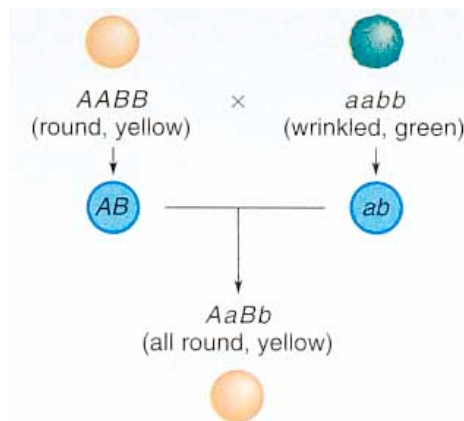


SEGUNDA LEY DE MENDEL

PRINCIPIO DE LA DISTRIBUCION INDEPENDIENTE

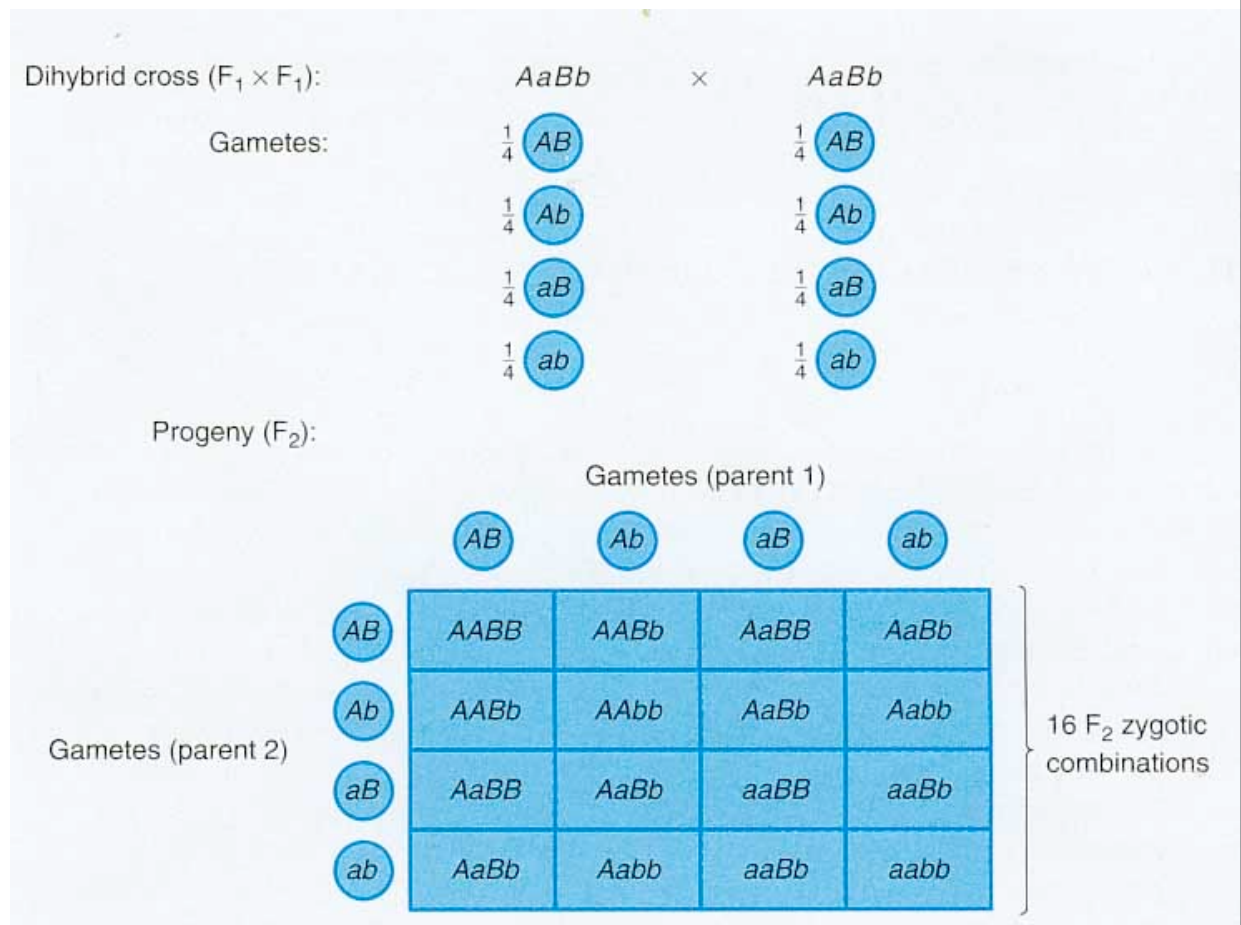
GENES NO ALELOS SE DISTRIBUYEN EN LOS GAMETOS INDEPENDIENTEMENTE UNO DEL OTRO, PRODUCIENDO PROPORCIONES IGUALES DE TODOS LOS POSIBLES GAMETOS

2ª LEY DE MENDEL CONSIDERA LA MANERA COMO SE HEREDAN DOS CARACTERES CUYOS GENES SE UBICAN EN CROMOSOMAS DIFERENTES



DIHIBRIDO:

HIBRIDO PARA DOS
CARACTERES
CONTRASTANTES



CONFIRMACIÓN DE LA ASOCIACION INDEPENDIENTE DE GENES NO ALELOS

ANALISIS DE F₂

CRUZAMIENTO DIHIBRIDO

RrYy x RrYy

9:3:3:1 es el producto matemático de la proporción obtenida para cada uno de los dos caracteres por separado

(3lisas+1rugosa) x (3amarillas +1verde)

Confirmando que segregan independientemente

F₁ × F₁

♂ gametes

	$R : Y$ $\frac{1}{4}$	$R : y$ $\frac{1}{4}$	$r : y$ $\frac{1}{4}$	$r : Y$ $\frac{1}{4}$
$R : Y$ $\frac{1}{4}$	$R/R ; Y/Y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/R ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; Y/Y$ $\frac{1}{16}$ 
$R : y$ $\frac{1}{4}$	$R/R ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/R ; y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 
$r : y$ $\frac{1}{4}$	$R/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$r/r ; y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$r/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 
$r : Y$ $\frac{1}{4}$	$R/r ; Y/Y$ $\frac{1}{16}$ 	$R/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$r/r ; Y/y$ $\frac{1}{16}$ 	$r/r ; Y/Y$ $\frac{1}{16}$ 

9  : 3  : 3  : 1 

TOTAL 556

315		round, yellow		wrinkled, yellow	101
108		round, green		wrinkled, green	32

CRUZAMIENTO DE PRUEBA: DETERMINAR EL GENOTIPO DE UN INDIVIDUO
CON FENOTIPO DOMINANTE BASADO EN EL FENOTIPO DE LA PROGENIE

Cruzar al individuo AxBx con un homocigoto recesivo

PARENTALES

A – B– x aabb

GAMETOS

posibilidad 1

GAMETOS

posibilidad 2

F₁

Todos dominantes

Dominante

Recesivo

Tarea para la casa: Tri-hibridismo, Tetra-hibridismo

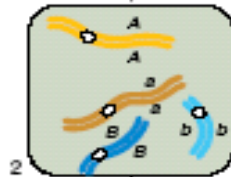
(Es todo lo mismo, usando un cuadro más grande)

PARENTALES **AABBCCDD** **x** **aabbccdd**

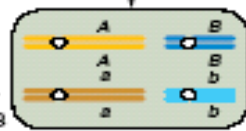
Interfase



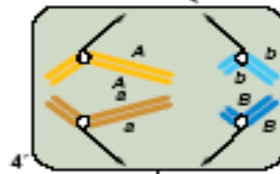
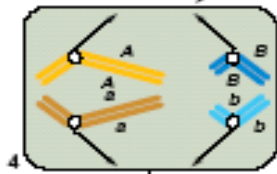
Profase



Metafase I



Anafase I



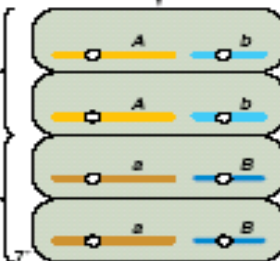
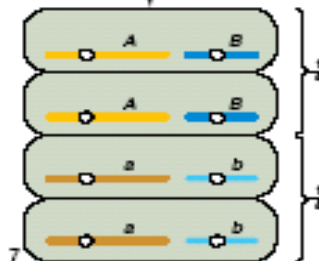
Telofase I



Anafase II



Telofase II



Teoría cromosómica de la herencia (Sutton-Boveri): el paralelismo entre el comportamiento de los genes (Mendel) y los cromosomas llevó a pensar que los genes están situados en cromosomas. (luego se corrobora por herencia sexual)

Explica la distribución igualitaria y la segregación independiente

Meiosis de una célula diploide con genotipo A/a:B/b

REGLAS BASICAS PARA EL CALCULO DE PROBABILIDAD

SUMA: Eventos mutuamente excluyentes: la ocurrencia de uno establece la no ocurrencia del otro

$$P(E_1 \text{ ó } E_2) = P(E_1) + P(E_2)$$

APLICACIÓN EN GENETICA:

Cruzamiento monohibrido:

3/4 progenie fenotipo dominante A- = 1/4 AA + 2/4 Aa

Cruzamiento dihibrido: AaBb x AaBb

Cual es la probabilidad de gametos con genotipo homocigoto recesivo?

$$P(A-bb \text{ ó } aaB- \text{ ó } aabb) = P(A-bb) + P(aaB-) + P(aabb) = 3/16 + 3/16 + 1/16 = 7/16$$

REGLAS BASICAS PARA EL CALCULO DE PROBABILIDAD

MULTIPLICACION: Eventos independientes, la ocurrencia de uno no afecta la probabilidad de ocurrencia del otro.

$$P(E_1 \text{ y } E_2) = P(E_1) \times P(E_2)$$

APLICACIÓN EN GENETICA:

De un individuo AaBbCcDd que proporción de gametos portaran el genotipo ABCd?

