATERIAL HEREDITARIO EN VIRUS

Los virus (en latín "veneno") son **estructuras replicantes sencillas** que contienen como material hereditario **DNA o RNA** (no pueden coexistir ambas en un mismo virus). Este material hereditario está protegido por una **cápsula proteica** y algunos, además, tienen una **membrana lipídica** recubriendo todo. El virión (virus) está compuesto, además, por glúcidos y tienen un diámetro entre 10-400 nm.

Se dice que los virus se encuentran en la frontera entre los seres vivos y la materia inerte, y, de hecho, se habla de que tienen una **organización acelular**, porque simplemente llevan a cabo la función de reproducción y, lo que es más, **para replicarse necesita** hacer uso de la maquinaria molecular de **la célula huésped que infecta**.

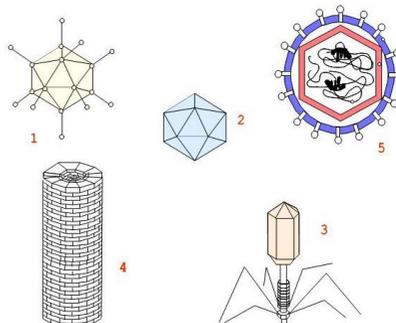
Los virus se conocen desde hace muchísimo tiempo (como demuestran los Postulados de Koch, en 1880, en los que caracterizó todos los virus conocidos y las enfermedades que producían, y que se han ido ampliando), pero no fue hasta el desarrollo de la microscopía electrónica cuando pudieron estudiarse sus estructuras.

Clasificación

Los virus pueden clasificarse en función de numerosos criterios, que en muchas ocasiones se relacionan entre sí.

Atendiendo a la **morfología** o estructura externa que presentan, se distingue entre:

- **Helicoidales** (4). Ejemplo típico: virus del mosaico del tabaco.
- **Poliédricos** (icosaédricos) (1 y 2). Ejemplo: adenovirus (sobre todo 1)
- **Mixtos o complejos**: Bacteriófago (5), como el fago λ y retrovirus (3), como el sida.



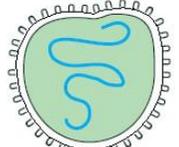
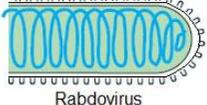
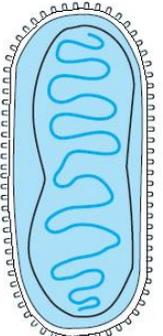
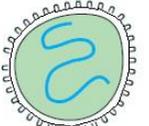
Respecto a la **naturaleza del huésped**, criterio estrechamente relacionado con la morfología, se distinguen:

- **Virus vegetales:** atacan células vegetales y suelen tener cápsides helicoidales.
- **Virus animales:** atacan células animales y por lo general presentan cápsides icosaédricas.
- **Virus bacterianos o bacteriófagos (fagos):** atacan células bacterianas y tienen cápsides mixtas.

Pueden clasificarse además por su **estrategia de expresión**, algo que va íntimamente ligado con el tipo de material hereditario que contienen:

- Los **virus de DNA** siguen el siguiente proceso para replicarse:
 - **Infectan la célula**, introduciendo el **DNA viral al citoplasma** de la misma.
 - Este DNA viral entra a núcleo celular, donde **se integra con DNA nuclear**
 - De esta forma, **el DNA viral se replica y se expresa**, produciéndose las **proteínas virales** y los componentes necesarios para crear más partículas virales, que **salen de la célula huésped** provocando su **lisis**.
- Los **virus de RNA** siguen un proceso similar, pero con una peculiaridad:
 - Al infectar la célula, pasan igualmente su material hereditario al interior de la célula, pero esto **no puede integrarse directamente con el DNA nuclear** de la misma, pues se trata de RNA.
 - Entran en juego entonces las **enzimas retrotranscriptasas** (del virus en algunos casos, como en el del virus de la Hepatitis B, o de la célula en caso del que virus no posea), que **sintetizan DNA a partir de RNA**. Estas enzimas crean primero una hebra a partir de la cadena molde de RNA y luego sintetizan la segunda hebra.
 - Una vez conseguido el **DNA viral**, éste **se integra con el DNA de la célula** como en el caso del virus de DNA, produciendo DNA viral que se transformará de nuevo en RNA y las proteínas virales para ensamblar nuevas partículas virales.

Otra forma de clasificación:

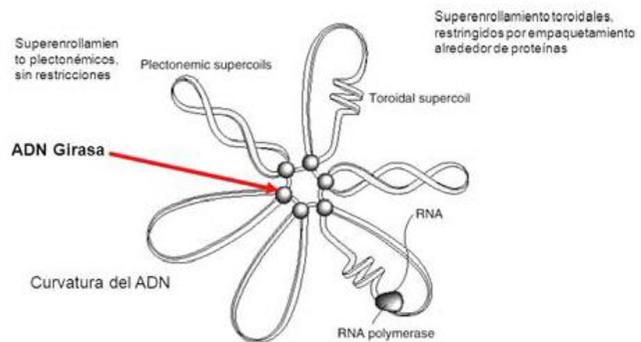
Sin cubierta lipídica	Con cubierta lipídica		
Cadena simple	ARN de cadena (+)	ARN de cadena (-)	ADN de cadena doble
ADN  Parvovirus	 Togavirus	 Paramixovirus	 Herpesvirus
ARN  Picornavirus	 Retrovirus	 Rabdovirus	 Poxvirus
Cadena doble	 Coronavirus	 Ortomixovirus	
ADN  Papovirus			
ADN  Adenovirus			
ARN  Reovirus			

2. MATERIAL HEREDITARIO EN BACTERIAS

Las bacterias son organismos procariontes, siendo su característica más importante **su falta de núcleo** rodeado de una membrana que contenga el DNA. A pesar de ello, el material hereditario se encuentra en una región específica del citoplasma, el **nucleosoma**, que alberga el cromosoma principal: **el DNA principal empaquetado** y altamente organizado. Como estructura secundaria, el DNA bacteriano tiene forma de doble hélice circular y presenta un tamaño variable (de 0,1 a 8×10^9 Dalton).

Para estudiar cómo se empaqueta el DNA bacteriano, vamos a tomar de modelo a una especie ampliamente caracterizada: *E. coli*. El DNA de *E. coli* está formado por $4,6 \times 10^6$ pares de bases nitrogenadas, un DNA que al igual que en el resto de bacterias, se encuentra muy compactado.

Se cree que el **empaquetamiento del cromosoma bacteriano** se produce **gracias al RNA**, que forma una base sobre la que el DNA se enrolla sucesivamente en **bucles, denominados dominios**. Dentro de cada bucle no sólo hay DNA, sino que **también hay proteínas**, las **DNA girasas**, que son homólogas de las histonas en eucariotas, contribuyen al empaquetamiento del DNA, enrollándolo y compactándolo para que pueda caber en el nucleóide (superenrollamiento del DNA). En *E. coli* hay unos 400 dominios compuestos por DNA dúplex y proteínas básicas.



Pero las bacterias no sólo poseen DNA en su cromosoma principal, sino que también tienen un pequeño porcentaje constituyendo el **plásmido**. Este es un DNA también de **hélice doble y circular**, pero mucho **más pequeño** (entre 2.000 y 100.000 pares de bases) y que presenta una **replicación independiente**. Suelen contener **genes no vitales*** para la bacteria, pero que modifican su ciclo. Sus genes son además lo que se denomina **genes saltarines** o **transposones**, secuencias cortas de DNA que tienen la capacidad de moverse dentro del mismo plásmido o incluso de migrar al cromosoma principal. En ocasiones es el plásmido entero el que migra y se integra con el cromosoma principal. Es lo que se conoce como **episoma**.

Los plásmidos son la base de la tecnología del DNA recombinante.

*En las versiones comerciales (modificados) poseen determinantes genéticos: resistencias a antibióticos,...

3. TÉCNICA DEL DNA RECOMBINANTE

La tecnología del DNA recombinante se basa en la utilización de plásmidos bacterianos y la combinación de numerosas técnicas para **fusionar genes de orígenes distintos**, originando lo que se conoce como **plásmido recombinante**.

Los puntos vitales en que se basa esta técnica son los siguientes:

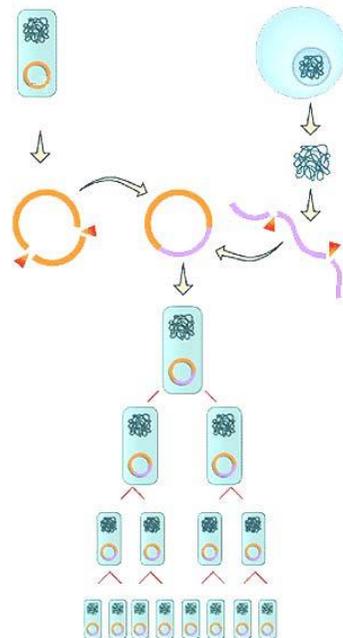
- **Enzimas de restricción:** se trata de enzimas que reconocen un sitio de restricción, es decir, una secuencia corta y repetitiva de nucleótidos, por la que cortan el material genético, ya sea dejando dos extremos regulares o irregulares. Las bacterias las generan

de forma natural como una forma de protección contra los virus. La más conocida actualmente es **Eco RI**, producida por *E. coli*, y que reconoce una secuencia polindrómica (o políndrome, que se lee igual de izquierda a derecha que al revés). Al cortar, puede dejar los extremos cohesivos (distintos) o romos (iguales). Hoy en día se conocen numerosas enzimas de restricción, aunque la **misma enzima puede reconocer más de un sitio** de corte, y al revés, un mismo sitio puede ser reconocido por varias enzimas. Incluso permite utilizar esta tecnología aun cuando se desconoce la situación del gen.

- **Marcadores o determinantes genéticos:** genes que se introducen en los plásmidos bacterianos para que expresen determinadas características que nos interesan para seleccionar las bacterias. Por ejemplo, resistencia a ciertos antibióticos, como la ampicilina o tetraciclina, o LAC Z, que colorea las colonias bacterianas y permite distinguir cuáles han tenido el plásmido recombinante.

En definitiva, el proceso es el siguiente:

- 1- Se elige el gen del DNA foráneo que se quiere estudiar y el plásmido bacteriano que nos interesa (por los determinantes que lleve incorporados) y ambos **se tratan con la misma enzima de restricción**, con lo que se generan extremos similares por los que podrán unirse.
- 2- Se ponen en contacto el plásmido y el DNA cortado, que se fusionan formando el **plásmido recombinante** (para ello, al plásmido se le añade también DNA ligasa, para que una los azúcares-fosfato, pues DNA y plásmido quedarían si no, unidos únicamente por la complementariedad de las bases.)
- 3- A continuación, se introduce en bacterias, por ejemplo, con CaCl_2 , que permeabiliza la membrana bacteriana, o con shocks eléctricos o térmicos. Sin embargo, no todas las bacterias adquieren el nuevo plásmido recombinante, y para distinguir las de las que sí lo tienen, es muy importante elegir bien en qué bacterias lo probamos.
- 4- Por ejemplo, pueden emplearse plásmidos recombinantes en los que además hayamos introducido un gen de resistencia a algún antibiótico, de forma que, al someter a nuestro cultivo a ese fármaco, sobrevivirán las bacterias que hayan asimilado el nuevo plásmido. Otra forma de separar las bacterias con el plásmido recombinante de aquellas que no nos interesan es mediante el marcador LAC Z. Este gen provoca que, en contacto con el reactivo X-Gal, las bacterias produzcan una proteína (β -galactosidasa) que colorea el cultivo de azul. Cuando se aplica la enzima de restricción y se forma el plásmido recombinante, el DNA foráneo se une rompiendo el gen LAC Z, por lo que las bacterias que se observen de color blanco habrán adquirido el plásmido recombinante, mientras que en las bacterias azules el gen LAC Z estará intacto. La principal ventaja de este último método es que es una forma visual de reconocer las bacterias que nos interesan, y no es necesario matarlas.



- 5- Una vez escogidas las bacterias con el plásmido recombinante, se reproducen y estas producen la proteína de interés (como la insulina).

Las aplicaciones de esta tecnología son numerosísimas y entre ellas destacan:

- **Tratamiento de enfermedades** y trastornos en la especie humana: hormona de crecimiento humana, factores de coagulación, activador tisular del plasminógeno.
- Generación de nuevas cepas de bacterias que pueden **degradar sustancias químicas tóxicas y contaminantes**: favorezcan la recuperación de aceites, aumento de captación de nitrógeno por las plantas e inhibición del crecimiento de bacterias y hongos patógenos.
- **Diseño de cultivos** de vegetales y animales domésticos con rasgos valiosos: resistencia a plagas en distintas plantas, aumento caracteres productivos en ganadería.
- Desarrollo de **fármacos oligonucleótidos** para el tratamiento de distintas enfermedades: **oligonucleótidos** (secuencias de DNA o RNA que se pegan a una molécula de DNA o RNA y bloquean su expresión.) **antisentido**, **ribozimas** (moléculas de RNA que funcionan como enzimas y se “pegan” a moléculas de m-RNA para que no se traduzcan) para el tratamiento contra el SIDA y el cáncer.
- **Desarrollo de sondas** para detectar mutaciones causantes de enfermedades.
- **Terapia génica** para el tratamiento de enfermedades en ensayos clínicos: enfermedades monogénicas (provocadas por una sola mutación), cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedades infecciosas y neurodegenerativas.

TEMA 4. TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

A partir de las Leyes de Mendel, que explican la forma en que se heredan muchos caracteres humanos, científicos como Sutton y Boveri supieron asociar el comportamiento de los factores mendelianos al comportamiento de los cromosomas. Los cromosomas, de hecho, contienen estos "factores mendelianos". Las evidencias que los relacionan son las siguientes:

- Los cromosomas van por pares, al igual que los caracteres.
- La segregación de los cromosomas en la meiosis es la misma que la de los caracteres, y la meiosis, es precisamente, el proceso que explica las proporciones de la tercera ley de Mendel (9:3:3:1), por la distribución independiente de los genes en los cromosomas (cuando no hay ligamiento).

CICLO CELULAR Y MITOSIS

El ciclo celular, que determina la vida de cada célula, está compuesto por las siguientes fases:

-**Interfase:** periodo comprendido entre dos mitosis sucesivas.

Cobra especial importancia el **nucleólo**: Estructura globular donde se sintetiza mayoritariamente RNA ribosómico. Formado por regiones cromosómicas que contienen los genes codificadores del RNA ribosómico (NORs). No en todos los cromosomas (13, 14, 15, 21 y 22 del cariotipo humano).

La interfase se divide a su vez en las siguientes etapas:

- **G1:** empieza la replicación del centríolo y se forma un único nucleólo.
- Fase S: continúa la replicación del centríolo y comienza la duplicación del DNA.
- **G2:** se termina la duplicación del centríolo, se inicia la condensación de los cromosomas y la célula sintetiza proteínas que la preparan para la división.

-**Mitosis:** división de la célula. Puede distinguirse entre cariocinesis (división del núcleo) y citocinesis (división del citoplasma). En la cariocinesis (la mitosis en sí) distinguimos:

- **Profase:** se condensan los cromosomas, con dos cromátidas hermanas.
- **Metafase:** los cromosomas se alinean en la placa ecuatorial
- **Anafase:** se separan las cromátidas hermanas, que migran hacia los polos de la célula por la acción del huso acromático.
- **Telofase:** se forman dos núcleos, con $2n$ cromosomas de una cromátida en cada uno.

En definitiva, al acabar la mitosis, la célula madre ($2n$) da lugar a dos células hijas ($2n$) idénticas entre sí y a la madre.

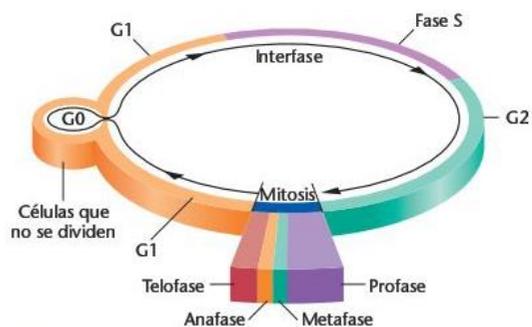


FIGURA 2.5 Intervalos que se encuentran en un ciclo celular típico. Después de la mitosis, la célula inicia la fase G1 de la interfase, comenzando un nuevo ciclo. Las células pueden no dividirse (G0) o continuar por G1, obligándose a comenzar la síntesis de DNA (S) y completar el ciclo (G2 y mitosis). Después de la mitosis se producirán dos células hijas y el ciclo comenzará de nuevo para ambas células.

Variaciones en la mitosis

La mitosis es prácticamente un proceso universal y se realiza prácticamente igual en todos los seres vivos. Las alteraciones se pueden producir por fallos en la célula o de forma artificial por administración de drogas (cafeína, colchicina, carbetamida).

1. Replicación y reparto del DNA

- **Endorreduplicación:** es la alteración natural más común, la que más se describe. Consiste en varios periodos de síntesis de DNA sin que se produzca división. Al terminar la fase S, la célula no entra en mitosis, sino que inicia una nueva ronda de replicación. Se forman diplocromosomas (4 cromátidas), cuadriplocromosomas (8 cromátidas...). Cuando esto ocurre durante muchos periodos se produce la **politenia**. Las sucesivas endorreduplicaciones llegan a originar cromosomas gigantes (politénicos) con más de 1000 cromátidas. Estos cromosomas suelen estar unidos por la región centromérica (*Drosophila*) o permanecen separados en el núcleo celular (*Chironomus*). Se han encontrado ejemplos en vegetales e insectos (dípteros).
- **Haplocromosomas:** en este caso, sucede lo contrario. Al terminar la interfase, los cromosomas entran en división sin haber pasado por una fase S con duplicación, por lo que se generan cromosomas de una sola cromátida incapaces de dividirse, y la división se detendrá en metafase.

2. Estados mitóticos

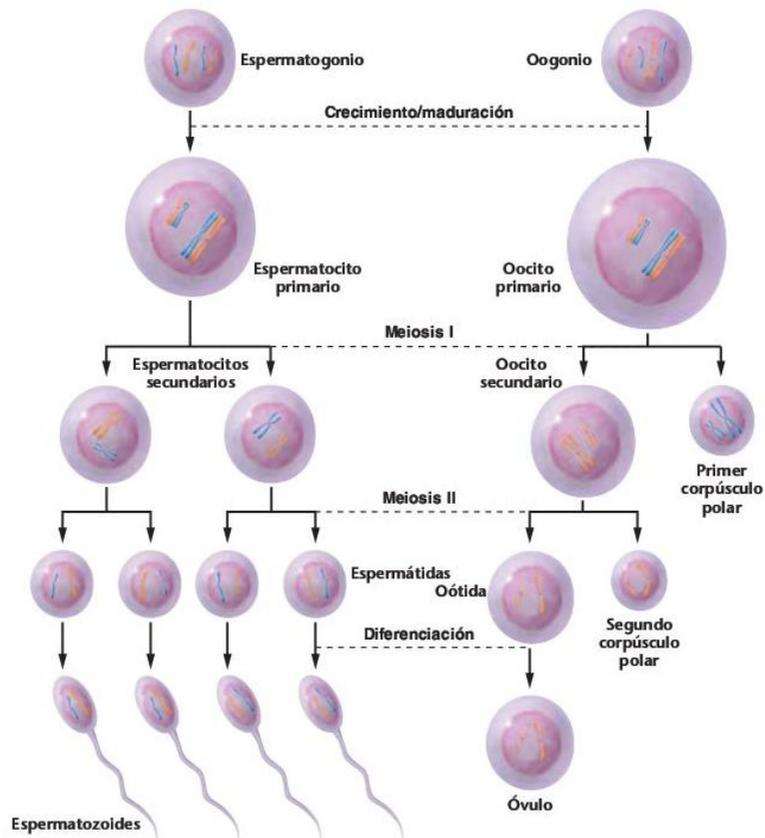
- **Endomitosis:** al final de la profase no desaparece la membrana nuclear, con lo que, aunque no hay separación, se entra en replicación de nuevo. Las cromátidas en la "endoanafase" se separan pero no migran hacia los polos. No hay citocinesis. Al entrar en Fase S de nuevo se originarán $4n$ cromosomas: Esto genera una **endopoliploidía**, que suele llevar a la célula a la apoptosis.
- **Variaciones en la anafase:**
 - o **No disyunción:** no se separan las cromátidas, es decir, las dos cromátidas se van al mismo polo, por lo que, si estuviéramos hablando de una célula humana, generaríamos dos distintas: una con 47 cromosomas y otra con 45. Estas últimas no son viables, y las de 47, lo son dependiendo del cromosoma al que afecten. En el caso del cromosoma 21, por ejemplo, la trisomía (poseer 3 cromosomas 21, que puede deberse a esta alteración mitótica) es viable, y genera individuos con síndrome de Down. Al darse la mitosis alterada en una célula somática, lo que se produce en realidad son **individuos mosaico**: el individuo contiene células con 47 cromosomas y células normales con 46.
 - o **Misdivisión:** rotura anormal del cromosoma en anafase. En vez de romperse longitudinalmente (separándose las dos cromátidas), se divide transversalmente, con lo que viaja un brazo del cromosoma a cada polo. Se generan así, isocromosomas, pues cada brazo contiene la mitad de una cromátida hermana, que contiene la misma información genética.

