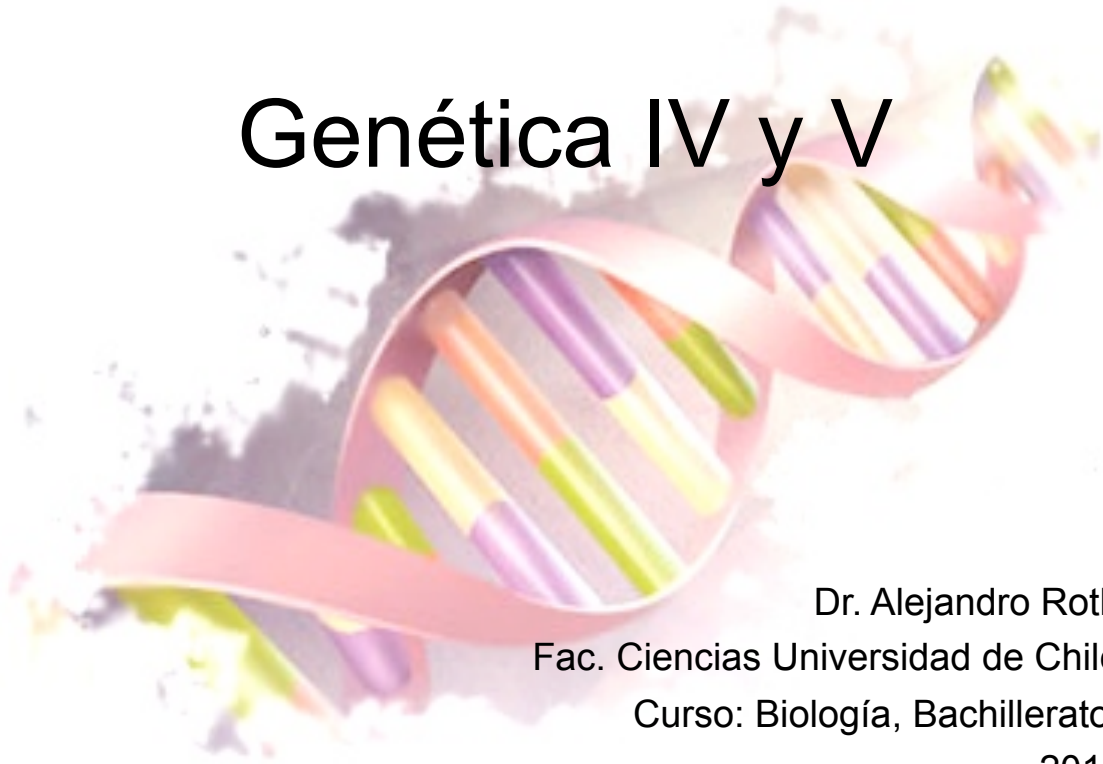


Genética IV y V



Dr. Alejandro Roth

Fac. Ciencias Universidad de Chile

Curso: Biología, Bachillerato.

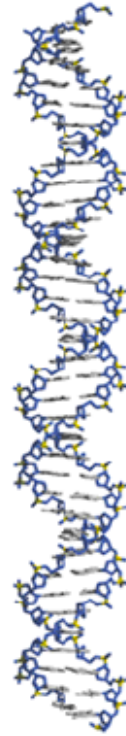
2011

Repaso de los objetivos específicos:

- Comprender los principios y mecanismos de transmisión de la información genética
- Comprender la relación entre genes y cromosomas
- Entender los mecanismos que permiten la variabilidad genética
- Conocer los mecanismos de expresión y regulación de los genes
- Comprender los procesos que regulan la frecuencia de los genes en las poblaciones

Repaso :

- Comprender los principios y mecanismos transmisión de la información genética.
 - Principios de segregación y asociación independientes (Experimentos de Mendel).
 - Conceptos de:
 - genotipo y fenotipo
 - gen
 - Alelo
 - Dominancia
 - Recesividad
 - dominancia incompleta

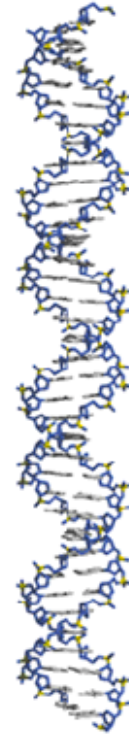


Mendel, en una diapositiva:

- Los caracteres son heredados a través de “partículas” – los genes
 - Hay dos copias de cada gen en cada célula germinal
 - Hay una sola copia de cada gen en cada gameto
 - Los alelos segregan al azar
 - Los alelos tienen formas dominantes y recesivas
 - => genotipo \ fenotipo
 - Los alelos de diferentes genes combinan de manera independiente
- (excepto, ¡cuando no lo hacen! recuerden los genes ligados)

Repaso :

- Comprender la relación entre genes y cromosomas
 - Conceptos de:
 - Teoría cromosómica de la herencia.
 - Poligenes, herencia cuantitativa y efecto ambiental (detalles más adelante)
 - Ligamiento y recombinación.
 - **Utilización del ligamiento en el mapeo genético.**
 - Importancia de la recombinación en la variabilidad genética.



Ligamiento genético y distancia entre genes

- 1904- Morgan acepta un cargo de profesor en la Universidad de Columbia donde, buscando un modelo genético “simple y barato”, comienza a usar moscas.
- En esta época, si bien apoyaba la evolución como fenómeno, no estaba convencido del mecanismo de Selección Natural propuesto por Darwin o las leyes de la herencia de Mendel, al tiempo que buscaba evidencia que permitiera descartar los cromosomas como medios de transmisión genética.



Thomas Hunt Morgan
(1866-1945)

1910: En el lab. de genética, Morgan descubre una mosca diferente: **Macho de Ojos blancos.**

¿Carácter recesivo? Hace una cruce, con moscas homocigotas de ojos rojos.

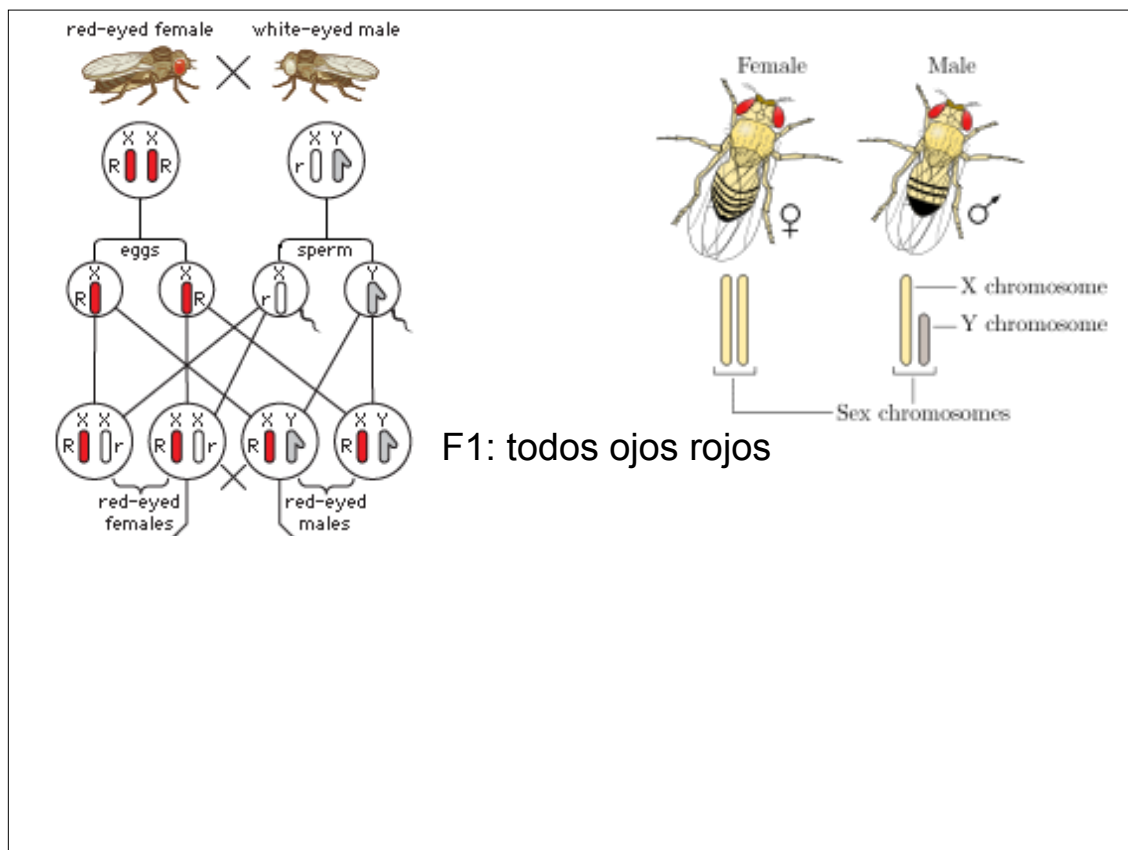
F₁, todos con ojos rojos. ¿autofecundación?
F₂ 3:1, pero...

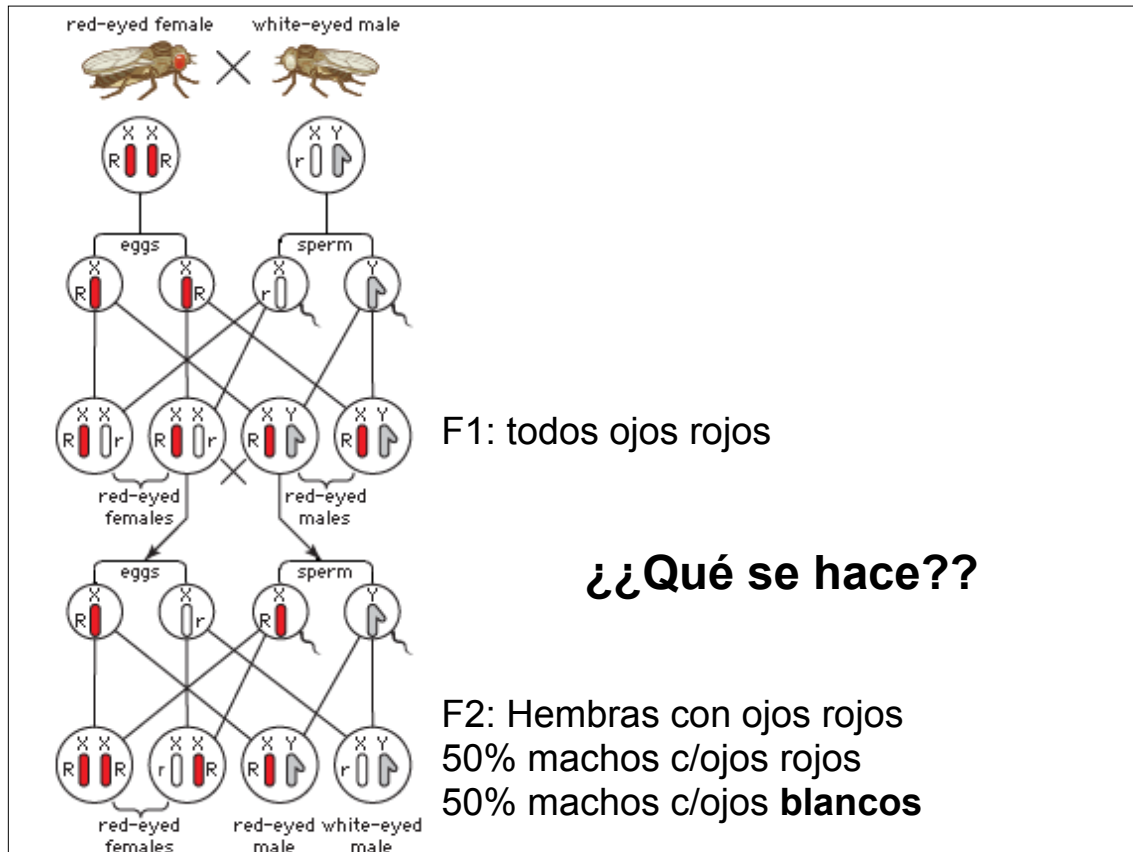


Table 1: Expected Mendelian Ratios versus Morgan's Actual Results

Cross	Outcome	
	Expected Phenotypes	Observed Phenotypes
P ₁ Red ♀ × P ₁ White ♂	F ₁ = All Red	F ₁ = All Red*
F ₁ Red ♀ × F ₁ Red ♂	75% Red ♀ and ♂ 25% White ♀ and ♂	50% Red ♀ 25% Red ♂ 25% White ♂

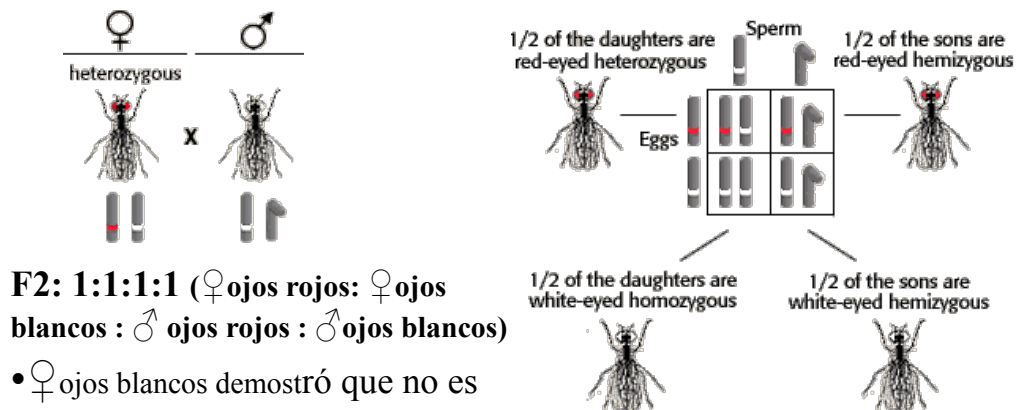
¿Por qué solo machos? ¿Es letal en hembras? La proporción es correcta, para un solo carácter y ¿por qué solo en machos?