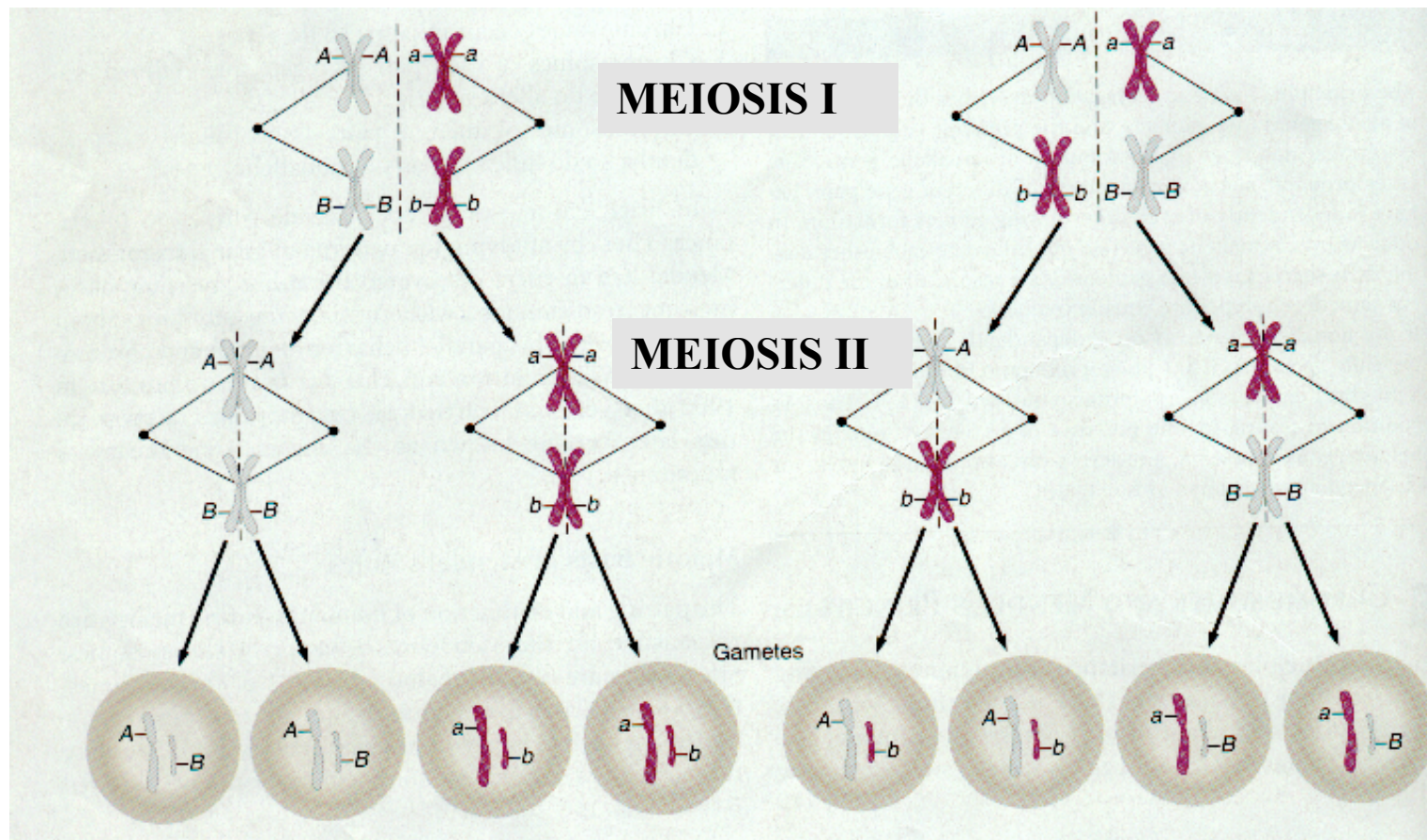
Segregacion independiente, probabilidad c/u= $\frac{1}{2}$

$$P(ABCd) = P(A)P(B)P(C)P(d) = (\frac{1}{2})^4 = 1/16$$

BASE CROMOSOMICA DE LA 2ª LEY DE MENDEL

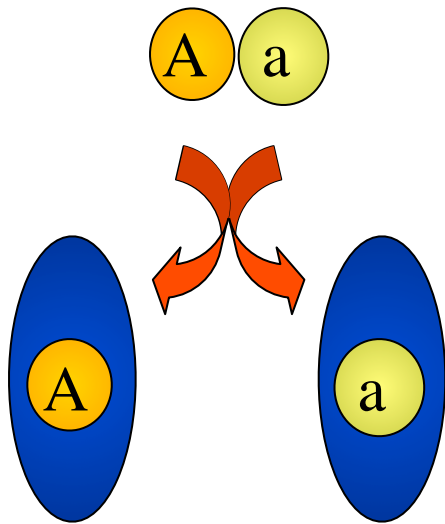
TRANSMISIÓN INDEPENDIENTE DE GENES NO ALÉLICOS

EL ALINEAMIENTO DE CADA PAR CROMOSOMICO ES INDEPENDIENTE Y ALEATORIO: SE PRODUCEN 4 TIPOS DE GAMETOS CON LA MISMA FRECUENCIA



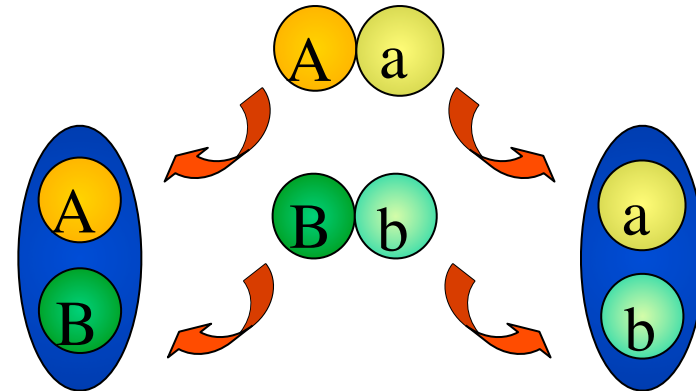
Resumen de las leyes de Mendel

Pareja génica



Distribución igualitaria

Parejas génicas



Gametos

Gametos

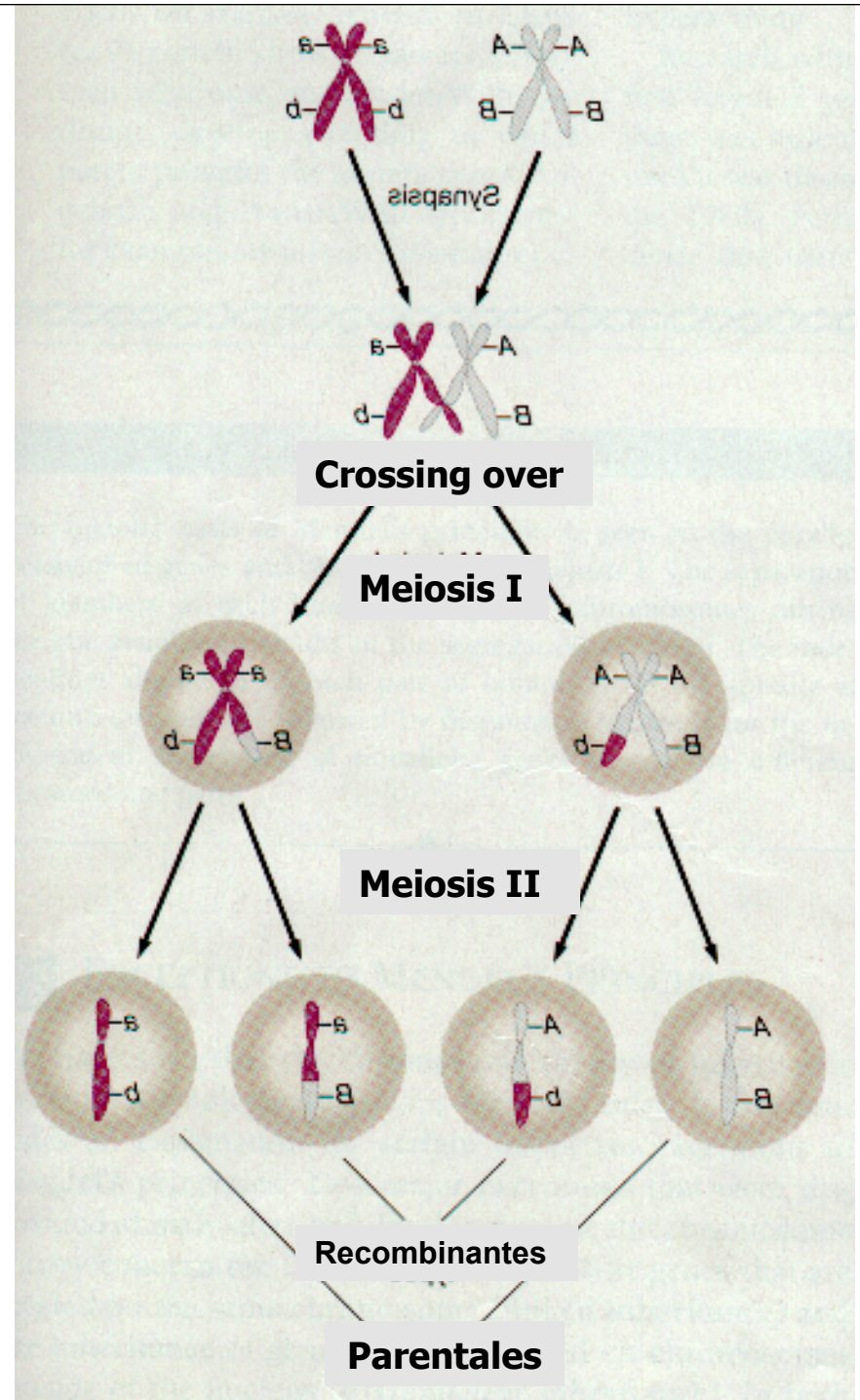
Segregación independiente

EXCEPCION A LOS PRINCIPIOS DE MENDEL

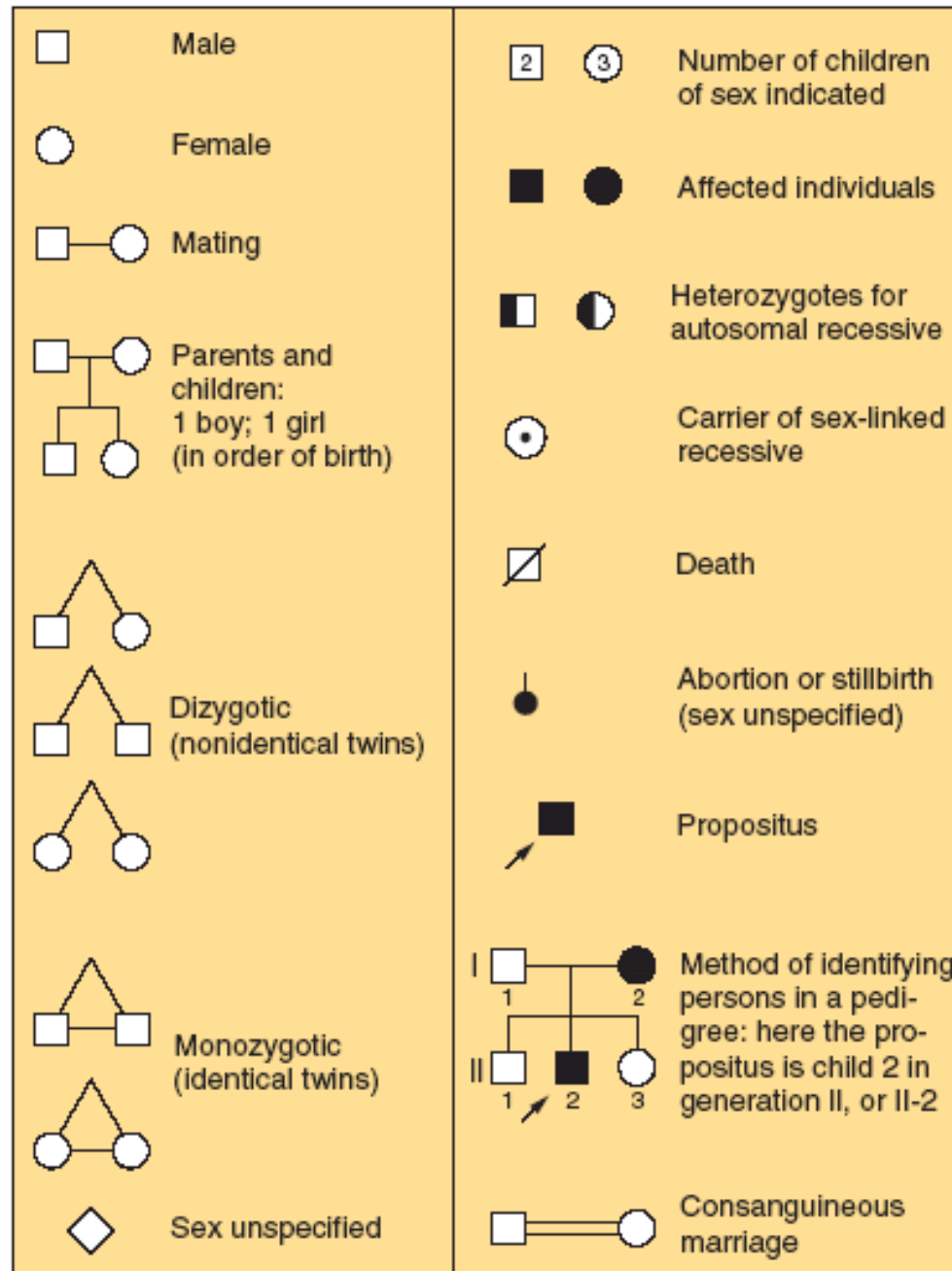
**GENES LIGADOS: GENES NO
ALELOS UBICADOS EN EL MISMO
CROMOSOMA EN DISTINTO LOCUS**