MEIOSIS

Se trata de una forma especial de división que tiene lugar en los seres vivos con reproducción sexual y en la formación de las células germinales. La meiosis consta de dos divisiones consecutivas que se dan sin duplicación del DNA entre ellas. Las fases son las siguientes:

- **PROFASE I:** Es la más importante, pues permite la separación de los cromosomas homólogos en la primera división, y se separa a su vez en varias subfases: leptoteno, cigoteno, paquitenio, diploteno, diacinesis.
En la profase I, los cromosomas se condensan y unen entre sí longitudinalmente, formando pares de cromosomas homólogos: los **bivalentes**, también llamados **tétradas**, pues en la interfase anterior sí se ha producido duplicación, y cada cromosoma tiene 2 cromátidas. Entre los bivalentes tiene lugar entonces un proceso fundamental: la **recombinación o entrecruzamiento**. Hay un intercambio de fragmentos entre las cromátidas de cromosomas homólogos, en las estructuras conocidas como **quiasmas** (en forma de X). Estos puntos de intercambio se producen al azar, de forma que en cada célula los fragmentos intercambiados son diferentes y, de media, pueden visualizarse hasta 4 quiasmas (en el cromosoma 1, el más grande en humanos) o 1 en el más pequeño. Esta recombinación es la responsable de generar la enorme variabilidad consecuencia de la meiosis.
- **METAFASE I:** en la placa ecuatorial se alinean los bivalentes.
- **ANAFASE I:** los cromosomas homólogos se separan, migrando cada uno a un polo.
- **TELOFASE I:** se han generado dos núcleos con n cromosomas (con dos cromátidas cada uno) con información distinta, pues contienen cromosomas homólogos que además han sufrido la recombinación.
- **DIVISIÓN II:** se trata de una mitosis normal. En la anafase II se separan la dos cromátidas hermanas.

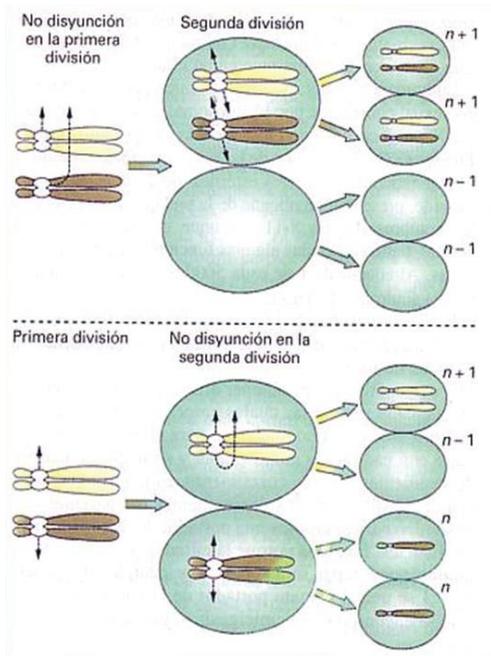
De esta forma, al terminar la meiosis, la célula madre (2n) ha dado lugar a cuatro células hijas (n) distintas entre sí. Este proceso es el que sucede durante la gametogénesis, si bien es ligeramente distinta en machos y hembras en cuanto a los resultados:



Meiosis atípicas

Se producen principalmente por la no disyunción, que puede ser:

- **Cromosómica:** 2 cromosomas homólogos migran al mismo polo, lo que provoca que, tras la primera división, una célula tenga $n+1$ cromosomas y la otra $n-1$. Dependiendo del cromosoma que sea, es posible que la meiosis se detenga en este punto. Si se continúa con la segunda división, se generarán dos células con $n+1$ cromosomas y otras dos con $n-1$, es decir, el **100% de los gametos son desequilibrados**. No tienen el número de cromosomas que les corresponden por su especie. La viabilidad de estos gametos depende del cromosoma al que afecte (ejemplo, trisomía en el 21, síndrome de Down).
- **Cromatídica:** se debe a la mala disyunción de las cromátidas en la segunda división, así que se generan dos células anormales, con $n+1$ y $n-1$ cromosomas, y dos células normales. Por lo tanto, **sólo el 50% de los gametos son desequilibrados**



Significación biológica

En comparación con la mitosis, la meiosis requiere un gasto de energía y una complejidad de los procesos moleculares mucho mayor, pero hay tres motivos fundamentales que justifican la existencia de la meiosis:

- **Conservación del número de cromosomas:** es necesario que los gametos contengan la mitad del número de cromosomas característico de la especie, para que al darse la reproducción sexual se mantenga la **dotación genética constante**.
- **Distribución de la información genética:** por el simple hecho de cómo se disponen los cromosomas homólogos en la placa ecuatorial en la primera división, hay 2^{23} posibles células. La probabilidad de que todos los cromosomas que viajan a una célula provengan del mismo progenitor (o de cualquiera de las distribuciones posibles) es $\frac{1}{2}^{23}$. Esto se traduce en que el azar juega un papel determinante.
- **Recombinación genética:** que, como hemos explicado, asegura que cada gameto producido porte información distinta.

Estas dos últimas características constituyen en realidad el motivo fundamental por el que existe la meiosis: la producción de **variabilidad genética**.

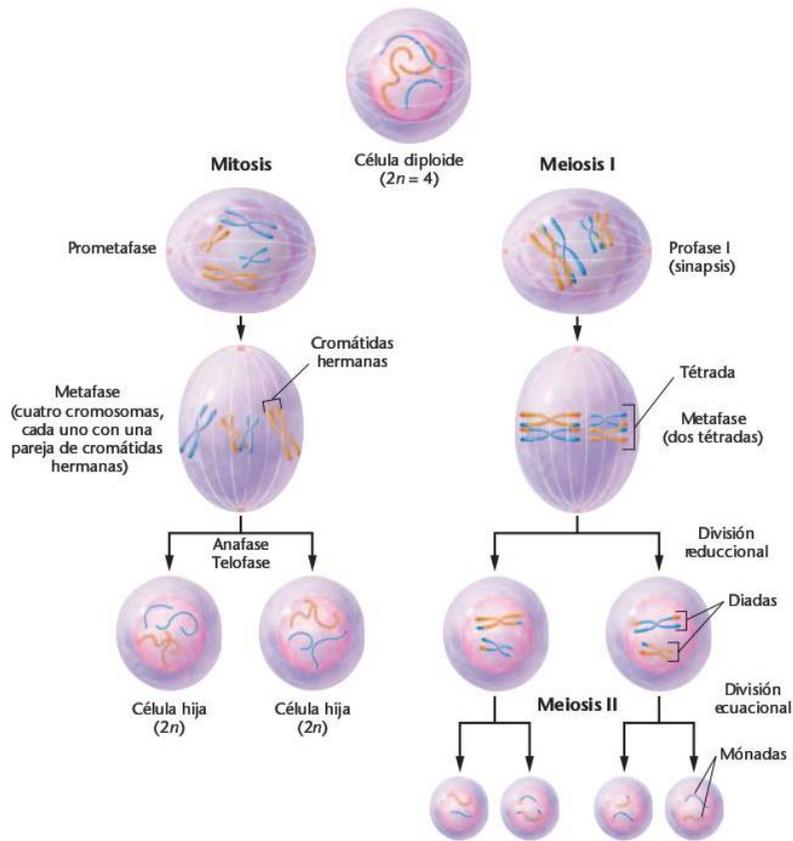


FIGURA 2.8 Visión de conjunto de los principales sucesos y resultados de la mitosis y de la meiosis. Como en la Figura 2.7, se sigue a dos parejas de cromosomas homólogos.

TEMA 5. MUTACIONES EN EL MATERIAL HEREDITARIO

Las mutaciones son el proceso por el que se originan cambios en el DNA, es decir, en el material hereditario. Pueden hacerse numerosas clasificaciones en función de distintos factores.

En primer lugar, puede distinguirse entre mutaciones beneficiosas y perjudiciales.

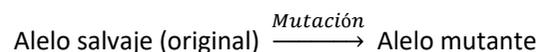
- **Mutaciones perjudiciales:** son aquellas en las que el cambio en la secuencia de bases supone un cambio en un aminoácido esencial para que la proteína que codifican desarrolle su función.
- **Mutaciones beneficiosas:** de forma muy poco común, la mutación puede mejorar la proteína (su actividad), aunque generalmente, lo que caracteriza a las mutaciones beneficiosas es que no afectan a las funciones del producto de esos genes mutados, pero **generan variabilidad**.

Si no existieran las mutaciones, la variabilidad que ofrece la meiosis tampoco se produciría, pues además de la recombinación, son los cambios ("errores") en la replicación los que otorgan variabilidad.

Teniendo en cuenta a qué afectan las mutaciones, podemos hacer la siguiente clasificación.

MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES

Son cambios que afectan a un fragmento corto de DNA (uno o unos pocos nucleótidos).



A su vez, hay una posibilidad de que una vez producida la mutación, ésta pueda revertirse (proceso de **reversión**) y volver al alelo salvaje. Por regla general, estas mutaciones originan alelos nuevos y garantizan la existencia de polimorfismo genético (variabilidad).

Tipos de mutaciones génicas:

- Por sustitución de bases
- Delección (acorta en una base la secuencia)
- Inserción (alarga en una base la secuencia)

Estas dos últimas suelen producir más cambio que la sustitución de una base, que en ocasiones puede ser inocua (el código genético es degenerado).

Otro concepto importante es la **tasa de mutación**. Esto es la medida de la tendencia que tiene un gen a mutar. Está condicionada por tres factores principalmente: la frecuencia con la que se producen cambios primarios en el DNA, inducidos o espontáneos; la probabilidad de que el cambio sea reparado; la probabilidad de reconocer o registrar una mutación. La tasa de mutación basal, aunque muy variable (varía entre diferentes organismos, incluso entre organismos de la misma especie, entre genes y regiones), suele ser extremadamente baja. En definitiva, la tasa de mutación está reflejando los errores en los mecanismos de reparación del material genético de la célula, y la variación existente puede estar reflejando precisamente, eficiencias relativas de sus sistemas de reparación y corrección.

Por último, se pueden realizar más clasificaciones de las mutaciones puntuales, además de por cómo se producen:

- **Espontáneas vs inducidas** (por ejemplo, por radiación). En estas últimas, la tasa de mutación es mayor que si se produce de forma espontánea.

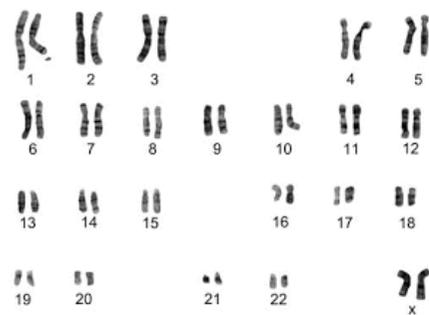
- **Somáticas vs germinales** (si afectan a las células somáticas no se heredan, al contrario que si afectan a las células de la línea germinal).
- **Transición** (se cambia una base púrica por otra púrica, o pirimidínica por otra pirimidínica) vs **transversión** (se cambia una base púrica por una pirimidínica o viceversa)
- En cuanto a las consecuencias:
 - o **Mutación de cambio de sentido:** cuando genera la unión de un aminoácido diferente.
 - o **Mutación sin sentido:** el aminoácido que cambia da lugar a una secuencia de STOP.
 - o **Mutación silente:** no cambia el aminoácido (código genético degenerado).

MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Las mutaciones cromosómicas originan la ganancia, pérdida o alteración de un cromosoma o parte de él. Afectan, por lo tanto, a la normalidad del cariotipo.

Cariotipo

El cariotipo es el conjunto de cromosomas de una especie ordenados por su tamaño y bandas G, que aparecen al aplicar la tinción Giemsa. Esta tinción no sólo permite ordenarlos, sino también identificar los pares de homólogos y determinar así si hay anomalías cromosómicas (ya sean numéricas o estructurales).



El cariotipo humano, formado por 46 cromosomas (22 pares somáticos y 1 par sexual) se clasifica en 7 grupos morfológicos (A-G) atendiendo a su morfología y tamaño.

*para más información ver hoja sobre los cariotipos

Alteraciones numéricas

Afectan al número de cromosomas del cariotipo. Se distinguen tres tipos principalmente:

Euploidía o poliploidía

Afectan al nº de dotaciones o juegos cromosómicos al completo (n: haploide, 2n: diploide, 3n: triploide, 4n: tetraploide...).

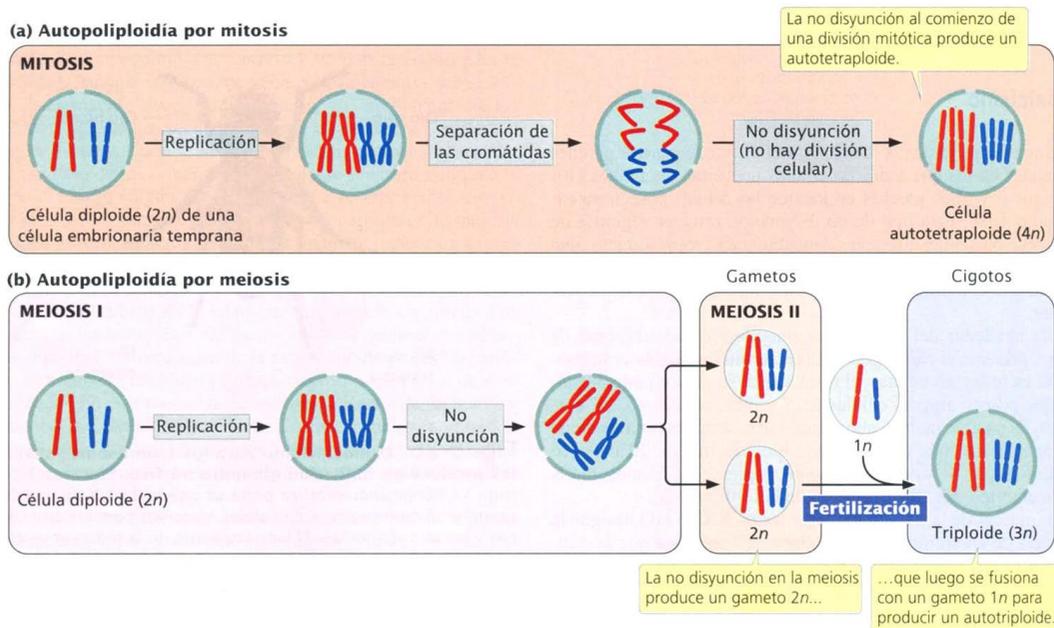
Los poliploides pueden ser:

- Autopoliploide: se genera dentro de la misma especie (por ejemplo, mediante una endomitosis o endoreduplicación)
- Alopoliploide: se genera un híbrido, pues interviene dos especies distintas y, al fusionarse los gametos de cada una, si, por ejemplo, cada especie tuviera $2n=6$, generarían otro individuo con $2n=6$, pero 6 cromosomas no homólogos, por lo que, al generar nuevos gametos, estos tendrán 6 cromosomas (tres de cada especie parental)

En humanos, los triploides (69XXX, 69XXY ó 69XYY) no llegan al nacimiento, se produce un aborto espontáneo. En algunos animales, en cambio, esto sí es posible (se ha conseguido en salmón transgénico, por ejemplo, para generar hembras más grandes y estériles) y tiene la siguiente peculiaridad: los poliploides de número impar son estériles (pues en la meiosis no puede

producirse correctamente el reparto de genes), mientras que los poliploides de número par son generalmente fértiles.

En especies vegetales, son muy comunes, pues no generan tantos problemas como con animales, y en ocasiones se inducen (como en la sandía sin pepitas o para conseguir que el fruto sea más grande: plátanos, melones, trigo, crisantemos...).



Aneuploidía

Cambio en el número de cromosomas que no afecta a un juego completo. Es el resultado de la no disyunción o migración lenta (los cromosomas se separan, pero tan lentos, que, al formarse la membrana nuclear, se quedan incluidos en la misma célula) de algún cromosoma en meiosis.

$2n - 1$ MONOSÓMICO - Síndrome de Turner ($-45,X$)

$2n - 2$ NULISÓMICO

$2n - 1 - 1$ DOBLE MONOSÓMICO

$2n + 1$ TRISÓMICO

- Síndrome de Down ($47,XX,+21$)
- Síndrome de Edwards ($47,XY,+18$)
- Síndrome de Patau ($47,XX,+13$)
- Síndrome de Klinefelter ($47,XXY$)

$2n + 2$ TETRASÓMICO

$2n + 1 + 1$ DOBLE TRISÓMICO

Las anomalías cromosómicas que aparecen, son todas compatibles con la vida. Las que no aparecen, no son compatibles: los niños no llegan a nacer.

Como se puede comprobar, no se han descritos casos de nulisomías o de doble monosómico.

En autosomas, las trisomías no suelen ser viables: las de los cromosomas 13 o 18 son bastante graves.

Los que alcanzan una edad mayor son **síndrome de Down** (realmente la única trisomía con la que llegan a la edad adulta, es la del cromosoma 21). Hay 3 formas por las que puede generarse esta anomalía:

- Migración lenta o no disyunción (95%)

- Uno de los progenitores es portador de una **anomalía estructural**: 3% (fusión céntrica o translocación “robertsoniana”)
- No disyunción en mitosis, mosaico (2%)

Turner, Klinefelter, Duplo Y o Triple X son trisomías que afectan a cromosomas sexuales: no hay ningún tipo de monosomía compatible con la vida, a no ser que sea del cromosoma X.

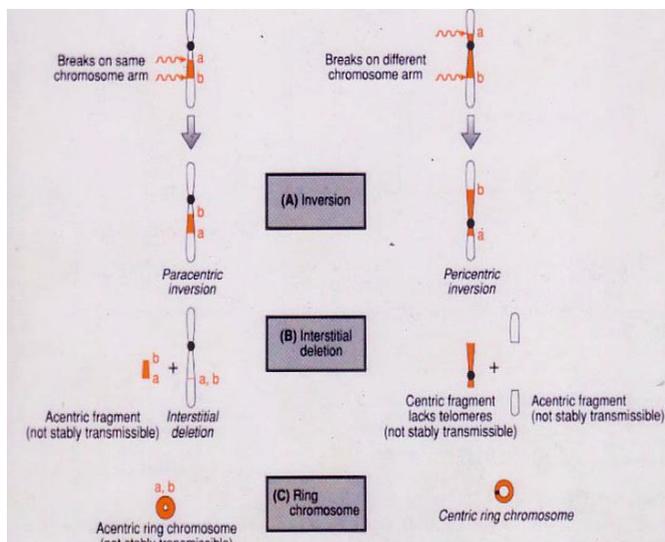
- Turner XO: bastante compatible con la vida, alteraciones leves. Casi fenotipo normal.
- XXY: la mayoría llegan a la edad adulta.

Esto se debe a la inactivación cromosomas X en las hembras de mamíferos (ver Tema 8). Por ello las monosomía o trisomías en cromosomas sexuales son mucho más compatibles con la vida.

Anomalías cromosómicas estructurales

POSIBILIDADES de alterar la estructura del cromosoma.

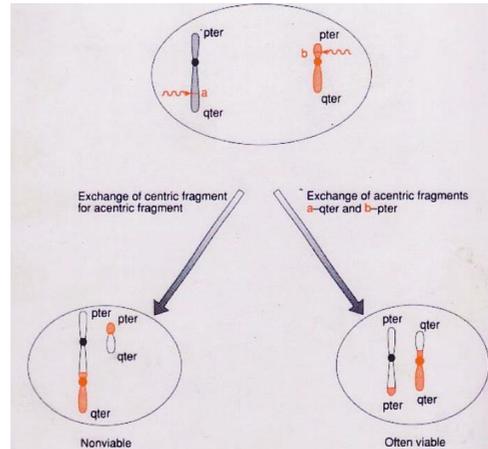
- **ROTURA** en un cromosoma: delección
 - 1. **DELECCION TERMINAL**: sólo en un punto determinado. Se pierde un fragmento, y la importancia y consecuencias dependen de los genes que estén contenidos en ese fragmento. Ejemplo: Síndrome cri-du-chat, delección en el cromosoma 5.
- **DOS ROTURAS EN EL MISMO CROMOSOMA**: el cromosoma al romperse puede generar:
 - 2. **INVERSIÓN**: se invierte el sentido de ese fragmento. Se ve con las bandas G.
 - Paracéntrica: el centrómero no está incluido.
 - Pericéntrica: se ve incluido el centrómero
 - 3. **DELECCION INTERSTICIAL**: dos roturas que pueden generar una pérdida de un fragmento del cromosoma, pero no en el extremo. Si el cromosoma generado tiene telómeros y tiene centrómero puede ser estable y se puede transmitir cuando la célula se divide. Si no conserva el centrómero o los telómeros, es inestable y no va a poder transmitirse (en general). Esos fragmentos sin centrómero y sin telómeros van a degradarse. Si es el otro caso, se producirá la unión entre las dos partes del cromosoma y sí se transmitirá. Las consecuencias dependerán de los genes que contuviera ese fragmento que se ha perdido.
 - 4. **CROMOSOMA EN ANILLO**: se observa en algunas células. Cuando alguno de esos fragmentos separados del cromosoma se circulariza: unión de los extremos. Si ese cromosoma tiene centrómero, podría ser difícilmente trasmisible, aunque de todas formas no tiene telómeros y va a ser inestable. Si no tiene el centrómero, no es transmisible de ninguna forma y se va a degradar.