¿¿Qué se hace??

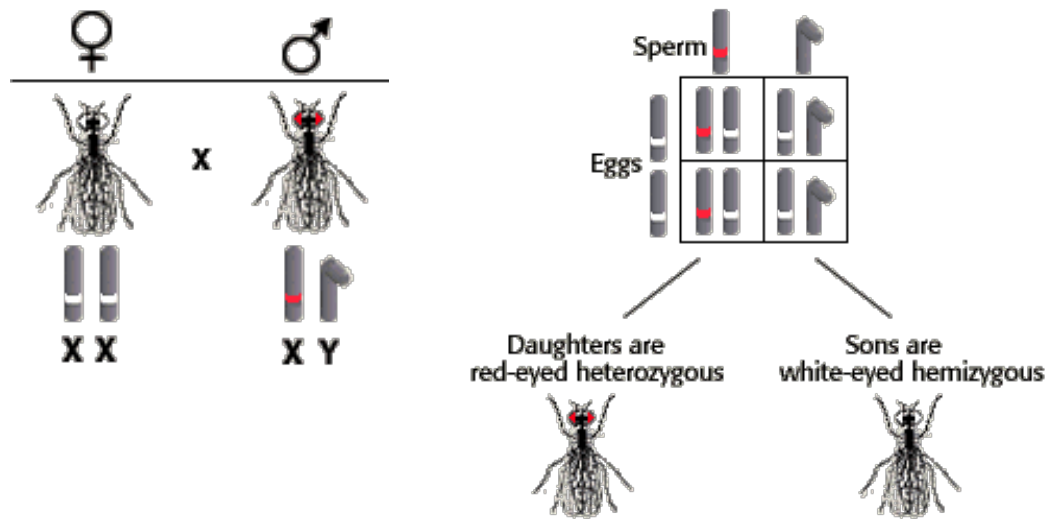
Cruza de prueba de las hembras F1 con machos de ojos blancos. ¿será letal se hembra con ojos blancos?



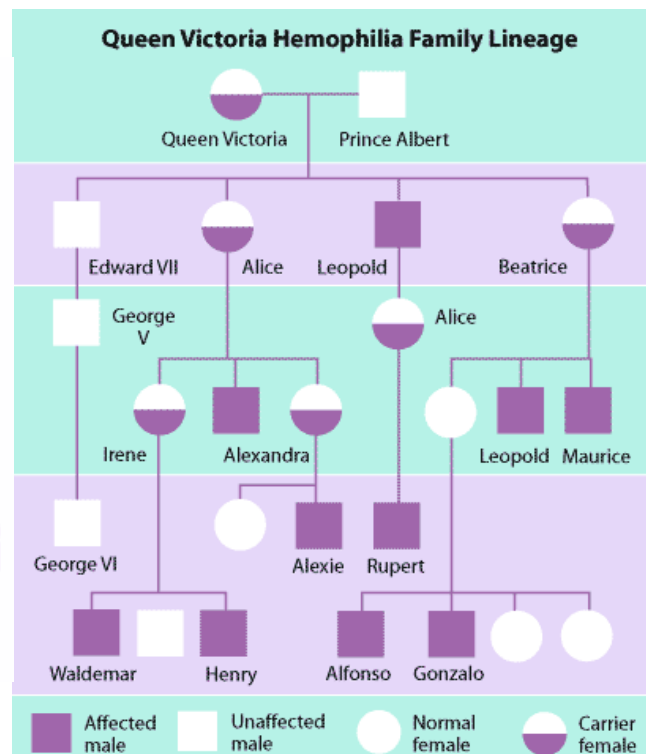
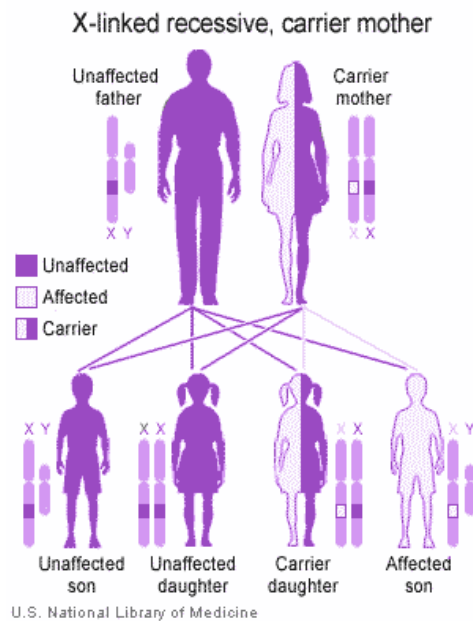
F2: 1:1:1:1 (♀ ojos rojos: ♀ ojos blancos : ♂ ojos rojos : ♂ ojos blancos)

- ♀ ojos blancos demostró que no es una característica letal.
- Todas las combinaciones de color de ojos y sexo son posibles
- El rasgo “ojo-blanco” puede transmitirse a hembras cuando las hembras F1 son cruzadas con machos de ojos blancos.

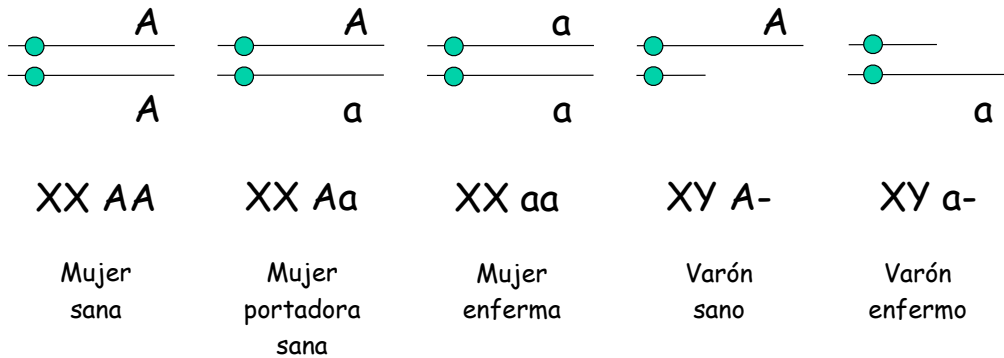
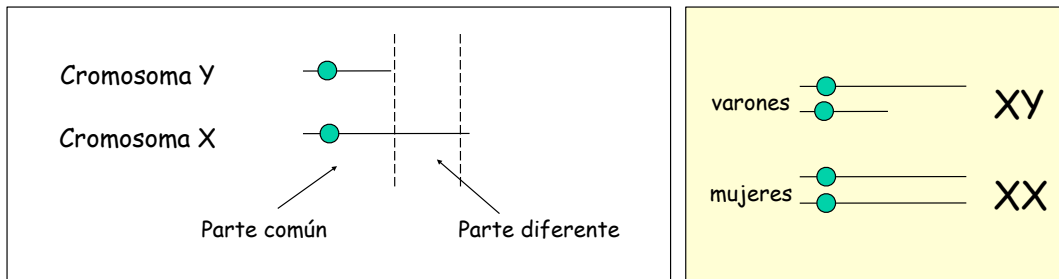
• Otro dato: Trabajos contemporáneo de Stevens y Wilson demostraban que la determinación del sexo estaba asociada a la herencia de un cromosoma accesorio.



Ligamiento en humanos



Herencia ligada al sexo



13

DETERMINACION DEL SEXO(en mamíferos e insectos)

CROMOSOMAS SEXUALES HUMANOS



XX

HOMOGAMETICO



XY

HETEROGAMETICO

GENES LIGADOS AL X:

Genes que se ubican en el cromosoma X pero no tienen función específica en la determinación sexual.

GENES HOLANDRICOS:

se encuentran solo en el cromosoma Y, solo se presentan en hombres, lo heredan todos los hijos varones

**En AVES: ZW SEXO FEMENINO ZZ
SEXO MASCULINO**

14

DETERMINACION DEL SEXO

Drosophila melanogaster (Bridges, 1916) El sexo es determinado por los cromosomas X y por los autosomas: balance génico entre el n° de cromosomas X y set de autosomas

X/A=1 HEMBRA

X/A=0,5 MACHO

SEXO	CROMOSOMA X	AUTOSOMAS	X/A
SUPERHEMBRA	3	2	1,5
HEMBRA NORMAL	4	4	1
	3	3	1
	2	2	1
INTERSEXO	2	3	0,67
MACHO NORMAL	1	2	0,5
SUPER MACHO	1	3	0,33

15

El lab. del Dr. Morgan

1913: han descubierto múltiples mutantes ligados al cromosoma X, pero dichos ligamientos NO siempre se mantienen y entre ellos pueden variar.

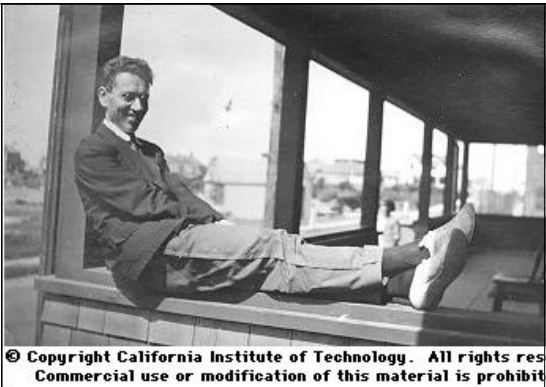


- Morgan propone:
 - La existencia de ligamientos que se pierden puede corresponder a eventos de recombinación o “cross-over” entre los cromosomas.
 - El número de eventos es proporcional a la distancia entre los genes en el cromosoma

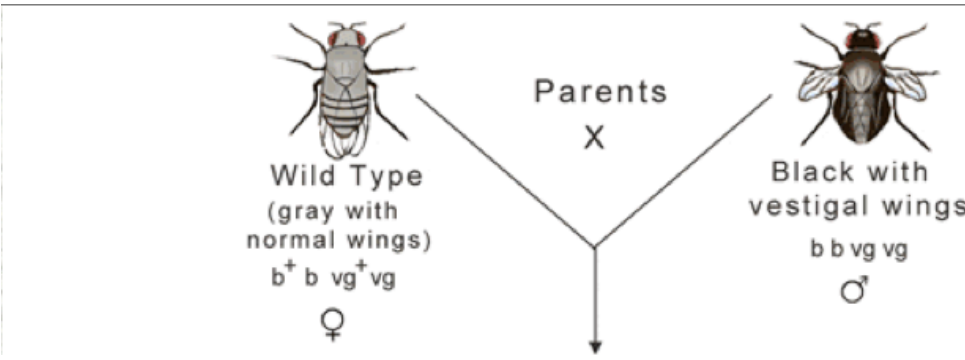
Alfred Henry Sturtevan (19 años)

Si la recombinación es proporcional a la distancia entre los genes, entonces se puede utilizar para generar un mapa.