**- NO SE DISTRIBUYEN
INDEPENDIENTE UNO DEL OTRO**

**- PRODUCTO DEL CROSSING OVER SE
OBTIENEN NUEVAS
COMBINACIONES ENTRE GENES
LIGADOS**

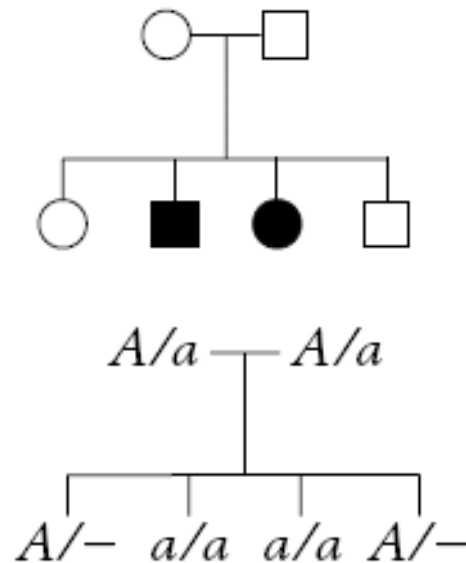


Análisis de Genealogías y Características Mendelianas en el Ser Humano

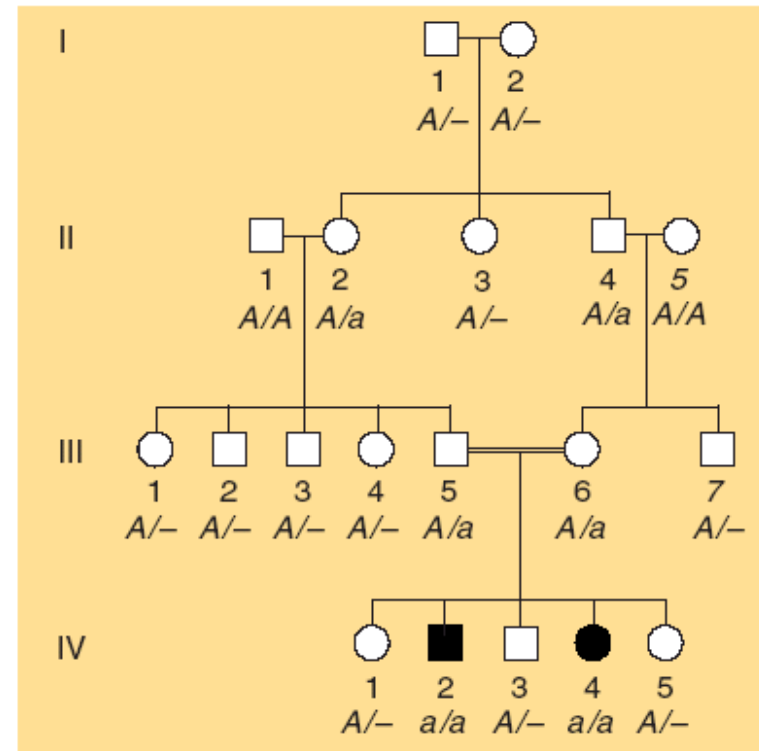


Análisis de pedigrí de desórdenes autosómicos recesivos

- Generalmente la enfermedad aparece en la progenie de padres no afectados.
- La progenie afectada incluye tanto mujeres como hombres.



Ej. Fenilcetonuria, fibrosis quística, albinismo



Pedigrí ilustrativo de un fenotipo recesivo poco común

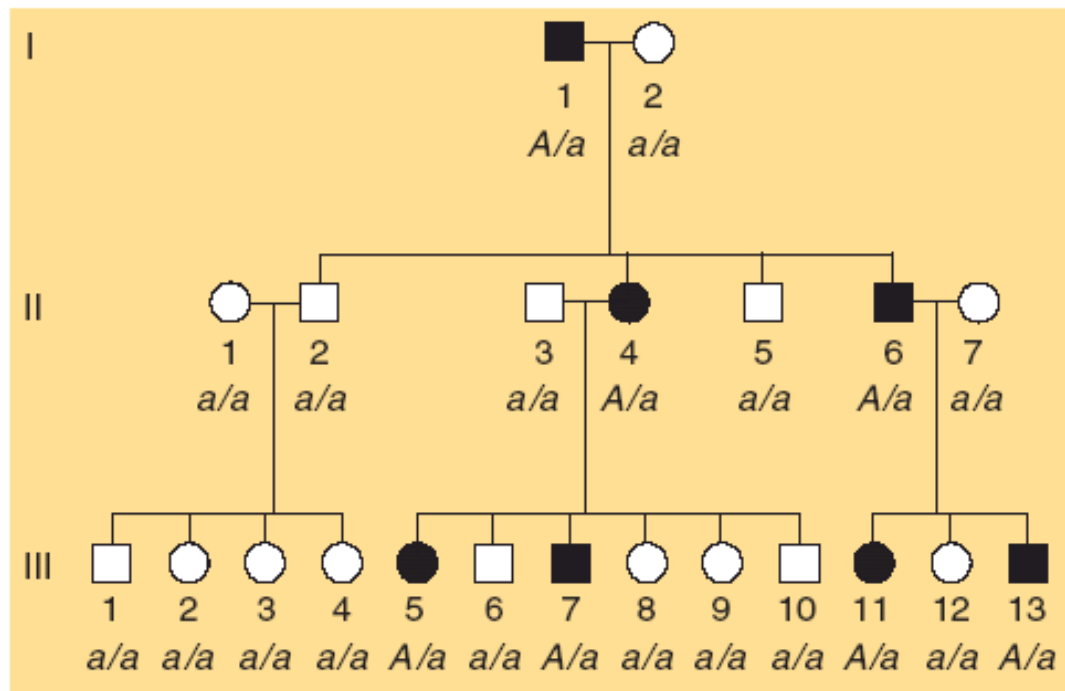
Imp! Si bien las leyes de Mendel se cumplen, las proporciones difícilmente se observan, ya que el n es muy chico.

Análisis de pedigrí de desórdenes autosómicos dominantes

-El fenotipo tiende a aparecer en todas las generaciones.

- Los progenitores afectados transmiten su fenotipo a hijos e hijas.

Ej: Huntington,
pseudoacondroplasia,
polidactilia



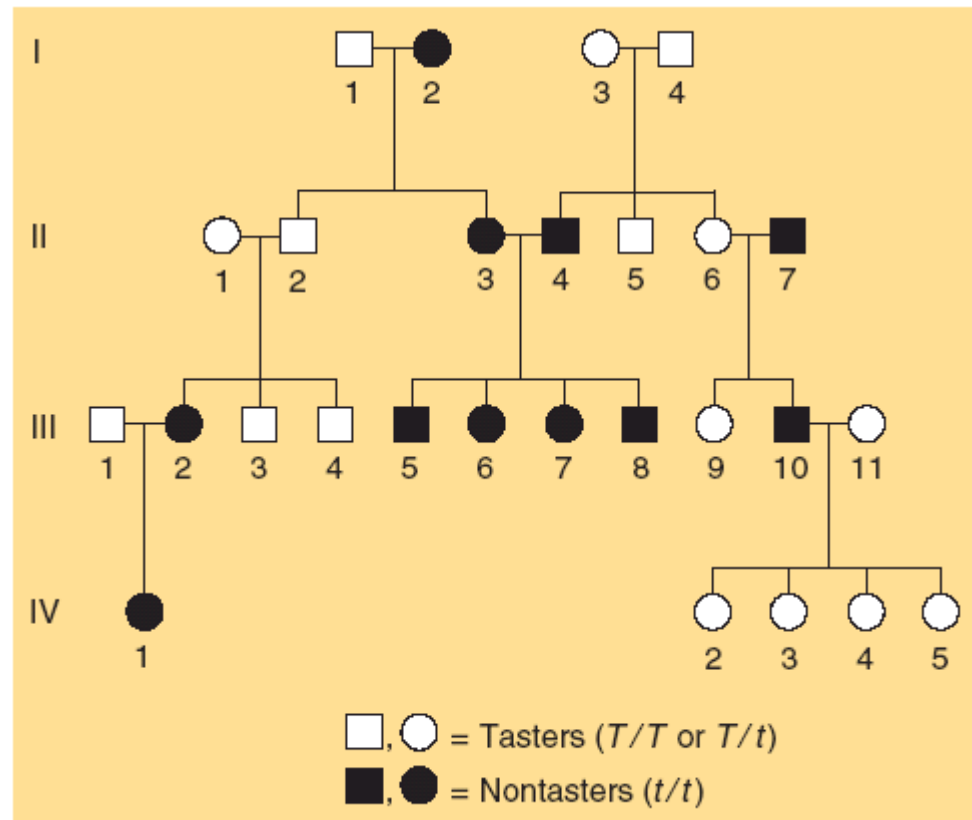
Pedigrí ilustrativo de un fenotipo dominante **poco común**

Imp! Siempre es mas común encontrar personas llevando una copia del alelo raro (A/a) que dos copias (a/a). Como consecuencia es muy común encontrar una progenie 1:1 de personas afectadas (A/a) y no afectadas (a/a).

Análisis de pedigrí de desórdenes autosómicos polimórficos

Polimorfismo: coexistencia de dos ó más fenotipos comunes de un carácter en una población.

Dado que ambos son alelos comunes en la población, la proporción de individuos portadores del alelo recesivo (ya sea en homo o heterocigosis) es mucho mayor que en los desórdenes recesivos poco comunes.



Pedigrí ilustrativo de un desorden **polimórfico**

EXTENSIONES A LAS LEYES DE MENDEL

- ❖ Relaciones de Dominancia

 - Dominancia Incompleta

 - Co-dominancia

- ❖ Alelos múltiples

- ❖ Interacciones Génicas No Alélicas

- ❖ Epistasia

- ❖ Penetrancia y Expresividad Variable

- ❖ Herencia ligada al sexo

ALELOS MULTIPLES

SERIES ALELICAS MULTIPLES

Más de 2 formas alélicas de un gen participan en la formación de un carácter.

Color del pelaje de los conejos = 4 alelos

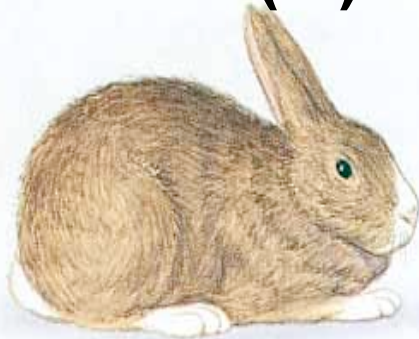
gray. (c) Himalayan color is white with black extremities. (d) Albino rabbits totally lack pigment.