Todas estas anomalías se observan por ejemplo en algunos tipos de leucemias.

- **DOS ROTURAS EN DOS CROMOSOMAS DIFERENTES:** translocaciones

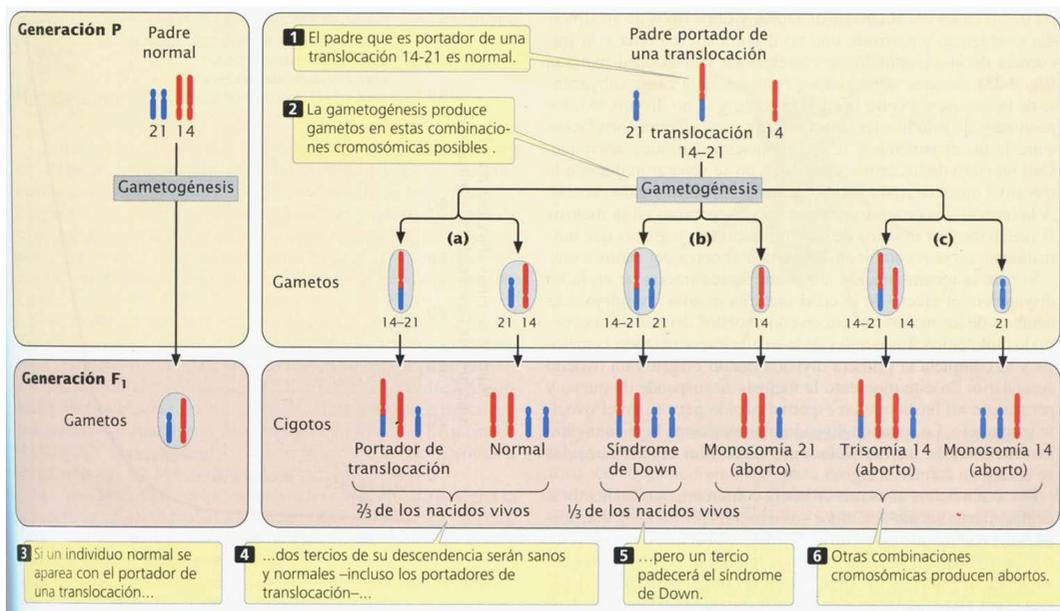
- 5. **RECÍPROCA:** parte de un cromosoma se une a otro y viceversa (si no se produce, se trata simplemente de dos casos de delección terminal). Si la unión da lugar a dos centrómeros, no es viable. La unión que da lugar a un centrómero, es generalmente viable.



- 6. **TRASLOCACION CÉNTRICA O ROBERTSONIANA:** la rotura origina dos fragmentos cuyo extremo es el centrómero, por lo que se produce la fusión de los centrómeros. En especies con cromosomas telocéntricos sucede sin rotura previa. En acrocéntricos dependiendo del brazo tampoco hace falta rotura previa (aunque puede suceder con rotura).

Se da con relativa frecuencia en la especie bovina, en los cromosomas 1 y 29.

Es también una forma de que se dé el síndrome de Down: los cromosomas 14 y 21 son acrocéntricos. Un individuo con esta translocación contiene toda la información, de los dos cromosomas, 14 y 21, y fenotípicamente no le pasa nada. Lo que sucede es que, en meiosis, dependiendo de cómo se separen pueden generarse 6 tipos de gametos y con ellos, los siguientes cigotos:



En definitiva, sólo pueden llegar a nacer vivos la mitad. Y de esa mitad, 2/3 son fenotípicamente normales y 1/3 tendrá síndrome de Down.

*A mayor edad de la madre, mayor edad de las células que generan gametos (ovogénesis): relación entre edad de la madre y nacimiento de los síndrome de Down.

TEMA 6. MENDELISMO COMO CONSECUENCIA GENÉTICA DE LA MEIOSIS

1. PRINCIPIOS MENDELIANOS

Herencia mendeliana. Mendel (1822-1884) sentó las bases de la teoría cromosómica de la herencia y de la genética mendeliana en 1865 Y definió lo que es un gen, aunque en ese momento, en lugar de genes se hablaba de caracteres.

Antes de Mendel, se sostenía la **teoría de la herencia mezclada**: las características de los hijos eran la mezcla de las “esencias” de los progenitores. No permitía explicar por qué en muchos casos, los hijos no se parecían a los padres.

Mendel, frente a esta teoría, propuso la **teoría particulada**: los progenitores transmiten a la descendencia caracteres que se heredan intactos. Explicaba muchos más casos que la teoría anterior.

Trabajó con la planta del guisante, pues presentaba numerosas ventajas:

- Crece rápido, se **reproduce fácilmente** y requiere condiciones fáciles para mantenerla en cultivo. Además, es fácil de cruzar: el órgano reproductor femenino y masculino se encuentra en un compartimento, la quilla. Es fácil polinizar premeditadamente (autopolinización o polinización cruzada) y fecundar la planta.
- **Gran variabilidad de fenotipos** fácilmente medibles. Él se fijó en 7 para poder estudiar bien qué pasaba en la descendencia al hacer los cruces.

Primero sentó las bases de su experimento control: partir de poblaciones de plantas que sean homogéneas para un carácter, basándose en el fenotipo. Se dedicó a crecer líneas puras y después, a experimentar cruzando plantas de distintos fenotipos. Un factor determinante que permitió a Mendel extraer sus conclusiones, fue que eligió, ya fuera convenientemente o por suerte, caracteres que se encontraban en genes independientes, no ligados.

Los postulados de Mendel vienen a reflejar el comportamiento de los cromosomas. Cada cromosoma tiene una batería de genes diferentes, con dos alelos en cada uno, y los cromosomas se aparean, se recombinan y se segregan de forma independiente (mitosis/meiosis), tal y como Mendel consideró que lo hacían los “caracteres”.

Conceptos clave

- **Gen**: factor que se hereda y determina una característica de un organismo. Porción de DNA que se hereda y transmite.
- **Alelo**: formas alternativas de un gen (en individuos diploides cada individuo es portador de dos alelos para cada gen)
 - Dominante (letra mayúscula A)
 - Recessivo (letra minúscula a)
- Individuo **homocigótico** (los dos alelos de un gen son idénticos: AA o aa)
- Individuo **heterocigótico** (los dos alelos de un gen son distintos: Aa)
- **Genotipo** (constitución genética de un individuo, referida a uno o varios genes)
- **Fenotipo** (manifestación externa o aparente del genotipo, viene del griego “lo que se ve o muestra”).

2. MONOHIBRIDISMO

Cruce monohíbrido: cruce entre dos individuos que presentan, cada uno, una de las formas alternativas del carácter en estudio.

Postulados de Mendel

1- PRINCIPIO DE LA UNIFORMIDAD

“Cuando se cruzan dos líneas homocigóticas, que difieren en un carácter, todos los individuos de la F1 presentan el mismo fenotipo, independientemente de la dirección del cruzamiento y coincidente por el manifestado por alguno de los progenitores”

- Dominante- Alelo que se manifiesta en la F1
- Recesivo- Alelo que queda enmascarado en la F1

2- PRINCIPIO DE LA SEGREGACIÓN

“Los miembros de una pareja alélica se separan o segregan cuando el individuo forma los gametos. Por ello, el carácter recesivo enmascarado en la F1 heterocigótica reaparece en la F2 en una proporción de 1/4”. En definitiva, con el retrocruzamiento, el alelo recesivo reaparece.

3. DIHIBRIDISMO

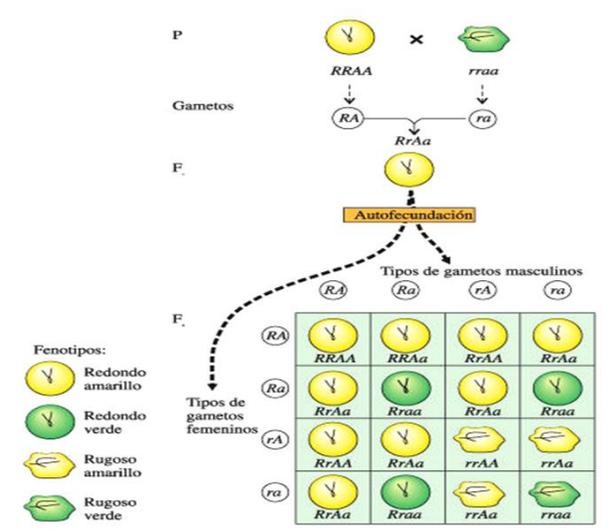
Se realiza un cruzamiento de dos individuos, estudiando la herencia de dos caracteres diferentes.

3- PRINCIPIO DE LA COMBINACIÓN INDEPENDIENTE

Segregación independiente de los alelos. “En la formación de los gametos, los pares de factores que segregan se transmiten independientemente unos de otros. La segregación de cualquier par de factores se da independientemente de cualquier otro. Por ello, cada gameto recibe uno de los miembros de cada par de factores.”

Proporción 9:3:3:1 con el cruce de dos individuos dihíbridos.

- Redondos/amarillos: 9 -> R_A_ (9/16)
- Redondos/verdes: 3 -> R_aa (3/16)
- Rugoso/amarillo: 3 -> rrA_ (3/16)
- Rugoso/verde: 1 -> rraa (1/16)



4. POLIHIBRIDISMO

Para el trihibridismo, pero sobre todo para casos en los que consideramos aún más caracteres (polihibridismo) el tablero de Punnett se vuelve muy engorroso. Es mejor expresarlo como cálculo de probabilidades. Así, utilizando una metodología de proporciones para cruces más

complejos, podemos predecir el resultado de cruces polihíbridos. Para la predicción de los resultados de los cruzamientos genéticos: se utilizan distintas herramientas:

-**Cuadro o cuadrícula de Punnett:** muy útil para cruces mono y dihíbridos.

-**Diagramas ramificados**

-**Probabilidades**

- Regla de la multiplicación: Cuando dos sucesos son simultáneos (Y): multiplicar probabilidades

- Regla de la adición: Cuando son excluyentes (O): suma de probabilidades

-**Binomio de Newton:** $P = (p + q)^n = \frac{n!}{w!x!} p^w q^x$

1) Ejemplo con pelirrojos: (*consejo, siempre plantear el problema así)

A: Castaño -> P (castaño) (probabilidad de que sea castaño, fenotipo) = $\frac{3}{4}$

a: pelirrojo -> P(pelirrojo) = $\frac{1}{4}$

-Probabilidad de 3 hijos pelirrojos: $\frac{1}{4} * \frac{1}{4} * \frac{1}{4} = \frac{1}{64}$

-Probabilidad de tener 1 hijo pelirrojo y 2 hijos castaños:

$$- \frac{1}{4} * \frac{3}{4} * \frac{3}{4} = \frac{9}{64}$$

$$- \frac{3}{4} * \frac{1}{4} * \frac{3}{4} = \frac{9}{64}$$

$$- \frac{3}{4} * \frac{3}{4} * \frac{1}{4} = \frac{9}{64}$$

La probabilidad será la suma de las tres posibilidades: $\frac{27}{64}$

- Probabilidad de tener 2 hijos pelirrojos y 3 hijos castaños:

p: probabilidad de ser pelirrojos

q: probabilidad de tener cabello castaño

n: número total de casos

w: número de pelirrojos

x: número de castaños

$$P = (p + q)^n = \frac{n!}{w!x!} p^w q^x = \frac{5!}{2! \cdot 3!} \cdot \left(\frac{1}{4}\right)^2 \cdot \left(\frac{3}{4}\right)^3 = \frac{135}{512} = 0'26$$

-**MÉTODO DE χ^2**

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Hemos hecho un cruce entre dos individuos de los que desconocemos su genotipo: tenemos unos 20 individuos: 14 castaños (A, con probabilidad $\frac{3}{4}$) y 6 albinos (a, con probabilidad $\frac{1}{4}$).

Parece un cruce monohíbrido, pero no estamos seguros: **Con la χ^2 podemos comparar nuestra población real con una teórica que obtendríamos con la hipótesis que pensamos puede ser la generación parental: AaXAa**

-**Grados de libertad:** variables en nuestro sistema y que pueden influir en la probabilidad. En cuanto a genética mendeliana: **GL=Fenotipos-1**

Cuando el valor de la χ^2 nos salga menos que α , aceptamos la hipótesis nula. Si sale mayor, se denomina "significativo". Nos vamos a fijar sólo en el valor de significación 0'05.

Ejemplo: gallos PROBLEMA TÍPICO DE EXAMEN

-Tipo de cruce y deducir genotipo de los progenitores:

Rojo/rugoso: 85

Rojo/liso: 35

Anaranjada/rugosa: 25

Anaranjada/lisa: 15

Planteamos el problema: (*Si planteáramos mal la hipótesis, el valor saldría significativo, y tendríamos que replantearlo)

Rojo (A) $\frac{3}{4}$ / Anaranjado (a) $\frac{1}{4}$

Rugosa (B) $\frac{3}{4}$ / Lisa (b) $\frac{1}{4}$

Creemos que el cruce es entre dihíbridos.

	Rojo/Rugoso	Rojo/Liso	Rugoso/Anaranjado	Lisa/Anaranjado
Observado	85	35	25	15
Esperado	$160 \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4}$	$160 \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{4}$	$160 \times \frac{1}{4} \times \frac{3}{4}$	$160 \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$

Aunque las proporciones no coinciden con la 9:3:3:1, debemos suponer que los genes se transmiten de forma independiente. Agrupando caracteres de forma independiente parece que sí se mantienen las proporciones.

Rojos: 120

Anaranjados: 40 } Esto es una proporción 3:1 (lo mismo para rugosos y lisos). Es lo que saldría para cruce monohíbrido.

Rugosos: 110

Lisos: 50

Chi-cuadrado sale: 4,44. Vamos a la tabla: grados de libertad: 3 $\rightarrow 4,44 < 7,815$ Aceptamos H_0

Habíamos supuesto un cruce dihíbrido. Las diferencias entre el cruce teórico y el que hemos obtenido han sido debidas al azar. Lo más evidente ahora para el genotipo de los progenitores: dobles heterocigotos, AaBb x AaBb, pues tenemos individuos de todos los fenotipos.

5. CRUCES PARA CONOCER EL GENOTIPO A PARTIR DEL FENOTIPO

Retrocruzamiento (cruzamiento prueba)

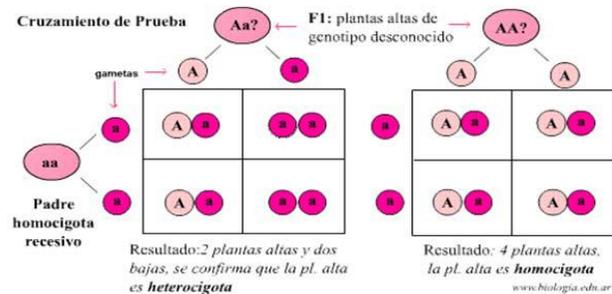
Cruzamiento que se establece entre un individuo con genotipo desconocido y un individuo homocigoto recesivo. Así, en función de la descendencia sabremos si el individuo desconocido es heterocigoto u homocigoto dominante.

AA x aa ->> Aa todos

Aa x aa ->> Aa Aa aa aa

Autofecundación

Por ejemplo, Mendel lo utilizó con sus guisantes para obtener las F2 a partir de individuos heterocigotos que se autofecundaban.



6. PATRONES DE HERENCIA MENDELIANA EN HUMANOS

1. Carácter autosómico recesivo

- Es difícil encontrar individuos afectados en todas las generaciones: **se salta generaciones.**
- Se manifiestan en ambos sexos.

Los individuos consanguíneos tienen mayor probabilidad de que sus descendientes tengan genotipos homocigotos recesivos.

La mayoría de estas afecciones son de tipo metabólico o afectan al SNC. Cuando hablamos de enfermedades utilizamos los siguientes conceptos:

- prevalencia: porcentaje de individuos que presentan este rasgo en una población.
- Incidencia: nº de casos nuevos que aparecen en una población.

No son valores fijos, pueden cambiar.

Enfermedad	Prevalencia	Características
Hiperplasia adrenal congénita	1:50 a 5.000 según grupo	Comprende el 90% de los síndromes adrenogenitales. Defecto de la 21-hidroxilasa. Virilización. Pérdida de sal
Albinismo oculocutáneo	1:10.000 a 35.000 según grupo	Iris rosado, piel y cabello blancos. Tirosinasa negativa
Fenilcetonuria	1:5000 a 50.000 según grupo	Déficit de fenilalanina-hidroxilasa. Retardo mental
Anemia falciforme	1:1.800 (raza negra)	Hemoglobina S. Anemia, crisis vasculares
Talasemias	Muy variable	Variadas hemoglobinas anormales. Hepatoesplenomegalia, ictericia, anemia
Galactosemia	1:47.000	Déficit de Gal-1P-uridil transferasa (GALT). Vómitos, desnutrición
Tesaurosis (varias)	Variables	Acumulación tisular de sustancias: glucógeno, lípidos
Enfermedad de Tay-Sachs	1:5.000 (judíos)	Gangliosidosis de tipo I. Retardo mental

A. Albinismo.

La melanina da color a nuestra piel, pelo y ojos, y se produce a partir de la tirosina, gracias a la tirosinasa. Mutaciones en esta enzima son lo que provoca este patrón, esta herencia.

- AA: produce tirosina a 100%
- Aa: sólo produce el alelo dominante y aunque no se sintetiza tirosina al 100%, se produce la suficiente melanina.
- aa: alelos nulos: no producen una enzima funcional.

B. Enfermedad de Tay-Sachs

Se produce por una mutación en el gen que codifica (en el cromosoma 15) la enzima hexosaminidasa A, que degrada gangliósidos (glicoproteínas, concretamente los de tipo II) y se encuentra de forma natural en las neuronas. Si la enzima está mutada, no es funcional y los gangliósidos no pueden degradarse. De esta forma, se van acumulando en las membranas de las neuronas, lo que causa al final la muerte neuronal. Los bebés con esta enfermedad, parecen normales hasta los 6 meses de edad, cuando empiezan a presentar los síntomas, y suelen no sobrepasar los 5 años. Es por lo tanto una enfermedad causada por un alelo letal. Existe también una variante de aparición tardía, que se da en individuos maduros y es una variante más leve. En los judíos Askenazi tiene gran prevalencia.

C. Fibrosis quística (mucoviscidosis). Herencia autosómica recesiva

Afecta fundamentalmente a las glándulas sudoríparas y exocrinas del organismo.

Incidencia y prevalencia más alta que Tay-Sachs, tiene un pronóstico grave (si aparece nada más nacer, suelen morir entre los 10-20 años. Ahora, con los nuevos tratamientos, puede vivir hasta los 40-50 años). Es la enfermedad genética más común entre europeos: 1/32 son portadores.

Se debe a un fallo del transporte de iones cloruro en las membranas de los epitelios glandulares. Existen diversos grados:

Mutación en el gen CFTR (gen regulador transmembranoso de la conductancia de la fibrosis quística), que codifica para una proteína de membrana (7q21) que forma un canal de Cl⁻:

- Determinadas mutaciones provocan una proteína truncada, incapaz de insertarse en la membrana plasmática: no hay transporte de iones Cl⁻. La forma más grave, de **tipo I**.
- **Tipo II**: también grave, la proteína se inserta pero no es funcional.
- **Tipo III**: la proteína se traduce, se inserta, y puede transportar iones, pero no es 100% funcional. Esta es la menos grave y pueden tratarse los síntomas con fármacos. Las otras dos pueden intentar corregirse con terapia génica.

En recesividad: la proteína anormal no interfiere con la función normal.

2. Carácter autosómico dominante

- Raramente se saltan generaciones.
- Se manifiesta en ambos sexos.
- Todos los individuos afectados tienen un padre afectado.