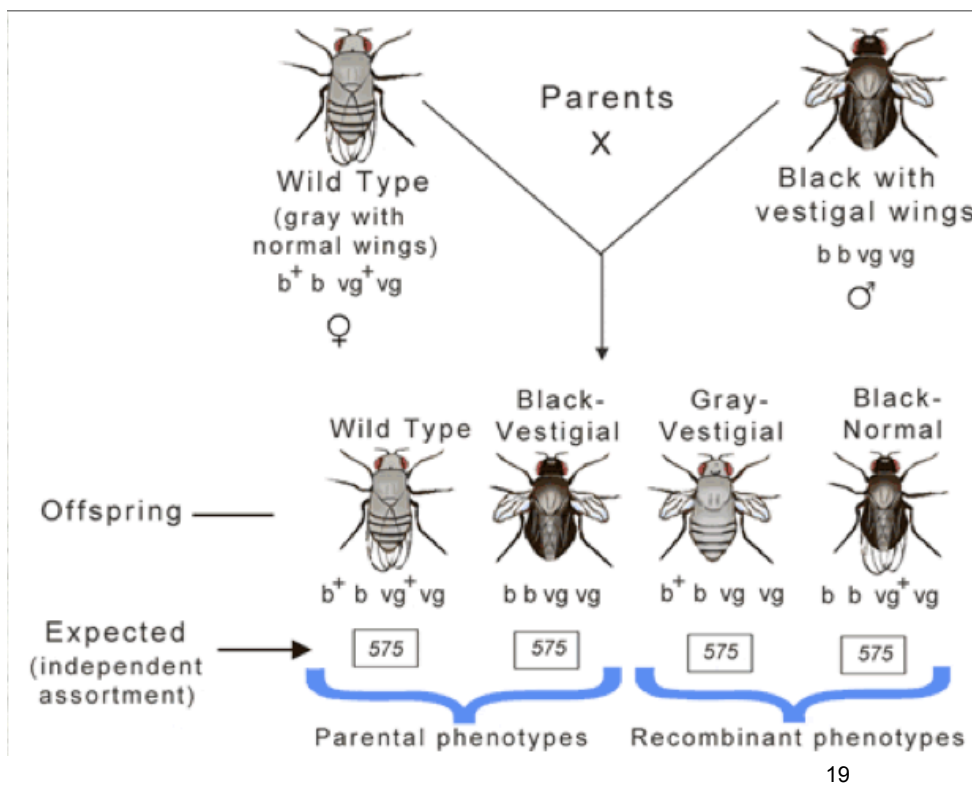
Se llevó datos previos y preparó el primer mapa de ligamiento genético.



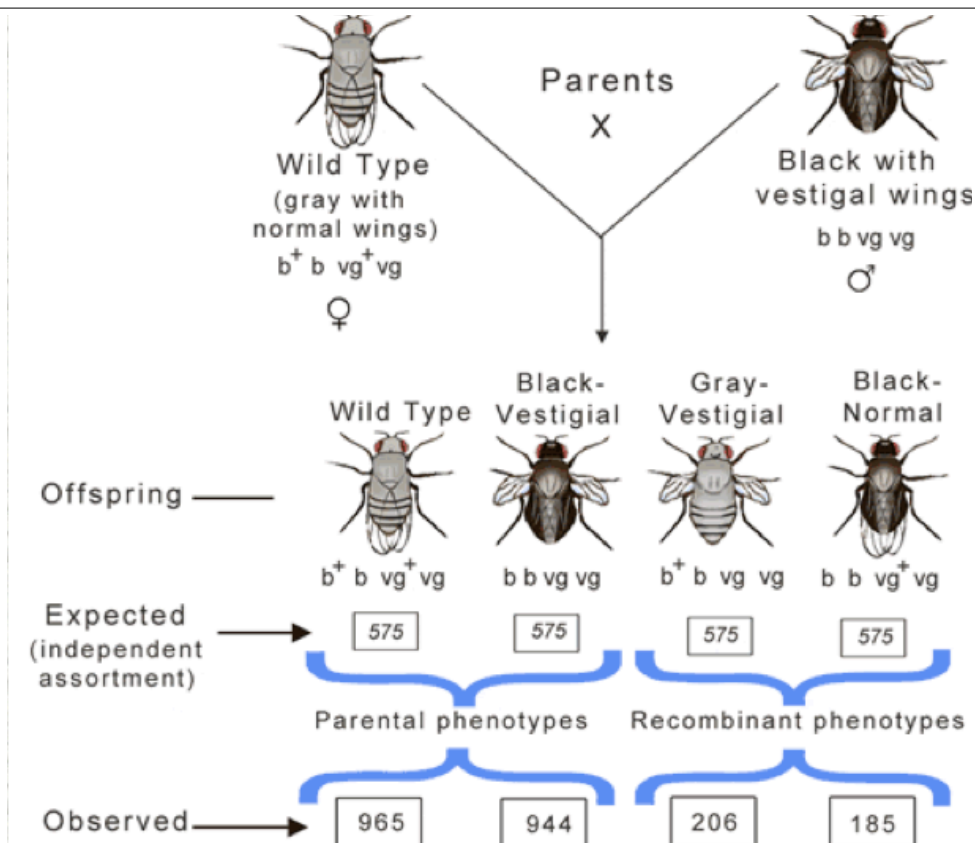
Sturtevant's symbols: B C		P R		M
X chromosome locations: 00 10		30.7 33.7		57.6
Modern symbols: y w		v m	r	
Yellow body		Vermilion eyes	Miniature wings	
White eyes			Rudimentary wings	
cuerpo amarillo	ojos blancos	Ojos bermellón	Alas minatura	Alas Rudimentarias

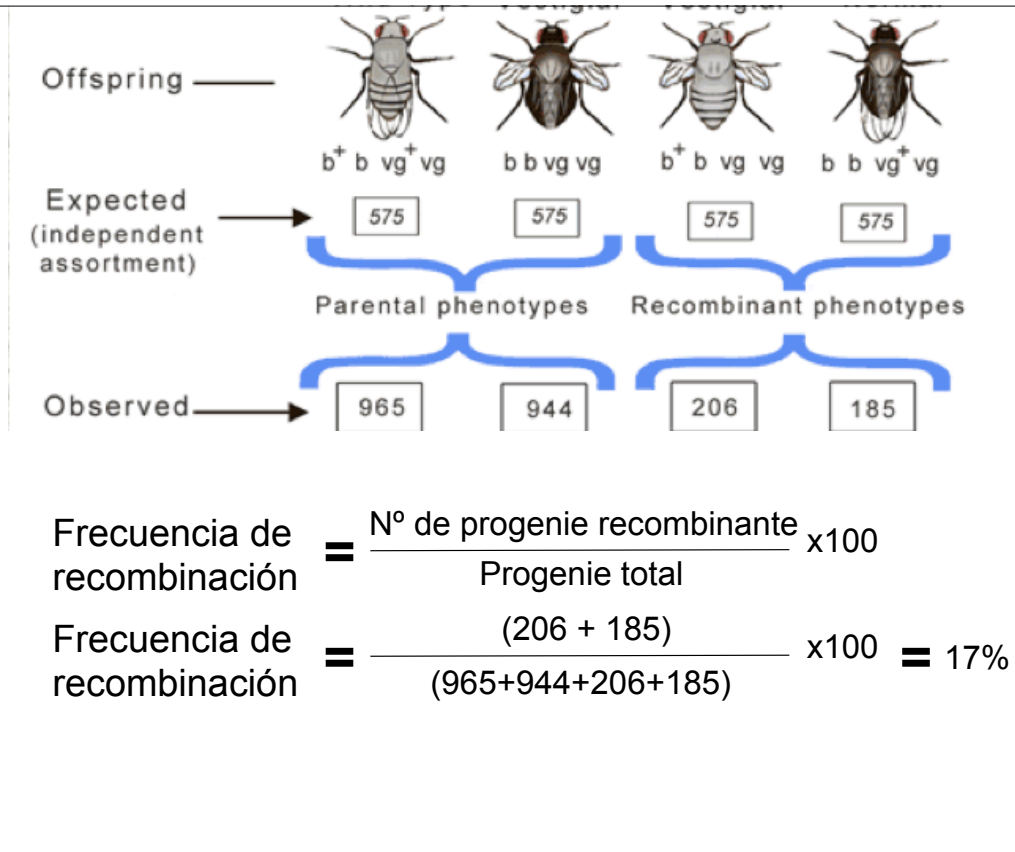


	b vg	F1 esperada
b+ vg+	b+b vg+vg	25% (1/4)
b+ vg	b+b vg vg	25% (1/4)
b vg+	bb vg+vg	25% (1/4)
b vg	bb vgvg	25% (1/4)



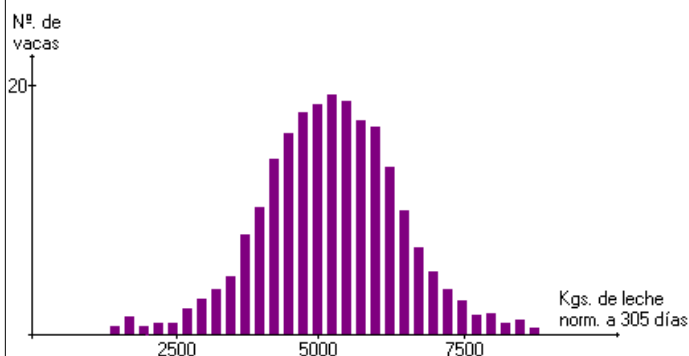
19





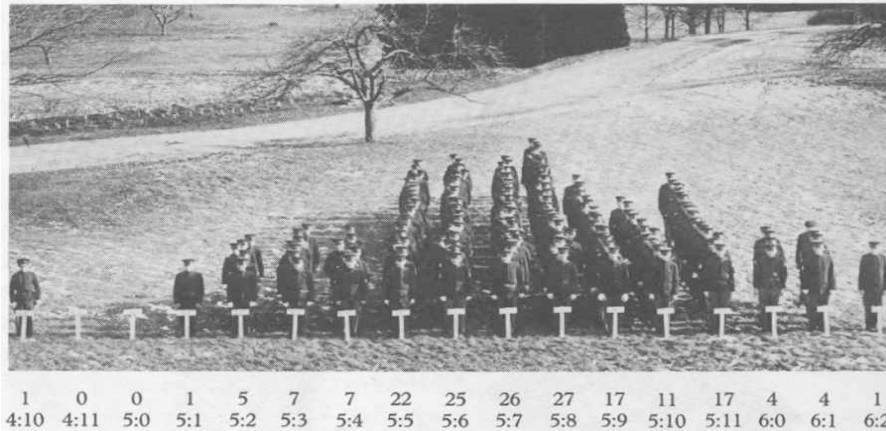
Herencia Multigenética

En la medida de que más genes van aportando a la modulación de una característica, su distribución en la población se vuelve menos discreto (tiene/no-tiene) y más continuo (¿cuanto tiene?).



La distribución se hace más suave mientras más loci participan.

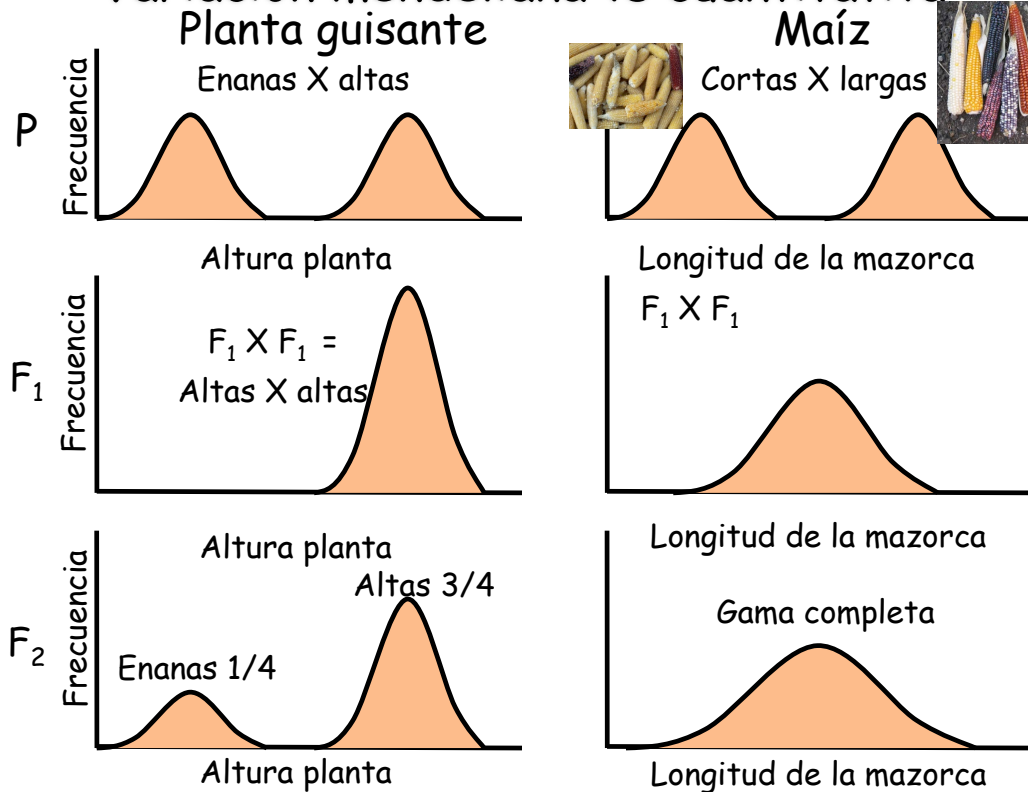
Medida de la variación heredable



Es heredable la estatura??