AGUTI (c^+)

Chinchilla (c^{ch})

Himalayo (c^h)

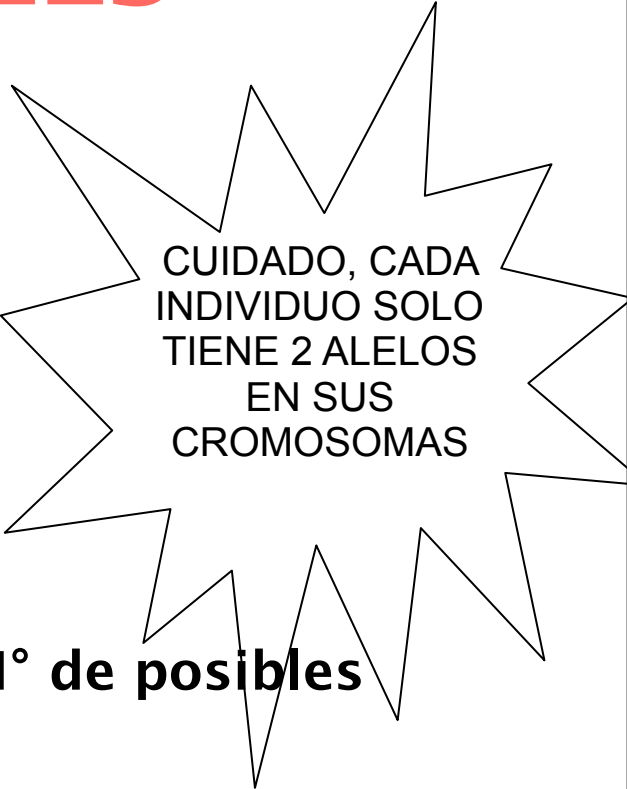
Albino (c)



ALELOS MÚLTIPLES

Jerarquía de dominancia simple:

C^+ > C^{ch} > C^h > c
Agutí Chinchilla Himalayo Albino



CUIDADO, CADA
INDIVIDUO SOLO
TIENE 2 ALELOS
EN SUS
CROMOSOMAS

Existencia de Múltiples Alelos aumenta el N° de posibles genotipos:

N = N° alelos

$$\begin{array}{ccccc} N & + & \frac{N(N-1)}{2} & = & \frac{N(N+1)}{2} \\ \text{Homocigotos} & & \text{Heterocigotos} & & \text{Genotipos} \end{array}$$

Bases moleculares de la genética mendeliana

Alelos: variantes de un mismo gen.
Difieren en solo uno o unos pocos nucleótidos entre sí.



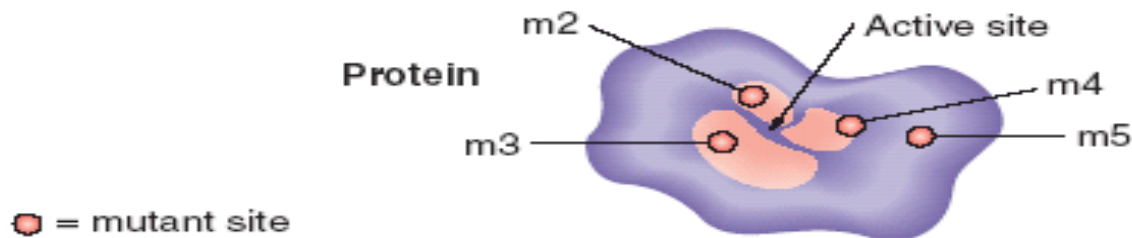
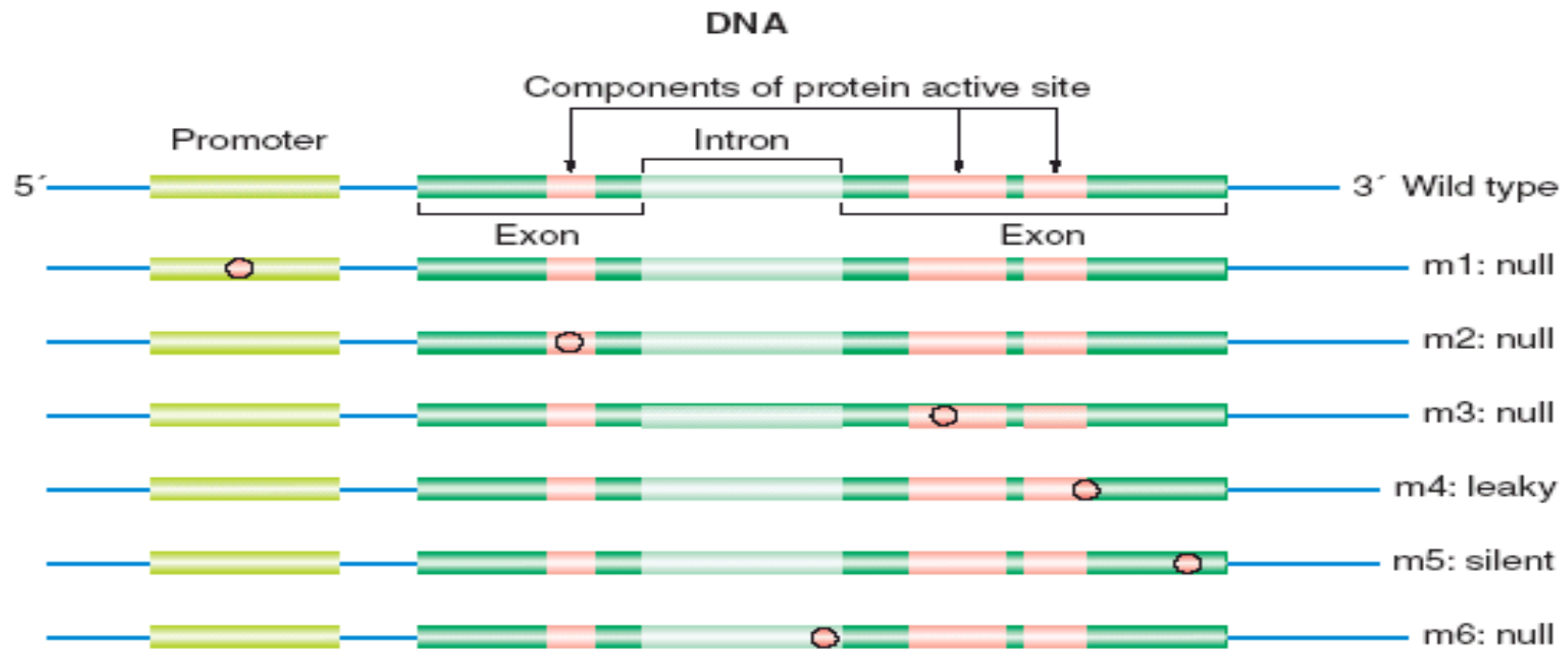
Alelo “wild-type”: forma en la que cualquier gen particular es hallado en la naturaleza.

Ej. Color del pétalo de la planta de guisante. Alelo A es wild-type

Genotipo

A/A	→	enzima activa	→	pigmento púrpura	→	pétalos púrpura
A/a	→	enzima activa	→	pigmento púrpura	→	pétalos púrpura
a/a	→	enzima inactiva	→	no hay pigmento	→	pétalos blancos

Imp! El fenotipo blanco puede darse por la inactivación de cualquiera de los genes involucrados en la síntesis del pigmento.



Alelo nulo: aquel que lleva a la ausencia del producto génico normal (ej m6) o a la desaparición fenotípica de la función normal (ej m2 y m3).

Los alelos nuevos formados por mutación pueden resultar en la pérdida total o parcial de la función, o de la ganancia de más función o incluso adquisición de una nueva función a nivel proteico.

Serie alélica: conjunto de alelos de un gen.

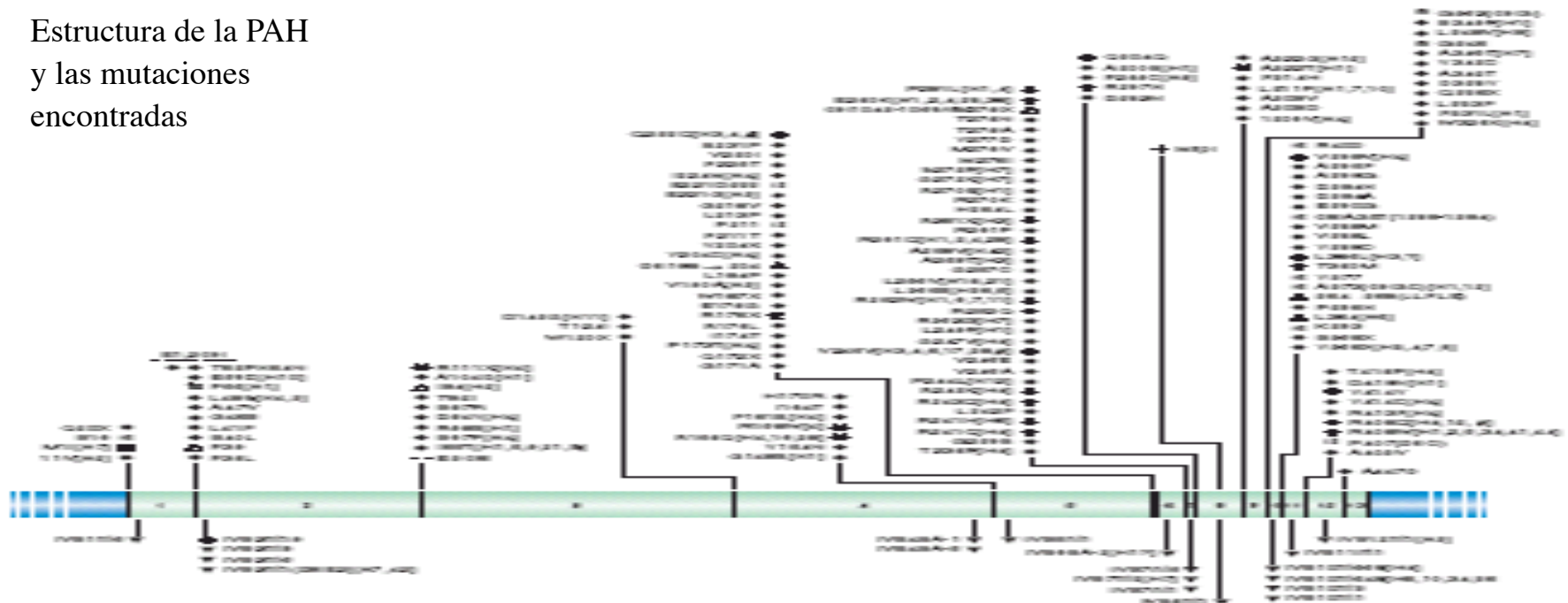
Wild-type allele A' 

Mutant allele a' 

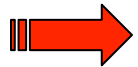
Mutant allele a'' 

Mutant allele a''' 

Estructura de la PAH y las mutaciones encontradas



Ahora...por qué el alelo defectuoso de PAH es recesivo?