Ejemplos

Enfermedad	Prevalencia	Características
Acondroplasia	1:40.000	Enanismo. Miembros cortos (rizomelia), lordosis, posible compresión medular
Déficit de α -1-antitripsina	1:1.400	Cirrosis hepática, colestasis y enfermedad pulmonar obstructiva
Braquidactilias	(Diversas)	Acortamiento digital en manos y pies. Hay al menos 11 tipos
Disostosis cleidocraneana	Baja	Aplasia clavicular, retraso de soldadura de huesos craneanos y erupción dentaria
Epidermólisis ampollar (bullosa)	(Diversas)	Ampollas, erosiones por traumas mínimos; hay varios tipos; los benignos son dominantes
Epiloia (esclerosis tuberosa)	1:25.000	Adenomas sebáceos, manchas epidérmicas, gliomas y angiomas encefálicos, convulsiones
Osteogénesis imperfecta	1:10.000	Esclerótica azul, otosclerosis, fragilidad ósea, fracturas espontáneas. Gen en 7q21.3; otro gen en 17q21.3
Síndrome de Marfan	1:60.000	Talla elevada, miembros delgados, aracnodactilia, malformaciones oculares y cardíacas
Enfermedad poliquistica renal PK1 y PK2	1:1.000	Quistes renales, hepáticos y en otros órganos. Aneurisma cerebral (5%)

A. Acondroplasia

Enfermedad que provoca macrocefalia, extremidades más cortas de lo normal. Se debe a una mutación en el gen que codifica el RECEPTOR del FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (hueso, ligamento): FGFR (97% dos mutaciones en el exón 10 del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3): G1138A y G1138C)

Sólo se conocen esas dos mutaciones fundamentales. Este receptor de membrana inhibe de forma natural la proliferación celular. Si se trata de un receptor defectuoso, se inhibe de forma permanente la división celular, y se produce la calcificación excesiva y masiva de los huesos largos (huesos y piernas, en los cartílagos), que no pueden crecer. En la acondroplasia todos los individuos que nacen son heterocigotos: los homocigotos dominantes tienen tantas deformaciones (a nivel anatómico) que el feto muere y no llega a nacer.

B. Enfermedad de Huntington (“Corea de Huntington”)

La edad de inicio suele ser los 35 años, y mueren a los 50. Cursa irritabilidad, trastornos emocionales, al final una gran afectación motora. Es neurodegenerativa, afecta a los núcleos basales del encéfalo. Afecta al gen llamado Huntingtina (HTT o HD, en el brazo corto del cromosoma 4, 4p16.3): lo que pasa no es una mutación puntual, sino una expansión de tripletes: hay entre 8 y 35 **tripletes CAG**, de normal. Si un individuo presenta más de 35, hasta 120 tripletes, eso origina la enfermedad. **Aumenta anómalamente el nº de estos tripletes.**

Este mismo triplete (en otros genes) está también relacionado con otras enfermedades: ataxia espinocerebelosa, enfermedad de Kennedy...

Es muy frecuente y se aconseja no tener descendientes: por el **fenómeno de anticipación**. Si una persona tiene Huntington a los 35 y tiene hijos, sus descendientes tienen mucha probabilidad de que la vayan a presentar a edades más tempranas y con mayor virulencia. Se debe a un fallo en la meiosis por vía paterna: ocurren fallos en la disyunción y hacen que el fenómeno de anticipación se acentúe en las generaciones siguientes.

C. Neurofibromatosis

- La más grave, de **tipo II** afecta a los nervios craneales del cerebro, causa demencia y neurodegeneración.

- La más leve, **de tipo I**, se debe a una mutación del **gen de la neurofibromina**, en el cromosoma 17 (región 17q11.2). Este gen es enorme (335kb), contiene 79 exones e incluso otros 3 genes no relacionados en su propia secuencia. Al ser tan grande, es muy susceptible a mutaciones (deleciones, inserciones, sustituciones, mutaciones de empalme).

Lo único que se observan son manchas de color café en la piel y en los ojos. Cuando aparecen en los ojos se denominan **Nódulos de Lisch** (manchas coloreadas en el iris de los ojos). No es mala, son manchas benignas, pero se deben a proliferaciones excesivas de ciertas células en la piel o en el iris.

Debido a la heterogeneidad alélica, es complejo realizar un diagnóstico con técnicas moleculares.

Mecanismo de dominancia

Neurofibromina: proteína con actividad GTPasa, pero también interacciona con otra proteína que se llama protooncogen Ras (favorece la división celular), inactivándola. La proliferación se produce de forma adecuada en nuestras células cuando ambas proteínas interaccionan y regulan la división de las células que provocan la pigmentación de nuestra piel e iris. Por eso se producen estas manchas cuando hay una mutación en el gen que codifica para esta proteína.

Dominancia: insuficiencia funcional del producto haploide.

TEMA 7: AMPLIACIÓN DEL ANÁLISIS MENDELIANO

Excepciones a Mendel. Interacciones génicas (epistasias). Genes letales. Penetrancia y expresividad.

1. VARIACIONES DE LA DOMINANCIA

Formas distintas de interacción de los alelos de un gen: casos en los que la dominancia de un gen no es total sobre el alelo recesivo.

Herencia intermedia (dominancia parcial o dominancia incompleta)

Fenotipos intermedios a los de la generación parental: no quiere decir que sea el 50%, pero es intermedio entre el dominante y recesivo (entre los dos homocigotos).

Caso típico: **Don Diego de Noche**, al mezclar rojas (RR, homocigoto dominante) y blancas (rr, homocigoto recesivo) dan sólo flores rosas (Rr, heterocigotos). Es decir, aunque cabría esperar que fueran todas rojas (dominante), lo que presentan es un fenotipo intermedio. Desde el punto de vista del genotipo, se sigue cumpliendo Mendel. Ahora bien, en lo que respecta al fenotipo, aparece un fenotipo nuevo. Esto se puede explicar por el **efecto dosis**: el heterocigoto tiene menos carga genética del alelo dominante.

-Siempre que el número de alelos sea inferior al número de fenotipos que estamos observando, es muy probable que estemos ante un caso de herencia intermedia. Habrá que comprobarlo con la chi-cuadrado.

Codominancia

En la primera generación filial, los individuos heterocigotos presentan simultáneamente el fenotipo de la generación parental. Un ejemplo muy típico es el de los grupos sanguíneos: sistema AB0.

A=B>0. Grupo A (presenta antígenos A), grupo B (presenta antígenos B), grupo AB (presenta antígenos A y B), grupo 0 (ni antígeno A ni B).

2. SERIES ALÉLICAS

Es la regla más que la excepción. Entre los alelos pueden existir relación de dominancia, codominancia o herencia intermedia. El **comportamiento de los alelos, considerados dos a dos es estrictamente mendeliano** (aunque un gen pueda tener más de dos alelos que lo determinen. Un gen puede estar definido por hasta 15 alelos). Sólo pueden expresarse dos alelos, aunque eso no quiere decir que los genes sólo tengan dos alelos, sino que puede haber múltiples alelos posibles.

Ejemplos de series alélicas: forma de la cresta de las aves, color de los ojos de *Drosophila*, hemoglobina (anemia, normal, y anemia por causa del ambiente: baja concentración de oxígeno, que se da ya para siempre), sistema AB0.

3. INTERACCION GÉNICA

Dos genes están involucrados en la misma característica fenotípica, dos genes interaccionan entre sí y determinan un mismo carácter.

Dos grandes tipos fundamentales:

1. Sin modificación de la proporción 9:3:3:1 -> sólo se observan más fenotipos de los esperados.
2. EPISTASIA: Sí hay modificación.

Si ocurre una interacción genética fuerte, tanto el alelo dominante como el recesivo de un gen o de los dos genes va a suprimir o bloquear la expresión del otro gen.

Existen dos grupos de epistasias:

- Simples (alelo dominante/recesivo de un gen bloquea la expresión del otro gen)
- Dobles (dos alelos dominantes o recesivos, un dominante y un recesivo de cada gen)

1. Sin modificación de la proporción 9:3:3:1

Ejemplo: color de la serpiente del maíz.

Dos genes:

- Gen O (naranja) > o (albino)
- Gen B (negro) > b (albino)

OOBB (naranjas y negras) x oobb (albinas)

F1: TODOS: OoBb (naranjas y negras) x OoBb (naranjas y negras)

F2:

- 9/16: naranjas y negros O- B-
- 3/16: negros oo B-
- 3/16: naranjas O- bb
- 1/16: albinos oobb

Cuando tenemos el alelo dominante de un gen y el recesivo del otro: aparece sólo el fenotipo del alelo dominante.

2. Epistasia

Interacción génica en la que un gen (gen epistático) enmascara o suprime la expresión de otro gen (hipostático) (que influye en la misma característica fenotípica/mismo carácter).

A. EPISTASIA SIMPLE DOMINANTE. 12:3:1

El alelo dominante de un gen (o pareja alélica) suprime la acción del otro gen (o pareja alélica).

Ejemplo: color del fruto de la calabaza.

Dos genes A y B. Tres fenotipos: amarilla, verde, blanca.

B>b (amarillo>verde)

A>a (A inhibe la formación del color) = blanca. Sólo con el homocigoto recesivo del a, tendremos pigmentación, amarilla o verde, dependiendo del gen B.

PROPORCIÓN PARA EL CRUCE AaBb X AaBb, cambia.

- 9/16: sin color: blancos A- B-
- 3/16: sin color: blancos A- bb
- 3/16: amarillo aaB-
- 1/16: verde aabb

Proporción: 12:3:1

B. EPISTASIA SIMPLE RECESIVA 9:3:4

El alelo recesivo de una pareja alélica suprime la acción de la otra pareja alélica.

Ejemplo: color del pelo en la raza de perro Labrador.

$B > b$ (Negro > marrón)

$E > e$ (ee inhibe la deposición del color en el pelo, pelaje "albino", amarillento)

PROPORCIÓN PARA EL CRUCE $BbEe \times BbEe$, cambia.

- 9/16: negros: B-E-
- 3/16: marrones: bbE-
- 3/16: blancos: B-ee
- 1/16: blancos: bbee

Proporción: 9:4:3

C. EPISTASIA DOBLE DOMINANTE 15:1

La presencia de cualquiera de los alelos dominantes (de los dos genes) proporciona el fenotipo esperado.

Ejemplo: forma de las hojas en la planta bolsa de pastor.

A y/o B = fenotipo triangular

aabb = fenotipo oval

PROPORCIÓN PARA EL CRUCE $AaBb \times AaBb$, cambia.

- 9/16: triangular: A-B-
- 3/16: triangular: A-bb
- 3/16: triangular: aaB-
- 1/16: oval: aabb

Proporción: 15:1

D. EPISTASIA DOBLE RECESIVA 9:7

Genes complementarios: el alelo recesivo de ambos genes actúa como epistático: el del c sobre el D, el del d sobre el C. Cuando sólo haya uno recesivo, habrá color. Siempre que tengamos el doble recesivo de alguno de ellos, no habrá color. Sólo en homocigosis recesiva ejerce epistasia.

Dos genes $C > c$ (albino)

$D > d$ (albino)

Cruzamos: CCpp (albino) x ccPP (albino)

Proporción para el cruce: CcPp (color) x CcPp (color) RETROCRUZAMIENTO

- 9/16: C-P- (color)
- 3/16: C-pp (albinos)
- 3/16: ccP- (albinos)
- 1/16: ccpp (albinos)

Proporción: 9:7

E. EPISTASIA DOBLE DOMINANTE Y RECESIVA 13:3

El alelo dominante de uno de los genes y el recesivo del otro gen originan el mismo efecto. En esas condiciones son epistáticos del otro gen.

Ejemplo: el color de las plumas de las aves.

Dos genes:

- I (albino) > i (color)
- C (color) > c (albino)

Proporción para el cruce: liCc (color) x liCc (color) RETROCRUZAMIENTO

- 9/16: C-I- (albinos)
- 3/16: C-ii(color)
- 3/16: ccl- (albinos)
- 1/16: ccii (albinos)

Proporción: 13:3

EPISTASIA EN HUMANOS

A. HIPERCOLESTEROLEMIA

Una muy conocida es el del gen que codifica el receptor de las LDL: hipercolesterolemia familiar. Existen un gen en el brazo largo del cromosoma 13, que, cuando tenemos el alelo dominante de este gen, ejerce epistasia sobre el gen que codifica para el receptor de la LDL. (epistasia simple dominante).

Trascendencia: si tiene el alelo dominante y es normal, sin mutación del gen de la LDL, su metabolismo va a estar alterado, va a repercutir en su transporte de colesterol, lo que lo convierte en un individuo con unos síntomas similares a la hipercolesterolemia familiar.

Con hipercolesterolemia familiar y el alelo dominante, va a haber un fenotipo de la enfermedad más leve (habrá una alteración en el transporte del colesterol, pero no será tanto como si la persona tuviera el gen normal. Puede que compense un poco).

Existen varias mutaciones, pero en definitiva lo que pasa es que cuando el gen del R-LDL está mutado el colesterol no entra en la célula (produce una proteína truncada o no la produce). La célula "siente" que no hay colesterol en sangre, así que lo sintetiza endógenamente, a partir de Acetil-CoA, que expulsa al exterior celular. De esta forma, se empieza a acumular, pues no se absorbe el que llega al organismo y encima se produce más.

B. GRUPOS SANGUINEOS: FENOTIPOS BOMBAY (epistasia simple recesiva)

Cruce AA x AB y sale hijo O. ¿Cómo? Hay otro antígeno de membrana aparte de los A,B,O: el gen H, que permite (cuando presenta el alelo dominante) o impide (cuando la persona es homocigota recesiva) expresar los antígenos A y B. Con el genotipo hh, fenotípicamente sale del grupo O, pues su presencia impide que se expresen los antígenos.

Es muy importante: estos individuos sólo pueden hacerse transfusiones con otros individuos Bombay.

4. GENES LETALES

Su presencia en el genotipo bloquea o dificulta el desarrollo normal del individuo, produciéndole la muerte antes de alcanzar la madurez sexual.

Clasificación según:

- Grado de viabilidad
 - Letal: 100%
 - Subletal: alteraciones en el organismo pero no provoca la muerte per se.
 - Semiletales: 50-90% mortalidad
 - Detrimentales: menos del 10% mortalidad.
- Efecto ambiental
 - Letales condicionados: por ejemplo en *Drosophila*, por efecto de la temperatura.
- Localización
 - Autosómicos
 - Ligados al sexo: en cromosomas del par sexual.
- Dominancia
 - Letales dominantes: el alelo dominante causa el efecto letal.
 - Letales recesivos
 - Dominantes con efecto letal recesivo

Letales dominantes

Aquellos que producen un efecto letal en simple dosis (en homocigosis y heterocigosis).

Ejemplo: Enfermedad de Huntington.

Letales recesivos

Son los más frecuentes, y originan un efecto letal en homocigosis recesiva. Ejemplos: Tay-Sachs y fibrosis quística.

Genes dominantes con efecto letal recesivo

Letales en recesividad (en homocigosis), pero se comportan como dominantes sobre el fenotipo.

Es decir: AA^L : heterocigoto, viable. Es dominante en heterocigosis.

$A^L A^L$: no viable. Es letal en homocigosis.

Ejemplos:

A. Pelaje de ratones

-Agutí: AA // Amarillos: $AA^L \rightarrow A^L A^L$: letal

Cruce $AA^L \times AA^L$, en vez de proporción 2:1:1, salía proporción 3:1, pues el individuo homocigoto recesivo no es viable.

B. Gatos Manx (falta de cola)

En heterocigosis (MM^L) no tienen cola. En homocigosis: letal. Si no poseen el alelo letal, son normales.

C. En humanos: Polidactilia

Polidactilia (típico del síndrome de Patau). Hay distintos grados: también ejemplo de penetrancia y expresividad.

5. PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD

-**Penetrancia**: proporción de individuos con un genotipo determinado que manifiestan el fenotipo asociado a ese genotipo.

-**Expresividad**: grado en el que un determinado genotipo se expresa a nivel fenotípico.

Si tenemos en cuenta el ambiente u otros factores externos, la penetrancia y expresividad pueden cambiar, **pueden ser variables**. Por ejemplo, en *Drosophila*, sólo se expresan algunos genes en un rango concreto de temperatura. Fuera de ese rango, no se expresan, por lo que su penetrancia y expresividad son 0. La mera presencia de un gen, no garantiza su expresión.

TEMA 8: HERENCIA LIGADA AL SEXO

1. Determinación genética del sexo

-Mamíferos: **Sistema XY**. Hembra XX, macho XY

-Aves y algunos peces: **Sistema ZW**. Hembra ZW, macho ZZ

-Insectos: **Sistema X:A (en diploides)**. Hembra XX, macho X-

En ocasiones no están implicados "cromosomas" sexuales en la determinación del sexo o, por ejemplo, dependiendo del equilibrio que se alcance entre los cromosomas somáticos y sexuales, se pueden silenciar genes y determinar de forma distinta el sexo.

En mamíferos

Embriones en origen todos hembra, y llega un momento en el desarrollo embrionario (2 meses en humanos, 10 días en ratón y 29 días en vaca, por ejemplo) en el que, si está presente el cromosoma Y, **empieza a desarrollarse el testículo** gracias a la acción de las **células de Leydig**, que comienzan a secretar testosterona y el embrión se desarrolla como un individuo macho. ¿Qué determina la formación del testículo? El **gen SRY** (sexo reverso en cromosoma Y), ubicado, como indica su nombre, en el cromosoma Y.

Si por lo que sea (mutación del tipo que sea) el gen no está presente: no se desarrolla como macho.

Drosophila y el efecto dosis de cromosomas sexuales en la determinación del sexo.

Se establece un **equilibrio**, una **relación entre el número de cromosomas X/nº de dotaciones cromosómicas**.

- Si esta **relación es 1**: embrión será una **hembra**. (si fuera relación mayor que uno: metahembra) [Por ejemplo, las hembras en mamíferos (2n): XX -> relación ½]
- Si esta **relación es 0'5 o menor**: el embrión será **macho** (metamacho cuando es menor). [Por ejemplo, los machos en mamíferos (2n): XY -> relación ½]
- Si esta relación está **entre 0'5 y 1**: el embrión será **intersexo**. Tiene órganos de ambos sexos. No llega a ninguna de las relaciones anteriores.

¿Cuáles son las repercusiones?

En mamíferos, si tiene cromosoma Y (sin mutación en ningún caso) es macho. En insectos, tiene que ver con el equilibrio entre cromosomas X y autosomas (si vale 1 o 0'5). De ahí las diferencias en el fenotipo a pesar de contar con el mismo genotipo. Es decir:

Cuando Drosophila tiene 2n:

- XX: relación 1. Hembra
- XY: relación ½ . Macho
- XXY: relación 1. Hembra (sería macho en mamíferos)
- XO: relación ½ . Macho (sería hembra en mamíferos)

Cuando Drosophila tiene 3n:

- XYY: relación 1/3. Macho. (metamacho)
- XXY: relación 2/3. Intersexo
- XXX: relación 1. Hembra

2. Compensación de la dosis genética

Cuando hay un exceso de información, el organismo trata de compensarlo. Es un proceso desarrollado en los organismos en los que las hembras y machos difieren en el número de cromosomas sexuales (cromosomas X). Trata de eliminar la diferencia en el número de dosis de genes ligados a dicho cromosoma. De esta forma, los productos de los genes ligados al sexo están representados en cantidades equivalentes en machos y en hembras. Se han descrito tres mecanismos diferentes (estudiados en organismos modelo):

1- *Drosophila melanogaster*

- Dos cromosomas X de las hembras son activos.
- **Hipertranscripción** en machos de su único cromosoma X. La célula intenta hacer más copias de los genes contenidos en ese cromosoma para igualar lo que se está transcribiendo en la hembra.

2- *C. elegans*

- **Hipotranscripción** de los dos cromosomas X de la hembra. No hay ningún tipo de inactivación, todo se transcribe, en mayor o menor medida.

3- Mamíferos

- Inactivación de uno (o de varios) de los cromosomas X de la hembra. Los genes localizados en ese cromosoma no se transcriben. Hay un mecanismo para conseguir eso:

Corpúsculo de Barr: cromatina más compactada, pues no se transcribe. Manteniendo el cromosoma más compactado, se dificulta su transcripción.

Nº corpúsculos de Barr = nº cromosomas X – 1. Se inactivan todos los cromosomas X presentes en la célula menos 1.

Al estudiar células en interfase, se observaba que, en la cara interna de la membrana nuclear, una zona se mantenía más intensamente teñida, lo que significa que esa **cromatina está más condensada y no se transcribe**. A eso se le llamó corpúsculo de Barr.