Pregunta comparativa: El más bajo de los estudiantes, ¿ es mas bajo que los estudiantes más altos, porque tiene genes distintos, o porque creció en ambientes diferentes, o por ambas causas?

Variación mendeliana vs cuantitativa



Los caracteres tienen un componente ambiental y otro genético

- Para separar ambos componentes, el fenotipo (**P**) de un individuo **i** que crece en un ambiente **j** se representa como:

$$P_{ij} = G_i + E_j$$

Dónde, **P** es el fenotipo, G_i es la contribución genética del genotipo **i**; y E_j es la contribución del ambiente **j**.

MEDIDA DE LA VARIACIÓN HEREDABLE

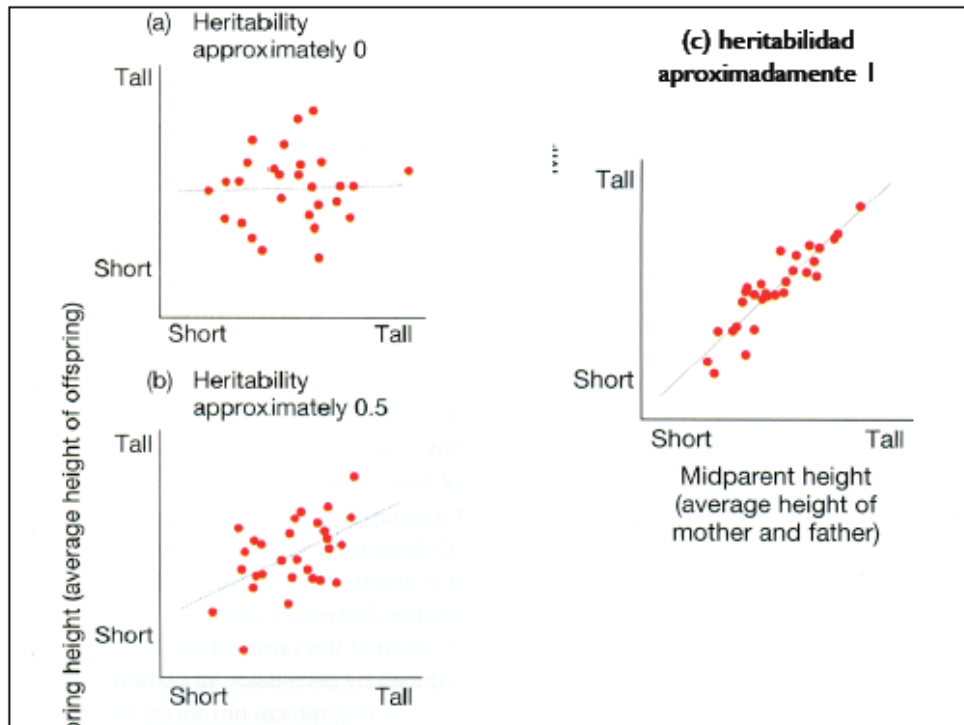
¿Qué porcentaje de la variación en estatura entre los estudiantes se debe a sus genes y qué porcentaje se debe a variaciones en su ambiente?

$$\text{Heredabilidad} = \frac{V_g}{V_P} = \frac{V_G}{V_G + V_E}$$

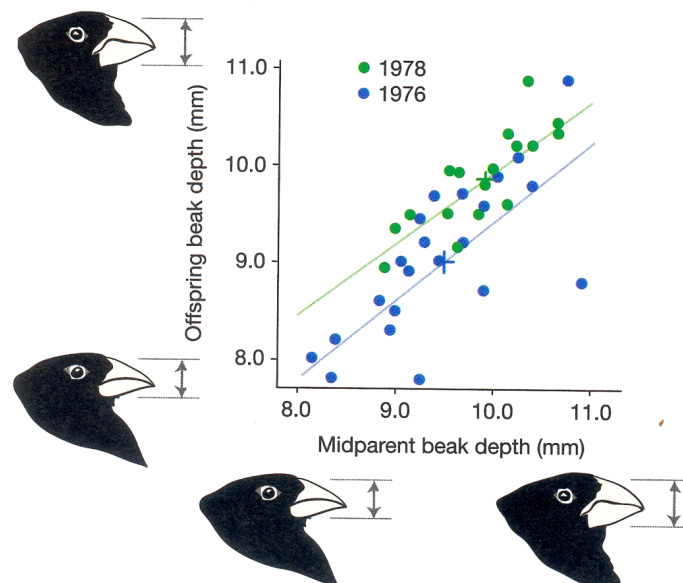
(sentido amplio)

Heredabilidad: Porcentaje de la variación total de un carácter que se debe a la variación en los genes

Es siempre un número entre 0 y 1



Relaciones entre el tamaño medio del pico entre los descendientes y el tamaño del pico de los padres biológicos



Herencia Multifactorial o Cuantitativa

Interacción compleja de múltiples genes (poligénica) y factores ambientales.

(Llamarla **cuantitativa** es casi un chiste de mal gusto, es prácticamente imposible cuantificar la importancia de cada factor)

Rasgos Cuantitativos De Variación Continua:

Talla, Peso, Presión sanguínea, Inteligencia, otros

Afecciones Poligénicas

Riesgo de recurrencia es empírico.

Labio leporino

Defecto de cierre tubo neural

Diabetes Mellitus

Cáncer

Autismo infantil

Enfermedades Cardiovasculares

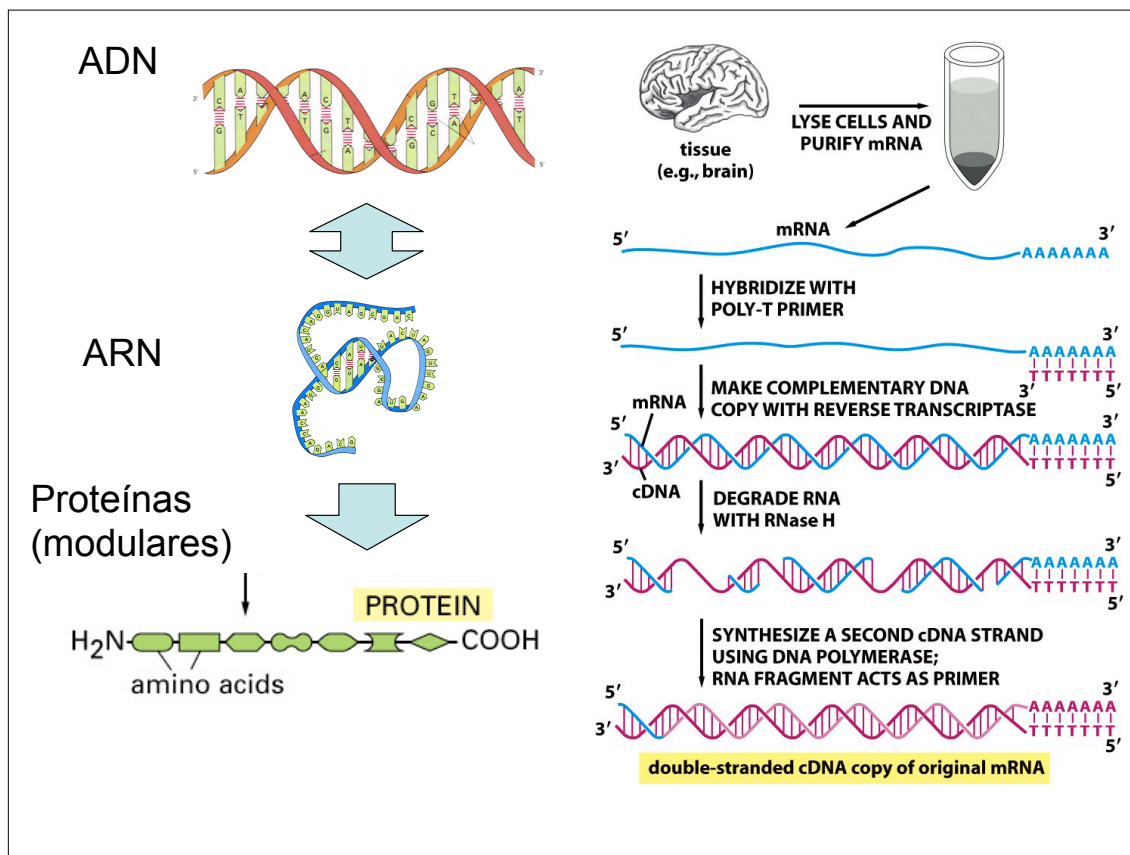
Técnicas de básicas de ADN recombinante

- Enzimas de restricción
 - PCR (reacción en cadena de la polimerasa)
 - Secuenciación
 - Clonamiento (de una secuencia)
 - Hibridización
 - Transgenesis
- Corte y confección de proteínas:
- Las proteínas como máquinas modulares, pueden ser alteradas desde sus “planos”
 - Utilizamos el acceso que nos otorgan algunas técnicas de ADN recombinante.
 - Modificamos las proteínas, las expresamos en bacterias, la expresamos en células eucariontes, regulamos los niveles a los que se expresan, etc...

Table 8–3 Some Major Steps in the Development of Recombinant DNA and Transgenic Technology

1869	Miescher first isolates DNA from white blood cells harvested from pus-soaked bandages obtained from a nearby hospital.
1944	Avery provides evidence that DNA, rather than protein, carries the genetic information during bacterial transformation.
1953	Watson and Crick propose the double-helix model for DNA structure based on x-ray results of Franklin and Wilkins.
1955	Kornberg discovers DNA polymerase, the enzyme now used to produce labeled DNA probes.
1961	Marmur and Doty discover DNA renaturation, establishing the specificity and feasibility of nucleic acid hybridization reactions.
1962	Arber provides the first evidence for the existence of DNA restriction nucleases, leading to their purification and use in DNA sequence characterization by Nathans and H. Smith.
1966	Nirenberg, Ochoa, and Khorana elucidate the genetic code.
1967	Gellert discovers DNA ligase, the enzyme used to join DNA fragments together.
1972–1973	DNA cloning techniques are developed by the laboratories of Boyer, Cohen, Berg, and their colleagues at Stanford University and the University of California at San Francisco.
1975	Southern develops gel-transfer hybridization for the detection of specific DNA sequences.
1975–1977	Sanger and Barrell and Maxam and Gilbert develop rapid DNA-sequencing methods.
1981–1982	Palmiter and Brinster produce transgenic mice; Spradling and Rubin produce transgenic fruit flies.
1982	GenBank, NIH's public genetic sequence database, is established at Los Alamos National Laboratory.
1985	Mullis and co-workers invent the polymerase chain reaction (PCR).
1987	Capecchi and Smithies introduce methods for performing targeted gene replacement in mouse embryonic stem cells.
1989	Fields and Song develop the yeast two-hybrid system for identifying and studying protein interactions.
1989	Olson and colleagues describe sequence-tagged sites, unique stretches of DNA that are used to make physical maps of human chromosomes.
1990	Lipman and colleagues release BLAST, an algorithm used to search for homology between DNA and protein sequences.
1990	Simon and colleagues study how to efficiently use bacterial artificial chromosomes, BACs, to carry large pieces of cloned human DNA for sequencing.
1991	Hood and Hunkapillar introduce new automated DNA sequence technology.
1995	Venter and colleagues sequence the first complete genome, that of the bacterium <i>Haemophilus influenzae</i> .
1996	Goffeau and an international consortium of researchers announce the completion of the first genome sequence of a eucaryote, the yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
1996–1997	Lockhart and colleagues and Brown and DeRisi produce DNA microarrays, which allow the simultaneous monitoring of thousands of genes.
1998	Sulston and Waterston and colleagues produce the first complete sequence of a multicellular organism, the nematode worm <i>Caenorhabditis elegans</i> .
2001	Consortia of researchers announce the completion of the draft human genome sequence.
2004	Publication of the “finished” human genome sequence.