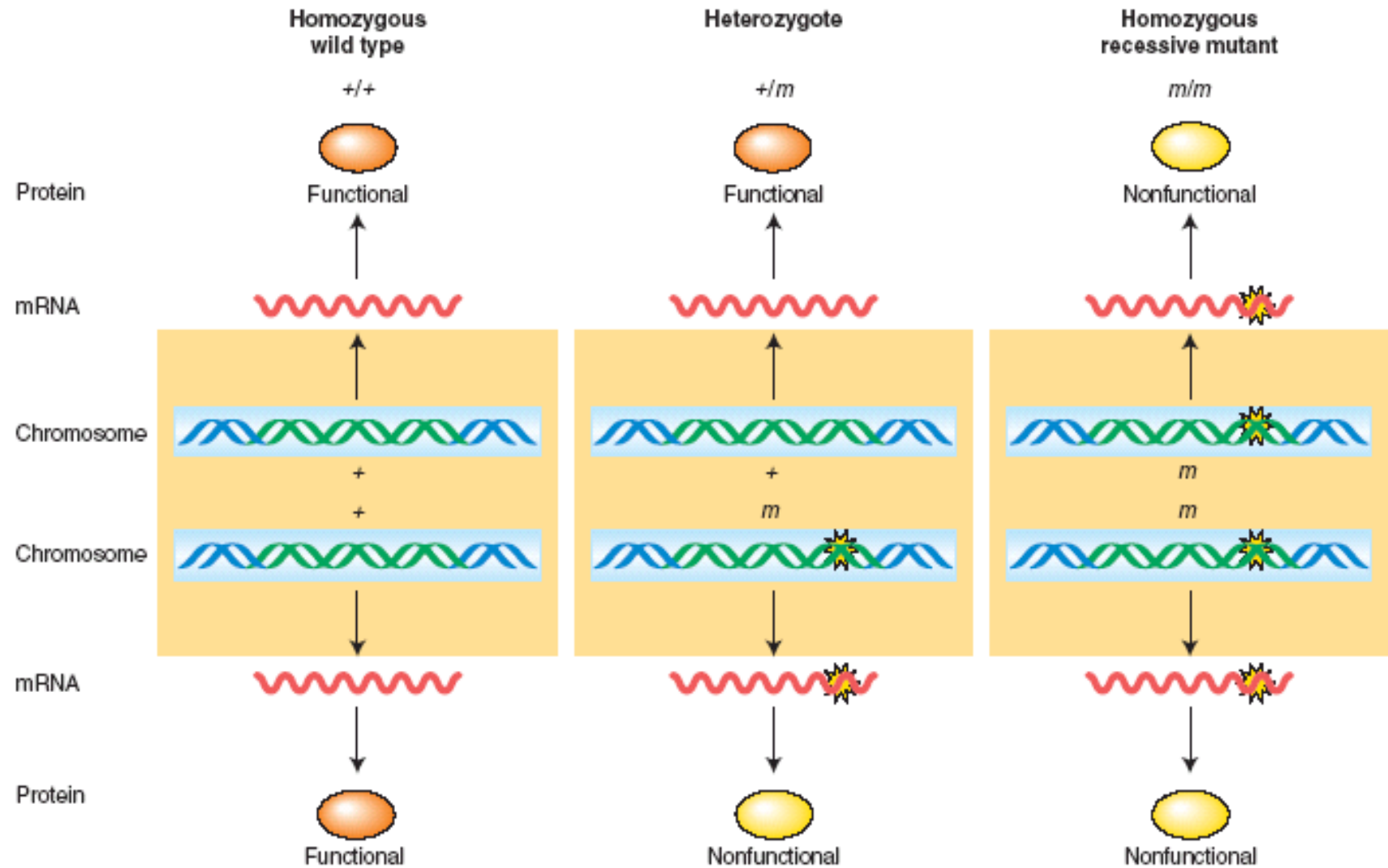


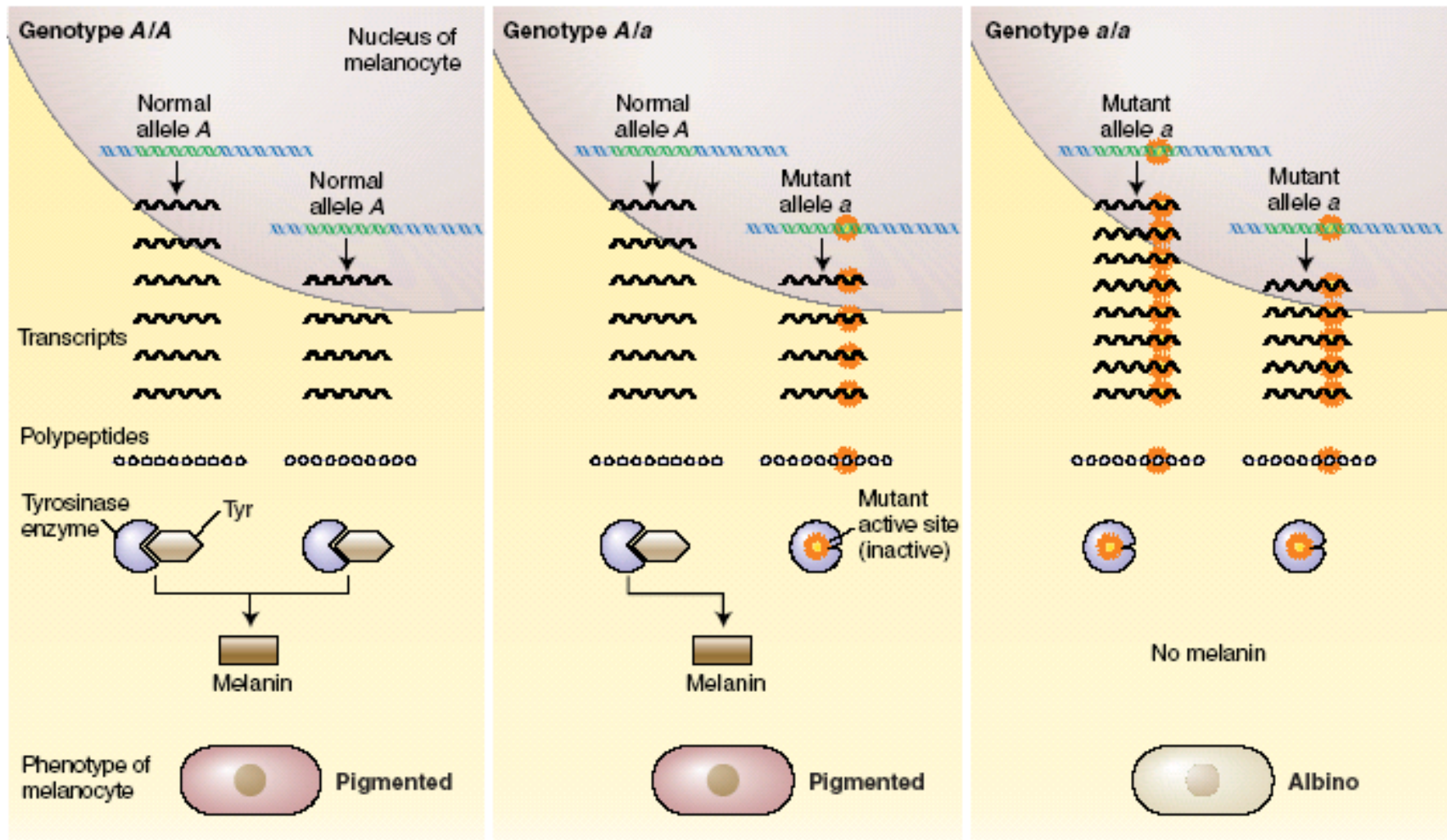
El gen PAH es **haplosuficiente**: una sola “dosis” del alelo wild-type es suficiente para producir el fenotipo wild-type.

Tanto el genotipo P/P (dos dosis), como el P/p (una dosis) producen una cantidad de PAH suficiente para el normal funcionamiento de la célula. Individuos p/p no tienen actividad PAH.

La **recesividad de un alelo mutante** es generalmente el resultado de la **haplosuficiencia del alelo wild-type** de ese gen. Al contrario, la **dominancia de un alelo mutante** es normalmente el resultado de la **haploinsuficiencia del alelo wild-type** de ese gen particular.

Recesividad de un alelo mutante de un gen haplosuficiente





Bases moleculares del albinismo (enfermedad autosómica recesiva)

RELACIONES DE DOMINANCIA

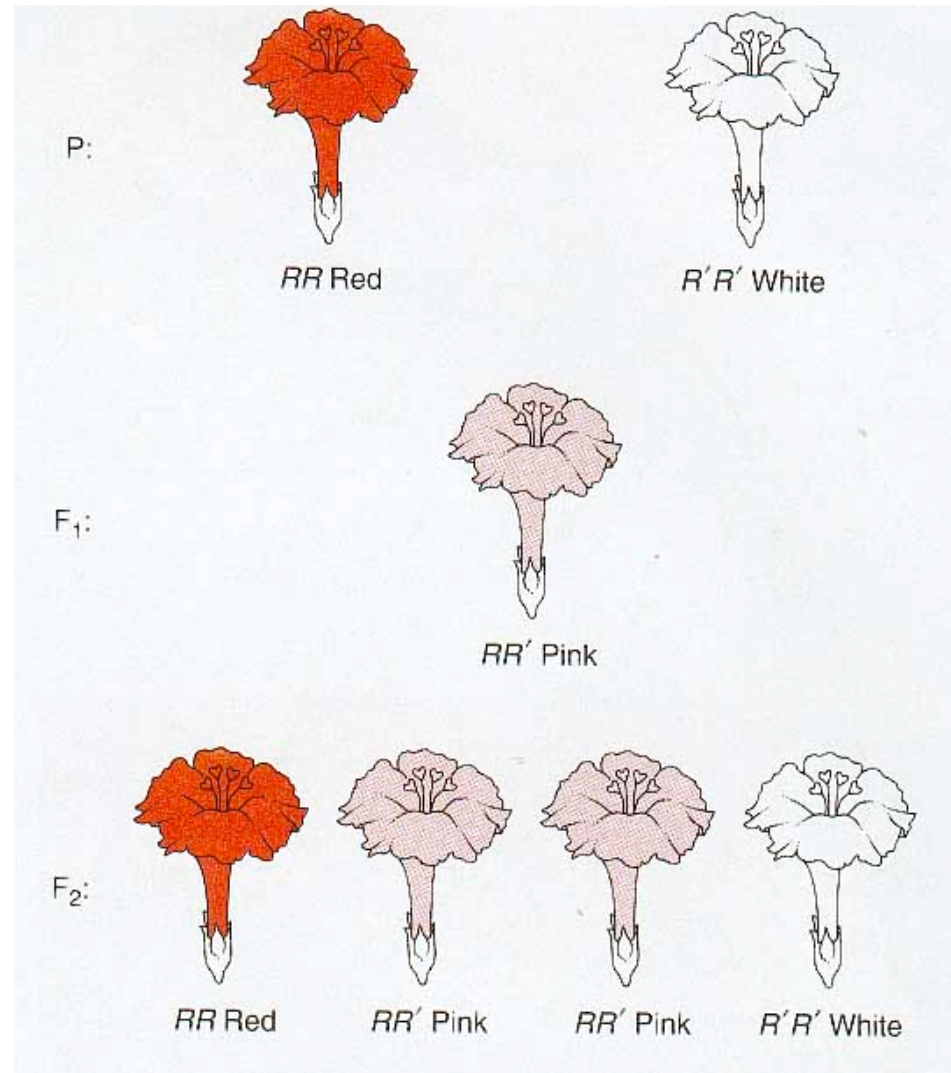
- **DOMINANCIA INCOMPLETA**
- **CODOMINANCIA**

En ambos casos es posible distinguir a los heterocigotos por su fenotipo.

DOMINANCIA INCOMPLETA

Uno de los alelos no es completamente dominante sobre el fenotipo final.