En el cromosoma X hay una región: **Xic** que es el **centro de inactivación del cromosoma X**. Está regulado por una serie de genes. Los mecanismos moleculares son complicados y algunos de ellos son aún desconocidos, pero fenotípicamente se reconoce claramente.

Que se inactive el cromosoma de origen paterno o materno depende de cuál se inactive en una célula de la que deriven el resto: todas las células que deriven por mitosis de esa célula, inactivan ese cromosoma, se inactiva el mismo. **En un momento determinado del desarrollo embrionario es cuando se produce esa inactivación de uno de los cromosomas. Puede haber un tiempo en el que efectivamente hay una diferencia de dosis genética.** Y eso es lo que puede explicar las deficiencias que presentan los afectados por el síndrome de Turner o Klinefelter. Depende de la especie que ese momento de inactivación se produzca antes o después. Por último, **esta inactivación se produce al azar:** no en todas las células se inactiva el cromosoma del mismo origen: en algunas de origen paterno y en otras de origen materno.

Mosaicismo en hembras de mamíferos:

Mosaico: del mismo cigoto vs **quimera:** vienen de la fusión de dos cigotos.

Las hembras de mamífero se consideran mosaicos. Lo que hace que hembras o machos se consideren mosaicos: células del organismo que está expresando genes distintos. Por eso a las hembras se les considera mosaicos. **A los machos también se le puede considerar un mosaico, si el macho es XXY y heterocigótico para ese gen.**

*Hay machos que son XX: tienen el gen SRY.

- Gatas Carey

Gen ligado al cromosoma X que controla el color del pelo: O naranja > o negro

Fenotipo: naranja, negro, carey

Genotipo: $X^O X^O$ ó $X^O Y$ / $X^o X^o$ o $X^o Y$ / $X^O X^o$

¿Por qué en esa última opción hay partes que expresan el color naranja y otras negras? Hay **zonas que expresarán el color naranja (tienen inactivo el cromosoma X con el alelo para negro)** y **zonas negras (tienen inactivado el cromosoma X con el gen que sintetiza el pigmento naranja)**. **Fenotipo a parches:** las células con el mismo gen inactivado que se mantienen juntas.

- Displasia ectodérmica anhidrótica

En recesividad el gen causa ausencia de glándulas sudoríparas: es semejante al caso de los gatos. Las hembras heterocigotas tienen un fenotipo a parches. **Manifestación fenotípica de que esa inactivación está ocurriendo de forma azarosa.**

3. Herencia ligada al sexo

Herencia de los caracteres que se encuentran localizados en los cromosomas sexuales. Los distintos pedigrís o genealogías y sus comportamientos nos permiten discernir si los genes se sitúan en los cromosomas sexuales.

- SEXO HOMOGAMÉTICO: sexo que tiene dos cromosomas sexuales homólogos. Todos los gametos son iguales respecto al cromosoma sexual que portan. En el caso de los mamíferos, el sexo homogamético es la hembra, mientras que en las gallinas, es el macho (ZZ, frente a hembras ZW).

- SEXO HETEROGAMÉTICO: sexo que tiene los cromosomas sexuales diferentes.

Al comparar los dos cromosomas sexuales (en el caso de mamíferos, X vs Y):

- **Región diferencial del cromosoma X:** muy grande, no presente en el Y.
- **Región diferencial del cromosoma Y:** no presente en el X. **Información sólo** relacionada con la “**masculinidad**” y es mucho más pequeño, que contiene **gran cantidad de DNA de secuencia repetida**, que no codifica. Por eso cuando se inactiva el X no hay el “doble de información” que en las hembras.
- **Región homóloga** (región **pseudoautosómica** de los cromosomas sexuales): presente en ambos. Para los genes localizados en esta región se tienen dos copias. Se comportan como si estuvieran localizados en autosomas a la hora de heredarse.
¿Qué sucede con esta región si se inactiva todo el cromosoma X? **Esta región del cromosoma X se mantiene protegida de la inactivación. Si no, los machos tendrían dos copias para estos genes, pero la hembra uno.**

-**Machos son hemigoticos para los genes localizados en la región diferencial del X:** XY. Estos genes no pueden ser ni homocigotos ni heterocigotos. **Sólo tienen una copia.**

- **HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X:** genes localizados en la **región diferencial del cromosoma X.**

- **HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA Y:** genes localizados en la **región diferencial del cromosoma Y.**

Sin embargo, muchas veces, cuando se habla de herencia ligada al sexo, no es necesario que se hable de que está ligada al cromosoma X, pues **en el cromosoma Y (región diferencial) no se han descrito genes que no tengan que ver con las características masculinas.**

Recesivo ligado al X

Ejemplos: hemofilia, daltonismo, Duchenne, femineización testicular (Síndrome de Insensibilización Androgénica → genotipo XY pero fenotipo intermedio entre hembra y macho).

Cuando es recesivo ligado al X, suele saltarse generaciones y se espera que la mayor parte del número de individuos que lo presentan son machos.

¿Por qué ocurre? Cruzamientos más probables (teniendo en cuenta que la probabilidad de estar enfermo es muy baja):

- Macho enfermo y hembra sana: $X^D X^D \times X^d Y \rightarrow$ genotipo de la F1: $X^D X^d \ X^D X^d \ X^D Y \ X^D Y$
fenotipo: 100% individuos sanos, pero 100% hembras son portadoras.
- Macho sano y hembra portadora: $X^D X^d \times X^D Y \rightarrow$ genotipo de la F1: $X^D X^D \ X^D X^d \ X^D Y \ X^d Y$
fenotipo: 100% hembras sanas (50% portadora), 50% machos sanos y 50% machos enfermos.
- Macho enfermo y hembra portadora: salen las hembras enfermas. Esto es muy poco probable. Es más probable en el caso de familia en las que haya endogamia.

Dominante ligado al X

Estas son las características del pedigrí:

- Los machos afectados transmiten la condición a todas sus hijas, pero a ningún hijo.
- Las hembras afectadas transmiten la condición a la mitad de sus descendientes tanto machos como hembras

Ej: hipofosfatemia hereditaria.

Cruces más probables:

- Macho sano y hembra enferma (más probable que sea heterocigótica. Para ser homocigótica tendría que tener a los dos padres enfermos): $X^D X^d \times X^D Y$: genotipo de la F1: $X^D X^d \ X^D X^d \ X^D Y \ X^d Y$ fenotipo: 50% sanos 50% enfermos.
- Macho enfermo y hembra sana: $X^d X^d \times X^D Y$: genotipo $X^D X^d \ X^D X^d \ X^d Y \ X^d Y$ fenotipo: 100% machos sanos, 100% hembras enfermas.

Macho enfermo y hembra portadora: sale hembra enferma. Esto es muy poco probable. Es más probable en el caso de familia en las que haya endogamia.

Herencia ligada al cromosoma Y

Los genes de la región diferencial del cromosoma Y son heredados solamente por los descendientes machos (provenientes del progenitor macho). A excepción de los genes relacionados con la determinación del sexo, no se ha demostrado con claridad el ligamiento al Y de ningún fenotipo humano.

4. Influencia del sexo en la herencia

Genes localizados en autosomas, y que por la influencia hormonal del individuo ven modificada su expresión:

1. Herencia influenciada por el sexo

En algunos caracteres monogénicos la relación de dominancia entre los dos alelos depende del sexo. Ej: calvicie en humanos

AA: machos y hembras: calvos

aa: machos y hembras no calvos

Aa: machos calvos (una dosis es suficiente para el macho) y hembras no calvas

Otro ejemplo: ganado bovino y cuernos.

2. Limitación de la expresión del carácter con el sexo

Un carácter puede expresarse sólo en uno de los sexos- generalmente debido a la presencia o ausencia de una hormona.

Ejemplo: pubertad precoz limitada al varón.

TEMA 9: GENES LIGADOS

1. DESCUBRIMIENTO DEL LIGAMIENTO

La existencia de genes ligados se descubrió a principios del siglo XX, cuando al estudiar dos genes que controlaban dos caracteres distintos se encontraron desviaciones del 9:3:3:1. Es decir, se observaron características hereditarias que tienden a heredarse juntas (**grupos de ligamiento**).

Estos genes ligados se encuentran en el mismo cromosoma. Los genes que se transmiten de forma independiente, por el contrario, suelen estar localizados en cromosomas distintos, aunque puede darse el caso de que se encuentren tan alejados en el mismo cromosoma que se comportan como si estuvieran en distintos.

2. TIPOS DE CRUZAMIENTOS PARA EXPLICAR EL LIGAMIENTO

Al hacer cruces entre individuos diheterocigotos con la misma planta del guisante que utilizó Mendel en sus experimentos, Bateson y Punnett, no obtenían las proporciones esperadas (9:3:3:1). Morgan estudió estas desviaciones en *Drosophila* y se dio cuenta de que había caracteres que se heredaban juntos normalmente. Por ejemplo, los ojos púrpura y las alas vestigiales. Para analizarlo, planteó dos cruzamientos:

Color: A (rojo) > a (púrpura). Fenotipos: R y P

Longitud: B (normal) > b (vestigial). Fenotipos: N y V

Cruzamiento A

Gametos: AB ← **AABB (R y N) x aabb (P y V)** → Gametos: ab

F1: Gametos: AB, Ab, aB, ab (P=¼ cada uno) ← **AaBb (R y N) x aabb (P y V)** → Gametos: ab
(cruzamiento prueba)

F2: En teoría, esto es lo que debería observarse:

- AaBb (R y N): ¼
- Aabb (R y V): ¼
- aaBb (P y N): ¼
- aabb (P y V): ¼

Sin embargo, los experimentos de Morgan se desviaban de esta proporción:

	<u>AaBb</u> (R y N)	Aabb (R y V)	aaBb (P y N)	<u>aabb</u> (P y V)
Observados	1329	131	154	1195
Esperados	$2893 \times \frac{1}{4} = 723\frac{1}{4}$	$723\frac{1}{4}$	$723\frac{1}{4}$	$723\frac{1}{4}$

Con esta distribución, la χ^2 sale significativa: no cumple lo que cabría esperar.

Cruzamiento B

Gametos: Ab ← **AAbb (R y V) x aaBB (P y N)** → Gametos: aB

F1: Gametos: AB, Ab, aB, ab (P=¼ cada uno) ← **AaBb (R y N) x aabb (P y V)** → Gametos: ab
(cruzamiento prueba)

F2: En teoría, esto es lo que debería observarse (al igual que en el cruce A):

- AaBb (R y N): $\frac{1}{4}$
- Aabb (R y V): $\frac{1}{4}$
- aaBb (P y N): $\frac{1}{4}$
- aabb (P y V): $\frac{1}{4}$

Sin embargo, los experimentos de Morgan se desviaban de esta proporción:

	AaBb (R y N)	Aabb (R y V)	aaBb (P y N)	aabb (P y V)
Observados	157	965	1065	146
Esperados	$2333 \times \frac{1}{4} = 583\frac{1}{25}$	$583\frac{1}{25}$	$583\frac{1}{25}$	$583\frac{1}{25}$

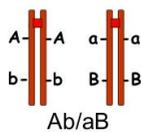
Con esta distribución, la χ^2 sale significativa: no cumple lo que cabría esperar.

Lo que se dedujo de estos cruces es que los genes que codificaban para esas características debían estar ligados y transmitirse conjuntamente. Si observamos atentamente, podemos darnos cuenta de que los fenotipos más comunes en el cruzamiento A, son precisamente los menos frecuentes en el B. Esto se debe a la diferencia en la generación parental y la forma en que están ligados los alelos en los gametos.

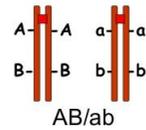
3. ACOPLAMIENTO Y REPULSIÓN

Fases en un dihíbrido

Repulsión o TRANS



Acoplamiento CIS



DISPOSICION DE ALELOS EN **AMBOS** CROMOSOMAS

En el cruce A, los genes están ligados en acoplamiento. Por ello, las clases más frecuentes en la F2 son las que corresponden a los gametos parentales (AB y ab).

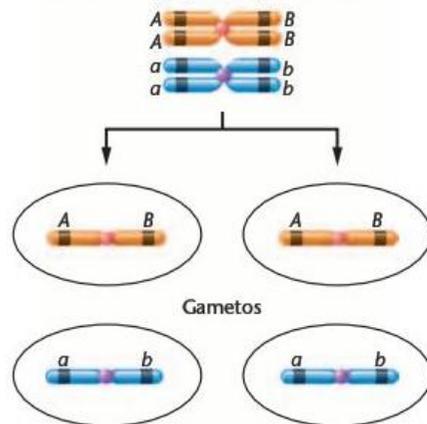
---A---B--- ---a---b---

En el cruce B, los genes están ligados en repulsión. Por ello, las clases más frecuentes en la F2 son las que corresponden a los gametos parentales (Ab y aB).

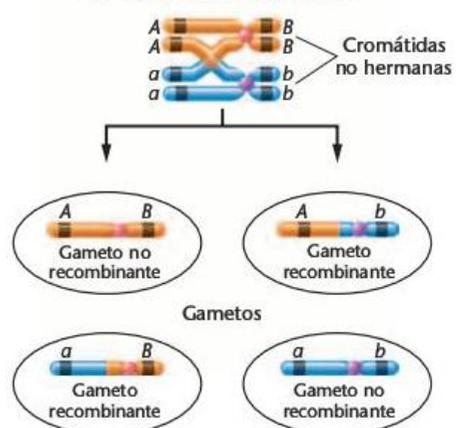
---A---b--- ---a---B---

En ambos casos, las clases menos frecuentes corresponden a aquellas en las que se ha producido **entrecruzamiento** a la hora de producir los gametos en la F1.

Ligamiento: dos genes en una sola pareja de homólogos; no hay intercambio



Ligamiento: dos genes en una sola pareja de homólogos; hay intercambio entre dos cromátidas no hermanas



4. LIGAMIENTO COMPLETO E INCOMPLETO

Ligamiento completo: Los genes están tan próximos que siempre se transmiten juntos los alelos que provienen del mismo progenitor. Aparecen 2 clases fenotípicas (1:1) correspondientes a las combinaciones parentales.

Ligamiento incompleto: Es el que ocurre generalmente, en el que aparecen 4 clases fenotípicas: 2 más frecuentes y 2 menos frecuentes. Al estar más alejados, los alelos pueden sufrir entrecruzamiento (formación de quiasmas) y generar dos gametos distintos a los parentales, que son los menos frecuentes. La probabilidad de entrecruzamiento es mayor cuanto mayor sea la separación entre los genes.

5. ENTRECruzAMIENTO Y FORMACIÓN DE QUIASMAS

Al darse entrecruzamiento entre las cromátidas de los cromosomas homólogos (Profase I de la meiosis), pueden generarse gametos distintos a los parentales, que reciben el nombre de **gametos recombinantes**. Esto permite que existan todas las clases fenotípicas que cabría esperar si los genes no estuvieran ligados, aunque las proporciones atípicas en que aparecen permiten determinar si este es o no el caso.

TEMA 10: CARTOGRAFÍA DEL GENOMA EN EUKARIOTAS I. MAPAS GENÉTICOS

1. FUNDAMENTOS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE UN MAPA GENÉTICO

La **cartografía** o mapeo (mapping) consiste en establecer distancias entre los genes utilizando un parámetro: la frecuencia de recombinación. Cuanto mayor es la distancia entre dos genes ligados, mayor es la probabilidad de que se produzca entrecruzamiento entre ellos (sólo entre cromátidas no hermanas): al medir la frecuencia de recombinación podemos determinar la distancia entre dos genes que estamos estudiando.

% de recombinación → medida de la distancia genética: **clases que vienen de gametos recombinantes/ total de descendientes**. Estamos hablando de frecuencias fenotípicas, pero nos referimos a gametos recombinantes.

-Individuo: AaBb. Genes independientes. Gametos: AB; Ab; aB; ab. 50% son Ab y aB.

```
---A---  ----B---  
-----  -----  
---a---  ----b---  
-----  -----
```

-Individuo: AaBb. Genes ligados por acoplamiento. Gametos: AB; Ab; aB; ab. El % cambia.

```
---A----B---  
-----  
---a----b---  
-----
```

Si en el 100% meiocitos (células en meiosis) se da entrecruzamiento, un quiasma entre a y b. El 50% como máximo son Ab y aB, **gametos recombinantes**, es decir, han sufrido entrecruzamiento. **La frecuencia máxima de recombinación es 0,5** (pues el entrecruzamiento se da entre cromátidas no hermanas, es decir, 2 de 4 totales en el bivalente). Si se produce en menos del 100% de los meiocitos, la frecuencia de recombinación será siempre menor que 0,5.

Cuando los genes ligados están tan lejos que en el 100% de las células se produce recombinación, la frecuencia de recombinación hace que estos genes se comporten como genes independientes. Algunos de los genes que Mendel estudió eran de este tipo: tuvo suerte.

-Cruce **AaBb x AaBb**. Genes ligados por **acoplamiento**.

```
---A----B--- Gametos: AB  
-----  
---a----b--- Gametos: ab  
-----
```

Individuos: AaBb (A); Aabb (B); aaBb (C); aabb (D)

Frecuencia de recombinación: (B+C)/(A+B+C+D)

Cruce AaBb x AaBb. Genes ligados por **repulsión**.

---A----b---- Gametos: Ab

 ---a-----B---- Gametos aB

Individuos: AaBb (A); Aabb (B); aaBb (C); aabb (D)

Frecuencia de recombinación: (A+D)/(A+B+C+D)

Un ejemplo: Cruce AaBb x aabb. 360 totales.

	AaBb	<u>Aabb</u>	<u>aaBb</u>	aabb
ESPERADOS	90	90	90	90
OBSERVADOS	140	38	32	150

Chi-cuadrado: $135'2$, superior a 7,8 (para 3 grados de libertad, pues hay 4 fenotipos). Se trata de genes ligados: en acoplamiento. Los gametos menos frecuentes son Ab y aB, que se corresponden con los que serán fruto de la recombinación.

Frecuencia de recombinación: $(32+38) / 360 = 19'4\%$. A mayor frecuencia, los genes están más lejos.

2. ENTRECruzamiento DE TRES PUNTOS

Vamos a hacer un mapa considerando tres genes (ligamiento entre tres loci), que nos va a permitir ubicarlos (distancia entre ellos, con la frecuencia de recombinación) y determinar el orden en que están los genes en el cromosoma.

Si, por ejemplo, tuviéramos 3 genes con las siguientes frecuencias de recombinación: Distancia entre A y B: 5% de recombinación. Distancia entre A y C: 3% de recombinación.

El mapa podría ser de dos formas: A—C----B ó C---A-----B. A partir de unas sencillas relaciones, vamos a poder determinar antes qué caso nos encontramos.

Antes de ello, cabe hacer una aclaración sobre las notaciones empleadas:

- bbppcc: general, podrían ser o no independientes.
- b/b p/p c/c: son independientes. La barra distingue entre los cromosomas homólogos.
- bpc/bpc: están ligados. En un mismo cromosoma homólogo (a un lado de la barra), están los tres genes.

CRUCE: (en moscas b+, alelo dominante=alelo salvaje)

BBPPCC x bbppcc => BbPpCc x bbppcc (2º: cruce prueba):

8 tipos de gametos del BbPpCc, 1/8 cada uno si los genes no están ligados: BPC; BpC; BpC, Bpc, bPC, bPc; bpC; bpc

- Si el ligamiento entre los genes es completo (en acoplamiento), sólo puede producir estos gametos: BPC y bpc, con un medio de probabilidad para cada uno.

Tipos de gametos del bbppcc: bpc (100%)

Al hacer el cruzamiento: total 15000.

	<u>bbppcc</u>	bbppCc	bbPpcc	bbPpCc	Bbppcc	BbppCc	BbPpcc	<u>BbPpCc</u>
ESPERADOS	1875	1875	1875	1875	1875	1875	1875	1875
OBSERVADOS	5617	1383	72	367	388	60	1412	5710

Se ve que hay dos clases fenotípicas **mucho más frecuentes** que tienen números similares, y otras dos **mucho menos frecuentes**, con números parecidos. Otras dos clases **menos frecuentes que las mayoritarias**, también con número parecidos y otros dos algo menos frecuentes. Se pueden agrupar las clases de dos en dos. Se pueden agrupar en 4 grupos, de más a menos frecuentes.

Se hace chi-cuadrado, sale muy significativa, son genes ligados. Calculamos las distancias, partiendo de genes ligados en acoplamiento (pues las más frecuentes nos indican los gametos no recombinantes: bpc y BPC):

---B---P---C---

---b---p---c---

b-p: son recombinantes: Bbpp ; bbPp

- Frecuencia: $(72+367+388+60) / 15000 = 5,9\%$ de recombinación

p-c: son recombinantes: Ppcc; ppCc

- Frecuencia: $(1383+72+60+1412)/15000 = 19,5\%$ de recombinación

b-c: son recombinantes: Bbcc; bbCc

- Frecuencia: $(1383+367+388+1412)/ 15000 = 23,7\%$ de recombinación

b-----p-----c

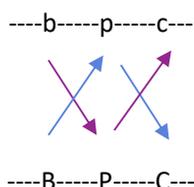
|<-----23,7----->| Pero $19,5 + 5,9 = 25,4$.