Table 8-3 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)



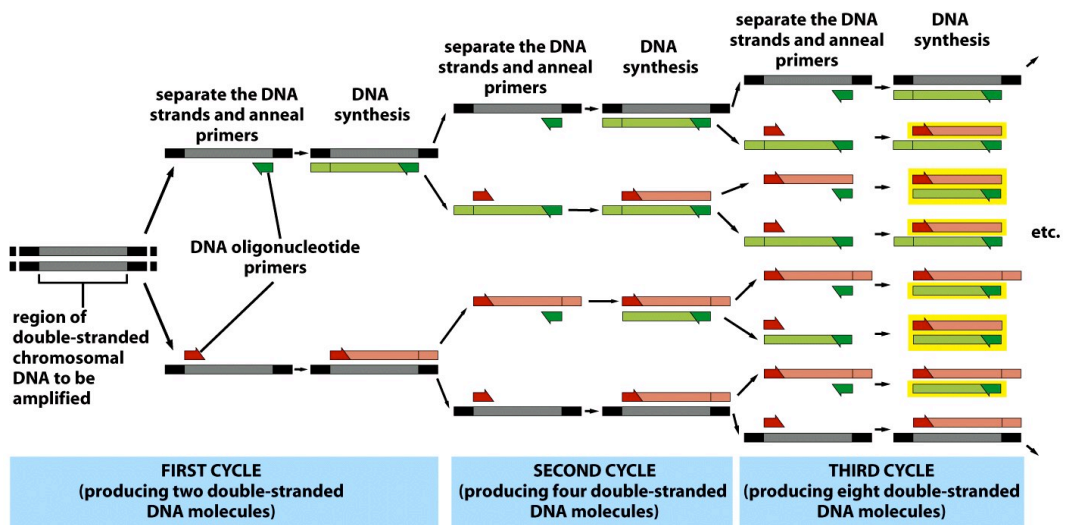
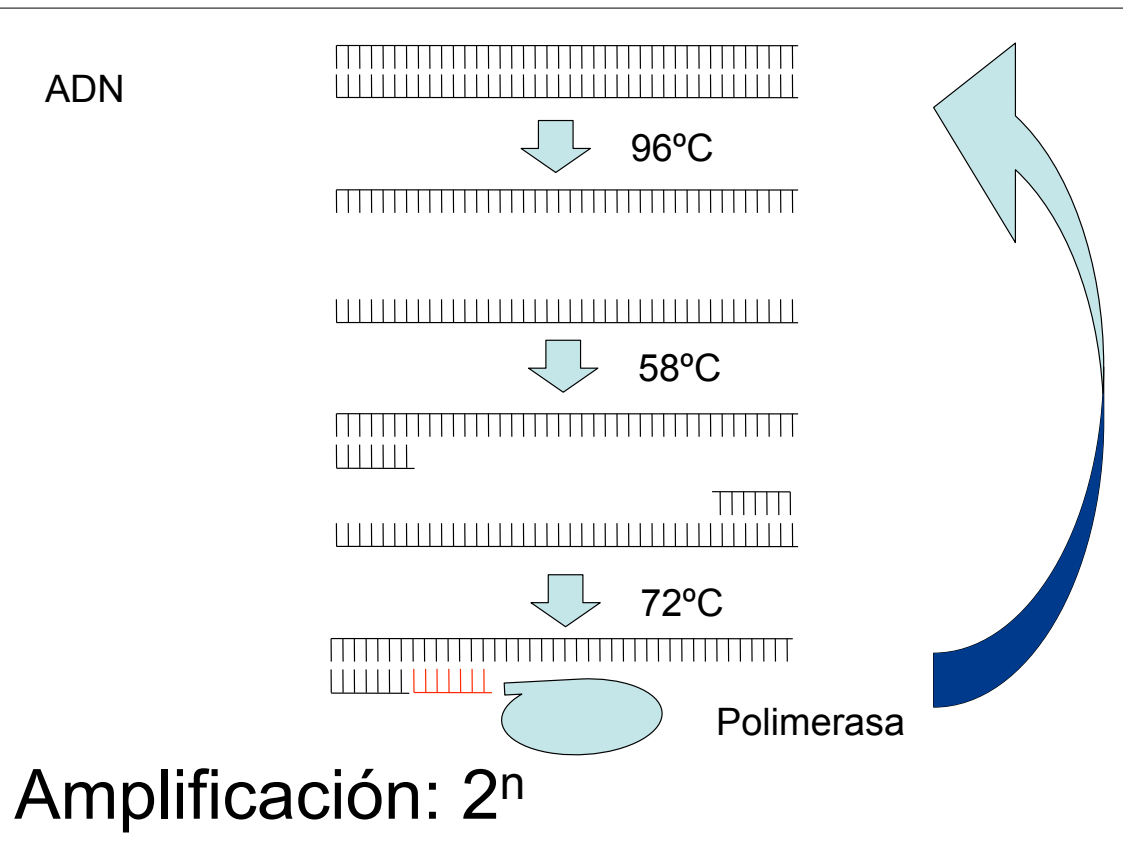


Figure 8-45b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



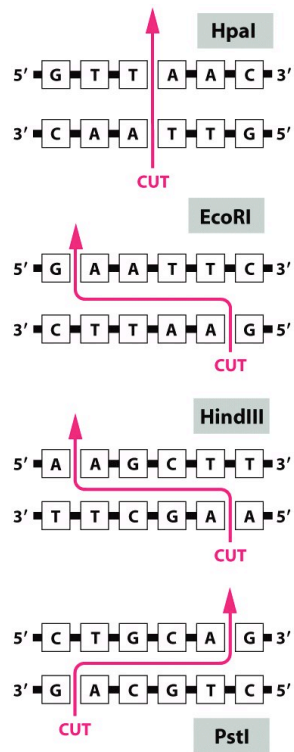


Figure 8-31 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

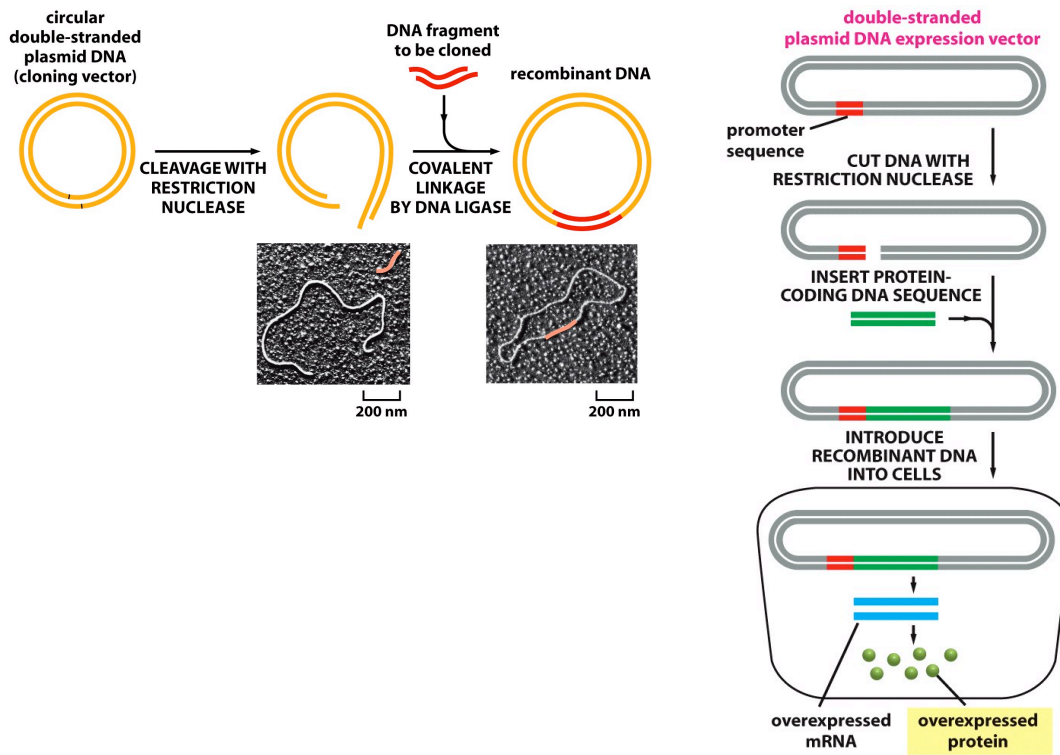


Figure 8-39 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

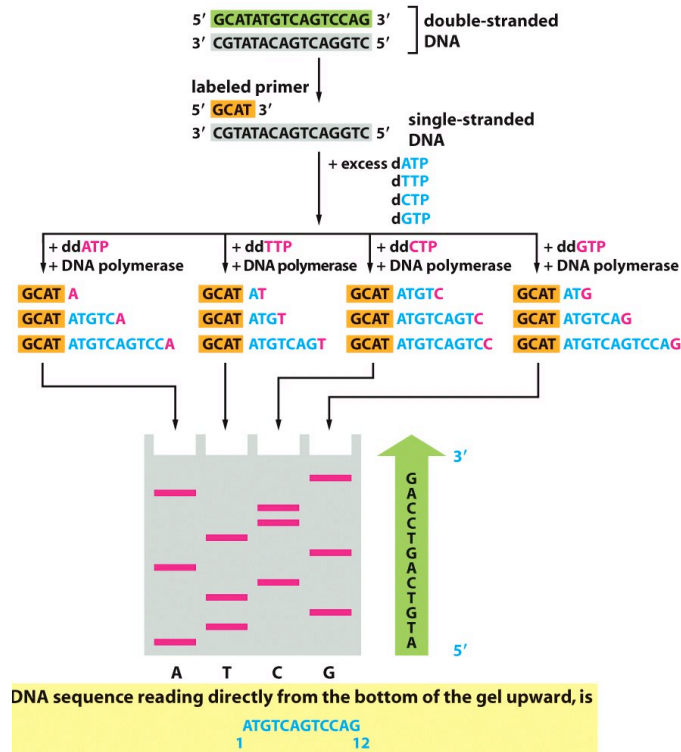
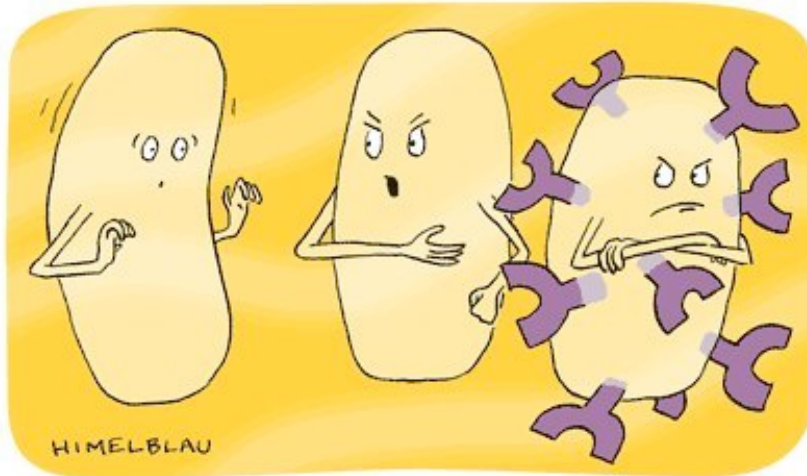
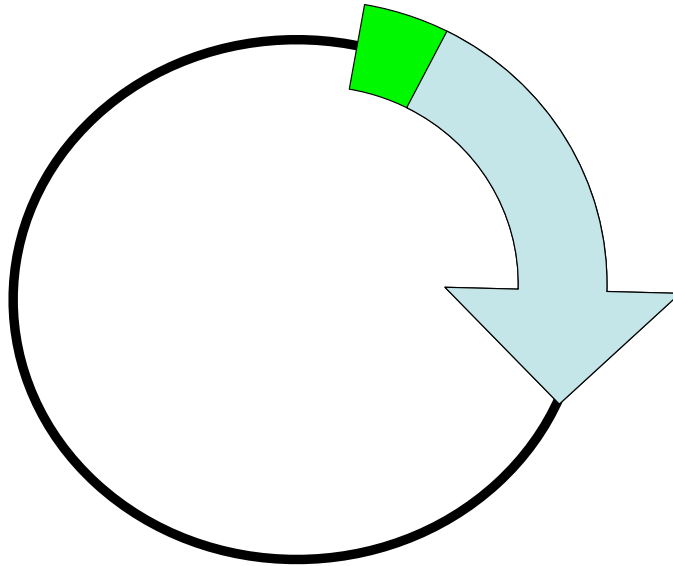


Figure 8-50c Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)



"Don't pick it up," I say, and he says, "It's just a *plasmid*, what harm could it do?" Well just look at him now....God knows *what* protein he's expressing!