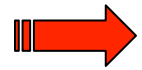
El heterocigoto presenta un fenotipo **intermedio**



Frecuencia fenotípica F2:

1 : 2 : 1

“La cantidad de pigmento sintetizado no es suficiente”



Cuando vimos el ejemplo del gen PAH, consideramos que es **haplosuficiente**:

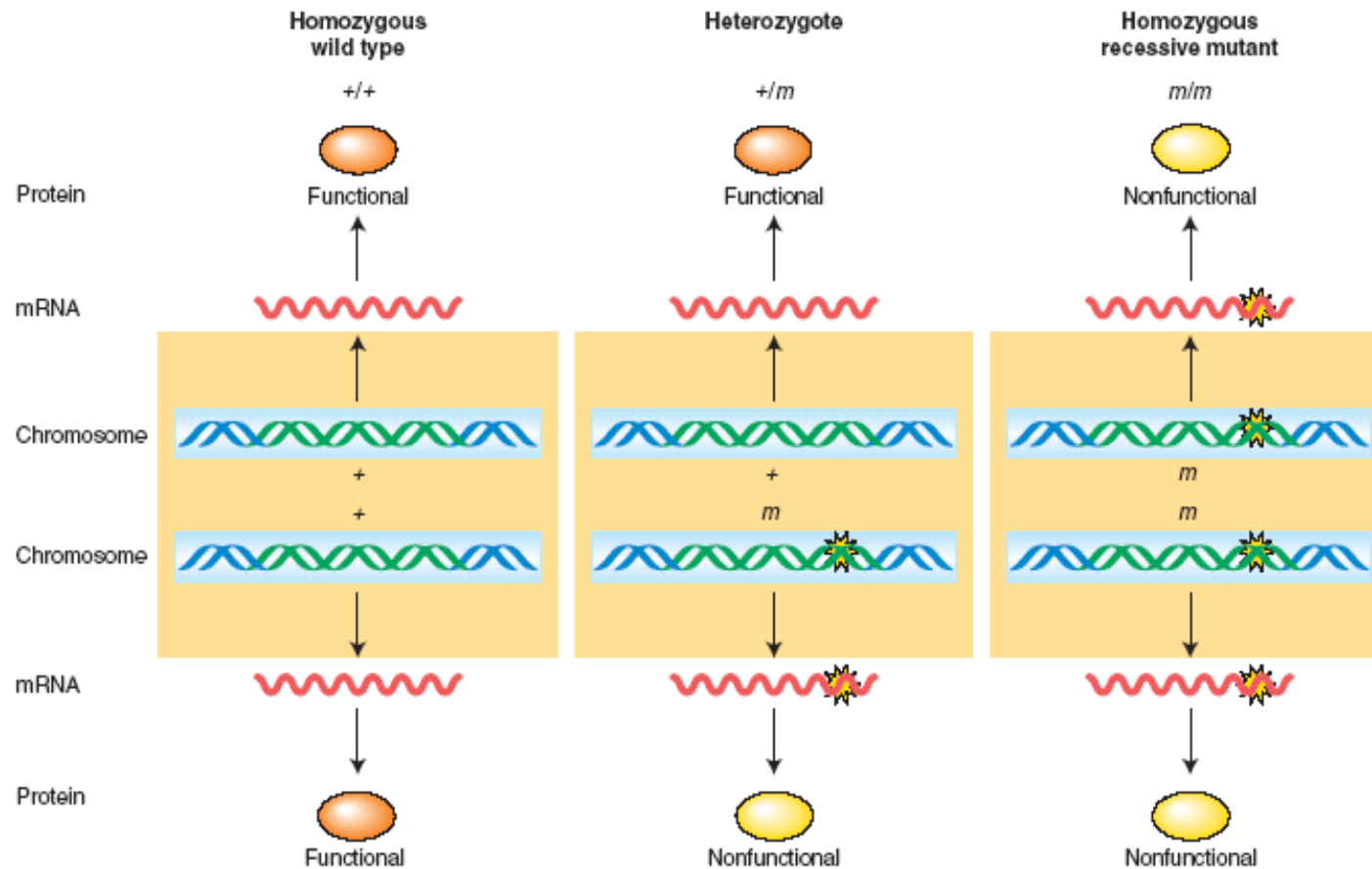
- una sola “dosis” del alelo wild-type es suficiente para producir el fenotipo wild-type.
- Tanto el genotipo P/P (dos dosis), como el P/p (una dosis) producían una cantidad de PAH suficiente para el normal funcionamiento de la célula.

En el ejemplo anterior, el gen de pigmento Rojo (R) no es **haplosuficiente**:

- una sola “dosis” del alelo wild-type **solo** es suficiente para producir el **fenotipo intermedio**
- El genotipo P/P (dos dosis) contiene una cantidad de pigmento mayor que los individuos de genotipo P/p (una dosis).



Codominancia de un alelo mutante de un gen haplosuficiente



Producción
de pigmento:

2X

1X

0X

CODOMINANCIA

AMBOS ALELOS SON COMPLETAMENTE FUNCIONALES Y SE EXPRESAN AL ESTADO HETEROCIGOTO

SISTEMA ABO GRUPO SANGUINEO

LOCUS 9q34 GEN MULTIALELICO QUE CODIFICA PARA ANTIGENOS DE SUPERFICIE GL ROJOS, DEPENDIENDO DEL ALELO PRESENTE

ALELOS: I^A I^B I^O

$A=B$, $A>O$, $B>O$

4 FENOTIPOS

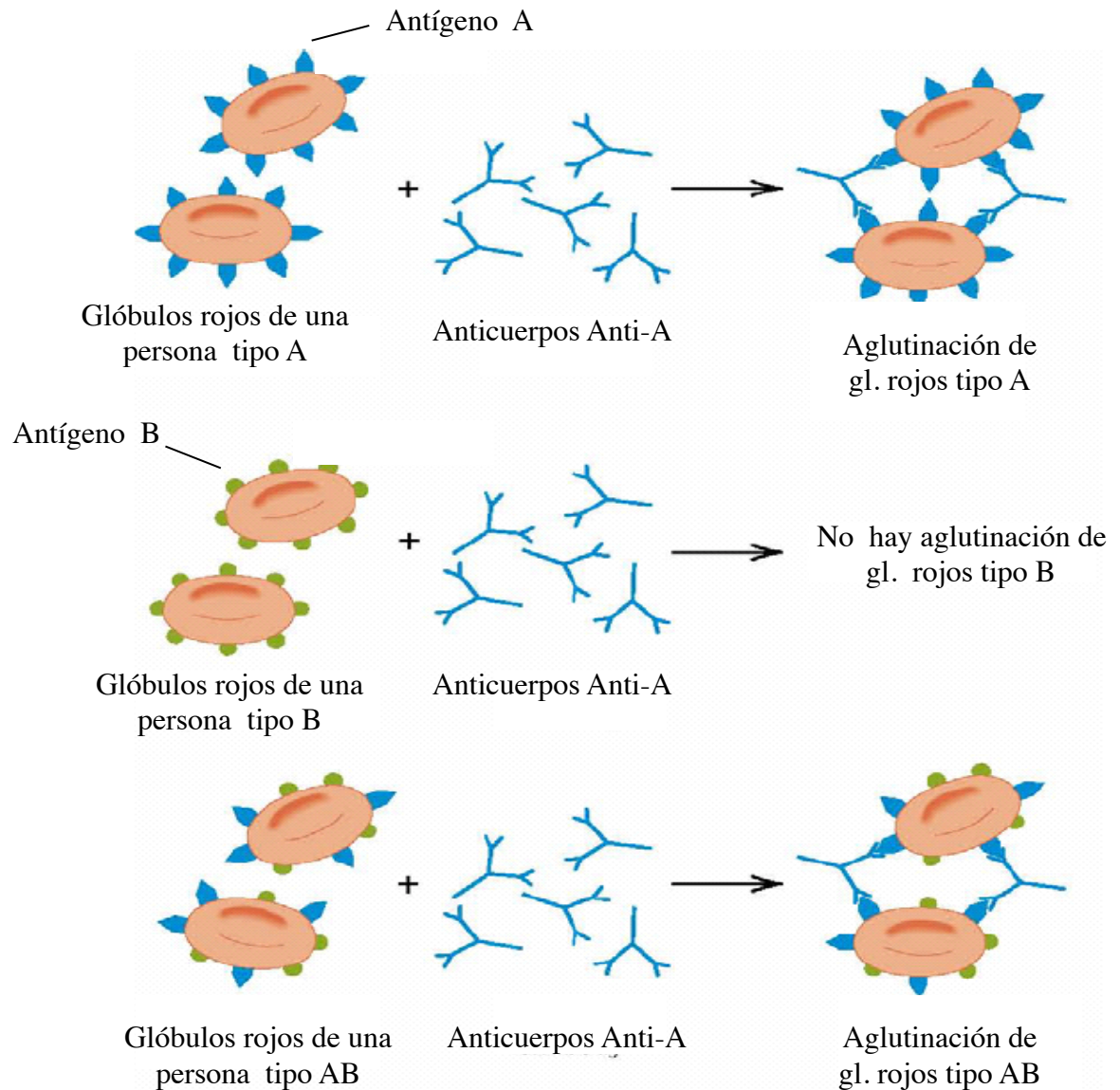
SISTEMA ABO
(K. Landsteiner, 1901)

Grupo Sanguíneo	Antígenos	Anticuerpos	Genotipo
A	A	Anti-B	$I^A I^A, I^A I^O$
B	B	Anti-A	$I^B I^B, I^B I^O$
AB	A, B	ninguno	$I^A I^B$
O	ni A, ni B (solo I)	Anti-A, Anti-B	$I^O I^O$

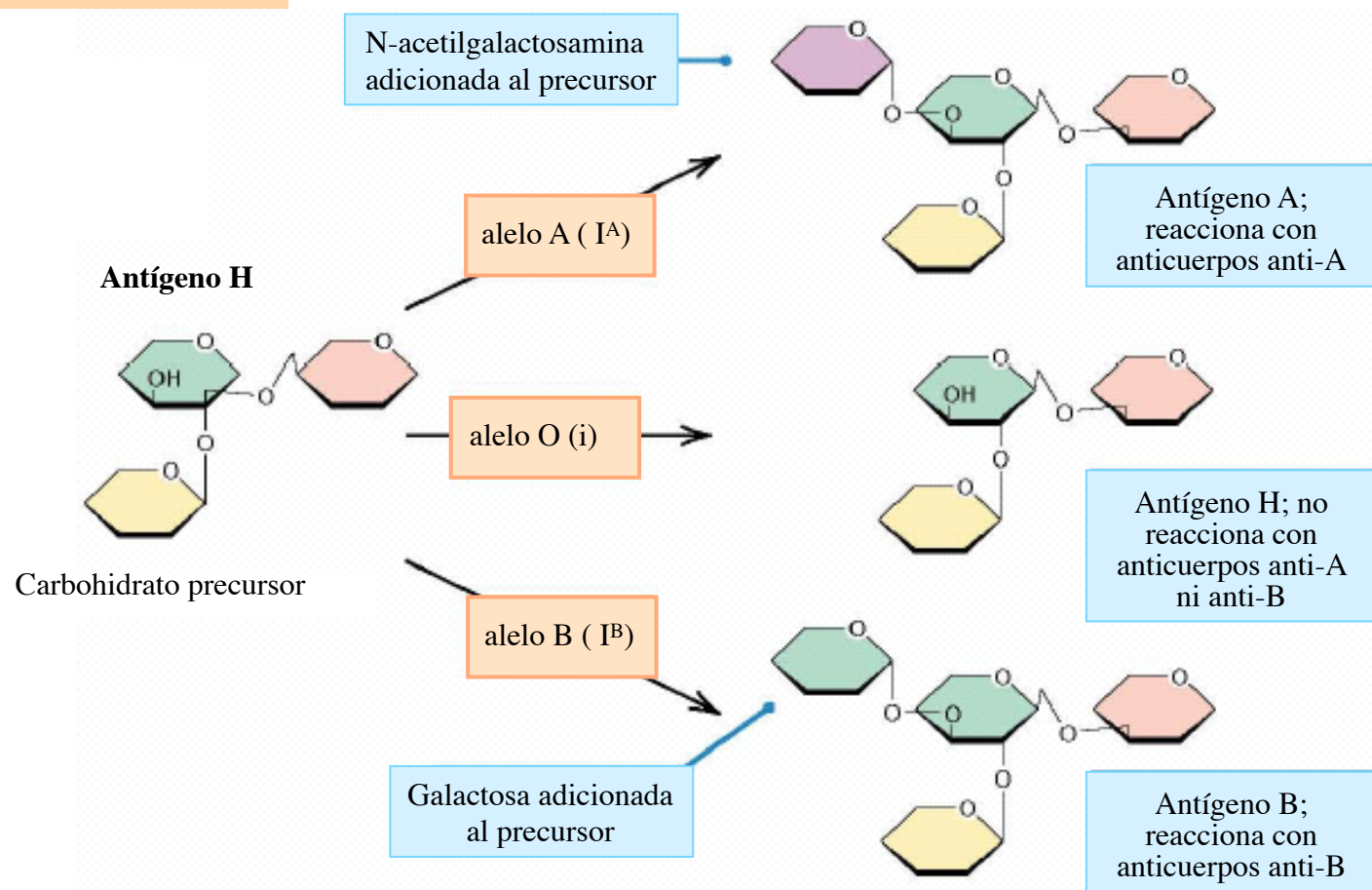
I= sustancia H oligosacarido precursor. Fenotipo Bombay $I^n I^n$

Codominancia: el heterocigota expresa el *fenotipo de ambos* homocigotas por igual.