Sale mayor que cuando consideramos los dos genes más alejados. ¿Por qué? ¿Qué no estamos teniendo en cuenta? **Que haya un doble quiasma. Los dobles quiasmas suponen que no se consideran recombinantes**, cambian y vuelven a cambiar quedándose como si no hubiera habido recombinación. Las distancias que se calculan entre genes cercanos son más precisas que si lo calculamos con los genes que están alejados, pues cuanto más lejos, más posibilidad hay de que se den dobles quiasmas. De media como mucho en un cromosoma se dan 4 quiasmas.

Mapa genético de tres loci (Loci=genes, cuando se conoce la ubicación)

1- **El gen que está en el centro se puede determinar mirando los dobles recombinantes.**

En el ejemplo: Las clases más frecuentes son las parentales, en estas no ha habido recombinación, están compuestas por los gametos parentales tal cual. Las segundas más frecuentes son las que han sufrido un quiasma entre p y b. Las siguientes, son fruto de un sólo quiasma también. Las menos frecuentes son BbppCc (60); bbPpcc (72). Estos son fruto de la doble recombinación: un doble quiasma para dar lugar a BpC y bPc.



Esto nos permite ver qué gen está en el medio. Si cambiamos el orden de los genes en el cromosoma y hacemos una doble recombinación, no salen las mismas clases menos frecuentes.

- 2- **La distancia más grande determina los loci de los extremos.**
- 3- **bpc o cpb: no sabemos cómo ubicarlos respecto al centrómero.**
- 4- **La distancia entre los loci dos a dos es mayor que la calculada entre los loci de los extremos:** las distancias de mapa más exactas son las que se establecen entre loci ligados muy próximos.

3. INTERFERENCIA Y COINCIDENCIA

- **COEFICIENTE DE COINCIDENCIA** = $\frac{n^{\circ} \text{ de dobles recombinantes observados}}{n^{\circ} \text{ de recombinantes esperados}}$

(Con nº de recombinantes esperados= multiplicación de las frecuencias x total de individuos)

Si es menor que 1, quiere decir que la presencia de determinados quiasmas influye para que no se produzca otro en un lugar próximo.

- **COEFICIENTE DE INTERFERENCIA** = $1 - \text{coeficiente de coincidencia}$

Mide la reducción del número de dobles quiasmas observados, en relación a los esperados, pues, que se produzca un quiasma en un punto determinado puede impedir o dificultar que se produzca otro quiasma en las proximidades.

En el ejemplo:

$$C = \frac{72+60}{0'059 \cdot 0'195 \cdot 15000} = 0'76 \text{ Sólo hemos observado el 76\% de los dobles quiasmas que cabría esperar.}$$

$$I = 1 - C = 0'24 \text{ Hay un 24\% de interferencia}$$

4. MAPA DE LIGAMIENTO O MAPA GENÉTICO

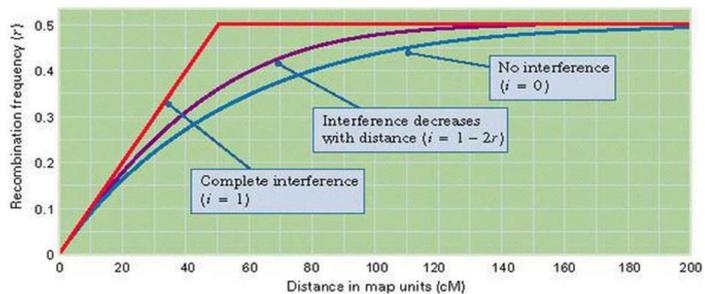
Los mapas genéticos, como ya hemos explicado, se establecen a partir de las frecuencias de recombinación, de forma que relacionamos directamente la frecuencia de recombinación con la distancia genética.

De esta forma, la **unidad de mapa** (unidad de medida de mapa genético) equivale a la distancia entre dos genes para la que uno de cada 100 productos de la meiosis resulta ser recombinante. La unidad se denomina **centimorgan (cM)**.

1 unidad de mapa = 1 cM = frecuencia de recombinación de 0'01 (1%)

Como hemos dicho, la relación que establecemos entre F. R. y distancia entre genes es directa, pero esto sólo se cumple hasta el 5% de frecuencia de recombinación (pues se incurre en una infravaloración al no considerar dobles quiasmas). A partir de ahí, la relación cambia, y debe corregirse mediante **funciones de mapa**.

Una función de mapa es, pues, una función matemática que relaciona la frecuencia de recombinación y la frecuencia genética. Algunas de estas funciones son, por ejemplo, las funciones Haldane y Kosambi.



TEMA 12: CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA DE POBLACIONES

1. CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA DE POBLACIONES

Desde los tiempos de Mendel (y en realidad, desde que existen la agricultura y la ganadería) se ha intentado conseguir mejores cosechas y animales, seleccionando artificialmente aquellos individuos con mejores características. Para conseguirlo, se hace necesario comprender la naturaleza y el origen de las distintas especies y razas. Las leyes de Mendel por sí solas, no permiten explicar la evolución, y se hace necesario recurrir a la **genética de poblaciones**. Pasamos de hablar **de pedigree a hablar de población**.

- **Población:** Conjunto de individuos (de la misma especie) que viven en un área geográfica determinada y que real o potencialmente son capaces de reproducirse entre sí y por tanto comparten un conjunto de genes.

La **evolución** se define como el cambio de una población a lo largo del tiempo. La población es la **unidad más pequeña que puede evolucionar**.

La **Teoría de la Evolución de Darwin** tiene tres principios fundamentales:

1. **Principio de variación:** Entre los individuos de una población hay variación en cuanto a morfología, fisiología, comportamiento
2. **Principio de herencia:** Los descendientes se parecen a sus progenitores más de lo que se parecen a otros individuos no emparentados.
3. **Principio de selección:** En un ambiente concreto, algunas formas tienen más éxito que otras en cuanto a su supervivencia y reproducción.

El **requisito principal** para que se produzca la evolución es la **existencia de variación**. Otro concepto importante es que **la selección puede provocar un cambio en la composición de una población**.

La **genética de poblaciones** consiste en el estudio de la **variación genética** dentro de las poblaciones. Implica el examen y creación de **modelos matemáticos** para explicar los cambios en las **frecuencias de alelos** en las poblaciones en espacio y tiempo.

Las características genéticas que estudia (**estructura genética**) son:

- **Acervo o pozo genético:** las distintas variantes que aparecen en una población en un momento determinado.
- **Frecuencias alélicas y genotípicas.** Las frecuencias alélicas o génicas se ven alteradas por las siguientes fuerzas: la **dinámica**, el **comportamiento** y, a la larga, nos permiten predecir cómo será la población en un **futuro**.

Para analizar todo esto, se hace necesario el **estudio de la variación**. Sólo podemos observar la variación fenotípica. Características que puedan resultar interesantes desde este punto de vista son la forma del cuerpo (determinar razas), las variaciones en la producción (leche, huevos,...) y la susceptibilidad a enfermedades.

La variación genética es lo que se conoce como **polimorfismo**. Para estudiarlo, existen distintos enfoques: en primer lugar se utilizaba la morfología (como hemos apuntado, es lo único que puede observarse). Más tarde se recurrió a la variación proteica (como en los grupos sanguíneos o la hemoglobina). Actualmente, lo más empleado (y más preciso) son los **polimorfismos del DNA**.

Los **polimorfismos del DNA** son distintas variantes genéticas que cumplen las siguientes características:

- **Genotipo = fenotipo** (herencia codominante)
- Son **marcadores neutros**: no proporcionan ninguna ventaja, pero permiten caracterizar las poblaciones (ejemplo: huella dactilar)
- Tienen **transmisión mendeliana**

Hay dos polimorfismos principales que se utilizan:

- **DNA microsatélites**
 - Pequeñas secuencias (1-4pb) repetidas en tándem un número variable de veces.
 - En intrones y DNA espaciador, raramente en secuencia codificante.
 - Detección por PCR, visualizándose por secuenciación o genotipado.
 - Son muy polimórficas (pueden tener entre 20 y 30 alelos).
- **SNPs** (single nucleotid polymorfism): Polimorfismo de un único nucleótido:
 - Mutación puntual en una posición nucleotídica concreta.
 - Es el polimorfismo más abundante en el genoma.
 - Detectados por PCR, arrays (-> se hibrida un DNA en pequeños trozos mediante la PCR y se analiza con un array, un dispositivo que posee sondas luminosas para cada SNP).

2. ESTIMACIÓN DE FRECUENCIAS FENOTÍPICAS, GENOTÍPICAS Y GÉNICAS

Conocer la estructura genética de una población nos permite conocer:

- Cuántas subpoblaciones tiene.
 - Cuáles son sus tamaños.
1. La cantidad y el patrón de su variación genética.
 2. Cómo se relacionan las subpoblaciones.
 3. Qué factores determinan las relaciones gen/genotipo o gen/fenotipo observadas (frecuencias génicas) en la población.
 4. Qué factores causan estas características y cuáles las mantienen.

Para estudiar la estructura génica recurrimos a las frecuencias (génicas, fenotípicas y genotípicas), que suelen expresarse en tanto por 1.

5. Las **frecuencias génicas o alélicas** son las proporciones de los diferentes alelos en cada locus (gen) presentes en la población. Describen como están **distribuidas las variantes de un locus** con efecto fenotípico distinguible en una población natural. Además, nos proporcionan la **variación genética existente** en una población e indican si los genotipos se distribuyen aleatoriamente en tiempo y espacio o hay patrones perceptibles. Las **poblaciones son dinámicas y reflejan los procesos que cambian la estructura genética** de la población.

Si por ejemplo, analizamos un SNP y encontramos lo siguiente:

	Alelo A	Alelo T
Población A	95%	5%
Población B	55%	45%

Ya sabemos que la población B es más variable que la A.

6. **Frecuencias fenotípicas:** proporciones o porcentajes de individuos de cada fenotipo que están presentes en la población.
 - Nº individuos de un determinado fenotipo/Nº total de individuos
7. **Frecuencias genotípicas:** proporciones o porcentajes de individuos de cada genotipo que están presentes en la población.
 - Nº individuos de un determinado genotipo/Nº total de individuos

Si por ejemplo, contamos con una población de escarabajos de las siguientes características para el gen marrón:

MM → marrón oscuro (5)

Mm → marrón claro (3)

mm → beige (2)

Total individuos: 10; Total alelos: 20

Las frecuencias serán las siguientes:

8. Fenotípicas: 0'5 marrón oscuro; 0'3 marrón claro; 0'2 beige
9. Genotípicas: 0'5 MM; 0'3 Mm; 0'2 mm
10. Génicas: $P(M) = 13/20 = 0'65$; $P(m) = 7/20 = 0'35$

Cálculo de frecuencias alélicas

1. CODOMINANCIA O HERENCIA INTERMEDIA (1 locus con 2 alelos)

LOCUS	FENOTIPO	INDIVIDUOS OBERVADOS
PepB (Peptidasa bovina: fijada en razas de Europa y polimórfico en zebú y razas mixtas)	11	96
	12	36
	22	2
		TOTAL: 134

Frecuencia génica para el alelo 1: $\frac{2 \cdot 96 + 36}{2 \cdot 134} = 0'85$

Frecuencia génica para el alelo 2: $\frac{2 \cdot 2 + 36}{2 \cdot 134} = 0'15$

2. CODOMINANCIA O HERENCIA INTERMEDIA (1 locus con más de 2 alelos)

LOCUS	GENOTIPO	INDIVIDUOS OBSERVADOS
INRA23	11	84
	22	3
	33	1
	12	18
	13	20
	23	5
		TOTAL: 131

Frecuencia génica del alelo 1: $p(1) = \frac{2 \cdot 84 + 18 + 20}{2 \cdot 131} = 0'79$

Frecuencia génica del alelo 2: $q(2) = \frac{2 \cdot 3 + 18 + 5}{2 \cdot 131} = 0'11$

Frecuencia génica del alelo 3: $r(3) = \frac{2 \cdot 1 + 20 + 5}{2 \cdot 131} = 0'10$

CODOMINANCIA O HERENCIA INTERMEDIA: GENERALIDADES

GENOTIPOS	NÚMERO DE INDIVIDUOS	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS
A1A1	n_1	$P(n_1/N)$
A1A2	n_2	$H(n_2/N)$
A2A2	n_3	$Q(n_3/N)$
	...	
Total	N	1

$$\begin{aligned} \text{Frecuencia alélica de A1} &\rightarrow p = P + \frac{H}{2} = \frac{2n_1+n_2}{2N} \\ \text{Frecuencia alélica de A2} &\rightarrow q = Q + \frac{H}{2} = \frac{2n_3+n_2}{2N} \\ p + q &= P + \frac{H}{2} + Q + \frac{H}{2} = P + H + Q = 1 \end{aligned}$$

IMPORTANTE: $p(A) = P(AA) + \frac{1}{2} H(Aa)$

-Las frecuencias alélicas oscilan de 0 a 1.

- Una población con una frecuencia alélica de 1 para un alelo: **población fijada** para ese alelo.
- Si la frecuencia de un alelo en la población es 0, el alelo se ha perdido.

-La suma de las frecuencias alélicas de los alelos de una población es 1.

ATENCIÓN: Aunque las frecuencias alélicas se pueden hallar a partir de las frecuencias genotípicas, las frecuencias genotípicas NO se pueden hallar a partir de las alélicas.

11. DOMINANCIA COMPLETA (1 locus con 2 alelos)

LOCUS	FENOTIPO	INDIVIDUOS OBERVADOS
A	A/→AA (P) ó Aa (H)	P + H
	aa	Q

$$p(\text{frecuencia alélica de A}) = P + H/2$$

$$q(\text{frecuencia alélica de a}) = Q + H/2$$

Pero no podemos calcular las frecuencias génicas, pues no conocemos P y H. Para calcularlas será necesario recurrir a la Ley de Hardy Weinberg (Equilibrio Hardy-Weinberg)

3. LEY DE HARDY-WEINBERG: EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG (E. H. W.)

Condiciones:

- Población infinita
- Panmixia (reproducción al azar)
- No selección (ventaja selectiva)
- No mutación
- No migración
- No deriva

Propiedades:

1. Las frecuencias alélicas predicen las frecuencias genotípicas.
2. En el equilibrio las frecuencias no cambian de generación en generación.
3. El equilibrio se alcanza con una generación de apareamiento al azar.

1. Genes autosómicos, codominancia

1. Las frecuencias alélicas predicen las frecuencias genotípicas

Frec. (A): p; Frec (a): q → Si consideramos que la población está en equilibrio, se pueden establecer las **frecuencias de Hardy-Weinberg**:

-p²=P probabilidad de que 2 gametos A se unan y frecuencia de homocigotos AA en la población.

-2pq= H frecuencias de los heterocigotos.

-q²= Q frecuencia de los homocigotos aa

2. En el equilibrio, las frecuencias se mantienen de generación en generación

GENERACIÓN	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS		
	A1A1	A1A2	A2A2
F ₀ = PARENTAL	P	H	Q
[p(A1) q(A2)]			
¿Cuáles serán las frecuencias genotípicas en la siguiente generación?			
F ₁	P'(p ²)	H'(2pq)	Q'(q ²)

¿Se mantienen las frecuencias alélicas de generación en generación?

$$p'(A1) = P' + H'/2 = p^2 + 2pq/2 = p^2 + pq = p(p+q) = p$$

$$q'(A2) = Q' + H'/2 = q^2 + 2pq/2 = q^2 + pq = q(p+q) = q$$

Ejemplo: comprobar el equilibrio

	P(AA)	H(AB)	Q(BB)	Total
Observados	73	52	9	N=34
Esperados	p ² xN= 73'4	2pq=51'5	q ² =9'1	

$$p = \frac{2 \cdot 73 + 52}{2 \cdot 34} = 0'74$$

$$q = \frac{2 \cdot 9 + 52}{2 \cdot 34} = 0'26$$

Aunque en este caso se ve claramente que está en equilibrio, deberíamos hacer **la χ²**, con los **grados de libertad como n^o de genotipos – n^o de alelos**.

3. El equilibrio se alcanza con una generación de apareamiento al azar.

	f(A/A)	f(A/a)	f(a/a)
X(n=300)	60	60	180

¿Está en EHW la población X?

$$X \rightarrow p = P + \frac{1}{2} Q = 0.2 + \frac{1}{2} 0.2 = 0.3; q = 0,7$$

OBS.	60	60	180
ESP.	p ² (27)	2pq(126)	q ² (147)

$$\chi^2 (114'96); g.l.=1 \rightarrow \text{sale significativa, no está en equilibrio}$$

¿Cuál serán las frecuencias genotípicas tras una ronda de cruzamiento al azar? **Dependerán únicamente de las frecuencias alélicas, no de los genotipos**. Esto es importante para el mantenimiento de la biodiversidad.

A/A	A/a	a/a
0'3 ² =0'09	2x0'3x0'7=0'42	0'7 ² =0'49

Estudio del equilibrio genético en una población: Planteamiento para más de dos alelos

Para dos alelos el desarrollo para el cálculo de frecuencias genotípicas se debe a $(p + q)^2$, que representa la combinación al azar de dos alelos, si fueran tres alelos el desarrollo sería:

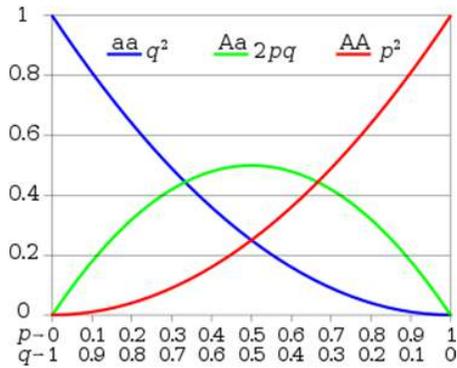
$$(p+q+r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr$$

Ej. Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa G6PDH en caballos (D,F,S)

Genotipos	DD	DF	DS	FF	FS	SS
nº individuos	n1	n2	n3	n4	n5	n6
	$p(D) = \frac{2n1+n2+n3}{2N}$ $q(F) = \frac{n2+2n4+n5}{2N}$ $r(S) = \frac{n6+n5+2n6}{2N}$					
F.G. esperadas	p^2	$2pq$	$2pr$	q^2	$2qr$	r^2
Genotipos						
Esperados	p^2N	$2pqN$	$2prN$	q^2N	$2qrN$	r^2N

EHW: FRECUENCIA DE HETEROCIGOTOS

- H máxima para $p=q=0.5$
- Para un alelo raro la frecuencia de heterocigotos es muy superior a la de homocigotos.
 - $q = 0.1 \rightarrow H/Q \approx 20$
 - $q = 0.01 \rightarrow H/Q \approx 200$
 - $q = 0.001 \rightarrow H/Q \approx 2000$



2. Genes autosómicos, dominancia completa

Estudio del equilibrio genético en una población: Dominancia completa

No se puede calcular exactamente porque no podemos clasificar genotipos. Se pueden estimar las frecuencias génicas suponiendo que el locus está en equilibrio genético. Es decir, vamos a suponer que las poblaciones están en equilibrio de Hardy-Weinberg. Realmente, la única que podemos calcular es la del homocigoto, pero asumiéndolo podemos calcular todas. En el ejemplo de las vacas alíen.

P	H	Q
$p^2 =$	$2pq$	$q^2 = 0'3$

$$p = 1 - q$$

$$q = \text{raíz de } 0'3 = 0'547$$

$$p = 1 - 0'547 = 0'453$$

$$H = 0'49$$

Aplicación: Estimar la frecuencia de individuos portadores de una enfermedad autosómica recesiva

Fibrosis quística: Incidencia: $1/1700 = 0.00059$

El gen afectado disminuye el transporte de cloruro en las células de los alvéolos pulmonares lo que provoca una disminución en la secreción de agua en la superficie celular. El resultado es un espeso moco que causa congestión en los pulmones. En las personas sanas las células epiteliales mueven el moco hacia las vías aéreas y hacia el sistema digestivo. De este modo los cuerpos extraños como las bacterias son eliminados de los pulmones.