"No lo tomes" le dije, y me contestó "es solo un plasmidio, ¿qué daño podría hacerme? Y ahora, míralo. Dios sabe que proteína está expresando.



Y podemos agregar “módulos”, por ejemplo, las proteínas fluorescentes, que marcarán nuestra proteína y la harán que eita luz en respuesta a luz UV

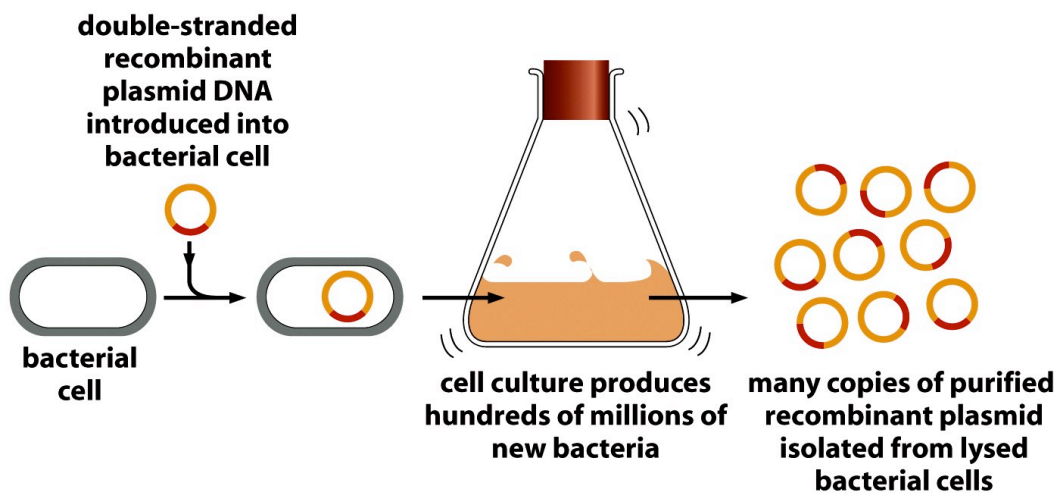


Figure 8-40 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

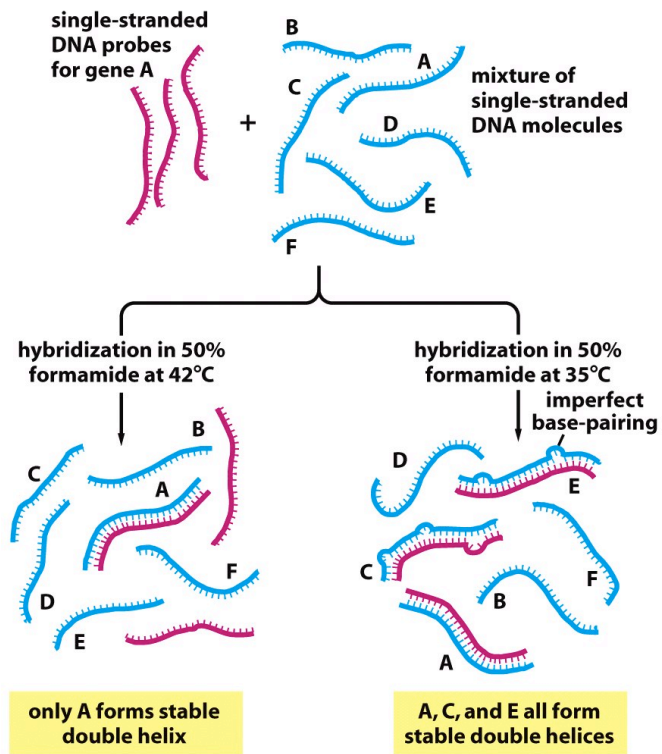


Figure 8-36 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

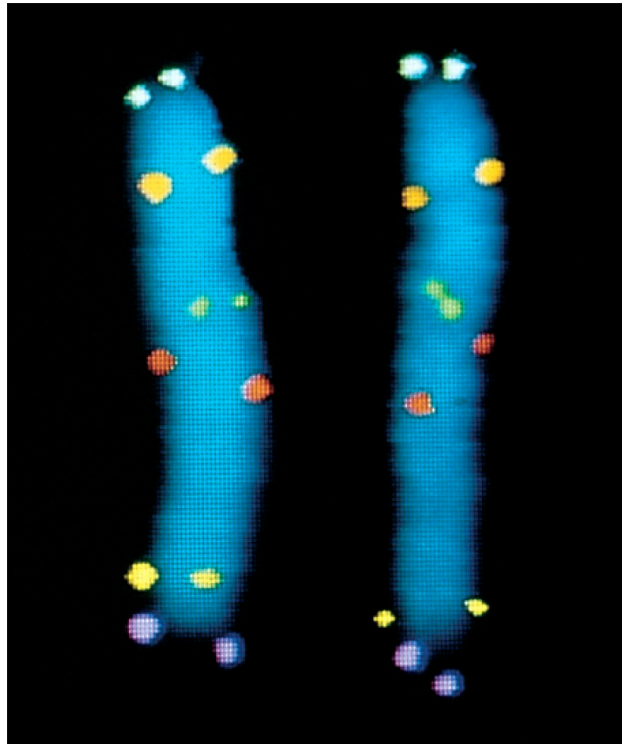


Figure 8-35 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

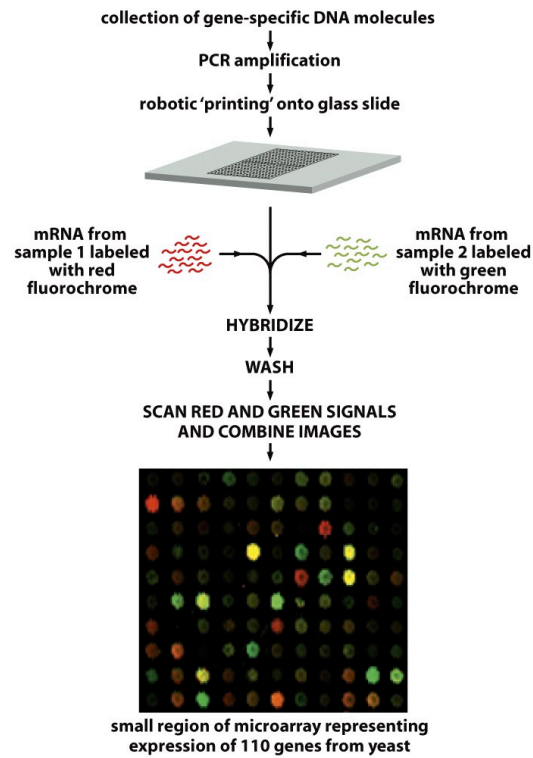


Figure 8-73 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

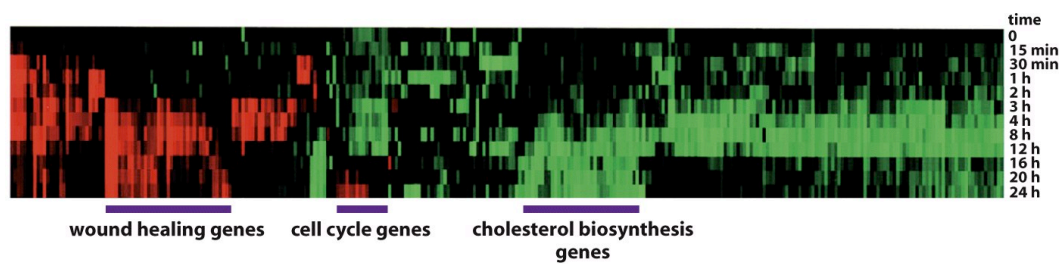


Figure 8-74 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

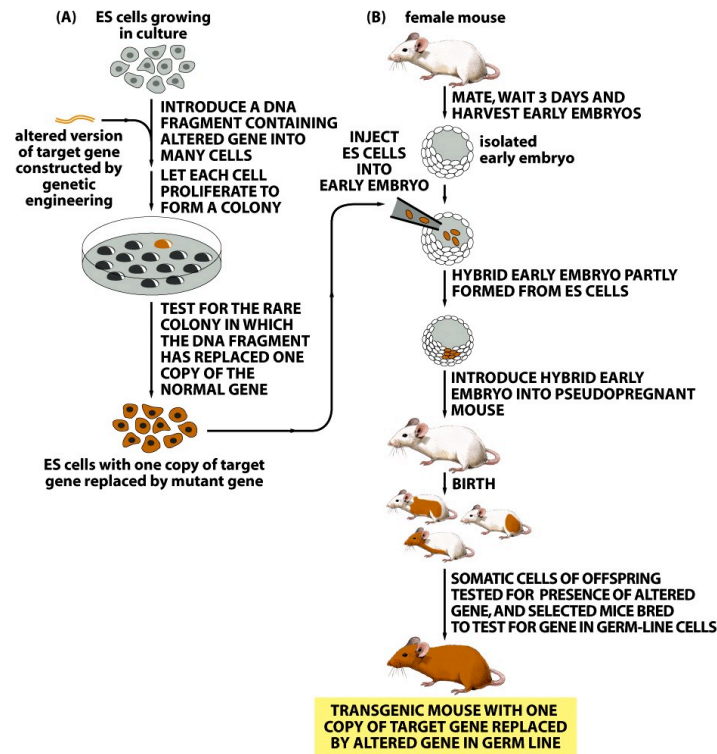


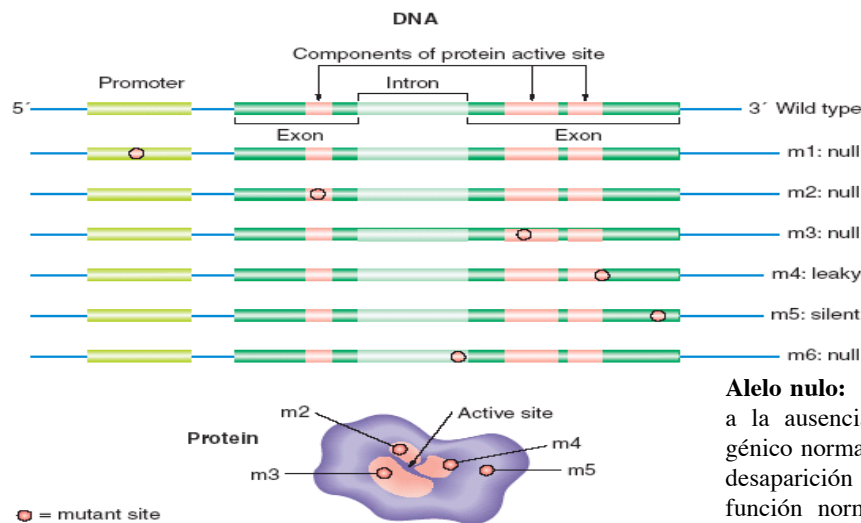
Figure 8-65 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Malformaciones congénitas

Donde confluyen mutaciones, alteraciones cromosomales y herencia multifactorial.