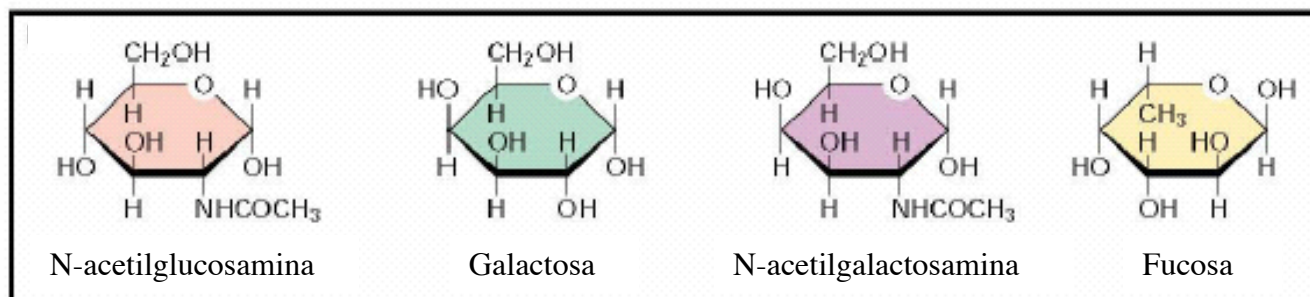
Ej. Grupos sanguíneos humanos ABO



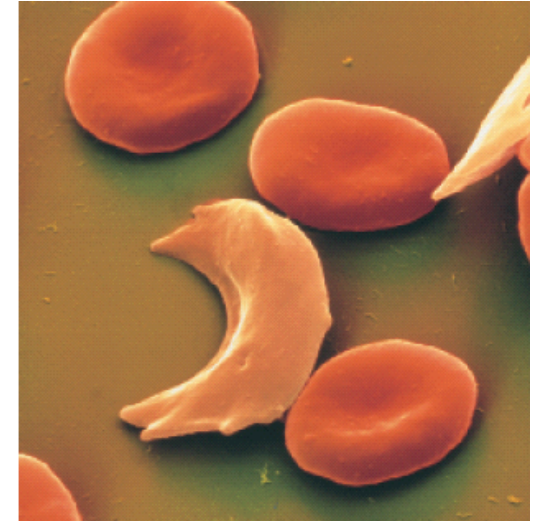
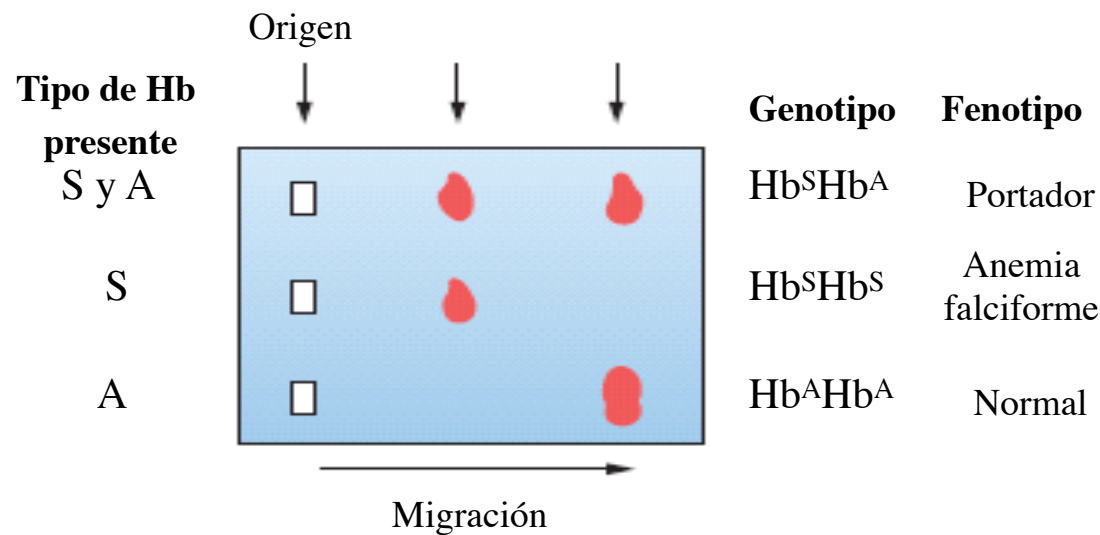
Base bioquímica de los grupos ABO



Los alelos A y B producen transferasas distintas (que modifican de distinta manera la galactosa terminal del compuesto precursor) y el alelo O no produce ninguna.



Ej. Anemia falciforme humana



$Hb^A Hb^A$: Normal. Los gl. rojos no se deforman nunca.

$Hb^S Hb^S$: Anemia grave, a menudo mortal. La Hb anormal causa que los gl. rojos adquieran forma de hoz.

$Hb^S Hb^A$: No se produce anemia. Los gl. rojos se deforman sólo a concentraciones de O_2 anormalmente bajas.

Respecto a la anemia: alelo Hb^A es dominante.

Respecto a la forma de los glóbulos rojos: existe dominancia incompleta de Hb^A

Respecto a la síntesis de Hb: hay codominancia.

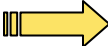
Ojo!....El tipo de dominancia inferida de un estudio depende en gran medida del nivel fenotípico en el cual el ensayo es realizado (organismo, celular, molecular).

Alelos letales: alelos mutantes que pueden causarle la muerte a un organismo. Los genes en los cuales ciertas mutaciones pueden ser letales son claramente **genes esenciales**.

Alelos letales recesivos: en organismos diploides se mantienen en heterocigosis.

Ej. Alelo (A) del color de la piel del ratón Color normal (marrón) es línea pura.

P amarillo x wild type

F₁ amarillos:normales 1:1 

Ratones amarillos son heterocigotas y
el amarillo es dominante

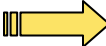
P	A ^y A	x	A ^y A
F ₁	1/4 AA	wild type	
	1/2 A ^y A	amarillo	
	1/4 A ^y A ^y	letal	

Alelos letales: alelos mutantes que pueden causarle la muerte a un organismo. Los genes en los cuales ciertas mutaciones pueden ser letales son claramente **genes esenciales**.

Alelos letales recesivos: en organismos diploides se mantienen en heterocigosis.

Ej. Alelo (A) del color de la piel del ratón Color normal (marrón) es línea pura.

P amarillo x wild type

F₁ amarillos:normales 1:1 

Ratones amarillos son heterocigotas y el amarillo es dominante

 amarillo x amarillo
2/3 amarillo: 1/3 color normal **2:1**



El alelo amarillo es letal en homocigosis

Alelo amarillo es dominante según el color de pelo y además letal recesivo (mueren antes de nacer)

P	A^yA	x	A^yA
F ₁	1/4 AA		wild type
	1/2 A^yA		amarillo
	1/4 A^yA^y		letal

Genes pleiotrópicos: genes de los que se sabe que tienen más de un efecto fenotípico distinto

Varios genes afectan al mismo carácter

Ej. Color de la piel de las víboras

$\text{precursor} \xrightarrow{b^+} \text{black pigment}$
 $\text{precursor} \xrightarrow{o^+} \text{orange pigment}$

} camouflaged

female $o^+/o^+ ; b/b$ (orange) $\times$ male $o/o ; b^+/b^+$ (black)

F_1 $o^+/o ; b^+/b$
 (camouflaged)

↓

F_2

9 $o^+/- ; b^+/-$	(camouflaged)
3 $o^+/- ; b/b$	(orange)
3 $o/o ; b^+/-$	(black)
1 $o/o ; b/b$	(albino)



camuflado



negro



naranja



albino

Albino parece rosa
 por el color de la Hb
 de la sangre

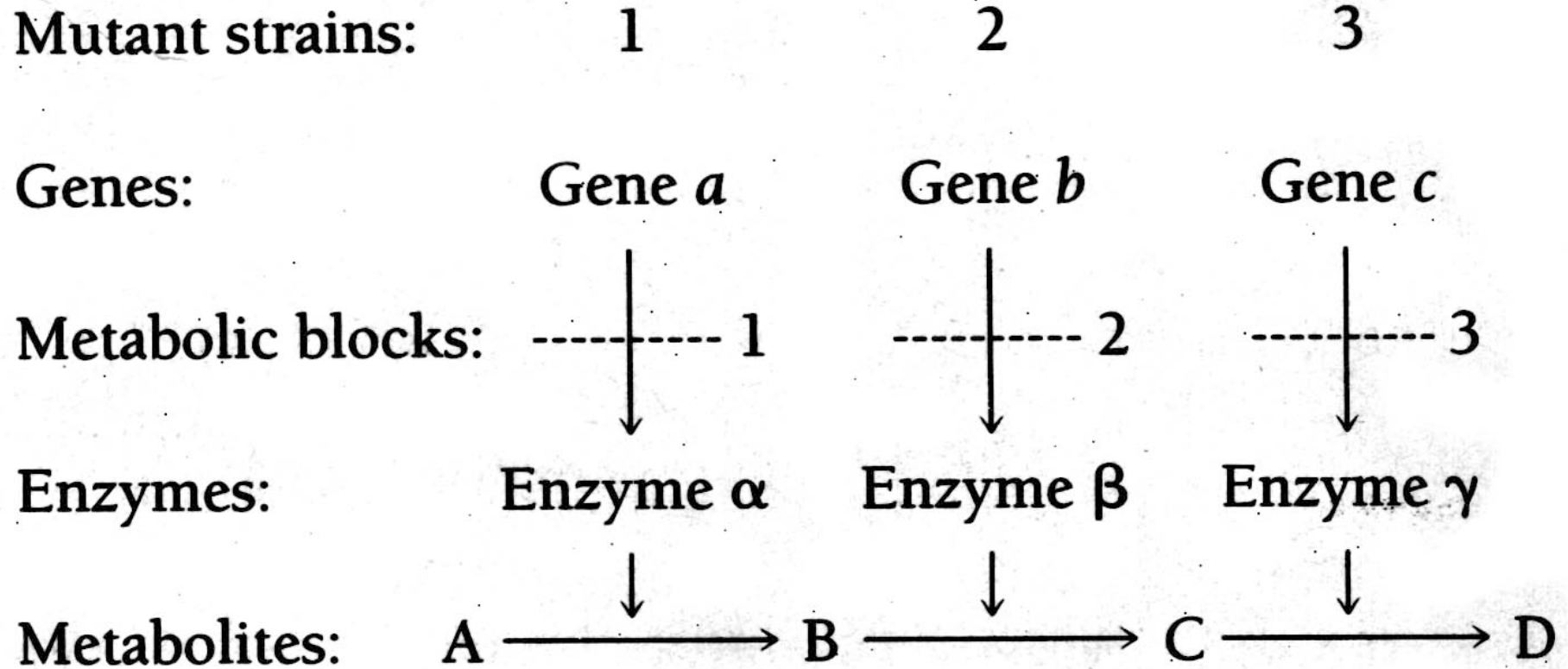
INTERACCIONES GENICAS NO ALELICAS

EPISTASIS:

La expresión de un gen es encubierta por la expresión de otro gen no alelo pero que afecta el mismo rasgo.