Asumimos que está en equilibrio Hardy-Weinberg

Portadores: $H=0,047 = 1/21$

(4,7% población europea de origen caucasiano)

Ratio Portadores/enfermos: 79,66

Genes ligados al sexo (X)

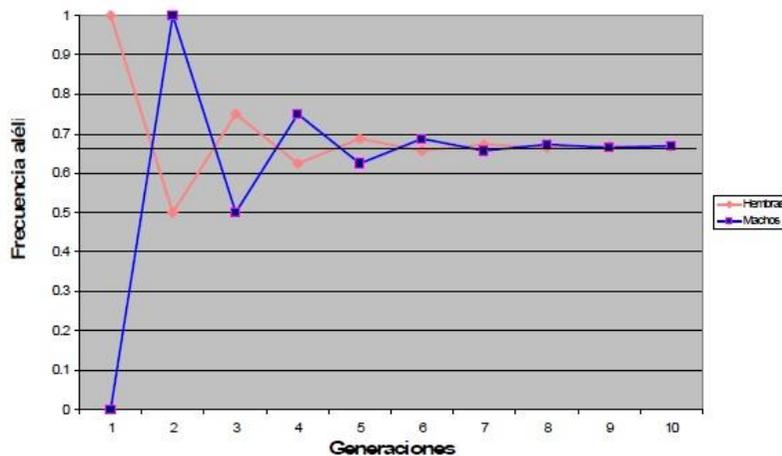
	HEMBRAS		MACHOS
XA_1XA_1	XA_1XA_2	XA_2XA_2	XA_1Y
P	H	Q	R
			XA_2Y
			S
p de hembras = $P + \frac{H}{2}$		p de machos = R	
q de hembras = $Q + \frac{H}{2}$		q de machos = S	

En un apareamiento al azar con igual número de machos que de hembras, existe un cromosoma X en los machos y dos cromosomas X en las hembras, por tanto la frecuencia de la población (promedio) será:

$$p = \frac{1}{3} p \text{ de machos} + \frac{2}{3} p \text{ de hembras} = \frac{1}{3} R + \frac{2}{3} (P + \frac{H}{2}) = \frac{1}{3} (R + 2P + H)$$

Si $p_{\text{machos}} \neq p_{\text{hembras}} \rightarrow$ No hay equilibrio genético

-El equilibrio genético **no** se alcanza con una generación de multiplicación al azar.



Si partimos de una población con las hembras fijadas para X^A y los machos fijados para X^a :

$X^A X^A \times X^a Y \rightarrow$ el 100% de los machos de la siguiente generación será X^A , es decir, la frecuencia génica de A será 1. La frecuencia en el caso de las hembras será 0'5 (todas heterocigotas).

- Los machos siempre van a tener la frecuencia de las hembras de la generación anterior.
 - Las hembras van a tener la media entre machos y hembras de la generación anterior.
- Si existe equilibrio no debe haber cambio de frecuencias génicas entre machos y hembras.

Frecuencias genotípicas en el equilibrio:

	HEMBRAS		MACHOS	
XA_1XA_1	XA_1XA_2	XA_2XA_2	XA_1Y	XA_2Y
p^2	$2pq$	q^2	p	q

En genes recesivos ligados al sexo, las Frec. Genotípicas en machos (q) son más altas que en las hembras (q^2)

La relación entre sexos será : $\frac{q}{q^2}$

Ej. En la especie humana la frecuencia del alelo de la ceguera a los colores es 0.08. ¿Cuántas veces es más frecuente en hombres que en mujeres?

$q=0'08$

- $Q_{\text{hombres}}= 0'08$
- $Q_{\text{mujeres}}= 0'0064$

Ej. La frecuencia del alelo O (naranja) del color del pelaje en el gato es de 0,2. ¿cuál será la frecuencia de machos y hembras naranjas? ¿Y de hembras Carey? (ejercicio)

EHW: diferencia entre poblaciones

Subestructura de poblaciones: Una población grande subdividida en pequeñas subpoblaciones que pueden diferir en sus frecuencias alélicas. Por ejemplo, diferencias en las frecuencias de enfermedades.

Estructura genética ¿Para qué?

- Nos indica qué ha ocurrido recientemente en la población.
- Permite detectar introgresión de una población en otra.
- La base para aplicar medidas de selección y/o conservación.
- Aplicaciones:
 - Asignación de individuos a una población:
 - Forenses \rightarrow análisis de marcadores genéticos.
 - Detección de fraudes

¡Examen!



- ¿Por qué un carácter dominante no incrementa en la población a expensas del recesivo?
- ¿Cómo podemos determinar la incidencia de portadores de una enfermedad recesiva?
- ¿Por qué una enfermedad genética es más común en una población que en otra?

- 1- Lo que se mantienen son las frecuencias, no importa que sea dominante o recesivo. Las frecuencias son las que son, si no hay nada que favorezca a uno frente al otro las frecuencias van a mantenerse.
- 2- Suponer que está en equilibrio, sacar frecuencia del alelo recesivo, a partir de ello, calcular la de dominante y portador.
- 3- Porque las poblaciones se separan y el acervo genético será distinto en cada una.

TEMA 13: ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG: PROCESOS SISTEMÁTICOS

¿Evolucionaría una población en equilibrio genético? ¿Por qué cambian las poblaciones?

- Los cambios en las poblaciones se deben más al ambiente que a los genes.
- La evolución se debe más a cambios ambientales que genéticos...

Procesos sistemáticos

Procesos que ocurren en todas las generaciones y vamos a saber exactamente cuáles van a ser los cambios. Afectan a las poblaciones y sabemos en qué dirección va ir la población:

- Mutación
- Selección
- Migración

Efecto de mutación

MUTACIÓN: Cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del DNA. Generalmente por un error de la DNA polimerasa: 1/10⁴-10⁵ nucleótidos ~ 10⁵-10⁶ errores / división

Corrección con una eficiencia ~100% → Mutación espontánea por división ~1/10¹⁰nt (1)

La mutación puede ser somática (no tiene ningún interés a nivel de poblaciones) **en la línea germinal**.

- Aunque existen fuentes de variación de caracteres (transmisión y recombinación), la mutación es el único proceso que da lugar a **NUEVOS ALELOS**.
- Fuente de variabilidad que ha originado que las frecuencias génicas no estén fijadas por propia selección natural.
- Hay mutaciones selectivamente NEUTRAS (en microsatélites, SNPs), muy pocas mutaciones son **FAVORABLES** y la mayoría son **DAÑINAS**.

Otra clasificación:

- **Mutación no recurrente:** Acontecimiento mutacional único, raro. No ocurre de forma sistemática.
 - Las copias del alelo mutado tienen poca probabilidad de permanecer en una población grande. Lo más seguro es que se pierda.
- **Mutación recurrente:** agente de cambio de las frecuencias génicas, aunque a largo plazo:
 - Irreversible: A1 → A2
 - Reversible: A1 ↔ A2

MUTACIÓN RECURRENTE

- Frecuencia baja, pero aparece permanentemente en la naturaleza:
 - Poblaciones son muy numerosas.
 - Muchos loci por individuo.

-La tasa de cambio de la frecuencia génica por mutación es muy lenta. No es uno de los factores más importantes que provocan cambios en las poblaciones. Es necesaria, si no estuviera no aparecerían nuevos alelos, pero esa capacidad de cambio es muy pequeña.

-Tasa de mutación:

- "Frecuencia con que se produce la sustitución de un nucleótido durante la replicación del DNA".
- "Frecuencia con que ocurre una mutación en un locus por gameto y por generación"

-Cálculo de la Tasa de Mutación:

- La mayoría de las mutaciones son recesivas → difíciles de observar en individuos 2n.
- Las mutaciones dominantes se pueden medir si:
 - Producen fenotipos distintos al recesivo

- Penetrancia completa
- Ningún agente ambiental produce el fenotipo

Tasa de mutación: $\frac{\text{Nº nuevos alelos mutantes}}{\text{Nº de gametos}} = \mu$

Ejemplo típico: acondroplasia. Incidencia: $\frac{2}{200.000} \mu = \frac{2}{200.000} = 10^{-5}$

GENERACIÓN	Frecuencia génica de los ALELOS A1 p	A2 q
G_0	p	q
μ A1 → A2 G_1	$p - \mu p$ $p_1 = p - \mu p = p(1 - \mu)$	$q + \mu p$
G_2	$p_2 = p_1 - \mu p_1 = p_1(1 - \mu) = p(1 - \mu)(1 - \mu) = p(1 - \mu)^2$
G_t	$p_t = p(1 - \mu)^t$	

La frecuencia de A1 va disminuyendo y la de A2 va aumentando a lo largo de las generaciones.

Respuesta a la pregunta: $0.9 = 1(1 - 10^{-5})^t \rightarrow t = 10535$ generaciones

En definitiva, el efecto por sí solo de la mutación es muy pequeño. Además puede darse RETROMUTACIÓN.

¿Cuántas generaciones serán necesarias para pasar de $p=1$ a $p=0.9$ con una $\mu=10^{-5}$?

Equilibrio

- El proceso de cambio de frecuencias génicas es más lento porque no solo existe sólo mutación recurrente A1→A2 sino retromutación A2→A1 (mutación reversible)
- Cuando existe mutación y retromutación se puede alcanzar un EQUILIBRIO, donde las frecuencias ya no cambiarán
- Frecuencia de equilibrio:
 - μ : tasa de mutación.
 - ν : tasa de retromutación
 - $p\mu = (1 - p)\nu = \nu - p\nu \rightarrow \hat{p} = \frac{\nu}{\mu + \nu}$

Concepto de eficacia biológica y coeficiente de selección

SELECCIÓN: Sí va a ser una fuerza importante para el cambio de poblaciones. La selección natural es el resultado de:

1. Variación
2. Herencia
3. Selección
4. Tiempo

Adaptación evolutiva

Premisas de la selección natural:

1. En todos los organismos se produce más descendencia que la que puede sobrevivir y reproducirse.

2. Los organismos difieren en su capacidad de sobrevivir y reproducirse y algunas de estas diferencias son debidas al genotipo.
3. En cada generación los genotipos que sobreviven en un ambiente (favorecidos) se encuentran sobrerrepresentados entre los individuos de edad reproductiva y contribuyen más a la siguiente generación.

Los alelos que favorecen la supervivencia y la reproducción aumentarán su frecuencia y la población “mejorará” genéticamente.

Selección

Proceso por el que unos fenotipos y por tanto unos genotipos dejan más descendientes que otros por conseguir **mayor éxito reproductivo**. Para medirlo se define:

- **EFICACIA BIOLÓGICA O VALOR ADAPTATIVO** (w) de un genotipo/fenotipo: "probabilidad relativa de supervivencia y reproducción de una clase genotípica. Eficacia de un genotipo/fenotipo como media de sus portadores, (valor de 1 a 0)". **Consecuencia de la relación fenotipo-ambiente.**
 - $w = 1 \rightarrow$ Sobreviven todos los individuos.
 - $w = 0 \rightarrow$ no sobrevive ningún individuo (genes letales).
- **Eficacia relativa:** Eficacia comparada con el genotipo más favorecido (1). Es difícil que en una población sobrevivan todos los individuos, pero se considera que el genotipo más favorecido es 1.
- **COEFICIENTE DE SELECCIÓN** (s), mide la suma de las fuerzas que actúan para impedir el éxito reproductivo.

$$w = 1 - s$$

$$s = 1 - w$$

Si el coeficiente de selección es 1, la eficacia será 0.

Modelos de selección

- Ley H-W: los individuos de cualquier genotipo tienen igual tasa de supervivencia
- Selección natural se produce por diferencia de los individuos en cuanto a supervivencia o tasa de reproducción.

Ejemplo: partimos de una población en equilibrio (OJO: que esté en equilibrio no quiere decir que p y q sean iguales):

	$p = 0,5$		$q = 0,5$	
	AA	Aa	aa	
	0,25	0,50	0,25	
	25	50	25	$N = 100$
Tasa de supervivencia	100%	90%	80%	

Calcula las frecuencias génicas y genotípicas en la siguiente generación

En la siguiente generación tenemos:

- AA ($w=1$): 25 $N=90$
- Aa ($w=0,9$): 45
- aa ($w=0,8$): 20

Frecuencias génicas:

- $p(A) = (25 \times 2 + 45) / 90 \times 2 = 0'53$ ó se puede calcular como: $P + \frac{1}{2} H = 25/40 + \frac{1}{2} \cdot 45/90$
- $q(a) = 0'47$

Si hacemos la selección para la siguiente generación:

AA	Aa	aa
0'53 ²	2x0'53x0'47	0'47 ²
0'28	0'50	0'22
w=1	w=0'9	w=0'8
0'28/0'906	0'45/0'906	0'176/0'906

La suma al final sale 1 (recalculando la frecuencia con el total que sale ahora)

$$P' = P + \frac{1}{2} H = 0'28/0'906 + \frac{1}{2} 0'45/0'906$$

Selección en contra del homocigoto recesivo

	Genotipo			Total
	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	
Frecuencia antes de la selección	p ₀ ²	2p ₀ q ₀	q ₀ ²	1
Eficacia Biológica	1	1	1-s	
Coefficiente de selección	0	0	s	
Frecuencia después de la selección	p ₁ ²	2p ₀ q ₀	q ₁ ² (1-s)	1-sq ₀ ²

Tras las selección:

$$q = q \frac{H}{2} = \frac{q^2(1-s) + p_0 q_0}{1-sq_0^2} = \frac{q^2(1-s) + (1-q)q_0}{1-sq_0^2} = \frac{q^2(1-s-1) + q_0}{1-sq_0^2} = \frac{q_0 - sq_0^2}{1-sq_0^2}$$

Diferencia de frecuencias:

$$\Delta q = q - q_0 = \frac{q_0 - sq_0^2}{1-sq_0^2} - q_0 = \frac{q_0 - sq_0^2 - q_0 + sq_0^2}{1-sq_0^2} = -\frac{sq_0^2(1-q_0)}{1-sq_0^2}$$



Gen letal recesivo:

	Genotipo			Total
	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	
Frecuencia antes de la selección	p ₀ ²	2p ₀ q ₀	q ₀ ²	1
Eficacia Biológica	1	1	0	
Coefficiente de selección	0	0	1	
Frecuencia después de la selección	p ₀ ²	2p ₀ q ₀	0	1-q ₀ ²

Tras las selección:

$$q_1 = \frac{q - sq^2}{1-sq^2} = \frac{q - q^2}{1-q^2} = \frac{q(1-q)}{(1-q)(1+q)} = \frac{q}{1+q}$$

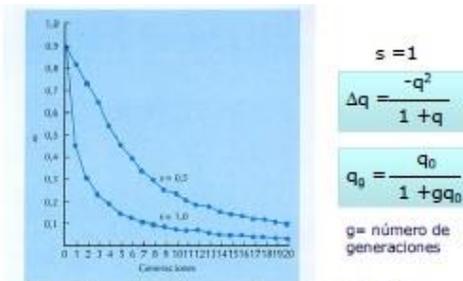
Diferencia de frecuencias:

$$\Delta q = -\frac{sq^2(1-q)}{1-sq^2} = -\frac{q^2(1-q)}{1-q^2} = -\frac{q^2(1-q)}{(1-q)(1+q)} = -\frac{q^2}{1+q}$$



$$\Delta q = \frac{-q^2}{1+q}$$

1. La frecuencia del alelo recesivo (q) disminuye siempre, ya que hay signo negativo.
2. El cambio de frecuencias es proporcional a q², por tanto, la frecuencia disminuirá en función de la frecuencia en la población de los individuos recesivos.
3. La población estará en equilibrio cuando no haya cambio en las frecuencias: $\Delta q = 0 \rightarrow q^2 = 0$



- **a** es eliminado más rápidamente cuando la selección es más intensa y sólo desaparece cuando han pasado un número infinito de generaciones.
- La razón de ser asintótica es que a medida que el alelo **a** se hace más raro, tiende a estar más en los heterocigotos y como la selección sólo actúa contra **aa**, el alelo escondido en **Aa** no es detectado

Si sólo actúa la selección natural (la enfermedad impide reproducción) el cambio va a ser muy pequeño, pues este tipo de situaciones suelen corresponder a enfermedades raras, con una frecuencia muy pequeña.

Cuando las frecuencias son muy bajas, por cada homocigoto recesivo hay casi 2000 heterocigotos. Aplicando cierta tasa de selección sobre los heterocigotos si puede conseguirse eliminar la enfermedad (eliminar el alelo recesivo).

-EUGENESIA: Mejora selectiva en la especie humana para conseguir una mejora en las poblaciones.

- Evitar la reproducción de individuos con graves anomalías genéticas

Ejemplo: Un carácter recesivo que aparece con una frecuencia 1/40.000 individuos. ¿Con qué frecuencia aparecerá en 10 generaciones (250 años)?

$$q_g = \frac{q_0}{1 + gq_0} \text{ (Cambio que va a haber por generaciones)}$$

1/40.000 = homocigoto recesivo=Q → $q = \sqrt{(1/40.000)} = 0'005$

$$q_{10} = \frac{0'005}{1 + 10 \cdot 0'005} = 0'0047 \rightarrow q^2 = 2,26 \cdot 10^{-5} \rightarrow 1/44.247$$

La selección en contra del recesivo, por sí misma, casi no varía la frecuencia de la enfermedad rara. No es para nada efectivo si se quiere eliminar la enfermedad (además de que la eugenesia es una aberración).

(Asumimos que está en equilibrio HW aunque no es verdad, pues hay selección, pero el cambio es tan pequeño que lo suponemos).

Las personas con enfermedades genética graves raramente se reproducen y, aunque lo hicieran, su efecto en las frecuencias sería pequeño. El mayor reservorio de alelos recesivos dañinos se encuentra en el genoma de los individuos portadores fenotípicamente normales.

MODELOS DE SELECCIÓN (no aprender)

Genotipos	A ₁ A ₁	A ₁ A ₂	A ₂ A ₂	q ₁	Δq	β̂	q̂
Frecuencias	p ₀ ²	2p ₀ q ₀	q ₀ ²				
Selección contra A ₂ (dominancia completa)	1	1	1-s	$\frac{q_0 - sq_0^2}{1 - sq_0^2}$	$-\frac{sq_0^2(1-q_0)}{1 - sq_0^2}$	1	0
Selección contra A ₂ (dominancia incompleta)	1	1-hs	1-s	$\frac{q_0 - hsp_0q_0 - sq_0^2}{1 - 2hsp_0q_0 - sq_0^2}$	$-\frac{sp_0q_0[q_0 + h(p_0 - q_0)]}{1 - 2hsp_0q_0 - sq_0^2}$	1	0
Selección contra A ₂ (sin dominancia)	1	1-s/2	1-s	$\frac{q_0 - \frac{s}{2}q_0 - \frac{s}{2}q_0^2}{1 - sq_0}$	$-\frac{\frac{1}{2}sq_0(1-q_0)}{1 - sq_0}$	1	0
Selección contra A ₁ (dominancia completa)	1-s	1-s	1	$\frac{q_0 - sq_0 + sq_0^2}{1 - s(1-q_0^2)}$	$+\frac{sq_0^2(1-q_0)}{1 - s(1-q_0^2)}$	0	1
Selección contra A ₁ A ₁ y A ₂ A ₂ simultáneamente. Sobredominancia positiva	1-s ₁	1	1-s ₂	$\frac{q_0 - s_2q_0^2}{1 - s_1p_0^2 - s_2q_0^2}$	$+\frac{p_0q_0(s_1p_0 - s_2q_0)}{1 - s_1p_0^2 - s_2q_0^2}$	$\frac{s_2}{s_1 + s_2}$	$\frac{s_1}{s_1 + s_2}$
Selección contra A ₁ A ₂ (y A ₂ A ₂) Sobredominancia negativa	1	1-s ₁	1-s ₂	$\frac{q_0 - q_0(q_0s_2 + p_0s_1)}{1 - 2s_1p_0q_0 - s_2q_0^2}$	$-\frac{p_0q_0[s_1(p_0 - q_0) + s_2q_0]}{1 - 2s_1p_0q_0 - s_2q_0^2}$	$\frac{s_1 - s_2}{2s_1 - s_2}$	$\frac{s_1}{2s_1 - s_2}$

EJEMPLOS DE SELECCIÓN

- Selección **contra el recesivo**:
 - Enfermedades genéticas recesivas: Citrulinemia bovina, fenilcetonuria, alcaptonuria, enf. Tay-Sachs
- Selección contra un alelo:
 - Enfermedades genéticas dominantes: Dermatoparaxia, corea de Huntington
- Selección **contra el heterocigoto** (NO ES COMÚN):
 - Diarrea neonatal en el cerdo (Ss):
 - Madre SS (receptor para E.coli k88) → transmite anticuerpos a sus hijos sensibles (S/)
 - Madre ss (sin receptor):
 - Hijos ss resistentes
 - Hijos Ss sensibles y sin anticuerpos
 - Incompatibilidad materno-fetal en el locus Rh.
- Selección **a favor del heterocigoto** (ES LO USUAL= MÁS VARIABILIDAD):
 - Supone la superioridad del heterocigoto (importante en la evolución).
 - Características letales recesivas con frecuencias inesperadamente altas:
 - Anemia falciforme → resistencia a la malaria
 - Sindactilia → Mayor rendimiento lechero, más grasa
 - DUMPS → Buenas características de la leche
 - SSP → Selección para carne magra
- Selección natural a favor de los heterocigotos para el MHC o genes del sistema inmunitario.