- Causas
 - Genético (hereditario): producto de una mutación genética o una anomalía cromosomal
 - Congénitos: Observables al nacer
 - Multifactorial: combinación de factores genéticos y ambientales.
- Incidencia
 - 2-3% de los recién nacidos (4-6% a la edad de 5)
 - La causa de 40 a 60% son desconocidas
 - Genéticas/cromosomales
 - 10%-15%
 - Ambientales
 - 10%
 - Multifactoriales (genética + ambiente)
 - 20%-25%

Mutación: Cambios en la Secuencia genética



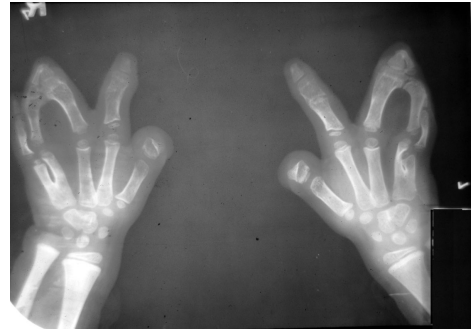
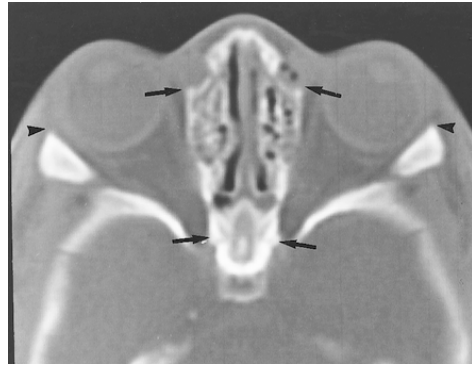
Alelo nulo: aquel que lleva a la ausencia del producto génico normal (ej m6) o a la desaparición fenotípica de la función normal (ej m2 y m3).

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.

Etiología de las anomalías congénitas

- 15-25%: Defecto en 1 gene (Mendeliano)
 - Autosómico: dominantes, recesivos, Ligados a X
- Ejemplos:
 - Fibrosis Cística, (respiratorio)
 - Albinismo (sin consecuencias neurales)
 - **Síndrome de Apert** (mutación del gen de FGF-R2)
 - malformación del cuerpo calloso y estructuras límbicas.
 - Craneosinostosis: malformación ósea (cierre temprano de los surcos craneales y cervicales)
 - Sindactilia: Malformación en los dedos (membranas y fusiones)
 - **Ratones K.O:** incapaces de implantar, si se rescatan mueren en día

Síndrome de Apert



Otras enfermedades neurológicas con origen genético:

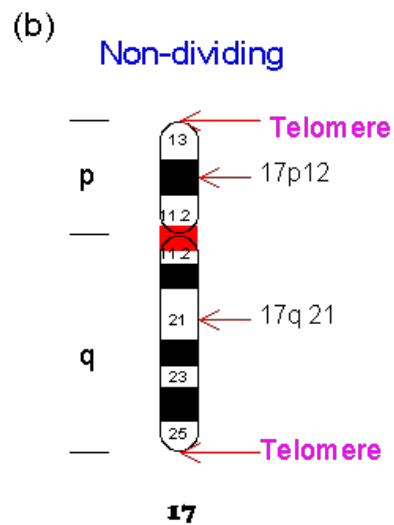
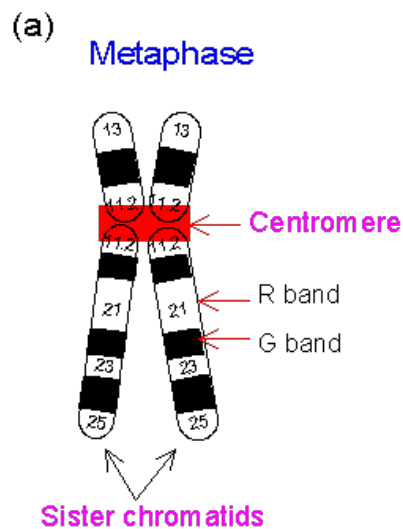
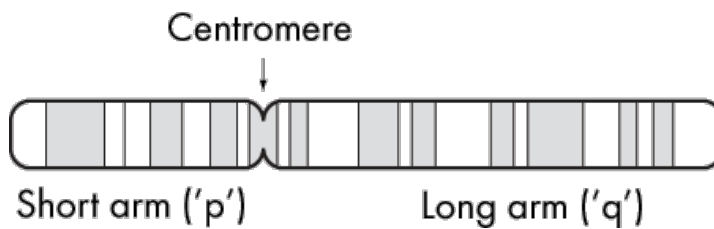
- Mutaciones puntuales
 - Retinitis pigmentosa (forma dominante) mutación de la Rodopsina
 - Esclerosis Amiotropica Lateral familiar (algunas familias) mutación de la superoxido dismutasa.
- Deleciones
 - Distrofia muscular de Duchenne/Becker: distrofina
- Duplicación
 - Charcot Marie Tooth (atrofia muscular peroneal). Duplicación del gen de Pzero/PMP-22
 - Alzheimer asociado al síndrome de Down (trisomía 21)

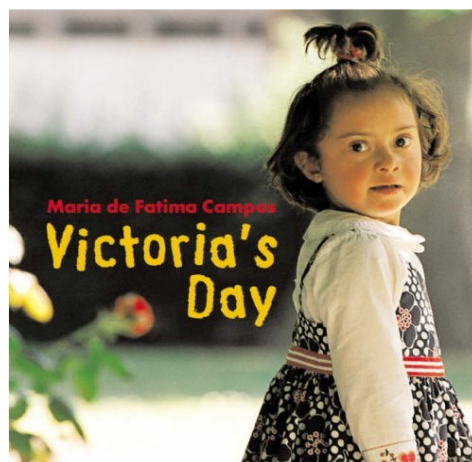
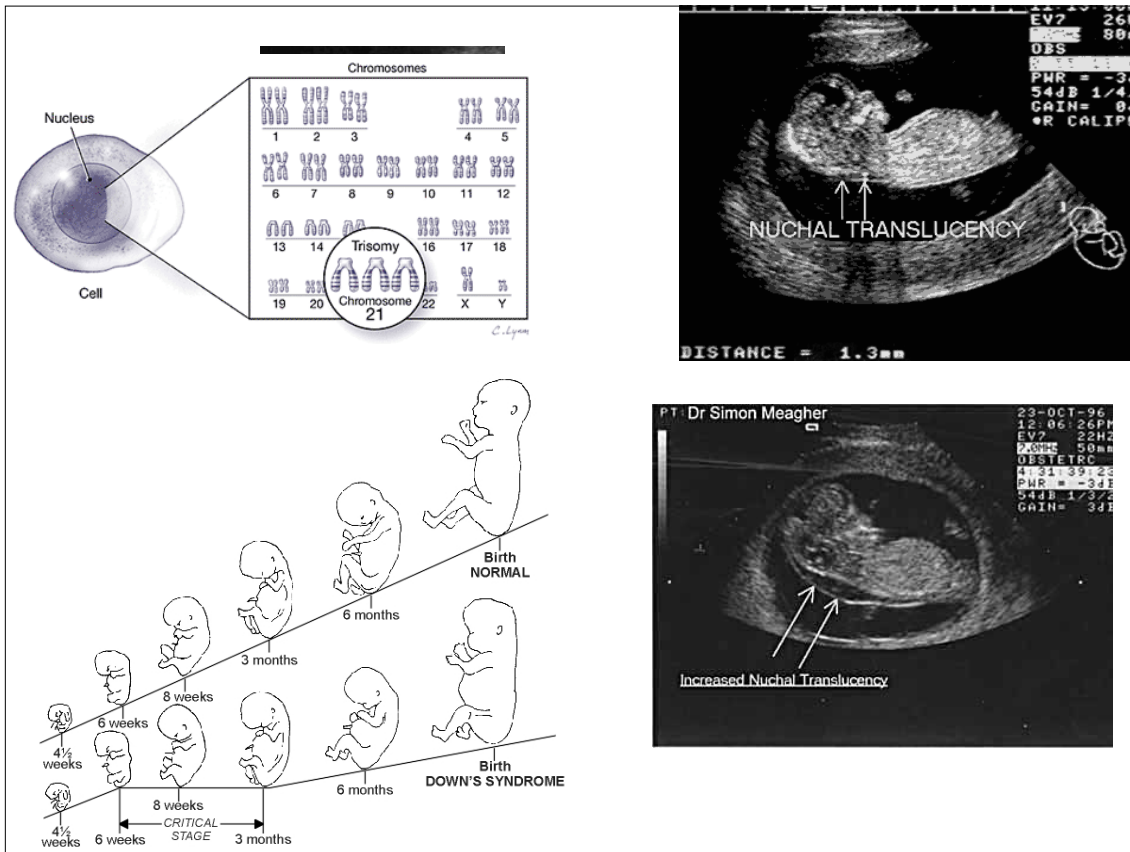
Etiologia de las anomalías congénitas

5-7%: Anomalías Cromosomales

– Número anormal (aneuploidia)

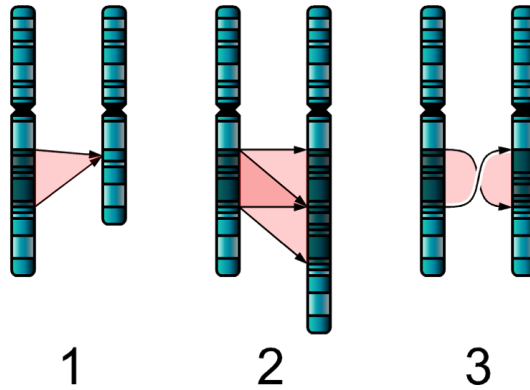
- Cromosomas extra (trisomías)
 - Síndrome de Down
 - Trisomía 18, 13
- Re-arreglos imbalanceados
- Pérdida de segmentos cromosomales
 - Cri du chat, Síndrome Wolf-Hirschhorn





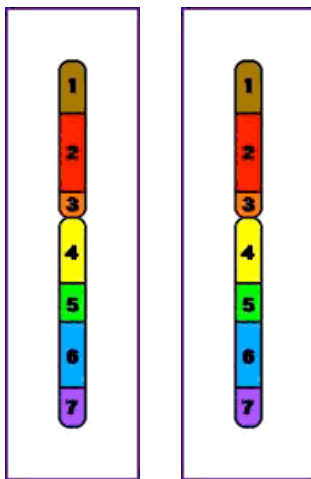
Re-arreglos cromosomales

1. Deleción
2. Duplicación
3. Inversión

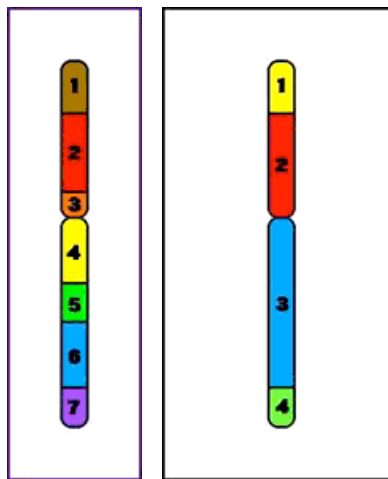


55

Deleción terminales



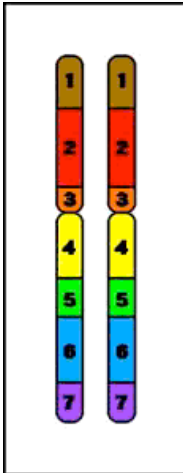
Deleción Interna



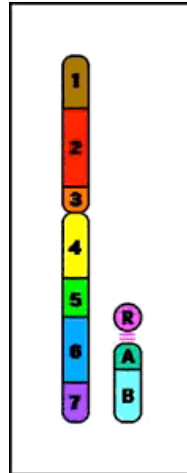
en anillo

56

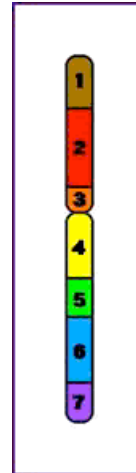
Duplicación



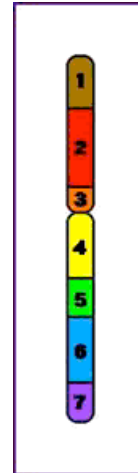
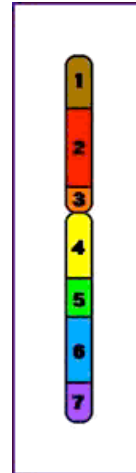
Insertión