En este caso se modifican las proporciones mendelianas en el fenotipo.

► **FIGURE 11–3** The one gene–one enzyme concept and its relationship to a hypothetical biosynthetic pathway consisting of three steps. Metabolites A–D are reactants and products in the pathway.

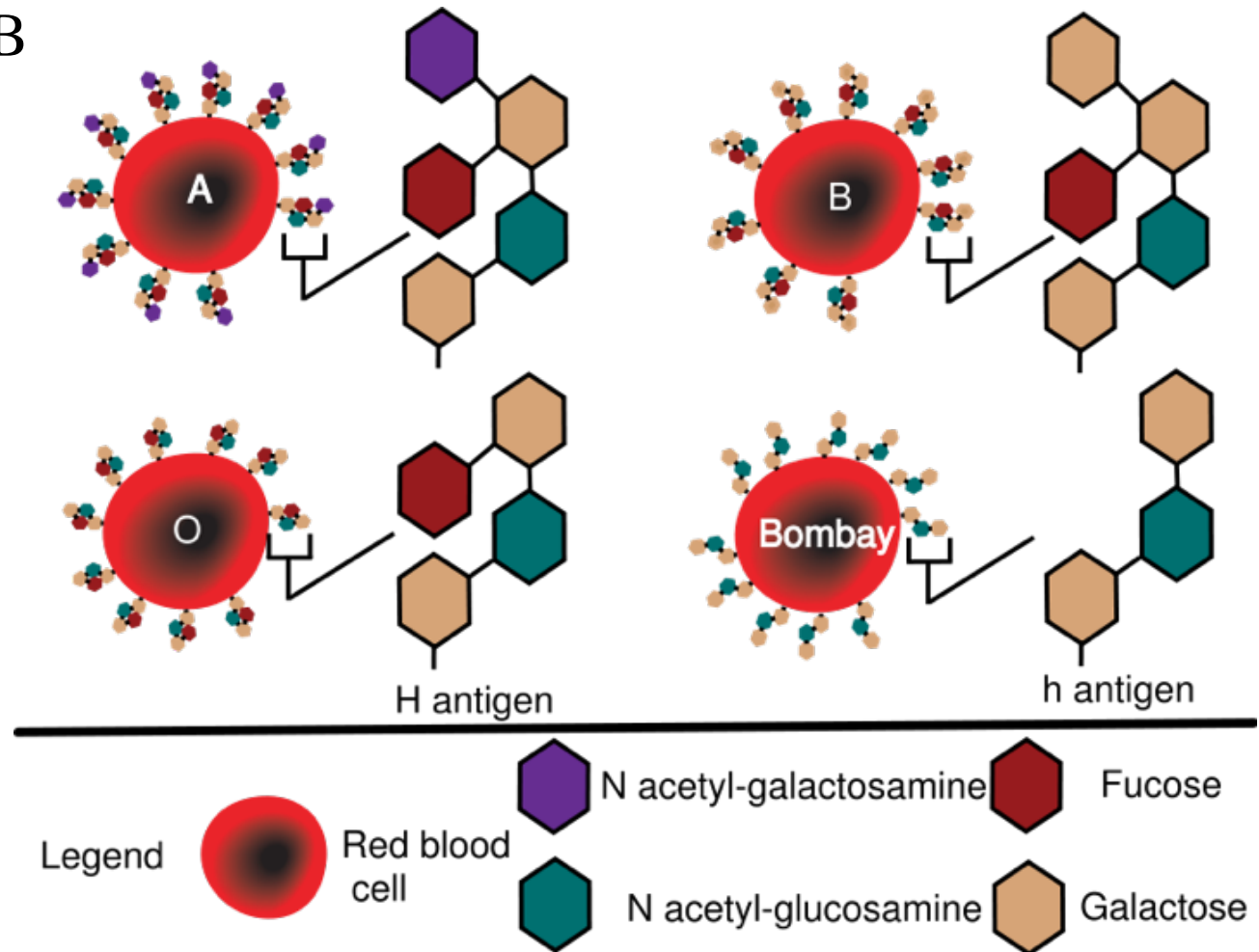


Fenotipo Bombay:

Parecen ser grupo 0, pero, generan anticuerpos **anti-H**

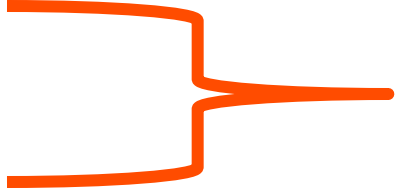
Se denominan **hh**.

La presencia o ausencia del grupo H depende de otro gen, en un locus diferente. Al no poseer el antígeno H, este no puede ser modificado a A o B



Epístasis: tipo de interacción génica en la cual un gen enmascara la expresión de otro y expresa su propio fenotipo. Generalmente ambos genes se encuentran en una misma ruta metabólica.

En perros un gen epistático dominante (**I**) inhibe el color del pelaje negro o café cuyo gen (**B**) se ubica en otro locus

P	I – Bb	x	I – Bb	
	BLANCO		BLANCO	
F1	9/16 I – B –			FENOTIPOS
	3/16 I – bb			12/16 Blancos
	3/16 ii B –			3/16 Negros
	1/16 ii bb			1/16 Café

Epístasis: tipo de interacción génica en la cual un gen enmascara la expresión de otro y expresa su propio fenotipo. Generalmente ambos genes se encuentran en una misma ruta metabólica.

Ej. Color de pelo del ratón

P BBcc (albino) x bbCC (marrón)
o
BBCC (negro) x bbcc (albino)

Gen B. alelo B: negro
alelo b: marrón

Gen C. alelo C: color
alelo c: ausencia de color

F₁ Todos BbCc (negro)

F ₂	9 B-C- (negro)	9
	3 bbC- (marrón)	3
	3 B-cc (albino)	4
	1 bbcc (albino)	

Complementación: dos alelos dominantes wild-type se unen para producir un fenotipo específico, revirtiendo el fenotipo dado por dos alelos mutantes recesivos.

Ej. Color de pétalos

Flor wild type: azul (pigmento antocianina)

Línea mutante 1: flor blanca

Línea mutante 2: flor blanca

P Línea blanca 1 x Línea blanca 2

 AAbb x aaBB



F₁ todas AaBb (azules)



F₂

9 A-B- (azul)

3 A-bb (blanca)

3 aaB- (blanca)

1 aabb (blanca)



9

7

Genes duplicados: la presencia de al menos un alelo dominante de cualquiera de los dos genes es suficiente para que se exprese el mismo fenotipo dominante.

Ej. Forma del fruto en la
planta bolsa del pastor

Gen A1: dominante, frutos redondeados

Gen A2: dominante, frutos redondeados

P A1A1A2A2 (redondeados) x a1a1a2a2 (estrechos)



F₁ todos A1a1A2a2 (redondeados)



F₂ 9 A1-A2- (redondeados) }
 3 A1-a2a2 (redondeados) } 15
 3 a1a1A2- (redondeados) }
 1 a1a1a2a2 (estrechos) } 1

En complementación
(9:7) son necesarios
ambos genes
dominantes para
producir el fenotipo

Tipo de interacción génica	9 A- B-	3 A- bb	3 aa B-	1 aa bb	Razón fenotípica
Ninguna (cuatro fenotipos distintos)	9	3	3	1	9:3:3:1
Acción génica complementaria	9	7			9:7
Supresión dominante de A sobre el alelo dominante B	12		3	1	13:3
Epístasis recesiva de <i>aa</i> sobre los alelos B y <i>b</i>	9	3	4		9:3:4
Epístasis dominante de A sobre los alelos B y <i>b</i>	12		3	1	12:3:1
Genes duplicados	15			1	15:1

PENETRANCIA

UN GENOTIPO DETERMINADO PUEDE NO EXPRESAR EL FENOTIPO ESPERADO POR FACTORES AMBIENTALES Y/O INFLUENCIA DE OTROS GENES= FALTA DE PENETRANCIA

PENETRANCIA DE UN GEN es medida cuantitativamente como el % de individuos que portan un gen dominante (H^+) o un gen recesivo (h^+) y que expresan el efecto esperado en el fenotipo: 0% a 100%

PENETRANCIA INCOMPLETA: el gen se expresa en menos del 100% de los individuos portadores de ese gen
Drosophila: alas vestigiales (vgvg) en ambiente a 21°C. A 30°C aparecen alas normales en 40% de las moscas.

Penetrancia: el porcentaje de individuos con un genotipo dado que exhibe el fenotipo asociado a dicho genotipo.

Expresividad: grado o intensidad con la que se expresa un genotipo determinado en un individuo. Es una medida de la intensidad del fenotipo.

Causas:

- 1- Influencia del medio ambiente. Ej. El fenotipo de individuos mutantes en un determinado ambiente puede ser igual al de un organismo wild type.
- 2- Influencia de otros genes. Ej. Genes modificadores, epistáticos, o supresores del resto del genoma pueden influenciar la expresión de otro gen, modificando su fenotipo típico.

Expresión fenotípica
(cada círculo representa
un individuo)



Penetrancia variable

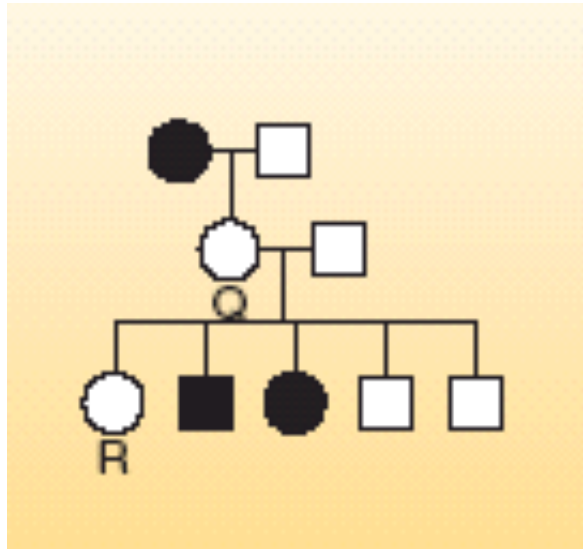


Expresividad variable



Penetrancia y expresividad variables

Pedigri de un alelo dominante que no es completamente penetrante



- El individuo Q no expresa el fenotipo pero lo transmite a al menos dos de su progenie.
- Dado que el alelo no es completamente penetrante, el resto de la progenie, ej R, puede o no llevar el alelo dominante.

Imp!! La observación de proporciones mendelianas alteradas revelan que un carácter está determinado por la interacción compleja de distintos genes.