} Arrastre

Equilibrio mutación-selección

-Un alelo deletereo puede ser eliminado con el tiempo de la población por SELECCIÓN natural, pero el tiempo necesario para ello es tan grande, que la MUTACIÓN tiene la oportunidad de introducirlo de nuevo.

-Si la selección elimina y la mutación introduce, llega un momento que se produce el equilibrio selección-mutación y las frecuencias génicas no cambian.

Fenilcetonuria (PKU) → Autosómica recesiva

$$\mu = 10^{-4} \rightarrow \Delta q_{mut} = \mu p \approx \mu$$

	Genotipo	Frecuencia	Tras selección	Δ frecuencia
Selección	AA	p ²	p ²	0
	Aa	2pq	2pq	0
	aa	q ²	q ² (1-s)	-sq ²

$$\text{Equilibrio: } \Delta q_{sel} + \Delta q_{mut} = 0 \rightarrow -sq^2 + \mu = 0 \rightarrow \mu = sq^2$$

$$\hat{q} = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

Cuando hablamos de frecuencias tan bajas, podemos considerar que p=1. La frecuencia no va a cambiar una vez se igualan la variación por la mutación y la selección. (no aprender fórmulas).

Autosómica dominante

$$q = P + \frac{1}{2}H \approx \frac{1}{2}H$$

	Genotipo	Frecuencia	Tras selección	Δ frecuencia
Selección	AA	-	-	-
	Aa	2pq ≈ 2p	(1-s) 2p	-2sp
	aa	q ²	q ²	0

$$\Delta p_{sel} = \frac{1}{2}(-2sp) = -sp$$

$$\Delta p_{mut} = \mu q \approx \mu$$

$$\text{Equilibrio: } \Delta p_{sel} + \Delta p_{mut} = 0 \rightarrow -sp + \mu = 0 \rightarrow \mu = sp$$

$$\hat{p} = \frac{\mu}{s}$$

$$s = 1 \rightarrow \hat{p} = \mu \rightarrow H = 2\mu$$

Si s < 1 → frecuencia relativamente alta (Enfermedad de Huntington : 3-7/100.000 nacidos en Europa)

En casos de enfermedades raras, la autosómica dominante va a aparecer en heterocigotos. Suelen ser enfermedades que aparecen de novo (si solamente se va a manifestar cuando el individuo la tenga, este va a desaparecer inmediatamente, a no ser que sea algo que no impida la vida). Enfermedad de Huntington es una excepción porque aparece en individuos ya adultos que están en edad reproductiva y acondroclasia también excepción (no impide la vida).

Recesiva ligada al X

Para alelos raros, la mayoría de los individuos afectados por selección serán machos

	Genotipo	Frecuencia	Tras selección	Δ frecuencia
Selección	X ^A Y	p	p	0
	X ^a Y	q	(1-s) q	-sq

$$\Delta q_{sel} = \frac{1}{3}[\Delta f(X^aY)] = \frac{1}{3}(-sq) = \frac{-sq}{3}$$

$$\Delta q_{mut} = \mu p \approx \mu$$

$$\text{Equilibrio: } \Delta q_{sel} + \Delta q_{mut} = 0 \rightarrow \frac{-sq}{3} + \mu = 0 \rightarrow \mu = sq/3 \quad \hat{q} = \frac{3\mu}{s}$$

s = 1 → $\hat{q} = 3\mu \rightarrow 1/3$ de los alelos serán mutaciones nuevas (Hemofilia, distrofia muscular de Duchenne)

POLIMORFISMO EN EQUILIBRIO

Gen deletereo en homocigosis y beneficioso en heterocigosis

	Genotipo	Frecuencia	Tras selección	Δ frecuencia
Selección	AA	p^2	p^2	0
	Aa	$2pq \approx 2q$	$(1+h) 2q$	$2hq$
	aa	q^2	$(1-s) q^2$	$-sq^2$

h =ventaja del heterocigoto

$$\Delta q_{\text{total}} = \Delta f(a/a) + \frac{1}{2} \Delta f(A/a) = -sq^2 + \frac{1}{2}(2hq) = -sq^2 + hq$$

Equilibrio: Si $s=1$ $\Delta q=0 \rightarrow q^2 = hq \rightarrow h=q$

Anemia falciforme:

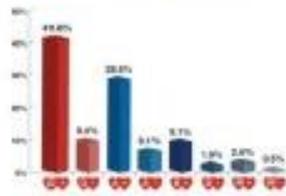
África Central Incidencia ~2.6% $\rightarrow Q=0.026 \rightarrow q=0.16$

$s \sim 1 \rightarrow h=0.16 \rightarrow$ Ventaja reproductiva para los heterocigotos del 16%

Explicación de por qué la anemia es tan común: otorga resistencia al paludismo a los heterocigotos. Anemia muy suave (no letal) e impide que el parásito se introduzca en lo glóbulos rojos.

Genética cuantitativa: selección de caracteres cuantitativos

Genética Cualitativa	Genética cuantitativa
Caracteres cualitativos (clases)	Caracteres cuantitativos (métricos)
Variación discontinua en distintas clases fenotípicas	Variación continua. El fenotipo muestra un espectro o gama en la población
Efecto de un solo gen	Control poligénico, con efectos de los genes difícilmente diferenciables. Importante componente ambiental.
Se estudian apareamientos individuales y su progeie	Se estudian poblaciones
Análisis por medio de cálculos proporciones y relaciones	Análisis estadísticos de distribución del carácter en la población



SELECCIÓN DE CARACTERES CUANTITATIVOS

-Caracteres cuantitativos:

- Fenotipo resultado de la influencia del genotipo de muchos loci (QTL) y el ambiente.
- Son los de mayor interés en mejora (animal y vegetal)
 - Ejemplos: producción de leche, altura,...
- La selección natural supone que un fenotipo se seleccione a favor o en contra.
 - Ejemplo: selección tamaño del pico del pinzón

Selección y ligamiento

-Los genes se encuentran ligados a otros genes en los cromosomas.

-La selección de un alelo en un locus específico arrastrará los alelos ligados a él.

-Cuando aumenta la frecuencia de un alelo en la población, los alelos de otros genes ligados a él aumentan también.

-Podemos utilizar el desequilibrio de ligamiento para identificar regiones seleccionadas.

Desequilibrio de ligamiento

-Asociación no aleatoria de alelos de dos o más loci.

-Aparición de una **combinación de alelos (haplotipo)** en una población en una proporción mayor a la esperada por sus frecuencias (están ligados).

-Utilidad:

– Identificación de QTL: caracteres controlados por muchos loci, y cada loci controla un porcentaje del fenotipo final.

– Selección asistida por marcadores.

– Identificación de genes asociados a patologías complejas.

Efecto de migración

MIGRACIÓN: Cuando una población, o parte de ella, emigra hacia una nueva área donde existe otra población de la misma especie, se formará una nueva población en la que se integran la local y la emigrante. Las frecuencias de esta nueva población estarán en función de:

- La **diferencia de las frecuencias génicas** entre las dos poblaciones.

- **Proporción de genes emigrantes** que son incorporados en cada generación.

La especie donde el cambio de frecuencias génicas se debe especialmente a la migración es la especie humana.



La diferencia producida en la población residente depende de la tasa de migración (m), no del número de migrantes. Hay que tener en cuenta el número de individuos de la población residente

– Si es grande, las diferencias producidas por migración en esta subpoblación serán pequeñas (Ej. El desembarco de emigrantes en una gran metrópolis)

– Si es pequeño el número de residentes, las diferencias producidas por migración en esta subpoblación serán grandes (Ej. Desembarco de un barco pirata en una isla con pocos habitantes).

*m permite determinar en qué medida los alelos procedentes de una población han entrado en otra.

Ejemplo 1: Conociendo las frecuencias del alelo del grupo sanguíneo B, calcula el porcentaje de emigrantes de Oriente en la Europa del Este

- f.g. del alelo B en E.Occidental es 0.10 (q_1 , población nativa)

- f.g. del alelo B en E.Este es 0.12 (q_c , población mixta)

- f.g. del alelo B en Mongolia es 0.21 (q_2 , pobl. inmigrante)

Ejemplo 2: El alelo Fya del grupo sanguíneo Duffy está ausente en África, pero tiene una frecuencia de 0,42 entre los blancos del estado de Georgia (USA) y entre los negros de Georgia la frecuencia Fya es 0,046. ¿Cuál es la migración total de genes de los blancos en la población negra de Georgia?

Mutación recurrente lo ha quitado. (λ)

TEMA 14: ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO HW: PROCESOS DISPERSIVOS

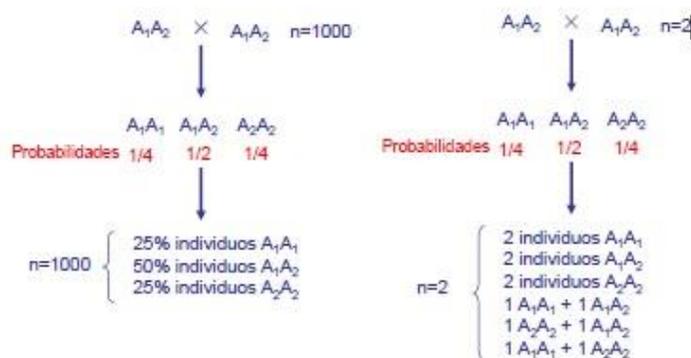
Afectan a las poblaciones de tamaño pequeño, NO sabemos en qué dirección va ir el cambio:

- Deriva genética
- Consanguinidad

Se tiende a la **homocigosis** y se producen fluctuaciones erráticas de las frecuencias génicas.

Deriva genética: Cambio en las frecuencias génicas como consecuencia de la reproducción de un número pequeño de individuos. Resultado de un millón de lanzamientos de moneda: 50% caras 50% cruces. Resultado de 10 lanzamientos de moneda: ¿50% caras 50% cruces?

Se producen **errores aleatorios de muestreo**. Cuando la población es muy pequeña, se puede dar una gran alteración de las frecuencias con sólo una generación. Ejemplo:



1. Las frecuencias cambian de una generación a la siguiente como consecuencia de un **error de muestreo**. **No podemos conocer qué valores tendrán las frecuencias.**
2. No hay cambio sistemático en la frecuencia alélica, **no podemos predecir qué alelo** se convertirá en el más común o el más raro.
3. Las poblaciones tienden a fijar uno de los alelos presentes en la población → **Pérdida de diversidad genética.**
4. El tiempo de fijación es inversamente proporcional al tamaño de la población. A mayor tamaño, menor efecto de deriva.

TAMAÑO EFECTIVO DE LA POBLACIÓN

Número de progenitores que intervienen en una generación para formar la siguiente.

$$N_e = \frac{4NhNm}{Nh + Nm}$$

Ej. $n=1000$; nº de parejas = 300 → $N_e = 600$

Ej. Si uno de los sexos está limitado (I.A.)

$$Nm = 3$$

$$Nh = 300$$

$N_e = 4 \cdot 300 \cdot 3 / 300 + 3 = 11 \rightarrow$ la variabilidad sería muy pequeña. Sería similar a la que habría en una población de 11 individuos con reproducción al azar.

-El tamaño efectivo da una idea de la variabilidad de esa población, que se correspondería con una población de ese tamaño efectivo con multiplicación al azar.

La deriva en poblaciones con N_e pequeños, originará cambios en las frecuencias génicas más importantes que la migración (la migración tiende a homogeneizar) **o selección**. Si la población es pequeña, con el paso del tiempo, se fijará una frecuencia (todos los individuos serán homocigotos).

POBLACIONES PEQUEÑAS

- Poblaciones grandes:
 - Frecuencias estables de generación en generación en condiciones HW
- Poblaciones pequeñas:
 - Inestabilidad de frecuencias
 - Cambios debidos al muestreo
 - Se transmite una muestra de genes a la siguiente generación. Si la muestra no es grande \rightarrow cambio entre generaciones

ORIGEN DE LAS POBLACIONES PEQUEÑAS

1. Aislamiento reproductivo

División geográfica (por fenómenos naturales o artificiales) \rightarrow POBLACIONES AISLADAS reproductivamente.

El aislamiento reproductivo y la selección natural son dos de los factores que más van a hacer variar las frecuencias génicas.



2. Cuello de botella

Reducción del tamaño de la población a un número pequeño de supervivientes.

Causas:

- Catástrofes naturales
- Pesca o caza incontrolada.
- Utilización de IA (inseminación artificial) o pocos reproductores (efecto “macho popular” en ganadería. Puede producir la mejora de poblaciones, pero también la aparición de enfermedades genéticas).

3. Efecto fundador

Establecimiento de una población nueva a partir de un pequeño número de individuos procedente de otra población. Mismo efecto que el cuello de botella.

EFFECTOS DE LA DERIVA GENÉTICA

- Las poblaciones se hacen homocigotas, tendiendo a fijarse uno de los alelos, éste no tiene que ser el de mayor eficacia biológica.
- Las frecuencias génicas fluctúan al azar y tras muchas generaciones tienden a la fijación.
- Los alelos perdidos por deriva se pueden introducir por mutación y llegar a un equilibrio.

En una población puede darse a la vez la selección natural (proceso sistemático) y la deriva (proceso dispersivo):

Pr. Dispersivo + Pr. Sistemático

- Selección a favor del heterocigoto:
 - Proceso dispersivo menor del esperado
 - Deriva ↓ heterocigotos
 - Selección ↑ heterocigotos
- Selección a favor de un alelo o en contra de un recesivo
 - Favorece el proceso dispersivo y la fijación
- Selección:
 - Natural ↑ heterocigoto
 - Artificial ↓ heterocigoto
- Deriva + Migración
 - Un pequeño porcentaje de migrantes evita el proceso dispersivo

ENDOGAMIA/CONSAGUINEIDAD

Consanguinidad: Efecto producido por el cruce de individuos emparentados.

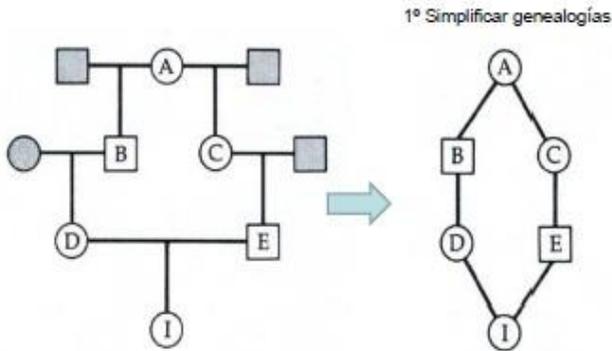
AUTOCIGOSIS. La presencia de dos alelos idénticos por ascendencia en un individuo. Deben ser copias de un mismo alelo presente en un antecesor.

COEFICIENTE DE CONSANGUINIDAD (F_X) Probabilidad de que un individuo (X) en un locus dado, reciba dos alelos idénticos por ascendencia. F varía de 0 (no hay endogamia) a 1 (el individuo es autocigoto). Para un individuo.

COEFICIENTE DE PARENTESCO (a_{AB}) Probabilidad de que dos genes tomados al azar de dos individuos (A y B) de una población sean idénticos por ascendencia. Entre dos individuos.

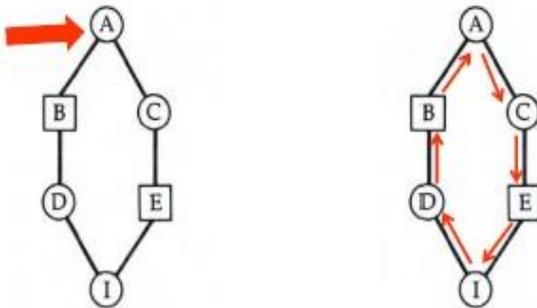

$$F_X = \frac{1}{2} a_{AB}$$

Cálculo de F_I Análisis de veredas



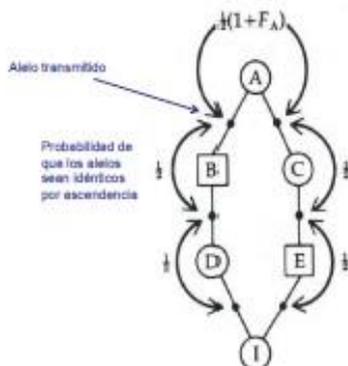
F_I : probabilidad de que un individuo (I) sea homocigoto idéntico por ascendencia

2º Identificar todos los antepasados comunes de los padres de I

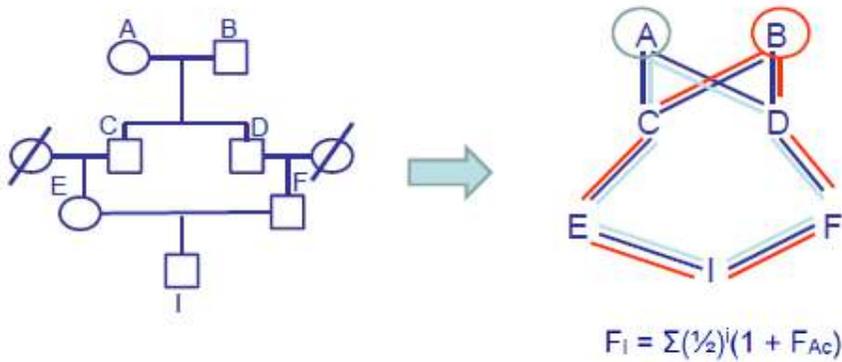


3º Trazar la ruta entre los dos padres pasando por el antepasado común

4º Determinar la probabilidad de autocigosis en I (I)



Cálculo del coeficiente de Consanguinidad



F_x EN GENEALOGÍAS

- F_x: coeficiente de consanguinidad de un individuo de genealogía conocida
- F_x : no describe el proceso dispersivo
- F_x : útil en el estudio de sistemas de endogamia estrecha (evitar cruzamientos muy endogámicos en producción)
- El cálculo de F_x requiere mucha información.

A veces la consanguineidad se busca para fijar caracteres en una población, pero siempre hay que tener cuidado.

F EN POBLACIONES

- F: Probabilidad de que cualquier individuo sea homocigoto idéntico por ascendencia
- F: coeficiente de consanguinidad promedio de todos los individuos de una población

Cálculo del Coeficiente de Consanguinidad

1. ANALISIS DE POBLACIONES

Disminución relativa de heterocigotos en la población causada por endogamia.

$$F = \frac{H_e - H_o}{H_e} = \frac{2pq - H_o}{2pq}$$

$$\begin{aligned} AA: & p^2(1 - F) + pF \\ Aa: & 2pq(1 - F) \\ aa: & q^2(1 - F) + qF \end{aligned}$$

Frecuencias en poblaciones consanguíneas

H_o = Proporción de heterocigotos observados en la población

H_e = Proporción de heterocigotos esperada en E. H-W

Het. obs = Het esp, $2pq = H$ $F = 0$

Ej $n = 100$ individuos

Datos observados:

A1A1 = 54

A1A2 = 32

A2A2 = 14

$p = 0.7$ $q = 0.3$

$H_o = 0.32$ $H_e = 2 \cdot 0.7 \cdot 0.3 = 0.42$

$F = 0.24$

Esta forma sobreestima mucho el cálculo y tampoco tiene mucha importancia.

EFFECTOS GENÉTICOS DE LA CONSANGUINIDAD

- En plantas con autofertilización normal → no efecto
- Se ha utilizado en programas de mejora en animales domésticos (y vegetales)
- El cruce de dos líneas consanguíneas → vigor híbrido:
 - Individuos más vigorosos en caracteres deseables que las líneas paternas
 - Normalmente este vigor híbrido alcanza sólo una generación
- Producción de individuos homocigotos para alelos recesivos.
- Muchos recesivos son deletéreos → disminución en la eficacia biológica: depresión consanguínea (aparición de muchas enfermedades. Se observa en animales salvajes que se introducen en zoos)
- Altos niveles de depresión consanguínea en individuos procedentes de poblaciones con reproducción al azar.

Consanguinidad en humanos

- Matrimonios entre primos segundos o más alejados (parientes lejanos)
- Matrimonios entre primos hermanos (consanguinidad mayor)
- Como consecuencia aumentan los genotipos homocigotos para alelos raros.

Entre los americanos blancos, la aparición de albinismo en el resultado de cruces de individuos no emparentados es de 1/20.000, entre la descendencia de primos hermanos es de 1/2500.

ENLACES DE INTERÉS

-Dos páginas principales para estudiar genética mendeliana:

- OMIM: <https://www.omim.org/> (humana)
- OMIA: <http://omia.angis.org.au/home/> (en otros animales)

Son bases de datos muy útiles para estudiar enfermedades con modelos animales.

-Mapa genético mitocondrial: mitomap.org

-Web sobre ensayos clínicos: clinicaltrials.gov