Inversiones

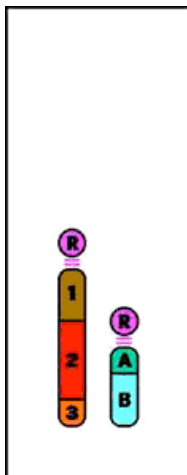


Paracentroméricas

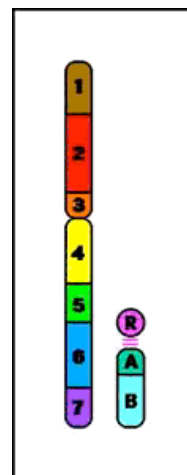


Peri-centro
mérica

Translocación Robertsoniana

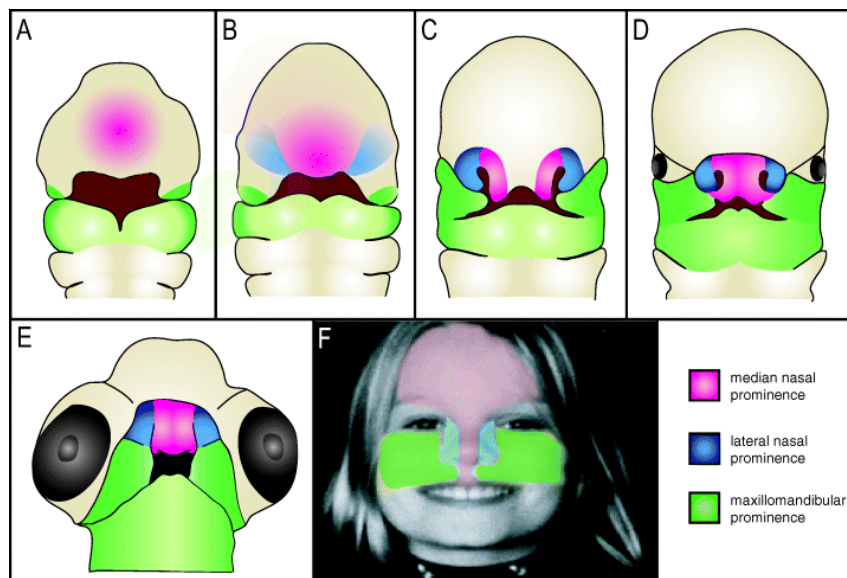


Translocación recíproca

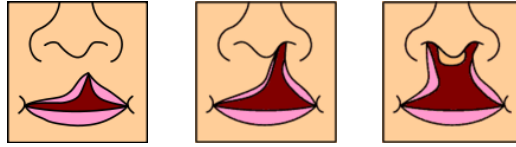


Anomalías Multifactoriales

- Combinación de elementos genéticos y ambientales.
 - Etapas críticas durante el desarrollo
 - Anomalías más comunes
 - Labio leporino
 - Paladar hendido
 - Defectos del tubo neural
- 1/600**
Más común en hombres
- 1/1000**
Más común en mujeres

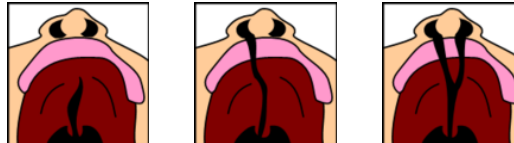


Labio leporino



Unilateral incompleto Unilateral completo bilateral completo

Paladar hendido



Unilateral incompleto Unilateral completo bilateral completo



Before Surgery



After Surgery

Defectos del tubo neural

- 1/1000 nacimientos
- 2-5% recurrencia en familias
- 70% de reducción observada por suplementos de ácido fólico.
- Asociada a hipertermia de la mujer embarazada.
- **Genética compleja, penetrancia incompleta**
- Los problemas dependen de la altura a la que se genere el defecto.

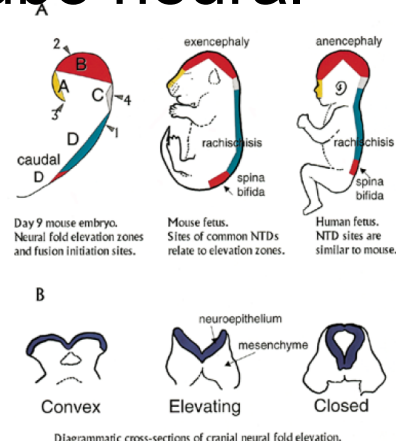
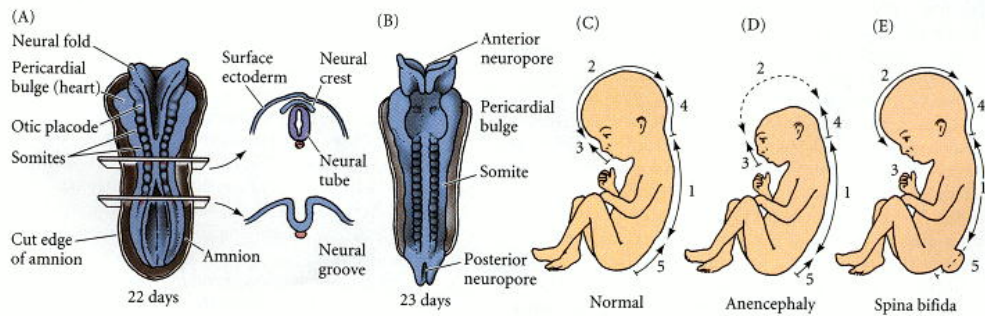


Figure 1. (A) Zonal pattern of neural fold elevation and corresponding categories of neural tube defects in mouse and human. A-D, elevation zones; 1-4, location of initiation sites of neural fold contact and fusion. Human NTD sites are based on Van Allen *et al.* (61). (B) Sequential change of typical neural fold morphology during the elevation process.

Patrones de elevamiento de los pliegues neurales y las alteraciones correspondientes en ratones y humanos. Secuencia de cambios del plegamiento neural



Gilbert Dev. Biol.2000 Fig 12.6

Figure 1
Development of the
Spinal Cord

This figure compares the development of a fully formed spinal cord with one where spina bifida results. Note the fluid cyst and open skin overlying the open neural tube in the spina bifida case (lower figure).

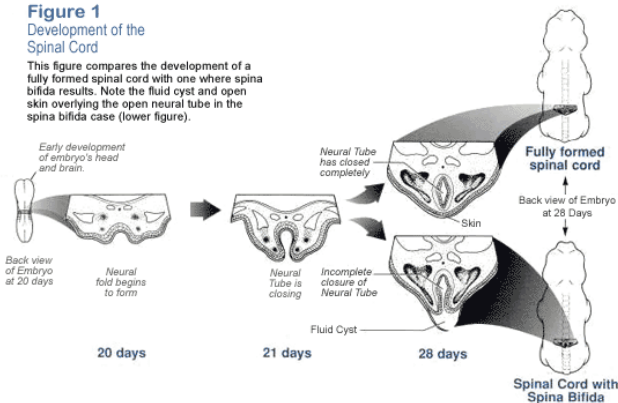
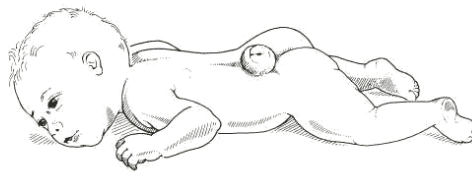


Figure 2b
Side Views of Spinal Cord

The left hand figure shows a fully formed spinal cord. The one on the right illustrates how the neural tube remains open and may protrude in cases of spina bifida.

Figure 2a
Infant with Spina Bifida before Surgery

The open spinal cord can have a cyst-like appearance. This figure shows spina bifida in the mid to lower lumbar area.



Spina Bifida Level	Prognosis for Walking
S2-S4	Frequently walk without aides (braces or crutches). May need shoe inserts.
L5-S1	Usually need short leg braces to help with foot position and push off. May need crutches or cane.
L4	Usually need braces. May be above or below knee. May also use crutches or cane. Some use wheelchairs at older ages.
L2-L3	Long leg braces (up to thigh or waist) with crutches. May walk for exercise only in later years and use wheelchair for long distances.
L1	Long leg braces with a band around the waist. Uses crutches. Walks for exercise only. Wheelchair for any distances.
T12 and above	Can be braced to walk for short distances. Uses walker or crutches. Wheelchair for most activities even in childhood.

Figure 4

The Ventricular System of the Brain

When the spinal fluid does not circulate normally, the ventricles enlarge and hydrocephalus results.

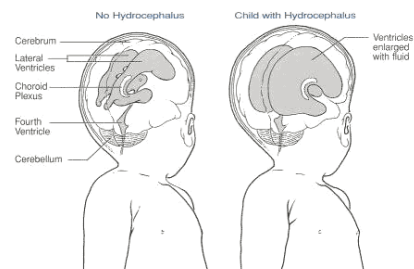
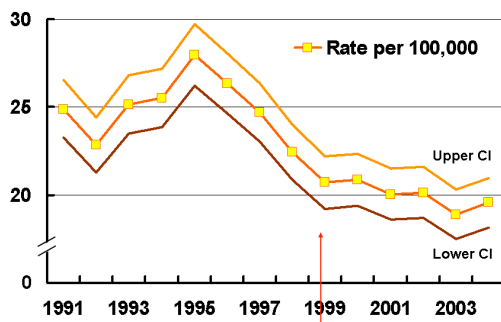


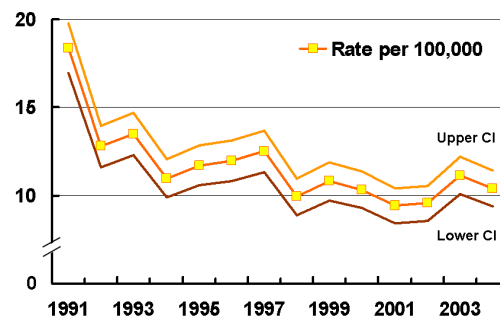
Figure 1. Spina bifida rates, 1991–2004



NOTES: Excludes data for Maryland, New Mexico, and New York, which did not require reporting for spina bifida for some years. CI is 95% confidence interval.
SOURCE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System.

Adición de ácido Fólico
a los cereales y harinas

Figure 2. Anencephalus rates, 1991–2004

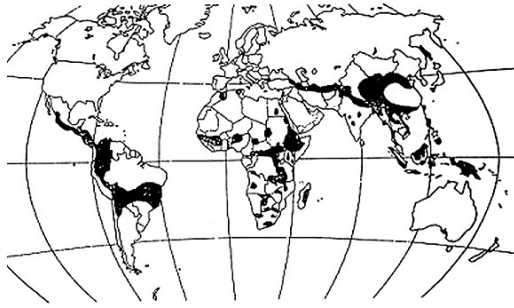


NOTES: Excludes data for Maryland, New Mexico, and New York, which did not require reporting for anencephalus for some years. CI is 95% confidence interval.
SOURCE: CDC/NCHS, National Vital Statistics System.

Anormalidades ambientales

- 10%: Ambientales
 - Faltas nutricionales
 - Enfermedades Maternales
 - Exposición a contaminantes
 - Drogas o medicamentos
 - Radiación

Yodo y cretinismo



Mundialmente la deficiencia de yodo es la principal causa prevenible de retardo mental, la cual se exagera en caso de deficiencia de vitamina A.

Deficiencia de Yodo:

- Cretinismo Mixedematoso: resulta de deficiencia de Yodo e hipotiroidismo del feto durante las etapas tardías de la preñez.

Efectos: Retardo mental, baja estatura, bocio e hipotiroidismo.

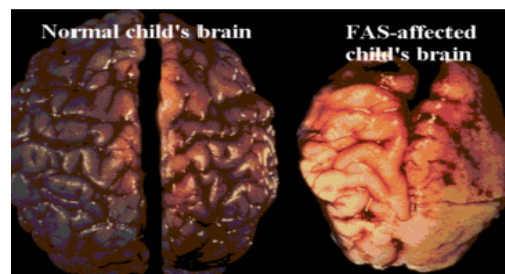


3 mujeres (edades entre, 17-20 años) con cretinismo mixedematoso. Republica de Congo, África, Deficiencia de Iodo

Alcohol

Síndrome fetal alcohólico.

- Niños de madres que consumen alcohol regularmente.
- Tamaño pequeño y/o menor estatura, anormalidades faciales y empequeñecimiento de los ojos, hiperactividad, retraso del desarrollo, pérdida de coordinación, dificultades de aprendizaje, etc..
- El alcohol es la principal causa prevenible de daño embrionario



Historia de horror

Talidomida

- 1954, Chemie Grünenthal, buscando antibióticos generaron la talidomida.
- Sin efectos sobre animales (no era anti-tumoral o sedante). No se observó toxicidad a altas dosis.
- Ensayos clínicos: buen inductor de sueño.
- Al mercado en 1957.
- Vendido como anti emético para mujeres embarazadas
- 1960 hospitales de Alemania Occidental informan de aumento de casos de Focomelia (bebés nacen con pies y manos pegados al tronco).
- 1961 se retira del mercado.
- 24.000 bebés afectados, 5.000 siguen vivos
- La ventana de daño por Talidomida es entre las 20 y las 30 semanas.
- Sigue siendo la droga más útil en el tratamiento contra la lepra

